ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

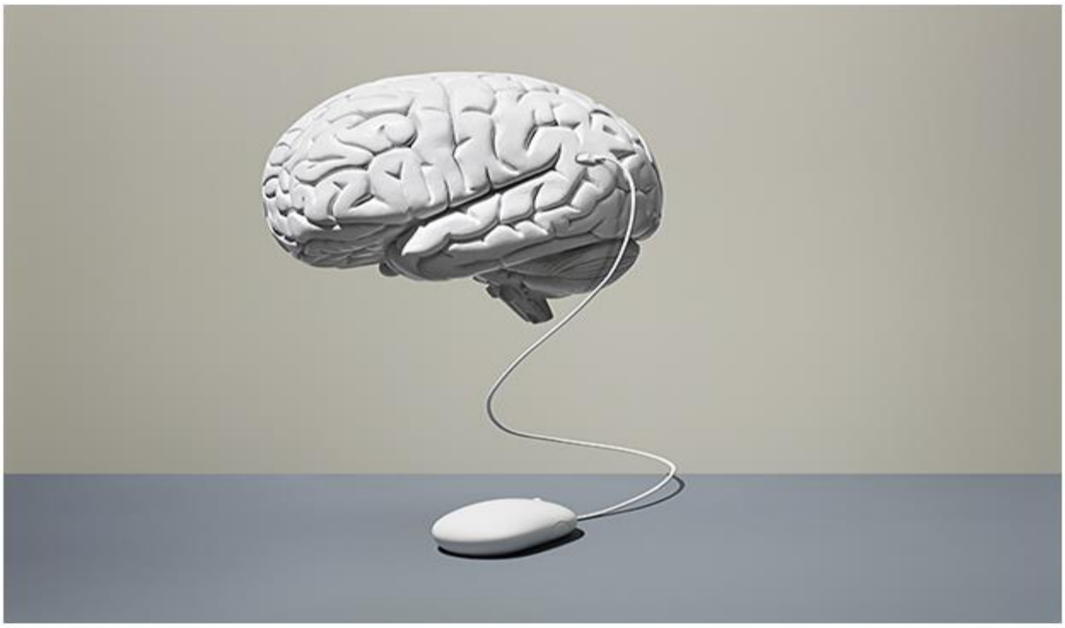
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ Η/Υ & ΔΙΚΤΥΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ Τ.Ε.

ΜΠΣ : Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών & Δικτύων



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΧΡΗΣΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ EEG ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΆΝΟΙΑ

Ουρανία Β. Γκίζα

Επιβλέπων καθηγητής: Ευριπίδης Γλαβάς, Καθηγητής

Άρτα, Φεβρουάριος, 2021

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ Τ.Ε.

ΜΠΣ : Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών & Δικτύων

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΧΡΗΣΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ EEG ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΆΝΟΙΑ

Ουρανία Β. Γκίζα

Επιβλέπων καθηγητής

Ευριπίδης Γλαβάς

Καθηγητής

Άρτα, Φεβρουάριος, 2021

MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN EEG ANALYSIS: AN APPLICATION FOR DEMENTIA CASES

Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή

Τόπος, Ημερομηνία

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Επιβλέπων καθηγητής

Όνομα Επίθετο,

τίτλος, βαθμίδα

2. Μέλος επιτροπής

Όνομα Επίθετο,

τίτλος, βαθμίδα

3. Μέλος επιτροπής

Όνομα Επίθετο,

τίτλος, βαθμίδα

Ο/Η Διευθυντής/τρια του ΠΜΣ

Όνομα Επίθετο,

τίτλος, βαθμίδα

Υπογραφή

Δήλωση μη λογοκλοπής

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

Γκίζα, Ουρανία

Υπογραφή

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την περάτωση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας ολοκληρώνονται οι σπουδές στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών & Δικτύων» του Τμήματος Μηχανικών Πληροφορικής της σχολής Τεχνολογικών Εφαρμογών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ευχαριστώ Θερμά τον Επιβλέπων Καθηγητή μου κ. Ευριπίδη Γλαβά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αναθέτοντας μου το συγκεκριμένο θέμα και την συνεχή στήριξη του σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερα τη Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια Κατερίνα Τζημούρτα για την πολύτιμη βοήθεια, συμπαράσταση και συμβολή της για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Τέλος, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου για την ουσιαστική στήριξη όλα αυτά τα χρόνια, σε όλες τις σπουδές μου, φροντίζοντας τον γιό μου ο οποίος από την μέρα που γεννήθηκε με έκανε πιο δυνατή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η άνοια είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σταδιακή απώλεια μνήμης, σύγχυση και αλλαγή στην καθημερινότητα και τη συμπεριφορά. Η Νόσος Alzheimer και η μετωποκροταφική άνοια (Frontotemporal Dementia – FTD) είναι οι πιο κοινοί τύποι άνοιας με μεγάλο παγκόσμιο επιπολασμό που συνεχώς αυξάνεται. Η πορεία της άνοιας είναι προοδευτική και οι περισσότεροι ασθενείς καταλήγουν μετά από κάποια χρόνια από την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (Electroencephalogram – EEG), αποτυπώνει τα δυναμικά του εγκεφάλου και χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο σε πλήθος νευρολογικών παθήσεων. Τα τελευταία χρόνια το EEG υποστηρίζει το έργο των νευρολόγων στις κλινικές διαγνώσεις για την άνοια, καθώς η διαδικασία εκφύλισης αντικατοπτρίζεται στις αλλαγές των σημάτων ακόμα και στα πρώιμα στάδια. Παράλληλα, οδηγεί στην ανάπτυξη διαγνωστικών βιοδεικτών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στο κλινικό περιβάλλον και στις θεραπευτικές δοκιμές. Τα κύρια στάδια της επεξεργασίας σήματος EEG είναι η απομάκρυνση του θορύβου, η εξαγωγή χαρακτηριστικών και η ταξινόμηση.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάλυση του EEG, ο υπολογισμός των χαρακτηριστικών του και μελέτη αλγορίθμων μηχανικής μάθησης που μπορούν να εφαρμοστούν για την έγκαιρη ανίχνευση της άνοιας. Διάφορες τεχνικές μηχανικής μάθησης όπως τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, τα Δέντρα Αποφάσεων και οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης μελετώνται σε αυτή την εργασία για τον εντοπισμό της άνοιας και το διαχωρισμό των πιο κοινών μορφών της. Αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας είναι ικανοποιητικά με ποσοστά ταξινόμησης που φτάνουν άνω του 90%.

Λέξεις κλειδιά: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, Νόσος Alzheimer, Μετωποκροταφική άνοια, Εξαγωγή Χαρακτηριστικών, Μηχανική Μάθηση

ABSTRACT

Dementia is a progressive neurodegenerative disorder characterized by memory loss, confusion and mood changes. Alzheimer’s Disease and Frontotemporal Dementia (FTD) are the most common types of dementia with a great worldwide prevalence. The course of the disease is progressive and most patients end up with an average of one decade after the onset of the disease, which is located between the 5th and 6th decade of a person's life. Electroencephalogram (EEG) is a cost-effective technique that captures the brain dynamics and is used for the diagnosis of many brain disorders. Lately, the EEG serves as a secondary diagnostic tool in the diagnosis of dementia and its types that confirm the disease even at an early stage. The main stages of EEG signal processing are noise removan, feature extraction, classification.

The purpose of this study is the analysis of the EEG, the extraction of its characteristics and the study of machine learning algorithms that can be applied for the early detection of dementia. Various machine learning techniques such as Artificial Neural Networks, Decision Trees and Support Vector Machines are studied in this work to identify dementia and distinguish its most common types. Results of the proposed methodology are satisfactory with classification accuracy reaching over 90%.

Keywords: Dementia, Alzheimer’s Disease, Frontotemporal Dementia, Electroencephalography, Feature extraction, Machine Learning algorithms

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....i

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....ii

ABSTRACT.....iii

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....iv

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ.....vi

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ.....viii

Εισαγωγή.....1

Κεφάλαιο 1: *Ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος και η Λειτουργία του*.....7

1.1 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και Ανθρώπινος Εγκέφαλος.....9

1.2 Κυτταρική οργάνωση του ανθρώπινου εγκεφάλου.....11

1.3 Ανάπτυξη του ανθρώπινου ΚΝΣ.....12

1.4 Νευροεκφυλιστικές νόσοι: Η Μετωποκροταφική άνοια.....12

1.4.1 Συμπτώματα της νόσου.....14

1.4.2 Διάγνωση της νόσου.....14

1.4.3 Νευροαπεικόνιση.....16

1.4.4 Πρόγνωση της νόσου.....16

1.5 Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....17

Κεφάλαιο 2: *Τεχνικές επεξεργασίας Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος: Βιβλιογραφική Ανασκόπηση*.....23

2.1 Τεχνικές επεξεργασίας Ηλεκτροεγκφαλογραφήματος με εφαρμογή στη Μετωποκροταφική άνοια.....25

2.2 Τεχνικές επεξεργασίας Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος με εφαρμογή στη Νόσο Alzheimer.....26

2.3 Συμπεράσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....27

Κεφάλαιο 3: *Εφαρμογή ανάλυσης Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε Περιπτώσεις Άνοιας*.....31

3.1 Συλλογή Δεδομένων.....31

3.2 Προεπεξεργασία σήματος.....33

3.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών 35

3.4 Μέθοδοι μηχανικής μάθησης 37

3.4.1 Στρατηγικές μηχανικής μάθησης 37

3.4.2 Το πρόγραμμα ανοιχτού κώδικα Weka 40

Κεφάλαιο 4: *Αποτελέσματα* 43

Κεφάλαιο 5 *Συζήτηση* 49

Κεφάλαιο 6: *Συμπεράσματα και Μελλοντικοί Στόχοι* 53

Βιβλιογραφία 55

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1 Οι τέσσερεις λοβοί του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου από πλευρική άποψη 9
Εικόνα 1.2 Τα μέρη του νευρικού κυττάρου και η σύνδεση των δενδριτών με τις απολήξεις άλλων αξόνων 10
Εικόνα 1.3 Αλληλεπίδραση ηλεκτρικών ρυθμών και κυμάτων του εγκεφάλου κατά το δεύτερο στάδιο του φυσιολογικού άνευ ταχέων οφθαλμικών κινήσεων ύπνου στον άνθρωπο. .... **Error! Bookmark not defined.**
Εικόνα 1.4 Τυποποιημένες απαγωγές στην επιφάνεια του κεφαλιού με βάση το σύστημα 10-20 18
Εικόνα 1.5 Βασικοί εγκεφαλικοί ρυθμοί σε διάστημα 1 δευτερολέπτου 20
Εικόνα 2.1 Μεθοδολογική προσέγγιση προτεινόμενων εργασιών........................ 26
Εικόνα 3.1 Στιγμιότυπο από το λογισμικό EDFbrowser που χρησιμοποιήθηκε για τη μετατροπή των αρχείων καταγραφής του EEG 33
Εικόνα 3.2 Στιγμιότυπο από το περιβάλλον MATLAB 34
Εικόνα 3.3 Στιγμιότυπο από το εργαλείο Filter Design Toolbox της MATLAB για τη δημιουργία του φίλτρου που θα εμφανίσει το ρυθμό α 36
Εικόνα 4.1 Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων Ακρίβειας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης σε ραβδόγραμμα. Με μπλε χρώμα αναπαρίστανται τα αποτελέσματα με χρήση των Δέντρων Απόφασης (Decision Trees), με πορτοκαλί με τα Τυχαία Δάση (Random Forests), με γκρι με τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), με κίτρινο με τις Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), με ανοιχτό μπλε με τον Naïve Bayes και με πράσινο με τον k-Nearest Neighbor (kNN).. 42
Εικόνα 4.2 Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων Ευαισθησίας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης σε ραβδόγραμμα. Με μπλε χρώμα αναπαρίστανται τα αποτελέσματα με χρήση των Δέντρων Απόφασης (Decision Trees), με πορτοκαλί με τα Τυχαία Δάση (Random Forests), με γκρι με τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), με κίτρινο με τις Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), με ανοιχτό μπλε με τον Naïve Bayes και με πράσινο με τον k-Nearest Neighbor (kNN).. 43

Εικόνα 4.3 Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων Ακρίβειας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης σε ραβδόγραμμα. Με μπλε χρώμα αναπαρίστανται τα αποτελέσματα με χρήση των Δέντρων Απόφασης (Decision Trees), με πορτοκαλί με τα Τυχαία Δάση (Random Forests), με γκρι με τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), με κίτρινο με τις Μηχανές

Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), με ανοιχτό μπλε με τον Naïve Bayes και με πράσινο με τον k-Nearest Neighbor (kNN)..43

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1 Οι ρυθμοί του EEG..23
Πίνακας 3.1 Δημογραφικά και Νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των υγιών μαρτύρων..27
Πίνακας 4.1 Αποτελέσματα Ακρίβειας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης για 6 αλγορίθμους ταξινόμησης: Δέντρα Απόφασης (Decision Trees), Τυχαία Δέντρα (Random Forests). Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), Naïve Bayes, k-Nearest Neighbor (kNN)……………………………………………………………40
Πίνακας 4.2 Αποτελέσματα Ευαισθησίας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης για 6 αλγορίθμους ταξινόμησης: Δέντρα Απόφασης (Decision Trees), Τυχαία Δέντρα (Random Forests). Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), Naïve Bayes, k-Nearest Neighbor (kNN)..45
Πίνακας 4.3 Αποτελέσματα Ακρίβειας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης για 6 αλγορίθμους ταξινόμησης: Δέντρα Απόφασης (Decision Trees), Τυχαία Δέντρα (Random Forests). Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), Naïve Bayes, k-Nearest Neighbor (kNN)...47
Πίνακας 5.1 Συγκριτικός πίνακας πρόσφατων εργασιών που εφαρμόζουν τεχνικές στατιστικής ανάλυσης και αλγορίθμους μηχανικής μάθησης στη μελέτη του EEG σε ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια (FTD), Νόσο Alzheimer (AD) και υγιή άτομα (CN). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε ποσοστά (%) Ακρίβειας (ACC), Ευαισθησίας (SENS) και Ειδικότητας (SPEC)...47

Εισαγωγή

Με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, ο αριθμός των ατόμων που στη διάρκεια της ζωής τους πρόκειται να εμφανίσουν ανοϊκή συνδρομή, συνεχώς αυξάνεται. Οι άνοιες αποτελούν μια ευρεία κατηγορία εγκεφαλικών ασθενειών που προκαλούν σταδιακή μείωση της γνωστικής λειτουργίας και συνιστούν πλέον παγκόσμιο ζήτημα υγείας. Η άνοια πλήττει τη μνήμη, τη σκέψη, τη συμπεριφορά και το συναίσθημα, ενώ εμφανίζεται σε όλες τις κοινωνικές ομάδες ανεξάρτητα από την οικονομική τάξη, το φύλο, τη φυλή ή τη γεωγραφική τους θέση. Αν και είναι πιο συχνή σε μεγάλης ηλικίας άτομα, μπορεί να προσβάλει και νεότερα άτομα.

Η άνοια είναι κλινικό σύμπτωμα που περιγράφει κάποια ομάδα συμπτωμάτων που μπορεί να συμβεί όταν λίγες ομάδες κυττάρων του εγκεφάλου σταματούν να εργάζονται με τον κατάλληλο τρόπο και επηρεάζουν την επιθυμία, την ικανότητα αντίδρασης και κίνησης. Είναι νευροεκφυλιστική νόσος που σταδιακά οδηγεί σε καταστροφή των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου. Η συχνότητα εμφάνισης άνοιας αυξάνεται με την ηλικία, από 1% σε ηλικίες 60-64 έως 24-33% στα 85 έτη ή πιο ηλικιωμένους. Η άνοια που εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 65 ετών λέγεται ότι είναι μια πρώιμη άνοια, ενώ μετά από 65 χρόνια λέγεται ως άνοια με καθυστερημένη έναρξη.

Η άνοια μπορεί να οφείλεται σε πολλές αιτίες και μπορεί να είναι αναστρέψιμη ή μη [1]. Επίσης, έχει αναδειχθεί ότι η γνωστική και η νευροψυχιατρική εξασθένιση σε ένα ηλικιωμένο άτομο, προκαλείται κυρίως από μια πολυμορφική κατάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και όχι από μια μόνη ασθένεια. Επίσης ο αριθμός των σύνθετων παθολογιών εξελίσσεται με την αύξηση της ηλικίας. Περίπου 24,3 εκατομμύρια άτομα υπέφεραν από άνοια το 2001, το οποίο διπλασιαζόταν κάθε δύο δεκαετίες, καθώς το προσδόκιμο ζωής αυξάνεται και αναμένεται να φτάσει στα 81,1 εκατομμύρια το 2040. Η Δυτική Ευρώπη, οι ΗΠΑ και η Κίνα είναι τα έθνη και οι περιοχές της υφηλίου που επηρεάζονται περισσότερο. Το 2040, το 55,7% του συνολικού πληθυσμού που επηρεάζεται από άνοιες θα βρίσκεται σε αυτά τα έθνη και τις περιοχές [2].

Ο πιο συνηθισμένος τύπος άνοιας είναι η νόσος του Alzheimer (AD), αμιγής ή σε συνδυασμό με αγγειακές αλλοιώσεις, η οποία αποτελεί το 50-70% των περιπτώσεων [3],[4],[5]. Μια διαταραχή στην οποία παρατηρούνται ταυτόχρονα η νόσος του Alzheimer και η αγγειακή άνοια ονομάζεται Μικτή Άνοια [6]. Προσβάλλει τα κύτταρα και τους νευράξονες του εγκεφάλου διασπώντας τους νευροδιαβιβαστές που είναι υπεύθυνοι για την αποθήκευση των αναμνήσεων και μεταφέρουν μηνύματα στον εγκέφαλο. Η Παγκόσμια Έκθεση για την Alzheimer του 2015 έδειξε ότι ο παγκόσμιος αριθμός ατόμων που πάσχουν από άνοια είναι 46,8 εκατομμύρια και μια αύξηση στα 74,7 εκατομμύρια εκτιμάται μέχρι το 2030 και στα 131,5 εκατομμύρια μέχρι το 2050 [7].

Άλλοι συνηθισμένοι τύποι άνοιας, περιλαμβάνουν την αγγειακή άνοια (vascular dementia - VaD), κατά την οποία σταματά η οξυγόνωση του εγκεφάλου (μετά από εγκεφαλικό) με αποτέλεσμα να καταστρέφονται τα κύτταρα του εγκεφάλου και να προκαλούνται τα συμπτώματα της αγγειακής άνοιας, την άνοια με σωμάτια Lewy (Lewy body dementia -

DLB) κατά την οποία δημιουργούνται σφαιρικές δομές μέσα στα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου, εκφυλίζοντας τον εγκεφαλικό ιστό. Με τον τρόπο αυτό επηρεάζονται η μνήμη, η ικανότητα συγκέντρωσης και οι γλωσσικές δεξιότητες, τη μετωποκροταφική άνοια που επιδρά στο μπροστινό τμήμα του εγκεφάλου και προσβάλλει τη μνήμη, την προσωπικότητα και τη συμπεριφορά του ατόμου (frontotemporal dementia - FTD) [5] και η οπίσθια φλοιική ατροφία (PCA), η οποία προκαλεί βλάβη στον οπτικό φλοιό, στο πίσω μέρος του εγκεφάλου δυσχεραίνοντας τις οπτικοχωρικές ικανότητες των ατόμων.

Λιγότερο συχνές άνοιες περιλαμβάνουν την ασθένεια Parkinson, τα άτυπα σύνδρομα πάρκινσον, ένα ευρύ φάσμα μεταβολικών και μολυσματικών αιτιών, συμπεριλαμβανομένης της άνοιας που συνδέεται με τον ιό της ανοσολογικής ανεπάρκειας και της νόσου Creutzfeldt-Jakob, και τη Χορεία του Huntington. Μερικοί από τους δυνητικά αναστρέψιμους τύπους άνοιας αφορούν σε: α) έλλειψη βιταμινών του συμπλέγματος Β, β) υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης, (NPH που είναι μια νευρολογική διαταραχή που προκαλεί άνοια, ανωμαλίες στο βάδισμα και εξασθενημένο έλεγχο της ουροδόχου κύστης), γ) κατάθλιψη, δ) διαταραχές του θυρεοειδούς αδένα, ε) κατάχρηση αλκοόλ, στ) υποσκληρίδιο αιμάτωμα και ι) λοιμώξεις Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (HIV, Σύφιλη).

Στις μέρες μας, οι υπάρχουσες θεραπείες αδυνατούν να σταματήσουν τις παθολογικές διεργασίες, μπορούν όμως να βελτιώσουν τα συμπτώματα με αποτέλεσμα να διευκολύνουν την ποιότητα της ζωής των ίδιων των ασθενών αλλά και των οικογενειών τους. Τα αντιανοϊκά φάρμακα (αναστολείς χολινεστεράσης και μεμαντίνη), που δίνονται καθυστερούν την εξέλιξη της ασθένειας και επιδρούν θετικά στις διαταραχές συμπεριφοράς. Τα ψυχοτρόπα φάρμακα νέας γενιάς, που παρέχονται έχουν καλά αποτελέσματα σε συγκεκριμένα συμπτώματα. Σε συνδυασμό με τους φαρμακευτικούς χειρισμούς εφαρμόζονται ευρέως και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, στο πλαίσιο μιας συνολικής αντιμετώπισης του ανοϊκού συνδρόμου [8]. Παράλληλα, οι φροντιστές των ασθενών με άνοια μπορούν να πάρουν υποστήριξη από τον οικογενειακό (γενικός γιατρός, παθολόγος), ή ειδικό γιατρό (νευρολόγος, ψυχίατρος), τις υπηρεσίες συμβουλευτικής των τακτικών Ιατρείων και των Εταιρειών Alzheimer, τις συγκεντρώσεις ενημέρωσης και αλληλοβοήθειας φροντιστών ασθενών με άνοια, τις τηλεφωνικές γραμμές βοήθειας καθώς και μέσα από καμπάνιες ενημέρωσης με έντυπο υλικό, δημοσιεύσεις και μέσω διαδικτύου.

Συνήθως, οι ασθενείς εντοπίζονται αφού έχουν ήδη παρουσιάσει σημαντικό νευροεκφυλισμό. Η ακριβής πρόβλεψη της μελλοντικής εμφάνισης της νόσου του Alzheimer ή σχετικών ανοιών έχει αρκετές σημαντικές πρακτικές εφαρμογές. Συγκεκριμένα, διευκολύνει την ταυτοποίηση ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν άνοια ώστε να υποστηρίξει την κλινική ανάπτυξη νέων θεραπειών, να βοηθήσει στο σχεδιασμό τόσο της συνολικής αντιμετώπισης του προβλήματος όσο και στην κατανόηση και διαχείριση της απώλειας της ανεξαρτησίας του ασθενή, που προκύπτει από την άνοια [9]. Γίνεται επομένως σημαντική, η αναγνώριση της ασθένειας στα αρχικά της στάδια όπως και η καθυστέρηση της εξέλιξής της.

Η διάγνωση της άνοιας έχει ως στόχο την επιβεβαίωσή της, την εύρεση του τύπου της και τη μείωση μεταξύ του χρόνου εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και διάγνωσης, ενώ βασίζεται, συνήθως, στο ιστορικό της ασθένειας, σε κλινικές παρατηρήσεις που αφορούν στο ποσοστό των γνωστικών ελλειμμάτων και δυσλειτουργιών ή σε εργαστηριακό έλεγχο. Ειδικότερα, αυτές περιλαμβάνουν την αναγνώριση των διαταραχών που τείνουν να συσσωρεύονται μαζί, του χρονικού διαστήματος εμφάνισης της νόσου και της τάσης τους να θεραπεύονται, να είναι οξείες, ή να είναι χρόνιες. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αποτελεσματικά διαγνωστικά εργαλεία που να είναι διαθέσιμα για την ανίχνευση των διαφορετικών τύπων άνοιας λόγω των διαφορετικών συμπτωμάτων της άνοιας που περιορίζουν τους γιατρούς στην κλινική εξέτασή τους. Μέσω σύγχρονων νευροψυχολογικών και γνωστικών εξετάσεων, η νόσος του Alzheimer μπορεί να διαγνωσθεί κλινικά και επαληθεύονται άλλες ενδείξεις πνευματικής ανεπάρκειας [6]. Σε γενικές γραμμές υλοποιούνται εξετάσεις που περιλαμβάνουν την ανάλυση αίματος με την οποία αποκλείονται άλλες πιθανές αιτίες και την απεικόνιση του εγκεφάλου τόσο για να αποκλείσει εναλλακτικές διαγνώσεις όσο και για να δώσει θετικά στοιχεία για μια συγκεκριμένη διάγνωση. Η πρόβλεψη της άνοιας στα αρχικά στάδια θα ήταν απαραίτητη για τη βελτίωση της διαχείρισης της θεραπείας πριν από την εμφάνιση εγκεφαλικής βλάβης, καθώς θα βοηθήσει τους ασθενείς με άνοια να ξεκινήσουν μια έγκαιρη θεραπεία με βάση τα συμπτώματα. Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι για να αποκαλυφθούν τα αρχικά στάδια της άνοιας μέσω των βιοδεικτών. Αυτές οι βελτιώσεις περιλαμβάνουν τους βιοχημικούς, γενετικούς, νευροαπεικονιστικούς και νευροφυσιολογικούς βιοδείκτες [10], [11]. Επομένως, η ανάπτυξη και ολοκλήρωση αυτών των βιολογικών δεικτών για την ταυτοποίηση της άνοιας σε πρώιμα στάδια είναι σημαντική για τη λήψη ενός βέλτιστου διαγνωστικού δείκτη [12].

Παράλληλα, κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο ερευνητικό ενδιαφέρον για το ηλεκτρογράφημα (EEG), καθώς η πλήρης έρευνα του νευροδυναμικού χρονικά ευαίσθητου βιοδείκτη που βοηθά στην ανίχνευση των φλοιωδών ανωμαλιών που σχετίζονται με τη νοητική μείωση και την άνοια [13], [14]. Ένας δείκτης EEG θα ήταν μια μη επεμβατική μέθοδος που μπορεί να έχει την ευαισθησία για την ανίχνευση της άνοιας νωρίς και ακόμη και να ταξινομεί τον βαθμό της σοβαρότητάς της με χαμηλότερο κόστος για μαζικές εξετάσεις. Το EEG είναι επίσης ευρέως διαθέσιμο και πιο γρήγορο από άλλες συσκευές απεικόνισης [15],[16].

Αν και ειδικές διαγνώσεις άνοιας μπορούν να γίνουν χρησιμοποιώντας κλινικά κριτήρια συμπληρωμένα με βιοδείκτες, αλλά μια ορισμένη διάγνωση απαιτεί επιβεβαίωση με αυτοψία, με βάση το γεγονός ότι κάθε μία από τις εκφυλιστικές εγκεφαλικές διαταραχές που προκαλούν άνοια χαρακτηρίζεται από περισσότερο ή λιγότερο ξεχωριστή νευροπαθολογία. Χαρακτηριστικό είναι, ότι στις περισσότερες εκφυλιστικές άνοιες εμφανίζονται συσσωματώματα ή αναδίπλωση πρωτεϊνών που οδηγούν στην δημιουργία χαρακτηριστικών ενδονευρωνικών εγκλείστων η πλακών. Θεωρείται ότι οι πρωτεΐνες με διαταραχή της αναδίπλωσης έχουν τοξική δράση και επάγουν την εκφύλιση των νευρώνων. Υπάρχει επίσης ένας σημαντικός βαθμός εγκεφαλικής πολυμορφογένεσης που υποδηλώνει ότι οι παθολογικές πρωτεΐνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν και να επηρεαστούν από άλλους παράγοντες, (εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις) και να προκαλέσουν γνωστικές δυσλειτουργίες και άλλα κλινικά συμπτώματα [17].

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) μπορεί να χρησιμοποιηθεί με δύο ευρείες μεθόδους στη διερεύνηση της άνοιας. Πρώτον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο αριθμός των κυττάρων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), για να γίνει προσδιορισμός των πρωτεϊνών του πλάσματος από το λόγο CSF προς αλβουμίνη ορού (εξέταση αιματοεγκεφαλικού φραγμού) και των δεικτών ανοσοσφαιρινών IgG και IgM για τον αποκλεισμό νευροφλεγμονωδών και νευρο-λοιμωδών διαταραχών. Δεύτερον, οι μοριακοί δείκτες διαφορετικών παθολογιών μπορούν να μετρηθούν στο CSF. Επιπρόσθετα, είναι δυνατόν να αναλυθούν τα προφίλ γενετικού κινδύνου αν και είναι δαπανηρά και πολύπλοκα για να μετρηθούν σε μεγάλες ποσότητες περιπτώσεων. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη δοκιμή που να μπορεί να αποδείξει εάν ένα άτομο έχει νόσο Alzheimer ή όχι [18]. Παράλληλα, οι γιατροί πάντα μπορούν να αξιολογήσουν εάν ένα άτομο έχει άνοια, η πραγματική αιτία μπορεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστεί.

Οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι συνέβαλαν σημαντικά στην διάγνωση και ιδιαίτερα στην πρώιμη διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer. Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της άνοιας είναι η μαγνητική τομογραφία-magnetic resonance imaging (MRI), η μονοφωτονιακή τομογραφία single photon emission tomography (SPET) για τη μελέτη της αιμάτωσης του εγκεφάλου με λιποφιλικό ραδιοφάρμακο τη ραδιενεργό εξαμεθαζίμη-technetium-99m-hexamethylenopropyleno-amino-oxime (99mTc-HMPAO) και η ποζιτρονιακή τομογραφία- positron emission tomography (PET) για τη μελέτη του μεταβολισμού του εγκεφάλου με φθοριωμένη δεοξυ-γλυκόζη fluoro-18-fluorodeoxyglucose - (18F-FDG). Η βελτιστοποίηση των μηχανημάτων και των διαγνωστικών πρωτοκόλλων επιτρέπει την παρατήρηση των λεπτών δομών στη φλοιώδη και υποφλοιώδη μοίρα του εγκεφάλου. Σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί η μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα των παραπάνω τεχνικών με SPET και PET, για τη διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer [19],[20]. Το κλασικό απεικονιστικό εύρημα της άνοιας τύπου Alzheimer είναι η συμμετρική ή ασύμμετρη ελάττωση της αιματικής ροής και του μεταβολισμού στις οπίσθιες κροταφοβρεγματικές περιοχές, στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και στην πρόσθια μετωπιαία περιοχή με μικρότερη συμμετοχή του οπτικού φλοιού και του αισθητικοκινητικού φλοιού [19],[21],[22]. Ο υπομεταβολισμός μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και στην εσωτερική μοίρα του κροταφικού λοβού. Η ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση της ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένης άνοιας τύπου Alzheimer, με τη χρήση της κάμερας PET με ραδιοφάρμακο την 18F-FDG κυμαίνονται από 90%-96% και από 67%-97% αντίστοιχα [19],[23].

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κανένας ειδικός βιολογικός δείκτης για την ακριβή και πρώιμη διάγνωση της άνοιας. Σε αρχικές μελέτες το ποσοστό σωστής διάγνωσης που αναφερόταν, κυμαίνονταν μεταξύ 50%-60% [24]. Η κλινική διάγνωση πρέπει να βασίζεται σε επίσημα κριτήρια που αυξάνουν την αξιοπιστία και την ακρίβεια της διάγνωσης. Η ακρίβεια αυτών των διαγνωστικών κριτηρίων κυμαίνεται σε συνάρτηση με τον τύπο της άνοιας. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για την κλινική διάγνωση των επικρατέστερων διαταραχών άνοιας περιλαμβάνουν: τα κριτήρια του Εθνικού Ινστιτούτου Νευρολογίας και Αποπληκτικών Διαταραχών των ΗΠΑ και της Εταιρείας της Νόσου Alzheimer - National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [25],[26], τα κριτήρια Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, το κριτήριο της National Institute of Aging και της Alzheimer Association (NIA-AA) [27], τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας 2 για το Alzheimer (AD) (IWG2) [28], κριτήρια για τη νόσο του Πάρκινσον (PD) [29], για την άνοια με σωμάτια Lewy (DLB) [30], για τον εκφυλισμό του εμπρόσθιου δωδεκαδακτυλικού λοβού/μετωποκροταφική άνοια συμπεριφορικού τύπου (FTLD) [31],[32], για την αγγειακή νοητική εξασθένιση / άνοια (VCI / VaD) (Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών Διαταραχών και Εγκεφαλικού Επεισοδίου και του “Association Internationale pour la Recherche et l’ Enseignement en Neurosciences” / NINDSAIREN) [33],[34], διαγνωστικά κριτήρια της αγγειακής νοητικής διαταραχής

(VASCOG) [35],[36] και για άλλα νευροεκφυλιστικά σύνδρομα [37]. Με τη βοήθεια των προαναφερθέντων διαγνωστικών κριτηρίων το ποσοστό ορθής διάγνωσης ανέρχεται στο 85% με 95% [38],[39],[40].

Στην επιστημονική βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί πολλές μέθοδοι προτύπων διάγνωσης του κινδύνου για άνοια με μέτριες δυνατότητες διάκρισης [40],[41]. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν κλινικά δεδομένα για την εκτίμηση ενός μοντέλου που όμως δε μπορεί να γενικευτεί σε άλλες περιπτώσεις. Επιπλέον, αυτές οι προγενέστερες μελέτες δεν απευθύνονται άμεσα σε μια βασική παραδοχή των εποπτευόμενων μεθόδων εκμάθησης μηχανών (αμφισβητείται η ορθότητα των ετικετών στα δεδομένα). Για την ADRD, γνωρίζουμε ότι οι κανόνες που χρησιμοποιούνται για την επισήμανση της εμφάνισης της νόσου είναι επιρρεπείς σε σφάλματα λόγω υποκωδικοποίησης, παραλλαγής παροχέα και άλλων παραγόντων. Αυτό εγείρει πολλές ερωτήσεις για την εφαρμογή της μηχανικής μάθησης [42]. Θα μπορούσε ένα πρότυπο μοντέλο να τοποθετήσει τις τρέχουσες μη ορθολογικές διαγνωστικές πρακτικές εάν χρησιμοποιεί τις αρχικές μόνο ετικέτες; Σε ποιο βαθμό μετριάζεται η ποιότητα του μοντέλου λόγω εσφαλμένων ετικετών έναντι άλλων περιορισμών της διαδικασίας μοντελοποίησης; Τι μπορεί να γίνει για να βελτιωθεί η ποιότητα των ετικετών πριν από την εφαρμογή των μοντέλων μηχανικής μάθησης [41];

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση επιλεγμένων τεχνικών μηχανικής μάθησης που μπορούν να εφαρμοστούν για την έγκαιρη ανίχνευση της άνοιας. Διάφορες τεχνικές μηχανικής μάθησης όπως τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, τα Δέντρα Αποφάσεων και η Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης θα περιγραφούν σε αυτή την εργασία για να βρεθεί μια καλύτερη προσέγγιση για τον εντοπισμό της άνοιας σε πρώιμα στάδια.

Κεφάλαιο 1

Ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος και η Λειτουργία του

Κατά τη διάρκεια της αρχικής εγκεφαλικής ανάπτυξης ο εγκεφαλικός φλοιός προκύπτει από την ραχιαία όψη του κεφαλικού προσθεγκεφάλου (τελεγκέφαλος). Το τμήμα του εγκεφάλου που σχετίζεται με τη σκέψη, την αντίληψη, τη γλώσσα και την απόκτηση γνώσεων είναι ο νεοφλοιός (neocortex). Ο νεοφλοιός αποτελείται από 6 μορφολογικά διακριτές κυτταρικές στοιβάδες. Αρχικά αποτελείται από ένα λεπτό νευροεπιθήλιο, το οποίο ευθυγραμμίζει το ραχιαίο τοίχωμα των πλευρικών κοιλιών, της κοιλιακής ζώνης (VZ) [43]. Καθώς η νευρογένεση προχωρά, μία πρόσθετη πολλαπλασιαστική ζώνη, γνωστή ως υποκοιλιακή ζώνη (SVZ) σχηματίζεται [44]. Τρεις ευρείες κατηγορίες των προγονικών κυττάρων δημιουργούν φλοϊκούς νευρώνες προβολής οι οποίοι χαρακτηρίζονται από: τα νευροεπιθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα ακτινωτής γλοίας και τα διάμεσα πρόδρομα κύτταρα [45]. Το μεταιχμιακό σύστημα (limbic brain) ελέγχει τις συναισθηματικές και συμπεριφορικές δραστηριότητες. Το μεταιχμιακό και το παραμεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου περιέχει ανατομικές δομές που παρεμβάλλονται μεταξύ του διάμεσου εγκεφάλου (διεγκεφάλου) και των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Δομές του μεταιχμιακού συστήματος είναι η αμυγδαλή, η ανώνυμος ουσία (substantia innominata), οι περιοχές του διαφράγματος (septal regions), ο ιππόκαμπος και άλλες. Δομές του παραμεταιχμιακού συστήματος είναι η νήσος του Reil, ο κροταφικός πόλος, η έλικα του προσαγωγίου, η παραιπποκάμπειος έλικα και άλλες. Ο ερπετικός (reptilian) εγκέφαλος, είναι η βάση του υποσυνείδητου και σχετίζεται επίσης με τα ένστικτα και τη θέλησή μας για επιβίωση. Προσλαμβάνει πληροφορίες από τα άλλα δυο τμήματα και παίζει βασικό ρόλο στη λήψη αποφάσεων όταν δεν μπορεί ο νεοφλοιός να ανταπεξέλθει με τη λογική.

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:

i. Τον μετωπιαίο λοβό (frontal lobe), υπεύθυνο για τις κινητικές επεξεργασίες και τη λογική σκέψη.
ii. Τον πλευρικό/βρεγματικό λοβό (parietal lobe), που βρίσκεται πίσω από το μετωπιαίο και επεξεργάζεται τα ερεθίσματα (αφή, αίσθηση της πίεσης, πόνος, θερμοκρασία, προοπτική).

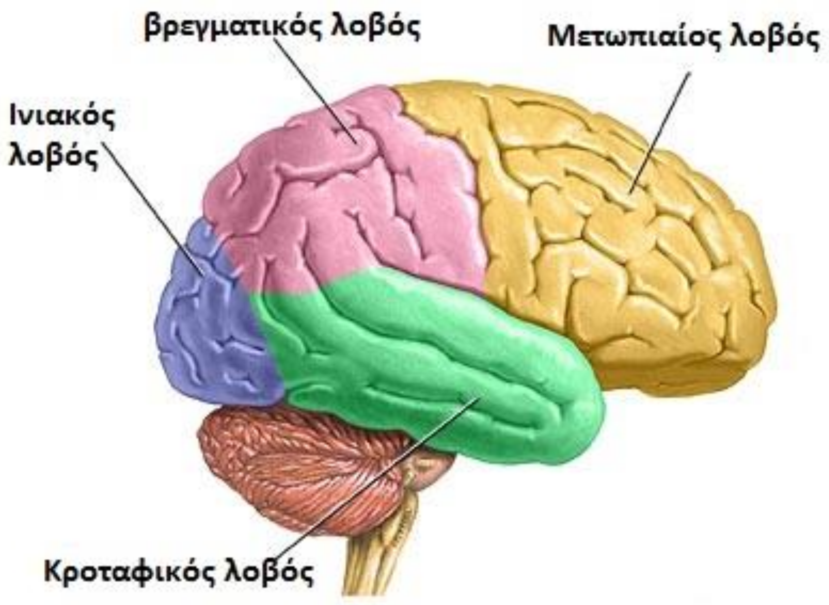
iii. Τον ινιακό λοβό (occipital lobe) στο πίσω μέρος του εγκεφάλου που επεξεργάζεται τα οπτικά ερεθίσματα.
iv. Τον κροταφικό λοβό (temporal lobe), στο πλαϊνό μέρος του εγκεφάλου και κάτω από το μετωπιαίο και πλευρικό που ρυθμίζει την αντίληψη της γεύσης, οσμής, επεξεργάζεται τα ακουστικά ερεθίσματα και δημιουργεί μνήμη.

Ο εγκεφαλικός φλοιός, είναι μια δομή στον εγκέφαλο με ιδιόμορφες λειτουργικές και δομικές ιδιότητες. Αποτελεί το 80% του ανθρώπινου εγκεφάλου και η ύπαρξή του αυξάνει την πολυπλοκότητα της λειτουργίας του εγκεφάλου. Εξωτερικά αποτελείται από φαιά ουσία, που σχηματίζεται από τα κυτταρικά στρώματα της εξωτερικής επιφάνειας του πρόσθιου εγκεφάλου. Περιέχει το 70% περίπου των νευρώνων του ΚΝΣ, που έχουν γκρίζο χρώμα και είναι υπεύθυνοι για την επεξεργασία των πληροφοριών που μεταβιβάζονται από και προς τον εγκέφαλο. Αντίθετα, μεγάλος αριθμός εμμύελων λευκών νευραξόνων εκτείνεται προς το εσωτερικό του φλοιού σχηματίζοντας τη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων [46],[47].

Άλλα τμήματα του εγκεφάλου είναι η παρεγκεφαλίδα (cerebellum), υπεύθυνη για την ισορροπία και το συντονισμό του ανθρώπου, το εγκεφαλικό στέλεχος (brain stem) που ελέγχει διφαδικασίες όπως οι καρδιακοί παλμοί, η αρτηριακή πίεση, η αναπνοή, ο ύπνος και τα όνειρα. Τα μέρη του μεταιχμιακού συστήματος περιλαμβάνουν την αμυγδαλή, που επεξεργάζεται ισχυρά συναισθήματα (φόβος) και βρίσκεται στον κροταφικό λοβό, τον ιππόκαμπο που επίσης βρίσκεται στον κροταφικό λοβό και ελέγχει τη μάθηση και την πρόσφατη μνήμη, το θάλαμο, πάνω από το εγκεφαλικό στέλεχος, που επεξεργάζεται πληροφορίες των αισθήσεων και τον υποθάλαμο που καθορίζει λειτουργίες όπως τη θερμοκρασία του σώματος, το πόσο φαγητό θα φάει ο άνθρωπος και το εσωτερικό ρολόι του οργανισμού.

Το σύνολο του εγκεφάλου χρησιμοποιεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (cerebrospinal fluid, CSF) για μηχανική αλλά και ανοσολογική προστασία, συμβάλλοντας παράλληλα στη θρέψη του [48]. Αυτό το υγρό, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, παράγεται από τέσσερα μέρη του εγκεφάλου, που ονομάζονται χοριοειδή πλέγματα και παράγουν το εγκεφαλονωτιαίο υγρό με το να φιλτράρουν νερό και θρεπτικά από το αίμα στον χώρο όπου ο εγκέφαλος επιπλέει. Τα αιμοφόρα αγγεία στα χοριοειδή πλέγματα δεν σχηματίζουν ένα σφιχτό φραγμό, και αντιθέτως είναι ασθενώς συνδεδεμένα. Επειδή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό περιβάλει τον εγκέφαλο, είναι πολύ σημαντικό το στρώμα των επιθηλιακών κυττάρων γύρω από τα χοριοειδή πλέγματα να παραμένει σφιχτά συνδεδεμένο και να ρυθμίζει σωστά την είσοδο και την έξοδο ουσιών, με παρόμοιο τρόπο όπως κάνουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

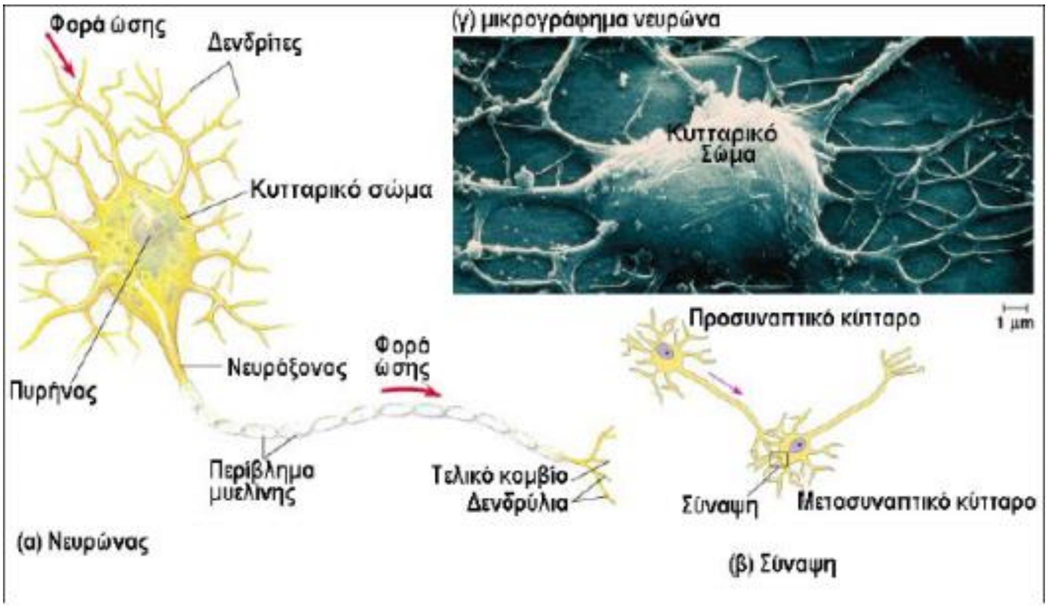
Ο εγκέφαλος αποτελείται από δύο τύπους κυττάρων: τους νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα. Τα νευρογλοιακά κύτταρα υποστηρίζουν τους νευρώνες και βοηθούν στη διατήρηση του περιβάλλοντος του εγκεφάλου. Τα νευρογλοιακά κύτταρα χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες κυττάρων: τα αστροκύτταρα, τα μικρογλοιακά κύτταρα (τα ανοσοποιητικά κύτταρα του εγκεφάλου) και τα ολιγοδενδροκύτταρα. Τα αστροκύτταρα είναι πολυάριθμα και ποικίλα στον εγκέφαλο, με πολλές διακλαδώσεις που τους επιτρέπουν να φτάσουν και στους νευρώνες και στα αιμοφόρα αγγεία. Χάρη σε αυτές τις συνδέσεις, τα αστροκύτταρα μπορούν, να ρυθμίσουν την αγγειοδιαστολή και την αγγειοσυστολή των αιμοφόρων αγγείων, μειώνοντας ή αυξάνοντας έτσι τη ροή αίματος. Επιπλέον, τα αστροκύτταρα διατηρούν τη δομή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ρυθμίζοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και των περικυττάρων και διεγείροντας το σχηματισμό των ενδοθηλιακών σφιχτών συνδέσμων. Στο σώμα μας, υπάρχουν διάφοροι τύποι εγκεφαλικών φραγμών: α) οι φραγμοί στην επιφάνεια του εγκεφάλου, β) ο φραγμός αίματος-εγκεφαλονωτιαίου υγρού, γ) ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός και δ) ο φραγμός (διεπαφή) εγκεφάλου και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός διαχωρίζει τον εγκέφαλο από το αίμα, ρυθμίζοντας την επιλεκτική είσοδο ουσιών και κυττάρων, απομακρύνοντας τις επικίνδυνες και επιτρέποντας στα θρεπτικά στοιχεία να εισέλθουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.



Εικόνα 1.1 Οι τέσσερεις λοβοί του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου από πλευρική άποψη

1.1 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και Ανθρώπινος Εγκέφαλος

Το νευρικό σύστημα του ανθρώπου αποτελείται από το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Το νευρικό σύστημα είναι αυτό που ελέγχει και ρύθμιση την λειτουργία των οργάνων του ανθρώπου. Μεταφέρει, επεξεργάζεται τις πληροφορίες από το εξωτερικό περιβάλλον και αποκτά στα ερεθίσματα που δέχεται από αυτό [49],[50]. Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι το κύριο κέντρο όπου όλες οι πληροφορίες του ανθρώπινου σώματος, διαπλέκονται, συσχετίζονται και ολοκληρώνονται για το λόγο αυτό ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός είναι καλά προφυλαγμένα από το κρανίο και τα οστά της σπονδυλικής στήλης αντίστοιχα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελείται και από ένα μεγάλο αριθμό νευρικών κυττάρων με τις αποφυάδες τους. Ένα νευρικό κύτταρο με όλες τις αποφυάδες του ονομάζεται νευρώνας, ενώ οι αποφυάδες ενός νευρικού κυττάρου ονομάζονται νευράξονες ή νευρικές ίνες. Το ΚΝΣ στο εσωτερικό του αποτελείται από την φαιά ουσία δηλαδή από τα νευρικά κύτταρα και τα τμήματα την αποφυάδων τους και από την λευκή ουσία δηλαδή τις νευρικές του ίνες περιβαλλόμενες από νευρογλοία. Το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) αποτελείται από τα εγκεφαλικά και νωτιαία νεύρα. Το ΠΝΣ αποτελείται από 43 ζεύγη νεύρων στο σύνολό τους, τα οποία μεταβιβάζουν τις νευρικές ώσεις από και προς το κέντρο και την περιφέρεια. Τα 12 ζεύγη εγκεφαλικών νεύρων εκπορεύονται από τον εγκέφαλο και διανέμονται κυρίως στο κεφάλι, ενώ τα 31 ζεύγη νωτιαίων νεύρων ξεκινούν από τον νωτιαίο μυελό και διανέμονται στον κορμό και τα άκρα. Τα 12 ζεύγη των εγκεφαλικών νεύρων είναι αισθητικά, κινητικά ή μικτά. Συνάψεις καλούνται οι εξειδικευμένες περιοχές λειτουργικής επικοινωνίας μεταξύ νευρικών κυττάρων και μεταξύ νευρικών κυττάρων και άλλων τύπων κυττάρων, όπως μυϊκών κυττάρων. Νευροδιαβιβαστές είναι οι χημικές ουσίες του νευρικού συστήματος που απελευθερώνονται από τις αξονικές απολήξεις των νευρικών κυττάρων στην περιοχή των συνάψεων και επιδρούν στα μετασυναπτικά κύτταρα μεταβάλλοντας την ηλεκτρική τους δραστηριότητα προκαλώντας είτε εκπόλωση είτε υπερπόλωση και κατά συνέπεια αυξάνοντας ή μειώνοντας την πιθανότητα πυροδότησης ενεργού δυναμικού στα κύτταρα αυτά και άρα, δημιουργία νευρικής ώσης.



Εικόνα 1.2 Τα μέρη του νευρικού κυττάρου και η σύνδεση των δενδριτών με τις απολήξεις άλλων αξόνων

Το ανθρώπινο ΚΝΣ παρουσιάζει τις οργανωτικές αρχές και το πρότυπο ανάπτυξης που είναι τυπικό για όλα τα θηλαστικά. Ξεκινά ως ένας απλός νευρικός σωλήνας που ξεκινά από το εμβρυϊκό εκτοδέρμιο και σταδιακά αποκτά ώριμα οργανωτικά χαρακτηριστικά μέσω εξαιρετικά περίπλοκων και αυστηρά ρυθμιζόμενων μοριακών και κυτταρικών διεργασιών. Οι μελέτες σε οργανισμούς μοντέλα έχουν προσφέρει βασικά στοιχεία σε πολλές ανθρώπινες νευροαναπτυξιακές διεργασίες [51], [52]. Ωστόσο, παρά τις ομοιότητες στις διαδικασίες ανάπτυξης των νευρώνων στα θηλαστικά, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων ειδών που αποδίδουν διαφορετικά και συγκεκριμένα (ή καθοριστικά) χαρακτηριστικά στα είδη και, τελικά, διαφορές στη γνώση και στη συμπεριφορά. Για παράδειγμα, ο ανθρώπινος εγκέφαλος στο σύνολό του, αλλά κυρίως οι περιοχές συσχετισμού του εγκεφαλικού νεοφλοιού, αναπτύσσονται πιο αργά από τους εγκεφάλους άλλων πρωτευόντων και οι άνθρωποι έχουν ιδιαίτερα μακρύ χρόνο κύησης, καθώς και παιδική και εφηβική ηλικία [53],[54]. Αυτή η παρατεταμένη αναπτυξιακή πορεία και περίοδος ωρίμανσης επιτρέπει, περισσότερο απ' ότι σε άλλα πρωτεύοντα, περιβαλλοντικούς παράγοντες να διαμορφώσουν την ανάπτυξη των γνωστικών, συναισθηματικών και κοινωνικών ικανοτήτων. Επιπλέον, το αναπτυσσόμενο ανθρώπινο ΚΝΣ διαθέτει ορισμένα εξαιρετικά χαρακτηριστικά, όπως διευρυμένες πολλαπλασιαστικές ζώνες και ποικίλους υποτύπους νευρικών στελεχών και προγονικών κυττάρων με ενισχυμένες πολλαπλασιαστικές ικανότητες που διευκολύνουν την εγκεφαλική επέκταση, ιδιαίτερα του νεοφλοιού [55],[56].

Ενδεικτικό της βιολογικής πρόκλησης για ακριβή ρύθμιση των ποικίλων μοριακών και κυτταρικών διεργασιών που λαμβάνουν χώρα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα και σε μυριάδες τύπους και περιοχές κυττάρων, το ΚΝΣ παρουσιάζει περιφερειακά και χρονικά διακριτά πρότυπα ευπάθειας σε διάφορες ασθένειες και προσβολές [57],[58]. Έτσι, η εμφάνιση των πολλών νευροαναπτυξιακών διεργασιών που επέτρεψαν την πολυπλοκότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου μπορεί να απαιτούσε μια ανταλλαγή που την καθιστούσε ιδιαίτερα ευαίσθητη σε ορισμένες διαταραχές. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μελέτες που αφορούν τα κοινά χρησιμοποιούμενα πειραματόζωα δεν μπορούν ούτε πλήρως να μοντελοποιήσουν την ανθρώπινη νευροανάπτυξη ή τις διαταραχές ούτε να προβλέψουν αξιόπιστα εάν οι δυνητικές θεραπευτικές αγωγές θα λειτουργήσουν κατά της ανθρώπινης νόσου ή θα έχουν δυσμενείς επιδράσεις. Επιπλέον, η χρήση των μοντέλων-οργανισμών περιορίζεται από την εξελικτική απόσταση από αυτά τα είδη [83]. Επομένως, μια πραγματική κατανόηση του πώς κατασκευάζεται και λειτουργεί το ανθρώπινο ΚΝΣ απαιτεί επίσης άμεσες αναλύσεις ανθρώπινων νευρικών ιστών και κυττάρων.

Αν και το ανθρώπινο ΚΝΣ, ιδιαίτερα η ανάπτυξή του, είναι δύσκολο να μελετηθεί, η προμήθεια υψηλής ποιότητας μεταθανάτιων ιστών από διαφορετικές περιόδους ανάπτυξης, καθώς και οι πρόσφατες εξελίξεις στην κατευθυνόμενη διαφοροποίηση των επαγόμενων ανθρώπινων πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων (iPSCs) προς τις νευρικές ίνες και τα νευρικά κύτταρα [59], [60], η εφαρμογή προηγμένων ιστολογικών, απεικονιστικών, μοριακών, κυτταρικών και γονιδιωματικών τεχνικών, παρέχουν νέες γνώσεις για τις δυναμικές κυτταρικές και μοριακές διεργασίες στην ανθρώπινη νευροαναπτυξιακή και τις δυσλειτουργίες σε μια ευρεία σειρά νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών [61],[62]. Παρά αυτές τις εξελίξεις, απαιτείται μια πιο εμπεριστατωμένη κατανόηση των περίπλοκων διεργασιών που αποτελούν τη βάση της κανονικής ανάπτυξης του ανθρώπινου ΚΝΣ για να απαντηθούν πολλά θεμελιώδη ζητήματα στη βιολογία και την ιατρική και να ανακεφαλαιωθούν καλύτερα οι φυσιολογικές και μη, ανθρώπινες νευροαναπτυξιακές διεργασίες σε μοντέλα συστήματα [63].

1.2 Κυτταρική οργάνωση του ανθρώπινου εγκεφάλου

Το ανθρώπινο ΚΝΣ είναι πιθανώς ο πιο πολύπλοκος βιολογικός ιστός, που περιλαμβάνει κατά μέσο όρο 86,1 δισεκατομμύρια νευρώνες στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό (όπως εκτιμάται στα ενήλικα αρσενικά), μαζί με έναν περίπου ίσο αριθμό γλοιοκυττάρων [64],[65]. Υπάρχουν περίπου 16,34 δισεκατομμύρια νευρώνες στον εγκεφαλικό φλοιό, ο οποίος περιλαμβάνει περίπου 2,58 δισεκατομμύρια νευρώνες στη φλοιώδη λευκή ύλη [65],[66]. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι οι δημοσιευμένες εκτιμήσεις για τον αριθμό των εγκεφαλικών νεοκλωνικών νευρώνων ποικίλλουν (μεταξύ 14,7 και 32,0 δισεκατομμυρίων νευρώνων) [67],[68]. Εκτιμήθηκε ότι υπάρχουν 164 τρισεκατομμύρια συνάψεις στο ενήλικο ανθρώπινο εγκεφαλικό νεοφλοιό [68]. Οι δημοσιευμένες εκτιμήσεις για τον αριθμό των συνάψεων ενός ανεξάρτητου νεοαγγειακού νευρώνα επίσης κυμαίνονται μεταξύ περίπου

7,200, 29,642, και 80,000 συνάψεις [69]. Ωστόσο, ο μέσος όρος των συνάψεων ανά νευρώνα ποικίλει στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Λόγω της αξιοσημείωτης πολυπλοκότητάς του, το ανθρώπινο ΚΝΣ διαρκεί πάνω από δύο δεκαετίες για να οικοδομηθεί μέσω ρυθμιζόμενων και μεγάλης ακρίβειας μοριακών και κυτταρικών διεργασιών που διέπονται τόσο από ένα γενετικό σχέδιο όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Περίπου το 80% των 16,34 δισεκατομμυρίων νευρώνων που εκτιμάται ότι υπάρχουν στον μεσήλικα αρσενικό εγκεφαλικό φλοιό, θεωρείται ότι είναι διεγερτικοί γλουταμινεργικοί νευρώνες (πυραμιδικοί και τροποποιημένοι πυραμιδικοί) [69], τα οποία παράγονται από νευρικά βλαστοκύτταρα ή προγονικά κύτταρα εντός του αναπτυσσόμενου εγκεφαλικού φλοιού. Ο τρόπος με τον οποίο παράγεται ο σωστός αριθμός νευρωνικών και νευρογλοιακών κυττάρων και πώς οι μυριάδες ξεχωριστών κυτταρικών τύπων προσδιορίζονται και συναρμολογούνται σε περίπλοκα νευρικά κυκλώματα κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης ανάπτυξης είναι από τα μεγαλύτερα επιστημονικά μυστήρια.

1.3 Ανάπτυξη του ανθρώπινου ΚΝΣ

Το ΚΝΣ συγκαταλέγεται μεταξύ των πρώτων συστημάτων οργάνων του ανθρώπινου σώματος που ξεκινάει την ανάπτυξή του προγεννητικά και μεταξύ των τελευταίων που την ολοκληρώνει μετά τη γέννηση. Παρουσιάζει εξαιρετικά ταχεία ανάπτυξη που υπερβαίνει το ρυθμό οποιουδήποτε άλλου συστήματος οργάνων μέχρι το τρίτο έτος γέννησης. Μετά από αυτή την περίοδο, ο ρυθμός ανάπτυξης επιβραδύνεται και κυριαρχούν οι διαδικασίες όπως η συναπτική ωρίμανση ή / και το «κλάδεμα» των συνάψεων και η μυελίνωση. Η ανάπτυξη του ΚΝΣ χαρακτηρίζεται επίσης από την εμφάνιση και την εξαφάνιση των μεταβατικών κυτταρικών διαμερισμάτων, κυτταρικών τύπων και συναπτικών κυκλωμάτων [70],[71].

Ο εγκέφαλος του ανθρώπινου οργανισμού συνεχίζει να ωριμάζει μέχρι τα δύο-τρία πρώτα χρόνια ζωής, αν και το νευρικό σύστημα διαρκώς μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού ανάλογα με τις εμπειρίες και τα εξωτερικά ερεθίσματα που δέχεται. Έτσι, μπορούμε να θεωρήσουμε την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος σαν μία δια βίου διαδικασία, παρά σαν μία διαδικασία που συμβαίνει μόνο σε έμβρυα. Η σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη της νευρογένεσης σε συγκεκριμένες περιοχές του ενήλικου εγκεφάλου [72] επιβεβαίωσε την άποψη ότι το νευρικό σύστημα είναι μία εξαιρετικά πλαστική δομή που επηρεάζεται διαρκώς από περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Ο γενικός κανόνας που ισχύει για το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι ότι τα κύτταρα δημιουργούνται σε θέσεις διαφορετικές από αυτές στις οποίες θα εγκατασταθούν. Μετά τη γένεση των ανώριμων μετα-μιτωτικών νευρικών κυττάρων θα πρέπει, ξεκινώντας από την κοιλιακή ζώνη, οι κατάλληλοι τύποι νευρώνων να διανύσουν αποστάσεις ποικίλου μμεγέθους μέχρι να φτάσουν σε συγκεκριμένη περιοχή και μετά να ωριμάσουν.

1.4 Νευροεκφυλιστικές νόσοι: Η Μετωποκροταφική άνοια

Η μετωποκροταφική άνοια (Frontotemporal Degeneration – FTD) προκαλεί εστιακή εκφύλιση στο μετωπιαίο, τον πρόσθιο κροταφικό λοβό και τη νήσο. Σε αρκετές περιπτώσεις, εμπλέκονται επίσης τα βασικά γάγγλια και οι νωτιαίοι κινητικοί νευρώνες. Η μετωποκροταφική άνοια συνήθως παρουσιάζεται με συμπτώματα συμπεριφοράς, διαταραχές του λόγου ή και τα δύο. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν κλινικά ή παθολογικά χαρακτηριστικά, τυπικά του παρκινσονικού συνδρόμου άνοιας της φλοιοβασικής εκφύλισης (CBD), της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης (PSP) ή ενός προοδευτικού συνδρόμου εκφύλισης του κινητικού νευρώνα τυπικού της ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) [73].

Η προέλευση της μετωποκροταφικής άνοιας, ως εκφυλιστική διαταραχή, εντοπίζεται στο 1892 όταν ο Arnold Pick περιγράφει ασθενείς που παρουσιάζουν τις 3 ακόλουθες καταστάσεις: συμπτωματική άνοια, αφασία και ατροφία του μετωπιαίου λοβού. Η κατάσταση χαρακτηρίστηκε αργότερα ως ασθένεια Pick [74]. Το 1957, οι Delay, Brion και Escourolle περιέγραψαν τις κλινικές και ανατομικές διαφορές μεταξύ της ασθένειας Pick και της νόσου Alzheimer (AD) και το έργο τους ακολούθησαν οι Κωνσταντινίδης, Richard και Tissot, το 1974. Η τελευταία ομάδα εξέτασε τις τοπικές παραλλαγές ατροφίας για να εξηγήσει τα παρατηρούμενα συμπτώματα και έδειξε ότι η ατροφία βρίσκεται ως επί το πλείστον στον εμπρόσθιο κροταφικό λοβό του εγκεφάλου [75]. Ο όρος άνοια του Pick χρησιμοποιήθηκε σε περιπτώσεις άνοιας με νευρωνικά σωμάτια εγκλεισμού που ανιχνεύθηκαν μικροσκοπικά, αλλά λόγω κλινικοπαθολογικών ανακολουθιών, η ονοματολογία θεωρήθηκε ξεπερασμένη και έπεσε [76]. Το 1982, ο Marsel Mesulam διακρίνει τα μοντέλα αφασίας που συμπίπτουν με την αριστερογενή ημισφαιρική ατροφία στον ασθενή και με αυτό εισήχθη μια νέα ταξινόμηση FTD και ο όρος πρωταρχική προοδευτική αφασία (PPA).

Ο όρος FTD προτιμάται τώρα από τον παλαιότερο χαρακτηρισμό της νόσου του Pick και αν και έχει το πλεονέκτημα ότι αποφεύγει συγκεκριμένες παθολογικές επιπτώσεις, έχει το μειονέκτημα της συγχώνευσης ασθενών με πολύ διαφορετικά σύνδρομα, δηλαδή εκείνα που συνδέονται με την κυρίως ατροφία του μετωπικού ή του κροταφικού λοβού. Αυτοί με την μετωπική παραλλαγή του FTD (fv-FTD), που προηγουμένως ονομάζονταν άνοια μετωπικού τύπου, εκφυλισμός μετωπιαίου λοβού [77] ή εκφυλισμός μετωπιαίου λοβού τύπου Alzheimer [78], χαρακτηρίζονται από σημαντικές αλλαγές στη συμπεριφορά και την προσωπικότητα. Αντίθετα, οι ασθενείς με παραλλαγή κροταφικού λοβού (TV-FTD) παρουσιάζουν τυπικά ένα προοδευτικό άγχος αφασικό σύνδρομο που αντικατοπτρίζει τη διάσπαση της σημασιολογικής γνώσης, η οποία έχει οδηγήσει στην ονομασία σημασιολογική άνοια [79],[80].

Προηγούμενες προσπάθειες διαφοροποίησης της μετωποκροταφικής άνοιας (FTD) από τη νόσο του Alzheimer (AD) με βάση τη μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης και την εκτελεστική δυσλειτουργία ή μειωμένη, μνήμη έχουν συχνά δείξει αβέβαια ή και αντιφατικά αποτελέσματα [80] και μεγάλο μέρος αυτής της διαμάχης μπορεί να σχετίζεται με τη συγχώνευση των κροταφικών και μετωπιαίων περιπτώσεων στην FTD, που είχε σαν αποτέλεσμα να θολώσουν σημαντικές νευροψυχολογικές διακρίσεις [81].

Η μετωποκροταφική άνοια, όπως αυτή τη στιγμή κατατάσσεται, παρουσιάζει διάφορες διαγνωστικές προκλήσεις για τους κλινικούς γιατρούς επειδή η διαταραχή επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών, [82] και τα συμπτώματα σε πληθυσμούς νεότερης ηλικίας συχνά μπερδεύονται ως προς το αν είναι ψυχιατρικές ή νευρολογικές ασθένειες προκαλώντας καθυστέρηση στη σωστή διάγνωση. Οι φαινότυποι της FTD γενικά ταξινομούνται είτε σε συμπεριφορικές δυσλειτουργίες (bvFTD με αμφοτερόπλευρη ατροφία) ή σε σύνδρομα γλωσσικής δυσλειτουργίας. Η γλωσσική δυσλειτουργία συνιστά πρωταρχική προοδευτική αφασία, που περιλαμβάνει 3 κύριους υποτύπους: την παραλλαγή/nonfluent (nfvPPA επίσης γνωστή ως προοδευτική μη ρέουσα αφασία με αριστερή ατροφία στην περιοχή του Sylvius), τη σημασιολογική παραλλαγή (svPPA επίσης γνωστή ως σημασιολογική άνοια, με ασύμμετρη αμφοτερόπλευρη ατροφία του πρόσθιου κροταφικού λοβού) και τη λογοπενική παραλλαγή (lvPPA επίσης γνωστή ως λογοπενική αφασία, που πιθανότατα προκαλείται λόγω της άνοιας του Alzheimer) [83]. Τα συμπτώματα σχετίζονται με μεταβλητούς βαθμούς εξασθένησης στις αντίστοιχες περιοχές των νοητικών ικανοτήτων ενός ασθενούς, δηλαδή συμπεριφορικές, εκτελεστικές, γλωσσικές και κινητικές δεξιότητες, επιδεινούμενες με την εξέλιξη της νόσου [84]. Αυτή η ταξινόμηση, που διαιρεί τη μετωποκροταφική άνοια σε δύο συνιστώσες, μία συμπεριφορική και μία γλωσσική [85] μπορεί να συνεισφέρει στη διαπίστωση ποια παραλλαγή είναι πιο εμφανής στον ασθενή [83]. Με τον τρόπο αυτό διευκολύνεται η έγκαιρη διάγνωση της άνοιας από τον κλινικό ιατρό, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη ότι οι ασθενείς με bvFTD συχνά δεν έχουν γνώση της ασθένειάς τους, και καθώς είναι απρόθυμοι να αναζητήσουν επαγγελματική βοήθεια προκαλούν μεγαλύτερη καθυστέρηση στη διάγνωση [86],[87].

1.4.1 Συμπτώματα της νόσου

Σε άτομα με εμφάνιση άνοιας πριν από την ηλικία των 65 ετών, η FTD αντιπροσωπεύει περίπου το 10% όλων των παθολογικά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων [88], ποσοστό παρόμοιο με τον αριθμό των επικρατούντων κλινικών δοκιμών (11,3%) [89]. Μια πρόσφατη εκτίμηση με βάση τόσο τις αμερικανικές όσο και τις ευρωπαϊκές πηγές για την εμφάνιση της FTD, αναφέρει ποσοστό μεταξύ 4 και 15 περιπτώσεων ανά 100 000 άτομα [90]. Παρόλο που σε γενική κλίμακα η FTD υστερεί της AD, επικρατεί σε σχέση με την αγγειακή άνοια και την άνοια Lewy Body (LBD), ενώ είναι η δεύτερη συνηθέστερη νευροεκφυλιστική αιτία της πρώιμης εκδήλωσης άνοιας [91],[92]. Η εμπρόσθια κροταφική άνοια μπορεί να εμφανίζεται συχνότερα από την Alzheimer και σε ορισμένες περιπτώσεις να ξεπερνά τα ποσοστά της AD σε ηλικιακές ομάδες μεταξύ 45 και 65 ετών [93].

Η πλειοψηφία των ασθενών με FTD παρουσιάζει συμπτώματα στην ηλικία των 50 ετών ή 60 ετών, αλλά έχουν παρατηρηθεί κρούσματα και στις αρχές της δεκαετίας των '40 και των '30 χρόνων [94]. Τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά μέσο όρο σε νεαρότερη ηλικία σε ασθενείς με FTD σε σύγκριση με ασθενείς με AD [95]. Η ηλικία εμφάνισης (μέση τιμή) αναφέρεται σε μελέτες ότι είναι μεταξύ 57,5 και 63,0 έτη ανάλογα με τον υπότυπο FTD, [96] χωρίς να εμφανίζεται μεγάλη διαφορά στην επιβίωση από την ασθένεια ή να επηρεάζεται από το φύλο [97].

Η πορεία της νόσου είναι προοδευτική και οι περισσότεροι ασθενείς καταλήγουν κατά μέσο όρο μια δεκαετία μετά την έναρξη της νόσου, ενώ έχουν αναφερθεί περιστατικά που κατέληξαν σε διάρκεια 2 ετών από την έναρξη της νόσου και άλλα που κατέληξαν 20 έτη μετά τη διάγνωση [97]. Τα πρώτα συμπτώματα της μετωποκροταφικής άνοιας συνήθως εμφανίζονται την 5η και 6η δεκαετία ζωής ενός ατόμου, με μέσο όρο ηλικίας έναρξης τα 60 έτη. Ωστόσο, έχουν καταγραφεί ασθενείς με ηλικία 21 ετών καθώς και πάνω από τα 80 έτη [98].

1.4.2 Διάγνωση της νόσου

Ορισμένοι κλινικοί γιατροί συχνά δεν έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίσουν τα συμπτώματα εκδήλωσης άνοιας σε νέους ενήλικες και συνεπώς δεν τη συμπεριλαμβάνουν, καθυστερώντας τη σωστή διάγνωση, το σχέδιο θεραπείας και την υποστήριξη των φροντιστών. Η έλλειψη ενδείξεων για την έναρξη της άνοιας σε νεαρά άτομα σημαίνει συχνά αναβολή των παραπομπών σε ειδικό για άνοια (νευρολόγος, γηριατρικός ψυχίατρος ή γηριατριός) που θα μπορούσε να επιβεβαιώσει τη διάγνωση σε προγενέστερο στάδιο. Η εξασφάλιση μιας πρώιμης διάγνωσης της FTD είναι μια λεπτή κλινική εργασία, καθώς τα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα διαφέρουν και μπορεί να παραπλανούν. Παρόλο που οι γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης έχουν μια μοναδική ευκαιρία να παρατηρήσουν τον ίδιο ασθενή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, πολλοί αποτυγχάνουν να θέσουν βασικές ερωτήσεις ή δεν είναι εύκολο να ενημερωθούν για τα θέματα συμπεριφοράς στην προσωπική ζωή του ασθενούς, τις τρέχουσες αλλαγές στις επιδόσεις τους στην εργασία ή τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι φροντιστές τους [99]. Οι Warren et al., (2013) στην πρόσφατη ανασκόπηση για την FTD υπογράμμισαν ότι η λήψη ιστορικού από τα μέλη της οικογένειας είναι κρίσιμη [90]. Η χρήση απλών ανοιχτών ερωτημάτων κατά τη διάρκεια της συνέντευξης είναι μεγάλης ωφέλειας, για παράδειγμα, «Έχει πει ο ασθενής ή κάνει κάτι ενοχλητικό για τους άλλους;» « Μήπως αυτός ή αυτή φαίνεται αδιάφορη ή εμμονικός/ή ή εμφανίζεται λιγότερο στοργικός σε συγγενείς (ή κατοικίδια ζώα);» «Υπάρχει αλλαγή στις προτιμήσεις των τροφίμων και / ή στους τρόπους τοποθέτησής τους στα τραπέζια;», «Ο ασθενής φαίνεται να μην έχει αίσθηση του χρόνου ή έχει αλλοιωθεί / ή δείχνει ακατάλληλο αίσθημα του χιούμορ;» [90]. Αυτά τα ερωτήματα απαιτούν την εκπόνηση συνέντευξης από ειδικό, ο οποίος είναι κάπως εξοικειωμένος με το παρελθόν και το συμπεριφορικό και λειτουργικό επίπεδο του ασθενούς, και έχει παρακολουθήσει οποιαδήποτε αλλαγή προσωπικότητας του ασθενούς τους προηγούμενους μήνες ή και χρόνια [100].

Μια πολύ δημοφιλής τεχνική διάγνωσης των γνωστικών ικανοτήτων ενός ατόμου που πάσχει από Alzheimer είναι η Δοκιμασία Σύντομης Γνωστικής Εκτίμησης (ΔΣΓΕ, MMSE Mini Mental State Examination). Υλοποιείται από νευροφυσιολόγους και περιλαμβάνει ένα ερωτηματολόγιο 30 ερωτήσεων, που απαιτούν ελάχιστο χρόνο. Όσο χαμηλότερη είναι η βαθμολογία που συγκεντρώνεται, τόσο πιο σοβαρή είναι η γνωστική μείωση και επομένως η άνοια [101]. Εκτός από διαγνωστικό εργαλείο, χρησιμοποιείται και σε επιδημιολογικές μελέτες και στην κλινική έρευνα για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και τη μελέτη αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών μεθόδων που ακολουθούνται. Μειονέκτημα συνιστά η χαμηλή του ευαισθησία στη διάγνωση της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής και στη διαφοροποίηση σοβαρής και πολύ σοβαρής άνοιας, η ευαισθησία του στην ηλικία, το εκπαιδευτικό επίπεδο και την εθνικότητα και η απουσία πληροφοριών για πεδία των ανώτερων λειτουργιών (άγχος) που απαιτούνται στα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας [102].

Από τη στιγμή που γίνεται η διάγνωση, η σοβαρότητα της νόσου στη μετωποκροταφική άνοια (FTD) φαίνεται να προχωράει ταχύτερα από ό,τι στη AD, τόσο λειτουργικά όσο και γνωστικά [106]. Οι ασθενείς με FTD έχουν ταχύτερους ρυθμούς γνωστικής και λειτουργικής μείωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με AD [95]. Το εύρημα αυτό θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, καθώς το MMSE δεν είναι ευαίσθητο στις σταδιακές και λεπτές αλλαγές στις γνωστικές ικανότητες, ειδικά στα νεότερα άτομα. Ωστόσο, η άνοση του πρόσθιου άκρου είναι προειδοποίηση για επικείμενη εκδήλωση για τους ασθενείς και τους συγγενείς τους. Μπορεί να περάσουν πολλά χρόνια πριν γίνει μια σωστή διάγνωση και η μέση επιβίωση από το χρόνο της διάγνωσης είναι μεταξύ 3 και 10 ετών [93]. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό και η νεότερη ηλικία κατά την εκδήλωση θεωρούνται ενδεικτικά για κακή πρόγνωση [107]. Αν και οι αιτίες θνησιμότητας δεν είναι γνωστές, οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο ότι η επικρατούσα αιτία θανάτου στην FTD σχετίζεται με αναπνευστικές διαταραχές [108] και οι ασθενείς που έχουν συμπτώματα που σχετίζονται με την ασθένεια των κινητικών νευρώνων έχουν χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης σε σύγκριση με άλλους τύπους FTD χωρίς νευρολογικές ανωμαλίες [109]. Η βαθύτερη εκτίμηση του κλινικού φαινοτύπου επιτρέπει μια καλύτερη πρόβλεψη για τον τρόπο με τον οποίο ο ιστοπαθολογικός υποτύπος μεταβάλλεται και θα μπορούσε να επηρεάσει την εξέλιξη της ασθένειας [108].

Δυστυχώς, δεν υπάρχει θεραπεία για την FTD και η τρέχουσα διαθέσιμη θεραπεία επικεντρώνεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, στη διαχείριση ασθενειών και στην υποστήριξη για τους ασθενείς, τις οικογένειες και τους φροντιστές [82]. Είναι εξάντληση για τις οικογένειες να περιμένουν μια τελική διάγνωση FTD ενώ οι κλινικοί δεν είναι σε θέση να κατανοήσουν ή να θεραπεύσουν τα λεπτά συμπτώματα της πρώιμης FTD [109]. Μια εξατομικευμένη επιλογή θεραπείας αν ξεκινήσει σε πρώιμη φάση μπορεί να μετριάσει τα βάσανα, να μειώσει και να ελέγξει τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και εκείνων των ανθρώπων που ζουν σε περιβάλλον τους και φροντίζοντάς τους.

1.4.3 Νευροαπεικόνιση

Η μοριακή νευροαπεικόνιση της νόσου δείχνει ελάττωση του μεταβολισμού στις μετωπιαίες και πρόσθιες κροταφικές περιοχές, στη έλικα του προσαγωγίου, στο άγκιστρο και σε υποφλοιώδεις περιοχές, κύρια στα βασικά γάγγλια και στις μεσοθαλαμικές περιοχές [103]. Η μελέτη SPET δείχνει ελάττωση της αιματικής ροής στους μετωπιαίο και κροταφικό φλοιό αμφοτερόπλευρα [104]. Το χαρακτηριστικό εύρημα στη μετωποκροταφική άνοια που την ξεχωρίζει από την νόσο του Alzheimer είναι ο πρώιμος και έντονος υπομεταβολισμός στην μετωπιαία και πρόσθια κροταφική περιοχή. Επιπλέον στο SPET, στην μετωποκροταφική άνοια, δεν παρατηρείται μειωμένη αιμάτωση στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, εύρημα που χαρακτηρίζει την νόσο του Alzheimer. Η άνοια με σωμάτια Lewy διακρίνεται από την μετωποκροταφική άνοια λόγω της απουσίας, στην τελευταία, υπομεταβολισμού και υποαιμάτωσης στον ινιακό φλοιό [105].

1.4.4 Πρόγνωση της νόσου

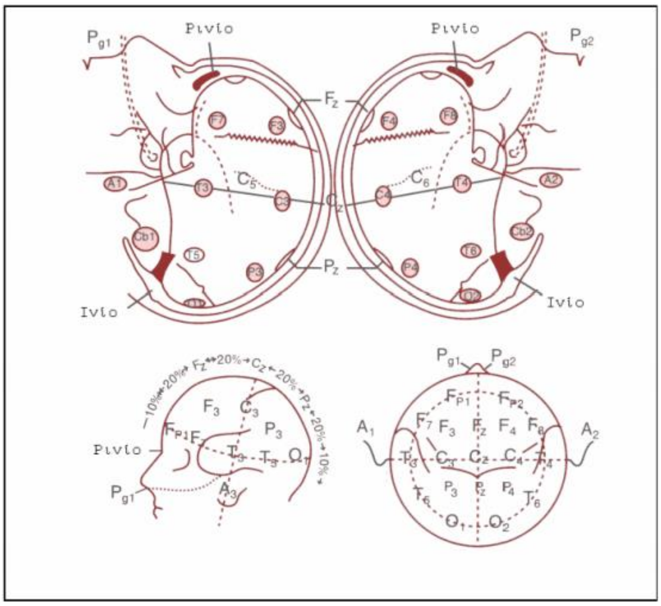
Από τη στιγμή που γίνεται η διάγνωση, η σοβαρότητα της νόσου στην FTD φαίνεται να προχωράει ταχύτερα από ό,τι στη AD, τόσο λειτουργικά όσο και γνωστικά [106]. Οι ασθενείς με FTD έχουν ταχύτερους ρυθμούς γνωστικής και λειτουργικής μείωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με AD, (δοκιμασία MMSE/ Mini Mental State Examination) [85]. Το εύρημα αυτό θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, καθώς το MMSE δεν είναι ευαίσθητο στις σταδιακές και λεπτές αλλαγές στις γνωστικές ικανότητες, ειδικά στα νεότερα άτομα. Ωστόσο, η άνοση του πρόσθιου άκρου είναι προειδοποίηση για επικείμενη εκδήλωση για τους ασθενείς και τους συγγενείς τους. Μπορεί να περάσουν πολλά χρόνια πριν γίνει μια σωστή διάγνωση και η μέση επιβίωση από το χρόνο της διάγνωσης είναι μεταξύ 3 και 10 ετών [93]. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό και η νεότερη ηλικία κατά την εκδήλωση θεωρούνται ενδεικτικά για κακή πρόγνωση [107]. Αν και οι αιτίες θνησιμότητας δεν είναι γνωστές, οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο ότι η επικρατούσα αιτία θανάτου στην FTD σχετίζεται με αναπνευστικές διαταραχές [106],[108], και οι ασθενείς που έχουν συμπτώματα που σχετίζονται με την ασθένεια των κινητικών νευρώνων έχουν χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης σε σύγκριση με άλλους τύπους FTD χωρίς νευρολογικές ανωμαλίες [109]. Η βαθύτερη εκτίμηση του κλινικού φαινοτύπου επιτρέπει μια καλύτερη πρόβλεψη για τον τρόπο με τον οποίο ο ιστοπαθολογικός υποτύπος μεταβάλλεται και θα μπορούσε να επηρεάσει την εξέλιξη της ασθένειας [110].

Αναφορικά με τη θεραπεία της FTD δυστυχώς δεν υπάρχει θεραπεία και η τρέχουσα διαθέσιμη θεραπεία επικεντρώνεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, στη διαχείριση ασθενειών και στην υποστήριξη για τους ασθενείς, τις οικογένειες και τους φροντιστές [82]. Είναι εξάντληση για τις οικογένειες να περιμένουν μια τελική διάγνωση FTD ενώ οι κλινικοί δεν είναι σε θέση να κατανοήσουν ή να θεραπεύσουν τα λεπτά συμπτώματα της πρώιμης FTD [111]. Μια εξατομικευμένη επιλογή θεραπείας αν ξεκινήσει σε πρώιμη φάση μπορεί να μετριάσει τα βάσανα, να μειώσει και να ελέγξει τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και εκείνων των ανθρώπων που ζουν σε περιβάλλον τους και φροντίζοντάς τους.

1.5 Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Με την αλματώδη πρόοδο σε συσκευές ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων (EEG), αισθητήρες και ηλεκτρόδια, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, έχει αναδειχθεί σε κατάλληλο, ακριβή και με μεγάλη ευαισθησία βιοδείκτη για την ταυτοποίηση της νευρωνικής δυναμικής και της γνωστικής εκδήλωσης στις περισσότερες περιπτώσεις άνοιας, όπως το Alzheimer (AD) και η Αγγειακή άνοια (VaD), μέσω τεχνικών ανάλυσης και επεξεργασίας του σήματος EEG [112].

Το EEG καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα στην εξωτερική επιφάνεια του κρανίου του εγκεφάλου με ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής. Το σήμα του εγκεφαλογραφήματος προκύπτει από τη διαφορά δυναμικού εξαιτίας της ροής ιόντων στους νευρώνες του εγκεφάλου. Εφαρμόζοντας το διεθνές σύστημα 10/20, για την επιλογή των θέσεων των ηλεκτροδίων πάνω στο κεφάλι, λαμβάνονται μετρήσεις μεταξύ ορισμένων σταθερών σημείων και το αποκτημένο σήμα ενισχύεται, φιλτράρεται και ψηφιοποιείται πριν αναλυθεί μέσω λογισμικού επεξεργασίας σήματος [12]. Η προσκόλληση μεγάλου αριθμού ηλεκτροδίων στην επιφάνεια του τριχωτού της κεφαλής είναι πολύ επίπονη και χρονοβόρα εργασία. Υπό κανονικές συνθήκες, η ιατρική εξέταση απαιτεί σωστή προετοιμασία του δέρματος πριν τοποθετηθούν τα ηλεκτρόδια. Οι θέσεις όπου βρίσκονται τα ηλεκτρόδια εφαρμόζονται με ειδική πάστα ή τζελ. Επιπλέον, τα ηλεκτρόδια πρέπει να κολλήσουν σε σωστά σημεία. Είναι πολύ βολικό να χρησιμοποιείται ειδικό καπάκι με ενσωματωμένα ηλεκτρόδια. Ωστόσο τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με ενεργά ηλεκτρόδια (με ενσωματωμένους ηλεκτρονικούς ενισχυτές) [113]. Το σύστημα 10/20 επινοήθηκε από τη Διεθνή Ομοσπονδία Εταιρειών Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και αναφέρεται στις θέσεις τοποθέτησης των ηλεκτροδίων. Το σύστημα 10-20 βασίζεται στη σχέση μεταξύ της θέσης ενός ηλεκτροδίου και της υποκείμενης περιοχής του εγκεφαλικού φλοιού. Κατά την εγγραφή του σήματος, διαφορετικοί τύποι κυμάτων παρεμβολών ή αντικειμένων προστίθενται στο σήμα EEG [114].



Εικόνα 1.3 Τυποποιημένες απαγωγές στην επιφάνεια του κεφαλιού με βάση το σύστημα 10-20

Για την ερμηνεία των σημάτων EEG και για την απόσπαση χρήσιμων πληροφοριών και χαρακτηριστικών που βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση της άνοιας, ένα σήμα EEG θα πρέπει να απεικονιστεί από την άποψη της ρυθμικής δραστηριότητάς του [18]. Ένα κλινικό ηλεκτροεγκεφαλογραφητικό κύμα σχηματίζει πλάτος που είναι τυπικά μεταξύ 10 και 100 μV και σε περιοχή συχνοτήτων από 1 Hz έως 100 Hz. Το EEG μπορεί να ταξινομηθεί στους ακόλουθους πέντε εγκεφαλικούς ρυθμούς ή κύματα εγκεφάλου καθένα από τα οποία σχετίζεται με διαφορετικές δραστηριότητες ή επίπεδο συνείδησης:

1. Κύμα άλφα (α): αυτό το ρυθμικό κύμα εμφανίζεται σε υγιείς ενήλικες ενώ είναι ξύπνιοι, χαλαροί και τα μάτια τους είναι κλειστά. Εμφανίζεται σε μια περιοχή συχνοτήτων 8 Hz έως 13 Hz με εύρος τάσης περίπου 20 μV έως 200 μV [142]. Η κυματομορφή α μειώνεται ανοίγοντας το μάτι, αυξάνονται με την αιφνίδια ερέθιση και προσοχή και είναι ένα φαινόμενο γνωστό ως άλφα παρεμπόδιση ή αποσυγχρονισμός. Καθώς η κατανομή α και η έκβαση α είναι βασισμένες στην αιτιολογία, τα πρότυπα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος που κυριαρχούν στη ζώνη συχνοτήτων α σε περίπτωση κατάστασης ασυνείδητου ή κωματώδους κατάστασης, ορίζονται ως άλφα κώμα [143]. Ο ρυθμός αποτελείται από υπομονάδες που περιλαμβάνουν τα α1, α2 και α3, των οποίων η ισχύς της φασματικής ζώνης δίνει ένδειξη για τη σοβαρότητα της άνοιας [121]. Η κυματομορφή α παρατηρείται κυρίως στην οπίσθια περιοχή της κεφαλής [144].
2. Κύμα βήτα (β): η συχνότητα β κυμαίνεται από 13 Hz έως 30 Hz, είναι υψηλότερη από αυτή της κυματομορφής α, αλλά τα πλάτη τους είναι χαμηλότερα και κυμαίνονται από 5 μV έως 10 μV [142]. Κύματα β, εμφανίζονται με επιπλέον διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος, αυξάνονται με την προσοχή και επαγρύπνηση και αντικαθιστούν το κύμα α κατά τη διάρκεια της γνωστικής εξασθένησης. β κύματα παρατηρούνται στην βρεγματική και μετωπική περιοχή του τριχωτού της κεφαλής [144].
3. Κύμα θήτα (θ): η περιοχή συχνοτήτων του θ κύματος είναι 4 Hz έως 7 Hz. Αυτή η κυματομορφή είναι εμφανής κατά τη διάρκεια του ύπνου, και διεγείρεται σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες, με το συναισθηματικό άγχος και την

αυτοσυγκέντρωση. Το θ κύμα καταγράφεται σε όλη τη χρονική και βρεγματική περιοχή του τριχωτού της κεφαλής με πλάτος εύρους από 5 μV έως 10 μV [142]. Δύο τύποι θ βρίσκονται μεταξύ των ενηλίκων με βάση τη δραστηριότητά τους. Ο πρώτος τύπος παρουσιάζει μια διαδεδομένη κατανομή δια μέσου του τριχωτού της κεφαλής και συνδέεται με μειωμένη εγρήγορση, υπνηλία, γνωστική εξασθένηση και άνοια, ενώ ο δεύτερος τύπος ονομάζεται μετωπική μέση γραμμή θήτα επειδή κατανέμεται εντός της μετωπικής μέσης γραμμής και παράγεται από τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, η οποία είναι η μεγαλύτερη περιοχή με θετική συσχέτιση μεταξύ της πυκνότητας ρεύματος θήτα και του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αυτό το κύμα έχει συνδεθεί με δραστηριότητες όπως η εστίαση, η προσοχή, η ψυχική προσπάθεια και η επεξεργασία τόνωσης [144].

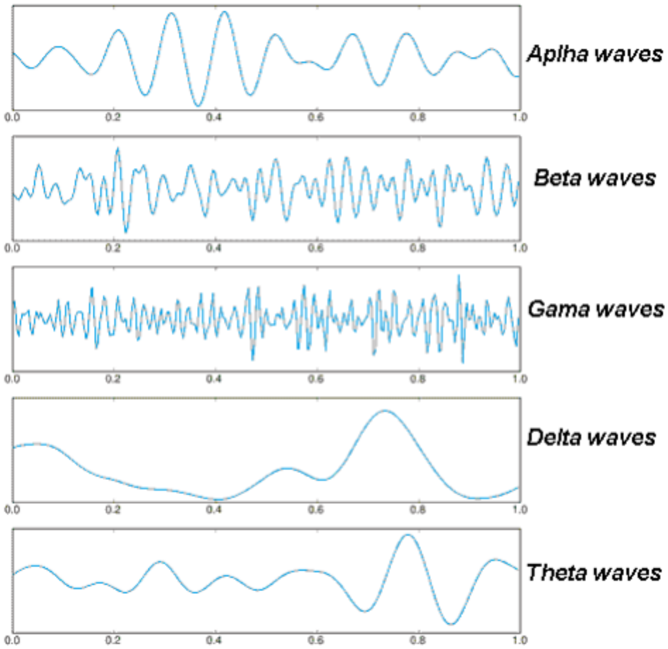
4. Δέλτα (δ) κύμα: η μικρότερη συχνότητα του δ-κύματος είναι μικρότερη από 3,5 Hz και το εύρος του κυμαίνεται από 20 μV έως 200 μV. δ κύμα συμβαίνει κατά τη διάρκεια του βαθύ ύπνου, κατά την παιδική ηλικία, και με σοβαρές οργανικές εγκεφαλικές παθήσεις. Αυτή η κυματομορφή μπορεί να καταγραφεί εμπρόσθια σε ενήλικες και οπίσθια στα παιδιά [142].
5. Κύμα γάμμα (γ): η συχνότητα του κύματος γ κυμαίνεται από 30 Hz έως 100 Hz [189]. Αυτή η κυματομορφή καταγράφεται στον σωματοαισθητικό φλοιό στην περίπτωση διασταυρούμενης αισθητικής επεξεργασίας κατά την βραχυπρόθεσμη μνήμη για την αναγνώριση αντικειμένων, ήχων, αίσθησης αφής και παθολογικής κατάστασης εξαιτίας της μειωμένης νοητικής απόκρισης, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με την ζώνη θ [144].

Μέχρι αργά την ενηλικίωση, οι δραστηριότητες δ και θ μεταβάλλονται με την ηλικία, ενώ τα κύματα α και β αυξάνουν γραμμικά [14]. Η πυκνότητα ρεύματος του δ και ο μεταβολισμός της γλυκόζης έχουν αντίστροφη σχέση στην περίπτωση εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων, και μπορεί να βρεθεί μέσα στον υπογενή προμετωπιαίο φλοιό ως αποτέλεσμα της γνωστικής εξασθένησης της άνοιας [145].

Ρυθμός	Περιοχή Συχνοτήτων	Πλάτος (σε μV)
Δέλτα	0,5-3,5	Εως 100-200
Θήτα	4-7,5	< 30
Άλφα	8-12	30-50
Αργός Βήτα	13-19	< 20
Ταχύς Βήτα	20-30	< 20

Πίνακας 2.1 Οι ρυθμοί του EEG.

Στην Εικόνα απεικονίζονται οι 5 βασικοί εγκεφαλικοί ρυθμοί σε διάστημα 1 δευτερολέπτου.



Εικόνα 1.5 Βασικοί εγκεφαλικοί ρυθμοί σε διάστημα 1 δευτερολέπτου

Το EEG λαμβάνεται από μια ιατρική συσκευή που οπτικοποιεί την ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων του εγκεφάλου και την καταγράφει από το τριχωτό της κεφαλής κάνοντας χρήση ηλεκτροδίων μετάλλου και αγώγιμα μέσα [122].

Για ασθενείς με άνοια, έχουν προταθεί διάφορες διαδικασίες για την καταγραφή του σήματος EEG, όπως από ανοξείδωτο χάλυβα, κασσίτερο, χρυσό ή ασήμι που καλύπτονται με επίστρωση χλωριούχου αργύρου. Άλλες μέθοδοι χρησιμοποιούν ένα σκούφο (cap) στο οποίο τα ηλεκτρόδια είναι ήδη ενσωματωμένα. Το δέρμα του ασθενή πρέπει να καθαριστεί με αιθυλική αλκοόλη και πρέπει να εφαρμοστεί τζελ ή πάστα πριν τοποθετηθεί το ηλεκτρόδιο στο τριχωτό της κεφαλής για να μειωθεί η κίνηση της συσκευής και να βελτιωθεί η αγωγιμότητα του ηλεκτροδίου. Η αντίσταση επαφής του ηλεκτροδίου πρέπει να είναι κάτω από πέντε kilo-ohms (kΩ) για την εγγραφή σήματος καλής ποιότητας [123]. Η αναλογική τοποθέτηση είναι ο πιο δημοφιλής συνδυασμός που χρησιμοποιείται για καταγραφή της διαφοράς τάσης μεταξύ του ενεργού ηλεκτροδίου στο τριχωτό της κεφαλής και του ηλεκτροδίου αναφοράς στο λαιμό του αυτιού, στο EEG για άνοια [124],[125].

Για την αποτελεσματική κλινική εφαρμογή, το EEG των ασθενών με άνοια καταγράφεται με το σύστημα 10-20 της διεθνούς ομοσπονδίας, το οποίο υιοθετείται από την Αμερικανική Εταιρεία EEG, ενώ τα μάτια παραμένουν κλειστά. Κάθε θέση ηλεκτροδίου φέρει μια ονομασία με ένα ή δύο γράμματα και αριθμό. Τα γράμματα αναφέρονται στην περιοχή του εγκεφάλου που βρίσκεται κάτω από το ηλεκτρόδιο, (F: frontal για τον πρόσθιο λοβό, C: central για τον κεντρικό, P: parietal για τον βρεγματικό, T: temporal για τον κροταφικό, O: occipital για τον ινιακό), ενώ οι αριθμοί υποδηλώνουν το ημισφαίριο τοποθέτησης, με τους άρτιους αριθμούς να υποδηλώνουν τη δεξιά πλευρά του κεφαλιού και τους περιττούς την αριστερή. Το σύστημα καταγραφής EEG συνήθως περιέχει φίλτρα χαμηλής διέλευσης, υψηλού περάσματος και εγκοπής. Οι τυπικές τιμές συχνότητας για φίλτρο χαμηλής διέλευσης (Low-Pass Filter - LPF) 3 dB είναι 0,16, 0,3, 1,6 και 5,3 Hz και η ανώτερη συχνότητα αποκοπής μπορεί να είναι, για παράδειγμα, 15, 30, 70 ή 300 Hz. Επιπλέον, η συχνότητα εγγραφής EEG για την περιοχή άνοιας κυμαίνεται από 0.3 Hz έως 70 Hz και το φίλτρο εγκοπής ορίζεται στα 50 Hz ή 60 Hz [161]. Η συχνότητα δειγματοληψίας μπορεί να είναι 128 Hz, 173 Hz ή ακόμα υψηλότερη, όπως 256 Hz και επιλέγεται με βάση την εφαρμογή με μετατροπέα A / D 12 bit ή 16 bit που ψηφιοποιεί το αναλογικό σήμα ώστε να είναι πιο ακριβές. Τέλος, το σήμα EEG εκτυπώνεται, ή αποθηκεύεται στον υπολογιστή για περαιτέρω εξέταση στο επόμενο στάδιο [123]

.

Κεφάλαιο 2

Τεχνικές επεξεργασίας Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος: Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Το EEG είναι μια τεχνική που καταγράφει στο χρόνο τις μεταβολές της ηλεκτρικής δραστηριότητας στον εγκεφαλικό φλοιό, που παράγεται από μετασυναπτικά δυναμικά από χιλιάδες νευρώνες με παρόμοιο χωρικό προσανατολισμό. Όπως αναλύθηκε και στο Κεφάλαιο 1, τα ηλεκτρικά δυναμικά μετρώνται από ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο τριχωτό της κεφαλής. Η χωρική ανάλυση του EEG σχετίζεται με τον αριθμό των ηλεκτροδίων που χρησιμοποιήθηκαν και την τοποθέτησή τους ή τη διάταξη τους στο τριχωτό της κεφαλής. Η πιο χρησιμοποιούμενη διάταξη είναι το διεθνές σύστημα 10-20, που αποτελείται συνήθως από 21 ηλεκτρόδια. Χρησιμοποιούνται επίσης παραλλαγές υψηλότερης πυκνότητας του συστήματος 10-20 όπως συστήματα 10-10 και 10-5, συνήθως με ηλεκτρόδια 64 και 128, αντίστοιχα, [30]. Τα τελευταία χρόνια, το ποσοτικό EEG (quantitave EEG - qEEG) έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα αξιόπιστο κλινικό εργαλείο για τη διάγνωση και τη μελέτη ασθενειών και φλοιικών διαταραχών όπως η νόσος Huntington [33], οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού [34], η επιληψία [101], και άνοια της νόσου του Parkinson [38]. Επιπλέον, το EEG μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαφορική διάγνωση μεταξύ της AD και άλλων ασθενειών που οδηγούν σε άνοια όπως αγγειακή εγκεφαλική βλάβη [39, 40] και η άνοια Lewy Body [115-120]. Πολλές έρευνες έχουν υποστηρίξει την ικανότητα του EEG να ανιχνεύει την Alzheimer (AD) και την αγγειακή άνοια (Vascular Dementia - VaD), πρόωρα [115],[116], και να διαφοροποιεί το Alzheimer από άλλους τύπους άνοιας, [117],[118]. Το EEG μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση των δύο συνηθέστερων τύπων άνοιας (AD και FTD), επειδή αμφότεροι αυτοί οι τύποι είναι φλοιώδεις και το EEG αντανακλά κρυφές εγκεφαλικές ανωμαλίες [119],[120].

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως εργαλείο κλινικής διάγνωσης, αλλά και ως εργαλείο για την πρόβλεψη των σταδίων της άνοιας [11]. Το EEG είναι ελκυστικό επειδή είναι μη επεμβατικό, ευρέως διαθέσιμο, έχει σχετικά χαμηλό κόστος ως προς αυτό άλλων τεχνικών νευροαπεικόνισης και μπορεί να πραγματοποιηθεί γρήγορα από μη ειδικευμένο ιατρό για τακτικούς ελέγχους στο πλαίσιο του ταχέως αυξανόμενου αριθμού ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο [17],[18]. Το πλεονέκτημα της χρήσης του EEG σε σύγκριση με τη μαγνητική τομογραφία (MRI) ή τη τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι ότι οι νευρολογικές δραστηριότητες μπορούν να καταγραφούν σχεδόν σε πραγματικό χρόνο αλλά δεν διαθέτουν χωρική ανάλυση στο οποίο υπερτερούν οι μέθοδοι MRI, PET. Εξαιτίας της χρονικής ανάλυσης του εγκεφαλογραφήματος έχει προταθεί η χρήση του σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές που προσφέρουν υψηλή χωρική ανάλυση και βαθύτερη διείσδυση στους νευρώνες του εγκεφάλου όπως η fMRI προκειμένου να εντοπιστούν αλλαγές στους νοητικούς μηχανισμούς του ανθρώπου.

Το καταγεγραμμένο EEG χρειάζεται διαδοχικά στάδια επεξεργασίας σήματος για την ανάδειξη σημαντικών δεικτών από το σήμα ασθενών με άνοια, και αυτοί οι δείκτες αντανακλούν εγκεφαλικές παθολογικές μεταβολές. Τα κύρια στάδια της επεξεργασίας σήματος EEG είναι η απομάκρυνση του θορύβου, η εξαγωγή χαρακτηριστικών και η ταξινόμηση.

Το στάδιο προεπεξεργασίας προετοιμάζει τα σήματα σε κατάλληλη μορφή για περαιτέρω επεξεργασία. Η αξιοπιστία του καταγεγραμμένου σήματος EEG επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τους παράγοντες θορύβου, που αντιστοιχεί στο σύνολο της πληροφορίας που δε σχετίζεται με την εγκεφαλική δραστηριότητα που μελετάται. Τα τεχνικά προβλήματα που συνιστούν θόρυβο, προκύπτουν από αλληλεπικαλύψεις συχνοτήτων των σημάτων EEG. Αυτά οφείλονται σε φυσιολογικά αίτια (μυϊκή δραστηριότητα, παλμός και οφθαλμός που αναβοσβήνουν) [126],[127], και μη φυσιολογικά (θόρυβος λόγω ηλεκτρικής παρεμβολής και ιδρώτας) [128],[129], ή / και νευρωνικά δραστηριότητα (φόντο). Για την απομάκρυνση του θορύβου έχουν εφαρμοστεί διαφορετικές τεχνικές επεξεργασίας σήματος όπως η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA) που αποτελεί μια στατιστική μέθοδο διαχωρισμού σημάτων (σφάλματα που οφείλονται στην κίνηση των ματιών) [130],[131]. Ο μετασχηματισμός Wavelet (WT) είναι μια αποτελεσματική διαδικασία για την επεξεργασία μη σταθερών σημάτων (σφάλματα που οφείλονται [132],[133], και ο συνδυασμός των δυο προηγούμενων τεχνικών ώστε να διακρίνεται το σήμα από το θόρυβο, ακόμη και αν και τα δύο κύματα έχουν το ίδιο ή μεγαλύτερο πλάτος και αφαιρούν το αλληλοεπικαλυπτόμενο σήμα θορύβου (ιδιαίτερα για σφάλματα που οφείλονται σε μυϊκή δραστηριότητα) [134],[135].

Στη συνέχεια, το σήμα EEG που προκύπτει από το προηγούμενο στάδιο υπόκειντai σε εξαγωγή χαρακτηριστικών για την ανίχνευση της άνοιας και την ανάπτυξη ενός χρήσιμου διαγνωστικού δείκτη χρησιμοποιώντας γραμμικές και μη γραμμικές τεχνικές, καθώς τα σήματα εγκεφάλου αναμιγνύονται με άλλα σήματα που προέρχονται από ένα πεπερασμένο σύνολο δραστηριοτήτων του εγκεφάλου που επικαλύπτονται τόσο στον χρόνο όσο και στον χώρο. Επιπλέον, το σήμα δεν είναι συνήθως ακίνητο και μπορεί επίσης να παραμορφωθεί από τεχνικά σφάλματα.

Οι γραμμικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες πρώιμης άνοιας [12]. Οι ασθενείς με AD και VaD μοιράζονται τις ιδιότητες φασματικής ανάλυσης, όπως η μείωση του πλάτους του άλφα κύματος και η αύξηση του δέλτα, αλλά το πλάτος του θήτα είναι υψηλότερο στους ασθενείς με VaD από ότι στους ασθενείς με AD [141]. Ωστόσο, οι συχνότητες του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος μπορεί να φαίνονται φυσιολογικές στα αρχικά στάδια του AD [121]. Γενικά, η σοβαρότητα της γνωστικής εξασθένησης και ο βαθμός ανωμαλιών που παρατηρούνται στο EEG συσχετίζονται [103]. Οι μη γραμμικές τεχνικές χρησιμοποιήθηκαν εντατικά για την ανάλυση του σήματος EEG, ιδιαίτερα των ασθενών με άνοια, καθώς οι εγκεφαλικοί νευρώνες ελέγχονται από μη γραμμικά φαινόμενα, και λειτουργούν συμπληρωματικά με τις γραμμικές μεθόδους [136],[137].

Έπειτα, το στάδιο ταξινόμησης ταξινομεί τα σήματα λαμβάνοντας υπόψη τους τα διανύσματα των χαρακτηριστικών. Επομένως, η επιλογή των καλών διακριτικών χαρακτηριστικών είναι απαραίτητη για την επίτευξη αποτελεσματικής αναγνώρισης προτύπων, προκειμένου να αποκρυπτογραφηθούν οι προθέσεις του χρήστη.

Η σταδιακή ταξινόμηση είναι απαραίτητη για την πρόβλεψη των ποιοτικών ιδιοτήτων της ψυχικής κατάστασης των ασθενών με άνοια. Σε αυτό το στάδιο, τα αποτελέσματα που εξάγονται από το προηγούμενο στάδιο ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες, δηλαδή CIND (νοητική βλάβη αλλά όχι άνοια), Ήπια Γνωστική Διαταραχή (Mild Cognitive Impairment - MCI) και άνοια. Οι τέσσερις ταξινομητές χρησιμοποιούνται, συγκεκριμένα, J48, Τυχαία Δάση, Naïve Bayes και τα Νευρωνικά Δίκτυα (Multilayer Perceptron) [6].

Οι Goossens, et al., (2016), διερεύνησαν τη διακριτική ικανότητα του EEG ως βιοδείκτη στη διαφορική διάγνωση της νόσου του Alzheimer (AD) και του μετωποκροταφικού εκφυλισμού του λοβού (FTLD) και ανέφεραν ακρίβεια σε ποσοστό 78,9% [145]. Ο συνδυασμός του πλαισίου (qEEG) με νευροψυχολικά αποτελέσματα συμβάλλει θετικά στη διάγνωση των υγιών ατόμων από τους ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια (FTD), και Alzheimer (AD) καθώς ασθενείς με FTD αποκαλύπτουν ένα διαφορετικό πρότυπο αλλαγών qEEG από τους ασθενείς με AD [146]. Επιπλέον, διαφορετικά μοτίβα των περιοχών του εγκεφάλου και των ζωνών συχνοτήτων EEG παρατηρήθηκαν μεταξύ των ομάδων FTD και AD όσον αφορά την παθολογική δραστηριότητα [147]. Τα αποτελέσματα του MST δείχνουν ότι τα μετωπικά δίκτυα φαίνεται να εμπλέκονται επιλεκτικά στο bvFTD, ενώ η απώλεια της οργάνωσης του δικτύου στην AD συνοδεύεται από απώλεια αποδοτικότητας [148].

Ο J48 είναι ένα απλό δέντρο απόφασης C4.5 [138]. Η διαδικασία ταξινόμησης διαμορφώνεται χρησιμοποιώντας το δυαδικό δέντρο και εφαρμόζεται σε όλες τις πλειάδες στη βάση δεδομένων [139]. Είναι ο διάδοχος του αλγορίθμου ID3 [140]. Ο αλγόριθμος Naïve Bayes χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του συνόλου πιθανοτήτων μετρώντας την τιμή και τη συχνότητα των τιμών σε ένα δεδομένο σύνολο δεδομένων [139]. Χρησιμοποιεί το Θεώρημα Bayes. Στα τυχαία δάση, τα δέντρα που χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη, συνδυάζονται και το κάθε δέντρο εξαρτάται από τις τιμές του τυχαίου φορέα που δειγματίζεται ανεξάρτητα και έχει την ίδια κατανομή για όλα τα δέντρα [140]. Τα νευρωνικά δίκτυα (Perceptron) πολλαπλών επιπέδων είναι ένα δίκτυο προώθησης. Χρησιμοποιεί την επίβλεψη μάθησης και περιλαμβάνει τρία επίπεδα κόμβων που χρησιμοποιούν μη γραμμική λειτουργία ενεργοποίησης [141].

2.1 Τεχνικές επεξεργασίας Ηλεκτροεγκφαλογραφήματος με εφαρμογή στη Μετωποκροταφική άνοια

Οι εργασίες που μελετούν το ποσοτικό EEG στη FTD είναι περιορισμένες, με ένα μικρό δείγμα ασθενών, και η πλειονότητα αυτών εμφανίζει αυξημένη σχετική ισχύ θήτα και καλά διατηρημένη ισχύ άλφα σε αντίθεση με τους ασθενείς με Αλτσχάιμερ. Ο Lindau και οι συνεργάτες του [164] ανέφεραν ένα πρότυπο qEEG στη FTD που χαρακτηρίζεται από την απουσία αύξησης των αργών δραστηριοτήτων σε σχέση με τους υγιείς ηλικιωμένους και μια ανώμαλη μείωση των γρήγορων δραστηριοτήτων, ιδιαίτερα του ρυθμού *β* σε σχέση με την AD. Αντίθετα, στη συγκεκριμένη εργασία η ομάδα AD χαρακτηρίστηκε από αυξημένες αργές δραστηριότητες, κυρίως του ρυθμού *δ*.

Η ερμηνεία των οπτικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την AD μπορεί να συνδυασθεί με καθυστέρηση εμφάνισης της κυρίαρχης συχνότητας οπίσθιου ρυθμού του EEG, αύξηση της διάχυτης αργής συχνότητας και μείωση τόσο των δράσεων άλφα όσο και των βήτα. Η ισχύς δέλτα αυξάνεται τόσο στους ασθενείς με AD όσο και στους ασθενείς με βαριά πνευμονία [120]. Η ηλεκτρονική ανάλυση σήματος EEG παρέχει ποσοτικά δεδομένα, όπως η μειωμένη μέση συχνότητα, αυξημένη ισχύ δέλτα και θήτα μαζί με μειωμένη ισχύ άλφα και βήτα, μειωμένη συνοχή στην περιοχή του φλοιού και μειωμένη πολυπλοκότητα EEG σε ασθενείς με άνοια [103]. Πολλές μελέτες από τους Moretti et al. διερευνούν την ύπαρξη μικρότερων κυμάτων (ρυθμών) εντός του κύματος άλφα, όπου ο λόγος ισχύος της άλφα3 / άλφα2 χρησιμοποιείται ως ένας πρώτος δείκτης για την πρόγνωση της μετωποκροταφικής άνοιας (FTD) και η αύξηση σε αυτή την αναλογία συσχετίζεται με την ατροφία του ιππόκαμπου τόσο σε ασθενείς με FTD όσο και AD, ενώ ο λόγος theta / alpha1 μπορεί να είναι αξιόπιστος δείκτης για εγκεφαλοαγγειακή βλάβη [121]. Ωστόσο, το EEG μπορεί να παρουσιάσει συχνότητες και όμοια εικόνα με τα φυσιολογικά άτομα ηλικίας ελέγχου (κοντρόλ) κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της άνοιας [122]. Παρόλα αυτά, η ανάλυση του σήματος EEG μπορεί να συμβάλει στην βαθύτερη κατανόηση της άνοιας, καθώς η ηλεκτρονική ανάλυση παρέχει ποσοτικά δεδομένα αντί για απλή οπτική απεικόνιση.

Οι γραμμικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες πρώιμης άνοιας [12]. Οι ασθενείς με AD και FTD μοιράζονται τις ιδιότητες φασματικής ανάλυσης, όπως η μείωση του πλάτους του άλφα κύματος και η επικράτηση του δέλτα, αλλά το πλάτος του θήτα είναι υψηλότερο στους ασθενείς με FTD από ότι στους ασθενείς με AD [121]. Ωστόσο, οι συχνότητες του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος μπορεί να φαίνονται φυσιολογικές στα αρχικά στάδια του AD [121]. Γενικά, η σοβαρότητα της γνωστικής εξασθένησης και ο βαθμός ανωμαλιών που παρατηρούνται στο EEG συσχετίζονται [103]. Οι μη γραμμικές τεχνικές χρησιμοποιήθηκαν εντατικά για την ανάλυση του σήματος EEG, ιδιαίτερα των ασθενών με άνοια, καθώς οι εγκεφαλικοί νευρώνες ελέγχονται από μη γραμμικά φαινόμενα, και λειτουργούν συμπληρωματικά με τις γραμμικές μεθόδους [137],[138].

2.2 Τεχνικές επεξεργασίας Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος με εφαρμογή στη Νόσο Alzheimer

Οι Henderson et al., εντόπισαν άνοια πρώιμα μέσω του EEG με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα [148] και οι Zhao and Ifeachor, (2015) [149], έδειξαν τη δυνατότητα χρήσης του EEG ως δείκτη για AD. Με βάση την έρευνα των Abásolo, et al., (2008) [136], οι διαφορές στη δραστηριότητα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος για τους ασθενείς με Alzheimer και μετωποκροταφική άνοια θα μπορούσαν να διακριθούν κάνοντας ανάλυση του EEG με ApEn. Οι Al-Nuaimi, et al., (2018) [150], επικεντρώθηκαν σε τρεις πολλά υποσχόμενες μεθόδους για την ανίχνευση του Alzheimer (AD). Υπολόγισαν την εντροπία Tsallis (TsEn), τη μορφοκλασματική ανάλυση Higuchi (Fractal Dimension-HFD) και την πολυπλοκότητα Lempel-Ziv (Lempel-Ziv complexity -LZC) αποδεικνύοντας πως οι πληροφορίες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προσδιορίσουν το βαθμό ευαισθησίας και ειδικότητας περισσότερων από 90% των περιπτώσεων Alzheimer.

Η εφαρμογή του ποσοτικού EEG (Quantitative EEG -qEEG) ως πλαίσιο ταξινόμησης και του αλγόριθμου των k- κοντινότερων γειτόνων (k-Nearest Neighbor -KNN), μπορεί να επιτύχει ακρίβεια ταξινόμησης έως και 99% σε εγκεφαλογραφήματα EEG χρονικής διάρκειας (4s) και έχει τις καλύτερες επιδόσεις σε σύγκριση με τις εναλλακτικές προσεγγίσεις μηχανικής μάθησης. Τα χαρακτηριστικά που εξάγονται με τη χρήση του μετασχηματισμού wavelet παράγουν καλύτερη απόδοση ταξινόμησης σε σύγκριση με τα χαρακτηριστικά που βασίζονται σε FFT, ενώ οι χρονικές και βρεγματικές περιοχές προσφέρουν την καλύτερη διάκριση μεταξύ υγειών ατόμων και ασθενών με Alzheimer (ακρίβεια 92,72%). Μπορεί επομένως να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη ενός βιοδείκτη για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου Alzheimer [151]. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην κλινική διάγνωση και τη σκοπιμότητα της εφαρμογής αυτής της διαδικασίας καθώς είναι χαμηλού κόστους, επειδή δεν απαιτείται γνώση προγραμματισμού. Όμοια η εντροπία πολλαπλών κλιμάκων (MSE) για την ανάλυση σημάτων ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (EEG), μπορεί ενδεχομένως να είναι δείκτης σοβαρότητας της νόσου του Alzheimer [152].

Για τη διαφοροποίηση ασθενών με νόσο του Alzheimer (AD) και με Ήπια Γνωστική Βλάβη (MCI) από τους υγιείς με EEG τριχωτού της κεφαλής, προτείνεται η ανάλυση οπτικών εικόνων με μηχανές μάθησης βαθιάς επεξεργασίας με προσαρμοσμένο κατάλληλο συμβατικό νευρωνικό δίκτυο (Convolutional Neural Network-CNN) με μία μονάδα επεξεργασίας δεδομένων, (Rectified Linear Units-ReLu) και δεξαμενή στοιχείων (pooling layer-CNN1) [152].

Αναλύσεις που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο Fuzzy Entropy (FuzzyEn), δεν έδειξαν βελτίωση σε σχέση με τους συχνά χρησιμοποιούμενους αλγόριθμους Approximate Entropy (ApEn) και Entropy Sample (SampEn). Επιπλέον, όταν η διαγνωστική ακρίβεια υπολογίστηκε με τη χρήση καμπυλών χαρακτηριστικών λειτουργίας δέκτη (ROC), το Fuzzy En ξεπέρασε τόσο τα ApEn όσο και το SampEn, φθάνοντας σε μια μέγιστη ακρίβεια 86,36%. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το Fuzzy En θα μπορούσε να αυξήσει την ακρίβεια της εικόνας της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας του Alzheimer, παρέχοντας δυνητικά χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις παραμέτρους εισόδου που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του Fuzzy En [153].

Συνδυάζοντας ανάλυση πολλαπλών επιπέδων, έχει αναπτυχθεί μια νέα στρατηγική για την κατασκευή λειτουργικού δικτύου εγκεφάλου που συνάγεται από τον γενικευμένο σύνθετο φορέα εντροπίας πολλαπλών διαστάσεων (GCMSEV). Το δίκτυο αυτό τονίζει την ανώτερη ισχύ των δεικτών EEG που χρησιμοποιούνται για τη νευροφυσιολογική αξιολόγηση [154]. Έρευνες επίσης έχουν δείξει πως η ακρίβεια ταξινομήσεως ήταν υψηλότερη στην οπίσθια και κεντρική περιοχή από ό,τι στην μετωπική περιοχή και στη δεξιά πλευρά του κροταφικού λοβού για όλα τα προβλήματα ταξινομήσεως ασθενών με Νόσο Alzheimer [100].

2.3 Συμπεράσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Το EEG θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη γραμμή υποστήριξης αποφάσεων στις τρέχουσες κλινικές διαγνώσεις για την άνοια, καθώς η διαδικασία εκφύλισης μπορεί να αντικατοπτρίζεται στις αλλαγές των σημάτων EEG στα πρώιμα στάδια. Ως νευροφυσιολογικός βιοδείκτης, το EEG μπορεί να χαρακτηρίσει διαφορετικές φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, όπως οι επιδράσεις της άνοιας στην κατανομή των φλοιωδών λειτουργιών. Έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες για την αντιμετώπιση των αλλαγών του EEG που σχετίζονται με την άνοια και για τον προσδιορισμό του βαθμού σοβαρότητας της άνοιας και μερικές μελέτες υποστηρίζουν τη δυνατότητα του EEG να ανιχνεύει την άνοια σε πρώιμα στάδια [155],[156].

Πιο προηγμένες μέθοδοι ανάλυσης EEG έχουν εφαρμοστεί στη μελέτη πηγών εγκεφαλικής δραστηριότητας σε τρισδιάστατα μοντέλα του εγκεφάλου και διάφορες τεχνικές προταθεί όλα αυτά τα χρόνια. Τα ευρήματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης προτείνουν διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς σε αυτές τις δύο ξεχωριστές νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Τόσο η κλασική φασματική ανάλυση EEG όσο και η ανάλυση τοπογραφίας EEG είναι σε θέση να διαφοροποιήσουν τις διαφορετικές άνοιες σε επίπεδο ομάδας. Ο συνδυασμός τυποποιημένης ηλεκτρομαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου χαμηλής ανάλυσης (sLORETA) και οι κατάλληλοι παράμετροι ισχύος φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία [157].

Ένα από τα μειονεκτήματα των περισσότερων μελετών είναι ότι βασίζονται σε κλινικά χαρακτηριστικά αντί για συγκεκριμένες διαγνώσεις. Πράγματι, οι περισσότερες μελέτες EEG δεν είχαν επιβεβαίωση μετά τη διάγνωση. Οι διαγνώσεις βασίστηκαν κλινικά σε απεικόνιση MRI / CT και / ή SPECT / PET, προκειμένου να αποφευχθεί η συμπερίληψη φαινότυπων στο δείγμα ασθενών με FTD. Ωστόσο, οι Knopman et al. (2005), απέδειξε ότι είναι δυνατή μια ακριβής διάγνωση της FTD συνδυάζοντας κλινικά, νευροψυχολογικά και χαρακτηριστικά απεικόνισης, δίνοντας ευαισθησία 85% και ειδικότητα 99% [158]. Επιπλέον, στην έκθεση του McNeill (2006), τα ποσοστά των σωστών διαγνώσεων που χρησιμοποιούν τη συσχέτιση των αποτελεσμάτων SPECT και τα κλινικά δεδομένα ήταν 92% για το FTD και 90,3% για τους ασθενείς με AD [104].

Το σύνολο των εργασιών που μελετήθηκαν αφορούν EEG καταγραφές που προέρχονται από δραστηριότητα σε κατάσταση ηρεμίας (resting state). Η δραστηριότητα EEG σε κατάσταση ηρεμίας καταγράφεται κατά την απουσία οποιουδήποτε είδους ερεθίσματος, μετρώντας έτσι την αυθόρμητη δραστηριότητα του εγκεφάλου. Καθώς το άτομο δεν απαιτείται να εκτελέσει συγκεκριμένη εργασία, η απόκτηση EEG γίνεται απλή, άνετη και λιγότερο αγχωτική για τον ασθενή, ειδικά για ηλικιωμένα άτομα [48]. Στην κατηγορία του resting-state EEG κατάσταση βρίσκονται οι καταγραφές σε χαλαρή, ήρεμη, καθιστή θέση με τα μάτια κλειστά ή ανοιχτά και οι καταγραφές κατά τη διάρκεια του ύπνου. Συγκεντρωτικά, φαίνεται ότι στην άνοια οι μελέτες γίνονται ως επι το πλείστον σε κατάσταση ηρεμίας με τα μάτια κλειστά και παρατηρούνται τέσσερα τυπικά αποτελέσματα στα σήματα EEG:

(α) *Επιβράδυνση.* Σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer έχουν παρατηρηθεί μετατοπίσεις φάσματος ισχύος από χαρακτηριστικά υψηλής συχνότητας (άλφα, βήτα και γάμμα) προς χαρακτηριστικά χαμηλής συχνότητας (δέλτα και θήτα). Αυτή η μετατόπιση είναι ανάλογη με την εξέλιξη της AD και πιστεύεται ότι είναι το αποτέλεσμα της αναστολής της χολινεργικής λειτουργίας σε ασθενείς με AD. Χαρακτηριστικά που προέρχονται από το φάσμα ισχύος, το φασματογράφημα ισχύος και την ανάλυση κύματος έχουν χρησιμοποιηθεί για να ποσοτικοποιηθεί η επιβράδυνση του EEG. Η επιβράδυνση του φάσματος συχνότητας EEG, το οποίο από καιρό είναι γνωστό ότι αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της άνοιας, επιβεβαιώθηκε ότι αντιπροσωπεύει ένα από τα δύο πιο σημαντικά χαρακτηριστικά για τη διαφορική διάγνωση [103]. Είναι ενδιαφέρον ότι τα χαρακτηριστικά του qEEG συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου που μετράται με τη βαθμολογία MMSE.

(β) *Μειωμένη πολυπλοκότητα.* Από τη βιβλιογραφία φαίνεται πως έχει παρατηρηθεί μείωση της πολυπλοκότητας της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου σε ασθενείς με AD, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Αυτή η μείωση πιθανότατα να προκαλείται από μαζικό νευρωνικό θάνατο και μειωμένες συνδέσεις σε φλοιικές περιοχές, οδηγώντας στην εμφάνιση πιο απλών δυναμικών. Ορισμένες τεχνικές επεξεργασίας σήματος που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της πολυπλοκότητας των σημάτων EEG είναι χαρακτηριστικά εντροπίας, η αμοιβαία πληροφορία, η πολυπλοκότητα Lempel-Ziv, διάσταση fractal και ο εκθέτης Lyapunov [101,162].

(γ) *Μείωση συγχρονισμού.* Σε πολλούς ασθενείς με AD έχει παρατηρηθεί μείωση του εγκεφαλικού συγχρονισμού η οποία εκδηλώνεται ως μείωση της συνδεσιμότητας μεταξύ φλοιικών περιοχών. Η αιτία πίσω από αυτό το φαινόμενο δεν είναι απόλυτα κατανοητή, αν και πιστεύεται ότι σχετίζεται με την ατροφία στην επικοινωνία των νευρικών δικτύων [53–56]. Οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη αυτού του αποτελέσματος είναι ο συντελεστής συσχέτισης Pearson, η συνοχή μεγέθους, η συνοχή φάσης, η αιτιότητα Granger, και ο συγχρονισμός φάσης [11]. Είναι ενδιαφέρον να αναφέρουμε ότι ορισμένες μελέτες, σε αντίθεση με την πλειονότητα, έχουν δείξει αύξηση του συγχρονισμού σε ασθενείς με MCI και AD, η οποία πιστεύεται ότι προκαλείται από αντισταθμιστικούς μηχανισμούς στον εγκέφαλο [57].

(δ) *Νευροδιαμορφωτικά ελλείμματα.* Πρόσφατα έχει προταθεί ανάλυση διαμόρφωσης πλάτους για τον ποσοτικό προσδιορισμό των ρυθμών EEG και της νευροδιαμορφωτικής δραστηριότητας του εγκεφάλου μέσω επιδράσεων αλληλεπίδρασης διασυχνότητας [58].

Συμπερασματικά, η εφαρμογή τεχνικών EEG σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες παρείχε σημαντικές παθοφυσιολογικές ιδέες, οδηγώντας στην ανάπτυξη παθογόνων και διαγνωστικών βιοδεικτών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στο κλινικό περιβάλλον και στις θεραπευτικές δοκιμές. Γίνεται κατανοητό ότι οι τεχνικές μηχανικής μάθησης έχουν εμφανιστεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες και αποτελούν πλέον αναπόσπαστο μέρος της κλινικής νευροεπιστημονικής έρευνας. Ωστόσο, απαραίτητος κρίνεται ο διαχωρισμός των δεδομένων σε τρία σύνολα: σετ εκπαίδευσης, αξιολόγησης και δοκιμών, ώστε να αυξάνεται η ακρίβεια των διαγνώσεων. Στην πλειονότητά τους το σύνολο των εργασιών που μελετήθηκαν καταλήγουν σε ένα κοινό σχήμα μεθοδολογίας που παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.1.

Εικόνα 2.1. Μεθοδολογική προσέγγιση προτεινόμενων εργασιών

Κεφάλαιο 3

Εφαρμογή ανάλυσης Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε Περιπτώσεις Άνοιας

3.1 Συλλογή Δεδομένων

Τα εγκεφαλογραφήματα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία λήφθηκαν από τη Β' Νευρολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν EEG καταγραφές από 10 ασθενείς με Alzheimer (AD), από 10 ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια (FTD) και 10 υγιή άτομα όμοιας ηλικίας. Στον Πίνακα .. παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία.

Πίνακας 3.1 Δημογραφικά και Νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των υγιών μαρτύρων

	Δημογραφικά χαρακτηριστικά				Νευροψυχολογικοί παράγοντες		
	Α/Α	Γένος	Ηλικία	Επίπεδο Εκπαίδευση	MMSE	CDR	Διάρκεια της ασθένειας (μήνες)
Νόσος Alzheimer	1	θήλυ	57	Δευτεροβάθμια	16	2	48
	2	θήλυ	77	Δευτεροβάθμια	23	0.5	12
	3	θήλυ	79	Ανώτατη	20	1	24
	4	θήλυ	78	Πρωτοβάθμια	22	0.5	18
	5	άρρεν	70	Ανώτατη	22	0.5	24
	6	θήλυ	77	Πρωτοβάθμια	14	2	36
	7	άρρεν	63	Πρωτοβάθμια	18	1	24
	8	άρρεν	69	Πρωτοβάθμια	20	1	30
	9	θήλυ	67	Δευτεροβάθμια	20	1	24
	10	άρρεν	71	Πρωτοβάθμια	22	0.5	24
	10	6 θήλυ 4 άρρεν	70.5 ± 7.19	5 Πρωτοβάθμια 3 Δευτεροβάθμια 2 Ανώτατη	20±2,91	1 ±0,58	24 ±9,88

Μετωποκροταφική Άνοια	11	άρρεν	62	Δευτεροβάθμια	24	0,5	39
	12	θήλυ	64	Ανώτατη	20	1	28
	13	άρρεν	70	Πρωτοβάθμια	23	0,5	24
	14	θήλυ	61	Δευτεροβάθμια	22	0,5	20
	15	άρρεν	75	Δευτεροβάθμια	22	0,5	28
	16	θήλυ	64	Πρωτοβάθμια	20	1	36
	17	θήλυ	72	Πρωτοβάθμια	20	1	46
	18	θήλυ	68	Ανώτατη	18	1	24
	19	άρρεν	63	Δευτεροβάθμια	21	1	20
	20	άρρεν	59	Πρωτοβάθμια	23	0,5	18
	10	6 θήλυ 4 άρρεν	67.5± 4.69	4 Πρωτοβάθμια 4 Δευτεροβάθμια 2 Ανώτατη	21,5±1,83	0,75±0,26	26±9,24
Υγιείς	21	άρρεν	72	Δευτεροβάθμια	30	-	-
	22	θήλυ	63	Δευτεροβάθμια	30	-	-
	23	άρρεν	78	Δευτεροβάθμια	30	-	-
	24	άρρεν	64	Πρωτοβάθμια	30	-	-
	25	θήλυ	59	Δευτεροβάθμια	30	-	-
	26	άρρεν	78	Ανώτατη	30	-	-
	27	άρρεν	69	Ανώτατη	30	-	-
	28	άρρεν	68	Ανώτατη	30	-	-
	29	θήλυ	57	Πρωτοβάθμια	30	-	-
	30	άρρεν	70	Πρωτοβάθμια	30	-	-
	10	6 θήλυ 4 άρρεν	68.5 ±7.18	3 Πρωτοβάθμια 4 Δευτεροβάθμια 3 Ανώτατη	30	-	-

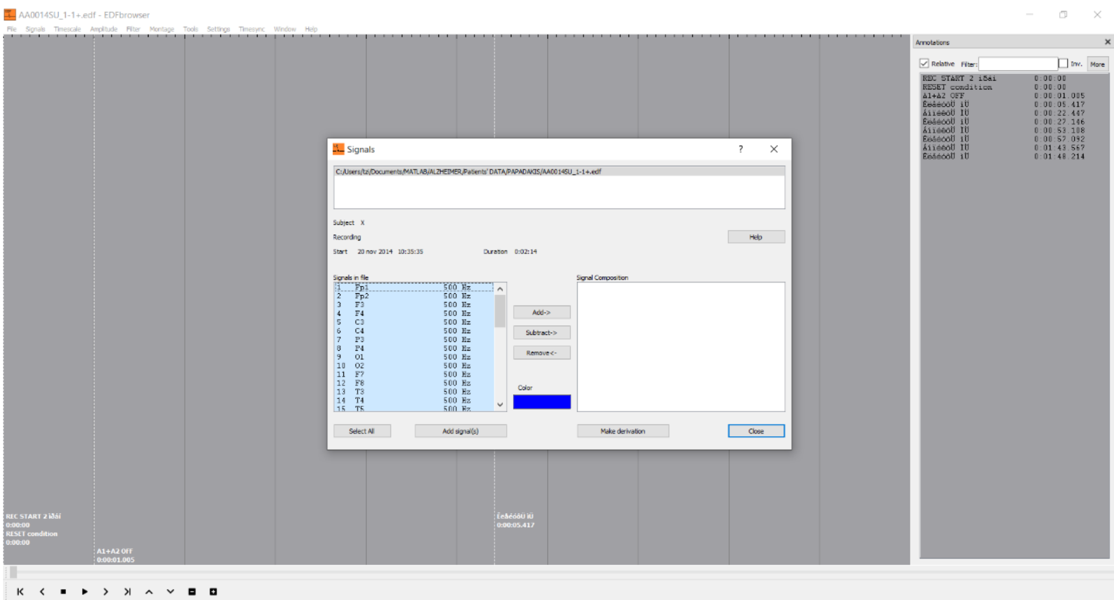
Τα EEG σήματα καταγράφηκαν με τη συσκευή Nihon Kohden EEG 2100. Τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα 10-20. Χρησιμοποιήθηκαν τα 19 ηλεκτρόδια (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 και O2) και 2 ηλεκτρόδια αναφοράς τοποθετημένα στους λοβούς των ασθενών (A1 και A2) για τον έλεγχο της αντίστασης του δέρματος-ηλεκτροδίου, σύμφωνα με το εγχειρίδιο λειτουργίας της συσκευής. Το κάθετο ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα (EOG) καταγράφηκε από ηλεκτρόδια τοποθετημένα πάνω και κάτω από το το δεξί μάτι και το οριζόντιο ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα

(EOG) καταγράφηκε από ηλεκτρόδια τοποθετημένα στην εξωτερική γωνία του αριστερού ματιού.

Τα μοντάζ εγγραφής ήταν διπολικό σε πρόσθια-οπίσθια τοποθετήση, γνωστό και ως «διπλή μπανάνα» (double banana). Οι καταγραφές λήφθηκαν κάτω από το εύρος των ακόλουθων μετρήσεων του ενισχυτή: Ευαισθησία: 10μV/mm, χρονική σταθερά: 0,3 s και φίλτρο υψηλής συχνότητας στα 70 Hz. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν σε καθιστή θέση, σε κατάσταση ηρεμίας με τα μάτια κλειστά. Κάθε καταγραφή έγινε με συχνότητα δειγματοληψίας στα 500 Hz και διήρκεσε περίπου 13 λεπτά (από 11 έως 17 λεπτά) για ασθενείς με Νόσο Alzheimer και Μετωποκροταφική και περίπου 21 λεπτά (από 20 έως 23 λεπτά) για τους υγιείς ηλικιωμένους που αποτέλεσαν την «ομάδα ελέγχου».

3.2 Προεπεξεργασία σήματος

Τα αρχικά σήματα που λάβαμε από το νοσοκομείο αποθηκεύτηκαν σε αρχεία της μορφής «.EEG». Το πρώτο στάδιο της προεπεξεργασίας του σήματος μας είναι να μετατρέψουμε τα αρχεία «.EEG» σε μορφή τέτοια, ώστε να μπορεί να είναι επεξεργάσιμη από την πλατφόρμα MathWorks MATLAB. Με δεδομένο ότι η τυπική μορφή ενός αρχείου που εμπεριέχει βιολογικά σήματα είναι η EDF (European Data Format), χρησιμοποιήθηκε το ελεύθερο λογισμικό EDFbrowser για τη μετατροπή της μορφής των αρχείων «.EEG». Το EDFbrowser είναι ένα ευρέως διαδομένο λογισμικό που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση βιοσημάτων από διάφορους ηλεκτροεγκεφαλογράφους και την μετατροπή τους από τη μορφή καταγραφής σε μία άλλη επιθυμητή μορφή. Στην Εικόνα 3.1 παρουσιάζεται ένα στιγμιότυπο του λογισμικού EDFbrowser αφότου έχουμε μετατρέψει το σήμα μας σε EDF.



Εικόνα 3.1 Στιγμιότυπο από το λογισμικό EDFbrowser που χρησιμοποιήθηκε για τη μετατροπή των αρχείων καταγραφής του EEG

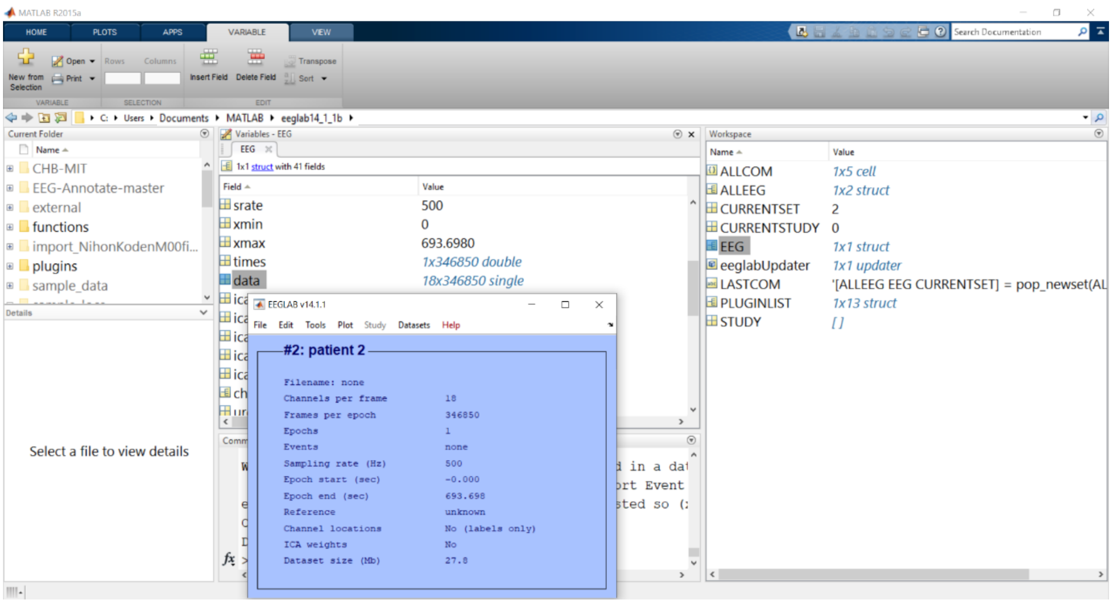
Στη συνέχεια, και αφότου έγινε η μετατροπή και για τις 30 EEG καταγραφές χρησιμοποιήθηκε το toolbox EEGLAB που είναι ελεύθερα διαθέσιμο για την πλατφόρμα MATLAB. Το EEGLAB είναι ένα εργαλείο που ενσωματώνεται στην πλατφόρμα MATLAB και επιτρέπει την εισαγωγή και επεξεργασία EEG σημάτων που έχουν καταγραφεί από διάφορους εγκεφαλογράφους. Αφού εισαχθεί το σήμα που είναι αποθηκευμένο πλέον στη μορφή EDF, εμφανίζεται ένα παράθυρο με τις βασικές πληροφορίες της καταγραφής. Στο workspace της MATLAB, εμφανίζεται η struct μεταβλητή “EEG”, η οποία ανάμεσα στις υπόλοιπες μεταβλητές, εμπεριέχει και τη μεταβλητή data. Η μεταβλητή data είναι ένα πίνακας με τόσες γραμμές όσες το πλήθος των ηλεκτροδίων καταγραφής και τόσες στήλες όσα τα δείγματα της καταγραφής. Μια ακόμη χρήσιμη μεταβλητή είναι η struct μεταβλητή chanlocs, η οποία περιέχει πληροφορίες για την τοποθεσία των ηλεκτροδίων. Η chanlocs περιλαμβάνει τη μεταβλητή labels που είναι ένα διάνυσμα που κάθε θέση του δίνει το ηλεκτρόδιο που αντιστοιχεί στην κάθε γραμμή του πίνακα data. Για παράδειγμα, καλώντας:

```
EEG.chanlocs.labels
```

Μας επιστρέφεται η ονομασία του κάθε ηλεκτροδίου. Στην πρώτη θέση του labels βρίσκεται η ονομασία του ηλεκτροδίου Fp1-F3. Συνεπώς, δίνοντας στο command window:

```
Fp1F3=EEG.data(1,:)
```

Αποθηκεύουμε στη μεταβλητή Fp1F3 την πληροφορία της μεταβλητής data για το πρώτο κανάλι. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται και για τα υπόλοιπα 18 κανάλια, τα οποία εμφανίζονται στο workspace. Έπειτα τα νέα διανύσματα που έχουμε δημιουργήσει αποθηκεύονται σε μορφή “.txt” σε ξεχωριστό φάκελο για το κάθε περιστατικό που αναλύουμε, ώστε να είναι άμεσα διαθέσιμα για επεξεργασία οποιαδήποτε άλλη φορά τα χρειαστούμε. Στην Εικόνα 3.2 δίνεται ένα στιγμιότυπο της πλατφόρμας MATLAB, αφού έχει κληθεί το EEGLAB και έχει φορτωθεί η καταγραφή. Στο Workspace της συγκεκριμένης εικόνας φαίνεται η μεταβλητή EEG, η οποία αφού επιλεγεί μας εμφανίζει τον πίνακα data.



Εικόνα 3.2 Στιγμιότυπο από το περιβάλλον MATLAB

Επόμενο βήμα στην επεξεργασία των καταγραφών μας είναι η εφαρμογή φίλτρων για την απομάκρυνση θορύβου. Το σήμα του εγκεφαλογραφήματος που πήραμε από το νοσοκομείο, όπως συμβαίνει και σε οποιαδήποτε καταγραφή, έχει θόρυβο που εντοπίζεται σε συγκεκριμένες συχνότητες και σε ορισμένο εύρος συχνοτήτων.

Για την ανάλυση του EEG, το εύρος ζώνης που μας ενδιαφέρει είναι από 0,5 έως 60 Hz. Δεδομένου ότι η συχνότητα δειγματοληψίας των σημάτων μας είναι 500 Hz, χρειάζεται να χρησιμοποιήσουμε φίλτρο διελεύσεως ζώνης (Band Pass Filter – BPF) για να αφαιρέσουμε τις συχνότητες κάτω από 0,5 και πάνω από 60 Hz που είναι ο θόρυβος. Επιπλέον, ο θόρυβος της ηλεκτρικής γραμμής εμφανίζεται στα 50 Hz, συνεπώς εφαρμόζουμε ένα φίλτρο διακοπής ζώνης (band-stop filter) για να αφαιρέσουμε τη συγκεκριμένη συχνότητα και να περιορίζουμε πιθανά σφάλματα.

Αφού αφαιρέθηκε η πλεονάζουσα, περιττή πληροφορία, επόμενο στάδιο είναι να εφαρμόσουμε 5 φίλτρα διέλευσης ζώνης που θα αντιστοιχούν στους 5 βασικούς ρυθμούς του EEG. Έτσι δημιουργούνται 5 φίλτρα που αντιστοιχούν στις συχνότητες:

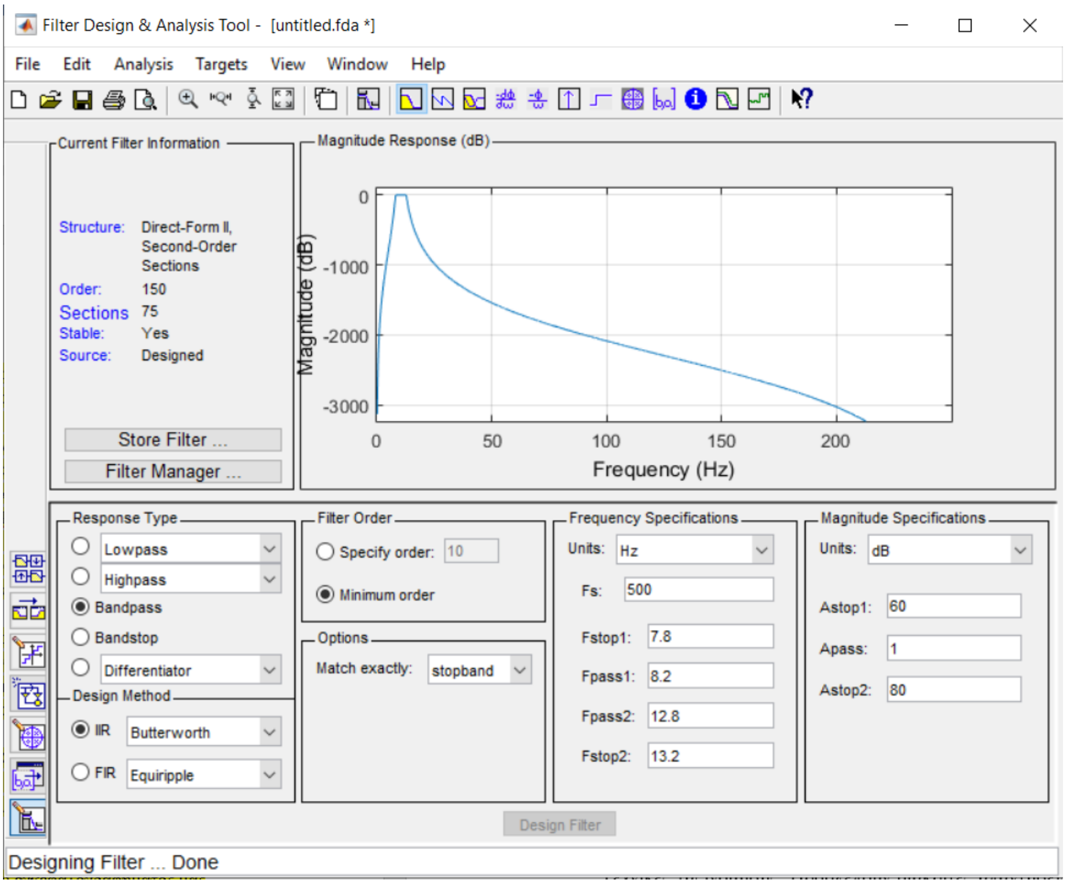
`filter_delta`	0,5 – 4 Hz
`filter_theta`	4 – 8 Hz
`filter_alpha`	8 – 13 Hz
`filter_beta`	13 – 30 Hz
`filter_gamma`	30 – 60 Hz

Όλα τα φίλτρα δημιουργήθηκαν με το εργαλείο Filter Design Analysis (FDA) που είναι ένα γρήγορο και διαδραστικό εργαλείο της MATLAB για τη δημιουργία των φίλτρων καθώς και την εφαρμογή και απεικόνιση του αποτελέσματος του φίλτρου. Το εργαλείο καλείται στο command window με την εντολή fdatool. Στην Εικόνα 3.3 φαίνεται η δημιουργία ενός φίλτρου διέλευσης ζώνης για το ρυθμό α.

Απώτερος σκοπός μας είναι να υπολογίσουμε χαρακτηριστικά από τους βασικούς ρυθμούς που θα μας επιτρέψουν να μελετήσουμε τη μεταβολή των χαρακτηριστικών, ώστε να εμφανιστεί η παθογένεια και να μπορέσουμε να διαχωρίσουμε την άνοια από τη φυσιολογική εγκεφαλική κατάσταση στους ηλικιωμένους.

3.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Μετά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρατηρήσαμε ότι στις ερευνητικές εργασίες που έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια, πληθώρα χαρακτηριστικών έχουν υπολογιστεί είτε απευθείας από το σήμα είτε ύστερα από κάποιο μετασχηματισμό στο πεδίο του Χρόνου – Συχνότητας. Στην παρούσα διπλωματική εργασία υπολογίστηκαν η μέση τιμή, η διακύμανση, η εντροπία Shannon καθώς και η ενέργεια για κάθε ζώνη συχνοτήτων που αντιστοιχεί στους 5 ρυθμούς του EEG (δ , θ , α , β και γ). Κάθε ένα από τα παραπάνω χαρακτηριστικά, υπολογίστηκε για ένα τμήμα δεδομένων διάρκειας 10 δευτερολέπτων. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίστηκαν:



Εικόνα 3.3 Στιγμιότυπο από το εργαλείο Filter Design Toolbox της MATLAB για τη δημιουργία του φίλτρου που θα εμφανίσει το ρυθμό α

Η **Μέση τιμή** (Mean), $\bar{x} = \sum_{j=1}^{N} x_j \quad j = 1,2, \dots N$ (1)

που είναι το άθροισμα των τιμών μια μεταβλητής διαιρούμενο με το συνολικό αριθμό των μεταβλητών. Στη στατιστική, ο μέσος όρος εκτιμά την τάση των δεδομένων να συγκεντρώνονται γύρω από ορισμένα κεντρικά δεδομένα. Η μέση τιμή είναι ένα βασικό μέτρο που έχει χρησιμοποιηθεί πολλές φορές στην ανάλυση του EEG.

Η **Διακύμανση**, Variance, $\sigma^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N} (x_j - \bar{x})^2$ (2)

που είναι η μέση τετραγωνική απόκλιση μιας μεταβλητής (στην προκειμένη περίπτωση ενός τμήματος δεδομένων x_j) από τη μέση τιμή της. Η διακύμανση δείχνει πώς εκτείνονται τα δεδομένα γύρω από το μέσο όρο.

Η **Ενέργεια** για κάθε ζώνη συχνοτήτων: $Energy_i = \sum_{j=1}^{N} x_j^2 , i = \delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$ (3)

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

Η **Εντροπία** Shannon , $ShanEn = - \sum_{j=1}^{M} p_j \, log \, (p_j)$ (4)

όπου p_j είναι η κατανομή πιθανότητας κάθε τμήματος δεδομένων x_j και υπολογίζεται εκτιμώντας το ιστόγραμμα για κάθε τμήμα νοοτροπία. Η ShanEn είναι ένα μέτρο πολυπλοκότητας και υπολογίζεται για ολόκληρο το φάσμα συχνοτήτων [162].

3.4 Μέθοδοι μηχανικής μάθησης

Για την ανίχνευση της άνοιας στα ηλικιωμένα άτομα που εξετάσαμε μέσω των EEG χαρακτηριστικών τους, εξετάστηκε η απόδοση ορισμένων αλγορίθμων μηχανικής μάθησης. Για την εφαρμογή των αλγορίθμων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό ανοιχτής πρόσβασης WEKA. Ο έλεγχος του μοντέλου ταξινόμησης έγινε σε τέσσερα προβλήματα κατηγοριοποίησης. Συγκεκριμένα:

- **AD/CN.** Το πρόβλημα αυτό είναι μια ταξινόμηση δύο κλάσεων για το διαχωρισμό των EEG χαρακτηριστικών ατόμων που πάσχουν από την Νόσο Alzheimer και υγειών ηλικιωμένων, που σχημάτισαν την ομάδα ελέγχου (Controls – CN). Το σύνολο των ατόμων με AD που χρησιμοποιήθηκαν είναι 10, όπως και στην περίπτωση των υγειών μαρτύρων.
- **FTD/CN.** Το δεύτερο πρόβλημα ταξινόμησης 2 κλάσεων. Στη μία κλάση ανήκουν τα χαρακτηριστικά των EEG των ατόμων με μετωποκροταφική άνοια (FTD), ενώ την άλλη αυτά των υγειών ηλικιωμένων (CN). Και σε αυτό το πρόβλημα ταξινόμησης, χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των ατόμων με FTD και των ηλικιωμένων.
- **AD/FTD.** Το τρίτο πρόβλημα ταξινόμησης αποτελεί μια διάκριση ανάμεσα στους δύο τύπους άνοιας. Είναι ένα πρόβλημα δύο κλάσεων και σχηματίστηκε από το EEG χαρακτηριστικά 10 ασθενών με Νόσο Alzheimer και 10 ασθενών με μετωποκροταφική άνοια.
- **AD/FTD/CN.** Το τελευταίο πρόβλημα ταξινόμησης είναι ένα πρόβλημα 3 κλάσεων. Αποτελεί ένα διαχωρισμό ανάμεσα στις 2 υπο εξέταση περιπτώσεις άνοιας και από τα υγιή άτομα. Όπως και στα προηγούμενα προβλήματα, το σύνολο των χαρακτηριστικών από 10 υγιή άτομα, 10 ασθενείς με Νόσο Alzheimer και 10 ασθενείς με Μετωκροταφική άνοια έχει χρησιμοποιηθεί.

Όλοι οι αλγόριθμοι ταξινόμησης ελέγχθηκαν και για τα 4 προβλήματα κατηγοριοποίησης. Ανάμεσα στα 3 προβλήματα ταξινόμησης, το πρόβλημα 3 κλάσεων αποτελεί μεγαλύτερη πρόκληση για τον αλγόριθμο ταξινόμησης. Σε κάθε περίπτωση, η εκπαίδευση και ο έλεγχος του εκάστοτε μοντέλου ταξινόμησης έγινε με τη μέθοδο 10-fold cross-validation. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, το σύνολο δεδομένων χωρίζεται σε 10 τμήματα. Στην πρώτη επανάληψη ένα τμήμα από τα 10 χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση του αλγορίθμου (training set) και τα υπόλοιπα 9 για τον έλεγχο του αλγορίθμου (test set). Στην επόμενη επανάληψη, ένα διαφορετικό τμήμα θα χρησιμοποιηθεί για την εκπαίδευση του αλγορίθμου και τα υπόλοιπα 9 για τον έλεγχο. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρις ότου κάθε τμήμα να χρησιμοποιηθεί ως training set και στο τέλος γίνεται μια επιπλέον επανάληψη για την επικύρωση του αλγορίθμου [160].

3.4.1 Στρατηγικές μηχανικής μάθησης

Η μηχανική μάθηση είναι μια τεχνική ανάλυσης δεδομένων που αυτοματοποιεί την κατασκευή αναλυτικών μοντέλων. Πρόκειται για μια κατηγορία της τεχνητής νοημοσύνης που βασίζεται στην έννοια ότι, με ελάχιστη ανθρώπινη παρέμβαση, τα συστήματα μπορούν να μάθουν από τα δεδομένα, να προσδιορίσουν τα πρότυπα και να λάβουν αποφάσεις. Η μηχανική μάθηση κατηγοριοποιείται σε δυο κύριες κατηγορίες, α) την εποπτευόμενη και β) τη μη εποπτευόμενη [2].

Η εποπτευόμενη μάθηση είναι ένα μαθησιακό μοντέλο που έχει κατασκευαστεί για να κάνει πρόβλεψη, δεδομένης μιας απρόβλεπτης ένδειξης. Ένας εποπτευόμενος αλγόριθμος εκμάθησης παίρνει ένα γνωστό σύνολο δεδομένων εισόδου και τις γνωστές απαντήσεις του στα δεδομένα (έξοδος) για να προκύψει το μοντέλο παλινδρόμησης / ταξινόμησης. Ο αλγόριθμος εκμάθησης τότε διαμορφώνει ένα μοντέλο για να δημιουργήσει μια πρόβλεψη για την απάντηση σε νέα δεδομένα ή το σύνολο των δεδομένων. Δύο σημαντικές τεχνικές στην εποπτευόμενη μάθηση είναι οι τεχνικές ταξινόμησης και γραμμικής παλινδρόμησης για την ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων [159].

<u>Γραμμική παλινδρόμηση:</u> Είναι μια εποπτευόμενη τεχνική μάθησης που συνήθως χρησιμοποιείται στην πρόβλεψη, την εκτίμηση και την εύρεση σχέσεων μεταξύ ποσοτικών δεδομένων. Είναι μια από τις πρώτες τεχνικές μάθησης, η οποία εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως. Οι τεχνικές παλινδρόμησης προβλέπουν συνεχείς απαντήσεις. Μια γραμμική παλινδρόμηση επιχειρεί να μοντελοποιήσει τη σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών εφαρμόζοντας γραμμική εξίσωση στα παρατηρούμενα δεδομένα.

<u>Τεχνικές ταξινόμησης:</u> Προβλέπουν διακριτές απαντήσεις. Συνιστώνται εάν τα δεδομένα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν, να επισημανθούν ή να διαχωριστούν σε συγκεκριμένες ομάδες ή κλάσεις. Τα μοντέλα ταξινόμησης ταξινομούν τα δεδομένα εισόδου σε κατηγορίες. Οι τεχνικές ταξινόμησης που θα συζητηθούν σε αυτή την ενότητα είναι εκείνες που επικεντρώνονται στην πρόβλεψη μιας ποιοτικής απόκρισης με την ανάλυση δεδομένων και την αναγνώριση μοτίβων. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές τεχνικές ταξινόμησης, αλλά μερικές από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες περιλαμβάνουν [2]:

i. *Λογική παλινδρόμηση*: Εκτιμά τη σχέση μεταξύ των εξαρτημένων και δύο ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών, υπολογίζοντας πιθανότητες και χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση Logistics που επίσης λέγεται και σιγμοειδής συνάρτηση. Σε πολλές έρευνες για την άνοια τύπου Alzheimer, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για να δικαιολογήσει τη διάκριση AD από άλλους τύπους άνοιας, την έγκαιρη διάγνωση και την εξέλιξη της AD.
ii. *Δέντρο απόφασης*: Αποτελούνται από εσωτερικούς κόμβους και από τα φύλλα τους στα οποία και καταλήγουν οι κανόνες ταξινόμησης. Για την κατάταξη ενός δεδομένου ακολουθείται η πορεία από τη ρίζα μέχρι το φύλλο. Για τα δέντρα απόφασης έχουν αναπτυχθεί αρκετοί αλγόριθμοι με σκοπό να καταλήξουν σε μια απόφαση βασιζόμενοι σε ένα σύνολο δεδομένων. Επίσης, αυτοί οι αλγόριθμοι δέχονται επιπλέον παραμέτρους όπως η ελαχιστοποίηση των κόμβων των δέντρων.
iii. *Τυχαία δάση*: Είναι ένας ταξινομητής που εξελίσσεται από τα δέντρα αποφάσεων. Στην πραγματικότητα αποτελείται από πολλά δέντρα αποφάσεων. Για να ταξινομηθεί μια νέα ένδειξη, κάθε δέντρο απόφασης παρέχει μια ταξινόμηση για τα δεδομένα εισόδου. Το τυχαίο δάσος συλλέγει τις ταξινομήσεις και επιλέγει την πιο πιθανή πρόβλεψη ως αποτέλεσμα. Η είσοδος κάθε δέντρου είναι δείγματα δεδομένων από το αρχικό σύνολο δεδομένων. Επιπλέον, ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών επιλέγεται τυχαία από τα προαιρετικά χαρακτηριστικά για την ανάπτυξη του δέντρου σε κάθε

κόμβο. Ουσιαστικά, το τυχαίο δάσος επιτρέπει σε μεγάλο αριθμό αδύναμων ή ασθενώς συσχετισμένων ταξινομητών να σχηματίσουν έναν ισχυρό ταξινομητή [137].

iv. *Νευρωνικά δίκτυα*: Αφορούν στην κατασκευή ενός αλγορίθμου που θα προσομοιώνει τη λειτουργία των νευρώνων του ανθρώπινου εγκεφάλου ακολουθώντας κάποια μαθηματικά μοντέλα. Τα νευρωνικά δίκτυα ανιχνεύουν μοτίβα και κάνουν συγκρίσεις με το γενικό πρότυπο που παρατηρείται στον ασθενή. Αν εντοπιστεί ένα ασυνήθιστο πρότυπο, τότε η διάγνωση αυτή έχει μεγάλη πιθανότητα να είναι λανθασμένη.

v. *Μηχανές Διανυσμάτων υποστήριξης:* Αποτελούν τον πιο επιτυχημένο και ευρύ διαδεδομένο αλγόριθμο κατηγοριοποίησης που ανήκει στην μάθηση με επίβλεψη. Η βασική ιδέα των μηχανών είναι ουσιαστικά η γραμμική κατηγοριοποίηση των δεδομένων. Και αυτή η κατηγοριοποίηση βασίζεται στην εύρεση βέλτιστου υπερεπιπέδου. Βέβαια, οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης δεν σταματούν ακόμα και όταν τα δεδομένα δεν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν γραμμικά. Η διαδικασία που συμβαίνει εκείνη τη στιγμή, είναι η προσπάθεια να μεταφερθούν τα δεδομένα σε μεγαλύτερη διάσταση έτσι ώστε να είναι δυνατή η γραμμική κατηγοριοποίηση τους. Γενικότερα, ο αλγόριθμος στηρίζεται σε διανύσματα και εάν οι κλάσεις κατηγοριοποίησης είναι περισσότερες τότε θα χρειαστεί και περισσότερα διανύσματα. Στην ιατρική, με βάση τα συμπτώματα του ασθενή, δίνεται η δυνατότητα με διανύσματα να κατηγοριοποιηθούν σε μια συγκεκριμένη ασθένεια.

vi. *Naïve Bayes*: Το Θεώρημα του Bayes παρέχει έναν τρόπο με τον οποίο μπορούμε να υπολογίσουμε την πιθανότητα μιας υπόθεσης δεδομένης της προηγούμενης γνώσης μας. Η τεχνική ταξινόμησης βασίζεται στο θεώρημα του Bayes με την παραδοχή της ανεξαρτησίας μεταξύ των προγνωστικών. Αυτό σημαίνει ότι υποθέτει πως η παρουσία ενός συγκεκριμένου χαρακτηριστικού σε μια ομάδα, δεν σχετίζεται με την παρουσία οποιουδήποτε άλλου χαρακτηριστικού. Ο αλγόριθμος δημιουργεί πρώτα έναν πίνακα συχνότητας όλων των κλάσεων και στη συνέχεια δημιουργεί έναν πίνακα πιθανοτήτων. Τελικά, υπολογίζει την ισχυρότερη πιθανότητα.

Η μη εποπτευόμενη μάθηση είναι το αντίθετο της εποπτευόμενης μάθησης, όπου χρησιμοποιούνται μη σημαδεμένα δεδομένα επειδή δεν υπάρχει εκπαιδευτικό σετ. Κανένα από τα δεδομένα δεν μπορεί να προκαθοριστεί ή να προδιαγραφεί εκ των προτέρων, οπότε ο αλγόριθμος εκμάθησης μηχανών είναι πιο περίπλοκος και η επεξεργασία είναι εντατική. Με τη μη επιτηρούμενη μάθηση, ο αλγόριθμος εκμάθησης μηχανών ταξινομεί ένα σύνολο δεδομένων, ανακαλύπτοντας μια δομή μέσω κοινών στοιχείων στα δεδομένα. Δύο δημοφιλείς τεχνικές μάθησης χωρίς επίβλεψη είναι η Ομαδοποίηση (Clustering) και η Ανάλυση Βασικών Στοιχείων (Principal Components Analysis /PCA).

<u>Ομαδοποίηση</u>: Είναι ένας τύπος τεχνικής μη εποπτευόμενης μάθησης που χρησιμοποιείται για την εξεύρεση κοινών στοιχείων μεταξύ στοιχείων δεδομένων τα οποία δεν έχουν επισημανθεί και δεν έχουν ταξινομηθεί. Ο στόχος της ομαδοποίησης είναι η εύρεση διακριτών ομάδων μέσα σε ένα σύνολο δεδομένων. Χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο γλώσσας μηχανής, το εργαλείο δημιουργεί ομάδες όπου τα στοιχεία σε μια παρόμοια ομάδα θα έχουν, γενικά, παρόμοια χαρακτηριστικά μεταξύ τους. Μερικές από τις δημοφιλείς τεχνικές ομαδοποίησης περιλαμβάνουν:

i. *Κ-πλησιέστερους γείτονες*: Η ομαδοποίηση Κ είναι μη επιτηρούμενη στρατηγική εκμάθησης μηχανών για την ομαδοποίηση αντικειμένων σε ένα προκαθορισμένο σύνολο ομάδων Κ. Η διαδικασία του Κ-μέσου ξεκινά με τυχαίο κέντρο σε δεδομένα που χρησιμοποιούνται ως σημεία εκκίνησης για κάθε σύμπλεγμα και στη συνέχεια προσπαθεί να επισυνάψει τα πλησιέστερα σημεία σε αυτά τα κέντρα. Σε μερικές μελέτες AD, τα Κ-μέσα χρησιμοποιούνται για να ομαδοποιήσουν τον ιστό του εγκεφάλου, του ιπποκάμπου και τους διεσπαρμένους όγκους.
ii. *Hierarchical Clustering*: Είναι ένας αλγόριθμος που ομαδοποιεί παρόμοια αντικείμενα σε ομάδες που ονομάζονται συμπλέγματα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ένα σύνολο συστοιχιών, όπου κάθε σύμπλεγμα είναι ξεχωριστό από κάθε άλλο σύμπλεγμα και τα αντικείμενα μέσα σε κάθε σύμπλεγμα είναι σε γενικές γραμμές παρόμοια μεταξύ τους. Η ιεραρχική συσσώρευση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με μήτρα/πίνακα αποστάσεων είτε με ακατέργαστα δεδομένα. Όταν παρέχονται ακατέργαστα δεδομένα, το λογισμικό υπολογίζει αυτόματα μια μήτρα απόστασης στο παρασκήνιο. Η ιεραρχική ομαδοποίηση ξεκινά με την επεξεργασία κάθε παρατήρησης ως ξεχωριστής συστάδας. Στη συνέχεια, εκτελεί επανειλημμένα τα ακόλουθα δύο βήματα: (1) προσδιορίζει τα δύο συμπλέγματα που βρίσκονται πλησιέστερα μαζί, και (2) συγχωνεύει τα δύο πιο παρόμοια συμπλέγματα. Αυτή η επαναληπτική διαδικασία συνεχίζεται μέχρις ότου όλα τα συμπλέγματα συγχωνευθούν. Το αποτέλεσμα της ιεραρχικής ομαδοποίησης είναι ένα δενδρόγραμμα, το οποίο δείχνει την ιεραρχική σχέση μεταξύ των ομάδων.

<u>Ανάλυση βασικών στοιχείων (Principal Components Analysis)</u>: Είναι μια τεχνική μη εποπτευόμενης μάθησης που συνοψίζει ένα μεγάλο σύνολο μεταβλητών και το μειώνει σε μικρότερες αντιπροσωπευτικές μεταβλητές, που ονομάζονται «κύρια συστατικά». Στόχος αυτού του τύπου ανάλυσης είναι να προσδιοριστούν τα μοτίβα στα δεδομένα και να εκφράζονται οι ομοιότητες και οι διαφορές τους μέσω των συσχετισμών τους.

3.4.2 Το πρόγραμμα ανοιχτού κώδικα Weka

Είναι ένα από τα πιο δημοφιλή εργαλεία μάθησης ανοιχτού κώδικα και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα αλγορίθμων μάθησης. Το WEKA είναι γραμμένο εξ ολοκλήρου σε Java, πράγμα που σημαίνει ότι μπορεί να εκτελεστεί σε οποιονδήποτε υπολογιστή και έχει εγκατεστημένη μια εικονική μηχανή Java (JVM).

Το WEKA χρησιμοποιείται για τη μηχανική μάθηση και την επεξεργασία δεδομένων και χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό, διότι προσφέρει τα εξής χαρακτηριστικά:

i. Περιέχει αρκετά μεγάλη ποικιλία μεθόδων για κατηγοριοποίηση, παλινδρόμηση, ανάλυση συστάδων, και κανόνες συσχέτισης. Επίσης, παρέχει δυνατότητες για προεπεξεργασία των δεδομένων, καθώς και εργαλεία οπτικοποίησης.
ii. Είναι λογισμικό ανοικτού κώδικα. Αυτό σημαίνει ότι ο πηγαίος κώδικας είναι δημοσίως διαθέσιμος.
iii. Χρήστες με γνώσεις προγραμματισμού μπορούν να τροποποιούν και να εξελίσσουν τους αλγορίθμους.
iv. Είναι γραμμένο σε γλώσσα Java, γεγονός που το καθιστά ικανό να εγκαθίσταται σε διαφορετικές πλατφόρμες υλικού και λογισμικού.

v. Διαθέτει γραφικό περιβάλλον εργασίας. Στο διαδίκτυο υπάρχει διαθέσιμη μεγάλη ποικιλία βιβλιοθηκών για μηχανική μάθηση και ανάλυση δεδομένων. Ωστόσο, η χρήση τους απαιτεί τη συγγραφή κώδικα. Αντιθέτως, το γραφικό περιβάλλον του WEKA επιτρέπει τη χρήση του λογισμικού από τελικούς χρήστες, οι οποίοι δεν διαθέτουν γνώσεις προγραμματισμού [160].

Το λογισμικό WEKA διατίθεται σε δύο εκδόσεις, μια σταθερή για τη χρήση από όλους όσους το χρειάζονται και μια έκδοση η οποία απευθύνεται σε προγραμματιστές με απώτερο σκοπό τη διόρθωση των σφαλμάτων καθώς επίσης και τη βελτιστοποίηση των δυνατοτήτων του λογισμικού. Προσφέρει επίσης τις παρακάτω δυνατότητες [160]:

i. Προσθήκη νέων υπολογιζόμενων πεδίων.
ii. Κανονικοποίηση αριθμητικών τιμών.
iii. Διακριτοποίηση αριθμητικών τιμών.
iv. Μετατροπή αριθμητικών και ονομαστικών πεδίων σε δυαδικά.
v. Συγχώνευση δύο ονομαστικών πεδίων.
vi. Μείωση των διαστάσεων με Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών
vii. Δημιουργία νέων συνόλων δεδομένων με εφαρμογή δειγματοληψίας.

Επιπλέον, το λογισμικό αυτό προσφέρει τη δυνατότητα της κατηγοριοποίησης των δεδομένων μέσω της αντίστοιχης καρτέλας Classify. Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι κατηγοριοποίησης ανάμεσά τους όπως τα δέντρα αποφάσεων και η λογιστική παλινδρόμηση, τα νευρωνικά δίκτυα, και οι μηχανές διανυσμάτων απόφασης.

Κεφάλαιο 4

Αποτελέσματα

Ο έλεγχος του μοντέλου ανίχνευσης έγινε με 6 γνωστούς αλγορίθμους ταξινόμησης και συγκεκριμένα με Decision Trees, Random Forests, ANN, SVM, Naïve Bayes και kNN. Για τη μελέτη της επίδοσης του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν οι μετρικές Ακρίβεια, Ευαισθησία και Ειδικότητα.

Η Ακρίβεια ταξινόμησης είναι ο αριθμός των σωστών προβλέψεων που διαχωρίζονται από τον συνολικό αριθμό των προβλέψεων πολλαπλασιασμένων επί τις εκατό για να μετατραπούν σε ένα ποσοστό. Η ακρίβεια στην ουσία είναι ο αριθμός των περιπτώσεων που έχουν ταξινομηθεί σωστά δια του αριθμού όλων των περιπτώσεων που εξετάζονται στο μοντέλο μας. Ο τύπος για να λαμβάνουμε την Ακρίβεια ενός ταξινομητή είναι:

$$Ακρίβεια = \frac{TP + TN}{TP + FN + FP + TN}$$

Όπου:

• TP (True Positive): είναι ο αριθμός των σωστών προβλέψεων που ανήκουν στη θετική κλάση.

• TN (True Negative): είναι ο αριθμός των σωστών προβλέψεων που ανήκουν στην αρνητική κλάση

• FN (False Negative) είναι ο αριθμός των εσφαλμένων προβλέψεων που ανήκουν στην αρνητική κλάση.

• FP (False Positive): είναι ο αριθμός των εσφαλμένων προβλέψεων που ανήκουν στη θετική κλάση [161].

Η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι στατιστικές μετρικές που μελετούν την απόδοση ενός μοντέλου δυαδικής ταξινόμησης και χρησιμοποιούνται ευρέως σε εφαρμογές Ιατρικής. Η ευαισθησία μετρά την αναλογία των TP που ταξινομούνται σωστά (π.χ., το ποσοστό των περιπτώσεων με Νόσο Alzheimer που ταξινομούνται σωστά ότι έχουν την ασθένεια), ενώ η ειδικότητα υπολογίζει την αναλογία των TN (π.χ., το ποσοστό των περιπτώσεων που δεν έχουν άνοια και ταξινομούνται σωστά ότι είναι υγιείς) [161].

Οι τύποι για να λαμβάνουμε την Ευαισθησία (Sensitivity) και την Ειδικότητα (Specificity) ενός Ταξινομητή είναι:

$$Ευαισθησία = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$Ειδικότητα = \frac{TN}{TN + FP}$$

Στον Πίνακα 4.1 παρουσιάζεται η Ακρίβεια ταξινόμησης για κάθε ταξινομητή. Ο αλγόριθμος Random Forests έφερε τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης όσον αφορά την Ακρίβεια ταξινόμησης.

Πίνακας 4.1 Αποτελέσματα Ακρίβειας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης για 6 αλγορίθμους ταξινόμησης: Δέντρα Απόφασης (Decision Trees), Τυχαία Δέντρα (Random Forests). Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), Naïve Bayes, k-Nearest Neighbor (kNN)

Πρόβλημα ταξινόμησης	**Decision Trees**	**Random Forests**	**ANN**	**SVM**	**Naïve Bayes**	**kNN**
AD/CN	83.20	91.70	86.10	77.30	66.20	80.90
FTD/CN	86.17	93.10	87.95	80.25	70.78	83.16
AD/FTD	80.45	89.48	84.62	79.93	64.76	78.59
AD/FTD/CN	77.20	87.23	80.10	68.40	60.75	74.88

Τα καλύτερα αποτελέσματα Ακρίβειας για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης έγιναν με τον αλγόριθμο Random Forests, ενώ τα χειρότερα με τον Naïve Bayes. Συγκεκριμένα για το πρόβλημα ταξινόμησης AD/CN ο Random Forests πέτυχε 91,70%, και έπειτα ακολουθούν ο ANN (86,10%), ο Decision Trees (83,20%), ο kNN (80,90%), ο SVM (77,30%) και τέλος ο SVM με Ακρίβεια ίση με 66,20%.

Για το επόμενο πρόβλημα που είναι το FTD/CN διακρίνουμε τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης έγιναν με τον αλγόριθμο Random Forests, ενώ τα χειρότερα πάλι με τον Naïve Bayes. Ο αλγόριθμος Random Forests πέτυχε 93,10% ακρίβεια, δεύτερος με 87,95% έρχεται ο ANN, ακολουθεί ο Decision Trees με 86,17%, με 80,25% ο SVM, με 83,16% ο kNN και τελευταίος με 70,78% ο Naïve Bayes.

Ο διαχωρισμός AD/FTD έγινε καλύτερα με Random Forests με Ακρίβεια 89,48% , τα επόμενα αμέσως καλύτερα αποτελέσματα με 84,62% τα φέρνει ο αλγόριθμος ANN, συνεχίζει ο Decision Trees με 80,45%, ο SVM με 79,93%, ο kNN με 78,59 και τελευταίος με την μικρότερη ακρίβεια ο Naïve Bayes με 64,76%.

Για το πρόβλημα ταξινόμησης 3 κλάσεων, η καλύτερη Ακρίβεια έγινε με τον Random Forests 87,23%, τα αμέσως επόμενα αποτελέσματα ακρίβειας τα έφερε ο ANN με 80,10%. Τρίτος είναι ο αλγόριθμος Decision Trees με 77,2%, τέταρτος ο kNN με 74,88%, συνεχίζει ο αλγόριθμος kNN με 74,88%, ο αλγόριθμος SVM με 68,40% και τελευταίος ο Naïve Bayes με 60,75%.

Μελετώντας τον πίνακα αποτελεσμάτων της ευαισθησίας είναι εμφανές ότι ο Αλγόριθμος που έφερε τα καλύτερα αποτελέσματα με την μεγαλήτερη ακρίβεια σε όλα τα προβλήματα ταξινόμησης είναι ο Random Forests. Συγκεκριμένα στο πρόβλημα AD/CN ο Random Forests έφερε ακρίβεια 89,55%, ο δεύτερος έρχεται ο ANN με 83,95% και συνεχίζουν ο Decision Trees με 81,05%, ο kNN με 78,75%, ο SVM με 75,15% και τελευταίος ο Naïve Bayes με 64,05%.

Πίνακας 4.2 Αποτελέσματα Ευαισθησίας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης για 6 αλγορίθμους ταξινόμησης: Δέντρα Απόφασης (Decision Trees), Τυχαία Δέντρα (Random Forests). Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), Naïve Bayes, k-Nearest Neighbor (kNN)

Πρόβλημα ταξινόμησης	**Decision Trees**	**Random Forests**	**ANN**	**SVM**	**Naïve Bayes**	**kNN**
AD/CN	81.05	89.55	83.95	75.15	64.05	78.75
FTD/CN	84.02	90.95	85.8	78.1	68.63	81.01
AD/FTD	78.3	87.33	82.47	77.78	62.61	76.44
AD/FTD/CN	75.05	85.08	77.95	66.25	58.6	72.73

Στο πρόβλημα FTD/CN πάλι ο αλγόριθμος Random Forests έχει την μεγαλύτερη ακρίβεια 90,95% και δεύτερος είναι ο αλγόριθμος ANN με 85,8%. Την ίδια και φθίνουσα σειρά παίρνουν στην συνέχεια ο αλγόριθμος Decision Trees με 84,02%, ο kNN με 81,01%, ο SVM με 78,1% και τελευταίος ο Naïve Bayes με 68,63%.

Παρατηρώντας την κατανομή στην ακρίβεια για το πρόβλημα AD/FTD διαπιστώνουμε μια αλλαγή στη σειρά κατάταξης των αλγορίθμων. Πρώτος συνεχίζει να είναι πάλι ο αλγόριθμος Random Forests με 87,33% και δεύτερος ο ANN με 82,47%. Ο αλγόριθμος Decision Trees με 78,3% είναι τρίτος αλλά τέταρτος εδώ είναι ο SVM με 77,78% και μετά ο kNN με 76,44%. Τελευταίος όμως συνεχίζει να παραμένει ο Naïve Bayes με 62,61%.

Μελετώντας τα αποτελέσματα του πίνακα και για το τελευταίο πρόβλημα AD/FTD/CN βλέπουμε ότι και δω ο αλγόριθμος Random Forests έχει φέρει τα καλύτερα αποτελέσματα 85,08%. Δεύτερος ο αλγόριθμος ANN με 77,95%, τρίτος ο Decision Trees με 75,05%, συνεχίζουν ο kNN με 72,73%, ο SVM με 66,25% και όπως σε όλες τις περιπτώσεις τελευταίος στα αποτελέσματα ο Naïve Bayes με 58,6%.

Όσο αφορά και το πρόβλημα της ειδικότητας διακρίνουμε από τα αποτελέσματα του Πίνακα 4.2 ότι σε όλες τις περπτώσεις των προβλημάτων ο αλγόριθμος Random Forests έφερε τα καλύτερα αποτελέσματα ακρίβειας. Συγκεκριμένα στο πρόβλημα AD/CN 93,33%, στο FTD/CN 94,73%, στο AD/FTD 91,11% και στο AD/FTD/CN 88,86%. Δεύτερος σε όλα πάλι τα προβλήματα έρχεται ο αλγόριθμος ANN και με τα εξής νούμερα στο AD/CN 87.73%, στο FTD/CN89,58%, στο AD/FTD 86,25% και στο πρόβλημα AD/FTD/CN 81,73%.

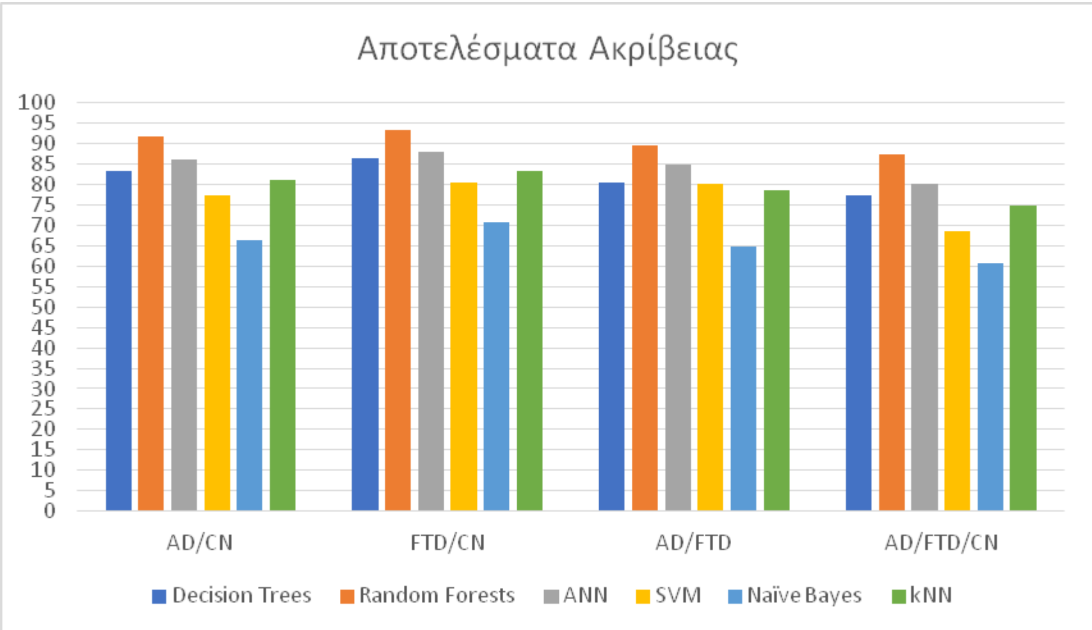
Οι υπόλοιποι αλγόριθμοι έχουν διαφορετική σειρά σε κάθε πρόβλημα με μόνη διαφορά τον αλγόριθμο Naïve Bayes να έρχεται τελευταίος στα αποτελέσματα σε όλα τα προβλήματα.

Συγκεκριμένα στο πρόβλημα AD/CN τρίτος στα αποτελέσματα έρχεται ο αλγόριθμος Decision Trees με 84,83%, τέταρτος ο kNN με 82,53%, ακολουθεί ο SVM με 78,93% και τέλος ο Naïve Bayes με 67,83%.

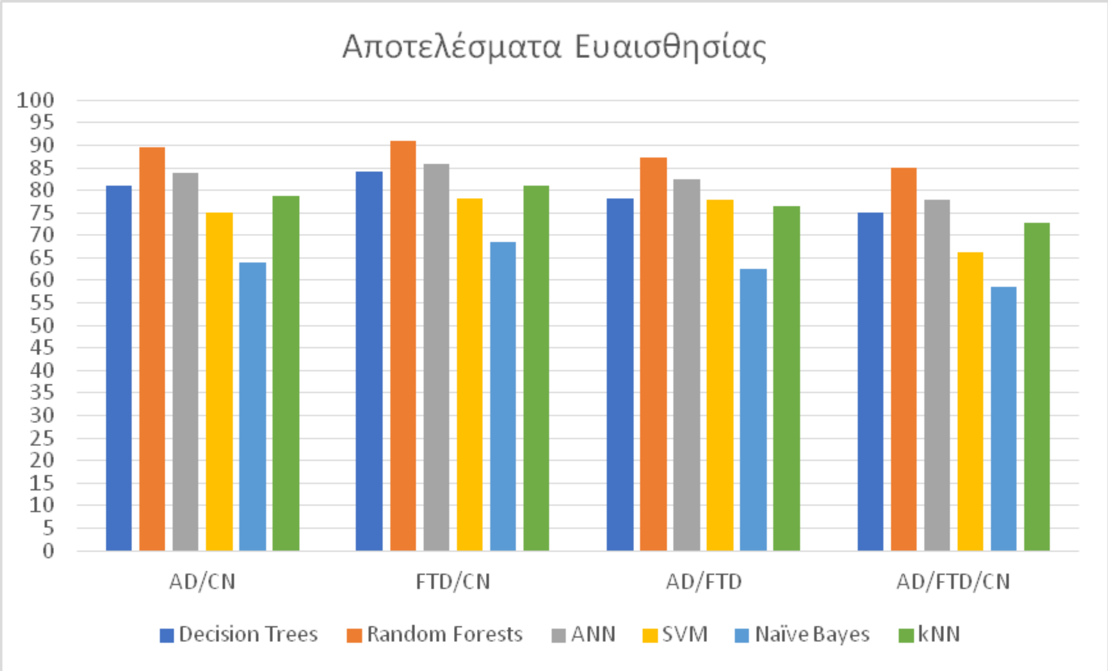
Πίνακας 4.3 Αποτελέσματα Ειδικότητας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης για 6 αλγορίθμους ταξινόμησης: Δέντρα Απόφασης (Decision Trees), Τυχαία Δέντρα (Random Forests). Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), Naïve Bayes, k-Nearest Neighbor (kNN)

Πρόβλημα ταξινόμησης	**Decision Trees**	**Random Forests**	**ANN**	**SVM**	**Naïve Bayes**	**kNN**
AD/CN	84.83	93.33	87.73	78.93	67.83	82.53
FTD/CN	87.8	94.73	89.58	81.88	72.41	84.79
AD/FTD	82.08	91.11	86.25	81.56	66.39	80.22
AD/FTD/CN	78.83	88.86	81.73	70.03	62.38	76.51

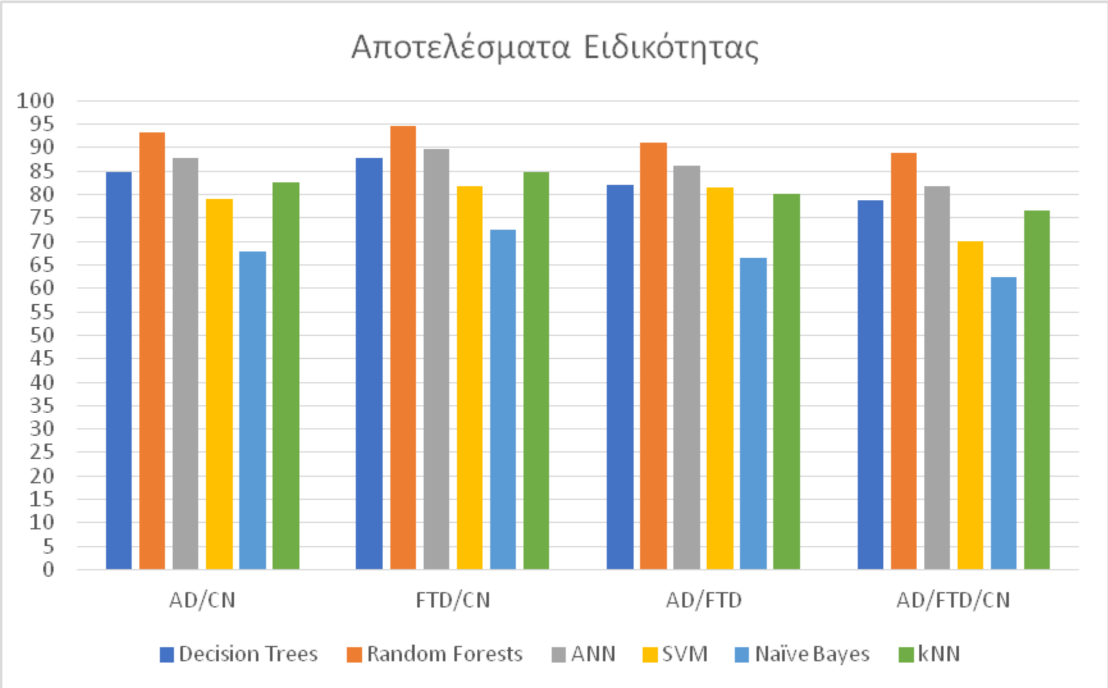
Στο πρόβλημα FTD/CN τρίτος στα αποτελέσματα είναι ο αλγόριθμος Decision Trees με 87,8%, τέταρτος ο kNN με 84,79%, έπειτα ο SVM με 81,88% και τελευταίος ο Naïve Bayes με 72,41%. Στο πρόβλημα AD/FTD τρίτος είναι ο αλγόριθμος Decision Trees με 82,08%, τέταρτος ο SVM με 81,56%, πέμπτος ο kNN με 80,22% και τελευταίος όπως σε όλα τα προβλήματα ο Naïve Bayes με αρκετή διαφορά 66,39%. Αναλύοντας και τα αποτελέσματα για το πρόβλημα AD/FTD/CN διακρίνουμε ότι και εδώ τρίτος είναι ο αλγόριθμος Decision Trees με 78,83%, τέταρτος ο kNN με 76,51%, προτελευταίος ο SVM με 70,03% και όπως σε όλα τα προγράμματα τελευταίος σε όλα τα προβλήματα ο Naïve Bayes με 62,38%.



Εικόνα 4.1 Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων Ακρίβειας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης σε ραβδόγραμμα. Με μπλε χρώμα αναπαρίστανται τα αποτελέσματα με χρήση των Δέντρων Απόφασης (Decision Trees), με πορτοκαλί με τα Τυχαία Δάση (Random Forests), με γκρι με τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), με κίτρινο με τις Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), με ανοιχτό μπλε με τον Naïve Bayes και με πράσινο με τον k-Nearest Neighbor (kNN)



Εικόνα 4.2 Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων Ευαισθησίας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης σε ραβδόγραμμα. Με μπλε χρώμα αναπαρίστανται τα αποτελέσματα με χρήση των Δέντρων Απόφασης (Decision Trees), με πορτοκαλί με τα Τυχαία Δάση (Random Forests), με γκρι με τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), με κίτρινο με τις Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), με ανοιχτό μπλε με τον Naïve Bayes και με πράσινο με τον k-Nearest Neighbor (kNN)



Εικόνα 4.3 Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων Ακρίβειας για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης σε ραβδόγραμμα. Με μπλε χρώμα αναπαρίστανται τα αποτελέσματα με χρήση των Δέντρων Απόφασης (Decision Trees), με πορτοκαλί με τα Τυχαία Δάση (Random Forests), με γκρι με τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ANN), με κίτρινο με τις Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM), με ανοιχτό μπλε με τον Naïve Bayes και με πράσινο με τον k-Nearest Neighbor (kNN)

Κεφάλαιο 5

Συζήτηση

Η παρούσα διπλωματική εργασία που μελετά το διαχωρισμό των υγιών ατόμων από ασθενείς με άνοια και διαχωρίζει τύπους άνοιας προτείνει μια αυτοματοποιημένη μεθοδολογία η οποία εμφανίζει ικανοποιητικά ποσοστά κατηγοριοποίησης για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης.

Πιο συγκεκριμένα, για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν EEG καταγραφές από 10 ασθενείς με Alzheimer (AD), από 10 ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια (FTD) και 10 υγιή άτομα. Τα EEG σήματα καταγράφηκαν με τη συσκευή Nihon Kohden EEG 2100 και χρησιμοποιήθηκαν 19 ηλεκτρόδια κεφαλής και 2 ηλεκτρόδια αναφοράς. Κάθε καταγραφή έγινε με συχνότητα δειγματοληψίας 500 Hz και διήρκεσε περίπου 13 λεπτά (από 11 έως 17 λεπτά) για ασθενείς με Νόσο Alzheimer και περίπου 21 λεπτά (από 20 έως 23 λεπτά) για ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια.

Τα αρχικά σήματα μας είναι της μορφής «.EEG» και μετατράπηκαν σε μορφή EDF χρησιμοποιώντας το ελεύθερο λογισμικό EDFbrowser, ώστε να είναι επεξεργάσιμα από την πλατφόρμα MathWorks MATLAB. Στη συνέχεια έγινε η μετατροπή και των 30 EEG και με το toolbox EEGLAB ενσωματώθηκαν στην πλατφόρμα MATLAB για την επεξεργασία τους. Εφαρμόσαμε φίλτρο διελεύσεως ζώνης (Band Pass Filter – BPF) για να αφαιρέσουμε τις συχνότητες κάτω από 0,5 και πάνω από 60 Hz που είναι ο θόρυβος και ένα φίλτρο διακοπής ζώνης (band-stop filter) για να αφαιρέσουμε τη συχνότητα 50 Hz.

Με το εργαλείο Filter Design Analysis (FDAtool) δημιουργήθηκαν 5 φίλτρα διέλευσης ζώνης που αντιστοιχούν στους 5 βασικούς ρυθμούς του EEG στις συχνότητες: δελτα 0,5 – 4 Hz, θήτα 4 – 8 Hz, αλφα 8 – 13 Hz, βήτα 13 – 30 Hz, γάμμα 30 – 60 Hz. Στην παρούσα διπλωματική εργασία η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε υπολογίζει τη μέση τιμή, τη διακύμανση, την εντροπία Shannon καθώς και την ενέργεια για κάθε ζώνη συχνοτήτων που αντιστοιχεί στους 5 ρυθμούς του EEG (δ , θ , α , β και γ). Κάθε ένα από τα παραπάνω χαρακτηριστικά, υπολογίστηκε για ένα τμήμα δεδομένων διάρκειας 10 δευτερολέπτων. Τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά υπολογίστηκαν για διαφορετικά τμήματα από 2 έως 10 δευτερόλεπτα και καταλήξαμε στο καλύτερο παράθυρο που ήταν αυτό των 10 δευτερολέπτων. Επιπλέον, αρχικά υπολογίστηκαν μόνο η ενέργεια για κάθε ζώνη συχνοτήτων και η εντροπία Shannon και τα αποτελέσματα για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης δεν ήταν ικανοποιητικά. Συνεπώς, αποφασίστηκε να εισαχθούν επιπλέον χαρακτηριστικά στο διάνυσμα χαρακτηριστικών, ώστε να ενισχυθεί το μοντέλο ταξινόμησης.

Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε σε ένα απλό αρχείο κειμένου με κατάληξη .arff , όπου είναι η μορφή των αρχείων που εκτελεί το πρόγραμμα WEKA. Η εκπαίδευση και ο έλεγχος του μοντέλου ταξινόμησης μας έγινε με τη μέθοδο 10-fold cross-validation. Η μηχανική μάθηση που χρησιμοποιήσαμε είναι με επίβλεψη, δηλαδή χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα από το διάνυσμα χαρακτηριστικών για εκπαίδευση και έλεγχο των αλγορίθμων ταξινόμησης.

Στα πλαίσια αυτά, εξετάσαμε την απόδοση του προτεινόμενου μοντέλου με τους αλγόριθμους μηχανικής μάθησης Decision Trees, Random Forests, ANN, SVM, Naïve Bayes και kNN, χρησιμοποιώντας το λογισμικό ανοιχτής πρόσβασης WEKA. Ο έλεγχος του μοντέλου ταξινόμησης έγινε με τρία προβλήματα κατηγοριοποίησης AD/CN, FTD/CN, AD/FTD, AD/FTD/CN**.** Ο αλγόριθμος Random Forests έφερε τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης όσον αφορά την Ακρίβεια, την ευαισθησία και την ειδικότητα ταξινόμησης.

Από τα ραβδογράμματα των Εικόνων 4.1, 4.2 και 4.3 μπορούμε να δούμε οπτικά την υπεροχή του αλγορίθμου των Τυχαίων Δασών έναντι των υπόλοιπων αλγορίθμων που εξετάστηκαν για τα 4 προβλήματα ταξινόμησης. Τόσο η Ακρίβεια ανίχνευσης όσο και η Ευαισθησία και η Ειδικότητα ταξινόμησης παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά με το μοντέλο που εκπαιδεύει τα Τυχαία Δάση, ενώ τα χειρότερα αποτελέσματα εμφανίζονται στο μοντέλο με τον Naïve Bayes. Τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας μας επιβεβαιώνουν το πλεονέκτημα των Τυχαίων Δασών που αποτελείται από πολλά δέντρα απόφασης και εκτείνει τον αλγόριθμό του ανάλογα με το βέλτιστο χαρακτηριστικό που επιτυγχάνει την καλύτερη ταξινόμηση σε κάθε κόμβο. Η είσοδος στα Τυχαία Δάση είναι τα δείγματα των δεδομένων, τα οποία εκπαιδεύουν ένα μεγάλο σύνολο Δέντρων Απόφασης, και η έξοδος είναι το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της ταξινόμησης, μέσω της τεχνικής bagging, από κάθε Δέντρο Απόφασης.

Από τη μελέτη της βιβλιογραφικής ανασκόπησης παρατηρούμε ένα σύνολο εργασιών που επικεντρώνονται στην ανάλυση του EEG σε περιπτώσεις με νόσο Alzheimer και μετωποκροταφική άνοια. Οι ομάδες ερευνητών έχουν υπολογίσει ποικίλα στατιστικά και συχνοτικά χαρακτηριστικά από τις EEG καταγραφές, τα οποία χρησιμοποίησαν για την εκπαίδευση των μοντέλων ταξινόμησής τους. Στον Πίνακα 5.1 παρουσιάζονται ορισμένες εργασίες που εφαρμόζουν τεχνικές στατιστικής ανάλυσης και αλγορίθμους μηχανικής μάθησης στη μελέτη του EEG σε ασθενείς με μετωποκροταφική και Νόσο Alzheimer.

Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά που υπολογίζονται από το EEG, στις περισσότερες εργασίες, υπολογίζονται χαρακτηριστικά από το λογισμικό sLORETA [163] για τη μελέτη της συνδεσιμότητας στον εγκεφαλικό φλοιό και επιλέγεται κάποια τεχνική στατιστικής ανάλυσης για τη μελέτη ανάμεσα στους δύο τύπους άνοιας και σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Χαρακτηριστικό είναι ότι στο σύνολο των μελετών [164]-[165] οι βασικοί EEG ρυθμοί χωρίζονται περαιτέρω και έτσι συναντάμε τον ρυθμό *α* σε *α1* (8 – 10 Hz) και *α2* (10 – 12 Hz) και τον ρυθμό *β* που έχει το μεγαλύτερο εύρος να διαχωρίζεται σε *β1*(12.5 – 18 Hz), *β2* (18.5 – 21 Hz) και *β3* (21.5 – 30 Hz).

Οι υπόλοιπες από τις μελέτες που εξετάστηκαν πρότειναν και χρησιμοποίησαν έναν ή περισσότερους τύπους χαρακτηριστικών EEG για τον χαρακτηρισμό της AD και της FTD. Ως εκ τούτου, τα χαρακτηριστικά EEG που εξάγονται αφορούν είτε συχνοτικά χαρακτηριστικά, είτε στατιστικά χαρακτηριστικά είτε συνδυασμό χαρακτηριστικών. Επίσης, αρκετοί ερευνητές φαίνεται να επιλέγουν τα χαρακτηριστικά που υπολογίζουν στοχεύοντας στη μέτρηση ενός κύριου αποτελέσματος της άνοιας στο σήμα EEG που θέλουν να ελέγξουν. Έτσι, βλέπουμε μελέτες που περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά που μελετούν την επιβράδυνση, τη μείωση της πολυπλοκότητας, τη μείωση του συγχρονισμού και το νευροδιαμορφωτικό έλλειμμα) όπως περιγράφηκαν στο Κεφάλαιο 2.

Πίνακας 5.1 Συγκριτικός πίνακας πρόσφατων εργασιών που εφαρμόζουν τεχνικές στατιστικής ανάλυσης και αλγορίθμους μηχανικής μάθησης στη μελέτη του EEG σε ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια (FTD), Νόσο Alzheimer (AD) και υγιή άτομα (CN). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε ποσοστά (%) Ακρίβειας (ACC), Ευαισθησίας (SENS) και Ειδικότητας (SPEC).

Συγγραφείς	**Έτος**	**Βάση (AD-FTD-CN)**	**Μεθοδολογία**	**Πρόβλημα Ταξινόμησης**	**Αποτελέσματα**		
					ACC	SENS	SPEC
Lindau *et al.* [164]	2003	16 – 19 – 0	Ισχύς ζώνης EEG ρυθμών, συνοχή, κυρίαρχη συχνότητα, ακμή συχνότητας *α*	AD/FTD	93,30	-	-
Nishida *et al.* [165]	2011	19 – 19 – 22	Ενέργεια EEG ρυθμών, Χαρακτηριστικά sLORETTA, kNN	FTD/CN	85,80	55,00	84,00
				AD/CN	92,80	74,00	73,00
				FTD/AD	89,80	74,00	63,00
Caso *et al.* [166]	2012	39 – 39 – 39	Σχετική Ισχύς κάθε ρυθμού, Χαρακτηριστικά sLORETTA, Ανάλυση ANOVA	AD+FTD/CN	-	44.87	85
				AD/FTD	-	48.72	85
Dottori *et al.* [167]	2017	13 – 13 – 25	Χαρακτηριστικά συνδεσιμότητας, SVM	AD+FTD/CN	54,00	-	-
				AD/FTD	73,00	-	-
				AD/CN	73,00	-	-
Προτεινόμενη μεθοδολογία	2021	10 – 10 – 10	Ενέργεια, εντροπία, μέση τιμή, διακύμανση, Τυχαία Δάση	AD/CN	91,70	89,55	93,33
				FTD/CN	93,10	90,95	94,73
				AD/FTD	89,48	87,33	91,11
				AD/FTD/CN	87,23	85,08	88,86

Η κατάτμηση του EEG σε εποχές είναι αρκετά συνηθισμένη τεχνική ανάμεσα στις μελέτες ανάλυση του EEG, με τις περισσότερες μελέτες να χρησιμοποιούν εποχές 5 δευτερολέπτων ή και λιγότερο [163-165]. Ωστόσο φαίνεται ότι δεν έχει προταθεί ένα κοινό μέγεθος εποχής και οι περισσότεροι ερευνητές είτε επιλέγουν αυθαίρετα μήκος εποχής, είτε επιλέγουν την εποχή ύστερα από επαναλαμβανόμενα πειράματα με διαφορετικά μήκη. Από την άλλη πλευρά, ο αριθμός των εποχών που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση EEG ποικίλλει σημαντικά από μελέτη σε μελέτη. Η χρήση επικαλυπτόμενων εποχών για την εξαγωγή χαρακτηριστικών και ο μέσος όρος τους στον τομέα χαρακτηριστικών έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα χαρακτηριστικά του SNR (λόγος σήματος/θόρυβο) και, κατά συνέπεια, αυξάνει την απόδοση ταξινόμησης [11].

Προχωρόντας στο κομμάτι της μηχανικής μάθησης φαίνεται ότι όλες οι μελέτες επιλέγουν αλγόριθμο με επίβλεψη και οι περισσότερες μελέτες επιλέγουν τη διασταυρωμένη επικύρωση και συγκεκριμένα το 10-fold cross-validation. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιείται πιο πολύ είναι ο SVM αλλά και τα Τυχαία Δάση, επιδεικνύοντας υψηλά ποσοστά ταξινόμησης για όλα τα προβλήματα ταξινόμησης. Επίσης, το πιο συνηθισμένο πρόβλημα ταξινόμησης είναι ο διαχωρισμός υγιών ηλικιωμένων ατόμων είτε από ασθενείς με Νόσο Alzheimer είτε με FTD, αλλά και ο διαχωρισμός των δύο τύπων άνοιας (AD/FTD) [164-166]. Ακόμη, παρατηρήθηκε και το πρόβλημα ταξινόμησης AD+FTD/CN όπου τα χαρακτηριστικά από όλους τους ασθενείς με Νόσο Alzheimer και μετωποκροταφική άνοια ομαδοποιούνται σε μια κλάση και διαχωρίζονται από εκείνα που προέρχονται από υγιή άτομα [166-167].

Από τα αποτελέσματα των εργασιών παρατηρείται ότι οι ασθενείς με FTD χαρακτηρίστηκαν από τη μείωση της εμφάνισης των γρήγορων EEG ρυθμών σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Από την άλλη, οι ασθενείς με Νόσο Alzheimer χαρακτηρίστηκαν από μικρότερη μείωση στις γρήγορες δραστηριότητες και από αύξηση της εμφάνιση των βραδέων κυμάτων.

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα και Μελλοντικοί Στόχοι

Η παρούσα διπλωματική εργασία μελετά τις τεχνικές μηχανικής μάθησης που μπορούν να εφαρμοστούν με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση της άνοιας και συγκεκριμένα της Νόσου Alzheimer και της μετωποκροταφικής Άνοιας. Αρχικά, αναλύθηκαν βασικές έννοιες χρήσιμες για την σωστή κατανόηση της νόσου και το εργαλείο κλινικής διάγνωσης, το EEG, που αναλύθηκε στα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν. Στην συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν κλινικά EEG δεδομένα από ασθενείς με Νόσο Alzheimer και μετωποκροταφική Άνοια, ώστε να εξαχθούν ορισμένα στατιστικά και συχνοτικά χαρακτηριστικά, τα οποία εκπαίδευσαν διαφόρους αλγορίθμους ταξινόμησης. Από τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν για 4 διαφορετικά προβλήματα ταξινόμησης, διαπιστώθηκε ο αλγόριθμος που εμφανίζει τη βέλτιστη και τη χειρότερη διάκριση ανάμεσα στις υπό εξέταση ομάδες. Συνεπώς, φαίνεται πως η άνοια και οι πιο κοινές μορφές της μπορούν να διακριθούν με βάση τα ποσοτικά EEG χαρακτηριστικά που εξάγονται από ασθενείς και ηλικιωμένους υγιείς με έναν αυτοματοποιημένο τρόπο που προσφέρεται από τους αλγορίθμους μηχανικής μάθησης.

Η αρχική αυτή μελέτη θα παρουσίαζε ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε μια ενδεχόμενη επέκτασή της και δοκιμή της μεθοδολογίας σε περισσότερες κλινικές καταγραφές, ώστε να διασφαλιστεί η εγκυρότητα της μεθόδου σε ένα ευρύτερο δείγμα μελέτης. Ενδεικτικά, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν 50 EEG καταγραφές από κάθε περίπτωση μελέτης της άνοιας και από φυσιολογικά άτομα, ώστε να εκπαιδεύσουμε το μοντέλο ταξινόμησης μας με περισσότερα δεδομένα και να οδηγηθούμε με ασφάλεια σε .

Ακόμη, θα ήταν πολύ σημαντική και η μελέτη άλλων περιπτώσεων άνοιας με άλλες αιτιολογίες που εμφανίζουν αρκετά υψηλά ποσοστά επιπολασμού στον παγκόσμιο πληθυσμό. Στις περιπτώσεις αυτές ανήκουν η αγγειακή άνοια και η άνοια Lewy Body [168], η οποία έχει ταχύτερη εξέλιξη απ' ότι η Νόσος Alzheimer και συχνά η διαφοροδιάγνωσή της αποτελεί πρόκληση για τους νέους νευρολόγους.

Σαφέστατα, η μελέτη και άλλων περιπτώσεων που εμφανίζουν συννοσηρότητες αποτελεί επικείμενο στόχο. Η επιληψία είναι μια εγκεφαλική διαταραχή που εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά στους ασθενείς με άνοια και ιδιαίτερα σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer. Η συσχέτιση μεταξύ της νόσου του Alzheimer και της επιληψίας έχει εδώ και πολύ καιρό περιγραφεί και πρόσφατες EEG μελέτες έχουν αποσαφηνίσει παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων, όπως η πρώιμη έναρξη και πιθανώς η σοβαρότητα της άνοιας [169, 170]. Ενδιαφέρον, λοιπόν, θα παρουσίαζε μια μελέτη και πιθανή διάκριση των παθολογικών κυματομορφών που οφείλονται στην άνοια από εκείνες τις κυματομορφές που χαρακτηρίζουν τις επιληπτικές κρίσεις.

Παράλληλα, η διερεύνηση των εμπλεκόμενων περιοχών του εγκεφάλου στην εκάστοτε μελέτη άνοιας, είναι ένα μεγάλο και εύφορο πεδίο μελέτης. Συχνά, η εκδήλωση των πρώιμων συμπτωμάτων μπορεί να συσχετίζεται και να επηρεάζει μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου και καθώς η ασθένεια εξελίσσεται να εμφανίζονται αλλοιώσεις σε όλο τον εγκεφαλικό φλοιό, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της Νόσου Alzheimer. Επομένως, σε επόμενο στάδιο θα μπορούσαμε να μελετήσουμε εγκεφαλικές περιοχές ενδιαφέροντος και να επικεντρωθούμε σε συγκεκριμένους λοβούς του εγκέφαλου [165]. Σε αυτή την περίπτωση, πιθανώς να χρειάζονται τροποποιήσεις και αλλαγές στα σημεία της μεθοδολογίας μας.

Ολοκληρώνοντας, γίνεται αντιληπτό το γεγονός ότι σε γενικότερο πλαίσιο η ποσοτική μελέτη του EEG μέσω τεχνικών επεξεργασίας σήματος και αλγορίθμων μηχανικής μάθησης είναι ένα αντικείμενο μελέτης με μεγάλο ενδιαφέρον που εξελίσσεται ταχαία. Ειδικότερα, η μελέτη των EEG της άνοιας με χρήση μοντέλων μηχανικής μάθησης είναι ένα πλούσιο πεδίο με αποτελέσματα που έχουν μεγάλο αντίκτυπο στο έργο των νευρολόγων.

Βιβλιογραφία

[1] T. Dening & M. Babu Sandilyan, “Medical treatment and Management of patients with dementia”, *Nurs Stand*, 8;29(45):43-9, Jul. 2015

[2] G.S. Babu, S.N. Tirumala Rao & R. Rajeswara Rao, “Exploring of Classification Methods for Early Detection of Alzheimer’s Disease”, *International Journal of Engineering and Advanced Technology (IJEAT)* ISSN: 2249 – 8958, Volume-8 Issue-6, 2019

[3] B. Winblad, P. Amouyel, S. Andrieu, C. Ballard, C. Brayne, H. Brodaty, et al., “Defeating Alzheimer’s disease and other dementias: a priority for European science an society”, *The Lancet Neurology Commision*, vol 15, issue 5, p.p. 455-532, April 2016.

[4] L. Fratiglioni, H.X. Wang, K. Ericsson, M. Maytan, B. Winblad, “Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study”, *The Lancet*, vol 355, issue 9212, pp 1315-1319, April 2000.

[5] M. Mendez & J. Cummings, “Dementia: a clinical approach”. Philadelphia: Butter-worth Heinemann, 2003, 1-12.

[6] D. Bansal, R. Chhikara, K. Khanna & P. Gupta, “Comparative Analysis of Various Machine Learning Algorithms for Detecting Dementia”, *Procedia Computer Science*, vol. 132, pp. 1497–1502, 2003.

[7] X. Wang, X. Zhou, G. Li, Y. Zhang, Y. Wu & W. Song, “Modifications and trafficking of APP in the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease”, *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 10(294), Sept. 2017.

[8] A. Gustavson & J. Cummings, *Assesment and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer’s disease*. In: Richter R.W., Richter B.Z. (eds) Alzheimer’s Disease. Current Clinical Neurology. Humana Press, Totowa, NJ

[9] C. Reitz, R. Cheng, E. Ragaeva, J. Lee, S. Tokuhiro, F. Zou et al., “Meta-analysis of the Association Between Variants in SORL1 and Alzheimer disease”, *Arch. Neurol.*, vol 68, 1, pp 99-106, Jan. 2011.

[10] A. Cedazo-Minguez & B. Winblad, “Biomarkers for Alzheimer’s disease and other forms of dementia: Clinical needs, limitations and future aspects”, *Experimental Gerontology*, vol 45, issue 1, pp 5-14, Jan. 2010.

[11] K.D. Tzimourta, V. Christou, A.T. Tzallas, et al. “Machine Learning Algorithms and Statistical Approaches for Alzheimer's Disease Analysis based on resting-state EEG Recordings: A Systematic Review.” *International Journal of Neural Systems*, 2020

[12] N.K. Al-Qazzaz, S.H. Ali, S.A. Ahmad, K. Chellappan, M.S. Islam & J. Escudero, “Role of EEG as Biomarker in the Early Detection and Classification of Dementia”, *The Scientific World Journal*, 2014, 1–16, 2014.

[13] J. Jeong, “EEG dynamics in patients with Alzheimer’s disease”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, no. 7, pp. 1490–1505, 2004.

[14] P. Valenzula, A. Castillo-Garcia, J. Morales, P. de la Villa et al., “Exercise benefits on Alzheimer’s disease: State-of-the-science”, *Ageing Research Reviews*, vol 62, Sep. 2020.

[15] P. Luu, D. M. Tucker, R. Englander, A. Lockfeld, H. Lutsep & B. Oken, "Localizing acute stroke-related EEG changes: assessing the effects of spatial undersampling", *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 18, no. 4, pp. 302–317. 2001.

[16] S. M. Snyder, J. R. Hall, S. L. Cornwell & J. D. Falk, "Addition of EEG improves accuracy of a logistic model that uses neuropsychological and cardiovascular factors to identify dementia and MCI", *Psychiatry Research*, vol. 186, no. 1, pp. 97–102, 2011.

[17] K. Jellinger & J. Attems, "Challenges of multimorbidity of the Aging brain: A critical update, *J Neural Transm*, vol 122, issue 4, pp 505-521, Apr. 2015.

[18] "Alzheimer's disease facts and figures", *Alzheimer's Association Report*, vol 13, issue 4, pp 325-373, April 2017.

[19] C. Chang & D. Silverman, "Accuracy of early diagnosis and its impact on the management and course of Alzheimer's disease", *Taylor & Francis Online*, vol 4, issue 1, pp 63-69, Jan. 2014.

[20] C. Messa, D. Perani, G. Lucignani, A. Zenorini, F. Zito, et al., "High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in Patients With Probable Alzheimer's Disease: Comparison With fluorine-18-FDG PET", J Nucl Med., vol. 35, issue 2, pp 210-216, Feb. 1994.

[21] K. Herholz, R. Kessler, B. Szelies, M. Grond, W.D. Heiss, "Alzheimer's Disease with Positron Emission Tomography", Karger, vol. 1, pp 156-164, 1990.

[22] P.M. Kemp, C. Holmes, S.M. Hoffmann, L. Bolt, R. Holmes, J. Rowden & J.S. Fleming, "Alzheimer's disease: differences in technetium-99m HMPAO SPECT scan findings between early onset and late dementia", Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, vol 74,issue 6, pp 715-719, 2003.

[23] D.H. Silverman, "Brain F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical enaluations lacking nuclear imaging", J Nucl Med, vol 45, pp 594-607, 2004.

[24] M.F. Mendez, "The accurate diagnosis of early-onset dementia", Int J Psychiatry Med, vol 36, issue 4, pp 401–412, 2006.

[25] G. M. McKhann, et al., "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", Alzheimer's & Dementia, vol 7, pp 263–269, 2011.

[26] B. Dubois, S. Epelbaum, A. Santos, F. DiStefano, A. Julian, A. Michon, M. Sarazin, H. Hampel, "Alzheimer disease: from biomarkers to diagnosis", Revue Neurologique, vol 169, issue 10, pp 744-751, Oct. 2013.

[27] H. Chertkow, H. Feldman, C. Jacova & F. Massoud, "Defi nitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia", Research & Therapy, vol 5, issue 1, pp 5, 2013.

[28] B. Dubois, H. Feldaman, C. Jacova, H. Hampel, et al., "Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria", Neurology, vol 13, issue 6, pp 614-629, June 2014.

[29] V. Fiska, N. Giannakeas, N. Katertsidis, A.T. Tzallas, K. Kalafatakis, & M. G. Tsipouras, (2020, October). "Motor data analysis of Parkinson's disease patients". In *2020*

IEEE 20th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE) (pp. 946-950). IEEE..

[30] I. G. McKeith, D. W. Dickson, J. Lowe, M. Emre, J. T. O'Brien, H. Feldman, J. Cummings, J. E. Duda, et al., “Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies”, Neurology, vol 65, issue 12, Dec. 2005.

[31] K. Josephs, J. Hodges, J. Snowden, I. Mackenzie, et al., “Neuropathological backround of phenotypical variability in frontotemporal dementia”, Acta Neuropathol, vol 122, pp137-153, 2011.

[32] PB Gorelick, A. Scuteri , SE Black, C DeCarli, SM Greenberg, C Iadecola et al., “Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association”, Stroke, vol 42, issue 9, pp 2672–2713, 2011.

[33] G.C Román, T. Erkinjuntti, L. Pantoni & H.C. Chui, “Subcortical ischaemic vascular dementia”, Lanvet Neurology, vol 1, pp 426-436, 2002.

[34] F. Jessen, R. Amariglio, M. Boxtel, M. Breteler, M. Ceccaldi, et al., “A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease”, Science Direct, vol 10, issue 6, pp844-853, Nov. 2014.

[35] American Psychiatric Association, “The American Psychiatric Association’s Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V (DSMV)”, 5th ed. text rev., 2013.

[36] P. Hollingworth, D. Harold, R. Sims, A Gerrish, et al., “Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease”, Nature genetics, vol 43, pp 429-435, April 2011.

[37] S. Rasmuson, B. Nasman, S. Eriksson, K. Carlstrom, T. Olsson, et al., “Adrenal Responsivity in Normal aging and mild to moderate Alzheimer’s disease”, Biological Psychiatry, vol 43, issue 6, pp 401-407, Mar. 1998.

[38] D. Galasko, L. Hansen, R. Katzman, et al., “ Clinical-Neuropathological Correlations in Alzheimer’s disease and related dementias”. Arch Neurol. , vol 51, issue 9, pp 888-895, Sep. 1994.

[39] M. Gearing, S. Mirra, J. Hedreen, et al., “The consortium to Establish a registry for Alzheimer’s disease (CERAD) Part X, Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer’s disease”, Neurology, vol 45, pp 461-466, 1995.

[40] J. Albrecht, M. Hanna, D. Kim, E. Perfetto, “Predicting diagnosis of Alzheimer’s disease and related dementias using administrative claims”, JMCP, vol 24, issue 11, pp 1138-1145, Nov. 2018.

[41] V. Nori, C. Hane, W. Crown, R, Au, W. Burke, D. Sanghavi & P. Bleicher, “Machine learning models to predict onset of dementia: A label learning approach”, Alzheimer’s & Dementia: Translational research & clinical interventions, vol 5, pp 918-925, 2019.

[43] PS. Goldman-Rakic, “Changing consepts of cortical connectivity: parallel distributed cortical networks. In Rakic P., Singer W. (eds), Neurobiology fo neocortex, Wiley, New York, pp 177-202, 1988.

[44] S. A. Bayer & J. Altman, “Neocortical Development” New York: Raven Press, Inc, 1991.

[45] M. Gotz & WB. Huttner, “The cell biology of neurogenesis”, Nat Rev Mol Cell Biol, vol 6, pp 777-788, 2005.

[46] R.J. Sternberg, “Γνωστική Ψυχολογία” (1η εκδ.). (Ξανθάκου Γ., Καΐλα Μ., Επιμ., & Βραχωρίτου Ι., Μεταφρ.) Αθήνα: Ατραπός, 2007.

[47] Ε.Α. Κολιάδης, “Γνωστική Ψυχολογία, Γνωστική Νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική Πράξη” (Τόμ. Δ'). Αθήνα: Γρηγόρη, 2002.

[48] Σ.Α. Λυμπεράκης, “Εγκέφαλος και Ψυχολογία, Εισαγωγή στη Νευροψυχολογία”, (2η εκδ.). Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα, 1997.

[49] Ε. Φραγκοράπτης, “Φυσικοθεραπεία σε βλάβες του περιφερικού νευρικού συστήματος”, Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, 2015.

[50] Γ. Δαϊκος, και συν. «Λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση στην παθολογία», ηλεκτρονικό βιβλίο, Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, 2015.

[51] J.B. Bae, Y.J. Kim, J.W. Han, T.H. Kim, et al, “Incidence of and risk factors for Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment in Korean elderly”, Dementia and Geriatric Cognitive disorders, vol 39, pp 105-115, 2015.

[52] D. Shibata, S. Wakamiya & E. Aramaki, “Detecting Japanese Patients with Alzheimer’s disease based on Word Category frequencies”, Proceedings of the Clinical Natural Language Processing Workshop, Osaka: Japan, pp 78-85, Dec. 2016.

[53] Z. Petanjek, M. Judaš, G. Šimic, MR. Rasin, HBM Uylings, P. Rakic, I. Kostovic, “Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex”, Proc Natl Acad Sci, USA, vol 108, pp 13281–13286, 2011.

[54] J. Stiles & T. Jernigan, “The basics of brain development”, Neuropsychol Rev., vol 20, pp327-348, Nov. 2010.

[55] B. Dehay, M. Bourdenx, P. Gorry, S. Przedborski, M. Vila, et al., “Targeting α-synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations”, Neurology, vol 14, issue 8, pp 855-866, Ayg. 2015.

[56] A. Sousa, K. Meyer, G. Santpere, F. Gulden & N. Sestan, “Evolution of the human nervous system function, structure and development”, Cell, vol 170, issue 2, pp 226-247, July 2017.

[57] B. Semple, K. Blomgren, K. Gimlin, D. Ferriero, L. Noble-Haeusslein, “Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species”, Progress in Neurobiology, vol 106-107, pp 1-16, Aug, 2013.

[58] A. Tebbenkamp, AJ. Willsey, M. State & N. Sestan, “The development transcriptome of the human brain: Implications for neurodevelopmental disorders”, Curr Opin Neurol., vol 27, issue 2, pp 149-156, Apr. 2014.

[59] J. Mariani, G. Coppola, P. Zhang, A. Abyzon, et al., “FOXG1-Dependent Dysregulation of GABA/Glutamate Neuron Differentiation in Autism Spectrum Disorders”, Cell, vol 162, issue 2, pp 375-390, July 2015.

[60] A. Pasca, S. Sloan, L. Clarke, Y. Tian, C. Makinson, et al., “Functional cortical neurons and astrocytes from human pluripotent stem cells in 3D culture”, Nat Methods, vol 12, issue 7, pp671-678, May 2015.

[61] W. Hu, B. Qiu, W. Guan, Q. Wang, M. Wang, "Direct conversion og normal and Alzheimer's disease human fibroblasts into Neuronal Cells by small Molecules", Cell Stem Cell, vol 17, issue 2, pp 204-212, Aug. 2015.

[62] SS. Jeste & DH. Geschwind, "Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings", Nat Rev Neurol. Vol 10, issue 2, pp 74-81, 2014.

[63] J. Silbereis, S. Pochareddy, Y. Zhu, M. Li & N. Sestan, "The cellular and molecular landscapes of the Developinh human central nervous System", Neuron, vol 89, issue 2, pp 248-268, Jan. 2016.

[64] F. Azevedo, L. Carvalho, L. Grinberg, J. M. Farfel, R. Feretti, "Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrical scaled-up primate brain", Journal of Comparative Neurology, vol 513, issue 5, Feb. 2009.

[65] S. Herculano-Houzel, "Neuronal scaling rules for primate brains: the primate advantage", Prog. Brain Res, vol 195, pp 325–340, 2012.

[66] RK. Sigaard, M. Kjaer & B. Pakkenberg, "Development of the Cell population in the brain white matter of young children" Cereb. Cortex., vol 26, issue 1, pp 89-95, Jan. 2016.

[67] B. Pakkenberg & H. Gundersen, "Neocortical neuron number in humasn: Effect of sex and age", Journal of Comparative Neurology, vol 384, issue 2, Dec. 1998.

[68] B. Pakkenberg, D. Pelvig, L. Marner, M. Bundgaard, H. J. Gundersen, J. Nyengaard & L. Regeur, "Aging and the human neocortex", Experimental Gerontology, vol 38, issues 1-2, pp 95-99, Jan. 2003.

[69] Y. Tang, G. Whitman, I. Lopez & R. Baloh, "Brain volume changes on longitudinal magnetic resonance imaging in normal older people", Journal of Neuroimaging, vol 11, issue 4, Feb. 2006.

[70] A. Hoerder-Suabedissen, Z. Molnár, "Development, evolution and pathology of neocortical subplate neurons", Nat Rev Neurosci. Vol 16, issue 3, pp 133-146, 2015.

[71] I. Kostovic, & M. Judas, "Prolonged coexistence of transient and permanent circuitry elements in the developing cerebral cortex of fetuses and preterm infants", Dev. Med. Child Neurol., vol 48, pp 388–393, 2006.

[72] H. Cameron & R. McKay, "Adult neurogenesis produces a large poolof new granule cells in the dentate gyrus", Journal of Comparative Neurology, vol 435, issue 4, June 2001.

[73] G.G Yener & E. Başar, "Sensory evoked and event related oscillations in Alzheimer's disease: a short review", Cogn Neurodyn, vol 4, pp 263–274, 2010.

[74] H. Kirshner, "Frontotemporal dementia and primary progressive aphasia, a review", Neuropsychiatric and treatment, vol 10, pp 1045-1055, June 2014.

[75] J. Constantinidis, J. Richard, R. Tissot, "Pick's disease. Histological and clinical correlations", Eur Neurology., vol 11, issue 4, pp 208–217, 1074.

[76] A. Kertesz, "Pick complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy", Neurologist., vol 9, issue 6, pp 311–317, 2003.

[77] B.L Miller, J.L Cummings, M.D Villanueva-Meyer, et al., "Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics", Neurology, vol 41, pp 1374–1382, 1991.

[78] A. Brun, “Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type revisited”, *Dementia*, vol 4, pp 126–131, 1993.

[79] J.S. Snowden, P.J Goulding, D. Neary, “Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy”, *Behav. Neurol.*, vol 2, pp 167–182, 1989.

[80] J.R. Hodges, K. Patterson, S. Oxbury, E. Funnell, “Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy”, *Brain*., vol 115, pp 1783–1806, 1992.

[81] R. J Perry & J. R. Hodges, “Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer’s disease”, *Neurology,* vol 54, issue 12, pp 2277–2284, 2000.

[82] M.F Mendez, “Frontotemporal dementia: therapeutic interventions”, *Front Neurol. Neurosci*., vol 24, pp 168-178, 2009.

[83] M.L. Gorno-Tempini, A.E Hillis & S. Weintraub, “Classification of primary progressive aphasia and its variants”, *Neurology*., vol 76, issue 11, pp 1006–1014, 2011.

[84] N. Dantuma & L. Bott, “The ubiquitin-proteasome system in neurodenerative diseases: precipitating factor, yet part of the solution”, *Front. Mol. Neurosci*., July 2014.

[85] K. Rascovsky, J.R Hodges, D. Knopman, “Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia”, *Brain*., vol 134, issue 9, pp 2456–2477, 2011.

[86] S. Ghosh & C.F. Lippa, “Clinical subtypes of frontotemporal dementia”, *Am J Alzheimers Dis Other Demen*., vol 30, issue 7, pp 653–661, 2015.

[87] T. A Rosness,., K., Engedal, & Z. Chemali, “ Frontotemporal Dementia”, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, vol* 29, issue 5, pp 271–280, 2016.

[88] E., Karageorgiou & B.L Miller, “Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach”, *Semin Neurol*., vol 34, issue 2, pp 189–201, 2014.

[89] Withall, A, Draper, B, Seeher, K, Brodaty, H., “The prevalence and causes of younger onset dementia in Eastern Sydney, Australia”, *Int Psychogeriatr*. 26(12):1955–1965. (2014).

[90] Warren, JD, Rohrer, JD, Rossor, MN. , ”Clinical review Frontotemporal dementia” *BMJ*. 347:f4827. (2013).

[91] Ballard, C, Hanney, ML, Theodoulou, M. “The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial”. *Lancet Neurol*. 8(2):151–157,(2009).

[92] Fadil, H., Borazanci, A., Ait Ben Haddou, E. “Early onset dementia.” *Int Rev Neurobiol*. 84:245–262, (2009).

[93] Riedl, L., Mackenzie, I.R., Forstl, H., Kurz, A. Diehl-Schmid, J. “Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives.” *Neuropsychiatr Dis Treat*. 10:297–310. (2014).

[94] Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., Hodges, J.R. “The prevalence of frontotemporal dementia.” *Neurology*. 58(11):1615–1621, (2002).

[95] Diehl, J, Kurz, A. “Frontotemporal dementia: patient characteristics, cognition, and behavior”, *Int J Ger Psychiatry*. 17(10):914–918, (2002).

[96] Johnson, J.K., Diehl, J., Mendez, M.F. “Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients”. *Arch Neurol*. 62(6):925–930, 2005.

[97] A. Lee, T. Bussey, E. Murray, L. Saksida, R. Epstein, et al., "Perceptual deficits in amnesia: challenging the medial temporal lobe mnemonic view", *Neuropsychologia*, vol 43, issue 1, pp 1-11, 2005.

[98] C.M. Kipps, PJ Nestor, TD Fryer & JR Hodges, "Behavioural variant frontotemporal dementia: not all it seems?", *Neurocase*, vol 13, issue 4, 2007.

[99] Diehl-Schmid, J., Schmidt, E.M., Nunnemann, S. "Caregiver burden and needs in frontotemporal dementia" *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 26(4):221–229, 2013.

[100] Bozeat, S., Gregory, C.A., Ralph, M.A., Hodges, J.R. "Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69(2):178–186, (2000).

[101] KD. Tzimourta, AT. Tzallas, N. Giannakeas, LG Astrakas, et al., "A robust methology for classification of epileptic seizures in EEG signals", *Health and Technology*, vol 9, issue 2, pp 135-142, 2019.

[102] Διμηνίδου, Κ., Μωραΐτου, Δ., & Παπαντωνίου, Γ. "Η επίδραση του άγχους εξέτασης στη Δοκιμασία Σύντομης Γνωστικής Εκτίμησης (ΔΣΓΕ): Εξέταση του ρόλου της ηλικίας και βασικών βιοδεικτών που συνδέονται με το γνωστικό γήρας". *Επιστημονική Επετηρίδα Παιδαγωγικού Τμήματος Νηπιαγωγών Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 6*, 216-248, (2013).

[103] Jeong Y., Cho S.S., Park J.M. et al., "18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: a SPM analysis of 29 patients", *J Nucl Med*., 46: 233–239, (2005).

[104] McNeill, R., Sare, G., Manoharan, M. et al. "Accuracy of single-photon emission computed tomography in differentiating frontotemporal dementia from Alzheimer's disease", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78: 350-355, 2007.

[105] Gerasimou, G., Bostantjopoulou, S., Gotzamani-Psarrakou, A. "Molecular imaging of cerebral blood flow and metabolism with SPET and PET in principal dementias". *Hell. J. Nucl. Med.*, 12(1): 79-83. (2009).

[106] Roberson, E.D., Hesse, J.H., Rose, K.D. "Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease" *Neurology*. 65(5):719–725, (2005).

[107] Chiu, W.Z., Kaat, L.D., Seelaar, H. "Survival in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 81(4):441–445, (2010).

[108] Nunnemann, S., Last, D., Schuster, T., Forstl, H., Kurz, A., Diehl-Schmid, J. "Survival in a German population with frontotemporal lobar degeneration", *Neuroepidemiology*. 37(3-4):160–165, (2011).

[109] Hodges, J.R., Davies, R., Xuereb, J., Kril, J., Halliday, G. "Survival in frontotemporal dementia", *Neurology*. 61(3):349–354, (2003).

[110] Snowden, J.S., Thompson, J.C., Stopford, C.L. "The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships", *Brain*. 134(9):2478–2492, 2011.

[111] Mioshi E., Foxe D., Leslie F., et al. "The impact of dementia severity on caregiver burden in frontotemporal dementia and Alzheimer disease". *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 27(1):68-73, 2013.

[112] Z. Mahmoodin, W. Mansor, K.Y. Lee & NB. Mohamad, "Processing of electroencephalogram signals using OpenVibe", *IEEE REGION 10 SYMPOSIUM*, Kuala Lumpur, pp. 563-567, 2014.

[113] R. Rak, M. Kolodziej & A. Majkowski, “Brain-computer interface as measurement and control system, the review paper”, Metrol. Meas. Syst., issue 3, pp427-444, 2012.

[114] Subha, D.P., Joseph, P.K., Acharya U, R. et al. “EEG Signal Analysis: A Survey”. *J Med Syst* 34, 195–212 (2010).

[115] Petrosian, A. A., Prokhorov, D. V., Lajara-Nanson, W. and Schiffer, R. B. “Recurrent neural network-based approach for early recognition of Alzheimer’s disease in EEG”,*Clinical Neurophysiology*, vol. 112, no. 8, pp. 1378–1387, 2001.

[116] Saletu, B., Anderer, P., Paulus E., et al. “EEG brain mapping in diagnostic and therapeutic assessment of dementia”, *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, vol. 5, no. 1, pp. S57–S75, (1991).

[117] Signorino, M., Pucci, E., Belardinelli, N., Nolfe, G. and Angeleri, F. “EEG spectral analysis in vascular and Alzheimer dementia”, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 94, no. 5, pp. 313–325, 1995.

[118] Pucci, E., Cacchio, G., Angeloni, R. et al. “EEG spectral analysis in Alzheimer’s disease and different degenerative dementias”, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, vol. 26, no. 3, pp. 283– 297, 1998).

[119] Gordon E. B. and Sim, M., “The E.E.G. in presenile dementia’, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 30, no. 3, pp. 285–291, 1967.

[120] Moretti, D., Paternico, D., Binetti, G., Zanetti, O. and Frisoni, G. “Relationship between EEG alpha3/alpha2 ration and the nucleus accumbens in subjects with mild cognitive impairment”, *Journal of Neurology & Neurophysiology*, vol. 4, pp. 1–6. (2013).

[121] Moretti, D.V., Prestia, A., Binetti, G., Zanetti, O. and Frisoni, G. B. “Increase of theta frequency is associated with reduction in regional cerebral blood flow only in subjects with mild cognitive impairment with higher upper alpha/low alpha EEG frequency power ratio”, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 7, article 188. (2013).

[122] Taywade S. A. and Raut, R. D. “A review: EEG signal analysis with different methodologies” *Proceedings of the National Conference on Innovative Paradigms in Engineering and Technology, NCIPET*, pp. 29–31. (2014).

[123] Khandpur, R. S. “Handbook of Biomedical Instrumentation”, Tata McGraw-Hill, New Delhi, India. (1998).

[124] Tatum, W. O., Husain, A. M., Benbadis, S. R. and Kaplan, P. W. “*Handbook of EEG Interpretation”*, Demos Medical Publishing, LLC, New York, NY, USA, (2008).

[125] Chatteriee S. and Miller, A. *Biomedical Instrumentation System*, Cengage Learning,Delmar, Del, USA. (2010).

[126] Jung, T., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E. and Sejnowski, T. J. “Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 111, no. 10, pp. 1745–1758. (2000).

[127] Habl, M., Bauer, C., Ziegaus, C., Lang, E. and Schulmeyer, F. (2000). Can ICA help identify brain tumor related EEG signals, pp. 609-614, http://users.ics.aalto.fi/ica2000/proceedings/0609.pdf.

[128] Guerrero-Mosquera, C., Trigueros, A. M. and Navia-Vazquez, A. “EEG signal processing for epilepsy”, *Epilepsy–Histological, Electroencephalographic and Psychological Aspects*, vol. 3, pp. 49–74. (2012).

[129] Molina, G. N. G.' Direct brain-computer communication through scalp recorded EEG signals", *´Ecole Polytechnique Federale de Lausanne.* (2004).

[130] Naıt-Ali, A. (2009). *Advanced Biosignal Processing*, Springer, New York, NY, USA.

[131] Landqvist Waldo, M., Gustafson, L., Passant, U., Englund, E. "Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: a diagnostic dilemma?" *Int. Psychogeriatr.* 27(4):531–539. (2015).

[132] Krishnaveni, V., Jayaraman, S., Anitha, L. and Ramadoss, K. "Removal of ocular artifacts from EEG using adaptive thresholding of wavelet coefficients", *Journal of Neural Engineering*, vol. 3, no. 4, article 11, p. 338. (2006).

[133] Kumar, P. S., Arumuganathan, R., Sivakumar, K. and Vimal, C. "Removal of ocular artifacts in the EEG through wavelet transform without using an EOG reference channel", *International Journal of Open Problems in Computer Science and Mathematics*, vol. 1, no. 3, pp. 188–200. (2008).

[134] Akhtar, M. T., James, C. J. and Mitsuhashi, W. "Modifying the spatially-constrained ICA for efficient removal of artifacts from EEG data", *Proceedings of the 4th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (iCBBE '10)*, pp. 1–4, Chengdu, China. (2019).

[135] Mammone, N., La Foresta, F. and Morabito, F. C. "Automatic artifact rejection from multichannel scalp EEG by wavelet ICA", *IEEE Sensors Journal*, vol. 12, no. 3, pp. 533–542. (2012).

[136] Abasolo, D., Hornero, R., Gomez, C., Garcıa, M. and Lopez, M. "Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure", Medical Engineering and Physics, vol. 28, no. 4, pp. 315–322, (2006).

[137] Escudero, J., Abasolo, D., Hornero, R., Espino, P. and Lopez, M. "Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy", *Physiological Measurement*, vol. 27, no. 11, article 004, p. 1091. (2006).

[138] Patil, T. R., & Sherekar, S. S. "Performance analysis of Naive Bayes and J48 classification algorithm for data classification", *International Journal of Computer Science and Applications,* 6(2): 256-261. (2013).

[139] Quinlan, R. J. (1993). "C4.5: Programs for Machine Learning", *Morgan Kaufmann Publishers Inc., San Francisco*, CA, USA, Machine Learning 16(3): 235-240.

[140] Breiman, L. (2001). "Random forests", *Machine learning*, 45(1): pp. 5-32.

[141] Tzimourta, K. D., Tzallas, A. T., Giannakeas, N., Astrakas, L. G., Tsalikakis, D. G., & Tsipouras, M. G. (2017, November). Epileptic seizures classification based on long-term EEG signal wavelet analysis. In International Conference on Biomedical and Health Informatics (pp. 165-169). Springer, Singapore.

[142] K. D. Tzimourta, A. Tsilimbaris, K. Tzioukalia, et al.. "EEG-based automatic sleep stage classification". *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research,* 1, 6,(2018).

[143] Austin, E. J., Wilkus, R. J. and Longstreth Jr., W. T. "Etiology and prognosis of alpha coma", *Neurology*, vol. 38, no. 5, pp. 773–777, (1988).

[144] Pizzagalli, D.A. (2007). "*Electroencephalography and high-density electrophysiological source localization*", in Handbook of Psychophysiology, pp. 56–84, Cambridge University Press, New York, NY, USA, 3rd edition.

[145] Oakes, T. R., Pizzagalli, D. A., Hendrick A. M. et al., “Functional coupling of simultaneous electrical andmetabolic activity in the human brain”, *Human Brain Mapping,* vol. 21, no. 4, pp. 257– 270, (2004).

[146] Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., et al. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. Am J Epidemiol ,156, 445-453.

[147] L.Yu, P. Blunsom, C. Dyer, E. Grefensette, T. Kocisky, “The neural noisy channel”, *arXiv* , Nov. 2016.

[148] Henderson, G., Ifeachor, E., Hudson N. et al., “Development and assessment of methods for detecting dementia using the human electroencephalogram”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 53, no. 8, pp. 1557–1568, (2006).

[149] Zhao P. and Ifeachor, E. “EEG assessment of Alzheimers diseases using universal compression algorithm”. (2015).

[150] A.H. Al-Nuaimi, E. Jammeh, L. Sun & E. Ifeachor, “Complexity measures for qyantifying changes in electroencephalogram in Alzheimer’s disease”, *Hindawi*, vol 2018.

[151] D. Holtzman, J. Morris & A. Goate, “Alzheimer’s disease: The challenge of the second century”, vol3, issue 77, pp77, Apr. 2011.

[152] C. Ieracitano, N. Mammone, A. Bramanti, A. Hussain & F. Morabito, “A convolutational neural network approach for classification of dementia stages based on 2D-spectral representation of EEG recordings”, vol 323, pp96-107, Jan. 2019.

[153] L. Zhao, S. Wei, C. Zhang, Y. Zhang, et al., “Determination of Sample Entropy and Fuzzy Measure Entropy Parameters for Distinguishing Congestive Heart Failure from Normal Sinus Rhythm Subjects”, MDPI, vol 17, issue 9 July 2015.

[154] Fang Song, Lichen Bai, Aliki Moysiadou, Seunghwa Lee, Chao Hu, Laurent Liardet, and Xile Hu, “Transition Metal Oxides as Electrocatalysts for the Oxygen Evolution Reaction in Alkaline Solutions: An Application-Inspired Renaissance” *Journal of the American Chemical Society* **2018** *140* (25), 7748-7759.

[155] Claus, J. J., Ongerboer de Visser, B. W., Bour, L. J. et al., (2000). “Determinants of quantitative spectral electroencephalography in early Alzheimer's disease: cognitive function, regional cerebral bloodflow, and computed tomography”, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 11, no. 2, pp. 81–89.

[156] Helkala, E., Laulumaa, V., Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H. and Riekkinen, P. J. (1991). “Slow-wave activity in the spectral analysis of the electroencephalogram is associated with cortical dysfunctions in patients with Alzheimer’s disease”, *Behavioral Neuroscience*, vol. 105, no. 3, pp. 409–415.

[157] Nardone, V., Tini, P., Nioche, C. *et al.* Texture analysis as a predictor of radiation-induced xerostomia in head and neck patients undergoing IMRT. *Radiol med* 123, 415–423 (2018)

[158] D. Knopman, B. Boeve, J. Parisi, D. Dickson, “Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration”, *Annals of Neurology*, vol 57, issue 4, Mar. 2005.

[159] Shobha, G., Rangaswamy, S. (2018). “Computational Analysis and Understanding of Natural Languages: Principles, Methods and Applications in Handbook of Statistics”, Edited by Venkat N. Gudivada, C.R. Rao , Volume 38, Pages 197-228.

[160] Andreev, A., Barachant, A., Lotte, F., Congedo, M. (2016). “Recreational Applications of OpenViBE: Brain Invaders and Use-the-Force. Maureen Clerc; Laurent Bougrai; Fabien Lotte. Brain Computer Interfaces 2” *Technology and Applications*, chap. 14, John Wiley; Sons, pp.241-257.

[161] Duda, R. O., & Hart, P. E. (2006). Pattern classification. John Wiley & Sons.

[162] Tzimourta, K. D., Afrantou, T., Ioannidis, P., Karatzikou, M., Tzallas, A. T., Giannakeas, N., ... & Tsalikakis, D. G. (2019). Analysis of electroencephalographic signals complexity regarding Alzheimer's Disease. Computers & Electrical Engineering, 76, 198-212.

[163] Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MCG, Hell D, Koukkou M. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. Psychiatry Research-Neuroimaging 1999, 90:169-179.

[164] Lindau M., Jelic V., Johansson S. E., Andersen C., Wahlund L. O., Almkvist O. Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2003;15(2):106–114. doi: 10.1159/000067973.

[165] Nishida, K., Yoshimura, M., Isotani, T., Yoshida, T., Kitaura, Y., Saito, A., ... & Kinoshita, T. (2011). Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease as revealed by LORETA. Clinical Neurophysiology, 122(9), 1718-1725

[166] Caso, F., Cursi, M., Magnani, G., Fanelli, G., Falautano, M., Comi, G., ... & Minicucci, F. (2012). Quantitative EEG and LORETA: valuable tools in discerning FTD from AD?. Neurobiology of aging, 33(10), 2343-2356.

[167] Dottori, M., Sedeño, L., Caro, M. M., Alifano, F., Hesse, E., Mikulan, E., ... & Ibanez, A. (2017). Towards affordable biomarkers of frontotemporal dementia: a classification study via network’s information sharing. Scientific reports, 7(1), 1-12.

[168] Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Lopez, S., Soricelli, A., ... & Bonanni, L. (2018). Abnormalities of resting-state functional cortical connectivity in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study. Neurobiology of aging, 65, 18-40.

[169] Nicastro, N., Assal, F., & Seeck, M. (2016). From here to epilepsy: the risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. Epileptic Disorders, 18(1), 1-12.

[170] Baker, J., Libretto, T., Henley, W., & Zeman, A. (2019). A longitudinal study of epileptic seizures in Alzheimer's disease. Frontiers in neurology, 10, 1266.