



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ**

**Τεχνικές Επεξεργασίας και Ανάλυσης
Ηλεκτροεγκεφαλικών Σημάτων για την
Αξιολόγηση της Γνωστικής Απόκρισης του
Ανθρώπινου Εγκεφάλου**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αναστάσιος Ε. Γιαννόπουλος

Αθήνα, 2023



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ**

**Τεχνικές Επεξεργασίας και Ανάλυσης
Ηλεκτροεγκεφαλικών Σημάτων για την
Αξιολόγηση της Γνωστικής Απόκρισης του
Ανθρώπινου Εγκεφάλου**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αναστάσιος Ε. Γιαννόπουλος

Συμβουλευτική Επιτροπή : Χρήστος Καψάλης
Παναγιώτης Κωπτής
Παναγιώτης Τρακάδας

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την **21 / 11 /2023**

Χρήστος Καψάλης
Καθηγητής ΕΜΠ

Παναγιώτης Κωπτής
Καθηγητής ΕΜΠ

Παναγιώτης Τρακάδας
Αν. Καθηγητής ΕΚΠΑ

Γεώργιος Φικιώρης
Καθηγητής ΕΜΠ

Χαράλαμπος Παπαγεωργίου
Καθηγητής ΕΚΠΑ

Αθανάσιος Παναγόπουλος
Καθηγητής ΕΜΠ

Δήμητρα Κακλαμάνη
Καθηγήτρια ΕΜΠ

Αθήνα, 2023

Αναστάσιος Ε. Γιαννόπουλος

Διδάκτωρ Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © 2023. Αναστάσιος Ε. Γιαννόπουλος

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.

Στην οικογένειά μου...

«Λέων μεν όνυξι κρατεί, κέρασι δε βούς, άνθρωπος δε νώ...»

Αναξαγόρας, π.500-427 π.Χ.

Περίληψη

Η παρούσα διδακτορική διατριβή συντέθηκε με βάση μια σειρά από τεχνικές και πειραματικές ενότητες, στοχευμένες κυρίως στην παρουσίαση και την εφαρμογή προηγμένων μεθόδων επεξεργασίας εγκεφαλικών σημάτων σε ποικίλα κλινικά πειράματα. Καθ' όλη την έκταση της παρούσας διατριβής, ο κεντρικός στόχος ήταν η ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης και αυτοματοποιημένης ακολουθίας βημάτων προς την (μερική) αποκρυπτογράφηση του πολυπλοκότερου συστήματος που συναντάται στην φύση: τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Κυρίαρχος σκοπός των τεχνικών που παρουσιάστηκαν ήταν η κατάδειξη της συνέργειας μεταξύ Μηχανικής, Στατιστικής και Νευροεπιστημών προς την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την γνωστική απόκριση του ανθρώπινου εγκεφάλου. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η διαδικασία που εφαρμόστηκε σε καθένα από τα κεφάλαια που αφορούσαν συγκεκριμένα πειράματα είναι γενικού σκοπού, συνεπώς δύναται να επαναχρησιμοποιηθεί σε πληθώρα κλινικών ή μη εγκεφαλικών μελετών. Σαφώς, τροποποιήσεις των μεθόδων ανάλυσης είναι πιθανό να απαιτηθούν, ανάλογα με τις εκάστοτε τεχνικές ή θεωρητικές αλλαγές που απορρέουν από το εκάστοτε πείραμα.

Στο πρώτο κεφάλαιο, παρουσιάστηκαν οι βασικές τεχνικές καταγραφής των εγκεφαλικών σημάτων, επισημαίνοντας τα κύρια χαρακτηριστικά και τα πλεονεκτήματα της τεχνικής του Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ). Αυτά είναι κυρίως το χαμηλό κόστος και η υψηλή χρονική ανάλυση που παρέχει, δεδομένου του γεγονότος ότι καταγράφει την ακτινική δραστηριότητα από ομάδες νευρώνων, ιδίως αυτών που βρίσκονται κοντά στο τριχωτό της κεφαλής. Η βέλτιστη επιλογή καταγραφής του εγκεφάλου εξαρτάται πάντα από το υπό εξέταση ερευνητικό ερώτημα, με το ΗΕΓ να μην προτιμάται για μελέτες στις οποίες είναι σημαντικός ο ακριβής λειτουργικός εντοπισμός, ο έλεγχος υποθέσεων σχετικά με βαθιές εγκεφαλικές δομές και γενικότερα στον εντοπισμό περιοχών που προκαλούν μια δεδομένη παρατηρούμενη διεργασία.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, δόθηκε μια τυποποιημένη αλληλουχία βημάτων προς τον μετριάσμό του θορύβου στα σήματα ΗΕΓ, καθώς και των συνήθων τεχνικών επεξεργασίας. Δεδομένου ότι τα καταγραφόμενα σήματα μεταφέρουν τόσο εγκεφαλική πληροφορία όσο και λοιπές ανεπιθύμητες πληροφορίες (κινήσεις ματιών, θόρυβος γραμμής, χτύποι καρδιάς, κινήσεις μυών, κ.ά.) που δυσχεραίνουν την αποτύπωση της επιθυμητής εγκεφαλικής δραστηριότητας, παρουσιάστηκαν οι βασικές τεχνικές αποθορυβοποίησης. Μεταξύ αυτών, η τεχνική Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών αποτελεί την πλέον καθιερωμένη μέθοδο για την εύρεση και, τελικά, την αγνόηση των ισχυρά θορυβωδών συνιστωσών. Επιπλέον, παρουσιάστηκε η ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική προκλητών δυναμικών, με βάση την οποία οι κορυφώσεις και οι βυθίσεις των σημάτων ΗΕΓ αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες γνωστικές διεργασίες. Επιπροσθέτως, έγινε η μαθηματική τοποθέτηση του αντίστροφου προβλήματος, με βάση την οποία δεν είναι δυνατό να βρεθεί υπολογιστικά η δραστηριότητα εκατομμυρίων νευρώνων όταν είναι διαθέσιμη η δραστηριότητα μερικών δεκάδων επιφανειακών δυναμικών. Τέλος, προτείνεται μια εναλλακτική μέθοδος απεικόνισης της εγκεφαλικής δραστηριότητας που βασίζεται στην ηλεκτρομαγνητική θεωρία. Η προκύπτουσα μετρική ονόματι Καθολική Εγκεφαλικά Ακτινοβολούμενη Ισχύς δύναται να μειώσει τις διαστάσεις των σημάτων ΗΕΓ, δεδομένου ότι αντιπροσωπεύει μια μονοδιάστατη απεικόνιση του εγκεφάλου, αντιμετωπίζοντάς τον ως έναν ακτινοβολητή πολλαπλών στοιχείων (νευρώνων).

Το τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζει όλες εκείνες τις στατιστικές τεχνικές που απαιτούνται για την επικύρωση των αποτελεσμάτων και της εξαγωγή συμπερασμάτων στις μελέτες ΗΕΓ. Το κυρίαρχο ερώτημα που θέτουν αυτές οι μελέτες είναι το πότε η μέση εγκεφαλική απόκριση κατά τη συνθήκη Α είναι μικρότερη/μεγαλύτερη από την μέση εγκεφαλική απόκριση κατά τη συνθήκη Β. Με τη χρήση αυστηρών στατιστικών εργαλείων, είναι εφικτή η απάντηση σε τέτοιου είδους ερωτήματα, πάντα με στόχο τη μείωση της στατιστικής αβεβαιότητας και σφαλμάτων. Σημαντική αναφορά γίνεται επίσης στις μεθόδους μη παραμετρικών στατιστικών ελέγχων, η χρήση των

οποίων προτείνεται ως αποτελεσματικό εργαλείο προς το μετριασμό του «προβλήματος πολλαπλών συγκρίσεων». Ο λόγος για τον οποίο απαιτείται η χρήση τέτοιων τεχνικών είναι η υψηλή χωρική διάσταση των σημάτων ΗΕΓ, δηλαδή η απαίτηση για πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ συνθηκών σε κάθε ένα από τα ηλεκτρόδια καταγραφής.

Στο τέταρτο κεφάλαιο μελετήθηκαν τα προκλητά δυναμικά κατά την εγκεφαλική δραστηριότητα της αυτοπροβολής στο παρελθόν ή στο μέλλον, με στόχο να διαλευκανθεί το αν η παρελθοντική και η μελλοντική σκέψη μοιράζονται κοινούς ή όχι εγκεφαλικούς πόρους. Για το σκοπό αυτό, ζητήθηκε από τα υποκείμενα να επικεντρωθούν στην εκτέλεση δύο νοητικών λειτουργιών που εμπλέκουν τη μνήμη εργασίας, η οποία περιελάμβανε νοητική αυτοπροβολή (i) είτε από το παρελθόν στο παρόν (Past-Present ή PP), (ii) είτε από το παρόν στο μέλλον (Present-Future ή PF). Για την αξιολόγηση των υποκείμενων μηχανισμών στις δύο πειραματικές συνθήκες, η συνιστώσα LPP υπολογίστηκε στα εμπρόσθια ηλεκτρόδια EEG, ενώ οι εγκεφαλικές πηγές του ρυθμού άλφα αναλύθηκαν μέσω της λύσης του αντίστροφου προβλήματος με χρήση της τεχνικής sLORETA. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι οι δύο τύποι αυτοπροβολής, όπως αντικατοπτρίζονται από το μετωπικά κατανεμημένο LPP, μοιράζονται κοινούς εγκεφαλικούς πόρους συνθέτοντας διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου με ισορροπημένο τρόπο. Αυτή η ισορροπημένη κατανομή της εγκεφαλικής ενεργοποίησης μπορεί να υποδείξει ότι ο βιολογικός χρόνος τείνει να συμπεριφέρεται με ομοιοστατικό τρόπο.

Στο πέμπτο κεφάλαιο, με τη χρήση του πειράματος PPI/PPF, παρουσιάστηκαν τρεις διαφορετικές μελέτες σχετικά με το αισθητικοκινητικό σύστημα. Το τελευταίο εμπλέκεται σε κάθε διεργασία που περιλαμβάνει την εκδήλωση μια μορφής αιφνιδιασμού-κίνησης και αισθητηριακών ερεθισμάτων. Αρχικά, αξιολογήσαμε την αξιοπιστία των μετρήσεων με τη χρήση δεικτών ελέγχου-επανελέγχου υπολογίζοντας τους συντελεστές συσχέτισης μεταξύ δύο όμοιων συνεδριών. Στόχος ήταν η ποσοτικοποίηση του βαθμού στον οποίο οι μετρήσεις μεταξύ πρώτης και δεύτερης συνεδρίας έχουν απόλυτη συμφωνία. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή έως πολύ υψηλή επαναληψιμότητα των μετρικών EEG (και στις 2 συνθήκες) σε όλες τις ζώνες συχνότητας, εκτός από την μπάντα δέλτα. Οι μετρήσεις του ρυθμού άλφα παρουσίασαν την υψηλότερη επαναληψιμότητα. Επιπλέον, οι γυναίκες εμφάνισαν μειωμένη αξιοπιστία σε σύγκριση με τους άνδρες τόσο στη συνθήκη PPI όσο και στη συνθήκη PPF, που πιθανώς αποδίδεται σε ορμονικές διακυμάνσεις οφειλόμενες στον εμμηνορροϊκό τους κύκλο. Συνολικά, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η ταλαντωτική δραστηριότητα του εγκεφάλου μπορεί να είναι αξιόπιστη, ενώ το φύλο καθορίζει την επαναληψιμότητα των μετρήσεων.

Εν συνεχεία, εξετάσαμε τους νευρικούς συσχετισμούς της BDD, διερευνώντας τις ηλεκτροφυσιολογικές αποκρίσεις σε ακουστικά ερεθίσματα PPI και PPF. Επεκτείνοντας προηγούμενες μελέτες σχετικά με τα οπτικά ελλείμματα των ασθενών με BDD, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν διαταραχές της προσοχής και στον ακουστικό τομέα. Αυτό αποδεικνύεται από το μειωμένο πλάτος και τη μειωμένη ενεργοποίηση πηγών στο χρονικό παράθυρο N100 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Είναι σημαντικό ότι οι αναλύσεις αποκάλυψαν μια διαφοροποιημένη νευρική υπογραφή των ασθενών με BDD σε σχέση με την απόδοση της αισθητικοκινητικής πύλης, ειδικά στο χρονικό παράθυρο N100, όπου η ποσότητα των νευρικών πόρων (πλάτη GFP) συσχετίστηκε αρνητικά με τη σοβαρότητα της BDD (βαθμολογία Y-BOCS). Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν τη δυνατότητα χρήσης μετρήσεων ΗΕΓ σε συνδυασμό με πρωτόκολλα συμπεριφοράς για την BDD, επιτρέποντας μια προσέγγιση με βάση την συμπτωματολογία και παρακάμπτοντας επιφαινόμενα που σχετίζονται με την ασθένεια, όπως οι επιδράσεις των φαρμάκων.

Χρησιμοποιώντας όμοιο πείραμα, μελετήσαμε τις αποκρίσεις αιφνιδιασμού σε παιδιά και εφήβους. Βρήκαμε ότι τα δυναμικά ERP που σχετίζονται με την προσοχή (N100 και P200) είναι διαφορετικά πλάτη μεταξύ των συνθηκών PPI και PPF, προτείνοντας εναλλακτική κατανομή της

προσοχής και αποφυγή της αισθητηριακή υπερφόρτωσης (μηχανισμός «block-out of sensory overload»). Για τον νευροαναπτυξιακό χαρακτηρισμό των συμμετεχόντων, καταγράφηκαν συμπεριφορικές μετρικές (με χρήση της λίστας «Child Behavior Checklist») και δείκτες ευφυΐας (με χρήση του τεστ «Wechsler Intelligence Scale for Children»). Χαρακτηριστικά και από τις δύο κλίμακες συσχετίστηκαν με αυξημένες αποκρίσεις N100/P200, υποδεικνύοντας τη συνέργεια μεταξύ της αντιληπτικής ικανότητας, της συμπεριφοράς/προσωπικότητας και της (εγκεφαλικής) ανασταλτικής απόδοσης. Συμπερασματικά, η διαμόρφωση της ASR (κατά τα ερεθίσματα PPI και PPF) σχετίζεται με το βιολογικό φύλο και τα εσωτερικά/εξωτερικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία, στοιχεία που δυνητικά είναι χρήσιμα για την καθοδήγηση της (πρώιμης) συμπτωματολογίας και την πρόληψη ψυχοπαθολογίας.

Τέλος, στο έκτο κεφάλαιο, διερευνήσαμε την ευαισθησία των ασθενών με BDD σε οπτικά ψευδαισθητικά φαινόμενα και τα αντίστοιχα μοτίβα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου τους, ενώ έπαιρναν αποφάσεις σχετικά με τα αντίστοιχα οπτικά ερεθίσματα. Οι ασθενείς με BDD παρουσίασαν τον ίδιο βαθμό ευαισθησίας στα ψευδαισθητικά αποτελέσματα με τους υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, η ομάδα BDD ήταν λιγότερο σίγουρη για τις απαντήσεις της όταν απαντούσε λανθασμένα και τα επίπεδα αυτοπεποίθησής της ήταν εντόνως μεταβλητά από τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου. Παρατηρήσαμε επίσης ισχυρότερο συγχρονισμό θήτα στα μετωποκεντρικά ηλεκτρόδια στους ασθενείς με BDD, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με υπερβολική δραστηριότητα στο σύστημα παρακολούθησης της απόδοσής τους. Η χαμηλότερη συνδεσιμότητα άλφα από το αριστερό προς το δεξί ημισφαίριο σε ασθενείς με BDD μπορεί να υποδηλώνει προβλήματα με τη δια-ημισφαιρική επικοινωνία, που ενδεχομένως να οφείλεται σε λιγότερο αποτελεσματική σφαιρική επεξεργασία. Οι μετρήσεις συνδεσιμότητας της μεσομετωπιαίας δραστηριότητας θήτα και της δια-ημισφαιρικής δραστηριότητας άλφα που παρουσίασαν διαφορές μεταξύ των ομάδων συσχετίστηκαν σημαντικά με τη σοβαρότητα της νόσου BDD. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά ρίχνουν φως στη νευροφυσιολογική υπογραφή που διέπει την ψυχοπαθολογία της BDD.

Λέξεις-κλειδιά: *Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, Γνωστική Ηλεκτροφυσιολογία, Χρονοσυχνοτική Ανάλυση, Προκλητά Δυναμικά, Νευροαπεικόνιση, Στατιστική Ανάλυση, Θεωρία Γράφων, Σωματική Δυσμορφοφοβία*

Abstract

This PhD thesis was composed based on a series of technical and experimental sections, mainly aimed at presenting and applying advanced brain signal processing methods in a variety of clinical experiments. Throughout this thesis, the central goal was to develop an integrated and automated sequence of steps towards the (partial) decipherment of the most complex system found in nature: the human brain. The dominant purpose of the techniques presented was to demonstrate the synergy between Engineering, Statistics and Neuroscience to draw conclusions about the cognitive response of the human brain. It is worth noting that the procedure applied in each of the chapters dealing with specific experiments is of general purpose, therefore it can be reused in a variety of clinical or research studies. Clearly, modifications to the methods of analysis are likely to be required, depending on the particular technical or theoretical changes resulting from the particular experiment.

In the first chapter, the basic techniques of recording brain signals were presented, highlighting the main features and advantages of the Electroencephalogram (EEG) technique. These are mainly the low cost and the high temporal resolution it provides, given the fact that it records the radial activity of groups of neurons, especially those located near the scalp. The optimal choice of brain imaging always depends on the research question under consideration, with EEG not being preferred for studies in which accurate functional localization, hypothesis testing of deep brain structures and, more generally, in identifying regions that cause a given observed process are important.

In the second chapter, a standard sequence of steps towards noise mitigation in EEG signals was given, as well as standard processing techniques. Since the recorded signals carry both brain information and other unwanted information (eye movements, line noise, heartbeats, muscle movements) that make it difficult to capture the desired brain activity, the basic techniques of de-noising were presented. Among them, the Independent Component Analysis (ICA) technique is the most well-established method for finding and, ultimately, ignoring strongly noisy components. In addition, the widely used evoked potential technique was presented, according to which the peaks and troughs of EEG signals correspond to specific cognitive processes. In addition, a mathematical statement of the inverse problem was made, according to which it is not possible to find computationally the activity of millions of neurons when the activity of a few tens of surface potentials is available. Finally, an alternative method of imaging brain activity based on electromagnetic theory is proposed. The resulting metric called Universal Brain Radiated Power can reduce the dimensions of EEG signals, since it represents a one-dimensional representation of the brain, treating it as a multielement (neuronal) radiator.

The third chapter presents all those statistical techniques needed to validate results and draw conclusions in EEG studies. The dominant question posed by these studies is when the average brain response in condition A is smaller/greater than the average brain response in condition B. By using rigorous statistical tools, it is possible to answer such questions, always with the aim of reducing statistical uncertainty and error. Significant reference is also made to non-parametric statistical testing methods, the use of which is proposed as an effective tool to mitigate the "multiple comparison problem". The reason why the use of such techniques is required is the high spatial dimension of the EEG signals, i.e. the requirement for multiple comparisons between conditions at each of the recording electrodes.

In the fourth chapter, the evoked potentials during the brain activity of past or future self-viewing were studied in order to elucidate whether or not past and future thinking share common brain resources. To this end, subjects were asked to focus on performing two mental tasks involving working memory, which involved mental self-projection (i) either from the past to the

present (Past-Present or PP), (ii) or from the present to the future (Present-Future or PF). To evaluate the underlying mechanisms in the two experimental conditions, the LPP component was calculated in the forward EEG electrodes, while the brain sources of the alpha rate were analyzed by solving the inverse problem using the sLORETA technique. These findings support the view that the two types of self-promotion, as reflected by frontally distributed LPP, share common brain resources by synthesizing different brain regions in a balanced way. This balanced distribution of brain activation may suggest that biological time tends to behave in a homeostatic manner.

In chapter five, using the PPI/PPF experiment, three different studies on the sensorimotor system were presented. The latter is involved in any process involving the manifestation of a form of startle-motion and sensory stimuli. First, we assessed the reliability of the measurements using control-retest indices by calculating the correlation coefficients between two identical sessions. The aim was to quantify the extent to which the measurements between the first and second sessions are in perfect agreement. The results showed high to very high repeatability of EEG metrics (in both conditions) in all frequency bands, except for the delta band. Alpha rhythm measurements showed the highest repeatability. In addition, women showed reduced reliability compared to men in both the PPI and PPF conditions, probably attributable to hormonal fluctuations due to their menstrual cycle. Overall, our findings suggest that oscillatory brain activity can be reliable, while gender determines the repeatability of measurements.

Next, we examined the neural correlates of BDD by investigating the electrophysiological responses to PPI and PPF auditory stimuli. Extending previous studies on the visual deficits of patients with BDD, we found that patients with BDD also have attentional impairments in the auditory domain. This is evidenced by the reduced amplitude and reduced source activation in the N100 time window compared to healthy controls. Importantly, the analyses revealed a differential neural signature of BDD patients in relation to sensorimotor gating performance, especially in the N100 time window, where the amount of neural resources (GFP backs) was negatively correlated with BDD severity (Y-BOCS score). Overall, these results demonstrate the potential of using EEG measurements in combination with behavioural protocols for BDD, allowing a symptomatology-based approach and bypassing disease-related epiphenomena such as drug effects.

Using a similar experiment, we studied startle responses in children and adolescents. We found that the attention-related ERP potentials (N100 and P200) are of different amplitudes between the PPI and PPF conditions, suggesting alternative allocation of attention and avoidance of sensory overload ("block-out of sensory overload" mechanism). For the neurodevelopmental characterization of the participants, behavioral metrics (using the "Child Behavior Checklist") and intelligence indicators (using the "Wechsler Intelligence Scale for Children") were recorded. Features from both scales were associated with increased N100/P200 responses, indicating the synergy between perceptual ability, behavior/personality and (brain) inhibitory performance. In conclusion, ASR modulation (at the PPI and PPF stimuli) is related to biological sex and internal/external personality traits during childhood and adolescence, potentially useful for guiding (early) symptomatology and preventing psychopathology.

Finally, in chapter six, we investigated the sensitivity of BDD patients to visual illusory phenomena and their corresponding brain connectivity patterns while making judgments about the corresponding visual stimuli. Patients with BDD showed the same degree of sensitivity to illusory results as healthy controls. However, the BDD group was less confident about their answers when answering incorrectly and their confidence levels were markedly different from the control group. We also observed stronger theta synchronization at the frontocentral electrodes in BDD patients, which may be related to excessive activity in their performance

monitoring system. Lower left-to-right hemisphere alpha connectivity in BDD patients may indicate problems with inter-hemispheric communication, possibly due to less efficient global processing. Connectivity measures of midfrontal theta activity and interhemispheric alpha activity that showed differences between groups were significantly associated with BDD severity. Taken together, these findings shed light on the neurophysiological signature underlying the psychopathology of BDD.

Keywords: *Electroencephalograph, Cognitive Electrophysiology, Time-Frequency Analysis, Event-related Potentials, Neuroimaging, Statistical Analysis, Graph Theory, Body Dysmorphic Disorder*

Ευχαριστίες

Η παρούσα διατριβή είναι το αποτέλεσμα μιας μακράς και πολύπλευρης προσπάθειας και δε θα μπορούσα να την ολοκληρώσω χωρίς τη συνδρομή, υποστήριξη και κατανόηση σημαντικών για εμένα ανθρώπων.

Θέλω να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον Επιβλέποντα Καθηγητή του ΕΜΠ κ. Χρήστο Καψάλη, για την εμπιστοσύνη, την αδιάκοπη βοήθεια και την πλήρη στήριξη που μου πρόσφερε καθ' όλη τη διάρκεια των διδακτορικών και των προπτυχιακών μου σπουδών. Ήταν και είναι «Δάσκαλος» για εμένα, με την πλήρη έννοια του όρου, δίδοντάς μου γνώσεις και εμπειρίες τόσο επιστημονικές, όσο και ανθρώπινες. Η επιστημονική του ακρίβεια, η νοημοσύνη, η δυναμικότητά του και η ευρυμάθειά του αποδείχθηκαν σε μεγάλο βαθμό εξαιρετικά ωφέλιμες στη διαδρομή μου ως επιστήμων και ως άνθρωπος.

Θέλω επίσης να εκφράσω την ειλικρινή μου ευχαριστία στον Καθηγητή του ΕΚΠΑ κ. Χαράλαμπο Παπαγεωργίου, με τον οποίο είχα την τύχη και την ευκαιρία να συνεργαστώ καθ' όλη τη διάρκεια των διδακτορικών μου σπουδών. Η ελευθερία της σκέψης του, η μόρφωσή του και κυρίως η λογική της σκέψης του με κίνησαν στην μελέτη μου γύρω από το θέμα της εξερεύνησης και της κατανόησης αυτής της μοναδικής βιολογικής «συσκευής», που λέγεται άνθρωπος εγκεφάλος.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω την ηθική, υλική και τεχνική βοήθεια που μου παρείχε ο Αναπληρωτής Καθηγητής του ΕΚΠΑ, κ. Παναγιώτης Τρακάδας, τον οποίο ευχαριστώ ειλικρινά. Η συνεργασία μου μαζί του αποτέλεσε και αποτελεί σημαντικό κίνητρο τόσο σε επιστημονικό όσο και σε επαγγελματικό επίπεδο. Θέλω επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους Καθηγητές του ΕΜΠ κ. Παναγιώτη Κωττή και κ. Γεώργιο Φικιώρη, οι οποίοι αποτέλεσαν μέλη της πενταμελούς επιτροπής. Οι σωστές παρατηρήσεις τους βοήθησαν πολύ στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Θέλω να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη σε όλους τους συνεργάτες μου, και ειδικότερα τον Σωτήρη και τον Νικόλα, για τις όμορφες στιγμές που περάσαμε μαζί κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών.

Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στην θεία μου Παναγιώτα είναι ίσως το λιγότερο που της οφείλω, ένας άνθρωπος που αποτελεί την δεύτερή μου μητέρα και την πραγματική αιτία ολοκλήρωσης της παρούσας διατριβής, μαζί με την αδιάκοπη συνεισφορά και αγάπη των γονέων μου. Επιπλέον, ένα θερμό ευχαριστώ στην Δήμητρα, με την οποία περάσαμε και περνάμε όμορφες και δύσκολες στιγμές. Την ευχαριστώ διότι με στήριξε καθ' όλη τη διάρκεια των διδακτορικών μου σπουδών και συνεχίζει να με στηρίζει.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω υπέρμετρα την οικογένειά μου για τη βοήθειά, ψυχολογική και υλική, που μου πρόσφερε αδιάκοπα και σταθερά, συντελώντας στον καθοριστικότερο παράγοντα της ολοκλήρωσης των σπουδών μου. Δεν μπορούσα να παραλείψω αγαπημένους μου ανθρώπους, όπως την Βανέσσα, τον Γιάννη, τον Νικήτα, την Ράνια, η συμπαράσταση των οποίων αποτέλεσε κινητήριο δύναμη εντός και εκτός διδακτορικών σπουδών.

Με εκτίμηση,
Αναστάσιος Ε. Γιαννόπουλος
Αθήνα, 2023

Περιεχόμενα

Ευρετήριο Σχημάτων	30
Ευρετήριο Πινάκων	33
Κατάλογος Συντομογραφιών	34
Φυσικές Σταθερές και Προθέματα	36
1 Εισαγωγή	38
1.1 Γνωστική Νευροεπιστήμη.....	38
1.2 Ηλεκτροεγκεφαλογραφία.....	40
1.2.1 Ιστορική Επισκόπηση.....	40
1.2.2 Αρχές Ηλεκτροφυσιολογίας.....	42
1.2.3 Νευροφυσιολογικοί Μηχανισμοί των Ρυθμικών Ταλαντώσεων.....	45
1.2.4 Βασικά Στοιχεία Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.....	48
1.2.5 Σύγκριση με άλλες τεχνικές καταγραφής.....	52
1.2.6 Κοστολογικά Στοιχεία Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.....	55
1.3 Βιβλιογραφία κεφαλαίου.....	56
2 Τεχνικές Επεξεργασίας Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος	58
2.1 Προ-επεξεργασία και Αποθρομβοποίηση.....	58
2.1.1 Συνήθεις κατηγορίες θορύβου EEG.....	58
2.1.2 Ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA).....	60
2.1.3 Ακολουθιακή διαδικασία προ-επεξεργασίας.....	64
2.2 Προκλητά Δυναμικά.....	67
2.3 Αντίστροφο πρόβλημα.....	69
2.3.1 Μαθηματική Τοποθέτηση του Αντιστρόφου Προβλήματος.....	70
2.3.2 Μέθοδοι Επίλυσης με Κατανεμημένες Πηγές.....	73
2.4 Απεικόνιση εγκεφαλικών πηγών.....	76
2.5 Εγκεφαλικά Ακτινοβολούμενη Ισχύς.....	78
2.5.1 Μαθηματικό υπόβαθρο.....	79
2.5.2 Μέθοδος υπολογισμού.....	81
2.5.3 Προσομοιώσεις του μέτρου IRP.....	82
2.6 Βιβλιογραφία κεφαλαίου.....	84
3 Στατιστική Αξιολόγηση	86
3.1 Βασικές έννοιες και δείκτες.....	86
3.2 Έλεγχος Υποθέσεων.....	88
3.3 Παραμετρικός και Μη Παραμετρικός Έλεγχος.....	90
3.3.1 Η οικογένεια των t-test ελέγχων.....	91
3.3.2 Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA).....	92

3.3.3	Η οικογένεια των ελέγχων αντιμεταθέσεων	94
3.4	Στατιστική Δύναμη και Είδη Σημαντικότητας	99
3.5	Βιβλιογραφία κεφαλαίου	100
4	Το πείραμα «Πρωταγόρας»: Εγκεφαλική ταξιθέτηση του χρόνου	102
4.1	Θεωρητικό υπόβαθρο	102
4.2	Κίνητρα και Στόχοι	104
4.3	Περιγραφή του πειράματος	105
4.3.1	Πειραματικός πληθυσμός και μετρήσεις	105
4.3.2	Καταγραφή Ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων	106
4.4	Ανάλυση δεδομένων	107
4.4.1	Προεπεξεργασία δεδομένων	107
4.4.2	Προκλητά Δυναμικά	108
4.4.3	Εκτίμηση πηγών προκλητού δυναμικού με sLORETA	109
4.4.4	Εντοπισμός πηγών σε συγκεκριμένη συχνοτική ζώνη	110
4.4.5	Στατιστική Ανάλυση	110
4.5	Αποτελέσματα	111
4.5.1	Διαφορές στα ποσοστά συγκέντρωσης	111
4.5.2	Διαφορές στα προκλητά δυναμικά	111
4.5.3	Διαφορές στην απεικόνιση εγκεφαλικών πηγών	112
4.6	Συζήτηση και σχολιασμός	115
4.7	Βιβλιογραφία κεφαλαίου	117
5	Αξιολόγηση Αισθητικοκινητικών Εγκεφαλικών Διεργασιών	120
5.1	Αισθητικοκινητικό Σύστημα και Προ-παλμική Αναστολή	120
5.2	Περιγραφή του πειράματος	122
5.3	Έλεγχος Αξιοπιστίας και Επαναληψιμότητας Εγκεφαλικών Μετρήσεων	123
5.3.1	Περίληψη	123
5.3.2	Θεωρία και υπάρχουσα βιβλιογραφία	123
5.3.3	Στόχοι και υποθέσεις	124
5.3.4	Πειραματικός πληθυσμός και Μετρήσεις	125
5.3.5	Ανάλυση δεδομένων	125
5.3.6	Αξιοπιστία Ελέγχου-Επανελέγχου των μετρήσεων EEG	126
5.3.7	Συζήτηση και Σχολιασμός	129
5.4	Αξιολόγηση Προ-παλμικής Αναστολής στην Σωματική Δυσμορφοφοβία	130
5.4.1	Περίληψη	130
5.4.2	Σωματική Δυσμορφοφοβία	131
5.4.3	Υπάρχουσα βιβλιογραφία και υποθέσεις	131
5.4.4	Πειραματικός πληθυσμός και μετρήσεις	133

5.4.5	Δημογραφικά και Ψυχομετρικοί Δείκτες	133
5.4.6	Διαφορές στα Προκλητά Δυναμικά	134
5.4.7	Διαφορές στις Εγκεφαλικές Πηγές	138
5.4.8	Διαφορές στην Εγκεφαλικά Ακτινοβολούμενη Ισχύ	142
5.4.9	Συσχετίσεις Ψυχομετρικών-Ηλεκτροφυσιολογικών δεικτών.....	143
5.4.10	Συζήτηση και Σχολιασμός	145
5.5	Αξιολόγηση Προ-παλμικής Αναστολής σε Παιδιά και Εφήβους.....	148
5.5.1	Περίληψη	148
5.5.2	Θεωρία και υπάρχουσα βιβλιογραφία.....	149
5.5.3	Στόχοι και υποθέσεις	150
5.5.4	Πειραματικός πληθυσμός	151
5.5.5	Δείκτες συμπεριφοράς και νοημοσύνης.....	152
5.5.6	Μετρήσεις και Προεπεξεργασία	154
5.5.7	Οφθαλμική Απόκριση Αιφνιδιασμού	155
5.5.8	Συσχέτιση Απόκρισης Αιφνιδιασμού και Ηλικίας.....	163
5.5.9	Συσχέτιση Απόκρισης Αιφνιδιασμού και Συμπεριφοράς.....	165
5.5.10	Συζήτηση και σχολιασμός	167
5.6	Βιβλιογραφία κεφαλαίου.....	170
6	Εγκεφαλική Δραστηριότητα και Οπτικές Ψευδαισθήσεις	176
6.1	Υπάρχουσα βιβλιογραφία και υποθέσεις	176
6.2	Στόχοι και υποθέσεις.....	178
6.3	Πειραματικό υλικό και μετρήσεις	178
6.4	Ψυχομετρικοί δείκτες.....	180
6.5	Εγκεφαλικές Χρονοσυχνοτικές Διαφοροποιήσεις.....	181
6.5.1	Ανάλυση δεδομένων.....	181
6.5.2	Χρονοσυχνοτικές Διαφορές και Συμπεριφορικές Συσχετίσεις.....	184
6.6	Εγκεφαλικά Δίκτυα κατά την Οπτική Ψευδαίσθηση.....	185
6.6.1	Βιβλιογραφική επισκόπηση	186
6.6.2	Στόχοι και υποθέσεις	187
6.6.3	Συμπεριφορικά δεδομένα	188
6.6.4	Γραφοθεωρητική ανάλυση ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων.....	190
6.6.5	Γραφοθεωρητικές διαφορές εγκεφαλικών δικτύων	193
6.6.6	Μέτρα συνδεσιμότητας δικτύων και ψυχομετρικές συσχετίσεις	199
6.7	Συζήτηση και σχολιασμός	200
6.8	Βιβλιογραφία κεφαλαίου.....	204
7	Επίλογος.....	208
7.1	Συμπεράσματα.....	208

7.2	Μελλοντικές Κατευθύνσεις	210
7.3	Βιβλιογραφία κεφαλαίου.....	212

Ευρετήριο Σχημάτων

Κεφάλαιο 1

Σχήμα 1. Γνωστική Νευροεπιστήμη και συνήθεις τεχνικές καταγραφής εγκεφαλικής δραστηριότητας.....	39
Σχήμα 2. Απλοποιημένη αναπαράσταση περιπτώσεων εγκεφαλικών διπόλων σε ένα στοιχειώδες τμήμα του εγκεφάλου.....	43
Σχήμα 3. Απλοποιημένο θεωρητικό μοντέλο αντιστοίχισης εγκεφαλικών διεργασιών και πολικότητας των προκλητών δυναμικών.....	45
Σχήμα 4. Χαρακτηριστικά προκλητών (evoked) και επαγόμενων (induced) ταλαντώσεων. ...	47
Σχήμα 5. Γενικευμένο διάγραμμα βημάτων ανάλυσης που συναντώνται στο ΗΕΓ.....	49
Σχήμα 6. Ορισμοί ανάλυσης, ακρίβειας και ευστοχίας των μετρήσεων EEG.....	50
Σχήμα 7. Απεικόνιση του φαινομένου volume conduction.....	52
Σχήμα 8. Χωρική και χρονική ακρίβεια τεχνικών καταγραφής εγκεφαλικής δραστηριότητας και πολυπλοκότητά τους.....	54

Κεφάλαιο 2

Σχήμα 1. Τελικό σήμα EEG ύστερα από την υπέρθεση επιθυμητού σήματος και βιολογικών artifacts.....	59
Σχήμα 2. Γραμμική μείξη πηγών κατά τον τυφλό διαχωρισμό πηγών στο EEG.....	62
Σχήμα 3. Διαδικασία σύνθεσης συνιστωσών και αποσύνθεσης μετρήσεων μέσω του αλγορίθμου ICA.....	64
Σχήμα 4. Διάγραμμα ροής βημάτων προ-επεξεργασίας για την αποθρομβοποίηση και την οργάνωση των δεδομένων EEG.....	65
Σχήμα 5. Χαρακτηριστικά κυματομορφών ERP.....	68
Σχήμα 6. Από το πεδίο των ηλεκτροδίων στο πεδίο των πηγών (Ευθύ Πρόβλημα) και αντίστροφα (Αντίστροφο Πρόβλημα).....	70
Σχήμα 7. Απλοποιημένη αναπαράσταση του μοντέλου ενός διπόλου και ενός ηλεκτροδίου... ..	73
Σχήμα 8. Διαδικασία μετασχηματισμού πηγών μέσω του αλγόριθμου sLORETA για την σύγκριση ενεργοποιήσεων πηγών μεταξύ 2 ομάδων/συνθηκών.....	76
Σχήμα 9. Διαδικασία εγκεφαλικής απεικόνισης.....	78
Σχήμα 10. Σύνοψη μεθόδου υπολογισμού IRP ολόκληρου του εγκεφάλου.....	82
Σχήμα 11. Προσομοίωση καθολικής IRP για πέντε διαφορετικές διαμορφώσεις των ενεργοποιήσεων της πηγής.....	83

Κεφάλαιο 3

Σχήμα 1. Είδη Στατιστική, θεμελιώδεις στατιστικοί δείκτες και μέθοδοι ανά είδος και γραφική αναπαράσταση των στατιστικών μέτρων σε τρεις γενικές κατηγορίες κατανομών.....	87
Σχήμα 2. Βασική Εννοιολογία και Ορολογία κατά τον Έλεγχο Υποθέσεων.....	89
Σχήμα 3. Πίνακας αποτελεσμάτων για τον έλεγχο ANOVA ενός παράγοντα.....	94
Σχήμα 4. Διάγραμμα ροής για την εξαγωγή στατιστικών δεικτών και σημαντικότητας με τη χρήση παραμετρικού και μη παραμετρικού ελέγχου αντιμεταθέσεων.....	95
Σχήμα 5. Το οικογενειακό σφάλμα (FWER) ως συνάρτηση του αριθμού των ελέγχων (N) και του επιπέδου σημαντικότητας (α).....	96
Σχήμα 6. Έλεγχος αντιμεταθέσεων CPT για την εύρεση χωροχρονικών διαφορών στις κυματομορφές ERP μεταξύ ομάδων A και B.....	98

Κεφάλαιο 4

Σχήμα 1. Δομή καταγραφής για μια δοκιμή.....	106
---	-----

Σχήμα 2. Μέσος όρος κυμάτων ERP μεταξύ όλων των υποκειμένων και συνθηκών ανά ηλεκτρόδιο (Grand-averaged ERPs).....	109
Σχήμα 3. Μέσες κυματομορφές ERP, τοπογραφική κατανομή του LPP και στατιστικά αποτελέσματα πλάτους LPP	111
Σχήμα 4. Αποτελέσματα απεικόνισης πηγών με το sLORETA.	113
Σχήμα 5. Απεικόνιση πηγών sLORETA στην συχνοτική ζώνη άλφα υπό τη μορφή (Α) τομών κατά των x, y και z επιπέδων και (Β) τριών τρισδιάστατων όψεων του εγκεφάλου.	114

Κεφάλαιο 5

Σχήμα 1. Δομή ακουστικών ερεθισμάτων για την μέτρηση της ακουστικής απόκρισης αιφνιδιασμού	121
Σχήμα 2. Δομή καταγραφής των δοκιμών PPI και PPF.	122
Σχήμα 3. Τοπογραφική κατανομή των συντελεστών αξιοπιστίας ICC μεταξύ των 2 συνεδριών ανά συνθήκη (PPI και PPF) και συχνοτική ζώνη	127
Σχήμα 4. Καθολική αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου (μέσω συντελεστών ICC) σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων για άνδρες (μαύρο) και γυναίκες (ροζ) στις συνθήκες PPI (αριστερά) και PPF (δεξιά). Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν ± 1 τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Το σύμβολο ‘*’ υποδεικνύει σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών.....	129
Σχήμα 5. Α. Μέσες κυματομορφές ERP σε όλα τα ηλεκτρόδια (Collapsed Localizer, Butterfly plot). Β. Καμπύλη Global Field Power (GFP) με χρωματισμένες τις χρονικές περιοχές του N100 (κόκκινο) και του P200 (μπλε)	135
Σχήμα 6. Μέσες κυματομορφές καθολικής ισχύος πεδίου (GFP) Α. για ομάδες BDD (μωβ) έναντι CTL (πράσινο) και Β. για τις συνθήκες PPI (μπλε) έναντι PPF (κόκκινο).....	137
Σχήμα 7. Μέσες χρονοσειρές των μετωπικά-κεντρικά κατανεμημένων αποκρίσεων ERP Α. για BDD (μωβ) έναντι CTL (πράσινο) και Β. για PPI (μπλε) έναντι PPF (κόκκινο).....	138
Σχήμα 8. Εγκεφαλική απεικόνιση τομών κατά X-, Y- και Z-άξονες των πηγών LORETA. Οι κόκκινοι πηγές υποδεικνύουν περιοχές με ενεργοποίηση PPF>PPI.	141
Σχήμα 9. Απεικόνιση sLORETA πηγών N100 σε τομές X-, Y- και Z-αξόνων στη γειτονιά των πιο σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων κατά την συνθήκη PPI..	142
Σχήμα 10. Μέσες κυματομορφές του δείκτη IRP για τις 2 συνθήκες (αριστερά) και τις 2 ομάδες (δεξιά). Η χρονική στιγμή 0 αντιστοιχεί στο πέρας του ισχυρού τόνου.	143
Σχήμα 11. Γραμμές καλύτερης προσαρμογής (best-fitting lines) που προκύπτουν από μοντέλα βηματικής γραμμικής παλινδρόμησης για τις βαθμολογίες DCQ (αριστερά) και BDD-YBOCS (δεξιά).....	144
Σχήμα 12. Γραμμικός όρος που προβλέπει τις αξιολογήσεις Y-BOCS των ασθενών με BDD από τα πλάτη GFP εντός 60-160 ms ως απάντηση στον ισχυρό τόνο.....	144
Σχήμα 13. Βήματα επεξεργασίας για την κατηγοριοποίηση των δοκιμών σε «αποκριτικές» και «μη αποκριτικές» με βάση το σήμα κάθετων οφθαλμικών κινήσεων (VEOG).....	157
Σχήμα 14. Μέσες κυματομορφές των αποκρίσεων VEOG για κάθε ομάδα (αγόρια και κορίτσια) και συνθήκη (αναστολή προπαλμού PPI έναντι ενίσχυσης προπαλμού PPF).	158
Σχήμα 15. Μέσες κυματομορφές ERP σε τρεις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) κατά τη διάρκεια -30 έως 600 ms (στιγμή 0 είναι το πέρας του ισχυρού τόνου)	159
Σχήμα 16. Μέσες κυματομορφές ERP για κάθε ομάδα (αγόρια και κορίτσια) και συνθήκη (PPI και PPF)	160
Σχήμα 17. Χαρακτηριστικά των δυναμικών πρώτης παραγωγού FDP	162
Σχήμα 18. Μέσες κυματομορφές αποκρίσεων των δυναμικών FDP για γκρουπ/συνθήκες ...	163
Σχήμα 19. Γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των πλατών απόκρισης VEOG κατά τη συνθήκη PPI και της Ηλικίας ως διαγράμματα διασποράς (scatter plots).....	164
Σχήμα 20. Γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των πλατών απόκρισης ERP κατά τη συνθήκη PPF και της Ηλικίας ως διαγράμματα διασποράς (scatter plots).	165

Κεφάλαιο 6

Σχήμα 1. Α. Παραδείγματα των πειραματικών ερεθισμάτων. Οι ψευδαισθήσεις που απεικονίζονται είναι οι εξής: κάθετη-οριζόντια, Zöllner, Poggendorff, Ebbinghaus, τρίγωνο Kanizsa, τοίχος καφέ, Hering, τραπέζια Shepard και Sander. Β. Απεικόνιση της δομής της δοκιμής.....	179
Σχήμα 2. Συμπεριφορική απόδοση στις απαντήσεις σχετικά με τις οπτικές ψευδαισθήσεις..	182
Σχήμα 3. (Α) Τοπογραφικοί χάρτες των τιμών t μεταξύ της ομάδας ελέγχου (CTL) και της ομάδας ασθενών (BDD) στη ζώνη συχνοτήτων άλφα από 1-800 ms.....	184
Σχήμα 4. Συσχέτιση (συντελεστές Pearson) μεταξύ της ισχύος άλφα του μετωποκεντρικού - παρεγκεφαλικού συμπλέγματος ηλεκτροδίων και των ερωτηματολογίων BDD.....	185
Σχήμα 5. Βήματα επεξεργασίας για την εξαγωγή δικτυακών γράφων..	191
Σχήμα 6. Έλεγχος μεταθέσεων συστάδων με στατιστικές βασισμένες σε δίκτυα (NBS).....	193
Σχήμα 7. Συστάδα μη κατευθυνόμενων δικτύων για CTL έναντι BDD στη ζώνη θήτα.....	194
Σχήμα 8. Μη κατευθυνόμενα γραφοθεωρητικά μέτρα.....	196
Σχήμα 9. Κατευθυνόμενη συστάδα δικτύου για την σύγκριση CTL και BDD στη ζώνη άλφα.	197
Σχήμα 10. Μετρικές κατευθυνόμενων γραφημάτων.....	198
Σχήμα 11. Σχέση μεταξύ EEG και ψυχομετρικών.....	200

Ευρετήριο Πινάκων

Κεφάλαιο 2

Πίνακας 1. Συμβατικές Τεχνικές Εγκεφαλικής Απεικόνισης.....	77
---	----

Κεφάλαιο 3

Πίνακας 1. Δημοφιλείς Παραμετρικοί και Μη Παραμετρικοί Στατιστικοί Έλεγχοι	91
Πίνακας 2. Σύνοψη μεθόδων ελέγχου υποθέσεων στην Νευροεπιστήμη.....	91

Κεφάλαιο 4

Πίνακας 1. Εντοπισμός εγκεφαλικών πηγών του προκλητού δυναμικού LPP κατά τη συνθήκη PP.....	112
Πίνακας 2. Εντοπισμός εγκεφαλικών πηγών του προκλητού δυναμικού LPP κατά τη συνθήκη PF.....	113
Πίνακας 3. Εντοπισμός εγκεφαλικών πηγών της συχνοτικής ζώνης άλφα με ενεργοποιήσεις PP>PF.....	114

Κεφάλαιο 5

Πίνακας 1. Συντελεστές αξιοπιστίας ICC ανά συνθήκη και συχνοτική ζώνη.....	127
Πίνακας 2. Συντελεστές αξιοπιστίας ICC ανά φύλο, συνθήκη και συχνοτική ζώνη.....	128
Πίνακας 3. Δημογραφικά και Ψυχομετρικά Στοιχεία του πειραματικού πληθυσμού.....	134
Πίνακας 4. Αντιθέσεις εντοπισμού πηγών για την συνιστώσα N100 μεταξύ PPF και PPI, ξεχωριστά για τις ομάδες CTL και BDD.....	139
Πίνακας 5. Αντιθέσεις εντοπισμού πηγών για την συνιστώσα P200 μεταξύ PPF και PPI, ξεχωριστά για τις ομάδες CTL και BDD.....	139
Πίνακας 6. Αντιθέσεις εντοπισμού πηγών για την συνιστώσα N100 μεταξύ ομάδων CTL και BDD για την συνθήκη PPI.....	141
Πίνακας 7. Συγκρίσεις δεικτών συμπεριφοράς και νοημοσύνης μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.....	153
Πίνακας 8. Προβλεπτικά Μοντέλα Γραμμικής Παλινδρόμησης για το Φύλο, τους συμπεριφορικούς δείκτες CBCL και τους δείκτες αντιληπτικών ικανοτήτων WISC-III.....	166

Κεφάλαιο 6

Πίνακας 1. Συγκρίσεις συμπεριφορικών δεδομένων μεταξύ των ομάδων (CTL έναντι BDD).189	
---	--

Κατάλογος Συντομογραφιών

ADC	Analogue-to-Digital Converter
ANN	Artificial Neural Network
ANOVA	Analysis Of Variance
ASR	Acoustic Startle Reflex
AWGN	Additive White Gaussian Noise
BDD	Body Dysmorphic Disorder
BESA	Brain Electric Source Analysis
BSS	Blind Source Separation
CFT	Continuous Fourier Transform
CPT	Cluster Permutation Testing
CTL	Control subjects
CWT	Continuous Wavelet Transform
DC	Direct Current
DCQ	Dysmorphic Concern Questionnaire
DFT	Discrete Fourier Transform
DMN	Default Mode Network
DSP	Digital Signal Processing
dwPLI	debiased weighted Phase Lag Index
DWT	Discrete Wavelet Transform
ECG	ElectroCardioGram
ECoG	ElectroCorticoGraphy
EEG	ElectroEncephaloGraphy
EMC	ElectroMagnetic Compatibility
EMG	ElectroMyoGraphy
EOG	ElectroOculoGram
ERP	Event-Related Potential
FFT	Fast Fourier Transform
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging

IC	Independent Component
ICA	Independent Component Analysis
ICC	Intra-Class Correlation Coefficient
IRP	Instantaneous Radiated Power
LAURA	Local AUtoRegressive Average
LFM	Lead-Field Matrix
LISN	Line Impedance Stabilization Network
LORETA	LOW Resolution Electrical Tomography
MDM	Multiple Dipole Model
MEG	MagnetoEncephaloGraphyM
MNE	Minimum Norm Estimates
MNI	Montreal Neurological Institute
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
MTT	Mental Time Travel
NIRS	Near InfraRed Spectroscopy
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder
PCA	Principal Component Analysis
PET	Positron Emission Tomography
PFC	PreFrontal Cortex
PPF	PrePulse Facilitation
PPI	PrePulse Inhibition
PSI	Phase Slope Index
sEEG	spontaneous ElectroEncephaloGraphy
sLORETA	standardized LOW Resolution Electrical Tomography
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
WM	Working Memory
YBOCS	Yale-Brown Obsessive-Compulsive Symptoms

Φυσικές Σταθερές και Προθέματα

Σταθερά	Σύμβολο	Τιμή στο SI
Ταχύτητα του φωτός στο κενό	c	$2.997924 \times 10^8 \text{ m/s}$
Ηλεκτρική διαπερατότητα του κενού	ϵ_0	$8.854187 \times 10^{-12} \text{ F/m}$
Μαγνητική διαπερατότητα του κενού	μ_0	$1.256637 \times 10^{-8} \text{ N/A}^2$

Πρόθεμα	Σύμβολο	Συντελεστής
<i>Terra</i>	T	10^{12}
<i>Giga</i>	G	10^9
<i>Mega</i>	M	10^6
<i>Kilo</i>	K	10^3
<i>Deci</i>	d	10^{-1}
<i>Milli</i>	m	10^{-3}
<i>Micro</i>	μ	10^{-6}
<i>Nano</i>	n	10^{-9}
<i>Pico</i>	p	10^{-12}
<i>Femto</i>	f	10^{-15}

1 Εισαγωγή

1.1 Γνωστική Νευροεπιστήμη

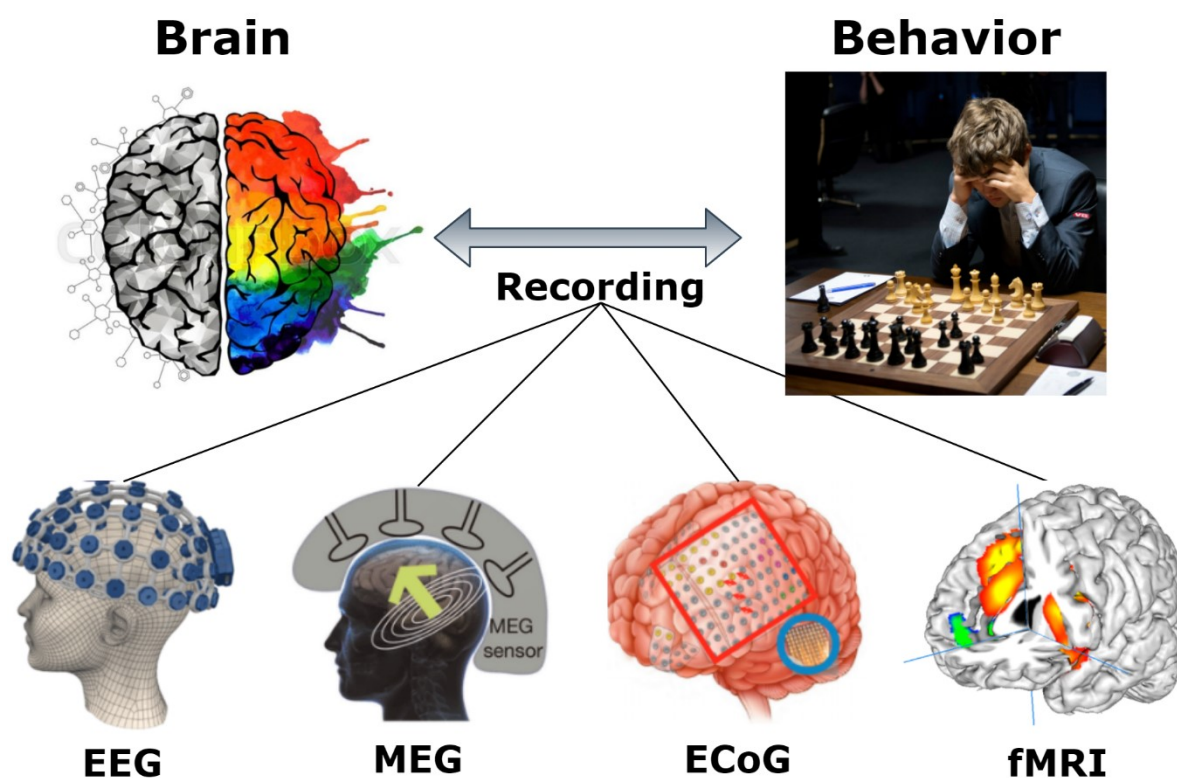
Η συζήτηση για την πολυπλοκότητα των ζωτικών οργάνων απασχολούσε την ανθρώπινη φύση από την αρχαιότητα, όταν και ο Θαλής ο Μιλήσιος (643-548 π.Χ.) κατηγορηματικά δηλώνει «Ο νους είναι το ταχύτερο από όλα, διότι τρέχει διαπερνώντας τα πάντα.» (1). Η φράση αυτή φαίνεται να είναι έγκυρη μέχρι και σήμερα, δεδομένου ότι ο εγκέφαλος παραμένει το πολυπλοκότερο και πιο ανεξερεύνητο σύστημα στη φύση. Πρόκειται για ένα όργανο που αποδεικνύει ότι οι φυσικές διαστάσεις δεν είναι ανάλογες των ικανοτήτων και της πολυπλοκότητας, αρκεί να σκεφτεί κανείς ότι ο εγκέφαλος αποτελεί το 2% του συνολικού ανθρώπινου βάρους, περιέχει τουλάχιστον 70% νερό, αποτελείται από περίπου 86 δισεκατομμύρια νευρώνες με 10^{15} νευρωνικές συνδέσεις, ενώ καταναλώνει περίπου το 25% της συνολικής σωματικής ενέργειας σε οξυγόνο και θερμίδες (2).

Η *Γνωστική Νευροεπιστήμη* (Cognitive Neuroscience) αποτελεί ένα σύγχρονο και ταχέως εξελισσόμενο πεδίο της επιστήμης, εστιάζοντας στη διερεύνηση των ψυχολογικών, υπολογιστικών και νευροβιολογικών βάσεων της νόησης (3). Εναλλακτικά, η Γνωστική Νευροεπιστήμη είναι μια διεπιστημονική προσέγγιση για την κατανόηση των μηχανισμών της σκέψης, με κύριο στόχο να αποκαλύψει τους νευρικούς μηχανισμούς που προκαλούν τη συμπεριφορά και να ταυτοποιήσει τα εμπλεκόμενα λειτουργικά κυκλώματα. Επομένως, πρόκειται για μια επιστημονική περιοχή που απασχολεί ένα ευρύ φάσμα από επιστημονικές και ερευνητικές ειδικότητες, όπως Νευρολογία, Ψυχιατρική, Ψυχολογία, Φιλοσοφία, Ιατρική και Μηχανική.

Μεταξύ των κύριων αντικειμένων της Γνωστικής Νευροεπιστήμης περιλαμβάνεται επίσης η επεξήγηση και η ταυτοποίηση των γνωστικών διεργασιών που επιτελούνται από τον εγκέφαλο. Σημειώνεται ότι με τον όρο γνωστικές διεργασίες αναφερόμαστε στις εγκεφαλικές λειτουργίες απόκτησης γνώσης και κατανόησης μέσω της επεξεργασίας των σκέψεων και της αξιοποίησης των αισθήσεων. Σε αυτές εμπεριέχονται διάφορες στοιχειώδεις νοητικές διεργασίες, όπως η προσοχή (attention), ο σχηματισμός της γνώσης (knowledge), η μνήμη εργασίας (working memory), η κρίση (judgment), η αξιολόγηση (evaluation), οι συλλογισμοί (reasoning), οι υπολογισμοί (computation), η επίλυση προβλημάτων (problem solving), η λήψη αποφάσεων (decision-making), η αντίληψη (perception), οι γλωσσικές ικανότητες (language) και η κοινωνική αλληλεπίδραση (social interaction) (4).

Ακολουθώντας την βασική αρχή όλων των επιστημών, η Γνωστική Νευροεπιστήμη βασίστηκε αρχικά στην απλή παρατήρηση. Πρώτη η στρατιωτική ιατρική έδειξε ότι οι εγκεφαλικές βλάβες σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου προκαλούν διαφορετικές δυσμενείς επιπτώσεις (2). Για παράδειγμα, η έννοια της αντιθετο-αντιστροφής αποτέλεσε μια από τις πρώτες κλινικές παρατηρήσεις: μια βλάβη στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου προκαλούσε παράλυση των δεξιών άκρων, ενώ τραυματισμοί ή αλλοιώσεις στο δεξί ημισφαίριο συνοδεύονταν από παράλυση στα αριστερά άκρα. Τη συγκεκριμένη ιδέα υποστήριξαν και οι ιπποκρατικοί γιατροί (4^{ος} και 5^{ος} αι. π.Χ.), ισχυριζόμενοι ότι η βλάβη σε μια πλευρά του εγκεφάλου επιφέρει ή σχετίζεται με κινητική αναπηρία στην αντίθετη πλευρά του σώματος. Επιπλέον, ο τραυματισμός στο οπίσθιο μέρος του εγκεφάλου συσχετιζόταν με τύφλωση, ενώ το εμπρόσθιο μέρος φαινόταν να έχει μηδενική επίδραση στην ικανότητα της όρασης. Κάτι τέτοιο επαλήθευαν και οι στρατιωτικοί γιατροί κατά τον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο, υποστηρίζοντας ότι η διαταραγμένη όραση οφειλόταν σε σφαίρες στον οπίσθιο εγκέφαλο (5).

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας, είναι διαθέσιμη πλέον μια πληθώρα εξοπλισμών μέτρησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας, όταν η τελευταία αναφέρεται είτε σε συνθήκες ηρεμίας, είτε αποκρινόμενη σε εξωτερικό ερεθισμό. Δύο διαφορετικοί τύποι εγκεφαλικής δραστηριότητας μπορούν πλέον να καταγραφούν: η *ηλεκτροφυσιολογική* δραστηριότητα και η *αιμοδυναμική* δραστηριότητα. Η ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα οφείλεται σε ηλεκτροχημικές ανταλλαγές πληροφοριών μεταξύ ομάδων νευρώνων και, συνήθως, καταγράφεται με τεχνικές όπως Electroencephalography (EEG), Magnetoencephalography (MEG) και Electrocorticography (ECoG). Αντίθετα, η αιμοδυναμική δραστηριότητα προκύπτει έμμεσα βασισμένη στην παρακάτω ιδιότητα: δεδομένου ότι το αίμα απελευθερώνει γλυκόζη στους ενεργούς νευρώνες με μεγαλύτερο ρυθμό από ό,τι στους αδρανείς νευρώνες, δημιουργείται πλεόνασμα οξυαιμοσφαιρίνης γύρω από την ενεργό περιοχή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται ο λόγος οξυαιμοσφαιρίνης (oxyhemoglobin) προς δεοξυαιμοσφαιρίνη (deoxyhemoglobin) γύρω από τις ενεργοποιημένες εγκεφαλικές περιοχές. Σύγχρονες μέθοδοι νευροαπεικόνισης μπορούν να ποσοτικοποιήσουν αυτές τις αναλογίες, συμπεριλαμβανομένων των functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Near-infrared Spectroscopy (NIRS) και Positron Emission Tomography (PET).



Σχήμα 1. Γνωστική Νευροεπιστήμη και συνήθεις τεχνικές καταγραφής εγκεφαλικής δραστηριότητας

Στο Σχήμα 1 απεικονίζονται οι πιο συνήθεις τύποι καταγραφής της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Η τεχνική EEG αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο, η οποία καταγράφει τα επιφανειακά δυναμικά που προκύπτουν από μετασυναπτικές διαδικασίες χιλιάδων νευρώνων, όταν οι τελευταίοι σχηματίζουν ηλεκτρικά δίπολα ακτινικής κατεύθυνσης (ως προς την επιφάνεια του κεφαλιού). Η τεχνική MEG είναι επίσης μια μη επεμβατική τεχνική που επιτρέπει τη μέτρηση και την ανάλυση των μαγνητικών πεδίων που παράγονται εκτός της επιφάνειας του κεφαλιού, κυρίως από μετασυναπτικές αποκρίσεις συγχρονισμένων νευρώνων. Αντίθετα, η τεχνική ECoG είναι μια επεμβατική μέθοδος κατά την οποία τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται εντός της επιφάνειας του εγκεφάλου για την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφαλικού φλοιού, ακολουθώντας συνήθως κρανιοτομή. Η μέθοδος fMRI είναι μια μη ηλεκτρική τεχνική που

ανιχνεύει τις αλλαγές στην οξυγόνωση και τη ροή του αίματος σε στοιχειώδεις εγκεφαλικές περιοχές (voxels). Τέλος, η μέθοδος NIRS αποτελεί μια μη επεμβατική εκτίμηση της λειτουργίας του εγκεφάλου με ανίχνευση αλλαγών στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης στο αίμα κατά την νευρωνική απόκριση, ενώ η τεχνική PET είναι μια πυρηνική τεχνική απεικόνισης που παράγει μια τρισδιάστατη εικόνα λειτουργικών διεργασιών στο σώμα, υποθέτοντας ότι οι περιοχές με έντονη ραδιοδραστηριότητα είναι περισσότερο ενεργές (4,5).

Συμπερασματικά, αξιοποιώντας τις ανωτέρω τεχνικές καταγραφής, σε συνδυασμό με συμπεριφορικές αναλύσεις, κλινικές και κοινωνικές παρατηρήσεις, οι κύριες προσεγγίσεις που ακολουθεί η Γνωστική Νευροεπιστήμη μπορούν να συνοψιστούν ως ακολούθως:

- Ανάπτυξη τεχνικών για την εξέταση της δραστηριότητας επιμέρους κυτταρικών πληθυσμών στον εγκέφαλο.
- Μελέτη σύνθετων γνωστικών διεργασιών, όπως η προσοχή και η λήψη αποφάσεων, και συσχετισμός τους με τον τύπο αποφόρτισης των επιμέρους κυτταρικών πληθυσμών σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου.
- Συσχέτιση πρόκλησης βλάβης στον εγκεφαλικό φλοιό με ενδεχόμενες γνωστικές ανεπάρκειες.
- Συσχετισμός μεταξύ συμπεριφορικών μεταβλητών και δεικτών με την νευρωνική απόκριση.
- Παρατήρηση κλινικών μετρικών παθολογικών/ψυχιατρικών ομάδων σε αντιπαραβολή με εγκεφαλικές αποκρίσεις.

Αξίζει να επισημαίνεται διαρκώς πώς ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελεί το πλέον πολύπλοκο σύστημα στη φύση, συχνά συσχετισμένο με πλήρως στοχαστικά συστήματα, θεωρίες μη γραμμικών συστημάτων, καθώς και θεωρίες για το χάος. Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος της εγκεφαλικής νευροπλαστικότητας (neuroplasticity) για να τονιστεί η ιδιότητα του εγκεφάλου να αναδιαμορφώνει δυναμικά νευρωνικές διασυνδέσεις, αλλάζοντας την διάρθρωση των εσωτερικών νευρωνικών δικτύων αποκρινόμενος σε εξωτερικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Στην προσπάθεια να κατανοήσουμε τον τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος εκτελεί τις εκατοντάδες χιλιάδες γνωστικές του λειτουργίες, καλούμαστε να προσεγγίσουμε ένα πρόβλημα *αντίστροφης μηχανικής* (reverse engineering). Αυτό συμβαίνει γιατί ο εγκέφαλος μπορεί να νοηθεί ως ένα υπάρχον κλειστό υπολογιστικό σύστημα (ή σύνολο συστημάτων), εμπεριέχοντας υπολογιστική ισχύ και λειτουργικότητα που έχει διαμορφωθεί (και συνεχίζεται να διαμορφώνεται) από/με την *Εξέλιξη* (Evolution Theory). Μια τέτοια εγγενής ιδιότητα του εγκεφάλου αποτελεί και την κύρια απαίτηση για συνεργασία μεταξύ Γνωστικής Νευροεπιστήμης και Μηχανικής.

1.2 Ηλεκτροεγκεφαλογραφία

1.2.1 Ιστορική Επισκόπηση

Η Ηλεκτροεγκεφαλογραφία (ΗΕΓ) αποτελεί μια σταδιακά εξελισσόμενη μέθοδο καταγραφής της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, με την τελευταία να παράγεται από ηλεκτροχημικές διεργασίες που επιτελούνται εντός του εγκεφαλικού φλοιού. Πριν φτάσουμε στη σημερινή μορφή του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, με το οποίο είναι δυνατή η καταγραφή ηλεκτρικών δυναμικών στην επιφάνεια του τριχωτού της κεφαλής, είχε προηγηθεί μια σειρά από επιστημονικές απόπειρες για την παρατήρηση των ηλεκτρικών σημάτων του εγκεφάλου. Η εκκίνηση μιας τέτοιας προσπάθειας αποδίδεται στον Ιταλό Carlo Matteucci (1811-1868), ο οποίος χρησιμοποίησε ένα πρωτόλειο γαλβανόμετρο αποτελούμενο από τα κάτω άκρα ενός βατράχου (frog galvanometer), ανιχνεύοντας ηλεκτρικό ρεύμα στην καρδιά των περιστεριών.

Αξιοσημείωτη είναι επίσης η συνεισφορά του Emil du Bois-Reymond (1818-1896), ο οποίος ανακάλυψε το δυναμικό δράσης (action potential) των νεύρων (2).

Έκτοτε, εκτενείς παρατηρήσεις της ηλεκτρικής δραστηριότητας στην επιφάνεια της κεφαλής διάφορων ζώων πραγματοποιήθηκαν από τους Richard Caton (1842-1926), Gustav Fritsch (1838-1927) και Julius Eduard Hitzig (1838-1907), οι οποίοι επαλήθευσαν την ύπαρξη των επιφανειακών ηλεκτρικών αποκρίσεων (impulses), καθώς και την πρόκληση ακούσιων συσπάσεων σε συγκεκριμένους μύες του σώματος μετά από ηλεκτρική διέγερση σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές. Τέτοιες παρατηρήσεις μετασχημάτισαν την, έως τότε, παραδοχή ότι ο εγκέφαλος είναι αδιαίρετο όργανο, ενισχύοντας την άποψη για έναν χωρικά ορισμένο έλεγχο του εγκεφάλου σε συγκεκριμένες τοποθεσίες του σώματος. Παράλληλα, είχε ξεκινήσει και η κλινική παρατήρηση, με τον Pavel Yurevich Kaufman (1877-1951) να συσχετίζει τα επιληπτικά επεισόδια με ανωμαλίες της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας. Επιπλέον, ο Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky (1879-1952) σημείωσε ότι η κατάσταση ηρεμίας συνοδεύεται από την ύπαρξη ισχυρών ηλεκτρικών σημάτων με συχνότητα 12-14 Hz, καθώς και ότι η κατάσταση ασφυξίας σχετίζεται με μείωση της της κυρίαρχης συχνότητας (<12 Hz).

Η θεμελίωση της ΗΕΓ αποδίδεται στον Γερμανό Hans Berger (1873-1941), ο οποίος στην προσπάθειά του να επαληθεύσει την ύπαρξη της τηλεπάθειας, ανακάλυψε τον πρώτο εγκεφαλικό ρυθμό άλφα (8-12 Hz), όταν το υποκείμενο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια (5,6). Το 1929, ο Hans Berger ανέφερε ένα αξιοσημείωτο και αμφιλεγόμενο σύνολο πειραμάτων, στα οποία έδειξε ότι η ηλεκτρική δραστηριότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου μπορούσε να μετρηθεί με την τοποθέτηση ενός ηλεκτροδίου στο τριχωτό της κεφαλής, αφού πρώτα ενισχυθεί το σήμα και ύστερα σχεδιαστεί η τάση (διαφορά δυναμικού ως προς ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς) με την πάροδο του χρόνου. Η ΗΕΓ εγκαθιδρύθηκε ως αποδεκτό και πραγματικό φαινόμενο με την ύστερη συνεισφορά των Adrian (1934), Jasper (1935) και Carmichael (1935), τοποθετώντας την ΗΕΓ για τις επόμενες δεκαετίες ως την πλέον χρήσιμη τεχνική καταγραφής τόσο σε επιστημονικό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Ωστόσο, τότε άρχισε να διαφαίνεται και ο κύριος περιοριστικός παράγοντας της χρήσης της ΗΕΓ, με την τελευταία (i) να αποτελεί ένα χονδροειδές μέτρο της εγκεφαλικής δραστηριότητας (δεδομένης της μειωμένης χωρικής ακρίβειας που παρέχει) και (ii) να απαιτεί σημαντική προεπεξεργασία και αποθρομβοποίηση με μεθόδους ανάλυσης σημάτων (δεδομένης της ευαισθησίας της σε θορυβώδεις πηγές, όπως κινήσεις ματιών και μυών, καρδιακών παλμοί, θόρυβος γραμμής, περιβαλλοντικός θόρυβος).

Η πρώτη προσπάθεια αποθρομβοποίησης της ΗΕΓ κάνει την παραδοχή ότι στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα εμπεριέχονται νευρικές αποκρίσεις αισθητηριακών, γνωστικών και κινητικών συμβάντων, και έτσι είναι δυνατόν να εξαχθούν μέσω απλών υπολογισμών του μέσου όρου. Οι τεχνικές αυτές εξαγουν τα λεγόμενα προκλητά δυναμικά (event-related potentials-ERP), πραγματοποιώντας την εξαγωγή της μέσης εγκεφαλικής απόκρισης ανάμεσα σε δεκάδες επαναλαμβανόμενες δοκιμές (averaging over trials). Οι πειραματικές δοκιμές περιλάμβαναν ένα ερέθισμα (event), το οποίο τίθεντο ως το σημείο 0, με τα προκλητά δυναμικά να φανερώνουν ισχυρές μεταβολές αμέσως μετά την εμφάνιση του, οπτικού ή ακουστικού, γεγονότος. Τέτοιες παρατηρήσεις αποδείχτηκαν αρκετά ελκυστικές από την επιστημονική κοινότητα, δεδομένου ότι υπαγόρευσαν μια ακούσια εγκεφαλική απάντηση σε εξωτερικά ερεθίσματα, γεγονός που οδήγησε την μετέπειτα έρευνα, αποκαλούμενη ως 'Μελέτη Προκλητών Δυναμικών' (ή ERPology) (5).

Οι πρώτες σαφείς αισθητηριακές καταγραφές ERP σε ανθρώπους έγιναν το 1935-1936 από την Pauline και τον Hallowell Davis, σε μια περίοδο που οι υπολογιστές δεν συμμετείχαν στις καταγραφές και τους υπολογισμούς, ωστόσο οι ερευνητές μπόρεσαν να δουν ξεκάθαρα τις ERP αποκρίσεις σε μεμονωμένες δοκιμές. Οι πρώτες κυματομορφές ERP που εξήχθησαν από υπολογιστή (με υπολογισμούς μέσου όρου) δημοσιεύτηκαν από τους Galambos και Sheatz το 1962, ύστερα από μια αδρανή περίοδο για την έρευνα εξαιτίας του Β' Παγκοσμίου Πολέμου. Η

σύγχρονη εποχή της έρευνας ERP ξεκίνησε το 1964, όταν ο Gray Walter και οι συνεργάτες του ανέφεραν τη πρώτη γνωστική συνιστώσα του ERP, την οποία ονόμασαν ενδεχόμενη αρνητική παραλλαγή ή Contingent Negative Variation (CNV). Σε κάθε δοκιμή αυτής της μελέτης, τα υποκείμενα εκτέθηκαν σε ένα προειδοποιητικό σήμα (warning tone, π.χ. ένα κλικ), ακολουθούμενο από ένα ερέθισμα-στόχο (imperative tone, π.χ. μια σειρά από αναλαμπές) μετά από 500-1000 ms. Όταν τα υποκείμενα έπρεπε να πατήσουν ένα κουμπί κατά την ανίχνευση του στόχου, παρατηρήθηκε μια επιμήκης αρνητική τάση στις θέσεις των μετωπικών ηλεκτροδίων κατά την ενδιάμεση περίοδο μεταξύ προειδοποιητικού τόνου και στόχου. Η αρνητική αυτή τάση έδωσε μεγάλη έμφαση στη σημασία των ERPs, δεδομένου ότι δεν ήταν μόνο μια αισθητηριακή απόκριση, αλλά αντικατόπτριζε την προετοιμασία του υποκειμένου για τον επερχόμενο στόχο.

Έκτοτε, ακολούθησε λεπτομερής έρευνα στα ERPs, με πληθώρα μελετών να σημειώνει διάφορες συνιστώσες ERP σε διαφορετικά χρονικά παράθυρα και πειραματικές συνθήκες (N100, P200, P300, N400, P600, κ.ά.). Με την πάροδο του χρόνου, η ΗΕΓ αποτελεί βασικό εργαλείο μέτρησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας, με τη χρήση της να εκτείνεται τόσο σε γνωστικό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Πληθώρα ερευνών μελετά τα ERPs, καθώς και το συχνοτικό τους περιεχόμενο, σε παθολογικές, ψυχιατρικές και υγιείς ομάδες με στόχο την εύρεση διαφορετικών αποκρίσεων, ικανών να ταυτοποιήσουν ψυχοπαθολογικές εγκεφαλικές διαταραχές. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση φαρμακευτικής παρέμβασης στον ανθρώπινο εγκέφαλο, με την ΗΕΓ να χρησιμοποιείται ως μέτρο σύγκρισης μεταξύ προ- και μετα-παρεμβατικής εγκεφαλικής απόκρισης (3–5).

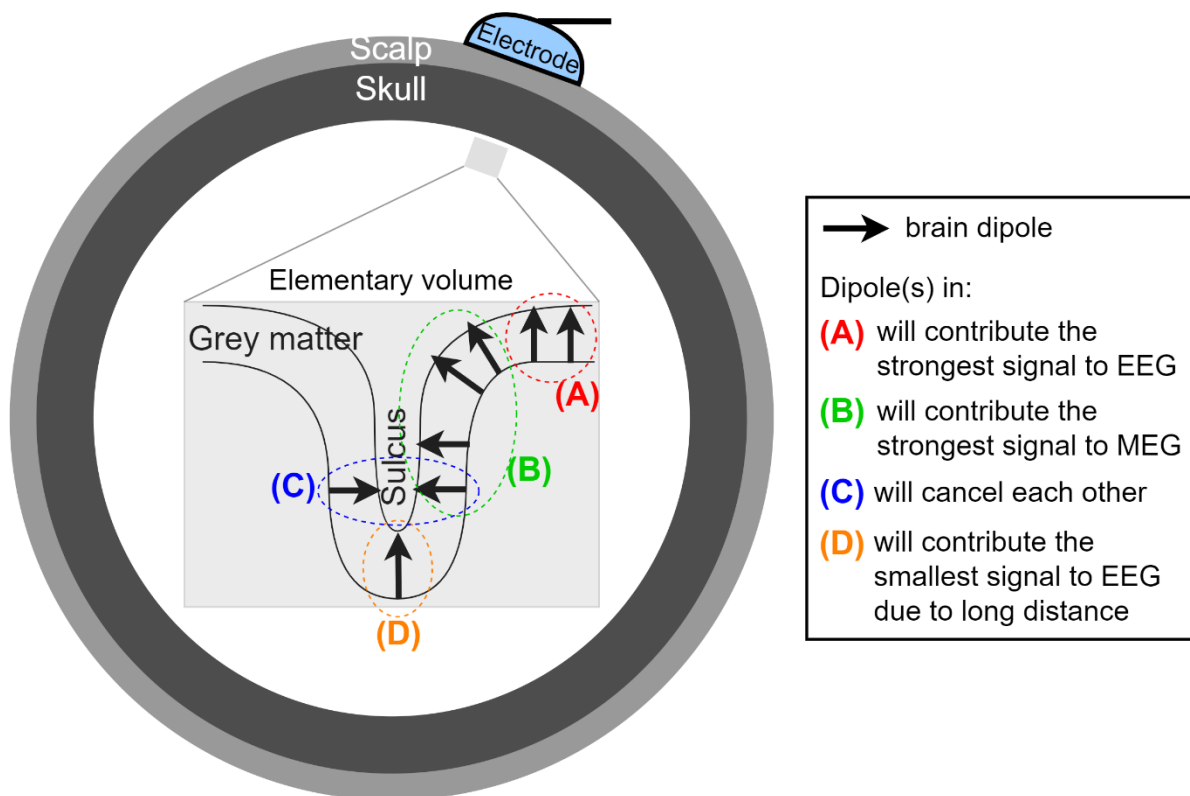
1.2.2 Αρχές Ηλεκτροφυσιολογίας

Κατά την ενασχόληση με την ΗΕΓ, είναι κρίσιμο να γνωρίσουμε τα βασικά βιοφυσικά και νευροφυσιολογικά φαινόμενα που, αφενός διέπουν τις αρχές της Ηλεκτροφυσιολογίας και, αφετέρου, εκφράζουν το τι ακριβώς είναι μετρήσιμο με την ΗΕΓ. Χρησιμοποιώντας έναν αυστηρό ορισμό, η ΗΕΓ συλλέγει κυρίως το άθροισμα των διεγερτικών (excitatory) και ανασταλτικών (inhibitory) μετασυναπτικών δυναμικών που λαμβάνουν χώρα στους δενδρίτες ενός συνόλου νευρώνων με παράλληλο γεωμετρικό προσανατολισμό (7). Καθώς οι νευροδιαβιβαστές ενεργοποιούν κανάλια ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη, τα ιόντα ρέουν μέσα και έξω από τον νευρώνα από και προς τον εξωκυτταρικό χώρο, κατ' αντιστοιχία. Αυτή η αλλαγή στο δυναμικό δημιουργεί ηλεκτρικά πεδία που περιβάλλουν τον νευρώνα. Το ηλεκτρικό πεδίο που δημιουργείται από έναν νευρώνα είναι πολύ αδύναμο για να μετρηθεί από ένα ηλεκτρόδιο EEG, το οποίο βρίσκεται αρκετά εκατοστά μακριά, αλλά καθώς η νευρική δραστηριότητα γίνεται σύγχρονη σε εκατοντάδες, χιλιάδες ή δεκάδες χιλιάδες νευρώνες, τα ηλεκτρικά πεδία που παράγονται από μεμονωμένους νευρώνες αθροίζονται. Έτσι το προκύπτον πεδίο γίνεται αρκετά ισχυρό για να μετρηθεί έξω από το κεφάλι. Έχει υπολογιστεί ότι μεταξύ 10.000 και 50.000 νευρώνες, κυρίως σε επιφανειακά φλοιώδη στρώματα, συνεισφέρουν στο τελικό μετρούμενο σήμα EEG.

Αν και η ηλεκτρική αγωγιμότητα διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο, λόγω διαφορετικού εγκεφαλικού ιστού (brain tissue), κρανίου (skull) και τριχωτού της κεφαλής (scalp), υπάρχει επαρκής αγωγιμότητα τέτοια, ώστε τα ηλεκτρικά πεδία να ταξιδεύουν από τον νευρωνικό πληθυσμό στο ανώτερο στρώμα του τριχωτού της κεφαλής. Δεδομένου ότι η ηλεκτρική αγωγιμότητα του αέρα είναι σχεδόν μηδενική, πρέπει να σχηματιστεί μια φυσική ηλεκτρική γέφυρα μεταξύ του δέρματος του τριχωτού της κεφαλής και των ηλεκτροδίων EEG. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο τα ηλεκτρόδια EEG κεφαλής απαιτούν ηλεκτροαγώγιμο τζελ, πάστα ή

σφουγγάρια εμποτισμένα με αλμυρό νερό. Τα μαγνητικά πεδία είναι κάθετα στα ηλεκτρικά πεδία, με αποτέλεσμα να περνούν από το κρανίο και το τριχωτό της κεφαλής ανεμπόδιστα. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι αισθητήρες MEG πρέπει να βρίσκονται κοντά στο κεφάλι, χωρίς να χρειάζεται να έρχονται σε άμεση επαφή με το τριχωτό της κεφαλής (4).

Με την ΗΕΓ δεν είναι δυνατό να μετρηθούν μεμονωμένα μοριακά (molecular) ή συναπτικά (synaptic) συμβάντα, ούτε μπορούν να απομονωθούν συμβάντα που παράγονται από συγκεκριμένο νευροδιαβιβαστή ή νευροδιαμορφωτή. Επιπλέον, η ΗΕΓ δεν μπορεί να μετρήσει δυναμικά δράσης ή τοπικά δυναμικά πεδίου (local field potentials - LFPs) που δημιουργούνται από μικρά σύνολα λίγων ή δεκάδων νευρώνων (8). Αυτά τα, μικρής χωρικής κλίμακας, συμβάντα παράγουν από μηδενικά έως ασθενή ηλεκτρικά πεδία, ικανά να μετρηθούν μόνο με επεμβατικές καταγραφές. Σε περίπτωση που μικρής κλίμακας γεγονότα (small-scale events) διαμορφώνουν μεσο- ή μακροσκοπικούς πληθυσμούς που παράγουν μεγάλα δυναμικά, η ΗΕΓ μπορεί να μετρήσει τις έμμεσες επιδράσεις αυτών των γεγονότων, αλλά, και πάλι, όχι τα ίδια τα γεγονότα μικρής κλίμακας (7). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμη και ισχυρές διακυμάνσεις ηλεκτρικού πεδίου δεν είναι δυνατό να μετρηθούν στο τριχωτό της κεφαλής όταν προέρχονται από αντίθετες πλευρές (του sulcus) και έχουν ίσες δυνάμεις. Στο Σχήμα 2 απεικονίζονται διάφορες περιπτώσεις κατευθύνσεων εγκεφαλικών διπόλων.



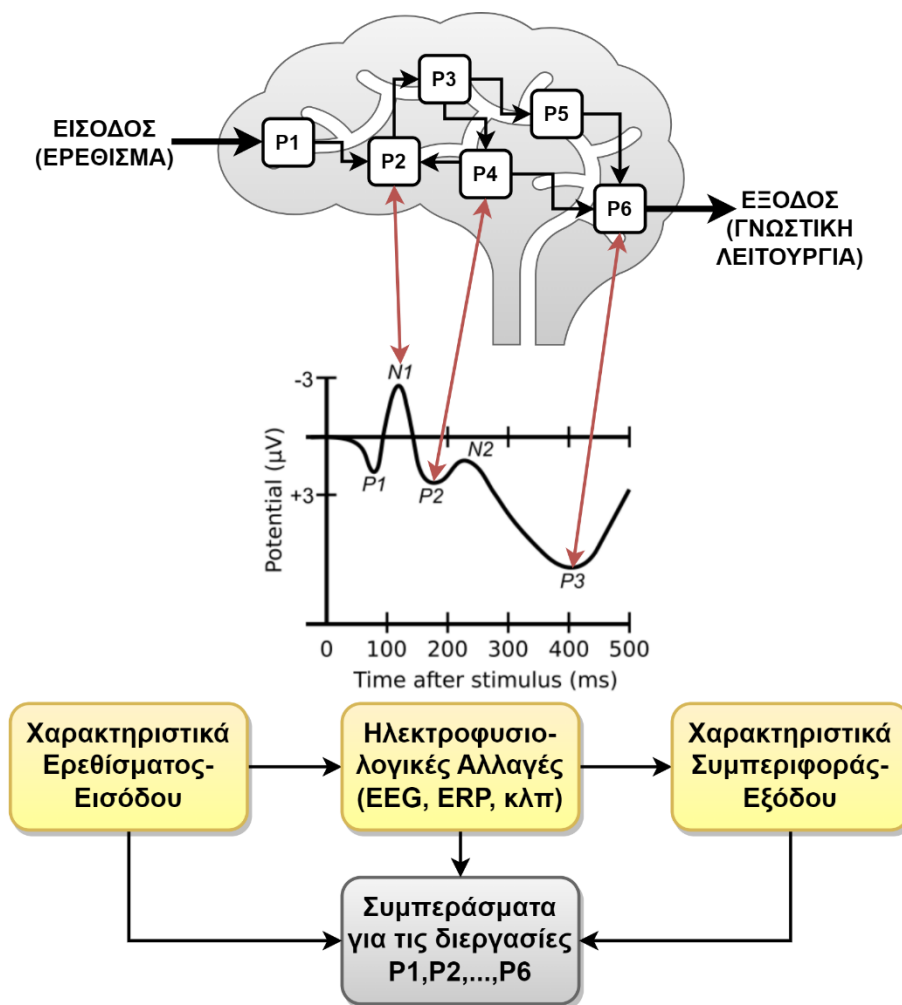
Σχήμα 2. Απλοποιημένη αναπαράσταση περιπτώσεων εγκεφαλικών διπόλων σε ένα στοιχειώδες τμήμα του εγκεφάλου. Τα δίπολα (A) αναμένεται να έχουν ισχυρή συνεισφορά στο σήμα EEG λόγω της ακτινικής τους κατεύθυνσης και της μικρής τους απόστασης από το scalp. Αντίθετα, τα δίπολα (B) έχουν εφαπτομενική (ως προς το scalp) κατεύθυνση και συνεπώς θα συνεισφέρουν τα μέγιστα στο σήμα MEG. Τα δίπολα (C) αλληλοαναιρούνται λόγω ίσων και αντίθετων ενεργοποιήσεων, ενώ το δίπολο (D) αναμένεται να έχει μικρή συνεισφορά στο μετρούμενο σήμα EEG σε σχέση με τα δίπολα (A), δεδομένης της μεγαλύτερης απόστασής του από το ηλεκτρόδιο.

Ένας ακόμη λόγος για τον οποίο η δραστηριότητα από βαθιές εγκεφαλικές δομές είναι δύσκολο να μετρηθεί από το τριχωτό της κεφαλής είναι ότι οι πληθυσμοί των νευρώνων στις υποφλοιώδεις δομές δεν είναι συχνά διατεταγμένοι σε γεωμετρικά παράλληλο προσανατολισμό. Αυτό σημαίνει ότι όταν υπάρχει συγχρονισμένη δραστηριότητα σε επίπεδο πληθυσμού, τα ηλεκτρικά πεδία που παράγονται από μεμονωμένους νευρώνες είναι πιθανό να αλληλοεξουδετερώνονται σε μακροσκοπική κλίμακα, αντί να αθροίζονται και να γίνονται αρκετά ισχυρά ώστε να είναι μετρήσιμα από το τριχωτό της κεφαλής. Εάν θέλει κανείς να μετρήσει τη δραστηριότητα από βαθιές εγκεφαλικές δομές χρησιμοποιώντας EEG, θα πρέπει (i) να χρησιμοποιήσει μια πειραματική εργασία που είναι εκ των προτέρων γνωστό ότι προκαλεί δραστηριότητα σε μια συγκεκριμένη εσωτερική περιοχή του εγκεφάλου (π.χ., να έχει αποδειχθεί με προγενέστερη μαγνητική τομογραφία fMRI), (ii) να συμπεριλάβει πολλές δοκιμές ώστε να αυξήσει τον λόγο σήματος προς θόρυβο (εκατοντάδες ή χιλιάδες, αν είναι δυνατόν) και, εάν θα εκτελέσει εντοπισμό πηγών (source localization) ώστε να απεικονίσει τις βαθιές εγκεφαλικές πηγές, (iii) να χρησιμοποιήσει πολλά ηλεκτρόδια και ειδικές ανατομικές μαγνητικές τομογραφίες (anatomical MRIs) για το κάθε υποκείμενο, ώστε να αυξήσει τη χωρική ακρίβεια των αποτελεσμάτων της ανακατασκευής πηγών.

Οι πολύ αργές διακυμάνσεις (<0.1 Hz) μπορεί επίσης να είναι δύσκολο, αλλά όχι αδύνατο, να μετρηθούν με το EEG. Αυτό δεν οφείλεται στη βιοφυσική του εγκεφάλου, αλλά μάλλον στους περιορισμούς των περισσότερων σύγχρονων ενισχυτών EEG και των συστημάτων συλλογής δεδομένων. Οι περισσότεροι ενισχυτές διαθέτουν ενσωματωμένα υπηπερατά φίλτρα που εξασθενούν τις πολύ αργές διακυμάνσεις επειδή μπορεί να προκαλέσουν κορεσμό του ενισχυτή. Ωστόσο, υπάρχουν ενισχυτές ικανοί να καταγράφουν και συνεχές DC σήμα (DC-coupled amplifiers), οι οποίοι είναι κατάλληλοι για την καταγραφή διακυμάνσεων κάτω του 1 Hz. Για την μέτρηση της πολύ βραδέως μεταβαλλόμενης δραστηριότητας, απαιτείται να ελεγχθεί αν ο ενισχυτής είναι κατάλληλος, καθώς και αν υπάρχουν υπηλοπερατά φίλτρα που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της καταγραφής.

Οι πολύ γρήγορες διακυμάνσεις (>100 Hz) είναι επίσης δύσκολο, αλλά όχι ανέφικτο, να μετρηθούν. Η δραστηριότητα υψηλής συχνότητας έχει γενικά χαμηλή ισχύ και συνεπώς είναι πιο δύσκολο να διακριθεί από το θόρυβο. Το MEG είναι καλύτερο από το EEG στην καταγραφή της δραστηριότητας υψηλής συχνότητας, επειδή τα μαγνητικά πεδία δεν παρεμποδίζονται από τις διαφορετικές αγωγιμότητες στον εγκέφαλο, το κρανίο και το τριχωτό της κεφαλής. Για το EEG, η δραστηριότητα πάνω από τα 80 Hz περίπου θα πρέπει να επιθεωρείται προσεκτικά, αφού πρώτα βεβαιωθεί ότι δεν οφείλεται σε αιχμές θορύβου, μυϊκή δραστηριότητα, οφθαλμικές κινήσεις ή άλλα artifacts.

Στο Σχήμα 3 απεικονίζεται η κεντρική ιδέα αντιστοίχισης των ERPs με τις γνωστικές διεργασίες (9). Σύμφωνα με αυτό το θεωρητικό μοντέλο για την διέλευση και την ερμηνεία των ERPs, για ένα δεδομένο ερέθισμα, ο εγκέφαλος πραγματοποιεί μια ακολουθία από διεργασίες (P_1, P_2, \dots, P_n), οι οποίες εγείρονται σε συγκριμένη χωροχρονική περιοχή. Με την ανάλυση των ERPs προκύπτει η ηλεκτροφυσιολογική αναπαράσταση των διεργασιών (προκλητά δυναμικά), οι οποίες με τη σειρά τους αντιπαραβάλλονται με την παρατηρούμενη συμπεριφορά που προκλήθηκε στον εγκέφαλο λόγω του ερεθίσματος. Για παράδειγμα, ένα ερέθισμα το οποίο προτρέπει το υποκείμενο να λάβει μια γρήγορη απόφαση μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη απόκριση ERP P300, με αποτέλεσμα να προκύπτουν στοιχεία για ενδεχόμενη αιτιώδη συνάφεια μεταξύ των προκλητών δυναμικών P300 και της διεργασίας λήψης αποφάσεων.



Σχήμα 3. Απλοποιημένο θεωρητικό μοντέλο αντιστοίχισης εγκεφαλικών διεργασιών και πολικότητας των προκλητών δυναμικών (9).

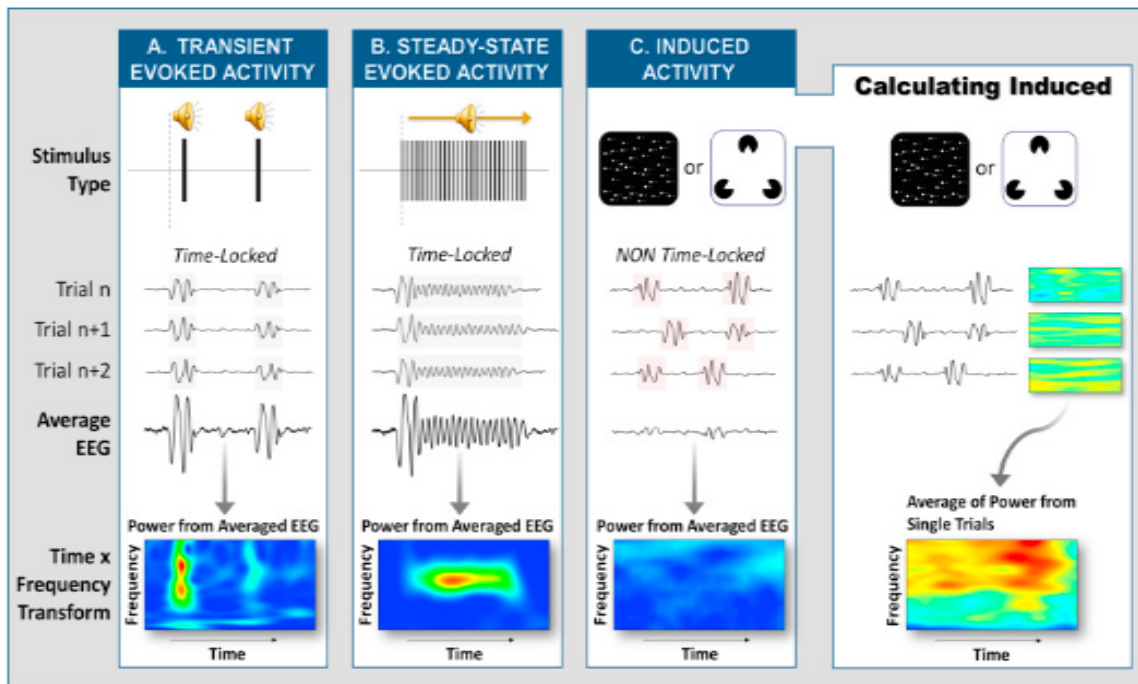
1.2.3 Νευροφυσιολογικοί Μηχανισμοί των Ρυθμικών Ταλαντώσεων

Η ταλάντωση είναι μια ρυθμική εναλλαγή καταστάσεων (4,6,10). Οι ταλαντώσεις μπορούν να εμφανιστούν στο χρόνο ή στο χώρο και παρατηρούνται συνήθως σε φυσικά και βιολογικά συστήματα. Στον εγκέφαλο, ο όρος ταλάντωση αναφέρεται σε ρυθμικές διακυμάνσεις της διεγερσιμότητας νευρώνων ή πληθυσμών νευρώνων. Οι νευρωνικές ταλαντώσεις παρατηρούνται σε πολλές χωρικές και χρονικές κλίμακες (11) και έχουν συνδεθεί με πολλά νευροβιολογικά γεγονότα που κυμαίνονται από τη μακροχρόνια ενδυνάμωση έως τη συνειδητή αντίληψη (12). Οι ταλαντώσεις μπορούν επίσης να παρατηρηθούν σε μη φιλτραρισμένα ("ακατέργαστα") δεδομένα ΗΕΓ του τριχωτού της κεφαλής. Θεωρώντας το EEG κυρίως ως μια μέθοδο καταγραφής ταλαντώσεων παρέχεται μια σύνδεση με μια μεγάλη βιβλιογραφία σχετικά με τους *in vitro*, *in vivo* και υπολογιστικούς μηχανισμούς των ταλαντώσεων.

Οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί που παράγουν ταλαντώσεις είναι αρκετά καλά κατανοητοί (7), αν και παραμένουν αβεβαιότητες ως προς τον βαθμό στον οποίο διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στο σήμα που καταγράφεται από το ΗΕΓ, εν μέρει λόγω της πολυπλοκότητας των μοντέλων και της διαφοράς στη χωρική κλίμακα μεταξύ των μεμονωμένων νευρώνων και του

ΗΕΓ του τριχωτού της κεφαλής (13). Υπάρχουν τρεις βασικοί φυσιολογικοί μηχανισμοί που παράγουν ταλαντώσεις εκατοντάδων έως εκατοντάδων χιλιάδων νευρώνων. Ένας μηχανισμός περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανασταλτικών (GABAergic) ενδονευρώνων και διεγερτικών πυραμιδικών κυττάρων. Όταν ένας πληθυσμός πυραμιδικών κυττάρων ενεργοποιείται (π.χ. από μια σειρά εισροών από τον θάλαμο ή άλλη περιοχή του φλοιού), η διέγερσή τους αυξάνεται καθώς συνεχίζουν να διεγείρουν το ένα το άλλο. Οι διανευρώνες εντός αυτού του πληθυσμού ενεργοποιούνται επίσης, και καθώς η δραστηριότητα των ανασταλτικών διανευρώνων αυξάνεται, τα διεγερτικά κύτταρα αναστέλλονται. Στη συνέχεια, η δραστηριότητα των ενδονευρώνων μειώνεται, επιτρέποντας τη διέγερση των πυραμιδικών κυττάρων να αυξηθεί και πάλι. Αυτή η μεταβαλλόμενη ισορροπία μεταξύ των καταστάσεων διέγερσης και αναστολής παράγει ταλαντώσεις. Αυτή η διαδικασία παρέχει τον βασικό σκελετό μιας ταλάντωσης. Υπάρχουν πολλοί πρόσθετοι παράγοντες που διαμορφώνουν τη συχνότητα, το πλάτος και τη φάση των ταλαντώσεων. Αυτή η εναλλασσόμενη ισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών νευρώνων θεωρείται ότι είναι ο μηχανισμός που κυριαρχεί στις ταλαντώσεις που παρατηρούνται στο ΗΕΓ. Ταλαντώσεις μπορούν επίσης να παραχθούν από αμιγώς διεγερτικά δίκτυα και από αμιγώς ανασταλτικά δίκτυα (12).

Μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ δραστηριότητας κλειδωμένης φάσης ή φασικής (phase-locked), μη κλειδωμένης φάσης (non-phase-locked) και δραστηριότητας παρασκηνίου (background) (Σχήμα 4). Η φασική δραστηριότητα (που μερικές φορές ονομάζεται "προκλητή" ή "evoked") είναι ευθυγραμμισμένη στη φάση με το συμβάν της χρονικής στιγμής $t=0$ και επομένως θα παρατηρηθεί τόσο στο μέσο όρο στο πεδίο του χρόνου (δηλ. στο σήμα ERP) όσο και στο μέσο όρο στο πεδίο της χρονοσυχνοτικής αναπαράστασης (δηλ. στο σήμα TFR). Η μη κλειδωμένη σε φάση δραστηριότητα (που μερικές φορές αποκαλείται επίσης "επαγόμενη" ή "induced") είναι κλειδωμένη σε χρόνο αλλά όχι σε φάση με το γεγονός $t=0$ (14). Η μη-φασική δραστηριότητα μπορεί να παρατηρηθεί στο μέσο σήμα TFR, αλλά όχι στο μέσο σήμα ERP. Δεν είναι απολύτως σαφές ποιο μείγμα φυσιολογικών δυναμικών θα οδηγούσε σε δραστηριότητα κλειδωμένη σε φάση έναντι μη κλειδωμένης σε φάση (15,16), αν και γενικά, η μη κλειδωμένη σε φάση δραστηριότητα θεωρείται ισχυρότερη απόδειξη για την παρουσία ταλαντώσεων (17).



Σχήμα 4. Χαρακτηριστικά προκλητών (evoked) και επαγόμενων (induced) ταλαντώσεων. **A.** Το μέσο ERP ως απόκριση σε 2 τόνους επιβιώνει τον μέσο όρο τόσο στο πεδίο του χρόνου όσο και στο χρονοσυχνοτικό πεδίο. **B.** Η δραστηριότητα μόνιμης κατάστασης ως απόκριση πολλαπλών συνεχόμενων τόνων. **Γ.** Η επαγόμενη (induced) δραστηριότητα αποσβένει αν προηγηθεί μέσος όρος μεταξύ των δοκιμών. Στο δεξιό πάνελ φαίνεται η μέθοδος υπολογισμού της induced δραστηριότητας ως η μέση χρονοσυχνοτική αναπαράσταση των μεμονωμένων χρονοσυχνοτικών αναπαραστάσεων των δοκιμών.

Οι δραστηριότητες κλειδωμένης φάσης και μη σχετίζονται με την εργασία, δεδομένου ότι τα χαρακτηριστικά του χρόνου ή/και της συχνότητάς τους αλλάζουν σε συνάρτηση με την εμπλοκή σε γεγονότα της εργασίας. Αντίθετα, η δραστηριότητα παρασκηνίου δεν αλλάζει σε συνάρτηση με την εργασία (18), ενώ μελετάται κυρίως σε συνθήκες που το υποκείμενο είναι ήρεμο (resting-state). Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες γνωστικής ηλεκτροφυσιολογίας, η δραστηριότητα παρασκηνίου παρέχει ελάχιστες χρήσιμες πληροφορίες. Επιπλέον, η δραστηριότητα παρασκηνίου μπορεί να αποσπά την προσοχή εάν έχει μεγάλο πλάτος ή εάν είναι παρούσα στην ίδια ζώνη συχνότητας με τις επιδράσεις που σχετίζονται με την εργασία. Επειδή η δραστηριότητα παρασκηνίου δεν σχετίζεται με τα συμβάντα της εργασίας, η εφαρμογή μιας κανονικοποίησης της βασικής γραμμής θα αφαιρέσει το μεγαλύτερο μέρος ή το σύνολο της δραστηριότητας παρασκηνίου, επιτρέποντας έτσι να επικεντρωθεί η ανάλυση στη δυναμική που σχετίζεται με την εργασία.

Σε σύγκριση με τις ταλαντώσεις, υπάρχει λιγότερη εμπειρική και θεωρητική εργασία σχετικά με τους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς που παράγουν τα προκλητά δυναμικά (ERPs). Είναι λοιπόν πιο ασαφές γιατί υπάρχουν κορυφές θετικής και αρνητικής πολικότητας σε τακτικά διαστήματα μετά από πειραματικά γεγονότα. Υπάρχουν πρόσφατες προσομοιώσεις που υποδεικνύουν ότι οι μηχανισμοί παραγωγής των ERPs επιτυγχάνονται μέσω πολύπλοκων προσθετικών και μη γραμμικών επιδράσεων (15,16) ή γρήγορων αλλαγών στις συχνότητες (19). Εν γένει, υπάρχει λιγότερη in vitro επιβεβαίωση των μηχανισμών ERP σε σύγκριση με τους μηχανισμούς ταλάντωσης. Άλλα μοντέλα σχετικά με το πώς τα ERPs μπορούν να προκύψουν από συνεχιζόμενη ή ταλαντευόμενη δραστηριότητα περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω (4):

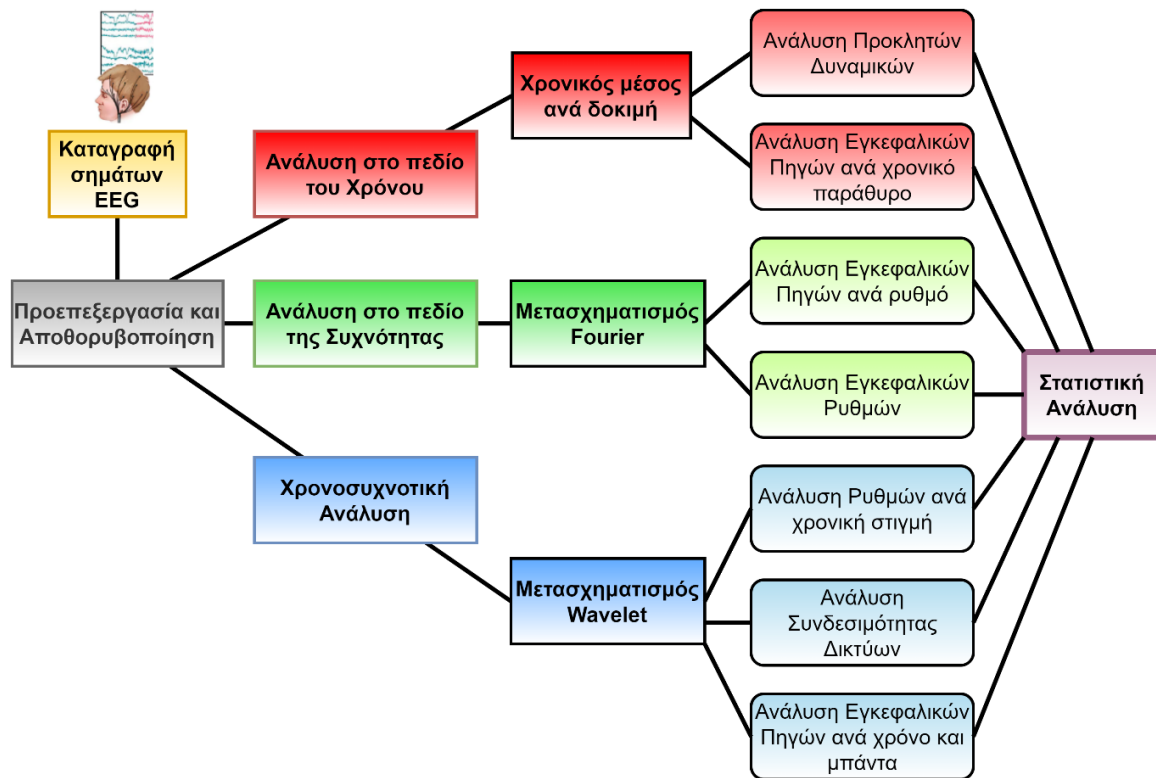
- 1. Προσθετικό Μοντέλο (Additive Model):** Αυτό το μοντέλο προτείνει ότι το ERP αντανακλά ένα σήμα που προκαλείται από ένα εξωτερικό ερέθισμα, όπως μια εικόνα ή ένας ήχος, ή από ένα εσωτερικό γεγονός, όπως η έναρξη μιας χειροκίνητης απόκρισης, και προστίθεται στις τρέχουσες ταλαντώσεις υποβάθρου. Επειδή οι ταλαντώσεις δεν σχετίζονται με το ερέθισμα, αμβλύνονται κατά την εξαγωγή μέσου όρου μεταξύ των δοκιμών. Αυτό το μοντέλο υποθέτει ότι υπάρχει διάκριση μεταξύ των νευροφυσιολογικών γεγονότων που παράγουν ταλαντώσεις και των νευροφυσιολογικών γεγονότων που παράγουν ERPs.
- 2. Μοντέλο Επαναφοράς φάσης (Phase reset Model):** Αυτό το μοντέλο προτείνει ότι τα ERPs προκύπτουν, τουλάχιστον εν μέρει, από μια ξαφνική ευθυγράμμιση των φάσεων των συνεχιζόμενων ταλαντώσεων (20). Δηλαδή, όταν εμφανίζεται ένα ερέθισμα, η συνεχιζόμενη ταλάντωση σε μια συγκεκριμένη ζώνη συχνότητας επαναφέρεται σε μια συγκεκριμένη τιμή φάσης, η οποία μπορεί να αντανακλά την επιστροφή σε μια συγκεκριμένη διαμόρφωση του νευρωνικού δικτύου. Αυτό το μοντέλο μπορεί να μην αντιπροσωπεύει όλες τις συνιστώσες του ERP, ιδίως τις μεταγενέστερες "γνωστικές" συνιστώσες του ERP.
- 3. Ασυμμετρία πλάτους ή μετατόπιση της βασικής γραμμής (Amplitude asymmetry or baseline shift):** Παρόλο που τα ηλεκτρικά ρεύματα που παράγονται από τους νευρώνες είναι ισορροπημένα ως προς την πολικότητα, είναι πιθανό τα ρεύματα που ρέουν προς τα έξω να είναι λιγότερο ανιχνεύσιμα από το τριχωτό της κεφαλής. Αυτό θα προκαλούσε μια ασυμμετρία στις ταλαντώσεις που μετρούνται από τα ηλεκτρόδια ΗΕΓ, έτσι ώστε οι κορυφές και οι κοιλίες να μην είναι ισομερώς κατανεμημένες. Θα μπορούσε επίσης να προκαλέσει μια μετατόπιση της βασικής γραμμής, η οποία θα παρήγαγε επίσης ασυμμετρίες μεταξύ των κορυφών και των βυθίσεων των ταλαντώσεων. Οι αλλαγές στη συνολική ισχύ θα μπορούσαν έτσι να δημιουργήσουν ασυμμετρίες στις τρέχουσες ταλαντώσεις, οι οποίες, όταν υπολογίζονται στον μέσο όρο των δοκιμών, μπορεί να εμφανιστούν ως βραδέως κυμαινόμενο ERP.

Το ποιο από τα 3 μοντέλα είναι αληθές είναι μια ανοιχτή ερώτηση. Η απάντηση δεν μπορεί να δοθεί έως ότου κατανοηθούν καλύτερα οι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί των ERPs, ανεξάρτητα από τη μαθηματική ακρίβεια των ανταγωνιστικών υποθέσεων. Ένα ζήτημα που περιπλέκει τα πράγματα είναι ότι οι διάφορες συνιστώσες του ERP μπορεί να έχουν διαφορετική νευρική προέλευση και, επομένως, οι γενικές εξηγήσεις σχετικά με τους μηχανισμούς όλων των ERP μπορεί να είναι καταδικασμένες να αποτύχουν σε μια ενιαία ερμηνεία όλων των ERPs (21).

1.2.4 Βασικά Στοιχεία Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος

Με την τεχνική καταγραφής του ΗΕΓ μπορούν να μελετηθεί μια τεράστια ποικιλία εγκεφαλικών φαινομένων, γνωστικών διεργασιών και ψυχοπαθολογικών καταστάσεων. Τα συμπεράσματα που εξάγονται καθορίζονται και εξαρτώνται άμεσα τόσο από την προσέγγιση που ακολουθήθηκε κατά την επεξεργασία των σημάτων, όσο και από την στατιστική αξιολόγηση που υιοθετήθηκε. Οι πολλές διαστάσεις των σημάτων ΗΕΓ επιτρέπουν στον αναλυτή των δεδομένων να ακολουθήσει πληθώρα τεχνικών αναλύσεων, κάποιες από τις οποίες περιλαμβάνονται στο Σχήμα 5. Σημειώνουμε ότι, στο γενικό αυτό διάγραμμα περιλαμβάνονται

κυρίως οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή, ενώ αρκετές από τις αναλύσεις που αναγράφονται στη βιβλιογραφία έχουν παραλειφθεί.



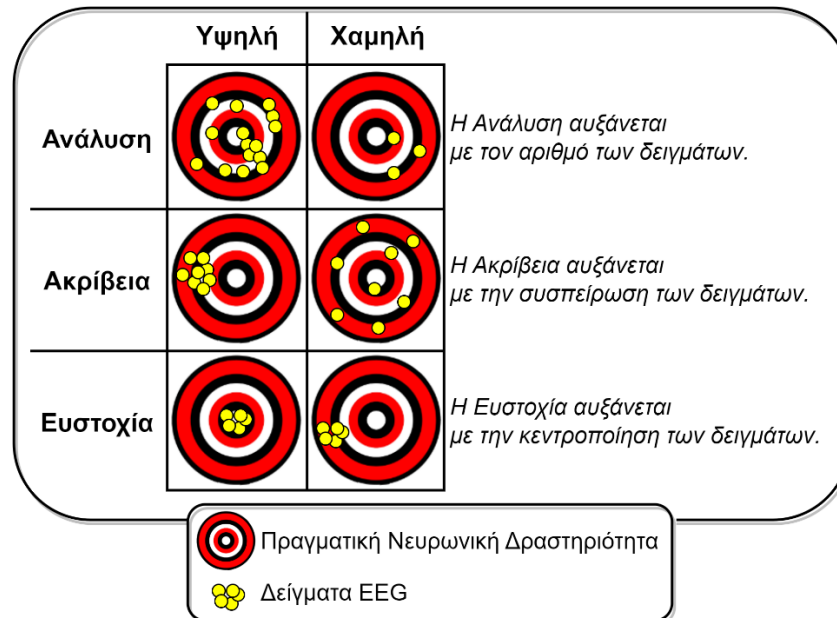
Σχήμα 5. Γενικευμένο διάγραμμα βημάτων ανάλυσης που συναντώνται στο ΗΕΓ.

Η επιλογή του μονοπατιού επεξεργασίας που ακολουθείται κατά την ανάλυση μπορεί γενικά να ποικίλει ανά μελέτη. Αυτό εξαρτάται κυρίως από την κατηγορία της έρευνας που πραγματοποιούμε κάθε φορά, μεταξύ των κάτωθι γενικών περιπτώσεων:

- 1. Μελέτη καθοδηγούμενη από υπόθεση (hypothesis-driven):** Τέτοιου είδους μελέτες μπορεί να περιλαμβάνουν την πρότερη γνώση του ερευνητή σε ένα γνωστικό πεδίο για τον εγκέφαλο, προερχόμενο κυρίως από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, προγενέστερη μελέτη, διαίσθηση, κλπ. Για παράδειγμα, κάποιος θα μπορούσε να περιμένει ισχυρό ρυθμό δέλτα κατά τον βαθύ ύπνο με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία και, συνεπώς, θα πραγματοποιούσε μια ανάλυση συχνότητας μέσω μετασχηματισμού Fourier για να επαληθεύσει στο δείγμα του την παραπάνω υπόθεση.
- 2. Μελέτη μη καθοδηγούμενη από υπόθεση (exploratory):** Σε αυτή τη κατηγορία ανήκουν όλες οι μελέτες που δεν διαθέτουν εκ των προτέρων υπόθεση για τα συμπεράσματα που ψάχνουν να επαληθεύσουν ή οι υποθέσεις που διαθέτουν δεν είναι αυστηρώς ορισμένες. Με τον τρόπο αυτό, χρησιμοποιώντας ΗΕΓ, ο ερευνητής μπορεί να διερευνήσει μέσω πολλαπλών αναλύσεων το κατά πόσο και αν υπάρχουν εγκεφαλικές διαφορές στο δείγμα του. Για παράδειγμα, θα περίμενε κανείς να βρει διαφορές μεταξύ σχιζοφρενών και υγιών υποκειμένων κατά την προβολή τρομακτικών εικόνων, όμως δεν υπάρχει κάποια υπόθεση που μπορεί να στηριχθεί ως προς τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Σε κάθε περίπτωση, η μέθοδος μέτρησης του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες ιδιότητες και όρια ακρίβειας (precision), ανάλυσης (resolution) και ευστοχίας (accuracy), χαρακτηριστικά τα οποία θέτουν με τη σειρά τους όρια στην ερμηνεία των

αποτελεσμάτων που προκύπτουν από το EEG. Οι διαφορές μεταξύ της ακρίβειας, της ανάλυσης και της ευστοχίας είναι λεπτές αλλά σημαντικές (Σχήμα 6). Η ανάλυση αναφέρεται στον αριθμό των δειγμάτων δεδομένων ανά μονάδα χρόνου (πλήθος κουκίδων στο Σχήμα 6), η ακρίβεια αναφέρεται στη βεβαιότητα της μέτρησης σε κάθε χρονική στιγμή (απόσταση μεταξύ των κουκίδων στο Σχήμα 6) και η ευστοχία αναφέρεται στη σχέση μεταξύ του χρονισμού του σήματος ΗΕΓ και του χρονισμού των βιοφυσικών γεγονότων που οδηγούν στο σήμα ΗΕΓ (απόσταση των κουκίδων από τον στόχο στο Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Ορισμοί ανάλυσης, ακρίβειας και ευστοχίας των μετρήσεων EEG.

Η *χρονική ανάλυση* του ΗΕΓ καθορίζεται από τον ρυθμό δειγματοληψίας της μέτρησης. Είναι γενικά μεταξύ εκατοντάδων και μερικών χιλιάδων δειγμάτων ανά δευτερόλεπτο. Η χρονική ανάλυση επιτρέπει την εξαγωγή πληροφοριών για συγκεκριμένες ζώνες συχνοτήτων. Ορισμένες αναλύσεις δεν απαιτούν υψηλή χρονική ανάλυση (π.χ. εξαγωγή της ισχύος της ζώνης δέλτα), ενώ άλλες αναλύσεις απαιτούν υψηλότερη χρονική ανάλυση (π.χ. διασυχνотική σύζευξη ή cross-frequency coupling). Για τις περισσότερες μελέτες, οι χρονικές αναλύσεις μεταξύ 250 και 1000 Hz είναι επαρκείς.

Η *χρονική ακρίβεια*, αντίθετα, εξαρτάται από την ανάλυση που εφαρμόζεται. Τα μη φιλτραρισμένα ERP έχουν την υψηλότερη χρονική ακρίβεια, επειδή κάθε χιλιοστό του δευτερολέπτου του ERP αντιστοιχεί στην εγκεφαλική δραστηριότητα αυτής της χρονικής στιγμής. Αντίθετα, η χρονική ακρίβεια της φιλτραρισμένης δραστηριότητας (π.χ. με ζωνοπερατό φίλτρο 1 Hz) είναι πολύ χαμηλότερη, επειδή κάθε χιλιοστό του δευτερολέπτου της δραστηριότητας 1 Hz είναι ένας σταθμισμένος μέσος όρος της δραστηριότητας μεταξύ χρονικά γειτονικών σημείων εντός χρονικού παραθύρου (έως και αρκετά δευτερόλεπτα δραστηριότητας). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει χρονική διαρροή, με τα γεγονότα 1 Hz που συμβαίνουν τη χρονική στιγμή 200 ms να επηρεάζουν τα αποτελέσματα 1 Hz της χρονικής στιγμής 600 ms. Έτσι, η χρονική ακρίβεια εξαρτάται από την ανάλυση που εφαρμόζεται, τις επιλεγμένες παραμέτρους και τη ζώνη συχνοτήτων (οι υψηλότερες ζώνες συχνοτήτων έχουν γενικά μεγαλύτερη χρονική ακρίβεια).

Η διάκριση μεταξύ της χρονικής ανάλυσης και της χρονικής ακρίβειας είναι σημαντική: οι χρονοσυχνотικές αναλύσεις απαιτούν δεδομένα υψηλής χρονικής ανάλυσης, ωστόσο, αφού

ληφθούν τα αποτελέσματα της χρονοσυχνοτικής ανάλυσης, η χρονική ακρίβεια είναι συχνά αρκετά χαμηλή ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να υποδειγματοληφθούν (π.χ., στα 50 Hz). Με άλλα λόγια, όταν η χρονική ακρίβεια των αποτελεσμάτων μειώνεται από τις αναλύσεις, η μπορεί συχνά να μειωθεί και η χρονική ανάλυση ώστε να ταιριάζει με τη χρονική ακρίβεια.

Η *χρονική ευστοχία* του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος είναι εξαιρετικά υψηλή, αλλά για διαφορετικό λόγο για τον οποίο είναι υψηλές η ακρίβεια και η ανάλυση. Ενώ η χρονική ακρίβεια εξαρτάται από την ανάλυση και τις παραμέτρους, η χρονική ευστοχία είναι εξαιρετικά υψηλή επειδή η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου ταξιδεύει ακαριαία (εντός των δυνατοτήτων μέτρησης) από τους νευρώνες. Αυτή η δραστηριότητα ηλεκτρικού πεδίου φτάνει στα ηλεκτρόδια καταγραφής ακαριαία, με αποτέλεσμα το καταγραφόμενο σήμα να αντιστοιχεί στο πραγματικό φαινόμενο.

Αν και το ΗΕΓ έχει υψηλή χρονική ακρίβεια, ανάλυση και ευστοχία, η *χωρική* του ακρίβεια, ανάλυση και ευστοχία είναι σχετικά χαμηλές σε σύγκριση με τις τεχνικές απεικόνισης υψηλής χωρικής ανάλυσης, όπως η μαγνητική τομογραφία. Η *χωρική ανάλυση* του ΗΕΓ καθορίζεται από τον αριθμό των ηλεκτροδίων. Οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν τουλάχιστον 32 ή 64 ηλεκτρόδια. Η χρήση έως και 256 (ή 304 για MEG) είναι όλο και πιο συνηθισμένη. Η χωρική ανάλυση εξαρτάται από τα είδη των αναλύσεων που εκτελούνται. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα των αναλύσεων διαμόρφωσης δέσμης ή beamforming (ένα χωρικό φίλτρο ανακατασκευής της πηγών) βελτιώνουν την ακρίβειά τους με περισσότερα ηλεκτρόδια, ενώ το προκλητό δυναμικό P300 σε ένα oddball πείραμα μπορεί να μετρηθεί επαρκώς με 32 ηλεκτρόδια.

Η *χωρική ακρίβεια* του ΗΕΓ είναι αρκετά χαμηλή, ωστόσο μπορεί να βελτιωθεί με χωρικά φίλτρα. Μελέτες προσομοίωσης δείχνουν ότι όταν το πλήθος των ηλεκτροδίων είναι μεγάλο (>200) και υπάρχει ανατομικά ακριβή μοντέλα του εγκεφάλου και του κρανίου για κάθε εξεταζόμενο, η χωρική ακρίβεια της ανακατασκευής πηγών μπορεί να είναι αρκετά υψηλή. Στην πράξη, ωστόσο, είναι δύσκολο να επιτευχθεί υψηλή χωρική ακρίβεια με χρήση ΗΕΓ.

Η *χωρική ακρίβεια* του ΗΕΓ είναι επίσης χαμηλή. Η δραστηριότητα που καταγράφεται από ένα ηλεκτρόδιο δεν αντανακλά μόνο τη δραστηριότητα των νευρώνων που βρίσκονται ακριβώς κάτω από το ηλεκτρόδιο, αλλά ένα σύνθετο μείγμα δραστηριοτήτων από πολλές περιοχές του εγκεφάλου που βρίσκονται κοντά και μακριά από το ηλεκτρόδιο. Επιπλέον, ο βαθμός στον οποίο μια περιοχή του εγκεφάλου συμβάλλει στο σήμα που καταγράφεται από κάθε ηλεκτρόδιο ΗΕΓ εξαρτάται από την ανατομία του φλοιού και από το πόσο ενεργή είναι αυτή η περιοχή του εγκεφάλου σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Έτσι, ακόμα και αν υποθέσουμε δεδομένα από ένα μόνο ηλεκτρόδιο, δεν είναι να δυνατό να προσδιοριστή με ακρίβεια σε ποιο σημείο του εγκεφάλου το μετρούμενο σήμα.

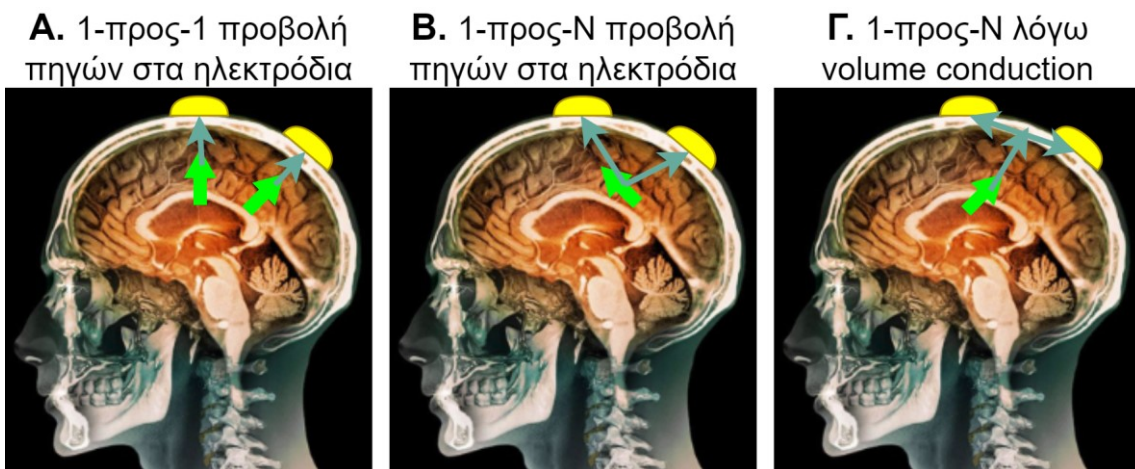
Τα εσωτερικά δίκτυα του εγκεφάλου είναι οργανωμένα σε διάφορες χωρικές κλίμακες. Στο πλαίσιο ενός μη επεμβατικού ΗΕΓ, είναι χρήσιμο να διακρίνουμε τρεις χωρικές κλίμακες νευρωνικής οργάνωσης (4):

1. **Μικροσκοπική κλίμακα.** Αυτή αναφέρεται σε χωρικές περιοχές μικρότερες από μερικά κυβικά χιλιοστά και περιλαμβάνει νευρικές στήλες, νευρώνες, συνάψεις και ούτω καθεξής. Τα δυναμικά που συμβαίνουν σε αυτή την κλίμακα είναι πιθανότατα αόρατα στο ΗΕΓ, είτε επειδή τα γεγονότα σε αυτή την κλίμακα δεν παράγουν ηλεκτρικά δυναμικά πεδίου είτε

επειδή τα δυναμικά πεδίου που παράγουν δεν είναι αρκετά ισχυρά για να καταγραφούν από το τριχωτό της κεφαλής.

- 2. Μεσοσκοπική κλίμακα.** Η κλίμακα αυτή αναφέρεται σε τμήματα φλοιού από μερικά κυβικά χιλιοστά έως μερικά κυβικά εκατοστά. Τα δυναμικά που εμφανίζονται σε αυτή τη χωρική κλίμακα μπορούν να επιλυθούν με το ΗΕΓ, αν και μπορεί να απαιτηθούν καταγραφές υψηλής πυκνότητας (64 ή περισσότερα ηλεκτρόδια) και τεχνικές χωρικού φιλτραρίσματος όπως η επιφανειακή λαπλασιανή (surface Laplacian) ή η απεικόνιση πηγής (source imaging).
- 3. Μακροσκοπική κλίμακα.** Η χωρική κλίμακα αυτή αναφέρεται σε σχετικά μεγάλες περιοχές του φλοιού που εκτείνονται σε πολλά κυβικά εκατοστά. Αυτή η χωρική κλίμακα είναι εύκολα μετρήσιμη με το ΗΕΓ, ακόμη και με λίγα μόνο ηλεκτρόδια.

Οι μηχανισμοί προβολής της δραστηριότητας των πηγών προς τα ηλεκτρόδια απεικονίζονται στο Σχήμα 7. Η αγωγιμότητα του όγκου ή volume conduction είναι μια πιθανή σύγχυση που οδηγεί σε χαμηλή χωρική ευστοχία για το ΗΕΓ. Δύο είναι κυρίως οι λόγοι έκπτωσης της χωρικής ευστοχίας. Πρώτον, οι πηγές στον εγκέφαλο δημιουργούν μεγάλα ηλεκτρομαγνητικά πεδία που μετρώνται από περισσότερα του ενός ηλεκτρόδια EEG ή αισθητήρες MEG, εισάγοντας έτσι χωρική αυτοσυσχέτιση στο επίπεδο των ηλεκτροδίων (Σχήμα 7B). Το πρόβλημα αυτό επηρεάζει τόσο το EEG όσο και το MEG. Το δεύτερο ζήτημα είναι ότι τα ηλεκτρικά πεδία διαδίδονται "πλευρικά" μέσω των ιστών της κεφαλής (κράνιο, δέρμα κ.λπ.) και, συνεπώς, διαδίδονται στα γειτονικά ηλεκτρόδια (Σχήμα 7Γ). Το πρόβλημα αυτό επηρεάζει μόνο το EEG, αφού τα μαγνητικά πεδία διέρχονται από αυτούς τους ιστούς κάθετα και ανενόχλητα.



Σχήμα 7. Απεικόνιση του φαινομένου volume conduction. **A.** Στην ιδανική περίπτωση, κάθε ηλεκτρόδιο μετρά μόνο τη νευρική δραστηριότητα που υπάρχει κάτω από το ηλεκτρόδιο. **B.** Κάθε ηλεκτρόδιο μετρά δραστηριότητα από επικαλυπτόμενες περιοχές του εγκεφάλου. **Γ.** Volume Conduction: τα ηλεκτρικά πεδία μπορούν να εξαπλωθούν επαπτομενικά μέσω του κρανίου.

1.2.5 Σύγκριση με άλλες τεχνικές καταγραφής

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους οι τεχνικές υψηλής χρονικής ανάλυσης, όπως το ΗΕΓ, αποτελούν εξαιρετικά εργαλεία για τη μελέτη των νευρογνωστικών διεργασιών (4). Ο πρώτος λόγος είναι ότι αυτές οι μέθοδοι αποτυπώνουν τη γνωστική δυναμική στο χρονικό πλαίσιο στο οποίο λαμβάνει χώρα η νόσηση. Οι γνωστικές, αντιληπτικές, γλωσσικές, συναισθηματικές και κινητικές διεργασίες είναι υπέρμετρα γρήγορες. Οι περισσότερες γνωστικές

διεργασίες λαμβάνουν χώρα μέσα σε δεκάδες έως εκατοντάδες χιλιοστά του δευτερολέπτου. Επιπλέον, τα γνωστικά γεγονότα συμβαίνουν σε μια χρονική αλληλουχία που μπορεί να εκτείνεται από εκατοντάδες χιλιοστά του δευτερολέπτου έως μερικά δευτερόλεπτα. Οι τεχνικές υψηλής χρονικής ανάλυσης είναι κατάλληλες για την καταγραφή αυτών των γρήγορων, δυναμικών και χρονικά διαδοχικών γνωστικών γεγονότων. Συγκριτικά, η χρονική ακρίβεια των αιμοδυναμικής απόκρισης είναι 2-3 τάξεις μεγέθους πιο αργή από εκείνη της ηλεκτροφυσιολογικής απόκρισης.

Για παράδειγμα, οι ταλαντώσεις της ζώνης θήτα (4-8 Hz) εμπλέκονται σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης και του γνωστικού ελέγχου. Οι νευροεπιστήμονες θεωρούν γενικά ότι το θήτα είναι ένας σχετικά "αργός" ρυθμός του εγκεφάλου, αλλά για τη συνειδητή εμπειρία του κόσμου, το θήτα είναι αρκετά γρήγορο. Μπορεί κανείς να διαπιστώσει το εν λόγω παράδειγμα, αν κάνει το εξής: χτυπώντας όσο πιο γρήγορα μπορούμε τα χέρια μας (γρήγορα χειροκροτήματα), το τελικό χειροκρότημά μας είχε συχνότητα ίση με το κάτω άκρο του θήτα (4-5 φορές/χειροκροτήματα ανά δευτερόλεπτο). Μια ταχύτερη -αλλά όχι η τάχιστη- συχνότητα εγκεφαλικού ρυθμού που εμπλέκεται σε πολλές αντιληπτικές διεργασίες είναι η ζώνη γάμμα (30-80 Hz). Στον εξωτερικό κόσμο, ένα φαινόμενο της ζώνης γάμμα (50 Hz) περιστροφές του κινητήρα ενός αυτοκινήτου, ο οποίος πραγματοποιεί 3000 στροφές ανά λεπτό (τετρακύλινδρος κινητήρας). Είναι τόσο γρήγορος που ακούγεται ως ένα συνεχές βουητό, απαιτώντας κάποια προσπάθεια για να αναλυθεί αυτό το βουητό σε διακριτούς ρυθμούς. Έτσι, η νόηση είναι γρήγορη, οι εγκεφαλικοί ρυθμοί είναι γρήγοροι και οι τεχνολογίες απεικόνισης του εγκεφάλου, όπως το ΗΕΓ, μπορούν να καταγράψουν αυτά τα γρήγορα δυναμικά.

Ένας δεύτερος λόγος για τον οποίο εργαλεία όπως το ΗΕΓ πλεονεκτούν για τη μελέτη των νευρογνωστικών διεργασιών είναι ότι μετρούν άμεσα και ευθέως τη νευρική δραστηριότητα. Οι διακυμάνσεις της τάσης που μετρούνται με το ΗΕΓ (ή οι μεταβολές του μαγνητικού πεδίου στην περίπτωση του ΜΕΓ) αποτελούν άμεση αντανάκλαση βιοφυσικών φαινομένων σε επίπεδο πληθυσμών νευρώνων. Επιπλέον, οι ταλαντώσεις που μπορούν να παρατηρηθούν στο σήμα του ΗΕΓ αποτελούν άμεση αντανάκλαση των νευρικών ταλαντώσεων στον εγκεφαλικό φλοιό. Οι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν ταλαντώσεις σε επίπεδο πληθυσμού είναι καλώς κατανοητοί και μπορούν να μοντελοποιηθούν με αρκετή ακρίβεια (4). Αν και δεν είναι πλήρως γνωστό ποιοι ακριβώς νευροφυσιολογικοί παράγοντες συμβάλλουν, και σε τι ποσοστό, στο σήμα του ΗΕΓ που μετράται από το τριχωτό της κεφαλής, εν γένει δεν αμφισβητείται ότι το ΗΕΓ μετρά τη μεσο- και μακροσκοπική νευρωνική δυναμική που παράγεται από πληθυσμούς νευρώνων του φλοιού. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως πλεονέκτημα σε σχέση με τα λειτουργικά μέτρα που χρησιμοποιούνται σήμερα με βάση τη μαγνητική τομογραφία, όπως το BOLD, τα οποία δεν μετρούν άμεσα τα νευρωνικά γεγονότα και έχουν μια πιο περίπλοκη σχέση μεταξύ αυτού που πραγματικά μετρούν (αιμοδυναμική δραστηριότητα) και αυτού που μπορεί να συναχθεί όσον αφορά τα είδη των νευρωνικών δυναμικών που παράγουν ή συσχετίζονται με μια αιμοδυναμική απόκριση (22).

Τρίτον, το σήμα ΗΕΓ είναι πολυδιάστατο. Παρόλο που μπορεί να αντιλαμβανόμαστε τα δεδομένα ΗΕΓ ως δισδιάστατα (μεταβολές της τάσης στο χρόνο και στο χώρο, όπου ο χώρος μετράται μέσω διαφορετικών ηλεκτροδίων), στην πραγματικότητα τα δεδομένα ΗΕΓ περιλαμβάνουν τουλάχιστον τέσσερις διαστάσεις: χρόνο, χώρο, συχνότητα και ισχύ (την ένταση της δραστηριότητας που σχετίζεται με τη ζώνη συχνοτήτων) και φάση (το χρονοδιάγραμμα της δραστηριότητας, η ισχύς και η φάση είναι διακριτά στοιχεία μιας διάστασης επειδή παρέχουν σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητες πληροφορίες). Αυτή η πολυδιάστατη ιδιότητα του ΗΕΓ παρέχει πολλές δυνατότητες για τον προσδιορισμό και τον έλεγχο υποθέσεων που έχουν τις ρίζες τους τόσο στη νευροφυσιολογία όσο και στην ψυχολογία. Ο εγκεφαλος μπορεί να εννοηθεί ως ένα εξαιρετικά πολύπλοκο βιολογικό σύστημα που χρησιμοποιεί έναν πολυδιάστατο χώρο για την επεξεργασία, την αναπαράσταση και τη μεταφορά πληροφοριών. Η πολυδιάστατη φύση των δεδομένων ΗΕΓ επιτρέπει αναλύσεις εμπνευσμένες από γνωστούς φυσιολογικούς

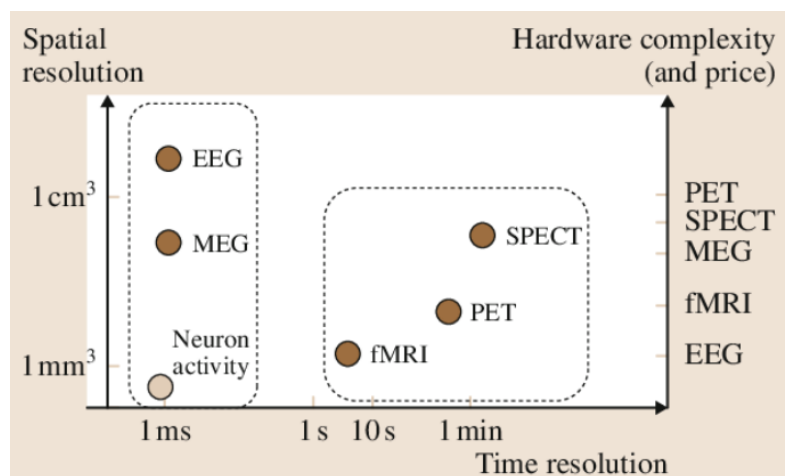
μηχανισμούς. Αυτό προσφέρει την ευκαιρία να συνδεθούν τα ευρήματα που προκύπτουν από μη επεμβατικές καταγραφές στον άνθρωπο με επεμβατικές καταγραφές σε μη ανθρώπινα ζώα, καθώς και με βιοφυσικά μοντέλα της δραστηριότητας των νευρικών συνόλων (4,5).

Σαφώς, η μέτρηση ΗΕΓ παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς και μειονεκτήματα, έναντι άλλων υφιστάμενων τεχνικών απεικόνισης. Για το λόγο αυτό, το ποιο εργαλείο απεικόνισης του εγκεφάλου είναι καταλληλότερο εξαρτάται πάντα από το υπό εξέταση ερευνητικό ερώτημα. Το ΗΕΓ είναι μια ισχυρή και διορατική τεχνική απεικόνισης του εγκεφάλου, αλλά δεν είναι κατάλληλη για την αντιμετώπιση όλων των ερευνητικών ερωτημάτων. Γενικά, το ΗΕΓ δεν είναι κατάλληλο για μελέτες στις οποίες είναι σημαντικός ο ακριβής λειτουργικός εντοπισμός, ενώ επίσης δεν χρησιμοποιείται για τον έλεγχο υποθέσεων σχετικά με τις βαθιές εγκεφαλικές δομές (αν και σε ορισμένες περιπτώσεις η δραστηριότητα από τις βαθιές εγκεφαλικές δομές μπορεί να μετρηθεί με το ΗΕΓ). Παρόλα αυτά, τις περισσότερες φορές, το ΗΕΓ δεν αποτελεί τη βέλτιστη μέθοδο για ερευνητικά ερωτήματα που αφορούν το "πού στον εγκέφαλο λαμβάνει χώρα η διεργασία Χ ή αποθηκεύεται η πληροφορία Υ".

Ένα άλλο σύνολο ερευνητικών ερωτημάτων για τα οποία το ΗΕΓ αποτελεί μη βέλτιστη τεχνική εγκεφαλικής απεικόνισης περιλαμβάνει θέματα που αφορούν αργές γνωστικές διεργασίες με αβέβαιη και μεταβλητή χρονική πορεία. Για παράδειγμα, έστω ότι μελετάμε τον τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος παράγει υποθέσεις με βάση αφηρημένες πληροφορίες, χρησιμοποιώντας πειραματικές δοκιμές διάρκειας 10 δευτερολέπτων. Αυτό το γνωστικό γεγονός εκτυλίσσεται σε διάστημα αρκετών δευτερολέπτων και είναι πιθανό να έχει διαφορετική και, ενδεχομένως, απρόβλεπτη χρονική πορεία σε κάθε δοκιμή, επειδή το βάθος και ο χρόνος της διαδικασίας δημιουργίας υποθέσεων θα ποικίλλει από δοκιμή σε δοκιμή. Στην περίπτωση αυτή, η εξαιρετικά υψηλή χρονική ακρίβεια του ΗΕΓ μπορεί να είναι μειονεκτική. Πράγματι, πολλές αναλύσεις ΗΕΓ γίνονται αναξιόπιστες όταν οι διασταυρούμενες διακυμάνσεις του χρονισμού μεταξύ των δοκιμών είναι μεγαλύτερες από μερικές δεκάδες ή εκατοντάδες χιλιοστά του δευτερολέπτου. Σε αυτό το παράδειγμα, η σχετικά χαμηλή χρονική ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας fMRI είναι καταλληλότερη για τη μελέτη τέτοιων αργών γνωστικών διεργασιών. Ορισμένες κοινωνικές και συναισθηματικές διεργασίες μπορεί επίσης να έχουν αργές και αβέβαιες χρονικές πορείες, συνεπώς δεν είναι εύκολο να μελετηθούν με το ΗΕΓ.

Το EEG και το MEG μετρούν παρόμοιες φυσιολογικές ιδιότητες και συχνά, αλλά όχι πάντα, παράγουν παρόμοια αποτελέσματα. Υπάρχουν κάποιες διαφορές στο τι μετρούν, καθώς και παράγοντες κόστους που καθορίζουν την επιλογή μετρητικού εξοπλισμού, όμως όπως και να έχει, η επιλογή μεταξύ EEG και MEG είναι λιγότερο δύσκολη απόφαση από την επιλογή μεταξύ EEG και fMRI.

Όσον αφορά τη μέτρηση, το ΗΕΓ μπορεί να ανιχνεύσει τόσο ακτινικές όσο και εφαπτομενικές πηγές (αυτό αναφέρεται στον προσανατολισμό του διπόλου δραστηριότητας σε σχέση με το κρανίο) και είναι πολύ ευαίσθητο στα ακτινικά δίπολα. Το MEG είναι πολύ ευαίσθητο στις εφαπτομενικές πηγές με χαμηλή ευαισθησία στις ακτινικές. Για πειράματα στα οποία μπορεί να αναμένεται εντοπισμένη δραστηριότητα που μοιάζει με δίπολο (π.χ. πρώιμη αισθητηριακή ή κινητική χαρτογράφηση), αυτή η διάκριση EEG-MEG μπορεί να είναι



Σχήμα 8. Χωρική και χρονική ακρίβεια τεχνικών καταγραφής εγκεφαλικής δραστηριότητας και πολυπλοκότητά τους.

ανησυχητική και είναι πιθανό να προκύψουν μηδενικά αποτελέσματα με τη μία μέθοδο και όχι με την άλλη. Ένα παράδειγμα διαφοράς μεταξύ EEG-MEG είναι ο μεσομετωπιαίος ρυθμός θήτα, ο οποίος, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, είναι ευκολότερο να μετρηθεί με τη χρήση του ΗΕΓ παρά με το MEG (23), ενδεχομένως επειδή ο ρυθμός θήτα προέρχεται από ακτινικά δίπολα. Οι αισθητήρες MEG πάνω από τις μετωπικές περιοχές μπορεί επίσης να βρίσκονται σε μεγαλύτερη απόσταση από τον εγκέφαλο, εάν ο εξεταζόμενος κλίνει με το κεφάλι του προς το πίσω μέρος του κράνους MEG. Αυτό μπορεί να μειώσει την αναλογία σήματος προς θόρυβο της καταγραφής που προέρχεται από τις μετωπικές περιοχές του εγκεφάλου. Στο Σχήμα 8 (24) απεικονίζονται η χρονική και χωρική ακρίβεια των ευρέως γνωστών μεθόδων καταγραφής εγκεφαλικής δραστηριότητας, ενώ στον δεξί άξονα φαίνεται η πολυπλοκότητα/τιμή των τεχνικών.

Από την άλλη, το MEG είναι καλύτερο από το EEG στην ανίχνευση δραστηριότητας υψηλής συχνότητας (π.χ. πάνω από 60 Hz). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα μαγνητικά πεδία διέρχονται από το κρανίο και το τριχωτό της κεφαλής, ενώ τα ηλεκτρικά πεδία διοχετεύονται σε όγκο μέσω αυτών των ιστών, γεγονός που μειώνει τον λόγο σήματος προς θόρυβο στις υψηλότερες συχνότητες.

Όσον αφορά τις πρακτικές πτυχές της μέτρησης, το EEG έχει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι του MEG. Αρχικά, το ΗΕΓ είναι φορητό και μπορεί εύκολα να μεταφερθεί σε άλλο εργαστήριο, νοσοκομείο ή στο σπίτι. Πράγματι, μια πλήρης εγκατάσταση καταγραφής ΗΕΓ μπορεί να χωρέσει σε μια μικρή βαλίτσα. Το MEG, αντίθετα, απαιτεί ειδικά κατασκευασμένους χώρους και πιο εντατική και δαπανηρή συντήρηση. Τα περισσότερα πανεπιστήμια και νοσοκομεία δεν διαθέτουν σαρωτή MEG ή μπορεί να διαθέτουν μόνο έναν που μοιράζονται για κλινική και επιστημονική χρήση. Από την άλλη, ένα πρακτικό μειονέκτημα του ΗΕΓ είναι ότι σε κάθε ηλεκτρόδιο πρέπει να εφαρμόζεται ηλεκτροαγώγιμο τζελ, το οποίο μπορεί να είναι χρονοβόρο και ενοχλητικό για τα υποκείμενα. Το MEG πλεονεκτεί από αυτή την άποψη επειδή δεν απαιτεί πηκτική ή άλλη "υγρή" προετοιμασία. Βέβαια, ορισμένα συστήματα ΗΕΓ μπορεί να μην απαιτούν τζελ, και οι μελλοντικές τεχνολογικές βελτιώσεις μπορεί να απαλλάξουν περαιτέρω τους ερευνητές ΗΕΓ και τα υποκείμενά τους από την ανάγκη του τζελ.

Όσον αφορά την ακρίβεια ανακατασκευής πηγών, συχνά λέγεται ότι το MEG είναι επωφελέστερο για τον εντοπισμό πηγών από το EEG. Θεωρητικά, αυτό δεν ισχύει: με τον ίδιο αριθμό ηλεκτροδίων και με ανατομικά ακριβή μοντέλα για το ευθύ πρόβλημα (από τις πηγές στα ηλεκτρόδια), η ακρίβεια ανακατασκευής πηγών είναι παρόμοια και για τις 2 τεχνικές. Μάλιστα, μπορεί να είναι ευστοχότερη η ανακατασκευή με το EEG αν πρόκειται για ακτινικές πηγές. Στην πράξη, ωστόσο, η ακρίβεια ανακατασκευής είναι συχνά υψηλότερη με το MEG από ό,τι με το EEG. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι περισσότερες διατάξεις ΗΕΓ έχουν λιγότερα ηλεκτρόδια σε σύγκριση με τους αισθητήρες MEG, καθώς και στο ότι οι ακριβείς θέσεις των ηλεκτροδίων ΗΕΓ σπάνια μετρώνται (αντ' αυτού, χρησιμοποιούνται τυποποιημένες πρότυπες θέσεις). Αυτό μειώνει την ακρίβεια του μοντέλου για το ευθύ πρόβλημα. Τέλος, οι ηλεκτρικές αγωγιμότητες του κρανίου και του τριχωτού της κεφαλής είναι δύσκολο να μετρηθούν και μπορεί να είναι διαφορετικές για διαφορετικά άτομα, ή ακόμα και διαφορετικές σε όλο το κρανίο για το ίδιο άτομο.

1.2.6 Κοστολογικά Στοιχεία Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος

Παρά τα ανωτέρω τεχνικά χαρακτηριστικά του ΗΕΓ, είναι σκόπιμο να αναφερθούμε και στα κοστολογικά του οφέλη έναντι άλλων τεχνικών. Υπάρχει η γενική πεποίθηση ότι η έρευνα EEG είναι λιγότερο δαπανηρή από την έρευνα MEG ή MRI. Εν γένει, μια τέτοια γνώμη δεν είναι πάντα ικανή να αιτιολογήσει την προτίμηση της έρευνας EEG έναντι των άλλων ερευνών, ούτε είναι κατ' ανάγκη αληθής, ιδίως αν χρησιμοποιεί κανείς εξοπλισμό υψηλής ποιότητας που παρέχει υψηλή χωρική ανάλυση και δεδομένα υψηλού σήματος προς θόρυβο. Οι σαρώσεις MEG και MRI κοστίζουν περίπου 200-600 δολάρια ανά ώρα ή ανά εξεταζόμενο (4). Το κόστος του EEG

είναι φαινομενικά μικρό ανά υποκείμενο (μερικά δολάρια για προμήθειες και ίσως 15-30 δολάρια για πληρωμή συμμετοχής στο υποκείμενο), αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι νέες κάσκες ηλεκτροδίων μπορεί να κοστίζουν έως και 5.000 δολάρια η καθεμιά (ενώ χρειάζονται πολλές κάσκες για διαφορετικά μεγέθη κεφαλής). Επιπλέον, ο χρόνος ζωής μια κάσκα μπορεί να διαρκεί για 100-200 μετρήσεις υποκειμένων. Οι νέοι ενισχυτές μπορεί επίσης να είναι ακριβοί. Για παράδειγμα, αν αγοραστεί ένα νέο σύστημα ΗΕΓ με κάσκες 128 καναλιών και χρησιμοποιηθεί για 400 άτομα, το συνολικό κόστος μπορεί να είναι $100.000/400 = 250$ δολάρια ανά άτομο, που είναι περίπου η ίδια τιμή με το MEG ή MRI. Επίσης, αν λογιστούμε ισχυρούς υπολογιστές ανάλυσης, έναν ανιχνευτή κινήσεων των ματιών, συσκευές αποθήκευσης δεδομένων και εξοπλισμό εντοπισμού ηλεκτροδίων, το κόστος μιας εγκατάστασης ΗΕΓ μπορεί εύκολα να ξεπεράσει τα 150.000 δολάρια ή τα 375 δολάρια ανά εξεταζόμενο. Ακόμη και στην περίπτωση που ο ενισχυτής επαναχρησιμοποιείται και δεν αγοράζεται, οι κάσκες 256 ηλεκτροδίων μπορεί να κοστίζουν περίπου 9.000 δολάρια (για δύο μεγέθη), τα υποκείμενα πληρώνονται περίπου 20 δολάρια για τη συμμετοχή τους και οι προμήθειες τζελ κοστίζουν περίπου 3 δολάρια ανά υποκείμενο. Έτσι, για 150 υποκείμενα προκύπτει κόστος 83 δολάρια ανά υποκείμενο. Υπ' αυτή την έννοια, η έρευνα EEG μπορεί να είναι φθηνή όταν ο εξοπλισμός είναι ήδη παρών και χρησιμοποιούνται 32 ηλεκτρόδια. Αντίθετα, ένας νέος εξοπλισμός με βελτιωμένη ποιότητα σήματος και υψηλή χωρική ανάλυση μπορεί να οδηγήσει κόστος συγκρίσιμο με αυτό του MEG και της MRI.

1.3 Βιβλιογραφία κεφαλαίου

1. O'grady PF. Thales of Miletus: the beginnings of western science and philosophy. Taylor & Francis; 2017.
2. Niedermeyer E, da Silva FHL. Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Banich MT, Compton RJ. Cognitive neuroscience. Cambridge University Press; 2018.
4. Cohen MX. Analyzing neural time series data: theory and practice. 1st ed. MIT press; 2014.
5. Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. 2nd ed. Cambridge: MIT Press; 2014.
6. György Buzsáki MD. The brain from inside out. Oxford University Press; 2019.
7. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(6):407–20.
8. Michel CM, Koenig T, Brandeis D, Gianotti LRR, Wackermann J. Electrical neuroimaging. Cambridge University Press; 2009.
9. Rösler F. From single-channel recordings to brain-mapping devices: the impact of electroencephalography on experimental psychology. *Hist Psychol*. 2005;8(1):95.
10. Buzsáki G, Wang X-J. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:203–25.
11. Varela F, Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(4):229–39.
12. Buzsáki G. Rhythms of the Brain. Oxford university press; 2006.
13. Whittingstall K, Logothetis NK. Frequency-band coupling in surface EEG reflects spiking activity in monkey visual cortex. *Neuron*. 2009;64(2):281–9.
14. Herrmann CS, Rach S, Vosskuhl J, Strüber D. Time–frequency analysis of event-related potentials: a brief tutorial. *Brain Topogr*. 2014;27:438–50.
15. David O, Kilner JM, Friston KJ. Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *Neuroimage*. 2006;31(4):1580–91.
16. David O, Kiebel SJ, Harrison LM, Mattout J, Kilner JM, Friston KJ. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *Neuroimage*. 2006;30(4):1255–72.
17. Donner TH, Siegel M. A framework for local cortical oscillation patterns. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(5):191–9.
18. Freeman WJ. Origin, structure, and role of background EEG activity. Part 1. Analytic amplitude. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(9):2077–88.
19. Burgess AP. Towards a unified understanding of event-related changes in the EEG: the firefly model of synchronization through cross-frequency phase modulation. 2012;
20. Makeig S. Response: event-related brain dynamics—unifying brain electrophysiology. *Trends Neurosci*.

- 2002;25(8):390.
21. de Munck JC, Bijma F. How are evoked responses generated? The need for a unified mathematical framework. Vol. 121, *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010. p. 127–9.
 22. Singh KD. Which “neural activity” do you mean? fMRI, MEG, oscillations and neurotransmitters. *Neuroimage*. 2012;62(2):1121–30.
 23. Srinivasan R, Winter WR, Nunez PL. Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. *Prog Brain Res*. 2006;159:29–42.
 24. Georgieva P, Silva F, Milanova M, Kasabov N. EEG signal processing for brain–computer interfaces. *Springer Handb Bio-/Neuroinformatics*. 2014;797–812.

2 Τεχνικές Επεξεργασίας Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος

2.1 Προ-επεξεργασία και Αποθορυβοποίηση

Τα καταγραφόμενα σήματα EEG μεταφέρουν τόσο εγκεφαλική πληροφορία (δηλ. αντιπροσωπεύουν διακυμάνσεις σημάτων που οφείλονται σε νευρωνική δραστηριότητα) όσο και λοιπές ανεπιθύμητες πληροφορίες (κινήσεις ματιών, θόρυβος γραμμής, χτύποι καρδιάς, κινήσεις μυών, κ.ά.) που δυσχεραίνουν την αποτύπωση της επιθυμητής εγκεφαλικής δραστηριότητας (1). Η προ-επεξεργασία (preprocessing) των δεδομένων EEG αφορά όλες τις μεταβολές, μετασχηματισμούς, εκκαθαρίσεις ή/και ανακατατάξεις που γίνονται στα δεδομένα των EEG ηλεκτροδίων, με σκοπό την μετέπειτα κύρια ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας έρευνας ή μιας κλινικής δοκιμής. Οι σχετικές μέθοδοι περιλαμβάνουν τεχνικές που απλώς οργανώνουν τα ακατέργαστα (raw) δεδομένα, άλλες που αφαιρούν ή μετριάζουν από αυτά σφάλματα ή παρεμβολές ώστε να διατηρηθεί η «καθαρή» καταγραφή της εγκεφαλικής δράσης και άλλες που μετασχηματίζουν το χρήσιμο περιεχόμενο, ώστε να εμφανιστούν χαρακτηριστικά (features) ή μοτίβα (patterns) που «κρύβονταν» λόγω θορύβου (2). Με άλλα λόγια, η προεπεξεργασία είναι η διαδικασία μετατροπής των ακατέργαστων δεδομένων σε μορφή που είναι πιο κατάλληλη για περαιτέρω ανάλυση και ερμηνεύσιμη από τον ερευνητή. Στην περίπτωση των δεδομένων EEG, η προεπεξεργασία αναφέρεται συνήθως στην απομάκρυνση του θορύβου από τα δεδομένα για να προσεγγίσουμε ακριβέστερα τα πραγματικά νευρωνικά σήματα.

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους η προεπεξεργασία είναι απαραίτητη για τα ακατέργαστα δεδομένα EEG. Πρώτα απ' όλα, τα σήματα που λαμβάνονται από το τριχωτό της κεφαλής δεν είναι απαραίτητα ακριβής αναπαράσταση των σημάτων που προέρχονται από τον εγκέφαλο, καθώς χάνεται η χωρική πληροφορία. Δεύτερον, τα δεδομένα EEG τείνουν να περιέχουν πολύ θόρυβο που μπορεί να επισκιάσει τα ασθενέστερα σήματα EEG. Τα artifacts (θορυβώδεις συνιστώσες), όπως το ανοιγοκλείσιμο των ματιών ή η κίνηση των μυών, μπορούν να μολύνουν και να παραμορφώσουν τα δεδομένα. Τέλος, θέλουμε να διαχωρίσουμε τα σχετικά με την εκάστοτε εργασία νευρικά σήματα (task-relevant signals) από την τυχαία νευρική δραστηριότητα (background activity) που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των καταγραφών EEG (3).

2.1.1 Συνήθεις κατηγορίες θορύβου EEG

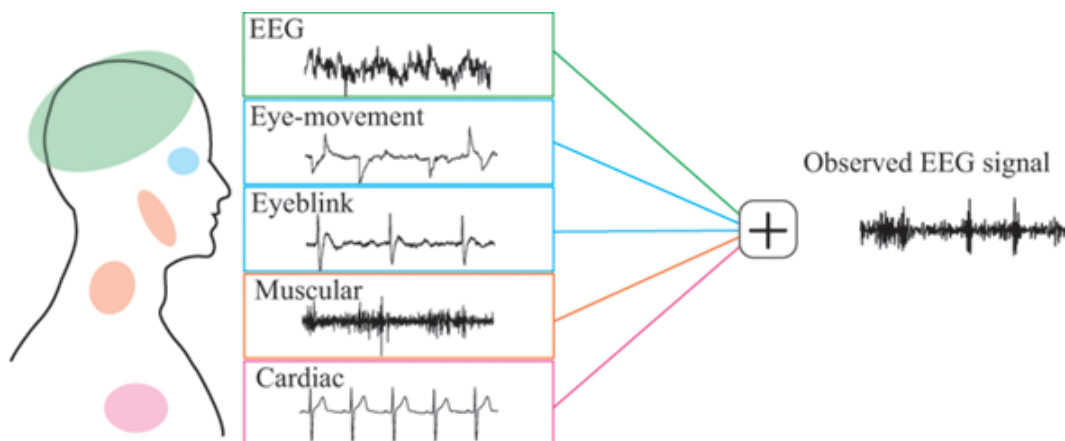
Τα artifacts είναι σήματα που λαμβάνονται από το σύστημα καταγραφής EEG αλλά δεν προέρχονται στην πραγματικότητα από τον εγκέφαλο. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές πηγές τεχνουργημάτων για τα δεδομένα EEG, οι οποίες εκδηλώνονται με διαφορετικό τρόπο. Τα artifacts μπορούν να ταξινομηθούν εν γένει σε βιολογικά και περιβαλλοντικά.

- Τα περιβαλλοντικά artifacts προέρχονται από παρεμβολές του εξωτερικού κόσμου, όπως λόγου χάρη, από καλώδια ρεύματος, από ηλεκτρόδια που χάνουν την επαφή ή από την κίνηση άλλων ανθρώπων κατά τη διάρκεια του πειράματος (4). Ο ευκολότερος τρόπος για να ελαχιστοποιήσετε την επίδραση αυτών των τεχνουργημάτων είναι η προσαρμογή του περιβάλλοντος (π.χ. θωράκιση του χώρου, κατάλληλη στερέωση των ηλεκτροδίων). Οι παρεμβολές των ηλεκτρικών γραμμών μπορούν να απομακρυνθούν με την εφαρμογή

ενός ζωνοφρακτικού φίλτρου (notch) στα 50 ή 60 Hz. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό το φίλτρο είναι ήδη ενσωματωμένο στο σύστημα καταγραφής.

- ii. Τα *βιολογικά artifacts* προέρχονται από πηγές εντός του σώματος. Μερικά από τα πιο συνηθισμένα βιολογικά artifacts είναι οι κινήσεις των βλεφαρίδων (blinks), οι κινήσεις των ματιών, οι κινήσεις του κεφαλιού, οι καρδιακοί παλμοί και ο μυϊκός θόρυβος (5). Είναι δυνατόν να ανιχνευτούν τα artifacts αυτά όταν υπάρχει πρόσβαση και σε άλλα βιομετρικά δεδομένα, για παράδειγμα, δεδομένα EOG ή δεδομένα παρακολούθησης ματιών για artifacts κίνησης των ματιών, δεδομένα επιταχυνσιόμετρου (accelerometer) για artifacts κίνησης του κεφαλιού και δεδομένα ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG) για artifacts καρδιακού παλμού.

Το Σχήμα 1 απεικονίζει τις κύριες κατηγορίες Επίσης, τα νευρωνικά σήματα που δεν έχουν σχέση με το υπό διερεύνηση φαινόμενο μπορούν επίσης να θεωρηθούν πηγή artifacts. Παραδείγματος χάριν, όταν οι συμμετέχοντες εμφανίζουν κόπωση, παρουσιάζουν συχνά έντονες διακυμάνσεις κυμάτων άλφα, τα οποία είναι σκόπιμο να αφαιρεθούν (μέσω φιλτραρίσματος) στην περίπτωση που δεν εξετάζεται το φαινόμενο της κούρασης.



Σχήμα 1. Τελικό σήμα EEG ύστερα από την υπέρθεση επιθυμητού σήματος και βιολογικών artifacts.

Τα βιολογικά artifacts, τα οποία είναι εκφορτισμένα δυναμικά των εσωτερικών οργάνων, διαχέουν την ενέργειά τους στον εγκέφαλο και φθάνουν σε κάθε ηλεκτρόδιο που είναι προσαρτημένο στην επιφάνεια του τριχωτού της κεφαλής ως παρατηρούμενο σήμα. Επιμολύνουν τα παρατηρούμενα σήματα λόγω της συσσώρευσης σιδήρου στον εγκέφαλο και της καλής αγωγιμότητας του τριχωτού της κεφαλής. Τέσσερις κατηγορίες μπορούν να διακριθούν: (i) μυϊκή, (ii) καρδιακή, (iii) κίνηση των ματιών και (iv) κίνηση βλεφαρίδων. Οι συσκευές ΗΕΓ καταγράφουν το συνολικό ηλεκτρικό πεδίο που επιτυγχάνεται σε ένα ηλεκτρόδιο, ακόμη και αν το δυναμικό περιέχει πληροφορίες για ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις πέρα από τη νευρωνική. Επομένως, το τελικό μετρούμενο σήμα φέρει πληροφορία για όλα τα ηλεκτρικά δυναμικά, καταγράφοντας τυφλά ό,τι μετράται στη θέση των ηλεκτροδίων. Επιπλέον, τα φασματικά χαρακτηριστικά των βιολογικών artifacts και των νευρωνικών ταλαντώσεων θα μπορούσαν να επικαλύπτονται. Αυτό σημαίνει ότι η αποφυγή της μέτρησης βιολογικών artifacts είναι απελπιστικά δύσκολη σε σύγκριση με τα περιβαλλοντικά artifacts. Οι τεχνικές επεξεργασίας σήματος μπορούν να εξαγάγουν συνιστώσες του EEG από τα παρατηρούμενα σήματα. Μέσω αυτής της διαδικασίας, τα συστήματα EEG παρέχουν σωστές εξόδους αποθρομβωμένων εκδοχών των μετρούμενων σημάτων. Μέχρι σήμερα, έχουν αναφερθεί πολλές εργασίες για την ανίχνευση, ταξινόμηση και αφαίρεση των artifacts από τα παρατηρούμενα σήματα EEG (6,7).

2.1.2 Ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA)

Μια τυπική προσέγγιση για την αποθρομβοποίηση των σύνθετων σημάτων EEG είναι η αποσύνθεση των καταγεγραμμένων σημάτων σε πολλαπλές συνιστώσες. Η πιο διαδεδομένη τεχνική αποσύνθεσης είναι η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis ή ICA), η οποία ανήκει στην γενική κατηγορία των αλγόριθμων τυφλού διαχωρισμού πηγών (Blind Source Separation ή BSS) (8). Το πρόβλημα BSS γίνεται εύκολα αντιληπτό αν σκεφτεί κανείς το λεγόμενο «Κοκτέιλ Πάρτυ»: έστω μια αίθουσα στην οποία πραγματοποιείται ένα κοκτέιλ πάρτυ, στο οποίο είναι τοποθετημένα διάφορα μικρόφωνα εντός της αίθουσας. Τα μικρόφωνα αυτά καταγράφουν συνεχώς μια οχλαγωγία, η οποία προκύπτει ως το αποτέλεσμα της υπέρθεσης διαφόρων πηγών, όπως το πιάνο, το σαξόφωνο, η κιθάρα, μια παρέα που συνομιλεί και ο τραγουδιστής. Το πρόβλημα BSS περιλαμβάνει όλες αυτές τις τεχνικές που επιχειρούν να εκτιμήσουν τις ανεξάρτητες πηγές που συνέθεσαν την οχλαγωγία (δηλ. να αποκωδικοποιήσουν τον ήχο του πιάνου, του σαξοφώνου, της κιθάρας, της παρέας που συνομιλούσε και του τραγουδιστή). Μια τέτοια οχλαγωγία καταγράφουν και τα ηλεκτρόδια («μικρόφωνα της αίθουσας») κατά το EEG, η οποία προκύπτει ως υπέρθεση διαφόρων πηγών (εγκεφαλική δραστηριότητα, κινήσεις ματιών, μυϊκές κινήσεις, καρδιακή δραστηριότητα, κ.ά.). Η χρήση της τεχνικής ICA έγκειται στην ικανότητά της να αποσυνθέτει τα δεδομένα με τέτοιο τρόπο, ώστε να εξασφαλίζει ότι, ύστερα από την εφαρμογή της, θα προκύψουν κάποιες συνιστώσες (συνήθως 1-2) που θα αντικατοπτρίζουν την οφθαλμική δραστηριότητα, με τελικό στόχο την απόρριψή τους από τα καταγραφόμενα σήματα (2).

Σε αυτή την ενότητα, περιγράφονται οι τυπικές παραδοχές του παρατηρούμενου εγκεφαλικού σήματος για τον χωρικό και χρονικό διαχωρισμό των ανεξάρτητων συνιστωσών. Στην συνέχεια, εισάγονται οι μέθοδοι απόρριψης των artifacts και παρουσιάζεται το βασικό μαθηματικό υπόβαθρο. Αν και υπάρχουν αρκετές μέθοδοι απόρριψης πολυκαναλικών ή μονοκαναλικών δεδομένων (π.χ. Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών ή PCA, παλινδρόμηση, φιλτράρισμα, παραγοντοποίηση μη αρνητικών πινάκων), εδώ παρουσιάζεται μόνο η τεχνική ICA. Κάθε αλγόριθμος έχει εξειδικευμένες προσεγγίσεις για τον υπολογισμό του πίνακα αποσύνθεσης W (demixing matrix), τον εντοπισμό των διαχωρισμένων συνιστωσών και την αποθρομβοποίηση των θορυβωδών συνιστωσών για την ολοκλήρωση του διαχωρισμού των πηγών.

Υποθέσεις πηγών στα πολυκαναλικά σήματα: Η πρώτη απαίτηση για τις μεθόδους απόρριψης artifacts είναι ο υπολογισμός ενός πίνακα αποσύνθεσης W (demixing matrix) υπό την τυπική υπόθεση των πηγών ανεξάρτητα από το αντικείμενο-στόχο. Στην επεξεργασία σήματος EEG, το παρατηρούμενο εγκεφαλικό σήμα $x(n)$ θεωρείται ως το άθροισμα της εγκεφαλικής δραστηριότητας των πηγών (τοπικό πεδίο ή local field) $s(n)$ και του θορύβου (σύνολο των artifacts) $d(n)$. Τα νευρωνικά κύτταρα έχουν περιορίσει την ικανότητά τους να συνδέονται μεταξύ τους σε μικρές αποστάσεις (μικρότερες από 500 μm) (9). Εκτός αυτού, ο συγχρονισμός μεταξύ των δραστηριοτήτων τοπικού πεδίου διαχέεται μέσω μιας συνεχούς φλοιώδους περιοχής, αντί να μεταπηδά μεταξύ απομακρυσμένων και ασθενώς συνδεδεμένων φλοιωδών περιοχών (10). Επομένως, η υπόθεση ότι οι εγκεφαλικές και μη-εγκεφαλικές πηγές συνδυάζονται γραμμικά επιτρέπει την ακόλουθη διατύπωση της υποκείμενης βιοφυσικής της παραγωγής και διάδοσης του επιφανειακού δυναμικού (11):

$$x(n) = A \cdot s(n) + d(n) \quad (1)$$

όπου $x(n) = [x_1(n), x_2(n), \dots, x_N(n)]^T$ είναι τα παρατηρούμενα δεδομένα EEG (N κανάλια) στο n -οστό χρονικό σημείο, $s(n) = [s_1(n), s_2(n), \dots, s_M(n)]^T$ είναι τα M άγνωστα δεδομένα

πηγών, στα οποία κάθε γραμμή σημαίνει εγκεφαλική ή μη εγκεφαλική πηγή, A είναι ο άγνωστος πίνακας ανάμειξης πλήρους τάξης (διαστάσεων $N \times M$), και $d(n) = [d_1(n), d_2(n), \dots, d_N(n)]^T$ είναι τα προσθετικά δεδομένα θορύβου μηδενικού μέσου σε κάθε κανάλι. Σε πραγματικά σενάρια, υπάρχουν περισσότερες πηγές από τις παρατηρήσεις ($M \gg N$, ωστόσο η υπόθεση ότι $M = N$ διευκολύνει την επίλυση του προβλήματος της αποσύνθεσης ανεξάρτητων συνιστωσών. Έτσι, οι περισσότεροι αλγόριθμοι εξάγουν έναν γραμμικό συνδυασμό πηγών που ανήκουν στον ίδιο υποχώρο (12,13).

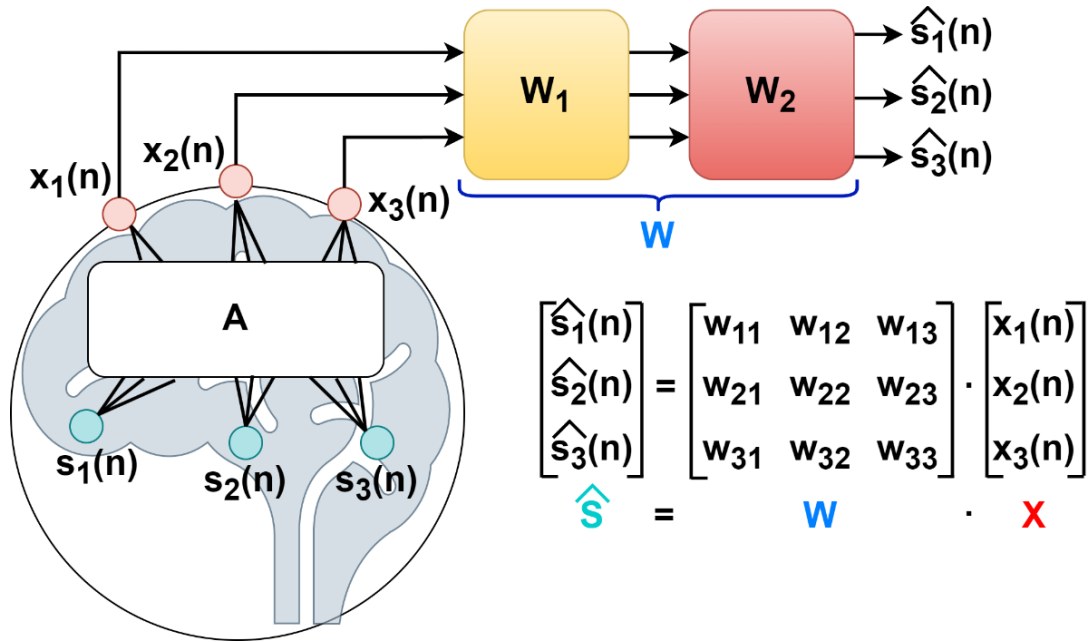
Όλοι οι αλγόριθμοι έχουν το κοινό μειονέκτημα ότι μπορούν να χειριστούν μόνο ένα πλήρως καθορισμένο μείγμα πηγών για την αντίστροφη διαδικασία (από τα κανάλια στις πηγές), ενώ δεν έχουν εκ των προτέρων πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά των πηγών. Επιπλέον, τρεις υποθέσεις γίνονται αποδεκτές:

- i. ο θόρυβος/artifact είναι χωρικά ασυσχέτιστος με τα παρατηρούμενα δεδομένα, δηλ. $E[As(n)d(n)^T] = 0$, όπου $E[\cdot]$ είναι ο τελεστής αναμενόμενης τιμής), και χρονικά ασυσχέτιστος ($E[d(n)d(n+\tau)^T] = 0, \forall \tau > 0$, όπου τ είναι ο χρόνος υστέρησης).
- ii. ο αριθμός των πηγών είναι ίσος ή μικρότερος από τον αριθμό των παρατηρήσεων ($M \leq N$).
- iii. ο πίνακας ανάμειξης A είναι σταθερός (ή χρονικά αμετάβλητος) (14).

Τυφλός διαχωρισμός πηγών (BSS): Υπό τις προαναφερθείσες παραδοχές, οι προσεγγίσεις BSS εκτιμούν τις πηγές $\hat{S} = [\hat{s}(1), \dots, \hat{s}(N)]$ από τα παρατηρούμενα δεδομένα EEG $X = [x(1), \dots, x(N)]$. Μέθοδοι μάθησης χωρίς επίβλεψη, όπως η PCA και η ICA, εκτιμούν από κοινού τον πίνακα αποσύνθεσης $W = A^{-1}$:

$$\hat{s}(n) = W \cdot x(n) = A^{-1} \cdot x(n) \quad (2)$$

Κάθε μέθοδος μάθησης χωρίς επίβλεψη αφορά σε έναν αλγόριθμο που υπόκειται σε διάφορους δείκτες: μη συσχέτιση, ανεξαρτησία, απουσία κατανομής Γκάους, στιγμιαία διάδοση και γραμμικότητα (8). Η έννοια της γραμμικής μίξης των συνιστωσών για τον τυφλό διαχωρισμό πηγών ΗΕΓ παρουσιάζεται στο Σχήμα 3, όπου παρουσιάζεται ένας πίνακας αποσύνθεσης $W = W_1 W_2$ ως εκτιμητής δύο βημάτων. Σύμφωνα με ορισμένες μεθόδους BSS, πρώτα αποσυσχετίζονται τα παρατηρούμενα μέσω του πίνακα W_1 (decorrelation matrix) και, στη συνέχεια, αποσυνθέτονται μέσω του πίνακα W_2 (demixing matrix). Ο πίνακας ανάμειξης A ορίζει τον μετασχηματισμό που υφίστανται οι 'τυφλές' εγκεφαλικές πηγές $s(n)$ στις παρατηρήσεις $x(n)$, όπως στο Σχήμα 2.



Σχήμα 2. Γραμμική μείξη πηγών κατά τον τυφλό διαχωρισμό πηγών στο EEG.

Η μέθοδος PCA μετατρέπει τον παρατηρούμενο πίνακα, ο οποίος αποτελείται από συσχετιζόμενες μεταβλητές, σε πίνακα από γραμμικά ασυσχέτιστες μεταβλητές (κύριες συνιστώσες ή principal components/PCs) με χρήση στατιστικής πρώτης και δεύτερης τάξης (15). Ο αλγόριθμος αυτός διεξάγει την αποσύνθεση ιδιοτιμών (eigenvalue decomposition) ώστε να υπολογίσει τις κατευθύνσεις u στις οποίες τα δεδομένα EEG X εμφανίζουν την μεγαλύτερη διακύμανση (προβολή των δεδομένων στους κάθετους μεταξύ τους άξονες PC1 και PC2, στους οποίους εμφανίζεται η μέγιστη διασπορά). Οι υποθέσεις που υιοθετεί ο αλγόριθμος PCA είναι: (i) τα δεδομένα είναι κανονικά κατανομημένα και (ii) οι πηγές είναι ασυσχέτιστες. Προκειμένου να ικανοποιούνται αυτές οι υποθέσεις, ο πίνακας των $n \times m$ δεδομένων X old πρέπει να κανονικοποιηθεί ώστε αφενός να αποσυσχετιστούν χρονικά τα δεδομένα ίδιας διάστασης ($E\{x(n)x(n + \tau)^T\} = 0$) και αφετέρου οι τιμές να έχουν μοναδιαία διακύμανση $V\{X_n\} = 1$.

Στον αλγόριθμο PCA, η πρώτη κύρια συνιστώσα (PC1), η οποία έχει τη μεγαλύτερη διακύμανση στον κανονικοποιημένο χώρο εισόδου, είναι ένας γραμμικός συνδυασμός των δεδομένων X που ορίζεται από τα βάρη $u_{PC1} = [u_1, \dots, u_N]^T$:

$$PC_1 = X^T u_{PC1} \quad (3)$$

$$V\{PC_1\} = V\{X^T u_{PC1}\} = u_{PC1}^T \sum u_{PC1} \quad (4)$$

όπου $\sum u_{PC1} = \frac{XX^T}{N-1}$ είναι ο πίνακας συνδιακύμανσης του X . Τελικά, ο αλγόριθμος PCA επιλύει το ακόλουθο πρόβλημα βελτιστοποίησης:

$$\max_{u_{PC1}} \{u_{PC1}^T \sum u_{PC1}\} \quad (5)$$

υπό τον περιορισμό: $u_{PC1}^T u_{PC1} = 1$

Ο πίνακας συνδιακύμανσης XX^T αναλύεται διαδοχικά σε ιδιοδιανύσματα u_N και ιδιοτιμές λ_N με την υπόθεση ότι τα PC είναι ορθογώνια. Το ιδιοδιάνυσμα είναι παρόμοιο με τον αντίστροφο πίνακα αποσύνθεσης W^{-1} . Οι μέθοδοι που βασίζονται στην PCA πλεονεκτούν όταν τα δεδομένα είναι στατικά (stationary), ωστόσο τα δεδομένα EEG είναι εντόνως δυναμικά σήματα (16). Από την άλλη, ο αλγόριθμος PCA χρησιμοποιείται συχνά σαν ένα πρώτο βήμα αποσυσχέτισης ή αποθορυβοποίησης ορισμένων αλγορίθμων της οικογένειας ανάλυσης ανεξάρτητων συνιστωσών ICA (17).

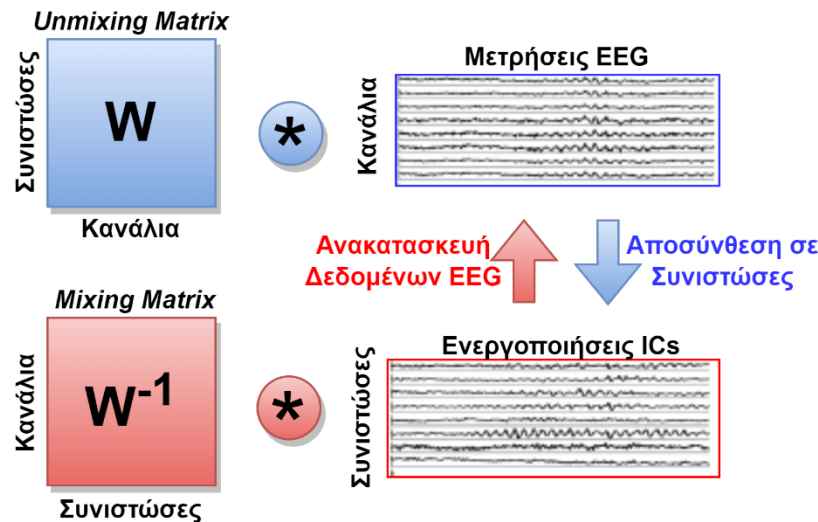
Η ICA είναι ο πιο διάσημος και διαδεδομένος αλγόριθμος μάθησης χωρίς επίβλεψη για την αποσύνθεση πολυκαναλικών δεδομένων EEG σε ανεξάρτητες συνιστώσες (ICs), συμβολιζόμενες ως \hat{S} . Η αποσύνθεση γίνεται με χρήση υψηλής τάξης (χωρικές) ροπές (spatial moments), πέραν της στατιστικής δεύτερης τάξης που χρησιμοποιείται στην PCA (18). Μια σύγχρονη και επίκαιρη ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε το 2015 ανέφερε ότι η τυφλή παρεμβολή δεύτερης τάξης (second-order blind interference, SOBI) και η μεγιστοποίηση της πληροφορίας (InfoMax) είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι αλγόριθμοι κατά την επεξεργασία σήματος EEG (19).

Ο αλγόριθμος InfoMax ICA: Το θεμελιώδες πρόβλημα που αντιμετωπίζει ο αλγόριθμος InfoMax ICA (20) είναι η ελαχιστοποίηση της αμοιβαίας πληροφορίας (Mutual Information, MI) του διανύσματος εξόδου \hat{s} :

$$MI(\hat{s}) = \sum_{i=1}^N H(\hat{s}_i) - H(\hat{s}) = \sum_{i=1}^N H(\hat{s}_i) - H(x) - \log |W| \quad (6)$$

Για την ελαχιστοποίηση της MI, παραγωγίζεται η εξίσωση (6) και εξισώνεται με το 0. Η προκύπτουσα εξίσωση είναι εξαιρετικά πολύπλοκη, ενώ επιχειρείται η εύρεση των \hat{s} και W ώστε να μηδενιστεί η $dMI(\hat{s})/dW$. Καθώς ο αναλυτικός υπολογισμός της εξίσωσης που αναφέρθηκε είναι δύσκολος, ο αλγόριθμος αυτός χρησιμοποιεί έναν κανόνα επικαιροποίησης κλίσης (gradient descend) που βασίζεται στη φυσική κλίση (21) και ρυθμό μάθησης η που είναι μια θετική σταθερά.

Η κεντρική ιδέα της χρήσης του αλγορίθμου ICA στο EEG βασίζεται στο Σχήμα 3, στο οποίο αναπαρίσταται ο μετασχηματισμός από το πεδίο των μετρήσεων στο πεδίο των ενεργοποιήσεων των ICs (μέσω του unmixing matrix W), και αντίστροφα (μέσω του mixing matrix W^{-1}). Ύστερα από παρατήρηση των τοπογραφικών κατανομών των ICs, εντοπίζονται οι συνιστώσες που αντιστοιχούν σε κινήσεις ματιών (κατανομή δυναμικών στις εμπρόσθιες περιοχές). Η αποθορυβοποίηση των σημάτων EEG προκύπτει με πολλαπλασιασμό των ICs με τον πίνακα W^{-1} , αφού πρώτα μηδενιστούν (zeroing) οι χρονοσειρές των ICs που αντιστοιχούν σε οφθαλμικές κινήσεις.

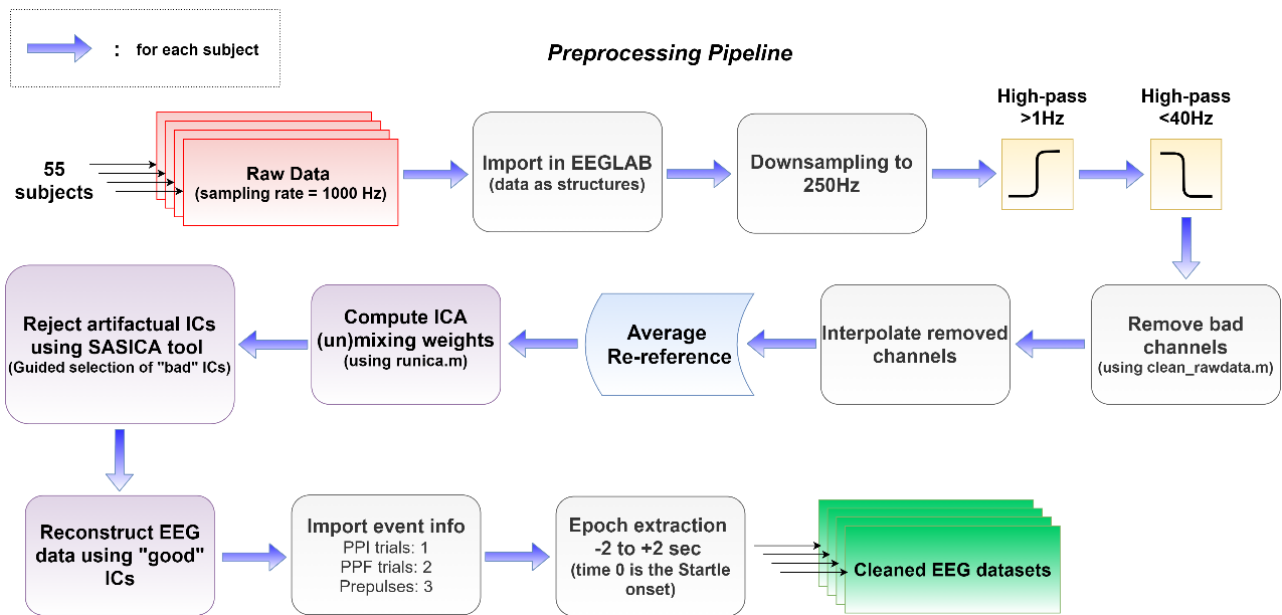


Σχήμα 3. Διαδικασία σύνθεσης συνιστωσών και αποσύνθεσης μετρήσεων μέσω του αλγορίθμου ICA.

Διάγραμμα ροής της ICA απεικονίζει τα δεδομένα EEG/EOG του τριχωτού της κεφαλής να περνούν από ένα νευρωνικό δίκτυο για να ληφθεί ο πίνακας ανάμειξης, W . Εάν ο πίνακας ανάμειξης πολλαπλασιαστεί με τα δεδομένα EEG/EOG σε κάθε χρονική στιγμή (τα δεδομένα του τριχωτού της κεφαλής), προκύπτει η ενεργοποίηση κάθε μιας από τις ανεξάρτητες συνιστώσες (ICs) σε κάθε χρονική στιγμή (οι ενεργοποιήσεις ICs). Ο πίνακας ανάμειξης W^{-1} είναι ο αντίστροφος του πίνακα αποσύνθεσης και αντιπροσωπεύει την κατανομή του τριχωτού της κεφαλής καθεμιάς IC. Εάν πολλαπλασιάσει κανείς τις ενεργοποιήσεις ICs με τον πίνακα ανάμειξης, ανακτούμε τα αρχικά δεδομένα του τριχωτού της κεφαλής.

2.1.3 Ακολουθιακή διαδικασία προ-επεξεργασίας

Όπως αναφέρθηκε, η προ-επεξεργασία των δεδομένων EEG έχει ως κύριο στόχο τη βελτίωση του λόγου σήματος προς θόρυβο (Signal-to-Noise Ratio - SNR) μέσω της καταστολής των συνιστωσών του θορύβου, χωρίς να προκαλεί σημαντική στρέβλωση ή απώλεια «καθαρών» δεδομένων (22). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η απομόνωση των δύο οντοτήτων είναι αδύνατη, αλλά υπάρχουν καινοτόμες μέθοδοι που αυξάνουν σημαντικά το SNR, οι σημαντικότερες των οποίων χρησιμοποιήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας και παρουσιάζονται παρακάτω (2). Να σημειωθεί ότι, η επιλογή της τελικής διαδικασίας προ-επεξεργασίας εξαρτάται άμεσα από τη φύση και το σκοπό του πειράματος EEG (23).



Σχήμα 4. Διάγραμμα ροής βημάτων προ-επεξεργασίας για την αποθρομβοποίηση και την οργάνωση των δεδομένων EEG.

Κατά κύριο λόγο, η ακολουθία διαδικασιών για την αύξηση του SNR που ακολουθήθηκε στην παρούσα διατριβή περιλάμβανε τα βήματα του Σχήματος 4 (24,25). Το μπλοκ διάγραμμα παρουσιάζει τη σειρά των βημάτων προεπεξεργασίας, τα οποία υλοποιούνται εν πολλοίς με την βοήθεια του λογισμικού EEGLAB (26) και SASICA (27). Αναφορές σε συγκεκριμένες λειτουργίες μπορούν να βρεθούν στην τεκμηρίωση του εργαλείου ανοικτού κώδικα EEGLAB. Το συγκεκριμένο διάγραμμα ροής αναφέρει ως παράδειγμα το πείραμα που παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 6.4 της παρούσας, στο οποίο περιλαμβάνονταν 55 υποκείμενα που υποβλήθηκαν σε δοκιμές PPI και PPF (τμηματοποίηση δοκιμών από -2 σε +2 sec, όπου 0 η εμφάνιση του έντονου τόνου). Σημειώνουμε ότι, πριν την εφαρμογή των παρακάτω βημάτων, είναι απαραίτητη η οπτική επιθεώρηση των δεδομένων και η χειροκίνητη απόρριψη τμημάτων του σήματος στα οποία παρατηρείται ευδιάκριτα η ύπαρξη ενός artifact (π.χ. ισχυρές κορυφώσεις των πρόσθιων καναλιών, μηδενική δραστηριότητα ενός καναλιού για μεγάλη περίοδο ως ένδειξη αποκόλλησης του καναλιού ή απόρριψη των δεδομένων που αντιστοιχούν σε δραστηριότητα EOG μεγαλύτερη/μικρότερη των +/- 80 μV ως ένδειξη eye blink).

- 1. Μείωση της δειγματοληψίας (συνήθως στα 250Hz):** Δεδομένου ότι η αρχική συχνότητα δειγματοληψίας είναι υψηλή (π.χ. 1000Hz ή 1 δείγμα ανά 1 msec), τα raw δεδομένα παρουσιάζουν εξαιρετικά υψηλή χρονική ανάλυση. Για το σκοπό αυτό, είναι σκόπιμη η μείωση της δειγματοληψίας των δεδομένων (π.χ. κατά ένα συντελεστή 4) ως ένας λογικός συμβιβασμός μεταξύ της υψηλής χρονικής ανάλυσης (π.χ. 1 δείγμα ανά 4 msec), της αυξημένης ταχύτητας επεξεργασίας και της εξοικονόμησης μνήμης. Με βάση την πρακτική εμπειρία, η υποδειγματοληψία είναι επίσης χρήσιμη για την μετέπειτα εφαρμογή του αλγορίθμου ICA, η οποία με την αποκοπή των περιττών πληροφοριών υψηλής συχνότητας παράγει ακριβέστερη αποσύνθεση σημάτων σε συνιστώσες.
- 2. Ζωνοπερατό φίλτράρισμα 1-40Hz:** Η χαμηλή συχνότητα αποκοπής επιλέγεται συνήθως στο 0.5-1Hz, με κύριο σκοπό την απόσβεση των "μετατοπίσεων της βασικής γραμμής" (DC offsets) από τα δεδομένα EEG. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι υψηλότερες συχνότητες αποκοπής (>1Hz) έχουν αναφερθεί ότι εξασθενούν, ή ακόμη και παραμορφώνουν, τα καθυστερημένα προκλητά δυναμικά βραδένων κυμάτων (π.χ. N400, P600). Στο πλαίσιο αυτό, όταν η μελέτη επικεντρώνεται σε πρώιμες συνιστώσες του ERP

(N100 και P200), τέτοιες επιδράσεις δεν αναμένεται να επηρεάσουν τα προκλητά δυναμικά ενδιαφέροντος. Επιπλέον, η υψηλή συχνότητα αποκοπής επιλέγεται συνήθως στα 40Hz, για διπλό λόγο: (i) εξασφάλιση ότι αποφεύγεται ο θόρυβος γραμμής στα 50Hz, (ii) απομάκρυνση της πληροφορίας υψηλής συχνότητας από την αποσύνθεση ICA, δεδομένου ότι οι ρυθμοί γάμμα συνήθως δεν αναλύονται. Όταν η ερευνητικές υποθέσεις αφορούν τον ρυθμό γάμμα, επιλέγεται ζωνοφρακτικό φίλτρο συνήθως με ζώνη αποκοπής 45-55 Hz.

- 3. Απόρριψη των ανώμαλων καναλιών:** Τα κανάλια που παρουσιάζουν ανώμαλη χρονική πορεία, ακόμη και αν απορριφθεί το 10% των δεδομένων τους, εξαιρούνται από κάθε υποκείμενο. Η ανίχνευση κακών καναλιών στοχεύει στην εύρεση επίπεδων τμημάτων των χρονοσειρών (αντικατοπτρίζουν οριζόντιες κινήσεις ματιών) ή απότομων και σύντομων κορυφώσεων (αντικατοπτρίζουν κάθετες κινήσεις ματιών), και συνήθως πραγματοποιείται με τη χρήση της συνάρτησης *clean_artifacts.m* του EEGLAB, με τις ίδιες παραμέτρους για κάθε υποκείμενο με τις προεπιλεγμένες ρυθμίσεις (κριτήριο επίπεδης γραμμής = 5, κριτήριο καναλιού = 0,8, απόσταση = ευκλείδεια). Τα ηλεκτρόδια που βρίσκονται κοντά στα μάτια (FP1, FP2 ή FPz) είναι τα κανάλια που απορρίπτονται συχνότερα.
- 4. Αντικατάσταση των απορριφθέντων καναλιών μέσω interpolation:** Δεδομένου ότι τα δεδομένα EEG γειτονικών καναλιών εμφανίζουν εγγενώς αυξημένη συσχέτιση, τα δεδομένα από τα απορριφθέντα κανάλια μπορούν να αντικατασταθούν με τεχνικές interpolation. Επίσης, κατά το βήμα αυτό, ελαχιστοποιούνται οι πιθανές μεροληψίες που θα μπορούσαν να εισαχθούν κατά την αφαίρεση περισσότερων καναλιών στο ένα ημισφαίριο σε σχέση με το άλλο. Το interpolation υλοποιείται από την συνάρτηση του EEGLAB που ονομάζεται *rop_interp.m*. Η σφαιρική παρεμβολή που εφαρμόζεται βασίζεται στη μελέτη (28). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τόσο η απόρριψη καναλιών όσο και το interpolation έχουν ισχυρό αντίκτυπο στον υπολογισμό της καθολικής πεδιακής ισχύος, ιδίως στις περιπτώσεις που αφαιρείται μεγάλος αριθμός καναλιών. Αυτό αποδίδεται στον τύπο της καθολικής πεδιακής ισχύος (GFP) που αποτελείται από την τυπική απόκλιση σε όλα τα δυναμικά ηλεκτροδίων. Προς αποφυγή τέτοιων μεροληψιών, απορρίπτονται συνήθως τα υποκείμενα με περισσότερα από 10 απορριφθέντα κανάλια.
- 5. Αναφορά τάσης στην μέση δραστηριότητα:** Κατά την αναφορά τάσης, η δραστηριότητα καθενός ηλεκτροδίου αναφέρεται με βάση τη δραστηριότητα ενός ή πολλαπλών ηλεκτροδίου(-ων). Η αναφορά περιλαμβάνει αφαίρεση σημείο-προς-σημείο της δραστηριότητας αναφοράς από την δραστηριότητα καθενός καναλιού. Παρόλο που δεν υπάρχει βέλτιστο σύστημα αναφοράς, χρησιμοποιούνται ευρέως δύο μέθοδοι για τον προσδιορισμό της χρονοσειράς αναφοράς: είτε ο μέσος όρος των ωτολιθικών/μαστοειδών (earlobes/mastoids), είτε ο κοινός μέσος όρος όλων των καναλιών. Ιδανικά, όλες οι τιμές τάσης θα πρέπει να αντιπροσωπεύουν ένα μέτρο που να ανταποκρίνεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα στην πραγματική δραστηριότητα κάθε θέσης καταγραφής. Για να εξασφαλιστούν ακριβείς μετρήσεις, το κανάλι αναφοράς πρέπει να τοποθετηθεί σε εντελώς ουδέτερη θέση σε σχέση με την εγκεφαλική δραστηριότητα. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ιδανική τοποθέτηση του ηλεκτροδίου αναφοράς, προτιμάται ως "ουδέτερη" θέση ο μέσος όρος ολόκληρου του τριχωτού της κεφαλής, προκειμένου να μετρηθούν εξίσου οι συνεισφορές από όλα τα κανάλια. Με άλλα λόγια, χρησιμοποιείται η αναφορά τάσης στην μέση δραστηριότητα κυρίως επειδή είναι μια προσέγγιση των δυναμικών του τριχωτού της κεφαλής που είναι ανεξάρτητη από τη θέση αναφοράς σε κάθε θέση της κεφαλής, λαμβάνοντας εξίσου υπόψη τη συμβολή και των δύο ημισφαιρίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει καμία επιρροή της επιλογής αναφοράς στις μετρήσεις καθολικής πεδιακής ισχύος, όπως καταδεικνύει η μελέτη (29).

- 6. Ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών με SASICA:** Τα δεδομένα που αναφέρονται στον κοινό μέσο όρο τροφοδοτούνται στον αλγόριθμο ICA (συνάρτηση `pop_runica.m` του EEGLAB) για την εξαγωγή των χρονοσειρών των ανεξάρτητων συνιστωσών. Για να καθοδηγηθεί η επιλογή των θορυβωδών συνιστωσών, χρησιμοποιείται το εργαλείο SASICA (SemiAutomatic Selection of Independent Components for Artifact correction in the EEG) για την επισήμανση των υποψηφίων προς απόρριψη συνιστωσών. Σημειώνουμε ότι, το SASICA εξετάζει επίσης τη συσχέτιση μεταξύ EEG και EOG καναλιών, ώστε να επιλέγονται οι συνιστώσες με βάση την ομοιότητά τους με τη δραστηριότητα EOG. Δεδομένου ότι ο αλγόριθμος ICA επιστρέφει τις συνιστώσες με ταξινομημένο τρόπο (από τη συνιστώσα με την υψηλότερη εξηγούμενη διακύμανση προς τη χαμηλότερη), δεν απορρίπτονται συνήθως περισσότερες από δύο συνιστώσες υψηλής τάξης από κάθε υποκείμενο, προκειμένου να αποφευχθούν ακραίες διορθώσεις. Υπάρχει επίσης και εργαλείο αυτόματης αναγνώρισης θορυβωδών συνιστωσών, βασισμένο σε επιβλεπόμενη μηχανική μάθηση, μοντέλο που τροφοδοτείται με πολλαπλά παραδείγματα συνιστωσών προς απόρριψη ώστε να επιλύσει πρόβλημα κατηγοριοποίησης (θόρυβος ή μη) για μια δεδομένη συνιστώσα (30).
- 7. Τμηματοποίηση χρονοσειρών και διόρθωση βάσης:** Κατά τη μελέτη της επίδρασης ερεθισμάτων δοκιμασιών (task-related), οι συνεχείς καταγραφές EEG τμηματοποιούνται σε εποχές, δηλαδή ορισμένης διάρκειας καταγραφές που περιλαμβάνουν μία δοκιμή και διαστήματα προ και μετά του ερεθίσματος. Η τμηματοποίηση γίνεται με βάση τα γεγονότα (events) των συνεχόμενων δεδομένων που αναπαρίστανται στο EEGLAB. Ο χρόνος προ του ερεθίσματος χρησιμοποιείται για να κανονικοποιηθούν οι δοκιμές με βάση μια συνθήκη «ηρεμίας» (δηλ. πριν το ερέθισμα). Με αυτό τον τρόπο, κάθε εποχή κανονικοποιείται με βάση το μέσο όρο ενός διαστήματος πριν το ερέθισμα (π.χ. -300 έως 0). Η χρονική στιγμή 0 αντιστοιχεί πάντα στο ερέθισμα ενδιαφέροντος. Αποτέλεσμα των παραπάνω βημάτων είναι οι εποχές να αποτελούν διανύσματα μήκους ίσο με το χρονικό διάστημα κάθε καταγραφής (epoch), καθώς και οι τιμές τάσης κοντά στη χρονική στιγμή 0 να έχουν σχεδόν μηδενική τιμή.

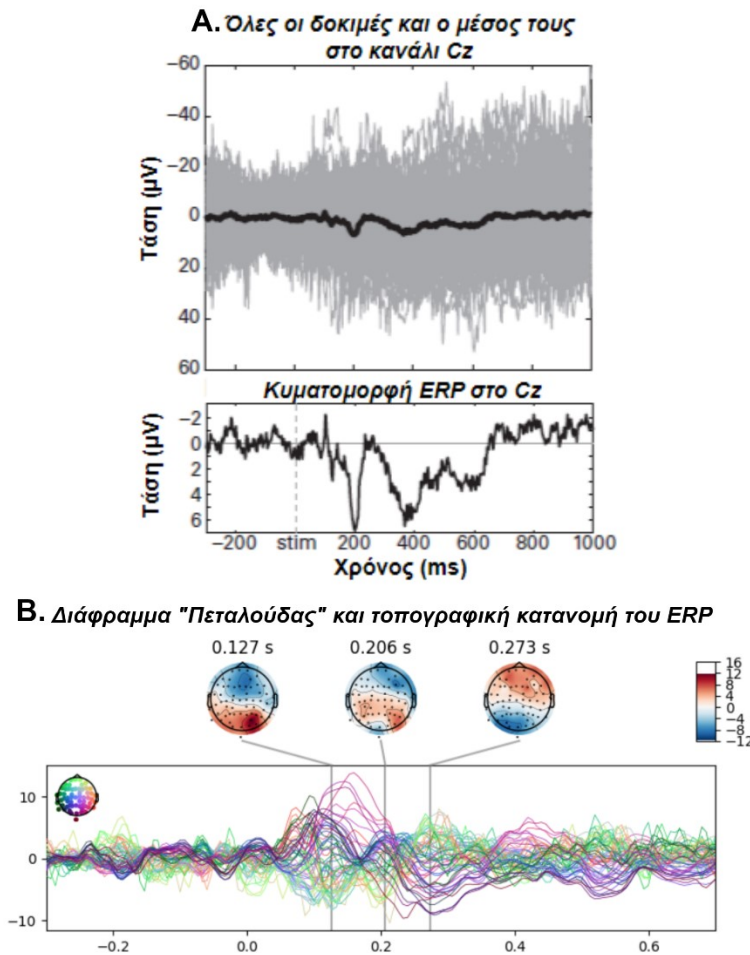
2.2 Προκλητά Δυναμικά

Τα προκλητά δυναμικά (Event-related potentials ή ERPs) αποτελούν ίσως την πιο διάσημη μέθοδο στο EEG. Τούτο οφείλεται αφενός στην απλότητα υπολογισμού των δεικτών ERP, και αφετέρου στην αντιστοιχία των διακυμάνσεων του ERP με γνωστικές λειτουργίες, όπως προσοχή, κατανομή πότων, συναίσθημα, λήψη απόφασης, και άλλες. Το ERP είναι το δυναμικό που προκαλείται ύστερα από την έκθεση του υποκειμένου σε ένα ερέθισμα (οπτικό, αφής ή ακουστικό). Οι κορυφώσεις ή οι βυθίσεις που εμφανίζει το καταγραφόμενο σήμα αντιστοιχεί στη πράξη σε κάποια συνιστώσα ERP, η οποία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με μια δεδομένη γνωστική λειτουργία (1).

Η λογική που διέπει τον υπολογισμό μιας κυματομορφής ERP είναι απλή: κάθε δοκιμή περιέχει σήμα και θόρυβο, με το σήμα να είναι παρόμοιο σε κάθε δοκιμή, ενώ ο θόρυβος να κυμαίνεται μεταξύ των δοκιμών. Επειδή οι διακυμάνσεις του θορύβου κατανέμονται τυχαία γύρω από το μηδέν, ο θόρυβος εξαλείφεται όταν υπολογίζεται ο μέσος όρος μεταξύ πολλών δοκιμών, με το σήμα που επιβιώνει να αποτελεί το σήμα ERP. Για να δημιουργηθεί λοιπόν μια κυματομορφή ERP, απλώς ευθυγραμμίζονται χρονικά οι δοκιμές του EEG με το γεγονός (event), το οποίο είναι η εμφάνιση του ερεθίσματος, να αντιστοιχεί στην στιγμή 0 και, ύστερα, εξάγεται ο μέσος όρος (σημείο προς σημείο) των δοκιμών σε κάθε χρονική στιγμή (31).

Στο Σχήμα 5 παρουσιάζονται μερικές τυχαία επιλεγμένες δοκιμές από ένα ηλεκτρόδιο (Cz). Όπως παρατηρείται, ο μέσος όρος μεταξύ των δοκιμών είναι σημαντικά μικρότερος σε μέγεθος

από τις μεμονωμένες δοκιμές. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι όλη η μη-φασική δραστηριότητα, η οποία τείνει να έχει μεγαλύτερο πλάτος, αφαιρείται κατά την εξαγωγή του μέσου όρου. Στο κάτω μέρος του Σχήματος 5 παρουσιάζεται μόνο το ERP με αυστηρότερο όριο στον άξονα y, το οποίο τονίζει τις μικρότερες διακυμάνσεις του ERP (1).



Σχήμα 5. Χαρακτηριστικά κυματομορφών ERP (1). **A.** Πολλαπλές κυματομορφές δοκιμών και μέσος όρος τους σε κάθε χρονικό σημείο στο κανάλι Cz. **B.** Οι κυματομορφές ERP σε κάθε κανάλι (διάγραμμα "πεταλούδας") και τοπογραφική κατανομή των ERP στις χρονικές στιγμές 127, 206 και 273 ms μετά το ερέθισμα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο μέσος όρος του σήματος στο πεδίο του χρόνου μεταξύ των δοκιμών είναι από μόνος του ένα χαμηλοπερατό φιλτράρισμα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η μη κλειδωμένη σε φάση δραστηριότητα δεν επιβιώνει από τον μέσο όρο στο πεδίο του χρόνου και οι συχνότητες πάνω από περίπου 15 Hz τείνουν να είναι μη κλειδωμένες σε φάση. Ο μέσος όρος των ERPs μεταξύ πολλαπλών υποκειμένων παρέχει περαιτέρω χαμηλοπερατό φιλτράρισμα, επειδή τα μικρής διάρκειας νευρωνικά συμβάντα είναι πιθανό να έχουν κάποιο διακύμανση μεταξύ των υποκειμένων και, επομένως, ο μέσος όρος θα τα εξομαλύνει και αυτά. Παρόλα αυτά, είναι σύνηθες να εφαρμόζονται πρόσθετα χαμηλοπερατά φίλτρα κατά τον υπολογισμό των ERP. Το φιλτράρισμα του ERP ελαχιστοποιεί τις υπολειπόμενες διακυμάνσεις υψηλής συχνότητας, κάνει τα ERP να φαίνονται πιο ομαλά και διευκολύνει την ποσοτικοποίηση των συνιστωσών που υπολογίζονται από τις κορυφές, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα η κορυφή να είναι μια αιχμή θορύβου ή μια μη αντιπροσωπευτική ακραία τιμή. Το φιλτράρισμα των ERP δεν είναι πάντα απαραίτητο, ιδίως αν υπάρχουν πολλές δοκιμές ή στην περίπτωση που ενδιαφέρουν οι μεταγενέστερες συνιστώσες ERP που τείνουν να επεκτείνονται χρονικά (1,31).

2.3 Αντίστροφο πρόβλημα

Εάν ένα απλό δίπολο τοποθετηθεί σε μια αγώγιμη σφαίρα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σχετικά απλές εξισώσεις για να προβλεφθεί η ακριβής κατανομή της τάσης που θα παρατηρηθεί στην επιφάνεια της σφαίρας. Το μαθηματικό αυτό πρόβλημα ονομάζεται *Ευθύ Πρόβλημα (Forward Problem)* και είναι σχετικά εύκολο να επιλυθεί. Οι τάσεις αθροίζονται γραμμικά, πράγμα που σημαίνει ότι το Ευθύ Πρόβλημα είναι επιλύσιμο για πολλαπλά ταυτόχρονα ενεργά δίπολα (οι κατανομές τάσης για τα μεμονωμένα δίπολα απλά προστίθενται για να προκύψει η κατανομή για το σύνολο των διπόλων). Το Ευθύ Πρόβλημα μπορεί επίσης να επιλυθεί για ρεαλιστικά σχήματα κεφαλής (32).

Το πρόβλημα προκύπτει από την επίλυση του *Αντίστροφου Προβλήματος (Inverse Problem)*, σύμφωνα με το οποίο επιχειρείται ο προσδιορισμός των θέσεων και των προσανατολισμών των διπόλων με βάση την παρατηρούμενη κατανομή της τάσης στο τριχωτό της κεφαλής. Υποθέτοντας μόνο ένα εσωτερικό δίπολο και απουσία θορύβου, τότε είναι δυνατή η επίλυση του Αντίστροφου Προβλήματος σε οποιονδήποτε επιθυμητό βαθμό χωρικής ανάλυσης (33,34). Τούτο επιτυγχάνεται συγκρίνοντας τις λύσεις του Ευθέου Προβλήματος από ένα πρότυπο δίπολο με την παρατηρούμενη κατανομή του τριχωτού της κεφαλής και, επαναληπτικά, προσαρμόζοντας το δίπολο ώστε να μειωθεί η απόκλιση μεταξύ της προβλεπόμενης και της παρατηρούμενης κατανομής. Ωστόσο, η επίλυση του Αντίστροφου Προβλήματος δεν καθίσταται δυνατή όταν ο αριθμός των διπόλων είναι άγνωστος (ή εάν η δραστηριότητα είναι κατανεμημένη και όχι διπολική), διότι σε αυτή την περίπτωση δεν υπάρχει μοναδική λύση (31). Με άλλα λόγια, για οποιαδήποτε δεδομένη κατανομή του τριχωτού της κεφαλής, υπάρχει άπειρος αριθμός πιθανών συνόλων διπόλων που θα μπορούσαν να παράγουν αυτή την επιφανειακή κατανομή. Έτσι, ακόμη και με δεδομένα χωρίς θόρυβο, δεν υπάρχει τέλεια λύση του Αντίστροφου Προβλήματος.

Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει τρόπους ώστε να παρακάμψουν το πρόβλημα μοναδικότητας του Αντίστροφου Προβλήματος. Οι λύσεις που έχουν προταθεί εμπίπτουν σε δύο γενικές κατηγορίες (32).

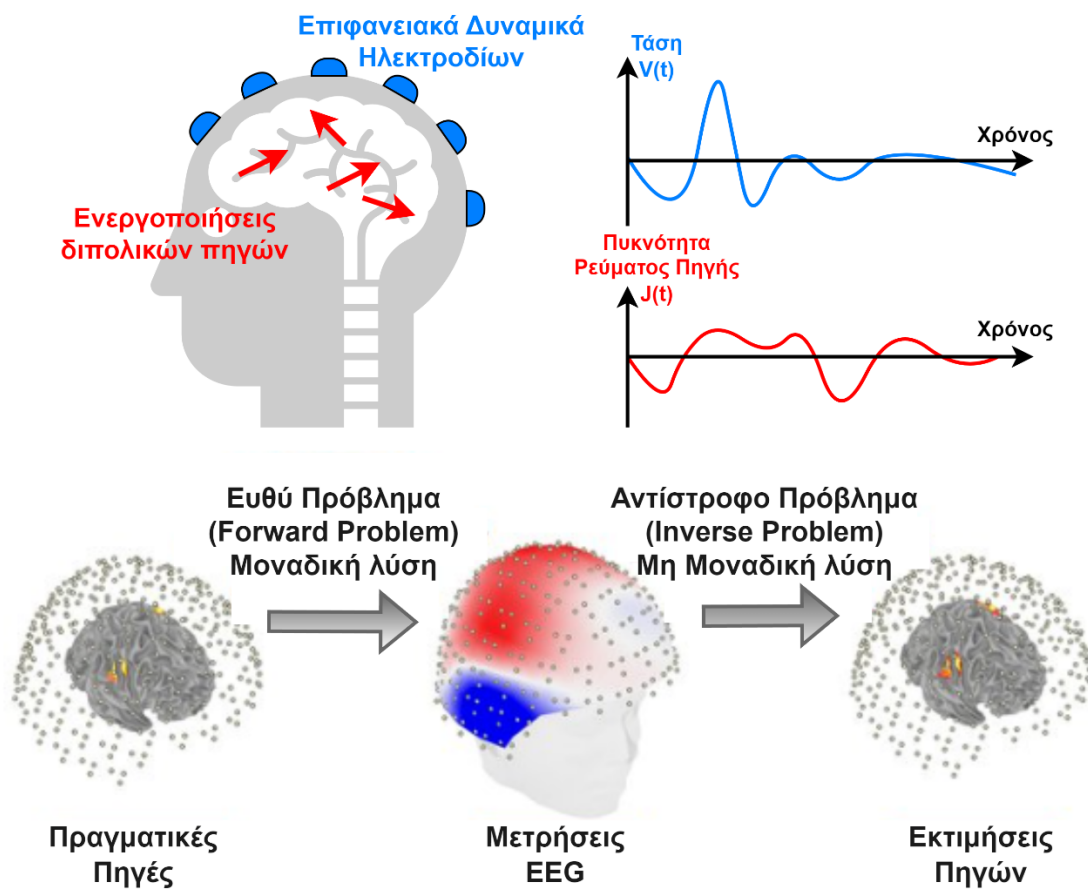
- (i) *Εντοπισμός Πηγών με το Ισοδύναμο Δίπολο (Equivalent Current Dipole)*: Με την προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται ένας μικρός αριθμός ισοδύναμων διπόλων ρεύματος, καθένα από τα οποία αντιπροσωπεύει την αθροιστική δραστηριότητα σε μια μικρή περιοχή του φλοιού (ίσως 1-2 cm³), και γίνεται η υπόθεση ότι αυτά τα δίπολα μεταβάλλονται μόνο ως προς την ισχύ/ενεργοποίησή τους με την πάροδο του χρόνου.
- (ii) *Εντοπισμός Πηγών με Κατανεμημένες Πηγές (Distributed Sources)*: Σύμφωνα με αυτήν την προσέγγιση, διαιρείται αρχικά ο όγκος του εγκεφάλου (ή η φλοιώδης επιφάνεια) σε έναν αρκετά μεγάλο αριθμό voxels (ίσως μερικές χιλιάδες) και υπολογίζεται το σύνολο των ενεργοποιήσεων για αυτά τα voxels που μπορούν και να εξηγήσουν την παρατηρούμενη κατανομή της τάσης στο τριχωτό της κεφαλής και να ικανοποιήσουν πρόσθετους μαθηματικούς περιορισμούς.

Τούτων δοθέντων, σε αυτό το κεφάλαιο περιγράφονται οι γενικές αρχές που διέπουν την μαθηματική τυποποίηση του Αντίστροφου Προβλήματος και οι περιορισμοί επίλυσης που το συνοδεύουν. Δίδεται έμφαση σε μια τεχνική, μεταξύ πολλών, για την εκτίμηση των πηγών με βάση τις επιφανειακές τιμές τάσης της εγκεφαλικής δραστηριότητας, ονόματι *Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)* (35). Ο λόγος εστίασης σε αυτή τη τεχνική στηρίζεται στο ότι η τεχνική LORETA έχει χρησιμοποιηθεί στα επόμενα κεφάλαια πραγματικών πειραματικών δεδομένων, επομένως κρίθηκε απαραίτητη η περιγραφή της για λόγους πληρότητας. Τονίζεται ότι στο παρόν κεφάλαιο θα δοθεί η γενική τυποποίηση της επίλυσης του Αντίστροφου Προβλήματος, και όχι μια αναλυτική προσέγγιση, δεδομένου ότι το πρόβλημα είναι εξαιρετικά περίπλοκο (εξαρτάται από βιοχημικές διαδικασίες διάδοσης ΗΜ σημάτων εντός της

κεφαλής, διαπερνώντας από πολυεπίπεδα εγκεφαλικά στρώματα) και ποικίλει ανάλογα με τις εκάστοτε παραδοχές και υποθέσεις.

2.3.1 Μαθηματική Τοποθέτηση του Αντίστροφου Προβλήματος

Ο στόχος του Αντίστροφου Προβλήματος του ΗΕΓ είναι να προσδιοριστεί η χωρική κατανομή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, η οποία περιγράφεται από την πυκνότητα των εγκεφαλικών ρευμάτων, με βάση τα δυναμικά που μετρώνται στο τριχωτό της κεφαλής (32). Σύμφωνα με ένα απλουστευμένο μοντέλο, οι πηγές θεωρούνται δίπολα ρεύματος καταναμημένα στον εσωτερικό όγκο του εγκεφάλου και κατ' αντιστοιχία με ανατομικές εγκεφαλικές περιοχές. Τα δίπολα ρεύματος χρησιμοποιούνται για τη μοντελοποίηση νευρωνικών πηγών ηλεκτρομαγνητικών πεδίων που προκαλούν δυναμικά τάσης, τα οποία μετρώνται στο τριχωτό της κεφαλής ως σήματα EEG (Σχήμα 6). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι υπάρχει άπειρος αριθμός διαφορετικών διαμορφώσεων αυτών των πηγών, έτσι ώστε να ανακατασκευάζουν την ίδια κατανομή επιφανειακών δυναμικών. Αυτό σημαίνει ότι το Αντίστροφο Πρόβλημα είναι *ασαφώς καθορισμένο (ill-posed)* και η λύση του δεν είναι μοναδική. Διάφορες τεχνικές έχουν προταθεί για την παροχή μιας λύσης στο Αντίστροφο Πρόβλημα, με καθεμιά από τις οποίες να στηρίζεται στις δικές της παραδοχές και να εμφανίζει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα έναντι των άλλων. Γνωστά ονόματα μεθόδων περιλαμβάνουν LORETA, sLORETA, VARETA, S-MAP, ST-MAP, Backus-Gilbert, LAURA, SLF, SSLOFO, ALF (μη παραμετρικές μέθοδοι); Beamforming, BESA, MUSIC, FINES (παραμετρικές μέθοδοι) (32).



Σχήμα 6. Από το πεδίο των ηλεκτροδίων στο πεδίο των πηγών (Ευθύ Πρόβλημα) και αντίστροφα (Αντίστροφο Πρόβλημα).

Η χρονική αλληλουχία της μέτρησης EEG περιλαμβάνει μια μεγάλη ομάδα νευρώνων που ενεργοποιείται και, όταν τα δίπολα που σχηματίζονται έχουν παράλληλη και συγχρονισμένη ενεργοποίηση, προκύπτει η μετρούμενη επιφανειακή κατανομή δυναμικών στο τριχωτό της κεφαλής. Ας θεωρήσουμε έναν πίνακα S που περιλαμβάνει τις ενεργοποιήσεις των εγκεφαλικών πηγών/διπόλων στον τρισδιάστατο χώρο, καθώς επίσης και έναν πίνακα E που περιλαμβάνει τις τιμές τάσεις των ηλεκτροδίων. Θεωρούμε επίσης μια συνάρτηση μετασχηματισμού $f(\cdot)$, σύμφωνα με την οποία οι εγκεφαλικές ενεργοποιήσεις προβάλλονται στην επιφάνεια του κεφαλιού (διαπερνώντας από πολλαπλά στρώματα και υλικά εντός του εγκεφάλου). Το Ευθύ Πρόβλημα αφορά στον προσδιορισμό του αποτελέσματος (διάνυσμα E) με γνωστή την γενεσιουργό αιτία του παρατηρούμενου αποτελέσματος (διάνυσμα S):

$$E = f(S) \quad (7)$$

όπου E είναι το διάνυσμα των μετρούμενων τάσεων στα N ηλεκτρόδια, S είναι το διάνυσμα των ενεργοποιήσεων των πηγών και $f(\cdot)$ είναι η συνάρτηση που προσομοιώνει την διάδοση της εγκεφαλικής δραστηριότητας προς την επιφάνεια του κεφαλιού. Κατ' αναλογία, το Αντίστροφο Πρόβλημα περιγράφεται από την εξίσωση:

$$\hat{S} = f^{-1}(E) \quad (8)$$

όπου \hat{S} είναι το διάνυσμα των εκτιμήσεων για τις μετρούμενες τάσεις στα N ηλεκτρόδια, $f^{-1}(\cdot)$ είναι η αντίστροφη συνάρτηση της $f(\cdot)$. Οι τιμές των εκτιμήσεων \hat{S} δεν ταυτίζονται πάντα με τις πραγματικές τιμές S , αφού η συνάρτηση $f(\cdot)$ δεν είναι πάντα 1-προς-1. Σημειώνεται ότι, για μια δεδομένη λύση του Αντίστροφου Προβλήματος, αξιολογείται το σφάλμα $|S - \hat{S}|$ ή $|S - \hat{S}|/|S|$, ενώ η βέλτιστη λύση νοείται αυτή για την οποία το σφάλμα είναι ελάχιστο, δηλαδή η αντικειμενική συνάρτηση είναι η $\min_i (|S - \hat{S}_i|)$ για κάθε ενδεχόμενη εκτίμηση i .

Μια εξαντλητική και επαναληπτική μέθοδος (BESA) που χρησιμοποιήθηκε ευρέως τα προηγούμενα 10 χρόνια ήταν η εξής:

1. Καθορισμός της θέσης και της κατεύθυνσης του διπόλου.
2. Επίλυση Ευθέου Προβλήματος με χρήση της εκτίμησης του Βήματος 1.
3. Σύγκριση λύσης με τις πραγματικές μετρούμενες τιμές τάσης
4. Υπολογισμός σφάλματος ή καταλοίπου διακύμανσης (residual variance).
5. Όσο το σφάλμα παραμένει υψηλό, επανάληψη Βημάτων 1-5.

Ωστόσο, η τεχνική αυτή υποθέτει ότι η χωροχρονική κατανομή των τάσεων μπορεί να περιγραφεί επαρκώς από μικρό αριθμό διπόλων (<20), καθένα από τα οποία έχει σταθερή θέση και κατεύθυνση αλλά διαφέρει μόνο ως προς το πλάτος ενεργοποίησης προϊόντος του χρόνου.

Ένας επικρατέστερος τρόπος επίλυσης του Αντίστροφου προβλήματος στηρίζεται στην ιδέα του «Διαίρει και Κυρίευε»: η τελική λύση προκύπτει ύστερα από επίλυση πολλαπλών παρεμφερών υποπροβλημάτων, καθένα από τα οποία είναι *σαφώς καθορισμένα* (well-posed). Το τελευταίο συνήθως επιτυγχάνεται ύστερα από μια σειρά παραδοχών για τις τιμές ή τα όρια διακύμανσης ορισμένων μεταβλητών ώστε να επιτευχθεί μείωση διαστάσεων και πολλαπλότητας των λύσεων.

Γιατί τέτοιες τεχνικές βασισμένες στο «Διαίρει και Κυρίευε» είναι απαραίτητες στο Αντίστροφο Πρόβλημα του EEG; Το ερώτημα αυτό απαντάται κυρίως αν αναλογιστεί κανείς τα κάτωθι:

- a. Επιχειρείται εκτίμηση δισεκατομμυρίων νευρώνων με βάση δεκάδες ηλεκτρόδια, γεγονός που καθιστά την ακριβή γνώση της $f^{-1}(\cdot)$ αδύνατη.
- b. Η δομή του εγκεφάλου εμφανίζει πολλαπλή διαστρωμάτωση, γεγονός που καθιστά τη διάδοση από τις πραγματικές πηγές προς τις επιφανειακές μετρήσεις εξαιρετικά πολύπλοκη. Συγκεκριμένα, μεσολαβούν 7 στρώματα (χοριοειδής μήνιγγα, αραχνοειδής μήνιγγα, σκληρή μήνιγγα, χαλαρός συνδετικός ιστός, οστό του κρανίου, περιόστεο και υποδόριος ιστός) ανάμεσα στον εγκεφαλικό φλοιό και το τριχωτό της κεφαλής.
- c. Τα παραγόμενα ΗΜ κύματα από τις πραγματικές πηγές προς τα ηλεκτρόδια διαδίδονται μέσω υλικών με διαφορετικές ΗΜ ιδιότητες (ϵ , μ , σ).
- d. Η αγωγιμότητα των υλικών που μεσολαβούν επιτρέπει την προβολή της δραστηριότητας της ίδιας πηγής σε πολλαπλά ηλεκτρόδια (φαινόμενο «volume conduction»). Τούτο οδηγεί στο να χρησιμοποιούνται ως είσοδοι στο Αντίστροφο Πρόβλημα σήματα τα οποία είναι ισχυρά συσχετισμένα.

Δεχόμενη τα ανωτέρω εγγενή εμπόδια, η επιστημονική κοινότητα εστιάζει στην εκτίμηση κατανεμημένων ισοδύναμων διπόλων, ικανών να ανακατασκευάσουν τις μετρήσεις EEG. Ο καθορισμός αυτών των πηγών αφορά στον προσδιορισμό της θέσης και την ενεργοποίηση/ένταση καθενός διπόλου.

Αντίστροφο Πρόβλημα: Έστω $E(t)$ οι καταγραφόμενες χρονοσειρές τάσεις N ηλεκτροδίων. Τα ηλεκτρόδια είναι σταθερά τοποθετημένα στις θέσεις r_E . Οι καταγραφές έχουν ρυθμό δειγματοληψίας $T_s = 1/f_s$, όπου f_s η συχνότητα δειγματοληψίας. Επιχειρείται η εκτίμηση των χρονοσειρών M εγκεφαλικών πηγών, που συμβολίζονται ως $S(t)$, οι οποίες αναπαράγουν τις μετρήσεις. Ο προσδιορισμός των πηγών ανάγεται στην εκτίμηση των M χρονοσειρών των θέσεων $r_s(t)$ και των ροπών $p_s(t)$ των εσωτερικών εγκεφαλικών διπόλων. Συνεπώς, το Ευθύ Πρόβλημα περιγράφεται από την εξίσωση (36):

$$E(t) = f(r_s(t), r_E) \cdot p_s(t) + n \quad (9)$$

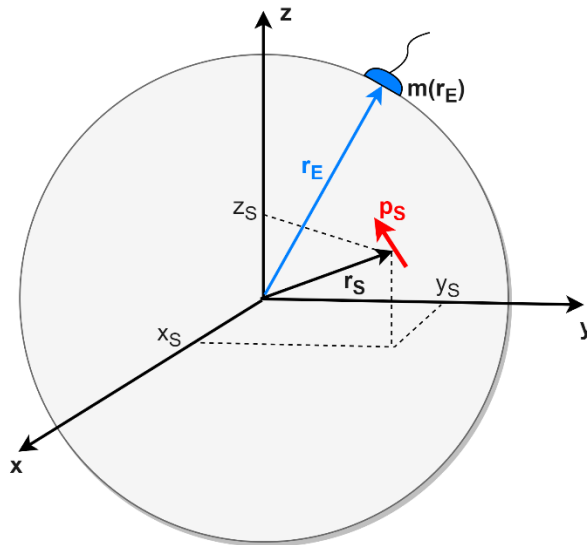
όπου n είναι ο θόρυβος των μετρήσεων. Κατ' αντιστοιχία, το Αντίστροφο Πρόβλημα εκτιμά τις τρισδιάστατες θέσεις και ροπές των διπόλων ως:

$$\hat{S}(t) = [\hat{r}_s(t), \hat{p}_s(t)] = f^{-1}(E(t)) \quad (10)$$

Εν γένει, η επίλυση του Αντίστροφου προβλήματος συνεπάγεται την εύρεση της τρισδιάστατης θέσης $\hat{r}_s(t)$ και την ροπής $\hat{p}_s(t)$ όλων των ηλεκτρικών διπόλων που θεωρούνται εντός της κεφαλής. Με βάση τις εκάστοτε υποθέσεις και περιορισμούς, κάθε μέθοδος επίλυσης του Αντίστροφου Προβλήματος επιχειρεί να τοποθετήσει και να ρυθμίσει τα δίπολα κατάλληλα, ώστε να προκύψει καλή προσέγγιση των επιφανειακών δυναμικών (32,36). Σημαντική παράμετρο αποτελούν οι παραδοχές σχετικά με τις διηλεκτρικές ιδιότητες του κεφαλιού και τα στρώματα που υπεισέρχονται στη διάδοση, καθώς επηρεάζουν άμεσα και δραστικά την συνάρτηση $f^{-1}(\cdot)$. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η συνάρτηση $f(\cdot)$ καλείται *Lead-Field Matrix (LFM)* σε αρκετές μεθόδους, καθώς συνδέει τις πηγές ηλεκτρικής δραστηριότητας με τις μετρήσεις των ηλεκτροδίων βάσει μόνο των σχέσεων μεταξύ r_s και r_E . Στη συνέχεια, δίδονται οι μαθηματικές περιγραφές των τεχνικών LORETA και sLORETA, δύο τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή για την επίλυση του Αντίστροφου Προβλήματος (35).

2.3.2 Μέθοδοι Επίλυσης με Κατανεμημένες Πηγές

Υπάρχουν δύο κύριες προσεγγίσεις για την αντίστροφη λύση: μη παραμετρικές και παραμετρικές μέθοδοι (36). Οι παραμετρικές μέθοδοι (αναφέρονται επίσης ως μέθοδοι ισοδύναμου διπόλου ρεύματος ή συγκεντρωμένης πηγής ή χωροχρονικά μοντέλα προσαρμογής διπόλου), στις οποίες γίνεται αναζήτηση της καλύτερης θέσης(ων) και προσανατολισμού(ων) διπόλου(ων). Τα διαθέσιμα μοντέλα κυμαίνονται σε πολυπλοκότητα από ένα μόνο δίπολο σε ένα σφαιρικό μοντέλο κεφαλής έως πολλαπλά δίπολα (έως και δέκα ή λίγο περισσότερα) σε ένα ρεαλιστικό μοντέλο κεφαλής. Τα δυναμικά μοντέλα λαμβάνουν επίσης υπόψη τις μεταβολές του διπόλου στο χρόνο. Οι μη παραμετρικές μέθοδοι βελτιστοποίησης αναφέρονται επίσης ως μοντέλα κατανεμημένης πηγής, κατανεμημένες αντίστροφες λύσεις ή μέθοδοι απεικόνισης. Σε αυτά τα μοντέλα, πολλές διπολικές πηγές με σταθερές θέσεις και ενδεχομένως σταθερούς προσανατολισμούς κατανέμονται σε ολόκληρο τον όγκο του εγκεφάλου ή την επιφάνεια του φλοιού.



Σχήμα 7. Απλοποιημένη αναπαράσταση του μοντέλου ενός διπόλου και ενός ηλεκτροδίου.

Ας υποθέσουμε την διάρθρωση του Σχήματος 7, όπου ένα δίπολο που βρίσκεται στην θέση $\vec{r}_s = (x_s, y_s, z_s)$ με ηλεκτρική ροπή $\vec{p}_s = (p_x, p_y, p_z) = P_s \varphi_s$ (όπου $P_s = |\vec{p}_s|$ το πλάτος ροπής και $\varphi_s = \vec{p}_s / |\vec{p}_s|$ η κατεύθυνση της ροπής), προκαλεί επιφανειακό δυναμικό σε ένα ηλεκτρόδιο τοποθετημένο στην θέση $\vec{r}_E = (x_E, y_E, z_E)$ που ισούται με:

$$m(\vec{r}_E) = g(\vec{r}_E, \vec{r}_s, \vec{p}_s) \quad (11)$$

όπου $g(\cdot)$ είναι μια συνάρτηση που περιγράφει τη ροή ρεύματος από το δίπολο προς το ηλεκτρόδιο. Υποθέτοντας πολλαπλά M το πλήθος δίπολα έχουμε:

$$m(\vec{r}_E) = \sum_{i=1}^M g(\vec{r}_E, \vec{r}_{s,i}, \vec{p}_{s,i}) = \sum_{i=1}^M g(\vec{r}_E, \vec{r}_{s,i}) \cdot \vec{p}_{s,i} \quad (12)$$

Αν υποθέσουμε επιπλέον το πραγματικό πρόβλημα με πολλαπλά ηλεκτρόδια N το πλήθος και πολλαπλά δίπολα M το πλήθος ($M \gg N$), τότε ο πίνακας των μετρήσεων είναι:

$$\vec{M} = \begin{bmatrix} m(\vec{r}_{E,1}) \\ \vdots \\ m(\vec{r}_{E,N}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g(\vec{r}_{E,1}, \vec{r}_{S,1}) & \cdots & g(\vec{r}_{E,1}, \vec{r}_{S,M}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g(\vec{r}_{E,N}, \vec{r}_{S,1}) & \cdots & g(\vec{r}_{E,N}, \vec{r}_{S,M}) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \vec{p}_{S,1} \\ \vdots \\ \vec{p}_{S,M} \end{bmatrix} = G \cdot P \quad (13)$$

Τέλος, θεωρώντας πολλαπλές χρονικές στιγμές T το πλήθος, έχουμε:

$$\begin{aligned} \vec{M}(t) &= \begin{bmatrix} m(\vec{r}_{E,1}, 1) & \cdots & m(\vec{r}_{E,1}, T) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ m(\vec{r}_{E,N}, 1) & \cdots & m(\vec{r}_{E,N}, T) \end{bmatrix} \\ &= G(\{\vec{r}_{E,l}, \vec{r}_{S,j}\}) \cdot \begin{bmatrix} P_{S,1}(1)\varphi_{S,1} & \cdots & P_{S,1}(T)\varphi_{S,1} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ P_{S,M}(1)\varphi_{S,M} & \cdots & P_{S,M}(T)\varphi_{S,M} \end{bmatrix} \\ &= G(\{\vec{r}_{E,l}, \vec{r}_{S,j}, \varphi_{S,j}\}) \cdot P(t) \end{aligned} \quad (14)$$

όπου τελικά ο πίνακας $\vec{M}(t)$ είναι οι μετρήσεις EEG, ο πίνακας G είναι ο Lead-Field που περιγράφει τη ροή ρευμάτων από τις πηγές προς τα ηλεκτρόδια και ο πίνακας $P(t)$ είναι ο πίνακας των πλατών των μαγνητικών ροπών. Υπό αυτόν τον συμβολισμό, τα δεδομένα των μετρήσεων μπορούν να γραφούν ως:

$$M = G \cdot P + n \quad (15)$$

όπου n είναι ο θόρυβος που υπεισέρχεται στις μετρήσεις των καναλιών. Το αντίστροφο πρόβλημα επιχειρεί την εύρεση μιας εκτίμησης των μαγνητικών ροπών \hat{P} υπό γνωστές θέσεις ηλεκτροδίων, ικανή να ανακατασκευάσει εύστοχα τις μετρήσεις M σε κάθε χρονική στιγμή. Ο πίνακας G αντιστοιχεί στην λύση του Ευθέως Προβλήματος.

Επίλυση με sLORETA: Έστω ότι μια λύση του αντίστροφου προβλήματος είναι u , όταν είναι γνωστές οι μετρήσεις v . Επαναλαμβάνοντας πολλές λύσεις υπολογίζεται η δεσμευμένη πυκνότητας πιθανότητας $p(u|v)$. Σκοπός της τεχνικής sLORETA είναι η εύρεση μιας εκτίμησης της λύσης \hat{u} , η οποία μεγιστοποιεί την $p(u|v)$ (35):

$$\hat{u} = \operatorname{argmax}_u \{p(u|v)\} \quad (16)$$

Με βάση το νόμο του Bayes και θεωρώντας λευκό θόρυβο και κανονική κατανομή, η πιθανότητα γράφεται:

$$p(u|v) = \frac{p(v|u)p(u)}{p(v)} \approx e^{-[\|Ku-v\|^2 + \alpha L(u)]} \quad (17)$$

όπου K ο Lead-Field Matrix της λύσης (προκύπτει από το Ευθύ Πρόβλημα), L είναι τελεστής της χωρικής και χρονικής εκ των προτέρων πιθανότητας $p(u)$ και α είναι μια σταθερά εξομάλυνσης. Με βάση τα ανωτέρω, επιχειρείται η εύρεση τη λύσης που ελαχιστοποιεί τον εκθέτη της $p(u|v)$, δηλαδή:

$$\hat{u} = \underset{u}{\operatorname{argmin}} \left\{ \|Ku - v\|^2 + aL(u) \right\} \quad (18)$$

Επομένως, οι μέθοδοι κατανεμημένων πηγών βρίσκουν μια βέλτιστη εκτίμηση της λύσης, πραγματοποιώντας υποθέσεις για τα K και $L(u)$ προς επίλυση της ανωτέρω εξίσωσης. Σύμφωνα με την μέθοδο κατανεμημένων πηγών Minimum Norm Estimates (MNE), στην οποία στηρίζεται η μέθοδος sLORETA, υποτίθεται ότι $L(P) = \|P\|^2$, επομένως η λύση που προκύπτει είναι (37):

$$\hat{P}_{MNE} = (G^T G + aI_S)^{-1} G^T M \quad (19)$$

όπου \hat{P}_{MNE} είναι το διάνυσμα ροπών της λύσης σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις του εγκεφάλου, G είναι ο πίνακας μετασχηματισμού της ροής ρεύματος από τις πηγές στα ηλεκτρόδια και εξαρτάται από τις θέσεις των πηγών και των ηλεκτροδίων, I_S είναι ο μοναδιαίος πίνακας διαστάσεων ίσων με τον αριθμό πηγών και M είναι ο πίνακας των μετρήσεων. Λόγω της μη ύπαρξης στάθμισης, η λύση MNE συχνά υπερεκτιμά την συνεισφορά των πηγών χαμηλής έντασης, οι οποίες βρίσκονται αρκετά κοντά στα κανάλια (μεροληπτικό βάθος ή depth bias). Προς επίλυση αυτού του μειονεκτήματος, η μέθοδος Weighted Minimum Norm Estimates (WMNE) κάνει την υπόθεση $L(P) = \|WP\|^2$, όπου W είναι ένας συντελεστής στάθμισης που σχετίζεται με τον πίνακα G (32). Η λύση πλέον γράφεται:

$$\hat{P}_{WMNE} = (G^T G + aW^T W)^{-1} G^T M \quad (20)$$

Προς επαλήθευση της διαστασεολογίας, υποθέτοντας ότι έχουμε N κανάλια και M πηγές, ο πίνακας G έχει διαστάσεις $N \times M$, ο πίνακας W έχει διαστάσεις $N \times M$ και πίνακας M έχει διαστάσεις $N \times 1$, με αποτέλεσμα ο πίνακας ροπών \hat{P}_{WMNE} να είναι διαστάσεων $M \times 1$ (πλάτος ροπής σε κάθε voxel).

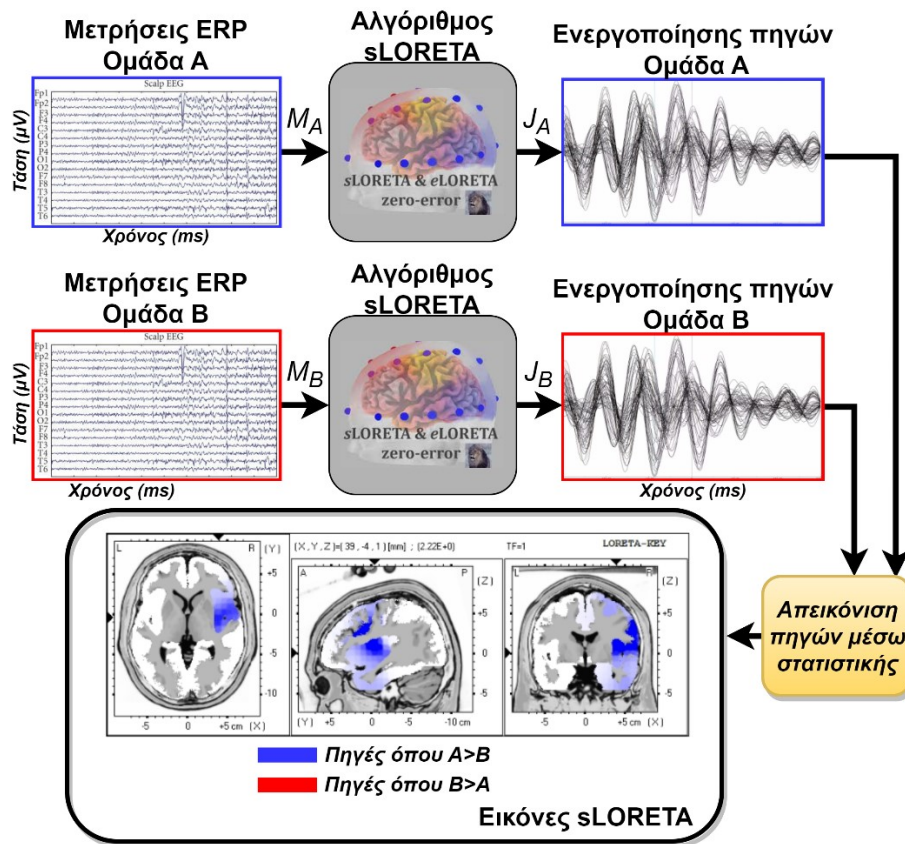
Ως επέκταση της μεθόδου MNE, η μέθοδος sLORETA αρχικά διαχωρίζει ανατομικά τον εγκέφαλο σε 6239 voxels και ύστερα υπολογίζει μια κανονικοποιημένη πυκνότητα ρεύματος που εμπεριέχεται σε κάθε κύβο στοιχειώδους όγκου ως αντιπροσωπευτική τιμή ενεργοποίησης της πηγής. Η πυκνότητα ρεύματος του i -οστού voxel μπορεί να γραφτεί ως $J_i = (J_{x,i}, J_{y,i}, J_{z,i})$, όπου $i=1, \dots, 6239$. Ύστερα από τον υπολογισμό των ροπών με την μέθοδο MNE, προκύπτει η λύση \hat{P}_{MNE} . Η μέθοδος sLORETA έπειτα υπολογίζει την διακύμανση των πραγματικών πηγών ως $S_P = I_{3S}$ και η διακύμανση των θορυβωδών μετρήσεων ως $S_E = aI_E$. Επομένως, η σχέση των διακυμάνσεων μετρήσεων πηγών ισούται με $S_E = F S_P F^T + S_E$, με αποτέλεσμα η διακύμανση της λύσης να είναι $S_{\hat{P}_{MNE}} = F^T (F F^T + aI_E)^{-1} F$. Με βάση τα ανωτέρω, η sLORETA εκτιμά την κανονικοποιημένη πυκνότητα ρεύματος σε κάθε voxel i ως:

$$\hat{J}_{sLORETA,i} = \hat{P}_{MNE,i}^T \cdot \operatorname{diag}\{S_{\hat{P}_{MNE}}\}^{-1} \cdot \hat{P}_{MNE,i} \quad (21)$$

όπου $\hat{P}_{MNE,i}$ είναι η ροπή της πηγής i ύστερα από λύση της MNE, $S_{\hat{P}_{MNE}}$ είναι η διακύμανση της λύσης και $\operatorname{diag}(\cdot)$ είναι μια συνάρτηση που επιστρέφει την διαγώνιο του πίνακα στον οποίον εφαρμόζεται.

Στην πράξη, η μέθοδος sLORETA αποσκοπεί στην εύρεση των εγκεφαλικών πηγών εντός ενός χρονικού παραθύρου ή μιας συγκεκριμένης συχνотικής ζώνης. Για το σκοπό αυτό, το Σχήμα 8 απεικονίζει την διαδικασία απεικόνισης πηγών μεταξύ 2 ομάδων/πληθυσμών. Ύστερα από εύρεση μιας εκτίμησης των πηγών sLORETA, επιχειρείται η στατιστική σύγκριση του μέτρου των διανυσμάτων J_A και J_B (δηλαδή $|J| = \sqrt{J_x^2 + J_y^2 + J_z^2}$) εντός ενός παραθύρου. Τέλος,

χρωματίζονται οι πηγές για τις οποίες απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση της σύγκρισης, η οποία είναι « H_0 : Οι μέσοι όροι των $|J_A|$ και $|J_B|$ είναι ίσοι σε κάθε πηγή».



Σχήμα 8. Διαδικασία μετασχηματισμού πηγών μέσω του αλγόριθμου sLORETA για την σύγκριση ενεργοποιήσεων πηγών μεταξύ 2 ομάδων/συνθηκών.

2.4 Απεικόνιση εγκεφαλικών πηγών

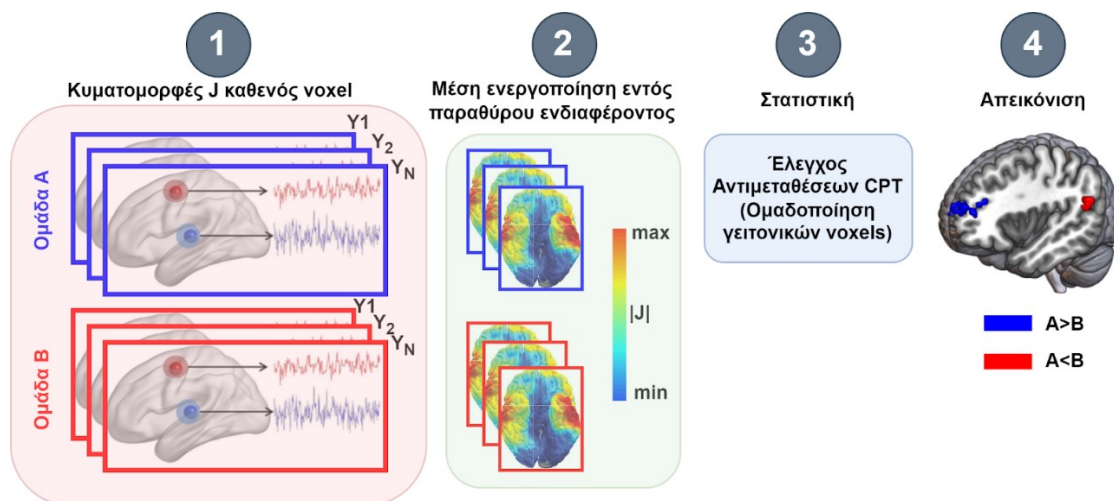
Η απεικόνιση των εγκεφαλικών πηγών συνιστά μια μέθοδο με την οποία εντοπίζονται χωρικά οι εγκεφαλικές ενεργοποιήσεις για μια δεδομένη χρονική στιγμή ή ένα χρονικό παράθυρο (38–40). Για παράδειγμα, η απεικόνιση των πηγών του πλάτους P300 απαντά στην ερώτηση “ποιες είναι οι εγκεφαλικές πηγές και ποια η τοποθεσία τους, οι οποίες έδειξαν εξέχουσα ενεργοποίηση κατά το παράθυρο 300-500ms μετά το ερέθισμα;”. Το ερώτημα ανάγεται στο πώς θεωρείται η “εξέχουσα” ενεργοποίηση. Δεδομένου του ότι η επίλυση ενός Αντίστροφου Προβλήματος αποδίδει την ενεργοποίηση για κάθε εσωτερικό δίπολο (π.χ. η LORETA δίδει ως έξοδο τα διανύσματα πυκνότητας ρεύματος J που διαπερνά από καθέναν στοιχειώδη όγκο/δίπολο για περίπου 6000 δίπολα), η απεικόνιση πηγών ισοδυναμεί με την στατιστική σύγκριση των διανυσμάτων J μεταξύ 2 παραθύρων ή 2 συνθηκών ή 2 ομάδων. Από το αποτέλεσμα της σύγκρισης προκύπτουν οι λεγόμενοι χάρτες απεικόνισης του εγκεφάλου (Statistical Parametric Mapping ή SPM), οι οποίοι αναπαριστούν με κατάλληλο χρωματισμό ποια είναι τα voxels που είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο πλάτος ενεργοποίησης. Οι συμβατικές μέθοδοι απεικόνισης πηγών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συμβατικές Τεχνικές Εγκεφαλικής Απεικόνισης

Μέθοδος	Περιγραφή	Αποτέλεσμα
Σύγκριση ενεργοποιήσεων μεταξύ παραθύρου ενδιαφέροντος και παραθύρου προ-ερεθίσματος	Υπολογίζεται για κάθε δίπολο και κάθε υποκείμενο η μέση ενεργοποίηση κατά το παράθυρο προ-ερεθίσματος A και ενδιαφέροντος B. Πραγματοποιείται σύγκριση A έναντι B	Εγκεφαλικός χάρτης με χρωματισμό των voxels που έδειξαν ενεργοποίηση σημαντικά διαφορετική $A > B$ ή $A < B$.
Σύγκριση ενεργοποιήσεων μεταξύ συνθηκών/ομάδων εντός ενός παραθύρου ενδιαφέροντος	Υπολογίζεται για κάθε δίπολο και κάθε υποκείμενο η μέση ενεργοποίηση κατά το παράθυρο ενδιαφέροντος. Πραγματοποιείται σύγκριση των συνθηκών/ομάδων A έναντι B.	Εγκεφαλικός χάρτης με χρωματισμό των voxels που έδειξαν ενεργοποίηση σημαντικά διαφορετική $A > B$ ή $A < B$.
Κανονικοποίηση με βάση ένα παράθυρο προ-ερεθίσματος και εντοπισμός των πηγών με ενεργοποίηση μεγαλύτερη του 0 ± 2 τυπικές αποκλίσεις του διαστήματος βάσης	Αφαιρείται από κάθε σημείο της χρονοσειράς J ο μέσος όρος ενός παραθύρου προ-ερεθίσματος. Στην συνέχεια εντοπίζονται τα δίπολα με ενεργοποίηση μεγαλύτερη των ± 2 τυπικών αποκλίσεων της βασικής γραμμής.	Εγκεφαλικός χάρτης με χρωματισμό των voxels που έδειξαν ενεργοποίηση σημαντικά διαφορετική κατά το παράθυρο ενδιαφέροντος σε σχέση με το παράθυρο προ-ερεθίσματος.

Κατά συνέπεια, η απεικόνιση πηγών είναι ο κατάλληλος χρωματισμός εκείνων των voxels που δείχνουν σημαντικά μεγαλύτερη ενεργοποίηση μεταξύ 2 χρονικών παραθύρων ή 2 συνθηκών/ομάδων. Το Σχήμα 9 απεικονίζει την διαδικασία την απεικόνισης πηγών σε 4 βασικά βήματα:

1. Ύστερα από επίλυση του Αντίστροφου Προβλήματος, προκύπτουν οι ενεργοποιήσεις J για κάθε voxel και για κάθε χρονική στιγμή. Η ανάλυση χωρίζεται στους χάρτες ενεργοποίησης μεταξύ 2 ομάδων ή 2 συνθηκών A και B, με στόχο να εντοπιστούν τα voxels που εμφανίζουν στατιστικές διαφορές μεταξύ A και B.
2. Για κάθε voxel, εξάγεται το μέσο πλάτος ενεργοποίησης εντός του παραθύρου ενδιαφέροντος.
3. Πραγματοποιείται στατιστικός έλεγχος CPT με κριτήριο ομαδοποίησης τιμών t-scores την γεινίαση των voxels. Με τον τρόπο αυτό, προκύπτουν οι συστάδες (clusters) των γειτονικών voxels που διαφέρουν στατιστικά μεταξύ A και B. Ξεχωριστές συστάδες προκύπτουν για $A > B$ και $A < B$.
4. Με βάση ένα εγκεφαλικό χάρτη, χρωματίζονται κατάλληλα τα voxels που έδειξαν στατιστικές διαφορές.



Σχήμα 9. Διαδικασία εγκεφαλικής απεικόνισης.

Σημειώνεται ότι η απεικόνιση μπορεί να γίνει και χωροχρονικά, υπό την έννοια ότι μπορούν να απεικονιστούν οι ανωτέρω απεικονιστικοί χάρτες για κάθε χρονική στιγμή προσπερνώντας το βήμα 2 του ανωτέρω αλγορίθμου (39). Τέλος, είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί φιλτράρισμα των ενεργοποιήσεων, οδηγώντας σε μια χωρο-χρονο-συχνотική ανάλυση και απεικόνιση των διαφορών (δηλ. εντοπισμός χρονικών παραθύρων, συχνοτικών ζωνών και περιοχών που εμφανίζουν διαφορές).

2.5 Εγκεφαλικά Ακτινοβολούμενη Ισχύς

Τα καθολικά μέτρα (global measures) της νευρωνικής δραστηριότητας εμφανίζουν το πλεονέκτημα μιας μονομεταβλητής, ολιστικής και μοναδικής περιγραφής της εγκεφαλικής δραστηριότητας, μειώνοντας τις χωρικές διαστάσεις της ανάλυσης της EEG με κόστος τη χαμηλότερη χωρική ακρίβεια εντοπισμού. Στο παρόν κεφάλαιο, προτείνεται η στιγμιαία ακτινοβολούμενη ισχύς (Instantaneous Radiated Power ή IRP) ως ένας νέος περιγραφικός δείκτης ολόκληρου του εγκεφάλου, ο οποίος αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητα του φλοιού από μια αποκλειστικά ηλεκτρομαγνητική προοπτική (41). Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο εγκέφαλος αποτελείται από πολλαπλά στοιχειώδη δίπολα, η IRP ολόκληρου του εγκεφάλου λαμβάνει υπόψη τη συμβολή της ακτινοβολίας όλων των πηγών του φλοιού. Σε αντίθεση με τις συμβατικές αναλύσεις ΗΕΓ που αξιολογούν έναν μεγάλο αριθμό θέσεων του τριχωτού της κεφαλής ή του εσωτερικού φλοιού, η IRP αντανάκλα ένα μέτρο που σχετίζεται με ολόκληρο τον εγκέφαλο και ωθεί την ανάλυση να επικεντρωθεί σε μία μόνο χρονοσειρά, μειώνοντας έτσι αποτελεσματικά τις χωρικές διαστάσεις του ΗΕΓ και τις απαιτούμενες πολλαπλές συγκρίσεις. Η διερεύνηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας μέσω της IRP μειώνει σημαντικά τη διαστατικότητα των δεδομένων, δίνοντας πληροφορίες για τον καθολικό συγχρονισμό και την ισχύ του εγκεφάλου.

Εδώ εξετάζουμε λοιπόν κατά πόσον το προφίλ ακτινοβολίας των εγκεφαλικών αποκρίσεων θα μπορούσε να παρέχει έναν πρόσθετο περιγραφικό παράγοντα για ολόκληρο τον εγκέφαλο. Τα βασικά κίνητρα για να αντιμετωπιστεί ο εγκέφαλος ως ένα σύνθετος ηλεκτρομαγνητικός ακτινοβολητής περιλαμβάνουν:

- την περιγραφή των εγκεφαλικών αποκρίσεων τόσο ως προς την *ισχύ* όσο και ως προς τον *συγχρονισμό*
- την περιγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε *επίπεδο πηγής*, σε αντίθεση με τα υπάρχοντα μέτρα που είναι προσανατολισμένα στο τριχωτό της κεφαλής και
- την αναπαράσταση της εγκεφαλικής δραστηριότητας λαμβάνοντας υπόψη την *ηλεκτρομαγνητική συνεισφορά* των μαζικών στοιχειωδών πηγών.

Για να χαρακτηριστεί το προφίλ ακτινοβολίας του εγκεφάλου, η στιγμιαία ακτινοβολούμενη ισχύς (IRP) υπολογίζεται σύμφωνα με την ηλεκτρομαγνητική θεωρία (42–44) και θεωρείται ως ένα συνολικό μέτρο για την επιθεώρηση των μετρήσεων του ΗΕΓ. Ο υπολογισμός της IRP βασίζεται στην ακτινοβολία όλων των διανυσμάτων πυκνότητας πηγής ρεύματος (Current source density ή CSD) κάτω από την επιφάνεια της κεφαλής, αντικατοπτρίζοντας τη χρονική πορεία της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε όρους ακτινοβολούμενης ισχύος. Τυπικά, ο υπολογισμός της IRP είναι ένας μη γραμμικός μετασχηματισμός της ενεργοποίησης των voxels, ανάλογος του γινομένου της πυκνότητας ρεύματος ολόκληρου του εγκεφάλου και της δεύτερης παραγωγού του. Οι υψηλές τιμές του IRP σχετίζονται με αυξημένη συγχρονισμένη δραστηριότητα των εγκεφαλικών πηγών και την κατανομή των πόρων που απαιτούνται για την απόκριση στο ερέθισμα.

2.5.1 Μαθηματικό υπόβαθρο

Εν γένει, τα ηλεκτρομαγνητικά (ΗΜ) πεδία μπορούν να διακριθούν σε κοντινές και μακρινές ζώνες πεδίου, ανάλογα με την απόσταση παρατήρησης από μια πηγή ακτινοβολίας και το μήκος κύματος. Στη ζώνη του μακρινού πεδίου, το εκπεμπόμενο ΗΜ πεδίο περιγράφεται σε όρους πραγματικής ισχύος (ενέργειας) εκφρασμένης σε Watt (43). Γενικά, η ΗΜ συμπεριφορά του εγκεφάλου μπορεί να προσομοιωθεί με την τοποθέτηση ενός μεγάλου αριθμού στοιχειωδών διπόλων στη φλοιώδη ύλη. Αλγόριθμοι αντίστροφου προβλήματος, όπως η sLORETA, υπολογίζουν τις ισοδύναμες πυκνότητες ρεύματος που διαρρέουν τις πηγές διπόλων, κάθε μία από τις οποίες εκπέμπει ένα ΗΜ πεδίο (35). Αυτές οι πηγές μπορούν να θεωρηθούν ως μια τρισδιάστατη στοιχειοκεραία διπόλων (43). Η συνολική ακτινοβολία του εγκεφάλου μπορεί στη συνέχεια να εκτιμηθεί ως η υπέρθεση της ισχύος εισόδου της συστοιχίας διπόλων (antenna array).

Εδώ παρουσιάζουμε το θεωρητικό υπόβαθρο του ηλεκτρομαγνητισμού, σύμφωνα με το οποίο υπολογίζεται η IRP από τα μετρούμενα επιφανειακά σήματα EEG. Χωρίς απώλεια γενικότητας, η πυκνότητα ρεύματος κάθε voxel θεωρείται ότι σχετίζεται με το ρεύμα ενός ηλεκτρικού διπόλου που είναι προσανατολισμένο κατά τον άξονα z (η έντονη γραφή σημαίνει διάνυσμα) (44):

$$J_z = I/L \quad (22)$$

όπου L είναι το μήκος (που σχετίζεται με τις διαστάσεις του voxel) του διπόλου Herz που τροφοδοτείται από το ρεύμα I και ταλαντώνεται στο πεδίο του χρόνου $i(t) = I \cdot \cos(\omega t)$. Χρησιμοποιώντας σφαιρικές συντεταγμένες, η συνιστώσα θήτα του ηλεκτρικού πεδίου που δημιουργείται από αυτό το στοιχειώδες ταλαντευόμενο δίπολο μπορεί να εκφραστεί (42):

$$E_\theta = j\omega\mu_0 \frac{IL}{4\pi} \left[1 + \frac{c}{j\omega r} - \frac{c^2}{\omega^2 r^2} \right] \frac{e^{-j\omega r/c}}{r} \sin \theta \quad (23)$$

όπου ω είναι η συχνότητα του ταλαντούμενου διπόλου, r είναι η απόσταση παρατήρησης, θ είναι η γωνία ανύψωσης, c είναι η ταχύτητα του φωτός μ_0 είναι η μαγνητική διαπερατότητα του ελεύθερου χώρου. Για τον υπολογισμό της επαγόμενης ηλεκτροκινητικής δύναμης στην πηγή, η ανάλυση αυτή επικεντρώνεται σε κοντινές αποστάσεις από το δίπολο, δηλαδή $r \rightarrow 0$, όπου το ηλεκτρικό πεδίο αποτελείται από μια μοναδιαία και μια μη μοναδιαία συνιστώσα (42). Η τελευταία δεν εξαρτάται από την απόσταση παρατήρησης r . Ο εκθετικός όρος της (23) μπορεί να αναπτυχθεί σε σειρά:

$$\frac{e^{-j\omega r/c}}{r} \approx \frac{1}{r} \left(1 - \frac{j\omega r}{c} - \frac{\omega^2 r^2}{2c^2} + \frac{j\omega^3 r^3}{6c^3} \right) \quad (24)$$

Κατ' αρχήν, αυτοί οι τέσσερις όροι αρκούν για τον υπολογισμό της μη μοναδιαίας συνιστώσας του ηλεκτρικού πεδίου. Αντικαθιστώντας την (24) στην (23), μπορεί να εκφραστεί η μη-σημειακή συνιστώσα του ηλεκτρικού πεδίου:

$$E_{\theta non-singular} = -\frac{(j\omega)^2 \mu_0}{6\pi c} IL \sin \theta \quad (25)$$

ή μετασχηματίζοντας σε Καρτεσιανές συντεταγμένες:

$$E_{z non-singular} = \frac{(j\omega)^2 \mu_0}{6\pi c} IL \quad (26)$$

Η εξίσωση αυτή μπορεί να γενικευτεί στο πεδίο του χρόνου με τη χρήση του αντίστροφου μετασχηματισμού:

$$E_{z non-singular} = \frac{\mu_0}{6\pi c} \frac{d^2 i(t)}{dt^2} L \quad (27)$$

Εκφράζοντας το μη-μοναδιαίο ηλεκτρικό πεδίο παράλληλα προς τη ροπή του διπόλου, η ηλεκτροκινητική δύναμη (επαγόμενη ηλεκτρεγερτική ΗΕΔ \mathcal{E}) στο στοιχειώδες δίπολο μπορεί να υπολογιστεί ως το ακόλουθο γραμμικό ολοκλήρωμα:

$$\mathcal{E}(t) = -\int_l \mathbf{E}_{non-singular} \cdot d\mathbf{l} = -\frac{\mu_0}{6\pi c} \frac{d^2 i(t)}{dt^2} L^2 \quad (28)$$

Η στιγμιαία ακτινοβολούμενη ισχύς του διπόλου Herz μπορεί στη συνέχεια να υπολογιστεί:

$$P_{rad}(t) = \mathcal{E}(t)i(t) = -\frac{\mu_0 L^2}{6\pi c} \frac{d^2 i(t)}{dt^2} i(t) \quad (29)$$

Η στιγμιαία ακτινοβολούμενη ισχύς μπορεί να γενικευθεί σε όλους τους χωρικούς προσανατολισμούς λαμβάνοντας υπόψη το διάνυσμα πυκνότητας ρεύματος $\mathbf{J} = (J_x, J_y, J_z)$. Αγνοώντας τον σταθερό όρο της (29), η τρισδιάστατη στιγμιαία ακτινοβολούμενη ισχύς μπορεί να υπολογιστεί με τον ακόλουθο τύπο:

$$P_{rad}(t) = \mathbf{J}(t) \cdot \frac{d^2 \mathbf{J}(t)}{dt^2} \quad (30)$$

2.5.2 Μέθοδος υπολογισμού

Η προτεινόμενη μέθοδος χρησιμοποιεί έναν αλγόριθμο αντίστροφου προβλήματος (εδώ τον sLORETA) για την εκτίμηση των διανυσμάτων CSD που αναπαράγουν τις κυματομορφές ERP του τριχωτού της κεφαλής (41). Οι υπολογισμοί του sLORETA βασίζονται σε ένα ρεαλιστικό μοντέλο κεφαλής που βασίζεται στο πρότυπο MNI-152 με τον τρισδιάστατο χώρο λύσεων να περιορίζεται στη φλοιώδη περιοχή του εγκεφάλου, ανατομικά διαχωρισμένη. Πριν από τον εντοπισμό πηγών, τα ERPs εξάγονται με ξεχωριστό μέσο όρο των δοκιμών ανά συνθήκη, ξεχωριστά για κάθε σύνολο δεδομένων ενός υποκειμένου. Οι συστοιχίες των 30 καναλιών τροφοδοτούνται στη συνέχεια στον αλγόριθμο sLORETA-xyz για τον υπολογισμό των πηγών από 6239 voxels (πυκνότητα ηλεκτρικού ρεύματος κάθε 5mm^3 κύβου). Για κάθε υποκείμενο, το sLORETA εξάγει την ενεργοποίηση κάθε voxel στις τρεις καρτεσιανές διαστάσεις ($J_X^{voxel i}(t)$, $J_Y^{voxel i}(t)$, $J_Z^{voxel i}(t)$, $\forall voxel i = 1, \dots, 6239$).

Ο υπολογισμός της καθολικής IRP (whole-brain IRP) περιγράφεται σύμφωνα με τη διαδικασία που απεικονίζεται στο Σχήμα 10. Συγκεκριμένα, από τη μοντελοποίηση sLORETA, κάθε voxel μπορεί να θεωρηθεί ότι περιέχει μια στοιχειώδη πηγή ηλεκτρικού διπόλου, η οποία αντιπροσωπεύεται από το διάνυσμα πυκνότητας ρεύματος και τις διαστάσεις του στοιχειώδους κύβου (voxel). Σύμφωνα με τη θεωρία της ηλεκτρομαγνητικής συμβατότητας, η επίδραση των αντίθετων πυκνοτήτων ρεύματος (ρεύματα διαφορικής λειτουργίας) των κοντινά τοποθετημένων voxels στο ηλεκτρικό πεδίο μπορεί να αμεληθεί με ασφάλεια, δεδομένου ότι η μεταξύ τους απόσταση είναι πολύ μικρή σε σύγκριση με τις διαστάσεις του προβλήματος, όπως το μήκος κύματος (43,45). Η σημαντική συνιστώσα του ηλεκτρικού πεδίου δημιουργείται κυρίως λόγω της συμβολής των ρευμάτων κοινού τρόπου λειτουργίας (ρεύματα με ίδιο πρόσημο). Ως εκ τούτου, μπορεί να υποτεθεί με ασφάλεια ότι το αλγεβρικό άθροισμα των διανυσμάτων πυκνότητας ρεύματος σε όλα τα voxels μηδενίζει τις συνιστώσες διαφορικού τρόπου λειτουργίας (45), ενώ διατηρεί τις συνιστώσες κοινού τρόπου λειτουργίας (ενεργοποιήσεις sLORETA ολόκληρου του εγκεφάλου):

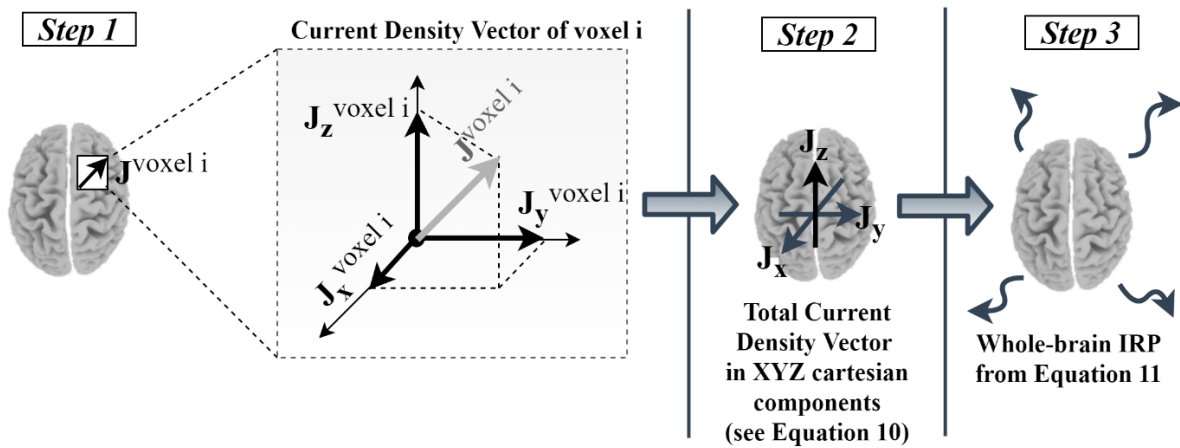
$$\begin{aligned} J_X(t) &= \sum_{i=1}^{6239} J_X^{voxel i}(t) \\ J_Y(t) &= \sum_{i=1}^{6239} J_Y^{voxel i}(t) \\ J_Z(t) &= \sum_{i=1}^{6239} J_Z^{voxel i}(t) \end{aligned} \quad (31)$$

Η IRP ολόκληρου του εγκεφάλου μπορεί στη συνέχεια να υπολογιστεί από την (30) (η τελεία υποδηλώνει τη χρονική παράγωγο):

$$IRP(t) = J_X(t)\ddot{J}_X(t) + J_Y(t)\ddot{J}_Y(t) + J_Z(t)\ddot{J}_Z(t) \quad (32)$$

Τέλος, η συνολική ισχύς εντός του παραθύρου ενδιαφέροντος $[t_1, t_2]$ μπορεί να υπολογιστεί ως το άθροισμα των αντίστοιχων τιμών IRP:

$$IRP_{[t_1, t_2]} = \sum_{t=t_1}^{t_2} IRP(t) \quad (33)$$



Σχήμα 10. Σύνοψη μεθόδου. Στο βήμα 1, ο αλγόριθμος sLORETA επιστρέφει τη χρονική πορεία των φλοιωδών ενεργοποιήσεων ως ένα τρισδιάστατο διάνυσμα πυκνότητας ρεύματος. Στο βήμα 2, τα διανύσματα συνολικής πυκνότητας ρεύματος υπολογίζονται με άθροισμα σε όλα τα voxels, ξεχωριστά για τις διευθύνσεις X, Y και Z. Στο βήμα 3, η IRP ολόκληρου του εγκεφάλου υπολογίζεται με την εφαρμογή της εξίσωσης (11).

Δεδομένου ότι ο αλγόριθμος sLORETA υπολογίζει την πυκνότητα ρεύματος $\mathbf{J} = (J_x, J_y, J_z)$ για κάθε στοιχειώδη κύβο $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$ (μονάδες πυκνότητας ρεύματος A/mm σε κάθε κατεύθυνση), οι κανονικοποιημένες τιμές IRP εκφράζονται σε $\left(\frac{\text{A}}{\text{mm}\cdot\text{ms}}\right)^2$ και αναφέρονται σε όλα τα σχήματα ως "κανονικοποιημένη IRP".

2.5.3 Προσομοιώσεις του μέτρου IRP

Σε αυτή την ενότητα, περιγράφουμε συγκεκριμένα τις καθολικές μετρήσεις IRP χρησιμοποιώντας απλουστευμένα κύματα ενεργοποίησης πηγών. Για το σκοπό αυτό, θεωρούμε 100 φλοιώδεις πηγές που ταλαντώνονται με ιδανικές ημιτονοειδείς ενεργοποιήσεις. Χωρίς απώλεια γενικότητας, θεωρείται ότι κάθε πηγή ταλαντώνεται στην κατεύθυνση x με κεντρική συχνότητα 10 Hz, τυχαίο πλάτος στην περιοχή $[0, 1]$ και τυχαία αρχική φάση στην περιοχή $[0, 2\pi]$, ανάλογα με το σενάριο προσομοίωσης. Η προσομοιωμένη ενεργοποίηση της i-οστής πηγής μπορεί να οριστεί ως εξής:

$$J_x^{(i)}(t) = A_i \cdot \sin(2\pi f_c t + \varphi_i) \quad (34)$$

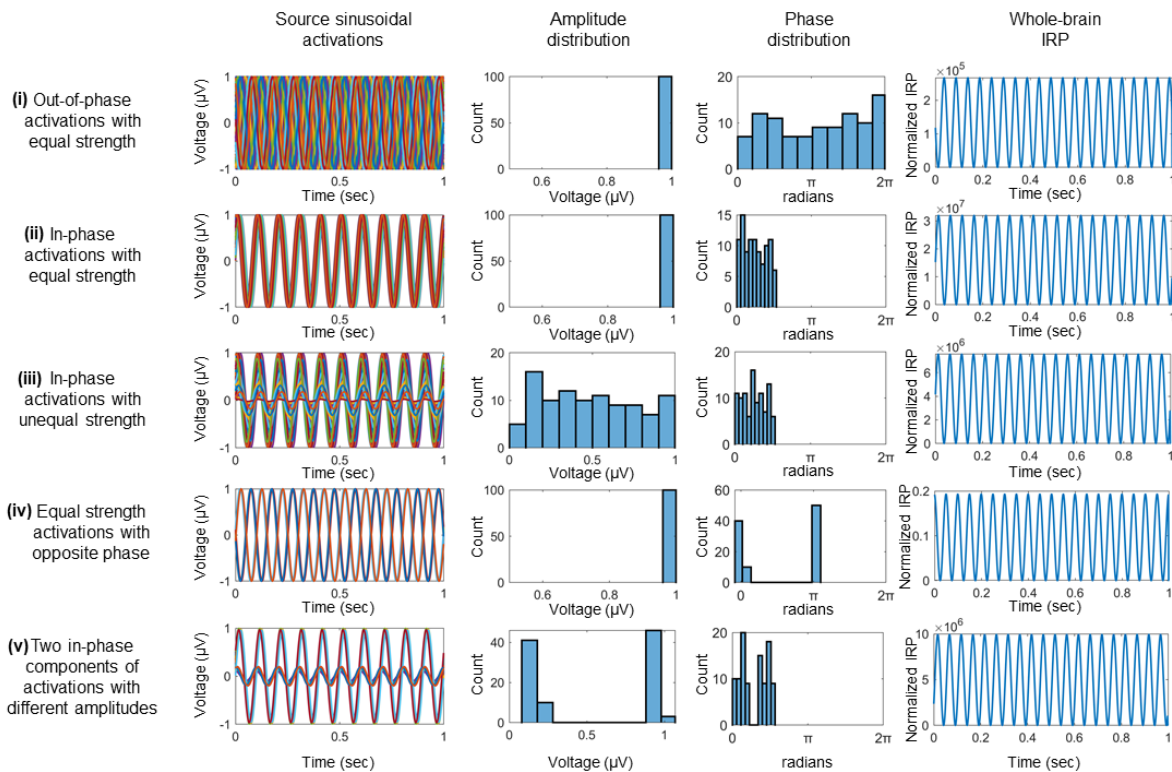
όπου $f_c = 10 \text{ Hz}$ είναι η κεντρική συχνότητα, A_i είναι το πλάτος και φ_i είναι η αρχική φάση του ημιτονοειδούς. Για τον υπολογισμό της IRP, χρησιμοποιούμε τους τύπους που παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 2.5.2 (ο σταθερός όρος $\mu_0/6\pi c$ αγνοείται):

$$IRP(t) = \left(\sum_{i=1}^{100} J_x^{(i)}(t) \right) \cdot \frac{d}{dt^2} \left(\sum_{j=1}^{100} J_x^{(j)}(t) \right) = \sum_{i=1}^{100} \sum_{j=1}^{100} A_i A_j (2\pi f_c)^2 \sin(2\pi f_c t + \varphi_i) \cdot \sin(2\pi f_c t + \varphi_j) \quad (35)$$

Όπως παρατηρείται από την (15), ο υπολογισμός της IRP συνεπάγεται μια επιμήκυνση της ενεργοποίησης κατά έναν παράγοντα $(2\pi f_c)^2$, καθώς και μια μετατόπιση της συχνότητας κατά

έναν παράγοντα 2. Στο Σχήμα 11 παρουσιάζονται παραδείγματα προσομοίωσης που προέρχονται από 5 διαφορετικά σενάρια προσομοίωσης:

- i. *Καθολική IRP για ενεργοποιήσεις εκτός φάσης:* Όλες οι ημιτονοειδείς ενεργοποιήσεις έχουν μοναδιαίο πλάτος και τυχαία αρχική φάση που προέρχεται από την ομοιόμορφη κατανομή $\varphi_i \sim U(0, 2\pi)$.
- ii. *Καθολική IRP για συμφασικές ενεργοποιήσεις:* Όλες οι ημιτονοειδείς ενεργοποιήσεις έχουν μοναδιαίο πλάτος και τυχαία αρχική φάση συγκεντρωμένη στο στενό εύρος $\varphi_i \sim U(0, \pi/2)$.
- iii. *Καθολική IRP για συμφασικές ενεργοποιήσεις με διαφορετική ισχύ:* Όλες οι ημιτονοειδείς ενεργοποιήσεις έχουν διαφορετικά πλάτη που προέρχονται από το $A_i \sim U(0, 1)$ και μια τυχαία αρχική φάση συγκεντρωμένη στο στενό εύρος του $\varphi_i \sim U(0, \pi/2)$.
- iv. *Καθολική IRP για αντίθετες ενεργοποιήσεις με ίση ισχύ:* Όλες οι ημιτονοειδείς ενεργοποιήσεις έχουν μοναδιαίο πλάτος και τυχαία αρχική φάση συγκεντρωμένη είτε στην περιοχή $\varphi_i \sim U(0, 0.1\pi)$ ή $\varphi_i \sim U(\pi, 1.1\pi)$.
- v. *Καθολική IRP για δύο διακριτές συμφασικές συνιστώσες ενεργοποιήσεων:* Όλες οι ημιτονοειδείς ενεργοποιήσεις έχουν είτε σχεδόν μοναδιαίο είτε σχεδόν μηδενικό πλάτος και τυχαία αρχική φάση συγκεντρωμένη στο εύρος $\varphi_i \sim U(0, \pi/2)$.



Σχήμα 11. Προσομοίωση καθολικής IRP για πέντε διαφορετικές διαμορφώσεις των ενεργοποιήσεων της πηγής. Σε κάθε σενάριο (σειρά), απεικονίζεται διαδοχικά η χρονική πορεία των ενεργοποιήσεων της πηγής, η κατανομή πλάτους και φάσης των ημιτονοειδών κυμάτων, καθώς και η χρονική πορεία της IRP (στήλες).

Όπως παρατηρείται εύκολα από το Σχήμα 11, η καθολική IRP φτάνει στις μέγιστες τιμές πλάτους (της τάξης των 10^7) λόγω των συνολικών συμφασικών ενεργοποιήσεων, ταλαντώνοντας με το μέγιστο πλάτος (σενάριο ii). Αντίθετα, η IRP αποδίδει αμελητέες τιμές κορυφής (της τάξης του 10^{-1}) στην περίπτωση ίσων αλλά αντίθετων ενεργοποιήσεων πηγών (σενάριο iv). Στο σενάριο i, η IRP μειώνεται κατά 10^2 φορές σε σχέση με το σενάριο ii λόγω της διασποράς φάσης στις κυματομορφές των πηγών. Ομοίως, η IRP είναι επίσης ευαίσθητη στις διακυμάνσεις του πλάτους (σενάριο iii) στις ενεργοποιήσεις των πηγών, μειωμένη κατά 10^1 φορές σε σχέση με το σενάριο ii. Τέλος, το σενάριο v υποδεικνύει ότι η IRP κυριαρχείται από τις συνιστώσες υψηλής ενεργοποίησης της δραστηριότητας της πηγής, αν και άλλες συνιστώσες

είναι ενεργές και μειώνουν την IRP ολόκληρου του εγκεφάλου. Η ανάλυση προσομοίωσης υποδεικνύει μια γενική αλληλεξάρτηση μεταξύ της IRP και των χαρακτηριστικών φάσης και πλάτους των εγγενών ενεργοποιήσεων των διπόλων. Κατά συνέπεια, τα πλάτη IRP συσχετίζονται θετικά με τον καθολικό συγχρονισμό του εγκεφάλου και τις ενεργοποιήσεις πηγών υψηλής ισχύος, ενώ παρουσιάζουν περιορισμένη χωρική πληροφορία.

2.6 Βιβλιογραφία κεφαλαίου

1. Cohen MX. Analyzing neural time series data: theory and practice. 1st ed. MIT press; 2014.
2. Delorme A, Sejnowski T, Makeig S. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimage*. 2007;34(4):1443–9.
3. Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci*. 2004;8(5):204–10.
4. Teplan M. Fundamentals of EEG measurement. *Meas Sci Rev*. 2002;2(2):1–11.
5. Fatourech M, Bashashati A, Ward RK, Birch GE. EMG and EOG artifacts in brain computer interface systems: A survey. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(3):480–94.
6. Goncharova II, McFarland DJ, Vaughan TM, Wolpaw JR. EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(9):1580–93.
7. Ghaderi F, Kim SK, Kirchner EA. Effects of eye artifact removal methods on single trial P300 detection, a comparative study. *J Neurosci Methods*. 2014;221:41–7.
8. Choi S, Cichocki A, Park H-M, Lee S-Y. Blind source separation and independent component analysis: A review. *Neural Inf Process Rev*. 2005;6(1):1–57.
9. Onton J, Makeig S. Information-based modeling of event-related brain dynamics. *Prog Brain Res*. 2006;159:99–120.
10. Freeman WJ. Origin, structure, and role of background EEG activity. Part 1. Analytic amplitude. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(9):2077–88.
11. Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys Med Biol*. 1987;32(1):11.
12. Safieddine D, Kachenoura A, Albera L, Birot G, Karfoul A, Pasicu A, et al. Removal of muscle artifact from EEG data: comparison between stochastic (ICA and CCA) and deterministic (EMD and wavelet-based) approaches. *EURASIP J Adv Signal Process*. 2012;2012(1):1–15.
13. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson Jr R, et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. Wiley Online Library; 2000.
14. James CJ, Hesse CW. Independent component analysis for biomedical signals. *Physiol Meas*. 2004;26(1):R15.
15. Berg P, Scherg M. Dipole models of eye movements and blinks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;79(1):36–44.
16. Dien J. Addressing misallocation of variance in principal components analysis of event-related potentials. *Brain Topogr*. 1998;11:43–55.
17. Vigário RN. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;103(3):395–404.
18. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *J Am Soc Anesthesiol*. 1998;89(4):980–1002.
19. Urigüen JA, Garcia-Zapirain B. EEG artifact removal—state-of-the-art and guidelines. *J Neural Eng*. 2015;12(3):31001.
20. Langlois D, Chartier S, Gosselin D. An introduction to independent component analysis: InfoMax and FastICA algorithms. *Tutor Quant Methods Psychol*. 2010;6(1):31–8.
21. Amari S-I. Natural gradient works efficiently in learning. *Neural Comput*. 1998;10(2):251–76.
22. Shoka A, Dessouky M, El-Sherbeny A, El-Sayed A. Literature review on EEG preprocessing, feature extraction, and classifications techniques. *Menoufia J Electron Eng Res*. 2019;28(1):292–9.
23. Robbins KA, Touryan J, Mullen T, Kothe C, Bigdely-Shamlo N. How sensitive are EEG results to preprocessing methods: A benchmarking study. *IEEE Trans neural Syst Rehabil Eng*. 2020;28(5):1081–90.
24. Bigdely-Shamlo N, Mullen T, Kothe C, Su K-M, Robbins KA. The PREP pipeline: standardized preprocessing for large-scale EEG analysis. *Front Neuroinform*. 2015;9:16.
25. Pedroni A, Bahreini A, Langer N. Automagic: Standardized preprocessing of big EEG data. *Neuroimage*. 2019;200:460–73.

26. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004;134(1):9–21.
27. Chaumon M, Bishop DVM, Busch NA. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *J Neurosci Methods*. 2015;250:47–63.
28. Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989 Feb 1;72(2):184–7.
29. Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980;48(6):609–21.
30. Winkler I, Haufe S, Tangermann M. Automatic classification of artifactual ICA-components for artifact removal in EEG signals. *Behav brain Funct*. 2011;7:1–15.
31. Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. 2nd ed. Cambridge: MIT Press; 2014.
32. Grech R, Cassar T, Muscat J, Camilleri KP, Fabri SG, Zervakis M, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2008;5(1):1–33.
33. Spantideas ST, Giannopoulos AE, Kapsalis NC, Capsalis CN. A deep learning method for modeling the magnetic signature of spacecraft equipment using multiple magnetic dipoles. *IEEE Magn Lett*. 2021;12:1–5.
34. Giannopoulos AE, Spantideas ST, Nikolopoulos CD, Baklezos AT, Capsalis CN. Dipole Fitting in Unit-Level Spacecraft Equipment with Deep Neural Networks. In: 2022 ESA Workshop on Aerospace EMC (Aerospace EMC). IEEE; 2022. p. 1–5.
35. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002;24:5–12.
36. Pascual-Marqui RD. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagn*. 1999;1(1):75–86.
37. Gençer NG, Williamson SJ. Differential characterization of neural sources with the bimodal truncated SVD pseudo-inverse for EEG and MEG measurements. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998;45(7):827–38.
38. Michel CM, Brunet D. EEG source imaging: a practical review of the analysis steps. *Front Neurol*. 2019;10:325.
39. Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, De Peralta RG. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(10):2195–222.
40. Michel CM, Thut G, Morand S, Khateb A, Pegna AJ, de Peralta RG, et al. Electric source imaging of human brain functions. *Brain Res Rev*. 2001;36(2–3):108–18.
41. Giannopoulos A, Spantideas S, Capsalis C, Papageorgiou P, Kapsalis N, Kontoangelos K, et al. Instantaneous radiated power of brain activity: application to prepulse inhibition and facilitation for body dysmorphic disorder. *Biomed Eng Online*. 2021;in press.
42. Mirmoosa MS, Ptitsyn GA, Fleury R, Tretyakov SA. Instantaneous radiation from time-varying electric and magnetic dipoles. *Phys Rev A*. 2020;102(1):013503.
43. Balanis CA. Antenna theory: analysis and design. John Wiley & sons; 2016.
44. Griffiths DJ, Inglefield C. Introduction to Electrodynamics. *Am J Phys*. 2005;73(6):574–574.
45. Paul CR. Introduction to electromagnetic compatibility. Vol. 184. John Wiley & Sons; 2006.

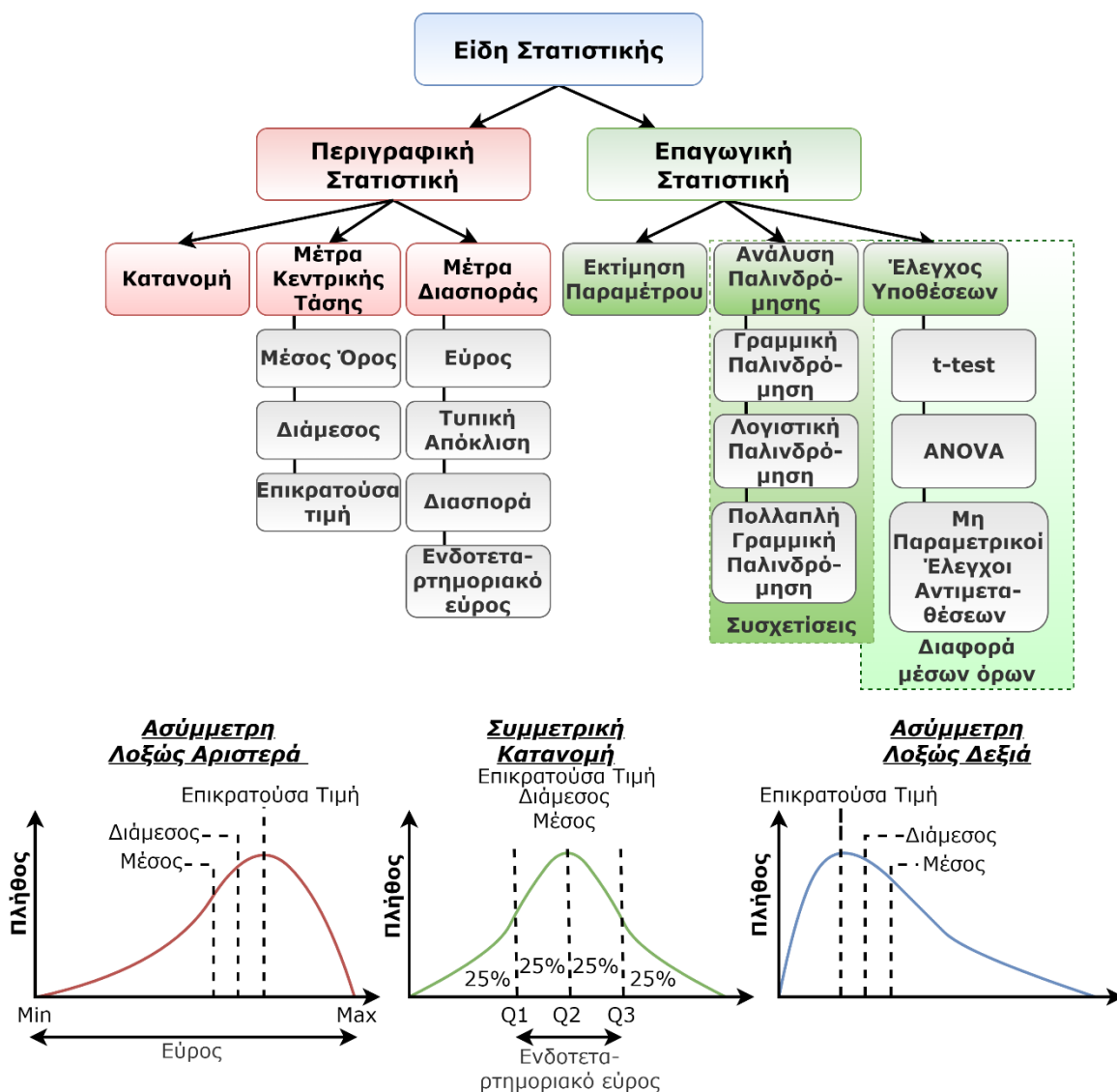
3 Στατιστική Αξιολόγηση

Το βασικό ερώτημα που συναντάται τακτικά κατά τις αναλύσεις ηλεκτροεγκεφαλικών σημάτων αφορά το αν «είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των μέσων όρων του μεγέθους A και του μεγέθους B». Τα μεγέθη αυτά αντιπροσωπεύουν συνήθως κάποιον δείκτη που εξήχθη κατά την ανάλυση είτε για 2 διαφορετικά γκρουπ ασθενών A και B, είτε για 2 διαφορετικές πειραματικές συνθήκες A και B του ίδιου γκρουπ ασθενών. Οι στατιστικές συγκρίσεις στον τομέα της Νευροεπιστήμης δεν ακολουθούν συνήθως συμβατικές μεθόδους στατιστικής αξιολόγησης, απαιτώντας προηγμένες προσεγγίσεις για την αποφυγή στατιστικών σφαλμάτων που απορρέουν από τις μεγάλες διαστάσεις των μεγεθών (ηλεκτρόδια, χρόνος, συνθήκη, συχνοτική ζώνη, γκρουπ, κ.ά.). Όσο περισσότερες στατιστικές συγκρίσεις πραγματοποιούνται σε μια μελέτη, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης ψευδώς αληθινών στατιστικών διαφορών. Το «*πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων*» («*the multiple comparisons problem*») αποτελεί βασικό παράγοντα μείωσης της βεβαιότητας για τα ευρήματα μιας μελέτης ηλεκτροεγκεφαλικών σημάτων, με τις προηγμένες μεθόδους στατιστικής αξιολόγησης να μειώνουν την πιθανότητα για ένα λανθασμένο συμπέρασμα (1). Στο κεφάλαιο αυτό, δίδεται μια περιγραφή των στατιστικών προσεγγίσεων που ακολουθούνται στις αναλύσεις EEG, εκτεινόμενη από βασικές έννοιες και μεγέθη της στατιστικής έως τον προηγμένο έλεγχο υποθέσεων για την εύρεση πιο ισχυρών στατιστικών δεικτών, ικανών να μετριάσουν το εγγενές πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων.

3.1 Βασικές έννοιες και δείκτες

Η Στατιστική αποτελεί θεμελιώδη κλάδο της επιστήμης με τον οποίο εξάγονται τόσο γενικά χαρακτηριστικά των δεδομένων ενός πληθυσμού ή ενός δείγματος του πληθυσμού, όσο και στατιστικοί δείκτες που βοηθούν στην εξαγωγή συμπερασμάτων και γενίκευσης των ευρημάτων από ένα πληθυσμιακό δείγμα σε όλο τον πληθυσμό. Ορίζονται δύο είδη στατιστικής: η *Περιγραφική (Descriptive Statistics)* (2) και η *Επαγωγική Στατιστική (Inferential Statistics)* (3). Με τον όρο *Περιγραφική Στατιστική* (ΠΣ) νοούνται οι μέθοδοι συλλογής, παρουσίασης και χαρακτηρισμού (ταξινόμησης) των δεδομένων ανάλογα με το είδος των χαρακτηριστικών που περιγράφουν (ή μετρούν). Η κεντρική ιδέα της ΠΣ είναι η απόκτηση δεικτών που περιγράφουν τα χαρακτηριστικά ενός συνόλου δεδομένων ή ενός δείγματος πληθυσμού (2). Τέτοιοι περιγραφικοί δείκτες είναι ο μέσος όρος, ο διάμεσος, η διασπορά, η επικρατούσα τιμή, η μεταβλητότητα, η κύρτωση, το σχήμα της κατανομής, το φάσμα μιας χρονοσειράς, κ.ά. Αξίζει να σημειωθεί ότι, κατά την ΠΣ αγνοείται η σχέση μεταξύ του δείγματος και του πληθυσμού από τον οποίο λήφθηκε το δείγμα, συνεπώς δεν επιχειρείται η γενίκευση των περιγραφικών δεικτών του δείγματος και σε άλλα δείγματα ή πληθυσμούς. Αντίθετα, με την *Επαγωγική Στατιστική* (ΕΣ) ορίζονται οι μέθοδοι εκτίμησης των χαρακτηριστικών ενός πληθυσμού με βάση τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις παρατηρήσεις ενός δείγματος (3). Χαρακτηριστικό παράδειγμα της ΕΣ είναι η πρόβλεψη του εκλογικού αποτελέσματος για το κόμμα A, όπου χρησιμοποιείται μια *εκτίμηση* των ψήφων από ένα δείγμα του πληθυσμού των ψηφοφόρων με σκοπό, ύστερα από εφαρμογή τεχνικών ΕΣ, να διεξαχθούν συμπεράσματα για τον πληθυσμό (εκτίμηση του πιθανού εύρους του ποσοστού του κόμματος A μετά την καταμέτρηση όλων των ψήφων). Με άλλα λόγια, η ΕΣ μας επιτρέπει τη χρήση χαρακτηριστικών του δείγματος (π.χ. p-value, t-value, F-value, chi-square value, διάστημα εμπιστοσύνης), ώστε να πραγματοποιηθούν γενικεύσεις και εξαγωγή συμπερασμάτων για τον πληθυσμό. Η εξαγωγή δεικτών ΕΣ επιτυγχάνεται μετά από τον λεγόμενο στατιστικό *Έλεγχο Υποθέσεων (Hypothesis Testing)*, σύμφωνα με τον οποίο

επιχειρείται η απόρριψη ή η αποδοχή μια αρχικής ή μηδενικής υπόθεσης (H_0) για ένα ή πολλά χαρακτηριστικό/ά του δείγματος (π.χ. H_0 : «Ο μέσοι όροι των πλατών P300 για τα των γκρουπς A και B είναι ίσοι.») (4). Το Σχήμα 1 απεικονίζει τα είδη στατιστικής και τις βασικές έννοιες και στατιστικά μεγέθη που συναντώνται στην Νευροεπιστήμη.



Σχήμα 1. Είδη Στατιστική, θεμελιώδεις στατιστικοί δείκτες και μέθοδοι ανά είδος και γραφική αναπαράσταση των στατιστικών μέτρων σε τρεις γενικές κατηγορίες κατανομών.

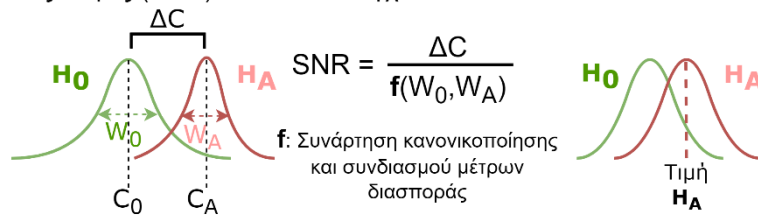
Τι είναι μια «*υπόθεση*» στη στατιστική; Η υπόθεση είναι ένας παραποϊήσιμος ισχυρισμός που απαιτεί επαλήθευση, η οποία συνήθως προέρχεται από πειραματικά ή παρατηρητικά δεδομένα, και επιτρέπει προβλέψεις για μελλοντικές παρατηρήσεις ή μελλοντικά φαινόμενα. Μια ισχυρή υπόθεση έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: είναι ξεκάθαρη και συγκεκριμένη, είναι παραποϊήσιμη (μπορεί να αποδειχθεί λανθασμένη), βασίζεται σε πρότερη θεωρία ή δεδομένα, οδηγεί σε στατιστικό έλεγχο, είναι δήλωση (και όχι ερώτηση), αποτελεί πρόβλεψη για την κατεύθυνση/τάση ενός αποτελέσματος και αφορά άγνωστα δεδομένα ή φαινόμενα. Επομένως, οποιαδήποτε ανάλυση κατά την επεξεργασία σημάτων EEG ξεκινά με μια (μηδενική) υπόθεση που αφορά τη μη ύπαρξη διαφορών μεταξύ των γκρουπ ή των πειραματικών συνθηκών (ως προς έναν εγκεφαλικό δείκτη) και, εν συνεχεία, επιβεβαιώνεται ή όχι η υπόθεση αυτή με εφαρμογή στατιστικών ελέγχων ΕΣ.

3.2 Έλεγχος Υποθέσεων

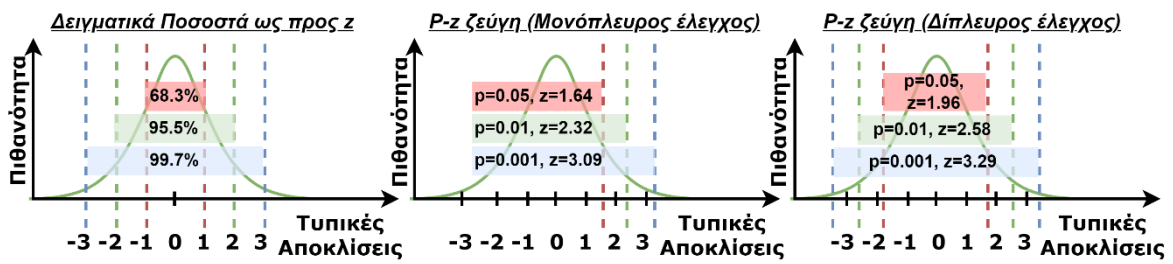
Ο Έλεγχος Υποθέσεων (ΕΥ) αποτελεί ακρογωνιαίιο λίθο της ανάλυσης εγκεφαλικών σημάτων (5). Τούτο προκύπτει αρκεί να σκεφτεί κανείς ότι μια εγκεφαλική μελέτη που περιλαμβάνει πειραματικές συνθήκες και/ή κλινικές ή μη ομάδες συμμετεχόντων, καθοδηγείται εγγενώς από επιστημονικές υποθέσεις. Τέτοιες υποθέσεις απορρέουν είτε από γνωστές πτυχές της ψυχοπαθολογίας των κλινικών ομάδων, είτε από υπάρχουσες μελέτες, είτε από διαισθητικές ικανότητες του ερευνητή, είτε συνδυασμό των ανωτέρω. Ως δυικό ανάλογο, με την ύπαρξη επιστημονικών υποθέσεων, είναι φρόνιμο να εφαρμόζονται οι στατιστικοί έλεγχοι υποθέσεων κατά την αναζήτηση απάντησης σε τέτοια ερωτήματα.

Με βάση το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα της Θεωρίας Πιθανοτήτων, αν επιλεγούν πολλά δείγματα από έναν πληθυσμό και υπολογιστεί ο μέσος όρος (ή οποιοσδήποτε άλλος περιγραφικός δείκτης) καθενός δείγματος, προκύπτει μια κανονική κατανομή των μέσων αυτών όρων και, μάλιστα, ανεξάρτητα από την κατανομή του πληθυσμού. Η παρατήρηση αυτή χρησιμοποιείται ευρέως κατά τον στατιστικό έλεγχο υποθέσεων, αρχής γενομένης από την κατανομή της μηδενικής υπόθεσης. Για παράδειγμα, όταν η H_0 είναι «Ο μέσος όρος του πληθυσμού Α είναι ίσος με τον μέσο όρο του πληθυσμού Β», σύμφωνα με το Κεντρικό Οριακό Θεώρημα, αναμένεται ότι εάν πάρουμε πολλά δείγματα των δύο πληθυσμών και υπολογίσουμε τη διαφορά των μέσων όρων καθενός ζεύγους δειγμάτων, θα περιμένουμε την κατασκευή μιας κανονικής κατανομής της διαφοράς γύρω από το 0. Τούτο οφείλεται στην δειγματοληπτική μεταβλητότητα (ή «θόρυβος» δειγματοληψίας), σύμφωνα με την οποία, παρόλο που αναμενόταν (υπό την H_0) η διαφορά των μέσων όρων να είναι 0, αρκετές φορές οι μέσοι όροι απέχουν από το μηδέν κατά τύχη. Ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα που προκύπτει από μια μελλοντική μελέτη που θα χρησιμοποιήσει τα δικά της δείγματα για τους δύο πληθυσμούς, θεωρείται αυτό για το οποίο η διαφορά των 2 δειγματικών μέσων όρων ξεπερνά ένα όριο/κατώφλι διαφοράς, όπως αυτό ορίζεται από την H_0 κατανομή. Με άλλα λόγια, ένα στατιστικά σημαντικό εύρημα αντιστοιχεί σε μια δειγματική εκτίμηση (π.χ. διαφορά μέσων όρων 2 δειγμάτων), η οποία είναι «απίθανο» (συνήθως πιθανότητα εμφάνισης μικρότερη από 0.05) να παρατηρηθεί, πάντα με βάση την H_0 κατανομή. Ο Στατιστικός Έλεγχος Υποθέσεων ασχολείται τόσο με την κατασκευή (είτε με βάση τα δεδομένα, είτε με απλή υπόθεση της κατανομής) της H_0 κατανομής, όσο και τον τρόπο καθορισμού του κατωφλίου σημαντικότητας για την κατανομή αυτή.

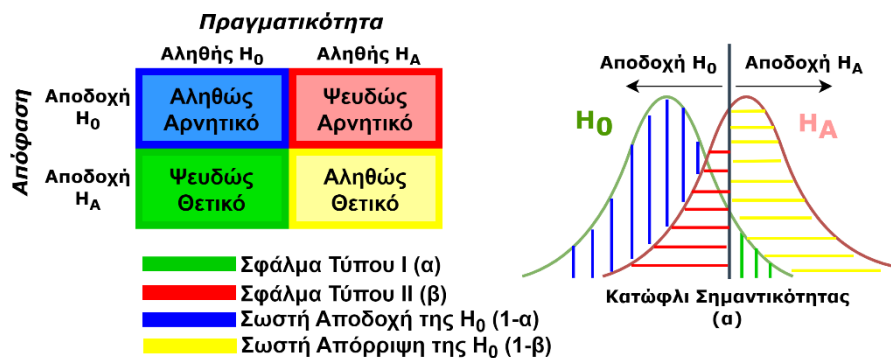
A. Σηματοθορυβικός Λόγος (SNR) κατά τον Έλεγχο Υποθέσεων



B. Κανονική Κατανομή και ζεύγη p-z



C. Στατιστικά Σφάλματα Τύπου I και II



Σχήμα 2. Βασική Εννοιολογία και Ορολογία κατά τον Έλεγχο Υποθέσεων.

Στο Σχήμα 2 απεικονίζεται η κεντρική ιδέα του ΕΥ. Σύμφωνα με πολλαπλές δειγματοληψίες από έναν πληθυσμό, υπολογίζεται η *δειγματική εκτιμητική παράμετρος* (π.χ. μέση διαφορά δύο γκρουπ) και, δοθέντων πολλών δειγμάτων, προκύπτει η H_0 κατανομή. Η κατανομή αυτή αναπαριστά την αναμενόμενη διαφορά των δύο συγκρινόμενων μεγεθών (ως προς την παράμετρο που μετρήθηκε) όταν η μηδενική υπόθεση είναι αληθής, ενώ οι «ουρές» της κατανομής αυτής αντικατοπτρίζουν ασυνήθιστες (πολύ σπάνιες) διαφορές θεωρώντας τις «τυχαίες». Όταν η μηδενική υπόθεση είναι ψευδής, τότε η εναλλακτική υπόθεση H_A είναι αληθής. Ο ΕΥ ποσοτικοποιεί την απόσταση των κατανομών H_0 και H_A παρέχοντας την πιθανότητα αυτές οι κατανομές να είναι ευδιακρίτως διαχωρίσιμες. Θεωρώντας ως επιθυμητό δείκτη («σήμα») την απόσταση των κέντρων των κατανομών και ως ανεπιθύμητο δείκτη («θόρυβο») την δειγματοληπτική μεταβλητότητα (εύρος κατανομών), όλοι οι στατιστικοί ΕΥ (t-test, ANOVA, z-test, F-test, κ.ά.) έχουν στόχο την παροχή ενός τελικού σηματοθορυβικού λόγου SNR. Ανάλογα με τις ξεχωριστές προσεγγίσεις καθενός στατιστικού ελέγχου, ο λόγος αυτός παρέχει μια τελική ποσοτικοποιημένη εκτίμηση για το αν η μηδενική (ή εναλλακτική) υπόθεση είναι ψευδώς/αληθώς θετική/αρνητική.

Δεδομένου ότι η κατανομή της εναλλακτικής υπόθεσης H_A είναι άγνωστη, ενδιαφερόμαστε για μια ποσοτικοποίηση της απάντησης στο ερώτημα «Πόσο πιθανό είναι να παρατηρηθεί η τιμή H_A αν είναι αληθής η H_0 ;». Η ποσοτικοποίηση αυτή αντιστοιχεί στην πιθανότητα $p_{value} = P(H_A|H_0)$, η οποία ισούται με την πιθανότητα να παρατηρηθεί μια εκτίμηση της παραμέτρου μεγαλύτερη ή ίση με την τιμή H_A , δεδομένου ότι δεν μπορεί να απορριφθεί η H_0 (δηλ. η

πιθανότητα η H_A να είναι ψευδώς αληθής). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι, με κανέναν ΕΥ δεν είναι δυνατή να αποδειχτεί ότι η H_A είναι αληθής και, γι' αυτό, αρκούμαστε στον προσδιορισμό της πιθανότητας να παρατηρηθεί ένα ψευδώς σημαντικό αποτέλεσμα. Παραδείγματος χάριν, όταν ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αντιστοιχεί στη τιμή $p=0.02$, τότε υπάρχει πιθανότητα 2% να μην είναι πραγματικά σημαντικό, αλλά να οφείλεται σε δειγματοληπτική μεταβλητότητα, θόρυβο, μικρό μέγεθος δείγματος ή συστηματική προκατάληψη. Στο μεσαίο μέρος του Σχήματος 2 δείχνονται επίσης των ζευγών p - z για μια κανονική κατανομή μηδενικής υπόθεσης. Είναι χαρακτηριστικό ότι, για έναν δίπλευρο (two-tailed) στατιστικό έλεγχο που βασίζεται σε κανονική κατανομή H_0 , εάν μια παρατηρούμενη στατιστική παράμετρο που υπερβαίνει τον μέσο όρο κατά 2 τυπικές αποκλίσεις ($z=1.96$), τότε η H_A μπορεί να γίνει αποδεκτή με πιθανότητα λάθους 5% ($p=0.05$).

Τέλος, το κάτω μέρος του Σχήματος 2 απεικονίζει την θεμελιώδη αρχή της αβεβαιότητας στην στατιστική ανάλυση: «Κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να θεωρηθεί βέβαιο, εξαιτίας των Στατιστικών Σφαλμάτων Τύπου I και II.». Τούτο καταδεικνύει ότι, για μια δεδομένη απόφαση αποδοχής ή απόρριψης της H_0 , πάντα θα υπάρχει μια πιθανότητα να λήφθηκε η λάθος απόφαση. Κατά την περίπτωση που απορρίπτεται η H_0 , υπάρχει πιθανότητα α να ήταν αληθής (άρα ψευδώς θετικό συμπέρασμα ή *Σφάλμα Τύπου I*). Αντίστοιχα, υπάρχει πιθανότητα β αποδοχής της H_0 όταν αυτή είναι ψευδής (άρα ψευδώς αρνητικό συμπέρασμα ή *Σφάλμα Τύπου II*). Είναι επίσης αντιληπτό ότι, αυξάνοντας (μειώνοντας) το κατώφλι σημαντικότητας (α) τότε μειώνεται η πιθανότητα Σφάλματος Τύπου I (Τύπου II), όμως ταυτόχρονα αυξάνεται η πιθανότητα Σφάλματος Τύπου II (Τύπου I) (4).

Είναι φανερό ότι η επικάλυψη μεταξύ των κατανομών H_0 και H_A οδηγεί σε στατιστικά σφάλματα και αβεβαιότητα των εντοπισμένων αποτελεσμάτων. Αν και δεν αποτελούν πρακτικές λύσεις πολλές φορές σε πραγματικά πειράματα, δύο (ουτοπικές) λύσεις για την μείωση της επικάλυψης αυτής θα ήταν (i) να αναζητά κανείς πολύ σπάνιες δειγματικές παραμέτρους ή μεγάλες διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων μεγεθών (π.χ. σύγκριση ύψους μεταξύ γιγάντων έναντι νάνων) ώστε να εγγυάται μεγάλη απόσταση των κέντρων των κατανομών H_0 και H_A , είτε (ii) να συμπεριλαμβάνονται πολλά δείγματα (sample size) με μικρή μεταβλητότητα ώστε να εγγυάται στενό εύρος των κατανομών H_0 και H_A .

3.3 Παραμετρικός και Μη Παραμετρικός Έλεγχος

Όπως έχει υπονοηθεί μέχρι τώρα, αρκετοί από τους στατιστικούς ΕΥ βασίζονται σε κατανομή H_0 που έχει προκύψει από κάποια εξίσωση (π.χ. εξίσωση κανονικής κατανομής Gauss). Αυτό με τη σειρά του σημαίνει ότι ορίζεται μια ευρεία κατηγορία ΕΥ που στηρίζονται σε υποθέσεις της κατανομής μηδενικής υπόθεσης. Η οικογένεια τέτοιων ελέγχων ονομάζεται *Παραμετρικός ΕΥ* (ΠΕΥ). Με τις τεχνικές αυτές, προσφέρεται η δυνατότητα προτυποποίησης των στατιστικών δεικτών που προκύπτουν, αφού η συχνά χρησιμοποιούμενη κανονική κατανομή είναι συνυφασμένη με συμμετρικές ιδιότητες. Η δύναμη του ΠΕΥ βασίζεται και αυτή στο Κεντρικό Οριακό Θεώρημα, υπό την έννοια ότι η κατανομή H_0 θα προσεγγίζει την κανονική, δοθέντων αρκετών δειγμάτων. Δεδομένου ότι οι αναλύσεις ΗΕΓ απαιτούν πολλές συγκρίσεις μεγεθών, η υπόθεση για κανονική κατανομή των δεδομένων συχνά εισάγει επιπλέον στατιστικό σφάλμα (συνολικό *σφάλμα υπόθεσης*), ίσο με την υπέρθεση των επιμέρους σφαλμάτων υπόθεσης για κάθε σύγκριση που λαμβάνει χώρα. Για παράδειγμα, όταν ένα σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει πολλές «ασυνήθιστες τιμές» που απέχουν πολύ από τον μέσο όρο (outliers), τότε το t -test δεν είναι έγκυρος έλεγχος, αφού προϋποθέτει κανονική κατανομή. Οι μέθοδοι μετριάσμου των στατιστικών σφαλμάτων υπόθεσης ανήκουν στην οικογένεια του *Μη Παραμετρικού ΕΥ* (ΜΠΕΥ) (6). Οι έλεγχοι ΜΠΕΥ κατασκευάζουν από τα δεδομένα καθαυτά την κατανομή H_0 χωρίς να υποθέτουν το σχήμα της μέσω εξίσωσης. Η πιο διαδεδομένη τεχνική

ΜΠΕΥ στις Νευροεπιστήμες ονομάζεται Έλεγχος Αντιμεταθέσεων (*Permutation Testing*), σύμφωνα με τον οποίο κατασκευάζεται μια εμπειρική κατανομή H_0 από αντιμεταθέσεις των συλλεγμένων στοιχείων μεταξύ των συγκρινόμενων μεγεθών (7). Άλλη διαδεδομένη τεχνική ΜΠΕΥ είναι η Διασταυρωμένη Επικύρωση (*Cross-Validation*). Ο Πίνακας 1 δείχνει τα δημοφιλέστερα τεστ ΠΕΥ και τα αντίστοιχα σε αυτά τεστ ΜΠΕΥ. Αυτό σημαίνει ότι, αν οι υποθέσεις ενός ΠΕΥ δεν ικανοποιούνται, μπορεί να εφαρμοστεί ο αντίστοιχος ΜΠΕΥ, ο οποίος δεν περιλαμβάνει υποθέσεις για τις κατανομές των δεδομένων.

Πίνακας 1. Δημοφιλείς Παραμετρικοί και Μη Παραμετρικοί Στατιστικοί Έλεγχοι

Παραμετρικοί Έλεγχοι	Μη Παραμετρικοί Έλεγχοι
t-test ενός δείγματος	Έλεγχος Wilcoxon sign-rank
t-test δύο δειγμάτων	Έλεγχος U Mann-Whitney
Συσχέτιση Pearson	Συσχέτιση Spearman
Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA)	Έλεγχος Kruskal-Wallis

3.3.1 Η οικογένεια των t-test ελέγχων

Ο έλεγχος t-test αποτελεί τη βάση όλων των ΕΥ της εφαρμοσμένης στατιστικής. Η κλασική μορφή του t-test χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των μέσων όρων 2 δειγμάτων/ομάδων, χωρίς ο έλεγχος να ασχολείται με κάθε μεμονωμένο στοιχείο των γκρουπ (π.χ. δεν ελέγχεται αν κάθε ενήλικας είναι ψηλότερος από έναν έφηβο, αλλά αν ο μέσος ενήλικας είναι ψηλότερος από τον μέσο έφηβο). Η μηδενική υπόθεση ενός t-test είναι «Οι μέσοι όροι των ομάδων A και B είναι ίσοι», ενώ για να ποσοτικοποιηθεί η απόσταση των κατανομών A και B υπολογίζεται (συνήθως) η παράμετρος $t_k = \sqrt{N} \cdot (\bar{A} - \bar{B})/s$, όπου N είναι ο συνολικός αριθμός στοιχείων, s η τυπική απόκλιση, k οι βαθμοί ελευθερίας και \bar{A}, \bar{B} οι μέσοι όροι των ομάδων A και B, αντίστοιχα. Γίνεται επίσης η υπόθεση ότι η παράμετρος t ακολουθεί κανονική κατανομή, δηλ. η πιθανότητα $P(t|H_0)$ είναι κατανομή Gauss ως προς t . Για να θεωρηθεί ένα αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικό, αρκεί η παράμετρος t (υπολογισμένη στα δεδομένα υπό εξέταση) να αντιστοιχεί σε $p > \alpha$, όπου α το κατώφλι σημαντικότητας (π.χ. 5%).

Πίνακας 2. Σύνοψη μεθόδων ελέγχου υποθέσεων στην Νευροεπιστήμη

Είδος	Σκοπός	Παράμετρος	Καταλληλότητα
t-test ενός δείγματος	Έλεγχος αν ένα σύνολο αριθμών x μπορεί να ακολουθεί μια κατανομή με συγκεκριμένο μέσο όρο μ .	$t_{N-1} = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{N}}$	(1) Αριθμητικά δεδομένα (2) Ανεξάρτητα δεδομένα (3) Τυχαίο δείγμα (4) Τα δεδομένα ακολουθούν
t-test δύο ανεξάρτητων δειγμάτων	Έλεγχος αν δύο σύνολα αριθμών x και y μπορεί να ακολουθούν την ίδια κατανομή.	$t_{N_1+N_2-2} = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{(N_1-1)s_1^2 + (N_2-1)s_2^2}{N_1+N_2-2} \cdot \frac{1}{\sqrt{N_1} + \frac{1}{N_2}}}}$	προσεγγιστικά κανονική κατανομή (5) Ανυπαρξία ασυνήθιστα ακραίων τιμών (6) Ίδια διακύμανση των ανεξάρτητων δειγμάτων x, y (για το t-test ανεξάρτητων δειγμάτων)
t-test δύο εξαρτημένων δειγμάτων		$t_{N-1} = \frac{\sum_i (x_i - y_i)}{\sqrt{\frac{N \sum_i (x_i - y_i)^2 - (\sum_i (x_i - y_i))^2}{N-1}}}$	

Έλεγχος Wilcoxon sign-rank	Έλεγχος αν δύο σύνολα αριθμών x και y έχουν ίδιους διαμέσους (Ο διάμεσος δεν επηρεάζεται από ακραίες τιμές).	$Z = \frac{\sum_i \text{rank}(x_i - y_i) - N(N+1)/4}{\sqrt{\frac{N(N+1)(2N+1)}{24}}}$	<p>(1) Τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. (2) Η εκδοχή ΜΠΕΥ των ελέγχων t-test ενός δείγματος και t-test δύο εξαρτημένων δειγμάτων</p>
Έλεγχος U Mann-Whitney	Έλεγχος αν δύο σύνολα αριθμών x και y έχουν ίδιους διαμέσους (Ο διάμεσος δεν επηρεάζεται από ακραίες τιμές).	$U = \sum_{i=1}^{N_1} r_i$ <p>όπου $r = \text{rank}(\{x, y\})$ και ο πληθικός αριθμός του x είναι μικρότερος από του y, δηλ. $N_1 < N_2$</p>	<p>(1) Τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. (2) Η εκδοχή ΜΠΕΥ του ελέγχου t-test δύο ανεξάρτητων δειγμάτων</p>

Ο Πίνακας 2 απεικονίζει τα 5 τυποποιημένα (υλοποιημένα σε όλες τις γνωστές πλατφόρμες προγραμματισμού) τεστ για (Μ)ΠΕΥ, ευρέως χρησιμοποιούμενα στην Νευροεπιστήμη. Όπως φαίνεται, καθεμιά μέθοδος υπολογίζει μια συγκεκριμένη στατιστική παράμετρο, ακολουθώντας συγκεκριμένες υποθέσεις, με στόχο την αναγωγή της παραμέτρου αυτής σε μια τιμή p -value. Με τον τρόπο αυτό, επιτυγχάνεται η σύγκριση της προκύπτουσας τιμής p με το κατώφλι σημαντικότητας α και, τέλος, την εκτίμησης της πιθανότητας για στατιστικά σημαντικό εύρημα, δεδομένου ότι το εύρημα είναι Σφάλμα Τύπου Ι (δηλ. $P(H_A|H_0)$).

3.3.2 Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA)

Η *Ανάλυση Διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA)* αποτελεί τη γενικευμένη εκδοχή του ελέγχου t-test, με τον τελευταίο να χρησιμοποιείται στη σύγκριση μόνο δύο μεταβλητών (8). Η ANOVA κυρίως ποσοτικοποιεί τη διακύμανση που συνεισφέρει κάθε επιμέρους παράγοντας στη συνολική διακύμανση του συνόλου δεδομένων. Στόχος αυτού του ελέγχου είναι να αναγνωριστούν οι επιδράσεις (effects) των διακριτών *ανεξάρτητων* κατηγορικών μεταβλητών (ομάδες, συνθήκες, επίπεδα) στην *εξαρτημένη* συνεχή μεταβλητή προς εξήγηση. Οι διαστάσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών ονομάζονται *παράγοντες (factors)*, ενώ οι συγκεκριμένες υποομάδες καθενός παράγοντα ονομάζονται *επίπεδα (levels)* του παράγοντα. Μια ANOVA με N παράγοντες ονομάζεται « N -way ANOVA». Για παράδειγμα, έστω ότι ενδιαφερόμαστε για την επίδραση των φαρμάκων Α και Β σε ασθενείς με Covid-19 20 μέρες μετά την αγωγή, ξεχωριστά για τα ηλικιακά εύρη κάτω και άνω των 50 ετών. Η σκόπιμη μέθοδος θα ήταν να δοθούν τυχαία τα φάρμακα Α, Β και Placebo (φάρμακο χωρίς χημικές θεραπευτικές ουσίες) σε 3 ισόποσα υποσύνολα των ασθενών και, ύστερα από 20 μέρες, να μετρηθεί η νοσηρότητα στην Covid-19. Ο έλεγχος που απαντά στα ερωτήματα της μελέτης θα ήταν μια ANOVA με εξαρτημένη μεταβλητή την «νοσηρότητα στην Covid-19 μετά από 20 μέρες αγωγής» και ανεξάρτητες μεταβλητές ή παράγοντες την «Αγωγή» (με επίπεδα Α, Β ή Placebo) και την «Ηλικία» (με επίπεδα Νέοι <50 ή Ηλικιωμένοι >50 ετών). Αξίζει να σημειωθεί ότι, εάν το πρόβλημα διαθέτει έναν μόνο παράγοντα με δύο επίπεδα, αρκεί να η επίδραση του μονού παράγοντα με έναν έλεγχο t-test δύο δειγμάτων, αντί για τη χρήση του ελέγχου ANOVA.

Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων ενός ελέγχου ANOVA απαιτούνται οι κάτωθι ορισμοί:

- **Κύρια Επίδραση (Main Effect):** Ένας παράγοντας επηρεάζει την εξαρτημένη μεταβλητή, ακόμη και όταν αγνοούνται οι λοιποί παράγοντες.
- **Αλληλεπίδραση (Interaction Effect):** Η επίδραση ενός παράγοντα εξαρτάται από τα επίπεδα ενός άλλου παράγοντα.
- **Σταθερός Όρος (Intercept):** Ο μέσος όρος της εξαρτημένης μεταβλητής είναι διάφορος του μηδενός (συνήθως ο όρος αυτός αγνοείται).

Ορίζονται επίσης διάφορες κατηγορίες των ελέγχων ANOVA, ανάλογα με τον τρόπο που λαμβάνονται οι μετρήσεις δεδομένων:

- **ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated-measures ANOVA, rmANOVA):** Τουλάχιστον ένας παράγοντας περιέχει πολλαπλές μετρήσεις των ιδίων ατόμων.
- **Ισορροπημένη ή Μη ANOVA:** Τα δειγματικά μεγέθη των δεδομένων καθενός επιπέδου παράγοντα μπορεί είναι ίσα ή άνισα.
- **ANOVA μίας ή πολλαπλών μεταβλητών (Multivariate ANOVA, MANOVA):** Στην κλασική ANOVA έχουμε μια εξαρτημένη μεταβλητή και οσεσδήποτε ανεξάρτητες, ενώ στην MANOVA έχουμε πολλαπλές εξαρτημένες και ανεξάρτητες μεταβλητές.
- **ANOVA σταθερών (fixed effects), τυχαίων (random effects) ή μικτών επιδράσεων (mixed effects):** Οι παράγοντες της ANOVA μπορεί να έχουν αριθμό επιπέδων σταθερό (π.χ. Είδος σπιτιού: κοιτώνας, διαμέρισμα, μονοκατοικία; Λειτουργικό σύστημα: Windows, Mac, Linux), τυχαίο/συνεχές (π.χ. Ηλικία, Μισθός) ή συνδυασμό αυτών (κάποιοι παράγοντες με τυχαία και κάποιοι με σταθερά επίπεδα).

Οι έλεγχοι ANOVA χρησιμοποιούνται ευρέως σε πληθώρα επιστημονικών εφαρμογών, κυρίως επειδή η πρακτική έχει δείξει ότι δίδουν αρκετά αξιόπιστα αποτελέσματα ακόμη και όταν οι προϋποθέσεις εφαρμογής ANOVA δεν πληρούνται πλήρως. Ωστόσο, υπάρχουν οι κάτωθι υποθέσεις για τους ελέγχους ANOVA, οι οποίοι πρέπει να πληρούνται, έστω και μερικώς, πριν την εφαρμογή του ANOVA τεστ:

1. **Ανεξαρτησία:** Η δειγματοληψία των δεδομένων από τον πληθυσμό που θέλουμε να γενικεύσουμε τα ευρήματα είναι τυχαία.
2. **Κανονικότητα:** Τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή.
3. **Ομοιογένεια ή Ετεροσκεδαστικότητα Διακύμανσης:** Η διακύμανση καθενός επιπέδου καθενός παράγοντα είναι περίπου ίδια.

Σπανίως, μόνον στην περίπτωση που παρατηρείται ισχυρή παραβίαση των υποθέσεων 1-3 και μόνον αν πρόκειται για ANOVA με έναν παράγοντα, η 1-way ANOVA αντικαθίσταται από την εκδοχή ΜΠΕΥ που ονομάζεται Kruskal-Wallis test (KW-ANOVA).

Η μαθηματική λογική της ANOVA: Οι υπολογισμοί της ANOVA κυρίως αφορούν την εξαγωγή της διακύμανσης (ή άθροισμα τετραγώνων ή Sum of Squares ή SS) για κάθε παράγοντα και για κάθε επίπεδο και, ύστερα, τον υπολογισμό λόγων μεταξύ διακυμάνσεων. Υποθέτουμε μια ANOVA με $K = 1$ παράγοντα και k επίπεδα. Επίσης, διαθέτουμε n_i δεδομένα για το επίπεδο i (για κάθε $i = 1, 2, \dots, k$). Ο συνολικός αριθμός των παρατηρήσεων/υποκειμένων είναι N . Η μηδενική υπόθεση τότε είναι: « H_0 : Όλοι η μέσοι όροι των k μεταβλητών/επιπέδων είναι ίσοι, δηλ. $\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$ ». Κατά συνέπεια, η εναλλακτική υπόθεση είναι: « H_A : Υπάρχει τουλάχιστον ένα ζεύγος μεταβλητών i και j με διαφορετικούς μέσους, δηλ. $\mu_i \neq \mu_j$ ». Προς τον έλεγχο για αποδοχή ή απόρριψη της H_0 , η ANOVA θεωρεί τις εξής εξισώσεις:

$$SS_{total} = SS_{within} + SS_{between}$$

$$SS_{total} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (x_{i,j} - \bar{x})^2$$
$$df_{total} = N - 1$$
$$MS_{between} = \frac{SS_{between}}{df_{between}} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2}{k - 1}$$
$$MS_{within} = \frac{SS_{within}}{df_{within}} = \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)^2}{N - k}$$
$$F_{k-1, N-k} = \frac{MS_{between}}{MS_{within}}$$

όπου SS_{total} είναι το άθροισμα τετραγώνων όλων των δεδομένων μαζί, SS_{within} είναι το άθροισμα τετραγώνων εντός καθενός επιπέδου και $SS_{between}$ είναι το άθροισμα τετραγώνων ανάμεσα στα επίπεδα. Επίσης, \bar{x} είναι ο μέσος όρων όλων των δεδομένων, \bar{x}_i είναι ο μέσος όρος των δεδομένων του επιπέδου i και $x_{i,j}$ είναι η τιμή του δεδομένου j από το επίπεδο i . Ο συμβολισμός MS δηλώνει τον μέσο όρο τετραγώνων. Στη συνέχεια, υπολογίζεται ένας δείκτης F που ισούται με τον λόγο της εξηγημένης (explained, οφείλεται στους παράγοντες/επίπεδα) προς την μη εξηγημένη (unexplained, οφείλεται στην φυσική διακύμανση των δεδομένων) διακύμανση. Όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης F , τόσο μεγαλώνει η πιθανότητα να έχουμε στατιστική σημαντικότητα. Ο έλεγχος ANOVA δίνει ως έξοδο τον παρακάτω πίνακα (ANOVA table), αναφέροντας όλους τους προαναφερθέντες δείκτες:

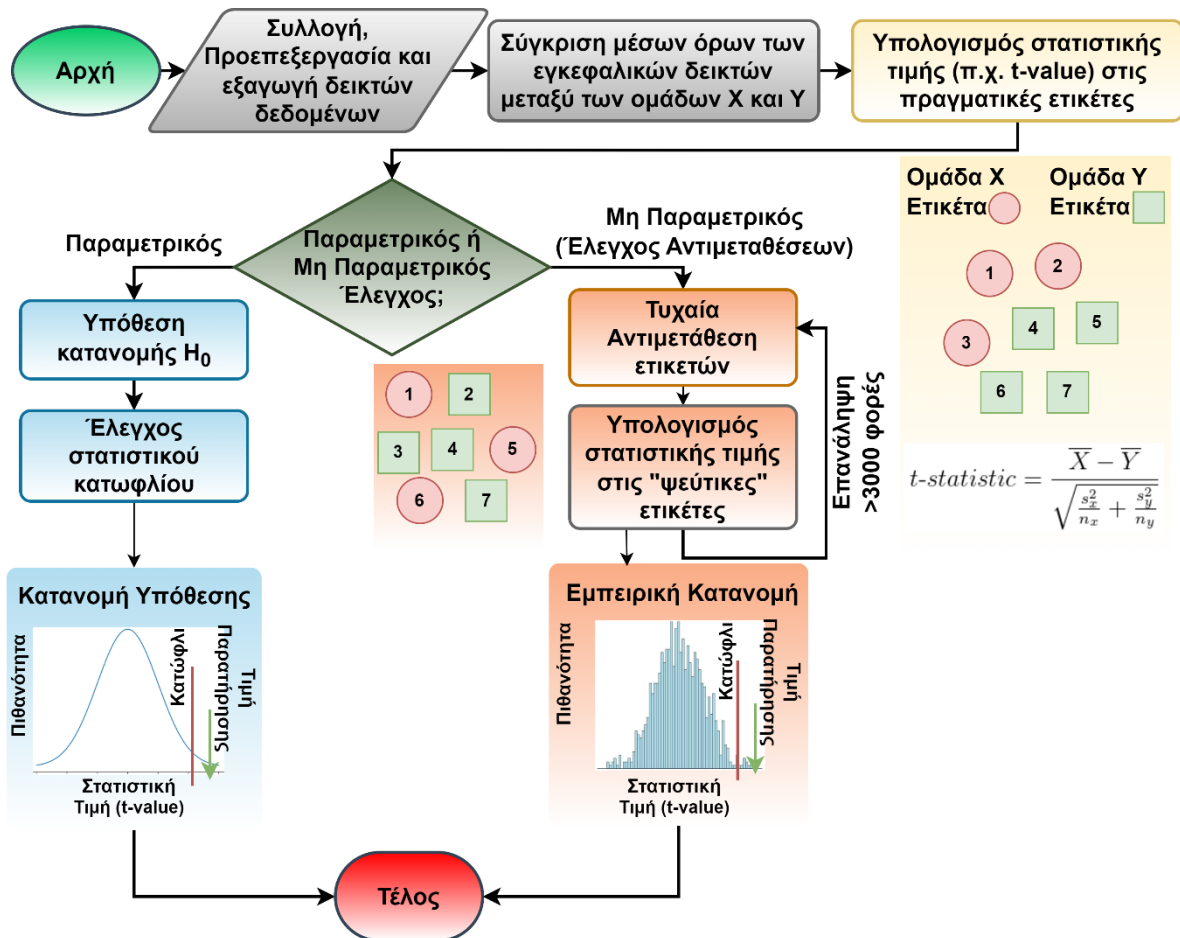
Πηγή Διακύμανσης	Άθροισμα Τετραγώνων	Βαθμοί Ελευθερίας	Μέσο Τετράγωνο	F	p-value
Ανάμεσα στα γκρουπ	$SS_{between}$	$df_{between}$	$MS_{between}$	$\frac{MS_{between}}{MS_{within}}$	$p(H_A H_0)$
Εντός των γκρουπ	SS_{within}	df_{within}	MS_{within}		
Σύνολο	SS_{total}	df_{total}			

Σχήμα 3. Πίνακας αποτελεσμάτων για τον έλεγχο ANOVA ενός παράγοντα.

Έλεγχος post-doc: Αξίζει να σημειώσουμε ότι, σε περίπτωση που έχουμε αποδοχή της H_A , τούτο σημαίνει ότι υπάρχει τουλάχιστον ένα ζεύγος επιπέδων με διαφορετικούς μέσους όρους. Αυτό σημαίνει ότι, το F -test που πραγματοποιείται αρχικά κατά την ANOVA, μας δίνει την γενική πληροφορία ότι υπάρχει διαφορά, χωρίς να την προσδιορίζει συγκεκριμένα τα διαφορετικά ζεύγη παραγόντων/επιπέδων (το αρχικό γενικό τεστ ονομάζεται *omnibus F-test*). Για την διερεύνηση του «ποια» και «πόσα» τέτοια ζεύγη υπάρχουν, απαιτείται ο λεγόμενος έλεγχος *post-hoc*, ο οποίος περιλαμβάνει όλα τα δυνατά t-test μεταξύ όλων των ζευγών επιπέδων. Για την διόρθωση των p-values λόγω πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιούνται τεχνικές διόρθωσης, όπως αυτή του Bonferroni ή του Tukey.

3.3.3 Η οικογένεια των ελέγχων αντιμεταθέσεων

Όπως προαναφέρθηκε, κατά τον ΠΕΥ και με βάση την υπόθεση για το σχήμα της κατανομής υπό την μηδενική υπόθεση, είναι διαθέσιμη η αναλυτική εξίσωση (π.χ. Γκαουσιανή συνάρτηση με παραμέτρους μ και σ) της κατανομής H_0 . Αντίθετα, κατά τον ΜΠΕΥ που βασίζεται σε αντιμεταθέσεις δεδομένων δεν γίνεται καμία υπόθεση για την κατανομή H_0 , αλλά υπολογίζεται εμπειρικά (εμπειρική κατανομή H_0) (1,9). Υποθέτουμε τον έλεγχο ισότητας 2 μέσων όρων των ομάδων δεδομένων X και Y με τη χρήση t-test. Σύμφωνα με την μηδενική υπόθεση περί μη ύπαρξης διαφορών των μέσων όρων, μπορεί κανείς να αντιμεταθέσει τυχαία τις ετικέτες X και Y μεταξύ των δεδομένων και να αναμένει t-value μη στατιστικά σημαντικό. Η κεντρική ιδέα του ελέγχου αντιμεταθέσεων είναι ακριβώς η ανωτέρω, με βάση την οποία αν πραγματοποιηθούν αρκετές επαναλήψεις τυχαίων αντιμεταθέσεων μπορεί να εκτιμηθεί εμπειρικά η κατανομή H_0 . Η εναλλακτική υπόθεση τότε θα γίνεται αποδεκτή όταν οι πραγματικές ετικέτες των διαθέσιμων δεδομένων αντιστοιχούν σε t-score που αντιστοιχεί στις «ουρές» της εμπειρικής κατανομής (10). Το Σχήμα 4 απεικονίζει το γενικό διάγραμμα ροής του ΠΕΥ και του ΜΠΕΥ αντιμεταθέσεων.

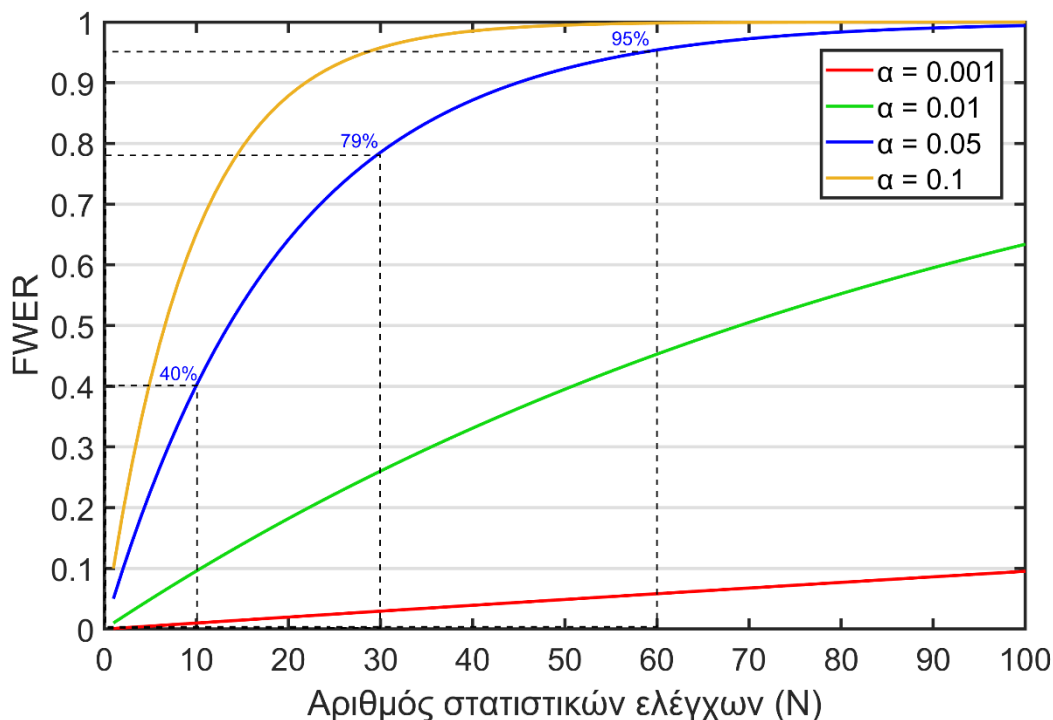


Σχήμα 4. Διάγραμμα ροής για την εξαγωγή στατιστικών δεικτών και σημαντικότητας με τη χρήση παραμετρικού και μη παραμετρικού ελέγχου αντιμεταθέσεων.

Ποια είναι όμως η κεντρική ιδέα χρήσης των ελέγχων αντιμεταθέσεων; Ας αναλογιστούμε ότι εκτελούμε $N=6$ ελέγχους t-tests («οικογένεια από t-tests») το καθένα με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=5\%$. Ας ορίσουμε επίσης το οικογενειακό σφάλμα ελέγχων (family-wise error rate ή FWER) ως την πιθανότητα να συμβεί σφάλμα τύπου 1 σε τουλάχιστον έναν έλεγχο (λανθασμένη απόρριψη της H_0):

$$FWER = 1 - (1 - \alpha)^N$$

όπου N είναι ο συνολικός αριθμός των ελέγχων και α το επίπεδο σημαντικότητας καθενός ελέγχου (συνήθως 0.05). Στην περίπτωση των 6 ελέγχων, έχουμε $FWER=0.265$, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει 26.5% πιθανότητα να βρέθηκε τουλάχιστον ένα εσφαλμένως θετικό αποτέλεσμα. Όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 5 (FWER ως συνάρτηση του αριθμού των ελέγχων N), συμπεραίνεται ότι για 60 ελέγχους με $\alpha=5\%$ ο καθένας, η πιθανότητα ύπαρξης σφάλματος τύπου I είναι $FWER=95\%$. Επιπλέον, όσο πιο συντηρητικό (δηλαδή μικρότερο) είναι το α , τόσο πιο αργά αυξάνεται το FWER ως προς N .



Σχήμα 5. Το οικογενειακό σφάλμα (FWER) ως συνάρτηση του αριθμού των ελέγχων (N) και του επιπέδου σημαντικότητας (α).

Η κλασική μέθοδος διόρθωσης του FWER είναι η μέθοδος Bonferroni, κατά την οποία το επίπεδο σημαντικότητας για κάθε έλεγχο τίθεται ως $\alpha_{Bonferroni} = \alpha/N$. Για παράδειγμα, αν $N=6$ και $\alpha=0.05$, τότε το FWER θα παραμείνει κάτω από 5% ως $FWER = 1 - \left(1 - \frac{0.05}{6}\right)^6 = 4.7\%$. Με την μέθοδο Bonferroni είναι βέβαιο ότι το τελικό FWER παραμένει κάτω από 5%, ανεξάρτητα από τον αριθμό ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν. Παρόλο που η μέθοδος αυτή μετριάζει κατά πολύ την ύπαρξη σφαλμάτων τύπου I, αυξάνει επίσης σε μεγάλο βαθμό την ύπαρξη σφαλμάτων τύπου II. Με άλλα λόγια, η μέθοδος Bonferroni είναι τόσο συντηρητική που «κρύβει» πραγματικά αποτελέσματα, αφού πολλές φορές αποδέχεται εσφαλμένως την μηδενική υπόθεση (άρα αυξάνει τα ψευδώς αρνητικά σφάλματα). Ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η υπόθεση για ανεξαρτησία μεταξύ των ελέγχων, πράγμα που σε μελέτες εγκεφάλου δεν πληρείται πάντα (γειτονικά ηλεκτρόδια, χρονικές στιγμές, κ.ά.). Άλλες μέθοδοι διόρθωσης είναι η μέθοδος Sidak, η μέθοδος Holm-Bonferroni και η μέθοδος Tukey.

Οι έλεγχοι αντιμεταθέσεων πετυχαίνουν ένα ισοζύγιο ανάμεσα στον συντηρητισμό της μεθόδου Bonferroni και στην πλήρη έλλειψη στατιστικών διορθώσεων, με σκοπό να πετύχουν μια ισορροπία ανίχνευσης μεταξύ σφαλμάτων τύπου I και τύπου II (11,12). Τούτο το ισοζύγιο μοιάζει απαραίτητο να υιοθετηθεί στις μελέτες EEG, αφού ο αριθμός των ελέγχων N που συνήθως συναντάται είναι τόσο μεγάλος που δεν επιτρέπει ούτε την πλήρη έλλειψη διορθώσεων, ούτε την μέθοδο Bonferroni σε πολλές περιπτώσεις. Ο αριθμός N είναι ανάλογος του γινομένου μεταξύ των χρονικών στιγμών, του αριθμού των ηλεκτροδίων, των γκρουπ, των συχνοτικών ζωνών, και άλλων (π.χ. η σύγκριση 2 συνθηκών για 100 χρονικές στιγμές σε 30 ηλεκτρόδια θα απαιτούσε $N=3000$ ελέγχους).

Έχουν αναπτυχθεί τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις που επιτρέπουν την αντιμετώπιση του προβλήματος πολλαπλών συγκρίσεων με βελτιωμένη στατιστική ισχύ (δηλαδή να επιτύχουν πραγματικό ποσοστό σφάλματος τύπου I ίσο με 0.05 με χαμηλότερο ποσοστό σφάλματος τύπου II) (4):

- Διόρθωση ποσοστού ψευδούς ανακάλυψης (False Discovery Rate ή FDR).

- Έλεγχοι αντιμεταθέσεων (*permutation statistics*), οι οποίοι χρησιμοποιούν την πραγματική δομή των καταγεγραμμένων δεδομένων για να εκτιμήσουν την πιθανότητα να είναι αξιόπιστο ένα αποτέλεσμα.
- Έλεγχοι αντιμεταθέσεων με βάση τις συστάδες (*Cluster permutation tests* ή *CPT*), κατά τους οποίους η ανάλυση αναζητά διαφορές που συνθέτουν συστάδες από χωροχρονικά γειτονικές διαφορές (δηλ. πολλές διαδοχικές χρονικές στιγμές και γειτονικές θέσεις ηλεκτροδίων που παρουσιάζουν το ίδιο στατιστικό μοτίβο).

Όταν ένα σύνολο από t-scores είναι στατιστικά σημαντικό ύστερα από την διόρθωση Bonferroni, υπάρχει πιθανότητα 5% ότι τουλάχιστον μια τιμή είναι ψευδώς σημαντική. Αντίθετα, κατά την διόρθωση FDR, αναμένεται ότι το 5% των τιμών είναι ψευδώς σημαντικές.

Δεδομένης της ευρείας εφαρμογής τους στις μελέτες EEG, θα εστιάσουμε στους ελέγχους CPT. Στόχος του CPT είναι ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών, οι οποίες συνθέτουν συστάδες από χωροχρονικά γειτονικές σημαντικές διαφορές. Επιπλέον, χρησιμοποιεί τυχαίες αντιμεταθέσεις των ετικετών των συνθηκών/γκρουπ και εφαρμόζει διόρθωση για το αν η εντοπισμένη συστάδα διαφορών προέκυψε ως σφάλμα τύπου I. Η μηδενική υπόθεση του CPT θα μπορούσε να είναι η εξής «Οι συνθήκες/ομάδες A και B δεν εμφανίζουν διαφορές σε χωροχρονικά οργανωμένες συστάδες (γειτονικά ηλεκτρόδια και χρονικές στιγμές)». Η γενική αλγοριθμική διαδικασία του CPT μπορεί να συνοψιστεί στα παρακάτω βήματα (10):

Βήμα 1. Ορισμός αριθμού αντιμεταθέσεων N .

Βήμα 2. Καθορισμός κριτηρίου ομαδοποίησης (π.χ. χρονικά ή χωροχρονικά ή χρονοσυχνοτικά γειτονικές ομόσημες τιμές t-scores είναι στην ίδια συστάδα, ή οι τιμές t-scores που αντιστοιχούν σε ακμές γράφου πρέπει να συνθέτουν συνεκτική συνιστώσα για να μπουκ στην ίδια συστάδα).

Βήμα 3. Τυχαία αντιμετάθεση ετικετών A και B μεταξύ συνθηκών/γκρουπ.

Βήμα 4. Διεξαγωγή όλων των πιθανών συγκρίσεων t-test μεταξύ A και B και μηδενισμός όσων t-scores δεν αντιστοιχούν σε $p < 0.05$.

Βήμα 5. Εύρεση συστάδων με εφαρμογή του κριτηρίου ομαδοποίησης του Βήματος 2.

Βήμα 6. Εξαγωγή στατιστικού μέτρου συστάδων (cluster t-statistic, π.χ. άθροισμα ή μέσος όρος ή πλήθος των t-scores που ανήκουν στην κάθε συστάδα).

Βήμα 7. Αποθήκευση του μέγιστου cluster t-statistic κατά απόλυτη τιμή.

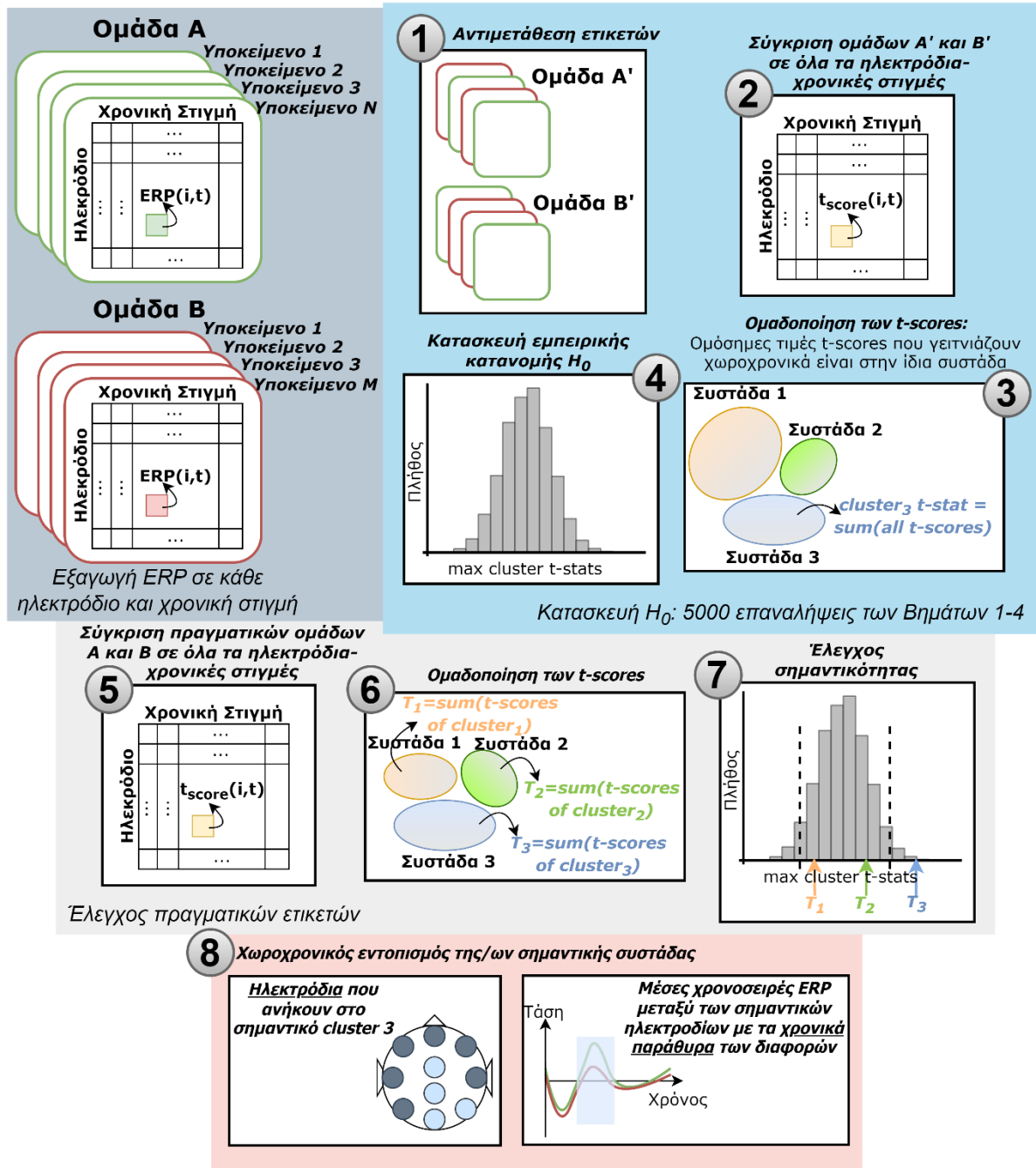
Βήμα 8: Επανάληψη Βημάτων 3-7 για N φορές.

Βήμα 9: Εφαρμογή Βημάτων 4-6 για τις πραγματικές ετικέτες A και B.

Βήμα 10: Σχεδίαση της εμπειρικής κατανομής ως το ιστόγραμμα των μεγίστων cluster t-statistic.

Βήμα 11: Οι συστάδες που προέκυψαν στο Βήμα 9 θεωρούνται σημαντικές αν και μόνο αν έχουν cluster t-statistic που αντιστοιχεί στις ουρές της εμπειρικής H_0 (με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$).

Στο Σχήμα 6 φαίνεται η αναλυτική διαδικασία του ελέγχου CPT για την περίπτωση των προκλητών δυναμικών ERP, όπου ο στόχος είναι να ευρεθεί σε ποια συστάδα ηλεκτροδίων και χρονικών στιγμών εμφανίζονται σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων A και B.



Σχήμα 6. Έλεγχος αντιμεταθέσεων CPT για την εύρεση χωροχρονικών διαφορών στις κυματομορφές ERP μεταξύ ομάδων Α και Β.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παραπάνω διαδικασία είναι γενικού σκοπού, υπό την έννοια ότι δεν διαφοροποιείται σημαντικά ακόμη και τις περιπτώσεις που συγκρίνονται χωρο-χρονο-συχνοτικές διαφορές, χωροχρονικές διαφορές στο πεδίο των εγκεφαλικών πηγών, διαφορές στα εγκεφαλικά δίκτυα. Το μόνο που αλλάζει είναι το κριτήριο ομαδοποίησης, το οποίο στην περίπτωση χωρο-χρονο-συχνοτικών συγκρίσεων είναι η από κοινού γειτνίαση σε επίπεδο ηλεκτροδίων, χρονικών στιγμών και συχνοτήτων. Για την περίπτωση χωροχρονικών συγκρίσεων στο επίπεδο των εγκεφαλικών πηγών, οι τιμές t-scores ανήκουν στην ίδια συστάδα όταν αφορούν διαδοχικές χρονικές στιγμές και γειτονικά voxels. Τέλος για την περίπτωση των εγκεφαλικών δικτύων, οι τιμές t-scores που ανήκουν στην ίδια συστάδα συνήθως πρέπει να

ικανοποιούν ένα γραφοθεωρητικό κριτήριο, όπως π.χ. να αποτελούν μια συνεκτική συνιστώσα ή να έχουν αρχή το αριστερό και πέρας το δεξί ημισφαίριο.

3.4 Στατιστική Δύναμη και Είδη Σημαντικότητας

Η στατιστική δύναμη (statistical power) αναφέρεται στην πιθανότητα εύρεσης αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (true positives) και ισούται με την $1-\beta$ (μεταξύ 0-1 ή 0-100%) (13). Συνεπώς, σχετίζεται με την πιθανότητα απόρριψης της H_0 , δεδομένου ότι η H_0 είναι ψευδής (πιθανότητα να απορρίφθηκε ορθώς η H_0). Με άλλα λόγια, η στατιστική δύναμη εκφράζει την πιθανότητα να βρούμε αποτελέσματα, τα οποία όντως έπρεπε να βρεθούν. Τρόποι αύξησης της στατιστικής δύναμης είναι η αύξηση του δειγματικού μεγέθους (sample size), η αναζήτηση για αποτελέσματα μεγάλου μεγέθους (effect size) και η χαλάρωση του επιπέδου σημαντικότητας ($\alpha=10\%$ αντί 5%), ενώ η μεγάλη μεταβλητότητα/διασπορά των δεδομένων και τα αυστηρά α (π.χ. $\alpha=0.1\%$) μειώνουν την στατιστική δύναμη μιας μελέτης. Αρχίζουν λοιπόν ήδη να φαίνονται οι κυρίαρχοι περιορισμοί εξαιτίας των οποίων δεν είναι εφικτή η επίτευξη της βέλτιστης στατιστικής δύναμης (ιδανικά $1-\beta=100\%$):

1. Η αύξηση του δειγματικού μεγέθους δεν είναι εφικτή στην πράξη, δεδομένου ότι η εύρεση περισσότερων π.χ. των 300 συμμετεχόντων για μια εγκεφαλική μελέτη είναι αδύνατη και ασύμφορη. Επιπλέον, η αύξηση του αριθμού των δοκιμών σε κάθε πειραματική συνεδρία θα οδηγούσε σε κόπωση το υποκείμενο.
2. Τα αποτελέσματα με μεγάλο μέγεθος (π.χ. $t\text{-score}=24.3$) είναι συνήθως τετριμμένα (π.χ. οι γίγαντες είναι πιο ψηλοί από τους νάνους) ή, πολλές φορές, ήδη δημοσιευμένα και γνωστά.
3. Η χαλάρωση του α οδηγεί σε αύξηση των σφαλμάτων τύπου I.
4. Παρά το γεγονός ότι η αποθρομβοποίηση και η προεπεξεργασία των δεδομένων μειώνει την μεταβλητότητα των δεδομένων, ο θόρυβος και η διακυμάνσεις των δεδομένων παραμένουν εγγενείς ιδιότητες των μετρούμενων σημάτων.
5. Η στατιστική δύναμη διαφέρει από ανάλυση σε ανάλυση, ακόμη και εντός του ίδιου πειράματος.
6. Ο ακριβής υπολογισμός της στατιστικής δύναμης απαιτεί την γνώση του 'πραγματικού' μεγέθους του αποτελέσματος (true effect size), το οποίο είναι αδύνατο. Θα μπορούσε κανείς να αναζητήσει στην υπάρχουσα βιβλιογραφία (meta-analysis) τα υφιστάμενα effect sizes και να τα θεωρήσει ως τα 'πραγματικά', ωστόσο και σε αυτή τη περίπτωση δεν μπορεί να είναι σίγουρος. Ο λόγος έγκειται στο γεγονός ότι στις υπάρχουσες δημοσιεύσεις αναφέρονται μόνο στατιστικά σημαντικά ευρήματα, ενώ οι ερευνητές δεν δημοσιεύουν τα μη σημαντικά ευρήματα ("The publication bias: null results remain unpublished").

Ως συνέπεια των ανωτέρω, η στατιστική δύναμη αποτελεί μια χρήσιμη κατευθυντήρια μετρική, παρά μια ακριβή και αξιόπιστη τιμή. Στην πράξη, αυτό που ενδιαφέρει είναι ο υπολογισμός του δειγματικού μεγέθους (π.χ. πόσα υποκείμενα χρειάζεται μια μελέτη) ώστε να επιτευχθεί μια προκαθορισμένη τιμή στατιστικής δύναμης. Για το σκοπό αυτό, χρειάζεται να είναι γνωστά τα μεγέθη: $1-\beta$ (στατιστική δύναμη), σ (διασπορά δεδομένων) και effect size (απόσταση του παρατηρούμενου μέσου από τη μέση τιμή της H_0). Αφενός, είναι αδύνατο να γνωρίζει κανείς το effect size και τη μεταβλητότητα των δεδομένων πριν από την συλλογή των ίδιων των δεδομένων (a priori power), ενώ το μόνο που γνωρίζει εκ των προτέρων είναι η επιθυμητή στατιστική δύναμη (π.χ. $1-\beta=0.8$ ή 0.9). Για το λόγο αυτό, προτιμάται η εκτίμηση της post-hoc στατιστικής δύναμης, όταν και τα δεδομένα έχουν αναλυθεί (είναι γνωστά τότε τα effect sizes και η διασπορά). Δεδομένου ότι η εξίσωση η υπολογισμού της στατιστικής δύναμης διαφέρει ανάλογα με το στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται κάθε φορά (π.χ. πολλαπλή παλινδρόμηση, ANOVA, κ.ά.), η κοινότητα των νευροεπιστημόνων χρησιμοποιεί ένα διαδικτυακό εργαλείο ([G*Power Tool](#)). Συνοπτικά, μπορεί κανείς να επιλέξει το επίπεδο

σημαντικότητας, το effect size και την επιθυμητή στατιστική δύναμη και να εκτιμήσει τον δειγματικό αριθμό που απαιτείται, ανάλογα με τον στατιστικό έλεγχο που πραγματοποίησε ή θα πραγματοποιήσει (13).

Μέχρι τώρα, έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στους τρόπους με τους οποίους μπορεί να αξιολογηθεί στατιστικά ένα εύρημα ή στους τρόπους ανίχνευσης στατιστικά σημαντικών διαφορών, συσχετίσεων και επιδράσεων. Είναι όμως η στατιστική σημαντικότητα ο μόνος δείκτης για την διευθυνσιοδότηση ενός σημαντικού ευρήματος; Πριν από την ολοκλήρωση του κεφαλαίου αυτού, είναι σκόπιμο να αναφέρουμε τις κατηγορίες σημαντικότητας των επιστημονικών ευρημάτων. Η *στατιστική σημαντικότητα* αναφέρεται στην πιθανότητα να παρατηρηθεί ένας στατιστικός δείκτης (π.χ. t-score, p-value, F-value) με τέτοια τιμή, η οποία να είναι ικανή να απορρίψει μια μηδενική υπόθεση που υποτίθεται αληθής. Από την άλλη, η *θεωρητική σημαντικότητα* αναφέρεται σε ένα εύρημα που σχετίζεται, επαληθεύει ή έχει αξία για μια θεωρία, ενώ ενδεχομένως μπορεί να οδηγήσει σε μια σειρά νέων πειραμάτων. Το εύρημα αυτό δεν σχετίζεται με την στατιστική σημαντικότητα. Τέλος, η *κλινική σημαντικότητα* αναφέρεται στην κοινωνική, εκπαιδευτική και πρακτική σπουδαιότητα ενός ευρήματος, ικανού να οδηγήσει σε διάγνωση ή ακόμη και σε θεραπεία μιας διαταραχής. Για παράδειγμα, έστω ότι ελέγχουμε αν το εμβόλιο κατά του COVID-19 προκαλεί περικαρδίτιδα. Ενδέχεται να προκύψει ανυπαρξία στατιστικής σημαντικότητας, με το εύρημα αυτό να έχει υψηλού βαθμού θεωρητική (η έρευνα γύρω από τα εν λόγω εμβόλια επωφελείται της γνώσης αυτής), κλινική (δεν προκαλείται περικαρδίτιδα με το εμβόλιο αυτό) και κοινωνική (ο κοινωνικός όχλος και φόβος μειώνεται) σημαντικότητα. Επαφίεται λοιπόν στην διακριτική ευχέρεια του ερευνητή να σχεδιάζει με τέτοιο τρόπο τα ερευνητικά ερωτήματα, ώστε τα ευρήματα που προκύπτουν ύστερα από στατιστική αξιολόγηση να έχουν υψηλή θεωρητική και κλινική σημαντικότητα.

3.5 Βιβλιογραφία κεφαλαίου

1. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods*. 2007;164(1):177–90.
2. Fisher MJ, Marshall AP. Understanding descriptive statistics. *Aust Crit care*. 2009;22(2):93–7.
3. Allua S, Thompson CB. Inferential statistics. *Air Med J*. 2009;28(4):168–71.
4. Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. 2nd ed. Cambridge: MIT Press; 2014.
5. Wilcox RR. Introduction to robust estimation and hypothesis testing. Academic press; 2011.
6. Good P. Permutation tests: a practical guide to resampling methods for testing hypotheses. Springer Science & Business Media; 2013.
7. Groppe DM, Urbach TP, Kutas M. Mass univariate analysis of event-related brain potentials/fields I: A critical tutorial review. *Psychophysiology*. 2011;48(12):1711–25.
8. Scheffe H. The analysis of variance. Vol. 72. John Wiley & Sons; 1999.
9. Salmaso L, Pesarin F. Permutation tests for complex data: theory, applications and software. John Wiley & Sons; 2010.
10. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Hum Brain Mapp*. 2002;15(1):1–25.
11. Fields EC, Kuperberg GR. Having your cake and eating it too: Flexibility and power with mass univariate statistics for ERP data. *Psychophysiology*. 2020;57(2):e13468.
12. Giannopoulos AE, Zioga I, Luft CDB, Papageorgiou P, Papageorgiou GN, Kapsali F, et al. Unravelling Brain Connectivity Patterns in Body Dysmorphic Disorder during Decision-Making on Visual illusions: A Graph Theoretical Approach. *Psychiatry Res*. 2023;115256.
13. Cohen J. Statistical power analysis. *Curr Dir Psychol Sci*. 1992;1(3):98–101.

4 Το πείραμα «Πρωταγόρας»: Εγκεφαλική ταξιδέτηση του χρόνου

Τα ανθρώπινα όντα διαθέτουν την εγγενή ικανότητα του αμφίδρομου συλλογισμού τόσο προς το παρελθόν (ανάμνηση, νοσταλγία) όσο και προς το μέλλον (προβλέψεις, φαντασιώσεις). Η ιδιότητα αυτή συνήθως αναφέρεται ως *Διανοητικό Ταξίδι στο Χρόνο* ή *Mental Time Travel* (MTT). Το MTT επιτρέπει στον ανθρώπινο εγκέφαλο να κατασκευάζει και να επεξεργάζεται νοητικά -συνειδητά ή ασυνειδητά- σκηνές του παρελθόντος ή του μέλλοντος. Οι μηχανισμοί που διέπουν το MTT παραμένουν σχετικά ανεξερεύνητοι, με λιγοστές μελέτες να έχουν προσεγγίσει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του MTT. Η ενότητα αυτή επικεντρώνεται σε δύο EEG δείκτες που σχετίζονται με την επεξεργασία των ρημάτων σε τρεις βασικούς χρόνους (αόριστος, ενεστώτας και μέλλοντας): (i) το καθυστερημένο θετικό προκλητό δυναμικό ή *Late Positive Potential* (LPP) και (ii) τις ταλαντώσεις του άλφα ρυθμού. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει ότι το LPP μεταβάλλεται με τη χρονική συνέχεια και την κατεύθυνση της σκέψης (προς το παρελθόν ή το μέλλον), ενώ οι ταλαντώσεις του άλφα ρυθμού έχουν σχετιστεί με τη χρονική οργάνωση της αντίληψης. Για το σκοπό αυτό, ζητήθηκε από τα υποκείμενα να επικεντρωθούν στην εκτέλεση δύο νοητικών λειτουργιών που εμπλέκουν τη μνήμη εργασίας, η οποία περιελάμβανε νοητική αυτοπροβολή (i) είτε από το παρελθόν στο παρόν (Past-Present ή PP), (ii) είτε από το παρόν στο μέλλον (Present-Future ή PF). Για την αξιολόγηση των υποκείμενων μηχανισμών στις δύο πειραματικές συνθήκες, η συνιστώσα LPP υπολογίστηκε στα εμπρόσθια ηλεκτρόδια EEG, ενώ οι εγκεφαλικές πηγές του ρυθμού άλφα αναλύθηκαν μέσω της λύσης του αντίστροφου προβλήματος με χρήση της τεχνικής sLORETA. Κατά την επεξεργασία ρημάτων που αφορούσαν μέλλοντα χρόνο (PF), τα πλάτη του LPP παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερα από εκείνα που αφορούσαν τον αόριστο. Αυτές οι διαφορές στο LPP σημειώθηκαν στα αριστερά πλευρικά προμετωπιαία ηλεκτρόδια, ενώ αντίθετα μοτίβα (PP>PF) παρατηρήθηκαν στα κεντρικά και δεξιά προμετωπιαία ηλεκτρόδια. Αξιοσημείωτη παρατήρηση αποτέλεσαν οι ενεργοποιήσεις των πηγών κατά το χρονικό παράθυρο του LPP, οι οποίες συνέπεσαν στο δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας (ή Default Mode Network, DMN) του εγκεφάλου τόσο στα παρελθοντικά όσο και στα μελλοντικά ρήματα. Τέλος, βρέθηκε ενισχυμένη ενεργοποίηση του άλφα ρυθμού κατά τη συνθήκη PP σε σύγκριση με εκείνη του PF, κυρίως στις κεντρικές περιοχές του εγκεφάλου που ανήκουν στο δεξί ημισφαίριο (περιοχή precentral gyrus). Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι οι δύο τύποι αυτοπροβολής, όπως αντικατοπτρίζονται από το μετωπικά κατανεμημένο LPP, μοιράζονται κοινούς εγκεφαλικούς πόρους συνθέτοντας διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου με ισορροπημένο τρόπο. Αυτή η ισορροπημένη κατανομή της εγκεφαλικής ενεργοποίησης μπορεί να υποδείξει ότι ο βιολογικός χρόνος τείνει να συμπεριφέρεται με ομοιοστατικό τρόπο.

4.1 Θεωρητικό υπόβαθρο

Το λεγόμενο νοητικό ταξίδι στο χρόνο (MTT) είναι μια σημαντική νοητική δεξιότητα που προκύπτει από την ικανότητά μας να έχουμε επίγνωση του υποκειμενικού χρόνου (subjective time). Το MTT μας δίνει τη δυνατότητα να επαναφέρουμε παρελθόντα περιστατικά ή/και να φανταστούμε πιθανά μελλοντικά γεγονότα (1).

Οι σύγχρονες συζητήσεις σχετικά με την προέλευση του MTT υπογραμμίζουν την κρίσιμη σχέση του με τη γλώσσα (2). Με άλλα λόγια, η αντίληψη, η κατεύθυνση και η ροή του χρόνου αποτυπώνεται και εκφράζεται σε κάθε γλώσσα, ανεξαρτήτως του πού η τελευταία συναντάται.

Αρκεί να σκεφτεί κανείς ότι η γλώσσα -μεταξύ άλλων- αντανakλά τη δομή της αντίληψης του χρόνου, όπως επιβεβαιώνει η ανάπτυξη των χρόνων των ρημάτων (το «X» συνέβη χθες, το «Y» συμβαίνει τώρα, το «Z» θα συμβεί αύριο). Υπό αυτή την έννοια, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η δομή του χρόνου αντανakλάται στη δομή της γραμματικής. Αυτή η θεμελιώδης σχέση έγινε πρόωρα κατανοητή από τον Έλληνα σοφιστή *Πρωταγόρα* (490 – 420 π.Χ.), ο οποίος ήταν ο πρώτος που διέκρινε τους χρόνους και τόνισε τη σημασία της κίνησης του χρόνου (3). Κατ' αρχήν, η διανοητική αναπαράσταση του χρόνου καθορίζεται συνήθως μέσω περιγραφικών όρων, όπως το «βέλος του χρόνου» ή «πέραςμα του χρόνου». Τέτοιες έννοιες αποτελούν προσπάθειες να οριστούν χρονικοί χαρακτηρισμοί παρελθόντων, παρόντων και μελλοντικών γεγονότων. Η αντίληψη του χρόνου συνδέεται επίσης με τη βαθιά διαίσθηση ότι το μέλλον είναι ασταθές (μπορεί να αλλάξει μέχρι να γίνει παρόν), ενώ το παρελθόν είναι σταθερό (συνέβη, άρα δεν αλλάζει). Με άλλα λόγια, τα γεγονότα που δεν έχουν συμβεί είναι δυνητικά μεταβλητά, σε αντίθεση με τα αμετάβλητα γεγονότα που έχουν ήδη συμβεί (4). Η κατασκευή ενός μελλοντικού γεγονότος με όλες τις «αόρατες» λεπτομέρειές του, εν γένει, απαιτεί μεγαλύτερη διανοητική προσπάθεια από την ανάκτηση ενός παρελθόντος γεγονότος. Αυτή η δομή του «σταθερού παρελθόντος», του «άμεσου παρόντος» και του «ανοιχτού μέλλοντος» είναι βαθιά ριζωμένη στη γλώσσα, τις σκέψεις και τη συμπεριφορά μας (5). Φιλοσοφικά, αυτή η έννοια αναπτύχθηκε στις αρχές του περασμένου αιώνα από τον φιλόσοφο John McTaggart κατά την θεωρία για τον χρόνο, λεγόμενη και ως *A-θεωρία* ή *Tensed Theory* (6). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, όλα τα γεγονότα χαρακτηρίζονται ως προς τις χρονικές τους προδιαγραφές («πότε συνέβη το A;»), δηλαδή ως παρελθόν, παρόν ή μέλλον (7). Αντιλαμβανόμαστε γεγονότα (στιγμιότυπα στο χρόνο) που πλησιάζουν από το μέλλον, περνούν στο παρόν και υποχωρούν στο παρελθόν (*time-moving metaphor*). Επίσης, αντιλαμβανόμαστε αντικείμενα (συμπεριλαμβανομένης της αίσθησης του εαυτού μας) να ταξιδεύουν στο χρόνο από το παρελθόν στο μέλλον (*ego-moving metaphor*) (8). Σημειώνεται, επίσης, και η άποψη της *B-θεωρίας*, σύμφωνα με την οποία αντιλαμβανόμαστε τα γεγονότα σε σχέση με άλλα γεγονότα αναφοράς (το «A» έγινε πριν ή μετά από το «B», το «Γ» συμβαίνει παράλληλα με το «Δ»).

Μελέτες συμπεριφοράς και απεικόνισης εγκεφάλου έχουν φανερώσει νοητικά χαρακτηριστικά του MTT τόσο σε ανθρώπους όσο και ζώα (9,10). Τα πειράματα που απαιτούν νοητική προβολή στο χρόνο συνήθως περιλαμβάνουν λειτουργίες μνήμης εργασίας (*Working Memory* ή *WM*). Η μνήμη εργασίας πιστεύεται ότι είναι το σύστημα που είναι υπεύθυνο για την προσωρινή αποθήκευση και διαχείριση των πληροφοριών που απαιτούνται για τη διεξαγωγή πολύπλοκων γνωστικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένου του συλλογισμού (11). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί η συνεισφορά της εγκεφαλικής περιοχής που ονομάζεται *Dorsolateral Pre-Frontal Cortex* (*DLPFC*) κατά τις διεργασίες του MTT, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην εργασιακή μνήμη της χρονικής εκτίμησης. Επίσης, άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο προμετωπιαίος, ο προκινητικός και ο πρόσθιος φλοιός, έχουν σχετιστεί με πτυχές προσοχής και εργασιακής μνήμης όταν το άτομο υπόκεινται σε διεργασίες αντίληψης του χρόνου (12,13).

Άλλες έρευνες προτείνουν ότι το καθυστερημένο θετικό προκλητό δυναμικό ή *Late Positive Potential* (*LPP*) των εγκεφαλικών προκλητών δυναμικών (*ERPs*) μπορεί να αντανakλά την επιτυχή λήψη αποφάσεων σχετικά με την εκτίμηση του χρόνου, ως αποτέλεσμα της νευρωνικής δραστηριότητας του προμετωπιαίου λοβού (*PFC*) (14–16). Πρόσφατα, επιπλέον ευρήματα έδειξαν ότι το πλάτος του *LPP* διακυμαίνεται με τη δυσκολία της χρονικής διάκρισης της συνέχειας (17). Χρησιμοποιώντας τον όρο χρονική συνέχεια, αναφερόμαστε στην συνειδητή ροή των στιγμών ή, με άλλα λόγια, την «πτυχή της συνειδητής αντίληψης με την οποία οι στιγμές μεταφέρονται από τη μία στην άλλη» (17). Όσον αφορά την εγκεφαλική προέλευση του *LPP*, τα πλάτη των *LPPs* μπορεί να αντικατοπτρίζουν τόσο την προμετωπιαία δραστηριότητα οφειλόμενη σε ερεθίσματα που απαιτούν συγκράτηση της προσοχής, όσο και τις νοητικές απαιτήσεις της μνήμης εργασίας (18). Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι οι άλφα ταλαντώσεις του εγκεφάλου μπορεί να αντικατοπτρίζουν τον χρονικό συντονισμό της

αλληλουχίας των σχετικών νευρωνικών αναπαραστάσεων. Οι υποκείμενες ρυθμικές νευρωνικές ταλαντώσεις λειτουργούν ως ένας «θυρωρός» της προσοχής, δίνοντας προτεραιότητα σε ορισμένα ερεθίσματα να αποθηκεύονται στην μνήμη εργασίας και επιτρέποντας τη βέλτιστη αναλογία σήματος προς θόρυβο. Με αυτόν τον τρόπο, αποφεύγεται ή μειώνεται πιθανή απόσπαση της προσοχής από άλλα αισθητηριακά ερεθίσματα. Σε αυτό το πλαίσιο, ένα σημαντικό σύνολο ευρημάτων έχει επισημάνει τη σχέση μεταξύ της φάσης άλφα και του χρόνου αντίληψης. Συγκεκριμένα, μπορεί να υπάρχει διακριτός ρόλος για την άλφα ταλαντωτική δραστηριότητα στον προσδιορισμό της χρονικής ανάλυσης (19). Συγκεκριμένα, στην μελέτη (20) αποδείχτηκε ότι οι ταλαντώσεις άλφα του EEG παρέχουν ένα ιεραρχικό πλαίσιο για τη χρονική οργάνωση της αντίληψης.

4.2 Κίνητρα και Στόχοι

Βασισμένοι στο ανωτέρω θεωρητικό υπόβαθρο, στη συγκεκριμένη μελέτη προσπαθήσαμε να ενσωματώσουμε δύο βασικές ερευνητικές κατευθύνσεις: (i) τις εγκεφαλικές αποκρίσεις του LPP και (ii) τις άλφα ταλαντώσεις του EEG που προκαλούνται από δύο διαφορετικές μορφές αυτοπροβολής στο χρόνο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αυτοπροβολή (self-projection) αναφέρεται στη νοητική ικανότητα να μετατοπίζουμε την οπτική μας από το άμεσο παρόν σε εναλλακτικές προοπτικές του παρελθόντος ή του μέλλοντος ενός συγκεκριμένου γεγονότος. Σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν τριάδες ρηματικών χρόνων (παρελθόν/Αόριστος, παρόν/Ενεστώτας, μέλλον/Μέλλοντας) για να εξεταστεί η αυτοπροβολή των υποκειμένων στο χρόνο, πυροδοτώντας την αντιληπτική μετατόπιση από τον ενεστώτα ενός ρήματος προς τους εναλλακτικούς χρόνους του παρελθόντος ή του μέλλοντος. Με την ανάλυση των προκλητών LPPs, αξιολογήσαμε τη μετωπική (ή πρόσθια) ενεργοποίηση του εγκεφάλου που προκαλείται κατά την επεξεργασία των ρημάτων συγκεκριμένου χρόνου (με βάση τη «θεωρία Α» του McTaggart). Συγκεκριμένα, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να προβάλουν τον εαυτό τους είτε από το παρελθόν στο παρόν (Past-Present ή PP) (δηλαδή «από το κοντινό παρελθόν στο παρόν»), είτε από το παρόν στο μέλλον (Present-Future ή PF) (δηλαδή «από το παρόν στο εγγύς μέλλον»). Οι φράσεις σε παρένθεση δανείστηκαν από την ορολογία του McTaggart (6), οποίος ονόμασε τα 2 είδη αυτοπροβολής «σύνορα παρόντος και παρελθόντος ή μέλλοντος» (PP ή PF), αντίστοιχα.

Τα επιφανειακά προκλητά δυναμικά LPP υποβλήθηκαν σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας την τυποποιημένη τεχνική ηλεκτρομαγνητικής τομογραφίας χαμηλής ανάλυσης (standardized low-resolution electromagnetic tomography ή sLORETA) (21). Με την μέθοδο αυτή, εκτιμήθηκε η φλοιώδης κατανομή των ηλεκτρικών πηγών των ERPs, επιτρέποντας την διαφοροποίηση των εγκεφαλικών πόρων (σε επίπεδο πηγών) μεταξύ των δύο πειραματικών εργασιών (PP έναντι PF). Μια προηγούμενη ανάλυση των ίδιων δεδομένων ακολούθησε την επίλυση ενός αντιστρόφου προβλήματος (από τα επιφανειακά δυναμικά στις εγκεφαλικές πηγές) για να προσδιορίσει έναν μετασχηματισμό κοντινού-μακρινού πεδίου που προκαλείται από τις πηγές του EEG (22). Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η συνολική ισχύς που εκπέμπεται από ένα υποκείμενο είναι μεγαλύτερη κατά την αυτοπροβολή στο μέλλον (PF), συγκρινόμενη με την αυτοπροβολή στο παρελθόν (PP). Τα ευρήματα αυτά ερμηνεύθηκαν σε σχέση με τη βιολογική επίδραση του δεύτερου νόμου της θερμοδυναμικής, προτείνοντας ότι η αυτοπροβολή στο μέλλον συνάδει με αυξημένη τυχαιότητα/εντροπία και, επομένως, απαιτεί αυξημένο εγκεφαλικό φορτίο (23).

Με βάση τα παραπάνω, διατυπώθηκαν διάφορες υποθέσεις για την εν λόγω μελέτη. Πρώτον, υποθέσαμε ότι τα πρόσθια προκλητά δυναμικά LPP μπορούν να φανερώσουν διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο πειραματικών συνθηκών, δεδομένου του ρόλου του εγκεφαλικού δικτύου PFC. Καθώς η εκτίμηση χρόνου εμπλέκει την ικανότητα MTT και την μνήμη

εργασίας, υποθέσαμε ότι το δίκτυο PFC θα εμπλέκεται στην επεξεργασία ρημάτων συγκεκριμένου χρόνου. Δεύτερον, με βάση την βιολογική ερμηνεία του δεύτερου νόμου της θερμοδυναμικής - και το γεγονός ότι η σκέψη για το μέλλον περιλαμβάνει μια διαδικασία ενεργητικής κατασκευής άγνωστων γεγονότων - υποθέσαμε ότι η εγκεφαλική εντροπία, όπως αποτυπώνεται από τις νευρωνικές ενεργοποιήσεις sLORETA, θα είναι αυξημένη κατά τη συνθήκη PF. Τρίτον, λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο των άλφα εγκεφαλικών ρυθμών σχετικά με τη εγκεφαλική χρονική εκτίμηση, υποθέσαμε ότι η ταλαντωτική δραστηριότητα άλφα θα φανερώσει συμπληρωματικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν την αυτοπροβολή τόσο στο παρελθόν όσο και στο μέλλον.

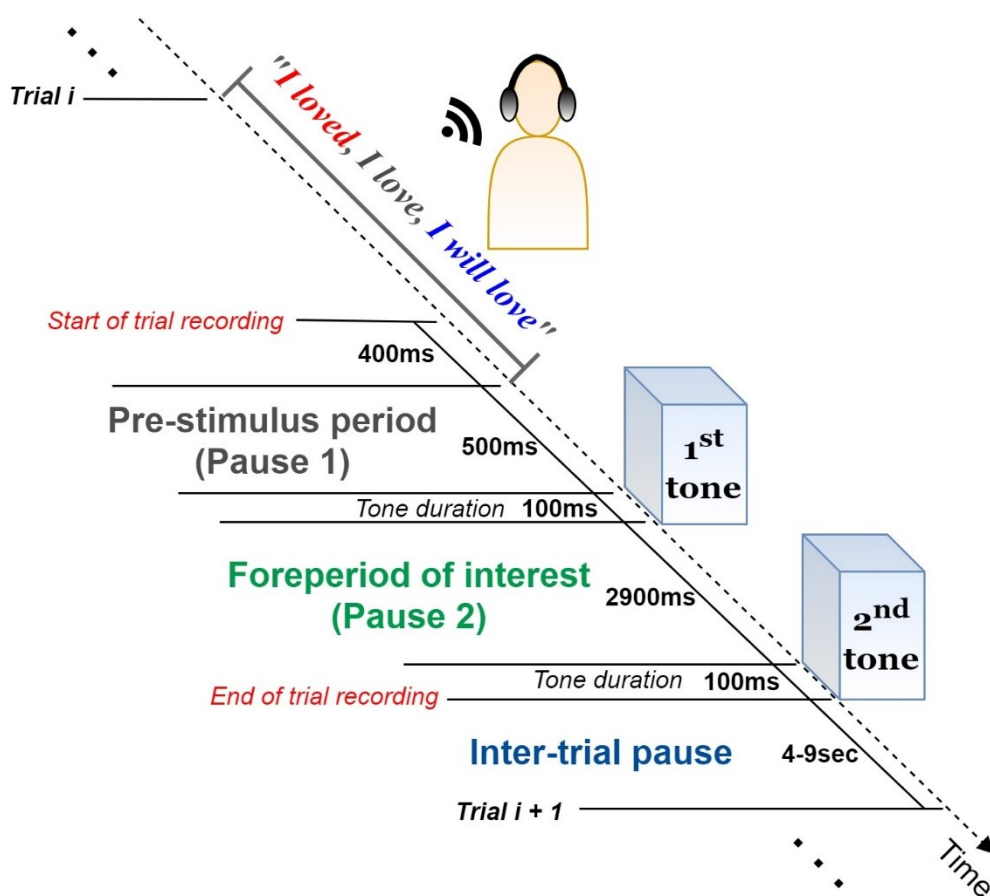
4.3 Περιγραφή του πειράματος

4.3.1 Πειραματικός πληθυσμός και μετρήσεις

Τριάντα εννέα υγιείς ενήλικες (μέση ηλικία: 25.3 ± 2.8 ετών, 15 άνδρες, 35 δεξιόχειρες, μορφωτικό επίπεδο: 16.9 ± 0.9 χρόνια) συμμετείχαν στο πείραμα. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν εθελοντές χωρίς ιστορικό ψυχικής ασθένειας ή εγκεφαλικής νόσου. Όλοι έδωσαν γραπτή συγκατάθεση, αφού ενημερώθηκαν εκτενώς για τη διαδικασία. Κριτήρια ένταξης για όλους τους συμμετέχοντες ήταν η απουσία ιατρικών, νευρολογικών, ψυχολογικών προβλημάτων και οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής. Πριν ξεκινήσει η καταγραφή, κάθε συμμετέχων εκπαιδεύτηκε με 3 δοκιμές για να εξοικειωθεί με το πειραματικό υλικό. Οι συμμετέχοντες δεν είχαν προηγούμενη εμπειρία σχετικά με τους στόχους της μελέτης. Το πείραμα «Πρωταγόρας» (24,25) που περιγράφεται παρακάτω πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τον «Κώδικα Δεοντολογίας της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης» (Διακήρυξη του Ελσίνκι) για πειράματα με ανθρώπους.

Η πειραματική διαδικασία περιελάμβανε δύο τόνους (two-tone paradigm). Οι συμμετέχοντες κάθισαν σε μια άνετη καρέκλα και έλαβαν οδηγίες σχετικά με τα ερεθίσματα: σε κάθε δοκιμή ακούγονται δύο διαδοχικοί τόνοι («beer») μέσω ακουστικών. Πριν από την έναρξη του πρώτου τόνου, ο συμμετέχων ακούει μια τριάδα ρημάτων με επίπεδο έντασης ομιλίας 65 dB. Το τριάδα ρημάτων αναφέρεται στο ίδιο ρήμα σε τρεις χρόνους: Αόριστο, Ενεστώτα, Μέλλοντα. Για παράδειγμα, για το ρήμα «αγαπώ», ακούγεται η τριάδα «αγάπησα, αγαπώ, θα αγαπήσω».

Κατά την ενδιάμεση περίοδο μεταξύ των δύο τόνων, το υποκείμενο συγκεντρώνεται είτε στον Αόριστο είτε στον Μέλλοντα της τριάδας, ανάλογα με τη συχνότητα του πρώτου τόνου. Εάν η συχνότητα του πρώτου τόνου είναι 3kHz, ο στόχος συγκέντρωσης είναι ο Αόριστος, ενώ εάν η συχνότητα του τόνου είναι 500Hz, ο στόχος συγκέντρωσης είναι ο Μέλλοντας. Η καταγραφή της κάθε δοκιμής ολοκληρώνεται όταν ενεργοποιηθεί ο δεύτερος τόνος. Πριν ξεκινήσει η επόμενη καταγραφή, το υποκείμενο πρέπει να δηλώσει τον βαθμό συγκέντρωσής του στον ζητούμενο χρόνο του ρήματος (από 0% που αντιστοιχεί σε μηδενική συγκέντρωση, έως 100% που αντιστοιχεί σε τέλεια συγκέντρωση). Και οι δύο τόνοι είχαν διάρκεια 100ms, ίδιες συχνότητες (και οι δύο στα 3kHz ή και οι δύο στα 500Hz) και διαχωρίστηκαν με ένα διάστημα (inter-stimulus interval ή ISI) 3 δευτερολέπτων. Τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των δοκιμών κυμαίνονταν από 4 έως 9 δευτερόλεπτα, αφήνοντας ένα διάστημα για ξεκούραση των συμμετεχόντων. Η δομή της καταγραφής για μία δοκιμή παρουσιάζεται γραφικά στο Σχήμα 1. Η περίοδος μεταξύ των δύο τόνων (foreperiod) θεωρείται απαραίτητη για να προκληθούν παράγοντες EEG και ERP που αποκαλύπτουν τον τρόπο επεξεργασίας των πληροφοριών, επηρεάζοντας την προετοιμασία απόκρισης. Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες φέρουν πληροφορία σχετικά με τη χρονική σειρά επεξεργασίας των πληροφοριών και την εγκεφαλική απόκριση του ατόμου στα ζητούμενα του πειράματος.



Σχήμα 1. Δομή καταγραφής για μια δοκιμή. (α) Το υποκείμενο ακούει προσεκτικά την τριάδα ρημάτων μέσω ακουστικών. (β) Η δραστηριότητα του EEG καταγράφεται για μια χρονική περίοδο 900 ms πριν από τη διέγερση του πρώτου ερεθίσματος στόχου (S1). (γ) Ανάλογα με τη συχνότητα του S1, ζητείται από το υποκείμενο να συγκεντρωθεί είτε στον Αόριστο (αν το S1 είναι στα 3 kHz) είτε στον Μέλλοντα χρόνο του ρήματος (αν το S1 είναι στα 500 Hz). Η δραστηριότητα EEG καταγράφεται για μια χρονική περίοδο 2900 ms μέχρι τη διέγερση του δεύτερου ερεθίσματος (S2). (δ) Κατά τη διάρκεια της παύσης μεταξύ των δοκιμών (4-9 δευτερόλεπτα), το υποκείμενο δηλώνει το βαθμό συγκέντρωσής του (%) στο συγκεκριμένο ρήμα και χρόνο.

Η παραπάνω δομή καταγραφών επαναλαμβάνεται 210 φορές κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας (105 διαφορετικά ρήματα × 2 διαφορετικοί χρόνοι στόχου). Η ίδια ρηματική τριάδα παρουσιάζεται δύο φορές κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας: μία για τη συγκέντρωση στο παρελθόν και μία για τη συγκέντρωση στο μέλλον. Επομένως, κάθε συμμετέχων ελέγχεται για συνολικά 210 δοκιμές, υπό δύο πειραματικές συνθήκες: 105 δοκιμές που στοχεύουν τον παρελθόντα χρόνο και 105 που στοχεύουν στο μέλλοντα χρόνο. Για να αποφευχθεί η εξοικείωση και η προβλεψιμότητα των πειραματικών συνθηκών, η σειρά παρουσίασης των ρημάτων ήταν ψευδοτυχαία μεταξύ των συμμετεχόντων. Για να μειωθεί η κούραση κατά τη συνεδρία, το διάστημα μεταξύ των δοκιμών (4 έως 9 δευτερόλεπτα) επιλέγεται χειροκίνητα από τα υποκείμενα.

4.3.2 Καταγραφή Ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων

Οι καταγραφές ΗΕΓ πραγματοποιήθηκαν σε κλωβό Faraday για να ελαχιστοποιηθούν οι παρεμβολές από εξωτερικά ηλεκτρομαγνητικά πεδία. Χρησιμοποιήθηκε ένα Δίκτυο Σταθεροποίησης Αντίστασης Γραμμής (Line Impedance Stabilization Network ή LISN) για την

εξάλειψη ανεπιθύμητων εκπομπών. Η καταγραφόμενη εγκεφαλική δραστηριότητα ψηφιοποιήθηκε σε συχνότητα δειγματοληψίας 1 kHz (περίοδος δειγματοληψίας 1 ms) από 30 επιφανειακά ενεργά ηλεκτρόδια (FP1, F3, P3, O1, F7, T3, T5, AFz, Fz, FCz, CP3, FC3, TP7, FPz, FT7, Oz, FT8, FP2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, T6, Cz, Pz, CPz, CP4, FC4) τοποθετημένα σε ελαστική κάσκα, σύμφωνα με το Διεθνές 10-20 Σύστημα. Για την ανίχνευση κινήσεων των ματιών/βλεφαρίδων, χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον δύο ηλεκτροφθαλμογραφικά ηλεκτρόδια: ένα για οριζόντιες (horizontal electrooculography HEOGs) και ένα για κάθετες (vertical electrooculography VEOGs) κινήσεις. Το ηλεκτρόδιο VEOG τοποθετήθηκε πάνω από το δεξί μάτι, ενώ το ηλεκτρόδιο HEOG τοποθετήθηκε δίπλα από το αριστερό μάτι. Η σύνθετη αντίσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων διατηρήθηκε κάτω από 5kΩ. Τα εγκεφαλικά σήματα ενισχύθηκαν (κέρδος 47 dB) από έναν ενισχυτή Braintronics DIFF/ISO-1032 πριν από την είσοδο σε αναλογικό/ψηφιακό (DAQ) μετατροπέα 32 bit (NI SCB-68), ο οποίος έχει έξοδο GPIB. Το ψηφιοποιημένο σήμα περιλάμβανε μια είσοδο για την κάρτα National Instruments PCI-6255 DAQ (16 bit ADC) μέσω δύο ακροδεκτών National Instruments CB-68LP. Ο υπολογιστής με την κάρτα DAQ εκτελεί ένα πρόγραμμα LabView για την εγγραφή των σημάτων, το οποίο μπορεί να παρακολουθείται από μια γραφική αναπαράσταση στην οθόνη. Η δραστηριότητα EEG εκφράστηκε με αναφορά στους λοβούς του αυτιού, ενώ το ηλεκτρόδιο γείωσης τοποθετήθηκε στον αριστερό μαστοειδές.

4.4 Ανάλυση δεδομένων

4.4.1 Προεπεξεργασία δεδομένων

Τα δεδομένα όλων των υποκειμένων υποβλήθηκαν σε προεπεξεργασία χρησιμοποιώντας το εξειδικευμένο λογισμικό EEGLAB και τις σχετικές του συναρτήσεις αποθορυβοποίησης (26). Πρώτον, τα ΗΕΓ υποβλήθηκαν σε υποδειγματοληψία από τα 1000Hz στα 250Hz, με σκοπό να συμπιεστεί το μέγεθος των δεδομένων και να κατασταλούν περιττές πληροφορίες υψηλής συχνότητας κατά την μετέπειτα Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (ICA). Στη συνέχεια, τα δεδομένα φιλτραρίστηκαν με φίλτρο διέλευσης ζώνης 0.1-45Hz (χρησιμοποιώντας το προεπιλεγμένο φίλτρο FIR του EEGLAB) για να μειωθεί η επιρροή των διακυμάνσεων πριν το ερέθισμα (baseline drifts) και να αγνοηθεί ο θόρυβος γραμμής στα 50Hz. Χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση "clean_rawdata", ένα πρόσθετο εργαλείο του EEGLAB για την ανίχνευση θορυβωδών καναλιών (βλ. εγχειρίδιο του EEGLAB), εξαιρέθηκαν τα ηλεκτρόδια που έδειχναν μη φυσιολογική δραστηριότητα (δεν εξαιρέθηκαν περισσότερα από τρία κανάλια ανά συμμετέχοντα). Στη συνέχεια, η δραστηριότητα των εξαιρεμένων ηλεκτροδίων αντικαταστάθηκε με παρεμβολή (interpolation) των γειτονικών τους καναλιών. Η δραστηριότητα κάθε ηλεκτροδίου αναφέρθηκε εκ νέου στον κοινό μέσο όρο όλων των καναλιών. Τα μετωπιαία ηλεκτρόδια FP1, FP2 και FPz δεν θεωρήθηκαν αξιόπιστα λόγω της θορυβώδους δραστηριότητάς τους (αντικαταστάθηκαν με παρεμβολή σε 28 υποκείμενα).

Για να εξαλειφθεί η συνεισφορά των μη εγκεφαλικών συνιστωσών, και ιδιαίτερα τα δυναμικά που οφείλονται σε οριζόντιες (saccades) και κάθετες (eye-blinks) κινήσεις ματιών, τα προκύπτοντα δεδομένα ΗΕΓ αποσυντέθηκαν σε ανεξάρτητες συνιστώσες μέσω του αλγόριθμου ICA. Με την μέθοδο αυτή, προέκυψαν οι χρονοσειρές των ανεξάρτητων συνιστωσών (independent components ή ICs). Επιπλέον, το εργαλείο SASICA (παρέχεται από τα πρόσθετα εργαλεία του EEGLAB) χρησιμοποιήθηκε για να καθοδηγήσει την επιλογή των μη εγκεφαλικών στοιχείων (27). Χρησιμοποιώντας το SASICA, παρέχονται ετικέτες («Αποδοχή» ή «Απόρριψη») για όλες τις ανεξάρτητες συνιστώσες. Η αφαίρεση θορυβωδών συνιστωσών (artifacts) πραγματοποιήθηκε με ημιαυτόματο τρόπο, λαμβάνοντας υπόψη τα παρακάτω: (i) παρατήρηση

της δραστηριότητας όλων των ICs τόσο στο χρόνο όσο και στο φάσμα, (ii) προτροπές του εργαλείου SASICA. Η παραμετροποίηση του SASISA έγινε ως εξής:

- “Autocorrelation” (Threshold (r) = auto; Lag = 20ms),
- “Focal components” (Threshold (z) = auto),
- “Correlation with VEOG/HEOG” (threshold (r) = 0.2),
- Συμπληρωματικές μέθοδοι αξιολόγησης: “ADJUST” και “FASTER”

Τέλος, τα δεδομένα που προέκυψαν μετά την αποθρομβοποίηση ICA ανακατασκευάστηκαν από τα εναπομείναντα ICs (non-artifactual ICs) με χρήση του αντίστροφου μετασχηματισμού με τον πίνακα ανάμιξης. Πριν από την περαιτέρω επεξεργασία, τα συνεχή δεδομένα τμηματοποιήθηκαν σε εποχές των 2.5 δευτερολέπτων (-0.5s έως +2s), με τη χρονική στιγμή 0 να αντιστοιχεί στην έναρξη του πρώτου τόνου. Από κάθε χρονική στιγμή της δραστηριότητας καθεμιάς εποχής αφαιρέθηκε ο χρονικός μέσος όρος των 200 ms πριν από τον πρώτο τόνο (baseline correction).

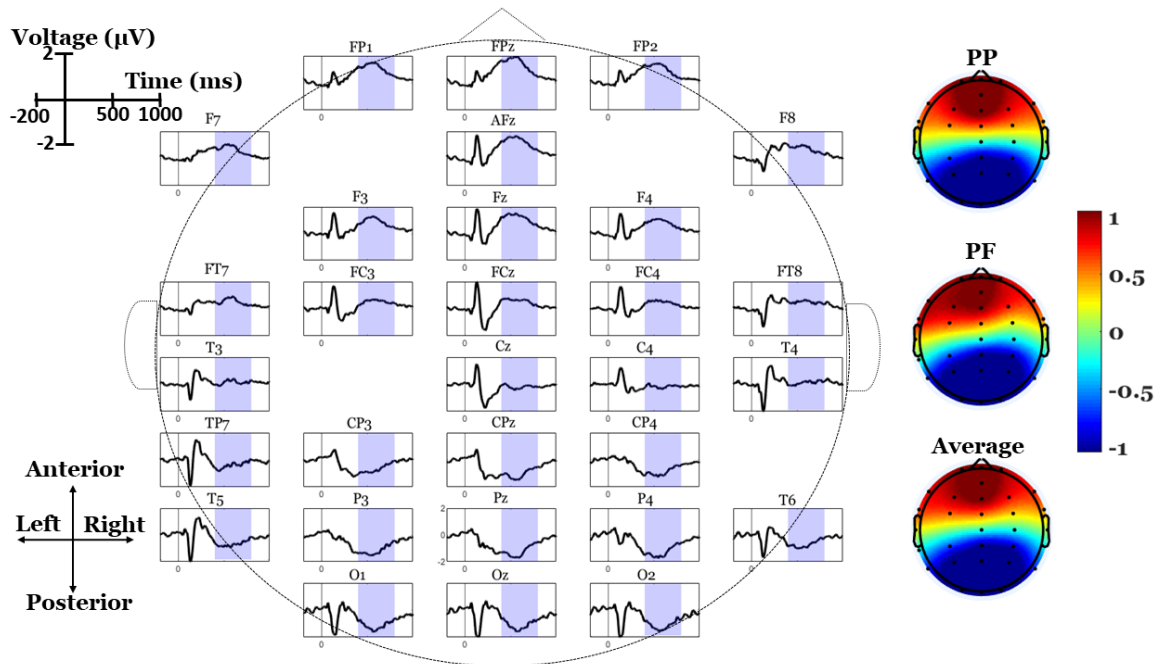
Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι δοκιμές στις οποίες τα υποκείμενα δήλωσαν μηδενικό βαθμό συγκέντρωσης (0%) εξαιρέθηκαν από τις επόμενες αναλύσεις. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στον τελικό αριθμό των δοκιμών μεταξύ των συμμετεχόντων (ο μέγιστος αριθμός δοκιμών μηδενικής συγκέντρωσης ανά άτομο ήταν 3).

4.4.2 Προκλητά Δυναμικά

Οι κυματομορφές ERP εξήχθησαν με τεχνικές μέσου όρου, λαμβάνοντας την μέση τιμή (σημείο-προς-σημείο) μεταξύ των δοκιμών συνθήκης PP και, ξεχωριστά, των δοκιμών συνθήκης PF (συνολικά προέκυψαν 2 σήματα ERP ανά άτομο). Υπολογίζοντας στη συνέχεια τη μέση χρονοσειρά μεταξύ όλων των υποκειμένων (σε κάθε κανάλι ξεχωριστά), μπορέσαμε να διακρίνουμε την ύπαρξη των δυναμικών LPP στα πρόσθια ηλεκτρόδια για χρονικές στιγμές μεγαλύτερες των 400ms. Με βάση την χωροχρονική επιθεώρηση των κυματομορφών του Σχήματος 2, παρατηρήθηκε μια χρονικά επιμηκυμένη (από 400ms έως 800ms) θετική απόκριση (θετικά πλάτη των ERPs με κορύφωση εντός 500-600 ms) στα πρόσθια ηλεκτρόδια και στις δύο συνθήκες. Για να μειώσουμε τη χωρική διάσταση της ανάλυσης (δηλ. τον αριθμό των ηλεκτροδίων), αναλύσαμε τρεις πρόσθιες περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interests ή ROIs):

- Αριστερές κεντρο-μετωπιαίες θέσεις (left frontocentral ή LFC; Κανάλια F7, FT7, F3, FC3),
- Δεξιές κεντρο-μετωπιαίες θέσεις (right frontocentral ή RFC; Κανάλια F8, FT8, F4, FC4)
- Μεσαίες κεντρο-μετωπιαίες θέσεις (midline frontocentral ή MFC; Κανάλια AFz, Fz, FCz).

Καθεμιά περιοχή ενδιαφέροντος ROI αντιπροσωπεύτηκε από τη μέση κυματομορφή ERP μεταξύ των ηλεκτροδίων που εμπεριείχε, ελαχιστοποιώντας έτσι τον απαιτούμενο αριθμό στατιστικών συγκρίσεων ανά περιοχή (28). Η επιλογή περιοχών ενδιαφέροντος ROI προτιμήθηκε έναντι της ανάλυσης καθενός μεμονωμένου ηλεκτροδίου με σκοπό τόσο να μειωθεί ο αριθμός των στατιστικών συγκρίσεων, όσο και να εξαιρεθούν τα θορυβώδη κανάλια FPz, FP1 και FP2. Επίσης, ο διαχωρισμός δεξιάς, μεσαίας και αριστερής περιοχής μας επέτρεψε να εξετάσουμε τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου ξεχωριστά, εστιάζοντας μόνο στα ηλεκτρόδια όπου τα πλάτη του LPP είναι θετικά και μέγιστα. Η συνιστώσα LPP αναλύθηκε για κάθε ERP καθενός υποκειμένου στο χρονικό παράθυρο των 400-800ms μετά τον πρώτο τόνο. Δεδομένης της ευρωστίας και του υψηλού λόγου σήματος προς θόρυβο των μετρήσεων που παρέχουν οι μέσοι όροι, έναντι ανιχνεύσεων κορυφής (28), τα πλάτη LPP καθενός υποκειμένου εξήχθησαν ως οι μέσες χρονικές τιμές εντός του παραθύρου 400-800ms.



Σχήμα 2. Μέσος όρος κυμάτων ERP μεταξύ όλων των υποκειμένων και συνθηκών ανά ηλεκτρόδιο (Grand-averaged ERPs). Οι χρονικές περιοχές με μπλε σκίαση υποδεικνύουν το παράθυρο του LPP (400-800ms). Δεξιά, απεικονίζεται η μέση τοπογραφική κατανομή (με χρωματική διαβάθμιση) του πλάτους του LPP για τις 2 συνθήκες, καθώς και τον μέσο όρο τους.

4.4.3 Εκτίμηση πηγών προκλητού δυναμικού με sLORETA

Οι κυματομορφές ERP αναλύθηκαν περαιτέρω χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο εκτίμησης πηγών και το εξειδικευμένο λογισμικό sLORETA. Γενικά, ο αλγόριθμος επίλυσης αντίστροφου προβλήματος sLORETA έχει καθιερωθεί ως αξιόπιστος εκτιμητής υποφλοιωδών πηγών (subcortical sources), παρέχοντας μια χρήσιμη προσέγγιση για την ανάλυση διαφορετικών χρονικών τμημάτων των ERP. Ο χώρος λύσης του sLORETA ανιχνεύει την ενεργοποίηση 6.239 πηγών (κύβοι στοιχειώδους όγκου ή voxels) εντός του φλοιού (cortical grey matter) με χωρική ανάλυση 5x5x5 mm. Ο εντοπισμός των πηγών βασίζεται σε τυποποιημένες τιμές για την εκτίμηση της πυκνότητας ρεύματος (current density) σε κάθε voxel. Η υλοποίηση χρησιμοποιεί ένα τριεπίπεδο μοντέλο σφαιρικής κεφαλής (3-shell spherical head model), με την κεφαλή να διαχωρίζεται με βάση έναν ανατομικό άτλαντα εγκεφάλου. Το sLORETA επιτρέπει τον υπολογισμό στατιστικών απεικονίσεων (χρωματισμών των voxels με μεγάλη ενεργοποίηση) παίρνοντας ως είσοδο τις κυματομορφές ERP και υποδεικνύοντας τις εγκεφαλικές τοποθεσίες των υποκειμένων πηγών με σχετικά χαμηλό σφάλμα (21).

Στη μελέτη αυτή, αρχικά, οι συντεταγμένες των 30 ηλεκτροδίων τοποθετήθηκαν στην σφαιρική επιφάνεια της κεφαλής χρησιμοποιώντας το σύστημα συντεταγμένων Talairach, σύμφωνα με τη χωρική συσχέτιση μεταξύ των ανατομικών σημείων του εγκεφάλου και των σημείων επί του τριχωτού της κεφαλής. Αυτές οι συντεταγμένες Talairach χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για τον υπολογισμό του πίνακα μετασχηματισμού sLORETA, με βάση τον οποίο θα εκτιμηθούν 6239 ενεργοποιήσεις πηγών από 30 επιφανειακά δυναμικά. Χρησιμοποιώντας τη μήτρα μετασχηματισμού, τα 30 ERP σήματα καθενός υποκειμένου μετασχηματίστηκαν σε 6239 sLORETA χρονοσειρές ενεργοποίησης. Κάθε σήμα ενεργοποίησης αποτελείται τρισδιάστατα διανύσματα ($J_x(t), J_y(t), J_z(t)$) της πυκνότητας ρεύματος μιας εγκεφαλικής πηγής (voxel). Τέλος, ο εντοπισμός των πηγών του LPP υπολογίστηκε ως η μέση ενεργοποίηση sLORETA στο αντίστοιχο χρονικό παράθυρο (μέσες χρονικές τιμές εντός του παραθύρου 400-800 ms).

4.4.4 Εντοπισμός πηγών σε συγκεκριμένη συχνοτική ζώνη

Πέρα από τον εντοπισμό πηγών στο πεδίο του χρόνου, το sLORETA χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση πηγών σε συγκεκριμένες συχνοτικές ζώνες: δέλτα (1-4Hz), θήτα (4-7Hz), άλφα (8-13Hz), βήτα-1 (16-24Hz) και βήτα-2 (25-30Hz). Για το σκοπό αυτό, από τις κυματομορφές ERP, το sLORETA χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του πίνακα διαφασματικής πυκνότητας (cross-spectral density matrix), παρέχοντας εκτιμήσεις για την ισχύ των ταλαντώσεων στο παράθυρο του LPP. Ο πίνακα διαφασματικής πυκνότητας μετατράπηκε από το πεδίο του τριχωτή της κεφαλής στο πεδίο των 6.239 πηγών, εκφράζοντας τις ενεργοποιήσεις καθενός voxel στις 5 συγκεκριμένες συχνοτικές ζώνες.

4.4.5 Στατιστική Ανάλυση

Για την ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των πλατών LPP (σε επίπεδο επιφανειακών δυναμικών) ανάμεσα στις 2 πειραματικές συνθήκες, πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι ανάλυσης διασποράς (repeated-measures ANOVA). Οι παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στην ANOVA η *συνθήκη* (Condition: PP, PF) και η *περιοχή ενδιαφέροντος* (ROI: LFC, RFC, MFC). Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων (interaction effects Condition×ROI) εξετάστηκαν με σύγκριση των συνθηκών PP και PF σε κάθε ROI χρησιμοποιώντας ελέγχους *paired t-tests*. Για να ελαχιστοποιηθούν στατιστικά σφάλματα λόγω πολλαπλών στατιστικών συγκρίσεων, όλοι οι έλεγχοι (post-hoc) διορθώθηκαν με την τεχνική Bonferroni, αναζητώντας p -values $p = 0.05/3 = 0.0167$.

Σε επίπεδο πηγών του LPP, το λογισμικό sLORETA χρησιμοποιήθηκε επίσης για να χαρτογραφήσει στατιστικά και τρισδιάστατα τις διαφορές κατανομής μεταξύ των 2 συνθηκών, χρησιμοποιώντας μια μη παραμετρική προσέγγιση (29). Αρχικά, οι ενεργοποιήσεις LPP κάθε συνθήκης συγκρίνεται με τη γραμμή βάσης (-200-0ms σε σχέση με την εμφάνιση του πρώτου τόνου), αναζητώντας εκείνα τα voxels που υπερβαίνουν (σε ενεργοποίηση κατά το παράθυρο του LPP) τη μέση τιμή της γραμμής βάσης κατά τουλάχιστον 3 τυπικές αποκλίσεις. Αυτό πραγματοποιήθηκε αντικαθιστώντας κάθε τιμή της γραμμής βάσης με $Baseline_mean + 3 \times Baseline_STD$ (όπου STD δηλώνει την τυπική απόκλιση), και στη συνέχεια σύγκριση των ενεργοποιήσεων LPP έναντι της (τροποποιημένης) γραμμής βάσης. Με αυτή τη τεχνική, ανιχνεύθηκαν οι εξέχουσες πηγές του LPP, οι οποίες δείχνουν σημαντικά μεγαλύτερη ενεργοποίηση σε σχέση με την περίοδο ηρεμίας (προ ερεθίσματος ή background activations). Στη συνέχεια, οι ενεργοποιήσεις LPP συγκρίθηκαν μεταξύ των συνθηκών PP και PF, με σκοπό να εντοπιστούν τα voxels με μεγαλύτερη ενεργοποίηση στη συνθήκη PP έναντι PF, ή αντίστροφα.

Όσον αφορά τις συγκρίσεις πηγών ανά συχνοτική ζώνη, πραγματοποιήσαμε μόνο συγκρίσεις μεταξύ των 2 συνθηκών, θεωρώντας τις ενεργοποιήσεις LPP ως εξαρτημένη μεταβλητή. Όλα τα στατιστικά κατώφλια ορίστηκαν στην τιμή κατωφλίου $t_{critical}$ που αντιστοιχεί σε $p = 0.05$, ύστερα από κατασκευή της εμπειρικής κατανομής διαφοράς από 5.000 αντιμεταθέσεις μεταξύ των συνθηκών (29). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται γραφικά στη μορφή εγκεφαλικών χαρτών, στους οποίους τα voxels που δείχνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές (με $|t| > t_{critical}$) μεταξύ των συνθηκών χρωματίζονται καταλλήλως (μπλε: PF>PP, κόκκινο: PP>PF).

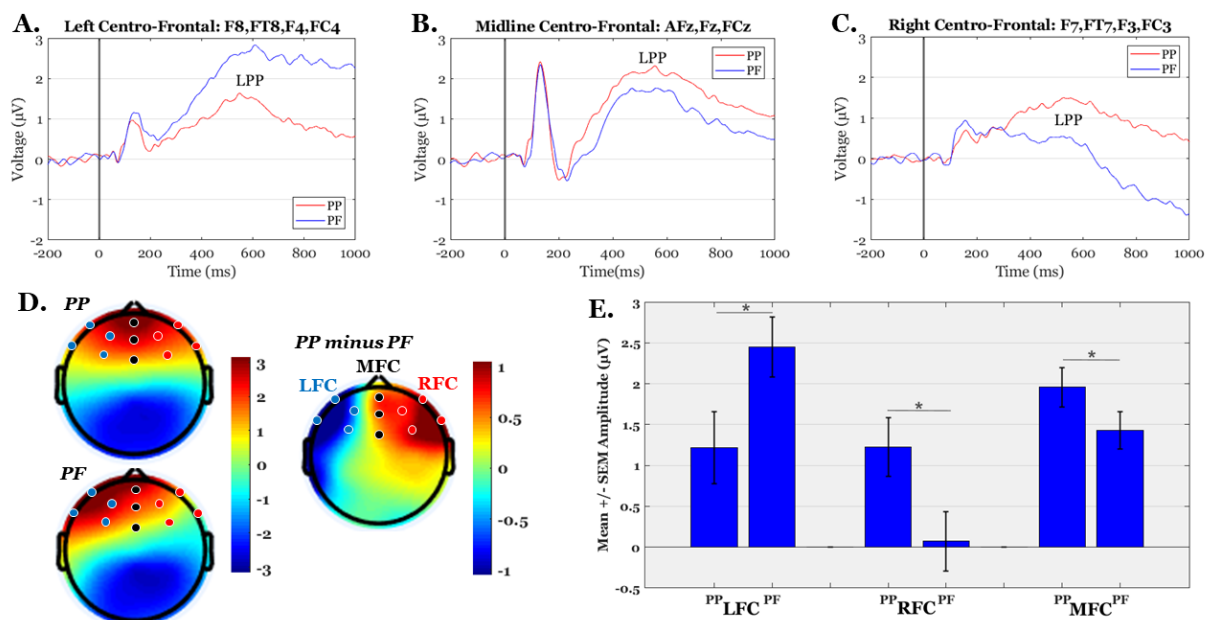
4.5 Αποτελέσματα

4.5.1 Διαφορές στα ποσοστά συγκέντρωσης

Στο τέλος κάθε δοκιμής, οι συμμετέχοντες δήλωσαν τον βαθμό συγκέντρωσής τους στο ζητούμενο στόχο (βαθμός συγκέντρωσης 0-100% σε PP και PF δοκιμές). Ο μέσος βαθμός συγκέντρωσης για κάθε συνθήκη υπολογίστηκε ανά συμμετέχοντα. Για να ελέγξουμε εάν η εκτιμώμενη συγκέντρωση επηρεάζεται από την πειραματική συνθήκη, συγκρίναμε τα μέσα επίπεδα συγκέντρωσης μεταξύ των συνθηκών PP και PF χρησιμοποιώντας *paired t-test* (two-tailed, $t_{critical} = \pm 2,024$). Οι συμμετέχοντες ανέφεραν στατιστικά υψηλότερες ($t(38)=2.65$, $p=0.012$) βαθμολογίες συγκέντρωσης στις PP ($67,98 \pm 2.31\%$) από τις PF ($65,81 \pm 2,52\%$) δοκιμές.

4.5.2 Διαφορές στα προκλητά δυναμικά

Στη συνέχεια, τα πλάτη των μετωπικών δυναμικών LPP εξετάστηκαν για στατιστικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των συνθηκών PP και PF. Ο έλεγχος ANOVA έδειξε σημαντική επίδραση αλληλεπίδρασης (interaction effects) Condition×ROI ($F(2,76) = 6.99$, $p = 0.009$, $\eta_p^2 = 0.155$), υποδηλώνοντας ότι οι διαφορές στις συνθήκες αλληλεξαρτώνται από την περιοχή ενδιαφέροντος. Για να εξεταστεί περαιτέρω αυτή η εξάρτηση, τα πλάτη LPP συγκρίθηκαν μεταξύ των συνθηκών, ξεχωριστά ανά περιοχή ROI, δείχνοντας ότι οι αριστερές περιοχές LFC εμφάνισαν υψηλότερα πλάτη κατά την PF ($t(38) = -2.55$, $p = 0.015$), ενώ το αντίθετο παρατηρήθηκε για τις κεντρικές περιοχές MFC ($t(38) = 2.59$, $p = 0.013$) και τις δεξιές περιοχές RFC ($t(38) = 3.27$, $p = 0.002$). Οι μέσες κυματομορφές ERP, οι τοπογραφικές κατανομές του LPP και τα σχετικά στατιστικά αποτελέσματα απεικονίζονται στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3. Μέσες κυματομορφές ERP, τοπογραφική κατανομή του LPP και στατιστικά αποτελέσματα πλάτους LPP. Τα μέρη A-C απεικονίζουν τις μέσες κυματομορφές ERP (ανάμεσα στους συμμετέχοντες) στις περιοχές Left-Fronto-Central (LFC), Midline-Fronto-Central (MFC) και Right-Fronto-Central (RFC), αντίστοιχα. Το μέρος D δείχνει την τοπογραφική κατανομή του πλάτους LPP (μέσος όρος εντός του παραθύρου 400-800ms) στις συνθήκες PP και PF, καθώς και τη διαφορά τους (PP-PF). Το μέρος E εμφανίζει τη μέση τιμή +/- SEM (Τυπικό

σφάλμα του μέσου όρου) των πλατών LPP στις συνθήκες PP και PF για τις τρεις περιοχές ROI. Το σύμβολο “**” υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές που αντιστοιχούν σε $p < 0.05$.

Για λόγους πληρότητας, εξετάσαμε επίσης τη συσχέτιση μεταξύ των βαθμών συγκέντρωσης και των πλατών LPP, υπολογίζοντας τους συντελεστές συσχέτισης Pearson. Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ βαθμών συγκέντρωσης και πλάτους LPP σε καμία από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI (όλα τα $p > 0.20$).

4.5.3 Διαφορές στην απεικόνιση εγκεφαλικών πηγών

Ακολουθώντας τη μεθοδολογία για την απεικόνιση των πηγών με το λογισμικό sLORETA κατά τη διάρκεια του χρονικού παραθύρου του LPP, προέκυψαν οι εγκεφαλικές πηγές που παραθέτονται στον Πίνακα 1 (για την συνθήκη PP) και στον Πίνακα 2 (για την συνθήκη PF). Και στους δύο πίνακες σημειώνονται εκείνες οι ομάδες πηγών (voxel clusters) για τις οποίες τουλάχιστον πέντε voxels με στατιστικά σημαντικά ενισχυμένες ενεργοποίησης γειτνιάζουν στον τρισδιάστατο χώρο του εγκεφάλου. Η οριακή στατιστική σημαντικότητα αντιστοιχεί σε $p = 0.05$. Και οι δύο συνθήκες εμφάνισαν τις υψηλότερες ενεργοποιήσεις γύρω από τις πρόσθιες περιοχές που ονομάζονται Anterior Cingulate regions, και συγκεκριμένα στις περιοχές Brodmann BA 33 (για την συνθήκη PP) και BA 24 (για την συνθήκη PF).

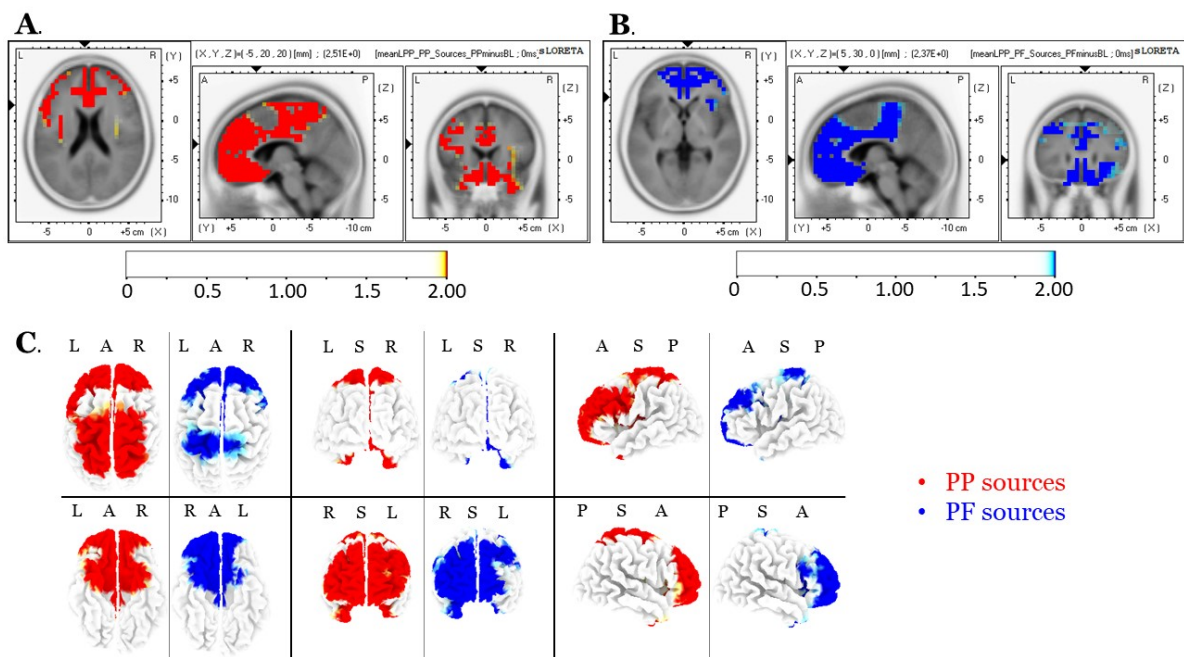
Πίνακας 1. Εντοπισμός εγκεφαλικών πηγών του προκλητού δυναμικού LPP κατά τη συνθήκη PP. Τα στοιχεία που είναι σημειωμένα με έντονο μαύρο υποδηλώνουν τις μέγιστες τιμές t-scores.

Κύριος Λοβός	Εγκεφαλική Περιοχή	Μέγεθος	Περιοχές Brodmann (BAs)	Μέγιστο t-score	MNI (X Y Z)
Temporal	Inferior Temporal Gyrus	11	20	2.1677	-30 0 -45
	Middle Temporal Gyrus	15	21,38	2.1141	35 5 -45
	Superior Temporal Gyrus	54	38	2.2558	-20 10 -35
Limbic	Uncus	62	20,28,34,36,38	2.3315	-15 5 -25
	Parahippocampal Gyrus	34	28,34,35	2.3245	-15 0 -15
	Anterior Cingulate	144	10,24,25,32, 33	2.5074	-5 20 20
	Cingulate Gyrus	168	23,24,31,32	2.4468	-10 30 30
Frontal	Orbital Gyrus	29	11,47	2.3741	-10 55 -20
	Rectal Gyrus	44	11	2.38	-5 55 -25
	Sub-Gyral	8	6,8,9	2.3804	-25 30 35
	Inferior Frontal Gyrus	124	6,9,10,11,13,44,45,46,47	2.2539	-35 5 30
	Superior Frontal Gyrus	271	6,8,9,10,11	2.3907	-30 45 35
	Middle Frontal Gyrus	268	6,8,9,10,11,46,47	2.4086	-30 40 35
	Medial Frontal Gyrus	319	6,8,9,10,11,25,32	2.4474	-15 30 30
	Subcallosal Gyrus	24	11,13,25,34,47	2.3796	-5 5 -15
	Precentral Gyrus	133	4,6,9	2.2897	20 -30 55
	Postcentral Gyrus	6	3,4	2.2217	-10 -40 60
	Cingulate Gyrus	10	6,32	2.2004	-5 25 40
	Paracentral Lobule	87	3,4,5,6,31	2.2865	5 -30 45
	Sub-lobar	Insula	41	13,47	2.2492
Parietal	Sub-Gyral	12	7,40	2.2352	25 -40 60
	Postcentral Gyrus	121	1,2,3,5,7,40	2.2832	20 -35 55
	Precuneus	73	7	2.2594	5 -35 45
	Superior Parietal Lobule	51	5,7	2.2174	-20 -45 60

	Paracentral Lobule	7	4,7	2.2036	10 -40 65
--	--------------------	---	-----	--------	-----------

Πίνακας 2. Εντοπισμός εγκεφαλικών πηγών του προκλητού δυναμικού LPP κατά τη συνθήκη PF. Τα στοιχεία που είναι σημειωμένα με έντονο μαύρο υποδηλώνουν τις μέγιστες τιμές t-scores.

Κύριος Λοβός	Εγκεφαλική Περιοχή	Μέγεθος	Περιοχές Brodmann (BAs)	Μέγιστο t-score	MNI (X Y Z)
Temporal	Middle Temporal Gyrus	5	21,38	2.0616	35 10 -45
	Superior Temporal Gyrus	32	38	2.1461	25 10 -30
Limbic	Uncus	41	20,28,34,36,38	2.1782	20 5 -30
	Parahippocampal Gyrus	15	28,34,35	2.1729	20 5 -20
	Anterior Cingulate	127	10, 24 ,25,32,33	2.3713	5 30 0
	Cingulate Gyrus	147	23,24,31,32	2.1771	5 15 30
Frontal	Orbital Gyrus	29	11,47	2.3143	10 55 -20
	Rectal Gyrus	44	11	2.3022	5 55 -25
	Inferior Frontal Gyrus	106	9,10,11,13,44,45,46,47	2.245	10 40 -20
	Superior Frontal Gyrus	204	8,9,10,11	2.3344	20 50 0
	Middle Frontal Gyrus	167	6,8,9,10,11,46,47	2.3107	25 55 -5
	Medial Frontal Gyrus	243	6,8,9,10,11,25	2.3489	10 40 -5
	Subcallosal Gyrus	21	11,13,25,34,47	2.2666	5 20 -15
	Precentral Gyrus	57	4,6,9	2.0728	-20 -25 55
	Cingulate Gyrus	8	6,32	2.0264	-10 10 40
	Paracentral Lobule	46	3,4,5,6,31	2.0906	-5 -25 45
Sub-lobar	Insula	27	13,47	2.1773	30 15 15
Parietal	Postcentral Gyrus	49	1,2,3,5,40	2.0822	-20 -30 50

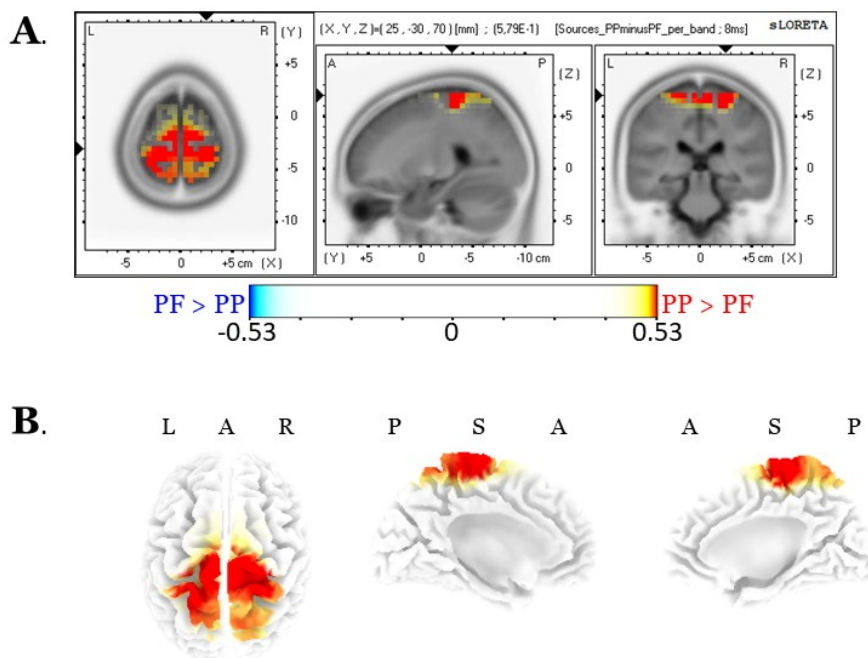


Σχήμα 4. Αποτελέσματα απεικόνισης πηγών με το sLORETA. (Α) Τομές κατά των x, y και z επιπέδων για τις πηγές του LPP κατά τη συνθήκη PP. (Β) Τομές κατά των x, y και z επιπέδων για τις πηγές του LPP κατά τη

συνθήκη PF. (Γ) Απεικόνιση πηγών LPP σε έξι διαφορετικές προβολών για τις συνθήκες PP (κόκκινο) και PF (μπλε).

Τα Σχήματα 4A και 4B δείχνουν τις απεικονίσεις sLORETA για τις πηγές PP και PF, αντίστοιχα, σε επίπεδες τομές κατά τους άξονες x, y και z που αντιστοιχούν στις προβολές μέγιστων διαφορών (μέγιστες τιμές των *t*-scores). Για λόγους πληρότητας και σύγκρισης, το Σχήμα 4C δείχνει τις πηγές PP και PF στο ίδιο διάγραμμα από έξι διαφορετικές τρισδιάστατες όψεις. Τέλος, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συνθηκών.

Όσον αφορά τις συγκρίσεις (σε επίπεδο πηγών) σε συγκριμένες συχνοτικές ζώνες, παρατηρήθηκαν διαφορετικές ενεργοποιήσεις μεταξύ των συνθηκών μόνο στην ζώνη ταλαντώσεων άλφα. Οι εγκεφαλικές ενεργοποιήσεις κατά τη συνθήκη PP βρέθηκαν αυξημένες σε σχέση με αυτές κατά τη συνθήκη PF, κυρίως στις κεντρικές περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου (συγκεκριμένα, στην περιοχή pre-central gyrus). Καμία άλλη ζώνη δεν εμφάνισε σημαντικές διαφορές (όλα τα $p > 0.05$). Λεπτομέρειες για τις εγκεφαλικές ενεργοποιήσεις του ρυθμού άλφα φαίνονται στο Σχήμα 5 και αναλύονται περαιτέρω στον Πίνακα 3 (συμπεριλαμβάνονται μόνο οι ομάδες πηγών με τουλάχιστον 2 γειτονικά voxels).



Σχήμα 5. Απεικόνιση πηγών sLORETA στην συχνοτική ζώνη άλφα υπό τη μορφή (Α) τομών κατά των x, y και z επιπέδων και (Β) τριών τρισδιάστατων όψεων του εγκεφάλου. Με κόκκινο χρωματίζονται οι πηγές με μεγαλύτερη ενεργοποίηση άλφα κατά την συνθήκη PP, συγκρινόμενη με την συνθήκη PF.

Πίνακας 3. Εντοπισμός εγκεφαλικών πηγών της συχνοτικής ζώνης άλφα με ενεργοποιήσεις PP>PF.

Κύριος Λοβός	Εγκεφαλική Περιοχή	Μέγεθος	Περιοχές Brodmann (BAs)	Μέγιστο <i>t</i> -score	MNI (X Y Z)
Frontal	Superior Frontal Gyrus	2	6	0.55525	10 -20 70
	Medial Frontal Gyrus	15	6	0.55475	5 -25 70
	Precentral Gyrus	15	4,6	0.57859	25 -30 70
	Postcentral Gyrus	3	3,4	0.55148	20 -35 70
	Paracentral Lobule	2	6	0.53648	5 -35 70
Parietal	Postcentral Gyrus	20	2,3,5	0.56645	30 -35 70

4.6 Συζήτηση και σχολιασμός

Στο παρόν κεφάλαιο, διερευνήσαμε την εγκεφαλική δραστηριότητα που προκαλείται από δύο νοητικές διεργασίες: την αυτοπροβολή στο παρελθόν (PP) και την αυτοπροβολή στο μέλλον (PF) μέσω της επεξεργασίας ρηματικών χρόνων. Για το σκοπό αυτό, αναλύσαμε τα καθυστερημένα (400-800ms) θετικά προκλητά δυναμικά (LPP) στις μετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε τόσο στο επίπεδο των ηλεκτροδίων όσο και στο επίπεδο των εγκεφαλικών πηγών χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο επίλυσης του αντίστροφου προβλήματος sLORETA. Επιπλέον, συγκρίναμε τις πηγές sLORETA σε συγκεκριμένες συχνοτικές ζώνες μεταξύ των διεργασιών PP και PF.

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα πλάτη του LPP κατά τη συνθήκη PF ήταν σημαντικά υψηλότερα από αυτά της συνθήκης PP στα ηλεκτρόδια των αριστερών πλευρικών και προμετωπιαίων περιοχών. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αντίθετα μοτίβα παρατηρήθηκαν στα ηλεκτρόδια των κεντρικών και δεξιών προμετωπιαίων περιοχών. Και για τα δύο είδη αυτοπροβολών, οι υποκείμενες νευρωνικές πηγές, όπως αντανακλώνται από τις ενεργοποιήσεις των εγκεφαλικών διπόλων sLORETA (δηλαδή το πλάτος του διανύσματος J), επικαλύπτονται με το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (γνωστό και ως Default Mode Network ή DMN) του εγκεφάλου και τις σχετικές περιοχές αλληλεπίδρασής του. Τέλος, υπήρξε ενισχυμένη ενεργοποίηση του εγκεφαλικού ρυθμού άλφα κατά τη συνθήκη PP σε σύγκριση με την PF, κυρίως στις κεντρικές περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου.

Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, είναι χρήσιμο να ληφθεί υπόψη η ψυχοφυσιολογική σημασία (i) των εγκεφαλικών ταλαντώσεων άλφα, (ii) της γένεσης των προκλητών δυναμικών LPP και (iii) της διαδικασίας που ακολουθείται κατά την τεχνική sLORETA για τον εντοπισμό των πηγών του LPP (30,31). Επιπλέον, είναι χρήσιμο να εξεταστεί πώς μπορεί να εφαρμοστεί ο δεύτερος νόμος της θερμοδυναμικής σχετικά με την εντροπία σε βιολογικά συστήματα, όπως ο εγκέφαλος (23,32).

Οι αναλύσεις μας στο πεδίο των επιφανειακών δυναμικών υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα LPP αντικατοπτρίζουν την επιτυχή λήψη αποφάσεων ή την ανάκτηση (retrieval) κατά τη διάρκεια της χρονικής εκτίμησης (19). Τα παρατηρούμενα μοτίβα των διαφοροποιήσεων του LPP στις πειραματικές συνθήκες είναι σύμφωνα με γνωστές πτυχές του ρόλου του πλευρικού προμετωπιαίου δικτύου (PFC). Σύμφωνα με αυτές, το PFC εμπλέκεται κρίσιμα στη χρονική ταξινότηση (12,33).

Μια πιθανή εξήγηση σχετικά με τις παρατηρούμενες διαφορές των δυναμικών LPP μπορεί να βασιστεί στο μοντέλο ROBBIA (ROtman-Baycrest Battery to Investigate Attention), το οποίο εμπλέκεται με στοιχειώδεις εκτελεστικές λειτουργίες του εγκεφάλου γνωστές ως executive functions (34). Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, η προμετωπιαία αριστερή και δεξιά ενεργοποίηση του εγκεφάλου εμφανίζεται σε καθορισμένες διαδικασίες. Συγκεκριμένα, το μοντέλο ROBBIA προτείνει μια εξειδίκευση στο προμετωπιαίο ημισφαίριο για δύο διακριτές εκτελεστικές λειτουργίες. Πρώτον, η αριστερή πλευρική ρύθμιση κριτηρίων (ή ρύθμιση εργασιών) μπορεί να οριστεί ως οι φασικές, παροδικές διεργασίες γνωστικού ελέγχου που απαιτούνται για τη διαμόρφωση ή την επιλογή κανόνων που σχετίζονται με την εργασία, καταστέλλοντας ταυτόχρονα τα κριτήρια και τις λειτουργίες που δεν σχετίζονται με την εργασία. Δεύτερον, η δεξιά πλευρική ενεργοποίηση μπορεί να οριστεί ως οι τονικές, συνεχείς διεργασίες γνωστικού ελέγχου που απαιτούνται για την ενεργή διατήρηση αφηρημένης κωδικοποιημένης αναπαράστασης γεγονότων, ρυθμίζοντας τη σχετική κατάσταση μεταξύ τους, καθώς και τη συνοχή τους με το επιδιωκόμενο σχέδιο για προσαρμογές της συμπεριφοράς (35). Αυτή η πλευροποιημένη ταυτόχρονη ενεργοποίηση δεξιού και αριστερού ημισφαιρίου φαίνεται να αντιστοιχεί με εγκεφαλικές διεργασίες που αφορούν σε δυνητικά μεταβλητά (μελλοντικά) έναντι αμετάβλητων (παρελθοντικών) γεγονότων (4,5,36).

Επιπλέον, τα δυναμικά LPP κατά την συνθήκη PP είναι σύμφωνα με τις ευρείες λειτουργικές και νευροανατομικές αρχές οργάνωσης του εγκεφάλου. Τέτοιες αρχές υποδεικνύουν ότι ο άξονας (rostral-caudal axis) των μετωπιαίων λοβών είναι οργανωμένος ιεραρχικά, όπου οι οπίσθιες περιοχές του PFC υποστηρίζουν τον έλεγχο σχετικά με βραχυχρόνιες και διακριτές αναπαραστάσεις δράσης. Αντίθετα, οι πρόσθιες περιοχές του PFC υποστηρίζουν τον έλεγχο σχετικά με μακροχρόνιες και αφηρημένες αναπαραστάσεις. Επιβεβαιώνοντας αυτή την ιδέα, μελέτες εγκεφαλικών αλλοιώσεων (37), μελέτες διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (transcranial magnetic stimulation ή TMS) (38) και μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης (39) έχουν σημειώσει ότι εγκεφαλικό δίκτυο DLPFC εμπλέκεται σε διεργασίες αντίληψης του χρόνου.

Οι αναλύσεις των πηγών sLORETA έδειξαν αυξημένες ενεργοποιήσεις σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Οι πηγές και των δύο συνθηκών επικαλύπτονταν με το λεγόμενο δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας (Default Mode Network ή DMN). Το DMN περιλαμβάνει ένα σύνολο περιοχών του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του έσω προμετωπιαίου φλοιού (medial prefrontal cortex), του πλάγιου και του έσω βρεγματικού φλοιού (precuneus και retrosplenial cortex), καθώς και του πλάγιου έσω κροταφικού λοβού και ιππόκαμπου (40). Έχει επίσης σημειωθεί ότι το κεντρικό δίκτυο του εγκεφάλου, σχετιζόμενο με τη μελλοντική και παρελθοντική σκέψη, λειτουργεί ενεργοποιώντας πολλές περιοχές του εγκεφάλου (συμπεριλαμβανομένων των έσω προμετωπιαίων περιοχών, των οπίσθιων περιοχών στον έσω και πλάγιο βρεγματικό φλοιό, και άλλων). Λειτουργικά, η σκέψη για το παρελθόν και το μέλλον περιλαμβάνει σύνθετες γνωστικές διαδικασίες, όπως η επεισοδιακή σκέψη, η επεισοδιακή προνοητικότητα και σχετικές μορφές νοητικής κατασκευής και προσομοίωσης. Η προσομοίωση μελλοντικών γεγονότων απαιτεί την κατασκευή ενός άγνωστου (μελλοντικού), παρά ενός οικείου (παρελθοντικού) γεγονότος, επομένως διαφέρει στις φάσεις κατασκευής και επεξεργασίας. Ωστόσο, υπάρχουν συγκλίνουσες ενδείξεις ότι η εγκεφαλική προσομοίωση του παρελθόντος και του μέλλοντος μοιράζονται κοινούς πόρους και εγκεφαλικά συστήματα.

Οι παρατηρούμενες διαφορές στις άλφα ενεργοποιήσεις των πηγών LPP είναι συνεπείς με μελέτες που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ενεργοποίηση της προμετωπιαίας και προκινητικής περιοχής παρέχει τον βασικό μηχανισμό που εμπλέκεται στην επιλεκτική προσοχή στο χρόνο (13). Ωστόσο, με την πρόσφατη μελέτη (41), οι ενισχυμένες πηγές άλφα κατά τη παρελθοντική αυτοπροβολή μπορεί να αντικατοπτρίζουν μια μειωμένη εγκεφαλική διεγερσιμότητα. Συγκεκριμένα, οι παραπάνω συγγραφείς, αναλύοντας δύο σύνολα δεδομένων EEG σε κατάσταση ηρεμίας (με τοπολογία 64 καναλιών) από υγιείς συμμετέχοντες με την τεχνική απεικόνισης LORETA, διαπίστωσαν ότι οι ταλαντώσεις των πηγών άλφα αντανακλούν μειωμένη εγκεφαλική διεγερσιμότητα. Αυτό μπορεί να υποστηρίξει την γνωστή άποψη ότι «το μέλλον είναι ανοιχτό και το παρελθόν είναι κλειστό», δηλώνοντας ότι τα γεγονότα που δεν έχουν συμβεί είναι δυναμικά μεταβλητά, σε αντίθεση με τα παρελθοντικά γεγονότα που είναι αμετάβλητα. Υπ' αυτή την έννοια, διεργασίες που αφορούν παρελθόντα γεγονότα μπορεί να απαιτούν μειωμένη εγκεφαλική διεγερσιμότητα.

Από τη βιολογική σκοπιά του δεύτερου νόμου της θερμοδυναμικής («η εντροπία τείνει να αυξάνεται προϊόντος του χρόνου»), υποθέσαμε ότι η αυτοπροβολή στο μέλλον απαιτεί ενισχυμένο εγκεφαλικό φορτίο. Με άλλα λόγια, λαμβάνοντας υπόψη τη σταθερότητα του παρελθόντος σε αντίθεση με την αβεβαιότητα του μέλλοντος, περιμέναμε ότι η συνθήκη PF θα έδειχνε ενισχυμένες ενεργοποιήσεις σε σχέση με τη συνθήκη PP. Η μη επιβεβαίωση της ανωτέρω υπόθεσης μπορεί να αποδοθεί σε εγκεφαλικούς μηχανισμούς που αφορούν την εντροπία μεταφοράς (transfer entropy). Η εντροπία μεταφοράς, που επινοήθηκε από τον Schreiber (42), μετρά τη μείωση της αβεβαιότητας κατά την εκτίμηση της μελλοντικής κατάστασης μιας διαδικασίας, η οποία προκύπτει ως αποτέλεσμα της γνώσης των (παρελθοντικών και τρεχόντων) καταστάσεων μιας άλλης παρόμοιας διαδικασίας. Είναι ενδιαφέρον ότι ο Paluš έδειξε ότι η εντροπία μεταφοράς μπορεί να ξαναγραφτεί ως μια υπό

συνθήκη αμοιβαία πληροφορία (43). Υπό αυτή την έννοια, αν και ο χρόνος του Νεύτωνα έχει σταθερά αυξητική κατεύθυνση, ο βιολογικός χρόνος έχει κυκλικότητα (44). Για παράδειγμα, οι παρελθοντικές μας πηγαίνουν πίσω στο χρόνο, ενώ η φαντασία, ο προγραμματισμός και η προοπτική μας πηγαίνουν μπροστά. Με άλλα λόγια, οι ζωντανοί οργανισμοί, χρησιμοποιώντας ενέργεια, μπορούν να μειώσουν, τοπικά, την εντροπία που σχετίζεται με διάφορες γνωστικές διεργασίες. Αυτή η ικανότητα να αφηφούμε την εντροπία, να εξάγουμε τάξη από το χάος, να εκτιμούμε το μέλλον είναι μέρος της εξελικτικής διαδικασίας και μας επιτρέπει να συσχετίσουμε τα γεγονότα με την εμφάνισή τους στο χρόνο, ανεξάρτητα από το παρελθόν ή τον μέλλον (44).

4.7 Βιβλιογραφία κεφαλαίου

1. Tulving E. Memory and consciousness. *Can Psychol Can.* 1985;26(1):1.
2. Suddendorf T, Corballis MC. The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behav Brain Sci* [Internet]. 2007 [cited 2019 Feb 4];30(3). Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/evolution-of-foresight-what-is-mental-time-travel-and-is-it-unique-to-humans/85E9D236BCAE38AF71442FA31E4F2E3B>
3. Dillon JM, Gergel T. The Greek Sophists. In: Penguin classics. Penguin UK; 2003. p. 1–42.
4. McCormack T. Three types of temporal perspective: characterizing developmental changes in temporal thought. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1326(1):82–9.
5. Oppenheim I. Entropy, Information, and the Arrow of Time. *J Phys Chem B* [Internet]. 2010 Dec 16 [cited 2020 Jan 27];114(49):16184–8. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp106846b>
6. McTaggart JE. The unreality of time. *Mind.* 1908;457–74.
7. Oaklander LN. McTaggart's paradox and Smith's tensed theory of time. *Synthese.* 1996;107(2):205–21.
8. McGlone MS, Harding JL. Back (or forward?) to the future: The role of perspective in temporal language comprehension. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1998;24(5):1211.
9. Suddendorf T, Busby J. Mental time travel in animals? *Trends Cogn Sci.* 2003;7(9):391–6.
10. Viard A, Chételat G, Lebreton K, Desgranges B, Landeau B, de La Sayette V, et al. Mental time travel into the past and the future in healthy aged adults: an fMRI study. *Brain Cogn.* 2011;75(1):1–9.
11. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol.* 2012;63:1–29.
12. Fuster JM, Bressler SL. Cognit activation: a mechanism enabling temporal integration in working memory. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(4):207–18.
13. Nobre AC, O'Reilly J. Time is of the essence. *Trends Cogn Sci.* 2004;8(9):387–9.
14. Gontier E, Paul I, Le Dantec C, Pouthas V, Jean-Marie G, Bernard C, et al. ERPs in anterior and posterior regions associated with duration and size discriminations. *Neuropsychology.* 2009;23(5):668.
15. Paul I, Wearden J, Bannier D, Gontier E, Le Dantec C, Rebaï M. Making decisions about time: Event-related potentials and judgements about the equality of durations. *Biol Psychol.* 2011;88(1):94–103.
16. Paul I, Le Dantec C, Bernard C, Lalonde R, Rebaï M. Event-related potentials in the frontal lobe during performance of a visual duration discrimination task. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(5):351–60.
17. Wiener M, Thompson JC. Repetition enhancement and memory effects for duration. *Neuroimage.* 2015;113:268–78.
18. Kopf J, Dresler T, Reicherts P, Herrmann MJ, Reif A. The effect of emotional content on brain activation and the late positive potential in a word n-back task. *PLoS One.* 2013;8(9).
19. Samaha J, Postle BR. The speed of alpha-band oscillations predicts the temporal resolution of visual perception. *Curr Biol.* 2015;25(22):2985–90.
20. Ronconi L, Oosterhof NN, Bonmassar C, Melcher D. Multiple oscillatory rhythms determine the temporal organization of perception. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(51):13435–40.
21. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24:5–12.
22. Katsouris A, Kapsalis N, Stachtea X, Papageorgiou P, Mavromatos A, Papageorgiou C, et al. Mental processing comparison between past and future employing a novel EEG analysis based on radiated EM field estimation. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 4];311:156–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027018303388>
23. Ghaderi AH. Heat transfer, entropy and time perception: Toward finding a possible relation between subjective and objective time. *Med Hypotheses.* 2019 Jan 1;122:172–5.
24. Papageorgiou C, Giannopoulos AE, Fokas AS, Thompson PM, Kapsalis NC, Papageorgiou P, et al. Time Perception through the Processing of Verb Tenses: An ERP study regarding Mental Time Travel. *bioRxiv.* 2020;2012–20.
25. Papageorgiou C, Giannopoulos AE, Fokas AS, Thompson PM, Kapsalis NC, Papageorgiou P, et al. Time

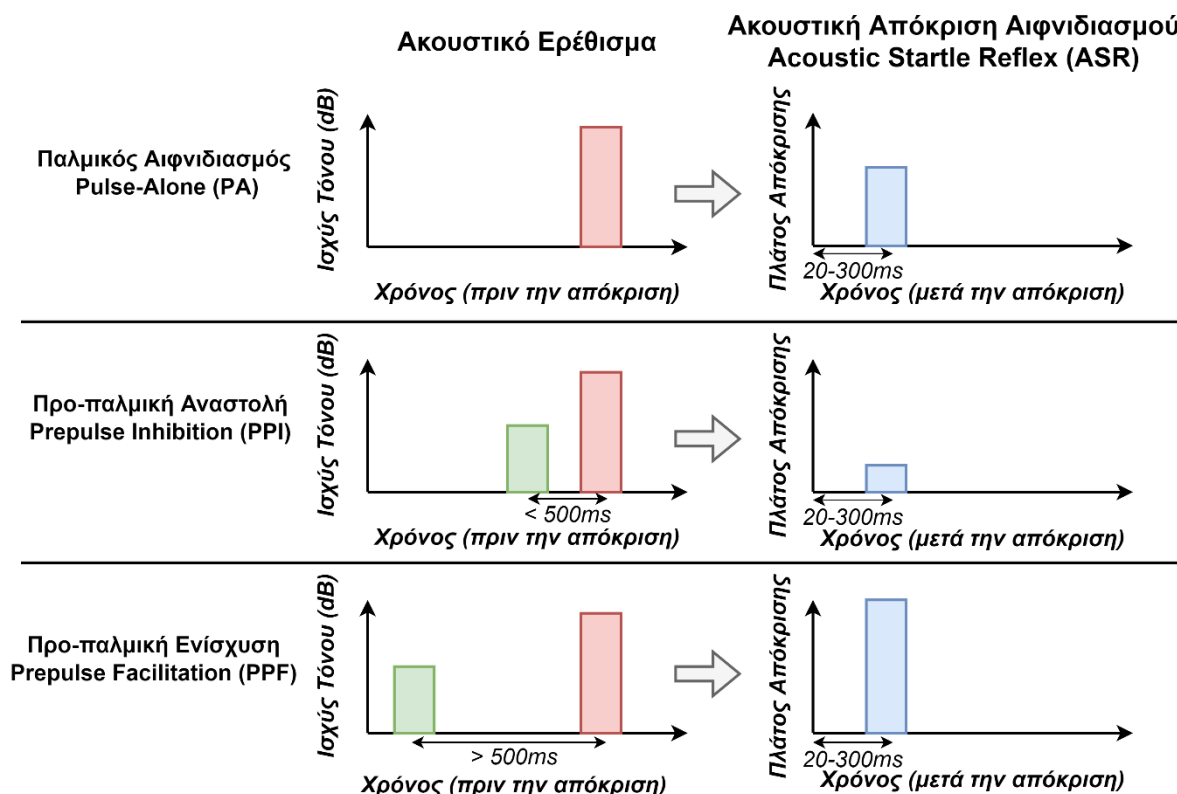
- Perception through the Processing of Verb Tenses: An ERP Study regarding Mental Time Travel. *Arch Clin Biomed Res.* 2021;5:835–55.
26. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2004 [cited 2019 Jul 11];134(1):9–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027003003479>
 27. Chaumon M, Bishop DVM, Busch NA. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *J Neurosci Methods.* 2015;250:47–63.
 28. Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. MIT press; 2014.
 29. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp.* 2002;15(1):1–25.
 30. Yuan J, He Y, Lei Y, Yang J, Li H. Event-related potential correlates of the extraverts' sensitivity to valence changes in positive stimuli. *Neuroreport.* 2009;20(12):1071–6.
 31. Nierhaus T, Schön T, Becker R, Ritter P, Villringer A. Background and evoked activity and their interaction in the human brain. *Magn Reson Imaging.* 2009;27(8):1140–50.
 32. Parrondo JMR, Broeck C Van den, Kawai R. Entropy production and the arrow of time. *New J Phys* [Internet]. 2009;11(7):73008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1088/1367-2630/11/7/073008>
 33. Vogeley K, Kupke C. Disturbances of time consciousness from a phenomenological and a neuroscientific perspective. *Schizophr Bull.* 2007;33(1):157–65.
 34. Stuss DT. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(5):759–65.
 35. Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2007;362(1481):901–15.
 36. Callender C. Is Time an ILLUSION? *Sci Am* [Internet]. 2010 [cited 2020 Jan 27];302(6):58–65. Available from: <https://www.jstor.org/stable/26002066>
 37. Koch G, Oliveri M, Carlesimo GA, Caltagirone C. Selective deficit of time perception in a patient with right prefrontal cortex lesion. *Neurology.* 2002;59(10):1658.
 38. Alexander I, Cowey A, Walsh V. The right parietal cortex and time perception: back to Critchley and the Zeitraffer phenomenon. *Cogn Neuropsychol.* 2005;22(3–4):306–15.
 39. Pouthas V, George N, Poline J, Pfeuty M, VandeMoortele P, Hugueville L, et al. Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Hum Brain Mapp.* 2005;25(4):433–41.
 40. Raichle ME. The Brain's Default Mode Network. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2015 Jul 8 [cited 2020 Jan 26];38(1):433–47. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
 41. Milz P, Pascual-Marqui RD, Achermann P, Kochi K, Faber PL. The EEG microstate topography is predominantly determined by intracortical sources in the alpha band. *Neuroimage.* 2017;162:353–61.
 42. Schreiber T. Measuring information transfer. *Phys Rev Lett.* 2000;85(2):461.
 43. Paluš M, Komárek V, Hrnčíř Z, Štěrbová K. Synchronization as adjustment of information rates: Detection from bivariate time series. *Phys Rev E.* 2001;63(4):46211.
 44. Killeen PR. Finding time. *Behav Processes.* 2014;101:154–62.

5 Αξιολόγηση Αισθητικοκινητικών Εγκεφαλικών Διεργασιών

5.1 Αισθητικοκινητικό Σύστημα και Προ-παλμική Αναστολή

Τα ανθρώπινα όντα εκτίθενται τακτικά σε απειλητικά γεγονότα κατά τις καθημερινές τους δραστηριότητες. Προειδοποιητικά σήματα μπορούν να προετοιμάσουν τις, συνήθως μεγάλης έντασης, κινητικές και νοητικές αντιδράσεις τους σε ξαφνικά γεγονότα μέσω ενεργοποίησης αισθητηριακών νευρωνικών δικτύων (1). Αυτοί οι μηχανισμοί υποστηρίζονται εν μέρει από το αισθητικοκινητικό (sensorimotor) εγκεφαλικό σύστημα και έχουν μελετηθεί στο γενικό πλαίσιο των συμπεριφορών «Πάλης ή Φυγής (fight-or-flight)» (2,3). Η Ακουστική Απόκριση Αιφνιδιασμού (Acoustic Startle Reflex ή ASR) αναφέρεται σε μια από κοινού ενεργοποίηση αντανακλαστικών, ακούσιων αποκρίσεων που προκαλούνται από ένα ξαφνικό, έντονο ερέθισμα και έχει συνδεθεί με αισθητικοκινητική διαμόρφωση και ποικίλες μορφές νευροπλαστικότητας (4). Η διαμόρφωση της ASR χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την αξιολόγηση των γνωστικών και συναισθηματικών διεργασιών σε υγιείς, κλινικές και ψυχιατρικές ομάδες. Η απόκριση ASR μετράται κυρίως υπό τη μορφή κινητικών αποκρίσεων σε όλα τα θηλαστικά, συνήθως ως κινητική απόκριση βλεφαρίδων (eye-blink reflex) στους ανθρώπους και ως κινητική απόκριση ολόκληρου του σώματος σε ζώα (3).

Παρόλο που η ASR είναι ένα αυτόματο αντανακλαστικό, η έντασή του μπορεί να τροποποιηθεί, διαμορφωθεί και ρυθμιστεί ανάλογα με τις συνθήκες του πειράματος. Για παράδειγμα, η εξοικείωση (habituation) αποτελεί σημαντικό τροποποιητικό παράγοντα της ASR, δείχνοντας μειωμένα πλάτη όσο περισσότερες είναι οι επαναλήψεις του αιφνιδιασμού. Ενδεχόμενος φόβος από τον εκτεθειμένο στην ASR μπορεί επίσης να αυξήσει την απόκρισή του στον αιφνιδιασμό. Τέλος, με την εμφάνιση ενός προειδοποιητικού τόνου (prepulse) πριν τον αιφνιδιαστικό τόνο (pulse), έχουν παρατηρηθεί σημαντικές μεταβολές της ASR σε σχέση με τον απλό αιφνιδιασμό (pulse-alone paradigm). Οι μεταβολές αυτές αναφέρονται είτε σε μείωση είτε σε αύξηση του αιφνιδιασμού και καθορίζονται πλήρως από την χρονική απόσταση μεταξύ του προειδοποιητικού και αιφνιδιαστικού τόνου (prepulse-pulse interval). Στο Σχήμα 1 φαίνεται η βασική δομή πειραματικής μέτρησης ASR, όταν πριν την εμφάνιση του ισχυρού έντασης τόνου, προηγείται ένας προειδοποιητικός τόνος μικρότερης έντασης. Η όροι αναστολή και ενίσχυση αναφέρονται σε σχέση με το πλάτος του αιφνιδιασμού στη περίπτωση που το υποκείμενο αποκρίνεται μόνο στον ισχυρό τόνο (απουσία του ασθενούς τόνου), γνωστός και ως *Παλμικός Αιφνιδιασμός (Pulse-Along - PA)*.

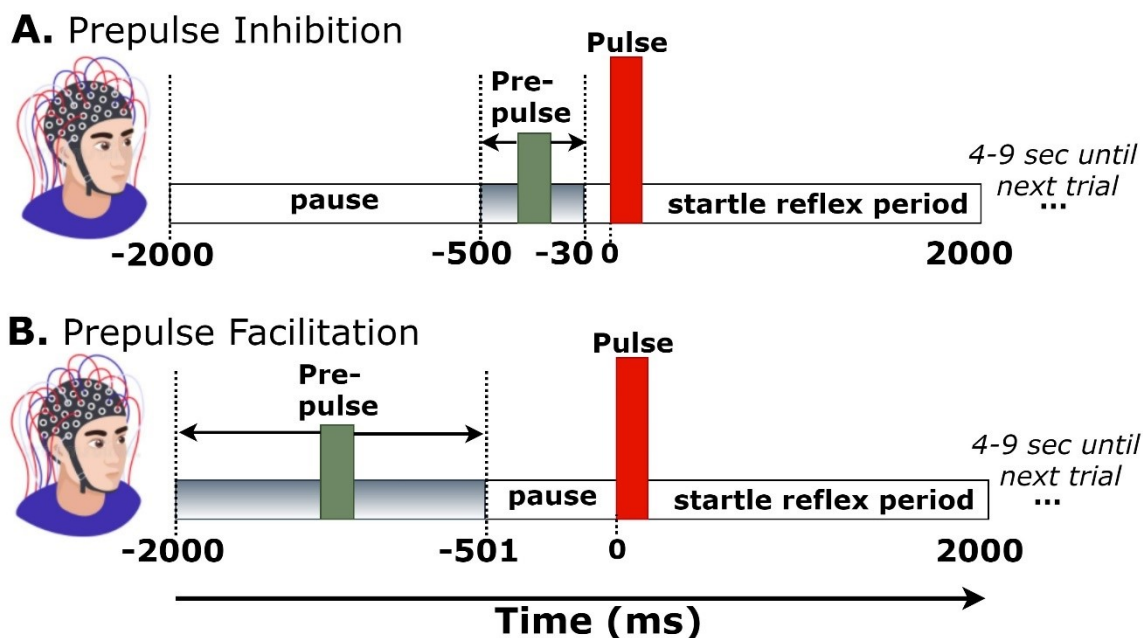


Σχήμα 1. Δομή ακουστικών ερεθισμάτων για την μέτρηση της ακουστικής απόκρισης αιφνιδιασμού. Κατά τον παλμικό αιφνιδιασμό (PA), μετριέται το πλάτος απόκρισης ως απάντηση στην εμφάνιση ενός ισχυρού τόνου. Κατά την προ-παλμική αναστολή (PPI), προηγείται (σε διάστημα $< 500ms$) του ισχυρού τόνου ένας ασθενής τόνος, με την απόκριση αιφνιδιασμού να αναστέλλεται λόγω αισθητηριακής υπερφόρτωσης. Κατά την προ-παλμική ενίσχυση (PPF), προηγείται (σε διάστημα $> 500ms$) του ισχυρού τόνου ένας ασθενής τόνος, με την απόκριση αιφνιδιασμού να ενισχύεται λόγω αισθητηριακής επαγρύπνησης.

Με τον όρο *Προ-παλμική Αναστολή (Prepulse Inhibition-PPI)* εννοούμε την αναμενόμενη εξασθένηση της ASR, οφειλόμενη σε ασθενή προειδοποιητικό τόνο που προηγείται (30-500 ms) το αιφνιδιαστικό ερέθισμα. Αντίθετα, η *Προ-παλμική Ενίσχυση (Prepulse Facilitation-PPF)* αναφέρεται σε αύξηση της ASR, η οποία παρατηρείται όταν ο χρονικός διαχωρισμός προειδοποίησης και αιφνιδιασμού είναι μεγάλος (500–2000 ms) (5). Η PPI έχει συστηματικά χαρακτηριστεί ως το υπεύθυνο οφθαλμοκινητικό/νευρικό φαινόμενο για την αναστολή αισθητηριακής υπερφόρτωσης (sensory overload), ενεργοποιώντας μερικώς τους αισθητικοκινητικούς μηχανισμούς πύλης (sensorimotor gating) (6). Κατά την έκθεση σε PPI πειράματα, τα νευρωνικά κυκλώματα πύλης του υποκειμένου συνεισφέρουν τόσο στην αναστολή του αιφνιδιαστικού τόνου, όσο και στη συνεχή επεξεργασία του προηγηθέντος προειδοποιητικού παλμού. Με τον τρόπο αυτό, αποφεύγεται η υπερφόρτωση εγκεφαλικής επεξεργασίας που απαιτείται όταν δύο, χρονικά κοντινοί, τόνοι παρουσιάζονται στο υποκείμενο. Παρόλο που ο μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η PPF είναι ακόμα ασαφής, έχει συσχετιστεί ευρέως με τη διαρκή προσοχή, τον προσανατολισμό της προσοχής και την αισθητηριακή ενίσχυση, κυρίως ως αποτέλεσμα διεγερτικών νευρώνων που πυροδοτούνται τόσο από τον ασθενή, όσο και από τον ισχυρό τόνο. Μια άλλη πιθανή εξήγηση της ενισχυμένης PPF στηρίζεται στην μειωμένη επίδραση των κυκλωμάτων πύλης λόγω του επιμήκους διαστήματος προπαλμού-παλμού. Σε κάθε περίπτωση, και οι δύο μηχανισμοί αντανakλούν προστατευτική λειτουργία σε αιφνιδιαστικά ερεθίσματα, διευκολύνοντας την επεξεργασία των προπαλμικών σημάτων, και δίνοντας πληροφορίες τόσο για την (χαμηλού επιπέδου) ακούσια/αυτόματη εγκεφαλική απόκριση, όσο και για την (υψηλού επιπέδου) ελεγχόμενη διαμόρφωση της προσοχής (7).

5.2 Περιγραφή του πειράματος

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζεται η δομή των καταγραφών που ακολουθήθηκε σε όλα τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν. Στόχος των μετρήσεων ήταν η ηλεκτροφυσιολογική καταγραφή των αποκρίσεων αιφνιδιασμού σε πειραματικές συνθήκες PPI και PPF (8,9). Συγκεκριμένα, κάθε πειραματικό μπλοκ (ή δοκιμή) αποτελούταν από 51 ζεύγη τόνων. Ο πρώτος τόνος (δηλαδή ο προπαλμός) είχε ένταση 60 dB, ενώ ο δεύτερος τόνος (παλμός ή αιφνιδιασμός) ήταν στα 100 dB. Για να επαληθευτεί η αναμενόμενη ένταση εξόδου των δύο παλμών (60 και 100 dB), οι εντάσεις και των δύο ερεθισμάτων μετρήθηκαν και βαθμονομήθηκαν μέσω ενός ηχομετρητή (ντεσιμπελόμετρο ή sound level meter) πριν από τις πειραματικές συνεδρίες. Τα ακουστικά ερεθίσματα παρουσιάστηκαν μέσω ακουστικών τόσο στο αριστερό όσο και στο δεξί αυτί. Κατά τη διάρκεια της πειραματικής συνεδρίας, παρουσιάστηκαν 25 δοκιμές με μεγάλα χρονικά διαστήματα μεταξύ προπαλμού-παλμού (501–2000 ms), που αντιστοιχούν στη συνθήκη PPF, και 26 δοκιμές με μικρά διαστήματα μεταξύ προπαλμού-παλμού (30–500 ms), που αντιστοιχούν στην συνθήκη PPI. Για να αποφευχθεί η εξοικείωση (habituation), η σειρά παρουσίασης των δοκιμών ήταν ψευδοτυχαία μεταξύ των συμμετεχόντων, ενώ ο χρονικός διαχωρισμός προπαλμού-παλμού ορίστηκε τυχαία στα 30-500 ms (για το PPI) ή στα 500-2000 ms (για το PPF) σε κάθε δοκιμή. Όλοι οι τόνοι είχαν διάρκεια 40 ms, συχνότητα 2000 Hz και χρόνους ανόδου/πτώσης 0.5 ms. Κάθε καταγραφόμενη δοκιμή είχε διάρκεια 4 δευτερολέπτων (–2 έως 2 sec, με το 0 να αντιστοιχεί στην έναρξη του ισχυρού τόνου). Το διάστημα μεταξύ των δοκιμών κυμαινόταν τυχαία μεταξύ 4 και 9 δευτερολέπτων, αφενός για να αποφευχθεί η πρόβλεψη της παρουσίασης του ερεθίσματος και, αφετέρου, για να ξεκουράζονται οι συμμετέχοντες. Το Σχήμα 2 απεικονίζει τη δομή καταγραφής των δοκιμών σε συνθήκες PPI και PPF.



Σχήμα 2. Δομή καταγραφής των δοκιμών PPI και PPF.

Σημειώνεται ότι στις παρακάτω μελέτες, η ακουστική απόκριση αιφνιδιασμού έχει μετρηθεί είτε σε επίπεδο ηλεκτροεγκεφαλικών πλατών των προκλητών δυναμικών, είτε φασματικής πυκνότητας ισχύος σε συγκεκριμένη συχνотική ζώνη, είτε οφθαλμικών αποκρίσεων από τις κάθετες κινήσεις των ματιών (eye-blinks), ως αυτόματη/ακούσια απάντηση στον αιφνιδιασμό.

5.3 Έλεγχος Αξιοπιστίας και Επαναληψιμότητας Εγκεφαλικών Μετρήσεων

5.3.1 Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξανόμενο ενδιαφέρον για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών (EEG) μετρικών τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Τα πειράματα μέτρησης της προ-παλμικής αναστολής (PPI) και ενίσχυσης (PPF) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της ανασταλτικής λειτουργίας και της επιλεκτικής προσοχής του εγκεφάλου, αντίστοιχα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, λίγα είναι γνωστά σχετικά με τη επαναληψιμότητα των μετρήσεων της ταλαντωτικής δραστηριότητας του εγκεφάλου κατά τις δοκιμές PPI και PPF. Σε αυτό το κεφάλαιο, διερευνήθηκε η χρονική σταθερότητα των ταλαντώσεων EEG που προκαλούνται ως απόκριση σε δοκιμές PPI/PPF σε υγιείς ανθρώπους (10). Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκαν δύο όμοιες συνεδρίες σε απόσταση ενός μήνα, χρησιμοποιώντας τον ίδιο πειραματικό πληθυσμό. Οι φασματικές πυκνότητες ισχύος κατά το διάστημα απόκρισης αιφνιδιασμού αναλύθηκαν στις συμβατικές ζώνες συχνοτήτων (δέλτα, άλφα, βήτα και γάμμα). Αξιολογήσαμε την αξιοπιστία των μετρήσεων με τη χρήση δεικτών ελέγχου-επανελέγχου (*test-retest reliability*) υπολογίζοντας τους συντελεστές συσχέτισης μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης συνεδρίας. Στόχος ήταν η ποσοτικοποίηση του βαθμού στον οποίο οι μετρήσεις μεταξύ πρώτης και δεύτερης συνεδρίας έχουν απόλυτη συμφωνία, με χρήση των στατιστικών δεικτών *intra-class correlation coefficients (ICCs)*. Εξετάστηκαν επιπλέον πιθανές επιπτώσεις του φύλου, με σκοπό να αξιολογηθεί η μετρητική αξιοπιστία ανδρών και γυναικών. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή έως πολύ υψηλή επαναληψιμότητα των μετρικών EEG (και στις 2 συνθήκες) σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων ($ICCs > 0.75$), εκτός από την μπάντα δέλτα ($ICCs < 0.75$). Οι μετρήσεις του ρυθμού άλφα παρουσίασαν την υψηλότερη επαναληψιμότητα. Επιπλέον, οι γυναίκες εμφάνισαν μειωμένη αξιοπιστία σε σύγκριση με τους άνδρες τόσο στη συνθήκη PPI όσο και στη συνθήκη PPF, που πιθανώς αποδίδεται σε ορμονικές διακυμάνσεις οφειλόμενες στον εμμηνορροϊκό τους κύκλο. Συνολικά, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η ταλαντωτική δραστηριότητα του εγκεφάλου μπορεί να είναι αξιόπιστη, ενώ το φύλο καθορίζει την επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Τέλος, οι προκλητές ταλαντώσεις EEG κατά τις δοκιμές PPI/PPF θα μπορούσαν να παρέχουν ένα συμπληρωματικό εργαλείο για τη παρακολούθηση της κλινικής ψυχοπαθολογίας.

5.3.2 Θεωρία και υπάρχουσα βιβλιογραφία

Είναι γνωστό ότι ο άνθρωπος (και άλλα ζώα) αντιδρά αντανάκλαστικά σε ξαφνική διέγερση που προκαλείται από ένα έντονο (μη προβλέψιμο) ερέθισμα, απάντηση που ονομάζεται *απόκριση αιφνιδιασμού* (4). Ο μηχανισμός PPI οδηγεί σε μείωση του αιφνιδιασμού ενεργοποιώντας κυκλώματα πύλης και έχει συσχετιστεί με διάφορες γνωστικές λειτουργίες, όπως η προσοχή, η μνήμη εργασίας και η εκτελεστική λειτουργία. Από την άλλη, κατά τον μηχανισμό PPF, ο προ-παλμός καθοδηγεί την προσοχή του ατόμου προς ένα επερχόμενο ερέθισμα, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη απόκριση αιφνιδιασμού (11). Ενώ ο μηχανισμός PPI αντικατοπτρίζει την αυτόματη αισθητικοκινητική πύλη, ο μηχανισμός PPF αντιπροσωπεύει αισθητηριακή ενίσχυση και επιλεκτική προσοχή στις εισερχόμενες πληροφορίες αυξάνοντας έτσι τις εγκεφαλικές αποκρίσεις.

Είναι σημαντικό ότι η μη αναστολή της απόκρισης κατά τις δοκιμές PPI έχει βρεθεί σε διάφορες ψυχιατρικές ομάδες, όπως η σχιζοφρένεια και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Obsessive-Compulsive Disorder ή OCD), αποδιδόμενη σε δυσλειτουργίες του εγκεφαλικού

κυκλώματος που ονομάζεται στο corticostriatopallidothalamic (12). Σε αυτό το πλαίσιο, άλλη μελέτη (13) κατέγραψε τις ηλεκτροεγκεφαλογραφικές (EEG) ταλαντώσεις που σχετίζονται με τους μηχανισμούς PPI και PPF σε ασθενείς με σωματική δυσμορφοφοβία (BDD), η οποία ανήκει στο φάσμα διαταραχών OCD. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς BDD παρουσίασαν αυξημένη ισχύ θήτα και μειωμένη ισχύ βήτα. Δεδομένου ότι η συμπτωματολογία της διαταραχής OCD περιλαμβάνει τη δυσλειτουργική σύνδεση των εγκεφαλικών δικτύων frontal-striatal-thalamic (14) και οι ταλαντώσεις θήτα αντικατοπτρίζουν αυτή τη λειτουργική συνδεσιμότητα (15), τα αποτελέσματα αποδόθηκαν σε διαταραγμένη ενεργοποίηση των περιοχών thalamocortical. Από την άλλη, δεδομένου ότι οι ταλαντώσεις βήτα συνδέονται κυρίως με ενδογενή, ελεγχόμενη (από πάνω προς τα κάτω) επεξεργασία κατά τον προσανατολισμό της προσοχής (16), η παρατηρούμενη μειωμένη ισχύς βήτα ερμηνεύτηκε ως εξήγηση του ανωτέρω φαινομένου.

Προγενέστερες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σταθερότητα των μετρήσεων PPI και PPF με την πάροδο του χρόνου σε υγιείς ενήλικες (17,18). Για παράδειγμα, η μελέτη (19) κατέγραψε τις οφθαλμικές αποκρίσεις αιφνιδιασμού σε ακουστικές δοκιμές PPI και βρήκε σημαντική αξιοπιστία των ίδιων αποκρίσεων επαναλαμβάνοντας το ίδιο πείραμα 10 ημέρες αργότερα. Παρόμοιο αποτέλεσμα έδωσε και μια μελέτη τριών συνεδριών με διαστήματα 1 εβδομάδας, καταγράφοντας τα πλάτη των οφθαλμικών αποκρίσεων αιφνιδιασμού (17). Ομοίως, η έρευνα (20) ανέφερε υψηλούς δείκτες αξιοπιστίας των μετρήσεων PPI και PPF σε τρεις συνεδρίες με μεσοδιαστήματα ενός μήνα. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων PPI επιβεβαιώθηκε επίσης σε τρεις συνεδρίες, διαχωρισμένες με 1 ημέρα, σε άλλη μελέτη (21). Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά ακόμη σχετικά με τη σταθερότητα των ταλαντώσεων EEG που σχετίζονται με τους μηχανισμούς PPI και PPF.

5.3.3 Στόχοι και υποθέσεις

Η εν λόγω μελέτη μας αποτελεί την πρώτη απόπειρα διερεύνησης της μετρητικής σταθερότητας των ταλαντώσεων EEG που σχετίζονται με μηχανισμούς PPI και PPF σε υγιείς ενήλικες. Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που μετρούσαν οφθαλμικές αποκρίσεις, ερευνήσαμε την αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου των εγκεφαλικών ταλαντώσεων. Συγκεκριμένα, αναλύσαμε την εγκεφαλική ισχύ στις κλασικές ζώνες συχνοτήτων (δέλτα, άλφα, βήτα και γάμμα) και ελέγξαμε την επαναληψιμότητα των μετρήσεων του ίδιου πληθυσμού μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης συνεδρίας (μετά από διάστημα 1 μηνός) χρησιμοποιώντας τους στατιστικούς δείκτες ελέγχου αξιοπιστίας ICCs.

Προηγούμενες μελέτες EEG (21,22) διαπίστωσαν ότι η απόκριση PPI σχετίζεται με την αναστολή των ταλαντώσεων άλφα στις κεντρικές και πλάγιες κροταφικές εγκεφαλικές περιοχές, καθώς και με την αναστολή του ρυθμού γάμμα στις μετωπιαίες, κεντρικές και κροταφικές περιοχές (22). Η μελέτη (23) έδειξε κατεσταλμένες ταλαντώσεις θήτα στις μετωπιαίες, κεντρικές και βρεγματικές περιοχές κατά τη συνθήκη PPI. Οι προαναφερθείσες μελέτες υποδεικνύουν ότι η ύπαρξη του προ-παλμού επηρεάζει τόσο τις οφθαλμικές όσο και τις ταλαντωτικές εγκεφαλικές αποκρίσεις αιφνιδιασμού. Οι υποθέσεις της μελέτης μας περιλάμβαναν:

- i. η εγκεφαλική δραστηριότητα ως απόκριση σε δοκιμές PPI και PPF θα ήταν *σταθερή μεταξύ πρώτης και δεύτερης συνεδρίας*.
- ii. Η αξιοπιστία των μετρήσεων θα ήταν *τουλάχιστον υψηλή (>0.75) σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων*.
- iii. *οι γυναίκες θα έδειχναν χαμηλότερη αξιοπιστία* στις μετρήσεις EEG λόγω της ορμονικής μεταβλητότητας κατά τη φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου.

5.3.4 Πειραματικός πληθυσμός και Μετρήσεις

Πενήντα νευρολογικά και ψυχιατρικά υγιείς ενήλικες (27 γυναίκες) ηλικίας μεταξύ 19 και 40 ετών (26.1 ± 5.3 μέση ηλικία) συμμετείχαν στο πείραμα (10). Το επίπεδο εκπαίδευσης ήταν ισορροπημένο μεταξύ των συμμετεχόντων (16.3 ± 1.4 έτη). Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, ενώ όλα τα υποκείμενα έδωσαν τη συγκατάθεσή τους πριν από το πείραμα. Πραγματοποιήθηκαν δύο πανομοιότυπες συνεδρίες από τον ίδιο πληθυσμό με ελάχιστη διαφορά ενός μήνα μεταξύ τους. Οι μετρήσεις και η προεπεξεργασία των δεδομένων ακολούθησαν ακριβώς την ίδια μεθοδολογία και στις δύο συνεδρίες. Η δομή των καταγραφών έχει παρουσιαστεί στο Κεφάλαιο 6.2.

Τα σήματα EEG καταγράφηκαν από 30 ηλεκτρόδια Ag–AgCl, σύμφωνα με τις Διεθνές Σύστημα τοποθέτησης 10-20. Καταγράφηκαν επίσης οι οριζόντιες και κάθετες κινήσεις των ματιών από ηλεκτροοφθαλμογραφικά ηλεκτρόδια. Η σύνθετη αντίσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων διατηρήθηκε σταθερά κάτω από τα 5 kΩ.

5.3.5 Ανάλυση δεδομένων

Προεπεξεργασία: Αρχικά, τα σύνολα δεδομένων υποδειγματοληπτήθηκαν στα 250 Hz για λόγους συμπίεσης. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε υπερπερατό φίλτρο στο 1 Hz και ζωνοφρακτικό φίλτρο στα 45–55 Hz. Κανάλια με έντονες διακυμάνσεις και κακής ποιότητας σήματος, όπως παρατηρήθηκε με οπτική επιθεώρηση και με μελέτη των τοπογραφικών χαρτών των φασμάτων ισχύος τους, αφαιρέθηκαν και ανακατασκευάστηκαν με παρεμβολή (interpolation) από γειτονικά κανάλια. Στη συνέχεια, η δραστηριότητα καθενός καναλιού αναφέρθηκε στον κοινό μέσο όρο όλων των καναλιών. Ακολούθως, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA) για την αφαίρεση των θορυβωδών συνιστωσών που σχετίζονται με κινήσεις ματιών. Τα κριτήρια απόρριψης ανεξάρτητων συνιστωσών περιλάμβαναν την ταυτόχρονη εξέταση της χρονικής εξέλιξης, της τοπογραφίας, των φασμάτων και της συσχέτισής τους με τα ηλεκτρόδια EOG. Τέλος, τα συνεχή δεδομένα τμηματοποιήθηκαν σε εποχές των 4 sec (από –2 έως 2 sec, όπου το 0 αντιστοιχεί στην έναρξη του ισχυρού τόνου). Η προεπεξεργασία υλοποιήθηκε με χρήση του εργαλείου EEGLAB.

Φασματική πυκνότητα ισχύος (PSD): Η φασματική πυκνότητα ισχύος (PSD) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Welch, διαιρώντας τα δεδομένα σε παράθυρα 2 δευτερολέπτων (μετά τον αιφνιδιασμό) με επικάλυψη 50%. Υπολογίσαμε την ισχύ από 1 έως 45 Hz σε βήματα των 0.5 Hz. Για κάθε συνθήκη και συνεδρία, οι τιμές ισχύος καθενός καναλιού αθροίστηκαν (υπολογισμός ενέργειας της ζώνης) στις ακόλουθες ζώνες: δέλτα (1–4 Hz), θήτα (4–7.5 Hz), άλφα (8–12.5 Hz), βήτα-1 (13–16 Hz), βήτα-2 (16.5–20 Hz), βήτα-3 (20.5–28 Hz) και γάμμα (30–40 Hz). Οι τιμές ισχύος κάθε ζώνης συχνοτήτων κανονικοποιήθηκαν (διαιρέθηκαν) σε σχέση με το άθροισμα της ισχύος όλων των συχνοτήτων.

Έλεγχος επαναληψιμότητας/αξιοπιστίας των μετρήσεων: Οι συντελεστές συσχέτισης (intra-class correlation coefficients ή ICCs) που προκύπτουν από ένα μικτό μοντέλο 2 παραγόντων (two-way mixed model with an absolute agreement definition) (23) υπολογίστηκαν για να ποσοτικοποιήσουν την αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου των φασματικών μετρήσεων EEG, ξεχωριστά για PPI και PPF. Ο συντελεστής ICC αποτελεί ένα συντηρητικό στατιστικό μέγεθος για την αξιολόγηση της συμφωνίας επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με την πάροδο του χρόνου. Εδώ, ο στόχος ήταν να ποσοτικοποιηθεί ο βαθμός στον οποίο οι μετρήσεις έμειναν αναλλοίωτες (ίδια τάση και αλληλοσυσχετίσεις των μετρήσεων στους συμμετέχοντες) στις 2 συνεδρίες. Χρησιμοποιήθηκε η συμβατική ταξινόμηση των τιμών ICC:

- <0.50 (χαμηλή αξιοπιστία),
- 0.50–0.75 (μέτρια αξιοπιστία),
- 0.75–0.90 (υψηλή αξιοπιστία) και
- >0.90 (πολύ υψηλή αξιοπιστία).

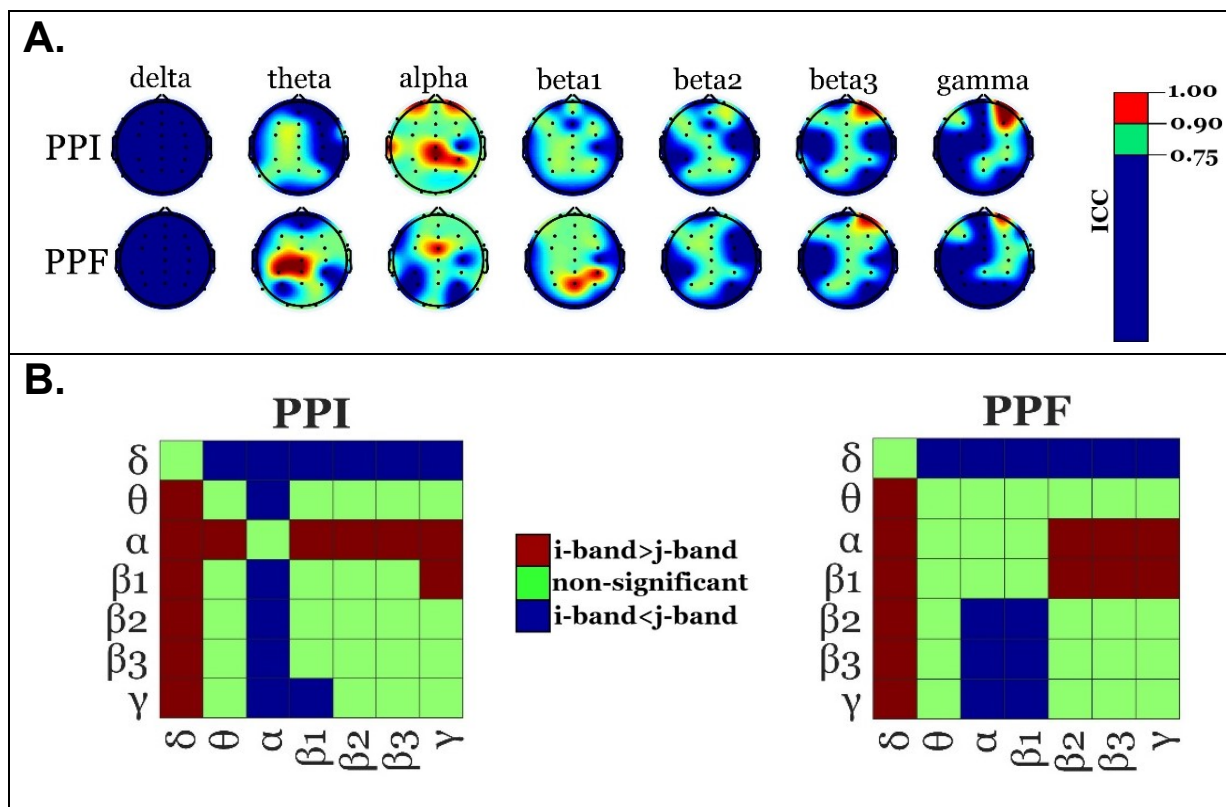
Στατιστική Ανάλυση: Για την αξιολόγηση των διαφορών στην καθολική αξιοπιστία των μετρήσεων μεταξύ συνθηκών και συχνοτικών ζωνών, διεξήχθη έλεγχος (repeated-measures) ANOVA 2 παραγόντων 2×7 (*Συνθήκη*: PPI ή PPF, *Συχνοτική Ζώνη*: δέλτα, θήτα, άλφα, βήτα-1, βήτα-2, βήτα-3 και γάμμα) με εξαρτημένη μεταβλητή του συντελεστής ICC σε κάθε ηλεκτρόδιο. Ο συντελεστής ICC καθενός ηλεκτροδίου ποσοτικοποιούσε την αξιοπιστία των μετρήσεων μεταξύ πρώτης και δεύτερης συνεδρίας, με τις παρατηρήσεις της εξαρτημένης μεταβλητής να αποτελούνται από την μέτρηση ισχύος καθενός συμμετέχοντα. Για την διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων, θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό το αποτέλεσμα που αντιστοιχούσε σε p-value μικρότερο από 0.05/30=0.00167 (διόρθωση για τον αριθμό ηλεκτροδίων). Η στατιστική ανάλυση των συντελεστών ICC πραγματοποιήθηκε δύο φορές:

- αξιολογήσαμε τη σταθερότητα των μετρήσεων σε όλα τα άτομα και τις συνθήκες και
- συγκρίναμε τους συντελεστές ICC μεταξύ ανδρών και γυναικών, ξεχωριστά για τις συνθήκες PPI και PPF.

Έλεγχοι t-test (independent samples) δεν επιβεβαίωσαν σημαντικές διαφορές ούτε στην ηλικία ($t(48) = 1.51, p = 0.14$), ούτε στο επίπεδο εκπαίδευσης ($t(48) = 0.90, p = 0.37$) μεταξύ ανδρών και γυναικών. Προς αξιολόγηση των διαφορών της καθολικής αξιοπιστίας των μετρήσεων μεταξύ των φύλων, διεξήχθη ANOVA 2×7 (*Φύλο*: άνδρας ή γυναίκα, *Συχνοτική Ζώνη*: δέλτα, θήτα, άλφα, βήτα-1, βήτα-2, βήτα-3 και γάμμα) με εξαρτημένη μεταβλητή τους συντελεστές ICC καθενός καναλιού. Ένα στατιστικό όριο $p=0.0024$ (διαιρώντας 0.05/21, συνολικός αριθμός συγκρίσεων=21) χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις μεταξύ των ζωνών, ενώ το στατιστικό όριο $p=0.0071$ ($=0.05/7$) ορίστηκε για συγκρίσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών.

5.3.6 Αξιοπιστία Ελέγχου-Επανελέγχου των μετρήσεων EEG

Αξιοπιστία ανά ηλεκτρόδιο: Οι τοπογραφική κατανομή των συντελεστών ICC για τις συνθήκες PPI και PPF απεικονίζεται στο Σχήμα 3Α. Σαν γενική παρατήρηση, και οι δύο συνθήκες έδειξαν παρόμοια επίπεδα αξιοπιστίας. Η μπάντα δέλτα παρουσίασε χαμηλή έως μέτρια αξιοπιστία και στις δύο συνθήκες. Η ζώνη θήτα έδειξε πολύ υψηλούς συντελεστές ICC, ιδίως στα κεντρικά ηλεκτρόδια CPz, Cz και CP3 (μέγιστο ICC=0.93 στο κανάλι CPz) κατά τη συνθήκη PPF, ενώ καλά επίπεδα αξιοπιστίας παρατηρήθηκαν σε αρκετά κεντρικά ηλεκτρόδια και στη συνθήκη PPI. Η ζώνη άλφα έδειξε αυξημένη αξιοπιστία σε σύγκριση με όλες τις υπόλοιπες ζώνες και στις 2 συνθήκες, ενώ ζώνη βήτα-1 ήταν αξιόπιστη κυρίως στην συνθήκη PPF (μέγιστο ICC = 0.93 στο κανάλι Pz). Οι υψίσυχνες ζώνες βήτα-2, βήτα-3 και γάμμα έδειξαν εξίσου υψηλούς συντελεστές ICC σε αρκετά κεντρικά ηλεκτρόδια (μέγιστο ICC στο κανάλι Fp2).



Σχήμα 3. Α. Τοπογραφική κατανομή των συντελεστών αξιοπιστίας ICC μεταξύ των 2 συνδεριών ανά συνθήκη (PPI και PPF) και συχνοτική ζώνη. Υιοθετήθηκε η ακόλουθη χρωματική κωδικοποίηση: μπλε για μη σημαντικό ICC ($p > 0.00167$) ή για χαμηλή έως μέτρια τιμή του ICC (< 0.75), πράσινο για σημαντικούς ($p < 0.00167$) και υψηλούς συντελεστές ICC ($0.75 < ICC < 0.9$) και κόκκινο για σημαντικούς ($p < 0.00167$) και πολύ αξιόπιστους συντελεστές ICC (> 0.9). **Β.** Χάρτες θερμότητας (heatmaps) για τις συγκρίσεις αξιοπιστίας μεταξύ συχνοτικών ζωνών, ξεχωριστά για τις 2 συνθήκες. Τα κόκκινα/μπλε πλαίσια $\{i, j\}$ υποδεικνύουν σημαντικά υψηλότερο/χαμηλότερο ICC στη ζώνη i από τη ζώνη j . Τα πράσινα πλαίσια υποδεικνύουν μη σημαντικές διαφορές αξιοπιστίας μεταξύ των ζωνών. Η στατιστική σημαντικότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας διορθωμένες τιμές p με τη μέθοδο Bonferroni.

Επιπλέον, ο Πίνακας 1 περιέχει περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις τιμές των συντελεστών ανά συνθήκη και συχνοτική ζώνη.

Πίνακας 1. Συντελεστές αξιοπιστίας ICC ανά συνθήκη και συχνοτική ζώνη.

Ζώνη	Αριθμός ηλεκτροδίων με ICC > 0.75		Ηλεκτρόδιο Μέγιστης Αξιοπιστίας (ICC)		Μέσο ICC (μεταξύ όλων των καναλιών)	
	PPI	PPF	PPI	PPF	PPI	PPF
Δέλτα	0	0	P4 (.49)	Cz (.55)	.22	.25
Θήτα	11	19	CPz (.88)	CPz (.93)	.66	.73
Άλφα	29	22	CP4 (.93)	FCz (.90)	.83	.76
Βήτα-1	15	18	CP4 (.88)	Pz (.93)	.67	.71
Βήτα-2	13	12	F7 (.83)	FP2 (.82)	.65	.64
Βήτα-3	14	14	FP2 (.94)	FP2 (.93)	.63	.62
Γάμμα	10	9	FP2 (.92)	FP2 (.93)	.55	.56

Καθολική Αξιοπιστία (Whole-scalp reliability): Η καθολική αξιοπιστία αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τους μέσους συντελεστές ICC (μεταξύ όλων των ηλεκτροδίων) μεταξύ ζωνών και συνθηκών. Ο έλεγχος ANOVA *Συνθήκη × Συχνοτική Ζώνη* έδειξε σημαντική αλληλεπίδραση

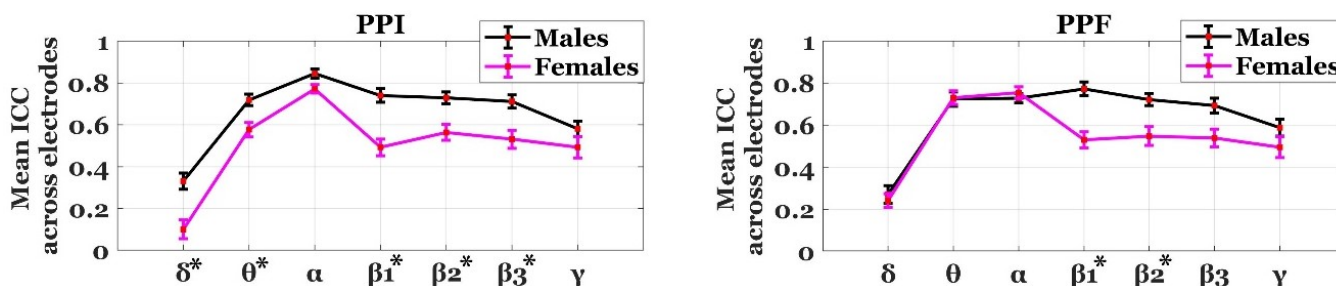
μεταξύ των παραγόντων ($F(6,174) = 8.48, p < 0.001, \eta^2 = 0,226$). Για τον λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις μεταξύ των συνθηκών σε κάθε συχνοτική ζώνη και τα σχετικά αποτελέσματα απεικονίζονται ως heatmaps (Σχήμα 3B). Τέλος, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των συνθηκών.

Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών: Οι ίδιοι υπολογισμοί αξιοπιστίας πραγματοποιήθηκαν επίσης ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες (Πίνακας 2). Συγκεκριμένα, η μπάντα δέλτα αποκάλυψε και πάλι χαμηλούς συντελεστές ICC. Λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των αξιόπιστων καναλιών, οι γυναίκες εμφάνισαν χαμηλότερη αξιοπιστία από τους άνδρες σχεδόν σε όλες τις ζώνες κατά τη συνθήκη PPI. Κατά τη συνθήκη PPF, οι γυναίκες εμφάνισαν επίσης μειωμένους συντελεστές ICC στις ζώνες βήτα-2 και βήτα-3. Οι άνδρες εμφάνισαν από υψηλούς έως πολύ υψηλούς συντελεστές ICC σε πληθώρα ηλεκτροδίων, ιδίως στις ζώνες θήτα, άλφα, βήτα-1, βήτα-2 και βήτα-3 (και στις 2 συνθήκες), ενώ οι γυναίκες έδειξαν σταθερές μετρήσεις μόνο στις ζώνες θήτα και άλφα κατά τη συνθήκη PPF.

Πίνακας 2. Συντελεστές αξιοπιστίας ICC ανά φύλο, συνθήκη και συχνοτική ζώνη.

Ζώνη	Φύλο	Αριθμός ηλεκτροδίων με ICC>0.75		Ηλεκτρόδιο Μέγιστης Αξιοπιστίας (ICC)		Μέσο ICC (μεταξύ όλων των καναλιών)	
		PPI	PPF	PPI	PPF	PPI	PPF
Δέλτα	Άνδρες	1	0	P4 (.79)	Cz (.69)	.33	.27
	Γυναίκες	0	0	FC4 (.57)	FC3 (.64)	.10	.24
Θήτα	Άνδρες	17	18	CPz (.95)	CP3 (.94)	.72	.72
	Γυναίκες	9	19	FT8 (.86)	CPz (.96)	.58	.73
Άλφα	Άνδρες	27	22	CP4 (.96)	T6 (.89)	.85	.73
	Γυναίκες	23	21	Cz (.94)	Cz (.98)	.77	.76
Βήτα-1	Άνδρες	20	23	CP4 (.96)	Pz (.97)	.74	.77
	Γυναίκες	5	9	FC4 (.81)	CPz (.82)	.49	.53
Βήτα-2	Άνδρες	20	20	P3 (.94)	CP3 (.88)	.73	.72
	Γυναίκες	9	8	FP2 (.87)	CPz (.84)	.56	.55
Βήτα-3	Άνδρες	18	19	Pz (.94)	Cz (.91)	.71	.69
	Γυναίκες	8	7	FP2 (.96)	FP2 (.95)	.53	.54
Γάμμα	Άνδρες	11	11	CP4 (.84)	CP4 (.93)	.58	.59
	Γυναίκες	7	7	FP2 (.93)	FP2 (.95)	.49	.50

Επιπλέον, αντιπαραθέσαμε την καθολική αξιοπιστία μεταξύ των φύλων. Για το σκοπό αυτό, συγκρίναμε τις μέσες τιμές ICC μέσω ελέγχων ANOVA *Συχνοτική Ζώνη × Φύλο*. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων ήταν σημαντική τόσο για τη συνθήκη PPI ($F(6,348) = 2.65, p = 0.047, \eta^2 = 0.044$) όσο και για τη συνθήκη PPF ($F(6,348) = 5.63; p = 0.001, \eta^2 = 0.088$). Οι συγκρίσεις αξιοπιστίας μεταξύ φύλων έγινε με ελέγχους *t-test* σε κάθε συχνοτική ζώνη και, σε περίπτωση στατιστικά σημαντική διαφοράς, σημειώνονται με το σύμβολο "*" στο Σχήμα 4. Οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών αποκαλύφθηκαν κυρίως στη συνθήκη PPI, με τις γυναίκες να παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα αξιοπιστίας στις ζώνες δέλτα, θήτα και βήτα. Αντίθετα, η συνθήκη PPF έδειξε πιο ισορροπημένη αξιοπιστία μεταξύ ανδρών και γυναικών, εκτός από τις ζώνες βήτα-1 και βήτα-2, όπου οι γυναίκες εμφάνισαν χαμηλότερους συντελεστές ICC.



Σχήμα 4. Καθολική αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου (μέσω συντελεστών ICC) σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων για άνδρες (μαύρο) και γυναίκες (ροζ) στις συνθήκες PPI (αριστερά) και PPF (δεξιά). Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν ± 1 τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Το σύμβολο '*' υποδεικνύει σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών.

5.3.7 Συζήτηση και Σχολιασμός

Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η σταθερότητα των φασματικών μετρικών EEG που σχετίζονται με την απόκριση σε δοκιμές PPI και PPF, καθώς και να εξεταστούν οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Δεν έχουν υπάρξει, μέχρι σήμερα, σχετικές έρευνες για την αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου της ταλαντωτικής δραστηριότητας του εγκεφάλου κατά την προ-παλμική απόκριση αιφνιδιασμού. Σύμφωνα με προηγούμενες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες που είχαν δείξει ότι οι αποκρίσεις PPI και PPF αποτελούν αξιόπιστες μετρικές (20), εδώ βρέθηκε ότι και οι ταλαντώσεις EEG εμφανίζουν υψηλούς συντελεστές ICC για δύο μηνιαίες συνεδρίες σε υγιείς ενήλικες, υποδηλώνοντας ότι η ταλαντωτική δραστηριότητα του εγκεφάλου μπορεί να αποτελέσει επίσης ένα σταθερό νευροφυσιολογικό μέτρο. Οι γυναίκες εμφάνισαν χαμηλότερη σταθερότητα, σε σύγκριση με τους άνδρες, γεγονός που πιθανώς αποδίδεται σε ορμονική μεταβλητότητα κατά τη φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου.

Αρχικά, παρατηρήσαμε ευρεία (widespread) αξιοπιστία μετρήσεων, με υψηλούς συντελεστές ICC και στις δύο πειραματικές συνθήκες, καθώς και σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων πάνω από τη ζώνη δέλτα. Οι μετρήσεις στη ζώνη άλφα (8-12.5 Hz) έδειξαν την υψηλότερη αξιοπιστία κατά τη συνθήκη PPI. Κατά τη συνθήκη PPF, η ζώνη βήτα-1 έδειξε αυξημένη αξιοπιστία σε σύγκριση με τις υψηλότερες συχνοτικά ζώνες. Από την άλλη, η ζώνη δέλτα ήταν η λιγότερο αξιόπιστη ζώνη συχνοτήτων με συντελεστές ICC που δεν υπερέβησαν την τιμή 0.75. Ομοίως, σε μια μελέτη της χωροχρονικής αξιοπιστίας μετρήσεων ισχύος EEG σε συνθήκες ανοιχτών ματιών και κίνησης (23), αποδείχθηκε υψηλή αξιοπιστία στον ρυθμό άλφα και πολύ χαμηλή αξιοπιστία για τη ζώνη δέλτα.

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν επίσης ότι τα ηλεκτρόδια στις μετωπιαίες περιοχές είχαν αυξημένη αξιοπιστία. Σημειώνεται ότι το μετωπικό/βρεγματικό δίκτυο (frontoparietal network) πιστεύεται ότι εκκινεί και προσαρμόζει τον έλεγχο εργασιών κατά τις διεργασίες προσοχής. Ο σημαντικότητα αυτού του δικτύου στη ρύθμιση (top-down regulation) της προσοχής έχει αποδειχθεί και σε προγενέστερες ανατομικές μελέτες, καθώς και σε μελέτες εγκεφαλικών αλλοιώσεων (24–27). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας μια ραδιογραφική (autoradiographic) τεχνική, η μελέτη (24) επέδειξε διάφορες προβολές των οπίσθιων βρεγματικών περιοχών στον μετωπιαίο φλοιό, εξετάζοντας πιθήκους (ράτσα μακάκος ρήσος ή rhesus monkey). Σε μια συνδυαστική μελέτη PET/EEG (25) που διερεύνησε τη διαρκή προσοχή (sustained attention) σε συνθήκες επαγρύπνησης, εντοπίστηκε ένα ακουστικό δίκτυο προσοχής που εκτείνεται από το δεξιό βρεγματικό έως τον μετωπιαίο φλοιό (dorsolateral frontal cortex). Επιπλέον, σε μια μελέτη εγκεφαλικών αλλοιώσεων, βρέθηκε ότι το μετωπικό/βρεγματικό δίκτυο καθορίζει σημαντικά τις

διεργασίες προσοχής (27), προτείνοντας ότι ασθενείς με ετερόπλευρες μετωπιαίες αλλοιώσεις έχουν μειωμένη επιλεκτική προσοχή σε συνθήκες που απαιτούν γρήγορο χρόνο αντίδρασης.

Όσον αφορά την επίδραση του φύλου, διαπιστώσαμε ότι οι γυναίκες εμφάνισαν σημαντικά μειωμένη αξιοπιστία στις μετρήσεις EEG σε σύγκριση με τους άνδρες. Οι άνδρες έδειξαν υψηλότερη αξιοπιστία από τις γυναίκες στις ζώνες δέλτα, θήτα και βήτα κατά τη συνθήκη PPI, ενώ κατά τη συνθήκη PPF, το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε μόνο σε δύο ζώνες (βήτα-1 και βήτα-2). Οι παρατηρούμενες διαφορές είναι σύμφωνες με προηγούμενες έρευνες, στις οποίες έχουν επίσης προταθεί διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στις αποκρίσεις ακουστικών αιφνιδιασμών (28). Κυρίαρχο ρόλος σε αυτές τις διαφορές αποδίδεται στις επιπτώσεις του εμμηνορροϊκού κύκλου (28). Συγκεκριμένα, οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερες αποκρίσεις PPI κατά την ωχρινική φάση (luteal phase) του εμμηνορροϊκού κύκλου (menstrual cycle), όπου τα ορμονικά επίπεδα είναι αυξημένα (29). Επομένως, η σταθερότητα των μετρήσεων EEG, όταν μεσολαβεί χρονικό διάστημα ενός μήνα, θα μπορούσε να είναι μειωμένη λόγω της ορμονικής αστάθειας κατά τον εμμηνορροϊκό κύκλο των γυναικών.

Τέλος, ο πειραματικός σχεδιασμός της εν λόγω μελέτης θέτει συγκεκριμένους περιορισμούς. Πρώτον, είναι πιθανό να υπάρχει ατομική μεταβλητότητα όσον αφορά τη σταθερότητα των ταλαντώσεων EEG. Η απουσία μιας συνθήκης ελέγχου (control condition), όπου θα παρουσιάζονταν μόνο ισχυροί τόνοι αιφνιδιασμού (pulse-alone trials) αποτελεί έναν ακόμη περιορισμό, ο οποίος θα μπορούσε να διερευνηθεί στο μέλλον. Επιπλέον, αναγνωρίζουμε ότι (χρονικές) πληροφορίες σχετικά με τη φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου των γυναικών μας θα μας βοηθούσαν να κατανοήσουμε καλύτερα πώς ο εμμηνορροϊκός κύκλος επηρεάζει το βαθμό αξιοπιστίας. Τέλος, θα ήταν ενδιαφέρον να εξεταστεί ο τρόπος με τον οποίο διαμορφώνεται η αξιοπιστία της ταλαντωτικής δραστηριότητας του εγκεφάλου στις ψυχιατρικές διαταραχές, καθώς οι μηχανισμοί PPI και PPF είναι γνωστό ότι ποικίλλουν ανάλογα με την ψυχοπαθολογία (30).

5.4 Αξιολόγηση Προ-παλμικής Αναστολής στην Σωματική Δυσμορφοφοβία

5.4.1 Περίληψη

Η Σωματική Δυσμορφοφοβία (*Body Dysmorphic Disorder* ή *BDD*) χαρακτηρίζεται από ανησυχίες και υπερβολική ενασχόληση με κατά φαντασίαν ή ελαφρά σωματικά ελαττώματα στην εξωτερική εμφάνιση. Η BDD σχετίζεται με γνωστικές δυσλειτουργίες, όπως η προσοχή και η οπτική επεξεργασία. Το παρόν κεφάλαιο στοχεύει στην αξιολόγηση των προκλητών δυναμικών (N100, P200) σε συνθήκες προ-παλμικής αναστολής (PPI) και προ-παλμικής ενίσχυσης (PPF), με σκοπό να διερευνηθούν οι μηχανισμοί προσοχής και πύλης (sensorimotor gating) των ασθενών με BDD (31). Στη μελέτη συμμετείχαν 55 ενήλικες: 30 ασθενείς με BDD και 25 υγιή υποκείμενα. Συγκρίθηκαν οι προκλητές αποκρίσεις αιφνιδιασμού μεταξύ των συνθηκών PPI και PPF, αναλύοντας (i) την καθολική ισχύ πεδίου (*Global Field Power* ή *GFP*), (ii) τις συνιστώσες προκλητών δυναμικών (*ERP components*) και τις (iii) αντίστοιχες εγκεφαλικές πηγές των προκλητών δυναμικών (*sLORETA sources*). Οι ασθενείς με BDD εμφάνισαν μειωμένα πλάτη N100 σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό ως απόκριση στον ισχυρό τόνο και στις 2 συνθήκες, υποδηλώνοντας μειωμένη κατανομή της προσοχής. Επιπλέον, οι αποκρίσεις GFP κατά το χρονικό παράθυρο του N100 έδειξαν αρνητική συσχέτιση με την συμπτωματολογία BDD. Η ανάλυση ανακατασκευής εγκεφαλικών πηγών του N100 έδειξε μειωμένη εγκεφαλική ενεργοποίηση για τους ασθενείς με BDD κατά τη συνθήκη PPI. Οι αποκρίσεις αιφνιδιασμού ήταν ασθενέστερες κατά τη συνθήκη PPI σε σύγκριση με τη συνθήκη PPF, τόσο σε επίπεδο

επιφανειακών δυναμικών όσο και σε επίπεδο πηγών, επιβεβαιώνοντας την λειτουργία του μηχανισμού πύλης. Συνολικά, συμπεραίνεται ότι η συνιστώσα N100 μπορεί να χρησιμεύσει ως ηλεκτροφυσιολογικός δείκτης της BDD. Τέλος, τονίζεται η δυνατότητα χρήσης των προκλητών δυναμικών ERP, σε συνδυασμό με τα πρωτόκολλα των μηχανισμών PPI και PPF, με σκοπό να διευρυνθεί η κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ασθενών με BDD.

5.4.2 Σωματική Δυσμορφοφοβία

Η *Σωματική Δυσμορφοφοβία (BDD)* είναι μια ψυχιατρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερβολική ανησυχία και ενασχόληση με αντιληπτά ελαττώματα στην εμφάνιση, τα οποία δεν είναι παρατηρήσιμα από τους άλλους, όπως ορίζεται και στο εγχειρίδιο DSM-5 (32). Αυτές οι ανησυχίες επικεντρώνονται συνήθως στα χαρακτηριστικά του προσώπου ή σε μέρη του σώματος (π.χ. μύτη, οδοντοστοιχία, άκρα, μύες). Είναι σημαντικό ότι τα συμπτώματα BDD περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες εμμονές και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές, με αποτέλεσμα την υποβάθμιση του βιοτικού και κοινωνικού επιπέδου των ασθενών. Επιπλέον, οι ασθενείς με BDD συχνά συγκρίνουν τα χαρακτηριστικά εμφάνισης άλλων με τα δικά τους. Πρόσφατα, η διαταραχή BDD ταξινομήθηκε στο φάσμα των ιδεοψυχαναγκαστικών και σχετικών διαταραχών (*Obsessive-Compulsive Disorder* ή *OCD*), εξαιτίας των ομοιοτήτων στη συμπτωματολογία σχετικά με επαναλαμβανόμενες πράξεις και σωματικές εμμονές (33). Ο ψυχαναγκαστικός έλεγχος είναι ένα σύνηθες χαρακτηριστικό και της διαταραχής OCD. Με βάση τα παραπάνω, η υπερβολική ενασχόληση του αντιληπτού (από τους ασθενείς με BDD) ελαττώματος έχει συσχετιστεί με γνωστική δυσλειτουργία και ανικανότητα αναστολής ανεπιθύμητων ερεθισμάτων, όπως και στην διαταραχή OCD.

Σε γνωστικό επίπεδο, οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν διαταραχές στη μνήμη και την προσοχή, όπως αποδεικνύεται από διάφορα ηλεκτροφυσιολογικά πειράματα και εργασίες (34), υποδηλώνοντας εκτελεστική δυσλειτουργία. Οι διαταραχές BDD και OCD επιδεικνύουν σημαντικά μειωμένη άμεση μνήμη και διάρκεια της προσοχής (35). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι, κατά τη διάρκεια επεξεργασίας ανεστραμμένων προσώπων που παρουσιάζονται μέσω οθόνης, οι ασθενείς με BDD εστιάζουν σε λεπτομερείς πτυχές του προσώπου («υπερ-προσοχή» ή *over-attention*). Τέτοιου είδους παρατηρήσεις έχουν προτείνει ότι οι ασθενείς με BDD εμφανίζουν μειωμένη ολιστική επεξεργασία (*holistic/global processing*) ή, ισοδύναμα, αυξημένη εστίαση σε λεπτομερείς πτυχές (*detailed processing*) των εικόνων (36).

5.4.3 Υπάρχουσα βιβλιογραφία και υποθέσεις

Ένας πολλά υποσχόμενος τρόπος διερεύνησης των νευροφυσιολογικών δεικτών των ασθενών με BDD θα ήταν να ληφθούν υπόψη οι υποκείμενες γνωστικές τους δυσλειτουργίες. Ωστόσο, οι περισσότερες επιστημονικές έρευνες έχουν εξετάσει τη συμπτωματολογία και τους ψυχομετρικούς δείκτες της διαταραχής BDD, αμελώντας τις νευροφυσιολογικές της ενδείξεις. Στο παρόν κεφάλαιο, στοχεύουμε στην διευθέτηση αυτού του κρίσιμου ζητήματος, διερευνώντας άμεσα τη σχέση μεταξύ ηλεκτροφυσιολογικών και συμπεριφορικών μετρικών της διαταραχής BDD. Συγκεκριμένα, εξετάζουμε τις ακουστικές αποκρίσεις αιφνιδιασμού κατά την προ-παλμική αναστολή (PPI) και την προ-παλμική ενίσχυση (PPF) σε ασθενείς με BDD, καθώς και διερευνούμε πώς μπορούν να προβλέψουν/συσχετιστούν με τη συμπτωματολογία της BDD. Στόχος των αναλύσεων είναι η αποκάλυψη συγκεκριμένων ηλεκτροφυσιολογικών δεικτών της BDD, ικανών να διαφοροποιήσουν τις εγκεφαλικές αποκρίσεις των ασθενών με BDD από αυτές ενός υγιούς πληθυσμού.

Οι πρώιμες συνιστώσες των προκλητών δυναμικών ERP έχουν συστηματικά συνδεθεί με διαδικασίες πρώιμης επιλεκτικής προσοχής, όπως το N100 (37) και το P200 (38). Σε μια μελέτη EEG, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να παρακολουθήσουν μια σειρά από τόνους, ενημερώνοντας τους ότι η είσοδος του ήχου θα είναι στο δεξί ή το αριστερό αυτί (37). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η συνιστώσα N100 ήταν ενισχυμένη όταν ο ήχος παρουσιαζόταν στο αναμενόμενο αυτί, σε σύγκριση με τη συνθήκη κατά την οποία ο ήχος παρουσιαζόταν στο αντίθετο (μη αναμενόμενο) αυτί. Επιπλέον, η συνιστώσα P200 έχει συσχετιστεί με την κατανομή της προσοχής, αντανακλώντας την απόκριση που σχετίζεται με το ζητούμενο (task-relevant stimulus salience) (38). Σημειώνεται επίσης ότι μειωμένο πλάτος ακουστικών προκλητών δυναμικών (π.χ., P50, N100) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με OCD (39). Τέλος, οι ασθενείς με OCD εμφανίζουν αυξημένη καθυστέρηση του N100, η οποία ερμηνεύεται ως εγκεφαλική δυσλειτουργία στις ενεργοποιήσεις των μηχανισμών προσοχής (40).

Σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν οι πειραματικές συνθήκες PPI και PPF με σκοπό την αξιολόγηση της απόκρισης αιφνιδιασμού ως μέτρο προσοχής, στενά συνδεδεμένο με μηχανισμούς ανασταλτικής λειτουργίας και αισθητικοκινητικής πύλης (41). Τα άτομα με χαμηλή ανασταλτική απόκριση (ή χαμηλό PPI) παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα προσοχής, υποβαθμισμένη διαμόρφωση στρατηγικής και πιο αργούς χρόνους εκτέλεσης (42). Από την άλλη, ερεθίσματα PPF είναι ικανά να προσανατολίσουν την προσοχή του ατόμου προς το επερχόμενο (ισχυρό) ερέθισμα, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη απόκριση αιφνιδιασμού (11).

Η προαναφερθείσα βιβλιογραφία οδήγησε στο πρωταρχικό ερώτημα αυτής της μελέτης: Διαφοροποιούνται οι διαδικασίες προσοχής κατά την ακουστική απόκριση αιφνιδιασμού μεταξύ ασθενών με BDD και υγιών ατόμων; Εξετάσαμε αυτό το ερώτημα πραγματοποιώντας πειραματικές μετρήσεις σε δοκιμές PPI και PPF, ενώ καταγράψαμε το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα από έναν πληθυσμό υγιών και ασθενών με BDD. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν επίσης έναν αριθμό ερωτηματολογίων, τα οποία αξιολογούσαν και βαθμονομούσαν τη συμπτωματολογία της BDD. Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που εστιάζονταν στην οπτική επεξεργασία, το παρόν κεφάλαιο εξετάζει την επεξεργασία της ακουστικής προσοχής των ασθενών με BDD. Για το σκοπό αυτό, αναλύσαμε δύο πρώιμα χρονικά παράθυρα (N100 και P200) τα οποία έδειξαν έντονα πλάτη ως απάντηση στον αιφνιδιαστικό τόνο. Υπολογίστηκαν οι ακόλουθες μετρικές: (i) η καθολική ισχύς πεδίου (Global Field Power ή GFP) (43), (ii) οι συνιστώσες προκλητών δυναμικών (N100 και P200) και οι (iii) αντίστοιχες εγκεφαλικές πηγές των προκλητών δυναμικών (sLORETA sources). Οι ανωτέρω μετρικές χρησιμοποιήθηκαν περαιτέρω για να εκτιμηθεί ο βαθμός συσχέτισής τους με τη συμπτωματολογία BDD.

Λαμβάνοντας υπόψη τις προαναφερθείσες δυσλειτουργίες των ασθενών με OCD/BDD στους μηχανισμούς προσοχής (35), καθώς και τον ρόλο της συνιστώσας N100 στον έλεγχο της κατευθυνόμενης προσοχής (37), υποθέσαμε ότι οι ασθενείς με BDD θα παρουσίαζαν μειωμένα πλάτη αποκρίσεων αιφνιδιασμού. Έχει ήδη αποδειχτεί ότι οι ασθενείς με OCD εμφανίζουν μειωμένα πλάτη N100 ως απόκριση σε ακουστικά ερεθίσματα, αποδίδοντας τα αποτελέσματα σε αλλοιώσεις κατά την νευροδιαβίβαση της σεροτονίνης (serotonergic neurotransmission). Σε άλλη μελέτη (44) έχει αναφερθεί δυσκολία στην ανασταλτική ρύθμιση για τους ασθενείς με OCD. Επιπλέον, υποθέσαμε ότι η εγκεφαλική ενεργοποίηση θα είναι μειωμένη στους ασθενείς με BDD, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργιών της αισθητικοκινητικής πύλης και του προσανατολισμού της προσοχής (45). Κατά συνέπεια, στον βαθμό που η BDD επηρεάζει τις αντιληπτικές αποκρίσεις και τη γνωστική απόδοση, η διαταραχή BDD μπορεί να εμφανίσει μειωμένες εγκεφαλικές αποκρίσεις που σχετίζονται με την προσοχή. Όσον αφορά τις συγκρίσεις μεταξύ των συνθηκών, αναμέναμε να επαληθευτούν ενισχυμένες αποκρίσεις κατά την συνθήκη PPF, και μειωμένες αποκρίσεις κατά τη συνθήκη PPI. Τέλος, προτάθηκαν εκείνες οι ηλεκτροεγκεφαλικές μετρικές που εμφανίζουν υψηλό βαθμό πρόβλεψης/συσχέτισης με τον βαθμό συμπτωματολογίας της BDD (BDD severity scores).

5.4.4 Πειραματικός πληθυσμός και μετρήσεις

Πενήντα πέντε ενήλικες συμμετείχαν στο πείραμα. Ο πειραματικός πληθυσμός αποτελούνταν από 30 ασθενείς με BDD: 19 γυναίκες (μέση ηλικία = 32.53 ± 8.30 έτη) και 11 άνδρες (μέση ηλικία = 27.55 ± 5.77 έτη), καθώς και 25 υγιείς συμμετέχοντες: 16 γυναίκες (μέση ηλικία = 32.25 ± 9.07 έτη) και 9 άνδρες (μέση ηλικία = 27.55 ± 5.65 έτη). Οι δύο ομάδες ήταν ισορροπημένες ως προς ηλικία, φύλο, χέρι γραφής και κάπνισμα (6 έναντι 5 καπνιστών, αντίστοιχα). Έλεγχοι *t*-test επιβεβαίωσαν την απουσία σημαντικών διαφορών μεταξύ ομάδων στην ηλικία ($t(53) = 0.153, p = 0.439$) και το μορφωτικό επίπεδο ($t(53) = 1.389, p = 0.171$). Τα κριτήρια αποκλεισμού συμμετεχόντων περιλάμβαναν ενεργή κατάχρηση ναρκωτικών ή αλκοόλ, ιστορικό νευρολογικών διαταραχών και τρέχουσα εγκυμοσύνη. Έξι ασθενείς ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή με σεροτονίνη (SSRI) και 3 από αυτούς ήταν επίσης υπό φαρμακευτική αγωγή με αντιψυχωσικά. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινικές συνεντεύξεις από δύο ψυχιάτρους. Η διαταραχή BDD διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-5 (32). Τα ακόλουθα ερωτηματολόγια επιβεβαίωσαν τη διάγνωση:

- i. Εξέταση Σωματικής Δυσμορφικής Διαταραχής (Body Dysmorphic Disorder Examination, *BDDE*),
- ii. Ερωτηματολόγιο *BDD-YBOCS* (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Symptoms Questionnaire for BDD),
- iii. Ερωτηματολόγιο Δυσμορφικής Ανησυχίας (Dysmorphic Concern Questionnaire, *DCQ*) και
- iv. Αξιολόγηση Κλίμακας Πεποίθησης του Brown (and Brown Assessment of belief scale, *BABS*).

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο ψυχοφυσιολογίας του Πανεπιστημιακού Ινστιτούτου Έρευνας Ψυχικής Υγείας, Νευροεπιστημών και Ιατρικής Ακριβείας «Κώστας Στεφανής» και εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή δεοντολογίας. Όλα τα υποκείμενα παρείχαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους.

Η καταγραφή των σημάτων EEG διεξήχθη σε κλωβό Faraday. Η ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητα ψηφιοποιήθηκε με συχνότητα δειγματοληψίας 1 kHz από ελαστική κάσκα 30 ομοιόμορφα τοποθετημένων ηλεκτροδίων, σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Τοποθέτηση 10-20. Η σύνθετη αντίσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων διατηρήθηκε κάτω από 5 kΩ. Όλες οι καταγραφόμενες τιμές τάσεις (σε μονάδες μV) αναφέρθηκαν στον μέσο όρο των λοβών του αυτιού, ενώ το ηλεκτρόδιο γείωσης τοποθετήθηκε στο αριστερό μαστοειδές. Η δομή των καταγραφών για τις δοκιμές PPI και PPF, καθώς και λεπτομέρειες της πειραματικής διαδικασίας παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 6.2. Κατά την προεπεξεργασία και αποθρομβοποίηση των δεδομένων ακολουθήθηκαν οι διαδικασίες που περιεγράφηκαν στο Κεφάλαιο 2.1.3.

5.4.5 Δημογραφικά και Ψυχομετρικοί Δείκτες

Προκειμένου να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των ηλεκτροφυσιολογικών και των ψυχομετρικών δεικτών του πειραματικού πληθυσμού, αξιολογήθηκαν δύο διαφορετικές βαθμολογίες καθενός συμμετέχοντα. Στόχος ήταν η βαθμονόμηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τις προσωπικές σωματικές ανησυχίες καθενός υποκειμένου, καθώς και ο υπολογισμός ενός συνολικού βαθμού συμπτωματολογίας BDD. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ψυχομετρικές κλίμακες:

Κλίμακα Ιδεοψυχαναγκαστικής Συμπεριφοράς Yale-Brown για Σωματική Δυσμορφοφοβία (BDD-YBOCS): Αυτή η ψυχομετρική βαθμολογία αποτελεί ένα εξειδικευμένο, συνοπτικό και εύκολα χορηγούμενο ερωτηματολόγιο, το οποίο εκτιμά τη σοβαρότητα των

συμπτωμάτων BDD. Είναι μια κλίμακα που χρησιμοποιείται ευρέως στην αξιολόγηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων και της έκβασης της θεραπείας σε ασθενείς με BDD, πρόσφατα μεταφρασμένη, προσαρμοσμένη και επικυρωμένη στα ελληνικά (46). Αποτελείται από 12 πεδία, καθένα από τα οποία βαθμολογείται με 0–4 (0=καθόλου έως 4=κάθε μέρα). Τα στοιχεία 1-5 αξιολογούν την εμμορφή ενασχόληση με το αντιληπτό ελάττωμα στην εμφάνιση, ενώ τα στοιχεία 6-10 αξιολογούν τις ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές του υποκειμένου. Το στοιχείο 11 μετρά τον βαθμό διορατικότητας και το στοιχείο 12 την αγνόηση.

Ερωτηματολόγιο Δυσμορφικής Ανησυχίας (DCQ): Αυτό το ερωτηματολόγιο χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της δυσμορφικής ανησυχίας (47). Συγκεκριμένα, αποτελείται από 7 πεδία, τα οποία αξιολογούν τα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα υπερβολικής ανησυχίας σχετικά με ένα φανταστικό ή ελαφρύ σωματικό ελάττωμα. Οι ερωτηθέντες βαθμολογούν την ανησυχία τους για τη φυσική τους εμφάνιση σε σχέση με τους άλλους σε μια κλίμακα 4 βαθμών, που κυμαίνεται από 0 (καθόλου) έως 3 (πολύ περισσότερο από τους περισσότερους ανθρώπους).

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα δημογραφικά και ψυχομετρικά στοιχεία και των δύο ομάδων.

Πίνακας 3. Δημογραφικά και Ψυχομετρικά Στοιχεία του πειραματικού πληθυσμού.

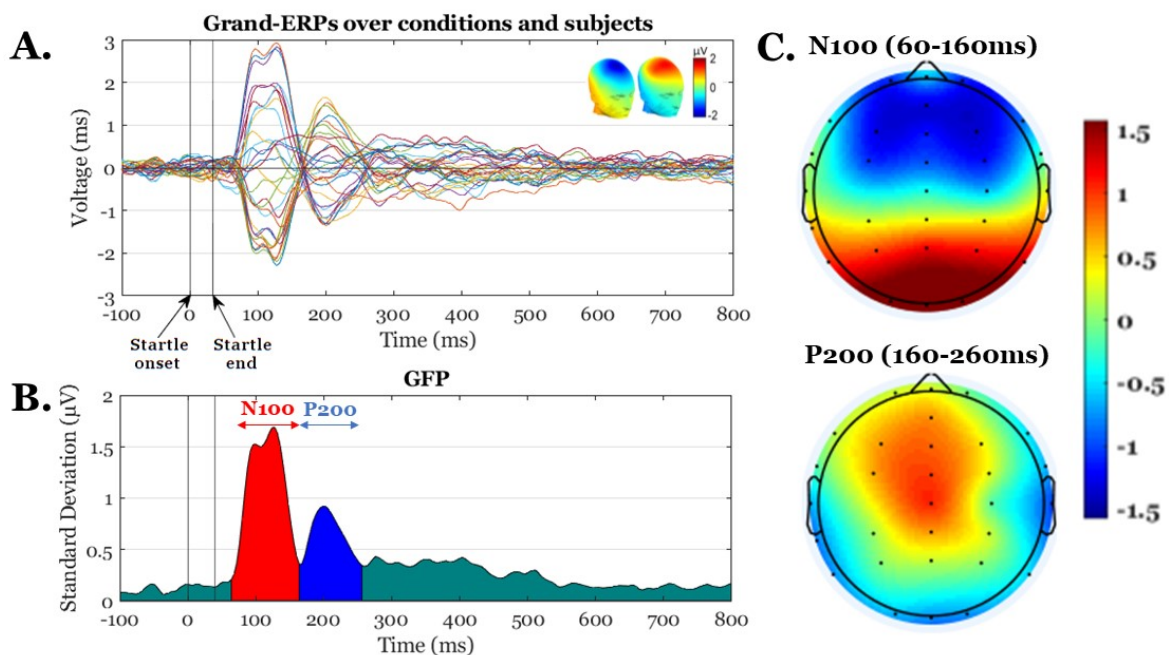
Μεταβλητή		Ομάδα BDD	Ομάδα υγιών (CTL)	Διαφορές μεταξύ ομάδων BDD-CTL	
				<i>t-value</i>	<i>p-value</i>
Δειγματικό Μέγεθος	Άνδρες	11	9	-	-
	Γυναίκες	19	16	-	-
	Σύνολο	30	25	-	-
Ηλικία (έτη)	Άνδρες	27.55 ± 5.77	27.55 ± 5.65	t(53) = 0.153	0.439
	Γυναίκες	32.53 ± 8.30	32.25 ± 9.07		
Εκπαίδευση (έτη)		4.73 ± 1.64	5.45 ± 1.73	t(53) = 1.389	0.171
Ψυχομετρικά	DCQ	14,167 ± 0,815	6,040 ± 0,654	t(53) = 7,560	<0,001
	YBOCS-BDD	29,400 ± 1,039	3,800 ± 0,465	t(53) = 21,05	<0,001
	BABS	18.80 ± 2.80	-	-	-
	BDDE	117 ± 27	-	-	-

Η ομάδα BDD εμφάνισε επίσης ενδο-ομαδική ομοιογένεια σε κλίμακες αφορούσαν το βαθμό ευαισθησίας τους σε αυταπάτες, συγκεκριμένα στις βαθμολογίες (i) BABS, (ii) Ψυχωτισμού SCL-90-R και (iii) Ψυχωτισμού Προσωπικότητας Eysenck. Η ομοιογένεια αξιολογήθηκε ελέγχοντας την ύπαρξη τιμών που ξεπερνούν 3 τυπικές αποκλίσεις τον μέσο όρο όλων των βαθμολογιών (ή, ισοδύναμα, αν τα z-scores ξεπερνούν το ±3), ώστε να εξασφαλιστεί ότι τα παρακάτω ηλεκτροφυσιολογικά αποτελέσματα δεν οφείλονται σε υποδιαιρέσεις της ομάδας BDD (π.χ. μια αύξηση στο N100 στην ομάδα BDD μπορεί να οφειλόταν μόνο σε υψηλού Ψυχωτισμού υποκείμενα εντός της ομάδας BDD).

5.4.6 Διαφορές στα Προκλητά Δυναμικά

Χωροχρονικός εντοπισμός των συνιστωσών ERP: Αρχικά, εξήχθησαν οι μέσες κυματομορφές ERP μεταξύ συμμετεχόντων και συνθηκών σε κάθε κανάλι. Με αυτό το τρόπο, ήταν δυνατή η οπτική ανίχνευση της θέσεων και χρονικών στιγμών στις οποίες παρατηρούνται

έντονες κορυφώσεις ERP. Αυτή η προσέγγιση, η οποία ονομάζεται "Collapsed Localizer" (48), χρησιμοποιείται ως προκαταρκτικό βήμα ανάλυσης για την οπτική επιθεώρηση των κυρίαρχων συστασών ERP, δίνοντας πληροφορίες σχετικά με την καθολική δέσμευση εργασιών. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες ERP σε συνθήκες PPI, το Σχήμα 5 επιβεβαιώνει την παρουσία δύο πρώιμων προκλητών δυναμικών και, συγκεκριμένα, του N100 (60-160 ms) και του P200 (161-260 ms). Στη συνέχεια, υπολογίστηκε η καθολική ισχύς πεδίου (GFP, τυπική απόκλιση μεταξύ των ERP μεταξύ των ηλεκτροδίων σε κάθε χρονικό σημείο). Η κυματομορφή GFP έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μέτρηση ανεξάρτητη από την αναφορά EEG (reference-independent measure), αντικατοπτρίζοντας την συνολική εγκεφαλική απόκριση σε επίπεδο επιφανειακών δυναμικών (43,49).



Σχήμα 5. Α. Μέσες κυματομορφές ERP σε όλα τα ηλεκτρόδια (Collapsed Localizer, Butterfly plot). **Β.** Καμπύλη Global Field Power (GFP) με χρωματισμένες τις χρονικές περιοχές του N100 (κόκκινο) και του P200 (μπλε). **Γ.** Τοπογραφική κατανομή των συστασών N100 και P200.

Και οι δύο συστασές ERP έδειξαν μετωπική-κεντρική (fronto-central) κατανομή με τιμές μέγιστης τάσης στα κανάλια Fz, FCz και Cz. Λόγω της απουσίας σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων και των συνθηκών στις καθυστερήσεις, και οι 2 συστασές για τις 2 ομάδες και τις 2 συνθήκες διερευνήθηκαν στα ίδια χρονικά παράθυρα (N100 60-160 ms, P200 161-260 ms).

Στατιστικές Συγκρίσεις μετρικών ERP/GFP: Για κάθε εξαρτημένη μεταβλητή (μετρήσεις GFP και ERP), χρησιμοποιήθηκαν ξεχωριστά τεστ ANOVA (mixed model) με τους ακόλουθους παράγοντες: *Συνθήκη* (PPI, PPF) και *Ομάδα* (CTL, BDD). Χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον στατιστικές διορθώσεις Bonferroni στις μετέπειτα (post-hoc) συγκρίσεις με *t*-tests. Για να ελεγχθεί η κανονικότητα των κατανομών, εκτελέστηκαν έλεγχοι Kolmogorov-Smirnov (όλα τα $p > 0.05$). Για τις συγκρίσεις μεταξύ ομάδων, διεξήχθη επίσης έλεγχος Levene ώστε να επιβεβαιωθεί η ισότητα των διακυμάνσεων μεταξύ των ομάδων BDD και CTL. Όλα τα στατιστικά κατώφλια ορίστηκαν στο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$.

Ανάλυση Καθολικής Ισχύος Πεδίου (GFP): Αρχικά, αναλύσαμε τις αποκρίσεις ERP με βάση έναν καθολικό περιγραφικό δείκτη (GFP). Η χρονοσειρά GFP αποτελεί ένα ενιαίο, ανεξάρτητο από την αναφορά, μέτρο της συνολικής απόκρισης επιφανειακών δυναμικών από

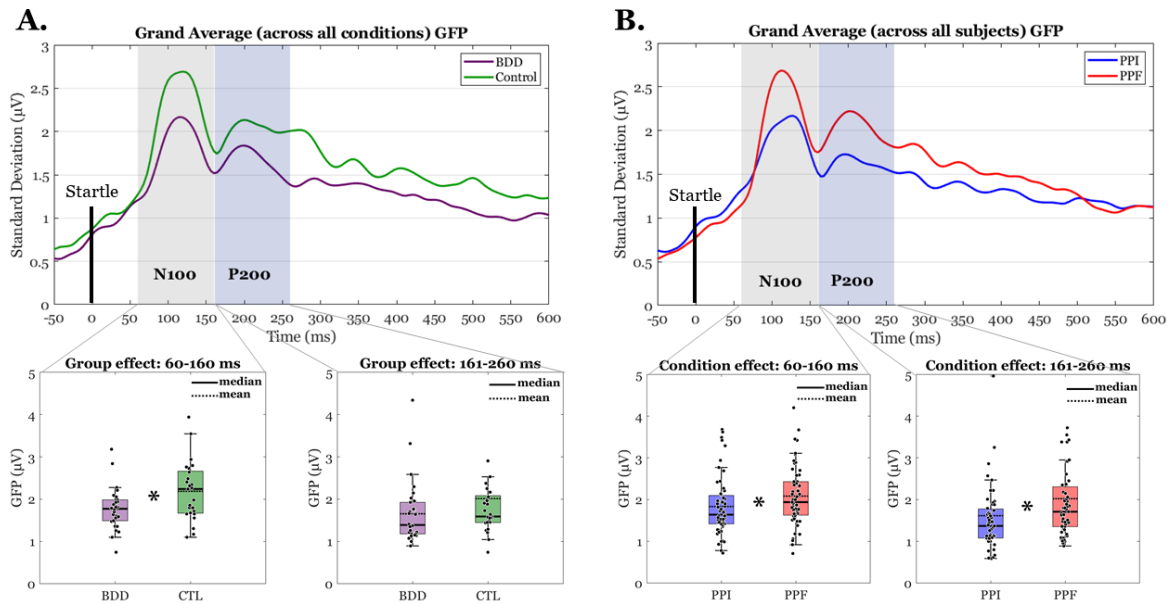
όλα τα ηλεκτρόδια (43). Ο υπολογισμός των τιμών του διανύσματος GFP περιέχει μη γραμμικό μετασχηματισμό, πράγμα που σημαίνει ότι το GFP υπολογισμένο στον μέσο όρο των ERP (μεταξύ συμμετεχόντων) δεν είναι ίσο με το μέσο GFP υπολογισμένο από ERP καθενός υποκειμένου. Ο υπολογισμός της χρονοσειράς του GFP επιτρέπει τον προσδιορισμό χρονικών σημείων με υψηλούς λόγους σήματος προς θόρυβο, που αντιστοιχούν σε στιγμές υψηλού συνολικού νευρωνικού συγχρονισμού (50). Με τον τρόπο αυτό, εκτιμώνται τα χρονικά παράθυρα εμφάνισης των συνιστωσών ERP. Η εξίσωση της καμπύλης GFP υπολογίζει την χωρική (μεταξύ των ηλεκτροδίων) τυπική απόκλιση σε κάθε χρονική στιγμή t :

$$GFP_t = \sqrt{\sum_{n=1}^N \frac{1}{N} (x_{n,t} - \bar{x}_t)^2}$$

όπου $x_{n,t}$ είναι η κυματομορφή ERP του ηλεκτροδίου n την χρονική t , \bar{x}_t είναι η μέση κυματομορφή ERP όλων μεταξύ των ηλεκτροδίων την χρονική στιγμή t , και N είναι ο αριθμός των ηλεκτροδίων. Οι κυματομορφές GFP υπολογίστηκαν για κάθε υποκείμενο ξεχωριστά στις 2 συνθήκες PPI και PPF, ενώ στη συνέχεια εξήχθησαν οι αποκρίσεις GFP (μέσα πλάτη και καθυστερήσεις) στα χρονικά παράθυρα των N100 (60-160 ms) και P200 (161-260 ms).

- **Χρονικό Παράθυρο N100 (60-160 ms):** Με χρήση μικτού στατιστικού ελέγχου ANOVA, παρατηρήθηκε αρχικά η κύρια επίδραση της *Συνθήκης* ($F(1,53) = 6.7, p = .012, \eta_p^2 = .112$), καθώς οι αποκρίσεις κατά τη συνθήκη PPF ($M \pm SE = 2.10 \pm .09\mu V$) έδειξαν υψηλότερα πλάτη GFP σε σχέση με τη συνθήκη PPI ($M \pm SE = 1.85 \pm .09\mu V$). Επιπλέον, η ομάδα BDD ($M \pm SE = 1.77 \pm .11\mu V$) εμφάνισε μειωμένα πλάτη σε σύγκριση με την ομάδα CTL ($M \pm SE = 2.19 \pm .12\mu V$) (κύρια επίδραση της *Ομάδας*: $F(1,53) = 6.76, p = .012, \eta_p^2 = .113$). Δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων. Τέλος, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τις καθυστερήσεις των αποκρίσεων GFP. Οι αναλύσεις ελέγχου έδειξαν ότι τα ίδια στατιστικά αποτελέσματα επιβιώνουν και στην περίπτωση που 6 υποκείμενα BDD (υπό φαρμακευτική αγωγή με SSRI και ψυχωσικά) εξαιρέθηκαν.
- **Χρονικό Παράθυρο N100 (161-260 ms):** Τα πλάτη GFP κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρονικού παραθύρου εμφάνισαν σημαντική κύρια επίδραση της *Συνθήκης* ($F(1,53) = 12.85, p = .001, \eta_p^2 = .195$), με την συνθήκη PPF ($M \pm SE = 2.04 \pm .19\mu V$) να δείχνει υψηλότερες τιμές GFP σε σύγκριση με την συνθήκη PPI ($M \pm SE = 1.63 \pm .15\mu V$). Δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επίδραση της *Ομάδας* ή της αλληλεπίδρασης μεταξύ των μεταβλητών ($p's > .28$). Παρόμοια με το πρώτο χρονικό παράθυρο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στις καθυστερήσεις GFP.

Οι μέσες κυματομορφές GFP για κάθε ομάδα (Σχήμα 6A) και συνθήκη (Σχήμα 6B) απεικονίζονται, συνοδευόμενες από τα αντίστοιχα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία.

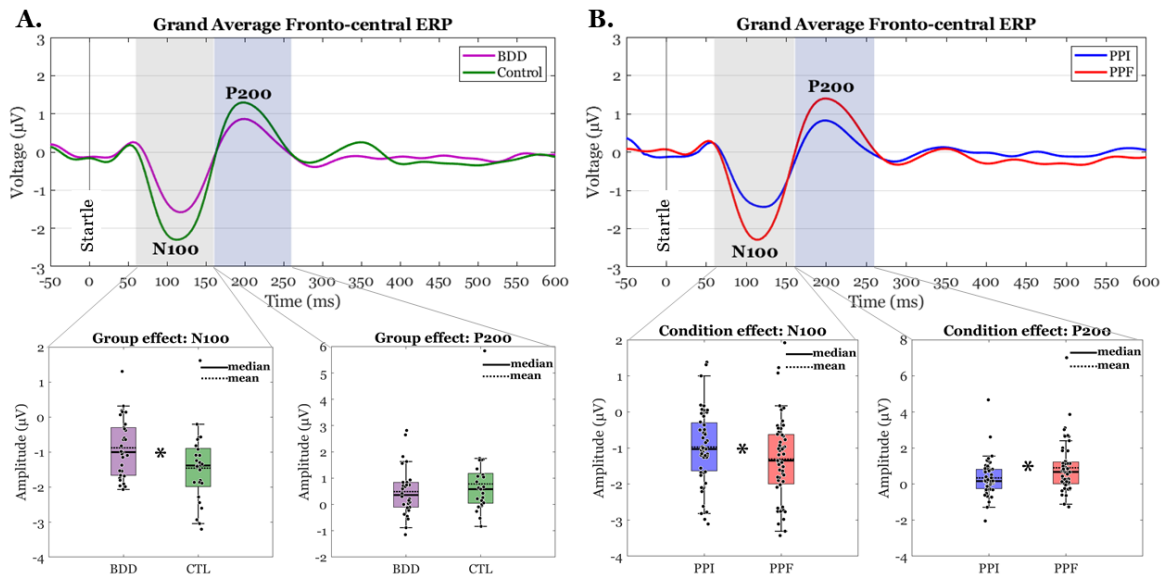


Σχήμα 6. Μέσες κυματομορφές καθολικής ισχύος πεδίου (GFP) **A.** για ομάδες BDD (µωβ) έναντι CTL (πράσινο) και **B.** για τις συνθήκες PPI (μπλε) έναντι PPF (κόκκινο). Τα δύο σκιασμένα χρονικά παράθυρα υποδεικνύουν τις περιοχές N100 και P200, αντίστοιχα. Κάτω από κάθε γράφημα, απεικονίζονται τα αντίστοιχα scatter box-plots για κάθε χρονικό παράθυρο. Το σύμβολο * υποδηλώνει στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Ανάλυση Προκλητών Δυναμικών (ERP): Για τον ακριβέστερο χωρικό εντοπισμό των αποκρίσεων αιφνιδιασμού, αναλύθηκαν και οι συνιστώσες ERP N100 και P200. Και οι 2 συνιστώσες εξήχθησαν στη μετωπική-κεντρική περιοχή ενδιαφέροντος (ROI), όπου εμφάνισαν μέγιστα πλάτη (Σχήμα 5). Η περιοχή ενδιαφέροντος αποτελούταν από τα ηλεκτρόδια {AFz, Fz, F3, F4, FCz, FC3 και FC4}, εντός της οποίας υπολογίστηκε το μέσο πλάτος ERP των N100 (60-160 ms) και P200 (161-260 ms).

- **Χρονικό Παράθυρο N100 (60-160 ms):** Μικτός έλεγχος ANOVA αποκάλυψε την κύρια επίδραση της *Συνθήκης* ($F(1,53) = 7.31, p = .009, \eta_p^2 = .121$), με τα πλάτη PPF ($M \pm SE = -1.33 \pm .15\mu V$) να είναι σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με τα πλάτη PPI ($M \pm SE = -1.01 \pm .13\mu V$). Επιπλέον, η απόκριση N100 ήταν μειωμένη στην ομάδα BDD ($M \pm SE = -.88 \pm .17\mu V$) σε σύγκριση με την ομάδα CTL ($M \pm SE = -1.46 \pm .19\mu V$) (κύρια επίδραση της *Ομάδας*: $F(1,53) = 5.2, p = .027, \eta_p^2 = .089$). Δεν προέκυψε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόντων ($p = .46$).
- **Χρονικό Παράθυρο N100 (161-260 ms):** Οι αποκρίσεις P200 κατά τη συνθήκη PPF ($M \pm SE = .92 \pm .19\mu V$) ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές κατά τη συνθήκη PPI ($\pm SE = .34 \pm .13\mu V$) (κύρια επίδραση της *Συνθήκης*: $F(1,53) = 19.16, p < .001, \eta_p^2 = .265$). Δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων ($p > .33$).

Στο Σχήμα 7 απεικονίζονται οι μέσες κυματομορφές ERP για κάθε ομάδα και συνθήκη, καθώς και οι μπάρες σφαλμάτων των αντίστοιχων μέσων πλατών N100/P200.



Σχήμα 7. Μέσες χρονοσειρές των μετωπικά-κεντρικά καταμεμημένων αποκρίσεων ERP **A.** για BDD (μωβ) έναντι CTL (πράσινο) και **B.** για PPI (μπλε) έναντι PPF (κόκκινο). Τα δύο σκιασμένα χρονικά παράθυρα υποδεικνύουν τις χρονικές περιοχές N100 και P200, αντίστοιχα. Κάτω από κάθε γράφημα, οι αντίστοιχες μπάρες σφαλμάτων ($M \pm SE$) απεικονίζονται για κάθε χρονικό παράθυρο. Το σύμβολο * υποδηλώνει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μέσων τιμών.

5.4.7 Διαφορές στις Εγκεφαλικές Πηγές

Προσδιορισμός εγκεφαλικών πηγών ERP με την sLORETA: Οι αποκρίσεις ERP εξήχθησαν για περαιτέρω ανάλυση χρησιμοποιώντας το λογισμικό sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). Αυτός ο αλγόριθμος επίλυσης αντίστροφου προβλήματος (sLORETA) έχει καθιερωθεί ως μια από τις αξιόπιστες μεθόδους εκτίμησης των (υπο)φλοιωδών πηγών, χρήσιμος για την ανάλυση διαφορετικών χρονικών τμημάτων των ERP. Για κάθε υποκείμενο και συνθήκη, οι 30 κυματομορφές ERP μετασχηματίστηκαν σε χρονοσειρές ενεργοποιήσεων των 6239 στοιχειωδών πηγών (voxel). Η ενεργοποίηση καθενός voxel αναπαρίσταται από τα τρισδιάστατα διανύσματα πυκνότητας ρεύματος (current source density J_X, J_Y, J_Z). Τέλος, η ενεργοποίηση καθενός voxel που αντιστοιχεί στις συνιστώσες N100 και P200 υπολογίστηκε ως η μέση πυκνότητα ρεύματος στα αντίστοιχα χρονικά παράθυρα. Για τον υπολογισμό των εγκεφαλικών ενεργοποιήσεων χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω εξίσωση:

$$Activation_i|_{[t_1, t_2]} = \frac{1}{t_2 - t_1} \sum_{t=t_1}^{t_2} \sqrt{J_{X,i}^2 + J_{Y,i}^2 + J_{Z,i}^2}$$

όπου $Activation_i|_{[t_1, t_2]}$ είναι η ενεργοποίηση της πηγής i κατά το χρονικό παράθυρο $[t_1, t_2]$.

Στατιστική χαρτογράφηση πηγών: Για να βρεθούν στατιστικές διαφορές ανάμεσα στις ενεργοποιήσεις ομάδων/συνθηκών, πραγματοποιήθηκαν στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των πηγών (voxel-by-voxel), αντιπαραθέτοντας τις συνθήκες PPF έναντι PPI για δεδομένη ομάδα, και τις ομάδες CTL έναντι BDD για δεδομένη συνθήκη, ξεχωριστά για τα N100 και P200. Για τον μετριασμό στατιστικών σφαλμάτων λόγω πολλαπλών συγκρίσεων, χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική τεχνική Cluster Permutation Testing (CPT) (51), περιλαμβάνοντας 5000 τυχαίες αντιμεταθέσεις συνθηκών/ομάδων. Τέλος, τα σημαντικά voxel ομαδοποιούνται σύμφωνα με τις ανατομικές πληροφορίες των πηγών (λοβός, περιοχή, περιοχή Brodmann).

- **Αντιθέσεις εγκεφαλικών πηγών μεταξύ PPI και PPF:** Και οι δύο ομάδες αποκάλυψαν σημαντικά υψηλότερη ενεργοποίηση πηγών κατά τη συνθήκη PPF, συγκρινόμενη με αυτή κατά την συνθήκη PPI. Οι Πίνακες 4 και 5 περιγράφουν λεπτομερώς τις χωρικές πληροφορίες των πηγών που έδειξαν ενεργοποίηση PPF>PPI για τις συνιστώσες N100 και P200, αντίστοιχα. Το Σχήμα 8 απεικονίζει τις εγκεφαλικές τομές κατά τους x-, y- και z- άξονες γύρω από τις μέγιστες (t-score) διαφορές μεταξύ των συνθηκών. Δεν παρατηρήθηκαν πηγές με σημαντικά υψηλότερες ενεργοποιήσεις κατά την συνθήκη PPI.

Πίνακας 4. Αντιθέσεις εντοπισμού πηγών για την συνιστώσα N100 μεταξύ PPF και PPI, ξεχωριστά για τις ομάδες CTL και BDD. Οι τιμές κατωφλίου t-critical για τις ομάδες CTL και BDD είναι 3.89 και 3.77, αντίστοιχα, και προέκυψαν από 5000 τυχαιοποιήσεις (αντιστοιχούν σε $p = 0.05$).

Λοβός	Εγκεφαλική Περιοχή	Μέγεθος (voxels)	Περιοχές Brodmann	Μέγιστη Διαφορά (t-score)	MNI (X Y Z)
Ομάδα CTL					
Frontal	Precentral Gyrus	7	4	4,34	-35 -20 45
	Postcentral Gyrus	1	3	4,56	-35 -25 40
Parietal	Sub-Gyral	1	2	4,16	-35 -30 40
	Postcentral Gyrus	9	2,3	4,36	-40 -25 40
Ομάδα BDD					
Temporal	Fusiform Gyrus	3	20	3,94	40 -25 -30
	Sub-Gyral	1	20	3,84	40 -20 -25
Limbic	Parahippocampal Gyrus	6	20,35,36	3,89	30 -30 -25
	Cingulate Gyrus	78	23,24,32	5,01	5 0 40
Frontal	Middle Frontal Gyrus	19	6	4,57	-25 0 50
Occipital	Cuneus	3	7,19	3,98	-20 -80 30
Parietal	Postcentral Gyrus	3	2,3	3,81	50 -25 30
	Precuneus	22	7,19	4,4	-25 -80 35
	Supramarginal Gyrus	4	40	4,08	-60 -45 35
	Inferior Parietal Lobule	11	7,39,40	4,41	-40 -70 45
	Angular Gyrus	2	39	3,95	-30 -65 35
	Superior Parietal Lobule	15	7	4,29	-35 -70 45

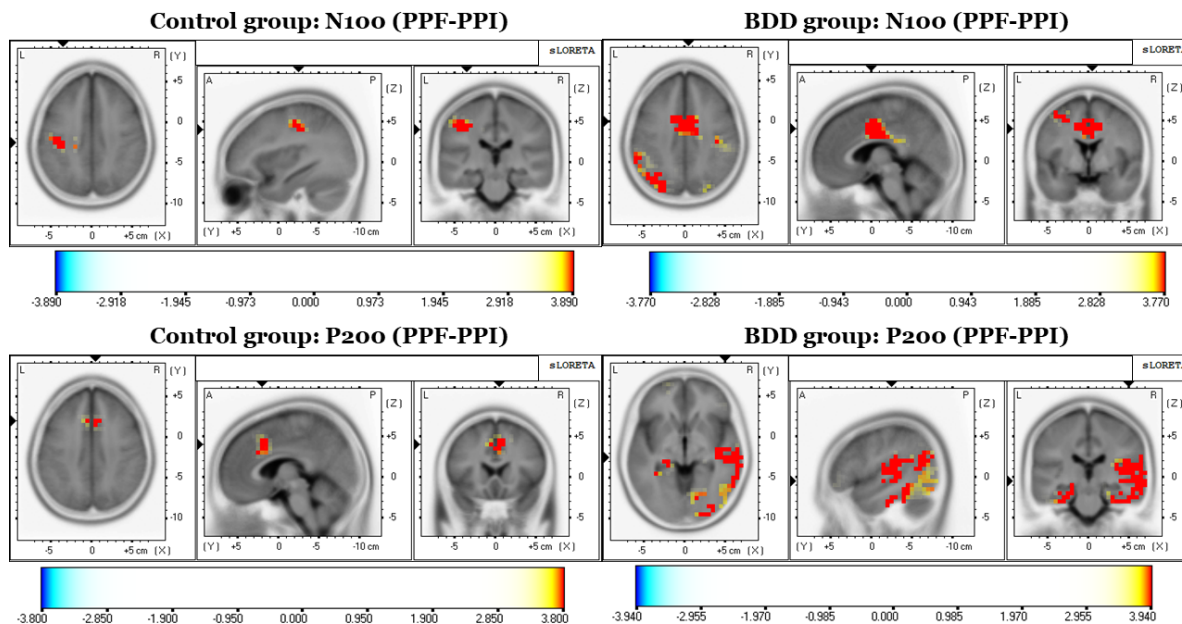
Πίνακας 5. Αντιθέσεις εντοπισμού πηγών για την συνιστώσα P200 μεταξύ PPF και PPI, ξεχωριστά για τις ομάδες CTL και BDD. Οι τιμές κατωφλίου t-critical για τις ομάδες CTL και BDD είναι 3.80 και 3.94, αντίστοιχα, και προέκυψαν από 5000 τυχαιοποιήσεις (αντιστοιχούν σε $p = 0.05$).

Λοβός	Εγκεφαλική Περιοχή	Μέγεθος (voxels)	Περιοχές Brodmann	Μέγιστη Διαφορά (t-score)	MNI (X Y Z)
Control group					
Limbic	Cingulate Gyrus	6	32	4,11	5 20 35
Frontal	Cingulate Gyrus	4	32	4,21	5 20 40
BDD group					
Temporal	Inferior Temporal Gyrus	30	20,21,37	5,85	50 -25 -25

	Middle Temporal Gyrus	95	20,21,22,37,39	6,02	50 -30 -5
	Superior Temporal Gyrus	104	13,21,22,39,41,42	6,05	50 -25 -5
	Fusiform Gyrus	58	20,36,37	5,96	50 -30 -25
	Sub-Gyral	5	20,21,37	4,82	40 -20 -25
	Transverse Temporal Gyrus	13	41,42	5,86	55 -25 10
	Supramarginal Gyrus	6	40	4,63	60 -50 20
Limbic	Parahippocampal Gyrus	63	19,20,27,28,30,35-37	5,4	40 -25 -20
	Posterior Cingulate	16	23,30,31	4,54	10 -70 15
	Cingulate Gyrus	19	31	5,15	5 -50 40
Frontal	Paracentral Lobule	3	5	4,21	5 -45 50
Occipital	Middle Temporal Gyrus	3	19,22	4,13	55 -65 15
	Fusiform Gyrus	11	18,19,37	4,66	20 -95 -20
	Inferior Occipital Gyrus	16	17,18,19	4,78	20 -95 -15
	Lingual Gyrus	28	17,18,19	4,88	25 -95 -10
	Middle Occipital Gyrus	34	18,19	4,74	25 -90 5
	Cuneus	38	7,17,18,19,23,30	4,82	20 -80 10
Sub-lobar	Precuneus	18	18,23,31	4,62	5 -65 25
	Insula	36	13,40,41	5,4	50 -25 15
Parietal	Postcentral Gyrus	10	40,43	5,51	55 -25 15
	Precuneus	93	7,31	5,21	15 -50 45
	Supramarginal Gyrus	1	40	4,04	60 -55 25
	Inferior Parietal Lobule	17	7,39,40	4,83	60 -45 20
	Angular Gyrus	5	39	4,26	35 -65 35
	Superior Parietal Lobule	14	7	4,57	25 -55 45

Η ομάδα CTL εμφάνισε σημαντικές ενεργοποιήσεις PPF>PPI κατά το παράθυρο N100 σε συνολικά 18 voxels, με το μεγαλύτερο σύμπλεγμα πηγών (μέγεθος = 9) να βρίσκεται στην περιοχή postcentral gyrus (βρεγματικός λοβός) και τη μέγιστη διαφορά να εμφανίζεται στην περιοχή BA-3. Όσον αφορά την ομάδα BDD, συνολικά 167 voxels ήταν πιο ενεργά στη συνθήκη PPF, με το μεγαλύτερο σύμπλεγμα πηγών (μέγεθος = 78) να εντοπίζεται στην περιοχή cingulate gyrus (limbic lobe) και να κορυφώνεται στην περιοχή BA-24.

Οι συγκρίσεις ενεργοποιήσεων των πηγών P200 αποκάλυψαν ότι η ομάδα CTL εμφανίζει σημαντικά υψηλότερες ενεργοποιήσεις PPF>PPI σε συνολικά 10 voxels (μεγαλύτερο σύμπλεγμα πηγών: μέγεθος = 6, μετωπιαίος λοβός, cingulate gyrus, κορυφή στην περιοχή BA-32), ενώ η ομάδα BDD παρουσίασε το ίδιο αποτέλεσμα σε συνολικά 736 (μεγαλύτερο σύμπλεγμα πηγών: μέγεθος = 104, superior temporal gyrus, κορυφή στην περιοχή BA-21).



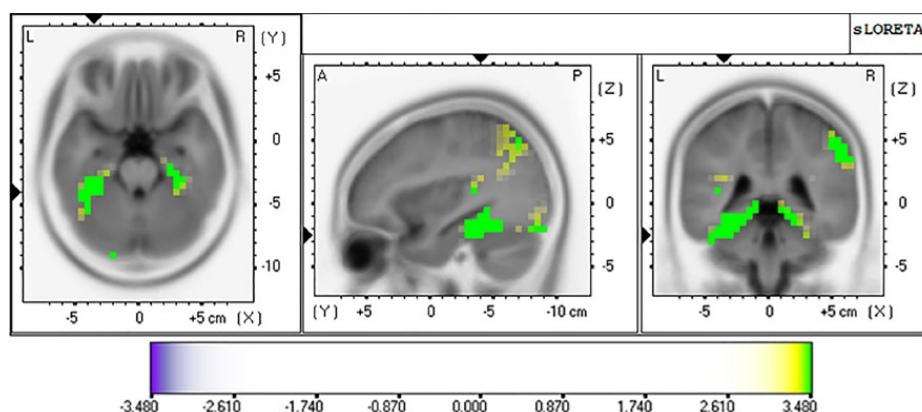
Σχήμα 8. Εγκεφαλική απεικόνιση τομών κατά X-, Y- και Z-άξονες των πηγών LORETA. Οι κόκκινος πηγές υποδεικνύουν περιοχές με ενεργοποίηση PPF>PPI.

- Αντιθέσεις εγκεφαλικών πηγών μεταξύ BDD και CTL:** Οι συγκρίσεις εντοπισμού πηγών κατά το παράθυρο του N100 μεταξύ ομάδων BDD και CTL αποκάλυψαν διαφορές μόνο κατά την συνθήκη PPI. Η ομάδα CTL εμφάνισε υψηλότερη ενεργοποίηση στο χρονικό παράθυρο N100 σε πληθώρα περιοχών, όπως περιγράφονται λεπτομερώς στον Πίνακα 6. Το Σχήμα 9 δείχνει τις εικόνες LORETA σε τομές κατά x-, y- και z-άξονες γύρω από τις μέγιστες (t-score) διαφορές των ομάδων ομάδας για τη συνθήκη PPI. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές για τη συνθήκη PPF.

Πίνακας 6. Αντιθέσεις εντοπισμού πηγών για την συνιστώσα N100 μεταξύ ομάδων CTL και BDD για την συνθήκη PPI. Η τιμή κατωφλίου t-critical είναι 3.48 και προέκυψε από 5000 τυχαιοποιήσεις (αντιστοιχούν σε $p=0.05$).

Λοβός	Εγκεφαλική Περιοχή	Μέγεθος (voxels)	Περιοχές Brodmann	Μέγιστη Διαφορά (t-score)	MNI (X Y Z)
N100 component					
Temporal	Middle Temporal Gyrus	13	19,39	3,73	35 -65 25
	Superior Temporal Gyrus	9	39,41	3,6	35 -60 25
	Fusiform Gyrus	36	20,36,37	4,65	-35 -40 -25
	Transverse Temporal Gyrus	1	41	3,65	-35 -35 10
	Postcentral Gyrus	1	39	3,5	35 -80 30
	Precuneus	1	39	3,5	40 -80 30
Limbic	Parahippocampal Gyrus	88	19,27,28,30,35,36,37	4,58	-30 -40 -15
	Sub-Gyral	1	19	4,16	-15 -45 -10
Occipital	Fusiform Gyrus	21	18,19,37	4,43	-35 -45 -15
	Parahippocampal Gyrus	6	17,18	4,1	-25 -90 -20
	Orbital Gyrus	40	17,18,19	4,02	-15 -45 -5

	Rectal Gyrus	5	18,19	3,98	-25 -85 -15
	Sub-Gyral	16	7,18,19	3,83	25 -85 35
	Inferior Frontal Gyrus	5	31	3,65	15 -75 25
	Superior Frontal Gyrus	4	19	3,77	35 -75 25
Parietal	Postcentral Gyrus	1	40	3,59	55 -35 50
	Precuneus	31	7,19,31	3,76	25 -80 35
	Supramarginal Gyrus	3	40	3,6	55 -40 35
	Inferior Parietal Lobule	32	7,39,40	3,82	60 -40 45
	Superior Occipital Gyrus	3	39	3,52	50 -65 30
	Cingulate Gyrus	2	7	3,5	50 -65 30



Σχήμα 9. Απεικόνιση sLORETA πηγών N100 σε τομές X-, Y- και Z-αξόνων στη γειτονιά των πιο σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων κατά την συνθήκη PPI. Τα πράσινα voxels υποδεικνύουν περιοχές όπου ο έλεγχος έδειξε ενεργοποίηση CTL > ενεργοποίηση BDD.

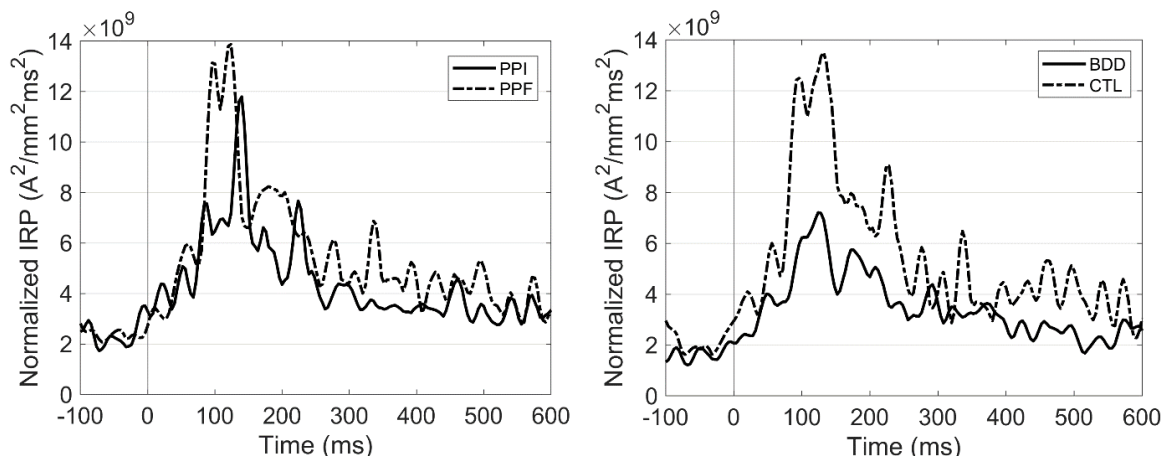
5.4.8 Διαφορές στην Εγκεφαλικά Ακτινοβολούμενη Ισχύ

Πέραν των προηγούμενων αναλύσεων, η απόκριση αιφνιδιασμού μελετήθηκε και σε όρους ακτινοβολούμενης ισχύος. Σύμφωνα με τις εξισώσεις υπολογισμού του προτεινόμενης μετρικής IRP, εξήχθησαν οι κυματομορφές ακτινοβολούμενης ισχύος για κάθε συμμετέχοντα ύστερα από εφαρμογή των εξισώσεων του Κεφαλαίου 2.5. Οι αποκρίσεις αιφνιδιασμού υπολογίστηκαν χωριστά για τα χρονικά παράθυρα των συνιστωσών N100 και P200.

- **Χρονικό Παράθυρο N100 (60-160 ms):** Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που έδειξε ο δείκτης GFP, η καθολική εγκεφαλικά ακτινοβολούμενη ισχύς IRP παρουσίασε σημαντική κύρια επίδραση τόσο της *Συνθήκης* ($F(1,53) = 5.79, p = .02, \eta^2 = .10$) όσο και της *Ομάδας* ($F(1,53) = 7.75, p = .007, \eta^2 = .13$). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με BDD ($5.25 \times 10^9 A^2/mm^2ms^2$) εμφάνισαν μειωμένη IRP σε σύγκριση με την ομάδα CTL ($11.1 \times 10^9 A^2/mm^2ms^2$), ενώ οι αποκρίσεις αιφνιδιασμού κατά τη συνθήκη PPF ($9.19 \times 10^9 A^2/mm^2ms^2$) ήταν συνολικά αυξημένες, σε σύγκριση με αυτές της PPI ($7.13 \times 10^9 A^2/mm^2ms^2$). Η αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = .33$).
- **Χρονικό Παράθυρο N100 (161-260 ms):** Ο δείκτης IRP κατά τη διάρκεια του παραθύρου P200 απέδωσε οριακά σημαντική επίδραση της *Συνθήκης* ($p = .059$) και σημαντική κύρια

επίδραση της Ομάδας ($F(1,53) = 6.91, p = .011, \eta^2 = .12$), ενώ η αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων δεν ήταν σημαντική. Η ομάδα BDD ($4.46 \times 10^9 A^2/mm^2ms^2$) έδειξε και πάλι μειωμένο IRP σε σύγκριση με την ομάδα CTL ($7.89 \times 10^9 A^2/mm^2ms^2$), ενώ υπήρχε τάση για υψηλότερες αποκρίσεις IRP κατά τη συνθήκη PPF ($6.89 \times 10^9 A^2/mm^2ms^2$) σε σχέση με τη συνθήκη PPI ($5.46 \times 10^9 A^2/mm^2ms^2$).

Το Σχήμα 10 απεικονίζει τις μέσες κυματομορφές της εγκεφαλικά ακτινοβολούμενης ισχύος ανά συνθήκη και ομάδα.

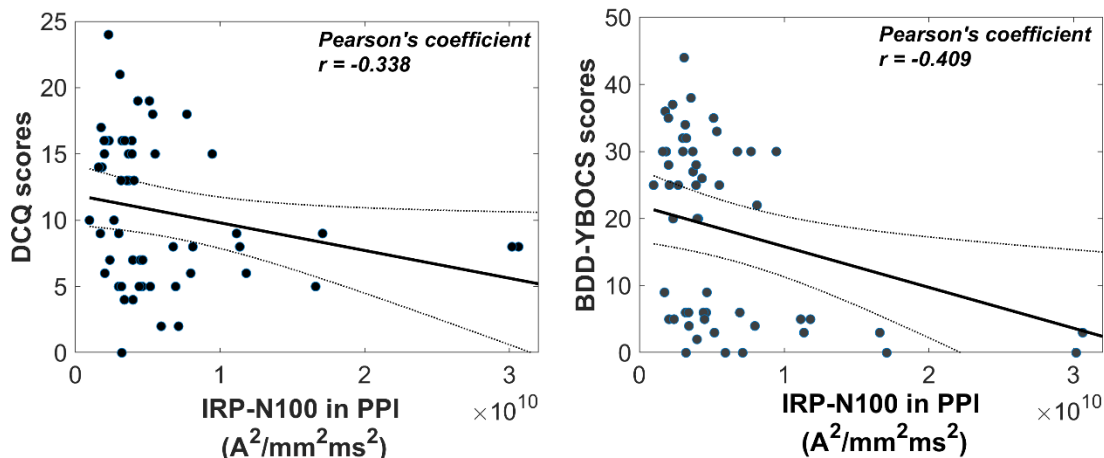


Σχήμα 10. Μέσες κυματομορφές του δείκτη IRP για τις 2 συνθήκες (αριστερά) και τις 2 ομάδες (δεξιά). Η χρονική στιγμή 0 αντιστοιχεί στο πέρας του ισχυρού τόνου.

5.4.9 Συσχετίσεις Ψυχομετρικών-Ηλεκτροφυσιολογικών Δεικτών

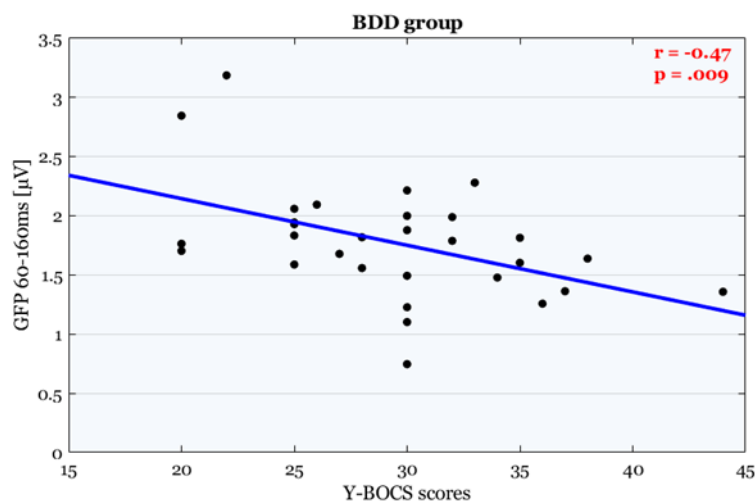
Δεδομένης της αξιοσημείωτης συνέπειας μεταξύ των διαφορών που αποκαλύφθηκαν από τα μέτρα ERP, GFP και IRP, αξιολογήθηκαν περαιτέρω τη συσχέτιση μεταξύ του GFP/ERP/IRP και των ψυχομετρικών χαρακτηριστικών της BDD. Συγκεκριμένα, για να ελεγχθεί κατά πόσον τα μέτρα IRP μπορούν να προβλέψουν είτε τις βαθμολογίες BDD-YBOCS είτε τις βαθμολογίες DCQ, διεξήχθησαν 2 ξεχωριστά μοντέλα βηματικής γραμμικής παλινδρόμησης (Stepwise Linear Regression ή SLR). Οι εξαρτημένες μεταβλητές των SLRs ήταν οι ψυχομετρικές βαθμολογίες, ενώ οι αποκρίσεις IRP-N100-PPI, IRP-N100-PPF, IRP-P200-PPI και IRP-P200-PPF θεωρήθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες.

Τα μοντέλα αποκάλυψαν ότι η IRP-N100 κατά τη συνθήκη PPI αποτελεί σημαντικό γραμμικό προγνωστικό παράγοντα τόσο για το DCQ ($R^2 = 0.114, p = 0.0116$) όσο και για το BDD-YBOCS ($R^2 = 0.167, p = 0.002$). Κανένας άλλος όρος δεν ήταν προγνωστικός στα μέτρα διαλογής των BDD. Στο Σχήμα 11 απεικονίζονται τα διαγράμματα διασποράς μεταξύ των αποκρίσεων IRP-N100 κατά τη συνθήκη PPI και των ψυχομετρικών αξιολογήσεων.



Σχήμα 11. Γραμμές καλύτερης προσαρμογής (best-fitting lines) που προκύπτουν από μοντέλα βηματικής γραμμικής παλινδρόμησης για τις βαθμολογίες DCQ (αριστερά) και BDD-YBOCS (δεξιά). Οι γκρίζες γραμμές απεικονίζουν το διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Επιπλέον, εξετάσαμε κατά πόσον οι δύο ψυχομετρικές βαθμολογίες που αντιπροσωπεύουν τη συμπτωματολογία BDD (Y-BOCS, DCQ) μπορούν να προβλέψουν τα μέτρα προκλητών δυναμικών (πλάτη GFP και ERP στα χρονικά παράθυρα N100 και P200). Η ομάδα ελέγχου CTL δεν αποκάλυψε κανέναν σημαντικό (γραμμικό ή τετραγωνικό) προγνωστικό παράγοντα. Είναι ενδιαφέρον ότι το μοντέλο παλινδρόμησης για την ομάδα BDD αποκάλυψε ότι τα πλάτη GFP στο χρονικό παράθυρο 60-160 ms είναι ένας σημαντικός γραμμικός προγνωστικός παράγοντας των βαθμολογιών Y-BOCS ($\beta = -5.56, p = 0.009$). Το μοντέλο παρουσίασε σημαντική συνολική προσαρμογή: $R^2 = 0.22, p = 0.009$. Δεν εντοπίστηκαν προγνωστικοί παράγοντες για τις αξιολογήσεις DCQ. Το Σχήμα 12 απεικονίζει το διάγραμμα διασποράς των μεταβλητών Y-BOCS και GFP N100, συνοδευόμενο από την καλύτερη ευθεία προσαρμογής (συντελεστής Pearson $r = -0.47$).



Σχήμα 12. Γραμμικός όρος που προβλέπει τις αξιολογήσεις Y-BOCS των ασθενών με BDD από τα πλάτη GFP εντός 60-160 ms ως απάντηση στον ισχυρό τόνο.

Για την περαιτέρω διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ ψυχομετρικών και ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων, υπολογίσαμε τους συντελεστές συσχέτισης Pearson μεταξύ των ενεργοποιήσεων N100 sLORETA και των κλιμάκων εμμονής που σχετίζονται με το σώμα (body-related obsession scales), δηλαδή των βαθμολογιών BDD-YBOCS και BABS. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις (όλα τα $p > 0.18$).

5.4.10 Συζήτηση και Σχολιασμός

Ανακεφαλαιώνοντας, ο κύριος σκοπός μας εδώ ήταν να διερευνήσουμε τις νευρικές συσχετίσεις της ακουστικής προπαλμικής αναστολής (PPI) και ενίσχυσης (PPF) σε ασθενείς με σωματική δυσμορφία (BDD) σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Η μελέτη μας είναι η πρώτη που εξέτασε με ολοκληρωμένο τρόπο τις αποκρίσεις του EEG της διαταραχής BDD, εκτελώντας ανάλυση της καθολικής πεδιακής ισχύος (GFP), των προκλητών δυναμικών (ERP) και ανακατασκευή των αντίστοιχων πηγών και της ηλεκτρομαγνητικής μετρικής (IRP) ως απόκριση σε συνθήκες PPI και PPF. Τα άτομα με BDD παρουσίασαν σημαντικά μειωμένα πλάτη N100 σε απόκριση στον τόνο αιφνιδιασμού σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, γεγονός που ενδεχομένως υποδηλώνει μειωμένη κατανομή της προσοχής. Αυτό αντανακλάται επίσης στη μειωμένη ενεργοποίηση της πηγής για τη BDD κατά τη διάρκεια του χρονικού παραθύρου N100. Είναι σημαντικό ότι η GFP στο N100 ήταν προγνωστική της συμπτωματολογίας BDD. Τέλος, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, οι νευρικές αποκρίσεις και οι ενεργοποιήσεις πηγών κατά την συνθήκη PPI ήταν συνολικά μειωμένες σε σύγκριση με την PPF, επιβεβαιώνοντας την επίδραση της πύλης στην αισθητηριακή αναστολή.

Πρώτα απ' όλα, η ομάδα BDD εμφάνισε σημαντικά μειωμένες νευρικές αποκρίσεις στο χρονικό παράθυρο 60-160 ms σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Αυτό αποδείχθηκε στο μετωποκεντρικό στοιχείο N100 και στο GFP κατά το ίδιο χρονικό παράθυρο. Προηγούμενες μελέτες έχουν συσχετίσει το N100 με διεργασίες προσοχής (52–54). Για παράδειγμα, σε μια μελέτη MEG, παρουσιάστηκαν στους συμμετέχοντες ακολουθίες τόνων και τους ζητήθηκε να προσέξουν ή να μην προσέξουν τους τόνους (54). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το N100 ήταν μειωμένο στην κατάσταση μη προσοχής σε σύγκριση με την κατάσταση προσοχής, γεγονός που υποδηλώνει ότι το N100 μπορεί να δείχνει την πρώιμη επιλεκτική προσοχή. Έχει προταθεί ότι το N100 που προκαλείται από ακουστικά ερεθίσματα σε εργασίες παθητικής ακρόασης μπορεί να προσανατολίσει την προσοχή στα ερεθίσματα, βελτιώνοντας τη διάκριση μεταξύ σήματος και θορύβου (53) και επιτρέποντας έτσι πιο αποτελεσματική γνωστική λειτουργία (52). Είναι σημαντικό ότι, παρόλο που στη μελέτη μας οι επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής δεν επηρέασαν σημαντικά την επίδραση N100, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για τη συστηματική διερεύνηση των επιδράσεων της φαρμακευτικής αγωγής στις ηλεκτροφυσιολογικές συσχετίσεις των PPI και PPF στη BDD.

Μειωμένο πλάτος των ακουστικών προκλητών δυναμικών έχει βρεθεί στο παρελθόν σε διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η ΙΨΔ (39) και η σχιζοφρένεια (55). Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΙΨΔ παρουσιάζουν μειωμένα πρώιμα ακουστικά προκλητά δυναμικά, που ενδεχομένως συνδέονται με αυξημένο σεροτονινεργικό τόνο (39). Αντιθέτως, οι σχιζοφρενείς ασθενείς δεν παρουσιάζουν αύξηση του N100 κατά την κατανομή της προσοχής, γεγονός που παρέχει επιβεβαιωτικές αποδείξεις για μειωμένο N100 που σχετίζεται με διαταραγμένες διαδικασίες προσοχής (55). Ειδικότερα, οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν διαταραχές στη μνήμη και την προσοχή, όπως καταδεικνύεται στις δοκιμασίες digit span, ανάκλησης ιστοριών και παρεμβολών Stroop (34,35). Τα ευρήματα της sLORETA υποδεικνύουν επίσης μειωμένες ενεργοποιήσεις για τη BDD, παρέχοντας έτσι πρόσθετες αποδείξεις για μειωμένη προσοχή. Ωστόσο, η απουσία σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ των ενεργοποιήσεων της LORETA που σχετίζονται με την προσοχή και των βαθμολογιών των εμμονών που σχετίζονται με το σώμα μπορεί να υποδηλώνει ότι οι πρώιμοι μηχανισμοί επιλεκτικής προσοχής ως απόκριση σε δοκιμές PPI δεν συνδέονται άμεσα με τις σωματικές εμμονές. Αυτό μπορεί να αποτελεί απόδειξη ότι οι αναγνωρισμένοι ηλεκτροφυσιολογικοί δείκτες δεν διαφοροποιούνται απαραίτητα μεταξύ της BDD και της OCD, δεδομένων επίσης των εγγενώς αλληλεπικαλυπτόμενων χαρακτηριστικών τους. Αυτό είναι επίσης σύμφωνο με την ταξινόμια DSM-5, η οποία τονίζει ότι η BDD κυριαρχείται από την ΙΨΔ.

Είναι ενδιαφέρον ότι η GFP στο N100 συσχετίζεται αρνητικά με τη σοβαρότητα της διαταραχής BDD. Προηγούμενες νευροφυσιολογικές έρευνες έχουν βρει νευρωνικούς δείκτες των αντιληπτικών στρεβλώσεων στη BDD (36). Σε μια μελέτη EEG (56), τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένο πλάτος στη συνιστώσα N170 κατά την οπτική επεξεργασία προσώπων και σπιτιών. Αξίζει να σημειωθεί ότι το χαμηλότερο πλάτος N170 συσχετίστηκε με κακή διορατικότητα όσον αφορά την ψυχιατρική τους κατάσταση. Επιπλέον, σε μια μελέτη fMRI (36), η υπερδραστηριότητα του μετωπιαίου τμήματος συσχετίστηκε με ιδεοληπτικές σκέψεις και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Τα ανατομικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου της BDD αποκάλυψαν επίσης συσχετίσεις μεταξύ της σοβαρότητας των συμπτωμάτων BDD και των όγκων της αριστερής κάτω μετωπιαίας έλικα και της δεξιάς αμυγδαλής, γεγονός που ενδεχομένως συμβάλλει στην εμπλοκή αυτών των περιοχών στην παθολογική επεξεργασία του προσώπου. Είναι σημαντικό ότι η GFP αποτελεί μια μετρική χωρίς αναφορά, επιτρέποντας να αναμένουμε ότι τα ευρήματά μας θα επιβεβαιωθούν σε μελλοντικές μελέτες, ανεξάρτητα από τη μέθοδο αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε. Η μελέτη μας θα μπορούσε να προσθέσει στοιχεία στα προηγούμενα ευρήματα, προτείνοντας το εύρος N100 ως έναν νέο ηλεκτροφυσιολογικό δείκτη της BDD που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική.

Όσον αφορά τις διαφορές μεταξύ των ομάδων, διαπιστώσαμε μειωμένη ενεργοποίηση στη BDD, η οποία εντοπίζεται κυρίως στον precuneus, στον κατώτερο βρεγματικό λοβό, στη περιοχή fusiform και στην parahippocampal gyrus. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι το ακουστικό N100 παράγεται κυρίως στον πρωτογενή και δευτερογενή ακουστικό φλοιό (57). Ωστόσο, αρκετές μελέτες πρότειναν πρόσθετες πηγές στον dorsal anterior cingulate cortex, στον inferior parietal, στον ventrolateral prefrontal cortice (58), καθώς και στον ιππόκαμπο, στον dorsolateral prefrontal cortex και στον θάλαμο (59). Η συνδυασμένη λειτουργικότητα του DMN και του PCC είναι ιδιαίτερα αντιδραστική και απενεργοποιείται γρήγορα κατά τη διάρκεια εργασιών με εξωτερικά κατευθυνόμενη προσοχή.

Δεδομένου ότι το N100 έχει συσχετιστεί με την αισθητηριακή ρύθμιση και τον προσανατολισμό της προσοχής (45), τα ευρήματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχή της αισθητηριακής ρύθμισης στη BDD. Πράγματι, το N100 έχει προταθεί ότι προκαλείται σε πρώιμες αντιληπτικές διεργασίες μετά από ξαφνική διέγερση σε μια δοκιμή PPI (60). Ο βαθμός ενεργοποίησης του PCC επηρεάζει την προετοιμασία για την αντιμετώπιση μιας σωματικής απειλής. Επομένως, η μειωμένη δραστηριότητα του PCC στη BDD μπορεί να αντανάκλα την ενισχυμένη αποφυγή ή τα ελλείμματα στα συστήματα αισθητικοκινητικής πύλης ως απόκριση σε ερεθίσματα που σχετίζονται με τη διέγερση. Οι περισσότερες πηγές εμφανίστηκαν γύρω από την parahippocampal gyrus, μια περιοχή του εγκεφάλου που πιστεύεται ότι εμπλέκεται στις διεργασίες προσοχής που κατευθύνονται από τον στόχο. Πράγματι, οι συγγραφείς της μελέτης (61) διαπίστωσαν ενισχυμένη ενεργοποίηση στις παραίπποκάμπειες περιοχές για τα ερεθίσματα που πρόκειται να προσεχθούν (attended) έναντι των απροσδόκητων ερεθισμάτων (unexpected). Επομένως, η μειωμένη παραίπποκάμπειος δραστηριότητα μπορεί να αντανάκλα ότι οι ασθενείς με BDD δεν προσανατολίζουν επιτυχώς την προσοχή τους στον ισχυρό τόνο, επεξεργαζόμενοι έτσι τον τόνο αυτό ως απροσδόκητο.

Όπως αναμενόταν, οι νευρικές αποκρίσεις στην PPI ήταν συνολικά μειωμένες σε σύγκριση με την PPF. Συγκεκριμένα, παρατηρήσαμε μειωμένη GFP, πλάτη IRP και ERP, καθώς και ενεργοποιήσεις πηγών κατά τη συνθήκη PPI σε σύγκριση με την PPF. Αυτό συνάδει με προηγούμενες νευροφυσιολογικές έρευνες που μελετούσαν τις αποκρίσεις PPI σε διάφορα προκλητά δυναμικά (62), καθώς και σε εγκεφαλικές ταλαντώσεις (13). Αυτό συνάδει με τα συγκλίνουσες ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η PPI και η PPF επηρεάζονται διαφορετικά από την ένταση του προπαλμού (63). Αυτό τονίζεται επίσης από την μελέτη (64), η συγγραφείς της οποίας διαπίστωσαν ότι ο ανταγωνιστής NMDA κεταμίνης μπλόκαρε το PPI αλλά αύξησε το PPF. Επίσης, οι ερευνητές της μελέτης (65) απέδειξαν επίσης ότι η PPF διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα D1-ντοπαμίνης, ενώ η PPI διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα D2-ντοπαμίνης.

Σε αυτό το πλαίσιο, η ανάλυση sLORETA αποκάλυψε κατανεμημένες πηγές ενεργοποίησης κυρίως στα μετωπο-κροταφικά και βρεγματο-νιακά δίκτυα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η συνεργασία των προαναφερθέντων περιοχών μπορεί να συμβάλει στη διαμόρφωση των αντιδράσεων τρόμου (66). Επομένως, η αυξημένη ενεργοποίηση του εγκεφάλου στην PPF μπορεί να υποδηλώνει ότι μετριάζεται η επίδραση του προπαλμού στον παλμικό τόνο.

Υπάρχουν πολλαπλοί τρόποι για τη μελέτη πολύπλοκων συστημάτων όπως ο εγκεφαλος, κυρίως με την προβολή της δραστηριότητάς τους σε πολυδιάστατους χώρους και στη συνέχεια με την αναζήτηση τοπικών ή καθολικών περιγραφικών δεικτών για την αναπαράσταση των μοτίβων τους. Η παρούσα μελέτη προτείνει μια ηλεκτρομαγνητική μεθοδολογία για την επιθεώρηση της δραστηριότητας του EEG, αντιμετωπίζοντας τον εγκεφαλο ως ένα σύνθετο ηλεκτρομαγνητικό ακτινοβολητή. Μετά την εφαρμογή του εντοπισμού της πηγής των αποκρίσεων ERP, μπορεί να πραγματοποιηθεί ένας μη γραμμικός μετασχηματισμός των δεδομένων της πηγής, δηλαδή ο υπολογισμός του IRP, ώστε να αντικατοπτρίζεται το προφίλ ακτινοβολίας του εγκεφάλου. Για τη μονοσήμαντη περιγραφή των αποκρίσεων, ο υπολογισμός του IRP βασίζεται στην συμπεριφορά ακτινοβολίας της συνολικής πυκνότητας ρεύματος του εγκεφάλου, λαμβάνοντας υπόψη την συνεισφορά όλων των στοιχειωδών ηλεκτρικών διπόλων. Η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε χρησιμοποιήθηκε για τον χαρακτηρισμό της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας ως απόκριση σε δοκιμές PPI και PPF. Για να ελεγχθεί κατά πόσον οι ανασταλτικοί μηχανισμοί και τα αποτελέσματα της αισθητικοκινητικής πύλης αντικατοπτρίζονται συνολικά στη νευρική δραστηριότητα, αξιολογήθηκαν δύο καθολικοί εγκεφαλικοί περιγραφικοί δείκτες. Συγκεκριμένα, εξετάστηκε αρχικά ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος περιγραφικός δείκτης καθολικής κλίμακας (GFP: χωρική τυπική απόκλιση σε όλα τα κανάλια) και τα αποτελέσματα αντιπαραβλήθηκαν με εκείνα που προέκυψαν ακολουθώντας την προτεινόμενη μέθοδο IRP.

Η διερεύνηση της καθολικής μετρικής IRP «κληρονομεί» όλα τα πλεονεκτήματα που έχουν ήδη εντοπιστεί στη χρήση καθολικών εγκεφαλικών δεικτών, με αυτά να περιλαμβάνουν τη μείωση των διαστάσεων, την ολιστική αναπαράσταση, την ανεξαρτησία αναφοράς, το σχεδιασμό χαμηλής πολυπλοκότητας και τη στατιστική ευρωστία. Αντιθέτως, τα καθολικά μέτρα φιλτράρουν όλη τη χωρική ακρίβεια των αποτελεσμάτων, κυρίως λόγω της άθροισης ή του μέσου όρου σε όλα τα κανάλια ή voxels. Στην περίπτωση του EEG, αυτό το μειονέκτημα είναι εγγενώς υπαρκτό, όχι μόνο λόγω της εξάρτησης στην επιλογή αναφοράς, αλλά και λόγω της περιορισμένης ακρίβειας των αλγορίθμων ανακατασκευής πηγών.

Τα παρόντα ευρήματά μας πρέπει να ερμηνεύονται με βάση τους ακόλουθους περιορισμούς. Πρώτον, δεν καταγράψαμε την ορμονική κατάσταση των γυναικών που έλαβαν μέρος στο πείραμά μας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο μηχανισμός PPI μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου στις γυναίκες (29). Πράγματι, οι διαφορές φύλου έχουν καταδειχθεί στο παρελθόν σε παραδείγματα ακουστικής απόκρισης τρόμου (28). Για παράδειγμα, οι γυναίκες παρουσιάζουν χαμηλότερο PPI στην ωχρινική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου, όπου τα ορμονικά επίπεδα είναι αυξημένα (29), ενώ η αξιοπιστία της των μετρήσεων σε δοκιμές PPI και PPF είναι μειωμένη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (10). Επιπλέον, δεν γνωρίζουμε την πιθανή επίδραση του οικογενειακού ιστορικού ψυχιατρικών/νευρολογικών διαταραχών και του προνοσηρού IQ στις νευρικές αποκρίσεις που διερευνώνται, λόγω της απουσίας των σχετικών δεδομένων. Ωστόσο, οι ομάδες μας αντιστοιχίστηκαν ως προς το φύλο, επομένως οι επιδράσεις που σχετίζονται με το φύλο θα έπρεπε να ελαχιστοποιηθούν. Δεύτερον, συνιστάται σε μελλοντικές μελέτες να ληφθούν υπόψη οι γενετικές πληροφορίες, καθώς και τα επίπεδα νικοτίνης. Τρίτον, οι μυϊκές αποκρίσεις δεν αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη. Ο λόγος έγκειται στην αντισυμμετρική προσέγγιση που απαιτείται για την ταυτόχρονη εξέταση του νευρικού και του μυϊκού PPI. Συγκεκριμένα, οι εποχές με έντονο ανοιγοκλείσιμο των ματιών ενισχύουν τη μυϊκή PPI, αλλά, αντίθετα, αφαιρούνται από τη νευρική PPI, μειώνοντας έτσι την ισχύ της παράλληλης σύγκρισης αυτών των μέτρων, καθώς

δεν αξιολογούνται στις ίδιες δοκιμές. Από την άλλη πλευρά, οι περισσότερες μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν συσχετιστικές σχέσεις μεταξύ των νευρικών και μυϊκών αποκρίσεων PPI (21), υποστηρίζοντας ότι η αναστολή στο EMG και στα ERP ελέγχεται από διαφορετικούς μηχανισμούς. Τέλος, η δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων της sLORETA πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, δεδομένου ότι τα αντίστροφα προβλήματα είναι εγγενώς ασαφώς καθορισμένα (ill-posed).

5.5 Αξιολόγηση Προ-παλμικής Αναστολής σε Παιδιά και Εφήβους

5.5.1 Περίληψη

Όπως αναφέρθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, η Ακουστική Απόκριση Αιφνιδιασμού (Acoustic Startle Reflex ή ASR) αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη αισθητικοκινητικών και ανασταλτικών μηχανισμών, παρουσιάζοντας διαφοροποιήσεις στη γνωστική γήρανση (aging), το φύλο και τον ψυχοπαθολογικό χαρακτηρισμό. Η ASR μπορεί να διαμορφωθεί κατά τα ερεθίσματα PPI (καταστολή της αντιδραστικότητας), φανερώνοντας ανασταλτικές ικανότητες του αισθητικοκινητικού συστήματος. Μπορεί επιπλέον να διαμορφωθεί κατά τη συνθήκη PPF (ενίσχυση της αντιδραστικότητας), αντικατοπτρίζοντας την διατήρηση της προσοχής ή την επιλεκτική προσοχή. Η μελέτη αυτού του κεφαλαίου έχει στόχο να διερευνήσει τις αισθητικοκινητικές διαφορές φύλου και ηλικίας κατά τα πρώιμα ηλικιακά στάδια, χρησιμοποιώντας ηλεκτροεγκεφαλικές καταγραφές μυϊκών και νευρωνικών αποκρίσεων ASR από έναν υγιή πληθυσμό παιδιών και εφήβων.

Στο πείραμα συμμετείχαν 63 παιδιά/έφηβοι ηλικίας 6.2–16.7 ετών (31 γυναίκες) (9). Η νευρωνική απόκριση ASR αξιολογήθηκε με χρήση τριών διαφορετικών αναλύσεων: (i) μελέτη προκλητών δυναμικών ERPs, (ii) μελέτη δυναμικών πρώτης παραγώγου (First-Derivative Potentials ή FDPs) και (iii) μελέτη πλάτους απόκρισης των κάθετων μυϊκών κινήσεων των ματιών (eye-blinks). Όπως αναμενόταν, η αποκρίσεις PPF ήταν ενισχυμένες σε σύγκριση με τις αποκρίσεις PPI, τόσο σε επίπεδο μυϊκών αποκρίσεων, όσο σε επίπεδο πλατών των δυναμικών ERP και FDP, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση του φαινομένου πύλης (gating effect). Οι διαφορές που σχετίζονται με το φύλο αντικατοπτρίστηκαν στα FDP, με τον γυναικείο πληθυσμό να παρουσιάζει υψηλότερη απόκριση ASR από τον ανδρικό, υποδηλώνοντας αυξημένα επίπεδα διεγερσιμότητας μετά τον αιφνιδιασμό. Οι ηλικιακές συσχετίσεις με τις αποκρίσεις ASR αξιολογήθηκαν με τη χρήση μοντέλων παλινδρόμησης με πολλαπλούς εξαρτημένες μεταβλητές (multi-predictor regression models), επιδεικνύοντας θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των μυϊκών/ERP αποκρίσεων.

Τα δυναμικά ERP που σχετίζονται με την προσοχή (N100 και P200) έδειξαν διαφορετικά πλάτη μεταξύ των συνθηκών PPI και PPF, προτείνοντας εναλλακτική κατανομή της προσοχής και αποφυγή της αισθητηριακή υπερφόρτωσης (μηχανισμός «block-out of sensory overload»). Για τον νευροαναπτυξιακό χαρακτηρισμό των συμμετεχόντων, καταγράφηκαν συμπεριφορικές μετρικές (με χρήση της λίστας «Child Behavior Checklist») και δείκτες ευφυΐας (με χρήση του τεστ «Wechsler Intelligence Scale for Children»). Χαρακτηριστικά και από τις δύο κλίμακες συσχετίστηκαν με αυξημένες αποκρίσεις N100/P200, υποδεικνύοντας τη συνέργεια μεταξύ της αντιληπτικής ικανότητας, της συμπεριφοράς/προσωπικότητας και της (εγκεφαλικής) ανασταλτικής απόδοσης. Συμπερασματικά, η διαμόρφωση της ASR (κατά τα ερεθίσματα PPI και PPF) σχετίζεται με το βιολογικό φύλο και τα εσωτερικά/εξωτερικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία, στοιχεία που δυνητικά είναι χρήσιμα για την καθοδήγηση της (πρώιμης) συμπτωματολογίας και την πρόληψη ψυχοπαθολογίας.

5.5.2 Θεωρία και υπάρχουσα βιβλιογραφία

Στο παρόν κεφάλαιο, εξετάζουμε την χρονική εξέλιξη της ωρίμανσης (maturation) της ASR, αξιολογώντας τις ηλεκτροφυσιολογικές αποκρίσεις παιδιών και εφήβων σε ακουστικούς αιφνιδιασμούς. Πιθανή επίδραση της νοημοσύνης, καθώς και χαρακτηριστικών της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς, εξετάστηκαν για πιθανές συσχετίσεις με τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα. Κατά την ανάλυση των δεδομένων, υιοθετήθηκε μια τριμερής προσέγγιση με την οποία συνεκτιμήθηκαν οι αποκρίσεις ASR σε όρους (i) οφθαλμοκινητικών πλατών, (ii) νευρωνικών δεικτών (προκλητά δυναμικά και δυναμικά πρώτης παραγώγου) και (iii) συμπεριφορικών/μαθησιακών χαρακτηριστικών. Επιπλέον, εξετάστηκαν πιθανές διαφορές και συσχετίσεις στις αποκρίσεις ASR μεταξύ των βιολογικών φύλων και τους ηλικιακού εύρους.

Ενώ ο μηχανισμός PPI έχει μελετηθεί εκτενώς σε υγιείς ενήλικες (4), καθώς και σε νευροψυχιατρικούς και κλινικούς πληθυσμούς (30,31), οι ηλικιακές ομάδες της παιδικής και εφηβικής ηλικίας έχουν μελετηθεί λιγότερο. Οι περισσότερες από τις υπάρχουσες μελέτες έχουν αναφέρει μειωμένη παρουσία του μηχανισμού PPI σε ειδικές προγεννητικές καταστάσεις (67) και σε παιδιατρικές διαταραχές, όπως το σύνδρομο Tourette (68), η ενούρηση (69) και διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού (70). Η ωρίμανση της ASR διαμόρφωσης ξεκινά μετά το τρίτο έτος της ζωής, με τα βρέφη (2–6 μηνών) και τα νήπια (15 μηνών) (71,72) να μην εμφανίζουν σημαντικές διαμορφώσεις της ASR. Η ανάπτυξη της ASR έχει επίσης μελετηθεί σε παιδικούς πληθυσμούς, εμφανίζοντας αυξανόμενη ωρίμανση του μηχανισμού PPI μεταξύ 3 και 10 ετών, φτάνοντας στα επίπεδα ενηλίκων περίπου στην ηλικία των 9-10 ετών (73). Συγκεκριμένα, προηγούμενες μελέτες έδειξαν πλήρη ωριμότητα της ASR σε ηλικία περίπου 8 ετών, παρόλο που δεν συμπεριέλαβαν μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά στις στατιστικές αναλύσεις (74,75). Επιπλέον, υποστηρίζεται ευρέως ότι οι μηχανισμοί PPI/PPF αποτελούν αξιόπιστους βιοδείκτες (biomarkers), που συνδέονται συνεχώς με την κλινική βαρύτητα, ασθένειες υψηλού κινδύνου, γνωστικές αλλοιώσεις, ψυχιατρικές διαταραχές, και κοινωνική δυσλειτουργία (7,30,76,77). Δεδομένου ότι οι μηχανισμοί PPI/PPF έχουν τεκμηριωμένο θεωρητικό και πειραματικό υπόβαθρο, η ταυτοποίησή τους στην παιδική/εφηβική ηλικία μπορεί να υποδηλώσει πρώιμη ανάπτυξη (εγκεφαλικών/μαθησιακών) διαταραχών. Επιπλέον, η από κοινού μελέτη της διαμόρφωσης ASR, μαζί με άλλους κλινικούς ή μαθησιακούς δείκτες, θα επέτρεπαν την πρώιμη αναγνώριση και, πιθανώς, την πρόληψη αποκλίνουσας εγκεφαλικής λειτουργίας σε ομάδες υψηλού κινδύνου (78).

Όσον αφορά τον ρόλο του φύλου στις αποκρίσεις ASR, σχετικές εργασίες σε ενήλικους και προενήλικους πληθυσμούς έχουν σημειώσει σεξουαλικό διμορφισμό (5,79). Συγκεκριμένα, οι γυναίκες εμφανίζουν ασθενέστερη αναστολή (inhibition ή απόκριση PPI) από τους άνδρες (5,79), ακόμη και με την απουσία παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, όπως χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και το κάπνισμα (5,78). Η μικρότερη αναστολή του ASR στις γυναίκες έχει αποδοθεί σε ορμονικές διαταραχές που σχετίζονται κυρίως με τα οιστρογόνα και την ντοπαμινεργική δραστηριότητα (5,78). Επιπλέον, κατά τα πρώιμα στάδια του εμμηνορροϊκού κύκλου (ωοθυλακική φάση) των γυναικών εκδηλώνεται ενισχυμένη απόκριση PPI σε σχέση με την μεταγενέστερη ωχρινική φάση (80). Οι αποκρίσεις PPF είναι γενικά υψηλότερες στις γυναίκες από αυτές των ανδρών (σε ενήλικες και προενήλικες), με τα προεφηβικά κορίτσια (>8 ετών) να παρουσιάζουν υψηλότερη PPF από τα προεφηβικά αγόρια (75,80). Νευροεπισημονικές μελέτες έχουν επίσης προτείνει ασθενέστερες αναστολές του δυναμικού P50 κατά τις δοκιμές PPI (ή ασθενέστερο «P50 gating») σε υγιείς γυναίκες σε σύγκριση με υγιείς άνδρες (81).

Άλλες μελέτες έχουν δείξει επιρροές των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας και του συναισθηματικού προφίλ στις αποκρίσεις PPI, με το υψηλό άγχος να αυξάνει τον αιφνιδιασμό, όπως αυτός αποτυπώνεται από τα οφθαλμοκινητικά πλάτη, ενώ χαμηλά επίπεδα φόβου συσχετίζονται με ενισχυμένα N100/P200 πλάτη (82). Το άγχος και η κατάθλιψη έχουν επίσης

συσχετιστεί με ενισχυμένα προκλητά δυναμικά LPP ως απόκριση σε συναισθηματικά ερεθίσματα (83) και σε λέξεις με αρνητικό νόημα (π.χ. κλαίω, πονάω) (29). Προκαταλήψεις προσοχής για αρνητικά ερεθίσματα σε καταθλιπτικά Έχει αποδειχτεί επίσης ότι παιδιά και έφηβοι με καταθλιπτικές ενδείξεις έχουν ροπή στην εστίαση της προσοχής περισσότερο σε αρνητικά ερεθίσματα (84). Από την άλλη, νευροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ενήλικες (85) και παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD) (86) εμφανίζουν υψηλότερη νοημοσύνη και καλύτερες ικανότητες προσοχής. Κοινωνικοδημογραφικοί προγνωστικοί παράγοντες για το PPI έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό των παιδιών/εφήβων με κίνδυνο εκδήλωσης νευροαναπτυξιακών διαταραχών (77,78).

5.5.3 Στόχοι και υποθέσεις

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία για το PPI είναι περιορισμένη όσον αφορά τους υγιείς νεανικούς πληθυσμούς, και μελέτες που συγκρίνουν άμεσα τις αποκρίσεις PPI και PPF είναι λιγοστές. Επίσης, η από κοινού αξιολόγηση των οφθαλμοκινητικών και ηλεκτροφυσιολογικών αποκρίσεων PPI/PPF δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, με την πλειονότητα των μελετών να αναφέρουν μόνο μυϊκές αποκρίσεις ASR. Στη μελέτη αυτή, αξιολογήσαμε από ταυτόχρονα τις οφθαλμικές (πλάτη των κάθετων κινήσεων των ματιών κατά τον αιφνιδιασμό) και νευροφυσιολογικές (προκλητά δυναμικά κατά τον αιφνιδιασμό) αποκρίσεις ASR των παιδιών και εφήβων (6-17 ετών) μέσω δοκιμών PPI και PPF. Οι βασικοί στόχοι της μελέτης περιλάμβαναν τη διασαφήνιση του (i) εάν το βιολογικό φύλο επηρεάζει την οφθαλμοκινητική/ηλεκτροφυσιολογική απόκριση ASR και (ii) εάν αυτές οι μετρικές αιφνιδιασμού μπορούν να εξηγήσουν ή/και να ταυτοποιήσουν την ωρίμανση των εγκεφαλικών αισθητικοκινητικών μηχανισμών πύλης (sensorimotor gating). Επιπλέον, επιδιώξαμε να εξετάσουμε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των οφθαλμικών/νευροφυσιολογικών αποκρίσεων ASR και των συμπεριφορικών μετρικών, καθώς επίσης και άλλων δεικτών που σχετίζονται με γενικές αντιληπτικές δεξιότητες των συμμετεχόντων. Συγκεκριμένα, λήφθηκαν δύο ψυχομετρικές κλίμακες για την αξιολόγηση του ψυχολογικού και συμπεριφορικού προφίλ των συμμετεχόντων: (i) η κλίμακα νοημοσύνης Wechsler για παιδιά [Wechsler Intelligence Scale for Children Third Edition ή WISC-III (87)] και (ii) μια σύντομη έκδοση της Λίστας Ελέγχου Παιδικής Συμπεριφοράς [Child Behavior Checklist ή CBCL (88)]. Και τα δύο αυτά εργαλεία έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αξιολόγηση των νευρογνωστικών ικανοτήτων και την βαθμονόμηση των προβλημάτων συμπεριφοράς και δεξιοτήτων, αντίστοιχα, καθώς επίσης αποτελούν μέρος των προγνωστικών κριτηρίων στο *Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών* (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ή DSM) (89).

Όσον αφορά την ανάλυση των οφθαλμοκινητικών αποκρίσεων, ακολουθήσαμε συμβατικά βήματα επεξεργασίας προς αξιολόγηση των πλατών των κάθετων οφθαλμικών κινήσεων, περιγράφοντας μια μέθοδο κατηγοριοποίησης των αποκρίσεων ASR σε «Αποκριτικές ή Reflexive» και «Μη αποκριτικές ή Non-reflexive» (90). Κατά την ανάλυση των ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων, χρησιμοποιήσαμε την κλασική μεθοδολογία επεξεργασίας προκλητών δυναμικών ERP, καθώς και μια προτεινόμενη τεχνική αξιολόγησης που βασίζεται στην πρώτη (χρονική) παράγωγο (δυναμικά FDPs) των κυματομορφών ERP. Η ανάλυση των FDPs μπορεί να περιγράψει τις ηλεκτροφυσιολογικές αποκρίσεις, εστιάζοντας στις απότομες αλλαγές του σήματος (όπως συνήθως παρατηρείται στις αποκρίσεις μετά τον αιφνιδιασμό) και εξαλείφοντας τις διακυμάνσεις που οφείλονται στην δραστηριότητα πριν τα ερεθίσματα. Η τεχνική των FDPs συνδυάζει έτσι τη χρονική ακρίβεια του EEG (όπως και η τεχνική των ERPs) με μια αποθρομβοποίηση των βασικής γραμμής (baseline), χρήσιμη για έναν καθολικό (global) και ευρύ (widespread) εντοπισμό προκλητών αποκρίσεων. Οι συσχετίσεις μεταξύ του φύλου, της ηλικίας, των συμπεριφορικών δεικτών και των οφθαλμικών/ηλεκτροφυσιολογικών μετρικών

ελέγχθηκαν μέσω μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης με πολλαπλούς προβλεπτές (predictors).

Με γνώμονα τη λειτουργική σημασία των μηχανισμών PPI/PPF στο ανθρώπινο αισθητήριο σύστημα, αυτή η μελέτη στοχεύει να ποσοτικοποιήσει ορισμένες από τις ηλεκτροφυσιολογικές εναλλαγές κατά την αισθητικοκινητική αναστολή παιδιών και εφήβων, ώστε να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματικοί προδιαγνωστικοί δείκτες σε πρώιμα στάδια νευρωνικής δυσλειτουργίας. Με βάση τις προαναφερθείσες μελέτες, οι υποθέσεις που έγιναν πριν από την ανάλυση ήταν οι εξής:

- i. Η συνθήκη PPI θα παρουσίαζε ασθενέστερες οφθαλμικές και ηλεκτροφυσιολογικές αποκρίσεις μετά τον αιφνιδιασμό, σε σύγκριση με τη συνθήκη PPF, λόγω του μηχανισμού αισθητηριακής πύλης.
- ii. Με βάση προηγούμενες έρευνες (5,74,80), ο γυναικείος πληθυσμός αναμενόταν να παρουσιάζει ενισχυμένες αποκρίσεις PPI από τον ανδρικό, αν και υπάρχουν ευρήματα τόσο για το αντίθετο αποτέλεσμα (81) όσο για την απουσία διαφορών μεταξύ φύλων (91). Σε κάθε περίπτωση, οι διαφορές στις αποκρίσεις PPI μεταξύ φύλων δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε νεαρά δείγματα, συνεπώς η υπόθεσή μας βασίστηκε κυρίως σε αποτελέσματα από ενήλικους πληθυσμούς, στους οποίους οι γυναίκες εμφανίζουν ενισχυμένες αποκρίσεις PPI (92) λόγω ασταθέστερων ορμονικών καταστάσεων.
- iii. Επιπλέον, υποθέσαμε ότι οι αποκρίσεις PPI και PPF θα συσχετίζονται με την ηλικία, παρέχοντας στοιχεία για την ωρίμανση της ASR κατά τη μετάβαση από την προεφηβική στην εφηβική ηλικία.
- iv. Σύμφωνα με την προηγούμενη βιβλιογραφία (93) σχετικά με προβλήματα εσωτερίκευσης (internalizing) και εγρήγορης (alertness), περιμέναμε ότι η υψηλή εσωτερίκευση θα συσχετιζόταν με μειωμένες αποκρίσεις PPI, λόγω της μειωμένης αναστολής ως απόκριση σε απειλητικά ερεθίσματα των ατόμων με υψηλό άγχος και κατάθλιψη. Επιπλέον, εξερευνήσαμε πιθανές επιπτώσεις της εξωτερίκευσης (externalizing) στις αποκρίσεις PPI/PPF.
- v. Τέλος, υποθέσαμε ότι η νοημοσύνη (δείκτες IQ) θα συσχετιζόταν θετικά με τον επιτυχή μηχανισμό αισθητικοκινητικής πύλης και, επομένως, θα έδειχνε ασθενέστερες αποκρίσεις PPI και/ή ισχυρότερες αποκρίσεις PPF.

5.5.4 Πειραματικός πληθυσμός

Στο πείραμα συμμετείχαν 66 παιδιά/έφηβοι σχολικής ηλικίας και οι γονείς ή φροντιστές τους. Οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν από ένα δείγμα παιδιών στην περιοχή της Αθήνας. Στην τελική ανάλυση των δεδομένων συμπεριλήφθηκαν 63 υποκείμενα, καθώς τρεις συμμετέχοντες αποκλείστηκαν ως «μη αποκρινόμενοι» (βλ. Κεφάλαιο 6.5.7). Η ηλικία των παιδιών κυμαινόταν από 6,17 έως 16,67 ετών, ενώ το βιολογικό φύλο ήταν ισορροπημένο (32 αγόρια και 31 κορίτσια). Τα αγόρια ήταν ηλικίας $10,59 \pm 2,19$ ετών, ενώ τα κορίτσια είχαν ηλικία $11,04 \pm 2,49$ ετών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ηλικιακές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ($t(61) = -0.761, p = 0.450$). Επίσης, λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση από τους γονείς/φροντιστές όλων των συμμετεχόντων, αφού έγινε λεπτομερής περιγραφή της πειραματικής διαδικασίας. Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν υγιή παιδιά/εφήβους με ικανότητα ομιλίας και γραφής στα ελληνικά. Παιδιά με χρόνιες σωματικές ασθένειες, γενετικές/χρωμοσωμικές διαταραχές, διανοητικές, ψυχιατρικές διαταραχές και προβλήματα ακοής/όρασης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Κατά την καταγραφή του ιατρικού ιστορικού, οι γονείς/φροντιστές των συμμετεχόντων επιβεβαίωσαν την απουσία ακουστικών/οπτικών διαταραχών, καπνίσματος και κατάχρησης ουσιών. Τα κριτήρια αποκλεισμού πληρούνταν όταν η συνολική βαθμολογία CBCL υπερέβη την τιμή του 60 (94), ως ένδειξη οριακού κλινικού δείκτη (βλ. Κεφάλαιο 6.5.5 για λεπτομέρειες σχετικά

με τις αξιολογήσεις CBCL). Οι συμμετέχοντες παρέιχαν όλες τις απαραίτητες δημογραφικές πληροφορίες, πριν προχωρήσουν στις διαδικασίες ελέγχου και αξιολόγησης. Όλες οι απαραίτητες κλινικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από κλινικούς ιατρούς.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο ψυχοφυσιολογίας του Πανεπιστημιακού Ερευνητικού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας, Νευροεπιστημών και Ιατρικής Ακριβείας «Κώστας Στεφανής» (Ε.Π.Ι.Ψ.Υ.), σε συνεργασία με την Α' Ψυχιατρική Κλινική της Ιατρικής Σχολής (Αιγινήτειο Νοσοκομείο) του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και την Μονάδα Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής (Α' Παιδιατρικό Τμήμα) της Ιατρικής Σχολής. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιστημονική και Δεοντολογική Επιτροπή των Νοσοκομείων «Αγία Σοφία» και «Αιγινήτειο» (αρ. πρωτοκόλλου 298/01-06-2016).

5.5.5 Δείκτες συμπεριφοράς και νοημοσύνης

Από κάθε παιδί ελήφθησαν δύο κλίμακες υπό τη μορφή τεστ. Συγκεκριμένα, η κλίμακα «Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III)» χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων σε διάφορους τομείς (87). Μια συνολική βαθμολογία WISC, δηλαδή το *Full-Scale IQ*, αντιπροσώπευε τη γενική νοητική ικανότητα των παιδιών. Για τον περαιτέρω εντοπισμό προβλημάτων συμπεριφοράς, η λίστα ελέγχου παιδικής συμπεριφοράς (CBCL) συμπληρώθηκε επίσης από τους γονείς/φροντιστές των παιδιών (94). Η βαθμολογία «Συνολικών Προβλημάτων» περιελάμβανε επιμέρους υποκλίμακες όπως «Επιθετική Συμπεριφορά», «Ανησυχία/Κατάθλιψη», «Προβλήματα Προσοχής», «Παραβατική Συμπεριφορά», «Σωματικές Ανησυχίες», «Κοινωνικά Προβλήματα», «Προβλήματα Σκέψης» και «Αναβλητική/καταθλιπτική ροπή».

Κλίμακα WISC-III: Η μεταφρασμένη στα ελληνικά έκδοση του τεστ WISC-III (95) διανεμήθηκε για την αξιολόγηση ατομικών και γενικών δεικτών νοημοσύνης για παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 και 16 ετών (συν 11 μηνών). Τέσσερις πτυχές της νοημοσύνης αξιολογήθηκαν για την ποσοτικοποίηση των νευροαναπτυξιακών ικανοτήτων των παιδιών, χρησιμοποιώντας μια σύντομη έκδοση του WISC-III. Αυτή η φόρμα αποτελείται από 4 πεδία και συνιστά έναν χρονικά αποδοτικό δείκτη για την αξιολόγηση ψυχομετρικών, κλινικών και πρακτικών μεταβλητών με αξιοπιστία μεγαλύτερη από 0.9. Οι λεκτικές, αντιληπτικές, πρακτικές και αριθμητικές ικανότητες προέκυψαν από τις ακόλουθες υποκλίμακες:

- i. *Ομοιότητες (Similarities):* Ανήκει στις λεκτικές υποκλίμακες και αξιολογεί την ικανότητα του παιδιού/εφήβου για λογική και αφηρημένη σκέψη. Πιο συγκεκριμένα, ο εξεταζόμενος καλείται να βρει την εννοιολογική συσχέτιση/ταξινόμηση που υπάρχει ανάμεσα σε 2 λέξεις (π.χ. Πώς μοιάζει το πιάνο και η κιθάρα; Θυμός και χαρά, πάγος και ατμός).
- ii. *Σχεδιασμός μπλοκ (Block Design):* Ανήκει στις πρακτικές υποκλίμακες και αξιολογεί την ικανότητα επίλυσης μη λεκτικών προβλημάτων χρησιμοποιώντας οπτική αντίληψη και αντιληπτική οργάνωση. Ο εξεταζόμενος καλείται να κατασκευάσει 12 σχέδια χρησιμοποιώντας δίχρωμους κύβους. Το επίπεδο οπτικοκινητικού συντονισμού, η σύνθεση μιας ολότητας από μεμονωμένα κομμάτια και η χωρική αντίληψη μπορούν επίσης να βαθμολογηθούν.
- iii. *Αριθμητική (Arithmetic):* Αυτή η αριθμητική υποκλίμακα ανήκει στις λεκτικές υποκλίμακες και αξιολογεί όχι μόνο την ικανότητα για απλούς μαθηματικούς υπολογισμούς, αλλά και τη λεκτική κατανόηση. Το παιδί καλείται να λύσει αριθμητικά προβλήματα χωρίς στυλό ή χαρτί. Λαμβάνεται επίσης υπόψη η ικανότητα του παιδιού να συγκεντρώνεται και να σκέφτεται υπό την πίεση του χρόνου.

- iv. *Συμπλήρωση εικόνας (Picture Completion)*: Αυτή είναι μια πρακτική υποκλίμακα για την αξιολόγηση της ταχύτητας οπτικής αναγνώρισης/αντίληψης συγκεκριμένων ερεθισμάτων. Ζητείται από το παιδί να εντοπίσει το μέρος που λείπει από έγχρωμες εικόνες που δείχνουν κοινά αντικείμενα.

CBCL/4-18: Η κλίμακα CBCL είναι μια λίστα ελέγχου για την αξιολόγηση των υποπεδίων της παιδικής συμπεριφοράς (94). Η ελληνική έκδοση του CLBL ελήφθη επίσης από τους γονείς/φροντιστές των παιδιών, κατάλληλη για τον έλεγχο της κοινωνικής συμπεριφοράς, της προσοχής και της επιθετικότητας των παιδιών ηλικίας από 4 έως 18 ετών. Δεδομένου ότι η μελέτη μας εστίαζε σε πτυχές της προσοχής, οι τρεις ακόλουθες υποκλίμακες εξήχθησαν από το πλήρες έντυπο CBCL:

- i. *Προβλήματα προσοχής (Attention problems)*: Αυτή η κλίμακα περιλαμβάνει 11 στοιχεία, όπως «δεν μπορώ να καθίσω ήσυχος», «ονειροπόληση» και «δεν μπορώ να συγκεντρωθώ», συμπεριλαμβανομένων χαρακτηριστικών απροσεξίας, υπερκινητικότητας και παρορμητικότητας. Όλα τα στοιχεία βαθμολογήθηκαν ως άθροισμα τριών βαθμών, που αντικατοπτρίζουν την εμφάνιση προβλημάτων συμπεριφοράς κατά τους προηγούμενους 6 μήνες (0 εάν το στοιχείο δεν ήταν αληθές, 1 εάν το στοιχείο ήταν σπάνια ή μερικές φορές αληθές και 2 εάν το στοιχείο ήταν σίγουρα ή συχνά αληθές).
- ii. *Εσωτερίκευση (Internalizing)*: Είναι μια κλίμακα ευρείας ζώνης που αθροίζει τις υποκλίμακες αγχώδους ή καταθλιπτικής συμπεριφοράς, αναβλητικής ή ακυρωτικής συμπεριφοράς και σωματικών ανησυχιών.
- iii. *Εξωτερίκευση (Externalizing)*: Είναι επίσης μια μέτρηση ευρείας ζώνης που συσσωρεύει παραβίαση κανόνων και επιθετική συμπεριφορά.

Οι βαθμολογίες των αντιληπτικών δεξιοτήτων και των προβλημάτων συμπεριφοράς αντιπαραβλήθηκαν μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. Ο Πίνακας 7 συνοψίζει τα στατιστικά στοιχεία των βαθμολογιών που προέκυψαν από τα τεστ WISC-III και CBCL. Όπως παρατηρείται, δεν υπήρχαν διαφορές φύλου στις βαθμολογίες, εκτός από το πεδίο του WISC-III «Ομοιότητες», με τα αγόρια να έχουν υψηλότερη βαθμολογία από τα κορίτσια. Η απουσία σημαντικών διαφορών διασφαλίζει ότι δεν παρουσιάζονται υποκείμενοι παράγοντες (confounding factors) στις μετέπειτα συγκρίσεις μεταξύ των φύλου, τουλάχιστον όσον αφορά τις αξιολογήσεις WISC-III και CBCL. Επίσης, δεν υπήρξε ηλικιακή συσχέτιση με καμία εκ των βαθμολογιών WISC και CBCL (οι συντελεστές συσχέτισης R κυμαίνονταν από -0.2 έως +0.2).

Πίνακας 7. Συγκρίσεις δεικτών συμπεριφοράς και νοημοσύνης μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. Ο Μέσος Όρος (Μ.Ο.) και το Τυπικό Σφάλμα (Τ.Σ.) καταγράφονται, ενώ με το σύμβολο * επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Κλίμακα	Υποκλίμακα	Αγόρια		Κορίτσια		Στατιστικά	
		Μ.Ο.	Τ.Σ.	Μ.Ο.	Τ.Σ.	t-value	p-value
WISC-III	Similarities	16.31	0.47	14.81	0.36	$t(61) = 2.54$	0.01*
	Block Design	13.28	0.56	13.06	0.38	$t(61) = 0.32$	0.75
	Arithmetic	13.72	0.50	12.58	0.46	$t(61) = 1.68$	0.10
	Picture Completion	9.50	0.54	10.16	0.45	$t(61) = -0.94$	0.35
	Full-scaled IQ	120.72	2.58	116.94	1.92	$t(61) = 1.17$	0.25
CBCL	Attention Problems	51.53	0.55	52.61	0.68	$t(61) = -1.24$	0.22
	Internalizing	48.25	1.50	46.07	1.57	$t(61) = 1.01$	0.31

	Externalizing	45.50	1.47	48.38	1.26	$t(61) = -1.49$	0.14
	Total problems	46.10	1.40	46.10	1.30	$t(61) = =0.01$	0.99

Για λόγους επιβεβαίωσης και με σκοπό να διερευνήσουμε εάν υπήρχαν διαφορές στην επιθετικότητα και το άγχος μεταξύ αγοριών και κοριτσιών σε μικρότερες ηλικιακές υποομάδες, επαναλάβαμε τις συγκρίσεις στις υποομάδες 6.2-12.9 και 13-16.7 ετών (όλα τα p 's > 0.05). Ωστόσο, αυτές οι συγκρίσεις χαρακτηρίζονται από χαμηλά δειγματικά μεγέθη, δεδομένης της περαιτέρω διαίρεσης του πειραματικού πληθυσμού.

5.5.6 Μετρήσεις και Προεπεξεργασία

Οι ηλεκτροεγκεφαλογραφικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλωβό Faraday. Πριν από την έναρξη της συνεδρίας, οι συμμετέχοντες κάθισαν σε μια άνετη καρέκλα και τους ζητήθηκε να κρατήσουν (κατά το δυνατόν) σταθερό το κεφάλι τους κατά τη διάρκεια των καταγραφών. Τους δόθηκε επίσης η οδηγία να κινούν το κεφάλι τους (για λόγους ανάπαυσης) καθ' όλη τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος μεταξύ των δοκιμών (περίοδος ανάπαυσης από 4 έως 9 δευτερόλεπτα, βλέπε επίσης Κεφάλαιο 6.2). Πραγματοποιήθηκαν πέντε δοκιμαστικές καταγραφές ώστε οι συμμετέχοντες να εξοικειωθούν με τις πειραματικές συνθήκες και ζητούμενα. Η ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα των συμμετεχόντων ψηφιοποιήθηκε σε συχνότητα δειγματοληψίας 1000 Hz από ελαστική κάσκα (της εταιρείας Electro-Cap Center B.V.) με 30 ομοιόμορφα τοποθετημένα (ενεργά) ηλεκτρόδια. Η τοπολογία των καναλιών ήταν σύμφωνη με το Διεθνές Σύστημα 10–20, με βάση την αναθεώρηση που ορίζεται στην Τροποποιημένη Συνδυαστική Ονοματολογία (Modified Combinatorial Nomenclature). Συγκεκριμένα, η σύνθεση των ηλεκτροδίων ήταν {FP1/FP2, FPZ, AFZ, F3/F4, F7/F8, FZ, FC3/FC4, FCZ, FT7/FT8, CZ, T7/T8, CP3/CP4, CPZ, TP7/TP8, P3/P4, P7/P8, PZ, O1/O2, OZ}. Τα εγκεφαλικά σήματα ενισχύθηκαν από ενισχυτή Braintronics DIFF/ISO-1032 και στη συνέχεια οδηγήθηκαν σε είσοδο κάρτας DAQ PCI-6255 της National Instruments (μετατροπή αναλογικού σήματος σε ψηφιακό με 16 bits). Η σύνθετη αντίσταση μεταξύ καναλιών διατηρήθηκε σταθερά κάτω από 5kΩ. Η δραστηριότητα EEG αναφέρθηκε στον μέσο όρο των λοβών του αυτιού κατά τις καταγραφές, ενώ το ηλεκτρόδιο γείωσης ήταν τοποθετημένο στο αριστερό μαστοειδές. Οι κινήσεις των ματιών καταγράφηκαν επίσης από δύο ηλεκτρόδια τοποθετημένα πάνω και κάτω από το αριστερό μάτι (κάθετε κινήσεις ή eyeblinks), ενώ επιπρόσθετα δύο ηλεκτρόδια τοποθετημένα στην εξωτερική μεριά των ματιών κατέγραψαν τις οριζόντιες οφθαλμικές κινήσεις (ή saccades). Με την τοπολογία αυτή, προέκυψαν δύο διπολικά σήματα για κάθε παιδί, συγκεκριμένα, το κατακόρυφο ηλεκτροοφθαλμογράφημα (VEOG, ως διαφορά μεταξύ των άνω και κάτω καναλιών EOG) και το οριζόντιο ηλεκτροοφθαλμογράφημα (HEOG, ως διαφορά μεταξύ του αριστερού και δεξιού καναλιού EOG). Η δομή των καταγραφών PPI/PPF ήταν όμοια με αυτή που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 6.2.

Τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά σύνολα δεδομένων υποβλήθηκαν σε προεπεξεργασία χρησιμοποιώντας την εργαλειοθήκη του EEGLAB (έκδοση 2019.1) (96). Αρχικά, τα δεδομένα EEG υποδειγματοληπτήθηκαν στα 250 Hz (1 δείγμα ανά 4 ms) για λόγους συμπίεσης των δεδομένων. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε ένα ψηφιακό υπερπερατό φίλτρο στο 1 Hz, ακολουθούμενο από ένα ζωνοφρακτικό φίλτρο με ζώνη φραγής 45–55 Hz, ώστε να κατασταλεί ο θόρυβος γραμμής. Και τα δύο φίλτρα υλοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση φιλτραρίσματος του EEGLAB (pop_eegfiltnew.m), της οποίας η εφαρμογή βασίζεται σε ένα φίλτρο απόκρισης πεπερασμένου παλμού (sinc FIR filter) παραμετροποιημένο ως εξής: εύρος ζώνης διέλευσης = 1 Hz, μήκος φίλτρου = 827, roll-off = -6 dB/οκτάβα. Τα ηλεκτρόδια που έδειχναν έντονες ή ασυνήθιστες διακυμάνσεις στο χρόνο (επίπεδες ή ακραίες τιμές)

εντοπίστηκαν χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση `clean_artifacts.m` και στη συνέχεια αποθρομβοποιήθηκαν με βάση γειτονικά κανάλια (interpolation). Εν συνεχεία, η δραστηριότητα καθενός καναλιού αναφέρθηκε εκ νέου στον κοινό μέσο όρο όλων των ηλεκτροδίων (whole-scalp common average).

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (ICA) για την αποσύνθεση των σημάτων σε ανεξάρτητες ενεργοποιήσεις, εστιάζοντας ιδιαίτερα στις συνιστώσες που αφορούσαν κινήσεις ματιών. Το εργαλείο ημιαυτόματης αναγνώρισης θορυβωδών συνιστωσών SASICA (97) χρησιμοποιήθηκε για την καθοδήγηση της επιλογής μη εγκεφαλικών συνιστωσών (eyeblinks ή saccades). Τα κριτήρια απόρριψης συνιστωσών περιλάμβαναν ταυτόχρονη εξέταση των παρακάτω:

- *Αυτοσυσχέτισης* (μικρή αυτοσυσχέτιση αντανακλά θορυβώδεις συνιστώσες),
- *Εστιακές ενεργοποιήσεις* (τα κανάλια προς απόρριψη είναι εστιασμένα σε ένα ή λίγα ηλεκτρόδιο-α),
- *Συσχέτιση με τα κανάλια EOG* (οι κάθετες και οριζόντιες οφθαλμικές κινήσεις συσχετίζονται με τη δραστηριότητα των καναλιών VEOG/HEOG).

Δεδομένου του ότι οι θορυβώδεις συνιστώσες (artefacts) που σχετίζονται με κινήσεις ματιών εντοπίστηκαν χωρικά στις μετωπικές περιοχές, τα κανάλια FP1/FP2/FPZ εξαιρέθηκαν από τις παρακάτω αναλύσεις. Ο μέσος αριθμός καναλιών (ανά συμμετέχοντα) ήταν 25.2 ± 1.1 . Εν συνεχεία, τα αποθρομβοποιημένα δεδομένα τμηματοποιήθηκαν σε εποχές 4 δευτερολέπτων (-2 έως 2 sec), με το σημείο 0 να είναι το τέλος του αιφνιδιαστικού τόνου. Τέλος, διεξήχθη διόρθωση βασικής γραμμής αφαιρώντας τον χρονικό μέσο όρο των 30 ms πριν από την εμφάνιση του ισχυρού τόνου, για κάθε δοκιμή. Με την επιλογή στενής γραμμής βάσης, εξασφαλίστηκε ότι δεν υπάρχουν επικαλύψεις με τον ασθενή τόνο (prepulse) των δοκιμών σε περιπτώσεις της συνθήκης PPI (Σχήμα 1).

5.5.7 Οφθαλμική Απόκριση Αιφνιδιασμού

Στο πρώτο μέρος των αναλύσεων, η απόκριση ASR αξιολογήθηκε σε επίπεδο οφθαλμικών πλατών ως αυτόματη απάντηση στον ισχυρό τόνο. Το σήμα που καταγράφηκε από το ηλεκτρόδιο VEOG υποβλήθηκε σε επεξεργασία για κάθε μεμονωμένο συμμετέχοντα ακολουθώντας ευρέως τεκμηριωμένες και χρησιμοποιούμενες τεχνικές λεπτομέρειες (90). Ο στόχος αυτής της προσέγγισης ήταν να μεγιστοποιηθεί η αναλογία σήματος προς θόρυβο (συνήθως χαμηλή στα σήματα VEOG) και να ανιχνευθούν οι «πραγματικές» οφθαλμικές αποκρίσεις, αφού διακριθούν από τις «μη πραγματικές» κινήσεις των ματιών που δεν σχετίζονται με τον αιφνιδιασμό. Αρχικά, τα σήματα VEOG φιλτραρίστηκαν με φίλτρο διέλευση ζώνης 28-300 Hz, ως το τυπικό φάσμα ισχύος οφθαλμικών σημάτων οφειλόμενα σε ακουστικά ερεθίσματα (90). Με αυτή την επιλογή φιλτραρίσματος, μειώθηκε η συνεισφορά των χαμηλόσυχνων θορυβωδών συνιστωσών που οφείλονται συνήθως σε διατάσεις των ματιών (eye stretching), σε επικαλυπτόμενες επαφές ηλεκτροδίων, σε δυναμικά αμφιβληστροειδούς ή/και σε άλλες μυϊκές δραστηριότητες του προσώπου. Επίσης, αποκόπηκε και η συνεισφορά υψίσυχνων συνιστωσών που σχετίζονται με το θόρυβο των οργάνων καταγραφής και την ηλεκτρομαγνητική παρεμβολή των αρμονικών της γραμμής 50 Hz. Το φιλτράρισμα πραγματοποιήθηκε μέσω φίλτρου άπειρης κρουστικής απόκρισης (IIR filter, Butterworth 4^{ης} τάξης, roll-off 24 dB/οκτάβα). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε rectification (διατήρηση μόνο των απόλυτων τιμών) των σημάτων VEOG και υπολογίστηκε η αναλυτική περιβάλλουσα (envelope) για λόγους εξομάλυνσης (smoothing).

Δεδομένου ότι η απόκριση ενδιαφέροντος είναι οι οφθαλμικές ως απάντηση στον αιφνιδιασμό, οι λοιπές στιγμιαίες οφθαλμικές κινήσεις συνιστούν θόρυβο. Για τον λόγο αυτό,

υιοθετήθηκε μια κατάλληλη στρατηγική απόρριψης δοκιμών (90), διακρίνοντάς τες σε «αποκριτικές» (reflexive) και «μη αποκριτικές» (non-reflexive), με βάση κυρίως δύο κριτήρια:

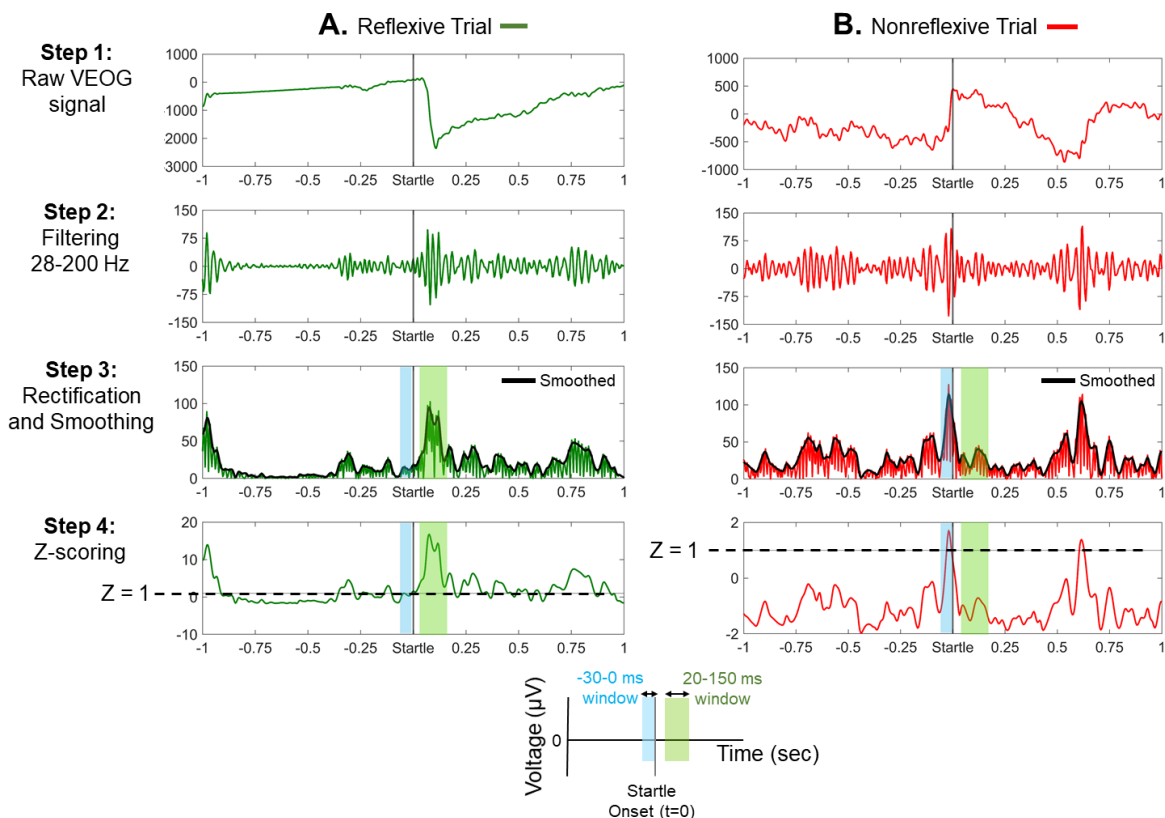
- i. οι αποκριτικές δοκιμές δείχνουν το μέγιστο πλάτος αιφνιδιασμού στο τυπικό παράθυρο 20–150 ms μετά τον ισχυρό τόνο, και
- ii. οι αποκριτικές δοκιμές δεν περιλαμβάνουν οφθαλμικές κινήσεις που εμφανίζονται αμέσως πριν από την έναρξη του ισχυρού τόνου, ακόμη κι αν είναι παρόμοιας τιμής πλάτους με αυτές των πραγματικών αποκρίσεων ASR.

Για τον έλεγχο των κριτηρίων (i) και (ii), οι τιμές των σημάτων VEOG μεταφράστηκαν σε Z-scores (για κάθε μεμονωμένη δοκιμή) και, ύστερα, ελέγχθηκε εάν κατά το παράθυρο 20–150 ms εμφανίζονται μειωμένα ή αυξημένα πλάτη, με αναφορά μια στενή χρονική περίοδο πριν από τον ισχυρό τόνο. Συγκεκριμένα, τα σήματα VEOG μετασχηματίστηκαν σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$Z_t = \frac{VEOG_t - MEAN\{VEOG_{t=-30}^{t=0}\}}{SD\{VEOG_{t=-30}^{t=0}\}} \quad (1)$$

όπου $t \in [-1940, 2040]$ msec, Z_t είναι η χρονοσειρά των z-scores την χρονική στιγμή t , $VEOG_t$ είναι η χρονοσειρά των οφθαλμικών αποκρίσεων την χρονική στιγμή t , $MEAN\{VEOG_{t=-30}^{t=0}\}$ και $SD\{VEOG_{t=-30}^{t=0}\}$ είναι ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση (SD) υπολογισμένοι κατά το διάστημα -30 to 0 ms πριν την εμφάνιση του ισχυρού τόνου, αντίστοιχα. Για ένα δεδομένο σημείο της χρονοσειράς Z_t , ο μετασχηματισμός αυτός αντικατοπτρίζει «πόσες τυπικές αποκλίσεις πάνω ή κάτω από τη μέση απόκριση λίγο πριν τον ισχυρό τόνο» είναι η απόκριση VEOG. Τέλος, οι δοκιμές χαρακτηρίστηκαν ως «αποκριτικές» εάν και μόνο εάν ο χρονικός μέσος κατά το παράθυρο 20-150 ms ήταν μεγαλύτερος από 1, διαφορετικά χαρακτηρίστηκαν ως «μη αποκριτικές». Έτσι, διασφαλίστηκε ότι οι έγκυρες/αποκριτικές δοκιμές είναι εκείνες που αντιστοιχούν σε υψηλές αποκρίσεις, εμφανιζόμενες αμέσως μετά τον αιφνιδιασμό.

Το Σχήμα 13 απεικονίζει τα βήματα επεξεργασίας για την κατηγοριοποίηση των δοκιμών σε «αποκριτικές» και «μη αποκριτικές», καθώς και τον υπολογισμό του πλάτους (amplitude) και της καθυστέρησης (latency) της απόκρισης VEOG. Για παράδειγμα, μια αποκριτική δοκιμή μπορεί να παρατηρηθεί εντός του παραθύρου 20-150 ms, ενώ μια μη αποκριτική δοκιμή θα μπορούσε να περιλαμβάνει μια ισχυρή οφθαλμική κίνηση (blinking) αμέσως πριν από τον ισχυρό τόνο. Σημειώστε ότι μια οφθαλμική απόκριση που εμφανίζεται εκτός του εύρους των 20-150 ms (όπως αυτή του Σχήματος 13B γύρω στα 600 ms) θεωρείται ότι δεν σχετίζεται με αιφνιδιασμό.



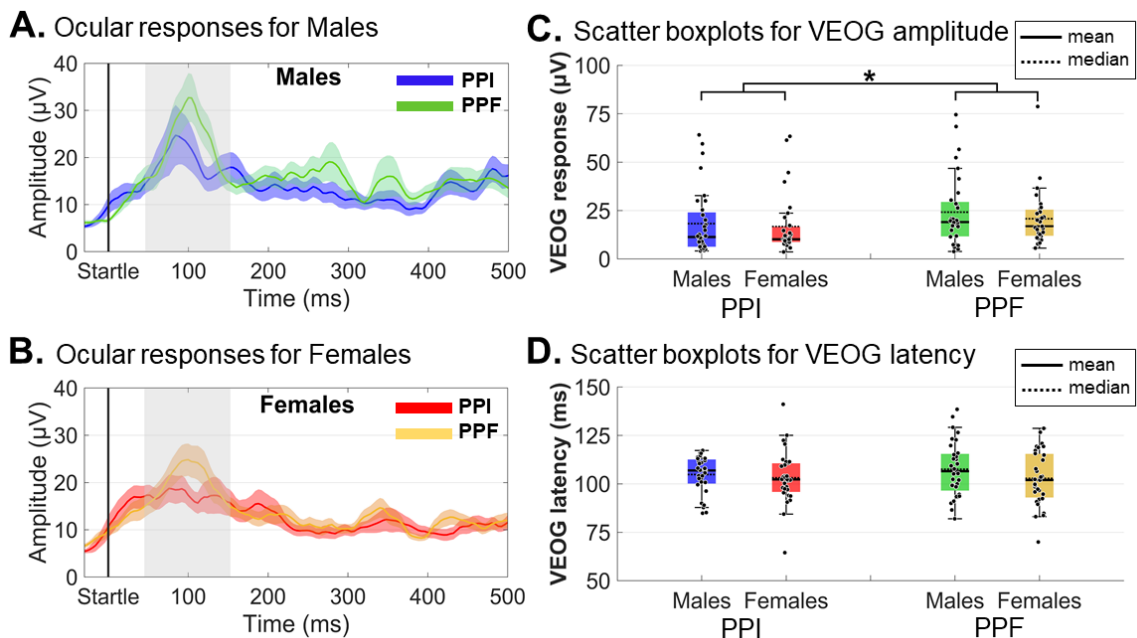
Σχήμα 13. Βήματα επεξεργασίας για την κατηγοριοποίηση των δοκιμών σε «αποκριτικές» και «μη αποκριτικές» με βάση το σήμα κάθετων οφθαλμικών κινήσεων (VEOG). **A.** Παράδειγμα αποκριτικής δοκιμής: μια έντονη οφθαλμική κίνηση αμέσως μετά την έναρξη του ισχυρού τόνου. Στο βήμα 4, φαίνεται ότι το Z-score εντός του παραθύρου 20–150 ms υπερβαίνει το όριο του 1 (διακεκομμένη γραμμή), υποδεικνύοντας ότι η απόκριση είναι τουλάχιστον 1 τυπική απόκλιση πάνω από τον χρονικό μέσο όρο του παραθύρου –30 έως 0 ms. **B.** Παράδειγμα μη αποκριτικής δοκιμής: μια έντονη οφθαλμική κίνηση εμφανίζεται αμέσως πριν την έναρξη του του ισχυρού τόνου και μια έντονη οφθαλμική κίνηση εκτός του παραθύρου ενδιαφέροντος (περίπου στα 600 ms). Στο βήμα 4, οι αρνητικές τιμές των Z-scores εντός του παραθύρου 20–150 ms υποδεικνύουν ότι η απόκριση πριν τον αιφνιδιασμό ήταν ισχυρή. Οι χρωματισμένες περιοχές αντιστοιχούν στα χρονικά παράθυρα αμέσως πριν (μπλε) και αμέσως μετά (πράσινο) τον αιφνιδιασμό, όπως υποδεικνύεται από το υπόμνημα στο κάτω μέρος.

Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 6.5.4, τρεις συμμετέχοντες αποκλείστηκαν από την ανάλυση λόγω του χαμηλού αριθμού αποκριτικών δοκιμών τους (<18), ενώ οι υπόλοιποι συμμετέχοντες παρουσίασαν τουλάχιστον 20 αποκριτικές δοκιμές. Δεν υπήρχε επίσης σημαντική διαφορά μεταξύ αγοριών (αποκριτικές δοκιμές στη συνθήκη PPI: 22.78 ± 1.39 , αποκριτικές δοκιμές στη συνθήκη PPF: 22.72 ± 1.63) και κοριτσιών (αποκριτικές δοκιμές στη συνθήκη PPI: 22.65 ± 1.25 , αποκριτικές δοκιμές στη συνθήκη PPF: $22,26 \pm 1,41$) στον τελικό αριθμό αποκριτικών δοκιμών (PPI: $t(61) = 0.41, p = 0.68$; PPF: $t(61) = 1.19, p = 0.24$). Το μέσο πλάτος απόκριση και η καθυστέρηση (που αντιστοιχεί στο μέγιστο πλάτος) ανιχνεύθηκαν από κάθε κανάλι VEOG εντός του παραθύρου 20-150 ms. Οι τιμές αυτών των παραμέτρων εξήχθησαν για κάθε μεμονωμένη (αποκριτική) δοκιμή, ενώ για κάθε υποκείμενο υπολογίστηκε η μέση απόκριση πλάτους και η μέση καθυστέρηση ως ο μέσος όρος μεταξύ των αντίστοιχων τιμών κάθε δοκιμής.

Ένα μικτό μοντέλο ανάλυσης διασποράς (mixed-model ANOVA) 2x2 με παράγοντες (i) *Συνθήκη* (2 επίπεδα: PPI ή PPF) και *Γκρουπ* (2 επίπεδα: Αγόρι ή Κορίτσι) χρησιμοποιήθηκε ξεχωριστά για το πλάτος απόκρισης και την καθυστέρηση απόκρισης. Η επίδραση αλληλεξάρτησης μεταξύ των παραγόντων (interaction effects) επίσης συνεκτιμήθηκε από τις αναλύσεις ANOVA. Επιπλέον, διεξήχθησαν έλεγχοι paired *t*-test για να συγκριθούν οι συνθήκες (PPI έναντι PPF) στην περίπτωση που ο κύριος παράγοντας *Συνθήκη* ήταν στατιστικά

σημαντικός. Οι στατιστικοί δείκτες διορθώθηκαν χρησιμοποιώντας τις μεθόδους Greenhouse-Geisser και Bonferroni. Η ισότητα διακύμανσης μεταξύ των ομάδων επαληθεύτηκε με τα τεστ Levene (όλα τα p 's > 0,05 και για τις δύο συνθήκες). Όλες οι στατιστικές διαδικασίες πραγματοποιήθηκαν με χρήση των λογισμικών SPSS και MATLAB, θέτοντας ως όριο στατιστικής σημαντικότητας το $\alpha = 5\%$.

Τα μοντέλα ANOVA που χρησιμοποίησαν ως εξαρτημένες μεταβλητές τις μετρήσεις VEOG (πλάτος και καθυστέρηση) εντός του παραθύρου 20-150 ms έδωσαν τα παρακάτω αποτελέσματα: Η κύρια επίδραση της *Συνθήκης* ήταν στατιστικά σημαντική ($F(1,61) = 6.421; p = 0.014; \eta_p^2 = 0.095$), με τις αποκρίσεις πλάτους κατά την συνθήκη PPI ($M \pm SE = 22.55 \pm 2.04 \mu V$) να παρουσιάζουν συνολικά υψηλότερες τιμές από αυτές κατά την συνθήκη PPI ($M \pm SE = 17.53 \pm 2.02 \mu V$). Δεν υπήρξε σημαντική επίδραση του *Γκρουπ* ($p = 0.378$) και της αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγόντων ($p = 0.643$). Δεν παρατηρήθηκαν επίσης αξιοσημείωτα αποτελέσματα για τις καθυστερήσεις της απόκρισης VEOG (όλα p 's > 0.25), με όλες τις τιμές καθυστέρησης να αναγνωρίζονται περίπου στα 100-110 ms μετά τον ισχυρό τόνο. Το Σχήμα 14 παρουσιάζει τις μέσες κυματομορφές και ραβδογράμματα των οφθαλμικών αποκρίσεων ανά φύλο και συνθήκη.



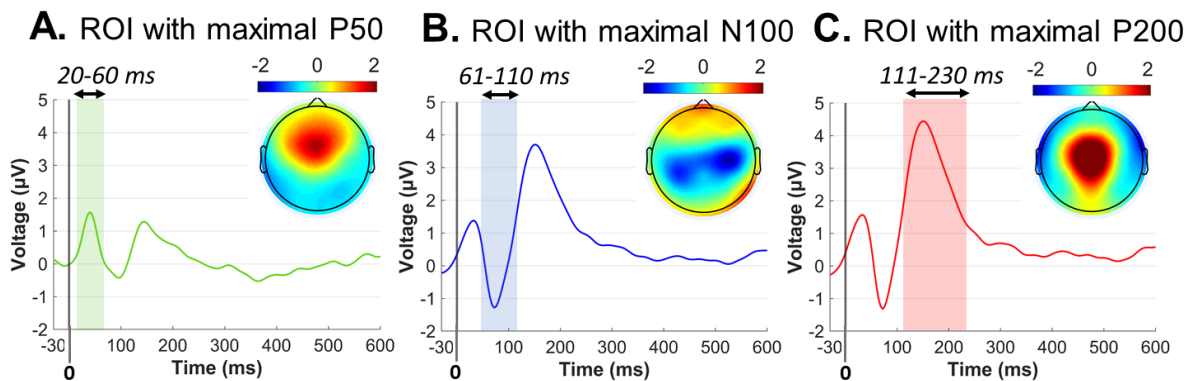
Σχήμα 14. Μέσες κυματομορφές των αποκρίσεων VEOG για κάθε ομάδα (αγόρια και κορίτσια) και συνθήκη (αναστολή προπαλμού PPI έναντι ενίσχυσης προπαλμού PPF). Στα υπομέρη (A) και (B), η χρονοσειρά των αποκρίσεων VEOG απεικονίζεται για τα αγόρια (PPI: μπλε, PPF: πράσινο) και για τα κορίτσια (PPI: κόκκινο, PPF: πορτοκαλί), αντίστοιχα, από -30 έως 500 ms (ο χρόνος 0 είναι η έναρξη του αιφνιδιασμού). Οι σκιασμένες περιοχές αντιστοιχούν στη χρονική εξέλιξη του τυπικού σφάλματος (± 1 SE) του μέσου όρου. Στα υπομέρη (Γ) και (Δ), τα μεμονωμένα δείγματα και οι περιγραφικοί στατιστικοί δείκτες (μέσος όρος και διάμεσος) απεικονίζονται ως scatter boxplots, ξεχωριστά για πλάτη και καθυστερήσεις απόκρισης VEOG, αντίστοιχα. Ο συμβολισμός * υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$).

Οι ηλεκτροφυσιολογικές αποκρίσεις ASR αξιολογήθηκαν ακολουθώντας δύο μεθόδους επεξεργασίας σήματος: (i) τη συμβατική ανάλυση προκλητών δυναμικών ERP και (ii) μια εναλλακτική προσέγγιση που βασίζεται στα δυναμικά πρώτης παραγωγού των ERP σημάτων (FDPs). Αφενός, η ανάλυση των ERP μας επέτρεψε να αξιολογήσουμε χωροχρονικά (ηλεκτρόδια και χρονικά παράθυρα μέγιστης απόκρισης) τις αποκρίσεις ASR, προσφέροντας αυξημένη χρονική ακρίβεια των συνιστωσών ERP που προκλήθηκαν από τον αιφνιδιασμό. Αφετέρου, η ανάλυση των δυναμικών FDP υιοθετείται για να αντιπαραβάλει τις αποκρίσεις ASR

μεταξύ φύλων και συνθηκών, δίνοντας πληροφορίες σχετικά με την ένταση των απότομων μεταβολών στα σήματα ERP που συμβαίνουν ύστερα από την έναρξη του αιφνιδιασμού. Η διαδικασία ανάλυσης των δυναμικών FDP παρέχει τελικά έναν ηλεκτροφυσιολογικό δείκτη ανεξάρτητο από τη γραμμή βάσης περιγράφοντας ολιστικά την συνολική εγκεφαλική απόκριση, με στόχο τον χαρακτηρισμό της ASR με μια μεταβλητή. Τα χρονικά παράθυρα επιλέχθηκαν με βάση την τεχνική "collapsed localizer" (98), η οποία περιλαμβάνει τον υπολογισμό του μέσου όρου μεταξύ γκρουπ και συνθηκών, με στόχο την αναγνώριση των χρονικών τμημάτων και χωρικών θέσεων όπου φανερώνονται οι αποκρίσεις (general task engagement).

Ανάλυση Προκλητών Δυναμικών ERP: Οι κυματομορφές ERP καθενός υποκειμένου εξήχθησαν με υπολογισμό του μέσου όρου μεταξύ των δοκιμών, ξεχωριστά για συνθήκες PPI και PPF. Τρεις κυρίαρχες συστατώσες ERP παρατηρήθηκαν λίγο μετά τον αιφνιδιασμό, και συγκεκριμένα: η θετική συστατώσα P50 (20-60 ms, στα κεντρικά μετωπιαία κανάλια), η αρνητική συστατώσα N100 (61-110 ms, στα κεντρικά κανάλια) και η θετική συστατώσα P200 (111-230 ms, στα κεντρικά κανάλια). Και οι τρεις συστατώσες έχουν παρατηρηθεί συστηματικά σε πειράματα με δοκιμές PPI/PPF (19,36,37,69), σχετιζόμενες κυρίως με τις γνωστικές διαδικασίες των μηχανισμών αισθητικοκινητικής πύλης, κατανομής και προσανατολισμού της προσοχής κατά τις αποκρίσεις ASR. Το Σχήμα 15 απεικονίζει τις μέσες κυματομορφές ERP σε τρεις περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs), όπου κατανεμήθηκε η κάθε συστατώσα:

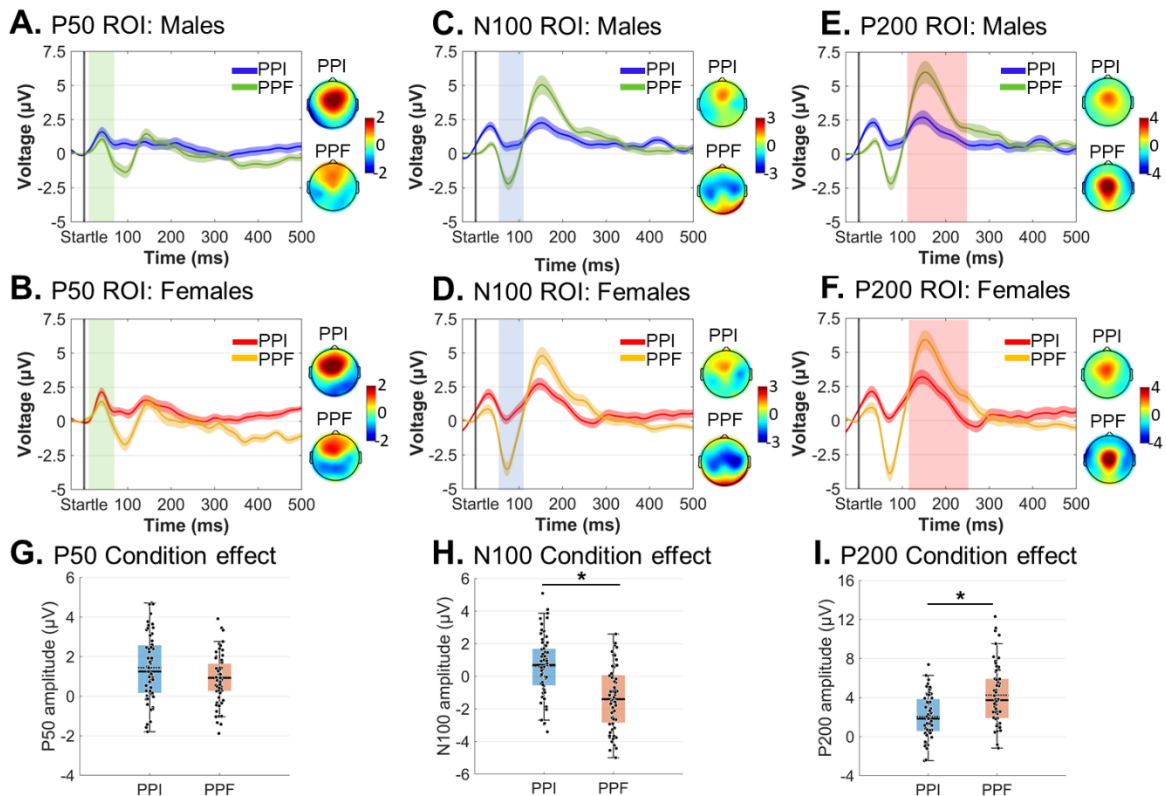
- ROI για P50 = {AFZ, FZ, F3/F4, FCZ, FC3/FC4},
- ROI για N100 = {FCZ, FC3/FC4, CZ, C3/C4, CPZ, CP3/CP4},
- ROI για P200 = {FCZ, CZ, C3/C4, CPZ}.



Σχήμα 15. Μέσες κυματομορφές ERP σε τρεις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) κατά τη διάρκεια -30 έως 600 ms (στιγμή 0 είναι το πέρας του ισχυρού τόνου). **A.** Το κύμα ERP για την συστατώσα P50 και η αντίστοιχη τοπογραφική κατανομή (χρονικός μέσος στο παράθυρο 20-60 ms). **B.** Το κύμα ERP για την συστατώσα N100 και η αντίστοιχη τοπογραφική κατανομή (χρονικός μέσος στο παράθυρο 61-110 ms). **Γ.** Το κύμα ERP για την συστατώσα P200 και η αντίστοιχη τοπογραφική κατανομή (χρονικός μέσος στο παράθυρο 111-230 ms). Οι χρωματισμένες περιοχές υποδεικνύουν το παράθυρο εμφάνισης των συστατώσεων ERP.

Για να συγκριθούν οι αποκρίσεις ERP (πλάτη και καθυστερήσεις) μεταξύ γκρουπ και συνθηκών, πραγματοποιήθηκε ένα ακόμη μικτό μοντέλο ANOVA 2 (Αγόρι ή Κορίτσι) × 2 (PPI ή PPF) με τις ίδιες στατιστικές διορθώσεις που υιοθετήθηκαν για τις αποκρίσεις VEOG (Κεφάλαιο 6.5.7). Για την περιοχή ROI και το χρονικό παράθυρο εμφάνισης καθεμιάς συστατώσας ERP, το μέσο πλάτος και η καθυστέρηση που αντιστοιχεί στο μέγιστο πλάτος (peak latency) εξήχθησαν ως εξαρτώμενες μεταβλητές καθενός υποκειμένου. Δεδομένου ότι ελέγχονται τρεις συστατώσες, οι τιμές p για την θεώρηση της κύριας επίδρασης ή αλληλεπίδρασης των παραγόντων ως σημαντικής ορίστηκαν σε $0.05/3 = 0.167$, προκειμένου να μειωθεί η ευαισθησία στον εντοπισμό στατιστικά σημαντικών επιπτώσεων (μείωση στατιστικών σφαλμάτων τύπου I).

Όπως αναμενόταν, το πλάτος του N100 ήταν σημαντικά μικρότερο κατά τη συνθήκη PPI ($M \pm SE = 0.64 \pm 0.23 \mu V$) σε σύγκριση με τη συνθήκη PPF ($M \pm SE = -1.44 \pm 0.27 \mu V$) (κύρια επίδραση της Συνθήκης: $F(1,61) = 35.78; p < 0.001; \eta_p^2 = 0.37$). Επιπλέον, το πλάτος του P200 ήταν σημαντικά ενισχυμένο κατά τη συνθήκη PPF ($M \pm SE = 4.25 \pm 0.38 \mu V$) σε σχέση με τη συνθήκη PPI ($M \pm SE = 2.05 \pm 0.28 \mu V$) (κύρια επίδραση της Συνθήκης: $F(1,61) = 40.36; p < 0.001; \eta_p^2 = 0.40$). Δεν υπήρξε σημαντική επίδραση του Γκρουπ και της αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγόντων ($p > 0.05$). Τέλος, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη συνιστώσα P50 και τις καθυστερήσεις όλων των συνιστωσών (όλα τα p 's > 0.21).



Σχήμα 16. Μέσες κυματομορφές ERP για κάθε ομάδα (αγόρια και κορίτσια) και συνθήκη (PPI και PPF). **A-F.** Η χρονική εξέλιξη των αποκρίσεων ERP στις περιοχές ενδιαφέροντος ROI για αγόρια (PPI: μπλε, PPF: πράσινο) και κορίτσια (PPI: κόκκινο, PPF: πορτοκαλί), αντίστοιχα, από -30 έως 500 ms (ο χρόνος 0 είναι η έναρξη του αιφνιδιασμού). Οι χρωματισμένες περιοχές αντιστοιχούν στο τυπικό σφάλμα (± 1 SE) του μέσου όρου. Οι τοπογραφικές κατανομές των συνιστωσών ERP εμφανίζονται στα δεξιά κάθε γραφήματος. **G-I.** Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία (μέσος όρος και διάμεσος) των συνθηκών απεικονίζονται ως ραβδογράμματα (scatter boxplots) για κάθε συνιστώσα ERP. Ο συμβολισμός * υποδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Ανάλυση Δυναμικών Πρώτης Παραγώγου FDP: Εκτός από την ανάλυση των δυναμικών ERP, προτείνεται μια εναλλακτική μέθοδος για τη μελέτη των ηλεκτροφυσιολογικών αποκρίσεων ASR, με βάση τη χρονική πρώτη παράγωγο των χρονοσειρών ERP (50). Υπολογιστικά, τα δυναμικά FDP προκύπτουν αφαιρώντας γειτονικά χρονικά σημεία (που χωρίζονται κατά Δt) της καμπύλης ERP, σύμφωνα με τον τύπο:

$$FDP_{n,t} = \frac{\partial}{\partial t}(ERP_{n,t}) = \frac{ERP_{n,t+\Delta t} - ERP_{n,t}}{\Delta t} \quad (2)$$

όπου τα $FDP_{n,t}$ και $ERP_{n,t}$ αντιπροσωπεύουν τα σήματα FDP και ERP, αντίστοιχα, τη χρονική στιγμή t και στο κανάλι n , ενώ το Δt είναι το βήμα διαφορίσης. Οι τιμές του FDP εκφράζονται σε μονάδες $\mu V/ms$, όταν τα ERP είναι σε μV και η χρονική κλίμακα του Δt είναι της τάξης των ms .

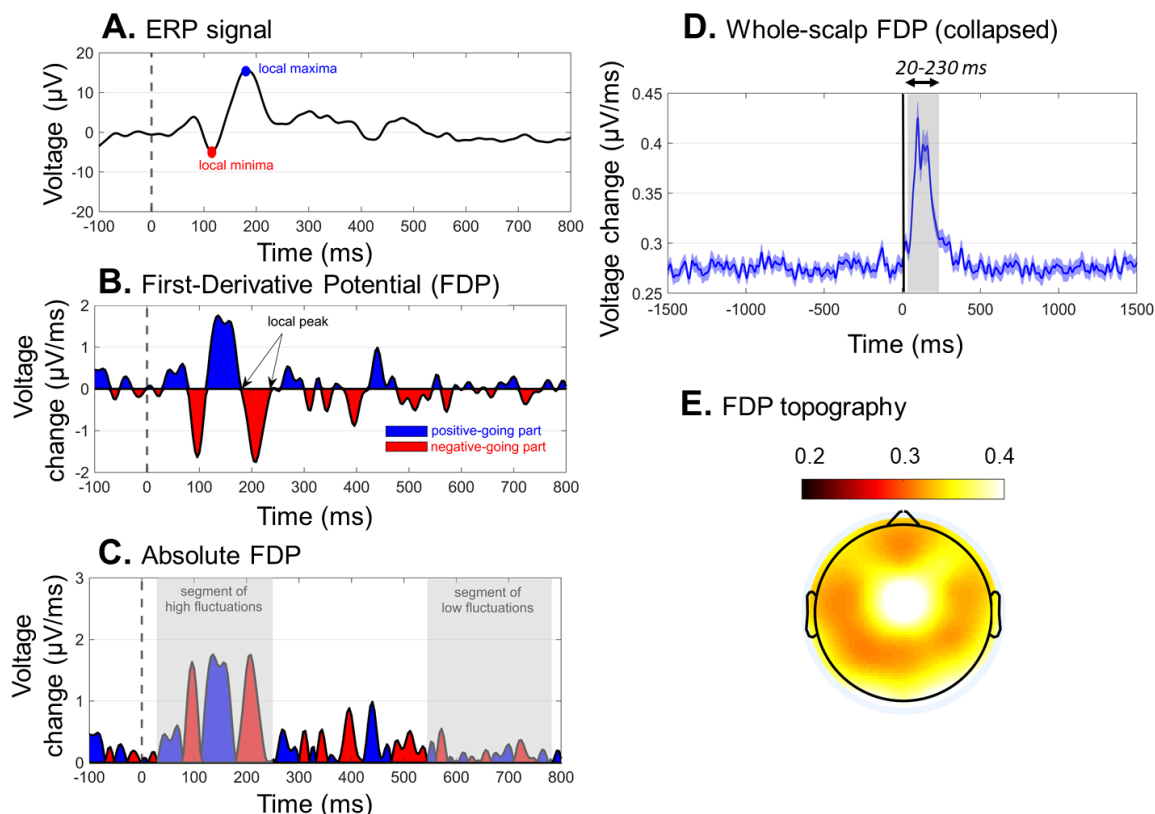
Όπως υπονοείται από την ανωτέρω εξίσωση, το κύμα FDP καταγράφει τον ρυθμό μεταβολής των κυμάτων ERP, αντί να αντικατοπτρίζει τις πραγματικές τιμές τάσης της δραστηριότητας των επιφανειακών δυναμικών. Ο ορισμός των δυναμικών FDP περιέχει πολλαπλά οφέλη κατά την επεξεργασία εγκεφαλικών αποκρίσεων, όπως:

- i. *Εξάλειψη των διακυμάνσεων της γραμμής βάσης*, οι οποίες είναι συνήθως ισχυρές σε σήματα ακουστικού αιφνιδιασμού ASR, κυρίως επειδή η απόκριση στον προπαλμό επηρεάζει την περίοδο αναφοράς (πριν από τον ισχυρό τόνο). Για να εξασφαλιστεί υψηλή ανθεκτικότητα ως προς η γραμμή βάσης, μπορεί να επιλεγεί χαμηλή τιμή του Δt (εδώ επιλέξαμε $\Delta t = 1/250\text{Hz} = 4\text{ms}$). Αυτό σημαίνει επίσης ότι δεν υπάρχει πλέον ανάγκη για διόρθωση της γραμμής βάσης κατά τους υπολογισμούς FDP.
- ii. *Εστίαση στα τμήματα του σήματος με απότομες αλλαγές*, αντί για εστίαση σε βραδείες (και συνήθως χρονικά καθυστερημένες) συνιστώσες ERP με σταδιακές αυξήσεις/μειώσεις. Αυτό είναι ιδιαίτερα ωφέλιμο στα πειράματα με δοκιμές PPI/PPF, όπου οι συνιστώσες ERP που προκαλούνται από τον αιφνιδιασμό συναντώνται αμέσως μετά το ερέθισμα (<300 ms) και παρουσιάζουν έντονες διακυμάνσεις.
- iii. *Ευαισθησία στον εντοπισμό* τόσο των κορυφώσεων (peaks), όσο και των θετικά/αρνητικά κινούμενων (positive/negative-going) τμημάτων των κυμάτων ERP. Η μέθοδος αυτή μπορεί να ξεπεράσει προβλήματα που δημιουργούνται με τον κλασικό υπολογισμό του μέσου πλάτους π.χ. για το N100, το οποίο μπορεί να είναι αρνητικά κινούμενο αλλά θετικών τιμών. Υπό αυτή την έννοια, το δυναμικό FDP μπορεί να αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την κλίση της καμπύλης ERP (το θετικό/αρνητικό FDP αντιστοιχεί σε αύξον/φθίνον ERP, αντίστοιχα, ενώ μηδενική τιμή του FDP αντιστοιχεί σε κορύφωση του ERP).
- iv. *Επιλεκτικότητα χρονικού παραθύρου* με βάση τα χρονικά τμήματα κατά τα οποία παρατηρούνται έντονες αυξήσεις στο FDP (Σχήμα 17Δ).
- v. *Αποθρομβωμένη εκδοχή* των πληροφοριών που παρέχονται από το ERP, καθώς τα σήματα FDP διατηρούν τη χωροχρονική πληροφορία των κορυφώσεων ERP με περαιτέρω φιλτράρισμα των υποκείμενων αργών ταλαντώσεων (background slow oscillations).

Το Σχήμα 17 (υπομέρη Α-Γ) απεικονίζει τα βασικά χαρακτηριστικά ενός δυναμικού FDP για τα δεδομένα ενός καναλιού EEG. Χωρίς βλάβη της γενικότητας, μπορούν επίσης να υπολογιστούν οι απόλυτες τιμές του σήματος FDP, ώστε να εστιαστούν οι χωρίς πρόσημο μεταβολές του σήματος.

Καθολικός (Whole-scalp) δείκτης FDP (WS-FDP): Δεδομένου ότι το απόλυτο σήμα FDP αντιπροσωπεύει το ρυθμό μεταβολής των προκλητών αποκρίσεων ERP, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ποσοτικοποιήσει καθολικά την απόκριση ASR με μια μεταβλητή (single-measure). Αυτό επιτυγχάνεται με τη λήψη του μέσου σήματος FDP μεταξύ όλων των καναλιών (εκτός από τα κανάλια FP1/FP2/FPZ που καταγράφουν συνήθως θόρυβο από κινήσεις των ματιών). Σημειώστε ότι, η διατήρηση των απόλυτων τιμών του σήματος FDP πριν από τον υπολογισμό του δείκτη WS-FDP πραγματοποιείται για να αποφευχθούν αμοιβαίες ακυρώσεις μεταξύ αρνητικών και θετικών μερών κατά την εξαγωγή μέσω σημάτων. Ο δείκτης WS-FDP αντικατοπτρίζει την (χωρίς πρόσημο) χρονική εξέλιξη του μέσου ρυθμού μεταβολής όλων των ηλεκτροδίων σε μονάδες $\mu\text{V}/\text{ms}$. Το Σχήμα 17Δ δείχνει την μέση κυματομορφή του δείκτη WS-FDP, επισημαίνοντας την περιοχή έξαρσης του ρυθμού μεταβολής (20-230 ms). Φαίνεται επίσης ότι οι τιμές του σήματος πριν την εμφάνιση του ισχυρού τόνου είναι μικρές, καθώς και ότι τα τμήματα βραδέων/ομαλών μεταβολών αντιστοιχούν σε μειωμένες τιμές του δείκτη WS-FDP. Όπως επίσης παρατηρείται, το παράθυρο έξαρσης του δείκτη WS-FDP είναι σύμφωνο με τα χρονικά παράθυρα εμφάνισης των συνιστωσών ERP, που εκτείνονται από την έναρξη του P50

έως τη λήξη του P200. Τέλος, το Σχήμα 17Ε δείχνει τον τοπογραφικό χάρτη των δυναμικών FDP στο παράθυρο 20-230 ms μετά τον αιφνιδιασμό. Ως γενικός κανόνας, η χρονοσειρά WS-FDP απομονώνει/φανερώνει τα χρονικά τμήματα των ταχέων μεταβολών που συμβαίνουν στα σήματα ERP όλων των καναλιών, εξαλείφοντας τα μη σχετικά με την εργασία (task-irrelevant) μέρη του σήματος. Η ιδιότητα αυτή επαληθεύεται από το Σχήμα 17Δ, όπου οι τιμές του δείκτη WS-FDP κυμαίνονται στα 0.27 $\mu\text{V}/\text{ms}$ τόσο πριν από την εμφάνιση του ισχυρού τόνου, όσο και μετά τα 250 ms που εξασθενεί η απόκριση αιφνιδιασμού.

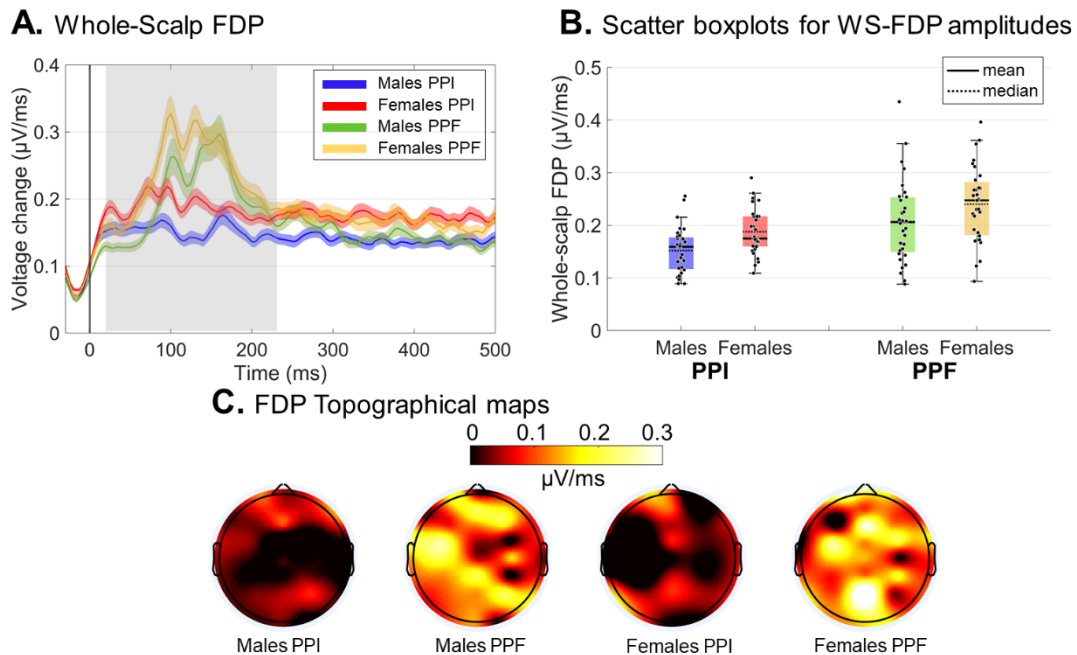


Σχήμα 17. Χαρακτηριστικά των δυναμικών πρώτης παραγώγου FDP. **Α.** Ένα ενδεικτικό σήμα προκλητού δυναμικού με δύο κυρίαρχες κορυφώσεις. **Β.** Το αντίστοιχο σήμα FDP, στο οποίο φαίνονται οι κορυφώσεις (σημεία μηδενισμού), τα αύξοντα τμήματα (θετικές τιμές, μπλε) και τα φθίνοντα τμήματα (αρνητικές τιμές, κόκκινο) του σήματος ERP. **Γ.** Απόλυτες τιμές του σήματος FDP, όπου με γκρι φόντο επισημαίνονται δύο χρονικά παράθυρα έντονων και ασθενών, αντίστοιχα, μεταβολών του σήματος ERP. **Δ.** Καθολικό δυναμικό FDP (whole-scalp FDP, μέσος όρος μεταξύ των σημάτων FDP όλων των καναλιών) ως η μέση τιμή μεταξύ συμμετεχόντων και συνθηκών. Παρατηρούμε ότι η έξαρση των τιμών FDP σημειώνεται στο παράθυρο 20-230 ms. **Ε.** Η τοπογραφική κατανομή του σήματος FDP στο χρονικό παράθυρο 20-230 ms.

Ξεχωριστά για τις συνθήκες PPI και PPF, καθώς και για κάθε συμμετέχοντα, υπολογίστηκαν το μέσο πλάτος και η καθυστέρηση μέγιστης απόκρισης εντός του χρονικού παραθύρου 20-230 ms της αντίστοιχης καμπύλης WS-FDP. Ομοίως με τις προηγούμενες ενότητες, διεξήχθη έλεγχος ANOVA και για να εξεταστούν οι επιπτώσεις των παραγόντων γκρουπ/συνθήκης στις μετρικές πλάτους και καθυστέρησης WS-FDP.

Ο καθολικός δείκτης WS-FDP στο παράθυρο 20-240 ms βρέθηκε σημαντικά μειωμένος κατά τη συνθήκη PPI ($M \pm SE = 0.169 \pm .005 \mu\text{V}/\text{ms}$) σε σχέση με τη συνθήκη PPF ($M \pm SE = 0.223 \pm 0.009 \mu\text{V}/\text{ms}$) (κύρια επίδραση της Συνθήκης: $F(1,61) = 46.42; p < 0.001; \eta_p^2 = 0.432$). Τα κορίτσια ($\pm SE = 0.216 \pm 0.009 \mu\text{V}/\text{ms}$) εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα πλάτη WS-FDP από τα αγόρια ($M \pm SE = 0.177 \pm 0.009 \mu\text{V}/\text{ms}$) (κύρια επίδραση του Γκρουπ: $F(1,61) = 8.72; p = 0.004; \eta_p^2 = 0.125$), υποδηλώνοντας έναν γενικώς υψηλό βαθμό διακυμάνσεων

αμέσως μετά την έναρξη του ισχυρού τόνου (Σχήμα 18). Δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων ($p = 0.756$), ενώ επίσης δεν προέκυψαν σημαντικά αποτελέσματα για τις καθυστερήσεις (όλα $p's > 0.28$).



Σχήμα 18. Μέσες κυματομορφές αποκρίσεων των δυναμικών FDP για γκρουπ και συνθήκες. **A.** Η χρονοσειρά των αποκρίσεων WS-FDP απεικονίζεται για αγόρια (PPI: μπλε, PPF: πράσινο) και κορίτσια (PPI: κόκκινο, PPF: πορτοκαλί), αντίστοιχα, από -30 έως 500 ms (ο χρόνος 0 είναι η έναρξη του αιφνιδιασμού). Οι χρωματισμένες περιοχές αντιστοιχούν στο τυπικό σφάλμα (± 1 SE) του μέσου όρου. **B.** Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία (μέσος όρος και διάμεσος) των γκρουπ/συνθηκών απεικονίζονται ως scatter boxplots. **Γ.** Τοπογραφικοί χάρτες για το μέσο FDP κατά τη διάρκεια 20-230 ms μετά την εκτόξευση.

5.5.8 Συσχέτιση Απόκρισης Αιφνιδιασμού και Ηλικίας

Πέραν των ανωτέρω συγκρίσεων, δοκιμάστηκαν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των αποκρίσεων ASR και του φύλου, της ηλικίας και των συμπεριφορικών δεικτών (WISC-III και CBCL). Για τον έλεγχο συσχέτισης, χρησιμοποιήθηκαν στατιστικά μοντέλα Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης (Stepwise Multiple Linear Regression ή SMLR) θεωρώντας ως εξαρτημένες μεταβλητές (dependent variables) το φύλο (κατηγορική μεταβλητή), την ηλικία και τις βαθμολογίες WISC-III και CBCL (συνεχείς μεταβλητές), ενώ οι μετρήσεις VEOG/EEG χρησιμοποιήθηκαν ως προβλεπτικές μεταβλητές (predictors). Τα μοντέλα επιχειρούν να προβλέψουν τις τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής ως συνάρτηση των ανεξαρτήτων μεταβλητών, περιέχοντας σταθερό όρο (intercept), γραμμικούς όρους για κάθε προβλεπτική μεταβλητή, καθώς και όλα τα γινόμενα ζευγών των ανεξάρτητων μεταβλητών (χωρίς τετραγωνικούς όρους). Η κατασκευή του μοντέλου SMLR βασίζεται στην προσθήκη και αφαίρεση όρων από ένα γραμμικό ή γενικευμένο γραμμικό μοντέλο με βάση τη στατιστική τους σημασία στην εξήγηση της εξαρτημένης μεταβλητής. Σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης ήταν αυτοί που αντιστοιχούσαν σε $p < 0.05$, όταν η μηδενική υπόθεση ήταν «Εάν η προβλεπτική μεταβλητή προστεθεί στο μοντέλο, θα έχει μηδενικό συντελεστή».

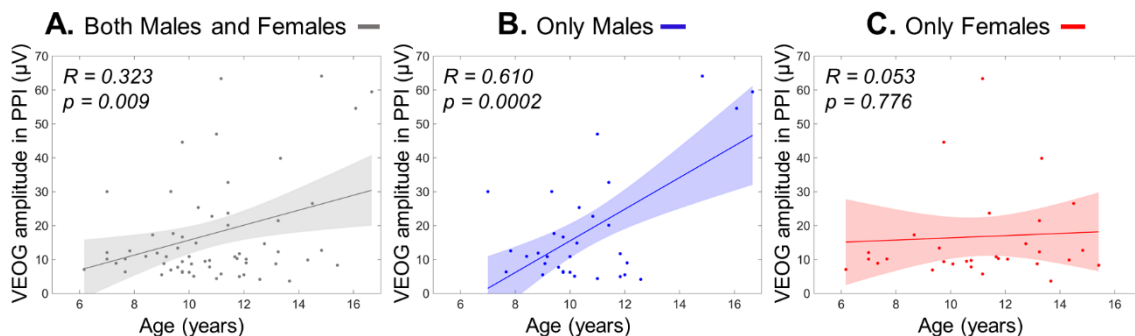
Πρόβλεψη Ηλικίας μέσω οφθαλμικών αποκρίσεων: Το στατιστικό μοντέλο SMLR για την πρόβλεψη της Ηλικίας αρχικά περιείχε τέσσερις προβλεπτικές μεταβλητές των αποκρίσεων VEOG, συγκεκριμένα:

- X_1 : πλάτη αποκρίσεων VEOG κατά τη συνθήκη PPI,
- X_2 : πλάτη αποκρίσεων VEOG κατά τη συνθήκη PPF,
- X_3 : καθυστερήσεις αποκρίσεων VEOG κατά τη συνθήκη PPI, και
- X_4 : καθυστερήσεις αποκρίσεων VEOG κατά τη συνθήκη PPF.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μόνο η μεταβλητή X_1 αποτελεί σημαντικό γραμμικό προγνωστικό παράγοντα της ηλικίας. Συνολικά, το μοντέλο πέτυχε σημαντική προσαρμογή (overall fit) των ανεξάρτητων μεταβλητών στην πρόβλεψη της εξαρτημένης μεταβλητής, που εκφράζεται από την γραμμική σχέση:

$$\text{Ηλικία} \sim 9.98 + 0.05 \times X_1 \text{ με στατιστικούς δείκτες } R^2 = 0.11 \text{ και } p = 0.009$$

Για να ελεγχθούν οι πιθανές επιδράσεις του φύλου στο μοντέλο πρόβλεψης της Ηλικίας ολόκληρου του πληθυσμού, ελέγχθηκαν επίσης δύο διαφορετικά μοντέλα SMLR με την ίδια εξαρτημένη μεταβλητή (δηλαδή Ηλικία) και προβλεπτικούς παράγοντες, ξεχωριστά για τους υποπληθυσμούς αγοριών και κοριτσιών. Τα αποτελέσματα της πρόβλεψης Ηλικίας των αγοριών διατήρησαν την μεταβλητή X_1 ως σημαντικό γραμμικό προγνωστικό παράγοντα (γραμμική συνάρτηση: $\text{Ηλικία}_{\text{Αγοριών}} \sim 9.14 + 0.08 \times X_{1,\text{Αγόρια}}; R^2 = 0.37; p < 0.001$), ενώ αυτό των κοριτσιών δεν έδειξε κανένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η θετική συσχέτιση μεταξύ των αποκρίσεων VEOG κατά τη συνθήκη PPI και της Ηλικίας, η οποία εντοπίστηκε σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης (Σχήμα 19Α), αποδίδεται κυρίως στα αγόρια (Σχήμα 19Β). Τέτοιος συσχετισμός δεν παρουσιάζεται στα κορίτσια, όπως φαίνεται στο (Σχήμα 19Γ).



Σχήμα 19. Γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των πλατών απόκρισης VEOG κατά τη συνθήκη PPI και της Ηλικίας ως διαγράμματα διασποράς (scatter plots). **A.** Ηλικία έναντι πλατών VEOG κατά τη συνθήκη PPI σε ολόκληρο τον πληθυσμό. **B.** Ηλικία έναντι πλατών VEOG κατά τη συνθήκη PPI μόνο στα αγόρια. **Γ.** Ηλικία έναντι πλατών VEOG κατά τη συνθήκη PPI μόνο στα κορίτσια. Οι χρωματισμένες περιοχές υποδεικνύουν το διάστημα εμπιστοσύνης 95% γύρω από την ευθεία γραμμικής παρεμβολής (best-fitting line).

Πρόβλεψη Ηλικίας μέσω ηλεκτροφυσιολογικών αποκρίσεων: Ακολουθώντας παρόμοια στρατηγική, τα μοντέλα παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της Ηλικίας περιείχαν τις αποκρίσεις ERP ως προβλεπτικούς παράγοντες και συγκεκριμένα:

- X_1/X_2 : πλάτος απόκρισης P50 κατά τη συνθήκη PPI/PPF,
- X_3/X_4 : πλάτος απόκρισης N100 κατά τη συνθήκη PPI/PPF,
- X_5/X_6 : πλάτος απόκρισης P200 κατά τη συνθήκη PPI/PPF.

Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της Ηλικίας και δύο προβλεπτικών μεταβλητών, δηλαδή τις X_4 και X_6 . Συνολικά, το μοντέλο πέτυχε σημαντική προσαρμογή (overall fit) των ανεξάρτητων μεταβλητών στην πρόβλεψη της εξαρτημένης μεταβλητής, που εκφράζεται από την γραμμική σχέση:

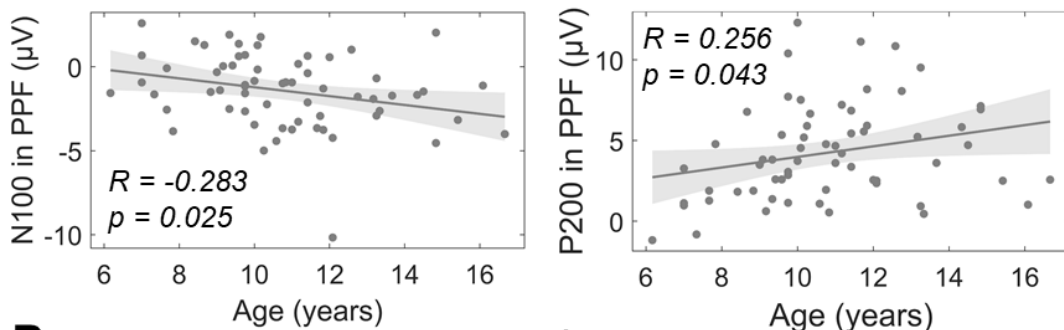
$$\text{Ηλικία} \sim 9.53 - 0.30 \times X_4 + 0.20 \times X_6$$

με στατιστικούς δείκτες $R^2 = 0.14$ και $p = 0.009$

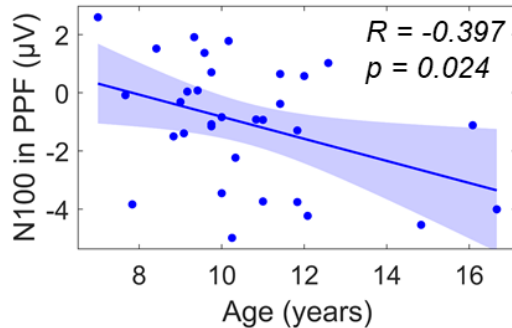
Το Σχήμα 20Α δείχνει ξεχωριστά τα διαγράμματα διασποράς και για τους δύο προβλεπτικούς παράγοντες της Ηλικίας σε ολόκληρο τον πληθυσμό. Για τη διερεύνηση πιθανών επιπτώσεων του φύλου, ελέγχθηκαν και πάλι μοντέλα παλινδρόμησης, ξεχωριστά για αγόρια και κορίτσια, αποκαλύπτοντας

- την μεταβλητή X_4 ως σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ηλικία των αγοριών ($\text{Ηλικία}_{\text{Αγοριών}} \sim 10.16 - 0.42 \times X_{4,\text{Αγόρια}}; R^2 = 0.16; p = 0.025$) (Σχήμα 20B)
- την μεταβλητή X_6 ως σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ηλικία των κοριτσιών ($\text{Ηλικία}_{\text{Κοριτσιών}} \sim 9.73 + 0.32 \times X_{6,\text{Κορίτσια}}; R^2 = 0.15; p = 0.028$) (Σχήμα 20Γ)

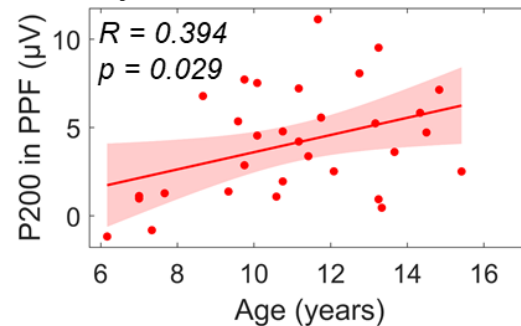
A. Both Males and Females —



B. Only Males —



C. Only Females —



Σχήμα 20. Γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των πλατών απόκρισης ERP κατά τη συνθήκη PPF και της Ηλικίας ως διαγράμματα διασποράς (scatter plots). **A.** Ηλικία έναντι πλατών N100 κατά τη συνθήκη PPF (αριστερά) και Ηλικία έναντι πλατών P200 κατά τη συνθήκη PPF (δεξιά) σε ολόκληρο τον πληθυσμό. **B.** Ηλικία έναντι πλατών N100 κατά τη συνθήκη PPF για τα αγόρια. **Γ.** Ηλικία έναντι πλατών P200 κατά τη συνθήκη PPF για τα κορίτσια. Οι χρωματισμένες περιοχές υποδεικνύουν το διάστημα εμπιστοσύνης 95% γύρω από την ευθεία γραμμικής παρεμβολής (best-fitting line).

Δεν υπήρχαν σημαντικοί γραμμικοί προβλεπτικοί όροι για την Ηλικία όταν θεωρούνταν οι αποκρίσεις WS-FDP ως προβλεπτικές μεταβλητές (όλα τα p 's > 0.33).

5.5.9 Συσχέτιση Απόκρισης Αιφνιδιασμού και Συμπεριφοράς

Ακολουθώντας παρόμοια στρατηγική, υλοποιήθηκαν στατιστικά μοντέλα SMLR για την πρόβλεψη των δεικτών συμπεριφοράς και αντιληπτικής ικανότητας με χρήση πολλαπλών προβλεπτικών μεταβλητών. Για να μειωθεί ο αριθμός των διενεργούμενων μοντέλων SMLR και

των πολλαπλών στατιστικών συγκρίσεων, οι αποκρίσεις VEOG, ERP και FDP συμπεριλήφθηκαν όλες ως προβλεπτικοί παράγοντες. Οι εξαρτημένες μεταβλητές που εξετάστηκαν ήταν αυτές του Φύλου και των μετρικών CBCL και WISC-III. Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Προβλεπτικά Μοντέλα Γραμμικής Παλινδρόμησης για το Φύλο, τους συμπεριφορικούς δείκτες CBCL και τους δείκτες αντιληπτικών ικανοτήτων WISC-III. Ο συμβολισμός 'n.s.' υποδεικνύει μη σημαντικά αποτελέσματα συσχέτισης μεταξύ εξαρτημένης και ανεξάρτητων μεταβλητών.

Κλίμακα	Εξαρτημένη Μεταβλητή	Σημαντικοί Προβλέπτες	Συντελεστές Beta		Overall fit	
			beta	p-value	R ²	p-value
	Φύλο	WS-FDP in PPI	4.23	0.002	0.151	0.002
CBCL	Προβλήματα Προσοχής	n.s.	-	-	-	-
	Εσωτερίκευση	N100 in PPI	-1.35	0.024	0.080	0.024
	Εξωτερίκευση	n.s.	-	-	-	-
WISC-III	Συμπλήρωση Εικόνας	N100 in PPF	-0.38	0.018	0.090	0.018
	Ομοιότητες	n.s.	-	-	-	-
	Αριθμητική	n.s.	-	-	-	-
	Σχεδίαση Μπλοκ	N100 in PPF	-0.31	0.048	0.070	0.048
	Συνολικό IQ	n.s.	-	-	-	-

Όπως αναμενόταν από την εντοπισμένη κύρια επίδραση του *Γκρουπ* στις αποκρίσεις WS-FDP, το *Φύλο* συσχετίστηκε γραμμικά με τους ηλεκτροφυσιολογικούς δείκτες WS-FDP. Η προβλεπτική σημαντικότητα των πλατών WS-FDP παρατηρήθηκε μόνο για την συνθήκη PPI. Στις κλίμακες CBCL, υπήρξε θετική συσχέτιση (δηλαδή πιο αρνητικές τιμές των πλατών N100) μεταξύ των βαθμολογιών *Εσωτερίκευσης* και των πλατών N100 κατά τη συνθήκη PPI, ενώ τα *Προβλήματα Προσοχής* και η *Εξωτερίκευση* δεν έδειξαν σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες. Για να διερευνήσουμε τον αντίκτυπο της *Ηλικίας* στην πρόβλεψη των βαθμολογιών *Εσωτερίκευσης*, επαναλάβαμε ένα πανομοιότυπο μοντέλο SMLR θεωρώντας επιπλέον την *Ηλικία* ως προβλεπτική μεταβλητή. Και πάλι, τα πλάτη N100 κατά τη συνθήκη PPI ήταν ο μοναδικός σημαντικός γραμμικός προβλεπτικός παράγοντας της *Εσωτερίκευσης* (συντελεστής $beta = -1.35$, $p = 0.024$, $R^2 = 0.080$).

Οι έλεγχοι πρόβλεψης της *Αριθμητικής*, των *Ομοιοτήτων* και του *Συνολικού IQ* δεν συσχετίστηκαν με τα πλάτη VEOG/ERP/FDP, ενώ οι μη λεκτικές αντιληπτικές δεξιότητες (*Συμπλήρωση Εικόνας* και *Σχεδιασμός Μπλοκ*) έδειξαν θετικές συσχετίσεις με το πλάτος N100 κατά τη συνθήκη PPI. Σημειώστε ότι, ο *Σχεδιασμός Μπλοκ* έδειξε οριακή σημαντικότητα ($p = 0.048$), ενώ επίσης οι βαθμολογίες *Συμπλήρωσης Εικόνας* και *Σχεδίασης Μπλοκ* αλληλοσυσχετίζονταν ($r = 0.6$).

5.5.10 Συζήτηση και σχολιασμός

Συνοπτικά, αυτή η μελέτη διερεύνησε τις ηλεκτροφυσιολογικές (οφθαλμικές και ηλεκτροεγκεφαλικές) αποκρίσεις αιφνιδιασμού κατά τις πειραματικές δοκιμές προ-παλμικής αναστολής (PPI) και ενίσχυσης (PPF) σε παιδιά και εφήβους. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη απόπειρα εξέτασης συσχετίσεων μεταξύ των αποκρίσεων αιφνιδιασμού PPI/PPF και του φύλου, της ηλικίας, καθώς και των χαρακτηριστικών συμπεριφοράς σε ένα ευρύ φάσμα παιδικών ηλικιών, από 6 έως 17 ετών. Σε όλες τις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις, παρατηρήθηκε αναστολή του αιφνιδιασμού κατά τη συνθήκη PPI, συγκρινόμενη με τη συνθήκη, επεκτείνοντας την υπάρχουσα γνώση σχετικά με την παρεμπόδιση (block-out) της αισθητηριακής επεξεργασίας της ακουστικής απόκρισης αιφνιδιασμού (ASR) σε υγιείς νεαρούς πληθυσμούς. Επιπρόσθετα, η ανάλυση των δυναμικών πρώτης παραγωγού FDP παρείχε στοιχεία διαφοροποίησης μεταξύ αγοριών και κοριτσιών στους ανασταλτικούς εγκεφαλικούς μηχανισμούς, ενώ οι δείκτες ERP και VEOG δεν ανίχνευαν διαφορές μεταξύ φύλου. Εντοπίσαμε επίσης θετικές συσχετίσεις μεταξύ των πλατών VEOG κατά τη συνθήκη PPI και των πλατών N100/P200 κατά τη συνθήκη PPF, υποδεικνύοντας ηλικιακά σταδιακή ωρίμανση της απόκριση ASR κατά τις παιδικές ηλικίες. Το ωρίμανση των αποκρίσεων VEOG ήταν ευδιάκριτη στα αγόρια, ενώ οι ίδιες αποκρίσεις δεν έδειξαν ηλικιακές συσχετίσεις στα κορίτσια. Δεδομένων των διαφορών μεταξύ αγοριών και κοριτσιών, ο καθολικός δείκτης WS-FDP κατά τη συνθήκη PPI εμφάνισε γραμμικές συσχετίσεις με το φύλο, με τα κορίτσια να παρουσιάζουν ενισχυμένες αποκρίσεις PPI (και επομένως ασθενέστερη αναστολή) από τα αγόρια. Η συνιστώσα προκλητών δυναμικών N100, η οποία σχετίζεται με την προσοχή, συσχετίστηκε με αυξημένες βαθμολογίες εσωτερικού και μη λεκτικές αντιληπτικές δεξιότητες, ενώ οι συνιστώσες P50 και P200 δεν έδειξαν καμία συσχέτιση με συμπεριφορικούς δείκτες.

Το θεωρητικό υπόβαθρο σχετικά με τους μηχανισμούς PPI και PPF υποστηρίζει ότι ο μηχανισμός PPF αναφέρεται σε ενισχύσεις των αποκρίσεων ASR, ενώ ο μηχανισμός PPI σχετίζεται με μείωση του αιφνιδιασμού. Τέτοιες ενδείξεις επιβεβαιώθηκαν αρχικά από τα αποτελέσματα των οφθαλμικών αποκρίσεων. Αυτό αποδίδεται κυρίως στους εγγενείς μηχανισμούς της εγκεφαλικής αισθητηριακής αναστολής PPI, όπου η αισθητικοκινητική πύλη είναι υπεύθυνη για την αποφυγή της αισθητηριακής υπερφόρτωσης (επικαλυπτόμενη και παράλληλη επεξεργασία πολλαπλών εξωτερικών ερεθισμάτων). Ο παράγοντας που ενεργοποιεί την αναστολή ενός επερχόμενου ερεθίσματος βασίζεται στη συνέχιση της επεξεργασίας ενός προγενέστερου ερεθίσματος, οδηγώντας σε μερική απόρριψη της επεξεργασίας του επερχόμενου ερεθίσματος (6,30). Αντίθετα, ο μηχανισμός PPF συνδέεται με τη διατήρηση και τον προσανατολισμό της προσοχής (99). Στην ίδια λογική, έχει παρατηρηθεί ότι οι καρδιακοί ρυθμοί επιβραδύνονται όταν το διάστημα μεταξύ παλμού και προ-παλμού είναι μεγάλο (όπως κατά τη συνθήκη PPF), υποδεικνύοντας πιθανή καθοδήγηση της προσοχής και ετοιμότητα για τον επερχόμενο αιφνιδιασμό (72,100). Ως αποτέλεσμα, τα ευρήματά μας σχετικά με τις μειωμένες αποκρίσεις VEOG κατά τη συνθήκη PPI επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα που έχουν αναφερθεί σε ενήλικες πληθυσμούς (5,30,92), υποδηλώνοντας μειωμένη οφθαλμική απόκριση λόγω μειωμένου χρονικού διαχωρισμού προπαλμού-παλμού που οδηγεί σε αισθητηριακό αποκλεισμό (sensory block-out).

Οι ηλεκτροεγκεφαλικές αποκρίσεις ASR εμφανίστηκαν επίσης σύμφωνες με τη θεωρία «προστασίας της παράλληλης επεξεργασίας» (72), η οποία δικαιολογεί τον ρόλο των μηχανισμών PPI και PPF: *διεγείροντας τον εγκέφαλο με δύο διαδοχικούς παλμούς ενεργοποιείται η ταυτόχρονη γνωστική επεξεργασία τόσο για τον πρώτο (ασθενή) προπαλμό όσο και για τον μηχανισμό πύλης, ο οποίος μειώνει την επεξεργασία του δεύτερου (ισχυρού) τόνου, αντιμετωπίζοντάς τον ως ανεπιθύμητο*. Πράγματι, οι συνιστώσες ERP που προκλήθηκαν κατά τον αιφνιδιασμό ASR (N100 και P200) παρατηρήθηκαν μειωμένες κατά τη συνθήκη PPI, συνεισφέροντας στην πρόληψη της αισθητηριακής υπερφόρτωσης. Γενικά, το N100 έχει

συνδεθεί με πρώιμες διαδικασίες επιλεκτικής προσοχής, παρουσιάζοντας μειωμένα πλάτη σε συνθήκες μη εστίασης της προσοχής (attended tasks) σε σύγκριση με αυτές που απαιτούσαν εστίαση της προσοχής (attended tasks) (54,101). Τα πρώιμα αρνητικά προκλητά δυναμικά (γύρω στα 100ms) έχουν επίσης προταθεί ως δείκτες προσανατολισμού της προσοχής κατά την παθητική ακρόαση, βελτιώνοντας τη διάκριση μεταξύ σήματος και θορύβου (101) και συμβάλλοντας έτσι στην αποτελεσματική γνωστική λειτουργία. Αντίθετα, μειωμένα πλάτη N100 σχετίζονται με διαταραχές της προσοχής (55). Ομοίως, η συνιστώσα P200 έχει συνδυαστεί με τον ρόλο του N100 κατά την κατανομή της προσοχής, αντανακλώντας την εστίαση στο πειραματικό ζητούμενο (task-relevant salience) (102). Έτσι, ο συνδυασμός δύο μειώσεων στις συνιστώσες N100 και P200 κατά τη συνθήκη PPI μπορεί να εξηγηθεί ως ένας μηχανισμός αποθορυβοποίησης των πληροφοριών που δεν σχετίζονται με την εργασία (task-irrelevant information), αποσβένοντας την επεξεργασία του ισχυρού τόνου προς προστασία της συνεχιζόμενης επεξεργασίας του προ-παλμού.

Ηλεκτροφυσιολογικές διαφορές στους μηχανισμούς PPI/PPF έχουν επίσης παρατηρηθεί μεταξύ των βιολογικών φύλων, προτείνοντας έναν σεξουαλικό διμορφισμό των μηχανισμών πύλης τόσο σε υγιείς όσο και σε κλινικές ομάδες (78). Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι τα προκλητά δυναμικά ERP δεν διαφοροποιήθηκαν μεταξύ φύλων, ενώ τα δυναμικά πρώτης παραγωγού FDPs έδειξαν πιο ισχυρή απόκριση αιφνιδιασμού στα κορίτσια από αυτή των αγοριών. Άλλες μελέτες αναφέρουν ασθενέστερη αισθητικοκινητική πύλη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, όταν ο δείκτης αναστολής υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ των αποκρίσεων στις δοκιμές PPI και αυτών στις δοκιμές όπου υπήρξε μόνο ο ισχυρός τόνος (pulse-alone trials). Τα ευρήματα που παρουσιάζει αυτή η μελέτη είναι σύμφωνα με τις ανωτέρω παρατηρήσεις, δεδομένου ότι η απόκριση PPI στα κορίτσια βρέθηκε ενισχυμένη (ισοδύναμα, τα κορίτσια έδειξαν ασθενέστερη αναστολή του ισχυρού τόνου) (5). Η κυρίαρχη αιτία των διαφορών μεταξύ των φύλων αποδίδεται στα διαφορετικά επίπεδα παραγωγής οιστρογόνων μεταξύ των φύλων, τα οποία εμπλέκονται στη λειτουργία της αισθητικοκινητικής πύλης (103). Πιστεύεται ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν τις νευροχημικές διεργασίες, ιδιαίτερα τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα (103), που λαμβάνουν χώρα κατά τις διαδικασίες αποφυγής της αισθητηριακής υπερφόρτωσης (5). Οι ορμονικές αστάθειες έχουν επίσης χαρακτηριστεί ως κρίσιμος παράγοντας για τις μειώσεις του PPI στις γυναίκες, επηρεάζοντας τη γνωστική τους απόδοση (104) και την επαναληψιμότητα (test-retest reliability) των μετρήσεων ASR στις γυναίκες (10). Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την υπόθεση του σεξουαλικού διμορφισμού στην εγκεφαλική ανασταλτική λειτουργία, ακόμη και από τα πρώιμα στάδια της ζωής (<18 ετών).

Δεδομένου ότι η ηλικία επηρεάζει μια πληθώρα συμπεριφορικών και ψυχοφυσιολογικών δεικτών της γνωστικής επεξεργασίας, αποτελεί συγχρόνως πιθανή πηγή σύγχυσης για την απόκριση αιφνιδιασμού (78). Σε αντίθεση με πρώιμη έρευνα που έχει προτείνει γενική μείωση της ανασταλτικής λειτουργίας με την φυσιολογική γήρανση (105), μια πρόσφατη μελέτη (106) έδειξε μια σχέση σχήματος ανεστραμμένου U (inverted U-shaped function) μεταξύ αναστολής και ηλικίας (μεγαλύτερες αναστολές PPI στις ενδιάμεσες ηλικίες), χρησιμοποιώντας φυσιολογικό πληθυσμό ηλικίας 18-88 ετών. Σε μια μελέτη με παιδιά, διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων ωρίμανσης της απόκρισης ASR μεταξύ 6-18 ετών. Τα ευρήματά μας δείχνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του πλάτους απόκρισης VEOG μόνο στα αγόρια, πιθανώς λόγω της περιορισμένης αξιοπιστίας των μετρήσεων στα κορίτσια (10). Λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλό δειγματικό μέγεθος ανά ηλικικό έτος, καθώς και το περιορισμένο εύρος ηλικιών του δείγματός μας, πιστεύουμε ότι πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί η ηλικιακή ωρίμανση της διαμόρφωσης ASR, χρησιμοποιώντας έναν πληθυσμό με ευρύτερο ηλικιακό εύρος, από της παιδική έως την τρίτη ηλικία.

Όσον αφορά τις ηλεκτροεγκεφαλικές αποκρίσεις, βρήκαμε ότι οι συνιστώσες N100 και P200 συσχετίστηκαν επίσης με την ηλικία. Πιο συγκεκριμένα, στην κατάσταση PPF, το πλάτος N100 συσχετίστηκε αρνητικά με την ηλικία των αγοριών, ενώ το P200 συσχετίστηκε θετικά με

την ηλικία των κοριτσιών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μηχανισμός PPF σχετίζεται με ενισχυμένη επεξεργασία των εισερχόμενων ερεθισμάτων, τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι η απόκριση PPF βελτιώνεται με την ηλικία. Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι η ωρίμανση του PPI αυξάνεται συνεχώς από 3 έως 10 ετών, φθάνοντας σε επίπεδα ενηλίκων σε ηλικία περίπου 9-10 ετών (73). Προηγούμενες μελέτες έδειξαν πλήρη ωριμότητα του ASR σε ηλικία 8 ετών, ωστόσο, δεν ερευνήθηκαν μεγαλύτερα παιδιά (69,74). Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι προαναφερθείσες μελέτες διερεύνησαν τις αποκρίσεις VEOG ξεχωριστά για παιδιά και ενήλικες, η μελέτη μας είναι η πρώτη που εξετάζει τα αποτελέσματα ωρίμανσης των αποκρίσεων ASR σε ηλεκτροφυσιολογικό επίπεδο από την παιδική έως την εφηβική ηλικία. Είναι ενδιαφέρον ότι η απόκριση ASR φαίνεται να ωριμάζει σε αυτές τις ηλικίες, χωρίς να φτάνει σε κορεσμό. Μελλοντικές μελέτες πρέπει να διερευνήσουν την ωρίμανση της ASR, εκτεινόμενες από την παιδική ηλικία έως όλο το φάσμα ενηλίκων.

Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι το πλάτος N100 κατά τη συνθήκη PPI συσχετίζεται με τις βαθμολογίες εσωτερίκευσης. Συγκεκριμένα, παρατηρήσαμε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με υψηλή εσωτερίκευση εμφάνισαν ισχυρότερο N100 (πιο αρνητικό) στην συνθήκη PPI. Σημειώνεται ότι είναι δύσκολο να συγκρίνουμε τα ευρήματά μας με προηγούμενες έρευνες, καθώς οι αποκρίσεις ASR δεν έχουν συσχετιστεί έως σήμερα με την εσωτερίκευση. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι συνεπή με τη βιβλιογραφία που υποδεικνύει διαφοροποιημένες εγκεφαλικές αποκρίσεις ανάλογα με το επίπεδο εσωτερίκευσης (107). Για παράδειγμα, η μετωπική ασυμμετρία του άλφα ρυθμού, δηλαδή η διαφορά μεταξύ της ισχύος άλφα μεταξύ μετωπιαίου αριστερού και μετωπιαίου δεξιού ημισφαιρίου, είναι χαμηλότερη σε άτομα με υψηλή εσωτερίκευση. Τέτοια άτομα εμφανίζουν χαρακτηριστικά αναβλητικότητας και μειωμένο κίνητρο για συμμετοχική δράση. Επιπλέον, τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης συνδέονται με ενισχυμένα προκλητά δυναμικά LPP ως απόκριση σε συναισθηματικά ερεθίσματα (108).

Συνολικά, τα ευρήματά μας φαίνεται να σχετίζονται με την υπόθεση «αρνητικής ενίσχυσης» (negative potentiation hypothesis), σύμφωνα με την οποία η αρνητική διάθεση προκαλεί ενισχυμένες αποκρίσεις σε αρνητικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος (93). Ειδικότερα, η ASR αποτελεί μια ακούσια απόκριση που προκαλείται από ένα ξαφνικό «απειλητικό» ερέθισμα. Στην κατάσταση PPI, η απόκριση ASR στον δεύτερο τόνο κανονικά καταστέλλεται. Ωστόσο, σύμφωνα με την υπόθεση της αρνητικής ενίσχυσης, τα προβλήματα εσωτερίκευσης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη εγρήγορση, δηλαδή μειωμένη καταστολή των απειλητικών ερεθισμάτων. Ενισχυμένα πλάτη N100 έχουν παρατηρηθεί σε καταθλιπτικά παιδιά και εφήβους, όταν το ερέθισμα ήταν αρνητικού περιεχομένου (109). Μια άλλη εξήγηση θα μπορούσε να οφείλεται στο ότι η υψηλή εσωτερίκευση σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία σε εξωτερικές απειλές (110). Τα ενισχυμένα πλάτη PPI (δηλαδή πιο αρνητικά πλάτη N100) μπορούν επομένως να αυξήσουν την απόκριση σε αιφνιδιαστικά ερεθίσματα, ενισχύοντας τη δεκτικότητα σε απρόβλεπτα ερεθίσματα.

Όσον αφορά τους δείκτες νοημοσύνης, οι βαθμολογίες στις υποκλίμακες Συμπλήρωσης Εικόνας και Σχεδίασης Μπλοκ βρέθηκε ότι συσχετίζεται αρνητικά με το πλάτος N100 κατά τη συνθήκη PPF. Είναι ενδιαφέρον ότι και οι δύο υποκλίμακες ποσοτικοποιούν πρακτικές, μη λεκτικές ικανότητες, όπως η ταχύτητα αναγνώρισης αντικειμένων και οι χωρικές οπτικοκινητικές δεξιότητες των παιδιών, αντίστοιχα. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, οι βαθμολογίες νοημοσύνης Wechsler συνήθως συσχετίζονται θετικά με τη νευροφυσιολογική αποτελεσματικότητα (111). Πιο συγκεκριμένα, η προ-παλμική αναστολή αυξάνεται με την ωρίμανση από την παιδική έως την εφηβική ηλικία (75). Ο λόγος είναι ότι ο μηχανισμός PPI μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση της εστίασης της προσοχής σε ένα αισθητηριακό ερέθισμα, οδηγώντας σε πιο αποτελεσματική αισθητηριακή επεξεργασία. Σύμφωνα με αυτήν την άποψη, μια ενισχυμένη απόκριση PPF μπορεί να αντικατοπτρίζει ότι η αισθητηριακή επεξεργασία διευκολύνεται, πράγμα που ισοδυναμεί με υψηλότερη νευρική απόδοση. Ως εκ τούτου, τα παιδιά

και οι έφηβοι με υψηλότερη μη λεκτική νοημοσύνη μπορεί να παρουσιάζουν υψηλότερη νευρική αποτελεσματικότητα, καθώς το ίδιο ερέθισμα προκαλεί μια ισχυρότερη απόκριση PPF.

Μια εναλλακτική εξήγηση θα μπορούσε να σχετίζεται με διαφορές στην προσοχή μεταξύ ατόμων με υψηλές έναντι χαμηλών βαθμολογιών WISC. Για παράδειγμα, τα παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) έχουν προβλήματα με την προσοχή και τη μνήμη, σύμφωνα με την κλίμακα WISC (86). Επιπλέον, οι αποκρίσεις PPF είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια ερεθισμάτων που η εστίαση της προσοχής είναι αυξημένη σε σύγκριση με ερεθίσματα που αγνοούνται (112). Επομένως, η υψηλότερη απόδοση στις πρακτικές υποκλίμακες WISC ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένη κατανομή της προσοχής, οδηγώντας έτσι σε ισχυρότερες αποκρίσεις PPF.

Συμπερασματικά, η κλινική έρευνα μπορεί να ωφεληθεί σημαντικά από τη χρήση των αποκρίσεων PPI και PPF ως βιοδεικτών, ενώ μια πιο λεπτομερής διερεύνηση των επιπτώσεων του φύλου και της ηλικίας κατά την νεανική ζωή θα μπορούσε να δεικτοδοτήσει την πρόωμη ανάπτυξη διαταραχών. Η χαρτογράφηση των κινητικών/νευρικών αποκρίσεων ASR και των πρωτοκόλλων συμπεριφοράς σε νεαρούς συμμετέχοντες θα μπορούσε επίσης να επιτρέψει την ανάπτυξη ενός προδιαγνωστικού σχεδίου της φυσιολογική γνωστικής/συμπεριφορικής λειτουργίας. Τέλος, απαιτείται μελλοντική έρευνα για την οικοδόμηση μιας τυποποιημένης διαδικασίας με στόχο την έγκαιρη αναγνώριση και τον χαρακτηρισμό τόσο του γνωστικού όσο και του συμπεριφορικού προφίλ των παιδιών.

5.6 Βιβλιογραφία κεφαλαίου

1. Grillon C. Models and mechanisms of anxiety: evidence from startle studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;199(3):421–37.
2. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA. Cross-species Studies of Sensorimotor Gating of the Startle Reflex. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877(1):202–16.
3. Swerdlow N, Braff D, MA Geyer. Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav Pharmacol*. 2000;11((3 & 4)):185–204.
4. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(2):234–58.
5. Aasen I, Kolli L, Kumari V. Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: implications for pharmacological and treatment studies. *J Psychopharmacol*. 2016;19(1):39–45.
6. Geyer MA, Swerdlow NR, Mansbach RS, Braff DL. Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res Bull*. 1990;25(3):485–98.
7. Dawson ME, Hazlett EA, Filion DL, Nuechterlein KH, Schell AM. Attention and Schizophrenia: Impaired Modulation of the Startle Reflex. *J Abnorm Psychol*. 1993;102(4):633–41.
8. Giannopoulos A, Spantideas S, Capsalis C, Papageorgiou P, Kapsalis N, Kontoangelos K, et al. Instantaneous radiated power of brain activity: application to prepulse inhibition and facilitation for body dysmorphic disorder. *Biomed Eng Online*. 2021;in press.
9. Giannopoulos AE, Zioga I, Papageorgiou P, Pervanidou P, Makris G, Chrousos GP, et al. Evaluating the modulation of the acoustic startle reflex in children and adolescents via vertical EOG and EEG: Sex, age, and behavioral effects. *Front Neurosci*. 2022;16.
10. Stachteia X, Zioga I, Giannopoulos AE, Papageorgiou PC, Spantideas ST, Kapsalis NC, et al. Test-retest reliability of brain oscillations in a prepulse inhibition and facilitation paradigm: Effects of gender in healthy humans. *Neuroreport*. 2020;31(13):985–90.
11. Wynn JK, Dawson ME, Schell AM, McGee M, Salveson D, Green MF. Prepulse facilitation and prepulse inhibition in schizophrenia patients and their unaffected siblings. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):518–23.
12. Hoffman HS, Searle JL. Acoustic and temporal factors in the evocation of startle. *J Acoust Soc Am*. 1968;43(2):269–82.
13. Kapsali F, Zioga I, Papageorgiou P, Smyrnis N, Chrousos GP, Papageorgiou C. Event-related EEG oscillations in body dysmorphic disorder. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13208.
14. Gan J, Zhong M, Fan J, Liu W, Niu C, Cai S, et al. Abnormal white matter structural connectivity in adults with obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1062–e1062.
15. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science (80-)*. 2004;304(5679):1926–9.

16. Backer KC, Binns MA, Alain C. Neural dynamics underlying attentional orienting to auditory representations in short-term memory. *J Neurosci*. 2015;35(3):1307–18.
17. Schwarzkopf SB, McCoy L, Smith DA, Boutros NN. Test-retest reliability of prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Biol Psychiatry*. 1993;
18. Cadenhead KS, Addington J, Cannon TD, Cornblatt BA, de la Fuente-Sandoval C, Mathalon DH, et al. Between Site Reliability of Startle Prepulse Inhibition Across Two Early Psychosis Consortia. *Neuroreport*. 2013;24(11):626.
19. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*. 1978;15(4):339–43.
20. Cadenhead KS, Carasso BS, Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biol Psychiatry*. 1999;45(3):360–4.
21. Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C. Prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex is associated with PPI of auditory-evoked theta oscillations in healthy humans. *Neurosci Lett*. 2006;400(3):246–51.
22. Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C. Auditory-evoked EEG oscillations associated with prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex in healthy humans. *Brain Res*. 2007;1163:111–8.
23. Burgess A, Gruzelier J. Individual reliability of amplitude distribution in topographical mapping of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;86(4):219–23.
24. Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1984;228(1):105–16.
25. Paus T, Zatorre RJ, Hofle N, Caramanos Z, Gotman J, Petrides M, et al. Time-related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task. *J Cogn Neurosci*. 1997;9(3):392–408.
26. Amiez C, Petrides M. Functional rostro-caudal gradient in the human posterior lateral frontal cortex. *Brain Struct Funct*. 2018;223(3):1487–99.
27. Koski LM, Paus T, Petrides M. Directed attention after unilateral frontal excisions in humans. *Neuropsychologia*. 1998;36(12):1363–71.
28. Hantsoo L, Golden CEM, Kornfield S, Grillon C, Epperson CN. Startling differences: using the acoustic startle response to study sex differences and neurosteroids in affective disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20:1–11.
29. Jovanovic T, Szilagy S, Chakravorty S, Fiallos AM, Lewison BJ, Parwani A, et al. Menstrual cycle phase effects on prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychophysiology*. 2004;41(3):401–6.
30. Wynn JK, Sergi MJ, Dawson ME, Schell AM, Green MF. Sensorimotor gating, orienting and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;73(2–3):319–25.
31. Giannopoulos AE, Zioga I, Papageorgiou PC, Kapsali F, Spantideas ST, Kapsalis NC, et al. Early auditory-evoked potentials in body dysmorphic disorder: An ERP/sLORETA study. *Psychiatry Res*. 2021;299:113865.
32. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. American Psychiatric Pub; 2013.
33. Buhlmann U, McNally RJ, Wilhelm S, Florin I. Selective processing of emotional information in body dysmorphic disorder. *J Anxiety Disord*. 2002;16(3):289–98.
34. Toh WL, Castle DJ, Rossell SL. Attentional biases in body dysmorphic disorder (bdd): Eye-tracking using the emotional Stroop task. *Compr Psychiatry*. 2017;74:151–61.
35. Toh WL, Castle DJ, Rossell SL. Examining neurocognition in body dysmorphic disorder using the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): A comparison with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2015;228(3):318–24.
36. Feusner JD, Moody T, Hembacher E, Townsend J, McKinley M, Moller H, et al. Abnormalities of visual processing and frontostriatal systems in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):197–205.
37. Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science (80-)*. 1973;182(4108):177–80.
38. Yuan J, He Y, Lei Y, Yang J, Li H. Event-related potential correlates of the extraverts' sensitivity to valence changes in positive stimuli. *Neuroreport*. 2009;20(12):1071–6.
39. Molina V, Montz R, Perez-Castejon MJ, Martin-Loeches M, Carreras JL, Calcedo A, et al. Cerebral perfusion, electrical activity and effects of serotonergic treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 1995;32(3):139–48.
40. Sher KJ, Frost RO, Otto R. Cognitive deficits in compulsive checkers: An exploratory study. *Behav Res Ther*. 1983;21(4):357–63.
41. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor Gating and Schizophrenia: Human and Animal Model Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(2):181–8.

42. Larrauri J, Schmajuk N. Prepulse inhibition mechanisms and cognitive processes: a review and model. *Neurotransmitter Interact Cogn Funct.* 2006;245–78.
43. Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980;48(6):609–21.
44. Richter MA, De Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN, et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(5):1144–51.
45. Hu L, Jansen BH, Boutros NN. The usefulness of the auditory N100 and P200 component as measures of sensory gating. In: *Conference Proceedings 2nd International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 2005.* IEEE; 2005. p. 637–9.
46. Kapsali F, Nikolaou P, Papageorgiou C. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for Body Dysmorphic Disorder (BDD-YBOCS): Greek Translation, Validation and Psychometric Properties. *EC Psychol. Psychiatry.* 2019;8:884–94.
47. Oosthuizen P, Lambert T, Castle DJ. Dysmorphic Concern: Prevalence and Associations with Clinical Variables. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 1998;32(1):129–32.
48. Luck SJ, Gaspelin N. How to get statistically significant effects in any ERP experiment (and why you shouldn't). In: *Psychophysiology.* 2017. p. 146–57.
49. Skrandies W. Global field power and topographic similarity. *Brain Topogr.* 1990;3:137–41.
50. Michel CM, Brandeis D, Skrandies W, Pascual R, Strik WK, Dierks T, et al. Global field power: A "time-honoured" index for EEG/EP map analysis. 1993;
51. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Hum Brain Mapp.* 2002;15(1):1–25.
52. Lijffijt M, Lane SD, Meier SL, Boutros NN, Burroughs S, Steinberg JL, et al. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology.* 2009;46(5):1059–68.
53. Näätänen R, Picton T. The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound: A Review and an Analysis of the Component Structure. *Psychophysiology.* 1987;
54. Fujiwara N, Nagamine T, Imai M, Tanaka T, Shibasaki H. Role of the primary auditory cortex in auditory selective attention studied by whole-head neuromagnetometer. *Cogn Brain Res.* 1998;7(2):99–109.
55. Rosburg T, Boutros NN, Ford JM. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia — A critical review. *Psychiatry Res.* 2008;161(3):259–74.
56. Li W, Lai TM, Loo SK, Strober M, Mohammad-Rezazadeh I, Khalsa S, et al. Aberrant early visual neural activity and brain-behavior relationships in anorexia nervosa and body dysmorphic disorder. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:301.
57. Giard MH, Perrin F, Echallier JF, Thevenet M, Froment JC, Pernier J. Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* 1994;92(3):238–52.
58. Grau C, Fuentemilla L, Marco-Pallarés J. Functional neural dynamics underlying auditory event-related N1 and N1 suppression response. *Neuroimage.* 2007;36(3):522–31.
59. Boutros NN, Mears R, Pflieger ME, Moxon KA, Ludowig E, Rosburg T. Sensory gating in the human hippocampal and rhinal regions: regional differences. *Hippocampus.* 2008;18(3):310–6.
60. De Pascalis V, Cozzuto G, Russo E. Effects of personality trait emotionality on acoustic startle response and prepulse inhibition including N100 and P200 event-related potential. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(2):292–305.
61. Annic A, Bocquillon P, Bourriez J-L, Derambure P, Dujardin K. Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an auditory pulse. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(8):1576–88.
62. Ford JM, Roth WT. Event-related potential components and startle. *Startle Modif Implic Neurosci Cogn Sci Clin Sci.* 1999;284–99.
63. Plappert CF, Pilz PKD, Schnitzler HU. Factors governing prepulse inhibition and prepulse facilitation of the acoustic startle response in mice. *Behav Brain Res.* 2004;152(2):403–12.
64. Mansbach RS, Geyer MA. Parametric determinants in pre-stimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;105:162–8.
65. Swerdlow NR, Shoemaker JM, Pitcher L, Platten A, Kuczenski R, Eleey CC, et al. Genetic differences in startle gating-disruptive effects of apomorphine: evidence for central mediation. *Behav Neurosci.* 2002;116(4):682.
66. Angrilli A, Bianchin M, Radaelli S, Bertagnoni G, Pertile M. Reduced startle reflex and aversive noise perception in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Neuropsychologia.* 2008;46(4):1179–84.
67. Kponee-Shovein KZ, Weisskopf MG, Grashow R, Rotem RS, Coull BA, Schnaas L, et al. Estimating the causal effect of prenatal lead exposure on prepulse inhibition deficits in children and adolescents.

- Neurotoxicology. 2020;78:116–26.
68. Buse J, Beste C, Herrmann E, Roessner V. Neural correlates of altered sensorimotor gating in boys with Tourette Syndrome: A combined EMG/fMRI study. *World J Biol Psychiatry*. 2015;17(3):187–97.
 69. Ornitz EM, Hanna GL, Traversay J, De. Prestimulation-Induced Startle Modulation in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Nocturnal Enuresis. *Psychophysiology*. 1992;29(4):437–51.
 70. Takahashi H, Nakamura T, Kim J, Kikuchi H, Nakahachi T, Ishitobi M, et al. Acoustic hyper-reactivity and negatively skewed locomotor activity in children with autism spectrum disorders: An exploratory study. *Front Psychiatry*. 2018;9:355.
 71. Balaban MT, Anthony BJ, Graham FK. Prestimulation effects on blink and cardiac reflexes of 15-month human infants. *Dev Psychobiol*. 1989;22(2):115–27.
 72. Graham FK. The More or Less Startling Effects of Weak Prestimulation. *Psychophysiology*. 1975;12(3):238–48.
 73. Gebhardt J, Schulz-Juergensen S, Eggert P. Maturation of prepulse inhibition (PPI) in childhood. *Psychophysiology*. 2012;49(4):484–8.
 74. Ornitz EM, Guthrie D, Sadeghpour M, Sugiyama T. Maturation of Prestimulation-Induced Startle Modulation in Girls. *Psychophysiology*. 1991;28(1):11–20.
 75. Ornitz EM, Guthrie D, Kaplan AR, Lane SJ, Norman RJ. Maturation of Startle Modulation. *Psychophysiology*. 1986;23(6):624–34.
 76. Siddie DAT. Orienting, Habituation, and Resource Allocation: An Associative Analysis. *Psychophysiology*. 1991;28(3):245–59.
 77. Kponee-Shovein KZ, Grashow R, Coull BA, Téllez-Rojo MM, Schnaas L, del Carmen Hernández-Chávez M, et al. Socio-demographic predictors of prepulse inhibition: A prospective study in children and adolescents from Mexico City. *Biol Psychol*. 2019;145:8–16.
 78. Naysmith LF, Kumari V, Williams SCR. Neural mapping of prepulse-induced startle reflex modulation as indices of sensory information processing in healthy and clinical populations: A systematic review. *Hum Brain Mapp*. 2021;
 79. Kumari V, Aasen I, Sharma T. Sex differences in prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;69(2–3):219–35.
 80. Kumari V, Konstantinou J, Papadopoulos A, Aasen I, Poon L, Halari R, et al. Evidence for a Role of Progesterone in Menstrual Cycle-Related Variability in Prepulse Inhibition in Healthy Young Women. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(4):929–37.
 81. Patterson J V., Hetrick WP, Boutros NN, Jin Y, Sandman C, Stern H, et al. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: A review and data analysis. *Psychiatry Res*. 2008;158(2):226–47.
 82. De Pascalis V, Cozzuto G, Russo E. Effects of personality trait emotionality on acoustic startle response and prepulse inhibition including N100 and P200 event-related potential. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(2):292–305.
 83. McLean MA, Van den Bergh BRH, Baart M, Vroomen J, van den Heuvel MI. The late positive potential (LPP): A neural marker of internalizing problems in early childhood. *Int J Psychophysiol*. 2020;155:78–86.
 84. Stewart JL, Coan JA, Towers DN, Allen JJB. Resting and task-elicited prefrontal EEG alpha asymmetry in depression: Support for the capability model. *Psychophysiology*. 2014;51(5):446–55.
 85. Deary IJ, Caryl PG. Neuroscience and human intelligence differences. *Trends Neurosci*. 1997;20(8):365–71.
 86. Mayes SD, Calhoun SL, Crowell EW. WISC-III freedom from distractibility as a measure of attention in children with and without Attention Deficit Hyperactivity Disorder: *J Atten Disord*. 1998;2(4):217–27.
 87. Wechsler D, Kodama H. Wechsler intelligence scale for children. New York: Psychological corporation; 1949.
 88. Achenbach T, Edelbrock C. Child behavior checklist. Burlington (Vt). 1991. 371–392 p.
 89. Krol NPCM, Bruyn EEJ De, Coolen JC, Aarle EJM van. From CBCL to DSM: A Comparison of Two Methods to Screen for DSM-IV Diagnoses Using CBCL Data. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2006;35(1):127–35.
 90. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp O V., Bortel A Van. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*. 2005;42(1):1–15.
 91. Freedman R, Adler LE, Waldo M. Gating of the Auditory Evoked Potential in Children and Adults. *Psychophysiology*. 1987;24(2):223–7.
 92. Kofler M, Kumru H, Schaller J, Saltuari L. Blink reflex prepulse inhibition and excitability recovery: Influence of age and sex. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(1):126–35.
 93. Beck A. Cognitive therapy and the emotional disorders. New York: International Universities Press; 1976. 356 p.
 94. Achenbach T. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile. Univ Vermont, Dep Psychiatry. 1991;

95. Georgas D, Paraskevoopoulos I, Bezevegjs I, Giannitsas N. Greek WISC-III: Wechsler intelligence scales for children. Athens: Ellinika Grammata. 1997;
96. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004;134(1):9–21.
97. Chaumon M, Bishop DVM, Busch NA. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *J Neurosci Methods*. 2015;250:47–63.
98. Luck SJ, Gaspelin N. How to get statistically significant effects in any ERP experiment (and why you shouldn't). *Psychophysiology*. 2017;54(1):146–57.
99. Dawson M, Schell A, Swerdlow N. Cognitive, clinical, and neurophysiological implications of startle modification. *Attention and orienting: Sensory and motivational processes*. 1997. 257–279 p.
100. Eder DN, Elam M, Wallin BG. Sympathetic nerve and cardiovascular responses to auditory startle and prepulse inhibition. *Int J Psychophysiol*. 2009;71(2):149–55.
101. Näätänen R, Picton T. The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound: A Review and an Analysis of the Component Structure. *Psychophysiology*. 1987;24(4):375–425.
102. Yuan J, He Y, Lei Y, Yang J, Li H. Event-related potential correlates of the extraverts' sensitivity to valence changes in positive stimuli. *Neuroreport*. 2009;20(12):1071–6.
103. Becker J. Oestrogen effects on dopaminergic function in striatum. *Neuronal Cogn Eff oestrogens*. 2000;230:134–45.
104. Maki PM, Rich JB, Shayna Rosenbaum R. Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia*. 2002;40(5):518–29.
105. Cerella J. Information Processing Rates in the Elderly. *Psychol Bull*. 1985;98(1):67–83.
106. Ellwanger J, Geyer MA, Braff DL. The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. *Biol Psychol*. 2003;62(3):175–95.
107. Speed BC, Nelson BD, Auerbach RP, Klein DN, Hajcak G. Depression Risk and Electrocutical Reactivity during Self-Referential Emotional Processing in 8 to 14 Year-Old Girls. *J Abnorm Psychol*. 2016;125(5):607.
108. Bunford N, Kujawa A, Fitzgerald KD, Swain JE, Hanna GL, Koschmann E, et al. Neural Reactivity to Angry Faces Predicts Treatment Response in Pediatric Anxiety. *J Abnorm Child Psychol*. 2017;45(2):385.
109. Platt B, Waters AM, Schulte-Koerne G, Engelmann L, Salemink E. A review of cognitive biases in youth depression: attention, interpretation and memory. *Cogn Emot*. 2016;31(3):462–83.
110. Tobias MR, Ito TA. Anxiety increases sensitivity to errors and negative feedback over time. *Biol Psychol*. 2021;162:108092.
111. Robaey P, Cansino S, Dugas M, Renault B. A comparative study of ERP correlates of psychometric and Piagetian intelligence measures in normal and hyperactive children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*. 1995;96(1):56–75.
112. Hawk LW, Pelham WE, Yartz AR. Attentional modification of short-lead prepulse inhibition and long-lead prepulse facilitation of acoustic startle among preadolescent boys. *Psychophysiology*. 2002;39(3):333–9.

6 Εγκεφαλική Δραστηριότητα και Οπτικές Ψευδαισθήσεις

Η σωματική δυσμορφοφοβία (BDD) είναι μια ψυχιατρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερβολική ενασχόληση με φανταστικά ελαττώματα στην εμφάνιση. Οι οπτικές ψευδαισθήσεις προκαλούν ψευδαισθητικά φαινόμενα που παραμορφώνουν το παρουσιαζόμενο ερέθισμα, οδηγώντας έτσι σε διφορούμενες αντιλήψεις. Χρησιμοποιώντας μετρήσεις ΗΕΓ, διερευνήσαμε αν η BDD σχετίζεται με διαφοροποιημένη αντίληψη κατά τη διάρκεια ψευδαισθητικών αντιλήψεων. Σε συνολικά 18 ασθενείς με BDD και 18 άτομα ελέγχου παρουσιάστηκαν 39 οπτικές ψευδαισθήσεις μαζί με μια δήλωση που εξέταζε αν αντιλαμβάνονταν ή όχι την ψευδαίσθηση. Μετά από μια περίοδο καθυστέρησης, τους ζητήθηκε να απαντήσουν αν η δήλωση ήταν σωστή/λάθος και ο βαθμός εμπιστοσύνης τους στην απάντησή τους. Ακολουθήθηκαν δύο ειδών αναλύσεις: χρονοσυχνοτική ανάλυση για την εύρεση εγκεφαλικών διαφοροποιήσεων σε επίπεδο ρυθμικών ταλαντώσεων και ανάλυση εγκεφαλικών δικτύων με χρήση θεωρίας γράφων για τον εντοπισμό διαφορετικής εγκεφαλικής συνδεσιμότητας σε επίπεδο γράφων/δικτύων. Λεπτομέρειες και για τα δύο πειράματα παρουσιάζονται αναλυτικά στα Κεφάλαια 6.5 και 6.6, αντίστοιχα.

6.1 Υπάρχουσα βιβλιογραφία και υποθέσεις

Η διαταραχή BDD αποτελεί μια συχνά σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή, η οποία πρόσφατα κατατάχθηκε στις ιδεοψυχαναγκαστικές και συναφείς διαταραχές (ΙΨΔ) (1). Η BDD χαρακτηρίζεται από υπερβολική ενασχόληση με φανταστικά ελαττώματα στην εμφάνιση, τα οποία δεν είναι καθόλου ή ελάχιστα παρατηρήσιμα από τους άλλους (DSM-5) (2). Η συνεχής ενασχόληση αυτή συνδέεται με πολλές χρονοβόρες τελετουργίες, όπως το κοίταγμα στον καθρέφτη ή ο συνεχής έλεγχος (1). Οι οπτικές ψευδαισθήσεις είναι υποκειμενικές διαστρεβλώσεις των οπτικών χαρακτηριστικών, όπως το μήκος, το μέγεθος, το σχήμα ή η κατεύθυνση των στοιχείων μέσα σε ένα οπτικό πλαίσιο (3–5). Ειδικότερα, προτείνεται ευρέως ότι οι οπτικές ψευδαισθήσεις προκαλούν ψευδαισθητικά αποτελέσματα που παραμορφώνουν το παρουσιαζόμενο ερέθισμα, οδηγώντας έτσι σε διφορούμενες αντιλήψεις (5). Ένα άτομο μπορεί να αντιλαμβάνεται μια ψευδαίσθηση παρά το γεγονός ότι έχει επίγνωση του ψευδαισθητικού χαρακτηριστικού, γεγονός που υποδηλώνει μια διάκριση μεταξύ αντιληπτικής και εννοιολογικής γνώσης (6). Παρ' όλα αυτά, η αντίληψη των ψευδαισθήσεων αποτελεί κρίσιμο χαρακτηριστικό του οπτικού μας συστήματος, για παράδειγμα, αντιλαμβανόμενοι τον κόσμο ως σταθερό ακόμη και όταν κινούμαστε (7). Ως εκ τούτου, οι οπτικές ψευδαισθήσεις μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες για τη μελέτη όχι μόνο της επεξεργασίας της όρασης, αλλά και των γνωστικών διεργασιών ανώτερης τάξης (7).

Σε πολλές περιπτώσεις, οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν διαφοροποιημένη οπτική επεξεργασία (8). Για παράδειγμα, οι ασθενείς με BDD παρουσίασαν μειωμένο φαινόμενο αναστροφής (inversion effect) κατά την επεξεργασία του προσώπου (9), καθώς και αυξημένη αντίληψη των αλλαγών στα χαρακτηριστικά του προσώπου (10) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, γεγονός που υποδηλώνει λεπτομερέστερη/τοπική (local processing) παρά σφαιρική επεξεργασία (global processing). Ωστόσο, εκτός από την ενισχυμένη επεξεργασία των λεπτομερειών, οι ασθενείς με BDD αντιλαμβάνονταν ανύπαρκτες παραμορφώσεις όταν έβλεπαν εικόνες των δικών τους προσώπων (11). Επιπλέον, οι ασθενείς με BDD θεωρούσαν τα πρόσωπα των άλλων ως θυμωμένα ενώ δεν ήταν, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη δυσκολία

στην ερμηνεία των εκφράσεων του προσώπου (12). Λαμβάνοντας υπόψη τις οπτικές ιδιαιτερότητες των ασθενών με BDD στην επεξεργασία του δικού τους προσώπου, καθώς και την υποκειμενική φύση της οπτικής ψευδαισθητικής αντίληψης, εδώ εξετάσαμε την ευαισθησία των ασθενών με BDD σε οπτικές ψευδαισθήσεις (δηλαδή ψευδαισθητικές αντιλήψεις που δεν σχετίζονται με τον εαυτό) και την αντίστοιχη ενεργοποίηση του εγκεφάλου κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις ψευδαισθήσεις.

Το βασικό ερώτημα της μελέτης μας είναι κατά πόσον η BDD σχετίζεται με τη διαφοροποιημένη αντίληψη των οπτικών ψευδαισθήσεων και την ενεργοποίηση του εγκεφάλου κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις ψευδαισθήσεις. Οι ασθενείς με BDD υποκύπτουν στις ψευδαισθήσεις περισσότερο από ό,τι οι υγιείς άνθρωποι; Οι ασθενείς με BDD έχουν λιγότερη αυτοπεποίθηση όταν κρίνουν τις οπτικές ψευδαισθήσεις; Ποιες είναι οι νευρωνικές συσχετίσεις της διαδικασίας λήψης αποφάσεων και, τέλος, σχετίζονται με τη σοβαρότητα της BDD; Διερευνήσαμε αυτά τα ερωτήματα παρουσιάζοντας σε ασθενείς με BDD και υγιείς μάρτυρες οπτικές ψευδαισθήσεις, ζητώντας τους να κάνουν υποκειμενικές κρίσεις, ενώ καταγραφόταν το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ).

Ένας πολλά υποσχόμενος τρόπος για τη διερεύνηση των νευροφυσιολογικών υπογραφών των ασθενών με BDD θα ήταν να εξεταστούν τα παρατηρούμενα γνωστικά ελλείμματα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν εκτελεστική δυσλειτουργία, όπως αποδεικνύεται από τις διαταραχές στη μνήμη και την προσοχή στις πειραματικές δοκιμασίες «digit span», «story memory recall» και «Stroop interference» (13). Οι ασθενείς με BDD και OCD παρουσιάζουν σημαντικά φτωχότερη μνήμη και προσοχή σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Κατά την επεξεργασία ανεστραμμένων προσώπων σε μια οθόνη, τα άτομα με BDD παρουσιάζουν μειωμένο φαινόμενο αναστροφής σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, το οποίο αποδίδεται σε μεγαλύτερη εστίαση στη λεπτομέρεια (υπερβολική προσοχή) και μειωμένη ολιστική επεξεργασία (9). Επιπλέον, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα αμφιβολίας, αβεβαιότητας και επαναληπτικότητας (14). Για παράδειγμα, σε καταστάσεις ελέγχου, οι πάσχοντες από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή αμφιβάλλουν για το αν πραγματοποίησαν ή όχι την τελετουργία και πρέπει να την επαναλάβουν ξανά και ξανά (15).

Προηγούμενες έρευνες που διερεύνησαν τις νευρικές υπογραφές της BDD σε διάφορες εργασίες ερμήνευσαν τα αποτελέσματα κυρίως με βάση τις διαταραχές της προσοχής που παρουσιάζει αυτή η ομάδα ασθενών (16–18). Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένου του BDD, ασχολούνται συνεχώς με μια συγκεκριμένη ενέργεια/χαρακτηριστικό και δεν είναι σε θέση να καταστείλουν τις εμμονικές τους σκέψεις (1). Επιπλέον, η συνεχής ενασχόληση συνδέεται με χρονοβόρες τελετουργίες, όπως το τρύπημα του δέρματος, το κοίταγμα στον καθρέφτη, η περιποίηση και ο έλεγχος (1). Ο συνεχής έλεγχος του αντιλαμβανόμενου ελαττώματος στους καθρέφτες στην BDD έχει συσχετιστεί με γνωστική δυσλειτουργία της αναστολής των ανεπιθύμητων παρορμήσεων, όπως και στην ΙΨΔ (19). Σε αυτό το πλαίσιο, οι ταλαντώσεις άλφα πιστεύεται ότι συντονίζουν την αισθητηριακή επεξεργασία αναστέλλοντας ενεργά τα μη σχετικά με την εργασία (task-irrelevant) δίκτυα (20,21). Με άλλα λόγια, οι ταλαντώσεις άλφα διευκολύνουν την επεξεργασία πληροφοριών μέσω των μηχανισμών της λεγόμενης “αναστολής με πύλες” (gated inhibition), κατά την οποία τα δίκτυα του εγκεφάλου που δεν είναι απαραίτητα για τους συγκεκριμένους σκοπούς της εργασίας καταστέλλονται ενεργά από τη λειτουργική αναστολή (functional inhibition) που συνδέεται με την αυξημένη ισχύ άλφα (20). Έχει προταθεί ότι η αύξηση της ισχύος του άλφα αντανακλά την ενεργητική επεξεργασία ερεθισμάτων που σχετίζονται με την εργασία ταυτόχρονα με την καταστολή περιοχών που δεν απαιτούνται για την εργασία (21,22). Σύμφωνα με αυτό το πλαίσιο, η μειωμένη ισχύς άλφα κατά τη διάρκεια γνωστικών καθηκόντων σε ασθενείς με BDD και OCD έχει συσχετιστεί με την αδυναμία τους να αναστείλουν τη νοητική τους λειτουργία (16). Πιο συγκεκριμένα, προηγούμενες μελέτες ανέφεραν μειωμένη ισχύ άλφα που σχετίζεται με την

εργασία σε ασθενείς με ΙΨΔ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (17). Σε μια μελέτη (17) χρησιμοποίησαν μια εργασία διάκρισης χρωμάτων και σχημάτων, ενώ σε άλλη μελέτη (16) εξέθεσαν τα άτομα σε ερεθίσματα που προκαλούσαν συμπτώματα OCD. Επιπλέον, σε δύο πρόσφατες μελέτες, διαπιστώθηκε μειωμένη ισχύ άλφα στις αριστερές κροταφο-παρεγκεφαλιδικές περιοχές (18) ως απόκριση αναστολής προπαλμού σε ασθενείς με BDD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, η οποία αποδίδεται σε μειωμένη κατανομή πόρων.

6.2 Στόχοι και υποθέσεις

Σε συνέχεια των ανωτέρω, η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση των νευρικών δεικτών της BDD με την ανάλυση των εγκεφαλικών ταλαντώσεων κατά τη διάρκεια της λήψης αποφάσεων σχετικά με τις κρίσεις οπτικών ψευδαισθήσεων. Αυτό εξετάστηκε παρουσιάζοντας σε ασθενείς με BDD και υγιείς μάρτυρες οπτικές ψευδαισθήσεις, ενώ παράλληλα καταγράφαμε το ΗΕΓ τους. Αφού πέρασε μια περίοδος καθυστέρησης, τους ζητήθηκε να κρίνουν την ψευδαίσθηση, δείχνοντας αν είχαν υποκύψει ή όχι στο ψευδαισθητικό φαινόμενο. Τους ζητήθηκε επίσης να αναφέρουν το βαθμό βεβαιότητας για την απάντησή τους. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια αξιολόγησης της συμπτωματολογίας BDD. Σε επίπεδο συμπεριφοράς, διερευνήσαμε κατά πόσον η BDD επηρέασε την απόδοση και την αυτοαναφερόμενη αυτοπεποίθηση, ενώ, από ηλεκτροφυσιολογική άποψη, αναλύσαμε την ταλαντωτική δραστηριότητα του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης αποφάσεων. Τέλος, εξετάσαμε τη σχέση μεταξύ του βαθμού συμπτωματολογίας BDD και των νευρωνικών υπογραφών που εντοπίστηκαν.

Με βάση τις προαναφερθείσες μελέτες σχετικά με τα γνωστικά ελλείμματα στη BDD (9), αναμέναμε ότι:

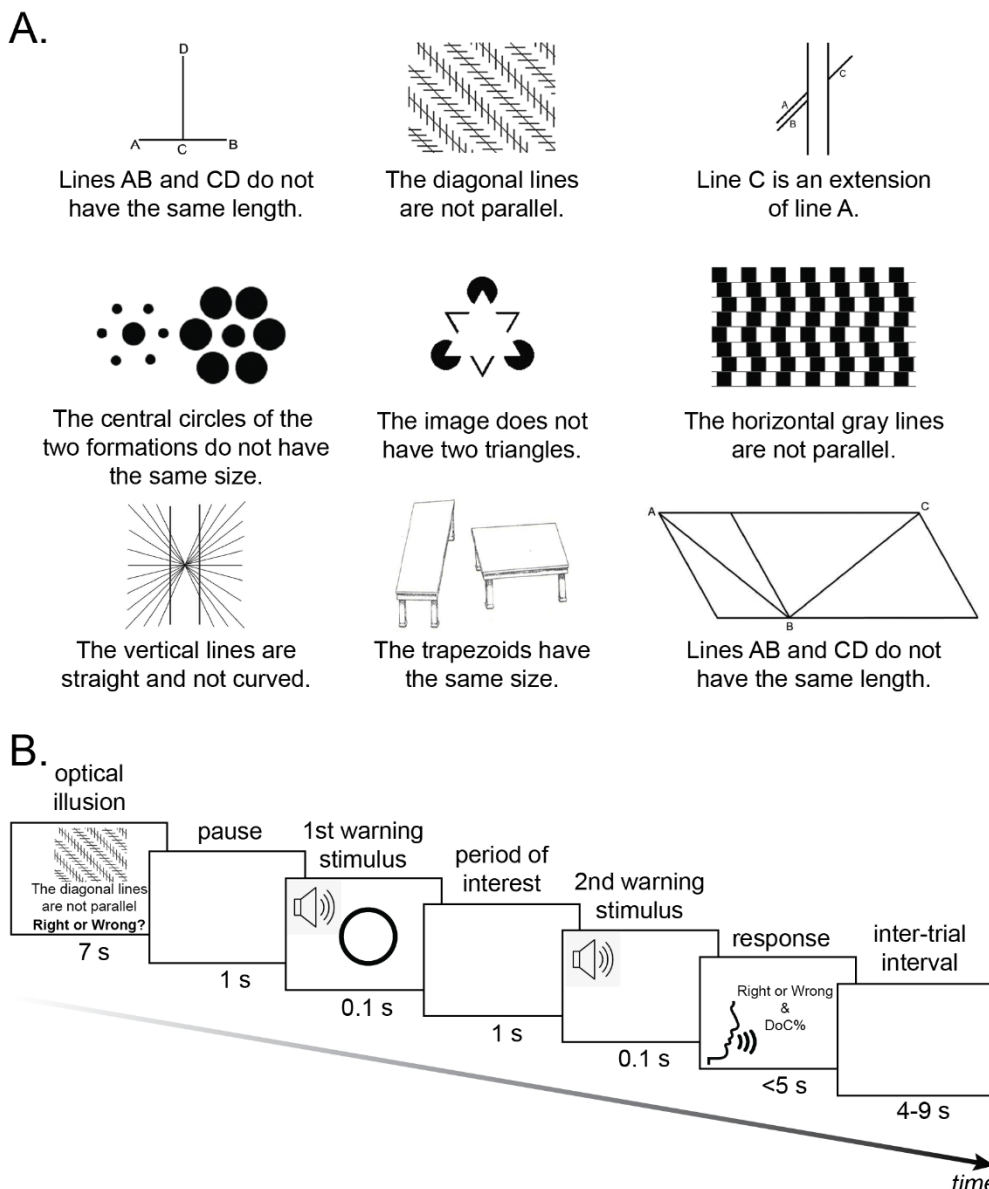
- i. οι ασθενείς με BDD δεν θα παρουσιάσουν μειωμένη απόδοση στον εντοπισμό των ψευδαισθητικών φαινομένων, καθώς τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν υπερβολική προσοχή και μη ολιστική επεξεργασία στους ασθενείς με BDD μόνο για την επεξεργασία του δικού τους προσώπου.
- ii. οι ασθενείς με BDD θα αναφέρουν μεγαλύτερη αβεβαιότητα σχετικά με τις απαντήσεις τους, σύμφωνα με τα αυξημένα συναισθήματα αμφιβολίας που χαρακτηρίζουν αυτή τη διαταραχή (23).
- iii. οι ασθενείς με BDD θα παρουσιάσουν μειωμένη ταλαντωτική δραστηριότητα άλφα κατά τη διάρκεια της λήψης αποφάσεων, η οποία ενδεχομένως αποδίδεται σε μειωμένη αναστολή των μη σχετικών με την εργασία σκέψεων.

6.3 Πειραματικό υλικό και μετρήσεις

Τριάντα έξι ενήλικες συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη (24). Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 18 ασθενείς με BDD (9 γυναίκες, μέση \pm SD ηλικία 36.7 ± 8.3 έτη; 9 άνδρες, μέση \pm SD ηλικία 27.1 ± 6.0 έτη). Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 18 υγιείς μάρτυρες (CTL), οι οποίοι αντιστοιχούσαν σε ηλικία και φύλο (10 γυναίκες, μέση \pm SD ηλικία 28.8 ± 4.9 έτη; 8 άνδρες, μέση \pm SD ηλικία 30.0 ± 5.7 έτη). Η απουσία σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την ηλικία επιβεβαιώθηκε με t -test ανεξάρτητων δειγμάτων ($t(34) = -1.081, p = 0.287$). Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε δύο ανεξάρτητες κλινικές συνεντεύξεις από δύο ψυχιάτρους. Η BDD διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-5. Η κλίμακα «Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale for BDD (YBOCS-BDD)» και το «ερωτηματολόγιο δυσμορφικών ανησυχιών (DCQ)» επιβεβαίωσαν τη διάγνωση. Όλοι οι

συμμετέχοντες δεν είχαν ιστορικό νευρολογικών ή ψυχιατρικών διαταραχών, είχαν φυσιολογική ή διορθωμένη όραση και καμία από τις γυναίκες δε βρισκόταν σε τρέχουσα εγκυμοσύνη.

Το σύνολο των οπτικών ερεθισμάτων περιελάμβανε 39 οπτικές ψευδαισθήσεις. Αυτές περιλάμβαναν δισδιάστατες εικόνες (28 ασπρόμαυρες, 11 έγχρωμες) 23 γνωστών οπτικών ψευδαισθήσεων καθώς και των παραλλαγών τους. Το μήκος των εικόνων κυμαινόταν από 8 έως 33 εκατοστά, ενώ το ύψος των εικόνων κυμαινόταν από 5.5 έως 14.5 εκατοστά. Κάθε ερέθισμα (δηλ. οπτική ψευδαίσθηση) συνοδευόταν από μια γραπτή δήλωση που αναφερόταν σε ένα χαρακτηριστικό της αντίστοιχης εικόνας. Κάθε μία από αυτές τις δηλώσεις απαιτούσε μια "σωστή" ή "λανθασμένη" απάντηση. Υπήρχαν 19 "σωστές" (π.χ., ψευδαίσθηση 3 στο Σχήμα 1Α: «Η γραμμή Γ είναι προέκταση της γραμμής Α.») και 20 "λανθασμένες" δηλώσεις (π.χ., ψευδαίσθηση 2 στο Σχήμα 1Α: «Οι διαγώνιες γραμμές δεν είναι παράλληλες.»).



Σχήμα 1. Α. Παραδείγματα των πειραματικών ερεθισμάτων. Οι ψευδαισθήσεις που απεικονίζονται είναι οι εξής: κάθετη-οριζόντια, Zöllner, Poggendorff, Ebbinghaus, τρίγωνο Kanizsa, τοίχος καφέ, Hering, τραπέζια Shepard και Sander. **Β.** Απεικόνιση της δομής της δοκιμής.

Οι συμμετέχοντες κάθονταν σε ένα ηλεκτρομαγνητικά θωρακισμένο κλουβί και τους ζητήθηκε να κοιτάζουν ευθεία και να κρατούν τα μάτια τους ανοιχτά καθ' όλη τη διάρκεια της

συνεδρίας. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν ότι θα τους παρουσιαστούν 39 οπτικές ψευδαισθήσεις μαζί με μια γραπτή δήλωση και θα τους ζητηθεί να απαντήσουν σε δύο ερωτήσεις: 1. Αν η δήλωση είναι σωστή ή λάθος, και 2. Ποιος είναι ο βαθμός εμπιστοσύνης για την απάντησή τους σε μια κλίμακα από το 0 (καθόλου σίγουρος/η) έως το 100 (απολύτως σίγουρος/η). Κάθε ερέθισμα οπτικής ψευδαίσθησης παρουσιάστηκε στην οθόνη για 7 δευτερόλεπτα (βλ. Σχήμα 1B για τη δομή της δοκιμής). Μια δήλωση που αναφερόταν στην ψευδαίσθηση παρουσιάστηκε κάτω από το ερέθισμα, ακολουθούμενη από την ερώτηση "Σωστό ή Λάθος;". Στη συνέχεια παρουσιάστηκε μια κενή οθόνη για 1 δευτερόλεπτο, ακολουθούμενη από έναν προειδοποιητικό τόνο ερεθίσματος 0.1 δευτερολέπτου (500 Hz, 65 dB). Στη συνέχεια, δόθηκε στους συμμετέχοντες μια περίοδος 1 δευτερολέπτου για τη λήψη αποφάσεων. Ένας δεύτερος προειδοποιητικός τόνος παρουσιάστηκε στη συνέχεια για 0.1 δευτερόλεπτα, προτρέποντας τους συμμετέχοντες να ανταποκριθούν. Οι προφορικές απαντήσεις των συμμετεχόντων καταγράφονταν από έναν πειραματιστή που καθόταν έξω από την αίθουσα δοκιμών. Υπήρχε ένα διάστημα μεταξύ των δοκιμών που κυμαινόταν από 4 έως 9 δευτερόλεπτα.

Οι καταγραφές ΗΕΓ ελήφθησαν από 30 ηλεκτρόδια Ag/AgCl τοποθετημένα σε ελαστική κάσκα σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα 10-20: Fp1, F3, P3, O1, F7, T3, T5, Afz, Fz, FCz, CP3, FC3, TP7, Fpz, FT7, Oz, FT8, Fp2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, T6, Cz, Pz, CPz, CP4, FC4. Η συχνότητα δειγματοληψίας ήταν 1000 Hz. Η σύνθετη αντίσταση των ηλεκτροδίων διατηρήθηκε σταθερά κάτω από 5kΩ. Η αναφορά κατά τη διάρκεια των μετρήσεων ήταν ο μέσος όρος του αριστερού και του δεξιού λοβού του αυτιού, ενώ το ηλεκτρόδιο γείωσης τοποθετήθηκε στο αριστερό μαστοειδές. Τα συνεχή δεδομένα φιλτράρονταν με ζωνοπερατό φίλτρο στα 0.5-40 Hz για να αφαιρεθούν οι μετατοπίσεις DC και να αγνοηθεί ο θόρυβος της γραμμής. Χρησιμοποιώντας το EEGLAB (25), εντοπίστηκαν τα κανάλια που παρουσίαζαν συνεχώς ανώμαλη δραστηριότητα, ενώ στη συνέχεια αντικαταστάθηκαν τα δεδομένα τους χρησιμοποιώντας σφαιρική παρεμβολή με βάση τα γειτονικά στα αποκλειόμενα ηλεκτρόδια. Στη συνέχεια, η δραστηριότητα κάθε καναλιού αναφέρθηκε εκ νέου στον κοινό μέσο όρο όλων των καναλιών. Οι κάθετες και οριζόντιες κινήσεις των ματιών διορθώθηκαν χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συνιστωσών (ICA). Το εργαλείο SASICA (26) χρησιμοποιήθηκε για να καθοδηγήσει την επιλογή των θορυβωδών συνιστωσών, μαζί με ταυτόχρονη οπτική επιθεώρησή τους. Σε αμφιλεγόμενες περιπτώσεις, συμβουλευτήκαμε επίσης τις προτάσεις του εργαλείου MARA (27) που συστήνει αυτόματα τις προς απόρριψη συνιστώσες. Τέλος, τα συνεχή δεδομένα τμηματοποιήθηκαν σε εποχές των -0,3 έως 1 δευτερολέπτου, με τη χρονική στιγμή 0 να αντιστοιχεί στην έναρξη του πρώτου προειδοποιητικού τόνου.

6.4 Ψυχομετρικοί δείκτες

Τα ερωτηματολόγια Y-BOCS και DCQ χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της συμπτωματολογίας BDD και των μετρήσεων EEG.

- *Κλίμακα Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) για BDD:* Αυτό το ψυχομετρικό ερωτηματολόγιο αξιολογεί τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων BDD. Χρησιμοποιήσαμε μια έκδοση 12 ερωτήσεων που μεταφράστηκε, προσαρμόστηκε και επικυρώθηκε στα ελληνικά (28). Τα στοιχεία 1-5 αξιολογούν την εμμονική ενασχόληση με το αντιλαμβανόμενο ελάττωμα της εμφάνισης, ενώ τα στοιχεία 6-10 αξιολογούν τις ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Το στοιχείο 11 μετρά το βαθμό διορατικότητας και το στοιχείο 12 την αποφυγή. Αξιολογείται σε κλίμακα Likert από 0 (καθόλου) έως 4 (κάθε μέρα). Οι βαθμολογίες για όλα τα στοιχεία αθροίζονται για τη δημιουργία της συνολικής βαθμολογίας.
- *Ερωτηματολόγιο δυσμορφικής ανησυχίας (DCQ):* Αυτό το ερωτηματολόγιο είναι ένα μέτρο αυτοαναφοράς 7 ερωτήσεων που αξιολογεί τα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα

της υπερβολικής σωματικής ανησυχίας χωρίς να επιδιώκει να θέσει "διάγνωση" της BDD (29). Οι ερωτηθέντες αξιολογούν την ανησυχία τους για τη φυσική τους εμφάνιση σε μια τετραβάθμια κλίμακα, που κυμαίνεται από 0 (καθόλου) έως 3 (πολύ περισσότερο από τους περισσότερους ανθρώπους).

Χρησιμοποιήθηκαν δοκιμές t ανεξάρτητων δειγμάτων για να επιβεβαιωθούν οι διαφορές στα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ ελέγχου και BDD (DCQ: $t(34) = -10,9, p < 0,001$; Y-BOCS: $t(34) = -13,8, p < 0,001$). Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τα ψυχομετρικά στοιχεία των ομάδων CTL έναντι BDD, αντίστοιχα, είναι $5,9 \pm 0,8$ έναντι $18,9 \pm 0,8$ (στο DCQ) και $3,7 \pm 0,6$ έναντι $29,8 \pm 1,7$ (στο Y-BOCS).

6.5 Εγκεφαλικές Χρονοσυχνοτικές Διαφοροποιήσεις

Σε αυτή την ενότητα, διερευνήσαμε τις διαφορές των ασθενών με BDD στην εργασιακή απόδοση και στην αυτοαναφερόμενη εμπιστοσύνη και αναλύσαμε τις εγκεφαλικές ταλαντώσεις κατά τη διάρκεια της λήψης αποφάσεων χρησιμοποιώντας μη παραμετρικά στατιστικά τεστ. Από πλευράς συμπεριφορικών δεδομένων, η ομάδα BDD παρουσίασε μειωμένη αυτοπεποίθηση όταν απαντούσε λανθασμένα, γεγονός που ενδεχομένως αποδίδεται σε υψηλότερα επίπεδα αμφιβολιών. Στα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα, η ομάδα BDD παρουσίασε σημαντικά μειωμένη ισχύ άλφα στις μετωπιαίες-κεντρικές και βρεγματικές περιοχές του τριχωτού της κεφαλής, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη κατανομή της προσοχής. Είναι ενδιαφέρον ότι όσο χαμηλότερη ήταν η ισχύς άλφα στις εντοπισμένες χωροχρονικές περιοχές, τόσο υψηλότερη ήταν η εντονότητα των συμπτωμάτων BDD, όπως εκτιμήθηκε από ψυχομετρικά τεστ για την BDD. Τα αποτελέσματα απέδειξαν ότι η ισχύς άλφα κατά τη διάρκεια της ψευδαισθητικής επεξεργασίας μπορεί να χρησιμεύσει ως ποσοτικός δείκτης ΗΕΓ της BDD, που ενδεχομένως σχετίζεται με μειωμένη αναστολή των μη σχετικών με την εργασία περιοχών.

6.5.1 Ανάλυση δεδομένων

Η μη παραμετρική στατιστική χρησιμοποιήθηκε μόνο για τη σύγκριση των χωροχρονικών (ανά κανάλι και χρόνο) αποκρίσεων του ΗΕΓ, καθώς ήταν έντονη η ανάγκη διόρθωσης για πολλαπλές συγκρίσεις. Αντίθετα, οι συγκρίσεις των συμπεριφορικών δεδομένων μεταξύ των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκαν μέσω παραμετρικών στατιστικών.

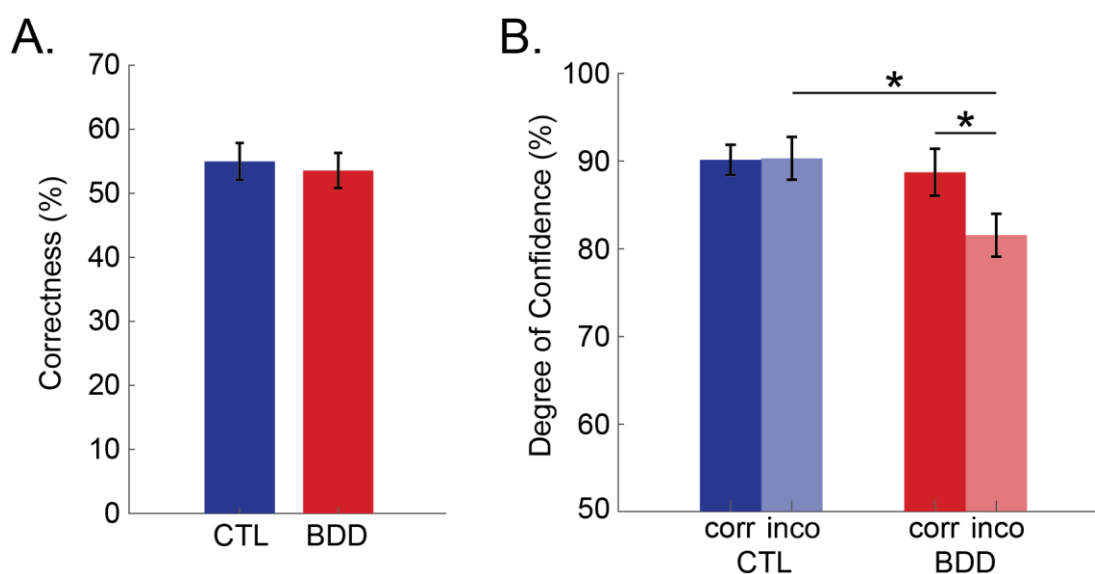
Συμπεριφορικά Δεδομένα: Τα παρακάτω συμπεριφορικά δεδομένα εξήχθησαν για την αξιολόγηση της απόδοσης των συμμετεχόντων στην πειραματική εργασία:

- i. **Ορθότητα Απαντήσεων (Correctness):** Πρώτον, αξιολογήθηκε η ικανότητα των συμμετεχόντων να απαντούν σωστά στις ερωτήσεις των εικόνων, αξιολογώντας τις απαντήσεις τους στην πρώτη ερώτηση (*Σωστό ή Λάθος*;). Συγκεκριμένα, μια απάντηση θεωρούταν σωστή αν το υποκείμενο δεν υπέκυπτε στο ψευδαισθητικό αποτέλεσμα, ενώ θεωρούταν λανθασμένη στην αντίθετη περίπτωση. Για κάθε συμμετέχοντα, η ορθότητα υπολογίστηκε ως ο αριθμός των σωστών απαντήσεών του, διαιρεμένος με το συνολικό αριθμό δοκιμών (39). Για να διερευνηθεί κατά πόσον η συμπτωματολογία BDD επηρέασε την αντίληψη των ψευδαισθήσεων, πραγματοποιήθηκε έναν έλεγχο t -test ανεξάρτητων δειγμάτων μεταξύ του ποσοστού σωστής ηλικίας της ομάδας CTL έναντι της ομάδας BDD.
- ii. **Βαθμός εμπιστοσύνης (Degree of Confidence, DoC):** Για να εξεταστεί κατά πόσον η ορθότητα επηρέασε το επίπεδο εμπιστοσύνης στις δύο ομάδες, εκτελέστηκε μια μικτή ANOVA 2 (*Ορθότητα*: Σωστή ή Λάθος) \times 2 (*Ομάδα*: CTL ή BDD) με εξαρτημένη μεταβλητή

τον βαθμό DoC τους, λαμβάνοντας τον μέσο όρο για τις αντίστοιχες δοκιμές (σωστές έναντι λανθασμένων απαντήσεων).

Οι έλεγχοι ανεξάρτητων δειγμάτων t-test δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στην *Ορθότητα Απαντήσεων* μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0.72$). Συγκεκριμένα, το μέσο ποσοστό των σωστών απαντήσεων για την ομάδα CTL ήταν $55.0\pm 12.2\%$, ενώ για την ομάδα BDD η ορθότητα ήταν $53.6\pm 11.6\%$, όπως παρουσιάζει το Σχήμα 2A.

Μια μικτή ανάλυση ANOVA 2 (*ορθότητα*: σωστή έναντι λανθασμένη) \times 2 (*ομάδα*: CTL έναντι BDD) αποκάλυψε ότι οι συμμετέχοντες ήταν πιο σίγουροι για τις απαντήσεις τους όταν απάντησαν σωστά ($M = 89.437, SE = 1.587$) σε σύγκριση με όταν απάντησαν λανθασμένα ($M = 85.934, SE = 1.726$) (κύρια επίδραση της ορθότητας ($F(1,34) = 5.501, p = 0.025, \eta_p^2 = 0.139$). Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης σημαντική αλληλεπίδραση ορθότητας \times ομάδας ($F(1,34) = 6.026, p = 0.019, \eta_p^2 = 0.151$). Για να διερευνηθεί περαιτέρω η αλληλεπίδραση, πραγματοποιήθηκαν *post-hoc* αντιθέσεις. Αξιοσημείωτα, η ομάδα BDD παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερο DoC όταν απάντησε λανθασμένα σε σύγκριση με όταν απάντησε σωστά ($t(17) = 2,727, p = 0.014$), ενώ η ομάδα CTL δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά στο DoC μεταξύ των συνθηκών ($p = 0.91$). Τέλος, η ομάδα BDD παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερο DoC από την ομάδα CTL για τις λανθασμένες απαντήσεις ($t(34) = 2.537, p = 0.016$), ωστόσο, αυτό δεν συνέβη για τις σωστές απαντήσεις ($p = 0.657$), όπως φαίνεται στο Σχήμα 2B.



Σχήμα 2. Συμπεριφορική απόδοση στις απαντήσεις σχετικά με τις οπτικές ψευδαισθήσεις. **(A)** Ποσοστό σωστών απαντήσεων (δηλ. αναγνώριση του ψευδαισθητικού φαινομένου) ξεχωριστά για την ομάδα ελέγχου (CTL-μπλε) και την ομάδα δυσμορφοφοβικών ατόμων (BDD-κόκκινο). **(B)** Βαθμός εμπιστοσύνης ξεχωριστά για τις ομάδες CTL και BDD όταν απαντούν σωστά (αδιαφανές) και όταν απαντούν λανθασμένα (διαφανές). Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν ± 1 SEM, ενώ το σύμβολο * αντιστοιχεί σε $p < 0.05$.

Ηλεκτροεγκεφαλικά Δεδομένα: Για την εξαγωγή των χρονοσυχνοτικών αναπαραστάσεων, καθώς και την στατιστική σύγκριση αυτών μεταξύ των ομάδων, εκτελέστηκαν διαδοχικά τα παρακάτω βήματα:

- i. *Χρονοσυχνοτική Αναπαράσταση* (Time-Frequency Representation, *TFR*): Για να αναλυθεί η ταλαντωτική εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της περιόδου ενδιαφέροντος (διάστημα λήψης αποφάσεων), πραγματοποιήθηκε μια χρονοσυχνοτική ανάλυση από -0.3

έως 0.8 sec, με τη στιγμή 0 να αντιστοιχεί στην έναρξη του πρώτου προειδοποιητικού τόνου. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε η συνέλιξη μεταξύ των προεπεξεργασμένων συνεχών χρονοσειρών κάθε καναλιού (ενωμένες οι τιμές όλων των δοκιμών) και σύνθετων κυματομορφών Morlet (wavelets), χρησιμοποιώντας 50 γραμμικά διαχωρισμένες συχνότητες (από 1 έως 40 Hz) και μεταβλητό αριθμό κύκλων κυματομορφών (από 3 έως 12 κύκλοι). Η συνέλιξη πραγματοποιήθηκε μέσω πολλαπλασιασμού μεταξύ των φασμάτων του κυματικού πυρήνα (Morlet kernel) και των δοκιμών EEG. Τα τελικά φάσματα ισχύος χρόνου-συχνότητας κάθε καναλιού υπολογίστηκαν ως το μέσο φάσμα ισχύος χρόνου-συχνότητας μεταξύ όλων των δοκιμών, με σκοπό να ληφθεί μια τελική αναπαράσταση χρόνου-συχνότητας (TFR) με αυξημένο λόγο σήματος προς θόρυβο. Τα TFRs ενός υποκειμένου (τιμές ισχύος, P) κανονικοποιήθηκαν σε dB (P_{dB}) με βάση την περίοδο προ ερεθίσματος από -0.3 έως -0.1 sec, εφαρμόζοντας τον ακόλουθο τύπο (για κάθε σημείο χρόνου-συχνότητας (t, f)):

$$P_{dB}(t, f) = 10 \cdot \log_{10} \frac{P(t, f)}{\frac{1}{200} \sum_{i \in [-0.3, -0.1]} P(i, f)}$$

Στη συνέχεια, υπολογίστηκε η ισχύς κάθε ζώνης συχνοτήτων με τον μέσο όρο των τιμών ισχύος εντός των ζωνών δέλτα (1-4 Hz), θήτα (4-8 Hz), άλφα (8-12.5 Hz), βήτα (12.5-30 Hz) και γάμμα (30-40 Hz). Τέλος, υπολογίστηκαν για κάθε συμμετέχοντα οι χρονοσειρές ισχύος (τιμές ισχύος σε σχέση με τη βασική γραμμή πριν από το ερέθισμα), ξεχωριστά για κάθε ηλεκτρόδιο και συχνοτική ζώνη.

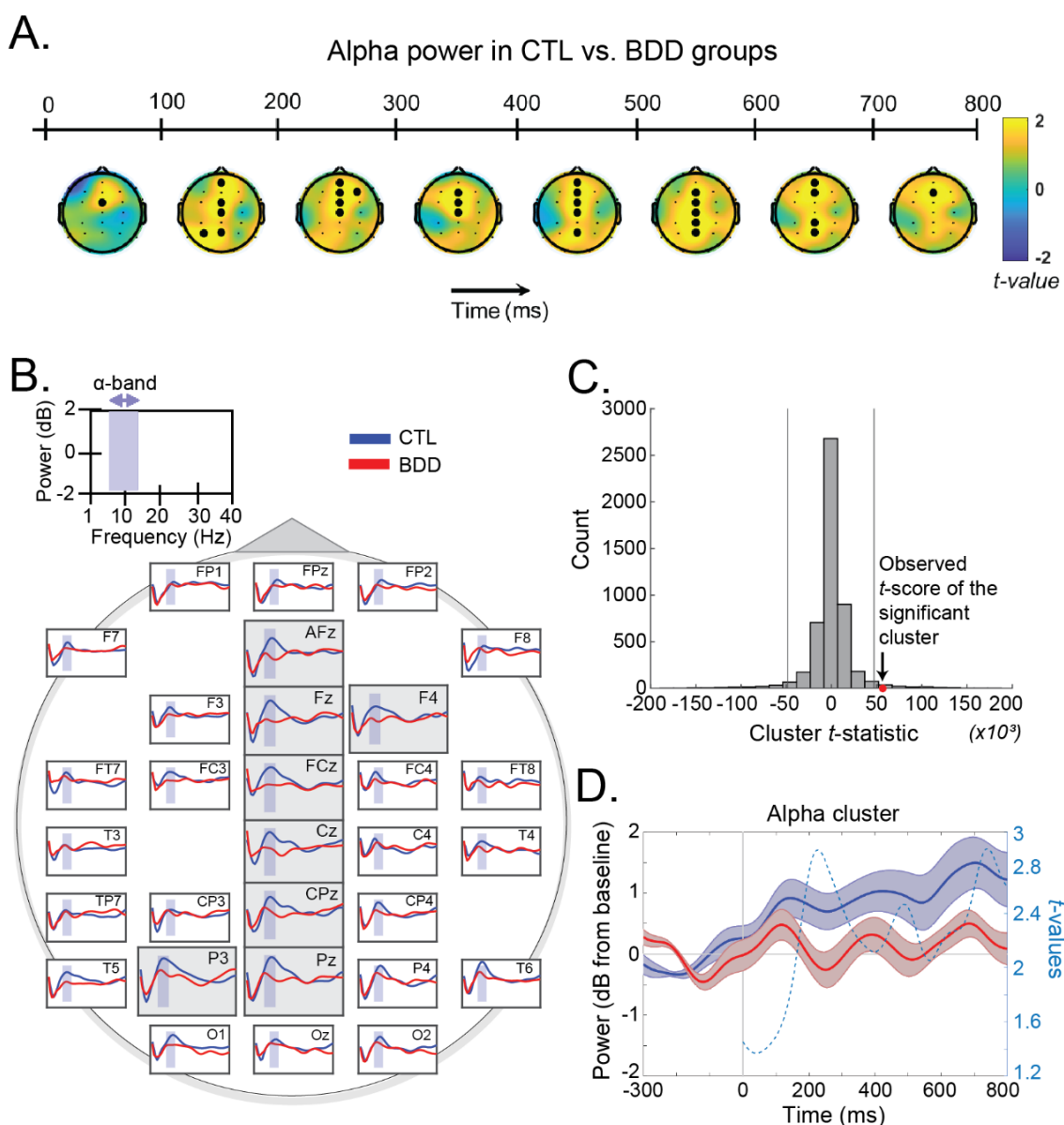
- ii. *Μη παραμετρικός στατιστικός έλεγχος με αντιμεταθέσεις ομάδων* (Cluster Permutation Testing, CPT): Χρησιμοποιήθηκε μια μη παραμετρική διαδικασία με βάση αντιμεταθέσεις ομάδων για να συγκριθεί η ταλαντωτική ισχύς άλφα κατά τη διάρκεια της περιόδου ενδιαφέροντος μεταξύ των ομάδων CTL και BDD. Όλα τα χρονικά σημεία εξετάστηκαν από 0 έως 0.8 δευτερόλεπτα εντός της περιόδου ενδιαφέροντος. Πρώτον, υπολογίστηκαν όλες οι πιθανές μη διορθωμένες τιμές t (που προέκυψαν από t -tests ανεξάρτητων δειγμάτων) για κάθε ηλεκτρόδιο και χρονικό σημείο. Εν συνεχεία, απορρίφθηκαν τα χωροχρονικά σημεία στα οποία οι απόλυτες τιμές t ήταν μικρότερες από 2 (αντιστοιχεί σε μη στατιστική σημαντικότητα ακόμη και των μη διορθωμένων συγκρίσεων). Στη συνέχεια, σχηματίστηκαν ομάδες (clusters) από χωροχρονικά γειτονικές βαθμολογίες t . Η διαδικασία ομαδοποίησης για κάθε ζεύγος των υπόλοιπων βαθμολογιών t βασίστηκε σε τρία κριτήρια, ανάλογα με το αν οι τιμές t με ίδιο πρόσημο γειτνιάζουν χωρικά και χρονικά. Συγκεκριμένα, κάθε ζεύγος (i, j) τιμών t ανήκει στην ίδια συστάδα/ομάδα αν και μόνο αν:

- i και j ανήκουν σε γειτονικά ηλεκτρόδια,
- i και j ανήκουν σε διαδοχικά χρονικά σημεία,
- i και j έχουν το ίδιο πρόσημο.

Στη συνέχεια, οι εμπειρικές καμπύλες κατανομής των διαφορών των ομάδων εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας 5000 τυχαίες μεταθέσεις με ανακατανομή των ετικετών των υποκειμένων (CTL και BDD ετικέτες). Σε κάθε τυχαία αντιμετάθεση, υπολογίσαμε το άθροισμα των τιμών t σε κάθε συστάδα. Στη συνέχεια, η μέγιστη (απόλυτη τιμή) βαθμολογία συστάδας θεωρήθηκε ως η t -βαθμολογία συστάδας (cluster t -statistic). Όλες οι τυχαιοποιήσεις διεξήχθησαν για την απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης (H_0 : «Οι μέσοι όροι μεταξύ των ομάδων είναι ίσοι») και έλεγχο του ποσοστού ψευδούς συναγερμού (false alarm rate) στη τιμή $p=0.05$ (με δύο ουρές, two-tailed). Τέλος, προσδιορίστηκαν οι συστάδες βαθμολογιών t που σχηματίστηκαν από τις πραγματικές ετικέτες και, για αυτές που είχαν t -βαθμολογία συστάδας μεγαλύτερη από τις κρίσιμες τιμές t (προέκυψαν από την ανάλυση μεταθέσεων), εντοπίστηκαν οι χωροχρονικές συχνοτικές διαφορές των ομάδων. Ως ανάλυση ελέγχου, η ίδια στατιστική διαδικασία διεξήχθη και για τις άλλες ζώνες (δέλτα, θήτα, βήτα και γάμμα).

6.5.2 Χρονοσυχνοτικές Διαφορές και Συμπεριφορικές Συσχετίσεις

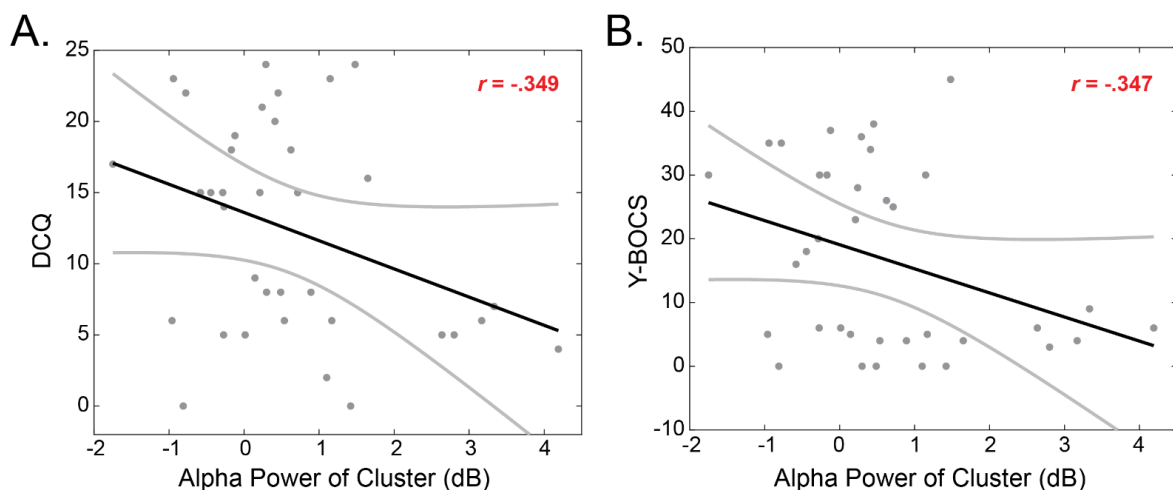
Η διαδικασία αντιμετάθεσης συστάδων αποκάλυψε μια σημαντική χωροχρονική συστάδα στη ζώνη άλφα, η οποία έδειξε μεγαλύτερη ισχύ στην ομάδα CTL από την ομάδα BDD ($t = 56.8 \times 10^3$) (βλ. Σχήμα 3Γ). Συγκεκριμένα, τα ηλεκτρόδια AFz, Fz, F4, FCz, Cz, CPz, Pz και P3 παρουσίασαν υψηλότερη ισχύ άλφα στα άτομα CTL σε σύγκριση με τα άτομα BDD, όπως στο Σχήμα 3B. Οι τοπογραφικοί χάρτες των τιμών t στη ζώνη άλφα και σε διαδοχικά χρονικά παράθυρα των 100 ms παρουσιάζονται στο Σχήμα 3Α. Η ανάλυση ελέγχου δεν αποκάλυψε σημαντικές συστάδες στις ζώνες δέλτα, θήτα, βήτα και γάμμα.



Σχήμα 3. (Α) Τοπογραφικοί χάρτες των τιμών t μεταξύ της ομάδας ελέγχου (CTL) και της ομάδας ασθενών (BDD) στη ζώνη συχνοτήτων άλφα από 1-800 ms (σε βήματα των 100 ms). Η σημαντική συστάδα αποτελείται από τα ηλεκτρόδια AFz, FCz, F3, Fz, FCz, Cz, CPz, Pz και P3. Σε κάθε χρονικό παράθυρο, τα ηλεκτρόδια που είναι σημαντικά για τουλάχιστον το 70% του χρόνου επισημαίνονται μεγεθυμένα. **(Β)** Τοπογραφική φασματική αναπαράσταση του μεγάλου μέσου όρου για κάθε ομάδα (μπλε: CTL, κόκκινο: BDD). Η περιοχή με μωβ σκίαση αντιστοιχεί στη ζώνη συχνοτήτων άλφα (8-12.5 Hz). **(Γ)** Κατανομή διαφορών (CTL έναντι BDD) για τον στατιστικό δείκτη t_{max} της συστάδας στη ζώνη άλφα. Ο κόκκινος δείκτης αντιστοιχεί στο t -statistic της σημαντικής

χωροχρονικής συστάδας. **(D)** Κυματομορφές μεγάλου μέσου όρου της δραστηριότητας άλφα για τις ομάδες CTL (μπλε) και BDD (κόκκινο) στην περιοχή της σημαντική συστάδας (μέσος όρος στα ηλεκτρόδια της συστάδας). Οι σκιασμένες περιοχές αντιστοιχούν σε ± 1 SEM. Η διακεκομμένη γραμμή δείχνει τη χρονική πορεία των τιμών t (δεξιός άξονας y).

Επιπρόσθετα, εξετάσαμε τις πιθανές σχέσεις μεταξύ των συστάδων ΗΕΓ που εντοπίστηκαν από τη μη παραμετρική διαδικασία αντιμετάθεσης συστάδων και της συμπτωματολογίας BDD. Για το σκοπό αυτό, υπολογίσαμε τους συντελεστές συσχέτισης Pearson μεταξύ της αναγνωρισμένης συστάδας και των ψυχομετρικών δεικτών BDD, όπως εκτιμήθηκαν από τις αξιολογήσεις DCQ και Y-BOCS, ξεχωριστά. Πρώτον, υπολογίστηκε η ισχύς άλφα της σημαντικής συστάδας (μέσος όρος στα ηλεκτρόδια της συστάδας) για κάθε συμμετέχοντα και για πιθανή συσχέτιση με ψυχομετρικές αξιολογήσεις. Η συσχέτιση αξιολογήθηκε μέσω των συντελεστών του Pearson (Pearson's product-moment coefficients). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συστάδα άλφα συσχετίστηκε θετικά τόσο με τους δείκτες Y-BOCS ($r = -0.347, p = 0.038$) όσο και με τις βαθμολογίες DCQ ($r = -0.349, p = 0.037$). Το Σχήμα 4 παρουσιάζει τις ευθείες συσχέτισης μεταξύ των EEG και των ψυχομετρικών δεικτών. Τέλος, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές γραμμικές σχέσεις μεταξύ της ισχύος άλφα και των συμπεριφορικών αποκρίσεων (ορθότητα και βαθμός βεβαιότητας).



Σχήμα 4. Συσχέτιση (συντελεστές Pearson) μεταξύ της ισχύος άλφα του μετωποκεντρικού/παρεγκεφαλικού συμπλέγματος ηλεκτροδίων και των ερωτηματολογίων BDD. **(A)** Συσχέτιση μεταξύ της ισχύος άλφα και του ερωτηματολογίου DCQ. **(B)** Συσχέτιση μεταξύ της ισχύος άλφα και του ερωτηματολογίου Y-BOCS. Οι γκριζες γραμμές απεικονίζουν το διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

6.6 Εγκεφαλικά Δίκτυα κατά την Οπτική Ψευδαίσθηση

Σε αυτό το υπο-κεφάλαιο μελετώνται τα μοτίβα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου στη σωματική δυσμορφοφοβική διαταραχή κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις οπτικές ψευδαισθήσεις. Η διαταραχή BDD, όπως έχει ήδη αναφερθεί, χαρακτηρίζεται από υπερβολική ενασχόληση με αντιληπτά ελαττώματα στη φυσική εμφάνιση και σχετίζεται με ψυχαναγκαστικό έλεγχο. Από την άλλη, οι οπτικές ψευδαισθήσεις είναι απατηλές ή παραμορφωμένες υποκειμενικές αντιλήψεις οπτικών ερεθισμάτων, οι οποίες προκαλούνται από συγκεκριμένες οπτικές ενδείξεις ή πλαίσια. Ενώ προηγούμενες έρευνες έχουν διερευνήσει την οπτική επεξεργασία στην BDD, οι διαδικασίες λήψης αποφάσεων που εμπλέκονται στην επεξεργασία οπτικής ψευδαίσθησης παραμένουν άγνωστες. Το παρόν κεφάλαιο εξετάζει αυτό το

βιβλιογραφικό κενό, διερευνώντας τα πρότυπα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου των ασθενών με BDD κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις οπτικές ψευδαισθήσεις. Τριάντα έξι ενήλικες, εκ των οποίων 18 BDD (9 γυναίκες) και 18 υγιείς μάρτυρες (10 γυναίκες), είδαν 39 οπτικές ψευδαισθήσεις ενώ καταγράφηκε το ηλεκτροεγκεφαλογράφημά τους. Για κάθε εικόνα, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να δηλώσουν 1) αν αντιλαμβάνονταν τα απατηλά χαρακτηριστικά των εικόνων και 2) τον βαθμό εμπιστοσύνης της απάντησής τους. Τα αποτελέσματά μας δεν αποκάλυψαν διαφορές σε επίπεδο ομάδας όσον αφορά την ευαισθησία στις οπτικές ψευδαισθήσεις, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι οι διαφορές υψηλότερης τάξης, σε αντίθεση με τα προβλήματα όρασης χαμηλότερου επιπέδου, μπορούν να εξηγήσουν τις διαφορές οπτικής επεξεργασίας που έχουν αναφερθεί προηγουμένως στη BDD. Ωστόσο, η ομάδα BDD είχε χαμηλότερους βαθμούς εμπιστοσύνης όταν ανέφερε απατηλές αντιλήψεις, αντανakλώντας αυξημένα συναισθήματα αμφιβολίας. Σε νευρωνικό επίπεδο, τα άτομα με BDD έδειξαν μεγαλύτερη συνδεσιμότητα στη συχνотική ζώνη θήτα κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις οπτικές ψευδαισθήσεις, πιθανώς αντανakλώντας μικρότερη ανοχή στην αβεβαιότητα και, συνεπώς, αυξημένη παρακολούθηση της απόδοσής τους. Τέλος, οι συμμετέχοντες ελέγχου έδειξαν αυξημένη κατευθυνόμενη συνδεσιμότητα από-αριστερά-προς-τα-δεξιά και εμπρός-προς-πίσω στη ζώνη άλφα, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει πιο αποτελεσματική διαμόρφωση από-πάνω-προς-τα-κάτω (top-down modulation) των αισθητηριακών περιοχών στους συμμετέχοντες ελέγχου σε σύγκριση με άτομα με BDD. Συνολικά, τα ευρήματά μας είναι συνεπή με την ιδέα ότι οι διαταραχές υψηλότερης τάξης στην BDD σχετίζονται με αυξημένη παρακολούθηση της απόδοσης κατά τη λήψη αποφάσεων, η οποία μπορεί να σχετίζεται με συνεχή νοητικό επανέλεγχο των απαντήσεων.

6.6.1 Βιβλιογραφική επισκόπηση

Η διαταραχή BDD είναι μια ψυχιατρική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από δυσφορία και υπερβολική ενασχόληση με αντιληπτά ελαττώματα στη φυσική εμφάνιση, τα οποία είναι ανύπαρκα ή ελαφρώς παρατηρήσιμα από τους άλλους (2). Αυτές οι ανησυχίες συνήθως επικεντρώνονται στα χαρακτηριστικά του προσώπου ή σε μέρη του σώματος (π. χ. μύτη, οδοντοστοιχία, άκρα). Είναι σημαντικό ότι τα συμπτώματα BDD περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες σκέψεις και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές, λόγω της ενασχόλησης με τις αντίστοιχες ανησυχίες. Αυτή η συνεχής ενασχόληση συνδέεται με πολλές χρονοβόρες τελετουργίες, όπως το μάζεμα του δέρματος, το βλέμμα στον καθρέφτη, την υπερβολική περιποίηση και τον συνεχή έλεγχο (1). Επιπλέον, οι ασθενείς με BDD συχνά συγκρίνουν την εμφάνιση των χαρακτηριστικών των άλλων με τα δικά τους. Λόγω της τελετουργικής φύσης αυτών των συμπτωμάτων, η BDD ταξινομήθηκε πρόσφατα στις ιδεοψυχαναγκαστικές και σχετικές διαταραχές στο DSM-5, παράλληλα με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD) (2). Ο υπερβολικός έλεγχος του αντιληπτού ελαττώματος σε καθρέφτες ή άλλες ανακλαστικές επιφάνειες στην BDD μπορεί επομένως να σχετίζεται με γνωστική δυσλειτουργία στους μηχανισμούς αναστολής ανεπιθύμητων παρορμήσεων, όπως στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (19).

Όπως συμβαίνει στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν διαφορετικά μοτίβα προσοχής σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες κατά την επεξεργασία οπτικών ερεθισμάτων, ειδικά προσώπων (30). Για παράδειγμα, οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν μειωμένη επίδραση αναστροφής σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, γεγονός που έχει αποδοθεί σε μεγαλύτερη εστίαση στη λεπτομέρεια και μειωμένη ολιστική επεξεργασία (9). Το φαινόμενο αντιστροφής προσώπου, δηλαδή η μείωση της απόδοσης για την επεξεργασία ανεστραμμένων έναντι όρθιων προσώπων, είναι ένα εξέχον μέτρο ολιστικής επεξεργασίας (31). Η μελέτη (10) βρήκε επίσης αυξημένη ευαισθησία στις αλλαγές των χαρακτηριστικών του προσώπου σε

ασθενείς με BDD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, υποδεικνύοντας αυξημένη λεπτομερή οπτική επεξεργασία στην BDD. Επιπλέον, όταν παρουσιάστηκαν εικόνες των δικών τους προσώπων, τόσο οι ασθενείς με BDD όσο και με OCD, αλλά όχι οι υγιείς μάρτυρες, αντιλήφθηκαν στρεβλώσεις που δεν υπήρχαν στην πραγματικότητα (11). Σε μια άλλη μελέτη (12) διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με BDD είχαν δυσκολία στην ερμηνεία των εκφράσεων του προσώπου, καθώς συχνά ταξινομούσαν λανθασμένα τα πρόσωπα ως θυμωμένα όταν αυτό δεν συνέβαινε. Μετά τα προαναφερθέντα ευρήματα, το παρόν κεφάλαιο εξέτασε εάν οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν διαφορετική ευαισθησία στις οπτικές ψευδαισθήσεις σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, καθώς επίσης διερεύνησε τα μοτίβα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου τους κατά τη λήψη αποφάσεων, προκειμένου να διαλευκάνει το πώς η γνωστική επεξεργασία στο BDD διαφέρει από τα υγιή άτομα.

Οι οπτικές ψευδαισθήσεις αναφέρονται σε αντιλήψεις που διαφέρουν ως προς ορισμένες απόψεις (π.χ. μήκος, μέγεθος, σχήμα ή κατεύθυνση στοιχείων) από το φυσικό ερέθισμα. Κατ' ουσίαν, είναι υποκειμενικές παραμορφώσεις των οπτικών χαρακτηριστικών που προκαλούνται από το πλαίσιο (3,5) και οδηγούν σε διφορούμενες αντιλήψεις (5). Σε πολλές περιπτώσεις, οι ψευδαισθήσεις βιώνονται αντιληπτικά, παρόλο που το άτομο έχει επίγνωση των απατηλών χαρακτηριστικών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αντιληπτική και η εννοιολογική γνώση είναι αξιοσημείωτα διακριτές (6). Είναι σημαντικό ότι οι ψευδαισθήσεις αντικατοπτρίζουν τους περιορισμούς του οπτικού μας συστήματος, το οποίο υποστηρίζει την αποτελεσματική οπτική επεξεργασία του εξωτερικού μας περιβάλλοντος (βλ. (7) για μια ανασκόπηση). Για παράδειγμα, αυτοί οι περιορισμοί μας επιτρέπουν να αντιλαμβανόμαστε τον κόσμο ως σταθερό, παρόλο που κινούμε συνεχώς το κεφάλι, τα μάτια και το σώμα μας. Επομένως, οι ψευδαισθήσεις παρέχουν ένα ισχυρό εργαλείο για τη μελέτη όχι μόνο της νευροβιολογίας της όρασης, αλλά και άλλων γνωστικών διαδικασιών που σχετίζονται με υποκειμενικές εμπειρίες του κόσμου (7,32). Δεδομένης της υποκειμενικότητας των αντιληπτών παραμορφώσεων που παράγονται από τις οπτικές ψευδαισθήσεις και τις οπτικές ανωμαλίες των ασθενών με BDD, στο παρόν κεφάλαιο εξετάζεται το αν οι απατηλές αντιλήψεις, οι οποίες δεν αφορούν το ίδιο το άτομο (π.χ. επεξεργασία προσώπου), διαφέρουν μεταξύ της BDD και των ατόμων ελέγχου.

Προηγούμενες νευροεπιστημονικές μελέτες έχουν δείξει διαφοροποιημένα δομικά και λειτουργικά μοτίβα του εγκεφάλου στην BDD σε σύγκριση με υγιή άτομα (33). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν ανωμαλίες στην ενεργοποίηση του εγκεφάλου κατά την επεξεργασία του προσώπου τους, και, αναλυτικότερα, υποενεργοποίηση του ινιακού φλοιού που ενδεχομένως σχετίζεται με τη διαφοροποιημένη επεξεργασία των χαρακτηριστικών του προσώπου, καθώς και μετωπιαία υπερενεργοποίηση που ενδεχομένως σχετίζεται με ιδεοψυχαναγκαστικές σκέψεις και καταναγκαστικές συμπεριφορές (34). Συνολικά, οι ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή παρουσιάζουν μια γενικευμένη αποδιοργάνωση μεταξύ των νευρικών οδών, καθώς και ειδικές ανωμαλίες στη μετωπιαία οδό (35). Εκτός από την οπτική επεξεργασία, προηγούμενες έρευνες έχουν καταδείξει γνωστικές διαταραχές στους ασθενείς με BDD στη μνήμη και την προσοχή (8,13). Για παράδειγμα, η μειωμένη ισχύς άλφα κατά τη διάρκεια γνωστικών εργασιών σε BDD και OCD έχει συσχετιστεί με δυσκολίες στη γνωστική αναστολή (16). Επιπλέον, μια μελέτη ΗΕΓ που χρησιμοποίησε το παράδειγμα αναστολής προπαλμού διαπίστωσε μειωμένη νευρική αναστολή του τόνου αιφνιδιασμού σε ασθενείς με BDD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη αισθητικοκινητική πύλη και ανωμαλίες στην προσοχή (18).

6.6.2 Στόχοι και υποθέσεις

Ενώ προηγούμενες έρευνες σχετικά με τις νευροφυσιολογικές συσχετίσεις της BDD έχουν προσφέρει σημαντική εικόνα των μηχανισμών οπτικής επεξεργασίας που κρύβονται πίσω από

την ασθένεια, οι αντίστοιχες διαδικασίες λήψης αποφάσεων παραμένουν άγνωστες. Το παρόν κεφάλαιο έχει ως στόχο να καλύψει αυτό το κρίσιμο κενό με τη διερεύνηση των μοτίβων εγκεφαλικής συνδεσιμότητας των BDD κατά τη διάρκεια της λήψης αποφάσεων σχετικά με κρίσεις που σχετίζονται με την οπτική ψευδαίσθηση. Καταγράψαμε και αναλύσαμε το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ασθενών με BDD και υγιών ατόμων ελέγχου, ενώ αξιολογούσαν οπτικές ψευδαισθήσεις (24). Οι συμμετέχοντες έπρεπε να αποφασίσουν αν αντιλαμβάνονταν ή όχι τα ψευδαισθητικά χαρακτηριστικά κάθε εικόνας. Για να εξεταστούν οι διακυμάνσεις της βεβαιότητας των απαντήσεων κατά τη διάρκεια της εργασίας, οι συμμετέχοντες ανέφεραν επίσης το βαθμό εμπιστοσύνης στην κρίση τους. Εκτός από τη διάγνωση της BDD από κλινικούς ψυχιάτρους, οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν δύο ερωτηματολόγια που αξιολογούσαν τη συμπτωματολογία της BDD. Σε επίπεδο συμπεριφοράς, εξετάσαμε αν οι ασθενείς με BDD διέφεραν σε σχέση με την αντίληψη των εικόνων και την εμπιστοσύνη στις δικές τους κρίσεις, ενώ σε νευρωνικό επίπεδο, αναλύσαμε τη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου και τα χαρακτηριστικά του δικτύου, χρησιμοποιώντας μέτρα θεωρίας γραφημάτων κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης αποφάσεων. Τέλος, εξετάστηκε η πιθανή σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της BDD και των γραφοθεωρητικών δεικτών που ανιχνεύτηκαν.

Οι υποθέσεις που έλαβαν χώρα καταγράφονται ως εξής:

- Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ασθενείς με BDD έχουν μεροληπτική οπτική επεξεργασία όταν αντιλαμβάνονται τα δικά τους πρόσωπα (11) και όχι ελλείμματα στη γενική οπτική επεξεργασία, υποθέτουμε ότι η ομάδα BDD θα είναι εξίσου ευαίσθητη στα ψευδαισθητικά αποτελέσματα με την ομάδα ελέγχου.
- Δεδομένης της καταναγκαστικής συμπεριφοράς που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με BDD (23), προβλέπουμε ότι τα αυξημένα συναισθήματα αμφιβολίας τους θα αντανakλώνται σε χαμηλότερη αυτοπεποίθηση για τις απαντήσεις τους.
- Αναμένεται επίσης ότι οι αξιολογήσεις αυτοπεποίθησης των ασθενών με BDD θα αυξομειώνονται με μεγαλύτερη ένταση (μεγάλη διακύμανση) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, λόγω της καταναγκαστικής αξιολόγησης των επιδόσεών τους.
- Σε νευρωνικό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη τις συνεχείς συνήθειες αυτοαξιολόγησης στην BDD, καθώς και τον ρόλο της δραστηριότητας της μεσομετωπιαίας ζώνης θήτα (4-8 Hz) στην παρακολούθηση της απόδοσης (36), υποθέτουμε ότι οι ασθενείς με BDD θα παρουσιάσουν ισχυρότερο συγχρονισμό φάσης μεταξύ των καναλιών στη ζώνης θήτα, και ιδίως στα μετωποκεντρικά ηλεκτρόδια, κατά τη διάρκεια της λήψης αποφάσεων.
- Δεδομένου ότι η διαταραγμένη συνδεσιμότητα μεταξύ ημισφαιρίων στην BDD υποδηλώνει λεπτομερή επεξεργασία (37), αναμένουμε επίσης ότι οι ασθενείς με BDD θα παρουσιάσουν μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ των ημισφαιρίων κατά τη διάρκεια της λήψης αποφάσεων, που αποδίδεται σε μειωμένη ολιστική επεξεργασία (10).

6.6.3 Συμπεριφορικά δεδομένα

Από τις απαντήσεις των συμμετεχόντων και τον αντίστοιχο βαθμό εμπιστοσύνης τους εξήχθησαν τα ακόλουθα μέτρα συμπεριφοράς:

- *Ορθότητα (Correctness)*: η ποσοστιαία αναλογία μεταξύ των σωστών απαντήσεων και του συνολικού αριθμού δοκιμών (39). Μια σωστή απάντηση σημαίνει ότι η απάντηση του συμμετέχοντα ήταν ευθυγραμμισμένη με το φυσικό ερέθισμα και όχι με την οπτική ψευδαίσθηση.
- *Εμπιστοσύνη (Confidence)*: ο μέσος όρος της αυτοαναφερόμενης εμπιστοσύνης σε όλες τις δοκιμές. Το μέτρο αυτό υπολογίστηκε χωριστά για τις σωστές και τις λανθασμένες απαντήσεις.

- **Μεταβλητότητα εμπιστοσύνης (Confidence Variability):** η διακύμανση της αυτοαναφερόμενης εμπιστοσύνης μεταξύ των δοκιμών.

Σχετικά με την ορθότητα, σημειώστε ότι οι όροι "ορθή", "λανθασμένη" και "ακρίβεια" χρησιμοποιούνται σε όλο το κεφάλαιο κατά σύμβαση. Παρ' όλα αυτά, αυτό το μέτρο αντιπροσωπεύει πόσες φορές οι συμμετέχοντες ήταν επιρρεπείς στις οπτικές ψευδαισθήσεις (το να είσαι επιρρεπής σε μια ψευδαίσθηση δεν σημαίνει "λανθασμένη" απόκριση, αλλά μάλλον αντανακλά τους περιορισμούς του οπτικού μας συστήματος (7)). Για παράδειγμα, η χαμηλή ορθότητα δεν υποδηλώνει κακή απόδοση, αλλά μάλλον υψηλή ευαισθησία στις ψευδαισθήσεις, μια συμπεριφορά που συνδέεται με τη λειτουργία του οπτικού μας συστήματος. Επιπλέον, για να διασφαλίσουμε ότι τα υποκείμενα δεν επέλεγαν τυχαία τις απαντήσεις τους, τους ζητήσαμε να αναφέρουν την εμπιστοσύνη τους και, σε περιπτώσεις τυχαίας απάντησης, τους δώσαμε οδηγίες να δηλώσουν χαμηλό βαθμό εμπιστοσύνης (δηλαδή όταν η εμπιστοσύνη είναι κοντά στο μηδέν, οι συμμετέχοντες τείνουν να απαντούν τυχαία). Καθώς δεν υπάρχει τρόπος να γνωρίζουμε τι αντιλαμβάνονται οι συμμετέχοντες, η εμπιστοσύνη περιλαμβάνει ένα μέτρο του κατά πόσον οι συμμετέχοντες είδαν πραγματικά τις ψευδαισθήσεις ή όχι. Με άλλα λόγια, το επίπεδο εμπιστοσύνης αποκαλύπτει αν οι απαντήσεις επιλέγονται τυχαία ή αν βασίζονται στην αντίληψη των συμμετεχόντων.

Χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές στατιστικές για τη σύγκριση των μετρήσεων συμπεριφοράς μεταξύ των ομάδων/συνθηκών. Πραγματοποιήθηκαν *t*-tests ανεξάρτητων δειγμάτων για να συγκριθούν οι διαφορές των ομάδων στις μετρήσεις ορθότητας και μεταβλητότητας εμπιστοσύνης. Διεξήχθη επίσης 2x2 μικτή ANOVA για την αξιολόγηση των διαφορών στην εμπιστοσύνη (παράγοντας μεταξύ των υποκειμένων: CTL έναντι BDD, παράγοντας εντός των υποκειμένων: σωστή έναντι λανθασμένη). Τα αποτελέσματα έδειξαν τα ακόλουθα:

1. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη ορθότητα μεταξύ των ομάδων ($t(34) = 0.36, p = 0.72$), με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα BDD να δείχνουν $55.0 \pm 12.2\%$ και $53.6 \pm 11.6\%$ ορθότητα, αντίστοιχα.
2. Μια ανάλυση 2 (σωστή, λανθασμένη) x 2 (CTL, BDD) ANOVA σχετικά με την εμπιστοσύνη αποκάλυψε ότι τα άτομα με BDD ανέφεραν σημαντικά χαμηλότερη αυτοπεποίθηση όταν απαντούσαν λανθασμένα ($81.56 \pm 2.44\%$) σε σύγκριση με την ομάδα CTL ($90.31 \pm 2.43\%$) (αλληλεπίδραση ομάδας-απάντησης: $F(1,34) = 6.026, p = 0.019, \eta_p^2 = 0.151$). Ωστόσο, τα επίπεδα εμπιστοσύνης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων όταν απαντούσαν σωστά ($p = 0.66$). Δεν υπήρξε σημαντική κύρια επίδραση της εμπιστοσύνης ή της ομάδας.
3. Η ομάδα BDD παρουσίασε επίσης μεγαλύτερη μεταβλητότητα εμπιστοσύνης μεταξύ των δοκιμών (304.23 ± 27.65) σε σύγκριση με την ομάδα CTL (207.48 ± 32.08), υποδεικνύοντας αυξημένη μεταβλητότητα στα επίπεδα εμπιστοσύνης ($t(34) = -2.28, p = 0.028$).

Πίνακας 1. Συγκρίσεις συμπεριφορικών δεδομένων μεταξύ των ομάδων (CTL έναντι BDD). 'SE' αντιπροσωπεύει το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Το σύμβολο '*' σηματοδοτεί στατιστική σημαντικότητα.

Μετρική	Περιγραφή	CTL		BDD		Statistics	
		Mean	SE	Mean	SE	t-value (df = 34)	p-value
Ορθότητα	Ποσοστό σωστών απαντήσεων	55	12.2	53.6	11.6	0.36	0.72
Εμπιστοσύνη	Σωστές	90.15	2.24	88.72	2.25	0.45	0.66
	Λανθασμένες	90.31	2.43	81.56	2.44	2.54	0.016*
Μεταβλητότητα Εμπιστοσύνης	Διακύμανση μεταξύ των δοκιμών	207.48	32.08	304.23	27.65	-2.28	0.028*

6.6.4 Γραφοθεωρητική ανάλυση ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων

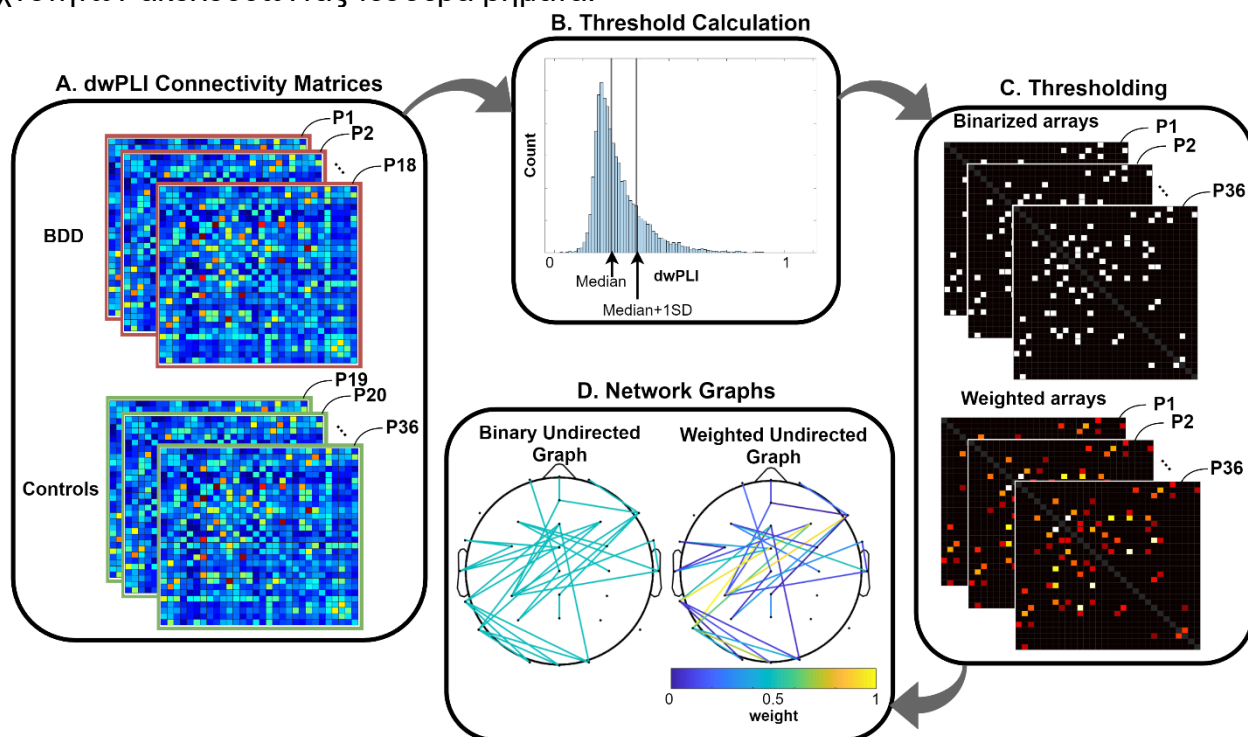
Συνδεσιμότητα μεταξύ όλων των καναλιών (All-to-all connectivity): Πριν από τον υπολογισμό των συνδέσμων EEG, πραγματοποιήσαμε αποσυνθέσεις χρόνου-συχνότητας των σημάτων EEG χρησιμοποιώντας τον συνεχή μετασχηματισμό Wavelet (Continuous Wavelet Transform ή CWT) στην περίοδο μετά το ερέθισμα (0 έως 0.8 sec). Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε συνέλιξη μεταξύ καθενός σήματος EEG (καθένα αντιστοιχεί σε μια δοκιμή) και σύνθετων κυματοειδών Morlet Wavelet, χρησιμοποιώντας 50 γραμμικά διαχωρισμένες συχνότητες (από 1 έως 40 Hz) με μεταβλητό αριθμό κύκλων που αυξανόταν γραμμικά από 3 έως 12 με τη συχνότητα. Στη συνέχεια, οι φασματικές τιμές ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με τις τυπικές ζώνες συχνοτήτων, δηλαδή τις ζώνες δέλτα (1-4 Hz), θήτα (4-8 Hz), άλφα (8-12,5 Hz), βήτα (13-30 Hz) και χαμηλή γάμμα (30-40 Hz). Στη συνέχεια, ο πίνακας πυκνότητας διασταυρούμενων φασμάτων (cross-spectra density matrix ή CSD) εξήχθη για κάθε ζεύγος καναλιών χρησιμοποιώντας τους μιγαδικούς συντελεστές CWT.

Με βάση τους πίνακες CSD, η *μη κατευθυνόμενη (undirected)* λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ όλων των ζευγών καναλιών (συνδεσιμότητα όλων προς όλους) υπολογίστηκε μέσω του σταθμισμένου δείκτη υστέρησης φάσης (debiased weighted Phase Lag Index ή dwPLI) (38). Ως επέκταση του δείκτη PLI (39), το dwPLI είναι ένα ποσοτικό μέτρο της ασυμμετρίας στην κατανομή των διαφορών φάσης μεταξύ δύο σημάτων. Υπολογίζεται από τις στιγμιαίες φάσεις δύο κυματομορφών. Τα βασικά πλεονεκτήματα της χρήσης του dwPLI περιλαμβάνουν (i) την ανθεκτικότητα έναντι της ("ψευδώς θετικής") συνδεσιμότητας που προκαλείται από το φαινόμενο "volume conduction" (39), (ii) την έλλειψη ευαισθησίας στις μεταβολές της συνδεσιμότητας που προκαλούνται από ασυσχέτιστο θόρυβο (40) και (iii) τη διόρθωση έναντι σφαλμάτων που εισάγονται από μέγεθος του δείγματος (38). Η βασική ιδέα στον υπολογισμό του dwPLI είναι (i) να αγνοηθούν οι φάσεις με μηδενική υστέρηση (0 ή π) που αποδίδονται κυρίως είτε σε δραστηριότητα "volume conduction" είτε σε συζευγμένη δραστηριότητα και (ii) να σταθμιστούν διαφορετικά οι φάσεις κοντά στο 0 ή π (χαμηλή επιρροή στην εκτίμηση της συνδεσιμότητας) από τις άλλες μεσαίες φάσεις (μεγάλη επιρροή στην εκτίμηση της συνδεσιμότητας). Οι τιμές του dwPLI κυμαίνονταν από 0 (μηδενική σύζευξη) έως 1 (μέγιστη σύζευξη φάσεων) και υπολογίστηκαν ξεχωριστά για κάθε κανονική ζώνη χρησιμοποιώντας το FieldTrip Toolbox (41). Τέλος, η τιμή dwPLI ενός συγκεκριμένου ζεύγους καναλιών και ζώνης συχνοτήτων εξήχθη ως η μέση τιμή στα αντίστοιχα σημεία συχνότητας.

Ακολουθώντας παρόμοια προσέγγιση, εξήχθει επίσης ένα μέτρο *κατευθυνόμενης (directed)* συνδεσιμότητας, δηλαδή τον δείκτη κλίσης φάσης (Phase Slope Index ή PSI). Πρόκειται για ένα μέτρο φάσης της συνδεσιμότητας το οποίο δείχνει αν η συνδεσιμότητα του δικτύου ρέει από το κανάλι A στο B ή αντίστροφα (42). Οι μη μηδενικές τιμές PSI αντικατοπτρίζουν τη συνολική ασυμμετρία της κατευθυνόμενης συνδεσιμότητας μεταξύ δύο καναλιών (PSI>0 όταν το A οδηγείται από το B, ενώ PSI<0 όταν το B οδηγείται από το A, PSI=0 όταν το A και το B είναι εξίσου αμφίδρομα). Οι πίνακες συνδεσιμότητας PSI εξήχθησαν επίσης χρησιμοποιώντας το FieldTrip Toolbox (41) για κάθε μία από τις πέντε ζώνες συχνοτήτων.

Απαλοιφή ακμών των γράφων συνδεσιμότητας (Thresholding): Οι πίνακες συνδεσιμότητας θεωρήθηκαν ως γράφοι δικτύου (network graphs) με τα κανάλια να αντιπροσωπεύουν τους κόμβους (nodes) και τις τιμές dwPLI/PSI να αντιπροσωπεύουν τα βάρη των ακμών (edge weights). Για να διατηρήσουμε μόνο τις ισχυρές ακμές των δικτύων για τη μετέπειτα γραφοθεωρητική ανάλυση (δηλ. τα ζεύγη καναλιών με ισχυρό συγχρονισμό φάσης), ακολουθήσαμε μια διαδικασία απαλοιφής ακμών μέσω εφαρμογής κατωφλίου (thresholding). Συγκεκριμένα, υπολογίζεται μια τιμή κατωφλίου συνδεσιμότητας για κάθε ξεχωριστή ζώνη

συχνοτήτων ως η διάμεσος συν 1 τυπική απόκλιση των απόλυτων τιμών συνδεσιμότητας όλων των ακμών. Στη συνέχεια, οι ακμές που αντιστοιχούσαν σε τιμές κάτω του κατωφλίου απορρίφθηκαν (ορίστηκαν στο 0) από το γράφημα κάθε συμμετέχοντα. Λάβαμε ένα δυαδικό γράφημα (οι ακμές που επιβίωσαν μετά την εφαρμογή του κατωφλίου πήραν την τιμή 1) και ένα σταθμισμένο γράφημα (οι ακμές που επιβίωσαν μετά την εφαρμογή του κατωφλίου διατήρησαν τις πραγματικές τους τιμές) για κάθε συμμετέχοντα και ζώνη συχνοτήτων. Στο Σχήμα 5 απεικονίζεται η διαδικασία εξαγωγής των δικτυακών γραφημάτων για μια συγκεκριμένη ζώνη συχνοτήτων ακολουθώντας τέσσερα βήματα.



Σχήμα 5. Βήματα επεξεργασίας για την εξαγωγή δικτυακών γραφών. Η διαδικασία μετατρέπει τους πίνακες συνδεσιμότητας όλων προς όλους μιας συγκεκριμένης ζώνης συχνοτήτων (βήμα A) σε δυαδικούς και σταθμισμένους γράφους (βήμα D). Το μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας είναι το μη κατευθυνόμενο dwPLI μεταξύ όλων των ζευγών καναλιών. Η ίδια προσέγγιση ακολουθήθηκε για τα κατευθυνόμενα δίκτυα PSI με τον υπολογισμό του κατωφλίου (βήμα B) να είναι η διάμεσος + 1SD των απόλυτων τιμών PSI και την απαλοιφή των ακμών που είχαν $|PSI| < \text{κατώτατο όριο}$.

Για την περαιτέρω ποσοτικοποίηση των οργανωτικών ιδιοτήτων των παραγόμενων δικτύων, υπολογίστηκαν στη συνέχεια διάφορα γραφοθεωρητικά μέτρα τόσο από την αναπαράσταση των μη κατευθυνόμενων/κατευθυνόμενων όσο και του δυαδικών/σταθμισμένων γραφών, όπως παρουσιάζονται παρακάτω.

Γραφοθεωρητικές μετρικές: Με δεδομένο ένα γράφημα συνδεσιμότητας έπειτα από την απαλοιφή ακμών, εξήχθησαν τα ακόλουθα μέτρα (συμπεριλαμβανομένων τόσο των καθολικών όσο και των τοπικών μετρικών του γράφου):

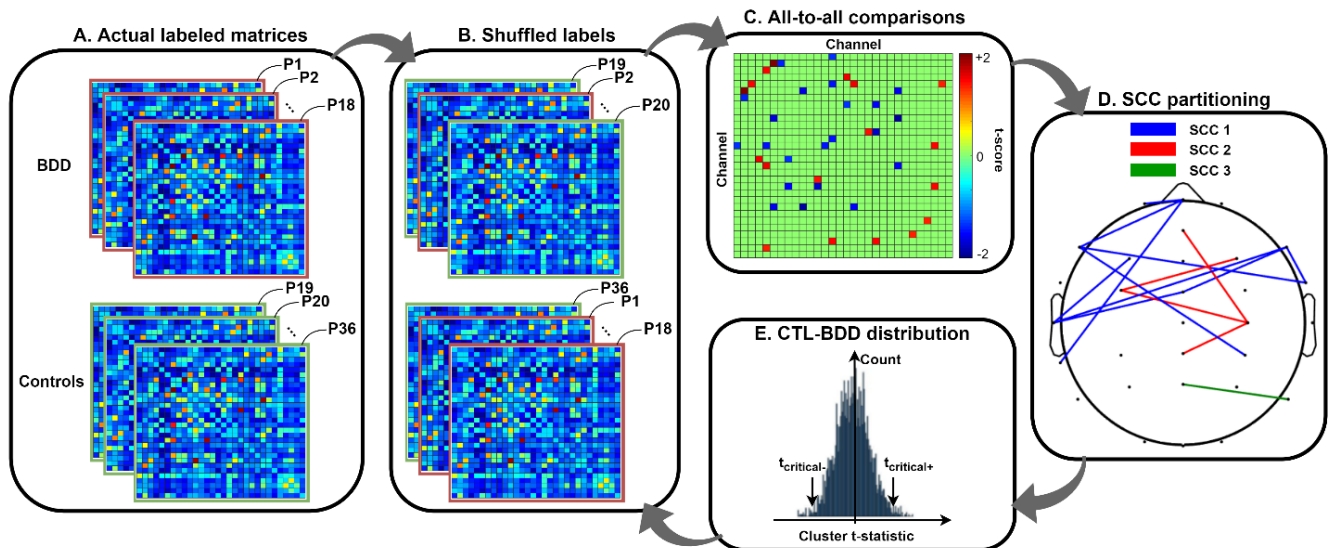
- **Πυκνότητα (density):** το ποσοστό των παρόντων συνδέσεων προς όλες τις πιθανές συνδέσεις (τα βάρη αγνοούνται).
- **Δύναμη (strength):** το άθροισμα όλων των βαρών των ακμών.
- **Βαθμός (Degree):** ο αριθμός των εισερχόμενων/εξερχόμενων συνδέσεων για κάθε ηλεκτρόδιο.
- **Συντελεστής ομαδοποίησης (Clustering Coefficient ή CC):** το κλάσμα των τριγώνων γύρω από έναν κόμβο. Αντικατοπτρίζει το βαθμό στον οποίο οι γείτονες ενός καναλιού είναι επίσης γείτονες μεταξύ τους.

- *Μέσος συντελεστής ομαδοποίησης (Average Clustering Coefficient ή CCavg)*: ο μέσος όρος των συντελεστών ομαδοποίησης σε όλα τα κανάλια.
- *Πίνακας Floyd-Warshall*: περιέχει το μήκος της συντομότερης διαδρομής μεταξύ κάθε ζεύγους καναλιών σύμφωνα με τον αλγόριθμο Floyd-Warshall. Στην περίπτωση των σταθμισμένων πινάκων, η απόσταση μεταξύ κάθε ζεύγους καναλιών θεωρήθηκε ως το αντίστροφο του αντίστοιχου βάρους.
- *Χαρακτηριστικό μήκος διαδρομής (Characteristic Path Length ή CPL)*: το μέσο μήκος της συντομότερης διαδρομής του δικτύου.
- *Καθολική αποδοτικότητα (Global Efficiency ή GE)*: το μέσο αντίστροφο μήκος της συντομότερης διαδρομής του δικτύου.

Στατιστική αξιολόγηση εγκεφαλικών γραφών: Οι στατιστικές αναλύσεις διέφεραν μεταξύ τριών προσεγγίσεων ανάλογα με το αν συγκρίναμε (i) τα λειτουργικά δίκτυα (δηλαδή τις επιβιώσασες ακμές των dwPLI/PSI δικτύων μεταξύ των ομάδων), (ii) τα καθολικά γραφοθεωρητικά μέτρα (δηλαδή την πυκνότητα, τη δύναμη, το CCavg, το CPL και το GE) και (iii) τα τοπικά (αφορούν κάθε ηλεκτρόδιο) γραφοθεωρητικά μέτρα (δηλαδή τον βαθμό και το CC).

- Συγκρίσεις λειτουργικών δικτύων:* Για να συγκρίνουμε τη λειτουργική συνδεσιμότητα (δίκτυα dwPLI/PSI) μεταξύ των ομάδων CTL και BDD, χρησιμοποιήσαμε μια μη παραμετρική προσέγγιση αντιμετάθεσης συστάδων (43). Η μέθοδος αυτή επιλέχθηκε με στόχο να εξαλειφθούν τα σφάλματα που εισάγονται από τις πολλαπλές συγκρίσεις και τις υποθέσεις κατανομής των παραμετρικών ελέγχων, δεδομένου ότι η κατανομή της διαφοράς για τα δίκτυα CTL vs BDD κατασκευάζεται με τρόπο που καθοδηγείται από τα δεδομένα (data-driven), χρησιμοποιώντας τυχαιοποιήσεις ετικετών (CTL και BDD) σε συνδυασμό με μια στατιστική βασισμένη στα δίκτυα (Network-based Statistics ή NBS) (44). Συγκεκριμένα, πραγματοποιήσαμε 5000 επαναλήψεις χρησιμοποιώντας 5000 τυχαίες μεταθέσεις στις ετικέτες των υποκειμένων ("CTL" και "BDD"). Σε κάθε επανάληψη, υπολογίσαμε πρώτα τις τιμές t (ανεξάρτητοι έλεγχοι t -tests) μεταξύ των ομάδων σε κάθε ακμή των γραφών. Τα μη διορθωμένα t -scores με απόλυτη τιμή μεγαλύτερη από 2 απορρίφθηκαν. Στη συνέχεια, οι επιβιώσασες ακμές ομαδοποιήθηκαν σε συνεκτικές συνιστώσες (Strong Connected Components ή SCCs, δηλ. διαχωρισμός σε υπογράφους με την ιδιότητα να έχουν τουλάχιστον ένα μονοπάτι μεταξύ όλων των ζευγών κόμβων) ανάλογα με το αν αντιστοιχούν σε ομόσημα t -scores (ξεχωριστές ομάδες για θετικές και αρνητικές ακμές). Το άθροισμα των t -scores εντός κάθε συστάδας θεωρήθηκε ως το t -score συστάδας (44). Στη συνέχεια, η καμπύλη κατανομής των διαφορών μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το μέγιστο t -score συστάδας κάθε μετάθεσης. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι τιμές t -critical για να αντιστοιχούν με το επίπεδο σημαντικότητας 0.05 (two-tailed). Οι συστάδες που σχηματίστηκαν από τις πραγματικές ετικέτες θεωρήθηκαν σημαντικές όταν η t -score συστάδα τους ξεπερνούσε τις κρίσιμες τιμές t (44). Στο Σχήμα 6 απεικονίζεται η προσέγγιση της μετάθεσης συστάδων για τη σύγκριση των λειτουργικών δικτύων μεταξύ των ομάδων.
- Καθολικά μέτρα:* Τα καθολικά γραφοθεωρητικά μέτρα οδήγησαν σε μια μοναδική αριθμητική τιμή για κάθε συμμετέχοντα και ζώνη συχνότητας. Για να συγκρίνουμε αυτές τις μετρήσεις, χρησιμοποιήσαμε μικτή ANOVA 2x5 με παράγοντες την Ομάδα (ως παράγοντα μεταξύ των υποκειμένων) και την Ζώνη (ως παράγοντα εντός των υποκειμένων). Σε περίπτωση σημαντικών επιδράσεων πραγματοποιήθηκαν post-hoc συγκρίσεις με τη χρήση ανεξάρτητων t -tests.
- Τοπικά μέτρα:* Δεδομένου ότι τα τοπικά μέτρα εξάγονται για κάθε κανάλι, χρησιμοποιήθηκαν έλεγχοι μετάθεσης συστάδων για τη διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων (ως προς τα 30 κανάλια). Ακολουθήσαμε παρόμοια προσέγγιση με αυτήν που περιγράφηκε στο (i), με τη διαφορά ότι: σε κάθε επανάληψη, υπολογίσαμε τα t -scores ανά κανάλι και στη συνέχεια σχηματίστηκαν οι συστάδες ανάλογα με το αν οι σημαντικές επιδράσεις γεινιάζαν χωρικά

και είχαν το ίδιο πρόσημο (θετικό ή αρνητικό). Αυτό μας επέτρεψε να εντοπίσουμε ομάδες γειτονικών ηλεκτροδίων που εμφάνιζαν τα ίδια αποτελέσματα σε μια συγκεκριμένη ζώνη. Το t-score συστάδας ήταν επίσης το άθροισμα των t-scores εντός κάθε συστάδας και οι t-critical τιμές προέκυψαν από 5000 τυχαίες μεταθέσεις.



Σχήμα 6. Έλεγχος μεταθέσεων συστάδων με στατιστικές βασισμένες σε δίκτυα (NBS). Α. Το σημείο εκκίνησης κάθε επανάληψης είναι οι πίνακες συνδεσιμότητας όλων των υποκειμένων. Β. Τυχαία μετάθεση ετικέτας (CTL ή BDD) σε κάθε υποκείμενο. Γ. Συγκρίσεις ακμή προς ακμή μεταξύ των ανακατεμένων ομάδων. Δ. Σε κάθε μία από τις 5000 τυχαίες μεταθέσεις, τα μη διορθωμένα t-scores ομαδοποιούνται σε ισχυρά συνδεδεμένες συνιστώσες (SCCs), οι οποίες αναπαρίστανται με διαφορετικά χρώματα στον πίνακα Δ. Ε. Η κατανομή της διαφοράς CTL και BDD κατασκευάζεται με βάση το μέγιστο t-score συστάδας (όπου η τιμή t είναι το άθροισμα των t-scores όλων των ακμών εντός ενός SCC). Τα βήματα Β-Ε επαναλαμβάνονται 5000 φορές και, τελικά, οι t-κρίσιμες τιμές αντιστοιχούν σε μονόπλευρες πιθανότητες 0.025.

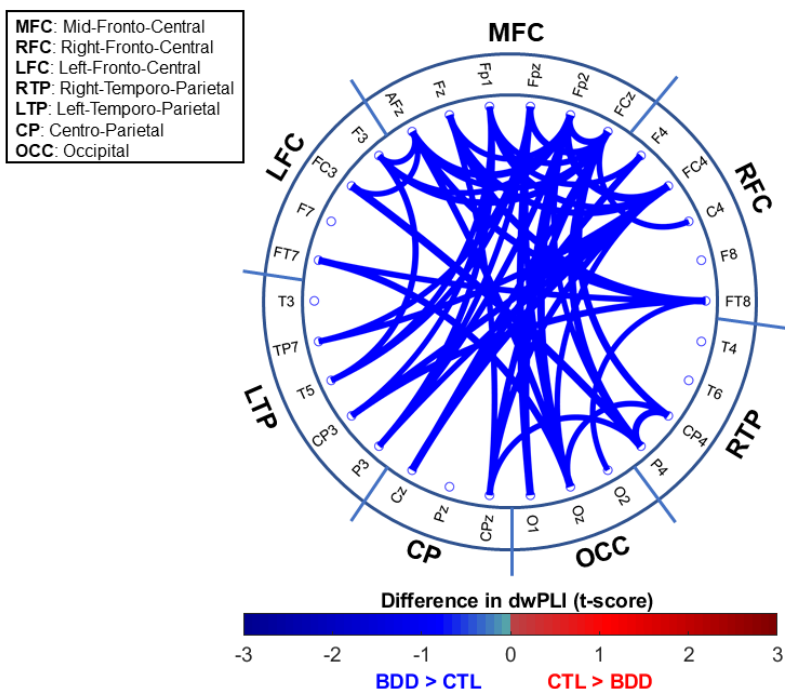
6.6.5 Γραφοθεωρητικές διαφορές εγκεφαλικών δικτύων

Α. Μη κατευθυνόμενη συνδεσιμότητα

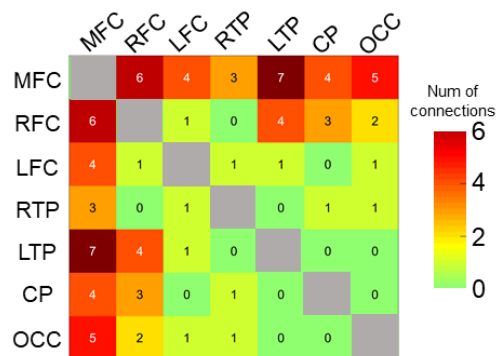
1. Δίκτυα τιμών $dwPLI$

Ο έλεγχος μετάθεσης συστάδων που συνέκρινε τα λειτουργικά δίκτυα $dwPLI$ μεταξύ CTL και BDD αποκάλυψε μια σημαντική συνιστώσα υποομάδας με διασυνδεδεμένες ακμές στη ζώνη θήτα ($t_{cluster} = -243.5, t_{critical-} = -176.6, p = 0.005$). Όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7Α, η σημαντική συστάδα έδειξε ισχυρότερο συγχρονισμό φάσης στην ομάδα BDD σε σύγκριση με την ομάδα CTL. Η συστάδα εμφανίστηκε στη ζώνη θήτα και παρουσίασε μια ευρεία κατανομή ακμών δικτύου, δείχνοντας υψηλό βαθμό συνδεσιμότητας στα μετωποκεντρικά ηλεκτρόδια (Σχήμα 7C). Το ηλεκτρόδιο FCz εμφανίστηκε ως "κεντρικός κόμβος" (hub) αυτής της συστάδας, παρουσιάζοντας βαθμό ίσο με 10 (δηλ. 10 συνδέσεις περιλάμβαναν το FCz). Για να απεικονιστούν ευδιάκριτα οι ιδιότητες της εντοπισμένης συστάδας, το Σχήμα 7B δείχνει τον αριθμό των συνδέσεων που μοιράζονται επτά περιοχές ενδιαφέροντος (Regions Of Interest ή ROIs). Οι μετωποκεντρικοί κόμβοι παρουσιάζουν κυρίως διασυνδέσεις με τα ηλεκτρόδια του αριστερού κροταφικού και του ινιακού τμήματος. Δεν υπήρχαν σημαντικές συστάδες στις άλλες ζώνες συχνοτήτων (όλα τα p 's > 0.05).

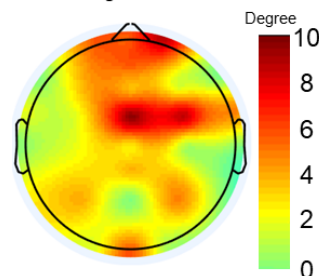
A. Connectogram of the significant cluster



B. ROI-by-ROI connections



C. Electrode Degrees within the cluster



Σχήμα 7. Συστάδα μη κατευθυνόμενων δικτύων για CTL έναντι BDD στη ζώνη θήτα. **A.** Γράφημα συνδέσεων (connectogram) δικτύου της ζώνης θήτα που έδειξε υψηλότερο dwPLI στην ομάδα BDD σε σχέση με την ομάδα CTL. Για λόγους ευκολίας, τα ηλεκτρόδια ομαδοποιούνται επίσης σε επτά περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs). Τα πάνελ B και C παρουσιάζουν τα στοιχεία της αναγνωρισμένης σημαντικής συστάδας σε επίπεδο ROI (πάνελ B) και σε επίπεδο ηλεκτροδίων (πάνελ C). **B.** Χάρτης θερμότητας (heatmap) για τον αριθμό των συνδέσεων μεταξύ κάθε ζεύγους ROI της σημαντικής συστάδας (οι συνδέσεις εντός των ROI αγνοούνται). **C.** Τοπογραφία του βαθμού συνδεσιμότητας για την αναγνωρισμένη συστάδα θήτα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγκρίσεις που παρουσιάζονται σε αυτή την ενότητα αποκάλυψαν το υποδίκτυο το οποίο παρουσιάζει σημαντικές διαφορές στον συγχρονισμό φάσης μεταξύ των ομάδων. Έτσι, η εντοπιζόμενη συστάδα δεν αποτελείται απαραίτητα από τις «ισχυρές» ακμές των δικτύων, αλλά είναι μια συστάδα ακμών που μέτρησαν υψηλές στατιστικές διαφορές στα δίκτυα dwPLI μεταξύ των ομάδων. Συμπληρωματικά με αυτή την ανάλυση, χρησιμοποιήσαμε τους πίνακες που υπέστησαν απαλοιφή ακμών (εστιάζοντας μόνο στις ισχυρές ακμές) για να εξάγουμε τα γραφοθεωρητικά μέτρα.

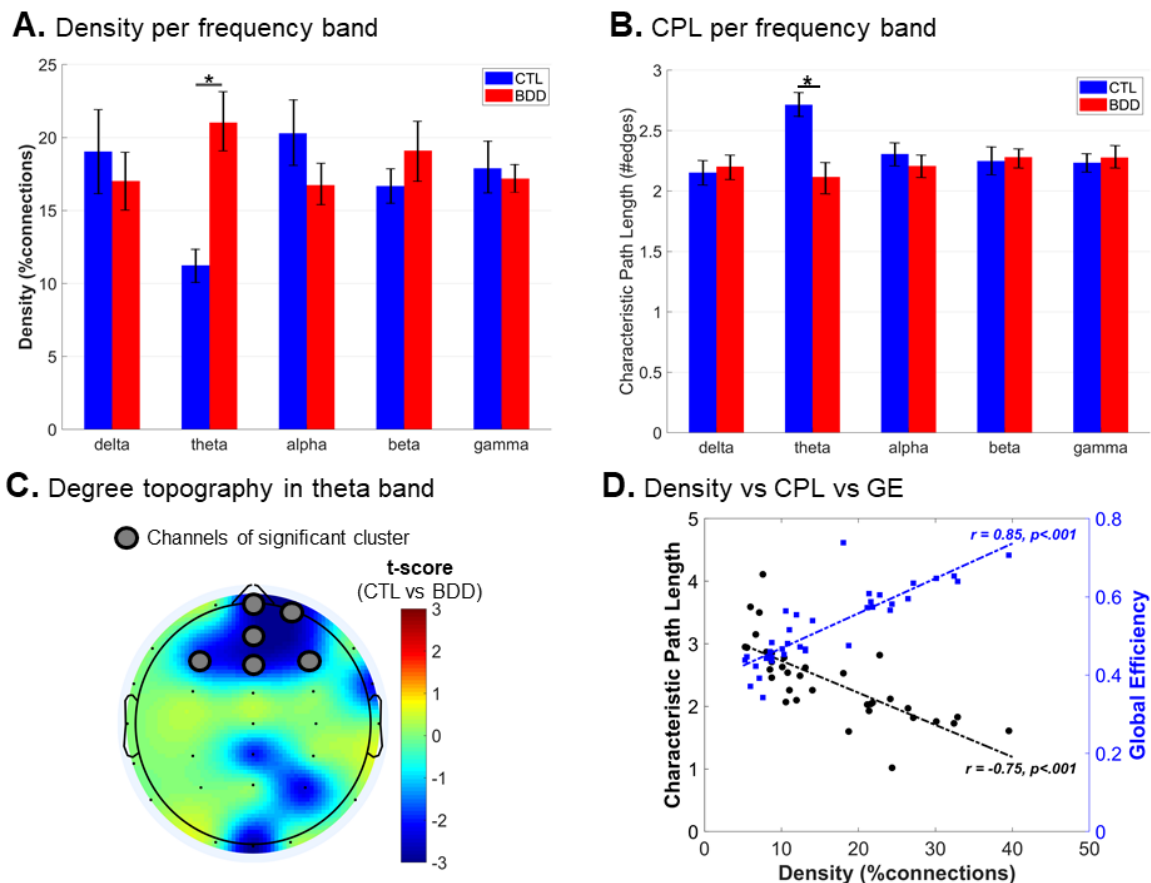
Δεδομένου ότι οι αποκρίσεις ERP αντανakλώνται συνήθως ως δραστηριότητα της ζώνης θήτα, εξετάσαμε επίσης αν υπήρχαν διαφορές ERP μεταξύ των ομάδων. Μετά τον υπολογισμό του μέσου όρου σε όλες τις δοκιμές (δηλ. κύματα ERP που αναφέρονται στην περίοδο -200 έως 0) για κάθε υποκείμενο, διεξήχθη μια δοκιμή μετατροπής κατά συστάδες με τη χρήση 5000 τυχαιοποιήσεων για την εκτίμηση της κατανομής της διαφοράς μεταξύ των ομάδων. Ωστόσο, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές χωροχρονικές συστάδες (όλα τα $p > 0.13$).

Γενικά, η συνδεσιμότητα του μεσομετωπιαίου θήτα έχει θεωρηθεί ως ένδειξη του βαθμού παρακολούθησης των επιδόσεων. Έτσι, η ισχυρότερη μεσομετωπιαία συνδεσιμότητα θήτα υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα παρακολούθησης της απόδοσης κατά τη διάρκεια της λήψης αποφάσεων και υπό συνθήκες αβεβαιότητας.

2. Μη κατευθυνόμενα γραφοθεωρητικά μέτρα

Για την περαιτέρω διερεύνηση των οργανωτικών ιδιοτήτων των μη κατευθυνόμενων δικτύων CTL έναντι BDD, συγκρίθηκαν επίσης τα γραφοθεωρητικά μέτρα. Η ανάλυση ANOVA

για την πυκνότητα των γραφημάτων έδειξε αλληλεπίδραση ζώνης-ομάδας ($F(4,136) = 3.89, p = 0.011, \eta_p^2 = 0.103$), αλλά όχι κύριες επιδράσεις (p 's>0.38). Τα δίκτυα των ασθενών με BDD ($21.0 \pm 2.3\%$) παρουσίασαν σημαντικά ($t(34) = -3.8, p = 0.001$) υψηλότερη πυκνότητα από την ομάδα CTL ($11.2 \pm 1.0\%$) στη ζώνη θήτα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 8A. Για τον εντοπισμό των επιδράσεων της πυκνότητας (βλ. Σχήμα 8C), ο έλεγχος αντιμετάθεσης συστάδων ως προς τον βαθμό έδειξε μια σημαντική αρνητική (BDD>CTL, $t_{cluster} = -17.5, t_{critical-} = -8.1, p = 0.004$) συστάδα που αποτελείται από τα μετωποκεντρικά κανάλια {FP1, FP2, F3, F4, FPz, Afz, Fz}, με την ομάδα BDD να παρουσιάζει μετωποκεντρικό βαθμό 6.77 ± 0.91 , ενώ η ομάδα CTL 3.21 ± 0.53 . Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τους συντελεστές ομαδοποίησης, ούτε στο καθολικό μέτρο CCavg (p 's>0.41), ούτε στο τοπικό μέτρο CC (p 's>0.072). Η ANOVA για το CPL αποκάλυψε επίσης μια σημαντική αλληλεπίδραση ζώνης-ομάδας ($F(4,136) = 3.61, p = 0.017, \eta_p^2 = 0.096$), με την ομάδα CTL (2.71 ± 0.12) να παρουσιάζει επιμηκυμένο CPL ($t(34) = 3.24, p = 0.003$) σε σύγκριση με την BDD (2.12 ± 0.14) μόνο στη ζώνη θήτα (βλ. Σχήμα 8B). Καθώς η καθολική αποδοτικότητα GE είναι αντιστρόφως ανάλογη της CPL, η ομάδα CTL (0.49 ± 0.02) παρουσίασε επίσης μειωμένη ($t(34) = -2.22, p = 0.033$) GE σε σύγκριση με την ομάδα BDD (0.56 ± 0.02) στη ζώνη θήτα. Οι επιδράσεις στο CPL/GE υποδηλώνουν ότι η ομάδα BDD ενεργοποίησε πιο αποτελεσματικές συνδέσεις θήτα (και συνεπώς μεγαλύτερη προσβασιμότητα μεταξύ ζευγών καναλιών) λόγω της αυξημένης πυκνότητας των δικτύων dwPLI. Δεδομένου ότι τα σημαντικά μέτρα θα χρησιμοποιηθούν ως παράγοντες πρόβλεψης στην επακόλουθη ανάλυση συσχέτισης και προκειμένου να αποφευχθεί ο πλεονασμός των παραγόντων πρόβλεψης στα μοντέλα, εξετάσαμε επίσης κατά πόσον τα μέτρα συνδεσιμότητας παρουσιάζουν εξαρτήσεις μεταξύ τους. Το Σχήμα 8D απεικονίζει τις αλληλεξαρτήσεις των προσδιορισθέντων μέτρων, μαζί με τους αντίστοιχους συντελεστές συσχέτισης και τις τιμές p -values.



Σχήμα 8. Μη κατευθυνόμενα γραφοθεωρητικά μέτρα. **A.** Ραβδόγραμμα πυκνότητας των δικτύων CTL (μπλε) και BDD (κόκκινο) σε πέντε ζώνες συχνότητας. **B.** Ραβδόγραμμα χαρακτηριστικού μήκους διαδρομής CPL των δικτύων CTL (μπλε) και BDD (κόκκινο) σε πέντε ζώνες συχνότητας. Οι ράβδοι σφάλματος υποδεικνύουν τη μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα. **C.** Τοπογραφία των t-scores για τις συγκρίσεις βαθμού (CTL vs BDD) στη ζώνη θήτα. Τα μεγεθυμένα κανάλια ανήκουν στην εντοπισμένη σημαντική συστάδα. **D.** Διαγράμματα διασποράς (scatter plots) μεταξύ πυκνότητας και CPL (αριστερός άξονας y, μαύρο) και GE (δεξιός άξονας y, μπλε) στη ζώνη θήτα. Τα μεμονωμένα σημεία αντιστοιχούν σε μετρήσεις ενός υποκειμένου. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στις ευθείες με την καλύτερη προσαρμογή, συνοδευόμενες από τον αντίστοιχο συντελεστή συσχέτισης Pearson (r) και την τιμή p .

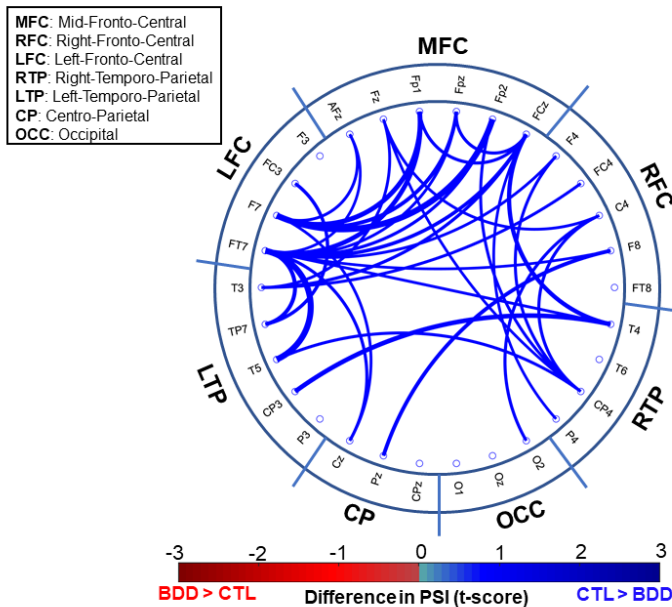
B. Κατευθυνόμενη συνδεσιμότητα

1. Δίκτυα τιμών PSI

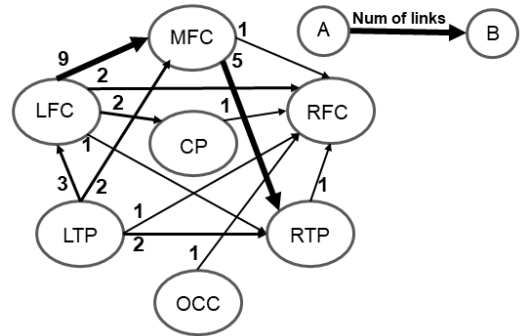
Οι συγκρίσεις των κατευθυνόμενων μέτρων PSI μεταξύ CTL και BDD αποκάλυψαν μια σημαντική συστάδα κατευθυνόμενων ακμών στη ζώνη άλφα ($t_{cluster} = 161.2, t_{critical} = 141.3, p = 0.033$). Αυτή η συστάδα έδειξε σημαντικά υψηλότερες τιμές PSI στην ομάδα CTL από ό,τι στην ομάδα BDD. Όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 9A, η σημαντική συστάδα παρουσίασε διάσπαρτες συνδέσεις, περιέχοντας πυκνές διασυνδέσεις από τα αριστερά προς τα μεσαία και τα και μετωποκεντρικά ηλεκτρόδια. Για να απεικονιστεί αναλυτικότερα η δομή αυτή της συστάδας, το Σχήμα 9B δείχνει τις κατευθυνόμενες συνδέσεις μεταξύ επτά περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs). Υπήρξε μια αξιοσημείωτη κατευθυνόμενη ροή που υποδεικνύει ότι τα δεξιά temporo-parietal (RTP) κανάλια οδηγούνται από τις midline fronto-central περιοχές (MFC) και της αριστερές μετωποκεντρικές (left fronto-central, LFC) περιοχές. Επιπλέον, από τις κατευθύνσεις των ακμών της συστάδας, παρατηρείται μια γενική πλευρική («από αριστερά προς τα δεξιά») ροή, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ομάδα CTL παρουσιάζει μια πιο έντονη «από αριστερά προς τα δεξιά» υστέρηση ή lag (δηλαδή οι δεξιές περιοχές υστερούν σε σχέση με τις

αριστερές) σε σχέση με την ομάδα BDD. Τα κανάλια F7 και FT7 παρουσίασαν τον υψηλότερο αριθμό εξερχόμενων συνδέσεων, οδηγώντας κυρίως τις περιοχές MFC. Αυτή η ροή φαίνεται στο Σχήμα 9C, όπου οι μέγιστοι βαθμοί εξόδου και εισόδου παρατηρούνται στην αριστερή και δεξιά περιοχή, αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν σημαντικές συστάδες στις άλλες ζώνες συχνοτήτων (όλα τα p 's > 0.05).

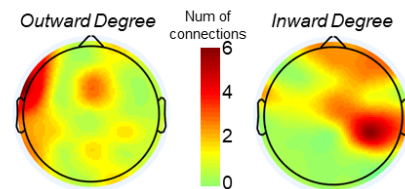
A. Connectogram of the significant cluster



B. Directed network for $PSI_{CTL} > PSI_{BDD}$



C. Electrode Degrees within the cluster



Σχήμα 9. Κατευθυνόμενη συστάδα δικτύου για την σύγκριση CTL έναντι BDD στη ζώνη άλφα. **A.** Γράφημα συνδέσεων δικτύου της ζώνης άλφα που έδειξε υψηλότερο PSI στην ομάδα CTL σε σχέση με την ομάδα BDD. Για λόγους ευκολίας, οι κατευθύνσεις αγνοούνται και τα ηλεκτρόδια ομαδοποιούνται επίσης σε επτά ROIs. **B.** Γράφημα δικτύου που δείχνει τις κατευθυνόμενες συνδέσεις μεταξύ των ROIs. Πάνω από κάθε βέλος A->B, παρατηρείται επίσης ο αριθμός των συνδέσεων που συνδέουν τα A και B. **C.** Τοπογραφία βαθμού εισόδου (αριστερά) και εξόδου (δεξιά) για την αναγνωρισμένη συστάδα της άλφα ζώνης.

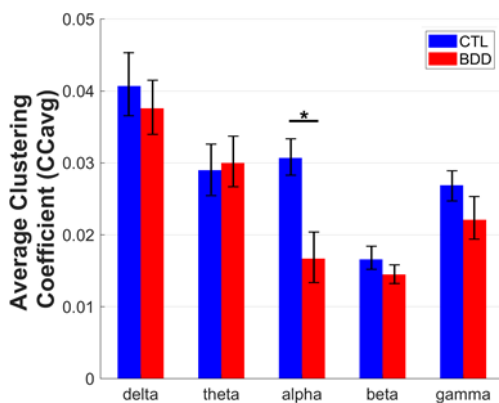
Συνολικά, η διαταραγμένη δια-ημισφαιρική συνδεσιμότητα σε ασθενείς με BDD έχει συσχετιστεί με δυσκολίες στην ενσωμάτωση λεπτομερών πληροφοριών σε ένα συνεκτικό σύνολο (9). Έτσι, η διαπιστωμένη δια-ημισφαιρική διαφορά μεταξύ των ομάδων θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με BDD δεν μπορούν να συνδυάσουν αποτελεσματικά τα χαρακτηριστικά των οπτικών ερεθισμάτων προκειμένου να λάβουν μια τελική απόφαση.

2. Κατευθυνόμενα γραφοθεωρητικά μέτρα

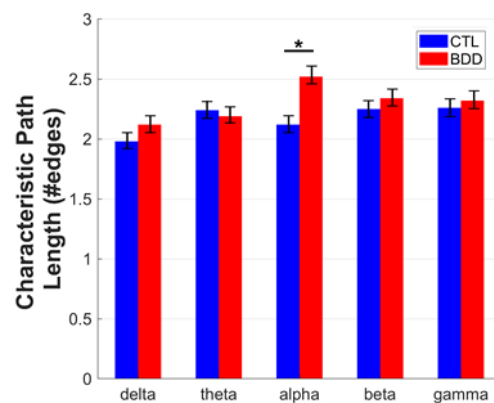
Τα μέτρα γραφημάτων που εξήχθησαν από τους πίνακες PSI που υπέστησαν απαλοιφή ακμών διερευνήθηκαν περαιτέρω για να δώσουν πληροφορίες σχετικά με την κατευθυνόμενη ροή της συνδεσιμότητας. Πρώτον, οι έλεγχοι ANOVA δεν έδειξαν σημαντικές επιδράσεις από την πυκνότητα (p 's > 0.086), την δύναμη (p 's > 0.077) και τον βαθμό (p 's > 0.13). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι διαφορές των ομάδων στο PSI δεν αποδίδονται σε διαφοροποιήσεις ως προς τον βαθμό πυκνωσης των δικτύων PSI. Αντίθετα, δεδομένου ότι η εντοπισμένη συστάδα άλφα έδειξε μια ισχυρά συνδεδεμένη συνιστώσα, οι διαφορές των ομάδων μπορούν να αποδοθούν σε διαφορετικές δομικές ιδιότητες του δικτύου μεταξύ των ομάδων. Όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 10A, υπήρξε σημαντική επίδραση της ζώνης ($p < 0.001$) και της αλληλεπίδρασης ζώνης*ομάδας ($F(4,136) = 3.92, p = .01, \eta_p^2 = .104$) στον συνολικό συντελεστή ομαδοποίησης CC_{avg} . Οι συγκρίσεις σε κάθε ζώνη έδειξαν ότι η ομάδα CTL (0.031 ± 0.003)

παρουσίασε σημαντικά υψηλότερο CC_{avg} από την ομάδα BDD (0.017 ± 0.003) μόνο στη ζώνη άλφα ($t(34) = 3.16, p = 0.003$). Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι το δίκτυο alpha PSI της ομάδας CTL έχει ισχυρότερες ιδιότητες ομαδοποίησης (δηλαδή αυξημένο αριθμό εσωτερικών τριγώνων) σε σχέση με αυτό της ομάδας BDD. Για τον εντοπισμό των περιοχών που εμφάνιζαν τα υψηλότερα CC, ένας έλεγχος αντιμέταθεσης συστάδων των τιμών CC αποκάλυψε μια θετική (CTL>BDD, $t_{cluster} = 7.43, t_{critical-} = 5.30, p = 0.031$) συστάδα που αποτελείται από τα δεξιά κροταφο-παρεγκεφαλικά κανάλια P4, CP4 και T6 (βλ. Σχήμα 10C για τον χάρτη με τα t-statistics). Στη συνέχεια, η ομάδα BDD παρουσίασε επιμήκη CPL (2.51 ± 0.11), καθώς και χαμηλότερη GE, σε σύγκριση με την ομάδα CTL (2.12 ± 0.10) στην άλφα ζώνη (βλ. Σχήμα 10B). Και πάλι, για να εκτιμηθούν οι αλληλεξαρτήσεις μεταξύ των κατευθυνόμενων μέτρων, εξήχθησαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 10D, τα μέτρα CC_{avg} συσχετίστηκαν επίσης αρνητικά με το CPL (και συνεπώς θετικά με το GE), δεδομένου ότι ένας αυξημένος συντελεστής ομαδοποίησης επιτρέπει τη μείωση των αποστάσεων (δηλαδή των συντομότερων διαδρομών) μεταξύ των κόμβων του γράφου.

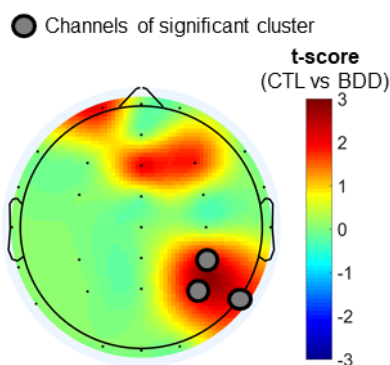
A. CC_{avg} per frequency band



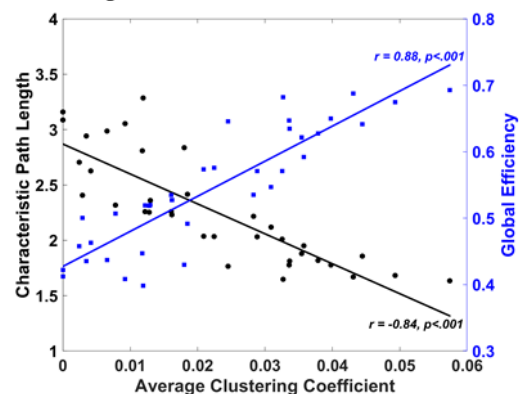
B. CPL per frequency band



C. CC topography in alpha band



D. CC_{avg} vs CPL vs GE



Σχήμα 10. Μετρικές κατευθυνόμενων γραφημάτων. **A.** Ραβδόγραμμα για το μέσο συντελεστή ομαδοποίησης (CC_{avg}) των δικτύων CTL (μπλε) και BDD (κόκκινο) σε πέντε ζώνες συχνοτήτων. **B.** Ραβδόγραμμα για το CPL των δικτύων CTL (μπλε) και BDD (κόκκινο) σε πέντε ζώνες συχνοτήτων. Οι γραμμές σφάλματος υποδεικνύουν τη μέση τιμή \pm τυπικό σφάλμα. **C.** Τοπογραφία των t-scores για τις συγκρίσεις του συντελεστή ομαδοποίησης (CTL vs. BDD) στη ζώνη άλφα. Τα μεγεθυμένα κανάλια ανήκουν στην εντοπισμένη σημαντική συστάδα. **D.** Διαγράμματα διασποράς μεταξύ CC_{avg} και CPL (αριστερός άξονας y, μαύρος) και GE (δεξιός άξονας y, μπλε) στη ζώνη άλφα. Τα μεμονωμένα σημεία αντιστοιχούν σε μετρήσεις ενός υποκειμένου. Οι γραμμές αντιστοιχούν στην ευθεία με την καλύτερη προσαρμογή, συνοδευόμενες από τον αντίστοιχο συντελεστή συσχέτισης Pearson και την τιμή p .

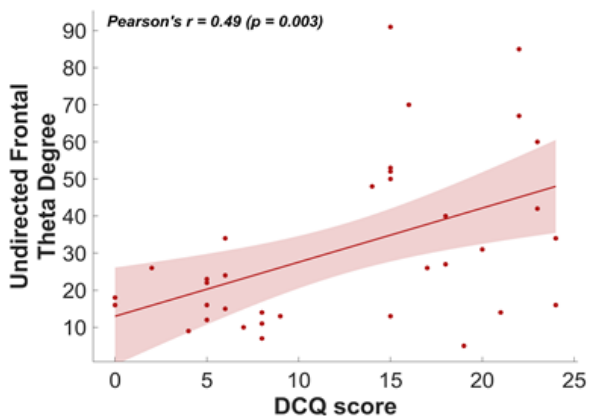
6.6.6 Μέτρα συνδεσιμότητας δικτύων και ψυχομετρικές συσχετίσεις

Για τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των ψυχομετρικών δεδομένων (DCQ, YBOCS-BDD) και των δεδομένων συνδεσιμότητας EEG (που προέκυψαν ως σημαντικές), διεξήχθησαν ξεχωριστά μοντέλα πολλαπλής βηματικής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple stepwise linear regression ή MSLR). Τα δεδομένα EEG που ελήφθησαν υπόψη για πιθανές συσχετίσεις ήταν εκείνα που παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές συνδεσιμότητας μεταξύ των ομάδων τόσο στις αναλύσεις μη κατευθυνόμενων όσο και κατευθυνόμενων δικτύων. Πρώτον, εξετάσαμε κατά πόσον τα μέτρα συνδεσιμότητας θα μπορούσαν να προβλέψουν τη συμπτωματολογία της BDD. Αυτό έγινε με τη χρήση ενός μοντέλου MSLR με τα ψυχομετρικά στοιχεία ως εξαρτημένες μεταβλητές και τα δεδομένα EEG ως προγνωστικούς παράγοντες. Κάθε μοντέλο MSLR περιείχε έναν σταθερό όρο, γραμμικούς όρους για κάθε προγνωστικό παράγοντα και όλα τα γινόμενα ζευγών (δηλαδή αλληλεπιδράσεις) διαφορετικών προγνωστικών παραγόντων (οι τετραγωνικοί όροι αγνοήθηκαν).

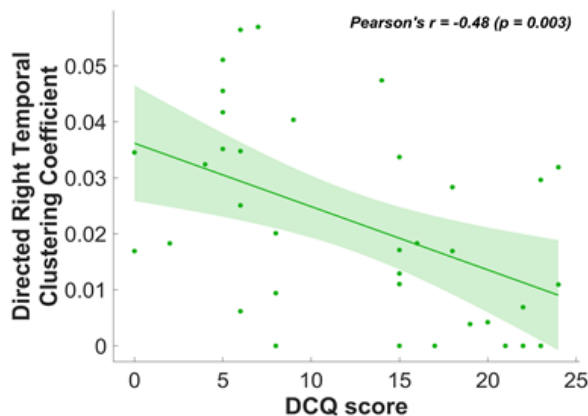
Συνοπτικά, χρησιμοποιήθηκαν δύο σημαντικά μέτρα συνδεσιμότητας, δηλαδή (i) οι μη κατευθυνόμενοι βαθμοί στη μετωπιαία συστάδα θήτα και (ii) ο κατευθυνόμενος συντελεστής ομαδοποίησης στις δεξιές-κροταφικές περιοχές. Άλλες μετρικές (CPL και GE) αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις συσχέτισης, λόγω των αλληλεξαρτήσεών τους με τις αναγνωρισμένες μετρικές, όπως φαίνεται στα Σχήματα 8D και 10D, αντίστοιχα.

Το μοντέλο παλινδρόμησης για τα ψυχομετρικά αποκάλυψε ότι τόσο ο μη κατευθυνόμενος μετωπικός βαθμός θήτα (X_1) όσο και ο κατευθυνόμενος συντελεστής ομαδοποίησης του δεξιού κροταφικού τμήματος (X_2) είναι σημαντικοί γραμμικοί προγνωστικοί παράγοντες της βαθμολογίας DCQ. Το μοντέλο έδειξε σημαντική συνολική προσαρμογή: $DCQ \sim 11.96 + 0.14 \times X_1 - 1.699 \times X_2; R^2 = 0.39; p < 0.001$. Επιπλέον, οι αξιολογήσεις YBOCS προβλέπονταν καλώς μόνο από τα μέτρα X_2 με συνολική προσαρμογή: $YBOCS \sim 24.15 - 3.34 \times X_2; R^2 = 0.17; p = 0.014$. Στο Σχήμα 11, απεικονίζονται τα διαγράμματα διασποράς του DCQ έναντι του X_1 (Σχήμα 11A), του DCQ έναντι του X_2 (Σχήμα 11B), του YBOCS-BDD έναντι του X_1 (Σχήμα 11C) και του YBOCS-BDD έναντι του X_2 (Σχήμα 11D), καθώς και οι αντίστοιχοι συντελεστές Pearson και οι τιμές p-values.

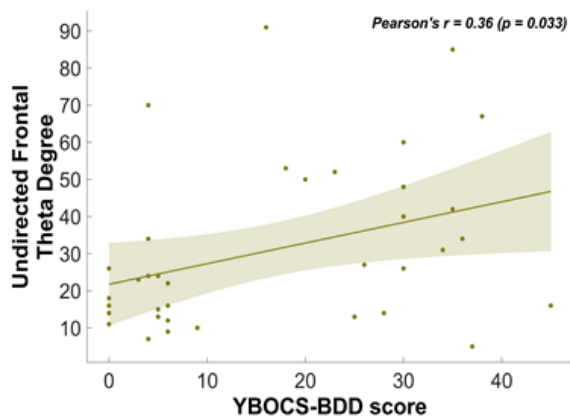
A. DCQ versus X1



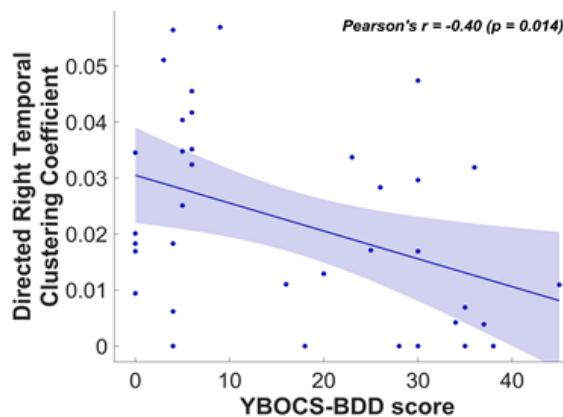
B. DCQ versus X2



C. YBOCS-BDD versus X1



D. YBOCS-BDD versus X2



Σχήμα 11. Σχέση μεταξύ EEG και ψυχομετρικών. **A.** Διάγραμμα διασποράς μεταξύ του DCQ και του μη κατευθυνόμενου βαθμού του μετωπιαίου θήτα. **B.** Διάγραμμα διασποράς μεταξύ του DCQ και του κατευθυνόμενου συντελεστή ομαδοποίησης στα δεξιά temporal ηλεκτρόδια. **C.** Διάγραμμα διασποράς μεταξύ του YBOCS-BDD και του μη κατευθυνόμενου μετωπιαίου βαθμού θήτα. **D.** Διάγραμμα διασποράς μεταξύ του YBOCS-BDD και του κατευθυνόμενου συντελεστή ομαδοποίησης στα δεξιά temporal ηλεκτρόδια. Στο επάνω μέρος κάθε πάνελ, σημειώνονται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και το αντίστοιχο p . Οι χρωματισμένες σκιασμένες περιοχές αντιστοιχούν στο διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

6.7 Συζήτηση και σχολιασμός

Στο παρόν κεφάλαιο, διερευνήσαμε το προφίλ εγκεφαλικής συνδεσιμότητας ασθενών με BDD σε σχέση με υγιείς μάρτυρες κατά τη διάρκεια λήψης αποφάσεων σχετικά με οπτικές ψευδαισθήσεις. Τα αποτελέσματα δεν αποκάλυψαν διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την ευαισθησία στις οπτικές ψευδαισθήσεις, δηλαδή και οι δύο ομάδες αντιλαμβάνονταν τα ψευδαισθητικά φαινόμενα σε παρόμοιο βαθμό. Ωστόσο, η ομάδα BDD έδειξε λιγότερη εμπιστοσύνη στις απαντήσεις της σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά μόνο όταν απάντησε λανθασμένα. Είναι σημαντικό ότι οι ασθενείς με BDD παρουσίασαν μεγαλύτερη μεταβλητότητα στα επίπεδα εμπιστοσύνης τους καθ' όλη τη διάρκεια της συνεδρίας. Σε νευρωνικό επίπεδο, η ομάδα BDD παρουσίασε μεγαλύτερη συνδεσιμότητα στη ζώνη θήτα όταν έπαιρνε αποφάσεις για οπτικές ψευδαισθήσεις, υποδεικνύοντας εκτεταμένο συγχρονισμό στα μετωποκεντρικά κανάλια. Επιπλέον, η κατευθυνόμενη συνδεσιμότητα από τα αριστερά προς τα δεξιά μετωπιαία ηλεκτρόδια στη ζώνη άλφα ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με BDD σε σύγκριση με την ομάδα

ελέγχου. Αυτό το αποτέλεσμα θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως λιγότερο αποτελεσματική δια-ημισφαιρική επικοινωνία και θα μπορούσε ενδεχομένως να προκύψει από την υπερ-εστίαση των ατόμων με BDD στις λεπτομέρειες του ερεθίσματος. Συνολικά, τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι οι διαδικασίες παρακολούθησης των επιδόσεων κατά τη λήψη οπτικών κρίσεων μπορεί να είναι μια σημαντική πτυχή της BDD. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε εκτεταμένη συνδεσιμότητα στα μεσαία μετωπιαία κανάλια, αντανακλώντας τον συνεχή νοητικό επανέλεγχο.

Η πρώτη μας υπόθεση επιβεβαιώθηκε, καθώς δεν παρατηρήσαμε σημαντική διαφορά στην ευαισθησία ως προς τις οπτικές ψευδαισθήσεις των ασθενών με BDD σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με BDD μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στην επεξεργασία χαρακτηριστικών ή λεπτομερειών του προσώπου (10). Μια μετα-ανάλυση (45) σχετικά με τις γνωστικές διεργασίες στη BDD δεν παρατήρησε καμία σημαντική επίδραση της BDD στην τοπική οπτική επεξεργασία, αλλά κυρίως επιδράσεις υψηλότερης τάξης στην επιλεκτική προσοχή. Η ανάλυσή τους έδειξε ότι τα άτομα με BDD έχουν αυξημένη επιλεκτική προσοχή σε αντιλαμβανόμενες απειλές (συμπεριλαμβανομένων πιθανών ελαττωμάτων στην εμφάνιση), οι οποίες τείνουν να προκαλούν αισθήματα άγχους και αηδίας. Ανέφεραν επίσης ευρήματα σχετικά με τις ανωμαλίες στη μνήμη και πρότειναν ότι αυτές μπορούν να ευθύνονται για την ανακριβή κωδικοποίηση και ανάκληση τόσο των ερεθισμάτων προσώπου όσο και του σώματος. Επιπλέον, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτά τα προβλήματα μνήμης θα μπορούσαν να προκαλέσουν δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές, όπως ο συνεχής έλεγχος στον καθρέφτη και η αναζήτηση αισθητικών επεμβάσεων. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά (45) μπορεί να παρέχουν αποδείξεις ότι η BDD διαμεσολαβείται κυρίως από γνωστικές διεργασίες ανώτερης τάξης αντί για οπτική επεξεργασία κατώτερης τάξης.

Όπως αναμενόταν, οι ασθενείς με BDD ανέφεραν χαμηλότερη εμπιστοσύνη στις οπτικές τους κρίσεις. Συγκεκριμένα, η ομάδα BDD ήταν σημαντικά λιγότερο σίγουρη για τις απαντήσεις της σε σύγκριση με την ομάδα CTL, αλλά αυτό συνέβη μόνο όταν υπέκυψαν στις ψευδαισθήσεις. Οι βαθμολογίες εμπιστοσύνης της ομάδας BDD μεταβάλλονταν πιο έντονα σε σύγκριση με αυτές της υγιούς ομάδας. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδιαφέροντα αν αναλογιστεί κανείς ότι, στην εργασία μας, οι συμμετέχοντες έκαναν κρίσεις μέσω μνήμης, αφού τα οπτικά ερεθίσματα είχαν αφαιρεθεί από την οθόνη. Το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες δεν ήταν σε θέση να ανακαλέσουν με ακρίβεια την εικόνα μπορεί να επηρέασε τα επίπεδα εμπιστοσύνης των συμμετεχόντων. Θα μπορούσε να σημαίνει ότι η χαμηλότερη αντιληπτική μνήμη των ασθενών με BDD (45) τους οδηγεί στο να αμφισβητούν περισσότερο τις δικές τους οπτικές κρίσεις. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες που δείχνουν ότι τα άτομα με BDD παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα αμφιβολίας και αβεβαιότητας (23,46). Παρόμοια με τα ευρήματά μας, η μελέτη (15) διαπίστωσε χαμηλότερη αυτοαναφερόμενη αυτοπεποίθηση σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή σε ένα έργο ανάκλησης μνήμης, στο οποίο οι συμμετέχοντες εκτέθηκαν επανειλημμένα σε ερεθίσματα που σχετίζονταν με απειλές. Με βάση την απουσία διαφοράς στην ακρίβεια των επιδόσεων μεταξύ των ομάδων OCD και ελέγχου, οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι διαφορές εμπιστοσύνης μπορεί να αντανακλούν αυξημένα αισθήματα αμφιβολίας στους ασθενείς με OCD και όχι ελλείμματα μνήμης, που ενδεχομένως συνδέονται με το γεγονός ότι συχνά επαναλαμβάνουν τελετουργικές συμπεριφορές (15).

Ειδικότερα, η ευρέως παρατηρούμενη έλλειψη αυτοπεποίθησης, η μειωμένη μνήμη και η υπερβολική παρακολούθηση/έλεγχος στα άτομα με BDD θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη συμπεριφορά. Οι εκτεταμένες διαφορές στις γνωστικές διεργασίες, όπως η εμπιστοσύνη και η μνήμη, δημιουργούν ένα πιθανό πρόβλημα, το οποίο μπορεί να απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή κατά την ερμηνεία των ευρημάτων που συγκρίνουν τις αντιληπτικές επιδόσεις των ατόμων με BDD. Για παράδειγμα, η μελέτη (47) παρατήρησε ότι τα άτομα με BDD παρουσίασαν βραδύτερους χρόνους αντίδρασης σε ένα έργο οπτικής αντίληψης, αλλά παρόμοια ακρίβεια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που θα μπορούσε να αντανακλά

τη διαφορετική συμβολή αυτών των γνωστικών διεργασιών. Έτσι, όταν ερμηνεύουμε τις διαφορές στην οπτική επεξεργασία μεταξύ BDD και ελέγχου, πρέπει να εξετάσουμε (1) αν η εργασία είχε μια συνιστώσα μνήμης (π.χ. εργασίες αντιστοίχισης έναντι εργασιών μνήμης προσώπου) και (2) αν η απόδοση συνάγεται από τους χρόνους αντίδρασης, οι οποίοι θα μπορούσαν να είναι χειρότεροι αν οι συμμετέχοντες αισθάνονται την ανάγκη να ελέγξουν διανοητικά την απόφασή τους, ειδικά σε εργασίες που βασίζονται στη μνήμη.

Όσον αφορά τα ευρήματά μας για τη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, υπάρχουν ενδείξεις ότι η συνδεσιμότητα (δηλαδή ο συγχρονισμός φάσης μεταξύ των καναλιών) στις μεσομετωπικές περιοχές στη ζώνη συχνότητας θήτα αποτελεί δείκτη των διαδικασιών παρακολούθησης της απόδοσης. Επομένως, θα μπορούσε να είναι σημαίνει ότι η ενισχυμένη συνδεσιμότητα θήτα σε ασθενείς με BDD μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο γνωστικό έλεγχο κατά την υπερβολική ενεργοποίηση του συστήματος παρακολούθησης της απόδοσης. Ειδικότερα, η συνδεσιμότητα του μεσομετωπικού θήτα μπορεί να συμβάλλει στον γνωστικό έλεγχο διευκολύνοντας τη μεταφορά πληροφοριών μεταξύ των περιοχών μέσω συγχρονισμένης μεταφοράς φάσης (48). Ειδικότερα, η δραστηριότητα μεσομετωπικού θήτα ενδεχομένως αντανακλά την ενεργοποίηση των βρόχων ανατροφοδότησης του θαλαμοφλοιού, οι οποίοι έχουν καθιερωθεί ως νευρωνικός συσχετισμός του γνωστικού ελέγχου (48). Επιπλέον, η δραστηριότητα της ζώνης θήτα γενικά παίζει ρόλο στον διαπεριφερειακό συγχρονισμό φάσεων, μέσω του σχηματισμού δικτύων μεγάλης κλίμακας που συνεργάζονται για τη βελτιστοποίηση της συμπεριφοράς υπό συνθήκες αβεβαιότητας (49,50). Η ισχυρότερη μεσομετωπιαία συνδεσιμότητα θήτα θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με BDD είναι πιο δυσανεκτικοί στην αβεβαιότητα, οδηγώντας σε αυξημένη δραστηριότητα παρακολούθησης της απόδοσης κατά τη λήψη αποφάσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συνδεσιμότητα του μεσομετωπιαίου θήτα δεν συσχετίστηκε με τη συμπεριφορική επίδοση, παρέχοντας ενδεχομένως πρόσθετες αποδείξεις ότι αποτελεί έναν μηχανισμό παρακολούθησης της επίδοσης υψηλότερης τάξης παρά αντανακλά την πραγματική επεξεργασία της οπτικής ψευδαίσθησης.

Επιπλέον, η ομάδα BDD παρουσίασε ασθενέστερη κατευθυνόμενη συνδεσιμότητα μεταξύ αριστερού και δεξιού ημισφαιρίου στη ζώνη άλφα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μια πιθανή εξήγηση γι' αυτό θα μπορούσε να είναι ότι τα άτομα με BDD είναι λιγότερο ικανά να κατανοούν μέσω των συμφραζομένων, δηλαδή δεν είναι αναποτελεσματικά στο να συνδυάζουν τα στοιχεία της οπτικής εικόνας σε ένα συνεκτικό σύνολο (51). Τόσο οι ασθενείς με BDD όσο και οι ασθενείς με OCD έχουν επιδείξει στο παρελθόν φτωχή οπτικοχωρική κατασκευή και μνήμη, η οποία μπορεί να αποδοθεί στην επιλεκτική ανάκληση λεπτομερειών αντί για τρανταχτώς ευδιάκριτα στοιχεία, και θα μπορούσε να συσχετιστεί με τα κλινικά χαρακτηριστικά τους (52). Αυτό έχει επίσης αποδειχθεί σε μελέτες νευροαπεικόνισης που δείχνουν διαταραγμένη διαημισφαιρική συνδεσιμότητα (μέσω του corpus callosum) σε ασθενείς με BDD (37), γεγονός που ενδεχομένως αντανακλά δυσκολίες στην ενσωμάτωση λεπτομερών πληροφοριών σε ένα συνεκτικό σύνολο (9). Επομένως, θα μπορούσε να είναι πιθανό ότι, όταν οι ασθενείς με BDD ανακαλούσαν ένα συγκεκριμένο οπτικό ερέθισμα για να λάβουν την απόφασή τους, αξιολογούσαν τα μέρη του ξεχωριστά, χωρίς να μπορούν να τα συνδυάσουν αποτελεσματικά. Αντίθετα, η ομάδα ελέγχου μπορεί να ήταν πιο επιτυχής στην ενσωμάτωση των λεπτομερειών σε μια συνεκτική εικόνα, λόγω καλύτερης ρύθμισης της επικοινωνίας μεταξύ των ημισφαιρίων κατά την ανάκληση και την αξιολόγηση των ψευδαισθήσεων.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ομάδα ελέγχου παρουσίασε ισχυρότερη συνδεσιμότητα κατευθυνόμενη από αριστερά προς τα δεξιά και από εμπρός προς τα πίσω, μια άλλη εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι υπάρχει υψηλότερη διαμόρφωση από πάνω προς τα κάτω (top-down modulation) στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα BDD. Συγκεκριμένα, θα μπορούσε να είναι ότι οι υγιείς έχουν αυξημένη κατευθυνόμενη, από πάνω προς τα κάτω διαμόρφωση των αισθητηριακών περιοχών κατά τη λήψη μιας απόφασης, που ενδεχομένως αντιπροσωπεύει την πρόσβαση σε οπτικές πληροφορίες. Αντιθέτως, τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς

με BDD έχουν αυξημένη παρακολούθηση της απόδοσης που σχετίζεται με τον διπλό έλεγχο των απαντήσεών τους, παρά με την πρόσβαση στο ίδιο το στοιχείο της οπτικής μνήμης. Προηγούμενες μελέτες νευροαπεικόνισης έχουν επιπλέον δείξει ότι ο προμετωπιαίος φλοιός ασκεί διαμορφωτικό έλεγχο από πάνω προς τα κάτω των αντιληπτικών εισροών (53,54) μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ μετωπιαίων και οπίσθιων περιοχών (55,56). Επιπλέον, έχει προταθεί ότι ο συγχρονισμός των φάσεων άλφα οργανώνει τον έλεγχο από πάνω προς τα κάτω και την πρόσβαση στη μνήμη (21), όπως παρατηρήθηκε σε μελέτες που αποδεικνύουν ότι η συνοχή των φάσεων άλφα σε μεγάλες αποστάσεις μεταξύ των μετωπιαίων και των οπίσθιων περιοχών μπορεί να παρέχει έναν μηχανισμό που διέπει την από πάνω προς τα κάτω διαμόρφωση της επεξεργασίας των χαρακτηριστικών του χρώματος (57). Επομένως, τα ευρήματά μας επιβεβαιώνουν την πιθανότητα ότι η BDD χαρακτηρίζεται από διαταραχές ανώτερης τάξης στην επικοινωνία από πάνω προς τα κάτω, σε συνδυασμό με αναποτελεσματική πλαισίωση των πληροφοριών κατά την ανάκληση. Αυτές οι διαταραχές είναι πιθανό να οφείλονται στη συνεχή παρακολούθηση της απόδοσης και στον διπλό έλεγχο (double-checking), σε αντίθεση με διαταραχές χαμηλότερης τάξης στην οπτική επεξεργασία.

Ενδιαφέρον είναι ότι βρήκαμε επίσης μια διαφορά στην ισχύ άλφα μεταξύ των ομάδων, με την ομάδα BDD να εμφανίζει χαμηλότερη δραστηριότητα άλφα στα μεσαία μετωποκεντρικά-παρεγκεφαλιδικά κανάλια κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά το ερέθισμα. Κατ' αρχήν, η ταλαντωτική δραστηριότητα άλφα θεωρείται ζωτικής σημασίας για τις διεργασίες προσοχής (58). Συγκεκριμένα, προτείνεται ότι ο ρυθμός άλφα αναστέλλει ενεργά περιοχές του εγκεφάλου που δεν σχετίζονται με την εργασία (20). Ο ρόλος του ρυθμού άλφα είναι να καθοδηγεί την προσοχή καταστέλλοντας την επίδραση των εισροών που αποσπούν την προσοχή, γεγονός που ενισχύει την επεξεργασία των ερεθισμάτων που είναι σημαντικά για την εργασία (20). Κατά συνέπεια, η μειωμένη δραστηριότητα της ζώνης άλφα έχει συσχετιστεί με βλάβες στους ανασταλτικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την εξάλειψη των άσχετων με την εργασία περισπασμών. Σύμφωνα με αυτό, έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με OCD παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριότητα άλφα κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης-ανάπαυσης σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (59). Δεδομένου ότι οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν ελλείμματα προσοχής, που πιθανώς συνδέονται με την υπερδραστηριότητα των κυκλωμάτων που σχετίζονται με την επιλεκτική προσοχή (60), τα ευρήματά μας θα μπορούσαν να εξηγηθούν ως συνέργεια μεταξύ (i) της μειωμένης αναστολής των άσχετων με την εργασία ερεθισμάτων στη BDD και (ii) της υπερβολικής προσοχής των ασθενών με BDD κατά την ψευδαισθητική αντίληψη.

Η ταυτόχρονη παρουσία μειωμένης ισχύος άλφα και μειωμένης κατευθυνόμενης συνδεσιμότητας PSI αποτελεί περιορισμό αυτής της μελέτης, ιδίως όσον αφορά την ερμηνεία της κατευθυνόμενης συνδεσιμότητας άλφα. Από τη μία πλευρά, οι παρατηρούμενες επιδράσεις ισχύος και συνδεσιμότητας (ισχυρότερες για την ομάδα CTL από ό,τι για την ομάδα BDD) στη ζώνη άλφα δεν μπορούν εύκολα να διαχωριστούν, δεδομένου ότι η συνδεσιμότητα υπολογίστηκε μέσω ενός μέτρου που είναι ανθεκτικό στην αγωγιμότητα όγκου (volume conduction), δηλαδή του PSI (42). Η συνδεσιμότητα μεταξύ των καναλιών EEG υπολογίζεται ως το άθροισμα της πραγματικής συνδεσιμότητας, της ψευδούς συνδεσιμότητας λόγω volume conduction και του θορύβου. Χρησιμοποιώντας μέτρα που είναι ανθεκτικά στην αγωγιμότητα του όγκου, μόνο ο δεύτερος όρος μετριάζεται προς την κατεύθυνση της απομόνωσης της πραγματικής συνδεσιμότητας. Υπό αυτή την έννοια, οι μετρικές dwPLI/PSI μετρούν τον μη στιγμιαίο συγχρονισμό, γεγονός που καθιστά τα μέτρα συνδεσιμότητας ανεξάρτητα της ισχύος (38). Επιπλέον, το γεγονός ότι δεν βρήκαμε επίδραση ισχύος στη ζώνη θήτα (παρά την επίδραση συνδεσιμότητας) μπορεί να παρέχει κάποια πρόσθετη ένδειξη ότι οι επιδράσεις ισχύος και συνδεσιμότητας δεν είναι απαραίτητα συνδεδεμένες στη μελέτη μας. Παρόλα αυτά, αν και η ταυτόχρονη επίδραση ισχύος και συνδεσιμότητας δεν υποδηλώνει απαραίτητα τεχνούργημα αγωγιμότητας όγκου, μια πιθανή επίδραση μεταφοράς μεταξύ ισχύος και συνδεσιμότητας κατά

τη διάρκεια της ψευδαισθητικής αντίληψης πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες αναπαράγωγής.

6.8 Βιβλιογραφία κεφαλαίου

1. Buhlmann U, McNally RJ, Wilhelm S, Florin I. Selective processing of emotional information in body dysmorphic disorder. *J Anxiety Disord.* 2002 Jan 1;16(3):289–98.
2. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. American Psychiatric Pub; 2013.
3. Bruno N. Unifying sequential effects in perceptual grouping. *Trends Cogn Sci.* 2005 Jan 1;9(1):1–3.
4. Sterzer P, Rees G. A Neural Basis for Percept Stabilization in Binocular Rivalry. *J Cogn Neurosci.* 2008 Mar 1;20(3):389–99.
5. Murray MM, Herrmann CS. Illusory contours: a window onto the neurophysiology of constructing perception. *Trends Cogn Sci.* 2013 Sep 1;17(9):471–81.
6. Gregory RL. Visual illusions classified. *Trends Cogn Sci.* 1997 Aug 1;1(5):190–4.
7. Eagleman DM. Visual illusions and neurobiology. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(12):920–6.
8. Toh WL, Castle DJ, Rossell SL. Examining neurocognition in body dysmorphic disorder using the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): A comparison with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2015 Aug 30;228(3):318–24.
9. Feusner JD, Moller H, Altstein L, Sugar C, Bookheimer S, Yoon J, et al. Inverted face processing in body dysmorphic disorder. *J Psychiatr Res.* 2010 Nov 1;44(15):1088–94.
10. Stangier U, Adam-Schwebe S, Müller T, Wolter M. Discrimination of Facial Appearance Stimuli in Body Dysmorphic Disorder. *J Abnorm Psychol.* 2008;117(2):435–43.
11. Yaryura-Tobias JA, Neziroglu F, Chang R, Lee S, Pinto A, Donohue L. Computerized Perceptual Analysis of Patients with Body Dysmorphic Disorder: A Pilot Study. *CNS Spectr.* 2002 Jun 1;7(6):444–6.
12. Buhlmann U, McNally RJ, Etcoff NL, Tuschen-Caffier B, Wilhelm S. Emotion recognition deficits in body dysmorphic disorder. *J Psychiatr Res.* 2004 Mar 1;38(2):201–6.
13. Toh WL, Castle DJ, Rossell SL. Attentional biases in body dysmorphic disorder (BDD): Eye-tracking using the emotional Stroop task. *Compr Psychiatry.* 2017 Apr 1;74:151–61.
14. Radomsky AS, Rachman S, Hammond D. Memory bias, confidence and responsibility in compulsive checking. *Behav Res Ther.* 2001 Jul 1;39(7):813–22.
15. Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD, Amir N, Street GP, Foa EB. Memory and memory confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther.* 2001 Aug 1;39(8):913–27.
16. Perera MPN, Bailey NW, Herring SE, Fitzgerald PB. Electrophysiology of obsessive compulsive disorder: A systematic review of the electroencephalographic literature. *J Anxiety Disord.* 2019 Mar 1;62:1–14.
17. Min BK, Kim SJ, Park JY, Park HJ. Prestimulus top-down reflection of obsessive-compulsive disorder in EEG frontal theta and occipital alpha oscillations. *Neurosci Lett.* 2011 Jun 8;496(3):181–5.
18. Giannopoulos AE, Zioga I, Papageorgiou PC, Kapsali F, Spantideas ST, Kapsalis NC, et al. Early auditory-evoked potentials in body dysmorphic disorder: An ERP/sLORETA study. *Psychiatry Res.* 2021 May 1;299:113865.
19. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding Symptom Dimensions in Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jun 1;61(6):564–76.
20. Jensen O, Mazaheri A. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: Gating by inhibition. *Front Hum Neurosci.* 2010 Nov 4;4:2008.
21. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev.* 2007 Jan 1;53(1):63–88.
22. Palva S, Palva JM. New vistas for α -frequency band oscillations. *Trends Neurosci.* 2007 Apr 1;30(4):150–8.
23. Nedeljkovic M, Moulding R, Kyrios M, Doron G. The relationship of cognitive confidence to OCD symptoms. *J Anxiety Disord.* 2009 May 1;23(4):463–8.
24. Giannopoulos AE, Zioga I, Kontoangelos K, Papageorgiou P, Kapsali F, Kapsalis CN, et al. Deciding on Optical Illusions: Reduced Alpha Power in Body Dysmorphic Disorder. *Brain Sci.* 2022 Feb 21;12(2):293.
25. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods.* 2004;134(1):9–21.
26. Chaumon M, Bishop DVM, Busch NA. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *J Neurosci Methods.* 2015;250:47–63.
27. Winkler I, Haufe S, Tangermann M. Automatic classification of artifactual ICA-components for artifact

- removal in EEG signals. *Behav brain Funct.* 2011;7:1–15.
28. Kapsali F, Nikolaou P, Papageorgiou C. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for Body Dysmorphic Disorder (BDD-YBOCS): Greek Translation, Validation and Psychometric Properties. Vol. 8, *EC Psychology and Psychiatry.* 2019.
 29. Oosthuizen P, Lambert T, Castle DJ. Dysmorphic Concern: Prevalence and Associations with Clinical Variables. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 1998 Feb;32(1):129–32.
 30. Toh WL, Castle DJ, Rossell SL. Examining neurocognition in body dysmorphic disorder using the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): A comparison with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):318–24.
 31. Bennetts RJ, Gregory NJ, Tree J, Di Bernardi Luft C, Banissy MJ, Murray E, et al. Face specific inversion effects provide evidence for two subtypes of developmental prosopagnosia. *Neuropsychologia.* 2022 Sep 9;174:108332.
 32. King DJ, Hodgekins J, Chouinard PA, Chouinard VA, Sperandio I. A review of abnormalities in the perception of visual illusions in schizophrenia. *Psychon Bull Rev.* 2017 Jun 1;24(3):734–51.
 33. Grace SA, Labuschagne I, Kaplan RA, Rossell SL. The neurobiology of body dysmorphic disorder: A systematic review and theoretical model. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Dec 1;83:83–96.
 34. Feusner JD, Moody T, Hembacher E, Townsend J, McKinley M, Moller H, et al. Abnormalities of Visual Processing and Frontostriatal Systems in Body Dysmorphic Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Feb 1;67(2):197–205.
 35. Bora E, Harrison BJ, Fornito A, Cocchi L, Pujol J, Fontenelle LF, et al. White matter microstructure in patients with obsessive–compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2011 Jan 1;36(1):42–6.
 36. Cavanagh JF, Zambrano-Vazquez L, Allen JJB. Theta lingua franca: A common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology.* 2012 Feb 1;49(2):220–38.
 37. Buchanan BG, Rossell SL, Maller JJ, Toh WL, Brennan S, Castle DJ. Brain connectivity in body dysmorphic disorder compared with controls: a diffusion tensor imaging study. *Psychol Med.* 2013;43(12):2513–21.
 38. Vinck M, Oostenveld R, Van Wingerden M, Battaglia F, Pennartz CMA. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *Neuroimage.* 2011 Apr 15;55(4):1548–65.
 39. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp.* 2007 Nov 1;28(11):1178–93.
 40. Chennu S, O'Connor S, Adapa R, Menon DK, Bekinschtein TA. Brain Connectivity Dissociates Responsiveness from Drug Exposure during Propofol-Induced Transitions of Consciousness. *PLOS Comput Biol.* 2016;12(1):e1004669.
 41. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip. *Comput Intell Neurosci.* 2011 Jan 1;2011.
 42. Nolte G, Ziehe A, Nikulin V V., Schlögl A, Krämer N, Brismar T, et al. Robustly estimating the flow direction of information in complex physical systems. *Phys Rev Lett.* 2008 Jun 10;100(23):234101.
 43. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods.* 2007 Aug 15;164(1):177–90.
 44. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *Neuroimage.* 2010 Dec 1;53(4):1197–207.
 45. Johnson S, Williamson P, Wade TD. A systematic review and meta-analysis of cognitive processing deficits associated with body dysmorphic disorder. *Behav Res Ther.* 2018 Aug 1;107:83–94.
 46. Hermans D, Engelen U, Grouwels L, Joos E, Lemmens J, Pieters G. Cognitive confidence in obsessive-compulsive disorder: Distrusting perception, attention and memory. *Behav Res Ther.* 2008 Jan 1;46(1):98–113.
 47. Feusner JD, Moody T, Hembacher E, Townsend J, McKinley M, Moller H, et al. Abnormalities of visual processing and frontostriatal systems in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(2):197–205.
 48. Cavanagh JF, Frank MJ. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. Vol. 18, *Trends in Cognitive Sciences.* Elsevier Ltd; 2014. p. 414–21.
 49. McLoughlin G, Gyurkovics M, Palmer J, Makeig S. Midfrontal Theta Activity in Psychiatric Illness: An Index of Cognitive Vulnerabilities Across Disorders. *Biol Psychiatry.* 2022 Jan 15;91(2):173–82.
 50. Womelsdorf T, Johnston K, Vinck M, Everling S. Theta-activity in anterior cingulate cortex predicts task rules and their adjustments following errors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Mar 16;107(11):5248–53.
 51. Arienzo D, Leow A, Brown JA, Zhan L, Gadelkarim J, Hovav S, et al. Abnormal brain network organization in body dysmorphic disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(6):1130–9.
 52. Deckersbach T, Savage CR, Phillips KA, Wilhelm S, Buhlmann U, Rauch SL, et al. Characteristics of memory dysfunction in body dysmorphic disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2000;6(6):673–81.

53. Miller BT, D'Esposito M. Searching for “the top” in top-down control. *Neuron*. 2005;48(4):535–8.
54. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24(1):167–202.
55. Gregoriou GG, Gotts SJ, Zhou H, Desimone R. High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention. *Science* (80-). 2009;324(5931):1207–10.
56. Bressler SL, Tang W, Sylvester CM, Shulman GL, Corbetta M. Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *J Neurosci*. 2008;28(40):10056–61.
57. Zanto TP, Rubens MT, Bollinger J, Gazzaley A. Top-down modulation of visual feature processing: the role of the inferior frontal junction. *Neuroimage*. 2010;53(2):736–45.
58. Foxe JJ, Snyder AC. The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Front Psychol*. 2011;2:154.
59. Pogarell O, Juckel G, Mavrogiorgou P, Mulert C, Folkerts M, Hauke W, et al. Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive–compulsive disorder. *Int J Psychophysiol*. 2006;62(1):87–92.
60. Bucci P, Mucci A, Volpe U, Merlotti E, Galderisi S, Maj M. Executive hypercontrol in obsessive–compulsive disorder: electrophysiological and neuropsychological indices. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(6):1340–8.

7 Επίλογος

7.1 Συμπεράσματα

Το παρόν πόνημα συντέθηκε με βάση μια σειρά από θεματικές ενότητες, στοχευμένες κυρίως στην παρουσίαση και την εφαρμογή προηγμένων μεθόδων επεξεργασίας εγκεφαλικών σημάτων σε ποικίλα κλινικά πειράματα. Καθ' όλη την έκταση της παρούσας διατριβής, ο κεντρικός στόχος ήταν η ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης και αυτοματοποιημένης ακολουθίας βημάτων προς την (μερική) αποκρυπτογράφηση του πολυπλοκότερου συστήματος που συναντάται στην φύση: τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Κυρίαρχος σκοπός των τεχνικών που παρουσιάστηκαν ήταν η κατάδειξη της συνέργειας μεταξύ Μηχανικής, Στατιστικής και Νευροεπιστημών προς την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την γνωστική απόκριση του ανθρώπινου εγκεφάλου. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η διαδικασία που εφαρμόστηκε σε καθένα από τα κεφάλαια που αφορούσαν συγκεκριμένα πειράματα είναι γενικού σκοπού, συνεπώς δύναται να επαναχρησιμοποιηθεί σε πληθώρα κλινικών ή μη εγκεφαλικών μελετών. Σαφώς, τροποποιήσεις των μεθόδων ανάλυσης είναι πιθανό να απαιτηθούν, ανάλογα με τις εκάστοτε τεχνικές ή θεωρητικές αλλαγές που απορρέουν από το εκάστοτε πείραμα.

Στο πρώτο κεφάλαιο, παρουσιάστηκαν οι βασικές τεχνικές καταγραφής των εγκεφαλικών σημάτων, επισημαίνοντας τα κύρια χαρακτηριστικά και τα πλεονεκτήματα της τεχνικής του Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Αυτά είναι κυρίως το χαμηλό κόστος και η υψηλή χρονική ανάλυση που παρέχει, δεδομένου του γεγονότος ότι καταγράφει την ακτινική δραστηριότητα από ομάδες νευρώνων, ιδίως αυτών που βρίσκονται κοντά στο τριχωτό της κεφαλής. Η βέλτιστη επιλογή καταγραφής του εγκεφάλου εξαρτάται πάντα από το υπό εξέταση ερευνητικό ερώτημα, με το ΗΕΓ να μην προτιμάται για μελέτες στις οποίες είναι σημαντικός ο ακριβής λειτουργικός εντοπισμός, ο έλεγχος υποθέσεων σχετικά με βαθιές εγκεφαλικές δομές και γενικότερα στον εντοπισμό περιοχών που προκαλούν μια δεδομένη παρατηρούμενη διεργασία.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, δόθηκε μια τυποποιημένη αλληλουχία βημάτων προς τον μετριάσμό του θορύβου στα σήματα ΗΕΓ, καθώς και των συνήθων τεχνικών επεξεργασίας. Δεδομένου ότι τα καταγραφόμενα σήματα μεταφέρουν τόσο εγκεφαλική πληροφορία όσο και λοιπές ανεπιθύμητες πληροφορίες (κινήσεις ματιών, θόρυβος γραμμής, χτύποι καρδιάς, κινήσεις μυών, κ.ά.) που δυσχεραίνουν την αποτύπωση της επιθυμητής εγκεφαλικής δραστηριότητας, παρουσιάστηκαν οι βασικές τεχνικές αποθρομβοποίησης. Μεταξύ αυτών, η τεχνική ICA αποτελεί την πλέον καθιερωμένη μέθοδο για την εύρεση και, τελικά, την αγνόηση των ισχυρά θορυβωδών συνιστωσών. Επιπλέον, παρουσιάστηκε η ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική προκλητών δυναμικών, με βάση την οποία οι κορυφώσεις και οι βυθίσεις των σημάτων ΗΕΓ αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες γνωστικές διεργασίες. Ένας από τους βασικούς λόγους της διασημότητας των συνιστωσών ERP είναι ο τρόπος εξαγωγής τους, ο οποίος βασίζεται στον υπολογισμό του μέσου όρου μεταξύ πολλών δοκιμών και, ως εκ τούτου, εξασφαλίζει τη μείωση του «λευκού θορύβου» μεταξύ των πολλαπλών δοκιμών. Επιπροσθέτως, έγινε η μαθηματική τοποθέτηση του αντίστροφου προβλήματος, με βάση την οποία δεν είναι δυνατό να βρεθεί υπολογιστικά η δραστηριότητα εκατομμυρίων νευρώνων όταν είναι διαθέσιμη η δραστηριότητα μερικών δεκάδων επιφανειακών δυναμικών. Σύμφωνα με τεχνικές επίλυσης του αντίστροφου προβλήματος που έχουν προταθεί, η εύρεση μιας λύσης είναι δυνατή υπό συγκεκριμένες και αυστηρές υποθέσεις. Τέτοιες τεχνικές χρησιμοποιούνται ανά τη βιβλιογραφία για την εύρεση μιας μη μοναδικής απεικόνισης των δραστηριοτήτων των πηγών που προκάλεσαν τα μετρούμενα επιφανειακά σήματα. Τέλος, προτείνεται μια εναλλακτική μέθοδος απεικόνισης της εγκεφαλικής δραστηριότητας που βασίζεται στην ηλεκτρομαγνητική θεωρία. Η προκύπτουσα μετρική ονόματι

Καθολική Εγκεφαλικά Ακτινοβολούμενη Ισχύς δύναται να μειώσει τις διαστάσεις των σημάτων ΗΕΓ, δεδομένου ότι αντιπροσωπεύει μια μονοδιάστατη απεικόνιση του εγκεφάλου, αντιμετωπίζοντάς τον ως έναν ακτινοβολητή πολλαπλών στοιχείων (νευρώνων).

Το τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζει όλες εκείνες τις στατιστικές τεχνικές που απαιτούνται για την επικύρωση των αποτελεσμάτων και της εξαγωγή συμπερασμάτων στις μελέτες ΗΕΓ. Το κυρίαρχο ερώτημα που θέτουν αυτές οι μελέτες είναι το πότε η μέση εγκεφαλική απόκριση κατά τη συνθήκη Α είναι μικρότερη/μεγαλύτερη από την μέση εγκεφαλική απόκριση κατά τη συνθήκη Β. Με τη χρήση αυστηρών στατιστικών εργαλείων, είναι εφικτή η απάντηση σε τέτοιου είδους ερωτήματα, πάντα με στόχο τη μείωση της στατιστικής αβεβαιότητας και σφαλμάτων. Σημαντική αναφορά γίνεται επίσης στις μεθόδους μη παραμετρικών στατιστικών ελέγχων, η χρήση των οποίων προτείνεται ως αποτελεσματικό εργαλείο προς το μετριασμό του «προβλήματος πολλαπλών συγκρίσεων». Ο λόγος για τον οποίο απαιτείται η χρήση τέτοιων τεχνικών είναι η υψηλή χωρική διάσταση των σημάτων ΗΕΓ, δηλαδή η απαίτηση για πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ συνθηκών σε κάθε ένα από τα ηλεκτρόδια καταγραφής.

Στο τέταρτο κεφάλαιο μελετήθηκαν τα προκλητά δυναμικά κατά την εγκεφαλική δραστηριότητα της αυτοπροβολής στο παρελθόν ή στο μέλλον, με στόχο να διαλευκανθεί το αν η παρελθοντική και η μελλοντική σκέψη μοιράζονται κοινούς ή όχι εγκεφαλικούς πόρους. Για το σκοπό αυτό, ζητήθηκε από τα υποκείμενα να επικεντρωθούν στην εκτέλεση δύο νοητικών λειτουργιών που εμπλέκουν τη μνήμη εργασίας, η οποία περιελάμβανε νοητική αυτοπροβολή (i) είτε από το παρελθόν στο παρόν (Past-Present ή PP), (ii) είτε από το παρόν στο μέλλον (Present-Future ή PF). Για την αξιολόγηση των υποκείμενων μηχανισμών στις δύο πειραματικές συνθήκες, η συνιστώσα LPP υπολογίστηκε στα εμπρόσθια ηλεκτρόδια EEG, ενώ οι εγκεφαλικές πηγές του ρυθμού άλφα αναλύθηκαν μέσω της λύσης του αντίστροφου προβλήματος με χρήση της τεχνικής sLORETA. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι οι δύο τύποι αυτοπροβολής, όπως αντικατοπτρίζονται από το μετωπικά κατανεμημένο LPP, μοιράζονται κοινούς εγκεφαλικούς πόρους συνθέτοντας διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου με ισορροπημένο τρόπο. Αυτή η ισορροπημένη κατανομή της εγκεφαλικής ενεργοποίησης μπορεί να υποδείξει ότι ο βιολογικός χρόνος τείνει να συμπεριφέρεται με ομοιοστατικό τρόπο.

Στο πέμπτο κεφάλαιο, με τη χρήση του πειράματος PPI/PPF, παρουσιάστηκαν τρεις διαφορετικές μελέτες σχετικά με το αισθητικοκινητικό σύστημα. Το τελευταίο εμπλέκεται σε κάθε διεργασία που περιλαμβάνει την εκδήλωση μια μορφής αιφνιδιασμού-κίνησης και αισθητηριακών ερεθισμάτων. Αρχικά, αξιολογήσαμε την αξιοπιστία των μετρήσεων με τη χρήση δεικτών ελέγχου-επανελέγχου υπολογίζοντας τους συντελεστές συσχέτισης μεταξύ δύο όμοιων συνεδριών. Στόχος ήταν η ποσοτικοποίηση του βαθμού στον οποίο οι μετρήσεις μεταξύ πρώτης και δεύτερης συνεδρίας έχουν απόλυτη συμφωνία. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή έως πολύ υψηλή επαναληψιμότητα των μετρικών EEG (και στις 2 συνθήκες) σε όλες τις ζώνες συχνότητας, εκτός από την μπάντα δέλτα. Οι μετρήσεις του ρυθμού άλφα παρουσίασαν την υψηλότερη επαναληψιμότητα. Επιπλέον, οι γυναίκες εμφάνισαν μειωμένη αξιοπιστία σε σύγκριση με τους άνδρες τόσο στη συνθήκη PPI όσο και στη συνθήκη PPF, που πιθανώς αποδίδεται σε ορμονικές διακυμάνσεις οφειλόμενες στον εμμηνορροϊκό τους κύκλο. Συνολικά, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η ταλαντωτική δραστηριότητα του εγκεφάλου μπορεί να είναι αξιόπιστη, ενώ το φύλο καθορίζει την επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Εν συνεχεία, εξετάσαμε τους νευρικούς συσχετισμούς της BDD, διερευνώντας τις ηλεκτροφυσιολογικές αποκρίσεις σε ακουστικά ερεθίσματα PPI και PPF. Επεκτείνοντας προηγούμενες μελέτες σχετικά με τα οπτικά ελλείμματα των ασθενών με BDD, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με BDD παρουσιάζουν διαταραχές της προσοχής και στον ακουστικό τομέα. Αυτό αποδεικνύεται από το μειωμένο πλάτος και τη μειωμένη ενεργοποίηση πηγών στο χρονικό παράθυρο N100 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Είναι σημαντικό ότι οι αναλύσεις αποκάλυψαν μια διαφοροποιημένη νευρική υπογραφή των ασθενών με BDD σε σχέση με την απόδοση της αισθητικοκινητικής πύλης, ειδικά στο χρονικό παράθυρο N100, όπου η ποσότητα των νευρικών πόρων (πλάτη GFP)

συσχετίστηκε αρνητικά με τη σοβαρότητα της BDD (βαθμολογία Y-BOCS). Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν τη δυνατότητα χρήσης μετρήσεων ΗΕΓ σε συνδυασμό με πρωτόκολλα συμπεριφοράς για την BDD, επιτρέποντας μια προσέγγιση με βάση την συμπτωματολογία και παρακάμπτοντας επιφαινόμενα που σχετίζονται με την ασθένεια, όπως οι επιδράσεις των φαρμάκων. Χρησιμοποιώντας όμοιο πείραμα, μελετήσαμε τις αποκρίσεις αιφνιδιασμού σε παιδιά και εφήβους. Βρήκαμε ότι τα δυναμικά ERP που σχετίζονται με την προσοχή (N100 και P200) είναι διαφορετικά πλάτη μεταξύ των συνθηκών PPI και PPF, προτείνοντας εναλλακτική κατανομή της προσοχής και αποφυγή της αισθητηριακή υπερφόρτωσης (μηχανισμός «block-out of sensory overload»). Για τον νευροαναπτυξιακό χαρακτηρισμό των συμμετεχόντων, καταγράφηκαν συμπεριφορικές μετρικές (με χρήση της λίστας «Child Behavior Checklist») και δείκτες ευφυΐας (με χρήση του τεστ «Wechsler Intelligence Scale for Children»). Χαρακτηριστικά και από τις δύο κλίμακες συσχετίστηκαν με αυξημένες αποκρίσεις N100/P200, υποδεικνύοντας τη συνέργεια μεταξύ της αντιληπτικής ικανότητας, της συμπεριφοράς/προσωπικότητας και της (εγκεφαλικής) ανασταλτικής απόδοσης. Συμπερασματικά, η διαμόρφωση της ASR (κατά τα ερεθίσματα PPI και PPF) σχετίζεται με το βιολογικό φύλο και τα εσωτερικά/εξωτερικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία, στοιχεία που δυνητικά είναι χρήσιμα για την καθοδήγηση της (πρώιμης) συμπτωματολογίας και την πρόληψη ψυχοπαθολογίας.

Τέλος, στο έκτο κεφάλαιο, διερευνήσαμε την ευαισθησία των ασθενών με BDD σε οπτικά ψευδαισθητικά φαινόμενα και τα αντίστοιχα μοτίβα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου τους, ενώ έπαιρναν αποφάσεις σχετικά με τα αντίστοιχα οπτικά ερεθίσματα. Οι ασθενείς με BDD παρουσίασαν τον ίδιο βαθμό ευαισθησίας στα ψευδαισθητικά αποτελέσματα με τους υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, η ομάδα BDD ήταν λιγότερο σίγουρη για τις απαντήσεις της όταν απαντούσε λανθασμένα και τα επίπεδα αυτοπεποίθησής της ήταν εντόνως μεταβλητά από τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου. Παρατηρήσαμε επίσης ισχυρότερο συγχρονισμό θήτα στα μετωποκεντρικά ηλεκτρόδια στους ασθενείς με BDD, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με υπερβολική δραστηριότητα στο σύστημα παρακολούθησης της απόδοσής τους. Η χαμηλότερη συνδεσιμότητα άλφα από το αριστερό προς το δεξί ημισφαίριο σε ασθενείς με BDD μπορεί να υποδηλώνει προβλήματα με τη δια-ημισφαιρική επικοινωνία, που ενδεχομένως να οφείλεται σε λιγότερο αποτελεσματική σφαιρική επεξεργασία. Οι μετρήσεις συνδεσιμότητας της μεσομετωπιαίας δραστηριότητας θήτα και της δια-ημισφαιρικής δραστηριότητας άλφα που παρουσίασαν διαφορές μεταξύ των ομάδων συσχετίστηκαν σημαντικά με τη σοβαρότητα της νόσου BDD. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά ρίχνουν φως στη νευροφυσιολογική υπογραφή που διέπει την ψυχοπαθολογία της BDD.

7.2 Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Η παρούσα διατριβή μπορεί εν γένει να λειτουργήσει ως εφελκυστικό ανάπτυξης ποικίλων νέων μεθόδων επεξεργασίας εγκεφαλικών σημάτων, τόσο σε τεχνικό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Άξονες επέκτασης της παρούσας μπορούν να καταγραφούν ως εξής:

1. *Δίδυμες μελέτες επικύρωσης (replication studies) και μέτα-αναλύσεις:* Ως ο πλέον ανθεκτικός τρόπος επαλήθευσης συμπερασμάτων στην επιστήμη, η μελέτη επικύρωσης είναι από μόνη της μια άμεση επέκταση των μελετών που παρουσιάστηκαν στην παρούσα διατριβή. Τα ευρήματα κάθε πειράματος δύνανται να επαληθευτούν ή απορριφθούν ακολουθώντας όμοιες τεχνικές και πειραματικές συνθήκες, αλλάζοντας μόνο τον πειραματικό πληθυσμό (1). Επιπλέον, συγκεντρώνοντας τα ευρήματα της παρούσας και άλλων παρόμοιων μελετών και χρήση προηγμένων στατιστικών μεθόδων, είναι εφικτή η μέτα-ανάλυση των κοινών ευρημάτων με στόχο να βρεθεί η συναλήθευση πολλαπλών παρόμοιων μελετών.

2. *Τεχνική αποκωδικοποίησης (Decoding technique)*: Μέχρι τώρα, οι τεχνικές που παρουσιάστηκαν λάμβαναν ως δεδομένες τις πειραματικές συνθήκες ή την κλινική κατάσταση των ασθενών και προσπαθούσαν να εξάγουν ηλεκτροφυσιολογικούς δείκτες που διέπουν την συνθήκη ή την παθολογία. Είναι δυνατή η γνώση της κατάστασης του ασθενούς διαβάζοντας κανείς το ΗΕΓ του; Με άλλα λόγια, μπορεί κανείς να συμπεράνει αν κάποιο ΗΕΓ αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη συνθήκη ή παθολογία; Η εφαρμογή μεθόδων αποκωδικοποίησης προσφέρουν ακριβώς αυτή τη δυνατότητα και η χρήση τους είναι ταχέως εξελισσόμενη. Η κεντρική ιδέα της αποκωδικοποίησης στηρίζεται στην εύρεση της συνάρτησης της χρονικής απόκρισης (θεωρία συστημάτων) του εγκεφάλου, ενώ η υλοποίηση της μεθόδου βασίζεται στη Μηχανική Επιβλεπόμενη Μάθηση (2). Με βάση των πολυδιάστατο χώρο των ηλεκτροδίων, ένα μοντέλο κατηγοριοποίησης (classifier) που κατασκευάζεται για κάθε υποκείμενο εκπαιδεύεται ώστε να διαχωρίζει τις εγκεφαλικές αποκρίσεις μεταξύ των (γνωστών) συνθηκών/ομάδων σε κάθε χρονική στιγμή. Έτσι, αν το μοντέλο κατηγοριοποίησης μπορεί εύκολα να διαχωρίζει τις συνθήκες σε συγκεκριμένα χρονικά παράθυρα, τότε η γνωστική λειτουργία που υποκρύπτεται εντός του χρονικού παραθύρου είναι επικρατούσα, υποδηλώνοντας ταυτοποίηση μεταξύ αποκρίσεων και γνωστικών διεργασιών. Οι τεχνικές αποκωδικοποίησης ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία αλγορίθμων που συχνά ονομάζονται Ανάλυση Μοτίβων Πολλαπλών Μεταβλητών (Multivariate Pattern Analysis ή MVPA).
3. *Διαγράμματα εγκεφαλικής ακτινοβολίας (Brain Radiation Patterns)*: Με στόχο τη μείωση των πολυάριθμων διαστάσεων του ΗΕΓ, και ιδίως τη χρήση πολλών ηλεκτροδίων που οδηγεί σε προβλήματα πολλαπλών στατιστικών συγκρίσεων, είναι δυνατή η ανάπτυξη ηλεκτρομαγνητικών τεχνικών. Τέτοιες τεχνικές μπορούν να ανάγουν την εγκεφαλική δραστηριότητα από το πεδίο των επιφανειακών δυναμικών στο πεδίο των προκληθέντων διαγραμμάτων ακτινοβολίας. Έτσι, υπολογίζοντας το υπερτιθέμενο πεδίο που προκαλείται από τους στοιχειώδεις ακτινοβολητές του εγκεφάλου στον τρισδιάστατο χώρο, είναι εφικτός ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς του εγκεφάλου ως σύνθετου ακτινοβολητή πολλαπλών στοιχείων. Με δεδομένο το διάγραμμα ακτινοβολίας, μπορούν να εξαχθούν δείκτες όπως η κατεύθυνση μέγιστης ακτινοβολίας (στερεά γωνία ή ως προς θ και ϕ), η ενέργεια και η γωνία ημίσειας ισχύος, οδηγώντας την πολυδιάστατη ανάλυση στο πεδίο των ηλεκτροδίων σε ολιγοδιάστατη ανάλυση στο ηλεκτρομαγνητικό (γεωμετρικό) προφίλ του εγκεφάλου. Επιπλέον, μπορεί να εφαρμοστεί η τεχνική αποκωδικοποίησης ως προς το πλέγμα υπολογισμού του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου, αντί ως προς τα ηλεκτρόδια καταγραφής. Η συσχέτιση μεταξύ μετρικών διαγραμμάτων ακτινοβολίας και γνωστών μετρικών (ERP συνιστώσες, ισχύς συχνοτικών ζωνών) παραμένει ανεξερεύνητη αλλά ιδίως ελκυστική.
4. *Συνδεσιμότητα εγκεφαλικών περιοχών (Source-level connectivity)*: Δεδομένου του προβλήματος του volume conduction, οι αναλύσεις συνδεσιμότητας και η εξαγωγή γραφοθεωρητικών μετρικών είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν και σε επίπεδο πηγών (3,4). Σε αυτές τις αναλύσεις, τα εγκεφαλικά δίκτυα διαμορφώνονται από τη συσχέτιση των φάσεων ενεργοποίησης μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου, και όχι μεταξύ των ηλεκτροδίων.
5. *Μελέτες ιατρικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με BDD*: Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες κατά τις οποίες οι ασθενείς υπόκεινται σε φαρμακευτικές ή συμπεριφορικές παρεμβάσεις και μελετάται η απόκρισή τους πριν και μετά την παρέμβαση (5). Τέτοιες αναλύσεις είναι ικανές να προτείνουν νέες θεραπείες ή να ταυτοποιήσουν την αποτελεσματικότητα υπαρχόντων παρεμβατικών στρατηγικών σε κλινικές ομάδες.
6. *Υβριδικές μελέτες EEG/fMRI*: Προς συγκερασμό των πλεονεκτημάτων των τεχνικών EEG και fMRI, είναι εξαιρετικά χρήσιμο να μελετάται η εγκεφαλική δραστηριότητα παρέχοντας

από κοινού υψηλή χρονική και χωρική ακρίβεια (6). Με τον τρόπο αυτό, είναι δυνατή η ακριβής ταυτοποίηση των εγκεφαλικών διεργασιών τόσο στο χρόνο όσο και στον χώρο.

7. *Εξαγωγή μη γραμμικών δεικτών*: Είναι γνωστό ότι η εγκεφαλική δραστηριότητα μελετάται και με τη χρήση συντελεστών Lyapunov (7–10). Οι συντελεστές αυτοί έχουν βρεθεί μειωμένοι κατά τον βαθύ ύπνο, υποδηλώνοντας χαμηλή επαγρύπνηση του εγκεφάλου. Με βάση αυτή τη παρατήρηση, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η μελέτη συντελεστών Lyapunov κατά την ηρεμία, με στόχο να βρεθεί αν η απόκριση αιφνιδιασμού είναι υψηλότερη όταν οι συντελεστές Lyapunov είναι μειωμένοι.
8. *Καταγραφές δυάδων (hyper-scanning)*: Η καταγραφή δύο ατόμων ταυτόχρονα σε μια συνεδρία παρουσιάζει πολλαπλές εφαρμογές, καθιστώντας δυνατή την μελέτη κοινωνικών εγκεφαλικών διεργασιών (κοίταγμα στα μάτια, αλληλεπιδράσεις προσώπων, επικοινωνία) (11–14).

7.3 Βιβλιογραφία κεφαλαίου

1. Pavlov YG, Adamian N, Appelhoff S, Arvaneh M, Benwell CSY, Beste C, et al. #EEGManyLabs: Investigating the replicability of influential EEG experiments. *Cortex*. 2021 Nov 1;144:213–29.
2. Grootswagers T, Wardle SG, Carlson TA. Decoding Dynamic Brain Patterns from Evoked Responses: A Tutorial on Multivariate Pattern Analysis Applied to Time Series Neuroimaging Data. *J Cogn Neurosci*. 2017 Apr 1;29(4):677–97.
3. Pascual-Marqui RD, Koukkou M, Lehmann D, Kochi K. Functional localization and functional connectivity with loreta: Comparison of normal controls and first episode, drug naive schizophrenics. *J Neurother*. 2001;4(4):35–7.
4. Hassan M, Dufor O, Merlet I, Berrou C, Wendling F. EEG Source Connectivity Analysis: From Dense Array Recordings to Brain Networks. *PLoS One*. 2014 Aug 12;9(8):e105041.
5. Phillipou A, Rossell SL, Wilding HE, Castle DJ. Randomised controlled trials of psychological & pharmacological treatments for body dysmorphic disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2016 Nov 30;245:179–85.
6. Huster RJ, Debener S, Eichele T, Herrmann CS. Methods for Simultaneous EEG-fMRI: An Introductory Review. *J Neurosci*. 2012 May 2;32(18):6053–60.
7. Güler NF, Übeyli ED, Güler I. Recurrent neural networks employing Lyapunov exponents for EEG signals classification. *Expert Syst Appl*. 2005;29(3):506–14.
8. Das A, Das P, Roy AB. Applicability of Lyapunov exponent in EEG data analysis. *Complex Int*. 2002;9(das01):1–8.
9. Übeyli ED. Analysis of EEG signals using Lyapunov exponents. *Neural Netw World*. 2006;16(3):257.
10. Kutepov IE, Dobriyan V V, Zhigalov M V, Stepanov MF, Krysko A V, Yakovleva T V, et al. EEG analysis in patients with schizophrenia based on Lyapunov exponents. *Informatics Med unlocked*. 2020;18:100289.
11. Liu D, Liu S, Liu X, Zhang C, Li A, Jin C, et al. Interactive brain activity: review and progress on EEG-based hyperscanning in social interactions. *Front Psychol*. 2018;9:1862.
12. Luft CDB, Zioga I, Giannopoulos A, Di Bona G, Binetti N, Civilini A, et al. Social synchronization of brain activity increases during eye-contact. *Commun Biol*. 2022;5(1):412.
13. Ayrolles A, Brun F, Chen P, Djalovski A, Beauxis Y, Delorme R, et al. HyPyP: a Hyperscanning Python Pipeline for inter-brain connectivity analysis. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2021;16(1–2):72–83.
14. Babiloni F, Cincotti F, Mattia D, Mattiocco M, Fallani FDV, Tocci A, et al. Hypermethods for EEG hyperscanning. In: 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE; 2006. p. 3666–9.