

УДК 616.892

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПАТТЕРНОВ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ КОЛЕБАНИЙ РУКИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ

© 2020 г. О. Е. Дик*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

**e-mail: dickviola@gmail.com*

Поступила в редакцию 20.08.2019 г.

После доработки 20.12.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2020 г.

Обзор посвящен применению методов нелинейной динамики к выявлению изменений в структуре паттернов произвольных колебаний (тремора), возникающих при выполнении человеком двигательной задачи, при различных двигательных нарушениях. Показаны возможность применения этих методов для определения количественной оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы (болезнь Паркинсона и синдром эссенциального тремора) и выявления механизмов, лежащих в основе уменьшения динамической сложности паттернов тремора при возрастании степени двигательных нарушений.

Ключевые слова: тремор, двигательные нарушения, вейвлетный анализ, рекуррентность, мультифрактальность

DOI: 10.31857/S0301179820040025

ВВЕДЕНИЕ

При двигательных нарушениях доступными для анализа сигналами являются произвольные колебания (тремор), возникающие при выполнении человеком определенных двигательных задач, например, при поддержании усилия пальцами руки. Этот тремор имеет многофакторную природу и может быть связан с активностью отдельных мотонейронов, иннервирующих двигательные единицы мышц, а также с разрядами нейронов двигательной зоны коры, модулирующих активность в нисходящих кортикоспинальных путях [42]. Колебания могут возникать в петлях обратных связей между зонами двигательной коры и структурами базальных ганглиев, в транскортикальной петле между соматосенсорной и двигательной зонами коры [39, 55]. Причиной тремора может быть механический резонанс в мышцах и подвижных звеньях скелета [27].

В нормальных условиях произвольные колебания имеют малую амплитуду и не мешают выполнению движения [24]. Разброс частот произвольных колебаний в диапазоне от 8 до 12 Гц, характерный для здорового человека, свидетельствует об асинхронности разрядов отдельных мотонейронов [31]. В условиях, когда задача требует тщательного контроля за устойчивым положением пальцев руки, в дополнение к диапазону

тремора 8–12 Гц добавляется диапазон 16–45 Гц [41]. Патологический тремор, повреждающий выполнение движения, характеризуется большей амплитудой по сравнению с физиологическим тремором, что объясняется возрастающей синхронизацией моторных единиц. Нетипичный для здорового человека диапазон от 3 до 6 Гц у пациентов с болезнью Паркинсона обусловлен синхронизацией нейронов в ядрах таламуса и базальных ганглиев, от которых нисходящие команды опосредованно поступают на мышцы [45]. Исследования паркинсонического тремора подтверждают, что различным частотам соответствуют специфические уровни регуляции движениями. Например, у больных с синдромом паркинсонизма в частотном спектре отсутствуют частоты, превышающие 12 Гц [19]. Возвращение этих частот в спектр после приема препаратов, уменьшающих паркинсонические симптомы, свидетельствует о важности высокочастотного диапазона в выполнении двигательной функции [41].

Тремор, возникающий при выполнении человеком такой двигательной задачи, как поддержание изометрического усилия пальцами руки, т.е. без движения пальцев в пространстве, является существенно нестационарным. Для нестационарного процесса оценивание спектральной плотности энергии затруднено из-за “размазанности” по частоте, как и затруднен сравнительный анализ

спектров при решении задачи поиска различий в спектрах, полученных при разных экспериментальных условиях. В связи с этим актуальными являются другие подходы к сравнительному анализу произвольных колебаний руки здорового человека и человека с двигательными нарушениями.

Актуальность применения методов нелинейной динамики к анализу особенностей произвольных колебаний объясняется также необходимостью поиска методов быстрой и качественной диагностики, способных исключить возможные ошибки в клинической практике. Например, тремор при дрожательной форме болезни Паркинсона и эссенциальный тремор трудно различимы более чем в 25% случаев, особенно в начале заболевания и у пациентов пожилого возраста [24, 42]. Известно, что для болезни Паркинсона более характерен тремор покоя, для эссенциального тремора – постурально-кинети́ческое дрожание [25, 42]. Однако при эссенциальном треморе в 20% случаев при длительном течении заболевания присоединяется тремор покоя [42], а при болезни Паркинсона редко, но встречается изолированный постуральный тремор рук частоты до 9 Гц [10, 50]. Известно также, что паркинсонический тремор является более низкочастотным с характерными частотами 4–6 Гц, а эссенциальный имеет более высокие частоты (5–10 Гц), но наложение частот этих двух видов тремора в диапазоне 5–6 Гц не позволяет использовать частотную характеристику в качестве точного диагностического критерия [2, 30]. Кроме того, с возрастом частота эссенциального тремора снижается, сдвигаясь в сторону паркинсонического [25, 33]. Амплитуда тремора также не может быть надежным диагностическим показателем, хотя в большинстве случаев амплитуда паркинсонического тремора превышает амплитуду тремора эссенциального. Известно, что усиленный физиологический тремор действия, возникающий при состояниях, приводящих к возбуждению периферических β -адренорецепторов в стрессовых ситуациях, имеет большую амплитуду, чем физиологический тремор, возникающий при выполнении человеком определенных двигательных задач вне стрессовых ситуаций [26, 32, 42]. Таким образом, использование только результатов спектрального анализа в виде амплитудно-частотных характеристик не дает возможность выявить определяющие особенности патологического и физиологического тремора.

В настоящем обзоре мы покажем, что методы вейвлетного, мультифрактального и рекуррентного анализа позволяют не только выявлять характерные закономерности в структуре паттернов произвольных колебаний руки человека, но и определять биофизические механизмы изменений в этих паттернах при различных двигательных нарушениях.

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вейвлет-анализ паттернов произвольных колебаний руки

Вейвлетный анализ позволяет получить информацию об изменении частотных характеристик сигнала во времени и поэтому широко используется для решения задач, связанных с анализом различных физиологических сигналов, например, электрической активности сердца [1, 7, 44], мозга [6, 15, 16] или произвольных колебаний руки [3–5, 20, 21].

Метод вейвлет-анализа представляет исследуемый сигнал $x(t)$ в виде множества копий одной функции – материнского вейвлета ($\psi(t)$) [47]. Эти копии масштабируются в некоторое число раз (растягиваются во времени) и смещаются на некоторое расстояние:

$$W(a, t_0) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{t_1}^{t_2} x(t) \psi^* \left(\frac{t - t_0}{a} \right) dt,$$

где a – параметр масштаба, t_0 – параметр временного сдвига, $\psi((t - t_0)/a)$ – вейвлет-функция, полученная из материнского вейвлета $\psi(t)$, символ * означает комплексное сопряжение. Смещение вейвлета вдоль сигнала дает возможность обнаружить изменение во времени масштаба и, следовательно, частоты сигнала $f = 1/a$.

Применяя в качестве базисного вейвлета комплексный вейвлет Морле с параметром $\omega_0 = 2\pi$, можно получить следующее выражение:

$$W(f, t_0) = \pi^{-1/4} \sqrt{f} \int_{t_1}^{t_2} x(t) \exp(-0.5(t - t_0)^2 f^2) \times \\ \times (\exp(-i \times 2\pi(t - t_0)f) dt.$$

Квадрат этой величины $|W(f, t_0)|^2$ определяет мгновенное распределение энергии по частотам f (локальный вейвлетный спектр энергии сигнала). Этот спектр характеризует локализацию определенной частоты по времени ее возникновения в сигнале. Проинтегрировав локальный спектр по времени $[t_1, t_2]$, получаем глобальный вейвлетный спектр

$$E(f) = \int_{t_1}^{t_2} |W(f, t_0)|^2 dt_0,$$

определяющий интегральное распределение энергии вейвлетного спектра сигнала по частотам.

Мультифрактальный анализ паттернов тремора

Фрактальность сигнала связана с наличием сильно изрезанной формы сигнала и с некоторой повторяемостью в широком диапазоне временных масштабов [38]. Мультифрактальный анализ

позволяет оценить фрактальные свойства сигналов, т.е. определять наличие сходства между отдельными фрагментами сигнала.

Для функции, обладающей свойством фрактальности, можно записать следующее соотношение:

$$g(t_0 + lt) - g(t_0) \approx l^H (g(t_0 + t) - g(t_0)),$$

где показатель степени H , экспонента Херста, характеризует нерегулярность функции $g(t)$ в окрестности точки t_0 . Чем меньше величина H , тем более сингулярна (менее гладкая) функция [8]. Фрактальная размерность D сигнала связана с показателем Херста H простым соотношением: $D = 2 - H$.

Отметим, что для надежного вычисления фрактальной размерности требуется достаточно длинный временной ряд, а физиологический сигнал при длительной записи может многократно изменяться. В связи с этим вычисленная фрактальная размерность будет характеризовать некоторую усредненную динамику исследуемого сигнала. Поэтому для описания динамических изменений в структуре физиологического сигнала лучше подходит концепция мультифрактальности, в которой сигнал характеризуется не одной, а целым спектром фрактальных размерностей. Преимуществом метода мультифрактального анализа является то, что он позволяет оценивать изменения в структуре сигнала даже при сравнительно не очень длинной регистрации сигнала [8, 58].

Одним из методов оценивания мультифрактальности сигнала является метод анализа флуктуаций относительно тренда (*M DFA*) [34]. Алгоритм оценивания мультифрактальности сигнала по методу *M DFA* состоит из следующей последовательности процедур:

1) для исходного ряда значений $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$ вычисляется интегрированная последовательность, состоящая из накопленных отклонений от среднего \hat{x} :

$$y(i) = \sum_{k=1}^i (x_k - \hat{x}), \quad i = 1, \dots, N;$$

2) эта последовательность разбивается на некоторое число $m = N/n$ неперекрывающихся интервалов длины n , разбиение повторяется, начиная с противоположного конца, в итоге получается $2m$ интервалов;

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

4) далее определяются отклонения вычисленных последовательностей относительно локального

тренда для каждого интервала $s = 1, \dots, m$ и $s = m + 1, \dots, 2m$:

$$F^2(n, s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y((s-1)n + i) - v_s(i)]^2,$$

$$F^2(n, s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y((N - (s-m)n + i) - v_s(i)]^2,$$

5) вычисляется функция флуктуаций $F_q(n)$ q -порядка:

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

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

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

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

экспонента Гельдера $h(q)$ может быть вычислена как угловой коэффициент прямой, определяющей зависимость $\lg F_q(n)$ от $\lg n$.

Выбирая различные значения степени q , можно получить линейную или нелинейную зависимость $h(q)$, что дает постоянное значение экспоненты Гельдера h для монофрактальных сигналов или множество экспонент Гельдера для мультифрактальных сигналов, называемое спектром сингулярности $D(h)$. Ширина этого спектра Δh характеризует степень мультифрактальности анализируемого сигнала, т.е. чем больше величина Δh , тем выше степень его мультифрактальности.

Положение спектра сингулярности $D(h)$ дает информацию о степени коррелированности последовательных значений сигнала. Спектр, находящийся в интервале значений $h < 0.5$, соответствует антикоррелированной динамике, а в интервале $h > 0.5$ – коррелированной динамике, поэтому во втором случае сигнал является более гладким, чем в первом [57]. Коррелированность последовательных значений сигнала означает, что с большей вероятностью за большим значением сигнала следует большее, и наоборот.

Какой вклад в спектр сингулярности вносят паттерны с большими и малыми флуктуациями последовательных значений сигнала, зависит от значения показателя q . Так, при $q > 0$ основной вклад в спектр $D(h)$ дают паттерны, проявляющие большие флуктуации, а при $q < 0$ доминируют паттерны с малыми флуктуациями [58].

Метод рекуррентного анализа

Другим перспективным методом исследования физиологических колебаний является метод рекуррентного анализа, позволяющий визуализи-

зировать определенные закономерности в паттернах сложных нестационарных колебаний [29, 40, 46]. В основе метода лежит построение и анализ рекуррентных диаграмм. Рекуррентная диаграмма является графическим представлением матрицы

$$R_{i,j}(m, \epsilon) = \begin{cases} 1, & y_i \approx y_j \\ 0, & y_i \neq y_j \end{cases},$$

которая служит для отображения m -мерной фазовой траектории состояний $y(t)$ на плоскость, в которой координатные оси являются осями времени, а черная точка соответствует повторению состояния во времени i в некоторое другое время j . В формуле, представленной выше, ϵ – размер окрестности точки y_i , m – размерность пространства вложения [40]. Таким образом, рекуррентность определяется как близость состояния y_j состоянию y_i , т. е. рекуррентными являются состояния y_j , попадающие в m -мерную окрестность с радиусом ϵ и центром в точке y_i .

Фазовая траектория состояний $y(t)$ получается из временного ряда $\{x(t)\}$ методом временных задержек [53]:

$$y(t) = (x(t), x(t + d), \dots, x(t + (m - 1)d),$$

где d – временная задержка, m – размерность вложения (минимальная размерность пространства, в котором восстановленная траектория воспроизводит свойства исходной траектории). Для корректной реконструкции фазовой траектории состояний $y(t)$ из исходного временного ряда необходимо выбрать такую задержку d , чтобы координаты точки $(x(t_i), x(t_i + d))$ несли как можно меньше повторяющейся информации. Подбор оптимального интервала задержки производится на основании поиска первого минимума функции взаимной информации [28]. Далее методом поиска ближайших ложных соседей определяется оптимальная размерность вложения m [35]. Величина размера окрестности ϵ выбирается равной 1% от величины стандартного отклонения анализируемого сигнала [40].

Рекуррентные диаграммы визуализируют изменения в структурных свойствах паттернов анализируемого сигнала на протяжении его регистрации. Возникновение в диаграмме вертикальных или горизонтальных линий говорит о появлении паттернов, которые не изменяются во времени или изменяются очень медленно, в то время как появление диагональных линий свидетельствует о сходстве паттернов в различные времена [40].

Используя метод рекуррентного анализа, можно определить следующие показатели рекуррентных диаграмм:

1) показатель детерминизма исследуемого сигнала, определяемый как отношение числа рекур-

рентных точек, составляющих диагональные структуры, к общему числу рекуррентных точек:

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N IP(\epsilon, l)}{\sum_{i,j}^N R_{i,j}(m, \epsilon)},$$

где $P(\epsilon, l) = \{l_i, i = 1, \dots, N_l\}$ – частотное распределение диагональных линий длины l в рекуррентной диаграмме, N – число всех диагональных линий;

2) рекуррентное время, необходимое для того чтобы траектория вернулась в ϵ окрестность точки, в которой она была ранее, и определяемое как расстояние по вертикали между началом и концом последовательной рекуррентной структуры в рекуррентной диаграмме:

$$T_j = \left\| \{i, j : y_i, y_j \in R_i, y_{j-1} \notin R_j\} \right\|,$$

где R_i – рекуррентные точки, которые принадлежат состоянию y_i [29];

3) энтропия плотности рекуррентных времен

$$EDRT = - \frac{\sum_{T=1}^{T_{\max}} P(T) \ln P(T)}{\ln T_{\max}},$$

где T_{\max} – наибольшее рекуррентное время в рекуррентной диаграмме, $P(T)$ – функция плотности рекуррентных времен, полученная после нормирования гистограммы $H(T)$ рекуррентных вре-

мен: $P(T) = \frac{H(T)}{\sum_{T=1}^{T_{\max}} H(T)}$.

Гистограмма рекуррентных времен $H(T)$ имеет единственный максимум для периодического сигнала и множество максимумов для сильно неоднородного сигнала, а функция плотности рекуррентных времен $P(T)$ принимает значения от 1 для периодического сигнала до $1/T_{\max}$ для неоднородного сигнала [37].

Оба показателя DET и $EDRT$ отражают сложность сигнала и характеризуют степень неопределенности периода его колебаний. Энтропия плотности рекуррентных времен $EDRT$ может быть равной 0 (что означает отсутствие неопределенности в значении периода для периодического сигнала) или равной 1 (максимальная неопределенность для стохастического сигнала). Для реальных сигналов $EDRT$ принимает промежуточные значения от 0 до 1. Показатель детерминизма DET максимален и равен 1 для периодического сигнала и минимален и равен 0 для стохастического сигнала. Таким образом, метод рекуррентного анализа позволяет не только визуализировать определенные закономерности в паттернах нестационарных колебаний, но и выявлять коли-

ественные параметры эволюции сигнала во времени.

Квазипериодическая структура рекуррентных диаграмм может отражать временные интервалы, в которые траектория колебаний путешествует вокруг неустойчивых периодических орбит [17]. Локализация этих орбит может быть полезна для определения динамической сложности паттернов анализируемых сигналов.

Локализация неустойчивых периодических орбит

Паттерн, соответствующий периодическим колебаниям (периодическим орбитам), отражается в рекуррентной диаграмме непрерывающимися равноотстоящими друг от друга диагональными линиями. Вертикальные расстояния между диагональными линиями соответствуют периодам колебаний. Когда траектория колебательного процесса приближается к неустойчивой периодической орбите, она остается в его окрестности на некотором временном интервале, длина которого зависит от того насколько неустойчива орбита [17]. Поэтому неустойчивые периодические орбиты могут быть обнаружены путем поиска внутри рекуррентной диаграммы окон, в которых паттерны соответствуют периодическому движению [36]. Если расстояния между диагональными линиями изменяются от одного выбранного окна к другому, то существуют разные орбиты с различными периодами. Период неустойчивой периодической орбиты можно оценить по вертикальному расстоянию между рекуррентными точками в окне, умноженному на интервал дискретизации сигнала.

Алгоритм нахождения неустойчивой периодической орбиты состоит из следующих процедур:

- 1) нахождение рекуррентных времен с точностью до ε -ошибки, т.е. в окрестности с радиусом ε ,
- 2) определение рекуррентных периодов путем умножения рекуррентных времен на интервал дискретизации;
- 3) построение гистограммы рекуррентных периодов и нахождение значений периодов неустойчивых периодических орбит как максимумов этой гистограммы,
- 4) для исключения влияния шума найденные неустойчивые периодические орбиты проверяются на статистическую значимость, для этого описанные выше процедуры повторяются для суррогатных сигналов, полученных рандомизацией исходных данных [54].

Статистическая мера наличия статистически значимых неустойчивых периодических орбит в исследуемом сигнале определяется отношением

$$k = (A - \bar{A})/\sigma,$$

где A — значение максимума гистограммы, \bar{A} — значение A для суррогатных сигналов и σ — стандартное отклонение. Значение $k > 2$ означает обнаружение неустойчивых периодических орбит с более, чем 95% уровнем значимости [13].

ИЗМЕНЕНИЯ В ПАТТЕРНАХ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ КОЛЕБАНИЙ РУКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ЗАДАЧИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Вейвлетные и мультифрактальные характеристики паттернов тремора руки человека

Рассмотрим паттерны произвольных колебаний руки в условиях двигательной задачи, которая состоит в управлении изометрическим напряжением мышц с возможностью слежения за величиной усилия по смещению меток на экране монитора. Регистрация усилия осуществляется с помощью тензочувствительных датчиков, преобразующих силу давления руки в электрический сигнал. Жесткость платформы с датчиками обеспечивает регистрацию усилия в изометрическом режиме, т.е. без видимого смещения пальцев в точке контакта с измерительным элементом. Траектория изометрического усилия содержит медленный тренд и быстрые колебания (тремор). Примеры этих двух компонент для руки здорового человека и больного с дрожательной формой болезни Паркинсона представлены на рис. 1а, в. Амплитуда тремора руки здорового человека в два раза меньше амплитуды тремора больного.

Нахождение мгновенного распределения энергии тремора по частотам $|W(f, t_0)|^2$ и интегрального распределения энергии вейвлетного спектра, т.е. глобального вейвлетного спектра, $E(f)$, позволяет определить значительное повышение максимума глобальной энергии тремора E_{\max} для пациента с болезнью Паркинсона по сравнению с этим значением, полученным для здорового человека (рис. 1б, г–е). Локальный вейвлетный спектр произвольных колебаний руки здорового человека представляет собой поверхность с множеством максимумов на частотах в диапазоне от 7 до 15 Гц (рис. 1б), в отличие от одного ярко выраженного максимума в диапазоне частот от 4 до 7 Гц для тремора больного паркинсонизмом (рис. 1г). Максимум глобального вейвлетного спектра E_{\max} для паркинсонического тремора имеет на два порядка большую величину, чем максимум глобального спектра физиологического тремора (≈ 0.3 и ≈ 0.001 соответственно) (рис. 1д, е).

Рассмотрим мультифрактальные характеристики паттернов произвольных колебаний руки при выполнении двигательной задачи. Усредненные (по тестируемому) зависимости экспо-

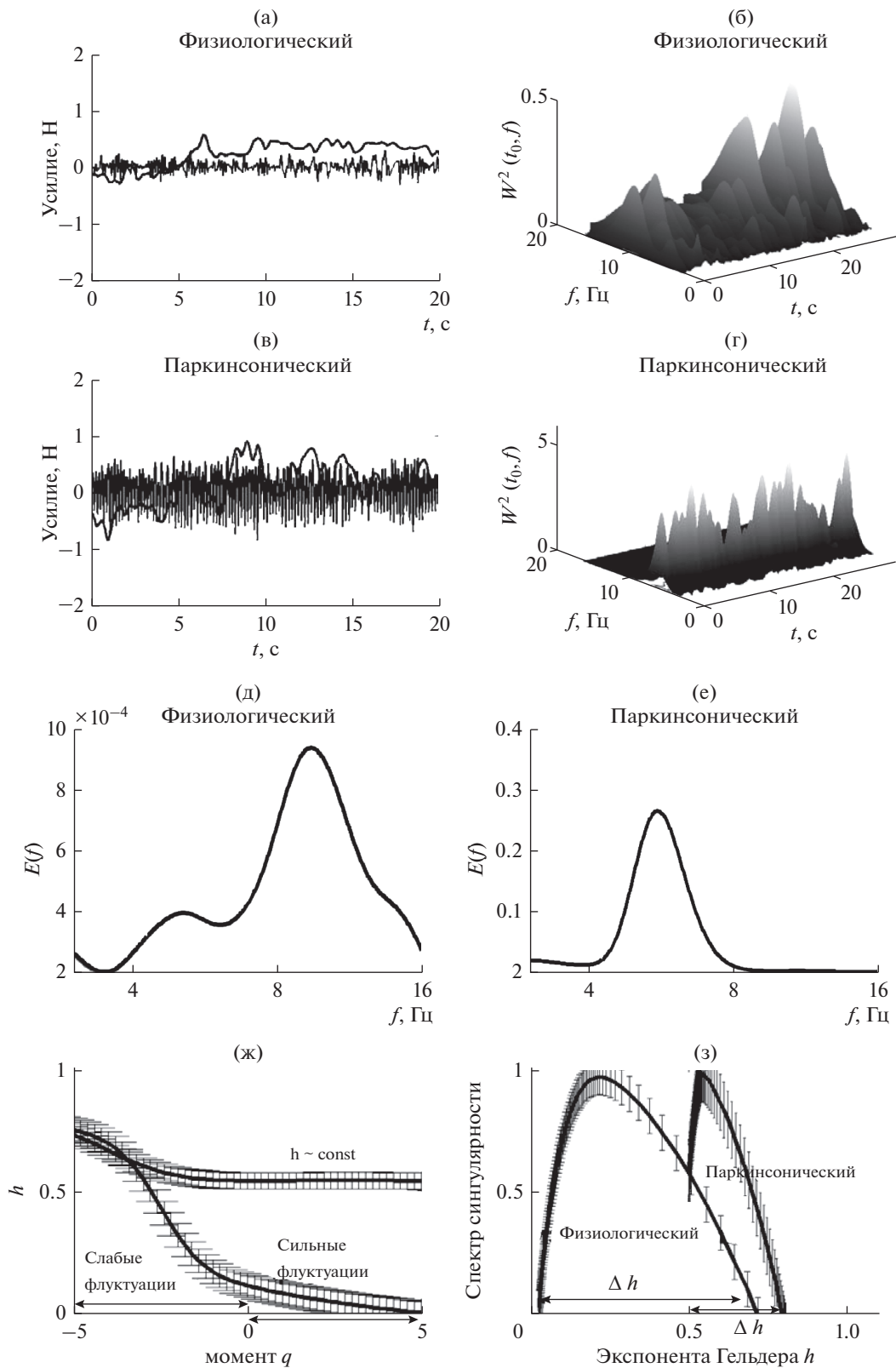


Рис. 1. Две компоненты траектории изометрического усилия (тренда и тремора) для руки здорового человека (а) и больного с дрожательной формой болезни Паркинсона (в). Тренд обозначен жирной линией. Локальные $|W(f, t_0)|^2$ и глобальные $E(f)$ вейвлетные спектры (б, г, д, е). Зависимости $h(q)$ и спектры сингулярностей $D(h)$ (ж, з).

ненты Гельдера от момента q (кривые $h(q)$) и спектры сингулярности $D(h)$ для тремора руки здорового человека и больного паркинсонизмом даны на рис. 1ж, з. Форма кривых указывает на мультифрактальность как физиологического, так и паркинсонического тремора. При этом экспоненты Гельдера $h(q)$ отличаются для физиологического и патологического тремора. Так, произвольные колебания руки здорового человека, возникающие при выполнении поставленной двигательной задачи, характеризуются большей, по сравнению с тремором руки больного паркинсонизмом, шириной $\Delta h = 0.85 \pm 0.07$ спектра сингулярности. Уменьшение ширины спектра сингулярности для паркинсонического тремора показывает уменьшение неоднородности и снижение степени мультифрактальности произвольных колебаний руки в случае наличия у человека двигательных дисфункций.

Это уменьшение ширины спектра для патологического тремора, по сравнению с физиологическим тремором, происходит за счет снижения вклада сильных флуктуаций, так как при положительных значениях q спектр сингулярностей вырождается в точку, а величина h принимает единственное значение, близкое к 0.5 (рис. 1ж). Это приводит к тому, что, в отличие от физиологического тремора, для паркинсонического тремора практически весь спектр сингулярности находится в области, соответствующей вкладу слабых флуктуаций последовательных значений колебаний.

Широкий спектр сингулярности физиологического тремора соответствует как антикоррелированной динамике последовательных значений траектории изометрического усилия (при $h < 0.5$), так и коррелированной (при $h > 0.5$). Для паркинсонического тремора характерно исчезновение антикоррелированной динамики и возникновение исключительно коррелированных последовательных значений тремора ($h > 0.5$). Возрастание степени коррелированности последовательных значений тремора является причиной значительного повышения амплитуды паркинсонического тремора и энергии его вейвлетного спектра.

Таким образом, мультифрактальный анализ позволяет определить механизм изменений динамической сложности паттернов произвольных колебаний руки человека и установить, какие структурные перестройки приводят к снижению степени мультифрактальности и значительному росту амплитуды паркинсонического тремора по сравнению с тремором физиологическим.

Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании вейвлетных и мультифрактальных свойств тремора

Определим корреляции между клиническими проявлениями тремора до и после приема человеком с болезнью Паркинсона антипаркинсонического препарата и изменением на этом фоне вейвлетных и мультифрактальных характеристик произвольных колебаний руки человека.

На рис. 2 представлены локальные (рис. 2а) и глобальные вейвлетные спектры (рис. 2б) и усредненные спектры сингулярности, $D(h)$ для произвольных колебаний руки человека во время поддержания изометрического усилия после приема антипаркинсонического препарата. Через три часа после приема больным антипаркинсонического препарата в привычной для него дозе наблюдается значительное понижение максимума глобального вейвлетного спектра E_{\max} паркинсонического тремора (рис. 2б) и увеличение ширины спектра сингулярности (рис. 2в), что означает повышение степени мультифрактальности и приближение значений мультифрактальных параметров к значениям, характерным для тремора руки здорового человека (рис. 1з). При этом увеличение степени мультифрактальности обусловлено увеличением вклада сильных флуктуаций, приводящем к уменьшению долговременных корреляций и возрастанию антикоррелированной динамики последовательных значений произвольных колебаний, что соответствует частичному смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера $h < 0.5$ (рис. 2в).

Подобная динамика вейвлетных и мультифрактальных параметров наблюдается не менее чем для 60% лиц с болезнью Паркинсона на фоне антипаркинсонического лечения [4]. Обобщенные сравнительные данные, касающиеся изменения вейвлетных и мультифрактальных параметров произвольных колебаний руки здоровых добровольцев и лиц с болезнью Паркинсона до и после приема последними антипаркинсонического препарата, представлены в табл. 1. Достоверность различий между двумя средними величинами для произвольных колебаний руки здоровых добровольцев при выполнении ими заданной двигательной задачи и тремора пациентов с болезнью Паркинсона до приема лекарственного препарата составляет не менее 95% ($p < 0.05$, тест Манна–Уитни). Статистически значимые отличия между состояниями (патологический или физиологический тремор) выявляются по обоим параметрам, т.е. по величине максимума глобальной вейвлетной энергии тремора E_{\max} и по значениям ширины Δh спектра сингулярности.

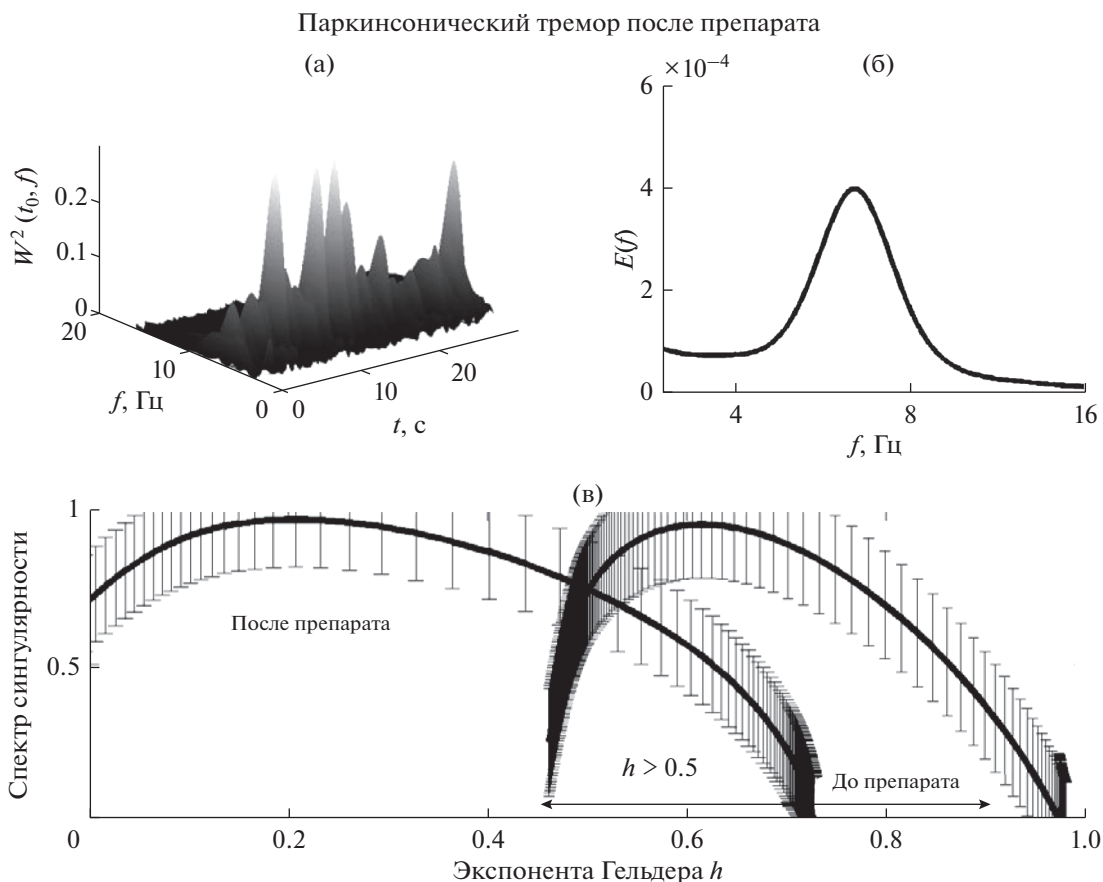


Рис. 2. Локальный $|W(f, t_0)|^2$ и глобальный $E(f)$ вейвлетные спектры (а, б) и спектры сингулярностей $D(h)$ (в) паркинсонического тремора до и после приема больным антипаркинсонического препарата.

Для произвольных колебаний руки здорового человека ширина спектра сингулярности имеет максимальные значения ($\Delta h > 0.7$), а глобальная вейвлетная энергия тремора — наименьшие ($E_{\max} \approx 7 \times 10^{-4}$). Для тремора пациентов с болезнью Паркинсона, наоборот, ширина спектра

сингулярности минимальна ($\Delta h < 0.35$), а глобальная вейвлетная энергия тремора была намного больше энергии физиологического тремора ($E_{\max} \approx 2 \times 10^{-1}$).

Исчезновение клинических признаков патологического тремора на фоне приема антипар-

Таблица 1. Сравнение средних значений вейвлетных и мультифрактальных характеристик тремора руки здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона до и после приема последними антипаркинсонического препарата

Тремор	Рука	$E_{\max} \times 10^{-4}$	Δh	Клинические проявления тремора
Физиологический	Правая	7.5 ± 0.3	0.75 ± 0.06	Нет
	Левая	6.8 ± 0.2	0.82 ± 0.07	
Паркинсонический	Правая	2150 ± 115	0.34 ± 0.03	Да
	Левая	2397 ± 146	0.29 ± 0.02	
Паркинсонический после препарата (68 ± 6% лиц)	Правая	6.2 ± 0.1	0.81 ± 0.08	Нет
	Левая	8.2 ± 0.3	0.86 ± 0.07	
Паркинсонический после препарата (32 ± 3% лиц)	Правая	1870 ± 106	0.43 ± 0.03	Да
	Левая	1787 ± 92	0.35 ± 0.02	

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

Таблица 2. Сравнение средних значений вейвлетных и мультифрактальных характеристик физиологического и патологического тремора

Характеристики тремора	Рука	Физиологический	Эссенциальный	Паркинсонический
$E_{\max} \times 10^{-4}$	Левая	7.3 ± 0.2	25.5 ± 2.7	308 ± 28
	Правая	6.9 ± 0.2	31.4 ± 3.1	432 ± 34
Δh	Левая	0.88 ± 0.08	0.53 ± 0.04	0.30 ± 0.03
	Правая	0.81 ± 0.07	0.49 ± 0.04	0.27 ± 0.03

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

кинсонических препаратов, регистрируемое в среднем у $68 \pm 6\%$ пациентов с болезнью Паркинсона, сопровождается приближением мультифрактальных и вейвлетных параметров к значениям, характерным для здоровых лиц ($E_{\max} \approx 6 \times 10^{-4}$ и $\Delta h \approx 0.8$). Для $32 \pm 3\%$ пациентов через 3 ч после приема лекарственного препарата глобальная энергия тремора или не снижается, или снижается в меньшей степени, а мультифрактальные параметры, увеличиваясь, не достигают физиологических значений. Это коррелирует с отсутствием у этих пациентов полного исчезновения клинических проявлений тремора.

Таким образом, клинические проявления патологического тремора коррелируют, во-первых, со значительным повышением глобальной энергии вейвлетного спектра и, во-вторых, с уменьшением ширины спектра сингулярности. При этом улучшение функционального состояния (снижение амплитуды патологического тремора) соответствует уменьшению долговременных корреляций и частичному смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера, характерный для тремора руки здорового человека [4, 20].

УМЕНЬШЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ КОЛЕБАНИЙ РУКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ЗАДАЧИ ПРИ ВОЗРАСТАНИИ СТЕПЕНИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Сравнительный анализ вейвлетных и мультифрактальных характеристик тремора пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора

Для выявления изменений в динамической сложности колебаний руки при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы в работах [5, 21, 22] был проведен сравнительный анализ характеристик произвольных колебаний руки здорового человека, пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора при выполнении ими двигательной задачи, состоящей в

поддержании изометрического усилия пальцами руки.

Величины максимумов вейвлетных спектров эссенциального тремора сопоставимы с величинами максимумов вейвлетных спектров физиологического тремора (рис. 3в и рис. 1б) и на порядок меньше значений, вычисленных для паркинсонического тремора (рис. 3а). Максимум амплитуды глобального спектра паркинсонического тремора также имеет на порядок большую величину, чем максимум амплитуды глобального спектра эссенциального тремора (рис. 3б).

Проанализируем различия во фрактальных характеристиках двух видов патологического тремора. Прежде всего, в отличие от коррелированной динамики паркинсонического тремора ($h > 0.5$), для тремора эссенциального характерно наличие антикоррелированной динамики ($h < 0.5$). Также эссенциальный тремор характеризуется большей шириной спектра сингулярности и, следовательно, большей степенью мультифрактальности, по сравнению с паркинсоническим тремором (рис. 3г).

Сравнительные усредненные данные приведены в табл. 2. Для эссенциального тремора ширина спектра сингулярности $\Delta h \approx 0.5$, а максимум глобальной вейвлетной энергии тремора $E_{\max} \approx 3 \times 10^{-3}$, в то время как для тремора пациентов с болезнью Паркинсона $\Delta h \approx 0.3$ и $E_{\max} \approx 3 \times 10^{-2}$. Достоверность различий между двумя средними величинами составляет не менее 95% ($p < 0.05$ по тесту Манна–Уитни).

Уменьшение степени мультифрактальности, обнаруженное для эссенциального и тем более для паркинсонического тремора, означает уменьшение неоднородности патологического тремора по сравнению с тремором физиологическим. Отметим, что произвольные колебания руки, возникающие при выполнении задачи по поддержанию изометрического усилия, не являются бесполезным шумовым компонентом, а выполняют задачу управления медленными колебаниями с целью их стабилизации во время слежения человеком за смещением метки на экране монитора [12]. Повышение степени мультифрактальности рассмотренных произвольных колебаний означает увеличение их сложности [5, 22] и, следовательно,

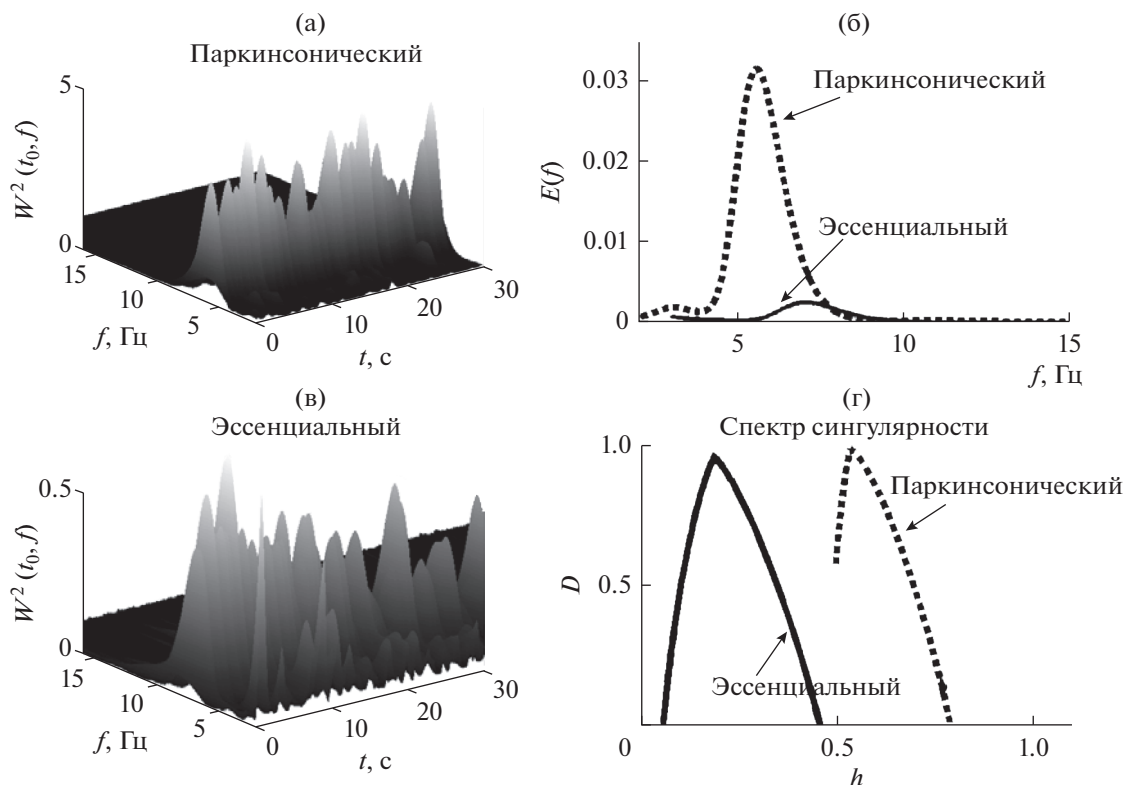


Рис. 3. Локальные $|W(f, t_0)|^2$ и глобальные $E(f)$ вейвлетные спектры (а–в) и спектры сингулярностей $D(h)$ (г) для паркинсонического и эссенциального тремора.

нарастание динамической сложности процесса управления при решении человеком данной двигательной задачи. Динамическая сложность уменьшается во время эссенциального тремора и еще больше уменьшается во время паркинсонического тремора. Последнее согласуется с результатами работы [11], в которой показано уменьшение корреляционной размерности (одной из мер динамической сложности сигнала), что свидетельствует о более простой динамике паттернов паркинсонического тремора, по сравнению с физиологическим тремором.

Повышение динамической сложности тремора руки здорового человека связано с расширением диапазона коррелированных и антикоррелированных последовательных значений произвольных колебаний, в отличие от паркинсонического и эссенциального тремора, для которых характерна только антикоррелированная динамика ($h < 0.5$, эссенциальный тремор) или только коррелированная динамика ($h > 0.5$, паркинсонический тремор). Как известно, при долговременных корреляциях колебательный процесс является персистентным, т.е. сохраняющим тренд, а уровень случайного фактора снижен [8]. Долговременные корреляции могут быть связаны с фрактальностью внутриклеточных процессов, определяющих амплитуду и скорость проведения потенциалов дей-

ствия и последовательностей времен жизни ионных каналов [23, 49, 56]. Наличие долговременной памяти в динамике ионных каналов может приводить к памяти во флуктуациях возбудимости нервного волокна [14, 18, 49]. Так, в работах [49, 52] показано, что увеличение числа возбужденных волокон при проведении импульсации сопровождается уменьшением долговременных корреляций в последовательностях амплитуд потенциалов действия и увеличением корреляции для скоростей проведения потенциалов действия. Это, вероятно, лежит в основе повышения долговременной памяти при паркинсоническом повреждении центрального управления движениями и возрастающей синхронизации произвольных колебаний. В связи с этим мультифрактальные параметры, определяющие изменения в долговременных корреляциях при развитии двигательных дисфункций, могут быть полезны для их обнаружения.

Сравнительные характеристики рекуррентных диаграмм для паркинсонического и эссенциального тремора

Рассмотрим рекуррентные диаграммы паттернов произвольных колебаний руки человека (рис. 4а, б). Эти диаграммы построены при величине временной задержки $d = 2$ и размерности

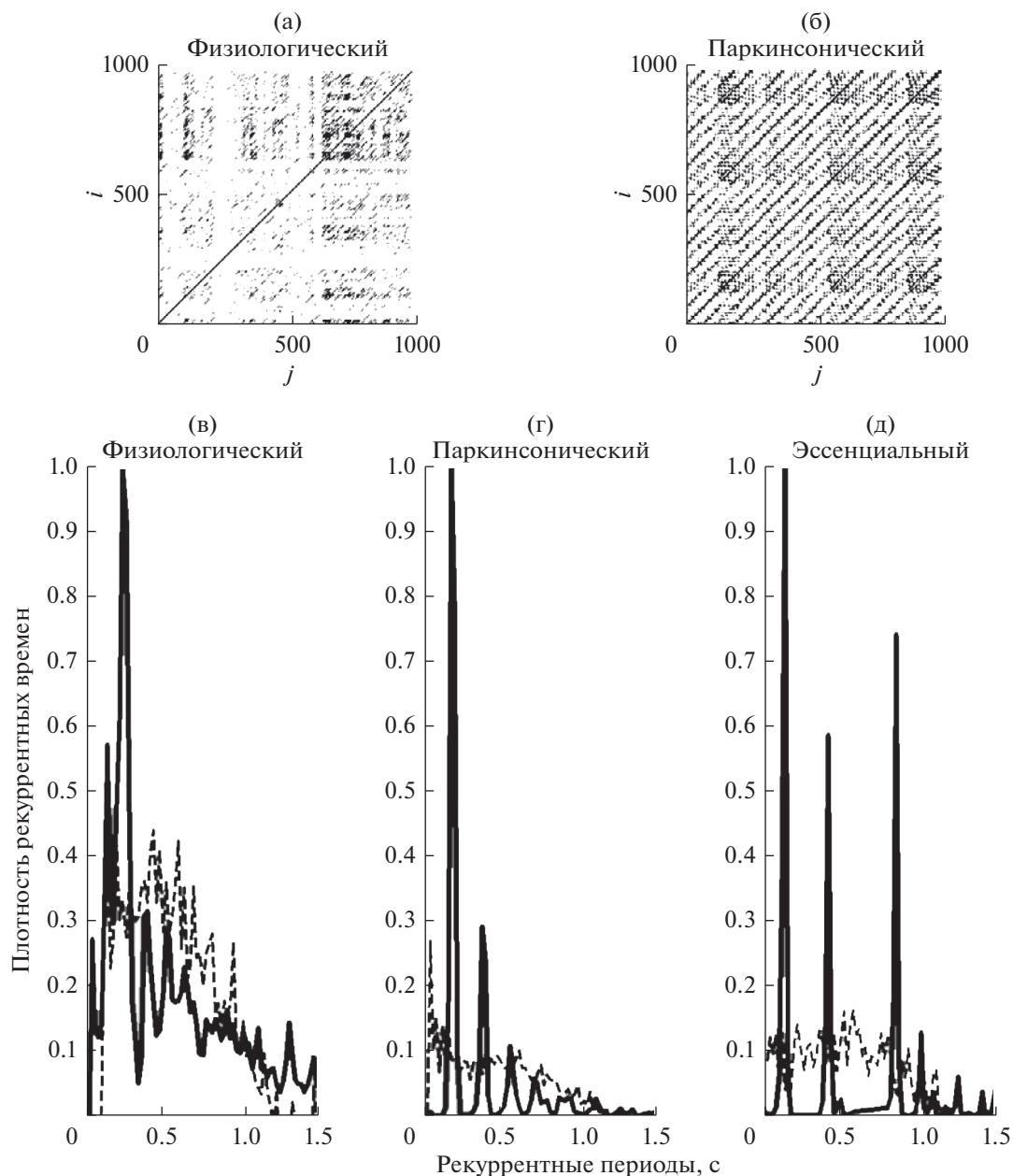


Рис. 4. Рекуррентные диаграммы: для физиологического тремора и паркинсонического тремора (а, б). Гистограммы функций плотности рекуррентных времен для физиологического (в), паркинсонического (г) и эссенциального (д) тремора (сплошные линии) и для суррогатных сигналов, полученных рандомизацией исходных данных (штрихпунктирные линии).

вложения $m = 8$ для физиологического тремора и $m = 3$ для паркинсонического тремора. Величина размера окрестности ϵ равна 1% от величины стандартного отклонения анализируемых временных рядов. Диаграмма физиологического тремора (рис. 4а) содержит короткие диагональные линии, показывающие малое сходство паттернов в различные времена. Диаграмма паркинсонического тремора содержит более длинные диагональные линии, вложенные в хорошо выраженную квазипериодическую структуру прямоуголь-

ников. Эти прямоугольники отражают интервалы времени, в которые траектория непроизвольных колебаний путешествует вокруг неустойчивых периодических орбит [17].

Существование таких орбит было доказано в структуре паркинсонического и эссенциального тремора на основании оценки максимумов гистограмм плотности рекуррентных времен исходных сигналов и их рандомизированных суррогатов [22].

Гистограммы рекуррентных времен, необходимых для возврата траектории в ϵ окрестность

Таблица 3. Сравнение характеристик неустойчивых периодических орбит тремора

Характеристики тремора	Рука	Физиологический	Паркинсонический	Эссенциальный
Мера периода 1 $k(T_1)$	Левая	<1	4.75 ± 0.61	5.43 ± 0.53
	Правая	<1	3.27 ± 0.31	4.26 ± 0.41
Мера периода 3 $k(T_3)$	Левая	<1	<1	2.01 ± 0.20
	Правая	<1	<1	2.32 ± 0.21
Мера периода 6 $k(T_6)$	Левая	<1	<1	3.47 ± 0.32
	Правая	<1	<1	4.03 ± 0.43

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

точки, в которой она была ранее, представлены на рис. 4в–д. Штрихпунктирными линиями обозначены гистограммы, вычисленные для суррогатных данных (рандомизированных произвольных колебаний руки). Гистограмма рекуррентных времен физиологического тремора имеет множество максимумов, что характерно для сильно неоднородного сигнала (рис. 4в). В отличие от этого, число максимумов гистограммы для патологического тремора ограничено (рис. 4г, д), что свидетельствует о менее сложной структуре паттернов этих сигналов. Рекуррентные периоды, найденные на основании значений максимумов построенных гистограмм, равны: 0.23 ± 0.02 с — для физиологического тремора, 0.17 ± 0.01 с и 0.34 ± 0.03 с — для паркинсонического, и 0.15 ± 0.01 с, 0.45 ± 0.04 с и 0.90 ± 0.08 с — для эссенциального тремора соответственно.

Локализация неустойчивых периодических орбит произвольных колебаний руки человека

Вычисленные выше рекуррентные периоды были использованы для обнаружения неустойчивых периодических орбит в исследуемых колебаниях [22]. Тестирование суррогатных данных привело к исключению значений 0.23 и 0.34 с, так как в обоих случаях статистическая мера k , характеризующая существование статистически значимых неустойчивых периодических орбит в исследуемом сигнале, по сравнению с его рандомизированным вариантом оказалась меньше 1 ($k < 1$). Для других рекуррентных периодов, извлеченных из данных, представленных на рис. 4в–д, величина статистики $k > 2$, что подтверждает обнаружение неустойчивых периодических орбит на 95%-м уровне значимости. Таким образом, для физиологического тремора, представленного на рис. 4в, не обнаруживается статистически значимых неустойчивых периодических орбит. В отличие от этого, неустойчивая периодическая орбита периода 1 (со значением рекуррентного периода 0.17 с) определяется для паркинсонического тремора, так же как и три неустойчивые орбиты с периодами 1,

3 и 6 находятся для эссенциального тремора. Кратность периодов определяется в силу отношений $0.45/0.15 = 3$ и $0.90/0.15 = 6$.

Усредненные (внутри каждой группы тестируемых) значения характеристик орбит тремора представлены в табл. 3. Физиологический тремор имеет сильно неоднородную структуру и не содержит статистически значимых неустойчивых периодических орбит. Патологический тремор имеет менее сложную структуру и содержит интервалы, когда траектория произвольных колебаний путешествует вокруг неустойчивых периодических орбит. В паттернах эссенциального тремора удается выявить статистически значимые неустойчивые периодические орбиты периода 1 (статистика $k(T_1) > 4$), а также периода 3 (статистика $k(T_3) > 2$) и периода 6 (статистика $k(T_6) > 3$). В паттернах паркинсонического тремора выявляются статистически значимые неустойчивые периодические орбиты только периода 1 (статистика $k(T_1) > 3$). Обнаружение статистически значимых неустойчивых периодических орбит в паркинсоническом и эссенциальном треморе и их отсутствие в физиологическом треморе указывает на уменьшение динамической сложности паттернов патологического тремора, по сравнению с физиологическим.

Известно, что неустойчивые периодические орбиты наблюдаются в электрической активности сердца здорового человека, регистрируемой при задержке дыхания и гипервентиляции легких, т.е. при воздействии факторов, характерных для стрессовых состояний и отличных от таковых в спокойном состоянии [9]. Неустойчивые периодические орбиты определяются также в паттернах электрической активности мозга, регистрируемых с помощью субдуральных электродов, у больных эпилепсией [48]. В целом обнаружение в физиологических сигналах неустойчивых периодических орбит свидетельствует о переходе от более сложной динамики к более простой, связанной с возникновением более регулярного поведения, и, соответственно, рассматривается как пато-

Таблица 4. Сравнение показателей рекуррентных диаграмм

Показатели рекуррентных диаграмм	Рука	Физиологический	Эссенциальный	Паркинсонический
<i>DET</i>	Левая	0.30 ± 0.02	0.52 ± 0.06	0.88 ± 0.08
	Правая	0.27 ± 0.03	0.61 ± 0.06	0.81 ± 0.08
<i>EDRT</i>	Левая	0.66 ± 0.07	0.56 ± 0.05	0.31 ± 0.03
	Правая	0.77 ± 0.07	0.53 ± 0.05	0.25 ± 0.03

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

логическая потеря адаптивных возможностей человека [51].

Сравнительные характеристики показателей рекуррентных диаграмм для паркинсонического и эссенциального тремора

Уменьшение динамической сложности произвольных колебаний при увеличении степени двигательных нарушений подтверждается также анализом численных показателей рекуррентных диаграмм. Так, в работах [5, 22] показано увеличение степени детерминизма и уменьшение энтропии плотности рекуррентных времен.

В табл. 4 приведены средние значения показателя детерминизма (*DET*) и энтропии плотности рекуррентных времен *EDRT* для физиологического и двух видов патологического тремора. Показатель детерминизма максимален (0.88 ± 0.08) для паркинсонического тремора и минимален (0.27 ± 0.03) для тремора руки здорового человека, а для эссенциального тремора принимает промежуточное значение (0.52 ± 0.06). Это позволяет утверждать, что произвольные колебания руки здорового человека гораздо менее детерминированы, чем патологические колебания, и степень детерминированности увеличивается с ростом степени двигательной патологии. Следовательно, динамическая сложность таких колебаний понижается.

Уменьшение энтропии плотности рекуррентных времен *EDRT* при двигательных нарушениях также свидетельствует об уменьшении динамической сложности произвольных колебаний. Энтропия плотности рекуррентных времен отражает сложность детерминистской составляющей сигнала и характеризует неопределенность его периода. Величина *EDRT* имеет наибольшее значение (0.77 ± 0.07) для физиологического тремора и наименьшее (0.25 ± 0.03) – для паркинсонического тремора. Для эссенциального тремора этот показатель принимает промежуточное значение (0.53 ± 0.05), что означает увеличение неопределенности в значениях периода колебаний в случае эссенциального тремора по сравнению с паркинсоническим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе приведены доказательства того, что методы анализа нелинейной динамики, позволяющие оценивать динамические изменения в паттернах сигналов, весьма эффективны для оценки моторной дисфункции человека при двигательных нарушениях.

Непроизвольные колебания руки здорового человека при выполнении им определенной двигательной задачи (поддержания изометрического усилия) характеризуется наименьшей амплитудой, минимальной энергией вейвлетного спектра, максимальной степенью мультифрактальности, минимальной степенью детерминизма и максимальной энтропией плотности рекуррентных времен, отражающей наибольшую степень неопределенности значения периода колебаний.

В случае эссенциального тремора наблюдается нарастание энергии вейвлетного спектра и уменьшение сложности колебаний, что проявляется в уменьшении степени мультифрактальности, возникновении определенной структуры в рекуррентных диаграммах, повышении детерминизма и уменьшении энтропии плотности рекуррентных времен. В случае паркинсонического тремора эти тенденции усиливаются, что приводит к еще более выраженной квазипериодической динамике паттернов. Таким образом, динамическая сложность временных интервалов в произвольных колебаниях руки человека уменьшается с увеличением степени двигательных нарушений.

В основе механизма уменьшения динамической сложности паттернов произвольных колебаний лежит снижение вклада сильных флуктуаций, сопровождающееся возникновением долговременных корреляций последовательных значений тремора. В связи с тем, что произвольные колебания руки человека, возникающие при выполнении им задачи по поддержанию изометрического усилия, выполняют задачу управления медленными колебаниями с целью их стабилизации во время слежения человеком за смещением метки на экране монитора, уменьшение сложности произвольных колебаний означает снижение сложности процесса управления, что может приводить к невозможности аккуратного выполнения человеком данной двигательной задачи.

Исчезновение клинических признаков тремора на фоне приема антипаркинсонических препара-

ратов, регистрируемое в среднем у 70% тестируемых пациентов с болезнью Паркинсона, сопровождается приближением мультифрактальных и энергетических параметров к значениям, характерным для здоровых лиц. При этом снижение амплитуды паркинсонического тремора соответствует уменьшению долговременных корреляций, что приводит к частичному смещению спектра сингулярности в диапазон антикоррелированных последовательных значений, характерный для тремора руки здорового человека. Эти особенности в изменениях паттернов тремора дают возможность количественно оценить степень двигательных нарушений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (ГП-14, раздел 64). Авторы выражают признательность за предоставленные экспериментальные данные врачу-нейрофизиологу З.А. Александриян.

This study was supported by the Program of Fundamental Scientific Research of State Academies for 2013-2020 (GP-14, section 64).

The authors are grateful for the experimental data provided to the neurophysiologist Z.A. Aleksanyan.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астафьева Н.М. Вейвлет-анализ: основы теории и примеры применения // Успехи физических наук. 1996. Т. 166. С. 1145–1170.
2. Голубев В.Л., Магомедова Р.К. Спектральный анализ вариабельности частотно-амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии. 2006. Т. 1. С. 43–48.
3. Дик О.Е., Романов С.П., Ноздрачев А.Д. Энергетические и фрактальные характеристики тремора в диагностике моторной дисфункции человека // Физиология человека. 2010. Т. 36. С. 203–210.
4. Дик О.Е., Ноздрачев А.Д. Нелинейная динамика произвольных колебаний руки человека при двигательной патологии // Физиология человека. 2015. Т. 41. С. 53–59.
5. Дик О.Е., Ноздрачев А.Д. Особенности паркинсонического и эссенциального тремора руки человека // Физиология человека. 2016. Т. 42. С. 271–278.
6. Короновский А.А., Храмов А.Е. Непрерывный вейвлет анализ и его применения. М: Физматлит., 2003. 176 с.
7. Куклин С.Г., Дзизинский А.А., Титов Ю.М. и др. Непрерывный вейвлет-анализ новый метод для изучения нестационарных колебаний сердечного ритма // Физиология человека. 2006. Т. 32. С. 132–138.
8. Павлов А.Н., Анищенко В.С. Мультифрактальный анализ сложных сигналов // Успехи физических наук. 2007. Т. 177. С. 859.
9. Сидоренко А.В., Войткова М.В. Неустойчивые периодические орбиты в кардиограмме человека // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2002. Т. 5. С. 13–19.
10. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. М.: МИА, 2002. 608 с.
11. Anninos P.A., Adamopoul A.V., Koti A. et al. Nonlinear analysis of brain activity in magnetic influenced Parkinson patients // Brain Topogr. 2000. V. 1. P. 135–144.
12. Bedrov Y.A., Dick O.E., Romanov S.P. Role of signal-dependent noise during maintenance of isometric force // Biosystems. 2007. V. 89. P. 50–57.
13. Bevington P.R., Robinson D.K. Data reduction and error analysis for the physical science. N.Y.: McGrawHill Higher Education, 2003. 338 p.
14. Blesic S., Stratimirovic D., Milosevic S. et al. Detecting long-range correlations in time series of dorsal horn neuron discharges // Ann N Y Acad Sci. 2005. V. 1048. P. 385–391.
15. Borodina U.V., Aliev R.R. Wavelet spectra of visual evoked potentials; time course of delta, theta, alpha and beta bands // Neurocomputing. 2013. V. 121. P. 551–555.
16. Bozhokin S.V., Suvorov N.B. Wavelet analysis of transient processes in EEG photic // Biomed. Electron. 2008. V. 3. P. 13–19.
17. Bradley E., Mantilla R. Recurrence plots and unstable periodic orbits // Chaos. 2002. V. 12. P. 596–600.
18. Brazhe A.R., Maksimov G.V. Self-organized critical gating of ion channels: On the origin of long-term memory in dwell time series // Chaos. 2006. V. 16. P. 33129–33135.
19. Brown P., Corcos D.M., Rothwell J.C. Does parkinsonian action tremor contribute to muscle weakness in Parkinson's disease? // Brain. 1997. V. 120. P. 401–408.
20. Dick O.E. Multifractal and energy parameters can underlie an express diagnostics of the human motor dysfunction // J. Chaotic Modeling and Simulation. 2014. V. 4. P. 323–334.
21. Dick O.E. Comparison of nonlinear dynamics of parkinsonian and essential tremor // J. Chaotic Modeling and Simulation. 2015. V. 4. P. 243–252.
22. Dick O.E. From healthy to pathology through a fall in dynamical complexity of involuntary oscillations of the human // Neurocomputing. 2017. V. 243. C. 142–154.
23. Doyle D.A. Structural changes during ion channel gating // Trends Neurosci. 2004. V. 27. P. 298–302.
24. Elble R. Physiologic and essential tremor // Neurology. 1986. V. 36. P. 225–231.
25. Elble R.J. Essential tremor frequency decreases with time // Neurology. 2000. V. 55. P. 1547–1551.
26. Elble R.J. Characteristics of physiologic tremor in young and elderly adults // J. Clin Neurophysiol. 2003. V. 114. P. 624–635.
27. Farmer S.F., Swash M., Ingram D.A. et al. Changes in motor unit synchronization following central nervous lesions in man // J. Physiol. 1993. V. 463. P. 83–105.
28. Fraser A.M., Swinney H.L. Independent coordinates for strange attractors from mutual information // Phys. Rev. 1986. V. 33. № 2. P. 1134.
29. Gao J.B. Recurrence time statistics for chaotic systems and their applications // Phys. Rev. Lett. 1999. V. 83. P. 3178–3181.
30. Gresty M., Buckwell D. Spectral analysis of tremor: understanding the results // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1990. V. 53. P. 976–981.
31. Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks // Nature Rev. Neurosci. 2003. V. 4. P. 573–586.
32. Growdon W., Ghika J., Henderson J. Effects of proximal and distal muscles' groups' contraction and mental

- stress on the amplitude and frequency of physiological finger tremor // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2000. V. 40. P. 295–303.
33. *Hellwig B., Mund P., Schelter B. et al.* A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor // *Clinical Neurophysiology.* 2009. V. 120. P. 431–435.
 34. *Kantelhardt J.W., Zschiegner S.A., Koscielny-Bunde E. et al.* Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series // *Physica A.* 2002. V. 316. P. 87–114.
 35. *Kennel M.B., Brown R., Abarbanel H.D.* Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction // *Phys. Rev. A.* 1992. V. 45. № 6. P. 3403.
 36. *Lathrop D.P., Kostelich E.J.* Characterization of an experimental strange attractor by periodic orbits // *Phys. Rev. A.* 1989. V. 40. P. 4028–4031.
 37. *Little M.A., McSharry P.E., Roberts S.J. et al.* Exploiting nonlinear recurrence and fractal scaling properties for voice disorder detection // *BioMedical Engineering OnLine.* 2007. V. 6. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-6-23>
 38. *Mandelbrot B.B.* *The Fractal Geometry of Nature.* San Francisco: W.H. Freeman, 1983. 468 p.
 39. *Marsden C.D.* Origins of normal and pathological tremor // In: *Movement disorders: tremor/* London: MacMillan Press, 1984. P. 37–84.
 40. *Marwan N., Romano M.C., Thiel M. et al.* Recurrence plots for the analysis of complex systems // *Physics Reports.* 2007. V. 438. P. 237–329.
 41. *McAuley J.H., Rothwell J.C., Marsden C.D.* Frequency peaks of tremor, muscle vibration and electromyographic activity at 10 Hz, 20 Hz and 40 Hz during human finger muscle contraction may reflect rhythmicities of central neural firing // *Exp. Brain Res.* 1997. V. 114. P. 525–521.
 42. *McAuley J.H., Marsden C.D.* Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control // *Brain.* 2000. V. 123. P. 1545–1567.
 43. *McAuley J.H., Rothwell J.C., Corcos D.M. et al.* Levodopa reversible loss of Piper rhythm in Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001. V. 70. P. 471–483.
 44. *Morlet D., Couderc J.P., Touboul P. et al.* Wavelet analysis of high-resolution ECGs in post-infarction patients: role of the basic wavelet and of the analyzed lead // *Int. J. Biomed. Comput.* 1995. V. 39. P. 311–325.
 45. *Nini A., Feingold A., Sloviter H. et al.* Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism // *J. Neurophys.* 1995. V. 74. P. 1800–1813.
 46. *Ngamga E.J., Nandi A., Ramaswamy R. et al.* Distinguishing dynamics using recurrence-time statistics // *Phys. Rev. E.* 2007. V. 75. P. 36222–36345.
 47. *Percival D.B., Walden A.T.* *Wavelet methods for time series analysis* // Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000. 620 p.
 48. *Quyен M. L.V., Martinerie J., Adam C., et al.* Unstable periodic orbits in human epileptic activity // *Phys. Rev. E.* 1997. V. 56. P. 3401–3411.
 49. *Rasouli M., Rasouli F.A., Lenz L. et al.* Fractal characteristics of human Parkinsonian neuronal spike trains // *Neuroscience.* 2006. V. 139. P. 1153–1158.
 50. *Raethjen J., Pawlas F., Lindemann M. et al.* Determinants of physiologic tremor in a large normal population // *J. Clin. Neurophysiol.* 2000. V. 111. P. 1825–1837.
 51. *Stam C.J.* Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field // *Clinical Neurophysiology.* 2005. V. 116. P. 2266–2301.
 52. *Svozil K., Felix D., Ehrenberger K.* Multiple-channel fractal information coding of mammalian nerve signals // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. V. 199. P. 911–915.
 53. *Takens F.* Detecting strange attractors in turbulence // In: *Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics / D. Rand, L.S. Young, eds./* Berlin: Springer, 1981. V. 898. P. 366–381.
 54. *Theiler J., Eubank S., Longtin A. et al.* Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data // *Physica D.* 1992. V. 58. P. 77–94.
 55. *Vallbo A.B., Wessberg J.* Organization of motor output in slow finger movements in man // *J. Physiol.* 1993. V. 469. P. 673–691.
 56. *Varanda W.A., Liebovitch I.S., Figueroa J.N. et al.* Hurst analysis applied to the study of single calcium-activated potassium channel kinetics // *J. Theor. Biol.* 2000. V. 206. P. 343–354.
 57. *Xu Y., Ma Q.DY., Schmitt D.T. et al.* Effects of coarse-graining on the scaling behavior of long-range correlated and anti-correlated signals // *Physica A.* 2011. V. 390. P. 4057–4072.
 58. *Yamamoto M.* Fluctuations observed in biological time series signals and their functional significance // *Front. Med. Biol. Eng.* 1991. V. 3. P. 135–137.

Mechanisms of Changing the Structure of Involuntary Oscillations of the Human Hand under Motor Distortions

O. E. Dick*

Pavlov Physiology Institute RAS, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: dickviola@gmail.com

The review is devoted to the application of nonlinear dynamics methods to identifying changes in the structure of involuntary oscillations (tremor) that occur when a person performs a motor task, with various motor disturbances. It is shown that these methods can be used to quantify the degree of deviation of a person's motor function from the norm (Parkinson's disease and essential tremor syndrome) and to reveal the mechanisms underlying the reduction of the dynamic complexity of tremor patterns with increasing degree of motor impairment.

Keywords: tremor, motor distortions, wavelet analysis, recurrence, multifractality