

УДК 616.892

АНАЛИЗ СВЯЗИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ С ИЗМЕНЕНИЯМИ В СИНХРОНИЗАЦИИ МЕЖДУ ФОТОСТИМУЛЯЦИЕЙ И АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА

© 2023 г. О. Е. Дик*

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

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

Поступила в редакцию 20.02.2023 г.

После доработки 15.03.2023 г.

Принята к публикации 02.04.2023 г.

Обзор посвящен применению методов нелинейной динамики к анализу динамических изменений в паттернах физиологических ритмов мозга при возникновении нарушений, связанных с хронически повышенным артериальным давлением и с нарушением сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий при наличии и отсутствии умеренных когнитивных нарушений. Показана возможность применения этих методов для выявления маркеров этих нарушений. Эти маркеры связаны с параметрами фазовой синхронизации между ритмическими фотостимулами и ответами мозга в виде электроэнцефалографических паттернов.

Ключевые слова: ЭЭГ, вейвлетный анализ, рекуррентный анализ, фибрилляция предсердий, гипертензия, когнитивные нарушения

DOI: 10.31857/S0301179823030062, **EDN:** ZYMHBM

ВВЕДЕНИЕ

Анализ динамических изменений в паттернах физиологических ритмов при возникновении патологических состояний является актуальной задачей современной нейрофизиологии [12, 30, 34, 37, 38, 43, 44]. Причем целями этих исследований является не только получение новых теоретических данных и понимание патофизиологии, но и использование этих данных для улучшения клинической диагностики и оценки возможного ухудшения состояния.

Анализ изменений в характеристиках паттернов электрической активности мозга человека, регистрируемой в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ), при возникновении различных патологических состояний центральной нервной системы возможен с помощью современных математических методов, позволяющих оценивать не только частотные, но и рекуррентные показатели ЭЭГ [3, 17–21, 26, 31, 47].

В обзорах [3, 6] рассмотрены возможности применения методов нелинейной динамики к анализу изменений, происходящих в паттернах ЭЭГ при различных нарушениях функционального состояния центральной нервной системы. В частности, проанализированы возможности применения этих методов для определения состояний, непосредственно предшествующих эпилеп-

тическим разрядам при парциальной эпилепсии, а также для выявления степени патологических проявлений в нервной системе при сосудистой патологии мозга разной степени тяжести и при нарушениях сердечного ритма при мерцательной аритмии и дезадаптационных нарушениях, связанных с тревожно-фобическими расстройствами и паническими атаками.

В клинической практике для оценки функционального состояния нервной системы используется функциональная нагрузка в виде прерывистой фотостимуляции, которая позволяет определять возможности головного мозга воспроизводить или отклонять предложенный ритм, так как реакция мозга на прерывистые световые раздражители зависит от отсутствия или наличия определенных нарушений [10, 11, 18].

Исследование реакции мозга на прерывистые световые раздражители применяется для анализа сосудистой патологии [2], цереброваскулярных нарушений [11, 18, 35], дезадаптационных нарушений, связанных с тревожно-фобическими расстройствами [9], паническими атаками [4, 8] и умеренными когнитивными нарушениями [7].

В ряде клинических работ установлены взаимосвязи между сосудистой патологией и снижением когнитивных функций [27, 41]. В частности, показано, что к ухудшению когнитивных функ-

ций (нарушениям кратковременной памяти и быстрой адаптации к изменяющимся обстоятельствам) могут приводить хроническое повышение артериального давления [23] или нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий [42].

В работах [40, 42] выявлено, что при постоянной форме фибрилляции предсердий риск снижения когнитивных функций повышается вплоть до развития деменции. Однако, отсутствие стандартов диагностики умеренных когнитивных нарушений, не позволяет корректно сопоставлять результаты исследований когнитивной дисфункции и определять зависимость степени снижения когнитивных функций от длительности нарушения сердечного ритма, т. е. постоянной или пароксизмальной форм фибрилляции предсердий. При этом для оценки степени снижения когнитивной функции могут прийти нейрофизиологические маркеры когнитивных нарушений, проявляющиеся в электроэнцефалограммах при ритмической фотостимуляции и позволяющие оценить перестройку электрической активности мозга в соответствии с частотой, равной частоте световых импульсов. Такими маркерами могут быть, значения параметров синхронизации между паттернами ЭЭГ и ритмическими стимулами определенных частот. Анализ такой синхронизации может быть выполнен с помощью методов вейвлетного анализа [15, 16], или с помощью анализа совместных рекуррентностей [39].

В настоящем обзоре мы рассмотрим работы, в которых продемонстрирована возможность методов вейвлетного и рекуррентного анализа выявлять достоверные различия в параметрах фазовой синхронизации в двух группах лиц с хронически повышенным артериальным давлением, имеющих и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций [20, 21] и в группах лиц с нарушением сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий и также имеющих, и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций [5, 22]. Целью такого рассмотрения является определение того, каким образом умеренные когнитивные нарушения при гипертензии и мерцательной аритмии коррелируют с изменениями в степени синхронизации между ритмической фотостимуляцией и активностью мозга.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка синхронизации между паттерном ЭЭГ и ритмическим фотостимулом методом вейвлетного преобразования

Вейвлетное преобразование сигнала позволяет проанализировать локальные и глобальные

вейвлетные спектры и широко применяется при изучении паттернов ЭЭГ [13, 14, 19, 26].

Локальный вейвлетный спектр можно построить в результате вычисления квадрата модуля вейвлетного преобразования $|W(f, t_0)|^2$ анализируемого сигнала $x(t)$:

$$W(f, t_0) = \pi^{-1/4} \sqrt{f} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \exp(-0.5(t - t_0)^2 f^2) \times \\ \times (\exp(-i2\pi(t - t_0)f)) dt,$$

где f — частота, t_0 — параметр временного сдвига. Этот спектр характеризует локализацию определенной частоты f по времени t_0 ее возникновения в анализируемом сигнале.

После интегрирования локального вейвлетного спектра по времени $[t_1, t_2]$ можно получить глобальный вейвлетный спектр:

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

т.е. интегральное распределение энергии вейвлетного спектра сигнала по частотам.

Преимуществом вейвлетного анализа является возможность выявлять изменения в частотных характеристиках сигнала во времени, что невозможно сделать, применив стандартное преобразование Фурье.

Ритмический стимул в работах [1–3], в которых изучаются реакции паттернов ЭЭГ на ритмическую фотостимуляцию, аппроксимируется последовательностью k гауссовых импульсов, следующих друг за другом с заданной частотой f_p :

$$p(t) = \sum_{j=0}^{k-1} \frac{0.5}{r_0 \sqrt{\pi}} \exp\left(-\frac{(t - t_j)^2}{4r_0^2}\right),$$

где r_0 — ширина импульса, t_j — центры импульсов в точках $t_j = t_A + j/f_p$, $j = 0, \dots, k-1$, t_A — время начала первого импульса в последовательности.

Вейвлетное преобразование фотостимула $p(t)$ с использованием базового вейвлета Морле определяется следующим образом:

$$W(f, t_0) = \pi^{-1/4} \frac{\sqrt{f}}{\sqrt{g}} \sum_{j=0}^{k-1} \exp\left(-\left(\frac{f}{4r_0^2} + g\right)(t_j - t_0)^2 + \right. \\ \left. + i \frac{2\pi f^2}{g}(t_j - t_0) + \frac{(2\pi r_0)^2 f^3}{g}\right),$$

где $g = 1 + 2(r_0 f)^2$.

На основании вейвлетного преобразования сигнала мгновенная частота сигнала вычисляется в соответствии с формулой [15]:

$$\omega(f, t_0) = \frac{1}{W(f, t_0)} \frac{\partial W(f, t_0)}{\partial t_0}.$$

В связи с тем, что некоторые частотные составляющие анализируемого сигнала могут оказаться трудно интерпретируемыми из-за возможной размытости вейвлетного спектра, если этот сигнал существенно нестационарен, в этом случае следует применить так называемое синхросжатое вейвлетное преобразование [16]. Синхросжатое вейвлетное преобразование сигнала вычисляется в центрах ω_l последовательных интервалов

$$[\omega_l - \Delta\omega/2, \omega_l + \Delta\omega/2], \\ \omega_l = 2\pi(l/n)F_s, \Delta\omega = F_s/n, l = 1, \dots, n,$$

где F_s — частота дискретизации сигнала, n — число частот, используемых при построении вейвлетного спектра. В спектре вейвлетного преобразования каждый компонент сигнала представляется временной последовательностью максимумов локального спектра, так называемой кривой гребня. Извлечение гребня сводится к решению задачи условной оптимизации поиска среди всех кривых $\omega_r(t_0)$ той, которая максимизирует квадрат модуля вейвлетного спектра вдоль гребня [46].

На основании вычисленных гребней $\omega_r(t_0)$ вычисляется мгновенная частота $f(t_0) = \omega_r(t_0)/2\pi$. Применяя вейвлетное преобразование к двум сигналам $s(t)$ и $p(t)$ и оценивая их мгновенные частоты и фазы, далее вычисляется соотношение мгновенных частот $f_s(t_0)/f_p(t_0)$ и разность мгновенных фаз:

$$\Delta\varphi_{n,m}(t_0) = (n\varphi_s(t_0) - m\varphi_p(t_0))/2\pi,$$

где n и m — целые числа.

Наличие фазовой синхронизации $n : m$ между паттерном ЭЭГ и стимулом определяется условием [36]:

$$|\Delta\varphi_{n,m}(t_0) - c_1| < 0.05,$$

где c_1 — константа. Таким образом, в случае синхронизации фаз порядка $n : m$ между двумя сигналами мгновенная разность фаз $\Delta\varphi_{n,m}(t_0)$ этих сигналов колеблется вокруг постоянного значения c_1 . Отношение мгновенных частот $f_s(t_0)/f_p(t_0)$ в случае синхронизации колеблется вокруг постоянного значения $c_2 = m/n$, так что выполняется условие:

$$|f_s(t_0)/f_p(t_0) - c_2| < 0.05.$$

Длительность фазовой синхронизации порядка $n : m$ определяется как интервал времени Δt_{syn} , в течение которого индекс фазовой синхронизации, вычисляемый по формуле:

$$\gamma_{n,m} = \left| \sum_{j=1}^k \exp(2\pi i \Delta\varphi_{n,m}(t_0 + j\Delta t_0/k)) \right|$$

близок к 1 [33].

Оценка синхронизации между паттерном ЭЭГ и ритмическим фотостимулом методом анализа совместных рекуррентностей

Метод анализа совместных рекуррентностей двух сигналов основан на оценке совместных рекуррентных диаграмм этих сигналов. Применение этого метода для анализа совместных рекуррентностей паттернов ЭЭГ и светового сигнала выполнено в работах [2, 3, 21].

Совместная рекуррентная диаграмма представляет собой графическое представление матрицы

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

в которой значения 1 или 0 соответствуют черной или белой точкам, при этом черная точка означает наличие рекуррентности, а белая точка — ее отсутствие [31]. Совместная рекуррентность с точностью до ϵ -ошибки определяется как возврат состояния y_j фазовой траектории одного сигнала к состоянию y_i и одновременный возврат состояния z_j фазовой траектории второго сигнала к состоянию z_i [31].

Фазовые траектории состояний $z(t)$ и $y(t)$ получаются из исходных сигналов $s(t)$ и $p(t)$ методом временных задержек [45]:

$$y(t) = (s(t), s(t+d), \dots, s(t+(m-1)d), \\ z(t) = (p(t), p(t+d), \dots, p(t+(m-1)d),$$

где d — временная задержка, m — размерность вложения (минимальная размерность пространства, в котором восстановленная траектория воспроизводит свойства исходной траектории).

Оптимальные значения параметров d и m , необходимые для правильного построения рекуррентных диаграмм, находятся методами поиска минимума функции взаимной информации [25] и минимума ближайших ложных соседей [28]. Величину ϵ — ошибки обычно выбирают равной 1% от величины стандартного отклонения анализируемого сигнала [32].

В качестве меры фазовой синхронизации рассматривается коэффициент взаимной корреляции между вероятностями рекуррентностей $P_1(\tau)$ и $P_2(\tau)$ сигналов [39]:

$$CPR = \frac{1}{\sigma_1 \sigma_2} \sum_{\tau=\tau_e}^{N/2} (P_1(\tau) - \overline{P_1(\tau)}) (P_2(\tau) - \overline{P_2(\tau)}),$$

где величина

$$P_1(\tau) = \frac{1}{N - \tau} \sum_{i=1}^{N-\tau} R_{i,i+\tau}(\tau)$$

определяет вероятность рекуррентности фазовой траектории $y(t)$ в окрестности состояния y_j спустя время t , $\overline{P_1(\tau)}$ и $\overline{P_2(\tau)}$ — средние значения вероятности

Таблица 1. Порядки $n : m$ фазовой синхронизации для разных групп лиц с нормальным и повышенным артериальным давлением

Стимул	Норма	Артериальная гипертензия	
		без когнитивных нарушений	с когнитивными нарушениями
f_p (Гц)	$n : m$	$n : m$	$n : m$
4	—	1 : 1, 1 : 2	1 : 1
6	—	1 : 1, 1 : 2	1 : 1
10	1 : 1	1 : 1	1 : 1, 2 : 1
12	1 : 1	1 : 1	2 : 1, 3 : 2
16	—	—	4 : 1
18	—	—	3 : 1

стей, σ_1 и σ_2 — стандартные отклонения $P_1(\tau)$ и $P_2(\tau)$, d_e — значение t , при котором $P_i(\tau) = 1/e$, $i = 1, 2$.

Совпадение максимумов вероятностей рекуррентностей $P_1(\tau)$ и $P_2(\tau)$ для двух фазовых траекторий $z(t)$ и $y(t)$ при одинаковых временах $k \tau$, где k — целое число, означает наличие фазовой синхронизации двух исходных сигналов $x(t)$ и $p(t)$ [29]. В этом случае значение коэффициента взаимной корреляции CPR близко к 1. Если два сигнала не находятся в фазовой синхронизации, то максимумы вероятностей рекуррентностей возникают не одновременно, и значение CPR близко к 0.

**АНАЛИЗ СВЯЗИ УМЕРЕННЫХ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
С ИЗМЕНЕНИЯМИ В СИНХРОНИЗАЦИИ
МЕЖДУ РИТМИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ
И АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА ПРИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

В работах [5, 20] показано, что нормальное артериальное давление у здорового человека коррелирует с минимальной фазовой синхронизацией между стимулом и ответом мозга. Так в паттернах ЭЭГ 100% лиц из контрольной группы наблюдалась фазовая синхронизация порядка 1 : 1 только между стимулом с частотой 10 или 12 Гц и биоэлектрической активностью мозга. Для более низких или более высоких частот возбуждения фазовая синхронизация отсутствовала. Это совпадает с данными о том, что реактивные паттерны ЭЭГ здорового человека характеризуются незначительной реакцией усвоения ритма фотостимуляции частот именно альфа — диапазона [10, 18], а усвоение частот других диапазонов, как правило, отсутствует. В отличие от этого, в паттернах ЭЭГ пациентов с артериальной гипертензией наблюдалась реакция усвоения частот различных диапазонов, связанная с фазовой синхронизацией порядка 1 : 1, при которой вызванный ответ имел ту же частоту, что и стимул, а также с фазовой синхронизацией других порядков, при

которых вызванный ответ имел частоту, кратно меньшую или кратно большую, по сравнению с частотой возбуждения. Данные о порядках фазовой синхронизации между фотостимулом и реакцией мозга в различных группах лиц с нормальным и повышенным артериальным давлением представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, для паттернов ЭЭГ лиц с повышенным артериальным давлением характерна фазовая синхронизация порядка 1 : 1 между ответом мозга и фотостимулом с частотами 4, 6 и 10 Гц. При повышенном артериальном давлении и отсутствии когнитивных нарушений в паттернах ЭЭГ проявляется также фазовая синхронизация порядка 1 : 2 для фотостимула с частотой 4 Гц и с частотой 6 Гц (табл. 1). Это означает появление в паттерне ЭЭГ частоты, кратно большей, по сравнению с частотой возбуждения, т.е. возникновение ответа с частотой в два раза большей, чем частота фотостимула. Отношение мгновенных частот $f_s(t_0)/f_p(t_0)$ при этом больше 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют также о том, что наличие когнитивных нарушений при повышенном артериальном давлении связано с наличием в паттернах ЭЭГ фазовой синхронизации порядков 2 : 1, 3 : 2, 4 : 1, 3 : 1 для частот фотостимула от 10 до 18 Гц. Отношение мгновенных частот $f_s(t_0)/f_p(t_0)$ в этих случаях меньше 1, т.е. мозг реагирует на ритмический фотостимул ответом с частотой, кратно меньшей частоты возбуждения.

Реакция мозга человека с нормальным артериальным давлением при отсутствии фазовой синхронизации на стимуляцию с частотой 4 Гц представлена на рис. 1. Действие фотостимула длилось с восьмой по шестнадцатую секунду (рис. 1а). Локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ показаны на рис. 1б и 1г. Глобальный вейвлетный спектр $E(f)$ имеет максимум на частоте 10 Гц (рис. 1в). Как видно из рис. 1б и 1г, частоты, близкие к 10 Гц, т.е. несовпадающие с частотой фотостимуляции, проявляются как до, так и во время

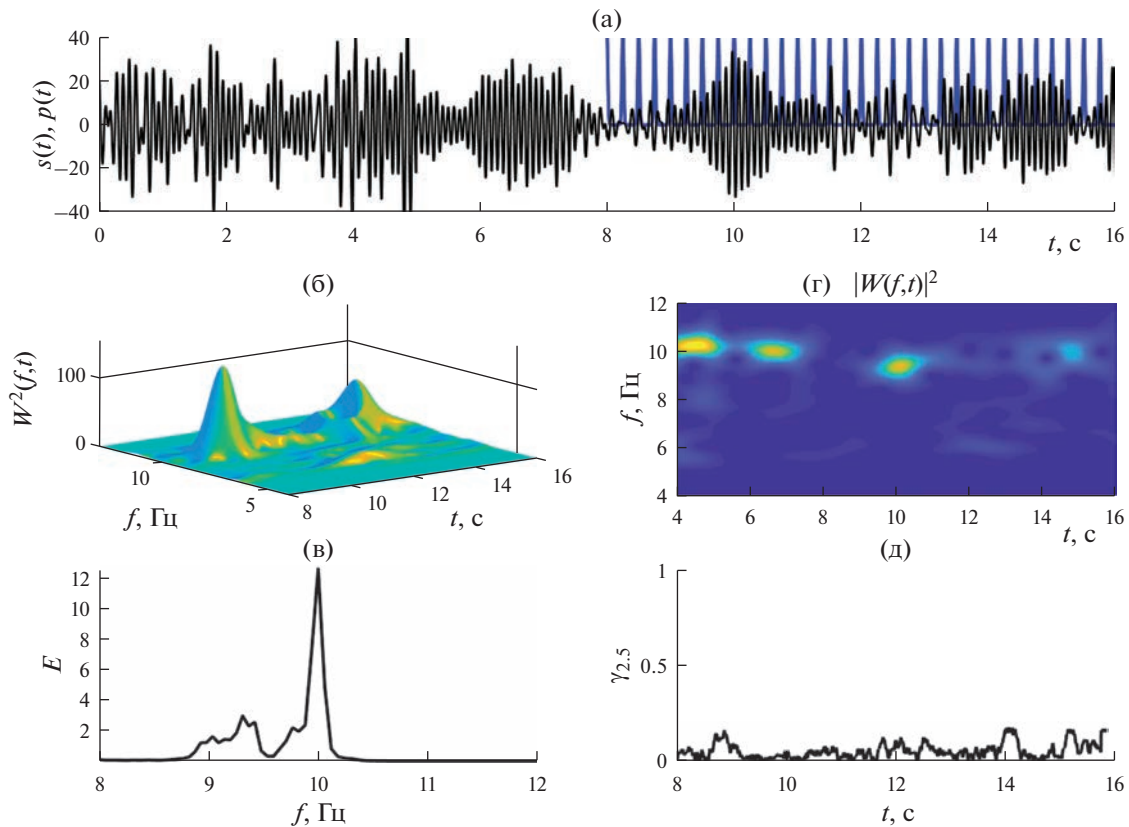


Рис. 1. Отсутствие синхронизации между фотостимулом с частотой 4 Гц и паттерном ЭЭГ при нормальном артериальном давлении. Фотостимул (синяя кривая) и паттерн ЭЭГ (черная кривая) (а); локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ (б) и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ (г); глобальный вейвлетный спектр $E(f)$ паттерна ЭЭГ (в). Зависимость индекса фазовой синхронизации $\gamma_{2.5}(t)$ от времени (д).

фотостимуляции. В связи с этим на рис. 1д представлена построенная для отношения мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t) = 10/4 = 5/2$ зависимость индекса фазовой синхронизации $\gamma_{2.5}(t)$ от времени. Кривая $\gamma_{2.5}(t)$ близка к нулю (рис. 1д), что как раз и указывает на отсутствие фазовой синхронизации между стимулом частоты 4 Гц и ответом мозга с максимумом мгновенной частоты 10 Гц.

Реакция мозга человека с повышенным артериальным давлением при наличии умеренных когнитивных нарушений при стимуляции с частотой 18 Гц представлена на рис. 2. Сигнал фотостимула и паттерн ЭЭГ показаны на рис. 2а. Локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ, а также глобальный вейвлетный спектр $E(f)$, изображенные на рис. 2б, 2в и 2г, показывают максимум на частоте, близкой к 6 Гц. Построенная для отношения мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t) = 6/18 = 1/3$ кривая индекса фазовой синхронизации $\gamma_{3.1}(t)$ близка к единице на интервале времени от начала стимуляции (восьмая секунда) до тринадцатой

секунды (рис. 2д). Это свидетельствует о фазовой синхронизации порядка 3 : 1 между стимулом и ответом мозга. Длительность $\Delta t_{\text{син}}$ фазовой синхронизации в этом примере составляет 5 с.

Фазовая синхронизация в виде реакции мозга человека с повышенным артериальным давлением без умеренных когнитивных нарушений во время стимуляции с частотой 4 Гц представлена на рис. 3. Фотостимуляция также началась на восьмой секунде и продолжалась восемь секунд (рис. 3а). Локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ, изображенные на рис. 3б и 3д, показывают две полосы частот, близких к 4 и 8 Гц. Отношения мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t)$ имеют значения, близкие к 2 и к 1 на интервалах времени от начала фотостимуляции почти до двенадцатой секунды (рис. 3в, 3е). На этом временном интервале построенные для отношений мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t) = 8/4 = 2/1$ и $f_s(t)/f_p(t) = 4/4 = 1/1$ кривые индексов фазовой синхронизации $\gamma_{1.2}(t)$ и $\gamma_{1.1}(t)$ близки к единице (рис. 3г, 3ж). Это означает наличие двух порядков фазовой синхронизации 1

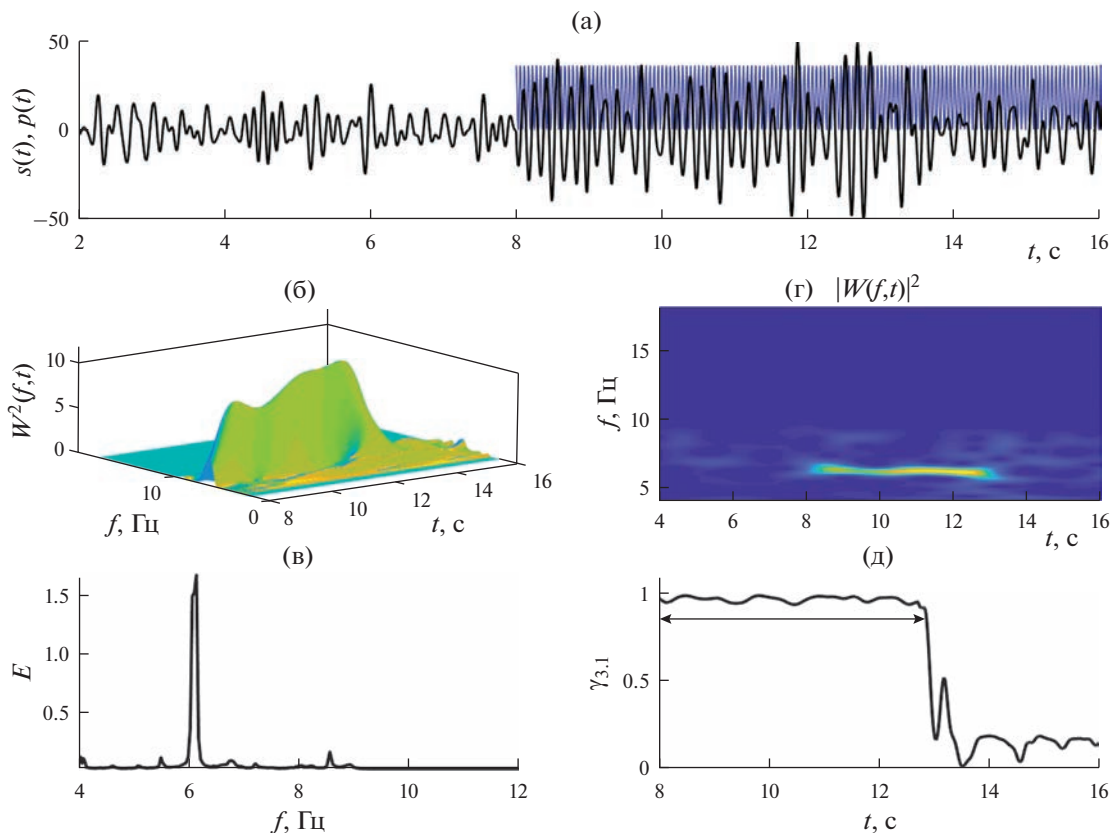


Рис. 2. Синхронизация между фотостимулом с частотой 18 Гц и паттерном ЭЭГ при гипертензии и умеренных когнитивных нарушениях. Фотостимул (синяя кривая) и паттерн ЭЭГ (черная кривая) (а); локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ (б) и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ (г); глобальный вейвлетный спектр $E(f)$ паттерна ЭЭГ (в). Зависимость индекса фазовой синхронизации $\gamma_{3,1}(t)$ от времени (д).

: 1 и 1 : 2 между стимулом и ответом мозга. Длительность Δt_{syn} фазовой синхронизации в этом примере составляет меньше 4 с.

В работах [5, 20] представлены данные попарного сравнения длительностей фазовой синхронизации порядка 1 : 1 между группами пациентов с повышенным артериальным давлением без когнитивных нарушений (группа I) и с когнитивными нарушениями (группа II), а также между группой I и контрольной группой с нормальным артериальным давлением. Эти данные, выполненные на основании однофакторного дисперсионного анализа, даны на рис. 4.

Групповые средние длительности фазовой синхронизации порядка 1 : 1 различаются на уровне значимости $\alpha < 0.05$. При этом для всех рассмотренных частот длительность фазовой синхронизации порядка 1 : 1 в паттернах ЭЭГ пациентов из группы I (без когнитивных нарушений) практически в 2 раза меньше длительности синхронизации для пациентов из группы II (с когнитивными нарушениями). Например, при фотостимуле с частотой 4 Гц величины $\Delta t_{\text{syn}} = 3.8 \pm 0.4$ с и

$\Delta t_{\text{syn}} = 6.3 \pm 0.9$ с для групп I и II соответственно (рис. 4а). Наименьшая длительность фазовой синхронизации характерна для паттернов ЭЭГ контрольной группы с нормальным артериальным давлением. Значение $\Delta t_{\text{syn}} = 1.7 \pm 0.3$ с в этой группе (рис. 4г).

Таким образом, в работах [5, 20] показано, что анализ фазовой синхронизации между паттернами ЭЭГ и фотостимулом с помощью вейвлетного преобразования двух сигналов позволяет выявлять достоверные различия в длительности синхронизации при наличии и отсутствии умеренных когнитивных нарушений в группах лиц с хронически повышенным артериальным давлением. При хронической гипертензии эти нарушения коррелируют с большей длительностью фазовой синхронизации между стимулом и ответом мозга, а также со сдвигом ответа в более низкочастотный диапазон, по сравнению с частотой возбуждения. Фазовая синхронизация, приводящая к уменьшению частоты ответа мозга по сравнению с частотой фотостимула, а также увеличение времени фазовой синхронизации, могут быть маркера-

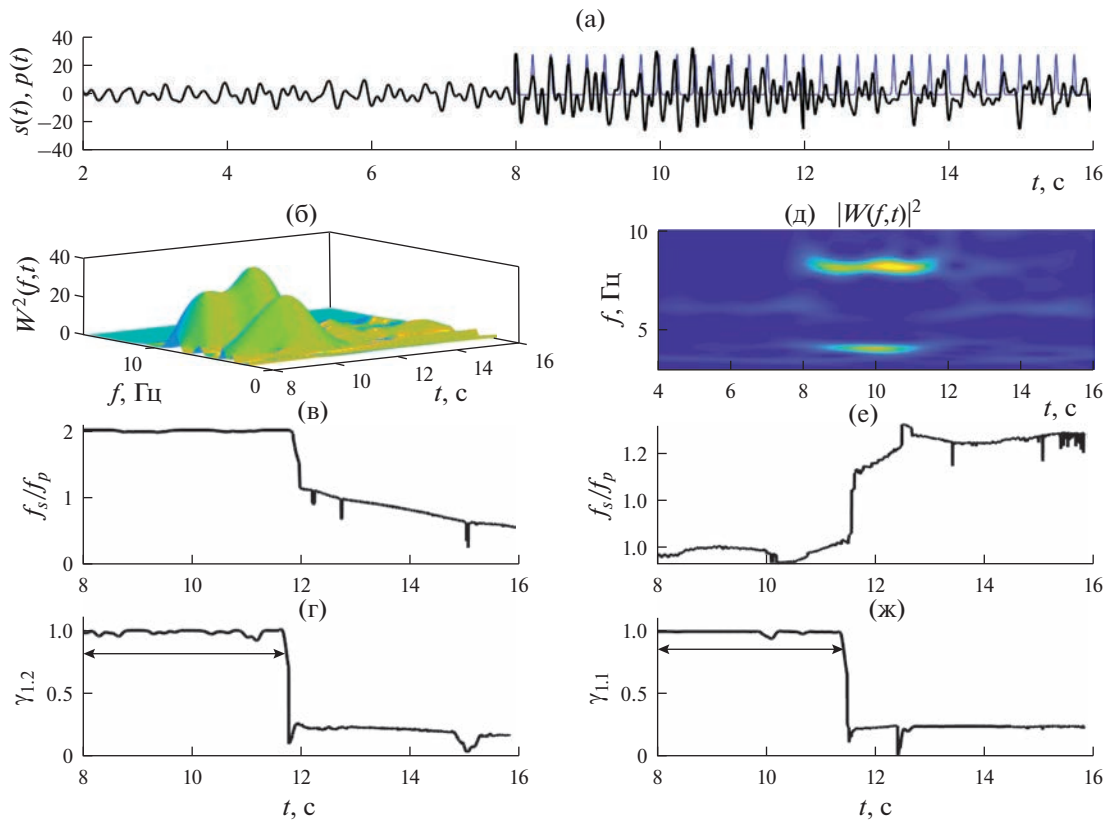


Рис. 3. Синхронизация между фотостимулом с частотой 4 Гц и паттерном ЭЭГ при гипертензии без умеренных когнитивных нарушений. Фотостимул (синяя кривая) и паттерн ЭЭГ (черная кривая) (а); локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ (б) и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ (д). Отношения мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t)$ (в, е); зависимости индексов фазовой синхронизации $\gamma_{1,2}(t)$ и $\gamma_{1,1}(t)$ от времени (г, ж).

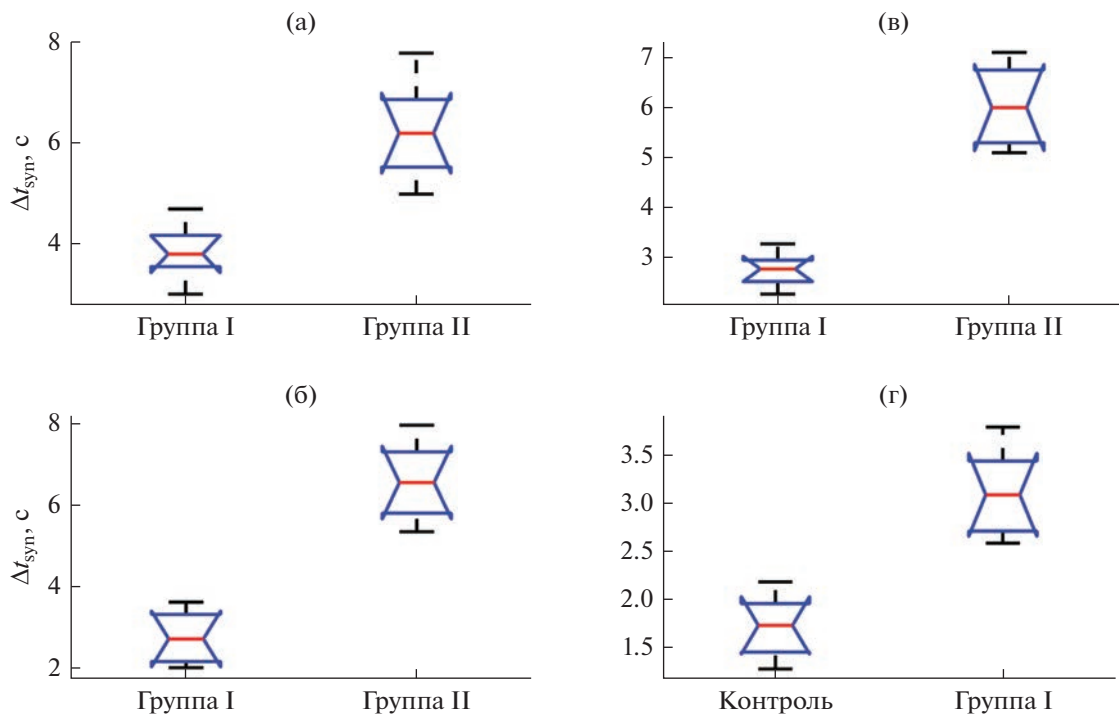


Рис. 4. Сравнение длительностей фазовой синхронизации порядка 1 : 1 между группами I и II для частот возбуждения 4, 6, 10 Гц (а, б, в соответственно) и между группой I и контрольной группой для фотостимула с частотой 12 Гц (г).

Таблица 2. Порядки $n : m$ фазовой синхронизации для разных групп с разными формами мерцательной аритмии и наличием (группа 1н и группа 2н) или отсутствием (группа 1 и группа 2) умеренных когнитивных нарушений

Стимул	Пароксизмальная		Постоянная	
	группа 1	группа 1н	группа 2	группа 2н
f_p (Гц)	$n : m$			
4	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2, 4 : 5
6	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2, 3 : 5
12	1 : 1	1 : 1, 3 : 1, 2 : 1	1 : 1	2 : 1, 3 : 2, 4 : 1
16	1 : 1	—	1 : 1	—
	Δt_{syn}			
4	5.2 ± 0.4	6.4 ± 0.6	6.0 ± 0.5	6.8 ± 0.7
6	5.4 ± 0.5	5.9 ± 0.5	6.2 ± 0.6	6.6 ± 0.6
12	6.7 ± 0.7	1.4 ± 0.2	5.3 ± 0.4	3.4 ± 0.3
16	7.4 ± 0.8	—	1.9 ± 0.2	—

ми умеренных когнитивных нарушений при хронически повышенном артериальном давлении.

**АНАЛИЗ СВЯЗИ УМЕРЕННЫХ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
С ИЗМЕНЕНИЯМИ В СИНХРОНИЗАЦИИ
МЕЖДУ РИТМИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ
И АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА
ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
ПО ТИПУ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

В работах [21, 22] рассмотрена связь умеренных когнитивных нарушений, возникающих у пациентов с нарушениями сердечного ритма по типу мерцательной аритмии, с изменениями в синхронизации между стимулом и паттернами ЭЭГ. Данные о порядках и длительности фазовой синхронизации между фотостимулом и реакцией мозга в различных группах лиц с разными формами мерцательной аритмии и наличием или отсутствием умеренных когнитивных нарушений представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, для обеих форм мерцательной аритмии (пароксизмальной и постоянной) характерна фазовая синхронизация порядков 1 : 1 и 1 : 2, т.е. частота вызванного ответа совпадает иликратно больше частоты возбуждения при стимуляции 4 или 6 Гц. При постоянной форме аритмии и умеренных когнитивных нарушениях проявляются дополнительные порядки синхронизации (4 : 5 и 3 : 5) для этих же частот возбуждения. Различия в порядках синхронизации проявляются при более высоких частотах возбуждения. Так, фазовая синхронизация в ответ на стимул с частотой 16 Гц отсутствует в паттернах ЭЭГ при обеих формах аритмии и умеренных когнитивных нарушениях, а при отсутствии нарушений наблюдается синхронизация порядка 1 : 1. На частоте стимуляции 12 Гц при умеренных ко-

гнитивных нарушениях при обеих формах аритмии возникает фазовая синхронизация 3 : 1, 2 : 1 или 3 : 2, 4 : 1, т.е. частота вызванного ответа кратноменьше частоты возбуждения.

При когнитивных нарушениях длительность фазовой синхронизации в ответах на частоты 4 и 6 Гц больше, чем при их отсутствии ($\Delta t_{syn} = 5.2 \pm 0.4$ с для группы 1 и $\Delta t_{syn} = 6.4 \pm 0.6$ с для группы 1н для частоты 4 Гц). В ответах на частоту 12 Гц, наоборот, длительность фазовой синхронизации существенно снижается при когнитивных нарушениях ($\Delta t_{syn} = 6.7 \pm 0.7$ с 1 для группы 1 и $\Delta t_{syn} = 1.4 \pm 0.2$ с для группы 1н, $\Delta t_{syn} = 5.3 \pm 0.4$ с для группы 2 и $\Delta t_{syn} = 3.4 \pm 0.3$ с для группы 2н).

Степень фазовой синхронизации связана не только с длительностью синхронизации, но и с величиной коэффициента взаимной корреляции между вероятностями рекуррентностей светового сигнала и паттерна ЭЭГ. На рис. 5 представлены примеры разной степени синхронизации между световым возбуждением на частоте 6 Гц и реакцией мозга человека с мерцательной аритмией пароксизмальной формы и отсутствием проявлений когнитивных нарушений (из группы 1) (рис. 5а, 5в) и человека с такой же формой аритмии, но с когнитивными нарушениями (из группы 1н (рис. 5б, 5г).

Совместные рекуррентные диаграммы (рис. 5а, 5б) демонстрируют увеличение длины диагональных линий при наличии когнитивных нарушений. В этом случае происходит большее совпадение максимумов вероятностей рекуррентностей для светового стимула и реакции мозга при значениях лага, кратных величине $\tau = T = 1/f_p = 0.16$ с, т.е. при отсутствии нарушений паттерн ЭЭГ характеризуется меньшей степенью синхронизации, чем в случае наличия нарушений. Значения коэффициента взаимной корреляции между веро-

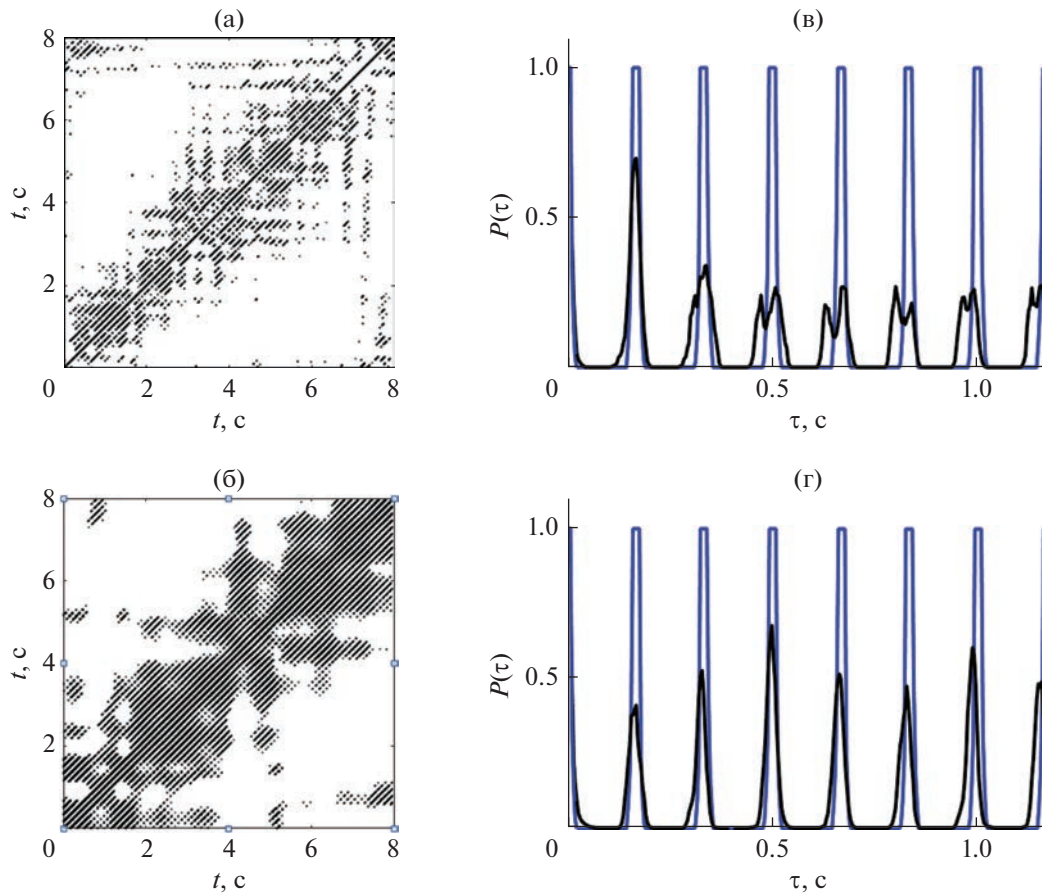


Рис. 5. Примеры синхронизации между фотостимулом с частотой 6 Гц и ответом мозга человека из группы 1 (а, в) и из группы 1н (б, г). Совместные рекуррентные диаграммы (а, б); вероятности рекуррентностей для фотостимула (голубая кривая) и паттерна ЭЭГ (черная кривая) (в, г).

ятностями рекуррентностей светового сигнала и паттерна ЭЭГ равны при этом $CPR = 0.35$ (рис. 5в) и $CPR = 0.59$ (рис. 5г).

Рис. 6 иллюстрирует пример слабой фазовой синхронизации ($CPR = 0.23$) между световым возбуждением на частоте 16 Нз и паттерном ЭЭГ человека с мерцательной аритмией постоянной формы и отсутствием проявлений когнитивных нарушений (из группы 2) (рис. 6а, 6в) и пример отсутствия фазовой синхронизации ($CPR = 0.10$) для человека с такой же формой аритмии, но с когнитивными нарушениями (из группы 2н) (рис. 6б, 6г).

Совместная рекуррентная диаграмма (рис. 6а) содержит короткие диагональные линии, свидетельствующие о слабой совместной рекуррентности в данном световом сигнале и анализируемом паттерне ЭЭГ. Еще более короткие линии, практически изолированные точки вместо линий, имеет совместная рекуррентная диаграмма, изображенная на рис. 6б, что указывает на отсутствие синхронизации между сигналами в этом случае.

На рис. 7 приведены результаты однофакторного дисперсионного анализа для сравнения средних значений коэффициента взаимной кор-

реляции CPR в пяти группах для различных частот возбуждения 4, 6, 12 и 16 Гц (рис. 7а, 7б, 7в, 7г соответственно). Как видно из рис. 7, значение коэффициента взаимной корреляции между вероятностями рекуррентностей светового сигнала и паттерна ЭЭГ минимально для контрольной группы для частот стимуляции 4, 6 и 16 Гц (рис. 7а, 7б, 7г).

Длительность существования фибрилляции предсердий коррелирует с повышением значений CPR в ответах мозга на частоты 4 и 6 Гц и с уменьшением значений CPR в ответах на частоту 16 Гц, т.е. при аритмии постоянного типа величина CPR больше для частот 4 и 6 Гц и меньше для частоты 16 Гц, по сравнению с значениями, полученными для паттернов ЭЭГ при аритмии пароксизмального типа.

Из рис. 7 также видно, что при обеих формах мерцательной аритмии умеренные когнитивные нарушения коррелируют с повышением значений коэффициента CPR для частот 4 и 6 Гц и с уменьшением значений коэффициента CPR для частот 12 и 16 Гц. То есть снижение когнитивных функций коррелирует с повышением степени

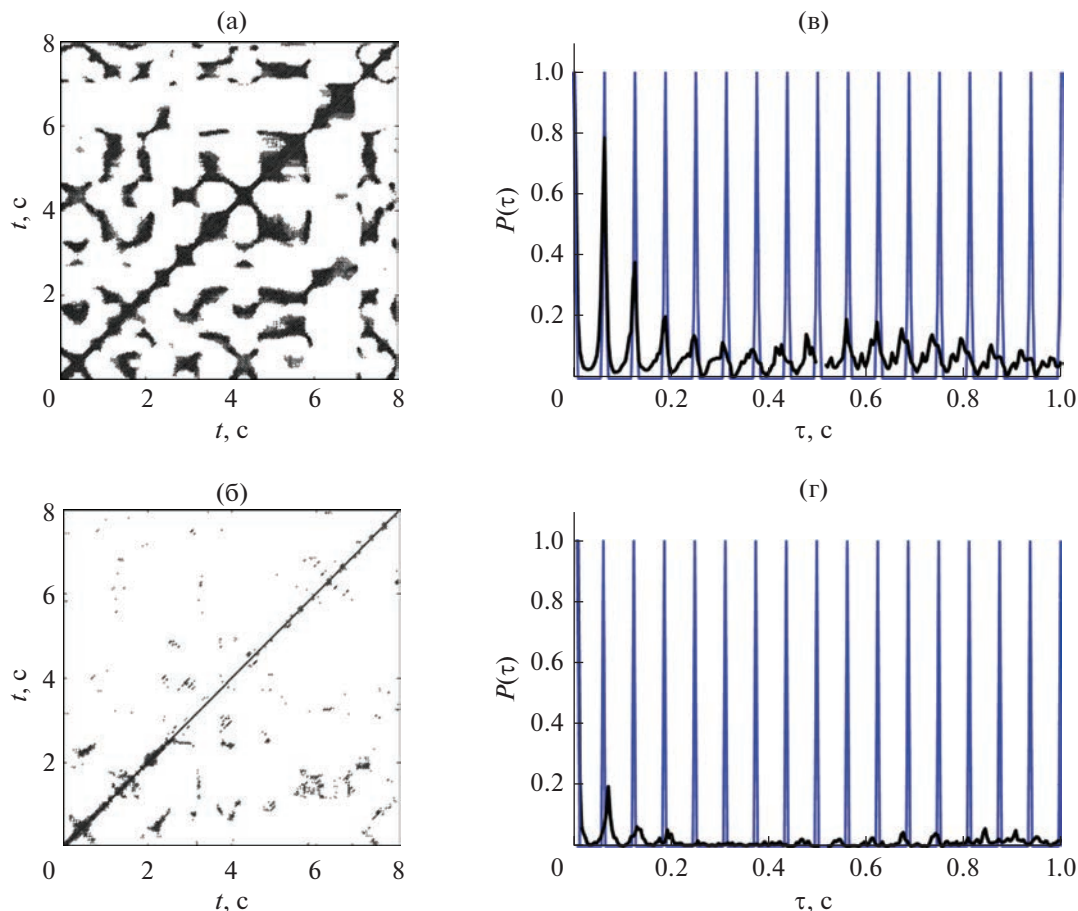


Рис. 6. Примеры синхронизации между фотостимулом с частотой 16 Гц и ответом мозга человека из группы 2 (а, в) и из группы 2н (б, г). Совместные рекуррентные диаграммы (а, б) и вероятности рекуррентностей для фотостимула (голубая кривая) и паттерна ЭЭГ (черная кривая) (в, г).

синхронизации для низких частот возбуждения и с понижением степени синхронизации для более высоких частот возбуждения.

Выраженность перестроек электрической активности мозга в соответствии с частотой, равной или кратной частоте световых импульсов, определяется возбудимостью нейронов коры головного мозга, зависящей от соотношения синхронизирующих и десинхронизирующих процессов [10]. В связи с этим мозг здорового человека или человека с нарушениями функционального состояния центральной нервной системы по-разному реагирует на фотостимуляцию, т.е. по-разному воспроизводит ритмы различных частот [17, 18]. Количественные показатели реакции усвоения при нарушениях функционального состояния центральной нервной системы, связанных с сосудистой патологией мозга различной степени выраженности, отличаются от показателей, характерных для здорового человека [4, 17, 18]. По мере нарастания проявлений сосудистой патологии от вегето-сосудистой дистонии к вертебрально-базилярной недостаточности отмечается по-

вышение показателей реакции усвоения частот фотостимуляции [18]. Расширение диапазона усвоения ритма в сторону низких или высоких частот связывается с повышением уровня психоэмоциональной возбудимости пациента и считается критерием патологии при оценке реакции фотостимуляции [18, 24].

Вероятно, что хроническая гипоксия мозга, связанная с постоянной формой мерцательной аритмии и приводящая к снижению когнитивных функций, приводит к вовлечению большого количества нейронных ансамблей в патологический процесс и к разрушению внутренней синхронизации нейронных ансамблей и усилению их внешней синхронизации для низких частот возбуждения, и ослабляет синхронизацию для более высоких частот возбуждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы рассмотрели применение двух методов анализа фазовой синхронизации в двух группах лиц с хронически повышенным ар-

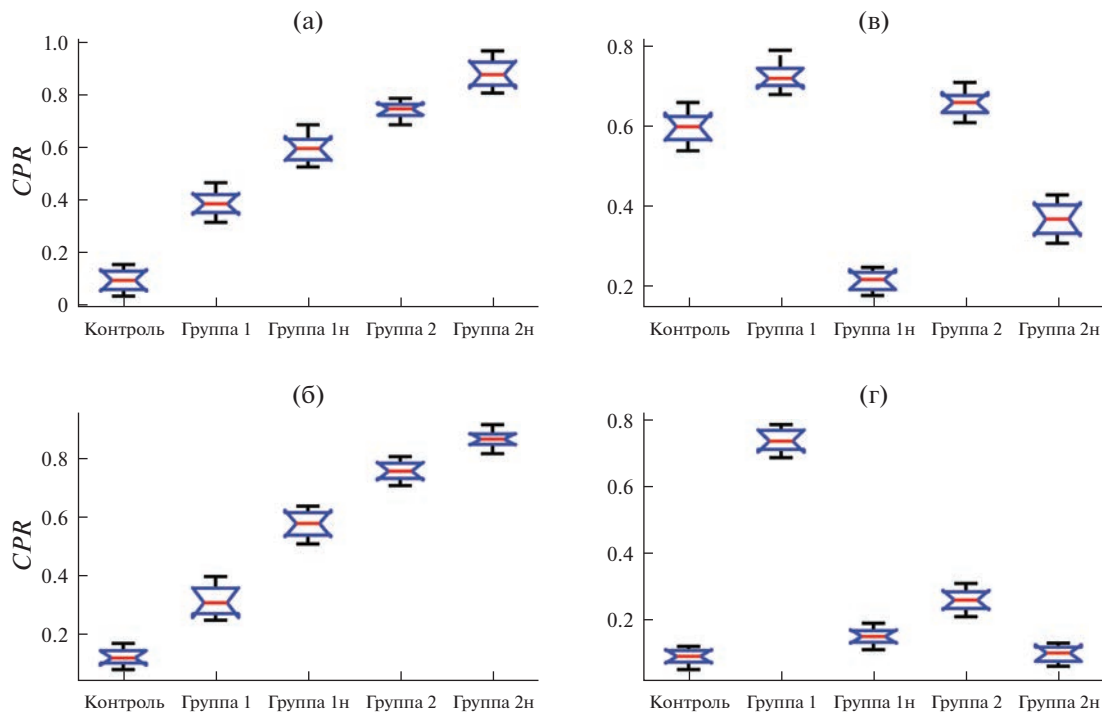


Рис. 7. Сравнение средних значений коэффициента CPR в пяти группах для различных частот фотостимуляции 4, 6, 12 и 16 Гц (а, б, в, г).

териальным давлением, имеющих и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций, и в группах лиц с нарушением сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий, и также имеющих и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций.

Умеренные когнитивные нарушения, возникающие при хронически повышенном артериальном давлении или при нарушении сердечного ритма по типу мерцательной аритмии, коррелируют с изменениями в степени синхронизации между ритмической фотостимуляцией и активностью мозга.

При хронической гипертензии эти нарушения коррелируют с большей длительностью фазовой синхронизации между ответом мозга и ритмическим фотостимулом с частотой от 4 до 16 Гц, а также со сдвигом ответа в более низкочастотный диапазон, по сравнению с частотами возбуждения от 10 до 18 Гц.

При мерцательной аритмии эти нарушения коррелируют с увеличением длительности фазовой синхронизации между ответом мозга и стимулом с частотой 4 и 6 Гц и с уменьшением длительности синхронизации для частоты 12 Гц, а также со сдвигом ответа в более низкочастотный диапазон, по сравнению с частотой возбуждения 12 Гц.

Эти результаты позволяют прийти к заключению о том, что фазовая синхронизация, приводящая к уменьшению частоты ответа мозга по сравне-

нию с частотой фотостимула, а также увеличение времени фазовой синхронизации для низкочастотного стимула, могут быть маркерами ранней патологии мозга в виде умеренных когнитивных нарушений независимо от причины возникновения умеренных когнитивных нарушений.

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божокин С.В. Вейвлет-анализ динамики усвоения и забывания ритмов фотостимуляции для нестационарной электроэнцефалограммы // Журн. Технической физики. 2010. Т. 80. № 9. С. 16.
2. Дик О.Е., Святогор И.А., Дик О.Е. и др. Анализ реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с фибрилляцией предсердий // Физиология человека. 2019. Т. 45. С. 49–63.
3. Дик О.Е., Ноздрачев А.Д. Динамика паттернов электрической активности мозга при нарушениях его функционального состояния // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 2. С. 1–20.
4. Дик О.Е., Святогор И.А., Резникова Т.Н. и др. Анализ паттернов ЭЭГ у лиц с паническими атаками // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 2. С. 63.
5. Дик О.Е., Глазов А.Л. Параметры фазовой синхронизации в электроэнцефалографических паттернах

- как маркеры когнитивных нарушений // Журн. технической физики. 2021. Т. 91, Вып. 4. С. 678–688.
6. Дик О.Е. Динамика паттернов электрической активности мозга при дезадаптационных нарушениях // Успехи физиологических наук. 2022. Т. 53. № 1. С. 34–51.
 7. Резникова Т.Н., Федоряка Д.А., Селиверстова Н.А., Моховикова И.А. Опыт использования сенсорной импульсной стимуляции у больных с паническими атаками // Вестник психотерапии. 2018. № 68. С. 47.
 8. Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А., Дик О.Е. и др. Оценка психофизиологического состояния у пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями при сенсорных импульсных стимуляциях // Психическое здоровье. 2020. № 9. С. 12–18.
 9. Святогор И.А., Гусева Н.Л. ЭЭГ-реакция усвоения ритма в норме и при нарушении функционального состояния центральной нервной системы // Вестник клинической нейрофизиологии. 2014. Т. 1. С. 13–19.
 10. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Акоев И.Г. Резонансные ЭЭГ – реакции при ритмических световых воздействиях разной интенсивности и частоты // Журн. ВНД. 2001. Т. 51. № 1. С. 17–23.
 11. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Матрусов С.Г. и др. Использование сигналов обратной связи от эндогенных ритмов пациента для нелекарственной коррекции функциональных расстройств // Успехи физиол. наук. 2006. Т. 37. № 4. С. 82–92.
 12. Alamian G., Lajnef T., Pascarella A., Lina J.M., Knight L., Walters J., Singh K.D., Jerbi K. Altered brain criticality in schizophrenia: new insights from magnetoencephalography // Front. Neural Circuits. 2022. V. 16. P. 551–555.
 13. 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.
 14. Bosnyakov D., Gabova A., Kuznetsova G. et al. Time–frequency analysis of spike–wave discharges using a modified wavelet transform // J. Neurosci. Methods. 2006. V. 1654. P. 80–88.
 15. Daubechies I. Ten lectures on Wavelets, Mathematics, SIAM Publication, Philadelphia, Pennsylvania, 1992.
 16. Daubechies I., Lu J., Wu H.T. Synchrosqueezed wavelet transforms: An empirical mode decomposition-like tool // Appl. Comput. Harmon. Anal. 2011. V. 30. P. 243–261.
 17. Dick O.E., Svyatogor I.A. Potentialities of the wavelet and multifractal techniques to evaluate changes in the functional state of the human brain // Neurocomputing. 2012. V. 82. P. 207–215.
 18. Dick O.E., Svyatogor I.A. Wavelet and multifractal estimation of the intermittent photic stimulation response in the electroencephalogram of patients with dyscirculatory encephalopathy // Neurocomputing. 2015. V. 165. P. 361–374.
 19. Dick O.E. Wavelet and recurrence analysis of EEG patterns of subjects with panic attacks // Studies in Computational Intelligence. 2020. V. 856. P. 172.
 20. Dick O.E., Glazov A.L. Estimation of the synchronization between intermittent photic stimulation and brain response in hypertension disease by the recurrence and synchrosqueezed wavelet transform // Neurocomputing. 2021. V. 455. P. 163–177.
 21. Dick O.E., Glazov A.L. Application of joint recurrence analysis for estimating phase synchronization of physiological signals // Technical Physics. 2022. V. 67. P. 48–60.
 22. Dick O.E. Search for Markers of Moderate Cognitive Disorders Through Phase Synchronization Between Rhythmic Photostimulus and EEG Pattern // In: Kryzhanovsky, B., Dunin-Barkowski, W., Redko, V., Tiumentsev, Y. (eds) Advances in Neural Computation, Machine Learning, and Cognitive Research. Studies in Computational Intelligence. 2023. V. 1064. P. 191–199.
 23. Gasecki D., Kwarciany M., Nyka W. et al. Hypertension, brain damage and cognitive decline // Curr Hypertens Rep. 2013. V. 15. P. 547–558.
 24. Fedotchev I., Bondar A.T., Akoev I.G. Dynamic characteristics of the human resonance EEG responses to rhythmic photostimulation // Human Physiology. 2000. V. 26. № 2. P. 64–72.
 25. Fraser A.M., Swinney H.L. Independent coordinates for strange attractors from mutual information // Phys. Rev. 1986. V. 33. № 2. P. 1134–1140.
 26. Hramov A.E., Koronovsky A.A., Makarov V.A. et al. Wavelets in neuroscience. Springer Series in Synergetics. Berlin: Springer, 2015. 314 p.
 27. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis // Ann. Int. Med. 2013. V. 158. P. 338–346.
 28. 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.
 29. Kurths J., Romano M.C., Thiel M. et al. Synchronization analysis of coupled noncoherent oscillators // Nonlinear Dynamics. 2006. V. 44. P. 135.
 30. Lee Y.J., Huang S.Y., Lin C.P., Tsai S.J., Yang A.C. Alteration of power law scaling of spontaneous brain activity in schizophrenia // Schizophr. Res. 2021. V. 238. P. 10–19.
 31. Marwan N., Wessel N., Meyerfeldt U. et al. Recurrence plot based measures of complexity and its application to heart rate variability data // Physical Review E. 2002. V. 66. P. 26702–26710.
 32. 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.
 33. Mormann F., Lehnertz K., David P. et al. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // Physica D. 2000. V. 144. P. 358–369.
 34. Mukli P., Nagy Z., Racz F.S., Herman P., Eke A. Impact of healthy aging on multifractal hemodynamic fluctuations in the human prefrontal cortex // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 1072.
 35. Natarajan K., Acharya R., Alias F. et al. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states // Bio-Medical Engineering. 2004. V. 3. P. 7–18.

36. Quiroga Q.R., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P. Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals // *Phys. Rev. E* 2002. V. 65 P. 041903.
37. Racz F.S., Stylianou O., Mukli P., Eke A. Multifractal and entropy-based analysis of delta band neural activity reveals altered functional connectivity dynamics in schizophrenia // *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2020. V. 14.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00049>
38. Racz F.S., Farkas K., Stylianou O., Kaposzta Z., Czoch A., Mukli P., Csukly G., Eke A. Separating scale-free and oscillatory components of neural activity in schizophrenia // *Brain Behav.* 2021. V. 1.
<https://doi.org/10.1002/brb3.2047>
39. Romano M.C., Thiel M., Kurths J. et al. Detection of synchronization for non-phase-coherent and non-stationary data // *Europhysics Letters*. 2005. V. 71. P. 466–472.
40. Santangeli R., Di Biase L., Bai R. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2012. V. 9. P. 1761–1769.
41. Shah A.D., Merchant F.M., Delurgio B.J. Atrial Fibrillation and risk of dementia/cognitive decline // *J. Atr. A.* 2016. V. 8. P. 1353–1361.
42. Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia // *Eur. Heart J.* 2017. V. 38. P. 2612–2618.
43. Slezin V., Korsakova E.A., Dyatkovsky M.A., Schultz E.A., Arystova T.A., Siivola J.R. Multifractal analysis as an aid in the diagnostics of mental disorders // *Nordic J. Psychiatry*. 2007. V. 61. P. 339–342.
44. Suckling J., Wink A.M., Bernard F.A., Barnes A., Bullmore E. Endogenous multifractal brain dynamics are modulated by age, cholinergic blockade and cognitive performance // *J. Neurosci. Methods*. 2008. V. 174. P. 292–300.
45. 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.
46. Thakur G., Brevdo E., Fuckar N.S. et al. The synchrosqueezing algorithm for time-varying spectral analysis: robustness properties and new paleoclimate applications // *Signal Process.* 2013. V. 93. P. 1079–1094.
47. Titov V.E., Dick O.E. Computational evaluation of the effectiveness of therapy method with help recurrent analysis // *J. Physics: Conference Series*. 2021. V. 1889. P. 42092–42098.

Analysis of the Relationship of Moderate Cognitive Impairments with Changes in Synchronization between Photostimulation and Brain Activity

O. E. Dick*

Pavlov Physiology Institute RAS, St. Petersburg, 199034 Russia

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

Abstract—The review is devoted to the application of methods of nonlinear dynamics to the analysis of dynamic changes in the patterns of physiological rhythms of the brain in the event of disorders associated with chronically elevated blood pressure and atrial fibrillation-type cardiac arrhythmias in the presence and absence of moderate cognitive impairment. The possibility of using these methods to identify markers of these disorders is shown. These markers are associated with the parameters of phase synchronization between rhythmic photostimuli and brain responses in the form of electroencephalographic patterns.

Keywords: EEG, wavelet analysis, recurrent analysis, atrial fibrillation, hypertension, cognitive impairment