

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*Άλλες Εφαρμογές της Καταγραφής της Ηλεκτρικής
Δραστηριότητας του Εγκεφάλου:
Ποσοτικό Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και Νευροανάδραση
(βιβλιογραφική ανασκόπηση)*

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ (ΕΛΛΗ) ΔΕΔΕ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΜΠΟΝΑΚΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΥΡΩΖΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ

ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΣΤΕΦΑΝΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ-ΝΕΥΡΟΧΗΜΕΙΑΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, ΜΑΡΤΙΟΣ 2023

Δηλώνω υπευθύνως ότι όλα τα στοιχεία σε αυτήν την εργασία τα απέκτησα, τα επεξεργάσθηκα και τα παρουσιάζω σύμφωνα με τους κανόνες και τις αρχές της ακαδημαϊκής δεοντολογίας, καθώς και τους νόμους που διέπουν την έρευνα και την πνευματική ιδιοκτησία. Δηλώνω επίσης υπευθύνως ότι, όπως απαιτείται από αυτούς τους κανόνες, αναφέρομαι και παραπέμπω στις πηγές όλων των στοιχείων που χρησιμοποιώ και τα οποία δεν συνιστούν πρωτότυπη δημιουργία μου.

Ελευθερία (Ελλη) Δέδε

Περίληψη

Μέσα από μια εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η μελέτη αυτή επιχειρεί να παρουσιάσει δύο σύγχρονες μεθόδους, το ποσοτικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και τη νευροανάδραση, οι οποίες βασίζονται στην καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου για να προσφέρουν πολύπλευρη αξιολόγηση της εγκεφαλικής λειτουργίας και θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η ποσοτική ηλεκτροεγκεφαλογραφία συνδυάζει όλα τα πλεονεκτήματα της συμβατικής ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, όπως υψηλή ακρίβεια ως προς τον χρόνο, χαμηλό κόστος, μη-επεμβατικότητα, αλλά επιπλέον, είναι πιο αντικειμενική και ευαίσθητη μέθοδος γιατί έχει ενσωματώσει νόρμες και εξειδικευμένα προγράμματα που διεξάγουν αυτόματα μια σειρά από πολύπλοκες μαθηματικές αναλύσεις. Παρέχοντας τη δυνατότητα για δισδιάστατη και τρισδιάστατη, ακόμη και σε πραγματικό χρόνο, απεικόνιση και εντοπίζοντας τα μη-φυσιολογικά δυναμικά σε επίπεδο νευρωνικών δικτύων, εναρμονίζεται πλήρως με τους σύγχρονους στόχους της επιστήμης ενώ έχει συμβάλει ήδη στην ανάδειξη ορισμένων σταθερών βιοδεικτών. Από την άλλη πλευρά, η νευροανάδραση είναι ο πιο άμεσος και συστηματικός τρόπος που διαθέτει το άτομο για να αλληλεπιδράσει με τον εγκέφαλό του και να αλλάξει τη λειτουργία του, καθώς η εγκεφαλική δραστηριότητα μετατρέπεται σε ποσοτική μεταβλητή και τίθεται με ειδικούς χειρισμούς κάτω από τις διεργασίες της μάθησης. Δεδομένου ότι και οι δύο μέθοδοι κατέχουν ήδη αρκετά τεκμήρια για την αποτελεσματικότητά τους, η διάδοσή τους κρίνεται απαραίτητη. Η παρούσα μελέτη έχει ως σκοπό να συμβάλει προς αυτήν την κατεύθυνση.

Abstract

Through an extensive literature review, this study attempts to present two modern methods, namely quantitative electroencephalography and neurofeedback, which are based on recording the electrical activity of the brain to provide a comprehensive assessment of brain function and therapeutic outcome. Quantitative electroencephalography combines all the advantages of conventional electroencephalography, such as high time accuracy, low cost and non-invasiveness; however, it is a more sensitive and objective method as it has incorporated norms and specialized programs that automatically conduct a series of complex mathematical analyses. In addition, it offers the possibility for two-dimensional and three-dimensional, even real-time, imaging and localization of the abnormal electrical potentials at the level of neural networks, so as it is fully in line with the current goals of neurosciences while it has already contributed to the emergence of some stable biomarkers. On the other hand, neurofeedback is the most direct and systematic way available to the person to interact with his own brain and changes its function since brain activity is converted into a quantitative variable and placed with specific manipulations under the processes of learning. Taking that both methods already have enough evidence for their effectiveness, their dissemination is deemed necessary. The present study aims to contribute in this direction.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους έχουν συμβάλει στη δημιουργία του μεταπτυχιακού «Κλινική Νευροφυσιολογία» και την επιτροπή που έκανε δεκτή τη φοίτηση μου. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κο Λεωνίδα Στεφανή (Καθηγητή Νευρολογίας-Νευροχημείας ΕΚΠΑ, Διευθυντή Α' Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Αιγινήτειο») και τον κο Αναστάσιο Μπονάκη (Επίκουρο Καθηγητή Νευρολογίας ΕΚΠΑ, Β' Νευρολογική Κλινική ΠΓΝ «Αττικόν») για την καθοδήγηση και εποπτεία.

Στην κόρη μου, Νάντια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψεις	3-4
Εισαγωγή	9
Σκοπός και Μέθοδος	10

Κεφάλαιο 1. Ποσοτικό Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

1.1 Σύντομη Ιστορική Ανασκόπηση και Βασικά Πλεονεκτήματα	10
1.2 Τι Περιλαμβάνει η Ποσοτική Ανάλυση;	13
1.2.1 Φασματική Ανάλυση	14
1.2.2 Τυποποιημένη Ανάλυση.....	17

Κεφάλαιο 2. Χρησιμότητα Π-ΗΕΓ

2.1 Ανατομική και Λειτουργική Συνδεσιμότητα	20
2.2 Βιοδείκτες	24
2.2.1 Ασυμμετρία Άλφα Ρυθμού: Κατάθλιψη και Αγχώδης Διαταραχή	25
2.2.2 Αναλογία Θήτα/Βήτα: Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/ Υπερκινητικότητας	31
2.2.3 Αύξηση Βήτα Ρυθμού: Αγχώδης Διαταραχή.....	36
2.3 Χαρτογράφηση και Απεικόνιση της Εγκεφαλικής Δραστηριότητας.....	39

Κεφάλαιο 3. Νευροανάδραση

3.1 Σύντομη Ιστορική Ανασκόπηση και Εφαρμογές	43
3.2 Βιοανάδραση, Νευροανάδραση και Τρόπος Λειτουργίας	45
3.3 Αναλυτικότερη Περιγραφή: Διαδικασία και Είδη	48
3.4 Νευροανάδραση και Νευροφυσιολογικοί Μηχανισμοί	51
Συζήτηση και Συμπεράσματα	55
Βιβλιογραφία	57
Παράρτημα	62

Εισαγωγή

Παρόλο που η σχέση του εγκεφάλου με τη συμπεριφορά ανακαλύφθηκε κατά την αρχαιότητα, χρειάστηκε να διανύσει μια μεγάλη διαδρομή μέσα στον χρόνο προκειμένου να γίνει ευρύτερα αποδεκτή ως γνώση. Η εξέλιξη των γνώσεων ήταν πάντοτε συνάρτηση της ικανότητας κάποιων ανθρώπων να αμφισβητούν τις υπάρχουσες ανά τους αιώνες προκαταλήψεις και να αφήνουν πίσω τους παγιωμένες θεωρίες, να θέτουν ερωτήματα και να ανακαλύπτουν νέες επιστημονικές μεθόδους, αλλά σε κάθε περίπτωση καταλυτικό ρόλο έπαιζε η πρόοδος που σημείωνε η τεχνολογία (for a review Dede, Zalonis, Gatzonis & Sakas, 2017).

Η καταγραφή της αυθόρμητης ηλεκτρικής δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου έλαβε χώρα για πρώτη φορά στις αρχές του 20^{ου} αιώνα με τη μεθοδολογία που ανέπτυξε ο Γερμανός νευρολόγος και ψυχίατρος, Hans Berger, χρησιμοποιώντας ένα πιο ευαίσθητο για την εποχή γαλβανόμετρο με δύο πηνία και κυπελλοειδή ηλεκτρόδια (Berger, 1929). Καταγράφοντας τα άλφα και τα βήτα κύματα και συνδέοντάς τα με διαφορετικές νοητικές καταστάσεις και διαταραχές, ανέδειξε τον ρόλο του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος στη μελέτη της σχέσης εγκεφάλου-συμπεριφοράς και άνοιξε το δρόμο για τη δημιουργία του πεδίου της κλινικής νευροφυσιολογίας (Millett, 2001; Stone & Huges, 2013). Στη συνέχεια, με την ανακάλυψη των ατομικών υπολογιστών και την εξέλιξη των διαφορικών ενισχυτών σήματος κατέστη δυνατή η ηλεκτροεγκεφαλογραφία όπως την ξέρουμε μέχρι σήμερα, η οποία αποδεικνύοντας τη χρησιμότητά της στη διάγνωση της επιληψίας και τον εντοπισμό των εγκεφαλικών βλαβών, όπως και πιο πρόσφατα των διαταραχών του ύπνου, καθιέρωσε τη θέση της στην κλινική νευρολογική πράξη (Stone & Huges, 2013).

Σήμερα, η περαιτέρω ανάπτυξη της τεχνολογίας και των φυσικομαθηματικών μεθόδων προσφέρουν νέες δυνατότητες στην καταγραφή και ανάλυση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, η ποσοτική ανάλυση αυξάνει την ευαισθησία και την ακρίβεια ως προς τον εντοπισμό των αποκλίσεων ενώ επιτρέπει απεικόνιση σε τρισδιάστατους εγκεφαλικούς χάρτες και σε πραγματικό χρόνο αναδεικνύοντας τις πηγές των μη-φυσιολογικών δυναμικών στο βάθος του εγκεφάλου και σε επίπεδο νευρωνικών δικτύων. Ταυτόχρονα, εξειδικευμένα προγράμματα προσφέρουν συνεχή ανατροφοδότηση στο ίδιο το άτομο για την εγκεφαλική του δραστηριότητα παρέχοντας τη δυνατότητα, διαμέσου της αλληλεπίδρασης με τον υπολογιστή που παίρνει τη μορφή παιχνιδιού επάνω στην οθόνη, να μάθει να την ελέγχει (Hammond, 2011; Miranda, Danev, Alexander & Lakey, 2021; Thatcher, Biver, Soler,

Lubar & Koberda, 2020). Ειδικότερα, η ποσοτική ηλεκτροεγκεφαλογραφία υπόσχεται να αναδείξει συγκεκριμένους βιοδείκτες που θα συνεισφέρουν στην πρόωπη διάγνωση ενώ η νευροανάδραση γίνεται ολοένα και περισσότερο αποδεκτή ως μέθοδος “νευροθεραπείας” που βασίζεται στη δυνατότητα του εγκεφάλου να επανεκπαιδεύεται και να αλλάζει “υπακούοντας” στις αρχές της συντελεστικής εξαρτημένης μάθησης και στους νόμους της νευροπλαστικότητας. Χάρη και πάλι στην ανάπτυξη της τεχνολογίας και με την προϋπόθεση της ευρύτερης εφαρμογής αυτών των νέων μεθόδων, η σχέση εγκεφάλου-συμπεριφοράς είναι δυνατόν να περάσει στο μέλλον σε ένα επόμενο στάδιο βαθύτερης κατανόησης. Ενώ, χάρη στον οραματισμό μιας μεθόδου που ανοίγει διάπλατα ένα “παράθυρο” στο ίδιο το άτομο μέσα από το οποίο μπορεί να κοιτάξει και να δει τις βιολογικές του λειτουργίες, είναι πλέον δυνατή η μάθηση ή μάλλον η επαναφορά σε αρκετές περιπτώσεις μιας ξεχασμένης γνώσης ελέγχου εκείνων των νευροφυσιολογικών μηχανισμών που δρουν υπέρ της ομοιόστασης του οργανισμού του.

Σκοπός και Μέθοδος

Επειδή η ποσοτική ηλεκτροεγκεφαλογραφία και η νευροανάδραση αποτελούν νέα πεδία για τον ελληνικό χώρο, η παρούσα μελέτη βασίζεται σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, από την ανακάλυψή τους έως σήμερα, επιχειρώντας μια λεπτομερειακή παρουσίαση. Με ιδιαίτερη έμφαση στις μεθόδους ποσοτικής ανάλυσης, στον τρόπο λειτουργίας, στους κύριους άξονες καινοτομίας και στις κλινικές εφαρμογές, αναδεικνύεται η χρησιμότητα των μεθόδων και οι στόχοι, οι οποίοι εναρμονίζονται πλήρως με τους σύγχρονους στόχους που έχει θέσει η επιστήμη. Δεδομένου ότι τα πεδία αυτά έχουν συγκεντρώσει έντονο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον στον διεθνή χώρο και όλο και περισσότεροι επιστήμονες αναγνωρίζουν τα πλεονεκτήματα, μια ανασκόπηση με σκοπό την εις βάθος κατανόηση είναι απαραίτητη και δεν θα μπορούσε να λείπει από την ελληνική βιβλιογραφία. Όπως έχουν επισημάνει διάφοροι ειδικοί, οι ποσοτικές μέθοδοι ανάλυσης του ηλεκτροεγκεφαλογραφικού σήματος και κατά επέκταση, η ποσοτική ηλεκτροεγκεφαλογραφία και η νευροανάδραση, αφήνονται έξω από τη βασική εκπαίδευση στις σχετικές με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ειδικότητες, με αποτέλεσμα αρκετοί επιστήμονες να αγνοούν την ύπαρξή τους. Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως στόχο να καλύψει το κενό της βιβλιογραφίας και να συμβάλλει στην ευρύτερη διάδοση των μεθόδων.

Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία συλλογής των μελετών για την ανασκόπηση περιέλαβε αναζητήσεις στο PubMed και Google Scholar με λέξεις κλειδιά: quantitative EEG analysis, quantitative EEG, spectral analysis of EEG signal, EEG standardization/normative databases, functional connectivity/brain network analysis, qEEG biomarkers, alpha asymmetry, theta to beta ratio, excessive/increased beta rhythm, source localization of EEG signal, EEG brain mapping/neuroimaging, qEEG validity, EEG biofeedback, neurofeedback, learning and neurofeedback, neurophysiological mechanisms of neurofeedback, effectiveness/efficacy of neurofeedback. Στην ανασκόπηση συμμετείχαν όλες οι μελέτες από την ανακάλυψη των μεθόδων έως σήμερα (1960-2022) με ιδιαίτερη έμφαση σε ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και τυφλές μελέτες.

Κεφάλαιο 1. Ποσοτικό Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

1.1. Σύντομη Ιστορική Ανασκόπηση και Βασικά Πλεονεκτήματα

Το ποσοτικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (π-HEΓ) βασίζεται στις ίδιες αρχές με το συμβατικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (σ-HEΓ) όσον αφορά τον εξοπλισμό (ηλεκτρόδια, ενισχυτής, φίλτρα), την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων (δείτε αναλυτικά διεθνές σύστημα 10-20, Παρ. Εικ.1) και γενικότερα τη διαδικασία καταγραφής και “ανάγνωσης” του σήματος (έλεγχος αντίστασης ηλεκτροδίων, ρύθμιση ευαισθησίας, επιλογή φίλτρου και montage κ.α.) (Miranda et al., 2021; Sinha, Sullivan, Sabau et al., 2016). Και ενώ αρχικά μοιράζονται τον ίδιο στόχο, δηλαδή την ανάδειξη της μη-φυσιολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, στη συνέχεια το π-HEΓ διαφοροποιείται στο βαθμό που αναλαμβάνει να αναλύσει τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα προκειμένου να εντοπίσει όλες τις πιθανές αποκλίσεις από τις φυσιολογικές τιμές. Σύμφωνα με την άποψη της Αμερικανικής Νευρολογικής Εταιρίας στα τέλη του προηγούμενου αιώνα “είναι ο βαθμός μαθηματικής επεξεργασίας του σήματος που διαφοροποιεί τις δύο μεθόδους” (Nuwer, 1997, p.2). Σήμερα, το π-HEΓ έχοντας ενσωματώσει περισσότερα μαθηματικά μοντέλα, θέτει ακόμη υψηλότερους στόχους και προσφέρει με αρκετά μεγάλη ακρίβεια χαρτογράφηση του βαθμού και της έκτασης των αποκλίσεων αλλά και τρισδιάστατη εγκεφαλική απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο.

Η ιδέα της ποσοτικής ανάλυσης των δεδομένων του ηλεκτροεγκεφαλογραφικού σήματος ξεκινά από τον ίδιο τον Berger και διαφαίνεται στις μελέτες του, όπου προσπαθεί να συνδέσει τις υψηλές και χαμηλές συχνότητες με διαφορετικές νοητικές

λειτουργίες και να διερευνήσει εάν αλλάζουν σε διάφορες καταστάσεις (Berger 1929, 1934; Dietsch & Berger, 1932). Μάλιστα, παρατηρώντας το ύψος των κυματομορφών μέσα στον χρόνο, ανακάλυψε το φαινόμενο της συμμεταβολής των συχνοτήτων που αποτέλεσε τη βάση αργότερα για τη μελέτη των νευρωνικών δικτύων (Berger, 1938). Ορμώμενος από το ιδιαίτερο ενδιαφέρον του για τη σχέση εγκεφάλου-συμπεριφοράς και πιστεύοντας ότι διαφορετικές ποσότητες “ψυχικής ενέργειας” μετατρέπονται σε ηλεκτρική ενέργεια για να δώσουν τις διάφορες λειτουργίες, σκοπός του ήταν να βρει τη μέθοδο που θα την καταγράψει και θα τη μετρήσει ουτοσώστε να μπορεί να διεξάγει συγκρίσεις (Millett, 2001). Επομένως, ο Berger εκτός από πατέρα του σ-HEΓ μπορεί να θεωρηθεί και πατέρας του π-HEΓ.

Παρόλο που μέχρι τα μισά του προηγούμενου αιώνα είχαν ανακαλυφθεί όλες οι εγκεφαλικές συχνότητες, η αδυναμία φιλτραρίσματος του “θορύβου” και ο χειροκίνητος τρόπος ανάλυσης του σήματος έθετε πολλούς περιορισμούς στη διεξαγωγή συσχετισμών με συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές και λειτουργίες (Herrmann, Strüber, Helfrich & Engel, 2016). Με την ανακάλυψη των ψηφιακών υπολογιστών, ξεκινούν μετά το 1960 τα πρώτα π-HEΓ στα πλαίσια ερευνητικών προγραμμάτων της NASA με επικεφαλής τον Ross Adey που είχαν ως σκοπό να διερευνήσουν την επίδραση της έλλειψης βαρύτητας στον ανθρώπινο εγκέφαλο (Εικ.1). Τότε η ανάλυση Fourier ξεκινά να διεξάγεται αυτόματα ενώ για πρώτη φορά γίνεται χρήση νορμών του φυσιολογικού πληθυσμού (Adey, Walter & Hendrix, 1961; Graham & Dietlein, 1965 in Arns, Gunkelman, Olbrich, Sander & Hegerl 2011; John, 1987). Έπειτα από την ανακάλυψη των ατομικών υπολογιστών στα μέσα της δεκαετίας του 70’, η νέα μέθοδος αρχίζει να γίνεται ευρύτερα γνωστή και να εφαρμόζεται σε νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Χαρακτηριστική είναι εκείνη την εποχή η άποψη των John και συν. (1988) στο περιοδικό *Science*, σύμφωνα με την οποία η χρήση υπολογιστών και νορμών αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας ως εργαλείο “νευρομέτρησης” προκειμένου να συνεισφέρει διαγνωστικά. Στη συνέχεια, η εξέλιξη του π-HEΓ βασίστηκε στη δημιουργία αποδεκτών από τον FDA νορμών για τον φυσιολογικό πληθυσμό και στην ενσωμάτωση εξοπλισμού και προγραμμάτων με όλο και περισσότερες δυνατότητες ανάλυσης.



Εικόνα 1. Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιούσε ο Adey το 1963 για τη διεξαγωγή π-ΗΕΓ (Computer History Museum in Arns et al., 2011)

Πιο συγκεκριμένα, στα πλαίσια ανάπτυξης της λεγόμενης “λειτουργικής” και “εξατομικευμένης” ιατρικής, η οποία τονίζει την αναγκαιότητα ανάδειξης των λειτουργιών που διαταράσσονται στις διάφορες κλινικές καταστάσεις και στο κάθε άτομο ξεχωριστά, προέκυψε τα τελευταία χρόνια μια γενικότερη τάση να ποσοτικοποιούνται οι βιολογικές μετρήσεις και να δημιουργούνται βάσεις δεδομένων με τις τιμές του φυσιολογικού πληθυσμού ή αλλιώς νόρμες με σκοπό να αυξηθεί η ευαισθησία των μέσων αξιολόγησης (Gordon, Cooper, Rennie, Hermens & Williams, 2005; Keiser, 2021). Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας, η λειτουργική μαγνητική απεικόνιση (fMRI), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και το ηλεκτρομυογράφημα (EMG) είναι μερικά παραδείγματα. Ειδικότερα στην περίπτωση του π-ΗΕΓ, η δημιουργία ευρέως αποδεκτών νορμών απαιτήσε μακροχρόνιες προσπάθειες συστηματικής καταγραφής της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε μεγάλο δείγμα του φυσιολογικού πληθυσμού (για οδηγίες σύμφωνα με διεθνείς οργανισμούς δείτε Παρ. Εικ.2), το οποίο αντλήθηκε βάσει πολλαπλών κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού προκειμένου να είναι ομοιογενές και αντιπροσωπευτικό (Miranda et al., 2021). Μεταξύ άλλων, ελήφθησαν υπόψη δημογραφικές μεταβλητές, όπως το φύλο, η ηλικία, η εθνικότητα, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, αλλά και η νοημοσύνη, η προτίμηση χεριού και το ιατρικό ιστορικό για τον αποκλεισμό νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών (Thatcher & Lubar, 2009; Thatcher, 1998). Επιπλέον, η “ετοιμότητα” των νορμών για ευρύτερη χρήση κρίθηκε από μια σειρά στατιστικών ελέγχων που έλαβαν χώρα με σκοπό να αποδειχθεί η εγκυρότητα και η αξιοπιστία τους

(Thatcher, 2010). Διαμέσου αυτής της διαδικασίας, το π-HEΓ έχει εξασφαλίσει τη δυνατότητα για εξατομικευμένες συγκρίσεις που λαμβάνουν υπόψη το φύλο και την ηλικία προκειμένου να εντοπίζει με ευαισθησία και ακρίβεια ακόμη και τις ήπιες διαφορές στην εγκεφαλική δραστηριότητα.

Μια σειρά άλλων προσπαθειών εστίασε στη δημιουργία λογισμικών προγραμμάτων για την αυτόματη διεξαγωγή των πολύπλοκων μαθηματικών αναλύσεων που απαιτεί η ποσοτική ανάλυση (Miranda et al., 2021). Όπως είναι γνωστό, το ηλεκτροεγκεφαλογραφικό σήμα παραδοσιακά εκτιμάται βάσει της συχνότητας των κύκλων των κυματομορφών ανά δευτερόλεπτο (Hz) και του μεγέθους των δυναμικών, όπως καθορίζεται από το πλάτος (μV) και τη διάρκεια (ms), διαμέσου κυρίως της οπτικής ανίχνευσης και του χειροκίνητου μαρκαρίσματος. Ο ανθρώπινος παράγοντας όμως περιορίζει την ανάλυση κατά την κλινική πράξη στην αναζήτηση συγκεκριμένων ηλεκτροεγκεφαλογραφικών γεγονότων (αιχμηρόμορφα ή βραδέα κύματα), συνήθως με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (παροξυσμικά ή περιοδικά) και πολλές φορές σε στοχευμένα σημεία της καταγραφής, τα οποία συνεισφέρουν υπέρ της διάγνωσης ορισμένων νευρολογικών διαταραχών (Avoli, 2014; Andraus & Alves-Leon, 2011). Ταυτόχρονα, ο ανθρώπινος παράγοντας επειδή βασίζεται στην κρίση και την εμπειρία του εκάστοτε ατόμου προσδίδει έντονα το στοιχείο της υποκειμενικότητας σε όλη τη διαδικασία (Thatcher, 2010). Στην αντίθετη περίπτωση, όταν η ανάλυση αναλαμβάνεται από εξειδικευμένα προγράμματα, τότε εξαλείφονται τέτοιου είδους περιορισμοί και το ηλεκτροεγκεφαλογραφικό σήμα δύναται να εκτιμηθεί ως προς όλα τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά γεγονότα και τις παραμέτρους σε όλα τα σημεία της καταγραφής και σε συνάρτηση με τις φυσιολογικές τιμές. Με αυτόν τον τρόπο, το π-HEΓ έχει εξασφαλίσει τη δυνατότητα για μια πολύπλευρη και λεπτομερή αξιολόγηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας απαλλαγμένη από την κρίση του εξεταστή.

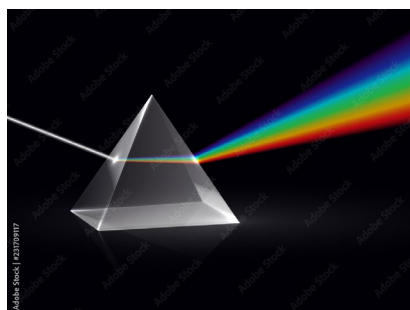
1.2 Τι περιλαμβάνει η Ποσοτική Ανάλυση;

Είναι γεγονός ότι κατά την οπτική ανάλυση του σήματος υπήρχε ήδη από την εποχή του Berger και υπάρχει πάντοτε η τάση από τον έμπειρο κλινικό να ποσοτικοποιεί για να μπορεί να βγάλει συμπεράσματα, παρόλα αυτά μόνο στην περίπτωση του π-HEΓ, όπου η ποσοτική ανάλυση αναλαμβάνεται από εξειδικευμένα προγράμματα και διεξάγεται αυτόματα δύναται να είναι πλήρης και εξονυχιστική. Η ποσοτική ανάλυση θεωρείται απαραίτητο συμπλήρωμα της οπτικής ανάλυσης στο π-HEΓ γιατί στοχεύει στην εξαγωγή όλων των πληροφοριών που υποκρύπτει το σήμα σχετικά με τη δύναμη,

τον χρόνο και τον χώρο παραγωγής όλων των συχνοτήτων. Επιπλέον, αναδεικνύει όλες τις πιθανές αποκλίσεις από τον φυσιολογικό πληθυσμό προσδιορίζοντας και τον βαθμό απόκλισης. Ακολουθεί η περιγραφή των κύριων αξόνων της ποσοτικής ανάλυσης μαζί με τις βασικές τεχνικές τους (για αναλυτικότερη περιγραφή των τεχνικών δείτε Bastos & Schoffelen, 2016; Cohen, 2014; Collura, 2009; John et al., 1988; Thatcher, 2012; Tong & Thakor, 2009; Zhang, 2019):

1.2.1 Φασματική Ανάλυση

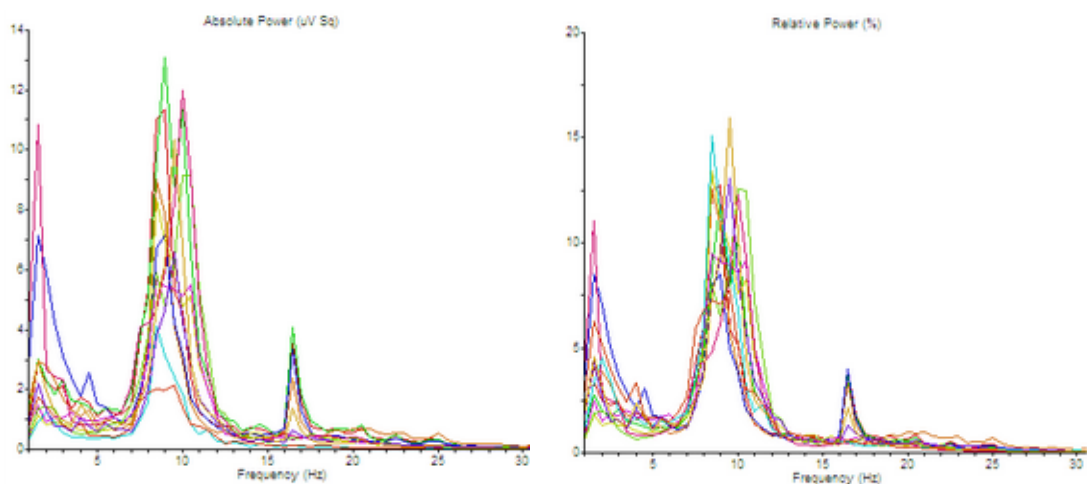
Για να κατανοήσει κανείς την έννοια της ‘‘φασματικής ανάλυσης’’ αρκεί αρχικά να σκεφτεί τον τρόπο λειτουργίας του πρίσματος. Όπως το λευκό φως περνώντας μέσα από το πρίσμα αναλύεται στα διάφορα χρώματα (Εικ.2), έτσι και το ηλεκτροεγκεφαλογραφικό σήμα με τη βοήθεια προγραμμάτων που διεξάγουν αυτόματα την ανάλυση Fourier (Cooley & Turkey, 1965), αναλύεται στις διάφορες συχνότητες. Δηλαδή το σήμα από μια διαδικασία ‘‘σύνθεσης’’ για την καταγραφή του, καθώς συνιστά το άθροισμα των συχνοτήτων κάτω από τα σημεία καταγραφής, περνά σε μια διαδικασία ‘‘αποσύνθεσης’’ προκειμένου να αποκαλυφθεί το συχνοτικό περιεχόμενο για όλα τα σημεία.



Εικόνα 2. Το φάσμα της ορατής ακτινοβολίας όπως αναλύεται όταν το ηλιακό φως περνά μέσα από το πρίσμα (από <https://stock.adobe.com/231709117>)

Αναλυτικότερα, εφαρμόζεται ο ταχύς μετασχηματισμός του Fourier (fast Fourier transformation-FFT) και επιλέγεται φασματική ανάλυση της ισχύος του σήματος στο πεδίο των συχνοτήτων (power spectrum analysis) για την μετατροπή του σήματος σε συνάρτηση της δύναμης ή αλλιώς της ισχύος (συνολικά πλάτη μV^2) ως προς την συχνότητα (Hz). Με απλά λόγια, η συγκεκριμένη ανάλυση αναδεικνύει τον βαθμό συμβολής της κάθε μια συχνότητας στο ηλεκτροεγκεφαλογραφικό σήμα για τα διάφορα κανάλια (Εικ. 3). Βάσει αυτής διαδικασίας και από την εφαρμογή περαιτέρω τεχνικών ανάλυσης προκύπτουν οι ακόλουθες μεταβλητές:

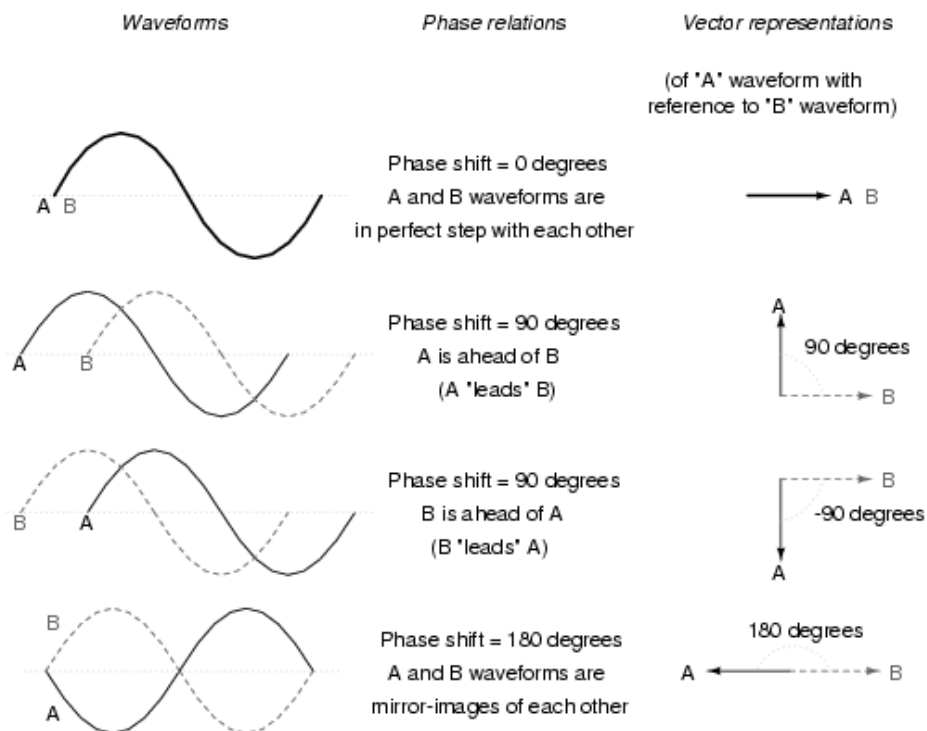
- Απόλυτη ισχύς (absolute power): εκφράζει την πραγματική τιμή (raw score) της δύναμης κάθε μιας συχνότητας.
- Σχετική ισχύς (relative power): εκφράζει τη δύναμη κάθε μιας συχνότητας ως προς την συνολική δύναμη όλων των συχνοτήτων.
- Αναλογία ισχύος (power ratio): εκφράζει τη δύναμη μιας συχνότητας ως προς τη δύναμη μιας άλλης.
- Ασυμμετρία πλάτους (amplitude asymmetry): εκφράζει κατά πόσο διαφέρει η δύναμη των συχνοτήτων κάτω από τα διάφορα σημεία καταγραφής.



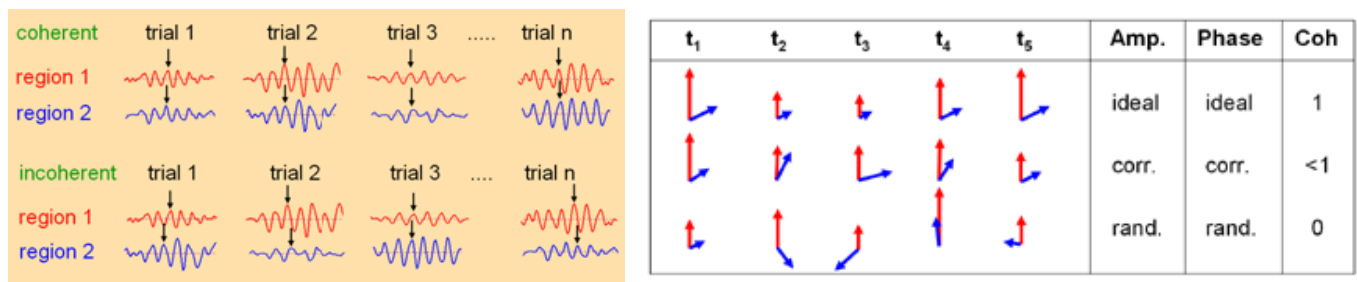
Εικόνα 3. Κατανομή της απόλυτης (αριστερά) και της σχετικής (δεξιά) ισχύος στο εύρος των συχνοτήτων που καταλαμβάνει το σήμα για όλα τα κανάλια (<http://www.brainmaster.com>)

Επιπλέον, εφαρμόζεται φασματική ανάλυση του σήματος στο πεδίο χρόνος-συχνότητα (time-frequency analysis) για τη μετατροπή του σήματος σε συνάρτηση της δύναμης ή της ισχύος (μV^2) ως προς τον χρόνο (sec) και την εξαγωγή των φάσεων των κυματομορφών (διάφορες τεχνικές όπως FFT, Wavelet κ.α.). Σε αυτήν την περίπτωση, η ανάλυση αναδεικνύει την ύπαρξη συμμεταβολής ή συγχρονισμού στο σήμα ανάμεσα στα διάφορα κανάλια και κατά επέκταση, τον βαθμό επικοινωνίας ή τη συνεργασία των εγκεφαλικών περιοχών. Βάσει αυτής διαδικασίας και από την εφαρμογή περαιτέρω τεχνικών ανάλυσης προκύπτουν οι ακόλουθες μεταβλητές:

- Συγχρονισμός φάσης (phase synchrony): εκφράζει τη διαφορά των φάσεων των κυματομορφών με τη βοήθεια διανυσμάτων. Όταν η γωνία των διανυσμάτων είναι 0° μοίρες, τότε οι φάσεις είναι απόλυτα συγχρονισμένες και μπορεί να είναι “κλειδωμένες” για μια χρονική περίοδο (phase locking). Αντίθετα, όταν η γωνία των διανυσμάτων είναι 180° μοίρες, τότε οι φάσεις είναι ασύγχρονες (Εικ. 4).
- Καθυστέρηση φάσης (phase lag): εκφράζει την καθυστέρηση των φάσεων στις συγχρονισμένες κυματομορφές. Όταν η γωνία των διανυσμάτων είναι 90° ή -90° μοίρες, τότε υπάρχει μέγιστη καθυστέρηση (excessive phase lag) και το πρόσημο εκφράζει ποια φάση καθυστερεί. Από τη μεταβλητή αυτή εξάγεται η κατεύθυνση της ροής της πληροφορίας (phase slope index) (Εικ.4).
- Συνάφεια φάσης (phase coherence): εκφράζει τη σταθερότητα της διαφοράς των φάσεων των κυματομορφών εντός της ίδιας συχνότητας μέσα στον χρόνο (Εικ.5).



Εικόνα 4. Στην πρώτη περίπτωση οι κυματομορφές είναι απόλυτα συγχρονισμένες (διαφορά φάσης= 0°), στις επόμενες δύο περιπτώσεις υπάρχει συγχρονισμός με μέγιστη καθυστέρηση φάσης (διαφορά φάσης 90° και -90°) ενώ στην τελευταία περίπτωση οι κυματομορφές είναι ασύγχρονες (διαφορά φάσης= 180°) (από https://techwritingcareer.com/liechtml/AC/AC_2.html)



Εικόνα 5. Στο πρώτο παράδειγμα του αριστερού πίνακα οι φάσεις ταυτίζονται και επομένως, οι κυματομορφές έχουν τη μέγιστη συνάφεια φάσης. Το ίδιο δείχνει και το πρώτο παράδειγμα του δεξιού πίνακα σε αντίθεση με το δεύτερο όπου η συνάφεια φάσης είναι πιο χαμηλή, ενώ στην τελευταία περίπτωση και στους δύο πίνακες, δεν υπάρχει συνάφεια φάσης (από http://wiki.besa.de/index.php?title=Source_Coherence_Introduction_and_Concepts)

1.2.2 Τυποποιημένη Ανάλυση

Η τυποποιημένη ανάλυση (normative analysis) βασίζεται στις νόρμες του φυσιολογικού πληθυσμού που έχουν ενσωματωθεί στο π-HEΓ (z-scores) και έχει ως σκοπό να εντοπίζει όλες τις πιθανές αποκλίσεις στην εγκεφαλική δραστηριότητα προσδιορίζοντας με ακρίβεια τον βαθμό απόκλισης. Επειδή όμως οι νόρμες αποτελούν το σταθερό “μέτρο σύγκρισης” για να εκτιμάται κάθε φορά το ηλεκτροεγκεφαλογραφικό σήμα, ουσιαστικά καθορίζουν την αποτελεσματικότητα του π-HEΓ ως εργαλείου. Επομένως, η δημιουργία μιας βάσης δεδομένων με τις “φυσιολογικές” τιμές είναι απαραίτητο να πληροί μια σειρά από επιστημονικά κριτήρια και στατιστικές προϋποθέσεις, οι οποίες τελικά εγγυώνται την ευαισθησία και την ακρίβεια της μεθόδου (για σύννοψη των κριτηρίων Thatcher, Walker, Biver & Curtin, 2003).

Μια από τις σημαντικότερες στατιστικές προϋποθέσεις είναι τα δεδομένα να ακολουθούν την κανονική κατανομή και να έχουν υπολογιστεί τα τυχαία σφάλματα. Αναλυτικότερα, εφαρμόζεται η συνάρτηση πυκνότητας-πιθανότητας των De Moivre και Quetelet και υπολογίζεται η κατανομή όλων των τιμών για κάθε μεταβλητή γύρω από τη μέση τιμή που ταυτόχρονα εκφράζει τη μέγιστη και την επικρατούσα τιμή σε ένα ιστόγραμμα πυκνότητας-πιθανότητας (Εικ.6). Ως αποτέλεσμα, προκύπτει μια ιδανική καμπύλη σχήματος “καμπάνας”, γνωστή ως “καμπύλη του Gauss”, η οποία είναι συμμετρική ως προς την κορυφή της, καθώς οι περισσότερες τιμές συγκεντρώνονται γύρω από τη μέση τιμή ενώ οι υπόλοιπες φθίνουν συμμετρικά προς τις δύο μεριές πλησιάζοντας ασυμπτωματικά τον οριζόντιο άξονα (Benzon, 2021).

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}, \quad -\infty < x < +\infty$$

Εικόνα 6. Η συνάρτηση πυκνότητας-πιθανότητας της κανονικής κατανομής με τυπική απόκλιση “σ”, όπου $\sigma > 0$, και μέση τιμή “μ”, όπου $-\infty < \mu < +\infty$ (από <http://www2.stat-athens.aueb.gr/~jpan/statistiki-skepsi-II/chapter9.pdf>)

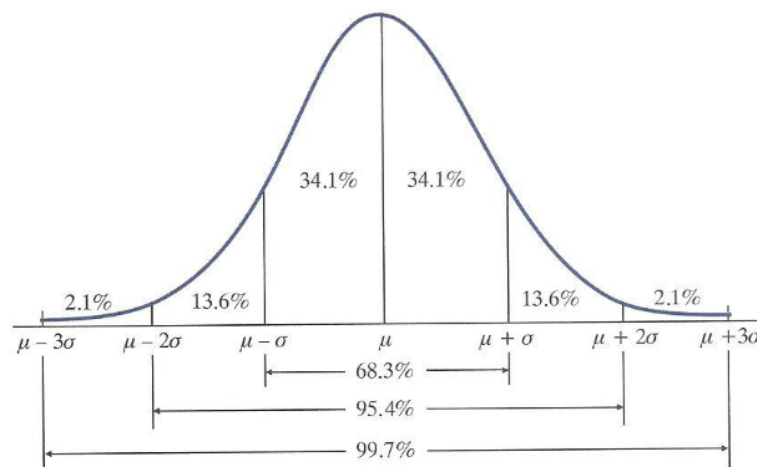
Όταν η μέση τιμή παίρνει την τιμή 0 και η τυπική απόκλιση (άρα και η διασπορά σ^2) την τιμή 1, τότε η συνάρτηση απλοποιείται (Εικ.7) και υπολογίζεται η τυποποιημένη κανονική κατανομή (standard normal distribution), η οποία συνιστά παρόμοια καμπύλη στο ιστόγραμμα πυκνότητας-πιθανότητας αλλά πλέον εκφράζει την απόσταση των τιμών της μεταβλητής από τη μέση τιμή με όρους τυπικής απόκλισης (Gerstman, 2007).

$$\varphi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{z^2}{2}}, \quad -\infty < z < +\infty$$

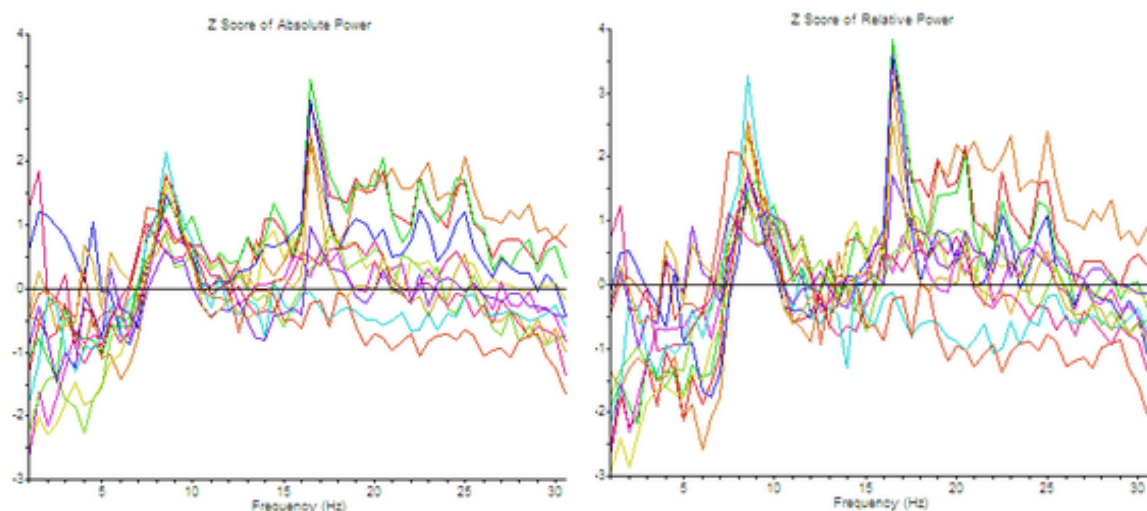
Εικόνα 7. Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της τυπικής κανονικής κατανομής με τυπική απόκλιση “σ”, όπου $\sigma=1$, και μέση τιμή “μ”, όπου $\mu=0$ (από <http://www2.statathens.aueb.gr/~jpan/statistiki-skepsi-II/chapter9.pdf>)

Δηλαδή ο άξονας x μετατρέπεται σε μια κλίμακα τυπικών μονάδων (1σ, 2σ, 3σ και -1σ, -2σ, -3σ) και ορίζονται τα διαστήματα που περιλαμβάνουν τις “φυσιολογικές” τιμές (πραγματικά θετικές/αρνητικές) και τα τυχαία σφάλματα (ψευδώς θετικές/αρνητικές τιμές) για όλες τις μεταβλητές (Εικ.8). Ειδικότερα, από τον υπολογισμό των εμβαδών των χωρίων μεταξύ της καμπύλης και των ευθειών που ξεκινούν από τον άξονα x , προκύπτουν τα ποσοστά των τιμών που περιλαμβάνονται σε κάθε διάστημα. Οι νόρμες ή αλλιώς τυπικές τιμές (z-scores) αντιστοιχούν στο διάστημα έως και δύο τυπικές αποκλίσεις, το οποίο περιλαμβάνει την πλειοψηφία των “φυσιολογικών” τιμών σε ποσοστό 95,4% (Εικ.8). Το π-HEΓ έχει ενσωματώσει τις τυπικές τιμές και τα αντίστοιχα ποσοστά για όλες τις μεταβλητές και τις ηλικιακές κατηγορίες προκειμένου να διευκολύνει τις συγκρίσεις και τη διεξαγωγή συμπερασμάτων. Επομένως, για κάθε άτομο ξεχωριστά υπολογίζεται αυτόματα πόσες τυπικές αποκλίσεις απέχει κάθε τιμή από τη μέση τιμή (άξονας 0) και η πιθανότητα να βρίσκεται εντός ή εκτός των νορμών (Εικ.9). Όταν η διαφορά είναι περισσότερο από δύο τυπικές αποκλίσεις, τότε θεωρείται στατιστικά σημαντική και απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση. Αυτό σημαίνει ότι η μεταβλητή παίρνει τιμές που έχουν λιγότερο από 5% πιθανότητα να εμφανιστούν στον “φυσιολογικό” πληθυσμό, γεγονός που υποδηλώνει σημαντική απόκλιση ως προς την

εγκεφαλική δραστηριότητα και μπορεί να σηματοδοτεί την ύπαρξη κάποιας παθολογίας (Thatcher et al., 2003).



Εικόνα 8. Καμπύλη τυποποιημένης κανονικής κατανομής όπου κάθε διάστημα έχει πλάτος μια τυπική απόκλιση (1σ). Το διάστημα έως και 2σ (μεταξύ των ορίων $z=\pm 1.96$) περιλαμβάνει το 95,4% των τιμών ενώ το διάστημα έως και 3σ (μεταξύ των ορίων $z=\pm 2.58$) περιλαμβάνει το 99,7% των τιμών. Όταν μια τιμή βρίσκεται εκτός αυτών των διαστημάτων, τότε έχει 5% και 1% πιθανότητα αντίστοιχα να είναι “φυσιολογική” (από <https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/DEAPT179/5.pdf>)



Εικόνα 9. Τυποποιημένη κατανομή της απόλυτης (αριστερά) και της σχετικής (δεξιά) ισχύος στο φάσμα των συχνοτήτων που καταλαμβάνει το σήμα για όλα τα κανάλια. Οι συχνότητες πάνω ή κάτω από 2σ αποκλίνουν σημαντικά από τη μέση τιμή (άξονας 0). Ανάλογα με το πρόσημο διαφαίνεται ποιες ξεπερνούν και ποιες υπολείπονται σε δύναμη (http://www.brainmaster.com/help/Example_of_MINI-Q_using_NeuroGuide.htm)

Κεφάλαιο 2. Χρησιμότητα Π-ΗΕΓ

Μπορεί στο προηγούμενο κεφάλαιο να διαφαίνονται οι βασικοί στόχοι της ποσοτικής ηλεκτροεγκεφαλογραφίας που είναι η πολύπλευρη, λεπτομερής και αντικειμενική “μέτρηση” της εγκεφαλικής δραστηριότητας, όμως η χρησιμότητα της μεθόδου θα κριθεί πιο σφαιρικά σε αυτό το κεφάλαιο από τις περαιτέρω δυνατότητες και την εφαρμογή της στην ερευνητική και κλινική πράξη. Το π-ΗΕΓ έχει κερδίσει το ενδιαφέρον αρκετών επιστημόνων στο εξωτερικό γιατί συνεισφέρει στη μελέτη των νευρωνικών δικτύων και στην ανάδειξη βιοδεικτών ενώ εντοπίζει με ακρίβεια την πηγή των μη-φυσιολογικών δυναμικών στο βάθος του εγκεφάλου προσφέροντας τρισδιάστατη και σε πραγματικό χρόνο απεικόνιση. Εναρμονιζόμενο πλήρως με τους σύγχρονους στόχους που έχει θέσει η επιστήμη, το π-ΗΕΓ είναι χρήσιμο εργαλείο στην προσπάθεια να αποκαλυφθεί ακόμη περισσότερο η σχέση εγκεφάλου-συμπεριφοράς, καθώς ανοίγει διάπλατα, όπως χαρακτηριστικά λένε οι [Tong και Thakor \(2009, p.3\)](#), “το παράθυρο ως προς τη λειτουργία του νου”.

2.1 Ανατομική και Λειτουργική Συνδεσιμότητα

Από τη μελέτη των εγκεφαλικών βλαβών και τη χρήση μεθόδων νευροαπεικόνισης έχει γίνει ευρύτερα γνωστό ότι οι περιοχές του εγκεφάλου συνεργάζονται για να φέρουν εις πέρας τις διάφορες λειτουργίες. Η λειτουργική σύνδεση των περιοχών προϋποθέτει την ανατομική τους σύνδεση και όλες μαζί συνιστούν ένα ενιαίο και ξεχωριστό νευρωνικό δίκτυο ([Friston, 2011](#)). Νευροφυσιολογικά, η συνδετικότητα εξάγεται από τον συγχρονισμό της ηλεκτρικής δραστηριότητας των εγκεφαλικών περιοχών ([Bastos & Schoffelen, 2016](#); [Singer, 1999](#)).

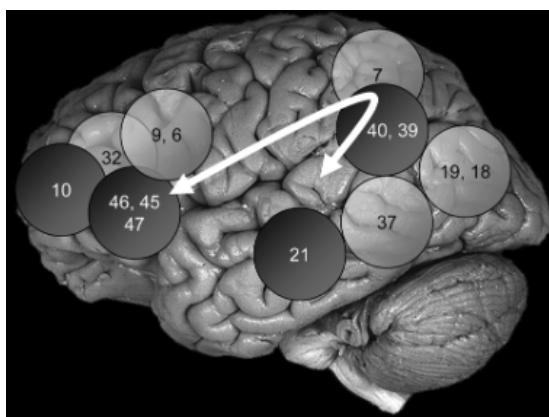
Στην παραδοσιακή ηλεκτροεγκεφαλογραφία ο συγχρονισμός εκτιμάται γιατί σχετίζεται με διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Κατά την οπτική ανάλυση, ο συγχρονισμός διαφαίνεται από τη μορφολογία των κυματομορφών, κυρίως από τη ρυθμικότητα και το μεγάλο ύψος, που αντανακλούν τον συντονισμό και το μέγεθος της ενεργοποίησης των νευρωνικών κυττάρων κάτω από τα σημεία καταγραφής. Επειδή τα δυναμικά αθροίζονται ως προς τον χώρο και τον χρόνο, όσο πιο συγχρονισμένη είναι η ενεργοποίηση τόσο πιο μεγάλο ύψος και βραχεία διάρκεια έχουν τα κύματα ενώ όσο πιο συγχρονισμένη είναι η καταστολή, τόσο πιο μεγάλο ύψος και μακρά διάρκεια ([Lopes da Silva, 1991](#)). Για παράδειγμα, στην επιληψία υπάρχει υπερσυγχρονισμός ως προς την ενεργοποίηση του φλοιού που εκδηλώνεται ως κρίση ή

επιληπτιογόνος δραστηριότητα και διαφαίνεται από τα αιχμηρόμορφα κύματα (Avoli, 2014; Bromfield, Cavazos & Sirven 2006). Από την άλλη πλευρά, κατά τον ήρεμο ύπνο χωρίς ταχείες οφθαλμικές κινήσεις (NREM) υπάρχει υπερσυγχρονισμός ως προς την καταστολή του φλοιού ως φυσιολογικό φαινόμενο που είναι απαραίτητο για τη διατήρηση και εμβάθυνση του ύπνου και διαφαίνεται από την παραγωγή βραδέων κυμάτων υψηλού δυναμικού (de Andrés, Garzón & Reinoso-Suárez, 2011; Vyazovskiy, Olcese, Lazimy et al., 2009).

Σύμφωνα με έρευνες σε νευρολογικές διαταραχές, ο αυξημένος συγχρονισμός αντανakλά την ύπαρξη εγκεφαλικών βλαβών και ανάλογα με τη συχνότητα στην οποία συμβαίνει δύναται να βοηθήσει στον ανατομικό τους προσδιορισμό. Ο αυξημένος συγχρονισμός ως προς την ενεργοποίηση των φλοιϊκών κυττάρων σχετίζεται με την παραγωγή “εκρήξεων” από υψηλές συχνότητες, οι οποίες εκδηλώνονται ως επιληπτική κρίση, αλλά και “επιληπτόμορφων εκφορτίσεων”, όπως αιχμές, αιχμηρά κύματα, συμπλέγματα αιχμή-κύμα, που οφείλονται κυρίως σε βλάβες του φλοιού (Avoli, 2014; Bromfield et al., 2006; Schevon, Cappell, Emerson et al., 2007). Αντίθετα, ο αυξημένος συγχρονισμός ως προς την καταστολή των φλοιϊκών κυττάρων σχετίζεται με την παραγωγή “μη-επιληπτόμορφων εκφορτίσεων”, δηλαδή βραδέων κυμάτων όπως η εστιακή διαλείπουσα ρυθμική ή πολυμορφική δέλτα δραστηριότητα (FIRDA, OIRDA, TIRDA ή TIPDA) και η γενικευμένη δέλτα δραστηριότητα ή καταστολή με εκφορτίσεις (burst-suppression), που οφείλονται κυρίως σε βλάβες των υποφλοιωδών δομών (Andraus & Alves-Leon, 2011; Timofeev, Bazhenov, Seigneur & Sejnowski 2012). Ειδικότερα, η υπερδραστηριότητα του φλοιού έχει συνδεθεί με βλάβες στις φλοιο-φλοιϊκές και φλοιο-θαλαμικές συνδέσεις ενώ η υποδραστηριότητα, με βλάβες στις θαλαμο-φλοιϊκές συνδέσεις (Hawasli, Kim, Ledbetter et al., 2016; Wabulya, Lesser, Llinas & Kaplan, 2016; Yan & Li, 2012). Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, ο συγχρονισμός στο σ-HEΓ μας πληροφορεί άμεσα για το εάν επικρατεί ενεργοποίηση ή καταστολή στον φλοιό και έμμεσα για την ύπαρξη βλαβών στη συνδετικότητα.

Από την άλλη πλευρά στο π-HEΓ, ο συγχρονισμός μπαίνει στο “μικροσκόπιο” για να αποκαλύψει τη λειτουργική και ανατομική συνδετικότητα όλων των εγκεφαλικών περιοχών (Collura, 2008; Thatcher et al., 2020). Πιο συγκεκριμένα, με τη βοήθεια των “μέτρων” που προκύπτουν από τη φασματική ανάλυση του σήματος στο πεδίο του χρόνου, ο συγχρονισμός αναλύεται ως προς όλες τις συχνότητες και μεταξύ όλων των περιοχών για να προκύψει ο βαθμός επικοινωνίας μέσα στα νευρωνικά δίκτυα. Η μελέτη της συνδετικότητας ως ξεχωριστή μεταβλητή είναι σημαντική γιατί όσο πιο καλή είναι η συνδετικότητα τόσο πιο αποτελεσματική είναι η λειτουργία του εγκεφάλου. Όπως έχουν

δείξει μελέτες με τη χρήση νευροαπεικονιστικών μεθόδων, η ύπαρξη καλής συνδετικότητας σχετίζεται με υψηλότερο δείκτη νοημοσύνης, καθώς οι εγκεφαλικές περιοχές συνεργάζονται επαρκώς για να φέρουν εις πέρας τις διάφορες λειτουργίες. Ειδικότερα, η συνδετικότητα των περιοχών του Brodmann εντός του μετωπιαίου, του κροταφικού και του βρεγματικού λοβού (Εικ.10) σχετίζεται με τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες (Jung & Haier, 2007; Langeslag, Schmidt, Ghassabian et al., 2013). Το π-HEΓ μετρώντας και ποσοτικοποιώντας τον συγχρονισμό ανάμεσα στις εγκεφαλικές περιοχές μπορεί να προβλέψει το ίδιο καλά τη νοημοσύνη με το τεστ νοημοσύνης του Wechsler και να εκτιμήσει τη συνδετικότητα μέσα στο “μετωπο-βρεγματο-κροταφικό δίκτυο” ή όπως αλλιώς λέγεται “δίκτυο εκτελεστικού ελέγχου” (executive control network-ECN) (Thatcher, Palmero-Soler, North & Biver, 2016).

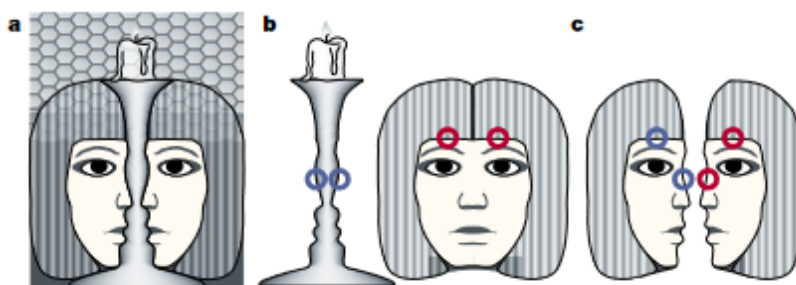


Εικόνα 10. Οι περιοχές (BAs 6, 9, 10, 45, 46, 47) του ραχιοπλευρικού μετωπιαίου λοβού, του κατώτερου (BAs 39, 40) και ανώτερου (BA 7) τμήματος του βρεγματικού λοβού, του μπροστινού τμήματος της έλικας του προσαγωγίου (BA 32) και του κροταφικού λοβού (BAs 21, 37) αποτελούν το δίκτυο της νοημοσύνης μέσα στον εγκέφαλο (από Jung & Haier, 2007)

Μπορεί μέχρι τα μέσα του 20ου αιώνα να είχαν ανακαλυφθεί όλες οι εγκεφαλικές συχνότητες, όπως ειπώθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, ωστόσο λίγοι ήταν οι επιστήμονες που πίστευαν εκείνον τον καιρό ότι οι συχνότητες σχετίζονται με συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές και λειτουργίες. Τα επόμενα χρόνια, αμέσως μόλις η τεχνολογία επέτρεψε καλύτερο διαχωρισμό της εγκεφαλικής δραστηριότητας από τον “θόρυβο” και αφού αναπτύχθηκαν οι μέθοδοι ποσοτικής ανάλυσης, ξεκίνησαν να αναδύονται σταθεροί συσχετισμοί και οι εγκεφαλικές συχνότητες απέκτησαν σημασία. Μάλιστα, προς τα τέλη του 20ου αιώνα, οι επιστήμονες άρχισαν να στρέφουν το ενδιαφέρον τους στα “συστήματα παραγωγής συχνοτήτων” και όχι πλέον σε μεμονωμένες περιοχές (Herrmann et al., 2016). Σήμερα, είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα διάφορα είδη εγκεφαλικών συχνοτήτων αντικατοπτρίζουν την ενεργοποίηση

διαφορετικών νευρωνικών δικτύων και η μελέτη των εγκεφαλικών συχνοτήτων ταυτίζεται με τη μελέτη των νευρωνικών δικτύων (Knight, 2007). Πιο συγκεκριμένα, όπως έχει προκύψει με τη βοήθεια των μεθόδων ποσοτικής ανάλυσης, οι υψηλές συχνότητες αντικατοπτρίζουν την επικοινωνία μεταξύ γειτονικών περιοχών ενώ οι χαμηλές, την επικοινωνία μεταξύ απομακρυσμένων περιοχών μέσα στον εγκέφαλο. Επιπλέον, από τις ίδιες έρευνες έχει φανεί ότι τα “τοπικά δίκτυα” αναλαμβάνουν την απλή αισθητηριακή επεξεργασία ενώ τα “ευρύτερα καταναμημένα δίκτυα”, τη σύνθετη και πολύπλευρη επεξεργασία των πληροφοριών (Buzaki, 2006; Hawasli et al., 2016; Singer, 1993; von Stein & Sarnthein, 2000).

Σε αυτό το σημείο, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η θεωρία των Engel, Fries και Singer (2001) που ανέπτυξαν στο περιοδικό *Nature*, η οποία συνθέτει όλα τα ευρήματα για τις εγκεφαλικές συχνότητες, τα νευρωνικά δίκτυα και τη νοητική επεξεργασία. Σύμφωνα με αυτή, η λειτουργία της προσοχής οργανώνει τον συγχρονισμό στα τοπικά δίκτυα που εξειδικεύονται στην αισθητηριακή επεξεργασία, ο οποίος λαμβάνει χώρα στις υψηλές συχνότητες, βήτα και γάμμα. Επιπλέον, η λειτουργία της προσοχής οργανώνει τον συνδυασμό όλων των διαθέσιμων πληροφοριών για ένα ερέθισμα, ο οποίος επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση μεγάλων δικτύων από απομακρυσμένες περιοχές που συγχρονίζονται στις χαμηλές συχνότητες, άλφα και θήτα. Κατά τη διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα η σύνθετη επεξεργασία, διαμορφώνονται προθέσεις και προσδοκίες και γίνεται λήψη αποφάσεων. Επομένως, διαμέσου της ενεργοποίησης των σχετικών πληροφοριών και της καταστολής των μη-σχετικών πληροφοριών, η λειτουργία της προσοχής ελέγχει, ανάλογα με την πολυπλοκότητα του ερεθίσματος από “κάτω προς τα πάνω” (down-top) και “από πάνω προς τα κάτω” (top-down), την ενεργοποίηση των νευρωνικών δικτύων προσδίδοντας με αυτόν τον τρόπο δυναμικό χαρακτήρα στη νοητική επεξεργασία (Εικ.11).



Εικόνα 11. Ο συνδυασμός διαφορετικών στοιχείων της εικόνας “a” οδηγεί στην αντίληψη είτε ενός κεριού με τη βάση του είτε ενός προσώπου είτε δύο προσώπων προφίλ και διαμεσολαβείται από τη λειτουργία της προσοχής που οργανώνει τον συγχρονισμό των εγκεφαλικών περιοχών μέσα στα νευρωνικά δίκτυα (από Engel, Fries & Singer, 2001)

Οι Uhlhaas και Singer (2006) συμφώνησαν και έδειξαν ότι σε αρκετές νευροψυχιατρικές διαταραχές υπάρχει υπερσυγχρονισμός ή υποσυγχρονισμός που σχετίζεται με αλλαγές στη συνδετικότητα και ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες. Όταν οι βλάβες είναι στις φλοιο-φλοιϊκές διασυνδέσεις που κατά βάση περιλαμβάνουν διεγερτικές συνάψεις, τότε συνήθως επηρεάζεται ο συγχρονισμός στις υψηλές συχνότητες (βήτα και γάμμα) ενώ όταν οι βλάβες είναι στις διασυνδέσεις των υποφλοιωδών δομών με τον φλοιό και αφορούν τα “ευρύτερα κατανεμημένα δίκτυα”, τότε συνήθως επηρεάζεται ο συγχρονισμός στις χαμηλές συχνότητες (άλφα, θήτα και δέλτα) (δείτε επίσης Neske, 2016). Για παράδειγμα, η συνάφεια φάσης στις υψηλές συχνότητες μειώνεται στη νόσο του Alzheimer εξαιτίας της εκφύλισης των φλοιϊκών κυττάρων (δείτε επίσης Rodinskaia, & Radinski, 2022; Rodinskaia, Radinski & Labuhn, 2022). Ειδικότερα, η συνάφεια φάσης στη γάμμα συχνότητα σχετίζεται με την ικανότητα συνδυαστικής μάθησης και την ενεργοποίηση του λεγόμενου συνδυαστικού φλοιού (associative cortex) (Miltner, Braun, Arnold, Witte, & Taub, 1999, p. 434; Rangel & Eichenbaum, 2014). Επιπλέον, μειώνεται η συνάφεια φάσης στην άλφα συχνότητα που σχετίζεται με χαμηλή επικοινωνία μεταξύ μετωπιαίων και κροταφικών περιοχών και ελλειμματική μνήμη. Το ίδιο συμβαίνει και στην πολλαπλή σκλήρυνση εξαιτίας της απομυελίνωσης των νευραξόνων που συνδέουν απομακρυσμένες εγκεφαλικές περιοχές. Από την άλλη πλευρά, στη σχιζοφρένεια, τη νόσο του Parkinson και την επιληψία σημειώνεται υπερσυγχρονισμός στις υψηλές συχνότητες που οφείλεται στην υπερσυνδετικότητα, δηλαδή την παθολογική ανάπτυξη περισσότερων συνδέσεων ανάμεσα σε ορισμένες περιοχές του φλοιού (Uhlhaas & Singer 2006). Όπως υποστήριξαν οι ίδιοι ερευνητές, η “μέτρηση” του συγχρονισμού μπορεί να συνεισφέρει στον εντοπισμό των εγκεφαλικών βλαβών, την ανάδειξη των γνωστικών ελλειμμάτων και τη διάγνωση των νευροψυχιατρικών διαταραχών. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, ο συγχρονισμός όπως εκτιμάται στο π-HEΓ για όλες τις συχνότητες και τις εγκεφαλικές περιοχές μας πληροφορεί άμεσα για τη συνδετικότητα στα “τοπικά” και τα “ευρύτερα κατανεμημένα νευρωνικά δίκτυα” μέσα στον εγκέφαλο (όπως το ECN) ενώ παρέχει έμμεση πληροφόρηση για τα ελλείμματα που μπορεί να παρουσιάζει η νοητική λειτουργία.

2.2 Βιοδείκτες

Ανατρέχοντας κανείς στη βιβλιογραφία θα διαπιστώσει ότι τα τελευταία χρόνια έχουν πληθύνει οι μελέτες που διεξάγονται με σκοπό την ανάδειξη βιοδεικτών για τις διάφορες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Ως βιοδείκτης θεωρείται ένα αντικειμενικά μετρήσιμο βιολογικό χαρακτηριστικό που μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης φυσιολογικών ή παθολογικών μηχανισμών ή της απόκρισης του οργανισμού στη θεραπευτική παρέμβαση. Αυξάνοντας την αντικειμενικότητα και την ακρίβεια στη διάγνωση και παρέχοντας τη δυνατότητα πρόβλεψης του θεραπευτικού αποτελέσματος αλλά και πρόγνωσης της εξέλιξης των διαταραχών, οι βιοδείκτες είναι το ζητούμενο γενικότερα στην ιατρική σήμερα προκειμένου να είναι “εξατομικευμένη” (Gordon, 2007). Η ηλεκτροεγκεφαλογραφία συνδυάζοντας μια σειρά από πλεονεκτήματα, όπως η άμεση με υψηλή ακρίβεια ως προς τον χρόνο και μη-επεμβατική με χαμηλό κόστος καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας, και ειδικότερα, το π-HEΓ με τα περισσότερα “μέτρα” που διαθέτει συμμετέχει δυναμικά στην παραγωγή νευροφυσιολογικών δεικτών και υπόσχεται να συνεισφέρει περισσότερο στο μέλλον προς αυτήν την κατεύθυνση (Arns, 2012; Keiser, 2021; Olbrich, van Dinteren & Arns, 2015). Πιο κάτω ακολουθεί η αναλυτική παρουσίαση τριών από τους σημαντικότερους βιοδείκτες που έχουν προκύψει με τη βοήθεια του π-HEΓ:

2.2.1 Ασυμμετρία Άλφα Ρυθμού: Κατάθλιψη και Αγχώδης Διαταραχή

Η σύνδεση του άλφα ρυθμού με τις συναισθηματικές διαταραχές έχει μακρά ιστορία αφού έλαβε χώρα σχεδόν αμέσως μετά την ανακάλυψή του (Lemere, 1936). Μερικές δεκαετίες αργότερα και έπειτα από μια σειρά μελετών που κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα περί μεγαλύτερης παραγωγής του άλφα ρυθμού στον αριστερό μετωπιαίο λοβό (ΑΜΛ) συγκριτικά με τον δεξιό μετωπιαίο λοβό (ΔΜΛ), ο Davidson (1992, 1998) πρότεινε την ασυμμετρία του άλφα ρυθμού (AAP) ως βιοδείκτη στην κατάθλιψη. Σύμφωνα με τη θεωρία του, ο ΑΜΛ σχετίζεται με συμπεριφορές διεκδίκησης/προσέγγισης και την παραγωγή θετικών συναισθημάτων ενώ ο ΔΜΛ με συμπεριφορές αποφυγής/απόσυρσης και την παραγωγή αρνητικών συναισθημάτων. Η αύξηση του άλφα ρυθμού στον ΑΜΛ ερμηνεύτηκε ως υπολειτουργία του πρώτου συστήματος που δημιουργεί την τάση για απόσυρση και αρνητικά συναισθήματα. Προς την ίδια κατεύθυνση, οι Heller και συν., (1997, 1998, 1999) υποστήριζαν ότι στην αγχώδη διαταραχή που υπάρχει το στοιχείο της υπερεγρήγορης, όπως η διαταραχή

μετατραυματικού στρες (PTSD), οι κρίσεις πανικού κ.α., ο άλφα ρυθμός παρουσιάζεται μειωμένος στο δεξί ημισφαίριο και ιδιαίτερα, στις κροταφικές και βρεγματικές περιοχές. Το ίδιο ισχύει και στην αγχώδη διαταραχή που υπάρχει γενικευμένη ανησυχία και συνεχής επανάληψη των αρνητικών σκέψεων, όμως με τη διαφορά ότι υπάρχει μεγαλύτερη ενεργοποίηση του ΑΜΛ λόγω της επιστράτευσης των γλωσσικών περιοχών. Η μείωση του άλφα ρυθμού στο δεξί ημισφαίριο αποδόθηκε στη μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συστήματος της εγρήγορσης.

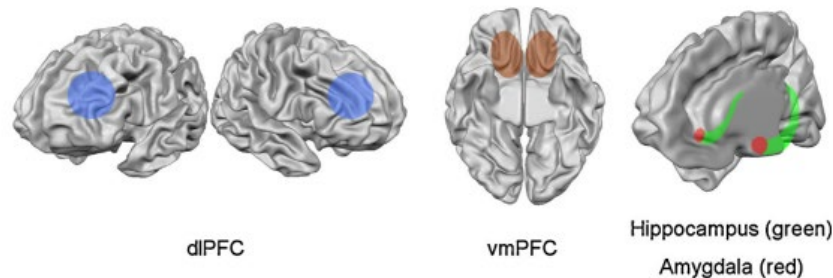
Από τις επόμενες μελέτες που έλαβαν χώρα με σκοπό να ελέγξουν τη διακριτική εγκυρότητα του δείκτη της AAP στην κατάθλιψη και την αγχώδη διαταραχή προέκυψαν ποικίλα αποτελέσματα, τα οποία ξεκαθαρίζουν με τη βοήθεια των μετα-ανάλυσεων. Πιο συγκεκριμένα, οι [Thibodeau και συν., \(2006\)](#) σε μια παλαιότερη μετα-ανάλυση κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μεγαλύτερη ενεργοποίηση (δηλαδή μείωση του άλφα ρυθμού) στον ΔΜΛ συγκριτικά με τον ΑΜΛ και στις δύο διαταραχές ενώ λίγο αργότερα, ο [Jakobi \(2009\)](#) και πιο πρόσφατα, οι [Jesulola και συν., \(2015\)](#) συμφώνησαν ότι υπάρχει μεγαλύτερη ενεργοποίηση του ΔΜΛ (μείωση του άλφα ρυθμού) συγκριτικά με τον ΑΜΛ στην κατάθλιψη. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι [Allen και Reznik \(2015\)](#) στην ανασκόπηση τους υποστηρίζοντας ότι η AAP είναι σημαντικός βιοδείκτης στην κατάθλιψη. Από το σύνολο των μελετών προέκυψε ότι η μεγαλύτερη ενεργοποίηση του ΔΜΛ αντανακλά την απόσυρση που είναι κοινή στις δύο διαταραχές ως μηχανισμός αποφυγής των στρεσογόνων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων. Ενώ, όλοι οι ερευνητές συμφώνησαν ότι η βελτίωση της μεθοδολογίας θα αυξήσει την ευαισθησία και την ακρίβεια του δείκτη της AAP τονίζοντας μεταξύ άλλων τη σημασία του φύλου, της ηλικίας, της συνοσηρότητας, της ύπαρξης υποκατηγοριών στις διαταραχές, της λήψης φαρμακευτικής αγωγής, όπως επίσης και την αναγκαιότητα μέτρησης της ασυμμετρίας σε περισσότερα ηλεκτρόδια ([δείτε επίσης Monni, Collison, Hill, Oumeziane & Foti, 2022](#)).

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί με σκοπό να μελετήσουν τον ρόλο του άλφα ρυθμού στη νοητική λειτουργία και τη σχέση της AAP στους μετωπιαίους λοβούς με τα ελλείμματα στη γνωστική και συναισθηματική επεξεργασία. Ο άλφα ρυθμός (8-12Hz) έχει χαρακτηριστεί ως “βασικός ρυθμός”, καθώς κυριαρχεί στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα κατά τη χαλαρή εγρήγορση και ιδιαίτερα, στον ινιακό λοβό όταν τα μάτια είναι κλειστά και παύει η ενεργοποίησή του από τα οπτικά ερεθίσματα. Στην περίπτωση που ο εγκέφαλος εμπλέκεται σε κάποιο νοητικό έργο, ο άλφα ρυθμός αυξάνεται στο “μετωπο-βρεγματο-κροταφικό δίκτυο” (ECN) όταν απαιτείται διατήρηση της προσοχής και καταστολή των μη-σχετικών πληροφοριών. Βάζοντας τα δεδομένα

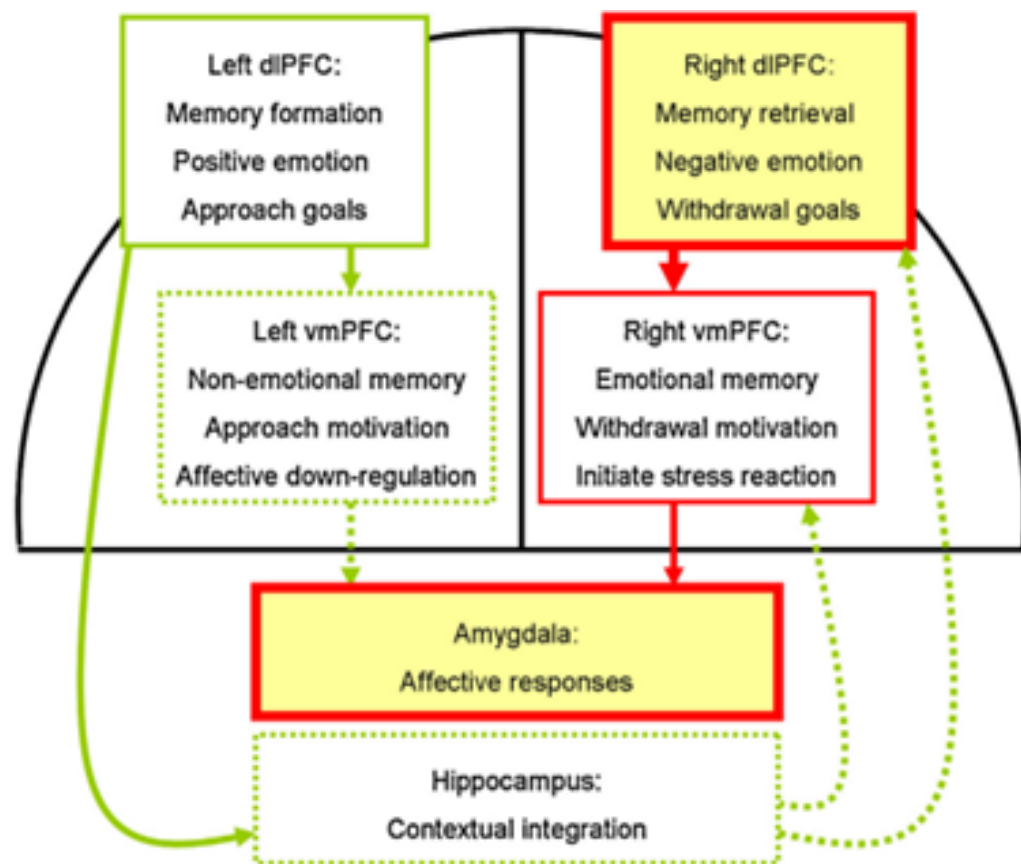
αυτά μαζί, ο άλφα ρυθμός αντανακλά τη λειτουργία της προσοχής και τον εκτελεστικό έλεγχο που ασκεί από “κάτω προς τα πάνω” (down-top) και από “πάνω προς τα κάτω” (top-down) οργανώνοντας την ενεργοποίηση των θαλαμο-φλοιϊκών και φλοιο-φλοιϊκών δικτύων (Bazanov & Vernon, 2014; Cooper, Croft, Dominey, Burgess & Gruzelier, 2003; Klimesch, Sauseng & Hanslmayr, 2007). Η ύπαρξη AAP μεταξύ των μετωπιαίων λοβών στην κατάθλιψη και την αγχώδη διαταραχή έχει σχετιστεί με ελλειμματική επίδοση σε δοκιμασίες που απαιτούν διατήρηση της προσοχής, κυρίως όταν απαιτείται συναισθηματική επεξεργασία και καταστολή των αρνητικών συναισθημάτων, καθώς ένα είδος προκατάληψης της προσοχής υπέρ των αρνητικών ερεθισμάτων φαίνεται να χαρακτηρίζει και τις δύο διαταραχές (για ανασκοπήσεις δείτε Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg & van IJzendoorn, 2007; Gotlib & Joormann, 2010). Επομένως, βάσει όλων των παραπάνω, η AAP στους μετωπιαίους λοβούς υποδηλώνει την αδυναμία της προσοχής να ασκεί διαμέσου της διεργασίας της καταστολής γνωστικό και συναισθηματικό έλεγχο. Η αδυναμία καταστολής και ο βαθμός ενεργοποίησης του φλοιού κρίνεται ανάλογα με το μέγεθος και την πλαγίωση της AAP, όπου ισχύει όσο μεγαλύτερη η άλφα δραστηριότητα τόσο μικρότερη η ενεργοποίηση ενώ ετερόπλευρα συμβαίνει το αντίθετο, η ενεργοποίηση είναι μεγαλύτερη (για ανασκοπήσεις δείτε Allen & Reznik 2015; Eidelman-Rothman, Levy & Feldman, 2016).

Εάν όμως η κατάθλιψη και η αγχώδης διαταραχή έχουν παρόμοια γνωστικά και συναισθηματικά ελλείμματα και οδηγούν και οι δύο στην καταστολή των κοινωνικών συμπεριφορών και στην απόσυρση, και δεδομένου ότι συχνά συνυπάρχουν (Lewinsohn, Zinbarg, Seeley, Lewinsohn & Sack, 1997; Heller & Nitschke, 1998), τότε είναι πιθανό να μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Οι Meyer και συν., (2015) ανέλυσαν σε βάθος τη σχέση της AAP στους μετωπιαίους λοβούς με την ελλειμματική ικανότητα συναισθηματικού ελέγχου στη PTSD, η οποία συνδυάζει την κατάθλιψη με τον έντονο φόβο και την ενεργοποίηση του μηχανισμού του στρες. Από τη μετα-ανάλυσή τους προέκυψε ότι η PTSD σχετίζεται με μεγαλύτερη ενεργοποίηση του ΔΜΛ (λιγότερη άλφα δραστηριότητα) συγκριτικά με τον ΑΜΛ, όπως συμβαίνει και στην κατάθλιψη και γενικότερα τις αγχώδεις διαταραχές (Thibodeau et al., 2006). Στο αναθεωρημένο μοντέλο τους για την AAP, τόνισαν τον ρόλο του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού (dlPFC) στη συναισθηματική επεξεργασία και τον συναισθηματικό έλεγχο. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη ενεργοποίηση του δεξιού dlPFC σχετίζεται με αδυναμία καταστολής των αρνητικών ερεθισμάτων εξαιτίας της ελλιπούς ικανότητας επανεκτίμησης των γεγονότων με λεκτικό τρόπο και ανάσυρσης θετικών συναισθημάτων (υποενεργοποίηση ΑΜΛ). Επίσης, σχετίζεται με την ενεργοποίηση αρνητικών αυτοβιογραφικών μνημών και της

αντίδρασης του στρες (υπέρμετρη στην περίπτωση της PTSD) διαμέσου των προβολών του στον κοιλιακό-ενδιάμεσο τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού (vmPFC) του ίδιου ημισφαιρίου, το οποίο διατηρεί άμεση σχέση με την αμυγδαλή (Εικ.12 και 13).



Εικόνα 12. Το δίκτυο που σχετίζεται με την ΑΑΡ στους μετωπιαίους λοβούς και εξειδικεύεται στη συναισθηματική επεξεργασία και τον έλεγχο της αντίδρασης του στρες (από Meyer και συν., 2015)



Εικόνα 13. Η ασύμμετρη ενεργοποίηση του δεξιού dlPFC και vmPFC έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της αντίδρασης του στρες εξαιτίας της αδυναμίας καταστολής της αμυγδαλής από τον ΑΜΛ, ο οποίος υπό φυσιολογικές συνθήκες αναλαμβάνει τον συναισθηματικό έλεγχο διαμέσου της επανεκτίμησης των γεγονότων και της ανάσχυρης θετικών συναισθημάτων (Meyer et al., 2015)

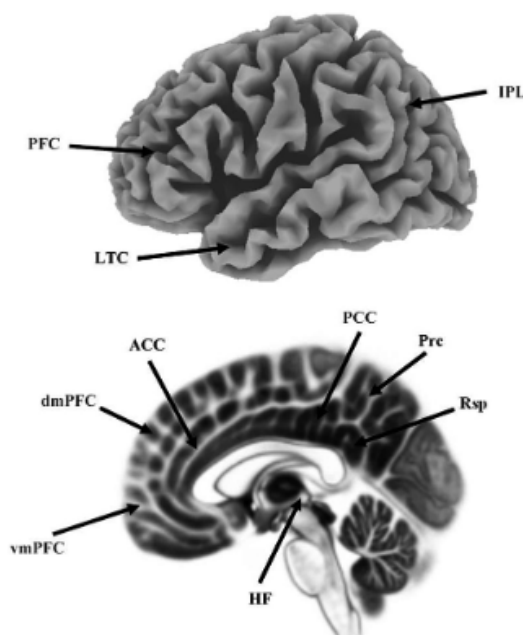
Οι Gable και συν., (2015, 2016, 2019) πρόσφατα πρότειναν μια άλλη εκδοχή αναθεώρησης του μοντέλου της AAP λιγότερο εστιασμένη στο συναίσθημα και περισσότερο εστιασμένη στα κίνητρα συμπεριφοράς, σύμφωνα με την οποία η δυνατότητα καταστολής βασίζεται σε ένα ξεχωριστό σύστημα που αναλαμβάνει την εποπτεία και τον έλεγχο των άλλων δύο, δηλαδή των συστημάτων διεκδίκησης/προσέγγισης και αποφυγής/απόσυρσης. Πιο συγκεκριμένα, η υποενεργοποίηση του ΔΜΛ (αυξημένη άλφα δραστηριότητα) σχετίζεται με χαμηλή ικανότητα καταστολής και έντονη παρορμητικότητα εξαιτίας της υπερίσχυσης των τάσεων διεκδίκησης/προσέγγισης και άμεσης ικανοποίησης (μεγαλύτερη ενεργοποίηση του ΑΜΛ). Η κατάσταση αυτή έχει συνδεθεί με έντονη ευφορία και συμπτώματα μανίας, όπως επίσης και με έντονο θυμό και επιθετική συμπεριφορά. Από την άλλη πλευρά, η ενεργοποίηση του ΔΜΛ σχετίζεται με επιτυχή επίλυση των συναισθηματικών συγκρούσεων και συναισθηματικό έλεγχο ενώ η υπερενεργοποίηση (μειωμένη άλφα δραστηριότητα), με υπερπροσπάθεια καταστολής και ελέγχου του περιβάλλοντος που οδηγεί σε αγχώδη διαταραχή με νευρωτικά στοιχεία (όπως PTSD) και γενικότερα, στην ενεργοποίηση του μηχανισμού του στρες και της απόσυρσης. Όσο πιο μεγάλη είναι η συναισθηματική σύγκρουση τόσο πιο μεγάλη είναι η ενεργοποίηση του συστήματος ελέγχου/καταστολής και του μηχανισμού του στρες (fight or flight, πάλη ή φυγή). Σε αυτό το σημείο το μοντέλο τους συγκλίνει με το μοντέλο των Meyer και συν., (2015), καθώς η ασύμμετρη παρατεταμένη ενεργοποίηση του ΔΜΛ καταλήγει στην αδυναμία καταστολής της αμυγδαλής. Όπως και οι προηγούμενοι ερευνητές, τόνισαν τη σημασία του dlPFC και vmPFC στην ικανότητα καταστολής και συναισθηματικού ελέγχου.

Η σημασία της AAP στους μετωπιαίους λοβούς ως δείκτη της μη-φυσιολογικής λειτουργίας του συστήματος ελέγχου/καταστολής και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στις συναισθηματικές διαταραχές έχει φανεί και από μια άλλη σειρά μελετών που επικεντρώθηκαν σε ένα από τα πυρηνικά χαρακτηριστικά της κατάθλιψης και της αγχώδους διαταραχής, τη συνεχή επανάληψη αρνητικών σκέψεων. Οι Zetsche και συν., (2012, 2018) υποστήριξαν ότι και στις δύο διαταραχές υπάρχει αδυναμία καταστολής των αρνητικών σκέψεων που προκαλεί τη διατήρησή τους στην ενεργό μνήμη ή όπως χαρακτηριστικά έχει επικρατήσει να λέγεται τον “μηρυκασμό” τους. Οι επαναλαμβανόμενες αρνητικές σκέψεις αφορούν κυρίως αυτοβιογραφικά γεγονότα που συνδέονται με την εκάστοτε συνθήκη, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της κοινωνικής φοβίας ανακαλούνται μνήμες σχετικές με την κοινωνική συμπεριφορά (Modini & Abbott, 2016). Όπως είχαν υποστηρίξει οι Heller και συν., (1997, 1998, 1999) και επιβεβαιώθηκε και από άλλους ερευνητές, η νοερή επανάληψη

που παίρνει τη μορφή εσωτερικού διαλόγου σχετίζεται με μεγαλύτερη ενεργοποίηση του ΑΜΛ (λιγότερη άλφα δραστηριότητα) συγκριτικά με τον ΔΜΛ εξαιτίας της ενεργοποίησης των γλωσσικών περιοχών και αφορά ειδικότερα τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (δείτε Mathersul, Williams, Hopkinson & Kemp, 2008; Nusslock, Walden, & Harmon-Jones, 2015). Από την άλλη πλευρά, οι Allen και συν., (2013, 2015) υποστήριξαν ότι στην κατάθλιψη αυξάνεται η συνδετικότητα μεταξύ της αριστερής κατώτερης μετωπιαίας έλικας (IFG) και του μπροστινού τμήματος της έλικας του προσαγωγίου (ACC) με αποτέλεσμα, να δημιουργείται ένα συναισθηματικό-γλωσσικό δίκτυο, το οποίο παρεμβαίνει στη λειτουργία του ΑΜΛ. Σε αυτήν την τελευταία περίπτωση προκύπτει υποενεργοποίηση του ΑΜΛ που καταλήγει σε αποτυχία επανεκτίμησης των γεγονότων (Johnstone, van Reekum, Urry, Kalin & Davidson, 2007). Αν και οι δύο θεωρίες εξηγούν διαφορετικά την ΑΑΡ, όπως και τα δύο προηγούμενα μοντέλα (Gable et al., 2016; Meyer, 2015), ωστόσο σε όλες τις περιπτώσεις δίνεται έμφαση στη συνδετικότητα μεταξύ των μετωπιαίων λοβών και τη δυνατότητα καταστολής του ενός από τον άλλον, η οποία διαταράσσεται καταλήγοντας σε έναν φαύλο κύκλο αδυναμίας άσκησης συναισθηματικού ελέγχου.

Σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα που προκύπτουν με τη χρήση fMRI, αλλαγές στη συνδετικότητα μέσα στο δίκτυο αυτόματης λειτουργίας (default mode network-DSM) χαρακτηρίζουν και τις δύο διαταραχές (Coutinho, Fernandesl, Soares, Maia, Gonçalves & Sampaio, 2015). Το DMN ενεργοποιείται κατά τη χαλαρή εγρήγορση και αποτελείται από το κοιλιακό και το οπίσθιο τμήμα του μέσου προμετωπιαίου φλοιού (vmPFC και dmPFC), το εμπρόσθιο και οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (ACC, PCC) και από κροταφικές και βρεγματικές περιοχές συμπεριλαμβανομένου του ιπποκάμπου (Raichle, 2001; 2015) (Εικ.14). Μεταξύ των πιο σταθερών ευρημάτων είναι ότι όταν η προσοχή στρέφεται ‘‘προς τα μέσα’’ και παράγονται επαναλαμβανόμενες αρνητικές σκέψεις αναφορικά με τον εαυτό, όπως στην περίπτωση της κατάθλιψης και της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, τότε αυξάνεται η συνδετικότητα στο μπροστινό τμήμα του DSM. Ταυτόχρονα, μειώνεται η συνδετικότητα στο οπίσθιο τμήμα του DSM και ιδιαίτερα, μέσα στο ‘‘μετωπο-κροταφο-βρεγματικό’’ δίκτυο (ECN) που έχει ως αποτέλεσμα χαμηλή απόκριση στα εξωτερικά ερεθίσματα και μειωμένη ικανότητα για έλεγχο/καταστολή (Coutinho et al., 2015; Borserio, Sharpley, Bitsika et al., 2021). Τα ευρήματα αυτά συγκλίνουν με τη θεωρία των Allen και συν., (2013, 2015) περί δημιουργίας ενός συναισθηματικού-γλωσσικού υποδικτύου (δείτε επίσης Hamilton, Farmer, Fogelman & Gotlib, 2015) ενώ επιβεβαιώνουν την άποψη ότι υπάρχουν δύο ξεχωριστά υποδίκτυα με ανταγωνιστική λειτουργία (Song, Long, Wang, Zhang & Lee,

2022). Από την άλλη πλευρά, όταν η προσοχή στρέφεται “προς τα έξω” και υπάρχει υπερεγρήγορη/υπερετοιμότητα για τον εντοπισμό/αντιμετώπιση των κινδύνων και ενεργοποίηση του μηχανισμού του στρες, όπως στην περίπτωση της PTSD, τότε αυξάνεται η συνδετικότητα μέσα στο “μετωπο-κροταφο-βρεγματικό δίκτυο” (ECN) και μεταξύ των μετωπιαίων περιοχών και της αμυγδαλής (Akiki, Averill & Abdallah, 2017). Ειδικότερα, οι Zhang και συν. (2018) έδειξαν ότι η ασύμμετρη ενεργοποίηση του ΔΜΛ σχετίζεται με την ενεργοποίηση του μηχανισμού του στρες και της λειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επιβεβαιώνοντας τις θεωρίες των Meyer και συν., (2015) και Gable και συν., (2015). Σε κάθε περίπτωση, η διαδικασία της επαναξιολόγησης των γεγονότων φαίνεται να έχει θετική επίδραση στον συναισθηματικό έλεγχο (μείωση της αντίδρασης του στρες, της επαναληπτικότητας των αρνητικών σκέψεων και της προσκόλλησης στα αρνητικά γεγονότα), καθώς μειώνει την ασυμμετρία ενεργοποιώντας τον ΑΜΛ και ιδιαίτερα, τον vmPFC που εξειδικεύεται στον από “πάνω προς τα κάτω” έλεγχο της αμυγδαλής (Johnstone et al., 2007; Lewis, Yoo & Joormann, 2017; Li, Li & Cao, 2021).



Εικόνα 14. Το δίκτυο αυτόματης λειτουργίας (default mode network): κοιλιακό και οπίσθιο τμήμα μέσων προμετωπιαίου φλοιού (vmPFC και dmPFC), εμπρόσθιο και οπίσθιο τμήμα έλικας προσαγωγίου (ACC, PCC), προμετωπιαίος φλοιός (PFC), πλάγιος κροταφικός φλοιός (LTC), κατώτερος βρεγματικός λοβός (IPL), προσφηνοειδές λοβίο (precuneus), σπληνίο μεσολόβιου (Rsp), ιπποκάμπεϊος σχηματισμός (HF) (από Borserio et al., 2021)

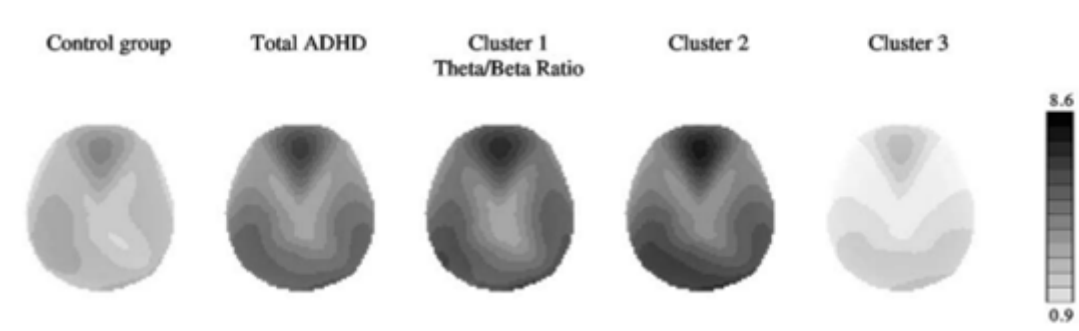
2.2.2 Αναλογία Θήτα/Βήτα: Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας

Η αύξηση του θήτα ρυθμού στα κεντρικά και τα μετωπιαία ηλεκτρόδια συνδέθηκε για πρώτη φορά με την υπερκινητικότητα και την παρορμητικότητα στα μέσα του προηγούμενου αιώνα και θεωρήθηκε χαρακτηριστικό παιδιών με προβλήματα στη συμπεριφορά τους (Walter & Dovey, 1944). Στη συνέχεια, από την εφαρμογή του π-HEG προέκυπτε σταθερά ότι στη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) υπάρχει αύξηση του θήτα ρυθμού (4-7 Hz) ή/και μείωση του βήτα ρυθμού (14-30) και τα ευρήματα αυτά οδήγησαν τους Lubar και συν., (1991) να προτείνουν τον λόγο της δύναμης του θήτα ρυθμού προς τον βήτα ρυθμό ή αλλιώς την αναλογία θήτα/βήτα (theta/beta ratio-TBR), όπως έχει επικρατήσει να λέγεται, ως βιοδείκτη στη ΔΕΠΥ. Διερευνώντας τη διακριτική εγκυρότητα του δείκτη TBR στη ΔΕΠΥ, οι Monastra και συν., (1999) έδειξαν 86% ευαισθησία και 98% ακρίβεια. Παρομοίως, οι Snyder και συν., (2008) έδειξαν 87% ευαισθησία και 94% ακρίβεια ενώ τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές (για παράδειγμα Quintana, Snyder, Purnell, Aponte & Sita, 2007). Το 2013 ο Αμερικανικός οργανισμός φαρμάκων (FDA) ενέκρινε το σύστημα NEBA (Neuropsychiatric EEG-Based ADHD Assessment Aid) ως ιατρικό μηχανήμα βασισμένο στην ηλεκτροεγκεφαλογραφία για τη μέτρηση του δείκτη TBR, κατάλληλο να συνεισφέρει στη διάγνωση παιδιών με ΔΕΠΥ ηλικίας 6-17 χρονών (The Department of Health & Human Services, Food and Drug Administration, 2013).

Παρόλα αυτά, τα επόμενα χρόνια συσσωρεύτηκαν στη βιβλιογραφία αρκετά δεδομένα που αμφισβήτησαν τη διακριτική ικανότητα του δείκτη TBR στη ΔΕΠΥ δείχνοντας ποσοστά κάτω από 60% για την ευαισθησία και την ακρίβεια (Arns, 2012; Buyck & Wiersema, 2014; Liechti, Valko, Müller et al., 2013; Origim, Kropotov & Hestad, 2012). Από τις μελέτες αυτές αναδύθηκαν μεταβλητές που επηρεάζουν τον δείκτη TBR και στοιχεία που βοήθησαν στην περαιτέρω κατανόηση της ΔΕΠΥ. Μεταξύ άλλων διαφάνηκε ότι ο δείκτης TBR επηρεάζεται από την ηλικία και πιο συγκεκριμένα, όσο αυξάνεται η ηλικία στα παιδιά τόσο μειώνεται ο δείκτης TBR (Buyck & Wiersema, 2014; Kropotov, 2016; Liechti et al., 2013; Saad, 2018) (δείτε Παρ. Εικ.3). Επίσης, η αύξηση της ηλικίας επηρεάζει ορισμένα χαρακτηριστικά της ΔΕΠΥ ενώ άλλα όχι. Ειδικότερα, η υπερκινητικότητα παρουσιάζει ύφεση ενώ η προσοχή παραμένει μειωμένη στους ενήλικες (Clark, Barry, Dupuy et al., 2011). Από τη μετα-ανάλυση του Arns και συν., (2013) προέκυψε ότι υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της χρονολογίας διεξαγωγής των μελετών και του δείκτη TBR. Πιο συγκεκριμένα, ο δείκτης αυξήθηκε στον φυσιολογικό πληθυσμό από το 2003 και μετά, γεγονός που πιθανότατα σχετίζεται με αλλαγές στις

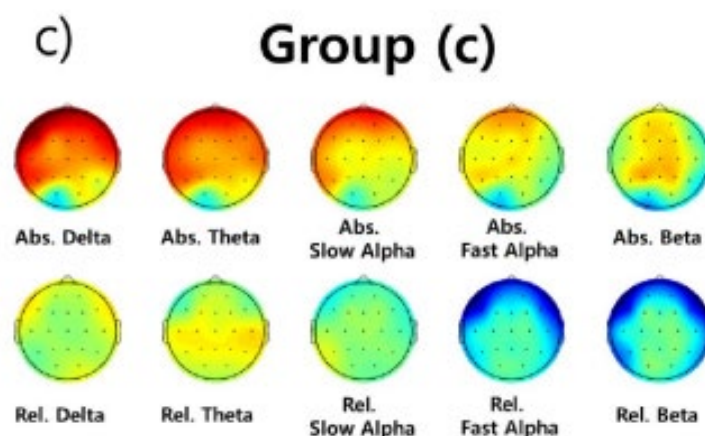
συνήθειες των παιδιών, όπως ο έλλειψη ύπνου λόγω της παρατεταμένης χρήσης ηλεκτρονικών μέσων. Τέλος, διαφάνηκε ότι ο δείκτης TBR επηρεάζεται από την ύπαρξη συνοσηρότητας (Snyder & Hall, 2012) και από την χαμηλή επικρατούσα άλφα συχνότητα (alpha peak frequency-APF) (Lansbergen, Arns, van Dongen-Boomsma, Spronk & Buitelaar, 2011; Saad et al., 2018) και επιπλέον, ότι υπάρχουν πολλές υποκατηγορίες στη ΔΕΠΥ (Loo, 2013). Οι Buyck και Wiersema, (2014) κατέληξαν ότι ο δείκτης TBR έχει διαγνωστική αξία για μια μεγάλη ομάδα παιδιών με ΔΕΠΥ.

Οι Clark και συν., (2001) είχαν προηγουμένα τονίσει ότι η ΔΕΠΥ δεν θα πρέπει να θεωρείται ομοιογενής ομάδα και είχαν δείξει ότι υπάρχουν τρεις υποκατηγορίες με διαφορετικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά χαρακτηριστικά. Στη μελέτη τους συμπεριέλαβαν μεγάλο δείγμα από αγόρια με ΔΕΠΥ (N=184) συγκεκριμένου ηλικιακού φάσματος (8-12 χρονών) που συνδύαζαν και τα τρία χαρακτηριστικά της διαταραχής, δηλαδή ελλειμματική προσοχή, υπερκινητικότητα και παρορμητικότητα, τα οποία επιλέχθηκαν βάσει πολλαπλών κριτηρίων (δεξιόχειρες, μη-λήψη φαρμακευτικής αγωγής, χωρίς ιστορικό νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών κ.α.) ενώ υποβλήθηκαν και σε νευροψυχολογική αξιολόγηση προκειμένου να αποκλειστεί η νοητική υστέρηση και οι μαθησιακές δυσκολίες. Από την ανάλυση παραγόντων προέκυψαν τρεις υποκατηγορίες, δύο εκ των οποίων εμφάνισαν τα τυπικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά χαρακτηριστικά της ΔΕΠΥ, δηλαδή αύξηση του θήτα ρυθμού και μείωση του βήτα ρυθμού (Εικ.15). Η πρώτη κατηγορία χαρακτηρίζεται από αύξηση του θήτα ρυθμού στις μετωπιαίες περιοχές και γενικότερη μείωση του βήτα ρυθμού (αυξημένο άλφα στις ινιακές περιοχές). Επειδή ο βήτα ρυθμός έχει συνδεθεί με την εγρήγορση, θεωρήθηκε ότι στην κατηγορία αυτή υπάρχει υποενεργοποίηση του φλοιού. Η δεύτερη κατηγορία χαρακτηρίζεται από γενικότερη αύξηση των χαμηλών συχνοτήτων θήτα και δέλτα και μείωση των πιο υψηλών συχνοτήτων βήτα και άλφα, δηλαδή από μεγαλύτερη υποενεργοποίηση του φλοιού. Η κατηγορία αυτή θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει καλύτερα τον συνδυασμένο τύπο και η επιβράδυνση της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής δραστηριότητας αποδόθηκε στην καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η τρίτη κατηγορία χαρακτηρίζεται από αύξηση του βήτα ρυθμού και μείωση του άλφα ρυθμού στις μετωπιαίες περιοχές. Επειδή η βήτα δραστηριότητα παρουσιάζεται στις ίδιες περιοχές που παρουσιαζόταν η θήτα δραστηριότητα στην πρώτη κατηγορία και σχετίζεται με αλλαγές στη συμπεριφορά προς την αντίθετη όμως κατεύθυνση, όπως έντονες εκδηλώσεις θυμού (temper tantrum), θεωρήθηκε ότι στην κατηγορία αυτή υπάρχει υπερενεργοποίηση στον φλοιό.



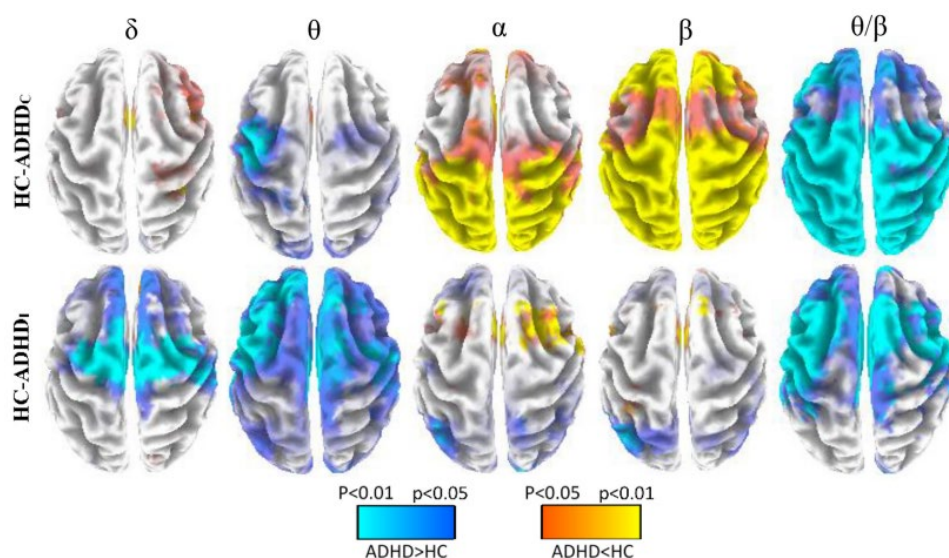
Χαρτογράφηση του δείκτη TBR στις τρεις υποκατηγορίες της ΔΕΠΥ και στην ομάδα ελέγχου. Η πρώτη και η δεύτερη υποκατηγορία (cluster 1 & 2) παρουσιάζει αύξηση του δείκτη TBR (από Clarke et al. 2001)

Σύμφωνα με πολύ πρόσφατες μελέτες, πράγματι υπάρχουν υποκατηγορίες στη ΔΕΠΥ που διακρίνονται νευροφυσιολογικά και ο δείκτης TBR είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε μια μεγάλη ομάδα παιδιών με ΔΕΠΥ. Αναλυτικότερα, οι Byeon και συν., (2020) εφαρμόζοντας ανάλυση παραγόντων σε δείγμα παιδιών με ΔΕΠΥ (N=74) ηλικιακού φάσματος 7-12 χρονών βρήκαν τρεις υποκατηγορίες όμοιες με αυτές του Clark και συν., (2001) και έδειξαν ότι ο δείκτης TBR αυξάνεται στην υποκατηγορία που χαρακτηρίζεται από μειωμένη εγρήγορση. Ειδικότερα, η κατηγορία αυτή παρουσίασε αύξηση του θήτα και μείωση του βήτα ρυθμού και θεωρήθηκε ότι αντιστοιχεί στην πρώτη υποκατηγορία της προηγούμενης μελέτης, η οποία αντιπροσωπεύει τον αφηρημένο τύπο (Εικ.16). Αξιοσημείωτο είναι ότι ανέδειξαν και μια τρίτη κατηγορία που χαρακτηρίζεται από αύξηση του άλφα ρυθμού υποστηρίζοντας ότι σχετίζεται με την ύπαρξη κατάθλιψης (δείτε επίσης Lenartowicz, Mazaheri, Jensen & Loo, 2018). Επίσης, οι Ahmadi και συν., (2020) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο eLORETA (exact low-resolution electromagnetic tomography) μελέτησαν τις διαφορές στην παραγωγή των συχνοτήτων



Εικόνα 16. Η υποκατηγορία που χαρακτηρίζεται από μειωμένη εγρήγορση στην οποία ο δείκτης TBR παρουσιάζεται αυξημένος (από Byeon et al., 2020)

στο βάθος του εγκεφάλου μεταξύ της ομάδας παιδιών με ΔΕΠΥ (N=40) ηλικίας 8-16 ετών και της αντίστοιχης ομάδας των φυσιολογικών. Ο συνδυασμένος τύπος, όπου συνυπάρχουν όλα τα χαρακτηριστικά της ΔΕΠΥ (ελλειμματική προσοχή, υπερκινητικότητα, παρορμητικότητα), παρουσίαζε μια γενικότερη αύξηση του δείκτη TBR σε όλες τις εγκεφαλικές περιοχές, η οποία οφειλόταν περισσότερο στη μείωση του βήτα ρυθμού μέσα στον εγκέφαλο. Ο αφηρημένος τύπος (μειωμένη εγρήγορση) παρουσίαζε αύξηση του δείκτη TBR σε όλες τις περιοχές εκτός από το πίσω τμήμα του εγκεφάλου, η οποία οφειλόταν περισσότερο στην αύξηση του θήτα ρυθμού μέσα στον εγκέφαλο (Εικ.17). Δηλαδή ο δείκτης TBR αποδείχτηκε αποτελεσματικός στο να διακρίνει τον συνδυασμένο και τον αφηρημένο τύπο της ΔΕΠΥ από την ομάδα των “φυσιολογικών” παιδιών αλλά σε κάθε περίπτωση προέκυπτε με διαφορετικό τρόπο αντανακλώντας πιθανότατα διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Σύμφωνα με τους ίδιους, το πρώτο προφίλ αντιστοιχεί στην πρώτη υποκατηγορία της μελέτης του Clark και συν., (2001) ενώ το δεύτερο προφίλ, επειδή επιπλέον παρουσιάζει αύξηση του δέλτα και του βήτα ρυθμού (στις ινιακές περιοχές), συνδυάζει τις άλλες δύο. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη έδειξαν ότι παρόλο που με την αύξηση της ηλικίας μειώνονται οι χαμηλές συχνότητες (δέλτα και θήτα) και αυξάνονται οι υψηλές (άλφα και βήτα) στη ΔΕΠΥ όπως και στην ομάδα ελέγχου, οι αλλαγές αυτές λαμβάνουν χώρα με πιο αργό ρυθμό στη ΔΕΠΥ γεγονός που υποδηλώνει καθυστέρηση στην ανάπτυξη.



Εικόνα 17. Ο δείκτης TBR παρουσιάζεται αυξημένος στον συνδυασμένο και τον αφηρημένο τύπο της ΔΕΠΥ ωστόσο στην πρώτη περίπτωση προκύπτει περισσότερο ως αποτέλεσμα της μείωσης του βήτα ρυθμού ενώ στην δεύτερη, ως αποτέλεσμα της αύξησης του θήτα ρυθμού (από Ahmadi et al., 2020)

Για το τέλος αφέθηκε μια ακόμη μελέτη εξίσου σημαντική, εκείνη των [Bussalib και συν., \(2019\)](#), από την οποία προέκυψε ότι υπάρχουν δύο υποκατηγορίες ακόμη και μέσα στην ομάδα της ΔΕΠΥ με υψηλό TBR, μια εκ των οποίων έχει πραγματικά υψηλό δείκτη TBR. Τα αποτελέσματά της μελέτης αυτής συγκλίνουν με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, σύμφωνα με τα οποία στη ΔΕΠΥ τείνουν να συμπεριλαμβάνονται άτομα με χαμηλή PAF που αυξάνουν τον μέσο όρο του θήτα ρυθμού (ο άλφα ρυθμός προσμετράται ως θήτα) και κατά συνέπεια, τον δείκτη TBR ([Arns, 2012; Lansbergen et al., 2011](#)). Μάλιστα, οι δύο υποκατηγορίες φαίνεται να ανταποκρίνονται διαφορετικά στη φαρμακευτική αγωγή, με την υποκατηγορία του χαμηλού θήτα ρυθμού να ανταποκρίνεται καλύτερα στα διεγερτικά φάρμακα ([Arns et al. 2008](#)). Σήμερα, όλο και περισσότεροι ερευνητές υπογραμμίζουν τη σημασία της διάκρισης μεταξύ των δύο υποκατηγοριών υπολογίζοντας εξατομικευμένα το εύρος του θήτα και του βήτα ρυθμού βάσει της ατομικής PAF (PAF-5Hz, PAF-1Hz και PAF+3Hz, PAF+12 Hz αντίστοιχα) προκειμένου να αυξηθεί ακόμη περισσότερο η διακριτική εγκυρότητα του δείκτη TBR και να καθοριστεί η καλύτερη δυνατή θεραπεία ([Bussalib, Collin, Barthélemy et al., 2019; Pérez-Elvira, Oltra-Cucarella, Carrobbles, Teodoru, Bacila & Neamtu, 2022; Saad et al., 2018](#)).

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, ο δείκτης TBR παρουσιάζεται αυξημένος στον αφηρημένο αλλά και συνδυασμένο τύπο της ΔΕΠΥ, παρόλο που οι κατηγορίες αυτές όπως ορίζονται νευροφυσιολογικά στις διάφορες μελέτες δεν αντιστοιχούν απόλυτα στις κατηγορίες που ορίζει το DSM-5. Η ηλικία ([Παρ. Εικ.3](#)) και η χαμηλή PAF, η οποία έχει συνδεθεί με καθυστέρηση στην ανάπτυξη, δύναται να επηρεάζουν τον δείκτη TBR και επομένως, ο έλεγχος των συγκεκριμένων μεταβλητών είναι απαραίτητος προκειμένου να οριστούν καλύτερα τα νευροφυσιολογικά προφίλ και να απαντηθούν ερωτήματα σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στις διάφορες υποκατηγορίες της ΔΕΠΥ. Σύμφωνα με τους [Saad και συν., \(2018\)](#), η αύξηση του δείκτη TBR αντανακλά καθυστέρηση της ανάπτυξης στον ανιόντα δικτυωτό σχηματισμό που ευθύνεται για την ελλειμματική επικοινωνία θαλάμου-φλοιού έχοντας ως αποτέλεσμα την υποενεργοποίηση του φλοιού. Η άποψη αυτή συνταιριάζει τις δύο θεωρίες περί καθυστέρησης στην ανάπτυξη και μειωμένης εγρήγορσης ([Clark et al, 2001](#)). Προς την ίδια κατεύθυνση, άλλες έρευνες έχουν δείξει ότι η αύξηση του δείκτη TBR αντανακλά την ελλειμματική λειτουργία της προσοχής να καταστέλλει τα μη-σχετικά ερεθίσματα ([Zhang, Roodenrys, Li et al., 2017](#)) και πιο συγκεκριμένα, την υποενεργοποίηση του “μετωπο-βρεγματο-κροταφικού δικτύου” που εξειδικεύεται στον από “πάνω προς τα κάτω” εκτελεστικό έλεγχο (ECN) εξαιτίας της ενεργοποίησης του DMN και της

παρατεταμένης νοητικής περιπλάνηση/ονειροπόλησης (Sidlauskekaite Sonuga-Barke, Roeyers & Wiersema 2016; van Son, de Rover, De Blasio, van der Does, Barry & Putman, 2022). Η μειωμένη συνδετικότητα ανάμεσα στα δύο δίκτυα δυσχεραίνει την επικοινωνία τους και φαίνεται να ευθύνεται για την ανισορροπία στη λειτουργία τους (Zhang, Zhao, Cao et al., 2020). Ειδικά η ελλειμματική ικανότητα καταστολής των κινητικών απαντήσεων (παρορμητικότητα, υπερκινητικότητα) έχει σχετιστεί με μειωμένη ανάπτυξη και υποενεργοποίηση των δομών μέσα στο μετωποαβδωτό κύκλωμα (frontostriatal circuit) που εξειδικεύεται στην αισθησιοκινητική λειτουργία (Casey, Castellanos, Giedd et al., 1997; Cortese, Kelly, Chabernaud et al., 2012).

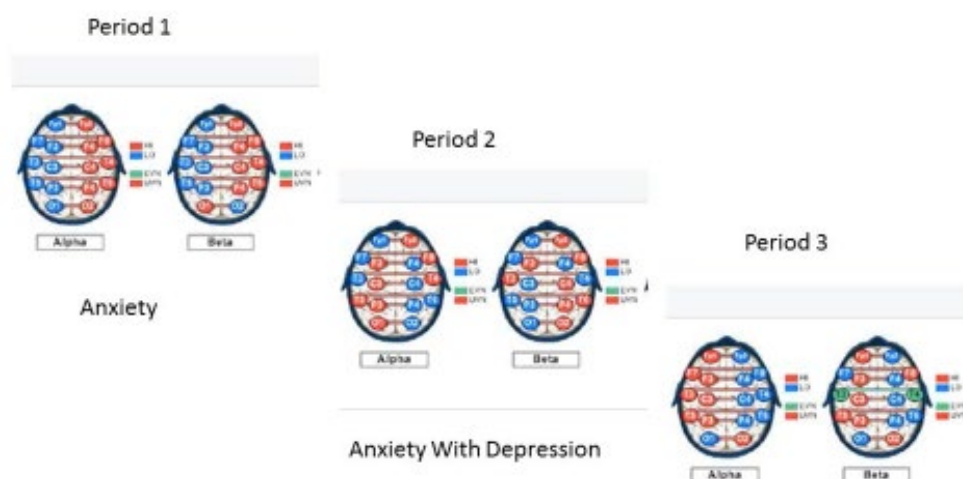
2.2.3 Αύξηση Βήτα Ρυθμού: Αγχώδης Διαταραχή

Αρχικά ο βήτα ρυθμός συνδέθηκε με την αισθησιοκινητική λειτουργία, καθώς μειώνεται πριν και κατά τη διάρκεια της κινητικής απάντησης, δηλαδή κατά την προετοιμασία και εκτέλεση των κινήσεων (Jenkinson & Brown, 2011). Επιπλέον, η αύξηση του βήτα ρυθμού έχει συνδεθεί με τις κινητικές διαταραχές, όπως η νόσος του Parkinson, η δυστονία κ.α. (Piña-Fuentes, van Dijk, Drost et al., 2019) αλλά και με την αγχώδη διαταραχή (Shen, Li, Fang et al., 2022), όπου και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει ένα είδος ακαμψίας μέσα στα νευρωνικά δίκτυα που ευνοεί μια έντονη και αποκλειστική επικοινωνία μεταξύ συγκεκριμένων περιοχών. Αυτό σημαίνει ότι η αυξημένη παραγωγή του βήτα ρυθμού είναι πιθανό να μπλοκάρει τον από “πάνω προς τα κάτω” έλεγχο, ο οποίος οργανώνει, διαμέσου της καταστολής, τον συγχρονισμό στις χαμηλές συχνότητες που είναι απαραίτητος για την ομαλή επικοινωνία μεταξύ των απομακρυσμένων περιοχών και τη συνδυαστική επεξεργασία των πληροφοριών (Engel & Fries, 2010). Πράγματι, όπως έχουν δείξει διάφορες μελέτες, η μείωση της βήτα δραστηριότητας διευκολύνει την προσοχή σε νέα ερεθίσματα ενώ η αύξηση της βήτα δραστηριότητας παρεμποδίζει την ικανότητα οπτικοκινητικής μάθησης στην περίπτωση που απαιτείται ανανέωση των προσδοκιών (Shin, Law, Tsutsui, Moore & Jones, 2017; Sporn, Hein & Herrojo Ruiz, 2020; van Ede, de Lange, Jensen & Maris 2011). Επιπλέον, από μια άλλη μελέτη διαφάνηκε ότι η αγχώδης διαταραχή, η ανασφάλεια, ο πανικός και η φοβία σχετίζονται με αύξηση της βήτα δραστηριότητας και πιο συγκεκριμένα, των υψηλών βήτα συχνοτήτων στα ηλεκτρόδια T3/T4. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη που έδωσε έμφαση στη διάκριση των βήτα συχνοτήτων, η παραγωγή του χαμηλού βήτα ρυθμού (sensory motor rhythm-SMR) είναι απαραίτητη όταν απαιτείται εγρήγορση και νοητική επεξεργασία και βασίζεται στα θαλαμοφλοιϊκά κυκλώματα και ιδιαίτερα, στον

αισθησιοκινητικό φλοιό. Από την άλλη πλευρά, η παραγωγή υψηλών βήτα συχνοτήτων στις κροταφικές περιοχές αντανακλά την ενεργοποίηση της αμυγδαλής, δηλαδή με άλλα λόγια την αποτυχία του από ‘‘πάνω προς τα κάτω’’ συναισθηματικού ελέγχου (Ribas, Ribas, Nóbrega et al., 2018).

Οι Heller και συν., (1993, 1995, 1997) ήταν οι πρώτοι ερευνητές που έδειξαν ότι η αύξηση της ενεργοποίησης του δεξιού ημισφαιρίου και ιδιαίτερα, στις κροταφικές και βρεγματικές περιοχές, σχετίζεται με την αγχώδη διαταραχή στην οποία ενυπάρχει το στοιχείο της υπερεγρήγορης (δείτε επίσης Bruder, Fong, Tenke, Leite, Towey et al., 1997). Έπειτα, ακολούθησαν κι άλλες μελέτες που επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα συνδέοντας την αύξηση του βήτα ρυθμού με την αγχώδη διαταραχή και την υπερεγρήγορη, ωστόσο τα αποτελέσματα δεν ήταν τόσο σταθερά ως προς τον ακριβή εντοπισμό της βήτα δραστηριότητας και την ύπαρξη ημισφαιρικής ασυμμετρίας (Shen et al., 2022; Wang, Lin, Fan et al., 2019). Όπως φαίνεται, η ύπαρξη υποτύπων και διαφορετικών σταδίων στην αγχώδη διαταραχή είναι παράγοντες που παρεμβαίνουν στα αποτελέσματα και εξηγούν την ασυμφωνία. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τους Heller και συν., (1993, 1995, 1997) υπάρχουν δύο υπότυποι στην αγχώδη διαταραχή, ο τύπος της αυξημένης εγρήγορης για την αντιμετώπιση άμεσων κινδύνων (PTSD, διαταραχή πανικού) και ο τύπος της γενικευμένης ανησυχίας που αφορά κυρίως μελλοντικές καταστάσεις, οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετικό νευροφυσιολογικό προφίλ (δείτε ενότητα 2.2.1). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη τους με τη χρήση fMRI, έδειξαν ότι η αυξημένη ενεργοποίηση των κροταφοβρεγματικών περιοχών του δεξιού ημισφαιρίου χαρακτηρίζει τον τύπο της υπερεγρήγορης ενώ η αυξημένη ενεργοποίηση του ΑΜΛ χαρακτηρίζει τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (Engels, Heller, Mohanty et al., 2007) (δείτε Παρ. Εικ.4). Ταυτόχρονα, όπως έχουν δείξει άλλες μελέτες υπάρχει και ένας τρίτος τύπος στην αγχώδη διαταραχή, αυτός της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής, που σχετίζεται με αύξηση του βήτα ρυθμού, κυρίως μέσα στο δίκτυο που ενώνει τον κογχυκομετωπιαίο φλοιό (orbitofrontal cortex), τα βασικά γάγγλια (basal ganglia) και τον ACC (Kamaradova, Brunovsky, Prasko et al., 2018; Krause, Folkerts, Karch et al. 2016; Velikova, Locatelli, Insacco, Smeraldi, Comi & Leocani, 2010). Επιπλέον, οι Soutar και Longo (2011) έχουν επισημάνει την ύπαρξη πολλών σταδίων στην αγχώδη διαταραχή που χαρακτηρίζονται από διαφορετικό νευροφυσιολογικό προφίλ. Σε γενικές γραμμές, η έναρξη της διαταραχής ξεκινά με αύξηση της βήτα δραστηριότητας στο δεξί ημισφαίριο (και μείωση της άλφα δραστηριότητας στο αριστερό ημισφαίριο), η οποία σηματοδοτεί την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Εικ.18). Έπειτα, ακολουθεί μια ενδιάμεση φάση όπου αναπτύσσεται περισσότερη άλφα

δραστηριότητα στο αριστερό ημισφαίριο ως αποτέλεσμα αντισταθμιστικών μηχανισμών προκειμένου να εξισορροπηθεί η υπέρμετρη βήτα δραστηριότητα ετερόπλευρα. Στο σημείο αυτό, οι συμπεριφορές αποφυγής/απόσυρσης παρέχουν τη δυνατότητα για ανάκαμψη. Στην τελευταία φάση, λαμβάνει χώρα αντιστροφή της αρχικής ασυμμετρίας, δηλαδή αύξηση της βήτα και ιδιαίτερα της άλφα δραστηριότητας στο αριστερό ημισφαίριο, γεγονός που πιθανότατα υποδηλώνει ότι η αγχώδης διαταραχή μετατρέπεται σε κατάθλιψη λόγω της νευροτοξικότητας από την παρατεταμένη ενεργοποίηση ετερόπλευρα και την ελλειμματική λειτουργία των μιτοχονδρίων που οδηγεί στην ενεργοποίηση αποπτωτικών μηχανισμών και σταδιακά στον κυτταρικό θάνατο (Wager-Smith & Markou, 2011). Βάσει αυτής της θεωρίας εξηγούνται τα υψηλά ποσοστά συνοσηρότητας (60%) που προκύπτουν ανάμεσα στις δύο διαταραχές (Kessler, Berglund, Demler et al., 2003).

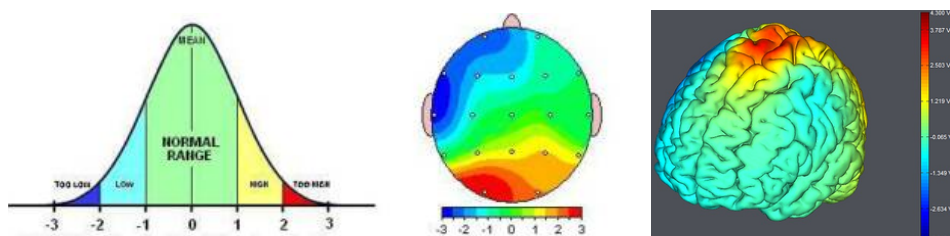


Εικόνα 18. Διαφορετικές φάσεις της αγχώδους διαταραχής χαρακτηρίζονται από διαφορετικά νευροφυσιολογικά προφίλ (από Soutar, 2011)

Τέλος, παρόλο που ο δείκτης TBR παρουσιάζεται σταθερά αυξημένος σε μια μεγάλη ομάδα παιδιών με ΔΕΠΥ, είναι ωστόσο πιθανό, όπως ειπώθηκε προηγουμένως, να σημειώνεται αύξηση του βήτα ρυθμού σε μια άλλη μικρότερη υποομάδα (Clark et al., 2001). Η αύξηση του βήτα ρυθμού στη ΔΕΠΥ έχει σχετιστεί με υπερεγρήγορη και αδυναμία συναισθηματικού ελέγχου και σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, υποδηλώνει την ύπαρξη αγχώδους διαταραχής (Chabot & Serfontein 1996; Li, Zhao, Huang, Cao & Johnstone, 2019; Kropotov, 2016) ενώ σύμφωνα με κάποιους άλλους, την ύπαρξη εναντιωματικής διαταραχής (Chiarenza, Villa, Galan, Valdes-Sosa & Bosch-Bayard, 2018; Meier, Perrig & Koenig, 2014).

2.3 Χαρτογράφηση και Απεικόνιση της Εγκεφαλικής Δραστηριότητας

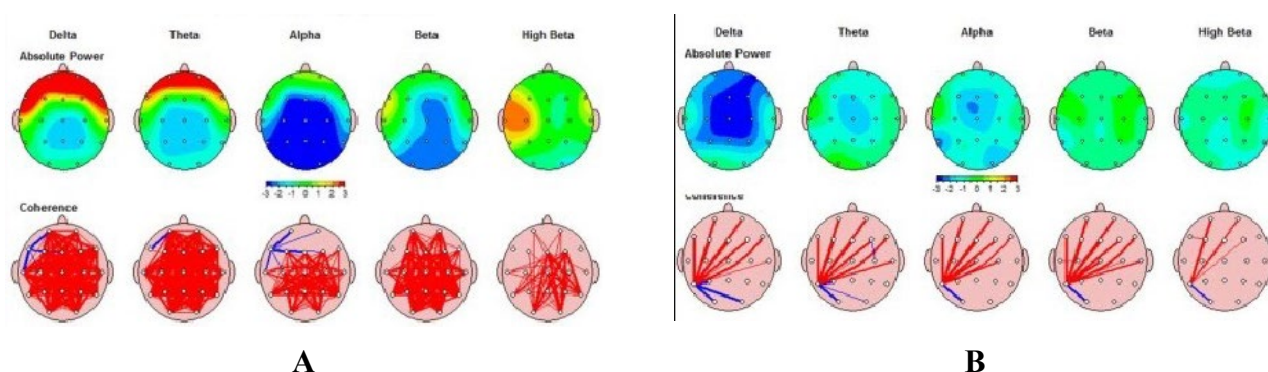
Ένα ακόμη πλεονέκτημα της π-HEG είναι η δυνατότητα χαρτογράφησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας, δηλαδή αναπαράστασης των αποτελεσμάτων της ποσοτικής ανάλυσης επάνω σε εικονικά μοντέλα εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, ειδικά προγράμματα αναλαμβάνουν να αντιστοιχήσουν τις τυπικές τιμές (z-scores) για κάθε μεταβλητή σε μια χρωματική κλίμακα και έπειτα να τοποθετήσουν τα χρώματα που αντιστοιχούν στις τιμές της μεταβλητής για κάθε άτομο ξεχωριστά σε διαγράμματα δύο ή τριών αξόνων, οι συντεταγμένες των οποίων αντιπροσωπεύουν σημεία του εγκεφάλου (Εικ.19). Επάνω στη χρωματική κλίμακα, οι “θερμές” αποχρώσεις αντιστοιχούν σε υψηλότερες τιμές και οι “ψυχρές” αποχρώσεις σε χαμηλότερες τιμές από τις νόρμες ενώ η χρωματική διαβάθμιση εκφράζει το μέγεθος των αποκλίσεων από τη μέση τιμή (Εικ.19). Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούνται δισδιάστατοι ή τρισδιάστατοι εγκεφαλικοί χάρτες για όλες τις μεταβλητές που αφορούν τη δύναμη των συχνοτήτων (“χάρτες ισχύος”) αλλά και για όλες τις μεταβλητές που αφορούν τον συγχρονισμό των κυματομορφών (“χάρτες συνδετικότητας”) (Bosch-Bayard, 2020; Hooshmand, Beckner & Radtard, 1989; Thatcher, Biver, Soler, Lubar & Koberda, 2020).



Εικόνα 19. Χρωματική κλίμακα επάνω στην καμπύλη της τυπικής κανονικής κατανομής (αριστερά) και κατανομή των χρωμάτων που αντιστοιχούν στις τιμές της ισχύος στο δισδιάστατο (κέντρο) και τρισδιάστατο σύστημα (δεξιά) (από <http://www.victorzelek.com/testimonials.html> και <https://www.neuroelectrics.com/blog/2014/12/18/what-is-qeeg/>)

Η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων της ποσοτικής ανάλυσης που λαμβάνει χώρα με τη βοήθεια των χρωμάτων και των εγκεφαλικών χαρτών διευκολύνει την ερμηνεία τους. Ένα γρήγορο οπτικό “σκανάρισμα” αρκεί για τον εντοπισμό των κόκκινων και μπλε χρωματισμών, οι οποίοι όταν πρόκειται για “χάρτες ισχύος” υποδηλώνουν αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή συχνοτήτων ενώ όταν πρόκειται για “χάρτες συνδετικότητας” υποδηλώνουν αυξημένη ή μειωμένη συνάφεια φάσης ή

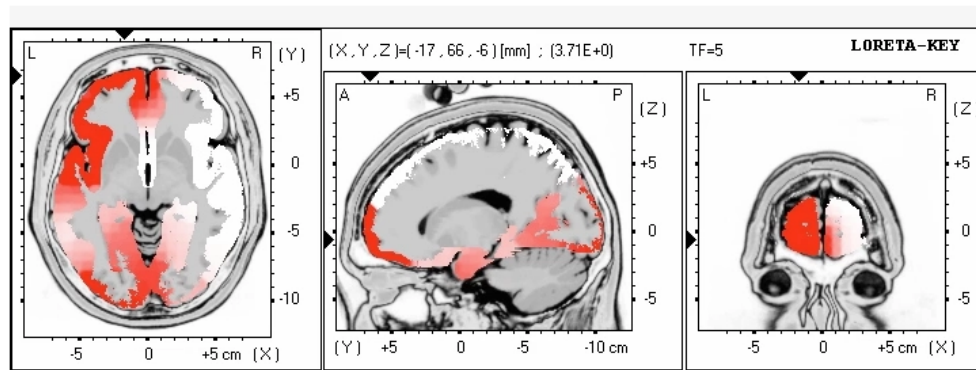
συνδιακύμανση τους πλάτους των κυματομορφών (Εικ.20). Στη συνέχεια, η λεπτομερής και συνδυαστική “ανάγνωση” των χαρτών επιτρέπει τον εντοπισμό συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών ή νευρωνικών δικτύων που είναι πιθανό να παρουσιάζουν βλάβες (Kaiser, 2007; Thatcher, 2013). Στο σημείο αυτό, η αναζήτηση βιοδεικτών είναι απαραίτητη για την τελική ερμηνεία των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή συγκεκριμένων συμπερασμάτων (δείτε παράδειγμα, Εικ.20).



Εικόνα 20. Στο επάνω τμήμα και των δύο εικόνων απεικονίζονται οι “χάρτες ισχύος” ενώ στο κάτω τμήμα, οι “χάρτες συνδετικότητας”. Η περίπτωση “Α” αντιστοιχεί σε μια ομάδα παιδιών με ΔΕΠΥ που παρουσιάζουν αύξηση των χαμηλών και μείωση των υψηλών συχνοτήτων ενώ η περίπτωση “Β” σε μια άλλη ομάδα παιδιών με ΔΕΠΥ που παρουσιάζουν γενικότερη μείωση των συχνοτήτων. Χαρακτηριστική είναι η αυξημένη συνδετικότητα στην πρώτη περίπτωση ενώ αντίθετα, η μείωση της συνδετικότητας στο οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου στη δεύτερη περίπτωση (από Rodrak & Wongsawat, 2013)

Όταν το π-HEΓ περιλαμβάνει δισδιάστατη απεικόνιση, τότε βασίζεται στις αποκλίσεις των δυναμικών που προκύπτουν στα σημεία της καταγραφής για να αποκαλύψει διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας. Αντίθετα, όταν το π-HEΓ περιλαμβάνει τρισδιάστατη απεικόνιση, τότε βασίζεται στην περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων που προκύπτουν από την επιφάνεια προκειμένου να εντοπίσει τις αποκλίσεις σε πιο βαθιές δομές και να αποκαλύψει την πηγή των μη-φυσιολογικών δυναμικών που διαταράσσουν την εγκεφαλική λειτουργία (Michel, Murray, Lantz, Gonzalez & Spinelli, 2002). Η τρισδιάστατη μέθοδος βασίζεται σε εξελιγμένες τεχνικές, οι οποίες αναλαμβάνουν την επίλυση των δύο βασικών προβλημάτων της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, με σκοπό να απεικονίσει με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ορθότητα την κατανομή της μη-φυσιολογικής δραστηριότητας στο βάθος του εγκεφάλου (Εικ.21) (Baillet, 2001). Αναλυτικότερα, το “ευθύ πρόβλημα” σχετίζεται με τον υπολογισμό της ηλεκτρικής δραστηριότητας στην επιφάνεια από τα δυναμικά που προκύπτουν στο εσωτερικό του εγκεφάλου ενώ το “αντίστροφο πρόβλημα”, με τον υπολογισμό των δυναμικών στο εσωτερικό από τα δεδομένα της επιφανειακής

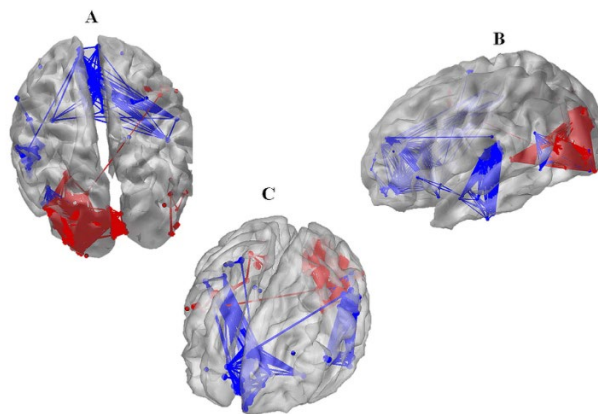
καταγραφής. Διάφορες τεχνικές έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία για την επίλυση των δύο προβλημάτων, όμως οι γραμμικές φαίνονται καλύτερες από τις μη-γραμμικές γιατί εμπεριέχουν λιγότερο σφάλμα εντοπισμού (Pascual-Marqui, 2007; Για ανασκόπηση δείτε Grech, Cassar, Muscat et al., 2008). Σε κάθε περίπτωση, η επίλυση του ‘αντίστροφου προβλήματος’ εξαρτάται από την επίλυση του ‘ευθέως προβλήματος’.



Εικόνα 21. Απεικόνιση της κατανομής των μη-φυσιολογικών δυναμικών με τη μέθοδο sLORETA (από: <https://wholebodymed.com/the-neuro-edge/measure-brain-function-deep-within-your-brain-eee-sloreta>)

Οι γραμμικές τεχνικές (MNE, LAURA, LORETA κ.α.) ξεκινούν από την παραδοχή ότι ο συγχρονισμός των κάθετα διατεταγμένων προς την επιφάνεια πυραμιδικών κυττάρων δημιουργεί ισοδύναμα ηλεκτρικά δίπολα, τα οποία συνιστούν τις πηγές των δυναμικών που καταγράφονται από τα ηλεκτρόδια (Παρ. Εικ.5). Στη συνέχεια, υπολογίζουν την αγωγιμότητα του όγκου επάνω σε ρεαλιστικά μοντέλα εγκεφάλου, όπως προκύπτουν από τις μαγνητικές τομογραφίες για κάθε ηλικία, προκειμένου να μπορούν να προβλέψουν τη ροή των φορτίων από όλες τις πηγές προς την επιφάνεια (Baillet, 2001). Επειδή η αγωγιμότητα του όγκου διαφέρει ανάλογα με την ανατομία και τη γεωμετρία (φαιά και λευκή ουσία, έλικες, αύλακες, μήνιγγες, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, οστά, δέρμα, αγγείωση κ.α.), για κάθε πηγή υπάρχει μια πρόβλεψη ή μια ιδιαίτερη κατανομή δυναμικών (Παρ. Εικ.6) (Scherg, Berg, Nakasato & Beniczky, 2019). Επομένως, για κάθε πηγή επιλύεται ένα ‘ευθύ πρόβλημα’ που έχει μία και μοναδική λύση και δημιουργούνται ‘μοντέλα πηγών’, τα οποία δύναται να υπολογίζουν αντίστροφα, δηλαδή να εντοπίζουν την πηγή στο εσωτερικό του εγκεφάλου από την κατανομή των δυναμικών στην επιφάνεια (Zhukov, Weinstein & Johnson, 2000). Με αυτόν τον τρόπο, επιλύεται το ‘αντίστροφο πρόβλημα’, το οποίο θεωρητικά είχε άπειρες λύσεις εξαιτίας των άπειρων ηλεκτρικών πεδίων που παράγονται από τα τρισεκατομμύρια νευρωνικά κύτταρα και της ανάμιξής τους επάνω στην επιφάνεια καταγραφής (for a review see Michel & Brunet, 2019).

Εκτός από στατικές εικόνες, οι ίδιες τεχνικές μαζί με τα κατάλληλα προγράμματα δύναται να απεικονίσουν σε πραγματικό χρόνο τις αποκλίσεις της ηλεκτρικής δραστηριότητας στο βάθος του εγκεφάλου (Galka, Yamashita, Ozaki, Biscay & Valdés-Sosa, 2004; Thatcher & Lubar, 2019). Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η ηλεκτροεγκεφαλογραφική απεικόνιση συνιστά σύγχρονη τεχνική νευροαπεικόνισης, όπως η fMRI και η PET, η οποία όμως λόγω της “φύσης” της υπερτερεί ως προς τη χρονική ανάλυση σε αντίθεση με τις υπόλοιπες που υπερτερούν ως προς τη χωρική ανάλυση. Αυτό γιατί στην πρώτη περίπτωση καταγράφεται άμεσα η ηλεκτρική δραστηριότητα αλλά από ένα περιορισμένο τμήμα του φλοιού ενώ στη δεύτερη περίπτωση καταγράφονται μεταβολικοί δείκτες (οξυγόνο, γλυκόζη) από τους οποίους εξάγεται έμμεσα η ηλεκτρική δραστηριότητα αλλά για μεγαλύτερη έκταση (Kaiser, 2007). Χάρη στη μοντελοποίηση του εγκεφάλου και την εξέλιξη των υπολογιστικών τεχνικών, η ηλεκτροεγκεφαλογραφική απεικόνιση σήμερα χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα υψηλή χρονική ανάλυση και αρκετά ικανοποιητική χωρική ανάλυση (Michel & Murray, 2012). Τα σύγχρονα προγράμματα επιλύουν στιγμιαία και συνεχόμενα το “αντίστροφο πρόβλημα” καθ’ όλη τη διάρκεια της καταγραφής επιτρέποντας την άμεση παρακολούθηση των αλλαγών στην εγκεφαλική δραστηριότητα στο βάθος του εγκεφάλου αλλά και τον εντοπισμό των αποκλίσεων σε επίπεδο νευρωνικών δικτύων (Εικ.22). Ειδικότερα, απεικονίζουν με ακρίβεια της τάξεως κλασμάτων του δευτερολέπτου (250ms-1sec) τις αλλαγές στην παραγωγή των συχνοτήτων, δηλαδή σχεδόν τη στιγμή που λαμβάνουν χώρα μέσα στον εγκέφαλο, αναπαριστώντας ταυτόχρονα με τη βοήθεια χρωμάτων τον βαθμό απόκλισης από τις φυσιολογικές τιμές. Επιπλέον, δύναται να προσδιορίσουν βάσει της πραγματικής γεωμετρίας του εγκεφάλου την τοπογραφική θέση της πηγής των δυναμικών μέσα στον φλοιό και πιο πρόσφατα σε βαθύτερες δομές, όπως ο θάλαμος, ο υποθάλαμος και η παρεγκεφαλίδα (Thatcher, 2019).



Εικόνα 22. Απεικόνιση νευρωνικών δικτύων στο βάθος του εγκεφάλου με γραμμικές μεθόδους ανάλυσης (από Hassan, Dufor, Merlet, Berrou & Wendling, 2014)

Κεφάλαιο 3. Νευροανάδραση

3.1 Σύντομη Ιστορική Ανασκόπηση και Εφαρμογές

Η νευροανάδραση ξεκινά στα τέλη του 1960 όταν διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι ο εγκέφαλος μπορεί να εκπαιδευτεί να αλλάζει τη φυσιολογική του λειτουργία. Πρωτοπόροι σε αυτόν τον τομέα ήταν ο Joe Kamiya, ψυχολόγος και ερευνητής της ονειρικής λειτουργίας στο πανεπιστήμιο του Chicago, ο οποίος μελέτησε την ικανότητα του ατόμου να αντιλαμβάνεται την αλλαγή της νοητικής του κατάστασης ως αποτέλεσμα της παραγωγής άλφα κυμάτων (8-12Hz) μέσα στον εγκέφαλο. Επηρεασμένος από την επικράτηση των μιχεβιοριστικών μοντέλων εκείνη την εποχή, χρησιμοποίησε την ιδέα της “ανατροφοδότησης” προκειμένου να εκπαιδεύσει άτομα αρχικά να διακρίνουν και στη συνέχεια να μεταβαίνουν στην άλφα δραστηριότητα όταν τους το ζητάει ο εξεταστής. Από τις μελέτες αυτές διαφάνηκε ότι τα περισσότερα άτομα, έπειτα από λίγες μέρες εκπαίδευσης, ήταν σε θέση να μάθουν να διακρίνουν με μεγάλη ακρίβεια και να προκαλούν αυτήν τη νοητική κατάσταση, την οποία περιέγραφαν με τον όρο “αίσθημα χαλάρωσης”, και επιπλέον, ότι η συσχέτιση γινόταν γρηγορότερα στην περίπτωση που η ανατροφοδότηση ήταν συνεχής με τη μορφή τονικού ηχητικού σήματος που αυξομειωνόταν (Kamiya, 1968; 2011; Nowlis & Kamiya, 1970). Την ίδια χρονική περίοδο, ο Barry Stermann, καθηγητής ψυχολογίας και ερευνητής του ύπνου στο πανεπιστήμιο UCLA, μελέτησε τη δυνατότητα εκπαίδευσης στην αύξηση του βήτα ρυθμού και ιδιαίτερα, των χαμηλών συχνοτήτων από 12-15Hz που ονόμασε “αισθησιοκινητικό ρυθμό” (sensorymotor rhythm-SMR). Αρχικά, έδειξε ότι ο SMR ομοιάζει με τις υπνικές ατράκτους που χαρακτηρίζουν το στάδιο-II του ύπνου και ότι αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης στις γάτες όταν οι πειραματικές συνθήκες απαιτούν ήρεμη προσμονή της τροφής και καταστολή του κινητικού συστήματος. Λίγα χρόνια αργότερα, στα πλαίσια πειραμάτων της NASA για την επίδραση της μεθυλδραζίνης στους αστροναύτες και την πρόκληση επιληπτικών κρίσεων, έδειξε ότι στις γάτες αλλά και στους ανθρώπους η αύξηση του SMR είχε θετική επίδραση στην επιληψία μειώνοντας σημαντικά τις κρίσεις (κατά μέσο όρο 50%). Επιπλέον, είχε θετική επίδραση στον ύπνο αυξάνοντας τις υπνικές ατράκτους (Egner & Stermann, 2006; Stermann, Howe & Macdonald, 1970; Wyrwicka & Stermann, 1968).

Στη συνέχεια, ο James Hardt, ψυχολόγος μαθητής του Kamiya που ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τον διαλογισμό, συνέδεσε την παραγωγή του άλφα ρυθμού με τη δημιουργικότητα και τη λύση προβλημάτων και γενικότερα με μια κατάσταση ανώτερης

συνειδητότητας και νοητικής λειτουργίας που μειώνει το άγχος και αυξάνει τη νοημοσύνη. Ο ίδιος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εκπαίδευση στην αύξηση του άλφα ρυθμού επιφέρει τα ίδια θετικά αποτελέσματα με τον επί χρόνια διαλογισμό (Hardt & Kamiya, 1978; Hardt, 2007). Από την άλλη πλευρά, ο Joel Lubar, καθηγητής ψυχολογίας στο πανεπιστήμιο του Tennessee, επηρεασμένος από τον Sterman επικεντρώθηκε στην κλινική εφαρμογή της νευροανάδρασης και έδειξε μείωση των κρίσεων στην επιληψία με εκπαίδευση στην αύξηση του SMR αλλά και βελτίωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ και των μαθησιακών δυσκολιών με εκπαίδευση στη μείωση του θήτα ρυθμού (4-7Hz) και αύξηση του SMR και των ενδιάμεσων βήτα συχνοτήτων από 16-20Hz (Lubar & Bahler, 1976; Lubar, 2003). Παρομοίως, η Margaret Ayers, ψυχονευροφυσιολόγος μαθήτρια του Sterman, επικεντρώθηκε στις τραυματικές εγκεφαλικές βλάβες δείχνοντας θετικά αποτελέσματα με εκπαίδευση στην αύξηση του άλφα και βήτα ρυθμού και σε ορισμένες περιπτώσεις έξοδο από το κώμα (Ayers, 1987; 1999). Η ίδια, το 1985 εισήγαγε τους Siegfried Othmer και Susan Othmer, βιοφυσικό και νευροφυσιολόγο αντίστοιχα, στη μέθοδο της νευροανάδρασης. Οι Othmers αρχικά υιοθέτησαν τη νευροανάδραση για να βοηθήσουν ένα από τα παιδιά τους που είχε επιληψία μαζί με άλλα σύνδρομα και αφού είδαν σημαντικά αποτελέσματα, επικεντρώθηκαν στην περαιτέρω εξέλιξη της μεθόδου. Σύμφωνα με τη θεωρία τους, η απορρύθμιση της λειτουργίας του κεντρικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα τις ασυμμετρίες στην ενεργοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών που υπάρχουν στις διάφορες ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές (κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, ΔΕΠΥ, αυτισμός, επιληψία, ημικρανίες, χρόνιος πόνος κ.α.). Τροποποιώντας τα ήδη γνωστά πρωτόκολλα, αύξηση του SMR και των ενδιάμεσων βήτα συχνοτήτων αλλά και αύξηση του άλφα ρυθμού, ουτοσώστε να περιλαμβάνουν τα ηλεκτρόδια που αντιστοιχούν στις περιοχές με ασυμμετρία, στόχος τους ήταν η επαναφορά των ισορροπιών και η επανάκτηση του γνωστικού και συναισθηματικού ελέγχου (Kaiser & Othmer, 2000; Othmer, 2005; 2020).

Η περαιτέρω ανάπτυξη της νευροανάδρασης βασίστηκε στην ανακάλυψη των ατομικών υπολογιστών και του π-ΗΕΓ. Από μια γρήγορη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μπορεί κανείς εύκολα να διαπιστώσει ότι μετά το 1990 οι έρευνες πολλαπλασιάζονται και η νευροανάδραση εφαρμόζεται σε διάφορες ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές. Είναι αρκετές οι μελέτες που δείχνουν υψηλή αποτελεσματικότητα της μεθόδου και η νευροανάδραση τα τελευταία χρόνια έχει κερδίσει αρκετούς υποστηρικτές. Για παράδειγμα, ο Frank Duffy, καθηγητής νευρολογίας στο Harvard, υπογράμμισε το 2000 στο περιοδικό *Clinical Electroenceelography* τον θεραπευτικό ρόλο της νευροανάδρασης σε αρκετά δύσκολες κλινικές καταστάσεις και αναρωτήθηκε πώς

γίνεται η μέθοδος να μην είναι ευρύτερα αποδεκτή όπως θα ήταν μια φαρμακευτική αγωγή με ανάλογα αποτελέσματα καλώντας τους ειδικούς του χώρου να την ενσωματώσουν στην κλινική τους πρακτική (Duffy, 2000 in Hammond, 2011). Ειδικά στην περίπτωση της ΔΕΠΥ, όπου σημειώνονται οι περισσότερες εφαρμογές της μεθόδου, έχει φανεί ότι η νευροανάδραση είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη φαρμακευτική αγωγή (Rossiter, 2005) και μερικές φορές πιο αποτελεσματική όσον αφορά τη βελτίωση των εκτελεστικών λειτουργιών (González-Castro, Cueli, Rodríguez, García & Álvarez, 2016) και τη διάρκεια διατήρησης των θετικών επιδράσεων μέσα στο χρόνο (Monastra, Monastra & George, 2002). Πράγματι, από τις μετα-αναλύσεις έχει επιβεβαιωθεί ότι η νευροανάδραση μειώνει τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ (Arns, de Ridder, Strehl, Breteler & Coenen, 2009; Arns, Heinrich & Strehl, 2014; Kaiser & Othmer, 2000). Το 2010, η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία αναγνώρισε τη νευροανάδραση ως θεραπευτική μέθοδο στη ΔΕΠΥ ισάξια με τη φαρμακευτική αγωγή (American Academy of Pediatrics, 2010). Εκτός από τη ΔΕΠΥ, από ένα μεγάλο αριθμό κλινικών εφαρμογών της νευροανάδρασης έχουν προκύψει θετικά αποτελέσματα σε διάφορες διαταραχές, όπως επιληψία, τραυματική εγκεφαλική βλάβη, αλκοολισμός, μαθησιακές δυσκολίες, χρόνιος πόνος, αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη, αϋπνία, ημικρανία, αυτισμός κ.α. (Hammond, 2011; Hammond 2005; Legarda et al., 2011; Marzbani, Marateb & Mansourian, 2016; Melnikov, 2021; Serman, 2006; Vernon, 2005). Φτάνοντας προς το τέλος αυτής της ενότητας, αξίζει να σημειωθεί ότι η νευροανάδραση εφαρμόζεται και στον φυσιολογικό πληθυσμό για τη βελτίωση των ικανοτήτων και την επίτευξη της μέγιστης δυνατής επίδοσης (σχολείο, αθλητισμός κ.α.). (Hammond, 2011; de Brito, Fernandes, Esteves et al., 2022; Marzbani et al., 2016; Vernon, 2005).

3.2 Βιοανάδραση, Νευροανάδραση και Τρόπος Λειτουργίας

Για τους περισσότερους ανθρώπους η διαδικασία της αναπνοής, ο καρδιακός ρυθμός, ο μυϊκός τόνος, η εγκεφαλική δραστηριότητα κ.α. είναι αυτόματες βιολογικές λειτουργίες, δηλαδή λαμβάνουν χώρα χωρίς να βρίσκονται κάτω από τον ηθελημένο έλεγχο. Η βιοανάδραση συνιστά μέθοδο εκπαίδευσης στην απόκτηση συνειδητού ελέγχου επάνω στις βιολογικές λειτουργίες. Πιο αναλυτικά, εξειδικευμένος εξοπλισμός και προγράμματα αναλαμβάνουν να μετρήσουν τις βιολογικές λειτουργίες και να τις μετατρέψουν σε ποσοτικές μεταβλητές ενώ ταυτόχρονα μεταφράζουν τα δεδομένα σε αισθητηριακά ερεθίσματα παρέχοντας τη δυνατότητα στο ίδιο το άτομο να παρακολουθεί με εύκολο τρόπο τις διακυμάνσεις των τιμών των μεταβλητών ή αλλιώς τις αλλαγές που

λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του χρόνου. Δηλαδή η βιοανάδραση με τη βοήθεια της τεχνολογίας λειτουργεί ως ‘‘καθρέφτης της φυσιολογίας του οργανισμού’’ και όπως το άτομο κοιτάζει μέσα στον καθρέφτη και βλέποντας τις εκφράσεις του προσώπου και τη στάση του σώματος μπορεί να τις αλλάζει, έτσι και στην περίπτωση της βιοανάδρασης, παρακολουθώντας τα ηχητικά και τα οπτικά ερεθίσματα που προβάλλονται από τα ηχεία και την οθόνη αντίστοιχα μπορεί να αλλάζει τις φυσιολογικές του λειτουργίες (Vasilyev, Borisov & Syskov, 2019; Zafeiri, Dedes, Zyga, Kandylaki & Panoutsopoulos, 2022). Η μέθοδος της βιοανάδρασης βασίζεται στις αρχές που είχε διατυπώσει ένας από τους σημαντικότερους φυσικούς του 19ου αιώνα, ο William Thomson (Lord Kelvin): ‘‘ό,τι μπορεί να μετρηθεί, μπορεί να κατανοηθεί’’ και ‘‘ό,τι μπορεί να μετρηθεί, μπορεί να βελτιωθεί’’ (Thomson, 1889) (Παρ. Εικ.7).

Η έννοια της βιοανάδρασης αρχίζει να διαμορφώνεται στις αρχές του 20ου αιώνα όταν διάφοροι ερευνητές, επηρεασμένοι από τον συμπεριφορισμό, προσπαθούν να καταλάβουν ποιες βιολογικές λειτουργίες υπόκεινται στη διεργασία της μάθησης (Peper & Shaffer, 2010). Η ιδέα ξεκινά με τον Ivan Pavlov, φυσιολόγο οπαδό του συμπεριφορισμού, ο οποίος έλαβε Νόμπελ ιατρικής/φυσιολογίας (1904) για τα διάσημα πειράματα του στους σκύλους όπου έδειξε ότι η έκκριση σάλιου μπορεί να προκληθεί στο άκουσμα του ήχου ενός κουδουνιού χωρίς την παρουσία της τροφής ως εξαρτημένη αντίδραση (‘‘κλασσική εξαρτημένη μάθηση’’) όταν έχει προηγηθεί ταυτόχρονη παρουσίαση και σύνδεση των δύο ερεθισμάτων (Pavlov, 1927). Όπως επίσης και με τον Frederic Skinner, ψυχολόγο συμπεριφοριστή, ο οποίος έδειξε ότι η επιβράβευση ενισχύει τη μάθηση στα ζώα αναπτύσσοντας τη θεωρία της ‘‘συντελεστικής εξαρτημένης μάθησης’’ (Skinner, 1938; 1950). Το πεδίο αυτό προσέλκυσε το ενδιαφέρον γιατί άνοιγε τον δρόμο σε νέες δυνατότητες: εάν οι βιολογικές λειτουργίες υπόκεινται στη διεργασία της μάθησης, τότε διαμέσου της θετικής ανατροφοδότησης και της ενίσχυσης δύναται να αλλάζουν προς μια ευεργετική κατεύθυνση και το άτομο να μαθαίνει μέσα από μια εκπαιδευτική διαδικασία να αυτορυθμίζεται. Σημαντική ήταν η συμβολή του Edmund Jacobson, ιατρού που ερευνούσε τον τρόπο χαλάρωσης του νευρικού συστήματος, καθώς έδειξε ότι ήταν δυνατή η εκπαίδευση στη μείωση του μυϊκού τόνου ανοίγοντας τον δρόμο στην ηλεκτρομυογραφική βιοανάδραση (Jacobson, 1938). Επίσης, ο Neal Miller, ψυχολόγος ερευνητής, έδειξε ότι ήταν δυνατός ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού ανοίγοντας τον δρόμο για την καρδιοαναπνευστική βιοανάδραση (Miller, 1969). Την ίδια περίπου περίοδο, οι Elmer και Alyce Green, ψυχολόγοι ερευνητές, έδειξαν ότι ήταν δυνατός και ο έλεγχος της θερμοκρασίας σε διάφορα μέρη του σώματος ανοίγοντας τον δρόμο για τη θερμική βιοανάδραση (Green & Green, 1977). Ενώ παράλληλα, όπως

ειπώθηκε στην προηγούμενη ενότητα, είχε σημειωθεί σημαντική πρόοδος και στον τομέα της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής βιοανάδρασης από τους Kamiya, Stermann κ.α (για περισσότερη ανάλυση στα είδη βιοανάδρασης δείτε Zafeiri et al., 2001). Ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης αρκετών ερευνητικών δεδομένων επάνω σε αυτό το νέο επιστημονικό πεδίο, το 1969 διοργανώνεται το πρώτο συνέδριο στην Καλιφόρνια από την Barbara Brown, ψυχολόγο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην εφαρμογή της βιοανάδρασης για τη μείωση του stress σε βετεράνους του στρατού και συνάδελφο του Stermann στο USLA, η οποία με το συγγραφικό της έργο συνέβαλε σημαντικά στη διάδοση της μεθόδου (Brown, 1974; 1977). Τότε ιδρύεται η Αμερικανική Κοινότητα Βιοανάδρασης και Έρευνας στη Βιοανάδραση που σύντομα αλλάζει σε Αμερικανική Κοινότητα Βιοανάδρασης και τελικά, το 1989 μετονομάζεται σε Οργανισμός Εφαρμοσμένης Ψυχοφυσιολογίας και Βιοανάδρασης (Peper & Shaffer, 2010).

Η βιοανάδραση απαιτεί την τοποθέτηση κατάλληλων αισθητήρων σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος, οι οποίοι με τη βοήθεια άλλων συσκευών και προγραμμάτων καταγράφουν την υπό εκπαίδευση λειτουργία (για σύνοψη τεχνικών καταγραφής δείτε Παρ. Εικ.8). Στην περίπτωση της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής βιοανάδρασης ή νευροανάδρασης όπως συνήθως λέγεται, τοποθετούνται ηλεκτρόδια στην επιφάνεια του τριχωτού της κεφαλής που με τη βοήθεια ενός ηλεκτροεγκεφαλογράφου καταγράφουν την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Επομένως, πρόκειται για μη-επεμβατική μέθοδο, η οποία βρίσκεται στην κορυφή όλων των ειδών βιοανάδρασης, καθώς στοχεύει στον εγκέφαλο, το πιο σύνθετο όργανο που ελέγχει όλες τις λειτουργίες του σώματος (Vernon, 2005). Η νευροανάδραση, όπως και τα άλλα είδη βιοανάδρασης, βασίζονται στη συντελεστική εξαρτημένη μάθηση, δηλαδή τη μάθηση που επιτυγχάνεται διαμέσου ανατροφοδότησης (Skinner, 1938; 1950). Ειδικότερα, χρησιμοποιείται θετική ανατροφοδότηση με τη μορφή αισθητηριακών ερεθισμάτων προκειμένου να ενισχυθεί η παραγωγή συγκεκριμένων εγκεφαλικών κυμάτων. Επειδή ο συγκεκριμένος τρόπος λειτουργίας επιβραβεύεται, ο εγκέφαλος τον αναπαράγει όλο και περισσότερο δεδομένου ότι ‘‘υπακούει’’ στον ‘‘νόμο του αποτελέσματος’’ του Thorndike (1911), σύμφωνα με τον οποίο μια απάντηση επαναλαμβάνεται όταν ακολουθείται από θετικές παρά από αρνητικές συνέπειες. Πράγματι, από την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας στο βάθος του εγκεφάλου έχει φανεί ότι μεμονωμένοι νευρώνες ή ομάδες νευρώνων σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές (μετωπιαίος και κροταφικός λοβός κ.α.) δύναται να ενισχυθούν και να αλλάζουν τη συχνότητα εκπόλωσής τους (Fox & Rudell, 1968; Garcia-Garcia, Marquez-Chin & Popovic, 2020; O'Brien & Fox, 1969). Από τη στιγμή που κατά τη

διάρκεια της νευροανάδρασης παράγονται όλο και περισσότερα συγκεκριμένες κυματομορφές, γεγονός που υποδηλώνει ότι επαναλαμβάνεται η ενεργοποίηση συγκεκριμένων δικτύων, συμβαίνει αυτό που είχε υποστηρίξει ο [Hebb \(1949\)](#): ενισχύονται οι διασυνδέσεις των νευρώνων και ισχυροποιούνται τα δίκτυα με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται πιο εύκολα στο μέλλον. Η σύνδεση ενός τρόπου εγκεφαλικής λειτουργίας με μια θετική συνέπεια συνιστά νέα μάθηση και προϋποθέτει αλλαγές στην αρχιτεκτονική των νευρικών κυττάρων, οι οποίες είναι εφικτές λόγω της πλαστικότητας του εγκεφάλου, όπως έδειξε ο Kandel κερδίζοντας το 2000 Νόμπελ Ιατρικής-Φυσιολογίας ([Faria, 2020](#)). Με την επανάληψη της διαδικασίας, η νέα γνώση περνά σε ένα ανώτερο επίπεδο συνειδητότητας ή μεταγνώσης ενώ ενισχύεται ακόμη περισσότερο από τις ευεργετικές επιδράσεις στη νοητική λειτουργία και τη συμπεριφορά ([Munoz-Moldes & Cleeremans, 2020](#); [Siniatchkin, Kropp & Gerber, 2000](#); [Strehl, 2014](#)). Τότε η νευροανάδραση έχει επιτύχει τον σκοπό της που σύμφωνα με τον [Vernon \(2005\)](#) είναι “να διδάξει το άτομο το αίσθημα που απορρέει ένας τρόπος λειτουργίας του εγκεφάλου πιο ευεργετικός για την υγεία και την απόδοσή του και να το εκπαιδεύσει να μεταβαίνει ηθελημένα σε αυτόν αλλάζοντας την εγκεφαλική του δραστηριότητα”.

3.3 Αναλυτικότερη Περιγραφή: Διαδικασία και Είδη

Η νευροανάδραση είναι ο πιο άμεσος τρόπος που διαθέτει το άτομο για να αλληλεπιδράσει με τον εγκέφαλό του χρησιμοποιώντας τον ίδιο κώδικα επικοινωνίας, δηλαδή τα εγκεφαλικά κύματα, και επιπλέον, ο πιο συστηματικός τρόπος για να εκπαιδευτεί να αλλάζει τη λειτουργία του εγκεφάλου του. Όπως είναι γνωστό, ανάλογα με το ρυθμό εκπόλωσης των πυραμιδικών κυττάρων του φλοιού καταγράφονται στο ηλεκτροεγκεφαλογραφικό σήμα πέντε είδη εγκεφαλικών κυμάτων ([δείτε Παρ. Εικ.9](#)), τα οποία σχετίζονται με διαφορετικές νοητικές καταστάσεις ([Hammod, 2011](#)):

Γάμμα κύματα (>30Hz): πρόκειται για πολύ γρήγορα κύματα με πολύ χαμηλό ύψος που προκύπτουν όταν υπάρχει έντονη επικέντρωση της προσοχής και συνδυασμός πληροφοριών από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.

Βήτα κύματα (13-30Hz): πρόκειται για γρήγορα κύματα με χαμηλό ύψος που προκύπτουν όταν υπάρχει αυξημένη εγρήγορση και η προσοχή στρέφεται προς το εξωτερικό περιβάλλον. Ειδικότερα, ο SMR σχετίζεται με μια κατάσταση χαλαρής επικέντρωσης της προσοχής σε κάποιο ερέθισμα.

Άλφα κύματα (8-12Hz): πρόκειται για πιο αργά κύματα με πιο μεγάλο ύψος που προκύπτουν κατά τη χαλαρή εγρήγορση όταν υπάρχει μειωμένη απαίτηση για προσοχή ενώ αυξάνονται ιδιαίτερα στις ινιακές περιοχές όταν κλείσουν τα μάτια και παύει η ενεργοποίηση του οπτικού φλοιού.

Θήτα συχνότητα (4-8Hz): πρόκειται για αργά και μεγάλα σε ύψος κύματα που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της ονειροπόλησης και κατά το στάδιο της μετάβασης από την εγρήγορση στον ύπνο. Σχετίζονται με μια κατάσταση αρκετά μεγάλης χαλάρωσης.

Δέλτα συχνότητα (0.5-3.5Hz): πρόκειται για τα πιο αργά και μεγάλα κύματα που προκύπτουν κατά τον βαθύ ύπνο (στάδιο-III).

Όλα τα εγκεφαλικά κύματα παράγονται συνέχεια μέσα στον εγκέφαλο ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης και της αποενεργοποίησης διαφορετικών νευρωνικών δικτύων και της ομαλής επικοινωνίας μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών. Με αυτόν τον τρόπο το άτομο μπορεί να φέρει εις πέρας τις διάφορες λειτουργίες. Όταν ένα είδος κυμάτων επικρατεί μόνιμα έναντι των άλλων, τότε έχει διαταραχθεί η ισορροπία στην ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου και κατά συνέπεια, διαταράσσονται οι γνωστικές λειτουργίες και η συμπεριφορά. Για παράδειγμα, η επικράτηση των θήτα ή των δέλτα κυμάτων σχετίζεται με ενεργοποίηση αυτοβιογραφικών μνημών και έντονη ονειροπόληση ή με χαμηλή εγρήγορση και υπνηλία, όπου και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει μειωμένη ικανότητα για προσοχή και νοητική επεξεργασία. Η κατάσταση αυτή έχει συνδεθεί με ΔΕΠΥ, δυσκολίες στη μάθηση και τη μνήμη, αναπτυξιακές διαταραχές, τραυματικές εγκεφαλικές βλάβες, εγκεφαλικό επεισόδιο, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης κ.α. Αντίθετα, η επικράτηση των βήτα κυμάτων σχετίζεται με αυξημένη εγρήγορση και στρες και σε ορισμένες περιπτώσεις συνδυάζεται με ασυμμετρία του άλφα ρυθμού στα μετωπιαία ηλεκτρόδια, η οποία είναι ενδεικτική της αδυναμίας συναισθηματικού ελέγχου που χαρακτηρίζει την αγχώδη διαταραχή και την κατάθλιψη (δείτε ενότητα “βιοδείκτες”). Επομένως, προτού ξεκινήσει η νευροανάδραση είναι απαραίτητη η διεξαγωγή του π-ΗΕΓ για να προκύψουν πιθανές αποκλίσεις στην παραγωγή των εγκεφαλικών κυμάτων και στην επικοινωνία μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών. Στη συνέχεια, από τον συνδυασμό των αποτελεσμάτων με τα συμπτώματα (ιστορικό, νευρολογική και νευροψυχολογική αξιολόγηση) αλλά και με τους ήδη υπάρχοντες βιοδείκτες, προκύπτει το κατάλληλο πρωτόκολλο νευροανάδρασης. Το πρωτόκολλο είναι πάντοτε εξατομικευμένο, δηλαδή περιλαμβάνει συγκεκριμένες περιοχές για την τοποθέτηση των ενεργών ηλεκτροδίων, τα επιθυμητά κάθε φορά εύρη συχνοτήτων και πλάτη των κυματομορφών, αλλά και το κατώφλι επιβράβευσης “κομμένο” και “ραμμένο” στα μέτρα του εκάστοτε ατόμου. Κατά τη διάρκεια της νευροανάδρασης,

όπως ειπώθηκε στην προηγούμενη ενότητα, καταγράφεται συνεχώς η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου και δίνεται συστηματική οπτικο-ακουστική επιβράβευση όταν η εγκεφαλική δραστηριότητα πληροί τα κριτήρια. Σταδιακά, μέσω μιας εκπαιδευτικής διαδικασίας που βασίζεται στην αλληλεπίδραση του ατόμου με τον υπολογιστή, η οποία με τη βοήθεια εξειδικευμένων προγραμμάτων μετατρέπεται σε παιχνίδι επάνω στην οθόνη, το άτομο μαθαίνει να παράγει τα εγκεφαλικά κύματα που ορίζει το πρωτόκολλο (Εικ.23). Όπως οι μύες εξασκούνται στο γυμναστήριο και δυναμώνουν, έτσι και στην περίπτωση της νευροανάδρασης, οι νευρώνες εξασκούνται ως προς την επικοινωνία τους και ισχυροποιούνται συγκεκριμένα νευρωνικά δίκτυα. Βάσει αυτής της θεώρησης, η νευροανάδραση έχει παρομοιαστεί ως μέθοδος ‘‘εκγύμνασης’’ του εγκεφάλου (για ανασκόπηση Hammond, 2011; Peper & Shaffer, 2010).

Υπάρχουν τρεις βασικές κατηγορίες νευροανάδρασης, οι οποίες ομοιάζουν ως προς τη διαδικασία που ακολουθούν, δηλαδή τοποθέτηση ηλεκτροδίων σύμφωνα με το σύστημα 10-20 (Παρ. Εικ.1), καταγραφή των γνωστών εγκεφαλικών κυμάτων, ορισμός εξατομικευμένου πρωτοκόλλου βάσει του π-HEG, οπτικο-ακουστική επιβράβευση κ.α., αλλά διαφοροποιούνται ως προς τους ιδιαίτερους στόχους που θέτουν, κυρίως όσον αφορά την έκταση της καταγραφής της εγκεφαλικής δραστηριότητας (αριθμός ηλεκτροδίων, επιφάνεια ή πηγές δυναμικών στο βάθος εγκεφάλου) και τις παραμέτρους του εγκεφαλικού σήματος που επιλέγουν να εκπαιδεύσουν (δύναμη συχνοτήτων ή συγχρονισμός μεταξύ περιοχών) (Collura, 2017; Hammond, 2011; Marzbani et al., 2016).

Παραδοσιακή Νευροανάδραση: είναι το πιο γνωστό είδος που χρησιμοποιεί 1-4 ενεργά ηλεκτρόδια και επικεντρώνεται στην αύξηση ή μείωση της δύναμης (power/ amplitude) συγκεκριμένων συχνοτήτων ή της επικρατούσας συχνότητας (peak frequency) σε στοχευμένες εγκεφαλικές περιοχές.

Νευροανάδραση Βάσει Φυσιολογικών Τιμών: συνιστά πιο πρόσφατο είδος που χρησιμοποιεί δύο, τέσσερα ή περισσότερα ηλεκτρόδια για την καταγραφή του ηλεκτροεγκεφαλογραφικού σήματος ενώ βασίζεται στη βάση δεδομένων με τις φυσιολογικές τιμές (z-scores) για να διεξάγει συνεχόμενες συγκρίσεις επάνω στις διάφορες παραμέτρους του σήματος (δύναμη, ασυμμετρία πλάτους, συνάφεια ή καθυστέρηση φάσεων). Επιβράβευση δίνεται όταν η εγκεφαλική δραστηριότητα πλησιάζει τις φυσιολογικές τιμές.

Νευροανάδραση Βάσει π-HEG και sLORETA: είναι σύγχρονο είδος που χρησιμοποιεί τα 19 ηλεκτρόδια και τη μέθοδο sLORETA (standardized low-resolution brain electromagnetic tomography) για να υπολογίσει τις πηγές των μη-φυσιολογικών

δυναμικών στο βάθος του εγκεφάλου. Η επιβράβευση εδώ δίνεται όταν αλλάζει η εγκεφαλική δραστηριότητα στην πηγή της παραγωγής της και πλησιάζει τις φυσιολογικές τιμές.

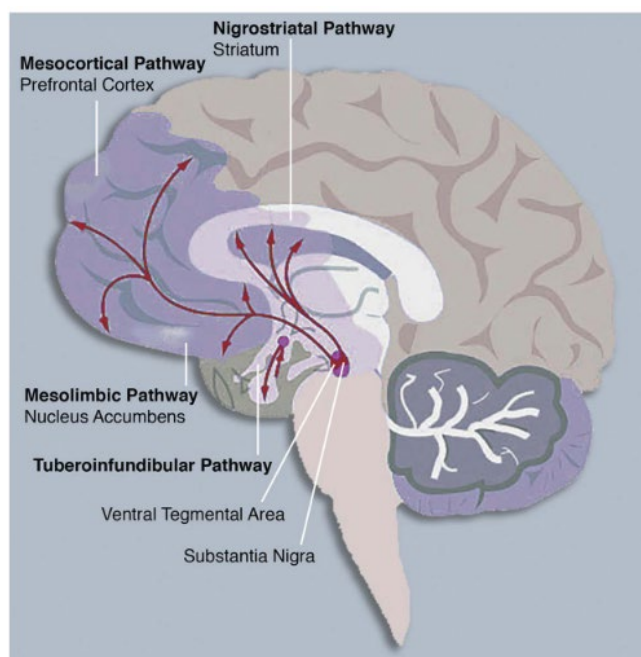


Εικόνα 23. Αναπαράσταση της διαδικασίας της Νευροανάδρασης (από: <https://newrons.be/neurofeedback/>)

3.4 Νευροανάδραση και Νευροφυσιολογικοί Μηχανισμοί

Η νευροανάδραση εμπλέκει διάφορους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς και ιδιαίτερα, το σύστημα της ντοπαμίνης μέσα στον εγκέφαλο, το οποίο ενεργοποιεί το κύκλωμα της επιβράβευσης που είναι απαραίτητο στη συντελεστική εξαρτημένη μάθηση. Όπως έχουν δείξει διάφορες μελέτες, κατά τη διάρκεια της νευροανάδρασης η επιβράβευση ενεργοποιεί την παραγωγή ντοπαμίνης μέσα στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (ventral tegmental area-VTA) στο επάνω τμήμα του στελέχους ενώ η απουσία επιβράβευσης την απενεργοποιεί (Mrifar, Keil & Ehrlenspiel 2022; Thatcher, 2017). Διαμέσου των προβολών της VTA στο φλοιό και το λιμπιντικό σύστημα ενεργοποιούνται ο PFC, ο ACC, ο βρεγματικός λοβός, το ραβδωτό σώμα (striatum) και ιδιαίτερα, το κοιλιακό τμήμα και συγκεκριμένα ο επικλινής πυρήνας (nucleus accumbens) που παράγει επίσης ντοπαμίνη, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή και όλο μαζί αυτό το κύκλωμα συνεργάζεται για να λάβει χώρα η σύνδεση μεταξύ του συγκεκριμένου τρόπου λειτουργίας του εγκεφάλου που επιβραβεύεται με το θετικό συναίσθημα της επιβράβευσης (Εικ.24). Η σύνδεση αυτή προϋποθέτει τη δημιουργία νέων συνάψεων που

ισχυροποιούνται με την επανάληψη της διαδικασίας και την ενεργοποίηση του μηχανισμού μακρόχρονης ενδυνάμωσης (long term potentiation-LTP). Όσο πιο ισχυρή η επιβράβευση, η οποία πρέπει να πληροί τα κριτήρια της αμεσότητας, τόσο πιο μεγάλη η παραγωγή ντοπαμίνης και η ενεργοποίηση του κυκλώματος (Mrifar et al., 2022; Thatcher, 2017; Για περισσότερη ανάλυση δείτε Ernst & Luciana, 2015).



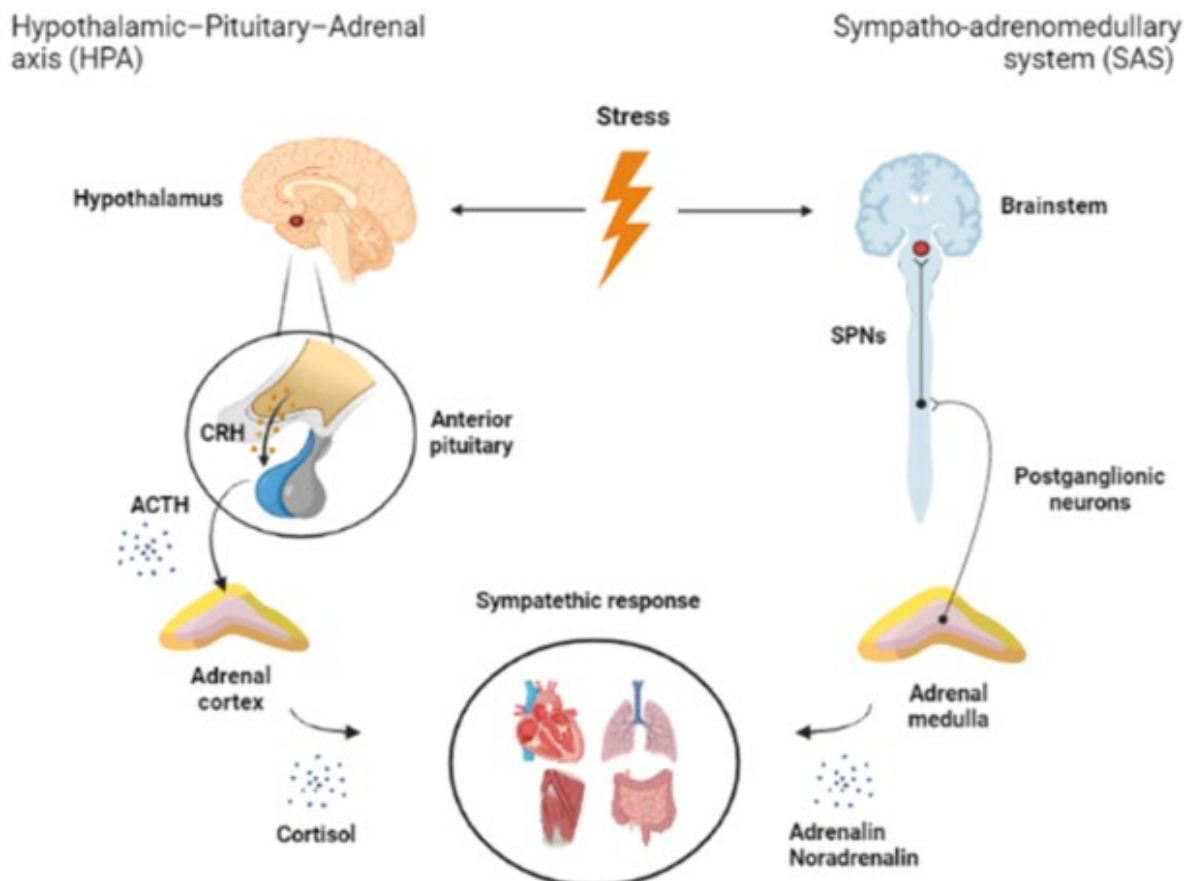
Εικόνα 24. Το κύκλωμα επιβράβευσης βασίζεται στην παραγωγή ντοπαμίνης, κυρίως μέσα στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (ventral tegmental area) και τον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens) (από Ernst & Luciana, 2015)

Σύμφωνα με τους Othmer, Othmer και Kaiser (2000), μπορεί η νευροανάδραση να χρησιμοποιεί τη συντελεστική μάθηση για να επιφέρει αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα, όμως ο ρόλος της δεν περιορίζεται σε μια παθητική διαδικασία και οι επιδράσεις της είναι βαθύτερες. Τα πρωτόκολλα νευροανάδρασης στο σύνολό τους έχουν ως σκοπό την επαναφορά των ισορροπιών στην ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου, η οποία στις περισσότερες διαταραχές έχει απορρυθμιστεί. Φέρνοντας ως παράδειγμα τα πειράματα του Serman στη μυοκλονική επιληψία αλλά και του Lubar στην υπερκινητικότητα, όπου η αύξηση του SMR είχε ιδιαίτερη επιτυχία βελτιώνοντας την ικανότητα καταστολής του κινητικού φλοιού (μείωση των υψηλών συχνοτήτων και των χαμηλών συχνοτήτων αντίστοιχα), υποστήριξαν ότι η μέθοδος επιδρά στο σύστημα της εγρήγορσης. Αναλυτικότερα, η απορρύθμιση του συστήματος της εγρήγορσης έχει ως αποτέλεσμα την υπερεγρήγορση ή υποεγρήγορση που εάν τοποθετούνταν σε έναν άξονα, τότε οι περισσότερες διαταραχές θα έτειναν προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση.

Αν και η θεώρηση αυτή μπορεί να θεωρηθεί υπεραπλουστευμένη, αναδεικνύει όμως τη σημασία της ομοιόστασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δηλαδή της ισορροπίας ανάμεσα στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ), ως κοινού αιτιολογικού παράγοντα για τις περισσότερες διαταραχές. Επειδή τα δύο συστήματα έχουν ανταγωνιστική λειτουργία (καταστέλλει το ένα το άλλο), ο μόνος τρόπος για να επέλθει ισορροπία είναι η αύξηση της λειτουργίας του ενός ή του άλλου, κι αυτός είναι ο τρόπος που “δουλεύουν” τα βασικά πρωτόκολλα της νευροανάδρασης (Othmer et al., 2000).

Η Barbara Brown ήταν η πρώτη που εξέφρασε προβληματισμούς στα τέλη του προηγούμενου αιώνα σχετικά με την έντονη σύνδεση της βιοανάδρασης με τη συντελεστική μάθηση τονίζοντας στο συγγραφικό της έργο ότι όποιος βλέπει μόνο αυτό έχει μια επιφανειακή ιδέα για το τι είναι η μέθοδος (Brown, 1974; 1977). Σήμερα, αρκετές μελέτες με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων έχουν δείξει ότι η νευροανάδραση σχετίζεται με λειτουργικές αλλά και δομικές αλλαγές σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές και νευρωνικά δίκτυα (Lorriete, Ziane & Hamed, 2021; Mrifar et al., 2022). Επίσης, σχετίζεται με αλλαγές στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς επιδρά στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αντίδραση στρες. Πιο συγκεκριμένα, η αντίδραση του στρες ξεκινά με την ενεργοποίηση της αμυγδαλής, η οποία εξειδικεύεται στον εντοπισμό των φοβογόνων ερεθισμάτων αναλαμβάνοντας τη σήμανση συναγερμού μέσα στον οργανισμό. Ειδικότερα, διαμέσου δύο μονοπατιών, υποθάλαμος-εγκεφαλικό στέλεχος-επινεφρίδια (κατεχολαμίνες: νοραδρεναλίνη, νορεπινεφρίνη) και υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (κορτιζόλη), η αμυγδαλή ενεργοποιεί το ΣΝΣ (Εικ.25). Εξαιτίας των πολυάριθμων προβολών του ΣΝΣ σε διάφορα όργανα, λαμβάνουν χώρα μια σειρά από αλλαγές στη φυσιολογία πολλών συστημάτων, όπως αύξηση του ρυθμού της αναπνοής, του καρδιακού παλμού, της αιμάτωσης των μυών και της εγρήγορσης, οι οποίες προετοιμάζουν το σώμα για ‘πάλη ή φυγή’. Η αντίδραση του στρες είναι φυσιολογική και χρήσιμη για την επιβίωση δεδομένου ότι ενεργοποιεί άμεσα τον οργανισμό και τον κινητοποιεί να αντιδράσει σε επείγουσες καταστάσεις, όπως η παρουσία ενός άγριου ζώου ή τα ακραία φυσικά φαινόμενα. Όταν όμως είναι μόνιμα ενεργοποιημένη, τότε δημιουργούνται ανισορροπίες και βλάβες στη λειτουργία των συστημάτων. Το ψυχολογικό τραύμα, το χρόνιο άγχος, αλλά και κάθε είδους ασθένεια, είναι δυνατόν να προκαλέσουν παρατεταμένη ενεργοποίηση του ‘κέντρου του φόβου’ μέσα στον εγκέφαλο (αμυγδαλή) και της αντίδρασης του στρες (Chaves, Fazekas, Horváth et al., 2021; Chrousos, 2009). Ειδικά στον εγκέφαλο, το στρες αρχικά προκαλεί υπερεγρήγορση και υπερενεργοποίηση, η οποία έχει συνδεθεί με νευροτοξικότητα και

συρρίκνωση διαφόρων περιοχών (ιππόκαμπος, προμετωπιαίος λοβός). Σε μεταγενέστερα στάδια, το στρες μπορεί να προκαλεί υποεργήγορση ως αποτέλεσμα της εξάντλησης του οργανισμού (δείτε ενότητα 2.2.3). Η νευροανάδραση διαθέτει πρωτόκολλα που ενισχύουν τον συναισθηματικό έλεγχο και μειώνουν την αντίδραση του στρες. Οι θετικές επιδράσεις της νευροανάδρασης στο στρες σχετίζονται με λειτουργικές αλλά και δομικές αλλαγές μέσα στον εγκέφαλο που είναι δυνατές χάρη της νευροπλαστικότητας (Nicholson, Ros, Frewen et al., 2016; Subhani, Kamel, Saad et al., 2018). Υπό αυτήν την καθαρά νευροθεραπευτική θεώρηση της μεθόδου, ο όρος ‘‘νευροανάδραση’’ χρησιμοποιείται εναλλακτικά με τον όρο ‘‘νευροθεραπεία’’ (Demos, 2005; Kaiser, 2007).



Εικόνα 25. Ο άξονας υποθάλαμος-εγκεφαλικό στέλεχος (υπομέλανας τόπος locus ceruleus)-επινεφρίδια και ιδιαίτερα, ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια ενεργοποιούν το ΣΝΣ και την αντίδραση του στρες (από Chaves et al., 2021)

Συζήτηση και Συμπεράσματα

Η εργασία αυτή είχε ως σκοπό να παρουσιάσει με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη λεπτομέρεια αλλά με απλό τρόπο δύο νέες μεθόδους που βασίζονται στην καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, οι οποίες είναι ιδιαίτερα δημοφιλείς τα τελευταία χρόνια στο εξωτερικό. Ξεκινώντας από το παρελθόν και ακολουθώντας τη διαδρομή των μεθόδων αυτών μέσα στον χρόνο μέχρι σήμερα, σκιαγραφήθηκαν τα βασικά στάδια εξέλιξης και οι καταλυτικοί παράγοντες που συνετέλεσαν σε αυτά. Μπορεί η ανάπτυξη της τεχνολογίας και των μεθόδων ποσοτικής ανάλυσης μαζί με τη δημιουργία νορμών να αποτέλεσαν τη βάση για αυτές τις νέες μεθόδους, ο οραματισμός για μια εξατομικευμένη και λειτουργική ιατρική να έδωσε περισσότερη ώθηση, όμως κινητήριοι δύναμη σε κάθε περίπτωση αποτέλεσε η επαναλαμβανόμενη ανάγκη που αναδυόταν στα πλαίσια της ερευνητικής και κλινικής πράξης για μια βαθύτερη κατανόηση της λειτουργίας του εγκεφάλου.

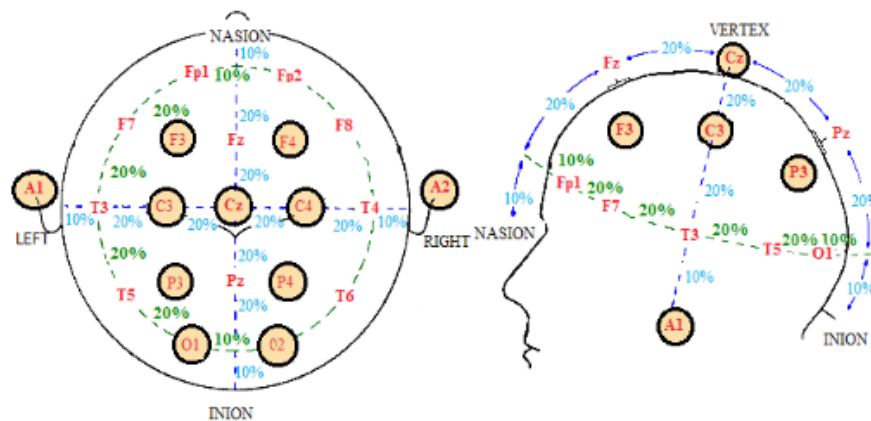
Στη μελέτη αυτή, εκτός από τα βασικά πλεονεκτήματα, διαφαίνονται οι κύριοι άξονες καινοτομίας, καθώς και η χρησιμότητα των μεθόδων. Το π-HEΓ διαθέτοντας τεχνικές ανάλυσης που εξάγουν όλες τις πληροφορίες που υποκρύπτει το σήμα, προσφέρει μια λεπτομερειακή και πολύπλευρη αξιολόγηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Ταυτόχρονα, έχοντας ακολουθήσει μια σειρά από αυστηρά επιστημονικά και μεθοδολογικά κριτήρια για τη δημιουργία των νορμών και έχοντας αποδείξει την εγκυρότητα και την αξιοπιστία του, αποτελεί αντικειμενική και ευαίσθητη μέθοδο που μπορεί να εντοπίζει ακόμη και τις πιο ήπιες διαφορές. Εκτιμώντας τη λειτουργία του εγκεφάλου σε επίπεδο νευρωνικών δικτύων και έχοντας αναδείξει χρήσιμους βιοδείκτες, εναρμονίζεται πλήρως με τους στόχους που θέτει σήμερα η επιστήμη, ενώ προσφέροντας απεικόνιση της λειτουργίας του εγκεφάλου επάνω σε δισδιάστατους και τρισδιάστατους εγκεφαλικούς χάρτες, ακόμη και σε πραγματικό χρόνο, συνιστά σύγχρονη μέθοδο νευροαπεικόνισης.

Η νευροανάδραση είναι ο πιο άμεσος τρόπος που διαθέτει το άτομο για να μάθει να ελέγχει τη λειτουργία του εγκεφάλου του. Από τη στιγμή που μια βιολογική λειτουργία μετατρέπεται σε ποσοτική μεταβλητή και με ειδικούς χειρισμούς τίθεται κάτω από τη διαδικασία της μάθησης, δύναται να αλλάξει. Οι πολυάριθμες εφαρμογές της μεθόδου έχουν δείξει ότι ο εγκέφαλος μαθαίνει να αλλάζει τη δραστηριότητά του προς μια κατεύθυνση πιο ευεργετική για τον οργανισμό όταν επιβραβεύεται γιατί ‘‘υπακούει’’ στο νόμο του αποτελέσματος και στις αρχές της νευροπλαστικότητας. Ειδικότερα, η νευροανάδραση βασίζεται στο κύκλωμα της ντοπαμίνης μέσα στον εγκέφαλο και στόχος

της είναι να επιφέρει αλλαγές στα νευρωνικά δίκτυα προκειμένου να αποκατασταθεί η ισορροπία στην εγκεφαλική δραστηριότητα και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η επαναφορά των ισορροπιών συνεπάγεται τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών και της συναισθηματικής λειτουργίας, την αύξηση των δεξιοτήτων και της επίδοσης. Επειδή η ομοιόσταση εγγυάται τη βέλτιστη δυνατή λειτουργία και οι αλλαγές προς αυτήν την κατεύθυνση λόγω των ευεργετικών επιδράσεων προσφέρουν ένα ισχυρό θετικό μήνυμα στον οργανισμό, η νευροανάδραση συνήθως είναι αποτελεσματική. Η επίδρασή της όμως δεν θα ήταν δυνατή εάν δεν υπήρχε η έμφυτη τάση στον άνθρωπο που περιγράφει ο Αριστοτέλης με την ακόλουθη φράση: «πας γαρ νους αιρείται το βέλτιστον εαυτόν».

Φτάνοντας στο τέλος αυτής της εργασίας είναι σημαντικό να ειπωθεί ότι εξαιτίας ορισμένων μεθοδολογικών προβλημάτων, τα αποτελέσματα των ερευνών αναφορικά με τους ήδη υπάρχοντες ηλεκτροεγκεφαλογραφικούς βιοδείκτες και την αποτελεσματικότητα της νευροανάδρασης δεν είναι πάντοτε τόσο ξεκάθαρα. Μια σειρά από παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, είναι δυνατόν να επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Επιπλέον, όπως φαίνεται η ύπαρξη συνοσηρότητας και υπότυπων παρεμβαίνουν στα αποτελέσματα. Στην περίπτωση της ΔΕΠΥ έχει προταθεί ο υπολογισμός των συχνοτήτων βάσει της ατομικής PAF ενώ στην περίπτωση της αγχώδους διαταραχής και της κατάθλιψης έχει προταθεί η μέτρηση της AAR σε περισσότερα ηλεκτρόδια. Δεδομένου όλων των παραπάνω, απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών που θα λάβουν υπόψη όλους τους προαναφερθέντες παράγοντες, θα ακολουθούν πιστά τις οδηγίες των διεθνών οργανισμών ως προς την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας και θα περιλαμβάνουν επαρκή σε αριθμό δείγματα. Επίσης, η θέσπιση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων νευροανάδρασης, επειδή ευνοεί τις συγκρίσεις μεταξύ των ερευνών, θα βοηθήσει ακόμη περισσότερο στην ανάδειξη σταθερών αποτελεσμάτων. Παρόλο που το π-HEΓ και η νευροανάδραση κατέχουν ήδη αρκετά τεκμήρια για τη χρησιμότητα και την αποτελεσματικότητά τους, συνιστούν ωστόσο νέα πεδία που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Η ευρύτερη διάδοση των μεθόδων είναι απαραίτητη και θα βοηθήσει προς αυτήν την κατεύθυνση.

Παράρτημα

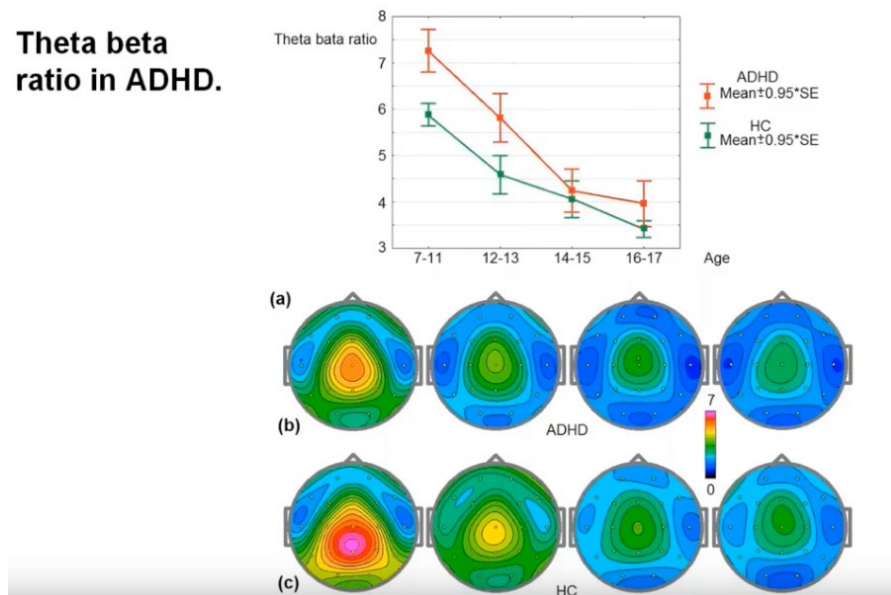


Εικόνα 1. Το διεθνές σύστημα 10-20 για την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων όπου 10% και 20% οι αποστάσεις ανάμεσα στα ηλεκτρόδια. Από τα 21 ηλεκτρόδια, τα 19 είναι ενεργά και τα 2 είναι αναφοράς (από Marzbani, Marateb & Mansourian, 2016)

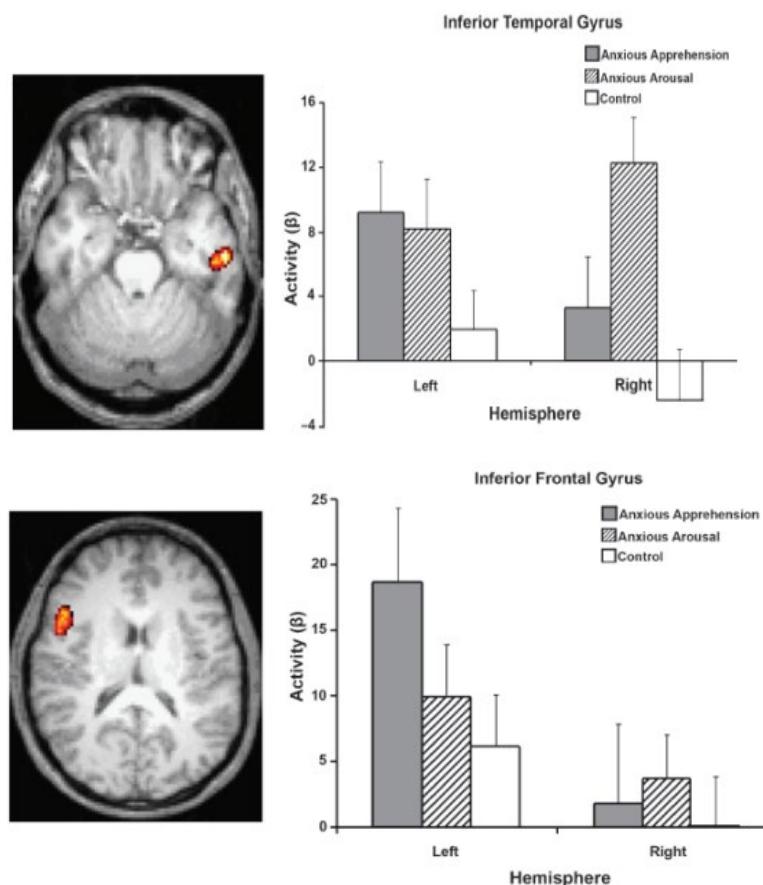
I) Standard protocol followed in data acquisition and editing:	
Data acquisition	
☐ Resting State EEG	☐ Eyes-Closed (EC) ☐ Eyes-Open (EO)
☐ Task	☐ Evoked Potentials (EP) ☐ Event Related Potential (ERP)
De-Artifaction: Removal of non-neural EEG signatures	
☐ Manual	
☐ Semiautomatic	
☐ Fully Automatic eg. "Blind Source Separation" (BSS)	
Re-Montage	
☐ Linked Ears (LE)	
☐ Average Reference Method (Ave-Ref)	
☐ Laplacian or Current Source Density (CSD)"	
EEG analysis: Feature Extraction and Classification (Semi- Automatic/Automatic)	
☐ Frequency Domain Methods (<i>Fast Fourier Transform - FFT</i>)	
☐ Time Domain Methods (<i>Linear Prediction and Component Analysis - CA</i>)	
☐ Time-frequency Domain Methods (<i>Wavelet, and Hilbert-Huang Transform,</i>)	
☐ Nonlinear Methods (<i>Lyapunov Exponent, Correlation Dimension, and Entropies (Approximate Entropy and Sample Entropy)</i>)	
☐ Artificial Neural Networks (ANN), Recurrent neural networks (RNN) and CNN (Convolution Neural Networks) Methods	
☐ Deep Neural Networks (DNNs).	
II) Database construction and validation:	
☐ Client-based QEEG normative database construction: <i>as absolutely 'healthy' subjects is unrealistic, removing the variance from the EEG of 'healthy' subjects that can be explained by the variance in the questionnaire</i>	
☐ Amplifier equilibration: Equilibration of EEG amplifiers to the normative EEG amplifiers thus allowing for	
☐ Computing of Absolute power and enabling cross-comparisons with other Z-scores from other normative databases ☐ Equilibration of a normative QEEG database to a different EEG machine ☐ Diagnosing and treating brain function through the use of	
☐ Statistical cross-validation of the edited EEG data as obtained from all leads for each subject to compute	
☐ i) Mean, variance, standard deviation, sum of squares, and squared sum of the real (cosine) and imaginary (sine) coefficients of the cross-spectral matrix, ii) Cross-Spectral Power, iii) Auto-Spectral Power, iv) Amplitude asymmetry of auto-spectral power, v) Coherence, vi) Phase, vii) Real coefficients ☐ Gaussian Validation: Approximation to Gaussian distribution with means and standard deviations being normally distributed ☐ Leave one out Gaussian Cross-Validation	
☐ Determining the Content and Predictive Validity of the Normative Database	

Εικόνα 2. Οδηγίες για τη δημιουργία των νορμών σύμφωνα με American Clinical Neurophysiological Society (ACNS), American Academy of Neurology (AAN) και International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) (από Miranda, Danev, Alexander & Lakey, 2021)

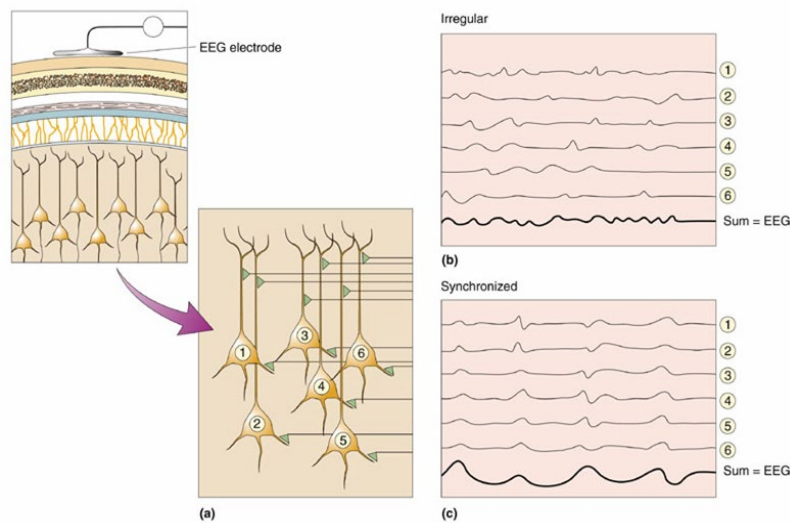
Theta beta ratio in ADHD.



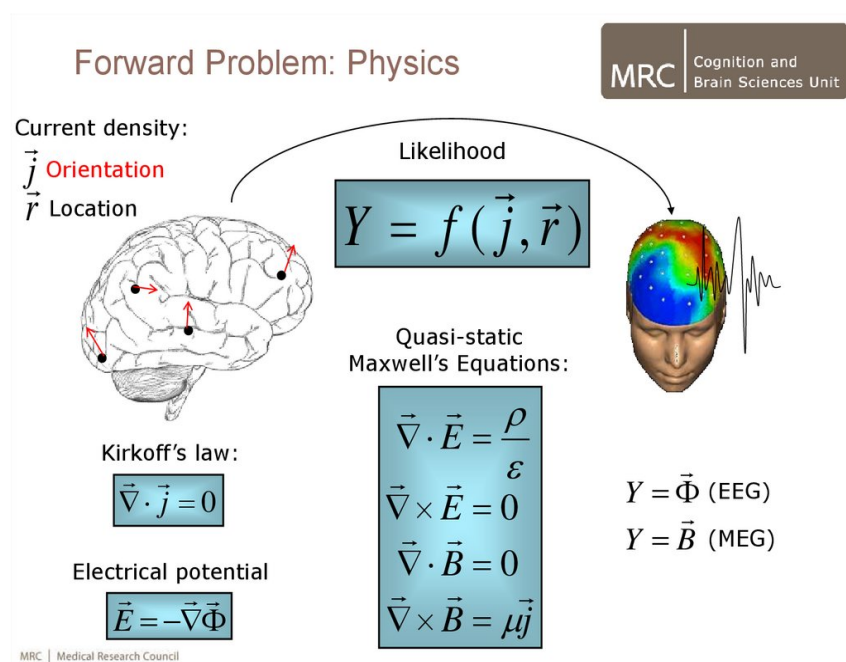
Εικόνα 3. Με την αύξηση της ηλικίας ο δείκτης TBR μειώνεται στη ΔΕΠΥ αλλά και στην ομάδα των “φυσιολογικών” (από Kropotov, 2016)



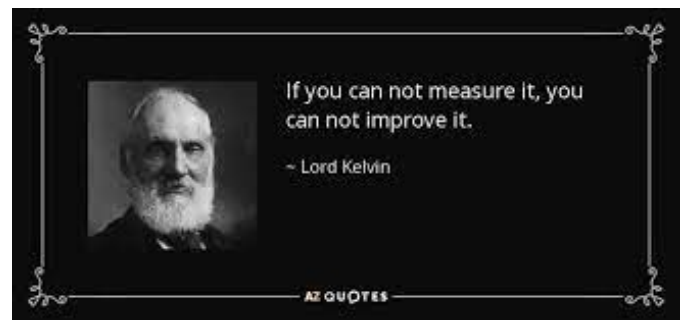
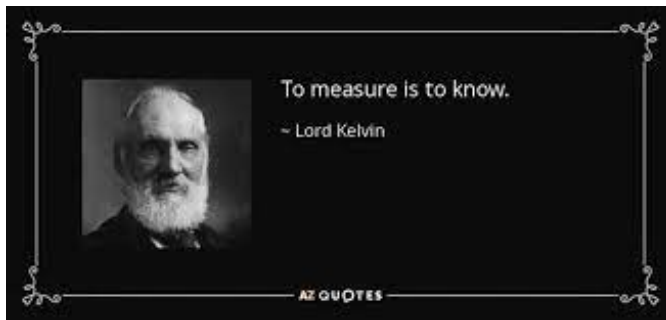
Εικόνα 4. Η υπερεργήγορση στην αγχώδη διαταραχή παρουσιάζει μεγαλύτερη ενεργοποίηση του κατώτερου τμήματος της δεξιάς κροταφικής έλικας (inferior temporal gyrus) ενώ η γενικευμένη ανησυχία, μεγαλύτερη ενεργοποίηση του κατώτερου τμήματος της αριστερής μετωπιαίας έλικας (inferior frontal gyrus) (πάνω και κάτω εικόνα αντίστοιχα) (από Engels, Heller, Mohanty et al., 2007)



Εικόνα 5. Η ηλεκτρική δραστηριότητα που καταγράφεται στην επιφάνεια βασίζεται στα δυναμικά που παράγονται από τον συγχρονισμό των κάθετα διατεταγμένων πυραμιδικών νευρώνων του φλοιού, ιδιαίτερα της στιβάδας 3 και 5 (από Mladenov, 2011 *"EEG for Consumer Products"*. PowerPoint slide retrieved from <https://slideplayer.com/slide/10368079>)



Εικόνα 6. Επίλυση του ευθέους και του αντίστροφου προβλήματος με τη βοήθεια των εξισώσεων του Maxwell. Οι εξισώσεις αυτές υπολογίζουν το ηλεκτρικό πεδίο από την κλίση του δυναμικού (δύναμη, την θέση) και βάσει της αγωγιμότητας του όγκου (από <https://ppt-online.org/434489>)



Εικόνα 7. Η νευροανάδραση βασίζεται στις αρχές που είχε διατυπώσει ο William Thomson (Lord Kelvin): “ό,τι μπορεί να μετρηθεί, μπορεί να κατανοηθεί” και “ό,τι μπορεί να μετρηθεί, μπορεί να βελτιωθεί” (από www.azquotes.com)

TABLE I. COMMON RECORDING TECHNIQUES

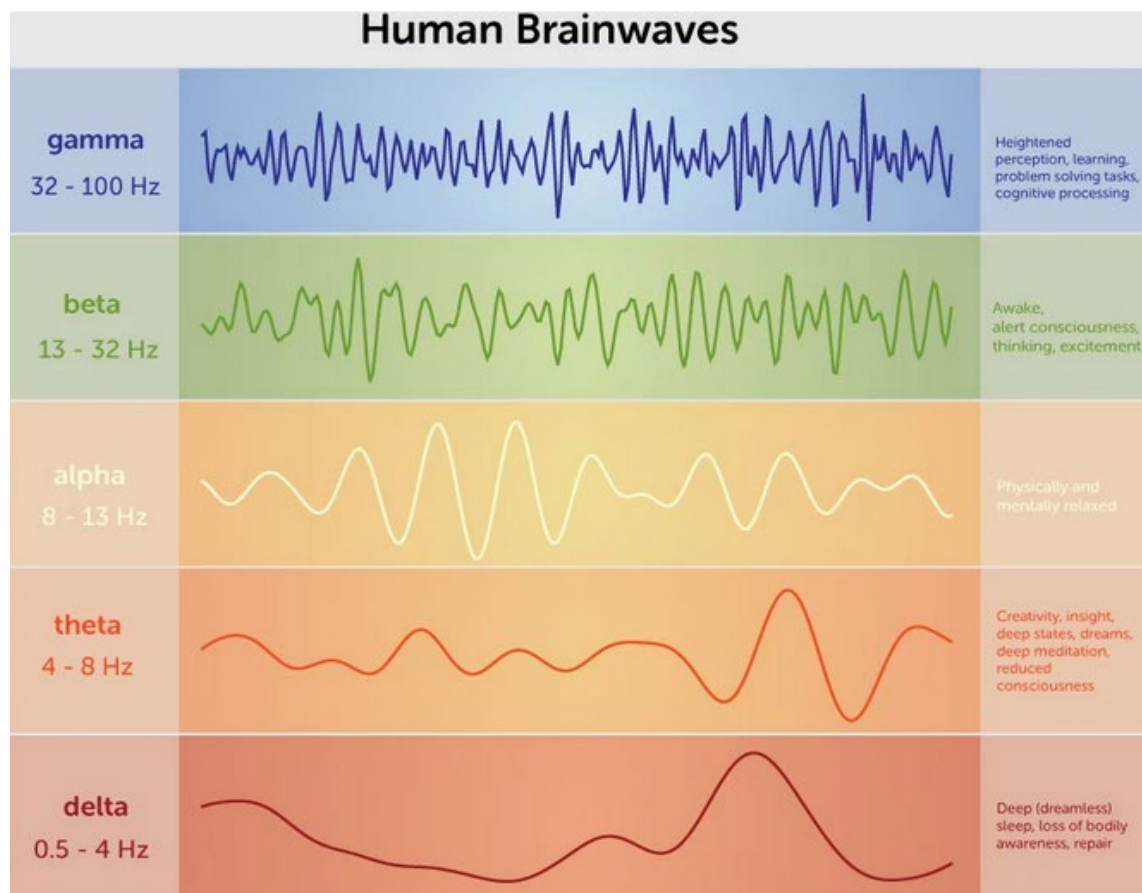
Name	Characteristics	
	Abbreviation	Description
Electrocardiography	ECG	Sensing body surface electrical activity generated by the heart, typically in the form of heart rate variability (HRV) signal
Electroencephalography ^a	EEG	Measuring electrical brain activity at the head surface
Electromyography	EMG	Sensing electrical activity that is produced by muscle fibers ^b
Electrodermography	EDG	Measuring of electrical skin activity by either the skin conductance, the skin potential or the galvanic skin resistance (GSR)
Pneumography	–	Mainly used for evaluation of the respiration rate
Accelerometry	ACC	Sensing lateral and rotational movement of body or specific body parts
Photoplethysmography	PTG	Optical sensing of the relative blood flow and the blood volume pulse (BVP)
Thermal	–	Detection of skin temperature change
Oculography	–	Recording of eye orientation and movement, typically with aid of computer vision techniques ^c

^a Also known as neurofeedback

^b There exists an invasive method called intramuscular electromyography and a non-invasive one called surface electromyography, also known as SEMG

^c Electrooculography (OCG), a measurements of electrical potential between the front and the back of the human eye, is much less popular in biofeedback setting, but see [30]

Εικόνα 8. Τεχνικές καταγραφής διαφόρων βιολογικών λειτουργιών (από [Vasilyev, 2019](#))



Εικόνα 9. Βασικά είδη εγκεφαλικών κυμάτων και οι νοητικές λειτουργίες (από <https://choosemuse.com/blog/a-deep-dive-into-brainwaves-brainwave-frequencies-explained-2/>)

Βιβλιογραφία

1. Dede E, Zalonis I, Gatzonis S, Sakas D. From discovering to better understanding the relationship between brain and behavior. *Integr Neurosci Res.* 2017;1(1):5-16.
2. Berger H. On the Electroencephalogram of Man. *J Psychol Neurol.* 1929;40:160-179.
3. Millett D. Hans Berger: From Psychic Energy to the EEG. *Perspect Biol Med.* 2001;44(4):522-542.
4. Stone JL, Hughes JR. Early history of electroencephalography and establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(1):28-44.
5. Hammond DC. What is neurofeedback: an update. *J Neurotherapy.* 2011;15:305-336.
6. Miranda P, Danev S, Alexander M, Lakey JRT. Technical and statistical milestones and standards for construction, validation and/or comparison of Quantitative Electroencephalogram (QEEG) normative databases. *J Syst Integr Neurosci.* 2021;7:1-13.
7. Thatcher RW, Biver CJ, Soler EP, Lubar J, Koberda JL. New Advances in Electrical Neuroimaging, Brain Networks and Neurofeedback Protocols. *J Neurol Neurobiol.* 2020;6(3):1-14.
8. Sinha SR, Sullivan LR, Sabau D, San-juan D, Dombrowski KE, Halford JJ, Hani AJ, Drislane, FW, Stecker MM. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33:4.
9. Nuwer MR. Assessment of digital EEG, quantitative EEG and EEG brain mapping report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology.* 1997;49:277-292.
10. Berger H. Uber das Electrenkephalogramm des Menschen. *Dtsch Med Wochenschr.* 1934;102:538-557.
11. Dietsch G, Berger H. Fourier Analyse von Elektroenzephalogrammen des Menschen. *Pflügers Arch ges Physiol.* 1932;230:196-216.
12. Berger H. Das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Nova Acta Leopold.* 1938;6:173-309.

13. Herrmann CS, Strüber D, Helfrich RF, Engel AK. EEG oscillations: From correlation to causality. *Int J Psychophysiol.* 2016;103:12-21.
14. Adey WR, Walter DO, Hendrix CE. Computer techniques in correlation and spectral analyses of cerebral slow waves during discriminative behavior. *Exp Neurol.* 1961;3:501-524.
15. Graham MA, Dietlein LF. Technical details of data acquisition for normative EEG reference library. Analysis of central nervous system and cardiovascular data using computer methods. In: Arns M, Gunkelman J, Olbrich S, Sander C, Hegerl U. EEG Vigilance and Phenotypes in Neuropsychiatry: Implications for Intervention. In: Cobe R, Evans JR, (Eds). *Neurofeedback and Neuromodulation Techniques and Applications.* San Diego, CA:Academic Press;2011(4):79-123.
16. John, ER, Prichep LS, Easton P. Normative data banks and neurometrics: Basic concepts, methods and results of norm construction. In: Gevins AS, Remond A, (Eds.). *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology: Vol. III. Computer analysis of the EEG and other neurophysiological signals.* Amsterdam:Elsevier;1987(1):449-495.
17. John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science.* 1988;239(4836):162-9.
18. Gordon E, Cooper N, Rennie C, Hermens D, Williams LM. Integrative neuroscience: the role of a standardized database. *Clin EEG Neurosci.* 2005;36(2):64-75.
19. Keizer AW. Standardization and Personalized Medicine Using Quantitative EEG in Clinical Settings. *Clin EEG Neurosci.* 2021;52(2):82-89.
20. Thatcher RW, Lubar JF. History of the scientific standards of qEEG normative databases. In: Budzinsky T, Budzinsky H, Evans J, Abarbanel A, (Eds). *Introduction to qEEG and Neurofeedback: Advanced Theory and Applications.* San Diego, CA:Academic Press;2009(2):29-62.
21. Thatcher RW. EEG normative databases and EEG biofeedback. *J Neurotherapy.* 1998;2(4):8-39.
22. Thatcher RW. Validity and reliability of quantitative electroencephalography. *J Neurotherapy.* 2010;14(2):122-152.

23. Avoli M. Mechanisms of epileptiform synchronization in cortical neuronal networks. *Current medicinal chemistry*. 2014;21(6):653-662.
24. Andraus ME, Alves-Leon SV. Non-epileptiform EEG abnormalities: an overview. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(5):829-835.36.
25. Bastos AM, Schoffelen JM. A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls. *Front Syst Neurosci*. 2016;9:175.
26. Cohen MX. *Analyzing Neural Time Series Data. Theory and Practice*. Cambridge, MA:MIT Press;2014.
27. Collura TF. Towards a coherent view of brain connectivity. *J Neurotherapy*. 2009;12(2,3):99-110.
28. Thatcher RW. Coherence, phase differences, phase shift, and phase lock in EEG/ERP analyses. *Dev Neuropsychol*. 2012;37(6):476-496.
29. Tong, S, Thankor NV. *Quantitative EEG analysis methods and clinical applications*. Norwood, MA:Artech House;2009.
30. Zhang Z. Spectral and Time-Frequency Analysis. In: Hu, L, Zhang Z, (Eds). *EEG Signal Processing and Feature Extraction*. Singapore:Springer Singapore;2019.
31. Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput*. 1965;19:297-301.
32. Thatcher RW, Walker RA, Biver CJ, North DN, Curtin R. Quantitative EEG Normative Databases: Validation and Clinical Correlation. *J Neurother*. 2003;7:87-121.
33. Benzon B. The normal distribution, an epistemological view. *ST-OPEN*. 2021;2:e2021.2008.34.
34. Gerstman BB. Normal Propability Distributions. In: Gerstman BB, (Ed.). *Basic Biostatistics: Statistics for Public Health Practice*. Boston, MA:Jones & Bartlett Learning; 2014.
35. Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*. 2011;1(1):13-36.

36. Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*. 1999;24(1):49-125.
37. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;79(2):81-93.
38. Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI. Chapter 1, Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy. In: *An Introduction to Epilepsy*. West Hartford (CT): American Epilepsy Society;2006.
39. de Andrés I, Garzón M, Reinoso-Suárez F. Functional Anatomy of Non-REM Sleep. *Front Neurol*. 2011;2:70.
40. Vyazovskiy VV, Olcese U, Lazimy YM, Faraguna U, Esser SK, Williams JC, Cirelli C, Tononi G. Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*. 2009; 63:865-878.
41. Schevon CA, Cappell J, Emerson R, et al. Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *NeuroImage*. 2007;35(1):140-148.
42. Timofeev I, Bazhenov M, Seigneur J, Sejnowski T. Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, (Eds). *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
43. Hawasli AH, Kim D, Ledbetter NM, Dahiya S, Barbour DL. Influence of White and Gray Matter Connections on Endogenous Human Cortical Oscillations. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:330.
44. Wabulya A, Lesser RP, Llinas R, Kaplan PW. Electroencephalography and Brain MRI Patterns in Encephalopathy. *Clin EEG Neurosci*. 2016;47(2):150-156.
45. Yan B, Li P. The emergence of abnormal hypersynchronization in the anatomical structural network of human brain. *Neuroimage*. 2013;65:34-51.
46. Jung RE, Haier RJ. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci*. 2007;30(2):135-187.

47. Langeslag SJ, Schmidt M, Ghassabian A, Jaddoe VW, Hofman A, van der Lugt A, Verhulst FC, Tiemeier H, White, TJ. Functional connectivity between parietal and frontal brain regions and intelligence in young children: the Generation R study. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(12):3299-307.
48. Thatcher RW, Palmero-Soler E, North DM, Biver CJ. Intelligence and EEG measures of information flow: efficiency and homeostatic neuroplasticity. *Sci Rep.* 2016;6:38890.
49. Knight RT. Neural Networks Debunk Phrenology. *Science.* 2007;316(5831):1578-1579.
50. Buzaki G. *Rhythms of the Brain.* New York:Oxford University Press; 2006.
51. Singer W. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu. Rev Physiol.* 1993; 55:349-374.
52. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol.* 2000;38(3):301-313.
53. Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:704-716.
54. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron.* 2006;52(1):155-168.
55. Neske GT. The Slow Oscillation in Cortical and Thalamic Networks: Mechanisms and Functions. *Front Neural Circuits.* 2016;9:88.
55. Rodinskaia D. Radinski C. EEG coherence as a marker of Alzheimer's disease. *MedRxiv;* 2022; Preprint [Accessed 2023 October 10].
56. Rodinskaia D. Radinski C, Labuhn J. Task-Related Temporal Gamma EEG Coherence as a Marker of Alzheimer's Disease. *J Sleep Disord Ther.* 2022;11(5):1000379.
57. Miltner, Braun, Arnold, Witte, & Taub, 1999, p. 434 in Demos JN. *Getting started with neurofeedback.* New York: W.W. Norton;2005.

58. Rangel L.M. & Eichenbaum H. Brain Rhythms: Towards a Coherent Picture of Ensemble Development in Learning. *Current Biology*. 2014;24:R620-R621.
59. Gordon E. Integrating genomics and neuromarkers for the era of brain-related personalized medicine. *Personalized medicine*. 2007;4(2):201–215.
60. Arns M. EEG-Based Personalized Medicine in ADHD: Individual Alpha Peak Frequency as an Endophenotype Associated with Nonresponse. *J Neurother*. 2012;16(2):123-141.
61. Keizer AW. Standardization and Personalized Medicine Using Quantitative EEG in Clinical Settings. *Clin EEG Neurosci*. 2021;52(2):82-89.
62. Olbrich S, van Dinteren R, Arns M. Personalized medicine: Review and perspectives of promising baseline EEG biomarkers in major depressive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2015;72:229-240.
63. Lemere F. The significance of individual differences in the Berger rhythm. *Brain: J Neurol*. 1936;59:366-375.
64. Davidson RJ. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain Cogn*. 1992;20(1):125-151.
65. Davidson RJ. Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cogn Emot*. 1998;12:307-330.
66. Heller W, Nitschke JB, Etienne MA, Miller GA. Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *J Abnorm Psychol*. 1997;106(3):376-385.
67. Heller W, Nitschke J. The puzzle of regional brain activity in depression and anxiety: the importance of subtypes and comorbidity. *Cognition and Emotion*. 1998;12:3.
68. Nitschke JB, Heller W, Palmieri PA, Miller GA. Contrasting pattern of brain activity in anxious apprehension and anxious arousal. *Psychophysiology*. 1999;36(5):628-637.
69. Thibodeau R, Jorgensen RS, Kim S. Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol*. 2006;115(4):715-729.

70. Jakobi UE. *A meta-analysis about EEG Alpha Asymmetries and Depression in adults: Proof of a vulnerability marker for Depression?* Saarbrücken, Germany:VDM Publishing; 2009.
71. Jesulola E, Sharpley CF, Bitsika V, Agnew LL, Wilson P. Frontal alpha asymmetry as a pathway to behavioural withdrawal in depression: Research findings and issues. *Behav Brain Res.* 2015;292:56-67.
72. Allen JJ, Reznik SJ. Frontal EEG Asymmetry as a Promising Marker of Depression Vulnerability: Summary and Methodological Considerations. *Curr Opin Psychol.* 2015;4:93-97.
73. Monni A, Collison KL, Hill KE, Oumeziane BA, Foti D. The novel frontal alpha asymmetry factor and its association with depression, anxiety, and personality traits. *Psychophysiology.* 2022;59:e14109.
74. Bazanova OM, Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci. Biobehav.* 2014;44:94-110.
75. Cooper NR, Croft RJ, Dominey SJ, Burgess AP, Gruzelier JH. Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int J Psychophysiol.* 2003;47(1):65-74.
76. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition–timing hypothesis. *Brain Res.* 2017;53:63-88.
77. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychol Bull.* 2007;133:1-12.
78. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:285-312.
79. Eidelman-Rothman M, Levy J, Feldman R. Alpha oscillations and their impairment in affective and post-traumatic stress disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:794-815.
80. Lewinsohn PM., Zinbarg R, Seeley JR, Lewinsohn M, Sack WH. Lifetime comorbidity among anxiety disorders and between anxiety disorders and other mental disorders in adolescents. *J Anxiety Disord.* 1997;11(4):377-394.

81. Meyer T, Smeets T, Giesbrecht T, Quaedflieg CW, Smulders FT, Meijer EH, Merckelbach HL. The role of frontal EEG asymmetry in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol.* 2015;108:62-77.
82. Gable PA, Mechin NC, Hicks JA, Adams DL. Supervisory control system and frontal asymmetry: Neurophysiological traits of emotion-based impulsivity. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2015;10(10):1310-1315.
83. Gable PA, Mechin NC, Neal LB. Booze cues and attentional narrowing: Neural correlates of virtual alcohol myopia. *Psychol Addict Behav.* 2016;30(3):377-382.
84. Neal LB, Gable PA. Shifts in frontal asymmetry underlying impulsive and controlled decision-making. *Biol Psychol.* 2019;140:28-34.
85. Zetsche U, D'Avanzato C, Joormann J. Depression and rumination: relation to components of inhibition. *Cogn Emot.* 2012;26(4):758-767.
86. Zetsche U, Bürkne PC, Schulze L. Shedding light on the association between repetitive negative thinking and deficits in cognitive control-A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2018;63:56-65.
87. Modini M, Abbott MJ. A comprehensive review of the cognitive determinants of anxiety and rumination in social anxiety disorder. *Behav Chang.* 2016;33:150-171.
88. Mathersul D, Williams LM, Hopkinson PJ, Kemp AH. Investigating models of affect: relationships among EEG alpha asymmetry, depression, and anxiety. *Emotion.* 2008;8(4):560-572.
89. Nusslock R, Walden K, Harmon-Jones E. Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: An RDoC perspective. *Int J Psychophysiol.* 2015;98(2 Pt 2):249-261.
90. Allen JJB, Hewig JS, Hect H, Miltner WHR, Schneyer DM. Linking resting state EEG asymmetry to resting state fMRI with simultaneous recordings. *Psychophysiology.* 2013; 50:S35.
91. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci.* 2007;27(33):8877-8884.

92. Coutinho JF, Fernandesl SV, Soares JM, Maia L, Gonçalves ÓF, Sampaio A. Default mode network dissociation in depressive and anxiety states. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(1):147-157.
93. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Biol Sci.* 2001;98(2):676–682.
94. Raichle ME: The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci.* 2015;38:433-447.
95. Borserio B, Sharpley C, Bitsika V, Sarmukadam K, Fourie P, Agnew L. Default mode network activity in depression subtypes. *Rev Neurosci.* 2021;32(6):597-613.
96. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry.* 2015;78(4):224.
97. Song X, Long J, Wang C, Zhang R, Lee TMC. The inter-relationships of the neural basis of rumination and inhibitory control: neuroimaging-based meta-analyses. *Psychoradiology.* 2022;2 (1):11-22.
98. Akiki TJ, Averill CL, Abdallah CG. A Network-Based Neurobiological Model of PTSD: Evidence from Structural and Functional Neuroimaging Studies. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(11):81.
99. Zhang X, Bachmann P, Schilling TM, Naumann E, Schächinger H, Larra MF. Emotional stress regulation: The role of relative frontal alpha asymmetry in shaping the stress response. *Biol Psychol.* 2018;138:231-239.
100. Lewis EJ, Yoon KL, Joormann J. Emotion regulation and biological stress responding: associations with worry, rumination, and reappraisal. *Cogn Emot.* 2018;32(7):1487-1498.
101. Li W, Li Y, Cao D. The effectiveness of emotion cognitive reappraisal as measured by self-reported response and its link to EEG alpha asymmetry. *Behav Brain Res.* 2021;400:113042.
102. Walter W, Dovey VJ. Electro-encephalography in cases of sub-cortical tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1944;7(3-4):57-65.

103. Lubar JF. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedb Self-Regul.* 1991;16:201-225.
104. Monastra VJ, Lubar JF, Linden M, VanDeusen P, Green G, Wing W, et al. Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology.* 1999;13:424-433.
105. Snyder SM, Quintana H, Sexson SB, Knott P, Haque AF, Reynolds DA. Blinded, multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample. *Psychiatry Res.* 2008;159(3):346-358.
106. Quintana H, Snyder SM, Purnell W, Aponte C, Sita J. Comparison of a standard psychiatric evaluation to rating scales and EEG in the differential diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2007;152(2-3):211-22.
107. The Department of Health & Human Services, Food and Drug Administration. Letter to NEBA Health, LLC. Re: K112711 Neuropsychiatric EEG-based assessment aid for ADHD (NEBA) System. 2013. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K112711.pdf.
108. Buyck I, Wiersema JR. Resting electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder: developmental course and diagnostic value. *Psychiatry Res.* 2014;216(3):391-7.
109. Liechti MD, Valko L, Müller UC, et al. Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Brain Topogr.* 2013;26(1):135-151.
110. Ogrim G, Kropotov J, Hestad K. The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates. *Psychiatry Res.* 2012;198(3):482-488.
111. Saad JF, Kohn MR, Clarke S, Lagopoulos J, Hermens DF. Is the Theta/Beta EEG Marker for ADHD Inherently Flawed? *J Atten Disord.* 2018;22(9):815-826.
112. Clarke AR, Barry RJ, Dupuy FE, Heckel LD, McCarthy R, Selikowitz M, et al. Behavioural differences between EEG-defined subgroups of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:1333-41.

113. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*. 2013;17(5):374-383.
114. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(5):440-55.
115. Lansbergen MM, Arns M, van Dongen-Boomsma M, Spronk D, Buitelaar JK. The increase in theta/beta ratio on resting-state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by slow alpha peak frequency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(1):47-52.
116. Loo SK, Cho A, Hale TS, McGough J, McCracken J, Smalley SL. Characterization of the theta to beta ratio in ADHD: identifying potential sources of heterogeneity. *J Atten Disord*. 2013;17:384-92.
117. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:2098-105.
118. Byeon J, Choi TY, Won GH, Lee J, Kim JW. A novel quantitative electroencephalography subtype with high alpha power in ADHD: ADHD or misdiagnosed ADHD? *PLoS One*. 2020;15(11):e0242566.
119. Lenartowicz A, Mazaheri A, Jensen O, Loo SK. Aberrant modulation of brain oscillatory activity and attentional impairment in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(1):19-29.
120. Ahmadi M, Kazemi K, Kuc K, Cybulska-Klosowicz A, Zakrzewska M, Racicka-Pawlukiewicz E, Helfroush MS, Aarabi A. Cortical source analysis of resting state EEG data in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(9):2115-2130.
121. Bussalb A, Collin S, Barthélemy Q, et al. Is there a cluster of high theta-beta ratio patients in attention deficit hyperactivity disorder? *Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1387-1396.
122. Arns M, Gunkelman J, Breteler M, Spronk D. EEG phenotypes predict treatment outcome to stimulants in children with ADHD. *J Integr Neurosci*. 2008;7:421-38.

123. Pérez-Elvira R, Oltra-Cucarella J, Carrobbles JA, Teodoru M, Bacila C, Neamtu B. Individual Alpha Peak Frequency, an Important Biomarker for Live Z-Score Training Neurofeedback in Adolescents with Learning Disabilities. *Brain Sci.* 2021;11(2):167.
124. Zhang DW, Roodenrys S, Li H, et al. Atypical interference control in children with AD/HD with elevated theta/beta ratio. *Biol Psychol.* 2017;128:82-88.
125. Sidlauskaitė J, Sonuga-Barke E, Roeyers H, Wiersma JR. Default mode network abnormalities during state switching in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med.* 2016;46(3):519-528.
126. van Son D, de Rover M, De Blasio FM, van der Does W, Barry RJ, Putman P. Electroencephalography theta/beta ratio covaries with mind wandering and functional connectivity in the executive control network. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1452(1):52-64.
127. Zhang H, Zhao Y, Cao W, et al. Aberrant functional connectivity in resting state networks of ADHD patients revealed by independent component analysis. *BMC Neurosci.* 2020;21(1):39.
128. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(3):374-383.
129. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry.* 2012;169(10):1038-1055.
130. Jenkinson N, Brown P. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends Neurosci.* 2011;34: 611-618.
131. Piña-Fuentes D, van Dijk JMC, Drost G, et al. Direct comparison of oscillatory activity in the motor system of Parkinson's disease and dystonia: A review of the literature and meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(6):917-924.
132. Shen Z, Li G, Fang J, Zhong H, Wang J, Sun Y, Shen X. Aberrated Multidimensional EEG Characteristics in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Machine-Learning Based Analysis Framework. *Sensors.* 2022; 22(14):5420.
133. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20(2):156-165.

134. Shin H, Law R, Tsutsui S, Moore CI, Jones SR. The rate of transient beta frequency events predicts behavior across tasks and species. *Elife*. 2017;6:e29086.
135. Sporn S, Hein T, Herrojo Ruiz M. Alterations in the amplitude and burst rate of beta oscillations impair reward-dependent motor learning in anxiety. *Elife*. 2020;9:e50654.
136. van Ede F, de Lange F, Jensen O, Maris E. Orienting attention to an upcoming tactile event involves a spatially and temporally specific modulation of sensorimotor alpha- and beta-band oscillations. *J Neurosci*. 2011;31(6):2016-2024.
137. Ribas VR, Ribas RG, Nóbrega JA, et al. Pattern of anxiety, insecurity, fear, panic and/or phobia observed by quantitative electroencephalography (QEEG). *Dement Neuropsychol*. 2018;12(3):264-271.
138. Bruder GE, Fong R, Tenke CE, Leite P, Towey JP, Stewart JE, Quitkin FM. Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: A quantitative electroencephalographic study. *Biological Psychiatry*. 1997;41:939-948.
139. Wang SY, Lin IM, Fan SY, et al. The effects of alpha asymmetry and high-beta down-training neurofeedback for patients with the major depressive disorder and anxiety symptoms. *J Affect Disord*. 2019;257:287-296.
140. Engels AS, Heller W, Mohanty A, Herrington JD, Banich MT., Webb AG, Miller GA. Specificity of regional brain activity in anxiety types during emotion processing. *Psychophysiology*. 2007;44:352-363.
141. Kamaradova D, Brunovsky M, Prasko J, et al. EEG correlates of induced anxiety in obsessive-compulsive patients: comparison of autobiographical and general anxiety scenarios. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2165-2174.
142. Krause D, Folkerts M, Karch S, et al. Prediction of Treatment Outcome in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder with Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography: A Prospective EEG Study. *Front Psychol*. 2016;6:1993.
143. Velikova S, Locatelli M, Insacco C, Smeraldi E, Comi G, Leocani L. Dysfunctional brain circuitry in obsessive-compulsive disorder: source and coherence analysis of EEG rhythms. *Neuroimage*. 2010;49(1):977-983.
144. Soutar R, Longo R. *Doing Neurofeedback: An Introduction*. San Rafael, CA:ISNR Research Foundation;2011.

145. Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):742-764.
146. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(23):3095-3105.
147. Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry.* 1996;40(10):951-963.
148. Li H, Zhao Q, Huang F, et al. Increased Beta Activity Links to Impaired Emotional Control in ADHD Adults With High IQ. *J Atten Disord.* 2019;23(7):754-764.
149. Kropotov J. *Functional Neuromarkers for Psychiatry.* Amsterdam: Elsevier, 2016.
150. Chiarenza GA, Villa S, Galan L, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J. Junior temperament character inventory together with quantitative EEG discriminate children with attention deficit hyperactivity disorder combined subtype from children with attention deficit hyperactivity disorder combined subtype plus oppositional defiant disorder. *Int J Psychophysiol.* 2018;130:9-20.
151. Meier NM, Perrig W, Koenig T. Is excessive electroencephalography beta activity associated with delinquent behavior in men with attention-deficit hyperactivity disorder symptomatology? *Neuropsychobiology.* 2014;70(4):210-219.
152. Bosch-Bayard J, Aubert-Vazquez E, Brown ST, et al. A Quantitative EEG Toolbox for the MNI Neuroinformatics Ecosystem: Normative SPM of EEG Source Spectra. *Front Neuroinform.* 2020;14:33.
153. Thatcher RW, Biver CJ, Soler EP, Lubar J, Koberda JL. New Advances in Electrical Neuroimaging, Brain Networks and Neurofeedback Protocols. *J Neurol Neurobiol.* 2020;6(3):1-14.
154. Kaiser DA. What Is Quantitative EEG? *Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation. Neurofeedb Appl Neurosci.* 2007;10(4):37-52.
155. Thatcher RW. Latest Developments in Live Z-Score Training: Symptom Check List, Phase Reset, and Loreta Z-Score Biofeedback. *J Neurother.* 2013;17(1):69-87.

156. Rodrak S, Wongsawat Y. EEG brain mapping and brain connectivity index for subtypes classification of attention deficit hyperactivity disorder children during the eye-opened period. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;7400-7403.
157. Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(10):2195-2222.
158. Baillet S. Forward and Inverse Problems of MEG/EEG. In: Jaeger D, Jung R, (Eds). *Encyclopedia of Computational Neuroscience.* New York:Springer;2001:1-8.
159. Pascual-Marqui RD. Functional mapping of electric neuronal activity with zero localization error: standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sloreta). *Methods Findings Exp Clin Pharmacol.* 2002;24D:5-12.
160. Grech R, Cassar T, Muscat J, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil.* 2008;5:25.
161. Scherg M, Berg P, Nakasato N, Beniczky S. Taking the EEG Back Into the Brain: The Power of Multiple Discrete Sources. *Front Neurol.* 2019;10:855.
162. Zhukov L, Weinstein D, Johnson C. Independent component analysis for EEG source localization. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2000;19(3):87-96.
163. Michel CM, Brunet D. EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps. *Front. Neurol.* 2019;10:325.
164. Galka A, Yamashita O, Ozaki T, Biscay R, Valdés-Sosa P. A solution to the dynamical inverse problem of EEG generation using spatiotemporal Kalman filtering. *NeuroImage.* 2004;23:435-453.
165. Thatcher RW, Lubar JF, Koberda, JL. Z-Score EEG Biofeedback: Past, Present, and Future. *Biofeedback.* 2019;47(4):89-103.
166. Kaiser DA. What is quantitative EEG? *J Neurother.* 2007;10(4):37-52.
167. Michel CM, Murray MM. Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool. *NeuroImage.* 2012;61(2):371-385.

168. Hassan M, Dufor O, Merlet I, Berrou C, Wendling F. EEG Source Connectivity Analysis: From Dense Array Recordings to Brain Networks. *PloS ONE*. 2014;9(8):e105041.
169. Kamiya J. Conscious control of brain waves. *Psychol Today*. 1968;1:56-60.
170. Kamiya J. The First Communications about Operant Conditioning of the EEG, Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation. *Neurofeedb Applied Neurosci*. 2011;15(1):65-73.
171. Nowlis DP, Kamiya J. The control of electroencephalographic alpha rhythms through auditory feedback and the associated mental activity. *Psychophysiology*. 1970;6(4):476-484.
172. Egner T, Sterman MB. Neurofeedback treatment of epilepsy: from basic rationale to practical application. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(2):247-257.
173. Sterman MB, Howe RC, Macdonald LR. Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. *Science*. 1970;167:1146-1148.
174. Wyrwicka W, Sterman MB. Instrumental conditioning of sensorimotor cortex EEG spindles in the waking cat. *Physiology & Behavior*. 1968;3(5):703-707.
175. Hardt JV, Kamiya J. Anxiety Change through Electroencephalographic Alpha Feedback Seen Only in High Anxiety Subjects. *Science*. 1978;201:79-81.
176. Hardt JV. *"The Art of Smart Thinking"*. Santa Clara, CA:Biocybernaut Press;2007.
177. Lubar JF, Bahler WW. Behavioral management of epileptic seizures following EEG biofeedback training of the sensorimotor rhythm. *Biofeedb Self-Regul*. 1976;1:77- 104.
178. Lubar JF. Neurofeedback for the management of attention-deficit/hyperactivity disorders. In: Schwartz M, Andrasik F (Eds.). *Biofeedback: A practitioner's guide*. New York:Guilford Publishing;.2003:409-437.
179. Ayers M. Electroencephalographic neurofeedback and closed head injury of 250 individuals. National Head Injury Foundation. *Head Inj Front*. 1987;380-392.

180. Ayers ME. Assessing and treating open head trauma, coma, and stroke using real-time digital EEG neurofeedback. In: Evans JR, Abarbanel A (Eds.). *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback*. New York: Academic Press;1999:203-222.
181. Kaiser DA. Othmer S. Effect of Neurofeedback on variables of attention in a large multi-center trial. *J Neurotherapy*. 2000;4(1):5-15.
182. Othmer S. Interhemispheric EEG Training, Journal of Neurotherapy: *Investigations in Neuromodulation*. *Neurof Applied Neurosci*. 2005;9(2):87-96.
183. Othmer SF. “History of the Othmer method: an evolving clinical model and process.” In: Evans JR, Dellinger MB, Russell HL (Eds). *Neurofeedback*. Cambridge, MA: Academic Press; 2020:327–334.
184. Duffy FH. Editorial: The state of EEG biofeedback therapy (EEG operant conditioning) in 2000: An editor’s opinion. In:Hammond DC. What is neurofeedback: an update. *J Neurotherapy*. 2011;15:305-336.
185. Rossiter TR. The effectiveness of neurofeedback and stimulant drugs in treating ADHD: Part II. Replication. *Appl Psychophys Biof*. 2005;29:233-243.
186. González-Castro P, Cueli M, Rodríguez C, García T, Álvarez L. Efficacy of neurofeedback versus pharmacological support in subjects with ADHD. *Appl Psychophys Biof*. 2016; 41:17-25.
187. Monastra VJ, Monastra DM, George S. The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophys Biof*. 2002;27:231-249.
188. Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40(3):180-189.
189. Arns M, Heinrich H, Strehl U. Evaluation of neurofeedback in ADHD: The long and winding road. *Biol. Psychol*. 2014;95:108–115.
190. American Academy of Pediatrics. Evidence-Based Child and Adolescent Psychosocial Interventions; American Academy of Pediatrics: Itaska, IL, USA;2010.

191. Hammond DC. Neurofeedback Treatment of Depression and Anxiety. *J Adult Dev.* 2005;12:131-137.
192. Legarda SB, McMahon D, Othmer S, Othmer S. Clinical neurofeedback: case studies, proposed mechanism, and implications for pediatric neurology practice. *J Child Neurol.* 2011;26(8):1045-1051.
193. Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications. *Basic Clin Neurosci.* 2016;7(2):143-158.
194. Melnikov MY. The Current Evidence Levels for Biofeedback and Neurofeedback Interventions in Treating Depression: A Narrative Review. *Neural Plast.* 2021;2021:8878857.
195. Vernon DJ. Can neurofeedback training enhance performance? An evaluation of the evidence with implications for future research. *Appl Psychophysiol Biof.* 2005;30(4):347-364.
196. de Brito MA, Fernandes JR, Esteves NS, et al. The Effect of Neurofeedback on the Reaction Time and Cognitive Performance of Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:868450.
197. Vasilyev V, Borisov VI, Syskov AM. Biofeedback Methodology: a Narrative Review. 2019 International Multi-Conference on Engineering. *Comput Inform Sci (SIBIRCON).* 2019;0011-0016.
198. Zafeiri E, Dedes V, Zyga S, Kandylaki A, Panoutsopoulos G. Different types of biofeedback applications in health and disease. *Int J Phys Educ Sports Health.* 2021;8(3):113-115.
199. Thomson W. *Popular lectures and addresses in three volumes.* London (UK):MacMillan and Company;1889:73-74.
200. Peper E, Shaffer F. Biofeedback History: An Alternative View. *Biofeedback.* 2010;38(4):142-147.
201. Pavlov IP. *Conditional reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex.* London:Oxford Univ. Press;1927.

202. Skinner BF. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. Appleton Century; 1938(8):355-381.
203. Skinner BF. Are Theories of Learning Necessary? *Psychol Rev*. 1950;57:193-216.
204. Jacobson E. *Progressive relaxation*. Chicago: University of Chicago Press;1938.
205. Miller NE. Learning of visceral and glandular responses. *Science*. 1969;163:434-445.
206. Green E, Green A. *Beyond Biofeedback*. New York: Delacorte Press;1977.
207. Brown BB. *New mind, new body*. New York:Harper & Row;1974.
208. Brown BB. *Stress and the art of biofeedback*. New York: Harper & Row;1977
209. Thorndike EL. *Animal Intelligence: Experimental Studies*. New York: MacMillan;1911.
210. Fox SS, Rudell AP. Operant controlled neural event: formal and systematic approach to electrical coding of behavior in brain. *Science*. 1968;162(3859):1299-302.
211. Garcia-Garcia MG, Marquez-Chin C, Popovic MR. Operant conditioning of motor cortex neurons reveals neuron-subtype-specific responses in a brain-machine interface task. *Sci Rep*. 2020;10: 19992.
212. O'Brien JH, Fox SS. Single-cell activity in cat motor cortex. II. Functional characteristics of the cell related to conditioning changes. *J Neurophysiol*. 1969;32(3):285-296.
213. Hebb DO. *The Organization of Behavior: A neuropsychological theory*. New York: Wiley;1949.
214. Faria MA. The neurobiology of learning and memory-as related in the memoirs of Eric R. Kandel. *Surgical Neurology International*. 2020;11:252.
215. Muñoz-Moldes S, Cleeremans A. Delineating implicit and explicit processes in neurofeedback learning. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;118:681-688.

216. Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD. Neurofeedback-The Significance of Reinforcement and the Search for an Appropriate Strategy for the Success of Self-regulation. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2000;25:167-175.
217. Strehl U. What learning theories can teach us in designing neurofeedback treatments. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:894.
218. Collura TF. Quantitative EEG and Live Z -Score Neurofeedback-Current Clinical and Scientific Context. *Biofeedback*. 2017;45(2):25-29.
219. Thatcher RW. Why Neurofeedback and Biofeedback are Effective Means to Assess and Impact Behavior. 2017. (retrieved from: <https://www.brainctr.be/wp-content/uploads/2017/06/What-is-Neurofeedback.pdf>)
220. Mirifar A, Keil A, Ehrlenspiel F. Neurofeedback and neural self-regulation: a new perspective based on allostasis. *Rev Neurosci*. 2022;33(6):607-629.
221. Ernst M, Luciana M. Neuroimaging of the dopamine/reward system in adolescent drug use. *CNS Spectr*. 2015;20(4):427-441.
222. Othmer S, Othmer SF, Kaiser DA. EEG biofeedback: A generalized approach to neuroregulation. In: Kall R, Kamiya J, Schwartz G, (Eds). *Appl Neurophysiol Brain Biof*. 2000. (From <https://psicolibra.it/wp-content/uploads/2013/10/neuroregulation.pdf>)
223. Loriette C, Ziane C, Ben Hamed S. Neurofeedback for cognitive enhancement and intervention and brain plasticity. *Rev Neurol*. 2021;177(9):1133-1144.
224. Chaves T, Fazekas CL, Horváth K, et al. Stress Adaptation and the Brainstem with Focus on Corticotropin-Releasing Hormone. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):9090.
225. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nature Rev Endocrinol*. 2009;5:374-381
226. Nicholson AA, Ros T, Frewen PA, et al. Alpha oscillation neurofeedback modulates amygdala complex connectivity and arousal in posttraumatic stress disorder. *Neuroimage Clin*. 2016;12:506-516.
227. Subhani AR, Kamel N, Saad MN, Nandagopal N, Kang K, Malik AS. Mitigation of stress: new treatment alternatives. *Cogn Neurodyn*. 2018;12(1):1-20.

228. Demos JN. *Getting started with neurofeedback*. New York: W.W. Norton;2005.