

Τίτλος Διατριβής

**ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΑΓΝΗΤΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΑΣ -
ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩΝ
ΓΝΩΣΙΑΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ**

υποβάλλεται στην ορισθείσα επιτροπή από τη Γενική Συνέλευση Ειδικής Σύνθεσης του
Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής, Ψυχιατρικής και Νευρολογίας της Ιατρικής Σχολής του
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

από τον

Ελισσαίο Καραγεωργίου

ως μέρος των υποχρεώσεων για τη λήψη του

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ



Αθήνα, 12 Ιανουαρίου 2015

Ημερομηνία αίτησης παρούσας διατριβής: 5-7-2006 (Αρ. Πρ. 9502)

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 23-10-2006 (Αρ. Πρ. 1841)

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 22-12-2006 (Αρ. Πρ. 4444)

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: 24-7-2014 (Αρ. Πρ. 8234)

Ημερομηνία υποστήριξης παρούσας διατριβής: 12-1-2015

Βαθμός αποδοχής παρούσας διατριβής: Άριστα

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

1. Νικόλαος Σμυρνής
2. Χαράλαμπος Παπαγεωργίου
3. Θωμάς Παπαρρηγόπουλος

Ονόματα επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

1. Χαράλαμπος Παπαγεωργίου
2. Θωμάς Παπαρρηγόπουλος
3. Νικόλαος Σμυρνής
4. Ιωάννης Ευδοκίμидης
5. Ηλίας Αγγελόπουλος
6. Ελευθερία Τσάλτα
7. Νικόλαος Καρανδρέας

Όνομα προέδρου Ιατρικής Σχολής: Μελέτιος - Αθανάσιος Δημόπουλος

Στη μητέρα μου, που με έμαθε να αγαπώ τον άνθρωπο.

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία είναι το αποτέλεσμα αгаστής συνεργασίας μεταξύ του Τμήματος Ψυχιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του Τμήματος Νευροεπιστημών του Πανεπιστημίου της Μιννεσότα. Το όλο εγχείρημα θα είχε σταθεί αδύνατον αν δεν ετύγχανα της αμέριστης υποστήριξης καθηγητών και από τις δύο πλευρές του Ατλαντικού, και γι' αυτό τους ευχαριστώ βαθύτατα.

Οφείλω ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη:

στον επιβλέποντα της έρευνάς μου στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τον καθηγητή και ακαδημαϊκό Απόστολο Π. Γεωργόπουλο, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στις ικανότητές μου, για τη βοήθειά του σε όλες τις εκφάνσεις του παρόντος έργου, και πάνω απ' όλα που με έκανε να νιώθω σαν μέλος της οικογένειάς του,

στον επιβλέποντα της έρευνάς μου στην Ελλάδα, τον καθηγητή Νικόλαο Σμυρνή, για την κριτική του σκέψη και τη συμβουλευτική του ως προς την ανάπτυξη και κατεύθυνση της διδακτορικής διατριβής,

στους καθηγητές Χαράλαμπο Παπαγεωργίου και Θωμά Παπαρρηγόπουλο ως ενεργά μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής,

στην οικογένειά μου που είναι δίπλα μου στις χαρές και στις λύπες της ζωής.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	iv
Ευρετήριο Εικόνων	viii
Ευρετήριο Πινάκων	x
Επεξηγήσεις Συμβολισμών	xi
Περίληψη	xii
Abstract	xv
1. Εισαγωγή	1
1.1 Στόχοι και Γενική Επισκόπηση της Μελέτης	1
1.2 Γνωσιακή Λειτουργία και Γνωσιακές Διαταραχές	3
1.2.1 Γνωσιακή Λειτουργία	3
1.2.2 Γνωσιακά Ελλείματα σε Νευρολογικές και Ψυχικές Διαταραχές	13
1.2.2.1 Νόσος Alzheimer	14
1.2.2.2 Σχιζοφρένεια	15
1.2.2.3 Χρόνιος Αλκοολισμός	16
1.2.2.4 Σύνδρομο Sjögren	17
1.2.2.5 Σκλήρυνση κατά Πλάκας	17
1.2.2.6 Νευραλγία Προσώπου	18
1.3 Μαγνητοεγκεφαλογραφία	19
1.3.1 Σύγκριση Μαγνητοεγκεφαλογραφίας – Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας	19
1.3.2 Τεχνικά Στοιχεία Μαγνητοεγκεφαλογραφίας	21
1.3.3 Εγκεφαλογραφική Απεικόνιση Εγκεφαλικού Σήματος	24

1.3.4	Χρήση της Εγκεφαλογραφίας σε Νευρολογικές και Ψυχικές Διαταραχές.	28
1.4	Συγχρονικότητα και Σταθερή-Κατάσταση του Εγκεφάλου	29
1.5	Βιοδείκτες και Ανάπτυξη Προτύπων Κατάταξης	32
1.6	Γενική Προσέγγιση	38
2.	Μέθοδοι	41
2.1	Εθελοντές	41
2.2	Δοκιμασία και Καταγραφή	46
2.3	Γενική Ανάλυση Δεδομένων.....	47
2.4	Γραμμική Διακριτική Ανάλυση	52
2.5	Γενετικός Αλγόριθμος.....	54
2.6	Εντόπιση των Ζευγών Αισθητήρων με Επίδραση-Ομάδας.	57
2.7	Κλιμακωτή Γραμμική Διακριτική Ανάλυση.....	57
2.8	Συσχέτιση Μαγνητοεγκεφαλογραφίας και Νευροψυχολογικών Δοκιμασιών ...	58
2.8.1	Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες	58
2.8.2	Ανάλυση Παραγόντων.....	61
2.8.3	Ανάλυση Κανονικών Συσχετίσεων.....	62
3.	Αποτελέσματα.....	64
3.1	Πρότυπα Κατάταξης σε Ανοϊκές Διαταραχές.....	64
3.2	Πρότυπα Κατάταξης σε Περισσότερες Νόσους	66
3.3	Διασταυρούμενη-Τεκμηρίωση.....	68
3.4	Νέα Πρότυπα – Σύνολο Εθελοντών.....	69
3.5	Συσχετίσεις Μαγνητοεγκεφαλογραφίας και Γνωσίας.....	70
3.5.1	Μονομεταβλητές Συσχετίσεις.....	70

3.5.2	Ανάλυση Παραγόντων.....	71
3.5.3	Ανάλυση Κανονικών Συσχετίσεων.....	74
4.	Συμπεράσματα και Συζήτηση.....	78
4.1	Συγχρονικότητα και Γνωσιακές Διαταραχές.....	80
4.2	Προτερήματα και Αδυναμίες Αλγορίθμων Κατάταξης	81
4.3	Μαγνητοεγκεφαλογραφία και Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες.....	83
4.4	Σύνοψη	85
5.	Βιβλιογραφία	87
6.	Βιογραφικό – Curriculum Vitae	104

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής και επεξεργασίας των πληροφοριών μέσω των γνωσιακών λειτουργιών.....	6
Εικόνα 2. Πρότυπο μνήμης εργασίας κατά Baddeley και Hitch.	8
Εικόνα 3. Πηγή μαγνητοεγκεφαλογραφικού σήματος.	20
Εικόνα 4. Μηχάνημα μαγνητοεγκεφαλογραφίας.	22
Εικόνα 5. Παραδείγματα μαγνητοεγκεφαλογραφικών αισθητήρων.	23
Εικόνα 6. Υπεραγώγιμη κβαντική συσκευή παρεμβολής (SQUID).....	24
Εικόνα 7. Ανάλυση ισχύος-συχνότητας μεταξύ ασθενούς με PSP και υγιών εθελοντών.	26
Εικόνα 8. Ανάλυση προκλητών δυναμικών και ισοδύναμων διπόλων ρεύματος.	26
Εικόνα 9. Ανάλυση χωριστών δειγμάτων.....	34
Εικόνα 10. Ανάλυση ενιαίου δείγματος.....	35
Εικόνα 11. Εσωτερική διασταυρούμενη τεκμηρίωση ανάλυσης χωριστών δειγμάτων. .	36
Εικόνα 12. Εσωτερική διασταυρούμενη τεκμηρίωση ανάλυσης ενιαίου δείγματος.	37
Εικόνα 13. Καρδιακή διόρθωση σήματος.	48
Εικόνα 14. Αλγόριθμος επεξεργασίας MEG δεδομένων.	49
Εικόνα 15. Απεικόνιση στατιστικά σημαντικών σύγχρονων ετεροσυσχετίσεων του μαγνητοεγκεφαλογραφικού σήματος (SNI) σε υγιείς εθελοντές.....	52
Εικόνα 16. Γενετικός Αλγόριθμος με Γραμμική Διακριτική Ανάλυση (ΓΑ-ΓΔΑ).....	55
Εικόνα 17. Διάγραμμα ροής υπολογισμού Κανονικών Συσχετίσεων (R) μεταξύ NP και SNI μεταβλητών.	63

Εικόνα 18. Κανονικός Διακριτικός Χώρος από ένα υποσύνολο ετεροσυσχετίσεων με επτά SNI.....	65
Εικόνα 19. Κανονικός Διακριτικός Χώρος για τις δύο πρώτες CDF (από τις 5) για ένα υποσύνολο ετεροσυσχετίσεων με 20 SNI.....	67
Εικόνα 20. Δι-μεταβλητές συσχετίσεις μεμονωμένων νευροψυχολογικών δοκιμασιών και σύγχρονων νευρικών ετεροσυσχετίσεων (SNI).....	70
Εικόνα 21. SNI που συμμετέχουν σε κάθε έναν από τους έξι SNI-παράγοντες.	74
Εικόνα 22. SNI που σχετίζονται με την πρώτη (CC 1) και τη δεύτερη (CC 2) κανονική συσχέτιση.....	77

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1. Κατάταξη γνωσιακών λειτουργιών και σχετιζόμενες διαταραχές.	13
Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία αρχικού δείγματος.....	42
Πίνακας 3. Δημογραφικά στοιχεία δείγματος άσκησης.	42
Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία δείγματος διασταυρούμενης τεκμηρίωσης.	43
Πίνακας 5. Δημογραφικά στοιχεία τελικού δείγματος όλων των εθελοντών.....	44
Πίνακας 6. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες.	59
Πίνακας 7. Συντελεστές συμμετοχής για κάθε NP παράγοντα.....	72
Πίνακας 8. Αποτελέσματα Ανάλυσης Κανονικών Συσχετίσεων (ΑΚΣ).....	75

Επεξηγήσεις Συμβολισμών

<i>ARIMA</i>	Autoregressive Integrative Moving Average – Αυτοπαλινδρομούμενος Διαφοροποιούμενος Κινητός Μέσος Όρος
CC_{ij}^0	zero-lag cross-correlations – σύγχρονες ετεροσυσχετίσεις
<i>CCA/AKΣ</i>	canonical correlation analysis – ανάλυση κανονικών συσχετίσεων
<i>EEG/HEΓ</i>	electroencephalography – ηλεκτροεγκεφαλογραφία
<i>FA</i>	factor analysis – ανάλυση παραγόντων
<i>fMRI</i>	functional magnetic resonance imaging – λειτουργική απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό
<i>GA/ΓΑ</i>	Genetic algorithm – Γενετικός αλγόριθμος
<i>LDA/ΓΔΑ</i>	Linear discriminant analysis – Γραμμική διακριτική ανάλυση
<i>MEG/ΜΕΓ</i>	magnetoencephalography – μαγνητοεγκεφαλογραφία
<i>NP</i>	neuropsychological score – νευροψυχολογική μέτρηση
PCC_{ij}^0	zero-lag partial cross-correlations – σύγχρονες μερικές ετεροσυσχετίσεις
<i>SNI</i>	synchronous neural interactions – σύγχρονες νευρικές αλληλεπιδράσεις
<i>SQUID</i>	superconducting quantum interference device – υπεραγώγιμη κβαντική συσκευή συμβολής
z_{ij}^0	z-transform of PCC_{ij}^0 – z-μετασχηματισμός των PCC_{ij}^0

Περίληψη

ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΑΓΝΗΤΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΑΣ –

ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩΝ ΓΝΩΣΙΑΚΩΝ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ.

Καραγεωργίου Ελισσαίος του Δημητρίου και της Κλημεντίνης.

Διδακτορική Διατριβή. Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Ψυχιατρικής και Νευρολογίας,

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 12 Ιανουαρίου 2015.

Επιβλέποντες: Σμυρνής Νικόλαος, Γεωργόπουλος Απόστολος.

Λέξεις Κλειδιά: Μαγνητοεγκεφαλογραφία, Ηλεκτροεγκεφαλογραφία, Γνωσιακές Διαταραχές

Ο κύριος στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η διερεύνηση των

χαρακτηριστικών των σύγχρονων νευρικών αλληλεπιδράσεων (synchronous neural

interactions – SNI), όπως εκφράζονται στο εγκεφαλογραφικό σήμα μέσω των σύγχρονων

μερικών ετεροσυσχετίσεων (partial cross-correlations – PCC_{ij}^0) μεταξύ αισθητήρων, σε

ασθενείς με γνωσιακές διαταραχές. Η μελέτη χωρίστηκε σε δύο μέρη.

Στο πρώτο μέρος της διατριβής, περιγράφεται μια δοκιμασία για την αξιολόγηση των δυναμικών λειτουργιών του εγκεφάλου μέσω της μαγνητοεγκεφαλογραφίας (MEG) σε ασθενείς με νευρολογικές ή ψυχικές διαταραχές. Η δοκιμασία βασίζεται στη μέτρηση των δυναμικών SNI, μια ουσιαστική πτυχή της λειτουργίας του εγκεφάλου. Τα MEG σήματα καταγράφηκαν από 248 αξονικά πρηνήμετρα καθώς 142 εθελοντές εστίασαν το βλέμμα τους σε ένα φωτεινό σημείο για 45-60 s. Μετά από την εφαρμογή Αυτοπαλινδρομούμενου Διαφοροποιούμενου Κινητού Μέσου Όρου (Autoregressive Integrative Moving Average – ARIMA) από την οποία λήφθηκαν οι στάσιμες

υπολοιπόμενες ακολουθίες, υπολογίσθηκαν όλες οι σύγχρονες μερικές ετεροσυσχετίσεις και οι z-μετασχηματισμοί (z-transformations – z_{ij}^0) μεταξύ των 248 αισθητήρων, παρέχοντας το μέγεθος και το πρόσημο (θετικό, αρνητικό) της άμεσης σύγχρονης συσχέτισης με χρονική ευκρίνεια 1 ms. Διαπιστώθηκε ότι SNI υποσύνολα επιτυχώς κατέταξαν εθελοντές στις αντίστοιχες ομάδες τους (σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος του Alzheimer, σχιζοφρένια, σύνδρομο Sjögren, χρόνιος αλκοολισμός, προσωπαλγία, υγιείς) και παρείχαν άριστα αποτελέσματα βάσει εξωτερικής διασταυρούμενης επιβεβαίωσης.

Στο δεύτερο μέρος της διατριβής, γίνεται άμεση σύγκριση μεταξύ SNI και γνωσιακών λειτουργιών σε εθελοντές που πάσχουν από νόσο του Alzheimer. Οι γνωσιακές λειτουργίες αντιπροσωπεύθηκαν μέσω νευροψυχολογικών μετρήσεων (neuropsychological scores – NP). Κατ' αρχάς, υπολογίσθηκαν όλες οι μεμονωμένες συσχετίσεις μεταξύ κάθε SNI και κάθε NP, επιτρέποντας μια αρχική κατανόηση των SNI μέσω των συγκεκριμένων γνωσιακών δοκιμασιών. Δεύτερον, εφαρμόζοντας Ανάλυση Κανονικών Συσχετίσεων (canonical correlation analysis – CCA) μεταξύ των δύο συνόλων μεταβλητών (SNI και NP), και μετά από ανάλυση παραγόντων (factor analysis) κάθε συνόλου, επιτεύχθηκε η βέλτιστη συσχέτιση μεταξύ ολόκληρου του MEG σήματος και των γνωσιακών λειτουργιών. Τα αποτελέσματα δεικνύουν ότι οι SNI στο σύνολό τους σχετίζονται πιο ισχυρά με τη μνήμη και τη γλώσσα, και λιγότερο με την εκτελεστική λειτουργία. Ακόμη και κατά την ανάλυση μεμονωμένων συσχετίσεων υπήρχαν πολύ περισσότερες SNI που σχετίζονταν με τη μνήμη. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν μια άμεση ερμηνεία της πληροφορίας που υπάρχει στις SNI και αποτελούν τη βάση για την αναγνώριση συγκεκριμένων νοσολογικών φαινοτύπων σύμφωνα με τις υποκείμενες γνωσιακές διαταραχές.

Abstract

DYNAMIC STUDY THROUGH THE USE OF MAGNETOENCEPHALOGRAPHY –
ELECTROENCEPHALOGRAPHY OF PATIENTS WITH COGNITIVE DEFICITS.

Elissaios Karageorgiou.

PhD Dissertation. Division of Social Medicine, Psychiatry and Neurology, Medical
School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece. January 12, 2015.

Thesis Supervisors: Nikolaos Smyrnis, Apostolos P. Georgopoulos.

Key Words: Magnetoencephalography, Cognitive Deficits, Electroencephalography.

The main goal of this doctoral thesis was to elucidate the characteristics of synchronous neural interactions (SNI), as represented in the encephalographic signal, in patients with cognitive disorders.

In the first part of the present thesis, a diagnostic test to assess the dynamic brain function at high temporal resolution using magnetoencephalography (MEG) is described. The essence of the test is the measurement of the dynamic SNI, an essential aspect of brain function. MEG signals were recorded from 248 axial gradiometers while 142 human subjects fixated a spot of light for 45–60 s. After fitting an autoregressive integrative moving average (ARIMA) model and taking the stationary residuals, all pairwise, zero-lag, partial cross-correlations (PCC_{ij}^0) and their z-transforms (z_{ij}^0) between individual sensors were calculated, providing estimates of the strength and sign (positive, negative) of direct synchronous coupling at 1 ms temporal resolution. We found that subsets of SNI successfully classified individual subjects to their respective groups (multiple sclerosis, Alzheimer's disease, schizophrenia, Sjögren's syndrome,

chronic alcoholism, facial pain, healthy controls) and gave excellent external cross-validation results.

In the second part of the thesis, a direct comparison is made between SNI and cognitive domains, as represented through neuropsychological scores (NP), in healthy controls and patients suffering from Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. First, we performed individual correlations between each SNI and each NP, which provided an initial link between SNI and specific cognitive tests. Second, we performed canonical correlation analysis between the two sets of variables (SNI and NP), after factor analyzing each set, which optimally associated the entire MEG signal to cognitive function. The results revealed that SNI as a whole best related to memory and language and less to executive function. On an individual variable level there were many more SNI relating to memory, which carried considerable common information between them. These findings provide a direct interpretation to the information carried by the SNI and set the basis for identifying specific disease phenotypes according to cognitive deficits.

1. Εισαγωγή

1.1 Στόχοι και Γενική Επισκόπηση της Μελέτης

Η παρούσα έρευνα στοχεύει (α) στη μελέτη των δυναμικών μηχανισμών που χαρακτηρίζουν νευρολογικές ή ψυχικές διαταραχές με γνωσιακά ελλείματα, και (β) στη δυνατότητα διαφορικής διάγνωσης και παρακολούθησης της εξέλιξης εγκεφαλικών διαταραχών με τη χρήση εγκεφαλογραφικών τεχνικών όπως η *Μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG – Magnetoencephalography, MEG)* και η *Ηλεκτροεγκεφαλογραφία (HEG – Electroencephalography, EEG)*.

Η κλινική σημασία της πρώιμης διάγνωσης εγκεφαλικών διαταραχών, με σκοπό τη βέλτιστη θεραπευτική τους αντιμετώπιση, έχει εντείνει τις ερευνητικές προσπάθειες για εύρεση καλύτερων διαγνωστικών βιοδεικτών (Chong & Sahadevan, 2005; Sonnen et al., 2008). Το μεγαλύτερο μέρος των προσπαθειών αυτών στοχεύει μέχρι στιγμής σε βιοχημικές και στατικές ανατομικές μελέτες. Λαμβάνοντας, όμως, υπόψη πως η κλινική κατάσταση ενός ασθενή συχνά δεν σχετίζεται με συγκεκριμένα βιοχημικά και ανατομικά ευρήματα, μία λειτουργική απεικόνιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας μπορεί να είναι πιο ενδεικτική της κατάστασης υγείας του ασθενή. Σύμφωνα με τα λόγια του Vernon B. Mountcastle: “*where is not how*”ⁱ. Οι πλέον κλασικές λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι, η *Λειτουργική Απεικόνιση με Μαγνητικό Συντονισμό (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)* και η *Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission*

ⁱ Προσωπική αλληλογραφία με τον Απόστολο Π. Γεωργόπουλο.

Tomography, PET) αν και εξυπηρετούν στην εντόπιση περιοχών που συμμετέχουν στην εκάστοτε νόσο, δεν επιτρέπουν τη διερεύνηση των δυναμικών μηχανισμών που τη χαρακτηρίζουν. Η αιτία αυτής της αδυναμίας είναι η χαμηλή χρονική τους ευκρίνεια, η οποία περιορίζεται μεταξύ μερικών δευτερολέπτων και αρκετών λεπτών. Αντιθέτως, ο εγκέφαλος επεξεργάζεται πληροφορίες με ταχύτητα χιλιοστών του δευτερολέπτου. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να απεικονισθούν με μεθόδους που παρέχουν υψηλή χρονική ευκρίνεια σήματος, όπως η MEG (Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila, & Lounasmaa, 1993) και η HEG (Ebersole & Pedley, 2002). Παράλληλα, αν και η πλειοψηφία των νευροεπιστημόνων εστιάζει την προσοχή της σε μεταβολές της δραστηριότητας συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, πλήθος μελετών τονίζουν την ύπαρξη σημαντικής πληροφορίας στην επικοινωνία διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, και δη στη συγχρονισμένη διακύμανση του εγκεφαλικού σήματος (Bosboom et al., 2006; de Haan et al., 2008; F. J. P. Langheim, Leuthold, & Georgopoulos, 2006; Llinas, Ribary, Jeanmonod, Kronberg, & Mitra, 1999; Raichle et al., 2001; Singer, 1999; Singer, 2000; Stam et al., 2006; Varela, Lachaux, Rodriguez, & Martinerie, 2001).

Για τους παραπάνω λόγους, και προκειμένου να επιτευχθούν οι δύο κύριοι στόχοι της παρούσας μελέτης, εφαρμόσθηκε μία δυναμική απεικόνιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας χρησιμοποιώντας *ανάλυση ακολουθίας-χρόνου (time-series analysis)* (Box & Jenkins, 1970; Priestley, 1981). Συγκεκριμένα, μελετήθηκε το εγκεφαλογραφικό σήμα *σταθερής-κατάστασης (steady-state)* σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας και εξετάσθηκε η ικανότητα ορθής διάκρισης των ομάδων εθελοντών βάσει του ληφθέντος σήματος. Παράλληλα, συσχετίστηκε η εγκεφαλική πληροφορία με τα αποτελέσματα γνωσιακών δοκιμασιών σε ένα δείγμα εθελοντών ώστε

να αποδοθεί μια ερμηνεία του ληφθέντος σήματος, η οποία με τη σειρά της μπορεί να κατευθύνει μελλοντικές μελέτες.

Για την καλύτερη κατανόηση των δοκιμασιών και των αναλύσεων που εφαρμόστηκαν, στο υπόλοιπο της εισαγωγής θα παρατεθούν οι βασικές αρχές (α) για τη γνωσιακή λειτουργία και τις διαταραχές που μελετήθηκαν, (β) για τη ΜΕΓ, (γ) για τη συγχρονισμένη εγκεφαλική δραστηριότητα σταθερής-κατάστασης, και (δ) για την εντόπιση και ανάπτυξη προτύπων βιοδεικτών. Εν συνεχεία, θα περιγραφούν αναλυτικά οι μέθοδοι που ακολουθήθηκαν για την επίτευξη των κύριων στόχων της μελέτης. Τέλος, θα παρατεθούν και θα συζητηθούν τα ληφθέντα αποτελέσματα και η σημασία τους για την κατανόηση της εγκεφαλικής λειτουργίας και την έγκαιρη διάγνωση ασθενών με γνωσιακές διαταραχές.

1.2 Γνωσιακή Λειτουργία και Γνωσιακές Διαταραχές

1.2.1 Γνωσιακή Λειτουργία

Η μελέτη συγκεκριμένων εγκεφαλικών διεργασιών που υπαγορεύουν τη σκέψη δεν ήταν πάντα δεδομένη. Από την εποχή του Broca είχαν παρατεθεί αποδείξεις πως συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ήταν υπεύθυνες για συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες, όμως έπρεπε να περάσει σχεδόν ένας αιώνας ώστε να θεμελιωθεί μια επιστήμη για τη μελέτη τους, αυτήν που σήμερα ονομάζουμε *γνωσιακή νευροεπιστήμη*. Για τον G.A. Miller η στιγμή γέννησης της γνωσιακής νευροεπιστήμης ήταν η 11^η Σεπτεμβρίου 1956 κατά τη δεύτερη μέρα του συμποσίου “Special Interest Group in Information Theory” όπου παρουσιάστηκαν, μεταξύ άλλων, οι μελέτες των Newell και

Simon για μία “λογική μηχανή”, των Rochester και συν. για την εξέταση της νευροψυχολογικής θεωρίας του Hebb για κυτταρικά αθροίσματα, του Chomsky για την μετασχηματική γενετική γραμματική, και του ίδιου του Miller για την περιορισμένη χωρητικότητα της βραχείας μνήμης (Miller, 2003). Ένας από τους αρχικούς ορισμούς της *γνωσιακής λειτουργίας (cognitive function)*, ή απλούστερα της *γνωσίας (cognition)*, ήταν αυτός της *νοητικής λειτουργίας (mentalism)* (Miller, 2003). Καθώς στον όρο “νους” είχαν δοθεί διάφορες επεξηγήσεις στην πάροδο του χρόνου και ο οποίος ερχόταν σε ευθεία αντιπαράθεση με την επικρατούσα συμπεριφορική σχολή ψυχολογίας, προτιμήθηκε ο όρος γνωσία. Κατά τον Ulrich Neisser η γνωσία “... αποτελεί το σύνολο των εγκεφαλικών διεργασιών, μέσω των οποίων η αισθητική προσαγωγός πληροφορία μετατρέπεται, ανάγεται, επεξεργάζεται, αποθηκεύεται, ανακαλείται και χρησιμοποιείται” (Kandel, 2000). Ένας πιο γενικός και πρακτικός ορισμός χαρακτηρίζει τη γνωσία ως *την επεξεργασία πληροφοριών (information processing)* το αποτέλεσμα της οποίας είναι η σκέψη και η συμπεριφορά (Gazzaniga, 2000; Kandel, 2000; Miller, 2003). Στο μισό αιώνα που ακολούθησε, η πρόοδος των γνωσιακών νευροεπιστημών έχει υπάρξει εκθετική σε ότι αφορά την κατανόηση των εγκεφαλικών μηχανισμών που σχετίζονται με συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες.

Για την καλύτερη περιγραφή της σχέσης εγκέφαλος-σκέψη-συμπεριφορά οι νευροψυχολόγοι έχουν ταξινομήσει τη γνωσιακή λειτουργία σε υποσύνολα, τους λεγόμενους *γνωσιακούς τομείς (cognitive domains)*, ανάλογα με τη συγκεκριμένη νοητική λειτουργία που ικανοποιούν. Πρέπει να τονιστεί, όμως, ότι παρ’ όλα τα συστήματα ταξινόμησης πάντα παραμένει μια αλληλοεπικάλυψη και αλληλεξάρτηση μεταξύ γνωσιακών τομέων, στοιχείο αναμενόμενο για έναν οργανισμό που λειτουργεί ως

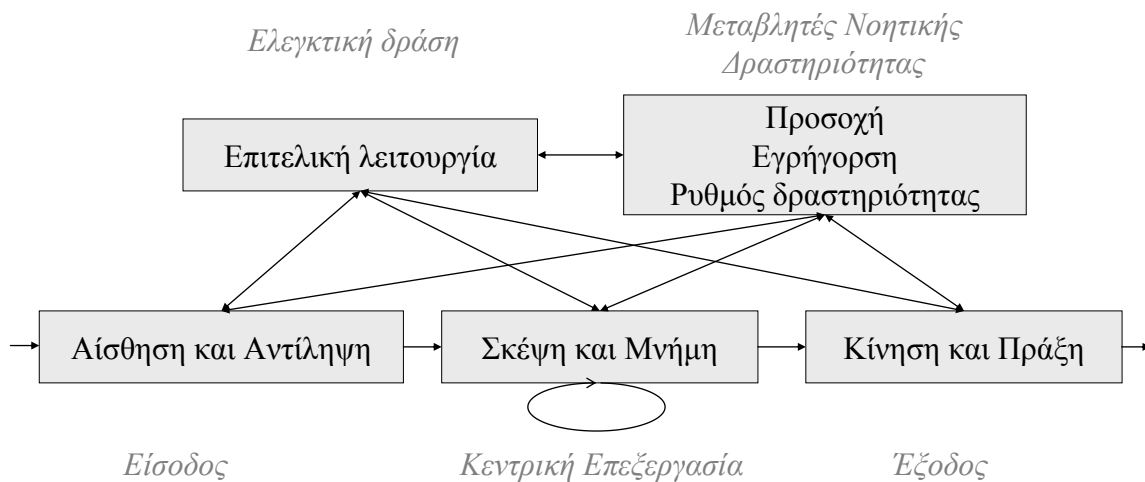
σύνολο. Σύμφωνα με διάφορα συστήματα ταξινόμησης (Amaral, 2000; Gazzaniga, 2000; Lezak, 1995) κοινώς αποδεκτοί γνωστικοί τομείς είναι η *διέγερση/εγρήγορση* (*arousal*), η *προσοχή* (*attention*), η *αίσθηση* (*sensation*), η *αντίληψη* (*perception*) που εμπεριέχει την *οπτικοχωρική λειτουργία* (*visuospatial function*), η *πράξη* (*praxis*) που εμπεριέχει την *κίνηση* (*motion*), το *συναίσθημα* (*emotion*), η *γλώσσα* (*language*), η *μνήμη* (*memory*), η *μάθηση* (*learning*), και η *εκτελεστική/επιτελική λειτουργία* (*executive function*). Μία ιδιαίτερη έννοια είναι η *συνείδηση* (*consciousness*) ως επίγνωση του εαυτού και του περιβάλλοντος, λόγω της αδυναμίας αντικειμενικής μέτρησής τηςⁱ. Η Lezak ορίζει τη συνείδηση βάσει της ιατρικής ορολογίας ως εγρήγορση, το στοιχείο εκείνο που στην κλινική πράξη μετράται με την κλίμακα Γλασκώβης, και θέτει την “επίγνωση του εαυτού και του περιβάλλοντος” ως μέρος της προσοχής (Lezak, 1995). Ακολουθώντας τον ορισμό της γνωσίας, κάθε μία από τις παραπάνω συνιστώσες αποτελεί επεξεργασία πληροφοριών και ως εκ τούτου μπορεί να θεωρηθεί μέρος της γνωσιακής λειτουργίας. Από τα διάφορα συστήματα ταξινόμησης, η Lezak παρέχει το πιο δομημένο και περιεκτικό, και η βασική του δομή θα διατηρηθεί παρακάτω για την καλύτερη κατανόηση της γνωσιακής λειτουργίας.

Η ανθρώπινη σκέψη και συμπεριφορά μπορεί να αναλυθεί ως ένα σύστημα σύμφωνα με τις αρχές της κυβερνητικής. Κατ’ αυτόν τον τρόπο η γνωσιακή λειτουργία διαθέτει *είσοδο* για την λήψη πληροφοριών από το περιβάλλον, *έξοδο* για την έκφραση πληροφοριών στο περιβάλλον, και ένα κεντρικό τμήμα *επεξεργασίας* πληροφοριών χωρίς να είναι αναγκαία η αλληλεπίδραση με το περιβάλλον. Σε αυτά τα τρία μέρη υπάγονται

ⁱ Την ουσία του προβλήματος έχει τονίσει ο φιλόσοφος John Searle, ο οποίος αναφέρει ότι η συνείδηση διαφέρει από άλλα βιολογικά φαινόμενα στο ότι έχει μόνο υποκειμενική οντολογία (βλ. <http://www.closetotruth.com/participant/John-R-Searle/90>, τελευταία πρόσβαση στις 25 Ιουλίου 2012)

οι βασικές τάξεις της γνωσιακής λειτουργίας (Heilman & Valenstein, 1979). Η Εικόνα 1 αποτελεί σχηματική αναπαράσταση του συγκεκριμένου προτύπου.

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής και επεξεργασίας των πληροφοριών μέσω των γνωσιακών λειτουργιών.



Πληροφορίες εισάγονται στο γνωσιακό σύστημα μέσω της αίσθησης και γίνονται αντιληπτές. Εν συνεχεία, επεξεργάζονται μέσω της σκέψης και της μνήμης και το αποτέλεσμα της επεξεργασίας εκφράζεται μέσω κινήσεων και πράξεων. Και στα τρία μέρη έχουν ρόλο ρυθμιστή οι μεταβλητές νοητικής λειτουργίας και η επιτελική λειτουργία. (Βλ. κείμενο για λεπτομέρειες.)

Στην είσοδο υπάγεται η υποδεκτική τάξη (*receptive class*), που λαμβάνει πληροφορίες από το περιβάλλον, και διαιρείται σε *αίσθηση* (*sensory reception*) και *αντίληψη* (*perception*). Αίσθηση είναι η καταγραφή και κωδικοποίηση ερεθισμάτων από το περιβάλλον, και αντίληψη είναι η ενεργός επεξεργασία της ροής πληροφοριών με σκοπό την αντιπροσώπευσή τους στη συνείδηση του ατόμου. Διαταραχές στην αίσθηση οδηγούν σε αναισθησίες και υπαισθησίες, ενώ διαταραχές αντίληψης οδηγούν σε

αγνώσιες, όπου ερεθίσματα στερούνται νοήματος ή ακόμη και ύπαρξης παρά διατήρηση ακέραιας αίσθησης.

Στο κεντρικό τμήμα επεξεργασίας υπάγονται οι τάξεις *της μνήμης, της μάθησης και της σκέψης*. Η σκέψη σχετίζεται με την οργάνωση και αναδιοργάνωση πληροφοριών. Πρόκειται για τις σχέσεις που δημιουργούνται μεταξύ δύο ή περισσότερων bitⁱ πληροφορίας, προς επίλυση προβλημάτων, σχεδιασμό δράσεων, σχηματισμό εννοιών, λογική παραγωγική και επαγωγική σκέψη, και εν γένει την αξιοποίηση της ίδιας της πληροφορίας. Διαταραχές σκέψης σχετίζονται με πλήθος νοσημάτων, όπως η σχιζοφρένεια και η άνοια. Η μνήμη και η μάθηση αναφέρονται στην αποθήκευση και ανάκληση πληροφοριών προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον. Η διαταραχή που σχετίζεται ως επί το πλείστον με διαταραχές μνήμης είναι η νόσος Alzheimer.

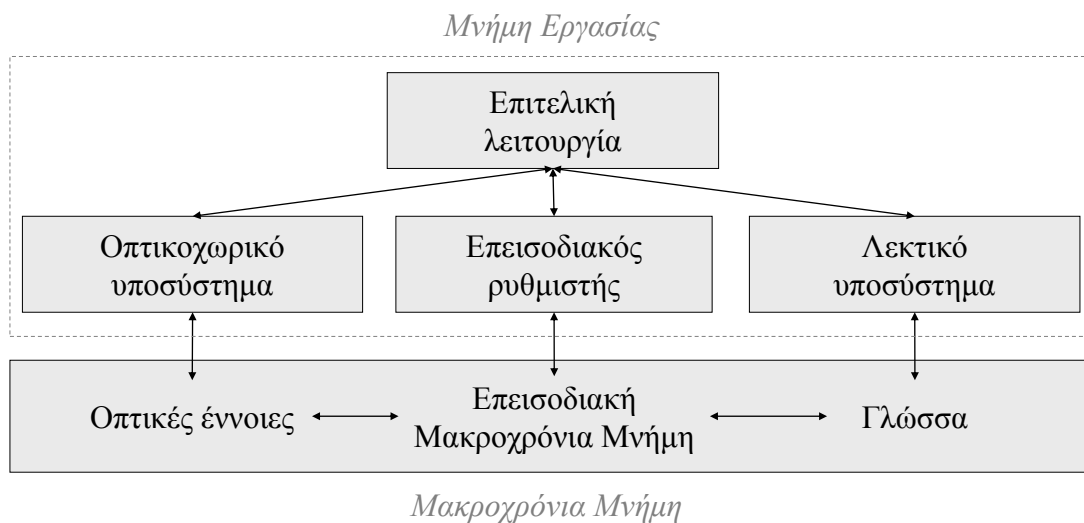
Σε ότι αφορά τη μνήμη αξίζει να τονισθούν κάποια επιπλέον στοιχεία, καθότι ιδιαίτερη βαρύτητα στην παρούσα έρευνα δόθηκε στους ασθενείς με νόσο Alzheimer. Η μνήμη διαιρείται σε *έκδηλη (declarative)*, κατά την οποία η νέα πληροφορία αποκτάται με την επίγνωση του ανθρώπου, και *διαδικαστική (procedural)*, που σχετίζεται με άδηλη μάθηση.

Ένα πρώτο στοιχείο της έκδηλης μνήμης είναι η *καταχώρηση (registration)* της πληροφορίας σε αισθητηριακή αποθήκη που διαρκεί 1-2 s. Εν συνεχεία η *βραχεία μνήμη (short-term memory)* λαμβάνει την πληροφορία και με τη σειρά της χωρίζεται (α) σε ένα *πρωτοταγές τμήμα (primary component)* που διατηρεί την πληροφορία μέχρι 30 s στην εστία προσοχής του ανθρώπου, και (β) στην *άμεση μνήμη εργασίας (immediate/working)*

ⁱ Bit, εκ του binary digit, είναι η βασική μονάδα πληροφορίας όπως την όρισε ο J. W. Tukey και την πρόωθησε ως έννοια ο C. E. Shannon (Shannon, 1948).

που σχετίζεται σε ένα βαθμό με την προσοχή, αλλά κυρίως με συστήματα χωρητικότητας και ανάκλησης πληροφοριών (Miller, 1956) και διαρκεί από 30 s μέχρι μερικά λεπτά. Το πλέον χρησιμοποιούμενο πρότυπο βραχείας μνήμης, λόγω του ότι ικανοποιεί πειραματικά αποτελέσματα, είναι αυτό των Baddeley και Hitch (A. Baddeley, 2000; A. D. Baddeley & Hitch, 1974). Κατ' αυτό το πρότυπο ένα *επιτελικό (executive)* σύστημα ελέγχει τις πληροφορίες που αποθηκεύονται σε δύο κύρια υποσυστήματα, το *οπτικοχωρικό (visuospatial)* και το *λεκτικό/φωνητικό (phonological)*. Παράλληλα, υπάρχει και ένας *επεισοδιακός ρυθμιστής (episodic buffer)* που συνδέει τα άλλα υποσυστήματα και επικοινωνεί και με τη μακροχρόνια μνήμη (Εικόνα 2).

Εικόνα 2. Πρότυπο μνήμης εργασίας κατά Baddeley και Hitch.



Η πληροφορία στη βραχεία μνήμη εδράζεται σε δύο υποσυστήματα, το οπτικοχωρικό και το λεκτικό, και ελέγχεται από την επιτελική λειτουργία προς την επίτευξη κάποιου σκοπού. Ένας επεισοδιακός ρυθμιστής παρέχει αποθηκευτικό χώρο για πληροφορίες προερχόμενες από τα δύο υποσυστήματα, καθώς η επιτελική λειτουργία δεν διαθέτει τέτοια χωρητικότητα. Παράλληλα, υπάρχουν συνδέσεις με τη μακροχρόνια μνήμη για την αξιοποίηση παλαιότερων πληροφοριών. [Τροποποιημένο σύμφωνα με Baddeley (2000).]

Η κωδικοποιημένη πληροφορία μετά τη βραχεία μνήμη υπόκειται σε επαναλαμβανόμενη δραστηριοποίηση (*rehearsal*) που οδηγεί σε αλλαγές της συναπτικότητας του εγκεφάλου και σε παγίωση (*consolidation*) της πληροφορίας στη μνήμη. Μετά την παγίωση, η πληροφορία εδράζεται στη μακροχρόνια μνήμη (*long-term*), η οποία είναι κατανεμημένη τόσο σε φλοιϊκές όσο και υποφλοιϊκές περιοχές. Η πληροφορία που έχει καταχωρηθεί στην μακροχρόνια μνήμη μπορεί να ανακληθεί (*recall*) από τον άνθρωπο, είτε αυτοβούλως είτε μετά από εξωτερικά ερεθίσματα. Η πληροφορία της μακροχρόνιας μνήμης είθισται να διαιρείται σε επεισοδιακή (*episodic*), που χαρακτηρίζει συγκεκριμένες εμπειρίες της ζωής του ανθρώπου (π.χ. ο σκύλος μου), και εννοιολογική (*semantic*), που στερείται χρόνου και διαστάσεων (π.χ. η έννοια σκύλος).

Λόγω των πολλών υποσυστημάτων που συμμετέχουν στην έκδηλη μνήμη, υπάρχουν και διαφορετικοί φαινότυποι των αμνησικών διαταραχών που τη χαρακτηρίζουν. Ως εκ τούτου, υπάρχει πρόδρομη/προοπτική (*anterograde*) αμνησία, που χαρακτηρίζεται από αδυναμία απόκτησης νέων πληροφοριών, και ανάδρομη (*retrograde*) αμνησία, που χαρακτηρίζεται από απώλεια παγιωμένων πληροφοριών. Η χαρακτηριστική ανατομική διαταραχή της πρόδρομης αμνησίας είναι βλάβη του ιπποκάμπου, με χαρακτηριστική περίπτωση τον ασθενή H.M. (Henry Gustav Molaison) μετά από αμφοτερόπλευρη αφαίρεση του ιπποκάμπου (Scoville & Milner, 1957). Στην ανάδρομη αμνησία συμβάλλουν πολύ περισσότερες περιοχές, όπως ο διεγκέφαλος, ο θάλαμος, και τα μαστοειδή σωμάτια (Lezak, 1995).

Στον αντίποδα της έκδηλης μνήμης βρίσκεται η διαδικαστική μνήμη. Όπως φάνηκε από μελέτες στον H.M., αν και η ικανότητα παγίωσης επεισοδιακής πληροφορίας ήταν αδύνατη, η απόκτηση *μνήμης ικανοτήτων (skill memory)* που μαθαίνεται άδηλα ήταν διατηρημένη. Ο H.M. μπορούσε για παράδειγμα να ζωγραφίσει με συνεχείς επαναλήψεις όλο και καλύτερα ένα αστέρι κοιτάζοντας το χαρτί μέσα από έναν καθρέφτη, παρότι δεν θυμόταν ότι είχε επαναλάβει τη συγκεκριμένη δοκιμασία στο παρελθόν. Πέρα από μνήμη ικανοτήτων, η άδηλη μνήμη σχετίζεται και με την *κλασσική εξάρτηση (classical conditioning)*, με τυπικό παράδειγμα τα πειράματα του Pavlov, κατά τα οποία ένας σκύλος έχει σιελόρροια στον ήχο κουδουνιού απουσία τροφής μετά από σύνδεση των δύο ερεθισμάτων (κουδούνι, τροφή) (Pavlov, 1927). Μία τρίτη έκφραση της άδηλης μνήμης είναι η *προέκθεση (priming)*, κατά την οποία οι αντιδράσεις σε ένα ερέθισμα επηρεάζονται, επιταχύνονται, ή και βελτιώνονται αν το συγκεκριμένο, ή παραπλήσιο, ερέθισμα έχει γίνει πρόσφατα αισθητό.

Το τρίτο τμήμα της γνωσιακής λειτουργίας είναι η *έξοδος (output)*, που αποτελείται από την *εκφραστική τάξη (expressive class)*. Αυτή παρέχει τα μέσα για δράση σύμφωνα με επεξεργασμένες πληροφορίες. Τυπικές εκφράσεις είναι η ομιλία, η γραφή, και εν γένει οι κινήσεις. Με τη σειρά της, η εκφραστική τάξη μπορεί να διαιρεθεί σε *κινητικότητα (motion)*, που βασίζεται στη βασική δυνατότητα σύσπασης των μυών, και σε *πράξη (praxis)*, που απαιτεί κινητικότητα με κάποιο συγκεκριμένο στόχο. Διαταραχές κινητικότητας, όπως η παράλυση, κατά την οποία το νευρικό σύστημα δεν μπορεί να συσπάσει μύες, διαφέρουν από διαταραχές που σχετίζονται με την πράξη, όπως η απραξία και η αγραφία. Η απραξία χαρακτηρίζεται από διαταραχή εκμαθημένων κινητικών ικανοτήτων όπως η ικανότητα χρήσης εργαλείων, και η αγραφία

χαρακτηρίζεται από αδυναμία παραγωγής γραπτού λόγου, αν και η κινητικότητα καθεαυτή είναι ακέραια (Heilman & Valenstein, 1979; Heilman & Valenstein, 2003).

Πέρα από τις γνωσιακές λειτουργίες που εμπίπτουν σε συγκεκριμένη τάξη, όπως οι προαναφερθείσες, υπάρχουν γνωσιακές λειτουργίες που συμμετέχουν σε περισσότερες της μίας τάξης και είτε ελέγχουν, είτε βοηθούν τις υπόλοιπες.

Η πλέον χαρακτηριστική λειτουργία αυτού του είδους είναι η *εκτελεστική/επιτελική (executive function)*, η οποία ερευνάται εκτεταμένα τα τελευταία χρόνια λόγω της σημασίας της σε νοσήματα όπως οι ανοϊκές διαταραχές, η σχιζοφρένεια, και η νόσος του Parkinson, καθώς και του ρόλου της στη λήψη αποφάσεων και στο χώρο των οικονομικών. Ήδη αναφέρθηκε πρωτύτερα η συμμετοχή της επιτελικής λειτουργίας στη μνήμη εργασίας ως καθοδηγητής. Αντίστοιχη δράση ελεγκτή φέρει σε πλήθος γνωσιακών λειτουργιών από την είσοδο της πληροφορίας μέχρι την έξοδό της. Ορίζει το πώς και το αν θα γίνει κάτι, όντας υπεύθυνη για την έναρξη, τη δραστηριοποίηση και αναστολή (executive control), το σχεδιασμό, και την εκτέλεση συγκεκριμένων λειτουργιών (Lezak, 1995). Διαταραχές της είναι χαρακτηριστικές σε ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια (frontotemporal dementia) και σχιζοφρένεια. Αξίζει να σημειωθεί πως η επιτελική λειτουργία για τη Lezak δεν αποτελεί τμήμα της γνωσιακής λειτουργίας αλλά ξεχωριστή διάσταση της συμπεριφοράς. Η λογική της Lezak εξηγείται από τη φύση της επιτελικής λειτουργίας ως ρυθμιστή και ελεγκτή άλλων λειτουργιών. Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με τον ορισμό της γνωσιακής λειτουργίας, που θέτει ως γνωσία την εγκεφαλική επεξεργασία πληροφοριών, και η επιτελική λειτουργία οφείλει να υπάγεται στη γνωσία. Κατ' επέκταση, και οι συναισθηματικές λειτουργίες είναι γνωσιακές και ως τέτοιες αντιμετωπίζονται στα συγγράμματα γνωσιακών

νευροεπιστημών (Gazzaniga, 2000). Έχει επικρατήσει, όμως, στην πράξη οι συναισθηματικές διαταραχές να προσεγγίζονται ξεχωριστά από τις υπόλοιπες γνωσιακές διαταραχές, λόγω του ιδιαίτερου τους φαινοτύπου.

Παράλληλα, υπάρχουν μεταβλητές νοητικής δραστηριότητας που βοηθούν και επηρεάζουν την αποδοτικότητα άλλων γνωσιακών λειτουργιών. Αυτές είναι *η προσοχή (attention)*, *η εγρήγορση (consciousness/alertness)*, και *ο ρυθμός δραστηριότητας (activity rate)* (Lezak, 1995). Η προσοχή καθορίζει την ποσότητα της πληροφορίας που επεξεργάζεται κάθε στιγμή, επικεντρώνει τις άλλες λειτουργίες σε συγκεκριμένο στόχο, μπορεί να διαιρείται αν επεξεργάζονται διαφορετικές μορφές μη-συγκρουόμενων πληροφοριών ταυτόχρονα (π.χ. οπτικοχωρική και λεκτική), και επανεστιάζει το στόχο της ανάλογα με τις ανάγκες. Χαρακτηριστική περίπτωση διαταραγμένης προσοχής είναι η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), όπου ο ασθενής, το παιδί συνήθως, αδυνατεί να συγκεντρώσει την προσοχή του σε συγκεκριμένο στόχο για παρατεταμένο χρόνο. Το επίπεδο της εγρήγορσης, παράλληλα, επηρεάζει όλες τις τάξεις γνωσιακών λειτουργιών, και σε συνεργασία με το ρυθμό δραστηριότητας, σχετίζεται με την ταχύτητα νοητικών δραστηριοτήτων και αντιδράσεων σε εξωτερικά ερεθίσματα. Διαταραγμένο επίπεδο εγρήγορσης παρατηρείται τυπικά σε ασθενείς σε κώμα, ενώ διαταραχές ρυθμού δραστηριότητας παρατηρούνται σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό.

Ο Πίνακας 1 κατατάσσει τις διάφορες γνωσιακές λειτουργίες ανάλογα με το ρόλο τους στην επεξεργασία πληροφοριών, και παρουσιάζει μερικές από τις τυπικές διαταραχές που τις χαρακτηρίζουν.

Είναι εμφανής η αλληλοεπικάλυψη και αλληλεξάρτηση μεταξύ γνωσιακών λειτουργιών, όπως της επιτελικής λειτουργίας και της σκέψης, αλλά η ύπαρξη ενός συστήματος ταξινόμησης είναι απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση της εγκεφαλικής λειτουργίας και των διαταραχών της. Με την καλύτερη κατανόηση των λειτουργιών του εγκεφάλου, τόσο θα βελτιώνονται τα συστήματα ταξινόμησης.

Πίνακας 1. Κατάταξη γνωσιακών λειτουργιών και σχετιζόμενες διαταραχές.

Ρόλος στην Επεξεργασία της Πληροφορίας	Γνωσιακή Λειτουργία	Σχετιζόμενες Διαταραχές
Είσοδος	Αίσθηση	Αναισθησία, Υπαισθησία
	Αντίληψη	Αγνωσία, Αλεξία, Αφασία (Wernicke)
Κεντρική Επεξεργασία	Σκέψη	Σχιζοφρένεια, Αναριθμησία
	Μνήμη - Μάθηση	Αμνησία
Έξοδος	Πράξη	Αγραφία, Απραξία, Αφασία (Broca)
	Κίνηση	Πάρεση
Ελεγκτική Δράση	Επιτελική Λειτουργία	Μετωποκροταφική Άνοια
Μεταβλητές Νοητικής Δραστηριότητας	Προσοχή	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής
	Εγρήγορση	Κώμα
	Ρυθμός Δραστηριότητας	Υπο/Υπερ-θυρεοειδισμός

1.2.2 Γνωσιακά Ελλείματα σε Νευρολογικές και Ψυχικές Διαταραχές

Το σύνολο των εγκεφαλικών διαταραχών εμπεριέχει στοιχεία γνωσιακής δυσλειτουργίας, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, λόγω της άρρηκτης σχέσης εγκεφάλου και γνωσίας. Οι διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας ορίζονται σύμφωνα με κριτήρια τα οποία

βασίζονται (α) σε συγκεκριμένη παθοφυσιολογία, (β) σε συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο, ή (γ) σε συνδυασμό εργαστηριακών και κλινικών ευρημάτων. Ως εκ τούτου η ύπαρξη γνωσιακών ελλειμμάτων μπορεί να αποτελεί κύριο κριτήριο για τη διάγνωση μιας εγκεφαλικής διαταραχής, όπως στην περίπτωση της νόσου του Alzheimer, ή μπορεί να είναι επιφανόμενο των κύριων κριτηρίων που ορίζουν μία διαταραχή, όπως συμβαίνει στο σύνδρομο Sjögren. Παρακάτω θα ορισθούν οι νευρολογικές και ψυχικές διαταραχές που μελετήθηκαν με τη χρήση εγκεφαλογραφίας, καθώς και θα περιγραφούν τα γνωσιακά ελλείματα που τις χαρακτηρίζουν.

1.2.2.1 Νόσος Alzheimer

Η νόσος που χαρακτηρίζεται κλινικά εξ ορισμού από γνωσιακές διαταραχές είναι η νόσος του Alzheimer (Chong & Sahadevan, 2005; G. McKhann et al., 1984; G. M. McKhann et al., 2011). Επειδή πρόκειται για νόσο που ορίστηκε παθολογοανατομικά, απαιτώντας την παρουσία νευριτικών πλακών που αποτελούνται από β-αμυλοϊδές και πρωτεΐνης ταυ, η βεβαία διάγνωσή της απαιτεί παθολογοανατομική εκτίμηση μέσω βιοψίας. Καθότι, όμως, στην κλινική πράξη δεν ενδείκνυται βιοψία εγκεφάλου για τη συγκεκριμένη νόσο, έχουν δημιουργηθεί κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση πιθανής νόσου. Στα κριτήρια για την κλινική της διάγνωση απαιτείται η προοδευτική επιδείνωση της επεισοδιακής μνήμης και διαταραχή τουλάχιστον μίας ακόμη γνωσιακής λειτουργίας με αποτέλεσμα την ύπαρξη δυσκολιών στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς, άνευ εξήγησης των συμπτωμάτων από άλλη νοσολογική οντότητα (American Psychiatric Association, 2000; G. McKhann et al., 1984). Νεότερα διαγνωστικά κριτήρια εμπεριέχουν και βιοδείκτες για τη διάγνωση της νόσου (G. M. McKhann et al., 2011) και

μάλιστα οι νεότερες θεραπευτικές μελέτες απαιτούν επιβεβαίωση της νόσου μέσω βιοδεικτών.

Είναι εμφανές, λοιπόν, πως στη νόσο του Alzheimer, αν και είναι απαραίτητη η ύπαρξη διαταραχών της επεισοδιακής μνήμης, είναι δεδομένο ότι θα υπάρξουν και διαταραχές κάποιας άλλης γνωσιακής λειτουργίας. Μάλιστα, στην κλινική πράξη, οι αρχικές δυσκολίες μνήμης αντιμετωπίζονται εύκολα από τον ασθενή στην καθημερινότητά του με συμπεριφορικές επεμβάσεις (π.χ. χρήση ημερολογίου, αποφυγή συζητήσεων συγκεκριμένων θεμάτων), ή θεωρούνται από τους συγγενείς φυσιολογικές αδυναμίες λόγω γήρανσης. Ως εκ τούτου, τα πρώτα συμπτώματα που δημιουργούν προβλήματα στον ασθενή είναι οι διαταραχές της εκτελεστικής λειτουργίας, διότι ο ασθενής αδυνατεί να ενεργήσει ικανοποιητικά σε πιο πολύπλοκες καταστάσεις.

1.2.2.2 Σχιζοφρένεια

Η σχιζοφρένεια είναι η πρωτοτυπική διαταραχή σκέψης, όπου τα κριτήρια για την διάγνωσή της απαιτούν συγκεκριμένα συμπτώματα, ύπαρξη κοινωνικής δυσλειτουργίας, ελάχιστη διάρκεια νόσου 6 μηνών, και απουσία άλλης διαταραχής (American Psychiatric Association, 2000)ⁱ. Τα χαρακτηριστικά ενεργά (“θετικά”) συμπτώματα αποτελούν οι ψευδαισθήσεις, ο παρανοειδής ιδεασμός, ο αποδιοργανωμένος λόγος, και η αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά, ενώ υπάρχουν και αρνητικά συμπτώματα όπως οι διαταραχές του συναισθήματος και η αβουλία.

ⁱ Η παρούσα εργασία ξεκίνησε προ της αναθεωρημένης 5^{ης} έκδοσης του Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με ψυχικές νόσους συμμετείχαν στη μελέτη βάσει των κριτηρίων της 4^{ης} έκδοσης.

Είναι καλά τεκμηριωμένη η ύπαρξη γνωσιακών διαταραχών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Ballmaier et al., 2008; Hawkins, 1999; Leeson et al., 2008; Midorikawa et al., 2008; Watson, Gasser, Schaefer, Buranen, & Wold, 1981). Οι διαταραχές αυτές είναι παρούσες ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου (Karageorgiou et al., 2011). Το σύνολο των μελετών τονίζει κυρίως διαταραχές την εκτελεστικής λειτουργίας, της επίλυσης προβλημάτων, της οπτικής μνήμης και των χωρικών κινητικών ικανοτήτων.

1.2.2.3 Χρόνιος Αλκοολισμός

Η χρόνια εξάρτηση από το αλκοόλ επηρεάζει τον οργανισμό στο σύνολό του, βάλλοντας κάθε όργανο, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια εξάρτησης από αλκοόλ, απαιτούνται τρία από τα ακόλουθα επτά: ανοχή, στερητικό σύνδρομο, αυξημένη χρήση σε σχέση με την επιδιωκόμενη, αδυναμία μείωσης της κατανάλωσης αλκοόλ, αυξημένος χρόνος αναζήτησης ή ανάρρωσης από αλκοόλ, διαταραχή κοινωνικής ζωής λόγω αλκοόλ, και συνεχιζόμενη χρήση παρά τη γνώση των επιπλοκών (American Psychiatric Association, 2000).

Στον χρόνιο αλκοολισμό παρατηρούνται γνωσιακά συμπτώματα τόσο κατά την περίοδο μέθης, όσο και κατά την περίοδο νηφαλιότητας. Γνωσιακές δοκιμασίες κατά την περίοδο νηφαλιότητας έχουν αναδείξει κυρίως διαταραχές στην οπτικοχωρική ικανότητα, τη βραχεία μνήμη, τη νοητική ευελιξία, και το συλλογισμό (Fein, Bachman, Fisher, & Davenport, 1990). Ο βαθμός διαταραχής εξαρτάται κυρίως από την ηλικία του χρόνιου αλκοολικού. Ένα ερώτημα που έχει τεθεί είναι αν το γνωσιακό έλλειμα είναι αιτία που οδηγεί σε αλκοολισμό ή αν αποτελεί μόνο αποτέλεσμα της χρήσης αλκοόλ. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν και τις δύο υποθέσεις.

1.2.2.4 Σύνδρομο Sjögren

Το σύνδρομο Sjögren είναι αυτοάνοση νόσος κατά την οποία χαρακτηριστικά βάλλονται οι εξωκρινείς δακρυϊκοί και σιελογόνοι αδένες. Τα κριτήρια για τη διάγνωσή του εμπεριέχουν την ύπαρξη συμπτωμάτων, σημείων και δοκιμασιών ενδεικτικών ξηροστομίας και ξηροφθαλμίας, λεμφοκυτταρική διήθηση των εν λόγω αδένων, και συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων (SSA και SSB) (Vitali et al., 2002). Παρά την απουσία γνωσιακών διαταραχών στα κριτήρια, υπάρχουν αρκετά δεδομένα που αποκαλύπτουν ύπαρξη βλάβης και στο κεντρικό νευρικό σύστημα και κατ' επέκταση ύπαρξη γνωσιακών διαταραχών (Delalande et al., 2004; Harboe et al., 2008; Malinow et al., 1985; Mataro et al., 2003; Niemela & Hakala, 1999; Segal, Carpenter, & Walk, 2008). Δυστυχώς, οι μέχρι στιγμής μελέτες δεν υποκατηγοριοποιούν συγκεκριμένες γνωσιακές διαταραχές στο σύνδρομο Sjögren.

1.2.2.5 Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας είναι αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από απομυελινωτικές βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (Polman et al., 2005). Τα κριτήρια διάγνωσης βασίζονται σε ενδείξεις διασποράς των απομυελινωτικών βλαβών στο χώρο και στο χρόνο, με νεότερα κριτήρια να εμπεριέχουν απεικονιστικά ευρήματα που βεβαιώνουν τη διασπορά και στο χρόνο (ύπαρξη νέων και παλαιών βλαβών) (Polman et al., 2011). Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν πολλές εργασίες που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη γνωσιακών ελλειμμάτων σε ασθενείς με Σκλήρυνση κατά

Πλάκας. Συχνά, αυτές οι διαταραχές μπορεί να είναι τα πρώτα ευρήματα της νόσου και εντοπίζονται σε περίπου 50% των ασθενών με πλέον χαρακτηριστικά τη βραδυφρένεια, αδυναμία αφηρημένης σκέψης, διαταραχές επιτελικής λειτουργίας και προσοχής, καθώς και μνήμης (DeSousa, Albert, & Kalman, 2002). Σε παιδιά τα κύρια συμπτώματα σχετίζονται με διαταραχές προσοχής, ταχύτητα επεξεργασίας δεδομένων, οπτικοχωρικής ικανότητας, και γλώσσας (Suppiej & Cainelli, 2014). Επιπλέον, ανεξαρτήτως της βαρύτητας της νόσου, η υποκειμενική εκτίμηση από τους ασθενείς των επιτελικών και μνημονικών τους διαταραχών σχετίζεται με την ποιότητα ζωής (Samartzis, Gavala, Zoukos, Aspiotis, & Thomaides, 2014).

1.2.2.6 Νευραλγία Προσώπου

Η νευραλγία προσώπου είναι σύνδρομο που ορίζεται από πόνο στο πρόσωπο, το οποίο για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης εστιάσθηκε σε ασθενείς που έπασχαν από κροταφογναθική αρθραλγία είτε από αρθρομυαλγία των μασητήρων μυών (Dworkin & LeResche, 1992). Μελέτες έχουν αναδείξει γνωσιακές διαταραχές σε ασθενείς με χρόνιο πόνο, κυρίως στις επιτελικές λειτουργίες οι οποίες είναι ανεξάρτητες της δράσης των εκάστοτε αναλγητικών φαρμάκων (Block & Cianfrini, 2013; Liu & Chen, 2014; Solberg Nes, Roach, & Segerstrom, 2009; Solberg Nes, Carlson, Crofford, de Leeuw, & Segerstrom, 2010). Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται και με αλλαγές της συναπτικότητας σε κυτταρικό επίπεδο (Liu & Chen, 2014), η οποία αντικατοπτρίζεται ακόμη και σε διαφορές του MEG σήματος (Alonso, Koutlas, Leuthold, Lewis, & Georgopoulos, 2010).

1.3 Μαγνητοεγκεφαλογραφία

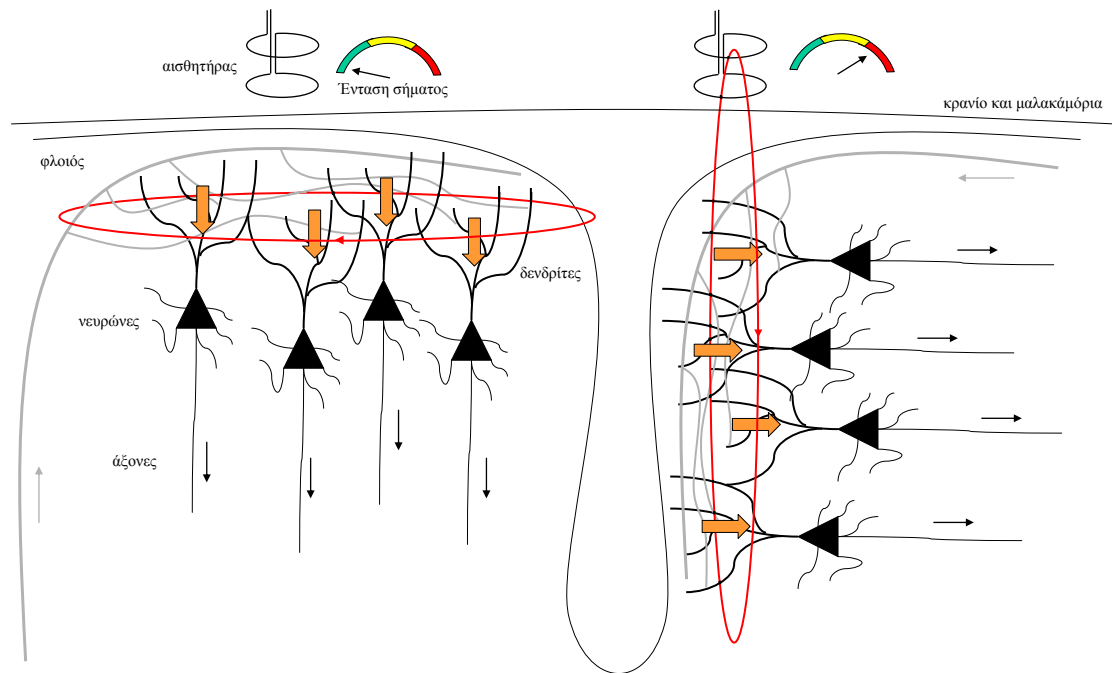
Η κύρια τεχνική που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη για την απεικόνιση της εγκεφαλικής λειτουργίας είναι η ΜΕΓ. Για την καλύτερη κατανόηση των μεθόδων που ακολουθήθηκαν και της σημασίας των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης θα παρατεθούν οι βασικές αρχές που διέπουν τη ΜΕΓ και τις εντοπιστικές της τεχνικές.

1.3.1 Σύγκριση Μαγνητοεγκεφαλογραφίας – Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας

Μεταξύ των δύο κύριων μη-επεμβατικών εγκεφαλογραφικών τεχνικών, της ΜΕΓ και της ΗΕΓ, υπάρχουν στοιχεία που άλλοτε προτρέπουν στη χρήση της μίας και άλλοτε της άλλης μεθόδου (Rampp & Stefan, 2007). Και οι δύο τεχνικές εντοπίζουν μεταβολές του *εξωκυττάριου δυναμικού τοπικού πεδίου (local field potential)*, που είναι το ηλεκτροφυσιολογικό σήμα αποτελούμενο από το άθροισμα των ηλεκτρικών ρευμάτων που διέρχονται από παρακείμενους δενδρίτες. Η ΗΕΓ αντιπροσωπεύει άμεσα τα ηλεκτρικά πεδία που φτάνουν στην επιφάνεια του κρανίου και η ΜΕΓ το μαγνητικό πεδίο που παράγεται από το αντίστοιχο ηλεκτρικό πεδίο (Εικόνα 3). Μερικά από τα κυριότερα προτερήματα της ΗΕΓ είναι το συγκριτικά χαμηλότερο κόστος της και η εμπειρία από τη χρήση της εδώ και δεκαετίες στην καθημερινή κλινική πράξη. Αντίθετα, η ΜΕΓ υπερέχει σε καθαρότητα σήματος, καθώς το μαγνητικό σήμα που συλλέγει διέρχεται του κρανίου και των μαλακών μορίων χωρίς παραμόρφωση και επιτρέπει την καλύτερη εντόπιση της πηγής του σήματος (Hämäläinen et al., 1993). Ως εκ τούτου, η ΜΕΓ έχει επικρατήσει σε εξειδικευμένα νευροχειρουργικά κέντρα για τον προεγχειρητικό έλεγχο ασθενών (Wheless et al., 2004). Σε γενικές γραμμές, όμως, η

χρήση της ΜΕΓ είναι περιορισμένη εκτός των ερευνητικών εργαστηρίων κυρίως λόγω του υψηλού κόστους αγοράς και συντήρησης.

Εικόνα 3. Πηγή μαγνητοεγκεφαλογραφικού σήματος.



Οι μεταβολές του εγκεφαλικού μαγνητικού σήματος που εντοπίζονται με τη ΜΕΓ πιστεύεται πως προέρχονται από παράλληλα μετασυναπτικά ρεύματα (πορτοκαλί βέλη) επί των δονδριτών των φλοιϊκών νευρώνων. Σύμφωνα με τον κανόνα του δεξιού χεριού για τον υπολογισμό της κατεύθυνσης του μαγνητικού πεδίου, γύρω από το κάθε μετασυναπτικό ρεύμα παράγεται μαγνητικό πεδίο (κόκκινοι κύκλοι) το οποίο αθροίζεται με τα εγγύς μαγνητικά πεδία μετασυναπτικών ρευμάτων. Υπολογίζεται ότι χρειάζεται η σχεδόν ταυτόχρονη συμμετοχή περί των 10^5 συνάψεων ώστε να ανιχνευθούν μεταβολές του μαγνητικού πεδίου μίας περιοχής. Η πυκνή και σχεδόν παράλληλη διάταξη των δονδριτών των φλοιϊκών νευρώνων επιτρέπει την παραγωγή ισχυρού και ανιχνεύσιμου μαγνητικού σήματος. Η καλύτερη εντόπιση μεταβολών μαγνητικού σήματος γίνεται όταν ο άξονας των μετασυναπτικών ρευμάτων είναι παράλληλος στην επιφάνεια του κρανίου. Μετασυναπτικά ρεύματα με άξονα κάθετο στην επιφάνεια του κρανίου θα παράγουν πεδία που δεν θα είναι ανιχνεύσιμα από τους αισθητήρες.

1.3.2 Τεχνικά Στοιχεία Μαγνητοεγκεφαλογραφίας

Το ΜΕΓ σήμα είναι ιδιαίτερα ασθενές, της τάξης των femtoTesla (10^{-15} T), και ως εκ τούτου απαιτείται ιδιαίτερη διάταξη των αισθητήρων για την καθαρότερη καταγραφή του. Η Εικόνα 4 απεικονίζει το μηχάνημα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Η διάταξη επιτρέπει αποφυγή παρεμβολών στο εγκεφαλικό μαγνητικό πεδίο από εξωτερικά πεδία με την τοποθέτηση του μηχανήματος σε μαγνητικά-προστατευμένο δωμάτιο. Παράλληλα, καθώς η εντόπιση μαγνητικών μεταβολών της τάξης των femtoTesla απαιτεί οι αισθητήρες να είναι σε κατάσταση υπεραγωγιμότητας, οι αισθητήρες είναι τοποθετημένοι σε ειδικό δοχείο (dewar) το οποίο είναι γεμάτο με υγρό ήλιο. Ως εκ τούτου, η θερμοκρασία εντός του dewar πλησιάζει τους μηδέν Kelvin. Οι εθελοντές τοποθετούν το κεφάλι τους στην εσοχή στο κατώτερο μέρος του dewar γύρω από την οποία είναι τοποθετημένοι οι αισθητήρες.

Οι ΜΕΓ αισθητήρες χωρίζονται σε αξονικούς και επίπεδους. Περαιτέρω, ανάλογα με το αν υπολογίζουν διαφορές μαγνητικού σήματος, ή απόλυτες τιμές μαγνητικού πεδίου, διαχωρίζονται αντίστοιχα σε πρηνόμετρα και μαγνητόμετρα (Εικόνα 5). Το κάθε είδος αισθητήρα έχει ορισμένα προτερήματα και αδυναμίες. Το μαγνητικό πεδίο του εγκεφάλου παράγει ρεύμα στο κύκλωμα κάθε αισθητήρα. Η ακριβής καταγραφή των μεταβολών αυτού του ρεύματος χρειάζεται ειδική *υπεραγώγιμη κβαντική συσκευή παρεμβολής (superconductive quantum interference device – SQUID)*, η οποία συνδέεται με τον αισθητήρα μέσω μετασχηματιστών ροής (Εικόνα 6). Υπάρχουν μικρές διαφορές στη δομή διαφορετικών υποκατηγοριών SQUID, αλλά η βασική λειτουργία τους εδράζεται (α) στην ύπαρξη υπεραγώγιμου κυκλώματος και (β) στην ύπαρξη κόμβων Josephson (Josephson junctions). Οι τελευταίοι επιτρέπουν την αγωγή ηλεκτρονίων

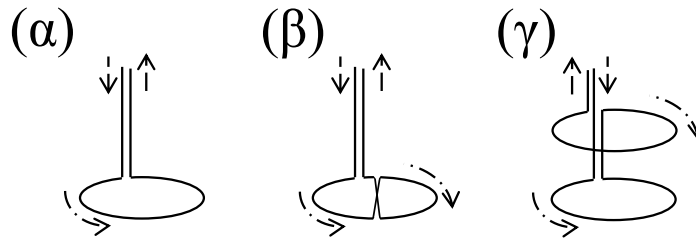
μεταξύ δύο υπεραγωγών οι οποίοι χωρίζονται από λεπτή μόνωση. Κατ' αυτόν τον τρόπο γίνεται εφικτή η κβαντική μεταφορά πληροφορίας, η οποία με τη σειρά της επιτρέπει μια ακριβέστερη καταγραφή του ΜΕΓ σήματος (Hämäläinen et al., 1993). Εν συνεχεία, το παραγόμενο σήμα μεταφέρεται στα ηλεκτρικά κυκλώματα αποθήκευσης σε ηλεκτρονική μορφή προς περαιτέρω ανάλυση.

Εικόνα 4. Μηχάνημα μαγνητοεγκεφαλογραφίας.



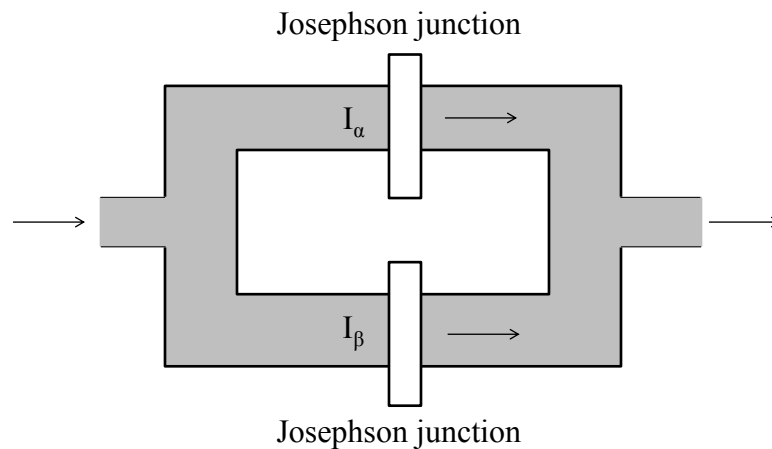
Το μαγνητοεγκεφαλογραφικό μηχάνημα καταγραφής βρίσκεται μέσα σε μαγνητικά-προστατευμένο δωμάτιο. Οι αισθητήρες είναι τοποθετημένοι σε ειδικό δοχείο (dewar) το οποίο είναι γεμάτο με υγρό ήλιο. Οι εθελοντές ξαπλώνουν επί κλίνης και τοποθετούν το κεφάλι τους στη εσοχή στο κατώτερο μέρος του dewar γύρω από την οποία είναι τοποθετημένοι οι αισθητήρες.

Εικόνα 5. Παραδείγματα μαγνητοεγκεφαλογραφικών αισθητήρων.



Τρία είδη αισθητήρων. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση του παραγόμενου ρεύματος καθώς οι αισθητήρες βρίσκονται εντός μαγνητικού πεδίου. (α) Επίπεδο μαγνητόμετρο. Το καταγραφόμενο σήμα αντικατοπτρίζει απόλυτες τιμές μαγνητικού πεδίου και επηρεάζεται πολύ από περιβαλλοντικό θόρυβο και καρδιακά σήματα. (β) Επίπεδο πρανήμετρο εν σειρά. Το καταγραφόμενο σήμα αντιπροσωπεύει τοπικές διαφορές μαγνητικού πεδίου υπό του αισθητήρα, δεν επηρεάζεται τόσο από θόρυβο, και έχει υψηλότερη τοπογραφική ακρίβεια εγγύς του αισθητήρα. (γ) Αξονικό πρανήμετρο πρώτης τάξης. Το καταγραφόμενο σήμα αντιπροσωπεύει τοπικές διαφορές μαγνητικού πεδίου εγγύς του αισθητήρα (αλλά όχι υπό), επηρεάζεται λίγο περισσότερο από περιβαλλοντικό θόρυβο σε σχέση με τα επίπεδα πρανήμετρα (κάτι που αντιμετωπίζεται με τοποθέτηση εντός μαγνητικά-προστατευμένου δωματίου), αλλά επιτρέπει καλύτερο εντοπισμό μαγνητικών πεδίων ανεξαρτήτως της κατεύθυνσής της επίπεδης διανυσματικής κατεύθυνσης των μετασυναπτικών ρευμάτων.

Εικόνα 6. Υπεραγώγιμη κβαντική συσκευή παρεμβολής (SQUID).



Η βασική δομή SQUID. Ρεύμα εισέρχεται στο κύκλωμα και διαχωρίζεται σε δύο μέρη I_α και I_β . Το εκάστοτε ρεύμα διέρχεται κόμβων Josephson μέσω των οποίων διέρχονται ηλεκτρόνια όταν ξεπερνάται συγκεκριμένος ουδός, και επιτρέπει την κβαντική αντιπροσώπευση του σήματος. Το παραγόμενο ρεύμα μεταφέρεται στα κυκλώματα ηλεκτρονικής καταγραφής προς περαιτέρω αποθήκευση και ανάλυση.

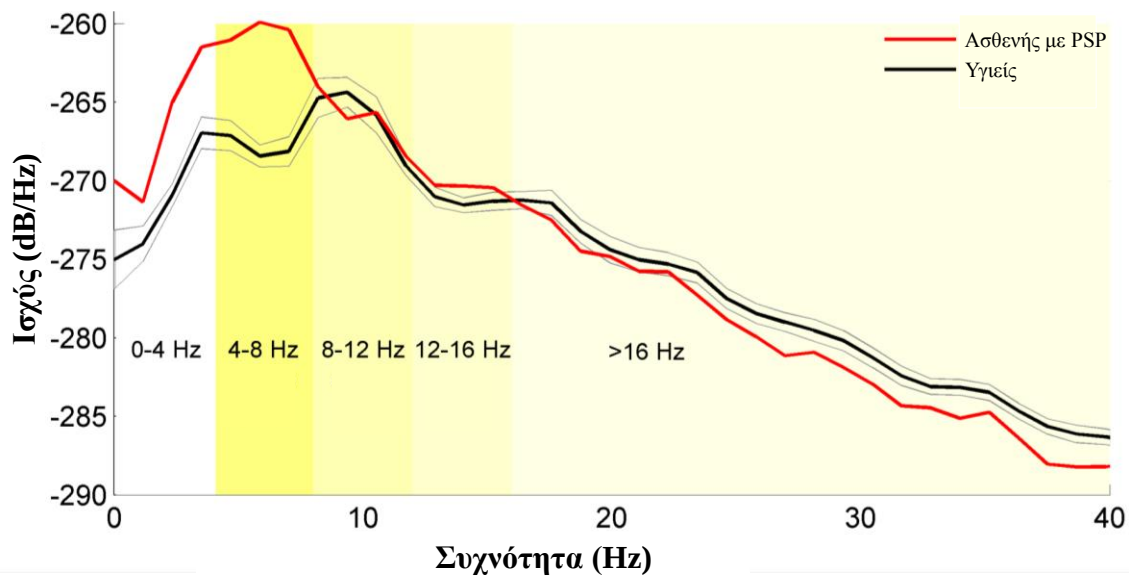
1.3.3 Εγκεφαλογραφική Απεικόνιση Εγκεφαλικού Σήματος

Το MEG σήμα μπορεί να αναλυθεί με διαφορετικούς τρόπους για την περαιτέρω διερεύνηση εγκεφαλικών λειτουργιών. Υπάρχουν δύο βασικές τοπογραφικές προσεγγίσεις που ακολουθούνται στην ανάλυση του MEG σήματος: (α) εστίαση στο *χώρο των αισθητήρων (sensor-space)* και (β) προβολή στο *χώρο του εγκεφάλου (brain-space)*. Η κάθε προσέγγιση έχει τα προτερήματα και τις αδυναμίες της. Η ανάλυση στο *χώρο των αισθητήρων* αποφεύγει αυθαίρετες υποθέσεις για τον εντοπισμό του σήματος στον εγκέφαλο που μπορεί να οδηγήσουν σε λάθος εντοπιστική εκτίμηση (βλ. παρακάτω περί ανάστροφου προβλήματος), αλλά παράλληλα η επεξήγηση των αποτελεσμάτων στο *χώρο των αισθητήρων* δεν έχει την ίδια διαισθητική ικανότητα με ανάλυση στο *χώρο του*

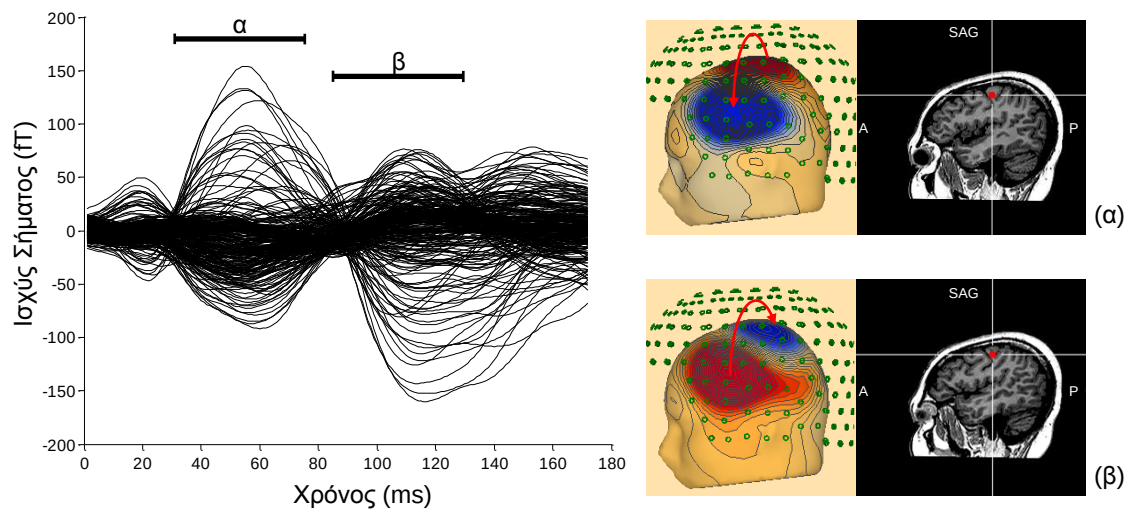
εγκεφάλου. Αντίθετα, η ανάλυση στο χώρο του εγκεφάλου επιτρέπει άμεση αντιστοιχία λειτουργίας με εγκεφαλικές περιοχές, αλλά υστερεί ως προς την ακρίβεια αυτών των αποτελεσμάτων (βλ. παρακάτω). Καθώς σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ακριβής διάγνωση ασθενών, ο εντοπισμός του σήματος στον εγκέφαλο δεν θα προσέθετε αναγκαστικά κάτι στον κύριο αυτόν στόχο. Ως εκ τούτου, εστιάσθηκε όλη η ανάλυση στο χώρο των αισθητήρων και, συγκεκριμένα, με ανάλυση σύγχρονων ετεροσυσχετίσεων. Λεπτομέρειες για αυτήν την προσέγγιση εξηγούνται στο κεφάλαιο Μέθοδοι. Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά εναλλακτικές προσεγγίσεις στην ανάλυση του MEG σήματος.

Μία συχνή προσέγγιση στο χώρο των αισθητήρων βασίζεται στη σύγκριση της ισχύος (power) του εγκεφαλογραφικού σήματος μεταξύ αισθητήρων σε συγκεκριμένες συχνότητες. Ένα παράδειγμα μη δημοσιευμένων αποτελεσμάτων παρέχει η Εικόνα 7, όπου απεικονίζεται μικρότερη ισχύς σε υψηλές συχνότητες και μεγαλύτερη σε χαμηλές σε έναν ασθενή με Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (Progressive Supranuclear Palsy – PSP) σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί η ανάλυση προκλητών δυναμικών, κατά την οποία το MEG σήμα πολλαπλών επαναλαμβανόμενων δοκιμασιών αθροίζεται ως προς την έναρξη συγκεκριμένου ερεθίσματος και υπολογίζονται οι μέγιστες αποκλίσεις της κυματομορφής ως προς την περίοδο ηρεμίας (Εικόνα 8). Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την κατανόηση της χρονικής ακολουθίας της ενεργοποίησης συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών μετά από το ερέθισμα, και κατ' επέκταση την κατανόηση των νευρικών κυκλωμάτων που συμμετέχουν σε μια λειτουργία.

Εικόνα 7. Ανάλυση ισχύος-συχνότητας μεταξύ ασθενούς με PSP και υγιών εθελοντών.



Εικόνα 8. Ανάλυση προκλητών δυναμικών και ισοδύναμων διπόλων ρεύματος.



Κατά την ανάλυση προκλητών δυναμικών, η ΜΕΓ κυματομορφή αθροίζεται ως προς την έναρξη του ερεθίσματος και εκτιμώνται οι αποκλίσεις από την ισχύ της κυματομορφής σε κατάσταση ηρεμίας (αριστερή υποεικόνα). Με το συνδυασμό MRI, το σήμα μπορεί να προβληθεί στον εγκεφαλικό χώρο ως

δίπολο. Στην προκειμένη περίπτωση απεικονίζεται η εγκεφαλική δραστηριότητα μετά από απτικό ερέθισμα στο δεξί χέρι εθελοντή. Η αριστερή κυματομορφή εμφανίζει δύο ισχυρά προκλητά δυναμικά (α και β) τα οποία αντιστοιχούν στα δίπολα (α και β) που απεικονίζονται δεξιά. Προσαρμοσμένο από Karageorgiou et al. (2008).

Υπάρχουν διαφορετικές αναλύσεις στο χώρο του εγκεφάλου, αλλά όλες χρειάζεται να επιλύσουν το ανάστροφο πρόβλημα (Hämäläinen et al., 1993). Το ανάστροφο πρόβλημα ορίζεται ως ο εντοπισμός και υπολογισμός εγκεφαλικών πηγών ρεύματος που παράγουν την καταγραφόμενη κατανομή μαγνητικού πεδίου. Η δυσκολία στην επίλυση του προβλήματος έγκειται στη συσχέτιση ρεύμα-μαγνητικό πεδίο. Ενώ από ένα ορισμένο διάνυσμα ρεύματος μπορεί να υπολογιστεί ένα συγκεκριμένο μαγνητικό πεδίο, το αντίστροφο δεν ισχύει. Συγκεκριμένα, ένα συγκεκριμένο μαγνητικό πεδίο μπορεί να προκύψει από πολλούς συνδυασμούς υποκείμενων ρευμάτων. Ως εκ τούτου, οι εντοπιστικές προσεγγίσεις βασίζονται σε υποθέσεις προκειμένου να υπολογιστεί η καλύτερη πιθανή λύση. Τέτοιες υποθέσεις συμπεριλαμβάνουν τον προκαθορισμό του αριθμού των εγκεφαλικών περιοχών που είναι ενεργές στιγμή προς στιγμή (μία ή περισσότερες) και τον χώρο των πιθανών λύσεων (π.χ. εντοπισμός ηλεκτρικής δραστηριότητας μόνο στη φαιά ουσία). Όλες οι αναλύσεις στο χώρο του εγκεφάλου απαιτούν την προβολή του MEG σήματος σε αναδομημένες τρισδιάστατες MRI προβολές του εγκεφάλου.

Μία συχνή προσέγγιση στην εντόπιση της εγκεφαλικής πηγής είναι η ανάλυση διπόλων (Karageorgiou et al., 2008; Wheless et al., 2004). Κατ' αυτήν, ένα ή περισσότερα ισοδύναμα δίπολα ρεύματος υπολογίζονται στιγμή προς στιγμή κατά χρονική ακολουθία και προβάλλονται στον εγκέφαλο (Εικόνα 8). Κάθε δίπολο

αντιπροσωπεύει την εγκεφαλική πηγή από την οποία παράγεται το παρατηρηθέν μαγνητικό πεδίο. Η ανάλυση μπορεί να βασίζεται σε κυματομορφές αθροισμένων προκλητών δυναμικών ή ακόμη και σε μη-αθροισμένες κυματομορφές μεμονωμένης-δοκιμασίας (single-trial) (F. J. Langheim, Merkle, Leuthold, Lewis, & Georgopoulos, 2006). Η ανάλυση διπόλων έχει βρει εφαρμογή στις γνωσιακές νευροεπιστήμες για εντόπιση περιοχών που συμμετέχουν σε συγκεκριμένη γνώση, αλλά επίσης και στην κλινική πράξη για εντόπιση επιληπτογενών περιοχών. Μάλιστα, η MEG βοηθάει στην ακριβή εντόπιση επιληπτογενών περιοχών σε ένα 40% των ασθενών όταν αποτυγχάνει η HEG (Patariaia et al., 2004).

1.3.4 Χρήση της Εγκεφαλογραφίας σε Νευρολογικές και Ψυχικές

Διαταραχές

Η εγκεφαλογραφία εφαρμόζεται κατά κύριο λόγο στην κλινική πράξη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της επιληψίας (Ebersole & Pedley, 2002) και τον προεγχειρητικό εντοπισμό λειτουργικών κέντρων του εγκεφάλου (Patariaia et al., 2004).

Παρά τις εμφανείς δυνατότητές τους στη δυναμική απεικόνιση της εγκεφαλικής λειτουργίας, οι εγκεφαλογραφικές μέθοδοι δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτες για την πρώιμη διάγνωση γνωσιακών διαταραχών στην καθημερινή κλινική πράξη. Κάποιες πρώτες αξιόλογες προσπάθειες με αυτόν το στόχο έγιναν από τους E. R. John και συν. με τη χρήση HEG (John et al., 1977; John, Prichep, Fridman, & Easton, 1988; John & Prichep, 2006), αλλά ουδέποτε διαδόθηκαν ευρέως κλινικά. Αντίστοιχες προσπάθειες ξεκίνησαν πιο πρόσφατα με τη χρήση της MEG (Bosboom et al., 2006; Stam et al., 2006), αλλά η χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα των συγκεκριμένων προσεγγίσεων δεν

έχει επιτρέψει ακόμη τη χρήση τους ως βιοδείκτη. Εντούτοις, υπάρχουν εργασίες που επιβεβαιώνουν την πολλά υποσχόμενη φύση τους. Για παράδειγμα, μελέτες έχουν δείξει ικανοποιητική ικανότητα διάγνωσης ασθενών με νόσο του Alzheimer, νόσο του Parkinson, και Σκλήρυνση κατά Πλάκας μεταξύ άλλων (Bosboom et al., 2006; Bosboom, Stoffers, Wolters, Stam, & Berendse, 2009; Gomez, Stam, Hornero, Fernandez, & Maestu, 2009; Stam et al., 2006; Tewarie et al., 2013).

Επιπλέον προτερήματα των εγκεφαλογραφικών τεχνικών, ιδίως της ΜΕΓ, είναι η μη-επεμβατική τους φύση, και η ικανότητά τους να εντοπίζουν ταχείες και μικρές διακυμάνσεις του εγκεφαλικού σήματος. Όλα τα ως άνω δεδομένα θέτουν την εγκεφαλογραφία ως έναν ασφαλή, ταχύ και ακριβή βιοδείκτη στη διάγνωση νευρολογικών και ψυχικών διαταραχών.

1.4 Συγχρονικότητα και Σταθερή-Κατάσταση του Εγκεφάλου

Οι κλασικές νευροεπιστήμες βασίζονται στην εντοπιστική θεωρία κατά την οποία συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι υπεύθυνες για συγκεκριμένη λειτουργία. Πρόκειται για μία θεωρία η οποία με μικρές περιόδους απόρριψης κατά τις αρχές του 19^{ου} και του 20^{ου} αιώνα έχει γίνει ευρέως αποδεκτή. Προς το τέλος του 19^{ου} αιώνα, ο Wernicke επέκτεινε τη βασική εντοπιστική θεωρία εισάγοντας την έννοια της συνδεσμικότητας μετά από παρατηρήσεις σε ασθενείς με σύνδρομα αποσύνδεσης (disconnection syndromes), τα οποία επανήλθαν στο προσκήνιο με τον Geschwind (Catani & ffytche, 2005; Geschwind, 1965a; Geschwind, 1965b). Γενικεύοντας τη θεωρία του Hebb ως προς τη συνδεσμικότητα μεταξύ νευρώνων (Hebb, 1949), η συνδεσμικότητα μεταξύ περιοχών επιτρέπει τη συγχρονισμένη δραστηριότητά τους. Ο

Singer αναφέρει δύο προοπτικές για την κατανόηση της συγχρονισμένης πληροφορίας ενός νευρωνικού ή, γενικότερα, εγκεφαλικού δικτύου (Singer, 1999; Singer, 2000).

Πρώτον, η συγχρονισμένη πληροφορία αντικατοπτρίζει αθροίσματα κυττάρων που αντιπροσωπεύουν κάποιες συχνές και βασικές κοινές παραστάσεις-έννοιες (π.χ. απλή αίσθηση). Δεύτερον, η δυναμική συσχέτιση μεταξύ κυτταρικών πληθυσμών αντιπροσωπεύει πιο πολύπλοκες πληροφορίες, ή παραστάσεις που είναι πιο σπάνιες (π.χ. προσοχή). Οι τελευταίες απαιτούν την ύπαρξη όλων των κόμβων του δικτύου για την έκφρασή τους.

Ειδικά σε ότι αφορά τη συγχρονικότητα μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών, το βιολογικό υπόβαθρο της ασθενούς τοπικής συγχρονικότητας πιθανότατα να βασίζεται σε ανάδρομες προβολές πυραμιδικών κυττάρων (Stefanis & Jasper, 1964), ή σε συγκεκριμένους θαλαμοφλοιϊκούς νευρώνες που ανοσοαντιδρούν σε παρβαλβουμίνη (parvalbumin-immunoreactive neurons) (Jones, 2001). Σε υπερ-τοπικό επίπεδο, η συγχρονικότητα διευκολύνεται και από ενδοφλοιϊκούς ανασταλτικούς GABAεργικούς νευρώνες (Andrews-Zwilling et al., 2012). Αντίστοιχα, η ισχυρή συγχρονικότητα μεγάλης κλίμακας πιθανόν να βασίζεται, συν τοις άλλοις, σε θαλαμοφλοιϊκές προβολές νευρώνων που ανοσοαντιδρούν σε καλβινδίνη (calbindin-immunoreactive neurons) (Jones, 2001).

Η συγχρονισμένη πληροφορία μπορεί να αντικατοπτρίζεται σε υψηλές (γ) ή χαμηλές (θ) συχνότητες. Στο χώρο της μη-επεμβατικής απεικόνισης, οι περισσότερες μελέτες εστιάζονται στην fMRI για την ανάλυση συγχρονισμένης πληροφορίας σε καταστάσεις ηρεμίας (Fox & Raichle, 2007; Raichle et al., 2001). Η fMRI, όμως, περιορίζεται σε ετεροσυσχετίσεις πολύ χαμηλών συχνοτήτων ($< 0,1$ Hz). Αντίθετα, οι

ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες σχετίζονται καλύτερα με υψηλές συχνότητες (Basar, 2013), και ως εκ τούτου η ακριβέστερη και πρώιμη διάγνωση των διαταραχών τους πιθανόν να επιτυγχάνεται καλύτερα με τη χρήση τεχνικών υψηλής χρονικής ανάλυσης όπως η ΜΕΓ και η ΗΕΓ. Επιπλέον, η ΜΕΓ υπερέχει της ΗΕΓ διότι παρέχει καλύτερο εντοπισμό του εγκεφαλικού σήματος.

Βάσει των ανωτέρω, είναι λογική η εφαρμογή συγχρονικού σήματος στην κλινική πράξη με τη χρήση ΜΕΓ. Στην παρούσα μελέτη, αναλύθηκαν οι διαταραχές των συσχετίσεων ακολουθίας χρόνου μεταξύ ζευγών αισθητήρων, οι οποίες αποτελούν δυναμικό ανάλογο των συνδρόμων αποσύνδεσης επεκτείνοντας επί των θεωριών των Hebb και Singer. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της ανάλυσης συγχρονισμένου σήματος μεταξύ ΜΕΓ αισθητήρων είναι η αποφυγή των αυθαίρετων προϋποθέσεων που απαιτούνται για την επίλυση του ανάστροφου προβλήματος, το οποίο καλείται να αντιμετωπισθεί σε εντοπιστικές μελέτες ΜΕΓ (βλ. 1.3.3).

Παράλληλα με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, επιπλέον μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία της συγχρονικότητας σταθερής-κατάστασης για την ακριβή διάγνωση αλλά και τον χαρακτηρισμό εγκεφαλικών μηχανισμών σε γνωσιακές διαταραχές (Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009; Stam et al., 2009; Stam & van Straaten, 2012). Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι η λειτουργία του εγκεφάλου οργανώνεται επί τη βάση δικτύων μικροκόσμου (small-world networks) που επιτρέπουν μεγιστοποίηση της λειτουργικής αποδοτικότητας, και τα οποία δίκτυα χάνουν την οργάνωσή τους σε γνωσιακές διαταραχές (Pievani, de Haan, Wu, Seeley, & Frisoni, 2011; Stam & van Straaten, 2012).

1.5 Βιοδείκτες και Ανάπτυξη Προτύπων Κατάταξης

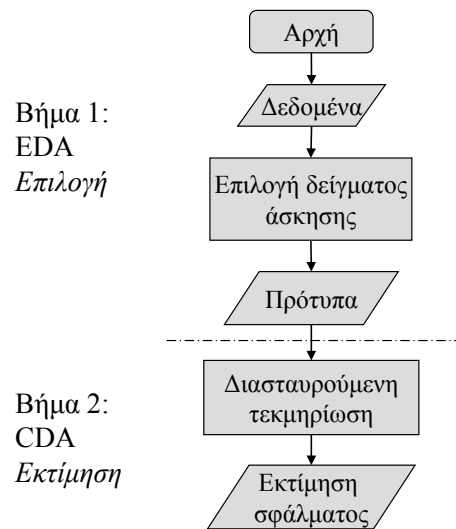
Η σύγχρονη ιατρική έρευνα συνεχώς εντείνει τις προσπάθειές της στην εντόπιση και ανάπτυξη βιοδεικτών που αναπαριστούν τη βιολογική κατάσταση του ανθρώπου και, κάτω από ιδανικές συνθήκες, (α) βελτιώνουν και επιταχύνουν τη διάγνωση νόσων, (β) δύνανται να αντικαταστήσουν τον εκάστοτε “χρυσό κανόνα” διάγνωσης εάν ο τελευταίος είναι δυσανάλογα επεμβατικός, αντιοικονομικός, ή χρονοβόρος, (γ) επιτρέπουν την παρακολούθηση της εξέλιξης νόσων, και (δ) μπορούν να αντικαταστήσουν *πρωτοταγή σημεία (primary endpoints)* σε κλινικές μελέτες φαρμάκων (De Gruttola et al., 2001). Οι βιοδείκτες μπορεί να εκτείνονται από πρωτεΐνες του αίματος μέχρι απεικονιστικές μεταβλητές (π.χ. μαγνητική τομογραφία). Η επιλογή βιοδεικτών ακολουθεί μία λογική αλληλουχία βημάτων που βασίζονται σε αρχές *διερευνητικής και επιβεβαιωτικής ανάλυσης δεδομένων (exploratory and confirmatory data analysis – EDA και CDA)* (Karageorgiou, 2011).

Σε ένα πρώτο στάδιο, η EDA επιτρέπει την ανάπτυξη μιας υπόθεσης προς εξέταση μέσω επαγωγικού συλλογισμού οδηγώντας από πολλές παρατηρήσεις σε έναν κανόνα. Στον τομέα της ανάπτυξης των βιοδεικτών αυτό αντιστοιχεί (α) στην επιλογή των μεταβλητών (εν προκειμένω υποσύνολα SNI), (β) στην εφαρμογή συντελεστών ανά μεταβλητή, και ενίοτε (γ) στον μετασχηματισμό των δεδομένων ανά μεταβλητή.

Ακολουθεί η CDA η οποία έρχεται να επιβεβαιώσει ή να αναιρέσει τη συγκεκριμένη υπόθεση (εν προκειμένω συγκεκριμένα υποσύνολα SNI) μέσω παραγωγικού συλλογισμού, οδηγώντας από τον κανόνα (υπόθεση) σε επιβεβαίωση επιμέρους πειραματικών παρατηρήσεων. Σε μία ολοκληρωμένη προσέγγιση θα υπάρχει τόσο EDA όσο και επακόλουθη CDA.

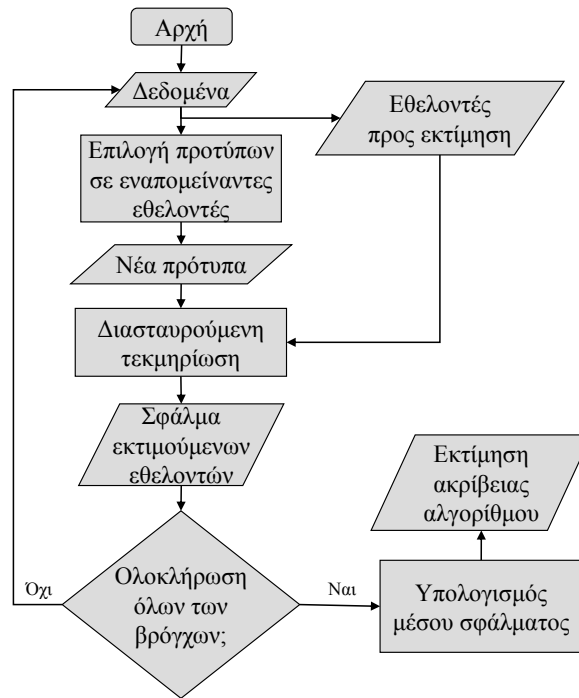
Στην ανάπτυξη βιοδεικτών υπάρχουν δύο πιθανές προσεγγίσεις για τον συνδυασμό των EDA και CDA, (α) η *ανάλυση χωριστών δειγμάτων (separate-sample)* (Εικόνα 9) και (β) η *ανάλυση ενιαίου δείγματος (single-sample)* (Εικόνα 10) (Karageorgiou, 2011). Η διάκριση μεταξύ των δύο εξαρτάται από τη χρήση του ίδιου ή διαφορετικού δείγματος παρατηρήσεων (εθελοντών εν προκειμένω) για την ανάπτυξη μιας υπόθεσης (δείγμα άσκησης – training set) και την επιβεβαίωση της υπόθεσης (δείγμα δοκιμασίας – test set) μέσω διασταυρούμενης τεκμηρίωσης (cross-validation). Η προσέγγιση με χωριστά δείγματα επιτρέπει την ανάπτυξη και επιβεβαίωση συγκεκριμένων προτύπων βιοδεικτών, ενώ η προσέγγιση με ενιαίο δείγμα επιτρέπει την εκτίμηση του αλγορίθμου επιλογής, αλλά όχι των επί μέρους προτύπων. Η χρησιμότητα της δεύτερης προσέγγισης αναδεικνύεται σε περιπτώσεις όπου ο αριθμός των παρατηρήσεων (εθελοντών) είναι μικρός σε σχέση με τον αριθμό των μεταβλητών. Ως εκ τούτου επιδιώκεται μεγιστοποίηση της εμπεριεχόμενης διακύμανσης από το συνολικό δείγμα παρατηρήσεων, και κατά συνέπεια αξιολόγηση περισσότερης πληροφορίας για ανάπτυξη καλύτερων προτύπων βιοδεικτών.

Εικόνα 9. Ανάλυση χωριστών δειγμάτων.



Κατά την ανάλυση χωριστών δειγμάτων, σε ένα αρχικό δείγμα άσκησης αναπτύσσονται πρότυπα βιοδεικτών, τα οποία εν συνεχεία εξετάζονται για την αρτιότητά τους σε ξεχωριστό δείγμα τεκμηρίωσης. Το τελικό σφάλμα κατάταξης αντιπροσωπεύει την ακρίβεια των συγκεκριμένων προτύπων. EDA: exploratory data analysis; CDA: confirmatory data analysis

Εικόνα 10. Ανάλυση ενιαίου δείγματος.



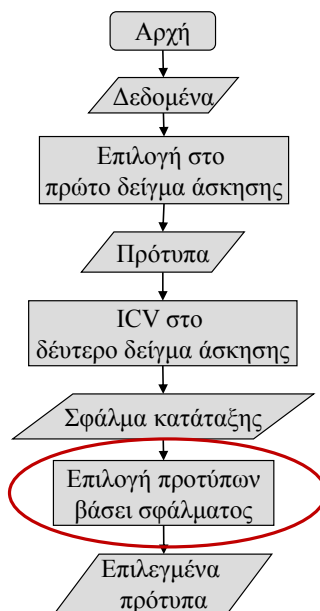
Κατά την ανάλυση ενιαίου δείγματος σε ένα πρώτο βήμα ένας ή περισσότεροι εθελοντές (παρατηρήσεις) αφήνονται εκτός της διαδικασίας ανάπτυξης προτύπων, στην οποία συνεισφέρουν οι εναπομείναντες εθελοντές. Βάσει των προϊόντων προτύπων γίνεται εκτίμηση του σφάλματος κατάταξης των εθελοντών προς εκτίμηση. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να εκτιμηθούν όλοι οι εθελοντές ξεχωριστά, ή έως ότου ολοκληρωθεί η διαδικασία αρκετές φορές, αποφέροντας ένα σταθερό αποτέλεσμα. Το τελικό σφάλμα κατάταξης δεν αντιπροσωπεύει την ακρίβεια των παραχθέντων προτύπων, αφού διαφέρουν σε κάθε βρόγχο, αλλά την ακρίβεια του αλγορίθμου ανάπτυξης προτύπων στο σύνολό του.

Παρά τη λογική προσέγγιση αυτών των δύο μεθόδων, περίπου οι μισές από τις μελέτες απεικονιστικών βιοδεικτών υπόκεινται σε λογικά σφάλματα που οδηγούν σε ψευδώς υψηλή ακρίβεια διάγνωσης (Kriegeskorte, Simmons, Bellgowan, & Baker, 2009). Τα σφάλματα αυτά εδράζονται στη διαφορά μεταξύ *εσωτερικής και εξωτερικής*

διασταυρούμενης τεκμηρίωσης (internal και external cross-validation – ICV και ECV).

Εν γένει, η διασταυρούμενη τεκμηρίωση είναι η εκτίμηση κάποιου προτύπου κατάταξης, που έχει παραχθεί από ένα δείγμα άσκησης, σε ένα δεύτερο δείγμα εθελοντών. Αν τα αποτελέσματα της διασταυρούμενης τεκμηρίωσης χρησιμοποιούνται μόνο για αναφορά του σφάλματος των προτύπων, τότε η μέθοδος είναι ECV. Όταν, όμως, το σφάλμα από το δεύτερο δείγμα χρησιμοποιείται για περαιτέρω επιλογή καλύτερων προτύπων, η μέθοδος είναι ICV. Επιχειρησιακά, τα σφάλματα αυτά είναι *σφάλματα επιλογής* (selection bias) δείγματος. Η Εικόνα 11 και η Εικόνα 12 αντικατοπτρίζουν αυτά τα σφάλματα.

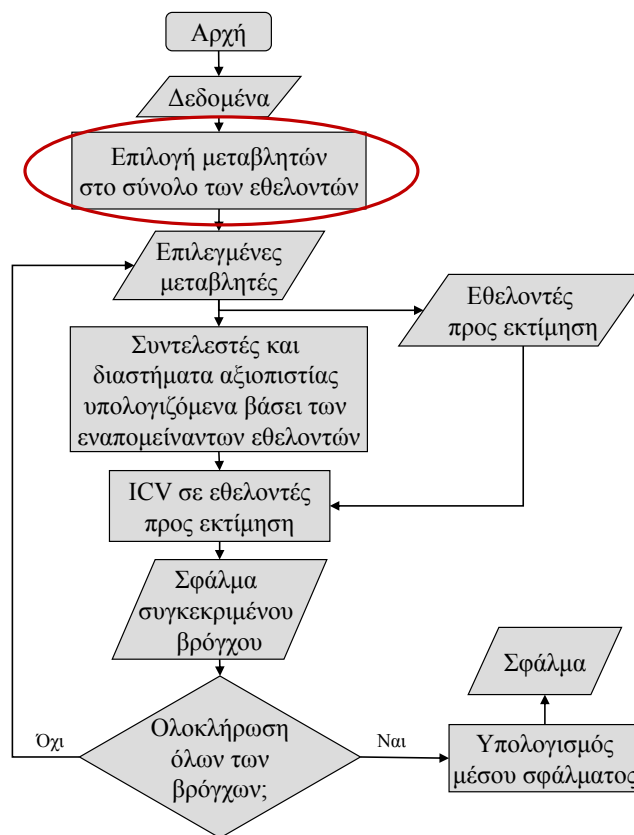
Εικόνα 11. Εσωτερική διασταυρούμενη τεκμηρίωση ανάλυσης χωριστών δειγμάτων.



Σε σύγκριση με την εξωτερική διασταυρούμενη τεκμηρίωση που απεικονίζεται στην Εικόνα 9, στην παρούσα περίπτωση το σφάλμα κατάταξης κατά την εκτίμηση προτύπων χρησιμοποιείται για επιλογή

περαιτέρω προτύπων, μία διαδικασία που οφείλει να ολοκληρωθεί κατά το κομμάτι της EDA. Εδώ, όμως, η όλη διαδικασία αντικατοπτρίζει EDA και δεν υπάρχει σημείο όπου τα επιλεγμένα πρότυπα υπόκεινται σε αληθή CDA. Ο κόκκινος κύκλος τονίζει το σημείο όπου γίνεται το λογικό σφάλμα στον αλγόριθμο.

Εικόνα 12. Εσωτερική διασταυρούμενη τεκμηρίωση ανάλυσης ενιαίου δείγματος.



Σε σύγκριση με την εξωτερική διασταυρούμενη τεκμηρίωση που απεικονίζεται στην Εικόνα 10, στην παρούσα περίπτωση η επιλογή των μεταβλητών για τη δημιουργία προτύπων προηγείται του διαχωρισμού εθελοντών προς εκτίμηση. Κατά συνέπεια, χρησιμοποιείται πληροφορία από το σύνολο των εθελοντών για τη δημιουργία προτύπων και το όποιο τελικό σφάλμα κατάταξης δεν αντικατοπτρίζει την ακρίβεια του αλγορίθμου. Ο κόκκινος κύκλος τονίζει το σημείο όπου γίνεται το λογικό σφάλμα στον αλγόριθμο.

Εν κατακλείδι, για την ανάπτυξη προτύπων βιοδεικτών, ειδικά στο χώρο της απεικόνισης, αν η μελέτη συμπεριλαμβάνει τόσο ένα στάδιο επιλογής προτύπων όσο και ένα στάδιο επιβεβαίωσης των προτύπων, τα σημεία όπου εφαρμόζονται EDA και CDA θα πρέπει να είναι ξεχωριστά. Αυτή η αρχή μπορεί να εκφραστεί πιο διαισθητικά απαντώντας στο παρακάτω ερώτημα: Αντιμετωπίστηκε το δείγμα εθελοντών επιβεβαίωσης όπως θα αντιμετωπιζόταν ένας νέος εθελοντής που δεν είχε συμμετάσχει στη μελέτη; Οι παραπάνω κανόνες ακολουθήθηκαν και στην παρούσα έρευνα.

1.6 Γενική Προσέγγιση

Ο κύριος στόχος του πρώτου μέρους της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση πιθανού εγκεφαλογραφικού σήματος το οποίο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην πρόιμη διάγνωση εγκεφαλικών διαταραχών. Λόγω της διερευνητικής φύσης αυτής της έρευνας, η χρήση MEG αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμη διότι παρείχε κατά το δυνατόν καθαρότερο εγκεφαλικό σήμα. Η προσέγγιση που ακολουθήθηκε βασίστηκε στο κύριο προτέρημα της εγκεφαλογραφίας, την υψηλή χρονική ευκρίνεια σήματος. Συγκεκριμένα, αποφεύχθηκε η ευρέως εφαρμοσμένη *ανάλυση συχνοτήτων (frequency analysis)* και εφαρμόστηκε *ανάλυση ακολουθίας-χρόνου (time-series analysis)*. Η επιλογή αυτή βασίστηκε σε μία σειρά αλληλένδετων παραγόντων. Πρώτον, η ανάλυση ακολουθίας-χρόνου προσεγγίζει τα δεδομένα στη βάση ms, αντιπροσωπεύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την κατάσταση του εγκεφάλου στιγμή προς στιγμή. Αντιθέτως, η ανάλυση συχνοτήτων υστερεί στην απεικόνιση αυτής της δυναμικής κατάστασης καθώς εκφράζει την εγκεφαλική δραστηριότητα στο σύνολο μιας περιόδου. Δεύτερον, η επεξεργασία των δεδομένων με την ανάλυση ακολουθίας-χρόνου επιτρέπει τον άμεσο και ακριβή

υπολογισμό *ετεροσυσχετίσεων* (*cross-correlations*) μεταξύ των πηγών του εγκεφαλικού σήματος (Box & Jenkins, 1970; Jenkins & Watts, 1968; Priestley, 1981). Οι ετεροσυσχετίσεις αυτές απεικονίζουν τη λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου και το βαθμό επικοινωνίας των διαφορετικών φλοιϊκών περιοχών, και οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πιθανός βιοδείκτης για την έγκαιρη διάγνωση εγκεφαλικών νόσων. Τρίτον, μελέτες από τους Langheim και συν. (F. J. P. Langheim, 2004; F. J. P. Langheim et al., 2006) έχουν αποκαλύψει πως η ανάλυση ακολουθίας-χρόνου μπορεί να απεικονίσει τη *σταθερή-κατάσταση* (*steady-state*) του εγκεφάλου μέσω ετεροσυσχετίσεων, οι οποίες μάλιστα χαρακτηρίζονται από ένα σταθερό πρότυπο μεταξύ φυσιολογικών ατόμων.

Η υπόθεση εργασίας της παρούσας έρευνας βασίζεται στο ότι το ως άνω πρότυπο μπορεί να παρεκκλίνει του φυσιολογικού σε ασθενείς με διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας και να επιτρέπει την αναγνώριση παθολογικών καταστάσεων. Με σκοπό, λοιπόν, τον επιτυχημένο διαχωρισμό των διαφορετικών ομάδων εθελοντών ανάλογα με το νοσολογικό τους υπόβαθρο, χρησιμοποιήθηκαν *γενετικοί αλγόριθμοι* (*genetic algorithms*) για την εύρεση των *σύγχρονων νευρικών αλληλεπιδράσεων* (*synchronous neural interactions – SNI*) που παρέχουν άριστο διαχωρισμό των ομάδων κατά την εφαρμογή *γραμμικής διακριτικής ανάλυσης* (*linear discriminant analysis*) σε ένα πρώτο δείγμα εθελοντών (Georgopoulos et al., 2007).

Εν συνεχεία, επιδιώχθηκε η τεκμηρίωση της εγκυρότητας των προτύπων που παρήχθησαν από το πρώτο μέρος σε ένα δεύτερο δείγμα εθελοντών, αποσκοπώντας σε μια *απόδειξη αρχής* της υπόθεσης εργασίας (*proof of principle*). Παράλληλα, ως επέκταση της αρχικής ανάλυσης, έγινε προσπάθεια να παραχθούν νέα πρότυπα

ετεροσυσχετίσεων τα οποία δύνανται να παρέχουν ακόμα καλύτερο διαγνωστικό αποτέλεσμα στο σύνολο των εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη μέχρι το τέλος της μελέτης.

Τέλος, συσχετίστηκε το MEG σήμα με αποτελέσματα γνωσιακών δοκιμασιών (Karageorgiou et al., 2012). Σκοπός της συσχέτισης αυτής ήταν κατά κύριο λόγο η καλύτερη κατανόηση της πληροφορίας που εμπεριέχεται στο MEG σήμα. Κατ' επέκταση, αυτή η συσχέτιση δυνητικά μπορεί να επιτρέψει (α) την αντικατάσταση χρονοβόρων νευροψυχολογικών δοκιμασιών με μία σύντομη και ασφαλή απεικονιστική δοκιμασία, (β) την εντόπιση γνωσιακών διαταραχών με συγκεκριμένους υποφαινότυπους, και κατά συνέπεια (γ) πιο ακριβή πρόγνωση και (δ) επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Εφαρμόστηκαν τόσο μονοπαραγοντικές όσο και πολυπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των δύο ομάδων μεταβλητών. Αυτό επέτρεψε τόσο την ερμηνεία μεμονωμένων συσχετίσεων μεταξύ αισθητήρων, αλλά και την ερμηνεία δικτύων ετεροσυσχετίσεων.

2. Μέθοδοι

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται λεπτομερώς οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν στην παρούσα εργασία. Εν συντομία, μελετήθηκε το εγκεφαλογραφικό σήμα σταθερής-κατάστασης (steady-state) σε ασθενείς με γνωσιακές διαταραχές και υγιείς εθελοντές κατά τη διάρκεια εστίασης του βλέμματος σε φωτεινό σημείο στην οθόνη υπολογιστή. Σαν κύρια ερευνητική τεχνική επιλέχθηκε η ΜΕΓ και υπολογίσθηκαν οι *σύγχρονες μερικές ετεροσυσχετίσεις* (*partial cross-correlations*, PCC_{ij}^0) μεταξύ όλων των ζευγών των αισθητήρων για διάστημα ενός λεπτού. Εισάγοντας τις PCC_{ij}^0 ως μεταβλητές σε αναλύσεις κατάταξης, και συγκεκριμένα μετά από μετασχηματισμό τους σε κανονική κατανομή (z_{ij}^0), προέκυψαν συναρτήσεις για τη διάγνωση ασθενών με γνωσιακές διαταραχές. Παράλληλα, σε ένα δείγμα των εθελοντών που συμμετείχαν σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες συσχετίστηκε η ΜΕΓ πληροφορία με νευροψυχολογικές δοκιμασίες ώστε να αποδοθεί μια ερμηνεία του ληφθέντος σήματος και, παράλληλα, να τεθεί η βάση επί της οποίας επεξηγούνται ανοϊκές διαταραχές με συγκεκριμένους γνωσιακούς υποφαινότυπους.

2.1 Εθελοντές

Αρχικά, οι προσπάθειες εστιάσθηκαν σε ασθενείς με ανοϊκές διαταραχές για μία αρχική *απόδειξη αρχής* (*proof of principle*) ότι η υπόθεση εργασίας έχει δυνατότητα εφαρμογής. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ασθενείς που έπασχαν από νόσο του

Alzheimer, από ασθενείς με Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή αμνησικού τύπου (amnesic Mild Cognitive Impairment), και από υγιείς εθελοντές. Ο Πίνακας 2 αναγράφει τα δημογραφικά στοιχεία των εθελοντών του αρχικού δείγματος.

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία αρχικού δείγματος.

Κατηγορία	Αριθμός εθελοντών	Ηλικία (μέσος όρος $\pm$ σταθερό σφάλμα)
Υγιείς	5 άνδρες, 1 γυναίκα	72,3 $\pm$ 2,4
Νόσος Alzheimer	6 άνδρες	76,8 $\pm$ 1,8
Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή	6 άνδρες	76,9 $\pm$ 2,5

Εν συνεχεία, η μελέτη επεκτάθηκε σε επιπλέον νοσολογικές ομάδες και, συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ένα δείγμα 52 εθελοντών οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν σε πέντε νοσολογικές ομάδες και μία ομάδα υγιών εθελοντών και βάσει των οποίων δημιουργήθηκαν διαγνωστικά πρότυπα κατάταξης (δείγμα άσκησης). Ο Πίνακας 3 αναγράφει τα δημογραφικά τους στοιχεία.

Πίνακας 3. Δημογραφικά στοιχεία δείγματος άσκησης.

Κατηγορία	Αριθμός εθελοντών	Ηλικία σε έτη (μέσος όρος $\pm$ σταθερό σφάλμα)
Υγιείς	17 άνδρες, 8 γυναίκες	47,0 $\pm$ 3,6 (εύρος: 23 – 82 έτη)
Νόσος Alzheimer	6 άνδρες	76,8 $\pm$ 1,8
Σχιζοφρένεια	7 άνδρες, 3 γυναίκες	48,2 $\pm$ 2,9
Χρόνιος Αλκοολισμός	3 άνδρες	57,3 $\pm$ 0,9
Σύνδρομο Sjögren	4 γυναίκες	56,3 $\pm$ 5,2
Σκλήρυνση κατά Πλάκας	2 άνδρες, 2 γυναίκες	42,5 $\pm$ 6,4

Τα ανωτέρω πρότυπα κατάταξης υπήχθησαν σε *διασταυρούμενη-τεκμηρίωση* (*cross-validation*) σε ένα δείγμα 46 εθελοντών οι οποίοι ανήκαν σε τέσσερις νοσολογικές ομάδες και μία ομάδα φυσιολογικών εθελοντών. Ο Πίνακας 4 αναγράφει τα δημογραφικά τους στοιχεία.

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία δείγματος διασταυρούμενης τεκμηρίωσης.

Κατηγορία	Αριθμός εθελοντών	Ηλικία σε έτη (μέσος όρος $\pm$ σταθερό σφάλμα)
Υγιείς	15 άνδρες, 18 γυναίκες	$36,8 \pm 2,8$ (εύρος: 11 – 67 έτη)
Νόσος Alzheimer	2 άνδρες	$76,0 \pm 3,0$ (τιμές: 73, 79 ετών)
Σχιζοφρένεια	2 άνδρες	$30,0 \pm 2,0$ (τιμές: 27, 33 ετών)
Σύνδρομο Sjögren	1 άνδρας, 4 γυναίκες	$51,4 \pm 4,5$
Σκλήρυνση κατά Πλάκας	2 άνδρες, 2 γυναίκες	$36,8 \pm 5,2$

Συνολικά, μέχρι την τελική ανάλυση των δεδομένων, 142 εθελοντές συμμετείχαν στη μελέτη οι οποίοι ανήκαν σε έξι νοσολογικές ομάδες και μία ομάδα φυσιολογικών εθελοντών. Ο Πίνακας 5 αναγράφει τα δημογραφικά τους στοιχεία. Τα δεδομένα του συνόλου των εθελοντών χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία νέων προτύπων βιοδεικτών.

Πίνακας 5. Δημογραφικά στοιχεία τελικού δείγματος όλων των εθελοντών.

Κατηγορία	Αριθμός εθελοντών	Ηλικία σε έτη (μέσος όρος $\pm$ σταθερό σφάλμα)
Υγιείς	48 άνδρες, 41 γυναίκες	$43,7 \pm 1,7$ (εύρος: 10 – 82 έτη)
Νόσος Alzheimer	9 άνδρες	$74,0 \pm 2,1$
Σχιζοφρένεια	13 άνδρες, 3 γυναίκες	$45,8 \pm 2,5$
Χρόνιος Αλκοολισμός	3 άνδρες	$57,3 \pm 0,9$
Σύνδρομο Sjögren	1 άνδρας, 9 γυναίκες	$54,8 \pm 3,2$
Σκλήρυνση κατά Πλάκας	2 άνδρες, 2 γυναίκες	$40,7 \pm 3,3$
Νευραλγία Προσώπου	3 γυναίκες	$47,3 \pm 6,5$

Οι εθελοντές που ανήκαν σε μία νοσολογική ομάδα έπασχαν από λειτουργικές νευρολογικές ή ψυχικές διαταραχές και η διάγνωσή τους τέθηκε από εξειδικευμένο ιατρό στην εκάστοτε νόσο. Συγκεκριμένα, η διάγνωση στους ασθενείς με νόσο του Alzheimer τέθηκε μετά από επιστημονικό συμβούλιο ειδικών ιατρών και ψυχολόγων και πληρούσε τα κριτήρια για: (α) διάγνωση άνοιας βάσει του DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000), και β) πιθανή ή ενδεχόμενη νόσο του Alzheimer σύμφωνα με τα NINCDS-ADRDA κριτήρια (G. McKhann et al., 1984). Οι ασθενείς με Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή διαγνώστηκαν από επιστημονικό συμβούλιο ειδικών ιατρών και ψυχολόγων βάσει των κριτηρίων διάγνωσης Ήπιας Γνωσιακής Διαταραχής αμνησικού τύπου (Petersen, 2004). Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια διαγνώστηκαν επί τη βάση των DSM-IV κριτηρίων (American Psychiatric Association, 2000), δεν είχαν υποβληθεί σε ηλεκτροθεραπεία, και το ιατρικό τους ιστορικό ήταν ελεύθερο εγκεφαλικού τραύματος (νοσηλεία σε νοσοκομείο ή απώλεια αισθήσεων > 5 min), παρούσας χρήσης ή

κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ, ή, τέλος, άλλης νόσου που μπορεί να επηρεάσει το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. επιληψία). Οι ασθενείς που ήταν χρόνιοι αλκοολικοί δεν είχαν λάβει αλκοόλ κατά το τελευταίο εικοσιτετράωρο και η αναπνοή τους δεν προέδιδε ίχνη αλκοόλ σε δοκιμασία με αλκοολόμετρο. Οι ασθενείς που έπασχαν από σύνδρομο Sjögren διαγνώστηκαν βάσει των κριτηρίων ταξινόμησης του American-European consensus group for Sjögren's syndrome (Vitali et al., 2002) και ανέφεραν γνωσιακές διαταραχές, οι οποίες επιβεβαιώθηκαν κλινικά από τους ειδικούς ιατρούς και με τη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Οι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας ικανοποιούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια McDonald (Polman et al., 2005), είχαν δέκα ή περισσότερες T2 εγκεφαλικές εστίες ενδεικτικές απομυελίνωσης, δεν είχαν υποτροπή της νόσου τις τελευταίες τριάντα ημέρες, και είχαν συγκεκριμένο υπότυπο Σκλήρυνσης κατά Πλάκας (Δευτερογενώς Προϊούσα ή Υποτροπιάζουσα). Οι ασθενείς με νευραλγία προσώπου έπασχαν είτε από κροταφογναθική αρθραλγία είτε από αρθρομυαλγία των μαστητήρων μυών (Dworkin & LeResche, 1992). Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπείες ανάλογα με την πάθησή τους, και ορισμένοι ελάμβαναν ψυχοθεραπευτικά φάρμακα (π.χ. αντικαταθλιπτικά, άτυπα αντιψυχωσικά, αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης). Τέλος, οι υγιείς εθελοντές που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν ελεύθερο ιστορικό εγκεφαλικής διαταραχής και είχαν εξομοιωθεί προς τους ασθενείς ως προς την ηλικία και το φύλο. Όλοι οι εθελοντές παρείχαν τη συγκατάθεσή τους να συμμετέχουν στη μελέτη βάσει πρωτοκόλλου που εγκρίθηκε από την αρμόζουσα επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας και το οποίο συντάχθηκε βάσει της Διακήρυξης του Helsinki (World Medical Association General Assembly, 2004).

Σε επέκταση των προηγούμενων αποτελεσμάτων, 23 ασθενείς με νόσο Alzheimer συμμετείχαν σε περαιτέρω αναλύσεις με σκοπό τη συσχέτιση του MEG σήματος με γνωσιακούς τομείς, διευκολύνοντας την ερμηνεία του MEG σήματος. Όλοι ήταν άνδρες με μέσο όρο ηλικίας 77,8 (σταθερό σφάλμα: $\pm 1,3$) και τα κριτήρια διάγνωσης ήταν ταυτόσημα με τα προαναφερθέντα για τη νόσο Alzheimer.

2.2 Δοκιμασία και Καταγραφή

Στόχος στην παρούσα μελέτη ήταν ο διαχωρισμός των ομάδων εθελοντών μέσω των δυναμικών συσχετίσεων που χαρακτηρίζουν τη σταθερή-κατάσταση του εγκεφάλου. Κατά συνέπεια, η δοκιμασία για τους εθελοντές όφειλε να χαρακτηρίζει μια κατάσταση ηρεμίας. Για το λόγο αυτό ζητήθηκε από τους εθελοντές να ξαπλώσουν σε κλίνη εντός του MEG μηχανήματος και να εστιάσουν το βλέμμα τους σε ένα φωτεινό σημείο στην οθόνη ενός υπολογιστή για 45 – 60 s καθώς το μαγνητικό σήμα από τον εγκέφαλό τους καταγραφόταν με τη χρήση MEG ολικής κεφαλής από 248 αξονικά πρηνόμετρα (χρονική ευκρίνεια 1017,25 Hz, εύρος συχνοτήτων 0,1-400 Hz, Magnes 3600 WH, 4D Neuroimaging, San Diego, CA). Κατ' αυτόν τον τρόπο συλλέχθηκαν δεδομένα για κάθε εθελοντή που αποτελούνταν από 248 χρονικές ακολουθίες διάρκειας 45000 – 60000 ms.

2.3 Γενική Ανάλυση Δεδομένων

Η περιγραφή της επεξεργασίας των δεδομένων που ακολουθεί εφαρμόστηκε ξεχωριστά στα δεδομένα κάθε εθελοντή για τον υπολογισμό των *σύγχρονων μερικών*

ετεροσυσχετίσεων (*partial cross-correlations – PCC_{ij}^0*) μεταξύ των 248 αισθητήρων.

Αρχικά, αφαιρέθηκε από τη χρονική ακολουθία κάθε αισθητήρα το καρδιακό σήμα με την τεχνική της *αφαίρεσης σύγχρονων συμβάντων* (*event-synchronous subtraction*)

(Εικόνα 13) (Leuthold, 2003). Εν συνεχεία, εφαρμόστηκαν αναλύσεις ακολουθίας-

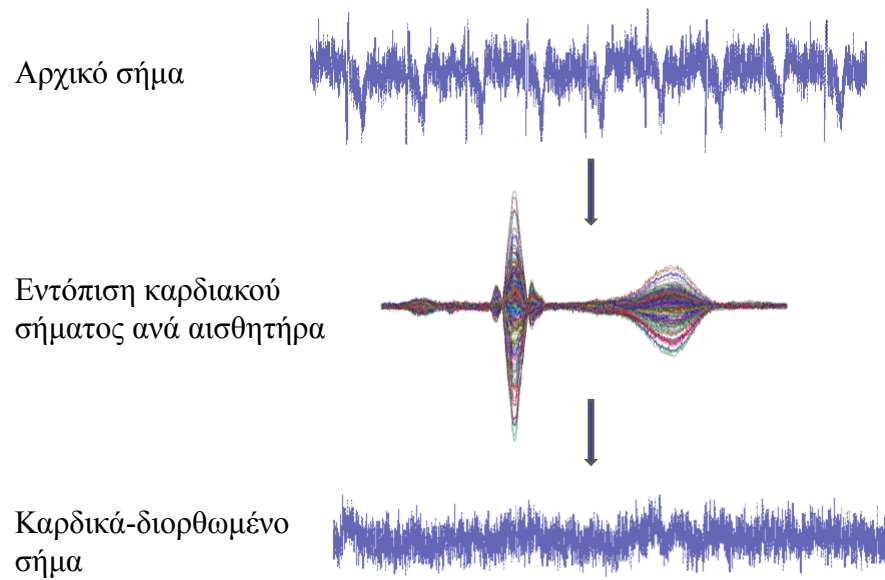
χρόνου για τον υπολογισμό των PCC_{ij}^0 μεταξύ των αισθητήρων. Για τη δημιουργία

διαγνωστικών προτύπων κατάταξης χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός *Γενετικών*

Αλγορίθμων (*ΓΑ*) και *Γραμμικής Διακριτικής Ανάλυσης* (*ΓΔΑ*) με αποτέλεσμα την επιλογή

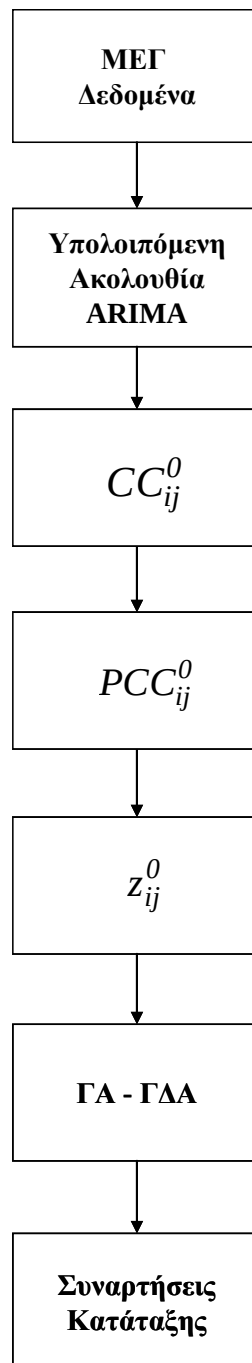
SNI με ικανότητα βέλτιστης διαγνωστικής ικανότητας (Εικόνα 14).

Εικόνα 13. Καρδιακή διόρθωση σήματος.



Στο αρχικό σήμα εντοπίζεται ανά αισθητήρα το ηλεκτροκαρδιακό σήμα (P-QRS-T) και αφαιρείται, παρέχοντας καρδικά-διορθωμένο σήμα για κάθε αισθητήρα.

Εικόνα 14. Αλγόριθμος επεξεργασίας ΜΕΓ δεδομένων.



Το καρδιακά-διορθωμένο ΜΕΓ σήμα υπόκειται σε επεξεργασία με ARIMA και από το υπολειπόμενο σήμα υπολογίζονται οι σύγχρονες ετεροσυσχετίσεις (CC_{ij}^0) και σύγχρονες μερικές ετεροσυσχετίσεις (PCC_{ij}^0) που χρησιμοποιούνται στο Γενετικό Αλγόριθμο με Γραμμική Διακριτική Ανάλυση (ΓΑ-ΓΔΑ) μετά από z-μετασχηματισμό.

Καθώς ο ακριβής υπολογισμός ετεροσυσχετίσεων απαιτεί οι χρονικές ακολουθίες να είναι στάσιμες (ή έστω ημι-στάσιμες), αφαιρέθηκαν οι ισχυρές ροπές και αυτοσυσχετίσεις που υπάρχουν εγγενώς στις χρονικές ακολουθίες με τη χρήση προτύπου *Αυτοπαλινδρομούμενου Διαφοροποιούμενου Κινητού Μέσου Όρου (Autoregressive Integrated Moving Average – ARIMA)* (Box & Jenkins, 1970). Η στασιμότητα μιας ακολουθίας χρόνου ικανοποιείται όταν (α) ο μέσος όρος, (β) η διακύμανση, και (γ) η αυτοσυσχέτιση της ακολουθίας είναι σταθερά με την πάροδο του χρόνου, και κατά συνέπεια δεν υπάρχουν χρονικές εξαρτήσεις μεταξύ των δεδομένων. Στη συγκεκριμένη ανάλυση εφαρμόστηκε μοντέλο ARIMA που περιείχε αυτοπαλινδρόμηση 25^{ης} τάξης, διαφοροποίηση 1^{ης} τάξης και κινητό μέσο όρο 1^{ης} τάξης με τη χρήση του προγράμματος SPSS (SPSS for Windows, version 15, SPSS Inc., Chicago, IL, 2006). Η εφαρμογή των συντελεστών που προκύπτουν από το πρότυπο αυτό στην αρχική ακολουθία-χρόνου δημιουργεί μία νέα ακολουθία-χρόνου για κάθε αισθητήρα, η οποία αντιπροσωπεύει αποκλειστικά ροπές και αυτοσυσχετίσεις της αρχικής ακολουθίας. Όπως αναφέρθηκε, όμως, ο ακριβής υπολογισμός ετεροσυσχετίσεων μεταξύ ακολουθιών-χρόνου απαιτεί η κάθε ακολουθία να είναι ελεύθερη αυτοεξαρτήσεων, προκειμένου να αποφευχθούν ψευδώς στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Αυτή η συνθήκη επιτυγχάνεται με την αφαίρεση της ακολουθίας που προέκυψε από το πρότυπο ARIMA, και η οποία περιέχει τις αυτοεξαρτήσεις της αρχικής. Η *υπολειπόμενη ακολουθία (residual time-series)* που προκύπτει για κάθε αισθητήρα χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των σύγχρονων ετεροσυσχετίσεων (CC_{ij}^0) με τη χρήση της συνάρτησης DCCF (Compaq Visual Fortran Professional edition version 6.6B) βάσει του τύπου

$$CC_{ij} = \frac{cov(s_i, s_j)}{\sigma_{s_i} \sigma_{s_j}}, \quad (1)$$

όπου $cov(s_i, s_j)$ είναι η συνδιακύμανση και $\sigma_{s_i}, \sigma_{s_j}$ οι σταθερές αποκλίσεις των υπολειπόμενων ακολουθιών s των αισθητήρων i και j . Συνολικά, αντιστοιχούν 30628 CC_{ij}^0 ανά εθελοντή, αριθμός που προκύπτει από το σύνολο των πιθανών συνδυασμών (N) 248 αισθητήρων ανά ζεύγη, σύμφωνα με το γενικό συνδυαστικό τύπο:

$$N = \frac{m!}{(m-k)!k!}, \quad (2)$$

όπου m είναι ο συνολικός αριθμός των αισθητήρων ($= 248$) και k είναι ο αριθμός των αισθητήρων που συμμετέχουν σε κάθε συνδυασμό ($= 2$).

Από τις CC_{ij}^0 που προκύπτουν υπολογίζονται με τη σειρά τους οι PCC_{ij}^0 ,

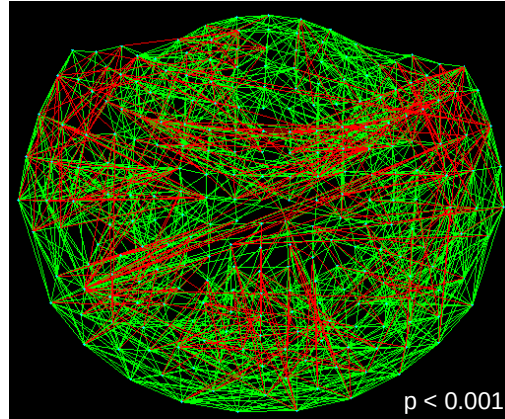
$$PCC_{ij-z} = \frac{CC_{ij} - CC_{iz}CC_{jz}}{\sqrt{(1-CC_{iz}^2)(1-CC_{jz}^2)}}, \quad (3)$$

όπου z αντιπροσωπεύει του υπόλοιπους αισθητήρες πλην των i και j . Οι PCC_{ij}^0 εν τέλει υπόκεινται σε z -μετασχηματισμό κατά Fisher (Snedecor & Cochran, 1989) για κανονικοποίηση της κατανομής τους ως εξής:

$$z_{ij}^0 = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + PCC_{ij}^0}{1 - PCC_{ij}^0} \right). \quad (4)$$

Οι z_{ij}^0 που προκύπτουν (Εικόνα 15) χρησιμοποιούνται ως *μεταβλητές διάκρισης* στη διακριτική ανάλυση που ακολουθεί. Σε όσα ακολουθούν οι όροι SNI και z_{ij}^0 θα χρησιμοποιούνται εναλλασσόμενα, καθώς στην προκειμένη ανάλυση οι SNI υπολογίζονται ως z_{ij}^0 .

Εικόνα 15. Απεικόνιση στατιστικά σημαντικών σύγχρονων ετεροσυσχετίσεων του μαγνητοεγκεφαλογραφικού σήματος (SNI) σε υγιείς εθελοντές.



Οι πράσινες γραμμές απεικονίζουν θετικές και οι κόκκινες αρνητικές ετεροσυσχετίσεις.

Από το αρχικό δείγμα των 52 ατόμων επιλέχθηκαν οι z_{ij}^0 που είχαν ικανότητα ορθής κατάταξης εθελοντών με τη χρήση *Γενετικού Αλγορίθμου (ΓΑ)* και *Γραμμικής Διακριτικής Ανάλυσης (ΓΔΑ)* (Εικόνα 16). Το δείγμα των 46 ατόμων χρησιμοποιήθηκε για τη διασταυρούμενη-τεκμηρίωση των συναρτήσεων κατάταξης που προέκυψαν από το αρχικό δείγμα. Επιπλέον συνδυασμοί z_{ij}^0 επιλέχθηκαν μέσω ΓΑ-ΓΔΑ στο σύνολο των 142 εθελοντών.

2.4 Γραμμική Διακριτική Ανάλυση

Η *Γραμμική Διακριτική Ανάλυση (ΓΔΑ)* επιτρέπει το μέγιστο δυνατό διαχωρισμό των ομάδων εθελοντών που μελετώνται στο χώρο *Κανονικών Διακριτικών Συναρτήσεων (Canonical Discriminant Functions – CDF)* (Green, 1978). Οι CDF αποτελούν γραμμικό συνδυασμό των διακριτικών μεταβλητών, εν προκειμένω των z_{ij}^0 , στον κανονικό

διακριτικό χώρο, κατά τρόπο που μεγιστοποιείται η “απόσταση” και ελαχιστοποιείται η “αλληλοεπικάλυψη” μεταξύ των ομάδων προς διαχωρισμό. Συγκεκριμένα, για L ομάδες εθελοντών, εφόσον $z_{ij}^0 > L$, υπάρχουν $K = L - 1$ συναρτήσεις διάκρισης. Από κάθε ΓΔΑ προκύπτει μία συνάρτηση κατάταξης ομάδων εθελοντών και, κατ’ επέκταση, *ύστερες πιθανότητες* (*posterior probabilities – PP*) κατάταξης του κάθε εθελοντή σε συγκεκριμένη ομάδα. Επιπλέον, επιτυγχάνεται καλύτερος διαχωρισμός των ομάδων των εθελοντών εάν οι z_{ij}^0 που επιλέγονται ως μεταβλητές διάκρισης στη ΓΔΑ αντιπροσωπεύουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά συγκεκριμένων ομάδων και όχι του συνόλου των ομάδων. Ο αριθμός, όμως, των πιθανών z_{ij}^0 -υποσυνόλων που μπορούν να αξιολογηθούν με ΓΔΑ αυξάνει όσο αυξάνει και ο αριθμός των μεταβλητών που μπορούν να είναι μέρος μιας *διακριτικής συνάρτησης* (*discriminant function*). Επακόλουθο της αύξησης του χώρου των πιθανών λύσεων είναι η αντίστοιχη αύξηση της υπολογιστικής πολυπλοκότητας του προβλήματος, και μάλιστα αυτή η αύξηση δεν ακολουθεί γραμμικούς κανόνες. Για παράδειγμα, εάν κάθε υποσύνολο αποτελείται από 5 z_{ij}^0 , ο αριθμός των πιθανών z_{ij}^0 -υποσυνόλων που μπορεί να εκτιμηθεί με ΓΔΑ, βάσει του συνδυαστικού τύπου (2), είναι ίσος με

$$\frac{30628!}{(30628 - 5)!5!} = 224527811143901268000,$$

ένας τεράστιος χώρος που αποτρέπει την άμεση εκτίμηση κάθε λύσης λόγω της χρονικής διάρκειας που θα απαιτούσε ένας τέτοιος υπολογισμός. Παράλληλα, λόγω μαθηματικών περιορισμών, ο μέγιστος αριθμός μεταβλητών z_{ij}^0 ($Z_{\max}$) που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μία ΓΔΑ είναι ίσος με

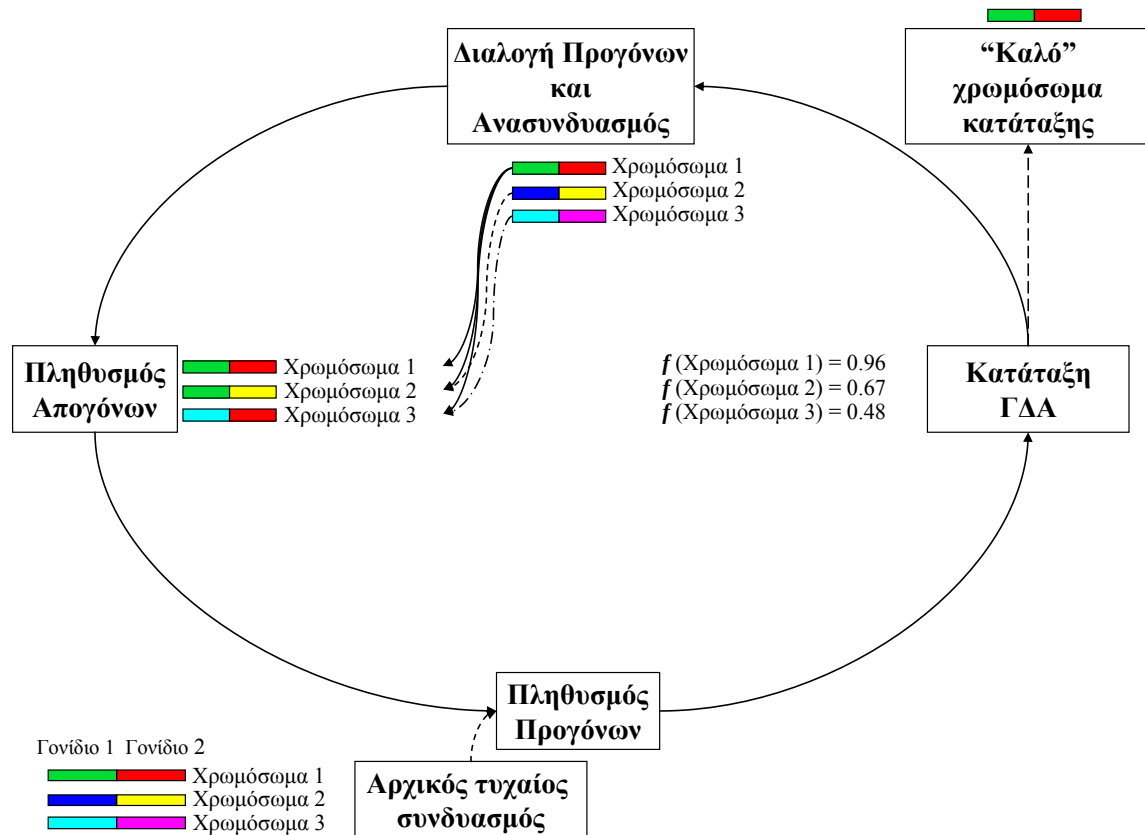
$$Z_{max} = C - L - 2, \quad (5)$$

όπου C είναι ο αριθμός των εθελοντών στη μελέτη και L είναι ο αριθμός των ομάδων προς διάκριση, και επομένως δεν μπορεί να αξιολογηθεί η διακριτική ικανότητα όλων των z_{ij}^0 με μία ΓΔΑ. Κατά συνέπεια, χρειάζεται ένας αλγόριθμος που να επιτρέπει την ταχύτερη εύρεση z_{ij}^0 -υποσυνόλων με καλή διακριτική ικανότητα, χωρίς να ερευνάται όλος ο χώρος των πιθανών z_{ij}^0 -υποσυνόλων.

2.5 Γενετικός Αλγόριθμος

Οι *Γενετικοί Αλγόριθμοι (ΓΑ)* (Goldberg, 1989; Mitchell & Books, 1998) αντιμετωπίζουν το πρόβλημα του μεγάλου χώρου πιθανών λύσεων εφαρμόζοντας τις θεωρίες της φυσικής επιλογής και έχοντας σαν πρότυπο αρχές της ευγονικής. Οι γενικοί κανόνες των ΓΑ απεικονίζονται στην Εικόνα 16.

Εικόνα 16. Γενετικός Αλγόριθμος με Γραμμική Διακριτική Ανάλυση (ΓΑ-ΓΔΑ).



Από έναν αρχικό τυχαίο συνδυασμό γονιδίων δημιουργείται ο πρώτος πληθυσμός προγονικών χρωμοσωμάτων, τα οποία αξιολογούνται, ξεχωριστά το καθένα, μέσω της ΓΔΑ. Χρωμοσώματα που υπερβαίνουν ένα κριτήριο διάκρισης αποθηκεύονται. Εν συνεχεία, στον πληθυσμό των απογόνων μεταφέρεται το καλύτερο χρωμόσωμα αυτούσιο (ελιτισμός) και τα υπόλοιπα χρωμοσώματα του πληθυσμού των απογόνων σχηματίζονται με ανασυνδυασμό γονεϊκών χρωμοσωμάτων μετά από επιλογή των γονέων βάσει του αποτελέσματος της ΓΔΑ. Τέλος, ο πληθυσμός των απογόνων μετατρέπεται σε προγονικό πληθυσμό στην επόμενη γενιά.

Κατά τους ΓΑ τα χρωμοσώματα, εν προκειμένω πιθανά διακριτικά υποσύνολα, που αποτελούνται από γονίδια, δηλαδή z_{ij}^0 , εκτιμώνται για την ικανότητά τους να ικανοποιήσουν κάποια συνάρτηση αξιολόγησης, που στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι η ΓΔΑ. Χρωμοσώματα που ικανοποιούν τη συνάρτηση αξιολόγησης πάνω από κάποιο κριτήριο αποθηκεύονται ως “ισχυρά”. Σύμφωνα με το κατά πόσο ικανοποιεί το κάθε

χρωμόσωμα τη συνάρτηση αξιολόγησης επιλέγονται τα καλύτερα χρωμοσώματα ανά ζεύγη, και τα οποία θα αποτελέσουν τους γονείς της επόμενης γενιάς. Κάθε ζεύγος γονεϊκών χρωμοσωμάτων ανταλλάσσει γονίδια και από τον τυχαίο ανασυνδυασμό των γονιδίων προκύπτει ένα νέο χρωμόσωμα. Η επόμενη γενιά γονιδίων αποτελείται από χρωμοσώματα που προέκυψαν με τον ως άνω τρόπο, καθώς και από το καλύτερο χρωμόσωμα της προηγούμενης γενιάς (ελιτισμός). Κατ' αυτόν τον τρόπο επιβιώνουν τα καλύτερα των γονιδίων και απορρίπτονται τα αδύναμα. Ως εκ τούτου, τα νέα χρωμοσώματα που προκύπτουν έχουν αυξημένη πιθανότητα να βελτιστοποιήσουν τη συνάρτηση αξιολόγησης.

Στην παρούσα μελέτη εφαρμόστηκε μία παραλλαγή *μικρο-ΓΑ* του D. L. Carroll (Carroll, 2001). Συγκεκριμένα, κάθε γενιά είχε 5 χρωμοσώματα, ο αριθμός των γονιδίων κάθε χρωμοσώματος κυμαινόταν από 3 έως 20^i , αλλά διατηρείτο σταθερός σε εκάστοτε ΓΑ, και η πιθανότητα ανασυνδυασμού των αλληλόμορφων γονιδίων των γονεϊκών χρωμοσωμάτων βασιζόταν σε ομοιόμορφη κατανομή. Εάν τα αποτελέσματα του ΓΑ παρέμεναν σταθερά για 2×10^5 γενεές, η διαδικασία επαναλαμβανόταν από την αρχή με νέα αρχικά χρωμοσώματα. Με τον τρόπο αυτόν εντοπίστηκαν στο χώρο των πιθανών λύσεων z_{ij}^0 -υποσύνολα τα οποία παρείχαν άριστη διάκριση μεταξύ των ομάδων των εθελοντών.

ⁱ Αξίζει να σημειωθεί πως για ένα και δύο z_{ij}^0 ανά υποσύνολο δεν χρειάστηκε η χρήση ΓΑ, καθώς ολόκληρο το σύνολο του χώρου των πιθανών λύσεων, 30628 και 469021878 αντίστοιχα, εξετάστηκε με αλληπάλληλες ΓΔΑ εντός λογικού χρονικού πλαισίου.

2.6 Εντόπιση των Ζευγών Αισθητήρων με Επίδραση-Ομάδας

Για την εντόπιση ζευγών αισθητήρων των οποίων διέφεραν οι z_{ij}^0 μεταξύ ομάδων εθελοντών εφαρμόστηκε μονοπαραγοντική ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) στα δεδομένα κάθε ζεύγους για τα δύο αρχικά δείγματα εθελοντών (52 και 46 ατόμων). Συγκεκριμένα, η εκάστοτε z_{ij}^0 ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή, το φύλο και η ηλικία ήταν συμμεταβλητές, και η ομάδα κατάταξης ήταν ο σταθερός παράγων. Παράλληλα, η αντιστοιχία των κοινών ζευγών αισθητήρων μεταξύ των δύο δειγμάτων υπολογίσθηκε με εφαρμογή χ^2 -test.

2.7 Κλιμακωτή Γραμμική Διακριτική Ανάλυση

Στο συνολικό δείγμα των 142 εθελοντών εφαρμόσθηκε κλιμακωτή-ΓΔΑ (7M, BMDP Dynamic, version 7, Los Angeles, CA, 1992) (Dixon, 1992), μια πιο αδρή ανάλυση, με σκοπό την εύρεση ενός μόνο προτύπου κατάταξης. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν $F\text{-to-add-a-predictor} = 4,0$ και $F\text{-to-remove-a-predictor} = 3,996$. Για την ανάλυση αυτή χρησιμοποιήθηκαν οι 271 z_{ij}^0 που είχαν σημαντική επίδραση-ομάδας σε ανάλυση διακύμανσης ($p < 0,001$, F-test). Η επιλογή των μεταβλητών έγινε για οικονομία χρόνου.

2.8 Συσχέτιση Μαγνητοεγκεφαλογραφίας και

Νευροψυχολογικών Δοκιμασιών

Η καλύτερη κατανόηση της πληροφορίας που εμπεριέχεται στο ΜΕΓ σήμα επιδιώχθηκε μέσω συσχετίσεων των z_{ij}^0 με αποτελέσματα συγκεκριμένων νευροψυχολογικών δοκιμασιών (NP). Συγκεκριμένα, αρχικά εφαρμόστηκαν μεμονωμένες συσχετίσεις μεταξύ z_{ij}^0 και NP μεταβλητών παρέχοντας έναν αρχικό σύνδεσμο μεταξύ ΜΕΓ και γνώσης. Εν συνεχεία, εφαρμόστηκε Ανάλυση Κανονικών Συσχετίσεων (ΑΚΣ) σε z_{ij}^0 και NP, που είχαν πρωτύτερα υποβληθεί σε ανάλυση παραγόντων, προκειμένου να περιγραφούν συσχετίσεις μεταξύ ΜΕΓ και NP λαμβάνοντας υπόψη την κοινή πληροφορία που εμπεριέχεται εντός και μεταξύ των δύο ομάδων μεταβλητών (z_{ij}^0 και NP). Από το σύνολο των z_{ij}^0 χρησιμοποιήθηκαν στην επακόλουθη ανάλυση μόνον όσες είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τουλάχιστον μία NP μεταβλητή ($p < 0,001$). Αυτή η προσέγγιση επέτρεψε την εντόπιση 676 z_{ij}^0 που σχετίζονταν με γνωσιακούς τομείς και αποφεύγοντας χρήση z_{ij}^0 των οποίων η πληροφορία δεν μπορεί να επεξηγηθεί μέσω γνωσιακών μεταβλητών.

2.8.1 Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

Εικοσιτρείς εθελοντές με νόσο Alzheimer συμμετείχαν σε 26 νευροψυχολογικές δοκιμασίες (NP) προκειμένου να γίνει συσχέτιση του ΜΕΓ σήματος με τη γνωσιακή λειτουργία. Ο Πίνακας 6 αναγράφει αναλυτικά τις συγκεκριμένες δοκιμασίες. Καμία

από τις μεταβλητές δεν ήταν γραμμικό παράγωγο των υπολοίπων, επιτρέποντας τη χρήση της μέγιστης δυνατής μη-αλληλεπικαλυπτόμενης πληροφορίας στην ανάλυση χωρίς πλεονάζουσες μεταβλητές. Χρηζει ιδιαίτερης μνείας η αναφορά στη μεταβλητή WAIS-III Scaled Digit Span score που αποτελεί μη γραμμικό παράγωγο του WAIS-III Digit Span Forwards και WAIS-III Digit Span Backwards και μετά από μετασχηματισμό ανά ηλικιακή ομάδα. Η εκάστοτε NP δοκιμασία ανήκε σε έναν από επτά γνωσιακούς τομείς (προσοχή, οπτικοχωρικός, επιτελικός, ευελιξία, ταχύτητα επεξεργασίας, γλώσσα και μνήμη) ή σε σύνθεση γνωσιακών λειτουργιών (π.χ. συνολική γνωσία, ευφυΐα).

Πίνακας 6. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες^{α, β}.

NP κωδικός	Όνομα NP	Γνωσιακός τομέας
‘MMSE7s’	MMSE serial 7s	Συνολική γνωσία
‘AMNARTC’	AMNART (correct)	Γενική ευφυΐα (προνοσηρή)
‘AMNARTIQ’	AMNART (IQ)	Γενική ευφυΐα (προνοσηρή)
‘DSPANF’	WAIS-III Digit Span (forwards)	Προσοχή
‘DSPANB’	WAIS-III Digit Span (backwards)	Προσοχή
‘DSPSS’	WAIS-III Digit Span (scaled score)	Προσοχή
‘BD’	WAIS-III Block Design	Οπτικοχωρικός
‘BDSS’	WAIS-III Block Design (scaled score)	Οπτικοχωρικός
‘DSYMBL’	WAIS-III Digit Symbol	Επιτελικός/προσοχή
‘DYSMBLSS’	WAIS-III Digit Symbol (scaled score)	Επιτελικός/προσοχή
‘TMTA’	Trail Making Test A time	Γνωσιακή ευελιξία
		Προσοχή
		Ταχύτητα επεξεργασίας

		Γνωσιακή ευελιξία
‘TMTAERR’	Trail Making Test A errors	Προσοχή
		Ταχύτητα επεξεργασίας
		Γνωσιακή ευελιξία
‘TMTB’	Trail Making Test B time	Προσοχή
		Ταχύτητα επεξεργασίας
		Γνωσιακή ευελιξία
‘TMTBERR’	Trail Making Test B errors	Προσοχή
		Ταχύτητα επεξεργασίας
‘BNT15’	Boston Naming Test 15 item (raw)	Γλώσσα
‘BNT15PH’	Boston Naming Test 15 item (phonemic)	Γλώσσα
‘FWORDS’	Verbal fluency: FAS	Γλώσσα
‘ANIMALS’	Verbal fluency: Animals	Γλώσσα
‘LMAI’	WMS-R Logical Memory (story A I)	Μνήμη (λεκτική)
‘LMBI’	WMS-R Logical Memory (story B I)	Μνήμη (λεκτική)
‘LMAII’	WMS-R Logical Memory (story A II)	Μνήμη (λεκτική)
‘LMBII’	WMS-R Logical Memory (story B II)	Μνήμη (λεκτική)
‘LMRETN’	WMS-R Logical Memory (% retention)	Μνήμη (λεκτική)
‘REYCOPY’	Rey-Osterrieth Complex Figure (copy)	Οπτικοχωρικός/Σχεδιασμός
‘REYDEL’	Rey-Osterrieth Complex Figure (3 min recall)	Μνήμη (οπτική)
‘CVLTsIT’	CVLT-II T normed trials total score	Μνήμη (λεκτική)

^a Η TMTAERR δεν χρησιμοποιήθηκε σε περαιτέρω αναλύσεις καθώς δεν είχε στατιστικά σημαντική

προσφορά στην ανάλυση παραγόντων.

^β Μεταβλητές που ορίζονται ως scaled scores αναφέρονται σε μετασχηματισμό ανά ηλικιακή ομάδα.

2.8.2 Ανάλυση Παραγόντων

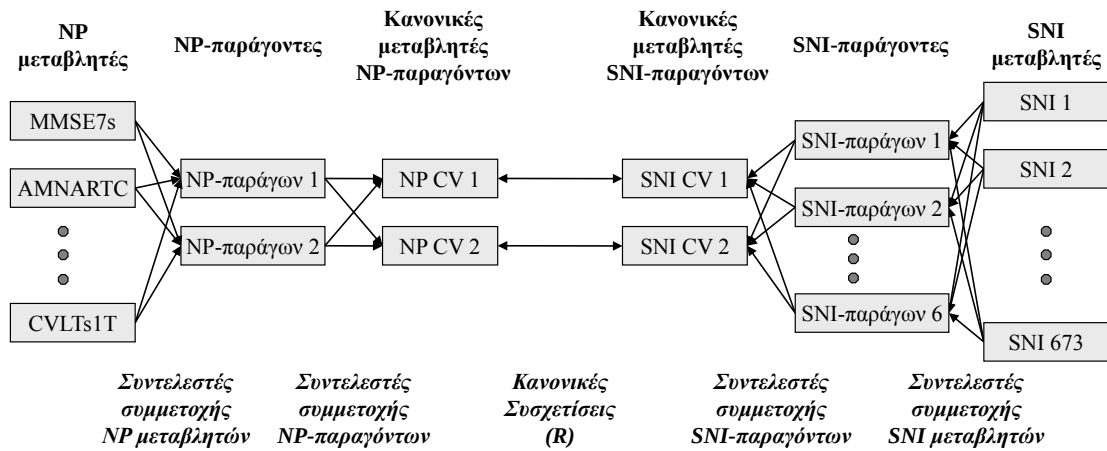
Η *Ανάλυση Παραγόντων (Factor Analysis – FA)* (Green, 1978) εφαρμόστηκε για την επίλυση δύο ζητημάτων. Πρώτον, επέτρεψε την αντιπροσώπευση των NP μεταβλητών μέσω άδηλων μεταβλητών (latent variables), επιτρέποντας την επεξήγηση των αποτελεσμάτων μέσω γνωσιακών τομέων αντί μέσω μεμονωμένων μεταβλητών. Κατά δεύτερον, η επακόλουθη ΑΚΣ απαιτεί ο αριθμός των μεταβλητών να είναι σημαντικά μικρότερος από τον αριθμό των παρατηρήσεων (εθελοντών εν προκειμένω) για την αποφυγή ψευδώς υψηλών συσχετίσεων, και η FA επέτρεψε τη μείωση της πολυπαραγοντικής διάστασης σε λίγες άδηλες μεταβλητές (Hair Jr., Anderson, Tatham, & Black, 1998). Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε *Ανάλυση σε Κύριες Συνιστώσες (Principal Component Analysis)* εφαρμόζοντας direct oblimin rotation και δ ίσο με το μηδέν. Η επιλογή παραγόντων βασίστηκε σε παράλληλη ανάλυση κατά Humphrey-Jigen (O'Connor, 2000). Αρχικά, όλες οι μεταβλητές υποβλήθηκαν σε τυποποίηση (z-score), δηλαδή οι τιμές τους μετασχηματίστηκαν σε μονάδες διακυμάνσεις, οδηγώντας σε παραπλήσια διακύμανση μεταξύ τους. Κατ' αυτόν τον τρόπο, αποφεύχθηκε η επικράτηση μεταβλητών με μεγαλύτερη διακύμανση επί της εκάστοτε Κύριας Συνιστώσας, και κατ' επέκταση επέτρεψε ευκολότερη ερμηνεία της συνεισφοράς της εκάστοτε μεταβλητής. Επιπλέον, εάν ο συντελεστής συμμετοχής (loading) ή η εταιρικότητα (communality) κάποιας μεταβλητής προς όλες τις συνιστώσες ήταν μικρότερη του 0,3, η μεταβλητή αυτή αφαιρούταν και η FA επαναλαμβανόταν χωρίς

αυτήν. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκαν 25 NP και 673 z_{ij}^0 μεταβλητές, παρέχοντας 2 NP και 6 z_{ij}^0 συνιστώσες (principal components). Η κάθε κύρια συνιστώσα επεξηγήθηκε βάσει των μεταβλητών που είχαν συντελεστή συμμετοχής μεγαλύτερο του 0,45 και κατά συνέπεια επεξηγούσαν άνω του 20% της διακύμανσης.

2.8.3 Ανάλυση Κανονικών Συσχετίσεων

Η διαδικασία για τον υπολογισμό Κανονικών Συσχετίσεων διαγράφεται στην Εικόνα 17. Η ΑΚΣ συσχετίζει τους NP-παράγοντες με τους SNI-παράγοντες συνυπολογίζοντας τις αλληλοεπιδράσεις εντός και μεταξύ των δύο ομάδων μεταβλητών (Green, 1978). Από τα παράγωγα ζεύγη κανονικών μεταβλητών (*canonical variates – CV*) μόνο εκείνα με (α) υψηλή τιμή κανονικής συσχέτισης (*canonical correlation – R*), (β) στατιστικά σημαντική τιμή Wilk's Λ ($p < 0,05$ βάσει Rao προσέγγισης της F-statistic), και (γ) δείκτη πλεονασμού εξαρτημένης μεταβλητής μεγαλύτερο του 0,3 χρησιμοποιήθηκαν για επεξήγηση των ευρημάτων (Hair Jr. et al., 1998). Η συνεισφορά της εκάστοτε αρχικής μεταβλητής (NP ή SNI) σε κάθε CV υπολογίστηκε από το γινόμενο των συντελεστών συμμετοχής παραγόντων του πίνακα-προτύπου (*pattern-matrix*) επί τους συντελεστές συμμετοχής παραγόντων σε κάθε CV (π.χ. συντελεστής συμμετοχής NP μεταβλητών $\times$ συντελεστής συμμετοχής NP-παραγόντων). Προτιμήθηκαν οι συντελεστές συμμετοχής του πρότυπου-πίνακα στο παραπάνω γινόμενο, αντί για αυτούς του πίνακα-δομής (*structure-matrix*), καθώς αντιπροσωπεύει τη μοναδική συνεισφορά της εκάστοτε αρχικής μεταβλητής στον εκάστοτε παράγοντα.

Εικόνα 17. Διάγραμμα ροής υπολογισμού Κανονικών Συσχετίσεων (R) μεταξύ NP και SNI μεταβλητών.



Το κείμενο στην κορυφή αναφέρεται στα υποκείμενα κουτιά και το κείμενο στη βάση αναφέρεται στα επικείμενα βέλη.

Όλες οι αναλύσεις ολοκληρώθηκαν με τη χρήση MatLab εκτός από την περιστροφή κατά direct oblmin που χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη IMSL της Fortran.

3. Αποτελέσματα

3.1 Πρότυπα Κατάταξης σε Ανοϊκές Διαταραχές

Στα αρχικά στάδια της μελέτης ερευνήθηκε η δυνατότητα διαχωρισμού τριών ομάδων εθελοντών (Νόσος Alzheimer, Αμνησική Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή και Υγιείς) ως μια αρχική επιβεβαίωση της βασικής υπόθεσης εργασίας. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε ΓΔΑ στο σύνολο του χώρου των πιθανών λύσεων για διακριτικά υποσύνολα που αποτελούνταν από δύο μόνο z_{ij}^0 (εξαντλητική ΓΔΑ), καθώς και ΓΔΑ σε συνδυασμό με ΓΑ (ΓΑ-ΓΔΑ) για υποσύνολα που είχαν άνω των δύο z_{ij}^0 . Τα αποτελέσματα από τις δύο αυτές προσεγγίσεις περιγράφονται παρακάτω.

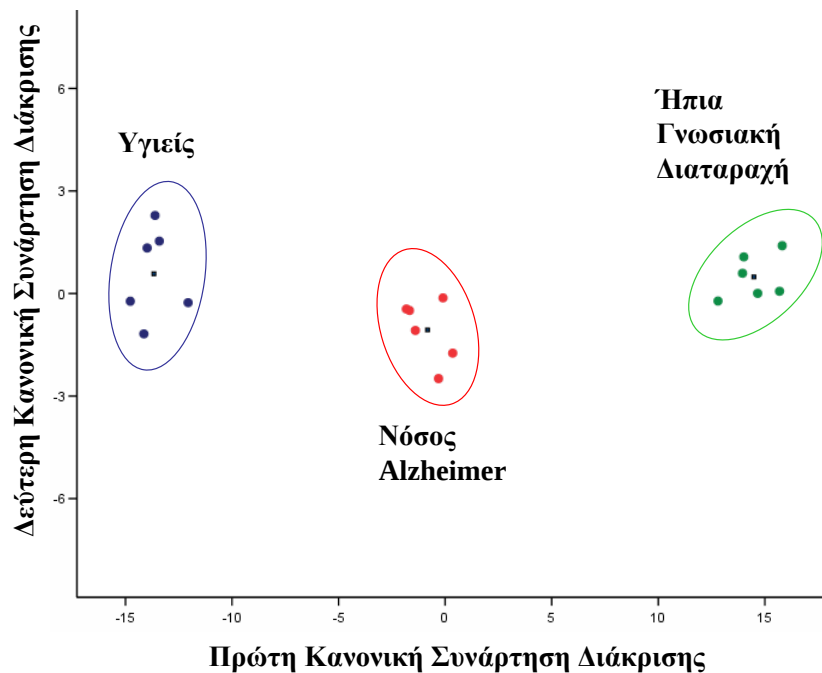
Κατά την εξαντλητική ΓΔΑ βρέθηκαν 24 z_{ij}^0 -υποσύνολα με δυνατότητα άριστης κατάταξης των εθελοντών στις ομάδες που ανήκαν, και μάλιστα με *αλληλοδιάδοχη απόκλειση-ενός-εθελοντή* (*leave-one-out – LOO*) για *διασταυρούμενη-τεκμηρίωση* (*cross-validation – CV*) των αποτελεσμάτων. Ο αριθμός των ισχυρών υποσυνόλων κατάταξης ξεπερνούσε κατά πολύ αυτόν που μπορούσε να αναμένεται από τύχη ($E \approx 1$) για τρεις ομάδες και 18 εθελοντές και για το συνδυαστικό χώρο δύο z_{ij}^0 εκ των 30628 (βλ. υποσημείωση σελ. 56). Ο E υπολογίσθηκε βάσει του τύπου:

$$E = \left(\frac{1}{L} \right)^C \times N, \quad (6)$$

όπου L ο αριθμός των ομάδων, C ο αριθμός των εθελοντών προς διάκριση και N ο χώρος των πιθανών λύσεων, που υπολογίσθηκε σύμφωνα με τον τύπο (2). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (διωνυμικό θεώρημα: $z = 4,34$ και $p < 10^{-5}$).

Τα αποτελέσματα της ΓΑ-ΓΔΑ ήταν ακόμη καλύτερα, όπου βρέθηκαν υποσύνολα με επτά z_{ij}^0 τα οποία, πέραν της άριστης κατάταξης των εθελοντών, παρείχαν και άριστες ύστερες πιθανότητες (*posterior probabilities*) για κάθε εθελοντή (Εικόνα 18). Αυτά τα πρώτα αποτελέσματα έδωσαν ώθηση για τη μελέτη περισσότερων ομάδων εθελοντών με νευρολογικές ή ψυχικές διαταραχές.

Εικόνα 18. Κανονικός Διακριτικός Χώρος από ένα υποσύνολο ετεροσυσχετίσεων με επτά SNI.



Εφαρμογή σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, αμνησική Ήπια Γνωστική Διαταραχή, και υγιείς εθελοντές.

Είναι εμφανής η άριστη κατάταξη των εθελοντών στις αντίστοιχες ομάδες από τις οποίες προέρχονται και,

επιπλέον, η PP για κάθε εθελοντή τείνει στο 100%. Οι ελλείψεις αντιπροσωπεύουν διάστημα εμπιστοσύνης 95% από το κέντρο βάρους κάθε ομάδας.

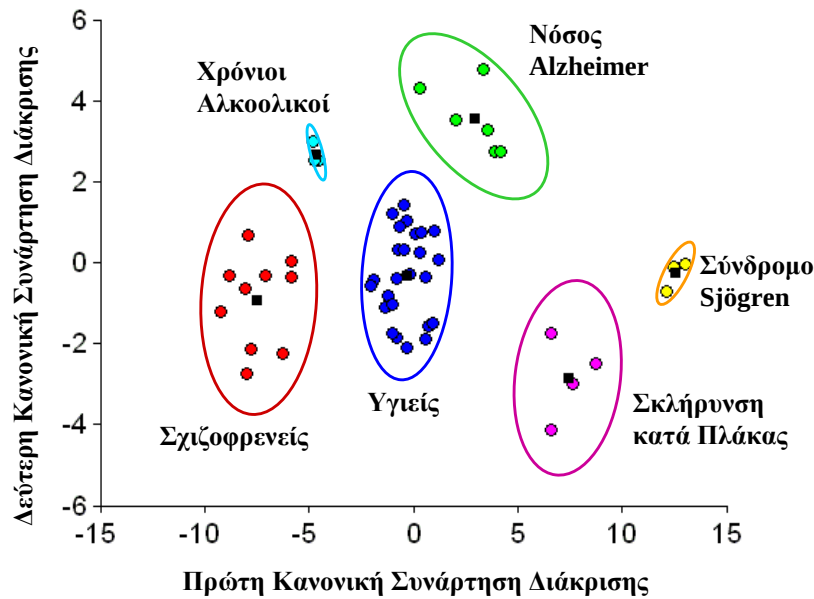
3.2 Πρότυπα Κατάταξης σε Περισσότερες Νόσους

Κατά το δεύτερο σκέλος της μελέτης έγινε προσπάθεια ορθής κατηγοριοποίησης 52 εθελοντών που ανήκαν στις ακόλουθες έξι ομάδες: Νόσος Alzheimer, Σχιζοφρένεια, Χρόνιος Αλκοολισμός, Σύνδρομο Sjögren, Σκλήρυνση κατά Πλάκας και ομάδα υγιών εθελοντών. Στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν χρησιμοποιήθηκαν ασθενείς με Αμνησική Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή, διότι συχνά αποτελούν πρόδρομη έκφραση της Νόσου Alzheimer και κατά συνέπεια θα περιέπλεκαν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Ακολουθώντας την προσέγγιση του πρώτου σκέλους της μελέτης εφαρμόστηκε ΓΑ-ΓΔΑ για δέκα μεταβλητές (Georgopoulos et al., 2007).

Από τη ΓΑ-ΓΔΑ προέκυψαν 79 z_{ij}^0 -υποσύνολα τα οποία παρείχαν 100% ορθή κατάταξη των εθελοντών στις αντίστοιχες ομάδες από τις οποίες προέρχονταν. Παρ' ότι δεν είναι εφικτή η εξαντλητική κάλυψη του χώρου των πιθανών λύσεων για δέκα μεταβλητές, εν τούτοις είναι εφικτός ο υπολογισμός των τυχαία αναμενόμενων αποτελεσμάτων σε έναν τόσο μεγάλο χώρο και η σύγκρισή τους με τις 79 λύσεις που προέκυψαν. Εφαρμόζοντας τον τύπο (6) για 6 ομάδες, 52 εθελοντές και χώρο λύσεων από 10 μεταβλητές, ο τυχαία αναμενόμενος αριθμός z_{ij}^0 -υποσυνόλων είναι πρακτικά ίσος με μηδέν (0,0069 για την ακρίβεια). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική για άλλη μια φορά (διωνυμικό θεώρημα: $z = 8,78$ και $p < 10^{-50}$).

Επιπλέον, χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό υπολογιστή με 64 παράλληλους επεξεργαστές εφαρμόστηκαν πολλαπλές ΓΑ-ΓΔΑ για z_{ij}^0 -υποσύνολα με διαφορετικούς αριθμούς μεταβλητών z_{ij}^0 . Η προσέγγιση αυτή παρείχε λύσεις με άριστη κατάταξη των εθελοντών, στις οποίες, ως επί το πλείστον, οι ύστερες πιθανότητες ξεπερνούσαν το 98%. Μία τέτοια λύση από 20 z_{ij}^0 απεικονίζεται στην Εικόνα 19.

Εικόνα 19. Κανονικός Διακριτικός Χώρος για τις δύο πρώτες CDF (από τις 5) για ένα υποσύνολο ετεροσυσχετίσεων με 20 SNI.



Εφαρμογή σε εθελοντές με Νόσο Alzheimer, Σχιζοφρενείς, Χρόνιοι Αλκοολικοί, Σύνδρομο Sjögren, Σκλήρυνση κατά Πλάκας, Υγιείς. Οι ελλείψεις αντιπροσωπεύουν διάστημα εμπιστοσύνης 95% από το κέντρο βάρους κάθε ομάδας. Για άλλη μια φορά υπήρχε 100% ορθή κατάταξη των εθελοντών. Επιπλέον, απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση ισότητας των έξι ομάδων στον αρχικό 20-διάστατο χώρο κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (Hotteling's trace test: $p < 10^{-31}$).

3.3 Διασταυρούμενη-Τεκμηρίωση

Όπως αναφέρθηκε πρωτίτερα (βλ. 1.5) δεν αρκεί η εύρεση διακριτικών z_{ij}^0 -υποσυνόλων, μέσω διερευνητικής ανάλυσης δεδομένων, αλλά και η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων σε ανεξάρτητο δείγμα εθελοντών. Ως εκ τούτου, μελετήθηκε η δυνατότητα ορθής κατάταξης ανεξάρτητου δείγματος 46 εθελοντών βάσει των συναρτήσεων κατάταξης που προέκυψαν από το πρώτο δείγμα 52 εθελοντών, καθώς και η αναγνώριση z_{ij}^0 με στατιστικά σημαντική επίδραση-ομάδας (group-effect), βάσει ANCOVA, για τα δύο δείγματα εθελοντών.

Συγκεκριμένα, για τη διασταυρούμενη-τεκμηρίωση των συναρτήσεων του πρώτου δείγματος χρησιμοποιήθηκαν αποτελέσματα από το συνδυασμό ΓΑ με ΓΔΑ (ΓΑ-ΓΔΑ) για πρότυπα που είχαν από 13 έως 16 z_{ij}^0 . Πλήθος προτύπων που παρήχθησαν από το πρώτο δείγμα με 100% ορθή κατάταξη παρείχαν επίσης άριστη κατάταξη και στο δεύτερο δείγμα εθελοντών (> 90% για χιλιάδες πρότυπα, > 95% για εκατοντάδες πρότυπα).

Επίσης βρέθηκε πως το 18% των ζευγών αισθητήρων στο πρώτο δείγμα εθελοντών και το 11% στο δεύτερο να χαρακτηρίζονται από σημαντική επίδραση-ομάδας ($p < 0,05$, F -test, ANCOVA). Μάλιστα, υπήρχε αντιστοιχία στα ζεύγη των αισθητήρων που είχαν σημαντική επίδραση-ομάδας μεταξύ των δύο δειγμάτων ($p < 10^{-11}$, χ^2 -test).

Τα αποτελέσματα δεικνύουν την ομοιότητα μεταξύ των δύο δειγμάτων και την ικανότητα άριστης τεκμηρίωσης των παραγόμενων προτύπων με τη μέθοδο ΓΑ-ΓΔΑ.

3.4 Νέα Πρότυπα – Σύνολο Εθελοντών

Ολοκληρώνοντας το μέρος των αναλύσεων κατάταξης, δεδομένα από 44 επιπλέον εθελοντές συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη οδηγώντας σε ένα συνολικό δείγμα 142 εθελοντών (7 ομάδες). Ακολουθώντας τη μέθοδο ΓΑ-ΓΔΑ βρέθηκαν για άλλη μια φορά πρότυπα που παρείχαν 100% ορθή κατάταξη των εθελοντών στην ομάδα που αντιστοιχούσαν. Ο αριθμός αυτών των προτύπων κυμαίνεται σε χιλιάδες (για 20 z_{ij}^0), και ακόμη μέχρι 16 z_{ij}^0 παρείχαν 100% ορθή κατάταξη εθελοντών. Αξίζει να σημειωθεί πως οι ύστερες πιθανότητες κατά την ταξινόμηση των εθελοντών ήταν μεγαλύτερες του 95% στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τονίζοντας την ισχύ της παρούσας προσέγγισης.

Τέλος, επιχειρήθηκε κλιμακωτή-ΓΔΑ η οποία οδήγησε στη δημιουργία προτύπου κατάταξης με 12 z_{ij}^0 και με 86,6% ορθή κατάταξη των 142 εθελοντών. Αξίζει να σημειωθεί πως εφαρμόστηκαν, επιπλέον, δύο μέθοδοι τεκμηρίωσης των αποτελεσμάτων στο σύνολο των εθελοντών για το συγκεκριμένο πρότυπο κατάταξης. Πρώτον, εφαρμόστηκε *διασταυρούμενη-τεκμηρίωση με αλληλοδιάδοχη απόκλειση-ενός-εθελοντή* (*leave-one-out cross-validation – LOO-CV*) και η οποία παρείχε 78,9% ορθή κατάταξη. Δεύτερον, δημιουργήθηκαν συναρτήσεις κατάταξης με δέκα αλληπάλληλους ανασυνδυασμούς των συγκεκριμένων ζευγών αισθητήρων, χρησιμοποιώντας το 80% των εθελοντών (δείγμα-άσκησης), βάσει τυχαιοποιημένης επιλογής, και υπολογίστηκε η ορθή κατάταξη του υπολοίπου 20% των εθελοντών (δείγμα-ελέγχου). Η ορθή κατάταξη σε αυτήν την περίπτωση ήταν 86,4% κατά μέσο όρο (εύρος: 79,3% – 93,8%) για το δείγμα-άσκησης και 77% (εύρος: 72,1% – 83,6%) για το δείγμα-ελέγχου. Τα

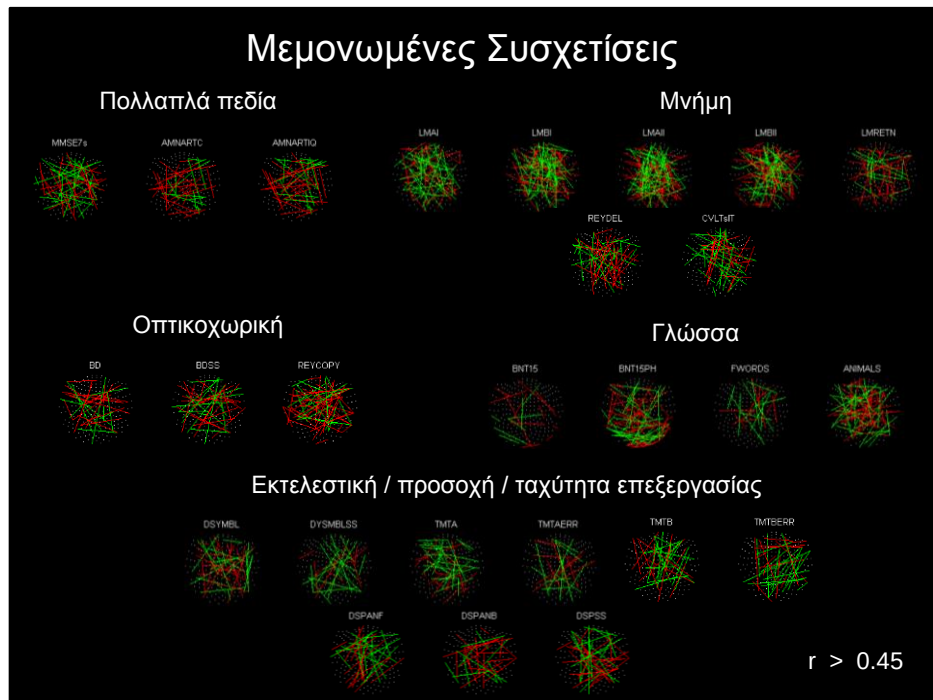
αποτελέσματα αυτά δεικνύουν την ικανότητα ορθής κατάταξης σε υψηλό ποσοστό ακόμη και με πιο αδρές αναλύσεις.

3.5 Συσχετίσεις Μαγνητοεγκεφαλογραφίας και Γνωσίας

3.5.1 Μονομεταβλητές Συσχετίσεις

Μία πρώτη προσέγγιση στην κατανόηση του σήματος που εμπεριέχουν οι SNI ήταν η συσχέτιση όλων των SNI μεταβλητών με τις NP μεταβλητές (Εικόνα 20).

Εικόνα 20. Δι-μεταβλητές συσχετίσεις μεμονωμένων νευροψυχολογικών δοκιμασιών και σύγχρονων νευρικών ετεροσυσχετίσεων (SNI).



Απεικονίζονται μόνον οι SNI μεταβλητές με αυξημένη συσχέτιση προς τουλάχιστον μία NP μεταβλητή ($r > 0.45$). Οι πράσινες γραμμές απεικονίζουν θετικές ετεροσυσχετίσεις και οι κόκκινες αρνητικές μεταξύ κάθε SNI και NP μεταβλητής.

Οι απεικονιζόμενες SNI έχουν ευρεία κατανομή, αναδεικνύοντας τη συσχέτιση όλου του χώρου των αισθητήρων προς τις γνωσιακές λειτουργίες, και όχι μόνο μίας περιοχής. Περαιτέρω, πολύ περισσότερες μεταβλητές σχετίζονται με τη μνήμη, και ένας σημαντικός αριθμός με την προσοχή, ταχύτητα επεξεργασίας και εκτελεστική λειτουργία. Εν γένει, επιμέρους NP δοκιμασίες που αποτελούν μέρος μιας γενικότερης δοκιμασίας είχαν παραπλήσια κατανομή SNI (π.χ. WMS-R Logical Memory). Αντιθέτως, υπήρχαν διαφορές μεταξύ των φωνητικών και μη-φωνητικών υποδοκιμασιών του Boston Naming Test. Επιπλέον, οι κατανομές σε δοκιμασίες λεκτικής παραγωγής διέφεραν μεταξύ φωνητικών και σημειολογικών υποδοκιμασιών (FWORDS έναντι ANIMALS). Τα ανωτέρω αποκαλύπτουν ότι οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες αντιπροσωπεύονται στο MEG σήμα με τη μορφή των SNI. Οι δι-μεταβλητές συσχετίσεις δεν λαμβάνουν υπόψη την κοινή πληροφορία εντός των NP και SNI ομάδων μεταβλητών και, συνεπώς, συσχετίζουν απλά κάθε SNI με κάθε NP αντί να αναδεικνύουν συσχετίσεις με γνωσιακούς τομείς. Αυτό το ερώτημα το λύνει η ΑΚΣ.

3.5.2 Ανάλυση Παραγόντων

Μετά από μείωση των διαστάσεων μέσω FA, διατηρήθηκαν δύο NP και έξι SNI παράγοντες. Οι NP παράγοντες επεξηγούσαν 54,52% και οι SNI παράγοντες 57,47% της διακύμανσης των αρχικών μεταβλητών. Καθότι εφαρμόστηκε FA με λοξή περιστροφή (direct oblimin) παράγοντες εντός ομάδων μεταβλητών επεξηγούσαν κοινά στοιχεία της αρχικής διακύμανσης. Εντούτοις, οι συσχετίσεις εντός ομάδων μεταβλητών μεταξύ των παραγόντων ήταν μικρές, με μέγιστη κοινή διακύμανση 3,5% μεταξύ των δύο NP παραγόντων. Η μικρή συσχέτιση των παραγόντων δείχνει ότι ο κάθε παράγοντας αντιπροσωπεύει διαφορετικά στοιχεία των αρχικών μεταβλητών.

Ο NP-παράγων 1 σχετιζόταν κυρίως με επιτελική λειτουργία, οπτικοχωρική λειτουργία, προσοχή, και ταχύτητα επεξεργασίας. Ο NP-παράγων 2 σχετιζόταν κυρίως με στοιχεία μνήμης (τυπική αδυναμία στη νόσο Alzheimer) και φωνητικά στοιχεία γλώσσας (Πίνακας 7). Οι SNI που σχετίζονταν με κάθε SNI-παράγοντα απεικονίζονται στην Εικόνα 21. Παρατηρούνται δίκτυα με ευρεία κατανομή στο χώρο των αισθητήρων για όλους τους SNI-παράγοντες. Διαφορές μεταξύ SNI-παραγόντων παρατηρούνται τόσο στον αριθμό όσο και στο πρόσημο των SNI. Ορισμένοι SNI παράγοντες έχουν παραπλήσια κατανομή SNI με αυτές που παρατηρήθηκαν στις μεμονωμένες συσχετίσεις NP-SNI στην Εικόνα 20 (π.χ. SNI-παράγων 1 και SNI σχετιζόμενα με το φωνητικό Boston Naming Test, καθώς και SNI-παράγων 5 προς τους SNI του Rey-Osterrieth Complex Figure Copy).

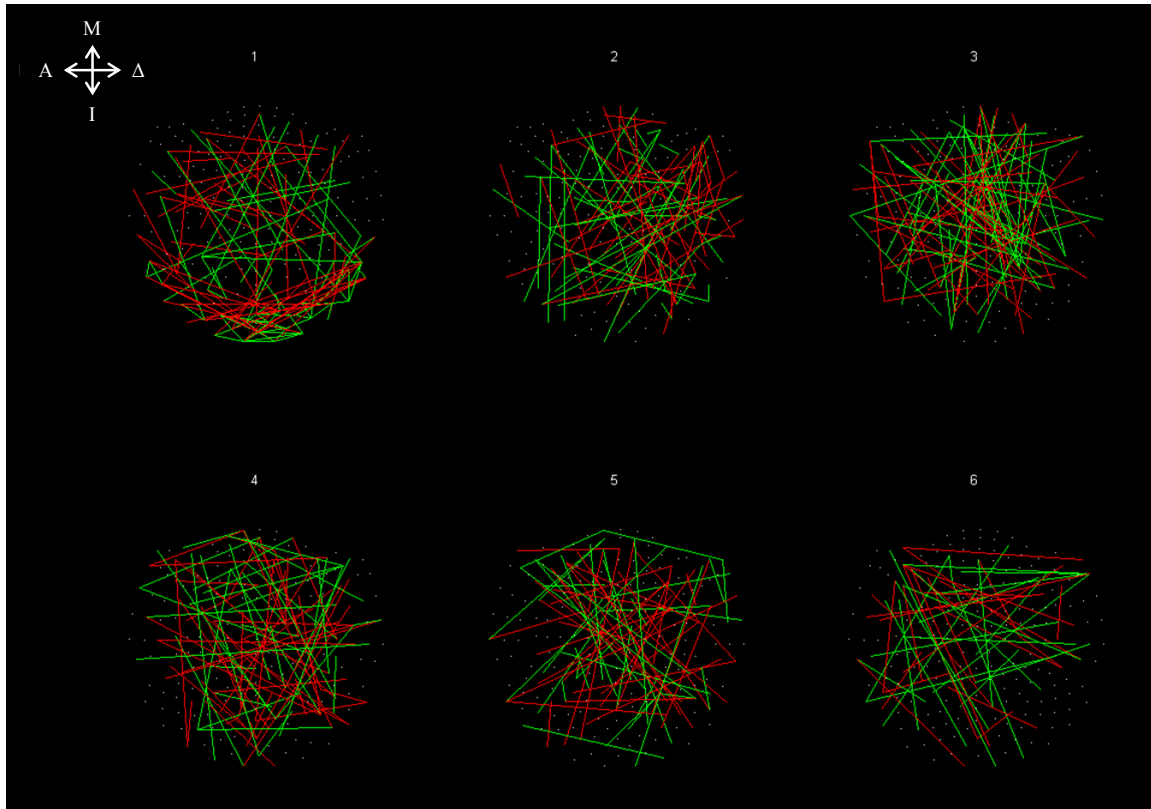
Πίνακας 7. Συντελεστές συμμετοχής για κάθε NP παράγοντα.

NP	Πίνακας Δομής		Πίνακας Προτύπου	
	Παράγων 1	Παράγων 2	Παράγων 1	Παράγων 2
'MMSE7s'	-0,57	-0,65	-0,46	-0,57
'AMNARTC'	-0,54	-0,30	-0,50	-0,20
'AMNARTIQ'	-0,55	-0,34	-0,50	-0,24
'DSPANF'	-0,44	0,23	-0,50	0,33
'DSPANB'	-0,57	-0,16	-0,56	-0,06
DSPSS'	-0,72	0,21	-0,79	0,36
'BD'	-0,79	-0,09	-0,80	0,07
'BDSS'	-0,81	-0,11	-0,82	0,04

'DSYMBL'	-0,69	-0,06	-0,71	0,08
'DYSMBLSS'	-0,63	-0,12	-0,63	0,00
'TMTA'	0,66	-0,04	0,69	-0,17
'TMTB'	0,85	0,22	0,83	0,07
'TMTBERR'	0,65	0,25	0,62	0,14
'BNT15'	-0,29	-0,36	-0,23	-0,32
'BNT15PH'	-0,26	-0,54	-0,16	-0,51
'FWORDS'	-0,79	-0,28	-0,77	-0,14
'ANIMALS'	-0,65	-0,37	-0,60	-0,26
'LMAI'	-0,31	-0,83	-0,16	-0,80
'LMBI'	0,22	-0,78	0,38	-0,85
'LMAII'	0,01	-0,88	0,18	-0,92
'LMBII'	-0,12	-0,92	0,05	-0,93
'LMRETN'	-0,13	-0,86	0,03	-0,87
'REYCOPY'	-0,53	-0,25	-0,50	-0,16
'REYDEL'	-0,32	-0,67	-0,21	-0,63
'CVLTsIT'	-0,44	-0,50	-0,36	-0,43

Ο πίνακας δομής αντιπροσωπεύει τη συνολική συσχέτιση μεταξύ κάθε NP και κάθε παράγοντα, ενώ ο πίνακας προτύπου τη μοναδική συσχέτιση προς κάθε παράγοντα. Τιμές με έντονη σήμανση έχουν απόλυτη τιμή μεγαλύτερη του 0.45, και κατά συνέπεια επεξηγούν πλέον του 20% της διακύμανσης του αντίστοιχου παράγοντα. Όσο πιο υψηλή η απόλυτη τιμή ενός συντελεστή συμμετοχής τόσο μεγαλύτερη η σχέση του NP-παράγοντα προς τον αντίστοιχο γνωσιακό τομέα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, ο NP-παράγων 1 σχετίζεται με τις ακόλουθες λειτουργίες: επιτελική, οπτικοχωρική, προσοχή και ταχύτητα επεξεργασίας. Ο NP-παράγων 2 σχετίζεται με τη μνήμη και τη φωνητική γλώσσα.

Εικόνα 21. SNI που συμμετέχουν σε κάθε έναν από τους έξι SNI-παράγοντες.



Απεικονίζονται οι SNI με συντελεστές συμμετοχής σε κάθε παράγοντα μεγαλύτερο του 0,45 τόσο στον πίνακα δομής όσο και στον πίνακα προτύπου. Διαφορές παρατηρούνται τόσο στον αριθμό των SNI ανά SNI-παράγοντα, όσο και στη θετική ή αρνητική συσχέτισή τους. M: μετωπιαία, I: ινιακή, Δ: δεξιά, Α: αριστερά

3.5.3 Ανάλυση Κανονικών Συσχετίσεων

Η συσχέτιση μεταξύ των δύο ομάδων μεταβλητών (2 NP και 6 SNI) έγινε μέσω ΑΚΣ παρέχοντας δύο κανονικές συσχετίσεις (CC). Ο Πίνακας 8 παραθέτει τις τιμές των κανονικών συσχετίσεων (R), την στατιστική τους σημασία (Wilk's Λ), και τον δείκτη

πλεονασμού. Και οι δύο CC έχουν υψηλή τιμή συσχέτισης, είναι στατιστικά σημαντικές κατά Wilk's Λ, και ο δείκτης πλεονασμού ξεπερνά τα προκαθορισμένα όρια. Και τα τρία αποτελέσματα επιτρέπουν την περαιτέρω επεξήγηση της εκάστοτε CC (Hair Jr. et al., 1998).

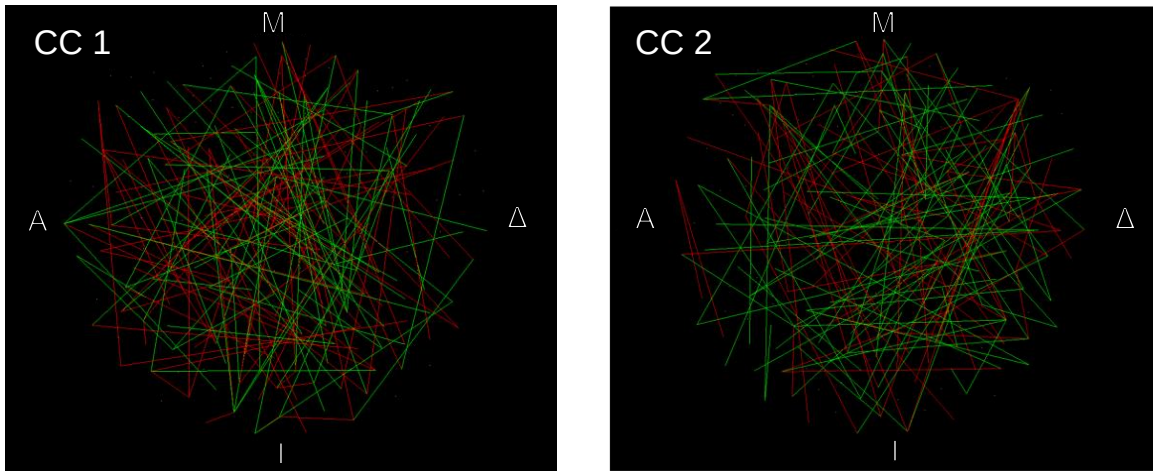
Πίνακας 8. Αποτελέσματα Ανάλυσης Κανονικών Συσχετίσεων (ΑΚΣ).

Ζεύγος Κανονικών Μεταβλητών	1	2
Κανονική Συσχέτιση R	0,98	0,97
Wilks' Λ (p)	0,002 (7 x 10 ⁻¹⁷)	0,053 (1.3 x 10 ⁻⁹)
Δείκτης Πλεονασμού	0,51	0,45
Συμμετοχή Παραγόντων (L)		
NP-παράγων 1	- 0,25	0,97
NP-παράγων 2	- 0,99	- 0,06
SNI-παράγων 1	- 0,42	0,06
SNI-παράγων 2	- 0,06	0,60
SNI-παράγων 3	0,91	0,16
SNI-παράγων 4	0,10	- 0,76
SNI-παράγων 5	0,36	- 0,43
SNI-παράγων 6	0,03	0,27
Τιμές με έντονη σήμανση τονίζουν σημαντικά αποτελέσματα.		
Η συμμετοχή παραγόντων αντιπροσωπεύεται μέσω συντελεστών συμμετοχής (loadings – L).		

Ακολουθήθηκαν δύο τακτικές για την ερμηνεία των κανονικών μεταβλητών (CV) της εκάστοτε CC: (α) οι NP-CV εκτιμήθηκαν επί τη βάσει των NP-παραγόντων με τους μεγαλύτερους συντελεστές συμμετοχής (L), επιτρέποντας την ερμηνεία τους βάσει γνωσιακών τομέων, και (β) οι SNI-CV εκτιμήθηκαν βάσει της μέγιστης συνεισφοράς της εκάστοτε SNI (βλ. 2.8.3), επιτρέποντας άμεση αναφορά στο χώρο των αισθητήρων και τις μεμονωμένες SNI μεταβλητές.

Τα ακόλουθα αποτελέσματα βρέθηκαν για την ομάδα των NP-μεταβλητών. Η πρώτη CC σχετιζόταν κυρίως με τον NP-παράγοντα 2 ($L = -0,99$, μνήμη και γλώσσα), και λιγότερο με τον NP-παράγοντα 1 ($L = -0,25$, επιτελική λειτουργία, οπτικοχωρική λειτουργία, προσοχή και ταχύτητα επεξεργασίας), αντιπροσωπεύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο κυρίως τη μνήμη (το κύριο έλλειμμα στη νόσο Alzheimer). Η δεύτερη CC σχετιζόταν κυρίως με τον NP-παράγοντα 1 ($L = 0,97$), χωρίς σημαντική συνεισφορά από τον NP-παράγοντα 2 ($L = -0,06$), και ως εκ τούτου σχετίζεται κυρίως με στοιχεία επιτελικής λειτουργίας, προσοχής, ταχύτητας επεξεργασίας και οπτικοχωρικής λειτουργίας. Οι SNI που συνεισέφεραν επί τω πλείστω (βλ. 2.8.2 και 2.8.3) στην πρώτη και δεύτερη CC απεικονίζονται στην Εικόνα 22. Παρατηρείται ευρεία κατανομή των SNI μεταξύ απομακρυσμένων αισθητήρων, με ορισμένους αισθητήρες να συμμετέχουν σε άνω της μίας SNI. Αξίζει να τονισθεί ότι οι παρατηρούμενες SNI κατανομές αντιπροσωπεύουν το σήμα στο χώρο των αισθητήρων, και η αναγωγή τους στο χώρο του εγκεφάλου, πέραν πολύ αδρών εντοπισμών (π.χ. αριστερά – δεξιά, πρόσθια – οπίσθια κατανομή), μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένα συμπεράσματα (βλ. επίλυση ανάστροφου προβλήματος ως άνω).

Εικόνα 22. SNI που σχετίζονται με την πρώτη (CC 1) και τη δεύτερη (CC 2) κανονική συσχέτιση.



4. Συμπεράσματα και Συζήτηση

Περίληπτικά, τα αποτελέσματα που παρήχθησαν από τα συγκεκριμένα πειράματα αναδεικνύουν τα ακόλουθα. Πρώτον, με τη χρήση της MEG, και συγκεκριμένα των SNI, ήταν εφικτός ο ορθός διαχωρισμός μεταξύ ομάδων εθελοντών. Επιπλέον, τα πρότυπα κατάταξης που παρήχθησαν βάσει των αρχικών εθελοντών ήταν εφικτό να διαχωρίσουν επακόλουθες ομάδες εθελοντών. Τρίτον, πρότυπα κατάταξης με ακόμη καλύτερα διακριτική ικανότητα παρήχθησαν από το τελικό σύνολο των εθελοντών. Επιπλέον, σε μία υποκατηγορία εθελοντών με νόσο Alzheimer που είχαν ολοκληρώσει και νευροψυχολογικές δοκιμασίες, συσχετίστηκαν οι SNI με συγκεκριμένες NP δοκιμασίες, παρέχοντας μια αρχική κλινική ερμηνεία του σήματος κάθε SNI επί τη βάσει μεμονωμένων NP δοκιμασιών. Η πλειονότητα των SNI σχετιζόταν με δοκιμασίες μνήμης. Παράλληλα, η συσχέτιση του συνόλου των SNI με το σύνολο των NP μέσω ΑΚΣ ανέδειξε δύο κανονικές συσχετίσεις. Η πρώτη αντιπροσώπευε κυρίως λειτουργίες μνήμης και γλώσσας και η δεύτερη τόσο επιτελική όσο και οπτικοχωρική λειτουργία. Τα σχετιζόμενα δίκτυα SNI είχαν ευρεία κατανομή και διέφεραν μεταξύ τους τόσο ως προς τον αριθμό αλλά και ως προς τα συγκεκριμένα ζεύγη αισθητήρων. Η προβολή των αποτελεσμάτων αυτών στο χώρο του εγκεφάλου είναι πρακτικά αδύνατη, τόσο λόγω της δυσκολίας επίλυσης του ανάστροφου προβλήματος, όσο και λόγω του χαρακτήρα του σήματος, το οποίο αντιπροσωπεύει συσχετίσεις και όχι αδρή δραστηριότητα μιας υποκείμενης περιοχής. Παρ' όλα αυτά, ακόμη κι αν μια τέτοια προσέγγιση ήταν εφικτή, δεν θα προσέφερε κάτι επιπλέον στους στόχους της παρούσας μελέτης, καθώς η κλινική

εφαρμογή και η επεξήγηση του σήματος επί τη βάσει νευροψυχολογικών δοκιμασιών μπορεί να γίνει απευθείας στο χώρο των αισθητήρων.

Ακολουθώντας μια ιστορική προσέγγιση, αρχικές μελέτες ποσοτικοποιημένης εγκεφαλογραφίας και συγκεκριμένα ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (Quantitative EEG – QEEG) από τον E.R. John και συνεργάτες ((John et al., 1977; John et al., 1988; John & Prichep, 2006) έθεσαν τις βάσεις για την εφαρμογή της εγκεφαλογραφίας ηρεμίας (resting state) για τη διάγνωση εγκεφαλικών διαταραχών. Η παρούσα προσέγγιση διαφέρει σημαντικά από τις κλασσικές προσεγγίσεις QEEG. Πρώτον, εφαρμόστηκε τεχνολογία που επιτρέπει πιο ακριβή λήψη εγκεφαλικού σήματος (MEG έναντι HEG). Δεύτερον, βασίζεται σε μεμονωμένες αντί για πολλαπλές αθροισμένες κατά μέσο όρο δοκιμασίες, επιτρέποντας ταχύτερη και ευκολότερη συμμετοχή των εθελοντών και κατ' επέκταση πιθανή εφαρμογή στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Τρίτον, μελετήθηκαν ετεροσυσχετίσεις μεταξύ αισθητήρων (z_{ij}^0) αντί για την απλή ισχύ του μαγνητικού σήματος ή την ισχύ του σήματος σε συγκεκριμένη συχνότητα, αντιπροσωπεύοντας καλύτερα τη βάση της εγκεφαλικής λειτουργίας, δηλαδή την αλληλεπίδραση μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών. Τέταρτον, το σήμα των SNI αντιπροσωπεύει την εγκεφαλική λειτουργία στιγμή-προς-στιγμή βάσει στατικοποιημένης ακολουθίας χρόνου (stationary time series). Κατ' επέκταση αυτή η προσέγγιση επιτρέπει τη μέτρηση της ισχύος της εγκεφαλικής συγχρονικότητας μεταξύ δύο αισθητήρων με υψηλή χρονική ευκρίνεια (1 ms) και αφού έχουν ληφθεί υπόψη οι συσχετίσεις από τους υπόλοιπους αισθητήρες, αναδεικνύοντας την καθαρή συσχέτιση μεταξύ δύο αισθητήρων.

4.1 Συγχρονικότητα και Γνωσιακές Διαταραχές

Ο δείκτης που επέτρεψε την ακριβή κατάταξη των εθελοντών ανά ομάδες είναι οι σύγχρονες μερικές ετεροσυσχετίσεις (z_{ij}^0) μεταξύ 248 MEG αισθητήρων και αντιπροσωπεύει τη δυναμική συγχρονικότητα σε ένα μεγάλο νευρωνικό δίκτυο. Τα παρόντα αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι οι συσχετίσεις αυτές ρυθμίζονται με μεγάλη ακρίβεια, καθώς οι μεταβολές τους ακόμη και σε μικρές ομάδες εθελοντών διαφέρουν μεταξύ εγκεφαλικών διαταραχών. Αυτή η παρατήρηση συμπληρώνει την αντίστροφη παρατήρηση, κατά την οποία οι SNI είναι σχεδόν πανομοιότυπες μεταξύ υγιών εθελοντών (F. J. P. Langheim et al., 2006). Κατ' επέκταση, συμβαδίζει με τα όσα γνωρίζουμε για τη συγχρονικότητα ως το υπόβαθρο της φλοιϊκής λειτουργίας και των γνωσιακών λειτουργιών εν γένει, καθώς και των μεταβολών της σε διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας (Bruno & Sakmann, 2006; Singer, 1999; Uhlhaas & Singer, 2006; von der Malsburg, 1999). Το βιολογικό υπόβαθρο της ασθενούς τοπικής συγχρονικότητας πιθανότατα να βασίζεται σε ανάδρομες προβολές πυραμιδικών κυττάρων (Stefanis & Jasper, 1964), σε συγκεκριμένους θαλαμοφλοιϊκούς νευρώνες που ανοσοαντιδρούν σε παρβαλβουμίνη (parvalbumin-immunoreactive neurons) (Jones, 2001), καθώς και σε ενδοφλοιϊκούς ανασταλτικούς GABAεργικούς νευρώνες (Andrews-Zwilling et al., 2012). Αντίστοιχα, η ισχυρή συγχρονικότητα μεγάλης κλίμακας πιθανόν να βασίζεται, συν τοις άλλοις, σε θαλαμοφλοιϊκές προβολές νευρώνων που ανοσοαντιδρούν σε καλβινδίνη (calbindin-immunoreactive neurons) (Jones, 2001). Συνολικά, τα παρόντα αποτελέσματα αναδεικνύουν τη σημασία της συγχρονικότητας υψηλής χρονικής ανάλυσης τόσο στο τοπικό επίπεδο όσο και μεταξύ απομακρυσμένων εγκεφαλικών περιοχών. Μάλιστα, μελέτες έχουν αναδείξει ότι μεταβολές του

εγκεφαλογραφικού σήματος σε διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας εμφανίζονται στα πρώιμα στάδια στις υψηλές συχνότητες (γ) (Basar & Guntekin, 2008; Herrmann & Demiralp, 2005), οι οποίες αντικατοπτρίζουν κυρίως την τοπική συγχρονικότητα και σχετίζονται με γνωσιακές ικανότητες (Engel, Fries, & Singer, 2001). Μεταβολές σε χαμηλότερες συχνότητες (β , α , θ , δ) παρατηρούνται συνήθως αργότερα, με ορισμένες διαφορές μεταξύ των επιμέρους νόσων (Basar & Guntekin, 2008; Herrmann & Demiralp, 2005). Τα ανωτέρω αναδεικνύουν ακόμη ένα σχετικό προτέρημα της ΜΕΓ έναντι της fMRI, καθώς η δεύτερη έχει πολύ χαμηλή χρονική ανάλυση (< 1 Hz), και ως εκ τούτου θα εντοπίσει διαφορές σήματος αργότερα στην πορεία της νόσου.

4.2 Προτερήματα και Αδυναμίες Αλγορίθμων Κατάταξης

Προσεγγίζοντας το κύριο ζητούμενο της παρούσας εργασίας, την ακριβή διάγνωση ασθενών με γνωσιακές διαταραχές με τη χρήση των SNI, χρειάστηκε να εφαρμοστούν συγκεκριμένοι αλγόριθμοι κατάταξης που βοήθησαν στην επιλογή συγκεκριμένων ομάδων σύγχρονων ετεροσυσχετίσεων (SNI) καθώς η εκτίμηση όλων των πιθανών συνδυασμών δεν ήταν εφικτή χρονικά. Η πρώτη προσέγγιση που ακολουθήθηκε βασίστηκε σε μείωση του χώρου των πιθανών λύσεων επιλέγοντας μόνο τις SNI που είχαν σημαντική επίδραση ομάδας (group effect) σε ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Από τις 271 SNI που επιλέχθηκαν εφαρμόστηκε κλιμακωτή ΓΔΑ που παρείχε 12 SNI με υψηλή ακρίβεια κατάταξης, αλλά όχι άριστη. Η εφαρμογή, όμως, του αλγορίθμου ANOVA-κλιμακωτής ΓΔΑ βασίζεται σε αυθαίρετα κριτήρια που μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά το τελικό αποτέλεσμα, και εν μέρη εξηγούν γιατί δεν οδήγησαν στην επιλογή των καλύτερων συνδυασμών SNI.

Ως εκ τούτου, έγινε μία προσπάθεια να εντοπιστεί ο καλύτερος δυνατός συνδυασμός από όλες τις SNI στο σύνολο του χώρου των πιθανών λύσεων. Επιλέχθηκαν συνδυασμοί μικρών ομάδων SNI (< 20) για να αποφευχθεί ψευδώς υψηλή ακρίβεια κατάταξης (overfitting) (Karageorgiou, 2011). Αρχικά, τυχαία επιλογή συνδυασμών SNI δεν επέδωσε κανένα σημαντικό αποτέλεσμα μετά από αρκετές ημέρες ανάλυσης του χώρου. Εν συνεχεία, (α) τόσο η εκτεταμένη μελέτη του συνόλου των πιθανών λύσεων για μερικές από τις παθήσεις και για μικρό αριθμό SNI καθώς και (β) η κατευθυνόμενη εκτίμηση πιθανών συνδυασμών SNI μέσω ΓΑ-ΓΔΑ οδήγησε σε αριθμό συνδυασμών με άριστα αποτελέσματα πολύ μεγαλύτερο απ' ό,τι θα αναμενόταν από τύχη. Ακόμη και η διασταυρούμενη-τεκμηρίωση (cross-validation) των αποτελεσμάτων σε ξεχωριστό δείγμα εθελοντών οδήγησε σε χιλιάδες άρτιους συνδυασμούς με ακρίβεια κατάταξης μεγαλύτερη του 90% και εκατοντάδες με ακρίβεια κατάταξης μεγαλύτερη του 95%. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συνδυασμοί SNI θα υπόκεινται σε συνεχή αναθεώρηση όσο αυξάνει ο αριθμός του δείγματος καθώς και επιλογή εναλλακτικών αλγορίθμων κατάταξης, όπως οι μηχανές διανυσματικής υποστήριξης (support vector machines).

Ένας περιορισμός της συγκεκριμένης ανάλυσης έγκειται στο μικρό δείγμα ασθενών σε συγκεκριμένες υποομάδες (π.χ. Χρόνιος Αλκοολισμός, Σκλήρυνση κατά Πλάκας). Σε γενικές γραμμές το γεγονός αυτό αποτρέπει τη γενίκευση ορισμένων εκ των αποτελεσμάτων για τις συγκεκριμένες ομάδες. Εν τούτοις, η εφαρμογή εξωτερικής διασταυρούμενης τεκμηρίωσης {{1896 Karageorgiou,E. 2011; 1714 Duda,Richard O. 2001}} επιτρέπει έναν σημαντικό βαθμό καθησυχασμού ότι οι αλγόριθμοι αυτοί έχουν την ικανότητα γενίκευσης, δεδομένου ότι τα δείγματα των εθελοντών είναι τυχαιοποιημένα.

4.3 Μαγνητοεγκεφαλογραφία και Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

Τα ανωτέρω αποτελέσματα, παρά την κλινική τους χρησιμότητα στη διάγνωση παθήσεων, δεν εξηγούν την αντιστοιχία τους προς συγκεκριμένες γνωσιακές λειτουργίες. Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα ήλθε μέσα από τη συσχέτιση των SNI με συγκεκριμένες NP δοκιμασίες. Δύο επιπλέον λόγοι που κάνουν αυτήν την προσέγγιση θελκτική είναι (α) η αντιπροσώπευση της εγκεφαλικής λειτουργίας και από τις δύο ομάδες μεταβλητών (SNI και NP), επιτρέποντας μια αντιστοιχία καθαρά λειτουργικών βιοδεικτών και (β) η σημασία εντοπισμού των συγκεκριμένων SNI που σχετίζονται με γνωσιακές διαταραχές. Μια τέτοια προσέγγιση επιτρέπει σε βάθος χρόνου ακόμη και την αντικατάσταση χρονοβόρων NP δοκιμασιών από σύντομη MEG απεικόνιση κατάστασης-ηρεμίας ενός λεπτού.

Μια πρώτη επισκόπηση των συσχετίσεων μεταξύ μεμονωμένων SNI και NP αναδεικνύει την αντιπροσώπευση όλων των γνωσιακών τομέων στο MEG σήμα. Από όλους τους τομείς, η μνήμη αντιπροσωπεύεται σε μεγαλύτερη κλίμακα, που κατ' επέκταση είναι η πιο ευπαθής γνωσία στη νόσο Alzheimer. Τα αποτελέσματα επιτρέπουν κατά συνέπεια την εφαρμογή των SNI προς διάκριση μεταξύ νόσου Alzheimer και ήπιας γνωσιακής διαταραχής, αμνησική και μη-αμνησικής ήπιας γνωσιακής διαταραχής, και νόσου Alzheimer και μετωποκροταφικής άνοιας μεταξύ άλλων. Επιπλέον, η αντιπροσώπευση μη-αμνησικών γνωσιών στο MEG σήμα επιτρέπει μια γρήγορη εκτίμηση των γνωσιακών τομέων της γλώσσας, επιτελικής λειτουργίας, και οπτικοχωρικής λειτουργίας, που απαιτούν χρονοβόρες διαδικασίες και οι περισσότεροι μη-ειδικοί δεν εξετάζουν στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η συσχέτιση μεμονωμένων SNI με NP δεν απεικονίζει τις αλληλεπιδράσεις εντός και μεταξύ ομάδων μεταβλητών. Μια τέτοια προσέγγιση θα αντικατόπτριζε καλύτερα τη γνώση, η οποία αντιπροσωπεύεται καλύτερα μέσω διαταραχών νευρωνικών δικτύων παρά βλαβών μεμονωμένων περιοχών (Engel et al., 2001; Geschwind, 1965a; Geschwind, 1965b; Seeley et al., 2007; Seeley et al., 2009; Singer, 1999; Singer, 2000; Uhlhaas & Singer, 2006). Στην παρούσα μελέτη αυτό ήταν εφικτό μέσω της ΑΚΣ που επέτρεψε την εκτίμηση των μεταβλητών ως ΜΕΓ και NP σύνολα και, περαιτέρω, την βέλτιστη συσχέτιση αυτών των συνόλων. Παρά την μείωση των διαστάσεων (dimensionality reduction) του αρχικού χώρου μεταβλητών για τη συγκεκριμένη ανάλυση, διατηρήθηκε περίπου η μισή από την αρχική διακύμανση. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν συσχετίσεις δικτύων SNI με γνωσιακούς τομείς και όχι απλά με μεμονωμένες NP δοκιμασίες που αντιπροσωπεύουν μόνο μέρος ενός τομέα και συνήθως εμπεριέχουν στοιχεία και άλλων τομέων. Τα αποτελέσματα της ΑΚΣ εμπεριέχουν τόσο μνημονικούς όσο και μη-μνημονικούς τομείς στα παράγωγα δίκτυα SNI. Η τοπογραφική κατανομή αυτών των δικτύων δεν είναι τοπική, αλλά ευρεία, αναδεικνύοντας την αντιπροσώπευση της εκάστοτε γνωσιακής λειτουργίας μέσω εκτεταμένων εγκεφαλικών δικτύων στο χώρο των αισθητήρων. Παρά την εκτεταμένη αντιπροσώπευση των SNI δικτύων, ενδιαφέρον παρουσιάζει η εγγύτερη αντιπροσώπευση γνωσιακών τομέων που έχουν εγγύτερη υποκείμενη εγκεφαλική αντιπροσώπευση (π.χ. μνήμη – γλώσσα και εκτελεστική – οπτικοχωρική λειτουργία). Αυτό πιθανόν να εξηγείται στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών από το γεγονός ότι η βλάβη στη νόσο Alzheimer εντοπίζεται στους κροταφικούς λοβούς (κύριος κόμβος μνημονικών και γλωσσικών λειτουργιών), και

λιγότερο στους μετωπιαίους και βρεγματικούς λοβούς (κόμβοι επιτελικών και οπτικοχωρικών λειτουργιών).

Μερικές αδυναμίες από την ανάλυση ΑΚΣ σχετίζονται με τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Κατά πρώτον είχαν όλοι νόσο Alzheimer. Αυτό ήταν αποτέλεσμα επιλογής ενός δείγματος ευκολίας (convenience sample) το οποίο είχε υποβληθεί σε εκτεταμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, καθώς οι άλλες νοσολογικές ομάδες είχαν υποβληθεί σε λιγότερες γνωσιακές δοκιμασίες. Παράλληλα, το σύνολο του συγκεκριμένου δείγματος ήταν άνδρες. Αυτός ο περιορισμός, σχετιζόμενος με τον προηγούμενο, οφείλεται στο γεγονός ότι οι εκτεταμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες έγιναν μόνο σε βετεράνους πολέμου που περιθάλπονται από το σύστημα Veterans Affairs των ΗΠΑ, και οι οποίοι στην πλειοψηφία τους είναι άνδρες. Δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή να αποφευχθεί ψευδώς υψηλή συσχέτιση μεταξύ SNI και NP ομάδων μεταβλητών αναλύοντας πρότυπο ΑΚΣ όπου ο αριθμός των παρατηρήσεων (εθελοντών) ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από τον αριθμό των μεταβλητών (Hair Jr. et al., 1998). Για μία ακόμη καλύτερη γενίκευση όμως των αποτελεσμάτων θα χρειαστεί επιβεβαίωση σε γυναίκες, καθώς και σε ασθενείς με πρώιμα συμπτώματα.

4.4 Σύνοψη

Τα αποτελέσματα που έχουν ληφθεί από την ως τώρα έρευνα είναι πολλά υποσχόμενα και θέτουν τη βάση για περαιτέρω διερεύνηση των δυνατοτήτων που παρέχει η ανάλυση ακολουθίας χρόνου και οι ετεροσυσχετίσεις στη διαφορική διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με νευρολογικές ή ψυχικές διαταραχές. Το παρόν δείγμα, αν και τυχαιοποιημένο, είναι μικρό για να γίνει αναφορά σε ευρήματα που να μπορούν να

χρησιμοποιηθούν με δεδομένη αποτελεσματικότητα στο χώρο της καθ' ημέρα κλινικής πράξης. Η χρησιμότητα των SNI σε ευρεία κλινική κλίμακα χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση μέσω μίας πληθυσμιακής μελέτης σταδίου II ασθενών-μαρτύρων (case-control study) βάσει των προτύπων του Early Detection Research Network (Pepe, 2005). Εν τούτοις, τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα έχουν ήδη επιβεβαιώσει την υπόθεση εργασίας με την οποία ξεκίνησε αυτή η μελέτη. Ήδη αποδείχθηκε ότι υπάρχει χρήσιμη πληροφορία στις ετεροσυσχετίσεις μεταξύ των αισθητήρων και η οποία δεν είναι απλός θόρυβος, χαρακτηρίζοντας μάλιστα νοσολογικές ομάδες εθελοντών. Ακόμη, τα υποσύνολα που προέκυψαν από το αρχικό δείγμα εθελοντών χρησιμοποιήθηκαν για διασταυρούμενη-τεκμηρίωση σε ένα νέο δείγμα εθελοντών, παρέχοντας εξαιρετικά αποτελέσματα και ενισχύοντας τη βασική υπόθεση της μελέτης για χρήση των SNI κατά τη διάγνωση εγκεφαλικών διαταραχών.

Η συσχέτιση των SNI με νευροψυχολογικές δοκιμασίες επέτρεψε την επεξήγηση του σήματος επί τη βάσει γνωσιακών τομέων. Τα παραχθέντα δίκτυα είχαν εκτεταμένη κατανομή αλλά αντιστοιχούσαν σε γνωσιακούς τομείς με αλληλεπικαλυπτόμενη εγκεφαλική αντιπροσώπευση (μνήμη – γλώσσα και επιτελική – οπτικοχωρική λειτουργία). Τα αποτελέσματα προσδίδουν μία λειτουργική επεξήγηση στο MEG σήμα, και επιπλέον ανοίγουν περιθώρια για αντικατάσταση χρονοβόρων νευροψυχολογικών δοκιμασιών με μία σύντομη απεικονιστική δοκιμασία ενός λεπτού.

Συνολικά, η παρούσα έρευνα ανοίγει το δρόμο για μία γρήγορη, εύκολη και ισχυρή διαγνωστική τεχνική, η οποία θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δοκιμασία διαλογής στον γενικό πληθυσμό (screening), ή ακόμη και για τη διαφοροδιάγνωση και εκτίμηση της προόδου της νόσου σε ασθενείς με νευρολογικές ή ψυχικές διαταραχές.

5. Βιβλιογραφία

- Alonso, A. A., Koutlas, I. G., Leuthold, A. C., Lewis, S. M., & Georgopoulos, A. P. (2010). Cortical processing of facial tactile stimuli in temporomandibular disorder as revealed by magnetoencephalography. *Experimental Brain Research*, 204(1), 33-45. doi:10.1007/s00221-010-2291-6 [doi]
- Amaral, D. G. (2000). The functional organization of perception and movement. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (4th ed., pp. 337-348). New York: McGraw-Hill, Health Professions Division.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andrews-Zwilling, Y., Gillespie, A. K., Kravitz, A. V., Nelson, A. B., Devidze, N., Lo, I., . . . Huang, Y. (2012). Hilar GABAergic interneuron activity controls spatial learning and memory retrieval. *PloS One*, 7(7), e40555. doi:10.1371/journal.pone.0040555 [doi]
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. A. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (pp. 47-89). New York: Academic Press.

Ballmaier, M., Schlagenhauf, F., Toga, A. W., Gallinat, J., Koslowski, M., Zoli, M., . . .

Heinz, A. (2008). Regional patterns and clinical correlates of basal ganglia morphology in non-medicated schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), 140-147. doi:10.1016/j.schres.2008.08.025

Basar, E. (2013). A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 90(2), 99-117.

doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.07.005 [doi]

Basar, E., & Guntekin, B. (2008). A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Research*, 1235, 172-193.

doi:10.1016/j.brainres.2008.06.103 [doi]

Block, C., & Cianfrini, L. (2013). Neuropsychological and neuroanatomical sequelae of chronic non-malignant pain and opioid analgesia. *NeuroRehabilitation*, 33(2), 343-

366. doi:10.3233/NRE-130965 [doi]

Bosboom, J. L., Stoffers, D., Stam, C. J., van Dijk, B. W., Verbunt, J., Berendse, H. W.,

& Wolters, E. C. (2006). Resting state oscillatory brain dynamics in parkinson's disease: An MEG study. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(11), 2521-2531.

doi:10.1016/j.clinph.2006.06.720

doi:10.1016/j.clinph.2006.06.720

Bosboom, J. L., Stoffers, D., Wolters, E. C., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2009).

MEG resting state functional connectivity in parkinson's disease related dementia.

Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996), 116(2), 193-202.

doi:10.1007/s00702-008-0132-6; 10.1007/s00702-008-0132-6

Box, G. E. P., & Jenkins, G. M. (1970). *Time series analysis: Forecasting and control*.

San Francisco, CA: Holden Day.

Bruno, R. M., & Sakmann, B. (2006). Cortex is driven by weak but synchronously active thalamocortical synapses. *Science (New York, N.Y.)*, 312(5780), 1622-1627.

doi:312/5780/1622 [pii]

Carroll, D. L. (2001). *FORTAN genetic algorithm (GA) driver, version 1.7a* Retrieved

from <http://cuaerospace.com/carroll/ga.html>

Catani, M., & ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes.

Brain : A Journal of Neurology, 128(Pt 10), 2224-2239. doi:10.1093/brain/awh622

Chong, M. S., & Sahadevan, S. (2005). Preclinical alzheimer's disease: Diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurology*, 4(9), 576-579. doi:10.1016/S1474-4422(05)70168-X

De Gruttola, V. G., Clax, P., DeMets, D. L., Downing, G. J., Ellenberg, S. S., Friedman, L., . . . Zeger, S. L. (2001). Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: Summary of a national institutes of health workshop. *Controlled Clinical Trials*, 22(5), 485-502.

de Haan, W., Stam, C. J., Jones, B. F., Zuiderwijk, I. M., van Dijk, B. W., & Scheltens, P. (2008). Resting-state oscillatory brain dynamics in alzheimer disease. *Journal of*

*Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American
Electroencephalographic Society*, 25(4), 187-193.

doi:10.1097/WNP.0b013e31817da184

Delalande, S., de Seze, J., Fauchais, A. L., Hachulla, E., Stojkovic, T., Ferriby, D., . . .

Hatron, P. Y. (2004). Neurologic manifestations in primary sjogren syndrome: A study of 82 patients. *Medicine*, 83(5), 280-291.

DeSousa, E. A., Albert, R. H., & Kalman, B. (2002). Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 17(1), 23-29.

Dixon, W. J. (1992). *BMDP statistical software manual*. Berkley, CA: University of California Press.

Dworkin, S. F., & LeResche, L. (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *Journal of Craniomandibular Disorders : Facial & Oral Pain*, 6(4), 301-355.

Ebersole, J. S., & Pedley, T. A. (2002). *Current practice of clinical electroencephalography* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins.

- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews.Neuroscience*, 2(10), 704-716. doi:10.1038/35094565 [doi]
- Fein, G., Bachman, L., Fisher, S., & Davenport, L. (1990). Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *The Western Journal of Medicine*, 152(5), 531-537.
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews.Neuroscience*, 8(9), 700-711. doi:10.1038/nrn2201
- Gazzaniga, M. S. (2000). *The new cognitive neurosciences* (2nd ed.). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Georgopoulos, A. P., Karageorgiou, E., Leuthold, A. C., Lewis, S. M., Lynch, J. K., Alonso, A. A., . . . Westermeyer, J. J. (2007). Synchronous neural interactions assessed by magnetoencephalography: A functional biomarker for brain disorders. *Journal of Neural Engineering*, 4(4), 349-355. doi:10.1088/1741-2560/4/4/001
- Geschwind, N. (1965a). Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain : A Journal of Neurology*, 88(2), 237-294.
- Geschwind, N. (1965b). Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain : A Journal of Neurology*, 88(3), 585-644.
- Goldberg, D. E. (1989). *Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning*. Reading, Mass.: Addison-Wesley Pub. Co.

- Gomez, C., Stam, C. J., Hornero, R., Fernandez, A., & Maestu, F. (2009). Disturbed beta band functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: An MEG study. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 56(6), 1683-1690.
doi:10.1109/TBME.2009.2018454; 10.1109/TBME.2009.2018454
- Green, P. E. (1978). *Analyzing multivariate data*. Hinsdale, IL: The Dryden Press.
- Hair Jr., J. F., Anderson, R. E., Tatham, R. L., & Black, W. C. (1998). *Multivariate data analysis*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413-497.
- Harboe, E., Tjensvoll, A. B., Maroni, S., Goransson, L. G., Greve, O. J., Kristiansen Beyer, M., . . . Omdal, R. (2008). Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary sjogren's syndrome - A comparative population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*,
doi:10.1136/ard.2008.098301
- Hawkins, K. A. (1999). Memory deficits in patients with schizophrenia: Preliminary data from the wechsler memory scale-third edition support earlier findings. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 24(4), 341-347.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior ; a neuropsychological theory*. New York: Wiley.

Heilman, K. M., & Valenstein, E. (1979). *Clinical neuropsychology*. New York: Oxford University Press.

Heilman, K. M., & Valenstein, E. (2003). *Clinical neuropsychology* (4th ed.). Oxford ; New York: Oxford University Press.

Herrmann, C. S., & Demiralp, T. (2005). Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(12), 2719-2733.
doi:S1388-2457(05)00284-1 [pii]

Jenkins, G. M., & Watts, D. G. (1968). *Spectral analysis and its applications*. San Francisco, CA: Holden Day.

John, E. R., Karmel, B. Z., Corning, W. C., Easton, P., Brown, D., Ahn, H., . . . Schwartz, E. (1977). Neurometrics. *Science (New York, N.Y.)*, 196(4297), 1393-1410.

John, E. R., & Prichep, L. S. (2006). The relevance of QEEG to the evaluation of behavioral disorders and pharmacological interventions. *Clinical EEG and Neuroscience : Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society (ENCS)*, 37(2), 135-143.

John, E. R., Prichep, L. S., Fridman, J., & Easton, P. (1988). Neurometrics: Computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science (New York, N.Y.)*, 239(4836), 162-169.

- Jones, E. G. (2001). The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. *Trends in Neurosciences*, 24(10), 595-601.
- Kandel, E. R. (2000). From nerve cells to cognition: The internal cellular representation required for perception and action. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (4th ed., pp. 381-403). New York: McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Karageorgiou, E. (2011). The logic of exploratory and confirmatory data analysis. *Cognitive Critique*, 3(1), 35-48.
- Karageorgiou, E., Koutlas, I. G., Alonso, A. A., Leuthold, A. C., Lewis, S. M., & Georgopoulos, A. P. (2008). Cortical processing of tactile stimuli applied in quick succession across the fingertips: Temporal evolution of dipole sources revealed by magnetoencephalography. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation Cerebrale*, 189(3), 311-321. doi:10.1007/s00221-008-1425-6
- Karageorgiou, E., Lewis, S. M., McCarten, J. R., Leuthold, A. C., Hemmy, L. S., McPherson, S. E., . . . Georgopoulos, A. P. (2012). Canonical correlation analysis of synchronous neural interactions and cognitive deficits in alzheimer's dementia. *Journal of Neural Engineering*, 9(5), 056003. doi:10.1088/1741-2560/9/5/056003
- Karageorgiou, E., Schulz, S. C., Gollub, R. L., Andreasen, N. C., Ho, B. C., Lauriello, J., . . . Georgopoulos, A. P. (2011). Neuropsychological testing and structural magnetic

resonance imaging as diagnostic biomarkers early in the course of schizophrenia and related psychoses. *Neuroinformatics*, doi:10.1007/s12021-010-9094-6

Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S., & Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: The dangers of double dipping. *Nature Neuroscience*, 12(5), 535-540. doi:10.1038/nn.2303

Langheim, F. J., Merkle, A. N., Leuthold, A. C., Lewis, S. M., & Georgopoulos, A. P. (2006). Dipole analysis of magnetoencephalographic data during continuous shape copying. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation Cerebrale*, 170(4), 513-521. doi:10.1007/s00221-005-0234-4

Langheim, F. J. P. (2004). *Dynamic brain interactions as revealed by magnetoencephalography (MEG)*

Langheim, F. J. P., Leuthold, A. C., & Georgopoulos, A. P. (2006). Synchronous dynamic brain networks revealed by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(2), 455-459. doi:10.1073/pnas.0509623102

Leeson, V. C., Barnes, T. R., Harrison, M., Matheson, E., Harrison, I., Mutsatsa, S. H., . . . Joyce, E. M. (2008). The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophrenia Bulletin*, doi:10.1093/schbul/sbn100

- Leuthold, A. C. (2003). Removal of cardiac artifact from MEG data: Template subtraction revisited. Paper presented at the *33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience*, New Orleans, LA.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Liu, M. G., & Chen, J. (2014). Preclinical research on pain comorbidity with affective disorders and cognitive deficits: Challenges and perspectives. *Progress in Neurobiology*, *116*, 13-32. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.01.003 [doi]
- Llinas, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E., & Mitra, P. P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(26), 15222-15227.
- Malinow, K. L., Molina, R., Gordon, B., Selnes, O. A., Provost, T. T., & Alexander, E. L. (1985). Neuropsychiatric dysfunction in primary sjogren's syndrome. *Annals of Internal Medicine*, *103*(3), 344-350.
- Mataro, M., Escudero, D., Ariza, M., Sanchez-Ojanguren, J., Latorre, P., Junque, C., & Mercader, J. M. (2003). Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary sjogren syndrome. *Journal of Neurology*, *250*(9), 1070-1076. doi:10.1007/s00415-003-0153-x

- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269.
doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005 [doi]
- Midorikawa, A., Hashimoto, R., Noguchi, H., Saitoh, O., Kunugi, H., & Nakamura, K. (2008). Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger movement test. *Psychiatry Research*, 159(3), 281-289.
doi:10.1016/j.psychres.2007.04.004
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63(2), 81-97.
- Miller, G. A. (2003). The cognitive revolution: A historical perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), 141-144.
- Mitchell, M., & Books24x7, I. (1998). *An introduction to genetic algorithms* (1st MIT Press paperback ed.). Norwood Mass.: Books24x7.com.

- Niemela, R. K., & Hakala, M. (1999). Primary sjogren's syndrome with severe central nervous system disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 29(1), 4-13.
- O'Connor, B. P. (2000). SPSS and SAS programs for determining the number of components using parallel analysis and velicer's MAP test. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers : A Journal of the Psychonomic Society, Inc*, 32(3), 396-402.
- Patariaia, E., Simos, P. G., Castillo, E. M., Billingsley, R. L., Sarkari, S., Wheless, J. W., . . . Papanicolaou, A. C. (2004). Does magnetoencephalography add to scalp video-EEG as a diagnostic tool in epilepsy surgery? *Neurology*, 62(6), 943-948.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes; an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex* [Dvadī, tī, satiletnīĀ opyt obĖektivnogo izuchenīi, iī, a vyssheĀ nervnoi deī, iī, atelĖ¹ nosti zhivotnykh.]. London: Oxford university press: Humphrey Milford.
- Pepe, M. S. (2005). Evaluating technologies for classification and prediction in medicine. *Statistics in Medicine*, 24(24), 3687-3696. doi:10.1002/sim.2431
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W. W., & Frisoni, G. B. (2011). Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurology*, 10(9), 829-843. doi:10.1016/S1474-4422(11)70158-2; 10.1016/S1474-4422(11)70158-2

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., . . .

Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292-302. doi:10.1002/ana.22366 [doi]

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . .

Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Annals of Neurology*, 58(6), 840-846.
doi:10.1002/ana.20703

Priestley, M. B. (1981). *Spectral analysis and time series*. London, UK: Academic Press.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., &

Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676-682.
doi:10.1073/pnas.98.2.676

Rampp, S., & Stefan, H. (2007). On the opposition of EEG and MEG. *Clinical*

Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 118(8), 1658-1659. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.021

Samartzis, L., Gavala, E., Zoukos, Y., Aspiotis, A., & Thomaides, T. (2014). Perceived

cognitive decline in multiple sclerosis impacts quality of life independently of depression. *Rehabilitation Research and Practice*, 2014, 128751.
doi:10.1155/2014/128751 [doi]

- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62(1), 42-52. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.024; 10.1016/j.neuron.2009.03.024
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., . . . Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349-2356.
doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
- Segal, B., Carpenter, A., & Walk, D. (2008). Involvement of nervous system pathways in primary sjogren's syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 34(4), 885-906, viii. doi:10.1016/j.rdc.2008.08.001
- Shannon, C. E. (1948). A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27, 379-423 and 623-656.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: A versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 24(1), 49-65, 111-25.
- Singer, W. (2000). Response synchronization: A universal coding strategy for the definition of relations. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences* (2nd ed., pp. 325-338). Cambridge, Mass.: MIT Press.

- Snedecor, G. W., & Cochran, W. G. (1989). *Statistical methods*. Ames, IA: Iowa State University Press.
- Solberg Nes, L., Carlson, C. R., Crofford, L. J., de Leeuw, R., & Segerstrom, S. C. (2010). Self-regulatory deficits in fibromyalgia and temporomandibular disorders. *Pain*, 151(1), 37-44. doi:10.1016/j.pain.2010.05.009 [doi]
- Solberg Nes, L., Roach, A. R., & Segerstrom, S. C. (2009). Executive functions, self-regulation, and chronic pain: A review. *Annals of Behavioral Medicine : A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, 37(2), 173-183. doi:10.1007/s12160-009-9096-5 [doi]
- Sonnen, J. A., Montine, K. S., Quinn, J. F., Kaye, J. A., Breitner, J. C., & Montine, T. J. (2008). Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people. *Lancet Neurology*, 7(8), 704-714. doi:10.1016/S1474-4422(08)70162-5
- Stam, C. J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., . . . Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in alzheimer's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 132(Pt 1), 213-224. doi:10.1093/brain/awn262; 10.1093/brain/awn262
- Stam, C. J., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P., . . . Scheltens, P. (2006). Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in alzheimer's disease. *NeuroImage*, 32(3), 1335-1344. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.033

- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(6), 1067-1087.
doi:10.1016/j.clinph.2012.01.011; 10.1016/j.clinph.2012.01.011
- Stefanis, C., & Jasper, H. (1964). Recurrent collateral inhibition in pyramidal tract neurons. *Journal of Neurophysiology*, 27, 855-877.
- Suppiej, A., & Cainelli, E. (2014). Cognitive dysfunction in pediatric multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1385-1392. doi:10.2147/NDT.S48495
[doi]
- Tewarie, P., Schoonheim, M. M., Stam, C. J., van der Meer, M. L., van Dijk, B. W., Barkhof, F., . . . Hillebrand, A. (2013). Cognitive and clinical dysfunction, altered MEG resting-state networks and thalamic atrophy in multiple sclerosis. *PloS One*, 8(7), e69318. doi:10.1371/journal.pone.0069318; 10.1371/journal.pone.0069318
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: Relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52(1), 155-168. doi:S0896-6273(06)00727-6 [pii]
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews.Neuroscience*, 2(4), 229-239. doi:10.1038/35067550

Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., . . . European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. (2002). Classification criteria for sjogren's syndrome: A revised version of the european criteria proposed by the american-european consensus group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(6), 554-558.

von der Malsburg, C. (1999). The what and why of binding: The modeler's perspective. *Neuron*, 24(1), 95-104, 111-25. doi:S0896-6273(00)80825-9 [pii]

Watson, C. G., Gasser, B., Schaefer, A., Buranen, C., & Wold, J. (1981). Separation of brain-damaged from psychiatric patients with ability and personality measures. *Journal of Clinical Psychology*, 37(2), 347-353.

Wheless, J. W., Castillo, E., Maggio, V., Kim, H. L., Breier, J. I., Simos, P. G., & Papanicolaou, A. C. (2004). Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *The Neurologist*, 10(3), 138-153.

World Medical Association General Assembly. (2004). World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *Journal International De Bioéthique*, 15(1), 124-129.

6. Βιογραφικό – Curriculum Vitae

Elissaios Karageorgiou, MD

Current appointment: Clinical Instructor and Behavioral Neurology Fellow

Department: Neurology

Institution: University of California San Francisco

Contact Information: Memory and Aging Center MC: 1207

675 Nelson Rising Lane, Suite 190

San Francisco, CA 94158

Email: ekarag@memory.ucsf.edu

Place of Birth: Glasgow, United Kingdom

Date of Birth: November 16th, 1979

EDUCATION

2013 – present Behavioral Neurology Fellowship, University of California San Francisco,
CA, USA

2010 – 2013 Neurology Residency, University of Minnesota, MN, USA

2009 – 2010 Medical Internship, University of Minnesota, MN, USA

2005	Medical Degree, National and Kapodistrian University of Athens, Greece
1999 – 2005	National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Greece (2 nd -6 th years of medical studies)
1998 – 1999	University of Crete, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Greece (1 st year of medical studies)
1997	Graduated from Athens College, Hellenic – American Foundation, Greece

MEDICAL LICENSURE

2005 – present	Athens Medical Association, Greece
2013 – present	Medical Board of California, USA

BOARD CERTIFICATION

2014	American Board of Psychiatry and Neurology
------	--

AWARDS

Select Academic Distinctions:

2014	Robert Katzman, MD, Clinical Research Training Fellowship in Alzheimer's Research, American Brain Foundation and Alzheimer's Association
2013	Hellman Fellow Award, Hellman Family Foundation, UC San Francisco

2013	John R. Gates Award in Neurology, University of Minnesota
2013	Sidney Shapiro Resident Research Award, University of Minnesota
2009	Young Investigator Award, International Congress on Schizophrenia Research
1997	Praise, Howland Oratorical Competition of Athens College (semifinal)
1995	Praise, Thales National Mathematics Competition of the Hellenic Mathematical Society

Select Athletic Distinctions:

1999	3 rd place, National Fencing Championship, Greece (team)
1998	3 rd place, National Fencing Cup, Greece (singles)
1997	2 nd place, National Fencing Championship, Greece (team)
1996	3 rd place, National Fencing Championship, Greece (team)

AFFILIATIONS

2012 – present	Society for Cognitive and Behavioral Neurology, <i>Trainee Member</i>
2007 – present	Center for Cognitive Sciences, University of Minnesota; <i>Affiliate Member</i>
2007 – present	American Academy of Neurology; <i>Junior Member</i>
2005 – present	Society for Neuroscience; <i>Member</i>

LANGUAGES

Greek (native language)

English (Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge; bilingual)

French (DELF A1-A6)

PROGRAMMING, RESEARCH AND STATISTICAL SOFTWARE SKILLS

FORTRAN, C++, MatLab, Perl, R, LaTeX, Magnetic Source Imaging (MSI),

BESA/BrainVoyager Package, SPSS, IMSL, Magnetoencephalography (4D-NeuroImaging)

RESEARCH INTERESTS

2005 – present Use of encephalography in the study of normal brain function and in the
diagnosis of brain disorders

2012 – present Neurological education quality improvement

TRAINING AND WORK EXPERIENCE

Clinical experience:

2013 – present Behavioral Neurology Fellow, University of California San Francisco,
Department of Neurology

2010 – 2013 Neurology Resident, University of Minnesota, Department of Neurology

2009 – 2010 Medical Intern, University of Minnesota, Department of Neurology

Research experience:

2005 – 2009 Postdoctoral Associate, University of Minnesota, Department of Neuroscience

2003 Short-Term Research Scholar, University of Minnesota, Department of Neuroscience

Teaching Experience:

2005 – 2009 Teaching programming to graduate students and post-doctoral researchers at the Brain Sciences Center, VAMC, Minneapolis

2006 Mentor in the preparation of a «summa cum laude» thesis of an undergraduate neuroscience student for research on magnetoencephalography

Leadership Experience:

2012 – 2013 Associate Chief Resident for Research and Education, University of Minnesota Neurology Residency Program, MN, USA

2011 – 2013 Peer-elected Class Representative, Resident Work Group, Neurology Training Program, University of Minnesota, Minneapolis, MN

2011 – 2012 Neurology Resident Representative, Resident Leadership Council, Graduate Medical Education Committee, University of Minnesota, Minneapolis, MN

VOLUNTEER EXPERIENCE

Teaching experience:

2011 – 2013 Tutor, Neurology Workshop (ECM2B) for first year medical students,
Course Director: Dr. Sharon Allen, University of Minnesota

2013 Lecturer, Quality Improvement Rotation of PGY-1 Neurology Residents,
University of Minnesota

Journal reviewer experience:

2010 – present Neurology, AAN Practice Guidelines, Journal of Alzheimer Disease,
Neurocase, Neuroimage: Clinical, Psychiatry Research: Neuroimaging

INVITED LECTURES

- 1) Synchronous Neural Interactions of the MEG signal in the diagnosis and follow-up of Alzheimer's Disease. Scientific Honorary Meeting for the Greek Academician Professor Apostolos P. Georgopoulos "Movement, Cognition and the Brain", Athens, May 31st 2006
- 2) Synchronous Neural Interactions: A Possible Functional Biomarker of Brain Disorders. University of Minnesota, Center for Cognitive Sciences Colloquium 2007, Minneapolis, March 22nd 2007
- 3) Magnetoencephalography in the diagnosis of brain disorders. Osher Lifelong Learning Institute, Winter Course 2008: 1603 New Perspectives in Science, Minneapolis, February 11th 2008
- 4) The use of magnetoencephalography in diagnosing brain disorders. G.N.A. "G. Gennimatas" Neurology Department, 2nd Summer Seminar on Multiple Sclerosis "Diagnostic and therapeutic dilemmas on Multiple Sclerosis", May 30th 2009

PUBLICATIONS IN CHRONOLOGICAL ORDER

Peer-reviewed articles in scientific journals:

- 1) Georgopoulos AP, **Karageorgiou E**, Leuthold AC, Lewis SM, Lynch JK, Alonso AA, Aslam Z, Carpenter AF, Georgopoulos A, Hemmy LS, Koutlas IG, Langheim FJP, McCarten JR, McPherson SE, Pardo JV, Pardo PJ, Parry GJ, Rottunda SJ, Segal BM, Sponheim SR, Stanwyck JJ, Stephane M, Westermeyer JJ. Synchronous neural interactions assessed by magnetoencephalography: A functional biomarker for brain disorders. *Journal of Neural Engineering* 2007 Dec; 4(4): 349-55 PMID: 18057502

- 2) Georgopoulos AP and **Karageorgiou E**. Neurostatistics: Applications, challenges and expectations. *Statistics in Medicine* 2008 Feb; 27(3): 407-17 PMID: 18050155

- 3) **Karageorgiou E**, Koutlas IG, Alonso AA, Leuthold AC, Lewis SM, Georgopoulos AP. Cortical processing of tactile stimuli applied in quick succession across the fingertips: Temporal evolution of dipole sources revealed by magnetoencephalography. *Experimental Brain Research* 2008 Aug; 189(3): 311-21 PMID: 18512051

- 4) **Karageorgiou E**, Schulz SC, Gollub RL, Andreasen NC, Ho BC, Lauriello J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Georgopoulos AP. Neuropsychological testing and structural magnetic resonance imaging as diagnostic biomarkers early in the course of schizophrenia and related psychoses. *Neuroinformatics*. 2011 Dec; 9(4):321-33 PMID: 21246418

- 5) **Karageorgiou E**. The logic of exploratory and confirmatory data analysis. *Cognitive Critique* 2011 Winter; 3: 35-48

- 6) **Karageorgiou E**, Lewis SM, McCarten JR, Leuthold AC, Hemmy LS, McPherson SE, Rottunda SJ, Rubins DM, Georgopoulos AP. Canonical correlation analysis of synchronous neural interactions and cognitive deficits in Alzheimer's dementia. *Journal of Neural Engineering* 2012; 9(5):056003 Epub 2012 Aug 7 PMID: 22871558

- 7) **Karageorgiou E**, Schwab DJ, Ezzeddine MA. FLAIR with contrast linked to better correlation with stroke symptoms than diffusion-weighted imaging in a patient: detecting hyperintense acute reperfusion injury marker and cortical enhancement. *Cerebrovascular Diseases* 2012; 34(4):326–327 PMID: 23147031
- 8) **Karageorgiou E** and Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Seminars in Neurology* 2014; 34(2):189-201 PMID 24963678

Book chapters:

- 1) Georgopoulos AP and **Karageorgiou E**. Representations of voluntary arm movements in the motor cortex and their transformations. In: Shipley TF & Zacks JM (Eds.) *Understanding events: How humans see, represent, and act on events*. 2008; New York: Oxford University Press