

На правах рукописи



Обухов Константин Юрьевич

**МЕТОДЫ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
ПАТОЛОГИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ
АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ**

Специальность: 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата технических наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН в лаборатории «Биомедицинской информатики».

Научный руководитель: **Никитов Сергей Аполлонович**
член-корреспондент РАН, доктор физико-математических наук, профессор

Официальные оппоненты:

- Устинин Михаил Николаевич, д.ф.-м.н., доцент, руководитель Института математических проблем биологии РАН — филиала Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М. В. Келдыша Российской академии наук», г. Москва;
- Самородов Андрей Владимирович, к.т.н., доцент, заведующий кафедрой биомедицинских технических систем федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)» (МГТУ им. Н.Э. Баумана), г. Москва.

Ведущая организация: «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет), г. Самара.

Защита диссертации состоится «03» октября 2019 года на заседании диссертационного совета Д 212.238.10 при Санкт-Петербургском государственном электротехническом университете «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)» и на сайте университета www.etu.ru в разделе «Подготовки кадров высшей квалификации» - «Объявление о защитах»
Автореферат разослан: «05» июля 2019 года.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенных гербовой печатью, просьба направлять по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.5.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д
212.238.10, к.т.н., доцент



Садыкова Е.В.

Общая характеристика работы

Актуальность работы.

Диссертационная работа посвящена исследованию алгоритмов электроэнцефалографической диагностики ранней стадии болезни Паркинсона (БП) и развития эпилептиформной активности после черепно-мозговой травмы с применением машинного обучения. основополагающим моментом в компьютеризированной медицине является возможность обучения на ранее накопленных данных истории пациентов и экстраполяции для эффективной диагностики заболевания применимо уже новым пациентам на основе известных симптомов. На доклинической стадии БП моторные признаки болезни отсутствуют, но гибель нейронов может быть выявлена с помощью биохимических или электрофизиологических маркеров. Алгоритмы распознавания обучаются на данных электроэнцефалографического исследования пациентов ранних стадий заболевания. Предполагается, что модели могут экстраполировать признаки на доклиническую стадию и отнести конкретного испытуемого в группу риска. Ранняя диагностика паркинсонизма увеличит время комфортной жизни пациента. После травматического повреждения мозга (ТПМ) у значительной части пациентов развивается посттравматическая эпилепсия (ПТЭ). Исследование факторов, связанных с развитием ПТЭ, позволит в перспективе выявить те из них, на которые возможно повлиять на раннем этапе. Ранние посттравматические судороги являются мощным фактором риска ПТЭ, поэтому они представляют собой идеальную мишень для профилактики. Основной проблемой распознавания ранней эпилептиформной активности является наличие других типов сигналов в мозге, свойственных нормальным процессам жизнедеятельности (к примеру, сонных веретен). Автоматизированные алгоритмы распознавания и классификации эпилептиформной активности позволят выявить признаки ПТЭ на раннем этапе.

В связи с вышеизложенным цели и задачи диссертационной работы являются актуальными.

Цели и задачи работы.

Целью диссертационного исследования являлась разработка алгоритмов распознавания ранних стадий заболеваний мозга: болезни Паркинсона и посттравматической эпилепсии на основе данных измерений электроэнцефалограмм пациентов с БП, контрольной группы испытуемых и крыс до и после черепно-мозговой травмы. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Сформировать пространство признаков раннего паркинсонизма, исследовав данные измерений ЭЭГ, которое отражает дезорганизацию доминирующего альфа ритма и наличие тета-ритма у пациентов с БП.
2. Разработать модель бинарной классификации БП в различных отделах головного мозга, оценивающую вероятность паркинсонизма на основе значений электроэнцефалографических признаков.
3. Верифицировать обученную модель на данных экспериментальных исследований испытуемых альтернативной группы, не используемой при построении классификатора, разработав функционал отображения множества вероятностей паркинсонизма в множество бинарного клинического диагноза.
4. Разработать модель дифференциации сигналов ЭЭГ у биологических объектов до и после черепно-мозговой травмы с целью обнаружения на

ранней стадии и исследования динамики эпилептиформных разрядов при помощи модели кластеризации в пространстве признаков вейвлет спектрограмм.

5. Построить модель классификации сонных веретен и эпилептических разрядов для автоматически детектированных событий в длительных записях ЭЭГ, ранее размеченных экспертами, а также исследовать применимость разработанного алгоритма для поиска эпилептиформной активности в суточных неразмеченных данных электроэнцефалограмм.

Методы исследования.

В работе применялись методы вейвлет анализа электроэнцефалографических данных, алгоритмы машинного обучения и анализа данных: логистическая регрессия и кластеризация методом k-средних, а также методики оценки значимости признаков в задачах классификации. Клиническая апробация проводилась на крысах с целью инициирования определенных нарушений центральной нервной системы.

Новые научные результаты:

1. Признаковое пространство для электроэнцефалографической диагностики раннего паркинсонизма, отличающееся использованием частотно-временного и корреляционного анализа данных ЭЭГ и обеспечивающее построение точных моделей классификации БП.

2. Модели бинарной классификации паркинсонизма - логистические регрессии, обученные на клинических данных исследования 22 пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона и 18 испытуемых контрольной группы, которые обеспечивают оценку вероятности паркинсонизма в восьми парах отведений головного мозга со значимой точностью, превышающей 80% в некоторых отведениях головного мозга.

3. Функционал отображения распределенного по скальпу множества вероятностей раннего паркинсонизма в бинарное множество {здоров, болен}, верифицированный на тестовых клинических данных электроэнцефалографического исследования 16 пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона и 22 испытуемых контрольной группы, который обладает точностью классификации около 75% и обеспечивающий возможность использования в скрининговой диагностической практике.

4. Метод кластеризации эпилептиформных разрядов и сонных веретен биологических объектов до и на ранних стадиях после черепно-мозговой травмы по точкам хребтов вейвлет спектрограмм 4-х канальных электроэнцефалограмм, обеспечивающий эффективную дифференциацию этих типов событий ЭЭГ по мощностно-временной и частотно-временной формам.

5. Признаки, обученная и верифицированная на них логистическая регрессионная модель классификации эпилептиформной активности в электроэнцефалографических данных биологических объектов, которая обладает точностью распознавания 80%, обеспечивающая автоматизированное выявление и мониторинг динамики эпилептиформной активности на ранних стадиях после черепно-мозговой травмы. Все вышеперечисленные результаты соответствуют пунктам 1, 2 специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Для распознавания раннего паркинсонизма на основе данных электроэнцефалографических исследований необходимо использовать модели логистической регрессии в 8 парах отведений мозга, обученные в пространстве признаков, отражающем дезорганизацию доминирующего альфа ритма и наличие тета ритма.

2. Для электроэнцефалографической диагностики болезни Паркинсона необходимо использовать функционал клинического диагноза, отображающий множество вероятностей паркинсонизма в бинарное множество {здоров, болен}.

3. Для распознавания посттравматической эпилептиформной активности необходимо использовать алгоритм дифференциации сонных веретен и эпилептиформных разрядов, основанный на кластеризации хребтов вейвлет-спектрограмм ЭЭГ, а также модель логистической регрессии, обученной в пространстве спектральных признаков ЭЭГ.

Научная новизна работы заключается в:

- 1) Разработке алгоритмов распознавания, построенных на данных, не предоставленных для общего использования в открытых источниках.
- 2) Приложении методов анализа данных и машинного обучения к задачам диагностики паркинсонизма на ранней стадии и посттравматической эпилепсии.
- 3) Построении программно-алгоритмического комплекса в среде с открытым исходным кодом R.

Практическая значимость результатов исследования заключается в последующем применении разработанных алгоритмов для диагностики БП на ранней стадии в медицинской практике, а также для исследования ранней стадии возникновения и развития эпилептической активности после черепно-мозговой травмы.

Внедрение результатов исследования.

Комплекс программ классификации ранней клинической стадии болезни Паркинсона по данным электроэнцефалографических исследований частично использован в ООО «Центр диагностики нейродегенеративных заболеваний» в рамках выполнения рамках плановых НИОКР при выполнении Государственных контрактов. Разработанные методы и программы детектирования и классификации посттравматической эпилепсии использованы сотрудниками в ИВНД и НФ РАН в рамках выполнения рамках плановых НИР при выполнении Государственных контрактов.

Апробация работы

Результаты работы докладывались на российских и международных конференциях: 14th International Conference on Signal-Image Technology & Internet-Based Systems (SITIS), 2018, IEEE, 26-29 November 2018, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; 31st IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, CBMS 2018, 18–21 June 2018 Karlstad, Sweden; IV Международная конференция и молодёжная школа «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2018), с. 2871-2873, 24-27 апреля 2018, г. Самара; The 8th International Multi-conference on Complexity, Informatics and Cybernetics: IMCIC 2017, 21-24 March 2017, Orlando, USA; 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases ADPD 2017, 29 March – 2 April 2017, Vienna, Austria; 11th International Conference Intelligent Data Processing IDP 2016, , 10-14 October 2016, Barcelona, Spain; 11th German-Russian Conference on Biomedical Engineering, June 17-19, 2015, Aachen,

Germany; VI Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-6), 2-6 июня 2014 года, г. Троицк; 10-й Международной конференции «Интеллектуализация обработки информации (ИОИ-2014)», 4 -11 октября, 2014 года, о. Крит, Греция; Инновационный форум «Пуцзян», 22-29 октября 2014, г.Шанхай, КНР; Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», 5-7 ноября 2014 г., г. Саратов; 9-th Open German-Russian Workshop on Pattern Recognition and Image Understanding, 1-5.12.2014, Koblenz, Germany; XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, 8-11 December, Geneva, Switzerland; 11th International Conference on Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies (PRIA-11-2013), September 23-28 2013, Samara; Математические методы распознавания образов ММРО-10, 6-12 октября 2013, Казань; 56-я научная конференция МФТИ Всероссийская научная конференция «Актуальные проблемы фундаментальных и прикладных наук в современном информационном обществе», 25–30 ноября 2013 года, г. Москва; 9-я Международная конференция «Интеллектуализация обработки информации» (ИОИ-9), 16-22 сентября 2012 г, г. Будва, Черногория.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 38 научных работ, из них: 18 публикаций в изданиях, входящих в перечень ВАК, включая 11 статей в изданиях, индексируемых Scopus; 2 работы в журналах из перечня WoS; 9 публикаций в изданиях, индексируемых РИНЦ; а также 20 работ в других изданиях, сборниках докладов и тезисов конференций. 2 программы для ЭВМ, разработанные в процессе диссертационного исследования, были зарегистрированы в Федеральном Институте Промышленной Собственности.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка публикаций автора по теме диссертации и списка цитируемой литературы из 70 наименований и содержит 119 страниц текста, включая таблицы и рисунки.

Основное содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи работы, дан краткий обзор научных работ по теме исследования, показана научная новизна полученных результатов, приведены положения, выносимые на защиту.

В первой главе был проведен анализ информации, полученной из различных литературных источников. Клиническая диагностика паркинсонизма базируется на описании симптоматики на различных стадиях БП. Таким образом, задача доклинической диагностики представляет собой актуальную научную проблему. Предложив подходы распознавания раннего паркинсонизма, можно экстраполировать признаки на доклиническую стадию и выявить группу риска до того, как появятся первые симптомы болезни. Задача детектирования и распознавания эпилептиформной активности в ЭЭГ у крыс после черепно-мозговой травмы является актуальной, так как ее решение позволит понять динамику развития посттравматической эпилепсии с целью последующей диагностики. Эта задача сводится к распознаванию эпилептических разрядов и отличию их от сонных веретен в ЭЭГ. Основные проблемы применения алгоритмов машинного обучения к задачам диагностики по биомедицинским сигналам являются: малые размеры обучающей выборки, вследствие специфичности задач распознавания;

неоднозначное сопоставление объектов в классы, так как оно осуществляется на основе субъективных клинических диагнозов; неточности измерений ЭЭГ при проведении экспериментов. Таким образом, при разработке моделей, необходимо было использовать алгоритмы, которые менее склонны к переобучению, а также проводить проверку результатов на альтернативных группах испытуемых.

На основе анализа проблем были сформированы цели и задачи диссертационного исследования.

Во второй главе описан метод распознавания Паркинсонизма на ранней стадии в пространстве признаков ЭЭГ, который состоит из двух частей – оценка вероятностей паркинсонизма по отведениям головного мозга и расчет композитного функционала по отведениям, на основе которого формируется решение о прогнозном диагнозе «болен» или «здоров». Дополнительно была произведена оценка важности признаков их вклада в модель распознавания.

Измерение 16-ти канальных фоновых ЭЭГ проводилось для 31 пациента с клиническим диагнозом БП дрожательно-ригидной формы на 1-й стадии по шкале Хен-Яра и 18 испытуемых контрольной группы. Для обработки ЭЭГ использовалось вейвлет преобразование с материнской функцией Морле. Признаковое пространство для классификации было сформировано на основе анализа экстремумов вейвлет спектрограмм. Была произведена количественная оценка известных признаков БП: дезорганизации доминирующего ритма и наличия тета ритма в низкочастотном диапазоне. Так как для первой стадии БП характерно одностороннее проявление симптомов, то признаковое пространство было сформировано в каждом из 8 пар симметричных отведений, одно из которых считается больным (контралатеральное тремору), а другое – здоровым. В качестве признаков БП было использовано следующее пространство:

$$P_i \in \left\{ \frac{A_\theta}{A_\alpha}(j), \frac{A_\theta}{A_\alpha}(j^*), r(j), r(j^*), \sigma(j), \sigma(j^*) \right\} \quad (1),$$

где i – номер испытуемого, j, j^* - симметричные пары отведений Fp1 и Fp2, F7 и F8, F3 и F4, T3 и T4, C3 и C4, P3 и P4, T5 и T6, O1 и O2, принятые в международной схеме 10x20 расположения ЭЭГ электродов на скальпе. Для определенности, присваивают индекс j^* здоровому полушарию, а индекс j - больному. $A_\theta/A_\alpha(j)$, $A_\theta/A_\alpha(j^*)$ - отношение амплитуд тета и альфа пиков частотных гистограмм экстремумов вейвлет спектрограмм в симметричных отведениях, $r(j), r(j^*)$ и $\sigma(j), \sigma(j^*)$ – коэффициенты корреляции динамических гистограмм доминирующего ритма и их среднеквадратичные отклонения.

Для распознавания паркинсонизма на 1-й стадии БП была модель бинарной классификации, в которой зависимая переменная, т.е. результат диагностического вывода, принимает множество значений $Y = \{0, 1\}$. При этом 0 соответствует классу контрольной группы, а 1 – группы с БП на первой стадии. Было предложено использовать модель логистической регрессии, так как она обладает следующими преимуществами над другими классификаторами:

- Количественная интерпретация результата – вероятности принадлежности классу; многие другие классификаторы предсказывают только принадлежность классу объекта.
- Нечувствительность к переобучению – точность модели на неизвестных данных не сильно ниже точности на обучающей выборке, в отличие от алгоритмов, работающих, например, на решающих деревьях.

Расчет вероятности паркинсонизма производился на основе логистической функции $f(z)$:

$$f(z) = \frac{1}{1 + \exp(-z)} \quad (2)$$

$$\mathbb{P}\{y = 1 | x\} = f(z), \text{ где } z = a^T x = a_1 x_1 + \dots + a_n x_n, \quad (3)$$

Задача обучения модели сводится к расчету весовых коэффициентов, которые в дальнейшем умножаются на значения соответствующих признаков. В результате были построены модели логистической регрессии на данных ЭЭГ 31 пациента на 1й стадии БП и 18 испытуемых контрольной группы. Модели строились по признакам в каждой из 8 пар отведений. При этом для каждого испытуемого выбор отведения из соответствующей пары (например выбор С3 или С4 из пары С3С4) был различен - в первом случае учитывались отведения большого полушария, во втором – отведения здорового полушария. Для оценки точности модели была предложена метрика Area Under Curve, рассчитываемая как площадь под ROC-кривой. В таблице 1 приведены полученные значения AUC для классификации в пространстве признаков по 8 парам отведений для больного и здорового полушарий.

Таблица 1. Значения AUC для симметричных пар отведений.

Пара отведений	По больному полушарию	По здоровому полушарию
FP1FP2	0.82	0.79
F3F4	0.79	0.67
С3С4	0.73	0.69
T3T4	0.69	0.63
F7F8	0.79	0.60
P3P4	0.60	0.62
T5T6	0.68	0.62
O1O2	0.56	0.68

Оказалось, что в теменной моторной и лобной зонах коры в парах отведений FP1-FP2, F7-F8, F3-F4, С3-С4, Т3-Т4 важность признаков $r(j)$ и $\sigma(j)$ больше, чем в отведениях окципитальной зоны (отведения P3-P4, T5-T6, O1-O2). Важность отношения амплитуд мала во всех парах отведений.

Таким образом, была разработана и обучена модель логистической регрессии для классификации БП по данным НЦ неврологии. Эта модель и значения AUC для пар симметричных отведений ЭЭГ были использованы при построении классификатора паркинсонизма в пространстве признаков ЭЭГ. В дальнейшем для проверки качества модели паркинсонизма в пространстве признаков ЭЭГ были использованы данные ЭЭГ обследований 22 испытуемых контрольной группы и 16 пациентов на первой стадии БП, измеренных на базе Казанского госпиталя для ветеранов войн. Для расчета вероятностей паркинсонизма в каждом отведении были использованы ранее обученные модели логистической регрессии. Причем для каждого отведения вероятность рассчитывалась по модели соответствующей пары отведений, при этом в каждом отведении использовалась модель большого

полушария соответствующей пары. То есть каждое отведение оценивалось в предположении, что оно больное.

Для того, чтобы принять однозначное решение о том, является ли испытуемый проверочной группы здоровым или больным, необходимо учитывать сразу все вероятности отведений, которые были посчитаны по модели. Тогда задача сводится к поиску функционала, на основе которого можно будет отнести испытуемых в группу риска. Одной из целей данной работы является выявление наилучшего отображения из множества вероятностей паркинсонизма в класс испытуемых – «больной» и «здоровый». Далее это отображение называется функционалом F:

$$F(p_1, p_2, \dots, p_{16}) \rightarrow Y \in \{0,1\} \quad (4)$$

В соответствии с предложенными свойствами считалось, что функционал не учитывает вероятность паркинсонизма в отведениях O1O2 и P3P4. Для каждого испытуемого известны два вектора. Первый – вектор p из 12 вероятностей по отведениям:

$$p = (p(C3), p(F3), p(F7), p(FP1), p(T3), p(T5), p(C4), p(F4), p(F8), p(FP2), p(T4), p(T6)) \quad (5)$$

Второй – вектор AUC, состоящий из 12 значений. Каждое значение вектора есть AUC соответствующей пары отведений.

$$AUC = (AUC(C3C4), AUC(F3F4), AUC(F7F8), AUC(FP1FP2), AUC(T3T4), AUC(T5T6), AUC(C3C4), AUC(F3F4), AUC(F7F8), AUC(FP1FP2), AUC(T3T4), AUC(T5T6)) \quad (6)$$

Далее подразумевается, что функционал рассчитывается для каждого испытуемого, а i – это индекс элемента вектора p и AUC.

В итоге, предлагается рассмотреть следующие функционалы:

1. Сумма взвешенных с AUC вероятностей по отведениям или скалярное произведение вектора вероятностей на вектор AUC:

$$F_1 = (p, AUC) \quad (7)$$

2. Максимальное значение из взвешенных с AUC вероятностей по отведениям:

$$F_2 = \max_i (p_i * AUC_i) \quad (8)$$

3. Максимум из функционалов Fl и Fr:

$$F_3 = \max (F(l), F(r)) \quad (9)$$

Для определения Fl и Fr вводится вектор AUC* моделей, построенных по здоровому полушарию. Тогда:

$$F(l) = (p[i = \overline{1,6}], AUC[i = \overline{1,6}]) + (p[i = \overline{7,12}], AUC^*[i = \overline{7,12}]) \quad (10)$$

$$F(r) = (p[i = \overline{1,6}], AUC^*[i = \overline{1,6}]) + (p[i = \overline{7,12}], AUC[i = \overline{7,12}]) \quad (11)$$

То есть функционал Fl рассчитывается в предположении, что у испытуемого левое полушарие больное. Поэтому значения вероятностей левого полушария умножаются на AUC моделей, построенных на больном полушарии. При этом значения вероятностей в правом полушарии умножаются на AUC моделей, построенных на здоровом полушарии. По аналогии определяется функционал Fr, где предполагается, что правое полушарие испытуемого – больное, а левое – здоровое.

Для каждого предложенного выше функционала проводился расчет на множестве 22 контрольных волонтеров и 16 пациентов на первой стадии БП. Наибольшую точность в 73% показали первый и третий функционалы. Вторым функционалом показали наименьшие точности в 60%. Таким образом, максимальная вероятность не так важна, как общая сумма вероятностей по отведениям. Точности между первым и третьим функционалами практически не отличаются. То есть предположение, что одно полушарие больное, а другое здоровое не оказывает существенного влияния на точность общего прогнозирования.

Предлагается использовать первый функционал с порогом отсечения 6. Результирующий прогноз паркинсонизма может быть вычислен согласно формуле:

$$\begin{cases} y^* = 1, F_1 \geq 6 \\ y^* = 0, F_1 < 6 \end{cases}, F_1 = (p_i * AUC_i) \quad (12)$$

То есть испытуемый классифицируется как больной ($y^* = 1$), если значение функционала больше или равно 6, и классифицируется как здоровый ($y^* = 0$), если значение функционала меньше 6. При этом функционал рассчитывается как взвешенная с точностями Area Under Curve (AUC) сумма вероятностей паркинсонизма по 12 отведениям, где AUC рассчитывается по модели больного полушария.

В третьей главе описан подход к распознаванию эпилептиформной активности у крыс после черепно-мозговой травмы. Первый алгоритм базируется на качественном различии форм хребтов вейвлет спектрограмм сигналов в ЭЭГ между сонными веретенами и эпилептическими разрядами. Второй алгоритм основан на обучении модели классификации – логистической регрессии в пространстве признаков ЭЭГ у детектированных событий – разрядов и веретен. В обоих случаях данные были размечены экспертами как веретена и разряды соответственно. Дальнейшая обработка сигналов после применения фильтра Баттерворта проводилась при помощи вейвлет преобразования Морле. Полученные вейвлет-спектрограммы ЭЭГ были использованы для построения модели кластеризации в N-мерном пространстве признаков.

Анализ вейвлет спектрограмм ЭЭГ показал, что сигналы веретен и разрядов имеют различную форму. Поэтому было предложено выявить типичную форму кривых веретен и разрядов зависимости спектральной плотности мощности (PSD) и частоты от времени. Для этого был предложен метод кластеризации k-средних в пространстве отдельно мощности и частоты. Сигналы были приведены к 40 точкам линейным сжатием, затем для множества сигналов было построено 40-мерное пространство мощности и отдельно частоты, в котором каждое измерение соответствовало временному значению мощности и частоты. Таким образом, в таком пространстве сигнал был представлен одной точкой.

В дальнейшем с помощью алгоритма кластеризации были найдены центроиды кластеров – по две для веретен и две для разрядов. Эти центроиды, после обратного отображения из 40-мерного пространства в сигнал, представляют собой наиболее характерные формы кривых в рассматриваемой выборке. Для количественной оценки сигналов, попавших в определенный кластер, было предложено рассчитать sm - отношение среднеквадратичного отклонения к среднему значению частоты. Для группы разрядов и веретен для каждого из 4х каналов были посчитаны средние и среднеквадратичные отклонения величин sm сигналов до и после черепно-

мозговой травмы. Было показано что до ЧМТ распределения sm перекрываются между веретенами и разрядами в каждом из четырех каналов – отличий нет. Затем, через день после травмы, распределения различаются по среднему (у веретен становится больше частота – в особенности в 3м и 4м каналах), однако дисперсия не позволяет качественно отличить веретена от разрядов.

Исследовались распределения sm между веретенами и разрядами после проведения кластеризации. Кластеризация была проведена в пространстве мощности сигналов с двумя кластерами в каждом из четырех каналов соответственно. Было показано что значимой разницы между кластерами до травмы нет. Наконец, кластеризация была проведена для сигналов, измеренных после ЧМТ. Распределения sm по кластерам представлены в Таблице 2. Исследование показало, что пары распределений не пересекаются в 3м и 4м каналах. Например, 1й кластер СВ не пересекается с 2м кластером ЭР. В рассчитанных кластерах sm у веретен больше, чем у разрядов. Это значит, что у веретен больше отклонение частоты, нежели у разрядов. Таким образом, предложенный метод позволяет качественно различать сигналы эпилептических разрядов и сонных веретен по форме, путем сопоставления каждого сигнала в кластер на основе близости к центруиде.

Таблица 2. Средние и среднеквадратичные отклонения sm для групп сигналов после кластеризации после ЧМТ. В скобках указывается количество сигналов в каждой группе.

Тип	Кластер	Channel_1	Channel_2	Channel_3	Channel_4
ЭР	1	22±11% (7 с.)	20±8% (13 с.)	13±5% (8 с.)	19±11% (15 с.)
ЭР	2	30±24% (14 с.)	19±14% (2 с.)	13±7% (11 с.)	10±3% (8 с.)
СВ	1	23±11% (6 с.)	17±5% (4 с.)	20±11% (12 с.)	25±11% (10 с.)
СВ	2	32±5% (4 с.)	26±12% (8 с.)	29±0% (2 с.)	29±14% (5 с.)

Второй подход, описанный в диссертации, заключается в обучении модели – логистической регрессии, которая рассчитывает вероятность принадлежности события классу СВ и ЭР. Объекты классификации – события, детектированные в ЭЭГ при помощи соответствующего алгоритма. Аналогично предыдущему подходу, использовалось вейвлет преобразование Морле после обработки сигнала фильтром Баттерворта, а в дальнейшем анализировались экстремумы вейвлет спектрограмм. Дальнейшее объединение экстремумов (сегментация) проводились на основе сравнения спектральной плотности мощности с ее пороговым значением. В случае, если задержка между событиями была менее 150мс, то события объединялись в одно, при этом не рассматривались события длиннее 500мс. Предложенный алгоритм детектирования был применен к размеченным записям ЭЭГ крысы до и после черепно-мозговой травмы. При этом было выделено 365 событий, из которых 198 относились к эпилептиформной активности (ЭР), а 167 – к сонным веретенам. Для оценки значимости признака был рассчитан AUC по каждому из признаков в отдельности. Выявлено что признаки P_{min} , $std(f)/mean(f)$, $t(P_{max})$ показали наибольшую значимость, а f_{max} , f_{min} и Δf не позволяют качественно различить веретена от разрядов. Наконец, использовались лишь признаки с значением AUC

больше 0.6. Проверка модели происходила по методу кросс-валидации с случайным разделением выборки на обучающую и тестировочную в пропорции 70/30. Расчет коэффициентов логистической регрессии проводился на обучающем наборе событий, а оценка AUC модели – на тестировочном наборе событий. Процедура обучения и тестирования проводилась 1000 раз, случайно перебирая множества. Таким образом, может быть оценена точность классификации и ее разброс. Для получения результирующей модели, коэффициенты логистических регрессий усреднялись. Получено, что AUC моделей лежит в диапазоне 0.77 – 0.82. В среднем точность классификации составляет 80%. Для получения результирующей модели, коэффициенты логистических регрессий усреднялись.

Предложенные алгоритмы детектирования и классификации показывают хорошую точность распознавания эпилептиформной активности в ЭЭГ. Эти подходы были апробированы в анализе длительных записей ЭЭГ с целью поиска эпилепсии и анализа динамики развития заболевания. Верификационный эксперимент был произведен на двух крысах, одна из которых была ложно прооперирована, а другая получила черепно-мозговую травму тем же методом, что и крысы обучающей выборки. Эксперты не принимали участия в разметке событий длительных 24-часовых записей ЭЭГ. В рамках исследования, исходные данные крыс прошли те же методы обработки, что и данные обучения – фильтрация, вейвлет преобразование, сегментация и выделение событий, расчет признаков, оценка вероятности эпилептиформной активности. В дальнейшем были построены графики распределения вероятностей событий в 3м канале. Было показано, что распределение практически не изменилось – доля событий с большими вероятностями осталась на том же уровне. Таким образом, предложенный метод детектирования и классификации эпилептиформной активности не только обладает хорошей точностью на обучающих крысах, но также стабилен на других крысах, в том числе ложно-оперированных.

В **четвертой** главе описан комплекс программ, созданный на основе разработанной методики и алгоритма анализа данных. Программный комплекс реализован на языке программирования R. Программа обучения моделей распознавания Болезни Паркинсона по признакам 16-ти канальных ЭЭГ и оценки группы риска испытуемых осуществляет следующие функции: чтение данных пациентов и признаков ЭЭГ из файлового хранилища; формирование подвыборок данных “здорового” и “больного” полушарий по 8 парам отведений ЭЭГ; обучение моделей логистических регрессий в каждой подвыборке: построение ROC кривых и подсчет AUC моделей; расчет корреляционной матрицы признаков; определение различных функционалов и его расчет на валидационной выборке испытуемых; определение функций точности прогноза больных, здоровых и общей точности классификации и их расчет на валидационной выборке испытуемых; запись конечных результатов в файл. Программа распознавания посттравматической эпилептиформной активности по хребтам вейвлет спектрограмм осуществляет следующие функции: чтение данных хребтов вейвлет спектрограмм из файлового хранилища; приведение хребтов к одинаковому временному измерению в 40 точек путем линейного сжатия и растяжения; подсчет значений sm объектов (хребтов); обучение алгоритма кластеризации в выбранном пространстве – мощности или частоты с заданным количеством кластеров; прогонка обучения алгоритма на разных группах объектов – Сонных Веретенах, Эпилептиформных Разрядах, каналах записи ЭЭГ; сопоставление объектов размеченной выборки в обученные

кластеры; сохранение данных размеченных объектов и центроид кластеров в файлы; чтение данных размеченных событий для классификации; оценка значимости признаков и выбор признакового пространства; обучение модели логистической регрессии в отобранном признаковом пространстве; проведение процедуры последовательной кросс-валидации с многократным повторением обучения и тестирования результатов; получение общей модели классификации путем усреднения по кросс-валидационным результатам; предсказание вероятностей для контрольных данных; запись результатов оценки вероятностей в файлы.

Ниже на Рисунке 1 представлена блок-схема алгоритма кластеризации сонных веретен и эпилептических разрядов по форме хребтов вейвлет спектрограмм ЭЭГ.

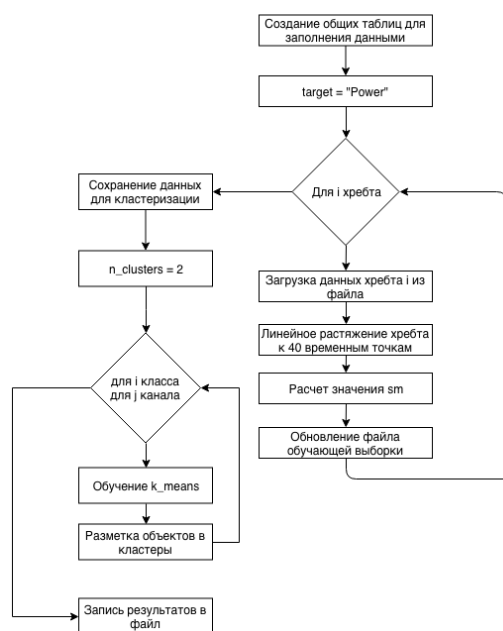


Рисунок 1. Блок-схема программы распознавания эпилептиформной активности: метод кластеризации.

В **заключении** приведены основные результаты работы:

1. В пространстве электроэнцефалографических признаков 31 пациента на 1й стадии БП и 18 испытуемых контрольной группы для каждой из 8 пар симметричных отведений головного были построены модель классификации раннего паркинсонизма – логистические регрессии отдельно по здоровому и по больному полушариям. Точность классификации достигает 80% в некоторых парах отведений.
2. Была проведена оценка важности признаков в классификации путем оценки AUC по каждому из признаков в отдельности. Наибольшую важность показали признаки среднего и среднеквадратичного отклонения коэффициентов корреляций динамических гистограмм.
3. Для проверки качества классификации вероятности паркинсонизма по полушариям были рассчитаны на альтернативной группе 22 испытуемых контрольной группы и 16 пациентов на ранней стадии БП.
4. Был предложен функционал – отображение множества вероятностей паркинсонизма по отведениям в пространство бинарных исходов клинического диагноза «здоров» или «болен». Предложенный функционал

- представляет собой взвешенную с AUC сумму вероятностей по значимым отведениям, а порог отсечения равен 6. Точность классификации равна 73%.
5. Был разработан алгоритм распознавания эпилептиформной активности в ЭЭГ у крыс на основе выделения типичных форм кривых эпилептических разрядов и сонных веретен. С помощью алгоритма кластеризации k-means были выявлены кластеры в пространстве мощности, которые значимо различаются у веретен и разрядов. В полученных кластерах существенно различается частота сигналов до и после черепно-мозговой травмы у сонных веретен и эпилептических разрядов. Выявлено, что сигналы в кластерах веретен обладают большим значением отношения средней частоты к среднеквадратичному отклонению.
 6. Была построена модель классификации эпилептиформных разрядов в ЭЭГ у крыс в пространстве признаков ЭЭГ у детектированных событий. Полученная модель была проверена методом кросс-валидации и имеет точность классификации AUC в диапазоне 77% - 82%. Также метод был апробирован на двух крысах: с ЧМТ и ложно-прооперированной. Было показано, что модель качественно выявляет возникновение эпилептиформной активности после травмы у крысы с ЧМТ.

По материалам диссертации опубликовано 38 научных работ, из них: 18 публикаций в изданиях, входящих в перечень ВАК, включая 11 статей в изданиях, индексируемых Scopus; 2 работы в журналах из перечня WoS; 9 публикаций в изданиях, индексируемых РИНЦ; а также 20 работ в других изданиях, сборниках докладов и тезисов конференций. 2 программы для ЭВМ, разработанные в процессе диссертационного исследования, были зарегистрированы в Федеральном Институте Промышленной Собственности. Получены 2 акта об использовании.

Публикации по теме диссертации в журналах из перечня ВАК:

1. К.Ю. Обухов, С.А.Никитов. Машинное обучение в задачах электроэнцефалографической диагностики патологий головного мозга. Биотехносфера, №3(57), 2018, С. 45-50. (ВАК, РИНЦ)
2. K. Obukhov, I. Kershner, I. Komoltsev, Yu. Obukhov. Epileptiform Activity Detection and Classification Algorithms of Rats with Post-Traumatic Epilepsy. ISSN 1054-6618, Pattern Recognition and Image Analysis, 2018, Vol. 28, No. 2, pp. 346–353. © Pleiades Publishing, Ltd., 2018. (ВАК, РИНЦ, Scopus)
3. K. Obukhov, I. Kershner, I. Komol'tsev, I. Maluta, Yu. Obukhov, A. Manolova, and N. Gulyaeva. An Approach for EEG of Post Traumatic Sleep Spindles and Epilepsy Seizures Detection and Classification in Rats. PATTERN RECOGNITION AND IMAGE ANALYSIS, Pleiades Publishing, Ltd., Vol. 27 No. 1 2017, pp. 114-121 (ВАК, РИНЦ, Scopus)
4. Обухов Ю.В., Малюта И. А., Обухов К. Ю., Метрическая классификация раннего паркинсонизма в пространстве электрофизиологических признаков // Pattern Recogn. Image Anal., 2016 Vol. 26, No. 4, pp. 116–122. © Pleiades Publishing, Ltd., 2016. (ВАК, РИНЦ, Scopus)
5. Сушкова О. С., Габова А. В., Карабанов А. В., Кершнер И. А., Обухов К. Ю., Обухов Ю. В. Метод частотно временного анализа совместных измерений электроэнцефалограмм, электромиограмм и механического тремора при болезни Паркинсона // Радиотехника и электроника. 2015. Т. 60, № 10, С. 1064-1072. (ВАК, WoS, Scopus, РИНЦ)

6. Yu. V. Obukhov, A. V. Gabova, Z. A. Zalyalova, S. N. Illarioshkin, A. V. Karabanov, M. S. Korolev, G. D. Kuznetsova, A. A. Morozov, R. R. Nigmatullina, K. Yu Obukhov, and O. S. Sushkova, Electroencephalograms features of the early stage Parkinson's disease, ISSN 1054_6618, Pattern Recognition and Image Analysis, 2014, Vol. 24, No. 4, pp. 593-604. (ВАК, РИНЦ, Scopus)
7. Сушкова О.С., Габова А.В., Карабанов А.В., Кершнер И.А., Обухов К.Ю., Обухов Ю.В, «Метод частотно-временного анализа совместных измерений ЭЭГ, ЭМГ и механического тремора при болезни Паркинсона», Нелинейный мир, № 2, т. 13, 2015, С. 49-51, (ВАК, РИНЦ)
8. Ю.В. Обухов, И.А. Малюта, К.Ю. Обухов. Электроэнцефалографическая диагностика раннего паркинсонизма: совместные исследования электроэнцефалограмм, электромиограмм и тремора. АСТА NATURAE, Спецвыпуск, Т.1, 2016, С.52 (ВАК, РИНЦ)
9. Кузнецова Г.Д., Габова А.В., Лазарев И.Е., Обухов Ю.В., Обухов К.Ю., Морозов А.А., Куликов М.А., Щацкова А.Б., Васильева О.Н., Томиловская Е.С. Частотно-временная структура электроэнцефалограммы человека в условиях искусственной гипогравитации: модель «сухой» иммерсии. АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА. 2015, №3, 25-32 (ВАК, РИНЦ, Scopus)
10. Сушкова О.С., Габова А. В., Королев М. С., Иллариошкин С. Н., Обухов К. Ю., Карабанов А. В., Обухов Ю. В. «Совместный анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и механического тремора при болезни Паркинсона в ранней стадии», ЖУРНАЛ РАДИОЭЛЕКТРОНИКИ (электронный журнал), N 5- май 2014, (ВАК)
11. Obukhov K., Kershner I., Komoltsev I., Obukhov Y. Metric Classification of Traumatic Brain Injury Epileptiform Activity from Electroencephalography Data //Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2018. – Т. 1096. – №. 1. – p. 1-11. (WoS, SCOPUS, DOI: 10.1088/1742-6596/1096/1/012082)
12. Detection and Classification of Epileptiform Activity in EEG of Rats after Traumatic Brain Injury, K. Obukhov, I. Kershner, I. Komoltsev, Yu. Obukhov, Proceedings of 14th International Conference on Signal-Image Technology & Internet-Based Systems (SITIS), 2018, IEEE Catalog Number: CFP1895D-ART, ISBN: 978-1-5386-9385-8, pp. 91-97 (Scopus, ISBN: 978-1-5386-9385-8)
13. K. Obukhov, I. Kershner, I. Komoltsev, Yu. Obukhov. Machine Learning Applications to Epileptiform Activity Recognition in Rats after Traumatic Brain Injury. 31st IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, CBMS 2018, 18–21 June 2018 Karlstad, Sweden, p. 59-64 (Scopus DOI: 10.1109/CBMS.2018.00018)
14. K. Obukhov, I. Kershner, I. Komoltsev, I. Maluta, Yu. Obukhov. An approach for EEG of post traumatic sleep spindles and epilepsy seizures detection and classification in rats. The 8th International Multi-conference on Complexity, Informatics and Cybernetics: IMCIC 2017, pp. 187-191 (Scopus)
15. K. Obukhov, I. Maluta, Yu. Obukhov, O. Sushkova. Classification Models of Early Stage Parkinson's Disease Based on Electroencephalography Feature Space. The 8th International Multi-conference on Complexity, Informatics and Cybernetics: IMCIC 2017, pp. 184-186 (Scopus)
16. Y. Obukhov, O. Sushkova, A. Gabova, A. Karabanov, I. Kershner, K. Obukhov. Joint analysis of electroencephalogram, electromyogram, and tremor in

the early stage of Parkinson's disease. Mechanisms, Clinical Strategies, and Promising Treatments of Neurodegenerative Diseases. 12th International Conference AD/PD Nice, France, March 18-22, 2015: Abstracts. Neurodegener Dis 2015;15(suppl 1):1-1969. Page 1920. PubMed, PMID: 25824864 DOI: 10.1159/000381736. URL: <http://www.karger.com/Article/Pdf/381736>

17. K. Obukhov, Yu. Obukhov, I. Maliuta ON THE RECOGNITION OF VARIOUS EEG SIGNALS IN RATS WITH POST TRAUMATIC EPILEPSY. Conference Proceedings of the 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases ADPD 2017, p. 277. // Neurodegenerative Diseases. 13th International Conference AD/PDTM Mechanisms Vienna, Austria, March 29 to April 2, 2017: Abstracts, Neurodegener Dis 2017;17:(suppl 1):1-1890 <https://doi.org/10.1159/000464378> (PubMed, PMID: 28297705, DOI: 10.1159/000464378)
18. K. Obukhov, Yu. Obukhov, I. Maliuta ON THE APPLICATION OF CLASSIFICATION MODEL BASED ON EEG DATA FOR EARLY STAGE PARKINSON'S DISEASE DIAGNOSIS. Conference Proceedings of the 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases ADPD 2017, p. 240 // Neurodegenerative Diseases. 13th International Conference AD/PDTM Mechanisms Vienna, Austria, March 29 to April 2, 2017: Abstracts, Neurodegener Dis 2017;17:(suppl 1):1-1890 <https://doi.org/10.1159/000464378> (PubMed, PMID: 28297705, DOI: 10.1159/000464378)

Другие издания, труды и тезисы конференций:

19. Metric Classification of Traumatic Brain Injury Epileptiform Activity from Electroencephalography Data, Yu.V. Obukhov, K.Yu. Obukhov, S.A. Nikitov, IV Международная конференция «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2018), с. 2871-2873, 24-27 апреля 2018, г. Самара
20. K.Yu. Obukhov, I.A. Maliuta, Yu.V. Obukhov "Classification of early stage Parkinson's disease in electrophysiological feature space" Proceedings of 11th International Conference Intelligent Data Processing IDP 2016, Barcelona, Spain, 10-14 October 2016, pp.144-145
21. K.Yu. Obukhov, I.A. Maliuta, Yu.V. Obukhov "The classification method of sleep spindles and epilepsy seizures in electroencephalograms after traumatic brain injuries" Proceedings of 11th International Conference Intelligent Data Processing IDP 2016, Barcelona, Spain, 10-14 October 2016, pp.146-147
22. Obukhov Konstantin, Obukhov Yuri, Maliuta Inna, Nikitov Sergey, Sushkova Olga, Kershner Ivan. «Classification models application to quantitative diagnostics of early stage Parkinson's disease», 11th German-Russian Conference on Biomedical Engineering, June 17-19, 2015 / Aachen, Germany P. 127-130.
23. Обухов Ю.В., Габова А.В., Залялова З.А., Иллариошкин С.Н., Карабанов А.В., Кершнер И.А., Королев М.С., Кузнецова Г.Д., Морозов А.А., Нигматуллина Р.Р., Обухов К.Ю., Сушкова О.С. «Электрофизиологические подходы к диагностике болезни Паркинсона в ранней стадии». «Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма», под. ред. М.В. Угрюмова – Издательство "Научный мир", 2014. Т. 1. С. 177-193.
24. Сушкова О.С., Габова А.В., Карабанов А.В., Кершнер И.А., Обухов К.Ю., Обухов Ю.В. «Электрофизиологические признаки болезни Паркинсона в ранней стадии», VI Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-6), 2-6 июня 2014 года, г. Троицк, с. 546-548.

25. Сушкова О. С., Королев М. С., Габова А. В., Иллариошкин С. Н., Карабанов А. В., Обухов К. Ю., Обухов Ю. В. «Совместный анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и механического тремора при болезни Паркинсона в ранней стадии», Тезисы докладов 10-й Международной конференции «Интеллектуализация обработки информации (ИОИ-2014)», 4 - 11 октября, 2014 года. Греция, о. Крит, С. 170-171.
26. Obukhov Yuri V., Sushkova Olga S., Obukhov Konstantin Y., Gabova Alexandra V., Karabanov Alexei V., Kershner Ivan A. «Electrophysiological diagnostics of the early stage Parkinson's disease» («Электрофизиологическая диагностика ранней стадии болезни Паркинсона»), Каталог РФ по Инновационному форуму «Пуцзян», г.Шанхай, КНР, 22-29 октября 2014 г., С. 16.
27. Сушкова О.С., Габова А.В., Карабанов А.В., Кершнер И.А., Обухов К.Ю., Обухов Ю.В. «Совместный анализ сигналов фоновых электроэнцефалограмм, электромиограмм и тремора пациентов в ранней стадии болезни Паркинсона», Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», 5-7 ноября 2014 г., СГУ им. Н.Г. Чернышевского. С.187-189.
28. Obukhov Yu.V., Sushkova O.S., Obukhov K.Yu., Gabova A.V., Karabanov A.V., Kershner I.A. A new approach for time-frequency features extraction of electrical brain activity: application to quantitative diagnostics of early stage Parkinson's disease, 9-th Open German-Russian Workshop on PATTERN RECOGNITION and IMAGE UNDERSTANDING, 1-5.12.2014, Koblenz, Germany, P. 1-4.
29. Sushkova O.S., Gabova A.V., Karabanov A.V., Kershner I.A., Obukhov K.Y., Obukhov Y.V. Joint analysis of EEG, EMG, and tremor in the early stage of Parkinson's disease, 9-th Open German-Russian Workshop on PATTERN RECOGNITION and IMAGE UNDERSTANDING, 1-5.12.2014, Koblenz, Germany, P. 140-143.
30. Obukhov Yu. V, M. S. Korolev, K. Yu. Obukhov, O. S. Sushkova, R. R. Nigmatullina, Z. A. Zaljalova, A.V. Karabanov, A. V. Gabova, G. D. Kuznetsova, M. V. Ugrumov, «Some eeg features in early-stage Parkinson's disease patients», XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Geneva, Switzerland, 8-11 December, 2013, p.37
31. Обухов Ю.В., Габова А.В., Карабанов А.В., Королев М.С., Кузнецова Г.Д., Обухов К.Ю., Сушкова О.С., «Исследование частотно-временных признаков электроэнцефалограмм в ранней стадии болезни Паркинсона и апробирование методов их выделения в клинической практике», Фундаментальные науки – медицине. Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы в 2013 году / составители: М. В. Угрюмов, В. В. Круговых, В. В. Кузнецов. – М.: Фирма «Слово», 2013. – С. 280.
32. Sushkova O.S., Korolev M.S., Morozov A.A., Obukhov K.Y., Obukhov Y.V. Joint analysis of time-frequency characteristics of the signals of the electroencephalography, electromyography and mechanical tremor of parkinson's disease in the early stages. Proceedings of 11th International Conference on Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies (PRIA-11-2013). Samara, September 23-28, 2013. Volume II, Samara: IPSI RAS, 2013. pp. 742-745
33. Обухов Ю.В., Королев М.С., Обухов К.Ю. О количественной оценке нестационарности ритмов электроэнцефалограмм в норме и при паркинсонизме в ранних стадиях. Математические методы распознавания

- образов ММРО-10, Казань, 6-12 октября 2013 г., Тезисы докладов 16 Всероссийской конференции, Тезаурус Пресс, Москва, 2013, стр. 79.
34. Королев М. С., Обухов Ю. В., Обухов К. Ю., Сушкова О.С. Совместный анализ частотно-временных характеристик сигналов электроэнцефалографии, электромиографии и механического тремора при болезни Паркинсона в ранних стадиях. Математические методы распознавания образов ММРО-10, Казань, 6-12 октября 2013 г., Тезисы докладов 16 Всероссийской конференции, Тезаурус Пресс, Москва, 2013, стр. 80.
35. К.Ю. Обухов. Об оценке степени дезорганизации доминирующего ритма электроэнцефалограммы при паркинсонизме в ранней стадии - Труды 56-й научной конференции МФТИ Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы фундаментальных и прикладных наук в современном информационном обществе» 25–30 ноября 2013 года. Физическая и квантовая электроника с.126-127.
36. Ю.В.Обухов, О.С.Сушкова, А.В.Габова, А.В.Карабанов, М.С.Королев, Г.Д.Кузнецова, К.Ю.Обухов. Исследование частотно-временных признаков электроэнцефалограмм в ранней стадии болезни Паркинсона и апробирование методов их выделения в клинической практике. Фундаментальные науки – медицине. Тезисы докладов на конференциях и семинарах, проведенных в рамках научных подпрограмм в 2013 году.
37. Обухов Ю.В., Королев М.С., Сушкова О.С., Обухов К.Ю., Габова А.В., Кузнецова Г.Д. «Исследование частотно-временных признаков электроэнцефалограмм в ранней стадии болезни Паркинсона и апробирование методов их выделения в клинической практике», Фундаментальные науки – медицине. Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы в 2012 году / составители: М. В. Угрюмов, В. В. Круговых, В. В. Кузнецов. – М.: Фирма «Слово», 2012. – С. 74-75.
38. Королев М. С., Обухов Ю.В., Обухов К.Ю., Сушкова О.С. «О частотно-временных признаках многоканальных электроэнцефалограмм мозга при заболевании Паркинсона на ранней стадии», Доклады 9-й Международной конференции «Интеллектуализация обработки информации» (ИОИ-9), Черногория, г. Будва, 16-22 сентября 2012 г., С. 544- 546.

Государственная регистрация программы в ФИПС:

- 1) Свидетельство №2018666163. Программа обучения модели распознавания Болезни Паркинсона по признакам 16-ти канальных ЭЭГ и оценки группы риска испытуемых: свидетельство о государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ / Обухов К.Ю.; правообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук – №2018663651; заявл. 30.11.2018; зарег. 13.12.2018.
- 2) Свидетельство №2018666164. Программа распознавания посттравматической эпилептиформной активности по хребтам вейвлет-спектрограмм ЭЭГ: свидетельство о государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ / Обухов К.Ю.; правообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук – №2018663650; заявл. 30.11.2018; зарег. 13.12.2018.