

УДК 616.895.8+616.895.4]:616.831-073.7

Метод выявления на ранних стадиях больных с расстройствами шизофренического ряда из групп больных с «функциональными» психозами на основе скейлинговых показателей ЭЭГ

©О. Ю. Майоров^{1,2,4}, В. Н. Фенченко^{1,2,3}¹Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины²Институт медицинской информатики и Телемедицины, Харьков³Физико-технический институт низких температур НАН Украины им. Б. И. Веркина, Харьков⁴ТУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», Харьков

Резюме

Введение. Использование различных аппаратных методов — PET, fMRI, qEEG углубило понимание шизофренического состояния, однако, по-прежнему, не выявлены валидные «нейромаркеры» шизофрении, позволяющие надежно выделить больных шизофренией из групп пациентов с другими «функциональными психозами». Стандартные критерии для диагностики шизофрении на основе ЭЭГ отсутствуют. Достоверные различия в ЭЭГ больных шизофренией и здоровых лиц выявляются только при сравнении усредненных данных по большим группам больных и здоровых. В работе предложено использовать надежные математические показатели для сравнения индивидуальных параметров ЭЭГ с референтными группами для классификации пациентов (выявления шизофрении и других «функциональных» психозов).

Объем и методы исследований. Исследовались 3 референтные группы испытуемых мужского пола, 20–26 лет: здоровые (35), больные с депрессией (34), нелеченные больные шизофренией (28), диагноз которых был подтвержден клинически. Исследования проводились в состоянии спокойного бодрствования и во время ментальной нагрузки (обратный счет в уме). ЭЭГ регистрировалась монополярно на 24-х канальном электроэнцефалографе («DX-система», Украина) с усредненным референтным электродом, с расположением электродов по системе «10–20», частотой дискретизации 400 Гц. Исследовались лобные (F3, F4) теменные (P3, P4), и височные (T3, T4) отведения.

Результаты. Проведено исследования скейлинговых показателей ЭЭГ. Использовался мультифрактальный детрендированный флуктуационный анализ (Multifractal Detrended Fluctuation Analysis — MDFA), его применение наиболее эффективно с учетом неоднородности и нестационарности сигнала и имеет ряд особенностей, из-за сложной структуры и специфического характера ЭЭГ. Предложен новый метод ранней диагностики психических расстройств шизофренического ряда по скейлинговым показателям ЭЭГ, зарегистрированных в состоянии покоя и ментальной нагрузки с последующей классификацией пациентов.

Ключевые слова: ЭЭГ; скейлинговые показатели ЭЭГ; «нейромаркеры»; шизофрения; депрессия.

ISSN 1812-7231 *Клінінформат. і Телемед.* 2018, т. 13, вип. 14, сс. 37–46. <https://doi.org/10.31071/kit2018.14.05>

1. Введение

Несмотря на более чем столетний клинический опыт диагностирования шизофрении, и ее отличие от других «функциональных» психозов на основе накопленных типичных симптомов «первого ряда», достоверность некоторых из них по-прежнему является спорной. Из-за этого расширяется круг пациентов, которым ставят диагноз «шизофрения» [1–3]. Имеется ряд теорий этиологии шизофрении: континуум генетического риска, приобретенные во время внутриутробного развития, в зрелом возрасте и некоторые др. Однако, и эта проблема окончательно не решена. Наконец, использование различных аппаратных методов — PET, fMRI, qEEG, хотя и позволило значительно продвинуться в понимании шизофренического состояния, не выявило валидные «нейромаркеры» шизофрении, позволяющие надежно выделить больных шизофренией из групп пациентов с другими «функциональными психозами».

Как известно, стандартных критериев для диагностики шизофрении в целом и отдельных ее форм, базирующихся на исследовании биоэлектрической активности головного мозга

методами электроэнцефалографии (ЭЭГ), пока не существует. Причина в том, что при шизофрении встречаются те или иные изменения в ЭЭГ, но они, как правило, не резко выражены, и слабо коррелируют с интенсивностью проявлений психопатологических синдромов.

Достоверные различия в ЭЭГ больных шизофренией и здоровых лиц выявляются при сравнении усредненных данных только по большим группам вышеперечисленных испытуемых. Тем не менее, можно предположить, что при наличии надежных количественных показателей, полученных на основе математического анализа ЭЭГ, и сравнение этих индивидуальных параметров ЭЭГ больных шизофренией с групповыми показателями может позволить выявить таких пациентов, или отнести их к иной группе с достаточно высокой вероятностью.

Для психических расстройств шизофренического ряда характерно нарушение интегративной деятельности головного мозга [1–7, 29]. Головной мозг больных шизофренией функционирует в патологическом состоянии, которое характеризуется избыточной размерностью и измененной интегративной деятельностью (координацией между различными областями

мозга). Это явление связано, прежде всего, с наиболее высокочастотными составляющими электрической активности мозга, и отчетливо проявляется в скейлинговых показателях ЭЭГ при переходе от состояния покоя к состоянию ментальной нагрузки [29]. Скейлинговые показатели ЭЭГ можно использовать для ранней диагностики психических расстройств шизофренического ряда [8].

2. Объем и методы исследований

Исследования проводились с использованием 3-х референтных групп: 1. Здоровые испытуемые (группа –35, ♂, возраст 21 ± 23); 2. Больные с депрессией (с «функциональными» психозами) (группа –34, ♂, возраст 20 ± 23); 3. Нелеченные больные шизофренией, диагноз которых был подтвержден клинически (опытная группа –28, ♂, возраст 21 ± 26).

Исследования в группах проводились в состоянии спокойного бодрствования и во время ментальной нагрузки (обратный счет в уме).

ЭЭГ регистрировалась монополярно на 24-х канальном электроэнцефалографе («DX-системы», Украина) с частотой дискретизации 400 Гц. Electroды располагались по системе «10–20», для монтажа использовался усредненный референтный электрод (по Goldman D. – Offner F. F.) [31, 32]. Такой вариант регистрации ЭЭГ позволяет наблюдать локальную активность зон мозга, находящихся под электродами. Исследовались лобные (F3, F4), теменные отведения (P3, P4) и височные (T3, T4) отведения, в которых отражается биоэлектрическая активность образований мозга (ЭЭГ), участвующих в интегративной деятельности и в процессе формирования эмоций и памяти.

3. Результаты исследований

3.1. Мультифрактальный анализ ЭЭГ

Процессы, проходящие в головном мозге – неоднородны, нестационарны и имеют сложную мультифрактальную структуру, обусловленную интегративной деятельностью областей больших полушарий и подкорковых структур. Мультифрактальные процессы характеризуются **спектром скейлинговых показателей**, в отличие от монофрактальных процессов, скейлинговые показатели которых неизменны на любых масштабах. Поэтому для анализа мультифрактальных процессов целесообразно применять наиболее универсальные методы, эффективность которых не зависит от свойства стационарности регистрируемых сигналов, и мультифрактальный формализм является одним из таких универсальных подходов [9–12, 30].

Мультифрактальный анализ для обработки результатов медико-биологических исследований начал применяться после появления работ П.С. Иванова и др. [13, 14], в которых было показано, что мультифрактальные спектры сердечного ритма человека могут служить для диагностики различных патологических состояний. Исходным в этих работах являлось предположение, что для нормально функционирующих механизмов нейрофизиологического управления характерна мультифрактальная динамика. Она дает организму много функциональных преимуществ, в частности, способность работать в широком диапазоне условий и легко адаптироваться к изменениям окружающей среды, а изменение ее параметров оказывается эффективным методом диагностики состояния организма и его реакции на внешние воздействия.

Особенности скейлинга во временной динамике могут изучаться разными методами. Наиболее эффективными инструментами для их исследования, с учетом неоднородности и нестационарности, в настоящее время являются метод максимумов модулей вейвлет-преобразования (Wavelet Transform Modulus Maxima – WTMM) [15, 16] и детрендированный флуктуационный анализ (Multifractal Detrended Fluctuation Analysis – MDFA) [17–21].

Эти методы детально описаны в литературе, но их применение к анализу ЭЭГ имеет ряд особенностей, вызванных весьма сложной структурой и специфическим характером ЭЭГ. В клинической практике из ЭЭГ сигнала обычно выделяют и исследуют несколько частотных диапазонов. Активность в каждом таком диапазоне соответствует некоторому состоянию мозга и связана с определенными церебральными структурами и механизмами.

Однако, при разложении ЭЭГ сигнала на составляющие ритмы, реализуемом при помощи частотных фильтров, не учитывается наличие в ЭЭГ сигналах вложенных фрагментов, обладающих свойствами масштабной инвариантности. Последняя предполагает неизменность основных особенностей того или иного фрагмента при масштабных переходах. Иными словами, структура фрагмента в одном временном масштабе подобна его структуре в другом масштабе. Следует отметить, что изменение временного масштаба возможно в ограниченных пределах, а его структура при изменении масштаба не точно идентична исходному фрагменту. Однако, тем не менее, их статистические характеристики совпадают.

Таким образом, «тонкая» структура ЭЭГ сигналов характеризуется спектром фрактальных размерностей, на основе которых и следует проводить анализ состояния головного мозга.

Необходимо было обосновать выбор для мультифрактального анализа один из вышеупомянутых методов – WTMM или MDFA. Алгоритм WTMM анализа предполагает два этапа. На первом проводится вейвлет анализ ЭЭГ с устранением полиномиальных трендов и построением «скелетона» или линий локальных экстремумов вейвлет-коэффициентов. Второй этап алгоритма состоит в построении сумм степеней q локальных максимумов модулей вейвлет-коэффициентов на всех масштабах. Если исследуемый ЭЭГ ряд сводится к самоподобному множеству, проявляющему дальнедействующие корреляции, то эти суммы при малых масштабах представляются степенной зависимостью с показателем степени $\tau(q)$, который позволяет найти обобщенный показатель Херста

$$h(q) = \frac{\tau(q)+1}{q}, \quad h(0) = \tau'(0)$$

и спектральную функцию

$$f(\alpha) = \alpha q(\alpha) - \tau(q(\alpha)), \quad \alpha = \tau'(q).$$

Однако, так как безартефактные участки ЭЭГ имеют небольшую длину, то для их обработки предпочтительным является метод MDFA, который обычно приводит к более устойчивым оценкам фрактальных характеристик, чем метод WTMM [21, 22].

В рамках метода MDFA, сначала из исходного ЭЭГ ряда выделяют флуктуационный профиль, отсчитанный от среднего, и разбивают его на непересекающиеся сегменты. Для каждого сегмента находят локальный полиномиальный тренд и определяют дисперсию, как отклонение флуктуационного профиля от аппроксимирующего полинома для различных длин сегментов. Далее вычисляют, так называемую, «деформированную» дисперсию, которая получается возведением флуктуационной функции на каждом сегменте в ту или иную степень q с последующим усреднением по всем сегментам.

Если исследуемый ряд сводится к самоподобному множеству, то деформированная флуктуационная функция в широком диапазоне значений длин сегментов представляется степенной зависимостью с обобщенным показателем Херста $h(q)$, который позволяет найти массовый показатель $\tau(q) = qh(q) - 1$ и спектральную функцию $f(\alpha)$.

Следует отметить, что деформированная флуктуационная функция в одном диапазоне длин сегментов может быть представлена степенной зависимостью с одним показателем Херста, а в другом диапазоне длин сегментов степенной зависимостью с другим показателем Херста. Это означает наличие нескольких скейлингов для различных временных интервалов. Заметим также, что в случае дискретного спектра, полученная методом MDFA (как и методом WTMM) спектральная функция будет включать множество ложных точек. Поэтому может возникнуть необходимость проведения дополнительных исследований для подтверждения наличия мультифрактальных свойств.

Спектральная функция $f(\alpha)$ является основной характеристикой мультифракталов и задает набор монофракталов с размерностями α , формирующими данный мультифрактал. Положение максимума этой функции соответствует наиболее вероятным флуктуациям, левый край спектра отвечает наименьшим, а правый – наибольшим флуктуациям. **Ширина мультифрактального спектра**, т. е. размер участка, на котором функция $f(\alpha)$ положительна, будет тем больше, чем сильнее выражены мультифрактальные свойства ряда или вариабельность флуктуаций.

Однако нужно иметь в виду, что мультифрактальные свойства ряда обусловлены как корреляциями, так и разбросом значений ряда. Для выяснения этого применяют «перемешивание» ряда. Если при «перемешивании» мультифрактальный спектр сужается, то мультифрактальность ряда обусловлена именно корреляциями.

Проведенные нами исследования показали, что мультифрактальность ЭЭГ обусловлена, в основном, наличием долговременных корреляций, при этом спектр ЭЭГ непрерывен, а т. к. безартефактные участки ЭЭГ имеют относительно небольшую длину, то для них наличие нескольких скейлингов не характерно.

3.2. Ранняя диагностика шизофрении по скейлинговым показателям ЭЭГ

Для решения задачи по ранней диагностике шизофрении по скейлинговым показателям ЭЭГ, существенно проще измерять степень сходства скейлинговых показателей, чем формировать описания признаков. Если мера подобия введена удачно, то схожим показателям соответствуют схожие состояния пациентов. Это означает, что группы пациентов с одинаковым диагнозом образуют компактно локализованное подмножество. Такое предположение принято называть «гипотезой компактности».

Будем различать три возможных состояния испытуемого:

- практически здоровый;
- наличие у пациента отклонений в психике;
- при наличии у пациента отклонений в психике, можно ли подозревать шизофрению.

Это обычная задача классификации, т. е. задача отнесения данного пациента к одному из заранее известных классов (к одной из 3-х референтных групп).

Заранее принадлежность пациентов к этим классам известна только для обучающей выборки и по информации, содержащейся в обучающей выборке. Необходимо построить алгоритм классификации, который для каждого нового испытуемого укажет бы класс, к которому его нужно отнести, с той или иной степенью достоверности, или укажет бы на невоз-

можность решения задачи о принадлежности пациента к одному из заданных классов (к одной из референтных групп).

Однако, использование обычных методов построения алгоритма классификации в данном случае вряд ли возможно, так как для «обучения» таких традиционных систем, как, например, искусственные нейронные сети [23–25], системы нечеткого вывода [26] или гибридные системы [27], требуются большие объемы информации (значительная обучающая выборка). Здесь же необходимо решить задачу классификации в условиях ограниченной выборки, перекрытия классов, разной их плотности, разного численного наполнения и, что особенно важно, требующей для своего обучения малых объемов предварающей информации.

Предлагаемая методика ранней диагностики шизофрении базируется на предположении, что в состоянии спокойного бодрствования и во время ментальной нагрузки у больного в головном мозге происходят иные процессы, чем у здоровых испытуемых. Можно предположить, что в ЭЭГ лобных, теменных и височных областей коры больших полушарий, принимающих участие в интегративных процессах, формировании эмоций и памяти, будут отражаться патологические изменения церебральной активности.

Как показали наши исследования, размерность доминирующего монофрактала и ширина мультифрактального спектра у больных шизофренией зачастую повышена по сравнению со здоровыми испытуемыми.

При переходе к состоянию ментальной нагрузки у здоровых испытуемых сложность церебральных процессов возрастает и, вследствие этого, происходит выраженное увеличение размерности доминирующего монофрактала. У больных шизофренией это явление отсутствует или выражено незначительно, по-видимому, из-за изменений в интегративной деятельности.

У больных с «функциональными» психозами не шизофренического ряда в состоянии спокойного бодрствования в головном мозге также активны процессы, которые отличаются от церебральной активности здоровых испытуемых. Для этих пациентов *размерность* доминирующего монофрактала, как и *ширина* мультифрактального спектра, в среднем повышена по сравнению со здоровыми испытуемыми. Однако, в состоянии ментальной нагрузки, на которой сосредоточено внимание, размерность доминирующего монофрактала у депрессивных пациентов приближается к размерности здоровых испытуемых. При этом ширина мультифрактального спектра может оставаться повышенной из-за наличия флуктуаций, не характерных для здоровых испытуемых.

Следовательно, значения размерности доминирующего монофрактала в состоянии спокойного бодрствования и в состоянии ментальной нагрузки могут быть использованы как надежные объективные «нейромаркеры». Они позволяют провести классификацию состояния исследуемого пациента, который предположительно находится в начальном периоде заблуждения.

Исходя из вышеизложенного, состояние областей головного мозга (в исследуемых отведениях ЭЭГ) можно характеризовать точкой в двумерном пространстве признаков, где координатами служит средняя размерность доминирующего монофрактала в состоянии спокойного бодрствования и в состоянии ментальной нагрузки.

Для формализации понятия сходства нужно ввести функцию расстояния в пространстве скейлинговых показателей ЭЭГ. Будем использовать так называемое «манхэттенское» расстояние. Согласно этой метрике, расстояние между двумя точками равно сумме модулей разностей их координат. Как известно, «евклидово» расстояние, наиболее общий тип расстояния. Однако, используемое «манхэттенское» расстояние или расстояние «городских кварталов» предпочтительнее, так

как по сравнению с «евклидовым» расстоянием влияние отдельных больших разностей (выбросов) уменьшается, потому что они не возводятся в квадрат. Иными словами, использование в качестве расстояний манхэттенской метрики придает процедуре прогнозирования робастные свойства.

Пусть D^{Bgh} — размерность доминирующего монофрактала в рассматриваемом отведении для состояния спокойного бодрствования пациента, а D^{CiM} — размерность доминирующего монофрактала для состояния ментальной нагрузки. Тогда сходство состояния пациента с испытуемыми референтных групп (с одной из 3-х обучающих групп) характеризует расстояние

$$\rho_{g,i} = \frac{1}{N_{Channel}} \sum \left(|D^{Bgh} - D_{g,i}^{Bgh}| + |D^{CiM} - D_{g,i}^{CiM}| \right),$$

где суммирование распространяется на все рассматриваемые отведения, $N_{Channel}$ — их число, индекс g относится к одной из групп обследуемых с одинаковым диагнозом, а i — номер пациента в соответствующей референтной группе.

После вычисления расстояния от точки, характеризующей исследуемого пациента, до точек референтных групп, определяются медианы расстояний $\bar{\rho}_g$ для каждой группы и рассчитываются значения уровней принадлежности пациента к той или иной группе

$$\eta_G = \frac{1}{\sum \frac{1}{\bar{\rho}_g}},$$

где суммирование проводится по всем референтным группам, а $\bar{\rho}_g$ — расстояние до выбранной референтной группы. Заметим, что такая процедура компенсирует внутрикластерный разброс, а также разное количество наблюдений в разных классах, и показывает неплохие результаты.

На *первом этапе* рассматриваем две референтные группы — группа здоровых пациентов и пациентов, имеющих те или иные расстройства психики. Вычисляем уровни принадлежности испытуемого к одной из групп, и принимаем решение, можно ли отнести испытуемого к группе здоровых. Такое решение, очевидно, можно принять, если уровень принадлежности испытуемого к группе здоровых достаточно высок.

Второй этап проводим, если принято решение о возможном наличии у испытуемого проблем с психикой. Здесь рассматриваем опять две референтные группы — группу пациентов, имеющих нарушения психики («функциональные» психозы) не шизофренического типа и группу больных шизофренией. Вычисляем уровни принадлежности испытуемого к этим группам и принимаем решение, можно ли отнести испытуемого к группе больных шизофренией. Такое решение, очевидно, можно принять, если уровень принадлежности испытуемого к группе больных шизофренией достаточно высок.

3.3. Практическая реализация метода

После выделения флуктуационного профиля на анализируемом безартефактном участке ЭЭГ, зарегистрированном от соответствующего отведения, разбиваем его на непрерывающиеся сегменты. Длину сегментов выбираем так, чтобы анализируемый участок ЭЭГ содержал достаточное число сегментов, а каждый сегмент должен быть намного длиннее, чем характерный период сигнала. При этом, в общем случае последний участок содержит число точек, меньше длины выбранного сегмента, то для учета последнего сегмента повторяем процедуру деления на сегменты, начиная с противоположного конца ряда.

Далее, так как колебания флуктуационного профиля происходят вблизи значения, обусловленного определенной тенденцией (трендом) эволюции профиля, то исключаем локальный тренд для каждого сегмента, представляя тренд полиномом, степень которого выбирается таким образом, чтобы обеспечить интерполяцию с ошибкой, не превышающей заданный предел.

Затем определяем дисперсию и вводим деформированную дисперсию, полученную возведением выражения для дисперсии в степень q и последующим усреднением по всем сегментам.

Изменяя временную шкалу (длину сегментов s) при фиксированном показателе q , находим зависимость деформированной дисперсии от s , представляя ее в двойных логарифмических координатах. Так как ЭЭГ сигнал сводится к самоподобному множеству, проявляющему дальнедействующие корреляции, то деформированная дисперсия представляется степенной зависимостью с обобщенным показателем Херста $h(q)$, величина которого определяется параметром q .

Стандартное представление скейлинговых свойств ЭЭГ предполагает переход от показателя Херста к массовому показателю и спектральной функции, которая является основной характеристикой мультифракталов.

Описанная процедура является обычной в методе MDFA, однако ее применение для мультифрактального анализа ЭЭГ имеет особенности.

Одним из наиболее важных параметров, влияющих на точность определения мультифрактальных характеристик ЭЭГ, является длина анализируемого участка. Использование коротких участков ЭЭГ недопустимо и анализируемый участок должен быть как минимум не меньше 25–30 с. Заметим, что выбор безартефактного участка такой длины сопряжен со значительными трудностями. Особенно, если речь идет об больших испытуемых. Поэтому для обеспечения достаточной точности проводим совместный анализ нескольких безартефактных участков, исключая в процессе расчета сегменты, в которые попадают точки «стыковки».

3.3.1. Классификация обследуемого контингента

В таблицах 1 и 2 приведены усредненные результаты расчетов параметров мультифрактальности ЭЭГ сигналов испытуемых в состоянии спокойного бодрствования и ментальной нагрузки — размерность доминирующего мультифрактала и ширина мультифрактального спектра.

Размерность доминирующего мультифрактала.

У *здоровых* испытуемых при переходе к состоянию ментальной нагрузки максимум спектральной функции на всех отведениях смещается вправо, т. е. переход к ментальной нагрузке несколько увеличивает размерность доминирующего монофрактала.

Для *больных депрессией* характерна повышенная размерность доминирующего монофрактала в состоянии спокойного бодрствования, при переходе к состоянию ментальной нагрузки размерность уменьшается, приближаясь к нормальным значениям.

Для *больных шизофренией* в состоянии спокойного бодрствования размерность доминирующего монофрактала еще больше, и, что существенно, при переходе к состоянию ментальной нагрузки смещение максимума спектральной функции выражено нечетко, а в некоторых случаях смещение вообще отсутствует. Характерно, что в группе больных шизофренией, в состоянии спокойного бодрствования, размерность доминирующего монофрактала оказалась во всех отведениях больше, чем у здоровых испытуемых (разница достоверна на уровне значимости 0,95).

Следует также отметить, что у *здоровых* испытуемых даже в состоянии ментальной нагрузки размерность доминирующего монофрактала меньше, чем у *больных шизофренией* в состоянии покоя.

Табл. 1. Размерность доминирующего монофрактала в в референтных группах (здоровые, депрессия, шизофрения).

Отведения	1-я группа здоровые		2-я группа депрессия		3-я группа шизофрения	
	В покое (Vkg)	Ментальная нагрузка (CiM)	В покое (Vkg)	Ментальная нагрузка (CiM)	В покое (Vkg)	Ментальная нагрузка (CiM)
F3	0,62 ± 0,02	0,69 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,62 ± 0,03	0,95 ± 0,04	0,97 ± 0,09
F4	0,60 ± 0,02	0,67 ± 0,04	0,63 ± 0,02	0,66 ± 0,03	0,77 ± 0,05	0,81 ± 0,08
T3	0,73 ± 0,02	0,77 ± 0,02	0,72 ± 0,02	0,60 ± 0,02	0,85 ± 0,04	0,82 ± 0,06
T4	0,77 ± 0,02	0,82 ± 0,04	0,76 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,83 ± 0,03	0,82 ± 0,07
P3	0,56 ± 0,02	0,59 ± 0,01	0,77 ± 0,03	0,71 ± 0,03	0,75 ± 0,05	0,76 ± 0,07
P4	0,54 ± 0,02	0,58 ± 0,01	0,84 ± 0,03	0,66 ± 0,02	0,69 ± 0,05	0,69 ± 0,06
Среднее по отведениям	0,64 ± 0,04	0,69 ± 0,04	0,72 ± 0,05	0,65 ± 0,04	0,79 ± 0,05	0,79 ± 0,05

Табл. 2. Ширина мультифрактального спектра в референтных группах (здоровые, депрессия, шизофрения).

Отведения	1-я группа здоровые		2-я группа депрессия		3-я группа шизофрения	
	В покое (Vkg)	Ментальная нагрузка (CiM)	В покое (Vkg)	Ментальная нагрузка (CiM)	В покое (Vkg)	Ментальная нагрузка (CiM)
F3	0,50 ± 0,03	0,50 ± 0,05	0,70 ± 0,03	0,60 ± 0,02	0,68 ± 0,03	0,70 ± 0,05
F4	0,47 ± 0,03	0,53 ± 0,05	0,31 ± 0,03	0,55 ± 0,02	0,54 ± 0,04	0,53 ± 0,03
T3	0,51 ± 0,03	0,53 ± 0,03	0,36 ± 0,05	0,51 ± 0,03	0,64 ± 0,04	0,58 ± 0,05
T4	0,46 ± 0,02	0,53 ± 0,04	0,42 ± 0,02	0,85 ± 0,03	0,55 ± 0,03	0,56 ± 0,03
P3	0,51 ± 0,03	0,51 ± 0,03	0,95 ± 0,03	0,80 ± 0,05	0,56 ± 0,05	0,52 ± 0,03
P4	0,51 ± 0,04	0,53 ± 0,03	1,00 ± 0,05	0,44 ± 0,02	0,63 ± 0,05	0,51 ± 0,03
Среднее по отведениям	0,49 ± 0,10	0,52 ± 0,09	0,63 ± 0,09	0,64 ± 0,05	0,60 ± 0,05	0,55 ± 0,07

Величина размерности доминирующего монофрактала у больных с депрессией в состоянии ментальной нагрузки приближается к размерности у больных шизофренией. Однако, даже в состоянии ментальной нагрузки размерность доминирующего монофрактала у депрессивных пациентов меньше, чем у больных шизофренией в состоянии покоя.

Ширина мультифрактального спектра.

Что касается ширины мультифрактального спектра, следует отметить, что в состоянии спокойного бодрствования для больных с депрессией и шизофренией характерна большая ширина мультифрактального спектра по сравнению со здоровыми испытуемыми (разница достоверна на уровне значимости 0,95).

В состоянии ментальной нагрузки ширина мультифрактального спектра у здоровых испытуемых несколько (но не значительно) увеличивается, у больных шизофренией — практически не меняется, у больных с депрессией — несколько уменьшается и приближается к ширине спектра здоровых испытуемых.

Таким образом, подтверждено предположение о том, что для ранней диагностики шизофрении биоэлектрическую активность головного мозга (ЭЭГ) испытуемого, зарегистрированную в лобных, теменных и височных отведениях, с довольно высокой точностью можно характеризовать точкой в пространстве признаков, координатами которой служит средняя размерность доминирующего монофрактала в состоянии спокойного бодрствования и в состоянии ментальной нагрузки.

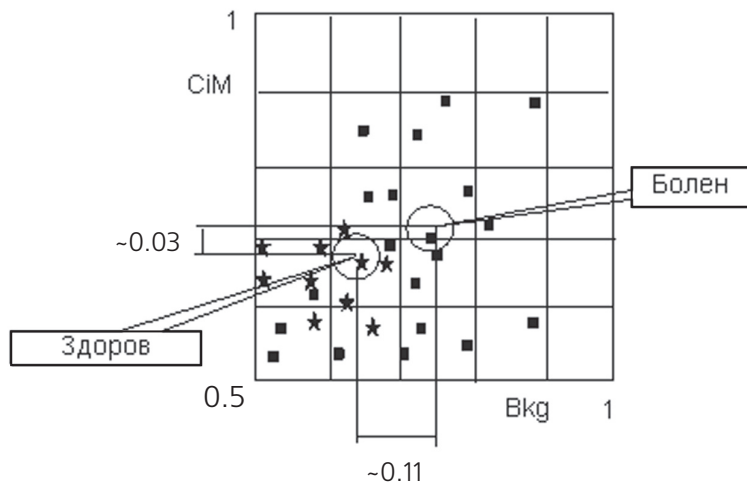


Рис. 1. Звездочка — здоровые испытуемые, квадрат — больные, с теми или иными проблемами психики.

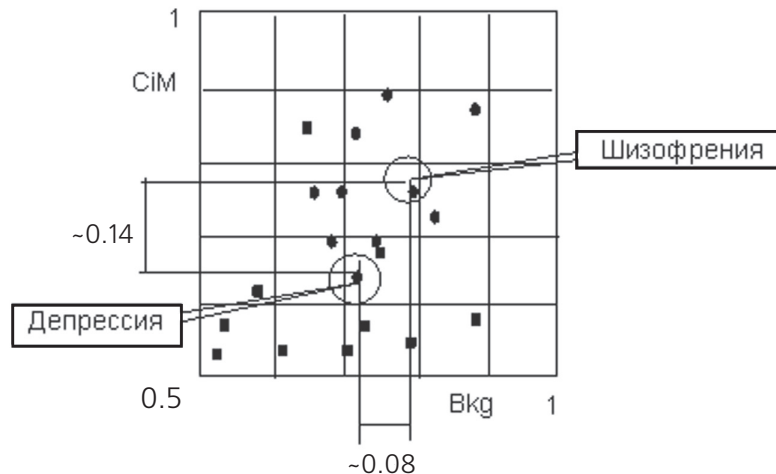


Рис. 2. Квадрат — больные с депрессией, круг — больные шизофренией.

4. Обсуждение

Как показали результаты анализа, если ограничиться мультифрактальным анализом ЭЭГ испытуемых только в состоянии спокойного бодрствования, то практически исключается возможность выделения больных шизофренией среди больных с депрессией, так как и те и другие имеют в среднем повышенную по сравнению со здоровыми испытуемыми размерность доминирующего монофрактала и значительный разброс значений размерности.

Если же ограничиться мультифрактальным анализом ЭЭГ обследуемого контингента только в состоянии ментальной нагрузки, то невозможно выделить больных с депрессией, так как они имеют близкую к здоровым испытуемым размерность доминирующего монофрактала.

Только мультифрактальный анализ ЭЭГ в обоих состояниях — спокойного бодрствования и ментальной нагрузки, позволяет провести классификацию испытуемых достаточно точно, отнеся их к группе здоровых или к одной из групп больных и уточнить, есть ли в этом случае основания подозревать у испытуемого расстройство шизофренического спектра.

Исследования показали, что использование ширины мультифрактального спектра для классификации не является целесообразным, так как значимых различий для здоровых испытуемых и больных не наблюдается и, кроме того, ширина мультифрактального спектра определяется значительно менее точно, чем размерность доминирующего монофрактала.

На рис. 1 в двумерном пространстве признаков, где координатами служат в выделенных отведениях **средняя размерность доминирующего монофрактала**, в состоянии спокойного бодрствования и в состоянии ментальной нагрузки показаны точки, соответствующие некоторым испытуемым из референтных групп (звездочка — здоровые; квадрат — больные с теми или иными проблемами психики). Видно, что отнести испытуемого к группе больных или группе здоровых можно по значению размерности доминирующего монофрактала в состоянии спокойного бодрствования.

На рис. 2 показаны точки, отвечающие некоторым испытуемым из референтных групп (квадрат — больные с депрессией, круг — больные шизофренией). Чтобы отнести испытуемого (уже отнесенного к группе больных) к группе больных шизофренией, нужно использовать одновременно значение

размерности доминирующего монофрактала в состоянии спокойного бодрствования, и значение размерности в состоянии ментальной нагрузки.

5. Заключение

Проведено исследование скейлинговых показателей ЭЭГ для группы здоровых испытуемых, пациентов, имеющих определенные психические отклонения (депрессия), и нелеченных больных с клинически установленным диагнозом шизофрения.

Предложен новый метод ранней диагностики психических расстройств шизофренического ряда по скейлинговым показателям ЭЭГ, зарегистрированных в состоянии покоя и ментальной нагрузки.

Исследования проводились с соблюдением национальных норм биоэтики и положений Хельсинкской декларации (в редакции 2013 г.). Авторы статьи – О. Ю. Майоров, В. М. Фенченко – подтверждают, что у них нет конфликта интересов.

Литература

1. Friston K. J. Theoretical neurobiology and schizophrenia. *Brain Med. Bull.* 1996. vol. 52, no. 3, pp. 644–655.
2. Woodruff P., Murray R. The aetiology of brain abnormalities in schizophrenia. In: Ancil R. J., Holliday S., Higenbottam J., eds. *Schizophrenia: Exploring the Spectrum of Psychosis*. Chichester, UK, Wiley, 1994, pp. 95–144.
3. Andreasen N.C. A Unitary Model of Schizophrenia: Bleuler's «Fragmented Phrene» as Schizencephaly. *Arch. Gen. Psychol.*, 1999. vol. 56. no. 9. pp. 781–787.
4. Peled A. Multiple constraint organization in the brain: A theory for schizophrenia. *Brain Res. Bull.* 1999, vol. 49, iss. 4, pp. 245–250.
5. Coutin-Churchman P., Anez Y., Uzcategui M., Alvarez L., Vergara F., Mendez L., Fleitas R. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting. *Clin. Neurophysiol.*, 2003, vol. 114, pp. 2294–2306.
6. Grzelier J. H. Theory, methods and new directions in the psychophysiology of the schizophrenic process and schizotypy. *Int. J. Psychophysiol.*, 2003, vol. 48, pp. 221–245.
7. Oswiecimka P., Kwapien J., Drozd S. Wavelet versus detrended fluctuation analysis of multifractal structures. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*. 2006, vol. 74, pp. 161–203.
8. Mayorov O. Yu. and Fenchenko V. N. Searching for «Neuromarkers» Characteristic for Pathologic Changes in Schizophrenia by Using the Scaling Indices of the Cerebral Bioelectric Activity. *European J. of Biomed. Informatics*, 2018, vol. 14, iss. 1, pp. 67–74.
9. Mandelbrot B. Possible refinement of the lognormal hypothesis concerning the distribution of energy dissipation in intermittent turbulence. *Proc. Sympos. Statistical Models and Turbulence, Eds M. Rosenblatt, C. Van Atta*, 1972. pp. 333–351.
10. Mandelbrot B. B. Intermittent turbulence in self-similar cascades: divergence of high moments and dimension of the carrier. *J. of Fluid Mechanics.*, 1974, vol. 62, no. 2, pp. 331–358.
11. Parisi G., Frisch U. On the singularity structure of fully developed turbulence. *Proc. of the Intern. School of Physics «Enrico Fermi»*, 1985, pp. 84–87.
12. Benzi R., Paladin G., Parisi G., Vulpiani A. On the multifractal nature of fully developed turbulence and chaotic systems. *J. of Physics A: Mathematical and General.*, 1984, vol. 17, no. 18, pp. 3521–3531.
13. Ivanov P. C., Amaral L. A., Goldberger A. L. et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*. 1999, vol. 399, iss. 6735, pp. 461–465.
14. Ivanov P. C., Nunes C., Amaral L. A., Goldberger A. L. et al. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos*, Woodbury, N.Y., 2001, vol. 11, no. 3. pp. 641–652.
15. Muzy J. F., Bacry E. and Arneodo A. Wavelets and multifractal formalism for singular signals: Application to turbulence data. *Phys. Rev. Lett.*, 1991, vol. 67, iss. 25, 3515. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.67.3515>.
16. Muzy J. F., Bacry E. and Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method. *Phys. Rev.*, 1993, E 47, iss.2, 875. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.875>.
17. Muzy J. F., Bacry E. and Arneodo A. The multifractal formalism revisited with wavelets. *Intern. J. of Bifurcation and Chaos*, 1994, vol. 04, no. 02, pp. 245–302. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218127494000204>
18. Kantelhardt J. W., Zschiegner S. A., Bunde A., Havlin S., Koscielny-Bunde E., Stanley H. E.. Multifractal detrended fluctuation analysis of non-stationary time series. *Physica A.*, 2002, no. 316, pp. 87–114.
19. Kantelhardt J. W., Koscielny-Bunde E., Rego H. A., Havlin S., Bunde A. Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. *Physica A.*, 2001, no. 295, pp. 441–454.
20. Peng C.-K., Havlin S., Stanley H. E., Goldberger A. L., Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *CHAOS*, 1995, vol. 5, no. 1, pp. 82–87.
21. Stanley H. E., Amaral L. A., Goldberger A. L., Havlin S., Ivanov P. Ch., Peng C. K., Statistical physics and physiology: monofractal and multifractal approaches. *Physica A.*, 1999, vol. 270, iss.1–2, pp. 309–324.
22. Veneziano D., Moglen G. E., Bras R. L. Multifractal analysis: pitfalls of standard procedures and alternatives. *Phys. Rev. E.*, 1995. vol. 52, pp. 1387–1398.
23. Bishop C. M. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Oxford: Clarendon Press, 1995, 482 p.
24. Haykin S. *Neural networks and learning machines*. 3rd ed., Pearson Educ., Inc., Upper Saddle River, N. J., Prentice Hall, Inc., 2009, 906 p.
25. Rutherford L. *Computational Intelligence. Methods and Techniques*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008, 514 p.
26. Du Ke-Lin, Swamy M. N. S. *Neural Networks and Statistical Learning*. Springer-Verlag London, 2014, 834 p. DOI 10.1007/978-1-4471-5571-3.
27. Jang, J.-S. R. ANFIS: Adaptive-network-based fuzzy inference systems. *IEEE Trans. Syst., Man, and Cybern.*, 1993, vol. 23, no. 3, pp. 665–685.
28. Perova I., Mulesa P. Fuzzy spacial extrapolation method using Manhattan metrics for tasks of Medical Data mining. *Proc. Scientific and Technical Conference «Computer Sciences and Information Technologies» (CSIT)*, 2015, pp. 104–106.
29. Tetsuya Takahashi, Takashi Goto, Sou Nobukawa, and oth. Abnormal functional connectivity of high-frequency rhythms in drug-naïve schizophrenia. *Clin. Neurophysiology.*, 2018, iss. 129, pp. 222–231.
30. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. Мультифрактальный анализ в исследовании биоэлектрической активности мозга. *Ж. Кибернетика и вычислительная техника*. 2015, Вып. 181, сс. 81–94.
31. Goldman D. The clinical use of the «average» reference electrode in monopolar recording. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1950, vol. 2, pp. 209 – 212. doi:10.1016/0013-4694(50)90039-3.
32. Offner F. F. The EEG as potential mapping: the value of the average monopolar reference. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1950, vol. 2, pp. 213–214. doi: 10.1016/0013-4694(50)90040-X

Метод виявлення на ранніх стадіях хворих з розладами шизофренічного ряду з груп хворих з «функціональними» психозами на основі скейлінгових показників ЕЕГ

©О. Ю. Майоров^{1,2,4}, В. М. Фенченко^{1,2,3}

¹Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

²Інститут медичної інформатики і Телемедицини, Харків

³Фізико-технічний інститут низьких температур НАН України ім. Б. І. Веркіна, Харків

⁴ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», Харків

Резюме

Вступ. Використання різних апаратних методів — PET, fMRI, qEEG поглибило розуміння шизофренічного стану, однак, як і раніше, не встановлені валідні «нейромаркери» шизофренії, що дозволяють надійно виділити хворих на шизофренію з груп пацієнтів з іншими «функціональними психозами». Стандартні критерії для діагностики шизофренії на основі ЕЕГ відсутні. Достовірні відмінності в ЕЕГ хворих на шизофренію і здорових осіб виявляються тільки при порівнянні усереднених даних по великим групам хворих і здорових. В роботі запропоновано використовувати надійні математичні показники для порівняння *індивідуальних* параметрів ЕЕГ з *референтними групами* для класифікації пацієнтів (виявлення шизофренії та інших «функціональних» психозів).

Обсяг і методи досліджень. Досліджувалися 3 референтні групи випробовуваних чоловічої статі, 20–26 років: здорові (35), хворі з депресією (34), неліковані хворі на шизофренію (28), діагноз яких був підтверджений клінічно. Дослідження проводилися в стані спокійного неспання і під час ментального навантаження (зворотний рахунок у розумі). ЕЕГ реєструвалася монополярних на 24-х канальному електроенцефалограф («DX-системи», Україна) з усередненим референтним електродом, з розташуванням електродів за системою «10–20», з частотою дискретизації 400 Гц. Досліджувалися лобові (F3, F4) тім'яні (P3, P4), та скроневі (T3, T4) відведення.

Результати. Проведено дослідження скейлінгових показників ЕЕГ. Використовувався мультифрактальний детрендірований флуктуаційний аналіз (Multifractal Detrended Fluctuation Analysis — MDFA), його застосування найбільш ефективно з урахуванням неоднорідності і нестационарності сигналу і має ряд особливостей, через складну структуру і специфічний характер ЕЕГ. Запропоновано новий метод ранньої діагностики психічних розладів шизофренічного ряду по скейлінговим показниками ЕЕГ, зареєстрованих в стані спокою і ментального навантаження з подальшою класифікацією пацієнтів.

Ключові слова: ЕЕГ; скейлінгові показники ЕЕГ; «нейромаркери»; шизофренія; депресія.

Method of detection of schizophrenic row disorders at early stages in patients from groups with «functional psychoses» basing on EEG scaling indicators

O. Yu. Mayorov^{1,2,4}, V. N. Fenchenko^{1,2,3}

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Ukraine

²Institute for Medical Informatics and Telemedicine LTD, Kharkiv

³Physico-technical Institute of Low Temperatures named after B. I. Verkin of the NAS of Ukraine, Kharkiv

⁴Institute of Children and Adolescents Health Protection NAMS of Ukraine, Kharkiv

e-mail: institute-medinform@ukr.net

Abstract

Introduction. The use of various hardware methods — PET, fMRI, qEEG has deepened the understanding of the schizophrenic state, however, still, no valid «neuromarkers» of schizophrenia were identified that reliably distinguished schizophrenia patients from groups of patients with other «functional psychoses». There are no standard criteria for diagnosing schizophrenia based on EEG. Significant differences in the EEG of patients with schizophrenia and healthy individuals are detected only when comparing the averaged data for large groups of patients and healthy ones. In this paper, it was proposed to use reliable mathematical indicators to compare individual EEG parameters with reference groups for classifying patients (identifying schizophrenia and other «functional» psychosis).

Methods. Three reference groups of male subjects, 20–26 years old, were studied: healthy (35), patients with depression (34), untreated schizophrenic patients (28), whose diagnosis was clinically confirmed. Studies were conducted in a state of calm wakefulness and during mental load (counting in the mind). EEG was recorded monopolarly on a 24-channels electroencephalograph («DX-systems», Ukraine) with an averaged reference electrode, with an arrangement of electrodes in the 10–20 system, with a discretisation frequency of 400 Hz. Frontal (F3, F4), parietal (P3, P4), and temporal (T3, T4) leads were studied.

Results. A study of scaling EEG indicators was performed. Multifractal Detrended Fluctuation Analysis (MDFFA) was used. Its application is most effective given the heterogeneity and nonstationarity of the signal and has a number of features due to the complex structure and specific nature of the EEG. A new method for the early diagnosis of mental disorders of the schizophrenic series according to scaling EEG indicators registered in the state of rest and mental load with subsequent patient classification has been proposed.

Key words: EEG; Scaling EEG indicators; «Neuromarkers»; Schizophrenia; Depression.

©2018 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2018 Ukrainian Association of Computer Medicine, ©2018 Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin. inform. teled., 2018, vol. 13, iss. 14, pp. 37–46.* <https://doi.org/10.31071/kit2018.14.05>

http://kit-journal.com.ua/en/index_en.html

References (32)

Reference

1. Friston K. J. Theoretical neurobiology and schizophrenia. *Brain Med. Bull.* 1996. vol. 52, no. 3, pp. 644–655.
2. Woodruff P., Murray R. The aetiology of brain abnormalities in schizophrenia. In: *Ancil R. J., Holliday S., Higenbottam J., eds. Schizophrenia: Exploring the Spectrum of Psychosis.* Chichester, UK, Wiley, 1994, pp. 95–144.
3. Andreasen N.C. A Unitary Model of Schizophrenia: Bleuler's «Fragmented Phrene» as Schizencephaly. *Arch. Gen. Psychol.*, 1999. vol. 56. no. 9. pp. 781–787.
4. Peled A. Multiple constraint organization in the brain: A theory for schizophrenia. *Brain Res. Bull.* 1999, vol. 49, iss. 4, pp. 245–250.
5. Coutin-Churchman P., Anez Y., Uzcategui M., Alvarez L., Vergara F., Mendez L., Fleitas R. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting. *Clin. Neurophysiol.*, 2003, vol. 114, pp. 2294–2306.
6. Gruzelier J. H. Theory, methods and new directions in the psychophysiology of the schizophrenic process and schizotypy. *Int. J. Psychophysiol.*, 2003, vol. 48, pp. 221–245.
7. Oswiecimka P., Kwapin J., Drozd S. Wavelet versus detrended fluctuation analysis of multifractal structures. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics.* 2006, vol. 74, pp. 161–203.
8. Mayorov O. Yu. and Fenchenko V. N. Searching for «Neuromakers» Characteristic for Pathologic Changes in Schizophrenia by Using the Scaling Indices of the Cerebral Bioelectric Activity. *European J. of Biomed. Informatics*, 2018, vol. 14, iss. 1, pp. 67–74.
9. Mandelbrot B. Possible refinement of the lognormal hypothesis concerning the distribution of energy dissipation in intermittent turbulence. *Proc. Sympos. Statistical Models and Turbulence, Eds M. Rosenblatt, C. Van Atta*, 1972. pp. 333–351.
10. Mandelbrot B. B. Intermittent turbulence in self-similar cascades: divergence of high moments and dimension of the carrier. *J. of Fluid Mechanics.*, 1974, vol. 62, no. 2, pp. 331–358.
11. Parisi G., Frisch U. On the singularity structure of fully developed turbulence. *Proc. of the Intern. School of Physics «Enrico Fermi»*, 1985, pp. 84–87.
12. Benzi R., Paladin G., Parisi G., Vulpiani A. On the multifractal nature of fully developed turbulence and chaotic systems. *J. of Physics A: Mathematical and General.*, 1984, vol. 17, no. 18, pp. 3521–3531.
13. Ivanov P. C., Amaral L. A., Goldberger A. L. et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature.* 1999, vol. 399, iss. 6735, pp. 461–465.
14. Ivanov P. C., Nunes C., Amaral L. A., Goldberger A. L. et al. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos*, Woodbury, N.Y., 2001, vol. 11, no. 3. pp. 641–652.

15. Muzy J. F., Bacry E. and Arneodo A. Wavelets and multifractal formalism for singular signals: Application to turbulence data. *Phys. Rev. Lett.*, 1991, vol. 67, iss. 25, 3515.
DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.67.3515>.
16. Muzy J. F., Bacry E. and Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method. *Phys. Rev.*, 1993, E 47, iss.2, 875.
DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.875>.
17. Muzy J. F., Bacry E. and Arneodo A. The multifractal formalism revisited with wavelets. *Intern. J. of Bifurcation and Chaos*, 1994, vol. 04, no. 02, pp. 245–302.
DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218127494000204>
18. Kantelhardt J. W., Zschiegner S. A., Bunde A., Havlin S., Koscielny-Bunde E., Stanley H. E.. Multifractal detrended fluctuation analysis of non-stationary time series. *Physica A*, 2002, no. 316, pp. 87–114.
19. Kantelhardt J. W., Koscielny-Bunde E., Rego H. A., Havlin S., Bunde A. Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. *Physica A*, 2001, no. 295, pp. 441–454.
20. Peng C.-K., Havlin S., Stanley H. E., Goldberger A. L., Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *CHAOS*, 1995, vol. 5, no. 1, pp. 82–87.
21. Stanley H. E., Amaral L. A., Goldberger A. L., Havlin S., Ivanov P. Ch., Peng C. K., Statistical physics and physiology: monofractal and multifractal approaches. *Physica A*, 1999, vol. 270, iss.1–2, pp. 309–324.
22. Veneziano D., Moglen G .E., Bras R. L. Multifractal analysis: pitfalls of standard procedures and alternatives. *Phys. Rev. E*, 1995. vol. .52, pp. 1387–1398.
23. Bishop C. M. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Oxford: Clarendon Press, 1995, 482 p.
24. Haykin S., *Neural networks and learning machines*. 3rd ed., Pearson Educ., Inc., Upper Saddle River, N. J., Prentice Hall, Inc., 2009, 906 p.
25. Ruthowski L. *Computational Intelligence. Methods and Techniques*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008, 514 p.
26. Du Ke-Lin, Swamy M. N. S. *Neural Networks and Statistical Learning*. Springer-Verlag London, 2014, 834 p.
DOI 10.1007/978-1-4471-5571-3.
27. Jang, J.-S. R. ANFIS: Adaptive-network-based fuzzy inference systems. *IEEE Trans. Syst., Man, and Cybern.*, 1993, vol. 23, no. 3, pp. 665–685.
28. Perova I., Mulesa P. Fuzzy spacial extrapolation method using Manhattan metrics for tasks of Medical Data mining. *Proc. Scientific and Technical Conference «Computer Sciences and Information Technologies» (CSIT)*, 2015, pp. 104–106.
29. Tetsuya Takahashi, Takashi Goto, Sou Nobukawa, and oth. Abnormal functional connectivity of high-frequency rhythms in drug-naive schizophrenia. *Clin. Neurophysiology*, 2018, iss. 129, pp. 222–231.
30. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. M. Multifractal analysis in the study of brain bioelectrical activity. *Zhurnal Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika*. [Cybernetics and Computing.], 2015, iss. 181, pp. 81–94.
31. Goldman D. The clinical use of the «average» reference electrode in monopolar recording. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1950, vol. 2, pp. 209 – 212.
doi:10.1016/0013-4694(50)90039-3.
32. Offner F. F. The EEG as potential mapping: the value of the average monopolar reference. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1950, vol. 2, pp. 213–214.
doi: 10.1016/0013-4694(50)90040-X

Переписка

д.мед.н., професор **О. Ю. Майоров**

а.я. 7313, Харьков, 61002

Украина

тел.: +380 (57) 711 80 32

эл. почта: institute-medinform@ukr.net