

УДК 519.237+616.895.8

ФЛИККЕР-ШУМОВАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ КАК «ПРИБОР» ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ БУДУЩЕГО

*С.Ф. Тимашев, С.А. Дёмин, О.Ю. Панищев, Ю.С. Поляков,
А.Я. Каплан, Ю.А. Нефедьев*

Аннотация

Обсуждаются принципиальные аспекты формирования индивидуальной медицины как медицины будущего, связанные с ориентацией на компьютерный анализ сигналов-откликов, продуцируемых организмом человека при различных тестовых воздействиях. Показано, что в качестве рабочего инструмента, позволяющего извлекать заключенную в таких сигналах информацию, которая отражает высоко индивидуальный характер формирующихся откликов, может рассматриваться фликкер-шумовая спектроскопия. Новые возможности фликкер-шумовой спектроскопии в распознавании специфических особенностей биомедицинских сигналов обусловлены введением информационных параметров, характеризующих составляющие исследуемых сигналов в разных частотных диапазонах, и реализацией необходимых процедур для расчета таких параметров.

Ключевые слова: фликкер-шумовая спектроскопия, авто- и кросс-корреляции, частотно-фазовая синхронизация, сигналы электроэнцефалограммы, шизофрения.

Введение

На заседании Круглого стола III Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (3–6 июня 2008 г., Дом ученых г. Троицка Московской обл.) был поднят вопрос (В.С. Летохов, А.И. Григорьев) об индивидуальной медицине как медицине будущего. Основной предпосылкой формирования указанной области знаний должен стать высокий уровень индивидуальности внешних и поведенческих черт каждого человека, что проявляется как в специфичности откликов каждого организма на различные тестовые воздействия, так и в характере биомедицинских сигналов – электрокардиограмм (ЭКГ), электроэнцефалограмм (ЭЭГ), магнитоэнцефалограмм (МЭГ) и др., измеряемых при стандартных процедурах медицинского обследования. Каждый из сигналов $V(t)$, где t – время, фиксируемых на некотором временном интервале T с частотой дискретизации f_d , является проявлением сложной совокупности физиологических процессов в организме и может содержать в себе большой объем информации о состоянии как отдельного органа, так и организма в целом [1]. При этом возникают естественные вопросы: насколько в измеряемых сигналах можно «отстроиться» от их априорно высокого уровня «индивидуальности» и выявить информационно значимые факторы при решении задач диагностирования состояния организма, каким образом можно контролировать адекватность выбора методов лечения и использования для целей терапии конкретных терапевтических воздействий? Эти вопросы наиболее актуальны при разработках медицинских диагностических и терапевтических систем, основанных на получении и обработке цифровой информации.

Конечно, возникающие вопросы, равно как и концептуальное понимание основной идеи – создания метрологии человека и медицины здорового человека с обеспечением единства диагностических заключений по результатам тестовых измерений

как основы для реализации на практике индивидуальной медицины, должны решаться при совместных усилиях врачей разного профиля и других специалистов, занимающихся извлечением информации из физиологических и биомедицинских сигналов. При этом необходимым условием реализации таких идей является разработка методов анализа сигналов разной сущности – оцифрованных временных рядов, позволяющих выявлять искомую индивидуальность, свойственную каждому отдельному организму.

Как показано в настоящей работе, возможным инструментом для решения проблем индивидуализации при анализе биомедицинских сигналов может стать метод фликкер-шумовой спектроскопии (ФШС) [2–7]. Основное отличие ФШС от иных методов анализа хаотических сигналов (см. [8–10]) состоит во введении информационных параметров, характеризующих составляющие исследуемых сигналов в разных диапазонах частот, и реализации необходимых процедур для выделения таких параметров, в возможности извлечения информации из одновременно измеряемых сигналов с целью выявления и тестирования частотно-фазовых соответствий в функционировании взаимосвязанных подсистем организма как целостной системы, а также в установлении предвестников наиболее резких изменений функционально значимых показателей состояния организма. Согласно ФШС-методологии индивидуальные особенности эволюции сложных систем проявляются прежде всего в низкочастотных составляющих продуцируемых сигналов, отражающих специфический для каждой системы набор собственных и инициируемых сторонними воздействиями частот, интерференционные вклады таких резонансов. На фоне такого типа низкочастотных огибающих неизбежно присутствуют более высокочастотные хаотические (шумовые) составляющие. При этом в последовательностях указанных хаотических составляющих исследуемых динамических переменных практически всегда выявляются высоко индивидуальные для каждой системы, информационно значимые корреляционные взаимосвязи.

Основная задача настоящей работы – представить накопленный нами опыт в анализе биомедицинских сигналов с использованием ФШС-методологии. Эффективность использования ФШС-методологии в качестве альтернативного метода для будущей индивидуальной медицины демонстрируется на примере диагностирования функциональных состояний головного мозга человека в ходе анализа оцифрованных данных ЭЭГ. Ниже будет показано, что одновременная фиксация биомедицинских сигналов на пространственно разделенных участках скальпа каждого из испытуемых, как это реализуется при получении сигналов ЭЭГ, позволяет при использовании впервые введенных в ФШС двухпараметрических кросс-корреляторов выявить различия в функциональных назначениях разных участков коры головного мозга при фиксации высокой индивидуальности самих сигналов. Здесь следует иметь в виду, что извлекаемая информация из одновременно измеряемых ЭЭГ-сигналов с установлением прежде всего определенных соотношений между характерными частотами и фазами возбуждений различных участков коры головного мозга – определенных ансамблей нейронов – характеризует функционирование мозга как целостной системы. При неизбежности разнообразных сторонних воздействий на организм человека нормальному функционированию различных участков коры головного мозга должен соответствовать некоторый оптимальный уровень таких взаимосвязей. Наличие асинхронности или аномально высокой степени синхронизации, характеризующих отклонения от крайне индивидуального для каждого организма допустимого уровня взаимосвязей между различными участками коры головного мозга, часто выступает показателем патологической мозговой деятельности [5, 11].

К настоящему времени надежно установлено, что анализ кросс-корреляционных взаимосвязей [12] с выявлением эффектов частотно-фазовой синхронизации

может оказаться ключевым аспектом при диагностике как психиатрических расстройств (шизофрении), так и некоторых неврологических и нейродегенеративных заболеваний, например болезни Паркинсона [13], височной эпилепсии [14], а также при изучении когнитивных способностей человека [15]. Именно высокий уровень индивидуальности каждого из измеряемых сигналов, затрудняющий диагностирование заболеваний или возможных патологий у испытуемого в случае использования стандартных терапевтических процедур, может стать объективной основой индивидуальной медицины при использовании дополнительных возможностей ФШС как соответствующего «прибора» в установлении динамических взаимосвязей сигналов, одновременно фиксируемых для различных пар выбираемых участков скальпа. Выявляемые при таком анализе определенные кросс-корреляционные соотношения между характерными частотами и фазами возбуждений в функционировании участков коры головного мозга, соответствующих областям скальпа, на которых фиксируются сигналы, оказываются информационно значимыми.

1. Принципы фликкер-шумовой спектроскопии: основные понятия и соотношения

Параметризация сигналов. Вводимые в ФШС параметры привязываются к базовому для статистической физики образу автокорреляционной функции:

$$\psi(\tau) = \langle V(t)V(t+\tau) \rangle_{T-\tau}, \quad \langle (\dots) \rangle_{T-\tau} = \frac{1}{T-\tau} \int_0^{T-\tau} (\dots) dt, \quad (1)$$

где τ – параметр временной задержки, полагаем $0 \leq \tau \leq T_M$ ($T_M \leq T/2$), характеризующей взаимосвязь значений динамической переменной $V(t)$ при больших и меньших значениях аргумента. Угловые скобки в соотношении (1) означают усреднение по временному интервалу $T - \tau$. Процедура усреднения заключается в том, что все характеристики, которые можно извлечь при анализе зависимостей $\psi(\tau)$, следует рассматривать как средние по указанному интервалу. Для выявления информации, заключенной в $\psi(\tau)$ (полагаем $\langle V(t) \rangle = 0$), удобнее анализировать некоторые преобразования (проекции) этой функции, а именно косинус-преобразование $S(f)$ (f – частота):

$$S(f) = 2 \int_0^{T_M} \langle V(t)V(t+t_1) \rangle_{T-\tau} \cos(2\pi f t_1) dt_1 \quad (2)$$

и разностные моменты (переходные структурные функции Колмогорова) $\Phi^{(2)}(\tau)$ 2-го порядка:

$$\Phi^{(2)}(\tau) = \langle [V(t) - V(t+\tau)]^2 \rangle_{T-\tau}, \quad (3)$$

полагаем $0 \leq \tau \leq \tau_{\max} \leq T/2$. На характер зависимости $V(t)$ не налагается никаких ограничений, кроме существования средних величин (1).

В ФШС-методологии рассматриваются зависимости $S(f)$, задаваемые на ограниченных временных интервалах. Такие зависимости определяются условно как спектры мощности, поскольку для них возможно появление частотных участков, на которых $S(f) < 0$. Как известно, в зависимостях $S(f)$ наиболее выраженно проявляются специфические для исследуемого сигнала частоты, которые можно связывать с присущими источникам сигналов резонансами и с интерференционными вкладами таких резонансов. Хаотические, более высокочастотные нерегулярные составляющие сигнала дают монотонно изменяющиеся вклады в зависимости

$S(f)$ [16]. При выделении таких вкладов хаотических составляющих $S_c(f)$ в $S(f)$ учитывается перемежаемость (intermittency) рассматриваемой динамики [8], когда участки относительно небольших изменений динамической переменной $V(t)$ перемежаются кратковременными резкими и значительными ее изменениями. В этом случае выделяются две области частот: менее высокочастотные (ламинарные фазы) и более высокочастотные (резкие всплески), сопровождающиеся изменением характерных значений сигнала $V(t)$ в последующей во времени области ламинарной фазы. Такой характер свойственен сигналам, продуцируемым в открытых сложных системах, в том числе биомедицинским сигналам, вследствие эффектов нелинейности, диссипативности и инерции [2, 17], проявляющихся на каждом пространственно-временном уровне эволюционной динамики реальных процессов.

Следует отметить, что необходимость введения в ФШС помимо $\Phi^{(2)}(\tau)$ зависимости $S(f)$ (см. соотношения (2), (3)) обусловлена именно указанной особенностью «перемежаемой» эволюционной динамики, качественно различимой ролью вводимых нерегулярностей в динамике процессов. Кратковременные нерегулярности-всплески динамической переменной, обусловленные эффектами инерции, сопряжены с интегрально малой диссипацией энергии, как это имеет место в инерционном интервале при полностью развитой изотропной турбулентности [18]: энергия, поглощаемая при генерации всплесковых значений динамической переменной, возвращается в систему в ходе последующей быстрой релаксации. В то же время последовательные скачкообразные изменения состояния системы при случайном блуждании [4] обуславливают основной диссипативный вклад в энергетику рассматриваемого процесса. Рассчитываемые для такого процесса хаотические составляющие $\Phi_c^{(2)}(\tau)$ зависимости $\Phi^{(2)}(\tau)$ определяются алгебраической суммой разностей произошедших на интервале τ смещений – нерегулярностей-скачков. В то же время зависимости $S_c(f)$, характеризующие общую энергетику хаотического процесса, будут определяться двумя факторами: нерегулярностями-скачками и нерегулярностями-всплесками. Последовательное обоснование сделанного замечания представлено в работах [2, 3, 19].

Если полагать, что параметры, характеризующие эволюционную динамику на каждом ее пространственно-временном уровне, одинаковы, то есть процесс является стационарным в широком смысле (предполагается существование среднеквадратичного отклонения на рассматриваемом интервале) [2, 3, 19], то на основе изложенных представлений о нерегулярностях-скачках и нерегулярностях-всплесках как носителях информации о хаотической составляющей сигнала могут быть получены (с использованием аппарата обобщенных функций [20]) общие интерполяционные выражения для $\Phi_c^{(2)}(\tau)$ и $S_c(f)$. В частности, в простейшем случае, когда вводится лишь один характерный масштаб для каждой из последовательности нерегулярностей-скачков и нерегулярностей-всплесков, имеем [2]

$$\Phi_c^{(2)}(\tau) \approx 2\sigma^2[1 - \Gamma^{-1}(H_1)\Gamma(H_1, \tau/T_1)]^2, \quad (4)$$

$$\Gamma(s, x) = \int_x^\infty \exp(-t)t^{s-1} dt, \quad \Gamma(s) = \Gamma(s, 0),$$

где $\Gamma(s)$ и $\Gamma(s, x)$ – гамма-функция и неполная гамма-функция соответственно ($x \geq 0$ и $s > 0$); σ – среднеквадратичное отклонение измеряемой динамической переменной как мера нерегулярностей-скачков хаотической составляющей сигнала; H_1 – показатель Херста, характеризующий скорость, с которой динамическая переменная теряет память о своей величине на временных интервалах, меньших времени T_1 полной потери памяти о значении динамической переменной, полученной при измерении в некоторый момент времени.

Интерполяционная функция для составляющей спектра мощности $S_{cS}(f)$, формируемой нерегулярностями-всплесками, записывается в виде

$$S_{cS}(f) \approx \frac{S_{cS}(0)}{1 + (2\pi f T_{0S})^{n_0}}. \quad (5)$$

Здесь $S_{cS}(0)$ – низкочастотный предел $S_{cS}(f)$; параметр n_0 характеризует скорость потери корреляционных связей в последовательности нерегулярностей-всплесков на временных интервалах T_{0S} .

Интерполяционная зависимость для составляющей спектра мощности $S_{cJ}(f)$, формируемой нерегулярностями-скачками, имеет вид

$$S_{cJ}(f) \approx \frac{S_{cJ}(0)}{1 + (2\pi f T_1)^{2H_1+1}}, \quad (6)$$

где $S_{cJ}(0)$ – параметр, характеризующий низкочастотный предел $S_{cJ}(f)$.

Хотя интерполяционные соотношения (5) и (6), определяющие вклад в спектр мощности нерегулярностей-всплесков и нерегулярностей-скачков соответственно, имеют одинаковый функциональный вид, параметры в этих соотношениях в общем случае различаются, так что $S_{cS}(0) \neq S_{cJ}(0)$, $T_1 \neq T_{0S}$ и $2H_1 + 1 \neq n_0$. Для оценки суммарного хаотического вклада в спектр мощности удобно использовать интерполяцию [2]:

$$S_c(f) \approx \frac{S_c(0)}{1 + (2\pi f T_0)^n}. \quad (7)$$

Здесь $S_c(0)$, T_0 и n – феноменологические параметры, которые вводятся для описания спектров мощности при обработке экспериментально получаемых временных рядов. Удобство такого представления обусловлено тем, что в высокочастотной области при $f > \max(2\pi T_{0S}^{-1}, 2\pi T_1^{-1})$ вклады (5) и (6) могут быть сопоставимыми. Именно поэтому в качестве меры хаотической составляющей сигнала, формируемой нерегулярностями-всплесками и нерегулярностями-скачками в области высоких частот, выбирается параметр $S_c(T_0^{-1})$.

Как отмечалось выше, в хаотической динамике открытых сложных систем наряду с неспецифической корреляционной динамикой в последовательностях информационно значащих нерегулярностей, как правило, проявляются относительно низкочастотные резонансные частоты. При этом в анализируемом спектре $S(f)$, наряду со специфическими для рассматриваемой системы резонансами, могут проявляться и интерференционные частоты, в том числе обусловленные сторонними воздействиями, частотный спектр которых также может содержать набор характерных частот. В ходе эволюции открытых систем вся совокупность указанных резонансных и интерференционных частот может перестраиваться. В дальнейшем все специфические частоты и возможные интерференционные вклады, проявляющиеся в низкочастотном колебательном характере исследуемой динамической переменной $V(t)$, безотносительно к генезису таких частот, для удобства изложения будем определять как резонансные и представлять сигнал $V(t)$ в виде линейной суперпозиции высокочастотной хаотической компоненты $V_c(t)$ и медленно изменяющейся резонансной компоненты $V_r(t)$:

$$V(t) = V_c(t) + V_r(t). \quad (8)$$

В этом случае функции автокоррелятора и спектра мощности можно представить в виде:

$$\psi(\tau) = \psi_c(\tau) + \psi_r(\tau), \quad S(f) = S_c(f) + S_r(f). \quad (9)$$

При анализе резонансных составляющих $V(t)$ сигнала надо иметь в виду следующее. Согласно теореме Уиттекера – Котельникова – Шеннона [21], выражение (2) при $T \rightarrow \infty$ выявляет все гармонические составляющие зависимости $\psi(\tau)$ с частотами $f \leq f_d/2$, где f_d – частота дискретизации сигнала $V(t)$. Это означает, что для выявления гармонической составляющей из сигнала достаточно, чтобы на период данной гармоники приходилось не менее двух точек анализируемого сигнала. Очевидно, что наличие высокочастотной хаотической составляющей в сигнале, спектр которой непрерывен, затрудняет выделение присутствующих в сигнале гармонических составляющих в области высоких частот. Однако наличие указанного высокочастотного шума не должно оказывать заметного влияния на выявление низкочастотных гармоник ($f < (0.1 \div 0.2)f_d$), поскольку на соответствующие периоды приходится в несколько раз большее число точек оцифрованного анализируемого сигнала. Поэтому естественно полагать, что резонансные составляющие $V_r(t)$, соответствующие указанному диапазону частот, можно рассматривать как совокупность гармоник, формирующую стационарный сигнал. Конечно, при смещении интервала усреднения T вдоль общего интервала T_{tot} низкочастотные резонансы, фиксируемые для каждого из таких смещаемых интервалов T , могут перестраиваться из-за общей нестационарности сигнала $V(t)$.

С учетом сказанного, определяем резонансную составляющую автокоррелятора $\psi_r(\tau)$ с использованием неполного обратного косинус-преобразования от резонансного вклада $S_r(f)$ [2–4]:

$$\psi_r(\tau) \approx 2 \int_{1/T}^{f_{LF}} S_r(f) \cos(2\pi f\tau) df, \quad (10)$$

где интервал интегрирования $(1/T, f_{LF})$ определяет область резонансных частот, $f_{LF} \leq (0.1 \div 0.2)f_d$. Формальное увеличение верхнего предела в соотношении (10) до значения $f_{\text{max}} = 0.5f_d$ практически не изменяет зависимости $\psi_r(\tau)$. На основе (10) находим резонансную составляющую $\Phi_r^{(2)}(\tau)$, учитывая стационарный характер $V_r(t)$ сигнала:

$$\Phi_r^{(2)}(\tau) = 2[\psi_r(0) - \psi_r(\tau)]. \quad (11)$$

Тогда хаотическую составляющую $\Phi_c^{(2)}(\tau)$ разностного момента 2-го порядка, для которой справедливо интерполяционное выражение (4), можно представить в виде:

$$\Phi_c^{(2)}(\tau) = \Phi^{(2)}(\tau) - \Phi_r^{(2)}(\tau). \quad (12)$$

На основе (4)–(12) удастся последовательно разрешить проблему разделения вкладов резонансных и хаотических составляющих с полной параметризацией исследуемых сигналов. Как показывает опыт, такое представление оказывается вполне оправданным при решении конкретных проблем параметризации сложных сигналов разной сущности. При этом число резонансных составляющих, учитываемых при анализе динамики сложных систем и формируемых как присущими исследуемой системе резонансными частотами, так и соответствующими интерференционными вкладами, может быть достаточно велико.

Учет кросс-корреляционных взаимосвязей. ФШС-подход позволяет получать прямую информацию о динамике корреляционных взаимосвязей между одновременно измеряемыми сигналами – динамическими переменными $V_i(t)$ и $V_j(t)$ одной сущности, измеряемыми в пространственно разнесенных точках i и j исследуемой системы, либо сигналами разной природы. Соответствующее выражение

для двухточечных корреляторов, или кросс-корреляторов, представляется в виде [2–4]

$$q_{ij}(\tau, \theta_{ij}) = \left\langle \left[\frac{V_i(t) - V_i(t + \tau)}{\sqrt{2}\sigma_i} \right] \left[\frac{V_j(t + \theta_{ij}) - V_j(t + \theta_{ij} + \tau)}{\sqrt{2}\sigma_j} \right] \right\rangle_{T - \tau - |\theta_{ij}|}, \quad (13)$$

$$\sigma_i(\tau) = \left\{ \langle [V_i(t) - V_i(t + \tau)]^2 \rangle_{T - \tau - |\theta_{ij}|} \right\}^{1/2},$$

где τ – время задержки (считаем, что $\tau > 0$), θ_{ij} – параметр смещения во времени. Фактически речь идет о зависимостях значений $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$ кросс-корреляторов от τ и θ_{ij} как временных параметров, то есть о пространственном представлении сложной поверхности $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$. Наибольший интерес вызывают интервалы изменения параметров τ и θ_{ij} , на которых максимально выражена корреляция $q_{ij}(\tau, \theta_{ij}) \sim 1$ или антикорреляция $q_{ij}(\tau, \theta_{ij}) \sim -1$ в изменениях измеряемых значений $V_i(t)$ и $V_j(t)$. При этом знак и величина параметра θ_{ij} при максимальных величинах $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$ фактически характеризуют причинно-следственную связь (направленность потока) сигналов $V_i(t)$ и $V_j(t)$, а также характерное время передачи информации между точками (или событиями) i и j . При $\theta_{ij} > 0$ можно говорить о распространении потока в исследуемой системе от точки i к точке j , или задержке события j относительно события i , а при $\theta_{ij} < 0$ – распространении потока от точки j к точке i , или задержке события i относительно события j . Очевидно, что величина и характер двухпараметрических выражений (13) могут зависеть от выбора как интервала T усреднения, так и интервалов изменения параметров τ и θ_{ij} ($\theta_{ij} \equiv \theta$). Для обеспечения статистической достоверности получаемых зависимостей будем требовать выполнение условия: $\tau_{\max} + |\theta_{\max}| \leq T/2$. Необходимо также подчеркнуть, что построение кросс-корреляторов (13) предполагает, что хаотические составляющие таких зависимостей, как и хаотических составляющих $\Phi_c^{(2)}(\tau)$, определяются алгебраической суммой разностей произошедших на интервале τ смещений (скачков), так что общая зависимость $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$ определяется низкочастотными резонансными составляющими и нерегулярностями-скачками. Именно с исключением из таких зависимостей наиболее высокочастотных составляющих сигналов – нерегулярностей-всплесков, объективно лишь зашумляющих информацию, содержащуюся в обычно вводимых кросс-корреляторах типа:

$$Q_{ij}(\tau) = \left\langle \left[\frac{V_i(t) - \mu_i}{\sqrt{2}\sigma_{si}} \right] \left[\frac{V_j(t + \tau) - \mu_j}{\sqrt{2}\sigma_{sj}} \right] \right\rangle_{T - \tau}, \quad (14)$$

где μ_i, σ_{si} – среднее значение и среднеквадратичное отклонение динамической переменной $V_i(t)$ на рассматриваемом интервале T , связывается высокая информативность вводимых двухпараметрических зависимостей (13).

2. Пример использования ФШС в анализе биомедицинских сигналов

В данном разделе продемонстрированы возможности ФШС на примере извлечения информационного содержания сигналов ЭЭГ, фиксируемых совокупностью электродов в различных областях скальпа и анализируемых в связи с диагностированием психиатрических расстройств у детей и подростков. Высокая индивидуальность биомедицинских сигналов, проявляемая при получении ЭЭГ, выступает как осложняющий указанную задачу фактор. Поэтому для диагностирования состояния исследуемого организма наряду с установлением особенностей сигналов, фиксируемых отдельными электродами, будут определяться кросс-корреляционные

взаимосвязи сигналов, измеряемых одновременно в разных участках скальпа. Именно при анализе таких взаимосвязей могут быть выявлены меры проявления частотно-фазовой синхронизации вполне определенных участков коры головного мозга как целостной системы, адекватно характеризующие состояние организма и позволяющие частично «отстроиться» от индивидуальных особенностей сигналов, свойственных каждому организму.

Поиск диагностических признаков развития шизофрении у подростков. Традиционная диагностика психиатрических расстройств, прежде всего шизофрении на ранних стадиях развития заболевания, затруднена. Сопровождающие такие заболевания изменения психики не имеют четких критериев для надежного распознавания. В связи с этим актуальными при решении проблем анализа, диагностики и прогнозирования подобных заболеваний представляются широко используемые в психиатрии клинические ЭЭГ-исследования. Исследования особенностей временной динамики ЭЭГ с помощью сегментного анализа, а также статистического комбинаторного анализа спектральных и сегментных характеристик методом распознавания образов показали [22, 23], что для больных шизофренией по сравнению с выборкой здоровых испытуемых наблюдалось уменьшение амплитуды и длительности квазистационарных сегментов α -активности на фоне увеличения вариабельности амплитуды ЭЭГ внутри этих сегментов. Одним из характерных признаков шизофрении можно считать также уменьшение интенсивности α -активности при увеличении вкладов низкочастотных (ниже 0.25 Гц) δ - и θ -активностей [24].

Однако такие заключения носят характер наблюдений, отражающих внешние (клинические) проявления шизофренических симптомов, но не раскрывающих физиологическую сущность феномена. Как нам представляется, ключевым в понимании физиологических аспектов шизофрении, а возможно, и других нейродегенеративных и психиатрических расстройств, является анализ проявлений и изменений частотно-фазовой синхронизации в функциональной активности отдельных, специфических для каждой патологии областей коры головного мозга. Можно ожидать, что в таких зависимостях более общего характера, нежели при анализе локальных сигналов, в меньшей мере будет проявляться высокая индивидуальность биомедицинских сигналов, затрудняющая диагностику. Конечно, такой анализ должен проводиться наряду с установлением ФШС-характеристик отдельных ЭЭГ-сигналов, что необходимо для всестороннего понимания характера изменений во взаимосвязях исследуемых участков коры головного мозга.

Поиск диагностических признаков у подростков одного из наиболее распространенных психиатрических расстройств – шизофрении – на ранних стадиях развития этого заболевания был осуществлен при анализе ЭЭГ у 84 подростков в возрасте от 11 до 14 лет, примерно у половины из которых при стандартном врачебном контроле была диагностирована симптоматика шизофренического ряда. ЭЭГ подростков, фиксирующие сигналы на 16 стандартных отведениях-электродах, были получены в Национальном центре психического здоровья РАМН (г. Москва). Там же проводилась и врачебная диагностика. ЭЭГ-сигналы фиксировались в течение интервала $T_{\text{tot}} = 1$ мин с частотой дискретизации $f_d = 128$ Гц. Ранее именно эти экспериментальные данные были использованы одним из авторов для целей сегментного анализа ЭЭГ [22, 23].

Параметризация ЭЭГ-сигналов, фиксируемых на F_3 - и F_4 -электродах. Для поиска диагностических признаков предрасположенности к шизофрении у подростков (см. также [7, 25]) используем ЭЭГ-сигналы, фиксируемые на отведениях-электродах F_3 и F_4 , расположенных симметрично в левой и правой фронтальных областях скальпа. Выбор именно этих сигналов связан не только с существующими представлениями о нарушениях в функционировании фронтальных

участков коры головного мозга, способствующих развитию шизофрении [26, 27], но и с результатами проведенного нами предварительного выборочного анализа кросс-корреляционных взаимосвязей имеющихся ЭЭГ-сигналов, фиксированных на различных отведениях.

Ниже представлены результаты ФШС-анализа ЭЭГ-сигналов $V_{F_3}(t)$ и $V_{F_4}(t)$, зафиксированных на электродах F_3 и F_4 у подростков, из которых 39 были отнесены при врачебной диагностике к здоровым (в их нумерации присутствует литера S) и 45 подростков – к склонным к заболеванию шизофренией. При этом проводимый анализ включает в себя как выявление индивидуальных, специфических для каждого испытуемого ФШС-параметров для F_3 - и F_4 -сигналов, так и определение характерных черт динамики взаимосвязей таких сигналов, проявляемых в зависимостях (13) кросс-корреляторов. При сопоставительном анализе более естественной нам представилась дифференциация ЭЭГ-сигналов всех 84 подростков не по двум, а по четырем группам, соответствующим понижению степени риска предрасположенности к развитию шизофрении: от минимальной (I группа) до максимальной (IV группа). При этом испытуемые, отнесенные к первым двум группам, формально могут быть охарактеризованы в соответствии с врачебным диагнозом как здоровые, а отнесенные к III и IV группам – как склонные к заболеванию шизофренией.

Как показал проведенный ФШС-анализ, для хаотических составляющих ЭЭГ-сигналов на отведениях F_3 и F_4 , фиксируемых у подростков, отнесенных к I и II группам, характерна достаточно быстрая потеря коррелированности, на что указывают относительно большие значения параметра Херста ($H_1 > 1$) и небольшие значения времен корреляции T_1 и T_0 . В группе условно здоровых оказались и испытуемые (S59, S170, S177, 351, S43), для которых в ЭЭГ-сигналах проявлялась сильная нестационарность: выход на дисперсию σ^2 в соответствии с зависимостями $\Phi^{(2)}(\tau)$ с ростом параметра τ не реализовался на всем анализируемом интервале T_{tot} (формально этому соответствует совместное выполнение неравенств: $H_1 \ll 1$ и $T_1 \gg T_{\text{tot}}$). Для подростков первых двух групп фиксировались также умеренные значения фактора острейности, $S_c(T_0^{-1}) < 6 \cdot 10^3$ мкВ²/ f_d . В динамике ЭЭГ-сигналов подростков, отнесенных к III и IV группам риска по склонности к развитию шизофрении, проявлялись большие значения $S_c(T_0^{-1})$, вплоть до аномально высоких, $S_c(T_0^{-1}) \sim 6 \cdot 10^5$ мкВ²/ f_d , а также большая степень коррелированности в последовательности нерегулярностей-скачков и последовательности нерегулярностей-всплесков в высокочастотной области, на что указывали также меньшие значения параметров H_1 и n по сравнению с соответствующими значениями параметров у подростков, отнесенных к группам I и II. Некоторые из характерных зависимостей, на основе анализа которых определялись ФШС-параметры, представлены на рис. 1, 2.

Определенный разброс характерных параметров был свойственен и низкочастотным спектрам исследуемых сигналов – положениям выявляемых совокупностей резонансов. Такие выделенные частоты можно было связывать как с характерными для каждого организма резонансами, так и с возможными интерференционными эффектами вследствие взаимодействий собственных и неизбежно воздействующих на организм электромагнитных сторонних сигналов разной сущности. Спектры мощности ЭЭГ-сигналов (см., например, спектр, построенный для сигнала подростка S85, рис. 1, а), фиксируемых электродами F_3 и F_4 , у представителей первой группы характеризуются наличием пиковых значений частот в диапазоне от 6 до 12 Гц, отождествляемых с мозговым α -ритмом, который проявляется при закрытых глазах в состоянии бодрствования во время отдыха, релаксации или неглубокой медитации. Динамика разностного момента второго порядка для этих

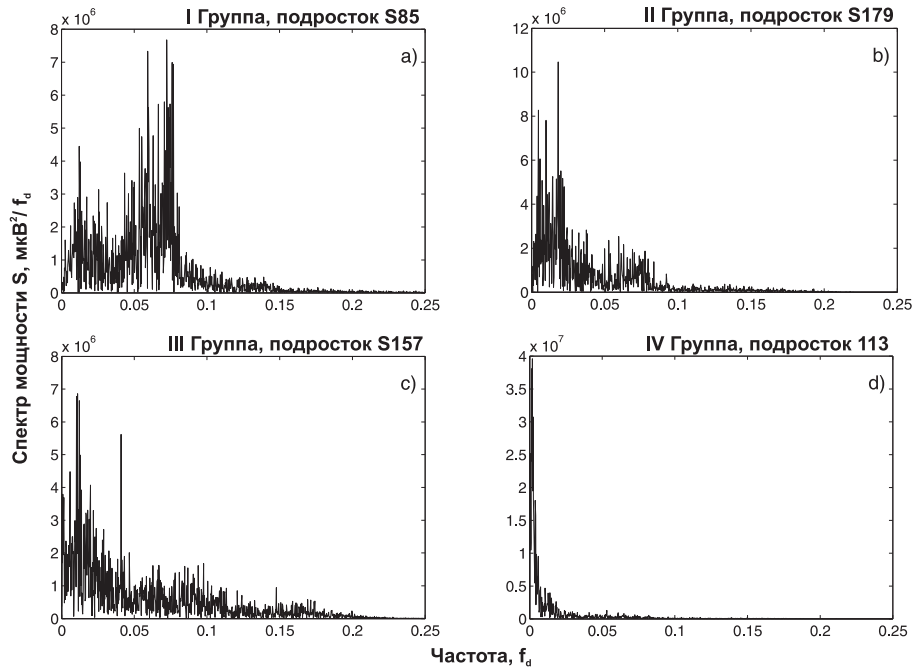


Рис. 1. Спектры мощности ЭЭГ-сигналов для испытуемых, отнесенных к разным группам риска

сигналов имеет мелкомасштабную квазиосциллирующую структуру (рис. 2, *a*). Спектры мощности ЭЭГ-сигналов представителей группы II (ЭЭГ-сигнал подростка S179, рис. 1, *b*) характеризуются меньшими пиковыми значениями частот, соответствующими мозговому ритмам. Однако по сравнению с группой I здесь происходит смещение пиковых значений в область более низких частот. Полученные результаты согласуются с ранее выявленным результатом работы [24], где один из признаков склонности к шизофрении связывается с уменьшением интенсивности α -активности при увеличении вкладов низкочастотных δ - и θ -активностей. При этом в структуре разностного момента увеличивается масштаб флуктуаций (рис. 2, *b*). ЭЭГ-сигналы испытуемых группы III характеризуются дальнейшим снижением активности в области частот 5–12 Гц вместе с увеличением высоты всплесков в диапазоне сверхнизких частот ~ 0.6 –5 Гц (рис. 1, *c*), а также снижением амплитуды осцилляций флуктуаций в динамике второго разностного момента (рис. 2, *c*). Низкочастотная динамика рассматриваемых ЭЭГ сигналов в наибольшей степени проявляется у представителей группы IV (рис. 1, *d*): характерные частоты в диапазоне выше 2.5 Гц не дают заметного вклада. Вместе с тем ярко выражены амплитудные пики на сверхнизких частотах. Именно таким характером изменения спектра мощности обусловлено проявление крупномасштабных флуктуаций в структуре второго разностного момента (рис. 2, *d*).

Дифференциация ЭЭГ-сигналов в зависимости от характера частотно-фазовой синхронизации. Как указывалось ранее, для оценки склонности подростков к заболеванию шизофренией необходимо, помимо вычисления ФШС-параметров сигналов, фиксируемых электродами F_3 и F_4 , анализировать количественные показатели, характеризующие нарушения частотно-фазовой синхронизации сигналов $V_{F_3}(t)$ и $V_{F_4}(t)$. Для оценки уровня реализации синхронизации будем исследовать проекции зависимости $q(\tau_0, \theta)$ при значении $\tau_0 = 3T_l$, где $T_l \approx 0.12$ с –

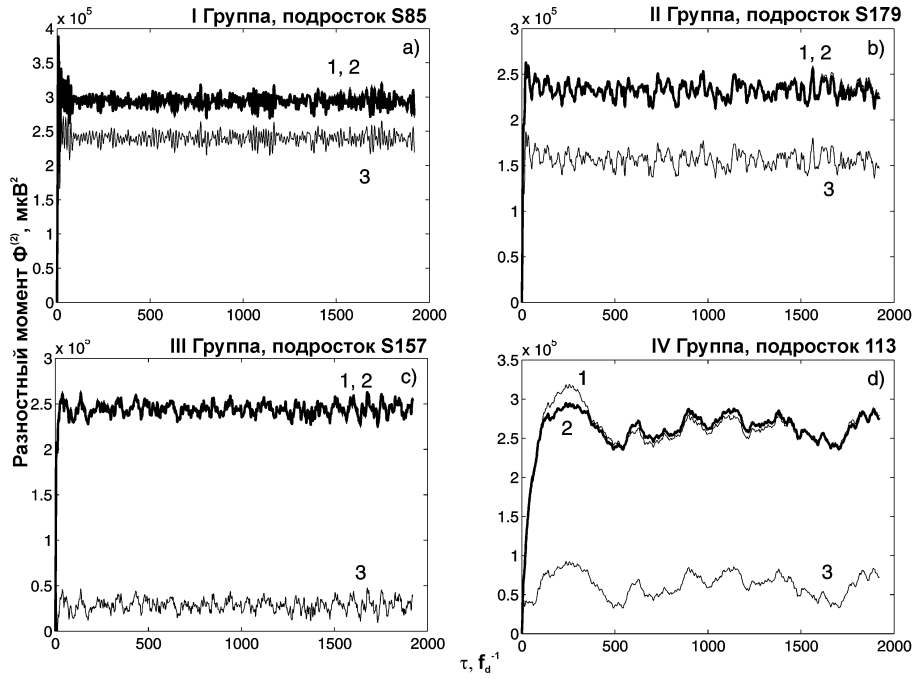


Рис. 2. Разностные моменты второго порядка для ЭЭГ-сигналов для испытуемых из четырех групп риска: 1 – структурная функция, построенная для экспериментальных данных; 2 – расчетная зависимость, построенная как сумма интерполяционного выражения (4) и резонансной составляющей; 3 – резонансная составляющая структурной функции, построенная на основе соотношения (11)

характерный период низкочастотных составляющих сигнала. Для этого определим число пар n_s локальных максимумов $q(\tau_0, \theta)$ вдоль оси θ , расположенных симметрично относительно $\theta = 0$ на интервале $|\theta| \leq m f_d^{-1} \sim 10 T_l$ и превышающих пороговую величину $q = 0.1$ (горизонтальная пунктирная линия). Динамику корреляционных взаимосвязей будем анализировать на последовательности 9 интервалов длительностью $T_s = 800 f_d^{-1} = 6.25$ с, составляющих общий временной интервал $T_{\text{tot}} = 56.25$ с. Указанные интервалы $|\theta| \leq 150 f_d^{-1}$ относительно $\theta = 0$ обозначены на рис. 3, c, d и 4, c, d вертикальными пунктирными линиями.

Число $\bar{n}_s$ пар локальных максимумов, приходящихся в среднем на единицу времени в каждом из 9 временных интервалов T_s , может характеризовать частоту $\bar{f}_s = \bar{n}_s / T_s$ глубины синхронизации сигналов $V_{F_3}(t)$ и $V_{F_4}(t)$ и выступать в качестве базового критерия при отнесении подростка к той или иной группе риска заболевания шизофренией (далее для удобства опускаем знак среднего значения для величины $\bar{f}_s$). Очевидно, что в связи с конечностью числа определяемых пар n_s при выбранной величине интервала T_s значения частот $\bar{f}_s$ оказываются кратными величине $T_s^{-1} = (6.25 \text{ с})^{-1} = 0.16$ Гц. Поэтому определяемые значения частот $\bar{f}_s$ следует рассматривать как ориентировочные, а объективным фактором, позволяющим оценивать меньшую склонность подростка к заболеванию шизофренией, меньшую степень риска такого заболевания в зрелом возрасте, является кратность определяемой частоты $\bar{f}_s$ указанному значению 0.16 Гц на временном интервале T_s .

Как показал анализ, для 23 подростков из рассматриваемой группы частота $\bar{f}_s$ превышала 0.48 Гц, при этом для двух подростков (S47 и S153) она составляла 1.28 Гц, а для подростка S173 эта величина возросла до 1.6 Гц. Такие значения

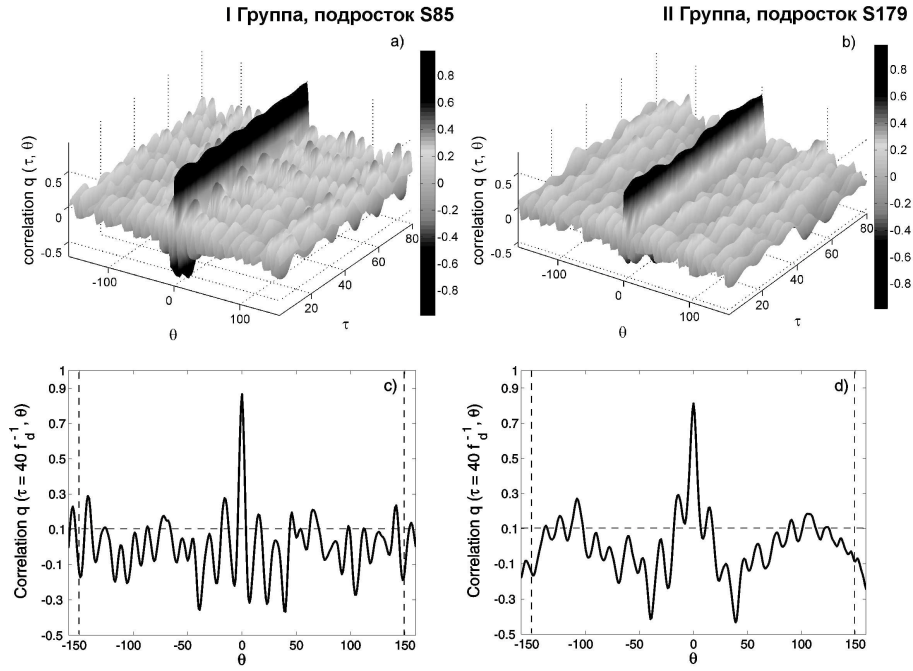


Рис. 3. 3D-кросс-корреляторы $q(\tau, \theta)$, построенные для ЭЭГ-сигналов подростков S85 (a) и S179 (b) – представителей групп I и II, а также соответствующие 2D-проекции кросс-корреляционных зависимостей при $\tau_0 = \tau = 40 f_d^{-1}$ (c, d)

значительно превосходили соответствующие средние значения по группе здоровых подростков. Подобные аномалии в показателе уровня частотно-фазовой синхронизации требуют проведения дальнейшего анализа и могут вызывать опасения как возможные предвестники развития скрытой патологии. В медицине известно немало примеров, когда превышение порогового уровня согласованности динамики отдельных участков коры головного мозга само по себе является индикатором патологического процесса. Например, речь может идти об аномально высокой активности ансамблей нейронов при возникновении эпилептического приступа [5, 6, 11, 28]. Однако согласно общей логике рассуждений в приводимой далее классификации испытуемые S47, S153 и S173 были отнесены к первой из четырех групп. У 23 подростков показатель f_s составил 0.32 Гц, у 36 – 0.16 Гц, а для двух подростков $f_s < 0.01$ Гц. При этом в соответствии с врачебной диагностикой большей склонности к шизофрении, естественно, отвечали меньшие значения f_s . В частности, для подростка 113 кросс-корреляционные зависимости $q(\tau, \theta)$ F_3 - и F_4 -сигналов которого представлены на рис. 4, b, d, параметр $f_s < 0.01$ Гц. Кроме того, у подростка 113 была определена аномально большая величина фактора острейности $S_c(T_0^{-1}) = 5.75 \cdot 10^5$ мкВ²/f_d.

Сопоставительный анализ значений $S_c(T_0^{-1})$ для ЭЭГ-сигналов представителей разных групп позволил сделать вывод о возможности использования фактора острейности наряду с параметром f_s в качестве основных диагностических признаков заболеваний шизофренического спектра. При этом очевидно, что степень риска заболевания шизофренией возрастает с ростом величины $S_c(T_0^{-1})$ и уменьшением частоты f_s . Поэтому при отнесении подростка к той или иной группе по степени риска заболевания шизофренией (табл. 1) использовались критерии оптимальности по этим двум параметрам с минимизацией расхождения результатов врачебной

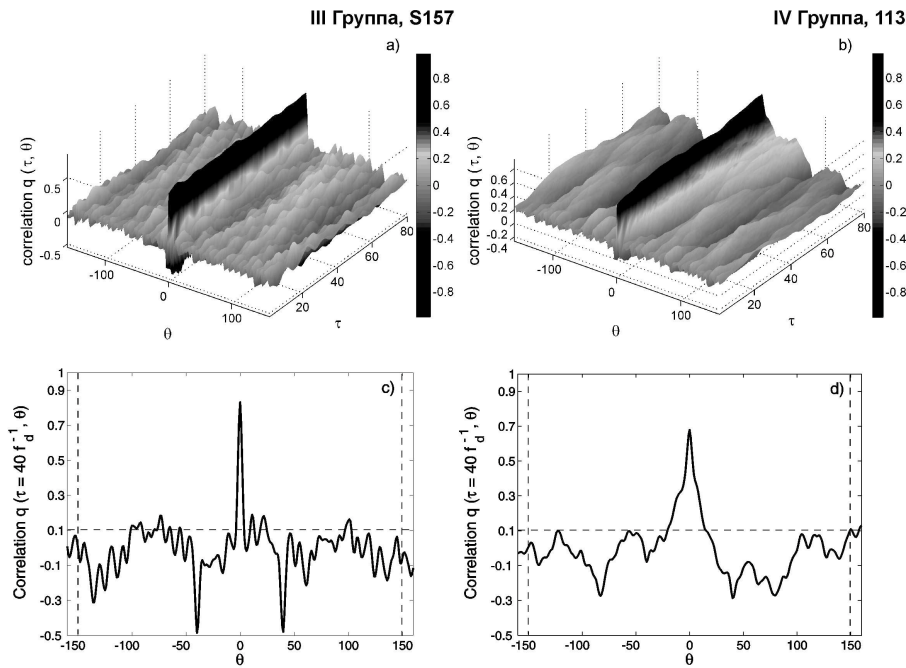


Рис. 4. 3D-кросс-корреляторы $q(\tau, \theta)$, вычисленные для ЭЭГ-сигналов подростков S157 (a) и 113 (b) – представителей групп III и IV и 2D-проекции кросс-корреляторов при $\tau_0 = \tau = 40f_d^{-1}$ (c, d)

диагностики и проводимого разбиения на группы риска. Идеально-предельные случаи: большой параметр f_s при малом значении фактора острейности означает, что испытуемый здоров; малый параметр f_s при предельно большом факторе $S_c(T_0^{-1})$ соответствует случаю высокой степени риска заболевания шизофренией. В противоречивых ситуациях, как это наблюдалось для подростков S26, S43, 156, диагностика предрасположенности к заболеванию шизофренией производилась с учетом всего разнообразия ФШС-параметров. В частности, для подростков S26, S43, 156 проявление высокого уровня глубины синхронизации ($f_s \sim 0.5$ Гц) на фоне высокого уровня хаотичности сигналов, давало основание для отнесения этих подростков ко второй группе.

В значительной мере заключения такого типа основывались на снижении степени расхождения результатов врачебной диагностики и проводимого ФШС-разбиения на группы риска. С этой точки зрения расхождения во врачебной диагностике со сделанными заключениями на основе анализа ЭЭГ-сигналов составляют около 20%.

Заключение

Известно [29–32], что сигналы организма с необходимостью должны содержать, помимо совокупности относительно низкочастотных резонансных компонент, хаотические, более высокочастотные составляющие. По-видимому, посредством этих составляющих реализуется взаимосвязь низкочастотных мод и подстройка организма, в том числе, некоторая перестройка резонансных составляющих, к постоянно изменяющимся внешним условиям. В качестве показателя эффективности такой подстройки могут рассматриваться проявления частотно-фазовой синхронизации вполне определенных участков коры головного мозга, выявляемые в кросс-

Табл. 1

Классификация испытуемых по степени предрасположенности к развитию шизофрении, основанную на анализе F_3 - и F_4 -сигналов ЭЭГ: I – здоровые, II – условно здоровые, III – предрасположенные к шизофрении, IV – высокая степень предрасположенности к шизофрении. Звездочкой обозначены случаи сильной нестационарности сигналов ЭЭГ

I			II			III			IV		
Субъект	f_s , Гц	$S_s(T_{01}^{-1})$, $\times 10^3$ мкВ ² / f_d	Субъект	f_s , Гц	$S_s(T_{01}^{-1})$, $\times 10^3$ мкВ ² / f_d	Субъект	f_s , Гц	$S_s(T_{01}^{-1})$, $\times 10^3$ мкВ ² / f_d	Субъект	f_s , Гц	$S_s(T_{01}^{-1})$, $\times 10^3$ мкВ ² / f_d
S94	0.48	0.26	416	0.32	0.01	S12	0.16	0.04	113	< 0.01	575
454	0.48	0.38	S42	0.32	0.26	586	0.16	0.08	221	< 0.01	658
S182	0.48	0.68	425	0.32	0.28	S158	0.16	0.1	307	0.16	7.2
S165	0.48	0.8	S154	0.32	0.54	84	0.16	0.13	S18	0.16	7.2
S20	0.48	1.67	S50	0.32	0.55	83	0.16	0.13	719	0.16	9.5
S60	0.48	2.8	S53	0.32	0.6	S72	0.16	0.16	387_03	0.16	11.6
S163	0.64	0.06	S152	0.32	0.8	517	0.16	0.2	314	0.16	13.3
S78	0.64	0.23	S179	0.32	0.89	401	0.16	0.27	509	0.16	16.9
S155	0.8	1.26	S10	0.32	0.91	249	0.16	0.48	219	0.16	17.5
S164	0.8	4	S178	0.32	1.02	S176	0.16	0.6	33	0.16	20.5
S85	0.96	0.06	88	0.32	2.1	485	0.16	0.74	155	0.16	21.1
S153	1.28	0.04	S157	0.32	5.4	S169	0.16	0.8	423	0.16	41.3
S47	1.28	5.7	S27	0.32	5.88	S174	0.16	1.26	22	0.16	50
S173	1.6	2.4	S55	0.48	5.1	229	0.16	1.72	683	0.16	55.8
276*	0.48	0.56	156	0.48	26.9	382	0.16	2.3	515	0.16	138
342*	0.64	0.01	S26	0.64	33.2	32	0.16	3.6	573	0.16	169
312*	0.64	0.22	351*	0.32	0.27	192	0.16	4	S167	0.16	226
			S170*	0.32	0.12	103	0.16	4.2	642	0.32	336
			S177*	0.48	0.16	575	0.16	6.2	508	0.32	349
			S59*	0.48	0.33	585	0.32	8.3			
			S43*	0.48	41.8	548	0.32	11.6			
						540	0.32	18.5			
						S31	0.32	27.2			
						S196	0.32	27.6			
						429*	0.32	1.83			
						510*	0.16	1			
						387_02*	0.16	1.01			

корреляционных зависимостях ЭЭГ-сигналов. Проведенный анализ не только демонстрирует высокую индивидуальность каждого из фиксируемых ЭЭГ-откликов во всей совокупности измеряемых сигналов у каждого испытуемого, но и показывает потенциальные возможности ФШС-методологии по извлечению достаточной биомедицинской информации для решения практических задач медицинской диагностики.

В настоящей статье показано, что в случае психиатрических расстройств (при выявлении склонности подростков к заболеванию шизофренией) абстрагирование от индивидуальных особенностей биомедицинских сигналов, содержащихся в специфических и неспецифических составляющих ЭЭГ, и поиск физиологических критериев указанных патологий могут осуществляться на основе анализа количественных показателей, характеризующих меру нарушения частотно-фазовой синхронизации ЭЭГ-сигналов, регистрируемых от разных областей коры головного мозга. В соответствии с представляемой рабочей гипотезой психиатрической патологии может соответствовать определенный уровень нарушения частотно-фазовой синхронизации. Поскольку минимальный уровень нарушений, свойственный состоянию в норме, может оказаться различным для индивидуумов, актуальным становится определение так называемых индивидуальных норм. Именно в таком контексте можно понимать идею разработки принципов индивидуальной медицины как медицины будущего, ориентированной на метрологию человека и медицину здорового человека – установление метрологических медицинских показателей каждого человека в разные периоды его жизни, что возможно при обеспечении единства диагностических заключений на основе тестовых измерений.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Научного центра психического здоровья РАМН А.Ф. Изнаку, Н.Л. Горбачевской и И.А. Козловой за предоставленные записи ЭЭГ-сигналов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 12-02-31044-мол_а).

Summary

S.F. Timashev, S.A. Demin, O.Yu. Panishev, Yu.S. Polyakov, A.Ya. Kaplan, Yu.A. Nefedev. Flicker-Noise Spectroscopy as a Tool for the Personalized Medicine of the Future.

This paper discusses essential aspects of the personalized medicine of the future that deal with the computer analysis of signals produced by the human organism in response to different test actions. It is shown that flicker-noise spectroscopy can be regarded as a working tool allowing one to extract the information contained in such signals, which reflects the highly specific nature of the resulting responses. New capabilities of flicker-noise spectroscopy in recognizing specific features of biomedical signals are due to the introduction of information parameters characterizing the signal components in different frequency ranges, and the developed procedures for estimating the parameter values.

Key words: flicker-noise spectroscopy, auto- and cross-correlations, frequency-phase synchronization, electroencephalography signals, schizophrenia.

Литература

1. Рангайян Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 440 с.
2. Тимашев С.Ф. Фликкер-шумовая спектроскопия: информация в хаотических сигналах. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 248 с.
3. Timashev S.F., Polyakov Yu.S. Review of flicker noise spectroscopy in electrochemistry // *Fluct. Noise Letters*. – 2007. – V. 7, No 2. – P. R15–R47.
4. Timashev S.F., Polyakov Yu.S., Misurkin P.I., Lakeev S.G. Anomalous diffusion as a stochastic component in the dynamics of complex processes // *Phys. Rev. E*. – 2010. – V. 81, No 4. – P. 041128-1–041128-17.
5. Timashev S.F., Polyakov Yu.S., Yulmetyev R.M., Demin S.A., Panishev O.Yu., Shimojo S., Bhattacharya J. Analysis of biomedical signals by flicker-noise spectroscopy: identification of photosensitive epilepsy using magnetoencephalograms // *Laser Phys.* – 2009. – V. 19, No 4. – P. 836–854.
6. Timashev S.F., Polyakov Yu.S., Yulmetyev R.M., Demin S.A., Panishev O.Yu., Shimojo S., Bhattacharya J. Frequency and phase synchronization in neuromagnetic cortical responses to flickering-color stimuli // *Laser Phys.* – 2010. – V. 20, No 3. – P. 604–617.
7. Тимашев С.Ф., Панищев О.Ю., Демин С.А., Поляков Ю.С., Каплан А.Я. Динамика кросс-корреляционных взаимосвязей в сигналах электроэнцефалограмм в диагностике психиатрических расстройств // *Динамические явления в сложных системах* / Под ред. А.В. Мокшина и др. – Казань: Изд. МОиН РТ, 2011. – С. 279–296.
8. Шустер Г. Детерминированный хаос. Введение. – М.: Мир, 1988. – 240 с.
9. Kantz H., Schreiber T. Nonlinear time series analysis. – Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2004. – 365 p.
10. Wavelets in Medicine and Biology / Eds. A. Aldroubi, M.A. Unser. – Boca Raton FL: CRC Press, 1996. – 616 p.

11. *Panischev O.Yu., Demin S.A., Bhattacharya J.* Cross-correlation markers in stochastic dynamics of complex systems // *Physica A.* – 2010. – V. 389, No 21. – P. 4958–4969.
12. *Podobnik B., Stanley H.E.* Detrended cross-correlation analysis: a new method for analyzing two nonstationary time series // *Phys. Rev. Lett.* – 2008. – V. 100, No 8. – P. 84102-1–84102-4.
13. *Rosenblum M.G., Weule J., Kurths J., Pikovsky A., Volkmann J., Schitzler A., Freund H.* Detection of n:m phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography // *Phys. Rev. Lett.* – 1998. – V. 81, No 15. – P. 3291–3294.
14. *Mormann F., Lehnertz K., David P., Elger C.* Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // *Physica D.* – 2000. – V. 144, No 3–4. – P. 358–369.
15. *Bhattacharya J., Petsche H.* Enhanced phase synchrony in the electroencephalograph γ band for musicians while listening to music // *Phys. Rev. E.* – 2001. – V. 64, No 1. – P. 012902-1–012902-4.
16. *Берже П., Помо И., Вудаль К.* Порядок в хаосе. О детерминистском подходе к турбулентности. – М.: Мир, 1991. – 368 с.
17. *Bak P.* How Nature Works. The Science of Self-Organized Criticality. – Oxford: Oxford Univ. Press, 1997. – 212 p.
18. *Фриш У.* Турбулентность. Наследие А.Н. Колмогорова. – М.: Фазис, 1998. – 346 с.
19. *Тимашев С.Ф.* Информационная значимость хаотических сигналов: фликкер-шумовая спектроскопия и ее приложения // *Электрохимия.* – 2006. – Т. 42, № 5. – С. 480–524.
20. *Владимиров В.С.* Уравнения математической физики. – М.: Наука, 1967. – 436 с.
21. *Басараб М.А., Зелкин Е.Г., Кравченко В.Ф., Яковлев В.П.* Цифровая обработка сигналов на основе теоремы Уиттекера–Котельникова–Шеннона. – М.: Радиотехника, 2004. – 72 с.
22. *Каплан А.Я., Борисов С.В., Желиговский В.А.* Классификация ЭЭГ подростков по спектральным и сегментарным характеристикам в норме и при расстройствах шизофренического спектра // *Журн. высш. нерв. деят.* – 2005. – Т. 55, № 4. – С. 478–486.
23. *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.
24. *Костюченко И.Г., Каплан А.Я.* Метод фликкер-шумовой спектроскопии в задаче классификации ЭЭГ подростков с расстройством шизофренического типа // «Шумовые и деградационные процессы в полупроводниковых приборах»: Сб. материалов. – М.: МНТОРЭС им. А.С. Попова, МЭИ, 2010. – С. 164–169.
25. *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. – V. 391, No 4. – P. 1179–1194.
26. *Carter C.S., Perlstein W., Ganguli R., Brar J., Mintun M., Cohen J.D.* Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – V. 155. – P. 1285–1287.
27. *Glahn D.C., Ragland J.D., Abramoff A., Barrett J., Laird A.R., Bearden C.E., Vellinagan D.I.* Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia // *Hum. Brain Mapp.* – 2005. – V. 25, No 1. – P. 60–69.

28. *Yulmetyev R.M., Yulmetyeva D.G., Hänggi P., Shimojo S., Bhattacharya J.* Strong memory in time series of human magnetoencephalograms can identify photosensitive epilepsy // J. Experim. Theor. Phys. – 2007. – V. 104, No 4. – P. 644–650.
29. *Ivanov P.Ch., Amaral L.A.N., Goldberger A.L., Havlin S., Rosenblum M.G., Struzik Z., Stanley H.E.* Multifractality in human heartbeat dynamics // Nature. – 1999. – V. 399. – P. 461–465.
30. *Peng C.-K., Mietus J., Hausdorff J.M., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L.* Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat // Phys. Rev. Lett. – 1993. – V. 70, No 9. – P. 1343–1346.
31. *Yulmetyev R.M., Yulmetyeva D.G., Gafarov F.M.* How chaosity and randomness control human health // Physica A. – 2005. – V. 354. – P. 404–414.
32. *Yulmetyev R.M., Demin S.A., Hänggi P.* Manifestation of chaos in real complex systems: case of Parkinson's disease // The Logistic Map and the Route to Chaos: From the Beginnings to Modern Applications / Eds. M. Ausloos, M. Ditrikx. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. – P. 175–196.

Поступила в редакцию
16.07.12

Тимашев Сергей Фёдорович – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова, г. Москва.

E-mail: *serget@mail.ru*

Дёмин Сергей Анатольевич – старший преподаватель кафедры вычислительной физики и МФП Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: *serge_demin@mail.ru*

Панищев Олег Юрьевич – старший преподаватель кафедры вычислительной физики и МФП Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: *opanischev@gmail.com*

Поляков Юрий Сергеевич – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник компании USPolyResearch, г. Ашленд, штат Пенсильвания, США.

E-mail: *ypolyakov@uspolyresearch.com*

Каплан Александр Яковлевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и нейро-компьютерных интерфейсов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

E-mail: *akaplan@mail.ru*

Нефедьев Юрий Анатольевич – доктор физико-математических наук, профессор кафедры вычислительной физики и МФП Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: *star1955@mail.ru*