

# ФРАКТАЛЬНАЯ РАЗМЕРНОСТЬ ХИГУЧИ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ РЕАКЦИИ НА ЗВУКОВЫЕ СТИМУЛЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНЫМ АКСОНАЛЬНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

DOI: 10.17691/stm2020.12.4.08

УДК 616.715–001.1–073.97:612.858.7:530.19

Поступила 20.11.2019 г.



К.В. Гладун, младший научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Булterова, 5а, Москва, 117485

**Цель исследования** — изучение фрактальной размерности ЭЭГ-сигнала методом Хигучи у пациентов с диффузным аксональным повреждением (ДАП) головного мозга.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 28 пациентах с ДАП различной степени тяжести и 13 участниках контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. Методом фрактальной размерности Хигучи изучены реакции мозга на звуковые стимулы различной эмоциональной окраски, а также особенности ЭЭГ-сигнала в состоянии покоя.

**Результаты.** По данным ЭЭГ наибольшее значение фрактальной размерности Хигучи наблюдается у пациентов с ДАП в состоянии покоя. Показатели фрактальной размерности при различных эмоциональных состояниях существенно различаются и в норме, и при ДАП. Увеличение фрактальной размерности в ответ на стимуляцию происходит преимущественно на частоте тета-ритма в контрольной группе и на частоте альфа-ритма — у пациентов с тяжелым ДАП.

**Заключение.** Фрактальная размерность Хигучи может быть использована в качестве дополнительного диагностического метода, позволяющего дифференцировать восприятие эмоционально-значимой слуховой информации у пациентов с повреждением головного мозга.

**Ключевые слова:** фрактальная размерность Хигучи; диффузное аксональное повреждение головного мозга; электроэнцефалография.

**Как цитировать:** Gladun K.V. Higuchi fractal dimension as a method for assessing response to sound stimuli in patients with diffuse axonal brain injury. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(4): 63–71, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.08>

## English

## Higuchi Fractal Dimension as a Method for Assessing Response to Sound Stimuli in Patients with Diffuse Axonal Brain Injury

K.V. Gladun, Junior Researcher, Human Higher Nervous Activity Laboratory

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5A Butlerova St., Moscow, 117485, Russia

**The aim of the research** was to study the fractal dimension of the EEG signal by the Higuchi's method in patients with diffuse axonal injury (DAI) of the brain.

**Materials and Methods.** The study was performed in 28 patients with DAI of different severity and 13 sex- and age-matched controls. The Higuchi's method of fractal dimension was used to investigate brain response to sound stimuli of different emotional coloring as well as the features of the EEG signal in the resting state.

**Results.** The EEG data demonstrated the highest values of fractal dimension in patients with DAI in the resting state. The values of fractal dimension in different emotional states considerably differ both in healthy subjects and in those with DAI. An increase in fractal dimension in response to stimuli occurs predominantly at the frequency of the theta rhythm in the control group and the frequency of the alpha rhythm in the patients with severe DAI.

**Для контактов:** Гладун Ксения Викторовна, e-mail: [kсениya.gladun.87@mail.ru](mailto:kсениya.gladun.87@mail.ru)

**Conclusion.** Higuchi fractal dimension can be used as a complementary diagnostic tool that allows differentiating perception of emotionally significant audio information in patients with brain injury.

**Key words:** Higuchi fractal dimension; diffuse axonal brain injury; electroencephalography.

## Введение

Многие биологические системы обладают сложными нелинейными характеристиками и не могут быть в полной мере изучены только с использованием теории линейных систем. Работы, посвященные анализу ЭЭГ-сигнала с точки зрения теории динамических систем, в частности детерминированного хаоса, позволяют по-новому подойти к пониманию нейрофизиологических процессов [1–4]. Детерминированный хаос биоэлектрической активности мозга проявляется непериодичностью и сложностью формы ЭЭГ в различных условиях.

Метод электроэнцефалографии позволяет регистрировать объединенный сигнал множества нейронов с определенной фазовой и пространственной динамикой, подчиняющейся фиксированным правилам. Сигналы ЭЭГ изменяются разнообразно даже в ответ на простые звуковые стимулы и, на первый взгляд, носят случайный характер. Однако это не так. Вариативность ответов связана с индивидуальными особенностями высшей нервной деятельности человека. У конкретного индивида ответы на стимул одного и того же рода устойчивы и воспроизводимы. Подобная устойчивость индивидуальных реакций при межиндивидуальной вариативности присуща и нервной системе в целом на всех ее уровнях [1, 2].

Характеристика ЭЭГ-сигнала включает как постоянные параметры, присущие тому или иному состоянию сознания (например, бодрствованию или сну), так и динамические показатели: изменение амплитуды ритмов при разного рода когнитивной нагрузке или смена доминирующей частоты в определенных областях коры головного мозга в зависимости от фазы сна и бодрствования, что обуславливает многообразие подходов к обработке сигнала. Так, например, работу нейронов в нервной системе моллюска объясняют с точки зрения теории хаоса [3]. Активность одиночных нейронов [4] и групп нейронов [5], а также работу ионных каналов [6] у млекопитающих описывают методами нелинейной динамики.

В качестве нелинейной меры для анализа биологических сигналов можно использовать метод расчета фрактальной размерности Хигучи (ФРХ) [7]. Метод ФРХ оценивает размерность фрактала (или пространство Хаусдорфа)  $D$  базового временного ряда, где данная размерность измеряет степень «шероховатости» формы фрактала и изменяется в диапазоне значений от 1 до 2.

Показано преимущество вычисления фрактальной размерности методом Хигучи по сравнению с традиционными методами, базирующимися на спектре

мощности ЭЭГ-сигнала или его вариантах. Несмотря на то, что различия в результатах, полученных методом Хигучи и методом подсчета ячеек (box counting method), не выявлено [1], более быстрое выполнение предобработки данных и меньшее количество используемых вычислительных мощностей позволяют сделать выбор в пользу метода Хигучи.

Исследования ЭЭГ человека при состояниях бодрствования и сна методом ФРХ продемонстрировали его эффективность на длинных отрезках сигнала [8, 9]. Работы по изучению ЭЭГ человека и животных с травмами головного мозга методом ФРХ малочисленны в сравнении с большим количеством исследований, где используют другие нелинейные методы [10–12]. В исследовании S. Spasić (2005–2010) [13, 14] метод ФРХ впервые применен для расчета фрактальной размерности ЭЭГ-сигнала у крыс с травмой мозга. G. Keković с соавт. [15] описали один из механизмов развития болезни Альцгеймера, установив влияние диффузного нейротоксического воздействия химических веществ на головной мозг крыс методом расчета ФРХ.

В нашей статье рассматриваются вопросы, связанные с идентификацией нелинейных динамических свойств работы мозга по данным количественной электроэнцефалограммы.

**Цель настоящего исследования** — изучение работы мозга на основе динамики показателя фрактальной размерности Хигучи в ответ на звуковой стимул и в состоянии покоя у пациентов с диффузным аксональным повреждением и здоровых добровольцев.

Мы полагаем, что нарушение идентификации конкретного типа эмоции (положительная и отрицательная) в условиях снижения общего эмоционального фона может оказывать влияние на течение травматической болезни.

## Материалы и методы

**Участники исследования.** Данная работа выполнена при поддержке Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН на базе Центральной клинической больницы РАН и медицинского центра Salus-Polus (Москва) в период с 2013 по 2019 г.

Критерии включения пациентов: мужской пол, возраст от 20 до 55 лет, диагноз — «диффузное аксональное повреждение (ДАП) головного мозга легкой и тяжелой степени тяжести». Биомеханизм травматического воздействия заключался в резком ускорении и резком торможении головы при дорожно-транспортном происшествии. Постановку диагно-

за ДАП осуществляли на основе совокупной оценки данных, полученных методами нейровизуализации, и неврологического статуса.

Выбор пациентов продиктован несколькими факторами. ДАП дает возможность изучения комплексной реакции головного мозга, исключив влияние ряда сложно контролируемых параметров, связанных с локализацией, объемом, степенью компенсаторных процессов в области очага и контралатеральных областей, которые, безусловно, влияют на биоэлектрическую реакцию коры головного мозга. Кроме того, изменения работы мозга человека при ДАП вследствие черепно-мозговой травмы имеют схожие черты с болезнью Альцгеймера, что увеличивает риск ее возникновения [16, 17]. Это повышает интерес к исследованиям в данной области.

Критерии включения здоровых испытуемых: мужской пол, возраст от 20 до 55 лет. Все участники контрольной группы были обследованы на предмет психологических/психических расстройств, ни один из них не сообщил об употреблении наркотиков или алкоголя.

Критерии невключения (для пациентов и здоровых участников): неврологические и психиатрические заболевания в анамнезе, посттравматическая эпилепсия, очаговое поражение или некроз, нарушения слуха, прием лекарственных средств, влияющих на эмоциональный фон. Все участники прошли независимую двойную проверку врача-эпилептолога.

Всем пациентам выполняли МРТ- или КТ-исследование при поступлении — в период от 2 до 10 ч после травматического воздействия; повторно — через 5–10 дней. Использовали МРТ-томограф мощностью 1,5 Тл. Последовательности МРТ-исследования включали взвешенные значения T1 и T2, режим Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) и взвешенные диффузией изображения (diffusion-weighted imaging, DWI) — для верификации диагноза ДАП. КТ-исследование головного мозга производили на томографах Somatom CR и Somatom AR (Siemens, Германия) с шагом томографа 5 мм.

Данные МРТ- и КТ-диагностики прошли независимую экспертизу у двух рентгенологов. Состояние пациентов при поступлении оценивалось в 12–14 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) при легком ДАП и в 6–8 баллов — при тяжелом ДАП. На момент регистрации ЭЭГ состояние пациентов оценивалось в 13–15 баллов при легком ДАП и в 7–12 баллов — при тяжелом ДАП.

Сформировано три группы: 1-я группа — контрольная (n=13; средний возраст — 31,4 года); 2-я — ДАП легкой степени тяжести (n=13; средний возраст — 31,6 года; 13–15 баллов по ШКГ); 3-я — тяжелое ДАП (n=15; средний возраст — 28,7 года; 7–12 баллов по ШКГ). Все участники исследования имели высшее образование. Клинический и демографический профиль исследуемых представлен в табл. 1.

**Этические аспекты.** План исследования одобрен комитетом по этике Центральной клинической

больницы РАН и комитетом по этике Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Все участники (или их представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании. Информация, относящаяся к медицинской и врачебной тайне, прошла процедуру обезличивания и присвоения кода.

**Звуковые стимулы.** В настоящем исследовании использованы звуки из базы International Affective Digitized Sounds [18]. Изучали ФРХ при предъявлении звуков различной эмоциональной окраски. Применяли шесть типов стимулов со следующими условными обозначениями: «неприятный шум», «кашель», «смех», «плач», «лай», «пение птиц». Каждый тип стимула был представлен в трех вариантах. Контрольная эпоха ЭЭГ была зарегистрирована в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами и составила 90 с. Звуки предъявляли с использованием программного пакета Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., США) в случайном порядке, каждый тип стимулов длился 10 с и повторялся 12 раз. Время исследования составило от 30 до 60 мин (в случае видимых признаков нервного истощения у пациентов запись приостанавливали). Согласно типам стимулов запись делили с последующим соединением в эпоху длиной 60 с по конкретному типу стимула.

**Регистрация ЭЭГ.** Регистрацию ЭЭГ проводили по 19 каналам, расположенным в соответствии с международной системой 10–20, при униполярном монтаже, с использованием портативного электроэнцефалографа «Энцефалан» (Medicom MTD, Россия). Спротивления электродов поддерживали ниже 10 кОм. Частота дискретизации составляла 250 Гц. ЭЭГ в группах пациентов регистрировали на 3–4-е сутки после получения черепно-мозговой травмы. Оценка латерализации проводили с предварительным исключением медиальных каналов и делением 16 каналов на две части, соответствующие правому и левому полушариям мозга. 16 каналов были разделены на 8 пар: Fp1–Fp2; F7–F8; F3–F4; T3–T4; C3–C4; T5–T6; P3–P4; O1–O2. Окулограмму записывали с двух электродов, установленных на 1 см выше и ниже левого глаза. Удаление артефактов осуществляли с использованием EEGLAB toolbox [19].

**Фрактальная размерность.** Фрактальная кривая — это кривая, обладающая свойством самоподобия, то есть каждый ее фрагмент повторяется при уменьшении масштаба данной кривой. Сигнал ЭЭГ с точки зрения объекта не наделен свойством истинного фрактала, так как имеет свойства самоподобия не во всех своих масштабах. Вычисление ФРХ для сигнала ЭЭГ проведено по оригинальному алгоритму Хигучи [7]. В контексте данной статьи термин ФРХ является мерой сложности кривой. Таким образом, чем выше значение ФРХ, тем выше сложность сигнала и, следовательно, ниже его фрактальные свойства [7]. Сигнал ЭЭГ для каждого испытуемого разделен на 7 состояний: шесть — ответы на звуковые стимулы, 1 —

Таблица 1

**Клинический и демографический профиль участников исследования**

Участники	Возраст	Группа	ШКГ на момент поступления (баллы)	ШКГ на момент проведения ЭЭГ-исследования (баллы)	Метод нейровизуализации (1-е исследование)	Срок проведения от момента получения травмы (часы)	Метод нейровизуализации (2-е исследование)	Срок проведения от момента получения травмы (дни)
<b>Здоровые добровольцы (контроль)</b>								
1	20	1	—	—	—	—	—	—
2	25	1	—	—	—	—	—	—
3	55	1	—	—	—	—	—	—
4	20	1	—	—	—	—	—	—
5	23	1	—	—	—	—	—	—
6	20	1	—	—	—	—	—	—
7	28	1	—	—	—	—	—	—
8	25	1	—	—	—	—	—	—
9	29	1	—	—	—	—	—	—
10	31	1	—	—	—	—	—	—
11	47	1	—	—	—	—	—	—
12	45	1	—	—	—	—	—	—
13	40	1	—	—	—	—	—	—
<b>Пациенты с диффузным аксональным повреждением мозга</b>								
14	20	2	13	13	КТ	2	MPT	7
15	31	2	12	13	КТ	2	MPT	10
16	40	2	13	15	КТ	3	MPT	7
17	29	2	13	13	КТ	2	MPT	7
18	28	2	12	13	КТ	2	MPT	5
19	30	2	13	15	КТ	2	MPT	10
20	43	2	13	15	КТ	5	MPT	5
21	26	2	13	13	MPT	10	MPT	6
22	27	2	14	15	КТ	3	MPT	7
23	25	2	13	12	КТ	2	MPT	7
24	40	2	12	13	MPT	9	MPT	7
25	36	2	13	13	КТ	3	MPT	7
26	32	2	12	15	КТ	8	MPT	10
27	31	3	6	9	MPT	2	MPT	8
28	20	3	9	12	MPT	6	MPT	7
29	26	3	8	10	MPT	2	MPT	7
30	28	3	8	10	MPT	2	MPT	10
31	24	3	7	7	MPT	2	MPT	9
32	20	3	6	8	MPT	2	MPT	9
33	20	3	8	11	MPT	2	MPT	8
34	22	3	6	8	MPT	2	MPT	7
35	40	3	7	7	MPT	2	MPT	5
36	40	3	8	11	MPT	3	MPT	9
37	34	3	8	10	MPT	2	MPT	8
38	24	3	8	10	MPT	4	MPT	10
39	43	3	9	12	КТ	2	MPT	8
40	24	3	9	12	MPT	2	MPT	6
41	35	3	6	7	MPT	2	MPT	7

состояние покоя. При расчете ФРХ проведена фильтрация следующих частотных диапазонов: 2–20 Гц, медленно-волнового — 2–7 Гц, альфа-ритма — 8–13 Гц, бета-ритма — 14–19 Гц — для определения значимых результатов на всех клинических диапазонах частот. В процессе работы соблюдены условия: параметр  $k_{\max}$  алгоритма Хигучи равен 8; ширина частотного диапазона фильтрации — 5 Гц; временная длина эпохи ЭЭГ — 60 с. Для всех стимулов проводили межгрупповое сравнение средних показателей ФРХ по испытуемым. Внутри каждой группы сравнивали средние значения ФРХ для каждого стимула между собой и для каждого стимула с состоянием покоя. Для исключения влияния факторов, связанных с нервным истощением и/или общей усталостью, был проведен анализ двух последовательных периодов по 30 с каждый. Отрезки ЭЭГ, соответствующие первой и второй (каждая по 30 с) части ЭЭГ-исследования, имели одинаковые значения ФРХ для каждого из сравниваемых состояний. Дальнейшие результаты рассчитаны для фрагментов, равных 60 с. Вычисление статистических уравнений выполнено с использованием программного обеспечения SPSS v. 14.0. На основе полученных данных по трем независимым группам проведен множественный дисперсионный анализ (MANOVA) по 21 независимой переменной в соответствии с факторами: группа, состояние в ответ на стимул, полушарие, локализация и канал. Набор данных был подвергнут тесту Колмогорова–Смирнова, данные соответствуют нормальному распределению. Проведена проверка допущения, что каждая группа (категория) независимой переменной имеет ту же самую дисперсию, для этого использован тест Левена. Статистика Левена оказалась незначимой на уровне  $p > 0,05$ , что подтверждает нулевую гипотезу о том, что группы имеют равные дисперсии. Статистический анализ различий значений ФРХ проведен между каждым из семи состояний, в зависимости от полушария головного мозга (Fp1–F7–F3–T3–C3–T5–P3–O1 — левое полушарие; Fp2–F8–F4–T4–C4–T6–P4–O2 — правое полушарие), от области, соответствующей восьми локализациям (Fp1–Fp2; F7–F8; F3–F4; T3–T4; C3–C4; T5–T6; P3–P4; O1–O2), и от каждого из шестнадцати каналов (Fp1, ..., O2). С использованием тестов множественного сравнения выявлены значимо связанные с зависимой переменной независимые переменные (Тьюки, Бонферрони, Даннетт). Описанному протоколу подвергали данные для каждой полосы фильтрации (2–20, 2–7, 8–13, 14–19 Гц).

**Оценка влияния уровня образования и возраста на показатель ФРХ.** Группа фиксированных переменных, отражающая уровень образования, включает 3 значения: 1 соответствует 14 годам обучения; 2 — 15 годам, 3 — 17 годам и более. Также сформированы три переменные, отражающие возраст участников, где в первую включены участники в возрасте от 20 до 31 года, во вторую — от 32 до 40 лет и в третью — от 41 до 55 лет. Проведена процедура

анализа GLM Univariate ANOVA для каждой зависимой переменной, соответствующей каждой частоте. Регрессионный анализ, анализ отклонений для каждой зависимой переменной по факторам «группа», «стимул», «возраст» и «уровень образования» выявил значимые различия для переменных на следующих частотных диапазонах: 2–20, 2–7 и 8–13 Гц (уровень значимости общего F-теста  $p = (1 - 0,951) / 18 = 0,003$  для оценки различий между 6 стимулами в трех группах). Оценку множественных значений ANOVA производили при помощи коррекции Бонферрони, уровень значимости  $p = (1 - 0,951) / 162 = 0,0003$  (оценка различий между 6 переменными для каждого из стимулов; 3 переменными, соответствующими фактору группы; 3 переменными, отражающими возраст; 3 переменными, отражающими уровень образования). Факторы группы, возраста и уровня образования имели три независимых подгруппы, для сравнения каждой из двух подгрупп с третьей использовали двусторонний критерий Даннетта. Показатели ФРХ вне звуковой стимуляции значительно различались у разных групп участников (по возрасту и по уровню образования), однако при анализе показателя ФРХ в ответ на стимулы не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами.

## Результаты

**Влияние факторов.** В процессе исследования ФРХ по данным многомерного теста (Multivariate test) для полос в частотном диапазоне 2–20, 2–7, 8–13 и 14–19 Гц выявлена значимость звукового стимула для каждого из факторов (группа, ШКГ, стимул, полушарие, область, канал), статистически значимые результаты получены для ШКГ, группы и стимула.

Основанная на результатах анализа one-way MANOVA табл. 2 отражает результаты статистической значимости величины  $\lambda$  Уилкса. Оценку значимости проводили, опираясь на колонку «р» для данных факторов. Результаты по статистике  $\lambda$  Уилкса показывают, что показатели ФРХ в значительной степени зависят от группы, от стимула и от взаимодействия факторов группы и стимулов ( $p < 0,0005$ ).

Важно отметить, что на каждом этапе выполняли альфа-коррекцию для учета множественных значений ANOVA — коррекцию Бонферрони. Последовательно

Т а б л и ц а 2

**Результаты статистики  $\lambda$  Уилкса для эффекта факторов по трем группам испытуемых в диапазонах частот 2–20, 2–7, 8–13 Гц**

Фактор	$\lambda$ Уилкса	F-тест	df	p
Группа	0,993	3,278	8	0,0005
Стимул	0,980	3,966	20	0,0005
Группа и стимул	0,871	13,758	40	0,0005

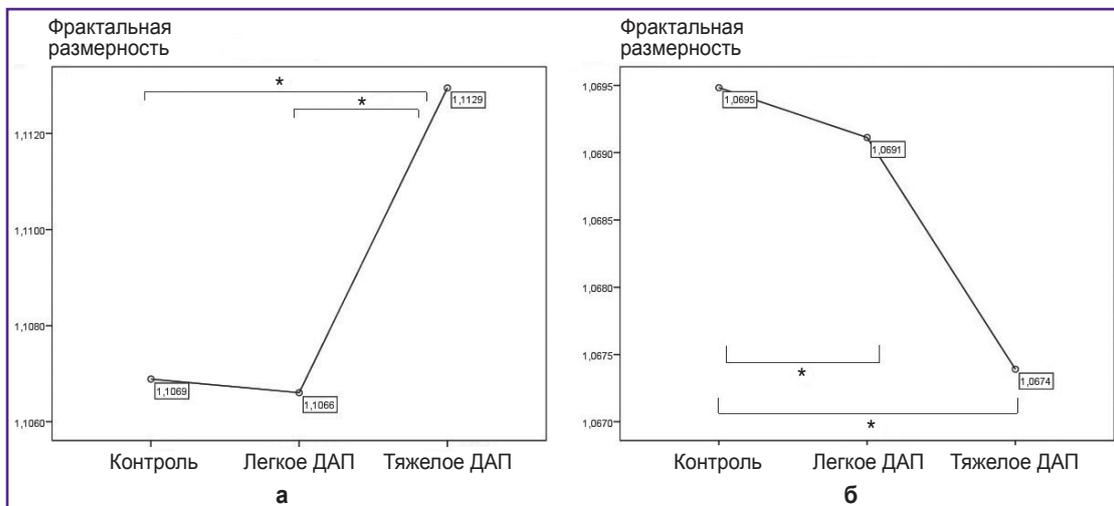


Рис. 1. Среднее значение фрактальной размерности Хигучи в состоянии покоя в полосах частот 2–20 Гц (а), 8–13 Гц (б); \* —  $p < 0,017$

проведено 3 сравнения (1-я группа сравнивалась со 2-й, 2-я — с 3-й и 1-я — с 3-й). Допустимое значение  $p = (1 - 0,951) / 3 = 0,017$ . После проведения альфа-коррекции статистически значимые межгрупповые различия получены для диапазонов 2–20 и 8–13 Гц. Значимых различий по фактору «группа» на полосе 14–19 Гц не обнаружено. На частоте 2–7 Гц различия были близки к значимым ( $p = 0,021$ ). Статистически значимые различия получены для усредненных значений

ФРХ для всех 7 состояний (6 стимулов и состояние покоя) между группой тяжелого ДАП и группами легкого ДАП и контрольной; различия между контрольной группой и группой легкого ДАП не были статистически значимы.

**ФРХ в состоянии покоя.** Значение  $p$  для показателя  $\lambda$  Уилкса составило менее 0,0005. Статистически значимое межгрупповое влияние достигнуто для ФРХ на частотном диапазоне 2–20 Гц ( $F(2,653) = 30,655$ ;  $p < 0,0005$ ; парциальное  $\eta^2 = 0,086$ ); 8–13 Гц ( $F(2,653) = 26,999$ ;  $p < 0,0005$ ; парциальное  $\eta^2 = 0,076$ ); 2–7 Гц ( $F(2,653) = 14,568$ ;  $p < 0,0005$ ; парциальное  $\eta^2 = 0,043$ ).

Самые высокие значения ФРХ (2–20 Гц) наблюдались в группе тяжелого ДАП в сравнении с группой контроля и легкого ДАП (2–7 Гц), отличий между контрольной группой и группой легкого ДАП не выявлено. С учетом положительного значения теста Левена альфа-коррекция проведена с помощью теста Геймса–Ховелла для диапазона 2–7 Гц. Значения ФРХ группы тяжелого ДАП были выше, чем в группах контроля и легкого ДАП, отличий между контрольной группой и группой легкого ДАП не наблюдалось (рис. 1, а). На частоте альфа-ритма (8–13 Гц) самые высокие значения ФРХ получены в группе контроля по сравнению с группой легкого ДАП ( $p < 0,0005$ ) и группой тяжелого ДАП ( $p < 0,0005$ ), показатели ФРХ в группе легкого ДАП были статистически значимо выше, чем в группе тяжелого ДАП ( $p < 0,015$ ) (рис. 1, б).

**ФРХ при предъявлении звуковых эмоциональных стимулов.** Реакция на стимулы во всех группах и на всех ча-

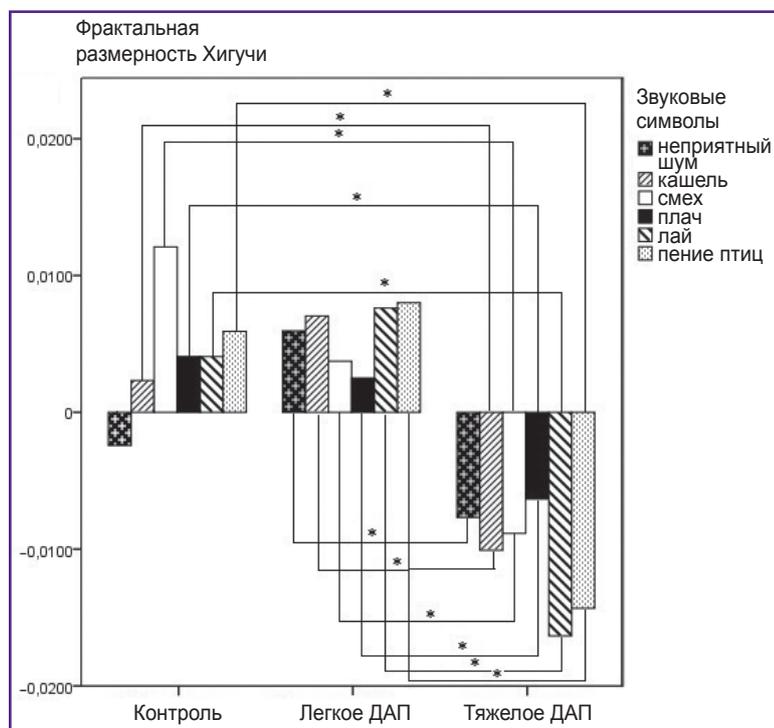


Рис. 2. Значения фрактальной размерности Хигучи при предъявлении стимулов относительно состояния покоя в полосе частот 2–20 Гц; \* —  $p < 0,017$

стотах проявлялась более высокими показателями ФРХ в левом полушарии в сравнении с правым полушарием. Для оценки воздействия на звуковые стимулы мы вычли значение ФРХ в состоянии покоя из ФРХ для каждого стимула в каждой из трех групп. Полученные данные подвергали многомерному дисперсионному анализу (MANOVA). По результатам многомерного теста достигнута высокая статистическая значимость для факторов «группа» ( $\lambda$  Уилкса=0,856;  $F(6,7832)=105,15$ ;  $p<0,0005$ ), «стимул» ( $\lambda$  Уилкса=0,993;  $F(15,10810)=1,735$ ;  $p<0,0005$ ) и объединенного фактора «группа и стимул» ( $\lambda$  Уилкса=0,960;  $F(30,11494)=5,295$ ;  $p<0,0005$ ). Статистически значимое различие значений ФРХ между группами достигнуто на всех частотных диапазонах. На данном этапе исследования мы исключили из анализа результаты в диапазоне бета-ритма в связи с влиянием высокого тонуса, проявляющегося присутствием мышечных артефактов на электроэнцефалограмме в группах ДАП.

**2–20 Гц.** На частотном диапазоне 2–20 Гц значения ФРХ при предъявлении стимулов относительно состояния покоя в контрольной группе распределились в положительной полуплоскости, за исключением значения ФРХ для «неприятного шума»; в группе легкого ДАП значения ФРХ для каждого из стимулов были выше значения ФРХ в состоянии покоя; в группе тяжелого ДАП значения ФРХ для каждого из стимулов были значительно меньше, чем в состоянии покоя (рис. 2). Статистически значимые различия значений ФРХ между контрольной группой и группой ДАП тяжелой степени установлены для стимулов: «кашель» ( $p=0,0005$ ), «смех» ( $p=0,0005$ ), «плач» ( $p=0,001$ ), «лай» ( $p=0,0005$ ), «пение птиц» ( $p=0,0005$ ). Статистически значимой разницы значений ФРХ между группой контроля и группой легкого ДАП не выявлено. Статистически значимая разница значений ФРХ на стимулы между группами легкого и тяжелого ДАП наблюдалась для всех стимулов: на стимулы «неприятный шум», «кашель», «смех», «лай», «пение птиц» получены высокие значения —  $p=0,0005$ ; на стимул «плач» —  $p=0,006$ .

**8–13 Гц.** Значения ФРХ в контрольной группе статистически значимо отличались от показателей ФРХ в группе тяжелого ДАП на стимулы «неприятный шум» ( $p=0,002$ ), «кашель» ( $p=0,0005$ ), «смех» ( $p=0,0005$ ), «плач» ( $p=0,0005$ ), «лай» ( $p=0,0005$ ), «пение птиц» ( $p=0,0005$ ). Достоверные различия группы контроля с груп-

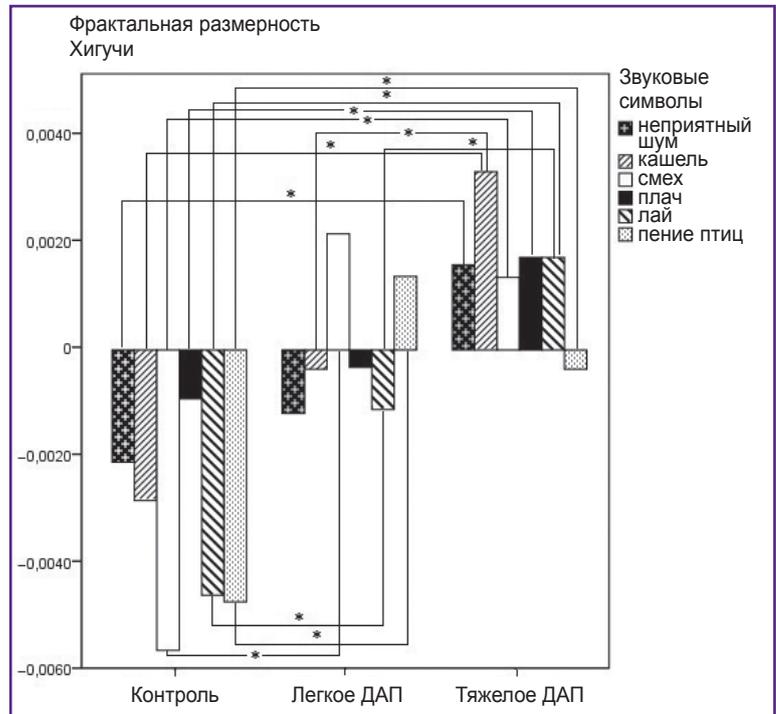


Рис. 3. Значения фрактальной размерности Хигучи при предъявлении стимулов относительно состояния покоя в полосе частот 8–13 Гц; \* —  $p<0,017$

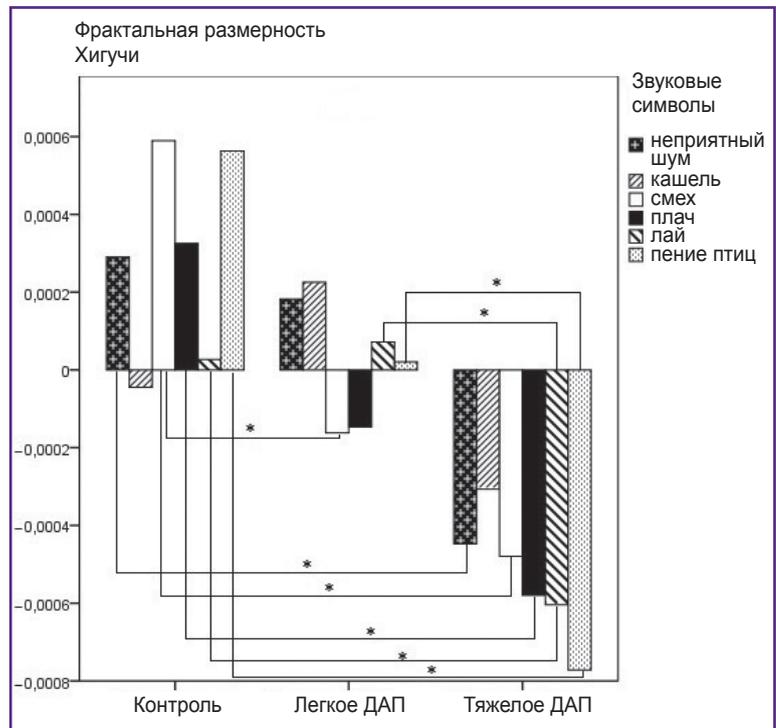


Рис. 4. Значения фрактальной размерности Хигучи при предъявлении стимулов относительно состояния покоя в полосе частот 2–7 Гц; \* —  $p<0,017$

пой легкого ДАП установлены для стимулов «смех» ( $p=0,0005$ ), «лай» ( $p=0,001$ ), «пение птиц» ( $p=0,0005$ ). Статистически значимые различия значений ФРХ

между группами тяжелого и легкого ДАП наблюдались для стимулов «кашель» ( $p=0,001$ ) и «лай» ( $p=0,005$ ) (рис. 3).

**2–7 Гц.** Показатели распределения разницы значения ФРХ на звуковые стимулы относительно состояния покоя отражены на рис. 4. Показатели ФРХ на звук «кашля» статистически значимо не различались между группами. Самые высокие значения ФРХ наблюдались на звук «смех» в контрольной группе и отличались от группы легкого ДАП ( $p=0,003$ ) и группы тяжелого ДАП ( $p=0,0005$ ). Значения ФРХ между группой контроля и группой тяжелого ДАП различались для всех стимулов: «неприятный шум» ( $p=0,008$ ), «смех» ( $p=0,0005$ ), «плач» ( $p=0,0005$ ), «лай» ( $p=0,014$ ), «пение птиц» ( $p=0,0005$ ), кроме стимула «кашель». Статистически значимые различия между группой контроля и легкого ДАП получены на стимул «смех» ( $p=0,003$ ). Значения ФРХ между группами тяжелого ДАП и легкого ДАП отличались для стимулов «лай» ( $p=0,007$ ) и «пение птиц» ( $p=0,001$ ).

## Обсуждение

Метод Хигучи является одним из надежных методов оценки сложности длительных отрезков ЭЭГ, он зарекомендовал себя в основном в качестве метода дифференцировки уровня сознания [20–22]. Использование звуковых стимулов в нашей работе предназначалось для провокации положительных и отрицательных эмоций у испытуемых. Реакция на стимулы во всех трех группах проявлялась более высокими показателями сложности сигнала в левом полушарии в сравнении с правым полушарием. Установлено, что увеличение сложности ЭЭГ-сигнала в ответ на эмоционально значимые стимулы у здоровых испытуемых соответствует тета-ритму, в то время как в группе тяжелого ДАП подобное увеличение сложности ответов наблюдается на частоте альфа-ритма. Значения ФРХ в группе ДАП легкой степени тяжести отличаются от результатов контрольной группы и группы тяжелого ДАП и имеют промежуточные значения.

В исследовании E. Ruiz-Padia и A.J. Ibáñez-Molina [22] показано, что самые высокие значения ФРХ получены в ответ на юмористические видеоролики на частоте 0,3–40 Гц. В нашем исследовании самые высокие значения ФРХ на стимул смеха получены в контрольной группе в диапазоне 2–20 Гц. Более высокие значения ФРХ в работе испанских коллег [22] связаны со сложным зрительно-звуковым эффектом стимула по сравнению с более простым эффектом только звукового стимула. Трудности оценки восприятия эмоций у пациентов в бессознательном состоянии определили выбор стимульного материала в нашем исследовании и использование метода ФРХ при функциональных состояниях, спровоцированных звуковыми стимулами, будь то смех, плач или неприятный звук. Благодаря этим субъективно-независимым признакам обнаружено, что сложность

сигнала ЭЭГ не только отличается между исследуемыми группами, но и изменяется в зависимости от частотных диапазонов. Продолжение этого исследования будет направлено на увеличение количества испытуемых и поиск субъектно-независимых паттернов ЭЭГ, для устранения влияния фактора высокой индивидуальной изменчивости. Исследования когнитивных ответов у пациентов в бессознательном состоянии со временем помогут в создании более совершенных диагностических методов оценки высших психических функций человека.

## Заключение

Активная обработка информации, в том числе и в ответ на длительные звуковые стимулы, изменяет показатель фрактальной размерности ЭЭГ-сигнала, увеличивая его сложность. Метод Хигучи дает возможность выявить и оценить эту величину. Фрактальная размерность Хигучи может быть использована в качестве дополнительного диагностического метода, позволяющего определять синдромы, связанные с восприятием эмоционально-значимой слуховой информации у пациентов с повреждением головного мозга.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность коллективу лаборатории высшей нервной деятельности человека за всестороннюю поддержку данной работы, а также сотрудникам ООО «ЭЭГ-консультант» за проведение экспертной оценки в области эпилептологии и неврологии. Особую благодарность автор выражает М.С. Атанову, О.Д. Кашеваровой, Г.А. Иваницкому и О.В. Мартыновой за полезные замечания и живой интерес к данной работе. Автор благодарит Г.В. Портнову за предложение исследования ЭЭГ-паттернов звуковых эмоционально значимых стимулов в научной работе автора.

**Финансирование исследования.** Работа выполнена с использованием средств государственного бюджета по госзаданию на 2019–2021 гг. (№АААА-А17-117092040004-0).

**Конфликт интересов** отсутствует.

## Литература/References

1. Pradhan N., Dutt D.N. Use of running fractal dimension for the analysis of changing patterns in electroencephalograms. *Comput Biol Med* 1993; 23(5): 381–388, [https://doi.org/10.1016/0010-4825\(93\)90135-n](https://doi.org/10.1016/0010-4825(93)90135-n).
2. Raghavendra B.S., Dutt D.N. Signal characterization using fractal dimension. *Fractals* 2010; 18(3): 287–292, <https://doi.org/10.1142/s0218348x10004968>.
3. Spasić S., Nikolić L., Mutavdžić D. Effect of a static magnetic field on the fractal complexity of bursting activity of the Br neuron in the snail detected by factor analysis. *Arch Biol Sci* 2011; 63(1): 177–183, <https://doi.org/10.2298/abs1101177s>.
4. Lu U., Song D., Berger T.W. Nonlinear dynamic modeling of synaptically driven hippocampal neuron

intracellular activity. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58(5): 1303–1313, <https://doi.org/10.1109/tbme.2011.2105870>.

5. Arecchi F.T. Chaotic neuron dynamics, synchronization and feature binding. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 2004; 338(1–2): 218–237, <https://doi.org/10.1016/j.physa.2004.02.045>.

6. Remme M.W.H., Lengyel M., Gutkin B.S. The role of ongoing dendritic oscillations in single-neuron dynamics. *PLoS Comput Biol* 2009; 5(9): e1000493, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000493>.

7. Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 1988; 31(2): 277–283, [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(88\)90081-4](https://doi.org/10.1016/0167-2789(88)90081-4).

8. Acharya U.R., Faust O., Kannathal N., Chua T., Laxminarayan S. Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages. *Comput Methods Programs Biomed* 2005; 80(1): 37–45, <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2005.06.011>.

9. Lin D.C., Sharif A., Kwan H.C. Scaling and organization of electroencephalographic background activity and alpha rhythm in healthy young adults. *Biol Cybern* 2006; 95(5): 401–411, <https://doi.org/10.1007/s00422-006-0094-4>.

10. Zappasodi F., Olejarczyk E., Marzetti L., Assenza G., Pizzella V., Tecchio F. Fractal dimension of EEG activity senses neuronal impairment in acute stroke. *PLoS One* 2014; 9(6): e100199, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100199>.

11. Choong W.Y., Khairunizam W., Omar M.I., Murugappan M., Abdullah A.H., Ali H., Bong S.Z. EEG-based emotion assessment using detrended fluctuation analysis (DFA). *Journal of Telecommunication, Electronic and Computer Engineering* 2018; 10(1–13): 105–109.

12. Päeske L., Bachmann M., Pöld T., de Oliveira S.P.M., Lass J., Raik J., Hinrikus H. Surrogate data method requires end-matched segmentation of electroencephalographic signals to estimate non-linearity. *Front Physiol* 2018; 9: 1350, <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01350>.

13. Spasić S., Kalauzi A., Čulić M., Grbić G., Martić L. Estimation of parameter  $k_{max}$  in fractal analysis of rat brain activity. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1048(1): 427–429, <https://doi.org/10.1196/annals.1342.054>.

14. Spasić S. Surrogate data test for nonlinearity of the

rat cerebellar electrocorticogram in the model of brain injury. *Signal Processing* 2010; 90(12): 3015–3025, <https://doi.org/10.1016/j.sigpro.2010.04.005>.

15. Kekovic G., Culic M., Martac L., Stojadinovic G., Capo I., Lalosevic D., Sekulic S. Fractal dimension values of cerebral and cerebellar activity in rats loaded with aluminium. *Med Biol Eng Comput* 2010; 48(7): 671–679, <https://doi.org/10.1007/s11517-010-0620-3>.

16. Mayeux R., Ottman R., Maestre G., Ngai C., Tang M.X., Ginsberg H., Chun M., Tycko B., Shelanski M. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45(3): 555–557, <https://doi.org/10.1212/wnl.45.3.555>.

17. Wirth M., Bejanin A., La Joie R., Arenaza-Urquijo E.M., Gonneaud J., Landeau B., Perrotin A., Mézenge F., de La Sayette V., Desgranges B., Chételat G. Regional patterns of gray matter volume, hypometabolism, and beta-amyloid in groups at risk of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2018; 63: 140–151, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.023>.

18. Stevenson R.A., James T.W. Affective auditory stimuli: characterization of the International Affective Digitized Sounds (IADS) by discrete emotional categories. *Behav Res Methods* 2008; 40(1): 315–321, <https://doi.org/10.3758/brm.40.1.315>.

19. Delorme A., Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004; 134(1): 9–21, <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>.

20. Klonowski W., Olejarczyk E., Stepień R., Szelenberger W. New methods of nonlinear and symbolic dynamics in sleep EEG-signal analysis. *IFAC Proceedings Volumes* 2003; 36(15): 241–244, [https://doi.org/10.1016/s1474-6670\(17\)33508-5](https://doi.org/10.1016/s1474-6670(17)33508-5).

21. Šušmáková K., Krakovská A. Discrimination ability of individual measures used in sleep stages classification. *Artif Intell Med* 2008; 44(3): 261–277, <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2008.07.005>.

22. Ruiz-Padial E., Ibáñez-Molina A.J. Fractal dimension of EEG signals and heart dynamics in discrete emotional states. *Biol Psychol* 2018; 137: 42–48, <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.008>.