Université du Québec Institut national de la recherche scientifique Centre Énergie Matériaux Télécommunications

ON THE USE OF SALIENCY MAPS FOR IMPROVED MODULATION SPECTRAL PATCH FEATURES FOR ALZHEIMER'S DISEASE DIAGNOSIS

By

Marilia Karla Soares Lopes

A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of $Master \ of \ Science, \ M.Sc.$ in Telecommunications

Evaluation Committee

Internal evaluator

Prof. Douglas O'Shaughnessy INRS-EMT

External evaluator

Research supervisor

Prof. Arash Mohammadi Concordia University

Prof. Tiago H. Falk INRS-EMT

©Marilia Karla Soares Lopes, 2021

Acknowledgements

First I would like to express all my gratitude to my supervisor Dr. Tiago H. Falk, thank you for giving me the opportunity to start my scientific career, thank you for the encouragement, for the patience, for the trust, and for sharing immense knowledge and giving me the directions that helped me so much in research and in my personal development. I also want to thank my co-supervisor Dr. Raymundo Cassani, who was always there to help me, clarifying all the doubts I had during the research, thank you for your patience, knowledge and for helping me in the development of this research. I would also like to thank Prof. Douglas O'Shaughnessy and Prof. Arash Mohammadi for accepting to serve as members of the evaluation committee, as well as the INRS-EMT staff and faculty members.

I would like to extend my thanks to my colleagues at MuSAELab, especially Belmir Junior, for the great friendship, emotional support and for sharing good times and laughs, I am very grateful to have you in my life.

Sou eternamente grata à minha família, por sempre acreditarem em mim e no meu potencial, muitas vezes até mais do que eu. Agradeço a minha avó Gercina, pelo afeto e carinho e por sempre orar por mim, aos meus pais Sônia e José Hilton, por todo cuidado comigo, todo amor que recebo e preocupação, agradeço ao meu irmão Diego, pelo amor e cuidado. Agradeço a minha irmã Isabella (Bebé), por ser minha metade nessa vida, sempre me dando conselho, me colocando pra cima e me apoiando. Mesmo longe vocês se fazem presente e aquecem meu coração todos os dias, amo vocês. Agradeço aqueles que se fazem presentes na minha vida e que mesmo estando do outro lado da América estão me dando todo suporte emocional, muito obrigada.

Enfin je voudrais remercier mon amour, qui a toujours été à mes côtés et n'a jamais lâché ma main, merci de m'encourager, de faire de moi une meilleure personne chaque jour, merci d'être toujours avec moi dans les bons et les mauvais moments, merci de faire partie de ma vie, je t'aime Olivier.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease accounting for 60–80% of dementia cases worldwide. There is no cure for AD, but early diagnosis can decrease the severity of the disorder in addition to improving the quality of life of patients, their families and caregivers. Biomarkers based on electroencephalography (EEG) have emerged as a promising tool in the study of AD, with the advantage of being non-invasive, less expensive, and potentially portable when compared to other biomarkers. One such biomarker has been the so-called "modulation spectral patch feature". Such features were found based on **visual** inspection of modulation spectrogram from healthy controls and age-matched AD patients. Over the last few years, however, innovations in machine learning, in deep neural networks, have revolutionized many biomedical image and signal processing applications. In this thesis, we explore their use in building better biomarkers for AD assessment. In particular, we explore the use of saliency maps obtained from classification using convolutional neural networks (CNN) to extract optimal feature patches in a **data-driven** sense.

The study relies on data collected from fifty-four participants, including 20 healthy controls, 19 patients with mild AD, and 15 moderate-to severe AD patients. All participants consented to participate in the study. Twenty-channel EEG signals were acquired during eyes-closed resting-state sessions of eight minutes. The EEG recordings were filtered between 0.5-45 Hz and then pre-processed using wavelet-enhanced independent components analysis in order to automatically remove artifacts. The average saliency map was extracted from the validation set in order to highlight the relevant modulation "patches" in a data-driven manner. The CNN model has two convolutional layers and three fully connected layers. We then use the new regions found by the saliency map as features to be input to a support vector machine (SVM) classifier. Experimental results are compared to those achieved with the patch features found by visual inspection and improved accuracy is achieved with the proposed method. Lastly, regression tests are performed and show that the proposed features are indeed measuring neural changes due to neural degeneration due to AD and not due to normal aging.

Overall, the study shows that EEG modulation spectrograms coupled with CNN saliency maps are capable of extracting relevant features for Alzheimer's disease diagnosis. The data-driven aspect was capable of finding useful patches not detected via human visual inspection. Future work should explore the importance of each EEG channel, potentially leading to a more portable and costeffective solution.

Keywords Alzheimer's disease (AD), electroencephalography (EEG), convolutional neural networks (CNN), saliency maps.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie progressive neurodégénérative qui représente 60 à 80% des cas de démence dans le monde. Il n'y a pas de remède contre la MA, mais un diagnostic précoce peut diminuer la gravité de la maladie en plus d'améliorer la qualité de vie des patients, de leurs familles et de faciliter le travail des soignants. Les biomarqueurs basés sur l'électroencéphalographie (EEG) sont devenus des outils prometteurs dans l'étude de la MA, avec l'avantage d'être non invasifs, moins coûteux et potentiellement portables par rapport à d'autres biomarqueurs. Parmi ces biomarqueurs, nous présentons dans ce travail un ensemble de caractéristiques de signaux nommée "patch spectral de modulation". De telles caractéristiques ont été trouvées sur la base d'une inspection **visuelle** du spectre de modulation sur des sujets sains et des patients atteints de MA du même âge. Au cours des dernières années, cependant, les innovations en apprentissage automatique, par les réseaux de neurones profonds, ont révolutionné de nombreuses applications de traitement d'images et de signaux biomédicaux. Dans cette thèse, nous explorons leur utilisation dans la construction de meilleurs biomarqueurs pour l'évaluation de la MA. En particulier, nous explorons l'utilisation de cartes de saillance obtenues à partir de la classification par un réseau de convolutions (CNN) afin d'extraire des paths spectral de modulation optimaux dans un sens plus **orienté-données**.

L'étude repose sur des données recueillies auprès de cinquante-quatre participants, dont 20 sujets sains, 19 patients atteints de MA légère et 15 patients atteints de MA modérée à sévère. Tous les participants ont consenti à participer à l'étude. Des signaux EEG à vingt canaux ont été acquis au cours de séances de huit minutes à l'état de repos et les yeux fermés. Les enregistrements EEG ont été filtrés entre 0,5 et 45 Hz, puis pré-traités à l'aide d'une analyse en composantes indépendantes améliorée par ondelettes afin de supprimer automatiquement les artefacts. La carte de saillance moyenne a été extraite de l'ensemble de validation afin de mettre en évidence les "patchs" de modulation pertinents d'une manière orientée données. Le modèle CNN comporte deux couches convolutives et trois couches entièrement connectées. Nous utilisons ensuite les nouvelles régions trouvées par la carte de saillance comme caractéristiques à entrer dans un classificateur de machine à vecteurs de support (SVM). Les résultats expérimentaux sont comparés à ceux obtenus avec les caractéristiques de patch trouvées par inspection visuelle et une précision améliorée est obtenue avec la méthode proposée. Enfin, des tests de régression sont effectués et montrent que les caractéristiques de signaux proposées mesurent bien des changements neuronaux dus à la dégénérescence neuronale de la MA et non dus a celle du vieillissement normal.

Dans l'ensemble, l'étude montre que les spectres de modulation EEG couplés à des cartes de saillance CNN sont capables d'extraire des caractéristiques pertinentes pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Cette approche, axée sur les données, était capable de trouver de nouveaux patchs spectraux non détectés par une inspection visuelle humaine. Les travaux futurs devraient explorer l'importance de chaque canal EEG, afin de réduire le nombre d'électrodes et mène potentiellement à une solution plus portable et plus rentable. **Mots-clés** Maladie d'Alzheimer (MA), électroencéphalographie (EEG), réseaux de neurones convolutifs (CNN), cartes de saillance.

Contents

Ackn	Acknowledgements iii				
\mathbf{Abst}	Abstract				
Résu	Résumé vi				
Cont	Contents i:				
\mathbf{List}	List of figures x				
\mathbf{List}	List of tables xiii				
\mathbf{List}	abbreviations x	v			
Svno	is	1			
0. 0. 0.	Introduction	$1 \\ 3 \\ 4 \\ 4 \\ 5 \\ 5 \\ 6 \\ 7 \\ 7 \\ 7 \\ 8 \\ 8 \\ 8 \\ 8 \\ 8 \\ 8 \\ 8$			
0	Résultats et discussions	$9 \\ 9 \\ 4 \\ 5 \\ 5 \\ 7$			
1 In 1. 1. 1.	oduction 1 Dementia and Alzheimer's disease 1 Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease 2 Existing AD biomarkers 2 1.3.1 Cerebrospinal fluid (CSF) 2	9 1 2 2			

		1.3.2 Magnetic resonance imaging (MRI)	22
		1.3.3 Positron emission tomography (PET)	23
		1.3.4 Magnetoencephalography (MEG)	23
		1.3.5 Electroencephalography (EEG)	23
	1.4	Thesis objective	24
	1.5	Publications derived from the thesis	24
	1.6	Thesis organization	24
2	Bac	kground	27
	2.1	Electroencephalography in Alzheimer's disease	27
		2.1.1 Slowing of the EEG	28
		2.1.2 Reduced complexity and synchrony	28
		2.1.3 Neuromodulatory deficit	28
	2.2	EEG pre-processing	29
	2.3	EEG feature extraction	29
		2.3.1 Spectral power	29
		2.3.2 Amplitude modulation rate-of-change	30
		2.3.3 Modulation spectrum patches	30
	2.4	Classification/Regression	33
		2.4.1 Linear regression	33
		2.4.2 Support vector machine	33
		2.4.3 Random forest \ldots	34
		2.4.4 Convolutional neural networks	34
	2.5	Figures-of-merit	37
3	Mat	terials and Methods	39
	3.1	Dataset	39
	3.2	EEG acquisition and pre-processing	40
	3.3	CNN classification	41
4	\mathbf{Res}	ults and discussion	47
	4.1	CNN accuracy	47
	4.2	Saliency map-based masking and AD classification	49
		4.2.1 Feature importance	49
	4.3	Correlation of proposed features and age	64
5 Conclusions and Future Wor		clusions and Future Work	67
	5.1	Conclusions	67
	5.2	Study limitations and future work	68
Bi	bliog	graphy	71

List of figures

1.1	Dementia infographic circulated by the WHO to raise awareness about dementia. Image taken from [65]	20
2.1	(a) Signal processing steps to compute the amplitude modulation rate-of-change features. (b) Bandpass filtered EEG signals and their time envelopes. Adapted from [26]	91
2.2	Signal processing steps for the computation of the EEG power modulation spectro- gram. Image from [24]. The block " abs " indicates the absolute value, and the "FT"	21
0.0	indicates the use of the Fourier transform.	32
2.3	Regions identified in the modulation power domain. Image modified from [22]	32
$2.4 \\ 2.5$	Representation of a saliency maps. Example generated from a pretrained VGG16	$\frac{55}{36}$
3.1 3.2	EEG electrode placement 20 channels	40
3.3	is partitioned into validation, testing, and training subsets	42
3.4	saliency map	43
3.5	saliency map	44
	indicates saliency man	44
3.6	Illustration of the masking procedure of Experiment 4. Diff indicates difference between the power modulation spectrograms of the two classes and SM indicates	
07		44
১.1 ২ হ	Steps taken to find optimal masks	40 45
3.9	Overview of the proposed system architecture for CNN saliency-based feature extrac-	40
5.0	tion.	46
4.1	Average saliency map for each task with the raw dataset	48
4.2	Average saliency map for each task with the wICA dataset	49

4.3	Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the raw dataset -	
	Experiment 1 settings	52
4.3	Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the raw dataset -	
	Experiment 1 settings (continued).	53
4.4	Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the wICA dataset -	
	Experiment 1 settings	54
4.4	Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the wICA dataset -	
	Experiment 1 settings (continued).	55
4.5	Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the raw dataset -	
	Experiment 4 settings	58
4.5	Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the raw dataset -	
	Experiment 4 settings (continued).	59
4.6	Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the wICA dataset -	
	Experiment 4 settings	60
4.6	Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the wICA dataset -	
	Experiment 4 settings (continued).	61

List of tables

3.1	Participant demographic details	39
3.2	CNN hyper-parameter tuning details	41
4.1	CNN classification results on the validation set	48
4.2	Best combination of threshold and number of clusters for each of the three experi-	-
4.9	ments on the raw dataset.	50
4.3	Best combination of threshold and number of clusters for each of the three experi-	50
4.4	Performance comparison on raw dataset achieved with best threshold-cluster settings	50
	from Table 4.2 and an SVM classifier. Bold values indicate the highest accuracy	
	achieved for a given classification task.	50
4.5	Performance comparison on wICA dataset achieved with best threshold-cluster set-	
	tings from Table 4.3 and an SVM classifier. Bold values indicate the highest accuracy	
	achieved for a given classification task	50
4.6	Top 24 features selected from the raw dataset - Exp. 1	56
4.7	Top 24 features selected from the wICA dataset - Exp. 1	57
4.8	Top 24 features selected from the raw dataset - Exp. 4	62
4.9	Top 24 features selected from the wICA dataset - Exp. 4	63
4.10	Age prediction RMSE on the raw dataset using Experiment 1 settings. Comparisons	
	are made with a random regression model.	65
4.11	Age prediction RMSE on the wICA dataset using Experiment 1 settings. Compar-	
	isons are made with a random regression model.	65
4.12	Age prediction RMSE on the raw dataset using Experiment 4 settings. Comparisons	
	are made with a random regression model.	65
4.13	Age prediction RMSE on the wICA dataset using Experiment 4 settings. Compar-	
	isons are made with a random regression model.	65

List of abbreviations

AD	Alzheimer's disease
AD1	Mild-AD patients
AD2	Moderate-to-severe AD patients
ANNs	Artificial neural networks
CNN	Convolutional neural networks
CSF	Cerebrospinal fluid
DL	Deep learning
EEG	Electroencephalography
FN	False negative
FP	False positive
FT	Fourier transform
ICA	Independent component analysis
MCI	Mild cognitive impairment
MEG	Magnetoencephalography
MMSE	Mini-mental state examination
MOD	Amplitude modulation features rate-of-change
MRI	Magnetic resonance imaging
Ν	Healthy normal elderly controls
PET	Positron emission tomography
PSD	Power spectral density
RBF	Radial basis function
RF	Random forest
RMSE	Root mean square error
rsEEG	Resting-state eyes-closed
SOTA	State-of-the-art
SVMR	Support vector machine regression
TN	True negative
ТР	True positive
WHO	World health organisation
wICA	Wavelet-enhanced independent component analysis

SYNOPSIS: SUR L'UTILISATION DES "SALIENCY MAPS" POUR L'AMÉLIORATION DES CARACTÉRISTIQUES "MODULATION SPECTRAL PATCH" POUR LE DIAGNOSTIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

0.1 Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie cérébrale dégénérative qui est la cause la plus fréquente de démence [90, 12]. Le terme démence est utilisé pour désigner un certain nombre de troubles neurodégénératifs causés par des dommages ou la mort de neurones. La progression de la démence entraîne la perte de fonctions cognitives (par exemple, la mémoire, le raisonnement, la communication) et comportementales qui interfèrent avec la vie quotidienne de l'individu. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) "la démence est l'une des principales causes d'invalidité et de dépendance chez les personnes âgées dans le monde" [65]. En 2018, on estimait que 50 millions de personnes étaient atteintes de démence dans le monde et les projections suggèrent que ce nombre devrait atteindre 152 millions d'ici 2050 [69], la maladie d'Alzheimer représentant la majorité des cas. Avec une population mondiale qui vieillit rapidement, le nombre de cas de maladie d'Alzheimer devrait augmenter continuellement. Les chercheurs pensent que la détection précoce sera essentielle pour prévenir, ralentir et même arrêter la maladie d'Alzheimer. Chaque année, près de 10 millions de nouveaux cas de démence sont signalés dans le monde. Environ 60% d'entre eux proviennent de pays à revenu faible ou intermédiaire [65]. La démence représente un impact social et économique important. Par exemple, le coût mondial total estimé par la démence en 2018 s'élève à 1 000 milliards de dollars US, en termes de coûts médicaux et sociaux directs. D'ici 2030, ce nombre atteindra 2000 milliards de dollars US [69]. En raison de son impact social et économique important, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a reconnu la démence comme une priorité de santé publique et, en mai 2017, a approuvé un plan d'action appelant à une réponse mondiale de santé publique à cette "crise" de la démence [67]. Au cœur de cette initiative se trouve l'amélioration des diagnostics précoces, car cela pourrait fournir de meilleurs soins et un meilleur soutien aux patients, à leurs familles et aux soignants [66]. En fait, bien qu'il n'existe actuellement aucun remède contre la MA, un diagnostic précoce permettrait l'application de traitements pouvant ralentir la progression de la maladie, réduisant ainsi sa gravité au fil du temps, en plus d'améliorer la qualité de vie des patients, des familles, et faciliter le travail des soignants. De plus, de nouveaux médicaments modificateurs de la maladie en cours d'étude ou de développement sont susceptibles d'être plus efficaces lorsqu'ils seront administrés pendant les premiers stades de la maladie [28]. Cependant, le diagnostic de la MA est toujours un défi, étant donné qu'il s'agit d'une maladie qui engage des processus physiopathologiques 20 ans avant l'apparition des symptômes cliniques [85, 84]. En tant que tel, l'amélioration du diagnostic précoce est devenue un élément fondamental de la recherche et du traitement de la MA. Les symptômes de la MA peuvent survenir à trois stades différents [49] :

personnes de différentes manières :

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce montre déjà des changements dans le cerveau, le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR), bien que ces derniers ne présentent aucun symptôme. Il est donc extrêmement difficile de détecter la maladie à ce stade.

précoce (préclinique), léger et modéré à sévère (stade tardif). Leurs intensités peuvent affecter les

- Dans la deuxième étape, certains épisodes amnésiques peuvent survenir, comme l'oubli de mots courants, la difficulté à choisir le mot juste ou à se souvenir de l'emplacement de lieux familiers. Ces symptômes peuvent être remarqués par les patients eux-mêmes ou par leurs amis et leur famille. A ce stade, l'indépendance des individus dans les activités de la vie quotidienne n'est pas encore affectée. Cette étape est souvent appelée déficience cognitive légère (MCI). Cependant, tous les individus atteints de MCI ne progresseront pas forcément vers une MA légère et ce phénomène est encore inconnue [3, 35, 52]. Par exemple, environ 30% des personnes diagnostiquées comme MCI n'évolueront pas vers la démence MA à l'avenir.
- Dans la dernière étape, les symptômes sont notables, affectant les activités quotidiennes du patient. Ce stade est subdivisé en deux catégories, la AD modérée ou intermédiaire et la AD sévère ou tardive. Au stade intermédiaire de la MA, certains symptômes psychologiques commencent à apparaître, par exemple, méfiance, délire ou comportement compulsif, néanmoins l'individu peut toujours participer aux activités quotidiennes avec de l'aide. Au stade avancé de la MA, les symptômes sont graves: dépendance du personnel médical 24 heures sur 24, incapacité d'interagir avec l'environnement et perte de mémoire plus frequente.

0.1.1 Diagnostic et traitement de la maladie d'Alzheimer

Actuellement, la définition d'un diagnostic précis de la MA n'est possible que grâce à un examen structurel post-mortem du cerveau. Parmi les critères de diagnostic clinique de la MA, les spécialistes peuvent utiliser les antécédents médicaux, d'autres évaluations, telles que le Mini-Mental State Examination (MMSE) [60] et le Clinical Dementia Rating (CDR) [62], ainsi que l'évaluation physique, des examens neurologiques et des tests diagnostiques.

Bien que ces tests puissent montrer une très bonne sensibilité, beaucoup ne peuvent détecter les problèmes qu'une fois les symptômes présents. Ceci étant, la communauté scientifique s'efforce de trouver des biomarqueurs témoignant de la présence de la maladie avant l'apparition des symptômes car il est considéré que les interventions thérapeutiques sont plus efficaces lorsqu'elles sont administrées aux premiers stades de la maladie, avant que la perte neuronale ne se produise [50].

Une partie de ces biomarqueurs récemment proposés sont basés sur la neuroimagerie structurelle (e.g. volumes hippocampiques basés sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM)) [2, 39], sur des échantillons de sang et d'urine [59], sur les fluides de la colonne vertébrale cérébrale (par exemple, les niveaux de tau et de bêta-amyloïde) [18], et par le profilage du risque génétique [88]. Plus récemment encore, les chercheurs se sont intéressés à l'électroencéphalographie (EEG) comme un candidat prometteur parmi les biomarqueurs [79, 19].

En ce qui concerne les traitements, différentes solutions sont explorées: les médicaments favorisant la mémoire, les traitements de changements comportementaux et de cycle de sommeil, les traitements alternatifs de remèdes à base de plantes ou encore plus récemment, l'aducanumab (Aduhelm). En réalité, ces traitements servent davantage à minimiser les symptômes résultant de la MA et donc à améliorer la qualité de vie du patient plutôt que traiter directement la maladie. Il est important que le patient, en plus de ses soignants, soit suivi par un médecin. Durant les séances, un questionnaire est réalisé en tenant compte des antécédents du patient tels que l'âge, l'état de santé général, la gravité des symptômes, entre autres, afin de choisir le traitement le plus approprié pour le patient.

0.1.2 Objectif de la thèse

Au cours des dernières années, les innovations en apprentissage automatique, en particulier avec les réseaux de neurones profonds, ont révolutionné de nombreuses applications de traitement d'images et de signaux biomédicaux [87, 91, 92]. Habituellement, dans les études sur la MA, ces images sont extraites d'IRM ou de TEP, avec l'inconvénient que la MA ne soit déjà bien avancée, limitant ainsi le potentiel de détection précoce. Dans cette thèse, nous proposons de surmonter cette limitation. Plus précisément, une nouvelle méthode basée sur le spectre de modulation est proposée pour mieux évaluer la MA. En particulier, nous explorons l'utilisation de cartes de saillance [80] obtenues à partir d'une classification utilisant des réseaux de neurones convolutifs (CNN) pour extraire des caractéristiques optimales **data-driven**. Des comparaisons avec des caractéristiques extraites par inspection visuelle sont effectuées et l'efficacité de la méthode proposée est mise en évidence.

0.2 Fondement théorique

L'électroencéphalographie est une mesure biologique qui consiste à détecter l'activité électrique générée par la décharge de neurones. Un ensemble d'électrodes est placé sur le cuir chevelu du sujet à des endroits spécifiques pour enregistrer l'activité sous-jacente du cortex [14]. Comme chaque sujet a une forme et une taille de tête différentes, une façon de réduire les variations consiste à suivre un modèle de positionnement et d'espacement entre les électrodes. L'une des dispositions les plus utilisées est le système international 10-20, où les électrodes sont placées dans une grille qui résulte de la division des lignes avant-arrière (de nasion à inion) et des lignes de gauche à droite (de gauche à aux points préauriculaires droits) en segments de 10% et 20% de la distance totale, couvrant tout le cuir chevelu. Une fois les signaux mesurés, un certain nombre de caractéristiques différentes peuvent être extraites, décrivant différents processus [83, 64]. Au cours de la dernière décennie, de nombreux travaux ont également montré que les signaux peuvent être utilisés pour détecter différentes maladies et troubles corticaux [64], y compris la MA [19, 79].

0.2.1 Electroencéphalographie dans la maladie d'Alzheimer

L'EEG s'est avéré être un outil utile dans l'étude de la MA, car il présente plusieurs avantages par rapport aux autres modalités de neuroimagerie, notamment le caractère non invasif, le moindre coût, la portabilité et le potentiel d'extraction de biomarqueurs pour une détection très précoce de la MA. Au fil des ans, de nombreuses études ont rapporté plusieurs changements dans l'EEG avec la MA, notamment : un ralentissement de l'EEG, une complexité réduite, des perturbations de la synchronie entre les parties du cortex et un déficit neuromodulateur [30, 19].

0.2.2 Pré-traitement EEG

L'enregistrement EEG est une méthode dans laquelle des fenêtres temporelles spécifiques sont extraites du signal EEG continu. Les segments obtenues sont appelés "epoch" et des durées de fenêtres comprises entre 1 et 60 secondes ont été explorées, des fenêtres inférieures à 10 secondes ayant été plus largement rapportées dans la littérature AD. Ensuite, la suppression des artefacts est nécessaire. Les signaux EEG bruts sont souvent contaminés par de nombreux artefacts qui peuvent entraver l'analyse du signal. Ceux-ci peuvent inclure :

• Artéfacts non physiologiques causés par des perturbations provenant de l'environnement, tels que le bruit de la ligne électrique et le bruit des électrodes dus à un mauvais contact avec la peau. Artéfacts physiologiques résultant de l'activité oculaire, musculaire, respiratoire et cardiaque qui peuvent être propagés et mesurés par les électrodes EEG, ainsi que les mouvements de la tête, la transpiration provoquant un changement d'impédance ou les artefacts liés à la marche/course lors d'expérience avec un système EEG portable.

Traditionnellement, les segments EEG contaminés étaient retirés par inspection visuelle. Cette méthode nécessitait une expertise humaine et une diminution significative des données disponibles. Pour surmonter ce problème, des algorithmes de suppression automatisés ont été proposés, le plus courant étant l'analyse de composantes indépendantes (ICA). Cette technique est basée sur le principe que les artefacts et l'activité cérébrale pourraient être séparés en fonction de leurs différentes propriétés statistiques. Alors que cette technique repose sur une intervention humaine pour identifier les composants contaminés par des artefacts, d'autres méthodes ont tenté d'automatiser la procédure avec une transformation en ondelettes, générant ainsi ce que l'on appelle le wavelet-ICA (wICA) [25]. Une analyse approfondie de l'impact des algorithmes de suppression d'artefacts automatisés sur le diagnostic de la MA basée sur l'EEG a été réalisée et s'est avérée fournir des informations utiles [23].

0.2.3 Caractéristiques EEG

Patchs de spectre de modulation

Les patchs extraits du spectre de modulation contiennent des informations sur les changements spectraux et temporels des signaux EEG, plus spécifiquement, le changement d'amplitude des composantes spectrales au cours du temps. Premièrement, une représentation temps-fréquence X(t, f)des signaux EEG est extraite à partir de la représentation temporelle x(t). Cette cartographie peut être obtenue par exemple avec une transformée de Fourier à court terme ou une transformée en ondelette. Afin de mesurer la dynamique temporelle de chaque composante spectrale, une seconde transformation est effectuée sur la dimension temporelle de la representation temps-fréquence. Elle est réalisée avec une transformée de Fourier (FT) de l'amplitude de chaque composante spectrale, ce qui en résulte est un spectre de modulation $X(f, f_{mod})$. Dans cette thèse, l'objectif est de remplacer l'inspection visuelle humaine par une extraction de patch automatisée. Nous extrayons des spectres de modulation de puissance de dimension 45×45 où chaque valeur correspond à une résolution de 1 Hz.

0.2.4 Classification/Régression

Dans cette thèse, nous avons réalisé une classification à l'aide d'un CNN pour identifier, à partir des données relatives aux patients, si ceux-ci sont en bonne santé, atteint de MA légère ou atteint de MA modérée à sévère. Pour chaque spectre de modulation, une carte de saillance a été calculée à partir du modèle. Une carte de saillance informe sur les parties critiques du spectre qui ont été le plus utile au modèle pour sa classification. De l'ensemble de ces cartes de saillance est extrait les patchs ou parties du spectre les plus utiles pour l'identification de MA parmi tous les individus étudiés. De ces patchs de nouvelles caractéristiques ont été extraites et un second étage de classification avec un SVM a permis d'évaluer la pertinence des patchs trouvés avec le CNN. D'autres part, l'âge est connu pour être un facteur important dans la prédiction du degré de MA. Ainsi, il est important d'évaluer si les nouvelles caractéristiques font réellement la distinction entre les patients sains et les patients atteints de MA, ou servent simplement de corrélat de l'âge. De ce fait, nous avons par la suite réalisé une régression pour estimer si les caractéristiques proposées pouvaient estimer l'âge avec plus de précision que le hasard. Des machines à vecteurs de support de régression, des modèles de régression linéaire et de régression de "foret aléatoire" ont été utilisés pour la régression. En ce qui concerne les figures montrant les résultats de classification, les métriques suivantes ont été utilisées : exactitude, F1-score, précision et rappel. Pour la tâche de régression, l'erreur quadratique moyenne (RMSE) a été utilisée. Tous les modèles utilisés ici ont été implémentés avec la bibliothèque open source scikit-learn programmer en Python [71].

0.3 Matériaux et méthodes

0.3.1 Jeu de données

Les données EEG ont été collectées auprès de cinquante-quatre participants. L'ensemble de données est divisé en trois groupes différents : (i) le groupe N se compose de 20 individus âgés sains et

normaux, (ii) le groupe AD1 est constitué de 19 individus atteints de MA légère et (iii) le groupe AD2 est constitué de 15 patients diagnostiqués avec une MA allant de modérée à sévère.

0.3.2 Acquisition et prétraitement EEG

L'acquisition des signaux EEG a été réalisée à l'aide de vingt électrodes placées suivant le système de montage international 10-20. Durant l'expérience les sujets étaient au repos et les yeux fermés (rsEEG). Cette approche est la plus courante pour l'étude EEG de la MA, car elle a l'avantage de réduire les artefacts dus aux mouvements de la tête et des yeux et offre une position plus confortable pour les patients âgés [19]. Ainsi, les données EEG ont été recueillies avec des participants éveillés, détendus et les yeux fermés pendant au moins huit minutes. Par la suite nous avons considéré deux jeux de signaux EEG. Le premier, appelé "jeu de données brutes", correspond aux données EEG uniquement prétraitées avec un filtre passe-bande FIR à phase zéro d'une bande passante de 0,5 à 45 Hz. Le second, appelé "jeu de données wICA", passe par une étape de traitement supplémentaire dans laquelle l'algorithme wICA sera appliqué pour supprimer tous les artefacts de mouvement musculaire et/ou oculaire qui peuvent être présents dans les signaux.

0.3.3 Classification CNN

Comme mentionné précédemment, nous avons entraîné un CNN avec des spectres de modulation de puissance. Ces spectres ont été préalablement normalisés de manière à obtenir une distribution centrée réduite. Une fois le modèle entraîné, nous avons extrait des cartes de saillance pour identifier les régions/patchs du spectre les plus utiles à la classification entre les trois différents niveaux de la MA. Cinq combinaisons de classification ont été explorées: N vs AD1 vs AD2 (discrimination multi-classes), N vs AD (diagnostic de la MA), N vs AD1 (détection précoce de la MA), AD1 vs AD2 (progression de la MA) et N vs AD2 (détection tardive de la MA).

En termes de quantité de données disponible, les 54 sujets avaient un minimum de 460 "epoch", obtenues via un fenêtrage de 8 secondes et un chevauchement de 1 seconde entre les fenêtres, correspondant donc à environ huit minutes de données EEG. Étant donné que l'ensemble de données disponible est relativement petit, une validation croisée k-fold est nécessaire avec k définie a 5. En plus d'un jeu de données d'apprentissage, une partie des données ont été placées dans un ensemble de validation afin de régler les paramètres du CNN et obtenir un modèle optimal. Les cartes de saillance sont ensuite extraites à partir de la dernière couche dense du CNN pour chaques spectres provenant du jeu de données d'apprentissage passés en entrée. Les cartes de saillance ainsi obtenues ont été fusionnées pour obtenir une carte finale. Afin de réduire le nombre de régions utiles du spectre en un plus petit ensemble de clusters et de manière similaire aux patchs proposés dans [22], nous avons utilisé un algorithme de clustering sur la carte de saillance moyenne obtenue. Pour trouver les clusters optimaux propres à chacune des combinaisons de classes testées, nous proposons d'abord de prendre la différence entre la moyenne des spectres de modulation de chaque classe. La spectre résultant de cette différence est ensuite masqué en utilisant la carte de saillance. Quatre approches de masquage distinctes sont testées, de la plus générique à la plus spécialisée, pour explorer leur impact sur la précision globale.

En fin de compte, nous voulons minimiser la dimensionnalité des caractéristiques à entrer dans un SVM. Les travaux antérieurs basés sur l'EEG se sont appuyés sur 24 caractéristiques d'entrée (par exemple, [36, 23]) et nous suivons cette procédure pour permettre des comparaisons cohérentes avec les travaux antérieurs. Nous utilisons 25% de l'ensemble d'apprentissage pour trouver les 24 meilleures caractéristiques en utilisant la valeur F de la méthode ANOVA calculée entre chaque classe. Comme noyau de la SVM, nous utilisons une fonction de base radiale (RBF) avec gamma γ = 1/24, où 24 est le nombre de caractéristiques et C = 1. Le schéma fonctionnel global du système proposé, comprend: l'étape d'extraction de caractéristiques, et enfin la classification SVM suivant une procédure de test "leave-one-subject-out". Pour chaque sujet, le classificateur est formé avec les données de N - 1 sujets qui sont échantillonnés au hasard et la procédure est répétée 10 fois.

0.4 Résultats et discussions

0.4.1 Précision CNN

Dans un premier temps, nous avons exploré les performances du modèle sur le jeu de données de validation, afin d'évaluer l'efficacité des cartes de saillance obtenues pour la détection d'AD. Le tableau 4.1 rapporte les résultats obtenus pour chacune des cinq tâches de classification, pour les

jeux de données bruts et wICA. Nous utilisons uniquement l'exactitude (Acc) et le score F1 pour cette analyse. Comme on peut le voir, à l'exception de la tâche N vs AD, le prétraitement wICA a permis d'améliorer l'exactitude de la majorité des tâches de classification. Dans l'ensemble, les tâches N vs AD2 avec pré-traitement wICA ont donné l'exactitude et le score F1 les plus élevés. Ceci est attendu car les changements neuronaux avec la MA modérée à sévère sont probablement les plus importants par rapport à un EEG sain, ce qui permet au CNN de les distinguer plus facilement. Les scores d'exactitudes obtenues sont conformes à celles rapportées précédemment pour les epochs EEG non contaminés sélectionnées manuellement (par exemple, [36]), ce qui montre le potentiel du CNN à trouver des caractéristiques discriminatoires pour la classification AD, validant ainsi l'utilisation du cartes de saillance pour l'extraction de caractéristiques.

Ensuite, puisque l'utilisation d'un CNN montre de bon résultat, nous procédons à l'étude des cartes de saillance générée pour chaque électrode. Bien que chaque carte extraite possède des informations à l'électrode qui lui correspond, nous explorons ici l'utilisation d'un seul masque général pour toutes les électrodes. Pour cela l'ensemble de ces cartes est moyenné pour former la carte finale utilisée pour la suite du traitement. À première vue, des régions similaires aux patchs rapportés dans [21] sont visibles, néanmoins d'autres patchs supplémentaires sont mis en valeur par notre modèle. Ensuite, nous explorons le meilleur seuil et le meilleur nombre de clusters pour chacune des quatre expériences testées pour les ensembles de données brutes et wICA. Nous utilisons l'exactitude de la classification AD finale avec le SVM comme métrique à optimiser.

Les tableaux 4.2 et 4.3 montrent les meilleurs seuils et le nombre de clusters trouvés pour chacune des quatre expériences décrites dans la section 3.3 pour les ensembles de données brutes et wICA, respectivement. Les tableaux 4.4 et 4.5, à leur tour, montrent l'exactitude obtenue pour chacune de ces combinaisons "seuil versus nombre de clusters". Dans les tableaux, nous ajoutons également les résultats obtenus avec les caractéristiques des patchs de spectre de modulation de puissance utilisé dans [21] et les considérons comme résultats de référence. Comme on peut le voir, sur l'ensemble de données brutes, les fonctionnalités proposées pourraient surpasser les résultats de référence sur trois des cinq tâches (c'est-à-dire N vs AD1 vs AD2, AD1 vs AD2 et N vs AD2). Sur l'ensemble de données wICA, à leur tour, les caractéristiques proposées ont largement surpassé la référence sur les cinq expériences. Ces résultats suggèrent également qu'un masque basé sur un plus grand nombre de classes augmente l'exactitude de classification. Ainsi, pour la suite de la thèse, seuls les paramètres des l'expériences 1 et 4 seront considérés.

Importance de la fonctionnalité

Après avoir trouvé le seuil et le nombre de clusters optimaux pour chaque tâche, l'étape suivante a été d'extraire les caractéristiques de chaque patch et d'identifier grâce au SVM quelles sont les caractéristiques fournissant le plus d'information et à quelle partie du spectre appartiennent-elles. Nous présentons d'abord les analyses des paramètres de l'expérience 1, puis nous procédons aux paramètres de l'expérience 4 avec une comparaison finale entre eux. En fin de compte, la comparaison avec les correctifs détectés visuellement dans [21] fournira des informations sur les avantages de l'utilisation de méthodes automatisées basées sur les données pour la tâche à accomplir.

Les figures 4.3 et 4.4 représentent les cartes de saillance utilisées pour chacune des cinq tâches de classification, pour les ensembles de données brutes et wICA, respectivement pour les paramètres de l'expérience 1. Dans chaque sous-figure, l'axe des abscisses correspond à la fréquence de modulation, l'axe des ordonnées à la fréquence conventionnelle, le tracé le plus à gauche montre les patchs trouvés avec le seuil optimal et le tracé le plus à droite les clusters trouvés. Dans chaque image, les régions pour chaque tâche sont étiquetées par la nomenclature " R_i ". Il est important de souligner que chaque tâche a ses propres régions d'importance, par exemple, la région R_1 de la tâche 1 peut différer de la région R_1 de la tâche 2. Ainsi, dans la liste des meilleurs caractéristiques des tableaux suivants, nous utilisons un indice de 1 à 5 pour identifier à quelle tâche appartient chaque patch présenté dans les figures 4.3 et 4.4 .

Une comparaison visuelle avec les trois premières régions trouvées dans [21] (voir la figure 2.3) suggère que la méthode proposée est capable de trouver des régions similaires, telles que P2 et P3 dans la figure 2.3, sur les cinq tâches, ainsi qu'un chevauchement de P1-P3 dans la tâche AD1 vs AD2 pour l'ensemble de données brutes. De plus, le meilleur résultat pour N vs AD, N vs AD1 et N vs AD2 a été obtenu par le même seuil (96%) et le même nombre de clusters (4). Pour le cas wICA, à son tour, les régions proposées semblent se chevaucher avec P1-P3 pour le tâche AD1 vs AD2. Pour les 4 autres tâches, des régions similaires aux P2 et P3 ont été trouvées, tandis que dans la tâche AD1 vs AD2, la région similaire à P2 apparaît divisée en deux régions. Néanmoins, notre méthode suggère également que les bandes bêta-mbeta et bêta-mgamma semblent importantes pour la plupart des tâches pour les ensembles de données brutes et wICA. C'est une nouvelle découverte qui n'était pas identifiable avec l'inspection visuelle dans [21]. Certaines recherches ont montré l'importance de l'activité de la bande gamma dans la MA [89], bien que cette région soit souvent

corrompue par des artefacts musculaires. Les résultats obtenus ici suggèrent que la dynamique temporelle des bandes bêta et gamma peut fournir des informations utiles sur la classification de la MA qui sont moins affectées par les artefacts, car les mêmes régions ont été trouvées à la fois pour les ensembles de données bruts et wICA.

Ensuite, nous explorons les 24 principales fonctionnalités utilisées par le SVM pour évaluer comment chacune de ces nouvelles fonctionnalités est utilisée. Les tableaux 4.6 et 4.7 définissent les meilleures caractéristiques pour chacune des cinq tâches, respectivement pour les jeux de données bruts et wICA. Comme on peut le voir, la plupart des régions sélectionnées correspondent à des fréquences plus basses, telles que delta-mdelta, delta-mtheta, delta-malpha, theta-malpha, theta-mbeta et alpha-mbeta, corroborant ainsi les résultats de [21] (sauf pour delta-mdelta). Pour AD1 vs AD2 dans l'ensemble brut, la région la plus importante dans les caractéristiques supérieures est R4, qui est composée de bêta-mbeta, d'où une nouvelle fonctionnalité non disponible dans [21].

On peut également observer que pour la tâche N vs AD, à la fois dans les jeux de données bruts et wICA, les caractéristiques extraites de la région temporelle prédominent celles du classement des 24 premiers. Ces résultats corroborent les études montrant une atrophie dans les régions corticales des régions temporales et pariétales [77]. De plus, dans la tâche AD1 et AD2, on peut voir que la plupart des caractéristiques appartiennent aux électrodes frontales et centrales, une région connue pour être affectée par la progression de la MA [33], probablement en raison de l'expansion de l'atrophie dans le cortex pariétal supérieur et frontal [34]. Fait intéressant, comme indiqué dans [23], les régions frontales sont généralement rejetées avec une analyse EEG reposant sur une inspection visuelle des EEG, car ces zones sont souvent contaminées par des artefacts de mouvement oculaire. Nos résultats suggèrent que ces régions importantes peuvent être à nouveau incorporées dans l'analyse EEG en utilisant des algorithmes de suppression d'artefacts automatisés, tels que wICA, et des caractéristiques qui pourraient être intrinsèquement plus robustes aux artefacts. Enfin, pour la tâche N vs AD1, on peut voir que pour les deux jeux de données, la grande majorité des caractéristiques du haut provenaient des régions frontale et temporale, de telles régions sont déjà connues dans la littérature liée au diagnostic précoce, connue sous le nom de région fronto-temporale [53].

En ce qui concerne le paramètre de l'expérience 4, les figures 4.5 et 4.6 montrent qu'en plus des régions similaires à [21], certaines des régions à haute fréquence (à la fois en termes de fréquence conventionnelle et de fréquence de modulation) apparaissent également dans les ensembles de don-

nées bruts et wICA, respectivement. Les tableaux 4.8 et 4.9 montrent à leur tour les 24 principales caractéristiques sélectionnées pour les ensembles raw et wICA, respectivement. Comme on peut le voir, dans le cas de l'ensemble wICA, ces caractéristiques à haute fréquence apparaissent dans les 5 meilleures des caractéristiques pour trois des cinq tâches, à savoir : N vs AD, N vs AD1 et AD1 vs AD2. Cela suggère que de telles plages de fréquences pourraient être utiles pour le diagnostic précoce et l'évaluation de la progression de la MA, fournissant ainsi de nouvelles informations non obtenues auparavant par inspection visuelle.

Certaines recherches ont montré l'importance de l'activité de la bande gamma dans la MA [89], bien que cette région soit souvent corrompue par des artefacts musculaires. Les résultats obtenus ici suggèrent que la dynamique temporelle des bandes bêta et gamma peut fournir des informations discriminatoires qui sont en effet affectées par les artefacts, car les régions n'ont été trouvées que pour l'ensemble de données wICA. Ces résultats corroborent également ceux de [23] qui ont montré l'importance de wICA dans l'évaluation automatisée de la MA basée sur les EEG.

En comparant les résultats des expériences 1 et 4, nous avons une amélioration de haute performance dans l'expérience 4, pour les tâches N vs AD et N vs AD1. Comme dans l'expérience 1, dans l'expérience 4, pour la tâche N vs AD, les caractéristiques extraites restent principalement de la région temporelle, à la fois pour l'ensemble de données wICA brut, cependant, dans l'ensemble de données wICA, en particulier, nous pouvons également noter que la plupart des caractéristiques ont été dérivés d'électrodes sur les régions temporale, pariétale et occipitale, tableaux 4.8 et 4.9, ceci est en accord avec l'analyse de l'atrophie sur les surfaces corticales au cours de la MA, indiquant que les patients MA présentent généralement des altérations temporelles et des régions pariétales [77].

La tâche N vs AD1 pour le jeu de données brutes montre également que les régions cérébrales les plus importantes appartiennent à la région frontale, cependant, pour le jeu de données wICA, où les performances sont largement supérieures à celles de l'expérience 1, nous avons remarqué un changement dans les caractéristiques sélectionnées, appartiennent à la région occipitale, suivant les résultats de [21]. Mais ici, on observe aussi que ces régions appartiennent majoritairement à la fréquence bêta-mgamma. Pour les autres tâches, les régions cérébrales les plus explorées suivent celles explorées dans l'expérience 1.

0.4.2 Corrélation des caractéristiques proposées et de l'âge

Comme mentionné précédemment, l'âge a une relation connue pour la MA. Étant donné que les groupes de populations saines et celles atteintes d'AD n'ont pas le même âge, il est important de vérifier que les caractéristiques extraites soit corrélé avec la neurodégénérescence due à la maladie et décorréler de l'âge. Tout d'abord, nous explorons dans quelle mesure les 24 meilleures caractéristiques peuvent être utilisées pour prédire l'âge. À cette fin, nous utilisons trois régresseurs différents pour tester la prédiction de l'âge à partir des 24 meilleures caractéristiques, à savoir : SVMR, régression linéaire et régression de forêt aléatoire. Nous utilisons également un régresseur de prédiction d'âge aléatoire pour les comparaisons. Avec ce régresseur aléatoire, nous mélangeons l'âge des participants de manière aléatoire. Pour cette tâche, nous combinons les trois partitions de l'ensemble de données et les re-divisons en deux ensembles d'entraînement et de test en utilisant respectivement 75% et 25% des échantillons. Cette partition est répétée 100 fois et le RMSE moyen et les écarts types sont indiqués.

Les tableaux 4.10 et 4.11 montrent les résultats en utilisant les paramètres de l'expérience 1 pour les jeux de données bruts et wICA, respectivement. Les tableaux 4.12 et 4.13, à leur tour, montrent les résultats en utilisant les paramètres de l'expérience 4. Pour s'assurer que les différences avec le régresseur aléatoire ne sont pas significatives, un test T a été effectué avec un niveau de confiance de 99% (p > 0.01); le package statistique python scipy.stats a été utilisé pour ce test. Les tâches qui ont abouti à des résultats significativement différents du hasard sont représentées par un astérisque dans les tableaux. Comme on peut le voir, pour la majorité des régresseurs testés, les caractéristiques proposées pourraient estimer l'âge uniquement au niveau du hasard, suggérant ainsi que les caractéristiques proposées ne capturent pas exclusivement les changements normaux liés au vieillissement dans l'EEG et capturent également des informations sur la neurodégénérescence. De plus, tous les tests de régression linéaire ont atteint le hasard, suggérant ainsi que le lien entre les caractéristiques proposées et le vieillissement pour quelques tâches pourrait être hautement non linéaire.

Dans l'ensemble, les fonctionnalités proposées se sont avérées robustes aux artefacts, car les résultats avec l'ensemble de données brutes étaient conformes (et souvent dépassés) à ceux obtenus après wICA. Cela suggère que le CNN se concentre sur les régions du spectrogramme de modulation de puissance non fortement contaminées par le bruit. Fait intéressant, wICA avec les paramètres de l'expérience 4 a réduit la précision dans tous les cas dans lesquels des patients AD2 étaient impliqués; dans de tels cas, l'utilisation des données brutes s'est avérée idéale. De tels résultats peuvent être dus à des artefacts générés par les patients atteints de MA plus sévère qui peuvent ne pas être en mesure de rester aussi immobiles que les autres participants. Alors que wICA supprime les artefacts, il semble également supprimer certaines informations discriminatoires, suggérant ainsi qu'à l'avenir, des méthodes d'amélioration plus spécialisées pourraient être nécessaires. Les paramètres de l'expérience 4, dans l'ensemble, ont permis d'obtenir la plus grande précision entre les tâches et les caractéristiques qui n'étaient pas liées à l'âge, ce qui en ferait le paramètre idéal pour les futures expériences.

0.5 Conclusions et travaux futurs

0.5.1 Conclusions

La maladie d'Alzheimer (MA) touche actuellement des millions de personnes dans le monde. De plus, les projections suggèrent qu'avec une population mondiale vieillissante, l'incidence augmentera de plusieurs fois au cours de la prochaine décennie. La MA n'ayant pas encore de remède, les scientifiques peinent donc à trouver de nouvelles méthodes de détection précoce, non seulement pour expérimenter de nouveaux traitements pour ralentir la progression de la maladie mais aussi pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles et soignants en permettant planification précoce de leurs soins.

Un certain nombre d'outils de neuroimagerie se sont révélés utiles dans la détection de la MA, mais beaucoup reposent sur la détection de changements anatomiques dans le cerveau, qui se produisent généralement tard dans la maladie et déjà lorsque les symptômes apparaissent. Alternativement, l'électroencéphalographie (EEG) est apparue comme une technique prometteuse qui peut détecter des changements dans les signatures neuronales alors que le patient est encore asymptomatique, et pourrait donc être un candidat idéal pour une détection très précoce. La méthode de pointe actuelle (SOTA) calcule un spectrogramme de modulation de puissance de l'EEG et, grâce à une inspection visuelle, a trouvé trois régions importantes appelées "patches spectrales de modulation" qui se sont avérées fournir une précision fiable dans un certain nombre de tâches différentes. Dans cette thèse, nous nous sommes appuyés sur l'analyse du spectrogramme de modulation de puissance et avons remplacé l'inspection visuelle par une méthode basée sur les données, reproductible et fiable. Plus précisément, nous avons utilisé un réseau de neurones convolutifs (CNN) pour cinq tâches de classification, à savoir: (1) classer entre les patients sains (N), légers (AD1) et modérés à sévères (AD2), (2) N vs AD (AD1 et AD2) combinés, (3) N vs AD1, (4) AD1 vs AD2 et (5) N vs AD2. Nous avons ensuite proposé d'utiliser les cartes de saillance obtenues à partir de chacun des cinq CNN comme extracteur de caractéristiques pour trouver les meilleurs patchs spectraux de modulation d'une manière basée sur les données. Ces correctifs ont ensuite été entrés dans un classificateur de machines à vecteurs de support et ont montré qu'ils surpassaient la méthode de référence pour la majorité des tâches. En opérant directement sur les signaux EEG bruts bruyants, la méthode proposée a surpassé le SOTA dans trois des cinq tâches.

Une analyse minutieuse des caractéristiques sélectionnées par la méthode basée sur les données a montré que dans de nombreuses tâches, la méthode proposée a également trouvé des régions similaires à celles trouvées par inspection visuelle avec le benchmark. Néanmoins, certaines régions clés composées de patchs de fréquence plus élevée (dans les axes de fréquence conventionnels et de modulation) ont également été trouvées, fournissant ainsi des informations supplémentaires par rapport à ce qui était précédemment obtenu par inspection visuelle. De plus, les caractéristiques observées à travers les cartes de saillance coïncidaient avec les caractéristiques les mieux classées obtenues via une analyse de classement des caractéristiques basée sur l'ANOVA, validant ainsi davantage l'importance de la méthode basée sur les données proposée.

Enfin, pour explorer si les caractéristiques proposées étaient en effet une nouvelle signature de dégénérescence neuronale due à la MA et non due au vieillissement normal, une analyse de régression a été réalisée où les caractéristiques proposées ont été testées comme prédicteurs de l'âge du patient. Dans toutes les tâches, il a été démontré que les caractéristiques atteignent une "précision aléatoire" dans la prédiction de l'âge lorsqu'un classificateur linéaire est utilisé, suggérant ainsi leur utilité pour les diagnostics de la MA. Pour quelques tâches, cependant, lors de l'utilisation d'un classificateur non linéaire (c'est-à-dire SVM et forêt aléatoire), les tests de signification ont réussi, suggérant que l'âge pourrait être un facteur de confusion. Dans l'ensemble, la méthode proposée améliore le SOTA et a permis d'obtenir des informations supplémentaires sur la MA.

0.5.2 Limites de l'étude et travaux futurs

Les résultats rapportés dans cette étude ont été réalisés sur un échantillon limité de 54 participants. Bien que les résultats soient prometteurs, ils doivent être validés sur un ensemble de données plus large. Les ensembles de données open source pour AD ne sont pas largement disponibles, les travaux futurs devraient donc se concentrer sur la création d'ensembles de données open source. La récente poussée internationale pour activer l'EEG en tant que biomarqueur clinique [79] pourrait permettre une collecte plus étendue qui contribuera à faire avancer la recherche.

De plus, comme cela est bien connu, les réseaux de neurones profonds sont sensibles au réglage des hyperparamètres. Étant donné que les données disponibles pour cette étude étaient limitées, peu d'efforts ont été consacrés à l'optimisation des paramètres, les résultats obtenus peuvent donc ne pas être optimaux. Une fois que davantage de données seront disponibles, les travaux futurs pourraient explorer l'impact global du réglage des hyperparamètres sur la précision de la classification. De plus, dans cette étude, des cartes de saillance par canal ont été obtenues, mais une carte moyenne a été utilisée pour une sélection simplifiée de l'importance des caractéristiques. Une fois que davantage de données deviennent disponibles, des patchs de fonctionnalités optimisés par canal peuvent être utilisés et améliorer la précision. Il est connu que la dégénérescence due à la maladie peut se propager à différentes régions du cerveau au fur et à mesure que la maladie progresse, on s'attend donc à ce que différentes cartes de saillance régionales soient utiles pour les différentes tâches explorées ici. Cette optimisation sensible aux canaux peut également conduire à un système global pouvant s'appuyer sur un sous-ensemble de canaux EEG, permettant ainsi la création d'une solution portable, à faible densité et à faible coût qui pourrait aider à lutter contre la DA dans le monde entier.

Ici, nous avons exploré la discrimination AD1 vs AD2, obtenant ainsi des informations sur la façon dont la gravité de la maladie modifie les schémas EEG. En fin de compte, les travaux futurs devraient explorer les changements neuronaux observés dans les études longitudinales où les données de la progression d'un patient sont surveillées, conduisant ainsi véritablement à des informations sur la progression de la maladie. Par exemple, on sait qu'environ un quart des patients atteints de troubles cognitifs légers (MCI) évolueront vers la MA dans une fenêtre de 4 ans. Comprendre les changements de signature neuronale entre les patients MCI qui progressent vers la MA et ceux qui ne le font pas pourrait fournir des indices utiles non seulement pour la progression de la maladie, mais aussi sur le risque associé au développement de la MA à des stades très précoces.

Enfin, des études récentes ont montré que l'EEG combiné à l'IRM pourrait conduire à des informations utiles pour la prédiction du niveau de gravité de la maladie [32]. Sur cette étude, les auteurs ont montré la complémentarité des caractéristiques de patch obtenues visuellement avec des caractéristiques anatomiques extraites des IRM pour prédire les scores MMSE des patients. Les travaux futurs devraient explorer les avantages de combiner les fonctionnalités proposées avec celles de l'IRM pour voir quels gains peuvent être observés dans un tel cadre multimodal.

Chapter 1

Introduction

1.1 Dementia and Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a degenerative brain disease and the most common cause of dementia [90, 12]. The term dementia is used to involve a number of neurodegenerative disorders that have their origin in damage and death of neurons. The progression of dementia leads to the loss of cognitive (e.g., memory, reasoning, communication) and behavioral functions that interfere with an individual's daily life. According to the World Health Organisation (WHO) "dementia is one of the major causes of disability and dependency among older people worldwide" [65]. In 2018, it was estimated that 50 million people lived with dementia worldwide and projections suggested that this number was expected to rise up to 152 million by 2050 [69], with Alzheimer's disease comprising the majority of cases. With a quickly-aging world population, the number of cases of Alzheimer's disease is expected to grow continuously. Researchers believe that early detection will be key to preventing, slowing, and even stopping Alzheimer's disease [73].

Every year, there are nearly 10 million new cases of dementia reported worldwide. Approximately 60% of these come from low- and middle-income countries [65]. Dementia represents a significant social and economic impact. For example, the total estimated worldwide cost of dementia in 2018 was estimated at US\$1 trillion, in terms of direct medical and social care costs. By 2030 this number will rise to US\$ 2 trillion [69]. Due to this significant social and economic implication, the WHO recognized dementia as a public health priority and in May 2017 endorsed the



Figure 1.1 - Dementia infographic circulated by the WHO to raise awareness about dementia. Image taken from [65].

global action plan calling for a global public health response to the dementia 'crisis' [67]. The call aimed at providing a comprehensive plan of action, addressing dementia as a public health priority; raising awareness about dementia, and establishing dementia-friendly initiatives. Figure 1.1 shows a dementia infographic that was circulated to raise awareness. In addition to awareness, the call also served as a guide to explain possible actions citizens can take to reduce the risk of dementia, destigmatize diagnosis, treatment, and care; as well as provide support for dementia caregivers. At the heart of this initiative was improvement of early diagnostics.

It is still a challenge to diagnose AD, considering that it is a disease that can initiate pathophysiological processes 20 years before clinical symptoms [85, 84]. As such, improving early diagnostics has become a fundamental element in AD research and therapy.

AD symptoms can occur at three different stages/severity levels [49]: early (preclinical), mild, and moderate-to-severe (late-stage). Their intensities can affect people in different ways:
- Early stage AD already shows changes in the brain, blood and cerebrospinal fluid (CSF), but the patient does not have any symptoms, thus it is extremely difficult to detect the disease at this stage.
- In the second stage, some memory lapses may begin, such as forgetting familiar words, difficulty in choosing the right word or in remembering the location of familiar places. These symptoms can be noticed by the patients themselves or by friends and family. At this stage, the independence of the individuals in daily life activities is not yet affected. This stage is often referred to as mild cognitive impairment (MCI). Not all individuals with MCI will progress to mild-AD and this reason is still unknown [3, 35, 52]. For example, roughly 30% of individuals diagnosed as MCI will not progress to AD dementia in the future.
- In the last stage, symptoms are notable, affecting the patient's daily activities. This stage is subdivided into two categories, moderate or middle-stage AD, and severe or late-stage AD. In middle-stage AD, some psychological symptoms start to appear, e.g., suspiciousness, delusions, or compulsive behavior, and the person can still participate in daily activities with assistance. In late-stage AD, the individual needs 24-hour personal care, symptoms are severe, causing individuals to lose the ability to interact with the environment and their memory.

1.2 Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease

In fact, there are currently no cures for AD. The definition of an accurate diagnosis for AD is only possible through a post-mortem structural examination of the brain. As clinical diagnostic criteria for AD, specialists may use medical history, other assessments, such as the Mini-Mental State Examination (MMSE) [60] and the Clinical Dementia Rating (CDR) [62], as well as physical exam and diagnostic tests (i.e., ask about diet, nutrition, use of alcohol, check blood pressure, temperature and pulse, collect blood or urine samples) and neurological exam (i.e., reflexes, coordination, muscle tone and strength, eye movement, speech) [7].

While these tests can show very good sensitivity, many can only detect problems once symptoms appear. As such, the scientific community is striving to find biomarkers of the disease before symptoms appear, as it is believed that disease modifying therapeutic interventions should be more effective when administered in the early stages of the disease, before neuronal loss occurs [50].

A handful of such biomarkers have been proposed recently and have been based on structural neuroimaging (e.g., magnetic resonance imaging (MRI) based hippocampal volumes) [2, 39], on blood and urine samples [59], on cerebral spinal fluids (e.g., tau and beta-amyloid levels) [18], and genetic risk profiling [88]. There is a current push to also include electroencephalography (EEG) into the pool of candidate biomarkers [79, 19].

As for treatment, the following have been explored: medications for memory, treatments for behavior changes, treatment for sleep changes, alternative treatments with herbal remedies and, the most recent, aducanumab (Aduhelm)¹. In fact, these existing treatments serve more to minimize the symptoms resulting from AD and do not treat AD directly; they serve to improve the quality of life of the patient. It is important that the patient and their caregivers are followed up with their physician, where a questionnaire is made considering the patient's history such as age, general health, severity of symptoms, among others, in order to choose the most appropriate treatment for the patient.

1.3 Existing AD biomarkers

1.3.1 Cerebrospinal fluid (CSF)

CSF is a technique that requires lumbar puncture, making it an invasive and impractical approach to be used in daily clinical practice, and there is a risk of side effects such as back discomfort, headache, and, in rare cases, iatrogenic meningitis [5]. As biomarkers that contribute to the diagnosis of AD, CSF amyloid- β , tau protein levels, total tau, and phosphorylated tau are the most common [15, 4, 16, 27, 40].

1.3.2 Magnetic resonance imaging (MRI)

Disease-related structural damage is detectable by the current spatial resolution of the neuroimaging techniques. MRI [37, 42] is a non-invasive technique that uses the magnetic properties of the body tissues and their response to strong magnetic fields to produce detailed 3D anatomical images. As

¹Aduhelm is an amyloid beta-directed antibody indicated to treat Alzheimer's disease. It is the first therapy approved by the Food and Drug Administration to address the underlying biology of Alzheimer's disease. [6, 38].

AD causes atrophies in the brain, the MRI technique can detect these anomalies, as well as being able to measure the oxygen concentration in the brain. However, it has the disadvantage that structural brain damage detected by neuroimaging techniques usually happens when AD is in an advanced stage, i.e., the atrophy in the brain may be already extended [3].

1.3.3 Positron emission tomography (PET)

This technique can also extract images of the brain, and provides three-dimensional information about the metabolism of glucose in the brain [10]. This method allows for functional changes in the brain to be measured, serving both to diagnose and to measure the degree of AD [63]. Similar to MRI, PET based techniques are expensive and expose patients to radiation.

1.3.4 Magnetoencephalography (MEG)

Magnetoencephalography (MEG) measures the magnetic fields produced by the brain electrical currents and has been used to map brain function [58]. MEG has been used to track changes in neural processing that correlate with neuropathology of symptomatic AD [44, 26]. Despite its higher resolution compared to electroencephalography (EEG), MEG has not been as widely deployed for AD biomarker development, potentially due to is high cost and setup times [3] with limited additional benefits compared to EEG.

1.3.5 Electroencephalography (EEG)

EEG is a non-invasive technique able to detect the early synaptic dysfunction and track the course of the disease [58]. Biomarkers based on EEG have emerged as a promising tool in the study of AD. EEG is responsible for recording the electrical field of the scalp produced by the interaction of neurons. Through these signal recordings, it is possible to identify changes in the brain's information processing activity that can be quantified as a biomarker. An in-depth detailed explanation of EEG and their use with AD will be given in Section 2.

1.4 Thesis objective

Over the last few years, innovations in machine learning, in particular in deep neural networks, have revolutionized many biomedical image and signal processing applications [87, 91, 92]. Usually in AD studies, these images are extracted from MRI or PET scans, with the disadvantage that AD is already well advanced, thus limiting the potential for early detection. In this thesis, we propose to overcome this limitation. More specifically, new modulation spectrogram features extracted from EEGs are proposed and shown to better assess AD. In particular, we explore the use of saliency maps [80] obtained from classification using convolutional neural networks (CNN) to extract optimal features in a **data-driven** sense. Comparisons with features extracted via visual inspection are made and the efficiency of the proposed method is highlighted.

1.5 Publications derived from the thesis

- 1. M. Lopes, R. Cassani, T. Falk, On the use of saliency maps and convolutional neural networks for improved Alzheimer's disease assessment, abstract, AAIC'2020.
- M. Lopes, R. Cassani, T. Falk, Data-Driven Alzheimer's Disease Biomarker Development Based on CNN Saliency Maps and EEG Power Modulation Spectrograms, under review, submitted to Journal of Biomedical and Health Informatics.

1.6 Thesis organization

This chapter has presented an overview of dementia, AD and the use of EEG as biomarkers in AD assessment. The remainder of this dissertation is structured as follows:

- Chapter 2: This chapter introduces the necessary material used in the thesis, including EEG biomarkers for AD, pre-processing methods, CNN and saliency maps, thus serves as back-ground for the proposed method.
- Chapter 3: This chapter presents the Experimental setup where the materials and methodology followed in the study are described in detail.

- Chapter 4: Here the results and an analytical discussion based on the results obtained are described.
- Chapter 5: Presents the thesis conclusions and presents directions for future research.

Chapter 2

Background

Electroencephalography (EEG) is a biological measurement that consists of detecting the electrical activity generated by the neurons firing in the brain. A set of electrodes is placed on the scalp of the subject at specific locations to record the underlying activity of the cortex [14]. As each subject has a different head shape and size, one way to reduce variations is to follow a pattern of position and spacing between the electrodes. One of the most used layouts is the international 10-20 system, where the electrodes are placed in a grid that arises from dividing the front-to-back lines (from naison to inion) and the left-to-right lines (from left to right preauricular points) in segments of 10% and 20% of the total distance, covering the whole scalp. Once the signals are measured, a number of different features can be extracted, describing different processes [83, 64]. Over the last decade, numerous works have also shown that the signals can be used to investigate different illnesses and cortical disorders [64], including AD [19, 79].

2.1 Electroencephalography in Alzheimer's disease

EEG has proven to be a useful tool in the study of AD, as it has several advantages over other neuroimaging modalities, inclusing non-invasiveness, lower cost, portability, and potential for extraction of biomarkers for very early AD detection. Over the years, numerous studies have reported several changes in the EEG with AD, including: slowing of the EEG, reduced complexity, perturbations in EEG synchrony, and a neuromodulatory deficit [30, 19].

2.1.1 Slowing of the EEG

The EEG signal is often decomposed into frequency components and several frequency subbands have been studied over the years, including the following subbands: 4–8 Hz (theta), 8–10 Hz (low alpha), 10–12 Hz (high alpha), 12–30 Hz (beta), and 30–100+ Hz (gamma). Research has shown that these frequency bands are affected by AD, in particular a slowing of the alpha rhythm and an increase in low-frequency components, such as theta and delta [30, 82, 13]. Furthermore, it is believed that such a change appears to be proportional to the progression of AD [19].

2.1.2 Reduced complexity and synchrony

Research has also shown a decrease in the complexity of the EEG with MCI and AD relative to healthy patients. This change in neural activity is likely the result of massive neuronal death and reduction in non-linear connections between cortical regions, leading to a decrease in neuronal interaction and, consequently, in the complexity of the EEG [29, 30, 51]. Similarly, several reports in the literature show a decrease in EEG synchrony in patients with MCI and AD in resting conditions caused by a reduction in connectivity between cortical regions. It is believed that the cause is related to atrophy in the communication of neural networks, but the origin of this phenomenon is still not entirely understood [1, 9, 30, 31].

2.1.3 Neuromodulatory deficit

Recent methods have shown the existence of neuromodulatory deficits with the EEG, which may be caused by the reduction of neurotransmitters as a consequence of damage to the brain pathways during AD. Amplitude modulation analysis of EEGs has been used to quantify this neuromodulatory activity in resting EEG signals [55, 45, 36, 86]. More recently, in [21], new amplitude modulation features were obtained from visual inspection of EEG modulation spectrograms of healthy and AD patients. The work proposed herein will build upon this new feature set.

2.2 EEG pre-processing

EEG epoching is a method in which specific time windows are extracted from the continuous EEG signal. These windowed segments are called epochs and window durations between 1-60 seconds have been explored, with windows shorter than 10 seconds being more widely reported in the AD literature. Next, artifact removal is needed. Raw EEG signals are often contaminated by numerous artifacts that can hamper signal analysis. These can include:

- Non-physiological artifacts caused by perturbations coming from the environment, such as power line noise and electrode noise due to poor contact with the skin.
- Physiological artifacts resultant from ocular, muscular, respiratory and cardiac activity which may be propagated and measured by the EEG electrodes, as well as head movements, sweat causing a change of impedance, or gait artifacts if ambulatory EEG is used.

Traditionally, contaminated EEG segments were removed by visual inspection. This method required human expertise and resulted in a significant decrease of the amount of available data for processing. To overcome this problem, automated removal algorithms have been proposed, the most common being independent component analysis (ICA). This technique is based on the principle that artifacts and brain activity could be separated based on their different statistical properties. While this technique relied on human intervention to label which components were artifactual, other methods have attempted to automate the procedure with a wavelet transform, thus generating the so-called wavelet-ICA (wICA) [25]. An in-depth analysis on the impact of automated artifact removal algorithms on EEG-based AD diagnosis has been performed in [23]; results showed the importance of automated artifact removal for automated AD characterization.

2.3 EEG feature extraction

2.3.1 Spectral power

Power spectral density (PSD) features are the most common type encountered in the literature. These features compute the power contribution of each frequency subband in order to detect change in neuronal activity of varying rhythms [48]. The PSD is estimated for each epoch with techniques, such as the squared modulus of the Fourier transform (FT). For each different subband time series s(k), where m is the total number of samples, the power is calculated as:

$$power = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^{m} s^2(k).$$
(2.1)

To allow for cross-subject and cross-database (and even across different time points for the same subject), power normalization is commonly done. Normalizing by the fullband EEG power is a common procedure reported in the EEG AD diagnostic literature [19].

2.3.2 Amplitude modulation rate-of-change

Amplitude modulation rate-of-change (MOD) features [36] are computed following three steps. First, the EEG signal is decomposed into five bands (delta, theta, beta, and gamma), then Hilbert transformation is applied in order to extract the analytical signal for each subband, thus obtaining the temporal envelope. Next, a second frequency decomposition is applied to the band envelope signals, decomposing them into five new frequency bands termed "modulation bands". To differentiate these from the original bands, they are commonly termed mdelta, mtheta, malpha, mbeta and mgamma. Finally, the power of each individual 'band-mband' feature is normalized by the total power of all valid band-mband features. It is important to emphasize that due to properties of the Hilbert transform (e.g., Bedrosian's theorem), not all frequency modulation band combinations are valid [36]. A block diagram of the signal processing steps involved in the computation of the MOD features, along with which band-mband combinations are valid, can be seen in Figure 2.1.

2.3.3 Modulation spectrum patches

Similar to the MOD features above, modulation spectral patch features also represent the spectrotemporal changes of the EEG signals, more specifically, the temporal changes of spectral magnitude components of the EEG. Figure 2.2 depicts the processing steps to obtain the so-called power modulation spectrogram representation used to extract the patch features. First, the EEG time series x(t) is processed by a time-frequency mapping to generate the time-frequency representation X(t, f). This mapping can be a short-time Fourier transform, for example, or a wavelet transform.



Figure 2.1 – (a) Signal processing steps to compute the amplitude modulation rate-of-change features. (b) Bandpass filtered EEG signals and their time envelopes. Adapted from [36].

In order to measure the temporal dynamics of each spectral bin, a second transformation is done on the time-frequency signal, now across the time dimension. This is achieved with a Fourier transform (FT) of the magnitude of each spectral bin, resulting in the modulation spectrogram $X(f, f_{mod})$, i.e.,

$$X(f, f_{mod}) = F_t \left\{ |X(t, f)|^2 \right\},$$
(2.2)

where $F_t\{\cdot\}$ indicates the Fourier transform over the time dimension and *fmod* indicates the modulation frequency dimension. The final result is a frequency-frequency modulation spectral representation that describes the second-order periodicities that would not be present in conventional spectral or time-frequency representations [8].In [20], it is shown that modulation spectrogram analysis is useful for the diagnosis of AD.

In [21], three relevant regions (called "patches") were shown to provide the most discrimination between healthy participants and patients with varying levels of AD. These regions were obtained via visual inspection. Figure 2.3 depicts the three patches (P1-P3) proposed in [21]. Energy values were computed and they, along with their ratios, were proposed as features for AD classification. In this thesis, the goal is to build upon these patch features and replace human visual



Figure 2.2 – Signal processing steps for the computation of the EEG power modulation spectrogram. Image from [24]. The block "|abs|" indicates the absolute value, and the "FT" indicates the use of the Fourier transform.



Figure 2.3 – Regions identified in the modulation power domain. Image modified from [22].

inspection by a data-driven method in which new patches are found in a data-driven manner. We extract power modulation spectrograms of dimension 45×45 where each bin corresponds to 1 Hz resolution. We follow the same resolution presented in [21] to ensure a faithful comparison to the benchmark.

2.4 Classification/Regression

In this thesis, both classification and regression concepts were used. The basic operation of each of the models used herein will be briefly explained for the sake of completeness. In particular, classification was used to categorize data belonging to healthy subjects, mild-AD patients or moderate-tosevere AD. Regression, on the other hand, was used to rule out any effects of age on the classification accuracy. It is known that age is an important confounding factor in AD. As such, it is important to evaluate if any new features are in fact discriminating between healthy and AD patients, or just serving as a correlate of age. Regression was then used to estimate if the proposed features could estimate age with accuracy higher than chance. All models used herein were implemented with the scikit-learn open source library for Python [71]. The next sections provide brief details about the classification/regression algorithms explored in this work.

2.4.1 Linear regression

Linear regression is a linear model that uses a linear function in order to predict a final value according to the parameters presented. Overall, this model makes a prediction by computing a weighted sum of input features. The Equation 2.3 of the linear regression model is given by:

$$y = \theta_0 + \theta_1 x_1 + \theta_2 x_2 + \dots + \theta_n x_n \tag{2.3}$$

Where \hat{y} is the predicted value, n is the total number of features, x_i is the *i*th feature value, θ_j is the *j*th model parameter (including the bias term θ_0 and the feature weights $\theta_1, \theta_2, ..., \theta_n$) [41].

2.4.2 Support vector machine

The principle of support vector machine (SVM) classification is to use kernels to map data from two classes into a higher dimension in which a hyperplane can be used to separate the two different classes by a certain margin [81]. Support vectors define what the hyperplane will be. Different kernels provide different properties and allow for more complex class partitions to be found. Typical kernels used are linear, polynomial, radial basis function, sigmoidal, and Gaussian. SVM linear classifiers, for example, have a soft margin parameter C which controls how much misclassification can be tolerated within the training set. SVM classifiers are able to handle large datasets and tricks can be employed to classify more than two classes. In turn, finding the best kernel can be time consuming and hyper-parameter tuning can be time consuming, depending on the number of examples and data dimensionality. SVMs can also be used for regression (SVMR). In this case, the kernels are not used to separate two classes, but are used instead to obtain a regression function in which all target errors obtained will be under a specific value driven by a tolerance margin hyperparameter [78].

2.4.3 Random forest

Random forest (RF) is an ensemble learning method that relies on a combination of decision trees and can be used for classification or regression. RFs find the optimal number of decision trees, their depths and number of nodes during training, each tree optimized in parallel, with no interaction between them. For regression tasks, the mean or average prediction of the individual trees is returned [47].

2.4.4 Convolutional neural networks

Deep learning (DL) has emerged as a very powerful pattern analysis tool over the last decade. Increases in computational power have allowed for artificial neural networks with multiple hidden layers and billions of parameters to be trained within reasonable time frames. This increase in computational capacity has resulted in the emergence of a number of new deep neural network architectures, such as convolutional neural networks (CNN), recurrent neural networks (RNN) and recursive neural networks (RvNN), to name a few [70]. In this work, CNNs will be used, hence a brief description is provided below. More details can be found in [56, 68, 54, 72].

While feed-forward DNNs multiply the inputs by optimized weights obtained during training, CNNs include layers that perform convolutions, i.e., the dot product of the convolution kernel with the layer's input matrix. The convolution kernel slides along the input matrix for the layer, thus generating a new feature map that contributes to the input of the subsequent layer. This is followed by other layers such as pooling layers, fully connected layers, and normalization layers [43].



Figure 2.4 – Representation of a CNN. Image taken from: [70]

Figure 2.4 depicts such operations, where the largest matrix is the input representation, followed by the hidden layers showing the convolution operations and feature maps.

CNNs have resulted in state-of-the-art image recognition performance [57], as each convolution layer extracts specific features from the image, such as vertical and horizontal lines, color and shape, contrast, exposure variations, or image borders. Using sequential convolution layers, each new feature map builds on the properties captured by the previous map. Depending on the number of layers used and the type of data used during training, CNNs can learn features that take care of pre-processing, detection, and recognition, thus enabling end-to-end systems.

CNN saliency maps

Ultimately, in order to obtain interpretable results from the DNNs, it is desirable to be able to understand what regions of the image the CNN is focusing on when making decisions. Saliency maps are one such method that measure the spatial support of a particular class in each image via a heatmap. Saliency maps have been used for region-of-interest extraction [17], medical imaging [11, 61], robot vision [76], and audio-visual integration [74, 75], to name a few recent applications.



Figure 2.5 – Representation of a saliency maps. Example generated from a pretrained VGG16

Saliency maps are obtained by computing the gradient of the output category in relation to the input image, i.e.,:

$$\frac{\partial output}{\partial input}.$$
(2.4)

In this way, the impact of how the value of the output category changes in relation to a small change in the pixels of the input image is observed. The highlighted regions indicate that they are important areas for the classification provided, where a small change in that pixel would change the classification relative to other pixels. Figure 2.5 depicts a representative saliency map. Here, the keras-vis [46] toolkit (visualize_saliency) was used to extract the saliency map. With this toolkit, the saliency map visualization function has parameters that allow us to visualize the image in different ways. One of them is the "grad_modifier" which can be set to 'negate' (only negative gradients), 'relu' (positive gradients), and 'absolute,' where both positive and negative values are extracted. Visualizing these gradients, which have the same shape as the image, should provide some intuition on the areas in which the CNN is placing attention. In the figure, the absolute setting is used and one can see the region of the image in which the CNN used to detect the object as a dog.

In this work, CNNs were used to classify power modulation spectrograms of healthy and AD patients and saliency maps were used to detect which areas of the modulation spectrogram were used for classification. The maps should provide 'data-driven' insights into the most discriminatory regions of the modulation spectrogram, thus allowing for comparisons with the regions obtained by visual inspection in [21]. Unlike simple images, EEGs are extracted across multiple channels, each generating its own image-like modulation spectrogram. As information from multiple channels is taken into account during classification, the parameter "keepdims" is set to 'True', such that the

gradient with the same input_tensor form would be returned. This results in 20 different saliency maps, one for each EEG channel. While each of these maps could be used separately, here for simplicity we take their overall average and use the aggregated map for analysis.

2.5 Figures-of-merit

For regression tasks, the root-mean-square error (RMSE) between prediction and true value is used as a metric. RMSE is computed as:

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} \frac{(\hat{y}_i - y_i)^2}{n}},$$
(2.5)

where n is the number of predicted data points, y_i is the i-th measurement value and \hat{y}_i its corresponding prediction by the model.

For classification tasks, in turn, the following metrics are used to gauge system performance:

Accuracy: Represents the ratio of correct predictions to total predictions, i.e.,:

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN},$$
(2.6)

where TP stands for true positive (target label is correctly predicted), TN for true negative (nontarget label predicted correctly as non-target), FP for false positive (non-target label predicted as target), and FN for false negative (target label erroneously predicted as non-target).

Precision: identifies how accurately the model predicted the positive classes, i.e.,:

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}.$$
(2.7)

Recall (sensitivity): measures the ratio of the number of true positive events to the sum of true positive and false negative events, i.e.,:

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}.$$
(2.8)

F1 score: is the weighted average score of recall and precision and is a useful measure for unbalanced datasets. Higher F1 scores indicate improved performance and is computed as:

$$F1 = \frac{2 * precision * recall}{precision + recall}.$$
(2.9)

Chapter 3

Materials and Methods

In this Chapter, we describe the materials and methods used in the thesis.

3.1 Dataset

The dataset is comprised of EEG data collected from fifty-four participants recruited from the Behavioral and Cognitive Neurology Unit of the Department of Neurology and the Reference Center for Cognitive Disorders at the Hospital das Clinicas in São Paulo, Brazil. All participants consented to participate in the study. The dataset is divided into three different groups: (i) Group 'N' consists of 20 healthy normal elderly controls, (ii) Group 'AD1' corresponds to 19 mild-AD patients, and (iii) Group 'AD2' to the 15 patients diagnosed with moderate-to-severe AD. Table 3.1 shows participant demographic details, including MMSE scores.

Group identifier	Subjects (female)	Age [years]	Education [years]	MMSE
Ν	20(9)	$68.0 {\pm} 8.6$	$10.1 {\pm} 5.5$	28.5 ± 1.7
AD1	19(11)	$74.1 {\pm} 5.5$	$5.6{\pm}2.8$	$19.4{\pm}5.3$
AD2	15(9)	$75.0{\pm}11.8$	4.1 ± 3.8	$12.8 {\pm} 5.0$

Table 3.1 – Participant demographic details

3.2 EEG acquisition and pre-processing

For the acquisition of EEG signals, twenty-channels were used following the 10-20 international mounting system, as can be seen in Figure 3.1. EEG were recorded with 12-bit resolution and 200 Hz sampling frequency using Braintech 3.0 instrumentation (EMSA Equipamentos Médicos INC., Brazil). In addition, electrode impedance was kept below 10 Ω k, and attached bi-auricular (A1 and A2) electrodes were used as reference.

The experiment was done with the resting-state eyes-closed (rsEEG) approach. This approach is the most common for the EEG study of AD, as it has the advantage of reducing artifacts due to head and eyes movements and provides a more comfortable position for elderly patients [19]. As such, EEG data was recorded for participants who were awake, relaxed, and with their eyes closed for at least eight minutes. To explore the impact of artifacts on the proposed features, here two versions of the EEG signals will be explored. The first, referred to as the 'raw dataset', will correspond to the EEG data only pre-processed with a zero-phase FIR bandpass filter with a bandwidth 0.5-45 Hz as in the benchmark [21] for faithful comparison . The second, in turn, referred to as the 'wICA dataset', will take an additional processing step and will apply the wICA algorithm to remove any muscle and/or eye movement artifacts that may be present in the EEG.



Figure 3.1 – EEG electrode placement 20 channels.

3.3 CNN classification

Innovations in CNNs, have revolutionized many biomedical image and signal processing applications [87, 91, 92]. Here, we are interested in providing the power modulation spectrograms as image inputs to CNNs and use saliency maps to obtain insights on what regions/patches of the modulation spectrogram are most discriminatory. To this end, z-score normalization of the input modulation spectrograms is performed. Five different classifications tasks are performed, namely: N vs AD1 vs AD2 (multi-class discrimination), N vs AD (AD diagnosis), N vs AD1 (early AD detection), AD1 vs AD2 (AD progression) and N vs AD2 (late-stage AD detection).

In our experiments, a CNN with two convolution layers (Conv2d) is used. The kernel size is equal to 3x3 and a dropout rate of 85% was used. Relu activation functions were used for the Conv2d layers. In the fully-connected layers, in turn, LeakyReLU was used as an activation function. A total of three fully-connected layers were used, including the last classification layer. Hyper-parameter tuning was performed and Table 3.2 presents the tested parameters and values.

Overall, all 54 subjects had a minimum of 460 epochs, obtained via 8-second windowing and 1second overlap, hence corresponding to roughly eight minutes of EEG data. As such, this number of epochs was extracted from all subjects for analysis. For those with more than 8-minute recordings, an 8-minute chunk was taken from the middle of the available data. For classification, this data needs to be partitioned into disjoint training, validation and testing sets. Moreover, as the available dataset is relatively small, k-fold cross-validation is needed; here, 5-fold cross-validation is used. As such, the data partitioning shown in Figure 3.2 is done to avoid any data leakage into the three disjoint sets. First, the 460 epochs are partitioned into five parts, each with 92 epochs. Since the epochs are obtained with a 7-second overlap, the last 7 epochs of each part are discarded, to avoid

List of hyper-parameters	Range of hyper-parameters	The best value
Kernel_size	(3,3), (5,5), (7,7), (9,9)	(3,3)
regularizers.l2	(1e-2), (1e-4)	(1e-2)
dropout	(65%, 75%, 85%, 90%)	85%
optimizer	Adam, Nadam, adagrad, Adamax	Nadam
Learning Rate	(0.01, 0.001, 0.0001)	0.0001
batch_size	4, 8, 32, 64	4
epochs	20, 30, 40, 50	50

Table 3.2 – CNN hyper-parameter tuning details



Figure 3.2 – Steps to perform database partitioning to avoid information leakage. (a) First, 460 epochs per subject are split into 5 parts of 92 epochs. The last seven are discarded to avoid data leakage. (b) disjoint parts are then combined per subject. (c) lastly, temporal shuffle is done to avoid ordering effects. 1/5, 1/5, 3/5 of the shuffled data is partitioned into validation, testing, and training subsets.

information leakage between folds (see Figure 3.2a). Each of the five parts are comprised of 85 epochs, for each of the 54 subjects (Figure 3.2b). Finally, a time-dimension shuffle was made to avoid any ordering effects on the data. From the shuffled data, 1/5 of the data was set aside for validation, 1/5 for testing and 3/5 for training (Figure 3.2c). The input to the CNN is a $45 \times 45 \times 20$ tensor where 45 corresponds to the frequency and modulation frequency maximum frequency (with 1-Hz resolution) and 20 corresponds to the number of channels per subject.

With the training and validation sets, the optimal CNN (extracted from hyper-parameter tuning, see Table 3.2) is trained and the saliency maps are extracted from the last dense layer of the CNN. Saliency maps from each training input were obtained and averaged over all training samples to obtain one final map. Using the maps directly to extract relevant features from the power modulation spectrogram can result in very high dimensional inputs, which could be problematic for machine learning, given our relatively small dataset. As such, we perform a clustering approach on the obtained average saliency map in order to group regions of interest into a smaller set of clusters, similar to the patches proposed in [22]. To find the optimal clusters per task, we propose to first take the difference between the average modulation spectrograms of the two groups in a classification task and use the saliency map as a mask to be applied to this differential spectrogram. When clustering, two parameters are explored via grid search, namely the saliency value threshold



Figure 3.3 – Illustration of the masking procedure of Experiment 1. Diff indicates difference between the power modulation spectrograms of the two classes and SM indicates saliency map.

and the number of clusters. Threshold values from 80-96% were explored, with a hop of 2% and 3-5 clusters were tested. We selected three as the minimum to coincide with the patches proposed in [22] and five to strike a balance with feature dimensionality. Clustering was performed via the k-means algorithm in MATLAB.

Four distinct masking approaches are tested to explore their impact on overall accuracy. These different experiments are detailed below:

- Experiment 1: This experiment takes the N vs AD task and uses the salience map obtained from the three-class task N vs AD1 vs AD2 as a mask. Figure 3.3 provides a view of this process, prior to clustering. Since the mask uses information from all three classes, it should be more generic.
- Experiment 2: This second experiment is a bit more tuned to the task at hand as it considers individual subclasses directly, while still using the most generic saliency map. In particular, the difference signal is taken for each binary task, namely: N vs AD1, N vs AD2, and AD1 vs AD2. The same saliency map as Experiment 1 is used. Figure 3.4 provides a visual of this process, prior to clustering.
- Experiment 3: This is the most specialized of the experiments as the saliency maps corresponding to each differential spectrograms are used to find the optimal clusters. For example, saliency maps found for the N vs AD1, N vs AD2, and AD1 vs AD2 tasks are used with differential spectrograms obtained from N vs AD1, N vs AD2, and AD1 vs AD2 classes, respectively. Figure 3.5 provides a visual of this process, prior to clustering.



Figure 3.4 – Illustration of the masking procedure of Experiment 2. Diff indicates difference between the power modulation spectrograms of the two classes and SM indicates saliency map.



Figure 3.5 – Illustration of the specialized masking procedure of Experiment 3. Diff indicates difference between the power modulation spectrograms of the two classes and SM indicates saliency map.



Figure 3.6 – Illustration of the masking procedure of Experiment 4. Diff indicates difference between the power modulation spectrograms of the two classes and SM indicates saliency map.

• Experiment 4: This experiment builds on Experiment 3 and takes the N vs AD task and uses the salience map obtained from the same N vs AD mask. Figure 3.6 provides a view of this process, prior to clustering.

Figure 3.7 depicts the methodology taken to find the optimal clusters from each of the four experiments above. Figure 3.8, in turn, shows some examples of nine different masks created based



Figure 3.7 – Steps taken to find optimal masks



Figure 3.8 – Example of different masks found with different threshold parameters

on the different parameters tested with varying thresholds, i.e., from 80-96%, with a hop of 2%, from top-left plot to bottom right.

Ultimately, one is interested in the optimal number of clusters in the sense that it maximizes AD detection performance. To this end, each cluster found serves as a patch and modulation power in each patch is computed and used as a feature for an SVM classifier. More specifically, each patch



Figure 3.9 – Overview of the proposed system architecture for CNN saliency-based feature extraction. power R_i , for patch/cluster *i* is computed as:

$$R_i = \iint_{RGi} = |X(f, f_{mod})|^2 df df_{mod}, \qquad (3.1)$$

where RG_i corresponds to the frequency-modulation frequency patch found by cluster *i*. As in [22], the power ratios between different patches are also treated as features and these are computed across all 20 channels.

Ultimately, we want to minimize the feature dimensionality to be input to an SVM. Previous EEG based works have relied on 24 input features (e.g., [36, 23]) and we follow this procedure to allow for fair comparisons with prior works. We use 25% of the training set to find the best 24 features using an ANOVA F-value metric computed between each feature and class label. In the SVM, we use a radial basis function (RBF) kernel with gamma $\gamma = 1/24$, where 24 is the number of features and C = 1. Figure 3.9 depicts the overall block diagram of the proposed system, comprised of the saliency map based feature extraction and mask calculation step, feature extraction and selection, and lastly SVM classification following a leave-one-subject-out (LOSO) plus bootstrapping testing procedure with the disjoint test set. With the LOSO-plus-bootstrapping setup, for each subject, the classifier is trained with data from N - 1 subjects that are randomly sampled with 10 times repetition.

Chapter 4

Results and discussion

In this chapter, results are presented and discussed in light of existing literature.

4.1 CNN accuracy

First, we explore how well the CNN is behaving on the validation set, in order to gauge the effectiveness of the obtained saliency maps for downstream AD detection on the unseen test set. Table 4.1 reports the results obtained for each of the five classification tasks, for the raw and wICA datasets. We use only accuracy (Acc) and F1-score for this analysis. As can be seen, with the exception of the N vs AD task, wICA pre-processing helped improve accuracy for the majority of the classification tasks. Overall, the N vs AD2 tasks with wICA pre-processing resulted in the highest accuracy and F1 score. This is expected as the neural changes with moderate-to-severe AD are likely to be the greatest compared to healthy EEG, thus making it easier for the CNN to distinguish them. The accuracies obtained are in line with those reported previously for manually-selected clean EEG epochs (e.g., [36]), hence providing confidence on the potential of the CNN to find discriminatory features for AD classification, thus validating the use of the salience maps for feature extraction.

Next, since the CNN approach was validated, we proceed to investigate the saliency maps generated per EEG channel. While each individual channel map could be used for channel-specific feature generation, here we explore the use of only one general mask for all channels. As such, the average map is used. Figure 4.1 and 4.2 depicts the average map for each task using the raw and

	\mathbf{wI}	CA	raw		
	Acc	$\mathbf{F1}$	Acc	$\mathbf{F1}$	
N vs AD1 vs AD2	90.5%	90.5%	86.8%	86.8%	
N vs AD	87.3%	84.6%	$\mathbf{88.3\%}$	85.4%	
N vs AD1	91.4%	91.0%	89.4%	88.9%	
AD1 vs AD2	92.5%	91.4%	90.3%	88.4%	
N vs AD2	93.0%	91.6%	91.1%	89.2%	

Saliency Avg_20ch_task_N vs AD1 vs AD2 Saliency Avg_20ch_task_N vs AD Saliency Avg_20ch_task_N vs AD1 1.0 1.0 1.0 45 45 45 40 40 40 nal frequency (Hz) 0.8 frequency (Hz) 0.8 (Hz) 0.8 35 35 35 requency 30 25 30 30 0.6 0.6 0.6 25 25 land 20 20 20 0.4 0.4 0.4 15 15 15 Col Con 0.2 10 0.2 0.2 10 10 0.0 0.0 0.0 10 15 20 25 30 35 10 15 20 25 30 35 10 15 20 25 30 35 40 40 40 5 ó Ś ŝ Modulation frequency (Hz) Modulation frequency (Hz) Modulation frequency (Hz) Saliency Avg_20ch_task_AD1 vs AD2 Saliency Avg_20ch_task_N vs AD2 1.0 1.0 45 45 40 40 Conventionnal frequency (Hz) 22 - 05 10 - 12 0.8 (Hz) 0.8 35 30 0.6 0.6 25 20 0.4 0.4 15 0.2 10 - 0.2 5 0.0 0.0 10 15 20 25 30 35 Modulation frequency (Hz) 10 15 20 25 30 35 40 40 cy (Hz) Modulation frequency (Hz)

Figure 4.1 – Average saliency map for each task with the raw dataset

wICA dataset, respectively. At a first glance, similar regions to the patches reported in [21] are seen, but with additional patches also showing importance. Next, we explore the best threshold and number of clusters for each of the three experiments tested for the raw and wICA datasets. We use final AD classification accuracy with the SVM as the metric to optimize.

Table 4.1 – CNN classification results on the validation set



Figure 4.2 – Average saliency map for each task with the wICA dataset

4.2 Saliency map-based masking and AD classification

Tables 4.2 and 4.3 show the best thresholds and number of clusters found for each of the four experiments described in Section 3.3 for the raw and wICA datasets, respectively. Tables 4.4 and 4.5, in turn, show the accuracy obtained for each of these optimal 'threshold-cluster' combinations. In the Tables, we also add the results achieved with the visually-obtained power modulation spectrogram patch features from [21] for comparisons. As can be seen, on the raw dataset, the proposed features could outperform the benchmark on three of the five tasks (i.e., N vs AD1 vs AD2, AD1 vs AD2, and N vs AD2). The settings used in Experiment 4 showed to provide the best overall accuracy. On the wICA dataset, in turn, the proposed features outperformed the benchmark on all five tasks. These results also suggest that making the mask generic (i.e., settings in Experiments 1 and 4) resulted in improved accuracy on unseen data. As such, for the remainder of the thesis, only the Experiment 1 and 4 settings will be considered.

4.2.1 Feature importance

Now that we have found the optimal threshold and number of clusters for each task, it is important to visualize the saliency maps and understand the top-24 features being used by the SVM

task	Experiment 1		Experiment 2		Experim	ent 3	Experiment 4	
	threshold (%)	# clusters						
N vs AD1 vs AD2	96	5	96	5	96	5	92	5
N vs AD	94	4	94	4	80	3	80	3
N vs AD1	94	4	84	3	80	3	88	5
AD1 vs AD2	84	4	96	5	96	5	80	4
N vs AD2	94	4	96	4	82	3	92	5

Table 4.2 – Best combination of threshold and number of clusters for each of the three experiments on the raw dataset.

Table 4.3 – Best combination of threshold and number of clusters for each of the three experiments on the wICA dataset

task	Experiment 1		Experiment 2		Experim	ent 3	Experiment 4	
	threshold $(\%)$	# clusters	threshold (%)	# clusters	threshold (%)	# clusters	threshold (%)	# clusters
N vs AD1 vs AD2	92	3	92	3	92	3	92	3
N vs AD	96	4	96	4	96	5	96	5
N vs AD1	86	3	84	4	92	4	96	3
AD1 vs AD2	94	5	86	5	82	4	86	4
N vs AD2	96	3	92	4	94	3	90	4

Table 4.4 – Performance comparison on raw dataset achieved with best threshold-cluster settings from Table 4.2 and an SVM classifier. Bold values indicate the highest accuracy achieved for a given classification task.

raw	Benchm	ark [21]	Proposed	(Exp. 1)	Proposed	(Exp. 2)	Proposed	(Exp. 3)	Proposed	(Exp. 4)
	Acc	F1	Acc	$\mathbf{F1}$	Acc	$\mathbf{F1}$	Acc	F1	Acc	F1
N vs AD1 vs AD2	$52\% \pm 2\%$	$54\% \pm 3\%$	$53\%{\pm}2\%$	$54\%{\pm}2\%$	$53\%{\pm}2\%$	$54\%{\pm}2\%$	$53\%{\pm}2\%$	$54\%{\pm}2\%$	$52\% \pm 2\%$	$53\% \pm 2\%$
N vs AD	$75\%{\pm}1\%$	$70\%{\pm}1\%$	$62\%{\pm}2\%$	$47\% \pm 2\%$	$62\%{\pm}2\%$	$47\% \pm 2\%$	$67\% \pm 0\%$	$52\% \pm 0\%$	$67\%{\pm}0\%$	$52\% \pm 0\%$
N vs AD1	$59\%{\pm}2\%$	$59\%{\pm}2\%$	$42\% \pm 2\%$	$41\% \pm 2\%$	$42\% \pm 2\%$	$41\% \pm 2\%$	$52\%{\pm}3\%$	$51\% \pm 3\%$	$55\%{\pm}3\%$	$55\%{\pm}3\%$
AD1 vs AD2	$77\% \pm 2\%$	$75\% \pm 2\%$	$82\% \pm 1\%$	$81\% \pm 1\%$	$82\% \pm 2\%$	$82\% \pm 2\%$	$78\%{\pm}2\%$	$77\% \pm 2\%$	$84\%{\pm}3\%$	$84\%{\pm}3\%$
N vs AD2	$76\%{\pm}3\%$	$76\%{\pm}3\%$	$87\%{\pm}1\%$	$86\%{\pm}1\%$	$82\%{\pm}1\%$	$81\%{\pm}1\%$	$85\%{\pm}1\%$	$83\%{\pm}1\%$	$91\%{\pm}1\%$	$91\%{\pm}1\%$

Table 4.5 – Performance comparison on wICA dataset achieved with best threshold-cluster settings from Table 4.3 and an SVM classifier. Bold values indicate the highest accuracy achieved for a given classification task.

wICA	Benchm	ark [21]	Proposed	(Exp. 1)	Proposed	l (Exp. 2)	Proposed	(Exp. 3)	Proposed	(Exp. 4)
	Acc	F1								
N vs AD1 vs AD2	$50\%{\pm}3\%$	$50\%{\pm}3\%$	$54\%{\pm}2\%$	$55\%{\pm}2\%$	$54\%{\pm}2\%$	$55\%{\pm}2\%$	$54\%{\pm}2\%$	$55\%{\pm}2\%$	$47\%{\pm}2\%$	$49\%{\pm}2\%$
N vs AD	$70\% \pm 1\%$	$65\%{\pm}1\%$	$60\%{\pm}2\%$	$49\%{\pm}3\%$	$60\%{\pm}2\%$	$49\%{\pm}3\%$	$71\%{\pm}2\%$	$61\%{\pm}2\%$	$71\%{\pm}2\%$	$61\%{\pm}2\%$
N vs AD1	$64\%{\pm}3\%$	$63\%{\pm}3\%$	$48\%{\pm}2\%$	$48\% \pm 2\%$	$46\% \pm 2\%$	$46\% \pm 2\%$	$46\%{\pm}4\%$	$46\%{\pm}4\%$	$65\%{\pm}2\%$	$64\%{\pm}2\%$
AD1 vs AD2	$73\%{\pm}2\%$	$71\%{\pm}2\%$	$83\%{\pm}2\%$	$83\%{\pm}2\%$	$82\%{\pm}0\%$	$82\%{\pm}0\%$	$83\%{\pm}1\%$	$83\%{\pm}1\%$	$79\%{\pm}1\%$	$79\%{\pm}1\%$
N vs AD2	$73\%{\pm}2\%$	$72\%{\pm}2\%$	$86\%{\pm}3\%$	$86\%{\pm}3\%$	$89\%{\pm}3\%$	$89\%{\pm}3\%$	$85\%{\pm}3\%$	$84\%{\pm}3\%$	$82\%{\pm}2\%$	$81\%{\pm}2\%$

in order to better understand which patches of the power modulation spectrogram are providing disciminatory information. We first present the analysis for Experiment 1 settings and then proceed with Experiment 4 settings with a final comparison between them. Ultimately, comparison with the visually-detected patches in [21] will provide insights on the advantages of using automated data-driven methods for the task at hand.

Figures 4.3 and 4.4 depict the saliency maps used for each of the five classification tasks, for the raw and wICA datasets, repectively for Experiment 1 settings. In each subfigure, the x-axis corresponds to modulation frequency, the y-axis to conventional frequency, the left-most plot shows the patches found with the optimal threshold and the right-most plot the clusters found. In each image, the top regions for each task are labelled as ' R_i '. It is important to emphasize that each task achieved different regions of importance, hence e.g., R_1 from task 1 may differ from R_1 from task 2. As such, when listing the rank of top features in tables to follow, we use a subscript from 1-5 to remind the reader that the region listed related to its corresponding counterpart seen in Figures 4.3 and 4.4.

A quick visual comparison with the top-three regions found in [21] (see Figure 2.3) suggest that the proposed method is capable of finding similar regions, such as P2 and P3 in Figure 2.3, across all the five tasks, as well as an overlap of P1-P3 in the AD1 vs AD2 task for the raw dataset. Moreover, the best result for N vs AD, N vs AD1, and N vs AD2 was obtained by the same threshold (96%) and number of clusters (4). For the wICA, in turn, the proposed regions seem to overlap with P2-P3 in the N vs AD1 task. For the other 4 tasks, regions similar to P2 and P3 were found, whereas in the AD1 vs AD2 task, the region similar to P2 appears split into two regions. Overall, the proposed method suggests that beta-mbeta and beta-mgamma bands seem important for most of the tasks for both the raw and wICA datasets. This is a new finding that was not clear with visual inspection in [21].

Next, we explore the top-24 features used by the SVM to gauge how each of these new features are being used. Tables 4.6 and 4.7 list the top features for each of the five tasks, for the raw and wICA datasets, respectively. As can be seen, most regions selected correspond to lower frequencies, such as delta-mdelta, delta-mtheta, delta-malpha, theta-malpha, theta-mbeta and alpha-mbeta, hence corroborating findings from [21] (except for delta-mdelta). For AD1 vs AD2 in the raw set the most important region in the top features is R4, which is comprised of beta-mbeta, hence a new feature not available in [21].

It can also be seen that for the N vs AD task, both in the raw and in the wICA datasets, features extracted from the temporal brain region predominates those in the top 24 ranking. These findings corroborate studies showing atrophy in cortical regions in the temporal and parietal regions [77]. Moreover, in the AD1 vs AD2 task, it can be seen that most features belong to the frontal 52

and central electrodes, a region known to be affected by the progression of AD [33], likely due to the expansion of the atrophy into the superior parietal and frontal cortex [34]. Interestingly, as reported in [23], frontal regions are usually discarded with EEG analysis relying on visual inspection



Figure 4.3 - Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the raw dataset - Experiment 1 settings.



Figure 4.3 – Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the raw dataset - Experiment 1 settings (continued).

of EEGs, as these areas are often contaminated by eye movement artifacts. Our findings suggest that such important regions may be again incorporated into EEG analysis by utilizing automated artifact removal algorithms, such as wICA, and features that could be inherently more robust to artifacts. Lastly, for the N vs AD1 task, it can be seen that for both datasets, the great majority of the top features came from the frontal and temporal regions, such regions are already known in the literature related to early diagnosis, known as fronto-temporal region [53].

As for the Experiment 4 setting, Figures 4.5 and 4.6 show that in addition to regions similar to [21] some of the high frequency regions (both in terms of conventional and modulation frequency) also appear in both raw and wICA datasets, respectively. Tables 4.8 and 4.9, in turn show the top-24 features selected for the raw and wICA sets, respectively. As can be seen, in the case of the wICA set, these high frequency features appear in the top-5 features for three of the five tasks, namely: N vs AD, N vs AD1 and AD1 vs AD2. This suggests that such frequency ranges could be useful

for early diagnosis and AD progression assessment, hence providing new insights not previously achieved via visual inspection.



Figure 4.4 – Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the wICA dataset - Experiment 1 settings.



Figure 4.4 – Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the wICA dataset - Experiment 1 settings (continued).

Some research has shown the importance of gamma band activity in AD [89], though this region is often corrupted by muscle artifacts. The findings obtained here suggest that the temporal dynamics of the beta and gamma bands may provide some discriminatory information that is indeed affected by artifacts, as the regions were found only for the wICA dataset. These findings also corroborate those of [23] that showed the importance of wICA in automated AD assessment based on EEGs.

When comparing the results of Experiments 1 and 4 we have a high performance improvement in experiment 4, for the N vs AD and N vs AD1 tasks. As in the Experiment 1, in Experiment 4, for the N vs AD task, the extracted features remain mostly from the temporal region, both for the raw and wICA dataset. In the wICA dataset, specifically, we can also note that most of the features were derived from electrodes over the temporal, parietal and occipital regions, Tables 4.8

Ranking	N vs AD1 vs AD2	N vs AD	N vs AD1	AD1 vs AD2	N vs AD2				
1	$R1$ - Fz_1	$R30R1-O1_2$	$R30R1$ - $Fp2_3$	$R4-Fz_4$	R1-P3 ₅				
2	$R1-P3_{1}$	$R30R1-T3_2$	$R2-F7_3$	$R1$ - Fz_4	$R3oR1-O1_5$				
3	$R2-Fz_1$	$R30R1-O2_2$	$R20R3-T6_3$	$R4-F3_4$	$R30R1-T5_5$				
4	$R3-Fz_1$	$R3oR1$ - $Fp2_2$	$R40R2-T6_3$	$R4-P3_4$	$R1$ - Fz_5				
5	$R1-F4_1$	$R1-C4_2$	$R2oR3-F7_3$	$R4-Pz_4$	$R1-F3_5$				
6	$R1-F3_1$	$R30R1-T5_2$	$R2oR3-C3_3$	$R4-F4_4$	$R3oR1-T3_5$				
7	$R1-P4_1$	$R3oR1-Oz_2$	$R3oR1$ - $F4_3$	$R4-Cz_4$	$R4oR1$ - $F3_5$				
8	$R5-Fz_1$	$R30R1-T6_2$	$R3oR1-Oz_3$	$R4-C3_4$	$R1-C4_5$				
9	$R1-C3_1$	$R30R1$ - $F4_2$	$R3oR1$ - $Fp1_3$	$R1-P3_4$	$R1-C3_5$				
10	$R1-C4_1$	$R1-T3_{2}$	$R2oR1$ - $F7_3$	$R4-O2_4$	$R1-P4_5$				
11	$R2-P3_1$	$R3oR1$ - $Fp1_2$	$R2oR3-C4_3$	$R1-F4_4$	$R1-F4_5$				
12	$R4-Fz_1$	$R2-C4_2$	$R30R1-O2_3$	$R1-Pz_4$	$R3oR1-C3_5$				
13	$R1-Oz_1$	$R2-F7_2$	$R2-C4_3$	$R1-Oz_4$	$R4oR1-P3_5$				
14	$R2-F3_1$	$R4oR2-C4_2$	$R2-T6_{3}$	$R2$ - Fz_4	$R4oR1-C4_5$				
15	$R1-Pz_1$	$R4oR1-C4_2$	$R4oR2-C4_3$	$R4oR3-Fz_4$	$R4oR1$ - Fz_5				
16	$R2-F4_1$	$R1-T4_{2}$	$R2oR3$ - $F3_3$	$R1-F3_4$	$R3-P3_5$				
17	$R1-Cz_1$	$R1-F7_2$	$R1-F7_3$	$R4-Oz_4$	$R30R1-T6_5$				
18	$R3-P3_1$	$R4oR1-T6_2$	$R3oR1-O1_3$	$R10R3$ - Fz_4	$R4oR1-C3_5$				
19	$R5-P3_1$	$R1-T6_2$	$R4oR1-T6_3$	$R1-C3_4$	$R30R1-O2_5$				
20	$R30R2-T5_1$	$R3oR1$ - Fz_2	$R2oR3$ - $Fp1_3$	$R1-Cz_4$	$R1-T5_5$				
21	$R2-C4_1$	$R1-P3_2$	$R2oR3$ - $F8_3$	$R1-P4_4$	$R3-Fz_5$				
22	$R30R2-T3_1$	$R30R1-Pz_2$	$R40R2-T3_3$	$R2oR1-C3_4$	$R1-T3_{5}$				
23	$R3-F4_1$	$R40R2-T6_2$	$R2-T3_{3}$	$R4-P4_4$	$R4oR1-P4_5$				
24	$R5-F4_1$	$\rm R3oR1\text{-}T4_2$	$R1-T6_3$	$\rm R4oR3\text{-}F3_4$	$R4oR2$ - $F3_5$				
Number of features per brain region - raw - Exp. 1									
Frontal	11	6	10	10	7				
Central	4	4	4	5	5				
Temporal	2	9	7	0	5				
Parietal	6	2	0	6	4				
Occiptal	1	3	3	3	2				

Table 4.6 – Top 24 features selected from the raw dataset - Exp. 1 $\,$

and 4.9, this is in agreement with the analysis of atrophy on cortical surfaces during AD, indicating that AD patients generally present temporal alterations and parietal regions [77].

The N vs AD1 task for the raw dataset also shows that the most important brain regions belong to the frontal region. For the wICA dataset, where the performance is vastly higher than in Experiment 1, we noticed a change in the features selected, where most belong to the occipital region, following the findings in [21]. We also observe that these regions mostly belong to the beta-mgamma frequency. For the other tasks, the most explored brain regions follow the same ones explored in Experiment 1.
Ranking	N vs AD1 vs AD2	N vs AD	N vs AD1	AD1 vs AD2	N vs AD2
1	$R3-C4_1$	$R2-F7_2$	R2-F73	R2-Oz ₄	R3-C45
2	$R3-P3_1$	$R3-F7_2$	$R10R2-F7_3$	$R2-Fz_4$	$R3-P3_5$
3	$R3-Fz_1$	$R2-C4_2$	R1oR3-Oz ₃	$R2-F4_4$	$R3-C3_5$
4	$R3-Oz_1$	$R1-C4_2$	R1oR3-Pz ₃	$R2-P3_4$	$R3-F3_5$
5	$R3-F3_1$	$R3-C4_2$	$R10R3-O2_3$	$R30R2-C3_4$	$R3-P4_5$
6	$R3-C3_1$	$R1-F7_2$	$R2-C4_3$	$R2-F3_4$	$R3-T4_5$
7	$R3-F4_1$	$R2-T4_2$	$R10R3-O1_3$	$R40R2-C3_4$	$R2-C4_5$
8	$R3-P4_1$	$R4-C4_2$	$R2-T3_{3}$	$R2-C3_4$	$R3-F4_5$
9	$R3-Cz_1$	$R2-F3_2$	$R10R2-T4_3$	$R2-O2_4$	$R2-F3_5$
10	$R3-T4_1$	$R2-T3_2$	$R10R2-C4_3$	$R2-Pz_4$	$R3-Oz_5$
11	$R3-O1_1$	$R3-T4_2$	$R10R2-C3_3$	$R50R2-C3_4$	$R3-Fz_5$
12	$R3-O2_1$	$R3-F3_2$	$R10R2$ - $F3_3$	$R2-O1_4$	$R2-P3_5$
13	$R3-Pz_1$	$R2-T6_2$	$R2-T6_3$	$R3oR1-C3_4$	$R2-T4_5$
14	$R2-C4_1$	$R1-T4_2$	$R3-F7_3$	$R2-Cz_4$	$R1-F3_5$
15	$R1-F7_1$	$R2oR3-F8_2$	$R10R2-T3_3$	$R10R2-C3_4$	$R3-T5_5$
16	$R2-F3_1$	$R3-T3_2$	$R2-T4_3$	$R10R2$ - $F7_4$	$R3-O1_{5}$
17	$R2-Fz_1$	$R4-F7_2$	$R10R3$ - $Fp1_3$	$R50R3-C3_4$	$R1-C4_5$
18	$R1-C4_1$	$R2-C3_2$	$R10R2-T6_3$	$R2-P4_4$	$R2$ - Fz_5
19	$R1-F3_1$	$R4-T4_2$	$R10R3-P4_3$	$R3oR2$ - $F7_4$	$R3-T6_5$
20	$R2-P3_1$	$R2oR3-F7_2$	$R30R2-T3_3$	$R4oR1-C3_4$	$R2-C3_5$
21	$R1-T4_1$	$R1-F3_2$	$R3oR2$ - $F7_3$	$R50R4-C3_4$	$R3-Cz_5$
22	$R2-T4_1$	$R3-T6_2$	$R10R2$ - $Fp1_3$	$R2-C4_4$	$R1-T4_5$
23	$R3-T5_1$	$R2-P3_2$	$R10R2-T5_3$	$R1-Oz_4$	$R2-F4_5$
24	$R2-F4_1$	R2oR3-T4 $_2$	$R10R2$ - $F8_3$	$R50R3-T5_4$	$R2-P4_5$
Number	of features per bra	uin region - v	wICA - Exp.	1	
Frontal	8	9	8	5	7
Central	5	5	3	11	6
Temporal	4	9	8	1	5
Parietal	4	1	2	3	4
Occipital	3	0	3	4	2

Table 4.7 – Top 24 features selected from the wICA dataset - Exp. 1 $\,$



Figure 4.5 - Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the raw dataset - Experiment 4 settings.



Figure 4.5 – Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the raw dataset - Experiment 4 settings (continued).



Figure 4.6 – Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the wICA dataset - Experiment 4 settings.



Figure 4.6 – Optimal regions and clusters found for each of the five tasks on the wICA dataset - Experiment 4 settings (continued).

Ranking	N vs AD1 vs AD2	N vs AD	N vs AD1	AD1 vs AD2	N vs AD2
1	$R2-Fz_1$	$R20R1-T3_2$	$R50R2$ - $F4_3$	$R2-Fz_4$	$R2-P3_5$
2	$R2-P3_1$	$R2oR1-T4_2$	$R50R1$ - $F7_3$	$R3oR2$ - Fz_4	$R30R2-O1_5$
3	$R2-F3_1$	$R2oR1-T6_2$	$R50R1$ - $F3_3$	$R2oR1$ - Fz_4	$R2-F3_5$
4	$R5-Fz_1$	$R2-O1_2$	$R50R1-C4_3$	$R30R2-C3_4$	$R2$ - Fz_5
5	$R3-Fz_1$	$R2-Pz_2$	$R30R5-F7_3$	$R30R2-P3_4$	$R30R2-T3_5$
6	$R2-F4_1$	$R2oR1-C4_2$	$R3-F7_3$	$R30R2$ - $F3_4$	$R30R2-C3_5$
7	$R30R2-C3_1$	$R2oR1-T5_2$	$R50R1-C3_3$	$R2-P3_4$	$R2-C3_5$
8	$R2-C3_1$	$R2oR1$ - $F3_2$	$R50R2-T3_3$	$R30R2-Pz_4$	$R2-C4_5$
9	$R30R2-O1_1$	$R2-O2_2$	$R50R1-T4_3$	$R2-F4_4$	$R2-F4_5$
10	$R30R2-T3_1$	$R2-T5_2$	$R30R5-C3_3$	$R2-Pz_4$	$R30R2-T5_5$
11	$R2-C4_1$	$R2-P4_2$	$R3oR2$ - $F7_3$	$R2-Oz_4$	$R2-P4_5$
12	$R2-P4_1$	$R2-T6_2$	$R50R1-T6_3$	$R3oR2$ - $F4_4$	$R50R2-C3_5$
13	$R50R2-C3_1$	$R2oR1-P3_2$	$R30R5-C4_3$	$R2-F3_4$	R3oR2-Oz ₅
14	$R50R2-T3_1$	$R2-T4_2$	$R2oR1-C4_3$	$R2-C3_4$	$R2-T5_5$
15	$R50R2-O1_1$	$R2oR1-C3_2$	$R2oR1-F7_3$	$R2-Cz_4$	$R2-T3_5$
16	$R30R2-T5_1$	$R2oR1$ - $F4_2$	$R2oR1-C3_3$	$R30R2-Cz_4$	$R3-P3_5$
17	$R3-P3_1$	$R2-Oz_2$	$R50R1$ - $F4_3$	$R2-P4_4$	$R30R2-T6_5$
18	$R4-Fz_1$	$R2oR1-F7_2$	$R50R2$ - $F8_3$	$R40R2-C3_4$	$R2-T4_5$
19	$R50R2-T5_1$	$R2oR1-P4_2$	$R30R5-F3_3$	$R2oR1-P3_4$	$R2oR1$ - $F3_5$
20	$R2-Oz_1$	$R2-F4_2$	$R1-F7_3$	$R2oR1$ - $F3_4$	$R50R2-T3_5$
21	$R5-P3_1$	$R2-P3_2$	$R30R2-C3_3$	$R30R2-Oz_4$	$R3-Fz_5$
22	$R50R2$ - $F4_1$	$R2-C4_2$	$R50R1-T3_3$	$R30R2-O1_4$	$R30R2-O2_5$
23	$R2-Pz_1$	$R2-C3_2$	$R50R1-Cz_3$	$R2oR1-C3_4$	$R30R2-Pz_5$
24	$R2-Cz_1$	$R2-T3_2$	$R50R2$ - $Fp1_3$	$\mathrm{R3oR2}\text{-}\mathrm{P4}_4$	$R50R2-O1_5$
Number	of features per bi	rain region -	raw - Exp. 4	Ł	
Frontal	7	4	12	8	5
Central	5	4	8	6	4
Temporal	4	8	4	0	7
Parietal	5	5	0	7	4
Occiptal	3	3	0	3	4

Table 4.8 – Top 24 features selected from the raw dataset - Exp. 4 $\,$

$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$						
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Ranking	N vs AD1 vs AD2	N vs AD	N vs AD1	AD1 vs AD2	N vs AD2
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	1	$R2-Oz_1$	$R40R3-O1_2$	$R1$ - $Fp2_3$	$R1-Fz_4$	R4-C3 ₅
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	2	$R2-Fz_1$	$R4-F7_2$	$R1-Pz_3$	$R1-Oz_4$	$R4-P3_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	3	$R2-P3_1$	$R40R3-Pz_2$	$R1-Fz_3$	$R1-F4_4$	$R4-T5_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	4	$R2-P4_1$	$R40R2-C4_2$	$R2oR3-Oz_3$	$R10R4$ - Fz_4	$R4-P4_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	5	$R2-C4_1$	$R40R3-Oz_2$	$R1-O2_{3}$	$R1-P3_4$	$R4-O1_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	6	$R2-F4_1$	$R40R2-T6_2$	$R10R3-Pz_3$	$R1-F3_4$	$R4-C4_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	7	$R2-F3_1$	$R4-C4_2$	$R20R3-O1_3$	$R1-O2_4$	$R40R3-C3_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	8	$R2-O2_1$	$R40R2-T5_2$	$R1-Cz_3$	$R3-Oz_4$	$R4-F3_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	9	$R2-Pz_1$	$R40R2-T3_2$	$R20R3-O2_3$	$R3-Fz_4$	$R4-Oz_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	10	$R2oR3$ - Fz_1	$R4-T4_2$	$R2oR3-P4_3$	$R1-Pz_4$	$R40R3-F3_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	11	$R2oR3$ - $F3_1$	$R2oR1-O1_2$	$R1-Oz_3$	$R10R4-Oz_4$	$R4-T4_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	12	$R2-C3_1$	$R4oR2-O1_2$	$R2oR3-Pz_3$	$R1-Cz_4$	$R4-T6_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	13	$R2-O1_1$	$R4oR2-P4_2$	$R10R3-Oz_3$	$R1-C3_4$	$R4-F7_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	14	$R2-Cz_1$	$R40R2-T4_2$	$R2-O2_3$	$R1-O1_4$	$R4-O2_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	15	$R2oR3-C3_1$	$R40R3-F4_2$	$R10R3-O2_3$	$R10R4$ - $F3_4$	$R4-Pz_5$
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	16	$R2oR3-Oz_1$	$R2oR1-O2_2$	$R1oR3$ - $Fp1_3$	$R10R4$ - $F4_4$	$R4-F4_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	17	$R2oR3-C4_1$	$R50R2-C4_2$	$R10R3$ - $Fp2_3$	$R10R4-C3_4$	$R4oR3-T4_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	18	$R2oR3-F4_1$	$R40R3-O2_2$	$R2-T5_3$	$R1-P4_4$	$R4oR3-C4_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	19	$R2oR3-P3_1$	$R4oR3$ - $Fp1_2$	$R1oR3$ - Fz_3	$R10R4-P3_4$	$R40R3-O1_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	20	$R2-T4_1$	$R40R5-O1_2$	$R2-O1_{3}$	$R3oR4$ - Fz_4	$R40R3-P3_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	21	$R1oR3$ - $F3_1$	$R4-T6_2$	$R2-P4_3$	$R10R4-O1_4$	$R4-T3_5$
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	22	$R2oR3-Cz_1$	$R40R2-P3_2$	$R10R3-T3_3$	$R30R2-C3_4$	$R4-Fz_5$
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	23	$R2oR3-O1_1$	$R40R3-P4_2$	$R10R2-T6_3$	$R1-C4_4$	$R40R3-F4_5$
Number of features per brain region - wICA - Exp. 4 Frontal 7 3 5 8 6 Central 7 3 1 5 5 Temporal 1 6 3 0 5 Parietal 4 5 5 5 4 Occiptal 5 7 10 6 4	24	$R1-C4_1$	$R4-P3_2$	$R2-Oz_3$	$R10R4-Pz_4$	$R4-Cz_5$
Frontal73586Central73155Temporal16305Parietal45554Occiptal571064	Number	of features per bi	rain region -	wICA - Exp.	4	
Central 7 3 1 5 5 Temporal 1 6 3 0 5 Parietal 4 5 5 5 4 Occiptal 5 7 10 6 4	Frontal	7	3	5	8	6
Temporal 1 6 3 0 5 Parietal 4 5 5 5 4 Occiptal 5 7 10 6 4	Central	7	3	1	5	5
Parietal 4 5 5 4 Occiptal 5 7 10 6 4	Temporal	1	6	3	0	5
Occiptal 5 7 10 6 4	Parietal	4	5	5	5	4
	Occiptal	5	7	10	6	4

Table 4.9 – Top 24 features selected from the wICA dataset - Exp. 4 $\,$

4.3 Correlation of proposed features and age

As mentioned previously, age is a known confound for AD. Since the healthy and patient populations in our dataset are not age-matched, we need to be careful not to propose features that are correlates of normal neural deterioration due to aging, but instead, related to neurodegeneration due to the disease. First, we explore how well the top-24 features can be used to predict age. To this end, we use three different regressors to map the 24 top-features into age, namely: SVMR, linear regression, and random forest regression. We also use a random age prediction regressor for comparisons. With this random regressor, we shuffle the age of participants in a random manner. For this task, we combine all the three dataset partitions and split them into train/test using 75% and 25% of the data, respectively. This partition is run 100 times and the average RMSE and standard deviations are reported.

Tables 4.10 and 4.11 show the results using Experiment 1 settings for the raw and wICA datasets, respectively. Tables 4.12 and 4.13, in turn, show the results using the Experiment 4 settings. To assure the differences with the random regressor are not significant, a t-test was performed with a 99% confidence level (p > 0.01); the python statistical package scipy.stats was used for this test. Tasks that resulted in significantly different results from chance are represented by an asterisk in the tables. As can be seen, for the majority of the tested regressors, the proposed features could estimate age only at chance level, thus suggesting that the proposed features are not exclusively capturing normal aging related changes in the EEG and are also capturing neurodegeneration insights. Moreover, all linear regression tests achieved random chance, thus suggesting that the link between proposed features and aging for a few tasks could be highly nonlinear.

Overall, the proposed features showed to be robust to artifacts, as the results with the raw dataset were in line with (and often surpassed) those achieved after wICA. This suggests that the CNN is focusing on regions of the power modulation spectrogram not heavily contaminated by noise. Interestingly, wICA with the Experiment 4 settings reduced the accuracy in all cases in which AD2 patients were involved; in such cases, using the raw data showed to be ideal. Such findings may be due to artifacts generated by the patients with more severe AD who may not be able to stay as still as the other participants. While wICA removes the artifacts, it seems to also be removing some discriminatory information, thus suggesting that in the future more specialized enhancement methods may be needed. Experiment 4 settings, overall, resulted in the highest accuracy across

Task	SVMR		Line	Linear		Random forest	
	Non-random	random	Non-random	random	Non-random	random	
N vs AD1 vs AD2	$9.78{\pm}1.46$	10.11 ± 1.33	$10.54{\pm}2.35$	$9.82{\pm}1.54$	$9.97{\pm}1.48$	$10.12{\pm}1.46$	
N vs AD	$9.40{\pm}1.71$	$9.87 {\pm} 1.63$	$9.46{\pm}1.57$	$9.69{\pm}1.64$	$9.66{\pm}1.57$	10.03 ± 1.35	
N vs AD1	$8.52{\pm}1.28$	$8.54{\pm}1.24$	$8.73 {\pm} 1.36$	$8.34{\pm}1.33$	$8.42{\pm}1.21$	$8.44{\pm}1.19$	
AD1 vs AD2	$9.18{\pm}2.8$	$9.23 {\pm} 2.67$	$9.29{\pm}2.39$	$9.10{\pm}2.40$	$9.70{\pm}2.48$	$9.74{\pm}2.27$	
N vs AD2	$10.79 \pm 2.13^*$	$11.76 {\pm} 2.12^*$	$10.82{\pm}2.06$	$11.50{\pm}2.17$	11.12 ± 1.83	11.81 ± 1.79	

Table 4.10 - Age prediction RMSE on the raw dataset using Experiment 1 settings. Comparisons are made with a random regression model.

Table 4.11 - Age prediction RMSE on the wICA dataset using Experiment 1 settings. Comparisons are made with a random regression model.

Task	SVMR		Line	Linear		Random forest	
	Non-random	random	Non-random	random	Non-random	random	
N vs AD1 vs AD2	$9.73{\pm}1.76$	10.16 ± 1.48	$10.33 {\pm} 2.02$	$9.94{\pm}1.55$	$9.85{\pm}1.58$	10.16 ± 1.46	
N vs AD	$9.79{\pm}1.75$	10.21 ± 1.45	$9.83{\pm}1.85$	$9.74{\pm}1.45$	$10.11 {\pm} 1.24$	$10.08 {\pm} 1.57$	
N vs AD1	$7.60{\pm}1.36{*}$	$8.65 \pm 1.35^*$	8.05 ± 1.20	$8.55 {\pm} 1.55$	$8.03 \pm 1.16^*$	$8.57 \pm 1.31^*$	
AD1 vs AD2	$9.92{\pm}2.74$	$9.42 {\pm} 2.44$	$9.74{\pm}2.77$	$9.30{\pm}2.42$	$10.02 {\pm} 2.68$	$9.71 {\pm} 2.32$	
N vs AD2	$11.14 \pm 2.05^*$	$12.14{\pm}2.01{*}$	$12.19 {\pm} 2.63$	$11.97 {\pm} 2.14$	$11.17 {\pm} 1.86$	11.72 ± 1.83	

Table 4.12 – Age prediction RMSE on the raw dataset using Experiment 4 settings. Comparisons are made with a random regression model.

Task	SVMR		Line	Linear		Random forest	
	Non-random	random	Non-random	random	Non-random	random	
N vs AD1 vs AD2	$9.58{\pm}1.61$	$10.01{\pm}1.54$	$10.18 {\pm} 1.90$	$9.85{\pm}1.38$	$9.80{\pm}1.53$	10.10 ± 1.48	
N vs AD	$9.18{\pm}1.82$	$9.78 {\pm} 1.58$	$9.63{\pm}1.65$	$9.61 {\pm} 1.60$	$9.31{\pm}1.39^*$	$9.88 {\pm} 1.55^*$	
N vs AD1	$8.04{\pm}1.48^*$	$8.70 \pm 1.46^*$	$8.28 {\pm} 1.50$	8.32 ± 1.25	$8.40{\pm}1.45$	$8.61 {\pm} 1.32$	
AD1 vs AD2	$9.11{\pm}2.62$	$9.14{\pm}2.55$	$9.40{\pm}2.77$	$9.39{\pm}2.38$	$9.50{\pm}2.55$	$9.75 {\pm} 2.19$	
N vs AD2	$11.15 {\pm} 1.97$	$11.78{\pm}1.81$	$11.87 {\pm} 2.64$	$11.58 {\pm} 1.92$	11.25 ± 1.89	$11.76{\pm}1.68$	

Table 4.13 – Age prediction RMSE on the wICA dataset using Experiment 4 settings. Comparisons are made with a random regression model.

Task	SVMR		Line	Linear		Random forest	
	Non-random	random	Non-random	random	Non-random	random	
N vs AD1 vs AD2	$9.84{\pm}1.66$	$9.86{\pm}1.69$	$9.82{\pm}1.65$	$9.71 {\pm} 1.75$	$9.94{\pm}1.57$	$9.88{\pm}1.72$	
N vs AD	$9.35{\pm}1.65$	$9.94{\pm}1.61$	$9.40{\pm}1.69$	$9.48 {\pm} 1.65$	$9.67 {\pm} 1.60$	$9.86{\pm}1.46$	
N vs AD1	$7.72 \pm 1.15^*$	$8.52 \pm 1.43^*$	$7.81{\pm}1.18$	$8.19 {\pm} 1.36$	$7.63 \pm 1.19^*$	$8.28 \pm 1.32^*$	
AD1 vs AD2	$9.28{\pm}2.69$	$9.26 {\pm} 2.45$	$9.70{\pm}2.64$	$9.26 {\pm} 2.63$	$9.60{\pm}2.50$	$9.50{\pm}2.50$	
N vs AD2	$11.64{\pm}1.93$	$11.91{\pm}2.02$	$11.28 {\pm} 1.82$	$11.63 {\pm} 2.46$	$11.38{\pm}1.98$	$11.62{\pm}1.80$	

tasks and in features that were not related to age, hence would be the ideal setting for future experiments.

Chapter 5

Conclusions and Future Work

5.1 Conclusions

Alzheimer's disease (AD) currently affects millions of people around the world. Moreover, projections suggest that with a global aging population, incidence will increase multi-fold over the next decade. AD has no cure yet, so scientists are struggling to find new early detection methods, not only to experiment with new treatments to slow the progression of the disease, but also to improve the quality of life of the patients and their families and caregivers by allowing for early planning for their care.

A number of neuroimaging tools have shown useful in the detection of AD, but many rely on detecting anatomical changes in the brain, which typically happen late in the disease and already when symptoms appear. Alternatively, electroencephalography (EEG) has emerged as a promising technique which can detect changes in neural signatures while the patient is still asymptomatic, hence could be an ideal candidate for very early detection. The current state-of-the-art (SOTA) method computes a power modulation spectrogram of the EEG and through visual inspection, found three prominent regions termed "modulation spectral patches" which showed to provide reliable accuracy across a number of different tasks.

In this thesis, we have built on the power modulation spectrogram analysis and replaced visual inspection by a data-driven method that is reproducible and reliable. More specifically, we utilized a convolutional neural network (CNN) for five classification tasks, namely: (1) classify between

healthy (N), mild-AD (AD1), and moderate-to-severe (AD2) patients, (2) N vs AD (combined AD1 and AD2), (3) N vs AD1, (4) AD1 vs AD2, and (5) N vs AD2. We then proposed to use the saliency maps obtained from each of the five CNNs as a feature extractor to find the best modulation spectral patches in a data-driven manner. These patches were then input to a support vector machine classifier and shown to outperform the benchmark method for the majority of the tasks. When operating directly on the noisy raw EEG signals, the proposed method outperformed the SOTA in three of the five tasks.

Careful analysis of the features selected by the data-driven method showed that in many tasks, the proposed method also found similar regions to those found by visual inspection with the benchmark. Notwithstanding, some key regions comprised of higher frequency patches (in both conventional and modulation frequency axes) were also found, hence providing additional insights to what was previously achieved via visual inspection. Furthermore, features observed through the saliency maps coincided with the top-ranked features obtained via an ANOVA-based feature ranking analysis, hence further validating the importance of the data-driven method proposed.

Lastly, to explore if the proposed features were indeed a new signature of neural degeneration due to AD and not due to normal aging, a regression analysis was performed where the proposed features were tested as predictors of patient age. In all tasks, the features were shown to achieve "random accuracy" in predicting age when a linear classifier was used, hence suggesting their usefulness for AD diagnostics. For a couple of tasks, however, when using a non-linear classifier (i.e., SVM and random forest), significance testing passed, suggesting that age could be a confound. Overall, the proposed method improves on the SOTA and allowed for additional insights about AD to be obtained.

5.2 Study limitations and future work

The results reported in this study were performed on a limited sample size of 54 participants. While the results are promising, they need to be validated on a larger dataset. Open source datasets for AD are not widely available, thus future work should focus on creating open-source datasets. The recent international push to enable EEG as a clinical biomarker [79] may enable more widespread collection that will help push the research forward. Furthermore, as is widely known, deep neural networks are sensitive to hyper-parameter tuning. Since the data available for this study was limited, not much effort was spent on parameter optimization, hence the results obtained may not be optimal. Once more data becomes available, future work could explore the overall impact of hyper-parameter tuning on classification accuracy, in addition, complex CNN architectures could be analyzed. Moreover, in this study, saliency maps per channel were obtained, but an average map was used for simplified feature importance selection. Once more data becomes available, per-channel optimized feature patches may be used and result in improved accuracy. It is known that degeneration due to disease can spread to different brain regions as the disease progresses, hence it is expected that different regional saliency maps will be useful for the different tasks explored herein. This channel-aware optimization may also lead to an overall system that can rely on a subset of the EEG channels, hence enabling the creation of a portable, low-density, and low-cost solution that could help tackle AD worldwide.

In order to remove artifacts in the EEG signals for AD diagnosis, the wICA technique was used here, following advise from [23]. Notwithstanding, newer EEG enhancement methods have since appeared in the literature, thus future work could explore their use. Moreover, we explored AD1 vs AD2 discrimination, hence obtaining insights on how disease severity changes the EEG patterns. Ultimately, future work should explore neural changes seen in longitudinal studies where data from one patient's progression is monitored, thus truly leading to disease progression insights. For example, it is known that roughly a quarter of patients with mild cognitive impairment (MCI) will progress to AD within a 4-year window. Understanding the neural signature changes between MCI patients that do progress to AD and those that do not could provide useful clues not only for disease progression, but also in the risk associated in developing AD at very early stages.

Lastly, recent studies have shown that EEG combined with MRI could lead to useful insights for disease severity level prediction [32]. On that study, the authors showed the complementarity of the visually-obtained patch features with anatomical features extracted from MRIs to predict the MMSE scores of the patients. Future work should explore the benefits of combining the proposed features with MRI ones to see which gains can be observed in such multimodal setting.

Bibliography

- G. Adler, S. Brassen, and A. Jajcevic. EEG coherence in Alzheimer's dementia. Journal of neural transmission, 110(9):1051–1058, 2003.
- [2] G. Aël Chetelat and J.-C. Baron. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18(2):525–541, 2003.
- [3] A. Alberdi, A. Aztiria, and A. Basarab. On the early diagnosis of Alzheimer's Disease from multimodal signals: A survey. *Artificial intelligence in medicine*, 71:1–29, 2016.
- [4] N. Andreasen, L. Minthon, P. Davidsson, E. Vanmechelen, H. Vanderstichele, B. Winblad, and K. Blennow. Evaluation of CSF-tau and CSF-Aβ42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Archives of neurology, 58(3):373–379, 2001.
- [5] L. G. Apostolova. Alzheimer disease. Continuum: Lifelong Learning in Neurology, 22(2 Dementia):419, 2016.
- [6] A. Association. Aducanumab Approved for Treatment of Alzheimer's Disease, https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/aducanumab, (accessed: 15.06.2021), 2021.
- [7] A. Association. Medical Tests for Diagnosing Alzheimer's, https://www.alz.org/alzheimersdementia/diagnosis/medical_tests, (accessed: 10.10.2021), 2021.
- [8] L. Atlas and S. A. Shamma. Joint acoustic and modulation frequency. EURASIP Journal on Advances in Signal Processing, 2003(7):1–8, 2003.
- [9] C. Babiloni, R. Lizio, N. Marzano, P. Capotosto, A. Soricelli, A. I. Triggiani, S. Cordone, L. Gesualdo, and C. Del Percio. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, 103:88–102, 2016.
- [10] D. L. Bailey, M. N. Maisey, D. W. Townsend, and P. E. Valk. Positron emission tomography, volume 2. Springer, 2005.
- [11] S. Banerjee, S. Mitra, B. U. Shankar, and Y. Hayashi. A novel GBM saliency detection model using multi-channel MRI. *PloS one*, 11(1):e0146388, 2016.
- [12] W. W. Barker, C. A. Luis, A. Kashuba, M. Luis, D. G. Harwood, D. Loewenstein, C. Waters, P. Jimison, E. Shepherd, S. Sevush, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(4):203–212, 2002.

- [13] K. Bennys, G. Rondouin, C. Vergnes, and J. Touchon. Diagnostic value of quantitative EEG in Alzheimer's disease. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 31(3):153–160, 2001.
- [14] C. Binnie and P. Prior. Electroencephalography. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 57(11):1308–1319, 1994.
- [15] K. Blennow and H. Hampel. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. The Lancet Neurology, 2(10):605–613, 2003.
- [16] K. Blennow, A. Wallin, H. Ågren, C. Spenger, J. Siegfried, and E. Vanmechelen. Tau protein in cerebrospinal fluid. *Molecular and chemical neuropathology*, 26(3):231–245, 1995.
- [17] L. Brocki and N. C. Chung. Concept saliency maps to visualize relevant features in deep generative models. In 2019 18th IEEE International Conference On Machine Learning And Applications (ICMLA), pages 1771–1778. IEEE, 2019.
- [18] A. Caroli and G. Frisoni. Alzheimer's disease neuroimaging I. The dynamics of Alzheimer's disease biomarkers in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort. *Neurobiol Aging*, 31(8):1263–1274, 2010.
- [19] R. Cassani, M. Estarellas, R. San-Martin, F. J. Fraga, and T. H. Falk. Systematic review on resting-state EEG for Alzheimer's disease diagnosis and progression assessment. *Disease markers*, 2018, 2018.
- [20] R. Cassani and T. H. Falk. Spectrotemporal modeling of biomedical signals: Theoretical foundation and applications. *Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier*, 2018.
- [21] R. Cassani and T. H. Falk. Alzheimer's Disease Diagnosis and Severity Level Detection Based on Electroencephalography Modulation Spectral "Patch" Features. *IEEE journal of biomedical* and health informatics, 24(7):1982–1993, 2019.
- [22] R. Cassani and T. H. Falk. Automated Alzheimer's Disease Diagnosis using a Low-Density EEG Layout and New Features based on the Power of Modulation Spectral "Patches". In 2019 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (SMC), pages 1259–1263. IEEE, 2019.
- [23] R. Cassani, T. H. Falk, F. J. Fraga, P. A. Kanda, and R. Anghinah. The effects of automated artifact removal algorithms on electroencephalography-based Alzheimer's disease diagnosis. *Frontiers in aging neuroscience*, 6:55, 2014.
- [24] R. Cassani Gonzalez. Towards an Automated Portable Electroencephalography-based System for Alzheimer's Disease Diagnosis. PhD thesis, Université du Québec, Institut national de la recherche scientifique, 2018.
- [25] N. P. Castellanos and V. A. Makarov. Recovering EEG brain signals: Artifact suppression with wavelet enhanced independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 158(2):300–312, 2006.
- [26] C.-H. Cheng, P.-N. Wang, W.-Y. Hsu, and Y.-Y. Lin. Inadequate inhibition of redundant auditory inputs in Alzheimer's disease: an MEG study. *Biological psychology*, 89(2):365–373, 2012.

- [27] C. M. Clark, S. Xie, J. Chittams, D. Ewbank, E. Peskind, D. Galasko, J. C. Morris, D. W. McKeel, M. Farlow, S. L. Weitlauf, et al. Cerebrospinal fluid tau and β-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? Archives of neurology, 60(12):1696–1702, 2003.
- [28] J. Cummings and N. Fox. Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease. The journal of prevention of Alzheimer's disease, 4(2):109, 2017.
- [29] J. Dauwels, K. Srinivasan, M. Ramasubba Reddy, T. Musha, F.-B. Vialatte, C. Latchoumane, J. Jeong, and A. Cichocki. Slowing and loss of complexity in Alzheimer's EEG: two sides of the same coin? *International journal of Alzheimer's disease*, 2011, 2011.
- [30] J. Dauwels, F. Vialatte, and A. Cichocki. Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals: where are we standing? *Current Alzheimer Research*, 7(6):487–505, 2010.
- [31] J. Dauwels, F. Vialatte, T. Musha, and A. Cichocki. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *NeuroImage*, 49(1):668–693, 2010.
- [32] B. De Jesus Junior, R. Cassani, W. J. McGeown, M. Cecchi, K. Fadem, and T. H. Falk. Multimodal Prediction of Alzheimer's Disease Severity Level Based on Resting-State EEG and Structural MRI. *Frontiers in Human Neuroscience*, page 495.
- [33] S. T. DeKosky and S. W. Scheff. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 27(5):457–464, 1990.
- [34] B. C. Dickerson, A. Bakkour, D. H. Salat, E. Feczko, J. Pacheco, D. N. Greve, F. Grodstein, C. I. Wright, D. Blacker, H. D. Rosas, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral cortex*, 19(3):497–510, 2009.
- [35] B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova, S. T. DeKosky, P. Barberger-Gateau, J. Cummings, A. Delacourte, D. Galasko, S. Gauthier, G. Jicha, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8):734– 746, 2007.
- [36] T. H. Falk, F. J. Fraga, L. Trambaiolli, and R. Anghinah. EEG amplitude modulation analysis for semi-automated diagnosis of Alzheimer's disease. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2012(1):1–9, 2012.
- [37] A. Filler. The history, development and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, and DTI. *Nature precedings*, pages 1–76, 2009.
- [38] Food and D. Administration. Aducanumab (marketed as Aduhelm) Information, https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-andproviders/aducanumab-marketed-aduhelm-information, (accessed: 15.08.2021), 2021.
- [39] G. B. Frisoni, N. C. Fox, C. R. Jack, P. Scheltens, and P. M. Thompson. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(2):67–77, 2010.

- [40] D. Galasko, L. Chang, R. Motter, C. Clark, J. Kaye, D. Knopman, R. Thomas, D. Kholodenko, D. Schenk, I. Lieberburg, et al. High cerebrospinal fluid tau and low amyloid β42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. Archives of neurology, 55(7):937–945, 1998.
- [41] A. Géron. Hands-on machine learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow: Concepts, tools, and techniques to build intelligent systems. O'Reilly Media, 2019.
- [42] T. Geva. Magnetic resonance imaging: historical perspective. Journal of cardiovascular magnetic resonance, 8(4):573–580, 2006.
- [43] I. Goodfellow, Y. Bengio, and A. Courville. *Deep learning*. MIT press, 2016.
- [44] D. L. Green, L. Payne, R. Polikar, P. J. Moberg, D. A. Wolk, and J. Kounios. P50: A candidate ERP biomarker of prodromal Alzheimer's disease. *Brain research*, 1624:390–397, 2015.
- [45] N. Hansen. Brain stimulation for combating Alzheimer's disease. Frontiers in neurology, 5:80, 2014.
- [46] R. Henderson and R. Rothe. Picasso: A modular framework for visualizing the learning process of neural network image classifiers. arXiv preprint arXiv:1705.05627, 2017.
- [47] T. K. Ho. Random decision forests. In Proceedings of 3rd international conference on document analysis and recognition, volume 1, pages 278–282. IEEE, 1995.
- [48] E. C. Ifeachor and B. W. Jervis. *Digital signal processing: a practical approach*. Pearson Education, 2002.
- [49] C. R. Jack Jr, M. S. Albert, D. S. Knopman, G. M. McKhann, R. A. Sperling, M. C. Carrillo, B. Thies, and C. H. Phelps. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3):257–262, 2011.
- [50] B. M. Jedynak, A. Lang, B. Liu, E. Katz, Y. Zhang, B. T. Wyman, D. Raunig, C. P. Jedynak, B. Caffo, J. L. Prince, et al. A computational neurodegenerative disease progression score: method and results with the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort. *Neuroimage*, 63(3):1478–1486, 2012.
- [51] J. Jeong. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. Clinical neurophysiology, 115(7):1490–1505, 2004.
- [52] Z. S. Khachaturian. Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association, 2008.
- [53] M. G. Knyazeva, M. Jalili, A. Brioschi, I. Bourquin, E. Fornari, M. Hasler, R. Meuli, P. Maeder, and J. Ghika. Topography of EEG multivariate phase synchronization in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 31(7):1132–1144, 2010.
- [54] J. Koushik. Understanding convolutional neural networks. arXiv preprint arXiv:1605.09081, 2016.
- [55] A. W. Laxton, D. F. Tang-Wai, M. P. McAndrews, D. Zumsteg, R. Wennberg, R. Keren, J. Wherrett, G. Naglie, C. Hamani, G. S. Smith, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 68(4):521–534, 2010.

- [56] Y. LeCun, K. Kavukcuoglu, and C. Farabet. Convolutional networks and applications in vision. In Proceedings of 2010 IEEE international symposium on circuits and systems, pages 253–256. IEEE, 2010.
- [57] G. Litjens, T. Kooi, B. E. Bejnordi, A. A. A. Setio, F. Ciompi, M. Ghafoorian, J. A. Van Der Laak, B. Van Ginneken, and C. I. Sánchez. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical image analysis*, 42:60–88, 2017.
- [58] F. Maestú, P. Cuesta, O. Hasan, A. Fernandéz, M. Funke, and P. E. Schulz. The importance of the validation of M/EEG with current biomarkers in Alzheimer's disease. *Frontiers in human neuroscience*, 13:17, 2019.
- [59] R. Mayeux and N. Schupf. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: plasma A β 40 and A β 42, and genetic variants. *Neurobiology of aging*, 32:S10–S19, 2011.
- [60] A. J. Mitchell. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research*, 43(4):411– 431, 2009.
- [61] S. Mitra, S. Banerjee, and Y. Hayashi. Volumetric brain tumour detection from MRI using visual saliency. *PloS one*, 12(11):e0187209, 2017.
- [62] J. C. Morris. Current vision and scoring rules the clinical dementia rating (CDR). Neurology, 43:2412–2414, 1993.
- [63] A. Nordberg, J. O. Rinne, A. Kadir, and B. Långström. The use of PET in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(2):78–87, 2010.
- [64] P. L. Nunez, R. Srinivasan, et al. Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG. Oxford University Press, USA, 2006.
- [65] W. H. Organisation. Dementia, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia, (accessed: 15.06.2021), 2020.
- [66] W. H. Organization et al. *Dementia: a public health priority*. World Health Organization, 2012.
- [67] W. H. Organization et al. Global action plan on the public health response to dementia 2017– 2025. 2017.
- [68] K. O'Shea and R. Nash. An introduction to convolutional neural networks. arXiv preprint arXiv:1511.08458, 2015.
- [69] C. Patterson et al. World alzheimer report 2018. 2018.
- [70] J. Patterson and A. Gibson. Deep learning: A practitioner's approach. "O'Reilly Media, Inc.", 2017.
- [71] F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. the Journal of machine Learning research, 12:2825–2830, 2011.

- [72] S. J. Plathottam, H. Salehfar, and P. Ranganathan. Convolutional Neural Networks (CNNs) for power system big data analysis. In 2017 North American Power Symposium (NAPS), pages 1–6. IEEE, 2017.
- [73] M. Prince, R. Bryce, and C. Ferri. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. 2018.
- [74] S. Ramenahalli. A Biologically Motivated, Proto-Object-Based Audiovisual Saliency Model. AI, 1(4):487–509, 2020.
- [75] S. Ramenahalli, D. R. Mendat, S. Dura-Bernal, E. Culurciello, E. Niebur, and A. Andreou. Audio-visual saliency map: Overview, basic models and hardware implementation. In 2013 47th Annual Conference on Information Sciences and Systems (CISS), pages 1–6. IEEE, 2013.
- [76] B. Rasolzadeh, M. Björkman, K. Huebner, and D. Kragic. An active vision system for detecting, fixating and manipulating objects in the real world. *The International Journal of Robotics Research*, 29(2-3):133–154, 2010.
- [77] S. Rathore, M. Habes, M. A. Iftikhar, A. Shacklett, and C. Davatzikos. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *NeuroImage*, 155:530–548, 2017.
- [78] R. Rodriguez-Perez, M. Vogt, and J. Bajorath. Support vector machine classification and regression prioritize different structural features for binary compound activity and potency value prediction. ACS omega, 2(10):6371–6379, 2017.
- [79] P. M. Rossini, R. Di Iorio, F. Vecchio, M. Anfossi, C. Babiloni, M. Bozzali, A. C. Bruni, S. F. Cappa, J. Escudero, F. J. Fraga, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, 131(6):1287–1310, 2020.
- [80] K. Simonyan, A. Vedaldi, and A. Zisserman. Deep inside convolutional networks: Visualising image classification models and saliency maps. arXiv preprint arXiv:1312.6034, 2013.
- [81] A. J. Smola and B. Schölkopf. A tutorial on support vector regression. Statistics and computing, 14(3):199–222, 2004.
- [82] H. Soininen, P. Riekkinen, V. Partanen, A. Pääkkönen, E. Helkala, and V. Laulumaa. EEG in the diagnosis of early Alzheimer disease. In *Alzheimer disease*, pages 159–169. CRC Press, 2020.
- [83] L. Sörnmo and P. Laguna. Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications, volume 8. Academic Press, 2005.
- [84] R. Sperling, E. Mormino, and K. Johnson. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron*, 84(3):608–622, 2014.
- [85] R. A. Sperling, P. S. Aisen, L. A. Beckett, D. A. Bennett, S. Craft, A. M. Fagan, T. Iwatsubo, C. R. Jack Jr, J. Kaye, T. J. Montine, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3):280–292, 2011.

- [86] P. O. Staff. Correction: Characterizing Alzheimer's Disease Severity via Resting-Awake EEG Amplitude Modulation Analysis. *PloS one*, 9(6):e101613, 2014.
- [87] M. Talo, U. B. Baloglu, Ö. Yıldırım, and U. R. Acharya. Application of deep transfer learning for automated brain abnormality classification using MR images. *Cognitive Systems Research*, 54:176–188, 2019.
- [88] C. Van Cauwenberghe, C. Van Broeckhoven, and K. Sleegers. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, 18(5):421– 430, 2016.
- [89] J. Van Deursen, E. Vuurman, F. Verhey, V. van Kranen-Mastenbroek, and W. Riedel. Increased EEG gamma band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of neural transmission*, 115(9):1301–1311, 2008.
- [90] R. S. Wilson, E. Segawa, P. A. Boyle, S. E. Anagnos, L. P. Hizel, and D. A. Bennett. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychology and aging*, 27(4):1008, 2012.
- [91] Ö. Yıldırım, P. Pławiak, R.-S. Tan, and U. R. Acharya. Arrhythmia detection using deep convolutional neural network with long duration ECG signals. *Computers in biology and medicine*, 102:411–420, 2018.
- [92] O. Yildirim, M. Talo, B. Ay, U. B. Baloglu, G. Aydin, and U. R. Acharya. Automated detection of diabetic subject using pre-trained 2D-CNN models with frequency spectrum images extracted from heart rate signals. *Computers in biology and medicine*, 113:103387, 2019.