

ОБЗОР НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ТРЕМОРОГРАММ

О. В. Жвалевский

Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН
199178, Санкт-Петербург, 14-я линия В.О., д.39
zhvalevsky@mail.ru

УДК 681.3

О. В. Жвалевский. Обзор некоторых методов анализа треморограмм. // Труды СПИИРАН, т. 3 — СПб: СПИИРАН, 2003.

Аннотация. Рассмотрена задача обработки треморограмм. Предъявлена типология моделей, необходимых для анализа треморограмм. Сформулирован весь спектр задач, связанный с построением и анализом таких моделей. Представлен ряд методов анализа треморограмм. —Библ. 9 назв.

UDK 681.3

O. V. Zhvalevsky. **Some methods of analysis of thremorogramms overview.** // SPIIRAS Proceeding, v. 3 — SPb: SPIIRAS 2001.

Abstract. The paper is concerned with the problem of analysis of thremorogramms. The typology of the models to be need for analysis of thremorogramms. All of problems which is refered to design and analysis of the models are formed. A number of methods of analysis of thremorogramms is represented. — Bibl. 9 items.

Введение

Настоящая работа посвящена анализу треморограмм (отрезков временных рядов, отражающих либо мускульные усилия, либо электрическую активность нейронов) и построению математических моделей как для их представления, так и для их анализа. Основная цель построения и анализа подобных моделей — реализация удовлетворительно функционирующего классификатора, который способен отделять людей, больных болезнью Паркинсона от людей, больных синдромом паркинсонизма (это целый полиэтиологический синдром), и от здоровых людей.

В работе даётся представление о том, какие математические модели должны участвовать в моделировании и какие математические методы анализа экспериментальных данных должны быть применены в ходе проводимого исследования.

1. Постановка задач

Паркинсонизм — это целый спектр нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежат нарушения процессов регуляции движений. Эти процессы обеспечиваются сложной системой многокольцевого управления, всякое рассогласование в которой приводит к патологии. Наша основная задача — построить адекватную концептуальную модель процессов регуляции движений. Данная концептуальная модель должна обладать объяснительной силой достаточной для того, чтобы распознавать патологический ход процессов и при необходимости управлять их ходом. Управление может быть двояким: оно может приводить к ослаблению патологических процессов и исчезновению симптомов за счёт компен-

саторных процессов, а может приводить и к обращению патологических процессов за счёт восстановления утраченных функций.

При болезни Паркинсона происходит поражение базальных ганглиев, сопровождающееся гибелью допаминергических нейронов. Процесс гибели нейронов производит сдвиг в указанных выше кольцевых системах управления, начинает развиваться патология, которая, затем, сказывается на поведении человека. Основная физиологическая гипотеза, высказанная С. П. Романовым [1], заключается в том, что моторная функция организма (как и всякая другая) подвержена гомеостазу — процессу сохранения динамического постоянства. До сих пор учение о гомеостазе применялось, в основном, только для висцеральных функций. С точки зрения учения о гомеостазе, двигательная активность организма — это результат наложения хаотических колебаний и процессов их торможения. Процесс гомеостатирования доставляет устойчивость динамическому равновесию, так что всякое произвольно взятое возмущение возвращает систему в окрестность равновесия, что и послужило основанием назвать такое равновесие подобным постоянному. Патология означает такой сдвиг динамического равновесия, при котором указанное равновесие перестаёт быть устойчивым, а процессы, протекающие в системе, начинают либо оставаться в окрестности равновесия (скрытая патология), либо начинают неограниченно отходить от него (явная патология). В результате действия кратковременных, но сильных возмущений, или длительных и малых по величине скрытая патология (в силу неустойчивости) может перейти в явную форму. Возникает иерархия неустойчивостей и переходов между ними.

Такова концептуальная (вербальная) модель гомеостаза. Необходимо построить её адекватное математическое описание на примере гомеостатирования моторной функции организма.

Первичные данные исследования — треморограммы — отрезки функций или временных рядов. Изначально предполагается, что треморограммы здоровых людей и людей, больных паркинсонизмом, существенно отличаются. Необходимо математически строго описать такое различие. Таким образом ставится ряд математических задач: (1) дать адекватное описание функциональных зависимостей с целью их дальнейшего анализа; (2) построить математическую модель процессов регуляции движений (начиная с простейших объектов вроде двигательной единицы и кончая сложной многоуровневой системой, охватывающей, например, базальные ганглии); (3) исследовать полученную математическую модель на чувствительность; (4) оценить адекватность данной математической модели и, при необходимости, конструктивно изменить модель (задача теории идентификации) для улучшения её качества (задача теории квалиметрии моделей), и, в этом последнем случае, повторить пункт (3).

В случае (1) оказывается пригодным весь спектр математических теорий, включая теорию колебаний, теорию дифференциальных уравнений и динамических систем, аппарат теорем об аппроксимации функций полиномами и рядами функций заданного класса, аппарат теорем о представлении функций большого числа переменных суперпозициями функций меньшего числа переменных, аппарат рекуррентных функций, методы раскопки данных (data mining), методы анализа фрактальной динамики, методы компонентного анализа.

Среди всего множества методов представления и анализа функциональных зависимостей следует выделить ряд методов, которые необходимо проанализи-

ровать на предмет их применимости к анализу экспериментальных данных и, если это потребует, произвести модернизацию методов с целью расширить их область применимости. Последнее и будет развитием этих методов. На этом пути может быть получен и отрицательный результат, однако, для этого случая в наличии должно быть несколько методов анализа, чтобы среди них обнаружился хотя бы один, подлежащий развитию.

В настоящее время автором разрабатывается пункт (1): дана классификация способов задания функциональных зависимостей, приведены связи различных способов представления с теорией приближения функций, указаны важнейшие теоремы функционального анализа. Среди всего множества методов представления и анализа функциональных зависимостей (временных рядов) были выбраны три: 1) компонентный анализ (исследования В. Ф. Соломатина); 2) рекуррентные функции (исследования В. И. Зубова); и 3) метод анализа фрактальной динамики (исследования Р. И. Полонникова). Последний метод был выбран в качестве профилирующего. Эти три метода типологически отражают весь возможный спектр методов: при использовании первого метода анализа не делается никаких предположений об элементарных колебаниях, составляющих процесс, кроме их физиологического происхождения от одного из генераторов, и колебания рассматриваются сами по себе, так что при анализе информация о процессе извлекается непосредственно из наличных данных, как это делается в методах раскопки данных; второй метод является развитием гармонического анализа и основан на рассмотрении более широкого класса колебательных процессов, не составляющего линейного пространства; третий метод исходит из предположения о, быть может, нестрогом, самоподобии процесса и вытекающей из этого возможности рассчитывать различные информационные характеристики, которые могут служить критериями при разработке классификатора.

То что касается пункта (2), то, как оказалось, достаточно высокая сложность моделирования физиологических процессов в актуальном для нас случае гомеостатирования моторной функции организма требует от исследователя значительных усилий. Поэтому было принято решение вернуться к математическому моделированию только после того, как будет полностью завершён пункт (1) и будут готовы все необходимые теоретические результаты.

2. Построение и анализ математических моделей треморограмм

Был проведён анализ физиологического и математического аспекта исследований. Во-первых, были обнаружены две принципиально различные теории: теория межимпульсных интервалов как универсального сенсорного кода [2] и синергетическая теория процессов регуляции [3], согласно которой существенную роль при реализации движений играет кольцевая структура систем управления и хаотический характер колебательных процессов в таких системах. (В последнем случае не требуется никаких сенсорных кодов, поскольку кольцевая структура сама налагает ограничения на типологию явлений, протекающих в таких системах.) Во-вторых, — это уже касается математического аспекта исследований — необходимость исследования на чувствительность математических моделей биологических систем ставит на первый план решение таких задач, как то: анализ относительной чувствительности подсистем, анализ иерархических многосвязных и

многоуровневых систем, идентификацию в условиях коррекции математической модели (отражающее динамический характер физиологических систем). И, наконец, в-третьих, гораздо более актуальной задачей оказалась проблема автоматизации процесса анализа треморограмм. Автоматизация, во-первых, требует глубокого знания физиологических основ протекающих в организме процессов регуляции движений, во-вторых, она предъявляет повышенные требования к программному обеспечению, которое предполагается использовать, в-третьих, крайне важно знать глубину автоматизации, то есть то, что подлежит собственно автоматизации, а что необходимо оставить на ответственности лица, принимающего решение (пользователя целевого ПО). В тоже время математическое моделирование опирается на разработанный теоретический аппарат, автоматизированные средства ввода, хранения и анализа моделей, а также на развитые методы хранения и обработки первичных данных и промежуточных результатов. Поэтому математическое моделирование начинается только после проведения всесторонней автоматизации.

В чём же заключается *построение и анализ* математических моделей треморограмм? Существует три типа математических моделей треморограмм: первый тип моделей — это аналитические формы представления собственно временных рядов (интерполяция экспериментальных данных, спектральный анализ, вывод эмпирических зависимостей, построение модельных кривых); второй тип — это модели, в которых делаются априорные предположения о характере анализируемых процессов (сюда непосредственно относится метод анализа фрактальной динамики); третий тип моделей — это так называемые синтетические модели — то есть модели, в которых треморограммы порождаются как результат процессов в системах управления. Таким образом под построением и анализом математических моделей треморограмм следует понимать разработку и анализ моделей указанных трёх типов, причём, каждая модель более высокого уровня существенным образом опирается на ряд моделей более низкого уровня, поэтому требуется их последовательное построение, начиная с моделей первого типа.

Для того чтобы осуществить построения моделей третьего типа, необходимо подробно рассмотреть физиологические основания протекающих в организме процессов регуляции движений. Также необходимо выяснить, что известно о синдроме паркинсонизма и, в частности, об источнике патологического тремора.

Системный анализ физиологических процессов регуляции движений. В нашем случае имеется иерархия кольцевых систем управления. На самом нижнем уровне расположена мышца, которая является минимальной гомеостатической единицей. На втором уровне располагается афферентно-эфферентное звено. На третьем и на более высоких уровнях располагаются клетки Реньшоу, базальные ганглии, таламус и нейроны межсегментарных нейронных сетей. Совокупное действие всех указанных уровней иерархии выражается в двигательной активности организма. Для здорового организма характерна хаотическая активность нейронов, которая исчезает, когда в организме возникает какая-либо патология. При математическом моделировании иерархия систем отображается на соответствующую иерархию моделей, таким образом в исследовании должна быть осуществлена целая серия операций анализ–синтез: на этапе анализа собирается первичная информация об объекте исследования, которая затем используется для синтеза математической модели. Это означает широкое применение методов идентифи-

кации. Учитывая всевозможные связи подчинения, координации и управления, мы приходим к необходимости строить математические модели чувствительности нового типа. Эти модели предполагают качественно иной подход к описанию математических объектов и затрагивает самый фундамент математического анализа — теорию множеств и отображений. Наличие нескольких моделей вместо одной ставит на первый план задачу сопоставительного анализа их на базе теории квадриметрии. Здесь могут быть поставлены как прямые задачи (качественный анализ существующих моделей), так и обратные задачи (синтез моделей с заданными качествами). Глубокая разработка перечисленных задач невозможна без алгоритмизации всех приводящихся задач и программной реализации полученных алгоритмов в виде пакета прикладных программ (ППП) или целой инструментальной системы поддержки подобных исследований. Здесь возникают дополнительные задачи, связанные с представлением числовых данных и вычислительной архитектурой прикладных систем.

Синдром паркинсонизма. Синдром паркинсонизма включает заболевания, сопровождающиеся триадой симптомов: 1) акинезия (нарушение двигательных способностей человека); 2) тремор (непроизвольное дрожание конечностей); 3) ригидность (повышенный тонус мышц). Эти симптомы могут проявляться в разной степени, какие-то из них могут отсутствовать, поэтому иногда говорят либо об акинетико-ригидном, либо об акинетико-дрожательном синдромах, что связано со сложностью этиологии заболевания.

Изучение синдрома паркинсонизма имеет давнюю историю [4].

Существует достаточно много теорий и концепций, объясняющих патогенез данного синдрома [5]. Это и клиничко-патоморфологическая теория, и патофизиологическая и патохимическая концепции. Имеются также иммунные исследования в контексте паркинсонизма. Также рассматривается и наследственность как существенный фактор развития и распространения заболевания. Основу современных представлений о природе паркинсонизма составляет допаминергическая теория, согласно которой паркинсонизм обязан гибели допаминергических нейронов преимущественно в базальных ганглиях. Большая часть исследований относится к выяснению роли того или иного отдела ЦНС в формировании процессов регуляции движений. Стоит особо отметить исследования, направленные на выяснение генераторов тремора (одного из основных симптомов), — так называемого пейсмекера, и на поиск компенсаторных и восстановительных механизмов при паркинсонизме [6].

Болезнь Паркинсона: проблема диагностики. Нам необходимо отделять больных болезнью Паркинсона от больных синдромом паркинсонизма. Таким образом возникает проблема дифференцированной диагностики. К сожалению клинические проявления болезни Паркинсона (и вообще синдрома паркинсонизма) обнаруживаются уже тогда, когда дело уже безнадежно упущено. Требуется ранняя диагностика этого заболевания.

Первичная обработка треморограмм. В начале коротко опишем методику С. П. Романова, обращая особое внимание на то, что подлежит автоматизации. Человек берёт в руки специальную рукоятку и выполняет определённую программу, руководствуясь перемещениями метки на мониторе компьютера. Специальное устройство регистрирует мышечное усилие и передаёт его в виде числового массива. Этот числовой массив сохраняется в виде текстового файла, который затем

импортируется в Excel, где данный массив подвергается первичным процедурам обработки. В результате соответствующих процедур сглаживания экспериментальных кривых, преобразования Фурье, подсчёта корреляционных и кросскорреляционных функций строятся графики зависимостей. Выходная информация организована по различным тестам и для различных рук пациента.

Очевидный недостаток описанной схемы — отсутствие автоматизации: врачу-клиницисту приходится выполнять действия, не имеющие отношения к его проблемной области. Другой и более существенный недостаток — невозможность обращения к уже накопленному материалу и отсутствие вспомогательных средств, которые могли бы позволить исследователю построить модель процессов регуляции движений и сравнить результаты с экспериментальными данными, и, если это вообще возможно, просчитать по модели последствия лечебной лекарственной терапии.

Принципиальная схема программно-инструментального комплекса. В результате проведения многочисленных экспериментальных исследований была собрана БД первичной информации для различных пациентов. В этой БД находятся собственно сами треморограммы. Необходимо оформить доступ к этой БД с возможностью извлекать нужные данные по отдельному пациенту, за определённый период и т.п. Затем эти данные должны быть подвергнуты (кросс)корреляционному и спектральному анализу. Это так же необходимо автоматизировать. Соответствующая программная система может быть реализована средствами MatLab'a. Результаты первичной обработки, (типовые) формы колебаний, вспомогательные данные могут быть оформлены в виде отдельной БД. Для обслуживания этой БД должен быть реализован соответствующий ППП. Далее начинается этап собственно математического моделирования, для поддержки которого должна быть создана (третья) БД с описаниями вербальных, математических, алгоритмических моделей, вычислительных методов и представлений, и соответствующая инструментальная система. Последняя необходима для проведения системного анализа физиологических процессов, управления программными моделями и для предоставления всевозможных отчётных форм по результатам исследований. В этой программно-инструментальной системе найдут своё отражения все полученные в ходе исследования знания, и, поэтому, эту систему, следует признать результатом, имеющим самостоятельное значение.

Вопросы реализации. Если проектирование первой БД является чисто технической задачей, то уже для второй БД требуется решать вопросы внутреннего представления экспериментальных данных и промежуточных результатов. А для третьей специализированной БД необходимо выбирать из множества существующих подходов к описанию моделей такие, которые были бы просты в реализации, но, тем не менее, были бы достаточно мощными. Возможно, придётся использовать полимодельное описание исследуемых объектов и целый набор средств трансляции из одной формы в другую. Здесь может быть привлечён аппарат фреймов, функциональных, алгоритмических и семантических сетей, различные СУБД от MS Access до MS SQL Server и т.д. и т.п.

Если говорить о программном обеспечении, то здесь следует указать на два программных продукта: это MatLab и C++ Builder. Применение MatLab'a обусловлено открытостью системы: всё вычислительные методы, кроме, разумеется, встроенных, имеют свои явные описания, а последние могут быть должным обра-

зом изменены. То что касается Builder'a, то он используется в качестве инструментальной системы для реализации системы поддержки моделирования. Его выбор обусловлен лежащем в основании языком C++, а также имеющимися универсальными средствами работы с базами данных.

3. Краткая характеристика основных методов анализа

Компонентный анализ [7]. Как мы уже говорили, существует концепция центрального генератора. В действительности в организме существует достаточно много генераторов колебаний, наложение (суперпозиция) которых формирует картину в отдельно взятой точке. Предположим, процесс $f(t)$ описывается как сумма колебаний: $f_i(t)$, где $i = 1(1)m$. Каждое такое колебание называется компонентой и генерируется отдельным генератором. Ставится задача выделения компонент на основе результирующего процесса. Автором рассматриваемой методики был предложен алгоритм такого выделения: 1) отыскиваются характерные точки исходной кривой, если таких нет, то КОНЕЦ; 2) строится интерполирующая кривая по найденным точкам; 3) найденная кривая вычитается из исходной, получаем компоненту; 4) если найденная компонента достаточно гладкая, то КОНЕЦ; 5) иначе повторяем предшествующую часть алгоритма, но уже для выделенной компоненты.

С учётом выявленных ограничений применимости данного метода следует отметить предполагаемые его преимущества по сравнению с традиционным анализом Фурье: при традиционном анализе мы можем смешать компоненты различных генераторов и ошибочно отнести их к какому-то одному генератору, не говоря о том, что при разложении в ряд Фурье мы “навязываем синусоиды”, в то время как при применении указанной методики не делается ни каких априорных предположений о форме колебаний.

Следует отметить необходимость развития методов прямого анализа временных рядов, при которых зависимости извлекаются посредством накопления данных об экстремумах и взвешенных характеристиках. Идеологически близкими к подобным методам в данном отношении являются методы раскопки данных (data mining).

Рекуррентные функции [8]. Треморোগаммы представляют собой результат наложения большого числа колебаний с меняющимися амплитудой и частотой. Традиционные методы исследования (ряды Фурье и, даже, вейвлеты) не дают адекватного описания нерегулярных колебательных процессов и мало могут помочь в исследовании. (Они вполне работоспособны при исследовании линейных систем, однако имеются некоторые существенные ограничения в случае нелинейных систем.) Поэтому приходится проводить качественное исследование колебательных процессов.

Напомним определение почти периодической функции. данная функция называется почти периодической, если

$$\forall \varepsilon > 0 \exists L > 0 \forall a \in \mathbb{R} \exists \tau \in (a, a+L) \forall t \in \mathbb{R} |f(t+\tau) - f(t)| \leq \varepsilon. \quad (1)$$

Если мы потребуем, чтобы τ из (1) зависело ещё и от t , мы получим определение рекуррентной функции. Рекуррентные функции уже не составляют линейного пространства. Множество рекуррентных функций, однако, разлагается на эрго-

дические классы, каждый из которых имеет свои характеристики (средние за период). Можно привести примеры эргодических классов, пригодных для представления процессов с меняющимися частотами (с частотами, стабилизирующейся около определённого значения, с частотами, меняющейся периодически). Таким образом аппарат рекуррентных функций оказывается весьма полезным, а эргодические классы оказываются хорошей основой для представления колебаний.

Анализ фрактальной динамики [9]. Суть метода анализа фрактальной динамики (АФД) заключается в выявлении свойства самоподобия процесса. Алгоритм таков: производится разложение процесса по заранее выбранной системе функций и строится спектр мощности процесса; затем строится огибающая спектра мощности в виде двухпараметрической модели $kn^{-\beta}$. Оказывается, что показатель степени модельной кривой линейно связан с фрактальной размерностью процесса, поэтому, если рассмотреть значения этого показателя в различные моменты времени, произвести интерполяцию по указанным значениям и проинтегрировать, то мы получим количество информации по Хартли. У нас фактически появляется возможность снимать различные информационные характеристики процесса и проследивать их эволюцию во времени.

4. Заключение

Анализ треморограмм может быть осуществлён множеством методов. Выбранные нами методы отвечают типологии моделей, предъявленной в разделе 1. Аппарат рекуррентных функций позволяет делать весьма общие предположения относительно повторяемости (воспроизводимости) тех или иных паттернов (типовых образцов) в треморограммах. Компонентный анализ позволяет рассматривать результирующий процесс как наложение физиологически обусловленных колебательных компонент. Наибольший интерес представляет метод анализа фрактальной динамики, поскольку в случае его применения у нас в распоряжении оказывается богатый набор характеристик, пригодных для реализации классификатора.

Литература

- [1] Романов С. П. Концептуальные подходы к выявлению функции структурной организации нейронной сети // ЖВНД, 2000, т. 50, № 2 — С. 320–343.
- [2] Шерман М. Д. “За” и “против” гипотезы о межимпульсном интервальном кодировании информации в нервной системе // ЖВНД, 1997, т. 47, № 1 — С. 170–177.
- [3] Курганский А. В. О возникновении и координации ритмических движений // Теория и практика физической культуры. — 1996, № 11, — С. 44–49.
- [4] Вейн А. М., Голубев В. Л., Берзиньш Ю. Э. Паркинсонизм. Клиника, этиология, патогенез, лечение. — Рига: Зинатне, 1981. — 328 с.
- [5] Каменецкий В. К. Паркинсонизм. — СПб: 1995. — 216 с.
- [6] Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В., Карабань Н. В. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме. — Киев: 1995. — 175 с.
- [7] Соломатин В. Ф., Киселёв Н. В., Соломатин В. Ф. Метод анализа биоэлектрической активности мозга. — Физиология человека. 1986, Т. 12., № 3, С 513–515.
- [8] Зубов В. И. Теория колебаний. — М.: 1979.
- [9] Полонников Р. И. Феномен информации и информационного взаимодействия. Введение в семантическую теорию информации. — СПб: 2001. — с. 189.