



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**

**Ανάλυση Ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος σε Συνδυασμό με Δεδομένα από
Φορέσιμες Συσκευές για τη Μελέτη Νευρολογικών Διαταραχών και
Γνωσιακών Καταστάσεων**

Αικατερίνη Δημ. Τζημούρα
Μηχανικός Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**

**Ανάλυση Ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος σε Συνδυασμό με Δεδομένα από
Φορέσιμες Συσκευές για τη Μελέτη Νευρολογικών Διαταραχών και
Γνωσιακών Καταστάσεων**

Αικατερίνη Δημ. Τζημούρα
Μηχανικός Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης της κ. Τζημούρα Αικατερίνης: 13-10-2016

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 791^α/1-11-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Αστρακάς Λουκάς, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Κοντσιώτης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τζάλλας Αλέξανδρος, Καθηγητής Εφαρμογών Μηχανικών Πληροφορικής του ΤΕΙ Ηπείρου

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 30-11-2016

«Ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε συνδυασμό με δεδομένα από φορέσιμες συσκευές για τη μελέτη νευρολογικών διαταραχών και γνωσιακών καταστάσεων»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 929^α/29-6-2020

Αγγελίδης Παντελής	Καθηγητής Βιοπληροφορικής-Επεξεργασίας Βιοϊατρικών Συστημάτων του Τμήματος Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας
Γλαβάς Ευριπίδης	Καθηγητής Αρχιτεκτονικής Υπολογιστών- Λειτουργικών Συστημάτων του Τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κοντσιώτης Σπυρίδων	Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσίπουρας Μάρκος	Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Πληροφορικής του Τμήματος Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας
Αστρακάς Λουκάς	Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Γιαννακέας Νικόλαος	Επίκουρος Καθηγητής Σημάτων και Συστημάτων του Τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τζάλλας Αλέξανδρος	Επίκουρος Καθηγητής, Βιοϊατρικής Τεχνολογίας με έμφαση στην Επεξεργασία και Ανάλυση Βιοϊατρικών Δεδομένων του Τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 7-7-2020

Ιωάννινα 10-7-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

*Στην οικογένειά μου,
Στη μνήμη της ανιψιάς μου Χριστίνας Ζωής
και του παππού μου Αποστόλη*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ανάλυση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ) αποτελούσε και αποτελεί πρόκληση για το ιατρικό προσωπικό και τους ερευνητές. Η επιληψία και η Νόσος Αλτσχάιμερ είναι από τις πιο συχνές νευρολογικές παθήσεις που πλήττουν μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού, και η έρευνα για την αποσαφήνιση του μηχανισμού των επιληπτικών κρίσεων και της άνοιας είναι ραγδαία. Η παρούσα διδακτορική έρευνα αποτελεί μια προσπάθεια για τη μελέτη αυτών των νευρολογικών διαταραχών από τη σκοπιά της αυτόματης επεξεργασίας βιοσημάτων με εφαρμογή αλγορίθμων μηχανικής μάθησης.

Η διδακτορική διατριβή υλοποιήθηκε στον Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων υπο την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Λουκά Ασπρακά, τον οποίο θα ήθελα να ευχαριστήσω, πρωτίστως για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω την παρούσα διατριβή και έπειτα για την καθοδήγηση, το ειλικρινές ενδιαφέρον και τις εξαιρετικές και πολύτιμες συμβουλές του.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Νευρολογίας κ. Σπυρίδων Κονιτσιώτη για τις ιατρικές γνώσεις που μου παρέιχε και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Αλέξανδρο Τζάλλα για την καθοδήγηση, τις γνώσεις που μου μετέδωσε πάνω στο εγκεφαλογράφημα, τη συνεχή στήριξη, και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και αποτέλεσα μέρος του εργαστηρίου του που εξειδικεύεται στην ανάλυση του εγκεφαλογραφήματος. Μέλη του εργαστηρίου συνέβαλλαν σημαντικά στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής και στην εξέλιξή μου ως επιστήμονα.

Ειδικότερα, θέλω να ευχαριστήσω εγκάρδια τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Μάρκο Τσίπουρα και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Νικόλαο Γιαννακέα, για την πολύτιμη βοήθεια, την ηθική και πρακτική στήριξη και την καθοριστική συμβολή τους στο σχεδιασμό και την ολοκλήρωση όλων των ερευνητικών εργασιών που δημοσιεύτηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας διατριβής. Ιδιαίτερο ευχαριστώ από καρδιάς στον Λέκτορα και Διοικητή της 4^{ης} Υγειονομικής Περιφέρειας κ. Δημήτρη Τσαλικάκη για τη συνεχή στήριξη και εμπιστοσύνη του και τη συμβολή του στην συνεργασία με το νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης, που οδήγησε στην απόκτηση των δεδομένων από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ και παιδική επιληψία.

Μακάρι όλοι στο διδακτορικό τους και στη ζωή τους να έχουν ανθρώπους να τους εμπιστεύονται και να τους στηρίζουν όπως πίστεψαν σε μένα οι παραπάνω κύριοι.

Ξεχωριστό ευχαριστώ ανήκει στους φίλους μου και στην οικογένειά μου που είναι ο βράχος και η σταθερά στη ζωή μου. Το κουράγιο και την υπομονή καθ'ολη τη διάρκεια μου το έδιναν πρώτα αυτοί, όσες δυσκολίες και να ήρθαν. Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στον παππού μου Αποστόλη, που με έμαθε πάντα να βοηθάω και να δίνω με την ψυχή μου, ο οποίος έφυγε από τη ζωή κατά τη διάρκεια της συγγραφής της παρούσας διατριβής και λίγες μέρες πριν την παρουσίαση.

Η παρούσα διατριβή όπως και όλη η ερευνητική μου πορεία αφιερώνεται στη μονάκριβη ανηψιά μου, Χριστίνα – Ζωή, παιδί που έπασχε από επιληπτικές κρίσεις και είχε το εξαιρετικά σπάνιο γενετικό σύνδρομο Kleefstra. Η ζωή και η απώλεια αυτού του άγγελου καθόρισαν το βίο και την επιστημονική μου πορεία. Εύχομαι να μη σταματήσει ποτέ να φωτίζει το δρόμο μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
1.1 Σκοπός της διατριβής.....	14
1.2 Οργάνωση της διατριβής	15
2.1. Ανατομία και Νευροφυσιολογία του Εγκεφάλου	18
2.1.1 Βασικά στοιχεία ανατομίας του εγκεφάλου.....	18
2.1.2 Η βασική δομή και λειτουργία του νευρώνα	19
2.2. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ).....	23
2.2.1 Βασικά στοιχεία καταγραφής	23
2.2.2 Εγκεφαλικοί ρυθμοί/κύματα	26
2.3. Μελέτη Νευρολογικών Παθήσεων: Η Επιληψία.....	28
2.4. Μελέτη Νευρολογικών Παθήσεων: Η Νόσος Αλτσχάιμερ	32
3.1. Μεθοδολογία αναζήτησης πειραματικών εργασιών	38
3.2. Ανίχνευση της νόσου Αλτσχάιμερ.....	41
3.2.1 Μελέτη της επιβράδυνσης των εγκεφαλικών ρυθμών	41
3.2.1.1 Ισχύς Ζώνης και αναλογία HEΓ ρυθμών	41
3.2.1.2 Διαμόρφωση πλάτους	43
3.2.2 Μελέτη της Πολυπλοκότητας του εγκεφάλου	43
3.2.2.1 Χαρακτηριστικά Εντροπίας	43
3.2.2.2 Πολυπλοκότητα Lempel–Ziv (Lempel-Ziv Complexity)	45
3.2.2.3 Αμοιβαία Πληροφορία (Mutual Information).....	46
3.2.2.4 Φασματικά χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας.....	46
3.2.2.5 Στατιστικά χαρακτηριστικά	47
3.2.3 Μελέτη του Συγχρονισμού και της Λειτουργικής συνδεσιμότητας των HEΓ καταγραφών	48
3.2.3.1 Χαρακτηριστικά από το λογισμικό LORETA	48
3.2.3.2 Συνοχή (Coherence).....	49
3.2.3.3 Δείκτης Συγχρονισμού Φάσης (Phase Synchronization index)	51
3.2.4 Συμπεράσματα Βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	52
3.3. Εκτίμηση βαρύτητας της νόσου μέσω του δείκτη MMSE από ποσοτικά HEΓ χαρακτηριστικά.....	61
3.3.1 Συσχέτιση μέτρων επιβράδυνσης των εγκεφαλικών ρυθμών με τη βαθμολογία MMSE.....	61

3.3.1.1	Ισχύς Ζώνης	61
3.3.1.2	Αναλογία ΗΕΓ ρυθμών	62
3.3.2	Συσχέτιση μέτρων πολυπλοκότητας των εγκεφαλικών σημάτων με τη βαθμολογία MMSE .	62
3.3.2.1	Εντροπία Δείγματος	62
3.3.2.2	Αμοιβαία πληροφορία	62
3.3.3.	Συσχέτιση μέτρων Συγχρονισμού και Λειτουργικής συνδεσιμότητας των εγκεφαλικών σημάτων με τη βαθμολογία MMSE.....	63
3.3.3.1	Χαρακτηριστικά από το λογισμικό LORETA	63
3.3.3.2	Χαρακτηριστικά συγχρονισμού	64
3.3.4	Συμπεράσματα Βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	64
4.1.	Μεθοδολογία αναζήτησης πειραματικών εργασιών	70
4.2	Αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων	74
4.2.1	Βάση του Πανεπιστημίου της Bonn (Bonn DB).....	74
4.2.1.1	Ανάλυση στο Πεδίο του Χρόνου	75
4.2.1.1.1	Στατιστική Ανάλυση	75
4.2.1.1.2	Παραμετρικές μέθοδοι – Μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης	75
4.2.1.2	Ανάλυση στο Πεδίο της Συχνότητας	76
4.2.1.3	Ανάλυση Χρόνου – Συχνότητας	76
4.2.1.3.1	Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier	76
4.2.1.3.2	Ανάλυση Κυματιδίων.....	76
4.2.1.3.3	Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης	80
4.2.1.4	Μη γραμμική ανάλυση.....	81
4.2.1.5	Ανάλυση χωρίς Τεχνική Επεξεργασίας Σήματος.....	82
4.2.2	Βάση του Children’s Hospital of Boston – Massachusetts Institute of Technology (CHB-MIT).....	83
4.2.2.1	Ανάλυση στο Πεδίο της Συχνότητας	83
4.2.2.2	Ανάλυση Χρόνου – Συχνότητας	84
4.2.2.3.1	Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier	84
4.2.2.3.2	Ανάλυση Κυματιδίων.....	84
4.2.3	Βάση του Κέντρου Επιληψίας του Πανεπιστημίου του Freiburg (Freiburg DB).....	85
4.2.3.1	Ανάλυση Χρόνου – Συχνότητας	85
4.2.3.2	Μη γραμμική ανάλυση.....	85
4.2.4	Άλλες βάσεις ΗΕΓ καταγραφών επιληψίας.....	86
4.2.5	Συνδυασμός βάσεων	87
4.2.	Συμπεράσματα Βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	89

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	103
5.1. Πειραματική Μελέτη για την Ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ	106
5.1.1 Συλλογή κλινικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών δεδομένων	106
5.1.1.1 Επιλογή δείγματος μελέτης.....	106
5.1.1.2 Πρωτόκολλο και εξοπλισμός καταγραφής	107
5.1.1.3 Αποτίμηση της συλλογής των ΗΕΓ δεδομένων.....	109
5.1.2 Μεθοδολογία για την Ανίχνευση της AD.....	111
5.1.2.1. Προεπεξεργασία των ΗΕΓ καταγραφών.....	112
5.1.2.2. Δημιουργία περιοχών ενδιαφέροντος	113
5.1.2.3. Εξαγωγή χαρακτηριστικών	114
5.1.2.4. Ανίχνευση της AD και ταξινόμηση της σοβαρότητάς της.....	118
5.1.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης	119
5.2. Πειραματική Μελέτη για την εκτίμηση της βαρύτητας της Νόσου μέσω του δείκτη MMSE από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά	125
5.2.1 Συλλογή κλινικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών δεδομένων	125
5.2.2 Μεθοδολογία για την Εκτίμηση της βαθμολογίας MMSE	125
5.2.2.1. Προεπεξεργασία των ΗΕΓ καταγραφών.....	125
5.2.2.2. Εξαγωγή χαρακτηριστικών	126
5.2.2.3. Ανάλυση Πολλαπλής Παλινδρόμησης.....	127
5.2.3 Αποτελέσματα Πολλαπλής Παλινδρόμησης.....	127
6.1 Μεθοδολογία για την Ανίχνευση των Επιληπτικών Κρίσεων	136
6.1.1 Εξαγωγή χαρακτηριστικών	136
6.1.2 Κατηγοριοποίηση με χρήση Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης.....	137
6.1.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης	139
6.1.3.1 Εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μικρής διάρκειας.....	139
6.1.3.2 Εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας	141
6.2 Μεθοδολογία για το Διαχωρισμό Κριτικής/ Μεσοκριτικής Δραστηριότητας	143
6.2.1 Εξαγωγή χαρακτηριστικών	143
6.2.2 Κατηγοριοποίηση με χρήση Τυχαίων Δασών.....	144
6.2.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης	145
6.2.3.1 Εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μικρής διάρκειας.....	145
6.2.3.2 Εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας	146
7.1 Συμπεράσματα διδακτορικής διατριβής.....	150
7.1.1 Συμπεράσματα Μεθοδολογίας για την Ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ.....	151
7.1.2 Συμπεράσματα Μεθοδολογίας Εκτίμησης της Βαρύτητας της Νόσου Αλτσχάιμερ	156
7.1.3 Συμπεράσματα Μεθοδολογίας Ανίχνευσης των Επιληπτικών Κρίσεων	160
7.1.4 Συμπεράσματα Μεθοδολογίας Διαχωρισμού Κριτικής/ Μεσοκριτικής Δραστηριότητας.....	161

7.2 Μελλοντικοί στόχοι	164
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	165
EXTENDED ABSTRACT IN ENGLISH.....	167
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	169
ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	187

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.1 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας ανίχνευσης της Νόσου Αλτσχάιμερ. Το σύνολο των ΗΕΓ που προέρχονται από υγιείς ηλικιωμένους και χαρακτηρίζουν την ομάδα Ελέγχου σημειώνεται με «E» και το σύνολο των ΗΕΓ από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ με «NA».	54
Πίνακας 3.2 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας εκτίμησης της βαρύτητας της Νόσου Αλτσχάιμερ μέσω του δείκτη MMSE από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά. Το σύνολο των ΗΕΓ που προέρχονται από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ σημειώνεται με «AD».....	66
Πίνακας 4.1 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας που έχει εφαρμοστεί στη βάση του Πανεπιστημίου της Bonn (Bonn DB). DWT: Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων, CNN: Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο, SVM: Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης, EMD: Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης, STFT: Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier, ANN: Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, SWT: Στατικός Μετασχηματισμός Κυματιδίων, MDFA: Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση διακύμανσης μετά την Απομάκρυνση της Τάσης, kNN: Ταξινομητής k Πλησιέστερων Γειτόνων, TQWT: Μετασχηματισμός Κυματιδίων μεταβλητού παράγοντα Q, WPD: Ανάλυση Πακέτων Κυματιδίων	91
Πίνακας 4.2 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας που έχει εφαρμοστεί στη βάση του Κέντρου Επιληψίας του Πανεπιστημίου του Freiburg (Freiburg DB). ictal: η χρονική περίοδος κατά τη διάρκεια της κρίσης, interictal: η χρονική περίοδος μετά την κρίση. DWT: Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων, SVM: Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης, ANN: Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα.....	101
Πίνακας 4.3 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας που έχει εφαρμοστεί στη βάση του Children’s Hospital of Boston – Massachusetts Institute of Technology (CHB-MIT). «seizure»/ictal: η χρονική περίοδος κατά τη διάρκεια της κρίσης, «non-seizure»: η χρονική περίοδος απουσίας κρίσης, preictal: η χρονική περίοδος πριν την κρίση, interictal: η χρονική περίοδος μετά την κρίση. DWT: Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων, CNN: Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο, STFT: Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier, CWT: Συνεχής Μετασχηματισμός Κυματιδίων, kNN: Ταξινομητής k Πλησιέστερων Γειτόνων, WPD: Ανάλυση Πακέτων Κυματιδίων.....	100
Πίνακας 5.1 Περιγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των νευροψυχολογικών παραγόντων των ασθενών με Νόσο Αλτσχάιμερ. Το σύνολο των ΗΕΓ που προέρχονται από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ σημειώνεται με «AD».....	108
Πίνακας 5.2 Περιγραφή χαρακτηριστικών του υπό μελέτη δείγματος.....	110
Πίνακας 5.3 Οι εγκεφαλικές περιοχές ενδιαφέροντος όπως σχηματίστηκαν από τις ομάδες ηλεκτροδίων.....	114
Πίνακας 5.4 Αποτελέσματα ταξινόμησης ως προς την Ακρίβεια, για 8 διαφορετικά μήκη παραθύρου....	120
Πίνακας 5.5 Αποτελέσματα ταξινόμησης ως προς την Ακρίβεια, την Πιστότητα, το F1-score και το συντελεστή kappa του Cohen για μήκος παραθύρου ίσο με 12 δευτερόλεπτα.....	121
Πίνακας 5.6 Αποτελέσματα ταξινόμησης ως προς την Ακρίβεια, την Πιστότητα, το F1-score και το συντελεστή kappa του Cohen για κάθε πρόβλημα ταξινόμησης και για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος: Εμπρόσθια (Fp1, F3, Fz, Fp2, F4), Κεντρική (C3, Cz, C4), Αριστερά κροταφική (F7, T3, T5), Δεξιά κροταφική (F8, T4, and T6), Οπίσθια (O1, O2, P3, Pz, P4). Στην ανάλυση οι ΗΕΓ καταγραφές χωρίστηκαν σε τμήματα των 12 δευτερολέπτων.	122
Πίνακας 5.7 Χαρακτηριστικά που εξάγονται από τα ΗΕΓ τμήματα 10 δευτερολέπτων ανά κατηγορία ...	126
Πίνακας 5.8 Αποτελέσματα παλινδρόμησης ως προς τον συντελεστή προσδιορισμού R ² για κάθε ομάδα ηλεκτροδίων. Στην τελευταία στήλη δίνεται και η τιμή p για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας σε επίπεδο 5%. Με έντονη γραφή τονίζεται η μέγιστη τιμή του R ² από κάθε μοντέλο πρόβλεψης	128

Πίνακας 5.9 Αποτελέσματα παλινδρόμησης ως προς τον συντελεστή προσδιορισμού R2 για κάθε ηλεκτρόδιο. Στην τελευταία στήλη δίνεται και η τιμή p για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας σε επίπεδο 5%. Με έντονη γραφή τονίζεται η μέγιστη τιμή του R2 από κάθε μοντέλο πρόβλεψης.....	129
Πίνακας 5.10 Μοντέλα πρόβλεψης για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος και για κάθε ηλεκτρόδιο, ως προς την εκτιμώμενη τυποποιημένη τιμή του συντελεστή βήτα (standardized beta weights).....	130
Πίνακας 6.1 Το εύρος συχνοτήτων σε κάθε επίπεδο αποσύνθεσης του Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων.....	137
Πίνακας 6.2 Αποτελέσματα Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας για τα πέντε προβλήματα ταξινόμησης.....	140
Πίνακας 6.3 Αποτελέσματα Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας ταξινόμησης για τα πέντε προβλήματα κατηγοριοποίησης.....	141
Πίνακας 6.4 Αποτελέσματα Ευαισθησίας, Ειδικότητας και Ακρίβειας ταξινόμησης για το πρόβλημα seizure/non-seizure για κάθε ασθενή.....	142
Πίνακας 6.5 Επίπεδα ανάλυσης για τις ΗΕΓ καταγραφές της βάσης της Βόννης (173,61 Hz) και της Freiburg (256 Hz), όπως προκύπτουν από το Διακριτό Μετασχηματισμό Κυματιδίων. Με το γράμμα D συμβολίζονται οι συντελεστές λεπτομερειών (detail coefficients) για κάθε επίπεδο και με το γράμμα A ο συντελεστής προσέγγισης (approximation coefficient) του τελευταίου επιπέδου.....	144
Πίνακας 6.6 Χαρακτηριστικά ασθενών, αριθμός επιληπτικών κρίσεων και αριθμός ΗΕΓ εποχών κριτικής και μεσοκριτικής δραστηριότητας για κάθε ασθενή της βάσης του Πανεπιστημίου της Freiburg.....	147
Πίνακας 6.7 Αποτελέσματα Ακρίβειας, Ευαισθησίας, Ειδικότητας ταξινόμησης για διαφορετικά προβλήματα κατηγοριοποίησης από τη βάση της Bonn και για το πρόβλημα ictal/interictal (κριτικής/μεσοκριτικής δραστηριότητας) της βάσης της Freiburg.....	148
Πίνακας 7.1 Συγκριτικός πίνακας εργασιών με αντικείμενο μελέτης την ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ. Το σύνολο των ΗΕΓ που προέρχονται από υγιείς ηλικιωμένους και χαρακτηρίζουν την ομάδα Ελέγχου σημειώνεται με «E» και το σύνολο των ΗΕΓ από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ με «AD».	154
Πίνακας 7.2 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας εκτίμησης της βαρύτητας της Νόσου Αλτσχάιμερ, μέσω του δείκτη MMSE, από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά.....	158
Πίνακας 7.3 Συγκριτικός πίνακας πρόσφατων ερευνητικών εργασιών που εφαρμόζουν Διακριτό Μετασχηματισμό Κυματιδίων (DWT) και ελέγχουν το πρόβλημα ταξινόμησης seizure/non-seizure. Στη στήλη «αριθμός κρίσεων» σημειώνεται το σύνολο των κρίσεων που αναλύθηκαν στην κάθε μεθοδολογία.....	160
Πίνακας 7.4 Συγκριτικός πίνακας πρόσφατων μεθοδολογιών ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων που έχουν επικυρωθεί στις βάσεις Bonn DB και Freiburg DB. Για συντομία, χρησιμοποιούνται τα ακρωνύμια της Εμπειρικής Μεθόδου Αποσύνθεσης (EMD), των Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), της Ανάλυσης Ανεξαρτήτων Συνιστωσών (ICA), του Διακριτού Μετασχηματισμού Συνημιτόνου (DCT) της Δυναμικής Ανάλυσης Κυρίων Συνιστωσών (DPCA) και του Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων (DWT).....	162
Πίνακας 7.5 Συγκριτικός πίνακας πρόσφατων μεθοδολογιών ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων που έχουν επικυρωθεί στη Freiburg DB. Για συντομία, χρησιμοποιούνται τα ακρωνύμια του Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων (DWT), των Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM) και του Ρυθμού Εσφαλμένης Ανίχνευσης (FDR).....	163

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 2.1 Οι λοβοί του εγκεφάλου (2)	18
Εικόνα 2.2 Η δομή και η λειτουργία του νευρώνα. 1. Ο Νευρώνας και η Σύναψη, το σώμα (Soma) του νευρώνα, οι δενδρίτες (Dendrites), ο Άξονας (Axon) με το Αξονικό λοφίδιο (Axon hillock), το Αξονόλημα (Axolemma), το Ενδονεύριο (Endoneurium), η περίσφιξη Ranvier (Nodes of Ranvier), ο πυρήνας του κύτταρου Schann (Nucleus of a Schwann cell), ο Παράπλευρος άξονας (Collaterals) και το Προσυναπτικό τέλος (Presynaptic ending). 2. Μυελινωμένες και μη Μυελινωμένες νευρικές ίνες (Myelinated and unmyelinated nerve fibers), τα Μιτοχόνδρια (Mitochondria), το κύτταρο Schann (Shann cell). 3. Η Σύναψη, ηλεκτρική μετάδοση (Electrical transmission), χημική μετάδοση-νευροδιαβιβαστές (Chemical transmission-neurotransmitters), Προσυναπτική μεμβράνη (Presynaptic membrane), Συναπτική σχισμή (Synaptic cleft), Μετασυναπτική μεμβράνη (Postsynaptic membrane) (8).....	20
Εικόνα 2.3 Χημική μετάδοση στη σύναψη (1)	22
Εικόνα 2.4 Τοποθέτηση ηλεκτροδίων επιφανείας στο τριχωτό της κεφαλής σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα 10-20 (μαύρα ηλεκτρόδια) και το Διεθνές Σύστημα 10-10 (μαύρα και άσπρα ηλεκτρόδια). (8).....	24
Εικόνα 2.5 Μοντάζ καταγραφής ΗΕΓ	25
Εικόνα 2.6 Στιγμιότυπο καταγραφής ΗΕΓ. Οι κάθετες γραμμές οριοθετούν το ένα δευτερόλεπτο.....	25
Εικόνα 2.7 Οι βασικοί ρυθμοί του ΗΕΓ	26
Εικόνα 2.8 Το ποσοστό των περιπτώσεων επιληψίας που προκύπτουν από διάφορες αιτίες, εμφανίζονται σε άτομα όλων των ηλικιών και σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες (17)	28
Εικόνα 2.9 Το ποσοστό των περιπτώσεων επιληψίας που προκύπτουν από διάφορες αιτίες, εμφανίζονται σε άτομα όλων των ηλικιών και σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες (17)	29
Εικόνα 2.10 Στιγμιότυπο ΗΕΓ καταγραφής με παθολογικά ευρήματα συμπλέγματος αιχμής-κύματος.....	31
Εικόνα 2.11 Στιγμιότυπο ΗΕΓ καταγραφής με παροξυντικές εκφορτίσεις πολυαιχμής-κύματος.....	31
Εικόνα 2.12 Συσσώρευση των πλακών β-αμυλοειδούς στις εγκεφαλικές δομές σε 3 στάδια της νόσου (κίτρινο, πορτοκαλί, κόκκινο με σειρά εξέλιξης). Amyg=Αμυγδαλή, EC=Ενδορινικός φλοιός, Hipp=Ιππόκαμπος, Cg= Φλοιός του προσαγωγίου, Cd= Κερκοφόρος πυρήνας, Put=Κέλυφος, Gre= Εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, Gri= Εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, Cl=Ταινιοειδής πυρήνας, Ins=Νησιωτικός φλοιός, Die=Διεγκέφαλος, Mid=Μεσεγκέφαλος; Med=Προμήκης μυελός, Cblm=Παρεγκεφαλίδα (33).	32
Εικόνα 2.13 Στάδια Νόσου Αλτσχάιμερ με το αντίστοιχο εύρος τιμών στις κλίμακες MMSE και CDR.	34
Εικόνα 2.14 Στιγμιότυπο ΗΕΓ καταγραφής ατόμου με Νόσο Αλτσχάιμερ σε προχωρημένο στάδιο, με παθολογική εμφάνιση θ ρυθμού βρεγματο-νιακά.....	35
Εικόνα 3.1 Διάγραμμα ροής βιβλιογραφικής αναζήτησης σύμφωνα με την τεχνική PRISMA	40
Εικόνα 3.2 Διαχωρισμός πειραματικών εργασιών σύμφωνα με το αντικείμενο μελέτης.....	39
Εικόνα 3.3 Στάδια ανάλυσης των μεθοδολογιών με αντικείμενο μελέτης την ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ.....	52
Εικόνα 3.4 Στάδια ανάλυσης των εργασιών με αντικείμενο μελέτης τη συσχέτιση της μεταβολής ποσοτικών χαρακτηριστικών με τη μεταβολή της βαθμολογίας MMSE.....	65
Εικόνα 4.1 Διαχωρισμός των πειραματικών εργασιών ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας σύμφωνα με τη βάση που χρησιμοποιήθηκε	73
Εικόνα 4.2 Διάγραμμα ροής βιβλιογραφικής αναζήτησης σύμφωνα με την τεχνική PRISMA	72
Εικόνα 4.3 21 Βάσεις Ηλεκτροεγκεφαλογραφικών Δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στις πειραματικές εργασίες	89
Εικόνα 4.4 Τεχνικές Επεξεργασίας ΗΕΓ και Αλγόριθμοι Μηχανικοί Μάθησης που χρησιμοποιήθηκαν στις πειραματικές εργασίες σε ποσοστά εμφάνισης. SVM: Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης, ANN: Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, KNN: k-Πλησιέστεροι Γείτονες, CNN: Συνελκτικό δίκτυο, ELM: Extreme Learning Machine.	90

Εικόνα 5.1 Στιγμιότυπο ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος όπως απεικονίζεται στο λογισμικό του ηλεκτροεγκεφαλογράφου με διπολικό μοντάζ σε προσθιοπίσθια τοποθέτηση. Στα αριστερά εμφανίζονται τα κανάλια. Οι έντονες, συνεχείς, κατακόρυφες γραμμές οριοθετούν το κάθε δευτερόλεπτο.....	109
Εικόνα 5.2 Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας για ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ	111
Εικόνα 5.3 Στιγμιότυπο της πολυκαναλικής ΗΕΓ καταγραφής, όπως εμφανίζεται στο εργαλείο EEGLAB. Ο οριζόντιος άξονας εμφανίζει το χρονικό διάστημα σε δευτερόλεπτα ενώ ο κατακόρυφος το πλήθος των καναλιών.....	112
Εικόνα 5.4 Στιγμιότυπο τμήματος ΗΕΓ δεδομένων διάρκειας 5 δευτερολέπτων. Με κόκκινο χρώμα απεικονίζεται το σήμα πριν την εφαρμογή φίλτρων, ενώ με μπλε εμφανίζεται το φιλτραρισμένο σήμα. .	113
Εικόνα 5.5 Ομάδες ηλεκτροδίων επιφανείας σύμφωνα με την τοποθέτησή τους στο τριχωτό της κεφαλής. Η Εμπρόσθια ομάδα είναι χρωματισμένη με ανοιχτό κίτρινο χρώμα, η Κεντρική ομάδα με ανοιχτό μπλε, η Οπίσθια ομάδα με ανοιχτό γκρι, η Δεξιά κροταφική με ανοιχτό πορτοκαλ	114
Εικόνα 5.6 Αποτελέσματα Ακρίβειας για 8 μήκη παραθύρων με διαφορετικό χρωματισμό για τα έξι προβλήματα ταξινόμησης (μπλε: Ελέγχου/ AD, κίτρινο: Ελέγχου/ ήπια AD, πράσινο: Ελέγχου/ μέτρια AD, κόκκινο: Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD, μοβ: ήπια AD / μέτρια AD, γκρι: Ελέγχου/ ήπια AD / μέτρια AD).....	121
Εικόνα 5.7 Θηκόγραμμα της Ακρίβειας από όλες τις περιοχές ενδιαφέροντος για κάθε πρόβλημα ταξινόμησης.....	123
Εικόνα 5.8 Κατανομή της Ακρίβειας σε κάθε περιοχή ενδιαφέροντος για τα 6 προβλήματα ταξινόμησης.....	124
Εικόνα 5.9 Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας για εκτίμηση της βαθμολογίας MMSE....	126
Εικόνα 5.10 Παρουσίαση της συσχέτισης του MMSE με τα χαρακτηριστικά από κάθε κανάλι σύμφωνα με τα αποτελέσματα του R2 . Η συσχέτιση απεικονίζεται με μια χρωματική μπάρα (colorbar). Κανάλια που είναι χρωματισμένα με πιο ανοιχτές αποχρώσεις του μπλε αντιστοιχούν σε χαμηλότερες τιμές του R2 , ενώ εκείνα με πιο σκούρες αποχρώσεις εμφανίζουν υψηλότερη τιμή του R2 και συνεπώς υψηλότερη συσχέτιση με το MMSE.	132
Εικόνα 5.11 Κατανομή του λαμβανόμενου R2 μετά την ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για κάθε ΗΕΓ κανάλι. Τα ηλεκτρόδια O2 και F4 παρουσιάζουν την υψηλότερη συσχέτιση με τη βαθμολογία MMSE, ενώ η χαμηλότερη συσχέτιση του MMSE με τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά φαίνεται για το ηλεκτρόδιο Fp2.	132
Εικόνα 5.12 Γραφική απεικόνιση της συμβολής των σημαντικών ΗΕΓ χαρακτηριστικών ως προβλεπτικές μεταβλητές στο τελικό μοντέλο παλινδρόμησης για 19 ηλεκτρόδια. Κάθε διάστημα (bin) αντιστοιχεί σε διαφορετικό ΗΕΓ χαρακτηριστικό και κάθε αριθμός στον κατακόρυφο άξονα αντιπροσωπεύει ένα ηλεκτρόδιο. Το PermEn θ είναι το χαρακτηριστικό που συνέβαλε περισσότερο στο τελικό μοντέλο παλινδρόμησης των 16 ηλεκτροδίων, ενώ η Εντροπία Tsallis συνέβαλε το λιγότερο σε όλες τις 5 συχνοτικές μπάντες που εμφανίζονται οι βασικοί ρυθμοί του ΗΕΓ.....	133
Εικόνα 5.13 Συσχέτιση των σημαντικότερων ΗΕΓ χαρακτηριστικών με το MMSE σύμφωνα με το συντελεστή βήτα από την ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης. Το μπλε χρώμα αντιστοιχεί σε θετική συσχέτιση της προβλεπτικής μεταβλητής με το MMSE, ενώ το κόκκινο χρώμα αντιστοιχεί σε αρνητική συσχέτιση της προβλεπτικής μεταβλητής με το MMSE. Το λευκό χρώμα δεν αντιπροσωπεύει καμία συσχέτιση της προβλεπτικής μεταβλητής με το MMSE για κάθε ηλεκτρόδιο.....	134
Εικόνα 6.1 Συνοπτικό διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων και Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης	136
Εικόνα 6.2 Διαχωρισμός δεδομένων που ανήκουν σε δύο κλάσεις με εφαρμογή του αλγορίθμου Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης	138
Εικόνα 6.3 Συνοπτικό διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων και Τυχαίων Δασών	143

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Σκοπός και Οργάνωση της Διατριβής

Σύνοψη

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται μια εισαγωγή στο γενικότερο πλαίσιο του ερευνητικού πεδίου και ειδικότερα στο αντικείμενο της διδακτορικής έρευνας και παρουσιάζονται οι βασικοί στόχοι που οδήγησαν στην εκπόνηση της συγκεκριμένης διδακτορικής διατριβής. Γίνεται μια σύντομη αναφορά στις πρωτότυπες μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν για την επιδίωξη των στόχων αναφορικά με τις νευρολογικές παθήσεις που μελετήθηκαν. Ακόμη, παρουσιάζεται η δομή της διδακτορικής διατριβής, όπως αυτή εκτείνεται σε 7 Κεφάλαια.

1.1 Σκοπός της διατριβής

Τα τελευταία χρόνια η ψηφιακή επεξεργασία βιοσημάτων έχει αποδειχθεί εύφορο πεδίο έρευνας και ανάπτυξης με εφαρμογές στην τηλεϊατρική και σε πολλές εκφάνσεις της καθημερινότητας. Ερευνητικές ομάδες ανά τον κόσμο επικεντρώνονται τόσο στη μελέτη χρόνιων παθήσεων και στην αυτοδιαχείριση της νόσου από τον ασθενή, βελτιώνοντας την ποιότητα της ζωής του, όσο και στην καταγραφή ζωτικών ενδείξεων και συμπεριφορών με σκοπό την καθημερινή παρακολούθηση και την προσαρμογή του τρόπου ζωής. Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια η ευρεία χρήση αισθητήρων καταγραφής βιολογικών δεδομένων έχει οδηγήσει στη ραγδαία εξέλιξη του πεδίου της βιοϊατρικής τεχνολογίας με ανάπτυξη καινοτόμων μεθόδων επεξεργασίας βιοσήματος, που έχουν οδηγήσει στην ευρεία κυκλοφορία εμπορικών, φορέσιμων συσκευών καταγραφής βιοσημάτων.

Η καταγραφή και η ανάλυση της εγκεφαλικής δραστηριότητας που πραγματοποιείται με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG) αποτελεί μείζων ιατρικό και ερευνητικό ζήτημα. Το HEG αποτελεί ένα αξιόπιστο, κλινικό, διαγνωστικό και ερευνητικό μέσο για τη μελέτη πλήθους νευρολογικών διαταραχών και γνωσιακών καταστάσεων και το κύριο εργαλείο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της επιληψίας. Το χαμηλό κόστος καταγραφής, η ευχρηστία και η αξιοπιστία της διάγνωσης που συνοδεύουν το HEG, το καθιστούν βασικό εργαλείο στη μελέτη εγκεφαλικών βλαβών.

Ένα από τα πιο σημαντικά ζητήματα της εφαρμογής του HEG στην πράξη αποτελεί η εκτίμηση και η ανάλυση των κυματομορφών του. Η συμβατική κλινική μέθοδος για την παρατήρηση αυτών των κυματομορφών θεωρείται ότι είναι υποκειμενική και, σε πολύωρες καταγραφές, ιδιαίτερα χρονοβόρα, διότι τα αποτελέσματα εξαρτώνται σχεδόν από την εμπειρία και την αρτιότητα των γνώσεων των τεχνικών ή των νευρολόγων. Η αυτόματη επεξεργασία του HEG θεωρείται πλέον αναγκαία και αφορά τη μελέτη και εξαγωγή των ποσοτικών εγκεφαλικών χαρακτηριστικών που θα εκπαιδεύουν ένα μοντέλο στον εντοπισμό της παθολογικής δραστηριότητας. Τα τελευταία χρόνια, μεγάλη έρευνα γίνεται προς αυτήν την κατεύθυνση και έχουν διεξαχθεί περίπλοκα πειράματα αξιοποιώντας HEG δεδομένα για εκπαίδευση συστημάτων με απότερη εφαρμογή σε ολοκληρωμένα έξυπνα συστήματα.

Με βάση τα παραπάνω, αντικείμενο έρευνας της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανάπτυξη και η εφαρμογή μεθόδων αυτόματης επεξεργασίας και ανάλυσης του HEG σήματος, με στόχο την κατανόηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου και κατ' επέκταση της λειτουργίας του, με απώτερο σκοπό την υποστήριξη της κλινικής πρακτικής στην παρακολούθηση των ασθενών με νευρολογικές παθήσεις.

Συγκεκριμένα, στην παρούσα διδακτορική έρευνα μελετώνται η επιληψία και η Νόσος Αλτσχάιμερ (Alzheimer's Disease – AD), που είναι νευρολογικές παθήσεις που πλήττουν μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν HEG καταγραφές από υπάρχοντα σύνολα δεδομένων που είναι ανοιχτά προσβάσιμα και πρωτότυπες κλινικές καταγραφές, οι οποίες συλλέχθηκαν από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΙΑ της Θεσσαλονίκης. Οι πρωτότυπες μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν και παρουσιάζονται στη συνέχεια επικεντρώνονται στην ανίχνευση της AD από ένα σύνολο γραμμικών και μη γραμμικών χαρακτηριστικών και στη συσχέτιση της βαρύτητας της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται μέσω των τιμών ενός γνωσιακού δείκτη, με ποσοτικά HEG χαρακτηριστικά.

Για τη μελέτη της επιληψίας αναπτύχθηκαν δύο πρωτότυπες μεθοδολογίες ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας που βασίζονται σε αλγόριθμους μηχανικής μάθησης με επίβλεψη. Ειδικότερα, η πρώτη μεθοδολογία στηρίζεται στον αλγόριθμο των Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης και σε ένα απλό διάνυσμα συχνοτικών και στατιστικών χαρακτηριστικών που υπολογίζεται από δύο βάσεις HEG σημάτων που είναι ανοιχτά προσβάσιμες. Στη δεύτερη μεθοδολογία αξιοποιείται το σύνολο των κρίσεων από τις δύο επιληπτικές βάσεις και μελετάται η ικανότητα ενός αλγόριθμου Τυχαίων Δασών, που εκπαιδεύεται σε ένα σύνολο γραμμικών και μη γραμμικών χαρακτηριστικών, στην ανίχνευση της περιόδου των κρίσεων.

1.2 Οργάνωση της διατριβής

Η παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάζει ένα μέρος των μεθοδολογιών που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της διδακτορικής έρευνας και αφορούν τη μελέτη της επιληψίας και της άνοιας και συγκεκριμένα της AD. Στο γενικό μέρος της διατριβής παρουσιάζονται ορισμένα βασικά στοιχεία της ανατομίας και νευροφυσιολογίας του ανθρώπινου εγκεφάλου, καθώς και η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την ανίχνευση της επιληψίας και τη μελέτη της AD μέσω του ΗΕΓ. Στο ειδικό μέρος περιγράφονται αναλυτικά οι μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της έρευνας για την ανίχνευση και εκτίμηση της εξέλιξης της AD και την αυτόματη ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας.

Συγκεκριμένα, στο Κεφάλαιο 2 παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία της ανατομίας και νευροφυσιολογίας του εγκεφάλου και δίνεται το ιατρικό υπόβαθρο των υπο μελέτη νευρολογικών παθήσεων. Ακόμη, παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία καταγραφής του ΗΕΓ.

Στα επόμενα δύο κεφάλαια παρουσιάζεται εκτενώς η συστηματική ανασκόπηση των βιβλιογραφικών στοιχείων σχετικά με την μελέτη της AD μέσω του ΗΕΓ (Κεφάλαιο 3) και την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων (Κεφάλαιο 4). Η συστηματική ανασκόπηση γίνεται με το έγκυρο πρωτόκολλο PRISMA, μια εγκαθιδρυμένη μεθοδολογία αναζήτησης, συλλογής και ανάλυσης των στοιχείων της βιβλιογραφίας.

Προχωρώντας στο Ειδικό μέρος, στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται οι δύο μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν και αφορούν τη μελέτη της AD από τα πρωτότυπα ΗΕΓ δεδομένα που συλλέχθηκαν για τους σκοπούς της έρευνας. Η πρώτη μεθοδολογία αφορά την αυτόματη ανίχνευση της AD μέσω χαρακτηριστικών πολυπλοκότητας, ενώ η δεύτερη τη συσχέτιση των ποσοτικών ΗΕΓ χαρακτηριστικών με τη σοβαρότητα της AD μέσω της παλινδρόμησης.

Στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάζονται οι δύο μεθοδολογίες ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας και διαχωρισμού των περιόδων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της κρίσης και ανάμεσα σε δύο κρίσεις. Η δεύτερη μεθοδολογία αποτελεί επέκταση της πρώτης και επιπλέον, εφαρμόζεται σε δύο βάσεις επιληπτικών ΗΕΓ καταγραφών επιτυγχάνοντας υψηλή επίδοση.

Τέλος, στο 7^ο Κεφάλαιο παρατίθενται τα συμπεράσματα της διατριβής και η συνεισφορά των αποτελεσμάτων των πρωτότυπων μεθοδολογιών, συγκριτικά με προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες, στην επιστημονική κοινότητα. Επιπρόσθετα, καταγράφονται οι μελλοντικοί στόχοι για την επέκταση της έρευνας.

Κεφάλαιο 2

Στοιχεία Ανατομίας και Νευροφυσιολογίας του Ανθρώπινου Εγκεφάλου

Σύνοψη

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται γενικά στοιχεία της ανατομίας και των δομικών στοιχείων του ανθρώπινου εγκεφάλου καθώς και οι βασικές αρχές της νευροφυσιολογίας. Έπειτα παρουσιάζονται οι βασικές αρχές και τα στοιχεία που διέπουν τον ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και την καταγραφή του. Παράλληλα, αναλύονται τα γενικά και ειδικά στοιχεία της παθοφυσιολογίας, της κλινικής εικόνας και της εκδήλωσης της επιληψίας και της Νόσου Αλτσχάιμερ. Τέλος περιγράφονται τα κλινικά παθολογικά ευρήματα που εμφανίζονται στα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ασθενών τόσο με επιληπτικές κρίσεις όσο και με ανοϊκή εκδήλωση.

2.1. Ανατομία και Νευροφυσιολογία του Εγκεφάλου

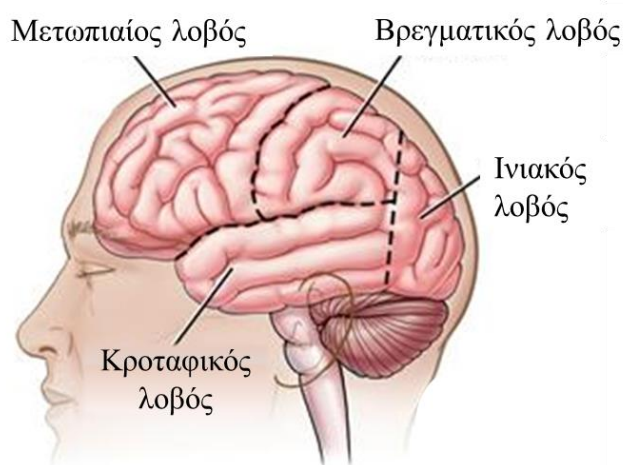
Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι το πιο περίπλοκο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού και το κύριο όργανο του νευρικού συστήματος (1). Ο εγκέφαλος ελέγχει όλες τις λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος, διαχειρίζεται πληροφορίες από το εξωτερικό περιβάλλον και είναι υπεύθυνος για τα σκέψη, την ορθή κρίση, τα συναισθήματα, τη μνήμη ανάμεσα σε άλλα.

2.1.1 Βασικά στοιχεία ανατομίας του εγκεφάλου

Η επιφανειακή δομή του εγκεφάλου ονομάζεται εγκεφαλικός φλοιός και η ανάπτυξη του ξεκινάει από το πίσω τμήμα του προσθεγέφαλου (τελεγκέφαλος). Ο νεοφλοιός είναι το τμήμα του εγκεφάλου που σχετίζεται με την αντίληψη, τη σκέψη και αποτελείται από 6 στοιβάδες, ανάμεσά τους και το μεταιχμιακό σύστημα που ελέγχει τα συναισθήματα και τη συμπεριφορά, και εμπεριέχει δομές που παρεμβάλλονται μεταξύ του διεγκεφάλου και των δύο ημισφαιρίων. Ανάμεσα σε αυτές τις δομές συναντάται η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος, που είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία των νευρώνων (νευρογένεση).

Ο εγκέφαλος αποτελείται από το δεξί και αριστερό ημισφαίριο τα οποία περιβάλλονται από τον εγκεφαλικό φλοιό. Κάθε ημισφαίριο του εγκεφάλου αποτελείται από τους εξής λοβούς, οι οποίοι εμφανίζονται στην Εικόνα 2.1.

- Τον μετωπιαίο λοβό (frontal lobe), υπεύθυνο για τις κινητικές επεξεργασίες και τη λογική σκέψη.
- Τον πλευρικό/βρεγματικό λοβό (parietal lobe), που βρίσκεται πίσω από το μετωπιαίο και επεξεργάζεται τα ερεθίσματα (αφή, αίσθηση της πίεσης, πόνος, θερμοκρασία, προοπτική).
- Τον ινιακό λοβό (occipital lobe) στο πίσω μέρος του εγκεφάλου που επεξεργάζεται τα οπτικά ερεθίσματα.
- Τον κροταφικό λοβό (temporal lobe), στο πλαϊνό μέρος του εγκεφάλου και κάτω από το μετωπιαίο και πλευρικό που ρυθμίζει την αντίληψη της γεύσης, οσμής, επεξεργάζεται τα ακουστικά ερεθίσματα και δημιουργεί μνήμη.



Εικόνα 2.1 Οι λοβοί του εγκεφάλου (2)

2.1.2 Η βασική δομή και λειτουργία του νευρώνα

Τα κύρια στοιχεία του νευρικού συστήματος είναι οι νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα που υποστηρίζουν τους νευρώνες και συμμετέχουν στο σχηματισμό του ελύτρου μυελίνης (3), οι οποίοι και εκτελούν τις βασικές ανατομικές, ηλεκτροφυσιολογικές και μοριακές λειτουργίες του νευρικού συστήματος και βρίσκονται στον πυρήνα της κατανόησης του ανθρώπινου εγκεφάλου (4).

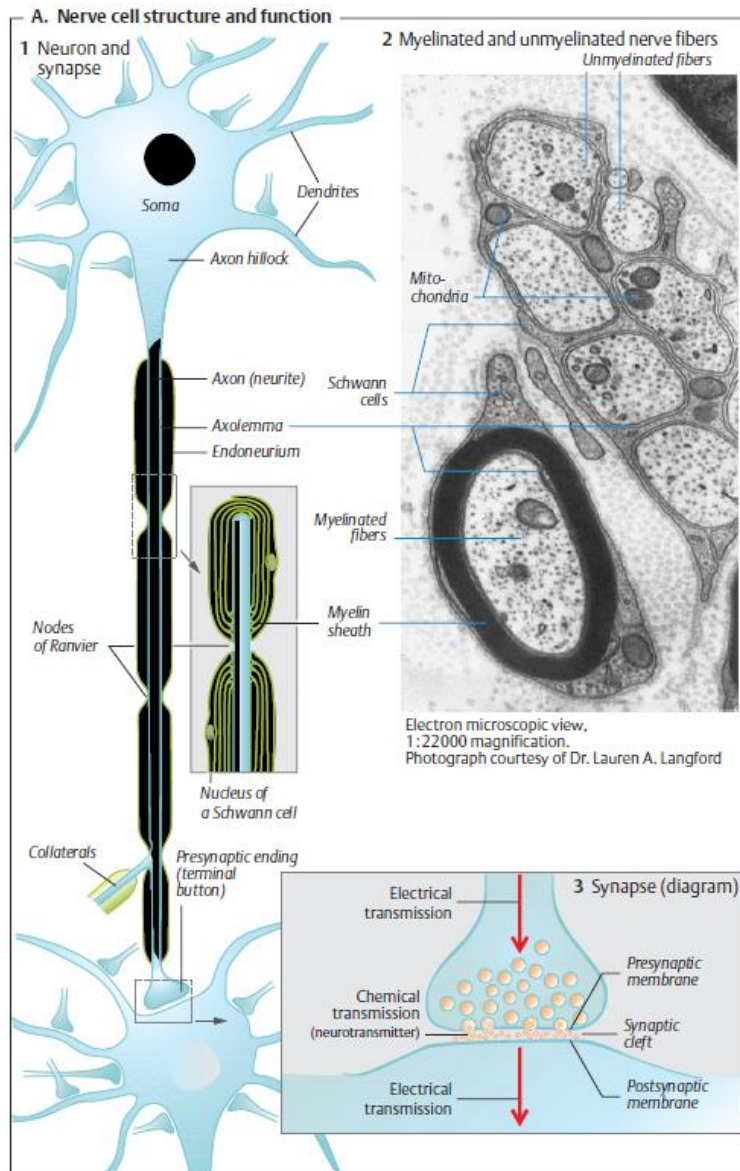
Ο νευρώνας είναι ένας εξειδικευμένος τύπος κυττάρων και είναι το βασικό κυτταρικό στοιχείο του νευρικού συστήματος. Όλες οι νευρολογικές διεργασίες εξαρτώνται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νευρώνων. Οι νευρώνες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με το μέγεθος, το σχήμα, τα νευροχημικά χαρακτηριστικά τους, τη θέση και τη συνδεσιμότητά τους, που είναι σημαντικοί παράγοντες του λειτουργικού ρόλου του νευρώνα στον εγκέφαλο (5). Το πιο σημαντικό είναι ότι οι νευρώνες σε συνδυασμό με τα υποστηρικτικά νευρογλοιακά κύτταρα σχηματίζουν νευρικά κυκλώματα, τα οποία αποτελούν τα βασικά συστατικά των νευρικών συστημάτων που επεξεργάζονται συγκεκριμένους τύπους πληροφοριών και συνθέτουν τη δομική βάση για λειτουργία του εγκεφάλου (6). Τα νευρικά συστήματα περιλαμβάνουν νευρώνες και κυκλώματα σε διακριτές θέσεις στον εγκέφαλο και διατηρούν μία από τις τρεις γενικές λειτουργίες. Τα αισθητηριακά συστήματα αποτελούμενα από τους αισθητηριακούς νευρώνες μεταφέρουν πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του οργανισμού και το περιβάλλον του (7), τα κινητικά συστήματα με τους κινητικούς νευρώνες οργανώνουν και μεταφέρουν πληροφορίες προς τα εξωτερικά μέρη του σώματος (7) και τα ενδιάμεσα συστήματα που συνδέουν τις αισθητήριες και κινητικές πλευρές του νευρικού συστήματος, παρέχοντας τη βάση για ανώτερες λειτουργίες όπως η αντίληψη, η προσοχή, η γνώση, τα συναισθήματα, η λογική σκέψη και άλλες σύνθετες λειτουργίες του ανθρώπινου εγκεφάλου (5).

Η βασική κυτταρική οργάνωση των νευρώνων μοιάζει με αυτή των άλλων κυττάρων (1). Ωστόσο, οι νευρώνες διαθέτουν βασικά χαρακτηριστικά που τους κάνουν να ξεχωρίζουν από τα άλλα κύτταρα. Ανάμεσα σε αυτά, η ιδιόμορφη μορφολογία τους, τα συστατικά της εξωτερικής τους μεμβράνης που είναι ικανή να δημιουργεί και να μεταδίδει πληροφορία και οι δομικές και οι λειτουργικές ιδιαιτερότητες της σύναψης, μέσω της οποίας γίνεται η επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων, αποτελούν τα βασικά στοιχεία της εξειδίκευσης των νευρώνων (4).

Στην αρχιτεκτονική τους δομή, οι περισσότεροι νευρώνες έχουν ένα τμήμα που συχνά εμφανίζεται σε διακλαδώσεις και ονομάζεται άξονας, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη μετάδοση σημάτων ανάμεσα σε διασυνδεδεμένους νευρώνες (5) και τους δενδρίτες (ή αποφυάδες) που εκτείνονται από το σώμα των νευρικών κυττάρων και σχηματίζουν συναπτικές επαφές με άλλους νευρώνες. Οι δενδρίτες μπορεί να διακλαδίζονται εκτεταμένα σε εξαιρετικά περίπλοκα μοτίβα και μπορεί να έχουν πολλές μικρές προεξοχές που ονομάζονται δενδριτικές άκανθοι (1).

Μια από τις πιο χαρακτηριστικές ιδιότητές των νευρώνων είναι ο δυναμικός σχηματισμός τους και η εκτεταμένη διακλάδωση τους, ώστε να δημιουργούν νέες συνδέσεις και επικοινωνία με ένα ή περισσότερα νευρικά κύτταρα (7). Ανεξάρτητα από το είδος του νευρώνα (αισθητηριακός ή κινητικός) και το μέγεθός του, η δραστηριότητα όλων των νευρώνων είναι χημική και ηλεκτρική (8). Τα χημικά σήματα (χημικές ώσεις) που λαμβάνονται από τους δενδρίτες μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα, στα οποία προστίθενται ή αφαιρούνται ηλεκτρικά σήματα από άλλους νευρώνες. Όλα αυτά τα θετικά και αρνητικά κύματα ρεύματος συσσωρεύονται στους δενδρίτες και εξαπλώνονται στο κυτταρικό σώμα. Εκεί, εάν δεν προστεθεί μεγάλη δραστηριότητα, τα ρεύματα σύντομα εξασθενούν. Ωστόσο, εάν τα ρεύματα που προστίθενται λάβουν μια τιμή που υπερβαίνει ένα κατώφλι, ο νευρώνας αποφασίζει να μεταδώσει το σήμα σε επόμενο νευρώνα (1). Τα ηλεκτρικά δυναμικά στη συνέχεια μεταδίδονται διαμέσου του άξονα προς τη σύναψη, μια πολύ στενή οδό ανάμεσα σε δύο ή και περισσότερους νευρώνες (1), ώστε να μεταφέρουν το σήμα στους δενδρίτες του επόμενου νευρώνα και η διαδικασία

επαναλαμβάνεται (3). Η επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων σε αυτά τα σημεία επαφής αναφέρεται ως συναπτική μετάδοση. Στην Εικόνα 2.2 παρουσιάζεται μια αναπαράσταση της αρχιτεκτονικής δομής και των βασικών στοιχείων ενός νευρώνα.



Despopoulos, Color Atlas of Physiology © 2003 Thieme
All rights reserved. Usage subject to terms and conditions of license.

Εικόνα 2.2 Η δομή και η λειτουργία του νευρώνα. 1. Ο Νευρώνας και η Σύναψη, το σώμα (Soma) του νευρώνα, οι δεινδρίτες (Dendrites), ο Άξονας (Axon) με το Αξονικό λοφίδιο (Axon hillock), το Αξονόλημα (Axolemma), το Ενδονεύριο (Endoneurium), η περίσφιξη Ranvier (Nodes of Ranvier), ο πυρήνας του κύτταρου Schann (Nucleus of a Schwann cell), ο Παράπλευρος άξονας (Collaterals) και το Προσυναπτικό τέλος (Presynaptic ending). 2. Μυελινωμένες και μη Μυελινωμένες νευρικές ίνες (Myelinated and unmyelinated nerve fibers), τα Μιτοχόνδρια (Mitochondria), το κύτταρο Schann (Shann cell). 3. Η Σύναψη, ηλεκτρική μετάδοση (Electrical transmission), χημική μετάδοση-νευροδιαβιβαστές (Chemical transmission-neurotransmitters), Προσυναπτική μεμβράνη (Presynaptic membrane), Συναπτική σχισμή (Synaptic cleft), Μετασυναπτική μεμβράνη (Postsynaptic membrane) (8)

Παρατηρώντας μικροσκοπικά τη μετάδοση της χημικής ώσης, τα νευρικά κύτταρα περιβάλλονται από την κυτταρική μεμβράνη, στην οποία βρίσκονται ενσωματωμένες πρωτεΐνες που επιτρέπουν τη διέλευση στοιχείων και ιόντων στον ενδοκυττάριο χώρο (3). Μέσω της λειτουργίας αυτών των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών (διάλυτοι ιόντων) και ειδικών μηχανισμών αποθήκευσης, οι νευρώνες διατηρούν ακριβή αριθμό από συγκεντρώσεις πολλών σημαντικών ιόντων, συμπεριλαμβανομένων των Na^+ , K^+ , Cl^- , και Ca^{2+} (5). Οι ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις των Na^+ , K^+ , Cl^- , και Ca^{2+} διαφέρουν σημαντικά. Το K^+ συγκεντρώνεται εντός του κυττάρου ενώ τα Na^+ , Cl^- και Ca^{2+} εξωθούνται στον εξωκυτταρικό χώρο. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι το κύτταρο τροφοδοτείται μόνο με θετικό φορτίο, καθώς ανιόντα στα οποία η μεμβράνη είναι αδιαπέραστη εμφανίζονται επίσης εντός του κυττάρου και φέρνουν σε ισορροπία την υψηλή συγκέντρωση του K^+ (7).

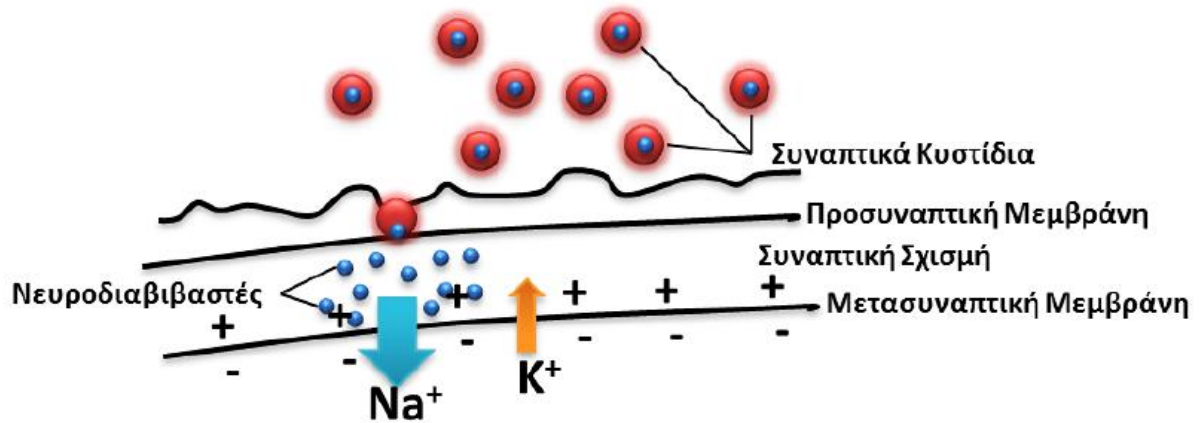
Η υψηλή συγκέντρωση του K^+ στο εσωτερικό των νευρογλοιακών κυττάρων, των νευρώνων και των αξόνων οδηγεί τα ιόντα K^+ σε μια τάση για μείωση της συγκέντρωσής τους εντός του κυττάρου. Ωστόσο, η κίνηση των ιόντων κατά μήκος της μεμβράνης οδηγεί επίσης σε αναδιανομή ηλεκτρικού φορτίου (8). Καθώς μειώνεται η συγκέντρωση των ιόντων K^+ , η ενδοκυτταρική τάση γίνεται πιο αρνητική και αυτή η αύξηση του αρνητικού φορτίου οδηγεί σε ηλεκτρική έλξη μεταξύ του αρνητικού δυναμικού εντός του κυττάρου και των θετικά φορτισμένων ιόντων K^+ , αντισταθμίζοντας έτσι την εξωτερική ροή αυτών των ιόντων. Η μεμβράνη είναι επιλεκτικά διαπερατή, δηλαδή είναι αδιαπέραστη από τα μεγάλα ανιόντα μέσα στο κύτταρο, τα οποία δεν μπορούν να ακολουθήσουν τα ιόντα K^+ κατά μήκος της μεμβράνης (5).

Σε κάποιο συγκεκριμένο δυναμικό μεμβράνης, η ηλεκτροστατική έλξη μεταξύ του αρνητικού δυναμικού της μεμβράνης μέσα στο κύτταρο και των θετικά φορτισμένων ιόντων K^+ εξισορροπείται και τότε τα ιόντα K^+ τείνουν να μειώνονται. Σε αυτήν την περίπτωση, είναι εξίσου πιθανό ένα ιόν K^+ να έχει την τάση να κινείται έξω από το κύτταρο, μειώνοντας τη συγκέντρωση των K^+ μέσα στο κύτταρο, καθώς επίσης και να έχει την τάση να εισέλθει στο κύτταρο λόγω της έλξης μεταξύ του αρνητικού δυναμικού μεμβράνης και του θετικού φορτίου αυτού του ιόντος. Σε αυτό το δυναμικό μεμβράνης, ίδιος αριθμός ιόντων K^+ εισέρχεται στο κύτταρο και εξέρχεται από αυτό στη μονάδα του χρόνου και αυτά τα ιόντα λέγεται ότι βρίσκονται σε ισορροπία. Το δυναμικό μεμβράνης στο οποίο συμβαίνει αυτό ονομάζεται δυναμικό ισορροπίας. Το δυναμικό αυτό της μεμβράνης στο οποίο τα ιόντα K^+ έχουν την ίδια τάση να κινούνται είτε μέσα είτε έξω από τον άξονα κυμαίνεται από -50 mV έως -150 mV και συννηθέστερα είναι -76 mV (8).

Σε κάθε κύκλο μετάδοσης η μεμβράνη του άξονα επιτρέπει τη διέλευση ιόντων μέσω των διαύλων μεταδίδοντας ηλεκτρικούς παλμούς που ονομάζονται δυναμικά ενέργειας (7). Ένα δυναμικό ενέργειας δημιουργείται από την ταχεία εισροή ιόντων Na^+ ακολουθούμενη από μια ελαφρώς πιο αργή εκροή των ιόντων K^+ (7). Αν και η δημιουργία ενός δυναμικού ενέργειας δεν διαταράσσει τις βαθμίδες συγκέντρωσης των ιόντων K^+ και Na^+ κατά μήκος της μεμβράνης, η κίνηση του φορτίου είναι επαρκής για να δημιουργήσει μια μεγάλη και σύντομη απόκλιση στο δυναμικό της μεμβράνης. Στην περίπτωση αυτή, το δυναμικό από αρνητικό αντιστρέφεται και γίνεται θετικό, πηγαίνοντας από -76 mV περίπου στα 30 mV (1).

Τα δυναμικά ενέργειας ξεκινούν συνήθως στην αρχή του άξονα, διαδίδονται κατά μήκος του άξονα και φθάνουν στις συνάψεις για να μεταδοθούν στον επόμενο νευρώνα (7). Στη σύναψη συναντάται η προσυναπτική και η μετασυναπτική μεμβράνη που αντιστοιχούν στη μεμβράνη του νευρώνα που μεταδίδει την πληροφορία και σε εκείνη του νευρώνα που πρόκειται να μεταδοθεί η πληροφορία. Οι χημικές συνάψεις επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων μέσω της έκκρισης των νευροδιαβιβαστών, που είναι χημικοί παράγοντες που απελευθερώνονται από την προσυναπτική μεμβράνη. Οι νευροδιαβιβαστές παράγουν δευτερογενή ροή ρεύματος στη μετασυναπτική μεμβράνη

ενεργοποιώντας συγκεκριμένα μοριακές δομές που ονομάζονται υποδοχείς (9). Σχεδόν όλοι οι νευροδιαβιβαστές υφίστανται παρόμοιο κύκλο ζωής που περιλαμβάνει: (α) σύνθεση και αποθήκευση σε μικροσκοπικά σφαιρικά σακίδια που ονομάζονται συναπτικά κυστίδια, (β) απελευθέρωση από το προσυναπτικό νευρικό κύτταρο, (γ) σύνδεση με μετασυναπτικούς υποδοχείς και (δ) ταχεία αφαίρεση πριν την άφιξη του επόμενου δυναμικού ενέργειας (4). Στην Εικόνα 2.3 παρουσιάζεται η χημική μετάδοση της πληροφορίας στη σύναψη.



Εικόνα 2.3 Χημική μετάδοση στη σύναψη (1)

Ουσιαστικά η διέλευση ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων δημιουργεί ένα ηλεκτρικό πεδίο, τα δυναμικά των οποίων όταν καταγράφονται από δύο σημεία στο τριχωτό της κεφαλής μέσω αισθητήρων δίνουν το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (1). Η ανάλυση των δυναμικών στη μελέτη της ηλεκτροφυσιολογίας του εγκεφάλου είναι πολύ σημαντική καθώς μετατοπίσεις στο δυναμικό ισορροπίας της μεμβράνης μπορεί να οδηγήσουν σε διέγερση των νευρωνικών διεργασιών και να δημιουργήσουν νευρολογικές παθήσεις (7).

2.2. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ)

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) είναι μια γραφική αναπαράσταση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου και συγκεκριμένα της διαφοράς δυναμικού ανάμεσα σε δύο σημεία στη διάρκεια του χρόνου (9). Τα σημεία εντοπίζονται είτε στο τριχωτό της κεφαλής (επιφανειακό ΗΕΓ) είτε σε δομές του εγκεφάλου, εσωτερικά του κρανίου (ενδοκρανιακό ΗΕΓ) και η καταγραφή πραγματοποιείται μέσω ηλεκτροδίων, διαφορετικών για κάθε είδος καταγραφής. Το επιφανειακό ΗΕΓ χρησιμοποιείται για την απεικόνιση των δυναμικών και των δύο ημισφαιρίων και για την απόκτηση της γενικής εικόνας της εγκεφαλικής κατάστασης, ενώ το ενδοκρανιακό χρησιμοποιείται συνήθως προεγχειρητικά με ειδικά ηλεκτρόδια που τοποθετούνται επεμβατικά απευθείας σε περιοχή του εγκεφάλου (9).

2.2.1 Βασικά στοιχεία καταγραφής

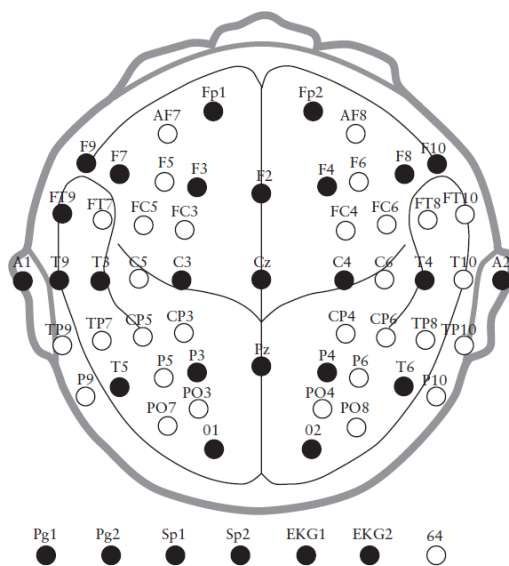
Στην κλινική καταγραφή, η ηλεκτρική δραστηριότητα καταγράφεται με ηλεκτρόδια αργύρου/χλωριούχου αργύρου (Ag/AgCl) που είναι μεταλλικοί δίσκοι και τοποθετούνται συμμετρικά στο τριχωτό της κεφαλής σταθερά, με αγωγήμη γέλη ή πάστα (10). Το υλικό από το οποίο είναι κατασκευασμένα είναι ένα μικτό υλικό με καθαρή βάση αργύρου και ένα εξωτερικό στρώμα χλωριούχου αργύρου, που καθιστά δυνατές καταγραφές με χαμηλά δυναμικά με λιγότερο θόρυβο στις χαμηλές συχνότητες, συγκριτικά με ηλεκτρόδια χρυσού ή καθαρού αργύρου (10). Για την επίτευξη κατά το δυνατόν λιγότερων παρεμβολών η αντίσταση ανάμεσα στο τριχωτό της κεφαλής και το ηλεκτρόδιο πρέπει να είναι μεγαλύτερη των 100 Ohm και μικρότερη των 10.000 Ohm (10).

Για την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων ακολουθείται το Διεθνές Σύστημα 10-20 που είναι το παγκόσμια εγκαθιδρυμένο σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων. Η ονομασία του συστήματος οφείλεται στην τοποθέτηση των ηλεκτροδίων σε σχέση με ανατομικά ορόσημα του κρανίου. Συγκεκριμένα, στο Διεθνές Σύστημα 10-20 η απόσταση σε εκατοστά ανάμεσα σε δυο ηλεκτρόδια ορίζεται ως το 10% ή 20% της απόστασης μεταξύ της μύτης και του κατώτερου τμήματος του ινίου ή μεταξύ των δυο αυτιών, αντίστοιχα (11). Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί και άλλα συστήματα, όπως το Σύστημα 10-10 και το Σύστημα 10-5, κυρίως για τις διαφορετικές ανάγκες στον αριθμό των ηλεκτροδίων καταγραφής (9).

Για την κλινική καταγραφή του ΗΕΓ προτείνεται η χρήση κατ' ελάχιστο 21 ηλεκτροδίων καταγραφής. Από αυτά, τα 19 είναι τοποθετημένα στην περιοχή του κρανίου και καταγράφουν εγκεφαλική δραστηριότητα, ενώ τα δύο (Auricular 1 – A1 και Auricular 2 – A2) συνήθως τοποθετούνται στους λοβούς ή στους μαστοειδείς πίσω από το αυτί, και χρησιμοποιούνται ως ηλεκτρόδια αναφοράς .

Η ονομασία των ηλεκτροδίων κεφαλής δεν είναι τυχαία, αλλά ακολουθεί το ημισφαίριο και τους λοβούς που είναι τοποθετημένα τα ηλεκτρόδια. Συνήθως, κάθε ηλεκτρόδιο χαρακτηρίζεται από ένα γράμμα και μια αριθμηση. Έτσι, τα γράμματα F, FP, C, P, O που χαρακτηρίζουν τα ηλεκτρόδια υποδεικνύουν τη δραστηριότητα της μετωπιαίας (frontal) περιοχής και του μετωπιαίου πόλου (frontopolar), της κεντρικής (central), της βρεγματικής (parietal) και της ινιακής (occipital) περιοχής, αντίστοιχα (12). Από την άλλη, οι ζυγοί αριθμοί στην ονομασία των ηλεκτροδίων (Fp2, F4, F8, C4, P4, T4, T6, O2), υποδηλώνουν ότι το ηλεκτρόδιο είναι τοποθετημένο στο δεξί ημισφαίριο, οι μονοί (Fp1, F3, F7, C3, P3, T3, T5, O1) ότι το ηλεκτρόδιο είναι τοποθετημένο στο αριστερό ημισφαίριο, ενώ το γράμμα z αντιπροσωπεύει το μηδέν. Τα ηλεκτρόδια που δεν έχουν αριθμό αλλά τους συνοδεύει το γράμμα z (Fpz, Fz, Cz, Pz, Oz) βρίσκονται στην κεντρική γραμμή, δηλαδή στη νοητή γραμμή που ενώνει τη μύτη με το κατώτερο τμήμα του ινιακού λοβού (inion) (10).

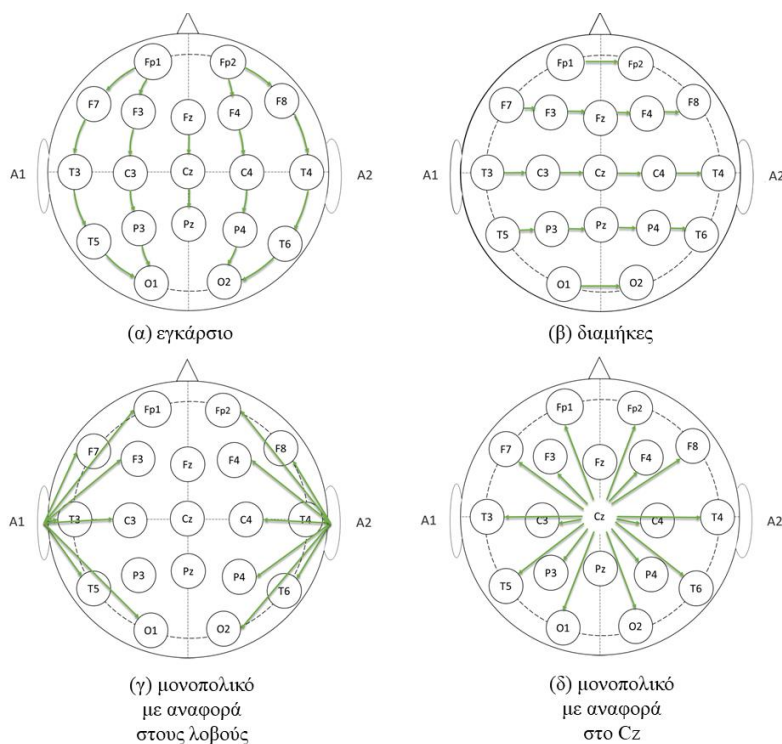
Στην Εικόνα 2.4 παρουσιάζεται η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα 10-20 (μαύρα ηλεκτρόδια) και το Διεθνές Σύστημα 10-10 (μαύρα και άσπρα ηλεκτρόδια).



Εικόνα 2.4 Τοποθέτηση ηλεκτροδίων επιφανείας στο τριχωτό της κεφαλής σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα 10-20 (μαύρα ηλεκτρόδια) και το Διεθνές Σύστημα 10-10 (μαύρα και άσπρα ηλεκτρόδια). (8)

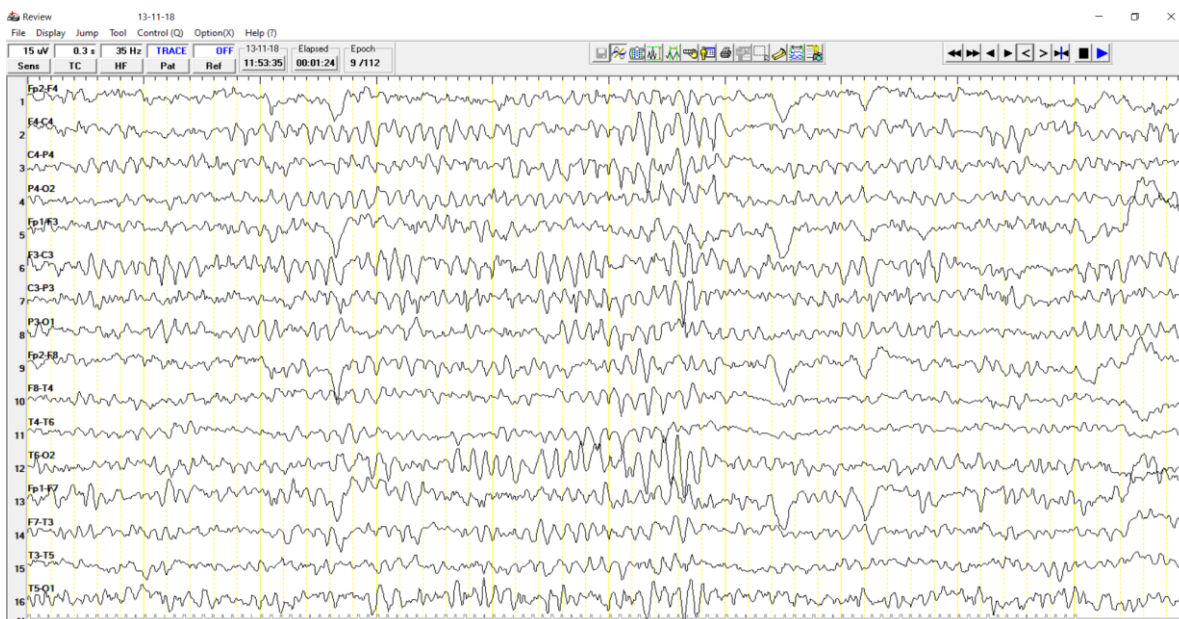
Στην απεικόνιση του ΗΕΓ, κάθε γραμμή αντιπροσωπεύει το σήμα από ένα κανάλι που είναι διαφορά δυναμικού δύο ηλεκτροδίων. Σε κάθε κανάλι, ένα ηλεκτρόδιο θεωρείται το ενεργό ηλεκτρόδιο και το άλλο χρησιμοποιείται για γείωση (ανενεργό). Συνηθίζεται το ηλεκτρόδιο που είναι τοποθετημένο σε περιοχή ενδιαφέροντος να είναι το ενεργό, ενώ εκείνο που βρίσκεται σε περιοχή χαμηλότερου ενδιαφέροντος ή σε περιοχή που δε σχετίζεται με την εγκεφαλική λειτουργία, να είναι το ανενεργό. Σε κάθε καταγραφή η επιλογή του τρόπου απεικόνισης των ζευγών ηλεκτροδίων καθορίζεται ένα συγκεκριμένο πρότυπο διάταξης που ονομάζεται μοντάζ (montage) (11).

Στην κλινική πρακτική εμφανίζονται διαφορετικά ήδη μοντάζ, για τη βέλτιστη μελέτη του ΗΕΓ, ανάλογα με την πιθανή διάγνωση. Τα μοντάζ χωρίζονται γενικότερα σε δύο κατηγορίες: τα μονοπολικά και τα διπολικά. Στα μονοπολικά, κάθε κανάλι αντιπροσωπεύει τη διαφορά δυναμικού ενός ηλεκτροδίου κεφαλής, που είναι το ενεργό ηλεκτρόδιο, ως προς ένα συγκεκριμένο ηλεκτρόδιο αναφοράς (referential montage). Σε αυτή την κατηγορία συναντώνται τα μοντάζ με ηλεκτρόδιο αναφοράς τους λοβούς των αυτιών, ή τους μαστοειδείς, ή το κανάλι Cz, ή τη μέση τιμή των ηλεκτροδίων κεφαλής (common average montage). Στις πρώτες δύο περιπτώσεις (λοβοί και μαστοειδείς), τα ηλεκτρόδια του κάθε ημισφαιρίου έχουν ως ηλεκτρόδιο αναφοράς το ηλεκτρόδιο του λοβού ή του μαστοειδή της αντίστοιχης πλευράς. Στα διπολικά μοντάζ, που είναι αυτά που χρησιμοποιούνται συχνότερα στα κλινικά ΗΕΓ, συναντώνται το εγκάρσιο και το διαμήκες μοντάζ. Στο εγκάρσιο μοντάζ, τα γειτονικά ηλεκτρόδια συνδέονται μεταξύ τους ξεκινώντας από την εμπρόσθια περιοχή προς την οπίσθια, ενώ στο διαμήκες ξεκινώντας από τη μια πλευρά του ενός ημισφαιρίου προς το άλλο. Το εγκάρσιο μοντάζ είναι γνωστό και ως μπανάνα, επειδή η διάταξη των ηλεκτροδίων εμφανίζεται σαν δύο μπανάνες τοποθετημένες από εμπρός προς τα πίσω, σε κάθε ένα από τα ημισφαίρια του εγκεφάλου (11), (12). Στην Εικόνα 2.5, παρουσιάζονται ορισμένα από τα πιο συνηθισμένα είδη μοντάζ.



Εικόνα 2.5 Μοντάζ καταγραφής ΗΕΓ

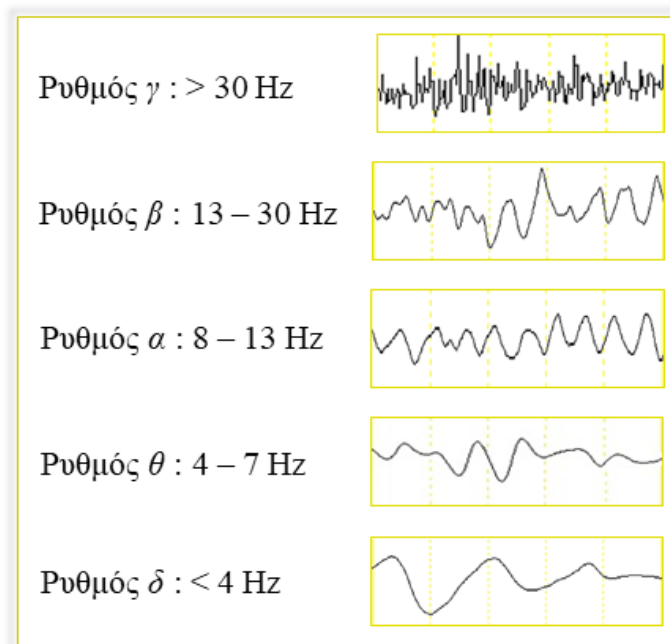
Είναι πιθανό σε μια νευρολογική πάθηση να εμφανίζεται φυσιολογική απεικόνιση του ΗΕΓ. Από την άλλη, μια παθολογική καταγραφή του ΗΕΓ μπορεί να υποστηρίξει τη διάγνωση της επιληψίας, να υποδηλώσει εγκεφαλική δυσλειτουργία (δηλ. εστιακή ή γενικευμένη επιβράδυνση) ή να φέρει στο φως ένα διαφορετικό νευρολογικό εύρημα που δε σχετίζεται με το αρχικό λόγο που γίνεται η εξέταση (7). Στην Εικόνα 2.6 παρουσιάζεται ένα στιγμιότυπο μιας φυσιολογικής καταγραφής ΗΕΓ εγρήγορης.



Εικόνα 2.6 Στιγμιότυπο καταγραφής ΗΕΓ. Οι κάθετες γραμμές οριοθετούν το ένα δευτερόλεπτο.

2.2.2 Εγχεφαλικοί ρυθμοί/κύματα

Η πρώτη ΗΕΓ καταγραφή πραγματοποιήθηκε από τον Hans Berger το 1929 σε φωτογραφικό χαρτί, διήρκεσε 1-3 λεπτά και αποτελούνταν από ένα κανάλι με δύο ηλεκτρόδια, ένα στη μετωπιαία και ένα στην ινιακή περιοχή. Στην πρώτη του επιστημονική αναφορά ο H. Berger περιέγραψε τα χαρακτηριστικά της φυσιολογικής δραστηριότητας της ινιακής περιοχής και την ονόμασε με το ελληνικό γράμμα α , και χαρακτήρισε ως β ρυθμό τη δραστηριότητα του πιο γρήγορου ρυθμού (13). Λίγα χρόνια αργότερα (1943-1944) ο Grey Walter απέδωσε τα γράμματα δ και θ την αργή ΗΕΓ δραστηριότητα και πρότεινε τις πρώτες μεθόδους για αυτόματη ανάλυση των επιφανειακών εγκεφαλικών σημάτων (14). Στη συνέχεια πλήθος επιστημονικών μελετών ανέλυσε τα χαρακτηριστικά των βασικών κυμάτων και καθιέρωσε τους 5 βασικούς ρυθμούς του ΗΕΓ. Στην Εικόνα 2.7 παρουσιάζεται η γραφική απεικόνιση των βασικών ΗΕΓ ρυθμών.



Εικόνα 2.7 Οι βασικοί ρυθμοί του ΗΕΓ

Ρυθμός α

Ο α ρυθμός είναι ο πρώτος ρυθμός που εξετάζεται στην ανάλυση μιας κλινικής ΗΕΓ καταγραφής. Φυσιολογικά, ο α ρυθμός εμφανίζεται μεταξύ των συχνοτήτων από 8 έως 13 Hz, με δυναμικά από 30 έως 50 μV και είναι κυρίαρχος στην οπίσθια περιοχή του εγκεφάλου όταν το άτομο είναι σε ήρεμη κατάσταση με τα μάτια κλειστά, ενώ εξασθενεί με το άνοιγμα των ματιών.

Κατά τη διάρκεια της κανονικής ανάπτυξης, εμφανίζεται η συχνότητα των 8-Hz έως την ηλικία των 3 ετών. Ο ρυθμός α παραμένει σταθερός μεταξύ 8 και 12 Hz ακόμη και κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης στα τελευταία χρόνια της ζωής. Σε ποσοστό περίπου 25% των φυσιολογικών ενηλίκων, ο α ρυθμός είναι ελάχιστα ορατός και σε ποσοστό μικρότερο του 10%, μπορεί να παρατηρηθούν δυναμικά μικρότερα των 15 μV . Ο ρυθμός α κατανέμεται στο μέγιστο στις ινιακές περιοχές και μετατοπίζεται πρόσθια κατά τη διάρκεια της υπνηλίας. Οι ασυμμετρίες των δυναμικών που αγγίζουν ποσοστό μεγαλύτερο του 50% πρέπει να θεωρούνται μη φυσιολογικές, ειδικά όταν η αριστερή πλευρά είναι μεγαλύτερη από τη δεξιά. (9)

Δεν πρέπει να συγχέεται ο ρυθμός α εγκεφαλικά κύματα που εμφανίζονται στην κεντρική περιοχή σε υποσυχνότητες του ρυθμού α . Ο ρυθμός που εμφανίζεται στην κεντρική περιοχή σε κατάσταση ηρεμίας σε συχνότητα συνήθως 8 έως 10 Hz είναι ο ρυθμός mu . Ο ρυθμός αυτός αντιπροσωπεύει τις αισθήσεις και την κίνηση και δεν επηρεάζεται με το άνοιγμα των ματιών. Συχνά είναι εμφανής στο ένα ημισφαίριο και μπορεί να εμφανίζει ασυμμετρία, ανεξάρτητα από κάποια υποκείμενη δομική βλάβη. Ο ρυθμός mu μπορεί να επιβραδύνεται με την πάροδο της ηλικίας και συνήθως είναι μικρότερου πλάτους από τον α ρυθμό (11).

Ρυθμός β

Ο ρυθμός β παρατηρείται όταν το άτομο βρίσκεται σε φυσιολογική εγρήγορση σε συχνότητες μεταξύ των 13 Hz έως 25-30Hz και τα δυναμικά συνήθως δεν ξεπερνούν τα 20 μ V. Όταν παρατηρείται πλάτος μεγαλύτερο των 25 μ V υπάρχει παθολογία στο ΗΕΓ. Τα πλάτη του σε διάφορες συχνοτικές περιοχές έχουν συχνά συσχετιστεί με λειτουργίες όπως η νοητική συγκέντρωση και η σκέψη σε καταστάσεις άγχους (15) Η δραστηριότητα του β ρυθμού συνήθως αυξάνεται κατά τη διάρκεια υπνηλίας, ελαφρύ ύπνου και επηρεάζεται από τη χρήση φαρμάκων. Οι βενζοδιαζεπίνες, τα βαρβιτουρικά και η ένυδρη χλωράλη ενεργοποιούν τη δραστηριότητα του β ρυθμού, ξεπερνώντας τα 50 μ V στις συχνότητες από 14 Hz έως 16-Hz (12).

Ρυθμός θ

Ο ρυθμός θ εμφανίζεται σε συχνότητες 4 Hz έως 7 Hz και το πλάτος και η μορφολογία του ποικίλει. Το 30% του φυσιολογικού, νεαρού, ενήλικου πληθυσμού εμφανίζουν διαστήματα συχνοτήτων 6-7Hz με πλάτος μικρότερο των 15 μ V, με επικρατέστερη εμφάνιση στη μετωπιαία και μετωπιαία-κεντρική περιοχή. Συχνά ο ρυθμός θ εμφανίζεται λόγω συναισθημάτων και συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια νοητικών διεργασιών, μνήμης και μάθησης. Ακόμη, η δραστηριότητα του ρυθμού θ ενισχύεται από υπεραερισμό, υπνηλία και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Δραστηριότητα στα 4-5Hz και στα δύο ημισφαίρια ή με πλευρική επικράτηση συνήθως στο αριστερό ημισφαίριο, μπορεί να εμφανιστεί κατά διαστήματα στο 30% των ηλικιωμένων χωρίς να εμφανίζουν συμπτώματα και χωρίς να υποδηλώνεται παθολογία στο ΗΕΓ. Η παρατήρησή του, εκτός ύπνου, είναι πιθανή σε περιπτώσεις εγκεφαλικής βλάβης και σε παθολογικές καταστάσεις όπως η επιληψία (9).

Ρυθμός δ

Πρόκειται για κύματα μεγάλου πλάτους (\approx 75 μ V) και χαμηλής συχνότητας ($<$ 4 Hz). Ο ρυθμός δ καταγράφεται φυσιολογικά στο 10% του ΗΕΓ των παιδιών έως την ηλικία των 10 ετών και στους ενήλικες κατά τα στάδια 3 και 4 του ύπνου. Τα ηλικιωμένα άτομα χωρίς νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να εμφανίζουν κατά μικρά διαστήματα ρυθμό δ στις κροταφικές περιοχές, συχνά περισσότερο στο αριστερό ημισφαίριο απ'ότι στο δεξί. Ωστόσο, η εμφάνιση γενικευμένου ρυθμού δ στο ΗΕΓ είναι παθολογική και υποδηλώνει εγκεφαλοπάθεια χωρίς ειδική αιτιολογία (9).

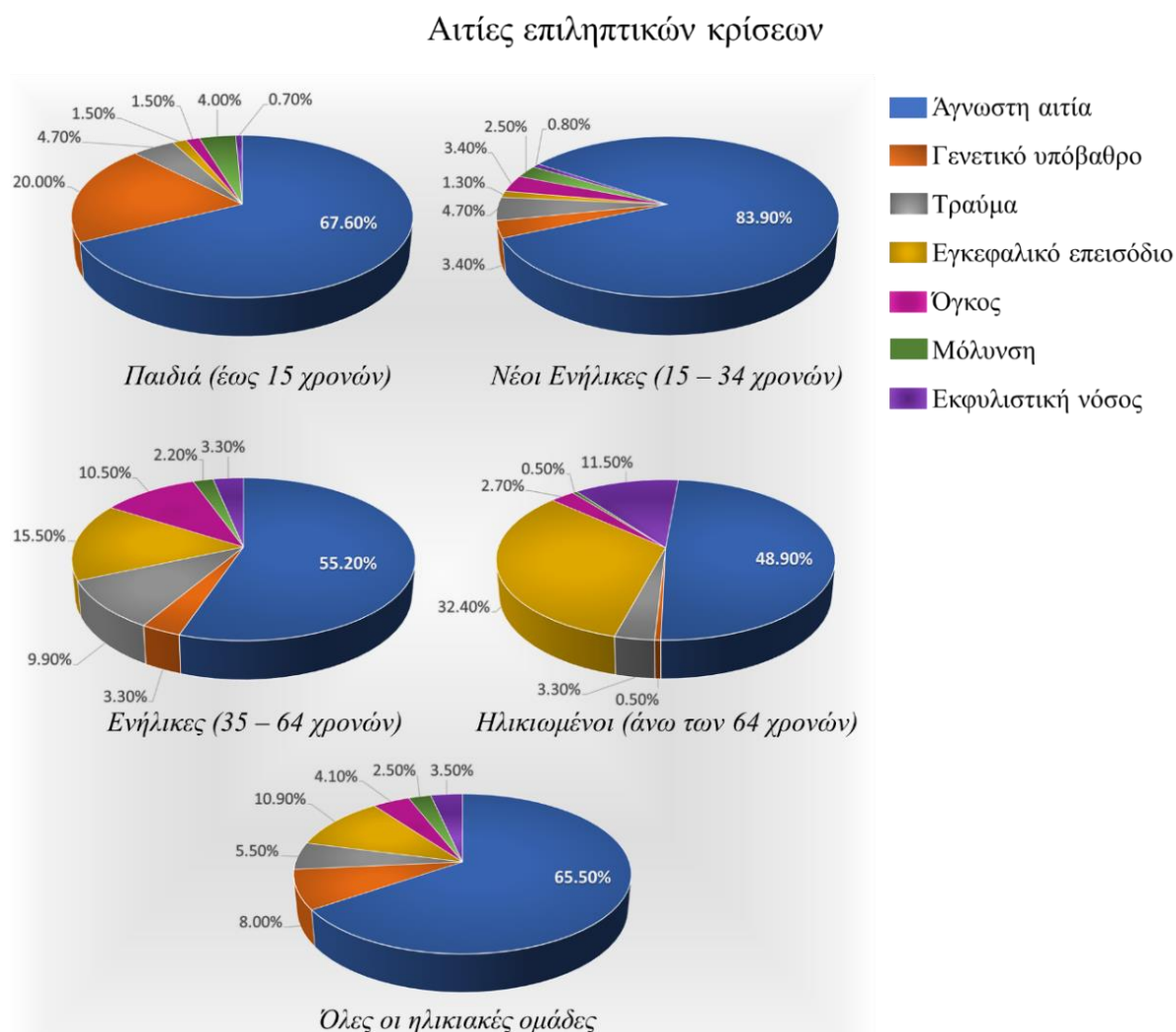
Ρυθμός γ

Συχνότητες άνω των 25 Hz στο επιφανειακό ΗΕΓ ονομάζονται γ ρυθμός. Συχνά ο γ ρυθμός διαχωρίζεται σε χαμηλό γάμμα (25-70 Hz) και υψηλό γάμμα ($>$ 70 Hz). Γενικά συχνότητες άνω των 100 Hz εμφανίζονται σε επιληπτόμορφες εκφορτίσεις και κατά τη διάρκεια του ύπνου στο στάδιο REM (11).

2.3. Μελέτη Νευρολογικών Παθήσεων: Η Επιληψία

Η επιληψία είναι μια χρόνια εγκεφαλική ανωμαλία που προκαλείται από την προσωρινή διακοπή ή τη διαταραχή της επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων, που ονομάζεται επιληπτική κρίση. Η πρώτη αναγνώριση της νευρολογικής αυτής νόσου έγινε από τον Ιπποκράτη το 400 π.Χ. που έκανε λόγο για εγκεφαλική πάθηση, ανατρέποντας την έως τότε ισχύουσα αντίληψη περί θεϊκής κατάρας στους επιληπτικούς ασθενείς (16).

Μέχρι σήμερα, πληθώρα νευρολογικών μελετών και επιστημονικών προσεγγίσεων έχουν προσπαθήσει να αποσαφηνίσουν τους μηχανισμούς της επιληψίας, για να μπορέσουν να καθορίσουν και την κατάλληλη θεραπεία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αιτία των κρίσεων είναι άγνωστης αιτιολογίας (ιδιοπαθείς κρίσεις) (17), ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις υπεύθυνο για την επιληψία είναι κάποιο γονίδιο ή σύνολο γονιδίων (18), κάποιο εγκεφαλικό τραύμα ή επεισόδιο, όγκος (19), μόλυνση ή κάποια νευροεκφυλιστική νόσος (20). Στην Εικόνα 2.8 παρουσιάζονται οι αιτίες των επιληπτικών κρίσεων σε ποσοστό εμφάνισης σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες.



Εικόνα 2.8 Το ποσοστό των περιπτώσεων επιληψίας που προκύπτουν από διάφορες αιτίες, εμφανίζονται σε άτομα όλων των ηλικιών και σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες (17)

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι σχεδόν το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από επιληπτικές κρίσεις, ενώ έως και το 5% οποιουδήποτε πληθυσμού θα υποστεί επιληπτική κρίση σε κάποια φάση της ζωής του (21). Εκτιμάται επίσης ότι περίπου το 30% των επιληπτικών ασθενών δεν ανταποκρίνονται σε αντιεπιληπτικά φάρμακα (φαρμακοαυθηκτική επιληψία) (22).

Τα άτομα που πάσχουν από επιληπτικές κρίσεις, βιώνουν μια ποικιλία συμπτωμάτων λόγω της δυσλειτουργίας στην επικοινωνία των νευρώνων. Τα συμπτώματα συνδέονται με την περιοχή της επιληπτικής ζώνης και την έκταση των προσβεβλημένων περιοχών του εγκεφάλου. Ανάλογα με την κλινική εκδήλωση της κρίσης και τη συμμετοχή των εγκεφαλικών περιοχών στην κρίση, οι κρίσεις διακρίνονται σε εστιακής έναρξης, γενικευμένης και άγνωστης έναρξης. Πρόσφατα η Διεθνής Ένωση κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy – ILAE) τροποποίησε τις κατηγορίες ανάλογα με την έναρξη της κρίσης, την εμφάνιση κίνησης και τη διαταραχή επιπέδου συγκέντρωσης. Οι εστιακές (ή μερικές) επιληπτικές κρίσεις, προκύπτουν από μία μόνο περιοχή του εγκεφάλου και παραμένουν μόνο σε αυτήν την περιοχή, ενώ οι γενικευμένες κρίσεις, επηρεάζουν περισσότερες από μία περιοχές και σε πολλές περιπτώσεις σχεδόν σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Αυτοί οι δύο τύποι υποδιαιρούνται επίσης δημιουργώντας έναν περαιτέρω κατάλογο διαφόρων τύπων επιληπτικών κρίσεων (23), (24). Στην Εικόνα 2.9 παρουσιάζεται η πρόσφατη κατηγοριοποίηση των επιληπτικών κρίσεων από τον ILAE.

Κατηγοριοποίηση επιληπτικών κρίσεων κατά ILAE		
Εστιακής έναρξης	Γενικευμένης έναρξης	Άγνωστης έναρξης
<p>Με συνείδηση</p> <p>Χωρίς συνείδηση</p> <p>Κινητική Αυτοματισμοί Ατονική Κλονική Επιληπτικοί σπασμοί Υπερκινητική Μυοκλονική Τονική</p> <p>Μη κινητική Αυτονομική Επεισόδιο Συμπεριφορικής διαταραχής Γνωσιακή Συναισθηματική Αισθητηριακή</p>	<p>Κινητική Τονικο-κλονική Κλονική Τονική Μυοκλονική Μυοκλονική-Τονική-Κλονική Μυοκλονική-Ατονική Ατονική Επιληπτικοί σπασμοί</p> <p>Μη κινητική (Αφαιρέσεις) Τυπική Μη τυπική Μυοκλονική Μυοκλονία βλεφάρου</p>	<p>Κινητική Τονικο-κλονική Επιληπτικοί σπασμοί</p> <p>Μη κινητική Επεισόδιο Συμπεριφορικής διαταραχής</p>

Εικόνα 2.9 Το ποσοστό των περιπτώσεων επιληψίας που προκύπτουν από διάφορες αιτίες, εμφανίζονται σε άτομα όλων των ηλικιών και σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες (17)

Στο ΗΕΓ ατόμων που πάσχουν από επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται παθολογικά ευρήματα ανάλογα με την περίοδο που γίνεται η καταγραφή. Γενικά, διακρίνονται τέσσερις περιόδους:

- προκριτική (preictal) : το χρονικό διάστημα πριν την κρίση
- κριτική (ictal) : το χρονικό διάστημα που λαμβάνει χώρα η κρίση
- μετακριτική (postictal) : το χρονικό διάστημα αμέσως μετά την κρίση
- μεσοκριτική (interictal) : το χρονικό διάστημα από το πέρας μιας κρίσης μέχρι την έναρξη της επόμενης

Η προκριτική περίοδος διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα έως μερικά λεπτά και σε μερικές περιπτώσεις έως και μερικές ώρες πριν την κρίση. Στο διάστημα αυτό το άτομο μπορεί να εμφανίσει πρόδρομα συμπτώματα, όπως είναι αύρα, πονοκέφαλο, αλλαγή στη συμπεριφορά ή/και τη διάθεση. Στο ΗΕΓ αυτής της περιόδου μπορεί να εμφανίζονται κυματομορφές που να σχετίζονται με αυτά τα συμπτώματα και παρουσιάζει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον η ανίχνευση των πρόδρομων αυτών στοιχείων στο ΗΕΓ (15), (16).

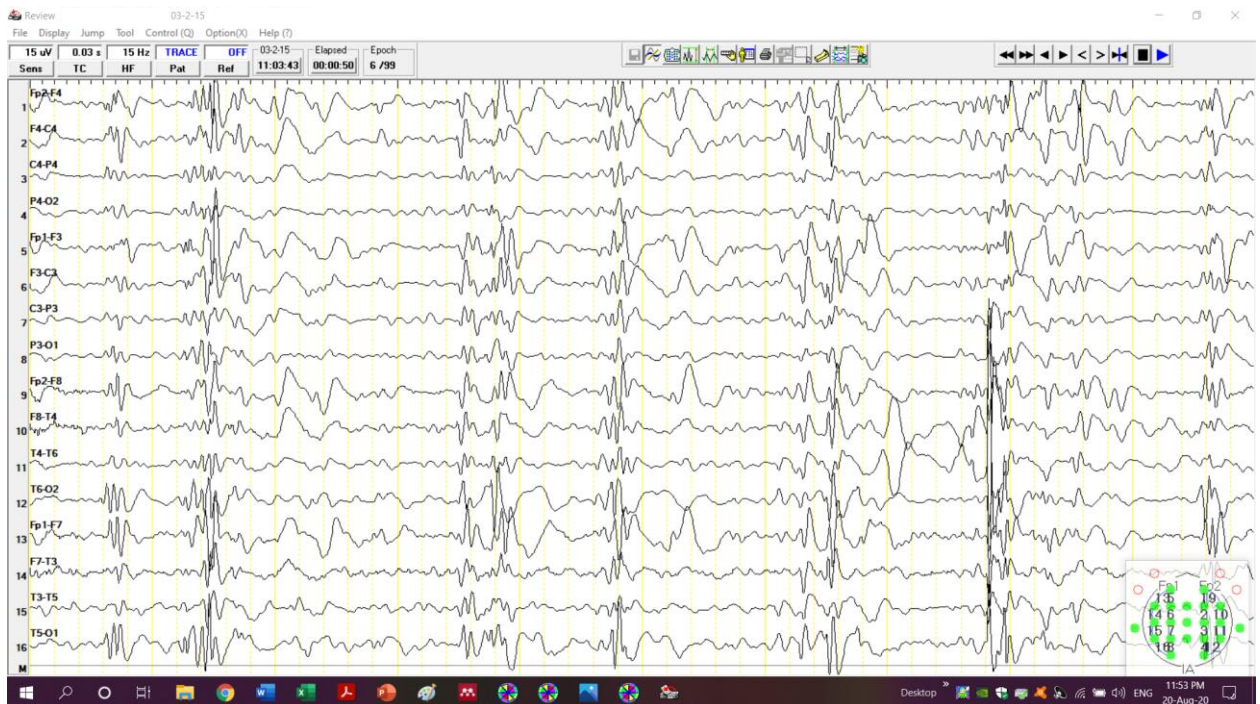
Η κριτική περίοδος ξεκινά αιφνίδια. Στο διάστημα αυτό το άτομο μπορεί να έχει απουσία της συνείδησης, να εμφανίζει μυϊκούς σπασμούς ή συμπεριφορικά σύνδρομα. Ανάλογα με την εκδήλωση της κρίσης η κριτική περίοδος μπορεί να διαρκέσει από μερικά δευτερόλεπτα έως αρκετά λεπτά ή στην περίπτωση των τονικοκλονικών κρίσεων και περισσότερο από 5 λεπτά (status epilepticus) (25). Στο κριτικό ΗΕΓ εμφανίζονται διάχυτες αιχμές (spikes) και είναι το πιο απειλητικό για τη ζωή διάστημα. Η εκτεταμένη διάρκεια της κριτικής περιόδου, χωρίς τη χορήγηση κατάλληλης δόσης διαζεπάμης ή μιδαζολάμης, μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια, διαταραχή της οξυγόνωσης του εγκεφάλου με μόνιμη εγκεφαλική βλάβη, ακόμα και θάνατο (25).

Η μετακριτική περίοδος είναι το μικρό χρονικό διάστημα αμέσως μετά την επιληπτική κρίση, διαρκεί συνήθως έως 15 λεπτά και διαφέρει ανάλογα με το είδος, τη διάρκεια και την ένταση της κρίσης που ολοκληρώθηκε. Στην περίπτωση των αφαιρετικών κρίσεων δεν υπάρχουν συμπτώματα κατά τη μετακριτική περίοδο και το άτομο αντιδρά σαν να μη συνέβη η κρίση (16). Αντίθετα, σε πιο δύσκολες εστιακές και γενικευμένες κρίσεις το άτομο μπορεί να εμφανίζει κούραση, σύγχυση, υπνηλία, πονοκέφαλο, εξασθένηση και πόνο το μυών ή και μελάνιασμα όταν πρόκειται για επιληπτικό σύνδρομο με γενικευμένη κρίση μεγάλης διάρκειας (status epilepticus) (25). Μετά το πέρας της κρίσης στο ΗΕΓ μπορεί να εμφανιστούν εξασθένηση των δυναμικών και επιληπτόμορφες εκφορτίσεις με επικράτηση του δέλτα ρυθμού σε συγκεκριμένες περιοχές σε εστιακές εκδηλώσεις (26).

Η μεσοκριτική περίοδος είναι το διάστημα ανάμεσα σε δύο κρίσεις. Στην πράξη, μπορεί να θεωρηθεί ότι ένα άτομο που πάσχει από επιληψία βρίσκεται συνεχώς σε μεσοκριτική περίοδο. Κατά το διάστημα αυτό το άτομο δεν εμφανίζει συμπτώματα και το κλινικό ΗΕΓ μπορεί να εμφανιστεί φυσιολογικό. Επίσης ενδέχεται η ανωμαλία να εντοπίζεται σε βαθύτερες δομές του εγκεφάλου και να μην καταγράφεται στο επιφανειακό ΗΕΓ (16). Συχνά κατά την καταγραφή εφαρμόζονται διάφορες τεχνικές, όπως ύπνος ή στέρηση ύπνου, υπέρπνοια και φωτεινά ερεθίσματα (Διαλείπων Φωτεινός Ερεθισμός – Δ.Φ.Ε.) σε συγκεκριμένες συχνότητες που πυροδοτούν την εμφάνιση παθολογικών κυματομορφών που έχουν τη μορφή αιχμών, αιχμηρών κυμάτων (sharp waves) ή συμπλέγματα αιχμής ή πολυαιχμής-βραδέος κύματος (spike-wave complex) (16). Στην Εικόνα 2.10 και Εικόνα 2.11 παρουσιάζονται δύο στιγμιότυπα παθολογικών ΗΕΓ καταγραφών petit mal status epilepticus με εμφανή γενικευμένα συμπλέγματα αιχμής-κύματος και πολυαιχμής-κύματος.



Εικόνα 2.10 Στιγμιότυπο ΗΕΓ καταγραφής με παθολογικά ευρήματα συμπλέγματος αιχμής-κύματος



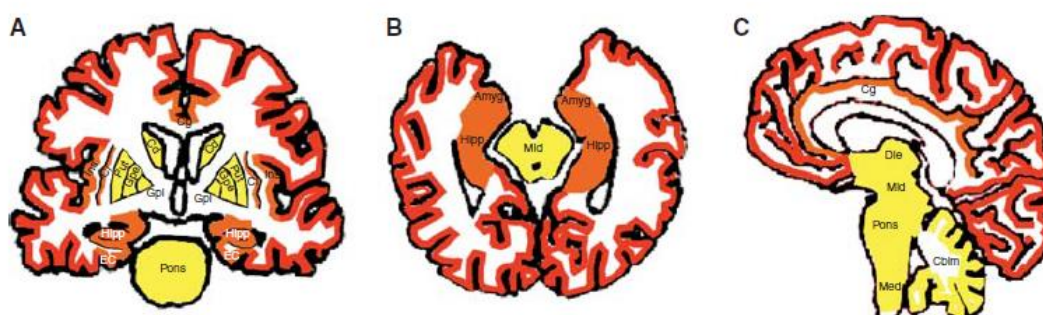
Εικόνα 2.11 Στιγμιότυπο ΗΕΓ καταγραφής με παροξυντικές εκφορτίσεις πολυαιχμής-κύματος

2.4. Μελέτη Νευρολογικών Παθήσεων: Η Νόσος Αλτσχάιμερ

Η Νόσος Αλτσχάιμερ (Alzheimer's Disease – AD) είναι μια προοδευτική, νευροεκφυλιστική, ανίατη νόσος άγνωστης αιτιολογίας. Μια πρόσφατη έκθεση της Alzheimer's για το 2018 (27) αναφέρει ότι η νόσος πλήττει παγκόσμια περίπου 33 εκατομμύρια άτομα από το σύνολο των 50 εκατομμυρίων ασθενών που πάσχουν από άνοια, με τουλάχιστον 80% επικράτηση σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και με μεγάλο επιπολασμό στις δυτικές χώρες (28). Τα δεδομένα αυτά καθιστούν την AD την πιο κοινή μορφή άνοιας.

Ο πρώτος που έκανε λόγο για μια «διακριτή προοδευτική ασθένεια» ήταν ο Alois Alzheimer (29), (30) που στο διάστημα 1901-1906 μελέτησε την περίπτωση της Auguste D, η οποία απεβίωσε στην ηλικία των 51 ετών (31). Ο σύζυγός της είχε παρατηρήσει μια ξαφνική αλλόκοτη συμπεριφορά με πανικό και τρόμο και καχυποψία, που εξελίχθηκαν γρήγορα μέσα σε λίγους μήνες μαζί με απώλεια μνήμης και διαταραχή της γραφής (32). Ο Alzheimer μετά το θάνατο της ασθενούς, συσχέτισε τις μεταβολές στη συμπεριφορά και στη μνήμη με ιστοπαθολογικά ευρήματα και νευροϊνιδιακή εκφύλιση στον εγκεφαλικό φλοιό (31). Για τα επόμενα 50 χρόνια, η νόσος ονομάστηκε «προγεροντική άνοια» (presenile dementia).

Στον εγκέφαλο του ατόμου που πάσχει από AD παρατηρείται συσσώρευση β-αμυλοειδούς στα νευρικά κύτταρα ή/και στα αιμοφόρα αγγεία (εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια), υπερφωσφορυλίωση της ταυ πρωτεΐνης, νευροϊνιδιακά συμπλέγματα (neurofibrillary tangles), γλοιακές αποκρίσεις (glial responses) και βλάβη στις συναπτικές συνδέσεις (33),(34). Οι πλάκες αμυλοειδούς είναι συσσωρεύσεις μορίων στον εξωκυττάριο χώρο του εγκεφάλου. Το κύριο συστατικό των πλακών είναι το πεπτίδιο β-αμυλοειδούς (Aβ), ένα πεπτίδιο που προέρχεται από μια πολύ μεγαλύτερη πρωτεΐνη, την πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (Amyloid Precursor Protein – APP), η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο APP που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 (32). Η συσσώρευση ξεκινάει πρώτα από δομές του νεοφλοιού, μεταχιακές δομές και δομές του αλλοφλοιού και σε μεταγενέστερο στάδιο, από υποφλοιώδεις δομές, συμπεριλαμβανομένων των βασικών γαγγλίων, του εγκεφαλικού στέλεχους και του παρεγκεφαλιδικού φλοιού (33),(35) (Εικόνα 2.12).



Εικόνα 2.12 Συσσώρευση των πλακών β-αμυλοειδούς στις εγκεφαλικές δομές σε 3 στάδια της νόσου (κίτρινο, πορτοκαλί, κόκκινο με σειρά εξέλιξης). Amyg=Αμυγδαλή, EC=Ενδορινικός φλοιός, Hipp=Ιππόκαμπος, Cg= Φλοιός του προσαγωγίου, Cd= Κερκοφόρος πυρήνας, Put=Κέλυφος, Gre= Εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, Gri= Εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, Cl=Γαινιοειδής πυρήνας, Ins=Νησιωτικός φλοιός, Die=Διευγκεφάλος, Mid=Μεσεγκέφαλος; Med=Προμήκης μυελός, Cblm=Παρεγκεφαλίδα (33).

Η συσσώρευση των πλακών του β-αμυλοειδούς στα νευρικά κύτταρα και τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα παρατηρούνται αρκετά χρόνια πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων, ενώ η απώλεια της συναπτικής επικοινωνίας εμφανίζεται προοδευτικά με την επιδείνωση της γνωσιακής έκπτωσης (31). Η παθοφυσιολογία της άνοιας οδηγεί στην απώλεια ή έκπτωση της μνήμης και άλλων γνωστικών ικανοτήτων (31). Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι ποικίλα και σχεδόν τυπικά και εμφανίζονται με διαφορετική ένταση στα διαφορετικά στάδια της νόσου. Ο ανοϊκός ασθενής βιώνει απώλεια μνήμης, διαταραχές της διάθεσης, της προσωπικότητας και της κρίσης, περιορισμό της γλωσσικής ικανότητας, προβλήματα ύπνου και γενικότερη σύγχυση (32). Η κλινική εκδήλωση της νόσου επηρεάζει την καθημερινή δραστηριότητα του ατόμου και οδηγεί τον ασθενή σταδιακά σε αδυναμία αυτοδιαχείρισης και αυτοεξυπηρέτησης.

Μέχρι σήμερα η αιτιολογία της AD παραμένει άγνωστη συνεπώς και θεραπεία. Το πλάνο θεραπείας περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Μελέτες έχουν καταλήξει στην ύπαρξη γενετικού υπόβαθρου που αυξάνει τον κίνδυνο ενός ατόμου για την εμφάνιση της νόσου και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μεταλλάξεις στα χρωμοσώματα 21 και 19 που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη APP και την Απολιποπρωτεΐνη E (APOE) αντίστοιχα, έχουν γίνει εμφανείς τις τελευταίες δεκαετίες (31),(36). Κατά την κλινική εξέταση ο νευρολόγος προσπαθεί να αποκλείσει δομικές εγκεφαλικές βλάβες που μπορούν να προκαλέσουν άνοια, όπως όγκο στον εγκέφαλο ή χρόνιο υποδόριο αιμάτωμα. Άλλες διαταραχές όπως η νόσος του θυρεοειδούς και μεταβολικά σύνδρομα, η ανεπάρκεια βιταμίνης B12, τα νεοπλάσματα, τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι χρόνιες λοιμώξεις μπορεί σπάνια να προκαλέσουν άνοια (31),(32). Η διάγνωση γίνεται από έμπειρο νευρολόγο μετά από μια σειρά εξετάσεων και ελέγχων για την αξιολόγηση της γνωστικής και νευροψυχολογικής κατάστασης του υπο εξέταση ατόμου. Ακόμη και σήμερα δεν έχει υπάρξει διαγνωστική διαδικασία που με απόλυτη ασφάλεια να υποδεικνύει την AD, πέραν της μετά θάνατον εξέτασης του εγκεφαλικού ιστού. Ο φορέας National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) και η Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρεία θέσπισαν τα διαγνωστικά κριτήρια NINCDS-ADRDA (37) και Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (38), αντίστοιχα για το διαχωρισμό μεταξύ πιθανής (probable), δυνατής (probable) και σίγουρης (definite) AD (34). Πρόσφατα ο National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) (39) ανανέωσε τα κριτήρια προσθέτοντας πιο σύγχρονους βιοδείκτες, όπως οι απεικονιστικές μέθοδοι και η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (cerebrospinal fluid – CSF) (34).

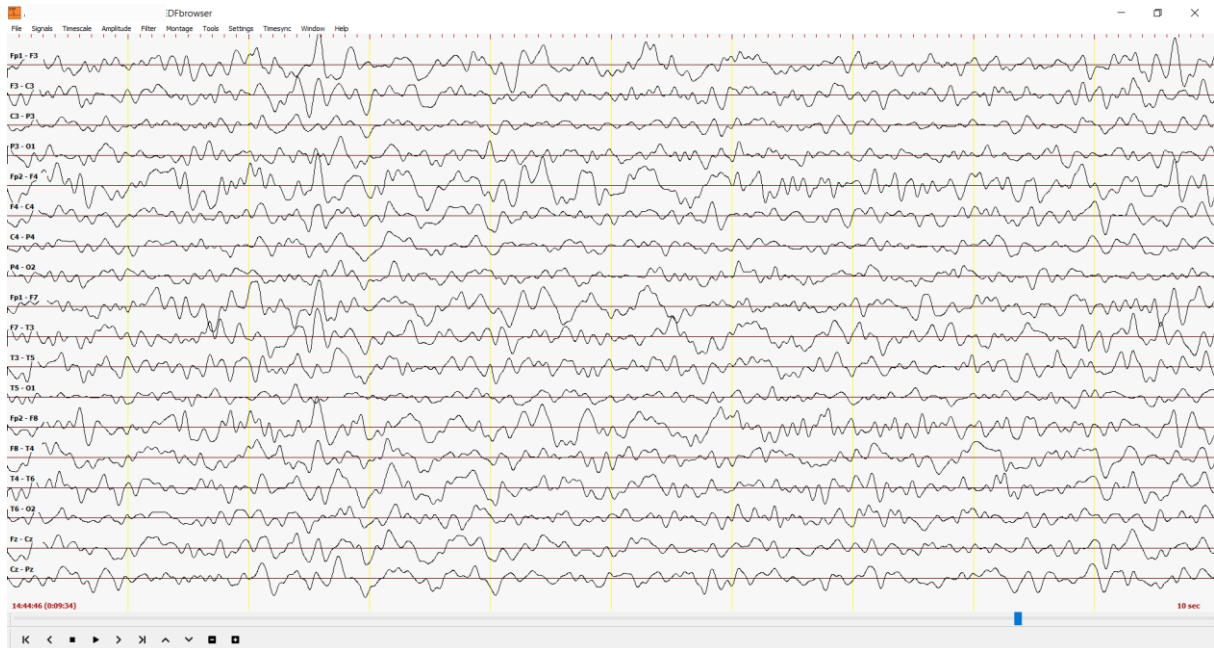
Σήμερα, στις διαγνωστικές διαδικασίες ρουτίνας περιλαμβάνονται η εξέταση της λειτουργίας του εγκεφάλου, μέσω ΗΕΓ ρουτίνας και απεικονιστικών μεθόδων, ο βιοχημικός έλεγχος και η φυσική εξέταση στην οποία μεταξύ άλλων ανήκουν η δοκιμασία Mini-Mental State Examination (MMSE) [4] και η κλίμακα Clinical Dementia Rating (CDR). Η δοκιμασία MMSE (40) και η κλίμακα CDR (41) είναι δύο εύχρηστες διαγνωστικές μέθοδοι, 30 και 5 βαθμών αντίστοιχα, και χρησιμοποιούνται από τους νευρολόγους για την αξιολόγηση της γνωσιακής πτώσης και της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών με AD, μέσα από ερωτήσεις δεξιοτήτων προσανατολισμού, προσοχής, μνήμης και γλώσσας. Υψηλές τιμές της κλίμακας CDR υποδηλώνουν πιο σοβαρή κατάσταση, ενώ οι υψηλές τιμές της δοκιμασίας MMSE αντιστοιχούν σε ήπιο στάδιο της νόσου ή φυσιολογική κατάσταση (βαθμολογία MMSE άνω του 28). Ανάλογα με τη βαθμολογία MMSE και CDR, τα ευρήματα από τις διαγνωστικές εξετάσεις, την κλινική εικόνα του ατόμου, καθώς και άλλους δημογραφικούς παράγοντες (ηλικία, μορφωτικό επίπεδο) διακρίνονται 3 στάδια της νόσου: ήπιο, μέτριο και σοβαρό. Ορισμένες φορές συναντάται ακόμα ένα στάδιο πριν την ήπια εκδήλωση της AD και αυτό είναι η Ήπια Γνωστική Διαταραχή. Η Ήπια Γνωστική Διαταραχή είναι μια νευρολογική διαταραχή που επηρεάζει το λόγο ή τον προσανατολισμό στο χώρο και συχνά θεωρείται πρόδρομος της AD, ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να μην εξελιχθεί σε AD (42). Τα στάδια της AD παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.13 χωρίς

ωστόσο τα όρια των βαθμολογιών να είναι απόλυτα. Για τιμές του MMSE άνω του 20 τα όρια στα οποία εμπίπτει το κάθε στάδιο δεν είναι αυστηρά και μπορεί να μεταβάλλονται ανάλογα μορφωτικό επίπεδο του ασθενή (40).

Στάδια Νόσου Αλτσχάιμερ		
Στάδιο	Βαθμολογία MMSE	Βαθμολογία CDR
<ul style="list-style-type: none"> • Φυσιολογικό • Αμφισβητούμενο/ Ήπια Γνωστική Διαταραχή • Ήπιο • Μέτριο • Σοβαρό 	<ul style="list-style-type: none"> • > 28 • 25 – 28 • 19 – 24 • 11 – 18 • < 10 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 0.5 • 1 • 2 • 3

Εικόνα 2.13 Στάδια Νόσου Αλτσχάιμερ με το αντίστοιχο εύρος τιμών στις κλίμακες MMSE και CDR.

Οι πρώτες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ηλεκτροεγκεφαλογράφο παρατηρούν μη φυσιολογική ΗΕΓ δραστηριότητα σε όλες τις υπο εξέταση περιπτώσεις ατόμων με ΝΑ και συμπεραίνουν ότι η δραστηριότητα του δ ρυθμού είναι διάχυτη στο ΗΕΓ των ασθενών, κυρίως στις κροταφικές, τις ινιακές και βρεγματικές περιοχές του ενός ημισφαιρίου (43),(44). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και σε επόμενες μελέτες (45) που πραγματοποιήθηκαν σε ηλεκτροεγκεφαλογράφο 10 καναλιών. Οι Hughes *et al.* (45) μελέτησαν ΗΕΓ ασθενών με ΝΑ και παρατήρησαν διάχυτα βραδέα κύματα στην κατάσταση ηρεμίας στους ασθενείς με άνοια, ιδιαίτερα σε εκείνους με αυξημένη βαρύτητα. Σε μια άλλη μελέτη (46) εμφανίστηκαν σοβαρές ΗΕΓ αλλοιώσεις. Στις ΗΕΓ καταγραφές των ασθενών με ΝΑ υπήρχε επιβράδυνση των βασικών δραστηριοτήτων (background activity) και εκτεταμένη εμφάνιση των κυμάτων δ . Επιπλέον, παρατηρήθηκαν πληθώρα εστιακών ανωμαλιών, αιχμών, αιχμηρών κυμάτων, ασυμμετριών καθώς και τριφασικών κυμάτων. Κατά τη διενέργεια αυτοψίας σε μερίδα ασθενών με ΝΑ εμφανίστηκε συσχέτιση της απώλειας των νευρώνων με τη σοβαρότητα της νόσου. Ακόμη, έχει καταγραφεί (47) συσχέτιση της μειωμένης του εκλυτικού παράγοντα κορτικοτροπίνης (corticotropin releasing factor - CRF) και της μειωμένης πρόσληψης οξυγόνου στον εγκέφαλο με την εμφάνιση βραδέων ΗΕΓ κυμάτων και τη γνωσιακή έκπτωση. Στην Εικόνα 2.14 παρουσιάζεται ένα στιγμιότυπο ΗΕΓ καταγραφής από ασθενή με μέτριο στάδιο AD, όπου εμφανίζονται διάχυτα θ κύματα στις βρεγματικές και ινιακές περιοχές.



Εικόνα 2.14 Στιγμιότυπο ΗΕΓ καταγραφής ατόμου με Νόσο Αλτσχάιμερ σε προχωρημένο στάδιο, με παθολογική εμφάνιση θ ρυθμού βρεγματο-ινιακά

Κεφάλαιο 3

Ανίχνευση και Εκτίμηση της βαρύτητας της Νόσου Αλτσχάιμερ: Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Σύνοψη

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η ανασκόπηση των βιβλιογραφικών εργασιών που έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια για τη μελέτη της Νόσου Αλτσχάιμερ (ΝΑ). Η βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζεται με βάση το πρότυπο PRISMA και επικεντρώνεται σε μεθοδολογίες ανάλυσης ΗΕΓ καταγραφών ατόμων που πάσχουν από τη ΝΑ, αποκλείοντας περιπτώσεις ασθενών με Ήπια Γνωστική Διαταραχή. Οι πειραματικές εργασίες υπολογίζουν ποσοτικά μέτρα του ΗΕΓ που εκφράζουν την επιβράδυνση, την πολυπλοκότητα και το συγχρονισμό των εγκεφαλικών σημάτων και αποσκοπούν είτε στην ανίχνευση της ΑΔ είτε στην εκτίμηση της βαρύτητας της ΝΑ, όπως αυτή εκφράζεται με το δείκτη MMSE, από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά.

3.1. Μεθοδολογία αναζήτησης πειραματικών εργασιών

Η μελέτη της μεταβολής των ΗΕΓ χαρακτηριστικών ασθενών με άνοια και η συσχέτισή τους με γνωσιακές λειτουργίες έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Εγκεφαλικές αλλοιώσεις εμφανίζονται σε βιοψίες ή αυτοψίες εγκεφάλων ασθενών με AD καταγράφονται ήδη από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα. Κλινικά, η διαφοροποίηση των ανοιών ήταν αδύνατη και η διάγνωση της άνοιας στηριζόταν σε ευρήματα αυτοψίας που δεν είχαν κάποιο διαγνωστικό όφελος. Σήμερα, οι ΗΕΓ μελέτες πραγματοποιούνται με πιο εξελιγμένα μέσα και διαχειρίζονται περισσότερη χωρική πληροφορία. Οι μεθοδολογίες και οι τεχνικές επεξεργασίας σήματος συνεχώς εξελίσσονται για την κατά το δυνατόν καλύτερη μελέτη των ΗΕΓ αλλοιώσεων που λαμβάνουν χώρα στη ΝΑ.

Η παρούσα διερεύνηση της βιβλιογραφίας επικεντρώνεται σε πειραματικές μελέτες που αποσκοπούν στην αυτοματοποιημένη ανίχνευση της AD από τα ΗΕΓ δεδομένα ή στη συσχέτιση ποσοτικών μέτρων των ΗΕΓ ασθενών με AD με τη βαρύτητα της κατάστασής τους. Η συστηματική ανασκόπηση δεν αποσκοπεί στην εξαντλητική αναζήτηση όλων των στοιχείων της βιβλιογραφίας, που έχουν προταθεί τις τελευταίες δεκαετίες αναφορικά με τη μελέτη του ΗΕΓ στη ΝΑ, αλλά σε μια πλήρη και αντικειμενική παρουσίαση των πιο πρόσφατων και ολοκληρωμένων πειραματικών εργασιών. Η μεθοδολογική προσέγγιση που ακολουθείται για την εύρεση των εργασιών προς μελέτη υπακούει στην έκθεση PRISMA (PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (48), για την τεκμηρίωση της βιβλιογραφικής έρευνας, την ενίσχυση της αξιοπιστίας της βιβλιογραφικής ανασκόπησης και τον αντικειμενικό περιορισμό των μελετών.

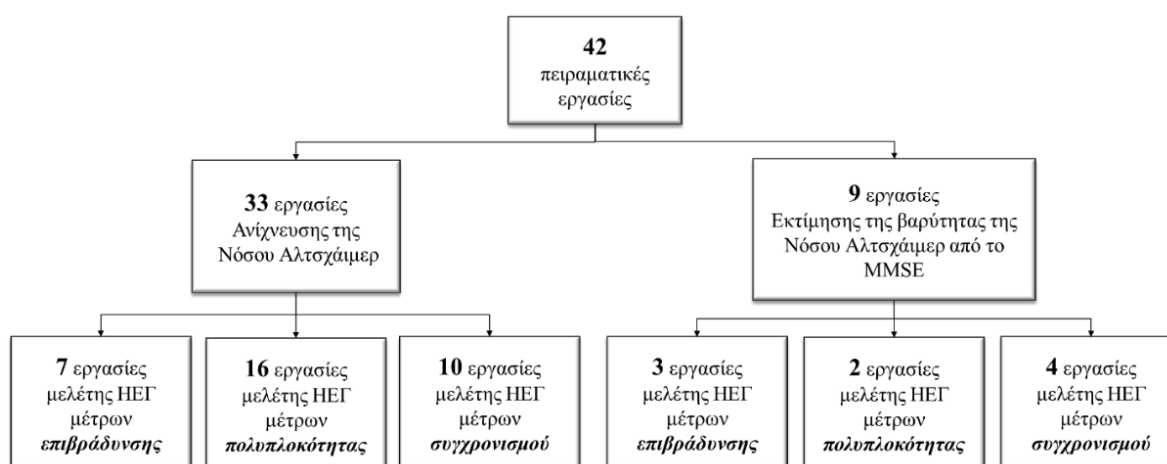
Η ενδεδειγμένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιείται στις πιο γνωστές και ολοκληρωμένες ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες επιστημονικών άρθρων: Elsevier's Scopus, IEEE Xplore, ScienceDirect και PubMed. Από την αναζήτηση προσδοκάται να μελετηθούν εργασίες που επικεντρώνονται αποκλειστικά στην ανάλυση του ΗΕΓ στη νόσο Αλτσχάιμερ, αποκλείοντας περιπτώσεις με Ήπια Γνωστική Διαταραχή. Συνεπώς, η αναζήτηση εστιάζει σε εργασίες των τελευταίων 10 χρόνων που περιέχουν τις λέξεις-κλειδιά Alzheimer's και EEG στον τίτλο ή στην περίληψη του άρθρου, ενώ ταυτόχρονα εξαιρούνται μελέτες που περιέχουν στον τίτλο ή στην περίληψη τις λέξεις "mouse" ή "mice" ή "MCI". Από την αναζήτηση προκύπτουν 1484 καταγραφές συνολικά και από τις 4 μηχανές αναζήτησης. Στη συνέχεια, με χρήση του ελεύθερου εργαλείου Mendeley ανιχνεύονται 872 διπλότυπες καταγραφές από το σύνολο των 1484 καταγραφών και απομακρύνονται, προχωρώντας στο στάδιο της πρώτης αξιολόγησης των καταγραφών. Από τις 612 καταγραφές που προέκυψαν αφαιρούνται οι θεωρητικές εργασίες, όπως οι συστηματικές ανασκοπήσεις, τα βιβλία και τα κεφάλαια των βιβλίων που δεν περιγράφουν πειραματική μελέτη, τα άρθρα που έχουν γραφεί σε γλώσσα πέραν της Αγγλικής, οι διορθώσεις που έχουν πραγματοποιηθεί σε δημοσιευμένα άρθρα (Erratum/ Corrigendum), οι εργασίες που έχουν παρουσιαστεί σε επιστημονικά συνέδρια καθώς και οι περιλήψεις και οι αναρτημένες παρουσιάσεις. Στη συνέχεια, εφαρμόζονται κριτήρια καταλληλότητας στα 345 άρθρα για να εξαχθούν οι τελικές μελέτες προς ανάλυση. Τα κριτήρια που εφαρμόζονται για τον περιορισμό των εργασιών και την τελική επιλογή των άρθρων, είναι τα εξής:

1. Μη προσβασιμότητα (μη έγκυρος Αναγνωριστικός Κωδικός Ψηφιακού Αντικειμένου, αδυναμία εύρεσης ή/και απόκτησης της μελέτης)
2. Ανάλυση δεδομένων Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας (functional Magnetic Resonance Image), Μαγνητοεγκεφαλογραφίας (Magnetoencephalography), Προκλητών Δυναμικών (Event Related Potentials), Διακρανιακής Μαγνητικής Διέγερσης με Ηλεκτροεγκεφαλογραφία (Transcranial Magnetic Stimulation with Electroencephalography)
3. Εφαρμογή μεθοδολογίας ανάλυσης ΗΕΓ σε ζώα (αρουραίοι, ανώτερα θηλαστικά)

4. Εφαρμογή μεθοδολογίας ανάλυσης ΗΕΓ σε ασθενείς με άλλες άνοιες (μετωποκροταφική άνοια, Άνοια Σωματίων Lewy) ή/και συννοσηρότητες (επιληψία, κατάθλιψη, σχιζοφρένεια, διαταραχή φάσματος αυτισμού, διαβήτης, εγκεφαλικό επεισόδιο, ημικρανία, ασθένεια Creutzfeldt-Jakob),
5. Μελέτες επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής στα ΗΕΓ ασθενών
6. Μελέτες ύπνου
7. Εφαρμογή της μεθοδολογίας ανάλυσης ΗΕΓ σε υποκείμενα διαφορετικής ηλικιακής ομάδας (non age-matched)
8. Μελέτες Νευροανάδρασης
9. Μελέτες παρουσίας και ελέγχου συσκευών καταγραφής ΗΕΓ
10. Μελέτες που εφαρμόζουν επεμβατικές μεθόδους (Εν τω Βάθει εγκεφαλική διέγερση)

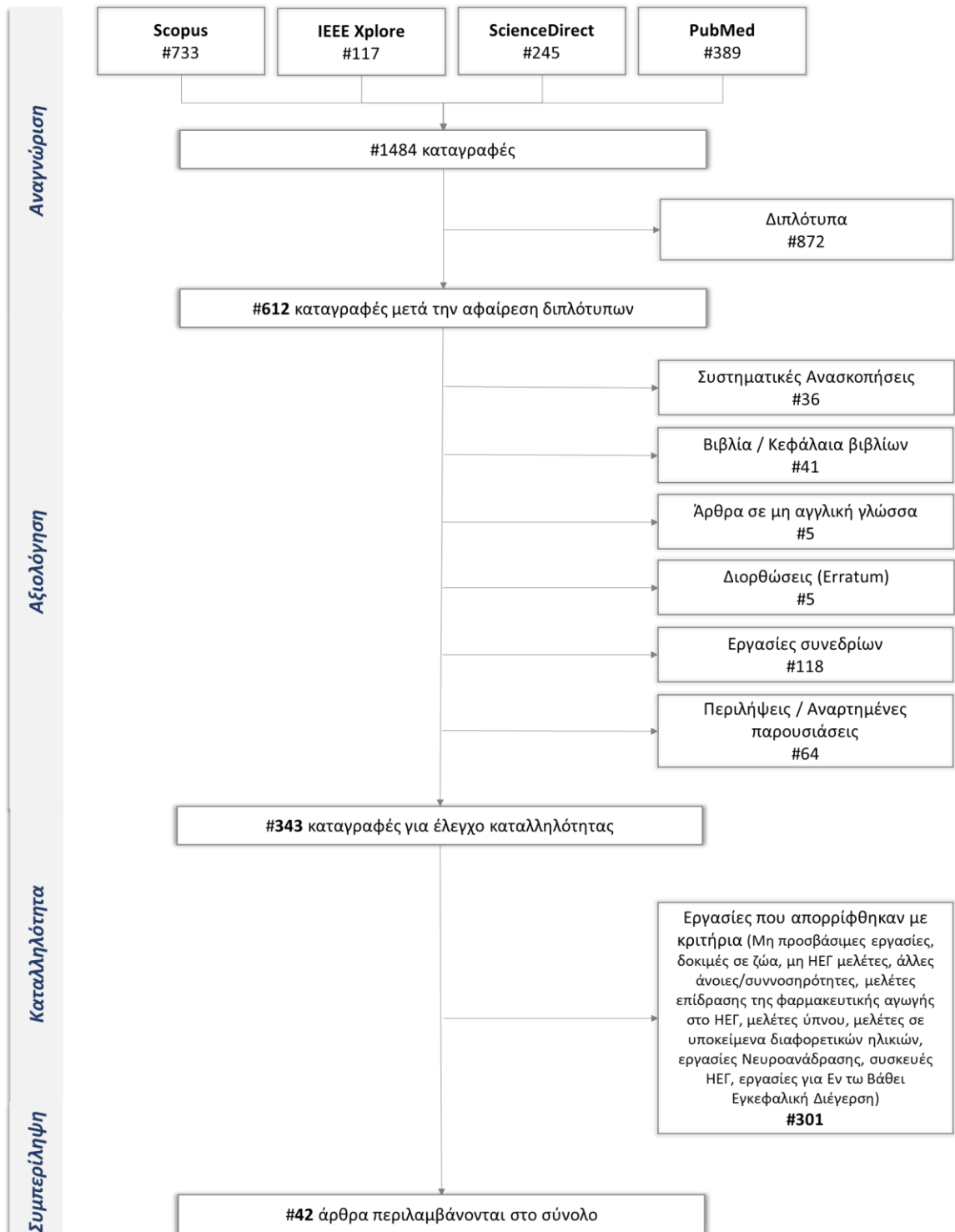
Οι παραπάνω κατηγορίες εργασιών απορρίπτονται από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιορίζοντας τον αριθμό των μελετών σε 42. Στην Εικόνα 3.2 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής σύμφωνα με την έκθεση PRISMA. Στην κορυφή του διαγράμματος καταγράφεται το ερευνητικό ερώτημα και έπειτα εμφανίζονται τα διάφορα στάδια της συστηματικής ανασκόπησης, με τον αριθμό των καταγραφών που ανιχνεύθηκαν, αξιολογήθηκαν, εξαιρέθηκαν και συμπεριλήφθηκαν, καθώς και τους λόγους για τους οποίους περιορίστηκαν οι καταγραφές.

Τα 42 άρθρα που συμπεριλαμβάνονται στη βιβλιογραφική ανασκόπηση οργανώνονται σε 2 γενικές κατηγορίες σύμφωνα με το αντικείμενο της έρευνας που πραγματοποιείται: α) Αυτόματη ανίχνευση της AD β) Εκτίμηση βαρύτητας της νόσου μέσω του δείκτη MMSE με ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά. Ορισμένες μελέτες που καλύπτουν και τα δύο αντικείμενα έρευνας αναλύονται ξεχωριστά σε κάθε κατηγορία. Ο περαιτέρω διαχωρισμός των βιβλιογραφικών στοιχείων γίνεται με γνώμονα τα ΗΕΓ μέτρα που υπολογίστηκαν από τις καταγραφές των συμμετεχόντων για να διακρίνουν αλλοιώσεις στην ΗΕΓ κατάσταση ασθενών με ΝΑ. Συνεπώς, διακρίνονται τρεις επιμέρους κατηγορίες που περιγράφουν την ΗΕΓ κατάσταση που μελετά το κάθε μέτρο. Στην πρώτη κατηγορία αναλύονται ΗΕΓ μέτρα που χαρακτηρίζουν την επιβράδυνση των εγκεφαλικών ρυθμών, στη δεύτερη κατηγορία αναλύονται ΗΕΓ μέτρα που χαρακτηρίζουν την πολυπλοκότητα της εγκεφαλικής δραστηριότητας και τέλος, στην τρίτη κατηγορία περιγράφονται ΗΕΓ μέτρα που χαρακτηρίζουν το συγχρονισμό του εγκεφάλου (Εικόνα 3.2)



Εικόνα 3.2 Διαχωρισμός πειραματικών εργασιών σύμφωνα με το αντικείμενο μελέτης

Αναζήτηση για: ('Alzheimer's'[Τίτλο/Περίληψη] AND 'EEG'[Τίτλο/Περίληψη]) NOT ('mouse'[Τίτλο/Περίληψη] OR 'mice'[Τίτλο/Περίληψη] OR 'MCI'[Τίτλο/Περίληψη]) Χρονικό εύρος 2009 μέχρι Σήμερα



Εικόνα 3.1 Διάγραμμα ροής βιβλιογραφικής αναζήτησης σύμφωνα με την τεχνική PRISMA

3.2. Ανίχνευση της νόσου Αλτσχάιμερ

Το ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην ανίχνευση της νόσου Αλτσχάιμερ από την εξαγωγή ΗΕΓ μέτρων. Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές έχουν προτείνει πλήθος χαρακτηριστικών και τεχνικών επεξεργασίας σήματος για να μελετήσουν την επιβράδυνση, την πολυπλοκότητα, και το συγχρονισμό του ΗΕΓ σε ασθενείς με ΝΑ. Σε αρκετές περιπτώσεις καταγράφονται τροποποιήσεις των ήδη υπάρχοντων μέτρων για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων ανίχνευσης. Τα χαρακτηριστικά υπολογίζονται είτε σε ζεύγη ηλεκτροδίων είτε σε σχηματισμένες περιοχές ενδιαφέροντος.

3.2.1 Μελέτη της επιβράδυνσης των εγκεφαλικών ρυθμών

Η επικράτηση των βραδέων κυμάτων έναντι των υψηλών ρυθμών α και β είναι το πρώτο εύρημα που παρατηρήθηκε σε μελέτες ανάλυσης του ΗΕΓ ασθενών με AD. Η Σχετική Ισχύς των βασικών ΗΕΓ ρυθμών δ , θ , α , β και γ αλλά και η αναλογία ορισμένων ΗΕΓ ρυθμών έχουν χρησιμοποιηθεί για την διάκριση μεταξύ των ασθενών με AD και των υγιών ατόμων. Η αναλογία του θ ρυθμού ως προς τον α ρυθμό εμφανίζεται σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με AD σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Σε ορισμένες εργασίες, η αναλογία θ/α διακρίνει τις δυο υπό εξέταση ομάδες με καλύτερο τρόπο απ' ότι η ισχύς των ρυθμών α και θ ξεχωριστά.

3.2.1.1 Ισχύς Ζώνης και αναλογία ΗΕΓ ρυθμών

Οι εργασίες ανάλυσης ΗΕΓ δεδομένων έχουν καταλήξει στην αύξηση της σχετικής ισχύος των ζωνών χαμηλής συχνότητας (δ και θ), μαζί με τη μείωση της ισχύος των ζωνών υψηλής συχνότητας (α , β), υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς με AD εμφανίζουν επιβράδυνση της εγκεφαλικής δραστηριότητας συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Στην εργασία (49) οι ερευνητές μελέτησαν τη μεταβολή των εγκεφαλικών ρυθμών σε 50 ασθενείς έναντι 50 υγιών ατόμων. Πιο αναλυτικά, οι Fahimi *et al.* υπολόγισαν την ισχύ του α και θ ρυθμού, καθώς και την αναλογία του θ ρυθμού ως προς τον α ρυθμό με τη χρήση του Ταχύ Μετασχηματισμού Fourier (Fast Fourier Transform) από ΗΕΓ καταγραφές διάρκειας 10 λεπτών. Η στατιστική ανάλυση με τη δοκιμασία t έδειξε ότι ο δείκτης της αναλογίας του θ ρυθμού ως προς τον α ρυθμό ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με AD σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Ο δείκτης θ/α μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αναγνώριση της ασθένειας σε αρχικό στάδιο.

Σε παρόμοια κατεύθυνση, οι Schmidt *et al.* πρότειναν μια μεθοδολογία που στηρίζεται στον υπολογισμό της αναλογίας του α ως προς τον θ ρυθμό (50). Στην εργασία χρησιμοποιήθηκαν ΗΕΓ δεδομένα από 57 υγιή άτομα και 50 ασθενείς με AD διάρκειας 40 δευτερολέπτων και υπολογίστηκε η αναλογία α/θ ρυθμό της μέσης τιμής του δυναμικού των καναλιών C3 και O1. Η καμπύλη ROC έδειξε ότι η διάκριση των ΗΕΓ σημάτων των ασθενών από τους υγιείς μάρτυρες έδωσε Ευαισθησία 76.4 %, Ειδικότητα 84.6% και τιμή καμπύλης ROC ίση με 0.92.

Μια μελέτη μεταβολής των ΗΕΓ ρυθμών θ και α παρουσιάστηκε στην εργασία (51). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν 34 ασθενείς και 30 υγιείς μάρτυρες από την Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου Celso Pierro στη Βραζιλία και κατέγραψαν 46-66 δευτερόλεπτα ΗΕΓ δραστηριότητας. Οι καταγραφές έγιναν ενώ οι συμμετέχοντες βρίσκονταν σε ήρεμη, καθιστή θέση με τα μάτια κλειστά και με τα μάτια ανοιχτά. Μετά την εφαρμογή του Ταχύ Μετασχηματισμού Fourier σε εποχές των 2,56 δευτερολέπτων, υπολογίστηκε η ισχύς για τις ζώνες συχνοτήτων δ , θ , α και β για όλα τα ηλεκτρόδια μαζί, για το αριστερό ημισφαίριο (T3, T5, F3, C3, P3 και O1), για το δεξί ημισφαίριο (T4, T6, F4, C4, P4 και O2), για την ινιακή περιοχή (O1, O2) και για τη μετωπιαία περιοχή (F3, F4 και F0). Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν επιπλέον χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη μεταβολή των ρυθμών θ και α όταν η

κατάσταση ηρεμίας του ατόμου μεταβαίνει από μάτια κλειστά σε μάτια ανοιχτά. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκαν η μεταβολή του ρυθμού θ (δείκτης μεταβολής θ) και η μεταβολή του ρυθμού α (δείκτης μεταβολής α) κατά το άνοιγμα των ματιών καθώς και ο λόγος των δύο μεταβολών (δείκτης μεταβολής α/θ). Η μεταβολή του ρυθμού θ υπολογίστηκε ως ο λόγος της ισχύος του θ ρυθμού κατά απόλυτη τιμή όταν τα μάτια του εκάστοτε ατόμου ήταν ανοιχτά στην καταγραφή, ως προς την αντίστοιχη τιμή ισχύος που υπολογίστηκε όταν τα μάτια του ατόμου ήταν κλειστά. Με τον ίδιο τρόπο υπολογίστηκε και ο δείκτης μεταβολής α και τέλος, ο λόγος των δύο μεταβολών θ και α . Κατά τη σύγκριση του δείκτη μεταβολής α μεταξύ των δύο ομάδων, οι τιμές αποδείχθηκαν μεγαλύτερες, δηλαδή λιγότερη δραστηριότητα, στους ασθενείς με AD συγκριτικά με τους υγιείς και οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές στην ινιακή περιοχή και το δεξιό ημισφαίριο. Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες σχετικά με τη μεταβολή του ρυθμού θ δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Τέλος, η καμπύλη ROC έδειξε ότι Ακρίβεια ταξινόμησης με το δείκτη μεταβολής α/θ για το αριστερό ημισφαίριο έφτασε το 95,3%, η Ειδικότητα το 96,6% και η Ευαισθησία το 94,1%.

Σε μια ακόμη εργασία μελέτης της επιβράδυνσης των εγκεφαλικών συχνοτήτων (52), οι Chen *et al.* μελέτησαν ΗΕΓ καταγραφές από 95 ασθενείς με AD από το Νοσοκομείο Ταϊpei της Ταϊβάν. Οι ΗΕΓ καταγραφές των 10 δευτερολέπτων αναλύθηκαν στους 4 ΗΕΓ ρυθμούς δ , θ , α και β με τον Ταχύ Μετασχηματισμό Fourier. Οι ερευνητές υπολόγισαν την αναλογία των εγκεφαλικών ρυθμών και τη μεσοημισφαιρική (interhemispheric) Συνοχή του α ρυθμού ανάμεσα σε 8 ζεύγη ηλεκτροδίων. Συγκεκριμένα, για τα 16 ηλεκτρόδια υπολογίστηκαν η αναλογία θ/α ρυθμού, η αναλογία θ και δ ως προς τον α και β ρυθμό, η αναλογία θ ως προς τον α και β ρυθμό και η αναλογία θ και δ ως προς τον α ρυθμό. Τα ΗΕΓ δεδομένα χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου των ασθενών, η οποία ορίστηκε με βάση το δείκτη MMSE, από ήπια έως σοβαρή. Η Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα και η Δοκιμασία Mann-Whitney έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ελεγχόμενες ομάδες. Ακόμη, τα καλύτερα αποτελέσματα έδωσαν η αναλογία των χαμηλών ρυθμών δ και θ ως προς τον α και β ρυθμό και η μεσοημισφαιρική Συνοχή του α ρυθμού στα ζεύγη ηλεκτροδίων της κεντρικής και βρεγματικής περιοχής. Αναφορικά με την εξέλιξη της σοβαρότητας της νόσου, φάνηκε ότι η αναλογία των δ και θ ως προς τον α και β ρυθμό αυξάνεται με τη σοβαρότητα της νόσου, ενώ μειώνεται η μεσοημισφαιρική Συνοχή του α ρυθμού στο προχωρημένο στάδιο της νόσου και κυρίως στην κεντρική και βρεγματική περιοχή.

Στην εργασία (53) εμφανίζονται διαφορές στο ρυθμό γ σε ΗΕΓ που λήφθηκαν σε κατάσταση ηρεμίας από ασθενείς με NA, έναντι υγιών ηλικιωμένων ατόμων. Οι Wang *et al.* κατέγραψαν ΗΕΓ από 8 ασθενείς και 12 υγιείς μάρτυρες και ανέλυσαν το φάσμα ισχύος κυματιδίων (wavelet power spectrum) και ένα μέτρο Συνοχής (bicoherence) για τους 5 βασικούς ρυθμούς και έπειτα, εφάρμοσαν μια μη παραμετρική στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο της μετάθεσης (non parametric Permutation test). Συγκριτικά με την ομάδα των υγιών ατόμων, η σχετική ισχύς των κυματομορφών στις συχνότητες δ και γ αυξήθηκε, ενώ μειώθηκε η ισχύς του α ρυθμού στην ομάδα των ασθενών με NA. Επιπλέον, οι Wang *et al.* διαπίστωσαν ότι ο αυξημένος ρυθμός δ εντοπίστηκε κυρίως στις κεντρικές, βρεγματικές και ινιακές περιοχές, ο ρυθμός α ήταν μειωμένος γενικευμένα σε ολόκληρο τον εγκεφαλικό φλοιό και ο ρυθμός γ ήταν αυξημένος κυρίως στην μέση γραμμή των μετωπιαίων, κεντρικών βρεγματικών περιοχών και των ινιακών περιοχών. Αναφορικά με τη Συνοχή, παρατηρήθηκε αύξηση της σύνδεσης ανάμεσα στις συχνότητες των ρυθμών β - γ και ανάμεσα στις χαμηλές συχνότητες σε ασθενείς με AD σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Σε μια μελέτη (54) που επικεντρώθηκε κυρίως στη σύγκριση μεταξύ του Ταχύ Μετασχηματισμού Fourier (FFT) και του Συνεχούς Μετασχηματισμού Κυματιδίων (Continuous Wavelet Transform - CWT) και οι ερευνητές συγκέντρωσαν ΗΕΓ δεδομένα από 20 ασθενείς με AD και 20 υγιείς μάρτυρες από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Σέφιλντ. Οι καταγραφές διήρκεσαν 30 λεπτά και οι

συμμετέχοντες ήταν σε ήρεμη, καθιστή θέση με τα μάτια ανοιχτά. Από τις καταγραφές επιλέχθηκαν σήματα των 12 δευτερολέπτων χωρίς παρεμβολές, τα οποία χωρίστηκαν σε παράθυρα των 4 δευτερολέπτων. Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν ο μέσος όρος του μέτρου του FFT για όλους τους συντελεστές για κάθε ΗΕΓ ρυθμό (δ , θ , α , β , γ) και για κάθε ένα από τα 23 κανάλια, όπως επίσης και ο μέσος όρος του μέτρου του CWT για όλους του συντελεστές. Τα αποτελέσματα της ανίχνευσης της ομάδας Αλτσχάιμερ ήταν καλύτερα με τον CWT συγκριτικά με εκείνα με τον FFT και η Ακρίβεια ταξινόμησης με τον αλγόριθμο k Πλησιέστερων Γειτόνων (k-Nearest Neighbor - kNN) έφτασε το 99% για τα κανάλια P3 και O1. Ακόμη, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι τα χαρακτηριστικά του δ και θ ρυθμού είχαν τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης. Τέλος, μελέτησαν μήκη παραθύρου μικρότερα των 4 δευτερολέπτων, συμπεραίνοντας ότι το παράθυρο των 4 δευτερολέπτων (8000 μήκος) έφερε το καλύτερο αποτέλεσμα ανίχνευσης της ΝΑ.

3.2.1.2 Διαμόρφωση πλάτους

Οι Falk *et al.* (55), εισήγαγαν τη διαμόρφωση πλάτους στη μελέτη επιβράδυνσης των ΗΕΓ ρυθμών που σχετίζεται με τη ΝΑ. Σύμφωνα με τη μεθοδολογία, η διαμόρφωση πλάτους υπολογίζεται με χρήση του Μετασχηματισμού Hilbert για τους 4 ρυθμούς του ΗΕΓ (δ , θ , α , β) και εξάγεται ο ρυθμός με τον οποίο μεταβάλλεται το πλάτος σε σύντομες χρονικές περιόδους (περίπου 5 δευτερόλεπτα). Έπειτα, εξάγεται η ενέργεια από τη διαμόρφωση πλάτους για ζεύγη ηλεκτροδίων από τη μετωπιαία, τη βρεγματική, την ινιακή και την κροταφική περιοχή. Το χαρακτηριστικό αυτό συγκρίθηκε ανάμεσα σε 11 υγιή άτομα που σχημάτισαν την ομάδα Ελέγχου και 21 ασθενείς με AD διαφορετικής βαρύτητας (11 με ήπια νόσο και 10 με μέτρια προς σοβαρή κατάσταση). Τέσσερα προβλήματα ταξινόμησης παρουσιάστηκαν στη μελέτη, με τις Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines – SVM) να φέρουν ποσοστό ακρίβειας 90,6%, 74,1%, 71,4% και 53,8% για τα προβλήματα Ελέγχου/ΝΑ, Ελέγχου/ ήπια AD, Ελέγχου/ μέτρια ΝΑ, ήπια AD /μέτρια AD αντίστοιχα. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι η πλειονότητα των χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν για την ταξινόμηση προήλθαν από τη διαμόρφωση των χαμηλών συχνοτήτων δ και θ , υποδηλώνοντας ότι οι σημαντικότερες βλάβες εμφανίζονται σε αργά μεταβαλλόμενες διαμορφώσεις πλάτους. Τέτοια ευρήματα υποδεικνύουν ότι η αλληλεπίδραση του θ με τον β ρυθμό εξασθενεί στη ΝΑ.

3.2.2 Μελέτη της Πολυπλοκότητας του εγκεφάλου

Οι περισσότερες εργασίες ανάλυσης του ΗΕΓ σε ασθενείς που πάσχουν από AD έχουν ασχοληθεί με την πολυπλοκότητα του ΗΕΓ. Η πολυπλοκότητα της εγκεφαλικής δραστηριότητας υπολογίζεται με ορισμένα μη γραμμικά μέτρα από τη Θεωρία της Πληροφορίας, όπως η Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας (Multiscale Entropy), η Ασαφής Εντροπία (Fuzzy Entropy), η πολυπλοκότητα Lempel-Ziv (Lempel-Ziv complexity), η Προσεγγιστική Εντροπία (Approximate Entropy), η Εντροπία Tsallis (Tsallis Entropy), η Εντροπία Δείγματος (Sample Entropy), η Αμοιβαία Πληροφορία (Mutual Information) και πολλά άλλα. Τα τελευταία 10 χρόνια έχουν προταθεί πληθώρα χαρακτηριστικών και διαφορετικών μεθοδολογιών ανάλυσης σήματος καταλήγοντας ανεξαιρέτως στο συμπέρασμα ότι η πολυπλοκότητα της εγκεφαλικής δραστηριότητας μειώνεται στους ασθενείς με AD και συνεπώς, τα ΗΕΓ σήματα των ασθενών με AD είναι λιγότερο χαοτικά σε σύγκριση με εκείνα των υγιών ατόμων.

3.2.2.1 Χαρακτηριστικά Εντροπίας

Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Rostaghi and Azami πρότειναν ένα νέο χαρακτηριστικό εντροπίας, την Εντροπία Διασποράς (Dispersion Entropy). Έπειτα οι Azami *et al.* (56) μελέτησαν ένα χαρακτηριστικό που στηρίζεται στην Εντροπία Διασποράς και στις διακυμάνσεις (fluctuation), το οποίο ονόμασαν

multiscale Fluctuation-based Dispersion Entropy (MFDE). Οι ερευνητές μελέτησαν την MFDE, τη MSE, την Ασαφή Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας (Multiscale Fuzzy Entropy – MFE) και την Εντροπία Διασποράς, πολλαπλής Κλίμακας (Multiscale Dispersion Entropy – MDE) σε 11 ασθενείς με AD και 11 υγιείς μάρτυρες. Οι HEG καταγραφές χωρίστηκαν σε παράθυρα των 5 δευτερολέπτων (1280 σημεία) και υπολογίστηκαν τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Η σύγκριση από τις τιμές του μέσου όρου και της τυπικής απόκλισης ανάμεσα στις δύο ομάδες, έδειξε ότι τα χαρακτηριστικά των καταγραφών των ασθενών εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές απ’ ότι τα αντίστοιχα των υγείων μαρτύρων για μικρές χρονικές κλίμακες, ενώ εμφάνισαν υψηλότερες τιμές για μεγάλες χρονικές κλίμακες.

Η ίδια ομάδα ερευνητών, σε μια προηγούμενη μελέτη τους (57) πρότειναν την πολυπαραγοντική εντροπία πολλαπλής κλίμακας που είναι μία επέκταση της Εντροπίας Πολλαπλής Κλίμακας, η οποία στηρίζεται στη διακύμανση ($mvMSE_{\sigma^2}$). Οι ερευνητές μελέτησαν το προτεινόμενο χαρακτηριστικό σε διαφορετικές μπάντες συχνοτήτων και το σύγκριναν με προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποιούν τη MSE που στηρίζεται στο μέσο όρο (MSE_{μ}), την πολυπαραγοντική MSE ($mvMSE$), και την MSE που στηρίζεται στη διακύμανση (MSE_{σ^2}). Στα πειράματα έλαβαν μέρος 11 ασθενείς με AD και 11 υγιείς μάρτυρες από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Βαγιαδολίδ στην Ισπανία (Alzheimer’s Patients’ Relatives Association of Valladolid (AFAVA), Spain). Η κάθε καταγραφή πραγματοποιήθηκε με 19 ηλεκτρόδια και διήρκεσε 5 λεπτά, όπου στη συνέχεια κόπηκε σε παράθυρα των 5 δευτερολέπτων (1280 σημεία). Τα αποτελέσματα από τη δοκιμασία Mann-Whitney έδειξαν μείωση της πολυπλοκότητας στα άτομα με AD και υπογράμμισαν το πλεονέκτημα των χαρακτηριστικών $mvMSE$ και $mvMSE_{\sigma^2}$ στο διαχωρισμό των καταγραφών από άτομα με AD από υγιή άτομα. Επιπλέον, η πιο σημαντική πληροφορία προερχόταν από τα ηλεκτρόδια O1, O2, F4, P3, και T5.

Το 2013 προτάθηκε από τους Yang *et al.* μια HEG μελέτη (58) για τις τιμές της κλίμακας της MSE. Οι HEG καταγραφές από 15 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή AD και 15 υγιείς μάρτυρες από την Dementia Clinic του Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital στην Ταϊβάν διάρκειας 30 δευτερολέπτων, κόπηκαν σε παράθυρα των 10 δευτερολέπτων και αναλύθηκαν με Μετασχηματισμό Fourier στους 5 βασικούς ρυθμούς του HEG. Η MSE υπολογίστηκε για περιοχές ενδιαφέροντος και συγκεκριμένα για τη μετωπιαία (F7, FP1, FP2, F8), τη μετωπιαία-κεντρική (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4), την κροταφική (T3, T4, T5, T6), και τη βρεγματο-νιακή (O1, O2, P3, Pz, P4) για $m=2$ και $r=0,15$ και για διαφορετικές τιμές της κλίμακας τ . Τα αποτελέσματα της Ανάλυσης Διακύμανσης κατά δύο παράγοντες είναι σε συμφωνία με την (56) και έδειξαν ότι η MSE μειώνεται στη AD για μικρές χρονικές κλίμακες (τ από 1 έως 6), ενώ αυξάνεται για μεγάλες χρονικές κλίμακες (τ από 16 έως 20), καθιστώντας τη MSE ένα αξιόπιστο χαρακτηριστικό για τη διάκριση μεταξύ των ομάδων.

Πρόσφατα, οι Simons *et al.* ερεύνησαν τη συσχέτιση της Ασαφούς Εντροπίας με τη μεταβολή της εγκεφαλικής δραστηριότητας στους ασθενείς με AD (59). Οι ερευνητές ανέλυσαν HEG από 11 ασθενείς με AD και 11 υγιείς μάρτυρες από την Alzheimer’s Patients’ Relatives Association of Valladolid (AFAVA) στην Ισπανία και υπολόγισαν την Ασαφή Εντροπία και την εντροπία Δείγματος (Sample Entropy) από παράθυρα των 5 δευτερολέπτων (1280 σημεία). Για τα 16 κανάλια καταγραφής υπολογίστηκαν τα δύο χαρακτηριστικά εντροπίας για διαφορετικές τιμές των παραμέτρων m , r και n . Έτσι, οι παράμετροι έλαβαν τιμές $m = 1, m = 2, n = 1, n = 2, n = 3$, και $r = 0.1, r = 0.15, r = 0.2$, και $r = 0.25$ φορές την τυπική απόκλιση της χρονοσειράς. Οι δοκιμασίες Lilliefors και Kruskal-Wallis έδειξαν ότι για όλες τις τιμές των παραμέτρων m , r και n η Ασαφής Εντροπία μειώνεται για τα άτομα με AD σχεδόν σε όλα τα ηλεκτρόδια με στατιστική σημαντικότητα στα ηλεκτρόδια T6, P3, P4, O1 και O2. Επιπλέον, τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης εμφανίζονται για τις παραμέτρους $n=1, m=2$ και $r=0.25$ για το ηλεκτρόδιο O2 με Ακρίβεια = 86,36%, Ευαισθησία = 90,91% και Ειδικότητα = 81,82%.

Οι Wang *et al.* πρότειναν μια μέθοδο (60) ανίχνευσης των διαφορών μεταξύ της εγκεφαλικής δραστηριότητας 20 υγιών ατόμων και 14 ασθενών με NA, η οποία εφαρμόστηκε σε ΗΕΓ καταγραφές 130 δευτερολέπτων και σε σύνθετα ΗΕΓ δεδομένα (surrogate data) που δημιουργήθηκαν από τους ερευνητές με χρήση του Μετασχηματισμού Fourier. Τα αποτελέσματα με βάση τα αρχικά κλινικά δεδομένα και τη δοκιμασία t του Student (Student's t -test), έδειξαν ότι η Εντροπία Δείγματος των ασθενών υπολογισμένη από τα κλινικά δεδομένα μειώθηκε σημαντικά στα ηλεκτρόδια C3, F3, O2 και P4, γεγονός που επιβεβαίωσε ότι η AD μπορεί να προκαλέσει απώλεια της πολυπλοκότητας του εγκεφάλου. Ωστόσο, στην περίπτωση της χρήσης συνθετικών δεδομένων διαπιστώθηκε ότι υπήρχε σημαντική μείωση της Εντροπίας Δείγματος στα κλινικά δεδομένα έναντι των υποκατάστατων δεδομένων στα ηλεκτρόδια C3 και O2, επιβεβαιώνοντας τις διαφορές μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με NA.

Οι Tylova *et al.* (61) μελέτησαν την Εντροπία Μετάθεσης από ΗΕΓ ασθενών με AD και υγιών μαρτύρων αλλά και τον τρόπο που η συχνότητα δειγματοληψίας και το μήκος παραθύρου επηρεάζει τη διάκριση μεταξύ των ομάδων. Η προτεινόμενη μεθοδολογία εφαρμόστηκε σε ΗΕΓ καταγραφές διάρκειας 5-10 λεπτών από 10 ασθενείς με AD και 10 υγιή άτομα. Οι καταγραφές χωρίστηκαν σε παράθυρα των 10 δευτερολέπτων και υπολογίστηκε η Εντροπία Μετάθεσης με χρήση της προσέγγισης Miller. Τα αποτελέσματα με τη Δοκιμασία t δύο δειγμάτων (two-sample t -test) έδειξαν ότι στην περίπτωση της NA, καταγράφηκε μείωση στην Εντροπία Μετάθεσης συγκριτικά με εκείνη των υγιών ατόμων, για όλα τα κανάλια καταγραφής. Ακόμη, τα καλύτερα αποτελέσματα ελήφθησαν για συχνότητα δειγματοληψίας 200 Hz, χρησιμοποιώντας το παράθυρο μήκους 10 δευτερολέπτων.

Οι Daniel Abasolo και Roberto Hornero (62) μελέτησαν τη μεταβολή της Προσεγγιστικής εντροπίας σε 11 ασθενείς από το Alzheimer's Patients' Relatives Association of Valladolid (AFAVA) της Ισπανίας έναντι 11 υγιών μαρτύρων. Στο σύνολο επιλέχθηκαν κατά μέσο όρο 30 εποχές των 5 δευτερολέπτων (1280 σημεία) από τις ΗΕΓ καταγραφές. Οι ερευνητές έλεγξαν διαφορετικές τιμές των παραμέτρων m και r και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το καλύτερο ζεύγος είναι οι τιμές $m=1$ και $r=0.25$ φορές την τυπική απόκλιση. Η δοκιμασία t του Student έδειξε ότι η Προσεγγιστική εντροπία ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς στα κανάλια P3, P4, O1 και O2. Επιπλέον, η Ακρίβεια διαχωρισμού των δύο ομάδων κυμαινόταν από 72.73% έως 81.82% χρησιμοποιώντας Καμπύλη χαρακτηριστικού λειτουργικού δέκτη (καμπύλη ROC) με καλύτερη Ακρίβεια (81,82%), Ευαισθησία 63,64% και Ειδικότητα 100% να επιτυγχάνεται για τις τιμές $m=2$ και $r=0.25$.

3.2.2.2 Πολυπλοκότητα Lempel–Ziv (Lempel-Ziv Complexity)

Σε μια μελέτη του 2018 (63), οι Al-nuaimi *et al.* εξέτασαν την πολυπλοκότητα του ΗΕΓ με τρία χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας: την πολυπλοκότητα Lempel–Ziv, τη Μορφοκλασματική Διάσταση Higuchi (Higuchi Fractal Dimension – HFD) και την εντροπία Tsallis σε ασθενείς με AD και υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης και μη ηλικίας. Για τη μελέτη ατόμων αντίστοιχης ηλικίας, έλαβαν ΗΕΓ 19 ηλεκτροδίων από 8 υγιείς μάρτυρες και 3 ασθενείς με AD από το Τμήμα ΗΕΓ του Νοσοκομείου Derriford χρονικής διάρκειας από 61 έως 240 δευτερόλεπτα. Κατά την καταγραφή τα υποκείμενα βρίσκονταν σε ήρεμη, καθιστή θέση με τα μάτια κλειστά, με τα μάτια ανοιχτά και κατά τη δοκιμασία υπεραερισμού. Τα χαρακτηριστικά υπολογίστηκαν για τους 5 βασικούς ρυθμούς του ΗΕΓ. Για την ταξινόμηση χρησιμοποιήθηκαν ο αλγόριθμος SVM με 60% των δεδομένων να χρησιμοποιείται ως σύνολο εκπαίδευσης και 40% των δεδομένων να χρησιμοποιείται ως σύνολο ελέγχου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η πολυπλοκότητα Lempel–Ziv εμφανίζει καλύτερο διαχωρισμό απ' ό,τι η εντροπία Tsallis και η HFD. Συγκεκριμένα για το κανάλι C3 η πολυπλοκότητα Lempel–Ziv του θήτα ρυθμού έδωσε 95% Ακρίβεια, 100% Ευαισθησία και 92,31% Ειδικότητα ταξινόμησης. Για όλα τα χαρακτηριστικά η δοκιμασία t του Student έδωσε χαμηλότερες τιμές για τους ασθενείς με AD απ' ό,τι για τους υγιείς μάρτυρες.

Για τη διερεύνηση της πολυπλοκότητας της εγκεφαλικής δραστηριότητας στη ΝΑ, οι Liu *et al.* (64) εξέτασαν την πολυπλοκότητα Lempel-Ziv και τη Φασματική Πυκνότητα Ισχύος (Power Spectral Density) σε 14 ασθενείς και 14 υγιείς μάρτυρες. Η Ανάλυση Κυματιδίων 3-επιπέδων πραγματοποιήθηκε σε 5 εποχές των 8 δευτερολέπτων (8096 σημεία) για τις 4 συχνότητες ενδιαφέροντος (δ , θ , α , β). Για τον υπολογισμό της πυκνότητας φάσματος ισχύος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Burg. Η κατηγοριοποίηση με SVM με χαρακτηριστικά του α ρυθμού έδωσε 91.4% Ακρίβεια ταξινόμησης, Ευαισθησία 100% και Ειδικότητα 82,9%. Η Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα (one-way ANOVA) έδειξε ότι η πυκνότητα ισχύος του θ ρυθμού αυξάνεται στους ασθενείς με AD έναντι των υγιών μαρτύρων, ενώ η αντίστοιχη του α ρυθμού μειώνεται. Ακόμη, η πολυπλοκότητα Lempel-Ziv για τον α ρυθμό μειώνεται στους ασθενείς με ΝΑ, γεγονός που συμφωνεί και με την πιο πρόσφατη μελέτη (63).

3.2.2.3 Αμοιβαία Πληροφορία (Mutual Information)

Χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας και χαρακτηριστικά από τη Θεωρία της Πληροφορίας χρησιμοποιήθηκαν σε μια πρόσφατη μελέτη για τη μελέτη της μετάδοσης της πληροφορίας ανάμεσα σε περιοχές του εγκεφάλου (65). Οι Kim *et al.* έλαβαν ΗΕΓ καταγραφές από 10 ασθενείς με ήπια AD και 10 υγιείς μάρτυρες από το Τμήμα Ψυχιατρικής του νοσοκομείου Taejon St Mary's. Οι καταγραφές διάρκειας 33 δευτερολέπτων αναλύθηκαν με τον αλγόριθμο Fraser-Swinney algorithm για να εξαχθεί η αμοιβαία πληροφορία με χρονική καθυστέρηση ανάμεσα σε δύο κανάλια και με μια τροποποιημένη μορφή της αποσύνθεσης Karhunen-Loeve, για να δημιουργηθεί ένα επίπεδο μετάδοσης της εγκεφαλικής πληροφορίας. Από τα ΗΕΓ δεδομένα υπολογίστηκε επιπλέον και η πολυπλοκότητα Ωμέγα. Η στατιστική ανάλυση με τη δοκιμασία t του Student και τη δοκιμασία διόρθωση κατά Bonferroni (Bonferroni's correction) έδειξε διαφορές στον τρόπο μετάδοσης της πληροφορίας ανάμεσα στις δύο ομάδες, γεγονός που υποδηλώνει σαφή διάκριση μεταξύ των δυο ομάδων. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός των χαρακτηριστικών ήταν πιο αποτελεσματικός στη μετάδοση της πληροφορίας μεταξύ τμημάτων του εγκεφάλου, σε σύγκριση με τον υπολογισμό μόνο της αμοιβαίας πληροφορίας.

Σε μια άλλη μεγάλη μελέτη (66), χρησιμοποιήθηκαν η αμοιβαία πληροφορία και η Συνοχή κυματιδίων (wavelet coherence), ως δυνητικά χαρακτηριστικά για τη μελέτη της επιβράδυνσης και την ανίχνευση διαταραχών στη νευροανατομική συνδεσιμότητα στη ΝΑ. Για τη μελέτη, λήφθηκαν ΗΕΓ καταγραφές 110 ασθενών με μέτριο Αλτσχάιμερ και 110 υγιών μαρτύρων. Αρχικά, οι καταγραφές χωρίστηκαν σε περίπου 6 εποχές των 60-80 δευτερολέπτων και υπολογίστηκε ο Μετασχηματισμός Κυματιδίων (Wavelet Transform) σε 5 κλίμακες. Στη συνέχεια, εξάχθηκαν η αμοιβαία πληροφορία και η Συνοχή κυματιδίων για 171 ζεύγη ηλεκτροδίων. Η στατιστική ανάλυση με τη Δοκιμασία t δύο δειγμάτων έδειξε ότι η αμοιβαία πληροφορία των χαμηλών συχνοτήτων μειώνεται στα ΗΕΓ δεδομένα των ασθενών με AD στη μετωπιαία και στην κροταφική περιοχή, ενώ αυξάνεται στην κεντρική και βρεγματική περιοχή για όλες τις συχνότητες. Ακόμη, η Συνοχή κυματιδίων μειώνεται επίσης στη μετωπιαία και στην κροταφική περιοχή για τους ασθενείς, κυρίως στο δεξί ημισφαίριο και στις χαμηλές συχνότητες.

3.2.2.4 Φασματικά χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας

Στη μελέτη (67) χρησιμοποιήθηκε μια ομάδα χαρακτηριστικών και ο αλγόριθμος SVM για την ταξινόμηση ΗΕΓ δεδομένων από υγιείς και ασθενείς με ΝΑ. Οι ερευνητές N.N. Kulkarni και V.K. Bairagi υπολόγισαν συχνοτικά χαρακτηριστικά, χαρακτηριστικά από την Ανάλυση Κυματιδίων και χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας από ΗΕΓ καταγραφές 50 υγιών ατόμων και 50 ασθενών από εποχές διάρκειας 3-5 δευτερολέπτων. Πιο αναλυτικά, υπολογίστηκαν η Σχετική Ισχύς Ζώνης, η

πολυπλοκότητα Lempel–Ziv, η μέση τιμή και η διακύμανση από το κάθε επίπεδο αποσύνθεσης με τη χρήση της Ανάλυσης Κυματιδίων, η Φασματική εντροπία (Spectral Entropy), το Φασματικό roll-off (Spectral roll-off), το Φασματικό κεντροειδές (Spectral Centroid), και ο Ρυθμός Διέλευσης του μηδενός (Zero Crossing Rate). Τα χαρακτηριστικά Φασματική εντροπία, Φασματικό roll-off, Φασματικό κεντροειδές και Ρυθμό Διέλευσης του μηδενός κατάφεραν διαχωρισμό μεταξύ των ομάδων με το καλύτερο ποσοστό Ακρίβειας (96%). Η ίδια ομάδα ερευνητών σε μία πρόσφατη εργασία τους (68) μελέτησαν την ικανότητα αποκλειστικά των χαρακτηριστικών Φασματική εντροπία, Φασματικό roll-off, Φασματικό κεντροειδές και Ρυθμός Διέλευσης του μηδενός στη διάγνωση της ΝΑ. Οι ΗΕΓ καταγραφές προήλθαν από 50 ασθενείς και 50 υγιή άτομα της Νευρολογικής Μονάδας του Smt. Kashibai Navale Medical College and General Hospital. Από τις καταγραφές των 15-20 λεπτών επιλέχθηκε ένα τμήμα των 20 δευτερολέπτων για κάθε άτομο και με τη χρήση του Διακριτού Μετασχηματισμού Fourier (Discrete Fourier Transform – DFT) υπολογίστηκαν τα 4 χαρακτηριστικά. Η ταξινόμηση με SVM, με 50% των δεδομένων να αποτελούν το δείγμα εκπαίδευσης και 50% το δείγμα ελέγχου, έδειξε Ακρίβεια, Ευαισθησία και Ειδικότητα ίση με 96%.

Οι Wang *et al.* πρότειναν φασματική ανάλυση και ανάλυση διπλού φάσματος (bispectrum analysis) για την εξαγωγή χαρακτηριστικών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάκριση ανάμεσα σε 14 υγιείς μάρτυρες και 14 ασθενείς με AD (69). Από την κάθε καταγραφή απομονώθηκε ένα κομμάτι των 40 δευτερολέπτων, το οποίο και χωρίστηκε σε εποχές των 8 δευτερολέπτων και υπολογίστηκαν η Φασματική Πυκνότητα Ισχύος με τη μέθοδος Burg, η Φασματική Εντροπία για το ρυθμό α και θ , ο ρυθμός της Φασματικής Εντροπίας του α ως προς το ρυθμό θ και η Εντροπία διπλού φάσματος (Bispectrum entropy). Η στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα έδειξε ότι η Φασματική Πυκνότητα Ισχύος της ομάδας Αλτσχάιμερ είναι σημαντικά υψηλότερη για το ρυθμό θ , σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ είναι χαμηλότερη για το ρυθμό α στις κεντρικές, βρεγματικές, ινιακές και κροταφικές περιοχές. Επιπλέον, ο ρυθμός της Φασματικής Εντροπίας της α ως προς την συχνοτική ζώνη θ τόσο στη φασματική ανάλυση όσο και στην ανάλυση διπλού φάσματος μειώνεται, υποδηλώνοντας ότι η ηλεκτροφυσιολογική συμπεριφορά στον εγκέφαλο των ασθενών με AD είναι πολύ πιο αργή και λιγότερο χαοτική. Τέλος, η ταξινόμηση με SVM έδειξε μέγιστη Ακρίβεια 90,2%.

3.2.2.5 Στατιστικά χαρακτηριστικά

Ο Kanda και οι συνεργάτες του ακολούθησαν μια μεθοδολογία που στηρίζεται στην εξαγωγή χαρακτηριστικών από τα ΗΕΓ δεδομένα με εφαρμογή της Ανάλυσης Κυματιδίων. Στην εργασία τους (70) χρησιμοποίησαν 162 ΗΕΓ καταγραφές διάρκειας 40 δευτερολέπτων από 74 υγιή άτομα και 88 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΝΑ. Η ανάλυση χρόνου-συχνότητας έγινε με την Ανάλυση Κυματιδίων και συγκεκριμένα με το κυματίδιο Morlet και εξάχθηκαν οι βασικοί ρυθμοί του ΗΕΓ δ , θ , α , και β . Έπειτα υπολογίστηκαν 11 στατιστικά χαρακτηριστικά, στα οποία συγκαταλέγονται η μέγιστη τιμή (maximum), η ελάχιστη τιμή (minimum), ο μέσος όρος (average), η διάμεσος (median), η τυπική απόκλιση (Standard deviation), η διακύμανση (variance), το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range), ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variation), ο λόγος της διακύμανσης προς τη μέση τιμή (variance-to-mean ratio) και ο λόγος σήματος-προς-θόρυβο (Signal-to-Noise Ratio) για κάθε ρυθμό και για κάθε ένα από τα 20 κανάλια καταγραφής. Η ταξινόμηση με SVM με 66% των δεδομένων για εκπαίδευση και 34% για έλεγχο του αλγορίθμου ταξινόμησης έδωσε Ακρίβεια 92,72%.

Οι Tylova *et al.* (71) κατέγραψαν ΗΕΓ από 26 ασθενείς με AD και 139 υγιείς μάρτυρες και ακολούθησαν μια παραμετρική μέθοδο μοντελοποίησης για την ανίχνευση της νόσου. Συγκεκριμένα δημιούργησαν 3 μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης, ένα μοντέλο πρόβλεψης, ένα συμμετρικό μοντέλο και

ένα μοντέλο οπίσθιας πρόβλεψης, απ' όπου υπολόγισαν το ενδοτεταρτημοριακό εύρος, τη διάμεσο του σήματος που προκύπτει από την απόλυτη τιμή των διαφορών του σήματος από τη διάμεσο και το πρώτο τεταρτημόριο των αμοιβαίων διαφορών κατά απόλυτη τιμή. Η δοκιμασία t δύο δειγμάτων έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στο μετωπιαίο λοβό με το συμμετρικό μοντέλο πρόβλεψης. Ακόμη, η Ακρίβεια της μεθόδου έφτασε το ποσοστό 63,64% με Ευαισθησία 84,62% και Ειδικότητα 59,71%.

3.2.3 Μελέτη του Συγχρονισμού και της Λειτουργικής συνδεσιμότητας των ΗΕΓ καταγραφών

Ο συγχρονισμός αναφέρεται στην ταυτόχρονη εμφάνιση ρυθμικών διακριτών μοτίβων στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, είτε μονόπλευρα (στο ένα ημισφαίριο) είτε αμφίπλευρα (και στα δύο ημισφαίρια). Η συγχρονισμένη εμφάνιση νευρικών μοτίβων και ο γενικότερος συγχρονισμός του εγκεφάλου, επηρεάζεται δραματικά από την εκφύλιση που εμφανίζεται στην άνοια. Μια ποικιλία διαφορετικών μέτρων συγχρονισμού έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, όπως η αιτιότητα κατά Granger (Granger causality) ο συγχρονισμός φάσης (phase synchrony), η Συνοχή (coherence) και πολλά άλλα για την εκτίμηση των διαταραχών του συγχρονισμού. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με AD παρατηρούν μείωση του εγκεφαλικού συγχρονισμού, ως αποτέλεσμα της νοητικής έκπτωσης, συγκριτικά με τους υγιείς ηλικιωμένους. Τα μέτρα συγχρονισμού των ΗΕΓ καταγραφών χρησιμοποιούνται από πλήθος εργασιών για την κατασκευή συνδεδεμένων δικτύων του εγκεφάλου. Με χρήση της θεωρία των γράφων, κατασκευάζονται κόμβοι που αντιστοιχούν σε ΗΕΓ κανάλια και μελετάται η συνδεσιμότητα μεταξύ δύο κόμβων (ζεύγη ηλεκτροδίων). Η επικοινωνία μεταξύ διαφορετικών κόμβων του εγκεφάλου που μπορεί να μη συνδέονται δομικά μεταξύ τους, καλείται λειτουργική συνδεσιμότητα. Μελέτες λειτουργικής απεικόνισης (72) υποστηρίζουν ότι έχουν παρατηρηθεί σημαντικές αλλαγές στα λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου των ατόμων που πάσχουν από ΝΑ. Στις ΗΕΓ μελέτες, χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα ρεύματος πηγής (source current density), η κορυφή συχνότητας (Frequency Peak) και η γραμμική συνδεσιμότητα με χρονική καθυστέρηση (Lagged Linear Connectivity) έχουν χρησιμοποιηθεί για να χαρακτηρίσουν την επικοινωνία ανάμεσα σε δύο περιοχές αναφορικά με το πλάτος, τη φάση και τις διαφορετικές συχνότητες του ΗΕΓ σήματος.

3.2.3.1 Χαρακτηριστικά από το λογισμικό LORETA

Το λογισμικό sLORETA/eLORETA (73) είναι ένα εργαλείο που δημιουργεί τρισδιάστατες εικόνες του εγκεφάλου από την εξαγωγή χαρακτηριστικών από μετρήσεις ΗΕΓ ή Μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (Magnetoencephalography – MEG). Η μέθοδος sLORETA επιχειρεί τον εντοπισμό των ενεργών φλοιϊκών πηγών μέσα από την ανάλυση των χαρακτηριστικών του ΗΕΓ ή των μετρήσεων του Μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (Magnetoencephalography – MEG) που λαμβάνονται από τον εγκεφαλικό φλοιό. Τα αποτελέσματα της μεθόδου παρουσιάζονται σε τρισδιάστατη απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα τελευταία χρόνια, πληθώρα μελετών έχουν προταθεί για τη μελέτη της AD που χρησιμοποιούν το λογισμικό LORETA.

Οι Trigianni *et al.* μελέτησαν την ικανότητα 4 μέτρων του ΗΕΓ στη διάκριση ανάμεσα σε 120 ασθενείς με AD και 100 υγιείς μάρτυρες (74). Οι καταγραφές των 5 λεπτών χωρίστηκαν σε διαστήματα των 2 δευτερολέπτων (256) και με τη χρήση του λογισμικού eLORETA υπολογίστηκαν η γραμμική συνδεσιμότητα με χρονική καθυστέρηση (Lagged Linear Connectivity-LLC), η Φασματική Πυκνότητα Ισχύος και η πυκνότητα ρεύματος πηγής για τις συχνοτικές μπάντες δ (2–4 Hz), θ (4–8 Hz), $\alpha 1$ (8–10.5

Hz) και $\alpha 2$ (10.5–13 Hz), και για 6 περιοχές ενδιαφέροντος. Το υψηλότερο ποσοστό ακρίβειας (77%) με ταξινομητή Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων (Artificial Neural Network) επιτεύχθηκε με τα εξής χαρακτηριστικά: α) η αναλογία ανάμεσα στη δραστηριότητα του θ ρυθμού των βρεγματικών πηγών και των χαμηλών συχνοτήτων του α ρυθμού ($\alpha 1$), β) η αναλογία ανάμεσα στη δραστηριότητα του θ ρυθμού των κροταφικών πηγών και του $\alpha 1$, γ) η αναλογία ανάμεσα στη δραστηριότητα του θ ρυθμού των ινιακών πηγών και του $\alpha 1$ και δ) η αναλογία ανάμεσα στη δραστηριότητα του δ ρυθμού των ινιακών πηγών και του $\alpha 1$. Η Ευαισθησία (79.3%), και η Ειδικότητα (74.3%) εμφάνισαν επίσης υψηλά ποσοστά.

Σε μια μελέτη του 2016 (75) που χρησιμοποιήθηκε η ίδια βάση δεδομένων με την (74), οι Lizio *et al.* χρησιμοποίησαν ένα μόνο δείκτη του ΗΕΓ για τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Ο δείκτης αυτός είναι η αναλογία ανάμεσα στη δραστηριότητα του δ ρυθμού των βρεγματο-ινιακών πηγών (2-4Hz) και των χαμηλών συχνοτήτων του α ρυθμού ($\alpha 1$). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 127 ασθενείς με AD και 121 υγιείς μάρτυρες και χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό LORETA. Οι ΗΕΓ καταγραφές διάρκειας 5 λεπτών χωρίστηκαν σε παράθυρα των 2 δευτερολέπτων και υπολογίστηκε η κορυφή συχνότητας του α ρυθμού (Individual Alpha Frequency (IAF) Peak) για το συχνοτικό εύρος 6 έως 14 Hz. Η Ακρίβεια ταξινόμησης ανάμεσα στην ομάδα των υγιών μαρτύρων και αυτή των ασθενών με AD σύμφωνα με την καμπύλη ROC έφτασε το 71.2%. Η ομάδα των ασθενών με AD παρουσίασε σημαντική μείωση της δραστηριότητας του $\alpha 1$ ρυθμού στις ινιακές περιοχές, μαζί με αύξηση της δραστηριότητας του δ ρυθμού.

Οι Babiloni *et al.* χρησιμοποίησαν το λογισμικό sLORETA για να ελέγξουν αν οι πηγές μεταβάλλονται στην AD και αν είναι δείκτες της εξέλιξης της νόσου (76). Προς αυτόν το σκοπό κατέγραψαν 5 λεπτά ΗΕΓ δραστηριότητας με 19 κανάλια από 88 ασθενείς με ήπια AD και 35 υγιείς μάρτυρες και επανέλαβαν την καταγραφή ένα χρόνο μετά. Όμοια με την νεότερη μελέτη τους (75), τα δεδομένα χωρίστηκαν σε εποχές των 2 δευτερολέπτων και υπολογίστηκε η Φασματική Πυκνότητα Ισχύος για τις συχνοτικές μπάντες δ (2–4 Hz), θ (4–8 Hz), $\alpha 1$ (8–10.5 Hz), $\alpha 2$ (10.5–13 Hz), $\beta 1$ (13–20 Hz), $\beta 2$ (20–30 Hz) και γ (30–40 Hz), και εξάχθηκε η κορυφή συχνότητας του α ρυθμού (Individual Alpha Frequency (IAF) Peak). Η Ανάλυση Διακύμανσης έδειξε ότι η ισχύς του δ ρυθμού αυξάνεται στους ασθενείς με AD και μειώνεται η ισχύς του α σε όλες τις περιοχές ενδιαφέροντος. Επίσης στον επανέλεγχο ένα χρόνο μετά, φάνηκε μείωση της δραστηριότητας του β ρυθμού στις βρεγματικές, ινιακές και κροταφικές περιοχές στους ασθενείς με NA. Αναφορικά με τις πηγές εντοπισμού, παρατηρήθηκε ότι στους ασθενείς εμφανίζεται αύξηση της ισχύος των δ πηγών γενικευμένα και μείωση των α ινιακών πηγών συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.

3.2.3.2 Συνοχή (Coherence)

Η Συνοχή (συνήθως ονομάζεται και μέτρο τετραγωνικής Συνοχής-magnitude squared coherence) έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την αμοιβαία πληροφορία για τη μελέτη της πολυπλοκότητας του εγκεφάλου (66) αλλά και της φλοιώδους συνδεσιμότητας του εγκεφάλου (77). Πιο συγκεκριμένα, οι Sankari *et al.* χρησιμοποίησαν ΗΕΓ καταγραφές από 7 υγιή άτομα και 20 ασθενείς με AD για να δοκιμάσουν τη μεθοδολογία τους. Η μεθοδολογία στηρίζεται σε μια παραλλαγή του Συνεχούς Μετασχηματισμού Κυματιδίων τον υπολογισμό της Συνοχής κυματιδίων για τους 5 βασικούς ρυθμούς σε 19 κανάλια. Τα αποτελέσματα από την Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα, έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης (66) και έδειξαν ότι Συνοχή κυματιδίων μειώνεται στη AD στο ρυθμό δ στις κροταφικές και κεντρικές περιοχές. Ακόμη, η συνδεσιμότητα μειώνεται στη βρεγματική και κεντρική περιοχή με μεγαλύτερη έμφαση στη συχνότητες θ και α .

Σε μια άλλη μελέτη (78), που εξετάζει την επιβράδυνση του ΗΕΓ και τη συνδεσιμότητα ανάμεσα σε ζεύγη ηλεκτροδίων, χρησιμοποιήθηκαν η φασματική κορυφή (spectral peak) και η Συνοχή. Οι ΗΕΓ καταγραφές διάρκειας 20 λεπτών προήλθαν από 19 υγιείς ηλικιωμένους και 16 ασθενείς με ΝΑ. Έμπειροι νευρολόγοι περιόρισαν τα δεδομένα και επέλεξαν ένα δείγμα των 8 δευτερολέπτων για κάθε περίπτωση. Με τη χρήση του Μετασχηματισμού Fourier 512 σημείων υπολογίστηκε η φασματική κορυφή, το σημείο στη Φασματικής Πυκνότητας Ισχύος που μεγιστοποιείται η ενέργεια. Η φασματική κορυφή και η Συνοχή ανάμεσα στα ζεύγη ηλεκτροδίων υπολογίστηκαν για τις επιμέρους συχνοτικές ζώνες που αντιστοιχούν στους βασικούς ΗΕΓ ρυθμούς ($\delta 1$ (0.1-2 Hz), $\delta 2$ (2.5-4 Hz), $\theta 1$ (4.5-6 Hz), $\theta 2$ (6.5-7.5 Hz), $\alpha 1$ (8-10 Hz), $\alpha 2$ (10.5-12 Hz), $\beta 1$ (12.5-15 Hz), $\beta 2$ (15.5-21 Hz), $\beta 3$ (>21 Hz)). Από τα δεδομένα, το 68% χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση του SVM και το υπόλοιπο 32% των δεδομένων για τον έλεγχο του ταξινομητή, φτάνοντας την Ακρίβεια ταξινόμησης στο 79,9%.

Μια ακόμη εργασία μελέτης του ΗΕΓ συγχρονισμού (79), είχε ως αντικείμενο μελέτης τη διερεύνηση τεχνικών μείωσης θορύβου των ΗΕΓ καταγραφών από τις παρεμβολές του περιβάλλοντος. Οι Cassani *et al.* έλεγξαν 3 τεχνικές μείωσης του θορύβου από τις παρεμβολές στα ΗΕΓ δεδομένα υγιών ατόμων και ασθενών με AD και συγκεκριμένα τη Στατιστική Απομάκρυνση Παρεμβολών (Statistical Artifact Removal), τον Τυφλό Διαχωρισμό Πηγής (Blind Source Separation) και την Ανάλυση Ανεξαρτήτων Συνιστωσών (Independent Components Analysis) με βάση την Ανάλυση Κυματιδίων. Στην προτεινόμενη μεθοδολογία υπολογίστηκαν η Σχετική Ισχύς των 5 βασικών ρυθμών, ο ρυθμός διαμόρφωσης πλάτους, η Συνοχή (coherence) και ο συγχρονισμός φάσης. Για τον έλεγχο της μεθοδολογίας, χρησιμοποιήθηκαν ΗΕΓ δεδομένα από 24 υγιείς μάρτυρες που δημιούργησαν την ομάδα Ελέγχου και 35 ασθενείς με ΝΑ, εκ των οποίων οι 20 ασθενείς με ήπια νόσο και οι 15 με μέτρια νόσο. Η ταξινόμηση με SVM πραγματοποιήθηκε για 3 προβλήματα κατηγοριοποίησης: α) Ελέγχου/ήπια ΝΑ/μέτρια ΝΑ, β) Ελέγχου/ήπια ΝΑ, γ) ήπια ΝΑ/μέτρια AD και η Ακρίβεια ταξινόμησης έφτασε το 78.9%, 90.8% και 96.3% για τα 3 προβλήματα αντίστοιχα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η καλύτερη τεχνική αφαίρεσης θορύβου του σήματος ήταν η Ανάλυση Ανεξαρτήτων Συνιστωσών (Independent Components Analysis) με βάση την Ανάλυση Κυματιδίων. Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά που υπολογίστηκαν, τα χαρακτηριστικά των δ , θ και β ρυθμών αντιστοιχούσαν στο 80% των επιλεγμένων χαρακτηριστικών για κάθε ένα από τα τρία προβλήματα κατηγοριοποίησης, ενώ τα χαρακτηριστικά του γ ρυθμού δεν επιλέχθηκαν καθόλου.

Οι Dubovik *et al.* (80) εξέτασαν αν τροποποιήσεις στη λειτουργική συνδεσιμότητα σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία των ασθενών με ΝΑ. Στην προτεινόμενη εργασία, καταγράφηκαν ΗΕΓ σήματα των 5 λεπτών από 15 ασθενείς με AD και 15 υγιείς μάρτυρες από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Γενεύης και υπολογίστηκε η Συνοχή Φ (Imaginary coherence) ανάμεσα σε περιοχές ενδιαφέροντος. Η Συνοχή Φ αποτελεί το φανταστικό μέρος της Συνοχής, όταν αυτή εκφράζεται ως μιγαδικός αριθμός για συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο. Η στατιστική ανάλυση με τη δοκιμασία *t* έδειξε διακοπή της λειτουργικής συνδεσιμότητας ανάμεσα στις βρεγματικές και κροταφικές περιοχές των ασθενών με AD με τον υπόλοιπο εγκέφαλο και έγινε εμφανής κυρίως στον α ρυθμό. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια επέκταση του γλωσσικού δικτύου στο δεξιό ημισφαίριο των ασθενών με ΝΑ, η οποία συσχετίστηκε με καλύτερη λεκτική ευχέρεια. Τέλος, παρατηρήθηκε μετατόπιση της λειτουργικής συνδεσιμότητας από τις συχνότητες α στις συχνότητες θ και από την περιοχή Broca στο δεξιό ημισφαίριο σε ένα δίκτυο που εμπλέκεται με τη λεκτική επεισοδιακή μνήμη. Η μετατόπιση της συχνότητας συνδέθηκε με καλή επίδοση λεκτικής μνήμης σε ασθενείς με ΝΑ, γεγονός που επιδεικνύει μια προσαρμοστική αναδιάρθρωση των δικτύων του εγκεφάλου στα πρώτα στάδια της ΝΑ. Συνεπώς, τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αυτοματοποιημένη ανίχνευση της ΝΑ.

3.2.3.3 Δείκτης Συγχρονισμού Φάσης (Phase Synchronization index)

Ο Δείκτης Συγχρονισμού Φάσης είναι ένα χαρακτηριστικό που έχει χρησιμοποιηθεί σε πρόσφατες μελέτες ανάλυσης του συγχρονισμού και της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου των ασθενών με ΝΑ. Στη μελέτη (81) περιγράφεται μια μεθοδολογία για την ανίχνευση των ΗΕΓ δεδομένων από ασθενείς με AD έναντι υγιών μαρτύρων, με βάση ένα ασαφές (fuzzy) μοντέλο ταξινόμησης που στηρίζεται στον αλγόριθμο Takagi-Sugeno-Kang (N-TSK). Οι καταγραφές λήφθηκαν από 30 ασθενείς και 30 υγιείς μάρτυρες, ενόσω τα υποκείμενα βρίσκονταν σε ήρεμη, καθιστή θέση με τα μάτια ανοιχτά και με τα μάτια κλειστά. Οι ερευνητές δημιούργησαν δίκτυα βάσει του Δείκτη Συγχρονισμού Φάσης, που υπολογίστηκε από 15 εποχές των 8 δευτερολέπτων, για την εξαγωγή των ιδιοτήτων της τοπολογίας του δικτύου. Από τον υπολογισμό του Δείκτη Συγχρονισμού Φάσης προκύπτει μια τιμή συνδεσιμότητας για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, η οποία δείχνει τη συνδεσιμότητα μεταξύ όλων των πιθανών ηλεκτροδίων. Η ικανότητα του προτεινόμενου μοντέλου να ταξινομεί άγνωστα δείγματα έγινε με τη διασταυρωμένη επικύρωση 5 τμημάτων (5-fold cross-validation) και η Ακρίβεια έφτασε το 97,3% όταν οι ασθενείς είχαν τα μάτια κλειστά.

Σε μια πρόσφατη μεγάλη μελέτη (82), οι Engels *et al.* μελέτησαν πώς μεταβάλλονται τα δίκτυα νευρώνων στον εγκέφαλο και ειδικά σε περιοχές υψηλής συνδεσιμότητας. Για τη μελέτη τους χρησιμοποίησαν 318 ασθενείς με AD διαφορετικού σταδίου (ήπιο, μέτριο, σοβαρό) και 133 υγιείς μάρτυρες. Από εποχές 4 δευτερολέπτων (4096 σημεία) υπολογίστηκαν ο Δείκτης Συγχρονισμού Φάσης και η κεντρικότητα ανάμεσα σε κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, ένα μέτρο που χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση της σχετικής σημαντικότητας ενός ηλεκτροδίου (κόμβου) μέσα στο δίκτυο των νευρώνων. Από τις τιμές της κεντρικότητας, δημιουργήθηκαν διαγράμματα και υπολογίστηκε το κέντρο της μάζας (center of mass). Με χρήση της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 και της Ανάλυσης Διακύμανσης με έναν παράγοντα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα μειώνεται με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου για τον α ρυθμό. Όλες οι περιοχές, εκτός από την οπίσθια περιοχή, έδειξαν ότι οι τιμές κεντρικότητας αυξάνονται με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου. Το κέντρο της μάζας μετατοπίστηκε από την οπίσθια περιοχή σε εμπρόσθιες περιοχές για υψηλές συχνότητες, καθώς αυξανόταν η σοβαρότητα της νόσου, υποδεικνύοντας μια απώλεια της λειτουργικής συνδεσιμότητας των οπίσθιων περιοχών του εγκεφάλου. Ο συνδυασμός των δύο αυτών χαρακτηριστικών καθιστούν την προτεινόμενη μεθοδολογία ένα ικανό εργαλείο για τον αυτόματο χαρακτηρισμό της ΝΑ.

Μια διαφορετική προσέγγιση της MSE χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη (83). Οι ερευνητές δημιούργησαν ένα λειτουργικό δίκτυο του εγκεφάλου μέσω του υπολογισμού της MSE. Σύμφωνα με τη μεθοδολογία, η MSE υπολογίζεται για κάθε ένα από τα 16 κανάλια από ΗΕΓ καταγραφές 15 υγιών και 15 ασθενών και αντιπροσωπεύει το δυναμικό του κάθε καναλιού (κόμβου). Στη συνέχεια προβάλλεται σε ένα υπερπίπεδο, ώστε να υπολογιστεί η απόσταση μεταξύ των κόμβων και να καθοριστεί η συνδεσιμότητα του δικτύου. Ο αλγόριθμος SVM έδωσε 96,24% Ακρίβεια ταξινόμησης για την ανίχνευση των ασθενών από τους υγιείς μάρτυρες. Για τον έλεγχο της συνδεσιμότητας, η δοκιμασία Mann-Whitney έδειξε ότι οι ασθενείς με AD παρουσίασαν μειωμένη συνδεσιμότητα σε όλο το τριχωτό της κεφαλής, ειδικά για συνδέσεις ανάμεσα σε απομακρυσμένα κανάλια. Επιπλέον, οι σημαντικές μειωμένες συνδέσεις ανάμεσα στη μετωπιαία περιοχή και τις υπόλοιπες αποκαλύπτουν ότι η μετάδοση σημάτων επηρεάζεται από διαταραχή στο μετωπιαίο λοβό.

3.2.4 Συμπεράσματα Βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Η ανασκόπηση των στοιχείων της βιβλιογραφίας με αντικείμενο έρευνας την ανίχνευση της AD από ΗΕΓ χαρακτηριστικά, καταλήγει σε μια κοινή μεθοδολογική προσέγγιση η οποία υιοθετείται στην πλειονότητα των εργασιών. Γίνονται εμφανή 4 στάδια: προεπεξεργασία σήματος, επεξεργασία σήματος, εξαγωγή χαρακτηριστικών και κατηγοριοποίηση.

Η πλειονότητα των εργασιών με αντικείμενο έρευνας την ανίχνευση της AD από ΗΕΓ χαρακτηριστικά, καταλήγει σε μια κοινή μεθοδολογική προσέγγιση, διατηρώντας ταυτόχρονα την καινοτομία κάθε μελέτης. Κατά τον ενδεδειγμένο έλεγχο των πειραματικών εργασιών γίνονται εμφανή 5 στάδια ανάλυσης για την ανίχνευση της ΝΑ: α) προεπεξεργασία σήματος, β) ανάλυση χρόνου-συχνότητας γ) εξαγωγή χαρακτηριστικών, δ) δημιουργία περιοχών ενδιαφέροντος και ε) στατιστική ανάλυση ή κατηγοριοποίηση (Εικόνα 3.3).



Εικόνα 3.3 Στάδια ανάλυσης των μεθοδολογιών με αντικείμενο μελέτης την ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ

Σε πολλές περιπτώσεις, από τις ολιγόλεπτες καταγραφές επιλέγονται οπτικά στιγμιότυπα λίγων δευτερολέπτων με τις λιγότερες παρεμβολές. Κατά το στάδιο της προεπεξεργασίας, το φάσμα ανάλυσης περιορίζεται, αφαιρώντας από την καταγραφή τις υψηλές συχνότητες, που αντιπροσωπεύουν μυϊκές κινήσεις των υποκειμένων κατά τη διάρκεια καταγραφής και δεν έχουν κάποιο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς οι ΗΕΓ μεταβολές εμφανίζονται στη ζώνη [0.5-60]. Η διαδικασία αυτή γίνεται με την εφαρμογή βαθυπερατών φίλτρων. Παράλληλα, αφαιρούνται από το σήμα ζώνες συχνοτήτων, που εντοπίζονται στις συχνότητες των ΗΕΓ ρυθμών (0, 50Hz) και που προκαλούν παρεμβολές στην καταγραφή, και το σήμα κόβεται σε εποχές συγκεκριμένου μήκους, για να συνεχιστεί η επεξεργασία του.

Στην επεξεργασία των καταγραφών, εφαρμόζονται μεθοδολογίες ανάλυσης σήματος με επικρατέστερες το Μετασχηματισμό Fourier και την Ανάλυση Κυματιδίων, ώστε να εμφανιστούν οι συχνότητες των 5 ρυθμών του ΗΕΓ. Εναλλακτικά, αρκετοί ερευνητές εφαρμόζουν απλή εφαρμογή φίλτρων. Επιπλέον, σε ορισμένες εργασίες οι συχνότητες αναλύονται σε περισσότερο βάθος, χωρίζοντας τον κάθε ρυθμό σε 2 ή και 3 επιμέρους μπάντες (π.χ. για το ρυθμό α που εμφανίζεται στα 8-13 Hz προκύπτουν 2 συχνότητες, η $\alpha 1$ στα 8-10,5 Hz και η $\alpha 2$ στα 10,5-13 Hz). Έπειτα, υπολογίζονται ΗΕΓ μέτρα που χαρακτηρίζουν την πολυπλοκότητα ή/και την επιβράδυνση ή/και το συγχρονισμό των εγκεφαλικών ρυθμών.

Ένα ακόμη στάδιο είναι η δημιουργία περιοχών ενδιαφέροντος. Η AD είναι μια προοδευτική νόσος που πυροδοτείται αρχικά σε συγκεκριμένες δομές του εγκεφάλου (ιππόκαμπος), συνεπώς είναι σκόπιμη η ανάλυση του ΗΕΓ κατά περιοχές για να εμφανιστούν καλύτερα και πιο στοχευμένα οι μεταβολές του ΗΕΓ στη AD. Στις πειραματικές μελέτες, οι περιοχές ενδιαφέροντος προκύπτουν είτε από ζεύγη ηλεκτροδίων είτε από ομάδες ηλεκτροδίων. Συχνά, οι καταγραφές πραγματοποιούνται σε

ηλεκτροεγκεφαλογράφο 16 ή 19 ηλεκτροδίων κεφαλής. Οι περιοχές ενδιαφέροντος τις περισσότερες φορές είναι 4 ή 5 και περιλαμβάνουν τα ηλεκτρόδια που καλύπτουν το μετωπιαίο λοβό (Εμπρόσθια ή Μετωπιαία περιοχή), τα ηλεκτρόδια που καλύπτουν τον ινιακό και βρεγματικό λοβό (Οπίσθια περιοχή), τα ηλεκτρόδια που καλύπτουν την κεντρική περιοχή και τα ηλεκτρόδια που καλύπτουν τον κροταφικό λοβό του αριστερού και δεξιού ημισφαιρίου (Αριστερά κροταφική και δεξιά κροταφική περιοχή αντίστοιχα).

Στο τελικό στάδιο ορισμένες εργασίες εφαρμόζουν ελέγχους Στατιστικής ανάλυσης για τη μελέτη της μεταβολής της ΗΕΓ κατάστασης. Η μεταβολή ορισμένων ΗΕΓ μέτρων μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για τη διάκριση της AD από υγιή άτομα. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιείται συνήθως με τη δοκιμασίες t, τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney ή την Ανάλυση Διακύμανσης. Οι υπόλοιπες εργασίες, που μπορεί να εφαρμόζουν ή όχι ελέγχους Στατιστικής ανάλυσης, υλοποιούν αλγορίθμους Μηχανικής Μάθησης και ιδιαίτερα τις Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης. Το πρόβλημα κατηγοριοποίησης που φαίνεται να καλύπτεται περισσότερο στη βιβλιογραφία είναι η διάκριση μεταξύ ατόμων με AD και υγιών ηλικιωμένων, που στο εξής θα ονομάζεται ομάδα «Ελέγχου» (AD/CN). Η πλειονότητα των μεθόδων επικεντρώνεται στο διαχωρισμό της ομάδας Αλτσχάιμερ από την ομάδα Ελέγχου, χωρίς να εξετάζει το στάδιο της νόσου (ήπιο, μέτριο ή σοβαρό) στο οποίο βρίσκονται οι ασθενείς.

Συμπερασματικά, από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση διαφαίνεται ότι η μεθοδολογική προσέγγιση που ακολουθείται επικεντρώνεται περισσότερο στην εξαγωγή των ΗΕΓ χαρακτηριστικών και σε λιγότερο βαθμό στην ανάλυση του σήματος ή στην εφαρμογή πιο πολύπλοκων αλγορίθμων μηχανικής μάθησης. Στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά οι εργασίες που μελετούν τη μεταβολή των ΗΕΓ χαρακτηριστικών σε ασθενείς με AD και ανιχνεύουν τη AD.

Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψη, στην προτεινόμενη διατριβή αντικείμενο έρευνας είναι η ανίχνευση της AD και ο διαχωρισμός των σταδίων της νόσου από πρωτότυπες ΗΕΓ καταγραφές που συλλέχθηκαν από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης. Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάζεται η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε στην οποία προτείνεται ένα σύνολο ΗΕΓ μέτρων πολυπλοκότητας, που μέχρι στιγμής δεν έχει μελετηθεί συνολικά αλλά μεμονωμένα, για την ανίχνευση της AD. Επιπλέον, διερευνάται το μήκος του παραθύρου στο οποίο κόβονται οι ΗΕΓ καταγραφές και ελέγχονται διάφοροι αλγόριθμοι ταξινόμησης. Στην παρούσα εργασία, η ανίχνευση της AD από την ομάδα Ελέγχου επεκτείνεται και προτείνονται περαιτέρω προβλήματα ταξινόμησης, όπως η ανίχνευσης του ήπιου/μέτριου σταδίου της AD, ο διαχωρισμός της βαρύτητας της AD και η διάκριση των ασθενών με ήπια AD από εκείνους με μέτρια AD και από τα υγιή άτομα.

Πίνακας 3.1 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας ανίχνευσης της Νόσου Αλτσχάιμερ. Το σύνολο των ΗΕΓ που προέρχονται από υγιείς ηλικιωμένους και χαρακτηρίζουν την ομάδα Ελέγχου σημειώνεται με «CN» και το σύνολο των ΗΕΓ από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ με «AD».

Συγγραφείς	Έτος	CN/AD	MMSE	Διάρκεια		Μεθοδολογία	Πρόβλημα ταξινόμησης	Αποτελέσματα
				HEΓ	(δευτ)			
Azami <i>et al.</i> (56)	2019	11/11	13.3 ± 5.6 30 ± 0	87.5- 212.5	εποχές 5-δευτ (1280) Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας (MSE), Ασαφής Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας (MFE), Εντροπία Διασποράς Πολλαπλής Κλίμακας (MDE), multiscale Fluctuation-based dispersion entropy (MFDE)	CN/AD	Οι τιμές MFDE, MDE, MFE, και MSE στη AD ήταν χαμηλότερες απ' ό τι τα αντίστοιχα των υγιών μαρτύρων για μικρό t, ενώ ήταν υψηλότερες για μεγάλο t Η MFDE το καλύτερο χαρακτηριστικό	
Yu <i>et al.</i> (81)	2019	30/30	12-15 28-30	120	εποχές 8-δευτ, Δείκτης Συγχρονισμού Φάσης, N-TSK, Διασταυρωμένη Επικύρωση 5 τμημάτων	CN/AD	Ακρίβεια: 97.3%, Ευαισθησία: 95.48%, Ειδικότητα: 96.87%	
Durongbhan <i>et al.</i> (54)	2019	20/20	-	12	εποχές 4-δευτ (8000), FFT, CWT, μέσος όρος του μέτρου του FFT και του CWT, kNN, Διασταυρωμένη Επικύρωση 10 τμημάτων	CN/AD	Ακρίβεια: 83.41% Ευαισθησία: 73,80%, Ειδικότητα: 86,89% Ακρίβεια: 99% για τα P3-O1	
Wang <i>et al.</i> (60)	2019	20/14	-	130	Εντροπία δείγματος από κλινικά και σύνθετα δεδομένα, Δοκιμασία t του Student	CN/AD	↓ Εντροπία Δείγματος στα C3, F3, O2 και P4 στην AD των κλινικών δεδομένων	

Al-nuaimi <i>et al.</i> (63)	2018	8/3	-	61 - 240	Εντροπία Tsallis, Μορφοκλασματική διάσταση Higuchi, πολυπλοκότητα Lempel-Ziv SVM, 60% εκπαίδευση, 40% έλεγχος	CN/AD	Ακρίβεια: 90% με LZC του θ στο C3 ↓ Τα χαρακτηριστικά στην AD
Kulkarni <i>et al.</i> (68)	2018	50/50	≥ 25 $= < 24$	20	εποχές 20 δευτ, Φασματικό κεντροειδές, Φασματικό roll-off, Φασματική εντροπία, Ρυθμός Διέλευσης από το μηδέν, SVM, 50% εκπαίδευση, 50% έλεγχος	CN/AD	Ακρίβεια, Ευαισθησία, Ειδικότητα: 96%
Simons <i>et al.</i> (59)	2018	11/11	13.1 ± 5.9 30 ± 0	300	εποχές 5-δευτ (1280), Ασαφής Εντροπία (FuzzyEn), Εντροπία Δείγματος. Δοκιμασίες Lilliefors, t και Kruskal-Wallis	CN/AD	Ακρίβεια: 86.36%, Ευαισθησία: 90.91% , Ειδικότητα: 81.82% για το O2 ↓ FuzzyEn στα T6, P3, P4, O1, O2 για τη AD
Tylova <i>et al.</i> (61)	2018	10/10	10-19 30	300-600	εποχές 10-δευτ, Εντροπία Μετάθεσης. Δοκιμασία t δύο δειγμάτων	CN/AD	↓ Εντροπία Μετάθεσης στη AD
Song <i>et al.</i> (83)	2018	15/15	21.3 ± 5.8 27.1 ± 1.3	60	8-δευτ (8192), MSE SVM, Δοκιμασία Mann-Whitney	CN/AD	Ακρίβεια: 96.24% ↓ συνδεσιμότητα ανάμεσα στην εμπρόσθια περιοχή και τις υπόλοιπες
Kim <i>et al.</i> (65)	2018	10/10	19.3 ± 3.4 26.7 ± 0.8	33	Karhunen-Loeve, Αμοιβαία Πληροφορία, πολυπλοκότητα Omega, Δοκιμασία t του Student, Διόρθωση κατά Bonferroni	CN/AD	Στατιστικά σημαντικές διαφορές στον τρόπο μετάδοση της πληροφορίας ανάμεσα στις δύο ομάδες,
Azami <i>et al.</i> (57)	2017	11/11	13.1 ± 5.9 30 ± 0	300	εποχές 5-δευτ (1280), Πολυπαραγοντική εντροπία πολλαπλής κλίμακας, Δοκιμασία Mann-Whitney	CN/AD	↓ πολυπλοκότητας στη AD πιο σημαντική πληροφορία από τα O1, O2, F4, P3, και T5.

Kulkarni and Bairagi (67)	2017	50/50	-	-	εποχές 3 - 5 δευτ (3072-5120), Σχετική Ισχύς Ζώνης, Lempel Ziv πολυπλοκότητα, μέσος όρος, διακύμανση Φασματική εντροπία, Φασματικό κεντροειδές, Φασματικό roll-of, Ρυθμός Διέλευσης από το μηδέν SVM, 50% εκπαίδευση, 50% έλεγχος	CN/AD	Ακρίβεια: 96%
Wang <i>et al.</i> (53)	2017	12/8	-	130	φάσμα ισχύος κυματιδίων και Συνοχή (bicoherence) των 5 ΗΕΓ ρυθμών, Μη παραμετρική δοκιμασία μετάθεσης	CN/AD	↑ ισχύς του γ και δ ρυθμού στη AD στη μετωπιαία, την κεντρική και βρεγματική περιοχή
Triggianni <i>et al.</i> (74)	2017	100/12 0	19.0 ± 0.3 28.8 ± 0.1	300	εποχές 2-δευτ (256), Γραμμική συνδεσιμότητα με χρονική καθυστέρηση, Φασματική Πυκνότητα Ισχύος, Πυκνότητα ρεύματος πηγής, αναλογίες $\theta/a1$, βρεγματικών, κροταφικών και ινιακών πηγών, η αναλογία $\delta/a1$ των ινιακών πηγών Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	CN/AD	Ακρίβεια: 77%, Ευαισθησία: 79.3%, Ειδικότητα: 74.3%
Fahimi <i>et al.</i> (49)	2017	50/50	-	600	FFT, Σχετική ισχύς α ρυθμού, Σχετική ισχύς θ ρυθμού, αναλογία θ/a Δοκιμασία t	CN/AD	↑ αναλογία θ/a στη AD
Lizio <i>et al.</i> (75)	2016	123/12 7	20.4 ± 4 28.3 ± 1.3	300	εποχές 2-δευτ (512), FFT, αναλογία $\delta/a1$ των βρεγματο-ινιακών πηγών, κορυφή συχνότητας του α ρυθμού. Καμπύλη ROC	CN/AD	Ακρίβεια: 71.2%, Ευαισθησία: 77.2%, Ειδικότητα: 65% ↓ $a1$ στις ινιακές πηγές στη AD ↑ δ στις ινιακές πηγές στη AD

Liu <i>et al.</i> (64)	2015	14/14	11.5-14.2 27.2-29.7	40	εποχές 8-δευτ (8096), Ανάλυση Κυματιδίων, Μέθοδος Burg, Φασματική Πυκνότητα Ισχύος, πολυπλοκότητα Lempel-Ziv (LZ) Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα, SVM	CN/AD	Ακρίβεια: 91.4% at alpha rhythm, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 82.9% ↑ η πυκνότητα ισχύος του θ στη AD ↓ η πυκνότητα ισχύος του α στη AD ↓ η πολυπλοκότητα Lempel-Ziv για τον α στη AD
Vysata <i>et al.</i> (66)	2015	110/110	15.8 ± 1.7	300 - 480	Ανάλυση Κυματιδίων, Αμοιβαία Πληροφορία, Συνοχή κυματιδίων, Δοκιμασία t δύο δειγμάτων	CN/AD	↓ η Αμοιβαία Πληροφορία δ , θ στη μετωπιαία και στην κροταφική περιοχή στην AD ↓ η Συνοχή κυματιδίων στο δεξί ημισφαίριο ↑ η Αμοιβαία Πληροφορία στην κεντρική και βρεγματική περιοχή
Engels <i>et al.</i> (82)	2015	133/318	15.4 ± 3.5 21.5 ± 1.1 25.8 ± 1.6 28.5 ± 1.3	-	εποχές 4-δευτ (4096), Δείκτης Συγχρονισμού φάσης, κεντρικότητα κόμβου, κέντρο της μάζας Δοκιμασία χ^2 Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα	CN/AD	↓ η λειτουργική συνδεσιμότητα με αύξηση της σοβαρότητας της νόσου για τον α ↑ η κεντρικότητα με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου μετατόπιση κέντρου μάζας από Οπίσθιες περιοχές με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου
Chen <i>et al.</i> (52)	2015	0/95	8.1 ± 4.7 12.3 ± 4.8 17.7 ± 5.2 21 ± 4.2	10	εποχές 4-δευτ (800) με 2-δευτ επικάλυψη, Συνοχή α , αναλογία θ/α , αναλογία θ και δ ως προς α και β , αναλογία θ ως προς α και β , αναλογία θ και δ ως προς α , Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα, Δοκιμασία Mann-Whitney	CN/AD	↑ η αναλογία των δ και θ ως προς τον α και β ρυθμό με αύξηση της σοβαρότητας της AD ↓ Συνοχή του α ρυθμού με αύξηση της σοβαρότητας της AD στην κεντρική και βρεγματική περιοχή

Wang <i>et al.</i> (69)	2014	14/14	11.7 - 14.9 28.1 - 30	40	εποχές 8-δευτ (8096), Φασματική Πυκνότητα Ισχύος, Φασματική Εντροπία α και θ , ρυθμός της Φασματικής Εντροπίας θ/α , Εντροπία διπλού φάσματος Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα, SVM, Διασταυρωμένη Επικύρωση 5 τμημάτων	CN/AD	Ακρίβεια: 90,2%. ↑ η Φασματική Πυκνότητα Ισχύος θ , στη AD ↓ η Φασματική Πυκνότητα Ισχύος α στις κεντρικές, βρεγματικές, ινιακές και κροταφικές περιοχές στη AD ↓ ο ρυθμός της Φασματικής Εντροπίας της θ ως προς την α στη NA
Cassani <i>et al.</i> (79)	2014	24/35	12.8 ± 5 19.2 ± 5.2 28.5 ± 1.7	480	Ανάλυση Ανεξαρτήτων Συνιστωσών με βάση την Ανάλυση Κυματιδίων, Σχετική Ισχύς δ , θ , α , β , γ , ρυθμός διαμόρφωσης πλάτους, Συνοχή, συγχρονισμός φάσης. SVM, Διασταυρωμένη Επικύρωση 10 τμημάτων	α) CN/ήπια AD/ μέτρια AD β) CN/ ήπια AD γ) ήπια AD/ μέτρια AD	α) Ακρίβεια: 78.9% β) Ακρίβεια: 90.8% γ) Ακρίβεια: 96.3%
Kanda <i>et al.</i> (70)	2014	74/88	17.7 ± 3.8 28.4 ± 1.49	40	Ανάλυση Κυματιδίων, μέγιστη τιμή, ελάχιστη τιμή, μέσος όρος, διάμεσος, τυπική απόκλιση, διακύμανση, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, συντελεστής διακύμανσης, λόγος της διακύμανσης προς τη μέση τιμή, λόγος σήματος-προς-θόρυβο SVM, 66% εκπαίδευση, 33% έλεγχος,	CN/AD	Ακρίβεια: 92.72%
Yang <i>et al.</i> (58)	2013	15/15	11.5 ± 4.6 19 ± 5.2 24.2 ± 4.2 28.7 ± 1	30	εποχές 10-δευτ, FFT, MSE Ανάλυση Διακύμανσης κατά δύο παράγοντες	CN/AD	↓MSE (μικρό t) με αύξηση της βαρύτητας της AD ↑ MSE μεγάλο t) με αύξηση της βαρύτητας της AD
Dubovik <i>et al.</i> (80)	2013	15/15	20.6 ± 2.9 28.4 ± 1.5	300	FFT, Συνοχή Φ , Δοκιμασία t	CN/AD	α) διακοπή της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ βρεγματικές- κροταφικές περιοχές στη AD β) επέκταση του γλωσσικού δικτύου στο δεξιό ημισφαίριο στη AD γ) μετατόπιση της λειτουργικής συνδεσιμότητας από τις συχνότητες α στις συχνότητες θ στο δεξί ημισφαίριο

Babiloni <i>et al.</i> (76)	2013	35/88	21.7 ± 0.2 28.4 ± 1.49	300	εποχές 2-δευτ, FFT, Φασματική Πυκνότητα Ισχύος για δ , θ , $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, γ Ανάλυση Διακύμανσης	CN/AD	↑ η ισχύς του δ στη AD ↓ η ισχύς του α στη AD ↓ η ισχύς του α και του β στις βρεγματικές, νιακές και κροταφικές περιοχές ένα χρόνο μετά
Schmidt <i>et al.</i> (50)	2013	57/50	12 - 25 >=26	40	αναλογία α/θ Ανάλυση Λογιστικής Παλινδρόμησης	CN/AD	Ευαισθησία: 76.4 %, Ειδικότητα:84.6%, AUC:0.92
Tylova <i>et al.</i> (71)	2013	139/26	-	-	Συμμετρικό μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, διάμεσος των διαφορών κατά απόλυτη τιμή από τη διάμεσο, το πρώτο τεταρτημόριο των αμοιβαίων διαφορών κατά απόλυτη τιμή. Δοκιμασία t δύο δειγμάτων	CN/AD	Ακρίβεια: 63.64%, Ευαισθησία: 84.62%, Ειδικότητα: 59.71 %
Sankari <i>et al.</i> (77)	2012	7/20	-	-	εποχές 8-δευτ (1024) CWT, Συνοχή κυματιδίων Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα	CN/AD	↓ Συνοχή κυματιδίων στη AD στο ρυθμό δ στις κροταφικές και κεντρικές περιοχές ↓ συνδεσιμότητα στη βρεγματική και κεντρική περιοχή κυρίως για τους θ και α
Falk <i>et al.</i> (55)	2012	11/21	14.8 ± 3.9 18.5 ± 4.7 26.6 ± 2.7	48	Μετασχηματισμός Hilbert-Huang εποχές 5-δευτ Ενέργεια Διαμόρφωσης πλάτους δ , θ , α , β , γ , SVM	α) CN/AD β) CN/ήπια AD γ) CN/μέτρια AD δ) ήπια D/ μέτρια AD	α) Ακρίβεια: 90.6%, Ευαισθησία: 90.5%, Ειδικότητα: 90.9% β) Ακρίβεια:74.1% γ) Ακρίβεια:71.4% δ) Ακρίβεια:53.8%
Trambaiolli <i>et al.</i> (78)	2011	19/16	< 26	8	εποχές 2.56-δευτ (512) με 90% επικάλυψη. FFT, Συνοχή, φασματική κορυφή SVM 68.06% εκπαίδευση, 31.94% έλεγχος,	CN/AD	Ακρίβεια: 79.9%

Fonseca <i>et al.</i> (51)	2011	30/34	17.18 ± 4.54 26.8 ± 2.09	46-66	εποχές 2.56-δευτ (512), FFT, Ισχύς δ , θ , α , β , γ , δείκτης μεταβολής θ , δείκτης μεταβολής α , δείκτης μεταβολής α/θ Καμπύλη ROC	CN/AD	Ακρίβεια: 95.3%, Ειδικότητα: 96,6%, Ευαισθησία: 94,1%
Abasolo <i>et al.</i> (62)	2009	11/11	13.1 ± 5.9 30 ± 0	87.5-212.5	εποχές 5-δευτ (1280), Προσεγγιστική Εντροπία Δοκιμασία t, Καμπύλη ROC	CN/AD	Ακρίβεια: 81.82% Ευαισθησία=100% Ειδικότητα:63.64% ↓ Προσεγγιστική Εντροπία στην AD στα P3, P4, O1 και O2

3.3. Εκτίμηση βαρύτητας της νόσου μέσω του δείκτη MMSE από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά

Πολυάριθμες μελέτες έχουν μελετήσει και έχουν συγκρίνει τα ποσοτικά μέτρα του ΗΕΓ των ασθενών με AD με εκείνα των υγιών ατόμων, ωστόσο λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τη συσχέτιση των ποσοτικών χαρακτηριστικών του ΗΕΓ με την εξέλιξη της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται με τη μεταβολή του δείκτη MMSE. Στα ίδια πλαίσια με την ανίχνευση της AD, οι ερευνητές πρότειναν ποσοτικά ΗΕΓ μέτρα που μελετούν την επιβράδυνση, την πολυπλοκότητα και το συγχρονισμό των εγκεφαλικών σημάτων με στόχο την διερεύνηση προβλεπτικών μεταβλητών που θα μεγιστοποιούν τη συσχέτισή τους με τη βαθμολογία MMSE.

3.3.1 Συσχέτιση μέτρων επιβράδυνσης των εγκεφαλικών ρυθμών με τη βαθμολογία MMSE

Η μείωση των υψηλών ΗΕΓ συχνοτήτων και η επικράτηση των χαμηλών λαμβάνεται ως αδιαμφισβήτητο δεδομένο στη AD. Προς την κατεύθυνση αυτή, πλήθος ερευνητών έχουν μελετήσει τη Σχετική Ισχύ των ΗΕΓ ρυθμών και τη μεταβολή της αναλογίας των ΗΕΓ ρυθμών, και ιδιαίτερα του α και του θ ρυθμού, στη AD. Η συσχέτιση των μέτρων με την εξέλιξη της γνωσιακής έκπτωσης έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας. Τα συμπεράσματα των εργασιών παρουσιάζουν υψηλή θετική συσχέτιση της Σχετικής Ισχύος των βραδέων κυμάτων δ και θ με τη βαρύτητα της νόσου. Η αναλογία α/θ ρυθμό σχετίζεται επίσης θετικά με τη μεταβολή του MMSE και αυξάνεται με τη μείωση της σοβαρότητας της νόσου.

3.3.1.1 Ισχύς Ζώνης

Σε μία μεγάλη μελέτη 118 ασθενών, με ήπια έως σοβαρή κατάσταση, από τη βάση PRODEM (84), διερευνήθηκε ποιο ποσοτικό ΗΕΓ μέτρο ή ποιος συνδυασμός μέτρων συσχετίζεται καλύτερα με τη βαρύτητα της AD, όπως αυτή εκτιμάται με το δείκτη MMSE. Οι Garn *et al.* μελέτησαν διάφορα χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας, επιβράδυνσης και συγχρονισμού σε ΗΕΓ καταγραφές ατόμων που βρίσκονταν σε καθιστή, ήρεμη θέση με τα μάτια κλειστά (158 δευτερόλεπτα) και κατά τη διάρκεια γνωσιακής δοκιμασίας (86 δευτερόλεπτα). Οι καταγραφές χωρίστηκαν σε εποχές των 4 δευτερολέπτων με 2 δευτερόλεπτα επικάλυψη και υπολογίστηκαν η σχετική ισχύς των 5 ΗΕΓ ρυθμών, η Συνοχή, η κανονικοποιημένη συσχέτιση, η αιτιότητα κατά Granger, η εντροπία Shannon, η εντροπία Tsallis και η Αμοιβαία πληροφορία. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν Πολυωνυμική Παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων (Quadratic Least-Squares Regression) και παρατήρησαν ότι η αυξημένη σχετική ισχύς του θ ρυθμού συσχετίζεται με τη γνωσιακή έκπτωση. Τα καλύτερα αποτελέσματα παλινδρόμησης είχαν η σχετική ισχύς του θ ρυθμού στην αριστερά κροταφική περιοχή ($R^2 = 0,28$), η Αμοιβαία πληροφορία για το αριστερό ημισφαίριο ($R^2 = 0,31$) αλλά και το μοντέλο που δημιουργήθηκε από το σύνολο των χαρακτηριστικών που υπολογίστηκαν όταν οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε γνωσιακή δοκιμασία.

Σε μια ακόμη μελέτη (85) της επιβράδυνσης των εγκεφαλικών ρυθμών, οι Fraga *et al.* χρησιμοποίησαν ΗΕΓ καταγραφές περίπου 5 λεπτών από 27 υγιή άτομα και 49 ασθενείς με AD (27 σε ήπιο στάδιο και 22 σε μέτριο στάδιο). Η διαμόρφωση πλάτους υπολογίζεται με χρήση του Μετασχηματισμού Hilbert για τους 5 ρυθμούς του ΗΕΓ ($\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$) και εξάγεται επιπλέον η ενέργεια από τη διαμόρφωση πλάτους μεταξύ συχνοτικών ζωνών. Η Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διαμόρφωση πλάτους ανάμεσα στις 3 ομάδες. Επιπλέον, η διαμόρφωση δ

μειώθηκε δραματικά στο ρυθμό β και εμφανίστηκε στο ρυθμό θ με την αύξηση της βαρύτητας της νόσου, καθιστώντας τη μεθοδολογία ένα σημαντικό εργαλείο συσχέτισης της ΗΕΓ δραστηριότητας με την εξέλιξη της νόσου.

3.3.1.2 Αναλογία ΗΕΓ ρυθμών

Στην εργασία (51) οι ερευνητές μελέτησαν τη μεταβολή των ΗΕΓ ρυθμών α και θ σε ασθενείς με AD έναντι υγιών ατόμων, όταν οι συμμετέχοντες άνοιγαν τα μάτια τους. Από τα ΗΕΓ υπολογίστηκαν η ισχύς των ρυθμών δ , θ , α και β , η μεταβολή του ρυθμού θ , η μεταβολή του ρυθμού α και ο λόγος των δύο μεταβολών θ και α (δείκτης μεταβολής α/θ). Η μεθοδολογία παρουσιάστηκε εκτενώς στο Κεφάλαιο 3.1. Τα αποτελέσματα της Λογιστικής Παλινδρόμησης έδειξαν ότι ο δείκτης μεταβολής α/θ του αριστερού ημισφαιρίου αποδείχθηκε το χαρακτηριστικό με τη μεγαλύτερη συσχέτιση με το MMSE, έναντι των υπόλοιπων χαρακτηριστικών που υπολογίστηκαν.

3.3.2 Συσχέτιση μέτρων πολυπλοκότητας των εγκεφαλικών σημάτων με τη βαθμολογία MMSE

Από το σύνολο των εργασιών που μελετούν κυρίως χαρακτηριστικά από τη Θεωρία της Πληροφορίας προκύπτει ότι τα χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας εμφανίζουν μέτρια προς υψηλή συσχέτιση με τη μεταβολή του MMSE. Επιπλέον, παρατηρείται μείωση της τιμής τους καθώς εξελίσσεται η νόσος. Η μείωση γίνεται ιδιαίτερα αντιληπτή στην κεντρική περιοχή όπως και στις φλοιϊκές περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου.

3.3.2.1 Εντροπία Δείγματος

Οι Tsai *et al.* (86) μελέτησαν την Εντροπία Δείγματος σε 27 ασθενείς με AD από το Εθνικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Yang Ming για να βρουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο ποσοτικό ΗΕΓ και στη βαθμολογία MMSE. Από τις καταγραφές επιλέχθηκε για ανάλυση ένα στιγμιότυπο των 30 δευτερολέπτων του σήματος και υπολογίστηκε η Εντροπία Δείγματος ($m=2$, $r=0.15$) με μία μέθοδο που στηρίζεται στην Εμπειρική Μέθοδο Αποσύνθεσης (Empirical Mode Decomposition – EMD). Τα αποτελέσματα της βηματικής παλινδρόμησης έδειξαν μέτρια συσχέτιση (0.361–0.523, $p < 0.05$) ανάμεσα στη βαθμολογία MMSE και στην Εντροπία Δείγματος στα κανάλια Fp1, Fp2, F4 και T3. Επιπλέον, ο συντελεστής συσχέτισης Spearman έδειξε υψηλή συσχέτιση (0.975), ανάμεσα στις μεταβολές του MMSE και στη μεταβολή της Εντροπία Δείγματος στο κανάλι F7 σε 5 ασθενείς που ήρθαν για επανέλεγχο 6 μήνες μετά.

3.3.2.2 Αμοιβαία πληροφορία

Οι Coronel *et al.* (87) μελέτησαν τη μεταβολή χαρακτηριστικών της Πληροφορίας για να περιγράψουν τις αλλαγές στην πολυπλοκότητα του εγκεφάλου ατόμων με AD. Συγκεκριμένα, κατέγραψαν κατά μέσο όρο 168 δευτερόλεπτα ΗΕΓ δραστηριότητας από 79 πιθανούς ασθενείς με AD από τη βάση Prospective Dementia Database Austria (PRODEM). Από τις καταγραφές επέλεξαν 4 δευτερόλεπτα με 2 δευτερόλεπτα επικάλυψη και υπολόγισαν την Αμοιβαία πληροφορία, την Εντροπία Shannon, την Εντροπία Tsallis, την MSE και τη Φασματική Εντροπία. Στα πολλαπλά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που δημιουργήθηκαν, ο συντελεστής παλινδρόμησης R^2 εμφάνισε υψηλότερες τιμές για την Αμοιβαία πληροφορία στα κανάλια C3 (0.46), Cz (0.43) και F3 (0.43), ενώ επίσης στην κεντρική (0.43) και αριστερή περιοχή (0.42). Η MSE εμφάνισε επίσης υψηλές τιμές R^2 στο κανάλι C3

($R^2 > 0.4$). Τα μοντέλα παλινδρόμησης με κύριες προβλεπτικές μεταβλητές την Εντροπία Shannon και την Εντροπία Tsallis, εμφάνισαν $R^2 > 0,3$. Τέλος, τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση στα χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας καθώς το MMSE μειώνεται και συνεπώς αύξηση της σοβαρότητας της νόσου.

3.3.3. Συσχέτιση μέτρων Συγχρονισμού και Λειτουργικής συνδεσιμότητας των εγκεφαλικών σημάτων με τη βαθμολογία MMSE

Βιβλιογραφικές εργασίες που εξετάζουν τη σχέση ποσοτικών ΗΕΓ χαρακτηριστικών με τη βαρύτητα της AD, υποδεικνύουν ότι χαρακτηριστικά συγχρονισμού και τοπολογίας δικτύου συσχετίζονται θετικά με τη μεταβολή της βαθμολογίας MMSE. Ιδιαίτερα, χαρακτηριστικά συνδεσιμότητας που εξάγονται το λογισμικό LORETA αλλά και μέτρα συγχρονισμού, όπως η αιτιότητα κατά Granger, η Συνοχή και η μετατόπιση φάσης που υπολογίζονται κυρίως από το ρυθμό δ , μειώνονται με τη μείωση του MMSE για την Εμπρόσθια, την Κεντρική την Αριστερά Κροταφική και την Οπίσθια περιοχή.

3.3.3.1 Χαρακτηριστικά από το λογισμικό LORETA

Το λογισμικό LORETA έχει χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό χαρακτηριστικών συγχρονισμού και λειτουργικής συνδεσιμότητας των φλοιϊκών εγκεφαλικών σημάτων. Πρόσφατα, οι Tait *et al.* (88) έλαβαν ΗΕΓ από 47 άτομα ενώ βρίσκονταν σε ήρεμη, καθιστή θέση με τα μάτια ανοιχτά και παρατήρησαν ότι συγκεκριμένες αλλαγές σε λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου συσχετίζονται με διαταραχές σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς, λόγω διακοπής της επικοινωνίας μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με αυτούς τους τομείς. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το λογισμικό eLORETA και μελέτησαν τη λειτουργική συνδεσιμότητα 21 ατόμων με AD και 26 υγείων υποκειμένων, εξετάζοντας τη σχέση μεταξύ της τοπολογίας δικτύου και της γνωστικής ικανότητάς τους. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε ο Μετασχηματισμός Fourier σε εποχές των 20 δευτερολέπτων και υπολογίστηκαν η σχετική ισχύς των 5 βασικών ρυθμών, η κορυφή της συχνότητας της κάθε συχνοτικής ζώνης και ο παράγοντας phase locking (phase locking factor), ο οποίος υπολογίστηκε ανάμεσα σε ζευγάρια από 40 περιοχές ενδιαφέροντος (ROI). Για τη λειτουργική δομή του δικτύου του κάθε ρυθμού, υπολογίστηκαν ορισμένα μέτρα από τη θεωρία των γραφημάτων: ο βαθμός του κόμβου, ο μέσος βαθμός του δικτύου, η κεντρικότητα εγγύτητας του κόμβου του γραφήματος και ένα μέτρο της τοπολογίας του δικτύου του μοντέλου small-world (small-worldness). Τα αποτελέσματα από τη δοκιμασία Mann-Whitney έδειξαν ότι οι σημαντικές αλλαγές που εντοπίστηκαν στο φάσμα ισχύος μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου, δεν ήταν δείκτες του επιπέδου της γνωσιακής πτώσης στους ασθενείς με AD. Η τοπολογική οργάνωση των δικτύων, όπως ποσοτικοποιήθηκε από το μέτρο της τοπολογίας του δικτύου small-worldness, βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά και θετικά με το MMSE. Επιπλέον, το μέτρο small-worldness εμφανίστηκε μειωμένο στον κροταφικό λοβό των ασθενών, όπως και η κεντρικότητα εγγύτητας, ενώ ο μέσος βαθμός του δικτύου αυξήθηκε στους ασθενείς με AD.

Για τη συσχέτιση ΗΕΓ χαρακτηριστικών λειτουργικής συνδεσιμότητας με τη βαθμολογία MMSE, χρησιμοποιήθηκαν ΗΕΓ δεδομένα από 28 ασθενείς με AD και 30 υγιείς μάρτυρες (89). Οι Hata *et al.* υπολόγισαν την Πυκνότητα Ρεύματος Πηγής και το Συγχρονισμό Φάσης με καθυστέρηση με χρήση του λογισμικού eLORETA από ΗΕΓ καταγραφές που χωρίστηκαν σε εποχές των 2 δευτερολέπτων. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης έδειξαν μειωμένο Συγχρονισμό Φάσης στο δ και θ ρυθμό στους ασθενείς με AD έναντι των υγιών μαρτύρων, για τις περισσότερες περιοχές ενδιαφέροντος.

Επιπλέον, η συνδεσιμότητα του δ ρυθμού συσχετίστηκε θετικά με το MMSE, ενώ οι ασθενείς με AD δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην πυκνότητα πηγής ρεύματος σε καμία από τις μπάντες συχνοτήτων συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.

3.3.3.2 Χαρακτηριστικά συγχρονισμού

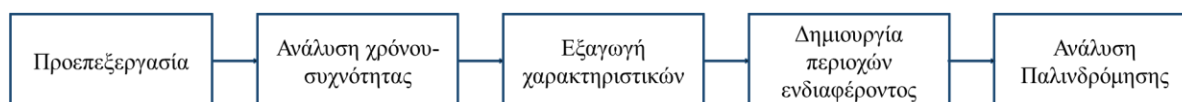
Για τη συσχέτιση ΗΕΓ χαρακτηριστικών συγχρονισμού με τη βαρύτητα της AD, οι Waser *et al.* (90) χρησιμοποίησαν 79 ασθενείς από τη βάση δεδομένων PRODEM. Κατά τη διάρκεια της καταγραφής, τα άτομα ήταν σε χαλαρή καθιστή θέση με τα μάτια κλειστά και με τα μάτια ανοιχτά ενόσω λάμβανε χώρα μια γνωσιακή δοκιμασία (ενεργή φάση). Οι καταγραφές χωρίστηκαν σε εποχές των 4 δευτερολέπτων με επικάλυψη 2 δευτερολέπτων, απ' όπου υπολογίστηκαν η Συνοχή, η μερική Συνοχή, μετατόπιση φάσης (phase shift), και η δυναμική κανονικοποιημένη συσχέτιση (dynamic canonical correlation) για τους ρυθμούς δ , θ , α και τις χαμηλές συχνότητες του β ρυθμού (13-15 Hz). Επιπλέον, υπολογίστηκαν στο πεδίο του χρόνου η αιτιότητα κατά Granger, η δεσμευμένη αιτιότητα κατά Granger (conditional Granger causality), η κανονικοποιημένη συσχέτιση (canonical correlation) και η διαμοιβαία πληροφορία (cross-mutual information). Η ανάλυση των χαρακτηριστικών συγχρονισμού έγινε ανάμεσα σε ομάδες ηλεκτροδίων και συγκεκριμένα στην Εμπρόσθια (FP1, FP2, F3, F4), την Αριστερά Κροταφική (F7, T7, P7), την Κεντρική (FZ, C3, CZ, C4, PZ), τη δεξιά Κροταφική (F8, T8, P8), και την Οπίσθια (P3, P4, O1, O2). Τα αποτελέσματα της Παλινδρόμησης επιβεβαίωσαν ότι ο συγχρονισμός μειώνεται στις ΗΕΓ καταγραφές των ασθενών και έδωσαν συντελεστή $R^2 = 0.353$ για την Εμπρόσθια και Αριστερά Κροταφική περιοχή, όταν οι καταγραφές έγιναν με τα μάτια κλειστά. Επιπλέον, η Συνοχή, η μερική Συνοχή, η αιτιότητα κατά Granger και η μετατόπισης φάσης του δ ρυθμού εμφάνισαν την πιο ισχυρή συσχέτιση με τη βαθμολογία MMSE και συσχετίστηκαν θετικά με την αύξηση του MMSE κυρίως στην Κεντρική-Αριστερά Κροταφική περιοχή ($R^2 = 0.332$) και την Οπίσθια-Αριστερά Κροταφική περιοχή ($R^2 = 0.271$). Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η συσχέτιση με το MMSE ήταν ακόμα μεγαλύτερη για την ενεργή φάση, φτάνοντας τιμές R^2 ίση με 0.462.

Σε μια παρόμοια μελέτη (91), η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε ΗΕΓ από τη βάση PRODEM, από 83 άτομα που βρίσκονταν σε ηρεμία με τα μάτια κλειστά. Οι ερευνητές υπολόγισαν λιγότερα χαρακτηριστικά (Συνοχή, μερική Συνοχή, αιτιότητα κατά Granger, δεσμευμένη αιτιότητα κατά Granger, δυναμική κανονικοποιημένη συσχέτιση και διακύμανση) ακολουθώντας την ίδια μεθοδολογία με την (90). Παρατήρησαν ότι η αιτιότητα κατά Granger μειώνεται με τη μείωση της τιμής του MMSE και συνεπώς με την αύξηση της βαρύτητας της νόσου και ο συντελεστής R^2 εμφανίζει μέγιστη τιμή ίση με 0.392 για το σύνολο των χαρακτηριστικών.

3.3.4 Συμπεράσματα Βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Στο κεφάλαιο μελετήθηκαν πειραματικές εργασίες με αντικείμενο μελέτης τη συσχέτιση της μεταβολής ποσοτικών χαρακτηριστικών, που έχουν υπολογιστεί από ΗΕΓ καταγραφές ατόμων με διαφορετική βαρύτητα νόσου Αλτσχάιμερ, με τη μεταβολή της βαθμολογίας MMSE. Στο σύνολο των μελετών παρατηρείται μια κοινή μεθοδολογική προσέγγιση 5 σταδίων.

Τα πρώτα 4 στάδια της ανάλυσης είναι κοινά με εκείνα που εφαρμόζονται στις εργασίες ανίχνευσης της AD από ΗΕΓ δεδομένα και περιλαμβάνουν α) την Προεπεξεργασία των ΗΕΓ καταγραφών, β) την Ανάλυση Χρόνου-Συχνότητας, γ) την Εξαγωγή των ΗΕΓ χαρακτηριστικών και δ) τη Δημιουργία περιοχών ενδιαφέροντος. Στο τελευταίο μη κοινό στάδιο με την ανίχνευση της AD, εφαρμόζεται η ανάλυση παλινδρόμησης. Η κοινή μεθοδολογική σκοπιά που ακολουθήθηκε στις εργασίες που αναλύθηκαν στην Ενότητα 3.2 συγκεντρώνεται στο παρακάτω σχήμα (Εικόνα 3.4).



Εικόνα 3.4 Στάδια ανάλυσης των εργασιών με αντικείμενο μελέτης τη συσχέτιση της μεταβολής ποσοτικών χαρακτηριστικών με τη μεταβολή της βαθμολογίας MMSE

Παρόμοια με τις εργασίες ανίχνευσης της AD από ΗΕΓ δεδομένα, ο θόρυβος του περιβάλλοντος αφαιρείται από τις οι ΗΕΓ καταγραφές. Στην πλειονότητα των εργασιών οι καταγραφές κόβονται σε παράθυρα συγκεκριμένου μήκους είτε ύστερα από σύντομη μελέτη του μήκους του παραθύρου είτε αυθαίρετα. Στη συνέχεια το σήμα αναλύεται με κάποια τεχνική ανάλυσης χρόνου-συχνότητας και υπολογίζονται τα ΗΕΓ μέτρα που χαρακτηρίζουν την επιβράδυνση, την πολυπλοκότητα και το συγχρονισμό των εγκεφαλικών δυναμικών. Τα χαρακτηριστικά που έχουν εξαχθεί από τα κανάλια του ΗΕΓ ομαδοποιούνται σε ζεύγη ηλεκτροδίων ή κατά περισσότερα ηλεκτρόδια, δημιουργώντας περιοχές ενδιαφέροντος. Τα πρώτα 4 στάδια της ανάλυσης παρουσιάζονται αναλυτικά στην Ενότητα 3.2.4.

Στο τελικό στάδιο της ανάλυσης παλινδρόμησης, μελετάται η σχέση ανάμεσα στα ΗΕΓ χαρακτηριστικά και στη βαθμολογία MMSE και συγκεκριμένα, πώς μεταβάλλονται τα ΗΕΓ χαρακτηριστικά με τη μεταβολή του MMSE. Σε ορισμένες μελέτες αναλύεται η συμπεριφορά ενός μόνο χαρακτηριστικού ως προς τη μεταβολή του MMSE. Ωστόσο, στις περισσότερες εργασίες παλινδρόμησης, μελετάται η συμπεριφορά πολλών ΗΕΓ χαρακτηριστικών, τα οποία παίρνουν το ρόλο της προβλεπτικής μεταβλητής (predictor) και δημιουργούν μοντέλα παλινδρόμησης. Τα μοντέλα παλινδρόμησης αξιολογούνται με τον συντελεστή προσδιορισμού R^2 , ο οποίος παίρνει τιμές από 0 έως 1, με υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη συσχέτιση των ΗΕΓ χαρακτηριστικών με τη μεταβλητότητα της βαθμολογίας MMSE. Στον Πίνακα 3.2 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά οι πειραματικές εργασίες που αναλύθηκαν στην Ενότητα 3.3.

Στην παρούσα διατριβή πραγματοποιείται μια προσπάθεια διερεύνησης της συσχέτιση μεταξύ των ποσοτικών ΗΕΓ χαρακτηριστικών, τα οποία δεν έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα ως σύνολο αλλά μεμονωμένα, και της βαθμολογίας MMSE. Οι πρωτότυπες ΗΕΓ καταγραφές συλλέχθηκαν από τη Β' Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης. Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάζεται η προτεινόμενη μεθοδολογία για τη συσχέτιση του ποσοτικού ΗΕΓ με τη βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται με τη βαθμολογία MMSE.

Πίνακας 3.2 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας εκτίμησης της βαρύτητας της Νόσου Αλτσχάιμερ μέσω του δείκτη MMSE από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά. Το σύνολο των ΗΕΓ που προέρχονται από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ σημειώνεται με «AD».

Συγγραφείς	Έτος	E/NA	MMSE	Διάρκεια ΗΕΓ (δευτ)	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Tait et al. (88)	2019	21/26	23 ± 3 29 ± 1	20	Ταχύς Μετασχηματισμός Fourier (FFT), Σχετική Ισχύς και Φασματική κορυφή για κάθε ρυθμό, παράγοντας phase locking, βαθμός κόμβου, μέσος βαθμός δικτύου, κεντρικότητα εγγύτητας του κόμβου και το μέτρο small-worldness	↓ του μέτρου Small-worldness (SW) στην AD κυρίως στις κροταφικές περιοχές ↑ του μέσου βαθμού του δικτύου στην AD ↓ της κεντρικότητας εγγύτητας του κόμβου στην AD ↓ του μέτρου Small-worldness (SW) καθώς μειώνεται το MMSE
Coronel et al. (87)	2017	0/79	22 ± 3.6 (15-26)	≈168	εποχές 4-δευτ (1024) με 2-δευτ επικάλυψη, Αμοιβαία Πληροφορία (AMI), Εντροπία Shannon, Εντροπία Tsallis, Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας (MSE), Φασματική Εντροπία (SpecEn)	$R^2 = 0.46$ για το C3, $R^2 = 0.43$ για τα Cz, F3 και την κεντρική περιοχή και $R^2 = 0.42$ για το αριστερό ημισφαίριο να την AMI ↓ AMI, SpecEn, and MSE καθώς μειώνεται το MMSE
Waser et al. (90)	2016	0/79	22 ± 3.6 (15-26)	162	εποχές 4-δευτ (1024) με 2-δευτ επικάλυψη, Συνοχή, μερική Συνοχή, μετατόπιση φάσης, Αιτιότητα κατά Granger, Δεσμευμένη Αιτιότητα κατά Granger, Κανονικοποιημένη συσχέτιση, Δυναμική Κανονικοποιημένη συσχέτιση, δια-αμοιβαία πληροφορία	$R^2 = 0.462$ ↓ η αιτιότητα κατά Granger καθώς αυξάνεται το MMSE στην Εμπρόσθια και Αριστερά Κροταφική περιοχή, ↓ η δια-αμοιβαία πληροφορία του β για την Οπίσθια και Δεξιά Κροταφική περιοχή.
Hata et al. (89)	2016	30/28	18.7 ± 4.5 29.2. ± 1	40	εποχές 2-δευτ (1000), Πυκνότητα Πηγής Ρεύματος, Συγχρονισμός Φάσης με καθυστέρηση	↓ ο Συγχρονισμός Φάσης με καθυστέρηση στο δ και θ στην AD ↓ ο Συγχρονισμός Φάσης καθώς μειώνεται το MMSE

Garn et al. (84)	2015	0/118	15-26	360	εποχές 4-δευτ (1024) με 2-δευτ επικάλυψη, Σχετική Ισχύς, Συνοχή, Κανονικοποιημένη συσχέτιση, Αιτιότητα κατά Granger, AMI, Εντροπία Shannon, Εντροπία Tsallis	↑ Σχετική Ισχύς θ σχετίζεται με αύξηση της γνωσιακής έκπτωσης καλύτερα μέτρα Σχετικής ισχύς θ , AMI
Fraga et al. (85)	2013	27/49	14.2 ± 3.6 20 ± 3.4 28 ± 1.7	224-320	εποχές 8-δευτ, Μετασχηματισμός Hilbert-Huang, Διαμόρφωση πλάτους δ , θ , α , β , γ	↓ η διαμόρφωση δ του β με την αύξηση της βαρύτητας της AD ↑ η διαμόρφωση θ του β με την αύξηση της βαρύτητας της AD
Waser et al. (91)	2013	0/83	22 ± 3.2 (15 - 26)	180	εποχές 4-δευτ (1024) με 2-δευτ επικάλυψη, Συνοχή, μερική Συνοχή, Αιτιότητα κατά Granger, Δυναμική Κανονικοποιημένη συσχέτιση, διακύμανση	$R^2 = 0.392$ ↓ η αιτιότητα κατά Granger καθώς μειώνεται το MMSE
Tsai et al. (86)	2012	0/27	19.3 ± 0.7	30	Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης, Εντροπία Δείγματος	$R^2 = 0.361-0.523$ για τα Fp1, Fp2, F4 και T3.
Fonseca et al. (51)	2011	30/34	17.2 ± 4.5 26.8 ± 2.1	46-66	εποχές 2.56 δευτ (512), FFT, Σχετική Ισχύς δ , θ , α , β , γ δείκτης μεταβολής θ , δείκτης μεταβολής α δείκτης μεταβολής α/θ	καλύτερη προβλεπτική μεταβλητή ο δείκτης μεταβολής α/θ του αριστερού ημισφαιρίου

Κεφάλαιο 4

Αυτόματη Ανίχνευση των Επιληπτικών Κρίσεων: Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Σύνοψη

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η ανασκόπηση των βιβλιογραφικών εργασιών που έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζεται με βάση το πρότυπο PRISMA και επικεντρώνεται σε πρόσφατες μεθοδολογίες ανάλυσης ΗΕΓ καταγραφών ατόμων που πάσχουν από επιληπτικές κρίσεις και έχουν προταθεί τα τελευταία 4 χρόνια. Οι πειραματικές εργασίες διακρίνονται ανάλογα με τις τεχνικές επεξεργασίας σήματος που οι ερευνητές έχουν ακολουθήσει καθώς και με τη βάση ηλεκτροεγκεφαλογραφικών δεδομένων που μελέτησαν και εφάρμοσαν τη μεθοδολογία τους.

4.1. Μεθοδολογία αναζήτησης πειραματικών εργασιών

Το ΗΕΓ αποτελεί το κύριο διαγνωστικό μέσο της επιληψίας. Η ανίχνευση της επιληπτικής κρίσης απαιτεί καλά εκπαιδευμένο και έμπειρο ιατρικό προσωπικό. Η κλινική εικόνα και συμπτωματολογία του ατόμου που πάσχει από επιληπτικές κρίσεις είναι συνήθως τυπική, ωστόσο συχνά η διαφοροδιάγνωση αποτελεί πρόκληση για τους νευρολόγους για την αποφυγή εσφαλμένης διάγνωσης και τη χορήγηση μη αποτελεσματικής θεραπείας (π.χ. σε περιπτώσεις ναρκοληψίας).

Η πολυπλοκότητα των επιληπτικών κρίσεων οδήγησε πριν μερικές δεκαετίες στην ανάπτυξη εφαρμογών για την αυτόματη ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων, για τη βοήθεια στο έργο των γιατρών (92). Ερευνητικές ομάδες ανά τον κόσμο εφάρμοσαν και εξέλιξαν τεχνικές επεξεργασίας σήματος και αλγορίθμους μηχανικής μάθησης, προσπαθώντας να μελετήσουν και να ανιχνεύσουν παθολογικές κυματορφές αιχμής, αιχμής-κύματος και συμπλέγματα αιχμής κύματος στις ΗΕΓ καταγραφές της μεσοκριτικής περιόδου (15). Στην πορεία, η έρευνα επεκτάθηκε στην ανίχνευση του πρώιμου σταδίου της κρίσης με στόχο την πρόβλεψη μιας επερχόμενης κρίσης (93). Με τη βελτιστοποίηση τεχνικών ανάλυσης χρόνου-συχνότητας και την έλευση της Βαθιάς Μάθησης (Deep Learning) το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με την αυτόματη διάγνωση της επιληψίας αυξήθηκε κατακόρυφα (94).

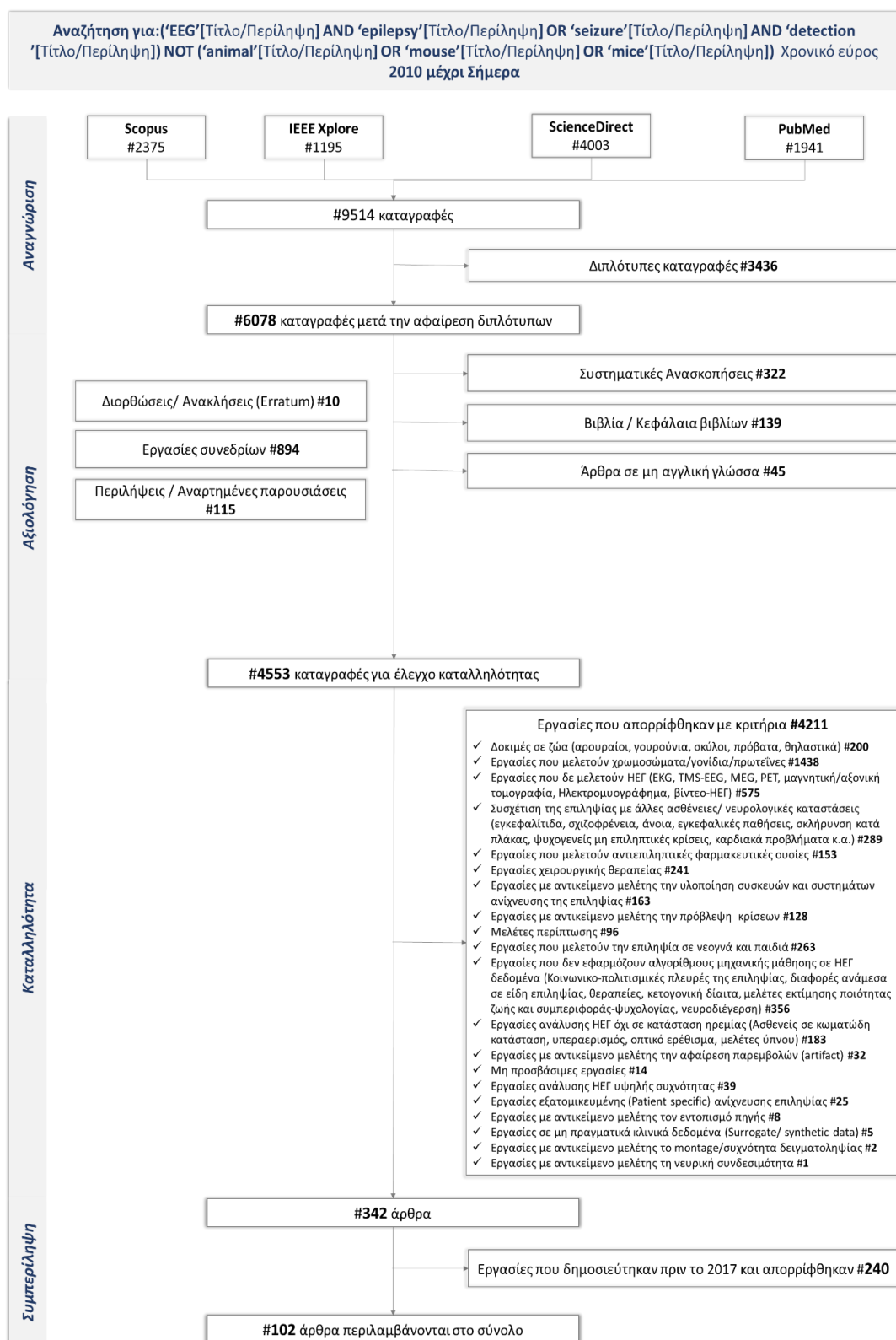
Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επικεντρώνεται στη μελέτη των μεθοδολογιών που έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια για την αυτόματη ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων. Δεδομένου ότι το ΗΕΓ είναι το κύριο μέσο για την ανίχνευση των παθολογικών ΗΕΓ προτύπων στις επιληπτικές κρίσεις, γίνεται αντιληπτό ότι το σύνολο των εργασιών που μελετούν το ΗΕΓ στην επιληψία είναι μερικές εκατοντάδες και η ανάλυση όλων αυτών των εργασιών υπερβαίνει το σκοπό της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Συνεπώς, η ενδεδειγμένη μελέτη επικεντρώθηκε σε πρόσφατα βιβλιογραφικά στοιχεία των τελευταίων 3 χρόνων.

Όπως και στη μελέτη της βιβλιογραφίας για την AD, το πρωτόκολλο που ακολουθείται για τη συστηματική αναζήτηση των βιβλιογραφικών καταγραφών υπακούει στις κατευθύνσεις της έκθεσης PRISMA (48). Η βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιείται στις πιο γνωστές και πλήρεις ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες επιστημονικών άρθρων: Elsevier's Scopus, IEEE Xplore, Elsevier's ScienceDirect και PubMed. Κατά τη διερεύνηση της βιβλιογραφίας, αναζητήθηκαν εργασίες που να περιέχουν στον τίτλο ή στην περίληψη του άρθρου τις λέξεις-κλειδιά "EEG" και "epilepsy" ή "seizure" και "detection", ενώ ταυτόχρονα εξαιρούνται μελέτες που περιλαμβάνουν τις λέξεις-κλειδιά "animal" ή "mouse" ή "mice" στον τίτλο ή στην περίληψή τους. Η αναζήτηση και απόκτηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε στις 30 Ιανουαρίου 2020 με στόχο τη μελέτη εργασιών που επικεντρώνονται στην ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης. Οι βιβλιογραφικές αναφορές που προέκυψαν ήταν 9514 καταγραφές στο σύνολο και από τις 4 μηχανές αναζήτησης. Έπειτα, με χρήση του λογισμικού EndNote ανιχνεύονται και αφαιρούνται οι διπλότυπες καταγραφές (3436) και απομένουν 6078 καταγραφές για την πρώτη αξιολόγηση. Σε αυτό το στάδιο εντοπίζονται και απομακρύνονται οι θεωρητικές εργασίες, όπως οι συστηματικές ανασκοπήσεις (322), τα βιβλία και τα κεφάλαια βιβλίων που δεν περιγράφουν πειραματικές διαδικασίες (139), οι μελέτες που έχουν δημοσιευτεί σε άλλη γλώσσα πέραν της Αγγλικής (45), οι εργασίες που έχουν παρουσιαστεί σε επιστημονικά συνέδρια (891) και όσες έχουν δημοσιευτεί ως περιλήψεις ή αναρτημένες παρουσιάσεις (115), καθώς επίσης και διορθώσεις σε ήδη δημοσιευμένες μελέτες ή ανακλήσεις εργασιών (10).

Στο δεύτερο στάδιο, υπάρχουν πλέον μόνο οι πειραματικές εργασίες που έχουν προταθεί την τελευταία δεκαετία, στις οποίες εφαρμόζονται ορισμένα κριτήρια καταλληλότητας. Τελικός σκοπός είναι η επιλογή των εργασιών που εφαρμόζουν αλγορίθμους μηχανικής μάθησης σε ΗΕΓ καταγραφές με στόχο την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων. Με βάση τα κριτήρια καταλληλότητας που εφαρμόζονται, ανιχνεύονται και απομακρύνονται οι εξής κατηγορίες πειραματικών εργασιών:

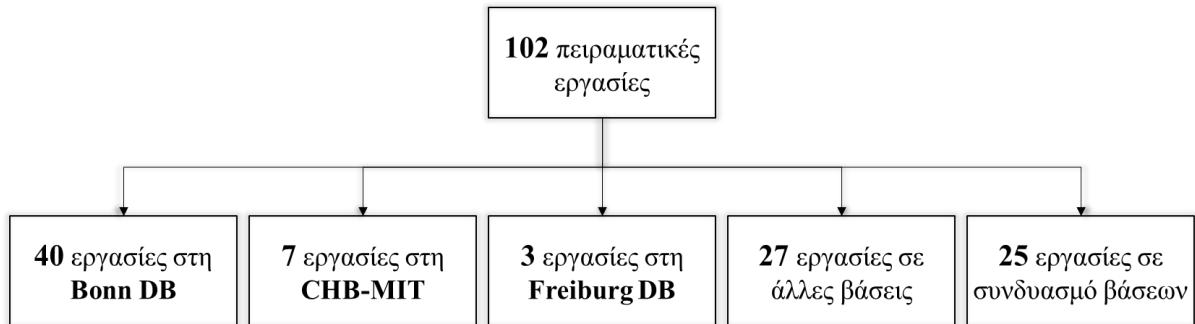
1. Εργασίες που μελετούν την επιληψία σε ζώα και δεν εξαιρέθηκαν από το ερώτημα στην αρχική αναζήτηση (αρουραίοι, γουρούνια, σκύλοι, πρόβατα, θηλαστικά)
2. Εργασίες που μελετούν την επιληψία σε μικροσκοπικό επίπεδο (χρωμοσωμάτων/ γονιδίων/ πρωτεϊνών)
3. Εργασίες που δεν αναλύουν αποκλειστικά ΗΕΓ δεδομένα (ECG, TMS-EEG, MEG, Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, Μαγνητική/Αξονική τομογραφία, Ηλεκτρομυογράφημα, βίντεο-ΗΕΓ)
4. Εργασίες που μελετούν την επιληψία ως συσχέτιση με άλλες ασθένειες ή νευρολογικές καταστάσεις (π.χ. εγκεφαλίτιδα, σχιζοφρένεια, άνοια, Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος, εγκεφαλικές παθήσεις, τραύμα, αιμορραγία, όγκοι, σκλήρυνση κατά πλάκας, ψυχογενείς μη επιληπτικές κρίσεις, καρδιακά προβλήματα κ.α.)
5. Εργασίες που μελετούν την επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών ουσιών στο ΗΕΓ
6. Εργασίες χειρουργικής αντιμετώπισης των επιληπτικών κρίσεων
7. Εργασίες με αντικείμενο μελέτης την υλοποίηση συσκευών και συστημάτων ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων
8. Εργασίες με αντικείμενο μελέτης την πρόβλεψη των επιληπτικών κρίσεων
9. Μελέτες περίπτωσης
10. Εργασίες που μελετούν την επιληψία σε νεογνά και παιδιά
11. Εργασίες που δεν εφαρμόζουν αλγόριθμους μηχανικής μάθησης σε ΗΕΓ δεδομένα (Κοινωνικο-πολιτισμικές πλευρές της επιληψίας, διαφορές ανάμεσα σε είδη επιληψίας, θεραπευτικές προσεγγίσεις, κετογονική δίαιτα, νευροδιέγερση, μελέτες εκτίμησης ποιότητας ζωής και συμπεριφοράς-ψυχολογίας)
12. Εργασίες ανάλυσης ΗΕΓ που δε λήφθηκε σε κατάσταση ηρεμίας (ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση, υπεραερισμός, οπτικό ερέθισμα, μελέτες ύπνου)
13. Εργασίες με αντικείμενο μελέτης την αφαίρεση θορύβου/ παρεμβολών από το ΗΕΓ
14. Μη προσβάσιμες εργασίες (μη έγκυρος Αναγνωριστικός Κωδικός Ψηφιακού Αντικειμένου, αδυναμία εύρεσης ή/και απόκτησης της εργασίας)
15. Εργασίες ανάλυσης ΗΕΓ υψηλής συχνότητας (High Frequency Oscillations - HFO)
16. Εργασίες εξατομικευμένης (Patient specific) ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων
17. Εργασίες με αντικείμενο μελέτης τον εντοπισμό πηγής (source localization) των επιληπτικών κρίσεων χωρίς να πραγματοποιούν ανίχνευση
18. Εργασίες σε μη πραγματικά κλινικά δεδομένα (Surrogate/ synthetic data)
19. Εργασίες με αντικείμενο μελέτης το ΗΕΓ montage ή τη συχνότητα δειγματοληψίας στην επιληψία
20. Εργασίες με αντικείμενο μελέτης τη συνδεσιμότητα των νευρώνων στην επιληψία

Τα κριτήρια αυτά περιορίζουν τον αριθμό των πειραματικών εργασιών σε 342. Γίνεται αντιληπτό ότι τα κριτήρια είναι αρκετά αυστηρά απομακρύνοντας ακόμα και μελέτες που αφορούν το παιδική επιληψία ή εργασίες που αξιοποιούν ευρήματα από ΗΕΓ υψηλής συχνότητας. Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου η παρούσα βιβλιογραφική αναζήτηση δεν αποτελεί μια εξαντλητική αναζήτηση της βιβλιογραφίας αλλά επικεντρώνεται στα πιο πρόσφατα ευρήματα που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία. Για το σκοπό αυτό και για να μην καταλήξουμε σε μια χαοτική ανάλυση των εργασιών, οι 342 πειραματικές εργασίες περιορίζονται επιπλέον και απομακρύνονται εκείνες που δημοσιεύτηκαν πριν το 2017. Συνεπώς, 102 άρθρα που έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία 4 χρόνια και σχετίζονται με την ανάλυση του ΗΕΓ σε κατάσταση ηρεμίας περιλαμβάνονται στο σύνολο. Στην Εικόνα 4.1 παρουσιάζεται η μεθοδολογία αναζήτησης σε μορφή διαγράμματος.



Εικόνα 4.1 Διάγραμμα ροής βιβλιογραφικής αναζήτησης σύμφωνα με την τεχνική PRISMA

Στη συνέχεια, για την καλύτερη διαχείριση των εργασιών, τα τελικά άρθρα χωρίστηκαν σε 5 κατηγορίες σύμφωνα με τη βάση δεδομένων που χρησιμοποιήσαν (Εικόνα 4.2). Στη βιβλιογραφία, παρουσιάζονται μεθοδολογίες που έχουν εφαρμοστεί κυρίως στη βάση του Πανεπιστημίου της Bonn (Bonn DB) (95), στη βάση του Children's Hospital of Boston – Massachusetts Institute of Technology (CHB-MIT) (96) και στη βάση του Κέντρου Επιληψίας του Πανεπιστημίου της Freiburg (Freiburg DB) (97).



Εικόνα 4.2 Διαχωρισμός των πειραματικών εργασιών ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας σύμφωνα με τη βάση που χρησιμοποιήθηκε

4.2 Αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων

Για την ανίχνευση της επιληψίας και το διαχωρισμό της δραστηριότητας που σχετίζεται με τις επιληπτικές κρίσεις, έχουν δημοσιευτεί ορισμένες βάσεις δεδομένων ορόσημα οι οποίες αξιοποιούνται κατά κόρον από ερευνητικές ομάδες για την εφαρμογή μεθοδολογικών προσεγγίσεων. Συγκεκριμένα, η πιο γνωστή βάση είναι η Bonn DB. Η βάση αφορά μικρής διάρκειας επιφανειακά και ενδοκρανιακά ΗΕΓ τμήματα φυσιολογικής δραστηριότητας από άτομα χωρίς επιληπτικές κρίσεις και ΗΕΓ τμήματα καταγραφών από μεσοκριτική και κριτική δραστηριότητα ατόμων που πάσχουν από επιληπτικές κρίσεις. Μια ακόμη διαδεδομένη βάση είναι η βάση CHB-MIT που περιλαμβάνει πολύωρες, πολυκαναλικές, επιφανειακές ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας παιδιών που πάσχουν από επιληψία. Ακόμα, η βάση Freiburg DB εμπεριέχει επιφανειακές και ενδοκρανιακές ΗΕΓ καταγραφές επιληπτικών ατόμων σε διαστήματα απουσίας κρίσεων και κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων.

Στην πλειοψηφία των εργασιών, οι μεθοδολογίες εφαρμόζονται σε κάποια από αυτές τις τρεις βάσεις. Οι μεθοδολογίες που έχουν προταθεί στηρίζουν την επεξεργασία σήματος είτε σε τεχνική που αναλύει εξής κατηγορίες

- Ανάλυση στην περιοχή του Χρόνου (Στατιστική ανάλυση, Παραμετρικές μέθοδοι) είτε
- Ανάλυση στην περιοχή της Συχνότητας (Ταχύς Μετασχηματισμός Fourier) είτε εφαρμόζουν
- Ανάλυση Χρόνου-Συχνότητας (Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier, Μετασχηματισμός Κυματιδίων, Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης κ.ά.), ή
- Μη γραμμική-ανάλυση.
- Ανάλυση χωρίς τεχνική επεξεργασίας σήματος

Στην τελευταία κατηγορία εμπίπτουν κυρίως οι εργασίες που εφαρμόζουν αλγόριθμους βαθιάς μάθησης και δεν επεξεργάζονται το σήμα για να υπολογίσουν χαρακτηριστικά αλλά χρησιμοποιούν τις καταγραφές αυτούσιες. Η κάθε βάση μαζί με τις πιο πρόσφατες μεθοδολογίες που έχουν εφαρμοστεί τα τελευταία 4 χρόνια περιγράφονται στη συνέχεια του Κεφαλαίου.

4.2.1 Βάση του Πανεπιστημίου της Bonn (Bonn DB)

Η βάση ΗΕΓ δεδομένων του Πανεπιστημίου της Βόννης (Bonn DB) (95) αποτελείται από πέντε υποσύνολα ΗΕΓ καταγραφών, που χαρακτηρίζονται με τα κεφαλαία αγγλικά γράμματα A, B, C, D, E τα οποία αφορούν τα σήματα που ξεκινούν με το γράμμα Z, O, N, F και S . Στο εξής, για να συμβαδίζουμε με τη διεθνή βιβλιογραφία, η ονομασία των συνόλων θα ταυτίζεται με την ονομασία των σημάτων και θα μιλούμε για υποσύνολα Z, O, N, F και S. Τα σύνολα αυτά έχουν σχηματιστεί από ΗΕΓ καταγραφές που έχουν ληφθεί από πέντε υγιείς εθελοντές και πέντε άτομα που πάσχουν από επιληψία. Κάθε ομάδα αποτελείται από 100 μονοκαναλικές καταγραφές και διάρκεια 23,6 δευτερόλεπτα (μήκος σήματος 4097 δείγματα). Η συχνότητα δειγματοληψίας των δεδομένων είναι 173,61 Hz και τυχόν παρεμβολές λόγω μυϊκής δραστηριότητας ή κίνησης των ματιών απομονώθηκαν και αφαιρέθηκαν από τους ιδιοκτήτες της βάσης δεδομένων μετά από οπτική επιθεώρηση.

Τα σύνολα Z και O αποτελούνται από επιφανειακά ΗΕΓ τμήματα που αποκτήθηκαν από υγιείς εθελοντές, οι οποίοι κατά τη διάρκεια της καταγραφής ήταν χαλαροί, σε καθιστή θέση με τα μάτια κλειστά και ανοιχτά, αντίστοιχα. Οι ΗΕΓ καταγραφές λήφθηκαν με τη χρήση επιφανειακών ηλεκτροδίων τοποθετημένων κατά το Διεθνές Σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-20. Τα

υποσύνολα N, F και S αποτελούνται από ενδοκρανιακές ΗΕΓ καταγραφές που λήφθηκαν από πέντε επιληπτικούς ασθενείς κατά την προεγχειρητικό έλεγχο. Πιο συγκεκριμένα, το υποσύνολο N περιλαμβάνει τμήματα μεσοκριτικών ενδοκρανιακών ΗΕΓ καταγραφών που προέρχονται από την επιληπτογόνο ζώνη του αντίθετου ημισφαιρίου, ενώ το υποσύνολο O περιλαμβάνει τμήματα μεσοκριτικών ενδοκρανιακών ΗΕΓ καταγραφών που αποκτήθηκαν από την επιληπτογόνο ζώνη. Το υποσύνολο S περιλαμβάνει 100 ενδοκρανιακές ΗΕΓ καταγραφές που αποκτήθηκαν από την ζώνη επιληπτογένεσης κατά τη διάρκεια της επιληπτικής δραστηριότητας. Η ζώνη επιληπτογένεσης ήταν ο ιππόκαμπος και δεν παρέχονται περαιτέρω πληροφορίες για τους ασθενείς.

4.2.1.1 Ανάλυση στο Πεδίο του Χρόνου

Η ανάλυση στο πεδίο του χρόνου αφορά τεχνικές επεξεργασίας και εξαγωγής χαρακτηριστικών με χρήση μεθόδων στατιστικής ανάλυσης ή παραμετρικές μεθόδους που δεν υπολογίζουν χαρακτηριστικά απευθείας από το σήμα αλλά προσεγγιστικά, ύστερα από την προσθήκη άγνωστων μαθηματικών συντελεστών.

4.2.1.1.1 Στατιστική Ανάλυση

Στην εργασία (98) προτείνεται η εξαγωγή 15 στατιστικών χαρακτηριστικών από μέρος της Bonn DB. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν 300 ΗΕΓ τμήματα από τα σύνολα Z, F, S και υπολογίστηκαν η ελάχιστη τιμή του πλάτους, η μέγιστη τιμή του πλάτους, η μέση τιμή, η διάμεσος, η τυπική απόκλιση, η ενέργεια, οι συντελεστές κυρτότητας και ασυμμετρίας, η εντροπία, η διακύμανση, ο ρυθμός διέλευσης του μηδενός, ο συντελεστής διακύμανσης. Ο ταξινομητής Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων με χρήση του αλγορίθμου Βελτιστοποίησης Σμήνους Σωματιδίων (Particle Swarm Optimization) πέτυχε Ακρίβεια ταξινόμησης 99.30% για το πρόβλημα ταξινόμησης Z-F-S.

Σε μια ακόμη μελέτη εξαγωγής χαρακτηριστικών από το πεδίο του χρόνου (99), οι Sharmila et al. εξέτασαν γραμμικά χαρακτηριστικά για τη μελέτη της επιληψίας από τη Bonn DB. Συγκεκριμένα υπολογίστηκαν το μήκος της κυματομορφής, ο ρυθμός διέλευσης του μηδενός, ο αριθμός αλλαγών της κλίσης (slope sign changes), η τυπική απόκλιση, η μέση τιμή και η μέση ισχύς για 14 προβλήματα ταξινόμησης. Ο έλεγχος αποτελεσματικότητας της μεθοδολογίας έγινε με τον SVM και τον Απλοϊκό ταξινομητή Bayes και για πολλούς συνδυασμούς χαρακτηριστικών και ύστερα από σύγκριση των αποτελεσμάτων ταξινόμησης, τα καλύτερα αποτελέσματα Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας επιτεύχθηκαν με τον SVM.

Οι Kabir et al. (100) χρησιμοποίησαν τον αλγόριθμο συσταδοποίησης K-means για την ομαδοποίηση των ΗΕΓ δεδομένων της Bonn DB σύμφωνα με την ομοιότητα των μοτίβων. Στη συνέχεια υπολόγισαν στατιστικά χαρακτηριστικά (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, μέγιστη, ελάχιστη τιμή, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, συντελεστές κυρτότητας και ασυμμετρίας) για να σχηματίσουν το διάνυσμα χαρακτηριστικών που δόθηκε σαν είσοδος σε τρεις ταξινομητές. Ο SVM έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα και για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης (Z-S, O-S, N-S, F-S) με ποσοστά Ακρίβειας που κυμαίνονται από 93.13% έως 100%.

4.2.1.1.2 Παραμετρικές μέθοδοι – Μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης

Στην εργασία (101) προτείνεται ένας υβριδικός αλγόριθμος για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών που στηρίζεται στο μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης και στον αλγόριθμο πυγολαμπίδας. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Burg με τον αλγόριθμο πυγολαμπίδας για να εκτιμηθούν οι παράμετροι του μοντέλου αυτοπαλινδρόμησης και δημιουργήθηκαν 8 προβλήματα ταξινόμησης για τον αλγόριθμο

SVM (Z-N, Z-F, Z-S, O-N, O-F, O-S, N-F, N-S). Η προτεινόμενη μεθοδολογία υπερτερεί της απλής μεθοδολογίας χωρίς την εφαρμογή του υβριδικής τεχνικής και εμφανίζει υψηλά ποσοστά Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης.

Στην εργασία (102) εξετάστηκε η αναπαράσταση Χρόνου-Συχνότητας βασιζόμενη σε ένα μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης μεταβλητού χρόνου (Time-Varying Autoregressive Model – TVAR) για την ταξινόμηση ΗΕΓ σημάτων επιληπτικών κρίσεων. Από το μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης το οποίο στηρίζεται σε συναρτήσεις ακτινικής βάσης (radial basis functions – RBF) υπολογίστηκε η Φασματική Πυκνότητα Ισχύος για τους 5 ΗΕΓ ρυθμούς και έπειτα ο αλγόριθμος SVM για την ταξινόμηση των 4 προβλημάτων κατηγοριοποίησης Z-S, F-S, N-S και NF-S. Με τη μέθοδο της επικύρωσης των 10 τμημάτων η Ακρίβεια υπολογίστηκε ίση με 100%, 99,80%, 97,60% και 98,73%, αντίστοιχα.

4.2.1.2 Ανάλυση στο Πεδίο της Συχνότητας

Η ανάλυση Fourier είναι η τεχνική που αναλύει το σήμα σε συχνότητες και έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο τις τελευταίες δεκαετίες στη συχνοτική ανάλυση των ΗΕΓ σημάτων. Οι Virin Gupta και Ram Bilas Pachori (103) πρότειναν μια μεθοδολογία που χρησιμοποιεί Σειρές Fourier και συναρτήσεις Bessel για την ανάλυση των ΗΕΓ σημάτων και την εξαγωγή των 5 βασικών ρυθμών, απ' όπου έπειτα υπολογίστηκε η σταθμισμένη, πολυεπίπεδη Renyi εντροπία Μετάθεσης. Οι ερευνητές μελέτησαν 7 προβλήματα ταξινόμησης (Z-S, O-S, F-S, N-S, NF-S, ZONF-S και Z-N-S) και 3 αλγορίθμους μηχανικής μάθησης. Την καλύτερη επίδοση είχε ο LS-SVM με τη διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων, πετυχαίνοντας ποσοστά ακρίβειας άνω του 97% για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης.

Μια εναλλακτική τεχνική βασισμένη στο Μετασχηματισμό Fourier (Masking and Check-in based Feature Extraction Technique – MCFET) παρουσιάστηκε στην εργασία (104). Οι Choubey et al. υπολόγισαν τη διακύμανση, το Λόγο Σήματος-προς-Θόρυβο και την τυπική απόκλιση από τις συχνοτικές μπάντες και χρησιμοποίησαν τον αλγόριθμο kNN, ο οποίος εκπαιδεύτηκε στα προβλήματα F-S, ZF-S, ONF-F, Z-S, N-S. Αποτελέσματα με την τεχνική MCFET σε επίπεδο Ακρίβειας ταξινόμησης έφτασαν ποσοστά άνω του 97% για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης.

4.2.1.3 Ανάλυση Χρόνου – Συχνότητας

4.2.1.3.1 Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier

Ο Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier (Short-time Fourier Transform – STFT) είναι η εξέλιξη του Μετασχηματισμού Fourier και εφαρμόζει Μετασχηματισμό Fourier σε κυλιόμενο παράθυρο για την ανάλυση του σήματος στο πεδίο της συχνότητας και του χρόνου. Μια διαφορετική προσέγγιση του STFT, προτείνεται στην (105). Οι Li *et al.* χρησιμοποίησαν STFT για να αναπαραστήσουν τα ΗΕΓ δεδομένα σε εικόνες φάσης και πλάτους. Έπειτα εφάρμοσαν τεχνικές ανάλυση εικόνας, όπου οι εικόνες φάσης και πλάτους χωρίζονται σε τμήματα (blocks) και εξάγεται ένας δυαδικός αριθμός για κάθε ένα τμήμα. Αποτελέσματα με τον SVM για 8 προβλήματα ταξινόμησης (Z-S, O-S, N-S, F-S, NF-S, ZONF-S, ZO-NFS, Z-F-S, ZO-NF-S) έδειξαν υψηλά ποσοστά Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας που έφτασαν το 100% για τα Z-S, O-S, N-S, F-S.

4.2.1.3.2 Ανάλυση Κυματιδίων

Ο Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων (Discrete Wavelet Transform - DWT) είναι η μέθοδος που έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες εργασίες που εφαρμόζουν Ανάλυση Κυματιδίων. Η Ανάλυση Κυματιδίων είναι μια μέθοδος που αναλύει το σήμα στο επίπεδο χρόνου-συχνότητας και χρησιμοποιεί

μαθηματικές συναρτήσεις για τον εντοπισμό των απότομων μεταβάσεων του σήματος, όπως είναι οι επιληπτικές αιχμές. Τα τελευταία χρόνια, διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν δείξει αυξανόμενη προτίμηση μεταξύ άλλων τεχνικών, καθώς εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα τόσο στο πεδίο της συχνότητας όσο και στο πεδίο του χρόνου.

Η βασική ιδέα στην οποία βασίζεται ο DWT είναι ότι ένα σήμα μπορεί να εκφραστεί ως ένας γραμμικός συνδυασμός ενός συνόλου συναρτήσεων, που λαμβάνονται με μετατόπιση και διαστολή μιας μόνο συνάρτησης που ονομάζεται μητρικό κυματίδιο (mother wavelet) (106). Το μητρικό κυματίδιο χρησιμοποιεί το κυματίδιο και τη συνάρτηση κλιμάκωσης ως φίλτρα διέλευσης ζώνης για την αποσύνθεση του σήματος σε υποζώνες υψηλής και χαμηλής συχνότητας. Το σήμα χαμηλής συχνότητας που προκύπτει χωρίζεται περαιτέρω σε υποζώνες υψηλής και χαμηλής συχνότητας και η διαδικασία επαναλαμβάνεται έως ότου αποσυντεθεί ολόκληρο το σήμα. Οι συντελεστές χαμηλών συχνοτήτων καλούνται συντελεστές προσέγγισης (Approximation coefficients – cA) και εκείνοι των υψηλών συχνοτήτων καλούνται συντελεστές λεπτομέρειας (Detail coefficients – cD). Η επιλογή του αριθμού των επιπέδων αποσύνθεσης καθώς και του κατάλληλου μητρικού κύματος είναι πολύ σημαντικά στην εφαρμογή του DWT. Ο αριθμός των επιπέδων αποσύνθεσης επιλέγεται με βάση τη συχνότητα δειγματοληψίας και το μητρικό κυματίδιο με βάση τα δεδομένα προς ανάλυση και αφήνεται στην κρίση του εκάστοτε ερευνητή.

Οι Sharmila *et al.* στην εργασία τους (107) εφάρμοσαν DWT 5 επιπέδων και υπολόγισαν την Προσεγγιστική εντροπία και την εντροπία Shannon για κάθε υποζώνη συχνοτήτων. Ο αλγόριθμος SVM εκπαιδεύτηκε για 15 προβλήματα κατηγοριοποίησης με 50% των δεδομένων να χρησιμοποιούνται για εκπαίδευση του αλγορίθμου και 50% για δοκιμή και πέτυχε υψηλά ποσοστά Ακρίβειας στην πλειονότητα των προβλημάτων. Η ίδια ομάδα ερευνητών σε επόμενη εργασία τους (108), υπολόγισαν τη μέση τιμή των απόλυτων τιμών των συντελεστών, την τυπική απόκλιση και την ισχύ για κάθε υποζώνη, ύστερα από εφαρμογή του DWT 5 επιπέδων, μόνο για τα σήματα των ομάδων Z-S. Για τη μείωση του διανύσματος των χαρακτηριστικών εφαρμόστηκε η Γραμμική Διακριτική Ανάλυση (Linear Discriminant Analysis) και στη συνέχεια εκπαιδεύτηκαν διάφοροι ταξινομητές. Ο αλγόριθμος k Πλησιέστερων Γειτόνων έδωσε τα υψηλότερα ποσοστά ταξινόμησης (Ακρίβεια, Ευαισθησία, Ειδικότητα: 100%).

Ακόμη μια μέθοδος ανίχνευσης των κριτικών επιληπτικών σημάτων από απλά γραμμικά χαρακτηριστικά προτείνεται στην εργασία (109). Οι Chiang *et al.* εφάρμοσαν DWT 5 επιπέδων και υπολόγισαν την ελάχιστη, μέγιστη, μέση τιμή καθώς και την τυπική απόκλιση των HEΓ σημάτων. Τα καλύτερα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με βάση το κέρδος πληροφορίας (information gain) και η ταξινόμηση με δίκτυο Petri και εκπαίδευση με τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων, έγινε με 93,80% Ακρίβεια για το πρόβλημα ZO-NFS και 98,60% Ακρίβεια για το πρόβλημα ZONF-S.

Οι Chen *et al.* (110) χρησιμοποίησαν τα HEΓ σήματα μόνο από τις ομάδες F και S και υπολόγισαν μέσω του DWT 6 επιπέδων μη γραμμικά χαρακτηριστικά εντροπίας, όπως η Προσεγγιστική Εντροπία, η Φασματική εντροπία, η εντροπία Fuzzy, η εντροπία Μετάθεσης, η εντροπία Δείγματος, η εντροπία Shannon και η Δεσμευμένη εντροπία (Conditional entropy). Έπειτα, χρησιμοποίησαν μόνο τα χαρακτηριστικά από τους συντελεστές των χαμηλών συχνοτήτων D3, D4, D5, A5 και την ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα για την επιλογή των 18 καλύτερων χαρακτηριστικών. Η ανίχνευση της επιληπτικής ομάδας έγινε με ποσοστό Ακρίβειας 99,50% με τον αλγόριθμο SVM ελαχίστων τετραγώνων (Least-square Support Vector Machines – LS-SVM).

Στην εργασία (111) εφαρμόστηκε ο DWT 5 επιπέδων με μητρικό κυματίδιο το κυματίδιο Symlet και υπολογίστηκαν η μέση τιμή της ενέργειας και η τυπική απόκλιση. Η ανίχνευση των επιληπτικών

δεδομένων και ο διαχωρισμός των φυσιολογικών δεδομένων από τις 2 επιληπτικές καταστάσεις αποτυπώθηκε σε 9 προβλήματα ταξινόμησης. Η ταξινόμηση με τον αλγόριθμο Gradient Boosting και τη μέθοδο της επικύρωσης 10 τμημάτων έδωσε αποτελέσματα Ακρίβειας άνω του 93% για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης. Σε μια παρόμοια μελέτη (112), ο Rohan Akut εφάρμοσε DWT 5 επιπέδων και με βάση τους συντελεστές κυματιδίων των χαμηλών συχνοτήτων D3, D4, D5 και A5 εκπαιδύσε ένα Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο (Convolutional Neural Network - CNN) 11 επιπέδων. Η μεθοδολογία κατάφερε 100% Ακρίβεια, Ειδικότητα και Ευαισθησία ανίχνευσης της επιληπτικής ομάδας (ZONF-S) και 99,40% ακρίβεια για το διαχωρισμό υγείων, επιληπτικών απουσίας κρίσης και επιληπτικών σε κρίση (ZO-NF-S).

Σε επόμενη εργασία (113) παρουσιάζεται ένας συνδυαστικός ταξινομητής για την ανίχνευση της επιληψίας, ο οποίος βασίζεται στην επιλογή χαρακτηριστικών. Αρχικά στα HEG τμήματα της Bonn DB εφαρμόζεται DWT 4 επιπέδων με μητρικό κυματίδιο το db4. Έπειτα εξάγονται ο συντελεστής κυρτότητας, ο συντελεστής ασυμμετρίας, ο διάμεσος, η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η εντροπία δείγματος και η μορφοκλασματική διάσταση. Διάφορες τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών δοκιμάζονται για τα 8 προβλήματα ταξινόμησης (Z-S, O-S, N-S, F-S, NF-S, ZONF-S, Z-F-S, ZO-NF-S) και ο προτεινόμενος ταξινομητής AHFSE επιτυγχάνει Ακρίβεια ταξινόμησης άνω του 96%.

Μια επέκταση του Συνεχούς Μετασχηματισμού Κυματιδίων, ο **Μετασχηματισμός Stockwell (Stockwell – S-Transform)** χρησιμοποιήθηκε στην εργασία (114). Οι Chatterjee *et al.* εφάρμοσαν το Μετασχηματισμό Stockwell και υπολόγισαν την τυπική απόκλιση και την ενέργεια από κάθε εποχή. Οι HEG καταγραφές των 4096 σημείων της Bonn DB χωρίστηκαν περαιτέρω σε εποχές 1024 και 256 σημείων, μελετώντας τα 3 διαφορετικά μήκη παραθύρου. Οι αλγόριθμοι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης και kNN ελέγχθηκαν για την επίδοσή τους στην ανίχνευση των επιληπτικών τμημάτων έναντι των φυσιολογικών και την ανίχνευση των κριτικών επιληπτικών τμημάτων έναντι των μεσοκριτικών τμημάτων, που αντιπροσωπεύονται από τα προβλήματα κατηγοριοποίησης Z-S και F-S αντίστοιχα. Η καλύτερη επίδοση (Ακρίβεια, Ειδικότητα, Ευαισθησία: 100% για το Z-S και Ακρίβεια: 99.25% Ειδικότητα 100% και Ευαισθησία 98.85% για το F-S) εμφανίστηκε με τον αλγόριθμο kNN για όλη τη χρονική διάρκεια της καταγραφής (4096 σημεία).

Στην εργασία (115) προτείνεται μια μεθοδολογία που στηρίζεται στον **Στατικό Μετασχηματισμό Κυματιδίων (Stationary Wavelet Transform - SWT)** και στο Μετασχηματισμό Hilbert-Huang για τον υπολογισμό της στιγμιαίας ενέργειας. Ο SWT είναι μια ειδική περίπτωση του Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων κατά την οποία σε κάθε επόμενο επίπεδο το σήμα δεν αλλοιώνεται, αλλά παραμένει όπως στην αρχή του μετασχηματισμού, μεταβάλλοντας τα φίλτρα κάθε φορά. Στην εργασία (115) χρησιμοποιήθηκε SWT 4 επιπέδων για την εξαγωγή των συχνοτήτων και έπειτα υπολογίστηκαν χαρακτηριστικά ορισμένα εντροπίας (Φασματική εντροπία, εντροπία Renyi, Προσεγγιστική εντροπία), ο συντελεστής διακύμανσης, φασματικά χαρακτηριστικά (φασματική ροή (spectral flux) και φασματική «επιπεδότητα» (spectral flatness)), η μέση τιμή και η εντροπία Shannon για το χαρακτηρισμό της στιγμιαίας ενέργειας. Η επιλογή των χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκε με βάση τα αποτελέσματα από τη δοκιμασία Kruskal-Wallis. Για την ανίχνευση ελέγχθηκε η επίδοση 5 αλγορίθμων με καλύτερα αποτελέσματα εκείνα του Νευρωνικού Δικτύου Ανάστροφης Διάδοσης (Back-Propagation Neural Network – BPNN) και για τα 10 προβλήματα κατηγοριοποίησης (ποσοστό Ακρίβειας άνω του 93%).

Σε μια άλλη μελέτη (116), οι Amorim *et al.* εξέτασαν 3 τεχνικές ανάλυσης σήματος, το Μετασχηματισμό Κυματιδίων, το Μετασχηματισμό Shearlet και τον **Καμπυλωτό Μετασχηματισμό (Curvelet Transform)** σε όλα τα HEG της Bonn DB. Για την εφαρμογή του Καμπυλωτού μετασχηματισμού και του μετασχηματισμού Shearlet τα HEG σήματα (4097 δείγματα) μετατράπηκαν

σε εικόνες μεγέθους 64×64 . Στη συνέχεια υπολογίστηκαν τα χαρακτηριστικά μέγιστη, ελάχιστη, μέση τιμή, τυπική απόκλιση και ισχύς των συντελεστών σε κάθε ζώνη, όπως επίσης και ο λόγος των απόλυτων μέσων τιμών των γειτονικών ζωνών. Έπειτα, εφαρμόστηκαν οι τεχνικές Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών και Γραμμική Διακριτική Ανάλυση για τη μείωση των χαρακτηριστικών και εξετάστηκε η επίδοση των αλγορίθμων SVM, Τυχαίων Δασών και kNN. Τα σύνολα ΗΕΓ δεδομένων που αποτελούνταν από επιληπτικά και μη επιληπτικά δεδομένα χωρίστηκαν τυχαία με το 60% των δεδομένων να χρησιμοποιείται για εκπαίδευση και το 40% για τον έλεγχο του ταξινομητή. Ακόμη, για την επικύρωση του ταξινομητή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της διασταυρωμένης επικύρωσης 5 τμημάτων. Τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης επιτεύχθηκαν με τον Καμπυλωτό Μετασχηματισμό και τον ταξινομητή Τυχαίων Δασών για το πρόβλημα των 5 κλάσεων (Z-O-N-F-S) με Ακρίβεια 81,50%, Ειδικότητα 81,70% και Ευαισθησία 81,50%. Τα δεδομένα του προβλήματος Z-S ταξινομήθηκαν με 100% Ακρίβεια.

Στην εργασία (117) εφαρμόζεται η Ανάλυση Πακέτων Κυματιδίων ή αλλιώς **Wavelet Packet Decomposition (WPD)** για την εξαγωγή των ζωνών συχνοτήτων. Πρόκειται για ένα Μετασχηματισμό Κυματιδίων που χρησιμοποιεί περισσότερα φίλτρα σε κάθε επίπεδο μετασχηματισμού, αναλύοντας τόσο τους συντελεστές λεπτομερειών όσο και της προσέγγισης, δημιουργώντας ένα δέντρο αποσύνθεσης του σήματος σε υπο-ζώνες συχνοτήτων (106). Οι Liu *et al.* (117) ανέλυσαν τα ΗΕΓ σήματα σε 8 ζώνες συχνοτήτων και υπολόγισαν την ενέργεια, την εντροπία για κάθε ζώνη συχνοτήτων και επιπλέον το συντελεστή ώθησης (Impulse factor) το συντελεστή κορυφής (Crest Factor) και το συντελεστή κυρτότητας ως χαρακτηριστικά από το πεδίο του χρόνου. Το δiάνυσμα χαρακτηριστικών εκπαίδευσε ένα Νευρωνικό Δίκτυο Πρόσθιας Τροφοδότησης (Feedforward Neural Network) που ονομάζεται «Extreme Learning Machine» (ELM) για το διαχωρισμό των επιληπτικών σημάτων από τα φυσιολογικά (Z-S) και από τα φυσιολογικά και τα μεσοκριτικά (Z-F-S). Τα αποτελέσματα για τα δύο προβλήματα ταξινόμησης ως προς την Ακρίβεια έφτασαν το 97.70% και 96.50% αντίστοιχα.

Μια διαφορετική εκδοχή του Μετασχηματισμού Κυματιδίων είναι ο **Μετασχηματισμός Κυματιδίων μεταβλητού παράγοντα Q (Tunable Q-factor Wavelet Transform - TQWT)**. Ο TQWT είναι μια παραμετροποίηση του Μετασχηματισμού Κυματιδίων, στην οποία αξιοποιείται ο παράγοντας Q και μια σειρά φίλτρων μεταβλητού εύρους ζώνης (118). Ο παράγοντας Q ενός παλμού εκφράζει την αναλογία της κεντρικής συχνότητας του παλμού προς το εύρος ζώνης του. Στην εργασία (119) χρησιμοποιείται ο TQWT Q 16 επιπέδων για την αποσύνθεση του σήματος σε ζώνες συχνοτήτων. Έπειτα για κάθε ζώνη υπολογίστηκε η Μορφοκλασματική διάσταση Higuchi (Higuchi Fractal Dimension – HFD), διαμορφώνοντας το δiάνυσμα χαρακτηριστικών για τον ταξινομητή LS-SVM. Η εκπαίδευση του LS-SVM έγινε με τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων για 8 προβλήματα ταξινόμησης, πετυχαίνοντας Ακρίβεια ταξινόμησης άνω του 98.50%. Όμοια με την εργασία (119), οι Sharaf *et al.* (120) χρησιμοποίησαν τον TQWT για να αποσυνθέσουν τα ΗΕΓ τμήματα σε ζώνες συχνοτήτων. Στη συνέχεια υπολογίζονται χασοτικά, συχνοτικά και στατιστικά χαρακτηριστικά από κάθε ζώνη συχνοτήτων. Παράλληλα, τα ΗΕΓ τμήματα μετατρέπονται σε εικόνα απ' όπου εξάγονται η αντίθεση, η συσχέτιση, η ενέργεια και η ομοιογένεια. Έπειτα επιλέγεται μια μέθοδος για τη συγχώνευση των χαρακτηριστικών του σήματος και της εικόνας και εφαρμόζεται ο Αλγόριθμος Βελτιστοποίησης Πυγολαμπίδας για τη μείωση του διανύσματος των χαρακτηριστικών, το οποίο εισάγεται σε έναν ταξινομητή Τυχαίων Δασών. Η Ακρίβεια ταξινόμησης για το πρόβλημα ταξινόμησης ZO-NF-S έφτασε το 99%.

Η σημασία της επιλογής συχνοτικών ζωνών και το αντίκτυπο τους στην ταξινόμηση της επιληπτικής δραστηριότητας μελετήθηκε στην εργασία (121). Αρχικά εφαρμόστηκε DWT διαφορετικών επιπέδων αποσύνθεσης με μεταβλητό εύρος ζώνης. Οι καταγραφές χωρίστηκαν σε ζώνες συχνοτήτων, απ' όπου υπολογίστηκαν η ενέργεια, η συνολική ενέργεια των επιμέρους ζωνών, η αναλογία της ενέργειας της

κάθε ζώνης συχνοτήτων ως προς τη συνολική ενέργεια και η φασματική εντροπία. Η Ακρίβεια ταξινόμησης με τον αλγόριθμο των Τυχαίων Δασών έφτασε το 91,20% για το πρόβλημα Z-O-N-F-S και 98,80% για το πρόβλημα ZO-NF-S.

Πρόσφατα, μια εργασία που ανέλυσε τα ΗΕΓ σήματα της Bonn DB με Ανάλυση Κυματιδίων, χρησιμοποίησε εξελικτικούς αλγορίθμους στη μεθοδολογία ανίχνευσης των επιληπτικών σημάτων. Οι Bandil *et al.* (122) χρησιμοποίησαν ΗΕΓ καταγραφές μόνο από τις ομάδες Z, F, S από τη Bonn DB. Για την ανάλυση των σημάτων επιλέχθηκε ο Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων 5 επιπέδων και υπολογίστηκαν πλήθος χαρακτηριστικών που περιλαμβάνουν ενέργεια, χαρακτηριστικά εντροπίας, στατιστικά χαρακτηριστικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά που υπολογίζονται από μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης. Έπειτα προτάθηκε ένας Γενετικός Αλγόριθμος βελτιστοποίησης του διανύσματος χαρακτηριστικών και τα τελικά χαρακτηριστικά δόθηκαν σε αλγόριθμο Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων επιτυγχάνοντας Ακρίβεια ταξινόμησης 99% για το πρόβλημα Z-F-S.

4.2.1.3.3 Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης

Η Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης (Empirical Mode Decomposition – EMD) δημιουργεί ένα σύνολο από Εγγενείς Συναρτήσεις Ρυθμών (Intrinsic Mode Functions- IMFs), απ' όπου, μέσω του μετασχηματισμού Hilbert-Huang, υπολογίζονται το στιγμιαίο πλάτος και συχνότητα (123). Οι Biju *et al.* (123) χρησιμοποίησαν όλα τα ΗΕΓ δεδομένα από τη βάση της Bonn και εφάρμοσαν την Εμπειρική Μέθοδο Αποσύνθεσης. Χαρακτηριστικά Ενέργειας, Εντροπίας (π.χ. Προσεγγιστική εντροπία), υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μεταβολή του πλάτους και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος, η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και μέση απόλυτη απόκλιση υπολογίστηκαν από τη συνάρτηση συχνότητας. Η ανίχνευση με χρήση των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων και ενός Προσαρμοστικού Νευρο-Ασαφούς Συστήματος (Adaptive Neuro-Fuzzy System - ANFIS) των επιληπτικών ΗΕΓ δεδομένων έφτασε ποσοστό Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας ίσο με 100%.

Οι Mahjoub *et al.* στην εργασία (124) παρουσίασαν μια ολοκληρωμένη μελέτη των τεχνικών ανάλυσης του ΗΕΓ. Συγκεκριμένα, μελέτησαν τα χαρακτηριστικά του σήματος όπως εξάχθηκαν από το μη-επεξεργασμένο σήμα, από τον TQWT 3 επιπέδων και την EMD τόσο για όλο το μήκος του σήματος όσο και για εποχές των 1000, 2000, 3000 και 4000 σημείων χωρίς επικάλυψη. Η μελέτη των τεχνικών έγινε με τον αλγόριθμο SVM που εκπαιδεύτηκε με τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης 5 τμημάτων για 6 προβλήματα ταξινόμησης Z-S, O-S, F-S, N-S, NF-S και ZONF-S). Τα καλύτερα αποτελέσματα αποκτήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δεύτερη IMF της Εμπειρικής Μεθόδου Αποσύνθεσης με εποχές 3000 σημείων, φτάνοντας υψηλά ποσοστά Ακρίβειας, άνω του 98% για όλα τα προβλήματα. Επιπλέον, εξίσου υψηλά ποσοστά Ακρίβεια ανίχνευσης παρατηρήθηκαν και με τη χρήση των μη επεξεργασμένων δεδομένων με εποχές των 1000 σημείων, καθώς και με την τρίτη και την τέταρτη υποζώνη του TQWT με παράθυρο 4000 δειγμάτων.

Οι Sharma *et al.* πρότειναν μια εναλλακτική προσέγγιση υπολογισμού των τοπικών ελάχιστων και μέγιστων στον Μετασχηματισμό Hilbert-Huang, το επαναλαμβανόμενο φιλτράρισμα (iterative filtering). Στην εργασία (125) οι IMFs εξάχθηκαν μέσω του επαναλαμβανόμενου φιλτραρίσματος και υπολογίστηκαν χαρακτηριστικά εντροπίας (όπως η εντροπία Shannon) από διαφορετικά μήκη παραθύρου, για να σχηματιστούν 5 προβλήματα ταξινόμησης (ZO-NF-S, Z-N-S, Z-S, ZONF-S, F-S). Η ακρίβεια ταξινόμησης έφτασε ποσοστό άνω του 96% με τον αλγόριθμο Τυχαίων Δασών και τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης.

Μια μέθοδος που στηρίζεται στην EMD και στα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα παρουσιάζεται στην εργασία (126). Σύμφωνα με τη μεθοδολογία, από τις πρώτες 4 IMFs εξάγονται το στιγμιαίο πλάτος και η συχνότητα με χρήση του Μετασχηματισμού Hilbert-Huang. Έπειτα, η Δοκιμασία t εμφάνισε τα πιο

σημαντικά χαρακτηριστικά από τα 5 υποσύνολα (Z,O,N,F,S), τα οποία εισήχθησαν σε ταξινομητή Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων. Η Ακρίβεια ταξινόμησης για κάθε σύνολο δεδομένων (Z-O-N-F-S) έφτασε το 87.20%. Η EMD υλοποιείται και στην εργασία (127). Η ενέργεια, υπολογισμένη με τη Φασματική Πυκνότητα Ισχύος εξάχθηκε από τις IMFs και η εφαρμογή καταωφλίου για 4 προβλήματα ταξινόμησης (Z-S, O-S, N-S, F-S) έδωσε ποσοστά ακρίβειας άνω του 80% (97.89%, 83.68%, 96.39%, και 93.00% αντίστοιχα).

Μια ακόμη μέθοδος που έχει ως βάση την EMD και εφαρμόζει τον Αλγόριθμο Βελτιστοποίηση Ακρίδας (Grasshopper Optimization Algorithm) παρουσιάζεται στην εργασία (128). Από τις IMFs 10 μη γραμμικά και 3 μορφολογικά χαρακτηριστικά υπολογίζονται και έπειτα, πέντε αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης ελέγχονται μεμονωμένα και σε συνδυασμό, ύστερα από εφαρμογή του Αλγορίθμου Βελτιστοποίησης Ακρίδας και μιας βασικής συνδυαστικής μεθόδου (ensemble method). Τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης προέρχονται από το συνδυασμό των αλγορίθμων και για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης (Z-S, O-S, N-S, F-S, ZONF-S, Z-F-S, ZO-NF-S).

Μια προσαρμοστική μέθοδος όπως η EMD παρουσιάζεται στην εργασία (129). Η μέθοδος ονομάζεται “Intrinsic Time-scale Decomposition (ITD)” και αποσυνθέτει μια χρονοσειρά σε Κατάλληλες Συνιστώσες Περιστροφής (Proper Rotation Components – PRC) απ’ όπου υπολογίζονται το στιγμιαίο πλάτος και συχνότητα και έπειτα η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, οι συντελεστές κυρτότητας και ασυμμετρίας. Το διάνυσμα χαρακτηριστικών που προκύπτει χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση ενός Νευρωνικού Δικτύου για 17 προβλήματα ταξινόμησης και τα ποσοστά Ακρίβειας κυμαίνονται από 98,67% έως 100%.

4.2.1.4 Μη γραμμική ανάλυση

Στην κατηγορία αυτή εμπίπτουν εργασίες που έχουν προταθεί και δε χρησιμοποιούν κάποια τεχνική ανάλυσης χρόνου-συχνότητας, υπολογίζοντας συχνοτικά χαρακτηριστικά αλλά μεθοδολογίες που στηρίζονται στην εξαγωγή μη-γραμμικών χαρακτηριστικών, όπως χαρακτηριστικών εντροπίας (1).

Οι Li et al. (130) στην πρόσφατη εργασία τους υπολόγισαν την Ασαφή εντροπία και την Εντροπία από διαφορετικά μήκη παραθύρων και πέτυχαν Ακρίβεια 93% για το διαχωρισμό φυσιολογικών από επιληπτικών δεδομένων (ZO-NFS) και 91% για το διαχωρισμό μεσοκριτικής/κριτικής περιόδου (NF-S) με την καμπύλη ROC. Στην εργασία (131), οι Mohammadpoory et al. προτείνουν μια μεθοδολογία που στηρίζεται στο Γράφο Ορατότητας (Visibility Graph), μια απλή προσέγγιση για την αναπαράσταση των σημάτων σε γράφο, και χρησιμοποιούν τη Σταθμισμένη Εντροπία Γράφου Ορατότητας (Weighted Visibility Graph Entropy – WVGE) για να χαρακτηρίσουν τον σταθμισμένο γράφο ορατότητας και να διαχωρίζουν τα δεδομένα σε φυσιολογικά (Z), επιληπτικά μεσοκριτικής (F) και κριτικής (S) περιόδου. Στη διαδικασία των πειραμάτων προτάθηκαν 4 ταξινομητές και τα Δέντρα Απόφασης έδωσαν ποσοστό Ακρίβειας ταξινόμησης ίσο με 97%. Ακολουθώντας παρόμοια μεθοδολογική προσέγγιση οι Zeng et al. (132) υπολόγισαν 4 είδη εντροπίας από ένα δίκτυο σταθμισμένων γράφων ορατότητας και ο ταξινομητής SVM πέτυχε υψηλά ποσοστά Ακρίβειας για 4 προβλήματα ταξινόμησης (Z-S, ZO-S, N-S, NF-S).

Η Ανάλυση Διακύμανσης μετά την Απομάκρυνση της Τάσης (Detrended Fluctuation Analysis – DFA) είναι μια μη γραμμική τεχνική που χρησιμοποιείται ευρέως για την ανάλυση σημάτων με θόρυβο (1), (133). Στην εργασία (133) εφαρμόζεται μια μη γραμμική μέθοδος για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων και συγκεκριμένα η Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση Διακύμανσης μετά την Απομάκρυνση της Τάσης (Multifractal Detrended Fluctuation Analysis – MDFA). Σύμφωνα με τη μεθοδολογία, 14 χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένου του εκθέτη Hurst εξάγονται από το πολυμορφοκλασματικό φάσμα (multifractal spectrum) και τα βέλτιστα χαρακτηριστικά βάση της δοκιμασίας Kruskal-Wallis

χρησιμοποιούνται για να εκπαιδεύσουν έναν ταξινομητή SVM. Τα αποτελέσματα της ταξινόμησης εκφράζονται με την Ακρίβεια, την Ευαισθησία και την Ειδικότητα και τα ποσοστά είναι άνω του 95% για τα τέσσερα προβλήματα ταξινόμησης (ZO-S, NF-S, ZO-NF, ZONF-S). Σε μια ακόμη εργασία (134) που χρησιμοποιήθηκε ο εκθέτης Hurst και ο αλγόριθμος kNN η Ακρίβεια έφτασε το 100% για το πρόβλημα ταξινόμησης NF-S.

Στην εργασία (135) χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Higuchi για την εκτίμηση της HFD και 300 ΗΕΓ σήματα από τη Bonn DB. Στις τιμές HFD των τριών κλάσεων εφαρμόστηκε Ανάλυση Διακύμανσης για την τελική επιλογή των τιμών χαρακτηριστικών που χρησιμοποιήθηκαν σαν είσοδος σε έναν SVM ταξινομητή. Η προτεινόμενη μεθοδολογία έφερε υψηλά ποσοστά Ακρίβειας ταξινόμησης (98%). Ωστόσο, οι ερευνητές αναφέρουν το πρόβλημα ταξινόμησης ως «φυσιολογικά»/ «μεσοκριτικά»/ «κριτικά» δεδομένα χωρίς να προσδιορίζουν το σύνολο της βάσης που χρησιμοποιήθηκε για την εκάστοτε κλάση.

4.2.1.5 Ανάλυση χωρίς Τεχνική Επεξεργασίας Σήματος

Η Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών (Principal Component Analysis – PCA) είναι μια τεχνική μείωσης των αρχικών μεταβλητών, ώστε να διατηρούνται οι πιο αντιπροσωπευτικές τιμές των χαρακτηριστικών και να ενισχύεται η αποτελεσματικότητα ταξινόμησης. Τρεις παραλλαγές της PCA χρησιμοποιούνται στις εργασίες (136),(137). Οι ερευνητές προτείνουν εναλλακτικές προσεγγίσεις για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών από το σύνολο της Bonn DB που βασίζονται στην PCA και ονομάζονται “Global modular PCA – GModPCA” (136), subpattern based PCA – SpPCA και cross-subpattern correlation-based PCA – SubXPCA) (137). Ο αλγόριθμος SVM εκπαιδεύεται σε πολλά προβλήματα ταξινόμησης (Z-S, O-S, N-S, F-S, ZO-S, NF-S, ZONF-S) και επιτυγχάνει Ακρίβεια ταξινόμησης πάνω από 94% για όλες τις περιπτώσεις.

Τα τελευταία χρόνια εργασίες που στηρίζονται σε αρχιτεκτονικές βαθιάς μάθησης με εφαρμογή ιδιαίτερα των CNN ολοένα και αυξάνονται. Ένα κοινό στοιχείο των μεθοδολογιών που στηρίζονται στη βαθιά μάθηση είναι ότι τα CNN χρησιμοποιούν όλο το μη επεξεργασμένο σήμα και δεν υπολογίζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Για το διαχωρισμό των υγιών ΗΕΓ από παθολογικά ΗΕΓ προ κρίσης και κατά τη διάρκεια της κρίσης, οι Acharya *et al.* (138) πρότειναν ένα CNN 13 επιπέδων. Για την εκπαίδευση του δικτύου χρησιμοποιήθηκε ολόκληρη η διάρκεια των ΗΕΓ από τις ομάδες O, F, S και η μέθοδος της διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων. Τα αποτελέσματα ταξινόμησης για το πρόβλημα 3 κλάσεων έδειξε Ακρίβεια 88,67%, Ειδικότητα 90% και Ευαισθησία 95%.

Παρόμοια, οι Hussein *et al.* πρότειναν ένα μοντέλο που συνδυάζει τη Βαθιά Μάθηση σε μια αρχιτεκτονική ανατροφοδοτούμενου νευρωνικού δικτύου (Βαθύ Νευρωνικό Δίκτυο Long short-term Memory (LSTM)). Στην εργασία (139) κάθε ΗΕΓ σήμα διαιρείται αρχικά σε μικρότερες μη αλληλεπικαλυπτόμενες εποχές των 2 σημείων. Στη συνέχεια, οι εποχές δίνονται σαν είσοδος στο επίπεδο LSTM, το οποίο χρησιμοποιείται για την εκμάθηση των αναπαραστάσεων υψηλού επιπέδου των ΗΕΓ σημάτων. Στη συνέχεια, η έξοδος του επιπέδου LSTM δίνεται ως είσοδος σε ένα πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο για την εύρεση των πιο ισχυρών ΗΕΓ χαρακτηριστικών EEG που σχετίζονται με τις επιληπτικές κρίσεις. Τέλος, χρησιμοποιείται ένα επίπεδο που αξιοποιεί τη συνάρτηση ενεργοποίησης softmax για να δημιουργηθούν οι προβλέψεις για κάθε κλάση. Το προτεινόμενο μοντέλο πέτυχε Ακρίβεια, Ειδικότητα και Ευαισθησία ίση με 100% για τα τρία προβλήματα κατηγοριοποίησης Z-S, Z-N-S και Z-O-N-F-S.

4.2.2 Βάση του Children’s Hospital of Boston – Massachusetts Institute of Technology (CHB-MIT)

Η δεύτερη πιο γνωστή βάση ΗΕΓ καταγραφών είναι μια βάση ανοιχτής πρόσβασης και παρέχεται από το Children’s Hospital of Boston – Massachusetts Institute of Technology (CHB-MIT) (96). Η βάση και περιλαμβάνει πολύωρες, συνεχείς, πολυκαναλικές καταγραφές που έχουν ληφθεί από το τριχωτό της κεφαλής από 24 άτομα με φαρμακοανθεκτικές επιληπτικές κρίσεις. Για κάθε περιστατικό (chb01, chb02, κ.λπ.) διατίθενται 9 έως 42 συνεχόμενα αρχεία .edf με ΗΕΓ δεδομένα και το διάστημα των κρίσεων καταγράφεται. Τα ΗΕΓ σήματα καταγράφηκαν με δειγματοληψία 256 Hz με μετατροπή αναλογικού προς ψηφιακό 16 bit. Στο σύνολο η βάση περιλαμβάνει 664 αρχεία .edf 140 ΗΕΓ καταγραφές και 198 επιληπτικές κρίσεις.

Η βάση διαθέτει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Το 24ο άτομο προστέθηκε στη βάση μετά τη δημοσίευσή της και οι πληροφορίες σχετικά με το φύλο και την ηλικία του δεν είναι διαθέσιμες. Από τα υπόλοιπα 23 άτομα, οι 22 είναι μεμονωμένοι ασθενείς, ενώ το υποκείμενο 21 είναι το υποκείμενο 1 σε απόσταση καταγραφής 1.5 χρόνου. Από τους 22 ασθενείς, 5 ήταν άνδρες ηλικίας από 3 έως 22 ετών, ενώ οι υπόλοιποι 17 ασθενείς ήταν γυναίκες με ηλικίες μεταξύ 1,5 και 19 ετών.

Η παρούσα βάση δεδομένων αναλύεται καθώς πληθώρα μελετών έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο επισημαίνεται ότι αποτελείται ως επί το πλείστον από παιδιατρικά περιστατικά, και 3 οριακά παιδιατρικά (ηλικίας μεγαλύτερη των 16 ετών) που εμπίπτουν κυρίως στην κατηγορία ενηλίκων.

4.2.2.1 Ανάλυση στο Πεδίο της Συχνότητας

Μια μελέτη που εστιάζει στην επιλογή των καναλιών και στη μείωση της διάστασης του διανύσματος χαρακτηριστικών με μη γραμμική μέθοδο για την αύξηση της ακρίβειας ανίχνευσης παρουσιάζεται στην (140). Οι ΗΕΓ καταγραφές από τους 23 ασθενείς της βάσης CHB-MIT χωρίστηκαν σε εποχές των 10 δευτερολέπτων απ’ όπου υπολογίστηκε η Φασματική Πυκνότητα Ισχύος για τους 5 βασικούς ΗΕΓ ρυθμούς, μέσω του Μετασχηματισμού Fourier, για κάθε ένα από τα 23 κανάλια. Έπειτα, οι Birjandtalab *et al.* εφάρμοσαν τον αλγόριθμο Τυχαίων Δασών για την επιλογή των κατάλληλων καναλιών περιορίζοντας τη χωρική πληροφορία στα 3 καλύτερα κανάλια. Για τον περαιτέρω περιορισμό των επιλεγμένων χαρακτηριστικών εφαρμόστηκε και η μη-γραμμική τεχνική που ονομάζεται Στοχαστική Ενσωμάτωση Γειτόνων (t-distributed Stochastic Neighbour Embedding, tSNE), για την τελική αναπαράσταση των επιλεγμένων χαρακτηριστικών σε χώρο 2 διαστάσεων. Με τον τρόπο αυτό, επιλέχθηκαν 2 χαρακτηριστικά για κάθε τμήμα των 10 δευτερολέπτων και με χρήση των kNN διακρίθηκαν τα ΗΕΓ τμήματα που εμπεριέχουν επιληπτική κρίση από εκείνα που δεν έχουν επιληπτική κρίση με ποσοστό Ευαισθησίας ίσο με 80,87%

Στην εργασία (141) προτείνεται μια μεθοδολογία για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων και της εστίας τους. Στη μεθοδολογία, οι ΗΕΓ καταγραφές χωρίζονται σε εποχές των 10 δευτερολέπτων με 5 δευτερόλεπτα επικάλυψη και εφαρμόζεται ο Ταχύς Μετασχηματισμός Fourier (FFT) για την εξαγωγή της ισχύος για τους 5 ΗΕΓ ρυθμούς. Στη συνέχεια εφαρμόζεται μια συνάρτηση κατωφλίου για τον αρχικό διαχωρισμό των παθολογικών τμημάτων. Οι Mansouri *et al.* για να μελετήσουν τη μετάβαση από την προκριτική στην κριτική περίοδο δημιούργησαν ένα δίκτυο αποστάσεων με βάση την ευκλείδεια απόσταση μεταξύ των συντελεστών του Μετασχηματισμού Fourier που αντιστοιχούν στην υψηλή ζώνη του ρυθμού γ . Το δίκτυο αποστάσεων μοντελοποιεί το συγχρονισμό της εγκεφαλικής δραστηριότητας και τη διάχυση μιας κρίσης στον εγκέφαλο. Έπειτα δημιουργείται ένα δίκτυο συσχετίσεων μεταξύ των καναλιών για τον εντοπισμό της επιληπτικής κρίσης. Η πρωτότυπη μεθοδολογία εφαρμόστηκε σε ΗΕΓ καταγραφές από 18 ασθενείς και έδειξε ποσοστό Ευαισθησίας 83%.

Μια προσέγγιση που χρησιμοποιεί CNN για τη μείωση του διανύσματος των χαρακτηριστικών παρουσιάζεται στην εργασία (142). Η μεθοδολογία αρχικά χωρίζει τις ΗΕΓ καταγραφές από 23 περιστατικά της βάσης CHB-MIT σε εποχές του 1 δευτερολέπτου και χρησιμοποιεί FFT και WPD για τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών στο πεδίο του χρόνου, της συχνότητας και χρόνου-συχνότητας. Τα χαρακτηριστικά στη συνέχεια εισάγονται σε ένα Συνελικτικό Νευρωνικό Δίκτυο, το οποίο μειώνει τη διάσταση του διανύσματος των χαρακτηριστικών και απομονώνει τα χαρακτηριστικά με την καλύτερη ικανότητα ταξινόμησης. Το μοντέλο ταξινόμησης βασίζεται σε ένα Ασαφές σύστημα Takagi-Sugeno-Kang και επιτυγχάνει ποσοστά Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας ίσα με 98,30%, 96,70% και 99,10% αντίστοιχα.

4.2.2.2 Ανάλυση Χρόνου – Συχνότητας

4.2.2.3.1 Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier

Στην εργασία (143) προτείνεται μια μεθοδολογία που στηρίζεται σε φασματικά χαρακτηριστικά και στην εκπαίδευση ενός CNN. Οι Cao et al. εφάρμοσαν STFT για να υπολογίσουν το φάσμα πλάτους από υποζώνες συχνοτήτων και έπειτα χρησιμοποίησαν ένα CNN 2 επιπέδων για την επιλογή και σύντηξη των χαρακτηριστικών που εκπαίδευσαν ένα νευρωνικό δίκτυο ELM. Η επικύρωση της μεθοδολογίας έγινε στο σύνολο της CHB-MIT και σε πραγματικά δεδομένα για 3 προβλήματα, 2 κλάσεων (κριτική/μεσοκριτική), 3 κλάσεων (κριτική/μεσοκριτική/προκριτική) και 5 κλάσεων (κριτική/μεσοκριτική/προκριτική κατάσταση 1/ προκριτική κατάσταση 2/ προκριτική κατάσταση 3) επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά ταξινόμησης (99,33%, 98,62% και 87,95 αντίστοιχα).

4.2.2.3.2 Ανάλυση Κυματιδίων

Οι Ahmad et al. (144) χρησιμοποίησαν μια καινούργια μέθοδο ανάλυση σήματος που αρχικά προτάθηκε στην εργασία "Invariant Scattering Convolution Networks" (145) των Joan Bruna και Stéphane Mallat για την εξαγωγή χαρακτηριστικών από τις ΗΕΓ καταγραφές και την ανίχνευση ανωμαλιών για τον προσδιορισμό των περιοχών επιληπτικών κρίσεων. Η μέθοδος στηρίζεται στο Μετασχηματισμό Σκέδασης (Scattering Transform), βασική ιδέα του οποίου αποτελεί η σύνδεση του Μετασχηματισμού Κυματιδίων με τα CNN. Οι ερευνητές εφάρμοσαν την τεχνική στα ΗΕΓ δεδομένα 24 ασθενών από τη βάση CHB-MIT και εξέτασαν αρκετά μεγέθη παραθύρων με μήκος 32, 64, 128, 256, 512 και 1024 σημεία, καταλήγοντας ότι το καλύτερο μήκος παραθύρου ήταν τα 2 δευτερόλεπτα (512 σημεία) με 50% επικάλυψη. Η μέθοδος ταξινόμησης χωρίς επίβλεψη κατάφερε να ταξινομήσει σωστά 180 από τις 197 κρίσεις (Ακρίβεια: 91.40%).

Στην εργασία (146) παρουσιάζεται μια εξατομικευμένη (patient-specific) προσέγγιση για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων. Οι Gu et al. προτείνουν μια μεθοδολογία κατά την οποία δημιουργείται μια νέα συνάρτηση κυματιδίου με βάση τα χαρακτηριστικά των ΗΕΓ καταγραφών από τη βάση CHB-MIT. Έπειτα, εφάρμοσαν CWT με μητρικό κυματίδιο τη νέα συνάρτηση κυματιδίου και στη συνέχεια μια συνάρτηση καταωφλίου για το διαχωρισμό. Η μεθοδολογία ελέγχθηκε σε ΗΕΓ δεδομένα που επιλέχθηκαν τυχαία από 10 ασθενείς της βάσης και σημείωσε καλύτερα ποσοστά Ευαισθησίας ταξινόμησης (άνω του 90%) συγκριτικά με τα διαδομένα κυματίδια της οικογένειας Daubechies και Symlet.

Οι Ibrahim et al. (147) πρότειναν μια μεθοδολογία που στηρίζεται στον DWT, στην εντροπία Shannon και στον αλγόριθμο k- πλησιέστερων γειτόνων. Συγκεκριμένα, ο DWT αναλύει το σήμα σε επιμέρους συχνότητες και υπολογίζεται η εντροπία Shannon και η τυπική απόκλιση για κάθε συχνότητα και για

όλο το φάσμα. Το διάνυσμα χαρακτηριστικών δίνεται σαν είσοδος σε έναν ταξινομητή kNN για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων. Η μεθοδολογία εφαρμόστηκε σε ΗΕΓ καταγραφές από 10 ασθενείς της CHB-MIT με 55 κρίσεις και 570 ώρες ανάλυσης στο σύνολο και σημείωσε ποσοστό Ευαισθησίας ίσο με 94,50%.

4.2.3 Βάση του Κέντρου Επιληψίας του Πανεπιστημίου του Freiburg (Freiburg DB)

Η βάση δεδομένων από το Κέντρο Επιληψίας του Πανεπιστημίου του Freiburg (Freiburg DB) (97) περιλαμβάνει συνεχείς ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας που λαμβάνονται από 21 ασθενείς (8 άνδρες ηλικίας 13-47 ετών, 13 γυναίκες ηλικίας 10-50 ετών) που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική εστιακή επιληψία. Κάθε ΗΕΓ καταγραφή λαμβάνεται από έξι ενδοκρανιακά κανάλια, τρία εστιακά και τρία μη εστιακά ηλεκτρόδια και δειγματοληπτείται στα 256Hz.

Τα ΗΕΓ δεδομένα διακρίνονται σε κριτική (παρέχονται η έναρξη και το τέλος της επιληπτικής δραστηριότητας), προκριτική και μεσοκριτική δραστηριότητα. Τουλάχιστον 24 ώρες συνεχούς μεσοκριτικής ΗΕΓ δραστηριότητας έχει καταγραφεί για κάθε ασθενή. Για κάθε ασθενή, καταγράφονται δύο έως πέντε επεισόδια επιληπτικών κρίσεων, διάρκειας από μερικά δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά (από 4,21 έως 1071,5 δευτερόλεπτα), συνθέτοντας ένα σύνολο δεδομένων από 88 επιληπτικές κρίσεις, 509 ώρες μεσοκριτικής δραστηριότητας και 199 ώρες προκριτικής (preictal) και κριτικής (ictal) δραστηριότητας.

Στη συγκεκριμένη βάση παρέχεται σαφής διαχωρισμός μεταξύ της κριτικής και μεσοκριτικής δραστηριότητας για κάθε έναν από τους ασθενείς. Στις καταγραφές που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της κρίσης περιλαμβάνονται τουλάχιστον 50 λεπτά προκριτικής δραστηριότητας. Αν και η βάση δεν είναι πλέον ανοιχτά προσβάσιμη και η απόκτηση είναι εφικτή μόνο μέσω του έργου EPILEPSIAE (97), κατατάσσεται μεταξύ των πιο ολοκληρωμένων από τις διαθέσιμες βάσεις ΗΕΓ καταγραφών μεγάλης διάρκειας και στο παρελθόν έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς από ερευνητικές ομάδες παγκοσμίως. Τα τελευταία χρόνια, λίγες ερευνητικές εργασίες έχουν δημοσιευτεί δοκιμάζοντας τις προτεινόμενες μεθοδολογίες με ΗΕΓ από τη βάση.

4.2.3.1 Ανάλυση Χρόνου – Συχνότητας

Οι Ma et al. (148) εφάρμοσαν αλγόριθμο Εκμάθησης Λεξικών (Dictionary Learning) και Αραιή Αναπαράσταση (Sparse Representation) για τη ταξινόμηση κριτικών και μεσοκριτικών δεδομένων. Σύμφωνα με την προτεινόμενη μεθοδολογία, οι ΗΕΓ καταγραφές της Freiburg DB κόβονται σε εποχές των 4 δευτερολέπτων και εφαρμόζεται DWT 5 επιπέδων, οι συντελεστές υψηλών συχνοτήτων (>32 Hz) αφαιρούνται και το σήμα ανακατασκευάζεται. Έπειτα, ένα λεξικό ανάλυσης δημιουργείται και μαζί με το λεξικό ανάλυσης εκπαιδεύονται από δείγμα εκπαίδευσης και εκτελούν ταυτόχρονα αναπαράσταση και διαχωρισμό.

4.2.3.2 Μη γραμμική ανάλυση

Σε μια εργασία (149) χρησιμοποιήθηκε Ανάλυση διπλού φάσματος για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ διαφορετικών συχνοτήτων από διαφορετικά κανάλια και από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Στη μεθοδολογία αναλύθηκαν τα ΗΕΓ δεδομένα από 19 ασθενείς με 78 επεισόδια κρίσης από τη Freiburg DB. Μη γραμμικά χαρακτηριστικά, όπως χαρακτηριστικά εντροπίας, υπολογίστηκαν από την ανάλυση διπλού φάσματος και χρησιμοποιήθηκαν ως διάνυσμα εισόδου σε έναν ταξινομητή SVM για

το διαχωρισμό της κριτικής από τη μεσοκριτική δραστηριότητα (ictal/interictal). Αποτελέσματα της ταξινόμησης έδειξαν υψηλά ποσοστά Ακρίβειας (96,80%), Ευαισθησίας (95,80%) και Ειδικότητας (96,70%).

Ένα νέο χαρακτηριστικό εντροπίας προτείνεται στην εργασία (150) για το διαχωρισμό κριτικής/ μεσοκριτικής δραστηριότητας. Το προτεινόμενο χαρακτηριστικό ονομάζεται Ασαφής εντροπία μετάθεσης (Permutation Fuzzy Entropy) και στηρίζεται στη μετάθεση των τιμών του σήματος και έπειτα στον υπολογισμό της ασαφούς εντροπίας. Η μέθοδος εφαρμόστηκε στο σύνολο της Freiburg DB και ο ταξινομητής των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων έδωσε ποσοστά Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας ίσα με 98,72%, 98,82% και 98,63% αντίστοιχα.

4.2.4 Άλλες βάσεις ΗΕΓ καταγραφών επιληψίας

Εκτός από τις 3 πλέον διαδεδομένες βάσεις ΗΕΓ καταγραφών που αναλύθηκαν, τα τελευταία χρόνια πλήθος ερευνητικών ομάδων εφαρμόζει τις μεθοδολογίες τους και σε νέες βάσεις ΗΕΓ δεδομένων. Κάποιες από αυτές τις βάσεις είναι ανοιχτά προσβάσιμες (Bern-Barcelona, Temple University Hospital), ενώ άλλες αφορούν κλινικές ΗΕΓ καταγραφές που δεν είναι διαθέσιμες μέσα από τις εργασίες τους.

Η βάση **Bern-Barcelona EEG Database** (151) δημοσιεύτηκε το 2012 από την ομάδα ερευνητών που δημοσίευσαν τη Bonn DB και περιλαμβάνει 7500 ενδοκρανιακές καταγραφές από 5 άτομα με φαρμακοανθεκτική, κροταφική επιληψία. Οι καταγραφές διάρκειας 20 δευτερολέπτων προέρχονται από 2 ηλεκτρόδια (ένα εστιακό και ένα μη-εστιακό) και έχουν δειγματοληφθεί στα 512 Hz. Η βάση μέχρι πρότινος ήταν ανοιχτά προσβάσιμη, ωστόσο τη στιγμή συγγραφής της παρούσας διατριβής δεν είναι διαθέσιμη. Σε εργασίες (152)–(154) εφαρμόζουν ανάλυση στο πεδίο του χρόνου με μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης (152), φασματική ανάλυση (153), ή ανάλυση χρόνου-συχνότητας με TQWT (154) ή EMD (155) για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων και το διαχωρισμό εστιακής/ μη εστιακής ΗΕΓ δραστηριότητας με απώτερο σκοπό την εφαρμογή σε ένα σύστημα ανίχνευσης πραγματικού χρόνου.

Μια πιο εκτεταμένη βάση δημοσιεύτηκε το 2016 από τους I.Obeyd και J. Picone με κλινικές καταγραφές από το **Temple University Hospital** (TUH-EEG Corpus) (156). Η TUH-EEG Corpus είναι μια βάση που συνεχίζει να ανανεώνεται και μέχρι στιγμής είναι η βάση με τις περισσότερες πολύωρες, παθολογικές ΗΕΓ καταγραφές και η πλέον κατάλληλη για προβλήματα βαθιάς μάθησης. Περιλαμβάνει 16,986 παθολογικές ΗΕΓ καταγραφές από διαφορετικές χρονικές περιόδους από 10,874 ασθενείς, εκ των οποίων ένα μέρος πάσχει από επιληπτικές κρίσεις. Το 2018 δημοσιεύτηκε η βάση αποκλειστικά για περιστατικά επιληψίας (157) που περιέχει 315 ασθενείς με συνολικά 822 συνεδρίες των 20 λεπτών, εκ των οποίων οι 280 συνεδρίες περιέχουν 10 διαφορετικούς τύπους επιληπτικών κρίσεων. Τα σήματα λήφθηκαν από 19 κανάλια καταγραφής και η πλειονότητα έχει καταγραφεί στα 256 Hz. Στην TUH-EEG Corpus έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται κυρίως εργασίες ανάλυσης χρόνου – συχνότητας με DWT (158), (159), μη γραμμικής ανάλυσης (160) και εφαρμογής των CNN (161), με σκοπό τον εντοπισμό της επιληπτικής δραστηριότητας και το διαχωρισμό των τύπων επιληψίας. Το μέγεθος της βάσης και το πλήθος των διαφορετικών καταγραφών ενδείκνυνται για μεθοδολογίες βαθιάς μάθησης.

Οι υπόλοιπες εργασίες έχουν μελετήσει καταγραφές από λιγότερους ασθενείς. Στη βιβλιογραφία έχουν αξιοποιηθεί ΗΕΓ δεδομένα από τις εξής κλινικές:

- Peking University People's Hospital (162), (163), (164)
- Institute of Neuroscience, Ramaiah Memorial Hospital, India (165), (166), (167)

- Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi (168), (169)
- First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (170), (171)
- Toronto Western Hospital Epilepsy Monitoring Unit (172)
- Montreal Neurological and Institute and Hospital, Canada (173)
- Pequeno Príncipe Hospital, Curitiba city, Brazil (174)
- Medical University of South Carolina (MUSC) Neurophysiology Laboratory (175)
- Massachusetts General Hospital (MGH) (176)
- Inselspital Bern (177)
- MIT-BIH Database (178)
- Hôpital Erasme (179)
- Karunya Institute of Technology and Sciences (180)
- Malokar Hospital, Akola, M.S., India (181)

αλλά και δεδομένα ασθενών από κλινικές που δεν αναφέρονται (182), (183), (184), (185).

4.2.5 Συνδυασμός βάσεων

Τα τελευταία χρόνια ορισμένες μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας εφαρμόζονται σε περισσότερες από μία βάσεις δεδομένων, συνήθως σε δύο από τις τρεις γνωστές ΗΕΓ βάσεις (Bonn DB, Freiburg DB, CHB-MIT). Με αυτόν τον τρόπο οι ερευνητές προσπαθούν να διασφαλίσουν τη γενίκευση της προσέγγισης που προτείνουν και παράλληλα να ελέγξουν και να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου τους με άλλες μεθοδολογίες.

Στην πλειονότητα των εργασιών η μεθοδολογία εφαρμόζεται στα ΗΕΓ τμήματα μικρής διάρκειας της Bonn DB και στις παιδιατρικές, πολύωρες ΗΕΓ καταγραφές της βάσης CHB-MIT. Στις πρόσφατες πειραματικές εργασίες οι μεθοδολογίες εφαρμόζουν Ανάλυση Χρόνου-Συχνότητας είτε με Μετασχηματισμό Κυματιδίων (163), (186), (187), (188), είτε με EMD (189), (190), Μη Γραμμική ανάλυση (191), ή χρησιμοποιούν απευθείας το σήμα χωρίς επεξεργασία και με αλγορίθμους βαθιάς μάθησης (192) αποσκοπώντας στην ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας.

Περισσότερο περίπλοκες μεθοδολογίες εφαρμόζονται στις εργασίες που μελετούν τις βάσεις CHB-MIT και Freiburg DB (193),(194). Τα νευρωνικά δίκτυα CNN έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεθοδολογία που επεξεργάζεται απευθείας τα σήματα από τις πολύωρες καταγραφές των βάσεων CHB-MIT και Freiburg DB, πετυχαίνοντας ποσοστά Ακρίβειας άνω του 95% για τρία προβλήματα ταξινόμησης (193). Από την άλλη σε μία μόλις εργασία (195) των τελευταίων 4 χρόνων οι ερευνητές έχουν εφαρμόσει τη μεθοδολογία τους στη Bonn DB και στις πολύωρες καταγραφές της Freiburg DB, στην οποία επιλέχθηκε η Ανάλυση Χρόνου – Συχνότητας με DWT και η εκπαίδευση ενός νευρωνικού δικτύου.

Από την αναζήτηση προέκυψε μια μόνο μεθοδολογία ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων που έχει εφαρμοστεί σε ΗΕΓ δεδομένα από τη Bonn DB, τη Freiburg DB και της CHB-MIT (196). Αρχικά οι ΗΕΓ καταγραφές κόβονται σε εποχές των 4 δευτερολέπτων, εφαρμόζεται DWT 5 επιπέδων (db4) και υπολογίζονται τα Τοπικά Δυαδικά Πρότυπα (Local Binary Patterns – LBP) για να χαρακτηρίσουν τα επεισόδια των κρίσεων. Έπειτα, δημιουργείται ένα πλαίσιο συλλογικής μάθησης με αλγορίθμους SVM που στηρίζονται στον Αλγόριθμο Εύκολων Συνόλων (Easy Ensemble) για την ταξινόμηση των κριτικών (seizure) και μη κριτικών δειγμάτων (non-seizure) που βρίσκονται σε ανισορροπία. Τέλος,

προτείνεται ένας αλγόριθμος σύνθεσης αποφάσεων (decision fusion) πολλαπλών επιπέδων για την απόκτηση των τελικών αποτελεσμάτων. Η Ακρίβεια ταξινόμησης έφτασε το 95% για τη Freiburg DB και τη CHB-MIT για το διαχωρισμό κριτικής/μεσοκριτικής κατάστασης.

Επιπλέον, ορισμένοι ερευνητές μελέτησαν την απόδοση της μεθοδολογίας τους σε μια ή δύο από τις 3 γνωστές βάσεις επιληπτικών ΗΕΓ καταγραφών και σε ΗΕΓ δεδομένα που συνέλεξαν από κλινικό περιβάλλον. Έτσι, παρουσιάζονται οι εξής συνδυασμοί βάσεων:

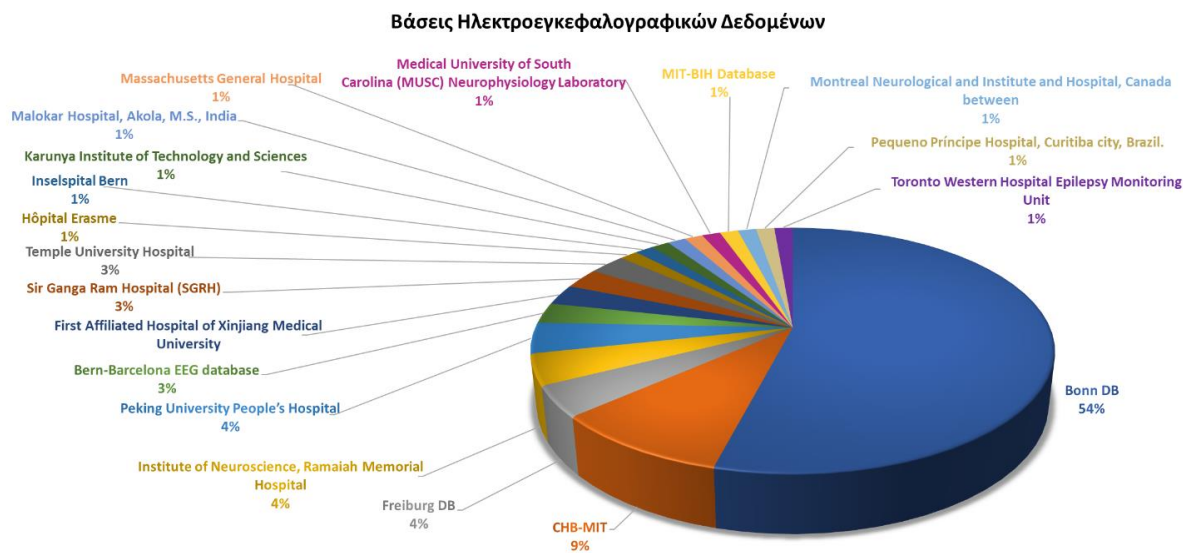
- Bonn και Preethi Neurological center, Tamilnadu, India (155)
- Bonn και TUH-EEG Corpus (159)
- Bonn και Peking University People's Hospital (164)
- Bonn και Ramaiah Medical College and Hospitals (RMCH), Bengaluru, India (167)
- Bonn και Bern-Barcelona EEG database (197)
- Bonn και Neurology and Sleep Centre, Hauz Khas, New Delhi (198)
- CHB-MIT και KU Leuven (199), (200)
- CHB-MIT και MIH Arrhythmia (201)
- CHB-MIT και Department of Neurology, Epilepsy Center, Second Affiliated Hospital School of Medicine, Zhejiang University (202)
- CHB-MIT, Freiburg DB και UPenn and Mayo Clinic (194)
- TUH-EEG Corpus και Institute of Neuroscience, Ramaiah Memorial Hospital, Bengaluru, India (160)

Οι παραπάνω βάσεις αφορούν κλινικές ΗΕΓ καταγραφές και δεν είναι ανοιχτά προσβάσιμες.

4.2. Συμπεράσματα Βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση με αντικείμενο έρευνας την ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας μέσω ΗΕΓ καταγραφών καταλήγει σε μια κοινή μεθοδολογική σκοπιά που ακολουθήθηκε στην πλειονότητα των εργασιών. Τα στάδια ταυτίζονται με την αντίστοιχη αναζήτηση για τη μελέτη της AD, που περιγράφεται στο Κεφάλαιο 3 και είναι τα ακόλουθα: προεπεξεργασία σήματος, επεξεργασία σήματος, εξαγωγή χαρακτηριστικών και κατηγοριοποίηση.

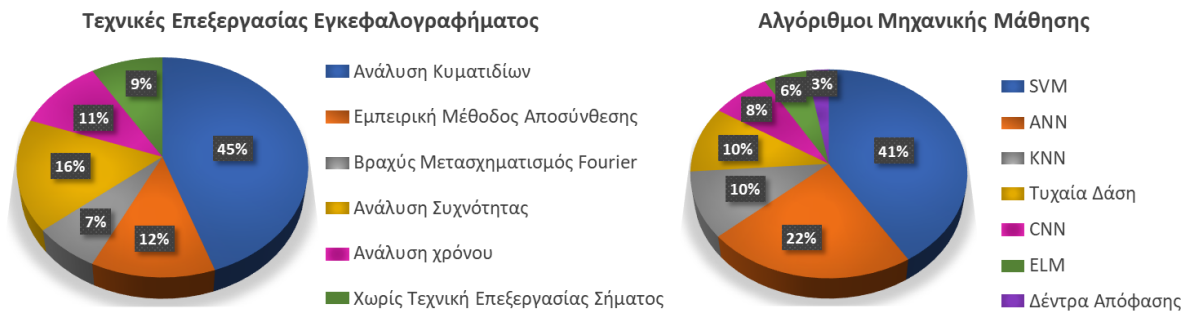
Η Bonn DB είναι η βάση που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο από τους ερευνητές για την δοκιμή των μεθοδολογιών που προτείνουν. Η ευχρηστία και η άμεση διαθεσιμότητα της βάσης καθιστά την Bonn DB κύρια βάση για τη μελέτη της επιληπτικής δραστηριότητας κατά την κριτική και μεσοκριτική περίοδο. Ένα σημαντικό ποσοστό μεθοδολογιών έχουν εφαρμοστεί στις πολύωρες καταγραφές της CHB-MIT, ενώ η Freiburg DB, που στο παρελθόν αποτελούσε πρώτη επιλογή από τους ερευνητές, δεν προτιμάται πλέον κυρίως επειδή δεν είναι πια διαθέσιμη χωρίς πληρωμή. Στην Εικόνα 4.3 παρουσιάζεται ένα διάγραμμα με ποσοστά των μεθοδολογιών που έχουν εφαρμόσει τη μεθοδολογία τους σε συγκεκριμένη βάση.



Εικόνα 4.3 Βάσεις Ηλεκτροεγκεφαλογραφικών Δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στις πειραματικές εργασίες

Η εκπαίδευση του αλγορίθμου στις ΗΕΓ καταγραφές από τον μικρό αριθμό ασθενών στη βάση Bonn DB εμφανίζει τον κίνδυνο overfitting του αλγορίθμου ταξινόμησης, δηλαδή της υπερεκπαίδευσής του σε ένα σύνολο δεδομένων με αδυναμία επιτυχίας καλής ταξινόμησης σε άλλο σύνολο δεδομένων και συνεπώς αδυναμία γενίκευσης του μοντέλου. Το γεγονός αυτό είναι εμφανές σε μελέτες που εφαρμόσαν τη μεθοδολογία τους στη Bonn DB, πετυχαίνοντας υψηλά ποσοστά ταξινόμησης και όταν η ίδια μεθοδολογία εφαρμόστηκε στη Freiburg DB η ικανότητα του αλγορίθμου να ταξινομεί σωστά μειώθηκε δραματικά (203), (204). Αρκετοί συγγραφείς εφαρμόσαν τη μεθοδολογία τους σε περισσότερες από μία βάσεις για να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα της αδυναμίας γενίκευσης. Ωστόσο μόλις 8 είναι οι εργασίες που έχουν χρησιμοποιήσει τις ανοιχτά προσβάσιμες βάσεις Bonn DB και CHB-MIT, ενώ μία μόνο στη Bonn DB και Freiburg DB με περισσότερες να έχουν χρησιμοποιηθεί πριν το 2017.

Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης κάνουν εμφανές ότι η πλειονότητα των εργασιών (64%) στηρίζουν τη μεθοδολογία τους σε τεχνική Ανάλυσης Χρόνου-Συχνότητας, για την εξαγωγή στατιστικών και συχνοτικών χαρακτηριστικών από τους 5 ΗΕΓ ρυθμούς. Επικρατέστερη είναι η Ανάλυση Κυματιδίων και έπειτα ο STFT και η EMD. Στη συνέχεια ακολουθεί η Ανάλυση Συχνότητας, η Ανάλυση στο πεδίο του χρόνου και τέλος μεθοδολογίες που δε χρησιμοποιούν τεχνική επεξεργασίας σήματος για την αυτόματη ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας. Οι μεθοδολογίες αυτές στηρίζονται κυρίως σε αρχιτεκτονικές βαθιάς μάθησης. Αναφορικά με την εκπαίδευση του μοντέλου ταξινόμησης, οι περισσότερες εργασίες επιλέγουν τον αλγόριθμο SVM και έπειτα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, ενώ ακολουθούν ο αλγόριθμος kNN, τα Τυχαία Δάση και τα CNN, ο ELM και τέλος τα Δέντρα Απόφασης (Εικόνα 4.4).



Εικόνα 4.4 Τεχνικές Επεξεργασίας ΗΕΓ και Αλγόριθμοι Μηχανικοί Μάθησης που χρησιμοποιήθηκαν στις πειραματικές εργασίες σε ποσοστά εμφάνισης. SVM: Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης, ANN: Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, kNN: k-Πλησιέστεροι Γείτονες, CNN: Συνελκτικό δίκτυο, ELM: Extreme Learning Machine.

Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψη, στην προτεινόμενη διατριβή αντικείμενο έρευνας είναι η ανάπτυξη μιας καινοτόμου και εύρωστης μεθοδολογίας για την ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας. Στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάζεται η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε αρχικά στη Bonn DB και έπειτα με παραλλαγές στη Bonn DB και στη Freiburg DB, που στηρίζεται σε χαρακτηριστικά χρόνου και συχνότητας τα οποία έχουν υπολογιστεί ύστερα από την εφαρμογή DWT 5 επιπέδων. Η μεθοδολογία που προτείνεται συγκρίνεται με άλλες εργασίες που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία χωρίς το χρονικό περιορισμό των 4 τελευταίων ετών.

Στους Πίνακες 4.1, 4.2 και 4.3 παρουσιάζονται οι εργασίες συνοπτικά για τις 3 γνωστές βάσεις ΗΕΓ δεδομένων επιληψίας. Στον Πίνακα 4.1 μόνο μελέτες που αναφέρουν το πρόβλημα ταξινόμησης και την ομάδα δεδομένων που έχουν χρησιμοποιήσει (Z,O,N,F,S) περιλαμβάνονται, ώστε να είναι εφικτή η σύγκριση μεταξύ μεθοδολογιών.

Πίνακας 4.1 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας που έχει εφαρμοστεί στη βάση του Πανεπιστημίου της Bonn (Bonn DB). DWT: Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων, CNN: Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο, SVM: Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης, EMD: Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης, STFT: Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier, ANN: Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, SWT: Στατικός Μετασχηματισμός Κυματιδίων, MDFA: Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση διακύμανσης μετά την Απομάκρυνση της Τάσης, kNN: Ταξινομητής k Πλησιέστερων Γειτόνων, TQWT: Μετασχηματισμός Κυματιδίων μεταβλητού παράγοντα Q, WPD: Ανάλυση Πακέτων Κυματιδίων

Συγγραφείς	Έτος	Βάση	Μεθοδολογία	Πρόβλημα ταξινόμησης	Αποτελέσματα
Akut, R. (1)	2019	Bonn DB	DWT, CNN	α) ZONF-S β) ZO-NF-S	α) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 99.40%, Ευαισθησία: 98.50%, Ειδικότητα: 99.45%
Alzami et al. (2)	2019	Bonn DB	DWT 4 επιπέδων, συντελεστής κυρτότητας, συντελεστής ασυμμετρίας, διάμεσος, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, εντροπία δείγματος, μορφοκλασματική διάσταση, συνδυαστικός ταξινομητής AHFSE	α) Z-S, β) O-S, γ) N-S, δ) F-S, ε) ZONF-S, στ) Z-F-S, ζ) ZO-NF-S	α) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 99.50%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 99.01% γ) Ακρίβεια: 98.50%, Ευαισθησία: 98.83%, Ειδικότητα: 98.10% δ) Ακρίβεια: 97.33%, Ευαισθησία: 97.76%, Ειδικότητα: 97.49% ε) Ακρίβεια: 99.00%, Ευαισθησία: 97.32%, Ειδικότητα: 99.26% στ) Ακρίβεια: 98.00%, Ευαισθησία: 98.27%, Ειδικότητα: 98,87% ζ) Ακρίβεια: 96.00%, Ευαισθησία: 96.53%, Ειδικότητα: 98.93%
Attia et al. (3)	2019	Bonn DB	Μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης και Αλγόριθμος πυγολαμπίδας, SVM	α) Z-N, β) Z-F, γ) Z-S, δ) O-N, ε) O-F, στ) O-S, ζ) N-F, η) N-S	α) Ακρίβεια: 96.00%, Ευαισθησία: 94.00%, Ειδικότητα: 98.00% β) Ακρίβεια: 95.00%, Ευαισθησία: 98.00%, Ειδικότητα: 92.00% γ) Ακρίβεια: 98.00%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 96.00% δ) Ακρίβεια: 94.00%, Ευαισθησία: 90.00%, Ειδικότητα: 98.00% ε) Ακρίβεια: 96.00%, Ευαισθησία: 96.00%, Ειδικότητα: 96.00% στ) Ακρίβεια: 98.00%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 96.00% ζ) Ακρίβεια: 95.00%, Ευαισθησία: 94.00%, Ειδικότητα: 96.00% η) Ακρίβεια: 95.00%, Ευαισθησία: 94.00%, Ειδικότητα: 96.00%
Bandil and Wadhvani (4)	2019	Bonn DB	DWT 5 επιπέδων, ενέργεια, εντροπίες, στατιστικά χαρακτηριστικά, μορφολογικά χαρακτηριστικά, ANN	Z-F-S	Ακρίβεια: 99.00%

Chen et al. (5)	2019	Bonn DB	DWT 6 επιπέδων, Προσεγγιστική εντροπία, , Φασματική εντροπία, εντροπία Fuzzy, εντροπία Μετάθεσης, εντροπία Δείγματος, εντροπία Shannon, Δεσμευμένη εντροπία SVM ελαχίστων τετραγώνων (LS-SVM)	F-S	Ακρίβεια: 99.50%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 99.40%
Chiang et al. (6)	2019	Bonn DB	DWT 4 επιπέδων, Μέγιστη τιμή, ελάχιστη τιμή, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, Δίκτυο Petri net	α) ZO-NFS β) ZONF-S	α) Ακρίβεια: 93.80%, β) Ακρίβεια: 98.60%
Gupta and Pachori (7)	2019	Bonn DB	Σειρές Fourier, Σταθμισμένη Πολυεπίπεδη Renyi Εντροπία Μετάθεσης, LS-SVM	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S ε) NF-S στ) ZONF-S ζ) Z-N-S	α) Ακρίβεια: 99.50% β) Ακρίβεια: 99.50% γ) Ακρίβεια: 99.50% δ) Ακρίβεια: 97.50% ε) Ακρίβεια: 99.00% στ) Ακρίβεια: 98.60% ζ) Ακρίβεια: 97.30%
Hussein et al. (8)	2019	Bonn DB	εποχές 2 σημείων, Νευρωνικό Δίκτυο LSTM	α) Z-S β) Z-N-S γ) Z-O-N-F-S	α, β, γ) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100%
Li et al. (9)	2019	Bonn DB	STFT, εικόνες φάσης και πλάτους, SVM	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S ε) ZONF-S στ) ZO-NFS ζ) Z-F-S η) ZO-NF-S	α) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% γ) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% δ) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% ε) Ακρίβεια: 99.60%, Ευαισθησία: 98.00%, Ειδικότητα: 100% στ) Ακρίβεια: 99.80%, Ευαισθησία: 99.67%, Ειδικότητα: 100% ζ) Ακρίβεια: 99.33%, Ευαισθησία: 99.00%, Ειδικότητα: 100% η) Ακρίβεια: 99.60%, Ευαισθησία: 99.33%, Ειδικότητα: 100%

Mahjoub et al. (10)	2019	Bonn DB	εποχές 3000 σημείων, EMD, SVM	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S ε) NF-S στ) ZONF-S	α) Ακρίβεια: 99.81%, Ευαισθησία: 99.63%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 98.14%, Ευαισθησία: 97.04%, Ειδικότητα: 99.27% γ) Ακρίβεια: 99.54%, Ευαισθησία: 99.84%, Ειδικότητα: 99.24% δ) Ακρίβεια: 98.81%, Ευαισθησία: 98.39%, Ειδικότητα: 99.20% ε) Ακρίβεια: 98.61%, Ευαισθησία: 97.73%, Ειδικότητα: 99.08% στ) Ακρίβεια: 97.00%, Ευαισθησία: 90.62%, Ειδικότητα: 98.59%
Zhao et al. (11)	2019	Bonn DB	SWT, χαρακτηριστικά εντροπίας, χαρακτηριστικά στο πεδίο του χρόνου, της συχνότητας και στο πεδίο Χρόνου-Συχνότητας, Νευρωνικό Δίκτυο Ανάστροφης Διάδοσης	α) Z-S β) O-S γ) ZO-S δ) F-S ε) N-S στ) NF-S ζ) ZONF-S η) Z-F-S θ) ZO-NF-S ι) Z-O-N-F-S	α) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 99.30%, Ευαισθησία: 99.90%, Ειδικότητα: 99.27% γ) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% δ) Ακρίβεια: 98.50%, Ευαισθησία: 97.00%, Ειδικότητα: 100% ε) Ακρίβεια: 99.80%, Ευαισθησία: 99.90%, Ειδικότητα: 99.70% στ) Ακρίβεια: 99.30%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 98.00% ζ) Ακρίβεια: 99.60%, Ευαισθησία: 98.00%, Ειδικότητα: 100% η) Ακρίβεια: 99.20%, Ευαισθησία: 99.20%, Ειδικότητα: 99.60% θ) Ακρίβεια: 93.30%, Ευαισθησία: 96.67%, Ειδικότητα: 96.67% ι) Ακρίβεια: 99.10%, Ευαισθησία: 99.12%, Ειδικότητα: 98.68%
Singh et al. (12)	2019	Bonn DB	EMD, εντροπίες και μορφολογικά χαρακτηριστικά, Αλγόριθμος Βελτιστοποίησης Ακρίδας, συνδυαστικός ταξινομητής	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S ε) ZONF-S στ) Z-F-S ζ) ZO-NF-S	α) Ακρίβεια: 100% β) Ακρίβεια: 100% γ) Ακρίβεια: 100% δ) Ακρίβεια: 100% ε) Ακρίβεια: 100% στ) Ακρίβεια: 99.00% ζ) Ακρίβεια: 99.20%
Tsipouras et al. (13)	2019	Bonn DB	DWT, ενέργεια, η συνολική ενέργεια των επιμέρους ζώνων, αναλογία της ενέργεια της κάθε ζώνης συχνότητων ως προς τη συνολική ενέργεια, φασματική εντροπία, Τυχαία Δάση	α) Z-O-N-F-S β) ZO-NF-S	α) Ακρίβεια: 91.20% β) Ακρίβεια: 98.80%

Wang X. et al. (14)	2019	Bonn DB	DWT (Symlet) 5 επιπέδων, μέση τιμή ενέργειας, τυπική απόκλιση, Gradient Boosting	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S ε) ZO-S στ) NF-S ζ) ZO-NF η) ZONF-S θ) ZO-NF-S	α) Ακρίβεια: 100% β) Ακρίβεια: 100% γ) Ακρίβεια: 98.40% δ) Ακρίβεια: 98.10% ε) Ακρίβεια: 100% στ) Ακρίβεια: 98.10% ζ) Ακρίβεια: 93.20% η) Ακρίβεια: 98.40% θ) Ακρίβεια: 96.50%
Yang et al. (15)	2019	Bonn DB	Intrinsic Time-scale Decomposition, στιγμιαίο πλάτος, στιγμιαία συχνότητα, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, συντελεστές κυρτότητας και ασυμμετρίας ANN	α) Z-S β) O-S γ) ZO-S δ) N-S ε) F-S στ) NF-S ζ) ZO-NF η) ZN-S θ) ON-S ι) OF-S ια) ONF-S ιβ) ZONF-S ιγ) ZO-NFS ιδ) ZON-S ιε) Z-N-S ιστ) ZO-NF-S	α) Ακρίβεια: 100% β) Ακρίβεια: 100% γ) Ακρίβεια: 100% δ) Ακρίβεια: 100% ε) Ακρίβεια: 100% στ) Ακρίβεια: 99,33% ζ) Ακρίβεια: 99,50% η) Ακρίβεια: 100% θ) Ακρίβεια: 99,67% ι) Ακρίβεια: 98,67% ια) Ακρίβεια: 99,50% ιβ) Ακρίβεια: 99,75% ιγ) Ακρίβεια: 99,20% ιδ) Ακρίβεια: 100% ιε) Ακρίβεια: 99,67% ιστ) Ακρίβεια: 99,50%
Zheng et al. (16)	2019	Bonn DB	Εντροπία Γράφου Ορατότητας, SVM	α) Z-S β) ZO-S γ) N-S δ) NF-S	α) Ακρίβεια: 100% β) Ακρίβεια: 99.67% γ) Ακρίβεια: 98.50% δ) Ακρίβεια: 98.35%

Bose et al.	2018	Bonn DB	MDFA, 14 χαρακτηριστικά από το πολυμορφοκλασματικό φάσμα, SVM	α) ZO-S β) NF-S γ) ZO-NF δ) ZONF-S	α) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% γ) Ακρίβεια: 96.25%, Ευαισθησία: 95.44%, Ειδικότητα: 97.06% δ) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100%
Choubey et al. (18)	2018	Bonn DB	Μετασχηματισμός Fourier, λόγος σήματος-προς-θόρυβο, διακύμανση, τυπική απόκλιση, kNN	α) F-S β) ZF-S γ) ONF-F δ) Z-S ε) N-S	α) Ακρίβεια: 97.00%, Ευαισθησία: 97.00%, Ειδικότητα: 97.00% β) Ακρίβεια: 97.00%, Ευαισθησία: 98.00%, Ειδικότητα: 97.00% γ) Ακρίβεια: 97.70%, Ευαισθησία: 93.00%, Ειδικότητα: 97.00% δ) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% ε) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100%
Kabir et al. (19)	2018	Bonn DB	Συσταδοποίηση με K-means, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, μέγιστη, ελάχιστη τιμή, ενδοτεταρτημοριακό εύρος, συντελεστές κυρτότητας και ασυμμετρίας, SVM	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S	α) Ακρίβεια: 98.13% β) Ακρίβεια: 97.75% γ) Ακρίβεια: 100% δ) Ακρίβεια: 75.38%
Lahmiri et al. (20)	2018	Bonn DB	MDFA, εκθέτης Hurst, kNN	NF-S	Ακρίβεια: 100%
Li et al. (21)	2018	Bonn DB	Ασαφής εντροπία, καμπύλη ROC	α) ZONF-S β) NF-S	α) Ακρίβεια: 92.80%, Ευαισθησία: 90.67%, Ειδικότητα: 96.00% β) Ακρίβεια: 91.00%, Ευαισθησία: 93.00%, Ειδικότητα: 90.00%
Mert and Akan (22)	2018	Bonn DB	EMD, ενέργεια	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S	α) Ακρίβεια: 97.89%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 95.76% β) Ακρίβεια: 83.68%, Ευαισθησία: 78.38%, Ειδικότητα: 76.66% γ) Ακρίβεια: 96.39%, Ευαισθησία: 97.88%, Ειδικότητα: 94.11% δ) Ακρίβεια: 93.00%, Ευαισθησία: 97.88%, Ειδικότητα: 88.55%
Saini et al. (23)	2018	Bonn DB	Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή, μέση τιμή, διάμεσος, τυπική απόκλιση, ενέργεια, συντελεστές κυρτότητας και ασυμμετρίας, εντροπία, διακύμανση, ρυθμός διέλευσης του μηδενός, συντελεστής διακύμανσης, Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	Z-F-S	Ακρίβεια: 99.30% Ευαισθησία: 99.02% Ειδικότητα: 99.34%

Sharaf et al. (24)	2018	Bonn DB	TQWT, χαστικά, συχνοτικά και στατιστικά σήματος και χαρακτηριστικά συχνότητας, Αλγόριθμος Βελτιστοποίησης Πυγολαμπίδας, Τυχαία Δάση	ZO-NF-S	Ακρίβεια: 99.00% Ευαισθησία: 98.00% Ειδικότητα: 97.00%
Sharma et al. (25)	2018	Bonn DB	εποχές 4000 σημείων, EMD (επαναλαμβανόμενο φιλτράρισμα), χαρακτηριστικά εντροπίας, Τυχαία Δάση	α) ZO-NF-S β) Z-F-S γ) Z-S δ) ZONF-S ε) F-S	α) Ακρίβεια: 98.00%, Ευαισθησία: 97.80%, Ειδικότητα: 99.00% β) Ακρίβεια: 98.00% Ευαισθησία: 97.80%, Ειδικότητα: 99.00% γ) Ακρίβεια: 99.50%, Ευαισθησία: 99.50%, Ειδικότητα: 99.50% δ) Ακρίβεια: 98.60%, Ευαισθησία: 98.60%, Ειδικότητα: 96.40% ε) Ακρίβεια: 96.00%, Ευαισθησία: 96.00%, Ειδικότητα: 96.00%
Sharmila and Geethanjali (26)	2018	Bonn DB	Μήκος της κυματομορφής, ρυθμός διέλευσης του μηδενός, αριθμός αλλαγών της κλίσης (slope sign changes), τυπική απόκλιση, μέση τιμή και μέση ισχύς, SVM	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S ε) ZO-S στ) ZN-S ζ) ZF-S η) ON-S, θ) OF-S, ι) NF-S, ια) ZON-S, ιβ) ZNF-S ιγ) ONF-S ιδ) ZONF-S	α) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 94.62%, Ευαισθησία: 92.60%, Ειδικότητα: 96.85% γ) Ακρίβεια: 98.25%, Ευαισθησία: 97.53%, Ειδικότητα: 98.98% δ) Ακρίβεια: 92.75%, Ευαισθησία: 91.70%, Ειδικότητα: 93.84% ε) Ακρίβεια: 95.83%, Ευαισθησία: 89.23%, Ειδικότητα: 99.73% στ) Ακρίβεια: 98.91%, Ευαισθησία: 97.31%, Ειδικότητα: 99.7% ζ) Ακρίβεια: 95.75%, Ευαισθησία: 89.56%, Ειδικότητα: 99.34% η) Ακρίβεια: 95.50%, Ευαισθησία: 89.31%, Ειδικότητα: 99.07% θ) Ακρίβεια: 93.66%, Ευαισθησία: 86.16%, Ειδικότητα: 98.13% ι) Ακρίβεια: 94.91%, Ευαισθησία: 88.78%, Ειδικότητα: 98.42% ια) Ακρίβεια: 96.25%, Ευαισθησία: 87.61%, Ειδικότητα: 99.65% ιβ) Ακρίβεια: 96.31%, Ευαισθησία: 88.14%, Ειδικότητα: 99.74% ιγ) Ακρίβεια: 94.50%, Ευαισθησία: 83.76%, Ειδικότητα: 98.85% ιδ) Ακρίβεια: 95.15%, Ευαισθησία: 81.23%, Ειδικότητα: 99.60%
Acharya et al. (27)	2017	Bonn DB	CNN 13 επιπέδων	O-F-S	Ακρίβεια: 88.67%, Ευαισθησία: 95.00%, Ειδικότητα: 90.00%

Amorim et al. (28)	2017	Bonn DB	Καμπυλωτός Μετασχηματισμός, Μέγιστη τιμή, ελάχιστη τιμή, μέση τιμή, τυπική απόκλιση, ισχύς για κάθε ζώνη συχνοτήτων, λόγος των απόλυτων μέσων τιμών των γειτονικών ζωνών, Τυχαία Δάση	α) Z-O-N-F-S β) Z-S	α) Ακρίβεια: 88.67% β) Ακρίβεια: 100%
Biju et al. (29)	2017	Bonn DB	εποχές 256 σημείων, EMD Ενέργεια, εντροπία, Ενδοτεταρτημοριακό εύρος, μέση τιμή, τυπική απόκλιση και μέση απόλυτη απόκλιση, ANN, Προσαρμοστικό Νευρο- Ασαφές Σύστημα	ZO-S	Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100%
Chatterjee et al. (30)	2017	Bonn DB	Μετασχηματισμός Stockwell, τυπική απόκλιση, ενέργεια	α) Z-S β) F-S	α) Ακρίβεια: 100%, β) Ακρίβεια: 99.25%
Jaiswal et al. (31)	2017	Bonn DB	GModPCA μοντέλο, SVM	α) Z-S, β) O-S, γ) N-S, δ) F-S, ε) ZO-S, στ) NF-S, ζ) ZONF-S	α) Ακρίβεια: 100%, β) Ακρίβεια: 99.20%, γ) Ακρίβεια: 98.50%, δ) Ακρίβεια: 94.20%, ε) Ακρίβεια: 99.66%, στ) Ακρίβεια: 95.80%, ζ) Ακρίβεια: 97.17%,
Jaiswal et al. (32)	2017b	Bonn DB	SubXPCA μοντέλο, SVM	α) Z-S, β) O-S, γ) N-S, δ) F-S, ε) ZO-S, στ) NF-S, ζ) ZONF-S η) Z-N-F θ) ZO-NF-S ι) Z-O-N-F-S	α) Ακρίβεια: 100%, β) Ακρίβεια: 99.50%, γ) Ακρίβεια: 99.50%, δ) Ακρίβεια: 95.50%, ε) Ακρίβεια: 99.66%, στ) Ακρίβεια: 99.66%, ζ) Ακρίβεια: 97.60%, η) Ακρίβεια: 97.20%, θ) Ακρίβεια: 97.43%, ι) Ακρίβεια: 94.60%,

Liu et al. (33)	2017	Bonn DB	WPD, Ενέργεια, εντροπία κάθε ζώνης, Συντελεστής κυρτότητας, συντελεστής ώθησης, συντελεστής κορυφής, Extreme Learning Machine	α) Z-S β) Z-F-S	α) Ακρίβεια: 97.70%, β) Ακρίβεια: 96.50%
Li Y. et al. (34)	2017	Bonn DB	Μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης, Φασματική Πυκνότητα Ισχύος, SVM	α) Z-S β) N-S γ) F-S δ) NF-S	α) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 99.80%, Ευαισθησία: 99.60%, Ειδικότητα: 100% γ) Ακρίβεια: 97.60%, Ευαισθησία: 96.80%, Ειδικότητα: 97.20% δ) Ακρίβεια: 98.73%, Ευαισθησία: 98.00%, Ειδικότητα: 99.10%
Mohammadpooy et al. (35)	2017	Bonn DB	Σταθμισμένη εντροπία γράφου ορατότητας, στατιστικά χαρακτηριστικά, Δέντρα Απόφασης	Z-F-S	Ακρίβεια: 97.00%
Sharma et al. (36)	2017	Bonn DB	TQWT, Μορφοκλασματική Διάσπαση Hitachi, LS-SVM	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S ε) ZO-S στ) NF-S ζ) ZO-NF η) ZONF-S	α) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% γ) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% δ) Ακρίβεια: 99.50%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 99.00% ε) Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% στ) Ακρίβεια: 99.67%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 99.00% ζ) Ακρίβεια: 98.50%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 97.00% η) Ακρίβεια: 99.60%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 98.00%

Sharmila et al. (37)	2017	Bonn DB	DWT 5 επιπέδων, Προσεγγιστική εντροπία, εντροπία Shannon, SVM	α) Z-S β) O-S γ) N-S δ) F-S ε) ZO-S στ) ZN-S ζ) ZF-S η) ON-S θ) OF-S ι) NF-S ια) ZON-S ιβ) ZOF-S ιγ) ZNF-S ιδ) ONF-S ιε) ZONF-S	α)Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% β)Ακρίβεια: 91.00%, Ευαισθησία: 91.84%, Ειδικότητα: 90.20% γ)Ακρίβεια: 95.00%, Ευαισθησία: 95.92%, Ειδικότητα: 94.11% δ)Ακρίβεια: 94.00%, Ευαισθησία: 89.29%, Ειδικότητα: 100% ε)Ακρίβεια: 92.00%, Ευαισθησία: 88.89%, Ειδικότητα: 95.65% στ)Ακρίβεια: 95.00%, Ευαισθησία: 92.45%, Ειδικότητα:97.87% ζ)Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100% η)Ακρίβεια: 93.00%, Ευαισθησία: 93.88%, Ειδικότητα: 92.16% θ)Ακρίβεια: 92.00%, Ευαισθησία: 90.38%, Ειδικότητα: 93.75% ι)Ακρίβεια: 88.00%, Ευαισθησία: 78.00%, Ειδικότητα: 78.00% ια)Ακρίβεια: 89.00%, Ευαισθησία: 82.22%, Ειδικότητα: 82.00% ιβ)Ακρίβεια: 92.00%, Ευαισθησία: 86.36%, Ειδικότητα: 82.00% ιγ)Ακρίβεια: 96.00%, Ευαισθησία: 92.86%, Ειδικότητα: 94.13% ιδ)Ακρίβεια: 78.00%, Ευαισθησία: 75.93%, Ειδικότητα: 80.43% ιε)Ακρίβεια: 78.00%, Ευαισθησία: 78.00%, Ειδικότητα: 78.00%
Sharmila et al. (38)	2017b	Bonn DB	DWT 5 επιπέδων μέση τιμή των απόλυτων τιμών των συντελεστών, τυπική απόκλιση, ισχύς, kNN	Z-S	Ακρίβεια: 100%, Ευαισθησία: 100%, Ειδικότητα: 100%
Zahra et al. (39)	2017	Bonn DB	EMD, στιγμιαίο πλάτος, στιγμιαία συχρότητα, ANN	Z-O-N-F-S	Ακρίβεια: 87.20%

Πίνακας 4.2 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας που έχει εφαρμοστεί στη βάση του Children’s Hospital of Boston – Massachusetts Institute of Technology (CHB-MIT). «seizure»/ictal: η χρονική περίοδος κατά τη διάρκεια της κρίσης, «non-seizure»: η χρονική περίοδος απουσίας κρίσης, preictal: η χρονική περίοδος πριν την κρίση, interictal: η χρονική περίοδος μετά την κρίση. DWT: Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων, CNN: Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο, STFT: Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier, CWT: Συνεχής Μετασχηματισμός Κυματιδίων, kNN: Ταξινομητής k Πλησιέστερων Γειτόνων, WPD: Ανάλυση Πακέτων Κυματιδίων

Συγγραφείς	Έτος	Βάση δεδομένων	Αριθμός ασθενών/ κρίσεων	Μεθοδολογία	Πρόβλημα ταξινόμησης	Αποτελέσματα
Cao et al. (43)	2019	CHB-MIT	24	STFT, φάσμα πλάτους, CNN, ELM	(α) seizure/non-seizure (β) preictal/ ictal/ interictal (γ) preictal 1/ preictal 2/ preictal 3/ ictal/ interictal	(α) Ακρίβεια: 99.33%, (β) Ακρίβεια: 98.62%, (γ) Ακρίβεια: 87.95%
Mansouri et al. (44)	2019	CHB-MIT	18/??	εποχές 10-δευτ με 5-δευτ επικάλυψη, Μετασχηματισμός Fourier, Ισχύς HEG ρυθμών, δίκτυο αποστάσεων, δίκτυο συσχετίσεων	seizure/non-seizure	Ευαισθησία: 83,00%
Tian et al. (45)	2019	CHB-MIT	23/??	εποχές 1-δευτ, Μετασχηματισμός Fourier, WPD, στατιστικά και συχνοτικά χαρακτηριστικά, CNN, Ασαφές σύστημα Takagi-Sugeno-Kang	seizure/non-seizure	Ακρίβεια: 98,30% Ευαισθησία: 96,70% Ειδικότητα: 99,10%
Gu et al. (46)	2018	CHB-MIT	10/34	CWT, νέο μητρικό κυματίδιο, κατώφλι	seizure/non-seizure	Ευαισθησία: 94,12%
Ahmad et al. (47)	2017	CHB-MIT		εποχές 2-δευτ(512 σημεία) με 50% επικάλυψη, Μετασχηματισμός Σκέδασης, Μάθηση χωρίς επίβλεψη	seizure/non-seizure	Ακρίβεια: 91.40%
Birjandtalab et al. (48)	2017	CHB-MIT		εποχές 10-δευτ, Μετασχηματισμός Fourier, Φασματική Πυκνότητα Ισχύος, kNN	seizure/non-seizure	Ευαισθησία: 80.87% Θετική διαγνωστική αξία: 47.45% FPR: 2.5/h F-measure: 56.23%
Ibrahim et al. (49)	2017	CHB-MIT	10/55	DWT, εντροπία Shannon, τυπική απόκλιση, kNN	seizure/non-seizure	Ευαισθησία: 94,50% FDR: 1.14/h

Πίνακας 4.3 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας που έχει εφαρμοστεί στη βάση του Κέντρου Επιληψίας του Πανεπιστημίου του Freiburg (Freiburg DB). ictal: η χρονική περίοδος κατά τη διάρκεια της κρίσης, interictal: η χρονική περίοδος μετά την κρίση. DWT: Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων, SVM: Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης, ANN: Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Συγγραφείς	Έτος	Βάση δεδομένων	Αριθμός ασθενών/ κρίσεων	Μεθοδολογία	Πρόβλημα ταξινόμησης	Αποτελέσματα
Ma et al. (40)	2019	Freiburg DB	20/81	DWT, Εκμάθηση Λεξικών, Αραιή Αναπαράσταση	ictal/interictal	Ακρίβεια: 98,50%, Ευαισθησία: 93,39%, Ειδικότητα: 98,51%
Mahmoodian et al. (41)	2019	Freiburg DB	19/78	Ανάλυση διπλού φάσματος, χαρακτηριστικά εντροπίας, SVM	ictal/interictal	Ακρίβεια: 96,80%, Ευαισθησία: 95,80%, Ειδικότητα: 96,70%,
Hussain et al. (42)	2017	Freiburg DB	21/88	Ασαφής εντροπία Μετάθεσης, ANN	ictal/interictal	Ακρίβεια: 98,72%, Ευαισθησία: 98,82%, Ειδικότητα: 98,63%,

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5

Πειραματική Μελέτη με εφαρμογή στη Νόσο Αλτσχάιμερ

Σύνοψη

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής για την ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ και των σταδίων της και για την πρόβλεψη της διακύμανσης της βαθμολογίας MMSE σε σχέση με τα ποσοτικά χαρακτηριστικά των ΗΕΓ καταγραφών. Οι δύο μεθοδολογίες εφαρμόζονται σε κλινικά ΗΕΓ δεδομένα που συλλέχθηκαν από ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ διαφορετικής βαρύτητας και υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας. Αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν υψηλά ποσοστά ακρίβειας ανίχνευσης της νόσου και υψηλή συσχέτιση χαρακτηριστικών πολυπλοκότητας, όπως η Εντροπία Μετάθεσης για χαμηλές συχνότητες, με τη βαρύτητα της νόσου. Οι μεθοδολογίες που περιγράφονται έχουν δημοσιευτεί σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά περιοδικά.

5.1. Πειραματική Μελέτη για την Ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ

Η ανάλυση των ΗΕΓ καταγραφών σε ασθενείς με AD είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς η μελέτη των δυναμικών του εγκεφάλου μπορεί να αποκαλύψει του ακριβείς μηχανισμούς της AD. Πειραματικές εργασίες με αντικείμενο μελέτης τη AD, που έχουν προταθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 40 χρόνων, έχουν δείξει σημαντικές αλλαγές στην πολυπλοκότητα του ΗΕΓ, το συγχρονισμό και τη δυναμική του εγκεφάλου με την επικράτηση των χαμηλών ρυθμών θ ή/και δ .

Όπως περιγράφεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 3, η ΗΕΓ δραστηριότητα μελετάται για κάθε θέση ηλεκτροδίου ή για ομάδες ηλεκτροδίων. Μελέτες σχετικά με τη δομική και λειτουργική ασυμμετρία αναφέρουν ότι η πρώιμη έναρξη της AD επηρεάζει διαφορετικούς λοβούς (62). Συνεπώς, μια ανάλυση του ΗΕΓ που βασίζεται σε ομάδες ηλεκτροδίων που ορίζουν διαφορετικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού μπορεί να αποκαλύψει ανατομικά ελλείμματα ή διαφορές στη σύνδεση των νευρώνων λόγω άλλων μηχανισμών (205).

Στην προτεινόμενη εργασία παρουσιάζεται μια μέθοδος για την αυτόματη ανίχνευση της AD. Οι ΗΕΓ καταγραφές που συλλέχθηκαν από ασθενείς με μέτρια και ήπια AD αναλύονται συγκριτικά με τα ΗΕΓ δεδομένα από υγιή ηλικιωμένα άτομα σε εποχές διαφορετικού μήκους (που κυμαίνονται από 5 έως 12 δευτερόλεπτα). Τα χαρακτηριστικά από το πεδίο χρόνου και από το πεδίο της συχνότητας υπολογίζονται για τους 5 βασικούς ΗΕΓ ρυθμούς και χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση διάφορων αλγορίθμων εκπαίδευσης. Η αξιολόγηση του μήκους του παραθύρου δείχνει ότι οι εποχές των 12 δευτερολέπτων εμφανίζουν την καλύτερη επίδοση ταξινόμησης για έξι προβλήματα ταξινόμησης και 5 διαφορετικές περιοχές ενδιαφέροντος με τον αλγόριθμο των Τυχαίων δασών. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, αυτή είναι η πρώτη ολοκληρωμένη μελέτη που εξετάζει ένα σύνολο χαρακτηριστικών σε πολλαπλά μήκη παραθύρων και παρουσιάζει υψηλή Ακρίβεια ταξινόμησης. Τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας παρουσιάζονται παρακάτω.

5.1.1 Συλλογή κλινικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών δεδομένων

5.1.1.1 Επιλογή δείγματος μελέτης

Η μελέτη της ΝΑ πραγματοποιήθηκε με την αρωγή των ιατρών καθηγητών κκ. Ιωαννίδη Παναγιώτη και Αφράντου Θεοδώρας της Β' Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης. Στη Μονάδα Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας συλλέχθηκαν κλινικά ΗΕΓ ρουτίνας από 14 ασθενείς με νόσο Alzheimer's, που βρίσκονταν τόσο σε ήπιο (mild) όσο και σε μέτριο (moderate) στάδιο, και από 10 υγιή υποκείμενα που δεν πάσχουν από τη AD ή κάποια άλλη νευρολογική πάθηση. Η εκτίμηση της γνωσιακής κατάστασης των υποκειμένων από τους νευρολόγους έγινε με τη χρήση της δοκιμασίας MMSE και την κλίμακα CDR. Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 2, χαμηλότερες τιμές του MMSE υποδηλώνουν σοβαρότερη κατάσταση της νόσου, ενώ υψηλότερες τιμές της κλίμακας CDR είναι δείκτης πιο προχωρημένου σταδίου. Τα 10 υγιή υποκείμενα που δε χαρακτηρίστηκαν από γνωσιακή έκπτωση και δεν εμφάνισαν σημάδια άνοιας δημιούργησαν την «ομάδα Ελέγχου» (control group). Από τους 14 ασθενείς με AD, που διαμόρφωσαν τη γενική ομάδα «AD», οι 8 διαγνώστηκαν σε ήπια στάδιο της νόσου (MMSE = 18 – 23), σχηματίζοντας την πρώτη επιμέρους ομάδα «ήπια AD». Οι υπόλοιποι 6 διαγνώστηκαν σε μέτριο στάδιο της νόσου (MMSE = 14 – 16), σχηματίζοντας την δεύτερη επιμέρους ομάδα «μέτρια AD». Στο ιστορικό των ασθενών δεν καταγράφηκε κάποια άλλη νευρολογική πάθηση ή ψυχική νόσος που σχετίζεται με την άνοια.

Όλα τα υποκείμενα είχαν περίπου την ίδια ηλικία και το μορφωτικό επίπεδό τους καταγράφηκε με βάση την εκπαίδευση που είχαν λάβει στο παρελθόν, διακρίνοντάς το σε βασική (6 χρόνια), δευτεροβάθμια (12 χρόνια) και ανώτατη (16 χρόνια) εκπαίδευση. Στον Πίνακα 5.1 εμφανίζονται αναλυτικά τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, το μορφωτικό τους επίπεδο καθώς και απαραίτητες πληροφορίες για τη νόσο τους.

5.1.1.2 Πρωτόκολλο και εξοπλισμός καταγραφής

Τα υποκείμενα προσήλθαν στη Μονάδα Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας για καταγραφή ΗΕΓ ρουτίνας. Όλα τα υποκείμενα υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης για χρήση των δεδομένων τους στην παρούσα έρευνα με ταυτόχρονη προστασία της ανωνυμίας τους. Κατά τη διάρκεια της καταγραφής τα υποκείμενα βρίσκονταν σε καθιστή θέση στην καρέκλα του ηλεκτροεγκεφαλογράφου, σε κατάσταση ηρεμίας και με τα μάτια κλειστά.

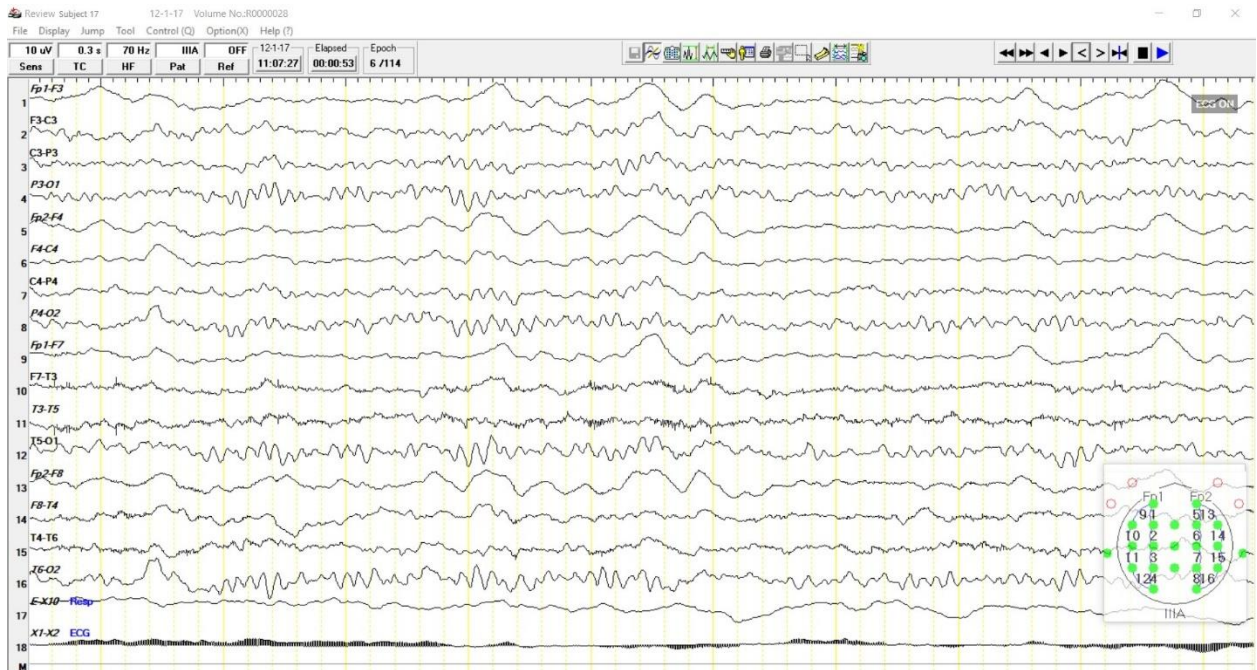
Οι ΗΕΓ καταγραφές πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του ηλεκτροεγκεφαλογράφου Nihon Kohden EEG 2100 της εταιρείας Nihon Kohden από μία εξειδικευμένη ομάδα νευρολόγων και τεχνικών ΗΕΓ. Το σύστημα καταγραφής διαθέτει 21 ηλεκτρόδια επιφανείας για την καταγραφή του ΗΕΓ και 17 περιφερειακά ηλεκτρόδια, τα οποία χρησιμοποιούνται για την καταγραφή κινήσεων και ζωτικών ενδείξεων, που επηρεάζουν την καταγραφή του ΗΕΓ και δημιουργούν θόρυβο στις κυματομορφές. Στα περιφερειακά ηλεκτρόδια περιλαμβάνονται 4 ηλεκτρόδια καταγραφής του καρδιακού ρυθμού, 4 ηλεκτρόδια (PG1, PG2, T1, T2) για την καταγραφή του ηλεκτρο-οφθαλμογραφήματος, 4 για ηλεκτρομυογραφικές κινήσεις της κεφαλής (π.χ. κάτω γνάθος), 1 ηλεκτρόδιο γείωσης, 1 ηλεκτρόδιο (Z) το οποίο τοποθετείται στην περιοχή που βρίσκεται στο ύψος των ματιών (nasion) και 3 ηλεκτρόδια για τη μέτρηση του ρυθμού αναπνοής.

Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων επιφανείας για την καταγραφή του ΗΕΓ έγινε σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Αναφοράς 10-20. Στην κάθε καταγραφή χρησιμοποιήθηκαν 19 ηλεκτρόδια που τοποθετήθηκαν με ηλεκτρικά αγώγιμη γέλη στο τριχωτό της κεφαλής του εκάστοτε υποκειμένου (συγκεκριμένα τα ηλεκτρόδια Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 και O2) και 2 ηλεκτρόδια αναφοράς (A1 και A2) προσαρμοσμένα στους λοβούς των αυτιών του υποκειμένου. Τα ηλεκτρόδια A1 και A2, όπως και το ηλεκτρόδιο Z, χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της σύνθετης αντίστασης μεταξύ δέρματος και ηλεκτροδίου και διασφαλίστηκε αντίσταση στην επαφή χαμηλότερη των 5kΩ. Επιπλέον, για την καταγραφή των κινήσεων των ματιών, χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρόδια τα οποία τοποθετήθηκαν πάνω και κάτω από το δεξί μάτι (κατακόρυφο ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα (EOG)) και ηλεκτρόδια που τοποθετήθηκαν στην εξωτερική γωνία του αριστερού ματιού (οριζόντιο ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα (EOG)). Τα ηλεκτρόδια για την καταγραφή του καρδιακού ρυθμού και του ρυθμού αναπνοής τοποθετήθηκαν στους καρπούς και στα πόδια και στο δεξί δείκτη των συμμετεχόντων, αντίστοιχα.

Τα ΗΕΓ δεδομένα καταγράφηκαν με διπολικό μοντάζ σε προσθιοπίσθια τοποθέτηση (anterior-posterior), ευρέως γνωστή και ως «διπλή μπανάνα» (double banana). Κάθε καταγραφή πραγματοποιήθηκε με συχνότητα δειγματοληψίας 500 Hz με 16 bit ανάλυση μετατροπής από αναλογικό σε ψηφιακό. Αναφορικά με τις ρυθμίσεις του ενισχυτή, οι καταγραφές λήφθηκαν με τις ακόλουθες παραμέτρους: Ευαισθησία: 10 $\mu\text{V/mm}$, φίλτρο διέλευσης συχνοτήτων με χρονική σταθερά ίση με $\tau = 0.3 \text{ sec}$, και φίλτρο υψηλής συχνότητας στα 70Hz. Δεδομένου ότι η χρονική σταθερά του φίλτρου είναι στα 0.3 sec, η διέλευση συχνοτήτων επιτρέπεται για συχνότητες άνω των 0,53 Hz ($f_{cutoff} = \frac{1}{2\pi\tau}$). Στην Εικόνα 5.1.1 παρουσιάζεται ένα στιγμιότυπο της ΗΕΓ καταγραφής 10 δευτερολέπτων, όπως αυτό εμφανίζεται στο λογισμικό του ηλεκτροεγκεφαλογράφου.

Πίνακας 5.1 Περιγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των νευροψυχολογικών παραγόντων των ασθενών με Νόσο Αλτσχάιμερ. Το σύνολο των ΗΕΓ που προέρχονται από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ σημειώνεται με «AD».

Δημογραφικά στοιχεία				Νευροψυχολογικοί παράγοντες			
Ασθενής	Φύλο	Ηλικία	Εκπαίδευση	MMSE	CDR	Διάρκεια νόσου (μήνες)	Στάδιο νόσου
1	θήλυο	57	δευτεροβάθμια	16	2	48	Μέτρια
2	θήλυο	77	δευτεροβάθμια	23	0.5	12	Ήπια
3	θήλυο	79	βασική	20	1	24	Ήπια
4	θήλυο	78	βασική	22	0.5	18	Ήπια
5	άρρεν	70	ανώτατη	22	0.5	24	Ήπια
6	θήλυο	77	βασική	14	2	36	Μέτρια
7	άρρεν	63	βασική	18	1	24	Μέτρια
8	άρρεν	69	βασική	20	1	30	Ήπια
9	θήλυο	67	δευτεροβάθμια	20	1	24	Ήπια
10	άρρεν	71	βασική	22	0.5	24	Ήπια
11	άρρεν	62	δευτεροβάθμια	16	2	24	Μέτρια
12	θήλυο	64	ανώτατη	20	1	12	Ήπια
13	άρρεν	70	βασική	14	2	24	Μέτρια
14	θήλυο	61	δευτεροβάθμια	14	2	36	Μέτρια
Σύνολο	8 θήλυο 6 άρρεν	-	7 βασική 5 δευτεροβάθμια 2 ανώτατη	-	-	-	8 Ήπια 6 Μέτρια
Διάμεσος (Ενδο- τεταρτημοριακό εύρος)	-	69.5 (63.25-75.5)	-	20 (16-21.5)	1 (0.625-2)	25.00 (28.5-24.0)	-



Εικόνα 5.1 Στιγμιότυπο ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος όπως απεικονίζεται στο λογισμικό του ηλεκτροεγκεφαλογράφου με διπολικό μοντάζ σε προσθοπίσθια τοποθέτηση. Στα αριστερά εμφανίζονται τα κανάλια. Οι έντονες, συνεχείς, κατακόρυφες γραμμές οριοθετούν το κάθε δευτερόλεπτο

5.1.1.3 Αποτίμηση της συλλογής των ΗΕΓ δεδομένων

Η διαδικασία επιλογής του συνόλου των δεδομένων έγινε με γνώμονα το στάδιο της νόσου, αποσκοπώντας στη συλλογή περίπου ίσου αριθμού ΗΕΓ δεδομένων από υγιή υποκείμενα και υποκείμενα με τη AD. Από το συνολικό αριθμό των υποκειμένων με AD που προσήλθαν για καταγραφή συμπεριλήφθηκαν μόνο οι τυπικές περιπτώσεις για το κάθε στάδιο, αποκλείοντας τυχόν συννοσηρότητες (κατάθλιψη, πιθανή μετωποκροταφική άνοια), ακόμα κι αν η κλινική καταγραφή δεν ήταν μεγάλης διάρκειας. Στον Πίνακα 5.2 εμφανίζονται τα στοιχεία του συνόλου των υποκειμένων που συμμετείχαν στην έρευνα, συμπεριλαμβανομένων και των υποκειμένων της ομάδας Ελέγχου.

Για την επιβεβαίωση της σωστής επιλογής του δείγματος πραγματοποιήθηκαν ορισμένοι έλεγχοι αναφορικά με την ηλικία των συμμετεχόντων και τη βαθμολογία MMSE. Είναι απαραίτητο να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα τρεις ομάδες («ήπια AD», «μέτρια AD» και ομάδα «Ελέγχου») όσον αφορά την ηλικία των ατόμων, καθώς η μελέτη πραγματοποιείται τη σύγκριση αντίστοιχων ηλικιακών ομάδων. Παράλληλα, πρέπει να επιβεβαιώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες αναφορικά με τη βαθμολογία MMSE, καθώς αναφέρονται σε διαφορετικά στάδια της AD και σε υγιή άτομα. Συνεπώς, για τον έλεγχο συσχέτισης της ηλικίας και του MMSE με τις υπό εξέταση ομάδες εφαρμόστηκαν πολλαπλές συγκρίσεις με μεθόδους στατιστικής ανάλυσης. Όλοι οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με χρήση του στατιστικού πακέτου IBM SPSS Statistics (206).

Η ηλικία των ασθενών ακολουθεί κανονική κατανομή, γεγονός που επιβεβαιώνεται και ποσοτικά με χρήση του Shapiro-Wilk test. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοιογένεια των διακυμάνσεων (heteroscedasticity) των 3 ομάδων σύμφωνα με το Levene's test. Επομένως, επιλέχθηκε η παραμετρική μέθοδος Welch ANOVA για να ελεγχθεί αν οι πληθυσμοί των 3 ομάδων εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ως προς την ηλικία τους. Τα αποτελέσματα της μεθόδου Welch ANOVA ($p\text{-value} = 0.124$, $F(2,21) = 2.473$) έδειξαν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο

σημαντικότητας 0,05 αναφορικά με την ηλικία των ασθενών. Αντιθέτως, η μεταβλητή MMSE δεν ακολουθεί κανονική κατανομή. Συνεπώς επιλέχθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal-Wallis, που είναι αντίστοιχος της ανάλυσης διακύμανσης. Τα αποτελέσματα του ελέγχου Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 21.913$, $p\text{-value} < 0.001$) έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μέσες τιμές των 3 ομάδων σχετικά με τη μεταβλητή MMSE.

Πίνακας 5.2 Περιγραφή χαρακτηριστικών του υπό μελέτη δείγματος

	No.	Φύλο	Ηλικία	Εκπαίδευση	Στάδιο Νόσου	MMSE	Διάρκεια καταγραφής
ομάδα «μέτρια AD»	1	θήλυ	57	δευτεροβάθμια	μέτρια	16	693
	6	θήλυ	77	βασική	μέτρια	14	661
	7	άρρεν	63	βασική	μέτρια	18	793
	11	άρρεν	62	δευτεροβάθμια	μέτρια	16	133
	13	άρρεν	70	βασική	μέτρια	14	1080
	14	θήλυ	61	δευτεροβάθμια	μέτρια	14	1205
Σύνολο	6	3 άρρεν 3 θήλυ	62.5* (61.25 – 68.5)	3:3**	-	15* (14 – 16)	4565 sec 76,08 λεπτά
ομάδα «ήπια AD»	2	θήλυ	77	δευτεροβάθμια	ήπια	23	940
	3	θήλυ	79	βασική	ήπια	20	749
	4	θήλυ	78	βασική	ήπια	22	855
	5	άρρεν	70	ανώτατη	ήπια	22	1396
	8	άρρεν	69	βασική	ήπια	20	882
	9	θήλυ	67	δευτεροβάθμια	ήπια	20	72
	10	άρρεν	71	βασική	ήπια	22	43
	12	θήλυ	64	ανώτατη	ήπια	20	1280
Σύνολο	8	3 άρρεν 5 θήλυ	73.5* (68.5 – 77.3)	4:2:2**	-	21* (20 – 22)	6217 δευτ 103,6 λεπτά
ομάδα «ελέγχου»	15	άρρεν	57	ανώτατη	υγιής	30	1334
	16	θήλυ	77	ανώτατη	υγιής	30	1422
	17	άρρεν	63	βασική	υγιής	30	1270
	18	άρρεν	62	δευτεροβάθμια	υγιής	30	1214
	19	θήλυ	70	δευτεροβάθμια	υγιής	30	1218
	20	άρρεν	61	βασική	υγιής	30	1223
	21	άρρεν	70	ανώτατη	υγιής	30	1284
	22	άρρεν	72	βασική	υγιής	30	1274
	23	άρρεν	74	δευτεροβάθμια	υγιής	30	1245
	24	θήλυ	64	ανώτατη	υγιής	30	1270
Σύνολο	10	7 άρρεν 3 θήλυ	67* (62.25 – 72)	3:3:4**	-	30	12754 sec 212,5 λεπτά

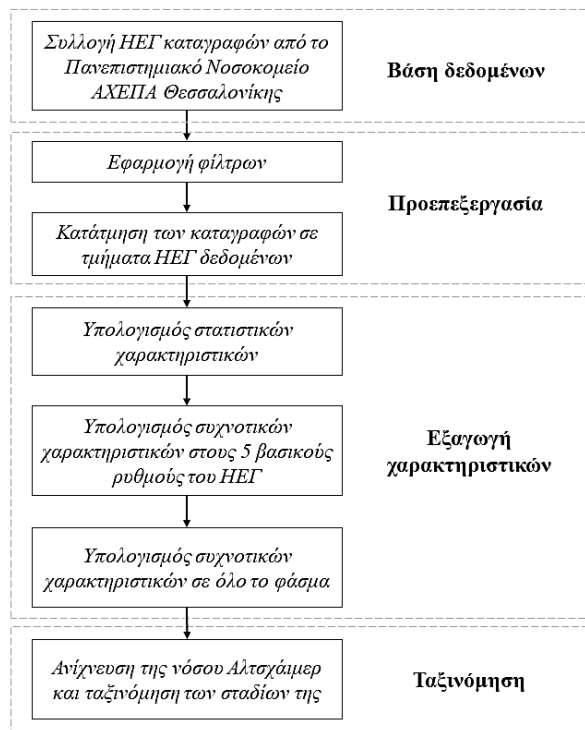
*διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

**βασική : δευτεροβάθμια : ανώτατη

Η κάθε καταγραφή διήρκησε περίπου 771 δευτερόλεπτα (13 λεπτά) για τους ασθενείς με τη AD και 1275 δευτερόλεπτα (21 λεπτά) για τα υγιή υποκείμενα. Εξάιρεση αποτελούν ορισμένες καταγραφές που διακόπηκαν πρόωρα λόγω αισθήματος δυσφορίας των υποκειμένων. Συνολικά, συγκεντρώθηκαν 179 λεπτά ΗΕΓ καταγραφών από ασθενείς με τη AD (περίπου 103 λεπτά ήπιου και 76 λεπτά μέτριου σταδίου) και 212 λεπτά από φυσιολογικά ΗΕΓ δεδομένα, σχηματίζοντας ένα σύνολο ΗΕΓ δεδομένων περίπου 6 ωρών.

5.1.2 Μεθοδολογία για την Ανίχνευση της AD

Η προτεινόμενη μεθοδολογία αποτελείται από 3 βασικά στάδια με επιμέρους ενότητες: Προεπεξεργασία, Εξαγωγή χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση. Στο στάδιο της Προεπεξεργασίας, εφαρμόζονται ψηφιακά φίλτρα στις ΗΕΓ καταγραφές με σκοπό την απομάκρυνση του θορύβου και τον περιορισμό του φάσματος των καταγραφών. Ακόμη, σε αυτό το στάδιο χωρίζονται οι ΗΕΓ καταγραφές σε τμήματα ΗΕΓ δεδομένων για την καλύτερη διαχείριση της πληροφορίας. Στη συνέχεια, στο στάδιο της Εξαγωγής χαρακτηριστικών υπολογίζονται στατιστικά και συχνοτικά χαρακτηριστικά στους 5 βασικούς ρυθμούς που εμφανίζονται στο ΗΕΓ και σε όλο το φάσμα για τη δημιουργία του διάνυσματος των χαρακτηριστικών που θα εκπαιδεύσει τον ταξινομητή. Τέλος, στο στάδιο της Ταξινόμησης εκπαιδεύεται ο αλγόριθμος των Τυχαίων Δασών, με βάση το διάνυσμα χαρακτηριστικών που έχει εξαχθεί από τα τμήματα ΗΕΓ δεδομένων, να ανιχνεύει τη AD και να διαχωρίζει τα στάδια της νόσου. Η προεπεξεργασία των ΗΕΓ καταγραφών και η εξαγωγή των χαρακτηριστικών υλοποιούνται την πλατφόρμα MathWorks MATLAB, ενώ η ταξινόμηση υλοποιείται με το λογισμικό Waikato Weka. Το διάγραμμα ροής της μεθοδολογίας παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.2.

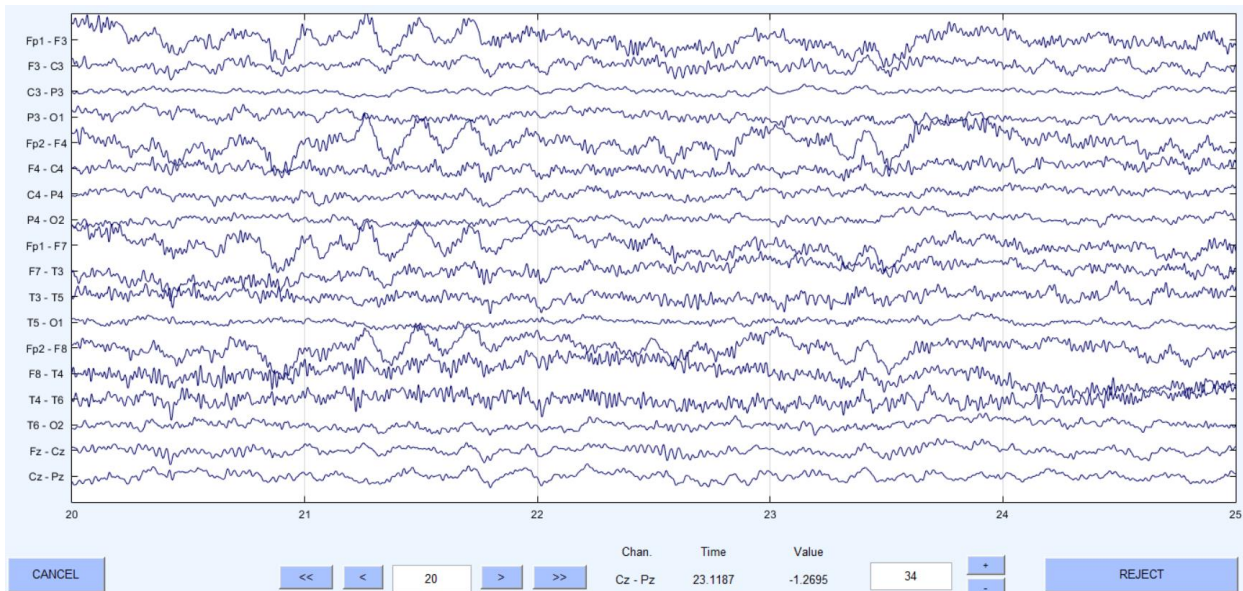


Εικόνα 5.2 Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας για ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ

5.1.2.1. Προεπεξεργασία των ΗΕΓ καταγραφών

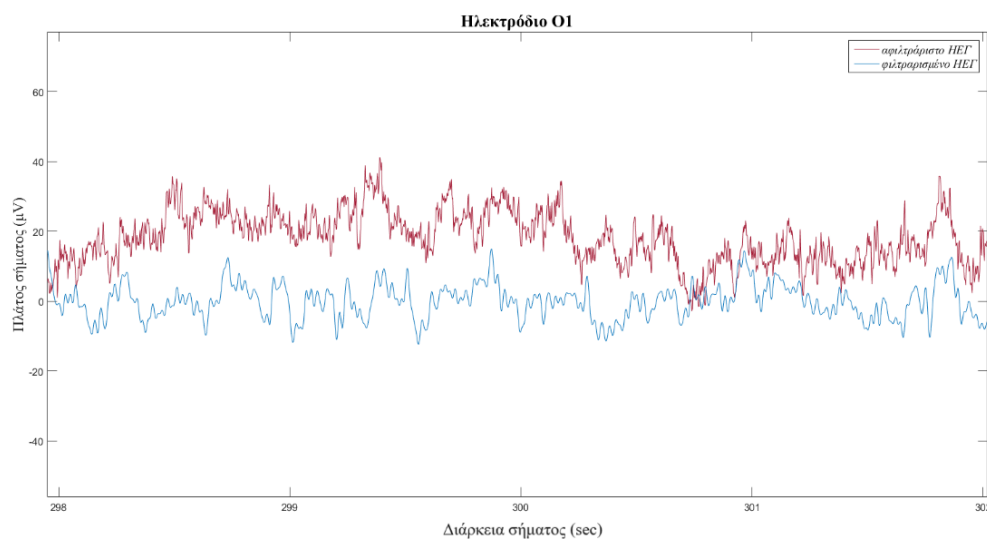
Οι ΗΕΓ καταγραφές αποθηκεύονται σε μονάδα αποθήκευσης του ηλεκτροεγκεφαλογράφου με την κατάληξη .eeg. Προκειμένου να γίνει επεξεργασία των καταγραφών από πλατφόρμες ανάλυσης βιοσημάτων, γίνεται μετατροπή των καταγραφών σε κατάλληλη μορφή δεδομένων (.edf), χρησιμοποιώντας το λογισμικό EDFbrowser. Η μορφή αρχείων .edf θεωρείται πρότυπη μορφή αρχείου για μεταφορά και αποθήκευση βιοσημάτων μεγάλης διάρκειας. Κατόπιν, χρησιμοποιείται το εργαλείο EEGLAB (207) για την είσοδο και επεξεργασία των .edf καταγραφών στο περιβάλλον MATLAB. Το EEGLAB είναι ένα εργαλείο ανοιχτού λογισμικού που έχει αναπτυχθεί από τους Arnaud Delorme & Scott Makeig στο Swartz Center for Computational Neuroscience του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια για την επεξεργασία πολυκαναλικών και μεγάλης διάρκειας ΗΕΓ καταγραφών. Το συγκεκριμένο εργαλείο είναι ευρέως διαδεδομένο στην επεξεργασία ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων καθώς εκτός από οπτικοποιήσεις πολλαπλών καναλιών ενσωματώνει και τεχνικές ανάλυσης σήματος (ανάλυση χρόνου/συχνότητας, Ανάλυση σε Ανεξάρτητες Συνιστώσες κ.ο.κ.).

Κατά τη διάρκεια της καταγραφής του ΗΕΓ εφαρμόζονται στο σήμα ένα υψηλερατό (high-pass) φίλτρο στα 70 Hz, ένα φίλτρο ζώνης αποκοπής (bandstop) στα 50 Hz και διακόπτονται οι χαμηλές συχνότητες κάτω από τα 0,53 Hz. Έτσι, επιτρέπεται η διέλευση των σημάτων στη ζώνη συχνοτήτων 0.53 – 70 Hz και αποκόπτεται η συχνότητα των 50 Hz, στην οποία εμφανίζεται ο θόρυβος που δημιουργείται από το καλώδιο τροφοδοσίας. Με τον τρόπο αυτό παρέχεται στον νευρολόγο μια κατά το δυνατόν «καθαρή» απεικόνιση της καταγραφής απουσία παρεμβολών. Ωστόσο, οι καταγραφές εξάγονται από τον εγκεφαλογράφο στην αρχική, μη επεξεργασμένη τους μορφή (raw signal). Επιπλέον, κατά την είσοδο της καταγραφής στο περιβάλλον EEGLAB το montage μεταβάλλεται στην προκαθορισμένη επιλογή του ως προς το μέσο όρο των ηλεκτροδίων επιφανείας της κεφαλής (average reference montage). Στην Εικόνα 5.3 παρουσιάζεται ένα στιγμιότυπο 5 δευτερολέπτων από μια ΗΕΓ καταγραφή, όπως εξάγεται από το εγκεφαλογράφο και απεικονίζεται στο γραφικό περιβάλλον του EEGLAB.



Εικόνα 5.3 Στιγμιότυπο της πολυκαναλικής ΗΕΓ καταγραφής, όπως εμφανίζεται στο εργαλείο EEGLAB. Ο οριζόντιος άξονας εμφανίζει το χρονικό διάστημα σε δευτερόλεπτα ενώ ο κατακόρυφος το πλήθος των καναλιών.

Προκειμένου να μειωθεί ο θόρυβος και οι παρεμβολές από τις ΗΕΓ καταγραφές, γίνεται χρήση του εργαλείου Signal Processing Toolbox (SPTool), το οποίο είναι εγκατεστημένο στην πλατφόρμα MATLAB. Για την αφαίρεση του θορύβου που δημιουργείται στα ΗΕΓ σήματα λόγω ηλεκτρομαγνητικών πεδίων στο καλώδιο τροφοδοσίας, εφαρμόζεται ένα ζωνοφρακτικό φίλτρο (bandstop) Άπειρης Κρουστικής Απόκρισης (Infinite Impulse Response – IIR) και συγκεκριμένα ένα Butterworth φίλτρο με συχνότητα αποκοπής στα 50 Hz. Ακόμη, εφαρμόζεται ένα ζωνοπερατό φίλτρο (bandpass) Equiripple, που ανήκει στην κατηγορία των φίλτρων Πεπερασμένης Κρουστικής Απόκρισης (Finite Impulse Response – FIR), για τη διέλευση των σημάτων που βρίσκονται στη ζώνη συχνοτήτων 0.5 – 60 Hz. Ως εκ τούτου, αφαιρούνται από τα ΗΕΓ σήματα πολύ χαμηλές συχνότητες κοντά στο μηδέν συμπεριλαμβανομένης και της DC συνιστώσας. Στην Εικόνα 5.4 παρουσιάζεται μια γραφική αναπαράσταση του ηλεκτροδίου Ο1 πριν (κόκκινο χρώμα) και μετά (μπλε χρώμα) την εφαρμογή φίλτρων.



Εικόνα 5.4 Στιγμιότυπο τμήματος ΗΕΓ δεδομένων διάρκειας 5 δευτερολέπτων. Με κόκκινο χρώμα απεικονίζεται το σήμα πριν την εφαρμογή φίλτρων, ενώ με μπλε εμφανίζεται το φιλτραρισμένο σήμα.

Στην εργασία (208) μελετώνται διάφορα μήκη παραθύρου στα οποία κόβεται η κάθε ολιγόλεπτη ΗΕΓ καταγραφή για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών. Κάθε ΗΕΓ καταγραφή που προέρχεται από κάθε ηλεκτρόδιο κόβεται σε ΗΕΓ τμήματα των 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 και 12 δευτερολέπτων με σκοπό την εύρεση του βέλτιστου παραθύρου που μεγιστοποιεί το ποσοστό ακρίβειας στην ανίχνευση της AD. Συνεπώς, κάθε καταγραφή μήκους περίπου 360.000 σημείων χωρίζεται διαδοχικά σε ΗΕΓ τμήματα μήκους 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000 σημείων χωρίς επικάλυψη.

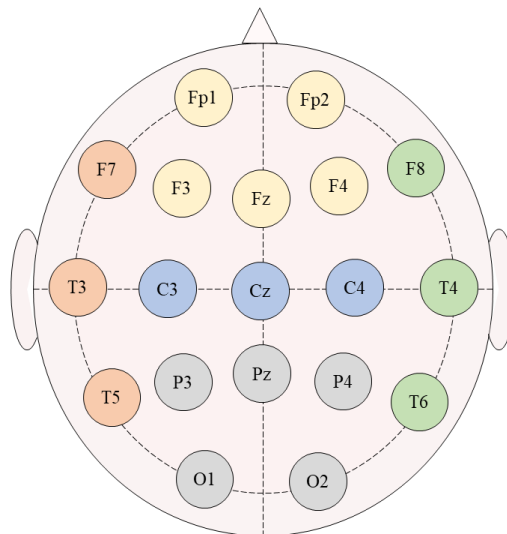
5.1.2.2. Δημιουργία περιοχών ενδιαφέροντος

Η μελέτη της AD πραγματοποιείται τόσο σε κάθε ηλεκτρόδιο ξεχωριστά όσο και σε ομάδες ηλεκτροδίων. Σύμφωνα με την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και την εγκεφαλική περιοχή ενδιαφέροντος που καλύπτουν, δημιουργούνται ομάδες ηλεκτροδίων από τις οποίες προκύπτουν τα διανύσματα χαρακτηριστικών. Στον Πίνακα 5.3 παρουσιάζονται οι σχηματιζόμενες ομάδες ΗΕΓ δεδομένων μαζί με τα ηλεκτρόδια που τις συνθέτουν.

Πίνακας 5.3 Οι εγκεφαλικές περιοχές ενδιαφέροντος όπως σχηματίστηκαν από τις ομάδες ηλεκτροδίων

Εγκεφαλικές Περιοχές ενδιαφέροντος	Ηλεκτρόδια
Εμπρόσθια (anterior)	Fp1, F3, Fz, Fp2, F4
Κεντρική (central)	C3, Cz, C4
Οπίσθια (posterior)	P3, O1, Pz, P4, O2
Δεξιά κροταφική (right temporal)	T4, T6, F8
Αριστερά κροταφική (left temporal)	T3, T5, F7

Σαφέστατα, η επιλογή των ηλεκτροδίων, που οριοθετούν μια περιοχή ενδιαφέροντος, μπορεί ελαφρώς να διαφέρει και ο ερευνητής μπορεί να επιλέξει τα ηλεκτρόδια που αντιστοιχούν και καλύπτουν συγκεκριμένα τη δραστηριότητα του κάθε λοβού (π.χ. τα δεδομένα του ηλεκτροδίου F7 να ομαδοποιηθούν με αυτά των ηλεκτροδίων Fp1, F3, Fp2, F4, Fz). Ωστόσο στην παρούσα έρευνα προτιμάται αυτή η επιλογή, η οποία υποστηρίζεται σε προηγούμενες μελέτες (58),(90), καθώς μπορεί να αποτυπώσει καλύτερα τα χαρακτηριστικά της νευροπαθολογίας της AD σε διαφορετικές περιοχές (λ.χ. βρεγματο-ινιακές) και όχι περιορισμένα στον κάθε λοβό. Στην Εικόνα 5.5 απεικονίζεται η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων επιφανείας κατά το Διεθνές Σύστημα 10-20 και παρουσιάζεται ο σχηματισμός των ομάδων με διαφορετικό χρώμα για την καλύτερη κατανόηση από τον αναγνώστη.



Εικόνα 5.5 Ομάδες ηλεκτροδίων επιφανείας σύμφωνα με την τοποθέτησή τους στο τριχωτό της κεφαλής. Η Εμπρόσθια ομάδα είναι χρωματισμένη με ανοιχτό κίτρινο χρώμα, η Κεντρική ομάδα με ανοιχτό μπλε, η Οπίσθια ομάδα με ανοιχτό γκρι, η Δεξιά κροταφική με ανοιχτό πορτοκαλί και η Αριστερά κροταφική με ανοιχτό πράσινο

5.1.2.3. Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Το διάνυσμα χαρακτηριστικών που υπολογίζεται από κάθε ηλεκτρόδιο και από κάθε εγκεφαλική περιοχή ενδιαφέροντος, περιλαμβάνει τόσο χαρακτηριστικά που εξάγονται στο πεδίο του χρόνου όσο και χαρακτηριστικά στο πεδίο της συχνότητας. Πιο αναλυτικά, επιλέγονται 6 στατιστικά χαρακτηριστικά, 5 συχνοτικά χαρακτηριστικά που υπολογίζονται για κάθε βασικό ρυθμό του ΗΕΓ (δ ,

θ , α , β και γ) και 2 συχνοτικά χαρακτηριστικά που υπολογίζονται για όλο το φάσμα συχνοτήτων, όπως αυτό προκύπτει μετά την εφαρμογή του ζωνοπερατού φίλτρου στη ζώνη συχνοτήτων 0.5 – 60 Hz.

Αναφορικά με τα στατιστικά χαρακτηριστικά, υπολογίζονται για κάθε ΗΕΓ τμήμα x_j , μήκους N τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

$$1. \text{ Μέση τιμή, } \bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x_j, j=1,2,\dots, N \quad (5.1)$$

που αποτελεί το άθροισμα των τιμών μιας μεταβλητής διαιρούμενο από το πλήθος των τιμών της. Στη στατιστική η μέση τιμή υπολογίζει την κεντρική τάση των τιμών μιας μεταβλητής, δηλαδή την τάση των δεδομένων να συγκεντρώνονται γύρω από ένα κεντρικό σημείο. Η μέση τιμή είναι αυτό το κεντρικό σημείο των δεδομένων και πολλές στατιστικές μετρήσεις βασίζονται στον υπολογισμό της.

$$2. \text{ Διακύμανση, } \sigma^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (x_j - \bar{x})^2 \quad (5.2)$$

που είναι η μέση τετραγωνική απόκλιση ενός ΗΕΓ τμήματος δεδομένων x_j από τη μέση τιμή του. Στη στατιστική, η διακύμανση αντιπροσωπεύει στην πραγματικότητα το πώς εκτείνονται τα δεδομένα γύρω από την κεντρική τιμή της μεταβλητής, δηλαδή το μέσο όρο.

$$3. \text{ Τυπική απόκλιση, } \sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (x_j - \bar{x})^2} \quad (5.3)$$

που είναι η τετραγωνική ρίζα της διακύμανσης. Όπως και η διακύμανση, η τυπική απόκλιση είναι ένα μέτρο διασποράς των δεδομένων γύρω από το μέσο όρο. Χαμηλές τιμές τυπικής απόκλισης υποδεικνύουν ότι η κατανομή εκτείνεται με μικρότερο πλάτος γύρω από το μέσο και οι παρατηρήσεις της μεταβλητής βρίσκονται κοντά στην κεντρική τιμή. Αντίστοιχα, υψηλές τιμές τυπικής απόκλισης υποδεικνύουν ευρύτερη διασπορά των παρατηρήσεων.

$$4. \text{ Συντελεστής Ασυμμετρίας (skewness), } \gamma_1 = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left[\frac{x_j - \bar{x}}{\sigma} \right]^3 \quad (5.4)$$

που είναι η κυβική μέση απόκλιση ενός τμήματος δεδομένων x_j από τη μέση τιμή του διαιρούμενη με την τυπική απόκλιση. Ο Συντελεστής ασυμμετρίας εκτιμά τον βαθμό ασυμμετρίας της κατανομής των παρατηρήσεων γύρω από τον μέσο όρο. Οι θετικές τιμές του συντελεστή ασυμμετρίας (θετική ασυμμετρία) υποδηλώνουν ότι γραφικά οι παρατηρήσεις της μεταβλητής εκτείνονται προς τα δεξιά της κορυφής (μέγιστη συχνότητα) της κατανομής, ενώ οι αρνητικές τιμές (αρνητική ασυμμετρία) φανερώνουν ότι οι περισσότερες παρατηρήσεις βρίσκονται αριστερά της κορυφής.

$$5. \text{ Συντελεστής Κυρτότητας (kurtosis), } \gamma_2 = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left[\frac{x_j - \bar{x}}{\sigma} \right]^4 \quad (5.5)$$

που είναι η διαφορά ενός τμήματος δεδομένων x_j από τη μέση τιμή του, διαιρούμενη με την τυπική απόκλιση και ανυψωμένη στην ισχύ του 4. Ο Συντελεστής Κυρτότητας προήλθε από τον Karl Pearson. Στη στατιστική η κύρτωση υποδηλώνει πόσο αιχμηρή ή επίπεδη είναι η κατανομή μιας μεταβλητής συγκριτικά με την κανονική κατανομή. Οι θετικές τιμές της Κυρτότητας αντιπροσωπεύουν γραφικά μια πιο αιχμηρή κατανομή σε σχέση με μια κανονική κατανομή (λεπτόκυρτη - leptokurtic) και οι αρνητικές τιμές της Κυρτότητας αντιπροσωπεύουν μια πιο επίπεδη κατανομή (πλατύκυρτη - platykurtic).

$$6. \text{ Ενδοτεταρτημοριακό εύρος, } IQR = Q_3 - Q_1 \quad (5.6)$$

που είναι η διαφορά του πρώτου τεταρτημορίου Q_1 από το τρίτο τεταρτημόριο Q_3 και ως εκ τούτου περιλαμβάνει το 50% των τιμών μιας μεταβλητής. Το ενδοτεταρτημοριακό εύρος είναι ένα σημαντικό στατιστικό χαρακτηριστικό, που φανερώνει τη συγκέντρωση των τιμών γύρω από την κεντρική τιμή της μεταβλητής και ακολούθως τη διασπορά των τιμών μιας μεταβλητής.

Σχετικά με τα συχνοτικά χαρακτηριστικά, μέτρα εντροπίας χαρακτηρίζουν το επίπεδο της πολυπλοκότητας και της προβλεψιμότητας ενός σήματος. Για τη μελέτη της πολυπλοκότητας της AD στους 5 βασικούς ρυθμούς που καταγράφονται στο ΗΕΓ (δ , θ , α , β και γ) εφαρμόζονται 5 ζωνοπερατά φίλτρα για κάθε τμήμα ΗΕΓ δεδομένων x_j μήκους N , περιορίζοντας το φάσμα συχνοτήτων σε 5 ζώνες ενδιαφέροντος: α) (0,5 – 4) Hz για τον δ ρυθμό, β) (4 – 8) Hz για τον θ ρυθμό, γ) (8 – 13) Hz για τον α ρυθμό, δ) (13 – 30) Hz για τον β ρυθμό και ϵ) (30 – 60) Hz για τον γ ρυθμό. Στη συνέχεια, τα συχνοτικά χαρακτηριστικά εξάγονται σε κάθε ζώνη και υπολογίζεται η κανονικοποιημένη τιμή (που κυμαίνεται από 0 έως 1) για κάθε χαρακτηριστικό, ώστε να είναι αποτελεσματικότερη η σύγκριση μεταξύ διαφορετικών ομάδων. Η κανονικοποιημένη τιμή του κάθε χαρακτηριστικού υπολογίζεται διαιρώντας την τιμή του χαρακτηριστικού της κάθε ζώνης, με τη συνολική τιμή του χαρακτηριστικού, δηλαδή το άθροισμα των χαρακτηριστικών που υπολογίζονται στις επιμέρους ζώνες συχνοτήτων. Συγκεκριμένα υπολογίζονται:

$$1. \text{ Ενέργεια: } \text{Ενέργεια}_i = \sum_{j=1}^N x_j^2, \quad i=\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma \quad (5.7)$$

που είναι η τετραγωνική τιμή ενός τμήματος ΗΕΓ δεδομένων x_j που υπολογίζεται για κάθε ζώνη i .

2. Σχετική Ισχύς Ζώνης (Relative Band Power – RBP)

$$RBP_i = \frac{\text{Ενέργεια}_i}{\sum \text{Ενέργεια}_i}, \quad i=\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma \quad (5.8)$$

που βασίζεται στο περιοδόγραμμα (periodogram) του τμήματος ΗΕΓ δεδομένων x_j και παρουσιάζει σε ποσοστό την κανονικοποιημένη κατανομή της ισχύος σε κάθε ζώνη σε σχέση με τη συνολική ισχύς του τμήματος.

3. Προσεγγιστική εντροπία (Approximate Entropy – ApEn),

$$\text{ApEn}(m, r, N)_i = - [\varphi^{m+1}(r) - \varphi^m(r)], \quad i=\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma \quad (5.9)$$

όπου $\varphi^m(r) = \sum_{k=1}^{N-m+1} \frac{\ln c_r^m(k)}{N-m+1}$ και c_r^m ο συντελεστής συσχέτισης $c_r^m(k) = \frac{\text{count} \{d(k,l) \leq r\}}{N-m+1}$ που υπολογίζεται από την απόσταση $d(k, j)$ ανάμεσα στα διανύσματα $u(k) = [x(k), x(k+1), \dots, x(k+m-1)]$ και $u(l)$. Σύμφωνα με τον Pincus (209), η παράμετρος m (μήκος του παραθύρου) παίρνει συνήθως τιμές 1 ή 2 και η παράμετρος r (δείκτης ομοιότητας) παίρνει συνήθως τις τιμές 0.1, 0.15, 0.25 και 0.5. Γενικά, δεν έχει προταθεί μια συγκεκριμένη τιμή για κάθε παράμετρο που να βελτιστοποιούν την ApEn. Στην παρούσα πειραματική μελέτη, οι παράμετροι m και r πήραν τις τιμές $m=1$ και $r=0.2$ φορές την τυπική απόκλιση του δείγματος x_j σύμφωνα με τη μελέτη (62). Υψηλές τιμές της ApEn σημαίνουν χαμηλή προβλεψιμότητα ενός τμήματος να ακολουθείται από ένα παρόμοιο τμήμα δεδομένων. Συνεπώς, οι υψηλές τιμές της ApEn χαρακτηρίζουν λιγότερο κανονικές και πιο πολύπλοκες και ακανόνιστες κυματομορφές. Από την άλλη μεριά, οι χαμηλές τιμές της ApEn είναι ένας δείκτης ενός απλού και πιο προβλέψιμου σήματος, δεδομένου ότι υποτίθεται ότι είναι πιο πιθανό για ένα τμήμα δεδομένων να ακολουθείται από παρόμοια τμήματα δεδομένων.

4. Εντροπία Μετάθεσης (Permutation entropy - PermEn),

$$PermEn_i = - \int p(\pi) \log p(\pi), i=\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma \quad (5.10)$$

όπου π είναι όλες οι μεταθέσεις τάξης n . Για τον υπολογισμό της PermEn ενός τμήματος ΗΕΓ δεδομένων x_j , δημιουργείται ένα διάνυσμα D το οποίο ονομάζεται διάσταση ενσωμάτωσης (embedding dimension) και στο οποίο αντιστοιχεί ένα τακτικό μοτίβο (ordinal pattern). Το μοτίβο αυτό ορίζεται ως η μετάθεση π . Η παράμετρος $p(\pi)$ εκφράζει την πιθανότητα εμφάνισης των τακτικών μοτίβων π , που σημαίνει τη σχετική συχνότητα των τακτικών μοτίβων π . Η PermEn στοχεύει στην εκτίμηση της πληροφορίας που εμπεριέχεται στην κατανομή $p(\pi)$ και στηρίζεται στην εντροπία Shannon για τακτικά μοτίβα. Η PermEn είναι ένα μέτρο πολυπλοκότητας που έχει προταθεί από τους Bandt & Pompe [24] για μεγάλα και τυχαία σήματα που υπόκεινται σε θόρυβο. Σύμφωνα με τη μελέτη τους, η παράμετρος n παίρνει τιμές $n = 3, \dots, 7$. Στην παρούσα μελέτη, η παράμετρος n τέθηκε ίση με 3.

5. Εντροπία Tsallis (Tsallis Entropy – TsalEn),

$$TsalEn_i = \frac{1}{q-1} \left(1 - \sum_u^W p_u^q \right), i=\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$$

(5.11)

όπου q είναι οποιοσδήποτε πραγματικός αριθμός. Η παράμετρος q προσδιορίζει το βαθμό της μη εκτατικότητας (non-extensivity) ενός συστήματος, μιας ιδιότητας ανεξάρτητων συστημάτων που δεν αλληλεπιδρούν ή αλληλεπιδρούν ασθενώς (μη προσθετικά συστήματα). Η TsalEn είναι μια μη εκτατική εντροπία, που βασίζεται στη θεωρία ότι η εντροπία ενός συστήματος (δηλαδή μιας χρονοσειράς, εν προκειμένω ενός τμήματος ΗΕΓ δεδομένων x_j) δε συσχετίζεται με την εντροπία του κάθε υποσυστήματος που απαρτίζει το γενικό σύστημα. Επομένως, η εντροπία του συστήματος δεν μπορεί να είναι το άθροισμα των μέτρων εντροπίας του κάθε υποσυστήματος (210). Η παράμετρος q που χαρακτηρίζει την εντροπία του συστήματος παίρνει τιμές $q < 1$ για υπερ-εκτατική/ υπερπροσθετική (superextensive/ superadditive) εντροπία και $q > 1$ για υπο-εκτατική/ υποπροσθετική (subextensive/subadditive) εντροπία, ενώ για $q = 1$ δίνει το την εντροπία Shannon. Στην παρούσα μελέτη, τέθηκε $q = 2$, δεδομένου ότι το ΗΕΓ θεωρείται υποπροσθετικό σύστημα (δηλαδή, $q > 1$).

6. Εντροπία Δείγματος (Sample entropy – SamplEn),

$$SamplEn(m, r, N) = -\ln \frac{\varphi^{m+1}(r)}{\varphi^m(r)}, i=\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma \quad (5.12)$$

όπου $\varphi^m(r) = \sum_{i=1}^{N-m+1} \frac{c_r^m(i)}{N-m+1}$ και $c_r^m(i) = \frac{\text{count} \{ d(i,j) \leq r \}_{i \neq j}}{N-m+1}$ που υπολογίζεται από την απόσταση $d(k, l)$ ανάμεσα στα διανύσματα $u(k) = [x(k), x(k+1), \dots, x(k+m-1)]$ και $u(l)$. Η SamplEn είναι παρόμοια με την ApEn αλλά η SamplEn υπερτερεί της ApEn, καθώς για όμοια διανύσματα δεν υπολογίζει την σύγκριση του κάθε διανύσματος με τον εαυτό του. Ο αλγόριθμος της SamplEn, κατά τον υπολογισμό της απόστασης $d(k, l)$ ανάμεσα στα διανύσματα $u(k)$ και $u(l)$, δεν περιλαμβάνει τον υπολογισμό της παραμέτρου $d(k, l)$ για $k=l$. Συνεπώς, η ApEn εμφανίζει το σύστημα λιγότερο χαοτικό απ' ότι είναι στην πραγματικότητα, ενώ ταυτόχρονα η SamplEn περιορίζει τις περιττές συγκρίσεις και μειώνει το χρόνο υπολογισμού. Στην παρούσα μελέτη, οι παράμετροι m και r πήραν τιμές $m=2$ και $r=0.15$, όπως προτείνεται στη μελέτη (58).

Ολοκληρώνοντας τη δημιουργία του διανύσματος χαρακτηριστικών, υπολογίζονται συχνοτικά χαρακτηριστικά για όλο το φάσμα συχνοτήτων (0.5 – 60) Hz.

1. Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας (Multiscale entropy – MSE),

που είναι μια παραλλαγή της SampEn, η οποία μετρά την πολυπλοκότητα ενός συστήματος σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες (scales) (211). Η MSE εισάγει την έννοια των πολλαπλών χρονικών κλιμάκων τ , οι οποίες χρησιμοποιούνται για την κατασκευή μιας διαφορετικής εκδοχής του αρχικού τμήματος δεδομένων. Η συγκεκριμένη διαδικασία, που ονομάζεται «coarse graining», δημιουργεί για το αρχικό τμήμα HEG δεδομένων διαφορετικές κλίμακες τ ολόένα αυξανόμενου μήκους. Σε κάθε κλίμακα υπολογίζεται ο μέσος όρος των διαδοχικών χρονικών στιγμών του HEG τμήματος, δημιουργώντας μια νέα χρονοσειρά. Κάθε στοιχείο των νέων αυτών χρονοσειρών υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{k=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_k, \quad 1 \leq j \leq N/\tau \quad (5.13)$$

Για $\tau = 1$ η εξίσωση δίνει το αρχικό τμήμα HEG δεδομένων. Τέλος, υπολογίζεται η MSE για τη νέα χρονοσειρά $y_j^{(\tau)}$ σύμφωνα με την εξίσωση (3.12) της SampEn. Αναφορικά με τις παραμέτρους m , r , και t , ο Costa και οι συνεργάτες του πρότειναν ένα εύρος τιμών $m \in [1, 2]$, $r \in [0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.50]$ (όπως περιγράφηκε παραπάνω για την Προσεγγιστική Εντροπία) και $t \in [2 \dots 20]$, καθώς και πολλοί άλλοι ερευνητές (58). Στην παρούσα μελέτη, τέθηκε $m = 2$, $r = 0.15$ και $t = 5$ σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες ((58),(211)) αλλά και ύστερα από δοκιμή αρκετών συνδυασμών τιμών για τις παραμέτρους m , r και t . Ωστόσο, ο στόχος της προτεινόμενης μελέτης δεν είναι να βρεθεί ο καλύτερος συνδυασμός τιμών για τις παραμέτρους m , r και t που να βελτιστοποιούν την MSE και επομένως δεν παρουσιάζεται μια εξαντλητική εξέταση διαφόρων συνδυασμών τιμών. Το MSE υπολογίζεται για ολόκληρο το φάσμα συχνοτήτων.

2. Εντροπία Shannon, $ShanEn = - \sum_{j=1}^M p_j \log(p_j)$,

$$(5.14)$$

όπου p_j είναι η κατανομή πιθανότητας για κάθε τμήμα HEG δεδομένων x_j και υπολογίζεται από το ιστόγραμμα του κάθε τμήματος. Η ShanEn είναι ένα μέτρο πολυπλοκότητας και υπολογίζεται για όλο το φάσμα συχνοτήτων.

Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά υπολογίστηκαν από κάθε τμήμα HEG δεδομένων δημιουργώντας το διάγραμμα χαρακτηριστικών που θα εκπαιδεύσει τον ταξινομητή Τυχαίων Δασών.

5.1.2.4. Ανίχνευση της AD και ταξινόμηση της σοβαρότητας της

Τα διανύσματα των χαρακτηριστικών χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του ταξινομητή Τυχαίων Δασών (Random Forests)¹. Τα Τυχαία Δάση είναι μια πολύ δημοφιλής μέθοδος συνόλων (ensemble) ταξινομητών, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία προγνωστικών μοντέλων τόσο για ταξινόμηση όσο και για προβλήματα παλινδρόμησης. Ο αλγόριθμος των Τυχαίων Δασών αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό ανεξάρτητων δέντρων απόφασης (Decision Trees), τα οποία λειτουργούν ως ένα σύνολο. Η βασική ιδέα στην οποία στηρίζεται ο αλγόριθμος των Τυχαίων Δασών είναι ότι ένας συνδυασμός από δέντρα απόφασης, που δε συσχετίζονται μεταξύ τους, μπορεί να βελτιστοποιεί την

¹ Κατά την πειραματική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί ταξινομητές, ωστόσο δε βελτίωσαν την Ακρίβεια ταξινόμησης.

Ακρίβεια ταξινόμησης του μοντέλου. Γίνεται αντιληπτό ότι ο αλγόριθμος των Τυχαίων Δασών στηρίζεται κατά κόρον στον τρόπο λειτουργίας των Δέντρων Απόφασης (212).

Πιο αναλυτικά, κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης κάθε δέντρο απόφασης ακολουθεί μια επαναληπτική διαδικασία δυαδικού διαχωρισμού, επιλέγοντας τυχαία δείγματα από το σύνολο εκπαίδευσης (training set). Για τη δημιουργία του δέντρου επιλέγεται αρχικά ένα χαρακτηριστικό, το οποίο αναφέρεται στη ρίζα του δέντρου, και έπειτα για κάθε διακριτή τιμή του χαρακτηριστικού δημιουργείται μια ακμή και ένας κόμβος. Σε κάθε επίπεδο, ο κόμβος διαχωρίζεται δυαδικά εφαρμόζοντας μια συνθήκη ελέγχου, για κάθε διαφορετικό χαρακτηριστικό του διανύσματος χαρακτηριστικών, η οποία επιλέγεται ώστε να μεγιστοποιείται η ποσότητα της πληροφορίας (μικρότερη ανομοιογένεια). Ακολούθως, στο επόμενο επίπεδο εφαρμόζεται μια συνθήκη ελέγχου για το επόμενο χαρακτηριστικό και επιλέγεται ο κόμβος με την μικρότερη ανομοιογένεια και η διαδικασία συνεχίζεται επαναληπτικά. 0

Η εκτίμηση της ικανότητας του αλγορίθμου να ταξινομεί άγνωστα δείγματα πραγματοποιείται με τη μέθοδο «διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων» (10-fold cross-validation). Πρόκειται για μια μέθοδο 11 επαναλήψεων, όπου το σύνολο δεδομένων διαιρείται σε 10 ίσα υποσύνολα (folds). Στην πρώτη επανάληψη, επιλέγονται τυχαία 9 υποσύνολα για να δημιουργήσουν το σύνολο εκπαίδευσης του ταξινομητή και το 1 υποσύνολο για να δοκιμάσει την ακρίβειά του. Σε κάθε επόμενη επανάληψη χρησιμοποιείται ένα διαφορετικό υποσύνολο για δοκιμή του ταξινομητή και τα υπόλοιπα 9 υποσύνολα για εκπαίδευση. Με τον τρόπο αυτό, κάθε υποσύνολο χρησιμοποιείται μία φορά για τη δοκιμή του ταξινομητή και 9 φορές για την εκπαίδευσή του. Στην τελευταία επανάληψη χρησιμοποιείται όλο το σύνολο δεδομένων και προκύπτει η τελική ταξινόμηση (213).

5.1.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης

Για την ανίχνευση της AD και την ταξινόμηση των διαφορετικών σταδίων της νόσου, δημιουργούνται 6 προβλήματα ταξινόμησης. Πιο αναλυτικά:

- Στο πρώτο πρόβλημα περιλαμβάνεται η κατηγοριοποίηση **Ελέγχου/ AD**. Το σύνολο των 10 υγιών υποκειμένων σχηματίζει την κλάση «ελέγχου», ενώ τα ΗΕΓ χαρακτηριστικά όλων των 14 ασθενών με AD σχηματίζουν την κλάση «AD».
- Στο δεύτερο πρόβλημα περιλαμβάνεται η κατηγοριοποίηση **Ελέγχου/ ήπια AD / μέτρια AD**. Όπως στο πρώτο πρόβλημα, η κλάση «ελέγχου» περιλαμβάνει τα ΗΕΓ χαρακτηριστικά των 10 υγιών υποκειμένων, ενώ η κλάση «AD» χωρίζεται περαιτέρω στις κλάσεις «ήπια AD» και «μέτρια AD», που αντιστοιχούν στους ασθενείς με ήπια (8 ασθενείς) και μέτρια (6 ασθενείς) στάδιο της νόσου αντίστοιχα.
- Στο τρίτο πρόβλημα περιλαμβάνεται η κατηγοριοποίηση **Ελέγχου/ ήπια AD** με τα δεδομένα των υγιών υποκειμένων και των ασθενών σε ήπια στάδιο της νόσου που περιγράφηκαν στο 2^ο πρόβλημα.
- Στο τέταρτο πρόβλημα περιλαμβάνεται η κατηγοριοποίηση **Ελέγχου/ μέτρια AD** με τα δεδομένα των υγιών υποκειμένων και των ασθενών σε μέτρια στάδιο της νόσου που περιγράφηκαν στο 2^ο πρόβλημα.
- Στο πέμπτο πρόβλημα περιλαμβάνεται η κατηγοριοποίηση **Ελέγχου-ήπια AD / μέτρια AD**. Σε αυτό το πρόβλημα, στην πρώτη κλάση περιλαμβάνονται τα ΗΕΓ χαρακτηριστικά που έχουν υπολογιστεί από τα 10 υγιή υποκείμενα και από τους 8 ασθενείς που βρίσκονται σε ήπια στάδιο της νόσου. Στη δεύτερη κλάση περιλαμβάνονται τα ΗΕΓ χαρακτηριστικά από τους 6 ασθενείς σε μέτρια στάδιο της νόσου.

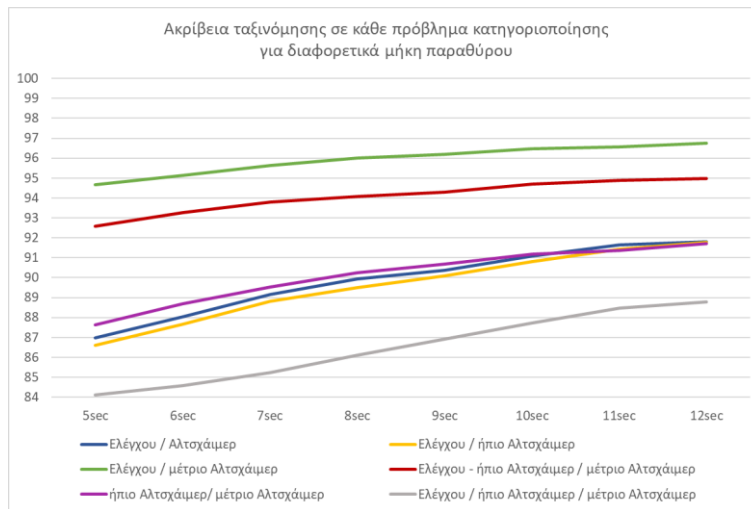
- Στο έκτο πρόβλημα περιλαμβάνεται η κατηγοριοποίηση **ήπια AD/ μέτρια AD**, με τα δεδομένα των ασθενών σε ήπια στάδιο της νόσου και των ασθενών σε μέτρια στάδιο της νόσου που περιγράφηκαν στο 2^ο πρόβλημα.

Η αξιολόγηση του ταξινομητή πραγματοποιείται με τις μετρικές Ακρίβεια (Accuracy), F1-score, Πιστότητα (Precision) και τον συντελεστή kappa του Cohen. Η Ακρίβεια του ταξινομητή δείχνει τη δυνατότητα του ταξινομητή να διακρίνει τις περιπτώσεις της AD από τις υγιείς περιπτώσεις, τις υγιείς περιπτώσεις από κάποιο στάδιο της νόσου και να διαχωρίζει τα δύο υπό εξέταση στάδια. Η Πιστότητα της ταξινόμησης μεταξύ περιπτώσεων της AD και υγιών περιπτώσεων εξετάζει κατά πόσον οι σωστά ταξινομημένες περιπτώσεις της AD είναι πραγματικά περιπτώσεις της νόσου και αν τα υπόλοιπες είναι περιπτώσεις υγιών υποκειμένου που έχουν λανθασμένα ταξινομηθεί ως περιπτώσεις της AD. Η μετρική F1-score εκφράζει τον μέσο όρο της πιστότητας και της ανάκλησης (recall), όπου η ανάκληση δείχνει εάν οι περιπτώσεις που θα έπρεπε να έχουν ταξινομηθεί ως περιπτώσεις της AD είναι πράγματι επισημασμένες ως περιπτώσεις της νόσου. Τέλος ο συντελεστής kappa του Cohen αξιολογεί τις σωστά ταξινομημένες περιπτώσεις και εκείνες που έχουν ταξινομηθεί τυχαία λόγω αβεβαιότητας (214). Τα αποτελέσματα για τα έξι προβλήματα ταξινόμησης για 8 διαφορετικά μήκη παραθύρων (που κυμαίνονται από 5 έως 12 δευτερόλεπτα) απεικονίζονται στον Πίνακα 5.4. Για το πρόβλημα 3 κλάσεων (Ελέγχου/ ήπια AD / μέτρια AD) παρουσιάζεται η μέση τιμή από τις επιμέρους ταξινομήσεις.

Πίνακας 5.4 Αποτελέσματα ταξινόμησης ως προς την Ακρίβεια, για 8 διαφορετικά μήκη παραθύρου

Πρόβλημα κατηγοριοποίησης	5sec	6sec	7sec	8sec	9sec	10sec	11sec	12sec
Ελέγχου / AD	86.98	88.04	89.15	89.93	90.37	91.09	91.66	91.80
Ελέγχου / ήπια AD	86.60	87.65	88.81	89.50	90.09	90.81	91.43	91.77
Ελέγχου / μέτρια AD	94.68	95.13	95.64	95.99	96.18	96.46	96.56	96.76
Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD	92.59	93.27	93.78	94.06	94.29	94.70	94.88	94.99
ήπια AD / μέτρια AD	87.63	88.70	89.52	90.25	90.69	91.19	91.38	91.71
Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD	82.34	83.73	85.23	86.10	86.93	87.72	88.47	88.79

Το καλύτερο μήκος παραθύρου είναι τα 12 δευτερόλεπτα για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης με Ακρίβεια ταξινόμησης που κυμαίνεται από 88,79% έως 96,76% για τα προβλήματα Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD και Ελέγχου / μέτρια AD αντίστοιχα. Το πρόβλημα Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD εμφανίζει τη δεύτερη υψηλότερη τιμή Ακρίβειας (94,99%), ακολουθούμενο από τα προβλήματα Ελέγχου / AD (91,80%), Ελέγχου / ήπια AD (91,77%) και ήπια AD / μέτρια AD (91,71%). Από την άλλη πλευρά, οι χαμηλότερες τιμές Ακρίβειας της ταξινόμησης λαμβάνονται για την εποχή των 5 δευτερολέπτων. Ομοίως, το πρόβλημα Ελέγχου / μέτρια AD εμφάνισε την υψηλότερη Ακρίβεια (94,68%), ακολουθούμενο από τα προβλήματα ήπια AD / μέτρια AD (92,59%), ήπια AD / μέτρια AD (87,63%), Ελέγχου / AD (86,98% και το πρόβλημα 3 κλάσεων Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD που πέτυχε τη χειρότερη Ακρίβεια (82,34%). Η Ακρίβεια ταξινόμησης για τις εποχές των 6, 7, 8, 9, 10 και 11 δευτερολέπτων αυξάνεται σταδιακά. Στην Εικόνα 5.6 παρουσιάζεται μια γραφική απεικόνιση της υπολογισθείσας Ακρίβειας (ποσοστιαία τιμή) για κάθε πρόβλημα ταξινόμησης σε διαφορετικά μήκη παραθύρων.



Εικόνα 5.6 Αποτελέσματα Ακρίβειας για 8 μήκη παραθύρων με διαφορετικό χρωματισμό για τα έξι προβλήματα ταξινόμησης (μπλε: Ελέγχου/ AD, κίτρινο: Ελέγχου/ ήπια AD, πράσινο: Ελέγχου/ μέτρια AD, κόκκινο: Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD, μοβ: ήπια AD / μέτρια AD, γκρι: Ελέγχου/ ήπια AD / μέτρια AD).

Η υπόλοιπη ανάλυση διεξήχθη μόνο για μήκος παραθύρου ίσο με 12 δευτερόλεπτα, καθώς σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση είναι το καλύτερο μήκος παραθύρου ταξινόμησης από τα 8 μήκη παραθύρων που ελέγχθηκαν. Ο Πίνακας 5.5 παρουσιάζει τα αποτελέσματα ταξινόμησης όσον αφορά την Ακρίβεια, την Πιστότητα, το F1-score και το συντελεστή kappa του Cohen για τα 6 προβλήματα κατηγοριοποίησης.

Πίνακας 5.5 Αποτελέσματα ταξινόμησης ως προς την Ακρίβεια, την Πιστότητα, το F1-score και το συντελεστή kappa του Cohen για μήκος παραθύρου ίσο με 12 δευτερόλεπτα.

Πρόβλημα κατηγοριοποίησης	Ακρίβεια (%)	Πιστότητα (%)	F1-score	Kappa του Cohen
Ελέγχου / AD	91.80	93.35	0.9077	0.8340
Ελέγχου / ήπια AD	91.77	93.11	0.8739	0.8132
Ελέγχου / μέτρια AD	96.76	97.78	0.9277	0.9069
Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD	94.99	92.24	0.8372	0.8079
ήπια AD / μέτρια AD	91.71	91.42	0.8837	0.8194
Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD	88.79	88.83	0.8474	0.8860

Η καλύτερη Ακρίβεια ταξινόμησης (96,76%), η οποία παρουσιάζει επίσης την υψηλότερη τιμή για τον συντελεστή kappa του Cohen (0,9069) και τη μετρική F1-score = 0,9277, επιτυγχάνεται για το πρόβλημα 2 κλάσεων Ελέγχου/ μέτρια AD και ακολουθείται από τα προβλήματα ήπια AD/ μέτρια AD (Ακρίβεια 94,99% kappa του Cohen (0.8079) και F1-score = 0.8372) και το πρόβλημα Ελέγχου/ AD με Ακρίβεια = 91.80%, kappa του Cohen = 0.8340 και F1-score = 0.9077. Το πρόβλημα 3 κλάσεων Ελέγχου/ ήπια AD / μέτρια AD φέρει τα χειρότερα αποτελέσματα ταξινόμησης (Ακρίβεια =88,79%, kappa του Cohen = 0,860 και F1-score = 0,8474). Οι διακρίσεις μεταξύ Ελέγχου/ μέτρια AD και ήπια AD / μέτρια AD παρουσιάζουν σχεδόν την ίδια ακρίβεια ταξινόμησης (91,77% και 91,71% αντιστοίχως) με το συντελεστή kappa του Cohen να ισούται με 0,8132 και 0,8194 αντίστοιχα και το F1-score ίσο με 0.8739 και 0.8837, αντίστοιχα.

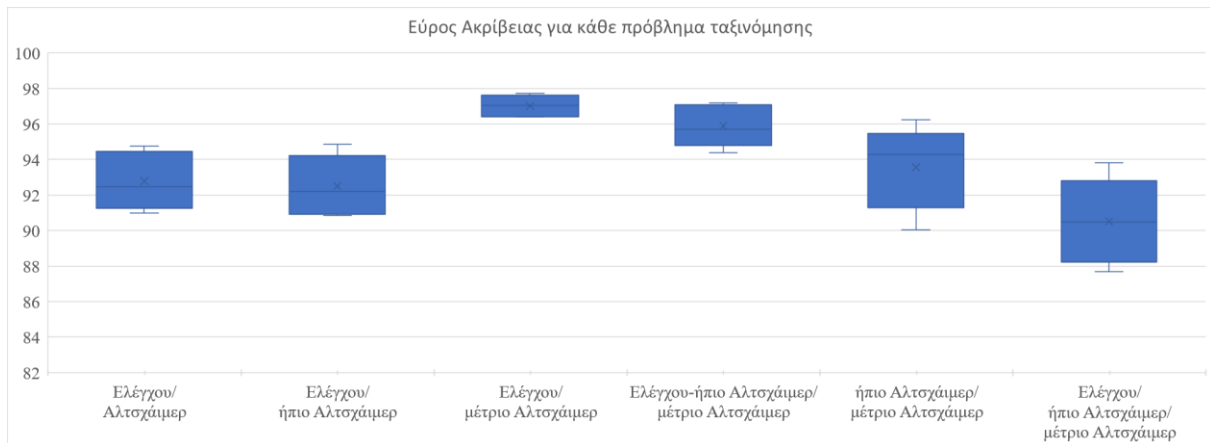
Επιπλέον, τα 6 προβλήματα ταξινόμησης εξετάζονται επίσης για εποχές 12 δευτερολέπτων για τις 5 ομάδες ηλεκτροδίων που αναλύθηκαν στην Ενότητα Δημιουργία περιοχών ενδιαφέροντος 5.1.2.2. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.6. Για το πρόβλημα των 3 κλάσεων (Ελέγχου/ ήπια AD / μέτρια AD) παρουσιάζεται η μέση τιμή από τις επιμέρους ταξινομήσεις.

Πίνακας 5.6 Αποτελέσματα ταξινόμησης ως προς την Ακρίβεια, την Πιστότητα, το F1-score και το συντελεστή kappa του Cohen για κάθε πρόβλημα ταξινόμησης και για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος: Εμπρόσθια (Fp1, F3, Fz, Fp2, F4), Κεντρική (C3, Cz, C4), Αριστερά κροταφική (F7, T3, T5), Δεξιά κροταφική (F8, T4, and T6), Οπίσθια (O1, O2, P3, Pz, P4). Στην ανάλυση οι ΗΕΓ καταγραφές χωρίστηκαν σε τμήματα των 12 δευτερολέπτων.

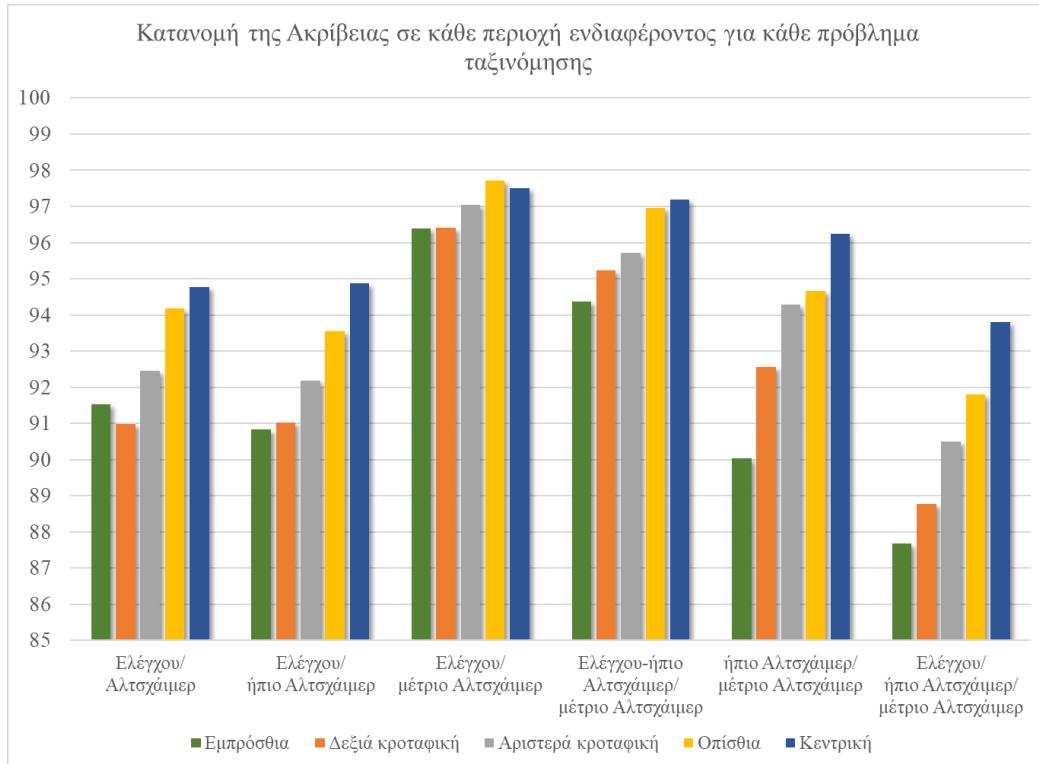
	Πρόβλημα κατηγοριοποίησης	Ακρίβεια(%)	Πιστότητα (%)	F1-score	Kappa του Cohen
<i>Εμπρόσθια</i>	Ελέγχου / AD	91.53	90.32	0.9244	0.8283
	Ελέγχου / ήπια AD	90.84	92.47	0.8561	0.7894
	Ελέγχου / μέτρια AD	96.39	97.70	0.9188	0.8957
	Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD	94.37	90.78	0.8161	0.7833
	ήπια AD / μέτρια AD	90.03	89.48	0.8610	0.7835
	Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD	87.67	87.31	0.8041	0.7861
<i>Κεντρική</i>	Ελέγχου / AD	94.76	94.00	0.9534	0.8936
	Ελέγχου / ήπια AD	94.87	96.44	0.9179	0.8807
	Ελέγχου / μέτρια AD	97.51	97.68	0.9469	0.9307
	Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD	97.19	96.40	0.9163	0.8796
	ήπια AD / μέτρια AD	96.24	96.44	0.9518	0.9210
	Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD	93.80	94.43	0.9051	0.8930
<i>Αριστερά κροταφική</i>	Ελέγχου / AD	92.45	91.98	0.9337	0.8462
	Ελέγχου / ήπια AD	92.18	91.53	0.8754	0.8186
	Ελέγχου / μέτρια AD	97.05	99.11	0.9319	0.9131
	Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD	95.71	94.49	0.8599	0.8348
	ήπια AD / μέτρια AD	94.28	93.78	0.9234	0.8778
	Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD	90.49	90.73	0.8528	0.8339
<i>Δεξιά κροταφική</i>	Ελέγχου / AD	90.99	88.94	0.9148	0.8194
	Ελέγχου / ήπια AD	91.02	92.12	0.8769	0.8065
	Ελέγχου / μέτρια AD	96.40	97.95	0.9232	0.8997
	Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD	95.23	94.80	0.8434	0.8156
	ήπια AD / μέτρια AD	92.57	92.93	0.8884	0.8329
	Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD	88.78	89.83	0.8488	0.8112

	Ελέγχου / AD	94.17	93.90	0.9468	0.8823
	Ελέγχου / ήπια AD	93.55	93.25	0.9055	0.8566
Οπίσθια	Ελέγχου / μέτρια AD	97.72	98.04	0.9485	0.9338
	Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD	96.95	94.20	0.9425	0.8492
	ήπια AD / μέτρια AD	94.66	93.29	0.9239	0.8828
	Ελέγχου / ήπια AD / μέτρια AD	91.80	91.57	0.8981	0.8600

Η ταξινόμηση της ομάδας Ελέγχου από την ομάδα AD (Ελέγχου/ AD) παρουσιάζει καλά αποτελέσματα ταξινόμησης με Ακρίβεια που κυμαίνεται από 90,99% έως 94,76% (για τη Δεξιά κροταφική, την Πρόσθια και την Αριστερά κροταφική αντίστοιχα), συντελεστή kappa του Cohen από 0,8194 έως 0,8936 και με F1-score από 0,9148 έως 0,9534. Η χειρότερη επίδοση ταξινόμησης επιτυγχάνεται για το πρόβλημα 3 κλάσεων (Ελέγχου/ ήπια AD / μέτρια AD) με Ακρίβεια που κυμαίνεται από 87,67% έως 93,80%, συντελεστή kappa του Cohen από 0,7861 έως 0,8930 και με F1-score από 0,8041 έως 0,9051 για την Εμπρόσθια περιοχή, τη Δεξιά κροταφική, την Αριστερά κροταφική, την Οπίσθια περιοχή και την Κεντρική περιοχή. Μια απεικόνιση του εύρους της υπολογισθείσας Ακρίβειας για κάθε πρόβλημα ταξινόμησης σε μορφή θηκογράμματος παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.7. Η Εικόνα 5.8 παρουσιάζει την Ακρίβεια ταξινόμησης για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος για κάθε πρόβλημα ταξινόμησης.



Εικόνα 5.7 Θηκογράμμα της Ακρίβειας από όλες τις περιοχές ενδιαφέροντος για κάθε πρόβλημα ταξινόμησης



Εικόνα 5.8 Κατανομή της Ακρίβειας σε κάθε περιοχή ενδιαφέροντος για τα 6 προβλήματα ταξινόμησης

5.2. Πειραματική Μελέτη για την εκτίμηση της βαρύτητας της Νόσου μέσω του δείκτη MMSE από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά

Ένα ακόμη αντικείμενο μελέτης της παρούσας διδακτορικής έρευνας αποτελεί η συσχέτιση της μεταβολής της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται με τη βαθμολογία MMSE, με ποσοτικά χαρακτηριστικά που εξάγονται από τις ΗΕΓ καταγραφές. Όπως γίνεται αντιληπτό και από το Κεφάλαιο 3, η πλειονότητα των πειραματικών εργασιών επικεντρώνεται στην ανίχνευση της νόσου και στο διαχωρισμό των σταδίων της. Συνεπώς, ήταν απαραίτητο να μελετηθεί σε περισσότερο βάθος η συσχέτιση του ποσοτικού ΗΕΓ με τη βαρύτητα της νόσου. Στη συνέχεια παρουσιάζεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε που είναι παρόμοια με τη μεθοδολογία ανίχνευσης της AD και παρουσιάστηκε στην Ενότητα 5.1.

5.2.1 Συλλογή κλινικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών δεδομένων

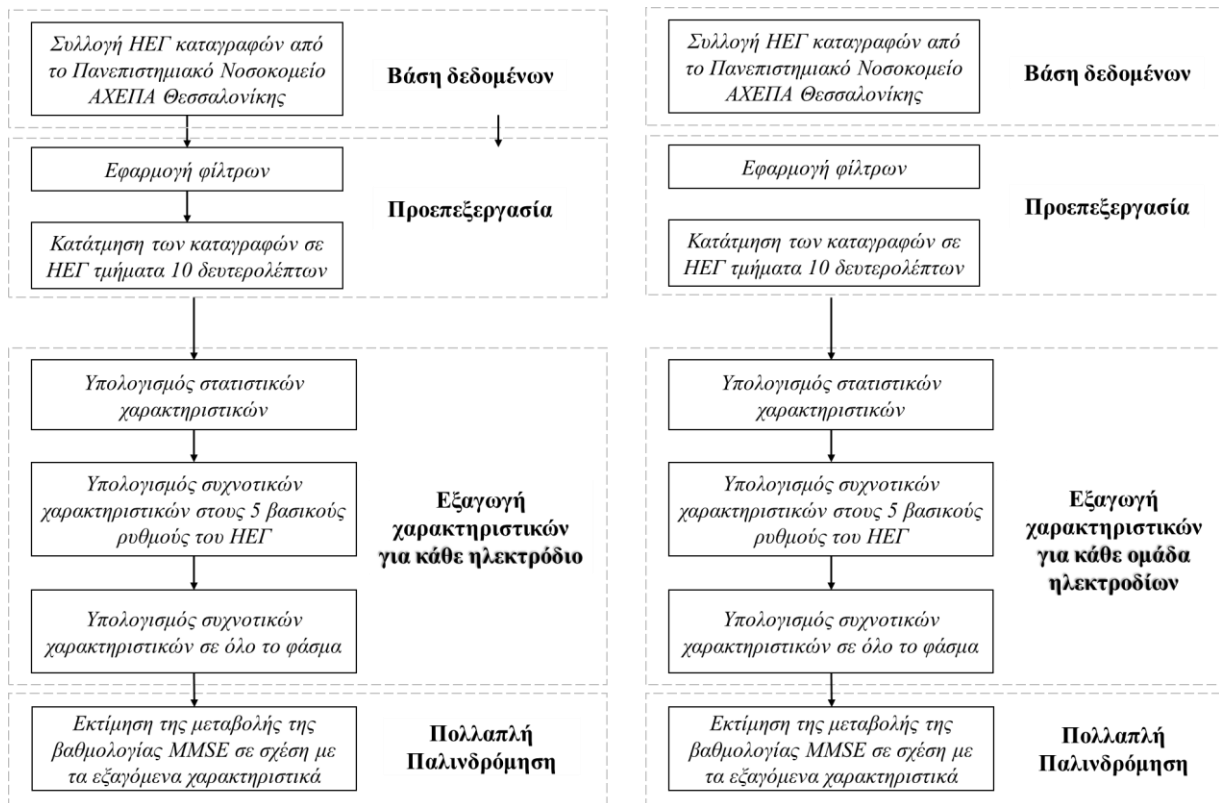
Τα ΗΕΓ δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη είναι κλινικές ΗΕΓ καταγραφές από 10 υγιείς ηλικιωμένους και 14 άτομα που πάσχουν από AD διαφορετικής βαρύτητας. Η επιλογή των ατόμων, το πρωτόκολλο καταγραφής καθώς και τα κλινικά ΗΕΓ δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη Β' Νευρολογική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ περιγράφονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 3.

5.2.2 Μεθοδολογία για την Εκτίμηση της βαθμολογίας MMSE

Η προτεινόμενη μεθοδολογία αποτελείται από 3 στάδια, κατά αντιστοιχία με τη μεθοδολογία ανίχνευσης της AD. Οι ΗΕΓ καταγραφές επεξεργάζονται με την εφαρμογή φίλτρων, για την απομάκρυνση θορύβου και συχνοτικών περιοχών που δεν εκφράζουν εγκεφαλική δραστηριότητα, και έπειτα χωρίζονται σε ΗΕΓ τμήματα των 10 δευτερολέπτων. Στη συνέχεια, υπολογίζονται 38 συχνοτικά και στατιστικά χαρακτηριστικά τόσο από κάθε ηλεκτρόδιο καταγραφής, όσο και από ομάδες ηλεκτροδίων που καλύπτουν εγκεφαλικές περιοχές ενδιαφέροντος, όπως περιγράφηκαν αναλυτικά στην Ενότητα 5.1.2.4. Τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης της βαθμολογίας MMSE. Το διάγραμμα ροής της μεθοδολογίας παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.9.

5.2.2.1. Προεπεξεργασία των ΗΕΓ καταγραφών

Η προεπεξεργασία των ΗΕΓ καταγραφών περιλαμβάνει τη μετατροπή της μορφής των αρχείων, όπως εξάχθηκαν από τον εγκεφαλογράφο, σε μορφή που να είναι δυνατή η επεξεργασία τους από πλατφόρμα επεξεργασίας βιοσημάτων. Τα αρχεία με τα ΗΕΓ δεδομένα μετατρέπονται από .eeg σε .edf με τη διαδικασία που περιγράφεται αναλυτικά στην Ενότητα 5.1.2.1. Έπειτα, με τη χρήση του εργαλείου EEGLAB εισάγονται προς επεξεργασία στην πλατφόρμα MATLAB, όπου και εφαρμόζονται φίλτρα για την απομάκρυνση των χαμηλών συχνοτήτων κάτω των 0.5 Hz και των υψηλών συχνοτήτων άνω των 60 Hz, καθώς και για την αποκοπή του θορύβου που εμφανίζεται στη συχνότητα των 50 Hz (αναλυτικά στην Ενότητα 5.1.2.1). Τέλος, οι ΗΕΓ καταγραφές κόβονται σε τμήματα των 10 δευτερολέπτων (5000 σημεία), ώστε να γίνει ο υπολογισμός των χαρακτηριστικών που θα δημιουργήσουν τα μοντέλα πρόβλεψης της βαθμολογίας MMSE. Τα χαρακτηριστικά υπολογίζονται τόσο για κάθε ηλεκτρόδιο ξεχωριστά, όσο και για ομάδες ηλεκτροδίων που καλύπτουν εγκεφαλικές περιοχές ενδιαφέροντος και περιγράφονται στην Ενότητα 5.1.2.2.



Εικόνα 5.9 Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας για εκτίμηση της βαθμολογίας MMSE

5.2.2.2. Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών περιγράφεται εκτενώς στην ενότητα 5.1.2.3. Για την ευκολία του αναγνώστη, στον Πίνακα 5.8 αναφέρεται το πλήθος των χαρακτηριστικών που υπολογίστηκαν από τις καταγραφές των 10 δευτερολέπτων.

Πίνακας 5.7 Χαρακτηριστικά που εξάγονται από τα ΗΕΓ τμήματα 10 δευτερολέπτων ανά κατηγορία

Στατιστικά χαρακτηριστικά	Συχνοτικά χαρακτηριστικά για τους βασικούς ρυθμούς του ΗΕΓ	Συχνοτικά χαρακτηριστικά για όλο το φάσμα του ΗΕΓ
Μέση τιμή	Ενέργεια	Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας
Διακύμανση	Σχετική Ισχύς Ζώνης	Εντροπία Shannon
Τυπική Απόκλιση	Προσεγγιστική Εντροπία	
Συντελεστής Ασυμμετρίας	Εντροπία Μετάθεσης	
Συντελεστής Κυρτότητας	Εντροπία Tsallis	
Ενδοτεταρτημοριακό εύρος	Εντροπία Δείγματος	

5.2.2.3. Ανάλυση Πολλαπλής Παλινδρόμησης

Η ύπαρξη ή μη σχέσης ανάμεσα σε δύο ή περισσότερες τυχαίες μεταβλητές και ο προσδιορισμός της σχέσης αυτής εκφράζεται με τεχνικές στατιστικής ανάλυσης. Η μελέτη της συμπεριφοράς μιας εξαρτημένης μεταβλητής ως γραμμικό αποτέλεσμα της μεταβολής μιας ανεξάρτητης μεταβλητής (ή προβλεπτικής μεταβλητής) εκφράζεται με μια υπολογιστική τεχνική, που ονομάζεται Ανάλυση Παλινδρόμησης. Στην περίπτωση παρουσίας πολλών ανεξάρτητων μεταβλητών, η μεταβολή των οποίων επηρεάζει τη μεταβολή της εξαρτημένης μεταβλητής, γίνεται αναφορά στην Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση (Multiple Regression Analysis – MRA). Τα μοντέλα Πολλαπλής Παλινδρόμησης αποσκοπούν στην ανεύρεση του συνόλου εκείνων των ανεξάρτητων μεταβλητών που προβλέπουν τη μεταβολή της εξαρτημένης μεταβλητής με το βέλτιστο δυνατό τρόπο. Πιο συγκεκριμένα, για τη μελέτη της σχέσης ανάμεσα σε δύο μεταβλητές X και Y , με Y να είναι η εξαρτημένη μεταβλητή και X η ανεξάρτητη, θεωρείται ότι ισχύει η σχέση

$$Y = \alpha + \beta X \quad (5.16)$$

Στην περίπτωση πολλών ανεξάρτητων μεταβλητών, η παραπάνω Εξίσωση εκφράζεται ως

$$Y = \alpha + \sum_{i=1}^m \beta_i X_i \quad (5.17)$$

με το δείκτη i να προσδιορίζει το πλήθος των ανεξάρτητων μεταβλητών X και β να εκφράζει το μέγεθος της μεταβολής της εξαρτημένης μεταβλητής Y όταν μεταβάλλεται η ανεξάρτητη μεταβλητή X κατά μία μονάδα. Η παράμετρος β ονομάζεται τυποποιημένος μερικός συντελεστής παλινδρόμησης. (ή βητα συντελεστής) και παίρνει θετικές ή αρνητικές τιμές υποδηλώνοντας αύξηση ή μείωση της μεταβλητής Y αντίστοιχα, όταν αυξάνεται η μεταβλητή X_1 κατά μία μονάδα, ενώ όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές X_i θεωρούνται σταθερές (225).

Στην εργασία (226) αντικείμενο της μελέτης είναι ο προσδιορισμός της σχέσης των ποσοτικών ΗΕΓ χαρακτηριστικών με τη βαρύτητα της AD, η οποία εκφράζεται με τη βαθμολογία MMSE. Συνεπώς, η βαθμολογία MMSE χρησιμοποιείται ως εξαρτημένη μεταβλητή και κάθε ΗΕΓ χαρακτηριστικό, που εξάγεται από τα τμήματα ΗΕΓ δεδομένων, θεωρείται ανεξάρτητη μεταβλητή (προβλεπτική μεταβλητή). Τα μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης δημιουργούνται ξεχωριστά για κάθε ηλεκτρόδιο και για τις ομάδες ηλεκτροδίων, οι οποίες προέκυψαν σύμφωνα με την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και περιγράφονται αναλυτικά στην Ενότητα 5.1.2.2. Η κανονικότητα των δεδομένων και η ομοιογένεια των διακυμάνσεων (homoscedasticity) εξετάζονται με χρήση των Shapiro-Wilk test και Levene test αντίστοιχα για τον έλεγχο των βασικών παραδοχών της γραμμικής παλινδρόμησης. Όλοι οι υπολογισμοί και η διεξαγωγή των δοκιμασιών γίνονται με χρήση της στατιστικής πλατφόρμας IBM SPSS Statistics.

5.2.3 Αποτελέσματα Πολλαπλής Παλινδρόμησης

Για την αξιολόγηση του μοντέλου πρόβλεψης χρησιμοποιείται ο στατιστικό μέτρο R^2 που εκφράζει τη συνολική μεταβλητότητα της μεταβλητής Y ως προς τις μεταβολές όλων των ανεξάρτητων μεταβλητών X , ή εναλλακτικά την καλή προσαρμογή του μοντέλου, δηλαδή την ικανότητά του να ερμηνεύει γνωστά δεδομένα. Το μέτρο R^2 ονομάζεται συντελεστής πολλαπλού προσδιορισμού (coefficient of determination) και αποτελεί την τετραγωνική τιμή του συντελεστή πολλαπλής συσχέτισης R (Multiple Correlation Coefficient). Ο συντελεστής προσδιορισμού R^2 παίρνει τιμές από 0 έως 1, με υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη συσχέτιση των μεταβλητών X με τη μεταβλητότητα της μεταβλητής Y . Στις περιπτώσεις μικρού αριθμού δείγματος έναντι των παραμέτρων του μοντέλου, χρησιμοποιείται ο προσαρμοσμένος συντελεστής προσδιορισμού (Adjusted R^2) για την καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων (227).

Παράλληλα με τον συντελεστή προσδιορισμού R^2 , εξετάζονται και η τιμή p (p -value) καθώς και ο συντελεστής πληθωρισμού διακύμανσης VIF (Variance Inflation Factor – VIF) για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των εκτιμώμενων βήτα συντελεστών. Η τιμή p αναφέρεται για να επιβεβαιώσει ότι η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται και έτσι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εξαρτημένης (MMSE) και των ανεξάρτητων μεταβλητών σε επίπεδο σημαντικότητας 5% (p -value < 0.05). Ο συντελεστής πληθωρισμού διακύμανσης VIF είναι ένας δείκτης για τη πολυσυγγραμικότητα, που σημαίνει την ικανότητα μιας ανεξάρτητης μεταβλητής να είναι σε θέση να προβλέψει μια άλλη ανεξάρτητη μεταβλητή. Η πολυσυγγραμικότητα εμφανίζεται όταν υπάρχει υψηλό ποσοστό συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών και δημιουργούνται παραπλανητικά αποτελέσματα. Γενικά, για να είναι αποδεκτό το μοντέλο πρόβλεψης επιλέγεται ο συντελεστής VIF να έχει τιμή μικρότερη του 10. Συνεπώς, κάθε μοντέλο εκτίμησης επιλέγεται μόνο εφόσον πληροί τις παραπάνω προϋποθέσεις για p -value (p -value < 0.05) και συντελεστή VIF ($VIF < 10$). Στον Πίνακα 5.9 παρουσιάζεται ο συντελεστής προσδιορισμού R^2 για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος, ενώ στον Πίνακα 5.10 παρουσιάζεται ο συντελεστής προσδιορισμού R^2 για κάθε ηλεκτρόδιο. Επίσης, στον Πίνακα 5.11 παρουσιάζονται τα μοντέλα πρόβλεψης για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος και για κάθε ηλεκτρόδιο, ως προς την εκτιμώμενη τυποποιημένη τιμή του συντελεστή βήτα (standardized beta weights).

Πίνακας 5.8 Αποτελέσματα παλινδρόμησης ως προς τον συντελεστή προσδιορισμού R^2 για κάθε ομάδα ηλεκτροδίων. Στην τελευταία στήλη δίνεται και η τιμή p για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας σε επίπεδο 5%. Με έντονη γραφή τονίζεται η μέγιστη τιμή του R^2 από κάθε μοντέλο πρόβλεψης

Ομάδες ηλεκτροδίων	R^2	P -value
Εμπρόσθια (Fp1, F3, Fz, Fp2, F4)	0.293	0.000
Κεντρική (C3, Cz, C4)	0.335	0.009
Αριστερά κροταφική (T3, T5, F7)	0.360	0.012
Δεξιά κροταφική (T4, T6, F8)	0.355	0.000
Οπίσθια (P3, O1, Pz, P4, O2)	0.365	0.000

Η καλύτερη τιμή του R^2 (0.365) από τα μοντέλα παλινδρόμησης επιτυγχάνεται για την Οπίσθια περιοχή, η οποία περιέχει τα ηλεκτρόδια P3, O1, Pz, P4 και O2, ενώ η χειρότερη τιμή του R^2 (0.293) επιτυγχάνεται για την εμπρόσθια περιοχή με τα ηλεκτρόδια Fp1, F3, Fz, Fp2, F4. Η Αριστερά κροταφική περιοχή (T3, T5, P7) έδειξε επίσης καλά αποτελέσματα R^2 (0,360) με μικρή απόκλιση από τη Δεξιά κροταφική περιοχή (T4, T6, P8) R^2 (0,355). Τέλος, τιμή του συντελεστή R^2 για την Κεντρική ομάδα ηλεκτροδίων (C3, Cz, C4) ήταν ικανοποιητική (0.335).

Η Ανάλυση Πολλαπλής παλινδρόμησης πραγματοποιείται και για κάθε ηλεκτρόδιο ξεχωριστά. Τα καλύτερα αποτελέσματα συσχέτισης με τη βαθμολογία MMSE όσον αφορά τον συντελεστή R^2 , λαμβάνονται για το ηλεκτρόδιο O2 (0.542) και έπειτα για τα ηλεκτρόδια F4 (0.513), T5 (0.488), O1 (0.478), T6 (0.468), F8 (0.448), P3 (0.441), P4 (0.427), C4 (0.420), Cz (0.420), Pz (0.416), T4 (0.416), F3 (0.412), T3 (0.412), F7 (0.398), C3 (0.397), Fp1 (0.372) και το ηλεκτρόδιο Fz (0.339). Τα χειρότερα αποτελέσματα συσχέτισης με τη βαθμολογία MMSE και συνεπώς με τη σοβαρότητα της AD λαμβάνονται για το ηλεκτρόδιο Fp2 (0.202). Στην Εικόνα 5.10 φαίνεται η συνεισφορά των προβλεπτικών μεταβλητών του κάθε καναλιού στην πρόβλεψη της βαθμολογίας MMSE (σε επίπεδο καναλιού), σύμφωνα με την τιμή R^2 που υπολογίστηκε για κάθε κανάλι, ενώ στην Εικόνα 5.11 παρουσιάζεται η κατανομή του R^2 σε κάθε κανάλι, για την καλύτερη απεικόνιση των αποτελεσμάτων μέσω χρωματικής πληροφορίας.

Πίνακας 5.9 Αποτελέσματα παλινδρόμησης ως προς τον συντελεστή προσδιορισμού R^2 για κάθε ηλεκτρόδιο. Στην τελευταία στήλη δίνεται και η τιμή p για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας σε επίπεδο 5%. Με έντονη γραφή τονίζεται η μέγιστη τιμή του R^2 από κάθε μοντέλο πρόβλεψης

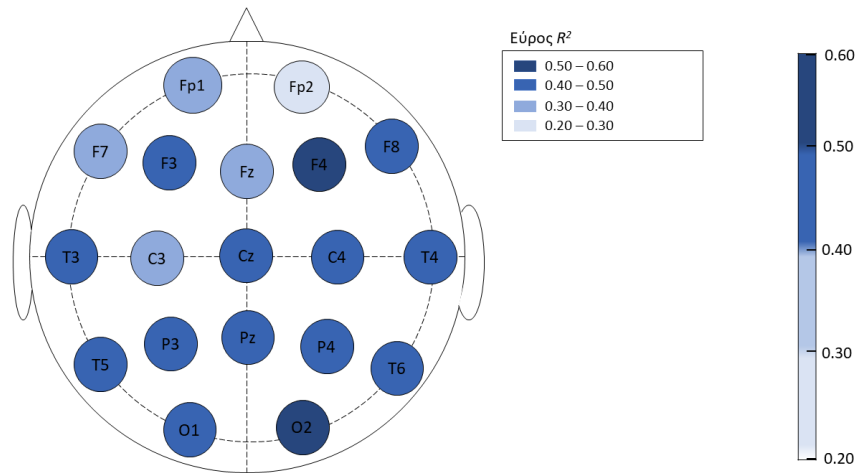
Ηλεκτρόδιο	R^2	P -value
Fp1	0.372	0.002
F3	0.412	0.017
Fz	0.339	0.004
Fp2	0.202	0.032
F4	0.513	0.000
P3	0.441	0.000
O1	0.478	0.007
Pz	0.416	0.014
P4	0.427	0.002
O2	0.542	0.001
C3	0.397	0.000
Cz	0.420	0.000
C4	0.420	0.001
T3	0.412	0.000
T5	0.488	0.000
F7	0.398	0.000
T4	0.416	0.044
T6	0.468	0.018
F8	0.448	0.004

Πίνακας 5.10 Μοντέλα πρόβλεψης για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος και για κάθε ηλεκτρόδιο, ως προς την εκτιμώμενη τυποποιημένη τιμή του συντελεστή βήτα (standardized beta weights). Για συντομία χρησιμοποιούνται τα αρχικά F: Εμπρόσθια περιοχή, O: Οπίσθια, C: Κεντρική, LT: Αριστερά Κροταφική, RT: Δεξιά Κροταφική, και η Προβλεπτική μεταβλητή (Predictor)

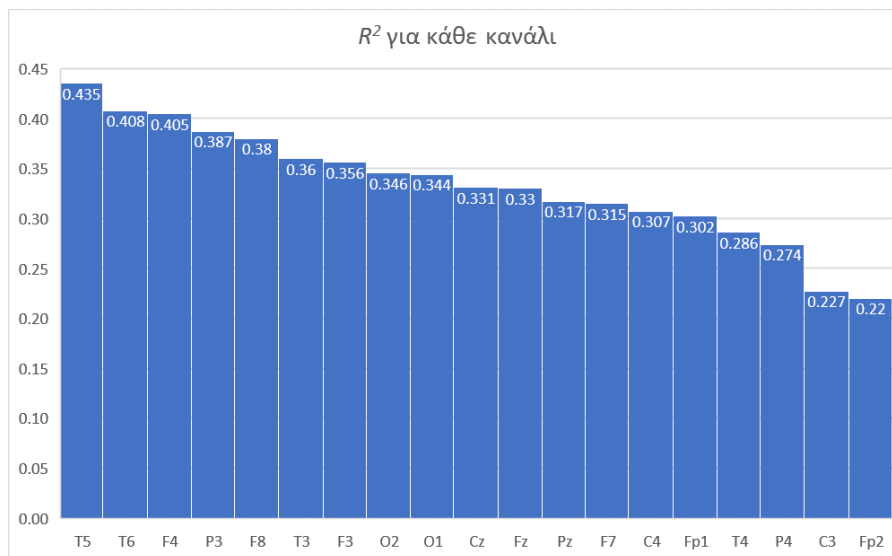
Predictor	F	O	C	LT	RT	Fp1	F3	Fz	Fp2	F4	P3	O1	Pz	P4	O2	C3	Cz	C4	T4	T6	F8	T3	T5	F7
<i>PermEn_δ</i>	0.336***	-	0.132***	0.148***	0.263***	0.233***	0.294***	0.125***	0.404***	0.368***	0.107***	0.054*	-	0.258***	0.103***	0.286***	-	0.280***	0.223***	0.447***	0.185***	-	0.290***	0.120***
<i>SamplEn_ε</i>	0.087***	0.106***	0.377***	0.183***	0.231***	-	-	0.257***	0.180***	0.230***	0.287***	0.465***	-	0.453***	0.336***	0.315***	0.504***	0.340***	0.654***	0.155***	0.559***	-	0.170***	-
Mean	-	-0.093***	-0.041***	-0.075***	-0.149***	-0.125***	-0.086***	-	-	-0.189***	-0.224***	-0.147***	-0.175***	-0.099***	-0.092***	-0.069***	-	-	-0.114***	-0.135***	-0.157***	-	-0.120***	-0.090***
<i>RBP_θ</i>	-0.174***	-0.120***	-0.362***	-0.186***	-0.249***	-0.083**	-0.138***	-	-0.200***	-	-0.158***	-	-0.158***	-0.307***	-0.146***	-0.410***	-0.229***	-0.402***	-0.271***	-0.236***	-0.165***	-0.179***	-	-
<i>SamplEn_ζ</i>	-	-	0.190***	0.151***	-	-	0.181***	0.310***	-	0.194***	0.082**	-	-	0.348***	0.119***	0.170***	-	0.141***	0.085*	0.181***	0.148***	-	0.130***	0.298***
<i>PermEn_β</i>	-0.248***	-0.285***	-0.12***	-0.382***	-0.206***	-0.341***	-0.358***	-0.165***	-	-0.265***	-0.209***	-0.398***	-0.266***	-	-	-	-	-	-0.231***	-	-0.477***	-0.378***	-0.170***	-0.336***
<i>RBP_γ</i>	-	0.244***	0.035*	0.054**	-	0.159***	-	0.169***	-	0.181***	-	0.437***	0.195***	0.212***	0.517***	-	-	0.083**	-	0.240***	-	0.140***	0.360***	0.210***
<i>PermEn_θ</i>	-	0.218***	0.144***	0.075***	-	-0.192***	-0.087**	-	-	-	0.217***	0.284***	-	0.483***	-	0.184***	-	0.153***	0.121***	0.110**	-	-	-	0.267***
MSE	0.151***	0.087***	0.123***	0.076***	0.142***	-	-	0.086***	-	0.079**	0.095***	0.270***	0.132***	-	0.254***	0.053***	-	0.099***	-	0.180***	-	-	0.250***	-
<i>SamplEn_α</i>	-	0.251***	-	0.222***	0.253***	0.152***	-	-	-	0.095**	0.310***	0.232***	0.150***	0.148***	-	-	-	-	0.662***	-	0.458***	0.351***	-	-
<i>Energy_γ</i>	-	0.113***	0.099***	-	-	0.207***	0.153***	-	-	0.189***	0.168***	0.174***	-	0.100***	0.469***	-	-	-	0.060*	-	-	-	-0.210***	-
ShanEn	-	-	0.132***	-	-	-	-	-	-	-	0.054**	0.067**	0.075**	-	-	0.071***	0.147***	0.091***	0.059**	0.054*	-	-	-	-
<i>SamplEn_δ</i>	-	-	0.137***	-0.140***	-	-0.272***	-	-	-	-0.25***	-	0.486***	0.092***	-	0.429***	-	-	-	-	-	-	-0.362***	-	-0.318***
Kurtosis	-	-	-	-0.101***	-0.064***	-	-	-	-	-0.051**	-	-0.067***	-0.064***	-	-0.084***	-	-	-	-0.041*	-0.086***	-0.143***	-	-0.070***	-
<i>ApEn_γ</i>	-0.193***	-0.227***	-	-	-0.195***	-0.081**	-	-	-	-	-	-	-0.189***	-	-0.405***	-0.267***	-	-0.252***	-0.187***	-0.145***	-	-	-	-
<i>PermEn_α</i>	-	0.245***	-0.189***	0.084***	-	-	-	-0.214***	-	-	-	0.571***	-	0.080*	0.296***	-	-0.233***	-	0.143**	-	0.103**	-	-	-
<i>Energy_α</i>	-	0.211***	-	0.179***	-	-	-	0.124***	-	0.200***	0.167***	-	0.385***	-	0.151***	-	-	-	-	-	0.167***	0.268***	-	-
<i>RBP_δ</i>	-	-	-0.260***	-0.158***	-	-	-	-	-	-0.310***	-	-	-	-0.194***	-	-0.180***	-	-0.144***	-	-	-	-0.175***	-0.190***	-0.410***
Variance	-	-	-	-0.126***	-	-0.155***	-0.133***	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.145***	-	-0.101**	-0.242***	-	-0.157***
<i>Energy_θ</i>	-	-	-0.090***	-	-	-	-	-	-	-0.28***	-	-	-0.380***	-0.115***	-	-	-	-	-	-0.239***	-	-	-	-0.133***
<i>Energy_δ</i>	-	-	-	-	-	-0.165***	-	-	-	-	-	-	-0.102*	-	-0.311***	-	-	-	-	-0.075**	-0.075***	-0.140***	-	-

STD	-	-	-	-	-	0.206***	0.286***	-	0.084***	-	-	-	-	0.121***	-	-	-	-	0.242***	-	-	-	-
$ApEn_\delta$	-	-	-	-	-	0.120***	-	-	-	-	0.065**	-	-	-	-	-	-	-	0.079*	-	-	-	0.145***
$ApEn_\theta$	-	-	0.211***	0.145***	-	-	-	0.142***	-	-	0.126***	0.270***	0.475***	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$ApEn_\alpha$	-	-	-0.132***	-	-	-	-	-	0.110***	-	-	-	-	-	-	-0.306***	-	-0.293***	-	0.213***	-	-	-
$ApEn_\beta$	-	-	0.042***	0.037**	0.023*	-	-	-	-	0.136***	-	0.299***	-	-	-	-	-	-	-	-	0.061***	0.080***	-
$Energy_\beta$	-	-	0.101***	0.128***	0.095***	-	-0.046*	-	-	-	0.091**	-	-	-	-	-	-	-	0.117***	0.227***	-	-	-
IQR	-	-	0.044***	0.207***	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.061**	-	-	-	-	-	0.191***	0.368***	-	0.260***
RBP_β	-	-	0.257***	0.052*	-	-	-	-	-	-	0.136***	0.121***	0.064**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.153***
RBP_α	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.224***	-	-	0.520***	0.191***
$SampleN_\gamma$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.399***	-	-	-	-	-	-	-
$PermEn_\gamma$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.363***	-	-	-	-	-	-	-	-0.297***	-	-	-
Skewness	-	-	-	-0.054**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.074***	-	-	-	-	-	-	-	-	-

p -value<0.05, ** p -value<0.01, *** p -value<0.001

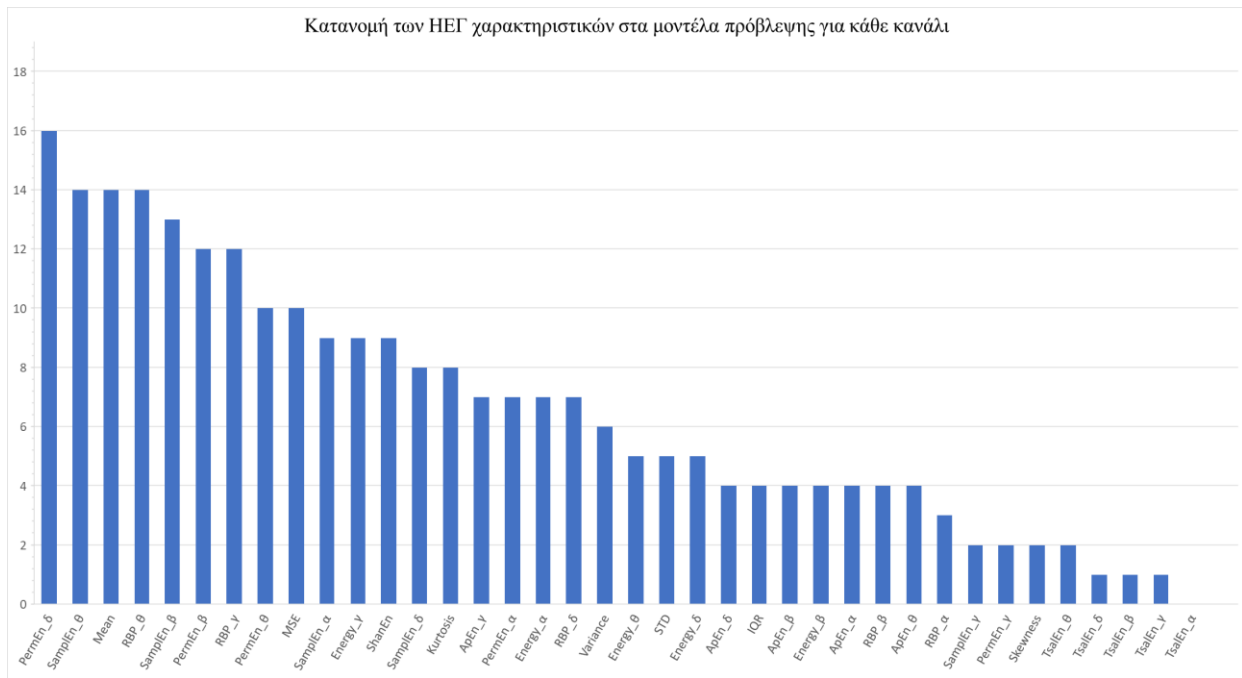


Εικόνα 5.10 Παρουσίαση της συσχέτισης του MMSE με τα χαρακτηριστικά από κάθε κανάλι σύμφωνα με τα αποτελέσματα του R^2 . Η συσχέτιση απεικονίζεται με μια χρωματική μπάρα (colorbar). Κανάλια που είναι χρωματισμένα με πιο ανοιχτές αποχρώσεις του μπλε αντιστοιχούν σε χαμηλότερες τιμές του R^2 , ενώ εκείνα με πιο σκούρες αποχρώσεις εμφανίζουν υψηλότερη τιμή του R^2 και συνεπώς υψηλότερη συσχέτιση με το MMSE.



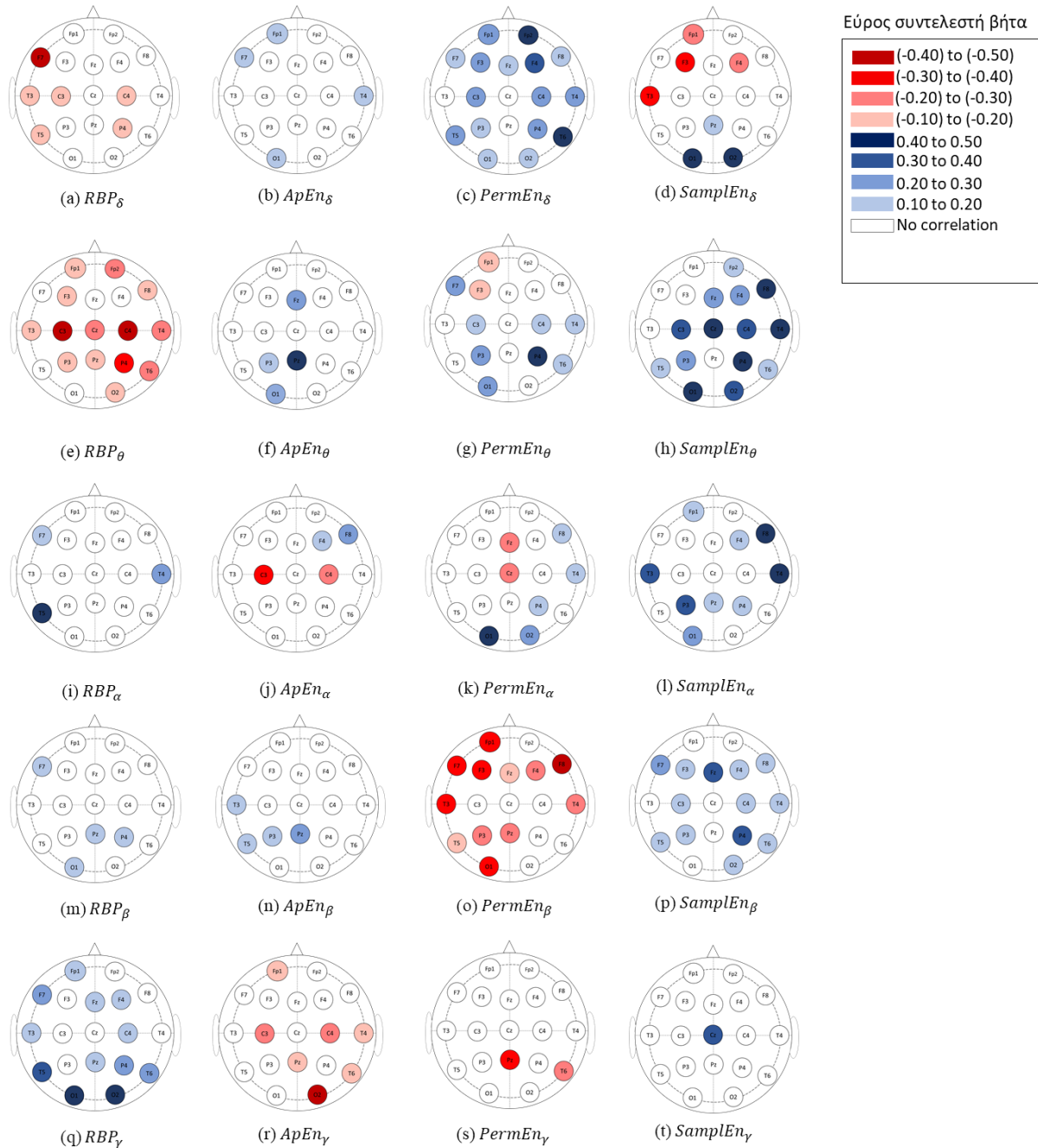
Εικόνα 5.11 Κατανομή του λαμβανόμενου R^2 μετά την ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για κάθε ΗΕΓ κανάλι. Τα ηλεκτρόδια O2 και F4 παρουσιάζουν την υψηλότερη συσχέτιση με τη βαθμολογία MMSE, ενώ η χαμηλότερη συσχέτιση του MMSE με τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά φαίνεται για το ηλεκτρόδιο Fp2.

Σύμφωνα με τη συσχέτιση Pearson και τα υπολογισθέντα μοντέλα παλινδρόμησης, τα ΗΕΓ χαρακτηριστικά που προβλέπουν τη μεταβολή της βαθμολογίας MMSE για όλα τα ηλεκτρόδια παρουσιάζονται στην Εικόνα 5.12. Η $PermEn_\delta$ εμφανίζεται εκτεταμένα στο μοντέλο πρόβλεψης 16 ηλεκτροδίων. Τα χαρακτηριστικά $SamplEn_\theta$, RBP_θ και Mean εμφανίζονται σε 14 ηλεκτρόδια και η $SamplEn_\beta$ εμφανίζεται σε 13 ηλεκτρόδια. Σε 12 ηλεκτρόδια εμφανίζονται τα χαρακτηριστικά $PermEn_\beta$ and RBP_γ , ενώ σε 10 ηλεκτρόδια τα χαρακτηριστικά $PermEn_\theta$ και MSE. Τα υπόλοιπα ΗΕΓ χαρακτηριστικά εμφανίζονται σε λιγότερο από 10 μοντέλα παλινδρόμησης.



Εικόνα 5.12 Γραφική απεικόνιση της συμβολής των σημαντικών ΗΕΓ χαρακτηριστικών ως προβλεπτικές μεταβλητές στο τελικό μοντέλο παλινδρόμησης για 19 ηλεκτρόδια. Κάθε διάστημα (bin) αντιστοιχεί σε διαφορετικό ΗΕΓ χαρακτηριστικό και κάθε αριθμός στον κατακόρυφο άξονα αντιπροσωπεύει ένα ηλεκτρόδιο. Το PermEn θ είναι το χαρακτηριστικό που συνέβαλε περισσότερο στο τελικό μοντέλο παλινδρόμησης των 16 ηλεκτροδίων, ενώ η Εντροπία Tsallis συνέβαλε το λιγότερο σε όλες τις 5 συχνοτικές μπάρες που εμφανίζονται οι βασικοί ρυθμοί του ΗΕΓ.

Επιπλέον, στην Εικόνα 5.13 απεικονίζεται η συσχέτιση των σημαντικότερων ΗΕΓ χαρακτηριστικών, που έχουν υπολογιστεί για κάθε ρυθμό του ΗΕΓ, με τη μεταβολή της βαθμολογίας MMSE, για κάθε ηλεκτρόδιο. Η συσχέτιση παρουσιάζεται μέσω χρωματικής πληροφορίας.



Εικόνα 5.13 Συσχέτιση των σημαντικότερων ΗΕΓ χαρακτηριστικών με το MMSE σύμφωνα με το συντελεστή βήτα από την ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης. Το μπλε χρώμα αντιστοιχεί σε θετική συσχέτιση της προβλεπτικής μεταβλητής με το MMSE, ενώ το κόκκινο χρώμα αντιστοιχεί σε αρνητική συσχέτιση της προβλεπτικής μεταβλητής με το MMSE. Το λευκό χρώμα δεν αντιπροσωπεύει καμία συσχέτιση της προβλεπτικής μεταβλητής με το MMSE για κάθε ηλεκτρόδιο

Κεφάλαιο 6

Πειραματική Μελέτη με εφαρμογή στην Ανίχνευση της Επιληψίας

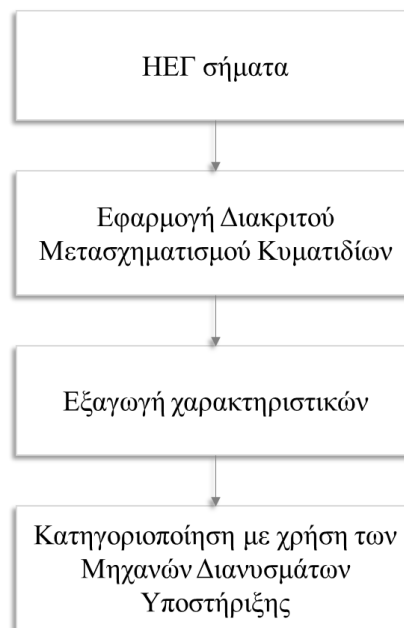
Σύνοψη

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι εργασίες που έχουν δημοσιευτεί σε διεθνή έγκριτα επιστημονικά περιοδικά και συνέδρια για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων σε δύο βάσεις δεδομένων που είναι ανοιχτά προσβάσιμες. Αρχικά παρουσιάζεται μια μεθοδολογία για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων, η οποία εφαρμόστηκε σε ΗΕΓ καταγραφές μικρής διάρκειας (Bonn DB) και έπειτα σε ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας (Freiburg DB). Στη συνέχεια, η αρχική μεθοδολογία τροποποιήθηκε στα σημεία και η εγκυρότητά της ελέγχθηκε και στις δύο βάσεις..

6.1 Μεθοδολογία για την Ανίχνευση των Επιληπτικών Κρίσεων

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 οι επιστήμονες έχουν αναπτύξει μια ποικιλία μεθοδολογιών και τεχνικών επεξεργασίας σήματος για την ανίχνευση των ευρημάτων της επιληπτικής δραστηριότητας και συγκεκριμένα των συμπλεγμάτων αιχμής, αιχμής – κύματος και πολυαιχμής – κύματος. Στη βιβλιογραφία, υπάρχει μια πληθώρα διαφορετικών μεθοδολογιών, η πλειονότητα των οποίων συμφωνεί με μια διαδικασία δύο σταδίων: εξαγωγή χαρακτηριστικών και ταξινόμηση. Στις εργασίες (22),(229), αναπτύχθηκε μια μέθοδος βασισμένη σε κυματίδια, για την ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας χωρίς την ανάγκη για σαφή ορισμό της μορφολογίας των αιχμών. Η μέθοδος χρησιμοποιεί τον DWT για να χωρίσει τις ΗΕΓ καταγραφές σε υποζώνες συχνοτήτων και να εξαγάγει διάφορα χαρακτηριστικά. Στη συνέχεια, αυτά τα χαρακτηριστικά δίνονται ως είσοδος για την εκπαίδευση ενός ταξινομητή SVM. Η μέθοδος ελέγχθηκε για 5 διαφορετικά προβλήματα ταξινόμησης.

Η προτεινόμενη μέθοδος αποτελείται από τρία στάδια: ανάλυση κυματιδίων, εξαγωγή χαρακτηριστικών και ταξινόμηση. Στο πρώτο στάδιο, εφαρμόζεται DWT 5 επιπέδων σε ΗΕΓ καταγραφές χωρίζοντας κάθε σήμα σε διάφορες ζώνες συχνοτήτων. Στο επόμενο στάδιο, 5 χαρακτηριστικά υπολογίζονται σε κάθε υποζώνη δημιουργώντας ένα διάνυσμα χαρακτηριστικών. Τέλος, όλα τα διανύσματα χαρακτηριστικών χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση ενός ταξινομητή SVM. Στην Εικόνα 6.1, παρουσιάζεται ένα συνοπτικό διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθόδου.



Εικόνα 6.1 Συνοπτικό διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων και Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης

6.1.1 Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Ο DWT έχει αποκτήσει σημαντικό έδαφος στη διαδικασία εξαγωγής χαρακτηριστικών και στην ανάλυση μη στατικών σημάτων με παροδικά ευρήματα, όπως είναι οι ΗΕΓ καταγραφές. Ο DWT εφαρμόζεται ευρέως σε πολλές μελέτες ανάλυσης επιληπτικών αιχμών, καθώς παρέχει πληροφορίες τόσο στον τομέα της συχνότητας όσο και στον τομέα του χρόνου. Στην παρούσα εργασία (22), επιλέγεται το μητρικό κυματίδιο από την οικογένεια των κυματιδίων Daubechies με μη αυτόματο

τρόπο, ύστερα από τον έλεγχο διαφορετικών συναρτήσεων μητρικών κυματιδίων. Η συγκεκριμένη οικογένεια κυματιδίων προτιμήθηκε μετά από οπτική ανάλυση, με βάση την ομοιότητα μεταξύ των επιληπτικών ΗΕΓ τμημάτων (ομάδα S) και των μητρικών κυματιδίων. Ακόμη, επιλέγεται ο μετασχηματισμός 5 επιπέδων και η οικογένεια των κυματιδίων Daubechies της τάξης 4 (db4) ως το καταλληλότερο μητρικό κυματίδιο για την αποσύνθεση του σήματος. Ο Πίνακας 6.1 δείχνει τις αντίστοιχες συχνότητες σε διαφορετικά επίπεδα αποσύνθεσης.

Πίνακας 6.1 Το εύρος συχνοτήτων σε κάθε επίπεδο αποσύνθεσης του Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων

Συντελεστής σήματος	Bonn DB Εύρος συχνοτήτων (Hz)	Freiburg DB Εύρος συχνοτήτων (Hz)
D1	43.4 – 86.8	64 – 128
D2	21.7 – 43.4	32 – 64
D3	10.8 – 21.7	18 – 32
D4	5.4 – 10.8	9 – 18
D5	2.7 – 5.4	4.5 – 9
A5	0 – 2.7	0 – 4.5

Όπως περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 3, μια ποικιλία στατιστικών και μη στατιστικών χαρακτηριστικών έχει προταθεί για να αναλύσει τις ΗΕΓ καταγραφές στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας. Στην προτεινόμενη μεθοδολογία (22), πέντε απλά χαρακτηριστικά υπολογίζονται σε κάθε επίπεδο αποσύνθεσης για να δημιουργηθεί το διάλυσμα χαρακτηριστικών, που είναι τα εξής:

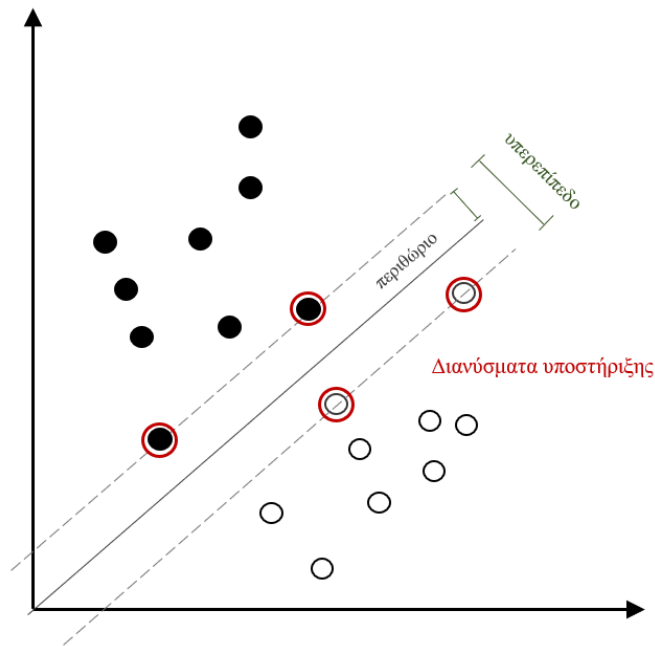
- Η Ενέργεια των συντελεστών κυματιδίων σε κάθε υποζώνη
- Η Εντροπία των συντελεστών κυματιδίων σε κάθε υποζώνη που υπολογίστηκε με βάση το ιστόγραμμα σήματος
- Ο Μέσος όρος των απόλυτων τιμών των συντελεστών κυματιδίων σε κάθε υποζώνη
- Τυπική απόκλιση των συντελεστών κυματιδίων σε κάθε υποζώνη
- Διακύμανση των συντελεστών κυματιδίων σε κάθε υποζώνη

Όλοι οι υπολογισμοί υλοποιούνται την πλατφόρμα MathWorks MATLAB. Το σύνολο των χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένου του χαρακτηριστικού κλάσης δίνεται ως είσοδος για την εκπαίδευση ενός ταξινομητή SVM.

6.1.2 Κατηγοριοποίηση με χρήση Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης

Οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines – SVM) είναι ένας αλγόριθμος επιβλεπόμενης μάθησης και χρησιμοποιείται ευρέως σε βιοϊατρικές εφαρμογές για προβλήματα δυαδικών ταξινομήσεων (230). Εφαρμόζει είτε αλγόριθμο Hard margin για την ταξινόμηση γραμμικά διαχωρίσιμων δεδομένων, είτε τον αλγόριθμο Soft margin για την ταξινόμηση μη-γραμμικώς

διαχωρίσιμων δεδομένων. Τα μη γραμμικά δεδομένα που πρέπει να ταξινομηθούν προβάλλονται σε ένα χώρο χαρακτηριστικών υψηλής διάστασης και διαχωρίζονται από ένα πολύ σαφές κενό, που ονομάζεται υπερεπίπεδο (hyperplane). Τα διανύσματα που βρίσκονται στο περιθώριο ονομάζονται διανύσματα υποστήριξης και φέρουν όλες τις πληροφορίες σχετικά με το πρόβλημα ταξινόμησης. Η βασική ιδέα του αλγορίθμου SVM είναι να εντοπίσει ένα Βέλτιστο Υπερεπίπεδο Διαχωρισμού (Optimal Separating Hyperplane), το οποίο μεγιστοποιεί την απόσταση μεταξύ του περιθωρίου και των διανυσμάτων υποστήριξης και ελαχιστοποιεί το σφάλμα ταξινόμησης. Μια οπτική αναπαράσταση ενός παραδείγματος στο οποίο εφαρμόζεται ο αλγόριθμος SVM δίνεται στην Εικόνα 6.2.



Εικόνα 6.2 Διαχωρισμός δεδομένων που ανήκουν σε δύο κλάσεις με εφαρμογή του αλγορίθμου Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης

Ο μετασχηματισμός από τον αρχικό χώρο στο χώρο υψηλότερης διάστασης πραγματοποιείται με τη συνάρτηση πυρήνα. Υπάρχουν πολλές συναρτήσεις πυρήνα που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως, όπως η γραμμική, ακτινικές συνάρτησης βάσης (radial basis functions - RBF), η πολυωνυμική και σιγμοειδής συνάρτηση πυρήνα. Σε αυτή τη μελέτη, θα χρησιμοποιηθεί η συνάρτηση πυρήνα RBF.

Στη μηχανική εκμάθηση, ο αλγόριθμος SVM μπορεί να βελτιστοποιηθεί επιλέγοντας τις καλύτερες τιμές για δύο παραμέτρους: την παράμετρο C , η οποία συμβάλει στη μεγιστοποίηση του περιθωρίου και ταυτόχρονα εισάγει μια ποινή για τις εσφαλμένες ταξινομήσεις, και την παράμετρο γ , η οποία προέρχεται από τη λειτουργία πυρήνα RBF. Για το σκοπό της βελτιστοποίησης του αλγορίθμου και επομένως των αποτελεσμάτων ταξινόμησης, περιορίσαμε το εύρος των τιμών και πραγματοποιήσαμε μια αναζήτηση πλέγματος (Grid search) σε αυτές τις παραμέτρους χρησιμοποιώντας διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων. Πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή αναζήτηση για διάφορα ζεύγη των παραμέτρων C και γ σε κάθε τμήμα εκπαίδευσης και επιλέχθηκε το ζεύγος με την καλύτερη ακρίβεια.

6.1.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης

Η συγκεκριμένη μεθοδολογία (22) εφαρμόστηκε αρχικά σε ΗΕΓ καταγραφές μικρής διάρκειας και έπειτα σε ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας. Για το σκοπό αυτό, αρχικά επιλέχθηκε η Bonn DB που διαθέτει ΗΕΓ τμήματα καταγραφών διάρκειας λίγων δευτερολέπτων και τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας παρουσιάστηκαν στο 30^ο επιστημονικό συνέδριο “Computer Based Medical Systems (CBMS)”. Έπειτα ελέγχθηκε η εγκυρότητα της μεθοδολογίας και σε μέρος της Freiburg DB, που περιλαμβάνει ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας. Τα αποτελέσματα της εφαρμογής της μεθοδολογίας στη 2^η βάση παρουσιάστηκαν στο διεθνές έγκριτο επιστημονικό συνέδριο “International Conference on Biomedical and Health Informatics (ICBHI)”. Στη συνέχεια παρατίθενται τα αποτελέσματα για κάθε βάση ξεχωριστά. Για την αξιολόγηση της απόδοσης της προτεινόμενης μεθόδου υπολογίστηκαν η Ευαισθησία, η Ειδικότητα και η Ακρίβεια ταξινόμησης.

6.1.3.1 Εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μικρής διάρκειας

Στη συγκεκριμένη εργασία (22), χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων από το Πανεπιστήμιο της Βόννης. Η βάση εμπεριέχει τμήματα ΗΕΓ καταγραφών διάρκειας 23,6 δευτερολέπτων, τα οποία συλλέχθηκαν από 5 υγιή και 5 άτομα που πάσχουν από επιληπτικές κρίσεις. Η βάση διακρίνεται σε 5 επιμέρους σύνολα (Z, O, N, F, S), το καθένα από τα οποία αναφέρεται σε ΗΕΓ που λήφθηκαν από υγιή (Z, O) και επιληπτικά άτομα (N, F, S) σε διαφορετικές καταστάσεις. Κάθε σύνολο έχει 100 μονοκαναλικές καταγραφές που λήφθηκαν με συχνότητα δειγματοληψίας 173,61Hz. Εν συντομία, το κάθε σύνολο περιλαμβάνει:

- Z: ΗΕΓ καταγραφές σε χαλαρή κατάσταση με τα μάτια του ατόμου ανοιχτά
- O: ΗΕΓ καταγραφές σε χαλαρή κατάσταση με τα μάτια του ατόμου κλειστά
- N: ΗΕΓ καταγραφές μεσοκριτικής δραστηριότητας από τη ζώνη επιληπτογένεσης
- F: ΗΕΓ καταγραφές μεσοκριτικής δραστηριότητας έξω από τη ζώνη επιληπτογένεσης
- S: ΗΕΓ καταγραφές κριτικής δραστηριότητας από τη ζώνη επιληπτογένεσης

Η βάση περιγράφεται εκτενώς στο Κεφάλαιο 3.

Για να επικυρωθεί η αποτελεσματικότητα της προτεινόμενης μεθόδου, δημιουργήθηκαν 5 διαφορετικά προβλήματα ταξινόμησης, όπως προτείνεται σε πλήθος μελετών. Στη βιβλιογραφία, η συντριπτική πλειονότητα των μελετών επικεντρώνεται στην ταξινόμηση μεταξύ φυσιολογικής και επιληπτικής δραστηριότητας. Ωστόσο, αυτή η ταξινόμηση στερείται ιατρικού ενδιαφέροντος από την πλευρά των νευρολόγων. Επομένως, αντιμετωπίστηκαν πέντε διαφορετικά προβλήματα ταξινόμησης, συμπεριλαμβανομένης της ταξινόμησης σε δύο, τρεις και πέντε κατηγορίες, για να περιλαμβάνουν τις πιο κοινές διακρίσεις στον ιατρικό τομέα που σχετίζονται με την επιληψία. Πιο συγκεκριμένα:

1. Στο πρώτο πρόβλημα (**ZONF-S**) χρησιμοποιήθηκε ολόκληρη η βάση δεδομένων και οι ΗΕΓ καταγραφές χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες: τα σύνολα Z, O, N και F συγχωνεύθηκαν σε μία κλάση σχηματίζοντας την κατηγορία "φυσιολογικά" (normal) και από την άλλη το σύνολο S σχημάτισε την κλάση "με κρίση" (seizure).
2. Στο δεύτερο πρόβλημα (**Z-S**) χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι ΗΕΓ καταγραφές από τα σύνολα Z και S. Όμοια με το πρώτο πρόβλημα, οι ΗΕΓ καταγραφές από το σύνολο Z διαμόρφωσαν την κατηγορία "φυσιολογικά" (normal), ενώ αυτές από το σύνολο S την κλάση "με κρίση" (seizure).

3. Το τρίτο πρόβλημα (**ZO-NF-S**) είναι πρόβλημα τριών τάξεων. Οι ΗΕΓ καταγραφές από τα σύνολα Z και O συνδυάστηκαν σχηματίζοντας την «φυσιολογικά», τα σύνολα N και F συνδυάστηκαν σχηματίζοντας την κατηγορία «χωρίς κρίση» (seizure-free) και τελικά το σύνολο S σχημάτισε την κλάση "με κρίση" (seizure).
4. Στο τέταρτο πρόβλημα (**Z-F-S**) χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι ΗΕΓ καταγραφές από τα σύνολα Z, F και S. Όμοια με το τρίτο πρόβλημα, οι ΗΕΓ καταγραφές από το σύνολο Z διαμόρφωσαν την κατηγορία "φυσιολογικά", εκείνες από το σύνολο F διαμόρφωσαν την κατηγορία "χωρίς κρίση" ενώ το σύνολο S σχημάτισε την κλάση "με κρίση" (seizure).
5. Το πέμπτο πρόβλημα (**Z-O-N-F-S**) αντιπροσωπεύει ένα πρόβλημα πέντε κατηγοριών, όπου κάθε σύνολο ΗΕΓ δεδομένων χαρακτηρίζει μια κλάση. Αυτό το πρόβλημα είναι πιο δύσκολο να ταξινομηθεί, επειδή σε πολλές μελέτες τα αποτελέσματα που λαμβάνονται είναι χαμηλότερα από αυτά που προκύπτουν από τα δυαδικά προβλήματα ταξινόμησης.

Στα πειράματα χρησιμοποιήθηκε η διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων. Η μέθοδος της διασταυρωμένης επικύρωσης 10 τμημάτων περιγράφεται εκτενώς στο Κεφάλαιο 5.

Τα αποτελέσματα για τα πέντε προβλήματα ταξινόμησης φαίνονται στον Πίνακα 6.2. Για την αξιολόγηση της απόδοσης της προτεινόμενης μεθόδου υπολογίστηκαν η Ευαισθησία, η Ειδικότητα και η Ακρίβεια ταξινόμησης. Για τα προβλήματα πολλαπλών κλάσεων υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας. Η καλύτερη Ακρίβεια επιτυγχάνεται στο δεύτερο πρόβλημα ταξινόμησης (Z-S), ενώ η χαμηλότερη ακρίβεια είναι 87% που επιτυγχάνεται για το πέμπτο πρόβλημα ταξινόμησης (Z-O-N-F-S).

Πίνακας 6.2 Αποτελέσματα Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας για τα πέντε προβλήματα ταξινόμησης

Πρόβλημα ταξινόμησης	Ακρίβεια (%)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
ZONF-S	99.20	99.50	97.00
Z-S	99.50	99.00	100
ZO-NF-S	98.00	98.77	98.33
Z-F-S	98.33	98.33	99.17
Z-O-N-F-S	87.00	87.00	96.44

Πιο αναλυτικά, αναφορικά με το πρόβλημα 2 κλάσεων, η Ακρίβεια είναι 99,2% και 99,5%, για το πρώτο (ZONF-S) και το δεύτερο (Z-S) πρόβλημα ταξινόμησης αντίστοιχα. Η συντριπτική πλειονότητα των μελετών επικεντρώνεται σε αυτά τα προβλήματα ταξινόμησης. Για το πρόβλημα 3 κλάσεων, η μέση ακρίβεια είναι 98% και 98,33%, για το τρίτο (ZONF-S) και το τέταρτο (Z-S) πρόβλημα ταξινόμησης αντίστοιχα. Η πιο δύσκολη ταξινόμηση είναι αυτή που εμφανίζεται στο πέμπτο πρόβλημα (Z-O-N-F-S). Η ακρίβεια αυτού του προβλήματος είναι 87% και είναι η χαμηλότερη τιμή της προτεινόμενης μεθόδου. Αυτό το αποτέλεσμα αποδίδεται στην εσφαλμένη ταξινόμηση μεταξύ των συνόλων N και F και συνεπώς στην μεμονωμένη Ευαισθησία αυτών των τάξεων, η οποία είναι 83% και 70% αντίστοιχα.

Με δεδομένο ότι το εύρος συχνότητας στο οποίο συμβαίνει οποιαδήποτε επιληπτική δραστηριότητα, είναι [0,5-30] Hz, και ορμώμενοι από την παγκόσμια βιβλιογραφία, η μεθοδολογία αναλύθηκε σε δύο κατευθύνσεις. Στην πρώτη περίπτωση, συμπεριλάβαμε όλους τους συντελεστές λεπτομέρειας (D1-D5) και τον συντελεστή προσέγγισης (A5). Στη δεύτερη περίπτωση, αποκλείσαμε από την ταξινόμηση τις

ζώνες υψηλής συχνότητας (D1 και D2). Στην πρώτη περίπτωση λάβαμε καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης για τα προβλήματα πολλαπλών κλάσεων (ZO-NF-S, Z-F-S και Z-O-N-F-S). Από την άλλη πλευρά, στη δεύτερη περίπτωση λήφθηκαν καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης για το πρόβλημα 2 κλάσεων, το οποίο είναι το πρώτο και το δεύτερο, και επιτεύχθηκε υψηλή ακρίβεια (100%) για το πρόβλημα ταξινόμησης Z-S. Τα αποτελέσματα της δεύτερης περίπτωσης όπου αφαιρέθηκαν από την ταξινόμηση οι ζώνες υψηλής συχνότητας (D1 και D2) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.3.

Πίνακας 6.3 Αποτελέσματα Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας ταξινόμησης για τα πέντε προβλήματα κατηγοριοποίησης

Πρόβλημα ταξινόμησης	Ακρίβεια (%)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
ZONF-S	98.40%	99.00%	96.00%
Z-S	100%	100%	100%
ZO-NF-S	97.40%	94.30%	98.65%
Z-F-S	97.33%	96.72%	98.66%
Z-O-N-F-S	82.80%	54.85%	95.37%

6.1.3.2 Εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας

Η βάση δεδομένων με ΗΕΓ καταγραφές που χρησιμοποιήθηκε στην εργασία (229) αφορά καταγραφές που συγκεντρώθηκαν από το Κέντρο Επιληψίας του Πανεπιστημίου του Freiburg και είναι διαθέσιμες μέσω του project EPILIPSIAE (97). Η βάση αφορά πολύωρες καταγραφές έξι ενδοκρανιακών ηλεκτροδίων (τρία εστιακά και 3 μη εστιακά) που λήφθηκαν από 21 ασθενείς κατά τη διάρκεια προκριτικής, κριτικής και μεσοκριτικής δραστηριότητας. Η συχνότητα δειγματοληψίας είναι 256 Hz. Η βάση περιγράφεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 4.

Στην εργασία (229) χρησιμοποιήθηκε μόνο ένα κανάλι κριτικής δραστηριότητας για κάθε καταγραφή για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα του αλγορίθμου στην ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας σε ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας. Με δεδομένο ότι η κριτική δραστηριότητα διαρκεί από 4,21 έως 1071,5 δευτερόλεπτα, η κάθε καταγραφή χωρίστηκε σε εποχές των 2 δευτερολέπτων χωρίς επικάλυψη (512 δείγματα), δημιουργώντας 1800 ΗΕΓ τμήματα για κάθε ασθενή.

Για την εκπαίδευση του ταξινομητή, οι εποχές που ανήκουν μεταξύ της έναρξης της επιληπτικής δραστηριότητας και της λήξης χαρακτηρίστηκαν ως «με κρίση» (seizure) ενώ οι υπόλοιπες εποχές ως «χωρίς κρίση» (non-seizure), σχηματίζοντας τις αντίστοιχες κλάσεις. Στο εξής για συντομία οι κλάσεις θα σημειώνονται ως seizure και non-seizure αντίστοιχα. Ακόμη, οι εποχές διάρκειας 2 δευτερολέπτων που βρίσκονται κοντά στην έναρξη και τη λήξη της κάθε κρίσης, δεν χρησιμοποιήθηκαν κατά την υπόλοιπη επεξεργασία. Σε ορισμένους ασθενείς, οι περιπτώσεις εποχών «non-seizure» ήταν πολύ περισσότερες από τις «seizure» οδηγώντας σε άνιση κατανομή των δεδομένων και συνεπώς σε κακή εκπαίδευση του ταξινομητή. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, οι εποχές «seizure» αυξήθηκαν με επανάληψη έως ότου οι εποχές «non-seizure» έφταναν περίπου το 10% των «seizure».

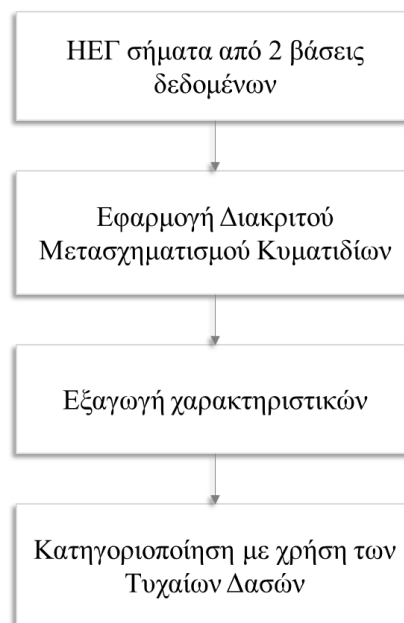
Τα αποτελέσματα για κάθε ασθενή περιγράφονται στον Πίνακα 6.4 Η καλύτερη Ευαισθησία (100%) επιτεύχθηκε για τους μισούς ασθενείς (ασθενείς 1, 7, 9, 12, 13, 17, 18, 19, 20 και 21), ενώ η χαμηλότερη Ευαισθησία ήταν 45,30% και προέκυψε από την ταξινόμηση του ασθενούς 11. Η Ειδικότητα ήταν επίσης υψηλή, φτάνοντας πάνω από 99% για όλους τους ασθενείς και για δέκα από αυτούς τους ασθενείς έφθασε το 100%.

Πίνακας 6.4 Αποτελέσματα Ευαισθησίας, Ειδικότητας και Ακρίβειας ταξινόμησης για το πρόβλημα seizure/non-seizure για κάθε ασθενή

Ασθενής	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Ακρίβεια (%)
1	100	100	100
2	95.24	99.83	99.37
3	97.80	99.83	99.64
4	98.90	100	99.90
5	99.44	100	99.95
6	98.58	99.77	99.64
7	100	99.94	99.95
8	96.72	100	99.69
9	100	100	100
10	95.03	99.65	99.21
11	45.30	99.20	93.78
12	100	99.94	99.95
13	100	100	100
14	87.85	99.65	98.53
15	60.99	99.45	95.61
16	93.37	100	99.37
17	100	99.94	99.95
18	100	100	100
19	100	100	100
20	100	100	100
21	100	99.89	99.90
Σύνολο	93.77	99.86	99.26

6.2 Μεθοδολογία για το Διαχωρισμό Κριτικής/ Μεσοκριτικής Δραστηριότητας

Έχοντας ως βάση τις προηγούμενες εργασίες αυτόματης ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας, αναπτύχθηκε μια ανανεωμένη έκδοση της αρχικής μεθοδολογίας με χρήση του DWT και του αλγορίθμου των Τυχαίων Δασών. Η προτεινόμενη μεθοδολογία αποτελείται από τρία βασικά στάδια: (i) ανάλυση σήματος με Διακριτό Μετασχηματισμός Κυματιδίων (ii) εξαγωγή χαρακτηριστικών και (iii) ταξινόμηση με χρήση των Τυχαίων Δασών. Στο πρώτο βήμα, εφαρμόστηκε DWT 5 επιπέδων, χωρίζοντας κάθε σήμα σε διάφορες υποζώνες συχνότητας. Στη συνέχεια, εξήχθησαν πέντε γραμμικά και μη γραμμικά χαρακτηριστικά από κάθε υποζώνη κύματος που σχημάτισαν το διάνυσμα χαρακτηριστικών. Τέλος, το σύνολο των χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση ενός ταξινομητή Τυχαίων Δασών. Η μέθοδος αξιολογήθηκε σε δύο βάσεις, τη βάση που διατίθεται από το Πανεπιστήμιο της Βόννης και τη βάση από το Κέντρο Επιληψίας του Πανεπιστημίου του Freiburg. Ένα διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.3.



Εικόνα 6.3 Συνοπτικό διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων και Τυχαίων Δασών

6.2.1 Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκε ο DWT, μια τεχνική ανάλυσης χρόνου-συχνότητας, κατά την οποία το σήμα αποσυντίθεται σε υποσήματα μισού μεγέθους και φάσματος, μετατοπίζοντας και διαστέλλοντας μια συνάρτηση που ονομάζεται μητρικό κυματίδιο. Για την ανάλυση του σήματος, απαιτείται μια σειρά από επίπεδα αποσύνθεσης, σε κάθε ένα από τα οποία το σήμα περνάει μέσα από ένα ζεύγος φίλτρων και προκύπτουν οι συντελεστές κυματιδίων. Η Ανάλυση Κυματιδίων περιγράφεται εκτενώς στο Κεφάλαιο 4.

Σε αυτή την εργασία, επιλέχθηκε DWT 5 επιπέδων με βάση την κυρίαρχη συχνότητα των δύο βάσεων, με στόχο να διαχωριστούν και να αποκαλυφθούν οι ζώνες συχνοτήτων που έχουν σημασία για τη μελέτη της επιληπτικής δραστηριότητας. Το μητρικό κύμα επιλέχθηκε ύστερα από έλεγχο των κυματιδίων της οικογένειας Daubechies, καθώς φάνηκαν ως τα πιο κατάλληλα για την ανάλυση των ΗΕΓ καταγραφών. Τα επίπεδα αποσύνθεσης με τις αντίστοιχες συχνότητες και για τις δύο βάσεις δεδομένων παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.5.

Πίνακας 6.5 Επίπεδα ανάλυσης για τις ΗΕΓ καταγραφές της βάσης της Βόννης (173,61 Hz) και της Freiburg (256 Hz), όπως προκύπτουν από το Διακριτό Μετασχηματισμό Κυματιδίων. Με το γράμμα D συμβολίζονται οι συντελεστές λεπτομερειών (detail coefficients) για κάθε επίπεδο και με το γράμμα A ο συντελεστής προσέγγισης (approximation coefficient) του τελευταίου επιπέδου.

Συντελεστής σήματος	Εύρος συχνοτήτων για τη βάση του Πανεπιστημίου της Βόννης (Hz)	Εύρος συχνοτήτων για τη βάση του Πανεπιστημίου της Freiburg (Hz)
D1	43.4-86.8	64-128
D2	21.7-43.4	32-64
D3	10.8-21.7	16-32
D4	5.4-10.8	8-16
D5	2.7-5.4	4-8
A5	0-2.7	0-4

Όμοια με τις αρχικές μελέτες (22)(229), επιλέχθηκε ένα διάνυσμα χαρακτηριστικών μικρής διάστασης που εμφάνισε καλή απόδοση στον εντοπισμό των επιληπτικών κρίσεων όταν εφαρμόστηκε στη βάση του Πανεπιστημίου της Βόννης και σε μέρος της βάσης του Πανεπιστημίου της Freiburg.

Το διάνυσμα χαρακτηριστικών περιλαμβάνει τον υπολογισμό των εξής χαρακτηριστικών:

- Ενέργεια
- Εντροπία
- Τυπική απόκλιση
- Διακύμανση και
- Μέσος όρος των απόλυτων τιμών των συντελεστών σε κάθε υποζώνη.

Το διάνυσμα χαρακτηριστικών στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση ενός ταξινομητή Τυχαίων Δασών.

6.2.2 Κατηγοριοποίηση με χρήση Τυχαίων Δασών

Ο αλγόριθμος των Τυχαίων Δασών είναι ένας συνδυαστικός αλγόριθμος ο οποίος στηρίζεται στη λειτουργία των Δέντρων Απόφασης. Η βασική ιδέα είναι ότι ένας συνδυασμός από Δέντρα Απόφασης μπορεί να παράγει βελτιωμένη Ακρίβεια. Τα δέντρα αναπτύσσονται σε δυαδικό διαχωρισμό χρησιμοποιώντας σε κάθε κόμβο χαρακτηριστικά που επιλέγονται τυχαία. Σε κάθε επίπεδο ανάπτυξης, ο κόμβος διαχωρίζεται δυαδικά εφαρμόζοντας μια συνθήκη ελέγχου, για κάθε διαφορετικό χαρακτηριστικό από το διάνυσμα των χαρακτηριστικών. Η συνθήκη αυτή επιλέγεται ώστε να

μεγιστοποιείται η ποσότητα της πληροφορίας. Με τον τρόπο αυτό σε κάθε δέντρο απόφασης δημιουργείται το σύνολο εκπαίδευσης και το σύνολο δοκιμής και το κάθε δέντρο είναι υπεύθυνο για τη δική του πρόβλεψη. Στο τέλος, τα δέντρα απόφασης ψηφίζουν την επικρατέστερη κλάση. Αναλυτικά ο αλγόριθμος των Τυχαίων Δασών περιγράφεται στην Ενότητα 5.1.2.4.

Αναφορικά με το διάνυμα χαρακτηριστικών, η βάση δεδομένων του Πανεπιστημίου του Freiburg είναι πιο περίπλοκη από αυτή του Πανεπιστημίου της Βόννης και με πολύωρες καταγραφές. Θεωρείται δεδομένο πως οποιαδήποτε επιληπτική δραστηριότητα λαμβάνει χώρα σε συχνότητες μικρότερες των 20 Hz. Συνεπώς, κρίθηκε αναγκαίο για τη μείωση της πολυπλοκότητας και του υπολογιστικού χρόνου της μεθοδολογίας, οι ζώνες υψηλής συχνότητας που αντιστοιχούν στους συντελεστές λεπτομέρειας του 1ου και του 2ου επιπέδου αποσύνθεσης (D1 και D2) να αφαιρεθούν και τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά να μη συμπεριληφθούν στο τελικό διάνυμα εκπαίδευσης του ταξινομητή.

6.2.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης

Η προτεινόμενη μεθοδολογία έχει αξιολογηθεί σε δύο από τις πιο ευρέως μελετημένες βάσεις ΗΕΓ καταγραφών, τη βάση από το Πανεπιστήμιο της Βόννης με ΗΕΓ καταγραφές μικρής διάρκειας και τη βάση από το Πανεπιστήμιο της Freiburg με ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας. Για την αξιολόγηση της απόδοσης της προτεινόμενης μεθοδολογίας στην ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας, υπολογίστηκαν η Ευαισθησία, η Ειδικότητα και η Ακρίβεια της ταξινόμησης. Για προβλήματα πολλαπλών κλάσεων που εξετάζονται από τη βάση δεδομένων του Πανεπιστημίου της Βόννης, η Ευαισθησία και η Ειδικότητα προκύπτουν από τη μέση τιμή για όλες τις κλάσεις.

6.2.3.1 Εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μικρής διάρκειας

Για την εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μικρής διάρκειας χρησιμοποιήθηκε η βάση αναφοράς του Πανεπιστημίου της Βόννης που είναι γνωστή από προηγούμενες μελέτες. Η βάση περιγράφεται μερικώς στην παράγραφο 6.1.3 του παρόντος κεφαλαίου και εκτενώς στο Κεφάλαιο 3. Υπενθυμίζεται ότι η βάση περιλαμβάνει ΗΕΓ καταγραφές 23,6 δευτερολέπτων φυσιολογικής (σύνολα Z, O), μεσοκριτικής (σύνολα N, F) και κριτικής (σύνολο S) δραστηριότητας που λήφθηκαν με συχνότητα δειγματοληψίας τα 173,61 Hz.

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της προτεινόμενης μεθοδολογίας στον εντοπισμό της επιληπτικής δραστηριότητας, κάθε ΗΕΓ καταγραφή χωρίστηκε σε εποχές των 2 δευτερολέπτων (347 δείγματα) χωρίς επικάλυψη, οδηγώντας σε 1100 τμήματα για κάθε επιμέρους σύνολο και σε 5500 τμήματα συνολικά. Επτά διαφορετικά προβλήματα ταξινόμησης δημιουργήθηκαν και συγκεκριμένα τα

- ZONF-S
- Z-S
- NF-S
- F-S
- ZO-NF-S
- Z-F-S και
- ZO-N-F-S

τα οποία έχουν μελετηθεί στην πλειονότητα των εργασιών που εφαρμόζουν τη μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης της επιληψίας στη βάση του Πανεπιστημίου της Βόννης.

6.2.3.2 Εφαρμογή σε ΗΕΓ καταγραφές μεγάλης διάρκειας

Η προτεινόμενη μεθοδολογία εφαρμόστηκε επιπλέον στη βάση αναφοράς του Πανεπιστημίου του Freiburg που περιλαμβάνει ΗΕΓ καταγραφές κριτικής και μεσοκριτικής δραστηριότητας από 21 επιληπτικούς ασθενείς διάρκειας περίπου μίας ώρας. Κάθε καταγραφή λαμβάνεται από 6 ηλεκτρόδια με συχνότητα δειγματοληψίας τα 256 Hz και 24 – 26 καταγραφές είναι διαθέσιμες για κάθε ασθενή. Η συγκεκριμένη βάση δεδομένων περιγράφεται μερικώς στην παράγραφο 6.1.3.2 του παρόντος κεφαλαίου και αναλυτικά στο Κεφάλαιο 3.

Στη συγκεκριμένη εργασία (235), χρησιμοποιήθηκε ίσος αριθμός ΗΕΓ καταγραφών κριτικής και μεσοκριτικής δραστηριότητας και από τους 21 ασθενείς. Δύο κρίσεις από τον Ασθενή 1 και μία κρίση από τον Ασθενή 7 εξαιρέθηκαν από την ανάλυση λόγω τεχνικών ζητημάτων: από τον Ασθενή 1, η πρώτη επιληπτική κρίση διακόπτεται κατά την εγγραφή και η δεύτερη έχει καταγεγραμμένο λανθασμένο χρόνο λήξης. Από την άλλη μεριά, η κρίση από τον Ασθενή 7 δε συμπεριλήφθηκε λόγω κατεστραμμένης καταγραφής στο 5ο κανάλι. Έτσι, ο συνολικός αριθμός των κρίσεων που περιλαμβάνονται στην ανάλυση είναι 85 (από τις 88 που περιγράφονται στη βάση συνολικά).

Αρχικά, οι καταγραφές κριτικής και μεσοκριτικής δραστηριότητας από κάθε ασθενή χωρίστηκαν σε εποχές των 2 δευτερολέπτων (512 δείγματα) χωρίς επικάλυψη, οδηγώντας σε 1800 τμήματα για κάθε περίοδο ανά ασθενή. Δεδομένου ότι η διάρκεια της κρίσης κυμαίνεται από 4,21 έως 1071,5 δευτερόλεπτα, επιλέχθηκε ένα παράθυρο μήκους 2 δευτερολέπτων, για την καλύτερη μελέτη της επιληπτικής δραστηριότητας όλων των ασθενών.

Τα τμήματα επιληπτικής δραστηριότητας μεταξύ την έναρξη και τη λήξη της κρίσης επιλέχθηκαν, ενώ τα δύο τμήματα για κάθε κρίση, που περιέχουν την έναρξη και το τέλος της κρίσης, εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Τα επιλεγμένα τμήματα διαμόρφωσαν την κλάση κριτικής δραστηριότητας (ictal), η οποία περιέχει τη συνολική επιληπτική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της κρίσης για κάθε ασθενή.

Όσον αφορά τα ΗΕΓ τμήματα μεσοκριτικής δραστηριότητας, επιλέχθηκε ένας συγκεκριμένος αριθμός εποχών από διαφορετικές καταγραφές μεσοκριτικής δραστηριότητας από κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα, ο αριθμός επιλέχθηκε με κριτήριο το πλήθος των μεσοκριτικών εποχών να είναι 10 φορές το πλήθος των κριτικών. Το κριτήριο αυτό λήφθηκε διότι η μεσοκριτική δραστηριότητα κυριαρχεί στη συγκεκριμένη βάση ΗΕΓ καταγραφών και η παράλειψη του συγκεκριμένου κριτηρίου θα οδηγούσε σε μεγάλη ανισορροπία των τελικών δεδομένων. Συνεπώς, τα τμήματα που επιλέχθηκαν χρησιμοποιήθηκαν για τη διαμόρφωση της κλάσης μεσοκριτικής δραστηριότητας (interictal) για κάθε ασθενή. Ο Πίνακας 6.6 παρουσιάζει τα ΗΕΓ δεδομένα για κάθε ασθενή. Συνολικά, από την αρχική βάση περιλαμβάνονται 28,6 ώρες δεδομένων, εκ των οποίων 2,6 ώρες κριτικής δραστηριότητας και 26 ώρες μεσοκριτικής δραστηριότητας.

Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται ως προς τη συνολική Ακρίβεια, την Ευαισθησία / μέση Ευαισθησία και την Ειδικότητα / μέση Ειδικότητα, για τις βάσεις Bonn DB και Freiburg DB περιγράφονται στον Πίνακα 6.7.

Πίνακας 6.6 Χαρακτηριστικά ασθενών, αριθμός επιληπτικών κρίσεων και αριθμός ΗΕΓ εποχών κριτικής και μεσοκριτικής δραστηριότητας για κάθε ασθενή της βάσης του Πανεπιστημίου της Freiburg

Ασθενής	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Αριθμός κρίσεων	Αριθμός εποχών κριτικής (ictal) δραστηριότητας	Αριθμός εποχών μεσοκριτικής (interictal) δραστηριότητας
1	θήλυο	15	3	14	140
2	άρρεν	38	3	174	1740
3	άρρεν	14	5	226	2260
4	θήλυο	26	5	207	2070
5	θήλυο	16	5	103	1030
6	θήλυο	31	3	89	890
7	θήλυο	42	2	188	1880
8	θήλυο	32	2	160	1600
9	άρρεν	44	5	276	2760
10	άρρεν	47	5	1019	10190
11	θήλυο	10	4	307	3070
12	θήλυο	42	4	103	1030
13	θήλυο	22	2	155	1550
14	θήλυο	41	4	426	4260
15	άρρεν	31	4	284	2840
16	θήλυο	50	5	294	2940
17	άρρεν	28	5	207	2070
18	θήλυο	25	5	25	250
19	θήλυο	28	4	19	190
20	άρρεν	33	5	205	2050
21	άρρεν	13	5	199	1990
Σύνολο			85	4680	46800

Πίνακας 6.7 Αποτελέσματα Ακρίβειας, Ευαισθησίας, Ειδικότητας ταξινόμησης για διαφορετικά προβλήματα κατηγοριοποίησης από τη βάση της Bonn και για το πρόβλημα ictal/interictal (κριτικής/μεσοκριτικής δραστηριότητας) της βάσης της Freiburg.

	Πρόβλημα ταξινόμησης	Ακρίβεια (%)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
<i>Βάση Bonn</i>	ZONF-S	99.16	99.52	91.56
	Z-S	99.95	100	91.66
	NF-S	98.15	98.64	97.18
	F-S	97.77	97.64	97.91
	ZO-NF-S	95.84	96.04*	97.75*
	Z-F-S	96.09	96.09*	98.01*
	Z-O-N-F-S	82.25	82.25*	95.00*
	Μέσος όρος	95.60	95.74	95.58
<i>Βάση Freiburg</i>	ictal/interictal	97.74	99.74	97.30

*μέσος όρος για όλες τις κλάσεις

Κεφάλαιο 7

Συμπεράσματα και Μελλοντική Εργασία

Σύνοψη

Στο τελευταίο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της διδακτορικής διατριβής όπως αυτά αποτυπώνονται από 4 ολοκληρωμένες μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων και την ανίχνευση και εκτίμηση της AD από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά. Ακόμη, αναφέρονται οι μελλοντικοί στόχοι για την επέκταση της έρευνας σε επόμενες ερευνητικές εργασίες που ήδη έχει ξεκινήσει και εφαρμόζεται σε πρωτότυπα ΗΕΓ δεδομένα νευρολογικών διαταραχών και γνωσιακών καταστάσεων.

7.1 Συμπεράσματα διδακτορικής διατριβής

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάστηκαν 4 βασικές μεθοδολογίες ανάλυσης και επεξεργασίας των ΗΕΓ σημάτων με εφαρμογή σε περιπτώσεις ασθενών με AD και επιληπτικών ασθενών. Συγκεκριμένα, παρουσιάστηκαν 2 μεθοδολογίες για την ανάλυση των ΗΕΓ καταγραφών από ασθενείς με AD, οι οποίες εφαρμόστηκαν σε πρωτότυπα κλινικά ΗΕΓ δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη Β' Νευρολογική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης. Οι ΗΕΓ καταγραφές συγκεντρώθηκαν από 14 ασθενείς σε διαφορετικό στάδιο της νόσου και 10 υγιείς ηλικιωμένους. Η μεθοδολογία ανίχνευσης της AD και διάκρισης των σταδίων της με εφαρμογή του DWT και Τυχαίων Δασών πέτυχε υψηλά ποσοστά ταξινόμησης σε 7 προβλήματα κατηγοριοποίησης που είναι συγκρίσιμα με άλλες μελέτες και σε περιπτώσεις καλύτερα. Ακόμη, φαίνεται ότι η καλύτερες εγκεφαλικές περιοχές αναφορικά με τη διάκριση της νόσου είναι η κεντρική περιοχή, η οπίσθια που περιλαμβάνει την ινιακή και βρεγματική περιοχή του εγκεφάλου και των δύο ημισφαιρίων καθώς και ο κροταφικός λοβός του αριστερού ημισφαιρίου.

Η μεθοδολογία για την εκτίμηση της βαρύτητας της AD όπως εκφράζεται από το γνωσιακό δείκτη MMSE, με ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά εμφανίζει υψηλές τιμές συντελεστή παλινδρόμησης τόσο για μεμονωμένα ηλεκτρόδια όσο και περιοχές ενδιαφέροντος που δημιουργήθηκαν. Πιο αναλυτικά, ελέγχθηκε ένα σύνολο ΗΕΓ φασματικών και στατιστικών χαρακτηριστικών και η ικανότητά τους στη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης. Τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας έδειξαν ότι τα ηλεκτρόδια που συσχετίζονται περισσότερο με τη μεταβολή του MMSE και συνεπώς με τη γνωσιακή έκπτωση είναι τα O2, T4, F4 με υψηλές τιμές συντελεστή προσδιορισμού (άνω του 0,5). Επιπλέον, οι περιοχές που συσχετίζονται περισσότερο με τη AD, και συνεπώς με την εξέλιξη της, είναι η οπίσθια και οι κροταφικές περιοχές και των δύο λοβών. Το συγκεκριμένο σύνολο χαρακτηριστικών είναι η πρώτη φορά που μελετάται και φαίνεται ότι η Προσεγγιστική εντροπία του δ ρυθμού, η Εντροπία δείγματος του δ ρυθμού και η Σχετική ισχύς του θ ρυθμού είναι σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης της βαθμολογίας MMSE.

Αναφορικά με τη μελέτη της επιληψίας, η βασική μεθοδολογία ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων αποτελείται από τέσσερα στάδια. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε ο DWT, ο οποίος αποσύνθεσε τις ΗΕΓ καταγραφές σε 5 ζώνες καλύπτοντας τους 5 βασικούς ρυθμούς του ΗΕΓ και ο αλγόριθμος SVM που εκπαιδεύτηκε στη Bonn DB και σε μέρος της Freiburg DB σε γνωστά προβλήματα ταξινόμησης. Έπειτα, η μεθοδολογία τροποποιήθηκε στο στάδιο της μηχανικής μάθησης και χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος των Τυχαίων Δασών που εκπαιδεύτηκε σε γνωστά από τη βιβλιογραφία προβλήματα ταξινόμησης για τη Bonn DB όσο και στο σύνολο των επιληπτικών κρίσεων από τη Freiburg DB για το πρόβλημα ταξινόμησης ictal/interictal.

Τα βασικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν την παρούσα διατριβή αναφορικά με την ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων είναι τα υψηλά ποσοστά ταξινόμησης που επιτεύχθηκαν τόσο στη Bonn DB όσο και στη Freiburg DB για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης. Πιο αναλυτικά, η ευρωστία της μεθοδολογίας έγκειται στο γεγονός ότι πολλές ερευνητικές προσεγγίσεις προσπάθησαν να ανιχνεύσουν την επιληπτική δραστηριότητα, όπως αυτή εμφανίζεται σε μια βάση δεδομένων, και όταν προσπάθησαν να εφαρμόσουν την ίδια μεθοδολογία σε κάποια άλλη βάση τα αποτελέσματα ταξινόμησης έπεφταν σημαντικά. Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των καταγραφών που καταγράφονται κατά τη διάρκεια των κρίσεων από τη Freiburg DB και η Ευαισθησία έφτασε το 99,74%. Σε αντίθεση με άλλες ερευνητικές εργασίες που χρησιμοποιούν μέρος της βάσης και περιορισμένο αριθμό ασθενών, η προτεινόμενη μεθοδολογία αξιοποίησε τις καταγραφές ενδιαφέροντος από το σύνολο των ασθενών που πάσχουν από επιληψία. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα συμπεράσματα αναλυτικά για κάθε μελέτη.

7.1.1 Συμπεράσματα Μεθοδολογίας για την Ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ

Η μεθοδολογία που αναλύθηκε εκτενώς στην Ενότητα 5.1 έδειξε σημαντικά αποτελέσματα στη διάκριση ανάμεσα σε υγιείς ηλικιωμένους και ομάδες ασθενών με AD, όπως επίσης και στο διαχωρισμό των σταδίων της νόσου (ήπια AD / μέτρια AD). Όσον αφορά το μήκος του παραθύρου, τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλές τιμές Ακρίβειας ταξινόμησης καθώς το μήκος του παραθύρου αυξανόταν σταδιακά και τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης λήφθηκαν για εποχές των 12 δευτερολέπτων.

Σε αυτή τη μελέτη (208), εξετάστηκε η ασυμμετρία του εγκεφάλου αφού σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την επεξεργασία της εγκεφαλικής πληροφορίας (215),(216). Γενικά, υγιή ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν φλοιώδη ατροφία η οποία σχετίζεται κυρίως από την ηλικία και σταδιακά μπορεί να οδηγήσει σε Ήπια Γνωστική Διαταραχή χωρίς ωστόσο σημαντικές λειτουργικές αλλοιώσεις. Η ασυμμετρία του εγκεφάλου σε υγιή άτομα έγινε εμφανής κυρίως στον δεξιό κροταφικό λοβό, όπου εμφανίστηκαν υψηλότερα δυναμικά, εξαιτίας της λεπτύνσης του φλοιού του εγκεφάλου. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με AD, εμφανίστηκε διάχυτη ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού, δυσλειτουργία του εγκεφάλου και χαμηλότερα δυναμικά. Τα συμπτώματα των ασθενών με AD οφείλονταν σε παθολογικές αλλοιώσεις σε πολλές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και έγιναν πιο σοβαρά καθώς προχωρούσε η ασθένεια. Ο ιππόκαμπος είναι η εγκεφαλική δομή που επηρεάστηκε κυρίως από τη νόσο, και η ασυμμετρία του ιππόκαμπου μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς με τη AD. Επίσης, μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI) (217) έχουν δείξει πρόσθετη ατροφία του φλοιού του κροταφικού λοβού των ασθενών με AD, που σημαίνει ότι ο βαθμός ασυμμετρίας του εγκεφάλου μειώθηκε προοδευτικά σε ασθενείς με AD (218). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη, όσον αφορά τις λειτουργικές ανωμαλίες σε ασθενείς με τη νόσο σε σύγκριση με ηλικιωμένα υγιή άτομα, ήταν σύμφωνα με τα ευρήματα της βιβλιογραφίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η νόσος AD διαγνώστηκε καλύτερα από τις ΗΕΓ καταγραφές που λήφθηκαν από την κεντρική, την ινιακο-βρεγματική περιοχή και την αριστερή πλευρά του κροταφικού λοβού παρά από την πρόσθια περιοχή και στη δεξιά πλευρά του κροταφικού λοβού. Η διάκριση των ατόμων με AD έναντι υγιών ηλικιωμένων μαρτύρων και ο διαχωρισμός της βαρύτητας της νόσου, γίνεται καλύτερα στην Κεντρική και την Οπίσθια περιοχή για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης. Τα συμπεράσματα αυτά είναι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία από την οποία προκύπτει ότι η ινιακο-βρεγματική περιοχή (85),(219),(220) και το αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου (67),(221) επηρεάζονται περισσότερο στη AD από ότι η μετωπιαία περιοχή και το δεξί ημισφαίριο.

Επίσης, η ταξινόμηση μεταξύ υγιών ηλικιωμένων ατόμων και ασθενών με μέτρια AD (Ελέγχου - ήπια AD / μέτρια AD και Ελέγχου/μέτρια AD) έδωσε την καλύτερη Ακρίβεια ταξινόμησης τόσο στην ταξινόμηση με δεδομένα από όλες τις περιοχές του εγκεφάλου όσο και ξεχωριστά για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος. Γίνεται αντιληπτό ότι ήταν πιο εύκολο για τον ταξινομητή να ανιχνεύσει τις ΗΕΓ αλλαγές μεταξύ υγιών ηλικιωμένων και ασθενών σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου, από ότι μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών σε ήπιο στάδιο της AD, οι οποίοι εμφάνιζαν μικρότερη νοητική έκπτωση. Επιπλέον, το πιο δύσκολο πρόβλημα ταξινόμησης ήταν το πρόβλημα 3 κατηγοριών (Ελέγχου/ ήπια AD / μέτρια AD), το οποίο παρουσίασε τις χειρότερες επιδόσεις τόσο στην ταξινόμηση ολόκληρου του εγκεφάλου όσο και για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος. Η χαμηλή Ακρίβεια αυτού του προβλήματος οφείλεται κυρίως στην εσφαλμένη ταξινόμηση των ασθενών με ήπια AD ως υγιή άτομα.

Κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, αρκετές από τις προηγούμενες μελέτες (222),(223),(224) αφορούσαν υγιή ηλικιωμένα άτομα, ασθενείς με AD και ασθενείς με MCI, που είναι ένα πρόδρομο στάδιο της AD, και όχι στάδιο της νόσου (222). Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 3, σε αυτή τη

μελέτη οι ασθενείς με MCI δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση και οι πειραματικές μελέτες εξαιρέθηκαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Επομένως, δεν είναι δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης με προηγούμενες αναφορές που σχετίζονταν με το MCI.

Η προτεινόμενη μέθοδος με στατιστικά, φασματικά και μη γραμμικά χαρακτηριστικά και Τυχαία Δάση εμφάνισε υψηλότερα ποσοστά Ακρίβειας ταξινόμησης από μια προηγούμενη μελέτη (55) και για τα τέσσερα δυαδικά προβλήματα ταξινόμησης (Ελέγχου/ AD, Ελέγχου/ ήπια AD, Ελέγχου/ μέτρια AD και ήπια AD / μέτρια AD). Οι Falk *et al.* (55) πρότειναν μια μέθοδο κατά την οποία ο μετασχηματισμός Hilbert-Huang χρησιμοποιήθηκε για να αποσυνθέσει τα ΗΕΓ σήματα σε 5 ζώνες συχνοτήτων και στη συνέχεια εξήχθη η ενέργεια της διαμόρφωσης πλάτους για κάθε ΗΕΓ ρυθμό. Οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης εκπαιδεύτηκαν και δοκιμάστηκαν και η Ακρίβεια ταξινόμησης έφτασε το ποσοστό 90,60% για το πρόβλημα Ελέγχου/ AD. Σε μια ακόμη εργασία (79), με περισσότερα προβλήματα ταξινόμησης, υπολογίστηκαν η Σχετική Ισχύς των 5 βασικών ρυθμών, ο ρυθμός διαμόρφωσης πλάτους, η Συνοχή και ο συγχρονισμός φάσης. Η ταξινόμηση με SVM πραγματοποιήθηκε για τα 3 προβλήματα κατηγοριοποίησης: α) Ελέγχου/ήπια AD/μέτρια AD, β) Ελέγχου/ήπια AD και γ) ήπια AD/μέτρια AD και η Ακρίβεια ταξινόμησης έφτασε το 78.9%, 90.8% και 96.3% για τα 3 προβλήματα αντίστοιχα.

Αναφορικά με το πρόβλημα ταξινόμησης Ελέγχου/AD, στο οποίο έχουν επικεντρωθεί περισσότερες μελέτες, υψηλά επίπεδα ακρίβειας άνω του 95% παρουσιάζονται στις εργασίες (51),(54),(68), (81),(83). Οι Kulkarni *et al.* (68) υπολόγισαν φασματικά χαρακτηριστικά από 50 ασθενείς με AD και 50 υγιή άτομα. Το διάνυσμα χαρακτηριστικών με Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης πέτυχε Ακρίβεια ταξινόμησης 96% για τη διάκριση των ασθενών με AD από τους υγιείς μάρτυρες (Ελέγχου/ AD). Ωστόσο, η βαθμολογία MMSE των υγιών μαρτύρων κυμαίνεται από 25 έως 30, ενώ στην παρούσα εργασία οι υγιείς μάρτυρες έχουν βαθμολογία 30. Στο εύρος της MMSE στην εργασία (68) εμπίπτουν και τα άτομα με MCI, επομένως, η σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης με την εργασία (68) δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστη. Επίσης, στην εργασία (83) οι Song *et al.* πρότειναν μια μεθοδολογία κατά την οποία δημιούργησαν λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου με βάση τον υπολογισμό της Εντροπίας Πολλαπλής Κλίμακας και αξιολόγησαν αρκετούς ταξινομητές. Η Ακρίβεια ταξινόμησης για το πρόβλημα Ελέγχου/ AD με το ταξινομητή kNN ήταν 96,24%. Παρόλα αυτά, η βαθμολογία MMSE των ατόμων με AD που περιλαμβάνονται σε αυτή τη μελέτη κυμαίνεται από 15,5 έως 27,1 και περιλαμβάνει ασθενείς με μέτρια AD και άτομα με MCI (βαθμολογία MMSE = $21,3 \pm 5,8$). Συνεπώς, δεδομένου ότι στην παρούσα μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με MCI, η σύγκριση με την αναφορά (83) δεν είναι εφικτή. Ακόμη, στη μελέτη (54) υπολογίστηκε ο μέσος όρος του μέτρου του CWT για όλους του συντελεστές για κάθε ένα από τα 23 κανάλια. Τα αποτελέσματα της ανίχνευσης της ομάδας Αλτσχάιμερ έδειξαν ότι η Ακρίβεια ταξινόμησης με τον αλγόριθμο kNN έφτασε το 83,41% για το πρόβλημα Ελέγχου/AD και 99% για τα κανάλια P3 και O1. Δεδομένου ότι στην παρούσα έρευνα δεν έχει γίνει ανίχνευση της AD σε επίπεδο καναλιών αλλά συνολικά σε επίπεδο περιοχών ενδιαφέροντος, η σύγκριση με την εργασία (54) αναφορικά με την Ακρίβεια ταξινόμησης για τα κανάλια P3 και O1 δεν είναι άμεση.

Η μεθοδολογία που παρουσιάζεται στην εργασία (81), υπερτερεί της προτεινόμενης όσον αφορά τα αποτελέσματα ταξινόμησης. Οι Yu *et al.* δημιούργησαν λειτουργικά δίκτυα βάσει του Δείκτη Συγχρονισμού Φάσης και πρότειναν μια ταξινόμηση που βασίζεται σε ένα ασαφές μοντέλο ταξινόμησης. Η Ακρίβεια ταξινόμησης για το διαχωρισμό Ελέγχου/AD έφτασε το 97,30%. Ωστόσο, η βαθμολογία MMSE για τους ασθενείς με AD κυμαίνεται από 12 έως 15, που σημαίνει ότι πρόκειται για ασθενείς που βρίσκονται σε μέτριο στάδιο της νόσου. Ως εκ τούτου, η σύγκριση με την εργασία (81) γίνεται για το πρόβλημα ταξινόμησης Ελέγχου/μέτρια AD της παρούσας μελέτης, στην οποία η Ακρίβεια έφτασε το 96,76%. Τέλος, στην εργασία (51) υπολογίστηκε η ισχύς για τις ζώνες συχνοτήτων δ , θ , α και β για όλα τα ηλεκτρόδια μαζί αλλά και για περιοχές ενδιαφέροντος, όπως επίσης και η

μεταβολή των ρυθμών θ και α . Η καμπύλη ROC έδειξε ότι Ακρίβεια ταξινόμησης με το δείκτη μεταβολής α/θ για το αριστερό ημισφαίριο έφτασε το 95,3% για το πρόβλημα ταξινόμησης Ελέγχου/AD. Ωστόσο η Ακρίβεια ταξινόμησης και για τα δύο ημισφαίρια είναι χαμηλότερη (92,2%), συνεπώς η παρούσα μελέτη υπερτερεί της εργασίας (51) ως προς την Ακρίβεια ταξινόμησης. Στον Πίνακα 7.1 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά οι πειραματικές μελέτες με αντικείμενο έρευνας την ανίχνευση της νόσου Αλτσχάιμερ που αναφέρουν αποτελέσματα Ακρίβειας, Ευαισθησίας και Ειδικότητας.

Πίνακας 7.1 Συγκριτικός πίνακας εργασιών με αντικείμενο μελέτης την ανίχνευση της Νόσου Αλτσχάιμερ. Το σύνολο των ΗΕΓ που προέρχονται από υγιείς ηλικιωμένους και χαρακτηρίζουν την ομάδα Ελέγχου σημειώνεται με «Ε» και το σύνολο των ΗΕΓ από ασθενείς με Νόσο Αλτσχάιμερ με «AD».

Συγγραφείς	Έτος	E/AD	MMSE	Διάρκεια		Πρόβλημα ταξινόμησης	Αποτελέσματα		
				ΗΕΓ (δευτ)	Μεθοδολογία		Ακρίβεια	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Yu <i>et al.</i> (81)	2019	30/30	12-15 28-30	120	εποχές 8-δευτ, Δείκτης Συγχρονισμού Φάσης, N-TSK, Διασταυρωμένη Επικύρωση 5 τμημάτων	CN/AD	97,30%	95,48%	96,87%
Durongbhan <i>et al.</i> (54)	2019	20/20	-	12	εποχές 4-δευτ (8000), FFT, CWT, μέσος όρος του μέτρου του FFT και του CWT, kNN, Διασταυρωμένη Επικύρωση 10 τμημάτων	CN/AD	83,41%	73,80%	86,89%
Kulkarni <i>et al.</i> (68)	2018	50/50	>=25 =< 24	20	εποχές ~5 δευτ, Φασματικό κεντροειδές, Φασματικό roll-off, Φασματική εντροπία, Ρυθμός Διέλευσης από το μηδέν, SVM, 50% εκπαίδευση, 50% έλεγχος	CN/AD	96,00%	96,00%	96,00%
Song <i>et al.</i> (83)	2018	15/15	21.3 ± 5.8 27.1 ± 1.3	60	8-δευτ (8192), MSE SVM, Δοκιμασία Mann-Whitney	CN/AD	96,24%	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Kulkarni and Bairagi (67)	2017	50/50	-	-	εποχές 3 - 5 δευτ (3072-5120), Σχετική Ισχύς Ζώνης, Lempel Ziv πολυπλοκότητα, μέσος όρος, διακύμανση Φασματική εντροπία, Φασματικό κεντροειδές, Φασματικό roll-of, Ρυθμός Διέλευσης από το μηδέν,SVM, 50% εκπαίδευση, 50% έλεγχος	CN/AD	96,00%	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Cassani <i>et al.</i> (79)	2014	24/35	12.8 ± 5 19.2 ± 5.2 28.5 ± 1.7	480	Ανάλυση Ανεξαρτήτων Συνιστωσών με βάση την Ανάλυση Κυματιδίων, Σχετική Ισχύς δ , θ , α , β , γ , ρυθμός διαμόρφωσης πλάτους, Συνοχή, συγχρονισμός φάσης. SVM, Διασταυρωμένη Επικύρωση 10 τμημάτων	α) CN/ήπια AD/ μέτρια AD β) CN/ήπια AD γ) ήπια AD / μέτρια AD	α) 78,90% β) 90,80% γ) 96,30%	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται

Falk <i>et al.</i> (55)	2012	11/21	14.8 ± 3.9 18.5 ± 4.7 26.6 ± 2.7	48	εποχές 5-δευτ, Μετασχηματισμός Hilbert-Huang Ενέργεια Διαμόρφωσης πλάτους δ , θ , α , β , γ , SVM	α) CN/AD β) CN/ήπια AD γ) CN/μέτρια AD δ) ήπια AD/ μέτρια AD	α) 90,60% β) 74,10% γ) 71,40% δ) 53,80%	α) 90,90%	α) 90,50%
Fonseca <i>et al.</i> (51)	2011	30/34	17.2 ± 4.5 26.8 ± 2.1	46-66	εποχές 2.56-δευτ (512), FFT, Ισχύς δ , θ , α , β , γ , δείκτης μεταβολής θ , δείκτης μεταβολής α , δείκτης μεταβολής α/θ Καμπύλη ROC	CN/AD	92,20%	91,20%	93,30%
Tzimourta <i>et al.</i> (208)	2019	10/14	30 21 ± 1.3 15 ± 1.6	12	εποχές 10-δευτ (5120), Ενέργεια δ , θ , α , β , γ , Ισχύς δ , θ , α , β , γ , Προσεγγιστική εντροπία δ , θ , α , β , γ , Εντροπία μετάθεσης δ , θ , α , β , γ , Εντροπία Tsallis δ , θ , α , β , γ , Εντροπία δείγματος δ , θ , α , β , γ , Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας, Εντροπία Shannon, Μέση τιμή, Διακύμανση, Τυπική απόκλιση, Ασυμμετρία, Κυρτότητα, Ενδοτεταρτημοριακό εύρος, Τυχαία Δάση, Διασταυρωμένη Επικύρωση 10 τμημάτων	CN /AD CN ήπια AD CN /μέτρια AD ήπια AD/μέτρια AD CN -ήπια AD/μέτρια AD CN / ήπια AD/ μέτρια AD	91,80% 91,77% 96,76% 91,71% 94,99% 88,79%	91,79% 91,78% 96,76% 91,71% 95,00% 88,80%	86,75% 91,95% 93,17% 82,52% 85,47% 86,10%

7.1.2 Συμπεράσματα Μεθοδολογίας Εκτίμησης της Βαρύτητας της Νόσου Αλτσχάιμερ

Η προτεινόμενη μελέτη που παρουσιάζεται αναλυτικά στην Ενότητα 5.2 εμφανίζει σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη συσχέτιση της βαθμολογίας MMSE με ορισμένα ΗΕΓ χαρακτηριστικά πολυπλοκότητας. Τα αποτελέσματα της Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης αναφορικά με τον συντελεστή συσχέτισης (R^2) έδειξαν υψηλή συσχέτιση της μεταβολής της βαθμολογίας MMSE με απλά ΗΕΓ χαρακτηριστικά και ιδιαίτερα με την ισχύ ζώνης, την Εντροπία δείγματος και την Εντροπία μετάθεσης. Χαρακτηριστικά όπως η Προσεγγιστική Εντροπία, η Εντροπία Shannon και η Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας είναι σημαντικά μέτρα στα μοντέλα παλινδρόμησης σε πολλά ηλεκτρόδια.

Η SampEn εμφάνισε θετική συσχέτιση με το MMSE για τους ρυθμούς θ , α , β και γ . Όσον αφορά το δ ρυθμό, η SampEn συσχετίζεται θετικά για τα ηλεκτρόδια O1, O2 και Pz, ενώ συσχετίζεται αρνητικά για με την κροταφική περιοχή του αριστερού ημισφαιρίου και για τα ηλεκτρόδια Fp1, F3, F4, F7 και T3. Παρόμοια με προηγούμενη μελέτη (86), οι Tsai *et al.* υπολόγισαν την SampEn από 79 ασθενείς με AD και ανέφεραν μείωση της SampEn με την πρόοδο της νόσου. Επίσης, εμφάνισαν καλή συσχέτιση με τη βαθμολογία MMSE και συντελεστή συσχέτισης R^2 που κυμαίνεται από 0.361 έως 0.523 για τα Fp1, Fp2, F4 και T3.

Η PermEn είναι ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της βαθμολογίας MMSE και έχει αναφερθεί σε προηγούμενη μελέτη (61), ότι η PermEn μειώνεται σε ασθενείς με AD. Στην παρούσα μελέτη, η PermEn που υπολογίστηκε για ολόκληρο το φάσμα συχνοτήτων, μειώνεται επίσης καθώς η βαθμολογία MMSE λαμβάνει χαμηλές τιμές. Ακόμη, η PermEn υπολογίζεται για κάθε ΗΕΓ ρυθμό ξεχωριστά και παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το MMSE για το δ και θ ρυθμό και αρνητική συσχέτιση με τη βαθμολογία MMSE για τους ρυθμούς β και γ . Όσον αφορά τη PermEn του α ρυθμού, τα αποτελέσματα για κάθε ηλεκτρόδιο έδειξαν θετική συσχέτιση με τα ηλεκτρόδια O1, O2, P4, T4 και F8 και αρνητική συσχέτιση με τα ηλεκτρόδια Cz και Fz. Τα αποτελέσματα για κάθε ομάδα ηλεκτροδίων έδειξαν αρνητική συσχέτιση μόνο για τις κεντρικές περιοχές και θετική συσχέτιση στην Αριστερά κροταφική και Οπίσθια περιοχή. Αυτό είναι ένα σημαντικό αποτέλεσμα, το οποίο δείχνει ότι ο δ και θ ρυθμός είναι πιο προβλέψιμοι σε ασθενείς με AD, ενώ η εμφάνιση του β και γ ρυθμού είναι μειωμένη. Οι διαφορές αυτές μεταξύ διαφορετικών δομών του εγκεφάλου δείχνουν αλλοιώσεις στην επικοινωνία νευρωνικών δικτύων και αποκαλύπτουν λιγότερο αποτελεσματική οργάνωση του εγκεφάλου σε ασθενείς με AD.

Αναφορικά με την Προσεγγιστική εντροπία, η $ApEn_\delta$, $ApEn_\theta$ και $ApEn_\beta$ συσχετίζονται θετικά με τη βαθμολογία MMSE, πράγμα που σημαίνει ότι οι εντροπίες μειώνονται καθώς η βαθμολογία MMSE παίρνει χαμηλότερες τιμές. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι υψηλές τιμές του ApEn είναι ένας δείκτης πιο περίπλοκου και χαοτικού συστήματος, ενώ οι χαμηλές τιμές υποδεικνύουν ένα πιο προβλέψιμο σήμα. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη βιβλιογραφία ότι υπάρχει μείωση του α ρυθμού στην κατάσταση ηρεμίας και επικράτηση του θ και δ ρυθμού (75),(228). Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες (61),(62) ανέφεραν μικρότερη πολυπλοκότητα σε ασθενείς με AD, εξετάζοντας την ApEn σε όλο το φάσμα, χωρίς να αναλύουν την ApEn σε κάθε ζώνη συχνοτήτων ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αποκαλύπτουν τη συσχέτιση της βαθμολογίας MMSE με τη μείωση της πολυπλοκότητας ειδικά για το ρυθμό δ και θ , όπως εκφράζεται από την Προσεγγιστική Εντροπία. Επομένως, οι ΗΕΓ κυματομορφές των πιο σοβαρών περιπτώσεων παρουσιάζουν λιγότερο σύνθετα και πιο προβλέψιμα δυναμικά του θ ή δ ρυθμού. Από την άλλη πλευρά, η ApEn του γ ρυθμού παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τη βαθμολογία MMSE στα ηλεκτρόδια Fp1, C3, C4, T4, T6, Pz και O2 καθώς και στην Πρόσθια, την Οπίσθια και τη Δεξιά Κροταφική περιοχή. Αναφορικά με τη μελέτη των χαρακτηριστικών που υπολογίζονται από το γ ρυθμό, σε μια πρόσφατη μελέτη (53), οι Wang *et al.*

παρατήρησαν αυξημένη ισχύς του ρυθμού γ μαζί με τον ρυθμό δ σε ασθενείς με AD κατά τη διάρκεια ΗΕΓ καταγραφής σε κατάσταση ηρεμίας, κυρίως στη μεσαία γραμμή (midline) της μετωπιαίας, της κεντρικής και βρεγματικής περιοχής.

Οι εντροπίες Shannon (ShanEn) και Tsallis (TsalEn), στην Αριστερά κροταφική περιοχή και στη βρεγματική περιοχή έδειξαν σημαντικά αποτελέσματα σε προηγούμενες μελέτες (84),(87). Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη η TsalEn δεν είναι το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό στην πρόβλεψη της βαθμολογίας MMSE (ο συντελεστής βήτα κυμαίνεται από 0,029 έως 0,052). Η TsalEn έδειξε θετική συσχέτιση σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων και επιλέγεται με βάση τη συσχέτιση Pearson μόνο στα μοντέλα παλινδρόμησης των F3, O1, T4, F8 και στο μοντέλο της Αριστερά κροταφικής και Δεξιά κροταφική περιοχής. Από την άλλη πλευρά, η ShanEn, όπως υπολογίστηκε για όλο το φάσμα συχνοτήτων, είναι καλός προγνωστικός παράγοντας σε αυτή τη μελέτη, επιδεικνύοντας θετική συσχέτιση με το MMSE. Επίσης, η ShanEn επιλέγεται ως σημαντική μεταβλητή πρόβλεψης σε 9 από τα 19 κανάλια με τη μεγαλύτερη συσχέτιση στο κανάλι Cz και στην κεντρική περιοχή.

Επιπλέον, η MSE δείχνει καλή συσχέτιση με τη βαθμολογία MMSE σε 10 από τα 19 κανάλια και σε τέσσερες ομάδες ηλεκτροδίων. Τα καλύτερα αποτελέσματα συσχέτισης εμφανίζονται στη Δεξιά κροταφική περιοχή και στην περιοχή του ηλεκτροδίου O1. Τα στατιστικά χαρακτηριστικά του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος ήταν επίσης καλές μεταβλητές πρόβλεψης της μεταβολής του MMSE. Τα χαρακτηριστικά Μέση τιμή και Κύρτωση έδειξαν αρνητική συσχέτιση με την εξαρτώμενη μεταβλητή σε 14 και 8 ηλεκτρόδια και σε 4 και 2 ομάδες ηλεκτροδίων, αντίστοιχα. Το IQR εμφάνισε θετική συσχέτιση σε 5 ηλεκτρόδια και η τυπική απόκλιση σε 4 ηλεκτρόδια. Μια σύγκριση της προτεινόμενης μελέτης με προηγούμενες μελέτες παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.2.

Πίνακας 7.2 Συγκεντρωτικός πίνακας πειραματικών εργασιών με σύντομη καταγραφή της μεθοδολογίας εκτίμησης της βαρύτητας της Νόσου Αλτσχάιμερ, μέσω του δείκτη MMSE, από ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά. CN: Ομάδα Ελέγχου και AD: Νόσος Αλτσχάιμερ

Συγγραφείς	Έτος	CN/AD	MMSE	Διάρκεια		Αποτελέσματα
				ΗΕΓ (δευτ)	Μεθοδολογία	
Tsai <i>et al.</i> (86)	2012	0/27	19.3 ± 0.7	30	Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης (EMD), Εντροπία Δείγματος (SamplEn)	$R^2 = 0.361-0.523$ για τα Fp1, Fp2, F4 και T3.
Waser <i>et al.</i> (91)	2013	0/83	22 ± 3.2 (15 - 26)	180	εποχές 4-δευτ (1024) με 2-δευτ επικάλυψη, Συνοχή, μερική Συνοχή, Αιτιότητα κατά Granger, Δυναμική Κανονικοποιημένη συσχέτιση, διακύμανση	$R^2 = 0.392$ ↓ η αιτιότητα κατά Granger καθώς μειώνεται το MMSE
Fraga <i>et al.</i> (85)	2013	27/49	14.2 ± 3.6 20 ± 3.4 28 ± 1.7	224-320	εποχές 8-δευτ, Μετασχηματισμός Hilbert-Huang, Διαμόρφωση πλάτους δ , θ , α , β , γ	↓ η διαμόρφωση δ του β με την αύξηση της βαρύτητας της AD ↑ η διαμόρφωση θ του β με την αύξηση της βαρύτητας της AD
Garn <i>et al.</i> (84)	2015	0/118	15-26	360	εποχές 4-δευτ (1024) με 2-δευτ επικάλυψη, Σχετική Ισχύς, Συνοχή, Κανονικοποιημένη συσχέτιση, Αιτιότητα κατά Granger, Αμοιβαία Πληροφορία, Εντροπία Shannon, Εντροπία Tsallis	↑ Σχετική Ισχύς θ σχετίζεται με αύξηση της γνωσιακής έκπτωσης καλύτερα μέτρα Σχετικής ισχύς θ , AMI
Waser <i>et al.</i> (90)	2016	0/79	22 ± 3.6 (15-26)	162	εποχές 4-δευτ (1024) με 2-δευτ επικάλυψη, Συνοχή, μερική Συνοχή, μετατόπιση φάσης, Αιτιότητα κατά Granger, Δεσμευμένη Αιτιότητα κατά Granger, Κανονικοποιημένη συσχέτιση, Δυναμική Κανονικοποιημένη συσχέτιση, δια- αμοιβαία πληροφορία	$R^2 = 0.462$ ↓ η αιτιότητα κατά Granger καθώς αυξάνεται το MMSE στην Εμπρόσθια και Αριστερά Κροταφική περιοχή, ↓ η δια-αμοιβαία πληροφορία του β για την Οπίσθια και Δεξιά Κροταφική περιοχή.
Coronel <i>et al.</i> (87)	2017	0/79	22 ± 3.6 (15-26)	≈168	εποχές 4-δευτ (1024) με 2-δευτ επικάλυψη, Αμοιβαία Πληροφορία (AMI), Εντροπία Shannon, Εντροπία Tsallis, Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας (MSE), Φασματική Εντροπία (SpecEn)	$R^2 = 0.46$ για το C3, $R^2 = 0.43$ για τα Cz, F3 και την κεντρική περιοχή και $R^2 = 0.42$ για το αριστερό ημισφαίριο να την AMI ↓ AMI, SpecEn, και MsE καθώς μειώνεται το MMSE

Tzamourta <i>et al.</i> (226)	2019	10/14	30 21 ± 1.3 15 ± 1.6	εποχές 10-δευτ (5120), Ενέργεια $\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$, Ισχύς $\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$, Προσεγγιστική εντροπία $\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$, Εντροπία μετάθεσης (PermEn) $\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$, Εντροπία Tsallis $\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$, Εντροπία δείγματος (SampEn) $\delta, \theta, \alpha,$ β, γ , Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας, Εντροπία Shannon, Μέση τιμή, Διακύμανση, Τοπική απόκλιση, Συντελεστής Ασυμμετρίας, Συντελεστής Κυρτότητας, Ενδοτεταρτημοριακό εύρος	$R^2 = 0.202 - 0.542$, για τα O2 και F4 $R^2 = 0.365$ για την οπίσθια περιοχή ↓ PermEn of δ καθώς μειώνεται το MMSE, ↓ SampEn of θ καθώς μειώνεται το MMSE ↑ Ισχύς θ καθώς μειώνεται το MMSE
----------------------------------	------	-------	----------------------------	---	--

7.1.3 Συμπεράσματα Μεθοδολογίας Ανίχνευσης των Επιληπτικών Κρίσεων

Η προτεινόμενη μεθοδολογία στηρίζεται στην εφαρμογή του DWT για την εξαγωγή γραμμικών και μη γραμμικών χαρακτηριστικών και του αλγορίθμου SVM για το διαχωρισμό επιληπτικής από μη επιληπτικής δραστηριότητας. Η μεθοδολογία ελέγχθηκε αρχικά στα ΗΕΓ σήματα της Bonn DB και έπειτα της Freiburg DB και εμφάνισε σημαντικά αποτελέσματα και στις δύο βάσεις.

Ο Πίνακας 7.3 παρουσιάζει μια σύγκριση μεταξύ της προτεινόμενης μεθόδου και άλλων πρόσφατων μεθόδων που βασίζονται σε Ανάλυση Κυματιδίων και συγκεκριμένα στον DWT και έχουν επικυρωθεί στη Freiburg DB. Αν και αυτή η εργασία έχει δοκιμαστεί μόνο σε ένα μικρό μέρος από τη συνολική βάση, φαίνεται ότι η μεθοδολογία έχει φέρει καλά αποτελέσματα στην ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων.

Πίνακας 7.3 Συγκριτικός πίνακας πρόσφατων ερευνητικών εργασιών που εφαρμόζουν Διακριτό Μετασχηματισμό Κυματιδίων (DWT) και ελέγχουν το πρόβλημα ταξινόμησης seizure/non-seizure. Στη στήλη «αριθμός κρίσεων» σημειώνεται το σύνολο των κρίσεων που αναλύθηκαν στην κάθε μεθοδολογία.

Συγγραφείς	Ασθενείς/ Αριθμός κρίσεων	Διάρκεια (ώρες)	Μεθοδολογία	Πρόβλημα ταξινόμησης	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Ακρίβεια (%)
Liu <i>et al.</i> (231)	21/ 82	80.35	DWT, ενέργεια, Δείκτης διακύμανσης, συντελεστής διακύμανσης	seizure/ non-seizure	94.46	95.26	95.33
Zhou <i>et al.</i> (232)	21/ 81	289.14	DWT, Δείκτης Κενότητας, Δείκτης διακύμανσης	seizure/ non-seizure	96.25	96.70	96.67
Xie <i>et al.</i> (233)	4/ 4	8	DWT, διακύμανση	seizure/ non-seizure	-	-	99.00
Yuan <i>et al.</i> (234)	21/ 87	597.95	DWT, Αποστάσεις διάχυσης	seizure/ non-seizure	95.11	98.78	98.77
Tzamourta <i>et al.</i> (229)	21/21	20.57	DWT, ενέργεια, εντροπία, μέση τιμή, διακύμανση, τυπική απόκλιση	seizure/ non- seizure	93.70	99.86	99.26

Συγκεκριμένα, η Ακρίβεια της μεθοδολογίας που φτάνει το 99,26% μπορεί να συγκριθεί με τη μεθοδολογία που προτάθηκε από τους Xie *et al.*, οι οποίοι εφάρμοσαν DWT για τον υπολογισμό χαρακτηριστικών από ΗΕΓ καταγραφές 4 ασθενών. Στην εργασία (233) χρησιμοποιήθηκαν τα ΗΕΓ χαρακτηριστικά από μικρό αριθμό ασθενών, γεγονός που ενισχύει τον κίνδυνο της υπερεκπαίδευσης του αλγορίθμου ταξινόμησης στο σύνολο των δεδομένων που επιλέχθηκε. Ακόμη, οι ερευνητές καταγράφουν μόνο αποτελέσματα Ακρίβειας ταξινόμησης, συνεπώς η Ευαισθησία και η Ειδικότητα της προτεινόμενης μεθοδολογίας με την (233) δεν είναι εφικτή.

Οι υπόλοιπες εργασίες (231), (232), (234) που εφαρμόζουν DWT εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ταξινόμησης. Ωστόσο, η σύγκριση δεν μπορεί να θεωρηθεί άμεση καθώς οι Liu *et al.*, Zhou *et al.* και Yuan *et al.* χρησιμοποιούν το σύνολο των κρίσεων που διατίθενται στη βάση, εν αντιθέσει με την προτεινόμενη μελέτη που έχει αναλύσει ένα μικρότερο μέρος των κρίσεων (μια επιληπτική καταγραφή από κάθε ασθενή).

Γίνεται αντιληπτό ότι το πρόβλημα ταξινόμησης seizure/non-seizure εμφανίζεται σε περιορισμένες μελέτες και η πλειονότητα των πειραματικών εργασιών που έχουν προταθεί στη Freiburg DB επικεντρώνεται κυρίως στο διαχωρισμό της κριτικής από τη μεσοκριτική περίοδο.

7.1.4 Συμπεράσματα Μεθοδολογίας Διαχωρισμού Κριτικής/Μεσοκριτικής Δραστηριότητας

Η προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας που εφαρμόζεται σε 2 βάσεις ΗΕΓ δεδομένων και αναλύεται στο Κεφάλαιο 6.2, εμφανίζει σημαντικά αποτελέσματα στην ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας και για τις δύο βάσεις δεδομένων. Συχνά, μια μεθοδολογία που σχεδιάζεται και δοκιμάζεται με επιτυχία σε μια συγκεκριμένη βάση δεδομένων δεν εγγυάται την αποτελεσματικότητά της σε ένα διαφορετικό σύνολο δεδομένων και αυτό γίνεται αντιληπτό από αρκετές μελέτες ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων. Συγκεκριμένα, στην εργασία (204) η μεθοδολογία που παρουσίασαν οι Bajaj & Pachori (236), έδειξε αρχικά εξαιρετικά αποτελέσματα όταν εφαρμόστηκε στη βάση της Βόννης. Ωστόσο όταν η ίδια μεθοδολογία εφαρμόστηκε από τους Parvez & Paul (204) στη βάση της Freiburg εμφάνισε σημαντική μείωση στα αποτελέσματα ταξινόμησης. Στον Πίνακα 7.3 παρουσιάζεται μια συγκριτική μελέτη με άλλες ερευνητικές προσεγγίσεις που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία και έχουν αναπτύξει μια μεθοδολογία και τη χρησιμοποίησαν τόσο στη Bonn DB όσο και στη Freiburg DB. Για να είναι εφικτή μια άμεση σύγκριση, περιλαμβάνονται μόνο μέθοδοι που δοκιμάστηκαν και στις δύο βάσεις δεδομένων, καθώς προσεγγίσεις που έχουν δοκιμαστεί σε μία από τις δύο βάσεις δεδομένων δεν έχουν ακόμη αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους με άλλα σύνολα δεδομένων.

Το πρόβλημα ταξινόμησης ZONF-S είναι το πρόβλημα ταξινόμησης που φαίνεται να ερευνάται περισσότερο στη βιβλιογραφία και είναι το μόνο κοινό πρόβλημα σε όλες τις ερευνητικές προσεγγίσεις που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.4. Για αυτό το πρόβλημα, όλοι οι ερευνητές ανέφεραν πολύ καλά αποτελέσματα Ακρίβειας, που κυμαίνεται από 95% έως 100%. Η μεθοδολογία που παρουσίασε η Xie & Krishnan (233) αποδίδει καλύτερα όσον αφορά την Ακρίβεια της ταξινόμησης, ωστόσο έχει δοκιμαστεί μόλις σε 4 ασθενείς με συνολική διάρκεια 8 ώρες, που αφορά ένα μικρό μέρος της Freiburg DB. Συνεπώς δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα αναφορικά με τη γενίκευση της μεθόδου. Το ίδιο ισχύει και για την μελέτη (238) που προτάθηκε από τους ίδιους συγγραφείς. Στη μελέτη αυτή, η Ακρίβεια ταξινόμησης για το πρόβλημα ZONF-S της βάσης της Βόννης, έφτασε το 100%, ωστόσο για τη Freiburg DB η μεθοδολογία έχει δοκιμαστεί μόνο σε 2 από τους 21 ασθενείς. Επιπλέον, και για τις δύο παραπάνω μελέτες, η μεθοδολογία της προτεινόμενης διδακτορικής διατριβής εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα σχετικά με την Ακρίβεια ταξινόμησης (97,74%), χρησιμοποιώντας δεδομένα και από τους 21 ασθενείς της Freiburg DB με συνολική διάρκεια 28,6 ωρών, που είναι μεγαλύτερο σύνολο δεδομένων συγκριτικά με τις εργασίες (233), (238).

Οι Bajaj & Pachori στην εργασία (236) αναφέρουν επίσης υψηλά αποτελέσματα για τα προβλήματα ταξινόμησης από τη Bonn DB. Ωστόσο, όταν οι Parvez & Paul (204) εφάρμοσαν τη μεθοδολογία τους σε ένα σύνολο δεδομένων από τη Freiburg DB, τα αποτελέσματα που προέκυψαν ήταν σημαντικά μειωμένα, δηλαδή άνω του 25% για την Ακρίβεια ταξινόμησης (από 96% σε 80,7%) και άνω του 35% για την Ευαισθησία (από 94,44% έως 59,22%).

Γίνεται αντιληπτό ότι η Freiburg DB είναι ένα ολοκληρωμένο σύνολο ΗΕΓ καταγραφών, το οποίο περιέχει συνεχείς καταγραφές μεγάλης διάρκειας. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την προτεινόμενη μεθοδολογία και με άλλες μελέτες που βασίζονται στη Freiburg DB.

Πίνακας 7.4 Συγκριτικός πίνακας πρόσφατων μεθοδολογιών ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων που έχουν επικυρωθεί στις βάσεις Bonn DB και Freiburg DB. Για συνομία, χρησιμοποιούνται τα ακρωνύμια της Εμπειρικής Μεθόδου Αποσύνθεσης (EMD), των Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), της Ανάλυσης Ανεξαρτήτων Συνιστωσών (ICA), του Διακριτού Μετασχηματισμού Συνημιτόνου (DCT) της Δυναμικής Ανάλυσης Κυρίων Συνιστωσών (DPCA) και του Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων (DWT).

Συγγραφείς	Μεθοδολογία	Μέθοδος εκπαίδευσης	Βάση δεδομένων	Πρόβλημα ταξινόμησης	Αποτελέσματα ταξινόμησης		
					Ακρίβεια	Ευαισθησία	Ειδικότητα
*Bajaj & Pachori (236) 2011	EMD, Διαμόρφωση πλάτους και συχνότητας, SVM	Διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων	Bonn DB 500 σήματα	ZONF-S	95.00% - 96.00%	94.12% - 94.44%	95.17% - 96.34%
Parvez & Paul (204) 2014			Freiburg DB 21 ασθενείς	Ictal-interictal	80.70%	59.22%	82.28%
Xie & Krishnan (233) 2012	Ανάλυση κυματιδίων, διακύμανση, Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο	Διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων	Bonn DB 500 σήματα	ZONF-S Z-S	100%		100%
			Freiburg DB 4 ασθενείς (8 ώρες)	Ictal-interictal	99.00%		
Parvez & Paul (237) 2015	ICA και DCT, Ενέργεια, SVM	Εκπαίδευση: 80% Έλεγχος: 20%	Bonn DB 500 σήματα	ZONF-S	95.00%	98.91%	94.35%
			Freiburg DB 12 ασθενείς (1.2 ώρες)	Ictal-interictal	97.59%	100%	97.00%
Xie & Krishnan (238) 2014	DPCA, Ενέργεια, Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	Διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων	Bonn DB 500 σήματα	ZONF-S Z-S	100%		100%
			Freiburg DB 2 ασθενείς (7 ώρες)	Ictal-interictal	93.80%		
Tzamourta <i>et al.</i> 2019	DWT, Ενέργεια, εντροπία, τυπική απόκλιση, μέσος όρος των απόλυτων τιμών, διακύμανση, Τυχαία Δάση	Διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων	Bonn DB 500 σήματα	ZONF-S Z-S NF-S	95.23% 99.95% 98.15%	99.74% 100% 98.64%	97.42% 91.66% 97.18%
			Freiburg DB 21 ασθενείς (28.6 ώρες)	Ictal-interictal	97.74%	99.74%	97.30%

* Η αξιολόγηση στη Bonn DB έγινε από τους Bajaj & Pachori (10) και στη Freiburg DB από τους Parvez & Paul (11)

Ο Πίνακας 7.5 παρουσιάζει τις πιο πρόσφατες μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει την ανάλυση DWT για την εξαγωγή των συχνοτήτων και τον εντοπισμό των επιληπτικών κρίσεων. Από τον Πίνακα 7.5 φαίνεται ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία είναι συγκρίσιμη με άλλες μελέτες που βασίζονται στην ανάλυση με DWT και δείχνει σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την Ευαισθησία ταξινόμησης. Η μεθοδολογία δείχνει υψηλή ευαισθησία ταξινόμησης (99,74%), ενώ άλλες μέθοδοι που στηρίζονται στην ανάλυση DWT (231),(232),(239),εμφανίζουν Ευαισθησία ταξινόμησης που κυμαίνεται από 95,10% -96,77%. Η μέθοδος που προτείνεται από τους Alickovic *et al.* (240) έδειξε την καλύτερη Ευαισθησία που έχει καταγραφεί (99,95%), η οποία είναι ελαφρώς καλύτερη σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της μεθόδου μας. Επίσης, ο Ρυθμός Εσφαλμένης Ανίχνευσης (False Detection Rate – FDR) της προτεινόμενης μεθόδου είναι 0,21/ώρα και είναι σχεδόν ίδιος με τις μεθόδους που προτείνονται στις εργασίες (239),(241),(234). Το FDR της μεθόδου που προτάθηκε από τους Zhou *et al.* (232) έδειξε το καλύτερο FDR που καταγράφεται (0,13/ ώρα), ενώ η μέθοδος που πρότεινε οι Liu *et al.* (231) έδειξε το χειρότερο ποσοστό ψευδούς εντοπισμού ανά ώρα (0,58/ώρα). Συνεπώς, η παρούσα μεθοδολογία είναι συγκρίσιμη και σε περιπτώσεις καλύτερη από τις μεθοδολογίες που έχουν παρουσιαστεί σε αντίστοιχες εργασίες ανίχνευσης της επιληπτικής δραστηριότητας με εφαρμογή στη Freiburg DB.

Πίνακας 7.5 Συγκριτικός πίνακας πρόσφατων μεθοδολογιών ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων που έχουν επικυρωθεί στη Freiburg DB. Για συντομία, χρησιμοποιούνται τα ακρωνύμια του Διακριτού Μετασχηματισμού Κυματιδίων (DWT), των Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM) και του Ρυθμού Εσφαλμένης Ανίχνευσης (FDR).

Συγγραφείς	Βάση/ Αριθμός ασθενών	Μεθοδολογία	Μέθοδος εκμάθησης	Αποτελέσματα
Liu <i>et al.</i> , 2012 (231)	Freiburg DB/21	DWT (db4), Ενέργεια, πλάτος, Δείκτης διακύμανσης, συντελεστής διακύμανσης, SVM	Εκπαίδευση: 0.3% Έλεγχος: 99.7%	Ευαισθησία: 96.34% FDR: 0.58/ώρα
Zhou <i>et al.</i> , 2013 (232)	Freiburg DB/21	DWT (db4), Δείκτης κενότητας και δείκτης διακύμανσης, Γραμμική Διακριτική Ανάλυση	Εκπαίδευση: 0.1% Έλεγχος: 99.9%	Ευαισθησία: 96.25% FDR: 0.13/ώρα
Yuan <i>et al.</i> , 2014 (234)	Freiburg DB/21	DWT, Αποστάσεις διάχυσης, Γραμμική Διακριτική Ανάλυση	Εκπαίδευση: 13% Έλεγχος: 87%	Ευαισθησία: 95.1% FDR: 0.24/ώρα
Yuan <i>et al.</i> , 2016 (239)	Freiburg DB/21	DWT (db4), Συμμετρικοί και θετικά ορισμένοι πίνακες, Ευκλείδεια απόσταση	Εκπαίδευση : 28.74% Έλεγχος: 71.26%	Ευαισθησία: 96.77% FDR: 0.211/ώρα
Alickovic <i>et al.</i> , 2018 (240)	Freiburg DB/21 8 ώρες	DWT (db4), μέσος όρος των απόλυτων τιμών, ισχύς, τυπική απόκλιση, συντελεστής ασυμμετρίας και κυρτότητας, Τυχαία Δάση	Διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων	Ευαισθησία: 99.95%
Tzimourta <i>et al.</i> 2018	Freiburg DB/21	DWT (db4), Ενέργεια, εντροπία, τυπική απόκλιση διακύμανση, μέσος όρος των απόλυτων τιμών, Τυχαία Δάση	Διασταυρωμένη επικύρωση 10 τμημάτων	Ευαισθησία: 99.74% FDR: 0.21/ώρα

7.2 Μελλοντικοί στόχοι

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί έναυσμα και κατευθυντήριο για την περαιτέρω μελέτη των ΗΕΓ καταγραφών και εφαρμογή τεχνικών επεξεργασίας σήματος σε καταγραφές από επιπλέον νευρολογικές διαταραχές. Αρχικά, αναφορικά με τη μελέτη της επιληψίας υπάρχει μεγάλο και ανεξάντλητο ενδιαφέρον λόγω της φύσης της επιληψίας, της δυναμικότητας των επιληπτικών κρίσεων και την πληθώρα των προβλημάτων που επιφέρει στην καθημερινότητα των ασθενών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά. Επόμενος στόχος της έρευνας είναι η αξιοποίηση της γνώσης που έχει ληφθεί κατά τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής για τη μελέτη των παθολογικών ευρημάτων που εντοπίζονται στα ΗΕΓ παιδιών με επιληψία. Ορισμένες πρώτες καταγραφές έχουν ήδη συλλεχθεί από τη Β' Παιδιατρική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ και αναμένεται να αυξηθούν. Η συγκεκριμένη συνεργασία θα δώσει τη δυνατότητα για τη δημιουργία και τη μελέτη μιας πρωτότυπης βάσης ΗΕΓ δεδομένων από παιδιά με διάφορους τύπους επιληψίας. Η ανάλυση των σημάτων αυτών θα εξάγει καθοριστικά συμπεράσματα για την παιδική επιληψία.

Ακόμη, οι αφαιρετικές επιληψίες θεωρούνται ιδανική περίπτωση μελέτης καθώς πρόκειται για κρίσεις που λαμβάνουν χώρα πολλές φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας και χωρίς την εμφάνιση κινητικών εκδηλώσεων, με εμφανή παθολογικά ευρήματα κατά τη μεσοκριτική δραστηριότητα. Επομένως, μια αρχική επέκταση της μεθοδολογίας θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις παιδιατρικών ΗΕΓ δεδομένων από νεαρά άτομα που πάσχουν από αφαιρετικές κρίσεις. Ήδη έχει ξεκινήσει η συλλογή πρωτότυπων ΗΕΓ δεδομένων από 2 παιδιά με αφαιρετικές επιληψίες με τη χρήση της εμπορικής συσκευής Emotiv FLEX, μιας συσκευής καταγραφής ΗΕΓ σημάτων από 32 ηλεκτρόδια.

Αναφορικά με την άνοια, διάφορα είδη άνοιας όπως η αγγειακή και η μετωποκροταφική πρόκειται να μελετηθούν το επόμενο διάστημα. Η αγγειακή άνοια είναι ένας τύπος άνοιας, τα ευρήματα της οποίας συνάδουν με αυτά της AD και το ΗΕΓ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σαφή διαχωρισμό των ανοιών. Μελέτες αναφέρουν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις άνοιας υπάρχει και εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων, ωστόσο η συχνότητα και η σοβαρότητα των κρίσεων ποικίλουν και έτσι η σχέση ανάμεσα στην επιληψία και τη γνωσιακή έκπτωση στην AD δεν είναι σαφής. Ακόμη, η μελέτη της μετωποκροταφικής άνοιας και ο διαχωρισμός της από την AD μέσω ποσοτικών ΗΕΓ χαρακτηριστικών αποτελεί εύφορο πεδίο μελέτης. Το τελευταίο χρονικό διάστημα σε συνεργασία με τη Β' Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης έχουν συλλεχθεί ΗΕΓ καταγραφές από 10 άτομα με μετωποκροταφική άνοια.

Ένα ακόμη σημαντικό και πολύ ενδιαφέρον πεδίο εφαρμογής αποτελεί η μελέτη των μαθησιακών δυσκολιών και της ειδικής αναπτυξιακής δυσλεξίας. Έρευνες αναφέρουν ότι υπάρχει ένας συνδυασμός παραγόντων (βιολογικών, νευρολογικών, γνωσιακών, ψυχοκοινωνικών) και νευρολογικών δυσλειτουργιών που συνθέτει τη συγκεκριμένη διαταραχή. Η ανάλυση του ΗΕΓ από φυσιολογικά παιδιά και παιδιά με δυσλεξία έχει δείξει διαφορές στον θ και δ ρυθμό των παιδιών με δυσλεξία και σε κάποιες περιπτώσεις αυξημένη δραστηριότητα του δ και θ ρυθμού στον μετωπιαίο λοβό. Στα πλαίσια της μελέτης των ΗΕΓ καταγραφών στις μαθησιακές δυσκολίες και σε συνεργασία με το τμήμα Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων συγκεντρώθηκαν 25 καταγραφές από ενήλικα άτομα τόσο με μαθησιακές όσο και χωρίς μαθησιακές δυσκολίες. Οι καταγραφές συγκεντρώθηκαν από συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια συμπλήρωσης ενός πρωτότυπου τεστ δυσλεξίας και με τη χρήση της συσκευής Emotiv EPOC+. Η συγκεκριμένη συσκευή είναι μια εμπορική συσκευή καταγραφής ΗΕΓ δραστηριότητας από 14 ηλεκτρόδια. Μια πρώτη ανάλυση των καταγραφών έδειξε σαφή διαχωρισμό των δύο ομάδων και η βάση αναμένεται να επεκταθεί σε νέες καταγραφές και να ολοκληρωθεί το προσεχές διάστημα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) είναι το εργαλείο με το οποίο γίνεται η καταγραφή των δυναμικών του ανθρώπινου εγκεφάλου και χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της επιληψίας και τη μελέτη της άνοιας. Τα τελευταία χρόνια πλήθος ερευνητικών ομάδων έχει στραφεί στη μελέτη των ΗΕΓ χαρακτηριστικών και στην ανάπτυξη αυτοματοποιημένων μεθοδολογιών, για την υποστήριξη του κλινικού έργου των νευρολόγων στη μελέτη των νευρολογικών παθήσεων.

Αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανάπτυξη καινοτόμων μεθοδολογιών ανάλυσης του ΗΕΓ για την αποσαφήνιση της επιληψίας και της Νόσου Αλτσχάιμερ (Alzheimer's Disease – AD), που πλήττουν μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού. Στα πλαίσια αυτά, αρχικά γίνεται συστηματική μελέτη των τεχνικών επεξεργασίας σήματος που εφαρμόζονται στην ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων και στη μελέτη της AD, τόσο για την ανίχνευση της ασθένειας όσο και για τη μελέτη της συσχέτισης της γνωσιακής έκπτωσης με ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά. Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας γίνεται σύμφωνα με το πρότυπο της έγκριτης τεχνικής PRISMA για τη συλλογή, την αξιολόγηση και τη μελέτη των ερευνητικών εργασιών.

Συγκεκριμένα, για τη μελέτη της AD, αναπτύσσονται και παρουσιάζονται δύο μεθοδολογίες οι οποίες εφαρμόζονται σε πρωτότυπες κλινικές καταγραφές, που συλλέχθηκαν από 24 άτομα σε ήπιο και μέτριο στάδιο της νόσου. Στη μεθοδολογία ταξινόμησης μελετάται ένα νέο σύνολο ΗΕΓ χαρακτηριστικών γραμμικών και μη γραμμικών χαρακτηριστικών που εκπαιδεύει ένα μοντέλο ταξινόμησης Τυχαίων Δασών και εμφανίζει συγκρίσιμα αποτελέσματα ταξινόμησης με εμφανή υπεροχή σε συγκεκριμένα προβλήματα συγκριτικά με άλλες προτεινόμενες εργασίες της βιβλιογραφίας. Παράλληλα, παρουσιάζεται μια μεθοδολογία Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης με στόχο τη συσχέτιση ενός γνωσιακού δείκτη που εκτιμά τη σοβαρότητα τη AD με ποσοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά.

Για τη μελέτη της επιληψίας, αναπτύσσεται μια καινοτόμος, εύρωστη μεθοδολογία για τον αυτόματο εντοπισμό των επιληπτικών κρίσεων, η οποία εφαρμόζεται σε δύο βάσεις ΗΕΓ καταγραφών που είναι ανοιχτά προσβάσιμες. Η μεθοδολογία εξάγει συχνοτικά και μη συχνοτικά ΗΕΓ χαρακτηριστικά για την εκπαίδευση ενός μοντέλου ταξινόμησης Τυχαίων Δασών. Αποτελέσματα της μεθοδολογίας εμφανίζουν καλύτερα ποσοστά ταξινόμησης συγκριτικά με προηγούμενες πειραματικές μελέτες που έχουν εφαρμοστεί στις δύο υπάρχουσες βάσεις επιληπτικών ΗΕΓ δεδομένων.

EXTENDED ABSTRACT IN ENGLISH

Brain activity is monitored through the electroencephalogram (EEG), which provides important information of the brain and remains an indispensable tool for evaluating the abnormal brain activity. The EEG is the diagnostic tool for epilepsy and is used in the examination of dementia. Since the early 1970's scientists have developed a variety of methodologies and signal processing techniques to detect the epileptic activity and study dementia. In the literature, different methodologies focus on the analysis of EEG characteristics to support the clinical practice and shed light on the mechanisms of several brain disorders, especially on epilepsy and Alzheimer's Disease.

This dissertation focuses on the development of innovative methods for EEG analysis, incorporating data mining and machine learning algorithms to extract knowledge for epilepsy and Alzheimer's disease (AD). In this context, a systematic review of signal processing techniques for seizure detection and AD analysis is presented. AD analysis incorporates both the detection of the disease and the correlation of cognitive decline in AD with quantitative EEG characteristics. The systematic review of the literature is performed according to a well-known and established technique (PRISMA methodology) for the collection, the evaluation and the analysis of the experimental studies.

In detail, for AD analysis two methodologies are developed and presented that are applied in original clinical EEG recordings, collected from 24 subjects with mild and moderate AD. The classification methodology studies a feature vector of linear and non-linear EEG characteristics that are used to train a Random Forest classification model. The proposed classification methodology shows comparable and for some classification problems better results compared to other EEG-based AD studies. Also, a Multiple Regression Analysis methodology is presented in order to correlate a cognitive metric that assesses the severity of AD with quantitative EEG characteristics.

On the other hand, an innovative, robust methodology for automatic seizure detection is presented, which is applied to two public available EEG databases. According to the methodology spectral and statistical EEG features are extracted and are given as an input to a Random Forests classifier. Results of the methodology show better classification performance compared to other experimental studies that have applied their methodology on these two epileptic EEG databases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τσίπουρας Μ, Τζάλλας Α, Καρβούνης Ε, Γιαννακέας Ν. Ιατρική Πληροφορική. Αθήνα: ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΩΝ; 2015. 1–397 p.
2. Clinic C. Temporal Lobe Seizures (Treatments of temporal lobe seizures includes medications, diet, surgery, laser, and electrical brain stimulator devices.) [Internet]. Cleveland Clinic. 2016 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17778-temporal-lobe-seizures>
3. Σιδηροπούλου Κ. Βασικές Αρχές Λειτουργίας Του Νευρικού Συστήματος. Από Τη Νευροφυσιολογία Στη Συμπεριφορά. Αθήνα: Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα; 2015. 124 p.
4. Edwards DH. Neuroscience. 3rd ed. Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates, Inc.; 2004. 1–832 p.
5. Squire LR, Bloom FE, Spitzer NC, du Lac S, Ghosh A, Berg D. Fundamental Neuroscience. 3rd ed. Burlington, USA: Elsevier Inc.; 2008. 1–1256 p.
6. Ζαφρανάς Ν, Ζαφρανάς Α. Εγκέφαλος, Φυσιολογία Και Μουσική [Internet]. Εκδόσεις Κάλλιπος. Αθήνα: Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα; 2015. 1–206 p. Available from: <http://hdl.handle.net/11419/1684>
7. Marsden DC, Fowler TJ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ. 2nd ed. ΛΙΤΣΑΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ; 2001. 1–608 p.
8. Despotopoulos A, Silbernagl S. Color Atlas of Physiology. 5th ed. Stuttgart: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2001. 1–449 p.
9. Tatum WO, Husain AM, Benbadis SR, Kaplan PW. The Handbook of EEG interpretation. 1st ed. New York, USA: Demos Medical Publishing; 2008. 289 p.
10. Mecarelli O. Clinical Electroencephalography. Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2009. 809 p.
11. Louis EK St., Frey LC. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants. 1st ed. Chicago, IL: American Epilepsy Society; 2016. 96 p.
12. Thoru Y, Meng E. Practical Guide for Clinical Neurophysiologic Testing : Eeg by Thoru Yamada MD , Elizabeth Meng Practical Guide for Clinical Neurophysiologic Testing : Eeg. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. 418 p.
13. Gloor P, Berger H. Hans Berger on the electroencephalogram of man : the fourteen original reports on the human electroencephalogram. Elsevier; 1969. 1–350 p.
14. Walter GW. The Location of Cerebral Tumours by Electro-Encephalography. Am J EEG Technol. 1969;9(4):147–54.
15. Tzallas AT, Tsipouras MG, Fotiadis DI. Epileptic seizure detection in EEGs using time-frequency analysis. Vol. 13, IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. 2009. p. 703–10.
16. Devinsky O. Epilepsy: Patient and family guide. 3rd ed. New York, USA: Demos Medical Publishing; 2008. 411 p.
17. Hauser WA. Seizure Disorders: The Changes With Age. Epilepsia. 1992;33:6–14.
18. Wang J, Lin ZJ, Liu L, Xu HQ, Shi YW, Yi YH, et al. Epilepsy-associated genes. Seizure. 2017;44:11–20.

19. Maschio M. Brain Tumor-Related Epilepsy. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10:124–33.
20. Nicastro N, Assal F, Seeck M. From here to epilepsy: The risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. *Epileptic Disord*. 2016;18(1):1–12.
21. World Health Organization. Epilepsy. Fact sheet N999 [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 19]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
22. Tzimourta KD, Astrakas LG, Tsiouras MG, Giannakeas N, Tzallas AT, Konitsiotis S. Wavelet Based Classification of Epileptic Seizures in EEG Signals. In: *Proceedings - IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*. 2017.
23. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
24. Fisher R, Cross J, Souza C, French J, Haut S, Al. E. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–42.
25. Engel J. *Seizures and Epilepsy*. 2nd ed. Philadelphia: Oxford University Press; 1989. 536 p.
26. Kaibara M, Blume WT. The postictal electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;70(2):99–104.
27. Patterson C. World Alzheimer Report 2018 The state of the art of dementia research: New frontiers. Alzheimer's Disease International (ADI). London; 2018.
28. Martin Prince, Anders Wimo, Maëlenn Guerchet, Miss Gemma-Claire Ali, Yu-Tzu Wu MP. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London; 2015.
29. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Ilgemeine Zeitschrift für Psychiatr und Psych Medizin*. 1907;64:146–8.
30. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr* [Internet]. 1911;4:356–85. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0957154X9100200506>
31. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: The challenge of the second century. Vol. 3, *Science Translational Medicine*. 2011.
32. Budson AE, Kowall NW. *The Handbook of Alzheimer's disease and Other Dementias*. West Sussex, UK: John Wiley and Sons Ltd; 2011. p. 652.
33. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1).
34. Lee JC, Kim SJ, Hong S, Kim YS. Diagnosis of Alzheimer's disease utilizing amyloid and tau as fluid biomarkers. *Exp Mol Med*. 2019;51(5).
35. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002;58(12):1791–800.
36. Sierksma A, Lu A, Mancusi R et al. Novel Alzheimer risk genes determine the microglial response to amyloid- β but not to TAU pathology. *EMBO MOI MED*. 2020;12(e10606):1–17.
37. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease [Internet]. Vol. 34, *Neurology*. 1984. Available from: <http://n.neurology.org/content/34/7/939>

38. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Pub; 2013.
39. McKhann G. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263–9.
40. Marshal F, Folstein SEF, and, Mchugh PR. "Mini-Mental State" A Ppractical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J phychiat*. 1975;12:189–98.
41. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. 2012;43(11):2412–2412.
42. Kashefpoor M, Rabbani H, Barekataan M. Automatic diagnosis of mild cognitive impairment using electroencephalogram spectral features. *J Med Signals Sens [Internet]*. 2016; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85020429300&partnerID=40&md5=9c27413c55ad4ca6ff1e5aa736881c65>
43. Green MA, Stevenson LD, Fonseca JE, Wortis SB. Cerebral biopsy in patients with presenile dementia. *Dis Nerv Syst*. 1952;13(10):303–7.
44. Liddel DW. Investigations of EEG Findings in Presenile Dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiat*. 1958;21(173).
45. Hughes JR, Shanmugham S, Wetzel LC, Bellur S, Hughes CA. The relationship between EEG changes and cognitive. Vol. 20, *Clinical Electroencephalography*. 1989. p. 77–85.
46. Rae-Grant A, Blume W, Catherine; L, Hachinski VC, Fisman M, Merskey H. The Electroencephalogram in Alzheimer-Type Dementia A Sequential Study Correlating the Electroencephalogram With Psychometric and Quantitative Pathologic Data. *Arch Neurol*. 1987;44(1):50–4.
47. Jóhannesson G, Brun A, Gustafson I ID. EEG in presenile dementia related to cerebral blood flow and autopsy findings. *Acta Neurol Scand*. 1977;56(2):89–103.
48. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS*. 2009;6(7):e1000097.
49. Fahimi G, Tabatabaei SM, Fahimi E, Rajebi H. Index of theta/alpha ratio of the quantitative electroencephalogram in Alzheimer's disease: A case-control study. *Acta Med Iran*. 2017;
50. Schmidt MT, Kanda PAM, Basile LFH, da Silva Lopes HFS, Baratho R, Demario JLC, et al. Index of alpha/theta ratio of the electroencephalogram: A new marker for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2013;
51. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Fondello MA, Reis IN, Fontoura DS. EEG theta and alpha reactivity on opening the eyes in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin EEG Neurosci*. 2011;
52. Chen CCC-C, Hsu C-YCY, Chiu HWH-W, Hu CJC-J, Lee TCT-C. Frequency power and coherence of electroencephalography are correlated with the severity of Alzheimer's disease: A multicenter analysis in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2015 Aug;114(8):729–35.
53. Wang J, Fang Y, Wang X, Yang H, Yu X, Wang H. Enhanced gamma activity and cross-frequency interaction of resting-state electroencephalographic oscillations in patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2017;
54. Durongbhan P, Zhao Y, Chen L, Zis P, De Marco M, Unwin ZC, et al. A dementia classification framework using frequency and time-frequency features based on EEG signals. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2019;

55. Falk TH, Fraga FJ, Trambaiolli L, Anghinah R. EEG amplitude modulation analysis for semi-automated diagnosis of Alzheimer's disease. *EURASIP J Adv Signal Process.* 2012;2012(1):1–9.
56. Azami H, Arnold SE, Sanei S, Chang Z, Sapiro G, Escudero J, et al. Multiscale Fluctuation-Based Dispersion Entropy and Its Applications to Neurological Diseases. *IEEE Access.* 2019;7:68718–33.
57. Azami H, Abásolo D, Simons S, Escudero J. Univariate and multivariate generalized multiscale entropy to characterise EEG signals in Alzheimer's disease. *Entropy.* 2017;
58. Yang AC, Wang SJ, Lai KL, Tsai CF, Yang CH, Hwang JP, et al. Cognitive and neuropsychiatric correlates of EEG dynamic complexity in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2013;47:52–61.
59. Simons S, Espino P, Abásolo D. Fuzzy Entropy analysis of the electroencephalogram in patients with Alzheimer's disease: Is the method superior to Sample Entropy? *Entropy.* 2018;
60. Wang X, Zhao X, Li F, Lin Q, Hu Z. Sample entropy and surrogate data analysis for Alzheimer's disease. *Math Biosci Eng.* 2019;
61. Tylová L, Kukul J, Hubata-Vacek V, Vyšata O. Unbiased estimation of permutation entropy in EEG analysis for Alzheimer's disease classification. *Biomed Signal Process Control.* 2018;39:424–30.
62. Abásolo D, Hornero R, Espino P. Approximate entropy of eeg background activity in alzheimer's disease patients. *Intell Autom Soft Comput.* 2009;
63. Al-Nuaimi AHH, Jammeh E, Sun L, Ifeakor E. Complexity Measures for Quantifying Changes in Electroencephalogram in Alzheimer's Disease. *Complexity.* 2018;
64. Liu X, Zhang C, Ji Z, Ma Y, Shang X, Zhang Q, et al. Multiple characteristics analysis of Alzheimer's electroencephalogram by power spectral density and Lempel–Ziv complexity. *Cogn Neurodyn.* 2016;10(2).
65. Kim H-R, Go H-J, Kim S-Y. Discrimination of Mild Alzheimer's Disease Patients using Cluster Analysis of Information Transmission in EEG. *J Korean Phys Soc.* 2018;73:377–87.
66. Vyšata O, Vališ M, Procházka A, Rusina R, Pazdera L. Linear and Nonlinear EEG Synchronization in Alzheimer's Disease. Vol. 47, *Neurophysiology.* 2015. p. 46–52.
67. Kulkarni NN, Bairagi VK. Extracting Salient Features for EEG-based Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Support Vector Machine Classifier. *IETE J Res.* 2017;63(1):11–22.
68. Kulkarni NN, Parhad S V, Shaikh YP. Use of Non-linear and Complexity Features for EEG Based Dementia Alzheimer Disease Diagnosis. In: 2017 International Conference on Computing, Communication, Control and Automation (ICCUBEA). 2018. p. 1–3.
69. Wang R, Wang J, Li S, Yu H, Deng B, Wei X. Multiple feature extraction and classification of electroencephalograph signal for Alzheimers' with spectrum and bispectrum. *Chaos.* 2014;
70. Kanda PAM, Trambaiolli LR, Lorena AC, Fraga FJ, Basile LFI, Nitrini R, et al. Clinician's road map to wavelet EEG as an Alzheimer's disease biomarker. *Clin EEG Neurosci.* 2014;
71. Tylova L, Kukul J, Vysata O. Predictive models in diagnosis of Alzheimer's disease from EEG. *Acta Polytech.* 2013;53(2):94–7.
72. Julia Kivistö HS and MP. Functional MRI in Alzheimer's Disease. In: *Advanced Brain Neuroimaging Topics in Health and Disease - Methods and Applications.* IntechOpen; 2014.

73. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol.* 1994;18:49–65.
74. Triggiani AI, Bevilacqua V, Brunetti A, Lizio R, Tattoli G, Cassano F, et al. Classification of Healthy Subjects and Alzheimer's Disease Patients with Dementia from Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms: A Study Using Artificial Neural Networks. *Front Neurosci.* 2017;10:1–13.
75. Lizio R, Del Percio C, Marzano N, Soricelli A, Yener GG, Basar E, et al. Neurophysiological assessment of Alzheimer's disease individuals by a single electroencephalographic marker. *J Alzheimers Dis.* 2016;49(1):159–77.
76. Babiloni C, Lizio R, Del Percio C, Marzano N, Soricelli A, Salvatore E, et al. Cortical sources of resting state EEG rhythms are sensitive to the progression of early stage Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2013;34(4):1015–35.
77. Sankari Z, Adeli H, Adeli A. Wavelet coherence model for diagnosis of alzheimer disease. *Clin EEG Neurosci.* 2012;43(4):268–78.
78. Trambaiolli LR, Lorena AC, Fraga FJ, Kanda PAM, Anghinah R, Nitrini R. Improving Alzheimer's disease diagnosis with machine learning techniques. *Clin EEG Neurosci.* 2011;42(3):160–5.
79. Cassani R, Falk TH, Fraga FJ, Kanda PAM, Anghinah R. The effects of automated artifact removal algorithms on electroencephalography-based alzheimer's disease diagnosis. *Front Aging Neurosci.* 2014;6(55).
80. Dubovik S, Bouzerda-Wahlen A, Nahum L, Gold G, Schnider A, Guggisberg AG. Adaptive reorganization of cortical networks in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(1):35–43.
81. Yu H, Lei X, Song Z, Liu C, Wang J. Supervised Network-based Fuzzy Learning of EEG Signals for Alzheimer's Disease Identification. *IEEE Trans Fuzzy Syst.* 2019 Mar 18;1.
82. Engels MMA, Stam CJ, van der Flier WM, Scheltens P, de Waal H, van Straaten ECW. Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: An EEG study. *BMC Neurol.* 2015;15(1).
83. Song Z, Deng B, Wang J, Wang R. Biomarkers for Alzheimer's Disease Defined by a Novel Brain Functional Network Measure. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019;66(1):41–9.
84. Garn H, Waser M, Deistler M, Benke T, Dal-Bianco P, Ransmayr G, et al. Quantitative EEG markers relate to Alzheimer's disease severity in the Prospective Dementia Registry Austria (PRODEM). *Clin Neurophysiol.* 2015;126(3):505–13.
85. Fraga FJ, Falk TH, Kanda PAM, Anghinah R. Characterizing Alzheimer's Disease Severity via Resting-Awake EEG Amplitude Modulation Analysis. *PLoS One.* 2013;8(8).
86. Tsai P-H, Lin C, Tsao J, Lin P-F, Wang P-C, Huang NE, et al. Empirical mode decomposition based detrended sample entropy in electroencephalography for Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods.* 2012;210(2):230–7.
87. Coronel C, Garn H, Waser M, Deistler M, Benke T, Dal-Bianco P, et al. Quantitative EEG markers of entropy and auto mutual information in relation to MMSE scores of probable Alzheimer's disease patients. *Entropy.* 2017;19(3):1–14.
88. Tait L, Stothart G, Coulthard E, Brown JT, Kazanina N, Goodfellow M. Network substrates of cognitive impairment in Alzheimer's Disease. *Clin Neurophysiol.* 2019 Sep 1;130(9):1581–95.
89. Hata M, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD, et al. Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease - An eLORETA study. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1269–78.

90. Waser M, Garn H, Schmidt R, Benke T, Dal-Bianco P, Ransmayr G, et al. Quantifying synchrony patterns in the EEG of Alzheimer's patients with linear and non-linear connectivity markers. *J Neural Transm.* 2016;123(3):297–316.
91. Waser M, Deistler M, Garn H, Benke T, Dal-Bianco P, Ransmayr G, et al. EEG in the diagnostics of Alzheimer's disease. *Stat Pap.* 2013;54(4):1095–107.
92. Tzallas AT, Tsipouras MG, Fotiadis DI. Automatic seizure detection based on time-frequency analysis and artificial neural networks. *Comput Intell Neurosci.* 2007;2007.
93. Tzallas AT, Giannakeas N, Zoulis KN, Tsipouras MG, Glavas E, Tzimourta KD, et al. EEG Classification and Short-Term Epilepsy Prognosis Using Brain Computer Interface Software. In: *Proceedings - IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems.* 2017.
94. Cilasun MH, Yalcin H. A deep learning approach to EEG based epilepsy seizure determination . In *Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.*; 2016. p. 1573–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84982816193&doi=10.1109%2FISIU.2016.7496054&partnerID=40&md5=a784da2d17ca19745c65cc76f1953996>
95. Andrzejak RG, Lehnertz K, Mormann F, Rieke C, David P, Elger CE. Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state. *Phys Rev E - Stat Physics, Plasmas, Fluids, Relat Interdiscip Top.* 2001;64(6):8.
96. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Al. E. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. [Online]. 2000;101(23):e215–20.
97. Ihle M, Feldwisch-Drentrup H, Teixeira CA, Witon A, Schelter B, Timmer J, et al. EPILEPSIAE – A European epilepsy database. *Comput Methods Programs Biomed [Internet].* 2012;106(3):127–38. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260710002221>
98. Saini J, Dutta M. Epilepsy classification using optimized artificial neural network. *Neurol Res [Internet].* 2018;40(11):982–94. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85053391228&doi=10.1080%2F01616412.2018.1508544&partnerID=40&md5=83038d2993b4e39d21f7c46cc44b2c65>
99. Sharmila A, Geethanjali P. Effect of filtering with time domain features for the detection of epileptic seizure from EEG signals. *J Med Eng Technol [Internet].* 2018;42(3):217–27. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85047400684&doi=10.1080%2F03091902.2018.1464075&partnerID=40&md5=6e15b6ede019ea77150648ce8c90acbd>
100. Kabir E, Siuly, Cao J, Wang H. A computer aided analysis scheme for detecting epileptic seizure from EEG data. *Int J Comput Intell Syst [Internet].* 2018;11(1):663–71. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85045662327&doi=10.2991%2Fijcis.11.1.51&partnerID=40&md5=aaf9e07bec403ad07610ff2314a858a0>
101. Attia A, Moussaoui A, Chahir Y. Epileptic seizures identification with autoregressive model and firefly optimization based classification. *Evol Syst [Internet].* 2019; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85077037177&doi=10.1007%2Fs12530-019-09319-z&partnerID=40&md5=6e82bb680e613994cdcc7dea32f662c7>

102. Li Y, Wang X-D, Luo M-L, Li K, Yang X-F, Guo Q. Epileptic Seizure Classification of EEGs Using Time-Frequency Analysis Based Multiscale Radial Basis Functions. *IEEE J Biomed Heal Informatics* [Internet]. 2018;22(2):386–97. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85041452094&doi=10.1109%2FJBHI.2017.2654479&partnerID=40&md5=18d03e87be5b31ac4c107a956e2c4dcb>
103. Gupta V, Pachori RB. Epileptic seizure identification using entropy of FBSE based EEG rhythms. *Biomed Signal Process Control* [Internet]. 2019;53:101569. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809419301430>
104. Choubey H, Pandey A. A new feature extraction and classification mechanisms For EEG signal processing. *Multidimens Syst Signal Process* [Internet]. 2019;30(4):1793–809. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85057953251&doi=10.1007%2Fs11045-018-0628-7&partnerID=40&md5=d99618770fbbf1936eb62fb0ed0b3f6e>
105. Li M, Sun X, Chen W, Jiang Y, Zhang T. Classification Epileptic Seizures in EEG Using Time-Frequency Image and Block Texture Features. *IEEE Access*. 2020;8:9770–81.
106. Mallat S. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. 3rd ed. 2009. 1–123 p.
107. Sharmila A, Aman Raj S, Shashank P, Mahalakshmi P. Epileptic seizure detection using DWT-based approximate entropy, Shannon entropy and support vector machine: a case study. *J Med Eng Technol* [Internet]. 2018;42(1):1–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85038354604&doi=10.1080%2F03091902.2017.1394389&partnerID=40&md5=74cd11a57e9699176e476c0948baa30a>
108. Sharmila A, Mahalakshmi P. Wavelet-based feature extraction for classification of epileptic seizure EEG signal. *J Med Eng Technol* [Internet]. 2017;41(8):670–80. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85033706785&doi=10.1080%2F03091902.2017.1394388&partnerID=40&md5=270a5557690ce3356beff843ef4ba758>
109. Chiang H, Chen M, Huang Y. Wavelet-Based EEG Processing for Epilepsy Detection Using Fuzzy Entropy and Associative Petri Net. *IEEE Access*. 2019;7:103255–62.
110. Chen S, Zhang X, Chen L, Yang Z. Automatic Diagnosis of Epileptic Seizure in Electroencephalography Signals Using Nonlinear Dynamics Features. *IEEE Access* [Internet]. 2019;7:61046–56. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85066861513&doi=10.1109%2FACCESS.2019.2915610&partnerID=40&md5=819c223e859a7a165575fe3d7ff2e9db>
111. Wang X, Gong G, Li N. Automated recognition of epileptic EEG states using a combination of symlet wavelet processing, gradient boosting machine, and grid search optimizer. *Sensors (Switzerland)* [Internet]. 2019;19(2). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85059898075&doi=10.3390%2Fs19020219&partnerID=40&md5=07f9ecd508d9cdfcb9a6d39e515ea2f7>
112. Akut R. Wavelet based deep learning approach for epilepsy detection. *Heal Inf Sci Syst*. 2019/04/26. 2019;7(1):8.
113. Alzami F, Tang J, Yu Z, Wu S, Chen CLP, You J, et al. Adaptive Hybrid Feature Selection-Based Classifier Ensemble for Epileptic Seizure Classification. *IEEE Access*. 2018;6:29132–45.
114. Chatterjee S, Ray Choudhury N, Bose R. Detection of epileptic seizure and seizure-free EEG signals employing generalised S-transform. *IET Sci Meas Technol*. 2017;11(7):847–55.

115. Zhao X, Zhang R, Mei Z, Chen C, Chen W. Identification of epileptic seizures by characterizing instantaneous energy behavior of EEG. *IEEE Access* [Internet]. 2019;7:70059–76. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85067234879&doi=10.1109%2FACCESS.2019.2919158&partnerID=40&md5=ed98d59c57c41f74c7c1252df233627>
116. Amorim P, Moraes T, Fazanaro D, Silva J, Pedrini H. Electroencephalogram signal classification based on shearlet and contourlet transforms. *Expert Syst Appl* [Internet]. 2017;67:140–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417416305218>
117. Liu Q, Zhao X, Hou Z, Liu H. Epileptic seizure detection based on the kernel extreme learning machine. F. L, E.J. C, editors. 2017;25(S1):S399--S409. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85030548186&doi=10.3233%2FTHC-171343&partnerID=40&md5=f0ba9de8a4c7d16eda473e2d13121104>
118. Selesnick IW, Member S. Wavelet Transform with Tunable Q-Factor. *IEEE Trans SIGNAL Process*. 2011;1–18.
119. Sharma M, Pachori RB. A novel approach to detect epileptic seizures using a combination of tunable-Q wavelet transform and fractal dimension. *J Mech Med Biol* [Internet]. 2017;17(7). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85030854587&doi=10.1142%2FS0219519417400036&partnerID=40&md5=4ba72d2a2e67c85021b2d05bb9d17705>
120. Sharaf AI, El-Soud MA, El-Henawy IM. An automated approach for epilepsy detection based on tunable Q -Wavelet and firefly feature selection algorithm. *Int J Biomed Imaging* [Internet]. 2018;2018. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85053936545&doi=10.1155%2F2018%2F5812872&partnerID=40&md5=db0ab984e155ace733745899f06e9fe3>
121. Tsipouras MG. Spectral information of EEG signals with respect to epilepsy classification. *EURASIP J Adv Signal Process* [Internet]. 2019;2019(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85061483714&doi=10.1186%2Fs13634-019-0606-8&partnerID=40&md5=e6fb622b53693a06d0a8cf82b7245f8d>
122. Bandil MK, Wadhvani AK. Multi-Resolution EEG AND EEG Sub-Band Features Optimization for Epileptic Classification Using Hybrid Evolutionary Computing Technique. *Procedia Comput Sci* [Internet]. 2019;152:243–51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877050919306714>
123. Biju KS, Hakkim HA, Jibukumar MG, K.S. B, Hakkim HA, M.G. J. Ictal EEG classification based on amplitude and frequency contours of IMFs. *Biocybern Biomed Eng*. 2017;37(1):172–83.
124. Mahjoub C, Le Bouquin Jeanes R, Lajnef T, Kachouri A. Epileptic seizure detection on EEG signals using machine learning techniques and advanced preprocessing methods. *Biomed Tech*. 2019/08/31. 2019;
125. Sharma RR, Varshney P, Pachori RB, Vishvakarma SK. Automated System for Epileptic EEG Detection Using Iterative Filtering. *IEEE Sensors Lett*. 2018;2(4):1–4.
126. Mahjoub C, Le Bouquin Jeanes R, Lajnef T, Kachouri A. Epileptic seizure detection on EEG signals using machine learning techniques and advanced preprocessing methods. *Biomed Tech*. 2019/08/31. 2019;
127. Mert A, Akan A. Seizure onset detection based on frequency domain metric of empirical mode decomposition. *Signal, Image Video Process* [Internet]. 2018;12(8):1489–96. Available from:

- <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85047406956&doi=10.1007%2Fs11760-018-1304-y&partnerID=40&md5=1891e98419bca7618e58696be251ca62>
128. Singh G, Singh B, Kaur M. Grasshopper optimization algorithm–based approach for the optimization of ensemble classifier and feature selection to classify epileptic EEG signals. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2019;57(6):1323–39. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85061481002&doi=10.1007%2Fs11517-019-01951-w&partnerID=40&md5=46670f1e34ff83042b145e259c466054>
 129. Yang L, Ding S, Zhou H-M, Yang X. A strategy combining intrinsic time-scale decomposition and a feedforward neural network for automatic seizure detection. *Physiol Meas* [Internet]. 2019;40(9). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85072792030&doi=10.1088%2F1361-6579%2Fab3e2e&partnerID=40&md5=33904222c5a0689ea4251391e2887aae>
 130. Li P, Karmakar C, Yearwood J, Venkatesh S, Palaniswami M, Liu C. Detection of epileptic seizure based on entropy analysis of short-term EEG. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(3). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85044171031&doi=10.1371%2Fjournal.pone.0193691&partnerID=40&md5=1fd9fc30c47fb579fed59ab5fcb151e0>
 131. Mohammadpoory Z, Nasrolahzadeh M, Haddadnia J. Epileptic seizure detection in EEGs signals based on the weighted visibility graph entropy. *Seizure* [Internet]. 2017;50:202–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105913111730198X>
 132. Zeng M, Zhao C-Y, Meng Q-H. Detecting seizures from EEG signals using the entropy of visibility heights of hierarchical neighbors. *IEEE Access* [Internet]. 2019;7:7889–96. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85060726512&doi=10.1109%2FACCESS.2019.2890895&partnerID=40&md5=30b056a5bc36b017191a68f7736431ff>
 133. Bose R, Pratiher S, Chatterjee S. Detection of epileptic seizure employing a novel set of features extracted from multifractal spectrum of electroencephalogram signals. *IET Signal Process*. 2019;13(2):157–64.
 134. Lahmiri S, Shmuel A. Accurate Classification of Seizure and Seizure-Free Intervals of Intracranial EEG Signals from Epileptic Patients. *IEEE Trans Instrum Meas* [Internet]. 2019;68(3):791–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85051626951&doi=10.1109%2FTIM.2018.2855518&partnerID=40&md5=565863dcc6d526f3a632a31def7df78d>
 135. Rizal A, Estananto, Atmaja RD. Epileptic EEG signal classification using multiresolution Higuchi fractal dimension. *Int J Eng Res Technol* [Internet]. 2019;12(4):508–11. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85069991447&partnerID=40&md5=77ef83e30dbcaf7d452e6b7b0e99d0f2>
 136. Jaiswal AK, Banka H. Epileptic seizure detection in EEG signal with GModPCA and support vector machine. *Biomed Mater Eng* [Internet]. 2017;28(2):141–57. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85016764300&doi=10.3233%2FBME-171663&partnerID=40&md5=8ee76082cb04c9eba0b76176758d91a6>
 137. Jaiswal AK, Banka H. Epileptic seizure detection in EEG signal using machine learning techniques. *Australas Phys Eng Sci Med* [Internet]. 2018;41(1):81–94. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85038637084&doi=10.1007%2Fs13246-017-0610-y&partnerID=40&md5=484a5f7295d6d47071c8abfc4f87e3eb>

138. Acharya UR, Oh SL, Hagiwara Y, Tan JH, Adeli H. Deep convolutional neural network for the automated detection and diagnosis of seizure using EEG signals. *Comput Biol Med* [Internet]. 2018;100:270–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.09.017>
139. Hussein R, Palangi H, Ward RK, Wang ZJ. Optimized deep neural network architecture for robust detection of epileptic seizures using EEG signals. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2019;130(1):25–37. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245718313464>
140. Birjandtalab J, Baran Pouyan M, Cogan D, Nourani M, Harvey J. Automated seizure detection using limited-channel EEG and non-linear dimension reduction. *Comput Biol Med* [Internet]. 2017;82:49–58. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482517300185>
141. Mansouri A, Singh SP, Sayood K. Online EEG seizure detection and localization. *Algorithms* [Internet]. 2019;12(9). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85072770656&doi=10.3390%2Fa12090176&partnerID=40&md5=32f71999b595450f91769eeff5d5f07c>
142. Tian X, Deng Z, Ying W, Choi K-S, Wu D, Qin B, et al. Deep Multi-View Feature Learning for EEG-Based Epileptic Seizure Detection. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* [Internet]. 2019;27(10):1962–72. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85073663433&doi=10.1109%2FTNSRE.2019.2940485&partnerID=40&md5=7ae74b701dc7223999e9475d7145120c>
143. Cao J, Zhu J, Hu W, Kummert A. Epileptic Signal Classification with Deep EEG Features by Stacked CNNs. *IEEE Trans Cogn Dev Syst*. 2019;1.
144. Ahmad MZ, Kamboh AM, Saleem S, Khan AA. Mallat's Scattering Transform Based Anomaly Sensing for Detection of Seizures in Scalp EEG. *IEEE Access*. 2017;5:16919–29.
145. Bruna J, Mallat S. Invariant Scattering Convolution Networks. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2013;35(8):1872_1886.
146. Gu Z, Yan G, Zhang J, Li Y, Yu ZL. Automatic Epilepsy Detection Based on Wavelets Constructed from Data. *IEEE Access* [Internet]. 2018;6:53133–40. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85053148198&doi=10.1109%2FACCESS.2018.2867642&partnerID=40&md5=328c866820c89efa8c6027c6246daf45>
147. Ibrahim SW, Majzoub S. EEG-based epileptic seizures detection with adaptive learning capability. *Int J Electr Eng Informatics* [Internet]. 2017;9(4):813–24. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85041741433&doi=10.15676%2Fijeei.2017.9.4.13&partnerID=40&md5=0c3dd1bc6f9aa54b568fd9d3996b28ed>
148. Ma X, Yu N, Zhou W. Using Dictionary Pair Learning for Seizure Detection. *Int J Neural Syst* [Internet]. 2019;29(4). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85045093993&doi=10.1142%2FS0129065718500053&partnerID=40&md5=fcd8b05bf824a11967567099affc4254>
149. Mahmoodian N, Boese A, Friebe M, Haddadnia J. Epileptic seizure detection using cross-bispectrum of electroencephalogram signal. *Seizure* [Internet]. 2019;66:4–11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105913111830579X>
150. Hussain W, Wang B, Niu Y, Gao Y, Wang X, Sun J, et al. Epileptic Seizure Detection With Permutation Fuzzy Entropy Using Robust Machine Learning Techniques. *IEEE Access*. 2019;7:182238–58.

151. Andrzejak RG, Schindler K, Rummel C. Nonrandomness, nonlinear dependence, and nonstationarity of electroencephalographic recordings from epilepsy patients. *Phys Rev E - Stat Nonlinear, Soft Matter Phys.* 2012;86(4).
152. Gao Z, Lu G, Yan P, Lyu C, Li X, Shang W, et al. Automatic change detection for real-time monitoring of EEG signals. *Front Physiol [Internet]*. 2018;9(APR). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85045039934&doi=10.3389%2Fphys.2018.00325&partnerID=40&md5=9d81fc795050456749b5f1ef68d5346e>
153. Siddharth T, Tripathy RK, Pachori RB. Discrimination of Focal and Non-Focal Seizures From EEG Signals Using Sliding Mode Singular Spectrum Analysis. *IEEE Sens J.* 2019;19(24):12286–96.
154. Al Ghayab HR, Li Y, Siuly S, Abdulla S. A feature extraction technique based on tunable Q-factor wavelet transform for brain signal classification. *J Neurosci Methods [Internet]*. 2019;312:43–52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027018303820>
155. Ravi Kumar M, Srinivasa Rao Y. Epileptic seizures classification in EEG signal based on semantic features and variational mode decomposition. *Cluster Comput [Internet]*. 2019;22:13521–31. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85042140485&doi=10.1007%2Fs10586-018-1995-4&partnerID=40&md5=c7b7690281eb81d9edfee3d5c3371e8f>
156. Obeid I, Picone J. The Temple University Hospital EEG data corpus. *Front Neurosci.* 2016;10(MAY).
157. Shah V, von Weltin E, Lopez S, McHugh JR, Veloso L, Golmohammadi M, et al. The Temple University Hospital Seizure Detection Corpus. *Front Neuroinform.* 2018;12(November):1–6.
158. Zhang Y, Yang S, Liu Y, Zhang Y, Han B, Zhou F. Integration of 24 feature types to accurately detect and predict seizures using scalp EEG signals. *Sensors (Switzerland) [Internet]*. 2018;18(5). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85046115702&doi=10.3390%2Fs18051372&partnerID=40&md5=8103625208ba9b3f53ca916a282bf5fe>
159. Jiang Z, Chung F-L, Wang S. Recognition of Multiclass Epileptic EEG Signals Based on Knowledge and Label Space Inductive Transfer. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng [Internet]*. 2019;27(4):630–42. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064589059&doi=10.1109%2FTNSRE.2019.2904708&partnerID=40&md5=7fb4b2e7aa3358e015f56eaefd80c60d>
160. Raghu S, Sriraam N, Kumar GP, Hegde AS. A novel approach for real-time recognition of epileptic seizures using minimum variance modified fuzzy entropy. *IEEE Trans Biomed Eng [Internet]*. 2018;65(11):2612–21. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85042871743&doi=10.1109%2FTBME.2018.2810942&partnerID=40&md5=4ce8c879c92fac0f4265f2bc943f125e>
161. Alhussein Musaed, Muhammad Ghulam, Hossain Shamim M. EEG Pathology Detection based on Deep Learning. *Test Eng Manag [Internet]*. 2019;81(11–12):5587–91. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85077495090&partnerID=40&md5=51f9579a0516bb497f189414e572f7f4>
162. Zeng K, Ouyang G, Chen H, Gu Y, Liu X, Li X. Characterizing dynamics of absence seizure EEG with spatial-temporal permutation entropy. *Neurocomputing [Internet]*. 2018;275:577–85. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231217314789>

163. Chen D, Wan S, Xiang J, Bao FS. A high-performance seizure detection algorithm based on Discrete Wavelet Transform (DWT) and EEG. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(3). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85014917479&doi=10.1371%2Fjournal.pone.0173138&partnerID=40&md5=1795b96de564b0b6dc53e92eb82398d5>
164. Fu R, Tian Y, Shi P, Bao T. Automatic Detection of Epileptic Seizures in EEG Using Sparse CSP and Fisher Linear Discrimination Analysis Algorithm. *J Med Syst* [Internet]. 2020;44(2). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85077340062&doi=10.1007%2Fs10916-019-1504-1&partnerID=40&md5=d4651e0ac71cba46b21b2779406c30a1>
165. Sriraam N, Tamanna K, Narayan L, Khanum M, Raghu S, Hegde AS, et al. Multichannel EEG based inter-ictal seizures detection using Teager energy with backpropagation neural network classifier. *Australas Phys Eng Sci Med* [Internet]. 2018;41(4):1047–55. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85055563775&doi=10.1007%2Fs13246-018-0694-z&partnerID=40&md5=c4f01cb4111b815ee774e9a94648a668>
166. Sriraam N, Raghu S, Tamanna K, Narayan L, Khanum M, Hegde AS, et al. Automated epileptic seizures detection using multi-features and multilayer perceptron neural network. *Brain Informatics* [Internet]. 2018;5(2). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85052741707&doi=10.1186%2Fs40708-018-0088-8&partnerID=40&md5=14ca7fba2890ccd768855366176522f8>
167. Raghu S, Sriraam N, Temel Y, Rao SV, Hegde AS, Kubben PL. Performance evaluation of DWT based sigmoid entropy in time and frequency domains for automated detection of epileptic seizures using SVM classifier. *Comput Biol Med* [Internet]. 2019;110:127–43. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482519301726>
168. Swami P, Bhatia M, Tripathi M, Chandra PS, Panigrahi BK, Gandhi TK. Selection of optimum frequency bands for detection of epileptiform patterns. *Healthc Technol Lett*. 2019;6(5):126–31.
169. Swami P, Gandhi TK, Panigrahi BK, Bhatia M, Santhosh J, Anand S. A comparative account of modelling seizure detection system using wavelet techniques. *Int J Syst Sci Oper Logist* [Internet]. 2017;4(1):41–52. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85056832619&doi=10.1080%2F23302674.2015.1116637&partnerID=40&md5=c32c3831ba3493eb86d09e31fcee38d2>
170. Wang G, Ren D, Li K, Wang D, Wang M, Yan X. EEG-based detection of epileptic seizures through the use of a directed transfer function method. *IEEE Access* [Internet]. 2018;6:47189–98. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85052713456&doi=10.1109%2FACCESS.2018.2867008&partnerID=40&md5=32523adeadb6be1ede329493c717a20>
171. Wei X, Zhou L, Chen Z, Al. E. Automatic seizure detection using threedimensional CNN based on multi-channel EEG. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2018;18(Suppl 5):111.
172. Jacobs D, Hilton T, Del Campo M, Carlen PL, Bardakjian BL. Classification of Pre-Clinical Seizure States Using Scalp EEG Cross-Frequency Coupling Features. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 2018;65(11):2440–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85040965108&doi=10.1109%2FTBME.2018.2797919&partnerID=40&md5=ca43cb22b05a6cdc401be11c339e190>

173. Karthick PA, Tanaka H, Khoo HM, Gotman J. Could we have missed out the seizure onset: A study based on intracranial EEG. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020;131(1):114–26. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245719312684>
174. Pacola E, Quandt V, Liberalesso P, Pichorim S, Schneider F, Gamba H. A versatile EEG spike detector with multivariate matrix of features based on the linear discriminant analysis, combined wavelets, and descriptors. *Pattern Recognit Lett* [Internet]. 2017;86:31–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167865516303737>
175. Bagheri E, Dauwels J, Dean BC, Waters CG, Westover MB, Halford JJ. Interictal epileptiform discharge characteristics underlying expert interrater agreement. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;128(10):1994–2005. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245717304807>
176. Bagheri E, Jin J, Dauwels J, Cash S, Westover MB. A fast machine learning approach to facilitate the detection of interictal epileptiform discharges in the scalp electroencephalogram. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2019;326:108362. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027019302195>
177. Burrello A, Schindler KA, Benini L, Rahimi A. Hyperdimensional Computing with Local Binary Patterns: One-shot Learning for Seizure Onset Detection and Identification of Ictogenic Brain Regions from Short-time iEEG Recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019;1.
178. Elsayed OA, Hammad A, Abdel-Ghaffar EA. Natural resonance frequency identification for remote sensing and biomedical engineering using Prony method and fuzzy logic. *Egypt J Remote Sens Sp Sci* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110982319303710>
179. Fan X, Gaspard N, Legros B, Lucchetti F, Ercek R, Nonclercq A. Automated epileptic seizure detection based on break of excitation/inhibition balance. *Comput Biol Med* [Internet]. 2019;107:30–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482519300526>
180. Sairamya NJ, Premkumar MJ, George ST, Subathra MSP. Performance Evaluation of Discrete Wavelet Transform, and Wavelet Packet Decomposition for Automated Focal and Generalized Epileptic Seizure Detection. *IETE J Res* [Internet]. 2019; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85060897054&doi=10.1080%2F03772063.2019.1568206&partnerID=40&md5=2c9b9002e8262859f2deb1941692eebc>
181. Tibdewal MN, There AS, Mahadevappa M, Ray A, Malokar M. Performance analysis of power and power variance for classification, detection and localization of epileptic multi-channel EEG [Internet]. *Microsystem Technologies*. Springer Verlag; 2018. p. 1–14. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85042115926&doi=10.1007%2Fs00542-018-3789-2&partnerID=40&md5=567eb754f009d538913a37c07c94f999>
182. Vila-Vidal M, Principe A, Ley M, Deco G, Tauste Campo A, Rocamora R. Detection of recurrent activation patterns across focal seizures: Application to seizure onset zone identification. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;128(6):977–85. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245717301372>
183. Tjepkema-Cloostermans MC, de Carvalho RC V, van Putten MJAM. Deep learning for detection of focal epileptiform discharges from scalp EEG recordings. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2018;129(10):2191–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245718311465>
184. Goenka A, Boro A, Yozawitz E. Assessing quantitative EEG spectrograms to identify non-epileptic events. *Epileptic Disord* [Internet]. 2017;19(3):299–306. Available from:

- <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85033212128&doi=10.1684%2Fepd.2017.0921&partnerID=40&md5=fcc7eca516a9ee4da3b0d9d84202013c>
185. Abou Jaoude M, Jing J, Sun H, Jacobs CS, Pellerin KR, Westover MB, et al. Detection of mesial temporal lobe epileptiform discharges on intracranial electrodes using deep learning. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020;131(1):133–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824571931274X>
 186. Jiang X, Xu K, Zhang R, Ren H, Chen W. A redundancy removed, dual-tree, discretewavelet transform to construct compact representations for automated seizure detection. *Appl Sci* [Internet]. 2019;9(23). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85076946459&doi=10.3390%2Fapp9235215&partnerID=40&md5=71b66974098954053ff20b436749ea3e>
 187. Wang Y, Li Z, Feng L, Zheng C, Zhang W. Automatic Detection of Epilepsy and Seizure Using Multiclass Sparse Extreme Learning Machine Classification. *Comput Math Methods Med*. 2017;2017.
 188. Yuan Y, Xun G, Jia K, Zhang A. A multi-context learning approach for EEG epileptic seizure detection. *BMC Syst Biol* [Internet]. 2018;12. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85056976998&doi=10.1186%2Fs12918-018-0626-2&partnerID=40&md5=88cf67642317a21c8e1f5efad45d9311>
 189. Lu Y, Ma Y, Chen C, Wang Y. Classification of single-channel EEG signals for epileptic seizures detection based on hybrid features. H. Z, C. G, S.P. S, editors. 2018;26(S1):S337–46. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85049391799&doi=10.3233%2FTHC-174679&partnerID=40&md5=0e86aba4c8db4c3ff7678dd97b223fd6>
 190. Hussain L, Saeed S, Idris A, Awan IA, Shah SA, Majid A, et al. Regression analysis for detecting epileptic seizure with different feature extracting strategies. *Biomed Tech* [Internet]. 2019; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85067121365&doi=10.1515%2Fbmt-2018-0012&partnerID=40&md5=c8d83dcd995ca69f4bacc8800ceb8244>
 191. Zhang S-L, Zhang B, Su Y-L, Song J-L. A novel EEG-complexity-based feature and its application on the epileptic seizure detection. *Int J Mach Learn Cybern* [Internet]. 2019;10(12):3339–48. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85076573471&doi=10.1007%2Fs13042-019-00921-w&partnerID=40&md5=fafa87020096a782cbeb2c65017e52b5>
 192. Abdelhameed AM, Bayoumi M. Semi-supervised EEG signals classification system for epileptic seizure detection. *IEEE Signal Process Lett* [Internet]. 2019;26(12):1922–6. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85077558039&doi=10.1109%2FLSP.2019.2953870&partnerID=40&md5=689e06ed55e9a1f536726842ca11181c>
 193. Zhou M, Tian C, Cao R, Wang B, Niu Y, Hu T, et al. Epileptic seizure detection based on EEG signals and CNN. *Front Neuroinform* [Internet]. 2018;12. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85059035228&doi=10.3389%2Ffninf.2018.00095&partnerID=40&md5=a15f9042e3f2959a9b1e5ff8896e23d7>
 194. Truong ND, Kuhlmann L, Bonyadi MR, Querlioz D, Zhou L, Kavehei O. Epileptic Seizure Forecasting With Generative Adversarial Networks. *IEEE Access*. 2019;7:143999–4009.

195. Yu Z, Zhou W, Zhang F, Xu F, Yuan S, Leng Y, et al. Automatic seizure detection based on kernel robust probabilistic collaborative representation. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2019;57(1):205–19. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85051625056&doi=10.1007%2Fs11517-018-1881-5&partnerID=40&md5=92f3eb2a43f646b789aba8ea80bccd20>
196. Sun C, Cui H, Zhou W, Nie W, Wang X, Yuan Q. Epileptic Seizure Detection with EEG Textural Features and Imbalanced Classification Based on EasyEnsemble Learning. *Int J Neural Syst* [Internet]. 2019;29(10). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85072113646&doi=10.1142%2Fs0129065719500217&partnerID=40&md5=a5c8dfd6b961e5de943894afeb11184d>
197. Al Ghayab HR, Li Y, Siuly S, Abdulla S. Epileptic seizures detection in EEGs blending frequency domain with information gain technique. *Soft Comput* [Internet]. 2019;23(1):227–39. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85053215213&doi=10.1007%2Fs00500-018-3487-0&partnerID=40&md5=1a05152e9435feff2e027bfa549f9314>
198. Bilal M, Rizwan M, Saleem S, Khan MM, Alkathair MS, Alqarni M. Automatic Seizure Detection Using Multi-Resolution Dynamic Mode Decomposition. *IEEE Access* [Internet]. 2019;7:61180–94. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85066828043&doi=10.1109%2FACCESS.2019.2915609&partnerID=40&md5=5cc43ebe40101301f16cda08041d72a1>
199. Bilal M, Rizwan M, Saleem S, Khan MM, Alkathair MS, Alqarni M. Automatic Seizure Detection Using Multi-Resolution Dynamic Mode Decomposition. *IEEE Access* [Internet]. 2019;7:61180–94. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85066828043&doi=10.1109%2FACCESS.2019.2915609&partnerID=40&md5=5cc43ebe40101301f16cda08041d72a1>
200. Solaija MSJ, Saleem S, Khurshid K, Hassan SA, Kamboh AM. Dynamic mode decomposition based epileptic seizure detection from scalp EEG. *IEEE Access*. 2018;6:38683–92.
201. Pandey A, Sequeria R, Kumar P, Kumar S. A Multistage Deep Residual Network for Biomedical Cyber-Physical Systems. *IEEE Syst J* [Internet]. 2019; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85074856346&doi=10.1109%2FJYST.2019.2923670&partnerID=40&md5=a28cc7b0945696ada17cc3dbd12f08bb>
202. Wu D, Wang Z, Jiang L, Dong F, Wu X, Wang S, et al. Automatic epileptic seizures joint detection algorithm based on improved multi-domain feature of cEEG and spike feature of aEEG. *IEEE Access* [Internet]. 2019;7:41551–64. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064275024&doi=10.1109%2FACCESS.2019.2904949&partnerID=40&md5=d3ef23764829f5dc65b25b83525ae27e>
203. Bajaj V, Pachori RB. Application of the sample entropy for discrimination between seizure and seizure-free EEG signals. In 2011. p. 1232–47. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84872198822&partnerID=40&md5=14e5279cfff5172c9846783ce15963c>
204. Parvez MZ, Paul M. Epileptic seizure detection by analyzing EEG signals using different transformation techniques. *Neurocomputing* [Internet]. 2014;145:190–200. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84906937844&doi=10.1016%2Fj.neucom.2014.05.044&partnerID=40&md5=7583eb44afa39565be343fbf04ffa5c5>

205. Dauwels J, Vialatte F, Cichocki A. Diagnosis of Alzheimer's Disease from EEG Signals: Where Are We Standing? *Curr Alzheimer Res.* 2010;999(999):1–19.
206. IBM SPSS Statistics for Windows, version 17. Armonk, N.Y., USA: IBM Corporation;
207. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods.* 2004;134:9–21.
208. Tzamourta KD, Giannakeas N, Tzallas AT, Astrakas LG, Afrantou T, Ioannidis P, et al. EEG Window Length Evaluation for the Detection of Alzheimer's Disease over Different Brain Regions. *Brain Sci.* 2019;9(4):81.
209. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:2297–301.
210. Tsallis C. Possible Generalization of Boltzmann-Gibbs Statistics. *J Stat Phys.* 1988;52(Nos. 1/2):479–87.
211. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E - Stat Nonlinear, Soft Matter Phys.* 2005;71(2):1–18.
212. Theodoridis S. *MACHINE LEARNING: A Bayesian and Optimization Perspective.* Academic Press; 2015. 1–1075 p.
213. Διαμαντάρας Κ, Μπότσης Δ. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΜΑΘΗΣΗ. Αθήνα: Κλειδάριθμος; 2019.
214. Mchugh ML. Lessons in biostatistics Interrater reliability : the kappa statistic. *Biochem Medica.* 2012;22(3):276–82.
215. Posner E V., Dyakin V V., Lucas J, Dyakina-Fagnano N V. The Chain of Chirality Transfer as Determinant of Brain Functional Laterality. *Breaking the Chirality Silence: Search for New Generation of Biomarkers; Relevance to Neurodegenerative Diseases, Cognitive Psychology, and Nutrition Science.* *Neurol Neurosci Res.* 2017;1(1):1–12.
216. Ramsøy TZ, Skov M, Christensen MK, Stahlhut C. Frontal brain asymmetry and willingness to pay. *Front Neurosci.* 2018;12(MAR).
217. Bakkour A, Morris JC, Wolk DA, Dickerson BC. The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: Specificity and differential relationships with cognition. *Neuroimage.* 2013;76:332–44.
218. Liu H, Zhang L, Xi Q, Zhao X, Wang F, Wang X, et al. Changes in brain lateralization in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A resting-state functional magnetic resonance study from Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Front Neurol.* 2018;9(FEB).
219. Abásolo D, Hornero R, Espino P, Poza J, Sánchez CI, De La Rosa R. Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(8):1826–34.
220. Jacobs HIL, Van Boxtel MPJ, Jolles J, Verhey FRJ, Uylings HBM. Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: An overview of structural, functional and metabolic findings. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(1):297–309.
221. Deng B, Cai L, Li S, Wang R, Yu H, Chen Y, et al. Multivariate multi-scale weighted permutation entropy analysis of EEG complexity for Alzheimer's disease. *Cogn Neurodyn.* 2017;
222. Ieracitano C, Mammone N, Bramanti A, Hussain A, Morabito FC. A Convolutional Neural Network approach for classification of dementia stages based on 2D-spectral representation of EEG recordings. *Neurocomputing.* 2019;353:96–107.

223. Ruiz-Gómez SJ, Gómez C, Poza J, Gutiérrez-Tobal GC, Tola-Arribas MA, Cano M, et al. Automated multiclass classification of spontaneous EEG activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Entropy*. 2018;20(1):1–15.
224. Labate D, Foresta FL, Morabito G, Palamara I, Morabito FC. Entropic measures of EEG complexity in alzheimer's disease through a multivariate multiscale approach. *IEEE Sens J*. 2013;13(9):3284–92.
225. Πετρίδης Δ. Κεφάλαιο 2: Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση & Συσχέτιση. In: ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών; 2015. p. 44–88.
226. Tzamourta KD, Afrantou T, Ioannidis P, Karatzikou M, Tzallas AT, Giannakeas N, et al. Analysis of electroencephalographic signals complexity regarding Alzheimer's Disease. *Comput Electr Eng*. 2019;76:198–212.
227. Χαλκιάς Μ, Λάλου Π, Μανωλέσου Α, Λάλου Π. Μεθοδολογία Έρευνας και Εισαγωγή Στη Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων με το IBM SPSS Statistics. Vol. 01, Εκδόσεις Κάλλιπος. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών; 2015. 1–283 p.
228. Garn H, Waser M, Deistler M, Schmidt R, Dal-Bianco P, Ransmayr G, et al. Quantitative EEG in Alzheimer's disease: Cognitive state, resting state and association with disease severity. *Int J Psychophysiol*. 2014;93(3):390–7.
229. Tzamourta KD, Tzallas AT, Giannakeas N, Astrakas LG, Tsalikakis DG, Tsiouras MG. Epileptic seizures classification based on long-term EEG signal wavelet analysis. In: *IFMBE Proceedings*. 2018.
230. Theodoridis S, Koutroumbas K. Linear Classifiers. *Pattern Recognit*. 2009;91–150.
231. Liu Y, Zhou W, Yuan Q, Chen S. Automatic seizure detection using wavelet transform and SVM in long-term intracranial EEG. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* [Internet]. 2012;20(6):749–55. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84869393301&doi=10.1109%2FTNSRE.2012.2206054&partnerID=40&md5=ca8fa0d541a5b0e334f0aa022ba21a17>
232. Zhou W, Liu Y, Yuan Q, Li X. Epileptic seizure detection using lacunarity and bayesian linear discriminant analysis in intracranial EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 2013;60(12):3375–81. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84889578073&doi=10.1109%2FTBME.2013.2254486&partnerID=40&md5=2930586527ccd0c73ca411a0d4b6b615>
233. Xie S, Krishnan S. Wavelet-based sparse functional linear model with applications to EEGs seizure detection and epilepsy diagnosis. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2013;51(1–2):49–60. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84874657690&doi=10.1007%2Fs11517-012-0967-8&partnerID=40&md5=de0f628981a20ce3607cb0d68ad0dc84>
234. Yuan S, Zhou W, Yuan Q, Zhang Y, Meng Q. Automatic seizure detection using diffusion distance and BLDA in intracranial EEG. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2014;31:339–45. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505013005386>
235. Tzamourta KD, Tzallas AT, Giannakeas N, Astrakas LG, Tsalikakis DG, Angelidis P, et al. A robust methodology for classification of epileptic seizures in EEG signals. *Health Technol (Berl)* [Internet]. 2019;9(2):135–42. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85057025630&doi=10.1007%2Fs12553-018-0265-z&partnerID=40&md5=08a9a82563d13d8917a7f66f94053d73>

236. Chandel G, Farooq O, Shaikh MHN, Shanir PPM. Seizure detection in neonatal EEG signals using EMD based features. In: 2017 International Conference on Multimedia, Signal Processing and Communication Technologies (IMPACT) [Internet]. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2017. p. 89–93. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85048450384&doi=10.1109%2FMSPCT.2017.8363980&partnerID=40&md5=1e266fd871c8a02b7e54a705353dcce0>
237. Parvez MZ, Paul M. Epileptic seizure detection by exploiting temporal correlation of electroencephalogram signals. *IET Signal Process* [Internet]. 2015;9(6):467–75. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84939208893&doi=10.1049%2Fiet-spr.2013.0288&partnerID=40&md5=43ae92e26bbde547f1b4f2b09a87238e>
238. Xie S, Krishnan S. Dynamic principal component analysis with nonoverlapping moving window and its applications to epileptic EEG classification. *Sci World J* [Internet]. 2014;2014. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84893835252&doi=10.1155%2F2014%2F419308&partnerID=40&md5=b270c5e0a5fc3ce6246cf6f13b7f0381>
239. Yuan S, Zhou W, Wu Q, Zhang Y. Epileptic seizure detection with log-euclidean Gaussian kernel-based sparse representation. *Int J Neural Syst* [Internet]. 2016;26(3). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84959231176&doi=10.1142%2FS0129065716500118&partnerID=40&md5=9af89e8127f4c501f281a87d91b87c4b>
240. Alickovic E, Kevric J, Subasi A. Performance evaluation of empirical mode decomposition, discrete wavelet transform, and wavelet packed decomposition for automated epileptic seizure detection and prediction. *Biomed Signal Process Control* [Internet]. 2018;39:94–102. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809417301544>
241. Nagaraj V, Lee ST, Krook-Magnuson E, Soltesz I, Benquet P, Irazoqui PP, et al. Future of Seizure Prediction and Intervention. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(3):194–206.

ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Α

Αιχμή	Spike
Αιχμηρό κύμα	Sharp wave
Ακτινικές Συνάρτησης Βάσης	Radial Basis Functions – RBF
Αλγόριθμος Βελτιστοποίηση Ακρίδας	Grasshopper Optimization Algorithm
Αλγόριθμος Εύκολων Συνόλων	Easy Ensemble Algorithm
Αλγόριθμος Πυγολαμπίδας	Firefly Algorithm
Αμοιβαία Πληροφορία	Mutual Information
Αναγνωριστικός Κωδικός Ψηφιακού Αντικειμένου	Digital Object Identifier (DOI)
Αναζήτηση Πλέγματος	Grid Search
Ανακατασκευή χώρου-φάσης	Phase Space Reconstruction
Ανάλυση Ανεξαρτήτων Συνιστωσών	Independent Components Analysis (ICA)
Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών	Principal Component Analysis (PCA)
Ανάλυση Διακύμανσης	Analysis of Variance (ANOVA)
Ανάλυση Διακύμανσης κατά έναν παράγοντα	one-way ANOVA
Ανάλυση Διακύμανσης κατά δύο παράγοντες	two-way ANOVA
Ανάλυση διακύμανσης μετά την Αφαίρεση της Τάσης	Detrended Fluctuation Analysis – DFA
Ανάλυση Διπλού Φάσματος	Bispectrum Analysis
Ανάλυση Κυματιδίων	Wavelet Analysis
Ανάλυση Λογιστικής Παλινδρόμησης	Logistic regression analysis
Απλοϊκός Ταξινομητής Bayes	Naïve Bayes
Αποστάσεις διάχυσης	Diffusion distances
Αραιή Αναπαράσταση	Sparse Representation
Ασαφές σύστημα Takagi-Sugeno-Kang	Takagi-Sugeno-Kang fuzzy system
Ασαφής Εντροπία	Fuzzy Entropy
Ασαφής Εντροπία Μετάθεσης	Permutation Fuzzy Entropy
Ασαφής Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας	Multiscale Fuzzy Entropy
Αιτιότητα κατά Granger	Granger causality

B

Βέλτιστο Υπερεπίπεδο Διαχωρισμού

Βηματική Παλινδρόμηση

Βηματική Πολλαπλή Παλινδρόμηση

Βραχύς Μετασχηματισμός Fourier

Optimal Separating Hyperplane

Stepwise Regression

Multivariate Stepwise Regression

Short-time Fourier Transform (STFT)

Γ

Γλοιακή απόκριση

Γραμμική Συνδεσιμότητα με Χρονική Καθυστέρηση

Γραμμική Διακριτική Ανάλυση

Γράφος Ορατότητας

Glial response

Lagged Linear Connectivity

Linear Discriminant Analysis (LDA)

Visibility Graph

Δ

Δεσμευμένη εντροπία

Δια-αμοιβαία πληροφορία

Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση με
Ηλεκτροεγκεφαλογραφία

Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων

Διαμόρφωση πλάτους

Διασταυρωμένη Επικύρωση k Τμημάτων

Δείκτης Διακύμανσης

Δείκτης Κανονικοποιημένης Μετάθεσης

Δείκτης Κενότητας

Δείκτης Μετάθεσης Εκτροπής

Δείκτης Συγχρονισμού Φάσης

Δέντρα Απόφασης

Δεσμευμένη αιτιότητα κατά Granger

Διακριτός Μετασχηματισμός Σνημιτόνου

Διεθνής Ένωση κατά της Επιληψίας

Διόρθωση κατά Bonferroni

Δοκιμασία Mann-Whitney

Δοκιμασία t δύο δειγμάτων

Conditional Entropy

Cross-mutual information

Transcranial Magnetic Stimulation with
Electroencephalography (TMS-EEG)

Discrete Wavelet Transform (DWT)

Amplitude Modulation

k-fold Cross-validation

Fluctuation Index

Normalized Permutation Index

Lacunarity Index

Permutation Disalignment Index

Phase Synchronization index

Decision Trees

Conditional Granger causality

Discrete Cosine Transform (DCT)

International League Against Epilepsy (ILAE)

Bonferroni's correction

Mann-Whitney test

Two-sample t-test

Δοκιμασία t ενός δείγματος	One-sample t-test
Δοκιμασία t του Student	Student's t-test
Δυναμική Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών	Dynamic Principal Component Analysis (DPCA)
Δυναμική κανονικοποιημένη συσχέτιση	Dynamic canonical correlation
<u>E</u>	
Εγγενείς Συναρτήσεις Ρυθμών	Intrinsic Mode Functions (IMFs)
Εγκεφαλονωτιαίο υγρό	Cerebrospinal Fluid (CSF)
Εκλυτικός Παράγοντας Κορτικοτροπίνης	Corticotropin Releasing Factor (CRF)
Εκμάθηση Λεξικών	Dictionary Learning
Εμπειρική Μέθοδος Αποσύνθεσης	Empirical Mode Decomposition (EMD)
Εμβαδόν κάτω από την Καμπύλη ROC	area under ROC Curve (AUC)
Ενδοτεταρτημοριακό εύρος	Interquartile Range (IQR)
Εντροπία Διασποράς Πολλαπλής Κλίμακας	Multiscale Dispersion Entropy
Εντροπία Διπλού Φάσματος	Bispectrum Entropy
Εντροπία Μετάθεσης	Permutation Entropy
Εντροπία Πολλαπλής Κλίμακας	Multiscale Entropy
Επαναλαμβανόμενο φίλτράρισμα	Iterative filtering
Ετεροσυσχέτιση	Cross-correlation
<u>H</u>	
Ήπια Γνωστική Διαταραχή	Mild Cognitive Impairment (MCI)
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	Electrocardiogram (ECG)
<u>Θ</u>	
Θετική διαγνωστική αξία	Positive Predictive Value (PPV)
<u>K</u>	
Καμπύλη χαρακτηριστικού λειτουργικού δέκτη (καμπύλη ROC)	Receiver operating characteristic (ROC curve)
Καμπυλωτός Μετασχηματισμός	Curvelet Transform
Κανονικοποιημένη συσχέτιση	Canonical correlation

Κατάλληλες Συνιστώσες Περιστροφής

Proper Rotation Components – PRC

Κεντρικότητα εγγύτητας

Closeness Centrality

Κριτική περίοδος

Ictal period

Κορυφή Συχνότητας του α ρυθμού

Individual Alpha Frequency (IAF) Peak

Λ

Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία

functional Magnetic Resonance Image (fMRI)

Λόγος Σήματος-προς-Θόρυβο

Signal-to-Noise Ratio

Μ

Μαγνητοεγκεφαλογραφία

Magnetoencephalography (MEG)

Μερική συνάφεια

Partial coherence

Μέθοδος Burg

Burg's method

Μετασχηματισμός Κυματιδίων
μεταβλητού παράγοντα Q

Tunable Q-factor
Wavelet Transform (TQWT)

Μέθοδος οπισθοδιάδοσης

Backpropagation method

Μεσοκριτική περίοδος

Interictal period

Μετακριτική περίοδος

Postictal period

Μετασχηματισμός Σκέδασης

Scattering Transform

Μετασχηματισμός Hilbert-Huang

Hilbert-Huang Transform

Μετασχηματισμός Shearlet

Shearlet Transform

Μετασχηματισμός Stockwell

Stockwell Transform (S-Transform)

Μετατόπιση φάσης

Phase shift

Μη-Γραμμικός Τελεστής Ενέργειας

Nonlinear Energy Operator

Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης

Support Vector Machines (SVM)

Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης ελαχίστων
τετραγώνων

Least-square Support Vector Machines – LS-
SVM

Μοντέλο Αυτοπαλινδρόμησης

Autoregressive Model (AR)

Μοντέλο Αυτοπαλινδρόμησης Μεταβλητού Χρόνου

Time-Varying Autoregressive Model (TVAR)

Μορφοκλασματική διάσταση

Fractal Dimension

Μορφοκλασματική διάσταση Higuchi

Higuchi Fractal Dimension (HFD)

N

Νευροϊνιδιακά συμπλέγματα	Neurofibrillary tangles
Νευρωνικό Δίκτυο Long short-term Memory	Long short-term Memory (LSTM) Neural Network
Νευρωνικό Δίκτυο Ανάστροφης Διάδοσης	Back-Propagation Neural Network (BPNN)
Νευρωνικό Δίκτυο Πρόσθιας Τροφοδότησης	Feedforward Neural Network

Π

Παλινδρόμηση Διανυσμάτων Υποστήριξης	Support Vector Regression (SVR)
Παράγοντας phase locking	Phase Locking factor
Πολυεπίπεδο Δίκτυο Perceptron	Multilayer Perceptron Neural Network (MLPNN)
Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση διακύμανσης μετά την Απομάκρυνση της Τάσης	Multifractal Detrended Fluctuation Analysis (MDFFA)
Πολυμορφοκλασματικό φάσμα	Multifractal spectrum
Πολυπλοκότητα Lempel–Ziv	Lempel–Ziv complexity
Πολυωνυμικής Παλινδρόμησης ελαχίστων τετραγώνων	Quadratic Least-Squares Regression
Προβλεπτική Μεταβλητή	Predictor
Προγεροντική Άνοια	Presenile dementia
Πρόδρομη Πρωτεΐνη Αμυλοειδούς	Amyloid Precursor Protein (APP)
Προκλητά Δυναμικά	Event Related Potential (ERP)
Προκριτική περίοδος	Preictal period
Προσαρμοστικό Νευρο-Ασαφές Σύστημα	Adaptive Neuro-Fuzzy System (ANFIS)
Προσεγγιστική εντροπία	Approximate Entropy
Πυκνότητα Πηγής Ρεύματος	Current Source Density

P

Ρυθμός Διέλευσης του μηδενός	Zero Crossing Rate
Ρυθμός Εσφαλμένης Ανίχνευσης	False Detection Rate (FDR)

Σ

Σταθμισμένη, Πολυεπίπεδη Renyi Εντροπία Μετάθεσης	Weighted multiscale Renyi Permutation Entropy
Σταθμισμένη εντροπία γράφου ορατότητας	Weighted Visibility Graph Entropy (WVGE)

Σταθμισμένη Εντροπία Μετάθεσης	Weighted Permutation Entropy (WPE)
Στατικός Μετασχηματισμός Κυματιδίων	Stationary Wavelet Transform - SWT
Στατιστική Απομάκρυνση Παρεμβολών	Statistical Artifact Removal
Στοχαστική Ενσωμάτωση Γειτόνων	t-distributed Stochastic Neighbour Embedding (t-SNE)
Συγχρονισμός Φάσης με καθυστέρηση	Lagged Phase Synchronization
Συμμετρικοί και θετικά ορισμένοι πίνακες	Symmetric Positive Definite (SPD) matrices
Σύμπλεγμα αιχμής-κύματος	Spike-wave complex
Συναρτήσεις ακτινικής βάσης	Radial Basis Functions (RBF)
Συνελικτικό Νευρωνικό Δίκτυο	Convolutional Neural Network (CNN)
Συνδυαστικός ταξινομητής	Ensemble classifier
Συνοχή	Coherence
Συνοχή κυματιδίων	Wavelet coherence
Συνοχή Φ	Imaginary coherence
Συνεχής Μετασχηματισμός Κυματιδίων	Continuous Wavelet Transform (CWT)
Συντελεστής διακύμανσης	Coefficient of variation
Συντελεστής κορυφής	Crest Factor
Συντελεστής ώθησης	Impulse Factor
Σχετική Ισχύς Ζώνης	Relative Band Power

I

Ταχύς Μετασχηματισμός Fourier	Fast Fourier Transform (FFT)
Ταξινομητής k Πλησιέστερων Γειτόνων	k-Nearest Neighbor classifier (kNN)
Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	Artificial Neural Network (ANN)
Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων	Positron Emission Tomography (PET)
Τοπικά Δυαδικά Πρότυπα	Local Binary Patterns (LBP)
Τυφλός Διαχωρισμός Πηγής	Blind Source Separation
Τυχαία Δάση	Random Forests

Y

Υπερεπίπεδο	Hyperplane
-------------	------------

Φ

Φάσμα Ισχύος Κυματιδίων

Wavelet power spectrum

Φασματική εντροπία

Spectral Entropy

Φασματική Πυκνότητα Ισχύος

Power Spectral Density (PSD)

Φασματική «επιπεδότητα»

Spectral flatness

Φασματικό κεντροειδές

Spectral Centroid

Φασματική κορυφή

Peak frequency/ Spectral peak

Φασματική ροή

Spectral flux

Φασματικό roll-off

Spectral roll-off

