

УДК: 123.4

Исследование возможности диагностики деменции по сигналам ЭЭГ с помощью методов машинного обучения

Доровских И.В.,*¹, Сенько О.В.², Чучупал В.Я.***², Докукин А.А.§²,
Кузнецова А.В. §§³**

¹*Федеральное государственное казенное учреждение «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Подольск, Россия*

²*Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской Академии наук, Москва, Россия*

³*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской Академии наук, Москва, Россия*

Аннотация. Целью работы являлось изучение возможности использования электроэнцефалографии для диагностики деменции, объективной оценки тяжести течения заболевания и результатов нейрометаболического лечения. Исследование основывалось на применении методов машинного обучения для компьютерной диагностики деменции по энергетическим спектрам сигналов ЭЭГ. Исследовалась эффективность различных технологий машинного обучения для отделения по векторам спектральных показателей группы пациентов с различной степенью тяжести деменции от групп здоровых и пациентов с преддементными нарушениями. Использование процедуры скользящего контроля показало, что эффективность разделения группы с деменцией от группы лиц с нормальным физиологическим старением и группы лиц молодого возраста достигает 0.783 и 0.786 соответственно по параметру ROC AUC. Результаты исследования позволяют сделать предположение о соответствии алгоритмической оценки тяжести деменции по ЭЭГ настоящему течению заболевания. Так, число случаев с алгоритмически выявленной положительной динамикой значительно превышает число случаев с алгоритмически выявленной отрицательной динамикой после проведённой нейрометаболической терапии в группе с лёгким течением деменции. В объединённой группе со средней тяжестью и тяжёлым течением заболевания подобного превышения не наблюдалось.

Ключевые слова: машинное обучение, диагностика, деменция, электроэнцефалограмма, церебролизин.

*ig.dorovskih@yandex.ru

**senkoov@mail.ru

***chuchu@ccas.ru

§dalex@ccas.ru

§§asfor@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

По данным отечественных исследований [1, 2, 3] показатели заболеваемости болезнью Альцгеймера в московской популяции составили 0.6 % в возрастной группе 60–69 лет, 3.6 % в группе 70–79 лет и 15 % в возрасте 80 лет и старше. Авторы отмечают, что распространенность болезни Альцгеймера среди женщин выше, чем у мужчин. Сосудистые деменции составляют 3.4–4.5 на 100 лиц в возрасте старше 60 лет [2]. Смешанные, корково-подкорковые (альцгеймеровско-сосудистые) деменции наиболее распространены и диагностируются у одной трети пациентов, впервые госпитализированных в геронтопсихиатрический стационар [4]. Показатели заболеваемости болезнью Альцгеймера находятся в диапазоне от 0.9 до 2.6 % и демонстрируют непрерывный рост по мере старения населения [5].

Фармакоэкономическое бремя деменций, как для семьи, так и для общества в целом, весьма существенно. Так, в Великобритании, прямые экономические потери от болезни Альцгеймера достигают 14.93 млрд. фунтов стерлингов в год, что выше затрат при инсульте, сердечно-сосудистых заболеваниях и раке [6]. Средние расходы на лечение и уход за больными болезнью Альцгеймера составляют 18804 долларов США в год [7]. Ввиду особой значимости деменций для здравоохранения и общества в целом, постоянно ведутся разработка новых лекарственных средств, задерживающих прогрессирование заболевания и поиск прогностических моделей и маркеров развития деменции у лиц старшего возраста.

Одним из возможных способов диагностики деменции, объективной оценки течения заболевания и ответа на проводимое лечение является электроэнцефалография. Высокая размерность и сложность ЭЭГ сигналов делает актуальным ее использование для решения указанных задач методов машинного обучения. Можно отметить увеличение в последние годы числа публикаций, свидетельствующих о высоких диагностических возможностях подхода, когда алгоритмы, осуществляющие диагностику, настраиваются (обучаются) по имеющимся массивам клинической информации. В работах [8, 9] говорится об успешном использовании методов машинного обучения для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и других типов когнитивных расстройств по сигналам ЭЭГ. Методы машинного обучения могут также использоваться для характеристики изменений ЭЭГ сигналов, связанных с терапевтическим воздействием лекарственных препаратов. Так, в работе [10] установлена корреляция изменений ЭЭГ, возникающих после приёма скополамина, и ее изменениями у пациентов с болезнью Альцгеймера. Целью настоящей работы является оценка эффективности различных технологий машинного обучения для диагностики деменции и оценки эффекта проведённого лечения с помощью электроэнцефалографии.

В рамках указанной цели нами проведено нейрофизиологическое исследование (электроэнцефалография с использованием 16-канального электроэнцефалографа научно-медицинской фирмы МБН) и минимальная оценка психического состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE) разных возрастных групп, как здоровых, так и страдающих деменцией, с целью построения математической прогностической модели развития деменции по мере старения индивида и эффективности курсового лечения большими дозами церебролизина. Две контрольные группы здоровых: группа С₁, включающая 30 человек с возрастом от 19 до 31 года, средний возраст 21 год; группа лиц с физиологическим старением С₂, включающая 19 человек с возрастом от 60 до 90 лет, средний возраст 69.9 лет, оценка MMSE более 27 баллов. Группа лиц с преддементными нарушениями – 20 человек, средний возраст – 61.5 года, средняя оценка MMSE – 25.6 балла. И три группы больных деменцией (болезнь Альцгеймера и смешанная деменция): легкой степени тяжести – 16 женщин, и один мужчина, из

них 2 с болезнью Альцгеймера, 15 – со смешанной деменцией, средний возраст – 76.4 года, средняя оценка MMSE – 22.4 балла; умеренно тяжелой – 8 женщин и один мужчина, из них 4 с болезнью Альцгеймера, 5 – со смешанной деменцией, средний возраст – 80 лет, средняя оценка MMSE – 16.8 балла; тяжелой степени – 8 женщин, из них трое с болезнью Альцгеймера, 5 – со смешанной деменцией, средний возраст – 81.6 года, средняя оценка MMSE – 10.25 балла. Все пациенты с деменцией подверглись нейрофизиологическому и патопсихологическому исследованию до и после лечения (внутривенное, капельное введение церебролизина 20 мл в сутки в течение 15 дней) и базовой антидементной терапии мемантином 10 мг в сутки и донепезилом 5 мг в сутки. А также проведено сравнение объединённой группы пациентов с лёгкой, умеренной и тяжёлой формами деменции с объединённой контрольной группой, состоящей из групп C_1 и C_2 . Подобная постановка задачи обосновывается общей малостью каждой из вошедших в исследование групп, а также отсутствием выраженных различий между двумя группами испытуемых. Слабость различия между группами C_1 и C_2 подтверждается результатами экспериментов, в которых производилась попытка распознавания двух групп с использованием методов машинного обучения. Для достижения большей достоверности результатов использовалась совокупность технологий машинного обучения (МО), основанных на различных подходах. В число использованных методов вошли:

- логистическая регрессия [11], далее обозначаемая LR;
- нейронная сеть с архитектурой многослойного перцептрона [12] – NN;
- метод опорных векторов [13], с использованием гауссианы в качестве ядерной функции, размером ядра 6.0 и величиной штрафной функции 5 – SVM;
- решающий лес [14] с использованием при формировании ансамблей бэггинга и случайных подмножеств признаков – RF;
- решающий лес, основанный на адаптивном бустинге [15] – AdaBoost;
- решающий лес, основанный на градиентном бустинге [16] – GB;
- метод логических закономерностей [17] – LOREG;
- метод статистически взвешенных синдромов [18], который далее обозначается – SWS.

ПРЕДОБРАБОТКА И ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ПРИЗНАКОВ

Исходными данными являлись записи сигналов электроэнцефалограмм с электродов, размещенных в соответствии с международной системой 10-20. Для оценки значений признаков использовались 14 разностных сигналов: Fp1–F7, Fp1–F3, F7–T3, F3–C3, C3–P3, P3–O1, T3–T5, Fp2–F8, Fp2–F4, F8–T4, F4–C4, C4–P4, P4–O2, T4–T6, каждый из которых обрабатывался синхронно и параллельно.

Признаковое описание сигнала ЭЭГ основано на спектральных параметрах. Для каждого разностного сигнала вычислялся вектор из средних значений логарифмов энергии сигнала в равноразнесенных полосах частот, которые соответствовали частотному диапазону 1–16 Гц.

Сигнал с частотой дискретизации 491 Гц после фильтрации постоянной составляющей обрабатывался последовательно в соответствии с алгоритмом (1), где $m = 0, 1, \dots, K$ – номер сегмента, $N = 491$ – длина сегмента, $N_{FFT} = 1024$ – длина быстрого

преобразования Фурье (БПФ) (поскольку размер БПФ превышал длину сегмента, проводилось дополнение нулями), $K = 16$ – число спектральных признаков (полос), $l = \frac{N_{FFT}}{2} = 512$ – шаг смещения сегментов, $w(n)$ – весовое окно Хемминга, $X(f)$ – коэффициенты БПФ, $N(k)$ – число спектральных отсчетов в k -й полосе, в данном случае $N(k) = 1$, $X_{EEG}(k)$ – значение логарифма энергии в k -й частотной полосе.

$$\begin{aligned}
 s_l(n) &= s(ml + n), \quad 0 \leq n < N_{FFT}, \\
 s_w(n) &= s_l(n) * w(n), \quad w(n) = 0.54 + 0.46 \cos\left(\frac{2\pi n}{N_{FFT} - 1}\right) \\
 X(k) &= FFT(s_w(n)) \\
 |X(k)|^2 &= Re(X(k))^2 + Im(X(k))^2 \\
 X_{EEG}(k) &= \log\left(\frac{1}{N(k)} \sum_{i=1}^{N(k)} X(d(k) + i)\right)
 \end{aligned} \tag{1}$$

Полученный в результате образ электроэнцефалограммы можно представлять как матрицу размерности 14×32 , строки которой соответствуют разностным сигналам, а столбцы содержат средние значения логарифма энергии сигнала в равноразнесенных частотных полосах от 1 до 16 Гц, а также их дисперсии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЧИСЛЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

На первом этапе были проведены эксперименты по оцениванию возможности различения пациентов, страдающих деменцией, от лиц с физиологическим старением по ЭЭГ сигналу, обработанному согласно предыдущей главе. В группу с деменцией были включены все упомянутые выше пациенты с лёгкой, умеренно тяжёлой и тяжёлой степенью заболевания. Всего в группу с деменцией было включено 34 случая. В группу с физиологическим старением было включено 19 случаев. Для распознавания использовались перечисленные выше методы машинного обучения. Эффективность распознавания оценивалась с помощью процедуры скользящего контроля. Использовались хорошо известные показатели эффективности, включая общую точность в смысле доли правильно распознанных случаев, чувствительность, показатель precision в смысле доли случаев из группы с деменцией среди всех случаев, отнесённых алгоритмом распознавания в группу с деменцией, показатель ROC AUC [19]. Статистическая достоверность различий между группами, выявляемых с помощью методов машинного обучения оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уиттни [20], через сравнение числовых оценок сродства, рассчитанных в режиме скользящего контроля, группе с собственно деменцией и группе с физиологическим старением.

Из таблицы 1 видно, что для большинства методов можно отметить наличие статистически достоверного распознавания групп. Для трёх методов величина ROC AUC превысила 0.75. Для двух методов достоверность выявленных различий была оценена на уровне $p < 0.001$ и ни для одного из методов не была выявлена достоверность даже на уровне $p < 0.05$, что не позволяет сделать достоверный вывод о возможности распознавания двух возрастных групп по ЭЭГ сигналам.

Снижение точности распознавания может являться следствием не только относительно малых фактических различий, но также и малого размера сравниваемых групп. Увеличение группы без деменции может быть достигнуто через включение в неё характеристики электроэнцефалограмм, снятых у 30 молодых испытуемых. Однако, подобное расширение выборки потенциально может оказаться неправомерным из-за

Таблица 1. Результаты распознавания групп с деменцией и с физиологическим старением

Метод	Точность	Чувствительность	Специфичность	Precision	ROC AUC	P-значение
RF	0.716	0.705	0.737	0.828	0.769	0.0003
LR	0.679	0.705	0.631	0.775	0.767	0.006
SWS	0.792	0.853	0.684	0.829	0.783	0.0005
AdaBoost	0.679	0.647	0.737	0.814	0.63	0.014
GB	0.717	0.617	0.895	0.913	0.676	0.006
SVM	0.698	0.824	0.47	0.737	0.674	0.036
NN	0.7	0.794	0.526	0.75	0.732	0.0045
LOREG	0.698	0.706	0.684	0.8	0.721	0.097

того, что различия между группами могут оказаться связанными именно с возрастными изменениями, а не с заболеваниями, вызывающими деменцию. Объединение групп является оправданным, если эти группы являются однородными. Оценка однородности двух групп проводилась через оценивание возможности их распознавания с помощью перечисленных методов машинного обучения.

Таблица 2. Результаты распознавания группы молодых испытуемых и группы с физиологическим старением

Метод	Точность	Чувствительность	Специфичность	Precision	ROC AUC	P-значение
RF	0.694	0.474	0.833	0.643	0.642	0.1
LR	0.694	0.526	0.8	0.625	0.61	0.2
SWS	0.653	0.579	0.7	0.55	0.642	0.11
AdaBoost	0.571	0.315	0.733	0.43	0.625	0.052
GB	0.571	0.368	0.7	0.438	0.582	0.19
SVM	0.653	0.421	0.8	0.571	0.623	0.16
NN	0.571	0.526	0.6	0.455	0.555	0.52
LOREG	0.673	0.526	0.767	0.588	0.588	0.47

Из таблицы 2 видно, что величина ROC AUC не достигает величины 0.7 ни для одного из методов. Статистическая значимость на уровне $p < 0.05$ может быть отмечена только для одного из методов. Таким образом, результаты сравнения группы молодых испытуемых с группой с физиологическим старением с использованием технологий машинного обучения не противоречат предположению о возможности объединения групп.

Результаты распознавания группы молодых испытуемых и группы с деменцией представлены в таблице 3. Эффективность распознавания оказалась несколько выше, чем при распознавании групп с деменцией и физиологическим старением. Величина ROC AUC превысила 0.7 для всех методов. Значимость различий на уровне $p < 0.001$ отмечена для всех методов, кроме одного многослойного перцептрона NN.

Результаты сравнения группы с деменцией с объединённой группой, включающей всех испытуемых без деменции, представлены в таблице 4. Из таблицы видны существенно большие различия между эффективностью различных алгоритмов, чем при распознавании группы молодых испытуемых и группы пациентов с деменцией. Для градиентного бустинга и нейронной сети величина величина ROC AUC оказалась ниже 0.7. Вместе с тем для ряда методов величина ROC AUC увеличилась по сравнению

Таблица 3. Результаты распознавания группы молодых испытуемых и группы с деменцией

Метод	Точность	Чувствительность	Специфичность	Precision	ROC AUC	P-значение
RF	0.703	0.735	0.667	0.714	0.784	0.00008
LR	0.75	0.765	0.733	0.765	0.786	0.000015
SWS	0.64	0.676	0.6	0.657	0.781	0.000069
AdaBoost	0.734	0.706	0.767	0.774	0.763	0.00083
GB	0.719	0.765	0.667	0.722	0.724	0.001
SVM	0.703	0.882	0.667	0.667	0.758	0.00028
NN	0.656	0.735	0.567	0.658	0.718	0.0024
LOREG	0.734	0.767	0.7	0.697	0.786	0.008

Таблица 4. Результаты распознавания объединённой группы молодых испытуемых и испытуемых с физиологическим старением и группы с деменцией

Метод	Точность	Специфичность	Чувствительность	Precision	ROC AUC	P-значение
RF	0.747	0.706	0.776	0.686	0.795	0.000005
LR	0.735	0.706	0.755	0.667	0.775	0.000013
SWS	0.783	0.706	0.837	0.75	0.788	0.000004
AdaBoost	0.723	0.647	0.776	0.667	0.728	0.0004
GB	0.747	0.647	0.816	0.71	0.682	0.00027
SVM	0.723	0.617	0.796	0.677	0.747	0.000095
NN	0.723	0.617	0.796	0.677	0.687	0.0036
Loreg	0.771	0.765	0.775	0.702	0.795	0.000112

с результатами, представленными в таблице 3, что может являться дополнительным свидетельством оправданности объединения групп.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Результаты, представленные в таблицах 1–4 свидетельствуют о степени эффективности распознавания. Однако они ничего не говорят о характере различий между группами, на основании которых строится распознающий алгоритм. Более подробную информацию о различиях может предоставить метод оптимальных достоверных разбиений (ОДР). На диаграммах рассеяния 1 и 2 (рисунки 1 и 2) представлены полученные с помощью ОДР разбиения области значений показателей мощности сигнала, позволяющие достоверно разделить группу с деменцией и объединённую группу испытуемых без деменции. Случаи с деменцией обозначены зелёным кружком. Случаи без деменции обозначены красным крестиком. Локализации датчиков на голове испытуемых обозначены в соответствии со стандартом 10–20.

Из рисунков видно, что при разбиении области значений показателей на 4 квадранта с помощью двух границ, параллельных координатным осям удаётся достичь определённого разделения двух сравниваемых групп. На обоих рисунках случаи без деменции преобладают в правом верхнем квадранте, то есть при высоких значениях обоих показателей. При значениях хотя бы одного из показателей ниже соответствующей рассчитанной границы преобладают случаи с деменцией. Для закономерности, изображённой на рисунке 1, статистическая достоверность различий по показателю, отложенному вдоль оси X , оценивается как $p = 0.001$. Достоверность

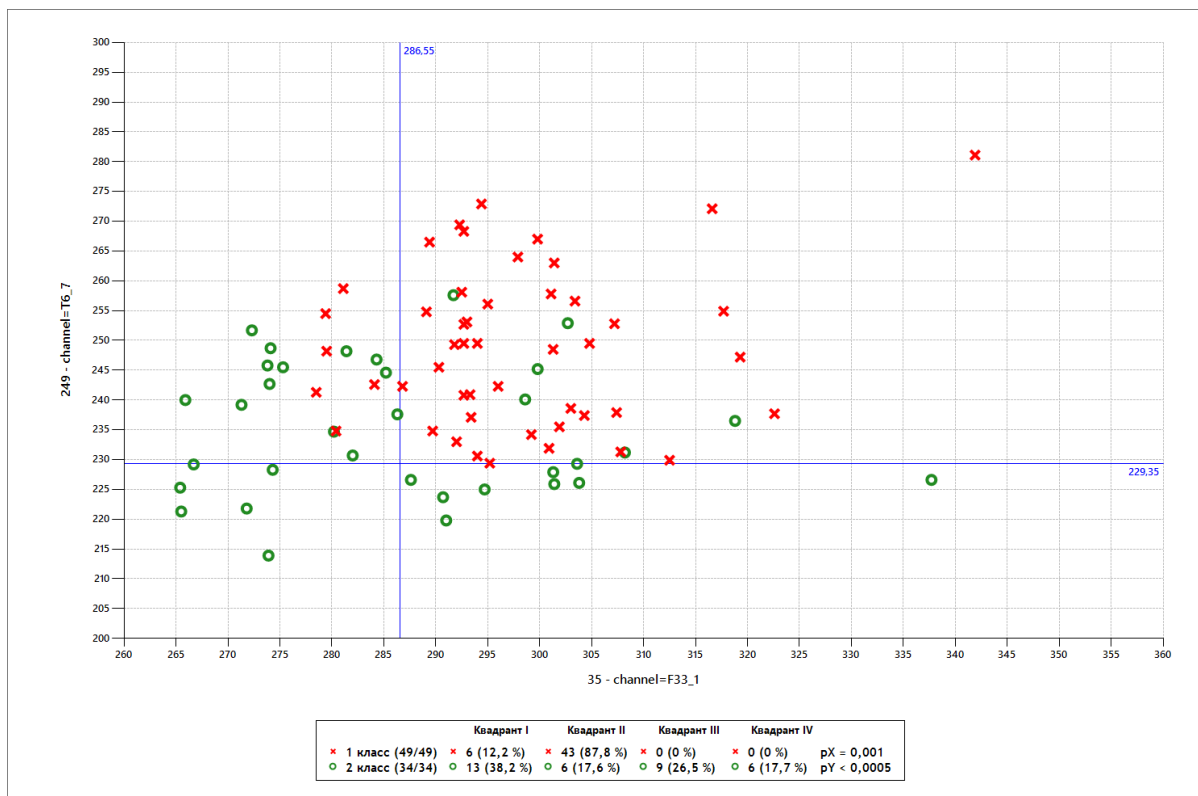


Рис. 1. По оси X отложены показатели мощности сигнала в диапазоне от 0 до 1 герц от датчика, локализованного в позиции F3. По оси Y отложены показатели мощности сигнала в диапазоне от 6 до 7 герц от датчика, локализованного в позиции T6.

по показателю Y оценивается как $p = 0.0065$. Для закономерности, изображённой на рисунке 2, статистическая достоверность различий по обоим показателям оценивается как $p < 0.0005$.

Из рисунка 1 может быть сделан вывод о тенденции ослаблению мощности сигнала для различных датчиков и в различных спектральных диапазонах. Подобный вывод подтверждается при анализе всей совокупности закономерностей, полученных с помощью метода ОДР.

СВЯЗЬ РЕЗУЛЬТАТОВ РАСПОЗНАВАНИЯ С ДИАГНОЗОМ ПАЦИЕНТОВ

Из таблицы 4 видно, что доля правильно распознанных случаев с деменцией (чувствительность), для разных методов изменяется от 0.617 до 0.765. Можно предположить, что ошибочное распознавание может быть результатом неоднородности случаев с деменцией, связанной с различиями в диагнозе. В связи с этим было проведено исследование связи результатов распознавания с диагнозом, результаты которого представлены в таблице 5.

Используются следующие обозначения:

- N_A^c – число случаев с болезнью Альцгеймера, которые были правильно распознаны как случаи с деменцией;
- N_A^m – число случаев с болезнью Альцгеймера, которые были ошибочно распознаны как случаи без деменции;
- N_{Mix}^m – число случаев со смешанной деменцией, которые были правильно распознаны как случаи с деменцией;

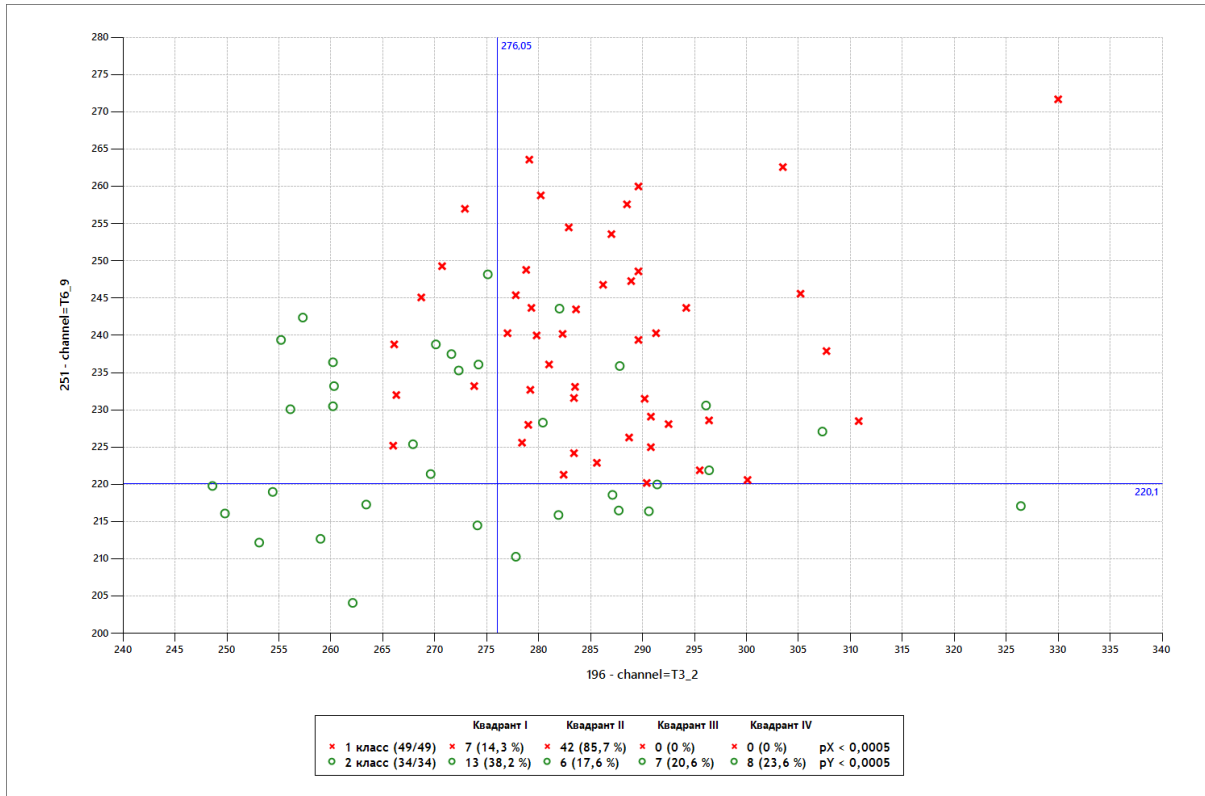


Рис. 2. По оси X отложены показатели мощности сигнала в диапазоне от 1 до 2 герц от датчика, локализованного в позиции Т3. По оси Y отложены показатели мощности сигнала в диапазоне от 8 до 9 герц от датчика, локализованного в позиции Т6.

- N_{Mix}^m – число случаев со смешанной деменцией, которые были ошибочно распознаны как случаи без деменции;
- в последнем столбце представлена статистическая значимость различий между частотой ошибочных распознаваний в группах с болезнью Альцгеймера и со смешанной деменцией, оцениваемой с помощью критерия Хи-квадрат.

Таблица 5. Результаты исследования связи результатов распознавания с диагнозом

Метод	N_A^c	N_A^m	N_{Mix}^c	N_{Mix}^m	P -значение
RF	10	2	14	8	не знач.
LR	12	0	12	10	0.0054
SWS	10	2	14	8	не знач.
AdaBoost	9	3	13	9	не знач.
GB	9	3	12	10	не знач.
SVM	10	2	11	11	0.056
NN	10	2	11	11	0.056
LOREG	11	1	15	7	не знач.

Из таблицы 5 видно, что доля ошибочных распознаваний в группе с болезнью Альцгеймера ниже, чем в группе со смешанной деменцией. Для логистической регрессии различия достоверны на уровне $p < 0.01$.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Использование методов машинного обучения для оценки результатов лечения основывается на предположении, что тяжесть деменции может быть связана со степенью снижения мощности сигнала при различных локализациях детекторов. А при улучшении состояния пациента после проведённого лечения, мощность сигналов в различных частотных диапазонах повышается. Последнее приводит к снижению сродства к группе с деменцией для оцениваемого случая. Поэтому положительная динамика может быть связана с повышением вероятности ошибочного отнесения случая после лечения к группе без деменции. В связи с вышесказанным будем считать, что наличие алгоритмически положительной динамики по ЭЭГ соответствует отнесению пациента в группу без деменции, если до терапии он был отнесён в группу с деменцией. Можно предположить, что алгоритмически положительной динамике должно соответствовать реальное улучшение состояния пациента.

В таблице 6 представлены результаты исследования, оценивающего изменения алгоритмических решений после проведённого лечения для 33 пациентов с деменцией. Случай считается случаем с алгоритмически положительной динамикой по ЭЭГ для некоторого алгоритма A_i , если он относится алгоритмом A_i к группе с деменцией до лечения и к группе без деменции после лечения. Случай считается случаем с алгоритмически отрицательной динамикой по ЭЭГ для некоторого алгоритма A_i , если он относится алгоритмом A_i к группе без деменции до лечения и к группе с деменцией после лечения. Случай считается случаем без алгоритмической динамики по ЭЭГ для алгоритма A_i , если результат распознавания до и после лечения не изменяются.

Таблица 6. Результаты исследования, оценивающего изменения алгоритмических решений после проведённого лечения

Тяжесть	Положит. динамика	Отриц. динамика	Без динамики
Лёгкая форма	44	10	74
Тяжёлая и средняя формы	28	29	79

Из таблицы 6 видно, что число компьютерных решений с алгоритмически положительной динамикой для лёгкой формы деменции заметно превышает число решений с алгоритмически отрицательной динамикой. Подобное превышение в группе со средней тяжестью и тяжёлым течением заболевания не отмечается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования могут быть сделаны следующие выводы. Пациенты с деменцией различной степени тяжести могут быть достоверно распознаны по сигналам ЭЭГ, как от испытуемых молодого возраста так и от испытуемых с нормальным физиологическим старением. При этом не удаётся достоверно распознать группу молодых испытуемых от группы испытуемых с нормальным физиологическим старением. Точность распознавания оказывается заметно выше для пациентов с диагностированной болезнью Альцгеймера. Эффективное распознавание достигается за счёт более низкой мощности ЭЭГ сигналов по различным каналам и различным частотным диапазонам в группах с деменцией. После проведения курсового лечения церебролизином у пациентов

с лёгкой степенью деменции наблюдается выраженная тенденция изменения характера компьютерной диагностики, совпадающая с изменениями ЭЭГ у преддементных пациентов.

Представленные исследования выполнены при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект №17-07-01362.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаврилова С.И. *Психические расстройства в населении пожилого и старческого возраста (клинико-статистическое и клинико-эпидемиологическое исследование)*: дисс. докт. мед. наук. М., 1984.
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения. *Вестник Рос. АМН*. 2002. № 9. С. 15–20.
3. Гаврилова С.И. *Фармакотерапия болезни Альцгеймера*. М.: Пульс, 2007. 306 с.
4. Божко О.В., Михайлова Н.М., Савватеева Н.Ю. Клинико-томографические корреляции смешанных деменций альцгеймеровско-сосудистого генеза. *Психиатрия*. 2010. Т. 46. № 4. С. 12–20.
5. Kokmen E., Chandra V., Schoenberg B.S. Trends in incidence of dementing illness in Rochester, Minnesota, in three quinquennial periods, 1960-1974. *Neurology*. 1988. V. 38. P. 975–980.
6. Lowin A., Knapp M., McCrone P. Alzheimer's disease in the UK: comparative evidence on cost of illness and volume of health services research funding. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2001. V. 16. P. 1143–1148.
7. Leon J., Neumann P. J. The cost of Alzheimer's disease in managed care: a cross-sectional study. *Am. J. Manag. Care*. 1999. V. 5. P. 867–877.
8. Houmani N., Vialette F., Gallego-Jutgla E., Dreyfus G., Nguen-Michel V.H., Mariani J., Kinugawa K. Diagnosis of Alzheimer's disease with Electroencephalography in differential framework. *PLoS ONE*. 2018. V. 13. No. 3. Article No. e0193607.
9. Fiscon G., Weitschek E., Cialini A., Felici G., Bertolazzi P., De Salvo S., Bramanti P., De Cola M.C. Combining EEG signal processing with supervised methods for Alzheimer's patients classification. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2018. V. 18. No. 1. P. 35.
10. Simpraga S., Alvarez-Jimenez R., Mansvelter H.D., van Gerven J.M.A., Groenveld G.J., Poil S.S., LinkenKaer-Hansen K. EEG Machine learning for accurate detection of cholinergic intervention and Alzheimer's disease. *SciRep*. 2017. V. 7. No. 1. P. 5775.
11. Cramer J.S. The early origins of the logit model. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 2004. V. 35. No. 4. P. 613–626.
12. Rosenblatt F. The Perceptron: A Probabilistic Model for Information Storage and Organization in the Brain. *Cornell Aeronautical Laboratory, Psychological Review*. 1958. V. 65. No. 6. P. 386–408.
13. Cortes C., Vapnik V. Support-vector networks. *Mach. Learn.* 1995. V. 20. No. 3. P. 273–297.
14. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001. V. 45. No. 1. P. 5–32.
15. Freund Y., Schapire R. A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting. *Journal of Computer and System Sciences*. 1997. V. 55. P. 119–139.
16. Friedman J. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. *The Annals of Statistics*. 2001. V. 29. No. 5. P. 1189–1232.
17. Рязанов В.В. Логические закономерности в задачах распознавания (параметрический подход). *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* 2007. Т. 47. № 10. С. 1793–1808.
18. Кузнецов В.А., Сенько О.В., Кузнецова А.В., Семенова Л.П., Алещенко А.В.,

- Гладышева Т.Б., Ившина А.В. Распознавание нечетких систем по методу статистически взвешенных синдромов и его применение для иммуногематологической характеристики нормы и хронической патологии. *Хим. физика*. 1996. V. 15. No. 1. P. 81–100.
19. Spackman K. Signal detection theory: Valuable tools for evaluating inductive learning. In: *Proceedings of the Sixth International Workshop on Machine Learning*. San Mateo, CA: Morgan Kaufmann, 1989 P. 160–163.
 20. Mann H., Whitney D. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Annals of Mathematical Statistics*. 1947. V. 18. No. 1. P. 50–60.

Рукопись поступила в редакцию 10.09.2019.

Переработанный вариант поступил 12.11.2019.

Дата опубликования 07.05.2019.