В этом случае также следует воспользоваться условием:

если $\Delta_{к.пр.\ taxi} - \Delta_{СИЗв/ж\text{-}гр.i} < 0$, то $\Delta_{к.пр.i} = 0$.

Избыточная защищенность на одной частоте не приводит к усилению защитных свойств виброжилета во всем диапазоне частот.

Коэффициент защиты СКЗ ($k_з^{СКЗ}$) определим как логарифм от соотношения количества используемых октавных полос к сумме акустических эффективностей (коэффициентов звукоизоляции испытываемого помещения) в каждой октавной полосе частот (в дБ) по формуле (3). Значения интегральной акустической эффективности вновь разработанных СКЗ составило 12,0 дБ, т. е. даже современные технологии, используемые при строительстве, не способны обеспечить требуемый уровень защиты персонала от воздействия авиационного шума. Поэтому для достижения требований санитарных норм [5], [6] эти средства необходимо располагать на определенных расстояниях от источника шума – там, где требования норм соблюдаются.

Таким образом, разработанный метод расчета интегральной оценки акустической эффективности средств индивидуальной защиты от шума дополняет существующие стандартные методы оценок и позволяет адекватно оценивать акустическую эффективность во всем диапазоне частот, заданном санитарными нормами (2 Гц…8 кГц). Предложенный методический подход целесообразно использовать для анализа акустической эффективности всего арсенала средств индивидуальной и коллективной защиты (наушники, шлемы, виброжилеты, звукоизоляционные помещения) от акустического воздействия во всем диапазоне частот.

Список литературы:

1. *Зинкин В.Н., Богомолов А.В., Ахметзянов И.М., Шешегов П.М.* Экологические аспекты безопасности жизнедеятельности населения, подвергающегося действию авиационного шума // Теоретическая и прикладная экология. 2011. № 3. С. 97-101.
2. *Зинкин В.Н., Богомолов А.В., Ахметзянов И.М., Шешегов П.М.* Авиационный шум: специфические особенности биологического действия и защиты // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т. 46. № 2. С. 9-16.
3. *Солдатов С.К., Зинкин В.Н., Богомолв А.В., Кукушкин Ю.А.* Человек и авиационный шум. – М.: Новые технологии, 2012. 24 с.
4. Инженерная акустика. Теория и практика борьбы с шумом / Под ред. Н.И. Иванова. – М., 2008. 422 с.
5. СН 2.2.4/2.1.8.562-96 Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки.
6. СН 2.2.4/2.1.8.583-96 Инфразвук на рабочих местах, в жилых и общественных помещениях и на территории жилой застройки.
7. *Солдатов С.К., Зинкин В.Н., Богомолов А.В., Аверьянов А.А., Россельс А.В., Пацкин Г.А., Соколов Б.А.* Средства и методы защиты от авиационного шума: состояние и перспективы развития // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2011. Т. 45. № 5. С. 3-11.
8. *Зинкин В.Н., Богомолов А.В., Еремин Г.И., Драган С.П.* Технология исследования акустической эффективности средств защиты от низкочастотного шума и инфразвука // Мир измерений. 2011. № 10 (218). С. 40-45.
9. Звукоизоляция и звукопоглощение / Под ред. Л.Г.Осипова и В.Н. Бобылева. – М.: Астрель, 2004. 450 с.
10. ГОСТ Р 12.4.212-99 Система стандартов безопасности труда. Средства индивидуальной защиты органа слуха. Противошумы. Оценка результирующего значения А-корректированных уровней звукового давления при использовании средств индивидуальной защиты от шума.

Сергей Павлович Драган,
канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник,
Государственный научный центр РФ
«Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»,
Валерий Николаевич Зинкин,
д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник,
Алексей Валерьевич Богомолов,
д-р техн. наук, профессор, ведущий научный сотрудник,
Сергей Константинович Солдатов,
д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник,
Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) 4 Центрального научно-исследовательского института МО РФ,
Сергей Владимирович Дроздов,
мл. научный сотрудник,
Государственный научный центр РФ
«Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»,
г. Москва,
e-mail: zinkin-vn@yandex.ru

О.Ю. Панищев, С.А. Демин, А.Я. Каплан, Н.Ю. Вараксина

Использование кросс-корреляционного анализа ЭЭГ-сигналов для выявления предрасположенности к шизофрении

Аннотация

Показано, что исследование перекрестных корреляций электроэнцефалограмм может быть использовано в диагностике предрасположенности к шизофрении у подростков 11-14 лет. Поиск диагностических признаков осуществляется на основе анализа коэффициента корреляции и Фурье-спектров кросс-корреляционных функций. Обнаруженные особенности позволили связать проявление частотно-фазовой синхронизации в определенной полосе частот спектров кросс-корреляторов с повышением риска развития шизофрении.

Стремительное развитие клинической медицины и появление большого числа новых диагностических методов в последние годы позволили значительно продвинуться в понимании процессов, возникающих при нарушениях высшей нервной деятельности. Однако многие заболевания по-прежнему не имеют клинически одобренных лабораторных тестов, к примеру заболевания с симптоматикой шизофренического ряда [1]. В данном случае постановка диагноза осуществляется врачом на основе анализа субъективных жалоб пациента и его поведения с помощью стандартизированных критериев, выработанных в ходе проведения некоторого числа эмпирических наблюдений. В то же время в диагностике подобных заболеваний очень слабо используются методы электро- и магнитоэнцефалографии (ЭЭГ и МЭГ), хотя проводимые в этой области экспериментальные исследования свидетельствуют о перспективности подобных подходов [2].

Применение методов статистического анализа экспериментальных данных для обработки и анализа ЭЭГ- и МЭГ-сигна-

лов позволяет извлекать необходимую информацию о деятельности головного мозга и характеристиках процессов мозговой активности [2]-[5]. Ранее отдельные аспекты применения спектральных методов в исследовании особенностей ритмической активности ЭЭГ, проявляющейся в определенных диапазонах частот, были представлены в работе [3]. Было показано, что одним из характерных популяционных признаков шизофрении является уменьшение выраженности альфа-активности ЭЭГ при увеличении вкладов низкочастотных дельта- и тета-активности. В работе [4] было обнаружено увеличение спектральной плотности флуктуаций сигнала ЭЭГ в низкочастотном диапазоне (ниже 0,25 Гц) преимущественно у больных шизофренией. Поиск диагностических признаков предрасположенности к шизофрении, выявляемых в ходе анализа ЭЭГ-сигналов, приведен также в работе [5]. В рамках фликкер-шумовой спектроскопии была проведена параметризация сигналов, регистрируемых электродами *F*3 и *F*4, и введены количественные меры нарушения частотно-фазовой синхронизации. Дифференциация ЭЭГ-сигналов подростков на 4 группы в соответствии с введенными критериями позволила определить уровень риска и степень предрасположенности к развитию шизофрении в будущем.

В рассматриваемой работе мы развиваем идею о ключевой роли эффектов согласования в организме человека. Информация, извлекаемая из одновременно фиксируемых ЭЭГ-сигналов с установлением прежде всего определенных соотношений между характерными частотами и фазами возбуждений – частотно-фазовой синхронизации между различными участками коры головного мозга, характеризует функционирование мозга как целостной системы. Наличие асинхронности или аномально высокой степени синхронизации часто выступает показателем патологической мозговой деятельности [6], [7].

Основные соотношения

С целью первичной обработки ЭЭГ-сигналов используется достаточно распространенный в математической статистике параметр – коэффициент корреляции.

Если две случайные величины X и Y имеют отличные от нуля дисперсии, то коэффициент корреляции определяется выражением

$$k(X,Y)=\frac{\langle XY\rangle}{\sigma_X\sigma_Y}. \qquad (1)$$

Исследование эффектов частотно-фазовой синхронизации осуществляется с помощью Фурье-спектров кросс-корреляционных функций (см., к примеру, работы по формализму функций памяти [7], [8]):

$$\mu_0^{XY}(\nu)=\left|\tau\sum_{j=0}^{N-1}c(t_j)\cos 2\pi\nu t_j\right|^2, \qquad (2)$$

где $c(t)$ – кросс-корреляционная функция (ККФ), построенная для ЭЭГ-сигналов $\{x_j\}$, $\{y_j\}$, одновременно фиксируемых двумя электродами:

$$c(t)=\frac{1}{(N-m)\sigma_x\sigma_y}\sum_{j=0}^{N-m-1}\delta x_j\delta y_{j+m},\quad t=m\tau, \qquad (3)$$

где τ – временной шаг дискретизации; δx_j, δy_j – флуктуации сигналов X и Y; σ_x, σ_y – среднеквадратичные отклонения:

$$\delta a_j=a_j-\langle A\rangle;\quad \langle A\rangle=\frac{1}{N}\sum_{j=0}^{N-1}a_j;$$

$$\sigma_a=\sqrt{\frac{1}{N}\sum_{j=0}^{N-1}\delta a_j^2};\quad a=x,y;\quad A=X,Y.$$

Фурье-спектр кросс-корреляционной функции (2) представляет собой *спектр мощности*, определяющий распределение интенсивностей исходных сигналов по частотам. В случае анализа Фурье-спектра автокорреляционной функции можно установить частоты квазипериодических процессов, реализующихся в сигнале, а также оценить их вклад в общую динамику. Фурье-спектр ККФ отражает эффекты согласования/рассогласования одновременно фиксируемых сигналов на определенных частотах. Эффекты синхронизации будут проявляться в появлении наиболее значимых по амплитуде всплесков в определенном диапазоне частот. Нарушение динамических взаимосвязей между отдельными областями коры головного мозга, что выявляется при анализе кросс-корреляторов, может стать критерием для проведения диагностики неврологических заболеваний и психиатрических расстройств [5]-[7]. К примеру, в работах [6], [7] были установлены существенные изменения в спектрах мощности МЭГ-сигналов пациента с фоточувствительной эпилепсией, состоящие в появлении по сравнению с соответствующими спектрами сигналов здоровых испытуемых высокочастотных составляющих около 50 Гц, а в случае отдельных сенсоров – дополнительной составляющей ~ 100 Гц.

Описание экспериментальных данных

ЭЭГ-сигналы регистрировали при помощи 16 отводящих электродов (*O*1, *O*2, *P*3, *P*4, *Pz*, *T*5, *T*6, *C*3, *C*4, *Cz*, *T*3, *T*4, *F*3, *F*4, *F*7, *F*8), установленных в соответствии со стандартной схемой 10-20 (*рис. 1*). Записи осуществлялись в Научном центре психического здоровья РАМН на установке «BrainAmp» («Brain Products GmbH», Германия). Испытуемые находились в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Длительность записи ЭЭГ каждого испытуемого составляла 1...2 мин. Частота дискретизации составляла 128 Гц (более подробное описание эксперимента см. в работах [2]-[4]). Исследования были проведены с участием 84 детей/подростков, в том числе 45 испытуемых, страдающих расстройствами шизофренического спектра. Диагноз всем пациентам был клинически подтвержден специалистами Научного центра психического здоровья РАМН. Контрольная группа состояла из 39 здоровых испытуемых. Каждый ребенок/подросток получил свое кодовое обозначение в виде двух- или трехзначного числа. Для контрольной группы использовался префикс «S».

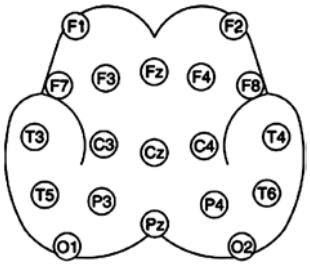

Рис. 1. Международная система расположения электродов «10-20»

Обсуждение полученных результатов

Поиск диагностических признаков предрасположенности к развитию шизофрении включал в себя следующие этапы:

1) Первичный поиск комбинаций электродов с наибольшей степенью расхождения в значениях коэффициента корреляции для двух групп испытуемых.

Для этого коэффициент корреляции вычисляли согласно выражению (1) для каждой из возможных пар электродов для всей совокупности испытуемых. Число рассмотренных комбинаций было равно числу сочетаний из 16 используемых ЭЭГ-электродов по 2 электрода в каждой комбинации, умноженному на количество испытуемых:

$$C_n^k=N\cdot\frac{n!}{k!(n-k)!},$$

где N – общее количество испытуемых; n – число ЭЭГ-электродов; k – число электродов в одной комбинации. Таким образом, коэффициент корреляции был вычислен для 10 080 комбинаций ЭЭГ-электродов.

Полученные значения для каждой комбинации электродов усредняли по группе. Поиск пар электродов, для которых наблюдалось наибольшее расхождение в значениях коэффициен-

та корреляции, осуществлялся путем сопоставления. В ходе этого анализа были выявлены 8 пар «значимых» электродов, для которых средние значения коэффициентов корреляции различались в 2-3 раза (*рис. 2*). Следует отметить, что расхождение во всех остальных случаях составило не более чем 1,5 раза.

2) Исследование эффектов частотно-фазовой синхронизации выполнялось в ходе анализа Фурье-спектров кросс-корреляционных функций, построенных для значимых электродов.

В качестве примера рассмотрим спектры мощности ККФ для одной пары установленных электродов. Используются ЭЭГ-записи двух испытуемых. На *рис. 3а* представлен спектр мощности ККФ для сигналов, зарегистрированных электродами *O*1 (затылочная область) и *F*4 (фронтальная область) для испытуемого S47 из контрольной группы. Наибольший по амплитуде всплеск соответствует диапазону частот в окрестности 10 Гц, что характеризует α-активность – ритм, доминирую-

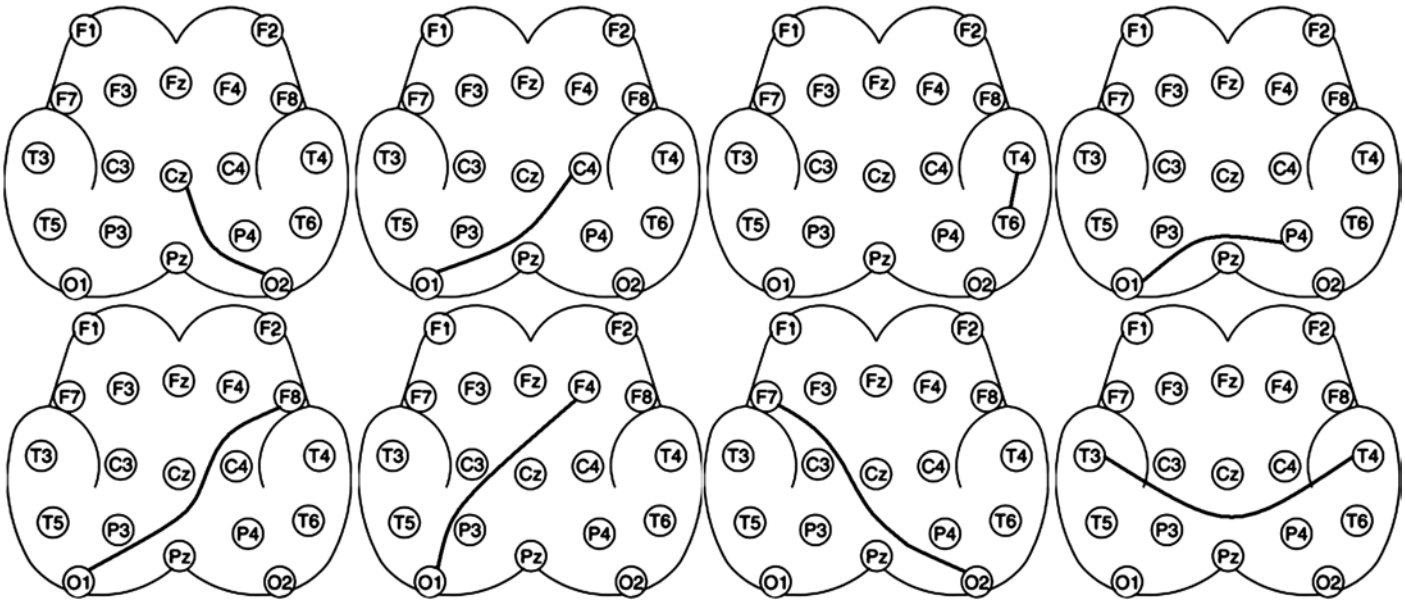

Рис. 2. Наиболее различимые по значениям коэффициента корреляции для двух групп испытуемых пары электродов

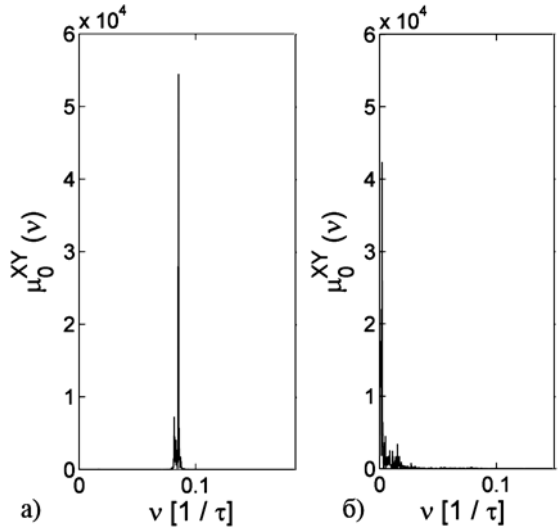

Рис. 3. Спектры мощности кросс-корреляционных функций для ЭЭГ-сигналов, фиксируемых электродами *O*1 и *F*4 с кожной поверхности головы здорового испытуемого S47 и пациента 113: а) испытуемый S47, группа 1; б) испытуемый 113, группа 2

Таблица 1

Общие результаты применения диагностического метода

Испытуемый	Диагностика	Испытуемый	Диагностика	Испытуемый	Диагностика	Испытуемый	Диагностика
S10	ДО	S154	ДО	425	ДП	401	ДП
S12	ДО	S155	ДО	022	ДП	423	ДП
S18	ДО	S157	ДО	032	ДП	429	ДП
S20	ДО	S158	ДО	033	ДП	454	ДП
S26	ДО	S163	ДО	088	ДП	485	ДП
S27	ДО	S164	ДО	103	ДП	508	ЛО
S31	ДО	S165	ДО	113	ДП	509	ДП
S42	ДО	S167	ДО	155	ДП	510	ЛО
S43	ДО	S169	ДО	156	ЛО	515	ДП
S47	ДО	S170	ДО	192	ДП	517	ДП
S50	ЛП	S173	ДО	219	ДП	540	ЛО
S53	ДО	S174	ЛП	221	ДП	548	ЛО
S55	ДО	S176	ЛП	249	ДП	573	ДП
S59	ДО	S177	ДО	276	ДП	575	ЛО
S60	ДО	S178	ЛП	307	ДП	585	ДП
S72	ДО	S179	ДО	312	ЛО	586	ДП
S78	ДО	S182	ДО	314	ДП	642	ДП
S85	ДО	S196	ЛП	342	ЛО	683	ДП
S94	ДО	083	ЛО	382	ДП	719	ДП
S152	ЛП	084	ДП	387_02	ДП	229	ЛО
S153	ДО	351	ЛО	387_03	ДП	416	ДП

ДП	0	1	18	15
ДО	19	14	0	0
ЛП	2	4	0	0
ЛО	0	2	3	6

щий в ЭЭГ-сигналах в состоянии бодрствования с закрытыми глазами. Иная картина наблюдается в случае пациента с кодовым обозначением 113 (*рис. 3б*). Максимальные по амплитуде всплески смещаются в низко- и сверхнизкочастотную области (до 10 Гц).

Анализ всей совокупности спектров мощности ($84 \times 8 = 672$) для выбранных пар «значимых» сенсоров показывает, что в большинстве случаев интервал частот, содержащий данный пик для ЭЭГ-сигналов здоровых испытуемых, составляет 8...12 Гц, а для пациентов с высоким уровнем вероятности развития шизофрении – 0,2...2,5 Гц. Таким образом, синхронизация в области частот 0,2...2,5 Гц, выявляемая в ЭЭГ-сигналах хотя бы для 5 из 8 «значимых» пар электродов, может свидетельствовать о наличии предрасположенности к шизофрении.

В *табл. 1* приводится сравнение результатов диагностики по выявлению предрасположенности к шизофрении на основе предлагаемого метода с заключениями, полученными в Научном центре психического здоровья РАМН [2]-[4]. Для проведения диагностики использовался критерий, представленный выше (как минимум в 5 случаях из 8 синхронизация наблюдалась в области частот от 0,2 до 2.5 Гц).

Обозначения результатов диагностики: «ДП» – достоверная положительная (заболевание выявлено в рамках метода, что подтверждено клинически); «ДО» – достоверная отрицательная (заболевание не обнаружено при помощи метода, что подтверждено клинически); «ЛП» – ложноположительная (заболевание выявлено при помощи метода, но не обнаружено клинически); «ЛО» – ложноотрицательная (заболевание не выявлено, что противоречит клиническим исследованиям).

На основании полученных данных определена информативность метода для выявления предрасположенности к шизофрении:

- чувствительность метода (Ч), %: 76;
- специфичность метода (С), %: 85;
- общая точность метода (ОТ), %: 80;
- вероятность ошибки при негативном диагнозе (ВН), %: 15;
- вероятность ошибки при позитивном диагнозе (ВП), %: 24.

Для расчетов использовались следующие соотношения [9]:

$$Ч = \frac{ДП}{ДП + ЛО} \cdot 100\ \%; \quad С = \frac{ДО}{ДО + ЛП} \cdot 100\ \%;$$

$$ОТ = \frac{ДП + ДО}{ДП + ЛО + ДО + ЛП} \cdot 100\ \%;$$

$$ВН = \frac{ЛП}{ДО + ЛП} \cdot 100\ \%; \quad ВП = \frac{ЛО}{ДП + ЛО} \cdot 100\ \%.$$

Заключение

На основе анализа клинических ЭЭГ-данных, демонстрируются возможности диагностики предрасположенности к шизофрении у детей/подростков 11-14 лет. Поиск диагностических признаков осуществляется на основе исследования перекрестных корреляций между различными парами электродов. Для извлечения информации, заключенной в таких сигналах, проводится исследование значений коэффициента корреляции и Фурье-спектров кросс-корреляционных функций (спектров мощности). Установлено, что для биоэлектрических сигналов, генерируемых определенными областями коры головного мозга детей/подростков, имеющих предрасположенность к шизофрении, характерна низкочастотная коллективная динамика с преобладанием процессов в диапазоне частот 0,2...2,5 Гц, в то время как в контрольной группе наблюдается четко выраженная синхронизация сигналов в диапазоне частот 8...12 Гц. Указанный характер частотно-фазовой синхронизации, выявляемый при анализе спектров кросс-корреляторов, может рассматриваться как один из критериев, позволяющих проводить более точную диагностику предрасположенности к шизофрении.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Научного центра психического здоровья РАМН А.Ф. Изнаку, Н.Л. Горбачевской, И.А. Козловой за предоставленные записи ЭЭГ-сигналов. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-02-31044 мол_а.

Список литературы:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR / 4th ed., Text Rev. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.
2. *Каплан А.Я., Борисов С.В., Желиговский В.А.* Классификация ЭЭГ подростков по спектральным и сегментарным характеристикам в норме и при расстройствах шизофренического спектра // Журнал высш. нервн. деят. 2005. Т. 55. № 4. С. 478-486.
3. *Борисов С.В., Каплан А.Я., Горбачевская Н.Л., Козлова И.А.* Анализ структурной синхронности ЭЭГ подростков, страдающих расстройствами шизофренического спектра // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 3. С. 16-23.
4. *Костюченко И.Г, Каплан А.Я.* Метод фликкер-шумовой спектроскопии в задаче классификации ЭЭГ подростков с расстройством шизофренического типа / Сб. материалов «Шумовые и деградационные процессы в полупроводниковых приборах». – М.: МНТОРЭС им. А.С. Попова, МЭИ, 2010. С. 164-169.
5. *Timashev S.F., Panischev O.Yu., Polyakov Yu.S., Demin S.A., Kaplan A.Ya.* Analysis of cross-correlations in electroencephalogram signals as an approach to proactive diagnosis of schizophrenia // Physica A. 2012. Vol. 391. PP. 1179-1194.
6. *Timashev S.F., Polyakov Yu.S., Yulmetyev R.M., Demin S.A., Panischev O.Yu., Shimojo S., Bhattacharya J.* Frequency and Phase Synchronization in Neuromagnetic Cortical Responses to Flickering-Color Stimuli // Laser Physics. 2010. Vol. 20. № 3. PP. 604-617.
7. *Panischev O.Yu., Demin S.A., Bhattacharya J.* Cross-correlation markers in stochastic dynamics of complex systems // Physica A. 2010. Vol. 389. PP. 4958-4969.
8. *Yulmetyev R.M., Hanggi P., Gafarov F.M.* Stochastic dynamics of time correlation in complex systems with discrete current time // Phys. Rev. E. 2000. Vol. 62. PP. 6178-6194.
9. *Кармазановский Г.Г.* Оценка диагностической значимости метода («чувствительность», «специфичность», «общая точность») // Анналы хирургической гепатологии. 1999. Т. 2. С. 139-142.

Олег Юрьевич Панищев,
ст. преподаватель, научный сотрудник,
Сергей Анатольевич Демин,
ст. преподаватель, научный сотрудник,
кафедра вычислительной физики
и моделирования физических процессов,
Институт физики,
Казанский федеральный университет, г. Казань,
Александр Яковлевич Каплан,
д-р биолог. наук, профессор,
зав. лабораторией нейрофизиологии
и нейро-компьютерных интерфейсов,
биологический факультет,
Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, г. Москва,
Наталья Юрьевна Вараксина,
мл. научный сотрудник,
Институт физики,
Казанский федеральный университет, г. Казань,
e-mail: serge_demin@mail.ru