



ИПМ им.М.В.Келдыша РАН • Электронная библиотека

Препринты ИПМ • Препринт № 49 за 2017 г.



ISSN 2071-2898 (Print)
ISSN 2071-2901 (Online)

**Ивченко А.Ю., Козлова А.Б.,
Корсакова М.Б., Машеров Е.Л.,
Орлов Ю.Н., Руссков А. А.**

Анализ нестационарности
ЭКоГ и построение
предвестника разрядки

Рекомендуемая форма библиографической ссылки: Анализ нестационарности ЭКоГ и построение предвестника разрядки / А.Ю.Ивченко [и др.] // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2017. № 49. 19 с. doi:[10.20948/prepr-2017-49](https://doi.org/10.20948/prepr-2017-49)
URL: <http://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2017-49>

**Ордена Ленина
ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ
имени М.В.Келдыша
Российской академии наук**

**А.Ю. Ивченко, А.Б. Козлова, М.Б. Корсакова,
Е.Л. Машеров, Ю.Н. Орлов, А.А. Руссков**

**Анализ нестационарности ЭКоГ
и построение предвестника разрядки**

Москва — 2017

Ивченко А.Ю., Козлова А.Б., Корсакова М.Б., Машеров Е.Л., Орлов Ю.Н., Руссков А.А.

Анализ нестационарности ЭЖоГ и построение предвестника разрядки

В работе рассмотрено применение индикатора разрядки, так называемого согласованного уровня стационарности, для выявления критических фрагментов электроэнцефалограмм и электрокортикограмм применительно к наступлению приступа эпилепсии. Распознавание предвестника приступа основывается на гипотезе увеличения уровня нестационарности выборочных распределений показаний приборов. Выяснилось, что такой индикатор имеет ошибку пропуска цели на уровне 10 %, а ошибку ложной тревоги порядка 40 %.

Ключевые слова: индекс нестационарности, индикатор разрядки, электроэнцефалограмма, приступ эпилепсии

Ivchenko A.Yu., Kozlova A.B., Korsakova M.B., Masherov E.L., Orlov Yu.N., Russkov A.A.

Non-stationary analysis of electroencephalogram and disorder indicator construction

In this paper we consider the stationary level of electroencephalogram time series. It appears, that local increase of this indicator can be chosen as a predictor of an attack of epilepsy. The recognition of this attack has a statistical error of the first kind 40 % and the second kind 10 %.

Key words: non-stationary index, disorder indicator, electroencephalogram, epilepsy attack

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ, проект № 16-01-00342

Содержание

Введение. Математические методы в электроэнцефалографии.....	3
1. Постановка задачи анализа ЭЭГ/ЭЖоГ и индикатор разрядки.....	8
2. Согласованный уровень стационарности	11
3. Анализ уровня нестационарности распределений.....	14
Выводы	19
Литература	19

Введение. Математические методы в электроэнцефалологии

Настоящая работа посвящена применению методов нестационарного статистического анализа, развитых в ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, к исследованию графиков электроэнцефалограмм (ЭЭГ) с целью выявления определенных закономерностей для классификации состояния пациента или предсказания его изменения.

В вводной части представляется полезным дать краткий обзор применяемых в настоящее время математических методов в электроэнцефалологии. Этот обзор основывается прежде всего на книге [1], написанной сотрудниками Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, в которой излагаются теоретические основы подходов к расшифровке ЭЭГ при определении диагноза наблюдавшихся пациентов, а также на работах [2-7].

Математический аппарат, используемый в электроэнцефалологии, восходит к работам Н. Винера, который предложил для оценки спектра ЭЭГ использовать автокорреляционную функцию и преобразование Фурье от неё. Реально это было осуществлено, ввиду отсутствия в то время необходимых вычислительных мощностей, уже после Второй мировой войны, а массово доступно стало лишь после изобретения быстрого преобразования Фурье (БПФ) и затем после распространения персональных компьютеров. В настоящее время основной инструментальный анализ ЭЭГ составляет именно БПФ и опирающиеся на него методы, прежде всего спектр мощности и когерентность между отведениями. При всей мощи и доказанной полезности этого подхода всё более проявляется потребность в создании новых методов анализа ЭЭГ, учитывающих нелинейность процессов в мозге и взаимосвязи их в различных регионах. Хотя в этом направлении работа ведётся, существенного продвижения в практически применимых методиках не наблюдается.

Запись ЭЭГ производится при помощи электродов, размещённых на скальпе пациента и подключённых ко входу усилителя с высоким входным сопротивлением. Регистрируется разность потенциалов между двумя точками. Существуют 2 основных варианта их взаимного расположения. Либо одна располагается непосредственно над структурами мозга, а другая, условно принимаемая за точку с нулевым потенциалом (так называемое «монополярное отведение»), – в некотором отдалении (мочка уха, мастоиды и т.п.), либо обе точки расположены близ мозговых структур («биполярное отведение»). Предлагались и некоторые иные подходы к регистрации ЭЭГ («усреднённый электрод», «отведение источника» и др.), не давшие принципиальных преимуществ, поскольку одни системы отведения могут быть при достаточно общих условиях линейно преобразованы в другие. Расположены на скальпе электроды, как правило, в соответствии с системой «10-20%», где эти числа выражают расстояние между электродами в процентах от расстояния между ушными отверстиями или между лобным и затылочным буграми. В этой системе размещается 19 электродов (на практике может использоваться

меньшее число электродов или могут добавляться дополнительные), не считая каналов ЭКГ, окулограммы и других, используемых скорее для контроля записи и борьбы с артефактами. Существует также более дробное размещение электродов, система «10-10%», в которой число электродов возрастает вчетверо, и ещё более плотные, в которых число электродов 200 и более, хотя на практике столь плотное размещение производится лишь в области особого интереса [1, 2]. Таким образом, с точки зрения обработки ЭЭГ записывается как многомерный массив данных, фиксируемых через определенные постоянные промежутки времени.

Биоэлектрическая активность мозга имеет весьма широкую частотную полосу, однако самые низкие и самые высокие частоты сильно искажаются активностью внемозгового происхождения, и при необходимости получения этих частотных диапазонов необходимо принимать особые меры (неполяризуемые электроды, назначение миорелаксантов и пр.). Так, проявления кожно-гальванической реакции и поляризация электродов порождает низкочастотные помехи, а мышечная активность – высокочастотные, поэтому для обычной клинической ЭЭГ ограничиваются диапазоном 0.5-35Гц или 0.5-70Гц, хотя запись в более широком диапазоне технически возможна. В современных компьютерных энцефалографах используется достаточно высокая частота (256Гц, 512Гц или 1024Гц), в несколько раз превосходящая частоту Котельникова-Найквиста, что позволяет в качестве антиалиасинговых фильтров использовать относительно простые аналоговые схемы, не требуя их тонкой регулировки, а доведение полосы пропускания до указанной 0.5Гц...35Гц или иной требуемой проводить цифровой фильтрацией после первичной записи [3].

Наряду со скальповой ЭЭГ записывается также электрокортикограмма (ЭКоГ) и запись с глубинных электродов, как правило, в частотной полосе, близкой к ЭЭГ, и так же многоканально. Возможна, кроме того, одновременная регистрация ЭЭГ и ЭКоГ, а также других физиологических параметров в основном с целью контроля, но также и для выявления связи ЭЭГ и других величин. Перспективным методом является магнитоэнцефалография, однако требуемое оборудование дорого само по себе и в эксплуатации, поскольку приём сигнала производится сверхпроводящими датчиками (SQUID). Возможно также совмещение записи ЭЭГ и функциональной МРТ.

Важным и до конца не решённым вопросом является устранение артефактной активности, вызванной движениями электродов и/или больного, нарушениями контакта, электрическими помехами от аппаратуры, в особенности в операционной или в реанимационной палате. Многие из них сходны с физиологической или патологической активностью до такой степени, что предложить строгий формальный критерий не удаётся, а легко реализуемые, такие, как фильтрация или ограничение амплитуды, и пропускают артефакты, и могут удалять действительно значимый сигнал.

Наиболее часто применяемым в настоящее время методом анализа является расчёт спектра мощности. В основном используется преобразование Фурье [4], с наложением временных окон разного рода. Затем по спектру могут

быть рассчитаны производные показатели (средняя и медианная частоты, частоты среза 75% и 90%, эффективная частотная полоса, альфа-дельта индекс и другие). Необходимость отслеживать быстропротекающие изменения частотного состава вместе с отсутствием потребности в расчёте спектра, слишком дробного по частоте, приводят к использованию других методов оценивания, например метода максимальной энтропии (он получил некоторое распространение под названием «Берг-Фурье анализ») или авторегрессионных оценок.

Многомерность ЭЭГ-сигнала естественно приводит к задаче оценки степени связи сигналов по отдельным отведениям. Эта связь может быть обусловлена как чисто физическими механизмами объёмного проведения, а также наличием общего «условно-нулевого» референтного электрода, на котором в действительности имеется электрический потенциал внутримозгового происхождения, так и синхронизацией биоэлектрических процессов в различных отделах мозга, представляющей большой интерес, научный и клинический. Вопрос о том, как различить эти два механизма формирования связи, в настоящее время открыт. Корреляционный анализ, исторически первый применённый к задаче оценки связи сигналов в разных отведениях, сейчас применяется редко. Основным является когерентный анализ, основанный на расчёте, также через преобразование Фурье, взаимной мощности сигналов и нормированием её спектральными мощностями по данным отведениям. От полученной комплексной величины берётся модуль, который и используется в качестве оценки степени связи, и аргумент (фазовый сдвиг), однако используется для анализа связи он редко. Другой недавно предложенный подход предполагает использование отдельно действительной и мнимой составляющих нормированной взаимной мощности, исходя из того что при используемой частоте квантования задержка, вызванная объёмным проведением, может считаться нулевой и связь, обусловленная этой причиной, проявится лишь в действительной области, а связь, вызванная проведением по нервным окончаниям, где скорость проведения в пределах 1-100 метров в секунду, даст заметную задержку и проявится в мнимой составляющей. Предполагается, что показатели пространственной синхронизации ЭЭГ отражают интегративные межцентральные взаимодействия в мозге как основу формирования определенных функциональных состояний человека и обеспечения разных видов его деятельности, включая психическую. Методы оценки связи, основанные на теории информации, и другие нелинейные оценки связи предлагались, но массового применения не нашли.

Другой способ эксплуатации многомерности сигнала обещает показать картину расположения источников в мозгу, перейдя от совокупности одномерных сигналов или двумерной карты распределения по скальпу к трём измерениям. Отдельные источники рассматриваются как токовые диполи, погруженные в толщу ткани мозга, делаются предположения о проводящих свойствах этой ткани и окружающих её оболочек и для данного расположения диполей рассчитываются потенциалы на электродах. Затем решается задача минимизации невязок расчётных и наблюдаемых потенциалов, в качестве

переменных при этом берутся расположение и электрические характеристики диполей. Основная проблема здесь связана с тем, что число электродов на скальпе не столь велико, обычно оно менее двух десятков, но даже и при большем количестве их число возможных расположений диполей весьма высоко, так что задача вырожденная, число параметров (как правило, одному диполю соотносится 6 величин – три геометрические координаты и три проекции вектора тока на координатные оси) может превышать число наблюдений многократно. Один из способов разрешения этой проблемы состоит в применении методов регуляризации при сохранении большого числа диполей, распределённых по мозгу равномерно («ЭЭГ-томография»). Другой – в искусственном ограничении числа диполей до минимального, даже и до одного. При этом либо узкополосной фильтрацией выделяется активность, объяснимая одним источником, либо, рассчитав возможное положение единственного диполя для всех моментов времени, оставляют для рассмотрения только те, в которые ток данного диполя велик сравнительно с прочими, так что систему можно рассматривать как единственный диполь и шум от прочих источников.

Фрактальные методы были предложены относительно недавно, встречены с энтузиазмом, но серьёзного выхода не дали. Оценка фрактальной размерности и других характеристик такого рода, описание в терминах странных аттракторов на имеющихся данных затруднены. На короткой записи оценка неточна, а увеличение длительности приводит к тому, что за время записи физиологическое состояние пациента меняется, так что вместо повышения точности оценки получаем смесь оценок, полученных для различных состояний. Из методов, основанных на самоподобии, определённое применение нашли вейвлеты [6, 7]. Методы, основанные на их применении, во многом воспроизводят арсенал методов, использующих преобразование Фурье (спектр мощности, когерентность и т.п.). Преимущество вейвлетов проявляется здесь в лучшей временной локализации, и их использование может рассматриваться как развитие идеи оконного преобразования Фурье, достаточно давно применяемого в данных задачах. Вопрос об оптимальном для анализа ЭЭГ выборе вида вейвлетов открыт.

Вопрос о направленности связей между сигналами имеет большое значение, поскольку позволяет выяснить, какие структуры являются ведущими во взаимодействии, а какие – ведомыми. Корреляционный и когерентный анализ ответа на этот вопрос не дают, их оценки инвариантны к перестановке аргументов. Фазовый сдвиг между сигналами оказывается неустойчивым, и попытки оценить направленность связи исходя из него были неудачны.

Интерес представляет также вопрос о характеристиках нестационарности ЭЭГ-сигнала. Изменчивость амплитуды, частотных характеристик, связи с сигналами в других отведениях могут представлять интерес как клинически значимые параметры. Основной математической трудностью тут представляется построение оценок по малым временным отрезкам, далее можно рассматривать дисперсию полученных оценок как самостоятельный параметр.

Большой интерес вызывает анализ независимых компонент (ICA), предложенный в качестве замены методу главных компонент (PCA), применение которого к анализу ЭЭГ успешным не оказалось. Ортогональность компонент – требование слишком формальное и не отражающее процессы в живом организме. В частности, метод ICA прикладывают к разделению источников сигнала (blind source separation), предполагая выделить сигналы, исходящие от разных отделов мозга и в разных состояниях. Однако обычные критерии разделения источников (например, максимизацией негауссовости), по-видимому, слабо соотносятся с физиологическими процессами, и относительно успешно удаётся лишь отличать физиологическую/патологическую активности от артефактной. Вообще, задача устранения артефактов из сигнала представляет большое самостоятельное значение, поскольку применение сложных методов обработки к содержащему артефакты сигналу маскирует их наличие, так что результат может быть весьма далёк от достоверного, но внешне будет выглядеть вполне пристойно. Это требует удаления артефактной активности до применения сколько-нибудь сложной обработки данных.

Задача оценки формы сигнала, легко выделяемой визуально и иногда существенной для клинической оценки ЭЭГ («острые волны», «аркообразные колебания» и т.п.) удовлетворительного алгоритмического решения не имеет. Обычный расчёт спектра нивелирует форму волны, и, хотя отличие от синусоидальной формы будет выявлено, оно проявится наличием дополнительных частотных составляющих (гармоник, реже субгармоник) в спектре, причём для разных форм сигнала (с заостренной вершиной, с притупленной или при наличии двух несвязанных сигналов разной частоты) спектр может быть тождественен. Для решения этой задачи, а также родственной задачи оценки межчастотной связи в разных отведениях предложено было использовать биспектральный анализ, бикогерентность, бикорреляции. Описаны также методы, носящие полуэмпирический характер, например, со сравнением длины восходящего и нисходящего фронтов колебания, с использованием второй производной как меры остроты волны и другие. В частности, некоторые такие методы предлагались для автоматического обнаружения эпилептиформной активности. Однако успех их в данной задаче, несмотря на длительную историю разработки, не слишком велик: у них как чувствительность, так и специфичность недостаточны.

Близким к ЭЭГ методом является анализ вызванных потенциалов. В нём подаётся определённый стимул (вспышка света, звуковой сигнал, электрическое раздражение и т.п.; возможно также выполнение обследуемым некоторых действий в ответ на сигнал, например, счёта или нажатия на кнопку, а также подача сигналов разного вида) и ставится задача определения биоэлектрической активности в ответ на данный сигнал. Простейший, но при этом наиболее применимый метод выделения ответа – усреднение (когерентное накопление), его можно трактовать также и как расчёт взаимной корреляционной функции электрической активности и индикаторной функции, принимающей значение «1» в момент подачи сигнала и «0» – во все остальные

моменты. Разработка более эффективных методов выделения вызванного ответа может оказаться полезной практической задачей.

Место ЭЭГ в арсенале методов исследования связано, с одной стороны, с тем, что это неинвазивный и безопасный для больного метод, с другой стороны, с тем, что он отражает состояние больного в данное время исследования. Соответственно, важной задачей оказывается оценивание состояния пациента по данным ЭЭГ. Такая задача возникает, например, при ЭЭГ-мониторинге в ходе нейрохирургических операций, однако там в значительной степени достаточно визуальной оценки и спектра мощности, более утонченные методы не требуются, особенно если они приводят к задержке получения результата. Для больных в отделении реанимации картина уже несколько иная, там изменения ЭЭГ, свидетельствующие об ухудшении или улучшении статуса больного, позволяя сделать прогноз и принять своевременные меры, выражены куда слабее, а время на обработку данных есть, так что оправдано применение более сложных и затратных по времени методик анализа. Еще одна область – выявление предвестников развивающегося эпилептического припадка до развития «электрической бури» по изменениям ЭЭГ, которые сами по себе не носят патологического характера, но позволяют предвидеть возникновение приступа.

Последняя из вышеперечисленных проблем и является предметом исследования в настоящей работе. Будет рассмотрено предположение, что предвестником эпилептического припадка может служить нарастание уровня нестационарности данных ЭЭГ в определенном скользящем окне наблюдений. Необходимые для такого рассмотрения понятия вводятся далее в разделе 2.

1. Постановка задачи анализа ЭЭГ/ЭКоГ и индикатор разладки

В задачах статистического анализа нестационарных случайных процессов важную роль играет понимание особенностей изменений статистики событий локально по времени. Основной проблемой является то, что малые выборки, которые только и необходимы для такого анализа, недостаточно представительны для построения статистик, а большие выборки содержат неактуальные устаревшие данные. С другой стороны, если исходить из практической целесообразности анализа данных в окне определенной ширины, возникает вопрос относительно характерных расстояний между выборочными функциями распределения, которые на определенном уровне значимости достаточны для признания наличия разладки или, наоборот, на уровне доверия – для идентификации неизменности состояния анализируемого объекта.

Мы будем рассматривать ЭКоГ четырех пациентов, отвечающие их состоянию в течение 1 часа наблюдения, оканчивающегося приступом эпилепсии. Данные снимались в одних примерах с 22-х, в других – с 32-х и с 64-х отводов с частотой 512 Гц. Были проанализированы 10 таких случаев с целью выявить некое общее свойство ряда по одному из отводов или по их

совокупности, которое могло бы служить индикатором-предвестником начинающегося приступа. Типичный фрагмент ряда представлен на рис. 1.



Рис. 1. Фрагмент ряда данных ЭКоГ по одному из отводов

Анализ показал, что собственно значения ряда не являются надежными индикаторами состояния. Возможно, что степень когерентности могла бы служить таким индикатором? На рис. 2 представлен логарифм определителя корреляционной матрицы по данным отводов за период 30 сек. в скользящем окне с шагом 2 сек.

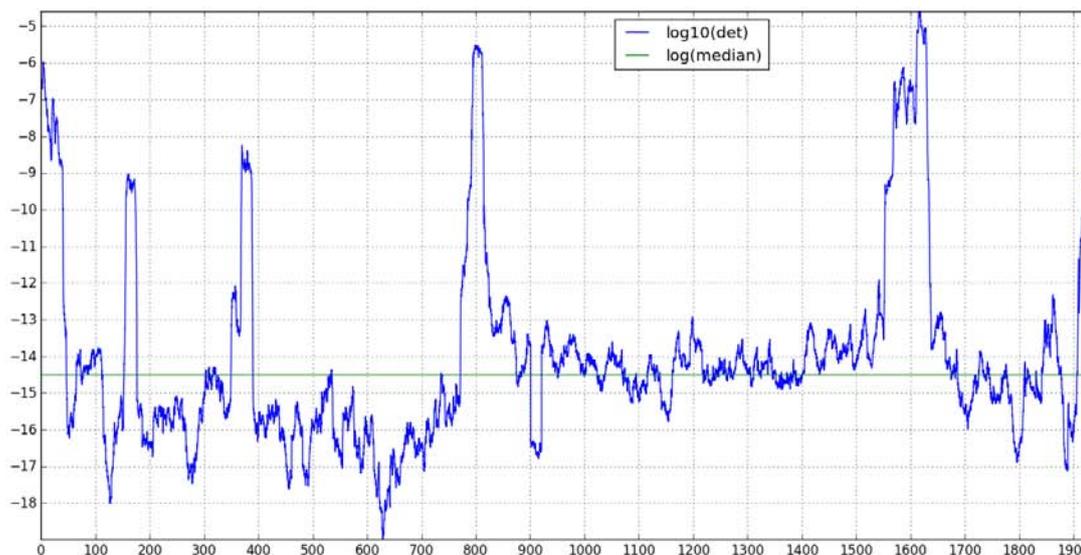


Рис. 2. Значение логарифма детерминанта корреляционной матрицы ЭКоГ

Из рис. 2 видно, что близкие к нулю значения определителя не обладают надежным свойством указывать на некие характерные состояния, как, впрочем, и относительно большие его значения.

Следовательно, надо попытаться найти другие индикаторы, имеющие чисто статистический смысл и не привязанные к конкретному пациенту. Значения измеренных физических показателей, «плохие» в ряде случаев для одного пациента, могут быть нейтральными для другого, и наоборот. Поэтому представляет интерес построить индикатор разрядки в некоторых ковариантных терминах. Таковыми, в частности, являются функции распределения значений функционалов от функций распределения значений наблюдаемых величин.

Во многих практических случаях нестационарного статистического анализа эффективным индикатором разрядки служит изменение расстояния между выборочными функциями распределения, построенными по непересекающимся выборкам определенных объемов. Доля расстояний, превышающих определенный уровень, называемый согласованным уровнем стационарности (СУС) ряда, также может служить подобным индикатором. Указанные индикаторы разрядки были введены в [8, 9].

Применительно к задаче построения предвестника приступа эпилепсии суть тестируемой гипотезы состоит в том, что есть некоторый «условно нормальный» уровень нестационарности, отвечающий в статистическом смысле некоторому некритическому состоянию пациента. Изменение состояния приведет к изменению выборочной функции распределения (ВФР) данных, что скажется на увеличении расстояния между двумя встык-выборками в соседних окнах. Это увеличение не связано с какими-то специфическими значениями собственно показаний ЭКоГ или ЭЭГ, а лишь указывает на изменение закона распределения данных, получаемых по каждому из отводов. Сигнал на изменение закона распределения трактуется как предвестник разрядки.

Рассматривались встык-выборки длиной 1000 данных (2 сек. наблюдений) и 5000 данных (10 сек.) по каждому из установленных отводов. Оптимизации длины выборки с целью повышения надежности срабатывания индикатора разрядки на данном этапе не проводилось. Требовалось выяснить, насколько выдвинутая гипотеза разрядки отвечает наблюдениям. По данным за первые 30 мин. наблюдений определялся характерный уровень нестационарности, после чего в скользящем окне шириной 2 мин. рассматривалось число случаев, когда расстояние между выборками превышало найденный уровень нестационарности. Увеличение таких ситуаций свидетельствует о смене состояния объекта наблюдений и трактуется как разрядка.

Принципиальных отличий в поведении расстояний между выборками длиной 1000 и 5000 обнаружено не было. С увеличением длины выборки уровень нестационарности снижается, что свидетельствует о повторяемости сигналов ЭЭГ. Поэтому, если частота повторяемости начинает снижаться, уровень нестационарности будет возрастать, что проявится и на выборках сравнительно малых объемов. Последние предпочтительнее с точки зрения

оперативности принятия мер по предотвращению приступа, если указанная разладка окажется статистически значимо привязанной к этому эффекту.

Выяснилось, что расстояния между распределениями сигналов ЭКоГ в норме С для ВФР встык-выборок в 1000 данных варьируются во всех сэмплах и для всех отводов в пределах 0,10-0,40, а согласованный уровень стационарности (см. далее п. 2) составляет 0,24-0,27. Для встык-выборок в 5000 данных СУС по разным отводам меняется в пределах от 0,12 до 0,15. Много это или мало? На каком уровне доверия построенные распределения можно считать выборками из одной генеральной совокупности?

Если выяснится, что ряды существенно нестационарны, то проведение корреляционного анализа, разложение в ряд Фурье и т.п. стационарные процедуры теряют смысл. Собственно, из рис. 2 уже видно, что в разные моменты времени корреляция между рядами меняется на порядки. Тогда корреляция зависит от момента времени наблюдения и длины выборки, что делает весьма недостоверными выводы о текущем состоянии пациента: ведь в зависимости от длины выборки оно одновременно может оказаться и нормальным, и критическим. Статистика длин выборок, на которых гипотеза разладки в рамках корреляционного анализа подтверждается в наибольшей доле случаев, обычно не имеет явного максимума и потому тоже недостаточно информативна. Следовательно, надо анализировать более устойчивые индикаторы, такие, например, как СУС.

2. Согласованный уровень стационарности

Как известно [10, 11], задача о принадлежности двух выборок одной генеральной совокупности решается непараметрической статистикой Колмогорова-Смирнова

$$S_N = \sup_x |F_{1,N}(x) - F_{2,N}(x)|, \quad (1)$$

для которой справедлива асимптотика

$$\lim_{N \rightarrow \infty} P \left\{ 0 < \sqrt{\frac{N}{2}} S_N < z \right\} = K(z), \quad (2)$$

где $K(z)$ есть табулированная функция Колмогорова, а N – длина выборки.

Это означает, что если для двух ВФР было найдено значение S_N и вычислена величина $z = \sqrt{\frac{N}{2}} S_N$, то величина $1 - K(z)$ приближенно считается равной вероятности того, что $\sqrt{\frac{N}{2}} S_N \geq z$. Задав уровень значимости α , считаем, что если $1 - K(z) < \alpha$, то осуществилось маловероятное событие, несовместимое с понятием случайности, и эти выборки следует считать различными. В частности, применительно к вышеописанному примеру расстояний между двумя распределениями данных ЭКоГ, построенными по

выборкам в 1000 данных, выяснилось, что $S_N = 0,25$, так что $\sqrt{\frac{N}{2}}S_N = 5,6$, и по таблице функции $K(z)$ (приведенной, например, в [10]) находим, что $1 - K(5,6) < 10^{-6}$. Это означает, что вероятность того, что расстояние между двумя выборками указанной длины из одного распределения будет не менее чем 0,25, меньше, чем 10^{-6} , т.е. рассматриваемые распределения следует признать различными.

Некоторая неопределенность сделанного вывода состоит в том, что априори не ясно, насколько достаточен указанный уровень значимости, хотя он и кажется вполне приемлемым. Суть проблемы в том, что необходимо выяснить, как часто две независимых выборки длины N отличаются в смысле ВФР в норме C больше, чем на некоторое число ε , такое, что

$$1 - K\left(\sqrt{\frac{N}{2}}\varepsilon\right) < \alpha. \quad (3)$$

Если число α в (3) выбрано слишком малым, то может случиться так, что доля пар выборок, расстояние между которыми удовлетворяет этому условию, будет меньше, чем α , и тогда по факту ложного отбрасывания «своей» выборки ошибка идентификации будет больше, чем α , тогда как критерий утверждает, что эта ошибка равна именно α . Обратно, если α выбрано слишком большим, то на практике может оказаться, что число пар выборок, для которых условие (3) не выполнено, больше, чем $1 - \alpha$, т.е. больше уровня доверия, на котором предположительно выполнен эксперимент по сравнению выборок. Следовательно, в предположении непрерывности распределения расстояний между ВФР существует некоторый согласованный с экспериментом уровень значимости, равный эмпирической доле ошибочных отклонений верной гипотезы, которые (отклонения) принимаются тогда, когда расстояние между выборками больше некоторого критического уровня $\varepsilon^*(N)$.

В экспериментах по сравнению выборок случайной величиной является расстояние между парой выборок, а также и функция распределения этих расстояний, квантиль которой следует выбрать на практике в качестве нужного уровня значимости. Как известно [10, 11], если случайная величина ξ (в данном примере это расстояние между выборками) имеет функцию распределения $F(x)$ (для расстояний между выборками асимптотически это есть функция Колмогорова), то случайная величина $\eta = F(\xi)$ (здесь это уровень значимости) имеет равномерное распределение на $[0; 1]$. Следовательно, согласованный с экспериментом уровень значимости α есть функция, линейно зависящая от расстояния ε между выборками. Поскольку же в норме C это расстояние меняется от нуля до единицы, то следует положить $\alpha = \varepsilon$. В результате получаем, что критическое расстояние разделения выборок на уровне значимости, согласованном в вышеописанном смысле с экспериментом, определяется из уравнения [8]

$$1 - K\left(\sqrt{\frac{N}{2}}\varepsilon\right) = \varepsilon. \quad (4)$$

Его решение $\varepsilon = \varepsilon^*(N)$ протабулировано в [9]. В частности, для выборок длины $N = 1000$ соответствующее значение равно приблизительно 0,06.

Таким образом, при анализе выборок определенной длины было бы неправильным задавать априори желаемый уровень значимости, так как для заданной длины N выборки лишь при одном значении $\varepsilon = \varepsilon^*(N)$, определяемом из уравнения (4), вероятность превышения значения $\varepsilon^*(N)$ равна значимости используемого для этой цели критерия. Заметим, что на практике принято задавать априорный уровень значимости для задач, имеющих определенную важность (например, не хуже чем 0,05), но важно также и понимать, на каком уровне значимости вообще можно принимать решение по выборке определенной длины. Этот уровень дается решением уравнения (4).

Важность результата (4) для стационарных распределений состоит в том, что он не зависит от конкретного вида распределения. Следовательно, построив расстояния между независимыми ВФР, например, между встык-выборками длины N в скользящем окне с шагом N

$$\rho(N, k) = \|F_N(x, kN) - F_N(x, kN + N)\|_C, \quad k = 1, 2, \dots, \quad (5)$$

можно построить и эмпирическую функцию распределения этих расстояний $G_N(\rho)$. Если затем численно решить уравнение относительно ρ

$$G_N(\rho) = 1 - \rho, \quad (6)$$

то полученное решение $\rho^*(N)$ есть согласованный уровень стационарности (СУС, [8, 9]) для рассматриваемого временного ряда. Если выяснилось, что $\rho^*(N) > \varepsilon^*(N)$, то ряд нестационарный. Величина $\rho^*(N)$ есть тот уровень значимости, на котором можно принимать стационарно формулируемые гипотезы о свойствах данного временного ряда по выборке длины N .

Введем далее величину, называемую уровнем нестационарности (или индексом нестационарности) временного ряда. Эта величина определяется как отношение

$$J(N) = \frac{\rho^*(N)}{\varepsilon^*(N)}. \quad (7)$$

Индекс нестационарности показывает, во сколько раз фактически найденный СУС рассматриваемого ряда больше, чем соответствующий согласованный уровень значимости $\varepsilon^*(N)$ для стационарных распределений,

то есть во сколько раз уровень значимости статистики для выборки заданной длины из рассматриваемого ряда больше, чем уровень значимости, следующий из стационарной оценки.

Применим описанную методику к анализу распределений данных ЭКоГ, запись которых оканчивалась приступом эпилепсии. Распознавание критической ситуации будет возможным, если будут обнаружены отводы, показания которых регулярно изменяют уровень стационарности в последнем сегменте данных по сравнению с условно «нормальной» ситуацией.

3. Анализ уровня нестационарности распределений

Для каждого отвода и для каждого сэмпла по вышеописанной методике определялся СУС на промежутке первых 30 мин. Пример значений СУС в окнах встык-выборок 5000 данных (10 сек.), скользящих с шагом 1000 данных по объему 2 млн данных по 22 отводам для трех сэмплов приведен на рис. 3.

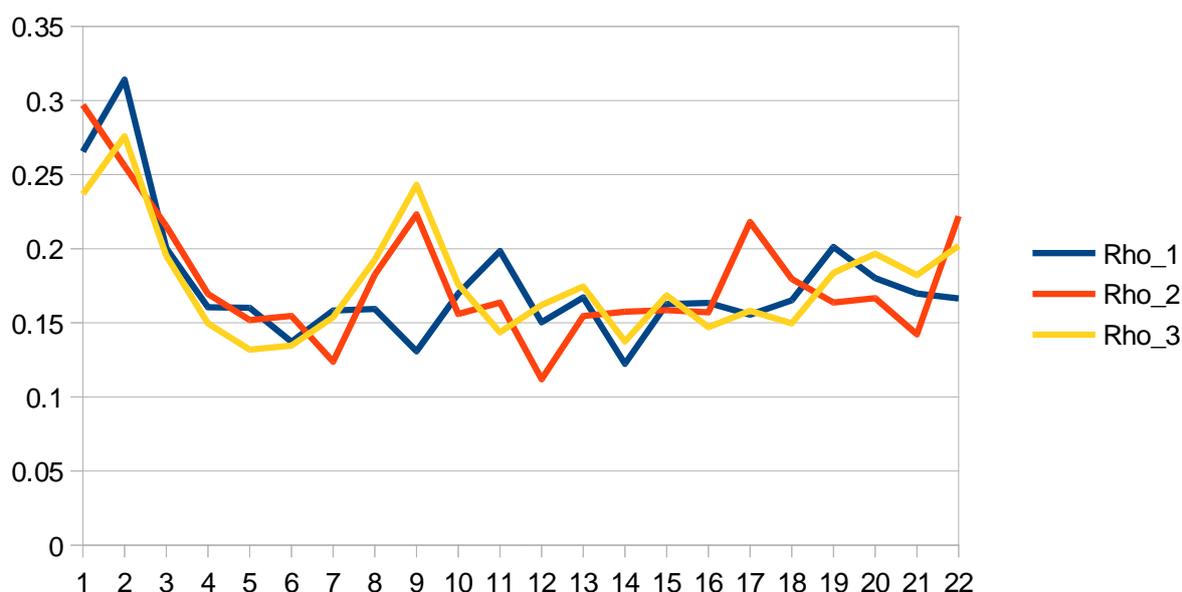


Рис. 3. Значения СУС для разных отводов ЭКоГ, три случая

На рис. 4 показано распределение СУС, характеризующее всю совокупность отводов. Выяснилось, что основная часть отводов имеет близкий СУС: почти 80% распределения содержится в промежутке 0,25-0,28.

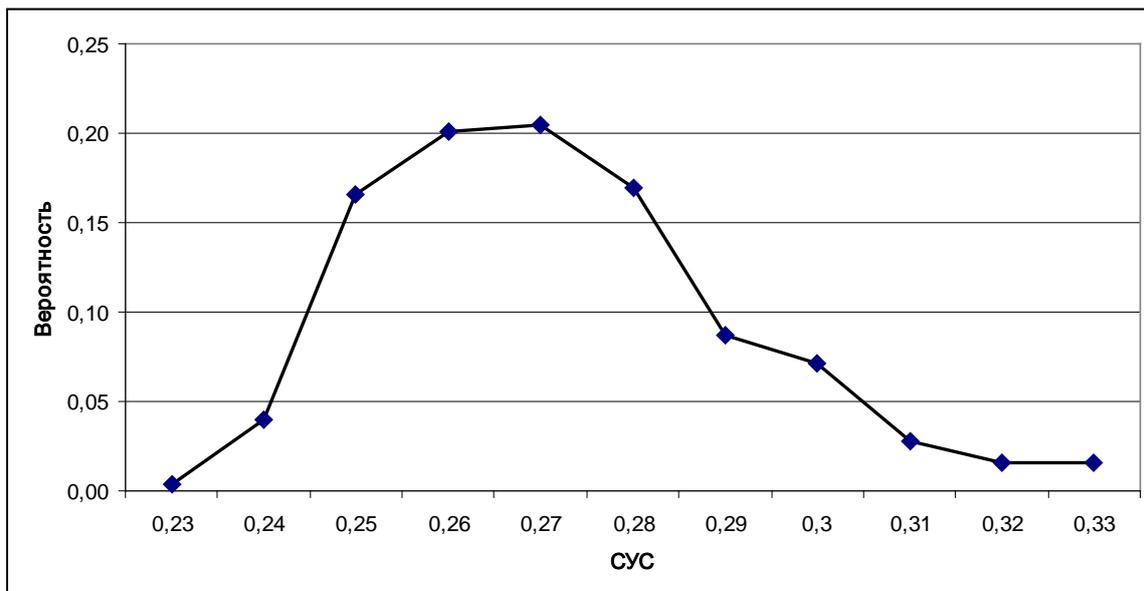


Рис. 4. Распределение СУС по данным ЭЖоГ, длина выборки 1000

Как уже говорилось, смысл понятия СУС состоит в том, что доля выборок, расстояние между которыми превосходит СУС, равна СУС. Если, например, $СУС = 0,25$, это означает, что в среднем каждая четвертая выборка отличается от предыдущей на расстояние, не меньшее, чем $0,25$. Возникает вопрос, на каком промежутке времени считать вышеуказанную долю, чтобы можно было с уверенностью не хуже чем $1-СУС$ утверждать, что уровень стационарности изменился. Для этого надо выяснить, каково распределение промежутков условной стационарности, или, иными словами, каково распределение расстояний в единицах окна выборки между состояниями, различающимися больше, чем на СУС. Соответствующее распределение показано на рис. 4.

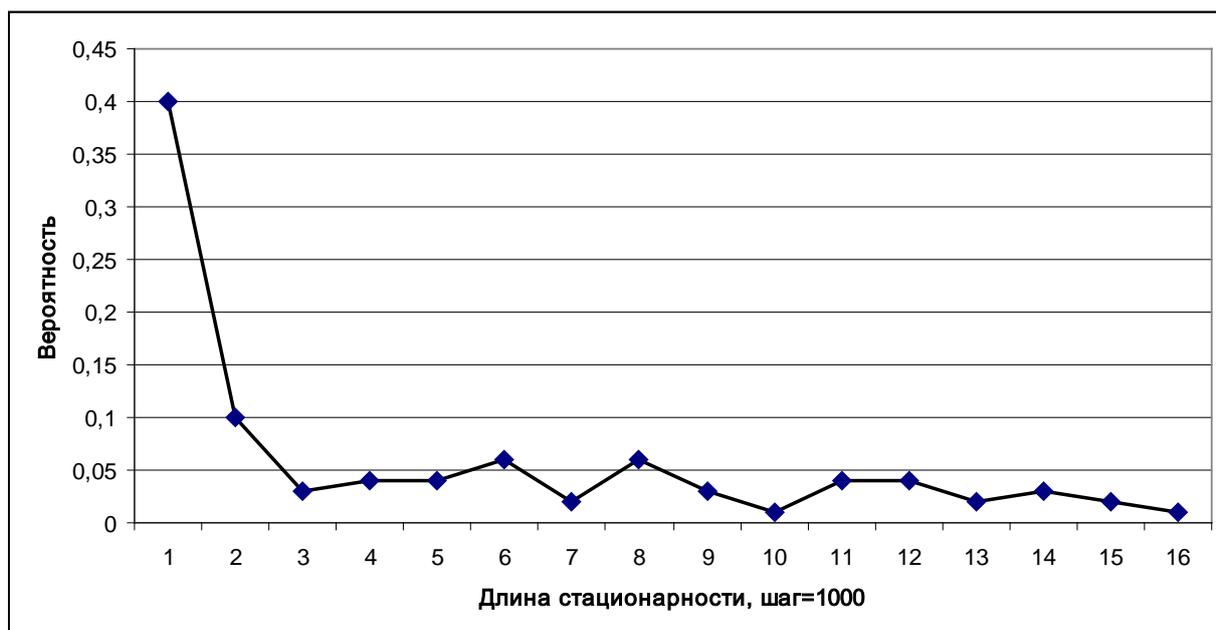


Рис. 4. Распределение промежутков условной стационарности выборок длины 1000

Из рис. 4 следует, что, кроме соседней выборки (т.е. сдвинутой на один шаг длиной в ширину окна), остальные расстояния по времени между состояниями превышения СУС распределены почти равномерно. Для $SUC = 0,25$ квантиль величины $1 - 0,25 = 0,75$ равен 8. Поэтому промежутка времени в 9 окон длиной 1000 данных в среднем достаточно, чтобы с указанной точностью определить превышение СУС в нем. С другой стороны, интересен такой промежуток, в котором превышение СУС определялось бы наиболее достоверно. Оптимизация ширины окна наблюдения выходит за рамки данной работы, однако можно опереться на некоторые априорные суждения. Ширина окна должна быть достаточно большой, чтобы сгладить возможные случайные выбросы, но также и достаточно малой, чтобы не пропустить искомый эффект. Мы будем рассматривать окно шириной 60 выборок: ему отвечает промежуток времени, равный 2 минутам наблюдений. Этот промежуток выбран исходя из представлений о характерном времени принятия управляющих воздействий, необходимых для предотвращения приступа. То, что этот промежуток больше минимально достаточного окна, означает, что принимаемые решения будут корректно статистически обоснованы.

Таким образом, что касается «обычного» состояния, то ряды ЭКоГ для него оказались нестационарны. Индекс нестационарности для них составляет приблизительно 4 на длине 1000 данных, что является весьма высоким уровнем. Это означает, что уровень значимости стационарных оценок для выборок этой длины по факту окажется в 4 раза хуже, чем это следовало бы из соответствующих классических критериев.

Наиболее существенный результат проведенного анализа состоит в том, что обнаружился статистически значимый эффект превышения уровня СУС в последние 2 минуты перед приступом. Этот эффект обнаруживается в среднем по 60% отводам. Более того, примерно на 30% отводов 7 из 10 сэмплов дали положительный эффект локального превышения уровня СУС, а в 10% отводов во всех примерах было отмечено превышение уровня СУС. В «обычном» состоянии пациентов такого эффекта по совокупности отводов отмечено не было.

Для иллюстрации описанного эффекта на рис. 5 приведена динамика во времени среднего расстояния между встык-выборками длиной 5000 данных, шаг по времени был выбран в 1000 данных. Видно, что перед приступом среднее по отводам расстояние резко увеличивалось. Выяснение того, насколько взаимосвязаны эффекты нестационарности с приступами эпилепсии, требует более детальных исследований. Однако уже сейчас можно говорить о некой рабочей гипотезе, на основе которой может быть построен индикатор, достаточно быстро вычисляемый и легко встраиваемый в программное обеспечение.

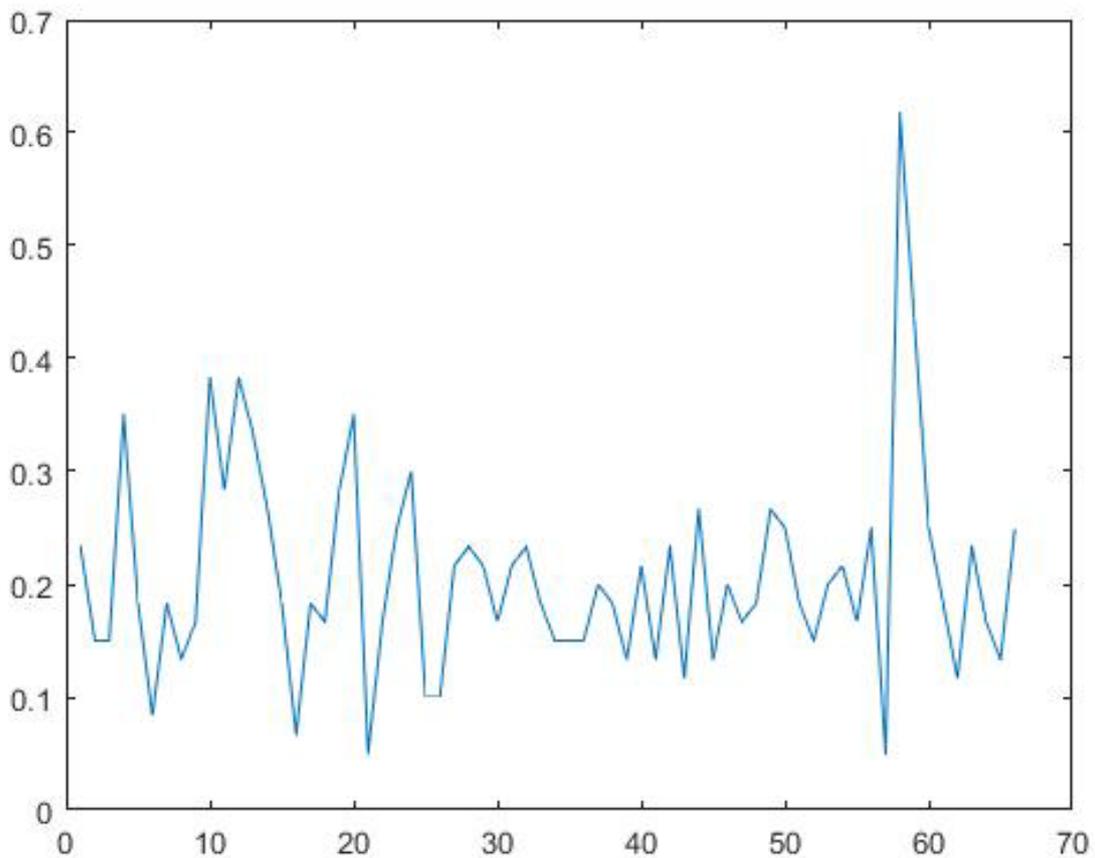


Рис. 5. Среднее по совокупности сэмплов и отводов изменение расстояния между встык-выборками длины 5000 данных в окне 60 тыс.

На рис. 6 показано распределение относительных превышений СУС для выборок в 1000 данных в последние 2 минуты наблюдений по всем отведениям. Вероятность значимого превышения индекса нестационарности (с 4 до 5) для одного произвольно выбранного отвода составляет 0,33, а в среднем по совокупности отводов составляет 0,92. В то же время следует заметить, что в докризисной области наблюдались двухминутные промежутки времени, в течение которых индекс нестационарности также заметно возрастал. Вероятность такого события по совокупности отводов составила приблизительно 0,37. Это есть вероятность ошибки типа «ложная тревога» (ошибка 1-го рода).

По отмеченным же отводам с полностью или частично положительным эффектом превышения СУС распределение относительного приращения СУС более заметно смещено в область статистической значимости (рис. 7). Вероятность превышения уровня СУС не менее чем на 30% составляет для этой совокупности 0,42.

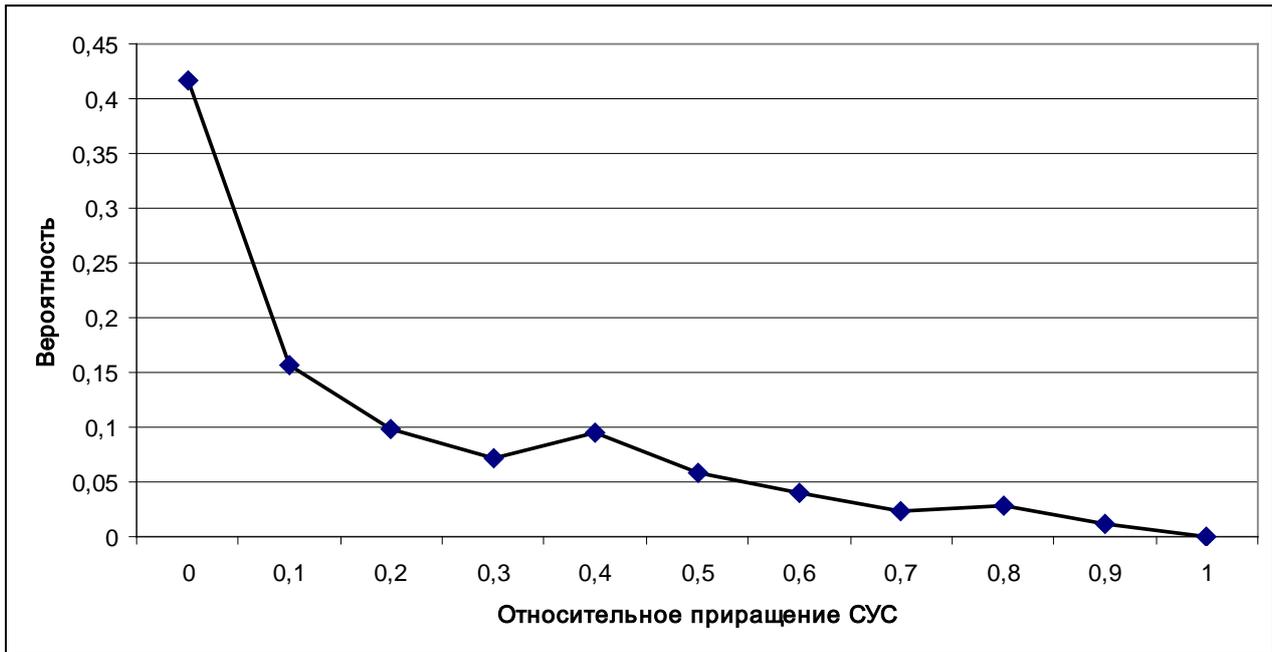


Рис. 6. Распределение положительного превышения СУС по всем отводам

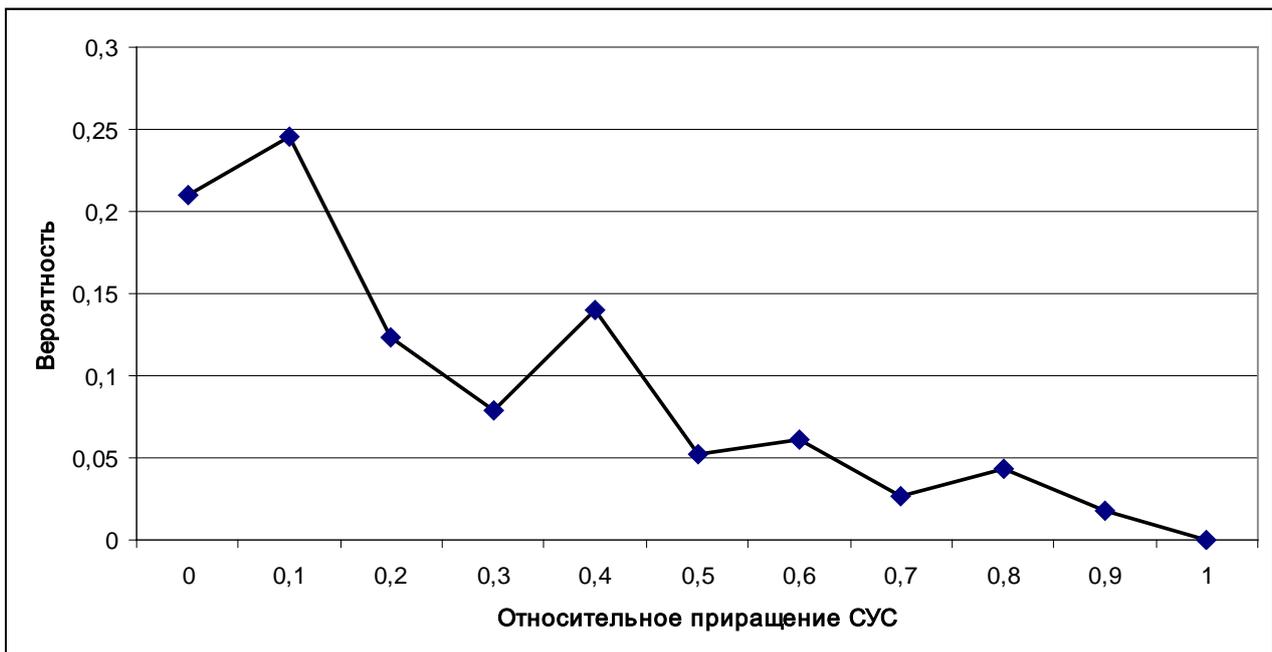


Рис. 7. Распределение положительного превышения СУС по отобранной группе отводов

Таким образом, обнаружен эффект «когерентного» нарушения уровня стационарности ЭЖоГ по большей совокупности отведений в последние 2 минуты перед наступлением приступа.

Выводы

В работе продемонстрирована возможность использования индикатора роста нестационарности в качестве предиктора наступления критического состояния пациента. Эти результаты получены на относительно небольшом числе случаев, но при этом была проведена статистическая обработка данных достаточно больших объемов. Именно, изучалась статистика расстояний между выборочными функциями распределения, построенными в скользящих окнах 1 тыс., 5 тыс., 10 тыс. и 60 тыс. данных по многомерным рядам (размерность 64) длиной 2 млн данных каждый. Отличительной чертой построенного индикатора является то, что он основан не на статистике некоторых размерных величин, которые могут быть весьма индивидуальны для каждого пациента, а на статистике показателя, который характеризует безразмерный уровень нестационарности распределения.

В дальнейшем предполагается провести оптимизацию длины выборки для повышения надежности срабатывания индикатора и проанализировать чувствительность ошибки к отклонению от оптимальной длины окна.

Литература

1. Нейрофизиологические исследования в клинике. Под ред. Г.А. Щекутьева. – М.: Антидор, 2001. – 236 с.
2. Schomer D.H., Lopes da Silva F.H. Nidermeyer's Electroencephalography. – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – 1296 p.
3. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография. 2-е изд. – М.: MBN, 2004. – 352 с.
4. Peters T.M., Williams J. (eds.) The Fourier Transform in Biomedical Engineering. – Basel: Birkhäuser, 1998. — 199 p.
5. Theis F.J., Meyer-Base A. Biomedical Signal Analysis: Contemporary Methods and Applications – Cambridge: MIT Press, 2010. – 428 p.
6. Adeli H., Ghosh-Dastidar S. Automated EEG-Based Diagnosis of Neurological Disorders: Inventing the Future of Neurology – Boca Raton: CRC Press, 2010. – 423 p.
7. Rangayyan R.M. Biomedical Signal Analysis: A Case-Study Approach New York: Wiley-IEEE Press, 2001. — 555 p.
8. Орлов Ю.Н. Кинетические методы исследования нестационарных временных рядов. – М.: МФТИ, 2014. – 276 с.
9. Орлов Ю.Н., Федоров С.Л. Методы численного моделирования процессов нестационарного случайного блуждания. – М.: МФТИ, 2016. – 112 с.
10. Гнеденко Б.В. Курс теории вероятностей. – М.: Физматлит, 1961. – 406 с.
11. Уилкс С. Математическая статистика. – М.: Наука, 1967. – 632 с.