

О ВОЗМОЖНОСТИ АВТОМАТИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА МЕТОДОМ ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА ТРЕМОРОГРАММ

О. В. ЖВАЛЕВСКИЙ

Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН

СПИИРАН, 14-я линия ВО, д. 39, Санкт-Петербург, 199178

<ozh@spiras.nw.su>

УДК 519.6

Жвалевский О. В. О возможности автоматизации диагностики болезни Паркинсона методом фрактального анализа треморограмм // Труды СПИИРАН. Вып. 3, т. 2. — СПб.: Наука, 2006.

Аннотация. Настоящая работа посвящена оценке функционального состояния испытуемого в случае болезни Паркинсона. Основным объектом исследования — треморограммы. Оценка функционального состояния основана на математической обработке треморограмм методом анализа фрактальной динамики и обучаемой классификации объектов. В работе дан обзор состояния проблемы, описываются возникающие в ходе исследования задачи и результаты непосредственного применения метода анализа фрактальной динамики для расчета информативных признаков. — Библ. 19 назв.

UDC 519.6

Zhvalevsky O. V. About Probability of Parkinson's Disease Automated Diagnostics by Fractal Method for Analysis of Tremorograms // SPIIRAS Proceedings. Issue 3, vol. 2. — SPb.: Nauka, 2006.

Abstract. The paper is concerned of patient functional state estimation for Parkinson's disease diagnostics. The main subject is the set of tremorograms. The patient functional state estimation is based on mathematical processing of tremorograms by method for fractal dynamics analysis and classification with teacher. The review, research problems and first results of method for fractal dynamics analysis application are presented. — Bibl. 19 items.

1. Введение

Врач-клиницист в своей повседневной практике сталкивается с различными проявлениями той или иной патологии. Медициной накоплена симптоматика множества заболеваний, среди которых свое место занимают и нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорея Хантингтона и прочие. Так для болезни Паркинсона [1, 2] характерна триада классических симптомов: акинезия — затрудненность движений, тремор конечностей — произвольные низкочастотные (порядка 2–7 Гц) колебания конечностей и ригидность — повышенный тонус мышц. Все указанные симптомы необязательно присутствуют одновременно и могут выступать в различных пропорциях и соотношениях. От собственно болезни Паркинсона следует отличать сложный полиэтиологический синдром паркинсонизма. Врач-клиницист способен отделять здоровых людей от людей с какой-либо патологией, которая может быть связана как с болезнью Паркинсона, так и с синдромом паркинсонизма, а может быть связана и с некоторым заболеванием, имеющими сходную симптоматику, но несколько иной патогенез. Вместе с тем, диагностика нейродегенеративных заболеваний осуществляется как правило на той стадии, когда дегенеративные процессы уже успели совершить свою основную разрушительную работу. Поэтому необходимо разработать методы обнаружения ранних признаков заболевания, позволяющих не только сообщать о надвигающемся

заболевании, но и давать возможность предотвратить патологический ход процессов. Точная и ранняя диагностика заболевания позволит оптимально использовать присущие организму компенсаторные и восстановительные процессы [3].

Разработка подобных методов существенным образом опирается на измерения в реальном времени ряда параметров и показателей человеческого организма и последующую обработку полученных биометрических данных. В случае болезни Паркинсона регистрируется усилие, удерживаемое испытуемым в течение заданного времени. Задача заключается в том, чтобы проанализировать полученные данные — *треморограммы* — и отнести испытуемого к одному из четырех классов, перечисленных в табл. 1, что является, по существу, оценкой функционального состояния испытуемого в шкале наименований, состоящей из четырех функциональных состояний. Это — задача теории распознавания образов с учителем, где в качестве априорных сведений используется сведения, полученные от врача-клинициста.

Основной метод классификации — дискриминантный анализ.

Таблица 1

Классы испытуемых

| № | Название класса | Функциональное состояние |
|---|---|--------------------------|
| 1 | Здоровые | <i>в норме</i> |
| 2 | Больные общей патологией (не БП, и не СП) | <i>в патологии</i> |
| 3 | Больные болезнью Паркинсона (БП) | |
| 4 | Больные синдромом паркинсонизма (СП) | |

В работе рассматривается возможность автоматизации диагностики болезни Паркинсона на базе метода анализа фрактальной динамики (АФД), предложенного Р. И. Полонниковым для исследования электрической активности мозга [4–9]. Необходимо:

- адаптировать алгоритм метода АФД с учетом структуры входных данных;
- указать возможные варианты вычисления информативных признаков;
- предъявить предварительные результаты распознавания;
- и выявить те параметры, при варьировании которых можно уменьшить количество ошибок распознавания.

В работе рассматриваются различные аспекты обработки треморограмм, связанные с применением метода АФД. Работа также содержит постановку новых задач, вытекающих из обсуждения предварительных результатов.

2. Объект исследования

Основным объектом анализа в настоящей работе являются треморограммы. Треморграмма — это результат измерений пьезорезистивным датчиком (датчиком усилия или, в англоязычной литературе, АСС — *accelerometer*) удерживаемого испытуемым в течение некоторого времени мускульного усилия в ходе измерительного теста (эксперимента). Каждый измерительный тест состоит в выполнении той или иной задачи, поставленной врачом-клиницистом с целью задействовать различные подсистемы, осуществляющие регуляцию движений, и получить сведения об их влиянии на тремор. Существуют четыре стандартных измерительных теста (табл. 2). Как правило, для каждого испы-

тумого имеется стандартный набор из четырех треморограмм, соответствующих четырем стандартным тестам. При решении задач классификации треморограммы, полученные в ходе выполнения одного и того же теста, обрабатываются отдельно, чтобы иметь возможность сравнивать результаты вычислений, выполненных при одних и тех же условиях получения данных.

Таблица 2

Четыре стандартных теста

| № | Тест | Условие проведения теста |
|---|-------------------|--------------------------|
| 1 | для пальцев | при минимальном усилии |
| 2 | | при максимальном усилии |
| 3 | для вытянутых рук | при минимальном усилии |
| 4 | | при максимальном усилии |

Каждая треморограмма представляет собой массив числовых данных, получаемых на выходе аналого-цифрового преобразователя (АЦП). На выходе АЦП имеется несколько каналов, из которых для записи (формирования) треморограмм используются только четыре: два канала (для левой руки и для правой руки) для записи собственно самого усилия, удерживаемого испытуемым, и еще два канала (также для двух рук) для записи динамической величины, полученной в результате вычитания из усилия текущего среднего. Результат указанного преобразования отображается, затем, на дисплее и используется для организации биологической обратной связи.

Типичная треморограмма записана с частотой дискретизации 100 Гц и содержит 3000 отсчетов, что соответствует времени проведения измерительного теста, равному 30 с. Таким образом, исходные данные — это числовые матрицы размером 3000×4 , каждый столбец которой соответствует отдельному каналу на выходе АЦП.

3. Оценка функционального состояния

В медицине выработано представление о функциональном или динамическом заболевании (*dynamical disease*) — заболевании, которое состоит в качественном изменении динамики физиологических процессов. Эти изменения, проявляются как на структурном уровне, так и на уровне внешних ритмических проявлений [10]. Более того: сам организм воспринимается как иерархически организованная система взаимосвязанных и соподчиненных колебательных подсистем [11], конкретная структурная организация которых может быть разной для различных испытуемых. *Функциональное состояние* — это некоторый тип структурной организации колебательных подсистем. Различают, по крайней мере, два функциональных состояния: *в норме* и *в патологии*. Функциональное заболевание представляет собой функциональное состояние в патологии, которому предшествовал переход из состояния в норме. Процесс перехода из одного состояния в другое, сопровождающийся перестройкой системы отношений между колебательными подсистемами, находит свое отражение в динамических характеристиках регистрируемых ритмов различной природы. Оценка функционального состояния заключается в анализе указанных характеристик и существенно опирается на математическую обработку полученных в ходе измерений временных рядов.

Визуальный анализ треморограмм показывает, что здоровому человеку в норме соответствует нерегулярный характер анализируемой динамической величины, в то время как при болезни Паркинсона имеет место регуляризация колебаний. Дальнейшая математическая обработка результатов измерений должна ответить на три следующих ниже вопроса:

- 1) связаны ли имеющиеся иррегулярности с шумом или детерминированным процессом, или являются результатом сочетания и того и другого?
- 2) можем ли мы в независимости от наших представлений о процессах, протекающих в организме, производить классификацию испытуемых и отделять людей здоровых от людей, больных той или иной патологией в некоторой шкале наименований?
- 3) какая информация о протекающих в организме процессах регуляции движений содержится в треморограммах?

От ответа на первый вопрос зависит диапазон применяемых моделей, начиная с гипотезы центрального генератора (пейсмекера), и, заканчивая теорией гомеостаза моторной функции организма (или: гомеокинеза), которой соответствуют многокомпонентные и многоуровневые модели. Если мы говорим о центральном генераторе или о совокупной деятельности нескольких колебательных подсистем, то мы должны использовать спектральные методы анализа, начиная с классического преобразования Фурье, обобщенной спектральной теории, теории обработки временных рядов и цифровой обработкой сигналов, и, заканчивая вейвлет-преобразованием. Если мы полагаем, что полезная информация содержится в детерминированной составляющей, то нам приходится привлекать методы теории динамических систем (как с дискретным, так и с непрерывным временем) и теории детерминированного хаоса. В противном случае представляется целесообразным привлекать фрактальные методы анализа, включая и методы мультифрактального анализа.

Строго говоря, мы не можем обойтись без априорных сведений, поэтому ответ на второй вопрос будет отрицательным. Однако, если мы не используем никакие *дополнительные* сведения о процессах и успешно решаем задачу оценки функционального состояния методами теории распознавания образов, то ответ на сформулированный вопрос будет положительным. Нас интересует поиск некоторой совокупности характеристик треморограмм, которые можно было бы использовать в качестве информативных признаков. Сложность заключается в том, что врач-клиницист сам осуществляет оценку (априорную) функционального состояния, поэтому классы, приведенные в табл. 1, могут пересекаться. Более сложная картина наблюдается в признаковом пространстве, где у данных классов может не быть четкой границы. Еще одно замечание состоит в том, что класс II — это класс больных с патологией, не связанной с болезнью Паркинсона или синдромом паркинсонизма: в этот класс отнесены те испытуемые, которые имеют похожую симптоматику, но несколько иной патогенез. Класс II введен, таким образом, для полноты описания.

Если мы хотим делать достоверные выводы о протекающих в организме процессах регуляции движений, то потребуются *дополнительные* сведения о структурных соотношениях колебательных подсистем.

Дополнительно возникает и еще один вопрос: *какие более эффективные методы обработки треморограмм можно разработать, привлекая сведения о протекающих в организме процессах регуляции движений?* Разработка принципиально новых методов обработки данных основана на математическом

моделировании протекающих в организме процессов регуляции движений [12] и выходит далеко за пределы настоящего исследования.

Фрактальные методы обработки данных нацелены на получение фрактальной размерности, которая характеризует заполнение фракталом фазового пространства. Непосредственное применение фрактальных методов состоит в том, чтобы использовать значение найденной размерности, для классификации испытуемых, находящихся в различных функциональных состояниях [13]. При применении более развитых фрактальных методов оперируют множеством размерностей, а сам анализ, основанный на совокупности показателей, носит название мультифрактального анализа. Современные представления основываются на том, что биологические системы, построены по принципу самоподобия [14]. Поэтому произвольная треморограмма, как и все, что «произведено» биологической системой является фракталом или, точнее, мультифракталом. Вероятно, адекватными методами анализа будут, как раз, фрактальные методы анализа, основанные на вычислении и анализе фрактальных характеристик, включая и метод анализа фрактальной динамики. Этот метод основан на вычислении множества признаков, включая и фрактальные, и исследовании эволюции этих признаков во времени [15].

Таким образом, оценка функционального состояния испытуемого сведена к процедуре обучаемой классификации — классификации объектов в схеме распознавания с учителем, а метод анализа фрактальной динамики указан в качестве источника информативных признаков для обучаемой классификации.

4. Расчет признаков

В результате применения метода АФД к исходным данным исследователь получает некоторый набор характеристик — *признаков*, которые, затем, принимают участие в процедуре классификации с обучением. Мы следуем алгоритму метода АФД, отмечая его основные особенности, выделяющие его из множества других фрактальных методов. В результате, мы получаем в распоряжение несколько вариантов признаков, которые можно вычислить методом АФД с учетом структуры исходных данных [16].

4.1. Ход вычисления признаков

В алгоритме метода АФД анализируемый процесс разбивается на односекундные интервалы, что обосновывается квази-стационарностью процесса на отдельном сегменте. На каждом сегменте вычисляется весь набор признаков, включая и признаки, связанные с двупараметрической моделью огибающей спектра мощности (β , k) и остатками (r), и признаки, связанными с вычислением собственных чисел процесса по методу «Гусеница» — *Eigs* и *Conds*, а также и размах процесса R_s : в качестве признака берется размах процесса, из которого вычли линейный тренд, нормированный стандартным отклонением исходного временного ряда). В нашем случае, односекундная сегментация является некоторым произволом, поэтому приходится рассматривать дополнительно и полусекундную, и двухсекундную сегментации.

Мы можем рассматривать изменение указанных признаков от сегмента к сегменту на протяжении всего измерительного теста, исследуя локальную динамику поведения признаков. Сегментация приводит к тому, что при вычисле-

нии признаков используется число отсчетов, существенно меньшее, чем число отсчетов всего временного ряда, поэтому возникает вопрос о реальной полезности рассчитываемого признака и влиянии на значение признака локальных флуктуаций треморограммы. Дальнейшее осреднение, производимое в алгоритме метода АФД, призвано нивелировать негативные последствия сегментации.

При вычислении признаков по алгоритму метода АФД на некоторых треморограммах возникают нулевые значения в спектре мощности, вследствие чего решение задачи линейной регрессии в логарифмических координатах оказывается невозможной. В результате приходится вносить малое возмущение (на порядок меньше по амплитуде, чем обрабатываемый сигнал) в виде аддитивной добавки — нормально распределенной случайной величины.

Третья особенность метода АФД состоит в применении метода «Гусеница» [17] для вычисления дополнительных признаков: выбирается длина «гусеницы» — временного окна, которое передвигается вдоль временного ряда. В результате отрезок временного ряда, соответствующий сегменту, преобразуется в матрицу размером $m \times n$, где m — длина «гусеницы», а n — число смещений, равное, $N - m + 1$, где N — количество отсчетов на сегменте. Полученная матрица рассматривается, далее, как единый многомерный временной ряд, который может быть разложен на главные компоненты. Мы можем использовать непосредственно сами главные компоненты, а можем вычислить собственные числа. Собственные числа довольно быстро убывают по модулю, поэтому в методе АФД в качестве исходных признаков используются только первое и девятое собственные числа (переменная *Eigens*), а, также и их отношение (переменная *Conds*).

4.2. Группы исходных признаков

Группы исходных признаков, вычисляемых по методу АФД приведены в табл. 2.

Таблица 3

Группы признаков вычисляемых по методу АФД

| Код группы | Состав группы | Размерность переменной |
|--------------|---|------------------------|
| A | Двупараметрическая модель огибающей спектра мощности | |
| β | bMean | 3 |
| | bStd | 3 |
| | bSing | 1 |
| k | kMean | 3 |
| | kStd | 3 |
| | kSing | 1 |
| B | Остатки | |
| r | rMean | 3 |
| | rStd | 3 |
| | rSing | 1 |
| C | Собственные числа процесса | |
| <i>Eigs</i> | <i>Eigens</i> | 8 |
| <i>Conds</i> | <i>Conds</i> | 4 |
| D | Разброс | |
| <i>Rs</i> | <i>Rs</i> | 3 |

Там же в таблице дано соответствие между признаками, непосредственно вычисляемыми по методу АФД и теми переменными среды MATLAB, которые участвуют в вычислениях и учитывают варианты использования исходных данных, показанные в табл. 3, приведенной ниже в разделе 4.3. Таким образом, при составлении выборок и каждый раз используются именно те значения признаков, которые соответствуют рассматриваемому варианту.

При вычислении остатков осуществляется двойное осреднение: сначала по частоте, а, затем, по каждому каналу АЦП. Второе осреднение отличается от принятого в алгоритме метода АФД и вызвано той же необходимостью вычислять три варианта вычисления исходных признаков.

4.3. Варианты вычисления исходных признаков

Варианты вычисления исходных признаков приведены в табл. 4.

Таблица 4

Варианты наборов признаков вычисляемых по методу АФД

| № | Группы признаков и соответствующие им переменные | кол-во |
|----------------------|---|-----------|
| А. Каналы 1–2 | | 16 |
| A | bMean(1), bStd(1), bSing(1), kMean(1), kStd(1), kSing(1); | 6 |
| B | rMean(1), rStd(1), rSing(1), | 3 |
| C | Eigens(1:2), Eigens(5:6), Conds(1:2) | 6 |
| D | Rs(1) | 1 |
| Б Каналы 3–4 | | 16 |
| A | bMean(2), bStd(2), bSing(1), kMean(2), kStd(2), kSing(1); | 6 |
| B | rMean(2), rStd(2), rSing(1), | 3 |
| C | Eigens(3:4), Eigens(7:8), Conds(3:4) | 6 |
| D | Rs(2) | 1 |
| В Каналы 1–4 | | 22 |
| A | bMean(3), bStd(3), bSing(1), kMean(3), kStd(3), kSing(1) | 6 |
| B | rMean(3), rStd(3), rSing(1) | 3 |
| C | Eigens(1:8), Conds(1:4) | 12 |
| D | Rs(3) | 1 |

Вообще говоря, необходимо разработать каталог исходных признаков с учетом способов получения признаков (с сегментацией или без) и структуры признаков (число или вектор) для исследования степени их информативности и для адекватного представления результатов вычислений.

5. Процедура классификации

При реализации процедуры обучаемой классификации в среде MATLAB, потребовалось создать мини-СУБД со сведениями о пациентах и проведенных измерительных экспериментах [18, 19]. Степень автоматизации допускает сохранение промежуточных результатов вычислений, так что мы можем исследовать динамику локальных (сегментированных) информативных признаков, непосредственно исследовать распределения объектов различных классов и корреляционные матрицы информативных признаков. Мы можем использовать матрицы информативных признаков и для обработки их в таких специализированных статистических пакетах, как Statistica и SPSS.

5.1. Классификация объектов с учителем

Процедура классификации объектов с обучением состоит в формировании двух выборок объектов: обучающей и контрольной. Обучающая выборка используется для определения параметров дискриминантной функции, которые определяются в соответствии с критерием оптимальности по тому или иному критерию. В линейном случае (в случае поиска оптимальной разделяющей гиперплоскости) хорошо известен критерий Фишера минимума ошибки распознавания. Таким образом, мы получаем результаты распознавания *на обучении* — процент правильно распознанных объектов и количество ошибок распознавания, что является существенной характеристикой классификации. При составлении выборки необходимо следить за числом объектов в выборке: объектов в отдельно взятом классе должно быть существенно больше, чем число информативных признаков, умноженное на число классов объектов, участвующих в распознавании. Увеличивая количество объектов в каждом классе, мы усложняем статистические связи между признаками.

После того как получена дискриминантная функция, ее можно использовать для классификации объектов контрольной выборки. В результате мы получим процент правильно распознанных объектов и количество ошибок распознавания *на контроле*. Контрольная выборка не должна пересекаться с обучающей выборкой и может состоять из одного объекта. Однако, для формирования статистически значимого результата контрольная выборка должна быть значительной по объему, что составляет проблему при небольшом объеме генеральной совокупности объектов.

В среде MATLAB, которая применялась для проведения расчетов, имеется функция `classify`, которая принимает три основных параметра: для обучающей выборки — таблица экспериментальных данных (матрица) и группирующая переменная (признак класса) — и для контрольной — также таблица экспериментальных данных (еще одна матрица). При распознавании функцию `classify` приходится вызывать дважды: первый раз — для того чтобы получить результаты распознавания на обучении, при этом в качестве контрольной выборки используется та же обучающая выборка, а второй раз — уже на контроле. Дополнительный четвертый параметр указывает тип используемой дискриминантной функции, а именно: `linear`, `quadratic`, `mahalanobis`. Три указанных режима работы классификатора отличаются друг от друга способом оценки ковариации: в одном случае используется совокупная (`pooled`) оценка ковариации (`linear`), а в другом — групповая (`quadratic` и `mahalanobis`). Также различно и используемое при классификации расстояние между объектами.

5.2. Управляющие параметры

Управляющие параметры классификационной процедуры — это те параметры, которыми мы можем варьировать и исследовать их влияние на количество ошибок распознавания. В нашем распоряжении имеется три способа сегментации исходных временных рядов (1 с, 2 с, 0.5 с), три варианта вычисления собственно самих признаков (А, Б, и В), представленные в таблице 4. Таким образом для каждой выборки объектов мы имеем 9 различных матриц данных. Мы, также, имеем три режима работы стандартного классификатора (функция `classify`): `linear`, `quadratic` и `mahalanobis`.

5.3. Предварительные результаты

Непосредственное проведение распознаваний (в основном для класса I здоровых людей и класса III больных, болезнью Паркинсона) на различных группах признаков (A, B, C и D), их комбинациях, и усечениях демонстрирует неоднородные результаты распознавания. При одном значении управляющих параметров наилучшими признаками в смысле минимума ошибок распознавания оказываются какие-то одни признаки, в то время как, при изменении управляющих параметров, происходит соответствующее изменение степени информативности признаков. Также меняется и характер ошибок распознавания по отдельным классам: при одних значениях управляющего параметра наблюдается значительное количество ошибок, например, в классе I (при их незначительном числе на классе III), в то время как при других — классы I и III меняются местами.

Предварительные результаты распознавания в целом следует признать противоречивыми.

Анализ таблицы экспериментальных данных, показал, что некоторые признаки сильно коррелированы, что приводит к возрастанию количества ошибок распознавания. Вычисляя корреляционную матрицу признаков, можно выделить ряд признаков, имеющих наименьшие коэффициенты корреляции. Следующий шаг заключается в последовательном отборе признаков в соответствии со значениями коэффициентов корреляции. Можно также вычислять частичные корреляции и учитывать взаимные влияния информативных признаков по отношению к третьим признакам, что позволит использовать более тонкие статистические свойства информативных признаков. Задача решается полным перебором возможных вариантов наборов исходных признаков, однако, было бы целесообразнее осуществлять отбор или, что тоже самое, *селекцию* информативных признаков посредством какой-либо формализованной процедуры. Это может быть, например, случайный поиск с адаптацией. Результатом селекции является распределение признаков по степени информативности, которую можно использовать в качестве управляющего параметра в процедуре обучаемой классификации

Существует, таким образом, достаточный простор для оптимизации процедуры классификации: варьирование управляющих параметров и накопление результатов распознавания для значительного числа выборок.

6. Заключение

Анализ предварительных результатов приводит к постановке новых задач, каждая из которых представляет собой отдельное исследование. Необходимо:

- 1) исследовать влияние конструктивных параметров метода АФД на расчет информативных признаков;
- 2) провести серию обучаемых классификаций объектов для значительного числа выборок и исследовать влияние на количество ошибок распознавания таких параметров как:
 - а) сегментация процесса;
 - б) состав информативных признаков;
 - в) применяемый метод классификации (классификатор);

- 3) разработать целенаправленную процедуру отбора информативных признаков;
- 4) обосновать применение фрактальных методов анализа треморограмм на примере метода анализа фрактальной динамики, для чего:
 - а) исследовать квази-стационарность анализируемого процесса на отрезках различной длины (сегментах);
 - б) оценить достоверность вычисляемых на сегментах спектральных и фрактальных характеристик;
 - в) предъявить оптимальные (в смысле минимизации количества ошибок распознавания) параметры распознавания (в смысле задачи 2) и оценить их надежность.

Строго говоря, так же необходимо глубокое исследование треморограмм спектральными методами, методами вейвлет-анализа и поиск новых характеристик треморограмм, отражающих более тонкие свойства треморограмм и пригодные для оценки функционального состояния испытуемого, включая и поиск ранних признаков болезни Паркинсона.

Литература

1. Вейн А. М., Голубев В. Л., Берзиньш Ю. Э. Паркинсонизм: клиника, этиология, патогенез, лечение. Рига: Зинатне, 1981. 328 с.
2. Каменецкий В.К. Паркинсонизм. СПб.: Питер, 2001. 416 с.
3. Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В., Карабань Н. В. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме. Киев, 1995. 186 с.
4. Полонников Р. И. Информационные взаимодействия биообъектов // Телемедицина. Новые информационные технологии на пороге XXI века / Под. ред. Р. М. Юсупова и Р. И. Полонникова. СПб.: Анатолия, 1998. С. 99–124.
5. Полонников Р. И., Ороско А. Р. Метод, алгоритм и программа анализа фрактальной динамики электроэнцефалограмм // Телемедицина — становление и развитие: Материалы междунар. науч.-практ. семинара. [Санкт-Петербург, 28–29 мая 1999. / Под ред. Р. М. Юсупова, Р. И. Полонникова]. СПб.: Омега, 2000. С. 78–81.
6. Polonnikov R. I. Express train-processing of the large files (data) of electrical activity organism (eeg, eeg) by method of the fractal dynamics analysis // Информатика — исследования и инновации: Межвуз. сб. науч. трудов. Вып. 3. СПб.: РГПУ; ЛГОУ, 1999. С. 18–20.
7. Полонников Р. И. Анализ фрактальной динамики — новая интеллектуальная информационная технология для телемедицины // Intern. Conf. «Intelligent Systems and Information Technologies in Control» IS&ITC: Proceed. Intern. Scien.Conf. (Pskov, June 19–23, 2000). SPbSTU, 2000. P.409–413.
8. Полонников Р. И. Феномен информации и информационного взаимодействия. СПб.: Анатолия, 2001. 171 с.
9. Вассерман Е. Л., Карташев Н. К., Полонников Р. И. Фрактальная динамика электрической активности мозга. СПб.: Наука, 2004. 208 с.
10. Belair B., Glass L., Heiden U., Milton J. Dynamical disease: Identification, Temporal Aspects and Treatment Strategies of Human Illness // CHAOS. 1995. Issue 5, vol. 1. P. 1–7
11. Glass L. Synchronization and Rhythmic Processes in Physiology // NATURE. 2001. Vol. 410, no 8. P. 277–284.
12. Жвалевский О. В. Построение и анализ математических моделей треморограмм // Телекоммуникации, математика и информатика — исследования и инновации. 2002. Выпуск 6. Межвузовский сборник научных трудов. СПб.: ЛГОУ им. А. С. Пушкина, 2002. С. 201–206.
13. Goldberg A. L., Amaral L. A. N., Hausdorff J. M., Ivanov P. Ch., Peng C.-K., Stanly H. E. Fractal Dynamics in Physiology: Alterations with Disease and Aging // Proc. Of the Nat. Ac. Of Sci. of the USA. 2002. Vol. 99, Suppl. 1. P. 2466–2472.
14. Урицкий В. М., Музалевская Н. И. Фрактальные структуры и процессы в биологии (обзор) // Биомедицинская информатика и этиология / Под. ред. Р. И. Полонникова и К. Г. Короткова. СПб.: Ольга, 2000. С. 84–129.

15. Жвалевский О. В. Обзор некоторых методов анализа треморограмм // Труды СПИИРАН. 2002. Вып. 1, т. 3. СПб.: Наука, 2002. С. 227–234.
16. Жвалевский О. В. Приложение метода анализа фрактальной динамики к обработке треморограмм // IX Санкт-Петербург. междунар. конф. «Региональная информатика — 2004» («РИ–2004»). Санкт-Петербург, 22–24 июня 2004 г.: Труды конф. / Отв. ред. Б. Я. Советов, Р. М. Юсупов. СПб., 2005. С.322–326.
17. Главные компоненты временных рядов: метод «Гусеница» / Под. ред. Д. Л. Данилова А. А. Жиглявского. СПб.: Изд-во СПбГУ, 1997. 307 с
18. Жвалевский О. В. Проектирование и реализация СУБД средствами MatLab'a // Телекоммуникации, математика и информатика — исследования и инновации. 2003. Выпуск 7. Межвузовский сборник научных трудов. СПб.: ЛГОУ им. А. С. Пушкина, 2003. С. 106–109.
19. Жвалевский О. В. Инструментальная система поддержки проведения вычислительных экспериментов TriLab (проект) // Телекоммуникации, математика и информатика — исследования и инновации. 2003. Выпуск 7. Межвузовский сборник научных трудов. СПб.: ЛГОУ им. А. С. Пушкина, 2003. С. 109–110.