



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Διερεύνηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε  
επιληπτικούς ασθενείς με τη χρήση δεδομένων  
ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Ανδρέας Ν. Νικολαΐδης

**Επιβλέπων :** Γεώργιος Ματσόπουλος  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Μάρτιος 2019





ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Διερεύνηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε  
επιληπτικούς ασθενείς με τη χρήση δεδομένων  
ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Ανδρέας Ν. Νικολαΐδης

**Επιβλέπων :** Γεώργιος Ματσόπουλος  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 4<sup>η</sup> Μαρτίου 2019.

.....  
Γεώργιος Ματσόπουλος  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Δημήτριος Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Νικόλαος Ουζούνoglou  
Ομ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Μάρτιος 2019

.....  
Ανδρέας Ν. Νικολαΐδης  
Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Ανδρέας Νικολαΐδης, 2019.  
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

## Περίληψη

Η επιληψία είναι μια εγκεφαλική πάθηση που μπορεί να προσβάλει άτομα όλων των ηλικιών. Ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού παγκοσμίως έχει διαγνωστεί με επιληψία, καθιστώντας τη μια από τις πιο συνηθισμένες νευρολογικές ασθένειες του εγκεφάλου. Η επιληψία συνήθως αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις οι επιληπτικές κρίσεις δεν μπορούν να ελεγχθούν από τις διαθέσιμες θεραπείες, οπότε διερευνάται η πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης.

Υπάρχουν πλέον αυξημένες ενδείξεις ότι η επιληπτική δραστηριότητα μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητή εφαρμόζοντας μεθόδους λειτουργικής συνδεσιμότητας. Η διερεύνηση των στατιστικών εξαρτήσεων των εγκεφαλικών σημάτων ενός επιληπτικού ασθενή που καταγράφονται μέσω μιας απεικονιστικής μεθόδου, όπως το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την επίδραση της επιληπτικής δραστηριότητας στην επικοινωνία των εγκεφαλικών περιοχών. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη νέων, πιο εξελιγμένων μεθόδων κλινικής διάγνωσης και ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε ταυτόχρονη λήψη με λειτουργική μαγνητική τομογραφία από μια ομάδα επιληπτικών ασθενών, με στόχο τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών μέσω της εξέτασης των χρονικών συσχετίσεων των καταγεγραμμένων σημάτων, καθώς και των αλλαγών στη συνδεσιμότητα που προκαλούνται από την εμφάνιση των μεσοκριστικών επιληπτικών εκφορτίσεων.

## Λέξεις Κλειδιά

επιληψία, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, λειτουργική μαγνητική τομογραφία, κατάσταση ηρεμίας, μεσοκριστικές επιληπτικές εκφορτίσεις, λειτουργική συνδεσιμότητα, συντελεστής συσχέτισης Pearson, ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών

## **Abstract**

Epilepsy is a brain disorder that affects people of all ages. A significant proportion of the world's population has been diagnosed with epilepsy and therefore it has emerged as one of the most common neurological diseases. Epilepsy is usually treated with antiepileptic drugs. However, in several cases epileptic seizures cannot be controlled by available treatments and the possibility of surgery is being investigated.

There is growing evidence that a better understanding of the epileptic activity can be achieved by applying methods of functional connectivity. Investigating the statistical dependencies of brain signals of an epileptic patient recorded by an imaging method, such as the electroencephalogram, can provide useful information on how the epileptic activity affects the connectivity of different brain regions. This information could be useful in developing new and improved methods for clinical diagnosis and personalized treatment of epileptic seizures.

In this diploma thesis, concurrent electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging data were collected from a group of epileptic patients. We aim to study the interactions between different brain regions and any alterations in functional brain connectivity caused by the occurrence of interictal epileptic discharges, by examining the temporal correlations of the recorded signals.

## **Keywords**

epilepsy, electroencephalogram, fMRI, resting state, interictal epileptiform discharges, functional connectivity, Pearson correlation coefficient, independent component analysis

## Ευχαριστίες

Για την εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα των επιβλέποντα καθηγητή κ. Γιώργο Ματσόπουλο για την πολύ καλή συνεργασία που είχαμε καθώς και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υποψήφιους διδάκτορες κ. Αντώνη Σάββα και κ. Κωστάκη Γκιάτη για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφεραν και για το χρόνο που αφιέρωσαν καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Αυτή την εργασία θέλω να την αφιερώσω στην οικογένειά μου που με στήριξε όλα αυτά τα χρόνια και συνεχίζει να στηρίζει όλες μου τις προσπάθειες.





# Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	1
1.1 Σκοπός Διπλωματικής Εργασίας.....	1
1.2 Διάρθρωση Διπλωματικής Εργασίας.....	3
Κεφάλαιο 2: Επιληψία και Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα .....	5
2.1 Εισαγωγή.....	5
2.2 Ανατομία του εγκεφάλου.....	5
2.3 Εγκεφαλική νευροφυσιολογία .....	7
2.4 Επιληψία .....	11
2.4.1 Ορισμός.....	11
2.4.2 Αίτια επιληψίας .....	13
2.4.3 Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας.....	14
2.5 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	17
2.5.1 Ιστορική Αναδρομή .....	17
2.5.2 Η λήψη και οι βασικές λειτουργίες του Ηλεκτροεγκεφαλογράφου .....	18
2.5.3 Συστήματα τοποθέτησης ηλεκτροδίων .....	21
2.5.4 Χαρακτηριστικά του ΗΕΓ.....	24
2.6 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στην επιληψία .....	25
Κεφάλαιο 3: Λειτουργική Συνδεσιμότητα εγκεφάλου .....	29
3.1 Εισαγωγή.....	29
3.2 Εγκεφαλική Συνδεσιμότητα.....	29
3.3 Λειτουργική Συνδεσιμότητα .....	32
3.4 Μέθοδοι υπολογισμού της λειτουργικής συνδεσιμότητας .....	34
3.4.1 Γραμμικές μέθοδοι.....	35
3.4.1.1 Συντελεστής συσχέτισης Pearson (Pearson correlation coefficient) .....	35

3.4.1.2	Συνάρτηση Διασυσχέτισης (Cross-correlation Function) .....	36
3.4.1.3	Συνάρτηση Συνάφειας (Coherence Function) .....	36
3.4.2	Μη – Γραμμικές μέθοδοι .....	37
3.4.2.1	Συγχρονισμός Φάσης (Phase Synchronization).....	37
3.4.2.2	Γενικευμένος Συγχρονισμός (Generalized synchronization) .....	39
3.4.2.3	Αμοιβαία πληροφορία (Mutual Information) .....	40
3.4.3	Στατική και Δυναμική Λειτουργική Συνδεσιμότητα .....	41
3.4.3.1	Τεχνική κυλιόμενου παραθύρου (Sliding Window Technique).....	42
3.4.3.2	Συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων (Wavelet Transform Coherence) ...	43
3.4.4	Στατιστική Ανάλυση .....	44
3.5	Λειτουργική Συνδεσιμότητα και επιληψία .....	47
Κεφάλαιο 4:	Περιγραφή πειραματικής διαδικασίας και παρουσίαση αποτελεσμάτων.....	49
4.1	Εισαγωγή.....	49
4.2	Λήψη Δεδομένων .....	49
4.3	Προεπεξεργασία Δεδομένων.....	50
4.4	Ανάλυση Λειτουργικής Συνδεσιμότητας και παρουσίαση αποτελεσμάτων .....	53
4.4.1	Μελέτη στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	53
4.4.2	Μελέτη δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας .....	57
4.4.3	Μελέτη στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας σε επισημασμένες ομάδες IEDs των ΗΕΓ καταγραφών και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.....	60
Κεφάλαιο 5:	Συμπεράσματα Διπλωματικής Εργασίας .....	73
5.1	Αξιολόγηση Αποτελεσμάτων – Συμπεράσματα .....	73
5.2	Μελλοντικές Βελτιώσεις και Επεκτάσεις.....	75
Παράρτημα	.....	77
Βιβλιογραφία	.....	102

## Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1: Μέρος καταγραφής ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος επιληπτικού ασθενή όπου επισημαίνονται οι μεσοκρισικές επιληπτικές εκφορτίσεις.....	2
Σχήμα 2.1: (α) Τα κύρια μέρη του εγκεφάλου. (β) Οι λοβοί του εγκεφάλου (αριστερό ημισφαίριο): με μπλε ο μετωπιαίος, με κίτρινο ο βρεγματικός, με κόκκινο ο ινιακός, με πράσινο ο κροταφικός (ο κεντρικός λοβός δε φαίνεται).....	6
Σχήμα 2.2: Οι λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου.....	7
Σχήμα 2.3: Σχηματική αναπαράσταση ενός νευρώνα. Σε μεγέθυνση φαίνεται η ηλεκτροχημική διαδικασία που εκτελείται σε μια σύναψη.....	9
Σχήμα 2.4: Τα δύο διαφορετικά είδη δυναμικών στους νευρώνες. Με μαύρο χρώμα εμφανίζεται το δυναμικό δράσης, με κόκκινο το μετασυναπτικό δυναμικό διέγερσης και με μπλε το μετασυναπτικό δυναμικό αναστολής.....	11
Σχήμα 2.5: Οι δύο φάσεις της τονικο - κλονικής κρίσης και ο μετακρισικός λήθαργος. Σε κάθε φάση παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικότερα συμπτώματα που μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της κρίσης.....	16
Σχήμα 2.6: Σχηματικό διάγραμμα της διαδικασίας καταγραφής ενός ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.....	19
Σχήμα 2.7: Ο καθορισμός των θέσεων των ηλεκτροδίων που αποτελούν το Διεθνές Σύστημα 10/20.....	22
Σχήμα 2.8: Η τροποποιημένη ονοματολογία των θέσεων των ηλεκτροδίων στο σύστημα 10/10. Τονίζεται η αλλαγή των ονομάτων στις θέσεις T3/T5 και T4/T6 του συστήματος 10/20 σε T7/P7 και T8/P8 για λόγους συμβατότητας.....	23
Σχήμα 2.9: Χαρακτηριστικά μοτίβα Μεσοκρισικών Επιληπτικών Εκφορτίσεων (IEDs) που εμφανίζονται σε άτομα με μεγάλη προδιάθεση εκδήλωσης επιληπτικών κρίσεων.....	26
Σχήμα 3.1: Οι τρεις τύποι εγκεφαλικής συνδεσιμότητας. Πάνω: Λειτουργική συνδεσιμότητα τριών περιοχών του εγκεφάλου όπου παρουσιάζεται μεγαλύτερη συσχέτιση του προσφηνοειδούς λοβίου με το μέσο προμετωπιαίο φλοιό παρά με τη συμπληρωματική κινητική περιοχή. Κάτω αριστερά: Αιτιώδης συνδεσιμότητα (ροή πληροφορίας) μεταξύ των δύο περιοχών. Κάτω δεξιά: Ανατομική συνδεσιμότητα που απεικονίζεται με ινώδεις οδούς στη λευκή ουσία.....	30
Σχήμα 3.2: Τα τέσσερα στάδια μελέτης της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας.....	31

Σχήμα 3.3: Σχηματική αναπαράσταση του λειτουργικού διαχωρισμού και της λειτουργικής ενσωμάτωσης.(α) Σχηματικό διάγραμμα που παρουσιάζει ένα δίκτυο με τέσσερα δικτυακά συκροτήματα (πορτοκαλί) συνδεδεμένα μεταξύ τους μέσω κεντρικών δικτυακών κόμβων (μπλε). (β) Ο λειτουργικός διαχωρισμός του δικτύου (εντοπισμός των επιμέρους συκροτημάτων). (γ) Η λειτουργική ενσωμάτωση του δικτύου όπου υποδεικνύονται οι συνδέσεις μεταξύ των τεσσάρων συκροτημάτων. ....	33
Σχήμα 3.4: Σχηματικό διάγραμμα εφαρμογής της τεχνικής κυλιόμενου παραθύρου. ....	42
Σχήμα 3.5: Εφαρμογή του συνεχούς μετασχηματισμού κυματιδίου σε ένα σήμα ΗΕΓ.....	44
Σχήμα 3.6: Πάνω: Ο μονόπλευρος στατιστικός έλεγχος υποθέσεων (δεξιόπλευρος και αριστερόπλευρος αντίστοιχα). Κάτω: Ο αμφίπλευρος στατιστικός έλεγχος υποθέσεων.....	46
Σχήμα 4.1: Σχηματικό διάγραμμα της διαδικασίας απομάκρυνσης των συνιστωσών θορύβου από τα ΗΕΓ σήματα με τη χρήση της μεθόδου ICA.....	51
Σχήμα 4.2: Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων με χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson (Α. Ασθενής 3, Β. Ασθενής 6, Γ. Ασθενής 7, Δ. Ασθενής 8). . <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Σχήμα 4.3:Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων για κάθε μπάνα συχνοτήτων στον ασθενή 3 (Α. δέλτα, Β. θήτα, Γ. άλφα, Δ. βήτα, Ε. γάμμα). ....	57
Σχήμα 4.4: Μέση τιμή των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 3. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s. ....	58
Σχήμα 4.5: Διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 3. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s. ....	59
Σχήμα 4.6: Γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών κατά τις τρεις χρονικές περιόδους μελέτης του βου IED της ομάδας που εξετάζεται στον ασθενή 6. Περίοδοι: Α. Before, Β. During και Γ. After. ....	61
Σχήμα 4.7: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (όλο το εύρος συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: Α. Before – During, Β. During – After, Γ. Before – After.....	65
Σχήμα 4.8: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Δέλτα μπάνα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: Α. Before – During, Β. During – After, Γ. Before – After.....	66
Σχήμα 4.9: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Θήτα μπάνα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: Α. Before – During, Β. During – After, Γ. Before – After.....	67

Σχήμα 4.10: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Άλφα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.....	68
Σχήμα 4.11: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Βήτα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.....	69
Σχήμα 4.12: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Γάμμα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.....	70
Σχήμα I.1:Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων για κάθε μπάντα συχνοτήτων στον ασθενή 6 (Α. δέλτα, Β. θήτα, Γ. άλφα, Δ. βήτα, Ε. γάμμα). ....	78
Σχήμα I.2: Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων για κάθε μπάντα συχνοτήτων στον ασθενή 7 (Α. δέλτα, Β. θήτα, Γ. άλφα, Δ. βήτα, Ε. γάμμα). ....	80
Σχήμα I.3: Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων για κάθε μπάντα συχνοτήτων στον ασθενή 8 (Α. δέλτα, Β. θήτα, Γ. άλφα, Δ. βήτα, Ε. γάμμα). ....	81
Σχήμα II.1: Μέση τιμή των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 6. Μήκος παραθύρου: A. 0.2s, B. 1.0s, Γ. 2.0s. ....	82
Σχήμα II.2: Διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 6. Μήκος παραθύρου: A. 0.2s, B. 1.0s, Γ. 2.0s. ....	83
Σχήμα II.3: Μέση τιμή των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 7. Μήκος παραθύρου: A. 0.2s, B. 1.0s, Γ. 2.0s. ....	84
Σχήμα II.4: Διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 7. Μήκος παραθύρου: A. 0.2s, B. 1.0s, Γ. 2.0s. ....	85
Σχήμα II.5: Μέση τιμή των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 8. Μήκος παραθύρου: A. 0.2s, B. 1.0s, Γ. 2.0s. ....	86
Σχήμα II.6: Διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 8. Μήκος παραθύρου: A. 0.2s, B. 1.0s, Γ. 2.0s. ....	87
Σχήμα III.1: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (όλο το εύρος συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	88
Σχήμα III.2: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (Δέλτα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	89

Σχήμα III.3: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (Θήτα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	90
Σχήμα III.4: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (Άλφα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	91
Σχήμα III.5: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (Βήτα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	92
Σχήμα III.6: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (Γάμμα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	93
Σχήμα III.7: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (όλο το εύρος συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	94
Σχήμα III.8: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (Δέλτα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	95
Σχήμα III.9: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (Θήτα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	96
Σχήμα III.10: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (Άλφα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	97
Σχήμα III.11: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (Βήτα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	98
Σχήμα III.12: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 8 (όλο το εύρος συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	99
Σχήμα III.13: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 8 (Θήτα μάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After. ....	100

Σχήμα III.14: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 8 (Άλφα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: Α. Before – During, Β. During – After, Γ. Before – After. ....	101
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 2.1: Οι κυριότεροι ρυθμοί μιας ΗΕΓ καταγραφής.....	24
Πίνακας 4.1: Ο αριθμός των σφαλμάτων που προκύπτουν από τον έλεγχο m μηδενικών υποθέσεων. ....	63





# Κεφάλαιο 1

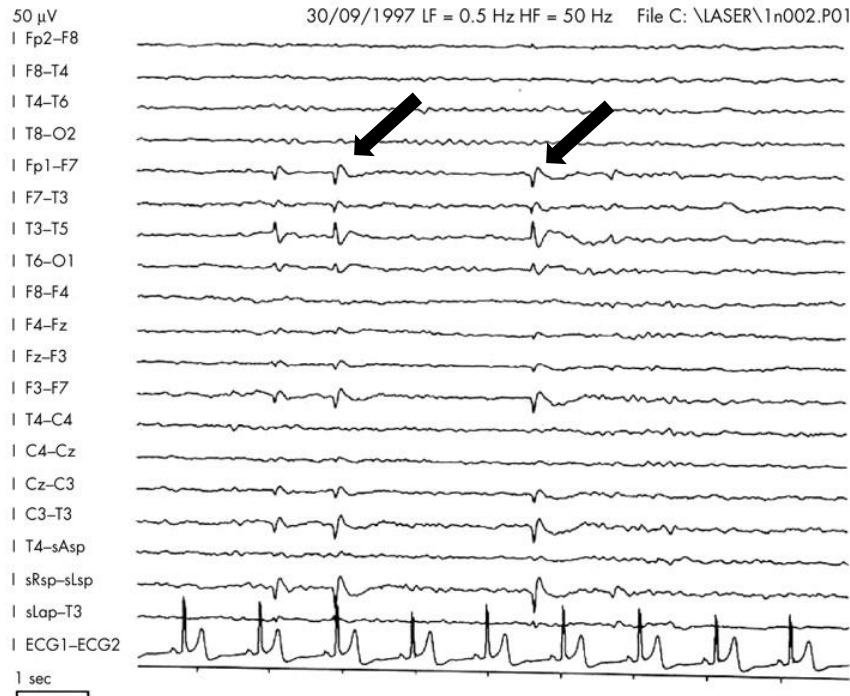
## Εισαγωγή

### 1.1 Σκοπός Διπλωματικής Εργασίας

Η επιληψία είναι μια χρόνια, μη μεταδοτική ασθένεια του εγκεφάλου που πλήττει περισσότερους από 50 εκατομμύρια ανθρώπους όλων των ηλικιών παγκοσμίως, γεγονός το οποίο την καθιστά μια από τις συνηθέστερες νευρολογικές ασθένειες [1]. Χαρακτηρίζεται από κρίσεις, οι οποίες προκαλούνται από υπερβολική διέγερση των νευρώνων είτε σε μια περιοχή του εγκεφάλου είτε σε ένα δίκτυο περιοχών και εκδηλώνονται συνήθως με συμπτώματα όπως ακούσιες κινήσεις του σώματος του ασθενή, απώλεια συνείδησης κ.ά. [2].

Για τη διάγνωση και μελέτη της επιληψίας, αλλά και την κλινική παρακολούθηση των επιληπτικών ασθενών χρησιμοποιούνται διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) αποτελεί την πρώτη απεικονιστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση της λειτουργίας του εγκεφάλου και μέχρι και σήμερα τη χρυσή σταθερά για την διάγνωση της επιληψίας [3]. Συχνά οι ΗΕΓ καταγραφές που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της επιληψίας αφορούν την επιληπτική δραστηριότητα που εμφανίζεται μεταξύ δύο κρίσεων, η οποία αποτελείται από χαρακτηριστικά μοτίβα κυματομορφών που συνδέονται με τη μεγάλη προδιάθεση ενός ατόμου να εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις και ονομάζονται μεσοκριστικές επιληπτικές εκφορτίσεις (Σχήμα 1.1).

Η επιληψία συνήθως αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Παρόλα αυτά, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών δεν ανταποκρίνεται στις ήδη υπάρχουσες θεραπείες οπότε και διερευνάται η πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης [1]. Προκειμένου να



Σχήμα 1.1: Μέρος καταγραφής ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος επιληπτικού ασθενή όπου επισημαίνονται οι μεσοκρισικές επιληπτικές εκφορτίσεις [3].

αναπτυχθούν αποτελεσματικότερες θεραπείες, η παθοφυσιολογία που αποτελεί τη βάση των επιληπτικών κρίσεων πρέπει να γίνει καλύτερα κατανοητή. Οι γνώσεις μας ως προς τους ακριβείς μηχανισμούς έναρξης, εξάπλωσης και τερματισμού της επιληπτικής δραστηριότητας είναι περιορισμένες. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η επιληπτική δραστηριότητα μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητή όταν εξετάζεται με όρους λειτουργικής συνδεσιμότητας [4], [5]. Πιο συγκεκριμένα, η διερεύνηση των στατιστικών εξαρτήσεων των σημάτων που καταγράφονται μέσω μιας απεικονιστικής μεθόδου από ένα επιληπτικό ασθενή μπορεί να δώσει χρήσιμα στοιχεία για την επίδραση της επιληπτικής δραστηριότητας στην επικοινωνία των εγκεφαλικών περιοχών, τα οποία μπορούν να βοηθήσουν στην εύρεση μεθόδων κλινικού ελέγχου των επιληπτικών εγκεφαλικών δικτύων.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετάται η λειτουργική εγκεφαλική συνδεσιμότητα σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία με τη χρήση καταγραφών ΗΕΓ με ταυτόχρονη λήψη λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Στόχος της μελέτης αυτής είναι η εξαγωγή πληροφοριών σχετικά με τις στατιστικές εξαρτήσεις μεταξύ των σημάτων που καταγράφονται και άρα τη συνδεσιμότητα μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών των ασθενών, καθώς και τις αλλαγές που προκύπτουν στις εξαρτήσεις από την εμφάνιση των μεσοκρισικών επιληπτικών συμβάντων.

## 1.2 Διάρθρωση Διπλωματικής Εργασίας

Στα επόμενα κεφάλαια γίνεται μια εισαγωγή σε όλες τις έννοιες που σχετίζονται με την υλοποίηση της διπλωματικής εργασίας. Αναφέρονται τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που αφορούν την επιληψία και οι βασικές αρχές που διέπουν την καταγραφή ενός ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Επίσης, περιγράφεται η έννοια της λειτουργικής εγκεφαλικής συνδεσιμότητας και παρουσιάζονται διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της. Ακολουθεί η περιγραφή της πειραματικής διαδικασίας και η παρουσίαση των σημαντικότερων αποτελεσμάτων.

Πιο αναλυτικά, στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται αρχικά μια αναφορά στα βασικότερα στοιχεία της εγκεφαλικής ανατομίας και νευροφυσιολογίας. Ακολουθεί η αναλυτική περιγραφή της έννοιας της επιληψίας και των κύριων χαρακτηριστικών που τη συνοδεύουν. Έπειτα παρουσιάζονται όλα τα στάδια καταγραφής ενός ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και αναφέρονται τρόποι με τους οποίους το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συμβάλλει στη διάγνωση και παρακολούθηση της επιληψίας.

Η έννοια της λειτουργικής συνδεσιμότητας παρουσιάζεται στο τρίτο κεφάλαιο. Αρχικά γίνεται μια σύντομη περιγραφή της έννοιας της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας. Έπειτα το κεφάλαιο επικεντρώνεται στη λειτουργική συνδεσιμότητα όπου αναλύονται οι σημαντικότερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των συσχετίσεων μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου. Τέλος, παρουσιάζονται τρόποι με τους οποίους η λειτουργική συνδεσιμότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της επιληψίας.

Ακολουθεί στο τέταρτο κεφάλαιο η πρακτική εφαρμογή των όσων μελετήθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια. Παρουσιάζεται η πορεία εργασίας της πειραματικής διαδικασίας για τη διερεύνηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στα επιληπτικά δεδομένα, καθώς και τα αποτελέσματα που προέκυψαν. Αρχικά, παρουσιάζονται κάποια στοιχεία σχετικά με τη λήψη και την προεπεξεργασία των δεδομένων. Έπειτα, περιγράφονται αναλυτικά όλες οι περιπτώσεις ανάλυσης που μελετήθηκαν και παρουσιάζεται ένα μέρος των αντίστοιχων αποτελεσμάτων. Τέλος, στο πέμπτο κεφάλαιο διατυπώνονται τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την ανάλυση και γίνεται μια σύντομη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα, προτείνονται κάποιες βελτιώσεις και επεκτάσεις για τη διαδικασία που ακολουθήθηκε. Στο παράρτημα που βρίσκεται μετά το τέλος του πέμπτου κεφαλαίου παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που δεν συμπεριλήφθηκαν στο τέταρτο κεφάλαιο.



## Κεφάλαιο 2

# Επιληψία και Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

## 2.1 Εισαγωγή

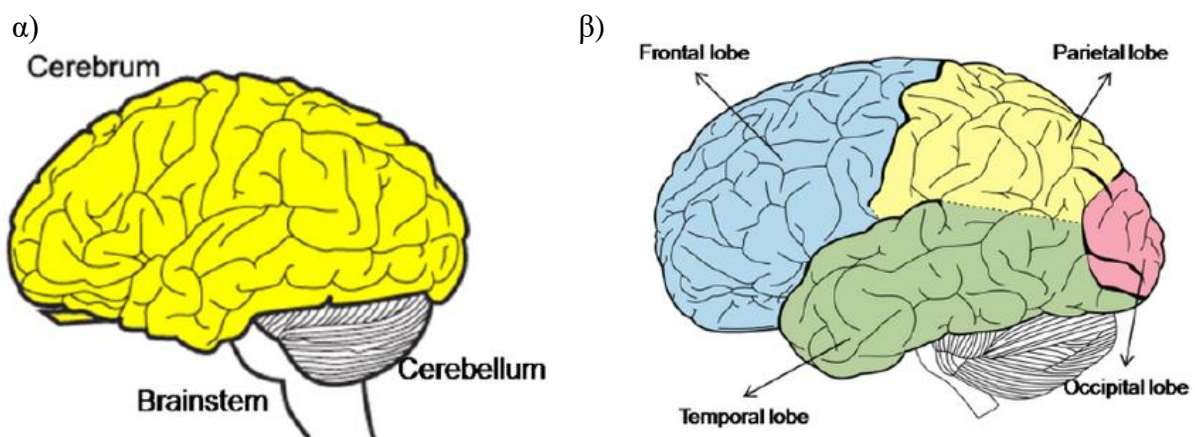
Η επιληψία είναι μια εγκεφαλική πάθηση που επηρεάζει ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού παγκοσμίως [1]. Είναι μια από τις πιο συνηθισμένες νευρολογικές ασθένειες του εγκεφάλου και μπορεί να προσβάλει άτομα όλων των ηλικιών. Οι συνεχιζόμενες έρευνες σχετικά με την επιληψία έχουν βοηθήσει αρκετά τόσο στην κατανόηση της ασθένειας όσο και στην αντιμετώπισή της. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι μια από τις συνηθέστερες μεθόδους μελέτης της επιληψίας που χρησιμοποιούνται σήμερα [6]. Σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται αρχικά μια αναφορά στα βασικότερα στοιχεία της εγκεφαλικής ανατομίας και νευροφυσιολογίας. Έπειτα περιγράφονται αναλυτικά οι έννοιες της επιληψίας και του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και αναφέρονται τρόποι με τους οποίους το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συμβάλλει στη διάγνωση και παρακολούθηση της επιληψίας.

## 2.2 Ανατομία του εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού και αποτελεί ίσως την πιο σύνθετη βιολογική δομή που γνωρίζουμε μέχρι σήμερα. Είναι το κύριο τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος και περιλαμβάνει ένα εντυπωσιακά μεγάλο δίκτυο νευρικών κυττάρων οργανωμένων με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπουν την επεξεργασία των πληροφοριών που λαμβάνουν από τα αισθητήρια όργανα, το συντονισμό των μυϊκών κινήσεων του σώματος και τη λειτουργία ανώτερων νοητικών διεργασιών [7]. Αν και η πρόοδος της έρευνας για την κατανόηση της λειτουργίας του εγκεφάλου τα τελευταία χρόνια είναι

τεράστια, είναι συντριπτική η διαφορά των γνώσεων που δεν έχουν ακόμη αποκτηθεί σε σύγκριση με τις μέχρι τώρα ανακαλύψεις, γεγονός που δείχνει το μέγεθος της πολυπλοκότητας αυτού του οργάνου [8].

Ο εγκέφαλος βρίσκεται στην κοιλότητα του κρανίου και περιβάλλεται από τρεις προστατευτικούς υμένες (μήνιγγες): τη σκληρή μήνιγγα, την αραχνοειδή και τη χοριοειδή. Στο χώρο μεταξύ των μηνίγγων κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό το οποίο περιβάλλει τον εγκέφαλο και προστατεύει τα νευρικά κύτταρα από κραδασμούς και χτυπήματα [9]. Ο εγκέφαλος χωρίζεται σε τρία βασικά μέρη (Σχήμα 2.1α): (1) τον κυρίως εγκέφαλο (cerebrum), (2) την παρεγκεφαλίδα (cerebellum) και (3) το εγκεφαλικό στέλεχος (brainstem) [7].



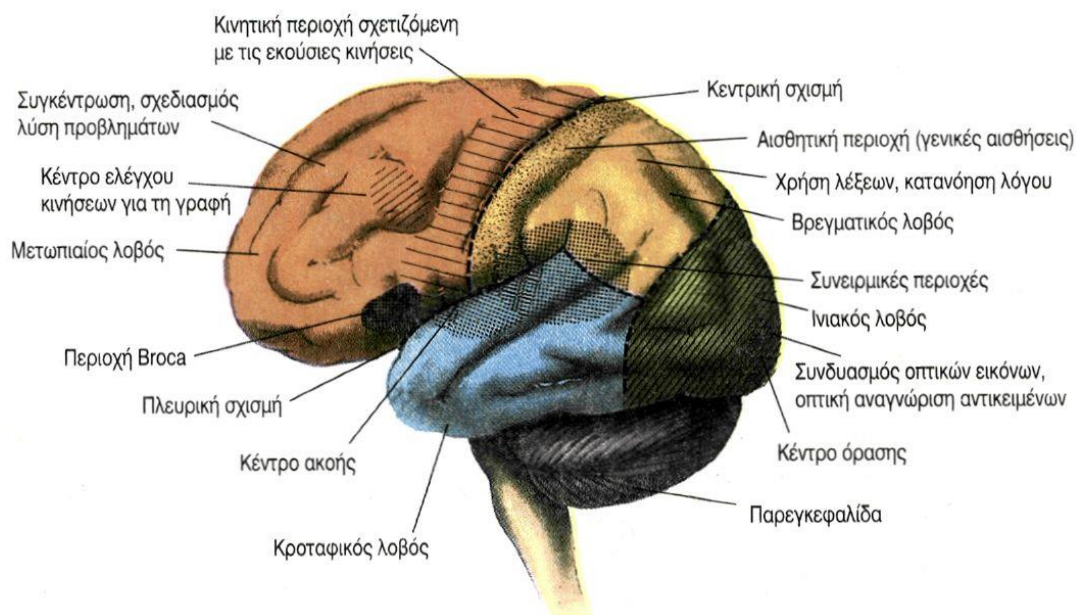
Σχήμα 2.1: (α) Τα κύρια μέρη του εγκεφάλου. (β) Οι λοβοί του εγκεφάλου (αριστερό ημισφαίριο): με μπλε ο μετωπιαίος, με κίτρινο ο βρεγματικός, με κόκκινο ο ινιακός, με πράσινο ο κροταφικός (ο κεντρικός λοβός δε φαίνεται) [10].

Ο κυρίως εγκέφαλος καταλαμβάνει το ανώτερο και μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου. Αποτελείται από τα δύο ημισφαίρια, τα βασικά γάγγλια και τον ιππόκαμπο. Τα δύο ημισφαίρια χωρίζονται μεταξύ τους από την επιμήκη σχισμή, ενώ όμοια μέρη τους συνδέονται μέσω συνδέσμων για να υπάρχει συντονισμός της λειτουργίας τους. Ο κυριότερος σύνδεσμος είναι το μεσολόβιο. Κάθε ημισφαίριο χωρίζεται σε πέντε λοβούς: μετωπιαίο, βρεγματικό, ινιακό, κροταφικό και κεντρικό (Σχήμα 2.1β) [7]. Σε κάθε λοβό υπάρχει το κέντρο ελέγχου μιας διαφορετικής λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού. Στο μετωπιαίο λοβό βρίσκεται ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός, που είναι υπεύθυνος για τις εκούσιες κινήσεις του σώματος. Στο βρεγματικό λοβό βρίσκεται ο πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός. Η περιοχή αυτή δέχεται πληροφορίες σχετικά με τις αισθήσεις αφής, πίεσης, πόνου και θερμότητας από όλες τις περιοχές του σώματος. Στον ινιακό λοβό υπάρχει ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός, ο οποίος δέχεται τα οπτικά ερεθίσματα. Τέλος, ο πρωτοταγής ακουστικός φλοιός βρίσκεται στον

κροταφικό λοβό και δέχεται τα ακουστικά ερεθίσματα που λαμβάνει ο οργανισμός (Σχήμα 2.2) [9].

Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται στο πίσω μέρος του εγκεφάλου. Καλείται επίσης «μικρός εγκέφαλος» και αποτελείται από δύο ημισφαίρια και το σκώληκα στη μέση. Οι κύριες λειτουργίες της παρεγκεφαλίδας είναι η διατήρηση του μυϊκού τόνου, ο συντονισμός των κινήσεων των σκελετικών μυών και η διατήρηση της ισορροπίας του σώματος. Το εγκεφαλικό στέλεχος είναι το κατώτερο τμήμα του εγκεφάλου και αποτελείται από το μεσεγκέφαλο, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό. Περιέχει τα κέντρα ελέγχου λειτουργιών ζωτικής σημασίας όπως η αναπνοή, η καρδιακή λειτουργία και η πίεση του αίματος ενώ παίζει ρόλο και στις διαδικασίες ύπνου και αφύπνισης [7].

Ο εγκέφαλος, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, είναι ένα σημαντικό μέρος του νευρικού συστήματος. Η κύρια κυτταρική δομή του εγκεφάλου είναι τα νευρικά κύτταρα ή νευρώνες. Στην επόμενη υπο-ενότητα γίνεται μια σύντομη αναφορά στα κύρια χαρακτηριστικά και τη λειτουργία ενός νευρώνα.



Σχήμα 2.2: Οι λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου [11].

### 2.3 Εγκεφαλική νευροφυσιολογία

Οι νευρώνες είναι η βασική δομική μονάδα του εγκεφάλου. Για αρκετά χρόνια οι εκτιμήσεις για τον αριθμό των νευρώνων στον εγκέφαλο κυμαίνονταν από μερικές δεκάδες δισεκατομμύρια σε περίπου ένα τρισεκατομμύριο, με επικρατέστερη την εκτίμηση των 100

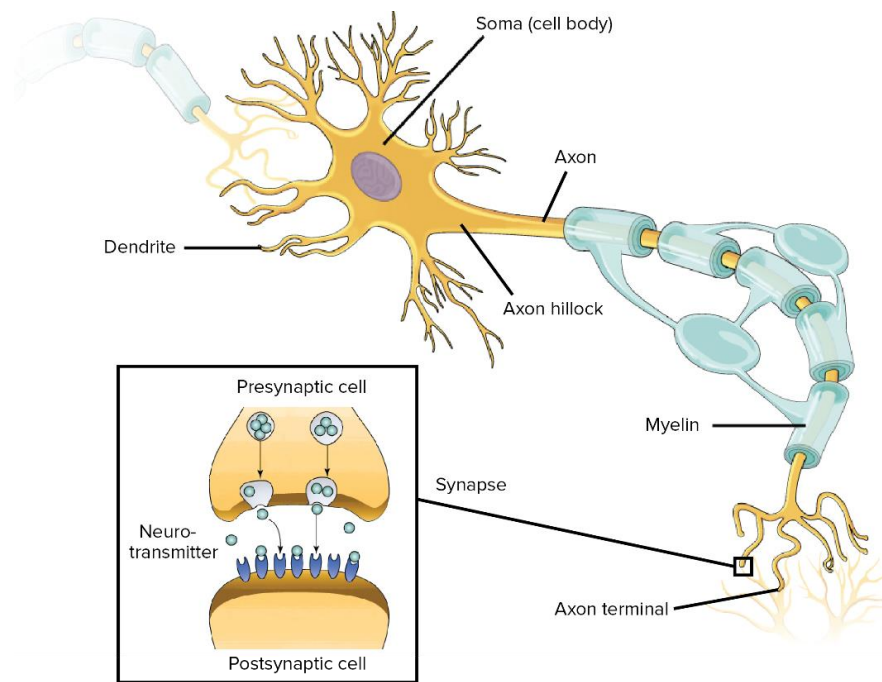
δισεκατομμυρίων [12]. Νεότερες έρευνες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του ισοτροπικού κλασματοποιητή (isotropic fractionator method), έδειξαν ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιέχει κατά μέσο όρο 86 δισεκατομμύρια νευρώνες [13], [14].

Οι νευρώνες παράγουν ηλεκτρικά σήματα τα οποία μεταδίδονται από ένα μέρος του κυττάρου σε άλλο, ενώ ταυτόχρονα εκλύουν βιοχημικές ουσίες για την επικοινωνία τους με άλλα κύτταρα. Έχουν διάφορες μορφές ανάλογα με το μήκος, τις διακλαδώσεις και τον τύπο τους. Όλοι όμως ακολουθούν κοινή βασική αρχιτεκτονική δομή (Σχήμα 2.3), η οποία αποτελείται από το κυτταρικό σώμα, το κεντρικό τμήμα του κυττάρου δηλαδή, όπου βρίσκεται και ο πυρήνας του κυττάρου, και τους νευρίτες ή αποφυάδες, που χωρίζονται σε δύο κατηγορίες [8]:

- 1) Η πρώτη κατηγορία αποφυάδων είναι οι νευράξονες (άξονες) ή νευρικές ίνες. Ο άξονας είναι μια νηματοειδής προέκταση του κυτταρικού σώματος. Το τμήμα του άξονα που βρίσκεται πλησιέστερα στο κυτταρικό σώμα ονομάζεται αξονικό λοφίδιο. Τα ηλεκτρικά σήματα του κυτταρικού σώματος λαμβάνονται από το αξονικό λοφίδιο και οδεύουν κατά μήκος του άξονα καταλήγοντας στις νευρικές απολήξεις. Οι νευρικές απολήξεις είναι υπεύθυνες για τη μεταβίβαση βιοχημικών σημάτων σε άλλους νευρώνες.
- 2) Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι δενδρίτες, οι οποίοι είναι αποφύσεις που διακλαδίζονται από το κυτταρικό σώμα προς τα έξω. Οι δενδρίτες λαμβάνουν τα σήματα που μεταδίδονται από τις νευρικές απολήξεις άλλων νευρώνων και τα μεταδίδουν στο κυτταρικό σώμα του νευρώνα στον οποίο ανήκουν.

Η μετάδοση της πληροφορίας μεταξύ των νευρώνων γίνεται στα σημεία όπου οι νευρικές απολήξεις του ενός νευρώνα έχουν στενή επαφή με τους δενδρίτες του άλλου νευρώνα. Τα σημεία αυτά χωρίζονται από ένα ελάχιστο χάσμα, που λέγεται σύναψη (Σχήμα 2.3). Ο νευρώνας που στέλνει ένα ηλεκτρικό σήμα προς τη σύναψη (προσυναπτικός νευρώνας) απελευθερώνει χημικούς μεταφορείς σήματος, τους νευροδιαβιβαστές. Οι δενδρίτες του δεύτερου νευρώνα (μετασυναπτικός νευρώνας) δέχονται τους νευροδιαβιβαστές μέσω ειδικών υποδοχέων, από τους οποίους δημιουργούνται μικροσκοπικά ηλεκτρικά ρεύματα που αθροίζονται και μεταφέρονται στο κυτταρικό σώμα. Ένας δενδρίτης ενός μετασυναπτικού νευρώνα μπορεί να έχει σημεία επαφής με περισσότερους από έναν νευρώνες. Επίσης, οι





Σχήμα 2.3: Σχηματική αναπαράσταση ενός νευρώνα. Σε μεγέθυνση φαίνεται η ηλεκτροχημική διαδικασία που εκτελείται σε μια σύναψη [15].

συνάψεις μπορούν να εντοπιστούν και στο κυτταρικό σώμα ή τον άξονα του μετασυναπτικού νευρώνα.

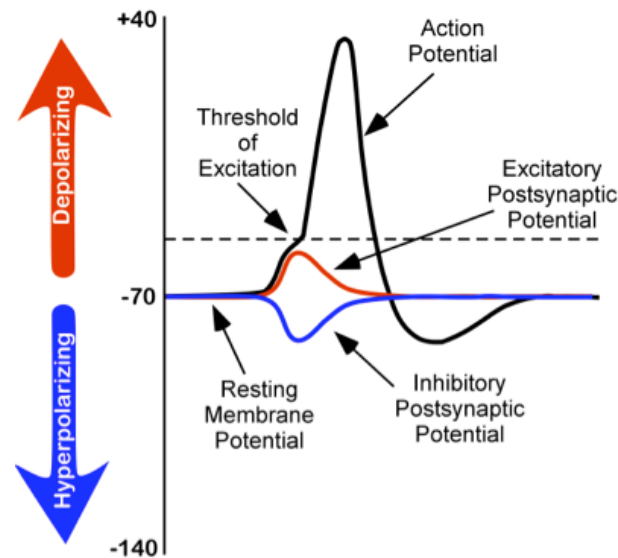
Ολόκληροι οι νευρώνες καλύπτονται από την κυτταρική μεμβράνη, ένα πολύ λεπτό διμοριακό στρώμα φωσφολιπιδίων, μέσα στο οποίο βρίσκονται πολλά διαφορετικά είδη πρωτεϊνικών μορίων. Τα φωσφολιπίδια αποτελούνται από δύο μέρη, μια υδρόφιλη κεφαλή και ένα υδρόφοβο τμήμα που σχηματίζεται από δύο υδρογονανθρακικές αλυσίδες. Όταν τα φωσφολιπίδια βρεθούν σε υδατικό περιβάλλον οργανώνονται με τέτοιο τρόπο, ώστε το υδρόφοβο τμήμα να αποφεύγει την επαφή με το νερό και η υδρόφιλη κεφαλή να είναι στραμμένη προς αυτό. Έτσι δημιουργείται μια διπλοστοιβάδα φωσφολιπιδίων που εμποδίζει τη μεταφορά ουσιών διαμέσου της, από το εξωκυττάριο υγρό στο εσωκυττάριο και αντίστροφα. Οι πρωτεΐνες που βρίσκονται στη μεμβράνη επιτρέπουν επιλεκτικά τη μεταφορά ορισμένων ουσιών [16]. Κάποιες πρωτεΐνες λειτουργούν ως δίοδοι ιόντων οι οποίες ανοίγουν ή κλείνουν ανάλογα με την τάση που τους επιβάλλεται διαμεμβρανικά, με την παρουσία κάποιων χημικών ουσιών και των χημικών φαινομένων που τις συνοδεύουν ή χωρίς κάποιο εξωτερικό έλεγχο. Η μετακίνηση ιόντων προκαλεί αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης, δημιουργώντας ηλεκτρικά σήματα.

Σε συνθήκες ηρεμίας όλα τα κύτταρα έχουν μια διαφορά δυναμικού κατά μήκος των μεμβρανών, με το εσωτερικό του κυττάρου αρνητικά φορτισμένο ως προς το εξωτερικό

(δυναμικό ηρεμίας). Στα νευρικά κύτταρα το δυναμικό ηρεμίας είναι περίπου  $-70\text{mV}$ . Παροδικές μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης από την τιμή ηρεμίας προκαλούν ηλεκτρικά σήματα που μπορούν να μεταβάλουν τις λειτουργίες του κυττάρου. Υπάρχουν δύο είδη ηλεκτρικών σημάτων που συμμετέχουν στην επεξεργασία πληροφοριών και στη μετάδοσή τους μεταξύ των νευρώνων και προκαλούν τα πιο κάτω δυναμικά (Σχήμα 2.4) [8]:

- 1) Δυναμικό Δράσης (Action Potential): Αυτό είναι το δυναμικό το οποίο εκλύεται στον άξονα ενός νευρώνα και μεταδίδεται σε άλλα νευρικά κύτταρα. Τα ερεθίσματα που λαμβάνονται από τους δενδρίτες ενός νευρώνα αθροίζονται σε ένα διαμεμβρανικό δυναμικό στο κυτταρικό σώμα. Όταν αυτό το δυναμικό ξεπεράσει την τιμή ηρεμίας και περάσει ένα ορισμένο κατώφλι (περίπου  $-50\text{mV}$ ), τότε ο νευρώνας «ενεργοποιείται». Αρχικά στο αξονικό λοφίδιο γίνεται αποπόλωση της μεμβράνης και η τάση της μεταβάλλεται γρήγορα κατά περίπου  $+100\text{mV}$ , φτάνοντας στα  $+30\text{mV}$ . Στη φάση της αποπόλωσης ανοίγουν δίοδοι ιόντων νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) και επιτρέπουν σε ένα κύμα ιόντων νατρίου να εισέλθει στο κύτταρο. Η μεταβολή αυτή προκαλεί το άνοιγμα δίοδων ιόντων καλίου ( $\text{K}^+$ ) ώστε να εξέλθει από το κύτταρο ένα κύμα ιόντων καλίου και να επιστρέψει το δυναμικό της μεμβράνης στην τιμή ηρεμίας (φάση επαναπόλωσης). Προτού το δυναμικό της μεμβράνης φτάσει στην τιμή ηρεμίας, αφού κλείσουν οι δίοδοι ιόντων νατρίου και μέχρι να κλείσουν οι δίοδοι ιόντων καλίου, η μεμβράνη υπερπολώνεται λίγο κάτω από την τιμή ηρεμίας του δυναμικού [16]. Όταν κλείσουν και οι δίοδοι ιόντων καλίου η μεμβράνη επανέρχεται σε κατάσταση ισορροπίας. Η ίδια ακολουθία (αποπόλωση – επαναπόλωση – υπερπόλωση – ηρεμία) διαδίδεται με μεγάλη ταχύτητα κατά μήκος του άξονα.
- 2) Μετασυναπτικό Δυναμικό (Post Synaptic Potential – PSP): Όταν ενεργοποιηθεί ένας προσυναπτικός νευρώνας, το ηλεκτρικό σήμα μεταφέρεται μέσω του χάσματος της σύναψης από την προσυναπτική μεμβράνη στη μετασυναπτική. Το δυναμικό που εμφανίζεται στη μετασυναπτική μεμβράνη ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό. Όταν γίνεται αποπόλωση, το δυναμικό ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό διέγερσης (excitatory PSP – EPSP), διότι αθροιζόμενο με άλλα αντίστοιχα δυναμικά ευνοεί την υπέρβαση του κατωφλίου και άρα τη δημιουργία ενός νέου δυναμικού δράσης στο νευρώνα. Αντίθετα, όταν έχουμε υπερπόλωση, το δυναμικό ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό αναστολής (inhibitory PSP – IPSP), καθώς δεν επιτρέπει ενδεχόμενη αποπόλωση του νευρώνα. Το μετασυναπτικό δυναμικό είναι περιορισμένο στην περιοχή της σύναψης και έχει χαμηλότερη τιμή από το δυναμικό δράσης.

Από τους νευρώνες του εγκεφάλου συγκροτούνται η φαιά ουσία στο εξωτερικό του εγκεφάλου και η λευκή ουσία στο εσωτερικό του. Τα σώματα των νευρώνων σχηματίζουν τη φαιά ουσία του εγκεφάλου και οι άξονες τη λευκή ουσία. Το πιο ανοικτό χρώμα της λευκής ουσίας οφείλεται στη μυελίνη που περιβάλλει τους άξονες και επιταχύνει τη διάδοση των σημάτων (Σχήμα 2.3).



Σχήμα 2.4: Τα δύο διαφορετικά είδη δυναμικών στους νευρώνες. Με μαύρο χρώμα εμφανίζεται το δυναμικό δράσης, με κόκκινο το μετασυναπτικό δυναμικό διέγερσης και με μπλε το μετασυναπτικό δυναμικό αναστολής [17].

Η λειτουργικότητα των νευρώνων του εγκεφάλου και η σωστή επικοινωνία μεταξύ τους είναι απαραίτητα στοιχεία για την εύρυθμη λειτουργία του εγκεφάλου, και κατ' επέκταση του υπόλοιπου σώματος. Ανωμαλίες στη λειτουργία των εγκεφαλικών νευρικών κυττάρων μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες εγκεφαλικές νευρολογικές ασθένειες. Μια τέτοια ασθένεια είναι η επιληψία.

## 2.4 Επιληψία

### 2.4.1 Ορισμός

Η επιληψία είναι μια από τις πιο συνηθισμένες νευρολογικές ασθένειες του εγκεφάλου και μπορεί να προσβάλει άτομα όλων των ηλικιών. Εκτιμάται ότι το 0.4 – 1% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από επιληψία, ενώ περίπου το 30% των περιπτώσεων δεν μπορεί να ελεγχθεί μέσω φαρμακευτικής αγωγής [1]. Ένας επιληπτικός ασθενής χαρακτηρίζεται από μια

διαρκή πιθανότητα παρουσίας επαναλαμβανόμενων επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες οφείλονται στην ανώμαλη και υπερβολική διεγερσιμότητα των νευρώνων του εγκεφάλου και μπορούν να προκαλέσουν απώλεια των αισθήσεων ή σπασμούς, καθώς και μια σειρά από άλλα νευρολογικά συμπτώματα.

Οι συνεχιζόμενες ανακαλύψεις σχετικά με την επιληψία και η ανάγκη για συμπερίληψη νέων περιπτώσεων που κρίνονται ως επιληπτικές οδήγησαν αρκετές φορές σε αναθεώρηση των ορισμών της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων [18]. Σύμφωνα με τον πιο πρόσφατο ορισμό που δόθηκε από τη Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy – ILAE) [2], η επιληψία είναι μια εγκεφαλική νευρολογική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από κάποια από τις ακόλουθες συνθήκες:

- 1) Ύπαρξη τουλάχιστον δύο επιληπτικών κρίσεων που συμβαίνουν σε χρονική διάρκεια μεγαλύτερη των 24 ωρών μεταξύ τους. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να είναι μη προκλητές, δηλαδή χωρίς την παρουσία κάποιου εξωτερικού ερεθίσματος, ή ανακλαστικές, οι οποίες προκαλούνται ως αυθόρμητη αντίδραση του ασθενή σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα.
- 2) Ύπαρξη μιας μη προκλητής (ή ανακλαστικής) επιληπτικής κρίσης συνοδευόμενη από μια πιθανότητα επανεμφάνισης περισσότερων επιληπτικών κρίσεων μεγαλύτερη από 60%. Μια επιληπτική κρίση δεν μπορεί από μόνη της να χαρακτηριστεί ως επιληψία. Αν όμως υπάρχουν στοιχεία, όπως για παράδειγμα μια εγκεφαλική κάκωση, τα οποία δημιουργούν μια συνεχή προδιάθεση εκδήλωσης επιληπτικών κρίσεων, τότε μια τέτοια περίπτωση μπορεί να ερμηνευτεί ως επιληψία.
- 3) Διάγνωση ενός επιληπτικού συνδρόμου. Το επιληπτικό σύνδρομο είναι μια ομάδα συγκεκριμένων χαρακτηριστικών που εμφανίζει ο ασθενής και είναι σχετικά με την ηλικία του ασθενή, το αιτιολογικό υπόστρωμα, τα κλινικά δεδομένα κ.ά. Όταν ένα άτομο διαγνωστεί με επιληπτικό σύνδρομο, τότε θεωρείται επιληπτικός ασθενής έστω και αν η πιθανότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων είναι μικρή.

Η επιληψία θεωρείται ότι έχει επιλυθεί όταν ο ασθενής δεν έχει εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις τα τελευταία 10 χρόνια, εκ των οποίων τα 5 τελευταία δεν έπαιρνε φαρμακευτική αγωγή. Με αυτή την έννοια υπονοείται ότι ο ασθενής δεν έχει πλέον επιληψία, χωρίς όμως να αποκλείεται μια πιθανή επανεμφάνισή της.

#### 2.4.2 Αίτια επιληψίας

Ο προσδιορισμός των αιτιών της επιληψίας είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συχνά καθορίζει τον τρόπο αντιμετώπισης της ασθένειας, γι' αυτό και η έγκαιρη ανίχνευσή τους από τον κλινικό γιατρό είναι απαραίτητη. Σε αρκετές περιπτώσεις όμως η αιτιολογία μιας επιληπτικής κρίσης δεν μπορεί να προσδιοριστεί, αν και ο αριθμός τέτοιων περιστατικών μειώνεται.

Η αιτιολογία της επιληψίας μπορεί να χωριστεί σε έξι συνολικά κατηγορίες, οι οποίες παρουσιάζονται πιο κάτω [19]:

- 1) Δομική: Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται οι περιπτώσεις όπου κάποια εγκεφαλική δομική ανωμαλία είναι πιθανό να προκαλεί τις επιληπτικές κρίσεις του ασθενή. Οι ανωμαλίες αυτές μπορούν να εντοπιστούν με απεικονιστικές μεθόδους και σε συνδυασμό με μια ηλεκτροκλινική αξιολόγηση να συνδεθούν με την επιληψία. Δομική ανωμαλία μπορεί να είναι ένα εγκεφαλικό επεισόδιο, ένα εγκεφαλικό τραύμα ή ακόμη και μια εγκεφαλική λοίμωξη. Επιληπτικές κρίσεις προκαλούνται και από γενετικές δομικές ανωμαλίες.
- 2) Γενετική: Οι αιτίες σε αυτή την κατηγορία αφορούν κάποια γενετική ανωμαλία η οποία προκαλεί τις επιληπτικές κρίσεις. Μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια έχουν ταυτοποιηθεί ως αιτίες εγκεφαλικών δυσμορφιών που μπορούν να οδηγήσουν στην επιληψία [20]. Οι γενετικές διαταραχές είναι δυνατό να προκαλέσουν από μόνες τους επιληπτικές κρίσεις ή να καταλήξουν σε κάποιο σύνδρομο με ένα αριθμό επιδράσεων στον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένης και της επιληψίας.
- 3) Μολυσματική: Αυτή είναι η πιο συχνή αιτιολογία εμφάνισης της επιληψίας παγκοσμίως. Σε αυτή την περίπτωση οι επιληπτικές κρίσεις είναι ένα βασικό σύμπτωμα ασθένειας που προκαλείται από μια γνωστή λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Παραδείγματα μολυσματικών ασθενειών που μπορεί να οδηγήσουν σε επιληψία είναι η μηνιγγίτιδα, η ιική εγκεφαλίτιδα και το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Οι επιληπτικές κρίσεις που προέρχονται από μολυσματική αιτιολογία δεν πρέπει να συγχέονται με τις κρίσεις που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μιας λοίμωξης και δεν αποτελούν επιληψία.
- 4) Μεταβολική: Η επιληψία σε αυτή την κατηγορία οφείλεται σε μια μεταβολική διαταραχή του οργανισμού όπου οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν ένα βασικό σύμπτωμα. Πολλές μεταβολικές διαταραχές έχουν γενετική προέλευση, ωστόσο

αποτελούν μια ξεχωριστή διαταραχή που παρεμβάλλεται μεταξύ του γενετικού ελαττώματος και της επιληψίας. Και εδώ η επιληψία διαχωρίζεται από οξείες κρίσεις που μπορεί να προκύψουν από παροδικές μεταβολικές διαταραχές.

- 5) Ανοσολογική: Σε αυτή την κατηγορία το ανοσοποιητικό σύστημα συμμετέχει ενεργά στην παθογένεια της επιληψίας. Μια αυτοάνοση ασθένεια με ενδείξεις φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις. Τα τελευταία χρόνια η διάγνωση αυτοάνοσων εγκεφαλίτιδων που συνδέονται με την επιληψία ολοένα και αυξάνεται.
- 6) Άγνωστη: Αρκετές περιπτώσεις επιληψίας είναι άγνωστης αιτιολογίας, εννοώντας ότι η φύση της υποκείμενης αιτίας της επιληψίας δεν είναι ακόμη γνωστή. Αυτό συμβαίνει διότι μπορεί να υπάρχει μια μη αναγνωρισμένη διαταραχή με τα σημερινά δεδομένα ή διότι η κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει μια σε βάθος εξέταση για να προκύψει συγκεκριμένη διάγνωση για τα ακριβή αίτια της επιληψίας.

Είναι πιθανό τα αίτια της επιληψίας ενός ασθενή να προέρχονται από περισσότερες από μια κατηγορίες. Η βαρύτητα που δίνεται σε κάθε αίτιο εξαρτάται κάθε φορά από την εκάστοτε περίπτωση. Το σίγουρο όμως είναι ότι η αιτιολογία πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στη διαχείριση της επιληψίας.

#### **2.4.3 Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας**

Όπως προαναφέρθηκε, η επιληψία χαρακτηρίζεται από τη διαρκή προδιάθεση εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Οι επιληπτικές κρίσεις διαφέρουν σε κάθε ασθενή ανάλογα με το είδος, τα συμπτώματα και τη συχνότητα που εμφανίζονται και εξαρτώνται από την περιοχή του εγκεφάλου που σχετίζεται με αυτές, καθώς επίσης και από την ηλικία του ασθενή. Με βάση την εγκεφαλική περιοχή από την οποία ξεκινά μια επιληπτική κρίση, σύμφωνα με την ILAE [21], γίνεται η πιο κάτω κατηγοριοποίηση:

- 1) Στην πρώτη κατηγορία βρίσκονται οι επιληπτικές κρίσεις **εστιακής έναρξης**, όπου η ασυνήθιστη ηλεκτρική δραστηριότητα ξεκινά από ένα σημείο του εγκεφάλου. Οι εστιακές κρίσεις μπορούν να χωριστούν περαιτέρω σε εστιακές κρίσεις πλήρους αντίληψης, όταν ο ασθενής έχει αντίληψη του περιβάλλοντος χώρου γύρω του και των όσων συμβαίνουν στον ίδιο, και μειωμένης αντίληψης, όταν υπάρχει διαταραχή της συνείδησης του ασθενή σε οποιαδήποτε φάση εκδήλωσης της κρίσης. Επίσης οι εστιακές κρίσεις διαχωρίζονται με βάση το πρώτο εμφανές σύμπτωμα σε κινητικές και

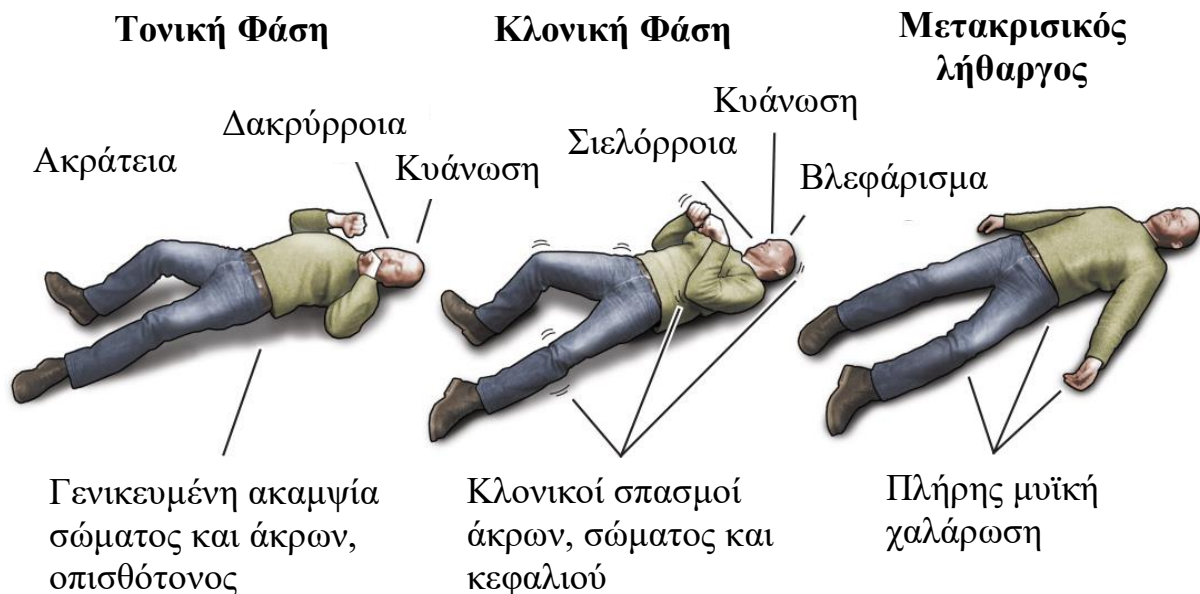
μη – κινητικές. Συμπτώματα που κατατάσσουν τις εστιακές κρίσεις σε κινητικές είναι οι αυτοματισμοί, όπως οι αυτόματες μασητικές κινήσεις και οι άσκοποι μικροβηματισμοί στο ίδιο σημείο, η μυϊκή δυσκαμψία, η απώλεια του μυϊκού τόνου των άκρων, ξαφνικά τινάγματα ή σπασμοί καθώς και η υπερκινητικότητα. Οι μη – κινητικές εστιακές κρίσεις αφορούν κυρίως αισθητηριακά, ψυχολογικά και συναισθηματικά συμπτώματα που προσβάλλουν απότομα τον ασθενή. Τέλος, σε μια ειδική υποκατηγορία ανήκουν οι περιπτώσεις όπου οι επιληπτικές κρίσεις ξεκινούν από ένα σημείο του εγκεφάλου χωρίς απώλεια συνείδησης και εξελίσσονται σε γενικευμένες, με αμφίπλευρη ηλεκτρική δραστηριότητα, απώλεια συνείδησης και εμφάνιση σπασμών ή μυϊκών συσπάσεων.

2) Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τις επιληπτικές κρίσεις **γενικευμένης έναρξης**, στις οποίες η έναρξη της ασυνήθιστης ηλεκτρικής δραστηριότητας γίνεται ταυτόχρονα και στα δύο ημισφαίρια. Και αυτές μπορούν να χωριστούν ανάλογα με τα συμπτώματα που παρουσιάζουν σε δύο υποκατηγορίες, τις κινητικές και τις μη – κινητικές (αφαιρετικές). Οι κύριες κινητικές γενικευμένες κρίσεις είναι οι εξής [22]:

- **Ατονική:** Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει ξαφνική απώλεια μυϊκού τόνου των άκρων που μπορεί να οδηγήσει και σε πτώση του ασθενή.
- **Τονική:** Προκαλείται ξαφνική έντονη σύσπαση των μυών που διαρκεί από μερικά δευτερόλεπτα μέχρι κάποια λεπτά.
- **Κλονική:** Παρουσιάζονται επαναλαμβανόμενα και ρυθμικά τινάγματα των άκρων (σπασμοί) και στις δύο πλευρές του σώματος ταυτόχρονα.
- **Τονικο – Κλονική:** Είναι το είδος επιληπτικής κρίσης που οι περισσότεροι άνθρωποι αντιλαμβάνονται ως επιληψία. Οι τονικο – κλονικές κρίσεις εκδηλώνονται σε δύο φάσεις (Σχήμα 2.5). Στην πρώτη φάση (τονική φάση) επέρχεται ξαφνική απώλεια συνείδησης και πτώση του ασθενή στο έδαφος. Ο ασθενής εμφανίζει μια έντονη ακαμψία στο σώμα και στα άκρα του, ενώ η σπονδυλική στήλη συνήθως κάμπτεται προς τα πάνω, δημιουργώντας ένα σχήμα τόξου (οπισθότονος). Ακολουθεί η δεύτερη φάση (κλονική φάση) που χαρακτηρίζεται από βίαια ρυθμικά τινάγματα (σπασμούς) των άκρων, του κεφαλιού και του σώματος του ασθενή. Άλλα συμπτώματα που μπορούν να εμφανιστούν και στις δύο αυτές φάσεις είναι κυάνωση του προσώπου και των χειλιών, δακρύρροια, σιελόρροια, βλεφάρισμα (ανοιγοκλείσιμο των ματιών)

και σπανιότερα ακράτεια. Μετά το πέρας της επιληπτικής κρίσης ο ασθενής βρίσκεται σε σύγχυση και σε κατάσταση υπνηλίας με πλήρη μυϊκή χαλάρωση (μετακριτικός λήθαργος).

- Μυοκλονική: Χαρακτηρίζεται από μεμονωμένα ακούσια και απότομα τινάγματα των άκρων ή του κεφαλιού του ασθενή.
- Μυοκλονική – Ατονική: Η κρίση αυτή αρχίζει με μερικά μυοκλονικά τινάγματα, τα οποία οδηγούν σε ένα ατονικό σύμπτωμα.
- Μυοκλονική – Τονικο – Κλονική: Σε αυτή την περίπτωση εμφανίζονται μερικά μυοκλονικά τινάγματα, τα οποία καταλήγουν σε μια τονικο – κλονική κρίση.



Σχήμα 2.5: Οι δύο φάσεις της τονικο - κλονικής κρίσης και ο μετακριτικός λήθαργος. Σε κάθε φάση παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικότερα συμπτώματα που μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της κρίσης [23].

Οι μη – κινητικές (αφαιρετικές) κρίσεις είναι σύντομες σε διάρκεια και συχνά δε γίνονται αντιληπτές. Ο ασθενής συνήθως διακόπτει απότομα όποια εργασία εκτελεί και για μερικά δευτερόλεπτα κοιτάζει με απλανές και απόμακρο βλέμμα. Ανοδική οφθαλμική απόκλιση και συσπάσεις των βλεφάρων μπορούν επίσης να εμφανιστούν στις αφαιρετικές κρίσεις.

- 3) Όταν η περιοχή έναρξης της επιληπτικής κρίσης δεν μπορεί να ανιχνευθεί, τότε η επιληπτική κρίση είναι **άγνωστης έναρξης**. Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να γίνει κάποια διάγνωση ή λόγω της ασυνήθιστης φύσης



της κρίσης. Παρόλα αυτά και αυτές μπορούν να χωριστούν σε κινητικές και μη – κινητικές.

Με βάση το είδος των επιληπτικών κρίσεων που εμφανίζει ένας ασθενής γίνεται και ο διαχωρισμός της επιληψίας. Υπάρχουν συνολικά 4 κατηγορίες επιληψίας [19]: Η **εστιακή επιληψία** περιλαμβάνει τις περιπτώσεις ασθενών με επιληψία που παρουσιάζουν εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Αντίστοιχα, η **γενικευμένη επιληψία** περιλαμβάνει τις περιπτώσεις ασθενών όπου οι επιληπτικές κρίσεις που παρουσιάζουν είναι γενικευμένης έναρξης. Υπάρχουν όμως και ασθενείς οι οποίοι έχουν επιληπτικές κρίσεις και των δύο κατηγοριών, και εστιακής και γενικευμένης έναρξης. Η επιληψία αυτή χαρακτηρίζεται ως **συνδυασμένη γενικευμένη και εστιακή επιληψία**. Τέλος, όταν τα δεδομένα που έχει ο κλινικός γιατρός δεν επαρκούν για το χαρακτηρισμό της επιληψίας, τότε θεωρείται ότι είναι **αγνώστου τύπου επιληψία**.

Για να γίνει μια πλήρης διάγνωση της επιληψίας, όπου αυτό είναι δυνατό, ο κλινικός γιατρός πρέπει να καθορίσει τα χαρακτηριστικά της επιληψίας ενός ασθενή σε τρία επίπεδα και να βρει την αιτιολογία που προκαλεί την επιληψία. Στο πρώτο επίπεδο γίνεται διάγνωση των επιληπτικών κρίσεων που παρουσιάζει ο ασθενής με βάση το διαχωρισμό που έγινε πιο πάνω. Στο δεύτερο επίπεδο καθορίζεται ο τύπος της επιληψίας και στο τρίτο επίπεδο γίνεται διάγνωση του επιληπτικού συνδρόμου του ασθενή, μόνο όταν τα δεδομένα δικαιολογούν κάτι τέτοιο, διαφορετικά η διάγνωση σταματά στα δύο πρώτα επίπεδα.

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι ένα από τα βασικότερα μέσα που έχει ο κλινικός γιατρός για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της επιληψίας. Στις δύο επόμενες υποενότητες γίνεται μια σύντομη παρουσίαση των βασικών χαρακτηριστικών μιας εξέτασης ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και περιγράφεται η χρήση αυτής της εξέτασης στη μελέτη της επιληψίας.

## **2.5 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα**

### **2.5.1 Ιστορική Αναδρομή**

Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) είναι μια μέθοδος καταγραφής των διαφορών δυναμικού του εγκεφάλου, οι οποίες παρουσιάζονται πάνω στην εξωτερική επιφάνεια της κεφαλής, ως αποτέλεσμα της λειτουργίας των νευρικών εγκεφαλικών κυττάρων. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και μελέτη διάφορων εγκεφαλοπαθειών όπως και κάθε

νόσου η οποία διαταράσσει την εγκεφαλική λειτουργία ενός ατόμου, ενώ είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την αξιολόγηση επιληπτικών ασθενών.

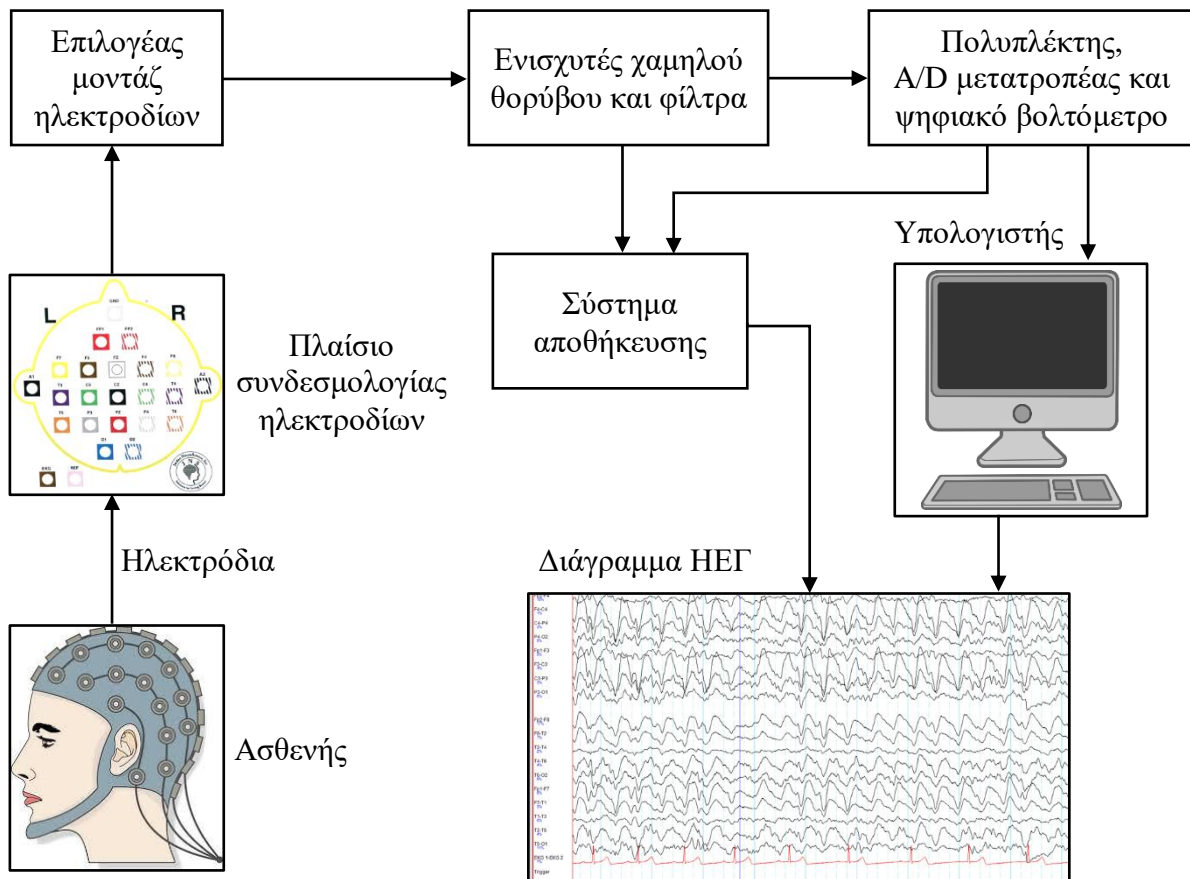
Το ΗΕΓ είναι μια από τις παλαιότερες εξετάσεις κλινικής νευροφυσιολογίας που χρησιμοποιούνται. Ήδη από το 1791 ο Luigi Galvani, μέσα από τη δημοσίευση μιας σειράς πειραμάτων, εξέφρασε την άποψη ότι στο νευρικό σύστημα υπάρχει μια εγγενής μορφή ηλεκτρισμού. Περίπου μισό αιώνα αργότερα, το 1848, ο Emil du Bois – Reymond ανακάλυψε ότι υπάρχει μια μετρήσιμη μεταβολή του δυναμικού από την κατάσταση ηρεμίας όταν διεγείρονται τα νεύρα ή οι μύες. Η πρώτη γνωστή καταγραφή νευροφυσιολογικής ηλεκτρικής λειτουργίας έγινε το 1875 από τον Richard Caton μέσα από την οποία έδειξε μια σύνδεση εξωτερικών ερεθισμάτων και ηλεκτρικής λειτουργίας του εγκεφάλου σε κουνέλια και πιθήκους. Αυτή η ερευνητική προσπάθεια συνεχίστηκε και από άλλους επιστήμονες και το 1929 ο Hans Berger κατόρθωσε να καταγράψει πάνω σε μια χάρτινη ταινία την ηλεκτρική δραστηριότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου, οριοθετώντας έτσι την έναρξη παρακολούθησης της ανθρώπινης εγκεφαλικής λειτουργίας με τη χρήση ΗΕΓ [8]. Από τότε, και ιδιαίτερα μετά το τέλος του Β' Παγκόσμιου Πολέμου, το ΗΕΓ γνώρισε μεγάλη εξέλιξη καθιστώντας το μέχρι και σήμερα ως ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία μελέτης των λειτουργιών του εγκεφάλου, αφού αποτελεί μια μέθοδο φθηνή, μη επεμβατική και απλή στην εφαρμογή της.

### **2.5.2 Η λήψη και οι βασικές λειτουργίες του Ηλεκτροεγκεφαλογράφου**

Ο ηλεκτροεγκεφαλογράφος είναι ένα ηλεκτρονικό σύστημα καταγραφής της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Το σύστημα αυτό αποτελείται από τρία βασικά στάδια (Σχήμα 2.6). Στο πρώτο στάδιο γίνεται η λήψη των ηλεκτρικών σημάτων που παράγει ο εγκέφαλος με τη βοήθεια ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής. Στο δεύτερο στάδιο γίνεται μια προ-επεξεργασία του καταγεγραμμένου σήματος ώστε να είναι δυνατή η ανάλυσή του. Στο τελευταίο στάδιο τα επεξεργασμένα δεδομένα συλλέγονται, αποθηκεύονται σε ένα σύστημα αποθήκευσης και τυγχάνουν περαιτέρω επεξεργασίας για την εξαγωγή συμπερασμάτων [7].

Τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή των σημάτων του ΗΕΓ είναι ηλεκτρικά δυναμικοί αισθητήρες που μετατρέπουν το ιοντικό ρεύμα του ανθρώπινου σώματος σε ρεύμα ηλεκτρονίων μέσα στα καλώδια. Στο επιφανειακό ΗΕΓ η καταγραφή γίνεται τοποθετώντας τα ηλεκτρόδια στο τριχωτό της κεφαλής με τη βοήθεια ενός αγωγίμου ζελέ ή κρέμας. Σε περιπτώσεις όπου η πυκνότητα των ηλεκτροδίων είναι μεγάλη χρησιμοποιείται

ειδική κάσκα ή δίκτυ με ενσωματωμένα τα ηλεκτρόδια. Στην περιοχή στην οποία τοποθετούνται τα ηλεκτρόδια γίνεται καλός καθαρισμός του δέρματος, ώστε να επιτυγχάνεται χαμηλή αντίσταση στην επαφή (κάτω των 5k $\Omega$ ). Για την κατασκευή των ηλεκτροδίων χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός μετάλλου με το άλας του, με συνηθέστερη τη χρήση αργύρου (Ag) και χλωριούχου αργύρου (AgCl), ώστε η συλλογή του σήματος να μην επηρεάζεται από θερμοκρασιακές μεταβολές ή από μικρές μετακινήσεις των ηλεκτροδίων [8].



Σχήμα 2.6: Σχηματικό διάγραμμα της διαδικασίας καταγραφής ενός ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος.

Για να υπάρξει καταγραφή σήματος από τον Ηλεκτροεγκεφαλογράφο χρειάζεται ένα ζεύγος ηλεκτροδίων, το οποίο συνιστά ένα ΗΕΓ κανάλι. Συμβατικά, μια αρνητική διαφορά δυναμικού που καταγράφεται σε ένα κανάλι αναπαρίσταται με μια εκτροπή προς τα πάνω, ενώ μια θετική διαφορά με μια εκτροπή προς τα κάτω [24]. Κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων δίνει μια διαφορετική ηλεκτρική δραστηριότητα (απαγωγή). Ο συνδυασμός των ζευγών ηλεκτροδίων που θα χρησιμοποιηθεί σε ένα ΗΕΓ ονομάζεται μοντάζ. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι μοντάζ, το μονοπολικό ή αναφορικό και το διπολικό, που προκύπτουν από το είδος της καταγραφής που χρησιμοποιείται.

Στο μονοπολικό ή αναφορικό μοντάζ οι καταγραφές των καναλιών προκύπτουν από ένα ενεργό ηλεκτρόδιο, δηλαδή ένα ηλεκτρόδιο που τοποθετείται πάνω στην εγκεφαλική περιοχή, και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς που είναι κοινό για όλα τα ηλεκτρόδια. Κάθε κανάλι αποδίδει την ηλεκτρική δραστηριότητα που ανιχνεύει ένα συγκεκριμένο ηλεκτρόδιο, η οποία στην πραγματικότητα είναι η διαφορά δυναμικού του ηλεκτροδίου αυτού με το ηλεκτρόδιο αναφοράς. Άρα η θέση που τοποθετείται το ηλεκτρόδιο αναφοράς πρέπει να επηρεάζεται όσο τον δυνατόν λιγότερο από τα εγκεφαλικά ρεύματα (ανενεργό σημείο). Τέτοια σημεία είναι συνήθως το αυτί ή τα ενωμένα με αγώγιμο δρόμο αυτιά, σημεία του λαιμού ή ακόμη και σημεία στο μεσολόβιο [8]. Οι διάφορες περιπτώσεις μονοπολικού μοντάζ διακρίνονται από τη θέση αυτή, καθώς σε κάθε περίπτωση είναι διαφορετική η καταγραφή ενός ΗΕΓ καναλιού. Τα μονοπολικά μοντάζ είναι ευαίσθητα σε εξωτερικούς θορύβους. Παρόλα αυτά η καταγραφή ενός ΗΕΓ καναλιού είναι μια καλή αναπαράσταση της πραγματικής ηλεκτρικής δραστηριότητας που καταγράφεται από το αντίστοιχο ενεργό ηλεκτρόδιο.

Στο διπολικό μοντάζ η καταγραφή ενός καναλιού προκύπτει από τη διαφορά δυναμικού ενός ζεύγους ενεργών ηλεκτροδίων. Η διαφορά δυναμικού δηλαδή που καταγράφεται σε ένα κανάλι προέρχεται από τη διαφορά της ηλεκτρικής δραστηριότητας που συλλέγεται από δύο διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Τα ηλεκτρόδια συνήθως συνδέονται σε σειρά ανά δύο έτσι ώστε μεταξύ δύο διαδοχικών καναλιών να υπάρχει ένα κοινό ηλεκτρόδιο, όπου στο ένα κανάλι αντιπροσωπεύει το ηλεκτρόδιο αναφοράς και στο δεύτερο το ενεργό ηλεκτρόδιο [7], [24]. Τα διαφορετικά διπολικά μοντάζ εξαρτώνται από τη διάταξη με την οποία συνδέονται τα ενεργά ηλεκτρόδια μεταξύ τους. Σε αντίθεση με τα μονοπολικά μοντάζ, στα διπολικά μοντάζ τυχόν παράσιτα που είναι κοινά και στα δύο ηλεκτρόδια απορρίπτονται, καθιστώντας αυτό τον τρόπο καταγραφής πιο ανθεκτικό στο θόρυβο. Τα διπολικά μοντάζ όμως δεν προσφέρονται για την αξιολόγηση του πλάτους των δυναμικών που καταγράφονται στα κανάλια παρά μόνο για την ανίχνευση τοπικών διαφορών.

Τα ηλεκτρικά σήματα του εγκεφάλου είναι ασθενή σε σχέση με τον εξωτερικό θόρυβο, μεταξύ  $10\mu\text{V}$  και  $200\mu\text{V}$ . Έτσι, είναι απαραίτητο να τύχουν κάποιας προ-επεξεργασίας πριν την αποθήκευση ή ανάλυσή τους. Οι διαφορές δυναμικού που καταγράφονται περνούν από τα στάδια της ενίσχυσης και του φιλτραρίσματος. Η ενίσχυση του σήματος είναι της τάξης του  $10^5$  και γίνεται σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση χρησιμοποιούνται μονοπολικοί ενισχυτές χαμηλού θορύβου, με το επίπεδο εσωτερικού θορύβου τουλάχιστον μια τάξη μεγέθους μικρότερη από την τάξη μεγέθους του καταγεγραμμένου σήματος [8]. Στη δεύτερη φάση χρησιμοποιούνται διαφορικοί ενισχυτές, οι οποίοι απορρίπτουν το κοινό σήμα που συλλέγεται

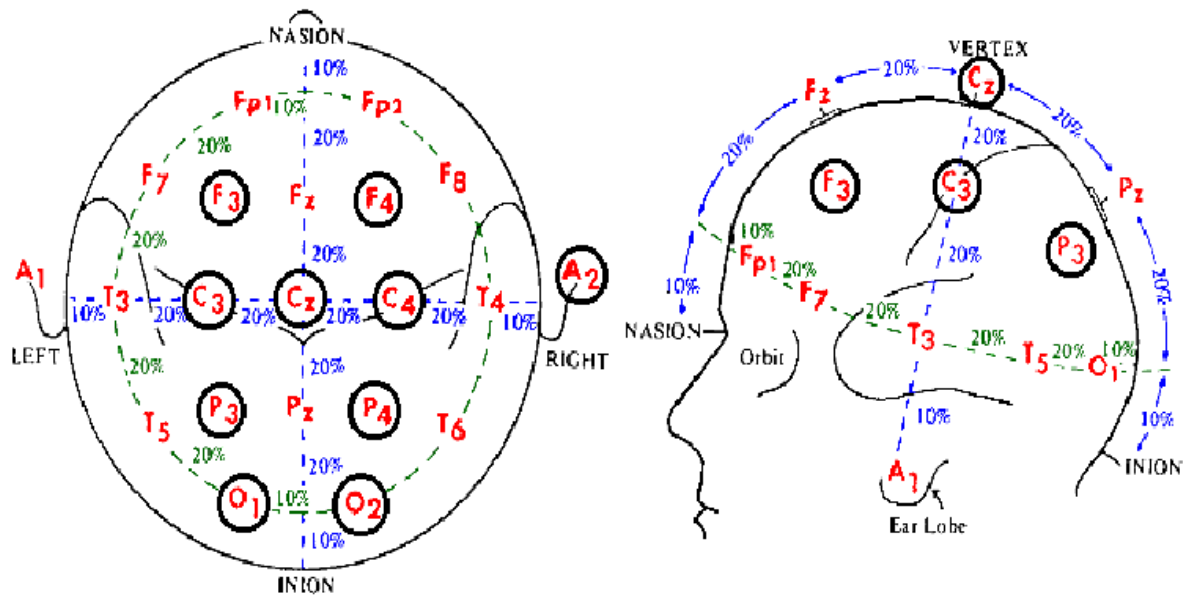
και από τα δύο ηλεκτρόδια, και συνήθως αποτελεί θόρυβο, και ενισχύει τις διαφορές μεταξύ τους. Για να είναι εφικτή η επεξεργασία των εγκεφαλικών σημάτων πρέπει ο λόγος απόρριψης κοινού σήματος (common mode rejection ratio – CMRR) να είναι στο επίπεδο των 120dB [8].

Μετά την ενίσχυση του σήματος απαιτείται η αποκοπή των συχνοτήτων που βρίσκονται έξω από τα όρια τους εύρους συχνοτήτων εγκεφαλικής λειτουργίας. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω φιλτραρίσματος. Για την αποκοπή των πολύ χαμηλών ανεπιθύμητων συχνοτήτων χρησιμοποιείται ένα υψιπερατό φίλτρο και των πολύ ψηλών συχνοτήτων ένα βαθυπερατό φίλτρο. Επίσης χρησιμοποιείται ένα ειδικό ζωνοφρακτικό φίλτρο (notch filter) στα 50Hz (ή 60Hz) για την απομάκρυνση των ηλεκτρομαγνητικών παρεμβολών από την παροχή ηλεκτρικού ρεύματος [24].

Σε συμβατικά συστήματα ΗΕΓ τα επεξεργασμένα αναλογικά σήματα οδηγούνται σε μια καταγραφική συσκευή για καταγραφή και αποθήκευση. Τα περισσότερα συστήματα όμως που χρησιμοποιούνται σήμερα διαθέτουν σύγχρονες μεθόδους ψηφιακής αποθήκευσης, επεξεργασίας και απεικόνισης. Έτσι, τα αναλογικά σήματα, μέσω μιας συσκευής πολυπλεξίας, οδηγούνται σε ένα μετατροπέα αναλογικού σε ψηφιακό σήμα, και ως ψηφιακά σήματα καταμετρώνται από το ψηφιακό βολτόμετρο [8]. Τα δεδομένα των μετρήσεων μπορούν να αποθηκευτούν σε ψηφιακά μέσα αποθήκευσης, να απεικονιστούν στην οθόνη ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή αλλά και να τύχουν περαιτέρω επεξεργασίας μέσω προηγμένων υπολογιστικών μεθόδων ανάλυσης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην κατάλληλη επιλογή του ρυθμού δειγματοληψίας των μετρήσεων, ώστε το σήμα να αναπαρίσταται ικανοποιητικά χωρίς να απαιτούνται πολύ μεγάλα συστήματα αποθήκευσης. Η επιλογή ενός ρυθμού δειγματοληψίας μεταξύ 256Hz και 1024Hz είναι συνηθισμένη [24].

### **2.5.3 Συστήματα τοποθέτησης ηλεκτροδίων**

Το σύστημα με το οποίο τοποθετούνται τα ηλεκτρόδια στο κεφάλι του ασθενή καθορίζει τον αριθμό των ηλεκτροδίων και κατ' επέκταση των καναλιών που θα χρησιμοποιηθούν για την καταγραφή του ΗΕΓ, τις αποστάσεις μεταξύ των ηλεκτροδίων αλλά και τις εγκεφαλικές περιοχές από τις οποίες συλλέγονται τα σήματα. Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους με την προϋπόθεση όμως ότι οι θέσεις των ηλεκτροδίων είναι προκαθορισμένες και ανεξάρτητες από το μέγεθος της κεφαλής του εξεταζόμενου.



Σχήμα 2.7: Ο καθορισμός των θέσεων των ηλεκτροδίων που αποτελούν το Διεθνές Σύστημα 10/20 [25]

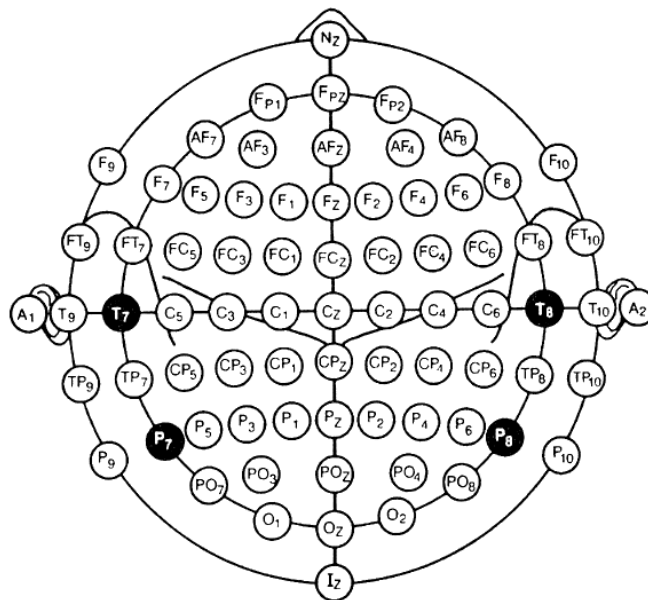
Το πιο συνηθισμένο σύστημα είναι το Διεθνές Σύστημα 10/20 που προτάθηκε από τον Herbert Jasper το 1958 [26]. Με βάση το σύστημα αυτό, στο κεφάλι του εξεταζόμενου τοποθετούνται 21 ηλεκτρόδια σε συγκεκριμένες θέσεις, η ονομασία των οποίων αποτελείται από ένα γράμμα και ένα αριθμό. Κάθε γράμμα αντιστοιχεί στην περιοχή (ή λοβό) στην οποία βρίσκεται το ηλεκτρόδιο – F για το μετωπιαίο (Frontal), P για το βρεγματικό (Parietal), T για τον κροταφικό (Temporal), O για τον ινιακό (Occipital), Fp για την μετωποπολική περιοχή (Frontopolar), C για την κεντρική περιοχή (Central) και A για τους λοβούς των αυτιών (Auricular). Οι περιττοί αριθμοί αφορούν το αριστερό ημισφαίριο και οι άρτιοι αριθμοί το δεξί. Το z χρησιμοποιείται για τις περιοχές που δεν αντιστοιχούν σε κάποιο ημισφαίριο αλλά στο μεσολόβιο.

Για τον καθορισμό της θέσης των ηλεκτροδίων χρησιμοποιούνται ως οδηγία σημεία το ριζορίνιο, το ινιακό όγκωμα και τα αυτιά. Πιο συγκεκριμένα, επιλέγεται το 10% της απόστασης ριζορινίου και ινιακού ογκώματος ως η απόσταση μεταξύ των δύο οδηγών σημείων και των κοντινότερων σε αυτά ηλεκτροδίων και το 20% αυτής της απόστασης ως η απόσταση μεταξύ δύο οποιονδήποτε ηλεκτροδίων που βρίσκονται στην ίδια ευθεία. Η ίδια λογική ακολουθείται και για τα ηλεκτρόδια που βρίσκονται στην ευθεία που ενώνει τα δύο αυτιά αλλά και για τα ηλεκτρόδια που σχηματίζουν ένα κύκλο με τα ηλεκτρόδια που είναι πιο κοντά στα οδηγία σημεία (Σχήμα 2.7).

Το σύστημα 10/20 αποτελεί τη βάση για την ανάπτυξη και άλλων συστημάτων τοποθέτησης ηλεκτροδίων που χρησιμοποιούνται σήμερα. Το 1985 προτάθηκε μια επέκταση

του συστήματος 10/20 ως προς την πυκνότητα των ηλεκτροδίων, που ονομάστηκε σύστημα 10/10 [27]. Αυτό το σύστημα αποτελείται από 81 ηλεκτρόδια, από τα οποία τα 21 είναι τα ίδια με αυτά του συστήματος 10/20 και τα υπόλοιπα 60 είναι συμπληρωματικά και παρεμβάλλονται στο ενδιάμεσο των αρχικών ηλεκτροδίων. Έτσι η απόσταση μεταξύ δύο συνεχόμενων ηλεκτροδίων είναι το 10% της απόστασης μεταξύ των οδηγών σημείων που προαναφέρθηκαν. Η διάταξη έγινε αποδεκτή ως πρότυπο από την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Νευροφυσιολογίας (ACNS) και τη Διεθνή Ομοσπονδία Κλινικής Νευροφυσιολογίας (IFCN) μετά από τροποποίηση της ονοματολογίας των θέσεων των ηλεκτροδίων (Σχήμα 2.8) [28]. Με την εξέλιξη της επιστήμης της νευροαπεικόνισης και την ανάπτυξη ΗΕΓ συστημάτων υψηλής ευκρίνειας, το 2001 προτάθηκε μια περαιτέρω επέκταση των προηγούμενων συστημάτων τοποθέτησης ηλεκτροδίων, το σύστημα 10/5, το οποίο επιτρέπει τη χρήση πέραν των 300 ηλεκτροδίων, μειώνοντας τη μεταξύ τους απόσταση στο 5% της απόστασης μεταξύ των οδηγών σημείων [29].

Εκτός από τα πιο πάνω συστήματα υπάρχουν και άλλα συστήματα τοποθέτησης ηλεκτροδίων που χρησιμοποιούνται κυρίως για εξειδικευμένες εφαρμογές. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η τοποθέτηση Wernicke-Left/Wernicke-Right (WL/WR), το σύστημα Kombi – montage, το σύστημα Queen Square, το σύστημα BESA κ.ά [7].



Σχήμα 2.8: Η τροποποιημένη ονοματολογία των θέσεων των ηλεκτροδίων στο σύστημα 10/10. Τονίζεται η αλλαγή των ονομάτων στις θέσεις T3/T5 και T4/T6 του συστήματος 10/20 σε T7/P7 και T8/P8 για λόγους συμβατότητας [28].

## 2.5.4 Χαρακτηριστικά του ΗΕΓ

Ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα της εφαρμογής του ΗΕΓ πρακτικά αποτελεί η εκτίμηση και η ανάλυση των λαμβανόμενων κυματομορφών. Η συμβατική ερμηνεία μιας καταγραφής ΗΕΓ είναι αρκετά υποκειμενική και εξαρτάται από την εμπειρία του νευροφυσιολόγου. Με τη βοήθεια της τεχνολογίας αναπτύχθηκαν μέθοδοι ψηφιακής ανάλυσης και επεξεργασίας του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος που επέτρεψαν μια ακριβέστερη διερεύνηση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Τόσο όμως η συμβατική ερμηνεία ενός ΗΕΓ, όσο και οι μέθοδοι που αναπτύχθηκαν, βασίζονται σε κάποια βασικά κριτήρια που εξετάζονται όπως η μορφολογία των κυματομορφών, η πολικότητα, η συμμετρία αλλά και το πλάτος και η συχνότητα των δυναμικών που καταγράφονται.

Πολλές φορές είναι χρήσιμη η παρατήρηση των καταγεγραμμένων δυναμικών με βάση το φασματικό τους περιεχόμενο. Το εύρος των συχνοτήτων που καταγράφεται σε ένα ΗΕΓ γενικά κυμαίνεται μεταξύ 0.1-70Hz [7]. Για την ανάλυση του ΗΕΓ, αυτές οι συχνότητες χωρίζονται σε μπάστες που καλούνται ρυθμοί. Οι πέντε βασικοί ρυθμοί είναι οι δέλτα, θήτα, άλφα, βήτα και γάμμα και το εύρος συχνοτήτων κάθε ρυθμού φαίνεται στον Πίνακα 2.1.

Πίνακας 2.1: Οι κυριότεροι ρυθμοί μιας ΗΕΓ καταγραφής.

Ρυθμός	Εύρος Συχνοτήτων (σε Hz)
Δέλτα	[0.5 – 4)
Θήτα	[4 – 8)
Άλφα	[8 – 13)
Βήτα	[13 – 30)
Γάμμα	$\geq 30$

Κάθε ρυθμός έχει συνδεθεί με διαφορετικές λειτουργίες του οργανισμού και διαφορετικά επίπεδα εγρήγορσης. Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης ενός ρυθμού εξαρτάται και από την ηλικία ενός ατόμου. Για παράδειγμα, ο ρυθμός δέλτα είναι ο κύριος ρυθμός στα νεογέννητα μέχρι το δεύτερο έτος της ηλικίας τους, ενώ ο ρυθμός άλφα εμφανίζεται στο 75% περίπου των ενηλίκων [8].

Γενικά οι ρυθμοί άλφα και βήτα θεωρούνται ως οι κύριοι φυσιολογικοί ρυθμοί ενός ατόμου σε πλήρη εγρήγορση, ενώ οι ρυθμοί δέλτα και θήτα παραπέμπουν σε κάποιες περιπτώσεις σε παθολογίες του εγκεφάλου [7]. Ακόμη, η απουσία των φυσιολογικών ρυθμών ή η παρουσία



ανωμαλιών που αφορούν τη συχνότητα, το πλάτος ή τη μορφολογία των δυναμικών καθιστούν μια ΗΕΓ καταγραφή ως μη φυσιολογική. Οι παρατηρήσεις αυτές όμως δεν είναι απόλυτες και για κάθε ΗΕΓ πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την καταγραφή, καθώς επίσης η ηλικία και η συνειδησιακή κατάσταση του εξεταζόμενου πριν γίνει κάποια διάγνωση.

## **2.6 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στην επιληψία**

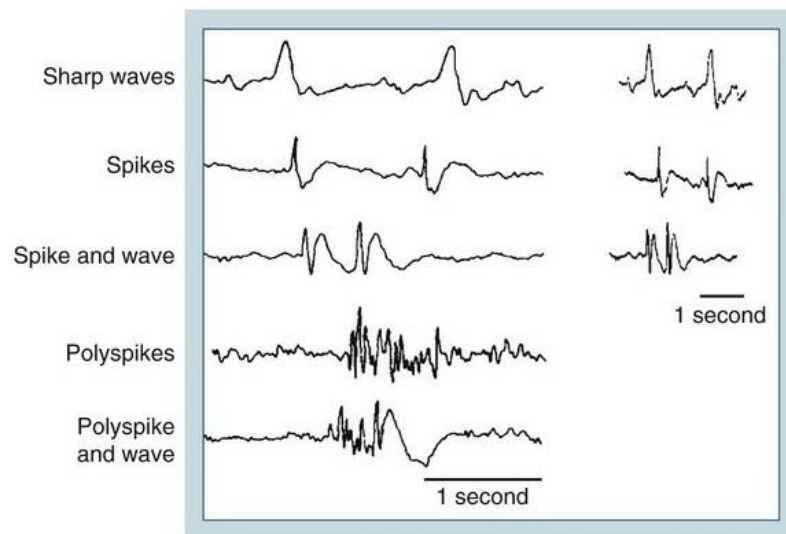
Το ΗΕΓ χρησιμοποιείται ευρύτατα στη διάγνωση και παρακολούθηση της επιληψίας. Η κλινική διάγνωση των επιληπτικών κρίσεων προκύπτει από εμπειρικούς κανόνες, που βασίζονται στην ύπαρξη συγκεκριμένων συμπτωμάτων και χαρακτηριστικών ανωμαλιών της εγκεφαλικής ηλεκτρικής δραστηριότητας. Βασική προϋπόθεση στη διάγνωση είναι και ο αποκλεισμός της πιθανότητας τα συμπτώματα που παρουσιάζονται στον εξεταζόμενο, να οφείλονται σε άλλες παθολογίες με παρόμοια συμπεριφορά. Το ΗΕΓ είναι η συνηθέστερη μέθοδος για την επιβεβαίωση και την κατηγοριοποίηση των επιληπτικών κρίσεων καθώς και για την εύρεση της περιοχής έναρξης μιας επιληπτικής κρίσης [3].

Γενικά η συνολική διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης χωρίζεται σε τρεις χρονικές περιόδους. Η κρισική περίοδος (ictal), είναι η περίοδος κατά την οποία συμβαίνει η επιληπτική κρίση. Η προκρισική περίοδος (pre – ictal) αφορά ένα χρονικό διάστημα πριν την έναρξη της κρίσης και η μετακρισική περίοδος (post – ictal) ένα χρονικό διάστημα μετά την εκδήλωσή της. Για μια ΗΕΓ καταγραφή χρήσιμη είναι και η μεσοκρισική περίοδος (interictal), η οποία περιλαμβάνει ένα διάστημα μεταξύ δύο κρίσεων [30]. Ο διαχωρισμός αυτών των περιόδων δεν είναι πάντα ξεκάθαρος, διότι η εγκεφαλική λειτουργία και η συμπεριφορά κάθε ατόμου διαφέρει.

Για την παρακολούθηση ενός ασθενή χρησιμοποιούνται κυρίως δύο τρόποι καταγραφής ΗΕΓ. Στην πρώτη περίπτωση χρησιμοποιείται το απλό ΗΕΓ ή ΗΕΓ ρουτίνας. Η εξέταση γίνεται στο νοσοκομείο και διαρκεί συνήθως 30 – 40 λεπτά. Επειδή η πιθανότητα εκδήλωσης μιας επιληπτικής κρίσης κατά τη διάρκεια της καταγραφής είναι μικρή, η εξέταση αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για την παρακολούθηση της μεσοκρισικής ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Στην παρακολούθηση αυτής της περιόδου αναζητούνται χαρακτηριστικά μοτίβα κυματομορφών που συνδέονται με τη μεγάλη προδιάθεση ενός ατόμου να εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις και ονομάζονται Μεσοκρισικές Επιληπτικές Εκφορτίσεις

(Interictal Epileptiform Discharges – IEDs). Οι κύριες IEDs παρουσιάζονται στο Σχήμα 2.9 και είναι οι εξής [24], [30]:

- Αιχμές (Spikes): Είναι κυματομορφές πολύ μικρής διάρκειας, μεταξύ 20 και 70msec, που χαρακτηρίζονται από μια απότομη και έντονη αύξηση του πλάτους του δυναμικού ακολουθούμενη από μια απότομη μείωση.
- Αιχμηρά κύματα (Sharp waves): Είναι όμοια με τις αιχμές αλλά έχουν μεγαλύτερη διάρκεια, μεταξύ 70 και 200msec.
- Συνδυασμός αιχμής – κύματος (Spike and wave): Σε αυτές τις κυματομορφές, κάθε αιχμή ακολουθείται από ένα κύμα μεγαλύτερης διάρκειας.
- Πολλαπλές αιχμές (Polyspikes): Είναι οι κυματομορφές όπου για ένα μικρό χρονικό διάστημα παρατηρείται μια σειρά από επαναλαμβανόμενες συνεχόμενες αιχμές.
- Συνδυασμός πολλαπλών αιχμών – κύματος (Polyspike and wave): Αυτές οι κυματομορφές χαρακτηρίζονται από ένα μικρό χρονικό διάστημα πολλαπλών αιχμών ακολουθούμενο από ένα κύμα μεγαλύτερης διάρκειας.



Σχήμα 2.9: Χαρακτηριστικά μοτίβα Μεσοκρισικών Επιληπτικών Εκφορτίσεων (IEDs) που εμφανίζονται σε άτομα με μεγάλη προδιάθεση εκδήλωσης επιληπτικών κρίσεων [31].

Ενίοτε, το απλό ΗΕΓ δεν είναι αρκετό για την παρακολούθηση της ασυνήθιστης ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Σε αυτές τις περιπτώσεις είτε το ΗΕΓ εμπλουτίζεται με τεχνικές υποβοήθησης της παραγωγής επιληπτικών εκφορτίσεων, είτε χρησιμοποιείται ο δεύτερος τρόπος καταγραφής ΗΕΓ, το 24ωρο ΗΕΓ. Σε αυτή την εξέταση ο

ασθενής φέρει μια μικρή φορητή συσκευή που καταγράφει συνέχεια την ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητα. Το 24ωρο ΗΕΓ συχνά συνοδεύεται και από μια παράλληλη καταγραφή βίντεο, η οποία βοηθά στην καλύτερη κατανόηση των ανωμαλιών που καταγράφονται και στην ευκολότερη αναγνώριση των παρασίτων που παρεμβάλλονται.

Η 24ωρη καταγραφή ΗΕΓ είναι επίσης πολύ χρήσιμη για την παρακολούθηση ασθενών που έχουν συχνές επιληπτικές κρίσεις. Το κρισικό ΗΕΓ (ictal EEG) μπορεί να βοηθήσει στην κατηγοριοποίηση των κρίσεων (εστιακές/γενικευμένες) καθώς και στον εντοπισμό της περιοχής έναρξης των κρίσεων [24], [30]. Ακόμη, διευκολύνεται η παρακολούθηση των χρονικών περιόδων που σχετίζονται με την εκδήλωση μιας επιληπτικής κρίσης (προκρισική, κρισική, μετακρισική), αλλά και της εξέλιξης της ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης, σχετικά με τη συχνότητα, το πλάτος και τη μορφολογία των σημάτων που καταγράφονται. Αν το ΗΕΓ συνοδεύεται με καταγραφή βίντεο, τότε μπορεί να γίνει και παράλληλη παρακολούθηση των συμπτωμάτων που παρουσιάζονται.

Η διάγνωση της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων μέσω των δεδομένων ενός ΗΕΓ μπορεί να γίνει με την οπτική εξέταση των σημάτων που καταγράφονται και την αναγνώριση των χαρακτηριστικών κυματομορφών. Αυτό όμως απαιτεί πολύ μεγάλη εμπειρία από τον κλινικό γιατρό και υπάρχει μια σημαντική πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης. Έτσι, για μια πιο ακριβή διάγνωση και μελέτη των επιληπτικών κρίσεων χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι ψηφιακής ανάλυσης των ΗΕΓ δεδομένων, όπως η μορφολογική ανάλυση, οι παραμετρικές μέθοδοι, η ανάλυση σε ανεξάρτητες μεταβλητές (Independent Component Analysis – ICA), τεχνικές αναγνώρισης προτύπων κ.ά. [6]. Αυτές οι μέθοδοι βοηθούν στη μερική αυτοματοποίηση της διαδικασίας και σε συνδυασμό με τις γνώσεις των νευροφυσιολόγων, σε πιο αξιόπιστες διαγνώσεις.



## Κεφάλαιο 3

# Λειτουργική συνδεσιμότητα εγκεφάλου

## 3.1 Εισαγωγή

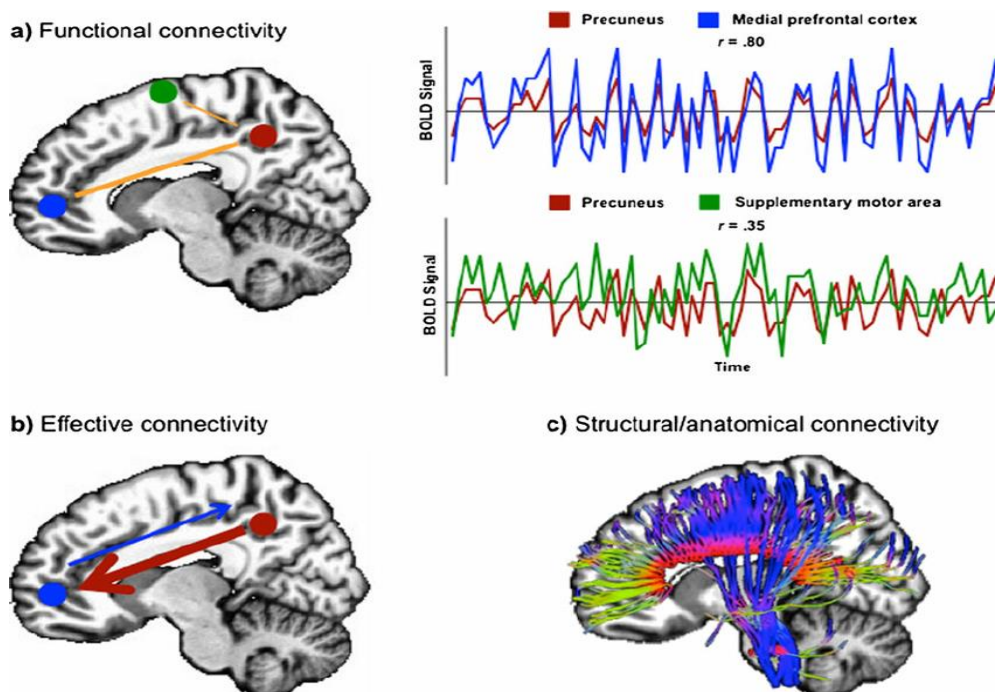
Η μελέτη του τρόπου με τον οποίο διάφορες περιοχές του εγκεφάλου αλληλεπιδρούν μεταξύ τους είναι ένα από τα σημαντικότερα πεδία έρευνας της εγκεφαλικής λειτουργίας [32]. Ειδικότερα, η διερεύνηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας τα τελευταία χρόνια γνωρίζει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον και αποσκοπεί στην κατανόηση των δικτύων λειτουργικής οργάνωσης του εγκεφάλου [33]. Η επιληψία συνδέεται άμεσα με τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας, καθώς η επιληπτική δραστηριότητα επηρεάζει την αλληλεπίδραση διάφορων εγκεφαλικών περιοχών [4]. Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται αρχικά μια σύντομη περιγραφή της έννοιας της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας. Έπειτα το κεφάλαιο επικεντρώνεται στη λειτουργική συνδεσιμότητα και στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των συσχετίσεων μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών, ενώ παρουσιάζεται και ο ρόλος της λειτουργικής συνδεσιμότητας στη μελέτη της επιληψίας.

## 3.2 Εγκεφαλική Συνδεσιμότητα

Η κατανόηση της εγκεφαλικής λειτουργίας και του τρόπου επικοινωνίας διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου για την επεξεργασία πληροφοριών και το συντονισμό διάφορων εργασιών κατέχει μια σημαντική θέση στην τρέχουσα έρευνα στην επιστήμη της νευροφυσιολογίας [32]. Είναι ήδη γνωστό ότι τα νευρωνικά στοιχεία του εγκεφάλου συνθέτουν ένα πολύπλοκο ανατομικό δίκτυο, το οποίο υποστηρίζει τη δυναμική εμφάνιση συνεκτικής νευροφυσιολογικής δραστηριότητας μεταξύ χωρικά διακριτών περιοχών του εγκεφάλου [34]. Για αρκετό διάστημα οι μελέτες που αφορούσαν τον ανθρώπινο εγκέφαλο

αποσκοπούσαν κυρίως στον εντοπισμό των εγκεφαλικών περιοχών που ενεργοποιούνται από συγκεκριμένες ενέργειες. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των περιοχών. Αυτό επιτυγχάνεται με την ανάλυση της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας [35].

Υπάρχουν τρεις τύποι εγκεφαλικής συνδεσιμότητας: η ανατομική (structural), η λειτουργική (functional) και η αιτιώδης (effective) συνδεσιμότητα (Σχήμα 3.1). Η ανατομική συνδεσιμότητα αναφέρεται σε ένα δίκτυο φυσικών ινών συνδέσεων που ενώνουν ομάδες νευρώνων ή άλλων νευρικών στοιχείων του εγκεφάλου [32]. Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging – MRI) και η Απεικόνιση του Τανυστή Διαχύσεως (Diffusion Tensor Imaging – DTI) είναι συνηθισμένες μέθοδοι απεικόνισης και μελέτης της ανατομικής συνδεσιμότητας. Η ανατομική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου είναι συχνά δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια, λόγω της δυναμικής δημιουργίας νέων συναπτικών συνδέσεων [35]. Η λειτουργική συνδεσιμότητα είναι μια στατιστική έννοια που δεν εξαρτάται άμεσα από τις δομικές συνδέσεις του εγκεφάλου. Ορίζεται ως η χρονική συσχέτιση της δραστηριότητας χωρικά απομακρυσμένων περιοχών και μελετάται με τη βοήθεια καταγραφών ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ), μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (ΜΕΓ) και Λειτουργικής

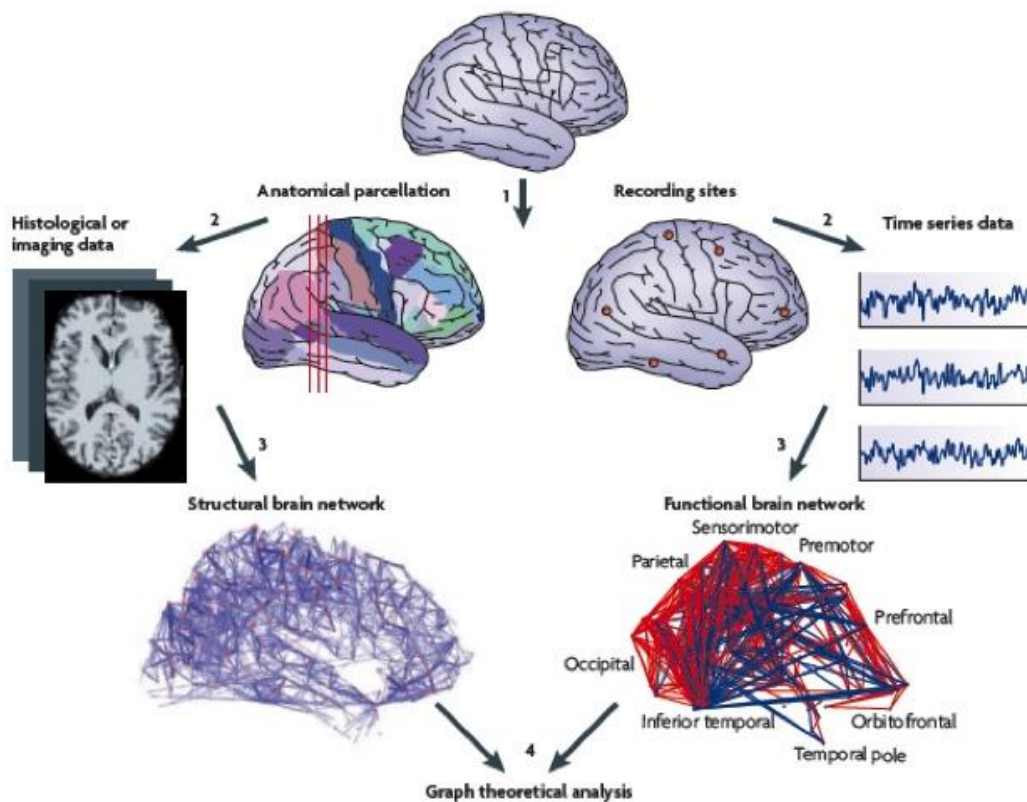


Σχήμα 3.1: Οι τρεις τύποι εγκεφαλικής συνδεσιμότητας. Πάνω: Λειτουργική συνδεσιμότητα τριών περιοχών του εγκεφάλου όπου παρουσιάζεται μεγαλύτερη συσχέτιση του προσφηνειδούς λοβίου με το μέσο προμετωπιαίο φλοιό παρά με τη συμπληρωματική κινητική περιοχή. Κάτω αριστερά: Αιτιώδης συνδεσιμότητα (ροή πληροφορίας) μεταξύ των δύο περιοχών. Κάτω δεξιά: Ανατομική συνδεσιμότητα που απεικονίζεται με ινώδεις οδούς στη λευκή ουσία [36].

Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) [32], [35]. Η αιτιώδης συνδεσιμότητα αποτελεί ένα συνδυασμό των πιο πάνω τύπων. Περιγράφει την επιρροή που ασκεί ένα τμήμα του εγκεφάλου σε ένα άλλο μέσω κατευθυντικών επιδράσεων και κατ' επέκταση τη ροή της πληροφορίας μέσα στον εγκέφαλο, βασισμένη σε ένα μοντέλο που συνδυάζει τη λειτουργική δραστηριότητα με ανατομικές παραμέτρους του νευρικού συστήματος [35].

Η χρήση μαθηματικών μοντέλων που προέρχονται από την ανάλυση δικτύων και τη θεωρία γραφημάτων και περιγράφουν κοινά χαρακτηριστικά σύνθετων δικτύων, έχει αποδειχτεί ότι είναι ιδανική για την κατανόηση και την απεικόνιση της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας [32], [34], [37]. Η μελέτη των μακροσκοπικών δικτύων του εγκεφάλου αποτελείται από τέσσερα βασικά στάδια (Σχήμα 3.2) [34]:

- 1) Καταρχήν καθορίζονται οι κόμβοι του υπό μελέτη δικτύου, ανάλογα με τον τύπο συνδεσιμότητας που εξετάζεται και το είδος καταγραφής που χρησιμοποιείται (π.χ. η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων σε μια καταγραφή ΗΕΓ).
- 2) Στο δεύτερο στάδιο γίνεται η λήψη των δεδομένων από τη μέθοδο καταγραφής που χρησιμοποιείται και επιλέγεται η κατάλληλη τεχνική για την εύρεση των συσχετίσεων μεταξύ των κόμβων.



Σχήμα 3.2: Τα τέσσερα στάδια μελέτης της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας [34].

- 3) Από τα αποτελέσματα που προκύπτουν δημιουργείται ένα μοντέλο αναπαράστασης του εγκεφαλικού δικτύου που παρουσιάζει τις συνδέσεις μεταξύ των προκαθορισμένων κόμβων. Το μοντέλο μπορεί να είναι ένας πίνακας συσχέτισης ή ένας γράφος.
- 4) Τέλος, από το μοντέλο που προκύπτει υπολογίζονται οι επιθυμητές παράμετροι δικτύου για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή των κατάλληλων συμπερασμάτων.

Ορισμένοι ερευνητές εξέφρασαν την άποψη ότι η εγκεφαλική συνδεσιμότητα είναι μια αόριστη και ασυνεπής έννοια [38]. Παρόλα αυτά, η εγκεφαλική συνδεσιμότητα έχει γίνει ένα από τα κυριότερα αντικείμενα έρευνας της σύγχρονης νευροφυσιολογίας. Ιδιαίτερα η λειτουργική συνδεσιμότητα είναι η πιο σημαντική από τους τρεις τύπους συνδεσιμότητας για την ανάλυση δεδομένων νευροαπεικόνισης και γενικότερα για την κατανόηση ανώτερων λειτουργιών του εγκεφάλου [33].

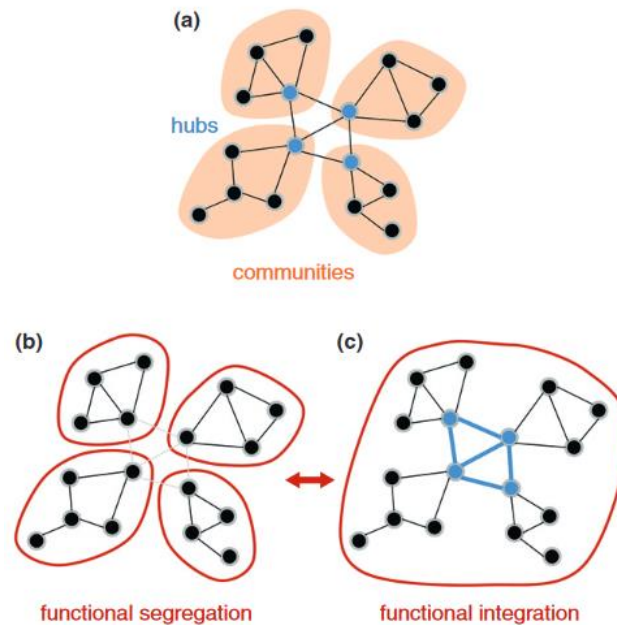
### **3.3 Λειτουργική Συνδεσιμότητα**

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος, από τις ενδείξεις των ερευνών που έγιναν μέχρι σήμερα, φαίνεται να ακολουθεί δύο αρχές λειτουργικής οργάνωσης, το λειτουργικό διαχωρισμό (functional segregation) και τη λειτουργική ενσωμάτωση (functional integration) (Σχήμα 3.3). Ο λειτουργικός διαχωρισμός υποδεικνύει ότι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου είναι εξειδικευμένες για διαφορετικές γνωστικές λειτουργίες, ενώ η λειτουργική ενσωμάτωση αφορά τη συντονισμένη δραστηριότητα μεγάλου αριθμού νευρικών συγκροτημάτων που κατανέμονται σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές για την επίτευξη ενός στόχου, καθώς και τις μεταξύ τους χρονικές αλληλεπιδράσεις [35], [36]. Η ισορροπία μεταξύ του διαχωρισμού και της ενσωμάτωσης είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία των κατανεμημένων δικτύων στα οποία βασίζονται οι γνωστικές λειτουργίες [36]. Μεγάλο μέρος της ερευνητικής δραστηριότητας της νευροαπεικόνισης επικεντρώνεται στο λειτουργικό διαχωρισμό. Η εικόνα αυτή όμως τείνει να αλλάξει, καθώς τις τελευταίες δύο δεκαετίες το ενδιαφέρον για τη λειτουργική ενσωμάτωση ολοένα και αυξάνεται [39].

Η λειτουργική συνδεσιμότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της λειτουργικής ενσωμάτωσης των εγκεφαλικών περιοχών. Οι λειτουργίες του εγκεφάλου και ιδιαίτερα οι γνωστικές λειτουργίες απαιτούν μια συντονισμένη ροή πληροφοριών μέσα σε δίκτυα λειτουργικά εξειδικευμένων περιοχών του εγκεφάλου. Η διεγερσιμότητα των



νευρώνων αποτελεί ένα μηχανισμό για το δυναμικό συντονισμό των εγκεφαλικών δικτύων, καθώς όταν τα δυναμικά διέγερσης συγχρονίζονται διευκολύνουν τη ροή των πληροφοριών στο δίκτυο [40]. Οι νευρικές πληροφορίες που μεταδίδονται καταγράφονται από κάποια απεικονιστική μέθοδο ως εγκεφαλικά σήματα. Η λειτουργική συνδεσιμότητα επιχειρεί να ανιχνεύσει το βαθμό της στατιστικής εξάρτησης μεταξύ των εγκεφαλικών σημάτων που καταγράφονται.



Σχήμα 3.3: Σχηματική αναπαράσταση του λειτουργικού διαχωρισμού και της λειτουργικής ενσωμάτωσης. (α) Σχηματικό διάγραμμα που παρουσιάζει ένα δίκτυο με τέσσερα δικτυακά συγκροτήματα (πορτοκαλί) συνδεδεμένα μεταξύ τους μέσω κεντρικών δικτυακών κόμβων (μπλε). (β) Ο λειτουργικός διαχωρισμός του δικτύου (εντοπισμός των επιμέρους συγκροτημάτων). (γ) Η λειτουργική ενσωμάτωση του δικτύου όπου υποδεικνύονται οι συνδέσεις μεταξύ των τεσσάρων συγκροτημάτων [41].

Η εξελικτική πορεία του τομέα της νευροαπεικόνισης οδήγησε στην ανάπτυξη μη επεμβατικών μεθόδων για την *in vivo* μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας των εγκεφαλικών δικτύων σε μακροσκοπικό επίπεδο. Η χρήση των μη επεμβατικών μεθόδων διευκόλυνε αρκετά τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας η οποία επεκτάθηκε πέρα από την απλή χαρτογράφηση της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου και σε άλλα ερευνητικά πεδία. Έτσι, η μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας πλέον αφορά όχι μόνο την καλύτερη κατανόηση ανώτερων γνωστικών διεργασιών του εγκεφάλου, αλλά και την κατανόηση των κλινικών συνεπειών διάφορων εγκεφαλικών νόσων όπως η επιληψία και το Alzheimer [37].

Από τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα, όπου και ξεκίνησαν οι πρώτες προσπάθειες για τη μέτρηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας [42], [43], αναπτύχθηκαν διάφορες μέθοδοι για την

ποσοτικοποίηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας, πολλές από τις οποίες χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται αξιολογούν το νευρωνικό συγχρονισμό μέσω των εγκεφαλικών δεδομένων που λαμβάνονται από επεμβατικές ή μη επεμβατικές τεχνικές καταγραφής, κατά τις οποίες οι εξεταζόμενοι είτε εκτελούν κάποια απλή εργασία είτε βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας [40]. Στην επόμενη υπο-ενότητα γίνεται μια αναλυτική παρουσίαση των μεθόδων που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για τον υπολογισμό της λειτουργικής συνδεσιμότητας.

### **3.4 Μέθοδοι υπολογισμού της λειτουργικής συνδεσιμότητας**

Η λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου αξιολογείται λαμβάνοντας τα καταγεγραμμένα σήματα ανά ζεύγη. Για κάθε ζεύγος χρησιμοποιείται ένα μέτρο συνδεσιμότητας το οποίο υπολογίζει το βαθμό συσχέτισης μεταξύ των δύο σημάτων καταλήγοντας σε ένα ποσοτικό αποτέλεσμα [44]. Από τη λήψη όλων των ανά ζεύγη αποτελεσμάτων προκύπτει μια γενική εικόνα για τη λειτουργική συνδεσιμότητα όλων των εγκεφαλικών περιοχών που εξετάζονται. Η επιλογή του κατάλληλου μέτρου συνδεσιμότητας είναι πολύ σημαντική και εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους, όπως η τεχνική καταγραφής και η διαδικασία που ακολουθείται, αλλά και η φύση των σημάτων που καταγράφονται [44]. Διαφορετικές μέθοδοι υπολογισμού της λειτουργικής συνδεσιμότητας μπορούν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα, καθώς διαφέρουν οι μαθηματικές υποθέσεις που γίνονται και το είδος της αλληλεπίδρασης που εξετάζεται.

Παρόλα αυτά, τα μέτρα συνδεσιμότητας έχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά βάσει των οποίων μπορούν να ομαδοποιηθούν [35], [44], [45]. Η ταξινόμηση των μέτρων συνδεσιμότητας μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα, βάσει του είδους της συσχέτισης που εξετάζεται τα μέτρα συνδεσιμότητας διαχωρίζονται σε αυτά που αξιολογούν τη συσχέτιση στο πεδίο του χρόνου και σε αυτά που την αξιολογούν στο πεδίο της συχνότητας. Στην παρούσα υπο-ενότητα, ο διαχωρισμός γίνεται βάσει της γραμμικότητας των μέτρων συνδεσιμότητας. Οι γραμμικές μέθοδοι αναζητούν τις γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των εγκεφαλικών σημάτων. Είναι γρήγορες στον υπολογισμό αλλά αδυνατούν να ανιχνεύσουν μη – γραμμικές αλληλεπιδράσεις [44]. Οι μη – γραμμικές μέθοδοι από την άλλη χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό των μη – γραμμικών εξαρτήσεων μεταξύ των σημάτων. Αυτές οι μέθοδοι δημιουργήθηκαν για να δώσουν συμπληρωματικές πληροφορίες στον υπολογισμό της συνδεσιμότητας και να καλύψουν τα κενά που αφήνουν οι γραμμικές μέθοδοι [35]. Είναι

γενικά πιο περίπλοκες στην υλοποίηση τους από τις γραμμικές μεθόδους και αρκετά πιο ευαίσθητες στην ύπαρξη θορύβου στα σήματα που εξετάζονται.

### 3.4.1 Γραμμικές μέθοδοι

#### 3.4.1.1 Συντελεστής συσχέτισης Pearson (Pearson correlation coefficient)

Ο συντελεστής συσχέτισης είναι ένα από τα συνηθέστερα μέτρα συνδεσιμότητας για την αξιολόγηση των λειτουργικών συνδέσεων του εγκεφάλου. Είναι μια αριθμητική μέτρηση που εκφράζει τη στατιστική εξάρτηση μεταξύ δύο σημάτων. Ο συντελεστής συσχέτισης μπορεί να πάρει τιμές από -1 μέχρι +1, όπου το +1 εκφράζει τη μέγιστη θετική συσχέτιση μεταξύ των σημάτων και το -1 τη μέγιστη αρνητική συσχέτιση, ενώ το 0 δηλώνει ότι τα δύο εξεταζόμενα σήματα είναι εντελώς ασυσχέτιστα.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι υπολογισμού του συντελεστή συσχέτισης. Ο πιο γνωστός είναι ο συντελεστής συσχέτισης Pearson [45], ο οποίος υπολογίζει τη γραμμική συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών  $X$  και  $Y$  ως εξής:

$$r = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)]}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (0.1)$$

όπου  $\text{Cov}(X, Y)$  η συνδιακύμανση των δύο μεταβλητών,  $E[.]$  η αναμενόμενη τιμή και  $\mu_X$ ,  $\sigma_X$  η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της μεταβλητής  $X$  αντίστοιχα (ανάλογα ισχύουν για  $\mu_Y$  και  $\sigma_Y$ ). Ειδικότερα, η γραμμική συσχέτιση μεταξύ δύο σημάτων διακριτού χρόνου ( $x$ ,  $y$ ) προκύπτει μέσω της πιο κάτω σχέσης:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (0.2)$$

όπου  $n$  το μήκος των σημάτων,  $x_i$  το  $i$ -οστό μεμονωμένο δειγματικό σημείο του σήματος  $x$  και  $\bar{x}$  η μέση τιμή του σήματος  $x$  (αντίστοιχα για  $y_i$  και  $\bar{y}$ ). Για να εφαρμοστεί ο συντελεστής συσχέτισης Pearson προϋποθέτει ότι τα σήματα έχουν κάποιου είδους γραμμική συσχέτιση μεταξύ τους. Σε αντίθετη περίπτωση χρησιμοποιούνται άλλοι τύποι όπως οι συντελεστές συσχέτισης Spearman και Kendall [46].

### 3.4.1.2 Συνάρτηση Διασυσχέτισης (Cross-correlation Function)

Ένα μέτρο συνδεσιμότητας με εξίσου συχνή χρήση είναι η συνάρτηση διασυσχέτισης. Η συνάρτηση διασυσχέτισης αποτελεί μια επέκταση του συντελεστή συσχέτισης Pearson, καθώς αναζητά τη μέγιστη γραμμική συσχέτιση μεταξύ δύο σημάτων κατά τη χρονική μετατόπιση του ενός από τα δύο σήματα. Η τιμή της συνάρτησης εξαρτάται από τη χρονική καθυστέρηση του σήματος που μετατοπίζεται και υπολογίζεται μέσω της εξής (κανονικοποιημένης) σχέσης:

$$c_{xy}(\tau) = \frac{1}{n - \tau} \sum_{i=1}^{n-\tau} \frac{(x_i - \bar{x})(y_{i+\tau} - \bar{y})}{\sigma_x \sigma_y} \quad (0.3)$$

όπου  $\tau$  η χρονική καθυστέρηση [35], [44]. Όταν υπολογιστούν όλες οι τιμές, το μέγιστο της συνάρτησης (ή το ελάχιστο αν η συσχέτιση είναι αρνητική) υποδεικνύει την τιμή της χρονικής καθυστέρησης  $\tau$  στην οποία τα δύο σήματα έχουν την ισχυρότερη γραμμική συσχέτιση. Η απόλυτη τιμή της κανονικοποιημένης συνάρτησης κυμαίνεται από 0 (καμία γραμμική εξάρτηση) μέχρι 1 (τα σήματα είναι πλήρως γραμμικά συσχετισμένα). Αν και η συνάρτηση διασυσχέτισης εμπεριέχει μια μορφή κατεύθυνσης της αλληλεπίδρασης μεταξύ των σημάτων, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται μόνο για την εύρεση της γραμμικής τους συσχέτισης.

### 3.4.1.3 Συνάρτηση Συνάφειας (Coherence Function)

Η γραμμική συσχέτιση των εγκεφαλικών σημάτων μπορεί να υπολογιστεί και μέσω του πεδίου της συχνότητας. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της συνάρτησης συνάφειας, η οποία εξετάζει τη στατιστική εξάρτηση δύο σημάτων στο φάσμα των συχνοτήτων. Η συνάρτηση συνάφειας για μια συγκεκριμένη συχνότητα ορίζεται ως [45]:

$$C_{xy}(f) = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{|S_{xx}(f)||S_{yy}(f)|} \quad (0.4)$$

όπου  $S_{xy}(f)$  το διάφασμα ισχύος (cross spectrum) και  $S_{xx}(f)$ ,  $S_{yy}(f)$  το φάσμα ισχύος (power spectrum) των σημάτων. Οι πιο πάνω συναρτήσεις προκύπτουν από το μετασχηματισμό Fourier της συνάρτησης διασυσχέτισης  $R_{xy}(\tau)$  και των συναρτήσεων αυτοσυσχέτισης  $R_{xx}(\tau)$ ,  $R_{yy}(\tau)$  των σημάτων  $x$  και  $y$  [47]:

$$S_{xy}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xy}(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad (0.5)$$

$$S_{xx}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau \text{ και } S_{yy}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{yy}(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad (0.6)$$

Και σε αυτή την περίπτωση η συνάρτηση συνάφειας παίρνει τιμές από 0 μέχρι 1 που εκφράζουν το μέγεθος της συσχέτισης των σημάτων που εξετάζονται σε κάθε τιμή της συχνότητας [35], [44]. Η συνάρτηση συνάφειας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις όπου η γραμμική συσχέτιση μεταξύ των εγκεφαλικών σημάτων περιορίζεται σε ένα συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων [44].

### 3.4.2 Μη – Γραμμικές μέθοδοι

#### 3.4.2.1 Συγχρονισμός Φάσης (Phase Synchronization)

Σε κάποιες περιπτώσεις οι φάσεις δύο σημάτων μπορεί να είναι συγχρονισμένες χωρίς απαραίτητα να υπάρχει κάποια συσχέτιση στα πλάτη τους, μια κατάσταση η οποία αναφέρεται ως συγχρονισμός φάσης [35]. Ο συγχρονισμός εδώ ορίζεται ως η σταθερή διαφορά (κλειδώμα) φάσης μεταξύ των δύο σημάτων σε οποιοδήποτε χρονικό διάστημα:

$$\Delta\varphi(t) = |\varphi_x(t) - \varphi_y(t)| = \text{σταθερή} \quad (0.7)$$

Επειδή τα σήματα που εξετάζονται μπορεί να εμφανίσουν τυχαίες μεταβολές της φάσης κατά  $2\pi$ , η σχέση που χρησιμοποιείται στους υπολογισμούς είναι η κυκλική διαφορά φάσης (cyclic relative phase) [48]:

$$\Delta\varphi_c(t) = [\Delta\varphi(t)] \text{ mod } (2\pi) \quad (0.8)$$

Οι μέθοδοι ανάλυσης συγχρονισμού φάσης είναι μη – γραμμικές μέθοδοι που αναζητούν την ύπαρξη σταθερής διαφοράς φάσης μεταξύ των σημάτων. Η ανάλυση γίνεται σε δύο στάδια: αρχικά υπολογίζονται οι στιγμιαίες φάσεις των σημάτων και μετά γίνεται η ποσοτικοποίηση του συγχρονισμού φάσης. Ο υπολογισμός των στιγμιαίων φάσεων μπορεί να γίνει με τη χρήση του μετασχηματισμού Hilbert [35]. Ο μετασχηματισμός Hilbert ενός σήματος  $x(t)$  ορίζεται ως εξής:

$$\tilde{x}(t) = \frac{1}{\pi} PV \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (0.9)$$

όπου PV η πρωτεύουσα τιμή (principal value) Cauchy. Η πιο πάνω συνάρτηση καθορίζει το φανταστικό μέρος του αναλυτικού σήματος  $x_{\alpha}(t)$ :

$$x_{\alpha}(t) = x(t) + j\tilde{x}(t) \quad (0.10)$$

Η στιγμιαία φάση του σήματος για δεδομένη χρονική στιγμή  $t$  προκύπτει από την πιο κάτω σχέση:

$$\varphi_x(t) = \arctan \left[ \frac{\tilde{x}(t)}{x(t)} \right] \quad (0.11)$$

Για την ποσοτικοποίηση του συγχρονισμού φάσης προτάθηκαν διάφορες μετρικές. Αυτές που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η Τιμή Κλειδώματος Φάσης (Phase Locking Value – PLV) και ο Δείκτης Καθυστέρησης Φάσης (Phase Lag Index – PLI) [35], [49]. Η PLV αποτελεί ένα μέτρο ελέγχου της μεταβλητότητας της διαφοράς φάσης δύο σημάτων και υπολογίζεται ως εξής:

$$PLV = \left| \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e^{j\Delta\varphi_c(t_i)} \right| \quad (0.12)$$

όπου  $n$  το μήκος των σημάτων. Ο PLI είναι ένας δείκτης που αξιολογεί την ασυμμετρία της κατανομής της διαφοράς φάσης και υπολογίζεται από τη σχέση:

$$PLI = \left| \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{sign}\{\sin[\Delta\varphi_c(t_i)]\} \right| \quad (0.13)$$

Και στις δύο περιπτώσεις οι τιμές κυμαίνονται από 0 μέχρι 1. Για την PLV η τιμή 0 σημαίνει ότι δεν υπάρχει καθόλου συγχρονισμός φάσης μεταξύ των δύο σημάτων και η τιμή 1 ότι η διαφορά φάσης είναι σταθερή σε όλα τα μεμονωμένα σημεία των σημάτων. Η PLI παίρνει μηδενική τιμή αν τα δύο σήματα δεν είναι συγχρονισμένα (επίπεδη κατανομή) ή αν η κατανομή

της διαφοράς φάσης είναι συμμετρική στο 0 ή  $\pi$ , ενώ αν η κατανομή της διαφοράς φάσης είναι συμμετρική σε κάποια τιμή διάφορη του 0 ή  $\pi$  τότε παίρνει την τιμή 1 [49].

### 3.4.2.2 Γενικευμένος Συγχρονισμός (Generalized synchronization)

Ο γενικευμένος συγχρονισμός εξ ορισμού υπάρχει μεταξύ δύο δυναμικών συστημάτων X και Y όταν η κατάσταση του συστήματος απόκρισης Y αποτελεί συνάρτηση της κατάστασης του οδηγού συστήματος X, δηλαδή  $Y=\Phi(X)$  [44]. Στην περίπτωση των εγκεφαλικών σημάτων η ανακατασκευή του χώρου καταστάσεων των σημάτων [50], δηλαδή του αρχικού ελκυστή, είναι ένας εύχρηστος τρόπος αξιολόγησης του γενικευμένου συγχρονισμού [35], [48]. Επειδή η ανακατασκευή του αρχικού ελκυστή μόνο από την παρατήρηση του καταγεγραμμένου σήματος είναι αδύνατη, δημιουργείται ένα είδωλο του ελκυστή, το οποίο με τις κατάλληλες παραμέτρους διατηρεί τις τοπολογικές ιδιότητες του αρχικού ελκυστή. Έτσι επιτυγχάνεται εμφύθιση (embedding) του αρχικού ελκυστή στον ανακατασκευασμένο.

Η πιο απλή και συνήθης μέθοδος ανακατασκευής του χώρου καταστάσεων είναι η μέθοδος των υστερήσεων (time delay embedding method), σύμφωνα με την οποία ένας ανακατασκευασμένος ελκυστής προκύπτει από τη δημιουργία διανυσμάτων καθυστέρησης προερχόμενων από τα μονοδιάστατα δεδομένα. Έτσι, για δύο σήματα διακριτού χρόνου  $x_i$  και  $y_i$ ,  $i=1, \dots, n$ , δημιουργούνται τα πιο κάτω διανύσματα:

$$x_i = (x_i, x_{i-\tau}, \dots, x_{i-(m-1)\tau}) \text{ και } y_i = (y_i, y_{i-\tau}, \dots, y_{i-(m-1)\tau}) \quad (0.14)$$

όπου m η διάσταση εμφύθισης και  $\tau$  ο χρόνος υστέρησης. Αν  $r_{i,j}$  και  $s_{i,j}$ ,  $j=1, \dots, k$ , δηλώνουν τους δείκτες των k κοντινότερων γειτόνων των  $x_i$  και  $y_i$  αντίστοιχα, για κάθε  $x_i$  η μέση τετραγωνική Ευκλείδεια απόσταση από τους k γείτονες ορίζεται ως:

$$R_i^{(k)}(X) = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k (x_i - x_{r_{i,j}})^2 \quad (0.15)$$

ενώ η υπό – συνθήκη μέση τετραγωνική Ευκλείδεια απόσταση, που εξαρτάται από τους πλησιέστερους γείτονες του  $y_i$ , ορίζεται ως:

$$R_i^{(k)}(X|Y) = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k (x_i - x_{s_{i,j}})^2 \quad (0.16)$$

Αν η μέση τετραγωνική ακτίνα των διανυσμάτων καθυστέρησης προκύπτει από τη σχέση  $R(X) = (1/n) \sum_{i=1}^{n-1} R_i^{(n-1)}(X)$ , τότε όταν τα καταγεγραμμένα σήματα έχουν ισχυρή συσχέτιση ισχύει η σχέση  $R_i^{(k)}(X|Y) \approx R_i^{(k)}(X) \ll R(X)$ , ενώ όταν είναι ασυσχέτιστα ισχύει  $R_i^{(k)}(X|Y) \approx R(X) \gg R_i^{(k)}(X)$ . Ένας τύπος που χρησιμοποιείται συχνά για τη μέτρηση της συνδεσιμότητας μεταξύ των σημάτων είναι ο πιο κάτω:

$$S^{(k)}(X|Y) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{R_i^{(k)}(X)}{R_i^{(k)}(X|Y)} \quad (0.17)$$

του οποίου οι τιμές κυμαίνονται από 0 (πλήρως ασυσχέτιστα) μέχρι 1 (μέγιστος συγχρονισμός) [35].

### 3.4.2.3 Αμοιβαία πληροφορία (Mutual Information)

Η μέτρηση της αμοιβαίας πληροφορίας μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών  $X$  και  $Y$  βασίζεται σε έννοιες της Θεωρίας της πληροφορίας. Αποτελεί ένα μέτρο για την ποσότητα της πληροφορίας που μπορεί να αποκτηθεί για τη μια τυχαία μεταβλητή παρατηρώντας την άλλη [44], [48]. Για τον υπολογισμό της χρησιμοποιείται η θεωρία πιθανοτήτων.

Η έννοια της αμοιβαίας πληροφορίας συνδέεται στενά με την εντροπία του Shannon ή απλά εντροπία, η οποία μετρά τη μέση ποσότητα πληροφορίας που μπορεί να εξαχθεί από την παρατήρηση μιας τυχαίας μεταβλητής  $X$  και ορίζεται ως εξής [45]:

$$H(X) = - \sum_x p(x) \log p(x) \quad (0.18)$$

όπου  $p(x)$  εκφράζει την πιθανότητα η μεταβλητή  $X$  να πάρει την τιμή  $x$ . Για τα εγκεφαλικά σήματα οι πιθανότητες μπορούν να προκύψουν με τη χρήση ιστογραμμάτων [45]. Οι τιμές των δειγμάτων μιας χρονοσειράς χωρίζονται σε κλάσεις ίδιου πλάτους και η πιθανότητα κάθε κλάσης προκύπτει από τη σχέση:



$$p(x) = \frac{b_x}{n} \quad (0.19)$$

όπου  $n$  είναι ο συνολικός αριθμός δειγμάτων μιας χρονοσειράς και  $b_x$  ο αριθμός των δειγμάτων που ανήκουν σε μια συγκεκριμένη κλάση. Η αμοιβαία πληροφορία μεταξύ των σημάτων ορίζεται ως:

$$MI(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) = \sum_{x,y} p(x, y) \log \frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} \quad (0.20)$$

όπου  $H(X, Y)$  είναι η κοινή εντροπία των  $X$  και  $Y$  και  $p(x, y)$  είναι η από κοινού πιθανότητα να προκύψει  $X = x$  και  $Y = y$ . Αν δεν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ των σημάτων τότε  $p(x, y) = p(x)p(y)$  και η τιμή της αμοιβαίας πληροφορίας μηδενίζεται, διαφορετικά η τιμή είναι θετική και μεγιστοποιείται όταν τα δύο σήματα είναι ίδια [48].

### 3.4.3 Στατική και Δυναμική Λειτουργική Συνδεσιμότητα

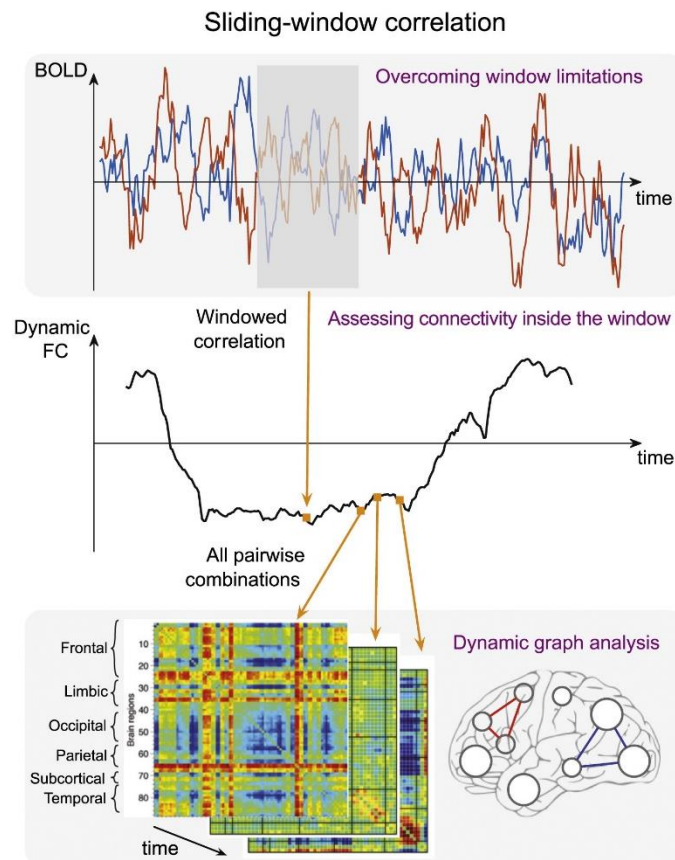
Για τα μέτρα και τις μεθόδους υπολογισμού της συνδεσιμότητας μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών που αναφέρθηκαν πιο πάνω γίνεται η βασική για τη χρήση τους υπόθεση ότι τα σήματα που καταγράφονται είναι στατικά (stationary) [51], [52]. Μια στατική χρονοσειρά προϋποθέτει ότι οι στατιστικές της ιδιότητες, όπως η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση, παραμένουν όλες σταθερές με την πάροδο του χρόνου. Η χρονική στατικότητα των σημάτων αποτελεί και τη βάση της ανάλυσης της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας. Στη στατική λειτουργική συνδεσιμότητα εφαρμόζεται μια από τις πιο πάνω μεθόδους σε όλη τη χρονική διάρκεια των καταγεγραμμένων σημάτων, υπολογίζοντας έτσι για κάθε ζεύγος μια αντιπροσωπευτική τιμή της γενικότερης στατιστικής τους εξάρτησης. Αυτή η προσέγγιση εκτίμησης της λειτουργικής συνδεσιμότητας έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματική στον εντοπισμό των λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και σε συνθήκες εκτέλεσης κάποιας εργασίας [51].

Μέχρι πρόσφατα οι περισσότερες έρευνες αφορούσαν την ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας. Επειδή όμως τα εγκεφαλικά σήματα που μελετώνται είναι μη – στατικά και οι μέθοδοι που προϋποθέτουν στατικότητα αδυνατούν να προσδιορίσουν τη δυναμική συμπεριφορά των σημάτων, τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη δυναμική φύση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Η δυναμική λειτουργική

συνδεσιμότητα μελετά τη συσχέτιση μεταξύ των εγκεφαλικών σημάτων ως συνάρτηση του χρόνου μέσω της τμηματικής ανάλυσης των σημάτων [51]. Δύο μέθοδοι δυναμικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται συχνά είναι η τεχνική κυλιόμενου παραθύρου και η συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων, οι οποίες παρουσιάζονται πιο κάτω.

### 3.4.3.1 Τεχνική κυλιόμενου παραθύρου (Sliding Window Technique)

Μέχρι σήμερα, η τεχνική κυλιόμενου παραθύρου (Σχήμα 3.4) αποτελεί την πιο συχνή μέθοδο για τη μελέτη των δυναμικών αλλαγών στη συσχέτιση των εγκεφαλικών σημάτων. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ένα χρονικό παράθυρο σταθερού μήκους, το οποίο περικλείει ένα συγκεκριμένο τμήμα δειγμάτων των χρονοσειρών που καταγράφονται. Τα σήματα εντός του παραθύρου θεωρούνται στατικά και έτσι υπολογίζεται η συσχέτιση μεταξύ των χρονοσειρών σε κάθε τμήμα με τη χρήση ενός από τους προαναφερθέντες τρόπους υπολογισμού. Κάθε νέο τμήμα λαμβάνεται με τη χρονική μετατόπιση του παραθύρου και η διαδικασία επαναλαμβάνεται [51]. Το αποτέλεσμα της μεθόδου είναι ένα διάγραμμα του οποίου κάθε στοιχείο ισούται με τον υπολογισμένο πίνακα συσχέτισης για το δεδομένο παράθυρο.



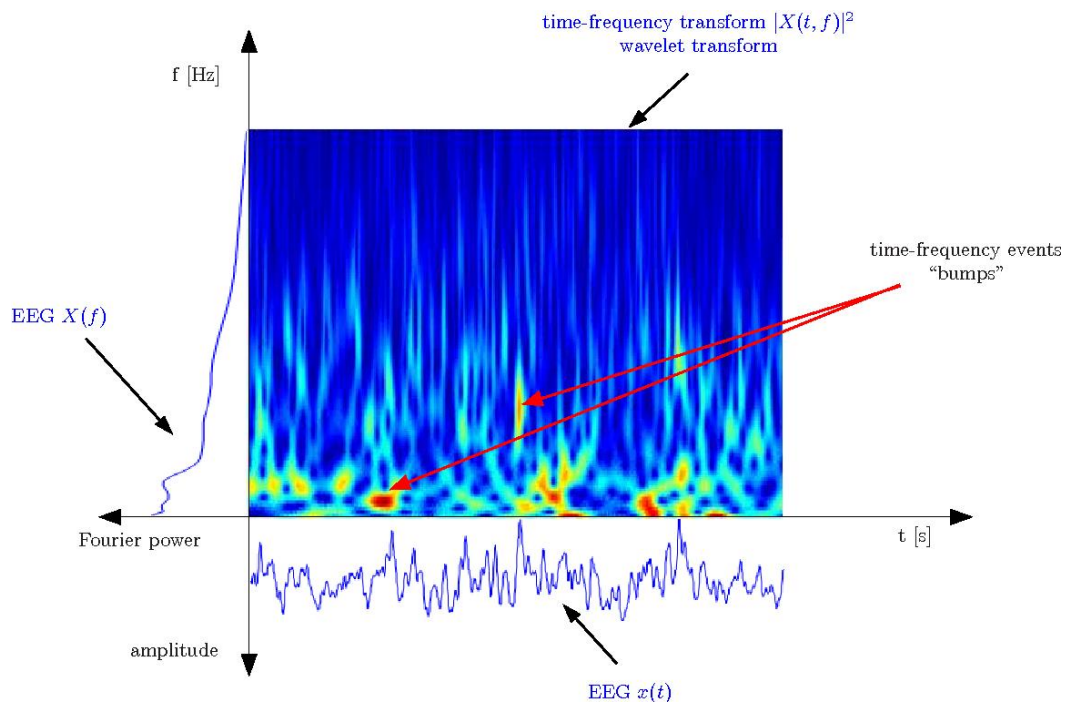
Σχήμα 3.4: Σχηματικό διάγραμμα εφαρμογής της τεχνικής κυλιόμενου παραθύρου [52].

Αν και η υλοποίηση της μεθόδου είναι εύκολη, η κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων της μεθόδου είναι σημαντική, καθώς επηρεάζει τα αποτελέσματα που θα προκύψουν. Οι παράμετροι που επιλέγονται αφορούν τις ιδιότητες του χρονικού παραθύρου καθώς και το μέτρο συνδεσιμότητας για τον υπολογισμό των συσχετίσεων [52]. Όσον αφορά τις ιδιότητες του παραθύρου, επιλέγεται το μήκος, το είδος και το βήμα μετακίνησής του. Η επιλογή του μήκους καθορίζει τις χρονικές μεταβολές των σημάτων που θα αναλυθούν. Η χρήση ενός πολύ μικρού παραθύρου θα έχει ως αποτέλεσμα μια μη αξιόπιστη εκτίμηση του μέτρου συνδεσιμότητας, δίνοντας λανθασμένο υπολογισμό για τη συσχέτιση. Αντίθετα, η χρήση παραθύρου πολύ μεγάλου μήκους δε λαμβάνει υπόψη του γρήγορες χρονικές μεταβολές των σημάτων με αποτέλεσμα να λαμβάνεται μια τιμή συσχέτισης, η οποία πλησιάζει την εκτίμηση στην περίπτωση της στατικής συνδεσιμότητας [51]. Εκτός από το μήκος του παραθύρου σημαντικό είναι και το είδος που χρησιμοποιείται, με το τετραγωνικό παράθυρο να είναι αυτό που εφαρμόζεται ως επί το πλείστον. Το τετραγωνικό παράθυρο όμως παρουσιάζει έντονη φασματική διαρροή γι' αυτό σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται παράθυρα μειωμένης ευαισθησίας στο θόρυβο, όπως είναι τα παράθυρα Hamming και Gauss [52]. Η επιλογή του βήματος μετακίνησης καθορίζει το βαθμό επικάλυψης των συνεχόμενων τμημάτων. Η απόσταση μεταξύ τους πρέπει να είναι τέτοια ώστε να μην υπάρχει απώλεια δεδομένων, αλλά να αποφεύγεται η ανίχνευση περιττών λεπτομερειών. Τέλος, το μέτρο υπολογισμού συνδεσιμότητας που επιλέγεται καθορίζει το είδος της συσχέτισης που εξετάζεται μεταξύ των σημάτων. Συχνότερα χρησιμοποιούνται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και ο πίνακας συνδιακύμανσης (covariance matrix) [51], [52].

#### 3.4.3.2 Συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων (Wavelet Transform Coherence)

Η τεχνική κυλιόμενου παραθύρου περιορίζεται στη χρήση ενός σταθερού μήκους παραθύρου για την τμηματοποίηση των χρονοσειρών. Πολλά σήματα, εκ των οποίων και τα εγκεφαλικά, απαιτούν μια πιο ευέλικτη προσέγγιση, όπου το μήκος του παραθύρου θα μεταβάλλεται ώστε να μπορεί να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο χρόνος ή η συχνότητα [51]. Η συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται συχνά για αυτό το σκοπό. Είναι μια μέθοδος που υπολογίζει τη συνάφεια και τη χρονική μετατόπιση, εκφρασμένη ως διαφορά φάσης, μεταξύ δύο χρονοσειρών ως συνάρτηση του χρόνου και της συχνότητας ταυτόχρονα. Για την ανάλυση στα πεδία του χρόνου και της συχνότητας βασίζεται στο συνεχή μετασχηματισμό κυματιδίων (Σχήμα 3.5), σύμφωνα με τον οποίο μια συνάρτηση κυματιδίου (συνάρτηση βάσης), μέσω μεταθέσεων και

κλιμακώσεων, συνελίσσεται με τα αρχικά σήματα [53]. Έπειτα, γίνεται ο υπολογισμός της συνάφειας των τελικών σημάτων μεταξύ τους. Με τη χρήση του μετασχηματισμού κυματιδίων το μήκος του παραθύρου ανάλυσης μεταβάλλεται ανάλογα με τα φυσικά χαρακτηριστικά ενός σήματος. Έτσι, οι περιοχές με υψηλές συχνότητες αναλύονται με χρονικά παράθυρα μικρού μήκους, ενώ για τις περιοχές με χαμηλότερες συχνότητες χρησιμοποιούνται μεγαλύτερα χρονικά παράθυρα [51].



Σχήμα 3.5: Εφαρμογή του συνεχούς μετασχηματισμού κυματιδίου σε ένα σήμα ΗΕΓ [54].

### 3.4.4 Στατιστική Ανάλυση

Για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με τη λειτουργική συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών περιοχών που μελετώνται, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις πιο πάνω μεθόδους συχνά πρέπει να συνοδεύονται και από την ανάλογη στατιστική εξέταση. Στόχος των μεθόδων στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται είναι η αξιολόγηση των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων ώστε να διερευνηθεί η πραγματική λειτουργική συνδεσιμότητα και να μελετηθεί κατά πόσον τα αποτελέσματα διαφέρουν από την τυχαιότητα, δεν προκύπτουν δηλαδή από τυχαία χαρακτηριστικά των σημάτων [52]. Διάφορες μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιούνται τόσο στη στατική όσο και στη δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα και μπορούν να διερευνήσουν τη στατιστική εξάρτηση των συνδέσεων ενός εγκεφαλικού δικτύου ή των παραμέτρων του. Η στατιστική ανάλυση χρησιμοποιείται επίσης για τη σύγκριση καθορισμένων τμημάτων των χρονοσειρών μεταξύ τους, που συνδέονται είτε

με την εκτέλεση μιας εργασίας είτε με την εξέταση κάποιας ασθένειας, για τον εντοπισμό στατιστικών διαφορών στη συνδεσιμότητα.

Μια συμπερασματική μέθοδος που συναντάται συχνά σε μελέτες λειτουργικής συνδεσιμότητας είναι ο έλεγχος στατιστικών υποθέσεων (hypothesis testing). Η διαδικασία αυτή βρίσκει εφαρμογή σε στοχαστικά προβλήματα στα οποία πρέπει να ληφθεί μια απόφαση μεταξύ δύο εναλλακτικών υποθέσεων [55]. Η πρώτη υπόθεση καλείται μηδενική υπόθεση (null hypothesis –  $H_0$ ) και η δεύτερη λέγεται εναλλακτική υπόθεση (alternative hypothesis –  $H_1$ ). Η  $H_0$  δηλώνει έναν ισχυρισμό ο οποίος τίθεται υπό αμφισβήτηση και η  $H_1$  αποτελεί μια αντίθετη δήλωση. Στόχος της διαδικασίας είναι η απόρριψη ή όχι του αμφισβητούμενου ισχυρισμού μέσα από την εξέταση των δεδομένων του πειράματος. Πιο συγκεκριμένα, με δεδομένη την υπόθεση ότι η  $H_0$  είναι αληθής, αν τα παρατηρούμενα μεγέθη, και στην προκειμένη περίπτωση τα αποτελέσματα υπολογισμού της συνδεσιμότητας, δε συμβαδίζουν με την  $H_0$  τότε απορρίπτεται και λαμβάνεται η  $H_1$  ως αληθής, διαφορετικά η  $H_0$  δεν μπορεί να απορριφθεί. Η ορθότητα της επιλογής όμως δεν είναι απόλυτη. Υπάρχουν δύο τύποι σφαλμάτων που εκφράζουν την πιθανότητα να γίνει λανθασμένη απόρριψη ή όχι της  $H_0$  και ορίζονται ως εξής [55]:

$$P(\text{σφάλμα τύπου I}) = P(\text{απόρριψη της } H_0 | \text{αληθής η } H_0) \quad (0.21)$$

$$P(\text{σφάλμα τύπου II}) = P(\text{μη απόρριψη της } H_0 | \text{αληθής η } H_1)$$

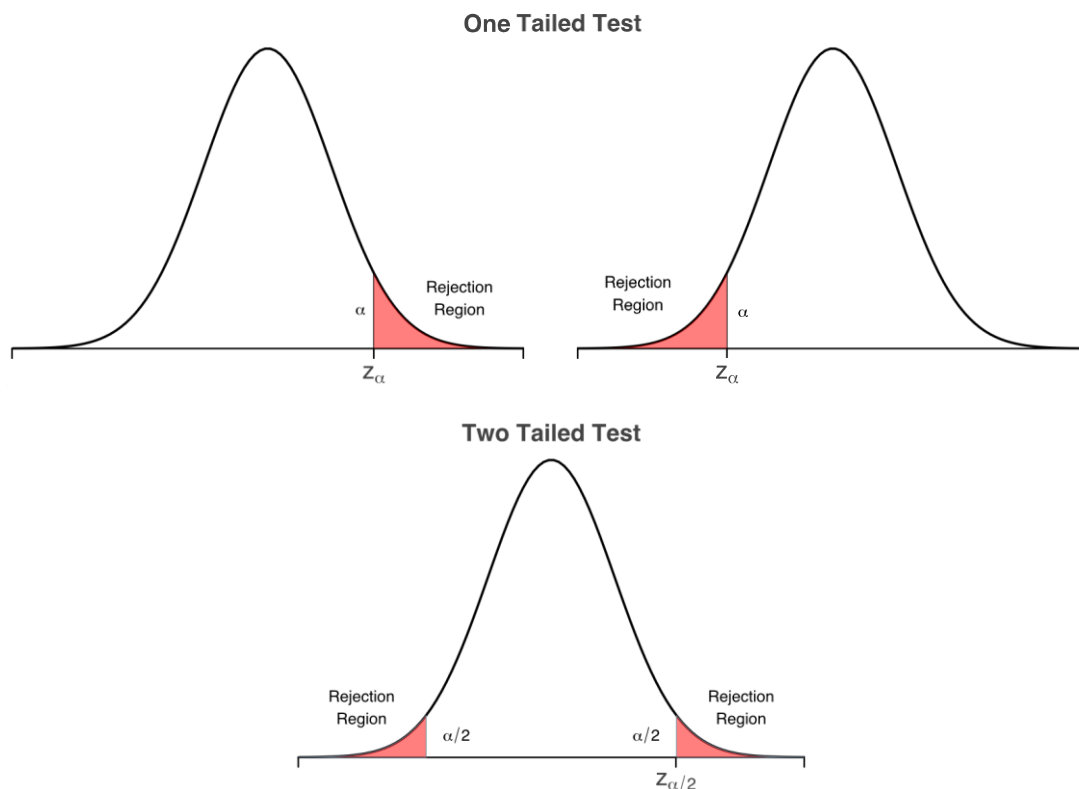
Η διατύπωση των υποθέσεων εξαρτάται από τα δεδομένα του πειράματος και μπορεί να αφορά τον έλεγχο των στατιστικών τιμών λειτουργικής συνδεσιμότητας ενός πληθυσμού σε σχέση με κάποιες αναμενόμενες τιμές ή τη σύγκριση των στατιστικών τιμών δύο διαφορετικών πληθυσμών. Αφού γίνει η διατύπωση των υποθέσεων  $H_0$  και  $H_1$ , ακολουθεί η εύρεση της κατανομής που ακολουθούν τα δεδομένα όταν ισχύει η  $H_0$  και με βάση την κατανομή γίνεται η σύγκριση των εξεταζόμενων τιμών με την  $H_0$ . Ο έλεγχος των υποθέσεων μπορεί να είναι μονόπλευρος (one – tailed) ή αμφίπλευρος (two – tailed). Στο μονόπλευρο έλεγχο η περιοχή απόρριψης τοποθετείται στη μια ή στην άλλη άκρη της κατανομής, ενώ στο αμφίπλευρο έλεγχο η περιοχή απόρριψης βρίσκεται και στα δύο άκρα (Σχήμα 3.6). Υπάρχουν δύο τρόποι με τους οποίους μπορεί να γίνει ο στατιστικός έλεγχος:

- 1) Στην πρώτη περίπτωση προκαθορίζεται ένα μέγιστο αποδεκτό επίπεδο για την πιθανότητα να συμβεί σφάλμα τύπου I, που συμβολίζεται με  $\alpha$  και ονομάζεται επίπεδο σημαντικότητας (level of significance). Συνήθως, το επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$

ορίζεται ίσο με 0.01 ή 0.05 [55]. Βάσει του επιπέδου σημαντικότητας  $\alpha$  υπολογίζεται μια κρίσιμη τιμή  $c$ , η οποία καθορίζει το όριο πέρα από το οποίο η  $H_0$  απορρίπτεται. Έτσι, αν η εξεταζόμενη τιμή είναι μεγαλύτερη από την τιμή  $c$  τότε η  $H_0$  απορρίπτεται, ενώ αν είναι μικρότερη ή ίση τότε η  $H_0$  δεν μπορεί να απορριφθεί.

- 2) Ένας άλλος τρόπος είναι ο υπολογισμός της  $p$  – value του δείγματος. Η  $p$  – value (ή κρίσιμο επίπεδο) ορίζεται ως η πιθανότητα να εμφανιστεί η στατιστική τιμή ή κάποια πιο ακραία τιμή με δεδομένο ότι ισχύει η  $H_0$ . Είναι ένα μέτρο το οποίο εκφράζει πόσο ισχυρές είναι οι ενδείξεις που προκύπτουν από το δείγμα εναντίον της  $H_0$ , καθώς όσο πιο μικρή είναι η  $p$  – value τόσο πιο ισχυρές είναι και οι ενδείξεις. Από την επιλογή του επιπέδου σημαντικότητας  $\alpha$  καθορίζεται η απόρριψη ή όχι της υπόθεσης  $H_0$ . Αν η  $p$  – value είναι μικρότερη ή ίση με το επιλεγμένο επίπεδο σημαντικότητας, τότε η  $H_0$  απορρίπτεται, ενώ σε αντίθετη περίπτωση η  $H_0$  δεν μπορεί να απορριφθεί.

Όταν η  $H_0$  απορρίπτεται, η διαφορά με την εξεταζόμενη τιμή χαρακτηρίζεται ως στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$  [55].



Σχήμα 3.6: Πάνω: Ο μονόπλευρος στατιστικός έλεγχος υποθέσεων (δεξιόπλευρος και αριστερόπλευρος αντίστοιχα). Κάτω: Ο αμφίπλευρος στατιστικός έλεγχος υποθέσεων [56].

### 3.5 Λειτουργική Συνδεσιμότητα και επιληψία

Η λειτουργική συνδεσιμότητα χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στον προσδιορισμό της επίδρασης της επιληψίας στην εγκεφαλική δραστηριότητα. Διάφορες έρευνες έχουν δείξει ότι μακροσκοπικά λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου έχουν άμεση σχέση με την επιληπτική δραστηριότητα, ενώ την τελευταία δεκαετία γίνονται προσπάθειες εξήγησης κάποιων χαρακτηριστικών της επιληψίας μέσω των εγκεφαλικών δικτύων [57]. Η σχέση μεταξύ της συνδεσιμότητας των εγκεφαλικών δικτύων και των επιληπτικών μεταβάσεων είναι αμφίδρομη. Η επιληπτική δραστηριότητα του εγκεφάλου, είτε κατά τη διάρκεια μιας κρίσης είτε στις μεσοκρισικές περιόδους, μπορεί να προκαλέσει διαφοροποιήσεις στα λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου, καθώς τα μη φυσιολογικά ηλεκτρικά σήματα που δημιουργούνται επηρεάζουν τις συσχετίσεις μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών. Την ίδια στιγμή όμως, φαίνεται ότι αλλαγές στις ιδιότητες των δικτύων διευκολύνουν το συγχρονισμό και τη διάδοση των επιληπτικών σημάτων εντός και μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών [5].

Η ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε επιληπτικούς ασθενείς αποσκοπεί στον εντοπισμό των επιληπτικών δικτύων του εγκεφάλου αλλά και στην εξήγηση των γνωστικών και άλλων συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ασθένεια. Μια ακόμη χρήση της λειτουργικής συνδεσιμότητας αφορά την παρακολούθηση των διαφοροποιήσεων στα λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου ως αποτέλεσμα μιας θεραπευτικής διαδικασίας, όπως η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή η πραγματοποίηση μιας χειρουργικής επέμβασης [5], [57]. Συνήθεις απεικονιστικές μέθοδοι για την καταγραφή των εγκεφαλικών σημάτων στις αντίστοιχες μελέτες είναι το ΗΕΓ, το ΜΕΓ και το fMRI όταν ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας [4]. Τα τελευταία χρόνια η ταυτόχρονη εξέταση ΗΕΓ – fMRI γνωρίζει ευρεία χρήση στην ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε επιληπτικά άτομα, καθώς εκμεταλλεύεται ταυτόχρονα την καλύτερη χρονική ευκρίνεια ενός ΗΕΓ και την καλύτερη χωρική απόδοση που προσφέρει μια εξέταση fMRI και έτσι παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια στον εντοπισμό των διαφοροποιήσεων στη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου [57].

Η λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου εξετάζεται είτε σε κρισικές είτε σε μεσοκρισικές καταγραφές. Στις κρισικές καταγραφές μελετάται ο τρόπος με τον οποίο οι επιληπτικές κρίσεις επηρεάζουν τη δικτυακή οργάνωση του εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, μελετώνται οι διαφοροποιήσεις που προκύπτουν στις συσχετίσεις μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών κατά τη διάρκεια της προκρισικής, κρισικής και μετακρισικής περιόδου με στόχο τον εντοπισμό των επιληπτικών δικτύων [4]. Τα επιληπτικά δίκτυα αναφέρονται στις περιοχές

που εμπλέκονται στην έναρξη μιας επιληπτικής κρίσης και συμμετέχουν στην εξάπλωση της επιληπτικής δραστηριότητας. Η εξάπλωση των επιληπτικών σημάτων επηρεάζει τις αλληλεπιδράσεις και άλλων εγκεφαλικών δικτύων που καθορίζουν τις γνωστικές λειτουργίες, το συντονισμό των κινήσεων κ.ά. [5], [57]. Οι αλλοιώσεις αυτές ανιχνεύονται από την ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας. Όσον αφορά τις μεσοκρισικές καταγραφές, που είναι και η πιο συχνή περίπτωση, η ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας εστιάζεται στη μελέτη των IEDs που επισημαίνονται σε μια καταγραφή. Εξετάζεται ο τρόπος με τον οποίο οι εκφορτίσεις επηρεάζουν τις αλληλεπιδράσεις των εγκεφαλικών περιοχών, ενώ τα αποτελέσματα της ανάλυσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό της πιθανής περιοχής έναρξης μιας κρίσης, για την εξήγηση των συμπτωμάτων που παρουσιάζονται ή και για την αιτιολόγηση των επιληπτικών κρίσεων [4], [57].

Συχνά τα αποτελέσματα που προκύπτουν από διάφορες μελέτες ανάλυσης της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε επιληπτικούς ασθενείς είναι αντιφατικά ενώ ακόμα υπάρχουν αρκετά κενά στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ των λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου και της επιληπτικής δραστηριότητας. Έτσι, η λειτουργική συνδεσιμότητα παραμένει ακόμα σε ερευνητικό στάδιο και δε χρησιμοποιείται για την κλινική παρακολούθηση των επιληπτικών ασθενών [5]. Παρόλα αυτά, η συμβολή της λειτουργικής συνδεσιμότητας στη μελέτη της επιληψίας είναι ήδη μεγάλη και μια μεταγενέστερη χρήση της σε κλινικές εφαρμογές είναι πολύ πιθανή [4].



## Κεφάλαιο 4

# Περιγραφή πειραματικής διαδικασίας και παρουσίαση αποτελεσμάτων

## 4.1 Εισαγωγή

Όπως προαναφέρθηκε, στόχος της διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της λειτουργικής εγκεφαλικής συνδεσιμότητας σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία με τη χρήση ΗΕΓ καταγραφών σε ταυτόχρονη λήψη λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζεται η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη διερεύνηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας, καθώς και τα αποτελέσματα που προέκυψαν. Αρχικά, παρουσιάζονται κάποιες λεπτομέρειες σχετικά με τη λήψη των δεδομένων και γίνεται μια σύντομη περιγραφή των βημάτων για την προεπεξεργασία των δεδομένων. Έπειτα, ακολουθεί η ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στα πιο πάνω δεδομένα. Περιγράφονται αναλυτικά όλες οι περιπτώσεις ανάλυσης που μελετήθηκαν και παρουσιάζονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα.

## 4.2 Λήψη Δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων έγινε σε συνεργασία με την κλινική «Άγιος Λουκάς» στη Θεσσαλονίκη [58]. Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκαν οι μεσοκριτικές ΗΕΓ καταγραφές από τέσσερις επιληπτικούς ασθενείς. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη λήψη ΗΕΓ – fMRI διάρκειας από 30 μέχρι 60 λεπτά, όπου καλούνταν να βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας με τα μάτια κλειστά και όσο το δυνατόν πιο ακίνητοι καθ' όλη τη διάρκεια της λήψης. Η λήψη των fMRI εικόνων έγινε με ένα σαρωτή Siemens

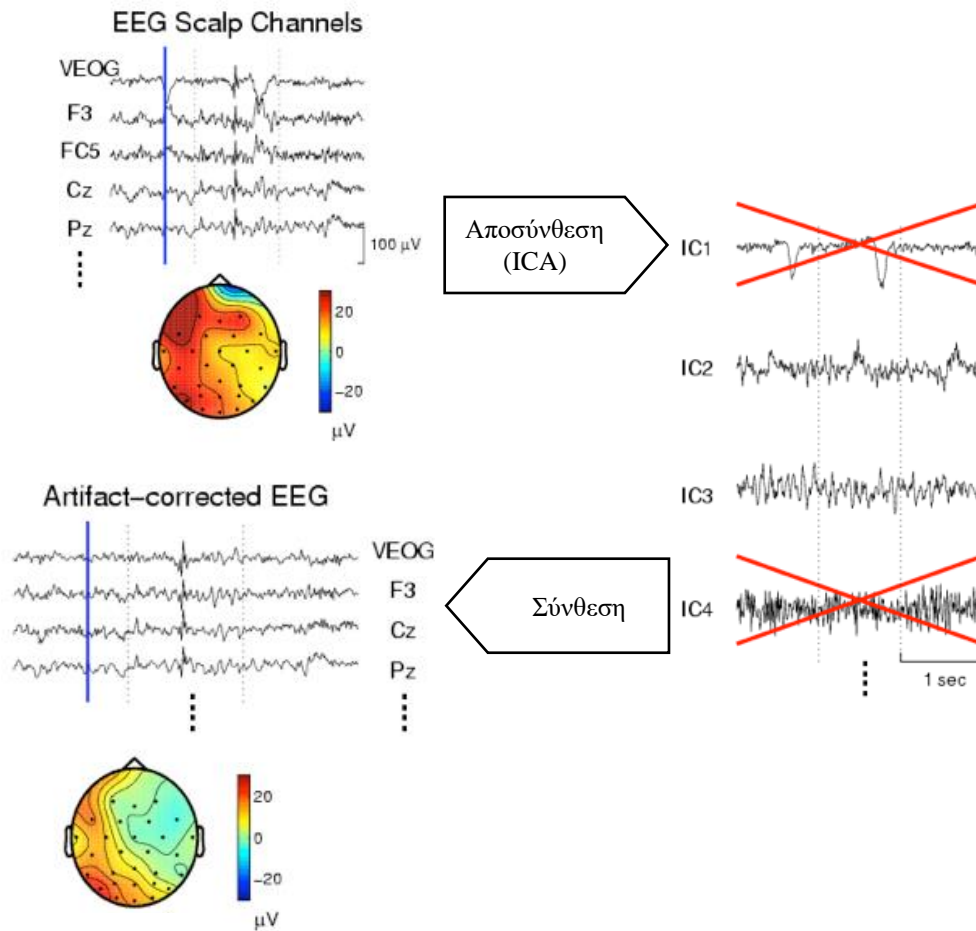
Magnetom Avanto με μαγνητικό πεδίο 1.5T. Ο χρόνος επανάληψης (TR) ορίστηκε στα 2.8s και ο χρόνος αντήχησης (TE) στα 27ms με γωνία εκτροπής στις 80°. Για κάθε εικόνα λήφθηκαν 40 τομές με διαδοχική σειρά λήψης (1, 2, 3, ...) και το μεταξύ τους κενό ήταν 0.25mm. Το πεδίο προβολής (Field of View – FOV) ήταν στα 23×23cm και το κάθε voxel είχε ανάλυση 2.5×2.5×2.5mm.

Για τις ΗΕΓ καταγραφές χρησιμοποιήθηκε μια MR – συμβατή κάσκα 31 ηλεκτροδίων Ag/AgCl σε σχήμα δακτυλιδιού (BrainCap MR, Brain Products). Τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν σύμφωνα με το σύστημα 10/20 με την προσθήκη μιας κατώτερης κροταφικής αλυσίδας ηλεκτροδίων (F9/T9/P9 και F10/T10/P10). Τα ηλεκτρόδια T9 και T10 τοποθετήθηκαν 5° πιο μπροστά για αποφυγή των ακουστικών πόρων. Ένα επιπρόσθετο ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε λίγο αριστερά της σπονδυλικής στήλης για τη μέτρηση της ηλεκτροκαρδιακής δραστηριότητας (ECG). Ως ηλεκτρόδιο αναφοράς ορίστηκε το FCz και ως ηλεκτρόδιο γείωσης το AFz. Επίσης, με τη χρήση ειδικού gel η αντίσταση στις επαφές ηλεκτροδίων και κεφαλιού διατηρήθηκε κάτω από 10kΩ. Χρησιμοποιήθηκε ενισχυτής BrainAmp 32 καναλιών και η συχνότητα δειγματοληψίας ορίστηκε στα 5kHz. Τέλος, το ρολόι του ενισχυτή συγχρονίστηκε με το ρολόι του σαρωτή μέσω του SyncBox Brain Products.

### 4.3 Προεπεξεργασία Δεδομένων

Πριν την επεξεργασία των ΗΕΓ δεδομένων για την ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας προηγήθηκαν κάποια στάδια προεπεξεργασίας. Αρχικά, αφαιρέθηκαν τα gradient artifacts (GA) που δημιουργούνται από τα χρονικά μεταβαλλόμενα μαγνητικά πεδία του σαρωτή. Έπειτα, έγινε υποδειγματοληψία των χρονοσειρών στα 500Hz. Ακολούθησε ο εντοπισμός των qrs συμπλεγμάτων των καρδιακών παλμών μέσω του ECG και οι τρεις κυρίαρχες συνιστώσες με τη μεγαλύτερη συσχέτιση με τα καρδιακά συμπλέγματα αφαιρέθηκαν από την κάθε καταγραφή. Μετά την αφαίρεση του θορύβου λόγω καρδιακών παλμών εφαρμόστηκε στα δεδομένα ένα ζωνοπερατό φίλτρο με συχνότητες αποκοπής στα 0.5Hz και 60Hz. Ένας έμπειρος νευρολόγος επεσήμανε στις καταγραφές τα IEDs διαχωρίζοντάς τα σε ομάδες, ανάλογα με την τοπογραφία και τη μορφολογία τους.

Το τελευταίο στάδιο προεπεξεργασίας αφορά την απομάκρυνση από τα ΗΕΓ σήματα των συνιστωσών θορύβου που δεν αφαιρούνται με τις τεχνικές των προηγούμενων βημάτων. Αυτές οι συνιστώσες μπορεί να έχουν βιολογικά αίτια, όπως οι κινήσεις των ματιών και των



Σχήμα 4.1: Σχηματικό διάγραμμα της διαδικασίας απομάκρυνσης των συνιστωσών θορύβου από τα ΗΕΓ σήματα με τη χρήση της μεθόδου ICA [59].

βλεφάρων, ή μη – βιολογικά, όπως η κίνηση κάποιου ηλεκτροδίου. Για την απομάκρυνση των συνιστωσών θορύβου από την παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (Independent Component Analysis – ICA). Η μέθοδος ICA είναι μια μέθοδος επίλυσης του προβλήματος τυφλού διαχωρισμού των πηγών (Blind Source Separation – BSS) [60]. Σύμφωνα με το πρόβλημα BSS,  $m$  καταγεγραμμένα σήματα (channels)  $x_1, x_2, \dots, x_m$  προκύπτουν από μια γραμμική διαδικασία μίξης  $n$  αρχικών σημάτων ή συνιστωσών (components)  $s_1, s_2, \dots, s_n$  όπως φαίνεται και στην πιο κάτω σχέση:

$$x_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}s_j, i = 1, 2, \dots, m \quad (4.1)$$

Η σχέση (4.1) μπορεί να γραφτεί και ως ένας γραμμικός μετασχηματισμός ως εξής:

$$\mathbf{x} = \mathbf{A} \cdot \mathbf{s} \quad (4.2)$$

όπου  $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_m]^T$ ,  $\mathbf{s} = [s_1, s_2, \dots, s_n]^T$  και  $\mathbf{A} = (a_{ij}) \in \mathbb{R}^{m \times n}$ . Το ζητούμενο στο πρόβλημα BSS είναι η εύρεση των αρχικών συνιστωσών μέσω του υπολογισμού ενός πίνακα αποσύνθεσης  $\mathbf{B} = (b_{ij}) \in \mathbb{R}^{n \times m}$  των καταγεγραμμένων σημάτων χωρίς κάποια γνώση για τη διαδικασία μίξης:

$$\mathbf{s} = \mathbf{B} \cdot \mathbf{x} \quad (4.3)$$

Η εύρεση του πίνακα  $\mathbf{B}$  είναι γενικά πολύ δύσκολη. Κάνοντας όμως κάποιες υποθέσεις για τη φύση των αρχικών σημάτων είναι εφικτός ο υπολογισμός ενός προσεγγιστικού πίνακα  $\mathbf{W}$ , ο οποίος μετασχηματίζει τα καταγεγραμμένα σήματα σε ένα διάνυσμα συνιστωσών  $\hat{\mathbf{s}}$  που πλησιάζουν με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια τα αρχικά σήματα  $\mathbf{s}$  βασιζόμενος στις υποθέσεις που γίνονται. Για την εφαρμογή της μεθόδου ICA υποθέτουμε ότι οι αρχικές συνιστώσες είναι στατιστικά ανεξάρτητες και ακολουθούν μη – γκαουσιανή κατανομή [60].

Στην περίπτωση του ΗΕΓ, και γενικότερα των εγκεφαλικών καταγραφών, η μέθοδος ICA χρησιμοποιείται συχνά για τον καθαρισμό των σημάτων. Οι ανεξάρτητες συνιστώσες που προκύπτουν από την εφαρμογή της μεθόδου αντιπροσωπεύουν τα αρχικά σήματα που προέρχονται από την εγκεφαλική δραστηριότητα καθώς και διάφορα άλλα artifacts. Η απομάκρυνση του θορύβου προκύπτει μέσα από την παρατήρηση των συνιστωσών. Η παρατήρηση αφορά την εκτίμηση της μορφολογίας των συνιστωσών για την ανίχνευση χαρακτηριστικών κυματομορφών θορύβου, του φασματικού περιεχομένου και της τοπολογίας κάθε συνιστώσας [7]. Όταν εντοπιστεί μια συνιστώσα η οποία προέρχεται από μη εγκεφαλική πηγή τότε απορρίπτεται. Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι το αντίστοιχο στοιχείο του διανύσματος  $\hat{\mathbf{s}}$  μηδενίζεται και δεν προστίθεται στα καταγεγραμμένα σήματα κατά την επανασύνθεση (Σχήμα 4.1).

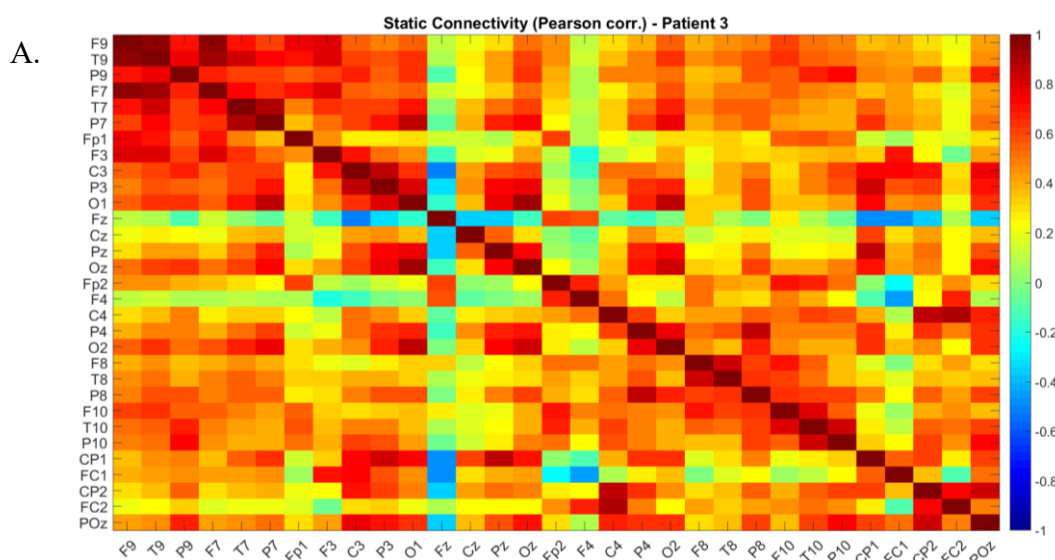
Σε αυτή τη διπλωματική εργασία για την απομάκρυνση των συνιστωσών θορύβου από τις ΗΕΓ καταγραφές χρησιμοποιήθηκε η εφαρμογή Brainstorm [61]. Η μέθοδος ICA εφαρμόστηκε στα 31 ΗΕΓ κανάλια και υλοποιήθηκε μέσω του αλγορίθμου Infomax ICA [62]. Σκοπός του αλγορίθμου είναι η μεγιστοποίηση της εντροπίας των συνιστωσών που προκύπτουν, έτσι ώστε να απομακρύνονται όσο το δυνατόν περισσότερο από την Γκαουσιανή κατανομή και να είναι στατιστικά ανεξάρτητες [60].

## 4.4 Ανάλυση Λειτουργικής Συνδεσιμότητας και παρουσίαση αποτελεσμάτων

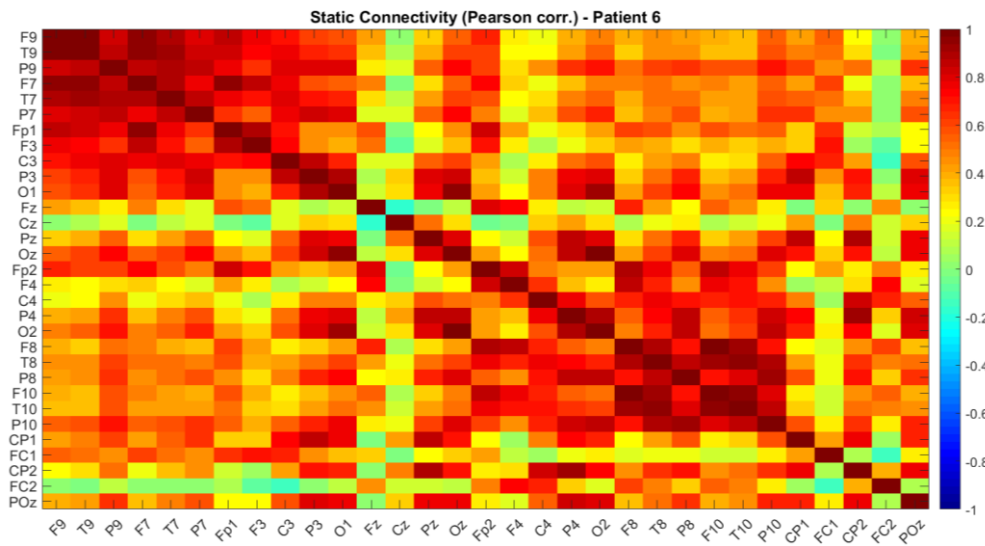
Η μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε αυτή τη διπλωματική εργασία επικεντρώθηκε στην εύρεση των γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ των καναλιών κάθε ΗΕΓ καταγραφής. Για τον υπολογισμό των συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson. Η επεξεργασία των δεδομένων και ο υπολογισμός των παραμέτρων έγινε σε περιβάλλον Matlab. Πιο κάτω παρατίθενται αναλυτικά όλες οι περιπτώσεις ανάλυσης που μελετήθηκαν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα, τα οποία παρουσιάζονται με τη χρήση δυσδιάστατων πινάκων συσχέτισης χρωματικής διαβάθμισης.

### 4.4.1 Μελέτη στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας

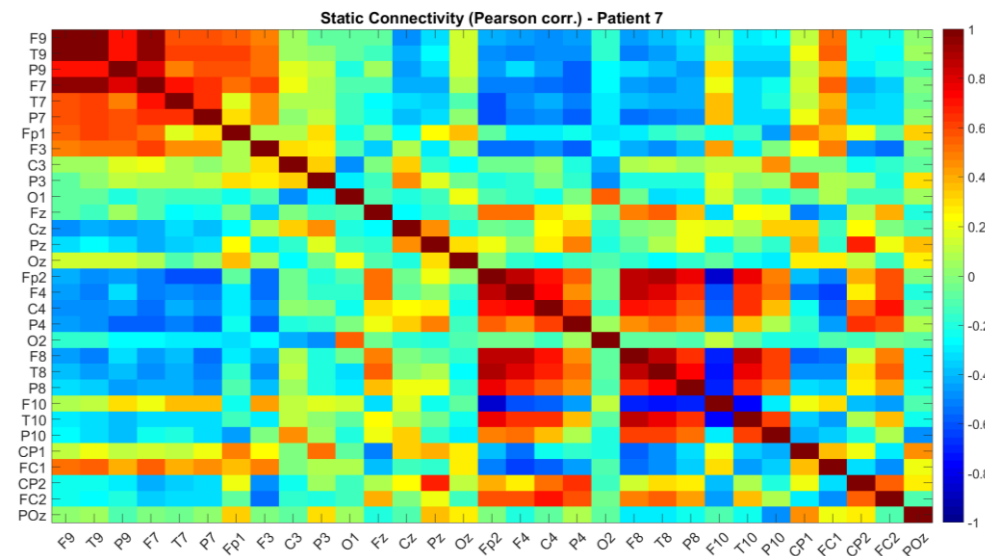
Στην πρώτη περίπτωση μελετήθηκαν οι γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών κάθε ΗΕΓ καταγραφής λαμβάνοντας όλη τη χρονική διάρκεια των καταγεγραμμένων σημάτων. Τα σήματα κάθε καταγραφής εισήχθησαν στη Matlab ως ένας δυσδιάστατος πίνακας 31 στηλών, όσα και τα ΗΕΓ κανάλια. Έπειτα, έγινε ο υπολογισμός των συντελεστών συσχέτισης όλων των στηλών ανά ζεύγη. Πιο κάτω παρατίθενται τα αποτελέσματα για κάθε ασθενή:

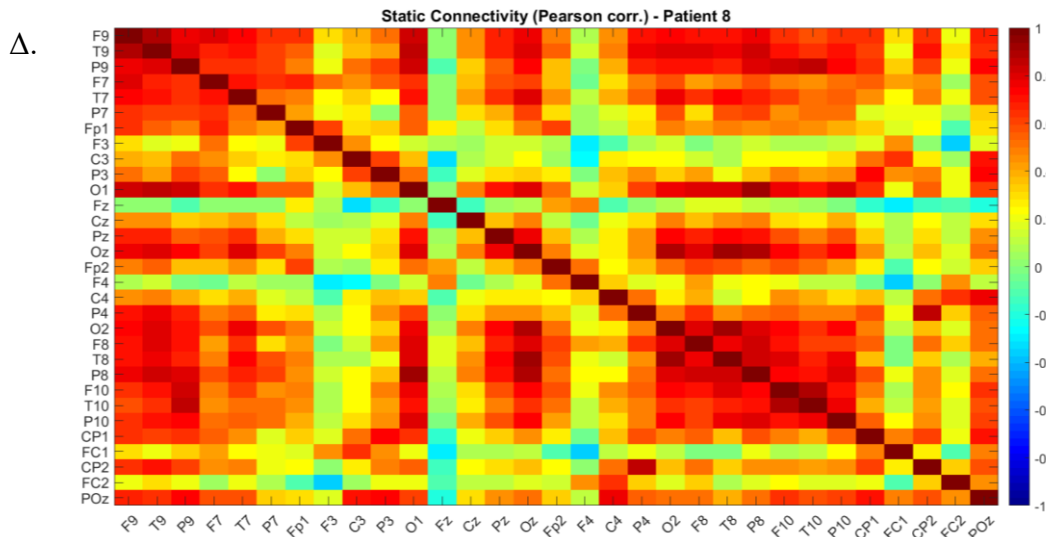


B.



Г.



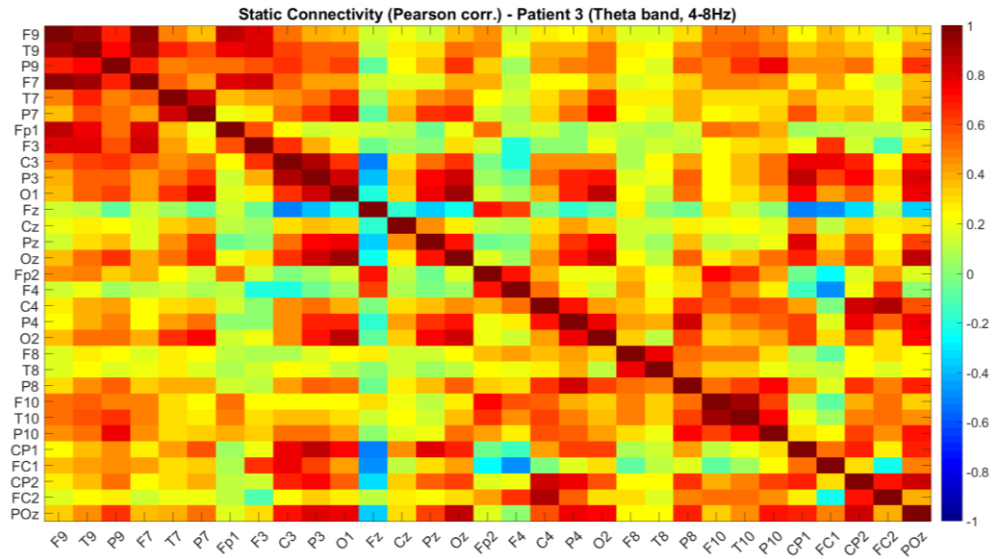


Σχήμα 4.2: Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων με χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson (Α. Ασθενής 3, Β. Ασθενής 6, Γ. Ασθενής 7, Δ. Ασθενής 8).

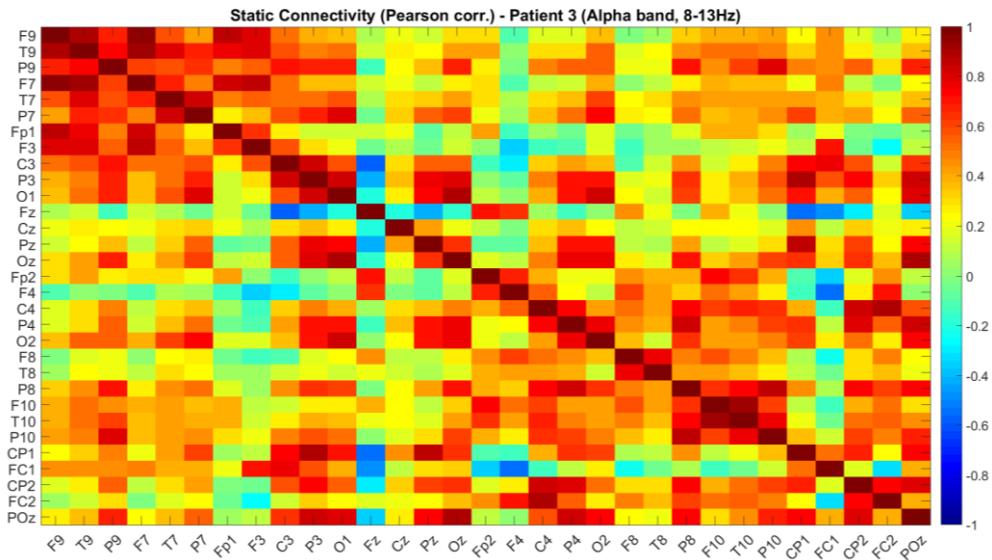
Τα πιο πάνω αποτελέσματα αφορούσαν όλο το εύρος συχνοτήτων κάθε καταγραφής. Στη συνέχεια μελετήθηκε η στατική λειτουργική συνδεσιμότητα στις 5 μπάντες συχνοτήτων (δέλτα, θήτα, άλφα, βήτα και γάμμα). Στα δεδομένα κάθε ασθενή εφαρμόστηκαν μέσω της εφαρμογής Brainstorm ζωνοπερατά φίλτρα με συχνότητες αποκοπής τα όρια κάθε μπάντας συχνοτήτων (Πίνακας 2.1). Έπειτα, για κάθε περίπτωση ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία υπολογισμού των γραμμικών συσχετίσεων, όπως και προηγουμένως. Το σχήμα 4.4 παρουσιάζει τα αποτελέσματα που προέκυψαν για όλες τις μπάντες συχνοτήτων στον ασθενή 3. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τους υπόλοιπους ασθενείς (6, 7 και 8) εμφανίζονται στο Παράρτημα (υπο-ενότητα Ι).



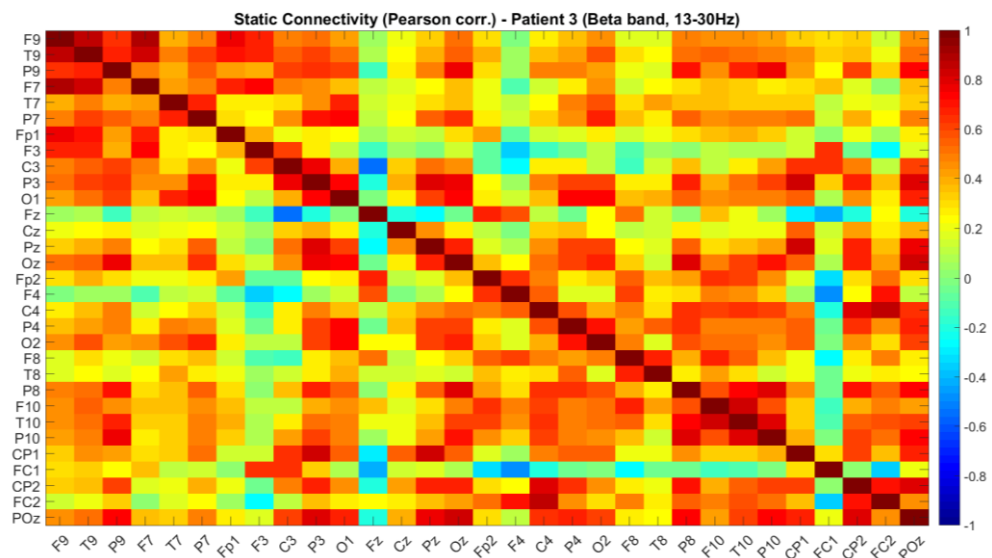
B.



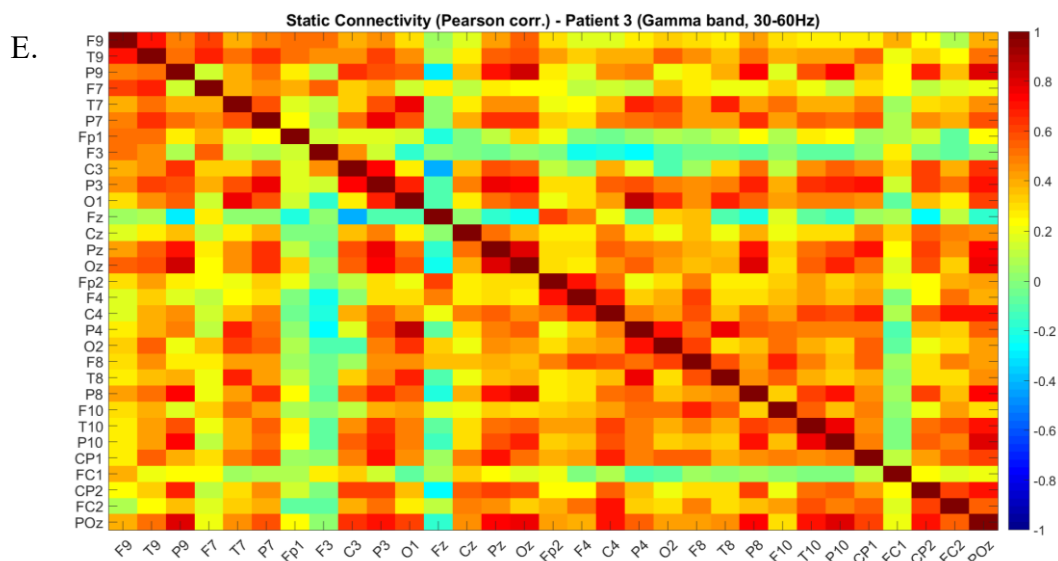
Γ.



Δ.



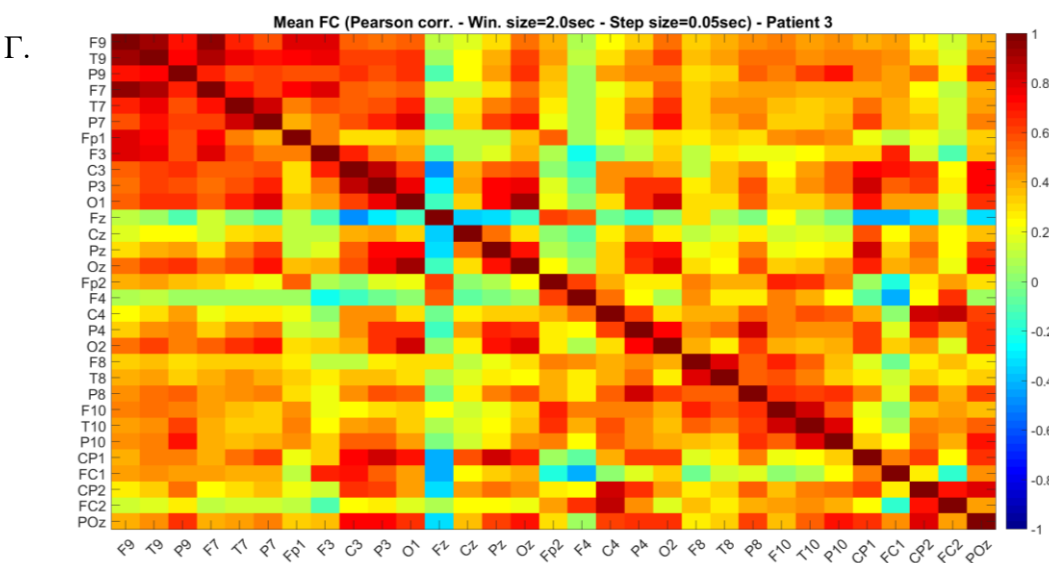
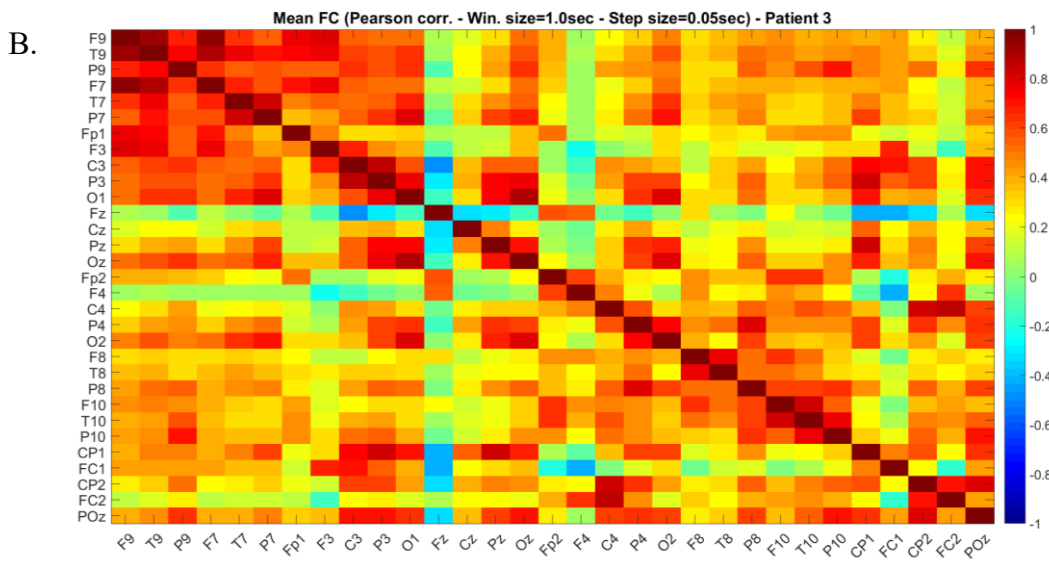
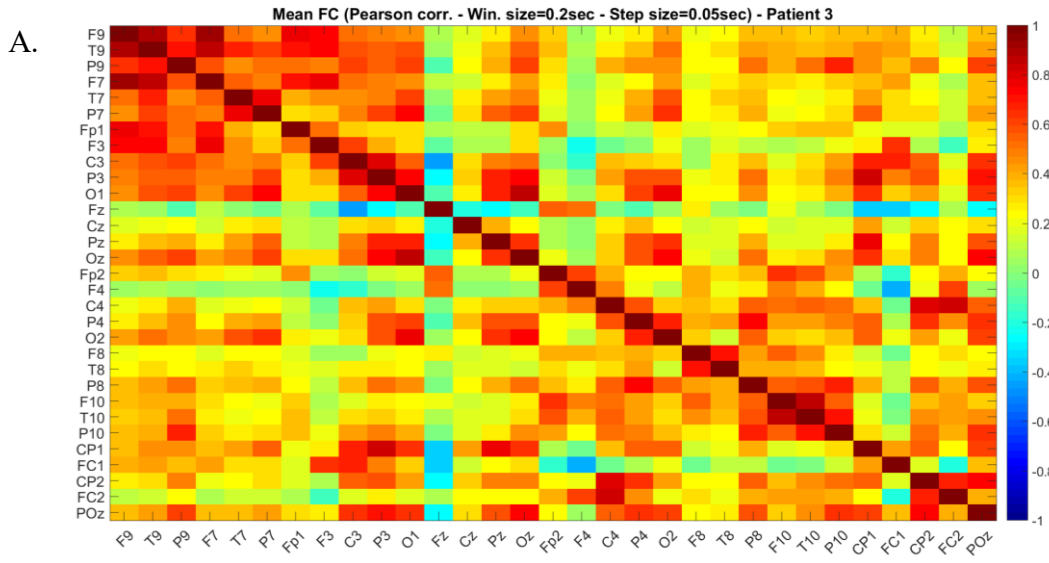




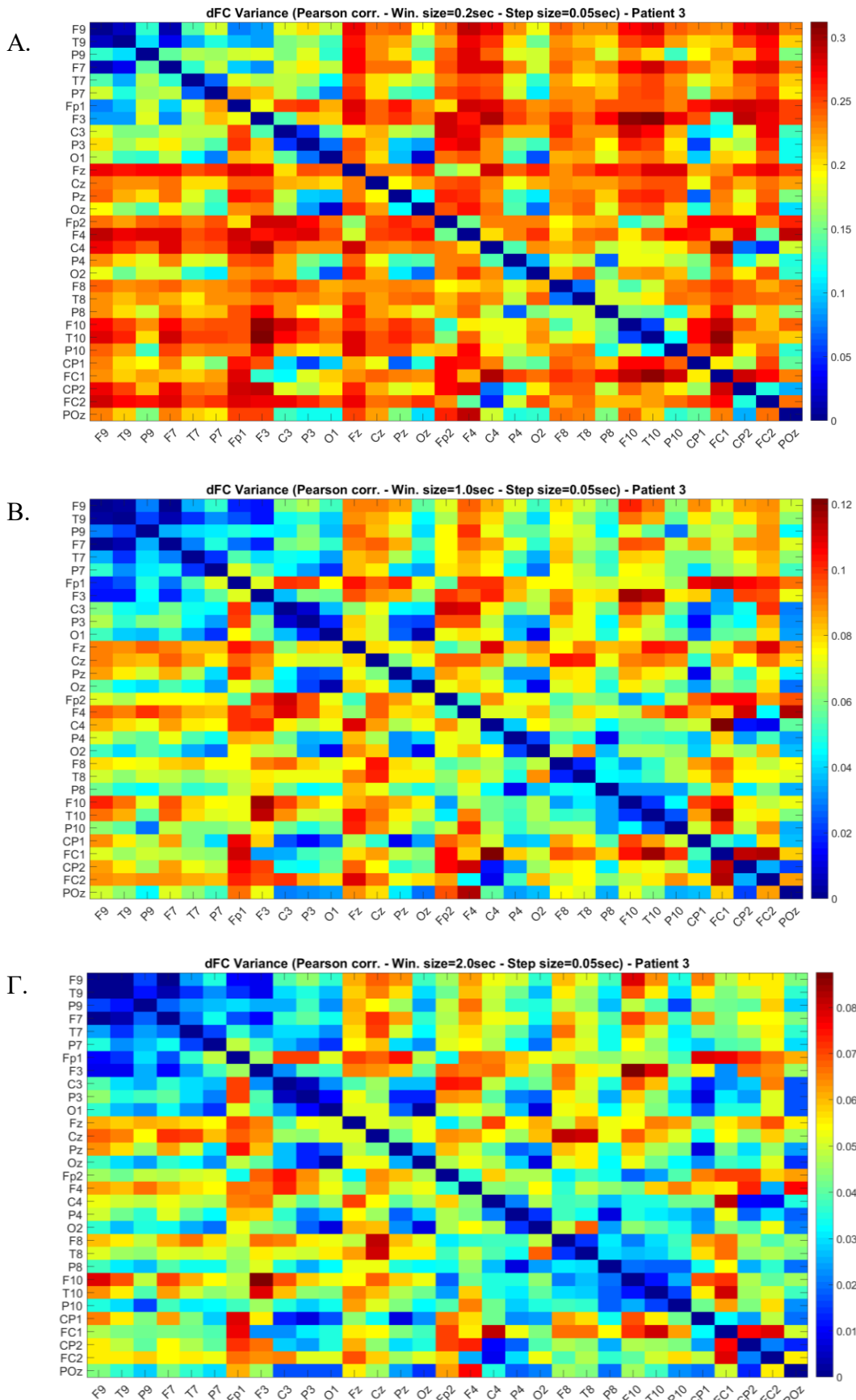
Σχήμα 4.3: Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων για κάθε μπάντα συχνοτήτων στον ασθενή 3 (Α. δέλτα, Β. θήτα, Γ. άλφα, Δ. βήτα, Ε. γάμμα).

#### 4.4.2 Μελέτη δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας

Για τη μελέτη της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας χρησιμοποιήθηκε η τεχνική του κυλιόμενου παραθύρου. Στα δεδομένα εφαρμόστηκε ένα τετραγωνικό χρονικό παράθυρο σταθερού μήκους. Εξετάστηκαν συνολικά 10 μήκη παραθύρου για κάθε καταγραφή, από 0.2s μέχρι 2.0s με σταθερό βήμα αύξησης 0.2s (0.2s, 0.4s, ..., 2.0s). Το βήμα μετακίνησης του χρονικού παραθύρου σε όλες τις περιπτώσεις ήταν 0.05s. Έτσι, για κάθε μήκος παραθύρου προέκυψε ένα διάνυσμα δυσδιάστατων πινάκων που παρουσίαζε τη δυναμική συμπεριφορά των γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ των καναλιών κάθε καταγραφής σε σχέση με το χρόνο. Για κάθε τέτοιο διάνυσμα υπολογίστηκαν η μέση τιμή και η διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης. Στα σχήματα 4.5 και 4.6 εμφανίζονται τα αποτελέσματα για τον ασθενή 3 για τρία από τα μήκη παραθύρου που εξετάστηκαν (0.2s, 1.0s και 2.0s). Στο Παράρτημα (υπο-ενότητα II) παρουσιάζονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τους ασθενείς 6, 7 και 8.



Σχήμα 4.4: Μέση τιμή των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 3. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s.



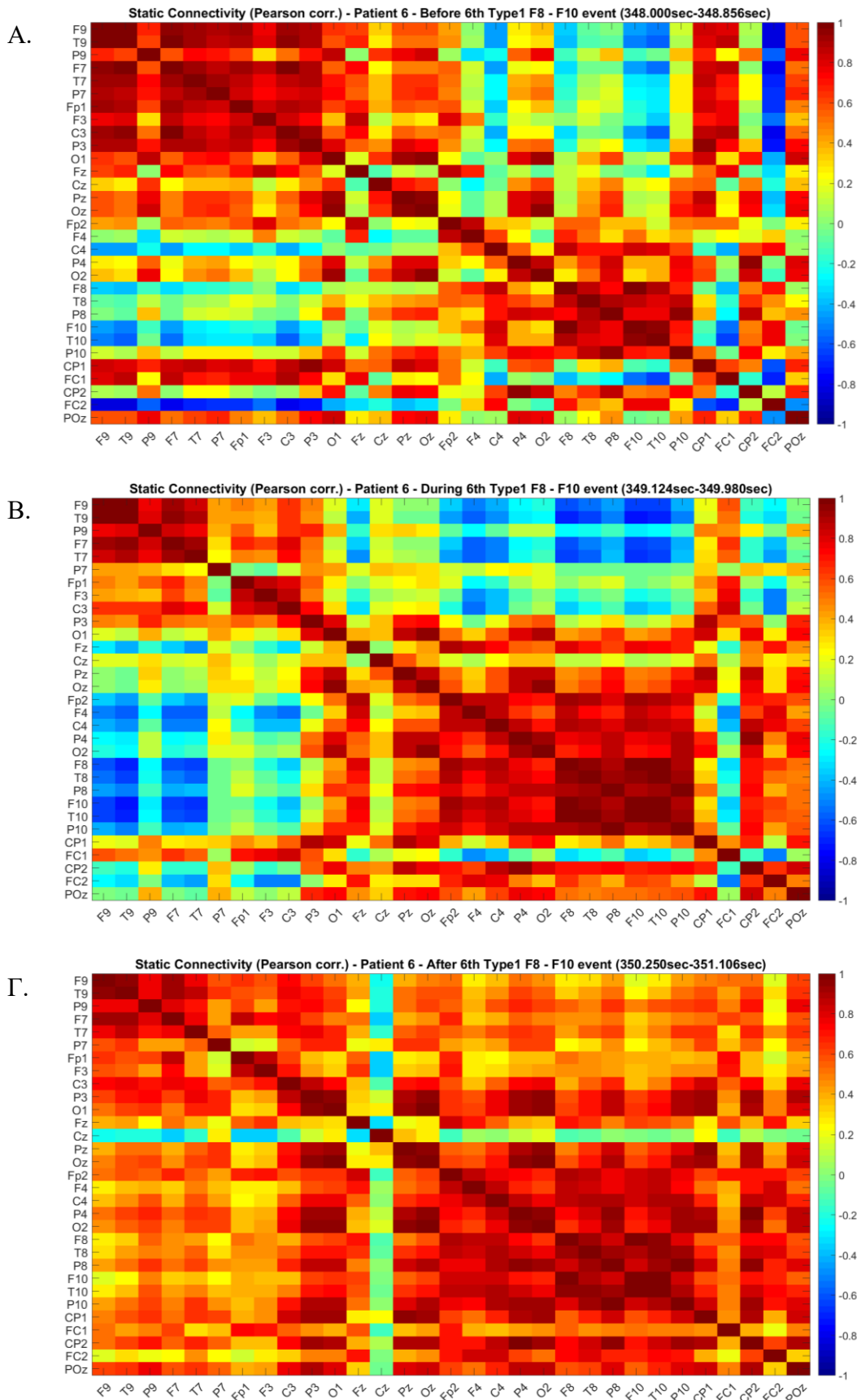
Σχήμα 4.5: Διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 3. Μήκος παραθύρου: A. 0.2s, B. 1.0s, Γ. 2.0s.

#### **4.4.3 Μελέτη στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας σε επισημασμένες ομάδες IEDs των ΗΕΓ καταγραφών και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων**

Η ανάλυση σε αυτή την περίπτωση επικεντρώθηκε σε επιλεγμένες ομάδες IEDs από τις ΗΕΓ καταγραφές των ασθενών, τα οποία επισημάνθηκαν από τον ειδικό νευρολόγο. Στόχος ήταν η μελέτη των γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ των καναλιών σε τρεις χρονικές περιόδους, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την εμφάνιση κάθε IED ίδιας ομάδας, καθώς και η εύρεση των στατιστικών διαφορών στις συσχετίσεις μεταξύ αυτών των περιόδων.

Από κάθε ασθενή επιλέχθηκε μια συγκεκριμένη ομάδα για την ανάλυση, εκτός από τον ασθενή 3 από τον οποίο επιλέχθηκαν δύο ομάδες IEDs. Στον ασθενή 6 οι μεσοκρισικές εκφορτίσεις της ομάδας που επιλέχθηκε εντοπίζονται κυρίως στη δεξιά πρόσθια κροταφική περιοχή (ηλεκτρόδια F8 και F10). Στον ασθενή 7 οι IEDs που μελετήθηκαν ανιχνεύονται από την αριστερή κατώτερη κροταφική αλυσίδα και κυρίως τα ηλεκτρόδια F9 και T9. Αντίστοιχα, για τον ασθενή 8 οι IEDs που επιλέχθηκαν εντοπίζονται στο δεξί ημισφαίριο του εγκεφάλου στο μετωπιαίο λοβό (ηλεκτρόδια Fp2 και F4). Τέλος, στον ασθενή 3 η πρώτη ομάδα που επιλέχθηκε αφορά μεσοκρισικές εκφορτίσεις στην δεξιά οπίσθια κατώτερη κροταφική περιοχή και στο δεξί μέρος του ινιακού λοβού (ηλεκτρόδια T10, P10 και O2). Όλες οι πιο πάνω ομάδες είχαν ως κοινά χαρακτηριστικά την πολύ περιορισμένη εξάπλωση των εκφορτίσεων σε κοντινά ηλεκτρόδια της εκάστοτε καταγραφής και τη σχετικά μικρή χρονική διάρκεια των συμβάντων (μέχρι περίπου 3s). Η δεύτερη ομάδα που επιλέχθηκε στον ασθενή 3 διαφέρει από τις προηγούμενες, καθώς οι μεσοκρισικές εκφορτίσεις που εμφανίζονται εξαπλώνονται και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου σε όλα τα ηλεκτρόδια της καταγραφής. Επίσης, σε πολλές περιπτώσεις η εμφάνιση των IEDs είναι συνεχόμενη, δημιουργώντας μια αλυσίδα μεσοκρισικών εκφορτίσεων μεγάλης διάρκειας (μέχρι και το 1 λεπτό περίπου). Τέτοιες περιπτώσεις λήφθηκαν στην ανάλυση από ένα χρονικό παράθυρο.

Αφού έγινε η επιλογή των ομάδων, για κάθε IED ξεχωριστά μελετήθηκε η στατική λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των καναλιών. Η μελέτη έγινε για τρεις χρονικές περιόδους: πριν από την εμφάνιση ενός IED, κατά τη διάρκεια εμφάνισής του στην καταγραφή και μετά από την εμφάνισή του. Το χρονικό παράθυρο που χρησιμοποιήθηκε είχε διάρκεια ίση με τη χρονική διάρκεια εμφάνισης του εκάστοτε μεσοκρισικού συμβάντος που διερευνήθηκε και ήταν ίδιο και για τις τρεις περιόδους, όπου αυτό ήταν δυνατό. Για κάθε περίοδο υπολογίστηκαν οι γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των καταγεγραμμένων σημάτων με τη χρήση του συντελεστή Pearson. Ένα τέτοιο παράδειγμα φαίνεται στο σχήμα 4.7 για τον ασθενή 6. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για τις πέντε μπάντες συχνοτήτων σε κάθε IED ξεχωριστά.



Σχήμα 4.6: Γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών κατά τις τρεις χρονικές περιόδους μελέτης του βου IED της ομάδας που εξετάζεται στον ασθενή 6. Περίοδοι: A. Before, B. During και Γ. After.

Έπειτα, ακολούθησε η στατιστική ανάλυση των πιο πάνω αποτελεσμάτων. Στόχος της στατιστικής ανάλυσης ήταν η εύρεση των στατιστικών διαφορών στις γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών της εκάστοτε ΗΕΓ καταγραφής για τα ανά δύο ζεύγη των χρονικών περιόδων που εξετάζονται σε κάθε ομάδα IEDs. Για κάθε ομάδα IEDs ξεχωριστά ακολουθήθηκε η πιο κάτω διαδικασία:

- 1) Αρχικά έγινε η συγκέντρωση των συντελεστών συσχέτισης από όλες τις χρονικές περιόδους (Before, During, After) σε τρία χωριστά διανύσματα πινάκων συνδεσιμότητας, ένα για κάθε περίοδο.
- 2) Για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων κάθε διανύσματος έγινε έλεγχος αν οι αντίστοιχοι συντελεστές συσχέτισης ακολουθούν κανονική κατανομή. Για τον πιο πάνω έλεγχο εφαρμόστηκε το one – sample Kolmogorov – Smirnov test [63]. Αυτό το test είναι μια μη – παραμετρική διαδικασία στατιστικού ελέγχου, η οποία συγκρίνει τη συνάρτηση κατανομής πιθανότητας ενός δείγματος με μια προκαθορισμένη θεωρητική κατανομή (στην περίπτωσή μας την κανονική κατανομή) ώστε βάσει κάποιου επιπέδου σημαντικότητας να αποφανθεί αν το δείγμα ακολουθεί προσεγγιστικά τη θεωρητική κατανομή. Το επίπεδο σημαντικότητας στον πιο πάνω έλεγχο ορίστηκε στο 5%.
- 3) Ακολούθησε η σύγκριση των συντελεστών συσχέτισης ανά ζεύγη χρονικών περιόδων (Before – During, During – After και Before – After) για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς μεταξύ των στατιστικών παραμέτρων των δύο δειγμάτων. Για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, αν τα δεδομένα και των δύο χρονικών περιόδων ακολουθούσαν κανονική κατανομή σύμφωνα με τον έλεγχο του βήματος 2, τότε για τη σύγκριση χρησιμοποιείτο ο έλεγχος Student – t δύο δειγμάτων (two – samples t – test). Σε αυτό τον έλεγχο η στατιστική συνάρτηση ακολουθεί την κατανομή Student – t (ή απλά t) όταν ισχύει η μηδενική υπόθεση, δηλαδή:

$$T = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \sim t_{n_1+n_2-2} \quad (4.4)$$

όπου  $\bar{x}$  και  $\bar{y}$  είναι οι δειγματικοί μέσοι των δύο πληθυσμών,  $n_1$  και  $n_2$  τα μεγέθη των δειγμάτων,  $t_{n_1+n_2-2}$  η t – κατανομή με  $n_1+n_2-2$  βαθμούς ελευθερίας και

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad (4.5)$$

μια εκτιμήτρια της κοινής διασποράς  $\sigma^2$  των δύο πληθυσμών με βάση και τα δύο δείγματα [55]. Αν τουλάχιστον ένα από τα δείγματα δεν ακολουθούσε την κανονική κατανομή, τότε ο έλεγχος γινόταν με το Wilcoxon rank – sum test [64]. Το Wilcoxon rank – sum test αποτελεί ένα μη – παραμετρικό στατιστικό έλεγχο ο οποίος εξετάζει αν δύο ανεξάρτητα δείγματα επιλέχθηκαν από πληθυσμούς που έχουν την ίδια κατανομή. Για την εφαρμογή αυτού του ελέγχου τα δεδομένα και από τα δύο δείγματα τοποθετούνται σε μια ομάδα ταξινομημένα, όπου κάθε δεδομένο έχει ένα βαθμό κατάταξης. Η στατιστική συνάρτηση προκύπτει ως το άθροισμα των βαθμών κατάταξης για τα δεδομένα του ενός από τα δύο δείγματα. Αν το άθροισμα είναι πολύ μεγάλο ή πολύ μικρό με βάση τα συνολικά δεδομένα, τότε υπάρχουν ενδείξεις εναντίον της μηδενικής υπόθεσης. Ανεξάρτητα από τον έλεγχο που χρησιμοποιήθηκε, για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων κάθε συνδυασμού χρονικών περιόδων προέκυψε ένα p – value.

- 4) Λόγω των πολλών στατιστικών ελέγχων που γίνονται ανά ζεύγος χρονικών περιόδων έπρεπε να γίνει προσαρμογή στα p – values. Όταν γίνονται πολλοί ανεξάρτητοι έλεγχοι σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$  για τον καθένα, η πιθανότητα λανθασμένης απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης σε έναν τουλάχιστον από αυτούς είναι πολύ μεγάλη. Ένας τρόπος αντιμετώπισης αυτού του προβλήματος είναι ο έλεγχος του False Discovery Rate (FDR) [65]. Έστω ότι γίνεται έλεγχος για  $m$  μηδενικές υποθέσεις από τις οποίες οι  $m_0$  είναι αληθείς. Με  $R$  συμβολίζεται ο αριθμός των υποθέσεων που απορρίφθηκαν και αποτελεί μια παρατηρήσιμη τυχαία μεταβλητή. Στον πίνακα 4.1 συνοψίζονται όλες οι πιθανές περιπτώσεις τυχαίων μεταβλητών που προκύπτουν από τον έλεγχο πολλαπλών μηδενικών υποθέσεων.

Πίνακας 4.1: Ο αριθμός των σφαλμάτων που προκύπτουν από τον έλεγχο  $m$  μηδενικών υποθέσεων.

	Δεκτές $H_0$	Απορριπτές $H_0$	Σύνολο
Αληθείς $H_0$	U	V (Σφάλμα τύπου I)	$m_0$
Ψευδείς $H_0$	T (Σφάλμα τύπου II)	S	$m - m_0$
	$m - R$	R	$m$

Το ποσοστό των εσφαλμένων απορρίψεων της μηδενικής υπόθεσης μπορεί να υπολογιστεί από την τυχαία μεταβλητή:

$$Q = \frac{V}{V + S} = \frac{V}{R} \quad (4.6)$$

Επειδή οι τυχαίες μεταβλητές  $V$ ,  $S$ ,  $T$  και  $U$  είναι μη παρατηρήσιμες, και η  $Q$  αποτελεί μια μη – παρατηρήσιμη τυχαία μεταβλητή. Έτσι, ως FDR ορίζεται η αναμενόμενη τιμή της τυχαίας μεταβλητής  $Q$ , δηλαδή:

$$FDR = Q_e = E(Q) = E\left(\frac{V}{V + S}\right) = E\left(\frac{V}{R}\right) \quad (4.7)$$

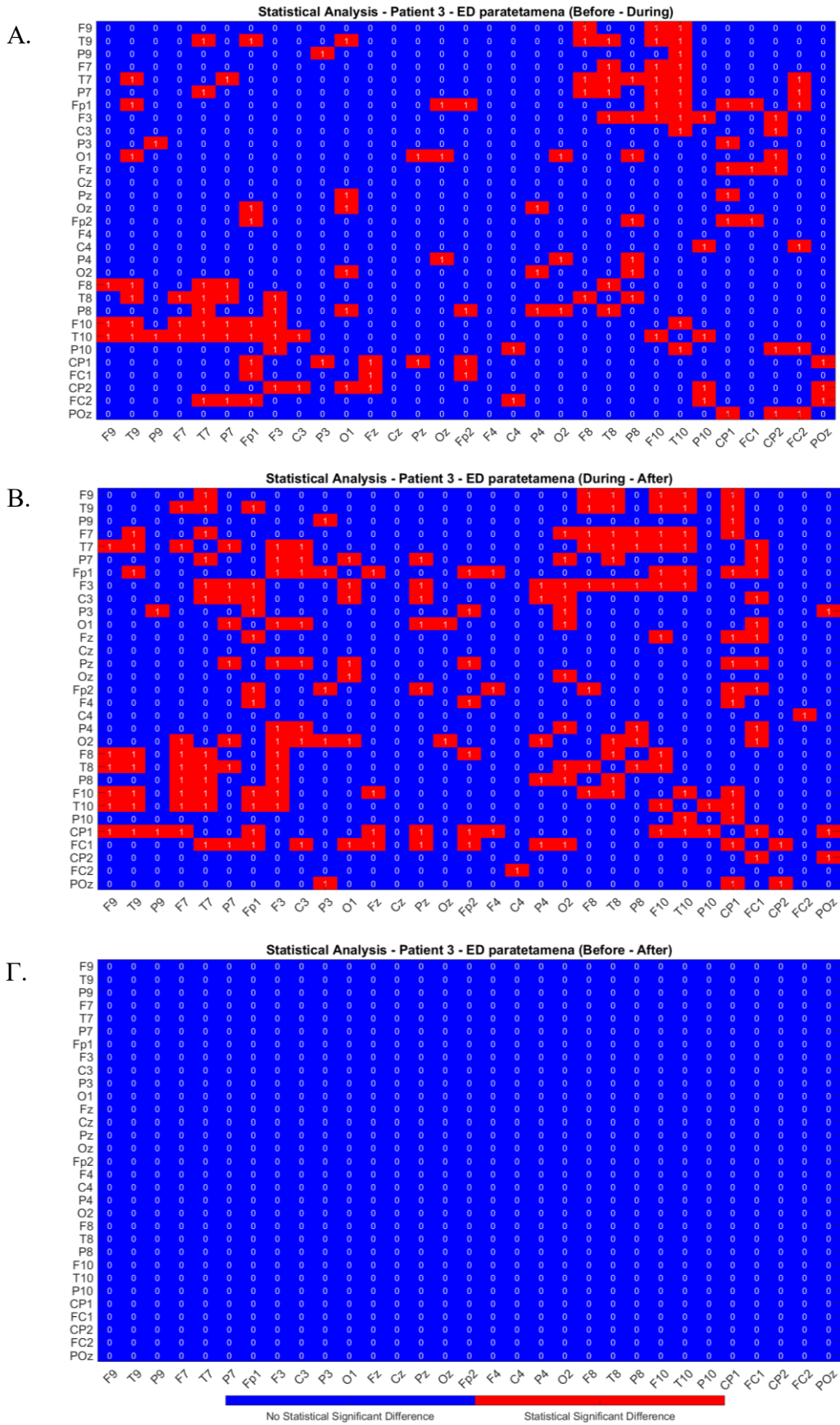
Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο του FDR είναι η διαδικασία των Benjamini – Hochberg [65]. Σύμφωνα με αυτή, από τον έλεγχο  $m$  μηδενικών υποθέσεων προκύπτουν τα αντίστοιχα  $p$  – values  $P_1, P_2, \dots, P_m$ . Οι τιμές αυτές αναδιατάσσονται από τη μικρότερη στη μεγαλύτερη  $P_{(1)} \leq P_{(2)} \leq \dots \leq P_{(m)}$ . Αν με  $k$  συμβολίζεται το μεγαλύτερο  $i$  για το οποίο ισχύει

$$P_{(i)} \leq \frac{i}{m} \alpha^* \quad (4.8)$$

όπου  $\alpha^*$  το επίπεδο σημαντικότητας στο οποίο ελέγχεται το FDR, τότε απορρίπτονται όλες οι υποθέσεις  $H_{(i)}$  με  $i=1, 2, \dots, k$ . Στην προκειμένη περίπτωση το επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha^*$  ορίστηκε στο 5%.

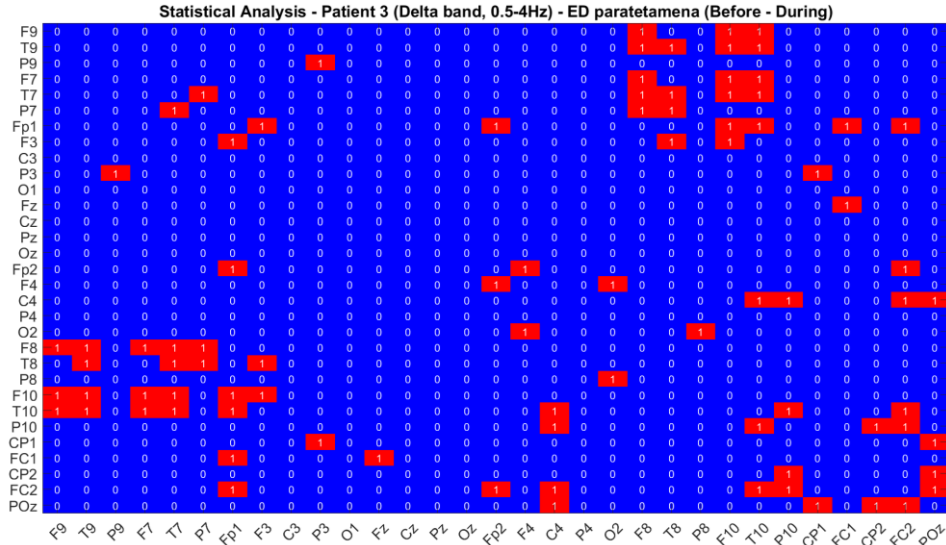
Στα σχήματα 4.8 – 4.13 φαίνονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή της πιο πάνω διαδικασίας στην ομάδα με τη συνεχόμενη εμφάνιση IEDs στον ασθενή 3. Τα αποτελέσματα αφορούν όλο το εύρος συχνοτήτων (0.5 – 60Hz) αλλά και τις πέντε μπάντες συχνοτήτων ξεχωριστά. Με κόκκινο χρώμα επισημαίνονται τα ζεύγη ηλεκτροδίων όπου οι γραμμικές συσχετίσεις έχουν σημαντική στατιστική διαφορά.



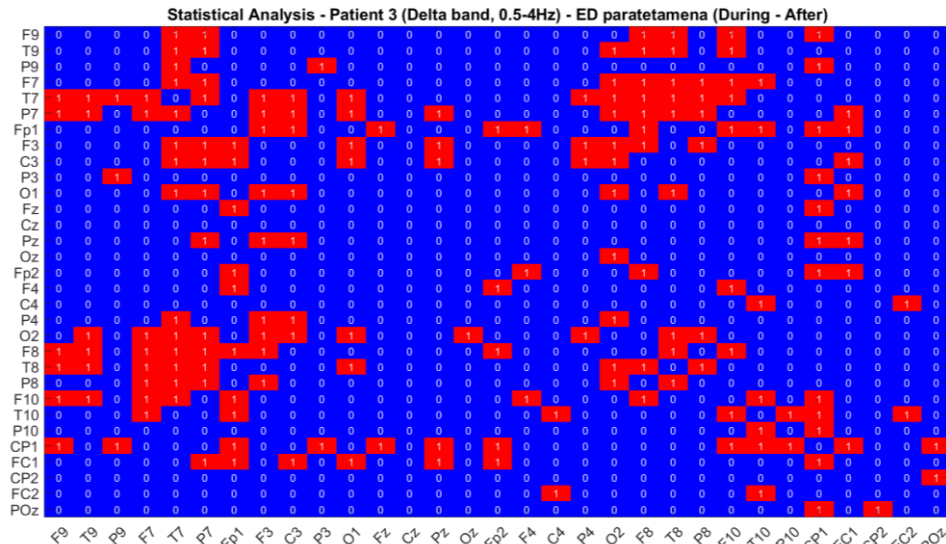


Σχήμα 4.7: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (όλο το εύρος συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: Α. Before – During, Β. During – After, Γ. Before – After.

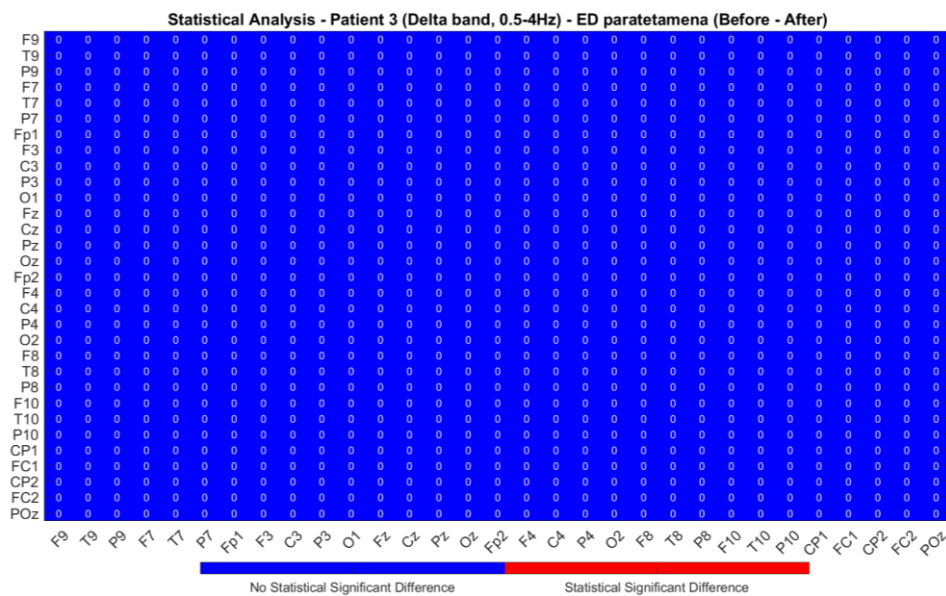
A.



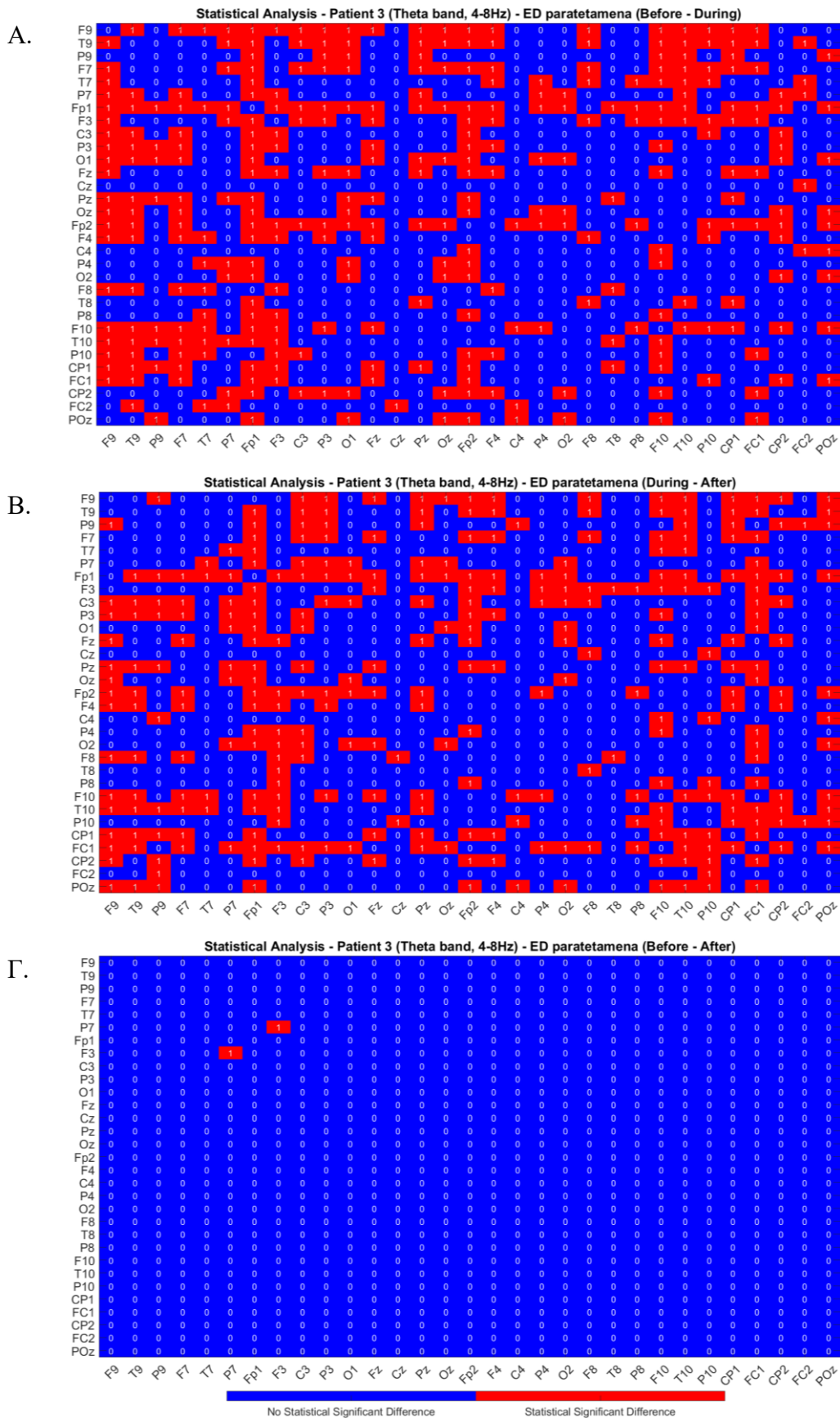
B.



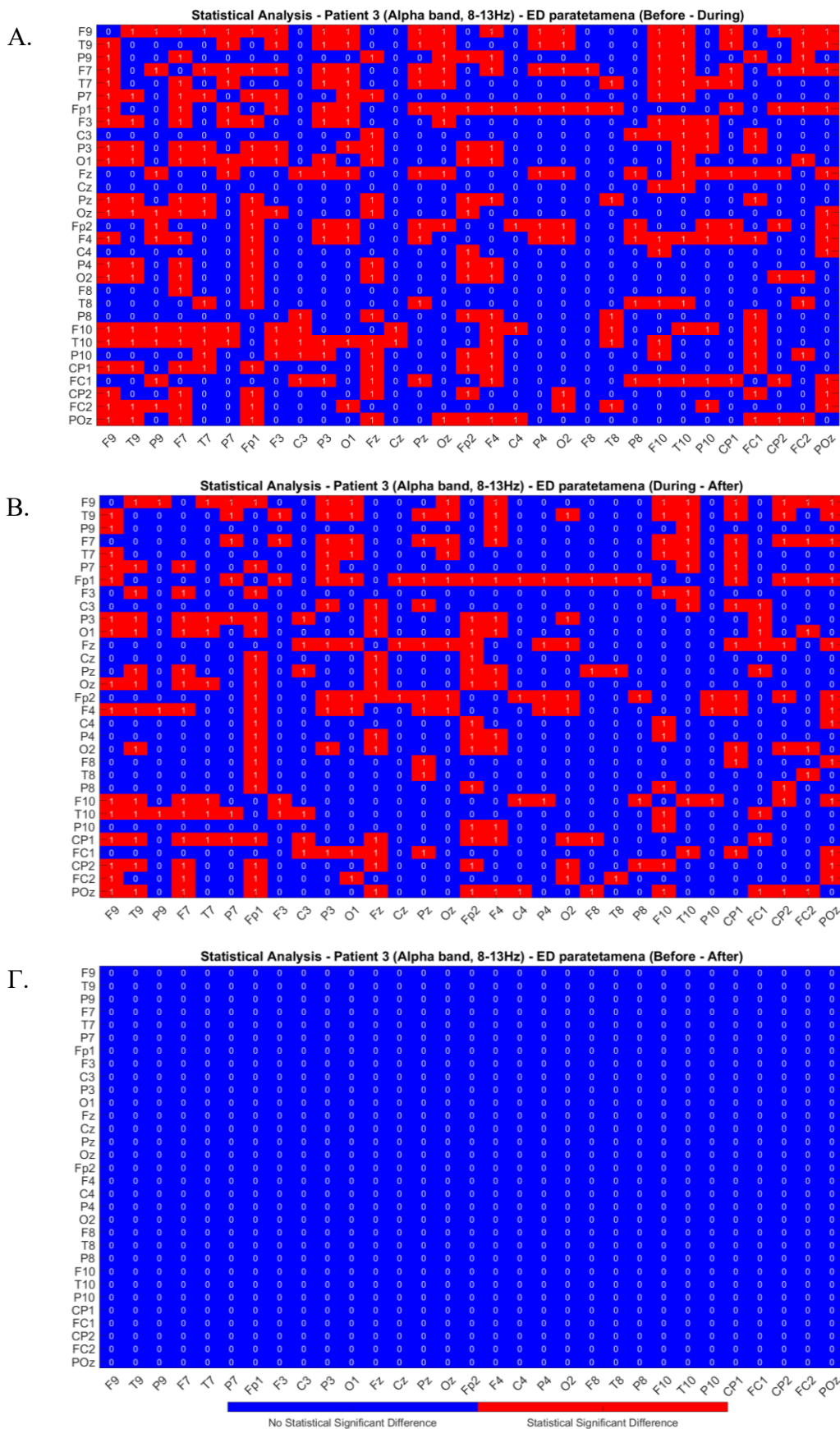
Γ.



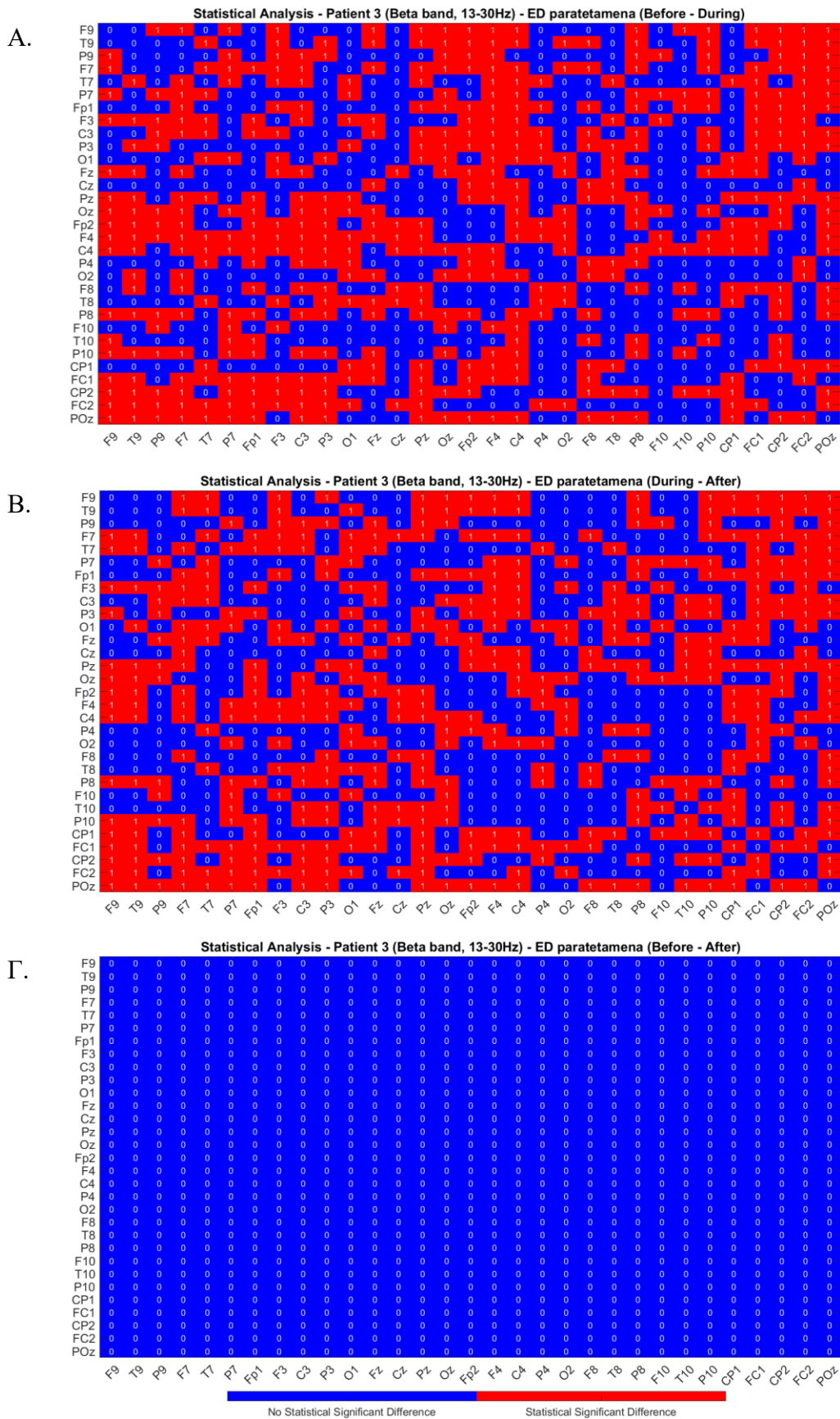
Σχήμα 4.8: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Δέλτα μπάντα συχνότητας). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



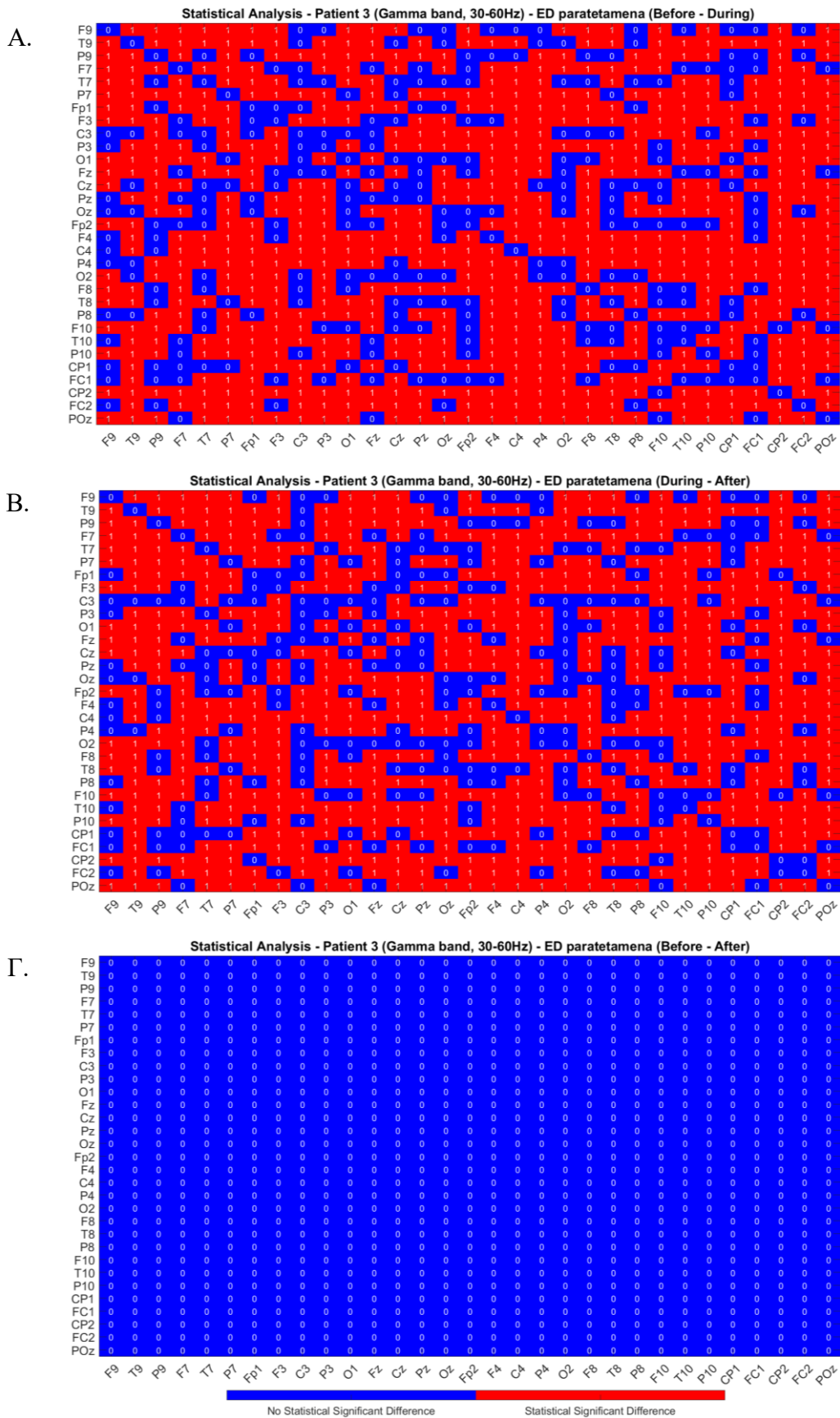
Σχήμα 4.9: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Θήτα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



Σχήμα 4.10: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Άλφα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



Σχήμα 4.11: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Βήτα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



Σχήμα 4.12: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την ομάδα συνεχόμενων IEDs του ασθενή 3 (Γάμμα μπάντα συχνότητας). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.

Από τη στατιστική ανάλυση στη δεύτερη ομάδα IEDs του ασθενή 3 που εξετάστηκε (ηλεκτρόδια T10, P10 και O2), δεν προέκυψαν στατιστικές διαφορές στις γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών της καταγραφής σε κανένα ζεύγος χρονικών περιόδων, τόσο από την εξέταση όλου του εύρους συχνοτήτων όσο και από την εξέταση κάθε μπάντας συχνοτήτων ξεχωριστά. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τους ασθενείς 6, 7 και 8 βρίσκονται στο Παράρτημα. Από αυτά παραλείφθηκαν τα αποτελέσματα των ασθενών για τις μπάντες συχνοτήτων στις οποίες δεν προέκυψε κάποια στατιστική διαφορά στις γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών σε κανένα ζεύγος χρονικών περιόδων.





## Κεφάλαιο 5

# Συμπεράσματα Διπλωματικής Εργασίας

## 5.1 Αξιολόγηση Αποτελεσμάτων – Συμπεράσματα

Η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως αντικείμενο τη μελέτη της λειτουργικής εγκεφαλικής συνδεσιμότητας χρησιμοποιώντας δεδομένα μεσοκρισικών ΗΕΓ από επιληπτικούς ασθενείς. Αρχικά μελετήθηκε η βιβλιογραφία σχετικά με τα βασικά χαρακτηριστικά της επιληψίας και τη συμβολή του ΗΕΓ στην παρακολούθηση των επιληπτικών ασθενών, καθώς και για τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου και τον τρόπο με τον οποίο αυτή επηρεάζεται στα επιληπτικά άτομα. Χρησιμοποιώντας κάποιες από τις μεθόδους που μελετήθηκαν έγινε η ανάλυση των δεδομένων που λήφθηκαν από μια ταυτόχρονη εξέταση ΗΕΓ – fMRI με σκοπό την εύρεση των γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ των σημάτων που καταγράφηκαν σε κάθε ΗΕΓ κανάλι. Η ανάλυση αφορούσε τη μελέτη της στατικής και της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, καθώς και τη στατιστική ανάλυση της συνδεσιμότητας σε συγκεκριμένες ομάδες μεσοκρισικών συμβάντων.

Οι πίνακες συσχέτισης που προκύπτουν από την ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας παρέχουν ενδεικτικές πληροφορίες για την τοπολογία των εγκεφαλικών λειτουργικών δικτύων σε καθένα από τους τέσσερις επιληπτικούς ασθενείς που μελετήθηκαν. Τα κανάλια με τις μεγαλύτερες τιμές συσχέτισης (θετικής ή αρνητικής) στους πίνακες αυτούς υποδεικνύουν ποιες περιοχές του εγκεφάλου έχουν τη μεγαλύτερη χρονική εξάρτηση μεταξύ τους στον κάθε ασθενή. Η επέκταση της μελέτης της στατικής συνδεσιμότητας και στις πέντε μπάντες συχνοτήτων καταδεικνύει τις όποιες αλλαγές εμφανίζονται στη συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών δικτύων ανάλογα με την περιοχή συχνοτήτων που εξετάζεται. Επίσης, παρουσιάζει μια γενικότερη εικόνα της ισχύος συνδεσιμότητας των περιοχών του εγκεφάλου.

Και στους τέσσερις ασθενείς η γάμμα μπάντα συχνοτήτων εμφανίζει τη μικρότερη μέση ισχύ συνδεσιμότητας μεταξύ των καναλιών κάθε καταγραφής. Ακόμη, στον ασθενή 7 η βήτα μπάντα συχνοτήτων παρουσιάζει επίσης σχετικά μικρή μέση ισχύ συνδεσιμότητας, ενώ στους ασθενείς 3 και 6 πιο ισχυρές συσχετίσεις καταγράφονται στην περιοχή δέλτα.

Όσον αφορά την ανάλυση της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, η χρήση διαφορετικών μηκών για το κυλιόμενο παράθυρο αποσκοπεί στον έλεγχο της ικανότητας σε κάθε περίπτωση του κυλιόμενου παραθύρου να κωδικοποιήσει τις διακυμάνσεις που υπάρχουν στα δεδομένα, κυρίως από την εμφάνιση των IEDs. Από τα διαγράμματα που προέκυψαν φαίνεται ότι με τη χρήση ενός μικρότερου μήκους παραθύρου ανιχνεύονται αισθητά μεγαλύτερες διακυμάνσεις μεταξύ των καναλιών κάθε καταγραφής. Βέβαια, η χρήση ενός αρκετά μικρού μήκους τετραγωνικού παραθύρου εισάγει ένα σημαντικό ποσοστό θορύβου στα δεδομένα που επηρεάζει τους υπολογισμούς. Επίσης, είναι πιθανό η χρήση σταθερών μηκών να αποτέλεσε κατασταλτικό παράγοντα στην κωδικοποίηση των διακυμάνσεων, ιδιαίτερα στις περιοχές εμφάνισης των IEDs, καθώς ένα τέτοιο παράθυρο δεν μπορεί να ανιχνεύσει πιθανές αλλαγές στις συχνότητες που εμφανίζονται στα σήματα.

Τέλος, πιο σημαντική παρατήρηση από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης στις επιλεγμένες ομάδες των IEDs αποτελεί το γεγονός ότι από τη μελέτη των χρονικών περιόδων πριν και μετά από την εμφάνιση των IEDs κάθε ομάδας (Before – After) στις πλείστες περιπτώσεις δεν προέκυψαν στατιστικές διαφορές στις συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών. Δεν ισχύει το ίδιο για τη σύγκριση κάθε μιας από τις προηγούμενες δύο περιόδους με τις περιόδους εμφάνισης των IEDs (Before – During και During – After), όπου υπήρξαν στατιστικές διαφορές σε αρκετές περιπτώσεις μεταξύ των καναλιών, όπως ήταν αναμενόμενο. Βέβαια, η ύπαρξη ή μη στατιστικής διαφοράς αφορά μόνο τον υπολογισμό των γραμμικών συσχετίσεων μέσω του συντελεστή Pearson. Είναι πιθανό να υπάρχουν στατιστικές διαφορές στις μη – γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών, οι οποίες όμως δεν υπολογίζονται με τις διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν. Ακόμη, η φύση των IEDs όπως και η συχνότητα εμφάνισής τους στην εκάστοτε ΗΕΓ καταγραφή επηρεάζει την εύρεση στατιστικών διαφορών. Ένα μικρό δείγμα μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικό για την εύρεση των στατιστικών διαφορών, όπως στην περίπτωση του ασθενή 3 όπου η μια ομάδα IEDs που εξετάστηκε (ηλεκτρόδια T10, P10 και O2) είχε μόνο 8 συμβάντα στην καταγραφή. Επίσης, σε περιπτώσεις όπου η διάρκεια των IEDs μιας ομάδας είναι μικρή, όπως στον ασθενή 8 (διάρκεια συμβάντων περίπου 0.2s – 0.4s), είναι πιθανό να προκύψουν λανθασμένοι υπολογισμοί για τις συσχετίσεις μεταξύ των καναλιών με άμεση επίδραση στην ακρίβεια της στατιστικής ανάλυσης.

Ως ένα γενικότερο συμπέρασμα μπορούμε να πούμε ότι οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία είναι ικανές να δώσουν σημαντικές πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών, αλλά και τις αλλαγές στη συνδεσιμότητα που προκαλούνται από την εμφάνιση των μεσοκρισικών επιληπτικών εκφορτίσεων. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα των δεδομένων, καθώς και το γεγονός ότι η ανάλυση που έγινε αφορούσε μόνο την εύρεση γραμμικών συσχετίσεων καθιστά αναγκαία τη βελτίωση των υφιστάμενων μεθόδων και την επέκταση της μελέτης και σε άλλες μεθόδους.

## 5.2 Μελλοντικές Βελτιώσεις και Επεκτάσεις

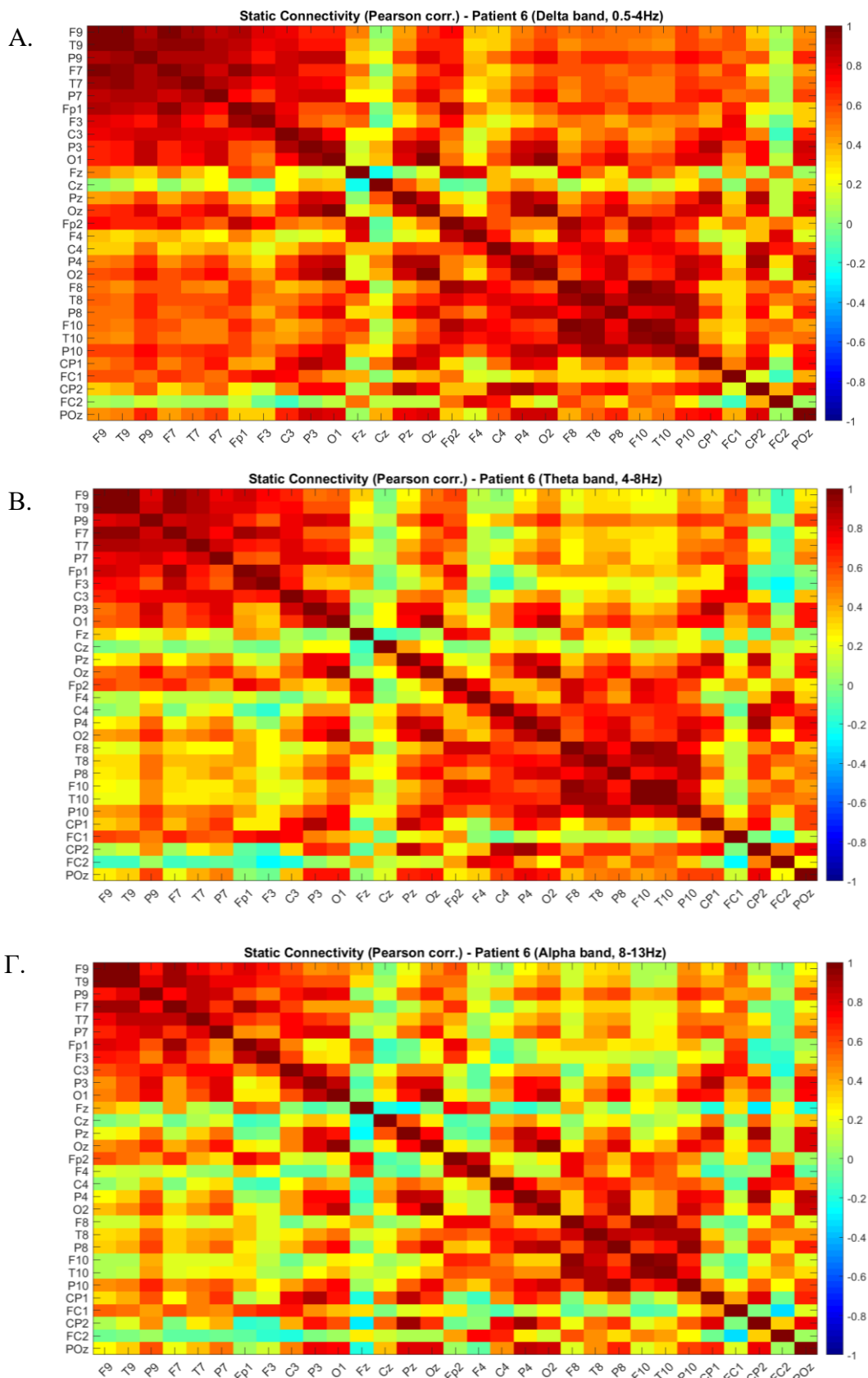
Στην παρούσα διπλωματική εργασία για τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από τέσσερις επιληπτικούς ασθενείς. Η λήψη δεδομένων από περισσότερους ασθενείς θα μπορούσε να δώσει πιο αντιπροσωπευτικά δείγματα για την αποδοτικότητα των μεθόδων που εφαρμόστηκαν. Επιπρόσθετα, για την ανάλυση της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας η χρήση άλλων τύπων χρονικού παραθύρου πέραν του τετραγωνικού, όπως τα παράθυρα Hamming και Gauss, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποφυγή εισαγωγής πρόσθετου θορύβου στα δεδομένα.

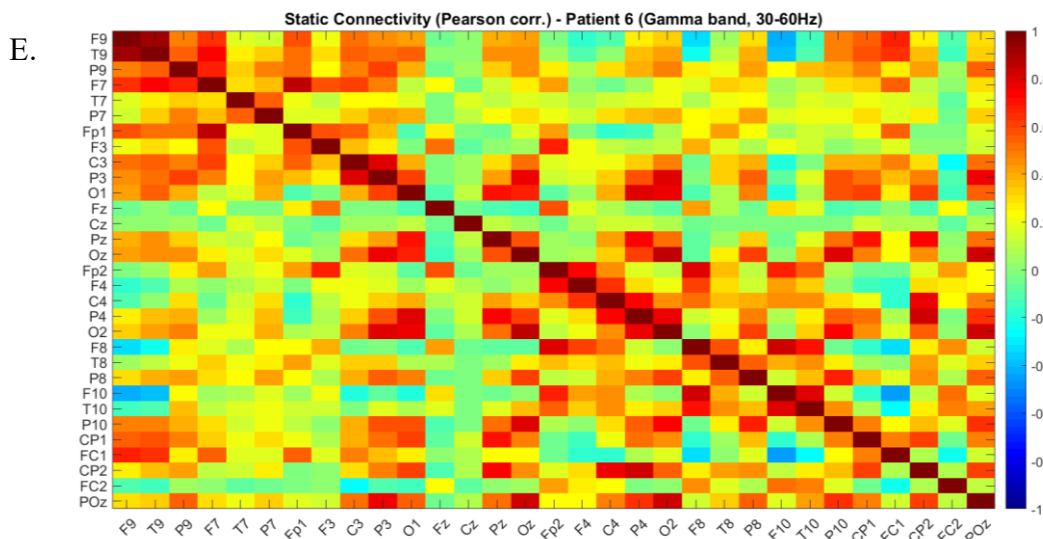
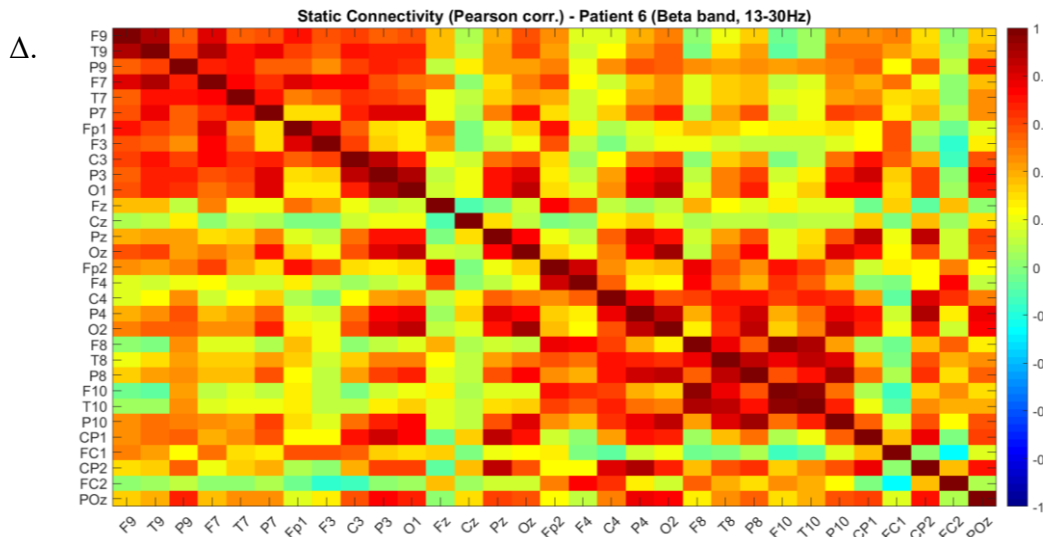
Η έρευνα θα μπορούσε να επεκταθεί με τη χρήση και άλλων μεθόδων που θα αναλύουν τα καταγεγραμμένα σήματα σε πολλαπλές κλίμακες. Για την καλύτερη κωδικοποίηση των διακυμάνσεων των δεδομένων, ιδιαίτερα κατά την εμφάνιση των μεσοκρισικών συμβάντων, η ανάλυση της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας μπορεί να γίνει με τη χρήση μεθόδων που λαμβάνουν υπόψη και τις συχνότητες, όπως η συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων, ή με άλλες μεθόδους προσαρμογής του μήκους του εκάστοτε χρονικού παραθύρου στα δεδομένα που εξετάζονται. Τέλος, στην παρούσα διπλωματική εργασία η ανάλυση περιορίστηκε στις γραμμικές συσχετίσεις. Μια επέκταση της έρευνας και στον υπολογισμό των μη – γραμμικών συσχετίσεων, με την επιλογή μετρικών όπως οι συντελεστές συσχέτισης Spearman και Kendall ή με τη χρήση πιο περίπλοκων μεθόδων όπως ο υπολογισμός της αμοιβαίας πληροφορίας, θα μπορούσε να δώσει περισσότερες πληροφορίες για τη συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών περιοχών σε επιληπτικούς ασθενείς.



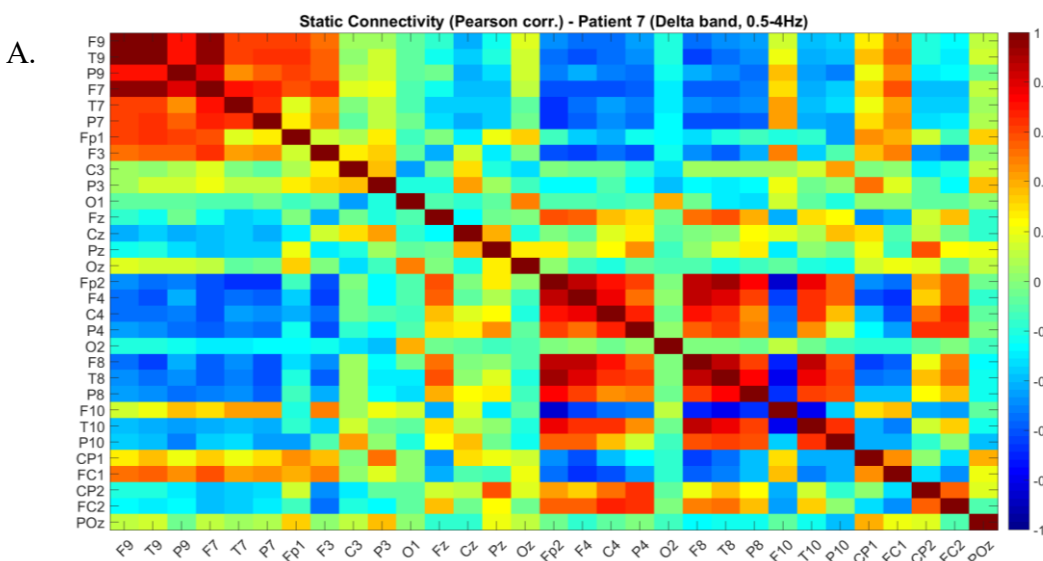
# Παράρτημα

## I. Αποτελέσματα μελέτης στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας (Ασθενείς 6, 7 και 8)

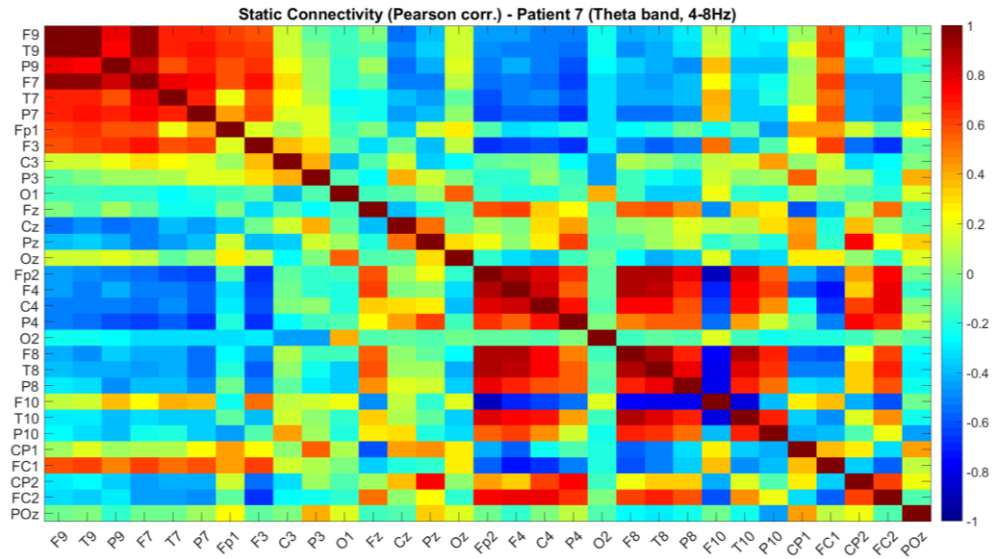




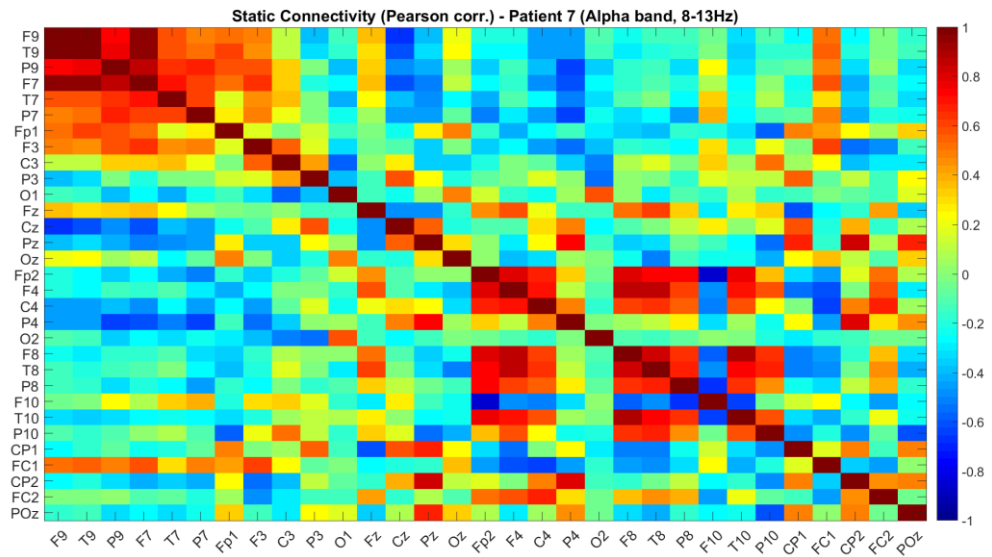
Σχήμα 1.1: Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων για κάθε μπάντα συχνότητας στον ασθενή 6 (Α. δέλτα, Β. θήτα, Γ. άλφα, Δ. βήτα, Ε. γάμμα).



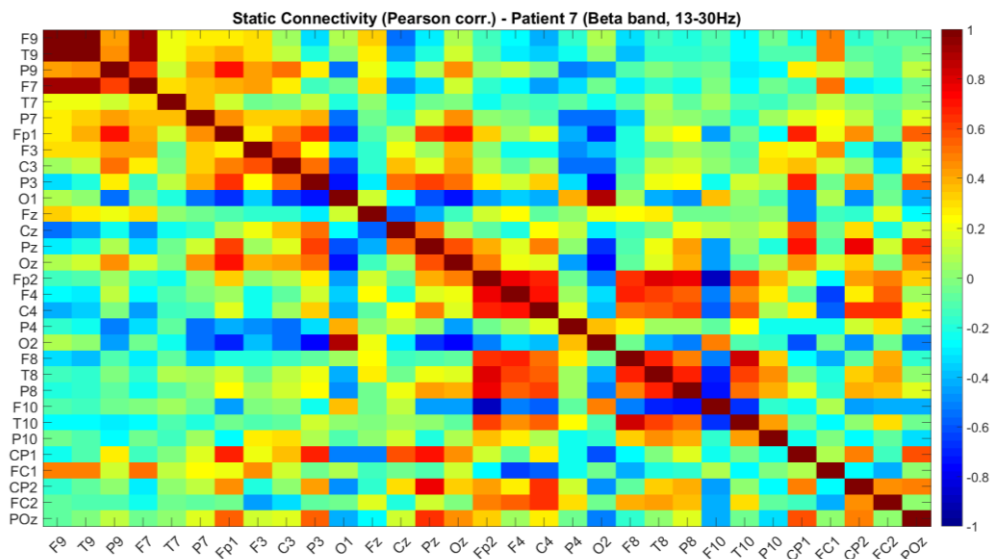
B.

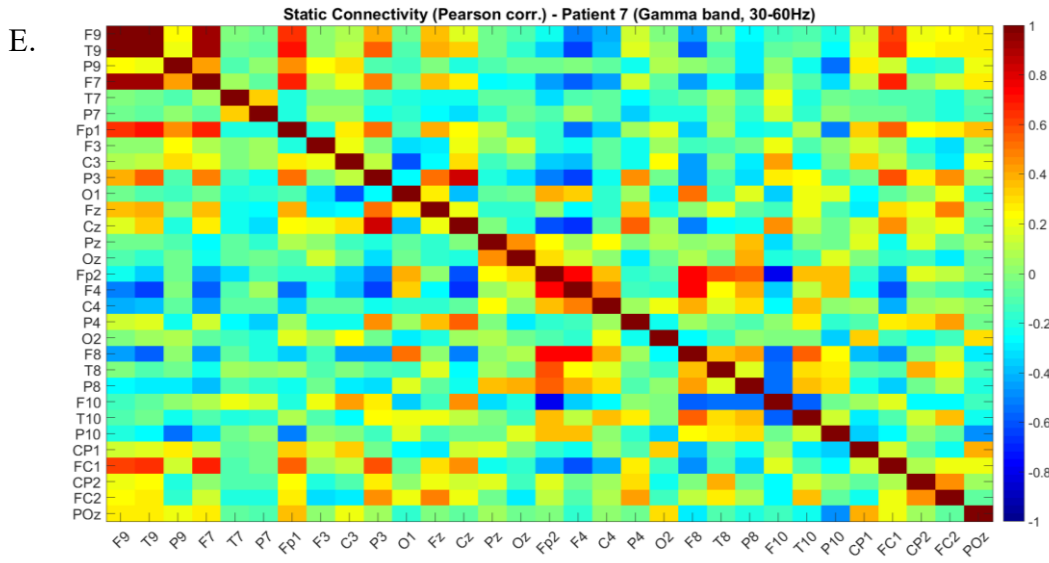


Γ.

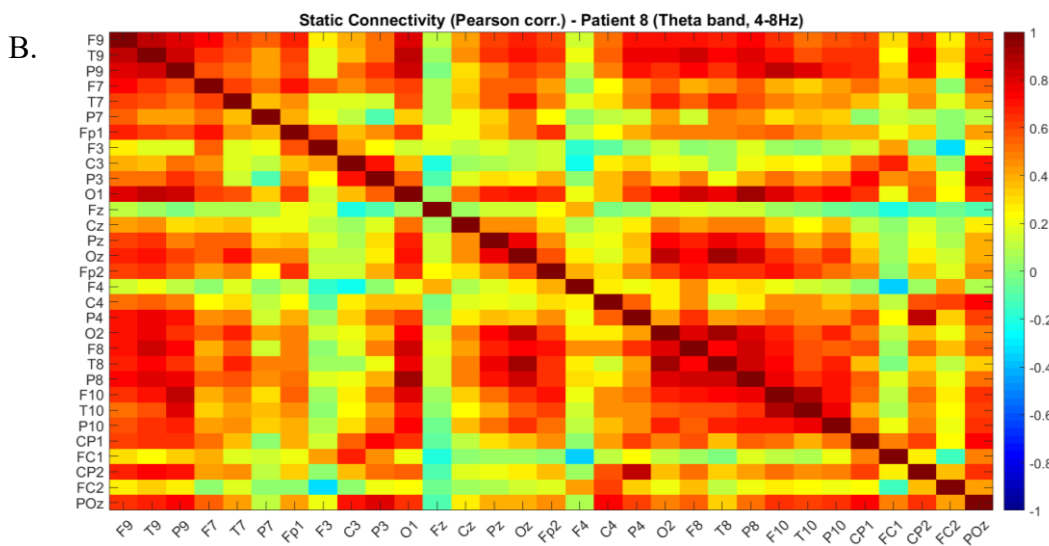
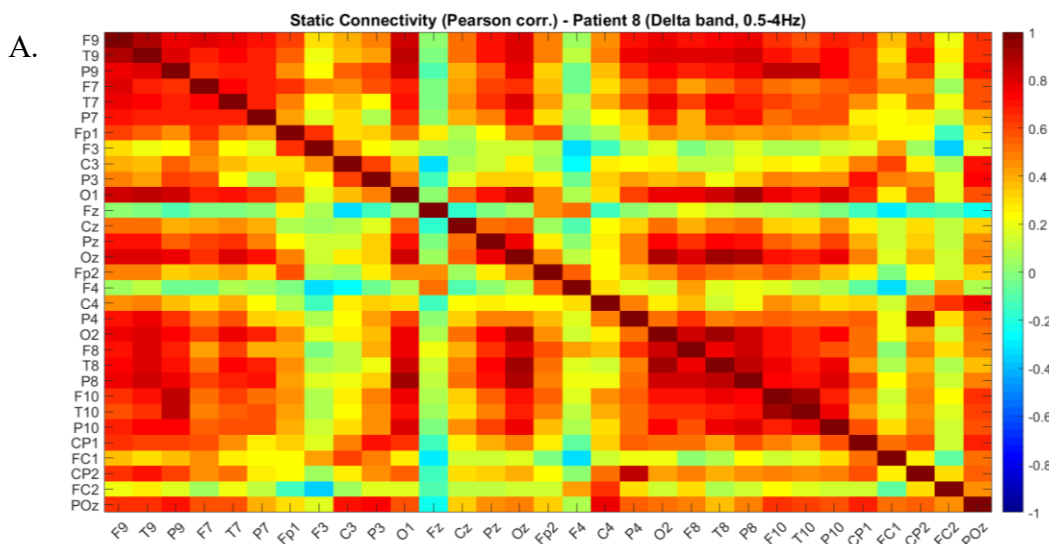


Δ.

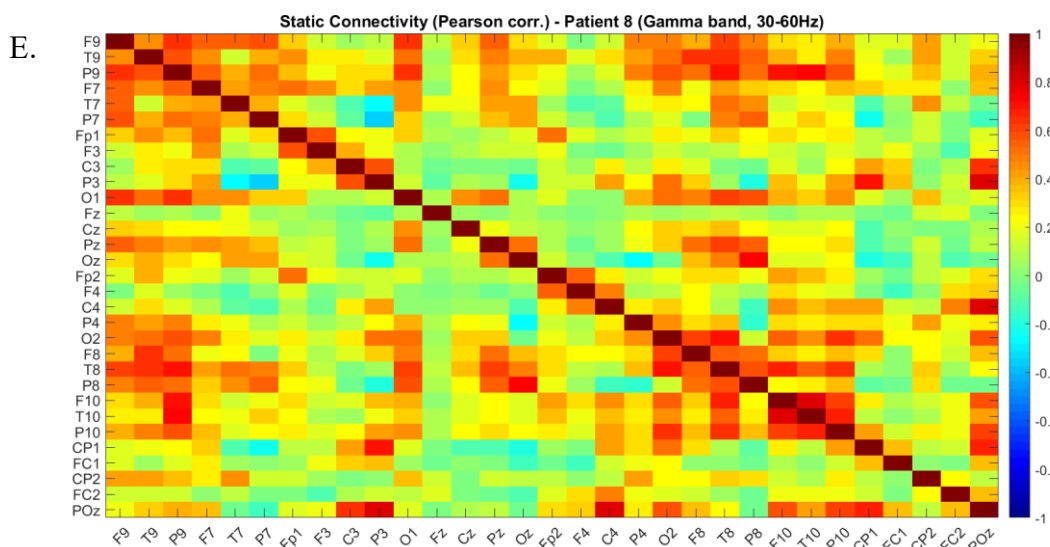
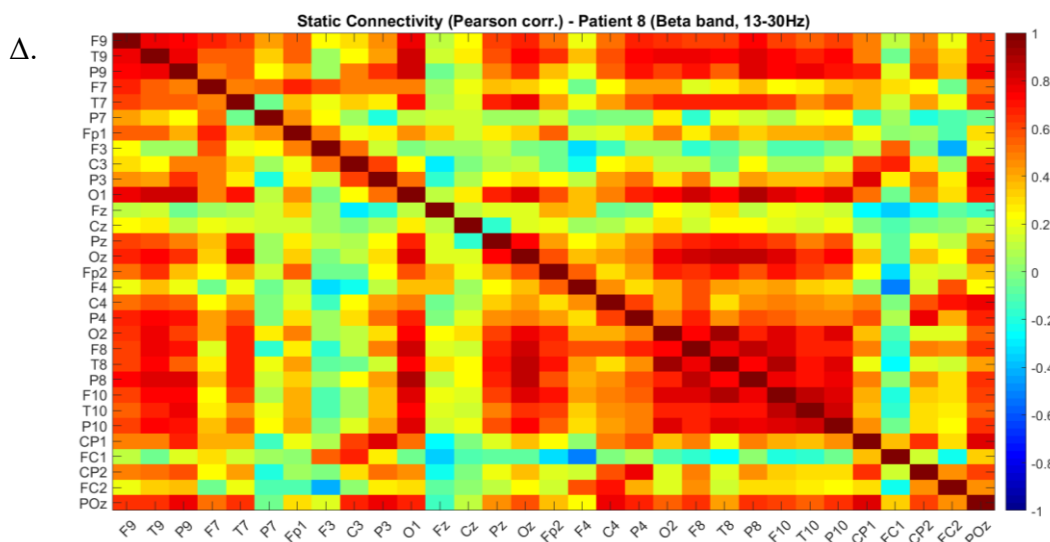
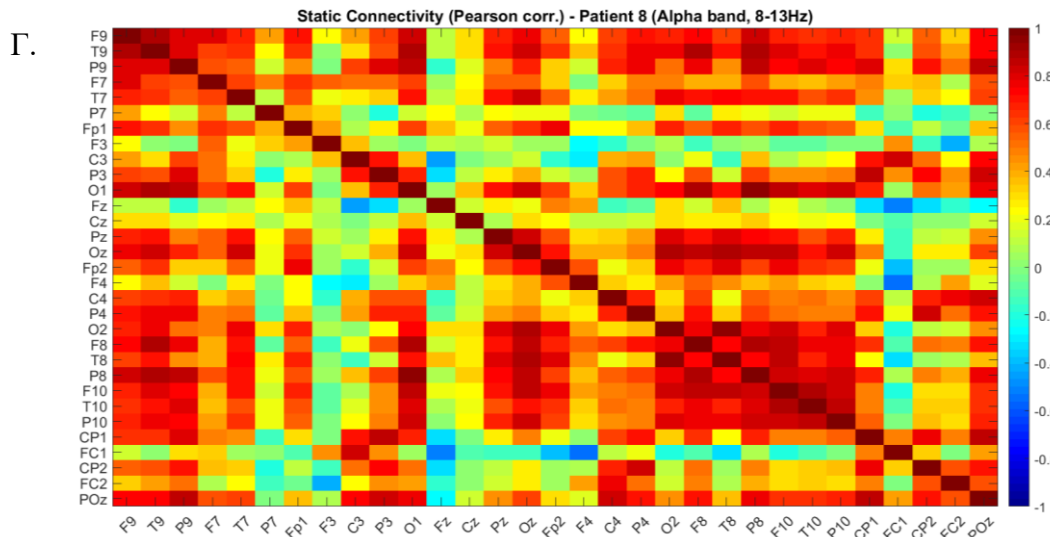




Σχήμα 1.2: Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων για κάθε μπάντα συχνοτήτων στον ασθενή 7 (Α. δέλτα, Β. θήτα, Γ. άλφα, Δ. βήτα, Ε. γάμμα).

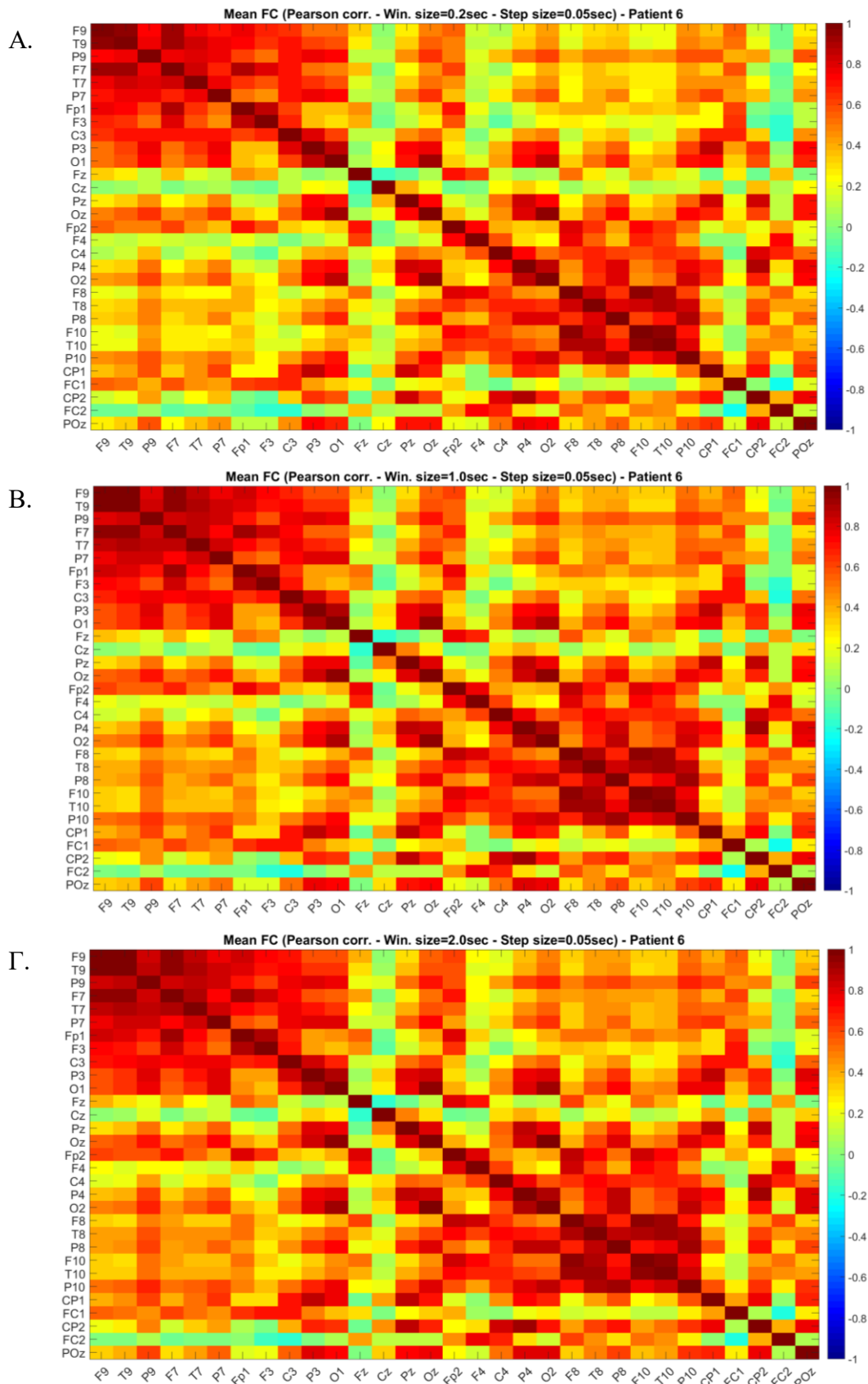




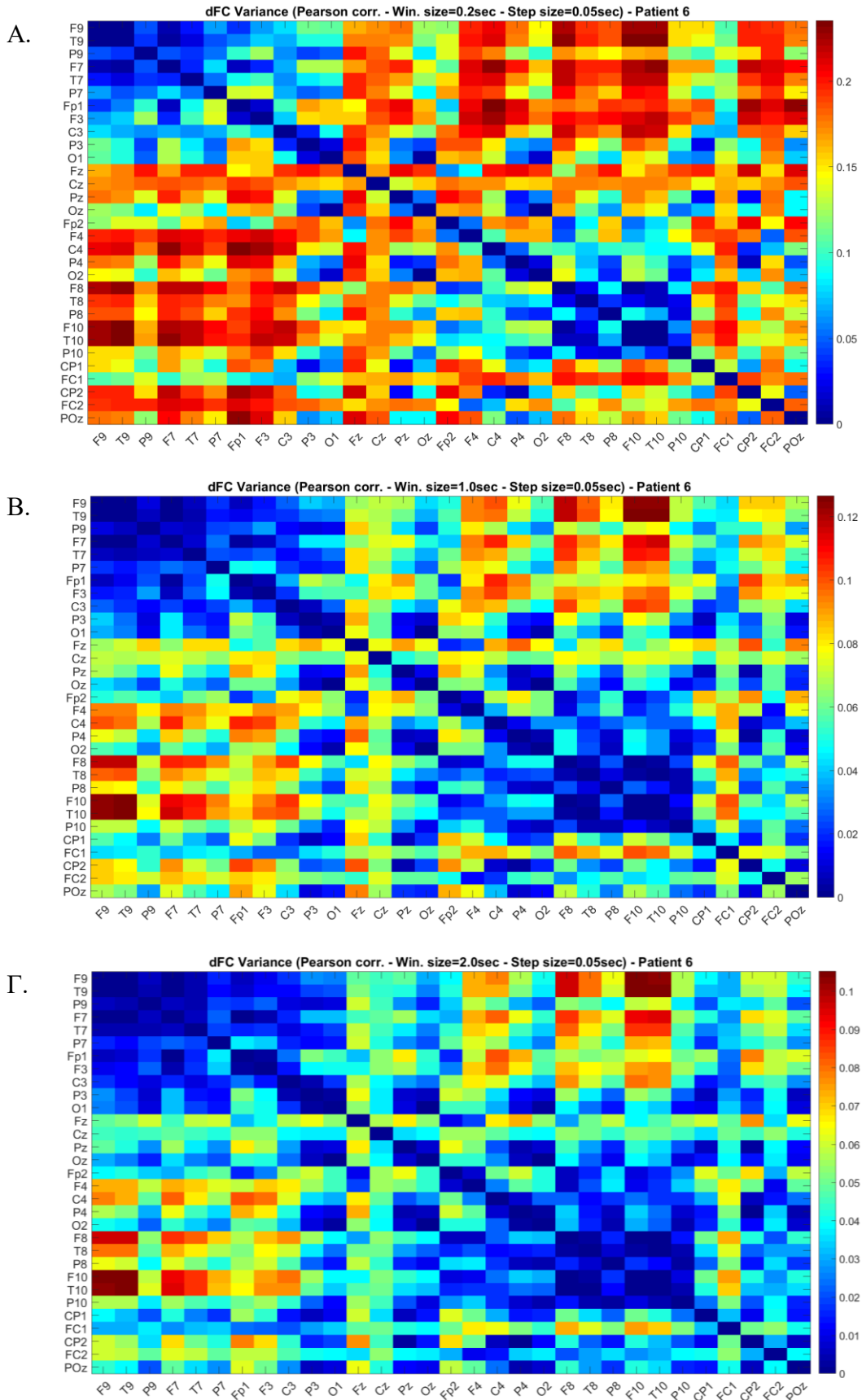


Σχήμα 1.3: Υπολογισμός των γραμμικών συσχετίσεων για κάθε μπάντα συχνοτήτων στον ασθενή  $\delta$  (Α. δέλτα, Β. θήτα, Γ. άλφα, Δ. βήτα, Ε. γάμμα).

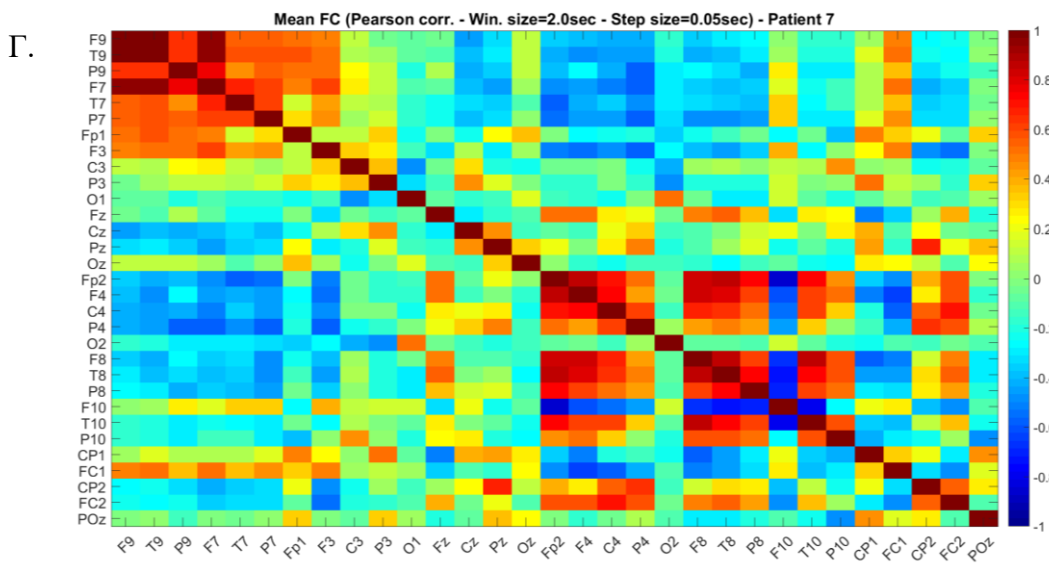
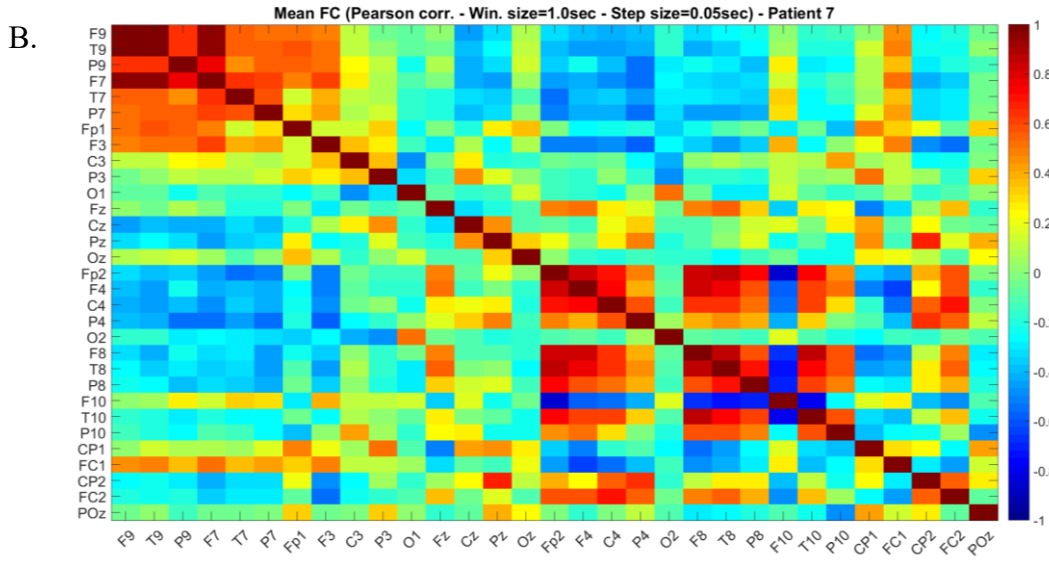
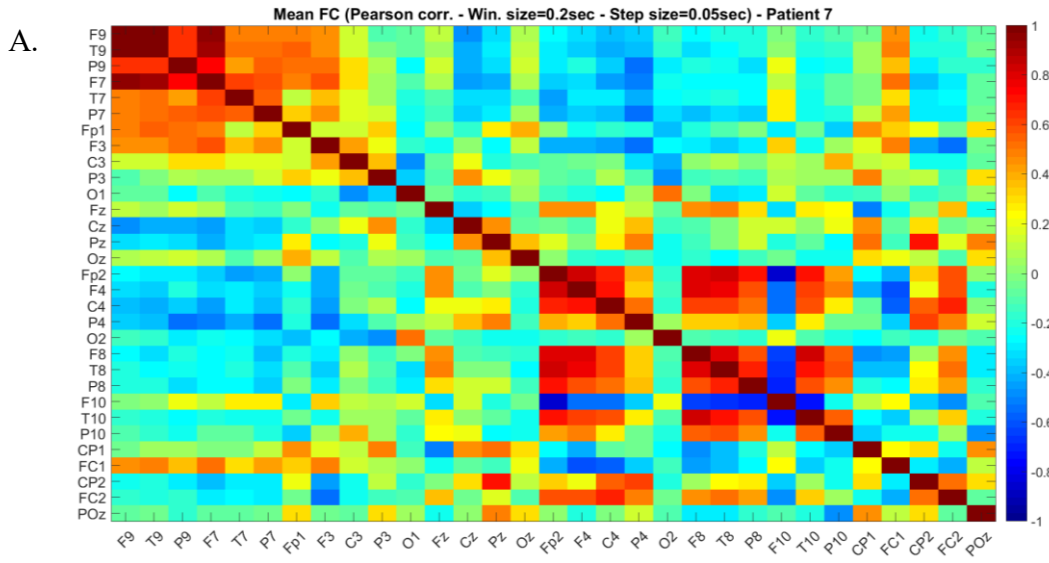
**II. Αποτελέσματα μελέτης δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας (Ασθενείς 6, 7 και 8)**



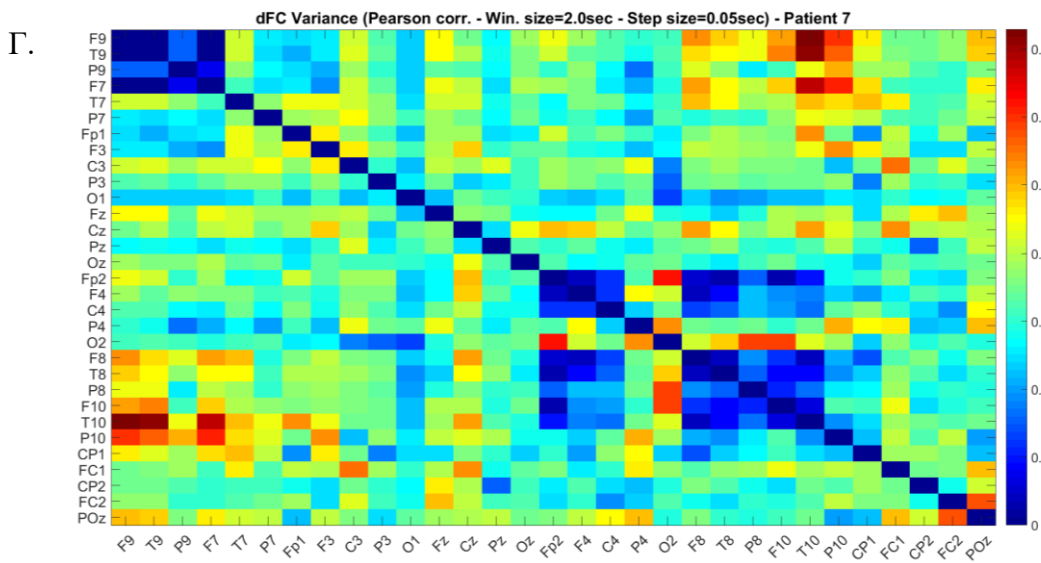
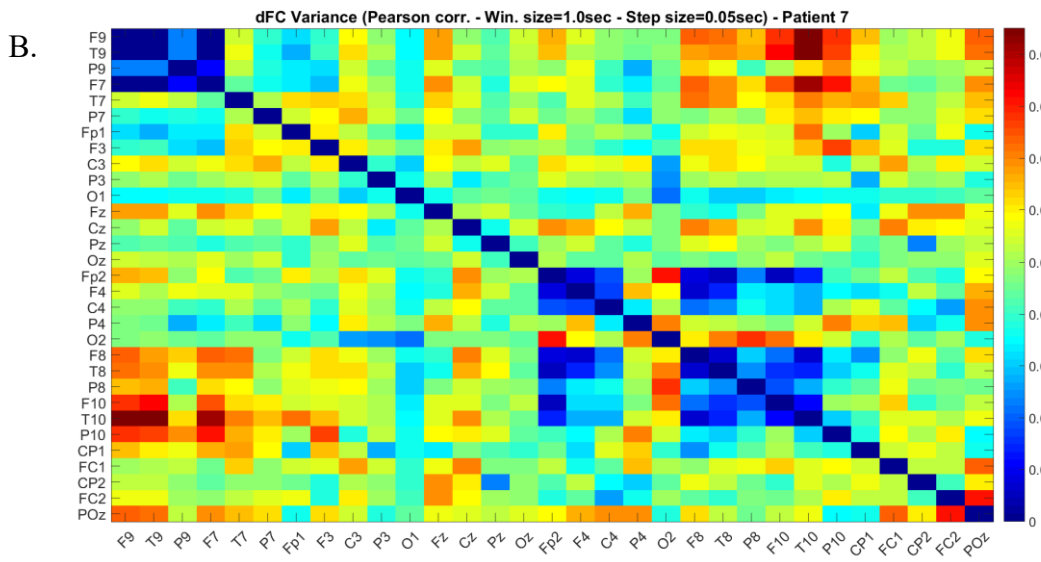
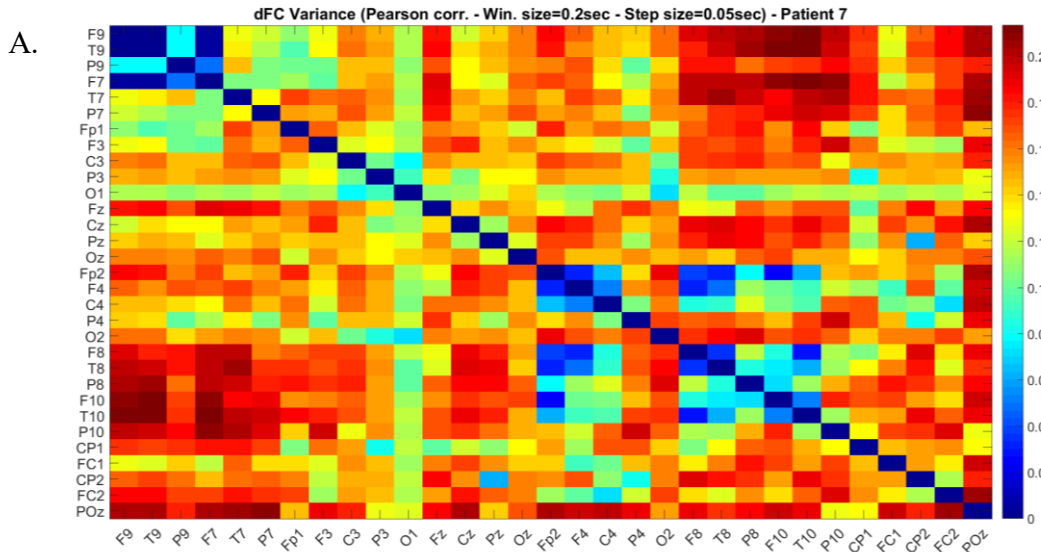
Σχήμα II.1: Μέση τιμή των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 6. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s.



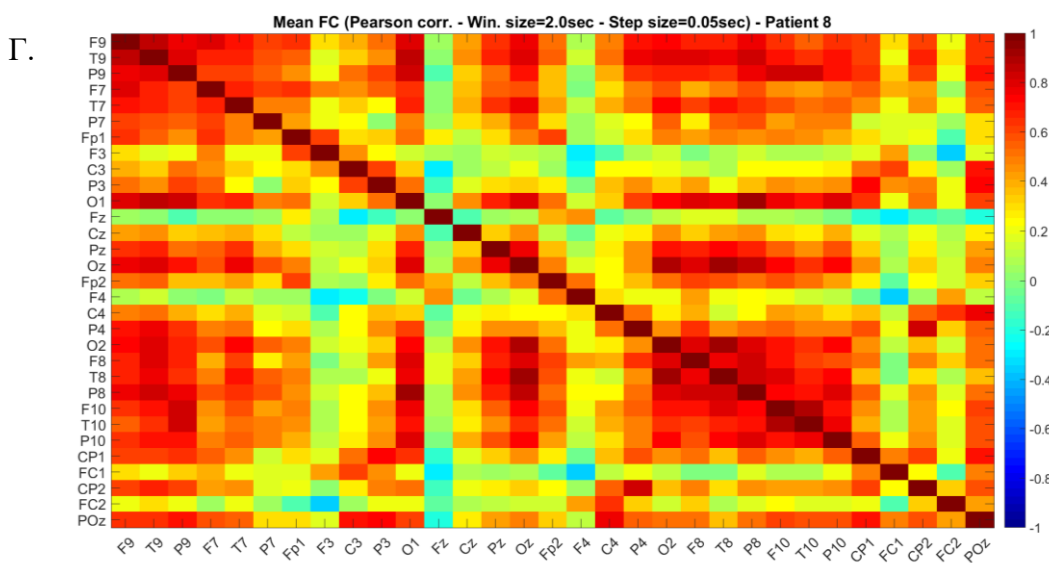
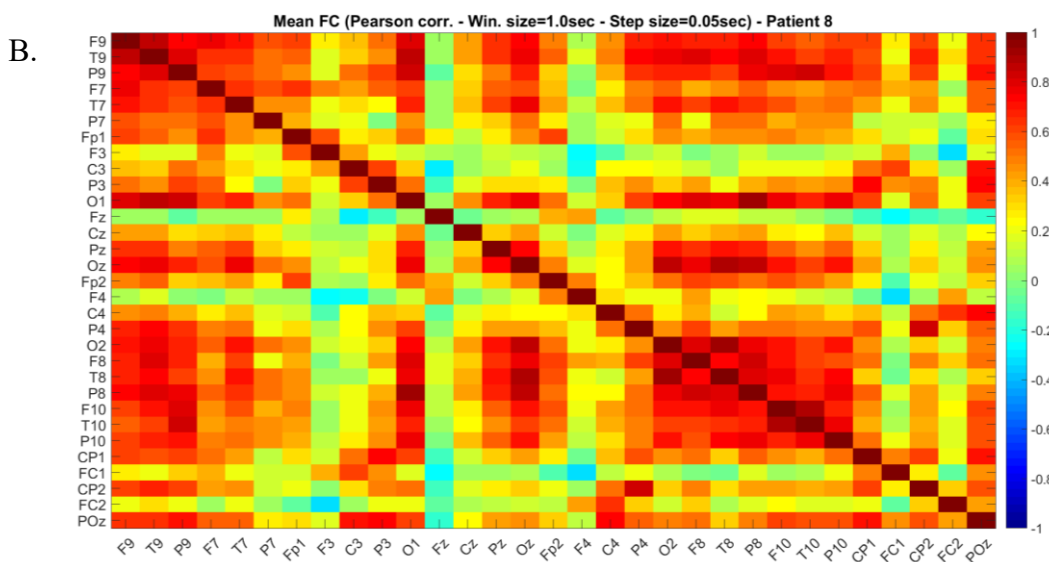
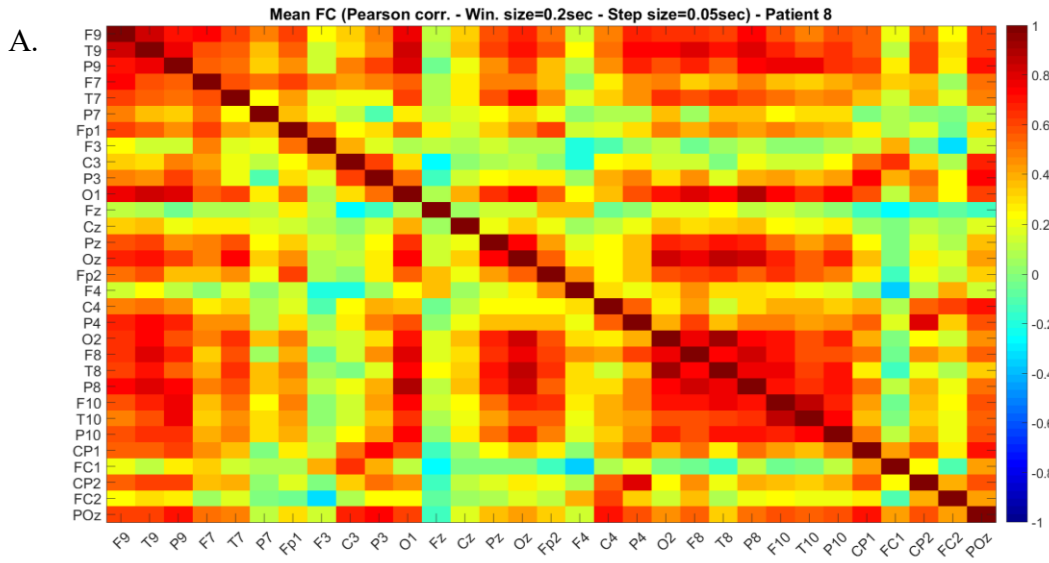
Σχήμα II.2: Διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 6. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s.



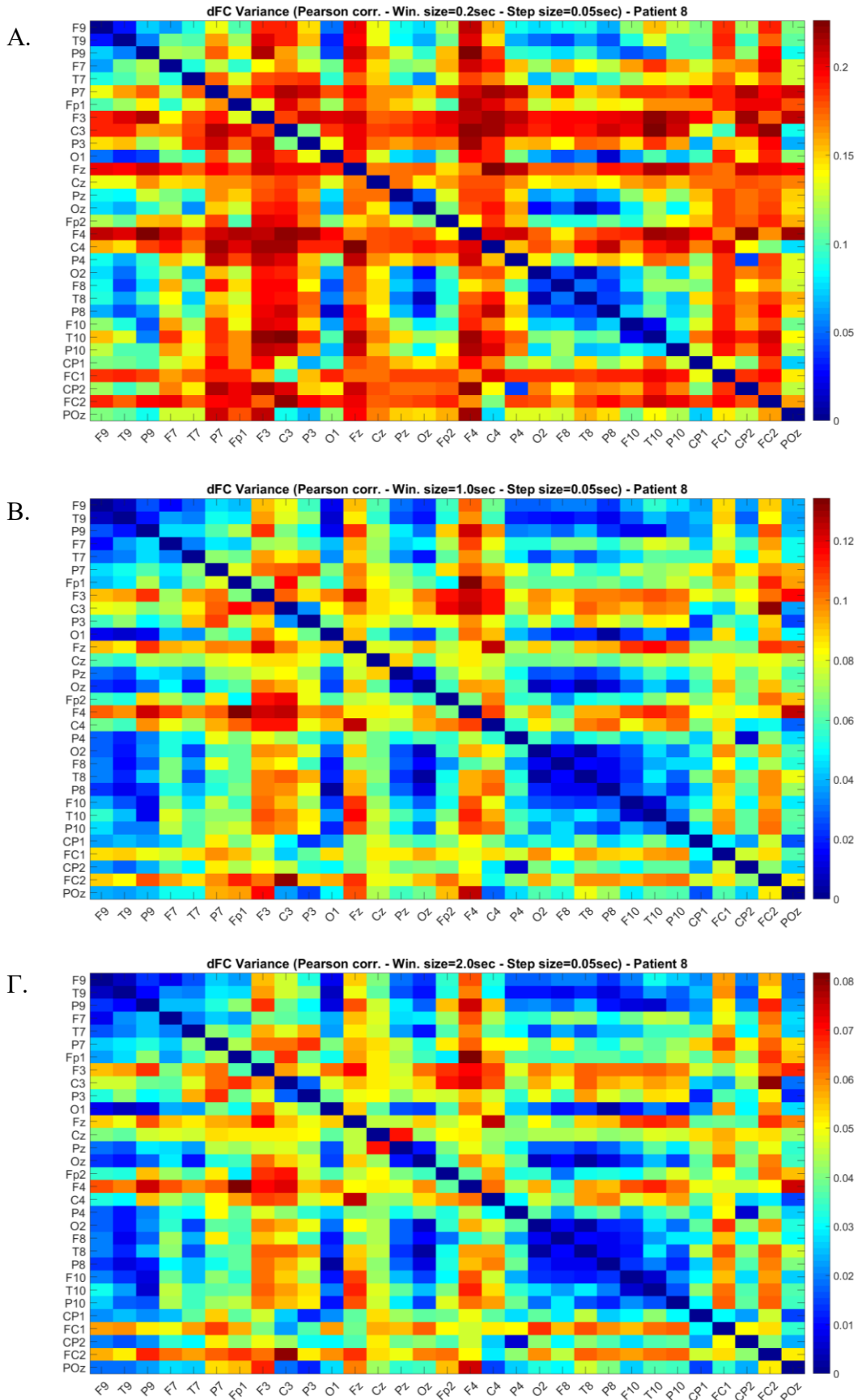
Σχήμα II.3: Μέση τιμή των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 7. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s.



Σχήμα II.4: Διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 7. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s.



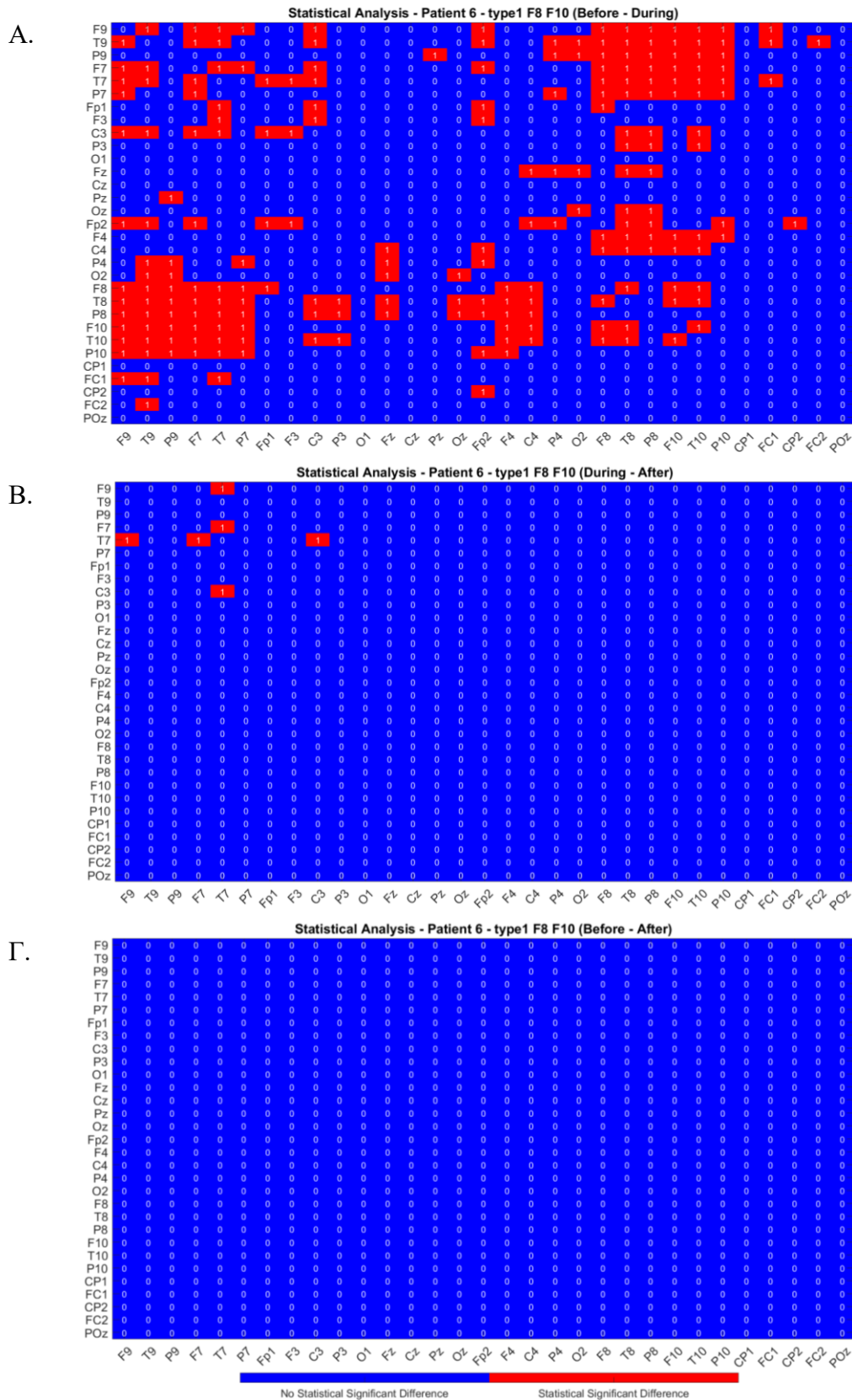
Σχήμα II.5: Μέση τιμή των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 8. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s.



Σχήμα II.6: Διακύμανση των συντελεστών συσχέτισης στον ασθενή 8. Μήκος παραθύρου: Α. 0.2s, Β. 1.0s, Γ. 2.0s.

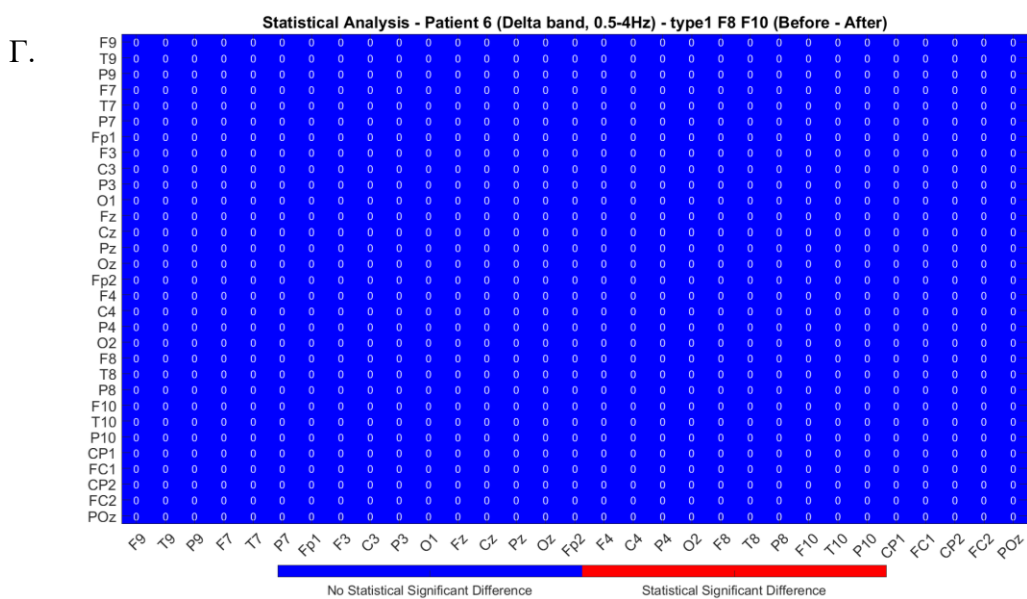
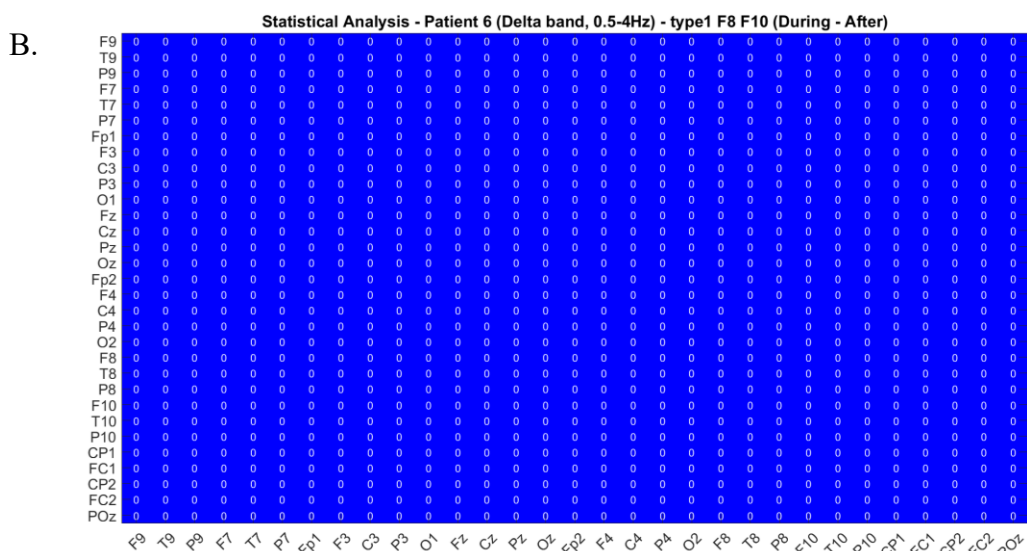
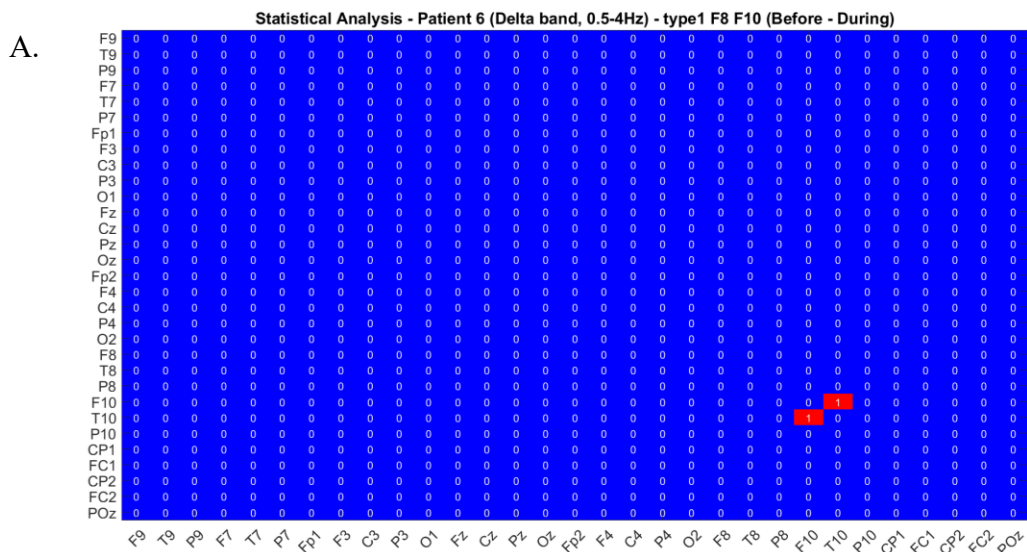
### III. Μελέτη στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας σε επισημασμένα μεσοκρισικά

#### συμβάντα των ΗΕΓ καταγραφών και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων

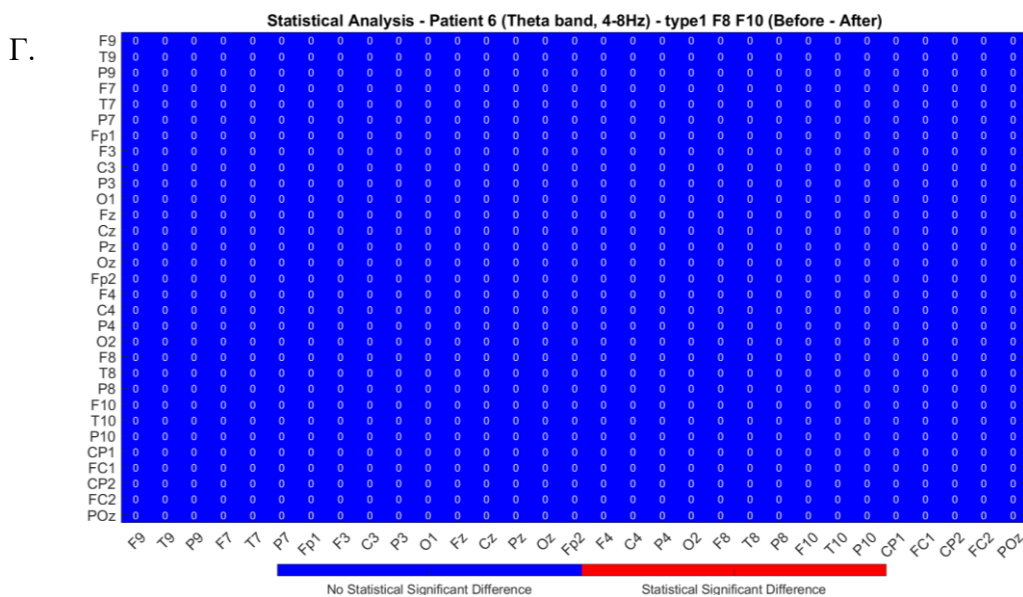
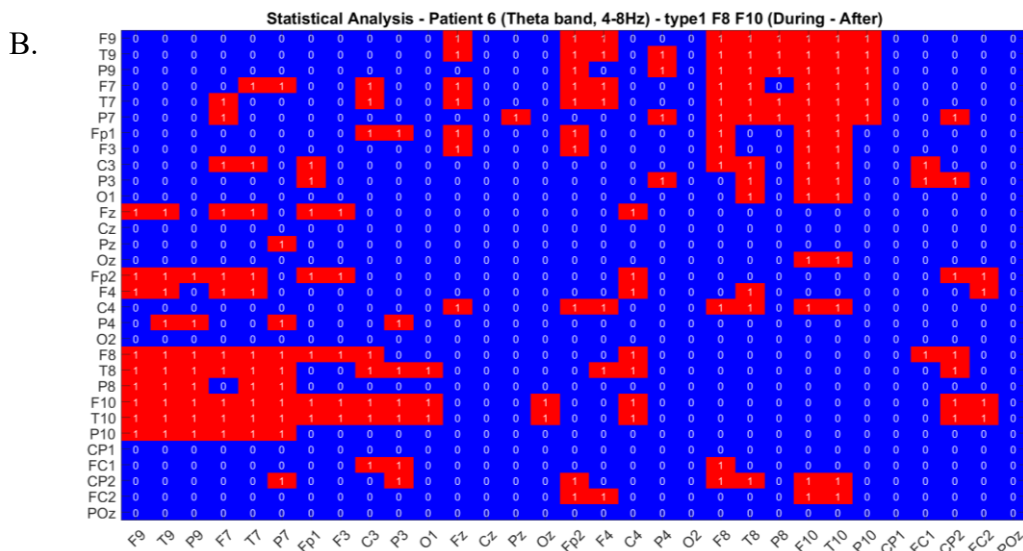
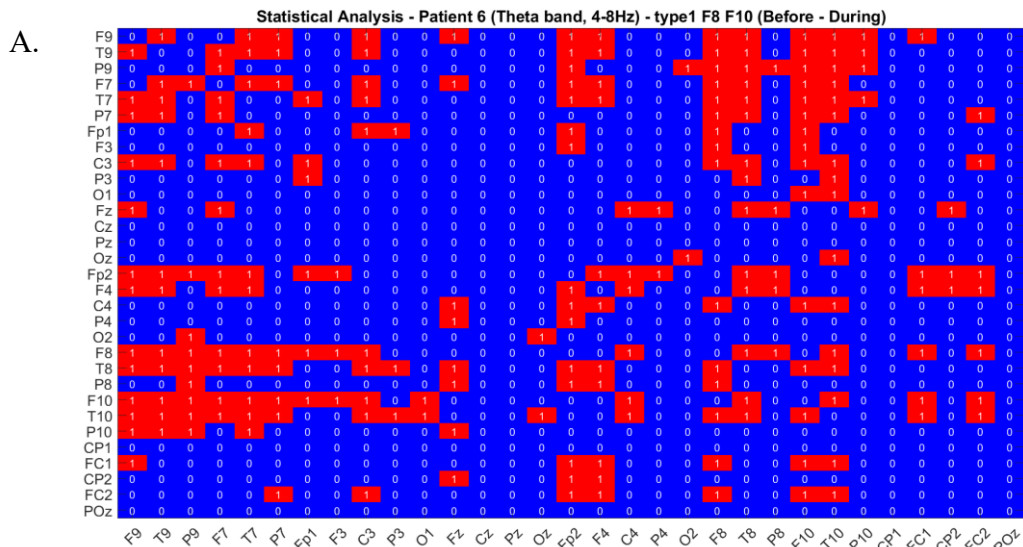


Σχήμα III.1: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (όλο το εύρος συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



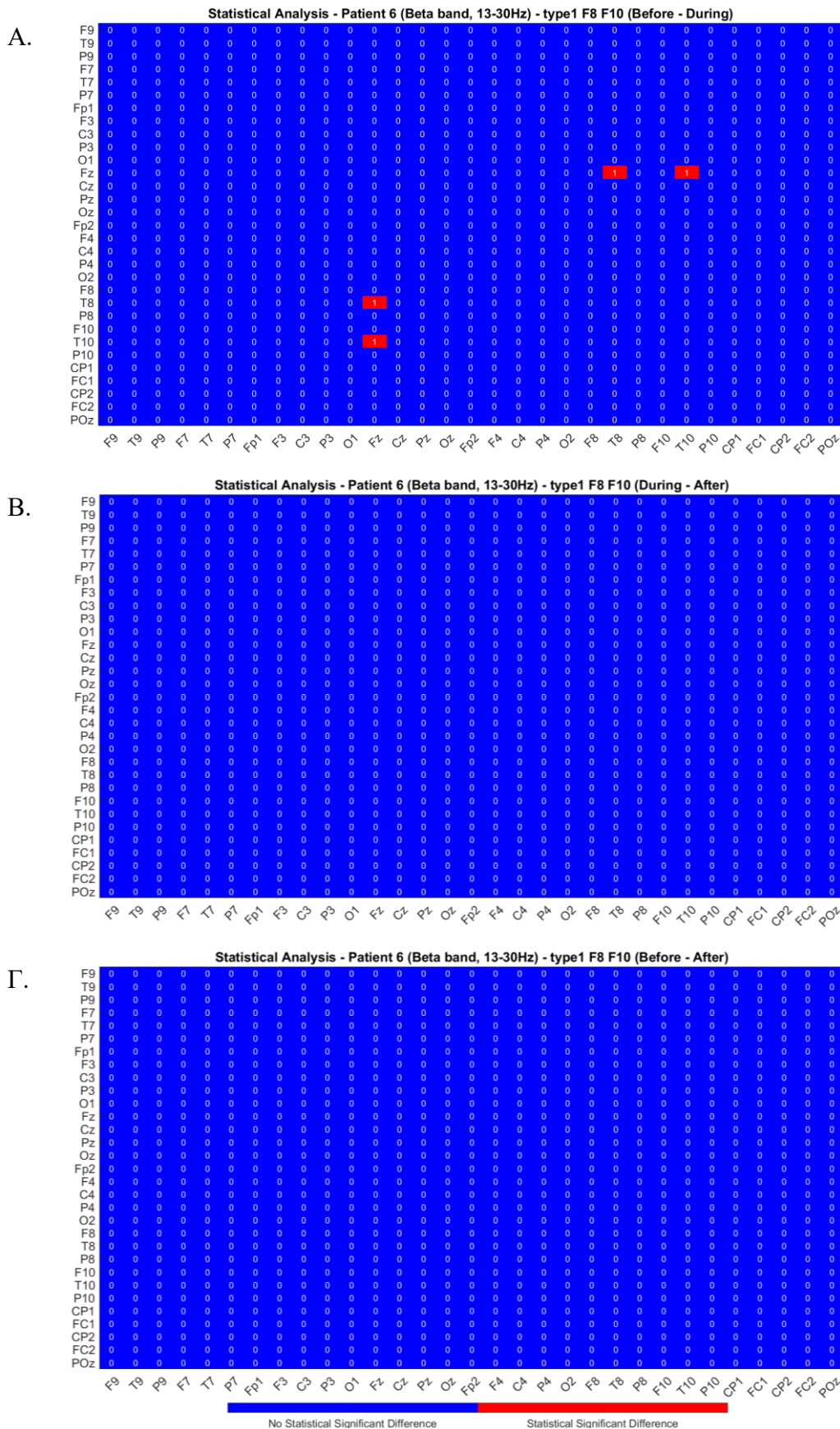


Σχήμα III.2: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (Δέλτα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



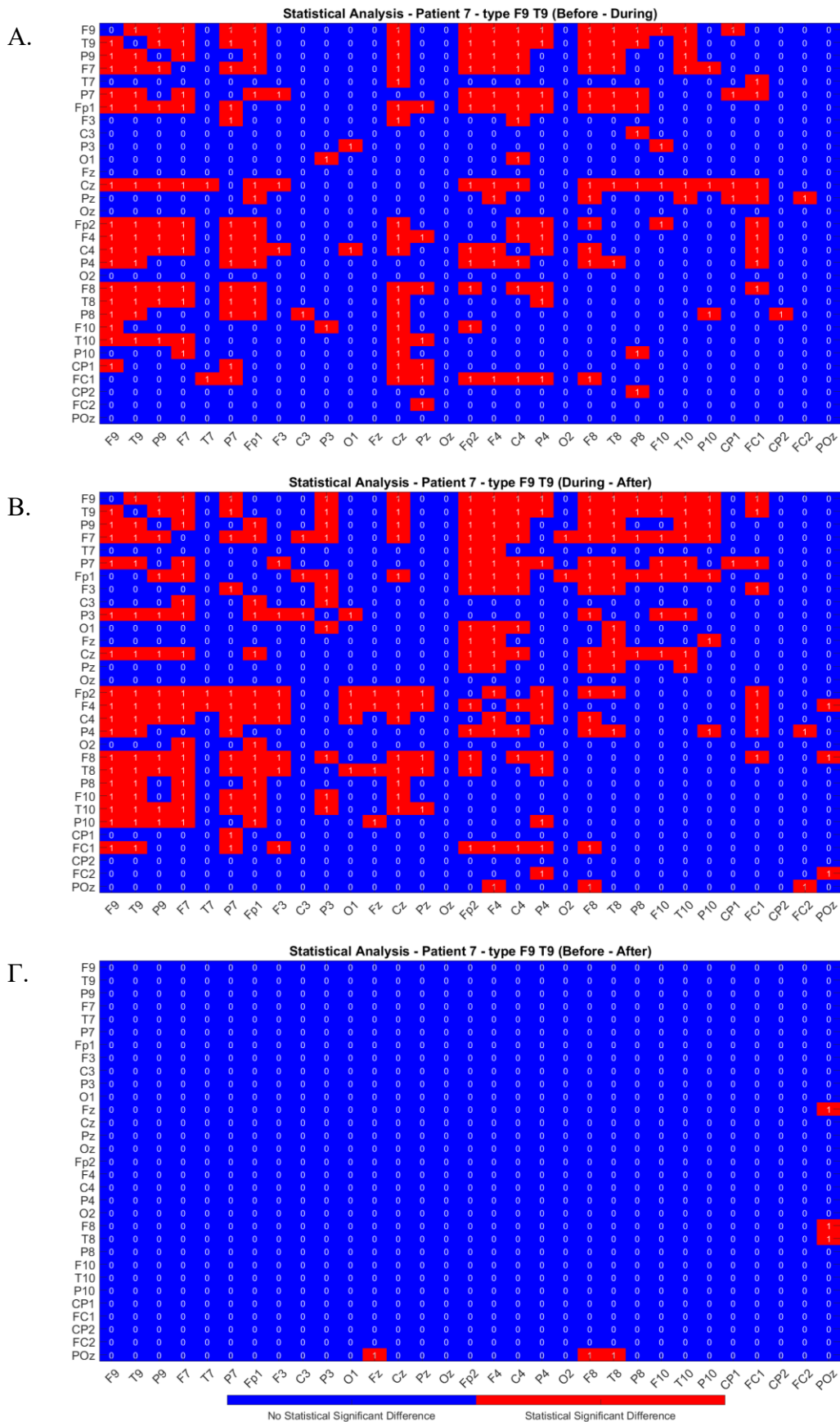
Σχήμα III.3: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (Θήτα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



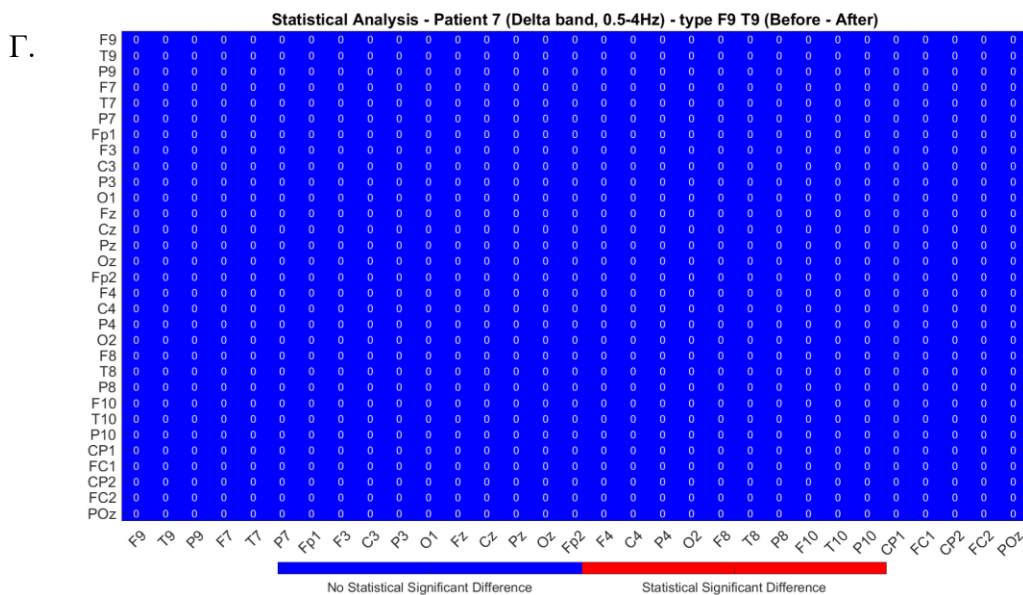
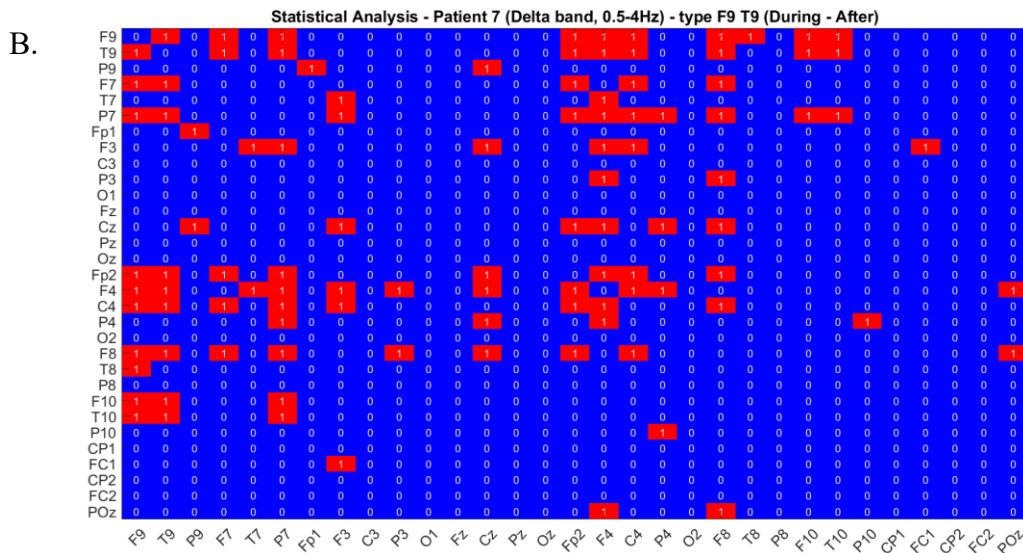
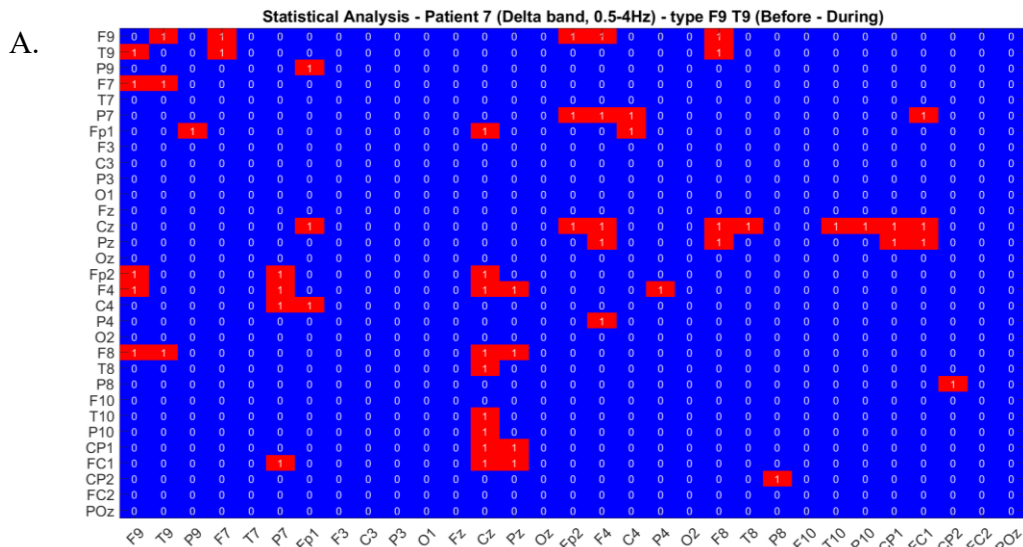


Σχήμα III.5: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 6 (Βήτα μπάντα συχνότητας). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.

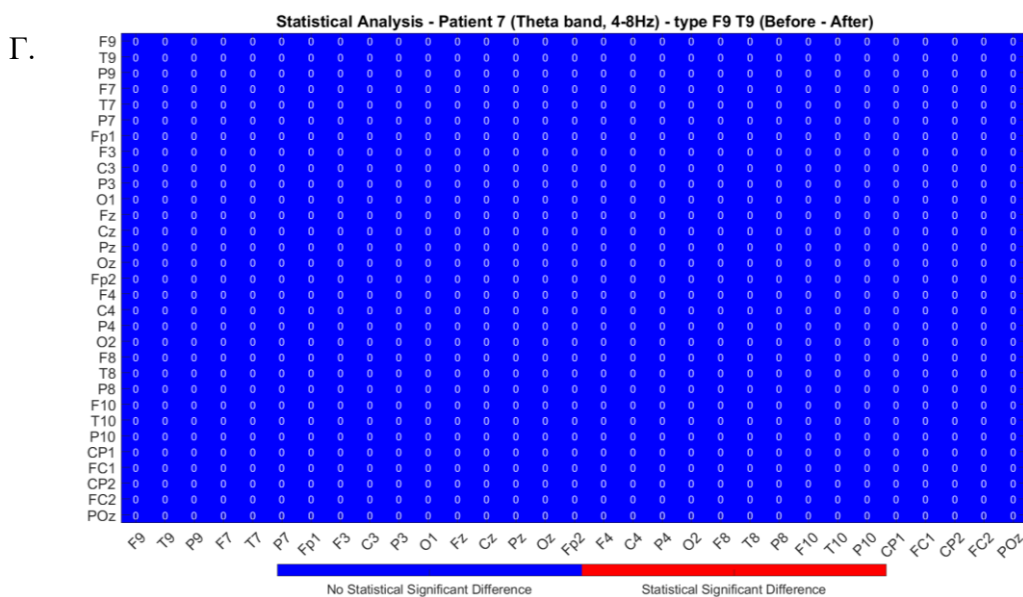
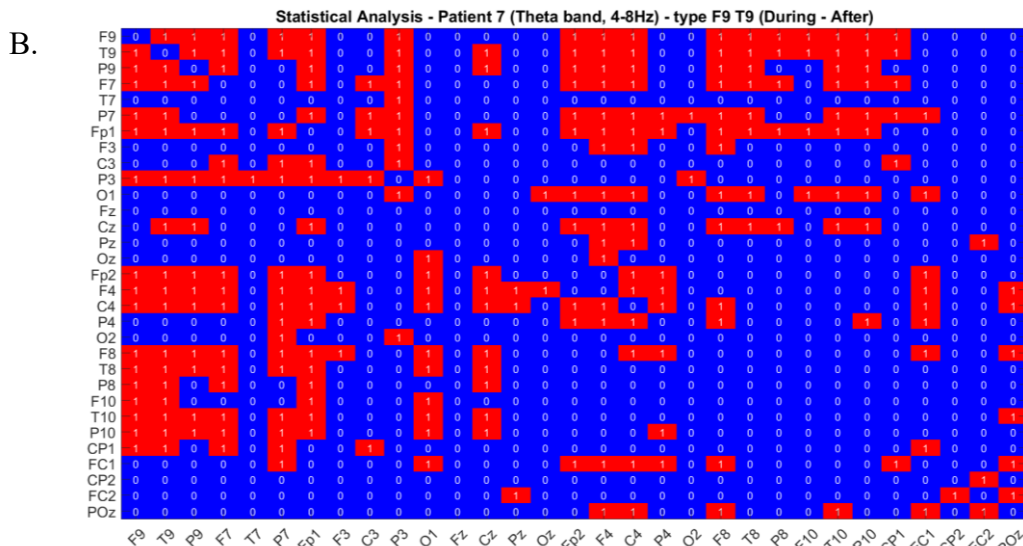
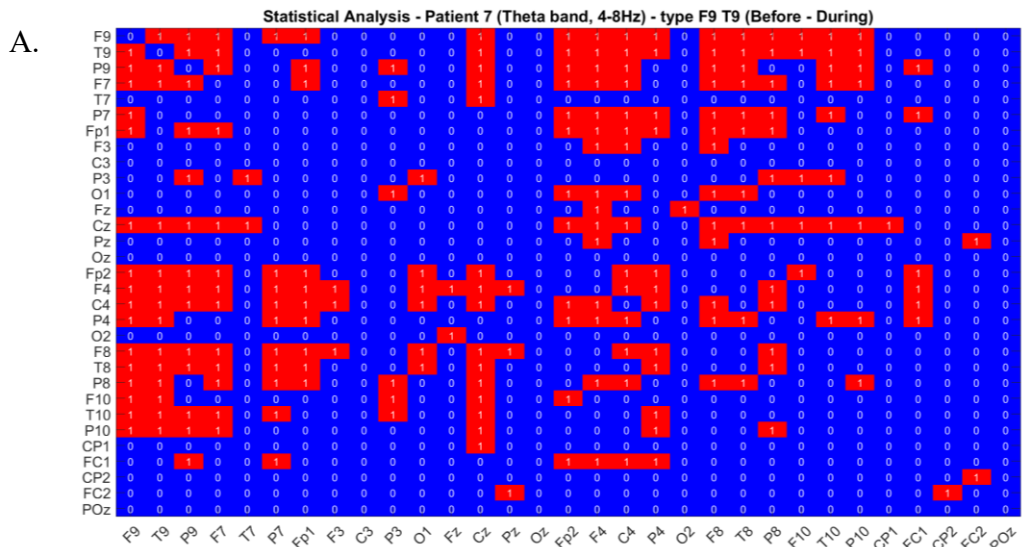




Σχήμα III.7: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (όλο το εύρος συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.

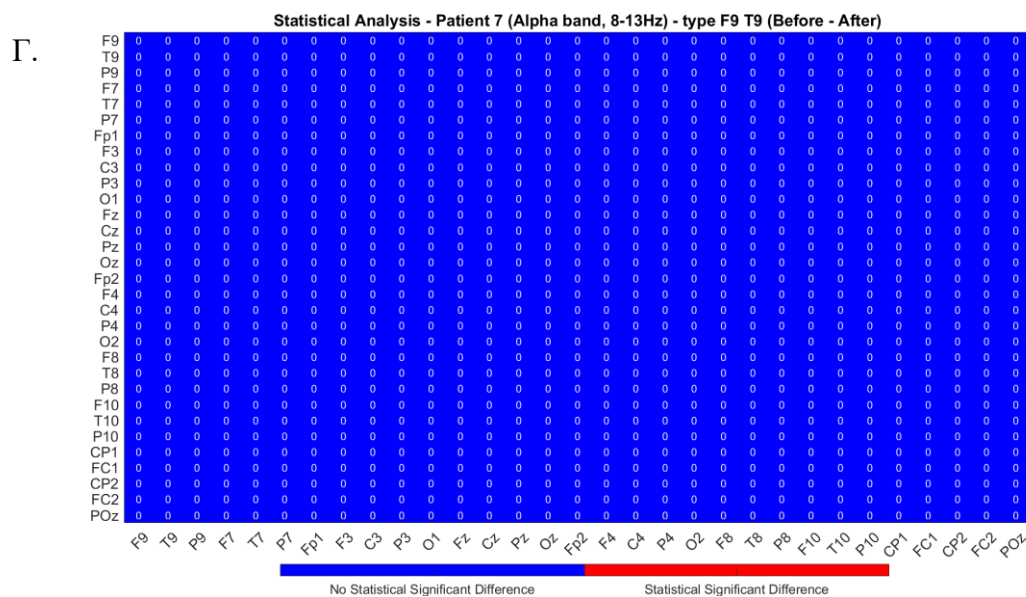
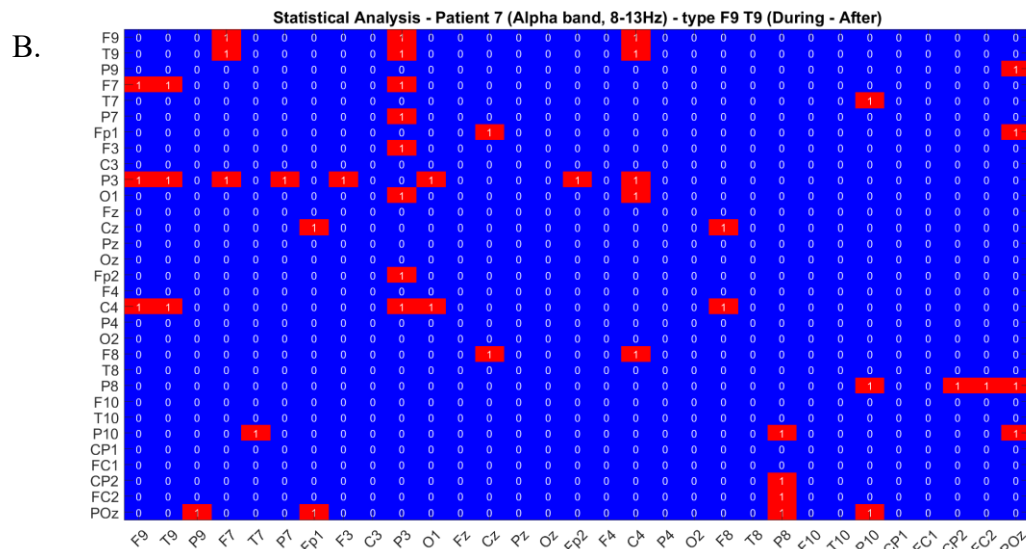
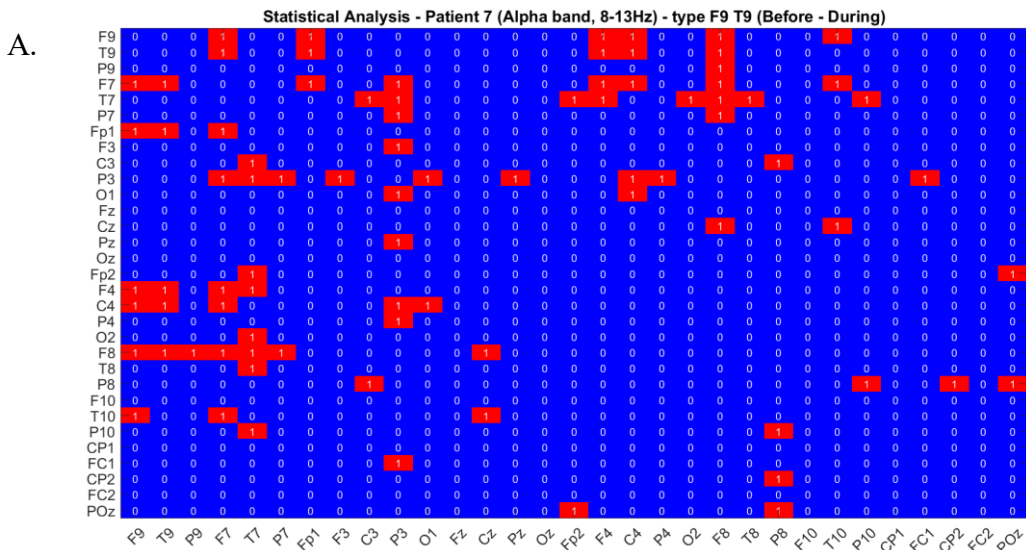


Σχήμα III.8: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (Δέλτα μπάντα συχνότητας). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



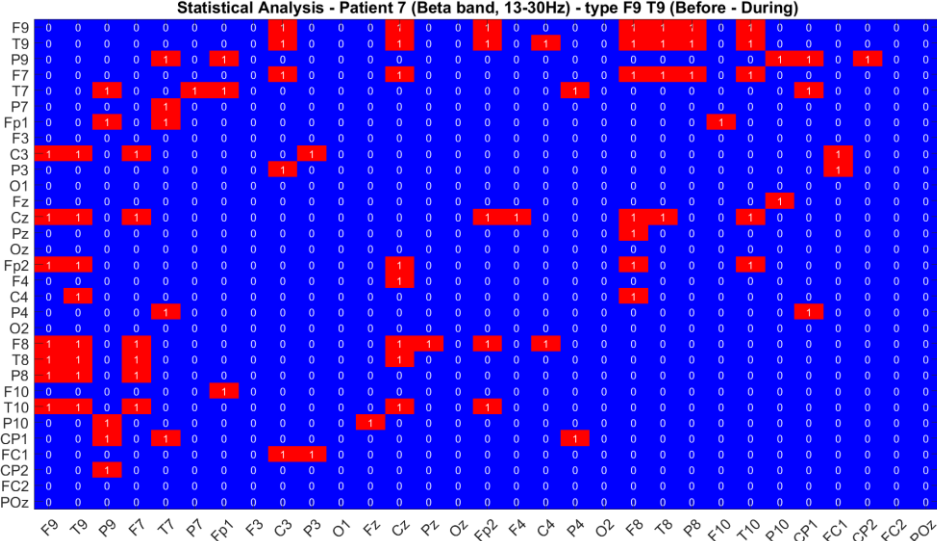
Σχήμα III.9: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (Θήτα μπάντα συχνότητας). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



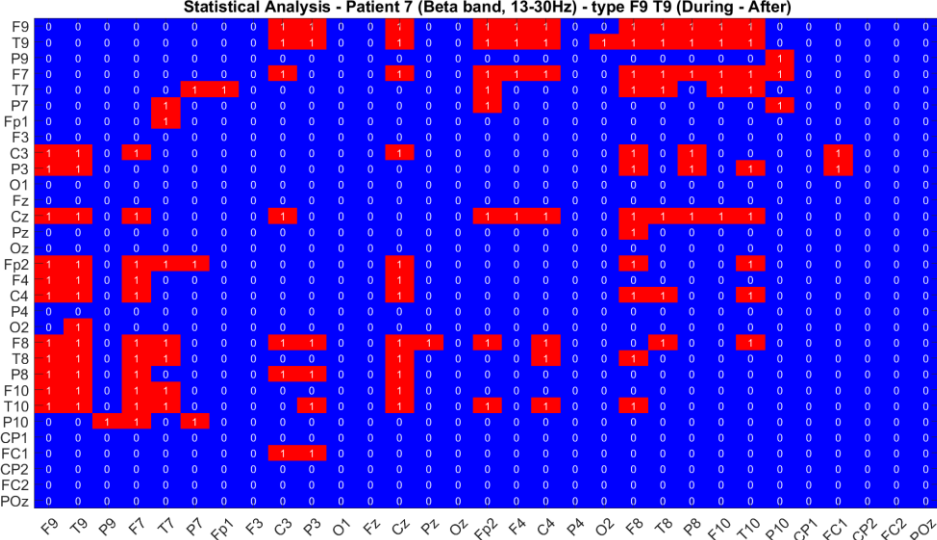


Σχήμα III.10: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (Αλφα μπάντα συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.

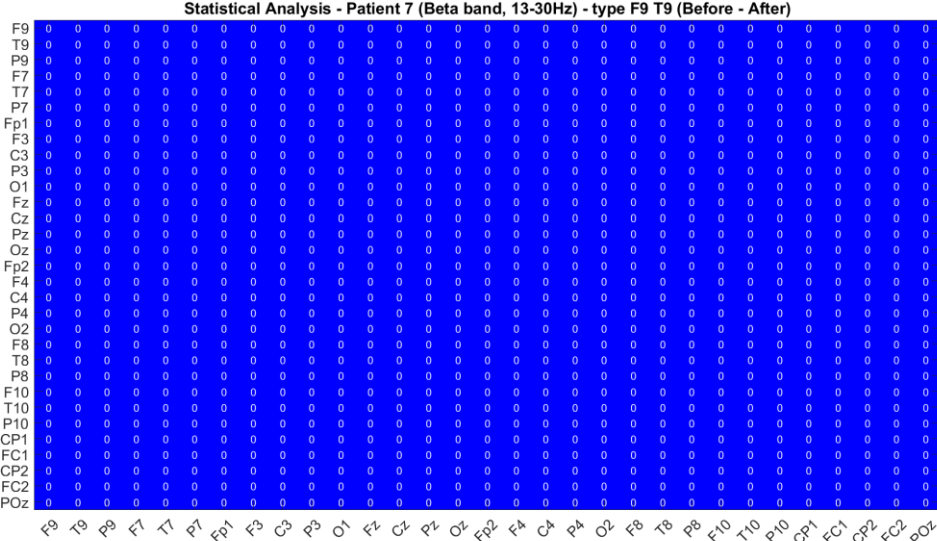
A.



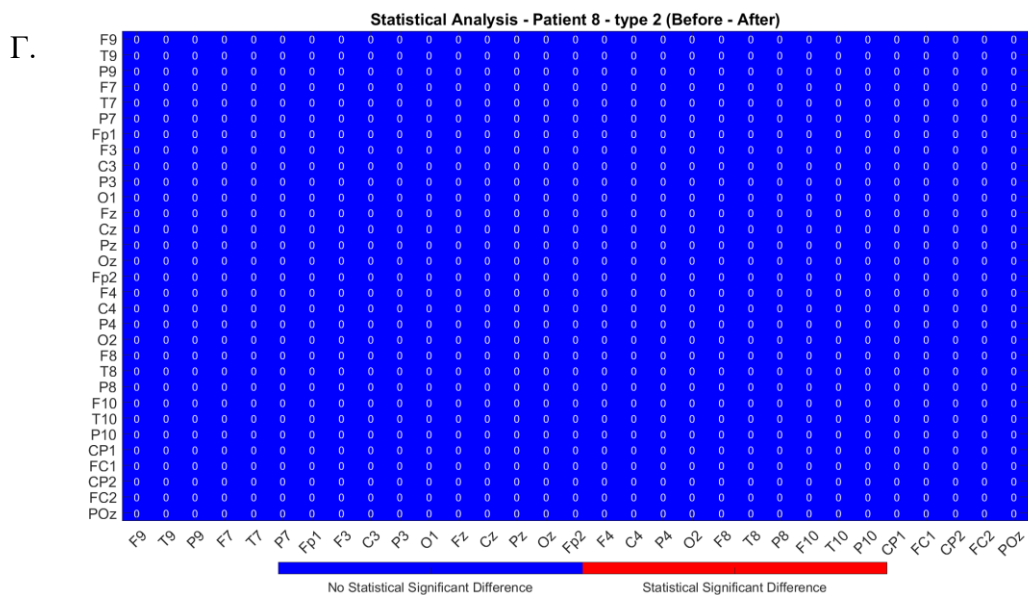
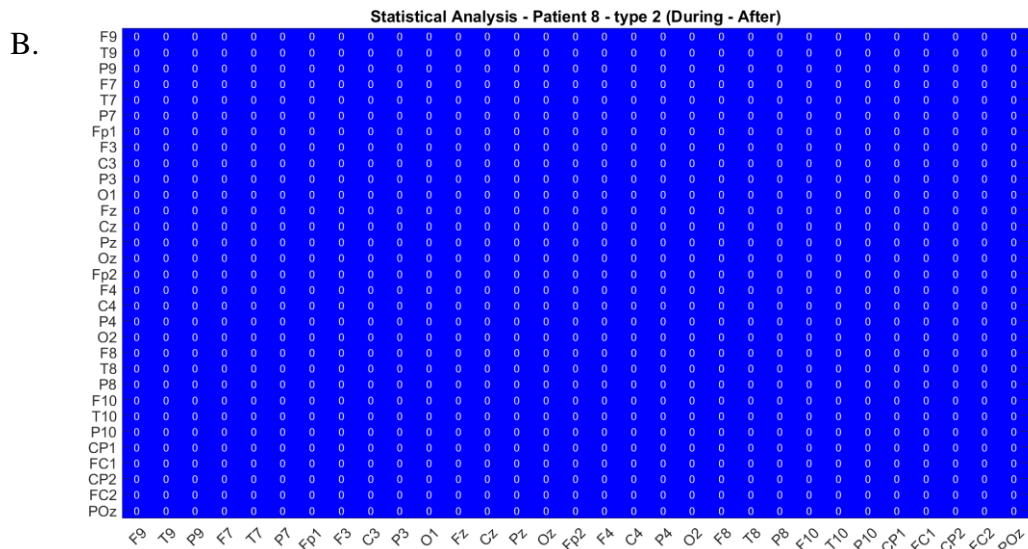
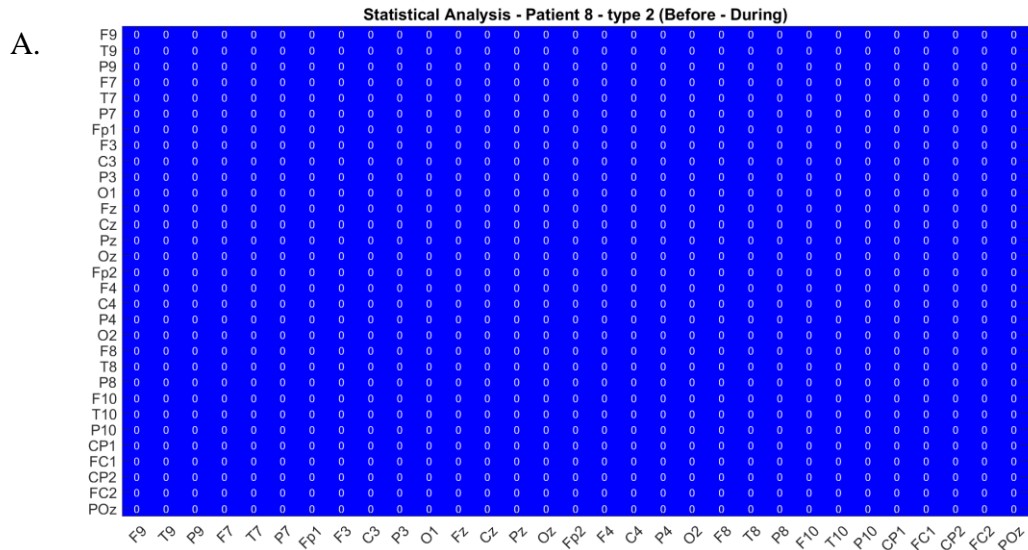
B.



Γ.



Σχήμα III.11: Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 7 (Βήτα μπάντα, συχνότητες). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.



**Σχήμα III.12:** Στατιστική ανάλυση της στατικής λειτουργικής συνδεσιμότητας για την επιλεγμένη ομάδα IEDs του ασθενή 8 (όλο το εύρος συχνοτήτων). Ζεύγη χρονικών περιόδων: A. Before – During, B. During – After, Γ. Before – After.





## Βιβλιογραφία

- [1] “Epilepsy,” *World Health Organization*, 2019. [Online]. Available: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- [2] R. S. Fisher *et al.*, “ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475–482, 2014.
- [3] S. J. M. Smith, “EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76 Suppl 2, no. 2, pp. ii2-7, 2005.
- [4] E. Van Diessen, S. J. H. Diederens, K. P. J. Braun, F. E. Jansen, and C. J. Stam, “Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned?,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 11, pp. 1855–1865, 2013.
- [5] J. I. Tracy and G. E. Doucet, “Resting-state functional connectivity in epilepsy: Growing relevance for clinical decision making,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 28, no. 2, pp. 158–165, 2015.
- [6] A. Sharmila, “Epilepsy detection from EEG signals: a review,” *J. Med. Eng. Technol.*, Nov. 2018.
- [7] Μ. Τσίπουρας, Α. Τζάλλας, Ε. Καρβούνης, and Ν. Γιαννακέας, “Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα,” in *Ιατρική Πληροφορική*, Κάλλιπος, 2015, pp. 278–329.
- [8] Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, and Π. Ανδριάνα, “Φυσιολογία εγκεφάλου και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα,” in *Εισαγωγή στη Βιοϊατρική Τεχνολογία και Ανάλυση Ιατρικών Σημάτων*, Θεσσαλονίκη: Τζιόλα, 2003, pp. 181–216.
- [9] Κ. Σιδηροπούλου, *Βασικές αρχές λειτουργίας του νευρικού συστήματος: Από τη νευροφυσιολογία στη συμπεριφορά*. Κάλλιπος, 2015.
- [10] F. Abtahi, “Feasibility of fetal EEG,” 2011.
- [11] Α. Καστορίνης, Μ. Κωστάκη-Αποστολοπούλου, Φ. Μπαρώνα-Μάμαλη, Β. Περάκη, and Π. Πιαλόγλου, “Νευρικό Σύστημα,” in *Βιολογία Α’ Γενικού Λυκείου*, .
- [12] C. S. von Bartheld, J. Bahney, and S. Herculano-Houzel, “The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 524, no. 18, pp. 3865–3895, 2016.
- [13] F. A. C. Azevedo *et al.*, “Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 513, no. 5, pp. 532–541, 2009.
- [14] S. Herculano-Houzel, “The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a

- scaled-up primate brain and its associated cost,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 109, no. Supplement\_1, pp. 10661–10668, 2012.
- [15] “Overview of neuron structure and function,” *KhanAcademy*. [Online]. Available: <https://www.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/overview-of-neuron-structure-and-function>.
- [16] Δ. Γιόβα, *Εισαγωγή στη Ναυοβιοφυσική και Οπτική Απεικόνιση*, 1st ed. Αθήνα: Συμμετρία, 2011.
- [17] S. Furtak, “Neurons.” [Online]. Available: <https://nobaproject.com/modules/neurons>.
- [18] J. J. Falco-Walter, I. E. Scheffer, and R. S. Fisher, “The new definition and classification of seizures and epilepsy,” *Epilepsy Res.*, vol. 139, no. July 2017, pp. 73–79, 2018.
- [19] I. E. Scheffer *et al.*, “ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 512–521, 2017.
- [20] T. Chen, M. Giri, Z. Xia, Y. N. Subedi, and Y. Li, “Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: A review,” *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 13, pp. 1841–1859, 2017.
- [21] R. S. Fisher *et al.*, “Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 522–530, 2017.
- [22] R. S. Fisher *et al.*, “Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 531–542, 2017.
- [23] S. H. Roy, S. L. Wolf, and D. A. Scalzitti, “Part II: Body Systems, Section IV: NEUROMUSCULAR,” in *The Rehabilitation Specialist’s Handbook*, 4th ed., M. M. Biblis, Ed. Philadelphia: F. A. Davis Company, 2013, pp. 193–416.
- [24] M. Z. Koubeissi and N. J. Azar, *Epilepsy Board Review*. New York: Springer Nature, 2017.
- [25] P. A. Abhang and B. W. Gawali, “Correlation of EEG Images and Speech Signals for Emotion Analysis,” *Br. J. Appl. Sci. Technol.*, vol. 10, no. 5, pp. 1–13, 2015.
- [26] H. H. Jasper, “The ten-twenty electrode system of the International Federation,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 10, no. 2, pp. 371–375, 1958.
- [27] G. E. Chatrian, E. Lettich, and P. L. Nelson, “Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities,” *Am. J. EEG Technol.*, vol. 25, no. 2, pp. 83–92, 1985.

- [28] J. N. Acharya, A. J. Hani, J. Cheek, P. Thirumala, and T. N. Tsuchida, “American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature,” *Neurodiagn. J.*, vol. 56, no. 4, pp. 245–252, 2016.
- [29] R. Oostenveld and P. Praamstra, “The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 4, pp. 713–719, 2001.
- [30] R. S. Fisher, H. E. Scharfman, and M. DeCurtis, “How Can We Identify Ictal and Interictal Abnormal Activity?,” in *Issues in Clinical Epileptology: A View from the Bench. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 813, H. E. Scharfman and P. S. Buckmaster, Eds. Dordrecht: Springer, 2014, pp. 3–23.
- [31] “EEG (Electroencephalogram): brain wave tests,” *East Neurology*. [Online]. Available: <https://eastneurology.com.au/eeg-electroencephalogram-brain-wave-tests/>.
- [32] H. J. Park and K. Friston, “Structural and functional brain networks: From connections to cognition,” *Science.*, vol. 342, no. 6158, p. 1238411, 2013.
- [33] A. A. Fingelkurts, A. A. Fingelkurts, and S. Kähkönen, “Functional connectivity in the brain - Is it an elusive concept?,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 28, no. 8, pp. 827–836, 2005.
- [34] E. Bullmore and O. Sporns, “Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, no. 3, pp. 186–198, 2009.
- [35] V. Sakkalis, “Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 41, no. 12, pp. 1110–1117, 2011.
- [36] J. O. Maximo, E. J. Cadena, and R. K. Kana, “The implications of brain connectivity in the neuropsychology of autism,” *Neuropsychol. Rev.*, vol. 24, no. 1, pp. 16–31, 2014.
- [37] M. Guye, F. Bartolomei, and J.-P. Ranjeva, “Imaging structural and functional connectivity: towards a unified definition of human brain organization?,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 21, no. 4, pp. 393–403, 2008.
- [38] B. Horwitz, “The elusive concept of brain connectivity,” *Neuroimage*, vol. 19, no. 2, pp. 466–470, 2003.
- [39] K. J. Friston, “Functional and Effective Connectivity: A Review,” *Brain Connect.*, vol. 1, no. 1, pp. 13–36, 2011.
- [40] A. M. Bastos and J.-M. Schoffelen, “A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 9, p.



- 175, 2016.
- [41] Olaf Sporns, “Network attributes for segregation and integration in the human brain,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 23, no. 2, pp. 162–171, 2013.
- [42] M. A. B. Brazier and J. U. Casby, “Crosscorrelation and autocorrelation studies of electroencephalographic potentials,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 4, no. 2, pp. 201–211, 1952.
- [43] W. R. Adey, D. O. Walter, and C. E. Hendrix, “Computer techniques in correlation and spectral analyses of cerebral slow waves during discriminative behavior,” *Exp. Neurol.*, vol. 3, no. 6, pp. 501–524, 1961.
- [44] O. David, D. Cosmelli, and K. J. Friston, “Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model,” *Neuroimage*, vol. 21, no. 2, pp. 659–673, 2004.
- [45] H. Bakhshayesh, S. P. Fitzgibbon, A. S. Janani, T. S. Grummett, and K. J. Pope, “Detecting synchrony in EEG: A comparative study of functional connectivity measures,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 105, pp. 1–15, 2019.
- [46] “Συσχέτιση και εξάρτηση.” [Online]. Available: [https://el.wikipedia.org/wiki/Συσχέτιση\\_και\\_εξάρτηση](https://el.wikipedia.org/wiki/Συσχέτιση_και_εξάρτηση).
- [47] S. Haykin and M. Moher, “Κεφάλαιο 5: Θεωρία Πιθανοτήτων και Στοχαστικές Ανεξίξεις,” in *Συστήματα Επικοινωνίας*, 5th ed., Π. Ασωνίτης, Ed. Αθήνα: Παπασωτηρίου, 2009, pp. 171–238.
- [48] E. Pereda, R. Q. Quiroga, and J. Bhattacharya, “Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 77, no. 1–2, pp. 1–37, 2005.
- [49] C. J. Stam, G. Nolte, and A. Daffertshofer, “Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 28, no. 11, pp. 1178–1193, 2007.
- [50] Δ. Κουγιουμτζής, “Προσομοίωση χαοτικών χρονοσειρών - Μέρος Β: Μη - γραμμική ανάλυση χρονοσειρών.” [Online]. Available: <http://users.auth.gr/dkugiu/Teach/ChaosSimulation/ChaosSimulationNotes.pdf>.
- [51] R. M. Hutchison *et al.*, “Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 360–378, 2013.
- [52] M. G. Preti, T. A. Bolton, and D. Van De Ville, “The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives,” *Neuroimage*, vol. 160, no. December 2016, pp. 41–54, 2017.
- [53] C. Chang and G. H. Glover, “Time-frequency dynamics of resting-state brain

- connectivity measured with fMRI,” *Neuroimage*, vol. 50, no. 1, pp. 81–98, 2010.
- [54] J. Dauwels, F. Vialatte, and A. Cichocki, “Diagnosis of Alzheimer’s Disease from EEG Signals: Where Are We Standing?,” *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 7, no. 6, pp. 487–505, 2010.
- [55] Γ. Παπαδόπουλος, “Στατιστικός έλεγχος υποθέσεων.” [Online]. Available: <https://www.aua.gr/gpapadopoulos/files/12hypoth-tests16a.pdf>.
- [56] “Hypothesis Testing.” [Online]. Available: [http://www.math.iup.edu/~clamb/class/math217/4\\_3-hypothesis-testing/](http://www.math.iup.edu/~clamb/class/math217/4_3-hypothesis-testing/).
- [57] M. Centeno and D. W. Carmichael, “Network connectivity in epilepsy: Resting state fMRI and EEG-fMRI contributions,” *Front. Neurol.*, vol. 5, no. 93, 2014.
- [58] “Κλινική ‘Άγιος Λουκάς.’” [Online]. Available: <http://www.klinikiagiosloukas.gr/>.
- [59] T.-P. Jung, S. Makeig, M. Westerfield, J. Townsend, E. Courchesne, and T. J. Sejnowski, “Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, no. 10, pp. 1745–1758, 2000.
- [60] A. Hyvärinen and E. Oja, “Independent Component Analysis : Algorithms and Applications,” *Neural Networks*, vol. 13, no. 4–5, pp. 411–430, 2000.
- [61] “Brainstorm.” [Online]. Available: <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm>.
- [62] A. J. Bell and T. J. Sejnowski, “An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution,” *Neural Comput.*, vol. 7, no. 6, pp. 1129–1159, 1995.
- [63] R. Wilcox, “Kolmogorov-Smirnov Test,” *Encycl. Biostat.*, 2005.
- [64] C. J. Wild and G. A. F. Seber, “The Wilcoxon Rank-Sum Test,” in *CHANCE ENCOUNTERS: A First Course in Data Analysis and Inference.*, New York: John Wiley & Sons, 1999.
- [65] Y. Benjamini and Y. Hochberg, “Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing,” *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995.