



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Προ-εγχειρητική απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου  
με την τεχνική της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Γκιάτης Κωστάκης**

Αθήνα, Φεβρουάριος 2024





ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

## Προ-εγχειρητική απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου με την τεχνική της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Γκιάτης Κωστάκης**

**Συμβουλευτική Επιτροπή:** Ματσόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Η.Μ.Μ.Υ. Ε.Μ.Π.

Καρανάσιου Ειρήνη, Καθηγήτρια Σ.Σ.Ε.

Ουζούνογλου Νικόλαος, Ομ. Καθηγητής Η.Μ.Μ.Υ. Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την 29η Μαρτίου 2024.

.....  
Ματσόπουλος Γεώργιος  
Καθηγητής ΕΜΠ

.....  
Καρανάσιου Ειρήνη  
Καθηγήτρια ΣΣΕ

.....  
Ουζούνογλου Νικόλαος  
Ομ. Καθηγητής ΕΜΠ

.....  
Τσανάκας Παναγιώτης  
Καθηγητής ΕΜΠ

.....  
Παναγόπουλος Αθανάσιος  
Καθηγητής ΕΜΠ

.....  
Χριστοφόρου Ευάγγελος  
Καθηγητής ΕΜΠ

.....  
Καψάλης Χρήστος  
Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Μάρτιος 2024

.....

Γκιάτης Γ. Κωστάκης

Διδάκτωρ Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών ΕΜΠ

Copyright © Γκιάτης Γ. Κωστάκης, 2024.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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



## Περίληψη

Η απαίτηση για τη διατήρηση των βασικών λειτουργιών του ανθρώπου μετά από χειρουργεία στον εγκέφαλο γέννησε την ανάγκη για την λειτουργική απεικόνιση των λειτουργιών αυτών προεγχειρητικά με στόχο την χαρτογράφηση τους στον εγκέφαλο και την αποφυγή εξαιρέσεως τους. Οι λειτουργίες της κίνησης, του λόγου, της μνήμης και της όρασης είναι μόνο κάποιες από τις λειτουργίες που μπορούν να χαρτογραφηθούν προεγχειρητικά. Στα πρώιμα στάδια της λειτουργικής απεικόνισης, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα γνώρισε άνθιση. Γρήγορα όμως φάνηκε ανεπαρκής μεθοδολογία για την απεικόνιση πιο σύνθετων λειτουργιών όπως είναι ο λόγος. Η επεμβατική τεχνική της ενδοκαρωτιδικής αμυτάλης χρησιμοποιήθηκε και αξιολογήθηκε εκτενώς για την εύρεση του ημισφαιρίου πλαγίωσης του λόγου και πλέον θεωρείται η χρυσή σταθερά για την αξιολόγηση των υπόλοιπων τεχνικών. Η επεμβατική της φύση όμως έκανε τους νευροφυσιολόγους να ψάχνουν εναλλακτικές τεχνικές. Στην σύγχρονη εποχή, η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έχει κερδίσει έδαφος στην προ-εγχειρητική εκτίμηση, με τα περισσότερα κέντρα παγκοσμίως (96%) να διαθέτουν την δυνατότητα διενέργειας της τεχνικής, ενώ αντίθετα η τεχνική της ενδοκαρωτιδικής αμυτάλης να έχει υποχωρήσει με μόλις το 76% των κέντρων να διαθέτουν την δυνατότητα διενέργειας της. Στην Ελλάδα, τα κέντρα που διαθέτουν λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι ελάχιστα. Επιπλέον αυτού, δεν υπάρχουν διαδικασίες για την απεικόνιση του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού που να έχουν επιβεβαιωθεί για την εγκυρότητα τους και για την ικανότητα τους να χαρτογραφούν με επιτυχία το δίκτυο του λόγου αξιόπιστα σε όλα τα υποκείμενα.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, αναζητούμε να επιβεβαιώσουμε την αξιοπιστία και την εγκυρότητα ακόμα και στην ανάλυση σε επίπεδο υποκειμένου ενός πρωτοκόλλου διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα. Για το σκοπό αυτό, μεταφράστηκε και μεταφέρθηκε στην ελληνική γλώσσα και πολιτισμό ένα πρωτόκολλο που έχει ήδη επιβεβαιωθεί στην βιβλιογραφία στην αγγλική γλώσσα. Είκοσι υγιείς εθελοντές με μητρική γλώσσα την ελληνική επιστρατεύτηκαν για να εκτελέσουν τις διαδικασίες αυτές και να ευρεθούν οι περιοχές που αναμένονται ενεργοποιημένες στον υγιή πληθυσμό. Οι λήψεις των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στην κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα. Βρέθηκαν ενεργοποιημένες και οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές, η περιοχή του Broca, η περιοχή του Wernicke, η περιοχή του Exner, η γωνιώδης έλικα, η συμπληρωματική κινητική περιοχή και η βασική μοίρα του κροταφικού λοβού. Βρέθηκαν επιπλέον ενεργοποιήσεις στο αντίθετο από την πλαγίωση του λόγου ημισφαίριο της παρεγκεφαλίδα καθώς και κάποιες συστάδες στον θάλαμο, τον φακοειδή πυρήνα και τον ιπόκαμπο.

Στην συνέχεια της διδακτορικής διατριβής αναζητάμε μία εναλλακτική τεχνική στην τεχνική της στατιστικής ανάλυσης του γενικού γραμμικού μοντέλου. Έναυσμα προς αυτή την κατεύθυνση είναι η αδυναμία του γενικού γραμμικού μοντέλου να χαρτογραφήσει ικανοποιητικά τις ενεργοποιημένες περιοχές σε υποκείμενα που είτε αδυνατούν να συνεργαστούν κατά τις διαδικασίες

είτε αδυνατούν να παραμείνουν ακίνητα με αποτέλεσμα ο θόρυβος να εμπλέκεται με τις ενεργοποιήσεις του εγκεφάλου καθιστώντας τα αποτελέσματα αναξιόπιστα. Η εναλλακτική τεχνική που μελετήθηκε στην παρούσα διδακτορική διατριβή είναι η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών που είναι ικανή να εξάγει τις πηγές που συνθέτουν το αρχικό σήμα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Δείχνουμε ότι η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών είναι ικανή να παράξει αξιόπιστα αποτελέσματα στο 89.59% των σαρώσεων ενώ το γενικό γραμμικό μοντέλο κατάφερε να παράγει αξιόπιστα αποτελέσματα μόνο στο 88.03% των σαρώσεων. Το πιο σημαντικό, όμως, είναι ότι ο συνδυασμός και των δύο τεχνικών έχουν την ικανότητα να παράγουν αξιόπιστα αποτελέσματα στο 92.66% των σαρώσεων βελτιώνοντας την ευαισθησία της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου.

**Λέξεις κλειδιά:** λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, διαδικασίες λόγου, εγκέφαλος, επιληψία, δίκτυα του εγκεφάλου, πειραματική διαδικασία, ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών, γενικό γραμμικό μοντέλο, υγιής πληθυσμός, ασθενείς

# Abstract

The critical requirement to preserve basic human functions after brain surgery has given rise to the need for functional imaging of these processes pre-operatively to map them in the brain and avoid their extraction. Motor, speech, memory and vision are just some of the functions that can be mapped preoperatively. In the early stages of functional imaging, electroencephalography flourished. However, it quickly became inadequate methodology for imaging more complex functions such as speech. The invasive intracarotid amygdala technique was extensively used and evaluated to find the hemisphere of speech lateralization and is now considered the gold standard for evaluating other techniques. Its invasive nature, however, has made neurophysiologists look for alternative techniques. In the modern era, functional magnetic resonance imaging has gained ground in preoperative evaluation, with most centers worldwide (96%) having the ability to perform the technique, while in contrast, the intracarotid amygdala technique has declined with only 76% of centers having the ability to perform it. In Greece, the centers that have functional magnetic resonance imaging are few in number. In addition to this, there are no language mapping protocols for functional magnetic resonance imaging that have been validated for their validity and their ability to successfully map the language network reliably in all the subjects.

In this PhD thesis, we seek to confirm the reliability and validity even in the subject-level analysis of a protocol for language mapping in Greek. For this objective, a protocol that has already been confirmed in the literature in English was translated and transferred into Greek language and culture. Twenty healthy Greek native speakers were volunteered to perform these tasks to identify the regions expected to be activated in the healthy population. Data acquisition was performed at " St. Luke" hospital, Thessaloniki, Greece. All six critical language areas were found activated, Broca's area, Wernicke's area, Exner's area, angular gyrus, supplementary motor area and basal temporal language area. Additional activations were found in the hemisphere of the cerebellum opposite to the hemisphere of language lateralization, as well as some clusters in the thalamus, the caudate nucleus and the hippocampus.

Following that, in this PhD thesis, we seek an alternative technique to the statistical analysis technique of the general linear model. The trigger in this direction is the inability of the general linear model to satisfactorily map the activated areas in subjects who are either unable to cooperate during the tasks or unable to remain still, causing noise to interfere with brain activations making the results unreliable. The alternative technique studied in this thesis is the independent component analysis which can extract the sources that compose the original signal of functional magnetic resonance imaging. We show that the independent component analysis is able to produce reliable results in 89.59% of the scans while the general linear model was able to produce reliable results in only 88.03% of the scans. More importantly, however, is that the combination of both techniques is able to



produce reliable results in 92.66% of scans improving the sensitivity of functional magnetic resonance imaging for language mapping.

**Key words:** functional magnetic resonance imaging, language tasks, brain, epilepsy, brain networks, experimental tasks, independent component analysis, general linear model, healthy population, patients

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί επιστέγασμα της ερευνητικής μου δραστηριότητας στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Μηχανικής του τομέα Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών των Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου καθώς και στην κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη, Αθήνα. Στην πορεία μου είχα την τιμή και την ευκαιρία να συνεργαστώ με ανθρώπους που αποτέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια μου να εκπονήσω το παρόν ερευνητικό έργο, τους οποίους θα ήθελα, σε αυτό το σημείο, να ευχαριστήσω για τη συνεχή στήριξη και καθοδήγηση τους.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την μητέρα μου για όλες τις προσπάθειες, τους κόπους και τις θυσίες που έκανε και συνεχίζει να κάνει, και στην οποία αφιερώνω και την παρούσα διδακτορική διατριβή.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στον καθηγητή μου κ. Καθ. Ματσόπουλο Γεώργιο που μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω την παρούσα διδακτορική διατριβή στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας. Ήταν ο άνθρωπος που πίστεψε σε μένα από την αρχή και μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργαστώ με την κλινική «Άγιος Λουκάς».

Χρωστάω ένα θερμό ευχαριστώ στην δεύτερη επιβλέπουσα κα. Καθ. Καρανάσιου Ειρήνη, η οποία δεν σταμάτησε από την διπλωματική μου εργασία, καθ' όλη την διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής και μέχρι και σήμερα να με συμβουλεύει με τις γνώσεις της, με τις εμπειρίες της αλλά κυρίως με τον απaráμιλλο χαρακτήρα της.

Ένα θερμό ευχαριστώ πρέπει να πω και στον άνθρωπο που ίσως συνείσφερε στο μεγαλύτερο μέρος για να γίνει εφικτή αυτή η διδακτορική διατριβή, τον κ. Δρ. Γαργάνη Κυριάκο. Με τον κ. Γαργάνη είχαμε συνεχή συνεργασία καθ' όλη την διάρκεια της διατριβής, βοήθησε σε όλες τις πτυχές της και συνείσφερε σε όλους τους τομείς, στην δημιουργία του πρωτοκόλλου, στην πρόσβαση στις υποδομές, στην εύρεση των υποκειμένων, στην εύρεση των ασθενών, στην ανάλυση των δεδομένων, στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και στην συγγραφή της διατριβής.

Ένα ευχαριστώ χρωστάω και σε όλους τους γιατρούς νευροχειρουργούς με τους οποίους συνεργάστηκα αυτά τα χρόνια και θα συνεχίσουμε να συνεργαζόμαστε, τον κ. Δρ. Ζούντσα Βασίλειο, τον κ. Δρ. Καθ. Σελβιαρίδη Παναγιώτη, τον κ. Δρ. Καθ. Χατζησωτηρίου Αθανάσιο, τον Δρ. Πέιο Δημήτριο, τον Δρ. Ψάρρα Νικόλαο, τον Δρ. Μώραλη Ιωάννης, τον Δρ. Κοντογιάννη Κωνσταντίνο, για τα περιστατικά που συνεισφέρουν.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστώ όλους τους φίλους μου που με στήριξαν στην πορεία μου μέχρι την διδακτορική αυτή διατριβή.

**Σας ευχαριστώ για όλα.**



# Περιεχόμενα

Περίληψη .....	6
Abstract.....	8
Ευχαριστίες.....	10
Περιεχόμενα.....	12
Ευρετήριο Σχημάτων.....	16
<b>Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....</b>	<b>22</b>
1.1 Κίνητρο διδακτορικής διατριβής .....	22
1.2 Σκοπός διδακτορικής διατριβής.....	24
1.3 Δομή διδακτορικής διατριβής.....	25
<b>Κεφάλαιο 2: Θεωρητικό Υπόβαθρο.....</b>	<b>27</b>
2.1 Ανθρώπινος Εγκέφαλος.....	27
2.1.1 Ανατομία Εγκεφάλου .....	27
2.2 Απεικόνιση του εγκεφάλου .....	29
2.2.1 Ιστορική αναδρομή .....	29
2.3 Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.....	31
Βασικές αρχές της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού .....	32
2.4 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.....	34
2.4.1 BOLD αντίθεση .....	35
2.4.2 Λήψη εικόνων fMRI .....	37
2.4.3 Πειραματικός σχεδιασμός.....	39
Σχεδιασμός σε μπλοκ.....	39
Σχεδιασμός σε γεγονότα .....	40
Σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας.....	40
2.4.4 Προ-Επεξεργασία εικόνας fMRI.....	41
Κοινό σύστημα συντεταγμένων .....	42
Χωρική κανονικοποίηση.....	43
Διόρθωση χρόνου τομών .....	43

Διόρθωση κίνησης .....	44
Χωρική εξομάλυνση.....	45
Χρονική εξομάλυνση .....	46
Εξαγωγή Εγκεφάλου .....	46
2.4.5 Ανάλυση δεδομένων fMRI.....	48
Δεδομένα fMRI από πειραματικό σχεδιασμό .....	48
Δεδομένα fMRI από κατάσταση ηρεμίας .....	54
2.5 Επιληψία .....	60
2.5.1 Ορισμός της επιληψίας .....	60
2.5.2 Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων .....	61
2.5.3 Φαρμακοανθεκτική επιληψία και χειρουργεία επιληψίας.....	62
2.5.4 Μη επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση στην επιληψία.....	63
2.5.4.1 Μακροχρόνιες έξω-κρανιακές βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές .....	64
2.5.4.2 Δομική απεικόνιση .....	64
2.5.4.3 Νευροφυσιολογική, νευροψυχολογική και ψυχιατρική εκτίμηση .....	65
2.5.4.4 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και απεικόνιση δεματογραφίας ...	65
2.5.4.5 Άλλες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης .....	67
2.5.5 Επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση στην επιληψία .....	67
<b>Κεφάλαιο 3: Προ-εγχειρητική απεικόνιση των δικτύων του λόγου .....</b>	<b>69</b>
3.1 Εισαγωγή .....	69
3.2 Κλασικό μοντέλο λόγου και σύγχρονες προσεγγίσεις.....	72
3.3 Γνωσιακές λειτουργίες στην επιληψία.....	82
3.3.2 Εκπροσώπηση του δικτύου του λόγου στην επιληψία.....	83
3.4 Απεικόνιση των δικτύων του λόγου με χρήση λειτουργική απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.....	85
3.4.1 Διαδικασίες λόγου για τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού .....	87
3.4.2 Δίκτυο του λόγου σε διάφορες γλώσσες.....	95
3.4.3 Δίκτυο του λόγου στην ελληνική γλώσσα .....	96
3.5 Δημιουργία πρωτοκόλλου διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα.....	97

3.5.1 Πρωτόκολλο διαδικασιών .....	98
3.5.2 Δημιουργία διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα.....	104
3.5.3 Δημιουργία ερεθισμάτων για τις διαδικασίες λόγου στην ελληνική γλώσσα .....	107
<b>Κεφάλαιο 4: Τυποποίηση και αξιολόγηση πρωτοκόλλου λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα .....</b>	<b>110</b>
4.1 Εισαγωγή .....	110
4.2 Μεθοδολογία.....	111
4.2.1 Υποκείμενα .....	111
4.2.2 Πρωτόκολλο λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου ....	112
4.2.3 Ρύθμιση και λήψη λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού .....	113
4.2.4 Προ-επεξεργασία δεδομένων .....	115
4.2.5 Στατιστική ανάλυση.....	116
4.3 Αποτελέσματα.....	119
4.3.1 Χάρτες ενεργοποίησης σε επίπεδο υποκειμένου .....	119
4.3.2 Χάρτες ενεργοποίησης ανάλυσης σε ομάδες .....	119
4.3.3 Χάρτες Σύγκρισης.....	123
4.4 Συζήτηση.....	126
4.5 Συμπεράσματα .....	133
<b>Κεφάλαιο 5: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών: μία αξιόπιστη εναλλακτική του γενικού γραμμικού μοντέλου για την ανάλυση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών .....</b>	<b>135</b>
5.1 Εισαγωγή .....	135
5.2 Μεθοδολογία.....	137
5.2.1 Συμμετέχοντες.....	137
5.2.2 Πρωτόκολλο fMRI διαδικασιών λόγου .....	141
5.2.3 Πρωτόκολλο μαγνητικού τομογράφου .....	141
5.2.4 Προ-επεξεργασία δεδομένων .....	143
5.2.5 Ανάλυση δεδομένων.....	144
5.2.5.1 Ανάλυση γενικού γραμμικού μοντέλου .....	145

5.2.5.2 Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών.....	147
5.2.6 Αξιολόγηση των χαρτών από ειδικούς.....	149
5.2.6.1 Κατωφλίωση των χαρτών του δικτύου του λόγου .....	149
5.2.6.2 Διαδικασία αξιολόγησης .....	150
5.3 Αποτελέσματα.....	152
5.4 Συζήτηση.....	155
5.5 Περιορισμοί και μελλοντικές προοπτικές.....	159
5.6 Συμπεράσματα .....	160
<b>Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές .....</b>	<b>162</b>
6.1 Ανασκόπηση και Συμπεράσματα .....	162
6.2 Μελλοντικές προοπτικές.....	166
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>168</b>

## Ευρετήριο Σχημάτων

<b>Εικόνα 2.1:</b> Τα κύρια μέρη του εγκεφάλου. ....	27
<b>Εικόνα 2.2:</b> Διαχωρισμοί του εγκεφαλικού φλοιού. Α. Αριστερό και Δεξιό ημισφαίριο. Β. Λοβοί των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. ....	28
<b>Εικόνα 2.3:</b> Σχηματική απεικόνιση της οργάνωσης του εγκεφάλου σε φαιά και λευκή ουσία και οι πτυχώσεις του χωρισμένες σε έλικες και αύλακες. ....	29
<b>Εικόνα 2.4:</b> Παράδειγμα χαρτών εγκεφάλου. Α. Δομικός χάρτης Desikan – Killiany – Tourville. Β. Λειτουργικός χάρτης Brainnetome Atlas. Γ. Διάφορες προσπάθειες διαχωρισμού του εγκεφάλου σε περιοχές με βάση της ιστολογία ή την απεικόνιση του εγκεφάλου. ....	29
<b>Εικόνα 2.5:</b> Παράδειγμα σύγχρονου μαγνητικού τομογράφου της Siemens Avanto FIT 1.5T. Αυτό το μοντέλο μαγνητικού τομογράφου χρησιμοποιήθηκε στις πειραματικές διαδικασίες της παρούσας διατριβής. ....	32
<b>Εικόνα 2.6:</b> Α. Τα θετικά φορτισμένα πρωτόνια περιστρέφονται γύρω από τον άξονά τους, δημιουργώντας ένα μαγνητικό πεδίο. Όταν εφαρμόζεται ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο ( $B_0$ ), τα πρωτόνια ευθυγραμμίζονται είτε παράλληλα είτε αντιπαράλληλα προς $B_0$ και στρέφονται στον άξονα του μαγνητικού πεδίου αυτού (άξονας z) με μια γωνιακή συχνότητα γνωστή ως συχνότητα Larmor. Για ένα πεδίο 1 Tesla η συχνότητα Larmor του υδρογόνου είναι 42 Megahertz ή 42 εκατομμύρια κύκλους περιστροφής ανά δευτερόλεπτο. ....	33
<b>Εικόνα 2.7:</b> Κίνηση της συνολικής μαγνήτισης, $M_0$ . Αριστερά: Κατά την διάρκεια εφαρμογής του παλμού RF ( $B_1$ ) με κατεύθυνση στον άξονα $y'$ , η συνολική μαγνήτιση στρέφεται από το άξονα $z'$ κατά $90^\circ$ στον άξονα $x'$ . Δεξιά: Μετά το πέρας της εφαρμογής του παλμού RF, φαίνεται η πορεία που ακολουθεί η συνολική μαγνήτιση $M_0$ , που συμπίπτει με την περιστροφή των πυρήνων στη συχνότητα Larmor. ....	34
<b>Εικόνα 2.8:</b> Σχηματική αναπαράσταση των χρόνων χαλάρωσης T1, T2 και T2*. ....	35
<b>Εικόνα 2.9:</b> Νευρικά κύτταρα στον ενήλικο εγκέφαλο. Το αστροκύτταρο είναι υπεύθυνο για την παροχή οξυγόνου από τα αιμοφόρα αγγεία προς τα νευρικά κύτταρα όταν αυτό ζητηθεί κατά την πυροδότηση τους. ....	36
<b>Εικόνα 2.10:</b> Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης σε διέγερση από στιγμιαία πυροδότηση ενός νευρώνα. ....	37
<b>Εικόνα 2.11:</b> Συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης σε συνεχόμενες διεγέρσεις του νευρώνα. Παρατηρείται η γραμμικότητα της ενεργοποίησης που αναμένεται. ....	37



<b>Εικόνα 2.12:</b> Παραδείγματα εικόνων MRI στο ίδιο υποκείμενο στην ίδια τομή για καλύτερη σύγκριση. Αριστερά: εικόνα T1 στάθμισης. Μέση: εικόνα T2 στάθμισης. Δεξιά: εικόνα EPI-fMRI. Παρατηρείται ότι μεταξύ των εικόνων T1 και T2 οι φωτεινότητες μεταξύ των διαφορετικών ιστών του εγκεφάλου είναι αντίθετες. Δηλαδή, η φαιά ουσία στην T1 εικόνα είναι λιγότερης φωτεινότητας σε σχέση με την λευκή ουσία. Αντίθετα, στην T2 εικόνα, η φαιά ουσία είναι πιο φωτεινή σε σχέση με την λευκή ουσία. Επιπλέον, παρατηρείται η μείωση της ανάλυσης της εικόνα στην fMRI ώστε να μπορεί να γίνει πολύ γρήγορη λήψη των δύο δευτερολέπτων για κάθε όγκο εγκεφάλου. ....	38
<b>Εικόνα 2.13:</b> Παράδειγμα χρονοσειράς ενός voxel εικόνας fMRI. Κάθε τιμή του διαγράμματος αντιστοιχεί σε ένα volume που έγινε λήψη σε περίπου 2 δευτερόλεπτα. ....	38
<b>Εικόνα 2.14:</b> Παράδειγμα σχεδιασμού μπλοκ σε πειραματική διαδικασία fMRI για την χαρτογράφηση του οπτικού φλοιού. ....	40
<b>Εικόνα 2.15:</b> Παράδειγμα σχεδιασμού σε γεγονότα σε πειραματική διαδικασία για την χαρτογράφηση των περιοχών του εγκεφάλου που κωδικοποιούνται τα πρόσωπα (διάσημοι vs άγνωστοι). Με μπλε χρώμα φαίνεται η χρονική στιγμή που εμφανίζονταν διάσημα πρόσωπα και με κόκκινο χρώμα είναι η χρονική στιγμή που εμφανίζονταν ένα άγνωστο πρόσωπο.....	41
<b>Εικόνα 2.16:</b> Διαφορετικοί χώροι αναφοράς. Α) MNI152 χώρος αναφοράς. Β) Ανατομικός χώρος αναφοράς. Γ) fMRI χώρος αναφοράς. ....	42
<b>Εικόνα 2.17:</b> Ο χρόνος λήψης της κάθε τομής ενός όγκου εγκεφάλου μιας εικόνας fMRI .....	44
<b>Εικόνα 2.18:</b> Γκαουσιανός πυρήνας που χρησιμοποιείται κατά την χωρική εξομάλυνση.....	46
<b>Εικόνα 2.19:</b> Παράδειγμα εξαγωγής εγκεφάλου σε εικόνα T1 στάθμισης. ....	47
<b>Εικόνα 2.20:</b> Εξαγωγή ιστών σε ανατομική εικόνα. Αριστερά: Φαιά Ουσία. Μέση: Λευκή ουσία. Δεξιά: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό.....	47
<b>Εικόνα 2.21:</b> Συνάρτηση gamma όπως χρησιμοποιείται στην ανάλυση δεδομένων fMRI. Πάνω: Μονή gamma συνάρτηση που είναι η απλοποιημένη μορφή της αιμοδυναμικής απόκρισης. Μέση: Double gamma συνάρτηση που χρησιμοποιείται για την μοντελοποίηση του αρχικού βυθίσματος και του τελικού βυθίσματος πριν την επαναφορά στην φυσιολογική τιμή. Κάτω: Οι πρώτη και δεύτερη παράγωγος της double-gamma συνάρτησης που χρησιμοποιούνται για την μοντελοποίηση των διαφορών στις χρονοσειρές του κάθε εικονοστοιχείου.....	50
<b>Εικόνα 2.22:</b> Στατιστικές κατανομές. Γαλάζιο: Κανονική κατανομή ή z-κατανομή. Μωβ: T-Κατανομή με ικανοποιητικό αριθμό δείγματος. Ροζ: T-κατανομή με χαμηλό αριθμό δείγματος. ....	51
<b>Εικόνα 2.23:</b> Αριστερά: two-tailed στατιστική ανάλυση. Μέση: αρνητική one-tailed στατιστική ανάλυση. Δεξιά: θετική one-tailed στατιστική ανάλυση.....	52

**Εικόνα 2.24:** Παράδειγμα κατωφλιωμένου στατιστικού παραμετρικού χάρτη από τα αποτελέσματα από fMRI με πειραματικό σχεδιασμό μπλοκ για την χαρτογράφηση των περιοχών του εγκεφάλου υπεύθυνες για την ομιλία. Με κίτρινο-κόκκινο χρώμα είναι ο χάρτης ο ίδιος. Ο εγκεφαλος στο υπόβαθρο είναι η εικόνα fMRI που χρησιμοποιήθηκε σαν εικόνα αναφοράς κατά την προ-επεξεργασία και την ανάλυση των δεδομένων. .... 53

**Εικόνα 2.25:** Συνιστώσα από ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης. Η συνιστώσα αυτή ονομάζεται δίκτυο κατάστασης ηρεμίας (default mode network) και έχει μελετηθεί στην βιβλιογραφία εκτενώς. Είναι συνδεδεμένο με εσωτερικές και αυτοβιογραφικές σκέψεις ενώ διαταραχές του παρατηρούνται σε ένα σύνολο ασθενειών, όπως η σχιζοφρένεια, η επιληψία, το Alzheimer και πολλές άλλες. .... 58

**Εικόνα 2.26:** Κατωφλίωση σε τεχνητά δεδομένα. Το σήμα έχει δημιουργηθεί μόνο στον κεντρικό κύκλο ενώ έχει γίνει προσθήκη λευκού γκαουσιανού θορύβου. Στην δεύτερη Εικόνα έχει γίνει κατωφλίωση χωρίς διόρθωση με όριο  $p_{uncorrected} \leq 0.1$ . Τα εικονοστοιχεία που είναι ψευδώς ενεργοποιημένα είναι κοντά στο αναμενόμενο 10% καταστρέφοντας τα αποτελέσματα της ανάλυσης. Στην τρίτη Εικόνα, εφαρμόζεται η κατωφλίωση κατά Bonferroni με όριο  $p_{FWE} \leq 0.1$ . Φαίνεται ότι σε μία από τις δέκα αναλύσεις που έτρεξαν εμφάνισαν τουλάχιστον ένα λανθασμένα ενεργοποιημένο εικονοστοιχείο, υπάρχουν, όμως, μεγάλα ποσοστά σφαλμάτων τύπου II. Στην τελευταία Εικόνα έχει εφαρμοστεί διόρθωση κατά FDR με κατωφλίωση  $p_{FDR} \leq 0.1$ . Όπως φαίνεται υπάρχουν εικονοστοιχεία ψευδώς ενεργοποιημένα, αλλά αυτά είναι περιορισμένα χωρίς να καταστρέφουν τα τελικά αποτελέσματα, ενώ ταυτόχρονα υπάρχει σχετικά μικρό ποσοστό σφαλμάτων τύπου. .... 60

**Εικόνα 3.1:** Δίκτυο του λόγου όπως εξάχθηκε από λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου. Φαίνεται ότι στις λειτουργίες του λόγου συμμετέχουν περιοχές του μετωπιαίου λοβού, του κροταφικού λοβού, της μέσης γραμμής, της βασικής μοίρας του κροταφικού λοβού και του βρεγματικού λοβού. .... 70

**Εικόνα 3.2:** Αναπαράσταση του κλασικού μοντέλου του Geshwind, 1970. B: περιοχή του Broca, W: περιοχή του Wernicke, A: τοξοειδής δεσμίδα (arcuate fasciculus). Η περιοχή του Broca θεωρούνταν υπεύθυνη για την παραγωγή του λόγου, ενώ η περιοχή του Wernicke θεωρούνταν υπεύθυνη για την κατανόηση του λόγου, και η τοξοειδή δεσμίδα ενώνει αυτές τις δύο περιοχές στο κλασικό μοντέλο. 72

**Εικόνα 3.3:** Το μεγάλης κλίμακας σημασιολογικό δίκτυο του ανθρώπινου εγκεφάλου που αποτελείται από (α) το οπίσθιο μέρος του κατώτερου βρεγματικού φλοιού, (β) την άνω κροταφική αύλακα, (γ) την παραίπποκάμπια/ατρακτοειδή έλικα, (δ) την πλευρική ραχιαία μετωπιαία έλικα, (ε) την οπίσθια μοίρα της έλικας του προσαγωγίου (στ) την κογχική μοίρα του μετωπιαίου λοβού, (ζ) τον ραχιαίο μέσο μετωπιαίο φλοιό. .... 74

**Εικόνα 3.4:** Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου διπλής ροής. Με ροζ χρώμα φαίνεται η οπίσθια ροή και με μπλε η πρόσθια ροή. Η οπίσθια ροή χαρτογραφεί ήχους με το νόημα του (κατανόηση λόγου), ενώ η πρόσθια ροή χαρτογραφεί ήχους σε άρθρωση (παραγωγή λόγου). ..... 75

**Εικόνα 3.5:** Σχηματική αναπαράσταση μερικών περιοχών και δικτύων του λόγου του μοντέλου του Binder..... 78

**Εικόνα 3.6:** Ιστορικό μοντέλο για τις λειτουργίες του λόγου. Παρατηρείται ότι αποδίδεται μεγάλη έκταση στην περιοχή του Wernicke σε σύγκριση με τα σύγχρονα στοιχεία από έρευνες άμεσης εγκεφαλικής διέγερσης..... 81

**Εικόνα 3.7:** Λειτουργικό μοντέλο του οπίσθιου συστήματος του λόγου. Με κίτρινο χρώμα φαίνεται το αμφοτερόπλευρο σύστημα φωνολογικής αντίληψης. Με μπλε χρώμα φαίνεται η κλασική ανατομική περιοχή του Wernicke. Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η κροταφικο-βρεγματική συνιστώσα του συστήματος σημασιολογικής αναπαράστασης που περιλαμβάνει την ανάκτηση λέξεων. .... 83

**Εικόνα 3.8:** Εγκατάσταση πειράματος λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών. Το υποκείμενο τοποθετείται στον σαρωτή κανονικά, ενώ εφαρμόζεται ένας καθρέφτης στο πηνίο του κεφαλιού με στόχο να βλέπει μία οθόνη στο κάτω μέρος του κρεβατιού. Τα ερεθίσματα εμφανίζονται σε αυτή την οθόνη από κατάλληλα τοποθετημένου προβολέα έξω από το δωμάτιο του σαρωτή ώστε να αποφεύγονται τυχόν παρεμβολές στο σήμα της fMRI ή και στην εικόνα του προβολέα. Επιπλέον, το υποκείμενο δύναται να φοράει ακουστικά ώστε να παρουσιάζονται ακουστικά ερεθίσματα και να απομονώνονται δυνατή ήχοι του σαρωτή, ενώ δύναται να έχει στο χέρι του κουμπί απόκρισης ώστε να δίνει απαντήσεις σε οδηγίες όπως έχει δημιουργηθεί η διαδικασίες που χρησιμοποιείται..... 88

**Εικόνα 3.9:** Οι τρεις διαδικασίες του πρωτοκόλλου που δημιουργήθηκε για την απεικόνιση του δικτύου του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Εικόνες αντικειμένων ή Εικόνες περιγραφών αντικειμένων ή Ηχογραφημένες περιγραφές αντικειμένων, εμφανίζονται στο υποκείμενο. Η διάρκεια του κάθε ερεθίσματος, συμπεριλαμβανομένου των ερεθισμάτων της περιόδου ενεργοποίησης και της περιόδου ελέγχου, ορίζεται στα 3 δευτερόλεπτα, ενώ εν δυνάμει μπορεί να αλλάξει σε 4 ή 6 δευτερόλεπτα αν το υποκείμενο δεν μπορεί να συνεργαστεί. Υπάρχουν συνολικά έξι επαναλήψεις περιόδου ενεργοποίησης και ελέγχου, ενώ η συνολική διάρκεια της σάρωσης είναι 4 λεπτά και 48 δευτερόλεπτα για την κάθε διαδικασία. ON: Object Naming, Οπτική Κατονομασία Αντικειμένων, VRN: Visual Response Naming, Οπτική περιγραφή αντικειμένων, ARN: Auditory Response Naming, Ακουστική Περιγραφή Αντικειμένων. .... 108

**Εικόνα 4.1:** Χάρτης εμφανίσεων. Ο χάρτης αυτός δείχνει τη συχνότητα με την οποία ενεργοποιούνται τα εικονοστοιχεία σε επίπεδο μεμονωμένου υποκειμένου. Ο χάρτης είναι στο χώρο MNI152 και η χρωματική μπάρα κυμαίνεται από 1 υποκείμενο (μαύρο) έως 10 υποκείμενα (λευκό

πάνω από 10). Αυτή η εικόνα δείχνει πόσο συχνά εντοπίστηκε κάθε συγκεκριμένο εικονοστοιχείο σε επίπεδο μεμονωμένου υποκειμένου. Η μορφή της ανάλυσης που χρησιμοποιείται μπορεί να παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον για τη λήψη χειρουργικών αποφάσεων. Οι εικόνες είναι σε ακτινολογικό προσανατολισμό. .... 120

**Εικόνα 4.2:** Χάρτης συνένωσης των τριών διαδικασιών. Οι περιοχές που βρέθηκαν ενεργοποιημένες στο αριστερό ημισφαίριο και στις τρεις διαδικασίες. Είναι ορατές και οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές καθώς και μια περιοχή στον θάλαμο. Ροζ: Περιοχή Broca. Μπλε: Περιοχή Exner. Κίτρινο: Περιοχή Wernicke. Ανοιχτό μπλε: Συμπληρωματική κινητική περιοχή. Πράσινο: Γωνιώδης έλικα. Καφέ: Βασική μοίρα του κροταφικού λοβού. Κόκκινο: Θάλαμος. .... 121

**Εικόνα 4.3:** Μέσος στατιστικός χάρτης ενεργοποίησης για κάθε διαδικασία. Οι περιοχές που βρέθηκαν ενεργοποιημένες στην ανάλυση σε ομάδες κάθε διαδικασίας ξεχωριστά. Οι εικόνες είναι σε ακτινολογικό προσανατολισμό. ON: Οπτική κατονομασία αντικειμένων. VRN: Οπτική κατονομασία περιγραφών. ARN: Ακουστική κατονομασία περιγραφών. .... 122

**Εικόνα 4.4:** : Χάρτες σύγκρισης μεταξύ όλων των διαδικασιών. Το σήμα ">" αναπαριστά την στατιστική σύγκριση μεταξύ δύο διαδικασιών, π.χ. ON>VRN σημαίνει στατιστικά πιο σημαντικά ενεργοποιημένες περιοχές στην διαδικασία ON (οπτική κατονομασία αντικειμένων) σε σύγκριση με την διαδικασία VRN (οπτική κατονομασία περιγραφών). ON: Διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, VRN: Διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών, ARN: Διαδικασία ακουστικής κατονομασίας περιγραφών. .... 125

**Εικόνα 5.1:** Διάγραμμα ροής της διαδικασίας βαθμολόγησης του χάρτη του δικτύου του λόγου και για τις δύο τεχνικές. .... 150

**Εικόνα 5.2:** Παραδείγματα χαρτών του δικτύου του λόγου για κάθε βαθμολογία. Η βαθμολογία "0" δεν εμφανίζεται καθώς πρόκειται για έναν κενό χάρτη. Οι Εικόνες είναι σε ραδιολογικό προσανατολισμό. .... 151

**Εικόνα 5.3:** Αθροιστικό σύνολο των βαθμολογιών της κάθε τεχνικής. GLM: Γενικό γραμμικό μοντέλο. ICA: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών. .... 153

**Εικόνα 5.4:** Βαθμολογία της κάθε τεχνικής όταν η άλλη τεχνική παρήγαγε αναξιόπιστα αποτελέσματα. (A) Οι βαθμολογίες του γενικού γραμμικού μοντέλου όταν οι βαθμολογίες της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν 0,1 ή 2. (B) Οι βαθμολογίες της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών όταν οι βαθμολογίες του γενικού γραμμικού μοντέλου ήταν 0,1 ή 2. GLM: Γενικό γραμμικό μοντέλο. ICA: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών. .... 153

**Εικόνα 5.5:** Παράδειγμα σάρωσης που βαθμολογήθηκε με "1" στο γενικό γραμμικό μοντέλο ενώ στην ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών η βαθμολογία ήταν "5". Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, ο χάρτης στο γενικό γραμμικό μοντέλο παρουσιάζει ένα θόρυβο σχετιζόμενο με κίνηση που παρεμβαίνει στα αποτελέσματα και τα κάνει αναξιόπιστα. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών

μπόρεσε να διαφοροποιήσει αυτές τις πηγές σήματος σε διαφορετικές συνιστώσες παράγοντας αξιόπιστο χάρτη. Οι Εικόνες είναι σε ραδιολογικό προσανατολισμό. GLM: Γενικό γραμμικό μοντέλο. ICA: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών..... 154

**Εικόνα 5.6:** Παράδειγμα σάρωσης που βαθμολογήθηκε με "1" από την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών ενώ στο γενικό γραμμικό μοντέλο η βαθμολογία ήταν "4". Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών ένωσε σε μία συνιστώσα την ενεργοποίηση με μία πηγή θορύβου καταλήγοντας σε ένα αναξιόπιστο χάρτη. Η χρονοσειρά της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών είναι μακριά από την αναμενόμενη για την διαδικασία. Αντίθετα, το γενικό γραμμικό μοντέλο παράγαγε έναν αξιόπιστο χάρτη δείχνοντας ότι οι περιοχές του λόγου ενεργοποιήθηκαν πράγματι σύμφωνα με την διαδικασία. Οι Εικόνες είναι σε ραδιολογικό προσανατολισμό. GLM: Γενικό γραμμικό μοντέλο. ICA: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών..... 155

# Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

## 1.1 Κίνητρο διδακτορικής διατριβής

Λειτουργίες, όπως είναι η ομιλία, η αντίληψη, η κατανόηση, η όραση, η κίνηση και άλλες καθημερινές διεργασίες του ανθρώπου, ελέγχονται από τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Διαφορετικές και απομακρυσμένες μεταξύ τους περιοχές του εγκεφάλου επικοινωνούν και ανταλλάσσουν πληροφορίες ώστε να επιτευχθούν αυτές οι λειτουργίες. Η λειτουργία της κίνησης εξυπηρετείται στον εγκέφαλο από την κεντρική έλικα σε συνδυασμό με την προ-κεντρική έλικα που αλλιώς ονομάζεται και αισθητηριακή έλικα γιατί εξυπηρετεί τις αισθητηριακές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος. Η λειτουργία της όρασης εξυπηρετείται από τον ινιακό λοβό του εγκεφάλου που αλλιώς ονομάζεται οπτικός φλοιός γιατί οι στιβάδες του είναι εξειδικευμένες στις αποκρυπτογράφηση των οπτικών ερεθισμάτων.

Οι λειτουργίες του λόγου, όμως, είναι λειτουργίες που η εκπροσώπηση τους είναι σε πιο διάχυτες περιοχές στον εγκέφαλο. Η κύρια αιτία που συμβαίνει αυτό είναι γιατί ο ορισμός των λειτουργιών του λόγου συμπεριλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών που πρέπει να πραγματοποιηθούν στον εγκέφαλο σε κλάσματα του δευτερολέπτου ώστε να είναι εφικτές οι λειτουργίες του λόγου. Αυτό περιλαμβάνει λειτουργίες για την αποκρυπτογράφηση του ερεθίσματος, είτε οπτικό είτε ακουστικό ερέθισμα, για την εύρεση γραμμάτων και λέξεων στην μνήμη του εγκεφάλου, για την εύρεση της γραμματικής, για την κατανόηση του περιεχομένου του ερεθίσματος, για την εύρεση της ενέργειας που πρέπει να εκτελέσει, για την εύρεση των κατάλληλων λέξεων με τη σωστή ορθογραφία, για την παραγωγή των λέξεων, για την άρθρωση του λόγου κ.α. Οι λειτουργίες αυτές εξυπηρετούνται σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου που είναι εξειδικευμένες στην αποκρυπτογράφηση της κάθε λειτουργίας ενώ η επικοινωνία μεταξύ τους δημιουργεί το αποτέλεσμα των λειτουργιών του λόγου.

Γι' αυτό, σε χειρουργεία εγκεφάλου όπου πρόκειται να πραγματοποιηθεί εξαίρεση εγκεφαλικού ιστού, κρίνεται απαραίτητη η χαρτογράφηση των περιοχών αυτών ώστε να διασφαλιστεί η διατήρησή τους. Τόσο σε ογκολογικά χειρουργεία εγκεφάλου αλλά και σε χειρουργεία επιληψίας, έχει φανεί το όφελος στην βιωσιμότητα του ασθενούς ή την απαλλαγή από τις επιληπτικές κρίσεις που παρέχει η εκτεταμένη εκτομή της βλάβης και της επιληπτικής ζώνης με την προϋπόθεση ότι εξισορροπείται με τον κίνδυνο μετεγχειρητικών ελλειμμάτων [1]. Το εκτεταμένο δίκτυο καταναμημένων φλοιωδών κόμβων που εμπλέκονται στην επεξεργασία των λειτουργιών του λόγου κάνει την διατήρηση των λειτουργιών αυτών ιδιαίτερη πρόκληση.

Επομένως, η εύρεση του ημισφαιρίου πλαγίωση των λειτουργιών του λόγου και η ακριβής χαρτογράφηση των περιοχών του λόγου είναι βασικό βήμα του προ-εγχειρητικού ελέγχου σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις. Από την πρώτη προσπάθεια σύνδεσης συγκεκριμένων περιοχών με συγκεκριμένες λειτουργίες από τον νευρολόγο Roberts Bartholow το 1874 μέσω της άμεσης

ηλεκτρικής διέγερσης εκτεθειμένου ανθρώπινου εγκεφάλου μέχρι τις σύγχρονες ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως είναι το WADA τεστ, ή μη επεμβατικές τεχνικές, όπως είναι η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, οι προσπάθειες των νευροεπιστημών να εντοπίσουν τις λειτουργίες των διάφορων εγκεφαλικών περιοχών και η ομαδοποίηση τους σε σύνολο βασικών λειτουργιών, όπως είναι ο λόγος, η κίνηση κ.α. είναι συνεχής και αδιάκοπη.

Στη σύγχρονη εποχή, η χρυσή σταθερά για την εύρεση του ημισφαιρίου πλαγίωσης των λειτουργιών του λόγου αποτελεί η τεχνική του WADA τεστ. Στην τεχνική αυτή, χαρτογραφούνται οι λειτουργίες του λόγου ενώ ταυτόχρονα αναισθητοποιείται προσωρινά και ελαφριά το ένα από τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου. Έτσι, το επίπεδο βεβαιότητας των αποτελεσμάτων αυτής της τεχνικής φτάνει πολύ υψηλά.

Η τεχνική, όμως, που είναι πιο ευρέως διαδεδομένη στην σύγχρονη εποχή για την εύρεση του ημισφαιρίου πλαγίωσης των λειτουργιών του λόγου αποτελεί η τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου. Στην τεχνική αυτή, ο εγκέφαλος απεικονίζεται ενώ το υποκείμενο καλείται να εκτελεί συγκεκριμένες διαδικασίες σχεδιασμένες να ενεργοποιήσουν τις περιοχές που συμμετέχουν στις λειτουργίες του λόγου. Τα αποτελέσματα από την τεχνική αυτή είναι μόνο μερικώς ίδια σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της τεχνικής WADA τεστ, ενώ μόνο μερική αλληλοεπικάλυψη υπάρχει και με την τεχνική της άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης του εγκεφάλου. Παρ' όλα αυτά, εντελώς διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ των τεχνικών αυτών είναι εξαιρετικά σπάνια, και η αξιοπιστία της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου έχει αποδειχθεί σε πολλαπλές μελέτες.

Η τεχνική αυτή είναι μη επεμβατική ενώ ταυτόχρονα έχει μηδενική απορρόφηση επιβλαβών για τον οργανισμό ουσιών. Η βασική αρχή λειτουργίας της είναι η έμμεση μέτρηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, μέσω της μέτρησης της αιμάτωσης του εγκεφάλου. Το βασικό πλεονέκτημα, όμως, της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου είναι η δυναμική ικανότητα της να εντοπίσει τις ακριβείς θέσεις των περιοχών του λόγου και όχι μόνο το ημισφαίριο πλαγίωσης των λειτουργιών του λόγου. Παρά ότι τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι επαναληπτικές δοκιμές της ίδιας διαδικασίας στον ίδιο πληθυσμό έχουν δείξει ότι η αξιοπιστία στην εύρεση των ακριβή περιοχών του λόγου είναι χαμηλή, ενέργειες και μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση είναι συνεχείς και σε πολλαπλά κέντρα.

Στα μειονεκτήματα της τεχνικής αυτής είναι η έμμεση μέτρηση των ενεργοποιήσεων μέσω της μέτρησης της αιμάτωσης των αγγείων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τις ψευδώς αρνητικές ενεργοποιήσεις σε περιοχές του εγκεφάλου που έχουν επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό από την βλάβη. Επομένως, ενεργοποιήσεις ή ακόμα και η μη εμφάνιση ενεργοποιήσεων σε κοντινές στην βλάβη περιοχές ή ακόμα και μέσα στην ίδια την βλάβη, πρέπει να ερμηνεύονται με την απαιτούμενη προσοχή για την εξαγωγή ορθών συμπερασμάτων. Ένα ακόμα δύσκολο να διευθετηθεί μειονέκτημα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου είναι η τεχνική της

στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιείται κατά την επεξεργασία. Οι υποθέσεις της στατιστικής ανάλυσης δεν ισχύουν στα δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, ενώ γίνεται εισαγωγή λευκού θορύβου στο σήμα για να είναι εφικτή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Επιπλέον, για την ορθή εκτέλεση και την ενεργοποίηση των περιοχών ενδιαφέροντος για τις λειτουργίες του λόγου, οι διαδικασίες που εκτελούνται από το υποκείμενο πρέπει να πραγματοποιούνται στην μητρική γλώσσα. Το συντριπτικό ποσοστό των ερευνών στην βιβλιογραφία έχει πραγματοποιηθεί και αξιολογηθεί στην αγγλική γλώσσα, ενώ όλα τα μοντέλα για τις λειτουργίες του λόγου βασίζονται στα αποτελέσματα των ερευνών αυτών. Άλλες γλώσσες στις οποίες έχει επιχειρηθεί να αξιολογηθούν οι περιοχές ενεργοποίησης κατά την εκτέλεση διαδικασιών λόγου, αποτελούν η κινεζική και η περσική. Στις μελέτες αυτές έχει φανεί ότι, παρά τις διαφοροποιήσεις των γλωσσών όσον αφορά το αλφάβητο, την γραμματική, την φωνητική και άλλες πολλές διαφορές, τα αποτελέσματα των διαδικασιών είναι περισσότερο ίδια σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ενεργοποιήσεις στην αγγλική γλώσσα, παρά διαφορετικές. Διαφοροποιήσεις, όμως, υπάρχουν και αυτές πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά την προ-εγχειρητική εκτίμηση ασθενών που η μητρική τους γλώσσα δεν είναι η αγγλική.

Στην ελληνική γλώσσα οι μελέτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου είναι ελάχιστες, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να γίνει άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων. Οι εγκεφαλικές περιοχές του κλασικού μοντέλου των λειτουργιών του λόγου ενεργοποιούνται και στην ελληνική γλώσσα, αλλά εκτός του μοντέλου αυτού δεν είναι γνωστό αν ενεργοποιούνται και άλλες περιοχές που έχουν αποδειχθεί ως κρίσιμες για τις λειτουργίες του λόγου, ή ακόμα και αν ενεργοποιούνται και επιπλέον περιοχές στην ελληνική γλώσσα που στην αγγλική δεν συναντιούνται.

## 1.2 Σκοπός διδακτορικής διατριβής

Για το λόγο αυτό, σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη του δικτύου των λειτουργιών του λόγου στην ελληνική γλώσσα. Προς την επίτευξη αυτού, πρωταρχικός στόχος είναι η δημιουργία και αξιολόγηση διαδικασιών για την προ-εγχειρητική απεικόνιση των δικτύων του λόγου του ανθρώπινου εγκεφάλου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, υιοθετήθηκε πρωτόκολλο που έχει αξιολογηθεί στην αγγλική γλώσσα και ταυτόχρονα εφαρμόζεται σε πολλαπλά κέντρα ανά τον κόσμο με πληθυσμό με διαφορετικές μητρικές γλώσσες. Το πρωτόκολλο μεταφράστηκε και μετατράπηκε στην ελληνική γλώσσα με τις ιδιαιτερότητες που αυτή παρουσιάζει.

Δεύτερος στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η αξιολόγηση εναλλακτικής μεθοδολογίας στην στατιστική ανάλυση δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών. Η μεθοδολογία που εξετάζεται στην παρούσα μελέτη είναι η τεχνική της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών. Κατά την τεχνική αυτή, το σήμα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών διαχωρίζεται στις διάφορες πηγές οι οποίες εκτιμώνται ως



μέρος της ανάλυσης. Η τεχνική αυτή θεωρείται ο προπομπός της μηχανικής μάθησης, καθώς πρόκειται για τεχνική χωρίς επίβλεψη. Αυτό μεταφράζεται ως ότι κατά την διάρκεια της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών γίνεται εκτίμηση και των πηγών παραγωγής του σήματος αλλά και του ίδιου του σήματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή πολλαπλών δικτύων μαζί με την χρονοσειρά τους. Κάποια από τα δίκτυα αυτά προέρχονται από πηγές θορύβου κάποια από πηγές πραγματικής ενεργοποίησης του εγκεφάλου. Στη μελέτη που παρουσιάζεται γίνεται έλεγχος αν το δίκτυο του λόγου που ενεργοποιήθηκε κατά την διάρκεια εκτέλεσης των διαδικασιών στην λήψη της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, μπορεί να εξαχθεί και ευρεθεί ανάμεσα στα υπόλοιπα δίκτυα που εξάγονται κατά την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών.

### 1.3 Δομή διδακτορικής διατριβής

Στα επόμενα κεφάλαια γίνεται μία εισαγωγή στις έννοιες που διέπουν την απεικόνιση των δικτύων του λόγου στον ανθρώπινο εγκέφαλο με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Οι έννοιες αυτές σχετίζονται με την υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής και είναι έννοιες απαραίτητες για την ορθή κατανόηση των σκοπών και στόχων της διατριβής. Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πρωτοκόλλου για την προ-εγχειρητική απεικόνιση των περιοχών του εγκεφάλου που συμμετέχουν στις λειτουργίες του λόγου για ελληνόφωνο πληθυσμό, καθώς και η αξιολόγηση τεχνικών εναλλακτικών στην στατιστική ανάλυση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

Προς την επίτευξη των στόχων αυτών, η διατριβή αυτή προχωράει στο δεύτερο κεφάλαιο στο οποίο θα γίνει επεξήγηση των βασικών θεωρητικών εννοιών. Καθώς στην κλινική πράξη αλλά και στην ερευνητική βιβλιογραφία, οι ορισμοί και η ορολογία που χρησιμοποιείται διαφέρει από κέντρο σε κέντρο, στην αρχή θα επεξηγηθούν οι ορολογίες που αφορούν τον ανθρώπινο εγκέφαλο όπως θα χρησιμοποιηθούν στην συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή. Στο ίδιο κεφάλαιο, στη συνέχεια θα γίνει σύντομη επεξήγηση του θεωρητικού υπόβαθρου της τεχνικής της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού καθώς και της τεχνικής της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Τα βήματα προ-επεξεργασίας για την αποθορυβοποίηση του σήματος αλλά και της στατιστικής ανάλυσης που ακολουθεί θα εξηγηθούν στο ίδιο κεφάλαιο. Κλείνοντας το κεφάλαιο, θα γίνει επεξήγηση των όρων που διέπουν την ασθένεια της επιληψίας και τις δυνατότητες που υπάρχουν για την προ-εγχειρητική χαρτογράφηση των δικτύων του λόγου.

Το τρίτο κεφάλαιο θα προσφέρει στον αναγνώστη μία εισαγωγή στις έννοιες που διέπουν τις εγκεφαλικές λειτουργίες που συνεισφέρουν στις λειτουργίες του λόγου καθώς και τις τεχνικές που συνήθως χρησιμοποιούνται στον προ-εγχειρητικό έλεγχο χειρουργείων εγκεφάλου. Θα συζητηθούν διαφορετικά μοντέλα και προσεγγίσεις τις σύγχρονης εποχής. Οι διάφορες περιοχές που συμμετέχουν και συνεισφέρουν στις λειτουργίες του λόγου παρουσιάζονται. Το κεφάλαιο αυτό εστιάζει στην απεικόνιση του δικτύου του λόγου με την χρήση της τεχνικής της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου. Στην αρχή παρουσιάζονται οι διάφορες διαδικασίες που

χρησιμοποιούνται σε διαφορετικά κέντρα καθώς και τα αποτελέσματα της κάθε διαδικασίας. Στη συνέχεια, περιγράφεται το πρωτόκολλο που μεταφράστηκε στην ελληνική γλώσσα ώστε να χρησιμοποιηθεί σε ελληνόφωνο πληθυσμό. Οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται καθώς και τα ερεθίσματα που μεταφράστηκαν και μεταφέρθηκαν στα ελληνικά πρότυπα περιγράφονται με λεπτομέρειες ώστε να εκτιμηθούν ορθά οι περιοχές ενεργοποίησης που θα παρουσιαστούν σε επόμενα κεφάλαια.

Στα τελευταία κεφάλαια της διατριβής θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα της έρευνας που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Στο τέταρτο κεφάλαιο, τα αποτελέσματα του πρωτοκόλλου σε υγιή ελληνόφωνο πληθυσμό θα παρουσιαστούν και θα συγκριθούν με τα αντίστοιχα της αξιολόγησης του πρωτοκόλλου στην αγγλική γλώσσα. Στο πέμπτο κεφάλαιο, θα παρουσιαστεί εργασία που αφορά την τεχνική της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου ως εναλλακτική μεθοδολογία στη στατιστική ανάλυση του γενικού γραμμικού μοντέλου. Τα αποτελέσματα και η αξιοπιστία τους συζητούνται και συγκρίνονται. Τέλος, στο έκτο κεφάλαιο, θα ακολουθήσει συζήτηση σχετικά με τα συμπεράσματα της διδακτορικής διατριβής, ενώ θα παρουσιαστούν δύο περιστατικά για να φανεί η ευρωστία του πρωτοκόλλου και των μεθοδολογιών.

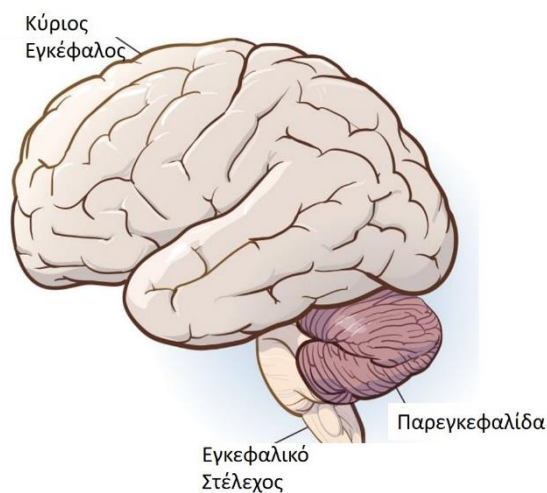
## Κεφάλαιο 2: Θεωρητικό Υπόβαθρο

### 2.1 Ανθρώπινος Εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος ελέγχει όλες τις εργασίες που αφορούν την κίνηση, την αντίληψη, την μνήμη, την νόηση, την ομιλία κ.α. Οι περισσότεροι από 86 δισεκατομμύρια νευρώνες του είναι τα κύρια κύτταρα του νευρικού συστήματος. Ειδικεύονται στην υποδοχή, την αγωγή και τη διαβίβαση ηλεκτροχημικών σημάτων. Ενώ τα σήματα που αποστέλλονται μεταξύ των νευρώνων είναι ηλεκτρικά, ο τρόπος μετάδοσης τους μέσω των νευροδιαβιβαστών είναι χημικός [2]. Ο εγκέφαλος λαμβάνει πληροφορίες μέσω των πέντε αισθήσεών μας: όραση, όσφρηση, αφή, γεύση και ακοή - συχνά πολλές ταυτόχρονα. Συγκεντρώνει τα μηνύματα με τρόπο που έχει νόημα για εμάς και μπορεί να αποθηκεύσει αυτές τις πληροφορίες στη μνήμη μας.

#### 2.1.1 Ανατομία Εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος αποτελείται από τρία κύρια μέρη, τον κύριο εγκέφαλο, την παρεγκεφαλίδα και το



Εικόνα 2.1 Τα κύρια μέρη του εγκεφάλου.

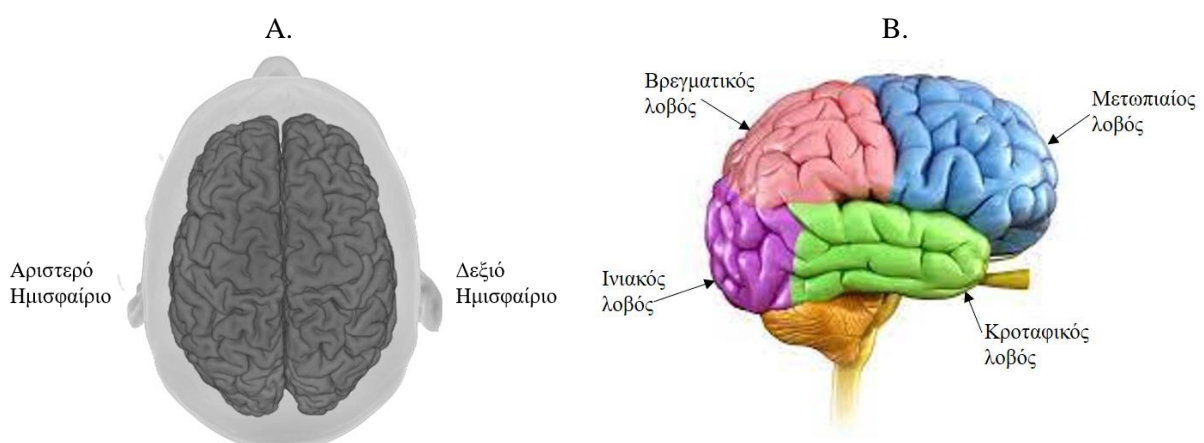
εγκεφαλικό στέλεχος. (Εικόνα 2.1, [3]).

Ο κύριος εγκέφαλος είναι το μεγαλύτερο τμήμα του εγκεφάλου και αποτελείται από το δεξιό και το αριστερό ημισφαίριο (Εικόνα 2.2A). Σε κάθε ημισφαίριο υπάρχει ένα επιφανειακό γκρίζο στρώμα, που ονομάζεται εγκεφαλικός φλοιός ή φαιά ουσία, η λευκή ουσία και τα βασικά γάγγλια (Εικόνα 2.3, [4]). Η φαιά ουσία αποτελείται από νευρικά και νευρογλοιακά κύτταρα, ενώ η λευκή ουσία αποτελείται από τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων της φαιάς ουσίας και από νευρογλοιακά κύτταρα. Η φαιά ουσία παρουσιάζει πτυχώσεις. Οι κορυφογραμμές των πτυχώσεων αυτών ονομάζονται έλικες (gyrus), ενώ οι σχισμές του καλούνται αύλακες (sulcus). Η διάταξη των αυλάκων και των ελίκων στον υγιή πληθυσμό είναι παρόμοια αλλά υπάρχουν πάντα διαφοροποιήσεις

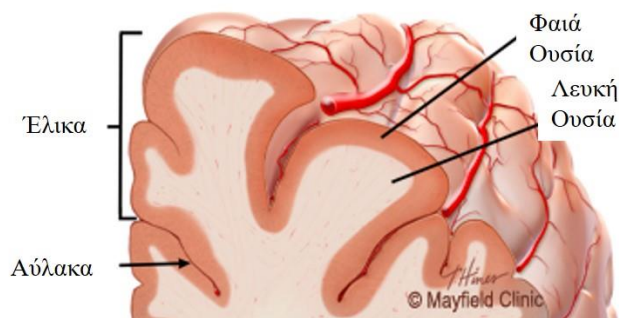
μεταξύ των ατόμων. Είναι επίσης παρόμοιες για το δεξιό και το αριστερό ημισφαίριο αλλά ξανά ποτέ ίδια ακριβώς. Οι λειτουργίες της φαιάς ουσίας αποτελεί όλο το εύρος των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών όπως η ερμηνεία της αφής, η όραση και η ακοή, καθώς και η ομιλία, η λογική, τα συναισθήματα, η μάθηση και ο λεπτός έλεγχος της κίνησης.

Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται κάτω από τον κυρίως εγκέφαλο. Η λειτουργία της είναι ο συντονισμός των μυϊκών κινήσεων, η διατήρηση της στάσης του σώματος και της ισορροπίας. Τελευταίες έρευνες εμφανίζουν την παρεγκεφαλίδα να ενεργοποιείται και σε ανώτερες λειτουργίες, όπως η λειτουργία της ομιλίας, της κίνησης, της μνήμης κ.α., χωρίς να είναι γνωστός όμως ο ακριβής ρόλος της σε αυτές. Τέλος, το εγκεφαλικό στέλεχος λειτουργεί ως κέντρο αναμετάδοσης που συνδέει τον εγκεφαλικό φλοιό και την παρεγκεφαλίδα με τον νωτιαίο μυελό. Εκτελεί πολλές αυτορρυθμιστικές λειτουργίες, όπως η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός, η θερμοκρασία του σώματος, οι κύκλοι αφύπνισης και ύπνου, η πέψη, το φτέρνισμα, ο βήχας, ο εμετός και η κατάποση.

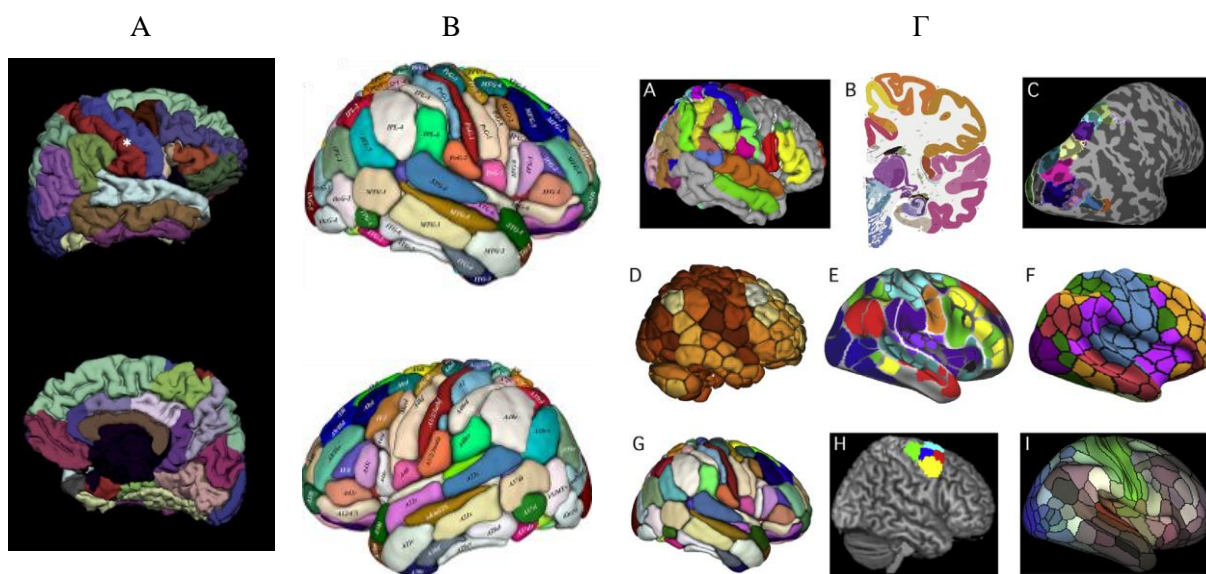
Το κάθε ημισφαίριο του εγκεφαλικού φλοιού μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε λοβούς. Οι λοβοί του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι ο μετωπιαίος, ο βρεγματικός, ο κροταφικός και ο ινιακός (Εικόνα 2.2B). Ο κάθε λοβός μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε ακόμα μικρότερες περιοχές (Εικόνα 2.4, [5], [6], [7]). Τέτοιου είδους διαχωρισμοί ονομάζονται χάρτες και υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί στη βιβλιογραφία. Διαχωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες, δομικοί και λειτουργικοί χάρτες, ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο δημιουργήθηκαν. Οι δομικοί έχουν ως κύριο στοιχείο χωρισμού τις έλικες και αύλακες του εγκεφάλου, ενώ οι λειτουργικοί τις λειτουργίες που επιτελεί η κάθε περιοχή. Στην Εικόνα 2.4A φαίνεται ο χάρτης Desikan-Killiany-Tourville [8] που είναι δομικός χάρτης, ενώ στην Εικόνα 2.4B φαίνεται ο χάρτης Brainnetome Atlas [9] που έχει φτιαχτεί με βάση τις λειτουργίες του εγκεφάλου.



Εικόνα 2.2: Διαχωρισμοί του εγκεφαλικού φλοιού. Α. Αριστερό και Δεξιό ημισφαίριο. Β. Λοβοί των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.



Εικόνα 2.3: Σχηματική απεικόνιση της οργάνωσης του εγκεφάλου σε φαιά και λευκή ουσία και οι πτυχώσεις του χωρισμένες σε έλικες και αύλακες.



Εικόνα 2.4: Παράδειγμα χαρτών εγκεφάλου. Α. Δομικός χάρτης Desikan – Killiany – Tourville. Β. Λειτουργικός χάρτης Brainnetome Atlas. Γ. Διάφορες προσπάθειες διαχωρισμού του εγκεφάλου σε περιοχές με βάση της ιστολογία ή την απεικόνιση του εγκεφάλου.

## 2.2 Απεικόνιση του εγκεφάλου

### 2.2.1 Ιστορική αναδρομή

Κατά την αρχαιότητα, υπήρχε σίγουρα κάποια γνώση του "εντοπισμού" ορισμένων λειτουργιών στον εγκέφαλο[10]. Οι Αιγύπτιοι γνώριζαν ότι ένα τραυματικό υποσκληρίδιο αιμάτωμα μπορούσε να προκαλέσει παράλυση του σώματος από την αντίθετη πλευρά. Παρόμοια γνώση αποδίδεται στον Ιπποκράτη [11]. Ωστόσο, η πειραματική απόδειξη έπρεπε να περιμένει μέχρι τις σύγχρονες εποχές.

Ο Roberts Bartholow (1874), νευρολόγος στο Σινσινάτι του Οχάιο, ήταν ο πρώτος που πέτυχε συγκεκριμένη απόκριση μετά από ηλεκτρική διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού σε άνθρωπο, εντοπίζοντας ουσιαστικά μία λειτουργία του εγκεφάλου in vivo [12]. Στην εποχή του, τα μυστικά πίσω από την in vivo εγκεφαλική λειτουργία μελετήθηκαν κυρίως σε πρωτεύοντα θηλαστικά και άλλα είδη. Η αρχή της εποχής της άμεσης διέγερσης του ανθρώπινου φλοιού (DCS) ξεκίνησε χρόνια

αργότερα με τους Harvey Cushing (1908), Victor Horsley (1909) και Fedor Krause (1911) [11]. Μέχρι το 1931, ο Otfried Foerster ένας Γερμανός νευροχειρουργός είχε συγκεντρώσει πληροφορίες για περισσότερες από 150 περιπτώσεις διέγερσης του εγκεφαλικού φλοιού και η εμπειρία του ξεπερνούσε εκείνη οποιουδήποτε άλλου νευροχειρουργού [12]. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1930 και μετά, ο Wilder Penfield (μαθητής του Foerster), από το Μόντρεαλ ξεκίνησε μια νέα εποχή στον εντοπισμό των εγκεφαλικών λειτουργιών και πιο πρόσφατα, το έργο του συνεχίστηκε και επεκτάθηκε από τους George Ojemann και Mitchell Berger.

Ο Gratiolet (1854) ήταν ο πρώτος που χώρισε τον εγκέφαλο σε τέσσερις περιοχές (μετά τα οστά του κρανίου): μετωπιαίος, κροταφο-σφηνοειδής, βρεγματικός και ινιακός λοβός, ενώ οριοθέτησε και ονόμασε τις περισσότερες από τις γνωστές αύλακες και έλικες του εγκεφαλικού φλοιού [13]. Ωστόσο, δεν απέδωσε λειτουργίες στην τμηματοποίησή του καθώς αντανάκλυνε μία από τις κύριες επιστημονικές σχολές της εποχής του, η οποία θεωρούσε ότι ο εγκέφαλος λειτουργούσε ως σύνολο. Από το φρενολογικό έργο του Gall έως την ολιστική θεωρία του Fluorens, ο 19ος αιώνας ήταν μια εποχή αποκλινουσών απόψεων σχετικά με τον ακριβή εντοπισμό και τη σχέση δομής και λειτουργίας. Στις 4 Απριλίου 1861, η Societe d'Anthropologie πραγματοποίησε μια συνεδρίαση. Ο Paul Broca παρείχε τη διάσημη πλέον ανακοίνωσή του, η οποία συνέδεε τη μερική καταστροφή του αριστερού μετωπιαίου λοβού με την αφασία [14]. Οι Fritsch και Hitzig, το 1870, έδειξαν σε εγκέφαλο σκύλου ότι περιγεγραμμένες φλοιώδεις περιοχές έλεγχαν τις κινήσεις των αντίθετων άκρων και ότι η αφαίρεση τους προκαλούσε αδυναμία στις κινήσεις. Τα ευρήματά τους επιβεβαίωσαν τον κλινικό εντοπισμό της κινητικής λειτουργίας. Ο David Ferrier, το 1873, χρησιμοποίησε τόσο την αφαίρεση όσο και την ηλεκτρική διέγερση για να παράγει τοπογραφικό εντοπισμό της λειτουργίας σε διάφορα είδη. Αργότερα, με τα ευρήματα αυτά δημοσίευσε ένα θεμελιώδες έργο: *The functions of the brain* [15].

Το έτος 1900 σηματοδότησε την έναρξη της δημοσίευσης των μελετών του Cajal για τον ανθρώπινο φλοιό. Η χρώση των αξόνων και των δενδριτών των νευρώνων έδωσε το έναυσμα για τη αρχιτεκτονική της μυελίνης, ενώ η χρώση των κυτταρικών σωμάτων των νευρώνων και των γλοιακών κυττάρων του φλοιού έδωσε το έναυσμα για την αρχιτεκτονική των κυττάρων. Ο πρώτος πλήρης κυτταροαρχιτεκτονικός χάρτης του ανθρώπινου εγκεφάλου εμφανίστηκε το 1905 από τον Campbell, ακολουθούμενος από τον χάρτη του Brodmann (1908, 1909) και αργότερα από τους Economo και Koskinas (1925). Ωστόσο, κανένας από αυτούς δεν απέδειξε άμεση πειραματική συσχέτιση με λειτουργίες [10].

Συγχρόνως με τη μελέτη του φλοιού του εγκεφάλου -αν και με σχετικά λιγότερη προσοχή- ξεκίνησαν επίσης προσπάθειες για την αποσαφήνιση της οργάνωσης της λευκής ουσίας από ανατόμους όπως οι Vieussens, Vicq d'Azyr, Reil, Burdach και Gall [16]. Ωστόσο, ο Theodore Meynert (1884), από τη Βιέννη ήταν ο πρώτος που οργάνωσε και ταξινόμησε τις ίνες της λευκής ουσίας. Χώρισε τις ίνες σε 3 ομάδες: ίνες προβολής (ανοδικές ή καθοδικές οδοί που ξεκινούν και καταλήγουν στο φλοιό), διαχωριστικές ίνες (που συνδέουν το φλοιό και στα δύο ημισφαίρια) και ίνες

σύνδεσης (που συνδέουν φλοιώδεις περιοχές εντός ενός ημισφαιρίου). Ο Meynert ξεκίνησε ουσιαστικά μια νέα θεωρία της λειτουργίας του εγκεφάλου χωρισμένη σε οδούς. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η λειτουργία του εγκεφάλου απαιτεί τη συνειρμική σύγκλιση (ή ολοκλήρωση) πληροφοριών από πολλαπλές πηγές [16], [17]. Είναι ενδιαφέρον ότι, εκτός από μικρές τροποποιήσεις, η οργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού από τον Gratiolet και της λευκής ουσίας από τον Meynert εξακολουθεί να χρησιμοποιείται έτσι [18].

Η πρόμη υποστήριξη της έννοιας ότι η κυτταροαρχιτεκτονική μπορεί να σχετίζεται με τη λειτουργία προήλθε από την ηλεκτρική διέγερση του ανθρώπινου φλοιού από τον Foerster το 1926, βασισμένη στις δομικές μελέτες του Brodmann. Πιο πρόσφατα, ο χάρτης των Tailarach και Tournoux (1988) που εξελίχθηκε στον πρότυπο στεατοτακτικό χώρο του Ινστιτούτου Νευρολογίας του Μόντρεαλ (MNI template) βασίστηκε στην κυτταροαρχιτεκτονική [19]. Έτσι, ο χάρτης του Brodmann έχει παραμείνει. Ωστόσο, καθώς οι παραπάνω στερεοτακτικοί χώροι έχουν υιοθετηθεί από την κοινότητα της λειτουργικής νευροαπεικόνισης, οι περιορισμοί του χάρτη του Brodmann έχουν διεισδύσει στη βιβλιογραφία των νευροεπιστημών.

Παρά το γεγονός ότι ο φλοιός αποτελείται από έλικες και αύλακες σε έναν τρισδιάστατο (3D) χώρο, οι χάρτες Brodmann είναι δισδιάστατες (2D) αναπαραστάσεις μόνο των επιφανειακών περιοχών του φλοιού [20]. Παρόλο που δεν διευκρίνισε την ποσότητα των σταθερών εγκεφάλων που ανέλυσε σε ανθρώπους και πρωτεύοντα θηλαστικά, αναγνώρισε τη μεταβλητότητα στα πρότυπα της αυλάκωσης και των κυτταροαρχιτεκτονικών ορίων [21]. Πράγματι, υπάρχει ποικιλομορφία στο μοτίβο της αυλάκωσης του ανθρώπινου εγκεφάλου [22]. Τα μακροανατομικά ορόσημα ενδέχεται να μην συμπίπτουν επακριβώς ή να μην αντιστοιχούν στα αρχιτεκτονικά όρια. Έτσι, οι προσεγγίσεις που βασίζονται μόνο στα ανατομικά ή κυτταροαρχιτεκτονικά ορόσημα για τον εντοπισμό των λειτουργιών είναι προβληματικές μέχρι και σήμερα.

Επί του παρόντος, στη βιβλιογραφία είναι εμφανείς πολλαπλές προσπάθειες για την κατάτμηση του εγκεφάλου και τη συσχέτιση των λειτουργιών των διαφόρων περιοχών. Το Human Brain Project ή Human Connectome Project είναι πιθανότατα η καλύτερη και πιο συντονισμένη προσπάθεια για τον εντοπισμό και τη χαρτογράφηση των λειτουργιών και των δομών του εγκεφάλου [23]. Συνολικά, στην κλινική πράξη και κυρίως στον προ-εγχειρητικό έλεγχο των ασθενών μια πολυτροπική προσέγγιση χαρτογράφησης του εγκεφάλου, η οποία συνδυάζει πολλαπλές τεχνικές νευροαπεικόνισης με τρισδιάστατους, πιθανολογικούς αρχιτεκτονικούς χάρτες που βασίζονται σε δεδομένα από λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και από απεικόνιση τανυστή διάχυσης θα μπορούσε να παρουσιάσει τις καλύτερες δομικές/λειτουργικές συσχετίσεις όσων αφορά τις μη επεμβατικές μεθόδους νευροαπεικόνισης [24].

## 2.3 Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Η πιο γνωστή μέθοδος απεικόνισης in-vivo του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) (Εικόνα 2.5). Το 1971 ο Paul C. Lauterbur αναφέρει ότι ανακάλυψε

ένα καινούριο τρόπο απεικόνισης του ανθρώπινου σώματος που βασίζεται στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (NMR), ενώ το 1973 εξέδωσε την θεωρία πίσω από αυτή την τεχνική [25]. Ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός είναι και το πρώτο όνομα που δόθηκε στην τεχνική καθώς περιγράφει το φυσικό φαινόμενο στο οποίο βασίζεται η λήψη των εικόνων με μεγαλύτερη ακρίβεια. Αυτό όμως άλλαξε μετά τα γεγονότα του Τσερνόμπιλ, καθώς η λέξη “πυρηνικός” τρώμαζε τα υποκείμενα που πηγαίνουν στη λήψη και μεταβλήθηκε σε “απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού” το οποίο διατηρείται και ως σήμερα. Λίγα χρόνια μετά τη δημοσίευση της εργασίας - ορόσημο, ο Felix Bloch έλαβε από κοινού το βραβείο Νόμπελ Φυσικής για τις εξελίξεις στον τομέα του NMR και της πυρηνικής επαγωγής [26].



Εικόνα 2.5: Παράδειγμα σύγχρονου μαγνητικού τομογράφου της Siemens Avanto FIT 1.5T. Αυτό το μοντέλο μαγνητικού τομογράφου χρησιμοποιήθηκε στις πειραματικές διαδικασίες της παρούσας διατριβής.

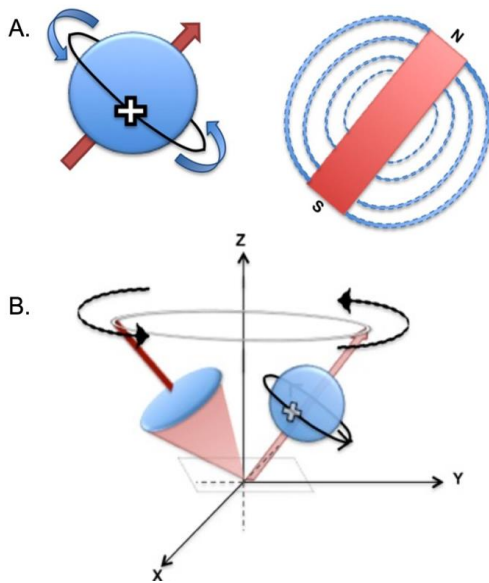
### **Βασικές αρχές της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού**

Η MRI εφαρμόζεται συνήθως στο κλινικό και ερευνητικό περιβάλλον για την παραγωγή λεπτομερών εικόνων των οργάνων και των ιστών του ανθρώπινου σώματος. Για τη λήψη μιας μαγνητικής τομογραφίας, το υποκείμενο τοποθετείται εντός του MRI συστήματος, το οποίο αποτελείται από ένα σύνολο πηνίων κύριου σταθερού μαγνητικού πεδίου  $B_0$ , πηνίων βαθμίδας, πηνίων παραμόρφωσης και πηνίου ραδιοσυχνότητας  $B_1$ .

Στην κλινική πράξη, τα πηνία ρυθμίζονται ώστε να μαγνητίζουν τους πυρήνες του υδρογόνου λόγω της αφθονίας τους στο ανθρώπινο σώμα [27]. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.6, ένας πυρήνας υδρογόνου αποτελείται από ένα μόνο πρωτόνιο, με θετικό φορτίο που παράγει μαγνητική ορμή και



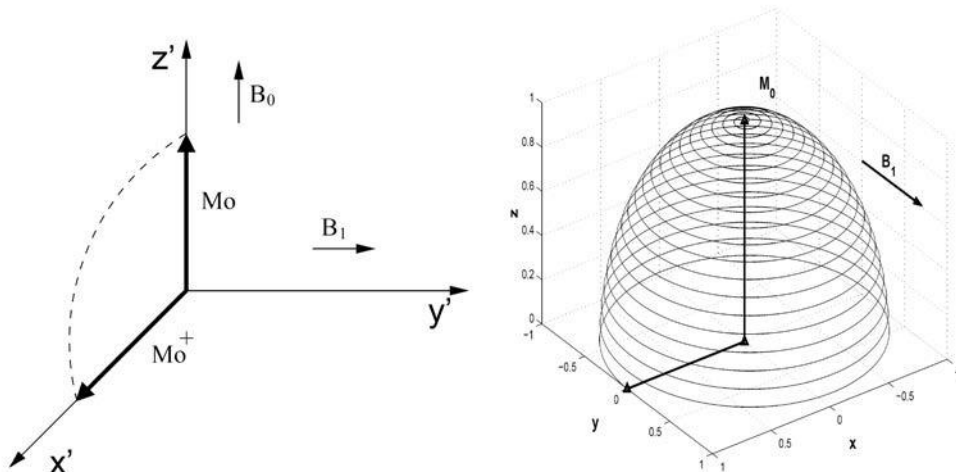
περιστρέφεται γύρω από τον άξονά του, δίνοντας μια ιδιότητα γνωστή ως "σπιν" [28]. Σε φυσικές συνθήκες, τα πρωτόνια του υδρογόνου περιστρέφονται σε τυχαίες κατευθύνσεις γύρω από τον άξονά τους, ακυρώνοντας το ένα τη μαγνητική ροπή του άλλου χωρίς να δημιουργείται κάποιο συνολικό μαγνητικό πεδίο. Κατά την εφαρμογή ισχυρού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου όπως αυτό ενός μαγνητικού τομογράφου, οι πυρήνες υδρογόνου ευθυγραμμίζονται παράλληλα ή αντιπαράλληλα προς τη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου και στρέφονται γύρω από αυτό, δημιουργώντας ένα μαγνητικό διάνυσμα [29]. Η συχνότητα με την οποία τα πρωτόνια περιστρέφονται, γνωστή και ως συχνότητα συντονισμού ή συχνότητα Larmor, είναι ανάλογη της έντασης του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου. Οι περισσότερες κλινικές εξετάσεις διεξάγονται σε ένταση πεδίου 1.5 ή 3 Tesla (T).



Εικόνα 2.6: Α. Τα θετικά φορτισμένα πρωτόνια περιστρέφονται γύρω από τον άξονά τους, δημιουργώντας ένα μαγνητικό πεδίο. Όταν εφαρμόζεται ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο ( $B_0$ ), τα πρωτόνια ευθυγραμμίζονται είτε παράλληλα είτε αντιπαράλληλα προς  $B_0$  και στρέφονται στον άξονα του μαγνητικού πεδίου αυτού (άξονας z) με μια γωνιακή συχνότητα γνωστή ως συχνότητα Larmor. Για ένα πεδίο 1 Tesla η συχνότητα Larmor του υδρογόνου είναι 42 Megahertz ή 42 εκατομμύρια κύκλους περιστροφής ανά δευτερόλεπτο.

Στην συνέχεια, τα ευθυγραμμισμένα στο μεγάλο μαγνητικό πεδίο  $B_0$  πρωτόνια υπόκεινται σε ηλεκτρομαγνητικό παλμό (παλμός ραδιοσυχνότητας ή παλμός RF) με την κατάλληλη συχνότητα (συχνότητα Larmor). Αυτός ο χειρισμός προκαλεί την περιστροφή των πρωτονίων, συνήθως κατά  $90^\circ$ , σε μια κατάσταση υψηλής ενέργειας, όπως ονομάζεται. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως διέγερση. Μετά την απενεργοποίηση του παλμού RF, το διάνυσμα της μαγνητικής ροπής επιστρέφει στην κατάσταση ηρεμίας και το πρωτόνιο εκπέμπει την απορροφηθείσα ενέργεια με τη μορφή σήματος RF. Η διαδικασία με την οποία η καθαρή μαγνήτιση επιστρέφει στη μέγιστη τιμή της παράλληλα προς το  $B_0$  είναι γνωστή ως χαλάρωση, μία σχηματική απεικόνιση της φαίνεται στην Εικόνα 2.7.

Η χρόνος χαλάρωσης T1 στον οποία αναφέρονται οι εικόνες MRI ορίζεται ως η χρονική στιγμή στην οποία η διαμήκης μαγνήτιση (συνιστώσα z, βλ. Εικόνα 2.7) έχει φθάσει στο 63% της μέγιστης τιμής της (Σχήμα 2.8). Ο χρόνος χαλάρωσης T1 εξαρτάται από το είδος του περιβάλλοντος ιστού. Για παράδειγμα, ουσίες των οποίων τα μόρια απέχουν περισσότερο μεταξύ τους (π.χ. εγκεφαλονωτιαίο υγρό) μεταφέρουν ενέργεια λιγότερο αποτελεσματικά και επομένως θα έχουν μεγαλύτερους χρόνους T1 και άρα πιο έντονο σήμα σε μία εικόνα T1

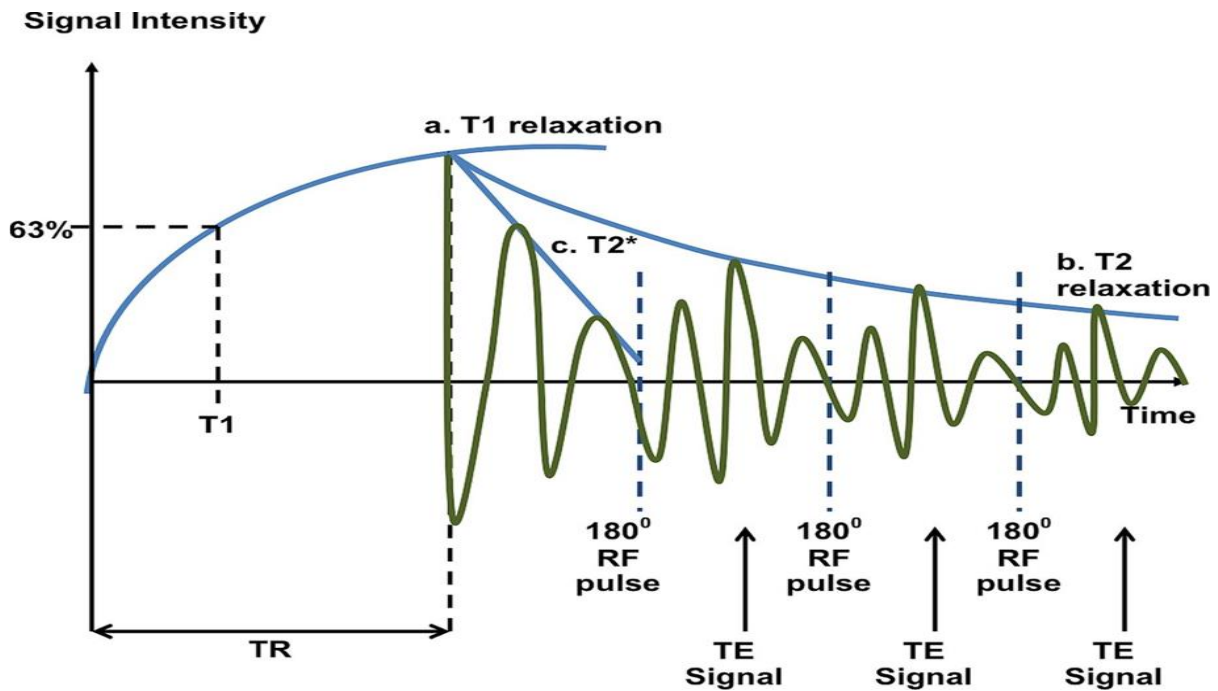


Εικόνα 2.7: Κίνηση της συνολικής μαγνήτισης,  $M_0$ . Αριστερά: Κατά την διάρκεια εφαρμογής του παλμού RF ( $B_1$ ) με κατεύθυνση στον άξονα  $y'$ , η συνολική μαγνήτιση στρέφεται από το άξονα  $z'$  κατά  $90^\circ$  στον άξονα  $x'$ . Δεξιά: Μετά το πέρας της εφαρμογής του παλμού RF, φαίνεται η πορεία που ακολουθεί η συνολική μαγνήτιση  $M_0$ , που συμπίπτει με την περιστροφή των πυρήνων στη συχνότητα Larmor.

Αντίθετα, οι ιστοί με μεγαλύτερη πυκνότητα, όπως η φαιά και η λευκή ουσία, έχουν μικρούς χρόνους χαλάρωσης T1 λόγω της στενής διάταξης των μορίων. Οι διαφορές στους χρόνους χαλάρωσης T1 των διαφορετικών ιστών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία μιας εικόνας. Αντίστοιχα, ο χρόνος που απαιτείται για να υποχωρήσει η εγκάρσια συνιστώσα της μαγνήτισης στο 37% περίπου της αρχικής της τιμής διέπεται από μια χρονική σταθερά που ορίζεται ως χρόνος χαλάρωσης T2 (Εικόνα 2.8). Ωστόσο, υπάρχει επίσης ένα πρόσθετο φαινόμενο χαλάρωσης που προκαλείται από την ανομοιογένεια του κύριου μαγνητικού πεδίου λόγω των διαφορών στο χημικό περιβάλλον των μορίων του υδρογόνου στα διαφορετικά σημεία του σώματος. Ο χρόνος χαλάρωσης αυτός ορίζεται ως T2\* και έχει εισαχθεί για να ληφθούν υπόψη αυτά τα φαινόμενα (Εικόνα 2.8). Οι ακολουθίες T2\* αποτελούν τη βάση για την λήψη εικόνων fMRI αλλά και για την απεικόνιση τανυστή διάχυσης.

## 2.4 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) είναι μια μη επεμβατική τεχνική για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας, η οποία λαμβάνει όλο και μεγαλύτερη προσοχή τις τελευταίες δύο δεκαετίες περίπου. Η fMRI μελετά έμμεσα την εγκεφαλική δραστηριότητα, μετρώντας τις διακυμάνσεις του σήματος που εξαρτάται από το επίπεδο οξυγόνου στο αίμα (BOLD). Βασίζει τις αρχές λειτουργία της στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) αντίθεσης T2\* και στο νευροφυσιολογικό βιολογικό φαινόμενο της αύξησης της αιματικής ροής στις περιοχές του εγκεφάλου που υπάρχει έντονη εγκεφαλική δραστηριότητα.



Εικόνα 2.8: Σχηματική αναπαράσταση των χρόνων χαλάρωσης T1, T2 και T2\*.

a. T1 περιγράφει το χρόνο που απαιτείται για τη συνιστώσα z (διαμήκης μαγνήτιση) της συνολικής μαγνήτισης να φθάσει στο 63% της αρχικής της τιμής μετά την απενεργοποίηση του παλμού RF.

b. Η T2 χαλάρωση είναι ο χρόνος που απαιτείται για την εγκάρσια μαγνήτιση να μειωθεί στο 37%.

c. Ο T2\* είναι συνδυασμός της χαλάρωσης T2 και των φαινομένων απόσβεσης που προκαλούνται από τις τοπικές ανομοιογένειες του πεδίου. Το T2\* καθορίζει τον παρατηρούμενο/πραγματικό ρυθμό πτώσης της εγκάρσιας μαγνήτισης και είναι πάντα μικρότερος ή ίσος με το T2.

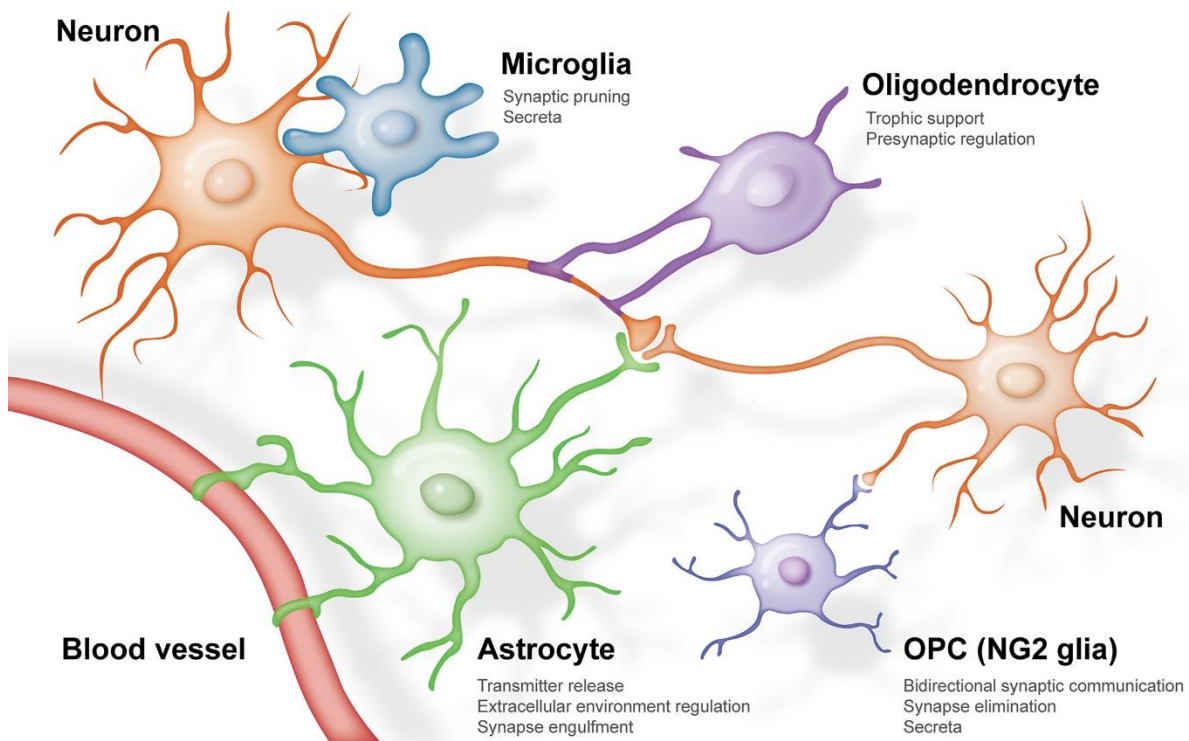
### 2.4.1 BOLD αντίθεση

Ο Ogawa και οι συνεργάτες του, τη δεκαετία του 1980, ανακαλύπτουν την αντίθεση BOLD (Blood Oxygenated Level Dependent – Εξαρτώμενη από το Επίπεδο Οξυγόνωσης του Αίματος). Η αντίθεση αυτή, η οποία, όπως προδίδει το όνομα της, εξαρτάται από τα επίπεδα του οξυγόνου στο αίμα, βασίζεται στο γεγονός ότι η αιμοσφαιρίνη του αίματος έχει μαγνητικές ιδιότητες που μεταβάλλονται ανάλογα με το εάν είναι συνδεδεμένη χημικά με μόρια οξυγόνου ή όχι. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη είναι διαμαγνητική, ενώ η απ-οξυγονωμένη είναι παραμαγνητική. Επομένως, η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, άρα και πιο έντονο σήμα MR, στην T2\* αντίθεση.

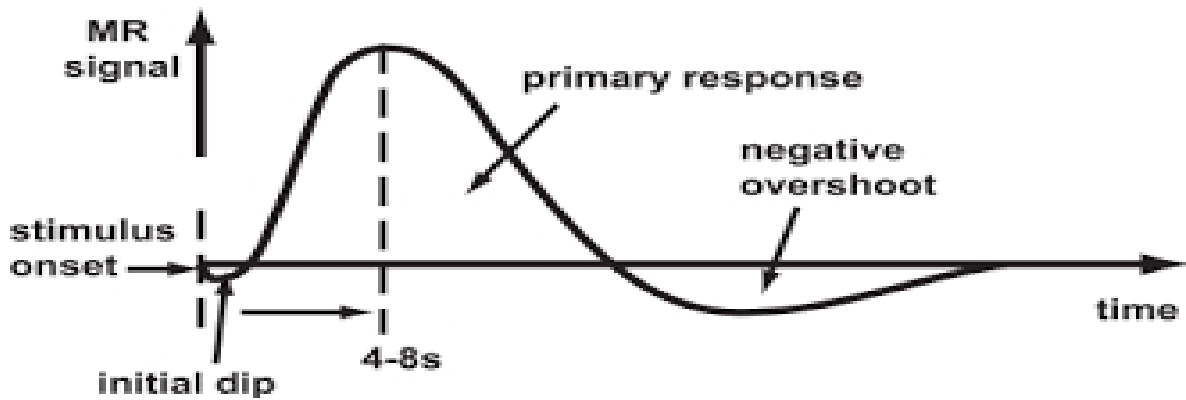
Το σήμα BOLD δημιουργείται όταν ένα σύνολο νευρώνων σε μία περιοχή του εγκεφάλου πυροδοτούν. Οι νευρώνες δεν έχουν δικά τους αποθέματα ενέργειας ή οξυγόνου. Οπότε, δημιουργείται άμεσα η ανάγκη για οξυγόνωση τους. Το αστροκύτταρο (astrocyte), ένα νευρογλοιακό κύτταρο, εκτός των άλλων λειτουργιών που είναι υπεύθυνο, ρυθμίζει και την ανάγκη αυτή για οξυγόνο των νευρώνων (Εικόνα 2.9). Τραβώντας οξυγόνο από τα αιμοφόρα αγγεία που περιβάλλουν τον νευρώνα παρέχουν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά σε αυτόν [30]. Επομένως, δημιουργείται μία περιοχή με απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Για να καλυφθεί το “κενό” αυτό σε οξυγόνο, μία

ταχύτατη αντίδραση στα αιμοφόρα αγγεία συμβαίνει. Τα αγγεία διαστέλλονται και μία αιματική ροή, πολύ μεγαλύτερη από ότι θα χρειαζόταν η περιοχή για να αποκαταστήσει τα επίπεδα οξυγόνου της, ξεκινάει. Η ροή αυτή ονομάζεται αιμοδυναμική απόκριση (Hemodynamic Response - HR). Ο λόγος που αυτή η αιμοδυναμική απόκριση συμβαίνει με τον τρόπο που συμβαίνει είναι ακόμα υπό έρευνα. Παρ' όλα αυτά, είναι αυτή η απόκριση που η fMRI εκμεταλλεύεται και εμφανίζει τις γνωστές εικόνες ενεργοποίησης του εγκεφάλου.

Οι εικόνες που δημιουργούνται σε μία fMRI βασίζονται σε δύο παραδοχές για τη μορφή του σήματος που λαμβάνεται. Το σχήμα της συνάρτησης της αιμοδυναμικής απόκρισης (Hemodynamic Response Function - HRF) είναι η πρώτη παραδοχή (Εικόνα 2.10). Στην παρουσία μίας πυροδότησης του νευρώνα διάρκειας χιλιοστών του δευτερολέπτου, η αιμοδυναμική απόκριση διαρκεί από δεκαπέντε έως είκοσι δευτερόλεπτα. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2.10, το αρχικό βύθισμα είναι η πρώτη αντίδραση της αιμοσφαιρίνης που αποξυγονώνεται και άρα υπάρχει σχεδόν στιγμιαία μείωση του σήματος που λαμβάνεται. Στην συνέχεια, όμως, υπάρχει η απότομη και αυξημένη πολύ πάνω από την βασική γραμμή αιμάτωση της περιοχής που δημιουργεί την εκτεταμένη αύξηση του σήματος της fMRI που θα κορυφωθεί μετά από τέσσερα έως οχτώ δευτερόλεπτα από την αρχική πυροδότηση του νευρώνα. Τέλος, θα επακολουθήσει μία μακρά περίοδος, δέκα με δεκαπέντε δευτερολέπτων, όπου τα επίπεδα οξυγόνωσης θα επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα αφού υπάρξει πρώτα ένα ακόμα βύθισμα κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα.



Εικόνα 2.9: Νευρικά κύτταρα στον ενήλικο εγκέφαλο. Το αστροκύτταρο είναι υπεύθυνο για την παροχή οξυγόνου από τα αιμοφόρα αγγεία προς τα νευρικά κύτταρα όταν αυτό ζητηθεί κατά την πυροδότηση τους.



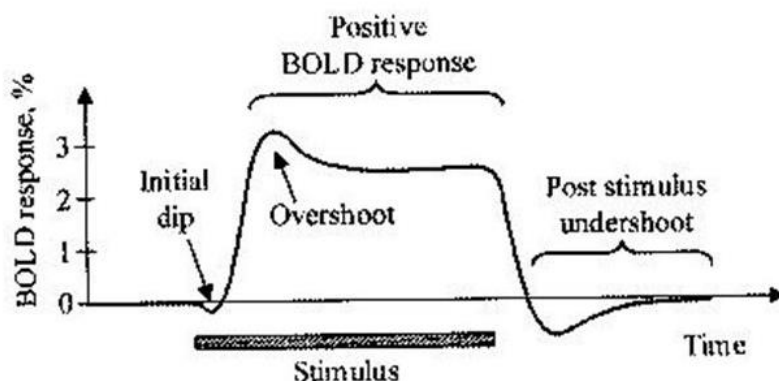
Εικόνα 2.10: Συνάρτηση Αιμοδυναμικής Απόκρισης σε διέγερση από στιγμιαία πυροδότηση ενός νευρώνα.

Η δεύτερη παραδοχή, που καθορίζει το σήμα που λαμβάνεται στην fMRI, είναι η γραμμικότητα του σήματος. Αυτό σημαίνει ότι αν συνεχόμενες διεγέρσεις σε νευρώνες συμβαίνουν στην ίδια περιοχή τότε η συνάρτηση της αιμοδυναμικής απόκρισης θα είναι ένα απλό άθροισμα των ξεχωριστών αποκρίσεων που συμβαίνουν (Εικόνα 2.11). Άρα, αν αναφερόμαστε σε έναν νευρώνα που πυροδοτεί συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα, η HRF θα είναι ένα άθροισμα αποκρίσεων, σαν την απόκριση του σχήματος 2.11, μετατοπισμένες στο χρόνο. Η γραμμικότητα, ακόμα, σημαίνει ότι αν η διέγερση έχει διπλάσια ένταση τότε και το πλάτος της HRF θα είναι επίσης διπλάσιο .

Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι καμία από τις δύο παραδοχές δεν είναι απολύτως αληθινή καθώς αποτελούν υπεραπλούστευση των σύνθετων διαδικασιών που συμβαίνουν στον εγκέφαλο. Είναι όμως αρκετά κοντά στην πραγματική αντίδραση ώστε να μπορεί να παραχθεί το σήμα και η εικόνα της fMRI με εξαιρετική ακρίβεια.

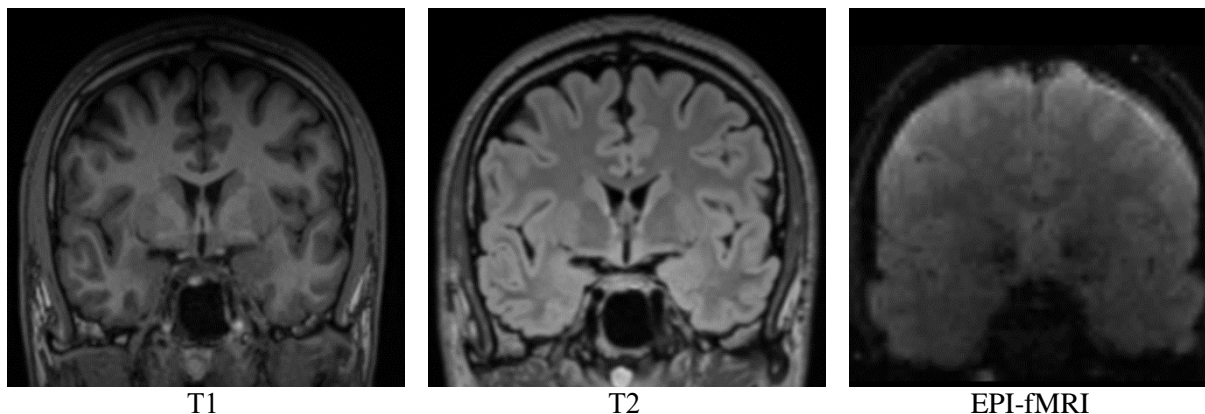
## 2.4.2 Λήψη εικόνων fMRI

Οι τιμές σε μία εικόνα MRI ονομάζονται φωτεινότητα και αποτελούν την ένταση της μαγνήτισης για το κάθε τρισδιάστατο εικονοστοιχείο (voxel). Δηλαδή, όσο μεγαλύτερη είναι η



Εικόνα 2.11: Συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης σε συνεχόμενες διεγέρσεις του νευρώνα. Παρατηρείται η γραμμικότητα της ενεργοποίησης που αναμένεται.

φωτεινότητα του voxel τόσο μεγαλύτερη ήταν η μαγνήτιση του την ώρα της λήψης, και εξαρτάται

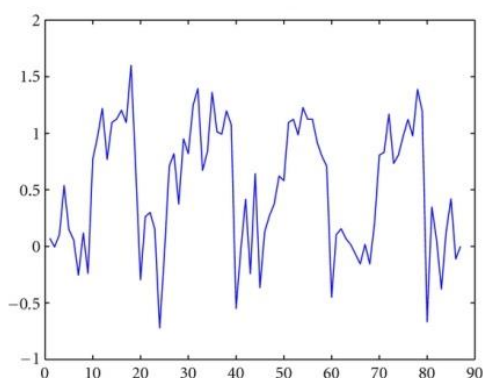


Εικόνα 2.12: Παραδείγματα εικόνων MRI στο ίδιο υποκείμενο στην ίδια τομή για καλύτερη σύγκριση. Αριστερά: εικόνα T1 στάθμισης. Μέση: εικόνα T2 στάθμισης. Δεξιά: εικόνα EPI-fMRI. Παρατηρείται ότι μεταξύ των εικόνων T1 και T2 οι φωτεινότητες μεταξύ των διαφορετικών ιστών του εγκεφάλου είναι αντίθετες. Δηλαδή, η φαιά ουσία στην T1 εικόνα είναι λιγότερης φωτεινότητας σε σχέση με την λευκή ουσία. Αντίθετα, στην T2 εικόνα, η φαιά ουσία είναι πιο φωτεινή σε σχέση με την λευκή ουσία. Επιπλέον, παρατηρείται η μείωση της ανάλυσης της εικόνα στην fMRI ώστε να μπορεί να γίνει πολύ γρήγορη λήψη των δύο δευτερολέπτων για κάθε όγκο εγκεφάλου.

Άμεσα από την επιλογή αντίθεσης που έγινε (T1, T2, T2\* - Εικόνα 2.12). Οι fMRI εικόνες είναι εικόνες

T2\* στάθμισης. Δηλαδή η αντίθεση τους οφείλεται στο χρόνο T2\* των πυρήνων για να χάσουν την εγκάρσια μαγνήτιση τους (Εικόνα 2.8). Επιλέγετε αυτή η αντίθεση γιατί η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη που “πλημμυρίζει” την ενεργοποιημένη περιοχή, χαρακτηρίζεται από μεγάλη σταθερά χρόνου T2\*, αλλά κυρίως γιατί απαιτείται να γίνει πολύ ταχεία λήψη της κάθε τομής, οπότε δεν υπάρχει η χρονική ευχέρεια να μετρηθεί ο χρόνος T2.

Σε μία τυπική λήψη εικόνας fMRI, λαμβάνεται μία εικόνα ολόκληρου του εγκεφάλου κάθε 2 με 3 δευτερόλεπτα για κάποια λεπτά. Η κάθε τέτοια εικόνα ονομάζεται όγκος εγκεφάλου (volume). Τελικά, δημιουργείται μία σειρά από τρισδιάστατες εικόνες, οι οποίες αντιστοιχούν στο χρόνο. Οι



Εικόνα 2.13: Παράδειγμα χρονοσειράς ενός voxel εικόνας fMRI. Κάθε τιμή του διαγράμματος αντιστοιχεί σε ένα volume που έγινε λήψη σε περίπου 2 δευτερόλεπτα.

εικόνες αυτές, συνήθως αποθηκεύονται σε ένα αρχείο το οποίο έχει τέσσερις διαστάσεις, με την τέταρτη να είναι ο χρόνος. Η φωτεινότητα ενός συγκεκριμένου voxel σε κάθε volume ονομάζεται χρονοσειρά (Εικόνα 2.13). Αυτή η χρονοσειρά μελετάτε αργότερα κατά την διάρκεια της προ-

επεξεργασίας και της ανάλυσης ανάλογα με τον σχεδιασμό της πειραματικής διαδικασίας ή με την συσχέτιση που θα πραγματοποιηθεί στα δεδομένα χωρίς πειραματική διαδικασία.

### **2.4.3 Πειραματικός σχεδιασμός**

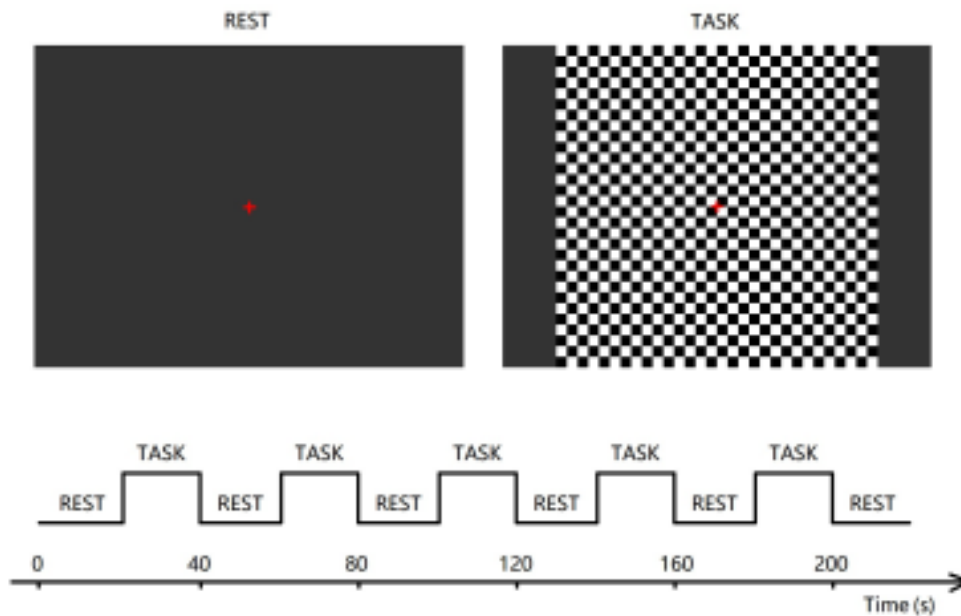
Ο πειραματικός σχεδιασμός είναι βασικό στάδιο μίας έρευνας fMRI. Ο τρόπος σχεδιασμού πρέπει να γίνει με τρόπο ώστε και η HRF να μπορεί να γίνει αντιληπτή από το λαμβανόμενο σήμα αλλά και η στατιστική μελέτη που θα ακολουθήσει να είναι έγκυρη. Υπάρχουν τρεις τρόποι σχεδιασμού ενός πειράματος fMRI, ο σχεδιασμός σε μπλοκ (block design), ο σχεδιασμός σε γεγονότα (event-related) και ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state). Οι σχεδιασμοί αυτοί αναφέρονται στον τρόπο με τον οποίο το υποκείμενο προς λήψη λαμβάνει το ερέθισμα, ενώ ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας είναι σχεδιασμός χωρίς κάποιο ερέθισμα.

#### ***Σχεδιασμός σε μπλοκ***

Σύμφωνα με το σχεδιασμό σε μπλοκ το ερέθισμα παρουσιάζεται συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα το οποίο ονομάζεται μπλοκ. Τα μπλοκ ενεργοποίησης εναλλάσσονται με τα μπλοκ ηρεμίας, όπου το υποκείμενο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας και δεν δέχεται κάποιο ερέθισμα (Εικόνα 2.14). Ένα μπλοκ ενεργοποίησης μπορεί να αποτελείται από ένα είδος ερεθίσματος το οποίο διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα ή πολλά παρόμοια ερεθίσματα που εναλλάσσονται με γρήγορο ρυθμό. Επίσης, είναι δυνατόν να μελετηθούν διαφορετικά είδη ερεθισμάτων κατά την διάρκεια της ίδιας λήψης που το καθένα από αυτά να κατέχει το δικό του μπλοκ. Η σειρά των μπλοκ μπορεί να εναλλάσσεται με τυχαίο τρόπο και η διάρκεια τους μπορεί να ποικίλει [31].

Ένα βασικό πλεονέκτημα του σχεδιασμού μπλοκ είναι ο καλύτερος λόγος σήματος προς θόρυβο (Signal-to-Noise Ratio - SNR) που παρέχει λόγω του μεγαλύτερου όγκου δεδομένων που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του μέσου όρου των αντιδράσεων. Αυτό εξασφαλίζει καλύτερο εντοπισμό των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού με μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στο θόρυβο και στην πιθανή κίνηση του υποκειμένου κατά την διάρκεια της λήψης. Από την άλλη όμως, ο σχεδιασμός μπλοκ δεν επιτρέπει την καλή εκτίμηση του σχήματος της αιμοδυναμικής απόκρισης διότι τα ερεθίσματα παρουσιάζονται συνεχόμενα με αποτέλεσμα οι αντιδράσεις να αλληλο-επικαλύπτονται.

Τα πειράματα μπλοκ είναι λιγότερο απαιτητικά και μπορούν να προσαρμοστούν σε περισσότερες περιπτώσεις αλλά κυρίως μπορούν να προσαρμοστούν στις ανάγκες της κλινικής πράξης. Επιπλέον, οι πιθανές ανακρίβειες που υπεισέρχονται στον συγχρονισμό του μαγνήτη με τον εξοπλισμό παροχής των ερεθισμάτων, τον χρονισμό των ερεθισμάτων ή την τυχαιότητα των ερεθισμάτων είναι λιγότερο σημαντικές από ότι στα πειράματα στο σχεδιασμό σε γεγονότα.



Εικόνα 2.14: Παράδειγμα σχεδιασμού μπλοκ σε πειραματική διαδικασία fMRI για την χαρτογράφηση του οπτικού φλοιού.

### ***Σχεδιασμός σε γεγονότα***

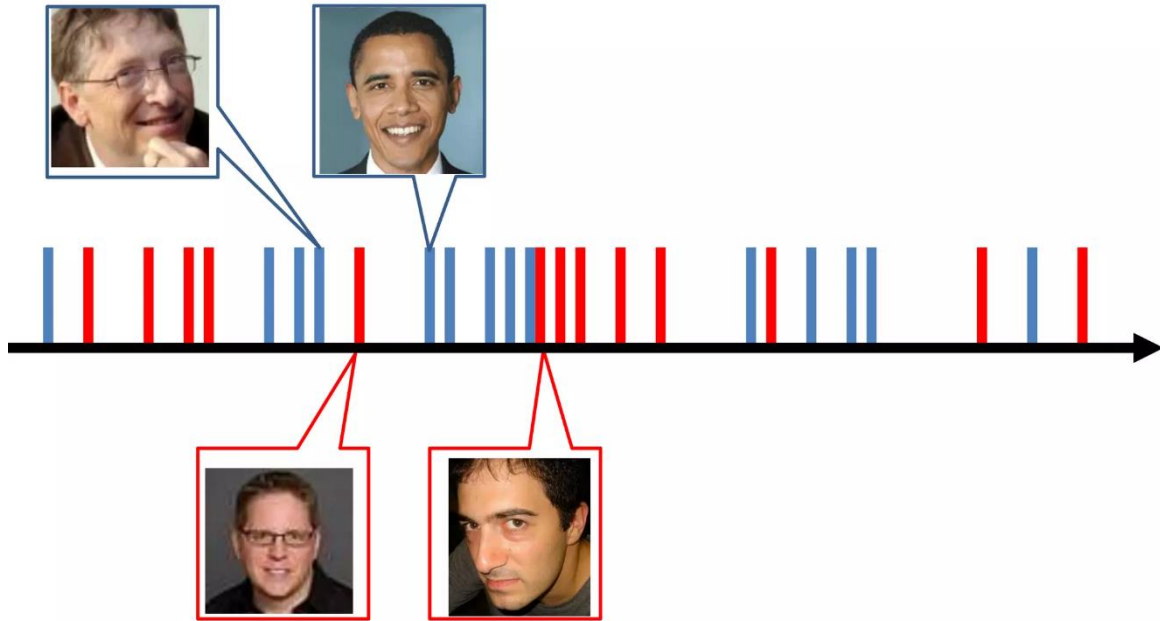
Ο σχεδιασμός σε γεγονότα εκμεταλλεύεται ότι η νευρωνική απόκριση είναι για πολύ σύντομο χρονικό διάστημα ενώ οι μεταβολές στην αιμοδυναμική απόκριση είναι ένα βραχύ φαινόμενο που μπορεί να μετρηθεί. Ο όρος σχεδιασμός σε γεγονότα προέρχεται από την ηλεκτροφυσιολογία και μετρά τα προκλητά δυναμικά (ERPs). Ο σχεδιασμός και η παρουσίαση του ερεθίσματος στην fMRI είναι σχεδόν όμοιος με αυτόν που χρησιμοποιείται στην τεχνική για τη μέτρηση των προκλητών δυναμικών. Η διέγερση παρουσιάζεται τυχαία ή ψευδο-τυχαία επιτρέποντας έτσι σε διαφορετικά είδη ερεθισμάτων να εναλλάσσονται μεταξύ τους ακόμη και με καταστάσεις ηρεμίας και αδράνειας (Εικόνα 2.15) [32].

Ο σχεδιασμός σε γεγονότα μπορεί να παρουσιάσει πολλά πλεονεκτήματα. Πιο συγκεκριμένα, η τυχαιότητα με την οποία παρουσιάζονται τα ερεθίσματα στο σχεδιασμό σε γεγονότα δεν επιτρέπει στα υποκείμενα να εξοικειωθούν με την πειραματική διαδικασία διατηρώντας την προσοχή τους. Επιπλέον, η διακριτοποίηση των ερεθισμάτων επιτρέπει τον υπολογισμό του σχήματος της αιμοδυναμικής απόκρισης από τα δεδομένα ή ακόμα και στο κάθε υποκείμενο ξεχωριστά δίνοντας μία ακόμα διάσταση στις πειραματικές διαδικασίες της fMRI [33]. Οι αντιδράσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σύμφωνα με την επίδοση του ασθενή και κατά συνέπεια είναι εφικτή η μελέτη των διαφορών μεταξύ διαφορετικών υποκειμένων για το ίδιο ερέθισμα. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα είναι η ικανότητα χρήσης του oddball παραδείγματος και η μελέτη απρόβλεπτων ερεθισμάτων [34].

### ***Σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας***

Ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας αποτελεί πειραματικό σχεδιασμό ελλείπει οποιουδήποτε ερεθίσματος. Κατά τη διάρκεια της λήψης το μόνο που απαιτείται από το υποκείμενο





Εικόνα 2.15: Παράδειγμα σχεδιασμού σε γεγονότα σε πειραματική διαδικασία για την χαρτογράφηση των περιοχών του εγκεφάλου που κωδικοποιούνται τα πρόσωπα (διάσημοι vs άγνωστοι). Με μπλε χρώμα φαίνεται η χρονική στιγμή που εμφανίζονταν διάσημα πρόσωπα και με κόκκινο χρώμα είναι η χρονική στιγμή που εμφανίζονταν ένα άγνωστο πρόσωπο.

είναι να παραμείνει ακίνητο ενώ οι οδηγίες που προτείνονται είναι να παραμείνει με τα μάτια του κλειστά και να μην κοιμηθεί [35]. Στόχος της ανάλυσης που θα ακολουθήσει είναι η ανεύρεση της εν γένει λειτουργικής συνδεσιμότητας απομακρυσμένων περιοχών του εγκεφάλου [36]. Η μέτρηση της ομοιότητας μέσω της συσχέτισης των σποραδικών διακυμάνσεων (spontaneous fluctuations) του BOLD σήματος μεταξύ των διαφορετικών περιοχών δημιουργούν τα δίκτυα του εγκεφάλου που έχουν μελετηθεί εκτενώς στην βιβλιογραφία [37].

Τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής έγκεινται στο γεγονός ότι οι ερευνητές μπορούν να μελετήσουν περιοχές του εγκεφάλου που είναι εν γένει συσχετισμένες και να βγάλουν συμπεράσματα για τον τρόπο λειτουργίας του εγκεφάλου χωρίς να απαιτείται η συνεργασία του υποκειμένου. Ένα, όμως από τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα του σχεδιασμού αυτού είναι ότι υπάρχει μικρό ποσοστό αναλογίας σήματος σε θόρυβο, ενώ είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στο θόρυβο λόγω φυσιολογίας, όπως είναι ο κτύπος της καρδιάς και η αναπνοή, αλλά και στο θόρυβο λόγω κίνησης του κεφαλιού που μπορεί να εισάγει αυτοσυσχετίσεις στην ανάλυση [38], [39].

#### 2.4.4 Προ-Επεξεργασία εικόνας fMRI

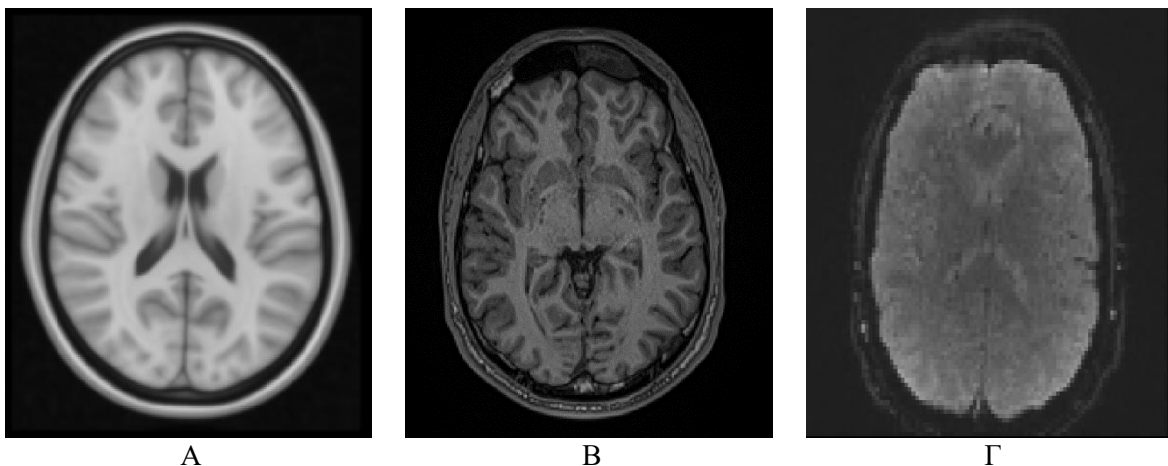
Μετά την λήψη των εικόνων fMRI, τα δεδομένα που έχουν δημιουργηθεί αποτελούνται από τετραδιάστατες εικόνες. Οι τρεις διαστάσεις αφορούν τον κάθε όγκο του εγκεφάλου και η τέταρτη αφορά το χρόνο. Υπάρχει, δηλαδή, ένας όγκος εγκεφάλου για κάθε δύο περίπου δευτερόλεπτα λήψης. Στη συνέχεια πρέπει να ακολουθήσει μία διαδικασία επεξεργασίας ώστε να παραχθούν τα τελικά αποτελέσματα. Η επεξεργασία αυτή χωρίζεται σε δύο μέρη, στην προ-επεξεργασία και στην ανάλυση. Στόχος της προ-επεξεργασίας είναι η απομάκρυνση πηγών θορύβου από το σήμα και η

κανονικοποίηση τους ώστε η ανάλυση που θα ακολουθήσει να είναι έγκυρη, αξιόπιστη και ακριβής. Η ανάλυση αποτελεί το βήμα εξαγωγής των αποτελεσμάτων από το καθαρό σήμα. Αυτό μπορεί να είναι στατιστική ανάλυση (ενός ατόμου ή μιας ομάδας ατόμων), μέθοδοι ακολουθούμενοι από τα δεδομένα, μέθοδοι λειτουργικής συνδεσιμότητας κ.α.

### ***Κοινό σύστημα συντεταγμένων***

Σχετικά σύντομα στην ιστορία της MRI, γεννήθηκε η ανάγκη για ένα κοινό σύστημα συντεταγμένων ώστε ένα σημείο στην εικόνα να ανταποκρίνεται ακριβώς σε ένα σημείο στο χώρο που όλοι θα αντιλαμβάνονται. Ο εγκέφαλος κάθε ανθρώπου διαφέρει ως προς το μέγεθος, το σχήμα, τον όγκο, τις ακριβείς αυλακώσεις κ.α. Ακόμα και ο ίδιος άνθρωπος μπορεί να έχει διαφορές στον εγκέφαλο του από τη μία σάρωση στην επόμενη, ανάλογα με την θέση του κεφαλιού [40]. Στις περισσότερες μελέτες fMRI που χρησιμοποιούνται δεδομένα από πολλά υποκείμενα, είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός χώρου αναφοράς (standard space) στον οποίο θα ανάγονται όλες οι σαρώσεις ώστε να καθίσταται εφικτή η στατιστική ανάλυση. Ο πιο γνωστός χώρος αναφοράς δημιουργήθηκε στο πανεπιστήμιο του Μοντρεάλ (Montreal Neurological Institute – MNI) και βασίζεται στο μέσο όρο από σαρώσεις T1 στάθμισης σε 152 υγιείς εθελοντές. Ο χώρος ονομάστηκε MNI152 και είναι ο πλέον καθιερωμένος στον χώρο των νευροεπιστημών. Στο χώρο αυτό, ο εγκέφαλος φαίνεται να είναι απόλυτα συμμετρικός στα δύο του ημισφαίρια, κάτι το οποίο δεν είναι ισχύει για τον τυπικό εγκέφαλο αλλά επιλέχθηκε να γίνει για την καλύτερη απεικόνιση των ενεργοποιήσεων.

Άλλοι χώροι συντεταγμένων αποτελούν τον χώρο της fMRI, τον χώρο της T1 και αντίστοιχα τον χώρο κάθε λήψης. Αντίστοιχα, οι χώροι αυτοί ονομάζονται «fMRI χώρος», «ανατομικός χώρος» κ.ο.κ (Εικόνα 2.16). Η διαδικασία που μετασχηματίζει μία εικόνα από τον ένα χώρο στον άλλο ονομάζεται χωρική κανονικοποίηση.



Εικόνα 2.16: Διαφορετικοί χώροι αναφοράς. Α) MNI152 χώρος αναφοράς. Β) Ανατομικός χώρος αναφοράς. Γ) fMRI χώρος αναφοράς.

## **Χωρική κανονικοποίηση**

Στο βήμα της χωρικής κανονικοποίησης έχουν δημιουργηθεί και δοκιμαστεί πολύ αλγόριθμοι για την εύρεση της καλύτερης απόδοσης. Ωστόσο, απόλυτη ακρίβεια δεν έχει επιτευχθεί μέχρι σήμερα και ο ορισμός της απόλυτης ακρίβειας είναι δύσκολο να οριστεί. Συνδυασμοί διαφορετικών μεθόδων σε κάθε βήμα με όσο το δυνατόν μεγαλύτερο αριθμό επαναλήψεων είναι ο τρόπος για την επίτευξη του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος.

Για την κανονικοποίηση της εικόνας από τον χώρο της fMRI στον ανατομικό χώρο, ο αλγόριθμος με την μεγαλύτερη επιτυχία είναι ο Boundary-Based-Registration αλγόριθμος [41]. Ο αλγόριθμος αυτός βασίζεται στον εντοπισμό των ορίων των ιστών στην εικόνα. Για να το πετύχει αυτό, στην αρχή, κάνει μία χωρική κανονικοποίηση 6 βαθμών ελευθερίας (3 για μεταφορά και 3 για περιστροφή) από τον fMRI χώρο προς τον ανατομικό χώρο όπου δεν αναμένεται ο εγκέφαλος να έχει αλλάξει σχήμα. Έπειτα, στα όρια των ιστών της εικόνας (λευκή και φαιά ουσία), αριστερά και δεξιά από αυτά, γίνεται δειγματοληψία σε απόσταση κάποιων χιλιοστών, συνήθως 2 χιλιοστά. Αφού η δειγματοληψία συμβαίνει σε διαφορετικούς ιστούς αναμένεται να υπάρχει μεγάλη διαφορά στην φωτεινότητα των voxel. Οι τιμές δειγματοληψίας μπαίνουν ως είσοδο σε μία συνάρτηση κόστους και με την βελτιστοποίηση αυτής επιτυγχάνεται και η μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια. Αν η τιμή προερχόμενη από την μία περιοχή είναι  $g_v$  (grey matter) και η τιμή προερχόμενη από την άλλη περιοχή είναι  $w_v$  (white matter) τότε η συνάρτηση κόστους που χρησιμοποιείται στον αλγόριθμο BBR είναι:

$$Q_v = \frac{100(g_v - w_v)}{0.5(g_v + w_v)}$$

Για την χωρική κανονικοποίηση στον MNI152 χώρο αναφοράς συνήθως χρησιμοποιείται μη γραμμική κανονικοποίηση. Στην αρχή, γίνεται μία γραμμική προσέγγιση για την αρχικοποίηση των παραμέτρων της μη γραμμικής συνάρτησης και στη συνέχεια γίνεται η μη γραμμική κανονικοποίηση. Η κανονικοποίηση από το χώρο της fMRI στον MNI152 χώρο αναφοράς μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους. Ο πρώτος, και πιο απλός, είναι η απευθείας κανονικοποίηση, η οποία έχει μεγάλες πιθανότητες να μην πετύχει λόγω της μεγάλης διαφοράς μεταξύ των δύο χώρων. Ο συνηθισμένος τρόπος είναι να χρησιμοποιείται μία ανατομική εικόνα μετά από εξαγωγή του εγκεφάλου. Οι fMRI εικόνες κανονικοποιούνται πρώτα στον ανατομικό χώρο και ο ανατομικός χώρος κανονικοποιείται στον MNI152 χώρο αναφοράς. Μετά συνδυάζονται αυτοί οι μετασχηματισμοί για να προκύψει ο τελικός μετασχηματισμός που μεταφέρει τα δεδομένα από τον χώρο της fMRI στον MNI152 χώρο αναφοράς.

## **Διόρθωση χρόνου τομών**

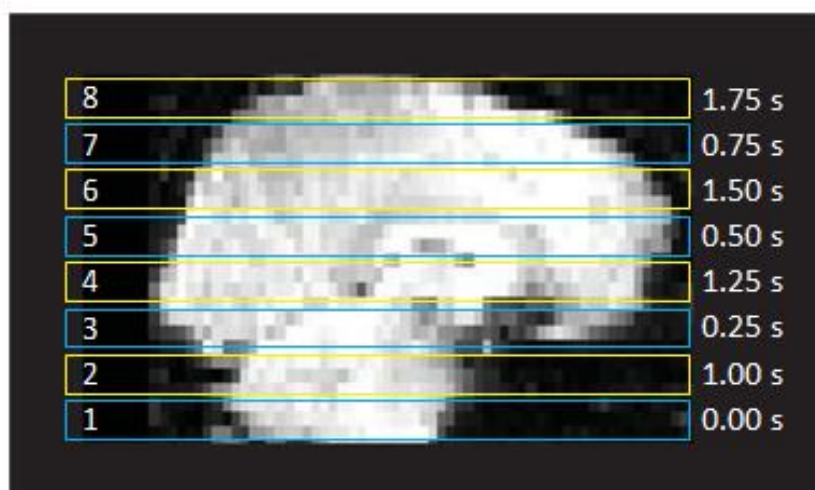
Η διόρθωση χρόνου τομών (slice time correction) αναφέρεται στην διόρθωση της διαφοράς στο χρόνο της λήψης της κάθε τομής σε ένα όγκο εγκεφάλου της fMRI. Ένας τυπικός χρόνος λήψης ενός όγκου εγκεφάλου στην fMRI κυμαίνεται από 2 έως 3 δευτερόλεπτα. Μέσα σε αυτό το χρόνο, η κάθε

τομή λαμβάνετε σε ελάχιστα διαφορετική χρονική στιγμή (Εικόνα 2.17) [40]. Η σειρά με την οποία λαμβάνονται οι εικόνες εξαρτάται από τον σαρωτή και μπορεί να είναι με τη σειρά (1,2,3,...), ανάποδα (n,n-1,n-2,...) ή ακόμα και άνα δύο (1,3,5,...,2,4,6,...). Η συνήθης τακτική για την αντιμετώπιση του είναι να επιλεγεί μία τομή αναφοράς και στις υπόλοιπες να εισαχθεί κατάλληλη καθυστέρηση ή προήγηση στην χρονοσειρά τους ώστε να ταιριάζουν χρονικά. Αυτή ακριβώς η λύση, όμως, είναι που έκανε τους ερευνητές να στραφούν στην εγκατάλειψη αυτής της διαδικασίας. Με την εισαγωγή καθυστερήσεων και προηγήσεων, που γίνεται με μία παρεμβολή (interpolation), ο θόρυβος από το κάθε voxel διαχέεται και επηρεάζει και άλλες χρονικές στιγμές. Στην πράξη η διόρθωση αυτού του θορύβου δεν έχει μεγάλη διαφορά στα αποτελέσματα.

### Διόρθωση κίνησης

Η κίνηση σε μία fMRI είναι η μεγαλύτερη πηγή θορύβου. Κατά την διάρκεια της ανάλυσης, γίνεται η υπόθεση ότι το κάθε εικονοστοιχείο του κάθε όγκου του εγκεφάλου της fMRI αντιστοιχεί στο ίδιο ακριβώς σημείο της δομής του εγκεφάλου. Αυτό δεν είναι όμως εφικτό ακόμα και αν το υποκείμενο που σαρώνεται κατορθώσει να μείνει παντελώς ακίνητο καθώς υπάρχουν οι ακούσιες διαδικασίες του σώματος, κτύπος καρδιάς, αναπνοή, που εισάγουν ικανή κίνηση ώστε να αλλοιωθούν τα αποτελέσματα. Το χειρότερο είδος τέτοιου θορύβου είναι η κίνηση συναρτήσεως της διέγερσης καθώς δεν επιτρέπει στην στατιστική ανάλυση παλινδρόμησης που θα ακολουθήσει να διώξει αυτές τις πηγές θορύβου [42].

Για να διορθωθεί η κίνηση του κεφαλιού πρέπει να ακολουθηθεί μία διαδικασία εκτίμησης της κίνησης αυτού. Στη διαδικασία αυτή, όλοι οι όγκοι του εγκεφάλου θα στραφούν για να ταιριάζουν έναν όγκο πρότυπο που επιλέχθηκε ως στόχος. Ο όγκο εγκεφάλου αυτός μπορεί να είναι οποιοσδήποτε ή ακόμα μπορεί να είναι και ο μέσος όρος όλων των όγκων του εγκεφάλου [43]. Συνήθως, προτιμάται ο μεσαίος όγκος εγκεφάλου διότι έχει αποδειχθεί ότι οι αλγόριθμοι εύρεσης του βέλτιστου όγκου εισάγει πολυπλοκότητα στην διαδικασία χωρίς να προσφέρει μεγάλα οφέλη. Από



Εικόνα 2.17: Ο χρόνος λήψης της κάθε τομής ενός όγκου εγκεφάλου μιας εικόνας fMRI .

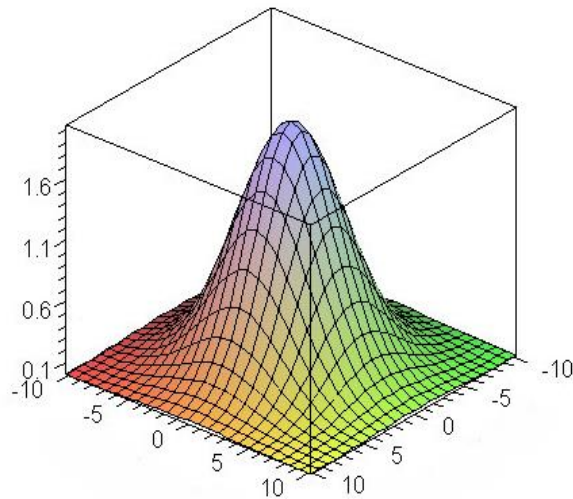
την άλλη, η επιλογή του πρώτου όγκου εγκεφάλου μπορεί να εισάγει ανεπιθύμητες πηγές θορύβου καθώς κατά την σάρωση του μπορεί ο σαρωτής να μην έχει προλάβει να φτάσει στην μόνιμη κατάσταση και το μαγνητικό πεδίο  $B_0$  να μην είναι ομοιογενές ακόμα. Στη συνέχεια επιλέγεται μίας Συνάρτησης Κόστους (Cost Function) προς ελαχιστοποίηση. Δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να υποδεικνύει ποια Συνάρτηση Κόστους είναι καλύτερη. Αυτό που είναι γνωστό είναι ότι όταν αναμένονται ενεργοποιήσεις που θα περιλαμβάνουν μεγάλο ποσοστό του εγκεφάλου τότε πρέπει να χρησιμοποιείται κάποια συνάρτηση υψηλού επιπέδου, όπως η συνάρτηση Αμοιβαίας Πληροφορίας (Mutual Information – MI), για να αποφευχθεί η διοχέτευση του θορύβου στις περιοχές ενεργοποίησης. Τέλος επιλέγεται μία μέθοδος για την παρεμβολή (interpolation). Συνήθως, χρησιμοποιείται κάποια παρεμβολή υψηλού επιπέδου, όπως η sinc(x), γιατί η γραμμική παρεμβολή, παρά την ταχύτητα της, έχει βρεθεί ότι μπορεί να εισάγει ανεπιθύμητες πηγές παρεμβολών στα δεδομένα [44].

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η διόρθωση της κίνησης και η διόρθωση του χρόνου λήψης αλληλοεπηρεάζονται. Ο τρόπος με τον οποίο θα επηρεαστούν εξαρτάται από το πιο θα εφαρμοστεί πρώτο. Αν εφαρμοστεί πρώτα η διόρθωση κίνησης, τότε τα εικονοστοιχεία θα μετακινηθούν και η διόρθωση του χρόνου λήψης θα προσθέσει προήγηση και καθυστέρηση, πιθανόν, σε λάθος εικονοστοιχεία από την αρχική θεώρηση. Από την άλλη, αν γίνει πρώτα η διόρθωση του χρόνου λήψης, τότε όταν εφαρμοστεί η διόρθωση κίνησης θα μετακινηθούν εικονοστοιχεία από άλλες χρονικές στιγμές ή και από άλλα χωρικά σημεία του εγκεφάλου εισάγοντας λανθασμένες εκτιμήσεις στο τελικό σήμα. Γι' αυτό προτείνεται να μην χρησιμοποιείται η διόρθωση του χρόνου λήψης, ειδικά όταν ο χρόνος λήψης της κάθε τομής είναι μικρός (2 δευτερόλεπτα και κάτω). Αν κάποιος επιμένει να κάνει διόρθωση χρόνου, τότε προτείνεται να κάνει πρώτα την διόρθωση κίνησης [40].

### ***Χωρική εξομάλυνση***

Η χωρική εξομάλυνση (Spatial Smoothing ή Spatial Filtering) χρησιμοποιείται για να εξομαλύνει τις απότομες αποκλίσεις της φωτεινότητας σε διπλανά εικονοστοιχεία που η πηγή τους μπορεί να είναι μόνο θόρυβος. Αφαιρώντας υψηλές συχνότητες από το σήμα έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του σηματοθορυβικού ποσοστού καθώς αφαιρούνται συχνότητες που συνήθως οφείλονται στην φυσιολογία του υποκειμένου. Επίσης, είναι απαραίτητο βήμα για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ορθά εργαλεία της στατιστικής, όπως είναι τα Γκαουσιανά τυχαία πεδία (Gaussian Random Field). Γι' αυτό, συνήθως, επιλέγετε από τους ερευνητές να εφαρμόσουν ένα τέτοιο φίλτρο παρ' όλο που χαμηλώνει την ανάλυση της εικόνας fMRI.

Η εφαρμογή της χωρικής εξομάλυνσης γίνεται με τη συνέλιξη της τρισδιάστατης εικόνας με ένα τρισδιάστατο γκαουσιανό φίλτρο (ή kernel - πυρήνα) (Εικόνα 2.18). Το ποσοστό εξομάλυνσης καθορίζεται από το πλάτος αυτού του πυρήνα που στην επεξεργασία σήματος εκφράζεται από το πλήρες πλάτος στη μέση του μεγίστου του πυρήνα (Full Width at Half-Maximum – FWHM). Όσο μεγαλύτερο είναι το FWHM τόσο μεγαλύτερο ποσοστό εξομάλυνσης υφίσταται. Αυτό μετριέται σε



Εικόνα 2.18: Γκαουσιανός πυρήνας που χρησιμοποιείται κατά την χωρική εξομάλυνση.

χιλιοστά (mm) και η βέλτιστη τιμή της εξαρτάται από το είδος της ανάλυσης που θα ακολουθήσει. Για παράδειγμα, αν στόχος είναι απλώς να εξασφαλίσει την σωστή ερμηνεία της θεωρίας του Γκάους για τα τυχαία πεδία όπως χρησιμοποιούνται στη στατιστική ανάλυση τότε αρκεί ένα FWHM στο διπλάσιο της ανάλυσης των εικονοστοιχείων, το οποίο είναι και το ελάχιστο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να είναι τα στατιστικά αποτελέσματα έγκυρα.

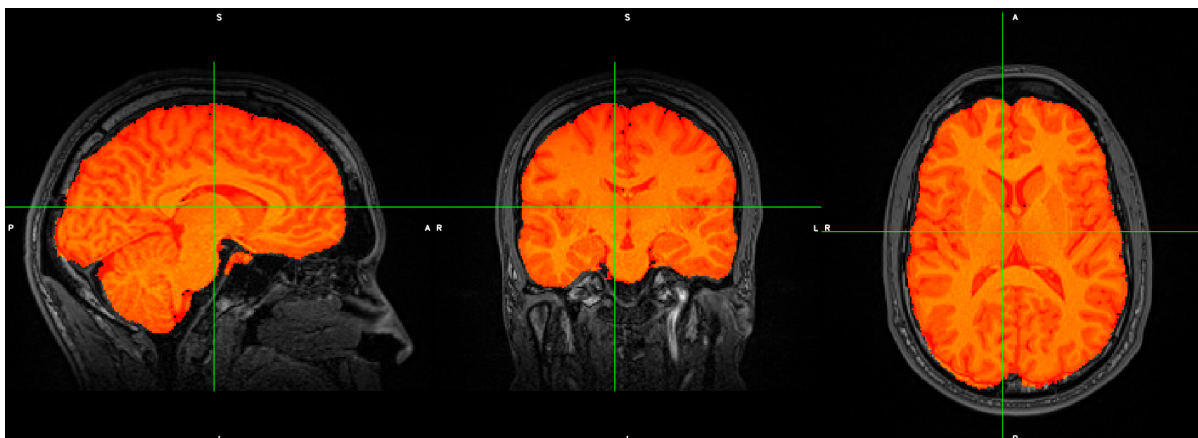
### ***Χρονική εξομάλυνση***

Η χρονική εξομάλυνση (Temporal Filtering) χρησιμοποιείται για τη μείωση του θορύβου από τον σαρωτή. Το φίλτρο θα εφαρμοστεί στην χρονοσειρά του κάθε εικονοστοιχείου ενώ μπορεί να είναι χαμηλοπερατό (Low Pass), υψιπερατό (High Pass) ή ζωνοπερατό (Band Pass).

Για δεδομένα που προέρχονται από πειραματικό σχεδιασμό, συνήθως, χρησιμοποιείται ένα υψιπερατό φίλτρο καθώς έχει αποδειχθεί ότι στις χαμηλές συχνότητες υπάρχουν εκτροπές χαμηλών συχνοτήτων (low frequency drifts) οι οποίες οφείλονται στις ανομοιογένειες του σαρωτή, ενώ σε συχνότητες μεγαλύτερες από την συχνότητα εμφάνισης του ερεθίσματος δεν υπάρχει σήμα που να ενδιαφέρει την συγκεκριμένη μελέτη [45]. Για δεδομένα από κατάσταση ηρεμίας χρησιμοποιείται ένα ζωνοπερατό φίλτρο με συχνότητες αποκοπής  $\sim 0.1-0.01\text{Hz}$ . Παρ' όλο που σύμφωνα με τους Smith et al [45] στις συχνότητες αυτές υπάρχει αρκετός θόρυβος, όταν αυτοί οι θόρυβοι μετρήθηκαν κατά την διάρκεια της σάρωσης και αφαιρέθηκαν από τις εικόνες βρέθηκε ότι σε αυτές τις συχνότητες υπάρχουν μοτίβα που ακολουθούν τους ιστούς του εγκεφάλου και άρα μπορούν να θεωρηθούν πραγματικά σήματα του εγκεφάλου [46]. Τα ίδια μοτίβα έχουν βρεθεί και σε μελέτες που έχουν γίνει με EEG, MEG και PET και γι' αυτό θεωρούνται έγκυρα.

### ***Εξαγωγή Εγκεφάλου***

Η εξαγωγή εγκεφάλου (Brain Extraction ή skull-stripping) αφορά την αφαίρεση από την εικόνα, και την ανατομική (T1-weighted) και την fMRI, των ιστών που δεν ανήκουν στον εγκέφαλο.



Εικόνα 2. 19: Παράδειγμα εξαγωγής εγκεφάλου σε εικόνα T1 στάθμισης.

Η εξαγωγή εγκεφάλου σε μία fMRI γίνεται σχετικά εύκολα εκμεταλλευόμενο την μεγάλη διαφορά στην αντίθεση που προκαλούν οι ακίνητοι ιστοί του κρανίου σε σχέση με την κινούμενη αιμοσφαιρίνη στο αίμα. Έτσι, αναγνωρίζεται η μεγάλη φωτεινότητα του κρανίου και αφαιρείται από την εικόνα. Η εξαγωγή του εγκεφάλου στην ανατομική εικόνα είναι πιο περίπλοκη διαδικασία. Ιδανικά, πρέπει να παραχθεί μία εικόνα στην οποία δεν θα λείπουν κομμάτια του εγκεφάλου ενώ ταυτόχρονα το μεγαλύτερο μέρος, ιδανικά όλοι, από τους μη εγκεφαλικούς ιστούς θα έχει αφαιρεθεί.

#### Εξαγωγή ιστών

Μία ακόμα διαδικασία που, συνήθως, γίνεται κατά την προ-επεξεργασία των δεδομένων είναι η εξαγωγή ιστών (Tissue Segmentation) από την ανατομική εικόνα. Αυτό αφορά τον διαχωρισμό της εικόνας στους διάφορους ιστούς του εγκεφάλου, όπως η φαιά ουσία (Grey Matter - GM), η λευκή ουσία (White Matter - WM) και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CerebroSpinal Fluid - CSF). Η διαδικασία εξαγωγής αυτών των ιστών αποδεικνύεται να είναι από τα πιο δύσκολο πρόβλημα στην επεξεργασία MRI εικόνων λόγω του θορύβου, των ανομοιογενειών του μαγνητικού πεδίου αλλά και του ότι κάποια εικονοστοιχεία μπορεί να περιέχουν πολλούς διαφορετικούς ιστούς (partial effect). Υπάρχουν πολλοί μέθοδοι για την επίλυση αυτού του προβλήματος. Συνήθως, στην αρχή υπολογίζονται τα όρια των ιστών μέσα από ένα κρυφό Μαρκοβιανό τυχαίο πεδίο (hidden Markov random field) και, αργότερα, με την χρήση ενός Expectation-Maximization αλγόριθμο γίνεται ο διαχωρισμός στους διάφορους ιστούς.



Εικόνα 2.20: Εξαγωγή ιστών σε ανατομική εικόνα. Αριστερά: Φαιά Ουσία. Μέση: Λευκή ουσία. Δεξιά: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

### 2.4.5 Ανάλυση δεδομένων fMRI

Η ανάλυση που θα ακολουθήσει την προ-επεξεργασία έχει στόχο να αναδείξει αυτές τις περιοχές που έχουν ενεργοποιηθεί ανάλογα με τους στόχους της εκάστοτε μελέτης. Η ανάλυση αυτή είναι διαφορετική για τα δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό μπλοκ ή γεγονότων και διαφορετική για τα δεδομένα από fMRI σε κατάσταση ηρεμίας.

#### *Δεδομένα fMRI από πειραματικό σχεδιασμό*

Στόχος της στατιστικής ανάλυσης δεδομένων από πειραματικό σχεδιασμό είναι εντοπισμός των περιοχών του εγκεφάλου που έχουν ενεργοποιηθεί σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία. Για την επίτευξη αυτού, πρώτα ορίζεται ένα σήμα το οποίο είναι η αναμενόμενη χρονοσειρά ενεργοποίησης σύμφωνα με την διάταξη του πειράματος. Όταν η χρονοσειρά ενός εικονοστοιχείου βρεθεί αρκετά παρόμοια με αυτή την αναμενόμενη χρονοσειρά τότε μπορούμε να καταταχθεί αυτό το εικονοστοιχείο ως ενεργοποιημένο. Οι μέθοδοι για την μοντελοποίηση και τον εντοπισμό των ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων στην fMRI πραγματοποιείται με το γενικό γραμμικό μοντέλο (General Linear Model – GLM).

#### *Γενικό γραμμικό μοντέλο*

Το γενικό γραμμικό μοντέλο συσχετίζει μία συνεχή εξαρτημένη μεταβλητή σε μία ή περισσότερες συνεχείς ή κατηγορικές ανεξάρτητες μεταβλητές. Όταν η συσχέτιση γίνεται σε μία ανεξάρτητη μεταβλητή τότε ονομάζεται απλή γραμμική παλινδρόμηση (simple linear regression), ενώ όταν γίνεται σε περισσότερες από μία ονομάζεται πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multiple linear regression).

Τα απλά και πολλαπλά μοντέλα γραμμικών παλινδρομήσεων χωρίζονται σε είδη μοντέλων. Το πρώτο είναι το *ντετερμινιστικό μοντέλο*, που περιγράφεται από τη σχέση:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X \text{ (απλή γραμμική παλινδρόμηση)}$$

Το μοντέλο αυτό ονομάζεται έτσι γιατί επιτρέπει τον καθορισμό της εξαρτημένης μεταβλητής (της μεταβλητής στο αριστερό μέρος της εξίσωσης) από την τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής (της μεταβλητής στο δεξί μέρος της εξίσωσης), με εξαίρεση μικρά λάθη μετρήσεων.

Το γενικό γραμμικό μοντέλο στην fMRI κάνει χρήση των *μοντέλων πιθανότητας* της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η διαφοροποίηση του μοντέλου πιθανότητας με το ντετερμινιστικό μοντέλο είναι η ύπαρξη ενός όρου σφάλματος που μοντελοποιεί τις μεταβλητές, μετρήσιμες και μη μετρήσιμες, που δεν ανήκουν στο μοντέλο και παίρνει την μορφή:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \varepsilon \text{ (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)}$$

Στις fMRI, όπου οι τιμές της μεταβλητής  $X$  καθορίζονται από τον ερευνητή, η υπόθεση που γίνεται είναι ότι για ένα συγκεκριμένο  $x \in X$ , η μέση τιμή του  $Y$  (και όχι μία συγκεκριμένη  $y \in Y$ ) είναι σε γραμμική σχέση με το  $x$ . Οι τυχαίοι όροι του σφάλματος  $\varepsilon$  θεωρούνται τυχαίοι, μη



συστηματικοί, ασυσχέτιστοι, με μέση τιμή μηδέν και ότι ακολουθούν κανονική κατανομή. Άρα, η υπόθεση της πειραματικής διαδικασίας παίρνει τη μορφή:

$$E(Y_i|x_i) = \beta_0 + \beta_1 x_i$$

Η εξίσωση αυτή ονομάζεται ευθεία παλινδρόμηση και οι συντελεστές  $\beta_0$  και  $\beta_1$  ονομάζονται μοντέλα της απλής γραμμικής παλινδρόμησης. Οπότε στόχος της επίλυσης του γενικού γραμμικού μοντέλου είναι η εύρεση αυτών των συντελεστών. Η ακριβής εύρεση τους είναι προφανώς αδύνατη, αλλά μπορεί να γίνει η εκτίμηση τους,  $\widehat{\beta}_0$  και  $\widehat{\beta}_1$ , ώστε να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα  $\varepsilon$ .

Άρα, για δεδομένο πίνακα εκτίμησης της ενεργοποίησης ενός εικονοστοιχείου σύμφωνα με την πειραματική διαδικασία της έρευνας  $X$ , η εκτίμηση του σήματος  $Y$ , που συμβολίζεται σαν  $\hat{Y}$ , σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των  $\widehat{\beta}_0$  και  $\widehat{\beta}_1$  που έγιναν είναι:

$$\hat{Y} = \widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 X$$

Και η διαφορά της εκτίμησης του  $\hat{Y}$  με το μετρούμενο σήμα  $Y$  ονομάζεται σφάλμα εκτίμησης και είναι:

$$e = Y - \hat{Y}$$

Ή αλλιώς:  $e_i = y_i - (\widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 x_i)$  όπου  $1 \leq i \leq n$  και  $n$  είναι το μήκος της χρονοσειράς της fMRI.

Στόχος της επίλυσης και των συνεχών επαναλήψεων μεταξύ διαφορετικών τιμών για τα  $\widehat{\beta}_0$  και  $\widehat{\beta}_1$  είναι να ελαχιστοποιηθεί το  $e$ . Το κριτήριο που χρησιμοποιείται στην fMRI σαν συνάρτηση κόστους ελαχιστοποίησης του  $e$ . Συνήθως, είναι η συνάρτηση ελαχίστων τετραγώνων:

$$P = \sum_{i=1}^n \frac{e_i^2}{n}$$

$$P = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - (\widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 x_i))^2$$

Και άρα λύνοντας τις εξισώσεις αυτές ως προς  $\widehat{\beta}_0$  και  $\widehat{\beta}_1$ :

$$\widehat{\beta}_0 = \bar{y} - \widehat{\beta}_1 \bar{x}$$

Και 
$$\widehat{\beta}_1 = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}$$

Τα  $\widehat{\beta}_0$  και  $\widehat{\beta}_1$  αυτά ονομάζονται εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων των συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης και αντιστοιχούν στην λύση του προβλήματος που τέθηκε. Η εκτίμηση της διασποράς για την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση είναι:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{T - (v + 1)}$$

όπου  $e^T$  είναι ο ανάστροφος πίνακας του  $e$  και  $v$  είναι αριθμός των εκτιμήσεων  $\hat{\beta}$  του μοντέλου.

Σημαντικές ιδιότητες των εκτιμήσεων  $\hat{\beta}$  στο πολλαπλό γενικό γραμμικό μοντέλο με μέθοδο επίλυσης των απλών ελαχίστων τετραγώνων είναι:

$$E(\hat{\beta}) = E(\beta)$$

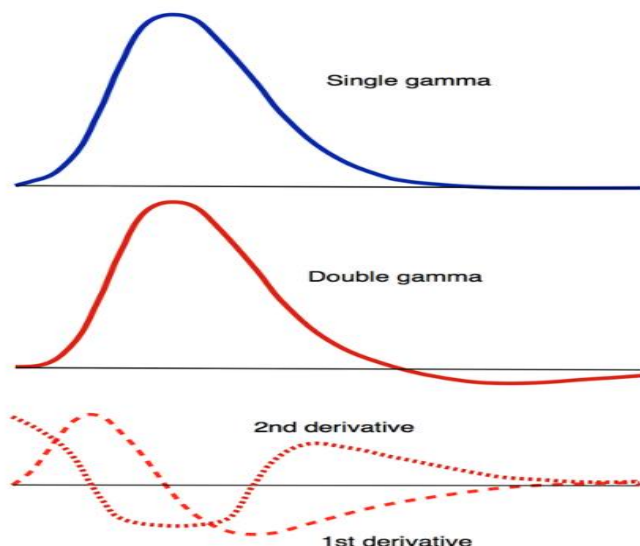
$$\text{Και } \hat{\sigma}^2 = \sigma^2(X^T X)^{-1}$$

Σε δεδομένα fMRI, η εξαρτώμενη μεταβλητή  $Y$  του γενικού γραμμικού μοντέλου αναφέρεται στα δεδομένα της λήψης μετά την διαδικασία της προ-επεξεργασίας. Η ανεξάρτητη μεταβλητή  $X$ , που ονομάζεται πίνακας μοντελοποίησης της fMRI (design matrix), καθορίζεται από τον ερευνητή σύμφωνα με τον πειραματικό σχεδιασμό που ακολουθήθηκε και σύμφωνα με το ερευνητικό ερώτημα.

### Πίνακας μοντελοποίησης στην fMRI

Ο πίνακας μοντελοποίησης περιλαμβάνει όλες αυτές τις μεταβλητές  $x_i$  που ο ερευνητής επιθυμεί να μοντελοποιήσει με στόχο είτε να μελετηθεί η ενεργοποιήσεις τους (μεταβλητές ενδιαφέροντος) είτε να μην επηρεάσουν οι μεταβλητές αυτές τα σήματα ενδιαφέροντος (μεταβλητές μη ενδιαφέροντος). Η βασική μεταβλητή (ή μεταβλητές) ενδιαφέροντος είναι η αιμοδυναμική αντίδραση BOLD σύμφωνα με την διέγερση της πειραματικής διαδικασίας. Για την μοντελοποίηση αυτής, απαιτείται μία καλή εκτίμηση της συνάρτησης αιμοδυναμικής απόκρισης η οποία θα συνελιχθεί με τις μεταβλητές ενδιαφέροντος για να δημιουργηθεί το εκτιμώμενο σήμα.

Η συνάρτηση που περιγράφει καλύτερα την αιμοδυναμική απόκριση είναι η gamma συνάρτηση [47], [48]. Πιο συγκεκριμένα, για την μοντελοποίηση του βυθίσματος της αιμοδυναμικής απόκρισης (Εικόνες 2.10 και 2.11) τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί η double-gamma (ή canonical gamma) που είναι και η συνάρτηση που χρησιμοποιείται κυρίως στην ανάλυση δεδομένων fMRI (Εικόνα 2.21). Στην πράξη, στην ανάλυση δεδομένων fMRI εκτός από την συνάρτηση double gamma, χρησιμοποιούνται επιπλέον και η πρώτη και δεύτερη παράγωγος της στον πίνακα μοντελοποίησης ως μεταβλητές μη ενδιαφέροντος με σκοπό να μοντελοποιηθούν πιθανές διαφοροποιήσεις στον αρχικό βύθισμα, στον χρόνο του μέγιστου αλλά και στο αρνητικό βύθισμα στο τελείωμα της συνάρτησης.

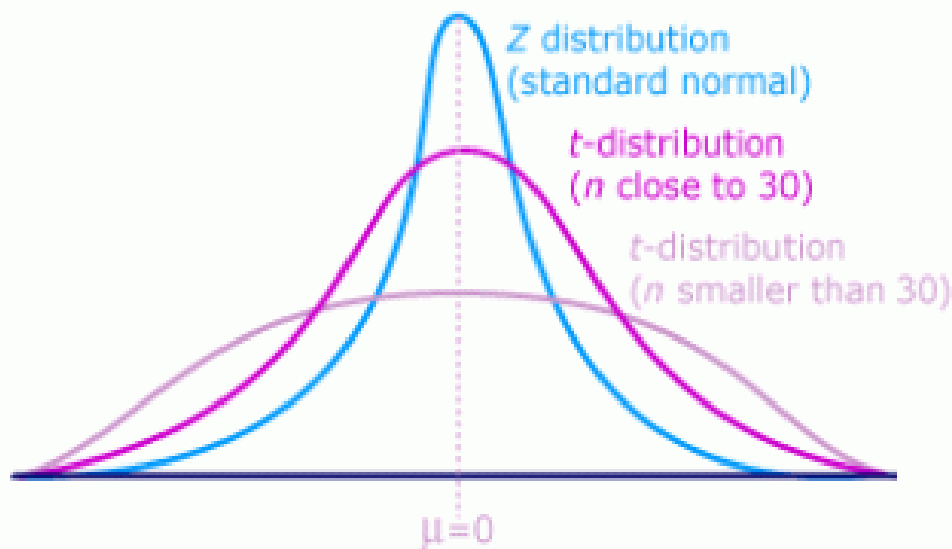


Εικόνα 2.21: Συνάρτηση gamma όπως χρησιμοποιείται στην ανάλυση δεδομένων fMRI. Πάνω: Μονή gamma συνάρτηση που είναι η απλοποιημένη μορφή της αιμοδυναμικής απόκρισης. Μέση: Double gamma συνάρτηση που χρησιμοποιείται για την μοντελοποίηση του αρχικού βυθίσματος και του τελικού βυθίσματος πριν την επαναφορά στην φυσιολογική τιμή. Κάτω: Οι πρώτη και δεύτερη παράγωγος της double-gamma συνάρτησης που χρησιμοποιούνται για την μοντελοποίηση των διαφορών στις χρονοσειρές του κάθε εικονοστοιχείου.

Επιπλέον, στον πίνακα μοντελοποίησης μπορούν να συμπεριληφθούν και οι παράμετροι κίνησης όπως υπολογίστηκαν στα βήματα της προ-επεξεργασίας, σαν ανεξάρτητες μεταβλητές μη ενδιαφέροντος στον πίνακα  $X$ . Αυτό μπορεί να αμβλύνει τις επιρροές της κίνησης στο σήμα του κάθε εικονοστοιχείου. Μεγαλύτερη ακρίβεια στην μοντελοποίηση του θορύβου λόγω της κίνησης μπορεί να επιτευχθεί αν συμπεριληφθούν και οι παράγωγοι της κάθε παραμέτρου της κίνησης καθώς και παράμετροι από προηγούμενη χρονική στιγμή μαζί με τις παραγώγους του ώστε να μοντελοποιηθούν και οι μη γραμμικές επιρροές της κίνησης στην εικόνα της fMRI, όπως έχει προτείνει οι Friston et al [49]. Η μεθοδολογία αυτή έχει φανεί να εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα ιδιαίτερα σε δεδομένα με αυξημένο θόρυβο παρά το ότι ανεβάζει τους βαθμούς ελευθερίας του γενικού γραμμικού μοντέλου σε μεγάλο επίπεδο.

### Έλεγχος υποθέσεων

Ο στατιστικός έλεγχος υποθέσεων (hypothesis testing) είναι μια διαδικασία για την επαλήθευση ή μη μίας υπόθεσης. Υπάρχει η αρχική υπόθεση ( $H_0$ ) που ονομάζεται *μηδενική υπόθεση* (null hypothesis), ενώ αν δεν μπορεί να στηριχθεί η εξακρίβωση της μηδενικής υπόθεσης τότε μπορεί να ισχύει η δεύτερη υπόθεση ( $H_1$ ) που ονομάζεται *εναλλακτική υπόθεση* (alternative hypothesis). Στην fMRI από πειραματική διαδικασία, η  $H_0$  αναφέρεται στην απώλεια συσχέτισης του κάθε εικονοστοιχείου με τον πίνακα μοντελοποίησης. Αν αυτή η υπόθεση απορριφθεί τότε υποχρεωτικά θα ισχύει η υπόθεση  $H_1$ , που σημαίνει ότι το εικονοστοιχείο είναι ενεργοποιημένο σε συσχέτιση με την πειραματική διαδικασία. Πιο συγκεκριμένα, στην αρχή, γίνεται η υπόθεση ότι η  $H_0$  είναι αληθής. Αν



Εικόνα 2.22: Στατιστικές κατανομές. Γαλάζιο: Κανονική κατανομή ή z-κατανομή. Μωβ: T-Κατανομή με ικανοποιητικό αριθμό δείγματος. Ροζ: T-κατανομή με χαμηλό αριθμό δείγματος.

φανεί ότι αυτό που παρατηρείται στο τυχαίο δείγμα είναι ακραία περίπτωση σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση τότε απορρίπτεται η  $H_0$  και η μόνη υπόθεση που μπορεί να ισχύει είναι η  $H_1$ .

Στην ανάλυση της fMRI για τον έλεγχο των στατιστικών υποθέσεων χρησιμοποιείται η T-κατανομή (Εικόνα 2.22), διότι δεν είναι γνωστή η διασπορά  $\sigma^2$  του  $\beta$ , και επομένως δεν μπορεί να γίνει χρήση της κανονικής/γκαουσιανής κατανομής. Αν υποθέσουμε ότι οι πίνακες:

$$\hat{\beta} = [\hat{\beta}_0 \ \hat{\beta}_1 \ \dots \ \hat{\beta}_n]^T \text{ και } X = [X_1 \ X_2 \ \dots \ X_n]$$

τότε πρέπει να οριστεί ένας πίνακας αντίθεσης (contrast)

$$c = [a_0 \ a_1 \ \dots \ a_n]$$

όπου  $a_i$  δηλώνει αν η  $i$ -οστή ανεξάρτητη μεταβλητή  $X_i$ , θα υπολογιστεί στη στατιστική ανάλυση του γενικού γραμμικό μοντέλο για την συγκεκριμένη στατιστική ανάλυση και ανάλογα με την τιμή του  $a_i$  με πιο βάρος θα υπολογιστεί στην ανάλυση. Τότε, η κατανομή  $t$  ορίζεται ως:

$$t = \frac{c\hat{\beta}}{\sqrt{c(X^T X)^{-1}c^T \hat{\sigma}^2}}$$

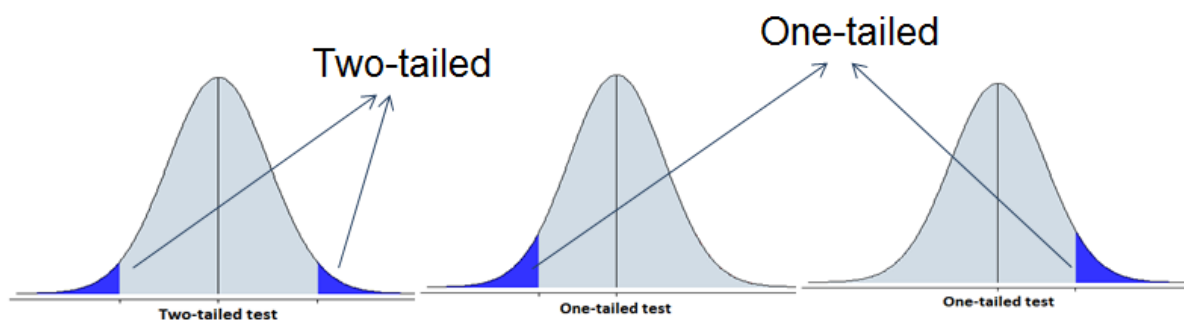
όπου έχει  $T-(n+1)$  βαθμούς ελευθερίας. Ο πίνακας αντίθεσης αυτός θα δημιουργήσει έναν στατιστικό χάρτη αντίθεσης (contrast map) με μία στατιστική τιμή για κάθε εικονοστοιχείο. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η τιμή τόσο μεγαλύτερη είναι η συσχέτιση της χρονοσειράς του συγκεκριμένου εικονοστοιχείο με τον πειραματικό σχεδιασμό. Ο χάρτης αυτός δεν είναι στατιστικός χάρτης. Για την μετατροπή του σε στατιστικό χάρτη και για τον υπολογισμό της στατιστικής τιμής  $p$  για το κάθε εικονοστοιχείο πρέπει να οριστεί το είδος της στατιστικής ανάλυσης που θα διεξαχθεί. Αυτή μπορεί να είναι one-tailed ή two-tailed (Εικόνα 2.23). Αυτό μεταφράζεται στο αν υπάρχει ενδιαφέρον και στις θετικές και στις αρνητικές τιμές της κατανομής (two-tailed) ή σε μία από τις δύο (one-tailed positive/negative). Για μία θετική ή αρνητική one-tailed υπόθεση το  $p$ -value είναι:

$$P(T_{T-(n+1)} \geq t) \text{ και } P(T_{T-(n+1)} \leq -t) \text{ αντίστοιχα,}$$

ενώ για μία two-tailed είναι:

$$P(T_{T-(n+1)} \geq |t|)$$

Όσο μικρότερο είναι το  $p$  τόσο πιο στατιστικά σημαντικό είναι το αποτέλεσμα για αυτό το



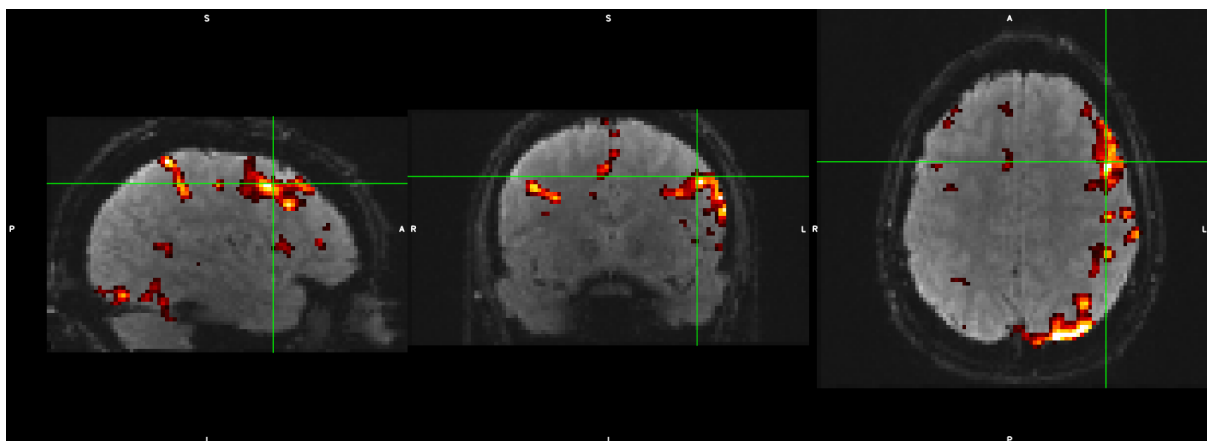
Εικόνα 2.23: Αριστερά: two-tailed στατιστική ανάλυση. Μέση: αρνητική one-tailed στατιστική ανάλυση. Δεξιά: θετική one-tailed στατιστική ανάλυση.

εικονοστοιχείο.

Αφού υπολογιστούν τα p-values για όλα τα voxel, τότε προκύπτει ένας στατιστικός παραμετρικός χάρτης (Statistical Parametric Map – SPM). Ο χάρτης αυτός έχει ως τιμές την στατιστική σημαντικότητα του κάθε εικονοστοιχείου. Μετά την κατωφλίωση αυτού του στατιστικού χάρτη σε ένα επίπεδο  $p < 0.01$  τότε θα προκύψει ένας χάρτης σαν αυτό της Εικόνας 2.24.

#### *Ανάλυση σε επίπεδο ομάδας*

Για να υπολογιστεί ο μέσος στατιστικός χάρτης ενεργοποιήσεων σε μία ομάδα ανθρώπων ή σε έναν πληθυσμό πρέπει να γίνει ανάλυση της fMRI σε επίπεδο ομάδων (group analysis – second level analysis). Πρώτο βήμα αυτής της ανάλυσης είναι να πραγματοποιηθεί η ανάλυση πρώτου επιπέδου ή ανάλυση υποκειμένων όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα ώστε να εξαχθούν οι στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες και οι χάρτες αντίθεσης από όλα τα υποκείμενα. Για να έχει νόημα η ανάλυση σε επίπεδο ομάδων, πρέπει οι χάρτες του πρώτου επιπέδου όλων των υποκειμένων να έχουν προ-επεξεργαστεί με τις ίδιες μεθόδους και αναλυθεί με τον ίδιο πίνακα μοντελοποίησης στην ανάλυση του γενικού γραμμικού μοντέλου. Οι χάρτες του κάθε υποκειμένου θα πρέπει να έχουν κανονικοποιηθεί χωρικά σε κάποιο πρότυπο αναφοράς όπως το MNI152 πρότυπο αναφοράς έτσι ώστε όταν γίνει επιλογή κάποιου εικονοστοιχείου, αυτό να αναφέρεται στην ίδια περιοχή του εγκεφάλου σε όλα τα υποκείμενα.



Εικόνα 2.24: Παράδειγμα κατωφλιωμένου στατιστικού παραμετρικού χάρτη από τα αποτελέσματα από fMRI με πειραματικό σχεδιασμό μπλοκ για την χαρτογράφηση των περιοχών του εγκεφάλου υπεύθυνες για την ομιλία. Με κίτρινο-κόκκινο χρώμα είναι ο χάρτης ο ίδιος. Ο εγκέφαλος στο υπόβαθρο είναι η εικόνα fMRI που χρησιμοποιήθηκε σαν εικόνα αναφοράς κατά την προ-επεξεργασία και την ανάλυση των δεδομένων.

Για το δεύτερο επίπεδο ανάλυσης, όπως έγινε και στο πρώτο επίπεδο, το κάθε εικονοστοιχείο του χάρτη αντίθεσης υπολογίζεται ξεχωριστά (massive multivariate analysis). Για το κάθε εικονοστοιχείο των δεδομένων, το μοντέλο για την ανάλυση ομάδων ή δεύτερο επίπεδο ανάλυσης μπορεί να γραφτεί ως:

$$\beta = X_g \beta_g + \eta \text{ με } \eta \sim N(0, V_g)$$

όπου  $\beta$  είναι οι παράμετροι που υπολογίστηκαν στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης που εισάγετε σαν εξαρτημένη μεταβλητή του μοντέλου,  $X_g$  είναι ο πίνακας μοντελοποίησης του δεύτερου επιπέδου ανάλυσης,  $\beta_g$  είναι οι συντελεστές γραμμικής παλινδρόμησης για το δεύτερο επίπεδο οι οποίοι είναι το ζητούμενο προς βελτιστοποίηση και  $\eta$  είναι τα σφάλματα υπολογισμού αυτού του επιπέδου που σκοπός της ανάλυσης είναι η ελαχιστοποίηση του. Το σφάλματα υπολογισμού είναι ανεξάρτητα και ασυσχέτιστα μεταξύ τους. Για να μπορεί να γίνει γενίκευση των αποτελεσμάτων στον πληθυσμό θεωρούμε ότι τα  $\beta_g$  είναι τυχαία δείγματα από τον πληθυσμό των πιθανών παραμέτρων.

Ο πίνακας μοντελοποίησης του δεύτερου επιπέδου ανάλυσης,  $X_g$ , κωδικοποιεί στο μοντέλο την ομάδα στην οποία ανήκει το κάθε υποκείμενο της ανάλυσης. Ένα πίνακας μοντελοποίησης σε ανάλυση δύο ομάδων με τρία υποκείμενα στην κάθε ομάδα θα μπορούσε να πάρει την εξής μορφή:

$$X_g = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}^T \text{ και } \beta_g = \begin{bmatrix} \beta_{g1} \\ \beta_{g2} \end{bmatrix}$$

Με βάση αυτά, μπορεί να οριστεί ο πίνακας αντίθεσης ανάλογα με το ερευνητικό ερώτημα που θα τεθεί. Για παράδειγμα, ο μέσος όρος ενεργοποιήσεων της πρώτης ομάδας μπορεί να υπολογιστεί με τον πίνακα αντίθεσης:

$$c = [1 \quad 0]$$

Ενώ της δεύτερης ομάδας μπορεί να υπολογιστεί με τον πίνακα αντίθεσης:

$$c = [0 \quad 1]$$

Για τον υπολογισμό των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι πίνακες αντίθεσης:

$$c = [1 \quad -1] \text{ ή } c = [-1 \quad 1]$$

ανάλογα με την ομάδα που το ερευνητικό ερώτημα θέλει να αναδείξει.

### ***Δεδομένα fMRI από κατάσταση ηρεμίας***

Τα δεδομένα fMRI που προέρχονται από κατάσταση ηρεμίας παίρνουν το όνομα τους από την απουσία κάποιας διέγερσης κατά την διάρκεια της λήψης. Το υποκείμενο συνήθως έχει οδηγίες να παραμείνει ακίνητος, με κλειστά μάτια, να μην κοιμηθεί και να μην σκέφτεται κάτι συγκεκριμένο. Στόχος της λήψης και της ανάλυσης δεδομένων fMRI από κατάσταση ηρεμίας είναι η εύρεση λειτουργικών συσχετίσεων μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι συχνότητες μεταξύ 0.01 – 0.1 Hz καθώς στο εύρος αυτό συναντώνται νευρωνικές δραστηριότητες [45]. Οι μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων fMRI από κατάσταση ηρεμίας χωρίζονται σε δύο ευρείες κατηγορίες, μέθοδοι εξαρτώμενες από μοντέλο και μέθοδοι μη εξαρτώμενες από μοντέλο.

### *Μέθοδοι εξαρτώμενες από μοντέλο*

Οι μέθοδοι εξαρτημένοι από μοντέλο στηρίζονται στην λειτουργική συσχέτιση μιας χρονοσειράς (μοντέλο) ή αλλιώς χρονοσειρά/περιοχή σπόρος, με άλλες χρονοσειρές/περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of interest – ROIs). Το αποτέλεσμα της ανάλυσης είναι ένας στατιστικός χάρτης ή χάρτης συσχέτισης που δείχνει πόσο συσχετισμένες είναι η περιοχή σπόρος με τις υπόλοιπες περιοχές του εγκεφάλου.

Οι μέθοδοι εξαρτώμενες από μοντέλο μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τις περιοχές σπόρους και τις περιοχές ενδιαφέροντος. Η πρώτη κατηγορία ονομάζεται ανάλυση «από περιοχή σπόρος σε περιοχές ενδιαφέροντος». Σε αυτή την κατηγορία, η περιοχή σπόρος είναι μία περιοχή συγκεκριμένη (ανατομική περιοχή, λειτουργική περιοχή, ένας κύκλος με κέντρο ανατομική περιοχή κ.α.) και οι περιοχές ενδιαφέροντος είναι άλλες περιοχές συγκεκριμένες του εγκεφάλου. Η δεύτερη κατηγορία ονομάζεται ανάλυση «από περιοχή σπόρος σε εικονοστοιχεία». Στην κατηγορία αυτή, η περιοχή σπόρος (μοντέλο) είναι πάλι συγκεκριμένη περιοχή ενώ οι περιοχές ενδιαφέροντος είναι όλα τα εικονοστοιχεία του εγκεφάλου. Στην τρίτη κατηγορία, η περιοχή σπόρος είναι όλα τα εικονοστοιχεία του εγκεφάλου και σαν περιοχές ενδιαφέροντος όλα τα εικονοστοιχεία του εγκεφάλου πάλι. Ελέγχονται δηλαδή οι συσχετίσεις όλων των εικονοστοιχείων με όλα τα άλλα. Η κατηγορία αυτή ονομάζεται ανάλυση «από εικονοστοιχεία σε εικονοστοιχεία».

Οι μετρικές συσχέτισης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις μεθόδους εξαρτώμενες από μοντέλο ποικίλουν από γραμμικές προσεγγίσεις μέχρι μη γραμμικές συναρτήσεις. Βιβλιογραφικά έχουν δοκιμαστεί πολλές διαφορετικές. Από τις γραμμικές μετρικές, η Pearson's  $r$  συσχέτιση έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Ο υπολογισμός του  $r$  γίνεται από την εξίσωση:

$$r = \frac{\sum XY - \frac{\sum X \sum Y}{N}}{\sqrt{\left(\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N}\right) \left(\sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N}\right)}}$$

όπου  $X$  και  $Y$  είναι οι περιοχές/χρονοσειρές των οποίων η συσχέτιση ελέγχεται.

### *Μέθοδοι ανεξάρτητες από μοντέλα*

Οι μέθοδοι ανεξάρτητες από μοντέλο πρόκειται για διερευνητικές μεθόδους που βασίζονται στην εύρεση σημάτων που ο συνδυασμός τους εξηγεί καλύτερα το παρατηρούμενο σήμα. Τέτοιοι μέθοδοι είναι η ανάλυση κύριων συνιστωσών και η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών. Και οι δύο αυτές μέθοδοι προσπαθούν να αποσυνθέσουν ένα πολυμεταβλητό σήμα σε ένα σύνολο άλλων μεταβλητών/συνιστωσών.

### *Ανάλυση κύριων συνιστωσών*

Η ανάλυση κύριων συνιστωσών (Principal Component Analysis – PCA) είναι μία στατιστική ανάλυση που μετατρέπει ένα πολυμεταβλητό σήμα σε μία ομάδα μη γραμμικά συσχετιζόμενων συνιστωσών. Σε δεδομένα fMRI, η εξαρτώμενη μεταβλητή είναι οι χρονοσειρές των εικονοστοιχείων,

οι οποίες χωρίζονται στις διάφορες συνιστώσες. Στο σύνολο των  $p$  εικονοστοιχείων ενός σετ δεδομένων fMRI, οι χρονοσειρές των εικονοστοιχείων μπορούν να ομαδοποιηθούν στον πίνακα:

$$X = [X_1 \ X_2 \ \dots \ X_p]$$

Το αποτέλεσμα μίας ανάλυσης κύριων συνιστωσών είναι ένα σύνολο συνιστωσών  $Z$  με το πολύ  $p$  συνιστώσες:

$$Z = [Z_1 \ Z_2 \ \dots \ Z_p]$$

όπου οι μεταβλητές  $Z_i$  είναι στατιστικά ασυσχέτιστες μεταξύ τους και το ποσοστό της ολικής μεταβλητότητας που εξηγεί η κάθε συνιστώσα φθίνει. Έτσι, εμφανίζονται λίγες συνιστώσες που εξηγούν μεγάλο ποσοστό της μεταβλητότητας του αρχικού σήματος, και αρκετές που εξηγούν μικρό ποσοστό του σήματος και οι οποίες στο βήμα της αποθορυβοποίησης, μπορούν να αφαιρεθούν από το σήμα. Βασικός περιορισμός της μεθόδου ανάλυσης κυρίων συνιστωσών είναι να υπάρχει σύνολο μεταβλητών στον πίνακα των χρονοσειρών των εικονοστοιχείων που να εμφανίζουν μεγάλες τιμές συσχέτισης μεταξύ τους ( $r \geq |0.700|$ ). Ταυτόχρονα, όμως, τιμές συσχέτισης μεγαλύτερες από  $r \geq |0.990|$  θεωρούνται υπερβάλλουσες και απορρίπτονται από τα δεδομένα πριν την εφαρμογή της μεθόδου.

#### *Ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών*

Η μέθοδος ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών (Independent component analysis – ICA) είναι μία μέθοδος τυφλού διαχωρισμού πηγών από σήμα προερχόμενο από άγνωστη διαδικασία μίξης [50], [51].

Το πρόβλημα που προσπαθεί να επιλύσει η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών μπορεί να παρομοιαστεί με τον πρόβλημα του «κοκτέιλ πάρτυ». Στο πάρτυ αυτό υπάρχουν πολλές φωνές από ανθρώπους που μιλούν ταυτόχρονα. Ας θεωρήσουμε ότι υπάρχουν τέσσερις άνθρωποι που μιλούν μαζί σε ένα από τα δωμάτια και τέσσερα μικρόφωνα που καταγράφουν αυτές τις φωνές και μόνο. Σκοπός της ανάλυσης είναι να σπάσει το αρχικό μπλεγμένο σήμα από τα τέσσερα μικρόφωνα στις τέσσερις πηγές του που είναι οι φωνές των τεσσάρων ανθρώπων. Για την fMRI, τα μικρόφωνα στο δωμάτιο είναι οι χρονοσειρές των εικονοστοιχείων κατά τη λήψη, ενώ οι φωνές των ανθρώπων είναι τα δίκτυα του εγκεφάλου που παράγουν σήμα καθώς και πηγές θορύβου, κίνηση, θόρυβοι του μαγνητικού τομογράφου, ανομοιογένειες του πεδίου, ή πηγές σήματος που δεν ενδιαφέρουν, φλέβες, λευκή ουσία.

Αν οι χρονοσειρές των εικονοστοιχείων της fMRI είναι:

$$X = [X_1 \ X_2 \ \dots \ X_p]$$

σε σήμα με αριθμό εικονοστοιχείων  $p$ , και οι πηγές του σήματος είναι:

$$S = [S_1 \ S_2 \ \dots \ S_p]$$

Τότε σκοπός της ανάλυσης είναι να διασπάσει το σήμα  $X$  στις πηγές του  $S$ . Δηλαδή:

$$X_1 = \alpha_{11}S_1 + \alpha_{12}S_2 + \dots + \alpha_{1p}S_p$$



$$X_2 = \alpha_{21}S_1 + \alpha_{22}S_2 + \dots + \alpha_{2p}S_p$$

$$\dots$$

$$X_p = \alpha_{p1}S_1 + \alpha_{p2}S_2 + \dots + \alpha_{pp}S_p$$

Όπου  $\alpha_{ij}$  είναι οι συντελεστές που αναζητούνται και δίνουν τα βάρη της κάθε πηγής για την κάθε χρονοσειρά των εικονοστοιχείων. Οι συντελεστές  $\alpha_{ij}$  μπορούν να ομαδοποιηθούν στον πίνακα:

$$A = \begin{bmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \dots & \alpha_{1p} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \dots & \alpha_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{p1} & \alpha_{p2} & \dots & \alpha_{pp} \end{bmatrix}$$

Επομένως, για το αρχικό σήμα  $X$  έχουμε:

$$X = AS$$

Ενώ μία λύση του προβλήματος αυτού θα ήταν η:

$$\hat{S} = WX$$

$$\text{Όπου } W = A^{-1}$$

Με τον πίνακα  $A$  να πρέπει να είναι αντιστρέψιμος και τετραγωνικός.

Το πρόβλημα αυτό για να μπορεί να είναι επιλύσιμο και να βρεθεί μία εκτίμηση των  $S$  εισάγονται περιορισμοί στην επίλυση του. Τα σήματα  $S$  πρέπει να είναι στατιστικά ανεξάρτητα και όχι απλά ασυσχέτιστα όπως στην μέθοδο εξαρτημένων μεταβλητών, ή αλλιώς να μην ακολουθούν γκαουσιανή κατανομή. Αυτό επιτυγχάνεται με την εισαγωγή στο σήμα της fMRI λευκού θορύβου με μέση τιμή μηδέν και διασπορά  $\sigma^2$  γνωστή και ορισμένη, σαν τελευταίο βήμα προ-επεξεργασίας.

Η μέθοδος ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών σε δεδομένα fMRI, εκτός από την εφαρμογή στην ανάλυση δεδομένων από κατάσταση ηρεμίας, χρησιμοποιείται και για την αποθορυβοποίηση του σήματος της fMRI ανεξάρτητα αν έρχεται από διαδικασίες ή από κατάσταση ηρεμίας. Η μεθοδολογία που ακολουθείται αφού σπάσει το σήμα στις διάφορες πηγές του, είναι ότι αναγνωρίζονται τα σήματα προερχόμενα από πηγές θορύβου, κίνηση, ανομοιογένειες μαγνητικού πεδίου κ.α., και αφαιρούνται από το σήμα με την στατιστική μέθοδο της παλινδρόμησης.

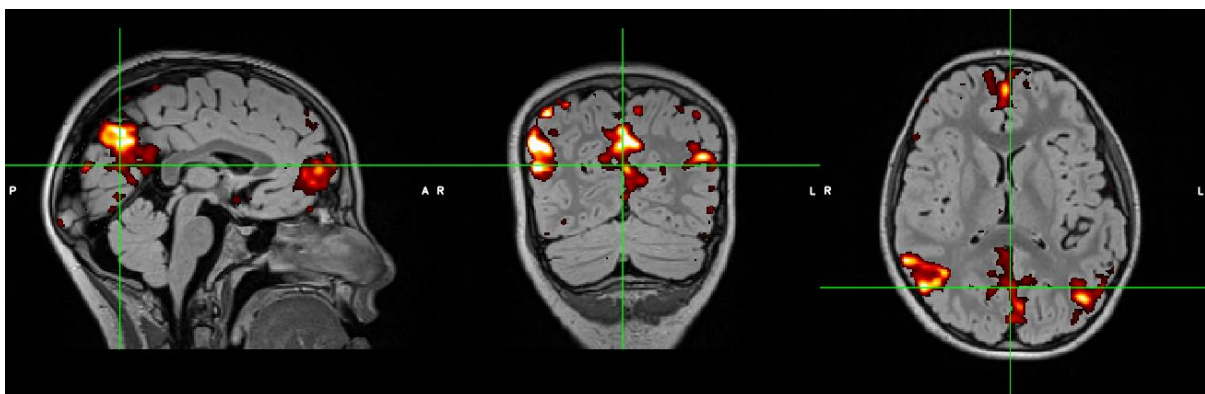
Για το δεύτερο επίπεδο ανάλυσης ή ανάλυση σε ομάδες, στην μέθοδο ανεξάρτητων μεταβλητών συνδυάζονται τα δεδομένα από όλα τα υποκείμενα. Για την κάθε ομάδα που ελέγχεται, πραγματοποιείται συνένωση των δεδομένων όλων των υποκειμένων της ομάδας στο χρόνο για το κάθε εικονοστοιχείο της εικόνας. Έτσι δημιουργείται ένα πίνακα  $X$  με μέγεθος  $p * t$ , όπου  $p$  είναι ο αριθμός των εικονοστοιχείων και  $t$  είναι ο αριθμός των όγκων εγκεφάλου που αποκτήθηκαν κατά την λήψη για το κάθε υποκείμενο πολλαπλασιασμένος με τον αριθμό των υποκειμένων. Ο πίνακας αυτός δίνεται στην μέθοδο της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών ως είσοδο και υπολογίζονται αντίστοιχα οι πηγές  $S$  για το σύνολο της ομάδας. Για την εύρεση διαφορών μεταξύ διαφορετικών ομάδων χρησιμοποιείται η διαδικασία της μη παραμετρικής μετάθεσης των υποκειμένων [52] με την υπόθεση ότι αν δεν υπάρχει στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων τότε μπορούμε να μεταθέσουμε υποκείμενα από τη μία ομάδα στην άλλη χωρίς να αλλάξουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης

σημαντικά. Αν η διαδικασία αυτή πραγματοποιηθεί αρκετές φορές και υπάρχουν διαφοροποιήσεις μεταξύ των διάφορων μεταθέσεων τότε μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι διαφορές αυτές είναι διαφορές που ανήκουν στην σύγκριση των δύο ομάδων.

### *Κατωφλίωση Στατιστικού Παραμετρικού Χάρτη*

Το αποτέλεσμα όλων των αναλύσεων που προαναφέρθηκαν, από δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό και από δεδομένα από κατάσταση ηρεμίας, είναι στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες. Αυτό σημαίνει ότι οι τιμές του κάθε εικονοστοιχείου αντιστοιχεί στις πιθανότητες να ισχύει η μηδενική υπόθεση. Σκοπός της ανάλυσης είναι η εύρεση εκείνων των εικονοστοιχείων στα οποία πρέπει να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Η τιμή της στατιστικής,  $p$ -value, που ορίζεται σαν όριο κάτω από το οποίο απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και το συγκεκριμένο εικονοστοιχείο θεωρείται ενεργοποιημένο ονομάζεται τιμή κατωφλίωσης (threshold value). Συνηθισμένη τιμή για το  $p$  στην επιστημονική κοινότητα είναι το  $p < 0.05$ . Αυτό μεταφράζεται ως ότι υπάρχει 5% πιθανότητα να απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση λανθασμένα. Το  $p$  αυτό ονομάζεται  $p$ -uncorrected γιατί δεν έχει γίνει κάποια διόρθωση ακόμα. Οπότε, σε μία ανάλυση δεδομένων fMRI, όταν ελέγχονται 100.000 εικονοστοιχεία αναμένεται να υπάρχουν 5.000 από αυτά που ενώ περνάνε το όριο της κατωφλίωσης και εμφανίζονται στατιστικά σημαντικά στην πραγματικότητα δεν ενεργοποιήθηκαν κατά την διαδικασία. Τα σφάλματα στα εικονοστοιχεία αυτά αναφέρονται ως σφάλματα τύπου I. Τα 5.000 λανθασμένα ενεργοποιημένα εικονοστοιχεία στα 100.000 εικονοστοιχεία είναι σημαντικά μεγάλο καθώς σε μία τυπική ανάλυση fMRI γίνεται σύγκριση σε σχεδόν ένα εκατομμύριο εικονοστοιχεία. Από την άλλη, αν οριζόταν ένα  $p$  αρκετά μικρό, έστω  $p \leq 0,00001$ , θα μειωνόταν η εμφάνιση σφαλμάτων τύπου I αλλά θα αυξανόταν σημαντικά η εμφάνιση σφαλμάτων τύπου II, δηλαδή εικονοστοιχεία που ενώ στην πραγματικότητα είναι ενεργοποιημένα σύμφωνα με την διαδικασία δεν πέρασαν την κατωφλίωση και η μηδενική υπόθεση δεν μπορεί να απορριφθεί (Εικόνα 2.26).

Οι πιο ευρέως διαδεδομένοι τρόποι διόρθωσης των σφαλμάτων τύπου I και τύπου II είναι οι η



Εικόνα 2.25: Συνιστώσα από ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών στο πρώτο επίπεδο ανάλυσης. Η συνιστώσα αυτή ονομάζεται δίκτυο κατάστασης ηρεμίας (default mode network) και έχει μελετηθεί στην βιβλιογραφία εκτενώς. Είναι συνδεδεμένο με εσωτερικές και αυτοβιογραφικές σκέψεις ενώ διαταραχές του παρατηρούνται σε ένα σύνολο ασθενειών, όπως η σχιζοφρένεια, η επιληψία, το Alzheimer και πολλές άλλες.

διόρθωση ρυθμού σφαλμάτων κατά οικογένειες (family wise error rate – FWE) και η διόρθωση ρυθμού εύρεσης σφαλμάτων (false discovery rate error – FDR).

#### *Διόρθωση ρυθμού σφαλμάτων κατά οικογένειες*

Η διόρθωση ρυθμού σφαλμάτων κατά οικογένειες είναι η πιθανότητα να υπάρχει ένα τουλάχιστον σφάλμα τύπου I σε κάποιον από τους στατιστικούς ελέγχους που έγιναν. Δηλαδή, σε μία στατιστική ανάλυση με όριο κατωφλίσωσης με διόρθωση ρυθμού σφαλμάτων κατά οικογένειες στο  $p_{FWE} < 0.1$ , θα παρατηρηθεί ένα τουλάχιστον σφάλμα τύπου I σε ένα στατιστικό τεστ από τα δέκα που θα τρέξουν (Εικόνα 2.26).

Η διόρθωση ρυθμού σφαλμάτων κατά οικογένειες, συνήθως επιλύεται με την μέθοδο του Bonferroni [53]. Η μέθοδος του Bonferroni ορίζει ότι:

$$p_{uncorrected} = \frac{p_{FWE}}{m}$$

όπου  $m$  είναι ο αριθμός στατιστικών ελέγχων που θα πραγματοποιηθούν στα δεδομένα,  $p_{uncorrected}$  είναι η τιμή κατωφλίσωσης  $p$  που πρέπει να οριστεί στα αποτελέσματα ώστε να επιτευχθεί τιμή κατωφλίσωσης με διόρθωση ρυθμού κατά οικογένειες με την μέθοδο του Bonferroni στο  $p_{FWE}$  (Εικόνα 2.26).

#### *Διόρθωση ρυθμού εύρεσης σφαλμάτων*

Η διόρθωση ρυθμού εύρεσης σφαλμάτων επιχειρεί να ελέγξει την αναλογία εύρεσης σφαλμάτων τύπου I σε σχέση με τους στατιστικούς ελέγχους στους οποίους έχει απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Η πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδο για την διόρθωση ρυθμού εύρεσης είναι η μέθοδος των Benjamini-Hochberg [54].

Κατά την μέθοδο των Benjamini-Hochberg, το  $p_{uncorrected}$  υπολογίζεται ως την τιμή  $p$  της στατιστικής ανάλυσης  $i$  ( $p_i$ ) με το μεγαλύτερο  $i$ , έτσι ώστε:

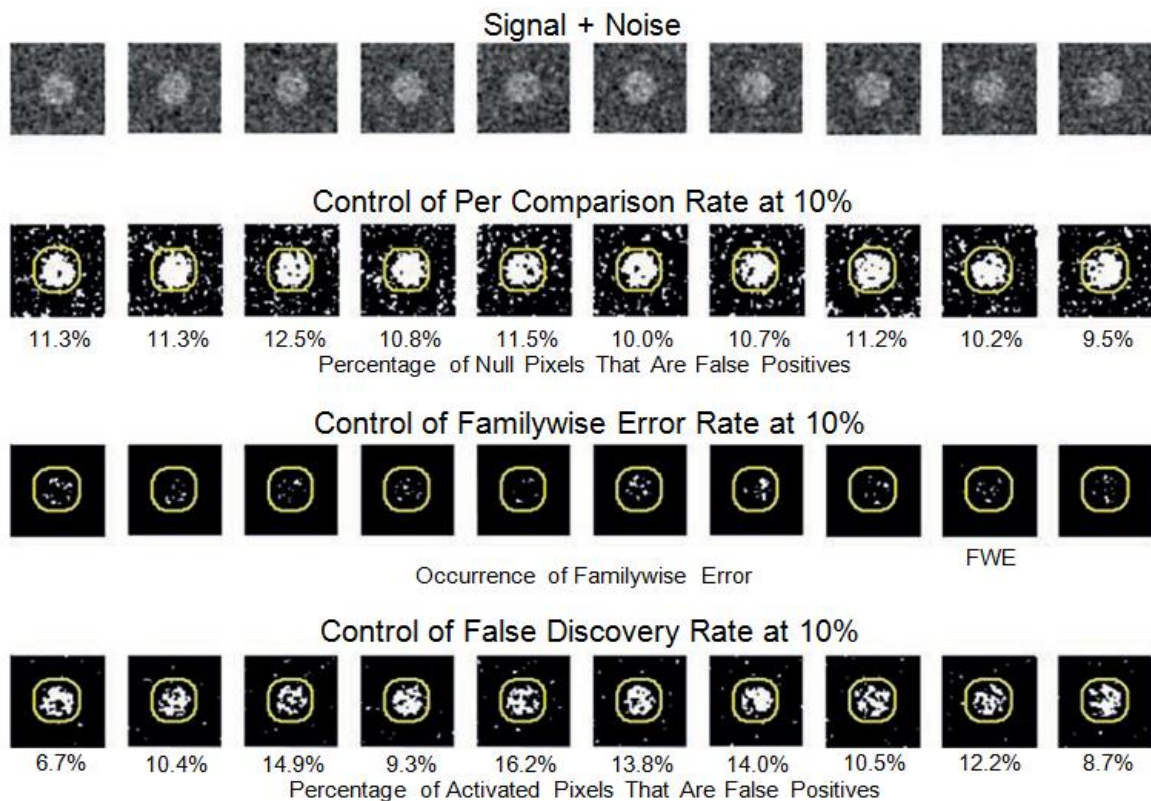
$$p_i \leq \frac{i}{m} p_{FWE}$$

$$\text{με } 0 < i \leq m$$

$m$  ο αριθμός των στατιστικών ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν

$$\text{και } p_j \leq p_k \text{ για όλα τα } j < k$$

Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί ως ότι από τους στατιστικούς ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν (ένας στατιστικός έλεγχος για κάθε εικονοστοιχείο) το πολύ το 5% ( $p_{FDR} \leq 0.05$ ) αυτών που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά μπορεί να είναι σφάλμα τύπου I (Εικόνα 2.26).



Εικόνα 2.26: Κατωφλίωση σε τεχνητά δεδομένα. Το σήμα έχει δημιουργηθεί μόνο στον κεντρικό κύκλο ενώ έχει γίνει προσθήκη λευκού γκαουσιανού θορύβου. Στην δεύτερη Εικόνα έχει γίνει κατωφλίωση χωρίς διόρθωση με όριο  $p_{uncorrected} \leq 0.1$ . Τα εικονοστοιχεία που είναι ψευδώς ενεργοποιημένα είναι κοντά στο αναμενόμενο 10% καταστρέφοντας τα αποτελέσματα της ανάλυσης. Στην τρίτη Εικόνα, εφαρμόζεται η κατωφλίωση κατά Bonferroni με όριο  $p_{FWE} \leq 0.1$ . Φαίνεται ότι σε μία από τις δέκα αναλύσεις που έτρεξαν εμφάνισαν τουλάχιστον ένα λανθασμένα ενεργοποιημένο εικονοστοιχείο, υπάρχουν, όμως, μεγάλα ποσοστά σφαλμάτων τύπου II. Στην τελευταία Εικόνα έχει εφαρμοστεί διόρθωση κατά FDR με κατωφλίωση  $p_{FDR} \leq 0.1$ . Όπως φαίνεται υπάρχουν εικονοστοιχεία ψευδώς ενεργοποιημένα, αλλά αυτά είναι περιορισμένα χωρίς να καταστρέφουν τα τελικά αποτελέσματα, ενώ ταυτόχρονα υπάρχει σχετικά μικρό ποσοστό σφαλμάτων τύπου.

## 2.5 Επιληψία

### 2.5.1 Ορισμός της επιληψίας

Η επιληψία είναι μία από τις σημαντικότερες νευρολογικές ασθένειες του εγκεφάλου και αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Παγκοσμίως η συχνότητα εμφάνισης νέων επιληπτικών ασθενών υπολογίζεται στους 100 νέους ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως, η οποία στις ανεπτυγμένες χώρες πέφτει στους 50 νέους ασθενείς ανά 100.000 ετησίως [55], [56], [57]. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η εμφάνιση νέων επιληπτικών εκτιμάται σε 100-190 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως, και θεωρείται ότι η κοινωνική στέρηση παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτό το αυξημένο ποσοστό [58]. Εκτιμάται ότι στο 30% των επιληπτικών ασθενών δεν μπορούν να ελεγχθούν οι κρίσεις τους με την χρήση φαρμακευτικής αγωγής [57].

Η επιληψία παραδοσιακά αναφέρεται ως διαταραχή ή οικογένεια διαταραχών και όχι ως ασθένεια, για να τονιστεί ότι αποτελείται από πολλές διαφορετικές ασθένειες και καταστάσεις. Ο

όρος διαταραχή υπονοεί μια λειτουργική διαταραχή, όχι απαραίτητα μόνιμη, ενώ ο όρος ασθένεια μπορεί (αλλά όχι πάντα) να υποδηλώνει μια πιο μόνιμη διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας. Πολλά ετερογενή προβλήματα υγείας, για παράδειγμα ο καρκίνος ή ο διαβήτης, περιλαμβάνουν πολυάριθμες υποδιαταραχές και εξακολουθούν να θεωρούνται ασθένειες. Ο όρος "διαταραχή" είναι ελάχιστα κατανοητός από το κοινό και υποβαθμίζει τη σοβαρή φύση της επιληψίας. Η Διεθνής Ένωση Κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy – ILAE) και το Διεθνές Γραφείο Επιληψίας (International Bureau for Epilepsy - IBE) συμφώνησαν πρόσφατα ότι η επιληψία είναι καλύτερο να θεωρείται ασθένεια [57].

Η επιληψία ορίζεται ως μία νευρολογική ασθένεια του εγκεφάλου που μπορεί να χαρακτηριστεί από μία τουλάχιστον από τις ακόλουθες καταστάσεις

1. Τουλάχιστον δύο επιληπτικές κρίσεις με διαφορά μεγαλύτερη των 24 ωρών μεταξύ τους. Οι κρίσεις μπορεί να είναι απρόκλητες, χωρίς την παρουσία συγκεκριμένου εξωτερικού ερεθίσματος, ή αντανακλαστικές, αυθόρμητη αντίδραση σε συγκεκριμένο ερέθισμα.
2. Μία απρόκλητη (ή αντανακλαστική) κρίση και πιθανότητα επανεμφάνισης κρίσεων τουλάχιστον 60% στα επόμενα 10 χρόνια. Μία μονήρης επιληπτική κρίση δεν είναι από μόνη της ικανή για διάγνωση επιληψίας. Όταν όμως υπάρχουν στοιχεία που να δημιουργούν προδιάθεση για επανεκδήλωση επιληπτικής κρίσης, όπως κάποια εγκεφαλική δυσπλασία, τότε μπορεί να γίνει διάγνωση επιληψίας.
3. Διάγνωση κάποιου επιληπτικού συνδρόμου. Αν υπάρχουν στοιχεία για την ύπαρξη επιληπτικού συνδρόμου, γενετικοί έλεγχοι, δημογραφικά στοιχεία κ.α. τότε μπορεί να γίνει διάγνωση επιληψίας ακόμα και αν έχει προκληθεί μόνο μία επιληπτική κρίση και η πιθανότητα επανεμφάνισης κρίσης είναι σχετικά χαμηλή.

Η επιληψία θεωρείται ότι έχει επιλυθεί για τους ασθενείς που είχαν σύνδρομο επιληψίας εξαρτώμενο από την ηλικία και έχουν πλέον υπερβεί την ισχύουσα ηλικία ή για εκείνους που παρέμειναν ελεύθεροι επιληπτικών κρίσεων τα τελευταία 10 χρόνια, ενώ τουλάχιστον τα 5 τελευταία χρόνια ήταν χωρίς αντιεπιληπτικά φάρμακα.

### **2.5.2 Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων**

Είναι ιστορικά δύσκολο να επιτευχθεί συναίνεση σχετικά με την ταξινόμηση της επιληψίας, καθώς υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στην προτιμώμενη προσέγγιση (για παράδειγμα, μπορεί κανείς να επιλέξει την ταξινόμηση με βάση τον τύπο της κρίσης, την αιτιολογία ή το σύνδρομο). Στην πραγματικότητα, μια κλινικά χρήσιμη ταξινόμηση πρέπει να λαμβάνει υπόψη τόσο τον τύπο των κρίσεων όσο και το σύνδρομο. Η ILAE πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης, το οποίο λαμβάνει υπόψη το σύνδρομο, την αιτιολογία, τον τύπο της κρίσης και την σημειολογία [59], το οποίο βασίζεται στη συναίνεση του 1981 και επικαιροποιήθηκε το 2010 [60] και εκσυγχρονίστηκε το 2017 [61].

Η ασθένεια της επιληψίας ξεκινάει με τον διαχωρισμό σε γενικευμένη ή εστιακή. Στη γενικευμένη επιληψία η έναρξη των κρίσεων είναι διάχυτη στον εγκέφαλο, ενώ στην εστιακή επιληψία η έναρξη προέρχεται από μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Αν η έναρξη των κρίσεων δεν είναι γνωστή, τότε ορίζεται ως «άγνωστης έναρξης» επιληψία. Για τις εστιακές επιληψίες, το επίπεδο συνείδησης μπορεί επίσης να εμπεριέχεται στον τύπο των κρίσεων καθώς η πρακτική σημαντικότητα του χαρακτηριστικού αυτού δικαιολογεί την ύπαρξη του στην ταξινόμηση των κρίσεων. Οι εστιακές επιληψίες μπορούν να υπό-ομαδοποιηθούν περαιτέρω σε αυτές με κινητικά και μη-κινητικά συμπτώματα. Ακόμα, μπορεί να υπάρξει ταξινόμηση και με ελεύθερο κείμενο των επικρατούν χαρακτηριστικών όταν αυτό θεωρείται αρκετά σημαντικό για τον χαρακτηρισμό της συγκεκριμένης επιληψίας. Για παράδειγμα, μία κρίση μπορεί να ξεκινήσει με φόβο και να εξελιχθεί σε έντονες εστιακές κλονικές δραστηριότητες που μπορεί να οδηγήσουν σε πτώση. Η κρίση αυτή θα κατατασσόταν σε εστιακή συναισθηματική κρίση (με ή χωρίς απώλεια συνείδησης).

Οι ασθενείς με εστιακή επιληψία δεν έχουν πάντοτε ένα μόνο σημείο έναρξης των κρίσεων, αλλά μπορεί να έχουν μια εκτεταμένη περιοχή από την οποία προκύπτουν οι επιληπτικές κρίσεις, ή πολλαπλές εστίες. Υπάρχουν ενδείξεις συγκεκριμένα από ζωικά μοντέλα ότι ορισμένες επιληψίες που παραδοσιακά ταξινομούνται ως γενικευμένες μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να έχουν υποκείμενες πολλαπλές εστιακές νευροφυσιολογικές ανωμαλίες (π.χ. εστιακές προμετωπιαίες ανωμαλίες σε ζωικά μοντέλα με αφαιρετικές επιληψίες). Επιπλέον, η έννοια της εστιακής επιληψίας ως ασθένειας των εγκεφαλικών δικτύων και όχι μιας μεμονωμένης περιοχής είναι πλέον μια ευρέως διαδεδομένη άποψη [62].

Οι γενικευμένες κρίσεις χωρίζονται σε κινητικές και μη-κινητικές (αφαιρετικές) κρίσεις. Οι γενικευμένες κινητικές κρίσεις μπορούν να διαχωριστούν περαιτέρω σε τονικές-κλονικές, κλονικές, τονικές, μυοκλονικές, μυοκλονικές-τονικές-κλονικές, μυοκλονικές-ατονικές, ατονικές και σε επιληπτικούς σπασμούς. Οι γενικευμένες αφαιρετικές κρίσεις μπορούν να διαχωριστούν επίσης στις υποκατηγορίες τυπική, άτυπη, μυοκλονική και σε μυοκλονίες των βλεφάρων. Ο όρος αφαιρετική έχει την κοινή έννοια, αλλά ένα «αφαιρετικό βλέμμα» δεν είναι συνώνυμο με αφαιρετική κρίση, καθώς παύση της κίνησης μπορεί να συμβεί και σε άλλους τύπους επιληπτικών κρίσεων.

### **2.5.3 Φαρμακοανθεκτική επιληψία και χειρουργία επιληψίας**

Περίπου το 30% των ασθενών που πάσχουν από επιληψία θα υποφέρουν από επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις παρά τις πολλαπλές θεραπείες με αντιεπιληπτικά φάρμακα. Η εισαγωγή του πρώτου αντιεπιληπτικού φαρμάκου θα οδηγήσει σε απαλλαγή από τις κρίσεις σε ποσοστό 47% των ασθενών, στη δοκιμή του δεύτερου αντιεπιληπτικού φαρμάκου το ποσοστό πέφτει στο 30%, στο τρίτο φάρμακο πέφτει στο 10% και στο τέταρτο αντιεπιληπτικό φάρμακο το ποσοστό φτάνει στο μόλις 5% [63]. Ως φαρμακοανθεκτική επιληψία ορίζεται η επιμονή των επιληπτικών κρίσεων παρά την καλά διεξαχθείσα θεραπεία με τουλάχιστον δύο αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια τουλάχιστον 2 ετών.

Σε ορισμένους προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, η χειρουργική επέμβαση επιληψίας, με την αφαίρεση της φλοιώδους ζώνης που είναι υπεύθυνη για την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων (η επιληπτογενής ζώνη), μπορεί να οδηγήσει σε απαλλαγή από τις κρίσεις ή σε σημαντική βελτίωση του ελέγχου των κρίσεων με την χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Ο καθορισμός των εγκεφαλικών δομών που θα πρέπει να εξαιρεθούν κατά την χειρουργική επέμβαση προσαρμόζεται στον εκάστοτε ασθενή ανάλογα με τα αποτελέσματα του προ-εγχειρητικού ελέγχου. Η χειρουργική επέμβαση της επιληψίας μπορεί να αποτελείται από εκτομή μιας ορατής από την απεικόνιση βλάβης, αφαίρεση του επιληπτογόνου φλοιού, μερική ή ολική εκτομή ενός λοβού (λοβεκτομή), πολλαπλές λοβεκτομές. Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση αποσύνδεσης, διακοπή σημαντικών οδών της λευκής ουσίας, όπως το μεσολόβιο (callosotomy), καθώς και αποσύνδεση ενός ολόκληρου ημισφαιρίου (χειρουργική ημισφαιρετομή).

Υπολογίζεται ότι περίπου το 3% των ασθενών που εμφανίζουν επιληψία θα πρέπει να προχωρήσουν σε εκτίμηση για την πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης, ενώ οι μισοί από αυτούς εκτιμάται ότι θα προχωρήσουν σε χειρουργική επέμβαση. Μελέτες δείχνουν ότι, κάθε χρόνο, 1000 άτομα για κάθε 50 εκατομμύρια ανθρώπους στον ανεπτυγμένο κόσμο πρέπει να προχωρούν σε χειρουργική εκτίμηση της επιληψίας [64].

#### **2.5.4 Μη επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση στην επιληψία**

Ο πρωταρχικός στόχος της χειρουργικής επέμβασης στην επιληψία είναι η πλήρης αφαίρεση της επιληπτογόνου ζώνης με ταυτόχρονη αποφυγή μόνιμων νευρολογικών ελλειμμάτων. Αυτό επιτυγχάνεται με τον προ-εγχειρητικό έλεγχο, κατά τον οποίο στόχος είναι 1) ο ακριβής εντοπισμός της επιληπτογόνου ζώνης και 2) τον εντοπισμό των κοντινών στην επιληπτογόνο ζώνη ευγενών περιοχών του εγκεφάλου που πρέπει να διατηρηθούν κατά το χειρουργείο εκτομής. Ένα βασικό κριτήριο για τον προσδιορισμό της χειρουργικής καταλληλότητας είναι εάν η επιληπτογόνος ζώνη μπορεί να εντοπιστεί με ακρίβεια κατά τη φάση της προ-εγχειρητικής αξιολόγησης. Αυτό δεν είναι πάντα απλό και απαιτούνται πολλαπλές εκτιμήσεις για την ανάπτυξη μιας ακριβούς υπόθεσης σχετικά με τη θέση της. Ως εκ τούτου, η περαιτέρω βελτίωση των τεχνικών προ-εγχειρητικής εκτίμησης είναι συνεχώς επιβεβλημένη για τον ακριβή εντοπισμό της επιληπτογόνου ζώνης και για να καταστεί δυνατή η επιλογή περισσότερων ασθενών για χειρουργική επέμβαση.

Προς το παρόν, δεν υπάρχει μία μέτρηση ή μία απεικονιστική μέθοδος που να πραγματοποιεί τον εντοπισμό της επιληπτογόνου ζώνης σε όλους τους ασθενείς, επομένως ένας συνδυασμός τεχνικών κρίνεται απαραίτητος κατά την προ-εγχειρητική εκτίμηση. Αυτές οι απεικονιστικές τεχνικές επιτρέπουν στους κλινικούς γιατρούς όχι μόνο να προσδιορίσουν τη θέση της επιληπτογόνου ζώνης, αλλά και να καθορίσουν την κατανομή του επιληπτογόνου ιστού, και να προσδιορίσουν την ύπαρξη ή μη ευγενούς φλοιού στις περιοχές ύποπτες για επιληπτική δραστηριότητα [65]. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης συχνά περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται αποκλειστικά σε αυτές, μακροχρόνιες εξωκρανικές καταγραφές βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, δομική απεικόνιση

μαγνητικού συντονισμού, λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και απεικόνιση δεματογραφίας, νευροφυσιολογικές, νευροψυχολογικές και ψυχιατρικές αξιολογήσεις ανάμεσα στις υπόλοιπες τεχνικές [65], [66], [67], [68].

#### **2.5.4.1 Μακροχρόνιες έξω-κρανιακές βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές**

Οι μακροχρόνιες έξω-κρανιακές καταγραφές βίντεο-ηγεφαλογραφήματος με στόχο την καταγραφή των κλινικών και ηλεκτρικών εκδηλώσεων των επιληπτικών κρίσεων αποτελούν τον πυρήνα της προ-εγχειρητικής εκτίμησης. Απαιτούνται συνεπή ηλεκτροκλινικά πρότυπα σε αρκετές επιληπτικές κρίσεις για να διασφαλιστεί ότι η επιληψία είναι μονοεστιακή. Η εντοπιστική αξία των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών μεταβολών είναι μεγαλύτερη όταν η έναρξη των κρισικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών προτύπων προηγείται των κλινικών εκδηλώσεων, διότι οι τελευταίες αντανακλούν τη συμμετοχή της συμπτωματογόνου ζώνης που θα μπορούσε να συμβεί με διάδοση από μια "σιωπηλή" περιοχή του εγκεφάλου (ζώνη έναρξης της κρίσης). Ωστόσο, το εξωκρανιακό βίντεο-εγκεφαλογράφημα από μόνο του δεν επαρκεί για να οριοθετήσει ποιες δομές του εγκεφάλου πρέπει να αφαιρεθούν χειρουργικά. Απαιτείται πρόσθετη δομική/λειτουργική απεικόνιση για την ανεύρεση περιοχών με απεικονιστική δομική ή λειτουργική βλάβη που να συμπίπτει με την υπόθεση για την περιοχή έναρξης των κρίσεων που δημιουργήθηκε από το βίντεο-εγκεφαλογράφημα.

#### **2.5.4.2 Δομική απεικόνιση**

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού αποτελεί σήμερα το χρυσό πρότυπο για τη προ-εγχειρητική δομική απεικόνιση στην επιληψία και έχει μεταμορφώσει ριζικά τον τομέα της χειρουργικής της επιληψίας χάρη στην ευαισθησία της στην αποκάλυψη εγκεφαλικών βλαβών σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία. Τα πιο συχνά αίτια περιλαμβάνουν σκλήρυνση του ιππόκαμπου, δυσμορφία της εγκεφαλικής ανάπτυξης όπως εστιακή δυσπλασία του φλοιού ή ετεροτοπία, όγκους χαμηλού βαθμού, καβέρνωμα, τραυματικές ή ισχαιμικές βλάβες, παρασιτικές βλάβες κ.α. [69]. Η χρήση σύγχρονων μαγνητικών τομογράφων και ακολουθιών και η ερμηνεία από ειδικούς νευροακτινολόγους μπορεί να μετατρέψει τις μέχρι πρότινος αρνητικές γνωματεύσεις μαγνητικής τομογραφίας σε θετική ανίχνευση μιας βλάβης. Η επιτροπή νευροαπεικόνισης της ILAE έχει θεσπίσει τεχνικές συστάσεις για την κλινική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού στην επιληψία με σκοπό τη βελτιστοποίηση της απόδοσης της διαδικασίας στην ανίχνευση άλλων εστιακών επιληπτογενών ανωμαλιών [70]. Επομένως, ασθενείς με προηγουμένως αρνητικές απεικονίσεις μαγνητικού συντονισμού θα πρέπει να υποβάλλονται σε νέα σάρωση με το απαιτούμενο πρωτόκολλο όταν καθίστανται διαθέσιμες σημαντικές βελτιώσεις της τεχνικής και οι σαρώσεις τους να επανεξετάζονται από νευροακτινολόγους με εμπειρία στην απεικόνιση της επιληψίας. Οι αξονικές τομογραφίες δεν είναι χρήσιμες στην απεικόνιση της επιληψίας εκτός επειγόντων περιστατικών και εκτός από την ανίχνευση ασβεστοποιημένων βλαβών.

Η ποσοτική μέτρηση του όγκου (ογκομέτρηση) του ιππόκαμπου μπορεί να είναι χρήσιμη για την ένδειξη μονόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης βλάβης του ιππόκαμπου. Αυτό μπορεί να γίνει είτε



οπτικά από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό είτε με αυτοματοποιημένες τεχνικές τμηματοποίησης [71]. Οι προηγμένες απεικονιστικές στρατηγικές για τον εντοπισμό λεπτών δομικών ανωμαλιών περιλαμβάνουν τεχνικές βασισμένες στα εικονοστοιχεία, όπως είναι το λογισμικό MAP (Morphometric Analysis Program) [72], καθώς και άλλα υπολογιστικά μοντέλα τμηματοποίησης και περιγραφής της φαιάς/λευκής ουσίας, που στοχεύουν κυρίως στην ανίχνευση λεπτών εστιακών δυσπλασιών του φλοιού [73]. Αυτά μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό προηγουμένως μη εντοπισμένων βλαβών και, ως εκ τούτου, να επηρεάσουν δραστικά τη χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας. Η απεικόνιση τανυστή διάχυσης είναι μια άλλη τεχνική για την ανίχνευση λεπτών δομικών αλλαγών. Όλες αυτές οι τεχνικές με βελτιωμένη ευαισθησία επηρεάζονται από υψηλότερο ποσοστό ψευδώς θετικών ευρημάτων και τα αποτελέσματά τους πρέπει να επιβεβαιώνονται από άλλα απεικονιστικά και κλινικά ευρήματα.

#### ***2.5.4.3 Νευροφυσιολογική, νευροψυχολογική και ψυχιατρική εκτίμηση***

Η νευροψυχολογική αξιολόγηση θα πρέπει πάντα να διενεργείται για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς και για την ανίχνευση συγκεκριμένων τομέων γνωστικής εξασθένησης που σχετίζονται με την επιληψία. Αυτά τα ελλείμματα μπορεί να υποδηλώνουν μια πλευρική ή αμφοτερόπλευρη δυσλειτουργία (για παράδειγμα, η εξασθένηση της γλώσσας ή της λεκτικής μνήμης υποδηλώνει τη συμμετοχή του ημισφαιρίου που είναι κυρίαρχο για τη γλώσσα). Η αξιολόγηση μπορεί επίσης να υποδείξει τη συμμετοχή μετωπιαίων έναντι κροταφικών δομών και να προσθέσει συμφωνία ή ασυμφωνία στα ηλεκτροκλινικά και απεικονιστικά ευρήματα [74]. Πιο συγκεκριμένα, η αξιολόγηση της λειτουργίας της μνήμης είναι σημαντική κατά την εκτίμηση του κινδύνου μετεγχειρητικής έκπτωσης της μνήμης σε εκτομές κροταφικού λοβού. Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου που υποδεικνύουν μεγαλύτερο κίνδυνο μετεγχειρητικής συμπτωματικής έκπτωσης περιλαμβάνουν την άθικτη προ-εγχειρητική λεκτική μνήμη, την άθικτη λειτουργία των γλωσσικών δικτύων, τη χειρουργική επέμβαση στο κυρίαρχο γλωσσικό ημισφαίριο, τη μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη των κρίσεων ή κατά τη χειρουργική επέμβαση και την απουσία ορατών βλαβών στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού [75], [76], [77], [78]. Επιπλέον, όλοι οι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση επιληψίας μπορούν να επωφεληθούν από την ψυχιατρική αξιολόγηση για την αποκάλυψη παρελθουσών ή τρεχουσών ψυχιατρικών καταστάσεων, ιδίως συναισθηματικών διαταραχών, ιδεοψυχαναγκαστικών διαταραχών και ψυχώσεων, που τους καθιστούν επικίνδυνους για μετεγχειρητική επιδείνωση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων τους και απαιτούν προσεκτική εξέταση του κινδύνου/οφέλους της χειρουργικής επέμβασης της επιληψίας καθώς και στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση για την περίπτωση υποτροπής αυτών των συμπτωμάτων [79], [80].

#### ***2.5.4.4 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και απεικόνιση δερματογραφίας***

Στην χειρουργική της επιληψίας, η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού καθώς και η απεικόνιση δερματογραφίας (ή απεικόνιση τανυστή διάχυσης) διενεργούνται στον προ-εγχειρητικό έλεγχο με κύριο στόχο την εύρεση των ευγενών περιοχών του εγκεφάλου.

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού με διαδικασίες για την απεικόνιση του λόγου έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την τεχνική του WADA τεστ για την εύρεση του κυρίαρχου ημισφαιρίου για τις λειτουργίες του λόγου [81]. Ιδιαίτερος σε εκτομές του κροταφικού λοβού, οι εκτομές του νεοφλοιού μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τις λειτουργίες του λόγου αλλά και της μνήμης [82]. Με την τεχνική του WADA τεστ είναι δυνατόν αν καθοριστεί το κυρίαρχο ημισφαίριο και πιθανόν αναδιοργανώσεις των λειτουργιών του λόγου και της μνήμης στις ομόλογες περιοχές του αντίθετου ημισφαιρίου, αλλά δεν είναι σε θέση να καταδείξει ακριβή εντοπισμό των λειτουργικών περιοχών στο ημισφαίριο. Αντίθετα, η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού μπορεί να εντοπίσει τις ευγενείς περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στις λειτουργίες του λόγου, της μνήμης και της κίνησης με αρκετά μεγάλη ακρίβεια ώστε να χρησιμοποιηθούν στην νευροπλοήγηση με ασφάλεια [83].

Εκτός από την διατήρηση του ευγενούς φλοιού κατά τα χειρουργεία επιληψίας, είναι σημαντικό να διατηρηθούν και οι συνδέσεις του φλοιού αυτού προς τον υπόλοιπο εγκέφαλο ώστε να ελαχιστοποιηθούν τυχόν επιπλοκές. Η απεικόνιση τανυστή διάχυσης με την υλοποίηση της δεματογραφίας είναι η πρώτη απεικονιστική τεχνική που επιτρέπει την απεικόνιση των δομικών συνδέσεων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου μη επεμβατικά. Ιδιαίτερος σε χειρουργεία του κροταφικού λοβού, πρέπει να απεικονιστούν τα δεμάτια του λόγου (τοξοειδής δεσμίδα), της κίνησης (φλοιονωτιαίο δεμάτιο) καθώς και το οπτικό δεμάτιο ώστε να παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες στον νευροχειρουργό τόσο προ-εγχειρητικά όσο και κατά την διάρκεια του χειρουργείου μέσω συστημάτων νευροπλοήγησης.

Τα τελευταία χρόνια όμως, η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έχει κερδίσει έδαφος όχι μόνο στην απεικόνιση των ευγενών περιοχών του εγκεφάλου αλλά και στην απεικόνιση της παθολογικής επιληπτικής περιοχής του εγκεφάλου. Η έννοια του επιληπτικού δικτύου εν αντιθέσει της επιληπτικής περιοχής έχει αλλάξει τον τρόπο αντιμετώπισης της χειρουργικής της επιληψίας. Η τεχνική της ταυτόχρονης λήψης ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος με την λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (EEG-fMRI) έχει αναδείξει στοιχεία για τους γεννήτορες και τα δίκτυα που εμπλέκονται στην επιληπτική δραστηριότητα. Η τεχνική του EEG-fMRI μπορεί να βρει πηγές επιληπτικής δραστηριότητας που δεν μπορούν να φανούν σε άλλες απεικονιστικές μεθόδους, όπως είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή το μαγνητοεγκεφαλογράφημα, και προσφέρει κρίσιμες νέες πληροφορίες για τον εντοπισμό της επιληπτικής εστίας κατά την διάρκεια του προ-εγχειρητικού ελέγχου [84]. Επιπλέον, ακόμα και η απλή λήψη λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας, έχει αναδείξει σε επιληπτικούς ασθενείς, την ύπαρξη δικτύου (ή δικτύων) κοντά ή και εντός της επιληπτικής εστίας που δεν μπορεί να σχετίζεται με φυσιολογικά δίκτυα του εγκεφάλου και επομένως αποδίδονται στην επιληπτική δραστηριότητα της περιοχής. Αυτές οι μελέτες έχουν εξακριβωθεί και με την συσχέτιση τους με τις περιοχές του εγκεφάλου που εξαιρέθηκαν και με το τελικό χειρουργικό αποτέλεσμα [85]. Μεγάλες διαφοροποιήσεις παρατηρούνται στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας και στα υγιή δίκτυα του εγκεφάλου όπως

αφορά την συνδεσιμότητα τους με τον υπόλοιπο εγκέφαλο αλλά ακόμα και στα χαρακτηριστικά του ίδιου του δικτύου στους επιληπτικούς ασθενείς όταν συγκρίνονται με πληθυσμό τυπικής ανάπτυξης [86].

#### **2.5.4.5 Άλλες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης**

Άλλες απεικονιστικές τεχνικές, συμπεριλαμβανομένης της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (positron Emission Tomography – PET) και της υπολογιστικής τομογραφίας εκπομπής φωτονίων (Single-Photon Emission Computed Tomography – SPECT), έχουν επίσης αποδειχθεί ότι παρέχουν συμπληρωματική πληροφορία σε σχέση με την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό της επιληπτικής εστίας κατά τον προ-εγχειρητικό έλεγχο [87], [88], [89], [90]. Η απεικόνιση με PET υποδεικνύει την επιληπτική ζώνη δείχνοντας περιφερειακές μειώσεις στην πρόσληψη γλυκόζης (υπομεταβολισμός) και σημαντικές αυξήσεις κατά τη διάρκεια της κρίσιμης δραστηριότητας [91]. Το SPECT είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον εντοπισμό της επιληπτικής δραστηριότητας, καθώς είναι σε θέση να καταγράφει κλινικά εμφανείς επιληπτικές κρίσεις ανεξάρτητα από τις κινήσεις που σχετίζονται με την κρίση [92], [93]. Τυπικά, το κρίσιμο SPECT δείχνει μια εστιακή περιοχή υπερδιάχυσης που σχετίζεται με τις επιληπτικές εκφορτίσεις [94], [95], [96].

Η δυνατότητα εντοπισμού δομικών ανωμαλιών αποτελεί βασικό μέρος της προ-εγχειρητικής εκτίμησης των φαρμακοαθεκτικών επιληπτικών ασθενών. Ωστόσο, δεν είναι όλες οι βλάβες επιληπτογόνες και ορισμένες απεικονιστικές δομικές αλλοιώσεις μπορεί να μην σχετίζονται με τη δημιουργία επιληπτικών κρίσεων. Για το λόγο αυτό, ακόμη και όταν εντοπίζεται μια δομική βλάβη, άλλες τεχνικές είναι απαραίτητες για να επιβεβαιωθεί εάν αυτή είναι η υποκείμενη αιτία των επιληπτικών κρίσεων του ασθενούς και να διαπιστωθεί η έκταση του επιληπτογόνου φλοιού προς εκτομή με στόχο την ελευθερία κρίσεων μετά το χειρουργείο επιληψίας [65], [97] (Rosenow & Luders, 2001).

#### **2.5.5 Επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση στην επιληψία**

Υπάρχουν, όμως, αρκετές φορές ασθενείς στους οποίους η μη-επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση δείχνει αντικρουόμενα ευρήματα νευροαπεικόνισης ή δεν έχει οριοθετήσει την επιληπτογενή περιοχή με απόλυτη ακρίβεια. Στους υποψήφιους αυτούς μπορεί να διενεργηθούν επεμβατικές εξετάσεις προ-εγχειρητικής εκτίμησης. Η επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση ενδοκρανιακού ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος περιλαμβάνει τη χρήση υποσκληρίδιων ηλεκτροδίων, υποσκληρίδιων πλεγμάτων ή/και εν τω βάθη ηλεκτροδίων [98], [99], [100], [101]. Η επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση χρησιμοποιείται στο 25-40% των περιστατικών σε μεγάλα κέντρα επιληψίας [102] και θεωρείται η χρυσή σταθερά για τον ακριβή εντοπισμό της επιληπτογόνου ζώνης [103], [104], [105]. Το ποσοστό των ασθενών που ωφελούνται από την επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση, επιτρέποντας τους να επιλεγούν για χειρουργική επέμβαση της επιληψίας, έχει αποδειχθεί ότι κυμαίνεται από 75-90% των ασθενών που περνούν την εκτίμηση αυτή [106], [107], [108], [109].

Σημαντικό κριτήριο για να προχωρήσει κάποιος ασθενής σε επεμβατική προ-εγχειρητική εκτίμηση αποτελεί η ύπαρξη κάποιας μορφής υπόθεση σχετικά με την περιοχή έναρξης των κρίσεων από την οποία θα γίνει η δειγματοληψία [92], [110], [111]. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας, καθώς η κάλυψη των ηλεκτροδίων μπορεί να πραγματοποιήσει δειγματοληψία σε ένα περιορισμένο μέρος του εγκεφάλου [112]. Δεδομένου του κόστους που συνεπάγεται και των πρόσθετων κινδύνων στους οποίους τίθεται ο ασθενής, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι τα εμφυτευμένα ηλεκτρόδια αποδίδουν χρήσιμες πληροφορίες για τον ακριβή προσδιορισμό της επιληπτογόνου ζώνης [113], [114].

# Κεφάλαιο 3: Προ-εγχειρητική απεικόνιση των δικτύων του λόγου

## 3.1 Εισαγωγή

Κατά την προ-εγχειρητική εκτίμηση χειρουργείων εγκεφάλου, είναι σημαντικό να χαρτογραφηθεί το δίκτυο του λόγου για την αποφυγή σημαντικών γλωσσικών ελλειμάτων. Αυτό που ονομάζεται λειτουργία του λόγου στην νευροεπιστημονική κοινότητα νοείται ως μία σειρά λειτουργιών που περιλαμβάνουν όλη την διαδικασία της υποστήριξης της παραγωγής λόγου. Οι διαφορετικές αυτές πτυχές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε:

- 1) Σημσιολογικές λειτουργίες, που περιλαμβάνει την επεξεργασία των σημασιών των λέξεων, των ονομάτων και άλλων δηλωτικών εννοιών για τον κόσμο, και την ανάλυση των προτάσεων για να αποκαλυφθούν οι υποκείμενες σχέσεις μεταξύ των λέξεων.
- 2) Φωνολογικές λειτουργίες, που περιλαμβάνει την αντίληψη των φωνημάτων για την εξυπηρέτηση της αναγνώρισης των ήχων της ομιλίας και τη φωνολογία για την αναπαράσταση των ήχων της ομιλίας και το χειρισμό των αφηρημένων εννοιών της.
- 3) Παραγωγή ομιλίας, που περιλαμβάνει την άρθρωση της ομιλίας για τον σχεδιασμό και την εκτέλεση της ομιλίας, την ορθογραφία για την αναπαράσταση και χειρισμό των γραπτών χαρακτήρων στην αφηρημένη έννοια τους, και την σύνταξη για το συνδυασμό των λέξεων για να σχηματίσουν προτάσεις.

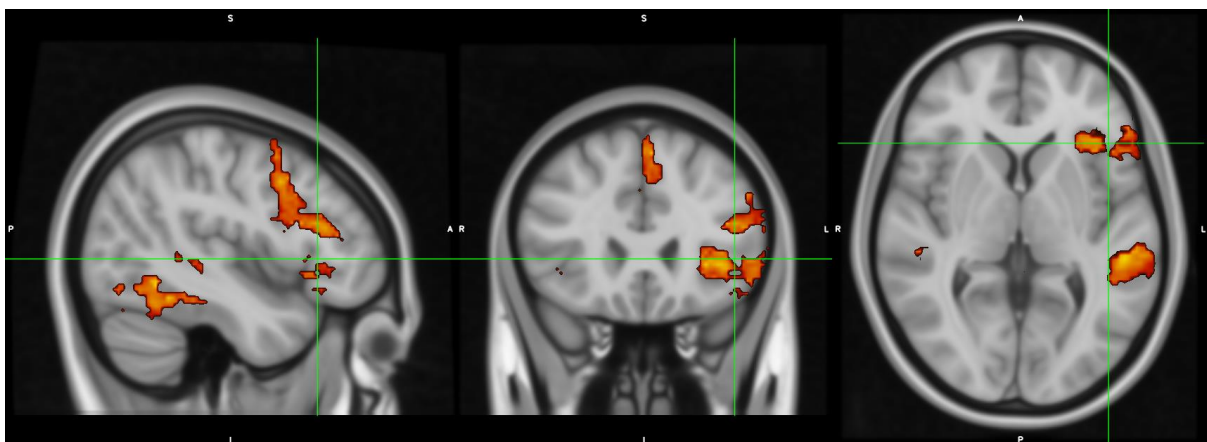
Μια βασική παραδοχή της χαρτογράφησης του δικτύου του λόγου είναι ότι οι διαδικασίες ενεργοποίησης μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να κάνουν διαφορετικές απαιτήσεις στα διάφορα αυτά υποσυστήματα επεξεργασίας.

Για την διεκπεραίωση της λειτουργία του λόγου απαιτούνται νευρικά συστήματα που επεξεργάζονται ακουστικές ή οπτικές αισθητηριακές πληροφορίες, κρατούν αυτές τις πληροφορίες σε μία βραχυπρόθεσμη μνήμη, κατευθύνουν την προσοχή σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ή πτυχές των πληροφοριών, εκτελούν συγκρίσεις και άλλες γενικές λειτουργίες στις πληροφορίες, επιλέγουν μία απόκριση με βάση αυτές τις πληροφορίες και εκτελούν την απόκριση. Ο βαθμός στον οποίο οποιοδήποτε από αυτά τα συστήματα είναι εξιδεικευμένο για χρήση στην λειτουργία του λόγου είναι υπό συζήτηση. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή αυτών των συστημάτων γενικού πεδίου ιδιαίτερος κατά την ερμηνεία και το σχεδιασμό μελετών για την χαρτογράφηση των λειτουργιών του λόγου, οι οποίες συνήθως χρησιμοποιούν σχετικά πολύπλοκες διεργασίες που εμπλέκουν λειτουργίες κινητικές, αισθητηριακές, προσοχής, μνήμης αλλά και κεντρικές εκτελεστικές εκτός των γλωσσικών λειτουργιών. Το αν αυτά τα συστήματα και αυτές οι λειτουργίες θα πρέπει να είναι μέρος του

συστήματος του λόγου ή θα πρέπει να διαχωρίζονται από τις γλωσσικές λειτουργίες είναι ερώτημα του εκάστοτε ερευνητή. Στην διατριβή αυτή, έχουμε θεωρήσει σαν γλωσσικές λειτουργίες ή λειτουργίες του λόγου μόνο αυτές που είναι εξειδικευμένες για το λόγο, ξεχωρίζοντας τα υπόλοιπα δίκτυα του εγκεφάλου για τα πρώιμα αισθητηριακά, κινητικά και γενικά εκτελεστικά συστήματα .

Για την υποστήριξη των λειτουργιών αυτών επιστρατεύεται ένα δίκτυο φλοιϊκών απομακρυσμένων ανατομικά περιοχών του εγκεφάλου, το δίκτυο του λόγου (Εικόνα 3.1). Στην πλειοψηφία του υγιούς πληθυσμού, το δίκτυο αυτό πλαγιώνει σε ένα από τα δύο ημισφαίρια, με το 90% του πληθυσμού να έχει δίκτυο του λόγου με πλαγίωση στο αριστερό ημισφαίριο [115]. Αυτό το ανατομικά κατανομημένο δίκτυο βασίζεται σε δομική συνδεσιμότητα σε μεγάλες αποστάσεις, που εξυπηρετείται από τα δεμάτια της λευκής ουσίας. Βλάβη σε αυτά τα δεμάτια ή στις εν λόγω συνδέσεις που εξυπηρετούν το λόγο, μπορεί να μεταφραστούν σε μόνιμα ελλείματα καθώς η πλαστικότητα των μεγάλου μήκους νευραξόνων είναι περιορισμένη [116], [117].

Υπάρχουν διαφορετικές τεχνικές για την διερεύνηση της πλαγίωσης και της ανατομικής εντόπισης των περιοχών του λόγου. Η χρυσή σταθερά για την προ-εγχειρητική εκτίμηση της πλαγίωσης του λόγου θεωρείται το WADA τεστ. Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου μπορεί να παρέχει μη-επεμβατικά την απεικόνιση και εξεύρεση της πλαγίωσης του λόγου με σχετικά μεγάλη ακρίβεια. Προσφέρει, επιπροσθέτως, όμως, και μία σχετική ανατομική εντόπιση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο προ-εγχειρητικά αλλά ακόμα και δι-εγχειρητικά με την χρήση συστήματος νευροπλοήγησης. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού θεωρείται ο χρυσός κανόνας για τον ακριβή εντοπισμό των δομικών βλαβών αλλά και τυχόν δυσπλασιών και άλλων επιληπτικών συνδρόμων [118]. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET) μετρά την πρόσληψη ραδιενεργού στοιχείου εντός του εγκεφάλου, με την πρόσληψη φθοριοδεοξυγλυκόζης (fluorodeoxyglucose – FDG) από τα κύτταρα να μεταφράζεται στη μεταβολική δραστηριότητα των νευρώνων. Με αυτή τη τεχνική, ωστόσο, δεν είναι εφικτή η σημασιολογική σύνδεση συγκεκριμένων περιοχών με συγκεκριμένες λειτουργίες [119].



Εικόνα 3.1: Δίκτυο του λόγου όπως εξάχθηκε από λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου. Φαίνεται ότι στις λειτουργίες του λόγου συμμετέχουν περιοχές του μετωπιαίου λοβού, του κροταφικού λοβού, της μέσης γραμμής, της βασικής μοίρας του κροταφικού λοβού και του βρεγματικού λοβού.

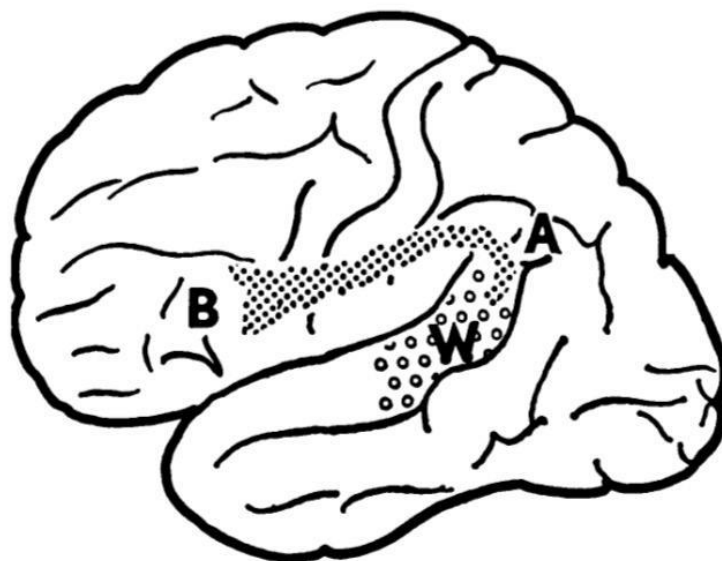
Τεχνικές διέγερσης του φλοιού επιτρέπουν την σύνδεση μιας περιοχής του φλοιού και της νευροψυχολογικής της σημασίας. Η πιο επεμβατική από αυτές, η άμεση ηλεκτρική διέγερση (direct electrical stimulation – DES), περιλαμβάνει την ηλεκτρική διέγερση περιοχών του εγκεφάλου που εκτίθενται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, ενώ ο ασθενής εκτελεί μια εργασία. Η παρατήρηση των σχετικών λειτουργικών ελλειμμάτων κατά τη συστηματική διέγερση του φλοιού επιτρέπει τη χαρτογράφηση της λειτουργίας σε σχέση με τη θέση στο φλοιό. Λόγω της επεμβατικής της φύσης, η άμεση ηλεκτρική διέγερση εκτελείται μόνο κατά τη διάρκεια του κυρίως χειρουργείου εγκεφάλου και, κατά συνέπεια, πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς. Οι μη επεμβατικές τεχνικές διέγερσης του φλοιού, όπως η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (transcranial magnetic stimulation – TMS) και η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (transcranial direct current stimulation – tDCS), χρησιμοποιούνται στην έρευνα ακόμα και σε υγιή πληθυσμό. Η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (repetitive TMS – rTMS) μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να διαταράξει την υγιή λειτουργία του φλοιού ή να προκαλέσει πλαστικότητα του φλοιού [120]. Το μειονέκτημα των μη επεμβατικών τεχνικών διέγερσης είναι ότι η στόχευση της περιοχής του φλοιού προς ενεργοποίηση είναι αρκετά ασαφής επειδή το ρεύμα μπορεί να εξαπλωθεί σε κοντινές περιοχές του φλοιού και άρα περιορισμένη [121].

Η πιο διαδεδομένη τεχνική στον μη-επεμβατικό προ-εγχειρητικό έλεγχο για την απεικόνιση των δικτύων του λόγου όμως είναι η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου. Έχει δειχθεί ότι υπάρχει καλή συμφωνία μεταξύ της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και της άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης, με την fMRI να δείχνει υψηλά ποσοστά ευαισθησίας αλλά σχετικά χαμηλά ποσοστά ειδικότητας [122], [123], [124]. Αυτό μεταφράζεται ως ότι οι περιοχές του λόγου θα εμφανιστούν ενεργοποιημένες στην fMRI (χαμηλό ποσοστό λανθασμένων αρνητικών), αλλά οι ενεργοποιήσεις στην fMRI δεν είναι υποχρεωτικό ότι είναι ενεργοποιήσεις μόνο σε περιοχές του λόγου (υψηλά ποσοστά λανθασμένων θετικών). Αυτό καταδεικνύεται επίσης από τις περιοχές που φαίνονται ενεργοποιημένες στην fMRI αλλά δεν χαρτογραφούνται σαν περιοχές του λόγου στην άμεση ηλεκτρική διέγερση. Στο χειρουργικό πλαίσιο, τα ψευδώς αρνητικά ευρήματα είναι κρισιμότερα από τα ψευδώς θετικά για τις πιθανότητες σημαντικών γλωσσικών ελλειμμάτων. Αυτό που προτείνεται στη σύγχρονη νευρο-χειρουργική πράξη είναι η διενέργεια και των δύο τεχνικών απεικόνισης, και της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου και της άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης, καθώς μαζί μπορούν να προβλέψουν καλύτερα τυχών ελλείματα συγκριτικά με την κάθε μία τεχνική από μόνη της [123].

### 3.2 Κλασικό μοντέλο λόγου και σύγχρονες προσεγγίσεις

Το ενδιαφέρον για τη νευροβιολογία της λειτουργίας του λόγου ξεκίνησε νωρίς στον τομέα των νευροεπιστημών, με το πρωτοποριακό έργο των Broca και Wernicke. Ο Broca παρατήρησε ότι οι ασθενείς με βλάβες κοντά στην κάτω μετωπιαία έλικα του αριστερού ημισφαιρίου παρουσίαζαν συμπτώματα δυσκολίας παραγωγής λόγου, βγάζοντας το συμπέρασμα ότι η κατώτερη καλυπτρική μοίρα του αριστερού μετωπιαίου λοβού σχετίζεται με την παραγωγή ομιλίας [125]. Αργότερα, ο Wernicke εντόπισε μια άλλη μορφή δυσλειτουργίας του λόγου, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς δεν μπορούσαν να κατανοήσουν την ομιλία ως αποτέλεσμα βλαβών γύρω από την ανώτερη κροταφική έλικα (STG), η οποία αργότερα περιορίστηκε από τους σύγχρονους νευρολόγους σε μια πιο συγκεκριμένη περιοχή της υπερχειλίου έλικας του αριστερού ημισφαιρίου κοντά στην σχισμή του Sylvian [125]. Αυτή η μικρή περιοχή θεωρήθηκε η περιοχή της κατανόησης του λόγου. Το κλασικό μοντέλο ανακεφαλαιώθηκε και επεκτάθηκε από τον Geschwind, ο οποίος έδειξε ότι η τοξοειδής δεσμίδα, ένα σύνολο ινών που συνδέουν κροταφικές και κατώτερες μετωπιαίες περιοχές, συνδέει τις περιοχές του λόγου των Broca και Wernicke, προτείνοντας ένα μοντέλο του λόγου που περιλαμβάνει εκτός από φλοιϊκές περιοχές και δεμάτια της λευκής ουσίας του εγκεφάλου [126] (Εικόνα 3.2, [126]).

Ωστόσο, από τη σύλληψή του, το κλασικό μοντέλο έχει δεχθεί κριτική από διάφορες πηγές. Για παράδειγμα, διαπιστώθηκε ότι οι βλάβες στην περιοχή του Broca, ή μάλλον στην υποτιθέμενη θέση της στον εγκέφαλο κοντά στην κάτω μετωπιαία έλικα, δεν προκαλούσαν απλώς ελλείμματα στην παραγωγή λόγου αλλά και στη κατανόηση του λόγου επίσης. Παρομοίως, οι βλάβες στην περιοχή του Wernicke (κοντά στην οπίσθια άνω κροταφική έλικα) συνδέονταν με συμπτώματα παραφασίας, έλλειμμα στην παραγωγή λόγου, εκτός από ελλείμματα στην αντίληψη, υποδεικνύοντας



Εικόνα 3.2: Αναπαράσταση του κλασικού μοντέλου του Geshwind, 1970. B: περιοχή του Broca, W: περιοχή του Wernicke, A: τοξοειδής δεσμίδα (arcuate fasciculus). Η περιοχή του Broca θεωρούνταν υπεύθυνη για την παραγωγή του λόγου, ενώ η περιοχή του Wernicke θεωρούνταν υπεύθυνη για την κατανόηση του λόγου, και η τοξοειδή δεσμίδα ενώνει αυτές τις δύο περιοχές στο κλασικό μοντέλο.



ότι οι συμπεριφορές που αποδίδονταν σε κάθε θέση στο κλασικό μοντέλο ήταν ανακριβείς [127], [128], [129], [130]. Επιπρόσθετα, συμπτώματα αφασίας που παραδοσιακά συνδέονται με βλάβες στις περιοχές Broca και Wernicke βρέθηκε ότι μπορούν να προκύψουν από βλάβες σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου εκτός αυτών των δύο κλασικών περιοχών, γεγονός που υποδεικνύει ότι και άλλες περιοχές είναι επίσης σημαντικές για τις διαδικασίες του λόγου [131], [132].

Οι ανατομικές περιοχές του κλασικού μοντέλου δεν μπορούν να εντοπιστούν με ακρίβεια σε όλους τους ανθρώπινους εγκεφάλους, λόγω της μεγάλης διαφοροποίησης μεταξύ των υγιών εγκεφάλων και της σημαντικής μεταβλητότητας της κυτταροαρχιτεκτονικής πολυπλοκότητας των περιοχών αυτών (ιδίως της τριγωνικής μοίρας του μετωπιαίου λοβού), εγείροντας ερωτήματα σχετικά με τη ανατομοαρχιτεκτονική βάση του μοντέλου που προτείνει μία περιοχή για κάθε μία από τις λειτουργίες αντίληψης και παραγωγής λόγου σε όλους τους ανθρώπους [133].

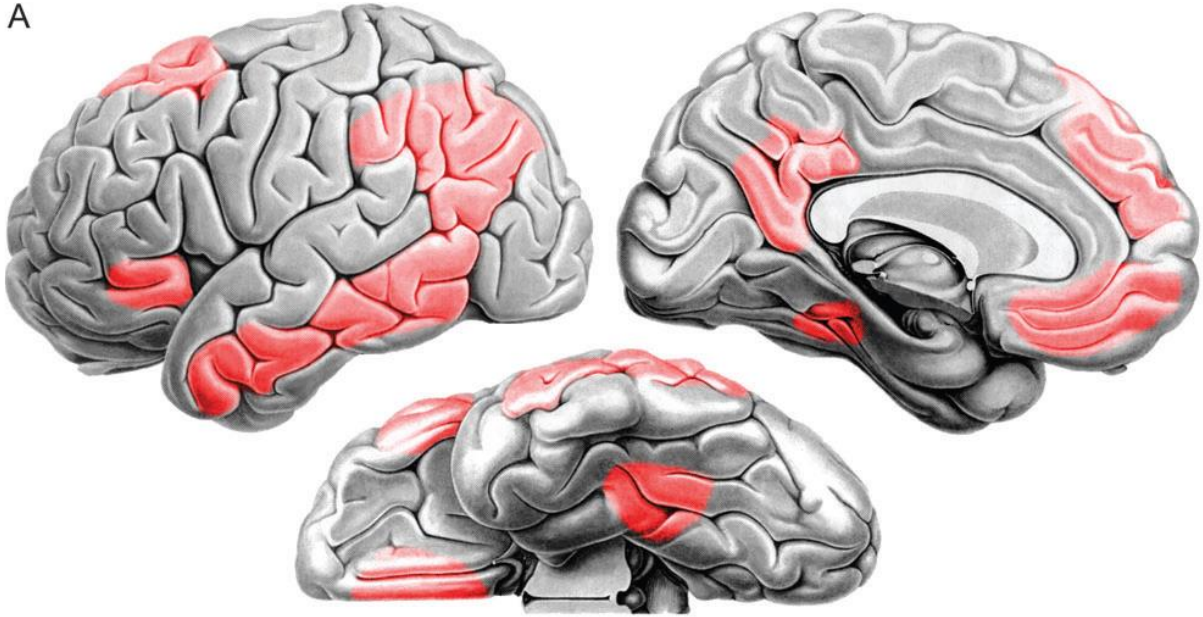
Τέλος, το κλασικό μοντέλο του λόγου περιόρισε τις λειτουργίες του λόγου σε υπερβολικά απλουστευμένες συμπεριφορές "παραγωγής" και "αντίληψης", και απέτυχε να αξιολογήσει οποιοδήποτε μεμονωμένο γλωσσικό χαρακτηριστικό, όπως τα φωνήματα, καθώς και διαφοροποιήσεις μεταξύ διαφορετικών γλωσσών και των χαρακτηριστικών του καθενός [125], [134]. Ως εκ τούτου, αν και εξακολουθεί να συζητείται και διδάσκεται ευρέως, το κλασικό μοντέλο έχει ξεπεραστεί σε μεγάλο βαθμό.

Καθώς οι τεχνολογίες νευροαπεικόνισης, όπως η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG), έχουν γνωρίσει άνθιση, οι νευροεπιστήμονες μπόρεσαν να συλλέξουν περισσότερα στοιχεία για την εγκεφαλική δραστηριότητα ως απόκριση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα που μπορούσαν να ορίσουν οι ίδιοι. Αυτό επέτρεψε να μελετηθούν με μεγαλύτερη προσοχή οι διαδικασίες που διέπουν τη νευροβιολογία του λόγου στον εγκέφαλο.

Σε μία σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι Binder et al [135] εισήγαγαν σε ένα ολοκληρωμένο μοντέλο σημασιολογικής επεξεργασίας του λόγου πολλαπλές και απομακρυσμένες ανατομικά περιοχές για πρώτη φορά (Εικόνα 3.3, [135]). Η μετα-ανάλυση αυτή συνδέει 7 περιοχές του εγκεφάλου με διάφορες πτυχές σημασιολογικών διεργασιών:

- i. ο οπίσθιος κατώτερος βρεγματικός λοβός, στην γωνιώδη έλικα και τμήματα της υπερχειλίου έλικας
- ii. ο πλευρικός κροταφικός φλοιός, στη μέση κροταφική έλικα και τμήματα της κάτω κροταφικής έλικας
- iii. ο κροταφικός φλοιός στην κοιλιακή μοίρα, η ατρακτοειδής έλικα και η παρακείμενη παρα-ιπποκάμπια έλικα
- iv. ο ραχιαίος μέσος μετωπιαίος φλοιός, στη μέση γραμμή άνωθεν της έλικας του προσαγωγίου
- v. ο ραχιαίος κοιλιακός μετωπιαίος φλοιός, στη μέση γραμμή στο ύψος του μετωπιαίου πόλου

A



Εικόνα 3. 3: Το μεγάλης κλίμακας σημασιολογικό δίκτυο του ανθρώπινου εγκεφάλου που αποτελείται από (α) το οπίσθιο μέρος του κατώτερου βρεγματικού φλοιού, (β) την άνω κροταφική αύλακα, (γ) την παραίπποκάμπια/ατρακτοειδή έλικα, (δ) την πλευρική ραχιαία μετωπιαία έλικα, (ε) την οπίσθια μοίρα της έλικας του προσαγωγίου (στ) την κογχική μοίρα του μετωπιαίου λοβού, (ζ) τον ραχιαίο μέσο μετωπιαίο φλοιό.

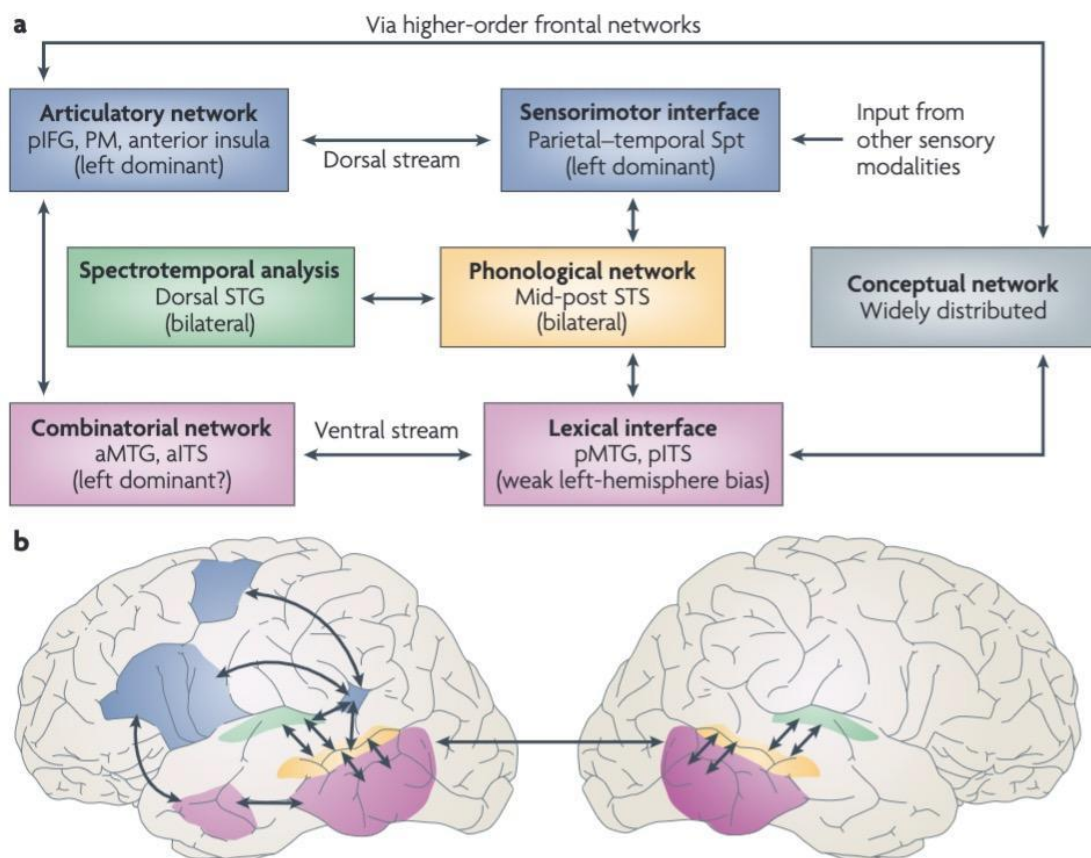
- vi. η κάτω μετωπιαία έλικα, στο ύψος της τριγωνικής μοίρας
- vii. η οπίσθια μοίρα της έλικας του προσαγωγίου, στην προσφηνοειδή έλικα

Ένα κοινό χαρακτηριστικό αυτών των περιοχών είναι ο πιθανός ρόλος τους σε υψηλού επιπέδου συνοδευτικές λειτουργίες. Είναι γνωστό ότι δέχονται εκτεταμένα επεξεργασμένες, πολυμορφικές και υπερμορφικές πληροφορίες [136], [137].

Το πιο βιβλιογραφικά αναφερόμενο μοντέλο μέχρι σήμερα είναι το μοντέλο της διπλής ροής (dual-stream) όπως προτάθηκε από τους Hickok και Poeppel [130], [134]. Η προέλευση του μοντέλου προήλθε από μια αναντιστοιχία στην κλινική βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία διαπιστώθηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που παρουσίαζαν βλάβη στις μετωπιαίες και κατώτερες βρεγματικές περιοχές αδυνατούσαν να διακρίνουν συλλαβές αλλά μπορούσαν να κατανοήσουν λέξεις και έννοιες, και αντίστροφα [130]. Μεταγενέστερες μελέτες νευροαπεικόνισης εντόπισαν ένα άλλο παράδοξο: κατά τη διάρκεια διαφόρων διεργασιών αντίληψης της ομιλίας, περιοχές γύρω από τις περιοχές τόσο του Broca όσο και του Wernicke βρέθηκαν ενεργοποιημένες, ενώ σε περίπτωση βλάβης σε κάποια από αυτές τις περιοχές είχε ως αποτέλεσμα ελλείμματα συχνότερα στην παραγωγή του λόγου παρά της αντίληψης [130]. Το μοντέλο της διπλής ροής είχε ως στόχο να επιλύσει αυτά τα παράδοξα και να προσφέρει ένα ενοποιημένο, μηχανιστικό μοντέλο της κατανόησης και παραγωγής του λόγου.

Το μοντέλο της διπλής ροής προτείνει ότι η νευροβιολογία του λόγου βασίζεται σε δύο ροές, μία πρόσθια και μία οπίσθια, που εμπλέκονται στην αντίληψη και την παραγωγή της ομιλίας αντίστοιχα [134]. Η πρόσθια ροή σχετίζεται με την άρθρωση με τα ακουστικά σήματα και εντοπίζεται στον προκινητικό φλοιό, την οπίσθια κάτω μετωπιαία έλικα, την πρόσθια περιοχή της νήσου και την περιοχή της μέσης μετωπιαίας έλικας. Η οπίσθια ροή ενώνει τον ήχο με το νόημα των λέξεων και εντοπίζεται στην ανώ και μέση κροταφική έλικα καθώς και στην υπερχειλίο έλικα και στην οπίσθια κάτω κροταφική έλικα στη συμβολή με τον ινιακό λοβό [130]. Το μοντέλο απεικονίζει κάποια επικοινωνία μεταξύ της παραγωγής ομιλίας και των κυκλωμάτων αντίληψης στην ανώτερη κροταφική αύλακα όπου πραγματοποιείται η φωνολογική επεξεργασία. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.4, το μοντέλο διπλής ροής περιλαμβάνει κάποιες περισσότερες περιοχές συγκριτικά με το κλασικό μοντέλο, αν και εξακολουθούν να εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στον αριστερό κροταφικό λοβό και στον αριστερό μετωπιαίο λοβό σε περιοχές που θα μπορούσαν να οριστούν ως περιοχή του Broca ή περιοχή του Wernicke από το κλασικό μοντέλο.

Παρά το ότι το μοντέλο διπλής ροής έχει καταφέρει να εξηγήσει την εμφάνιση πολλαπλών περιοχών στο δίκτυο του λόγου και κατάφερε να εξηγήσει πολλές νευροεπιστημονικές θεωρίες, συνεχίζει να υποφέρει από αδυναμίες. Κυρίως όσον αφορά την απλούστευση των νευροβιολογικών περίπλοκων διαδικασιών του λόγου, αυτές έχουν κατηγοριοποιηθεί σε δύο ομάδες, παραγωγή λόγου



Εικόνα 3.4: Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου διπλής ροής. Με ροζ χρώμα φαίνεται η οπίσθια ροή και με μπλε η πρόσθια ροή. Η οπίσθια ροή χαρτογραφεί ήχους με το νόημα του (κατανόηση λόγου), ενώ η πρόσθια ροή χαρτογραφεί ήχους σε άρθρωση (παραγωγή λόγου).

και κατανόηση λόγου, αφήνοντας ασχολίαστες τις λεπτομέρειες των χαρακτηριστικών της κάθε ομάδας. Επιπλέον, παρατηρείται ότι το μοντέλο δείχνει μία αμφοτερόπλευρη εκπροσώπηση της οπίσθιας ροής. Αυτό όμως αμφισβητείται καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η πρόσθια ροή μπορεί να αναδιοργανωθεί στο δεξί ημισφαίριο πιο εύκολα και γρήγορα σε σχέση με την οπίσθια ροή [138]. Ακόμα, υπάρχουν και άλλες περιοχές που δεν εμφανίζονται στο μοντέλο διπλής ροής και έχουν φανεί τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο ότι παίζουν κάποιο ρόλο στις λειτουργίες του λόγου, όπως είναι η συμπληρωματική κινητική περιοχή και η βασική μοίρα του κροταφικού λοβού [139].

Ένα επιπλέον μοντέλο στο οποίο έχουν βασιστεί αρκετές έρευνες και κλινικές μελέτες είναι αυτό που προτάθηκε από τον Jeffrey R. Binder [140]. Το μοντέλο αυτό χωρίζει τις λειτουργίες του λόγου σε έξι κατηγορίες, (1) αντίληψη φωνημάτων, (2) αντίληψη γραφημάτων και επεξεργασία ορθογραφίας, (3) φωνολογική πρόσβαση και φωνολογική μνήμη εργασίας, (4) σημασιολογική μνήμη και σημασιολογική επεξεργασία, (5) κατανόηση προτάσεων και συντακτική επεξεργασία και (6) ανάκτηση, επιλογή και διατήρηση.

Η αντίληψη φωνημάτων αναφέρεται στην αναγνώριση των ακουστικών ήχων και τη μετάφραση τους στις αντίστοιχες συλλαβές/γράμματα. Απλοί τόνοι δεν περιέχουν κανέναν φώνημα, αντίθετα ψευδολέξεις, όπως «απή», περιέχουν τρία φωνήματα, το α, το π και το ι, αλλά δεν έχει κάποιο νόημα, καθώς η λέξη «απή» δεν είναι πραγματική λέξη. Η λέξη «από» όμως περιέχει και φωνήματα και σημασιολογική πληροφορία. Η σημασία της φωνημικής αντίληψης φαίνεται στο ότι οι λέξεις «απή» και «από» διαφέρουν σε φυσικό επίπεδο μόνο από ένα σύντομο ήχο 20-30ms. Η περιοχή της άνω κροταφικής αύλακας αμφοτερόπλευρα αλλά με μεγαλύτερης έκτασης ενεργοποιήσεις στο αριστερό ημισφαίριο (Εικόνα 3.5, κίτρινο), έχει συνδεθεί με ενεργοποιήσεις κατά το στάδιο φωνημικής κωδικοποίησης [141], [142].

Η αντίληψη γραφημάτων και η ορθογραφική επεξεργασία αναφέρεται στην αναγνώριση της μορφής των γραμμμάτων και της ορθογραφίας για την αναγνώριση των γραπτών λέξεων. Βλάβες στη γωνιώδη έλικα (Angular Gyrus – AG) που καταστρέφουν την διαδρομή από τον πρωτεύον οπτικό φλοιό προς την περιοχή αυτή, έχει φανεί ότι οδηγούν στην ανικανότητα να διαβάσεις (αλεξία) και να γράψεις (αγραφία) [143]. Καθαρή αλεξία χωρίς το σύμπτωμα της αγραφίας μπορεί να προκληθεί από βλάβες στην βασική μοίρα του κροταφικού λοβού ανάμεσα στον κροταφό-ινιακή σχισμή, και πιο συγκεκριμένα στο οπίσθιο τμήμα της ατρακτοειδούς έλικας [144], [145].

Η φωνολογική πρόσβαση και φωνολογική μνήμη εργασίας αναφέρεται στην διαδικασία ανάκτησης και ορθής νοητικής αναπαράστασης των ήχων των λέξεων. Βλάβες στο σύστημα αυτό μπορεί να προκαλέσουν παραφασία, δηλαδή την παραγωγή λόγου με ευχέρεια αλλά με λάθη, όπως αντικατάσταση φωνημάτων ή ακόμα και ολόκληρων λέξεων με άλλες από αυτές που θα ήθελε ο ασθενής. Οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συνδεθεί με την φωνολογική πρόσβαση είναι στην αριστερή οπίσθια μοίρα της σχισμής του Sylvius (οπίσθια άνω κροταφική έλικα, οπίσθια άνω κροταφική αύλακα και υπερχειλίου έλικα) [42], [146] και φαίνονται με μπλε χρώμα στην Εικόνα 3.5.

Η σημασιολογική μνήμη και σημασιολογική επεξεργασία αναφέρεται στην πληροφορία που συγκρατείται στον εγκέφαλο για τα χαρακτηριστικά της κάθε λέξης, όπως, για παράδειγμα, το σχήμα, το χρώμα, η υφή, οι κινήσεις, οι ήχοι, οι μυρωδιές, οι κινήσεις κ.α. ενός αντικειμένου. Η σχέση αυτή μεταξύ των λέξεων και την αποθηκευμένης πληροφορίας είναι γνωστά στο σύνολο τους ως σημασιολογία του λόγου. Το δίκτυο που εμπλέκεται στην σημασιολογική μνήμη και επεξεργασία πρόκειται για ένα ευρέως κατανομημένο δίκτυο με πλαγίωση στο αριστερό ημισφαίριο και περιλαμβάνει περιοχές όπως η γωνιώδη έλικα, η μέση και κάτω κροταφική έλικα, η πρόσθια ατρακτοειδή έλικα με την παρακείμενη παρα-ιπποκάμπια έλικα, η άνω μετωπιαία έλικα με επέκταση στην μέση μετωπιαία έλικα, η μέση γραμμή της άνω μετωπιαίας έλικας και η οπίσθια έλικα του προσαγωγίου [135].

Η κατανόηση προτάσεων και η συντακτική επεξεργασία αναφέρεται στην επεξεργασία των λέξεων στο σύνολο τους ώστε να αποκρυπτογραφηθεί το νόημα που περιέχεται στην ανάλογα με το εννοιολογικό περιεχόμενο της πρότασης. Για παράδειγμα στις προτάσεις:

- Η κίνηση του δεξιού ποδιού είναι δύσκολη.
- Η κίνηση στο δρόμο είναι ανυπόφορη.

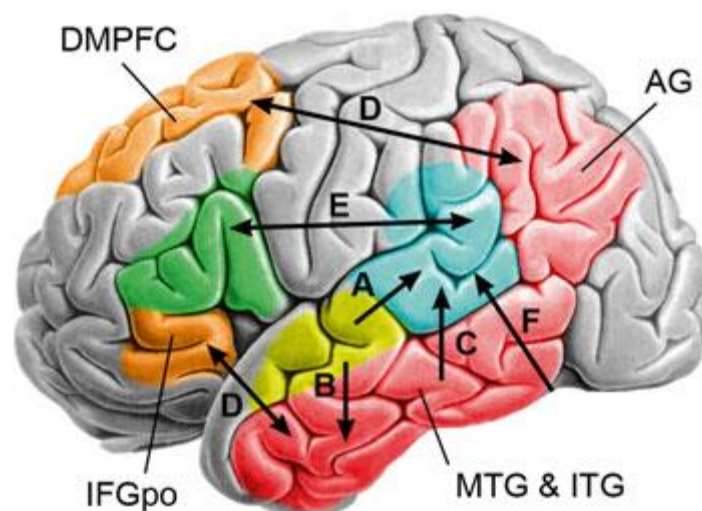
είναι ο συνδυασμός των λέξεων που ακολουθούν που δίνουν την έννοια στη λέξη «κίνηση». Η σειρά των λέξεων, η γραμματική των λέξεων και η σύνταξη τους υποδεικνύουν το θεματικό περιεχόμενο που κατέχουν οι λέξεις. Οι περιοχές που έχουν βρεθεί συσχετισμένες με αυτές τις λειτουργίες του εγκεφάλου περιλαμβάνουν τον πρόσθιο άνω κροταφικό λοβό, την αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα και τη γωνιώδη έλικα [147], [148]. Διαμάχη υπάρχει, όμως, στο αν αυτές οι περιοχές ενεργοποιούνται συγκεκριμένα στις σημασιολογικές διαδικασίες ή ενεργοποιούνται συγκεκριμένα στην συντακτική επεξεργασία ή ακόμα και στην πιο γενικού τομέα μνήμη εργασίας και στις εκτελεστικές διαδικασίες [149], [150].

Η ανάκτηση, επιλογή και διατήρηση αναφέρεται στην ικανότητα του εγκεφάλου να ενεργοποιεί εθελοντικά φωνολογική ή σημασιολογική πληροφορία όπως επιτάσσει η απαιτούμενη διεργασία, στην ικανότητα να επιλέγει το σωστό όνομα ή έννοια όταν ένας αριθμός διαφορετικών εναλλακτικών ενεργοποιούνται επίσης, και την ικανότητα να διατηρήσει την επιλογή αυτή στην βραχυπρόθεσμη μνήμη καθώς η διεργασία ολοκληρώνεται. Αυτές οι διεργασίες ελέγχου εκτελούνται κυρίως στον αριστερό μετωπιαίο λοβό (πράσινο και πορτοκαλί στην Εικόνα 3.5) [151], [152].

Μία αναπαράσταση των περιοχών που συμμετέχουν στο μοντέλο αυτό φαίνεται στην Εικόνα 3.5, [140]. Με κίτρινο χρώμα υποδεικνύεται το αμφοτερόπλευρο σύστημα αντίληψης φωνημάτων (ακουστικός λόγος). Με μπλε φαίνεται η οπίσθια περιοχή γύρω από τη σχισμή του Sylvius (οπίσθια άνω κροταφική και υπερχειίλιος έλικα, περίπου όπως η παραδοσιακή περιοχή του Wernicke), που υποστηρίζει την φωνολογική πρόσβαση κατά την προ-άρθρωση. Με κόκκινο υποδεικνύεται η κροταφική και βρεγματική συνιστώσα του διάχυτου συστήματος που αποθηκεύει και επεξεργάζεται πληροφορίες για την έννοια των λέξεων. Το πορτοκαλί χρώμα υποδεικνύει διάφορες προ-μετωπιαίες

συνιστώσες του δικτύου σημασιολογικής επεξεργασίας, συμπεριλαμβανομένων της κογχικής μοίρας της κάτω μετωπιαίας έλικας (IFGpo – Inferior Frontal Fyrus – posterior) και της άνω -μέσης προμετωπιαίας έλικας (DMPFC – DorsoMedial PreFrontal Cortex), που έχει προταθεί ότι ελέγχουν τις ενεργοποιήσεις και την επιλογή της πληροφορίας στην οπίσθια αποθήκη σημασιολογικής μνήμης. Με πράσινο χρώμα υποδεικνύεται ένα πιο γενικό σύστημα ελέγχου του λόγου, που αποτελείται από την τριγωνική και την καλυπτρική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας (περίπου όπως η παραδοσιακή περιοχή του Broca) και τον παρακείμενο φλοιό της κάτω μετωπιαίας αύλακας, που έχει προταθεί ότι ελέγχει την ανάκτηση και διατήρηση της φωνολογικής πληροφορίας, διαδικασία που είναι καθοριστικής σημασίας για την ανάκτηση λέξεων, την λεκτική μνήμη εργασίας, και την παραγωγή προτάσεων. Η επανάληψη της ομιλίας απαιτεί την διαδρομή που επισημαίνεται ως Α στο σχήμα, συνδέοντας την αντίληψη των φωνημάτων με τα συστήματα φωνολογικής πρόσβασης, καθώς και πιο πρόσθιες αισθητικό-κινητικές περιοχές (δεν εμφανίζονται στο σχήμα) που υποστηρίζου την προετοιμασία και εκτέλεση της άρθρωσης. Η κατανόηση του προφορικού λόγου περιλαμβάνει την οδό Β στο σχήμα, που χαρτογραφεί τις λαμβανόμενες σειρές φωνημάτων στην εννοιολογική σημασία των λέξεων. Η επικοινωνιακή παραγωγή λόγου, στην οποία ο ομιλητής ανακαλεί λέξεις και σχηματίζει προτάσεις για να εκφράσει μία έννοια, απαιτεί τον έλεγχο του σημασιολογικού συστήματος από την διαδρομή με επισήμανση D, καθώς και την διαδρομή C, που χαρτογραφεί αναπαραστάσεις εννοιών σε φωνολογικές αναπαραστάσεις, και την διαδρομή E, που ελέγχει και διατηρεί την ενεργοποίηση του φωνολογικού κώδικα. Η διαδρομή F υποδεικνύει μία άμεση χαρτογράφηση της οπτικής μορφής των λέξεων σε φωνολογικές αναπαραστάσεις, που απαιτούνται για την ανάγνωση φωναχτά.

Στην κλινική νευρολογία και νευροχειρουργική, υπάρχει συναίνεση όσον αφορά την ύπαρξη έξι βασικών για το λόγο περιοχών, που ιδανικό θα ήταν να χαρτογραφούνται προ-εγχειρητικά σε



Εικόνα 3.5: Σχηματική αναπαράσταση μερικών περιοχών και δικτύων του λόγου του μοντέλου του Binder.

περιπτώσεις εκτομών σε κοντινές σε αυτές βλάβες.

### **Περιοχή του Broca**

Η περιοχή του Broca συνήθως αναφέρονται ως οι ανατομικές περιοχές της καλυπτρικής μοίρας, της κογχικής μοίρας και της τριγωνικής μοίρας του μετωπιαίου λοβού. Η κατανόηση του ρόλου της στις λειτουργίες του λόγου εξελίσσεται συνέχεια. Η πρόσθια νήσος φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στον κινητικό προγραμματισμό για την άρθρωση της ομιλίας [125]. Τα σύνδρομα που κατηγοριοποιούνται ως αφασία του Broca, μπορούν να κατανοηθούν από βλάβες στην ευρύτερη ζώνη του φακοειδή πυρήνα (αναρθρία), της νήσου (δυσπραξία) και της κάτω μετωπιαίας έλικας (αγραμματική αφασία τύπου Broca) [153]. Η ειδικευση των υποπεριοχών της περιοχής του Broca συνεχίζεται να επεξεργάζεται. Πιθανόν να εμπλέκονται ξεχωριστές περιοχές στην επεξεργασία της γραμματικής, της σημασιολογίας και της φωνητικής τόσο στην έκφραση όσο και στην σύλληψη του λόγου [154], [155].

### **Περιοχή του Exner**

Η περιοχή του Exner βρίσκεται στην οπίσθια έκταση της μέσης μετωπιαίας έλικας. Η περιοχή αυτή εμπλέκεται καθοριστικά στο μετασχηματισμό της φωνολογικής αναπαράστασης των λέξεων σε κινητικές εντολές για την παραγωγή της γραφόμενης μορφής τους [156]. Έχει βρεθεί ότι διέγερση σε αυτή την περιοχή διαταράσσει επιλεκτικά τη γραφή με το χέρι [157]. Η διέγερση έδειξε επίσης ότι η περιοχή Exner ήταν διαφορετική από την περιοχή του Broca, τον κινητικό φλοιό των χεριών και το μετωπιαίο πεδίο των οφθαλμών. Σε πέντε ακόμη ασθενείς, η διαταραχή της γραφής συνδυάστηκε με ελλείμματα ανάγνωσης ή/και κατονομασίας σε διαδικασίες διέγερσης [139]. Σε επιπλέον δύο ασθενείς με όγκο που έγινε μερική εξαίρεση της περιοχής αυτής, παρουσίασαν μετεγχειρητικά ελλείμματα γραφής. Η περιοχή αυτή συμπίπτει με τη ραχιαία πλευρική μοίρα του μετωπιαίου λοβού, μια περιοχή που έχει καθοριστική σημασία και σε άλλες γνωστικές διεργασίες όπως η μνήμη και η εκτελεστική ικανότητα, οι οποίες επιστρατεύονται και κατά τη χρήση των λειτουργιών του λόγου.

### **Συμπληρωματική κινητική περιοχή**

Η συμπληρωματική κινητική περιοχή για τις λειτουργίες του λόγου βρίσκεται στην οπίσθια περιοχή της άνω μετωπιαίας έλικας στη μέση γραμμή. Η περιοχή αυτή θεωρείται ότι εμπλέκεται καθοριστικά στην έναρξη και την αλληλουχία κινητικών κινήσεων για την ομιλία. Είναι μοναδική μεταξύ των αναφερόμενων γλωσσικών περιοχών, καθώς η μονόπλευρη εκτομή της τυπικά έχει ως αποτέλεσμα μια παροδική (και σε ορισμένες περιπτώσεις σε έντονο βαθμό) αφασία που μετεγχειρητικά αποκαθίσταται σε διάστημα εβδομάδων έως μηνών. Σε έρευνα που έγινε σε δώδεκα ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε εκτομή της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής παρατηρήθηκε ότι έξι ασθενείς υπέστησαν μετεγχειρητικά ελλείμματα λόγου που κυμαίνονταν από αφωνία (3 περιπτώσεις) έως συνολικά μειωμένη παραγωγή λόγου (3 περιπτώσεις), η οποία αποκαταστάθηκαν πλήρως ή σε μεγάλο βαθμό μετά από το πολύ οχτώ μήνες μετεγχειρητικά (εύρος 3-8 μήνες). Ο βαθμός του (παροδικού) ελλείμματος ήταν ανάλογος με την έκταση της ενεργοποίησης

που βρέθηκε στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι "η μονομερής αφαίρεση της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να οδηγήσει σε σημαντικά μόνιμα ελλείμματα" [158], [159]. Η αποκατάσταση φαίνεται να επιτυγχάνεται με την επιστράτευση της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής του αντίθετου ημισφαιρίου. Σε περιστατικά με αμφοτερόπλευρες βλάβες ή βλάβη στο μεσολόβιο, που διατάρασσε την επικοινωνία των περιοχών του λόγου με την συμπληρωματική κινητική περιοχή του αντίθετου ημισφαιρίου, τα ελλείμματα επέμεναν σε μεγαλύτερο βαθμό [160].

### **Γωνιώδης έλικα**

Η γλωσσική περιοχή της γωνιώδους έλικας εντοπίζεται ανώτερα και οπίσθια της υπερχειλίου έλικας κοντά στη συμβολή της βρεγματικής αύλακας. Η περιοχή αυτή εμπλέκεται ιδιαίτερα στην ανάγνωση και τη μετάβαση μεταξύ γραπτού και προφορικού λόγου καθώς και στην αριθμητική. Μια μετα-ανάλυση των Binder et al. έδειξε ότι η αριστερή γωνιακή έλικα εμπλέκεται σταθερά στη σημασιολογική επεξεργασία του λόγου [135]. Η διέγερση της περιοχής αυτής έχει δείξει ότι διακόπτει τη γραφή με το χέρι, προκαλώντας δυσνόητη γραφή ή επανάληψη λέξεων. Το σύνδρομο Gerstmann εμφανίζεται μετά από βλάβη στη γωνιώδη έλικα του λόγου ή σε κοντινές δομές. Το σύνδρομο ονομάστηκε έτσι μετά τον Αυστριακό νευροεπιστήμονα Josef Gerstmann [161] που περιέγραψε ότι ασθενείς με βλάβη σε αυτή την περιοχή του κυρίαρχου ημισφαιρίου παρουσιάζουν ελλείμματα στην αριθμητική, στο να ξεχωρίσουν τα δάχτυλα τους, στη γραφή και στο να ξεχωρίσουν το αριστερά από το δεξιά [162], [163], [164].

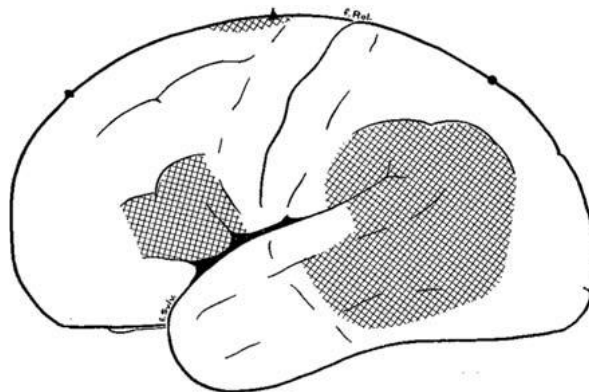
### **Περιοχή του Wernicke**

Σε αντίθεση με την περιοχή του Broca που ορίζεται ανατομικά, η περιοχή του Wernicke ορίστηκε λειτουργικά ως μια περιοχή όπου η βλάβη ή διέγερση προκαλεί ελλείμματα κατανόησης. Πρώιμες εργασίες απέδιδαν στη Wernicke μεγάλες εκτάσεις του οπίσθιου φλοιού [Εικόνα 3.6, [165]] ενώ προσπάθειες για να αποσαφηνιστεί η ακριβής της ανατομική θέση και φύση είναι συνεχείς. Μέχρι σήμερα, πολλαπλοί ορισμοί παραμένουν σε χρήση [125], [127]. Οι Binder et al [127] πρότειναν ένα μοντέλο λειτουργίας της περιοχής του Wernicke με στόχο την επίτευξη της κατανόησης του λόγου (Εικόνα 3.7 [127]). Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει την φωνολογική ανάκληση, την ακουστική φωνολογική αντίληψη, φωνολογική ανάκληση, ανάκληση εννοιών, ανάκληση λέξεων, ανάκτηση εννοιών λέξεων κ.α. Καθαρή διαταραχή της φωνολογικής αντίληψης για να επέλθει απαιτείται συνήθως αμφοτερόπλευρες βλάβες στον πρόσθιο τμήμα της άνω κροταφικής έλικας [127].

### **Βασική μοίρα του κροταφικού λοβού**

Η βασική μοίρα του κροταφικού λοβού για τις λειτουργίες του λόγου εντοπίζεται κυρίως στην ατρακτοειδή έλικα ενώ μπορεί να περιλαμβάνει και μέρος της παραϊπποκάμπιας έλικας ή/και την κάτω κροταφική έλικα [166]. Η ακριβής ανατομική της περιοχή διαφέρει σε μεγάλο βαθμό σε κάθε άνθρωπο και γι' αυτό κρίνεται απαραίτητη η προ-εγχειρητική απεικόνιση της περιοχής αυτής





Εικόνα 3.6: Ιστορικό μοντέλο για τις λειτουργίες του λόγου. Παρατηρείται ότι αποδίδεται μεγάλη έκταση στην περιοχή του Wernicke σε σύγκριση με τα σύγχρονα στοιχεία από έρευνες άμεσης εγκεφαλικής διέγερσης.

[167], [168]. Σε ηλεκτρικό ερεθισμό της βασικής μοίρας του κροταφικού λοβού της λειτουργίας του λόγου έχει φανεί ότι μπορεί να προκαλέσει μέχρι και αφασία. Αυτό αφορά και την αντίληψη και την παραγωγή του λόγου [169], [170]. Επιληπτικές κρίσεις προερχόμενες από αυτή την περιοχή περιλαμβάνουν αναστολή των λειτουργιών του λόγου σε πρώιμο στάδιο τονίζοντας τον ρόλο που παίζει στις λειτουργίες του λόγου [171]. Άλλες διαταραχές στις λειτουργίες του λόγου που έχουν παρατηρηθεί κατά τον ηλεκτρικό ερεθισμό της βασικής μοίρας του κροταφικού λοβού περιλαμβάνουν δυσκολίες στην οπτική και ακουστική κατανόηση, στην ακουστική κατανόηση, ανάγνωση, επανάληψη καθώς και στην αυθόρμητη ομιλία [172], [173], [174]. Η εξαίρεση της μπορεί να προκαλέσει αλεξία ή/και αγραφία. Φαίνεται, όμως, ότι τα ελλείμματα αυτά, συνήθως, είναι προσωρινά καθώς μετεγχειρητικά οι λειτουργίες του λόγου επανέρχονται στην πλειονότητα των ασθενών ένα χρόνο μετεγχειρητικά [175].

### **Παρεγκεφαλίδα**

Στις μελέτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, έχουν παρατηρηθεί ενεργοποιήσεις στην παρεγκεφαλίδα κυρίως στο δεξιό ημισφαίριο για υποκείμενα με πλαγίωση του λόγου στο αριστερό ημισφαίριο [176], [177]. . Αν και ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στην κίνηση είναι γνωστός, ελάχιστες είναι οι μελέτες που να επικεντρώνονται στις ενεργοποιήσεις της παρεγκεφαλίδας κατά την διάρκεια εκτέλεσης διαδικασιών λόγου. Στοιχεία από νευροψυχολογικές μελέτες δείχνουν ότι η δεξιά οπίσθια πλευρική παρεγκεφαλίδα εμπλέκεται στη δημιουργία συσχετίσεων μεταξύ δύο λέξεων, ιδίως για αυτοματοποιημένες συσχετίσεις λέξεων που παράγονται κατά τη διάρκεια της ομιλίας [178]. Συγκλίνουσες ενδείξεις μελετών λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού δείχνουν ότι η ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας αντίθετα προς τις κυρίαρχες φλοιώδεις γλωσσικές περιοχές συμβαίνει επίσης και κατά τη διάρκεια εκτέλεσης λειτουργιών παραγωγής λέξεων [179].

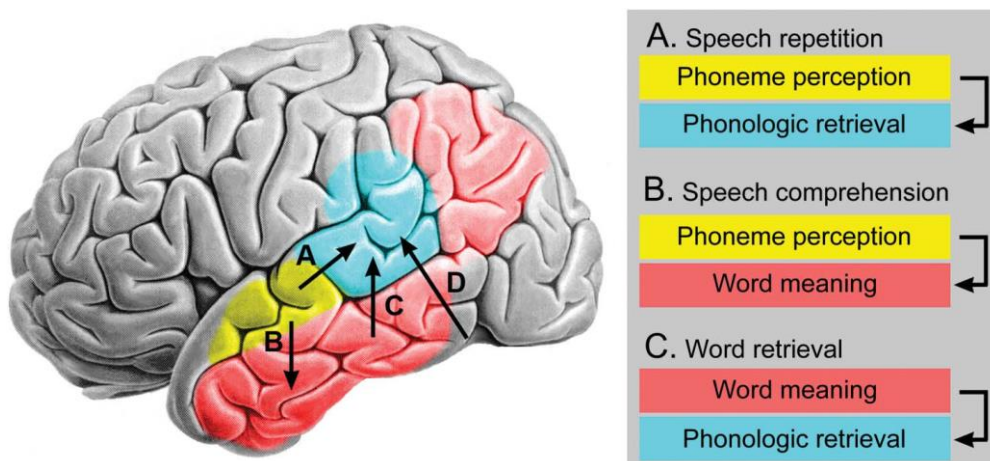
### 3.3 Γνωσιακές λειτουργίες στην επιληψία

Γνωσιακές διαταραχές, δηλαδή σημαντική μείωση ή έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών σε σχέση με το αναμενόμενο, αποτελεί σημαντική συννοσηρότητα της επιληψίας. Οι γνωσιακές επιδόσεις επηρεάζονται από τις εγκεφαλικές βλάβες, την μεσοκριστική επιληπτική δραστηριότητα, τις επιληπτικές κρίσεις και τη φαρμακευτική αγωγή, ενώ η μείωση της γνωσιακής ικανότητας προκύπτει από μια σειρά παραγόντων που περιλαμβάνουν την αιτιολογία της επιληψίας, τη θέση και την έκταση της βλάβης, τη συχνότητα των κρίσεων και την ηλικία έναρξης τους.

Για την ποσοτικοποίηση, την έρευνα και την προ-εγχειρητική εκτίμηση των γνωσιακών λειτουργιών επιληπτικών ασθενών, μια σειρά από γνωσιακά τεστ έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση και την αναφορά πτυχών της νόησης, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής [180], [181], της εργασιακής μνήμης [182], [183], [184], τη μακροπρόθεσμη μνήμη [185], την κωδικοποίηση και την αναγνώριση [186], [187], [188] και τη λειτουργία του λόγου [189], [190], [191], αντανακλώντας τη διάχυτη επίδραση της επιληψίας στις γνωσιακές λειτουργίες. Το φάσμα των επιδράσεων στη γνωσιακή λειτουργία μπορεί να χωριστεί σε μη ελαστικούς παράγοντες (κάποια υποκείμενη παθολογία) και σε πιο ελαστικούς παράγοντες, όπως η διάθεση και οι παρενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων [74]. Η συχνότητα και η βαρύτητα των επιληπτικών κρίσεων έχουν σημαντική επιρροή στο επίπεδο της γνωσιακής κατάπτωσης του ασθενή καθώς και η ύπαρξη κάποιας προοδευτικής βλάβης του εγκεφάλου, όπως είναι το σύνδρομο της εγκεφαλίτιδας του Rasmussen [192] ή, οι περισσότερο συχνές, προοδευτικές ατροφίες του ιπόκαμπου [193], [194], [195]. Τα αναπτυξιακά χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων, ηλικία έναρξης των κρίσεων, η σοβαρότητα και η συχνότητα τους καθώς και άλλα χαρακτηριστικά, επηρεάζουν τη σοβαρότητα των πιθανών νευρογνωσιακών διαταραχών [196].

Οι παρενέργειες των φαρμάκων στις γνωσιακές λειτουργίες είναι συχνές. Η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων στα παιδιά φαίνεται να επηρεάζει τις λειτουργίες του λόγου, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, την λεκτική μάθηση και μνήμη [197]. Διαφορετικές παρενέργειες είναι συνδεδεμένες με επιμέρους αντιεπιληπτικά φάρμακα [198], [199]. Η βιγκαμαπρίνη, η τιαγκαμπίνη και η γκαμπαπεντίνη χαρακτηρίζονται από ενίσχυση της ανασταλτικής νευροδιαβίβασης και, επομένως, έχουν συσχετιστεί με καταστολή και ταυτόχρονη μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας. Αντίθετα, η λαμοτριγίνη και η φελιπαμαβίνη, που επηρεάζουν διεγερτικούς μηχανισμούς του εγκεφάλου, έχουν συνδεθεί με αυξημένο άγχος αλλά ταυτόχρονα και αντικαταθλιπτική δράση [200]. Έχει αποδειχθεί ότι η γκαμπαπεντίνη, η λαμοτριγίνη και η λεβετιρακετάμη προκαλούν λιγότερα ελλείμματα στις επιδόσεις σε νευροψυχολογικές διαδικασίες σε ενήλικες συγκριτικά με το πιο συχνά συνταγογραφούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο, την καρβαμαζεπίνη [201].

Σύγχρονες μορφές απεικόνισης του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, αναδεικνύουν την επιρροή των διαφορετικών αντιεπιληπτικών



Εικόνα 3.7: Λειτουργικό μοντέλο του οπίσθιου συστήματος του λόγου. Με κίτρινο χρώμα φαίνεται το αμφοτερόπλευρο σύστημα φωνολογικής αντίληψης. Με μπλε χρώμα φαίνεται η κλασική ανατομική περιοχή του Wernicke. Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η κροταφικο-βρεγματική συνιστώσα του συστήματος σημασιολογικής αναπαράστασης που περιλαμβάνει την ανάκτηση λέξεων.

φαρμάκων καθώς και την επίδραση υποκείμενης επιληπτικής δραστηριότητας στα δίκτυα του εγκεφάλου, όπως είναι το δίκτυο του λόγου [202]. Ενώ οι επιδράσεις των φαρμάκων στην επιληψία συνδέονται συχνότερα με αρνητικές παρενέργειες, μελέτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού έχουν δείξει επίσης και ομαλοποιητικές στις ενεργοποιήσεις των δικτύων του εγκεφάλου σε γνωσιακές διαδικασίες, επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής. Για παράδειγμα, βελτιωμένες γνωσιακές λειτουργίες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με λεβετιρακετάμη, υποδηλώνοντας την επίδραση είτε της ουσίας είτε της απουσίας επιληπτικών κρίσεων στην αποκατάσταση των προτύπων ενεργοποίησης των γνωσιακών δικτύων [203], [204], [205], [206].

### 3.3.2 Εκπροσώπηση του δικτύου του λόγου στην επιληψία

Ασθενείς με επιληψία, ιδιαίτερα στην εστιακή επιληψία προερχόμενη από το αριστερό ημισφαίριο, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν άτυπη ημισφαιρική πλαγίωση του λόγου [207]. Άτυπη πλαγίωση του λόγου αναφέρεται ως η πλαγίωση του δικτύου του λόγου τόσο στο δεξιό ημισφαίριο όσο και η αμφοτερόπλευρη εκπροσώπηση. Αιτιολογίες, όπως επικρατές χέρι, θέση του επιληπτογόνου ιστού και μεσοκρυσική/κρυσική επιληπτική δραστηριότητα, αλλά και εγκεφαλικές παθολογίες σχετίζονται με αυτή την άτυπη οργάνωση του λόγου [208]. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν και ασθενείς με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού χωρίς ευρήματα που εμφανίζουν άτυπη πλαγίωση [209]. Δεξιά πλαγίωση του λόγου βρέθηκε σε 24% των επιληπτικών ασθενών με σκλήρυνση του αριστερού υπόκαμπου, ενώ όλοι οι ασθενείς με σκλήρυνση στον δεξιό υπόκαμπο είχαν τυπική αριστερή πλαγίωση του λόγου [210]. Ανεξαιρέτως του ημισφαιρίου της ατροφίας του υπόκαμπου, το δίκτυο του λόγου βρίσκεται να είναι αρνητικά επηρεασμένα στις μετρικές της λειτουργικής συνδεσιμότητας [211]. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης της πλαγίωσης του λόγου είναι το αριστερό χέρι ως επικρατές και η αριστερή εστία έναρξης των κρίσεων [212].

Έχει αποδειχτεί ότι η επιληπτική δραστηριότητα μπορεί, με την πάροδο του χρόνου, να προκαλέσει προσαρμογή και αναδιοργάνωση των περιοχών του λόγου μέσα στο ίδιο ημισφαίριο [213], [214], [215], [216], αλλά και στις ομόλογες περιοχές του αντίθετου ημισφαιρίου [208], [213], [217], [218]. Υπάρχουν πολυάριθμες πλέον έρευνες που δείχνουν διαφορετικές δυναμικές μετρικές λειτουργικής συνδεσιμότητας σχετιζόμενα με συγκεκριμένα επιληπτικά σύνδρομα. Οι ενεργοποιήσεις στα δίκτυα του λόγου στις μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές είναι στατιστικά σημαντικά πιο πλαγιωμένες σε υγιή πληθυσμό και ασθενείς με δεξιά κροταφική επιληψία σε σύγκριση με ασθενείς με αριστερή κροταφική επιληψία [219]. Σε πιο στοχευμένες έρευνες, έχει φανεί ότι υπάρχει μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στο αριστερό ημισφαίριο και εν γένει στις περιοχές του δικτύου του λόγου σε ασθενείς με επιληψία του κροταφικού λοβού [220], [221], [222]. Η μείωση αυτή της συνδεσιμότητας, συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τις επιδόσεις σε διαδικασίες λόγου για τους ασθενείς με επιληψία του αριστερού κροταφικού λοβού αλλά όχι για τους ασθενείς με επιληψία του δεξιού κροταφικού λοβού. Σε ασθενείς με επιληψία στη μέση γραμμή του κροταφικού λοβού τόσο του αριστερού όσο και του δεξιού ημισφαιρίου, έχει παρατηρηθεί ότι αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα στις περιοχές των οπίσθιων κροταφικών δομών συσχετίζεται με την επίδοση σε διαδικασίες λειτουργιών του λόγου [223], [224].

Σε ασθενής με επιληψία του μετωπιαίου λοβού φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερη αναδιοργάνωση των πρόσθιων περιοχών του δικτύου του λόγου [225]. Παρ' όλα αυτά, έχει φανεί ότι αν γίνει εξαίρεση ιστού που στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου ήταν ενεργοποιημένος μπορεί να προκαλέσει σοβαρά ελλείμματα στις λειτουργίες του λόγου ακόμα και αν κατά την διάρκεια του άμεσου ηλεκτρικού ερεθισμού δεν εμφανίστηκε ο ιστός αυτός να επηρεάζει τον λόγο [226], [227]. Η επιληψία του μετωπιαίου λοβού δεν έχει συγκεκριμένη γνωσιακή υπογραφή όπως είναι η επιληψία του κροταφικού λοβού, ενώ πολλαπλοί γνωσιακοί τομείς μπορούν να επηρεαστούν, συμπεριλαμβανομένης της επιδεξιότητας, της προσοχής, της εργασιακής μνήμης, της λεκτικής ευχέρειας, των εκτελεστικών λειτουργιών και της επεισοδιακής μνήμης [186], [228], [229], [230], [231]. Πολλές από αυτές τις λειτουργίες δεν αποδίδονται αποκλειστικά σε λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού. Γι' αυτό, το κατά πόσο τα γνωσιακά προφίλ της επιληψίας του κροταφικού λοβού και της επιληψίας του μετωπιαίου λοβού είναι διακριτά ή αλληλεπικαλύπτονται παραμένει θέμα υπό έρευνα [229], [232], [233]. Οι έρευνες σχετικά με τη νευρωνική υπογραφή των γνωσιακών διαταραχών της μετωπιαίας επιληψίας είναι λιγοστές. Ευρήματα υποδεικνύουν διαταραγμένες ενεργοποιήσεις στις μετωπο-κροταφικο-βρεγματικές περιοχές και διαταραχές στο δίκτυο κατάστασης ηρεμίας (DMN) με συνολική αποδιοργάνωση της επιστράτευσης περιοχών της εργασιακής μνήμης σε λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, εμπλέκοντας περιοχές που ανήκουν σε ευρύ φάσμα λειτουργικής εξειδίκευσης [234].

Οι έρευνες αυτές υποδεικνύουν την πολυπλοκότητα της εκπροσώπησης των λειτουργιών του λόγου στον εγκέφαλο καθώς και την πολυπλοκότητα των περιοχών που μπορεί να εμπλέκονται στην πλειοψηφία του υγιούς πληθυσμού, αλλά μπορεί να έχει μετακινηθεί ή να έχει αποδιοργανωθεί σε

ασθενείς με επιληψία. Γι' αυτό, κρίνεται απαραίτητο κατά τον προ-εγχειρητικό έλεγχο των χειρουργείων επιληψίας να πραγματοποιείται κάποιας μορφής απεικόνιση των δικτύων του λόγου ώστε να εντοπιστεί το ημισφαίριο πλαγίωσης του λόγου ή, με την χρήση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, να γίνει ακριβής εντοπισμός των περιοχών του λόγου. Η χρυσή σταθερά επί πολλές δεκαετίες της προ-εγχειρητικής εκτίμησης για την εύρεση του ημισφαιρίου πλαγίωσης του λόγου αποτελεί η δοκιμασία ενδοκαρωτιδικής αμυτάλης (intracarotid amygdal test – IAT – ή πιο γνωστό ως WADA τεστ). Η δοκιμασία ενδοκαρωτιδικής αμυτάλης προσομοιώνει τις επιπτώσεις της χειρουργικής επέμβασης, διαταράσσοντας τη λειτουργική ικανότητα ενός ολόκληρου ημισφαιρίου μέσω αμυταλικού νατρίου το οποίο εγχέεται στην αντίστοιχη καρωτιδική αρτηρία. Μετά την έκχυση του αμυταλικού νατρίου σε μία από τις δύο καρωτίδες, πραγματοποιούνται διαδικασίες ενεργοποίησης των λειτουργιών του λόγου. Αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να πραγματοποιήσει τις διαδικασίες τότε συμπεραίνετε ότι το συγκεκριμένο ημισφαίριο είναι το ημισφαίριο πλαγίωσης του λόγου. Αν πραγματοποιηθεί η διαδικασία επιτυχώς κατά την διάρκεια της διαδικασίας και για τις δύο καρωτίδες (i.e. για τα δύο ημισφαίρια) και οι λειτουργίες του λόγου δεν διαταραχθούν τότε μπορεί να βγει το συμπέρασμα ότι ο λόγος στον συγκεκριμένο ασθενή έχει αμφοτερόπλευρη εκπροσώπηση. Σε μία από τις μεγαλύτερες έρευνες δοκιμασιών ενδοκαρωτιδικής αμυτάλης που πραγματοποιήθηκε σε 47 κέντρα χειρουργικής της επιληψίας, τα αποτελέσματα ήταν μικτά για την αμφοτερόπλευρη εκπροσώπηση του λόγου, με τα μισά κέντρα να αναφέρουν πολύ χαμηλά ποσοστά (0-6%), ενώ τα άλλα μισά να παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά (10-20%). Πλαγίωση των λειτουργιών του λόγου στο αριστερό ημισφαίριο για τους δεξιόχειρες φάνηκε να υπάρχει σε ποσοστό από 63-96% των ασθενών, ενώ για τους αριστερόχειρες φάνηκε να εμφανίζεται πλαγίωση στο αριστερό ημισφαίριο σε ποσοστό 38-70% [235], [236], [237]. Επειδή, η συγκεκριμένη διαδικασία είναι επεμβατική δεν υπάρχουν δεδομένα από υγιή πληθυσμό για να μπορεί να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων.

### **3.4 Απεικόνιση των δικτύων του λόγου με χρήση λειτουργική απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού**

Παρατηρείται υψηλός βαθμός σύγκλισης μεταξύ της διαδικασίας ενδοκαρωτιδικής αμυτάλης και της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου [238], [239]. Και οι δύο μέθοδοι εξηγούν μεγαλύτερη διακύμανση της μετ-εγχειρητικής μείωσης της κατονομασίας από ό,τι η ηλικία έναρξης των κρίσεων ή η προ-εγχειρητική επίδοση στην κατονομασία [240]. Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου και η διαδικασία ενδοκαρωτιδικής αμυτάλης αντλούν τα αποτελέσματα τους εντελώς διαφορετικά, και παρ' όλο που η συμφωνία μεταξύ των δύο διαδικασιών έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ χαμηλότερη σε ασθενείς με

επιληψία του αριστερού κροταφικού λοβού από ό,τι σε ασθενείς με επιληψία του δεξιού κροταφικού λοβού [241], εξαιρετικά διαφορετικά συμπεράσματα είναι σπάνια [242].

Επιπλέον της εύρεσης του ημισφαιρίου πλαγίωσης των λειτουργιών του λόγου, η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου έχει την δυνητική ικανότητα να εντοπίσει την ακριβή θέση των περιοχών του λόγου. Παρ' όλα αυτά, ο ακριβής εντοπισμός των περιοχών των λειτουργιών του λόγου με τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού δεν έχει ακόμη καθιερωθεί. Σειρές επαναληπτικών δοκιμών έδειξαν ότι ο ακριβής εντοπισμός των περιοχών που ενεργοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης διαδικασίας λόγου λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ήταν λιγότερο αξιόπιστος από τον απλό εντοπισμό του ημισφαιρίου πλαγίωσης του λόγου [243].

Επιπλέον, μελέτες άμεσου ηλεκτρικού ερεθισμού έδειξαν μόνο μερική επικάλυψη του δι-εγχειρητικού χάρτη με τον χάρτη που εξήχθη από την λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ηλεκτρική διέγερση των ενεργοποιημένων στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού συστάδων δεν οδήγησε σε διαταραχές στις λειτουργίες του λόγου [244], ενώ σε άλλους ασθενείς, σε κρίσιμες για τον λόγο περιοχές, όπως αναδείχθηκαν από τον άμεσο ηλεκτρικό ερεθισμό, δεν εμφανίζονταν ενεργοποιήσεις στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου [119]. Οι παρατηρούμενες διαφορές μπορεί να οφείλονται είτε στις διαδικασίες λόγου που εφαρμόζονται στην κάθε τεχνική είτε στη στατιστική κατωφλίωση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

Ο Rutten και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα πρωτόκολλο διαδικασιών λόγου για τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού που περιλαμβάνει τέσσερις διαφορετικές διαδικασίες λόγου. Τα αποτελέσματα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού συγκρίθηκαν με τον δι-εγχειρητικό εντοπισμό των περιοχών του λόγου με την άμεση ηλεκτρική διέγερση με μία διαδικασία ονομασίας αντικειμένων που ήταν τα ίδια με αυτά που είχαν κατονομαστεί και κατά την λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι εκ των υστέρων, οι περιοχές στις οποίες δεν υπήρχε ενεργοποίηση στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού κατά τη διάρκεια των τεσσάρων διαφορετικών διαδικασιών του λόγου (λεκτική ευχέρεια, εύρεση λέξεων, κατονομασία, κατανόηση προτάσεων), θα μπορούσαν να αφαιρεθούν με ασφάλεια χωρίς να πραγματοποιηθεί η τεχνική του άμεσου ηλεκτρικού ερεθισμού και χωρίς να εμφανίσουν μετ-εγχειρητικά ελλείμματα οι ασθενείς [245].

Επομένως, το σημαντικό μήνυμα με κλινικές προεκτάσεις για την λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου είναι ότι θα πρέπει να υπάρχουν πολλαπλές διαδικασίες λόγου που να πραγματοποιούνται στους ασθενείς ώστε να υπάρχει ακρίβεια στον εντοπισμό των περιοχών των λειτουργιών του λόγου στον εγκέφαλο [245], [246]. Μέχρι σήμερα, ο ακριβής εντοπισμός των περιοχών του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου δεν είναι κατάλληλος για τη λήψη απόφασης των ορίων εκτομής

[247], αλλά μπορεί να είναι χρήσιμος για τον προγραμματισμό της τοποθέτησης ηλεκτροδίων για την άμεση ηλεκτρική διέγερση για την δι-εγχειρητική χαρτογράφηση των περιοχών του λόγου [248].

### **3.4.1 Διαδικασίες λόγου για τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού**

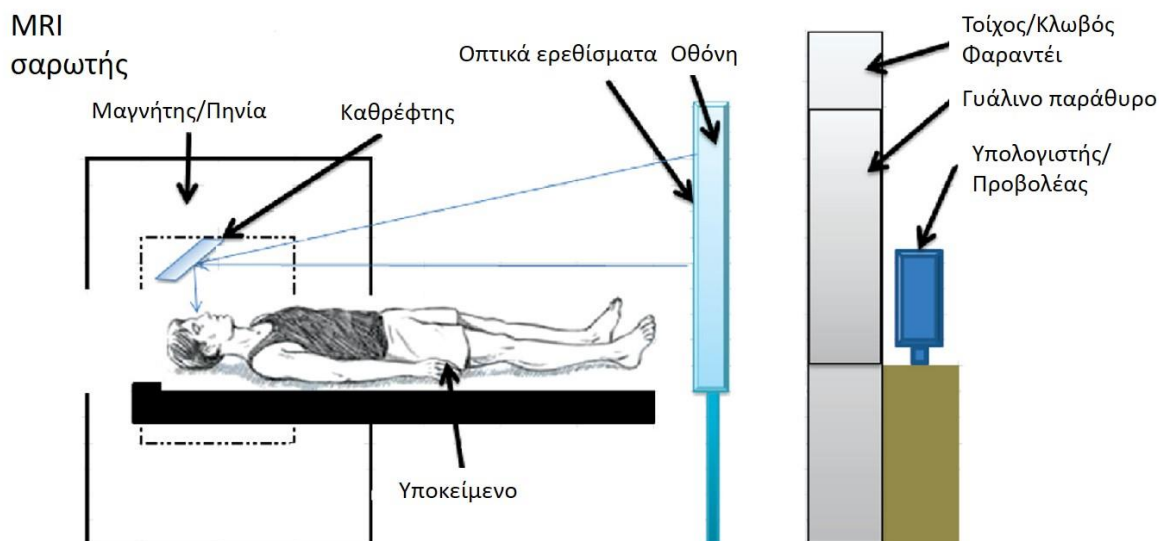
Κατά την διάρκεια μία συνεδρίας σάρωσης λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, ο εγκέφαλος απεικονίζεται επανειλημμένα, κάθε 1 με 2 δευτερόλεπτα, ενώ το υποκείμενο εκτελεί μία νοητική εργασία (Εικόνα 3.8, [249]). Ο χρόνος σάρωσης είναι αποτέλεσμα ενός συμβιβασμού ώστε το υποκείμενο να διατηρήσει την προσοχή του καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας, να παραμείνει όσο το δυνατόν πιο ακίνητος κατά την σάρωση και να γίνει λήψη αρκετών δεδομένων ώστε η στατιστική ανάλυση να είναι έγκυρη και να έχει την απαιτούμενη δύναμη. Κατά τον προ-εγχειρητικό έλεγχο χειρουργείων εγκεφάλου, συνήθως χρησιμοποιείται ο πειραματικός σχεδιασμός σε μπλοκ, με το κάθε μπλοκ να είναι από 20 έως 40 δευτερόλεπτα, ενώ η συνολική διάρκεια ορίζεται περίπου στα 4-5 λεπτά για την κάθε διαδικασία. Κατά τον σχεδιασμό μπλοκ υπάρχουν περίοδοι που εμφανίζονται ερεθίσματα και περίοδοι που εμφανίζεται η περίοδος ελέγχου (Βλέπε υποκεφάλαιο: 2.4.3).

Το αποτέλεσμα του πειράματος λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού μπορεί να οριστεί ως οι περιοχές του εγκεφάλου που ήταν ενεργοποιημένες κατά την εμφάνιση των ερεθισμάτων (κατά την εκτέλεση της διαδικασίας) και δεν ήταν ενεργοποιημένες κατά την εμφάνιση της περιόδου ελέγχου.

Η επιλογή της κατάλληλης διαδικασίας για την ανάδειξη των περιοχών του δικτύου του λόγου που ζητείται προ-εγχειρητικά είναι εξαιρετικής σημασίας. Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί μεγάλη ποικιλία διαδικασιών για την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου [250], [251], [252], [253], [254], [255]. Αυτές οι διαδικασίες μπορούν να χωριστούν σε 3 κύριες κατηγορίες: εκφραστικές διαδικασίες, αντιληπτικές διαδικασίες, και σημασιολογικές διαδικασίες.

Οι εκφραστικές διαδικασίες έχουν στόχο να ενεργοποιήσουν περιοχές που σχετίζονται με την παραγωγή του λόγου, που κυρίως αποδίδεται στην περιοχή Broca του κυρίαρχου για το λόγο ημισφαιρίου. Οι περιοχές του μετωπιαίου λοβού, η κεντρική κινητική έλικα, η άνω μετωπιαία έλικα, η μέση μετωπιαία έλικα, η κάτω μετωπιαία έλικα (συμπεριλαμβανομένων της καλυπτρικής μοίρας, της τριγωνικής μοίρας και της κογχικής μοίρας) και η συμπληρωματική κινητική περιοχή, αναμένεται να παρουσιάσουν ενεργοποίηση κατά τη εκτέλεση εκφραστικών διαδικασιών λόγου. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες εκφραστικές διαδικασίες για την προ-εγχειρητική χαρτογράφηση των περιοχών του εκφραστικού λόγου του εγκεφάλου αποτελούν οι διαδικασίες λεκτικής ευχέρειας (verbal fluency).

Οι αντιληπτικές διαδικασίες έχουν στόχο να ενεργοποιήσουν περιοχές που σχετίζονται με την κατανόηση της γλώσσας, που κυρίως αποδίδεται στην περιοχή του Wernicke στο κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο. Περιοχές του κροταφικού λοβού, η άνω κροταφική έλικα, η μέση κροταφική έλικα,



Εικόνα 3.8: Εγκατάσταση πειράματος λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών. Το υποκείμενο τοποθετείται στον σαρωτή κανονικά, ενώ εφαρμόζεται ένας καθρέφτης στο πηνίο του κεφαλιού με στόχο να βλέπει μία οθόνη στο κάτω μέρος του κρεβατιού. Τα ερεθίσματα εμφανίζονται σε αυτή την οθόνη από κατάλληλα τοποθετημένου προβολέα έξω από το δωμάτιο του σαρωτή ώστε να αποφεύγονται τυχόν παρεμβολές στο σήμα της fMRI ή και στην εικόνα του προβολέα. Επιπλέον, το υποκείμενο δύναται να φοράει ακουστικά ώστε να παρουσιάζονται ακουστικά ερεθίσματα και να απομονώνονται δυνατή ήχοι του σαρωτή, ενώ δύναται να έχει στο χέρι του κουμπί απόκρισης ώστε να δίνει απαντήσεις σε οδηγίες όπως έχει δημιουργηθεί η διαδικασίες που χρησιμοποιείται.

η κάτω κροταφική έλικα, ο κροταφικός πόλος, η ατρακτοειδής έλικα, καθώς και περιοχές του βρεγματικού λοβού, η υπερχειλίου έλικα και η γωνιάδης έλικα, αναμένεται να βρεθούν ενεργοποιημένες κατά τη εκτέλεση αντιληπτικών διαδικασιών λόγου. Διαδικασίες για την ενεργοποίηση των αντιληπτικών λειτουργιών του δικτύου του λόγου αποτελούν οι διαδικασίες οπτικής ή ακουστικής κατανόησης.

Οι σημασιολογικές διαδικασίες είναι πιο γενικού σκοπού για τη χαρτογράφηση του λόγου σε σχέση με τις εκφραστικές και τις αντιληπτικές διαδικασίες. Στόχος των σημασιολογικών διαδικασιών είναι η εύρεση του ημισφαιρίου πλαγίωσης και ο εντοπισμός των περιοχών της κάτω μετωπιαίας έλικας, των οπίσθιων περιοχών του κροταφικού λοβού και οι κατώτερες βρεγματικές περιοχές του λόγου στο κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο.

Ο σωστός και ευαίσθητος σχεδιασμός των διαδικασιών είναι το πιο ουσιαστικό βήμα με στόχο την ενεργοποίηση των περιοχών επιλογής. Οι διαδικασίες μπορούν να παρουσιαστούν στο υποκείμενο σε ακουστική ή οπτική μορφή. Κάθε διαδικασία χωρίζεται σε περίοδο διαδικασίας και περίοδο ελέγχου. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες διαδικασίες στον προ-εγχειρητικό έλεγχο για την χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου με την λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών είναι:



- **Συμπλήρωση προτάσεων**

Περίοδος ενεργοποίησης: Ανάγνωση/Ακρόαση πρότασης που της λείπει η τελευταία λέξη και εύρεση κάποιας λέξης που να ταιριάζει νοηματικά και γραμματικά

Περίοδος ελέγχου: Θέαση γραμμάτων στη σειρά όπως σε πρόταση χωρίς να δημιουργούν λέξεις/Ακρόαση θορύβου

Κατά την διάρκεια της διαδικασίας αυτής, το υποκείμενο καλείται να βρει μία λέξη που να ταιριάζει γραμματικά και εννοιολογικά στη λέξη που λείπει στο τέλος της πρότασης που διαβάσει ή ακούει. Σκοπός της περιόδου ελέγχου είναι να παραμείνουν ενεργοποιημένα συστήματα μη σχετικά για τις λειτουργίες του λόγου, όπως είναι οι αισθητικοκινητικές διεργασίες, εγρήγορση και γενικά μη γλωσσικές γνωσιακές λειτουργίες, ώστε στο τελικό αποτέλεσμα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού να μην εμφανιστούν ενεργοποιημένα σε συνάφεια με την περίοδο ενεργοποίησης. Η διαδικασία αυτή εμπλέκει ένα σύνολο λειτουργιών του λόγου που περιλαμβάνουν και την κατανόηση προτάσεων (ορθογραφικές λειτουργίες, πρόσβαση λέξεων, γραμματική ανάλυση, σημασιολογική ολοκλήρωση) και την παραγωγή λέξεων (λεξική αναζήτηση, γραμματική ορθότητα, φωνολογική κωδικοποίηση και άρθρωση, αν περιλαμβάνει ομιλία η διαδικασία) [256]. Η διαδικασία αυτή έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς και για πλαγίωση και για ακριβή εντοπισμό των περιοχών του λόγου του εγκεφάλου [252], [257], [258], [259], [260], [261]. Οι περιοχές που αναμένονται ενεργοποιημένες είναι η κάτω μετωπιαία έλικα (τριγωνική μοίρα, κογχική μοίρα), οπίσθιες περιοχές της μέσης μετωπιαίας έλικας, οπίσθιες περιοχές της μέσης κροταφικής έλικας και της άνω κροταφικής έλικας, και σε μικρότερο βαθμό περιοχές της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής, της γωνιώδης έλικας και της υπερχειλίου έλικας στο κυρίαρχο ημισφαίριο [256], [260], [261], [262].

- **Παραγωγή λέξεων/ρημάτων/ουσιαστικών**

Περίοδος ενεργοποίησης: Παραγωγή λέξεων

Περίοδος ελέγχου: Ανάπαυση/Διάβασμα ή επανάληψη

Η διαδικασία αυτή απαιτεί από το υποκείμενο να σκεφτεί λέξεις σε απάντηση κάποιου ερεθίσματος. Η παραγωγή λέξεων (ανεξάρτητα αν είναι ουσιαστικό ή ρήμα) απαιτεί συνεισφορά από το φωνολογικό σύστημα, την μνήμη εργασίας και το σύστημα λεξικής εύρεσης. Αν κατά την διαδικασία το υποκείμενο μιλάει, τότε θα ενεργοποιηθεί και το σύστημα της άρθρωσης [263], [264]. Στην περίπτωση της ανάπαυσης για περίοδο ελέγχου, δεν υπάρχει έλεγχος για τις αισθητηριακές λειτουργίες, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται ενεργοποιημένες περιοχές του ακουστικού ή του οπτικού φλοιού ανάλογα αν πρόκειται για ακουστικό ή οπτικό ερέθισμα, αντίστοιχα. Η ένταση και η έκταση της ενεργοποίησης αυτής εξαρτάται αναλογικά με τον ρυθμό που εμφανίζεται/εναλλάσσεται το ερέθισμα, σε κάποιες διαδικασίες μπορεί να εμφανίζεται ένα ερέθισμα στην αρχή της περιόδου ενεργοποίησης, ενώ σε άλλες διαδικασίες μπορεί να εναλλάσσεται ένα ερέθισμα ανά κάποια λίγα

δευτερόλεπτα μέσα στην περίοδο ενεργοποίησης [265], [266]. Στην περίπτωση της περιόδου ελέγχου με ερέθισμα ακουστικό ή οπτικό, ανάλογα με το ερέθισμα της περιόδου ενεργοποίησης, τότε ενεργοποιούνται αισθητηριακές περιοχές, περιοχές σημασιολογικών λειτουργιών και περιοχές φωνολογικής πρόσβασης και στις δύο περιόδους, ενώ στην περίοδο ενεργοποίησης είναι πιο έντονη η ενεργοποίηση σε λεξική αναζήτηση και εργασιακή μνήμη. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποιήσεις σε πιο μετωπιαίες περιοχές και κυρίως της κάτω μετωπιαίας έλικας του κυρίαρχου ημισφαιρίου [267], [268].

- **Ομοιοκαταληξία**

Περίοδος ενεργοποίησης: Εύρεση φωνητική ομοιοκαταληξίας

Περίοδος ελέγχου: Ακατανόητα σχήματα/γράμματα/ακουστικός θόρυβος

Η διαδικασία της ομοιοκαταληξίας στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, αποτελείται από την περίοδο ενεργοποίησης, στην οποία το υποκείμενο καλείται να αποφασίσει και πιέσει ένα πλήκτρο αντίστοιχα με το αν οι δύο λέξεις που του παρουσιάζονται έχουν ομοιοκαταληξία ή όχι, και από την περίοδο ελέγχου, στην οποία, συνήθως, υπάρχουν ακατανόητα σχήματα και το υποκείμενο πρέπει να αποφασίσει αν υπάρχουν δύο ίδια σύμβολα ή ακούει τόνους και πρέπει να αποφασίσει αν οι τόνοι είναι ίδιοι ή όχι. Η περίοδος ελέγχου αυτή επιτρέπει να γίνεται έλεγχος για την προσοχή και την ενασχόληση με την διαδικασία [262], [269]. Αυτή η διαδικασία θεωρείται ότι ενεργοποιεί κυρίως το φωνολογικό σύστημα, ενώ άλλα συστήματα όπως το σημασιολογικό, ενεργοποιούνται επίσης, αλλά σε μικρότερο βαθμό [257]. Επομένως, οι περιοχές που αναμένεται να βρεθούν ενεργοποιημένες ανήκουν κυρίως στον μετωπιαίο λοβό, στην περιοχή του Broca (τριγωνική μοίρα, καλυπτρική μοίρα και κογχική μοίρα), σε οπίσθιες περιοχές της μέσης μετωπιαίας έλικας, και σε λιγότερο βαθμό περιοχές του κροταφικού λοβού, στην περιοχή του Wernicke, καθώς επίσης και περιοχές της κάτω βρεγματικής έλικας, της γωνιάδους έλικας και της οπίσθιας κροταφο-νιακής συμβολής, αλλά όλες οι ενεργοποιήσεις αφορούν το κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο [270], [271].

- **Κατονομασία αντικειμένων**

Περίοδος ενεργοποίησης: Οπτική ονομασία αντικειμένων

Περίοδος ελέγχου: Ανάπαυση/Οπτικό ερέθισμα

Κατά την εκτέλεση αυτής της διαδικασίας, το υποκείμενο καλείται να κατονομάσει αντικείμενα που του δείχνονται σε κάποια οθόνη. Τα αντικείμενα συνήθως είναι σχεδιαγράμματα και όχι έγχρωμες φωτογραφίες για την αποφυγή εκτεταμένων ενεργοποιήσεων του οπτικού φλοιού. Η περίοδος ενεργοποίησης, που αποτελείται από αντικείμενα που εναλλάσσονται ανά κάποια λίγα δευτερόλεπτα, απαιτεί την εμπλοκή του συστήματος οπτικής αντίληψης αντικειμένων ενεργοποιώντας τον πρώιμο οπτικό αισθητηριακό φλοιό καθώς και τα ανώτερου επιπέδου συστήματα οπτικής αναγνώρισης [272]. Ενεργοποιήσεις μπορεί να βρεθούν και στο σημασιολογικό σύστημα του πρόσθιο-πλάγιου οπίσθιου κροταφικού λοβού [273], [274]. Η κατονομασία ενεργοποιεί την λεξική

εύρεση, την φωνολογική πρόσβαση και, αν η διαδικασία αποτελείται από ομιλία, την άρθρωση. Σε αυτή τη διαδικασία βρίσκονται ενεργοποιημένες εκτεταμένες περιοχές του οπτικού φλοιού στον ινιακό λοβό με αμφοτερόπλευρη εκπροσώπηση και στην κάτω μετωπιαία έλικα με ελαφρά πλαγίωση στο κυρίαρχο ημισφαίριο [275], [276]. Στην περίπτωση περιόδου ελέγχου που περιλαμβάνει έλεγχο για το οπτικό ερέθισμα, εικόνα με κουκίδες ή γραμμές με τυχαίες κατευθύνσεις ή άλλο, τότε ενεργοποιείται εκτεταμένα ο οπτικός φλοιός και τα ανώτερου επιπέδου συστήματα οπτικής αναγνώρισης και κατά την περίοδο αυτή. Παρ' όλα αυτά, και κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ο οπτικός φλοιός εμφανίζεται ενεργοποιημένος αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό, που αντιστοιχεί στο οπτικό σύστημα αναγνώρισης αντικειμένων και λεξικής εύρεση και, αν η διαδικασία περιλαμβάνει και ομιλία που δεν περιλαμβάνεται στην περίοδο ελέγχου, την άρθρωση [273].

- **Κατονομασία περιγραφών**

Περίοδος ενεργοποίησης: Περιγραφές αντικειμένων

Περίοδος ελέγχου: Οπτικό/Ακουστικό ερέθισμα

Κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ο εξεταζόμενος διαβάζει ή ακούει μία περιγραφή αντικειμένου κάθε κάποια λίγα δευτερόλεπτα μέσα στην περίοδο ενεργοποίησης και καλείται να κατονομάσει το αντικείμενο αυτό είτε από μέσα του είτε με ομιλία. Η περίοδος ελέγχου, συνήθως, αποτελείται από θέαση ακατανόητων εικόνων ή ακρόαση θορύβου, ώστε να γίνει έλεγχος για το σύστημα του πρώιμου οπτικού αισθητηριακού φλοιού καθώς και τα ανώτερου επιπέδου συστήματα οπτικής αναγνώρισης. Στην διαδικασία αυτή εμπλέκονται συστήματα του λόγου για την υποστήριξη τόσο της ανάγνωσης και κατανόησης κειμένου όσο και για την παραγωγή λέξεων και την σημασιολογική σύνδεση τους στο κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο. Στην περίπτωση που η διαδικασία περιλαμβάνει και ομιλία τότε αναμένεται και εμπλοκή του συστήματος για την άρθρωση. Η έκταση των συστημάτων που εμπλέκονται έχει ως αποτέλεσμα εκτεταμένες ενεργοποιήσεις στον ινιακό ή ακουστικό φλοιό αμφοτερόπλευρα (οπτικό/ακουστικό σύστημα), και στην ατρακτοειδή έλικα, στην γλωσσική έλικα, στην μέση κροταφική έλικα, στην μέση μετωπιαία έλικα και σε λιγότερο βαθμό στην κάτω μετωπιαία έλικα του κυρίαρχου για τον λόγο ημισφαιρίου. Στην περίπτωση του ακουστικού ερεθίσματος έχει παρατηρηθεί ότι οι ενεργοποιήσεις από το ακουστικό σύστημα μπορεί να μην ξεχωρίζουν από τις ενεργοποιήσεις της μέσης και άνω κροταφικής αύλακας [139], [246], [277], [278].

- **Παθητική ακρόαση ιστοριών/λέξεων**

Περίοδος ενεργοποίησης: Παθητική ακρόαση λέξεων ή προτάσεων ή ιστοριών

Περίοδος ελέγχου: Ανάπαυση/Ακρόαση λευκού θορύβου

Η ακρόαση λέξεων (ανεξάρτητα από το αν είναι μονήρης λέξη, πρόταση ή ιστορία) ενεργοποιεί τον ακουστικό φλοιό και τον φλοιό σχηματισμού των λέξεων. Στην περίπτωση της

ανάπαυσης ως περίοδο ελέγχου, και δεδομένου ότι και στην περίοδο ενεργοποίησης και στην περίοδο ελέγχου αυτή υπάρχουν αυθόρμητες σημασιολογικές διεργασίες, δεν θα πρέπει να εμφανιστούν άλλες ενεργοποιήσεις σε αυτή τη διαδικασία. Οι ενεργοποιήσεις που εμφανίζονται αφορούν τον ακουστικό φλοιό και περιλαμβάνουν την άνω κροταφική έλικα [251], [279]. Η ένταση και η έκταση των ενεργοποιήσεων είναι ανάλογο των λέξεων που θα εμφανιστούν [280], [281]. Αυτή η ενεργοποίηση στην άνω κροταφική έλικα είναι σχετικά συμμετρική και δεν συσχετίζεται με την πλαγίωση του λόγου στο κυρίαρχο ημισφαίριο [267]. Παρά ότι μερικές φορές αυτή η περιοχή ενεργοποίησης αποδίδεται στην περιοχή του Wernicke για τις αντιληπτικές διαδικασίες του λόγου, το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ενεργοποίησης ανήκει κυρίως στις πρώιμες ακουστικές διαδικασίες ήχων παρά στις συγκεκριμένες διαδικασίες του λόγου [140]. Στην περίπτωση της περιόδου ελέγχου με ακρόαση λευκού θορύβου, και επειδή πάλι συμβαίνουν σημασιολογικές λειτουργίες και στην περίοδο ενεργοποίησης και στην περίοδο ελέγχου, τα μοτίβα ενεργοποίησης που εμφανίζονται οφείλονται κυρίως στις ακουστικές διαφορές μεταξύ ήχου λέξεων και ακατανόητου ήχου [265]. Η διαδικασία αυτή ενεργοποιεί αξιόπιστα την μέση και πρόσθια άνω κροταφική αύλακα, με κάπως αριστερή πλαγίωση ή πλαγίωση στο κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο, και ελάχιστες ή και μηδενικές ενεργοποιήσεις σε άλλες περιοχές [282], [283]. Όταν χρησιμοποιούνται προτάσεις, αυτή η ενεργοποίηση της άνω κροταφικής αύλακας επεκτείνεται περισσότερο προς πρόσθιες και ραχιαίες κροταφικές περιοχές του πόλου, αντανακλώντας ενδεχομένως τις πρώιμες διαδικασίες συντακτικής ανάλυσης [282], [284], [285]. Παρόμοιες ενεργοποιήσεις έχουν παρατηρηθεί και σε διαδικασίες όπου για περίοδο ενεργοποίησης χρησιμοποιήθηκαν ψευδο-λέξεις αντί για λέξεις [279].

- **Κατανόηση λέξεων**

Περίοδος ενεργοποίησης: Κατανόηση λέξεων και απόφαση

Περίοδος ελέγχου: Αισθητηριακή απόφαση/Φωνολογική απόφαση

Κατά την διαδικασία αυτή, το υποκείμενο καλείται να κατανοήσει κάποιο ερέθισμα που του παρουσιάζεται και ανάλογα ακολουθεί η λήψη απόφασης αν ισχύει κάποια συνθήκη ή όχι. Στην περίπτωση της περιόδου ελέγχου που αποτελείται από απόφαση σε αισθητηριακά ερεθίσματα αντίστοιχα της περιόδου ενεργοποίησης (τόνοι ή ακατανόητα σχήματα), τότε στην περίοδο ενεργοποίησης, εκτός από την ενεργοποίηση του μηχανισμού σημασιολογικής μνήμης ή σημασιολογικής αναζήτησης, υπάρχει, επιπλέον, και μεγαλύτερη ζήτηση του ακουστικού ή οπτικού συστήματος σχηματισμού λέξεων, ανάλογα το ερέθισμα, σε σχέση με την περίοδο ελέγχου. Η περίοδος ελέγχου, όμως, διακόπτει τις σημασιολογικές και εννοιολογικές λειτουργίες που συμβαίνουν στην περίοδο ενεργοποίησης [251], [286], [287], [288]. Το σύστημα εργασιακής μνήμης μπορεί να βρεθεί επίσης ενεργοποιημένο ανάλογα πως έχει δομηθεί η διαδικασία [289]. Οι περιοχές που αναμένεται να βρεθούν ενεργοποιημένες κατά την εκτέλεση αυτών των διαδικασιών είναι ο ακουστικός φλοιός (μέση και πρόσθια άνω κροταφική αύλακα) ή περιοχές οπτικής αναγνώρισης λέξεων (ατρακτοειδής έλικα) στο κυρίαρχο ημισφαίριο, και εκτεταμένες περιοχές του μετωπιαίου

λοβού, κυρίως στη μέση μετωπιαία έλικα, πρόσθια και πλευρική μοίρα του κροταφικού λοβού, οπίσθια βρεγματικά συστήματα του λόγου που περιλαμβάνουν σημασιολογική μνήμη και σημασιολογική πρόσβαση στο κυρίαρχο ημισφαίριο [290], [291]. Στην περίπτωση της περιόδου ελέγχου με απόφαση σε φωνολογικό ερέθισμα (λέξεις ή ψευδολέξεις), που μπορεί να ταιριάζει δομικά με την περίοδο ενεργοποίησης (φυσικά, ορθογραφικά, φωνολογικά), δεν αναμένεται ενεργοποίηση αισθητηριακών περιοχών ή συστημάτων σχηματισμού λέξεων [292], [293], [294]. Υπάρχει μεγαλύτερη ζήτηση στα συστήματα σημασιολογικής μνήμης και σημασιολογικής αναζήτησης στην περίοδο ενεργοποίησης σε σύγκριση με την περίοδο ελέγχου αυτή. Επομένως, στην διαδικασία αυτή αναμένονται ενεργοποιήσεις στις ίδιες περιοχές με την προηγούμενη περίοδο ελέγχου, με εξαίρεση ότι δεν αναμένονται ενεργοποιήσεις στον ινιακό λοβό ή στον ακουστικό φλοιό [295], [296].

- **Κατανόηση προτάσεων**

Περίοδος ενεργοποίησης: Κατανόηση προτάσεων και απόφαση

Περίοδος ελέγχου: Θέση γραμμάτων που δεν σχηματίζουν λέξεις/Ακρόαση τόνων

Στην διαδικασία αυτή, κατά την περίοδο ενεργοποίησης, παρουσιάζονται προτάσεις στο υποκείμενο, είτε οπτικά είτε ακουστικά, και το υποκείμενο πρέπει να αποφασίσει και να πιέσει ένα πλήκτρο ανάλογα με το αν βγάζει ή όχι νόημα η φράση. Κατά την διάρκεια της περιόδου ελέγχου, γίνεται έλεγχος είτε για το ερέθισμα ενώ δίνεται στο υποκείμενο να αποφασίσει αν υπάρχουν συγκεκριμένα γράμματα ή συγκεκριμένοι ήχοι στο ερέθισμα με στόχο την αφαίρεση ενεργοποιήσεων του πρώιμου οπτικού ή ακουστικού συστήματος, του συστήματος προσοχής και του συστήματος λήψης απόφασης [297]. Η διαδικασία αυτή εμπλέκει σημασιολογικά συστήματα για την κρίση των αποφάσεων, συντακτικά συστήματα και συστήματα λεξικής αναζήτησης [298]. Επομένως, στην διαδικασία αυτή αναμένονται ενεργοποιήσεις κυρίως στις οπίσθιες περιοχές της άνω και μέσης κροταφικής έλικας, συμπεριλαμβανομένου και της κλασικής περιοχής του Wernicke, στην κάτω κροταφική έλικα στην συμβολή με τον ινιακό λοβό, στην υπερχειλίο έλικα και στη γωνιώδη έλικα με πλαγίωση προς το κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο. Επιπλέον, πιο αδύναμες ενεργοποιήσεις παρατηρούνται και στον μετωπιαίο λοβό, στην μέση μετωπιαία έλικα, στην κάτω μετωπιαία έλικα και στην συμπληρωματική κινητική έλικα με πλαγίωση στο κυρίαρχο ημισφαίριο [298], [299], [300]. Οι ενεργοποιήσεις από την συγκεκριμένη διαδικασία, όμως, μπορούν να μεταβληθούν σε μεγάλο βαθμό από το περιβάλλον του υποκειμένου καθώς πρόκειται για σημασιολογικές λειτουργίες του εγκεφάλου που μπορεί να ενεργοποιήσουν την μνήμη εργασίας του κάθε υποκειμένου απρόβλεπτα [301].

- **Συσχέτιση λέξεων**

Περίοδος ενεργοποίησης: Παρουσίαση δύο λέξεων

Περίοδος ελέγχου: Θέση ουσιαστικών ή ρημάτων

Κατά την περίοδο ενεργοποίησης της διαδικασίας αυτής, το υποκείμενο βλέπει ή ακούει δύο λέξεις στη σειρά και καλείται να αποφασίσει αν οι δύο λέξεις έχουν εννοιολογική συσχέτιση ή όχι. Στην περίοδο ελέγχου, εμφανίζεται λέξεις και το υποκείμενο καλείται να αποφασίσει αν η λέξη είναι ουσιαστικό ή ρήμα. Κατά την εκτέλεση αυτής της διαδικασίας, επιστρατεύονται συστήματα του λόγου που αφορούν την σημασιολογική συσχέτιση εννοιών, εργασιακή μνήμη, φωνολογικά συστήματα, συστήματα λεξικής αναζήτησης και εκτελεστικά συστήματα [5], [302]. Οι περιοχές του εγκεφάλου που αναμένονται να ενεργοποιηθούν περιλαμβάνουν μεγάλη έκταση του μετωπιαίου λοβού, μέση μετωπιαία έλικα, κάτω μετωπιαία έλικα, συμπληρωματική κινητική περιοχή και μερικές φορές και η προ-κεντρική αύλακα [303]. Επιπλέον, ενεργοποιήσεις παρατηρούνται και στον ινιακό λοβό (οπτικό ερέθισμα) ή ακουστικό φλοιό (ακουστικό ερέθισμα), στην ατρακτοειδή έλικα, στην άνω και κάτω βρεγματική έλικα, στο θάλαμο [304]. Μικρότερης έκτασης ενεργοποιήσεις εμφανίζονται και στο κροταφικό λοβό σε μερικά υποκείμενα στις περιοχές [302].

- **Ανάγνωση λέξεων/προτάσεων**

Περίοδος ενεργοποίησης: Ανάγνωση λέξεων ή προτάσεων

Περίοδος ελέγχου: Παθητική θέαση σειρών γραμμάτων

Κατά την εκτέλεση αυτής της διαδικασίας, το υποκείμενο καλείται να πραγματοποιεί απλή ανάγνωση λέξεων ή προτάσεων που του εμφανίζονται. Η περίοδος ελέγχου, συνήθως, αποτελείται από τυχαία γράμματα ή ακατανόητες λέξεις που το υποκείμενο πρέπει απλά να κοιτάει. Σε αντίθεση με τα τυχαία γράμματα, οι προτάσεις εμπλέκουν συστήματα που ελέγχουν την οπτική διαμόρφωση λέξεων, το συντακτικό, την φωνολογική πρόσβαση καθώς και την εργασιακή μνήμη ανάλογα με το ερέθισμα. Και κατά την περίοδο ελέγχου και κατά την περίοδο ενεργοποίησης, πιθανότατα ενεργοποιείται το σημασιολογικό σύστημα. Οι αναμενόμενες ενεργοποιήσεις στον εγκέφαλο περιλαμβάνουν την ατρακτοειδή έλικα, την οπίσθια άνω κροταφική έλικα και αύλακα και την κάτω μετωπιαία έλικα στο κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο [305], [306].

- **Κατονομασία αντικειμένων κατηγορίας**

Περίοδος ενεργοποίησης: Παρουσίαση κατηγορίας

Περίοδος ελέγχου: Έλεγχος για το ερέθισμα

Κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας, το υποκείμενο παρουσιάζεται με μία κατηγορία και καλείται να συνεχίσει να βρίσκει αντικείμενα που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία μέχρι να παρουσιαστεί επόμενη κατηγορία ή μέχρι να ξεκινήσει η περίοδος ελέγχου. Η περίοδος ελέγχου αποτελείται από οπτικό ή ακουστικό ερέθισμα για τον έλεγχο του ερεθίσματος της περιόδου ενεργοποίησης. Σε αντίθεση με την παραγωγή λέξεων από γράμμα που εμπλέκει κυρίως φωνολογικές λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού, η παραγωγή λέξεων από κατηγορία εμπλέκει κυρίως σημασιολογικές λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού που εντοπίζονται σε λίγο πιο οπίσθιες περιοχές

της κάτω μετωπιαίας και της μέσης μετωπιαίας έλικας σε σχέση με την παραγωγή λέξεων από γράμμα [155], [307], [308]. Επιπλέον εμπλέκονται συστήματα για τη λεξική αναζήτηση και ανάκτηση, ελέγχου εκτέλεσης, προσοχής [155], [309]. Οι περιοχές ενεργοποίησης περιλαμβάνουν την άνω και κάτω κροταφική αύλακα, την υπερχειλίο έλικα, την γωνιώδη έλικα, την οπίσθια μοίρα της κάτω κροταφικής έλικας, την ατρακτοειδή έλικα, αλλά και ενεργοποιήσεις στην κάτω μετωπιαία έλικα, την οπίσθια μοίρα της μέσης μετωπιαίας έλικας και περιοχές της προ-κινητικής περιοχής [307].

- **Εύρεση αντίθετων/συνώνυμων**

Περίοδος ενεργοποίησης: Παρουσίαση λέξεων

Περίοδος ελέγχου: Έλεγχος για το ερέθισμα

Σε αυτή τη διαδικασία παραγωγής λέξεων, κατά την περίοδο ενεργοποίησης, το υποκείμενο παρουσιάζεται με μία λέξη τη φορά που εναλλάσσονται ανά κάποια λίγα δευτερόλεπτα και καλείται να κατονομάσει την λέξη που σημαίνει εννοιολογικά το αντίθετο. Η διαδικασία συνήθως γίνεται χωρίς ομιλία, για την αποφυγή της κίνησης, και παρουσιάζονται 5-10 λέξεις στην κάθε περίοδο ενεργοποίησης. Η περίοδος ελέγχου, συνήθως, αποτελείται από ακατανόητες λέξεις ή ακατανόητους ήχους ώστε να γίνει έλεγχος για το ερέθισμα της περιόδου ενεργοποίησης. Η διαδικασία αυτή εμπλέκει συστήματα φωνολογικά, εργασιακής μνήμης, λεξικής αναζήτησης, σημασιολογικών και ορθογραφικών λειτουργιών του συστήματος του λόγου [217], [265], [310], [311]. Ενεργοποιήσεις παρατηρούνται στην κάτω μετωπιαία έλικα, στην μέση μετωπιαία έλικα, στον προ-κινητικό φλοιό, ενώ συνήθως βρίσκονται ενεργοποιημένες και περιοχές του λόγου της οπίσθιας σχισμής του Sylvian (υπερχειλίο έλικα και γωνιώδης έλικα). Πιο αδύναμες ενεργοποιήσεις μπορεί να βρεθούν και στην οπίσθια μοίρα της κάτω κροταφικής έλικας, ενώ ανάλογα το ερέθισμα μπορεί να βρεθεί ο ινιακός λοβός (οπτικό ερέθισμα) ή ο ακουστικός φλοιός (ακουστικό ερέθισμα) [265], [310], [311].

### **3.4.2 Δίκτυο του λόγου σε διάφορες γλώσσες**

Οι διάφορες γλώσσες ανά τον κόσμο έχουν διαφορετικές εννοιολογικές, φωνολογικές και μορφο-συντακτικές ιδιότητες. Ιδιαίτερα κάποιες γλώσσες, όπως τα κινέζικα, τα περσικά αλλά και τα ελληνικά, διαφέρουν από την αγγλική γλώσσα σε βαθμό που αμφισβητείται αν τα μοντέλα εκπροσώπησης του δικτύου του λόγου στον εγκέφαλο θα πρέπει να είναι ίδια [312]. Ως εκ τούτου, θα περίμενε κανείς να δει διαφορετικά γλωσσικά παθολογικά συμπτώματα εάν η ίδια βλάβη επηρεάζει παρόμοιες περιοχές του εγκεφάλου σε δίγλωσσους ή πολύγλωσσους ασθενείς [313], [314], [315], [316], [317]. Με βάση τα αποτελέσματα συστηματικών μελετών νευροαπεικόνισης σε γλώσσες διαφορετικές από την αγγλική, οι διαδικασίες και τα ερεθίσματα που εφαρμόζονται στις μελέτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού με διαδικασίες λόγου αλλά και άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης για την χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου θα πρέπει να διαφοροποιούνται αντίστοιχα για τα ειδικά χαρακτηριστικά και νευροψυχολογικές γλωσσικές διαφοροποιήσεις της εκάστοτε γλώσσας [318].

Παρ' όλα αυτά, διαφορετικές μελέτες χαρτογράφησης του δικτύου του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού με διαδικασίες λόγου αποκάλυψαν κάπως παρόμοιους χάρτες ενεργοποίησης ακόμα και σε διαφορετικές γλώσσες [319]. Η χάρτες ενεργοποίησης είναι περισσότερο παρόμοιοι παρά διαφορετικοί, ειδικά για τις διαδικασίες που αφορούν ακουστική επεξεργασία, συμπεραίνοντας ότι μείζονος σημασίας ιδιαιτερότητες και διαφοροποιήσεις μιας συγκεκριμένης γλώσσας δεν αλλάζουν τα θεμελιώδεις μοτίβα ενεργοποίησης σύμφωνα με τα γλωσσικά μοντέλα [310]. Ωστόσο, η διαφοροποίηση των διαδικασιών λόγου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σύμφωνα με τα πολιτισμικά και γλωσσικά χαρακτηριστικά της κάθε γλώσσας είναι ένα από τα πιο κρίσιμα θέματα που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του σχεδιασμού των διαδικασιών και των ερεθισμάτων.

Απλή μετάφραση υφιστάμενων εργασιών από μια γλώσσα σε μια άλλη δεν θα οδηγήσει απαραίτητα σε ακριβή χαρτογράφηση του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, η κινεζική γλώσσα διαφέρει από γλώσσες βασισμένες στο αλφάβητο καθώς είναι μια εικονογραφική γλώσσα, που απαιτεί απομνημόνευση της φωνολογικής και σημασιολογικής ταύτισης του κάθε χαρακτήρα για να μπορούν να ακολουθήσουν εκφραστικές και κατανοητικές διεργασίες. Έτσι, οι ενεργοποιήσεις στο δίκτυο του λόγου του εγκεφάλου κατά την επεξεργασία της γραπτής κινεζικής γλώσσας μπορεί να διαφέρει από εκείνη κατά την επεξεργασία της αγγλικής γλώσσας σε σημαντικό βαθμό [320].

### **3.4.3 Δίκτυο του λόγου στην ελληνική γλώσσα**

Σχεδιασμός διαδικασιών για την προ-εγχειρητική χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου με την λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε Έλληνες ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ενσωματώνοντας γλωσσικά και πολιτισμικά χαρακτηριστικά της ελληνικής γραφής και ομιλίας. Η επιλογή των κατάλληλων διαδικασιών και η επιλογή των ερεθισμάτων που θα παρουσιαστούν πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους τα νευροψυχολογικά γλωσσικά χαρακτηριστικά της ελληνικής. Οι ιδιαιτερότητες των τονισμών, της γραμματικής, των χρόνων, της κλίσης και άλλων ιδιουσυγκρασιών όπως το ύφος και τα φωνήματα υπάρχει περίπτωση να διαφοροποιήσουν τα αποτελέσματα. Παρ' ότι ο βαθμός επιρροής στον τελικό χάρτη ενεργοποίησης είναι σχετικά μικρός, κατά τον σχεδιασμό των διαδικασιών και των ερεθισμάτων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν.

Σε μία από τις πρώτες μελέτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα, οι Malogiannis et al αναζήτησαν τις διαφοροποιήσεις μεταξύ της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και της μαγνητο-εγκεφαλογραφίας [321]. Η διαδικασία λόγου ήταν μία διαδικασία οπτικής απόφασης για το γένος της λέξης που εμφανίζεται, ενώ η περίοδος ελέγχου αποτελούνταν από απόφαση ανάμεσα σε δύο τόνους αν ήταν ίδιοι, ενώ η απόφαση καταγραφόταν με ένα πλήκτρο μέσα στον σαρωτή. Παρά ότι το σημείο της έρευνας ήταν η σύγκριση μεταξύ λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας και μαγνητο-εγκεφαλογραφήματος και παρά τους περιορισμούς της έρευνας, οι περιοχές που αναφέρονται σαν



ενεργοποιημένες συμπίπτουν με τις αναμενόμενες περιοχές λόγου στον μετωπιαίο λοβό και στον κροταφικό λοβό.

Το 2016, οι Protopapas et al προσπάθησαν να εντοπίσουν περιοχές του ορθογραφικού συστήματος και του γραφο-φωνημικού συστήματος [322]. Η μελέτη αυτή έγινε σε 44 υγιή υποκείμενα όπου καλούνταν να εκτελέσουν μία διαδικασία οπτικής κατανόησης λέξεων. Στην περίοδο ενεργοποίησης, το υποκείμενο έπρεπε να αποφασίσει αν οι συλλαβές που έβλεπε σχημάτιζαν λέξη ή όχι, ενώ η περίοδος ελέγχου αποτελούνταν από απλή ανάπαυση με την υπόδειξη ενός σταυρού σταθεροποίησης. Στον τελικό χάρτη ενεργοποίησης, εκτός από τις κλασσικές περιοχές του Broca και του Wernicke, αναφέρουν ενεργοποιήσεις και σε περιοχές της γωνιώδους έλικας, της ατρακτοειδούς έλικας και της οπίσθιας μέσης μετωπιαίας έλικας, επιβεβαιώνοντας ότι και στην ελληνική γλώσσα ενεργοποιούνται περιοχές του μοντέλου της διπλής ροής ή ακόμα και πέρα από αυτό.

Σε μία πιο πρόσφατη έρευνα από τους Kokkinos et al, προσπάθησαν να ελέγξουν την σκοπιμότητα και χρησιμότητα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου σε ασθενείς ανάλογα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους και ανάλογα με τα ογκολογικά/επιληπτολογικά χαρακτηριστικά τους [323]. Πραγματοποίησαν τέσσερις διαδικασίες λόγου, λεκτική ευχέρεια, σημασιολογική περιγραφή, ακουστική κατανόηση και οπτική κατανόηση. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι η διαδικασία λεκτικής ευχέρειας είναι αναξιόπιστη όταν η βλάβη ή η νευρο-ψυχολογική κατάσταση του ασθενή έχει ως αποτέλεσμα ελλείμματα στις λειτουργίες του λόγου. Αντίθετα, η μόνη επιτυχημένη διαδικασία στους περισσότερους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα ήταν η ακουστική κατανόηση. Παρά τους περιορισμούς της μελέτης, και παρά ότι η εστίαση ήταν διαφορετική, η έρευνα παρουσίασε αξιόπιστα αποτελέσματα στην εύρεση των περιοχών Broca και Wernicke στην ελληνική γλώσσα, αλλά δεν γίνεται κάποια αναφορά σε περιοχές εκτός αυτού του μοντέλου ή τυχόν διαφοροποιήσεις στον χάρτη ενεργοποίησης της ελληνικής γλώσσας.

Καθ' όσο γνωρίζουμε, αυτές είναι οι μόνες έρευνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου για την χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου που υπάρχουν στην βιβλιογραφία. Υπάρχουν κάποιες έρευνες που προσεγγίζουν την χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου με την χρήση λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας, χωρίς κάποια από αυτές να αναφέρεται στις ιδιαιτερότητες της ελληνικής γλώσσας [324].

### **3.5 Δημιουργία πρωτοκόλλου διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα**

Είναι εμφανές ότι στην ελληνική γλώσσα δεν υπάρχει αρκετός αριθμός μελετών λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου ώστε να γίνει σύγκριση των περιοχών ενεργοποίησης με τις αντίστοιχες σε άλλες γλώσσες, όπως η αγγλική. Σε αυτό προστίθεται επιπλέον ότι ακόμα και σε αυτές τις λίγες έρευνες τα πρωτόκολλα που ακολουθήθηκαν ήταν πολύ διαφορετικά για να μπορεί να γίνει κάποια σύγκριση. Παρά το γεγονός ότι η ελληνική γλώσσα είναι μία από τις πιο παλιές, με πολλές ιδιαιτερότητες, με μοναδικό αλφάβητο, με πολλές διαλέκτους και με πλούσιο

λεξιλόγιο, δεν έχουν γίνει προσπάθειες για τον ακριβή εντοπισμό αυτών των διαφοροποιήσεων στις εγκεφαλικές λειτουργίες αντίστοιχες με αυτές που έγιναν σε άλλες ιδιαίτερες γλώσσες, όπως είναι η κινεζική ή η περσική.

Για το λόγο αυτό, και με σκοπό να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια κλινικής ρουτίνας για τον προ-εγχειρητικό έλεγχο ασθενών σε χειρουργεία εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου χειρουργείων επιληψίας και ογκολογικά χειρουργεία, δημιουργήθηκε πρωτόκολλο διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα, το οποίο μπορεί να υιοθετηθεί με σχετική ευκολία από οποιοδήποτε κέντρο. Το πρωτόκολλο που δημιουργήθηκε, σχεδιάστηκε ώστε να αποτελεί κομμάτι της μπαταρίας διαδικασιών λόγου των Benjamin et al [139], [325], [326], [327], και είναι ανοιχτό προς όλους στην ηλεκτρονική διεύθυνση [328].

### **3.5.1 Πρωτόκολλο διαδικασιών**

Η προ-εγχειρητική χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου σε χειρουργεία εγκεφάλου μπορεί να οριστεί ότι έχει τρεις διαφορετικούς αλλά συναφείς στόχους: εύρεση του ημισφαιρίου πλαγίωσης του δικτύου του λόγου, ακριβής εύρεση των περιοχών του εγκεφάλου που συμμετέχουν στις λειτουργίες του λόγου, και πρόβλεψη του μετ-εγχειρητικού αποτελέσματος.

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου μπορεί να εντοπίσει το ημισφαίριο πλαγίωσης του λόγου με σχετικά πολύ καλή ακρίβεια, ενώ αποτελεί ένα ακόμα μέσο για την πρόβλεψη της μετ-εγχειρητικής έκβασης. Για τον εντοπισμό, όμως, όλων των σχετικών με τις λειτουργίες του λόγου περιοχών με στόχο την καθοδήγηση των χειρουργικών ορίων στην κλινική πράξη, δεν υπάρχει καθιερωμένο πρωτόκολλο. Αυτό είναι δύσκολος στόχος να επιτευχθεί για πολλούς λόγους. Τα πρωτόκολλα λόγου που χρησιμοποιούνται στα διάφορα κέντρα διαφέρουν σημαντικά σχεδόν σε όλες τις πτυχές τους (πειραματικός σχεδιασμός, διαδικασία ανάλυσης των εικόνων κ.α.). Τέτοιες λεπτομέρειες μπορεί να φαίνονται ασήμαντες, αλλά επηρεάζουν τα αποτελέσματα της διαδικασίας σε μεγάλο βαθμό [329], και κατ' επέκταση την ικανότητα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου να εντοπίσει τα ακριβή όρια των περιοχών του δικτύου του λόγου αξιόπιστα. Οι οδηγίες για την κλινική ρουτίνα προτείνουν να γίνεται έλεγχος των χαρτών ενεργοποίησης σε διάφορα επίπεδα κατωφλίωσης με προσοχή στη στατιστική σημαντικότητα του κάθε εικονοστοιχείου και την ανατομική έκταση των ενεργοποιήσεων [330]. Αυτή η προσέγγιση είναι πολύτιμη για την καθημερινή κλινική πράξη, προϋποθέτει, όμως, ότι ο τελικός χάρτης ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου θα αντικατοπτρίζει την άποψη του αναλυτή για το μοντέλο του συστήματος του λόγου. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να αποκλειστούν κάποιες συστάδες κατά την κατωφλίωση ή ακόμα και να μην συμπεριληφθούν στο ιατρικό πόρισμα και, επομένως, να μην ληφθούν υπόψιν κατά την διάρκεια του χειρουργείου [139], [326].

Για να αποφευχθούν οι κίνδυνοι αυτού του σχεδιασμού, στην παρούσα διατριβή υιοθετήθηκε το πρωτόκολλο των Benjamin et al, που χρησιμοποιείται επιτυχημένα στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας, Λος Άντζελες, ΗΠΑ, και στο Πανεπιστήμιο του Yale, Κονέκτικατ, ΗΠΑ, για σειρά

δεκαετιών πλέον [139]. Επιπλέον, το πρωτόκολλο αυτό έχει μεταφραστεί σε 15 γλώσσες και εφαρμόζεται σε δεκάδες κέντρα ανά τον κόσμο με επιτυχία και με σχετικά παρόμοια αποτελέσματα, χωρίς να έχει πραγματοποιηθεί άμεση στατιστική σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών γλωσσών. Οι γλώσσες στις οποίες υπάρχει το πρωτόκολλο διαθέσιμο είναι:

- Αραβικά – Αιγυπτιακά
- Κινεζική (Καντονεζική διάλεκτος)
- Αγγλικά
- Φαρσί
- Γερμανικά
- Ελληνικά
- Χίντι
- Ιταλικά
- Κορεάτικα
- Πολωνικά
- Πορτογαλικά
- Παντζάμπι (Πακιστανική/Ινδική διάλεκτος)
- Ισπανικά (Ευρωπαϊκή διάλεκτος)
- Ισπανικά (Νότιο-Αμερικανική διάλεκτος)
- Τουρκικά

Το πρωτόκολλο αυτό, περιλαμβάνει τρεις διαδικασίες λόγου λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, οπτική κατονομασία αντικειμένων, οπτική κατονομασία περιγραφών και ακουστική κατονομασία περιγραφών. Για την ορθή κατανόηση και εκτέλεση των διαδικασιών από το υποκείμενα, υπάρχει πρόβλεψη για την εκπαίδευση του κάθε υποκειμένου πριν την έναρξη της συνεδρίας στον μαγνητικό τομογράφο. Η εκπαίδευση αποτελείται από ένα ηχογραφημένο μήνυμα που εξηγεί λεπτομερώς ολόκληρη την σάρωση των τριών διαδικασιών λόγου και τι καλείται να εκτελέσει το υποκείμενο στην κάθε περίοδο (ενεργοποίησης και ελέγχου) της κάθε διαδικασίας. Εξηγείται ότι πρέπει να εκτελεί εξίσου προσεχτικά και τις δύο περιόδους, ενώ γίνεται παύση της ηχογράφησης και περαιτέρω συζήτηση για να εξασφαλιστεί ότι κάθε υποκείμενο γνωρίζει ακριβώς και εκτελεί ορθά την κάθε διαδικασία. Αυτό επιπλέον εξασφαλίζει ότι όλα τα υποκείμενα θα λαμβάνουν ακριβώς τις ίδιες οδηγίες με την ίδια διατύπωση και θα έχουν καταλάβει όλοι την εκτέλεση των διαδικασιών με τον ίδιο τρόπο.

Επιπλέον, κατά την διάρκεια της εκπαίδευσης δίδεται πρότυπο ερωτηματολόγιο για την συγκέντρωση στοιχείων που αφορούν δημογραφικά στοιχεία καθώς και ένα σύντομο ιατρικό ιστορικό με τα βασικά στοιχεία που συνήθως αξιοποιούνται στην στατιστική ανάλυση. Οι ερωτήσεις που περιλαμβάνει το ερωτηματολόγιο είναι:



- **Χέρι προτίμησης για βούρτσισμα δοντιών**

Περιγραφή: Με πιο χέρι το υποκείμενο προτιμά να βουρτσίζει τα δόντια του.

Πιθανές απαντήσεις: 1-5, με 1: Πάντα δεξιό (100)

2: Συνήθως δεξιό (50)

3: Και τα δύο το ίδιο (0)

4: Συνήθως το αριστερό (-50)

5: Πάντα το αριστερό (-100)

- **Χέρι προτίμησης για φαγητό**

Περιγραφή: Με πιο χέρι το υποκείμενο προτιμά να κρατάει το κουτάλι όταν τρώει.

Πιθανές απαντήσεις: 1-5, με 1: Πάντα δεξιό (100)

2: Συνήθως δεξιό (50)

3: Και τα δύο το ίδιο (0)

4: Συνήθως το αριστερό (-50)

5: Πάντα το αριστερό (-100)

- **Συντελεστής πλευρικότητας**

Περιγραφή: Υπολογισμός του συντελεστή πλευρικότητας σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο χεριού προτίμησης του Εδιμβούργου [331]. Η μετρική αυτή υπολογίζεται (δεν ερωτάτε) σύμφωνα με τις απαντήσεις στις προηγούμενες ερωτήσεις, και αποτελεί έναν απλό μέσο όρο των προηγούμενων τεσσάρων απαντήσεων εκφρασμένο σε ποσοστό επί τις εκατό, με εύρος -100 έως 100. Το 100 σημαίνει ισχυρή προτίμηση στο δεξί χέρι, το -100 σημαίνει ισχυρή προτίμηση στο αριστερό χέρι, ενώ από -60 έως 60 να θεωρείται μικτή εκπροσώπηση.

Πιθανές απαντήσεις: Εύρος από -100 έως 100

- **Γλώσσα ομιλίας**

Περιγραφή: Η γλώσσα την οποία μιλάει το υποκείμενο πιο συχνά στην καθημερινότητα του αυτή τη στιγμή.

Πιθανές απαντήσεις: Γλώσσα

- **Γλώσσα ομιλίας πριν την ηλικία των 8**

Περιγραφή: Η γλώσσα την οποία μιλούσε το υποκείμενο πιο συχνά στην καθημερινότητα του στην ηλικία των οχτώ χρονών και πίσω.

Πιθανές απαντήσεις: Γλώσσα

- **Εκπαίδευση**

Περιγραφή: Χρόνια που έχει παρακολουθήσει εκπαίδευση το υποκείμενο. Πρέπει να αναφέρονται μόνο τα ολοκληρωμένα χρόνια εκπαίδευσης. Τυπικά: Λύκειο (12 χρόνια), Τεχνικής εκπαίδευσης (14 χρόνια), Πανεπιστημιακή εκπαίδευση (16 χρόνια), Μεταπτυχιακό δίπλωμα (18 χρόνια), Διδακτορικό (21 χρόνια).

Πιθανές απαντήσεις: Χρόνια εκπαίδευσης

- **Επιπλοκές κατά την γέννηση**

Περιγραφή: Υπήρχαν επιπλοκές κατά την γέννηση του υποκειμένου;

Πιθανές απαντήσεις: 1-4, με 1: Ναι

2: Υποψία

3: Όχι

4: Δεν γνωρίζω

- **Διάγνωση δυσλεξίας**

Περιγραφή: Το υποκείμενο έχει επίσημη διάγνωση δυσλεξίας ή υποψία δυσκολίας στο λόγο; Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει οποιαδήποτε δυσκολία στην ομιλία, π.χ. εύρεση λέξεων, αναγνώριση αντικειμένων, παραγωγή λόγου κ.α.

Πιθανές απαντήσεις: 1-4, με 1: Ναι

2: Υποψία

3: Όχι

4: Δεν γνωρίζω

- **Ομαδοποίηση**

Περιγραφή: Η ομάδα ασθενών ή ομάδα υγιών στην οποία ανήκει το υποκείμενο (π.χ. επιληψία, όγκος). Αυτό χρησιμοποιείται για τυχόν αναλύσεις ομάδων.

Πιθανές απαντήσεις: Ομάδα

- **Ηλικία πρώτης επιληπτικής κρίσης**

Περιγραφή: Σε περίπτωση σάρωσης ασθενή με επιληψία, πόσο χρονών ήταν όταν συνέβη η πρώτη επιληπτική κρίση; Αυτό μπορεί να διαφέρει από τις επαναλαμβανόμενες κρίσεις (π.χ. βρεφικές κρίσεις).

Πιθανές απαντήσεις: Ηλικία σε χρόνια, εκτός αν ήταν μηνών.

- **Ηλικία κανονικοποίησης επιληπτικών κρίσεων**

Περιγραφή: Σε περίπτωση σάρωσης ασθενή με επιληψία, ποια είναι η ηλικία στην οποία άρχισαν οι κανονικές κρίσεις του; Αυτό μπορεί να διαφέρει από την προηγούμενη ερώτηση καθώς συχνά ο τύπος των κρίσεων μεταβάλετε στους επιληπτικούς ασθενείς.

Πιθανές απαντήσεις: Ηλικία σε χρόνια, εκτός αν ήταν μηνών.

- **Ημισφαίριο έναρξης κρίσεων/εντοπισμού βλάβης**

Περιγραφή: Το ημισφαίριο από το οποίο ξεκινούν οι κρίσεις, αν πρόκειται για επιληπτικό ασθενή, ή το ημισφαίριο στο οποίο εντοπίζεται η βλάβη σε περίπτωση ασθενή με εγκεφαλικό όγκο.

Πιθανές απαντήσεις: 1-4, με 1: Αριστερό ημισφαίριο

2: Δεξιό ημισφαίριο

3: Και τα δύο

4: Δεν γνωρίζω

- **Διαδικασία ενδοκαρωτυδικής αμυτάλης**

Περιγραφή: Έχει υποβληθεί ο ασθενής σε διαδικασία ενδοκαρωτυδικής αμυτάλης για την εύρεση πλαγίωσης των δικτύων του λόγου;

Πιθανές απαντήσεις: 1-4 με 1: Ναι

2: Υποψία

3: Όχι

4: Δεν γνωρίζω

- **Διαδικασία ενδοκρανιακών ηλεκτροδίων**

Περιγραφή: Έχει υποβληθεί ο ασθενής σε διαδικασία ενδοκρανιακών ηλεκτροδίων είτε άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης είτε μακροχρόνιας καταγραφής για την εύρεση πλαγίωσης των δικτύων του λόγου;

Πιθανές απαντήσεις: 1-4 με 1: Ναι

2: Υποψία

3: Όχι

4: Δεν γνωρίζω

Τέλος, το πρωτόκολλο περιλαμβάνει ένα ερωτηματολόγιο με όλες τις εικόνες και περιγραφές που εμφανίστηκαν ή ακούστηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των τριών διαδικασιών. Μετά την σάρωση και αφού το υποκείμενο αποχωρήσει από τον σαρωτή, καλείται να απαντήσει τι λέξη σκέφτηκε στην κάθε περιγραφή και αν δεν θυμάται τι σκέφτηκε κατά την διάρκεια της διαδικασίας να απαντήσει όσο

καλύτερα μπορεί τώρα. Αυτό δίνει την δυνατότητα της ποσοτικοποίησης της επίδοσης του υποκειμένου κατά την εκτέλεση των διαδικασιών ώστε να ληφθεί υπόψιν σε επόμενες στατιστικές αναλύσεις. Επιπλέον, ανάλογα με τις απαντήσεις (σωστές/λάθος, συνηθισμένο/ασυνήθιστο, κ.α.) μπορεί αργότερα να πραγματοποιηθεί ανάλυση με σχεδιασμό γεγονότων αντί για τη συμβατική ανάλυση σε μπλοκ.

### **3.5.2 Δημιουργία διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα**

Το πρωτόκολλο για την απεικόνιση του δικτύου του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού που δημιουργήθηκε περιλαμβάνει τρεις διαδικασίες λόγου, οπτική κατονομασία αντικειμένων, οπτική κατονομασία περιγραφών και ακουστική κατονομασία περιγραφών. Οι διαδικασίες

#### **Οπτική κατονομασία αντικειμένων**

Η διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων αποτελείται από έξι περιόδους ενεργοποίησης και έξι περιόδους ελέγχου, για συνολικό χρόνο λήψης στα τέσσερα λεπτά και 48 δευτερόλεπτα.

Στην περίοδο ενεργοποίησης της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας αντικειμένων εμφανίζονται στο υποκείμενο σχεδιαγράμματα γραμμικά σχεδιασμένων εικόνων και το υποκείμενο καλείται να ονομάσει αθόρυβα το αντικείμενο που απεικονίζονται και μία πράξη που μπορεί να κάνει με αυτό. Για παράδειγμα, αν εμφανιζόταν μία εικόνα με μία κούπα καφέ, τότε θα μπορούσε να σκεφτεί «κούπα», «πίνω». Τονίζεται ότι δεν υπάρχουν σωστές και λάθος απαντήσεις. Οπότε κάποιος άλλο υποκείμενος θα μπορούσε να σκεφτεί, για παράδειγμα, «καφέ», «χύνω», χωρίς να κάνει κάποια διαφορά στην ορθότητα εκτέλεσης της διαδικασίας. Μία από αυτές τις απαντήσεις είναι αρκετές. Οι εικόνες εναλλάσσονται ανά τρία δευτερόλεπτα και το υποκείμενο καλείται να σκεφτεί το αντικείμενο και μία πράξη για όλες τις εικόνες. Η περίοδος ενεργοποίησης αποτελείται από μπλοκ εικοσιτεσσάρων δευτερολέπτων στην οποία εμφανίζονται συνολικά οχτώ εικόνες. Για υποκείμενα που δεν μπορούν να συνεργαστούν άριστα, δύναται να ανέβει ο χρόνος προβολής της κάθε εικόνας είτε στα τέσσερα δευτερόλεπτα, όπου θα εμφανιστούν έξι ερεθίσματα στην κάθε περίοδο ενεργοποίησης, είτε στα έξι δευτερόλεπτα, όπου θα εμφανιστούν τέσσερα ερεθίσματα στην κάθε περίοδο ενεργοποίησης.

Στην περίοδο ελέγχου της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας αντικειμένων εμφανίζονται στο υποκείμενο ομογενοποιημένες εικόνες με τελείες. Οι οδηγίες προς το υποκείμενο είναι όταν εμφανιστούν οι τελείες να σταματήσει να σκέφτεται τα αντικείμενα, χωρίς να ενδιαφέρει αν έχει βρει την απάντηση ή όχι, και να χαζεύει ήρεμος τις τελείες χωρίς να χάσει την προσοχή του, χωρίς να κουνήσει και με τα μάτια ανοιχτά. Οι τελείες εναλλάσσονται με συχνότητα ταιριασμένη στην περίοδο ενεργοποίησης, δηλαδή ανά τρία, τέσσερα ή έξι δευτερόλεπτα αντίστοιχα, ενώ η κάθε περίοδος ελέγχου διαρκεί εικοσιτέσσερα δευτερόλεπτα. Κάθε εικόνα τελειών δημιουργήθηκε ώστε να ταιριάζει στο μέγεθος, στην πυκνότητα και στο χρόνο εμφάνισης, με την αντίστοιχη εικόνα αντικειμένου που



εμφανίστηκε στην περίοδο ενεργοποίησης. Παρά ότι οι οδηγίες είναι το υποκείμενο να χαζεύει τις δομές των τελειών, δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη δομή σχεδιασμένη.

Η περίοδος ελέγχου αυτή επιτρέπει να γίνει έλεγχος για τις ενεργοποιήσεις στο πρώιμο οπτικό σύστημα καθώς και για ενεργοποιήσεις στα ανώτερου επιπέδου οπτικά συστήματα. Επομένως, κατά την διαδικασία αυτή, αναμένονται ενεργοποιήσεις στο σημασιολογικό σύστημα, σε περιοχές κοντινές στην περιοχή του Wernicke, συμπεριλαμβανομένου της υπερχειλίου έλικας, της οπίσθιας άνω κροταφικής αύλακας και της γωνιώδους έλικας. Ενεργοποιήσεις εμφανίζονται και στην βασική μοίρα του κροταφικού λοβού, στην περιοχή της ατρακτοειδούς έλικας, λόγω της αναζήτησης λέξεων από αναγνώριση εικόνων. Η ενεργοποίηση του συστήματος λεξικής εύρεσης και της φωνολογικής πρόσβασης, ενεργοποιεί τις περιοχές του Broca και του Exner, ενώ παρατηρούνται συστηματικά ενεργοποιήσεις και στην συμπληρωματική κινητική περιοχή. Τέλος, παρά την ύπαρξη της περιόδου ελέγχου, ενεργοποιήσεις παρατηρούνται και στον ινιακό λοβό, στις περιοχές της γλωσσικής έλικας καθώς και στον κύριο οπτικό φλοιό.

### **Οπτική κατονομασία περιγραφών**

Όπως και η προηγούμενη διαδικασία, η διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών αποτελείται από έξι περιόδους ενεργοποίησης και έξι περιόδους ελέγχου, για συνολικό χρόνο λήψης στα τέσσερα λεπτά και 48 δευτερόλεπτα.

Στην περίοδο ενεργοποίησης της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας περιγραφών το υποκείμενο διαβάσει περιγραφές αντικειμένων και καλείται να βρει μία λέξη για το αντικείμενο που περιγράφει. Για παράδειγμα, αν διάβαζε την περιγραφή «πλένουμε τα χέρια μας με αυτό», θα μπορούσε να σκεφτεί «σαπούνι» ή «νερό». Μία απάντηση είναι αρκετή, ενώ δεν υπάρχει λάθος και σωστή απάντηση, αρκεί το υποκείμενο να μπει στη διαδικασία παραγωγής λέξης με σημασιολογική έννοια στην περιγραφή που του παρουσιάζεται. Οι οδηγίες είναι να φανταστεί ότι λέει την λέξη, αλλά να μην μιλήσει και να μην κουνηθεί. Οι περιγραφές εναλλάσσονται ανά τρία δευτερόλεπτα, ενώ προτείνεται να ανεβαίνει η ώρα εμφάνισης του ερεθίσματος να ανεβαίνει στα τέσσερα ή έξι δευτερόλεπτα στην περίπτωση που το υποκείμενο δεν μπορεί να συνεργαστεί. Η κάθε περίοδος ενεργοποίησης οργανώνεται σε σχεδιασμό μπλοκ, με το κάθε μπλοκ να διαρκεί για 24 δευτερόλεπτα, στα οποία εμφανίζονται, οχτώ, έξι ή τέσσερα ερεθίσματα, ανάλογα με την διάρκεια εμφάνισης του κάθε ερεθίσματος.

Στην περίοδο ελέγχου της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας περιγραφών εμφανίζονται πάλι ομογενοποιημένες εικόνες με τελείες. Σε αυτή τη διαδικασία, όμως, οι τελείες είναι μακρόστενες, ταιριασμένες στο μέγεθος, στο χρόνο εμφάνισης και στην πυκνότητα των τελειών με την αντίστοιχη εικόνα περιγραφής αντικειμένου από την περίοδο ενεργοποίησης. Οι οδηγίες προς το υποκείμενο είναι να σταματήσει να σκέφτεται τις περιγραφές των αντικειμένων, είτε έχει βρει την λέξη είτε όχι, και να χαζεύει αθόρυβα τις τελείες χωρίς να κουνιέται, χωρίς να σκέφτεται κάτι συγκεκριμένο (ειδικά τις περιγραφές από το προηγούμενο μπλοκ), χωρίς να χάσει την προσοχή του, με τα μάτια ανοιχτά ενώ, επιπλέον, καλείται να χαζεύει τις τελείες κουνώντας τα μάτια του από αριστερά προς τα δεξιά με

την ίδια έννοια που διαβάζουμε. Οι τελείες εναλλάσσονται με συχνότητα ταιριασμένη στην συχνότητα εμφάνισης των περιγραφών στην περίοδο ενεργοποίησης, δηλαδή ανά τρία, τέσσερα ή έξι δευτερόλεπτα. Στις δομές τελειών που εμφανίζονται δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη δομή ούτε σχηματίζεται κάποιο γράμμα.

Με την περίοδο ελέγχου αυτή, ελέγχονται και αφαιρούνται από τις ενεργοποιήσεις το πρώιμο οπτικό δίκτυο καθώς και τα ανώτερου επιπέδου συστήματα οπτικής ανάγνωσης. Οι ενεργοποιήσεις που αναμένονται κατά την εκτέλεση της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας περιγραφών αφορούν συστήματα του λόγου για την ανάγνωση και κατανόηση κειμένου, για την παραγωγή λέξεων καθώς και σημασιολογικά συστήματα που αφορούν κυρίως το κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο. Η διαδικασία αυτή έχει βρεθεί ότι ενεργοποιεί σε μεγαλύτερο βαθμό το κυρίαρχο για το λόγο ημισφαίριο, κάνοντας την κατάλληλη όταν σκοπός της εξέτασης είναι η εντόπιση του κυρίαρχου ημισφαιρίου. Οι αναμενόμενες ενεργοποιήσεις βρίσκονται στην οπίσθια μοίρα της άνω κροταφικής αύλακας, την ατρακτοειδή έλικα, την γλωσσική έλικα, την γωνιώδη έλικα καθώς και περιοχές του μετωπιαίου λοβού που αφορούν κυρίως την μέση μετωπιαία έλικα στο οπίσθιο τμήμα της και λιγότερο την συμπληρωματική κινητική περιοχή και την κάτω μετωπιαία έλικα στην τριγωνική μοίρα. Το οπτικό ερέθισμα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ινιακού λοβού στον κύριο οπτικό φλοιό, ακόμα και αν η περίοδος ελέγχου αφαιρεί κάποιες από αυτές τις ενεργοποιήσεις. Οι ενεργοποιήσεις αυτές του οπτικού φλοιού είναι πολύ λιγότερες από τις ενεργοποιήσεις του οπτικού φλοιού που παρατηρούνται στην διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων και μερικές φορές αφορούν και διαφορετικές περιοχές του ινιακού λοβού.

### **Ακουστική κατονομασία περιγραφών**

Παρομοίως με τις προηγούμενες διαδικασίες, η διαδικασία ακουστικής κατονομασίας περιγραφών αποτελείται από έξι περιόδους ενεργοποίησης και έξι περιόδους ελέγχου, για συνολικό χρόνο λήψης στα τέσσερα λεπτά και 48 δευτερόλεπτα.

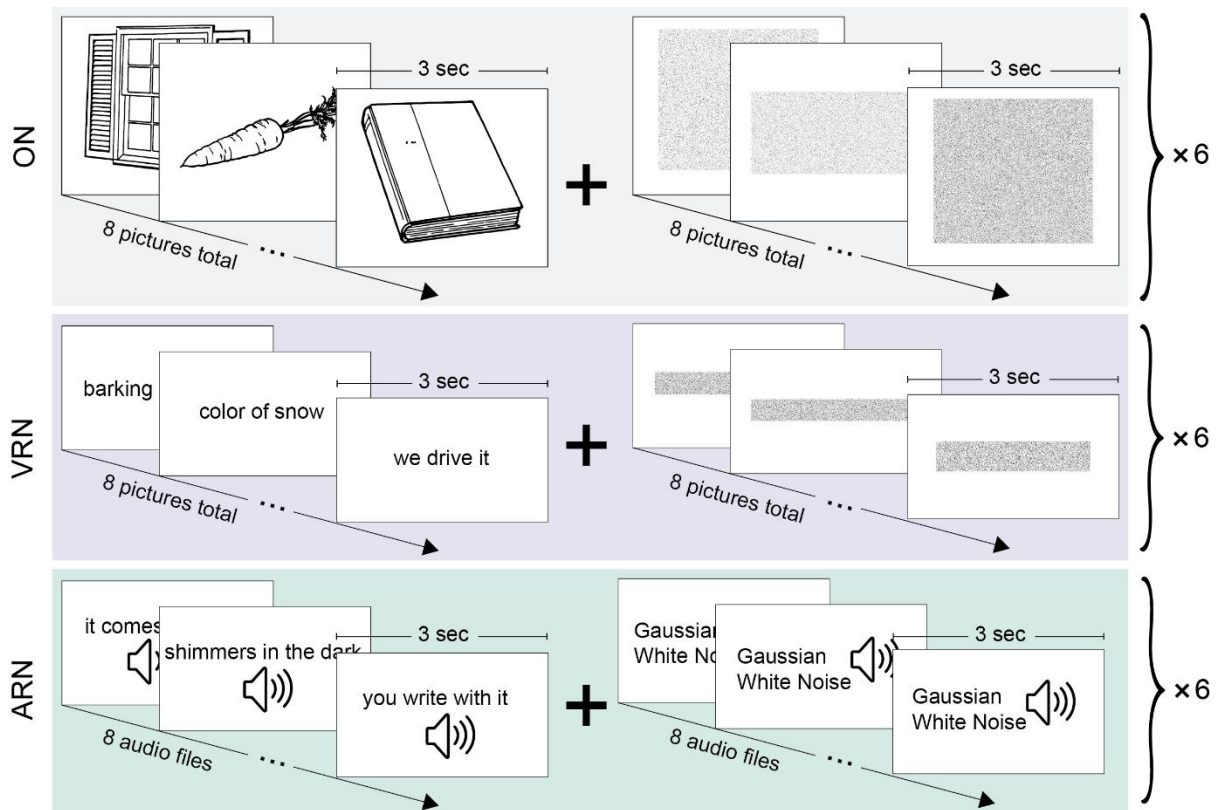
Η διαδικασία ακουστικής κατονομασίας περιγραφών είναι στην ουσία της η ίδια με την προηγούμενη διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών. Στην περίοδο ενεργοποίησης, η διαφορά να είναι ότι το ερέθισμα τώρα αποτελεί ηχογραφημένες περιγραφές αντικειμένων που το υποκείμενο ακούει και καλείται να βρει την μία λέξη που αντιστοιχεί στην περιγραφή. Για παράδειγμα, αν άκουγε την περιγραφή «πλένουμε ρούχα με αυτό» θα μπορούσε να σκεφτεί «απορρυπαντικό» ή «νερό» ή «πλυντήριο ρούχων». Πάλι, δεν υπάρχει σωστή και λάθος απάντηση, ενώ το υποκείμενο καλείται να βρει μία απάντηση και να την σκεφτεί χωρίς να μιλήσει. Κάθε τρία δευτερόλεπτα, το υποκείμενο παρουσιάζεται με μία καινούρια περιγραφή για το σύνολο των εικοσιτεσσάρων δευτερολέπτων της περιόδου ενεργοποίησης. Αν το υποκείμενο δεν μπορεί να συνεργαστεί απόλυτα μπορεί να αλλάξει η συχνότητα παρουσίασης των ερεθισμάτων σε τέσσερα ή έξι δευτερόλεπτα. Οι οδηγίες προς το υποκείμενο είναι να κρατάει τα μάτια του κλειστά καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής, να παραμείνει ακίνητος και να προσπαθήσει να βρει λέξεις σε όλες τις περιγραφές ακόμα και αν δεν τα καταφέρει σε κάποιες.

Η περίοδος ελέγχου της διαδικασίας ακουστικής κατονομασίας περιγραφών περιλαμβάνει ήχους που το υποκείμενο ακούει παθητικά. Οι ήχοι είναι λευκός θόρυβος ταιριασμένος στην διάρκεια και την ένταση του αντίστοιχου ερεθίσματος κατά την περίοδο ενεργοποίησης, ενώ το υποκείμενο έχει οδηγίες όταν ακουστεί ο θόρυβος να σταματήσει να σκέφτεται τις περιγραφές της περιόδου ενεργοποίησης ακόμα και αν δεν μπόρεσε να βρει λέξη, να ακούει τον θόρυβο προσεχτικά και να μην ανοίξει τα μάτια του. Ο θόρυβος εναλλάσσεται ανά τρία, τέσσερα ή έξι δευτερόλεπτα ανάλογα με την συχνότητα εμφάνισης των ερεθισμάτων στην περίοδο ενεργοποίησης. Σε κανέναν από τους θορύβους δεν δημιουργείται κάποιο είδους γράμμα ή λέξη.

Παρομοίως με την διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών, η περίοδος ελέγχου της ακουστικής κατονομασίας περιγραφών, προσπαθεί να ελέγξει τις ενεργοποιήσεις από το πρώιμο ακουστικό σύστημα και τα ανώτερου επιπέδου ακουστικά συστήματα. Αναμενόμενες ενεργοποιήσεις κατά την εκτέλεση της διαδικασίας ακουστικής κατονομασίας περιγραφών αφορούν συστήματα του λόγου για την ακουστική αναγνώριση και κατανόηση κειμένου, για την παραγωγή λέξεων καθώς και σημασιολογικά συστήματα. Οι ενεργοποιήσεις αφορούν κυρίως περιοχές του κυρίαρχου για το λόγο ημισφαιρίου, καθιστώντας την διαδικασία κατάλληλη για την εντόπιση του κυρίαρχου ημισφαιρίου. Οι περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κατά την εκτέλεση της διαδικασίας βρίσκονται στην οπίσθια μοίρα της άνω κροταφικής αύλακας, την ατρακτοειδή έλικα, την γλωσσική έλικα, την γωνιώδη έλικα καθώς και περιοχές του μετωπιαίου λοβού που αφορούν κυρίως την μέση μετωπιαία έλικα στο οπίσθιο τμήμα της και λιγότερο την συμπληρωματική κινητική περιοχή και την κάτω μετωπιαία έλικα στην τριγωνική μοίρα. Λόγω του ακουστικό ερεθίσματος εμφανίζεται ενεργοποιημένη και η έλικα του Heschl του κύριου ακουστικού φλοιού, ακόμα και αν η περίοδος ελέγχου αφαιρεί κάποιες από αυτές τις ενεργοποιήσεις, ενώ έχει δειχθεί ότι η ενεργοποίηση αυτή μπορεί να εμφανιστεί σαν μία συστάδα με την ενεργοποίηση στην οπίσθια μοίρα της άνω κροταφικής έλικας, στην περιοχή του Wernicke, χωρίς να υπάρχει τρόπος να ξεχωρίσουν.

### **3.5.3 Δημιουργία ερεθισμάτων για τις διαδικασίες λόγου στην ελληνική γλώσσα**

Το πρωτόκολλο απεικόνισης του δικτύου του λόγου που υιοθετήθηκε αρχικά δημιουργήθηκε, αξιολογήθηκε και τυποποιήθηκε στην αγγλική γλώσσα. Για την μεταφορά του στην ελληνική γλώσσα πραγματοποιήθηκε μετάφραση του πρωτοκόλλου λαμβάνοντας υπόψιν τις ιδιαιτερότητες και ιδιομορφίες της ελληνικής. Τα άρθρα, οι κλίσεις, η ορθογραφία είναι παράγοντες που στην ελληνική γλώσσα μπορεί να επηρεάσουν την σκέψη και να καθοδηγήσουν την παραγωγή λέξεων. Παρά ότι δεν είναι γνωστές οι επιρροές των λεπτομερειών αυτών στις ενεργοποιήσεις της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, κατά την μετάφραση λήφθηκαν υπόψιν ώστε, κατά το δυνατόν, να υπάρχουν ισορροπημένες εμφανίσεις τους. Επιπλέον, οι ιδιαιτερότητες της ελληνικής κουλτούρας και των ελληνικών πολιτιστικών χαρακτηριστικών οδήγησαν στην αλλαγή κάποιων εκ των ερεθισμάτων ώστε τα υποκείμενα να είναι εξοικειωμένα με όλες τις εικόνες και τις περιγραφές λέξεων.



Εικόνα 3.9: Οι τρεις διαδικασίες του πρωτοκόλλου που δημιουργήθηκε για την απεικόνιση του δικτύου του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Εικόνες αντικειμένων ή Εικόνες περιγραφών αντικειμένων ή Ηχογραφημένες περιγραφές αντικειμένων, εμφανίζονται στο υποκείμενο. Η διάρκεια του κάθε ερεθίσματος, συμπεριλαμβανομένων των ερεθισμάτων της περιόδου ενεργοποίησης και της περιόδου ελέγχου, ορίζεται στα 3 δευτερόλεπτα, ενώ εν δυνάμει μπορεί να αλλάξει σε 4 ή 6 δευτερόλεπτα αν το υποκείμενο δεν μπορεί να συνεργαστεί. Υπάρχουν συνολικά έξι επαναλήψεις περιόδου ενεργοποίησης και ελέγχου, ενώ η συνολική διάρκεια της σάρωσης είναι 4 λεπτά και 48 δευτερόλεπτα για την κάθε διαδικασία. ON: Object Naming, Οπτική Κατονομασία Αντικειμένων, VRN: Visual Response Naming, Οπτική περιγραφή αντικειμένων, ARN: Auditory Response Naming, Ακουστική Περιγραφή Αντικειμένων.

Επιπλέον από τα ερεθίσματα, μεταφράστηκε και τυποποιήθηκε, με τα ίδια χαρακτηριστικά όπως τα ερεθίσματα, και η διαδικασία της εκπαίδευσης πριν την έναρξη της σάρωσης. Η εκπαίδευση περιλαμβάνει ηχογραφημένες οδηγίες προς το υποκείμενο και διαρκεί περίπου τριάντα λεπτά. Στην αρχή γίνεται γενική επεξήγηση της πορείας της λήψης και τι θα απαιτηθεί από το υποκείμενο. Στην συνέχεια, γίνεται επεξήγηση της κάθε διαδικασίας ξεχωριστά, και μία μικρή σε διάρκεια επίδειξη της κάθε διαδικασίας εκτελείται από το υποκείμενο. Αν χρειαστεί η επίδειξη επαναλαμβάνεται μέχρι το υποκείμενο να εξοικειωθεί με όλες τις διαδικασίες. Όταν εξασφαλιστεί ότι το υποκείμενο γνωρίζει και έχει καταλάβει τα ζητούμενα της κάθε διαδικασίας, μόνο τότε προχωράει η έναρξη της συνεδρίας στον μαγνητικό τομογράφο. Επιπροσθέτως, κατά την διάρκεια της συνεδρίας και πριν την έναρξη της κάθε διαδικασίας, ηχογραφημένες οδηγίες για την διαδικασία που ακολουθεί παρουσιάζονται στο υποκείμενο ενώ είναι τοποθετημένο στον μαγνητικό τομογράφο, και μόνο μετά την επιβεβαίωση από το υποκείμενο για την ορθή κατανόηση της διαδικασίας ξεκινάει η σάρωση της.

Επομένως, για την μετάφραση του πρωτοκόλλου, χρειάστηκαν να μεταφραστούν και ηχογραφηθούν, οι οδηγίες που ακούγονται κατά την εκπαίδευση, τα ερεθίσματα της εκπαίδευσης για την διαδικασία ακουστικής περιγραφής αντικειμένων, οι ηχογραφημένες οδηγίες των διαδικασιών πριν την έναρξη της σάρωσης της κάθε διαδικασίας και τα ερεθίσματα της διαδικασίας ακουστικής περιγραφής αντικειμένων. Όλες οι ηχογραφήσεις πραγματοποιήθηκαν με επαγγελματικό εξοπλισμό, μικρόφωνο, ηχεία, πρόγραμμα ηχογράφησης και επεξεργασίας ήχου, σε ειδικά μονωμένο δωμάτιο για την αποφυγή εισόδου θορύβων από το περιβάλλον. Η πρακτική αυτή κρίνεται απαραίτητη καθώς το περιβάλλον του μαγνητικού τομογράφου, όπου αυτές οι ηχογραφήσεις ακούγονται, αποτελεί ένα περιβάλλον με βαριά ηχορύπανση, με πνευστά ηχεία ώστε να είναι συμβατά με το μαγνητικό περιβάλλον και διότι η τοποθέτηση του υποκειμένου γίνεται σε σχετικά μη βολική θέση που μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω επιδείνωση των συνθηκών. Οι περιγραφές των αντικειμένων της διαδικασίας και της εκπαίδευσης για την διαδικασία της οπτικής κατονομασίας περιγραφών μεταφράστηκαν, επίσης, και αποτυπώθηκαν σε μορφή εικόνας ώστε να παρουσιαστούν στο υποκείμενο. Οι εικόνες αντικειμένων από την εκπαίδευση της διαδικασίας αλλά και την ίδια την διαδικασία της οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, διατηρήθηκαν οι ίδιες, καθώς δεν υπάρχουν διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφόρων γλωσσών. Όλες οι εικόνες που χρησιμοποιήθηκαν επιλέχθηκαν ώστε να μην έχουν πνευματικά δικαιώματα για την αναπαραγωγή τους.

# **Κεφάλαιο 4: Τυποποίηση και αξιολόγηση πρωτοκόλλου λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου στην ελληνική γλώσσα**

## **4.1 Εισαγωγή**

Με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών είναι δυνατή η εύρεση των περιοχών που ενεργοποιήθηκαν κατά την εκτέλεση συγκεκριμένων διεργασιών από το υποκείμενο κατά την διάρκεια της λήψης. Με την εναλλαγή περιόδων ενεργοποίησης και περιόδων ελέγχου, στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στις ενεργοποιήσεις της περιόδου ενεργοποίησης συγκριτικά με την περίοδο ελέγχου μπορούν να αναδειχθούν [332]. Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών χρησιμοποιείται πλέον ευρέως στη νευροχειρουργική, ειδικά όταν η περιοχή εκτομής βρίσκεται στην εγγύτητα ευγενών περιοχών για τις λειτουργίες του λόγου [327], [333], [334]. Από τις πρώτες κιόλας μέρες της χειρουργικής της επιληψίας, ιδιαιτέρως στην χειρουργική της επιληψίας προερχόμενη από τον κροταφικό λοβό, αλλά και σε ογκολογικά χειρουργεία εγκεφάλου, ο εντοπισμός του ημισφαιρίου πλαγίωσης του λόγου ή ακόμα και ο ακριβής εντοπισμός των θέσεων των περιοχών των λειτουργιών του λόγου κρίθηκε απαραίτητος για την αποφυγή απρόβλεπτων ελλειμμάτων στο λόγο [126], [335].

Στην κλινική πράξη, η βασική προτεραιότητα συνήθως είναι η χαρτογράφηση του κλασικού μοντέλου των λειτουργιών του λόγου που περιλαμβάνει μόνο τις περιοχές του Wernicke και του Broca, παρά την εντυπωσιακή πρόοδο που έχει επιτευχθεί τις τελευταίες δεκαετίες [125]. Το πρωτόκολλο που υιοθετήθηκε στην παρούσα διατριβή έδειξε ότι είναι δυνατόν στην κλινική ρουτίνα να χαρτογραφηθεί το σύστημα λειτουργιών του λόγου που περιλαμβάνει έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές [139]. Οι περιοχές αυτές είναι η Broca, η Wernicke, η Exner, η βασική μοίρα του κροταφικού λοβού, η γωνιώδης έλικα και η συμπληρωματική κινητική περιοχή. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι έμπειροι κλινικοί με την χρήση του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου σε συνδυασμό με μία μεθοδολογία που περιλαμβάνει συνένωση των χαρτών από την κάθε διαδικασία μπορούν να εντοπίσουν τις έξι αυτές κρίσιμες περιοχές στα περισσότερα υποκείμενα, δείχνοντας ότι ακόμα και στην πίεση της κλινικής ρουτίνας μπορεί να παραχθεί χάρτης για τις λειτουργίες του λόγου που περιλαμβάνει περιοχές του λόγου εκτός του μοντέλου Broca-Wernicke.

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζεται έρευνα που πραγματοποιήθηκε με βασικό στόχο την τυποποίηση και αξιολόγηση του πρωτοκόλλου αυτού για την χαρτογράφηση των έξι κρίσιμων για τον λόγο περιοχών στην ελληνική γλώσσα. Ενώ η πρωτότυπη έρευνα πραγματοποιήθηκε και αξιολογήθηκε στην αγγλική γλώσσα, οι διαφοροποιήσεις στις ενεργοποιήσεις με την ελληνική

γλώσσα δεν είναι γνωστές. Γι' αυτό το λόγο, πριν την εφαρμογή του πρωτοκόλλου σε ασθενείς για την προ-εγχειρητική χαρτογράφηση των περιοχών του λόγου πρέπει να γίνει επιβεβαίωση και αξιολόγηση των ενεργοποιήσεων σε υγιή πληθυσμό με μητρική γλώσσα τα ελληνικά. Το πρωτόκολλο μεταφράστηκε και προσαρμόστηκε στην ελληνική γλώσσα και αξιολογήθηκε σε μια ομάδα 20 υγιών εθελοντών χωρίς νευρολογικές διαταραχές. Οι ηχογραφήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση επαγγελματικού εξοπλισμού, ώστε να ληφθούν υπόψη οι θορυβώδεις συνθήκες που επικρατούν στην αίθουσα του μαγνητικού τομογράφου. Η αρχική μας υπόθεση είναι ότι παρόμοιες περιοχές ενεργοποίησης θα εμφανιστούν και στον ελληνόφωνο πληθυσμό. Υποθέσαμε επίσης ότι οι έξι κρίσιμες γλωσσικές περιοχές θα βρεθούν στα περισσότερα από τα υποκείμενα στο επίπεδο ανάλυσης του ατόμου.

## 4.2 Μεθοδολογία

### 4.2.1 Υποκείμενα

Υγιή υποκείμενα πήραν μέρος στην παρούσα έρευνα μετά από κλήση τους σε μέσα κοινωνικής δικτύωσης με στόχο να πραγματοποιηθεί αξιολόγηση του πρωτοκόλλου για την χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου σε ελληνόφωνο πληθυσμό. Οι λήψεις πραγματοποιήθηκαν στην κλινική του Άγιου Λουκά, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, από το Σεπτέμβριο του 2018 έως τον Ιούλιο του 2020. Οι συμμετέχοντες, αφού πληροφορήθηκαν προφορικά για την ακριβή διαδικασία της λήψης, έδωσαν την γραπτή συγκατάθεση τους για την συμμετοχή στην παρούσα έρευνα αλλά και για επόμενες έρευνες που πιθανόν να πραγματοποιηθούν αναδρομικά. Τα κριτήρια συμμετοχής στην παρούσα έρευνα τέθηκαν ως:

1. Ελληνική μητρική γλώσσα
2. Ηλικία 18-45 ετών
3. Δεξιόχειρας (αυτό-αναφορά)
4. Φυσιολογική ή διορθωμένη στη φυσιολογική όραση (φακούς επαφής)
5. Αρνητικό ιστορικό νευρολογικών διαταραχών
6. Αρνητικό ιστορικό κατάχρησης φαρμακευτικών αγωγών ή ναρκωτικών ουσιών

Είκοσι εθελοντές που να πληρούν αυτά τα κριτήρια συμμετείχαν στην έρευνα. Δεν υπήρχε κάποια πληρωμή ή αποζημίωση προς τα υποκείμενα, πέραν ότι δεν έγινε κάποια χρέωση για την διάρκεια της σάρωσης. Τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά συνοψίζονται εδώ και δεν παρουσιάζονται για το κάθε υποκείμενο ξεχωριστά ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε περίπτωση πιθανής ταυτοποίησης:

1. Φύλο:
  - Γυναίκες: 11
  - Άνδρες: 9
2. Μέσος όρος ηλικίας: 31.6 ετών ( $\pm 7.4$ , 18-44)

3. Έτη εκπαίδευσης: 15.85 έτη ( $\pm 2.18$ , 12-21)
4. Χέρι προτίμησης
  - Αριστερό: 0
  - Δεξιό: 20
5. Συντελεστής πλευρικότητας χεριού προτίμησης σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο του Εδιμβούργου:
  - Αριστερό: 0
  - Δεξιό: 20
  - Μέσος όρος: 93.125 ( $\pm 11.81$ , 62.5-100)

#### **4.2.2 Πρωτόκολλο λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου**

Τρεις λεξικο-σημασιολογικές διαδικασίες πραγματοποιήθηκαν από τα υγιή υποκείμενα στην ελληνική γλώσσα. Οι διαδικασίες περιγράφονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια στο Κεφάλαιο 3 της παρούσας διατριβής. Εν συντομία, οι διαδικασίες δημιουργήθηκαν σύμφωνα με το σχεδιασμό σε μπλοκ, με το κάθε μπλοκ, ενεργοποίησης και ελέγχου, να διαρκεί 24 δευτερόλεπτα. Συνολικά υπάρχουν έξι επαναλήψεις περιόδων ενεργοποίησης και ελέγχου, που αθροίζουν σε συνολικό χρόνο λήψης στα 4 λεπτά και 48 δευτερόλεπτα για την κάθε διαδικασία. Οι διαδικασίες που εκτελέστηκαν από τα υποκείμενα είναι:

##### **A. Διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων [273]**

Η περίοδος ενεργοποίησης αποτελείται από σχεδιαγράμματα αντικειμένων και το υποκείμενο καλείται να ονομάσει το αντικείμενο που παρουσιάζεται καθώς και μία πράξη που μπορεί να πραγματοποιήσει με το συγκεκριμένο αντικείμενο.

Η περίοδος ελέγχου αποτελείται από εναλλασσόμενες εικόνες ακατανόητων τελειών ταιριασμένες στις εικόνες των αντικειμένων, ενώ τα υποκείμενα είχαν οδηγίες να σαρώνουν τις τελείες χωρίς να κουνηθούν ή μιλήσουν, να μην σκέφτονται κάτι συγκεκριμένο και να μην χάσουν την προσοχή τους.

##### **B. Διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών [246], [277], [336]**

Στην περίοδο ενεργοποίησης εμφανίζονται στο υποκείμενο γραπτές περιγραφές αντικειμένων, και αυτό καλείται να σκεφτεί το αντικείμενο που περιγράφει με μία λέξη.

Στην περίοδο ελέγχου εμφανίζονται εικόνες με ακατανόητες τελείες σε σχήμα μακρόστενου ορθογωνίου με διαστάσεις ταιριασμένες στα ερεθίσματα της περιόδου ενεργοποίησης, και το υποκείμενο καλείται να σαρώσει τις τελείες από αριστερά προς τα δεξιά, με την ίδια έννοια που διαβάζει κείμενο, χωρίς να κουνηθεί ή να μιλήσει, να μην σκέφτεται κάτι συγκεκριμένο και να μην χάσει την προσοχή του.



### C. Διαδικασία ακουστικής κατονομασίας περιγραφών [246], [337]

Η περίοδος ενεργοποίησης αυτής της διαδικασίας αποτελείται από περιγραφές αντικειμένων που παρουσιάζονται στο υποκείμενο με ακουστικά ερεθίσματα από ειδικά πνευστά ακουστικά συμβατά με το μαγνητικό περιβάλλον του σαρωτή. Το υποκείμενο καλείται, όπως και προηγουμένως, να σκεφτεί την λέξη του αντικειμένου που περιγράφεται, χωρίς να κουνηθεί ή μιλήσει, και διατηρώντας τα μάτια του κλειστά.

Η περίοδος ελέγχου σε αυτή τη διαδικασία αποτελείται από ακατανόητο ήχο που παρουσιάζεται στο υποκείμενο, ταιριασμένο στα χαρακτηριστικά με τα ερεθίσματα της περιόδου ενεργοποίησης. Το υποκείμενο έχει οδηγίες να σταματήσει να σκέφτεται τις λέξεις, να μην σκέφτεται κάτι συγκεκριμένο, να μην κουνηθεί ή μιλήσει, να μην χάσει την προσοχή του και να μην ανοίξει τα μάτια του.

Όλα τα υποκείμενα πραγματοποίησαν εκπαίδευση πριν την έναρξη της σάρωσης εκτός του περιβάλλοντος του μαγνητικού τομογράφου. Η εκπαίδευση διαρκεί περίπου 30 λεπτά, όπου επεξηγείται ακριβώς η πορεία της σάρωσης αλλά και η κάθε διαδικασία ξεχωριστά. Η σάρωση στο μαγνητικό τομογράφο ξεκινούσε μόνο αφού πρώτα διασφαλίστηκε κατά την εκπαίδευση η ορθή κατανόηση των διαδικασιών και των ζητούμενων από το υποκείμενο σε κάθε διαδικασία. Επιπλέον, κατά την διάρκεια της σάρωσης, ενώ το υποκείμενο ήταν τοποθετημένο μέσα στον μαγνητικό τομογράφο, πριν την έναρξη της κάθε διαδικασίας, έπαιζαν ηχογραφημένες οδηγίες για να γίνει υπενθύμιση της διαδικασίας που θα ακολουθήσει, και η σάρωση της διαδικασίας ξεκινούσε μόνο μετά την επιβεβαίωση από το υποκείμενο ότι θυμάται την διαδικασία.

#### **4.2.3. Ρύθμιση και λήψη λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού**

Τα ερεθίσματα παρουσιάζονται στο υποκείμενο από προβολέα ειδικά τοποθετημένο εξωτερικά του μαγνητικού πεδίου που προβάλλει σε επιφάνεια εντός του μαγνητικού τομογράφου (Εικόνα 3.6). Ειδικά πνευστά ακουστικά χρησιμοποιούνται ώστε και να γίνει μόνωση από το θόρυβο της σάρωσης και να παρουσιαστούν οι ηχογραφημένες οδηγίες και τα ηχητικά ερεθίσματα στην αντίστοιχη διαδικασία. Καθρέφτης τοποθετήθηκε στο πηνίο κεφαλής σε κατάλληλη θέση ώστε το υποκείμενο να έχει οπτική επαφή με την επιφάνεια στην οποία θα προβάλλονται τα ερεθίσματα ενώ πραγματοποιήθηκε και έλεγχος για την ορθή ακουστική πριν την έναρξη των διαδικασιών.

Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία των διαδικασιών είναι το Neurobehavioral Systems Presentation Software [338]. Η παρουσίαση των ερεθισμάτων συγχρονίστηκε με τον παλμό του μαγνητικού τομογράφου για ακρίβεια στην μέτρηση των χρόνων παρουσίαση των ερεθισμάτων. Η κάθε διαδικασία ξεκινάει μετά την λήψη τριών όγκων εγκεφάλου λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού για να προλάβει να επέλθει σταθεροποίηση των εναλλασσόμενων μαγνητικών πεδίων. Το κεφάλι του υποκειμένου τοποθετείται όσο πιο ευθεία στο μαγνητικό πεδίο γίνεται και περιορίζεται προσεχτικά με την χρήση μαλακών σφουγγαριών για να

αποφευχθούν οι ακούσιες κινήσεις. Πριν την έναρξη της λήψης εξασφαλίστηκε ότι το υποκείμενο είναι άνετα στην θέση που τοποθετήθηκε για να διασφαλιστεί ότι θα παραμείνει όσο το δυνατόν πιο ακίνητο για όλη την διάρκεια της συνεδρίας.

Η λήψη πραγματοποιήθηκε στην κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, σε ένα αναβαθμισμένο σύστημα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού Avanto FIT 1.5T (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Το πηνίο που χρησιμοποιήθηκε είναι το τυπικό πηνίο 20 καναλιών της Siemens με δυνατότητες ταυτόχρονης λήψης πολλαπλών τομών (Simultaneous Multi-Slice – SMS). Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού πραγματοποιήθηκε με την τεχνική της επίπεδης απεικόνισης με ηχώ (echo-planar imaging – EPI). Το πεδίο λήψης επιλέχθηκε ώστε να καλύπτει ολόκληρο τον εγκέφαλο μαζί με την παρεγκεφαλίδα. Οι παράμετροι λήψης επιλέχθηκαν ως:

- συντελεστής πολλαπλών ζωνών: 4
- Χρόνος επανάληψης: 1700ms
- Χρόνος ηχώ: 50ms
- Γωνία περιστροφής: 84°
- Πεδίο λήψης: 204x204x120 εικονοστοιχεία
- Μέγεθος εικονοστοιχείου: 2x2x2 mm<sup>3</sup>
- Πίνακας λήψης: 102x102
- Τομές: 60

Το ίδιο πρωτόκολλο λήψης χρησιμοποιήθηκε τόσο για την λήψη της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγω όσο και για την λήψη της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας. Στην πρώτη έγινε λήψη 177 όγκων εγκεφάλου για συνολικό χρόνο λήψης 5 λεπτών και 1 δευτερόλεπτο, ενώ στην δεύτερη έγινε λήψη 530 όγκων εγκεφάλου για συνολικό χρόνο λήψης 15 λεπτά και 1 δευτερόλεπτο.

Δημιουργήθηκε πρωτόκολλο λήψης για την μέτρηση των ανομοιογενειών του μεγάλου B<sub>0</sub> μαγνητικού πεδίου. Χρησιμοποιήθηκε η τυπική ακολουθία μέτρησης μαγνητικών πεδίων με παραμέτρους:

- Χρόνος επανάληψης: 1010ms
- Χρόνος ηχώ: 4.76ms και 9.52ms
- Γωνία περιστροφής: 60°
- Μέγεθος εικονοστοιχείου: 2x2x2 mm<sup>3</sup>
- Μέγεθος πεδίου λήψης: 228x228x170 mm<sup>3</sup>

Επιπλέον, δημιουργήθηκε πρωτόκολλο εικόνας T1 στάθμισης με την ακολουθία της Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) με παραμέτρους:

- Συντελεστής παράλληλης λήψης: 2
- Χρόνος επανάληψης: 2200ms

- Χρόνος ηχώ: 2.97ms
- Χρόνος αντιστροφής: 900ms
- Γωνία περιστροφής: 8°
- Μέγεθος πεδίου λήψης: 250x250x192 mm<sup>3</sup>
- Πίνακας λήψης: 256x256
- Πάχος τομής: 1mm

Τέλος έγινε λήψη εικόνα T2 στάθμισης με την ακολουθία FLAIR και με παραμέτρους:

- Συντελεστής παράλληλης λήψης: 2
- Χρόνος επανάληψης: 5000ms
- Χρόνος ηχώ: 335ms
- Χρόνος αντιστροφής: 1800ms
- Μέγεθος πεδίου λήψης: 260x252x176 mm<sup>3</sup>
- Πίνακας λήψης: 256x248
- Πάχος τομής: 1mm

#### 4.2.4 Προ-επεξεργασία δεδομένων

Για την προ-επεξεργασία και την ανάλυση του συνόλου των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη λογισμικού FMRIB (FSL; v 6.0.1; <https://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) [339]. Πραγματοποιήθηκε ανωνυμοποίηση των δεδομένων πριν από οποιαδήποτε ανάλυση. Καθότι τα δεδομένα είναι δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών, η προ-επεξεργασία που ακολούθησε ήταν η ελάχιστη για να αποφευχθεί η εισαγωγή περιττών παρεμβολών και μεροληψιών στο σήμα. Λεπτομέρειες για την προ-επεξεργασία δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού μπορούν να βρεθούν στο Κεφάλαιο 2.

Τα δεδομένα από όλα τα υποκείμενα αναλύθηκαν ξεχωριστά με τον ίδιο μηχανισμό ως εξής. Πρώτον, έγινε εξαγωγή του εγκεφάλου από τις ανατομικές εικόνες T1 στάθμισης, για να χρησιμοποιηθεί στη μη γραμμική χωρική κανονικοποίηση, με τη χρήση του εργαλείου ορτίBET, το οποίο έχει δοκιμαστεί εκτενώς στον εγκέφαλο 70 ασθενών και έχει υπερτερήσει έναντι όλων των άλλων εργαλείων, για σκοπούς καταχώρισης [340]. Στα δεδομένα fMRI, οι τρεις πρώτοι όγκοι εγκεφάλου απορρίφθηκαν για λόγους σταθεροποίησης του σήματος, καθώς και οι τέσσερις τελευταίοι τόμοι καθώς είχε ολοκληρωθεί η διαδικασία λόγου (χρόνος διάρκειας κάθε διαδικασίας στα 4 λεπτά και 48 δευτερόλεπτα. Η μεσαία εικόνα της εναπομείνουσας ακολουθίας fMRI χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο για περαιτέρω ανάλυση.

Πραγματοποιήθηκε διόρθωση κίνησης στα δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (με το εργαλείο MCFLIRT) με την τεχνική της χωρικής κανονικοποίησης όλων των όγκων εγκεφάλου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού στο πρότυπο χρησιμοποιώντας μετασχηματισμό άκαμπτου σώματος με έξι βαθμούς ελευθερίας [43]. Οι

ανομοιογένειες του μεγάλου μαγνητικού πεδίου B0 του μαγνητικού τομογράφου εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τις ακολουθίες μέτρησης του μαγνητικού πεδίου B0 και, μετά την χωρική κανονικοποίηση των ακολουθιών στην εικόνα πρότυπο, έγινε αντίστοιχη διόρθωση των δεδομένων της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού [341]. Η εξαγωγή του εγκεφάλου από τους όγκους εγκεφάλου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού πραγματοποιήθηκε με τον αυτοματοποιημένο τρόπο κάνοντας μία κατωφλίωση στα όρια του εγκεφάλου όπως είναι υλοποιημένο στο εργαλείο FEAT. Στα δεδομένα εφαρμόστηκε χωρική εξομάλυνση με γκαουσιανό πυρήνα πλήρους πλάτους στη μέση του μέγιστου του πυρήνα στα 4mm (4mm at FWHM) για να εξασφαλιστεί υψηλός σηματο-θορυβικός λόγος και ταυτόχρονα να εξομαλυνθούν οι απότομες υψηλές κορυφές στο σήμα.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η εγκυρότητα της στατιστικής ανάλυσης που θα ακολουθήσει, εφαρμόστηκε κανονικοποίηση της έντασης του μέσου όρου σε ολόκληρη την ακολουθία της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και εφαρμόστηκε υπερατό φίλτρο ταιριασμένο με την συχνότητα εναλλαγής των περιόδων ενεργοποίησης και ελέγχου των διαδικασιών λόγου (24 δευτερόλεπτα περίοδος ενεργοποίησης και 24 δευτερόλεπτα περίοδος ελέγχου ~ 50 δευτερόλεπτα υπερατό φίλτρο). Στη συνέχεια, η χωρική κανονικοποίηση του προτύπου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού στην εικόνα T1-στάθμισης πραγματοποιήθηκε με τον ευρέως υιοθετημένο αλγόριθμο Boundary-Based Registration (BBR), ο οποίος, μετά την εφαρμογή του συνήθως χρησιμοποιούμενου μετασχηματισμού άκαμπτου σώματος, πραγματοποιεί μικρές διορθώσεις σύμφωνα με τα όρια λευκής-φαιάς ουσίας [41].

Το πρότυπο εγκεφάλου MNI152 με ανάλυση στα 2 mm χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο για την ανάλυση σε ομάδες. Η χωρική κανονικοποίηση της ανατομικής εικόνας T1-στάθμισης στο πρότυπο MNI152 πραγματοποιήθηκε σε δύο βήματα. Στο πρώτο βήμα χρησιμοποιήθηκε ένας γραμμικός άκαμπος μετασχηματισμός με 12 βαθμούς ελευθερίας. Στο δεύτερο βήμα, αυτός ο μετασχηματισμός χρησιμοποιήθηκε ως αρχικοποίηση για τη μη γραμμική χωρική κανονικοποίηση και την εκτίμηση του πεδίου στρέβλωσης της εικόνας T1-στάθμισης στο πρότυπο MNI152 [342], [343].

#### **4.2.5 Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε δύο επίπεδα. Το πρώτο επίπεδο αναφέρεται στις στατιστικές του κάθε υποκειμένου ξεχωριστά, ενώ το δεύτερο επίπεδο είναι η ανάλυση σε ομάδες. Για κάθε υποκείμενο, δημιουργήθηκε ένας μόνο χάρτης για το δίκτυο του λόγου με την τεχνική της συνένωσης των χαρτών από την κάθε διαδικασία από δύο έμπειρους στην απεικόνιση του δικτύου του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, τους KG και KN.

#### **Ανάλυση πρώτου επιπέδου**

Σε αυτό το επίπεδο, υπήρχαν 3 σύνολα δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού για κάθε υποκείμενο, δημιουργώντας 60 σύνολα δεδομένων. Μετά από τα βήματα προ-

επεξεργασίας όπως εξηγήθηκαν πριν, προστέθηκε λευκός γκαουσιανός θόρυβος σε κάθε σύνολο δεδομένων προκειμένου να διασφαλιστεί η ανεξαρτησία μεταξύ των χρονοσειρών των εικονοστοιχείων. Το βήμα αυτό είναι προ-απαιτούμενο για την εγκυρότητα της στατιστικής ανάλυσης. Σε αυτό το στάδιο διενεργήθηκε ανάλυση με την χρήση του γενικού γραμμικού μοντέλου (GLM, Υποκεφάλαιο 2.4.5). Ο χρονισμός και η διάρκεια κάθε περιόδου ενεργοποίησης μετά τη συνέλιξη με μια συνάρτηση Γάμμα (τυπική απόκλιση: 3s- Μέση καθυστέρηση: 6s) και την εφαρμογή ενός υπεραποφύλιου φίλτρου στα 50 δευτερόλεπτα, χρησιμοποιήθηκε ως παλινδρομητής ενδιαφέροντος. Η χρονική παράγωγος του παλινδρομητή της ενεργοποίησης συμπεριλήφθηκε επίσης, για να ληφθούν υπόψη οι χρονικές διαφορές των τομών και οι διαφορές στις αιμοδυναμικές αποκρίσεις στα διάφορα μέρη του εγκεφάλου. Οι έξι παράμετροι κίνησης όπως εξήχθηκαν στο βήμα διόρθωσης κίνησης της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού συμπεριλήφθηκαν ως παλινδρομητές χωρίς ενδιαφέρον [344]. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν συμπεριλήφθηκαν οι παράγωγοι των παραμέτρων κίνησης [345], καθώς θα αύξαναν τους βαθμούς ελευθερίας του μοντέλου.

### **Χάρτης δικτύου του λόγου του κάθε υποκειμένου**

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη δημιουργία του ενιαίου χάρτη ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου για κάθε υποκείμενο ήταν σύμφωνη με εκείνη που πραγματοποιήθηκε κατά την αρχική αξιολόγηση των διαδικασιών στην αγγλική γλώσσα [139].

Πιο συγκεκριμένα, η σειρά προτίμησης επιλογής του χάρτη ενεργοποίησης του κάθε υποκειμένου ήταν:

1. συνδυασμός και των τριών διαδικασιών. Ο τελικός χάρτης του δικτύου του λόγου για το συγκεκριμένο υποκείμενο περιέχει μόνο τις περιοχές που εμφανίζονται ενεργοποιημένες και στις τρεις διαδικασίες. Αυτή είναι η τεχνική επιλογής στην περίπτωση που εμφανίζονται ικανοποιητικά αποτελέσματα και στις τρεις διαδικασίες που εκτελέστηκαν.
2. συνδυασμός της διαδικασίας ακουστικής κατονομασίας περιγραφών και μιας από τις διαδικασίες οπτικής κατονομασίας περιγραφών και οπτικής κατονομασίας αντικειμένων. Ο τελικός χάρτης του δικτύου του λόγου περιέχει τις περιοχές που εμφανίζονται ενεργοποιημένες σε δύο διαδικασίες τουλάχιστον. Προκειμένου να γίνει αφαίρεση των ενεργοποιήσεων λόγω του ακουστικού/οπτικού ερεθίσματος, η μία διαδικασία πρέπει να είναι η διαδικασία ακουστικής κατονομασίας αντικειμένων, ενώ η δεύτερη μπορεί να είναι οποιαδήποτε από τις άλλες δύο διαδικασίες παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα.
3. μία από τις διαδικασίες. Στην περίπτωση που κάποιο υποκείμενο δεν συνεργάστηκε σωστά σε κάποιες από τις διαδικασίες, τότε δίδεται η επιλογή για τελικό χάρτη δικτύου του λόγου να είναι ο χάρτης από μία από τις διαδικασίες που το υποκείμενο

εκτέλεσε πιο ορθά και τα αποτελέσματα αντανακλούν τις αναμενόμενες περιοχές ενεργοποίησης.

Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο συνδυασμός ενός σταθερού κατωφλίου  $p < 0,05$  σε επίπεδο συστάδας και ενός κατωφλίου σε επίπεδο εικονοστοιχείου που κυμαινόταν από 2,3 έως 3,1 z-score ( $p < 0,01$  έως  $p < 0,0001$ ), προκειμένου να αποφευχθεί η εισαγωγή συστάδων θορύβου και παράλληλα να διατηρηθούν και οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές κατά το δυνατόν. Ένας έμπειρος ακτινολόγος και ένας έμπειρος νευρολόγος, ο KN και ο KG, εξέτασαν ανεξάρτητα τους προκύπτοντες χάρτες ενεργοποίησης και ολόκληρη τη διαδικασία, δημιουργώντας ο καθένας από έναν μοναδικό συνδυαστικό χάρτη ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου για κάθε υποκείμενο. Οι χάρτες συγκρίθηκαν και σε περίπτωση διαφωνίας, οι δύο κριτές συμφώνησαν μετά από συνεννόηση για την τελική επιλογή σύμφωνα με τη μεθοδολογία που περιγράφηκε προηγουμένως.

### **Ανάλυση δεύτερου επιπέδου**

Η ανάλυση σε ομάδες πραγματοποιήθηκε με το εργαλείο Local Analysis of Mixed Effects (FLAME1+2) της βιβλιοθήκης εργαλείων του FMRIB, το οποίο μοντελοποιεί τη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων επιτρέποντας την εξαγωγή συμπερασμάτων για τον συμμετέχοντα πληθυσμό [346]. Πραγματοποιήθηκε αυτόματη αφαίρεση των ακραίων τιμών για να ληφθούν υπόψη πιθανές κακές επιδόσεις κάποιου υποκειμένου σε ορισμένες συνεδρίες. Κάθε διαδικασία θεωρήθηκε διαφορετική ομάδα και δημιουργήθηκε ένας μέσος όρος μεταξύ των υποκειμένων για κάθε μία από τις τρεις διαδικασίες του λόγου. Το κατώτατο όριο κατωφλίωσης σε επίπεδο εικονοστοιχείου ορίστηκε σε  $z\text{-score} > 3,1$  και το κατώτατο όριο κατωφλίωσης σε επίπεδο συστάδας ορίστηκε σε  $p\text{-value} < 0,05$  για να εξαχθεί ο μέσος χάρτης ενεργοποίησης των περιοχών του λόγου για την κάθε διαδικασία. Επομένως, δημιουργήθηκαν τρεις χάρτες ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου, ένας για κάθε διαδικασία. Για να δημιουργηθεί ένας μοναδικός χάρτης ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου, υπολογίστηκε η σύζευξη και των τριών χαρτών των διαδικασιών. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστική σύγκριση των χαρτών ενεργοποίησης από την κάθε διαδικασία μεταξύ τους. Δημιουργήθηκαν δηλαδή έξι χάρτες που συγκρίνουν τις περιοχές που ενεργοποιήθηκαν στατιστικά πιο σημαντικά στην κάθε διαδικασία συγκριτικά με κάθε άλλη (Οπτική κατονομασία αντικειμένων vs Οπτική κατονομασία περιγραφών, Οπτική κατονομασία αντικειμένων vs Ακουστική κατονομασία περιγραφών κ.ο.κ.). Για τους χάρτες σύγκρισης αυτούς, η κατωφλίωση ορίστηκε σε κατώφλι σε επίπεδο εικονοστοιχείου  $p < 0,001$  με διόρθωση σε επίπεδο ομάδων με τη μέθοδο του Bonferroni ( $p < 0,00016$  uncorrected -  $z\text{-score} > 3,6$ ), με στόχο τον έλεγχο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων λόγω πολλαπλών συγκρίσεων.

## 4.3 Αποτελέσματα

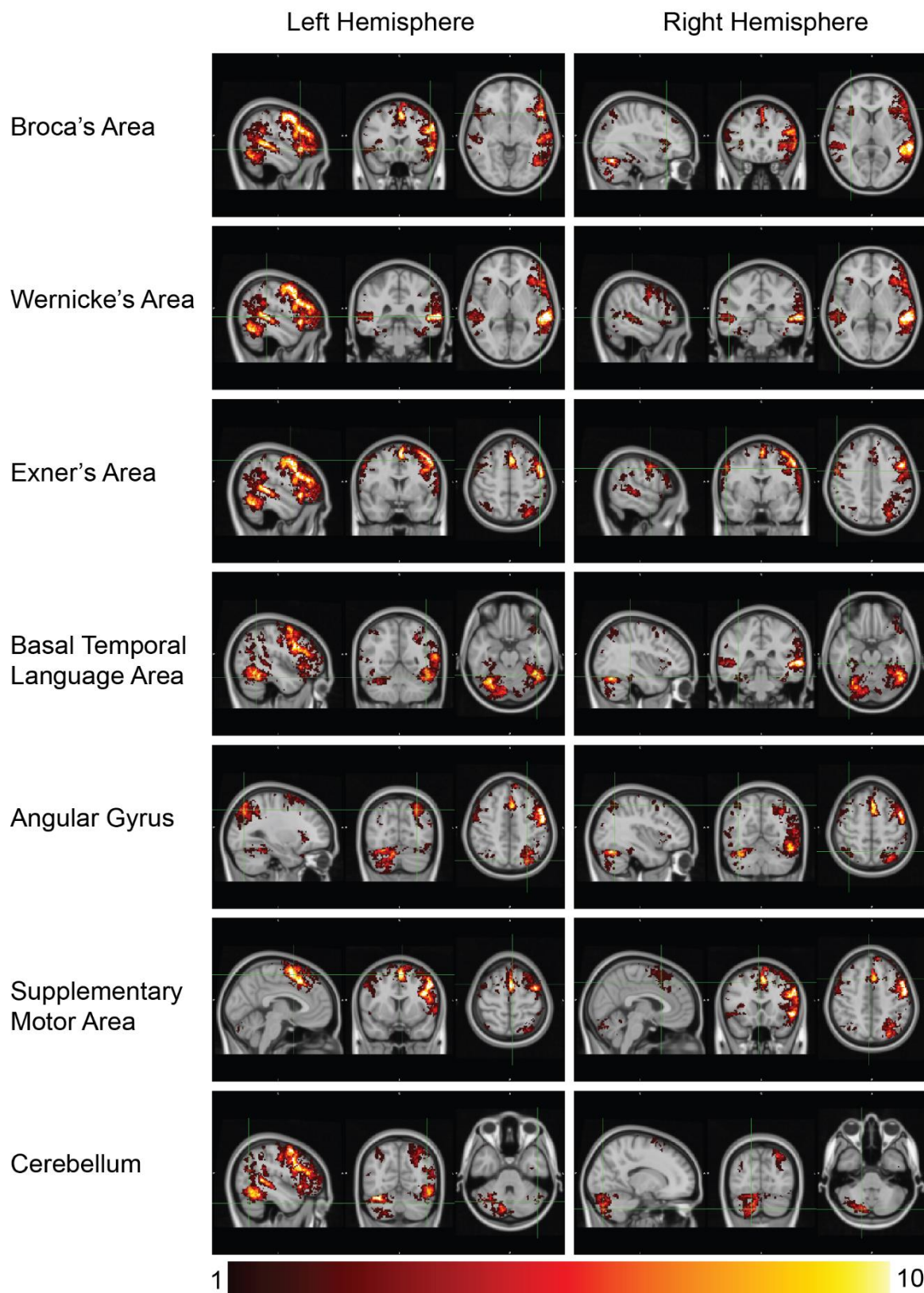
### 4.3.1 Χάρτες ενεργοποίησης σε επίπεδο υποκειμένου

Για όλα τα υποκείμενα, οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές αναπαράχθηκαν επιτυχώς. Ένα υποκείμενο είχε δεξιό κυρίαρχο ημισφαίριο, ενώ όλα τα άλλα υποκείμενα είχαν αριστερό κυρίαρχο-κανένα υποκείμενο δεν βρέθηκε αμφίπλευρο. Στον Πίνακα 4.1, παρουσιάζεται ο όγκος κάθε περιοχής στο επίπεδο του συγκεκριμένου υποκειμένου ως ποσοστό της συνολικής ενεργοποίησης. Ο Πίνακας χωρίζεται σε κυρίαρχο και μη κυρίαρχο ημισφαίριο.

Για την εύρεση της έκτασης κάθε περιοχής από τις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές στο επίπεδο του μεμονωμένου υποκειμένου ώστε να γνωρίζουν οι κλινικοί γιατροί τις πιθανές περιοχές που μπορεί να επεκτείνεται η κάθε μία, απαραίτητο κατά τον προ-εγχειρητικό σχεδιασμό με ελληνόφωνους ασθενείς, επιδιώξαμε να προσδιορίσουμε την τυπική θέση αυτών των περιοχών στο δείγμα μας. Αυτό επιτεύχθηκε με την άμεση επικάλυψη των χαρτών ενεργοποίησης του πρώτου επιπέδου από όλα τα άτομα που είχαν το αριστερό ημισφαίριο ως επικρατούν για τις λειτουργίες του λόγου. Ο χάρτης που προέκυψε ονομάστηκε χάρτης εμφανίσεων (Εικόνα 4.1), και η τιμή του κάθε εικονοστοιχείου δείχνει τον αριθμό των υποκειμένων στα οποία εμφανίστηκε ενεργοποιημένο αυτό το εικονοστοιχείο στην ανάλυση πρώτου επιπέδου. Και οι έξι βασικές περιοχές είναι σαφώς εμφανείς στον χάρτη αυτό. Μία μεγάλη συστάδα στην παρεγκεφαλίδα φάνηκε επίσης. Ενώ και οι έξι κρίσιμες για τις λειτουργίες του λόγου περιοχές εντοπίστηκαν σε όλα τα υποκείμενα, αυτός ο χάρτης δείχνει ότι υπήρχε σημαντική επικάλυψη στις περιοχές του Broca, του Wernicke, του Exner και στην συμπληρωματική κινητική περιοχή και σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων στις περιοχές της βασικής μοίρας του κροταφικού λοβού και στην γωνιώδη έλικα.

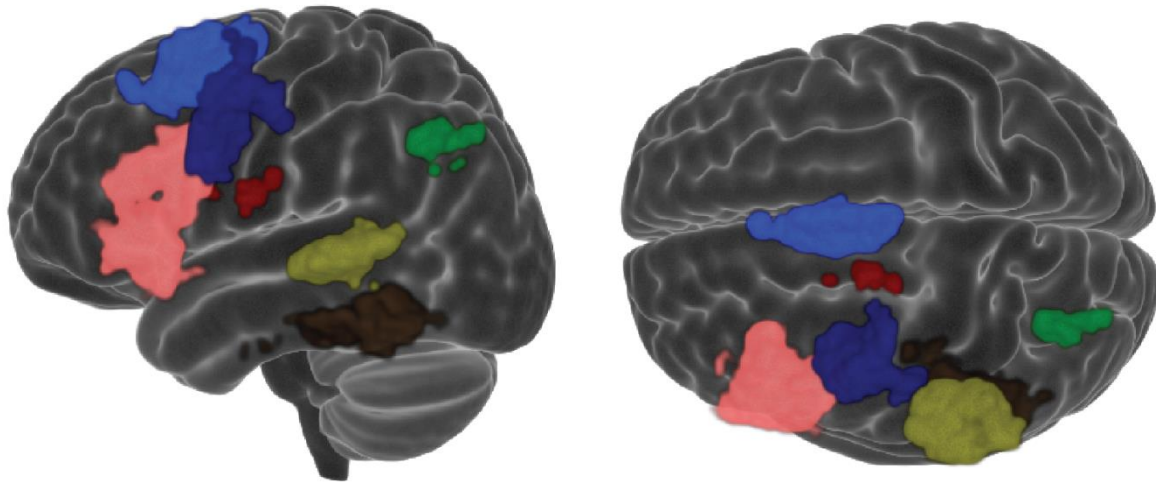
### 4.3.2 Χάρτες ενεργοποίησης ανάλυσης σε ομάδες

Για την αξιολόγηση των περιοχών που ενεργοποιήθηκαν σε επίπεδο ομάδας, μετά την τυπική ανάλυση σε ομάδες για την κάθε διαδικασία ξεχωριστά, υπολογίστηκε η συνένωση των χαρτών ενεργοποίησης σε ομάδες της κάθε διαδικασίας. Αυτό διαφέρει από τα αποτελέσματα των μεμονωμένων υποκειμένων, εντοπίζοντας περιοχές που μπορεί να είναι σημαντικά ενεργές σε ομαδικό επίπεδο, ακόμη και αν δεν είχαν ενεργοποιηθεί σε κάθε υποκείμενο ξεχωριστά. Είναι εμφανές στην Εικόνα 4.2 ότι και οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές αναπαράχθηκαν επιτυχώς στο αριστερό ημισφαίριο, ενώ βρέθηκε επίσης μικρή ενεργοποίηση στις περιοχές Broca και Wernicke στο δεξιό ημισφαίριο, καθώς και μια συστάδα στον θάλαμο/φακοειδή πυρήνα του αριστερού ημισφαιρίου και στο δεξιό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο. Στον Πίνακα 4.2, αναφέρονται τα στατιστικά στοιχεία του χάρτη συνένωσης. Στην Εικόνα 4.3, παρουσιάζονται οι χάρτες των αναλύσεων σε ομάδες της κάθε διαδικασίας ξεχωριστά για καλύτερη σύγκριση.



Εικόνα 4.1: Χάρτης εμφανίσεων. Ο χάρτης αυτός δείχνει τη συχνότητα με την οποία ενεργοποιούνται τα εικονοστοιχεία σε επίπεδο μεμονωμένου υποκειμένου. Ο χάρτης είναι στο χώρο MNI152 και η χρωματική μπάρα κυμαίνεται από 1 υποκείμενο (μαύρο) έως 10 υποκείμενα (λευκό πάνω από 10). Αυτή η εικόνα δείχνει πόσο συχνά εντοπίστηκε κάθε συγκεκριμένο εικονοστοιχείο σε επίπεδο μεμονωμένου υποκειμένου. Η μορφή της ανάλυσης που χρησιμοποιείται μπορεί να παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον για τη λήψη χειρουργικών αποφάσεων. Οι εικόνες είναι σε ακτινολογικό προσανατολισμό.





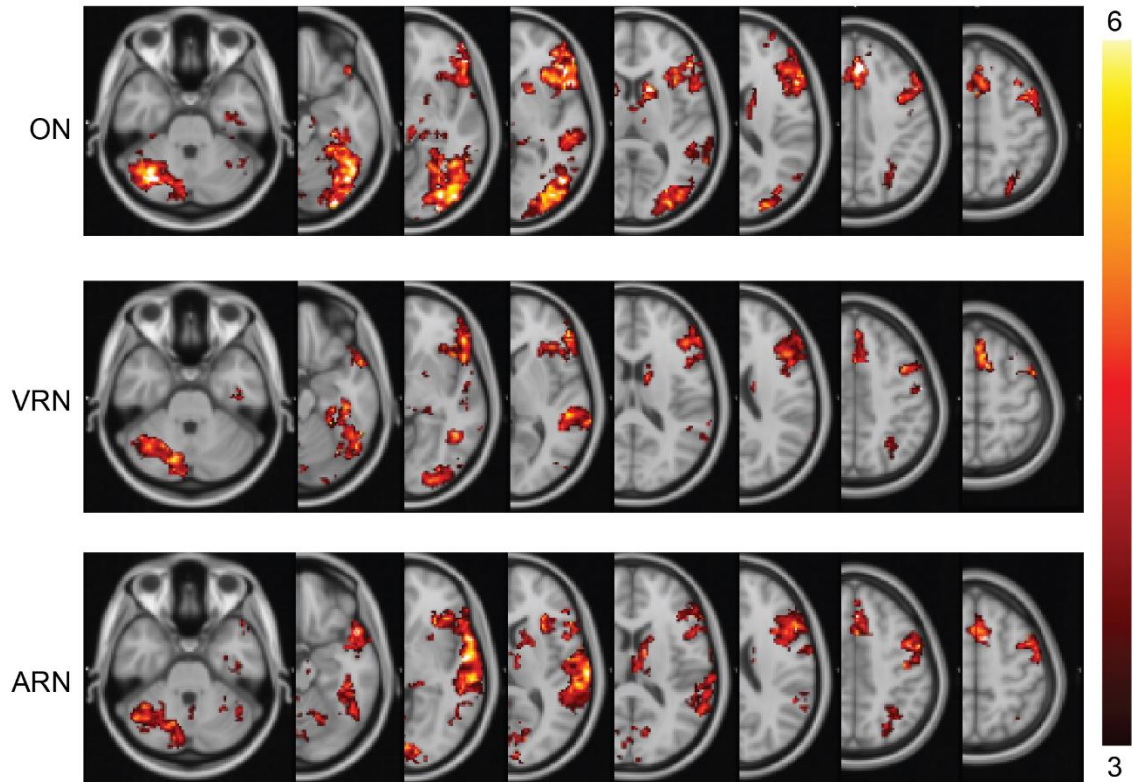
Εικόνα 4.2: Χάρτης συνένωσης των τριών διαδικασιών. Οι περιοχές που βρέθηκαν ενεργοποιημένες στο αριστερό ημισφαίριο και στις τρεις διαδικασίες. Είναι ορατές και οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές καθώς και μια περιοχή στον θάλαμο. Ροζ: Περιοχή Broca. Μπλε: Περιοχή Exner. Κίτρινο: Περιοχή Wernicke. Ανοιχτό μπλε: Συμπληρωματική κινητική περιοχή. Πράσινο: Γωνιώδης έλικα. Καφέ: Βασική μοίρα του κροταφικού λοβού. Κόκκινο: Θάλαμος.

#### **Διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων (ON)**

Στον χάρτη ανάλυσης σε ομάδες της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, εκτός από τις έξι κρίσιμες για τις λειτουργίες του λόγου περιοχές στο αριστερό ημισφαίριο, ήταν εμφανής μια μικρή συστάδα στη δεξιά περιοχή του Broca και μια άλλη μικρή συστάδα στην περιοχή του Wernicke. Επιπλέον, βρέθηκε ενεργοποιημένη μια συστάδα στον αριστερό θάλαμο στην αρχή της οπτικής ακτινοβολίας. Εκτεταμένο τμήμα του οπτικού φλοιού βρέθηκε ενεργοποιημένο, με έκταση που περιλάμβανε όλα τα οπτικά συστήματα από το V3 έως το V6 καθώς και τη γλωσσική έλικα. Ένα σημαντικό τμήμα του αριστερού κερκοφόρου πυρήνα με μικρή επέκταση και στον αριστερό φακοειδή πυρήνα καθώς και μια μικρή συστάδα στο δεξιό κερκοφόρο πυρήνα επέζησαν επίσης της καταφλίωσης.

#### **Διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών (VRN)**

Στον χάρτη ανάλυσης σε ομάδες της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας περιγραφών, ομοίως με τον χάρτη της προηγούμενης διαδικασίας, αποκαλύφθηκαν μικρές συστάδες στις δεξιές περιοχές του Broca και του Wernicke. Μία μικρότερη σε μέγεθος συστάδα σε σύγκριση με αυτή του χάρτη της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, βρέθηκε στον αριστερό κερκοφόρο πυρήνα με μικρή προέκταση στον φακοειδή πυρήνα, ενώ μία παρόμοια συστάδα με το χάρτη της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας αντικειμένων βρέθηκε στον αριστερό θάλαμο. Δεν παρατηρήθηκαν ενεργοποιήσεις στις βαθιές δομές του εγκεφάλου στο δεξιό ημισφαίριο. Τα οπτικά συστήματα βρέθηκαν ενεργοποιημένα κυρίως στο αριστερό ημισφαίριο και σε μικρότερο βαθμό από την προηγούμενη διαδικασία. Στον δεξιό ινιακό λοβό ενεργοποιήθηκε μόνο μια μικρή συστάδα στο οπτικό σύστημα V4.



Εικόνα 4.3: Μέσος στατιστικός χάρτης ενεργοποίησης για κάθε διαδικασία. Οι περιοχές που βρέθηκαν ενεργοποιημένες στην ανάλυση σε ομάδες κάθε διαδικασίας ξεχωριστά. Οι εικόνες είναι σε ακτινολογικό προσανατολισμό. ON: Οπτική κατονομασία αντικειμένων. VRN: Οπτική κατονομασία περιγραφών. ARN: Ακουστική κατονομασία περιγραφών.

### Ακουστική κατονομασία περιγραφών (ARN)

Στην ανάλυση σε ομάδες της διαδικασίας ακουστικής κατονομασίας περιγραφών, ενεργοποιήθηκε ολόκληρη η άνω κροταφική έλικα αμφοτερόπλευρα με σημαντική επέκταση στους κροταφικούς πόλους. Η περιοχή του Broca στο δεξιό ημισφαίριο βρέθηκε επίσης σε παρόμοιες περιοχές όπως και στις άλλες δύο διαδικασίες, αλλά με έκταση στη δεξιά νήσο. Η ίδια περιοχή που βρέθηκε στις δύο προηγούμενες διαδικασίες για τη δεξιά περιοχή του Wernicke ενεργοποιήθηκε και σε αυτή την διαδικασία, αν και η συστάδα συγχωνεύτηκε με τις ενεργοποιήσεις στην άνω κροταφική έλικα που αφορούσαν το ακουστικό ερέθισμα και δεν μπορούσε να διαχωριστεί. Επιπλέον, ενεργοποιήθηκε μια μικρή συστάδα στην περιοχή του Exner στο δεξιό ημισφαίριο. Αξιοσημείωτες είναι οι ενεργοποιήσεις στις βαθιές δομές του εγκεφάλου. Παρόμοια με την διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, βρέθηκε ενεργοποιημένη μία μεγάλη συστάδα στην αριστερή ίνσουλα, αλλά δεν ήταν εμφανής καμία ενεργοποίηση στο δεξιό ημισφαίριο. Δύο συστάδες, μία στην οπίσθια-κάτω πλευρά του θαλάμου στο αριστερό ημισφαίριο όπου αρχίζει η ακουστική ακτινοβολία και μία στην πρόσθια-πάνω πλευρά του αριστερού θαλάμου όπου τελειώνει η πρόσθια θαλαμική ακτινοβολία, επέζησαν της στατιστικής κατωφλίωσης. Εντοπίστηκαν επίσης ενεργοποιήσεις στο αμφίπλευρο οπτικό σύστημα V2 με μερική προέκταση στη γλωσσική έλικα.

### 4.3.3 Χάρτες Σύγκρισης

Οι χάρτες σύγκρισης παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.4. Σε αυτούς τους χάρτες αποκαλύπτονται οι στατιστικές διαφορές μεταξύ κάθε ζεύγους διαδικασιών δημιουργώντας συνολικά έξι διαφορετικούς χάρτες. Οι περιοχές που ενεργοποιούνται σε αυτούς τους χάρτες μπορούν να θεωρηθούν ως ενεργοποιήσεις ειδικές για το ερέθισμα ή ειδικές για την αποκωδικοποίηση του ερεθίσματος.

Όταν η διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων συγκρίθηκε με την διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών, διαπιστώθηκε ότι στην πρώτη διαδικασία τα οπτικά συστήματα V4 έως V6 καθώς και η γλωσσική έλικα ενεργοποιήθηκαν στατιστικά σημαντικότερα. Παρομοίως τα ίδια συστήματα, βρέθηκαν ενεργοποιημένα και στη σύγκριση της διαδικασίας αυτής με την διαδικασία ακουστικής κατονομασίας περιγραφών. Επιπλέον, μία μικρή συστάδα στην συμπληρωματική κινητική περιοχή επέζησε της στατιστικής κατωφλίωσης.

Όταν η διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών συγκρίθηκε με την διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων καμία συστάδα δεν επέζησε της στατιστικής κατωφλίωσης, ενώ όταν η πρώτη συγκρίθηκε με την ακουστική κατονομασία περιγραφών, βρέθηκαν δύο στατιστικά σημαντικές συστάδες στον ινιακό λοβό, μία στα οπτικά συστήματα V3 και V4 στο αριστερό ημισφαίριο και μία στο οπτικό σύστημα V4 του δεξιού ημισφαιρίου.

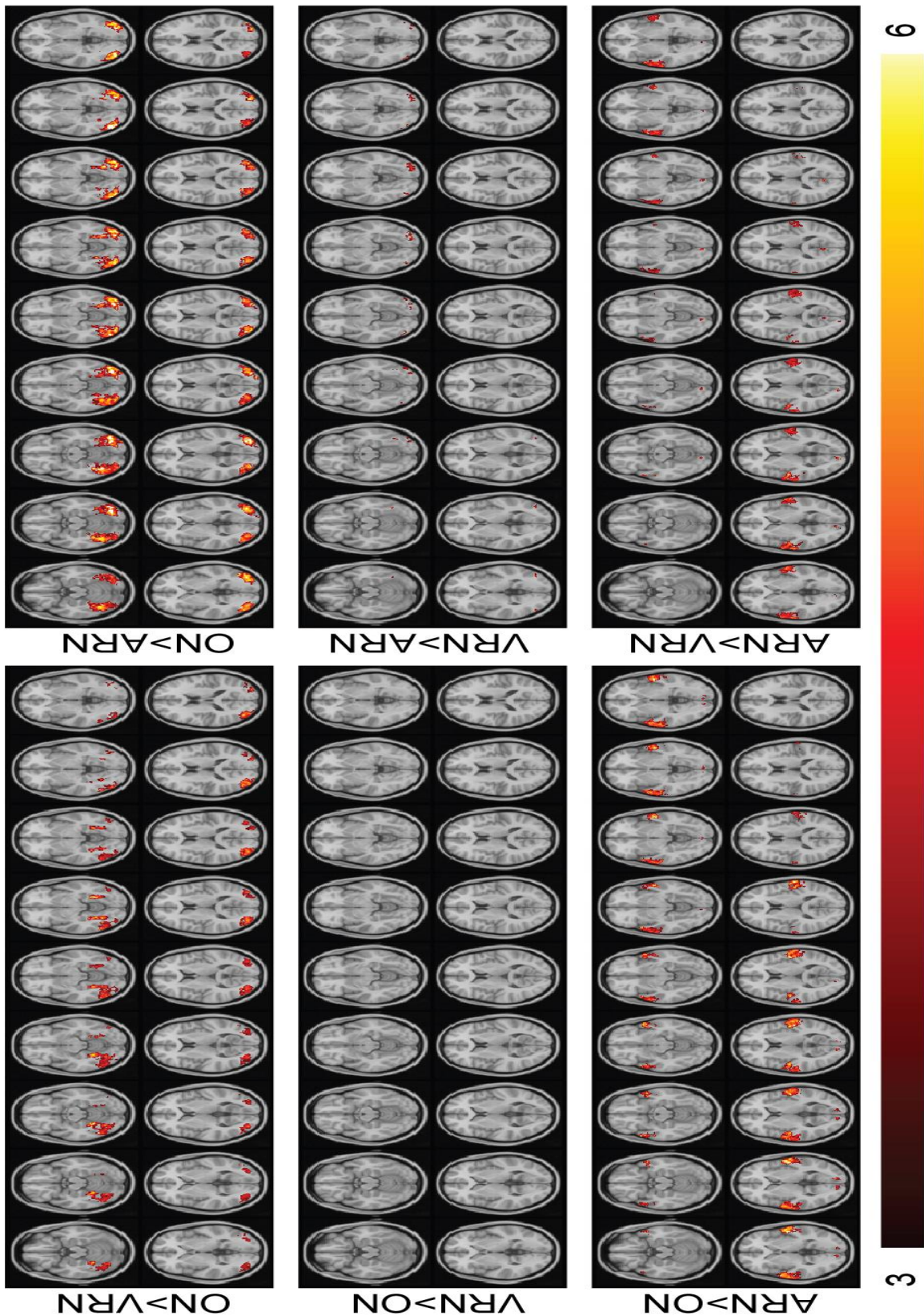
Όταν η διαδικασία ακουστικής κατονομασίας περιγραφών συγκρίθηκε με την οπτική κατονομασία αντικειμένων, ολόκληρη η έλικα του Heschl εμφανίστηκε ενεργοποιημένη, καθώς και η ανώτερη μοίρα των κροταφικών πόλων. Το σύστημα V2 αμφοτερόπλευρα βρέθηκε επίσης και σε αυτόν τον χάρτη σύγκρισης. Στη σύγκριση της πρώτης διαδικασίας με την διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών, ενεργοποιήθηκαν οι ίδιες συστάδες στην έλικα του Heschl και στους κροταφικούς πόλους. Είναι ενδιαφέρον ότι σε αυτή τη σύγκριση μόνο το οπτικό σύστημα V2 στο δεξιό ημισφαίριο και μία μικρή συστάδα στη δεξιά γλωσσική έλικα βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά και όχι στο αριστερό ημισφαίριο. Αξιοσημείωτο είναι ότι εμφανίστηκαν κάποιες μικρές συστάδες σε περιοχές που καμία από τις διαδικασίες δεν έδειξαν ενεργοποίηση, πιο συγκεκριμένα μία συστάδα στη συμβολή της κεντρικής έλικα με την άνω μετωπιαία και μέση μετωπιαία έλικα στο αριστερό ημισφαίριο, δύο στη άνω βρεγματική έλικα αμφοτερόπλευρα, μία στο κατώτερο τμήμα της δεξιάς άνω βρεγματικής έλικας, στη συμβολή της υπερχειλίου έλικας με τη αισθητηριακή έλικα και μία στη δεξιά κεντρική έλικα.

Υποκειμενο	Κοριάργο ημισφαίριο										Μη κοριάργο ημισφαίριο										Συντελεστή πλεωρικότητας
	Περιοχή Broca	Περιοχή Wernicke	Περιοχή Exner	Βασική μοίρα ΚΛ	Γωνιώδης έλικα	ΣΚ Περιοχή	Περιοχή Broca	Περιοχή Wernicke	Περιοχή Exner	Βασική μοίρα ΚΛ	Γωνιώδης έλικα	ΣΚ Περιοχή	Περιοχή Broca	Περιοχή Wernicke	Περιοχή Exner	Βασική μοίρα ΚΛ	Γωνιώδης έλικα	ΣΚ Περιοχή			
Subj_01	35,40	23,07	10,96	8,27	3,94	11,23	2,59	1,88	1,20	0,00	1,45	0,00	2,59	1,88	1,20	0,00	1,45	0,00	0,85736		
Subj_02	18,26	29,68	15,41	10,69	18,11	6,31	0,00	0,53	1,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53	1,01	0,00	0,00	0,00	0,96921		
Subj_03	28,18	29,31	15,54	8,88	8,66	7,53	0,00	1,53	0,37	0,00	0,00	0,00	0,00	1,53	0,37	0,00	0,00	0,00	0,96199		
Subj_04	20,23	24,37	15,31	20,87	13,98	5,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1		
Subj_05	30,90	13,84	19,21	13,73	5,06	17,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1		
Subj_06	17,29	22,04	21,50	17,93	14,00	4,98	0,00	0,31	1,96	0,00	0,00	0,00	0,00	0,31	1,96	0,00	0,00	0,00	0,95459		
Subj_07	33,65	16,06	13,22	3,02	9,04	11,76	0,00	4,46	3,65	0,00	5,13	0,00	0,00	4,46	3,65	0,00	5,13	0,00	0,73503		
Subj_08	19,04	18,84	36,98	5,21	5,45	6,96	0,00	1,21	6,31	0,00	0,00	0,00	0,00	1,21	6,31	0,00	0,00	0,00	0,84961		
Subj_09	20,24	24,13	16,51	3,81	6,38	15,36	2,81	3,21	2,10	5,05	0,39	0,00	2,81	3,21	2,10	5,05	0,39	0,00	-0,72856		
Subj_10	22,71	24,68	17,36	10,67	1,20	12,79	0,00	7,64	2,95	0,00	0,00	0,00	0,00	7,64	2,95	0,00	0,00	0,00	0,78826		
Subj_11	21,85	19,97	21,32	5,39	3,78	11,05	2,18	6,75	6,35	1,36	0,00	0,00	2,18	6,75	6,35	1,36	0,00	0,00	0,66717		
Subj_12	23,81	32,83	8,27	18,95	5,28	10,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1		
Subj_13	37,29	2,91	22,48	12,73	2,53	10,19	4,14	0,12	3,19	1,10	0,00	3,32	4,14	0,12	3,19	1,10	0,00	3,32	0,76255		
Subj_14	26,21	27,19	19,75	11,12	4,40	11,34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1		
Subj_15	21,54	25,35	28,97	5,88	6,78	11,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1		
Subj_16	25,33	20,06	24,24	7,55	9,01	9,43	0,00	1,45	2,93	0,00	0,00	0,00	0,00	1,45	2,93	0,00	0,00	0,00	0,9123		
Subj_17	30,01	27,17	11,05	15,33	3,60	7,80	0,00	5,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,8991		
Subj_18	18,96	26,70	25,88	5,76	7,39	4,99	0,00	6,89	3,42	0,00	0,00	0,00	0,00	6,89	3,42	0,00	0,00	0,00	0,79379		
Subj_19	11,70	26,08	19,25	19,96	2,09	18,75	0,00	0,00	2,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,17	0,00	0,00	0,00	0,95659		
Subj_20	18,89	25,09	16,00	7,77	3,26	18,02	0,00	2,46	0,00	3,99	0,00	4,51	0,00	2,46	0,00	3,99	0,00	4,51	0,78072		
<b>Μέσος όρος</b>	24,07	22,97	18,96	10,68	6,70	10,67	0,59	2,18	1,88	0,57	0,35	0,39	0,59	2,18	1,88	0,57	0,35	0,39	0,80799		
<b>Τυπική απόκλιση</b>	6,70	6,60	6,71	5,55	4,41	4,22	1,25	2,60	2,02	1,41	1,17	1,22	1,25	2,60	2,02	1,41	1,17	1,22	0,37631		

Ποσοστό επί της εκατό του συνόλου των ενεργοποιήσεων

Πίνακα 4.1: Το ποσοστό των ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων σε κάθε περιοχή για κάθε υποκειμενο. Αυτός ο πίνακας αποκαλύπτει τη μεταβλητότητα που μπορεί να βρεθεί στο επίπεδο ανάλυσης του κάθε υποκειμένου. Για την εξαγωγή του ποσοστού λήφθηκαν υπόψη μόνο οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές.

ΣΚ Περιοχή: Συμπληρωματική κινητική περιοχή. Βασική μοίρα ΚΛ: Βασική μοίρα του κροταφικού λοβού.



Εικόνα 4. 4: Χάρτες σύγκρισης μεταξύ όλων των διαδικασιών. Το σήμα ">" αναπαριστά την στατιστική σύγκριση μεταξύ δύο διαδικασιών, π.χ. ON>VRN σημαίνει στατιστικά πιο σημαντικά ενεργοποιημένες περιοχές στην διαδικασία ON (οπτική κατονομασία αντικειμένων) σε σύγκριση με την διαδικασία VRN (οπτική κατονομασία περιγραφών). ON: Διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, VRN: Διαδικασία οπτικής κατονομασίας περιγραφών, ARN: Διαδικασία ακουστικής κατονομασίας περιγραφών.

	Περιοχή	Αριστερό Ημισφαίριο	Δεξί ημισφαίριο
	Περιοχή του Broca	13264 (39.76%)	54 (0.16%)
	Περιοχή του Wernicke	4520 (13.55%)	312 (0.94%)
	Περιοχή του Exner	5136 (15.40%)	-
Οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές	Βασική μοίρα του κροταφικού λοβού	4760 (14.27%)	-
	Γωνιώδη έλικα	696 (2.09%)	-
	Συμπληρωματική κινητική περιοχή	4616 (13.84%)	-
	<b>SUM</b>	<b>32992 (98.90%)</b>	<b>366 (1.10%)</b>
Υπόλοιπες	Παρεγκεφαλίδα	-	7904
	Θάλαμος & Κερκοφόρος πυρήνας	296	-

Πίνακα 4.2: Ο όγκος σε mm<sup>3</sup> και το ποσοστό των ενεργοποιήσεων της κάθε περιοχής στον χάρτη συνένωσης των τριών διαδικασιών. Μόνο οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές υπολογίστηκαν κατά την εκτίμηση των ποσοστών.

#### 4.4 Συζήτηση

Η χαρτογράφηση των δικτύων του ανθρώπινου εγκεφάλου για τις λειτουργίες του λόγου με την χρήση της τεχνικής τη λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών έχει κερδίσει έδαφος στην προ-εγχειρητική εκτίμηση επιληπτικών ασθενών, όντας διαθέσιμη στο 96% των χωρών, ενώ το 60% των επιληπτικών ασθενών προχωράει στην εξέταση αυτή πριν από τη νευροχειρουργική τους επέμβαση. Την ίδια στιγμή, η δοκιμασία ενδοκαρωτιδικής αμυτάλης, ή αλλιώς WADA τεστ, που αποτελεί την χρυσή σταθερά για την εύρεση του ημισφαιρίου πλαγίωσης του λόγου, είναι διαθέσιμη μόνο στο 76% των κέντρων που εκτελούν χειρουργεία επιληψίας, και μόνο το 43% των ασθενών προχωρούν στην εξέταση αυτή ως μέρος της προ-εγχειρητικής εκτίμησης τους [326]. Παρά το ότι η συγκεκριμένη έρευνα περιλαμβάνει κέντρα επιληψίας από όλο τον κόσμο, λίγες μελέτες υπάρχουν σήμερα στην βιβλιογραφία που να επαληθεύουν τα πρωτόκολλα και τις διαδικασίες σε γλώσσες άλλες από την αγγλική.

Εξ' όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που προσπαθεί να προτυποποιήσει πρωτόκολλο και διαδικασίες για την απεικόνιση του δικτύου του λόγου στην ελληνική γλώσσα, ενώ ταυτόχρονα, το πρωτόκολλο αυτό μπορεί να ενεργοποιήσει αξιόπιστα ένα σύστημα του λόγου

ευρύτερο από το μοντέλο των Wernicke-Lichteim-Geschwind που περιλαμβάνει μόνο τις περιοχές των Broca και Wernicke. Εκτός από τους ασθενείς με μητρική γλώσσα τα ελληνικά, το πρωτόκολλο αυτό μπορεί να φανεί χρήσιμο και για δίγλωσσους ασθενείς σε διάφορες χώρες, με τη μητρική γλώσσα να είναι η ελληνική, που βρίσκονται στην προ-εγχειρητική νευροχειρουργική του εκτίμησης, καθώς πολλές μελέτες δείχνουν ότι οι περιοχές του λόγου κοντά στην περιοχή του όγκου ενεργοποιούνται με μεγαλύτερη αξιοπιστία στη μητρική γλώσσα σε σύγκριση με τις γλώσσες που αποκτήθηκαν σε επόμενο στάδιο της ζωής του [317], [322], [347].

Στην παρούσα έρευνα υιοθετήθηκε πρωτόκολλο για την χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου σε ασθενείς με μητρική γλώσσα την ελληνική. Το ίδιο πρωτόκολλο έχει χρησιμοποιηθεί για την μελέτη του συστήματος του λόγου σε επιληπτικούς ασθενείς με μητρική γλώσσα την αγγλική γλώσσα, δείχνοντας ότι μπορεί να ενεργοποιήσει αξιόπιστα έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές, δηλαδή τις περιοχές των Broca, Wernicke, Exner, την συμπληρωματική κινητική περιοχή, την βασική μοίρα του κροταφικού λοβού και τη γωνιώδη έλικα [139]. Μετά την μετάφραση και την μετακίνηση στην ελληνική κουλτούρα του πρωτοκόλλου και των διαδικασιών, οι ίδιες διαδικασίες εκτελέστηκαν για πρώτη φορά από υγιή πληθυσμό με την ελληνική γλώσσα ως μητρική και ενεργοποίησαν επιτυχώς παρόμοιες περιοχές με τις αντίστοιχες σε αγγλόφωνο πληθυσμό. Οι διαδικασίες ήταν η οπτική κατονομασία αντικειμένων (ON) [273], η οπτική κατονομασία περιγραφών (VRN) [246], [277], [336] και η ακουστική κατονομασία περιγραφών (ARN) [246], [337]. Αποφασίσαμε να πραγματοποιήσουμε τις διαδικασίες σε υγιή πληθυσμό, χωρίς ιστορικό νευρολογικών διαταραχών, ώστε να αποφύγουμε τυχόν αναδιοργανώσεις του δικτύου του λόγου λόγω υποκειμένων παθολογιών. Έτσι, είμαστε σε θέση να τυποποιήσουμε το πρωτόκολλο και να παρέχουμε αποδείξεις για τις περιοχές που αναμένονται να βρεθούν ενεργοποιημένες στην ελληνική γλώσσα σε υγιή πληθυσμό και να αξιολογήσουμε τυχόν αναδιοργανώσεις σε ασθενείς. Η προ-επεξεργασία που ακολούθησε ήταν η ελάχιστη και σύμφωνη με τις πιο συνήθεις κλινικές πρακτικές στον χειρουργικό σχεδιασμό [325].

Ο χάρτης συνένωσης των τριών διαδικασιών, δηλαδή οι περιοχές που βρέθηκαν ενεργοποιημένες και στις τρεις διαδικασίες, παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.2. Φαίνεται ότι και οι έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές έχουν ενεργοποιηθεί και στους τρεις ομαδικούς χάρτες της κάθε διαδικασίας και επομένως εμφανίζονται και στον χάρτη αυτό. Επιπλέον, βρίσκονται ενεργοποιήσεις και στην παρεγκεφαλίδα σε όλες τις διαδικασίες καθώς και μία μικρή συστάδα ανάμεσα από το θάλαμο και τον κερκοφόρο πυρήνα του αριστερού ημισφαιρίου. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με την πρωτότυπη αξιολόγηση του πρωτοκόλλου στην αγγλική γλώσσα. Παρά το ότι δεν συμπεριλαμβάνεται συζήτηση για την παρεγκεφαλίδα ή για τις βαθιές δομές του εγκεφάλου στην συγκεκριμένη έρευνα, στις Εικόνες που παρουσιάζονται φαίνονται συστάδες σε αυτές τις περιοχές και επιβεβαιώθηκαν μετά από επαφή με τους συγγραφείς [139].

Ακόμη πιο ενδιαφέρονται είναι τα ευρήματα στον χάρτη των “εμφανίσεων”. Αυτός ο χάρτης δημιουργήθηκε προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση και τα όρια των ενεργοποιήσεων τις κάθε περιοχής που θα μπορούσαν να εντοπιστούν στο επίπεδο ανάλυσης του κάθε υποκειμένου ξεχωριστά.

Αυτός ο χάρτης δεν είναι στατιστικός χάρτης και δεν πρέπει να αξιολογηθεί ως τέτοιος, οι πληροφορίες που περιέχονται, όμως, μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση των πιθανών περιοχών που μπορεί να εμπλέκονται στις λειτουργίες του λόγου όπως πρέπει να θεωρούνται κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο. Η ένταση της φωτεινότητας του κάθε εικονοστοιχείου δείχνει τον αριθμό των υποκειμένων στους οποίους το συγκεκριμένο εικονοστοιχείο εμφανίστηκε ενεργοποιημένο. Μεγάλος αριθμός εμφανίσεων βρέθηκαν στις περιοχές του Broca, του Wernicke, του Exner και στη συμπληρωματική κινητική περιοχή, ενώ μικρότερος αριθμός εμφανίσεων είχαν οι περιοχές της βασικής μοίρας του κροταφικού λοβού και της γωνιώδους έλικας. Αυτό μπορεί να μεταφραστεί ως ότι οι δύο τελευταίες περιοχές, η βασική μοίρα του κροταφικού λοβού και η γωνιώδης έλικα, έχουν μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων και η ακριβής τοπολογία τους μπορεί να διαφέρει σημαντικά από υποκείμενο σε υποκείμενο. Αυτό συνάδει με μελέτες άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης αυτών των περιοχών ενώ είναι η πρώτη φορά που φαίνεται αυτό σε μελέτη λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού [167], [168], [348], [349], [350].

Όπως ήταν αναμενόμενο, η έκταση των έξι κρίσιμων για το λόγο περιοχών ήταν διαφορετική στον χάρτη των εμφανίσεων και στον χάρτη συνένωσης (Εικόνες 4.1, 4.2).

### **Περιοχή Broca**

Στον χάρτη συνένωσης, η περιοχή του Broca εκτεινόταν στην τριγωνική μοίρα, στην καλυπτρική μοίρα, στην κογχική μοίρα, στην πρόσθια νήσο και μία μικρή περιοχή της μέσης μετωπιαίας έλικας ακριβώς ανώτερα της κάτω μετωπιαίας έλικας. Στον χάρτη εμφανίσεων, κάποιες ενεργοποιήσεις επεκτείνονταν και στο κατώτερο τμήμα της κεντρικής αύλακας καθώς και στο ανώτερο σκέλος της μέσης μετωπιαίας έλικας. Αυτές οι περιοχές περιλήφθηκαν στην περιοχή του Broca παρά ότι ανήκει στο ευρύτερο σύμπλεγμα του Broca για λόγους συνεκτικότητας [351], [352].

### **Περιοχή Wernicke**

Από την άλλη, η περιοχή του Wernicke βρέθηκε στο χάρτη συνένωσης πολύ εντοπισμένη στην οπίσθια άνω κροταφική έλικα, με επέκταση στην αύλακα ανάμεσα στην άνω κροταφική και μέση κροταφική έλικα, ενώ η επέκταση στην μέση κροταφική έλικα και στην παρακείμενη υπερχειλίου έλικα ήταν μικρή. Στον χάρτη εμφανίσεων, οι ενεργοποιήσεις ήταν με πιο ευρεία κατανομή καλύπτοντας περιοχές στο πλαϊνό τμήμα του κροταφικού πόλου, στην μέση κροταφική έλικα στην οπίσθια μοίρα και στην κροταφο-ινιακή μοίρα και στην υπερχειλίου έλικα ακόμα και στα ανώτερα τμήματα της.

### **Περιοχή Exner**

Όπως στις περισσότερες έρευνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, παρομοίως και στην παρούσα μελέτη, ο ακριβής διαχωρισμός μεταξύ των περιοχών του Broca και του Exner είναι δύσκολο να οριοθετηθεί καθώς οι ενεργοποιήσεις εμφανίζονται ως μία μεγάλη συστάδα με αποτέλεσμα ο πραγματικός διαχωρισμός τους να είναι



κάπως αυθαίρετος. Για λόγους συνεκτικότητας, αποφασίσαμε να ταξινομήσουμε το κατώτερο τμήμα της μέσης μετωπιαίας έλικας που γειτνιάζει με την κάτω μετωπιαία έλικα ως περιοχή του Broca, ενώ οι περιοχές που βρίσκονται ανώτερα ή πιο οπίσθια από αυτό κατατάχθηκαν ως περιοχή του Exner.

Στον χάρτη συνένωσης, οι ενεργοποιήσεις περιορίστηκαν αυστηρά στο οπίσθιο τμήμα της μέσης μετωπιαίας έλικας με πολύ μικρή επέκταση στην γειτονική κεντρική έλικα. Από την άλλη, στον χάρτη εμφανίσεων ενεργοποιήσεις ήταν εμφανείς σε ευρεία έκταση στη μέση μετωπιαία έλικα, καλύπτοντας τα κατώτερα τμήματα της έως ανώτερα εκτείνοντας μία μικρή συστάδα στην άνω μετωπιαία έλικα. ο μέγιστος αριθμός εμφανίσεων, που ήταν 14 στα 20 υποκείμενα εμφανίστηκε στο οπίσθιο τμήμα της μέσης μετωπιαίας έλικας κοντά στην προ-κεντρική έλικα.

### **Συμπληρωματική κινητική περιοχή**

Στον χάρτη συνένωσης, η συμπληρωματική κινητική περιοχή εντοπίστηκε κυρίως στη μέση γραμμή της άνω μετωπιαίας έλικας με μικρή επέκταση στο άνω μέρος της έλικας του προσαγωγίου και στο παράκεντρο λόβιο. Στον χάρτη των εμφανίσεων, η επέκταση φτάνει σε μεγάλο βαθμό μέχρι και την έλικα του προσαγωγίου και το παράκεντρο λόβιο.

### **Γωνιώδη έλικα**

Για την γωνιώδη έλικα, στο χάρτη συνένωσης, μία μικρή συστάδα βρέθηκε στη διαβρεγματική αύλακα, ενώ στο χάρτη εμφανίσεων παρατηρήθηκε μία ομοιόμορφη διασπορά προς όλες τις κατευθύνσεις. Τα ενεργοποιημένες περιοχές ήταν αυστηρά στο άνω μοίρα της κάτω βρεγματικής έλικας και στην κάτω μοίρα της άνω βρεγματικής έλικας. Η μέγιστη τιμή εμφάνισης βρέθηκε στο πίσω μέρος της διαβρεγματικής αύλακας με τιμή 8 στα 20 υποκείμενα. Το ότι η γωνιώδης έλικα βρέθηκε σε όλες τις διαδικασίες δείχνει ότι η ενεργοποίηση αυτή δεν ήταν συγκεκριμένη σε κάποιο τύπου ερέθισμα, όπως π.χ. ακουστικό ή οπτικό ερέθισμα. Επιπλέον, το ότι ο αριθμός των εμφανίσεων ήταν σχετικά μικρός στον αντίστοιχο χάρτη και η διασπορά ήταν μεγάλη δείχνει ότι όσον αφορά τα αποτελέσματα του κάθε υποκειμένου ξεχωριστά, η περιοχή αυτή του λόγου μπορεί να βρεθεί σε διάφορες ανατομικές περιοχές γύρω από την διαβρεγματική αύλακα. Αυτό μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον έως ένα βαθμό, γιατί οι μελέτες ξεχωριστών περιστατικών ε την τεχνική της άμεσης ηλεκτρικής διέγερσης δεν συγκλίνουν όσον αφορά τα συμπτώματα που περιγράφονται [349].

### **Βασική μοίρα του κροταφικού λοβού**

Η βασική μοίρα του κροταφικού λοβού βρέθηκε σε όλες τις διαδικασίες και επομένως εμφανίστηκε και στον χάρτη συνένωσης ανεξαρτήτως από το ερέθισμα, όπως ορίζεται και στην βιβλιογραφία [353], [354]. Η απόσταση του πρόσθιου ορίου στον χάρτη συνένωσης από τον κροταφικό πόλο βρέθηκε στα 3.7 εκατοστά και εντοπίζεται στο πρόσθιο τμήμα της ατρακτοειδούς έλικας. Η αντίστοιχη απόσταση του κροταφικού πόλου από το οπίσθιο άκρο της βασικής μοίρας του κροταφικού λοβού ήταν 10.2 εκατοστά και η εντόπιση ήταν στην κρόταφο-νιακή συμβολή. Στον

χάρτη συνένωσης η έκταση της ενεργοποίησης έφτανε στην παρακείμενη κάτω κροταφική έλικα και επίσης μικρή έκταση προς την παρα-ιπποκάμπια έλικα. Αξιοσημείωτο είναι το ότι και στον χάρτη εμφανίσεων, η ελάχιστη και η μέγιστη απόσταση του πρόσθιου και οπίσθιου ορίου της ενεργοποίησης της βασικής μοίρας του κροταφικού λοβού από τον κροταφικό πόλο ήταν αρκετά παρόμοιες με αυτές του χάρτη συνένωσης, στα 3.5 εκατοστά και 10.6 εκατοστά αντίστοιχα. Αυτό μπορεί να μεταφραστεί ως ότι η περιοχή του λόγου αυτή εκτείνεται σε όλο το μήκος της ατρακτοειδούς έλικα από το οπίσθιο μέχρι το πρόσθιο όριο της. Ωστόσο, η μεταβλητότητα της περιοχής αυτής μεταξύ των υποκειμένων, όπως έχει δειχθεί επανειλημμένος στην βιβλιογραφία [167], φαίνεται στον μικρό αριθμό εμφανίσεων στον αντίστοιχο χάρτη. Η μέγιστη τιμή εμφάνισης ήταν στα 11 υποκείμενα η οποία παρατηρήθηκε στην ατρακτοειδή έλικα, στα 8.1 εκατοστά από τον κροταφικό πόλο, ενώ σημαντική επέκταση εμφανίζεται στον οριζόντιο άξονα στις περιοχές που εκτείνονται από την κάτω κροταφική έλικα μέχρι την παρα-ιπποκάμπια έλικα.

Εκτός από την έκταση της κάθε περιοχής από τις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές, ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης και οι περιοχές που ενεργοποιούνται σε κάθε διαδικασία ξεχωριστά και η σύγκριση των ενεργοποιήσεων μεταξύ των διαδικασιών, καθώς μπορεί να αποκαλύψει περιοχές οι οποίες σχετίζονται είτε με την ίδια την διαδικασία ή/και με τα ερεθίσματα που παρουσιάζονται στο υποκείμενο. Οι ενεργοποιήσεις αυτές φαίνονται στις Εικόνες 4.3 και 4.4.

### **Οπτική κατονομασία αντικειμένων (ON)**

Στον χάρτη ανάλυσης σε ομάδες της διαδικασίας οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, ενεργοποιήσεις στον θάλαμο, που βρίσκονται στην αρχή της οπτικής ακτινοβολίας, και ενεργοποιήσεις στον ινιακό λοβό μπορούν να αποδοθούν στα οπτικά ερεθίσματα. Όλα τα οπτικά συστήματα από το V3 έως το V6 με επέκταση στην γλωσσική έλικα βρέθηκαν ενεργοποιημένα υποδηλώνοντας εκτεταμένη ενεργοποίηση του σημασιολογικού συστήματος του αντικειμένου που εμφανιζόταν. Τα οπτικά συστήματα V1 και V2 δεν βρέθηκαν ενεργοποιημένα, δείχνοντας ότι η περίοδος ελέγχου αφαίρεσε αυτή την ενεργοποίηση καθώς η περιοχές αυτές ήταν ενεργοποιημένες και κατά την περίοδο ενεργοποίησης και κατά την περίοδο ελέγχου. Ο κερκοφόρος πυρήνας του αριστερού ημισφαιρίου καθώς και μία μικρή συστάδα στον αριστερό φακοειδή πυρήνα και μία επιπλέον συστάδα στον δεξί κερκοφόρο πυρήνα επιβίωσαν της στατιστικής κατωφλίωσης. Αυτά τα ευρήματα ταιριάζουν με τα ευρήματα από άλλες έρευνες που υποδεικνύουν ενεργοποιήσεις στις βαθιές δομές του εγκεφάλου, αν και η ακριβής συμβολή τους στις λειτουργίες του λόγου εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης [169].

### **Οπτική περιγραφή αντικειμένων (VRN)**

Στην ανάλυση σε ομάδες της διαδικασίας οπτικής περιγραφής αντικειμένων, ενεργοποιήσεις στην ίδια περιοχή του θαλάμου όπως και στην διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, καθώς και ενεργοποιήσεις στον αριστερό ινιακό λοβό και στο σύστημα V4 στον δεξί ινιακό λοβό

μπορούν να αποδοθούν στα οπτικά ερεθίσματα. Πάλι, θεωρούμε ότι τα οπτικά συστήματα V1 και V2 δεν βρέθηκαν ενεργοποιημένα διότι η περίοδος ελέγχου τις αφαίρεσε από τον τελικό χάρτη επιτυχώς. Μία μικρή συστάδα στον κερκοφόρο πυρήνα και στον φακοειδή πυρήνα βρέθηκαν ενεργοποιημένα στο αριστερό ημισφαίριο.

### **Ακουστική περιγραφή αντικειμένων (ARN)**

Στον χάρτη ανάλυσης σε ομάδες της διαδικασίας ακουστικής περιγραφής αντικειμένων, οι ενεργοποιήσεις στις αμφοτερόπλευρες έλικες του Heschl αποδόθηκαν στο ακουστικό ερέθισμα. Περιέργως, βρέθηκαν ενεργοποιήσεις στο οπτικό σύστημα V2 και στην γλωσσική έλικα με αμφοτερόπλευρη εκπροσώπηση που δεν μπορέσαμε να αποδώσουμε κάπου αλλού εκτός του ότι τα υποκείμενα οπτικοποιούσαν μέρος των ακουστικών αντικειμένων που τους περιγραφόταν κατά την διαδικασία. Ενεργοποιήσεις στις βαθιές δομές του αριστερού ημισφαιρίου εντοπίστηκαν και σε αυτόν τον χάρτη, με τις πιο εκτενείς να βρίσκονται στον κερκοφόρο πυρήνα, ενώ δύο μικρές συστάδες ήταν εμφανείς και στον θάλαμο.

### **Χάρτες Σύγκρισης**

Στους χάρτες σύγκρισης μεταξύ των διαδικασιών, όταν η διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων συγκρίθηκε με την διαδικασία οπτικής περιγραφής αντικειμένων (ON>VRN), ενδιαφέρον εμφάνισε το γεγονός ότι το οπτικό σύστημα V3 και ο κερκοφόρος πυρήνας δεν βρέθηκαν ενεργοποιημένοι, δείχνοντας ότι οι περιοχές αυτές ενεργοποιήθηκαν χωρίς διαφορά στην στατιστική δύναμη μεταξύ των δύο διαδικασιών, ακόμα και αν στον χάρτη ομαδικής ανάλυσης της διαδικασίας οπτικής περιγραφής αντικειμένων δεν βρέθηκαν ενεργοποιημένες. Από την άλλη, όταν η διαδικασία οπτικής περιγραφής αντικειμένων συγκρίθηκε με την διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων (VRN>ON) δεν βρέθηκαν ενεργοποιημένες συστάδες. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν την ομοιότητα των δύο διαδικασιών όσον αφορά την στρατολόγηση των περιοχών του λόγου, καθώς οι μόνες διαφορές που εντοπίστηκαν ήταν στον χάρτη ON>VRN και μπορούν να αποδοθούν στην έκταση των οπτικών συστημάτων που είναι απαραίτητα για την αποκωδικοποίηση των αντικειμένων σε σύγκριση με την ανάγνωση περιγραφών. Η υπόθεση μας είναι ότι τα οπτικά συστήματα V1 και V2 αποκωδικοποιούν τις οπτικές πτυχές των ερεθισμάτων και στις δύο διαδικασίες. Στη συνέχεια, για την διαδικασία οπτικής κατονομασίας αντικειμένων, οι πληροφορίες ρέουν προς τα άλλα οπτικά συστήματα, V3 έως V6, για περαιτέρω επεξεργασία προτού αποσταλούν στο δίκτυο του λόγου. Αντίστοιχα, για την διαδικασία οπτικής περιγραφής αντικειμένων, οι πληροφορίες από τα οπτικά συστήματα V1 και V2 ρέουν απευθείας προς το δίκτυο του λόγου, πιθανώς στην βασική μοίρα του κροταφικού λοβού ή στην γωνιώδη έλικα.

Καταλήγοντας, ο στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η αξιολόγηση πρωτοκόλλου για την προ-εγχειρητική απεικόνιση του δικτύου του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου. Όχι μόνο επαληθεύσαμε ότι οι ίδιες έξι κρίσιμες για το

λόγο περιοχές ενεργοποιήθηκαν σε διαφορετική γλώσσα από την αρχική τους αξιολόγηση, αλλά επιπλέον καταδεικνύουμε ότι υπάρχουν αξιόπιστες ενεργοποιήσεις και σε άλλες κρίσιμες περιοχές επίσης.

Η παρεγκεφαλίδα έχει περιγραφή σε προηγούμενες μελέτες ως ενεργοποιημένη σε διαδικασίες λόγου, χωρίς όμως να έχει ξεκαθαριστεί η ακριβή της συμβολή στις λειτουργίες του λόγου [169]. Στην παρούσα μελέτη, η παρεγκεφαλίδα του αντίθετου ημισφαιρίου από το κυρίαρχο ημισφαίριο βρέθηκε ενεργοποιημένη σε όλες τις διαδικασίες σε όλα τα υποκείμενα. Επομένως, βρέθηκε ενεργοποιημένη και στον χάρτη συνένωσης, δείχνοντας ότι η ενεργοποίηση αυτή δεν είναι συνδεδεμένη με κάποιο συγκεκριμένο ερέθισμα αλλά πιθανότατα έχει κάποιο ρόλο στις λειτουργίες του λόγου.

Επιπλέον, βρέθηκαν ενεργοποιήσεις και στις βαθιές δομές του εγκεφάλου, όπως στον ιππόκαμπο, στον θάλαμο και στον φακοειδή πυρήνα του αριστερού ημισφαιρίου. Οι ενεργοποιήσεις στις περιοχές αυτές στον χάρτη συνένωσης ήταν περιορισμένες, δείχνοντας ότι αυτές οι περιοχές μπορεί να είναι ενεργοποιημένες λόγω του ερεθίσματος (οπτικό ή ακουστικό). Παρατηρώντας, όμως, τους χάρτες ομαδικής ανάλυσης της κάθε διαδικασίας, φαίνονται σημαντικές ενεργοποιήσεις στις διαδικασίες οπτικής κατονομασίας αντικειμένων και ακουστικής περιγραφής αντικειμένων, αλλά όχι τόσο εκτεταμένες ενεργοποιήσεις στην διαδικασία οπτικής περιγραφής αντικειμένων. Το γεγονός όμως ότι στην σύγκριση του τελευταίου χάρτη (VRN) με τους άλλους δύο χάρτες (ON και ARN), οι περιοχές αυτές δεν εμφανίστηκαν ως στατιστικά σημαντικά διαφοροποιημένες, δείχνει ότι δεν υπάρχει διαφοροποίηση όσον αφορά την ένταση ενεργοποίησης τους και επομένως οι ενεργοποιήσεις δεν είναι συγκεκριμένες στον τύπο ερεθίσματος. Τα αποτελέσματα αυτά είναι αντιφατικά μεταξύ τους ως προς το αν είναι ειδικά στον τύπο ερεθίσματος που δέχεται το υποκείμενο ή όχι, αποκαλύπτοντας τους πολύπλοκους μηχανισμούς και το ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν αυτές οι δομές στις λειτουργίες του λόγου. Περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερες ομάδες και διαφορετικές διαδικασίες κρίνονται απαραίτητες για να διαλευκανθεί η συμβολή των βαθιών δομών του εγκεφάλου στις λειτουργίες του λόγου.

### **Περιορισμοί και μελλοντικές προοπτικές**

Υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη που πρέπει να επισημάνουμε. Πρώτα απ' όλα, η έλλειψη νευροψυχολογικής αξιολόγησης των υποκειμένων αποτελεί μειονέκτημα, καθώς δεν μπορέσαμε να συσχετίσουμε τις ενεργοποιήσεις που βρέθηκαν σε συγκεκριμένο επίπεδο για το υποκείμενο με την επίδοση σε αυτές τις δοκιμασίες.

Ένας μεθοδολογικός περιορισμός είναι ο ίδιος ο χάρτης συνένωσης. Ο χάρτης συνένωσης μπορεί να αφαιρεί με μεγάλη επιτυχία τις ενεργοποιήσεις που αφορούν κάποιο συγκεκριμένο ερέθισμα, όμως, επίσης κρατάει μόνο τις κοινές ενεργοποιήσεις των περιοχών του λόγου που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες ενεργοποιήσεις στις περιοχές ενδιαφέροντος. Ως αποτέλεσμα, στα περισσότερα υποκείμενα επιλέχθηκε από τους δύο ειδικούς ο συνδυασμός δύο εκ των διαδικασιών ως

ο τελικός χάρτης ενεργοποίησης περιοχών του λόγου στο επίπεδο του υποκείμενου, αναγνωρίζοντας ότι ο συνδυασμός και των τριών διαδικασιών μείωνε την έκταση των συστάδων στις περιοχές ενδιαφέροντος σε μη αποδεχτό επίπεδο. Μελλοντικές μελέτες μπορεί να αναζητήσουν εναλλακτικές μεθοδολογίες στην στατιστική ανάλυση όπως είναι η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών που θα μελετηθεί στο Κεφάλαιο 5 ή η ανάλυση μοτίβων πολλαπλών εικονοστοιχείων ώστε να μετριάσουν αυτά τα μειονεκτήματα.

Επιπλέον, ακόμα και αν φαίνεται ότι ένα μαγνητικός τομογράφος 1.5T μπορεί να μην είναι αρκετός για την κλινική απεικόνιση του δικτύου του λόγου, ο αναβαθμισμένος Siemens Avanto FIT μαγνητικός τομογράφος που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα έρευνα, ενσωματώνει όλο τον εξοπλισμό από έναν σαρωτή τύπου Siemens Skyra 3T, εκτός του ίδιου του B0 μαγνητικού πεδίου. Παρ' όλα αυτά, μπορεί ακόμα να υπάρχουν μειονεκτήματα, καθώς η αντίθεση που προσφέρει ένα μαγνητικό πεδίο 1.5T είναι αρκετά κατώτερη σε σύγκριση με εκείνη ενός μαγνητικού πεδίου 3T, αν και με λιγότερες ανομοιογένειες μαγνητικών πεδίων.

Τέλος, καθώς στην παρούσα έρευνα, οι διαδικασίες λόγου εκτελέστηκαν από υγιή υποκείμενα, σε αντίθεση με την αρχική αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς, και χρησιμοποιήσαμε διαφορετικά ερεθίσματα σε σύγκριση με την αρχική αξιολόγηση για την αποφυγή πνευματικών δικαιωμάτων των εικόνων, άμεση σύγκριση των ενεργοποιήσεων δεν μπορούσε να πραγματοποιηθεί και διαφοροποιήσεις στους χάρτες ενεργοποίησης δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στις διαφορές των δικτύων του λόγου στις διαφορετικές γλώσσες που εκτελέστηκαν. Ωστόσο, καθώς το πρωτόκολλο που υιοθετήθηκε είναι ελεύθερα διαθέσιμο, μελλοντικές μελέτες μπορεί να επιδιώξουν την αξιολόγηση του ίδιου πρωτοκόλλου σε διαφορετικές μητρικές γλώσσες, καθώς και την διεξαγωγή άμεσων συγκρίσεων μεταξύ των διαφορετικών μητρικών γλωσσών και την αποκάλυψη περιοχών και συστημάτων που διαφέρουν στην επεξεργασία των λειτουργιών του λόγου της κάθε μητρικής γλώσσας.

## 4.5 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, αναπαραγάγαμε με επιτυχία την εμφάνιση των έξι κρίσιμων για το λόγο περιοχών σε ελληνόφωνο πληθυσμό χρησιμοποιώντας ένα πρωτόκολλο που είχε προηγουμένως αξιολογηθεί σε αγγλόφωνο πληθυσμό. Καταφέραμε όχι μόνο να εμφανιστούν αυτές οι περιοχές στους χάρτες ομαδικής ανάλυσης αλλά, επίσης, και στους χάρτες στο επίπεδο του κάθε υποκείμενου, αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητά του για την προ-εγχειρητική εκτίμηση του δικτύου του λόγου. Ο συνδυασμός τριών διαφορετικών διαδικασιών με διάφορους τύπους ερεθισμάτων, όχι μόνο εξασφαλίζει ότι οι ασθενείς θα συνεργαστούν σε τουλάχιστον μία από αυτές, αλλά και ότι, αν ο ασθενής συνεργαστεί σε όλες, ενεργοποιήσεις που ανήκουν αποκλειστικά στο δίκτυο του λόγου θα επιβιώσουν στον χάρτη συνένωσης. Το γεγονός αυτό, καθιστά το πρωτόκολλο αυτό ιδανικό για την κλινική πράξη, όπου οι νευρολόγοι και οι νευροχειρουργοί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους στην

προ-εγχειρητική εκτίμηση το δίκτυο του λόγου και όχι τις ενεργοποιήσεις που οφείλονται σε συγκεκριμένα ερεθίσματα. Έμπειροι κλινικοί, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία που προτάθηκε αρχικά από τους Benjamin et al. [139], θα πρέπει επίσης να είναι σε θέση να εντοπίσουν τις περιοχές του λόγου εντός του ημισφαιρίου και στην ελληνική γλώσσα, εκτός από την απλή εξαγωγή της πλευρικότητας και του ημισφαιρίου πλαγίωσης του λόγου.

# **Κεφάλαιο 5: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών: μία αξιόπιστη εναλλακτική του γενικού γραμμικού μοντέλου για την ανάλυση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών**

## **5.1 Εισαγωγή**

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για τη μη επεμβατική προ εγχειρητική εκτίμηση των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο σε περιοχές κοντά στον ευγενή φλοιό. Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών χρησιμοποιεί προσεκτικά σχεδιασμένες διαδικασίες όσον αφορά τις νευροψυχολογικές διεργασίες του απεικονιζόμενου και τη στατιστική ανάλυση που θα ακολουθήσει κατά την επεξεργασία ώστε να ενεργοποιηθούν περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την κίνηση, τη γλώσσα, τη μνήμη και άλλες λειτουργίες. Οι περισσότερες μελέτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού επικεντρώνονται στην ανάλυση σε ομάδες για την αποκάλυψη κοινών λειτουργικών δικτύων στον πληθυσμό. Ωστόσο, οι πραγματικοί περιορισμοί των τεχνικών ανάλυσης της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού εμφανίζονται στην εξατομικευμένη ανάλυση η οποία είναι απαραίτητη στην κλινική πράξη.

Όσον αφορά την προεπεξεργασία των δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει πολλές βελτιώσεις. Η διόρθωση θορύβων κίνησης [43], [355], [356], η διόρθωση για τους χρόνους τομής [357], [358], η χωρική και χρονική εξομάλυνση [359], [360], [361], [362], η χωρική κανονικοποίηση [363], [364], [365], έχουν μελετηθεί εκτενώς, οδηγώντας σε υψηλό σηματοθορυβικό λόγο των δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού μετά την προ-επεξεργασία.

Στην κλινική πράξη, η στατιστική ανάλυση πραγματοποιείται συνήθως με την μέθοδο του γενικού γραμμικού μοντέλου. Σαν στατιστικό εργαλείο, το γενικό γραμμικό μοντέλο έρχεται με τους δικούς τους εγγενείς περιορισμούς, οι οποίοι προστίθενται στις πολυπλοκότητες των πειραμάτων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού [332], [366]. Ο πίνακας μοντελοποίησης πρέπει να είναι κατάλληλος και σύμφωνος με την πειραματική υπόθεση. Η κίνηση, η ανομοιογένειες των μαγνητικών πεδίων ή ακόμα και η αδυναμία του υποκειμένου να εκτελέσει τις διαδικασίες ορθά και καθ' όλη τη διάρκεια της λήψης μπορούν να καταστήσουν τον πίνακα μοντελοποίησης ακατάλληλο και συνεπώς τα αποτελέσματα ανακριβή. Επιπλέον, είναι υπό αμφισβήτηση κατά πόσον ο ίδιος

πίνακας μοντελοποίησης είναι κατάλληλος για διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η αιμοδυναμική απόκριση διαφέρει σε απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου. Ειδικότερα, εάν η κίνηση του υποκειμένου είναι σε συμφωνία με τον πειραματικό σχεδιασμό, τότε οι μεταβλητές μη ενδιαφέροντος της κίνησης θα είναι σε συσχέτιση με τις μεταβλητές ενδιαφέροντος του πίνακα μοντελοποίησης οδηγώντας σε μαθηματικά βέβαιες εσφαλμένες εκτιμήσεις των μεταβλητών  $\beta$ . Μία επιπλέον προβληματική πτυχή είναι η γραμμικότητα που υποθέτει το γενικό γραμμικό μοντέλο, καθώς είναι γνωστό ότι οι δυναμικές που συμβαίνουν στον εγκέφαλο απέχει πολύ από την απλή γραμμικότητα.

Σε ψυχιατρικά πειράματα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, η ισχύς των ενεργοποιήσεων είναι σημαντική και μπορεί να ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την νευροψυχολογική κατάσταση του υποκειμένου, όπως είναι το επίπεδο προσοχής, η φαρμακευτική αγωγή ή ακόμα και το επίπεδο εξοικείωσης του υποκειμένου με τις διαδικασίες. Τέτοια πειράματα είναι συνήθως πιο σύνθετα στον σχεδιασμό τους με πολύπλοκες επιστημονικές υποθέσεις όπου η μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των υποκειμένων μπορεί να διαφέρει σημαντικά. Αυτοί οι παράγοντες δεν μπορούν να μοντελοποιηθούν από τον πίνακα μοντελοποίησης κατά την ανάλυση και, ως εκ τούτου, το γενικό γραμμικό μοντέλο δεν είναι κατάλληλο για την εξαγωγή συμπερασμάτων στο ατομικό επίπεδο ανάλυσης του κάθε υποκειμένου [367]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, αυτά τα πειράματα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού να παραμείνουν μόνο σε ερευνητικά πρωτόκολλα χωρίς τη δυνατότητα μετάβασης στην κλινική πράξη, καθώς η ανάλυση με την τεχνική του γενικού γραμμικού μοντέλου παράγει αξιόπιστα αποτελέσματα μόνο στην ανάλυση σε ομάδες.

Παρ' όλο που η επιστημονική κοινότητα γνωρίζει αυτά τα μειονεκτήματα, η στατιστική ανάλυση με την χρήση του γενικού γραμμικού μοντέλου στην ανάλυση ανά υποκείμενο έχει παραμείνει ως επί το πλείστον η ίδια από τις πρώτες μέρες της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών (ICA) έχει προταθεί ως τεχνική για να ξεπεραστούν αυτές οι παγίδες. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών είναι μία διερευνητική βασισμένη στα δεδομένα τεχνική που αναζητά ανεξάρτητους χωρικά χάρτες ενεργοποίησης που μπορούν να εξηγήσουν όσο το δυνατόν καλύτερα το σήμα που καταγράφηκε κατά τη λήψη. Η τεχνική εισήχθη για πρώτη φορά στην ανάλυση δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού το 1998 [368] και καθιερώθηκε στον τομέα από τους Beckmann & Smith [369]. Έκτοτε, έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε πολλές μελέτες, αν και οι περισσότερες από αυτές αφορούν ανάλυση σε επίπεδο ομάδων ή απλές και ελεγχόμενες εργασίες για την απόδειξη της εγκυρότητας της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

Στην παρούσα μελέτη, εξετάζουμε την ικανότητα της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών να εξάγει τις ενεργοποιήσεις της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών σε ένα μη ελεγχόμενο κλινικό περιβάλλον και σε ένα εξελιγμένο πρωτόκολλο γλωσσικών διαδικασιών που ενεργοποιεί πολλαπλές και απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου και τη συγκρίνουμε με τα



αποτελέσματα της αντίστοιχης ανάλυσης με την χρήση της τεχνικής του γενικού γραμμικού μοντέλου. Συμπεριλάβαμε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μελέτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου στο νοσοκομείο μας κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αποφύγαμε να θέσουμε κριτήρια αποκλεισμού στον πληθυσμό για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών στην πραγματική κλινική πράξη. Προκειμένου τα αποτελέσματά μας να έχουν κλινικό νόημα και να είναι εφαρμόσιμα για τους συνηθέστερους πληθυσμούς που οδηγούνται στη χειρουργική του εγκεφάλου, κατανέμαμε τους ασθενείς σε δύο μεγάλες ομάδες: Ομάδα 1, αποτελούμενη από ασθενείς με χρόνια/στατική και μη επεκτεινόμενη εγκεφαλική παθολογία, που εκδηλώνεται κυρίως με επιληπτικές κρίσεις, και Ομάδα 2, αποτελούμενη από ασθενείς με προοδευτική εγκεφαλική παθολογία, κυρίως κακοήθεις όγκους του εγκεφάλου που μπορεί να εκδηλώνονται με επιληπτικές κρίσεις και ίσως και άλλα νευρολογικά συμπτώματα. Συμπεριλάβαμε επίσης μια ομάδα ελέγχου (OE) για να αξιολογήσουμε τις διαφορές μεταξύ των δύο τεχνικών σε ελεγχόμενο περιβάλλον. Υποθέσαμε ότι οι δύο τεχνικές θα είναι εξίσου και συμπληρωματικά επαρκείς για την κλινική πράξη.

## **5.2 Μεθοδολογία**

### **5.2.1 Συμμετέχοντες**

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει υγιείς εθελοντές καθώς και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική εκτίμηση του δικτύου του λόγου πριν από πιθανή νευροχειρουργική επέμβαση. Η λήψη των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από τον Ιούλιο του 2018 έως τον Ιανουάριο του 2022 στο Νοσοκομείο «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα. Είκοσι υγιείς εθελοντές συλλέχθηκαν για την αξιολόγηση του πρωτοκόλλου λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου [370] και εντάχθηκαν στην παρούσα μελέτη ως ομάδα ελέγχου. Όλα τα υγιή άτομα παρείχαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους. Οι υγιείς εθελοντές εκτέλεσαν και τις τρεις διαδικασίες, δημιουργώντας συνολικά 60 σαρώσεις. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική επιλογή των δεδομένων των ασθενών καθώς όλα τα απεικονιστικά δεδομένα αποκτήθηκαν στο πλαίσιο της κλινικής ρουτίνας κατά την προεγχειρητική εκτίμηση και τα πρωτόκολλα δεν τροποποιήθηκαν με κανέναν τρόπο για την παρούσα μελέτη. Η παρούσα αναδρομική μελέτη είναι σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι για την έγκριση δεοντολογίας.

Καθώς η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην αξιολόγηση της ικανότητας της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών να εξάγει τη συνιστώσα ενεργοποίησης της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, επιλέχθηκε να μην τεθούν κριτήρια αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα. Διαθέσιμα ήταν τα απεικονιστικά δεδομένα 60 ασθενών συνολικά (μέση ηλικία  $31,3 \pm 15,6$  έτη, 29 γυναίκες, Πίνακας 1). Λόγω ελλιπής συνεργασίας από ορισμένους ασθενείς, κάποιες από τις διαδικασίες εκτελέστηκαν δύο φορές, ενώ άλλες

διαδικασίες δεν μπόρεσαν να ολοκληρωθούν. Κατά συνέπεια, συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν 199 σαρώσεις από 60 ασθενείς.

Οι 60 ασθενείς χωρίστηκαν περαιτέρω σε δύο ομάδες. Η ομάδα 1 αποτελείται από 38 άτομα με 130 σαρώσεις, όλοι με χρόνια επιληψία και τις ακόλουθες υποομάδες εγκεφαλικών βλαβών, όπως υποδεικνύεται από τα ευρήματα της δομικής μαγνητικής τομογραφίας και τις ιστοπαθολογικές εξετάσεις μετά από χειρουργική επέμβαση. Οι βλάβες αυτές είναι είτε συγγενείς είτε επίκτητες σε πρώιμο στάδιο της ζωής:

- N = 18 ασθενείς με στατική/μη εξελισσόμενη αναπτυξιακού τύπου νεοπλάσματα (γαγγλιονευρωνικοί όγκοι και Βαθμού I γλοιοτικά νεοπλάσματα). Οι όγκοι αυτοί σχετίζονται με χρόνιες ανιάτες/φαρμακοανθεκτικές επιληψίες. Είναι επίσης γνωστές και ως μακροχρόνιοι σχετιζόμενοι με την επιληψία όγκοι (LEAT – Long-term epilepsy associated tumors).
- N = 3 ασθενείς με νευροαναπτυξιακές δυσπλασίες (Neurodevelopmental malformations - NDM). Πρόκειται για βλάβες που συνήθως οφείλονται σε γενετικά προκαθορισμένη ανώμαλη δομική οργάνωση και ελλείμματα του εγκεφάλου.
- N = 10 ασθενείς με βλάβες γλοιοτικής ουλής.
- N = 3 ασθενείς με μέση κροταφική σκλήρυνση (medial temporal sclerosis – MTS), μία ιδιαίτερα ατροφική-γλοιοτική βλάβη των δομών στη μέση γραμμή του κροταφικού λοβού.
- N = 4 ασθενείς με άγνωστη παθολογία. Η δομική μαγνητική άφηγε συνήθως στοιχεία για κάποιου είδους ανωμαλία σε κάποια περιοχή του εγκεφάλου. Ωστόσο, η τεκμηρίωση κάποιας συγκεκριμένης βλάβης δεν είναι εφικτή εκτός εάν ο ασθενείς χειρουργηθεί και ο ιστός υποβληθεί σε ιστοπαθολογική ανάλυση.

Η ομάδα 2 αποτελείται από 22 υποκείμενα με συνολικά 69 σαρώσεις που παρουσίασαν επιληπτικές κρίσεις πρόσφατης έναρξης καθώς και άλλα νευρολογικά συμπτώματα, ανάλογα με την ακριβή θέση της βλάβης. Αυτές οι βλάβες μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με ευρύ ηλικιακό φάσμα, να αναπτύσσονται προοδευτικά, να διεισδύσουν στον εγκέφαλο, και, ως αποτέλεσμα αυτού, να εκδηλώνονται αρκετά νωρίς μετά την έναρξη της υποκείμενης παθολογικής διεργασίας. Η ομάδα αυτή αποτελείται κυρίως από κακοήθεις όγκους εγκεφάλου:

- N = 4 ασθενείς με Βαθμό II όγκο
- N = 5 ασθενείς με Βαθμό III όγκο
- N = 10 ασθενείς με Βαθμό IV όγκο
- N = 2 ασθενείς με εγκεφαλίτιδα τύπου Rasmussen
- N = 1 ασθενής με μεταστατικούς όγκους εγκεφάλου

Τελικά, 259 σαρώσεις (60 από την ομάδα ελέγχου και 199 από ασθενείς) χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα έρευνα. Όλα τα δεδομένα ανωνυμοποιήθηκαν πλήρως πριν την έναρξη οποιασδήποτε ανάλυσης. Τα δημογραφικά του πληθυσμού φαίνονται στον Πίνακα 1. Περισσότερες λεπτομέρειες για τον πληθυσμό των υγιών μπορούν να βρεθούν στο Κεφάλαιο 4 της παρούσας διατριβής και στο άρθρο [370].

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (N=80)

\*Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των Ομάδων I και II με τιμή  $p < 0.05$

\*\*Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των Ομάδων I και II με τιμή  $p < 0.01$

+Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση με την Ομάδα Ελέγχου με τιμή  $p < 0.05$

++Στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση με την Ομάδα Ελέγχου με τιμή  $p < 0.01$

**Ομάδα Ελέγχου (N=20)**

Θήλυ, n (%)	11 (55)	
Ηλικία, μέσος όρος σε χρόνια (τυπική απόκλιση, εύρος)	31.6 (7.4, 18 – 44)	
Εκπαίδευση, μέσος όρος σε χρόνια (τυπική απόκλιση, εύρος)	15.85 (2.18, 12-20)	
Χέρι προτίμησης		
αριστερό, n (%)	0 (0)	
δεξί, n (%)	20 (100)	
Ημισφαίριο πλαγίωσης λόγου		
αριστερό, n (%)	19 (95)	
δεξί, n (%)	1 (5)	
<b>Ασθενείς (N=60)</b>	<b>Ομάδα I (N=38)</b>	<b>Ομάδα 2 (N=22)</b>
Θήλυ, n (%)	18 (47.3)	11 (50)
Ηλικία, μέσος όρος σε χρόνια (τυπική απόκλιση, εύρος)	26.68 (13.7, 9 – 63)*	39.8 (16.07, 11-71)*,+
Εκπαίδευση, μέσος όρος σε χρόνια (τυπική απόκλιση, εύρος)	11.58 (4.87, 2-21)**,+	14.86 (3.62, 6-21)**
Χέρι προτίμησης, N (%)		
Αριστερό	27 (71.1) <sup>+</sup>	18 (81.8)
Δεξί	7 (18.4)	2 (9.1)

Αμφόπλευρο	4 (10.5)	2 (9.1)
Πλαγιώση του λόγου, N (%)		
Αριστερή	29 (76.3)	20 (91)
Δεξιά	6 (15.8)	1 (4.5)
Αμφίπλευρη	3 (7.9)	1 (4.5)
Επηρεασμένο Ημισφαίριο, N (%)		
Αριστερό	28 (73.7)	20 (91)
Δεξί	9 (23.7)	2 (9)
Άγνωστο	1 (2.6)	0 (0)
MRI ταξινόμηση, N (%)		
Θετική	22 (73.3)	22 (100)
Αρνητική	16 (26.7)	0 (0)
Παθολογία, N (%)		
LEAT	18 (47.4)	
NDM	3 (7.9)	
Γλοίωση	10 (26.3)	
MTS	3 (7.9)	
Άγνωστη	4 (10.5)	
Βαθμού II Αστροκύτωμα		4 (18.2)
Βαθμού III Αστροκύτωμα		5 (22.7)
Βαθμού IV Αστροκύτωμα		10 (45.5)
Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα		2 (9.1)
Μεταστατικός όγκος		1 (4.5)

### 5.2.2 Πρωτόκολλο fMRI διαδικασιών λόγου

Λεπτομέρειες σχετικά με το πρωτόκολλο λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη μπορούν να βρεθούν στο άρθρο από τους Gkiatis et al [370] και στο άρθρο από τους Benjamin et al [139] καθώς και στα Κεφάλαια 3 και 4 της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Εν συντομία, το πρωτόκολλο περιλαμβάνει τρεις λεξικοσημασιολογικές διαδικασίες. Στην πρώτη διαδικασία (Οπτική κατονομασία αντικείμενων) σκιαγραφημένα αντικείμενα παρουσιάστηκαν στα υποκείμενα και τους ζητήθηκε να κατονομάσουν σωτηλά κάθε αντικείμενο και μία ενέργεια που μπορούν να εκτελέσουν με αυτό [273]. Στη δεύτερη διαδικασία (Οπτική κατονομασία περιγραφών), γραπτές περιγραφές απτών αντικειμένων παρουσιάστηκαν στα υποκείμενα με οδηγίες να διαβάσουν αθόρυβα την περιγραφή και να κατονομάσουν αθόρυβα ένα αντικείμενο που ταιριάζει με την περιγραφή [246]. Στην τελευταία διαδικασία (Ακουστική κατονομασία περιγραφών), ακουστικές περιγραφές απτών αντικειμένων παρουσιάστηκαν στα υποκείμενα μέσω πνευστών ακουστικών και τους δόθηκε οδηγία να ονομάσουν αθόρυβα ένα αντικείμενο που ταιριάζει με την περιγραφή [246], [337]. Όλες οι διαδικασίες αποτελούνταν από 6 επαναλήψεις των 24 δευτερολέπτων για την περίοδο ενεργοποίησης και των 24 δευτερολέπτων για την περίοδο ελέγχου. Οι περίοδοι ελέγχου για όλες τις διαδικασίες ήταν ανάλογες του ερεθίσματος της περιόδου ενεργοποίησης ώστε να γίνει έλεγχος για τον τρόπο με τον οποίο παρουσιάστηκαν τα ερεθίσματα. Σε όλα τα υποκείμενα πραγματοποιήθηκε εκπαίδευση στις διαδικασίες πριν την σάρωση ώστε να εξασφαλιστεί οικειότητα με τις διαδικασίες πριν πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε λήψη.

### 5.2.3 Πρωτόκολλο μαγνητικού τομογράφου

Η λήψη πραγματοποιήθηκε στην κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, σε ένα αναβαθμισμένο σύστημα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού Avanto FIT 1.5T (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Το πηνίο που χρησιμοποιήθηκε είναι το τυπικό πηνίο 20 καναλιών της Siemens με δυνατότητες ταυτόχρονης λήψης πολλαπλών τομών (Simultaneous Multi-Slice – SMS). Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού πραγματοποιήθηκε με την τεχνική της επίπεδης απεικόνισης με ηχώ (echo-planar imaging – EPI). Το πεδίο λήψης επιλέχθηκε ώστε να καλύπτει ολόκληρο τον εγκέφαλο μαζί με την παρεγκεφαλίδα. Οι παράμετροι λήψεως επιλέχθηκαν ως:

- συντελεστής πολλαπλών ζωνών: 4
- Χρόνος επανάληψης: 1700ms
- Χρόνος ηχώ: 50ms
- Γωνία περιστροφής: 84°
- Πεδίο λήψης: 204x204x120 εικονοστοιχεία
- Μέγεθος εικονοστοιχείου: 2x2x2 mm<sup>3</sup>
- Πίνακας λήψης: 102x102

- Τομές: 60

Το ίδιο πρωτόκολλο λήψης χρησιμοποιήθηκε τόσο για την λήψη της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγω όσο και για την λήψη της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας. Στην πρώτη έγινε λήψη 177 όγκων εγκεφάλου για συνολικό χρόνο λήψης 5 λεπτών και 1 δευτερόλεπτο, ενώ στην δεύτερη έγινε λήψη 530 όγκων εγκεφάλου για συνολικό χρόνο λήψης 15 λεπτά και 1 δευτερόλεπτο.

Δημιουργήθηκε πρωτόκολλο λήψης για την μέτρηση των ανομοιογενειών του μεγάλου Β0 μαγνητικού πεδίου. Χρησιμοποιήθηκε η τυπική ακολουθία μέτρησης μαγνητικών πεδίων με παραμέτρους:

- Χρόνος επανάληψης: 1010ms
- Χρόνος ηχώ: 4.76ms και 9.52ms
- Γωνία περιστροφής: 60°
- Μέγεθος εικονοστοιχείου: 2x2x2 mm<sup>3</sup>
- Μέγεθος πεδίου λήψης: 228x228x170 mm<sup>3</sup>

Επιπλέον, δημιουργήθηκε πρωτόκολλο εικόνας T1 στάθμισης με την ακολουθία της Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) με παραμέτρους:

- Συντελεστής παράλληλης λήψης: 2
- Χρόνος επανάληψης: 2200ms
- Χρόνος ηχώ: 2.97ms
- Χρόνος αντιστροφής: 900ms
- Γωνία περιστροφής: 8°
- Μέγεθος πεδίου λήψης: 250x250x192 mm<sup>3</sup>
- Πίνακας λήψης: 256x256
- Πάχος τομής: 1mm

Τέλος έγινε λήψη εικόνα T2 στάθμισης με την ακολουθία FLAIR και με παραμέτρους:

- Συντελεστής παράλληλης λήψης: 2
- Χρόνος επανάληψης: 5000ms
- Χρόνος ηχώ: 335ms
- Χρόνος αντιστροφής: 1800ms
- Μέγεθος πεδίου λήψης: 260x252x176 mm<sup>3</sup>
- Πίνακας λήψης: 256x248
- Πάχος τομής: 1mm

## 5.2.4 Προ-επεξεργασία δεδομένων

Για να αποφευχθεί η εισαγωγή περιττών στρεβλώσεων στην ανάλυση, διατηρήθηκαν τα ίδια βήματα προ-επεξεργασίας και για τις δύο αναλύσεις (ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών και γενικό γραμμικό μοντέλο). Τα βήματα προ-επεξεργασίας ήταν τα ελάχιστα για να αποφευχθούν περιττές παρεμβολές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Όλα τα δεδομένα ανωνυμοποιήθηκαν πλήρως πριν από οποιαδήποτε επεξεργασία. Λεπτομέρειες για την προ-επεξεργασία δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού μπορούν να βρεθούν στο Κεφάλαιο 2.

Για την προ-επεξεργασία και την ανάλυση του συνόλου των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη λογισμικού FMRIB (FSL; v 6.0.1; <https://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) [339]. Πραγματοποιήθηκε ανωνυμοποίηση των δεδομένων πριν από οποιαδήποτε ανάλυση. Καθότι τα δεδομένα είναι δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών, η προ-επεξεργασία που ακολούθησε ήταν η ελάχιστη για να αποφευχθεί η εισαγωγή περιττών παρεμβολών και μεροληψιών στο σήμα. Λεπτομέρειες για την προ-επεξεργασία δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού μπορούν να βρεθούν στο Κεφάλαιο 2.

Τα δεδομένα από όλα τα υποκείμενα αναλύθηκαν ξεχωριστά με τον ίδιο μηχανισμό ως εξής. Πρώτον, έγινε εξαγωγή του εγκεφάλου από τις ανατομικές εικόνες T1 στάθμισης, για να χρησιμοποιηθεί στη μη γραμμική χωρική κανονικοποίηση, με τη χρήση του εργαλείου optiBET, το οποίο έχει δοκιμαστεί εκτενώς στον εγκέφαλο 70 ασθενών και έχει υπερτερήσει έναντι όλων των άλλων εργαλείων, για σκοπούς καταχώρισης [340]. Στα δεδομένα fMRI, οι τρεις πρώτοι όγκοι εγκεφάλου απορρίφθηκαν για λόγους σταθεροποίησης του σήματος, καθώς και οι τέσσερις τελευταίοι τόμοι καθώς είχε ολοκληρωθεί η διαδικασία λόγου (χρόνος διάρκειας κάθε διαδικασίας στα 4 λεπτά και 48 δευτερόλεπτα. Η μεσαία εικόνα της εναπομείνουσας ακολουθίας fMRI χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο για περαιτέρω ανάλυση.

Πραγματοποιήθηκε διόρθωση κίνησης στα δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (με το εργαλείο MCFLIRT) με την τεχνική της χωρικής κανονικοποίησης όλων των όγκων εγκεφάλου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού στο πρότυπο χρησιμοποιώντας μετασχηματισμό άκαμπτου σώματος με έξι βαθμούς ελευθερίας [43]. Οι ανομοιογένειες του μεγάλου μαγνητικού πεδίου B0 του μαγνητικού τομογράφου εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τις ακολουθίες μέτρησης του μαγνητικού πεδίου B0 και, μετά την χωρική κανονικοποίηση των ακολουθιών στην εικόνα πρότυπο, έγινε αντίστοιχη διόρθωση των δεδομένων της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού [341]. Η εξαγωγή του εγκεφάλου από τους όγκους εγκεφάλου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού πραγματοποιήθηκε με τον αυτοματοποιημένο τρόπο κάνοντας μία καταωφλίωση στα όρια του εγκεφάλου όπως είναι υλοποιημένο στο εργαλείο FEAT. Στα δεδομένα εφαρμόστηκε χωρική εξομάλυνση με γκαουσιανό πυρήνα πλήρους πλάτους στη μέση του μέγιστου του πυρήνα στα 4mm (4mm at FWHM) για να

εξασφαλιστεί υψηλός σηματο-θορυβικός λόγος και ταυτόχρονα να εξομαλυνθούν οι απότομες υψηλές κορυφές στο σήμα.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η εγκυρότητα της στατιστικής ανάλυσης που θα ακολουθήσει, εφαρμόστηκε κανονικοποίηση της έντασης του μέσου όρου σε ολόκληρη την ακολουθία της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και εφαρμόστηκε υπερβατό φίλτρο ταιριασμένο με την συχνότητα εναλλαγής των περιόδων ενεργοποίησης και ελέγχου των διαδικασιών λόγου (24 δευτερόλεπτα περίοδος ενεργοποίησης και 24 δευτερόλεπτα περίοδος ελέγχου ~ 50 δευτερόλεπτα υπερβατό φίλτρο). Στη συνέχεια, η χωρική κανονικοποίηση του προτύπου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού στην εικόνα T1-στάθμισης πραγματοποιήθηκε με τον ευρέως υιοθετημένο αλγόριθμο Boundary-Based Registration (BBR), ο οποίος, μετά την εφαρμογή του συνήθως χρησιμοποιούμενου μετασχηματισμού άκαμπτου σώματος, πραγματοποιεί μικρές διορθώσεις σύμφωνα με τα όρια λευκής-φαιάς ουσίας [41].

Το πρότυπο εγκεφάλου MNI152 με ανάλυση στα 2 mm χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο για την ανάλυση σε ομάδες. Η χωρική κανονικοποίηση της ανατομικής εικόνας T1-στάθμισης στο πρότυπο MNI152 πραγματοποιήθηκε σε δύο βήματα. Στο πρώτο βήμα χρησιμοποιήθηκε ένας γραμμικός άκαμπτos μετασχηματισμός με 12 βαθμούς ελευθερίας. Στο δεύτερο βήμα, αυτός ο μετασχηματισμός χρησιμοποιήθηκε ως αρχικοποίηση για τη μη γραμμική χωρική κανονικοποίηση και την εκτίμηση του πεδίου στρέβλωσης της εικόνας T1-στάθμισης στο πρότυπο MNI152 [342], [343].

### **5.2.5 Ανάλυση δεδομένων**

Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να παράσχει στοιχεία σχετικά με το κατά πόσον η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών μπορεί να αποτελέσει μια αξιόπιστη εναλλακτική λύση στην ανάλυση με το γενικό γραμμικό μοντέλο για την ανάλυση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών στην προ-εγχειρητική εκτίμηση ασθενών. Ως εκ τούτου, ο στόχος της παρούσας έρευνας είναι να ελεγχθεί η υπόθεση αυτή σε δεδομένα από πραγματικές συνθήκες, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν θορυβώδη δεδομένα με ορισμένα υποκείμενα να παρουσιάζουν υπερβολική κίνηση ή να μην μπορούν να αποδώσουν καλά λόγω κάποιας πιθανής ανεπάρκειας που μπορεί να προκαλεί η νευροψυχολογική τους κατάσταση. Γι' αυτό το λόγο, (α) δεν τέθηκε κανένα κριτήριο αποκλεισμού και όλα τα υποκείμενα που υποβλήθηκαν σε λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού για την χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου κατά την προ-εγχειρητική τους εκτίμηση συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, (β) οι αναλύσεις ήταν οι ίδιες για όλα τα δεδομένα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα θορύβου που παρουσίαζαν, και γ) όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο επίπεδο του κάθε υποκειμένου ξεχωριστά για την εξαγωγή του χάρτη του δικτύου του λόγου κάθε υποκειμένου ξεχωριστά αποφεύγοντας την ανάλυση σε ομάδες.



### 5.2.5.1 Ανάλυση γενικού γραμμικού μοντέλου

Η ανάλυση με την τεχνική του γενικού γραμμικού μοντέλου είναι μία μονοπαραγοντική στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρέως και έχει επαληθεύσει την αποτελεσματικότητα της σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών ανεξάρτητα από τη διαδικασία που θα χρησιμοποιηθεί. Το γενικό γραμμικό μοντέλο παίρνει τη μαθηματική μορφή:

$$Y = X\beta + e$$

Όπου το  $Y$  αναφέρεται στην χρονοσειρά του εικονοστοιχείου που ελέγχεται,  $X$  είναι ο πίνακας μοντελοποίησης ή, ισοδύναμα, ο πίνακας των παλινδρομητών ή συντελεστών του μοντέλου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού,  $\beta$  είναι οι παράμετροι του μοντέλου προς εύρεση και μπορούν να εκτιμηθούν ως:

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

όπου το σύμβολο  $T$  υποδεικνύει τον αντιμεταθετικό πίνακα και το σύμβολο  $-1$  υποδεικνύει τον ανάστροφο πίνακα,

και το  $e$  αναφέρεται στο σφάλμα του μοντέλου και θα πρέπει να ακολουθεί γκαουσιανή κατανομή με μηδενικό μέσο όρο:

$$e \sim N(0, \sigma^2 I)$$

Επομένως, η καλύτερη εκτίμηση για το  $Y$  είναι αυτή της απλής μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων (ordinary least square – OLS):

$$\hat{Y} = X\hat{\beta} = X(X^T X)^{-1} X^T Y = P_X Y$$

όπου:

$$P_X = X(X^T X)^{-1} X^T$$

και το σφάλμα  $e$  μπορεί να εκτιμηθεί ως:

$$e = Y - \hat{Y} = Y - P_X Y = R_X Y$$

όπου:

$$R_X = I - P_X$$

Όμως, το σφάλμα σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού δεν είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους και ακολουθούν κατανομή:

$$e \sim N(0, \sigma^2 V)$$

όπου  $V$  είναι ο πίνακας αυτοσυσχέτισης των χρονοσειρών, που μπορεί να έχουν μη μηδενικά στοιχεία εκτός διαγωνίου και διαφορετικές τιμές στην διαγώνιο υποδηλώνοντας αλληλοσυσχέτιση και χρονικά εξαρτώμενες διαφορές στην τυπική απόκλιση. Επομένως, εφαρμόζεται ένα στάδιο «προ-λεύκανσης» (pre-whitening), που περιλαμβάνει την εισαγωγή λευκού θορύβου στο σήμα του κάθε εικονοστοιχείου ώστε να γίνουν ανεξάρτητες μεταξύ τους. Υπολογίζεται ένας πίνακας  $W$ , ώστε:

$$WVW^T = I$$

ή, ισοδύναμα:

$$V^{-1} = W^T W$$

με το οποίο πολλαπλασιάζονται τα δεδομένα:

$$WY = WX\beta + We$$

οδηγώντας σε σφάλμα:

$$We \sim N(0, \sigma^2 I)$$

Και τυπική απόκλιση:

$$\text{Var}(We) = \sigma^2 WVW^T = \sigma^2 I$$

Και η τελική λύση του μοντέλου γίνεται:

$$\hat{\beta} = (X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1} Y$$

$$\text{and } \hat{Y} = X\hat{\beta} = X(X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1} Y$$

αλλά το πιο σημαντικό είναι ότι το σφάλμα τώρα έχει κανονική κατανομή με μηδενικό μέσο όρο, είναι ανεξάρτητο και μοναδιαίο, που επιτρέπει την ορθή εκτίμηση των παραμέτρων  $\hat{\beta}$  του μοντέλου. Στην ανάλυση της παρούσας μελέτης, θεωρήθηκε διαφορετικό  $\sigma^2$  για το σφάλμα στον υπολογισμό των παραμέτρων του κάθε εικονοστοιχείου για να ληφθεί υπόψιν τυχόν διαφοροποιήσεις στην ενεργοποίηση και στα επίπεδα θορύβου σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, που μπορεί να οφείλονται στις ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου B0, ασυμφωνίες στην αιμοδυναμική απόκριση BOLD, ή άλλους παράγοντες.

Η δημιουργία του πίνακα μοντελοποίησης  $X$  του γενικού γραμμικού μοντέλου είναι εξαιρετικής σημασίας για την ουσιώδη εκτίμηση των παραμέτρων  $\hat{\beta}$ . Οι παλινδρομητές του πίνακα  $X$  μπορούν αν χωριστούν σε δύο κατηγορίες:

#### I. Παλινδρομητές ενδιαφέροντος

## II. Ανεπιθύμητοι παλινδρομητές

Συνήθως, σαν παλινδρομητές ενδιαφέροντος επιλέγεται η χρονοσειρά εμφάνισης των ερεθισμάτων κατά την εκτέλεση της διαδικασίας από το υποκείμενο, ενώ ως ανεπιθύμητοι παλινδρομητές επιλέγονται οι παράμετροι της κίνησης του υποκειμένου ή/και άλλες μετρήσεις φυσιολογικού θορύβου που μετρήθηκαν κατά την λήψη ή υπολογίστηκαν αργότερα. Στην ανάλυση μας, καθώς όλες οι διαδικασίες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ήταν με τον σχεδιασμό σε μπλοκ, ο παλινδρομητής ενδιαφέροντος τέθηκε ως:

$$X_1 = (hrf * f)$$

όπου \* αναφέρεται στη συνέλιξη των δύο συναρτήσεων,  $f$  είναι μια δυαδική συνάρτηση με 1 τη στιγμή που εκτελείται η περίοδος ενεργοποίησης και 0 όταν εκτελείται η περίοδος ελέγχου, και  $hrf$  είναι το μοντέλο για τη συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης, το οποίο τις τρέχουσες αναλύσεις επιλέχθηκε να αποτελείται από μια ενιαία συνάρτηση gamma (τυπική απόκλιση: 3 δευτερόλεπτα-μέση υστέρηση: 6 δευτερόλεπτα) μετά το φιλτράρισμα με ένα υπεραυτό φίλτρο στα 50 δευτερόλεπτα. Ως ανεπιθύμητοι παλινδρομητές επιλέχθηκαν οι έξι παράμετροι κίνησης καθώς και η πρώτη χρονική παράγωγος του  $X_1$ , προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι μετατοπίσεις της  $hrf$  που μπορεί να προκύψουν λόγω χρονικών διαφορών μεταξύ των τομών ή των διαφορών αιμοδυναμικής απόκρισης σε διαφορετικά μέρη του εγκεφάλου ή/και της μεταβλητότητας της αιμοδυναμικής συνάρτησης απόκρισης μεταξύ διαφορετικών υποκειμένων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι παράγωγοι των παραμέτρων κίνησης δεν συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο  $X$  προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική αύξηση των βαθμών ελευθερίας.

### 5.2.5.2 Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών

Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών είναι μία πολυπαραγοντική μέθοδος τυφλού διαχωρισμού πηγών (blind source separation – BSS). Στόχος της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών είναι να εκφράσει τα δεδομένα, που αποτελούνται από ένα σύνολο τυχαίων μεταβλητών, σε ένα συνδυασμό μεταβλητών που έχουν στατιστική μη-Γκαουσιανή ανεξαρτησία μεταξύ τους, που αποτελούν τις πηγές του σήματος. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών μπορεί να εκφραστεί από την απλή εξίσωση πινάκων:

$$X = AS$$

όπου  $X$  είναι τα δεδομένα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διατεταγμένα σε ένα πίνακα με διαστάσεις  $p \times n$ , με το  $p$  να είναι το μήκος της χρονοσειράς του κάθε εικονοστοιχείου και  $n$  να είναι το πλήθος των εικονοστοιχείων στα δεδομένα της fMRI,  $S$  είναι ο βελτιστοποιημένος πίνακας με διαστάσεις  $q \times n$  που περιέχει τους στατιστικά ανεξάρτητους χωρικούς χάρτες πλήθους  $q$ , και ο πίνακας  $A$  είναι ο πίνακας

σύνθεσης με διαστάσεις  $p \times q$  που περιέχει τις χρονοσειρές του κάθε χωρικού χάρτη στις γραμμές του. Στόχος του αλγορίθμου βελτιστοποίησης είναι να εκτιμήσει έναν πίνακα αποσύνθεσης:

$$W = A^{-1}$$

ώστε η:

$$S = WX$$

να περιέχει αμοιβαία στατιστικά ανεξάρτητες γραμμές.

Στην παρούσα έρευνα, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της πιθανοτικής ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών (Probabilistic ICA – PICA) [369]. Η τεχνική αυτή μοντελοποιεί επιπλέον και προστιθέμενο Γκαουσιανό θόρυβο, δημιουργώντας την εξίσωση:

$$X = AS + \eta$$

όπου το σφάλμα  $\eta$  πρέπει να έχει μηδενικό μέσο όρο:

$$\eta \sim \mathbb{N}(0, \sigma^2 \Sigma)$$

Παρόμοια, όπως και στην ανάλυση του γενικού γραμμικού μοντέλου, ένα βήμα για την κανονικοποίηση της τυπικής απόκλισης λαμβάνει χώρα με έναν πίνακα  $K$  ώστε:

$$K \Sigma K^T = I$$

Δημιουργώντας ένα καινούριο σφάλμα  $\tilde{\eta}$  για το οποίο ισχύει:

$$\tilde{\eta} \sim \mathbb{N}(0, \sigma^2 I)$$

το οποίο ακολουθεί κανονική κατανομή με μηδενικό μέσο όρο, είναι ανεξάρτητο και μοναδιαίο.

Αν και οι εξισώσεις φαίνονται παρόμοιες με αυτές της ανάλυσης του γενικού γραμμικού μοντέλου, υπάρχουν δύο σημαντικές διαφορές:

- I. ο πίνακας  $A$  δεν είναι προκαθορισμένος όπως στην ανάλυση του γενικού γραμμικού μοντέλου, αλλά θα εκτιμηθεί ως μέρος της επίλυσης του μοντέλου και
- II. η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών είναι μια πολυπαραγοντική μέθοδος, που σημαίνει ότι ο πίνακας  $X$ , και κατά συνέπεια, και οι πίνακες  $A$  και  $S$ , αναφέρονται στις χρονοσειρές ολόκληρου του συνόλου δεδομένων της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και όχι μόνο στη χρονοσειρά ενός μεμονωμένου εικονοστοιχείου όπως αναφέρεται η ανάλυση του γενικού γραμμικού μοντέλου.

Το επόμενο βήμα στον υπολογισμό του μοντέλου είναι η εκτίμηση για τη διάσταση  $q$  του πίνακα  $A$ , ή, ισοδύναμα, τον αριθμό των συνιστωσών/δικτύων που πρέπει να εξαχθούν. Για

να αποφύγουμε την χειροκίνητη επιλογή της διάστασης αυτής σε κάθε υποκείμενο, εφαρμόσαμε την τεχνική την Λαπλασιανής προσέγγισης της εκτίμησης κατά Bayes για να εκτιμήσουμε την τάξη του μοντέλου που κατ' επέκταση μπορεί να εκτιμήσει την τιμή της διάστασης  $q$  που μεγιστοποιεί το σήμα που εξηγείται στα δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ενώ ταυτόχρονα διατηρεί το  $q$  όσο το δυνατόν πιο μικρό και σίγουρα να είναι  $q < p$ .

Τέλος, ο πίνακας αποσύνθεσης  $W$  υπολογίζεται στο χώρο των προ-λευκασμένων δεδομένων και με βάση την αρχή της μη-Γκαουσιανής και της στατιστικής ανεξαρτησίας της κατανομής των πηγών. Προκειμένου να μετατραπεί κάθε ανεξάρτητη συνιστώσα που υπολογίστηκε σε έναν στατιστικό χάρτη  $Z$  που μπορεί να κατωφλιωθεί, οι συνιστώσες διαιρέθηκαν με την τυπική απόκλιση των εκτιμήσεων των σφαλμάτων  $\eta$  του κάθε εικονοστοιχείου.

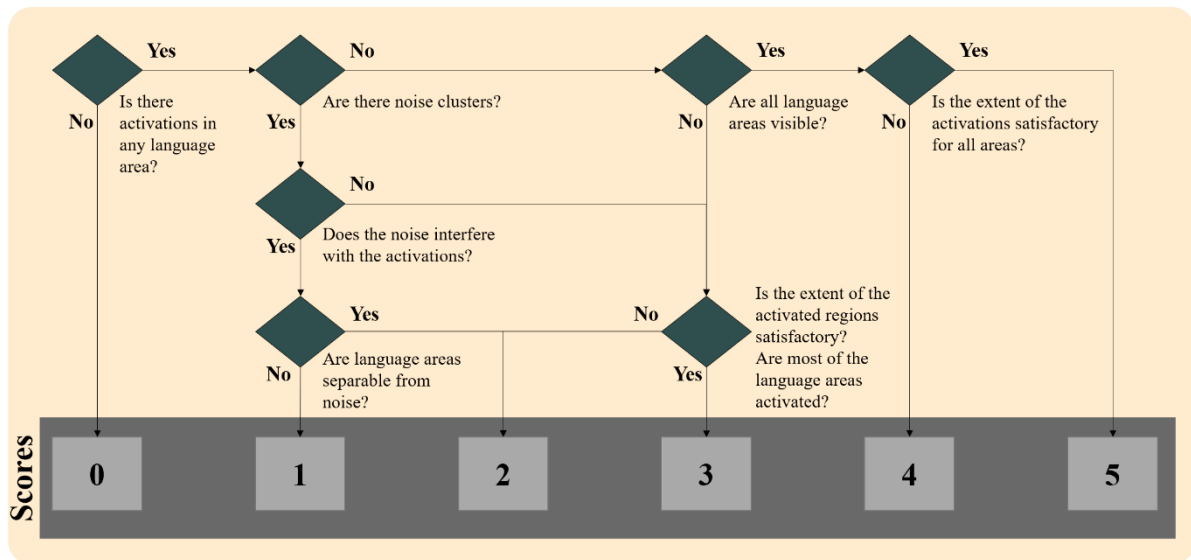
Η συνιστώσα ενεργοποίησης της διαδικασίας που ακολουθήθηκε στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, ή, ισοδύναμα, ο χάρτης του δικτύου του λόγου της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών, επιλέχθηκε σύμφωνα με την χωρική κατανομή των ενεργοποιήσεων καθώς και την ομοιότητα του με τον χάρτη του δικτύου του λόγου του γενικού γραμμικού μοντέλου. Σε 6 από τις 259 σαρώσεις λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών χώρισε το δίκτυο του λόγου σε περισσότερες από μία συνιστώσες.

### **5.2.6 Αξιολόγηση των χαρτών από ειδικούς**

Ακολούθως, οι χάρτες του δικτύου του λόγου, και οι χάρτες του γενικού γραμμικού μοντέλου και οι χάρτες της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών, κατωφλιώθηκαν και παρουσιάστηκαν σε δύο ανεξάρτητους ειδικούς στην χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου με την τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, που αξιολόγησαν και βαθμολόγησαν τους χάρτες αναλόγως.

#### **5.2.6.1 Κατωφλίωση των χαρτών του δικτύου του λόγου**

Οι χάρτες του δικτύου του λόγου, ανεξάρτητα αν εξήχθησαν από την τεχνική του γενικού γραμμικού μοντέλου ή την τεχνική της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών, κατωφλιώθηκαν με ένα συνδυασμό από ένα προκαθορισμένο κατώφλι σε επίπεδο συστάδων με τιμή  $p < 0.05$  και ένα κατώφλι στο επίπεδο των εικονοστοιχείων που μεταβαλλόταν από 2.3 έως 3.1 τιμή  $z$  (που αντιστοιχεί σε  $p < 0.01$  έως  $p < 0.0001$ ). Τέσσερις κατωφλιωμένοι χάρτες παράχθηκαν για κάθε μεθοδολογία για κάθε υποκείμενο σύμφωνα με την κατωφλίωση σε επίπεδο εικονοστοιχείων, ένας για 2.3 τιμή  $z$ , ένας για 2.6 τιμή  $z$ , ένας για 2.9 τιμή  $z$  και ένας για 3.1 τιμή  $z$ .

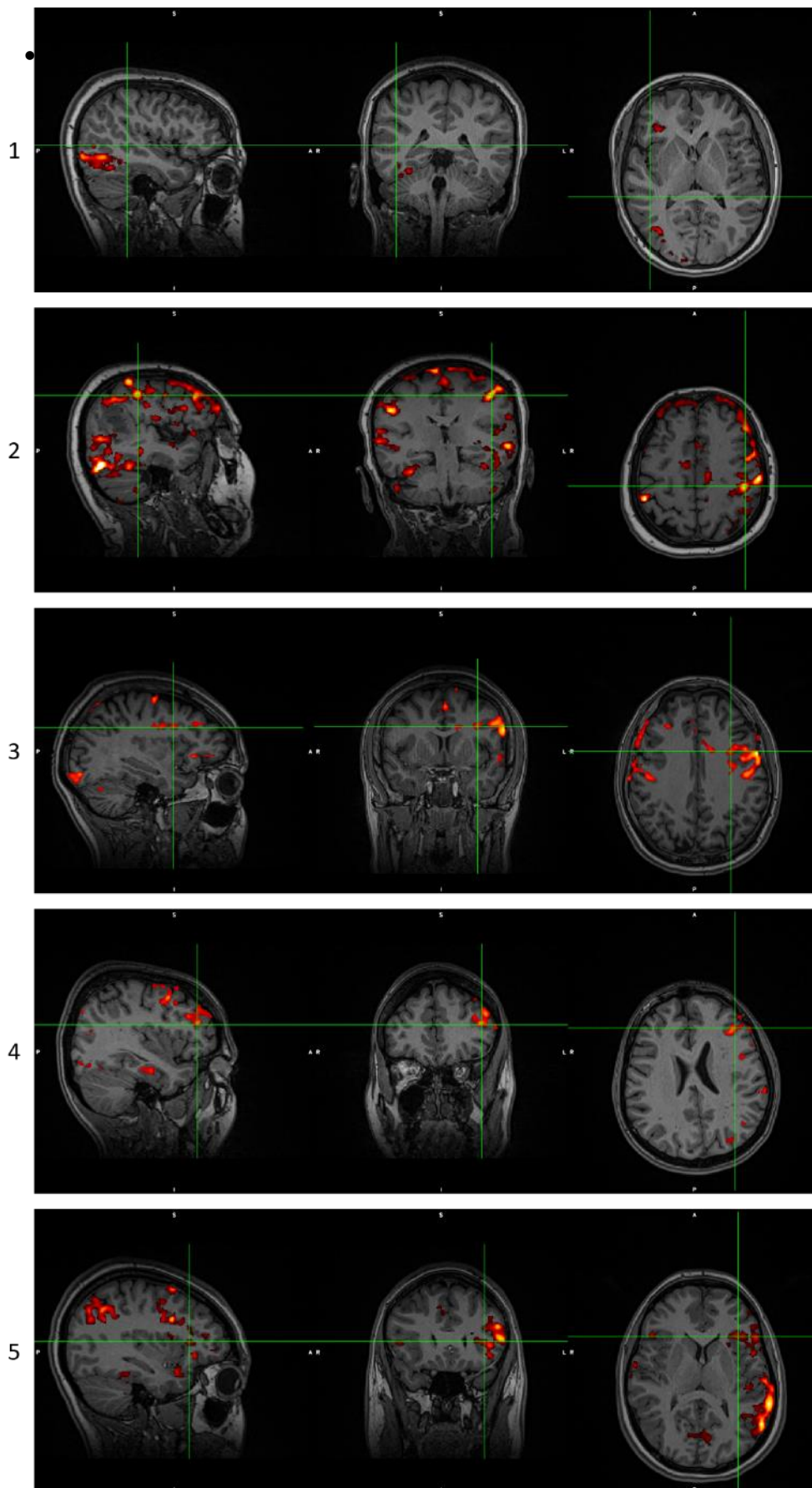


Εικόνα 5.1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας βαθμολόγησης του χάρτη του δικτύου του λόγου και για τις δύο τεχνικές.

### 5.2.6.2 Διαδικασία αξιολόγησης

Αυτοί οι τέσσερις χάρτες παρουσιάστηκαν στους ειδικούς τυφλά για το αν ο χάρτης δημιουργήθηκε μέσω της μεθοδολογίας του γενικού γραμμικού μοντέλου ή της τεχνικής της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών, τοποθετημένοι μετά από χωρική κανονικοποίηση σε χώρο υψηλής ανάλυσης (T1-σταθμισμένες εικόνες). Η διαδικασία αξιολόγησης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1 και είχε ως εξής. Πρώτα, ο καταλληλότερος χάρτης για το δίκτυο του λόγου επιλέχθηκε μεταξύ των τεσσάρων κατωφλιωμένων χαρτών της συγκεκριμένης μεθοδολογίας. Στη συνέχεια, ο επιλεγμένος χάρτης βαθμολογήθηκε από το 0 έως το 5 σύμφωνα με την ακόλουθη κατηγοριοποίηση:

- 0: Καμία ενεργοποίηση. Καμία συστάδα δεν επιβίωσε της κατωφλίωσης, και/ή συστάδες θορύβου ήταν ορατές, και καμία από αυτές δεν θα μπορούσε να αποδοθεί σε περιοχές σχετικές με το δίκτυο του λόγου.
- 1: Αναξιόπιστες ενεργοποιήσεις. Κάποιες από τις συστάδες μπορεί να οφείλονται σε ενεργοποιήσεις του δικτύου του λόγου, αλλά συστάδες θορύβου παρεμβαίνουν με αυτές τις συστάδες, και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.
- 2: Αναξιόπιστες ενεργοποιήσεις. Μόνο λίγες από τις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές βρέθηκαν ενεργοποιημένες, και/ή συστάδες θορύβου ήταν ορατές, και παρεμπόδιζαν τις συστάδες ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου
- 3: Κάπως αξιόπιστες ενεργοποιήσεις. Ενεργοποιήσεις στις περισσότερες από τις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές ήταν ορατές, αλλά κάποιες μπορεί να λείπουν, και/ή συστάδες θορύβου ήταν ορατές στον χάρτη, χωρίς όμως να παρεμβαίνουν και να εμποδίζουν τις συστάδες ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου.



Εικόνα 5. 2: Παραδείγματα χαρτών του δικτύου του λόγου για κάθε βαθμολογία. Η βαθμολογία "0" δεν εμφανίζεται καθώς πρόκειται για έναν κενό χάρτη. Οι Εικόνες είναι σε ραδιολογικό προσανατολισμό.

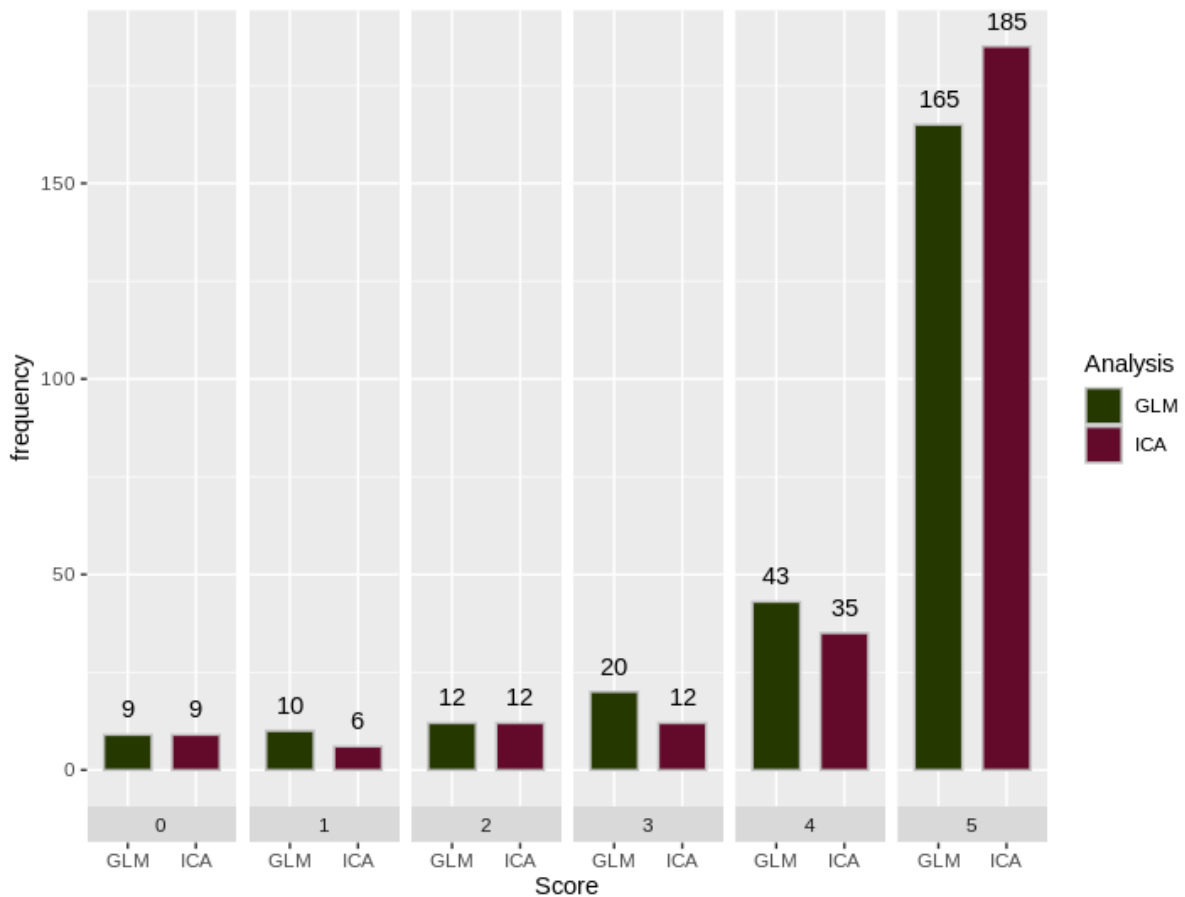
- 4: Αξιόπιστες ενεργοποιήσεις. Ενεργοποιήσεις και στις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές είναι ορατές, αλλά σε κάποιες περιοχές, το μέγεθος της ενεργοποίησης μπορεί να μην είναι ικανοποιητικό σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ενεργοποιήσεις με τον μέσο όρο της ομάδας ελέγχου. Δεν υπήρχαν συστάδες θορύβου στο χάρτη.
- 5: Αξιόπιστες ενεργοποιήσεις. Ενεργοποιήσεις και στις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές είναι ορατές και σε ικανοποιητικό βαθμό σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ενεργοποιήσεις στο μέσο όρο της ομάδας ελέγχου. Δεν υπήρχαν ορατές συστάδες θορύβου στον χάρτη ενεργοποίησης.

Όταν υπήρχε ασυμφωνία στην βαθμολογία μεταξύ των δύο ειδικών, οι δύο κριτές συμφώνησαν μετά από συνεννόηση στην τελική βαθμολογία σύμφωνα με τον πίνακα βαθμολογίας όπως παρουσιάστηκε προηγουμένως. Όταν στους χάρτες ενεργοποίησης από οποιαδήποτε μεθοδολογία δεν εμφανιζόταν καμία συστάδα μετά την κατωφλίωση σε κανένα από τα τέσσερα κατώφλια, τότε τους αποδιδόταν βαθμολογία 0, και δεν παρουσιάζονταν στους ειδικούς. Παραδείγματα χαρτών ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου για την κάθε βαθμολογία παρουσιάζονται στην Εικόνα 2. Στην μεθοδολογία της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών, στους έξι χάρτες που οι ενεργοποιήσεις χωρίστηκαν σε περισσότερες από μία συνιστώσες, η συνιστώσα που παρουσίαζε την μεγαλύτερη αξιοπιστία κατωφλιώθηκε και παρουσιάστηκε στους ειδικούς, χωρίς, όμως, αυτοί να έχουν γνώση της διαδικασίας που πραγματοποιήθηκε.

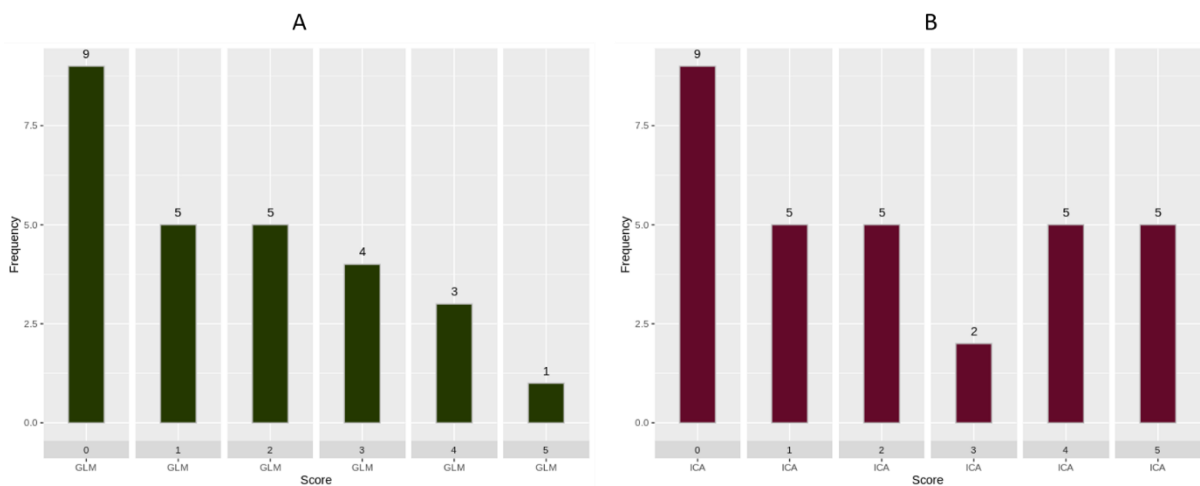
### 5.3 Αποτελέσματα

Από τον πληθυσμό που εξετάστηκε, και αποτελείται από 60 ασθενείς και 20 υγιείς, ένα σύνολο 259 σαρώσεων συλλέχθηκε και αναλύθηκε. Για κάθε σάρωση, ένας χάρτης από την ανάλυση του γενικού γραμμικού μοντέλου και ένας χάρτης από την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών επιλέχθηκαν και βαθμολογήθηκαν. Το αθροιστικό σύνολο των βαθμολογιών φαίνεται στην Εικόνα 3. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, και οι δύο μέθοδοι σημείωσαν αρκετά καλές επιδόσεις. Μια ζευγαρωτή στατιστική ανάλυση t-test για τις 60 σαρώσεις της ομάδας ελέγχου δεν εμφάνισε κάποια στατιστική διαφορά μεταξύ των τεχνικών του γενικού γραμμικού μοντέλου και της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών ( $p = 0.2425$ , μέσος όρος των διαφορών = 0.1). Η ζευγαρωτή στατιστική ανάλυση στην ομάδα των ασθενών με 199 σαρώσεις εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων όρων ( $p = 0.002767$ , μέσος όρος των διαφορών = 0.171), με την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών να εμφανίζει μεγαλύτερο μέσο όρο από το γενικό γραμμικό μοντέλο. Για την Ομάδα 1, με 69 σαρώσεις, η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών εμφάνισε στατιστικά μεγαλύτερο μέσο όρο από το γενικό γραμμικό μοντέλο ( $p = 0.0237$ , μέσος όρος των διαφορών = 0.1594). Για την Ομάδα 2, με 130 σαρώσεις, πάλι οι βαθμολογίες της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών εμφάνισε μεγαλύτερο μέσο όρο όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες βαθμολογίες του γενικού γραμμικού μοντέλου ( $p = 0.01801$ , μέσος όρος των διαφορών = 0.1769).





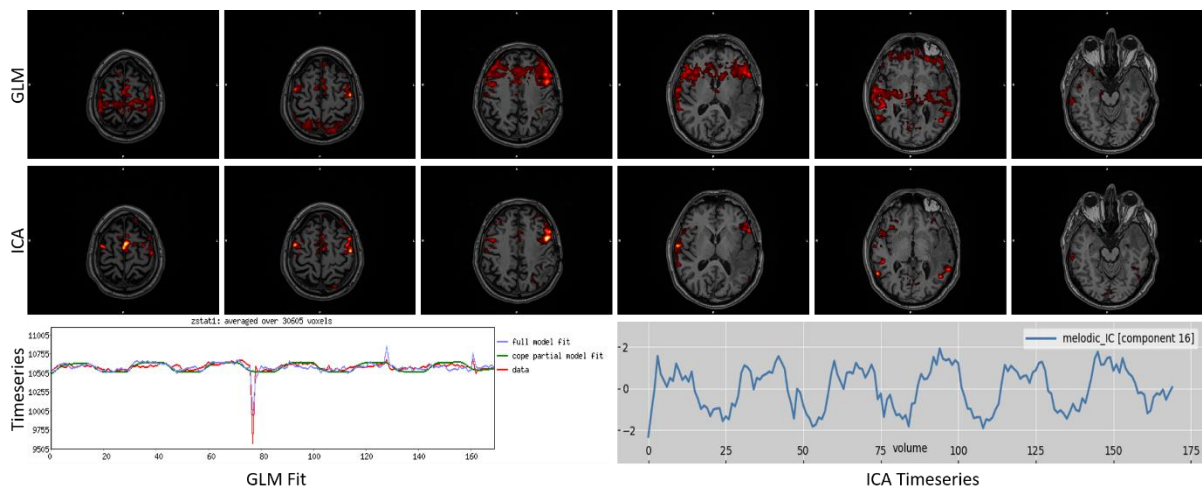
Εικόνα 5.3: Αθροιστικό σύνολο των βαθμολογιών της κάθε τεχνικής. GLM: Γενικό γραμμικό μοντέλο. ICA: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών.



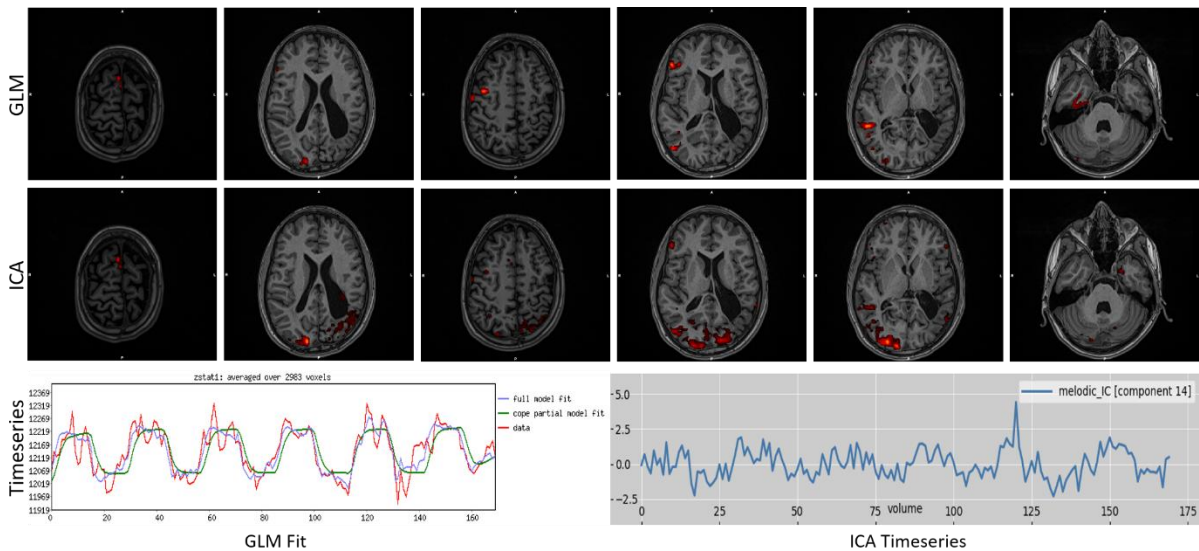
Εικόνα 5.4: Βαθμολογία της κάθε τεχνικής όταν η άλλη τεχνική παρήγαγε αναξιόπιστα αποτελέσματα. (Α) Οι βαθμολογίες του γενικού γραμμικού μοντέλου όταν οι βαθμολογίες της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν 0,1 ή 2. (Β) Οι βαθμολογίες της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών όταν οι βαθμολογίες του γενικού γραμμικού μοντέλου ήταν 0,1 ή 2. GLM: Γενικό γραμμικό μοντέλο. ICA: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών.

Ένα ιστόγραμμα χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθούν οι διαφορές και η συμπληρωματική φύση των δύο τεχνικών ανάλυσης, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4. Στην Εικόνα 4A, εξάγαμε τις σαρώσεις (27 σαρώσεις) στις οποίες οι βαθμολογίες της τεχνικής της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν αναξιόπιστες (βαθμολογίες «0», «1», «2») και παρουσιάζουμε τη βαθμολογία που είχε η τεχνική του γενικού γραμμικού μοντέλου σε αυτές τις σαρώσεις. Ομοίως, στην Εικόνα 4B, εξάγαμε τις σαρώσεις (31 σαρώσεις) στις οποίες οι βαθμολογίες της τεχνικής του γενικού γραμμικού μοντέλου ήταν αναξιόπιστες (βαθμολογίες «0», «1», «2») και παρουσιάζουμε τη βαθμολογία της τεχνικής ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών σε αυτές τις σαρώσεις.

Για να υπογραμμιστούν περαιτέρω τα διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ των δύο τεχνικών, δημιουργήσαμε τις Εικόνες 5 και 6. Στην Εικόνα 5, εμφανίζεται ένα παράδειγμα στο οποίο η τεχνική του γενικού γραμμικού μοντέλου είχε αναξιόπιστη απόδοση, με βαθμολογία «1», ενώ στην ίδια σάρωση η τεχνική της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών παράγαγε αξιόπιστα αποτελέσματα, με βαθμολογία «5». Αντίστοιχα στην Εικόνα 6, παρουσιάζεται η μόνη σάρωση στην οποία η τεχνική της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών είχε αναξιόπιστη βαθμολογία, με βαθμολογία «2», ενώ ταυτόχρονα η τεχνική του γενικού γραμμικού μοντέλου απέδωσε αξιόπιστα αποτελέσματα, με βαθμολογία «5».



Εικόνα 5.5: Παράδειγμα σάρωσης που βαθμολογήθηκε με "1" στο γενικό γραμμικό μοντέλο ενώ στην ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών η βαθμολογία ήταν "5". Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, ο χάρτης στο γενικό γραμμικό μοντέλο παρουσιάζει ένα θόρυβο σχετιζόμενο με κίνηση που παρεμβαίνει στα αποτελέσματα και τα κάνει αναξιόπιστα. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών μπόρεσε να διαφοροποιήσει αυτές τις πηγές σήματος σε διαφορετικές συνιστώσες παράγοντας αξιόπιστο χάρτη. Οι Εικόνες είναι σε ραδιολογικό προσανατολισμό. GLM: Γενικό γραμμικό μοντέλο. ICA: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών.



Εικόνα 5.6: Παράδειγμα σάρωσης που βαθμολογήθηκε με "1" από τ ην ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών ενώ στο γενικό γραμμικό μοντέλο η βαθμολογία ήταν "4". Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών ένωσε σε μία συνιστώσα την ενεργοποίηση με μία πηγή θορύβου καταλήγοντας σε ένα αναξιόπιστο χάρτη. Η χρονοσειρά της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών είναι μακριά από την αναμενόμενη για την διαδικασία. Αντίθετα, το γενικό γραμμικό μοντέλο παράγαγε έναν αξιόπιστο χάρτη δείχνοντας ότι οι περιοχές του λόγου ενεργοποιήθηκαν πράγματι σύμφωνα με την διαδικασία. Οι Εικόνες είναι σε ραδιολογικό προσανατολισμό. GLM: Γενικό γραμμικό μοντέλο. ICA: Ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών.

## 5.4 Συζήτηση

Στην κλινική πράξη, η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έχει φανεί ότι αποτελεί ουσιώδη εξέταση πριν από χειρουργικές επεμβάσεις στον εγκέφαλο. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί παράγοντες κατά την εξέταση που μπορούν να διαφοροποιήσουν τα αποτελέσματα σημαντικά, συχνά καθιστώντας τη συνεδρία της σάρωσης άκυρη. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι θόρυβοι από κίνηση, ιδιαιτέρως όταν η κίνηση είναι σε συσχέτιση με την διαδικασία, θόρυβοι του μαγνητικού τομογράφου, οι επιδόσεις και η νευροψυχολογική κατάσταση του υποκειμένου κ.α. Επιπλέον, φυσιολογικοί παράγοντες παίζουν επίσης βασικό ρόλο, όπως είναι η διαφορά της αιμοδυναμικής απόκρισης σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, οι επιδράσεις του όγκου ή της μακροχρόνιας επιληψίας στον εγκέφαλο, ακόμα και οι επιπτώσεις της γήρανσης στον εγκέφαλο [367], [371].

Στη σύγχρονη εποχή, η πιο διαδεδομένη τεχνική στατιστικής ανάλυσης δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών είναι το γενικό γραμμικό μοντέλο. Παρά το ότι είναι η μόνη τεχνική σε ιατρικά εγκεκριμένα λογισμικά και έχει επικυρωθεί η εγκυρότητα της εκτενώς, η εγγενής παραδοχές της γραμμικότητας και των εφαρμοζόμενων παλινδρομήσεων δεν επιτρέπουν στους προαναφερόμενους παράγοντες να ληφθούν υπόψιν ικανοποιητικά στο μοντέλο. Άλλες αδυναμίες είναι ότι, καθώς μοντελοποιείται μία μόνο αιμοδυναμική απόκριση για ολόκληρο τον εγκέφαλο, οι παράμετροι της κίνησης μπορεί να μην

επιλύσουν τους θορύβους όταν η κίνηση είναι παρόμοια με την διαδικασία, ενώ ταυτόχρονα η επιδόσεις του υποκειμένου καθώς και η νευροψυχολογική τους κατάσταση δεν είναι γνωστά στο μοντέλο [332].

Στην παρούσα έρευνα, αναζητάμε μία εναλλακτική τεχνική στην τεχνική του γενικού γραμμικού μοντέλου που μπορεί να είναι τουλάχιστον τόσο αξιόπιστο όσο το γενικό γραμμικό μοντέλο όταν οι συνθήκες είναι ιδανικές αλλά να υπερέχει όταν οι συνθήκες δεν είναι ιδανικές. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών είναι μία τεχνική οδηγούμενη από τα δεδομένα που μπορεί πιθανών να ξεπεράσει κάποιες από τις προαναφερθείσες αδυναμίες. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών χωρίζει το σήμα σε χωρικές συνιστώσες που είναι στατιστικά ανεξάρτητες, που μπορούν αργότερα να αναγνωριστούν ως συνιστώσες σήματος/δίκτυα του εγκεφάλου ή συνιστώσες θορύβου. Στόχος της έρευνας είναι να αναγνωρίσει αν οι ενεργοποιήσεις της διαδικασίας στον εγκέφαλο μπορούν να βρεθούν ανάμεσα στις συνιστώσες σήματος και ανεξάρτητα από άλλες πηγές σήματος ή θορύβου.

Στην ανάλυση δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορεί να διαφοροποιήσουν τους τελικούς στατιστικούς χάρτες ποσοτικά και ποιοτικά. Τεχνικές και παράμετροι της προ-επεξεργασίας μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα σημαντικά. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήσαμε κοινά βήματα για όλα τα υποκείμενα και επομένως, και οι δύο τεχνικές του γενικού γραμμικού μοντέλου και της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών τροφοδοτήθηκαν με ακριβώς τα ίδια σύνολα δεδομένων. Καθώς το λογισμικό της ανάλυσης μπορεί επίσης να επηρεάσει τα δεδομένα σε σημαντικό βαθμό, χρησιμοποιήσαμε και για τις δύο αναλύσεις το ίδιο λογισμικό, που ήταν το FSL. Η στατιστική κατωφλίωση των χαρτών είναι επίσης μία από τις βασικές θεωρήσεις στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Για να αντιμετωπίσουμε αυτή την αδυναμία, εφαρμόσαμε μία μεθοδολογία που περιλαμβάνει μία ποικιλία κατωφλιών στον ίδιο στατιστικό χάρτη και δύο ειδικούς κλινικούς στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού που επέλεξαν την τελική έκδοση του χάρτη κάθε σάρωσης τυφλά από το ποια τεχνική δημιούργησε το χάρτη αυτό [367], [371], [372].

Ωστόσο, παράγοντες όπως η κίνηση και φυσιολογικός θόρυβος που δεν αφαιρέθηκαν κατά την προ-επεξεργασία, καθώς και η νευροψυχολογική κατάσταση και η απόδοση του υποκειμένου, αφήθηκαν στην κάθε τεχνική, το γενικό γραμμικό μοντέλο και την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών, να τα χειριστούν, και δεν έγινε αποκλεισμός κανενός υποκειμένου από την ανάλυση για κάποιον από αυτούς τους λόγους.

Στη συνέχεια, συμπεριλάβαμε τρεις ομάδες υποκειμένων. Μία ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από 20 άτομα (60 σαρώσεις) που, θεωρητικά, θα πρέπει να έχουν καλές επιδόσεις στις διαδικασίες, και δύο ομάδες ασθενών: την Ομάδα 1 με 38 ασθενείς με συγγενείς ή πρώιμες βλάβες (130 σαρώσεις), που παρά ότι συνήθως συνεργάζονται καλά, τα αποτελέσματα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού μπορεί να είναι άτυπα, και την Ομάδα 2 με 22 ασθενείς (69 σαρώσεις) με βλάβες υψηλού βαθμού κακοήθειας που συχνά δεν συνεργάζονται καλά λόγω της

υποκείμενης νευροψυχολογικής τους κατάστασης (λόγω της ασθένειας ή/και του άγχους του χειρουργείου) [371]. Περαιτέρω, οι λήψεις αποτελούνταν από τρεις διαδικασίες λόγου λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού για κάθε υποκείμενο που ενεργοποιούν ένα χωρικά σύνθετο στατιστικό χάρτη με έξι κρίσιμες για το λόγου περιοχές σε ολόκληρο τον εγκέφαλο περιλαμβανομένου μετωπιαίων, κροταφικών, βρεγματικών, ινιακών και μέσες περιοχές και, σε κάποιες περιπτώσεις, βαθιές δομές του εγκεφάλου επίσης [370]. Αυτό μας επιτρέπει να αξιολογήσουμε τις δύο τεχνικές σε χάρτες με συστάδες σε απομακρυσμένες περιοχές που μπορεί να έχουν επηρεαστεί από την βλάβη κάποιες από αυτές ενώ κάποιες άλλες να μην έχουν επηρεαστεί. Επιπλέον, οι απομακρυσμένες περιοχές αυτές μπορεί να έχουν και διαφορετική αιμοδυναμική απόκριση, όπως έχει δειχθεί εκτενώς [373].

Οι στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ των δύο τεχνικών έδειξαν: (α) καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών και του γενικού γραμμικού μοντέλου στην ομάδα ελέγχου, (β) στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή για την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών σε σύγκριση με το γενικό γραμμικό μοντέλο στην Ομάδα ασθενών όταν και οι δύο Ομάδες συμπεριλήφθηκαν, (γ) στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή για την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών σε σύγκριση με το γενικό γραμμικό μοντέλο στην Ομάδα 1 και (δ) στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή για την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών σε σύγκριση με το γενικό γραμμικό μοντέλο στην Ομάδα 2. Αυτό επιβεβαιώνει περαιτέρω την υπόθεσή μας ότι οι δύο τεχνικές μπορούν να αποδώσουν παρόμοια στην Ομάδα Ελέγχου ενώ η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών μπορεί να υπερέχει του γενικού γραμμικού μοντέλου στην Ομάδα Ασθενών. Θα πρέπει σημειωθεί ότι και οι δύο τεχνικές είχαν ικανοποιητική απόδοση για τις κλινικές ανάγκες.

Ακόμα και αν η παρούσα έρευνα δεν εστίαζε σε αυτό, στην ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών εμφανίστηκαν δίκτυα του εγκεφάλου που δεν συνδέονταν με τις ενεργοποιήσεις του δικτύου του λόγου ούτε στον χωρικό χάρτη αλλά ούτε και στην χρονοσειρά τους. Αυτό ενισχύει περαιτέρω την υπόθεση που σύνθετες νευροψυχολογικές διαδικασίες έχουν υποθέσει ότι οι δυναμικές του εγκεφάλου είναι πολύ πιο περίπλοκες από απλές ενεργοποιήσεις αναμμένο/σβηστό [367].

Στην Εικόνα 5.4, μπορεί να παρατηρηθεί ο συμπληρωματικός χαρακτήρας των δύο τεχνικών. Στην Εικόνα αυτή, η απόδοση της κάθε τεχνικής αξιολογείται στις περιπτώσεις που η άλλη τεχνική έχει αποτύχει. Στην Εικόνα 5.4A φαίνεται η απόδοση του γενικού γραμμικού μοντέλου στις 27 σαρώσεις που η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών είναι κακή επίδοση. Παρομοίως, στην Εικόνα 5.4B φαίνεται η απόδοση της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών στις 31 σαρώσεις στις οποίες το γενικό γραμμικό μοντέλο απέδωσε φτωχά. Οι 9 σαρώσεις που είχα βαθμολογία «0» είναι οι ίδιες και για τις δύο τεχνικές, επομένως πιστεύουμε ότι τα υποκείμενα δεν εκτέλεσαν καθόλου την διαδικασία κατά την διάρκεια της λήψης αυτών των σαρώσεων. Μπορεί να παρατηρηθεί ότι με την χρήση και των δύο τεχνικών, οι αποτυχημένες σαρώσεις μπορούν να ελαχιστοποιηθούν στις 19 αντί για 27 για την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών και 31 για το γενικό γραμμικό μοντέλο.

Στις περισσότερες σαρώσεις στις οποίες απέτυχε το γενικό γραμμικό μοντέλο ενώ ταυτόχρονα η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών πέτυχε, η χρονοσειρά της συνιστώσας του λόγου της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών δεν ήταν συσχετισμένη με την χρονοσειρά. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την αδυναμία του υποκειμένου να εκτελέσει την διαδικασία ορθά σε μέρος της σάρωσης, που, με την σειρά του, μπορεί να εξηγήσει το λόγο που το γενικό γραμμικό μοντέλο απέτυχε να παράξει αξιόπιστους χάρτες ενεργοποίησης. Σε άλλες σαρώσεις, το γενικό γραμμικό μοντέλο απέτυχε γιατί οι παράμετροι κίνησης ήταν σε συσχέτιση με την εκτέλεση της διαδικασίας. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών πέτυχε σε μερικές από αυτές, ενώ σε άλλες, δεν μπόρεσε να διαφοροποιήσει τον θόρυβο από το σήμα, παράγοντας έναν χάρτη ενεργοποίησης παρόμοιο με αυτόν του γενικού γραμμικού μοντέλου. Ωστόσο, όταν η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών απέτυχε ενώ το γενικό γραμμικό μοντέλο έβγαλε αξιόπιστα αποτελέσματα, φαινόταν οι ενεργοποιήσεις είτε να είχαν σπάσει σε περισσότερες από μία συνιστώσες, είτε να είχαν συγχωνευτεί με κάποια πηγή θορύβου. Αυτό θα μπορούσε να αλλάξει αν πραγματοποιούσαμε την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών με διαφορετικές παραμέτρους, π.χ. τον αριθμό των συνιστωσών που θα εξαχθούν από το μοντέλο, αλλά αυτό ήταν εκτός στόχου της παρούσας μελέτης καθώς θέλαμε να αξιολογήσουμε την απόδοση των δύο τεχνικών στις προκαθορισμένες παραμέτρους της κάθε τεχνικής για την αποφυγή εισαγωγής προκαταλήψεων στην ανάλυση.

Στην βιβλιογραφία, η τεχνική της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών έχει καθιερωθεί στις μελέτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ως μία αξιόπιστη τεχνική για την εξαγωγή ενεργοποιήσεων των δικτύων του εγκεφάλου, ωστόσο, έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας. Μερικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την τεχνική και σε δεδομένα από διαδικασίες δείχνοντας ότι η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών είναι ικανή να εμφανίσει δίκτυα και αλληλεπιδράσεις πέρα από τις απλές ενεργοποιήσεις του γενικού γραμμικού μοντέλου [374], [375], [376], [377]. Παρά το ότι αυτές οι έρευνες έκαναν μελέτες ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών σε ομάδες, δίκτυα αντίθετης ενεργοποίησης και περιοχές εκτός του δικτύου του λόγου παρατηρήθηκαν και στον δικό μας πληθυσμό. Σε μία άλλη έρευνα, η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών σε ομάδες κατάφερε να διαφοροποιήσει ενεργοποιήσεις ακόμα και σε λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού πολλαπλών διαδικασιών [378]. Οι Ahmed et al κατάφεραν να διαφοροποιήσουν την μεταβλητότητα μεταξύ των σαρώσεων, των συνεδριών, των υποκειμένων και των περιοχών του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας την τεχνική την αποσύνθεσης της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών [379]. Σε μία πιο πρόσφατη έρευνα των Boerwinkle et al, η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε επιτυχημένα σε ατομικό επίπεδο για την εύρεση του επιληπτικού δικτύου [380]. Κατάφεραν να επικυρώσουν την ύπαρξη του επιληπτικού δικτύου σε χειρουργικά περιστατικά επίσης [381], [382].

Αυτές οι μελέτες καταδεικνύουν την ανωτερότητα της ομαδικής ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών να υποδείξουν πιο ανεπαίσθητες ενεργοποιήσεις και διαφορές μεταξύ των πληθυσμών σε σύγκριση με την ομαδική ανάλυση με γενικό γραμμικό μοντέλο σε πιο σύνθετες νευροψυχολογικές

διαδικασίες. Στην μελέτη μας, η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών φάνηκε ικανή να εξάγει ένα πιο σύνθετο εγκεφαλικό δίκτυο γλωσσικών λειτουργιών μαζί με τις χρονοσειρές του κάθε υποκειμένου. Ως εκ τούτου, πιστεύουμε ότι η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών μπορεί να προσφέρει νέα προοπτική στις δυναμικές και τις αλληλεπιδράσεις του εγκεφάλου σε χωρικούς χάρτες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, καθώς και στις αντίστοιχες χρονοσειρές τους. Αυτό μπορεί να εφαρμοστεί και στην ομαδική ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών και στην ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών σε ατομικό επίπεδο, διευκολύνοντας την ενσωμάτωση πιο περίπλοκων νευροψυχολογικών διαδικασιών λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού στην κλινική πράξη.

Εξ' όσων γνωρίζουμε, η μόνη μελέτη που πραγματοποίησε ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών σε ατομικό επίπεδο σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών ήταν από τους Tie et al. [383]. Παρά το ότι ο στόχος της μελέτης τους ήταν η ομαδική ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών, κάνουν αναφορά και στα αποτελέσματα τους από την ατομική ανάλυση από τους ανακατασκευασμένους χάρτες της ομαδικής ανάλυσης. Βρήκαν πολύ μεγάλη ομοιότητα των χαρτών της ανάλυσης αυτής σε σύγκριση με τα αντίστοιχα του γενικού γραμμικού μοντέλου, όπως και στην δική μας μελέτη. Στην δική μας ανάλυση είχαμε μεγαλύτερο δείγμα ομάδας ελέγχου (20 υποκείμενα), και επίσης συμπεριλάβαμε και ομάδες ασθενών (60 υποκείμενα, 38 στην Ομάδα 1 και 22 στην Ομάδα 2) για ένα σύνολο 259 σαρώσεων. Ωστόσο, πιο σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την δική μας έρευνα, εμείς επιλέξαμε να επικεντρωθούμε σε μεθόδους που μπορούν να εφαρμοστούν σε μεμονωμένα υποκείμενα ξεχωριστά χωρίς την ανάγκη για ανάλυση σε ομάδες για να αποδείξουμε την ικανότητα της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών στην κλινική πράξη.

## 5.5 Περιορισμοί και μελλοντικές προοπτικές

Υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη που θα θέλαμε να επισημάνουμε. Το πιο σημαντικό, η έλλειψη νευροψυχολογικών αξιολογήσεων στον πληθυσμό μας περιόρισε τις αναλύσεις που μπορούσαμε να κάνουμε. Επιπλέον, ο αριθμός των υποκειμένων, αν και είναι μεγαλύτερος από κάθε προηγούμενη μελέτη και ικανός για στατιστική ανάλυση, δεν είναι ακόμα ικανός για να οδηγήσει την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών στην κλινική πράξη. Περισσότερες έρευνες με παρόμοια αποτελέσματα σε μεγαλύτερο και πιο ετερογενή πληθυσμό πρέπει να πραγματοποιηθούν.

Από μεθοδολογικής άποψης, πιστεύουμε ότι και οι δύο τεχνικές, η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών και το γενικό γραμμικό μοντέλο, μπορούν να αποδώσουν καλύτερα αν οι παράμετροι της κάθε ανάλυσης μπορούσαν να προσαρμοστούν για κάθε υποκείμενο ξεχωριστά αντί να πραγματοποιούνται οι αναλύσεις με τις προκαθορισμένες τιμές για όλες τις σαρώσεις. Αυτό, όμως θα μπορούσε να εισάγει μεροληψίες που δεν θέλαμε στην παρούσα μελέτη. Κάποια μελλοντική έρευνα θα

μπορούσε πιθανόν να συγκρίνει αυτές τις μεθόδους αλλά με βελτιστοποιημένες παραμέτρους για την κάθε τεχνική για το κάθε υποκείμενο.

Άλλη αδυναμία της μελέτης μας είναι η χειροκίνητη αξιολόγηση των στατιστικών χαρτών από ειδικούς στην εκτίμηση του δικτύου του λόγου από λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Αυτή η μεθοδολογία προϋποθέτει αντικειμενικότητα, η οποία μπορεί να μην είναι πάντα παρούσα και, ως εκ τούτου, μπορεί να εισάγει κάποιες προκαταλήψεις στην ανάλυση. Ωστόσο, επιλέξαμε αυτή τη μεθοδολογία έναντι της εναλλακτικής της βαθμολογίας ομοιότητας, καθώς με τη δεύτερη, (α) χάνετε η δυνατότητα να διαφοροποιηθεί ποια τεχνική απέδωσε καλύτερα και (β) μπορεί ενδεχομένως να έχουμε υψηλές βαθμολογίες ομοιότητας ακόμη και σε αναξιόπιστους χάρτες δικτύου του λόγου.

Στην μελέτη αυτή, βρέθηκαν πολλές συνιστώσες σήματος στην ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών που δεν ήταν ενεργοποιημένες σε συσχέτιση με την διαδικασία. Κάποια μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να επικεντρωθεί σε αυτά τα δίκτυα/συνιστώσες για να ερμηνεύσει την εμφάνιση τους ή/και την συμβολή τους στις διεργασίες του λόγου.

Εν κατακλείδι, πρέπει να τονίσουμε τις προόδους στις τεχνολογίες της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού τα τελευταία χρόνια που οδήγησαν στην λήψη δεδομένων υψηλής ποιότητας τόσο στο χρόνο όσο και στο χώρο. Αυτό μας επέτρεψε να κάνουμε λήψη δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού με 170 δείγματα σε πέντε λεπτά λήψης με ιστροπικό εικονοστοιχείο μεγέθους 2mm με πλήρη κάλυψη του εγκεφάλου. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχή εφαρμογή της μεθοδολογίας της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών, καθώς όσο λιγότερα είναι τα δείγματα, τόσο πιο γρήγορα ο αλγόριθμος πέφτει σε υπερπροσαρμογή (overfitting). Επομένως, κάποια μελλοντική μελέτη θα μπορούσε να επικεντρωθεί στην εύρεση του κατώτερου ορίου δειγμάτων σε μία λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών που απαιτείται για την επιτυχή εφαρμογή της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών.

## 5.6 Συμπεράσματα

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη, πραγματοποιήσαμε δύο τεχνικές ανάλυσης, το γενικό γραμμικό μοντέλο και την ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών, σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου ώστε να εκτιμήσουμε την ικανότητα της τεχνικής της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών να αποδώσει καλά σε κλινικές συνθήκες. Για το λόγο αυτό, δεν τέθηκε κανένα κριτήριο αποκλεισμού και όλα τα 60 υποκείμενα που πραγματοποίησαν την λήψη της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα μαζί με 20 υγιείς υποκείμενα, για σύνολο 259 σαρώσεων. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν ικανή να αποδώσει τόσο καλά όσο το γενικό γραμμικό μοντέλο στην ομάδα ελέγχου ενώ απέδωσε στατιστικά καλύτερα από το γενικό γραμμικό μοντέλο σε ασθενείς ανεξάρτητα από την υποκείμενη παθολογία. Δείξαμε ότι η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών κατάφερε να εξαγάγει



αξιόπιστο στατιστικό χάρτη του δικτύου του λόγου σε 232 από τις 259 σαρώσεις, ενώ το γενικό γραμμικό μοντέλο εξήγαγε αξιόπιστο στατιστικό χάρτη σε 228 σαρώσεις. Αξιοσημείωτα, ο συνδυασμός και των δύο τεχνικών, μπορεί να καταλήξει σε 240 σαρώσεις με αξιόπιστες ενεργοποιήσεις, βελτιώνοντας δυνητικά την ευαισθησία της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών γενικά. Ως εκ τούτου, προτείνουμε ότι η εφαρμογή και των δύο τεχνικών στην κλινική πράξη μπορεί να βελτιστοποιήσει σημαντικά την ευαισθησία της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ακόμα και σε σύνθετες διαδικασίες.

# Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

## 6.1 Ανασκόπηση και Συμπεράσματα

Από την αρχή της ιατρικής, η ανάγκη του ανθρώπου να αποκρυπτογραφήσει τον εγκέφαλο για να κατανοήσει τις ανώτερες λειτουργίες του, όπως η κατανόηση, η λογική, η μνήμη κ.α., συνέβαλε στην ανάπτυξη της απεικόνισης του ενώ ο απεικονιζόμενος είναι εν ζωή. Η δομική ανατομία του εγκεφάλου χωρίζεται από τις έλικες και τις αύλακες του. Οι λειτουργίες του εγκεφάλου όμως για να χωριστούν και να συνδεθούν με ανατομικές περιοχές χρειάζεται η λειτουργική απεικόνιση του.

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) είναι μία από τις πρώτες εξετάσεις που καθιερώθηκαν στην κλινική πράξη της κλινικής νευρολογίας και νευροφυσιολογίας. Το ΗΕΓ επιτρέπει την μέτρηση των δυναμικών του εγκεφάλου έξω-κρανιακά με εξαιρετική χρονική ανάλυση που μπορεί να φτάσει στη σύγχρονη εποχή μέχρι και τα  $\mu\text{s}$  ( $10^{-6}$  του δευτερολέπτου). Οι κυματομορφές που καταγράφονται οφείλονται στην ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου καθιστώντας την παρακολούθηση της ανθρώπινης εγκεφαλικής δραστηριότητας σε συνθήκες κλινικής ρουτίνας εφικτή. Παρά την φτωχή χωρική ανάλυση που προσφέρει, καθώς μελετώνται λιγότερα από 32 ηλεκτρόδια σε ολόκληρο τον εγκέφαλο, με την χρήση του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος έγινε ο πρώτος διαχωρισμός των λειτουργιών του εγκεφάλου σε περιοχές.

Η πραγματική επανάσταση, όμως, στην μη επεμβατική απεικόνιση του εγκεφάλου έγινε με την ανάπτυξη της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Με την κατάλληλη διάταξη ηλεκτρομαγνητικών πηνίων δημιουργείται ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο, το οποίο, στην κλινική πράξη, ρυθμίζεται ώστε να μαγνητίζει τους πυρήνες του υδρογόνου που βρίσκονται σε αφθονία στο ανθρώπινο σώμα. Τα εναλλασσόμενα μαγνητικά πεδία που ακολουθούν αποκωδικοποιούν την θέση των πυρήνων μέσα στο χώρο δημιουργώντας τις γνωστές εντυπωσιακές ανατομικές εικόνες μαγνητικής τομογραφίας. Στην μελέτη του ανθρώπινου εγκεφάλου, η χωρική ανάλυση της MRI επέτρεψε την δομική μελέτη του εγκεφάλου και τον διαχωρισμό του σύμφωνα με ανατομικά στοιχεία σε εγκεφάλους που είναι ακόμα εν ζωή.

Η ανακάλυψη της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) επέφερε την σύνδεση των λειτουργιών του εγκεφάλου με αντίστοιχες ανατομικές περιοχές, όπως τις γνωρίζουμε μέχρι και σήμερα. Κατά την λήψη της fMRI, ο μαγνητικός τομογράφος παραμετροποιείται ώστε το σήμα που λαμβάνεται να είναι ευαίσθητο στην και ανάλογο της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Η αιμοσφαιρίνη είναι υπεύθυνη για την μεταφορά του οξυγόνου στους νευρώνες που πυροδοτούν. Όταν το μόριο του οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης απορροφηθεί από τους νευρώνες τότε μετατρέπεται από οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη σε απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Η πρώτη είναι διαμαγνητική, μαγνητίζεται δηλαδή υπάρξει μαγνητικού

πεδίου, ενώ η δεύτερη είναι παραμαγνητική και δεν μαγνητίζεται. Αυτή είναι η αρχή λειτουργίας της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, ενώ το σήμα το οποίο λαμβάνεται ονομάζεται BOLD σήμα (Blood Oxygen Level Dependent – εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος).

Η αντίδραση των αγγείων που ακολουθεί την απορρόφηση του οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης από τους νευρώνες δημιουργεί το BOLD σήμα. Το σήμα αυτό ενώ στα πρώτα δευτερόλεπτα μειώνεται καθώς η αιμοσφαιρίνη αποξυγονώνεται, στη συνέχεια ακολουθεί μία μεγάλη ροή που αντικαθιστά την αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, με καινούρια μόρια οξυγονωμένης. Η ροή αυτή ονομάζεται αιμοδυναμική απόκριση και είναι αυτή που μετράει τελικά η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Η αιμοδυναμική απόκριση είναι και αυτή που μοντελοποιείται κατά την ανάλυση της fMRI ώστε να γίνει πρόβλεψη των περιοχών που ενεργοποιήθηκαν.

Μέσω της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου, έγινε εφικτή η δημιουργία λεπτομερών μοντέλων της κατανόησης και παραγωγής του λόγου. Η νόηση ότι ο λόγος στηρίζεται σε δύο περιοχές, την περιοχή του Broca και την περιοχή του Wernicke, που ενώνονται με ένα μόνο δεμάτιο, την τοξοειδή δεσμίδα, έχει ξεπεραστεί. Αντίθετα, στην σύγχρονη εποχή, η λειτουργία του λόγου έχει σπάσει σε επιμέρους υπολειτουργίες, κατανόηση, εύρεση λέξεων, παραγωγή γραμματικής και συλλαβών, παραγωγή λόγου κ.α. Οι λειτουργίες αυτές υποστηρίζονται από πολλαπλές περιοχές, που περιλαμβάνει κατώτερες μετωπιαίες περιοχές (στην ευρύτερη περιοχή του Broca) αλλά και τη μέση μετωπιαία έλικα στο οπίσθιο χείλος της (περιοχή Exner), τη περιοχή του Wernicke, που έχει μεταφερθεί στην αύλακα μεταξύ άνω και μέσης κροταφικής έλικας κρατώντας όμως και την υπερχειλίο έλικα, όπως θεωρούσε ο ίδιος ο Wernicke, την γωνιώδη έλικα, την βασική μοίρα του κροταφικού λοβού, κοντά στην ατρακτοειδή έλικα, και την συμπληρωματική κινητική περιοχή στη μέση γραμμή του μετωπιαίου λοβού. Πλέον θεωρείται ότι εκτός της τοξοειδής δεσμίδας και άλλα πολλαπλά δεμάτια παίζουν κάποιο ρόλο στις λειτουργίες του λόγου, όπως είναι το εγκάρσιο μετωπιαίο δεμάτιο (frontal aslant), το άνω επιμήκης δεμάτιο κ.α.

Όμως, τα μοντέλα αυτά έχουν δειχθεί και μελετηθεί κυρίως στην αγγλική γλώσσα, ενώ μελέτες σε άλλες γλώσσες είναι περιορισμένες. Καθώς η κάθε γλώσσα έχει ιδιαιτερότητες που αφορούν τη γραμματική, τη σύνταξη, τα φωνήματα κ.α., ιδιαιτέρως γλώσσες που διαφέρουν σημαντικά σε σύγκριση με την αγγλική, όπως είναι τα περσικά, η κινεζική αλλά και η ελληνική, αναμένεται ότι θα υπάρχουν διαφοροποιήσεις στις ενεργοποιήσεις της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Ακόμα και αν αυτές είναι μικρές μετατοπίσεις, αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ασθενείς με βλάβες στις ίδιες περιοχές μπορεί να έχουν νευρολογικά συμπτώματα διαφορετικά μεταξύ τους. Επομένως, οι διαδικασίες λόγου της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού θα πρέπει να μεταφέρονται με προσοχή στην εκάστοτε γλώσσα, σεβόμενη τις γλωσσικές, γραμματικές, φωνητικές και πολιτισμικές διαφοροποιήσεις της, ενώ είναι πολύ σημαντικό η εξέταση να γίνεται στην μητρική γλώσσα και όχι σε κάποια επίκτητη σε μεγαλύτερη ηλικία γλώσσα καθώς οι διαφορές στις ενεργοποιήσεις μπορεί να είναι σημαντικές.

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών έχει βρει το δρόμο της προς την κλινική ρουτίνα στον προ-εγχειρητικό έλεγχο χειρουργείων εγκεφάλου. Στόχος της εξέτασης είναι η απεικόνιση των ευγενών περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με τις λειτουργίες της κίνησης, της ομιλίας/κατανόησης και της όρασης. Κυρίως απλές διαδικασίες, αλλά και πιο σύνθετες όταν είναι εφικτό, έχουν δημιουργηθεί για την ορθή και ολοκληρωμένη απεικόνιση των δικτύων του λόγου. Με την έλευση αυτών των περίπλοκων διαδικασιών καθώς και λόγω του ότι η εξέταση γίνεται σε υποκείμενα που μπορεί να μην είναι εύκολο να συνεργαστούν επαρκώς κατά την διάρκεια της λήψης, η ανάλυση δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών έχει γνωρίσει μεγάλη άνθιση.

Η προ-επεξεργασία των δεδομένων σε όλα τα επίπεδα, διόρθωση της κίνησης, διόρθωση χρόνου τομών, διόρθωση ανομοιογενειών μαγνητικών πεδίων, χωρικά και χρονικά φίλτρα, χωρική κανονικοποίηση κ.α., έχουν αναπτυχθεί εξασφαλίζοντας μεγάλο σηματοθορυβικό λόγο. Η στατιστική ανάλυση, όμως, δεν έχει αλλάξει σημαντικά σε σχέση με τις πρώτες μέρες της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

Για το λόγο αυτό, η παρούσα διδακτορική διατριβή εστιάζει σε αυτά τα δύο βασικά σημεία. Το πρώτο αναφέρεται στην δημιουργία πρωτοκόλλου διαδικασιών για την χαρτογράφηση του δικτύου του λόγου στην ελληνική γλώσσα στο επίπεδο του κάθε υποκειμένου με την χρήση της τεχνικής της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Το δεύτερο αφορά την εύρεση εναλλακτικής τεχνικής προκειμένου να αναλυθούν δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών όταν η τεχνική του γενικού γραμμικού μοντέλου αποτυγχάνει να παράξει αξιόπιστα αποτελέσματα.

Το πρωτόκολλο διαδικασιών για την απεικόνιση του λόγου εξηγείται στο Κεφάλαιο 3. Για την δημιουργία του μεταφέρθηκε πρωτόκολλο που έχει δημιουργηθεί και αξιολογηθεί στο Πανεπιστήμιο του Yale. Το πρωτόκολλο αυτό αποτελείται από τρεις διαδικασίες ώστε να επιτευχθεί η κατάλληλη απεικόνιση των περιοχών του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνα για τις λειτουργίες του λόγου, αφαιρώντας τις ενεργοποιήσεις σε περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για την επεξεργασία του ερεθίσματος που δίνεται. Οι διαδικασίες ήταν η οπτική κατονομασία αντικειμένων, η οπτική κατονομασία περιγραφών και η ακουστική κατονομασία περιγραφών. Οι διαδικασίες μεταφράστηκαν και μεταφέρθηκαν στην ελληνική γλώσσα και κουλτούρα με σεβασμό στις ιδιαιτερότητες της γλώσσας.

Στη συνέχεια, στο Κεφάλαιο 4, το πρωτόκολλο αυτό αξιολογείται σε υγιή υποκείμενα για την ικανότητα του να ενεργοποιήσει και να εμφανίσει σε κάθε υποκείμενο και τις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές του εγκεφάλου που αναδείχθηκαν στο αντίστοιχο πρωτόκολλο στην αγγλική γλώσσα. Είκοσι υποκείμενα με μητρική γλώσσα την ελληνική επιστρατεύθηκαν και εκτέλεσαν και τις τρεις διαδικασίες. Αποδείξαμε ότι το πρωτόκολλο που δημιουργήθηκε στην ελληνική γλώσσα είναι ικανό να ενεργοποιήσει και τις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές σε όλα τα υγιή υποκείμενα. Αυτό

επιβεβαιώνει ότι στην περίπτωση που το υποκείμενο που απεικονίζεται συνεργαστεί ικανοποιητικά τότε μπορούν να εμφανιστούν οι ενεργοποιήσεις σε όλες τις περιοχές.

Επιπλέον, εκτός από τις έξι κρίσιμες για το λόγο περιοχές, που είναι οι περιοχές του Broca, του Wernicke, του Exner, η συμπληρωματικής κινητικής περιοχής, η γωνιώδης έλικα και η βασική μοίρα του κροταφικού λοβού, βρήκαμε αξιόπιστες ενεργοποιήσεις και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου που έχουν δείχθει στη βιβλιογραφία ότι παίζουν κάποιο ρόλο στις λειτουργίες του λόγου. Αυτές οι περιοχές ήταν ο θάλαμος, ο ιππόκαμπος και ο φακοειδής πυρήνας του αριστερού ημισφαιρίου καθώς και περιοχές στο δεξί παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο.

Το επόμενο βήμα τα διδακτορικής διατριβής ήταν η αξιολόγηση εναλλακτικής τεχνικής στην στατιστική ανάλυση του γενικού γραμμικού μοντέλου σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών. Η εναλλακτική τεχνική που επιλέχθηκε ήταν η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών καθώς έχει δείχθει πολλαπλές φορές στη βιβλιογραφία ότι μπορεί να εξάγει τα δίκτυα του εγκεφάλου με μεγάλη αξιοπιστία. Οι περισσότερες μελέτες, όμως, στην βιβλιογραφία επικεντρώνονται στην ομαδική ανάλυση δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας, και όχι σε διαδικασίες. Κάποιες μελέτες που επικεντρώνονται στην ανάλυση fMRI διαδικασιών, συνήθως η ανάλυση είναι ομαδική, ή στόχος της έρευνας είναι η απόδειξη των τεχνικών ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, και επομένως χρησιμοποιούν απλοποιημένα δεδομένα ή ακόμα και τεχνητά δεδομένα από προσομοιώσεις σε απλές διαδικασίες με γνωστό αποτέλεσμα.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, θέλαμε να δείξουμε αν η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών είναι ικανή να εξάγει την ενεργοποίηση του δικτύου του λόγου σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου στο πρωτόκολλο που δημιουργήθηκε στην προηγούμενη μελέτη σε συνθήκες κλινικής ρουτίνας. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα ασθενών μέχρι τον Ιανουάριο του 2022 από την κλινική ρουτίνα στην κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα. Επιπρόσθετα χρησιμοποιήθηκαν και τα δεδομένα από τους υγιείς τον οποίον η λήψη πραγματοποιήθηκε για την προηγούμενη μελέτη. Ακολούθησε μία διαδικασία προ-επεξεργασίας όσο το δυνατόν πιο μικρή ώστε να αποφευχθούν περιττές παρεμβολές στο σήμα και η ίδια ακριβώς μεταξύ των δύο τεχνικών, της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών και του γενικού γραμμικού μοντέλου.

Στην μελέτη αυτή δείξαμε ότι η τεχνική της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών είναι ικανή σε πολύ μεγάλο βαθμό να παράξει τον χάρτη ενεργοποίησης του δικτύου του λόγου από τα δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών κατάφερε να παράξει αξιόπιστα αποτελέσματα σε 232 από τις 259 σαρώσεις (ακρίβεια 89.58%), ενώ το γενικό γραμμικό μοντέλο παράγαγε αξιόπιστα αποτελέσματα σε 228 σαρώσεις (ακρίβεια 88.03%). Το πιο σημαντικό συμπέρασμα όμως είναι ότι ο συνδυασμός και των δύο τεχνικών μπορεί να εξάγει χάρτη ενεργοποίησης που είναι αξιόπιστος σε 240 σαρώσεις, ανεβάζοντας την ακρίβεια της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού στο ποσοστό του 92.66%.

## 6.2 Μελλοντικές προοπτικές

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήσαμε το δίκτυο του λόγου στην ελληνική γλώσσα σε υγιή πληθυσμό καθώς και σε ασθενείς και δείξαμε ότι το πρωτόκολλο διαδικασιών που δημιουργήσαμε για την λήψη της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χαρτογραφήσει το δίκτυο του λόγου σε κάθε υποκείμενο ξεχωριστά κατά τον προ-εγχειρητικό έλεγχο, ενώ με την εκμετάλλευση της τεχνικής της ανάλυσης ανεξάρτητων μεταβλητών μπορεί να ανέβει η ακρίβεια εντοπισμού του δικτύου με fMRI στο 92.66%.

Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να εκμεταλλευτούν τα αποτελέσματα αυτά και να τα συσχετίσουν με νευροψυχολογικές διαδικασίες που θα πρέπει να αποκτηθούν από τα υποκείμενα που θα ακολουθήσουν. Αρκετά υποκείμενα από τον πληθυσμό των ασθενών είχαν νευροψυχολικά ελλείματα που θα μπορούσαν να μελετηθούν σε συνάφεια με τα αποτελέσματα της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου και με την περιοχή του εγκεφάλου που εξαιρέθηκε σύμφωνα με το χειρουργικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, κάποια από αυτά τα υποκείμενα είχαν και άλλες λήψεις απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, όπως δεματογραφία, λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας ή ακόμα και διαδικασιών κίνησης, τα οποία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην μελέτη που περιγράφηκε προηγουμένως για την εξαγωγή πολυτροπικών συμπερασμάτων. Μία ακόμα πιθανή μελλοντική μελέτη, είναι η μελέτη του δικτύου του λόγου όπως αυτό εξάγεται από το πρωτόκολλο διαδικασιών που δημιουργήσαμε κατά την παρούσα διδακτορική διατριβή σε διάφορες μητρικές γλώσσες με στόχο τον εντοπισμό διαφοροποιήσεων σε κάθε γλώσσα ανάλογα με τις πολιτισμικές, φωνητικές και άλλες ιδιαιτερότητες της. Αυτό είναι εφικτό καθώς το πρωτόκολλο αυτό έχει ήδη μεταφραστεί σε 15 γλώσσες ενώ αυτό μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Από τεχνικής και αλγοριθμικής άποψης, υπάρχουν και πολλές άλλες τεχνικές που θα μπορούσαν να ελεγχθούν για την αξιοπιστία τους στην εξαγωγή της ενεργοποίησης στην λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών λόγου. Μία τέτοια τεχνική είναι η πολυμεταβλητή ανάλυση προτύπων (multivariate pattern analysis), η οποία έχει εισαχθεί στην ανάλυση δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας αλλά και σε σύνθετες διαδικασίες για την μελέτη της μνήμης. Ακόμα, θα μπορούσαν να δοκιμαστούν τεχνικές διαφορετικές από την τεχνική της συνένωσης για την εύρεση του δικτύου του λόγου στο κάθε υποκείμενο. Μία τέτοια εναλλακτική θα μπορούσε να είναι η χρονική ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών ή η ομαδική ανάλυση δεύτερου επιπέδου του γενικού γραμμικού μοντέλου. Τέλος, θα μπορούσε να δοκιμαστεί η βελτιστοποίηση των παραμέτρων της ανάλυσης κάθε τεχνικής, όπως είναι η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών ή το γενικό γραμμικό μοντέλο, ώστε να μελετηθεί σε μεγαλύτερο βάθος η ικανότητα της κάθε τεχνικής να εξάγει τις ενεργοποιήσεις των δικτύων του εγκεφάλου σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαδικασιών.

Από την άποψη του περιβάλλοντος της λήψης, μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να εκτελέσουν αυτές τις διαδικασίες σε μαγνητικό τομογράφο με ισχύ μαγνητικού πεδίου B0 στα 3T ή ακόμα και στα 7T. Θα μπορούσαν να γίνουν συγκρίσεις με τις ενεργοποιήσεις από τον μαγνητικό τομογράφο 1.5T καθώς και να διερευνηθούν πιθανές λεπτές ενεργοποιήσεις που μπορούν να εμφανιστούν σε μεγαλύτερα μαγνητικά πεδία καθώς και η σημασία τους. Τέλος, κάποια μελλοντική μελέτη θα μπορούσε να επικεντρωθεί στην βελτιστοποίηση των παραμέτρων της λήψης της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό σήμα σε συνδυασμό με την απαραίτητη χρονική και χωρική ανάλυση ώστε να μπορούν να εκτελεστούν αξιόπιστα πιο σύνθετοι αλγόριθμοι, όπως είναι η ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών ή η πολυμεταβλητή ανάλυση προτύπων.

## Βιβλιογραφία

- [1] M. M. J. Wijnenga *et al.*, “The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis,” *Neuro-Oncol.*, vol. 20, no. 1, pp. 103–112, Jan. 2018, doi: 10.1093/neuonc/nox176.
- [2] R. Carter, S. Aldridge, M. Page, and S. Parker, *The Human Brain Book*. DK Publishing, 2014.
- [3] “Cerebellum: What It Is, Function & Anatomy,” Cleveland Clinic. Accessed: Dec. 05, 2023. [Online]. Available: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/23418-cerebellum>
- [4] “Brain anatomy, Anatomy of the human brain | Mayfield Brain & Spine Cincinnati, Ohio.” Accessed: Dec. 05, 2023. [Online]. Available: <https://mayfieldclinic.com/pe-anatbrain.htm>
- [5] V. W. Berninger and T. L. Richards, Eds., “Index,” in *Brain Literacy for Educators and Psychologists*, in Practical Resources for the Mental Health Professional. , San Diego: Academic Press, 2002, pp. 369–373. doi: 10.1016/B978-012092871-2/50016-4.
- [6] “fMRI Study Design.” Accessed: Dec. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/rnja8c/fmri-study-design-9138161>
- [7] “Efficient Gaussian blur with linear sampling – RasterGrid.” Accessed: Dec. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.rastergrid.com/blog/2010/09/efficient-gaussian-blur-with-linear-sampling/>
- [8] R. S. Desikan *et al.*, “An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest,” *NeuroImage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.
- [9] L. Fan *et al.*, “The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture,” *Cereb. Cortex*, vol. 26, p. bhw157, May 2016, doi: 10.1093/cercor/bhw157.
- [10] H. Morales, “Current and Future Challenges of Functional MRI and Diffusion Tractography in the Surgical Setting: From Eloquent Brain Mapping to Neural Plasticity,” *Semin. Ultrasound CT MRI*, vol. 42, no. 5, pp. 474–489, Oct. 2021, doi: 10.1053/j.sult.2021.07.005.
- [11] K. J. Zülch, O. D. Creutzfeldt, and G. C. Galbraith, *Cerebral Localization: An Otfrid Foerster Symposium*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [12] J. L. Stone, A. N. Selner, and V. A. Patel, “Historical Perspective on the Development of Cerebral Localization, Cerebral Cortical Motor Stimulation, and Sensory Evoked Potentials,” in *Functional Mapping of the Cerebral Cortex: Safe Surgery in Eloquent Brain*, R. W. Byrne, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 1–21. doi: 10.1007/978-3-319-23383-3\_1.
- [13] J. M. S. Pearce, “Louis Pierre Gratiolet (1815–1865): The Cerebral Lobes and Fissures,” *Eur. Neurol.*, vol. 56, no. 4, pp. 262–264, Dec. 2006, doi: 10.1159/000096679.
- [14] J. M. S. Pearce, “Marie-Jean-Pierre Flourens (1794–1867) and Cortical Localization,” *Eur. Neurol.*, vol. 61, no. 5, pp. 311–314, Mar. 2009, doi: 10.1159/000206858.
- [15] J. M. S. Pearce, “Sir David Ferrier MD, FRS,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 74, no. 6, pp. 787–787, Jun. 2003, doi: 10.1136/jnnp.74.6.787.
- [16] M. Catani, “The Functional Anatomy of White Matter: From Postmortem Dissections to In Vivo Virtual Tractography,” in *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*, P. Jones Derek K., Ed., Oxford University Press, 2010, p. 0. doi: 10.1093/med/9780195369779.003.0001.
- [17] M. Catani *et al.*, “Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation,” *Cortex*, vol. 48, no. 10, pp. 1262–1287, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.cortex.2012.07.001.
- [18] J. D. Schmahmann, E. E. Smith, F. S. Eichler, and C. M. Filley, “Cerebral White Matter,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1142, no. 1, pp. 266–309, 2008, doi: 10.1196/annals.1444.017.



- [19] D. L. Collins, P. Neelin, T. M. Peters, and A. C. Evans, “Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space,” *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 18, no. 2, pp. 192–205, 1994.
- [20] K. Zilles and K. Amunts, “Centenary of Brodmann’s map — conception and fate,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 11, no. 2, Art. no. 2, Feb. 2010, doi: 10.1038/nrn2776.
- [21] *Brodmann’s Localisation in the Cerebral Cortex*. Boston, MA: Springer US, 2005. doi: 10.1007/b138298.
- [22] K. Zilles, E. Armstrong, A. Schleicher, and H.-J. Kretschmann, “The human pattern of gyrification in the cerebral cortex,” *Anat. Embryol. (Berl.)*, vol. 179, no. 2, pp. 173–179, 1988, doi: 10.1007/BF00304699.
- [23] K. Amunts *et al.*, “The Human Brain Project—Synergy between neuroscience, computing, informatics, and brain-inspired technologies,” *PLOS Biol.*, vol. 17, no. 7, p. e3000344, Jul. 2019, doi: 10.1371/journal.pbio.3000344.
- [24] S. B. Eickhoff, R. T. Constable, and B. T. T. Yeo, “Topographic organization of the cerebral cortex and brain cartography,” *NeuroImage*, vol. 170, pp. 332–347, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.02.018.
- [25] P. C. Lauterbur, “Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance,” *Nature*, vol. 242, no. 5394, Art. no. 5394, Mar. 1973, doi: 10.1038/242190a0.
- [26] R. Hofstadter, “Felix Bloch,” *Phys. Today*, vol. 37, no. 3, pp. 115–116, Mar. 1984, doi: 10.1063/1.2916128.
- [27] S. Currie, N. Hoggard, I. J. Craven, M. Hadjivassiliou, and I. D. Wilkinson, “Understanding MRI: basic MR physics for physicians,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 89, no. 1050, pp. 209–223, Apr. 2013, doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131342.
- [28] V. P. B. Grover, J. M. Tognarelli, M. M. E. Crossey, I. J. Cox, S. D. Taylor-Robinson, and M. J. W. McPhail, “Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians,” *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 5, no. 3, pp. 246–255, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.jceh.2015.08.001.
- [29] A. Berger, “Magnetic resonance imaging,” *BMJ*, vol. 324, no. 7328, p. 35, Jan. 2002, doi: 10.1136/bmj.324.7328.35.
- [30] Y. Liu *et al.*, “Interactions of glial cells with neuronal synapses, from astrocytes to microglia and oligodendrocyte lineage cells,” *Glia*, vol. 71, no. 6, pp. 1383–1401, 2023, doi: 10.1002/glia.24343.
- [31] P. M. Matthews, “An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain,” in *Functional Magnetic Resonance Imaging: An Introduction to Methods*, P. Jezzard, P. M. Matthews, and S. M. Smith, Eds., Oxford University Press, 2001, p. 0. doi: 10.1093/acprof:oso/9780192630711.003.0001.
- [32] O. Josephs and R. N. Henson, “Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization,” *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 354, no. 1387, pp. 1215–1228, Jul. 1999.
- [33] “Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging | PNAS.” Accessed: Sep. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.93.25.14878>
- [34] V. P. Clark, J. M. Maisog, and J. V. Haxby, “fMRI study of face perception and memory using random stimulus sequences,” *J. Neurophysiol.*, vol. 79, no. 6, pp. 3257–3265, Jun. 1998, doi: 10.1152/jn.1998.79.6.3257.

- [35] S. Dimou, R. A. Battisti, D. F. Hermens, and J. Lagopoulos, “A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging modalities used in presurgical planning of brain tumour resection,” *Neurosurg. Rev.*, vol. 36, no. 2, pp. 205–214, Apr. 2013, doi: 10.1007/s10143-012-0436-8.
- [36] J. S. Damoiseaux *et al.*, “Consistent resting-state networks across healthy subjects,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, Sep. 2006, doi: 10.1073/pnas.0601417103.
- [37] P. Valsasina, M. Hidalgo de la Cruz, M. Filippi, and M. A. Rocca, “Characterizing Rapid Fluctuations of Resting State Functional Connectivity in Demyelinating, Neurodegenerative, and Psychiatric Conditions: From Static to Time-Varying Analysis,” *Front. Neurosci.*, vol. 13, 2019, Accessed: Sep. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00618>
- [38] C. Chang and G. H. Glover, “Relationship between respiration, end-tidal CO<sub>2</sub>, and BOLD signals in resting-state fMRI,” *NeuroImage*, vol. 47, no. 4, pp. 1381–1393, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.048.
- [39] K. R. A. Van Dijk, M. R. Sabuncu, and R. L. Buckner, “The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI,” *NeuroImage*, vol. 59, no. 1, pp. 431–438, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.044.
- [40] R. A. Poldrack, J. A. Mumford, and T. E. Nichols, *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. doi: 10.1017/CBO9780511895029.
- [41] D. N. Greve and B. Fischl, “Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration,” *NeuroImage*, vol. 48, no. 1, pp. 63–72, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.060.
- [42] D. J. Acheson, M. Hamidi, J. R. Binder, and B. R. Postle, “A Common Neural Substrate for Language Production and Verbal Working Memory,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 23, no. 6, pp. 1358–1367, Jun. 2011, doi: 10.1162/jocn.2010.21519.
- [43] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, “Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images,” *NeuroImage*, vol. 17, no. 2, pp. 825–841, Oct. 2002, doi: 10.1006/nimg.2002.1132.
- [44] J. L. Ostuni, A. K. S. Santha, V. S. Mattay, D. R. Weinberger, R. L. Levin, and J. A. Frank, “Analysis of Interpolation Effects in the Reslicing of Functional MR Images,” *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 21, no. 5, p. 803, Oct. 1997.
- [45] A. M. Smith *et al.*, “Investigation of Low Frequency Drift in fMRI Signal,” *NeuroImage*, vol. 9, no. 5, pp. 526–533, May 1999, doi: 10.1006/nimg.1999.0435.
- [46] L. Yan *et al.*, “Physiological origin of low-frequency drift in blood oxygen level dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI),” *Magn. Reson. Med.*, vol. 61, no. 4, pp. 819–827, 2009, doi: 10.1002/mrm.21902.
- [47] K. J. Friston, P. Jezzard, and R. Turner, “Analysis of functional MRI time-series,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 1, no. 2, pp. 153–171, 1994, doi: 10.1002/hbm.460010207.
- [48] N. Lange and S. L. Zeger, “Non-linear Fourier Time Series Analysis for Human Brain Mapping by Functional Magnetic Resonance Imaging,” *J. R. Stat. Soc. Ser. C Appl. Stat.*, vol. 46, no. 1, pp. 1–29, 1997, doi: 10.1111/1467-9876.00046.
- [49] K. J. Friston, S. Williams, R. Howard, R. S. Frackowiak, and R. Turner, “Movement-related effects in fMRI time-series,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 35, no. 3, pp. 346–355, Mar. 1996, doi: 10.1002/mrm.1910350312.
- [50] S. Ikeda and N. Murata, “An Approach to Blind Source Separation of Speech Signals,” in *ICANN 98*, L. Niklasson, M. Bodén, and T. Ziemke, Eds., in Perspectives in Neural Computing. London: Springer, 1998, pp. 761–766. doi: 10.1007/978-1-4471-1599-1\_117.

- [51] G. R. Naik, “An overview of independent component analysis and its applications,” *Inform. Ljubl.*, vol. 35, pp. 63–81, Jan. 2011.
- [52] “Frontiers | A permutation testing framework to compare groups of brain networks.” Accessed: Oct. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncom.2013.00171/full>
- [53] R. J. Cabin and R. Mitchell, “To Bonferroni or not to Bonferroni: When and how are the questions,” *ESA Bull.*, vol. 81, pp. 246–248, Jan. 2000.
- [54] Y. Benjamini and Y. Hochberg, “Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing,” *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995.
- [55] L. Forsgren, E. Beghi, A. Öun, and M. Sillanpää, “The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 12, no. 4, pp. 245–253, 2005, doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x.
- [56] L. Forsgren, W. A. Hauser, E. Olafsson, J. W. a. S. Sander, M. Sillanpää, and T. Tomson, “Mortality of Epilepsy in Developed Countries: A Review,” *Epilepsia*, vol. 46, no. s11, pp. 18–27, 2005, doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00403.x.
- [57] R. S. Fisher *et al.*, “ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475–482, 2014, doi: 10.1111/epi.12550.
- [58] D. C. Heaney *et al.*, “Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England,” *BMJ*, vol. 325, no. 7371, pp. 1013–1016, Nov. 2002, doi: 10.1136/bmj.325.7371.1013.
- [59] H. G. Wieser *et al.*, “ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery,” *Epilepsia*, vol. 42, no. 2, pp. 282–286, Feb. 2001.
- [60] A. T. Berg *et al.*, “Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009,” *Epilepsia*, vol. 51, no. 4, pp. 676–685, 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- [61] R. S. Fisher *et al.*, “Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 531–542, 2017, doi: 10.1111/epi.13671.
- [62] S. S. Spencer, “Neural Networks in Human Epilepsy: Evidence of and Implications for Treatment,” *Epilepsia*, vol. 43, no. 3, pp. 219–227, 2002, doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x.
- [63] P. Kwan and M. J. Brodie, “Early Identification of Refractory Epilepsy,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 5, pp. 314–319, Feb. 2000, doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
- [64] S. D. Lhatoo, J. K. Solomon, A. W. McEvoy, N. D. Kitchen, S. D. Shorvon, and J. W. Sander, “A Prospective Study of the Requirement for and the Provision of Epilepsy Surgery in the United Kingdom,” *Epilepsia*, vol. 44, no. 5, pp. 673–676, 2003, doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.46002.x.
- [65] F. Rosenow and H. Lüders, “Presurgical evaluation of epilepsy,” *Brain*, vol. 124, no. 9, pp. 1683–1700, Sep. 2001, doi: 10.1093/brain/124.9.1683.
- [66] P. Jayakar *et al.*, “Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: Integrative strategies offer long-term seizure relief,” *Epilepsia*, vol. 49, no. 5, pp. 758–764, 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01428.x.
- [67] A. Tamimi, M. Juweid, I. Tamimi, A. Tamimi, M. Juweid, and I. Tamimi, “Recent Advances in Epilepsy Surgery,” in *Advances in Electroencephalography and Brain Connectome*, IntechOpen, 2022. doi: 10.5772/intechopen.107856.

- [68] C. Dorfer, E. Widjaja, A. Ochi, O. Carter Snead Iii, and J. T. Rutka, "Epilepsy surgery: recent advances in brain mapping, neuroimaging and surgical procedures," *J. Neurosurg. Sci.*, vol. 59, no. 2, pp. 141–155, Jun. 2015.
- [69] J. S. Duncan, "Brain imaging in epilepsy," *Pract. Neurol.*, vol. 19, no. 5, pp. 438–443, Oct. 2019, doi: 10.1136/practneurol-2018-002180.
- [70] I. N. Commission, "ILAE Neuroimaging Commission Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy ILAE Neuroimaging Commission," *Epilepsia*, vol. 38, no. s10, pp. 1–2, 1997, doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb00084.x.
- [71] M. Chupin *et al.*, "Fully Automatic Segmentation of the Hippocampus and the Amygdala from MRI Using Hybrid Prior Knowledge," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2007*, N. Ayache, S. Ourselin, and A. Maeder, Eds., in Lecture Notes in Computer Science. Berlin, Heidelberg: Springer, 2007, pp. 875–882. doi: 10.1007/978-3-540-75757-3\_106.
- [72] B. David *et al.*, "External validation of automated focal cortical dysplasia detection using morphometric analysis," *Epilepsia*, vol. 62, no. 4, pp. 1005–1021, 2021, doi: 10.1111/epi.16853.
- [73] A. Bernasconi, N. Bernasconi, B. C. Bernhardt, and D. Schrader, "Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 7, no. 2, Art. no. 2, Feb. 2011, doi: 10.1038/nrneurol.2010.199.
- [74] S. Baxendale and P. Thompson, "Beyond localization: The role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging," *Epilepsia*, vol. 51, no. 11, pp. 2225–2230, 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02710.x.
- [75] G. J. Chelune, "Hippocampal adequacy versus functional reserve: Predicting memory functions following temporal lobectomy," *Arch. Clin. Neuropsychol.*, vol. 10, no. 5, pp. 413–432, Sep. 1995, doi: 10.1016/0887-6177(95)00015-V.
- [76] B. P. Hermann, M. Seidenberg, A. Haltiner, and A. R. Wyler, "Relationship of Age at Onset, Chronologic Age, and Adequacy of Preoperative Performance to Verbal Memory Change After Anterior Temporal Lobectomy," *Epilepsia*, vol. 36, no. 2, pp. 137–145, 1995, doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00972.x.
- [77] W. C. J. Alpherts, J. Vermeulen, P. C. van Rijen, F. H. L. da Silva, and C. W. M. van Veelen, "Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery?: A 6-year multiple assessments follow-up study," *Neurology*, vol. 67, no. 4, pp. 626–631, Aug. 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000230139.45304.eb.
- [78] S. Baxendale, P. Thompson, W. Harkness, and J. Duncan, "Predicting Memory Decline Following Epilepsy Surgery: A Multivariate Approach," *Epilepsia*, vol. 47, no. 11, pp. 1887–1894, 2006, doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00810.x.
- [79] J. Foong and D. Flugel, "Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations," *Epilepsy Res.*, vol. 75, no. 2–3, pp. 84–96, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.05.005.
- [80] S. Macrodimitris *et al.*, "Psychiatric outcomes of epilepsy surgery: A systematic review," *Epilepsia*, vol. 52, no. 5, pp. 880–890, 2011, doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03014.x.
- [81] A. Bizzi *et al.*, "Presurgical Functional MR Imaging of Language and Motor Functions: Validation with Intraoperative Electrocortical Mapping," *Radiology*, vol. 248, no. 2, pp. 579–589, Aug. 2008, doi: 10.1148/radiol.2482071214.
- [82] K. Rössler *et al.*, "Risk Reduction in Dominant Temporal Lobe Epilepsy Surgery Combining fMRI/DTI Maps, Neuronavigation and Intraoperative 1.5-Tesla MRI," *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 93, no. 3, pp. 168–177, Apr. 2015, doi: 10.1159/000375173.
- [83] P. Grummich, C. Nimsky, E. Pauli, M. Buchfelder, and O. Ganslandt, "Combining fMRI and MEG increases the reliability of presurgical language localization: A clinical study on the

- difference between and congruence of both modalities,” *NeuroImage*, vol. 32, no. 4, pp. 1793–1803, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.034.
- [84] S. M. Sadjadi, E. Ebrahimzadeh, M. Shams, M. Seraji, and H. Soltanian-Zadeh, “Localization of Epileptic Foci Based on Simultaneous EEG–fMRI Data,” *Front. Neurol.*, vol. 12, 2021, Accessed: Oct. 19, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.645594>
- [85] Y. Shi *et al.*, “A review on epileptic foci localization using resting-state functional magnetic resonance imaging,” *Math. Biosci. Eng.*, vol. 17, no. 3, pp. 2496–2515, 2020, doi: 10.3934/mbe.2020137.
- [86] O. M. Gonen, P. Kwan, T. J. O’Brien, E. Lui, and P. M. Desmond, “Resting-state functional MRI of the default mode network in epilepsy,” *Epilepsy Behav.*, vol. 111, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107308.
- [87] Y.-J. Son *et al.*, “Comparison of localizing values of various diagnostic tests in non-lesional medial temporal lobe epilepsy,” *Seizure - Eur. J. Epilepsy*, vol. 8, no. 8, pp. 465–470, Dec. 1999, doi: 10.1053/seiz.1999.0344.
- [88] S.-I. Hwang *et al.*, “Comparative Analysis of MR Imaging, Positron Emission Tomography, and Ictal Single-photon Emission CT in Patients with Neocortical Epilepsy,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 22, no. 5, pp. 937–946, May 2001.
- [89] K.-S. Hong, S. K. Lee, J.-Y. Kim, D.-S. Lee, and C.-K. Chung, “Pre-surgical evaluation and surgical outcome of 41 patients with non-lesional neocortical epilepsy,” *Seizure - Eur. J. Epilepsy*, vol. 11, no. 3, pp. 184–192, Apr. 2002, doi: 10.1053/seiz.2001.0616.
- [90] R. P. Carne *et al.*, “MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome,” *Brain*, vol. 127, no. 10, pp. 2276–2285, Oct. 2004, doi: 10.1093/brain/awh257.
- [91] T. R. Henry *et al.*, “Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy,” *Neurology*, vol. 52, no. 6, pp. 1166–1166, Apr. 1999, doi: 10.1212/WNL.52.6.1166.
- [92] P. Ryvlin and S. Rheims, “Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation,” *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 10, no. 1, pp. 91–103, Mar. 2008, doi: 10.31887/DCNS.2008.10.1/ryvlin.
- [93] R. C. Knowlton, N. D. Lawn, J. M. Mountz, and R. I. Kuzniecky, “Ictal SPECT analysis in epilepsy: Subtraction and statistical parametric mapping techniques,” *Neurology*, vol. 63, no. 1, pp. 10–15, Jul. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000132885.83350.45.
- [94] K. Kaiboriboon, M. E. Bertrand, M. M. Osman, and R. E. Hogan, “Quantitative Analysis of Cerebral Blood Flow Patterns in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Using Composite SISCOM,” *J. Nucl. Med.*, vol. 46, no. 1, pp. 38–43, Jan. 2005.
- [95] C. Kilpatrick, M. Cook, A. Kaye, M. Murphy, and Z. Matkovic, “Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 63, no. 3, pp. 327–333, Sep. 1997, doi: 10.1136/jnnp.63.3.327.
- [96] W. C. Shin, S. B. Hong, W. S. Tae, and S. E. Kim, “Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures,” *Neurology*, vol. 58, no. 3, pp. 373–380, Feb. 2002, doi: 10.1212/WNL.58.3.373.
- [97] M. Zijlmans, W. Zweiphenning, and N. van Klink, “Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 15, no. 10, Art. no. 10, Oct. 2019, doi: 10.1038/s41582-019-0224-y.
- [98] F. Bartolomei, A. Nica, M. P. Valenti-Hirsch, C. Adam, and M. Denuelle, “Interpretation of SEEG recordings,” *Neurophysiol. Clin.*, vol. 48, no. 1, pp. 53–57, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.neucli.2017.11.010.

- [99] H. Stefanits, A. Hengsberger, A. Gruber, and M. Aichholzer, “Invasive EEG in non-lesional epilepsy,” *Clin. Epileptol.*, vol. 36, no. 2, pp. 117–123, 2023, doi: 10.1007/s10309-023-00575-3.
- [100] V. P. Buch and J. Parvizi, “Evolution of SEEG Strategy: Stanford Experience,” *Neurosurg. Clin. N. Am.*, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.nec.2023.08.003.
- [101] J. Engel, “Surgery for Seizures,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 10, pp. 647–653, Mar. 1996, doi: 10.1056/NEJM199603073341008.
- [102] E. Faught, M. S. Duh, J. R. Weiner, A. Guérin, and M. C. Cunnington, “Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: Findings from the RANSOM Study,” *Neurology*, vol. 71, no. 20, pp. 1572–1578, Nov. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9.
- [103] W. J. Hader *et al.*, “Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection,” *J. Neurosurg. Pediatr.*, vol. 100, no. 2, pp. 110–117, Feb. 2004, doi: 10.3171/ped.2004.100.2.0110.
- [104] J. P. Blount, J. Cormier, H. Kim, P. Kankirawatana, K. O. Riley, and R. C. Knowlton, “Advances in intracranial monitoring,” *Neurosurg. Focus*, vol. 25, no. 3, p. E18, Sep. 2008, doi: 10.3171/FOC/2008/25/9/E18.
- [105] J. J. Van Gompel *et al.*, “Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: techniques, complications, and outcomes,” *Neurosurgery*, vol. 63, no. 3, p. 498, Sep. 2008, doi: 10.1227/01.NEU.0000324996.37228.F8.
- [106] G. J. F. Brekelmans, W. van Emde Boas, D. N. Velis, F. H. Lopes da Silva, P. C. van Rijen, and C. W. M. van Veelen, “Comparison of Combined Versus Subdural or Intracerebral Electrodes Alone in Presurgical Focus Localization,” *Epilepsia*, vol. 39, no. 12, pp. 1290–1301, 1998, doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01327.x.
- [107] Y. Schiller, G. D. Cascino, N. E. Busacker, and F. W. Sharbrough, “Characterization and Comparison of Local Onset and Remote Propagated Electrographic Seizures Recorded with Intracranial Electrodes,” *Epilepsia*, vol. 39, no. 4, pp. 380–388, 1998, doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01390.x.
- [108] R. W. Lee *et al.*, “Diagnostic Outcome of Surgical Revision of Intracranial Electrode Placements for Seizure Localization,” *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 31, no. 3, p. 199, Jun. 2014, doi: 10.1097/WNP.0000000000000047.
- [109] M. Pondal-Sordo, D. Diosy, J. F. Téllez-Zenteno, R. Sahjapaul, and S. Wiebe, “Usefulness of intracranial EEG in the decision process for epilepsy surgery,” *Epilepsy Res.*, vol. 74, no. 2, pp. 176–182, May 2007, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.03.011.
- [110] A. M. Siegel, D. W. Roberts, V. M. Thadani, J. McInerney, B. C. Jobst, and P. D. Williamson, “The Role of Intracranial Electrode Reevaluation in Epilepsy Patients After Failed Initial Invasive Monitoring,” *Epilepsia*, vol. 41, no. 5, pp. 571–580, 2000, doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00211.x.
- [111] K. Ducis, J. Guan, M. Karsy, and R. J. Bollo, “Preoperative evaluation and surgical decision-making in pediatric epilepsy surgery,” *Transl. Pediatr.*, vol. 5, no. 3, Art. no. 3, Jul. 2016, doi: 10.21037/tp.2016.06.02.
- [112] M. Seeck and D. L. Schomer, “C29 Intracranial EEG Monitoring: Depth, Subdural, Foramen Ovale, and Microarrays,” in *Niedermeyer’s Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, D. L. Schomer, F. H. Lopes da Silva, D. L. Schomer, and F. H. Lopes da Silva, Eds., Oxford University Press, 2017, p. 0. doi: 10.1093/med/9780190228484.003.0029.
- [113] H. M. Hamer *et al.*, “Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes,” *Neurology*, vol. 58, no. 1, pp. 97–103, Jan. 2002, doi: 10.1212/WNL.58.1.97.

- [114] H. Stefan, S. Rampp, and R. C. Knowlton, “Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process,” *Epilepsy Behav.*, vol. 20, no. 2, pp. 172–177, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.yebeh.2010.09.011.
- [115] B. Bazin *et al.*, “Study of hemispheric lateralization of language regions by functional MRI. Validation with the Wada test,” *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 156, no. 2, pp. 145–148, Feb. 2000.
- [116] P. C. D. W. Hamer, E. J. Hendriks, E. Mandonnet, F. Barkhof, A. H. Zwinderman, and H. Duffau, “Resection Probability Maps for Quality Assessment of Glioma Surgery without Brain Location Bias,” *PLOS ONE*, vol. 8, no. 9, p. e73353, Sep. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0073353.
- [117] G. Herbet, M. Maheu, E. Costi, G. Lafargue, and H. Duffau, “Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients,” *Brain*, vol. 139, no. 3, pp. 829–844, Mar. 2016, doi: 10.1093/brain/awv394.
- [118] Y.-H. Mah, M. Husain, G. Rees, and P. Nachev, “Human brain lesion-deficit inference remapped,” *Brain*, vol. 137, no. 9, pp. 2522–2531, Sep. 2014, doi: 10.1093/brain/awu164.
- [119] F.-E. Roux, K. Boulanouar, J.-A. Lotterie, M. Mejdoubi, J. P. LeSage, and I. Berry, “Language Functional Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Assessment of Language Areas: Correlation with Direct Cortical Stimulation,” *Neurosurgery*, vol. 52, no. 6, p. 1335, Jun. 2003, doi: 10.1227/01.NEU.0000064803.05077.40.
- [120] W. Klomjai, R. Katz, and A. Lackmy-Vallée, “Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS),” *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 58, no. 4, pp. 208–213, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
- [121] B. J. Roth, J. M. Saypol, M. Hallett, and L. G. Cohen, “A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect.*, vol. 81, no. 1, pp. 47–56, Feb. 1991, doi: 10.1016/0168-5597(91)90103-5.
- [122] N. Pouratian, S. Y. Bookheimer, D. E. Rex, N. A. Martin, and A. W. Toga, “Utility of preoperative functional magnetic resonance imaging for identifying language cortices in patients with vascular malformations,” *J. Neurosurg.*, vol. 97, no. 1, pp. 21–32, Jul. 2002, doi: 10.3171/jns.2002.97.1.0021.
- [123] R. Rolinski *et al.*, “Functional MRI and direct cortical stimulation: Prediction of postoperative language decline,” *Epilepsia*, vol. 60, no. 3, pp. 560–570, 2019, doi: 10.1111/epi.14666.
- [124] M. J. Schlosser, M. Luby, D. D. Spencer, I. A. Awad, and G. McCarthy, “Comparative localization of auditory comprehension by using functional magnetic resonance imaging and cortical stimulation,” *J. Neurosurg.*, vol. 91, no. 4, pp. 626–635, Oct. 1999, doi: 10.3171/jns.1999.91.4.0626.
- [125] P. Tremblay and A. S. Dick, “Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology,” *Brain Lang.*, vol. 162, pp. 60–71, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.bandl.2016.08.004.
- [126] N. Geschwind, “The organization of language and the brain,” *Science*, vol. 170, no. 3961, pp. 940–944, 1970, doi: 10.1126/science.170.3961.940.
- [127] J. R. Binder, “The Wernicke area: Modern evidence and a reinterpretation,” *Neurology*, vol. 85, no. 24, pp. 2170–2175, Dec. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000002219.
- [128] N. F. Dronkers, M. V. Ivanova, and J. V. Baldo, “What Do Language Disorders Reveal about Brain–Language Relationships? From Classic Models to Network Approaches,” *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, vol. 23, no. 9–10, pp. 741–754, Oct. 2017, doi: 10.1017/S1355617717001126.
- [129] P. Hagoort, “MUC (Memory, Unification, Control): A Model on the Neurobiology of Language Beyond Single Word Processing,” in *Neurobiology of Language*, G. Hickok and S. L. Small,

- Eds., San Diego: Academic Press, 2016, pp. 339–347. doi: 10.1016/B978-0-12-407794-2.00028-6.
- [130] G. Hickok and D. Poeppel, “The cortical organization of speech processing,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 8, no. 5, Art. no. 5, May 2007, doi: 10.1038/nrn2113.
- [131] M.-M. Mesulam, C. K. Thompson, S. Weintraub, and E. J. Rogalski, “The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia,” *Brain*, vol. 138, no. 8, pp. 2423–2437, Aug. 2015, doi: 10.1093/brain/awv154.
- [132] D. Poeppel, K. Emmorey, G. Hickok, and L. Pylkkänen, “Towards a New Neurobiology of Language,” *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 41, pp. 14125–14131, Oct. 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3244-12.2012.
- [133] K. Amunts, A. Schleicher, U. Bürgel, H. Mohlberg, H. B. M. Uylings, and K. Zilles, “Broca’s region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 412, no. 2, pp. 319–341, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7.
- [134] D. Poeppel and G. Hickok, “Towards a new functional anatomy of language,” *Cognition*, vol. 92, no. 1, pp. 1–12, May 2004, doi: 10.1016/j.cognition.2003.11.001.
- [135] J. R. Binder, R. H. Desai, W. W. Graves, and L. L. Conant, “Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies,” *Cereb. Cortex*, vol. 19, no. 12, pp. 2767–2796, Dec. 2009, doi: 10.1093/cercor/bhp055.
- [136] C. Cappe and P. Barone, “Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 22, no. 11, pp. 2886–2902, 2005, doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04462.x.
- [137] C. E. Schroeder and J. J. Foxe, “Multisensory Convergence in Early Cortical Processing,” May 2004, doi: 10.7551/mitpress/3422.003.0023.
- [138] L. Pasquini *et al.*, “Effect of tumor genetics, pathology, and location on fMRI of language reorganization in brain tumor patients,” *Eur. Radiol.*, vol. 33, no. 9, pp. 6069–6078, Sep. 2023, doi: 10.1007/s00330-023-09610-3.
- [139] C. F. Benjamin *et al.*, “Presurgical language fMRI: Mapping of six critical regions,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 38, no. 8, pp. 4239–4255, 2017, doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.23661>.
- [140] J. R. Binder, “fMRI of Language Systems,” in *fMRI Techniques and Protocols*, M. Filippi, Ed., in *Neuromethods.*, New York, NY: Springer, 2016, pp. 355–385. doi: 10.1007/978-1-4939-5611-1\_12.
- [141] J. Obleser, J. Zimmermann, J. Van Meter, and J. P. Rauschecker, “Multiple Stages of Auditory Speech Perception Reflected in Event-Related fMRI,” *Cereb. Cortex*, vol. 17, no. 10, pp. 2251–2257, Oct. 2007, doi: 10.1093/cercor/bhl133.
- [142] E. Liebenthal, R. Desai, M. M. Ellingson, B. Ramachandran, A. Desai, and J. R. Binder, “Specialization along the Left Superior Temporal Sulcus for Auditory Categorization,” *Cereb. Cortex*, vol. 20, no. 12, pp. 2958–2970, Dec. 2010, doi: 10.1093/cercor/bhq045.
- [143] V. W. Henderson, “Anatomy of posterior pathways in reading: A reassessment,” *Brain Lang.*, vol. 29, no. 1, pp. 119–133, Sep. 1986, doi: 10.1016/0093-934X(86)90037-4.
- [144] A. P. Leff, H. Crewes, G. T. Plant, S. K. Scott, C. Kennard, and R. J. S. Wise, “The functional anatomy of single-word reading in patients with hemianopic and pure alexia,” *Brain*, vol. 124, no. 3, pp. 510–521, Mar. 2001, doi: 10.1093/brain/124.3.510.
- [145] Y. Sakurai, S. Takeuchi, T. Takada, E. Horiuchi, H. Nakase, and M. Sakuta, “Alexia caused by a fusiform or posterior inferior temporal lesion,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 178, no. 1, pp. 42–51, Sep. 2000, doi: 10.1016/S0022-510X(00)00363-4.



- [146] I. DeWitt and J. P. Rauschecker, "Phoneme and word recognition in the auditory ventral stream," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 109, no. 8, pp. E505–E514, Feb. 2012, doi: 10.1073/pnas.1113427109.
- [147] C. Humphries, J. R. Binder, D. A. Medler, and E. Liebenthal, "Syntactic and Semantic Modulation of Neural Activity during Auditory Sentence Comprehension," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 18, no. 4, pp. 665–679, Apr. 2006, doi: 10.1162/jocn.2006.18.4.665.
- [148] C. Pallier, A.-D. Devauchelle, and S. Dehaene, "Cortical representation of the constituent structure of sentences," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 108, no. 6, pp. 2522–2527, Feb. 2011, doi: 10.1073/pnas.1018711108.
- [149] C. Rogalsky and G. Hickok, "The Role of Broca's Area in Sentence Comprehension," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 23, no. 7, pp. 1664–1680, Jul. 2011, doi: 10.1162/jocn.2010.21530.
- [150] D. Caplan and G. Waters, "Memory mechanisms supporting syntactic comprehension," *Psychon. Bull. Rev.*, vol. 20, no. 2, pp. 243–268, Apr. 2013, doi: 10.3758/s13423-012-0369-9.
- [151] J. M. Novick, J. C. Trueswell, and S. L. Thompson-Schill, "Cognitive control and parsing: Reexamining the role of Broca's area in sentence comprehension," *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, vol. 5, no. 3, pp. 263–281, Sep. 2005, doi: 10.3758/CABN.5.3.263.
- [152] D. Badre, R. A. Poldrack, E. J. Paré-Blagoev, R. Z. Insler, and A. D. Wagner, "Dissociable Controlled Retrieval and Generalized Selection Mechanisms in Ventrolateral Prefrontal Cortex," *Neuron*, vol. 47, no. 6, pp. 907–918, Sep. 2005, doi: 10.1016/j.neuron.2005.07.023.
- [153] G. A. Donnan, L. M. Carey, and M. M. Saling, "More (or less) on Broca," *The Lancet*, vol. 353, no. 9158, pp. 1031–1032, Mar. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(99)90052-1.
- [154] J. M. Rodd, S. Vitello, A. M. Woollams, and P. Adank, "Localising semantic and syntactic processing in spoken and written language comprehension: An Activation Likelihood Estimation meta-analysis," *Brain Lang.*, vol. 141, pp. 89–102, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.bandl.2014.11.012.
- [155] S. Bookheimer, "Functional MRI of Language: New Approaches to Understanding the Cortical Organization of Semantic Processing," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 25, no. 1, pp. 151–188, 2002, doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142946.
- [156] F.-E. Roux, L. Draper, B. Köpke, and J.-F. Démonet, "Who actually read Exner? Returning to the source of the frontal 'writing centre' hypothesis," *Cortex*, vol. 46, no. 9, pp. 1204–1210, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.cortex.2010.03.001.
- [157] F.-E. Roux *et al.*, "The graphemic/motor frontal area Exner's area revisited," *Ann. Neurol.*, vol. 66, no. 4, pp. 537–545, 2009, doi: 10.1002/ana.21804.
- [158] J. Zentner, A. Hufnagel, U. Pechstein, H. K. Wolf, and J. Schramm, "Functional results after resective procedures involving the supplementary motor area," *J. Neurosurg.*, vol. 85, no. 4, pp. 542–549, Oct. 1996, doi: 10.3171/jns.1996.85.4.0542.
- [159] A. Krainik *et al.*, "Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: Role of the supplementary motor area," *Neurology*, vol. 60, no. 4, pp. 587–594, Feb. 2003, doi: 10.1212/01.WNL.0000048206.07837.59.
- [160] Y. Endo *et al.*, "Persistent verbal and behavioral deficits after resection of the left supplementary motor area in epilepsy surgery," *Brain Dev.*, vol. 36, no. 1, pp. 74–79, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.braindev.2013.01.002.
- [161] L. A. Zeidman, M. G. Ziller, and M. Shevell, "'With a Smile Through Tears': The Uprooted Career of the Man Behind Gerstmann Syndrome," *J. Hist. Neurosci.*, vol. 24, no. 2, pp. 148–172, Apr. 2015, doi: 10.1080/0964704X.2014.950089.
- [162] A. Kumar and M. Wroten, "Agnosia," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Accessed: Oct. 23, 2023. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493156/>

- [163] R. B. João, R. M. Filgueiras, M. L. Mussi, and J. E. F. de Barros, "Transient Gerstmann syndrome as manifestation of stroke: Case report and brief literature review," *Dement. Neuropsychol.*, vol. 11, no. 2, pp. 202–205, 2017, doi: 10.1590/1980-57642016dn11-020013.
- [164] S. Zukic, Z. Mrkonjic, O. Sinanovic, M. Vidovic, and B. Kojic, "Gerstmann'S syndrome in acute stroke patients," *Acta Inform. Medica AIM J. Soc. Med. Inform. Bosnia Herzeg. Cas. Drustva Za Med. Inform. BiH*, vol. 20, no. 4, pp. 242–243, Dec. 2012, doi: 10.5455/aim.2012.20.242-243.
- [165] W. Penfield and L. Roberts, *Speech and Brain Mechanisms*. Princeton University Press, 1959. Accessed: Oct. 23, 2023. [Online]. Available: <https://www.jstor.org/stable/j.ctt7ztt6j>
- [166] H. Luders *et al.*, "Basal Temporal Language Area," *Brain*, vol. 114, no. 2, pp. 743–754, Apr. 1991, doi: 10.1093/brain/114.2.743.
- [167] R. Enatsu *et al.*, "Distribution and Network of Basal Temporal Language Areas: A Study of the Combination of Electric Cortical Stimulation and Diffusion Tensor Imaging," *World Neurosurg.*, vol. 106, pp. 1–8, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.116.
- [168] J. Mani *et al.*, "Evidence for a basal temporal visual language center: Cortical stimulation producing pure alexia," *Neurology*, vol. 71, no. 20, pp. 1621–1627, Nov. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000334755.32850.f0.
- [169] A. Ardila, B. Bernal, and M. Rosselli, "How Localized are Language Brain Areas? A Review of Brodmann Areas Involvement in Oral Language," *Arch. Clin. Neuropsychol.*, vol. 31, no. 1, pp. 112–122, Feb. 2016, doi: 10.1093/arclin/acv081.
- [170] H. Lüders, R. P. Lesser, D. S. Dinner, H. H. Morris, E. Wyllie, and J. Godoy, "Localization of Cortical Function: New Information from Extraoperative Monitoring of Patients with Epilepsy," *Epilepsia*, vol. 29, no. s2, pp. S56–S65, 1988, doi: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb05799.x.
- [171] H. Lüders *et al.*, "Basal Temporal Subdural Electrodes in the Evaluation of Patients with Intractable Epilepsy," *Epilepsia*, vol. 30, no. 2, pp. 131–142, 1989, doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05445.x.
- [172] T. H. Burnstine *et al.*, "Characterization of the basal temporal language area in patients with left temporal lobe epilepsy," *Neurology*, vol. 40, no. 6, pp. 966–966, Jun. 1990, doi: 10.1212/WNL.40.6.966.
- [173] G. L. Krauss *et al.*, "Cognitive Effects of Resecting Basal Temporal Language Areas," *Epilepsia*, vol. 37, no. 5, pp. 476–483, 1996, doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00594.x.
- [174] L. Schäffler, H. O. Lüders, H. H. Morris III, and E. Wyllie, "Anatomic Distribution of Cortical Language Sites in the Basal Temporal Language Area in Patients with Left Temporal Lobe Epilepsy," *Epilepsia*, vol. 35, no. 3, pp. 525–528, 1994, doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02472.x.
- [175] C. Abdallah *et al.*, "Stereoelectroencephalographic language mapping of the basal temporal cortex predicts postoperative naming outcome," *J. Neurosurg.*, vol. 1, no. aop, pp. 1–11, Feb. 2021, doi: 10.3171/2020.8.JNS202431.
- [176] D. Klein, B. Milner, R. J. Zatorre, E. Meyer, and A. C. Evans, "The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study.," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 92, no. 7, pp. 2899–2903, Mar. 1995, doi: 10.1073/pnas.92.7.2899.
- [177] B. Dräger *et al.*, "How does the brain accommodate to increased task difficulty in word finding?: A functional MRI study," *NeuroImage*, vol. 23, no. 3, pp. 1152–1160, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.005.
- [178] A. L. Gebhart, S. E. Petersen, and W. T. Thach, "Role of the Posterolateral Cerebellum in Language," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 978, no. 1, pp. 318–333, 2002, doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb07577.x.

- [179] A. Jansen *et al.*, “Crossed cerebro–cerebellar language dominance,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 24, no. 3, pp. 165–172, 2005, doi: 10.1002/hbm.20077.
- [180] Y. Jiang, J. Xia, S. Li, J. Chen, P. Wang, and Q. Chen, “Neural dynamics underlying varying attentional control facing invariant cognitive task upon invariant stimuli,” *Neuroscience*, vol. 353, pp. 133–146, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.023.
- [181] E. A. Shamschiri *et al.*, “Interictal activity is an important contributor to abnormal intrinsic network connectivity in paediatric focal epilepsy,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 38, no. 1, pp. 221–236, 2017, doi: 10.1002/hbm.23356.
- [182] P. Campo *et al.*, “Network reconfiguration and working memory impairment in mesial temporal lobe epilepsy,” *NeuroImage*, vol. 72, pp. 48–54, May 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.036.
- [183] J. Stretton *et al.*, “Neural correlates of working memory in Temporal Lobe Epilepsy — An fMRI study,” *NeuroImage*, vol. 60, no. 3, pp. 1696–1703, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.126.
- [184] D. D. Wagner, V. Sziklas, K. E. Garver, and M. Jones-Gotman, “Material-specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe,” *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 1, pp. 112–122, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.010.
- [185] C. Hoppe, C. E. Elger, and C. Helmstaedter, “Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 48, no. s9, pp. 26–29, 2007, doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01397.x.
- [186] M. Centeno, P. J. Thompson, M. J. Koepp, C. Helmstaedter, and J. S. Duncan, “Memory in frontal lobe epilepsy,” *Epilepsy Res.*, vol. 91, no. 2, pp. 123–132, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.07.017.
- [187] M. K. Sidhu *et al.*, “Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection,” *Neurology*, vol. 84, no. 15, pp. 1512–1519, Apr. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001461.
- [188] M. K. Sidhu *et al.*, “Factors affecting reorganisation of memory encoding networks in temporal lobe epilepsy,” *Epilepsy Res.*, vol. 110, pp. 1–9, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.11.001.
- [189] D. F. Abbott, A. B. Waites, L. M. Lillywhite, and G. D. Jackson, “fMRI assessment of language lateralization: An objective approach,” *NeuroImage*, vol. 50, no. 4, pp. 1446–1455, May 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.059.
- [190] S. B. Bonelli *et al.*, “Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: fMRI findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy,” *Epilepsy Res.*, vol. 95, no. 3, pp. 246–254, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.007.
- [191] S. B. Bonelli *et al.*, “Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection: Results of a longitudinal fMRI study,” *Epilepsia*, vol. 53, no. 4, pp. 639–650, 2012, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03433.x.
- [192] P. R. Carney, “Rasmussen’s Syndrome: Intractable Epilepsy and Progressive Neurological Deterioration From a Unilateral Central Nervous System Disease,” *CNS Spectr.*, vol. 6, no. 5, p. 398,409-416, Nov. 2001, doi: 10.1017/S1092852900021775.
- [193] K. J. Meador, “Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy,” *Neurology*, vol. 58, no. 8 suppl 5, pp. S21–S26, Apr. 2002, doi: 10.1212/WNL.58.8\_suppl\_5.S21.
- [194] T. W. Thompson, M. L. Waskom, and J. D. E. Gabrieli, “Intensive Working Memory Training Produces Functional Changes in Large-scale Frontoparietal Networks,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 28, no. 4, pp. 575–588, Apr. 2016, doi: 10.1162/jocn\_a\_00916.

- [195] P. J. Thompson and J. S. Duncan, "Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy," *Epilepsia*, vol. 46, no. 11, pp. 1780–1787, 2005, doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00279.x.
- [196] G. A. Baker, J. Taylor, A. P. Aldenkamp, and on behalf of the S. Group, "Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome after 12 months," *Epilepsia*, vol. 52, no. 6, pp. 1084–1091, 2011, doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03043.x.
- [197] P. S. Fastenau *et al.*, "Neuropsychological status at seizure onset in children: Risk factors for early cognitive deficits," *Neurology*, vol. 73, no. 7, pp. 526–534, Aug. 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b23551.
- [198] C. Thomas Gualtieri and L. G. Johnson, "Comparative Neurocognitive Effects of 5 Psychotropic Anticonvulsants and Lithium," *Medscape Gen. Med.*, vol. 8, no. 3, p. 46, Aug. 2006.
- [199] D. M. Ijff and A. P. Aldenkamp, "Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children," in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 111, O. Dulac, M. Lasseonde, and H. B. Sarnat, Eds., in Pediatric Neurology Part I, vol. 111. , Elsevier, 2013, pp. 707–718. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7.
- [200] A. E. Cavanna, F. Ali, H. E. Rickards, and D. McCorry, "Behavioral and Cognitive Effects of Anti-epileptic Drugs," *Discov. Med.*, vol. 9, no. 35, pp. 138–144, Feb. 2010.
- [201] K. J. Meador *et al.*, "Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam," *Neurology*, vol. 69, no. 22, pp. 2076–2084, Nov. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000281104.55418.60.
- [202] P. Jayakar, B. Bernal, L. S. Medina, and N. Altman, "False lateralization of language cortex on functional MRI after a cluster of focal seizures," *Neurology*, vol. 58, no. 3, pp. 490–492, Feb. 2002, doi: 10.1212/WNL.58.3.490.
- [203] C. Helmstaedter and J.-A. Witt, "The effects of levetiracetam on cognition: A non-interventional surveillance study," *Epilepsy Behav.*, vol. 13, no. 4, pp. 642–649, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.yebeh.2008.07.012.
- [204] C. Helmstaedter, N. E. Fritz, E. Kockelmann, N. Kosanetzky, and C. E. Elger, "Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam," *Epilepsy Behav.*, vol. 13, no. 3, pp. 535–541, Oct. 2008, doi: 10.1016/j.yebeh.2008.05.012.
- [205] B. Wandschneider *et al.*, "Levetiracetam reduces abnormal network activations in temporal lobe epilepsy," *Neurology*, vol. 83, no. 17, pp. 1508–1512, Oct. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000910.
- [206] B. Wandschneider and M. J. Koepp, "PharmacofMRI: Determining the functional anatomy of the effects of medication," *NeuroImage Clin.*, vol. 12, pp. 691–697, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.nicl.2016.10.002.
- [207] R. Rausch and G. O. Walsh, "Right-Hemisphere Language Dominance in Right-handed Epileptic Patients," *Arch. Neurol.*, vol. 41, no. 10, pp. 1077–1080, Oct. 1984, doi: 10.1001/archneur.1984.04050210075018.
- [208] J. Janszky, M. Mertens, I. Janszky, A. Ebner, and F. G. Woermann, "Left-sided Interictal Epileptic Activity Induces Shift of Language Lateralization in Temporal Lobe Epilepsy: An fMRI Study," *Epilepsia*, vol. 47, no. 5, pp. 921–927, 2006, doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00514.x.
- [209] M. Wilke *et al.*, "Clinical functional MRI of the language domain in children with epilepsy," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 32, no. 11, pp. 1882–1893, 2011, doi: 10.1002/hbm.21156.
- [210] J. Janszky, H. Jokeit, D. Heinemann, R. Schulz, F. G. Woermann, and A. Ebner, "Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy," *Brain*, vol. 126, no. 9, pp. 2043–2051, Sep. 2003, doi: 10.1093/brain/awg193.

- [211] T. M. Lopes, B. M. de Campos, T. A. Zanão, M. L. F. Balthazar, C. L. Yasuda, and F. Cendes, “Hippocampal atrophy disrupts the language network but not hemispheric language lateralization,” *Epilepsia*, vol. 60, no. 4, pp. 744–755, 2019, doi: 10.1111/epi.14694.
- [212] C. C. Stewart, S. J. Swanson, D. S. Sabsevitz, M. E. Rozman, J. K. Janeczek, and J. R. Binder, “Predictors of language lateralization in temporal lobe epilepsy,” *Neuropsychologia*, vol. 60, pp. 93–102, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.021.
- [213] M. Brázdil, P. Chlebus, M. Mikl, M. Pažourková, P. Krupa, and I. Rektor, “Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy – an fMRI study,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 12, no. 4, pp. 268–275, 2005, doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.01127.x.
- [214] M. Duchowny *et al.*, “Language cortex representation: Effects of developmental versus acquired pathology,” *Ann. Neurol.*, vol. 40, no. 1, pp. 31–38, 1996, doi: 10.1002/ana.410400108.
- [215] P. Federico, “Language reorganization in early onset temporal lobe epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 52, no. s4, pp. 47–48, 2011, doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03153.x.
- [216] M. J. Hamberger and J. Cole, “Language Organization and Reorganization in Epilepsy,” *Neuropsychol. Rev.*, vol. 21, no. 3, pp. 240–251, Sep. 2011, doi: 10.1007/s11065-011-9180-z.
- [217] F. Liégeois *et al.*, “Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study,” *Brain*, vol. 127, no. 6, pp. 1229–1236, Jun. 2004, doi: 10.1093/brain/awh159.
- [218] H. W. R. Powell *et al.*, “Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy,” *NeuroImage*, vol. 36, no. 1, pp. 209–221, May 2007, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.028.
- [219] L. Thivard *et al.*, “Productive and perceptive language reorganization in temporal lobe epilepsy,” *NeuroImage*, vol. 24, no. 3, pp. 841–851, Feb. 2005, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.001.
- [220] M. C. G. Vlooswijk *et al.*, “Functional connectivity and language impairment in cryptogenic localization-related epilepsy,” *Neurology*, vol. 75, no. 5, pp. 395–402, Aug. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ebdd3e.
- [221] A. B. Waites, R. S. Briellmann, M. M. Saling, D. F. Abbott, and G. D. Jackson, “Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy,” *Ann. Neurol.*, vol. 59, no. 2, pp. 335–343, 2006, doi: 10.1002/ana.20733.
- [222] E. Pravata *et al.*, “Functional Connectivity MR Imaging of the Language Network in Patients with Drug-Resistant Epilepsy,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 32, no. 3, pp. 532–540, Mar. 2011, doi: 10.3174/ajnr.A2311.
- [223] A. B. Protzner and M. P. McAndrews, “Network Alterations Supporting Word Retrieval in Patients with Medial Temporal Lobe Epilepsy,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 23, no. 9, pp. 2605–2619, Sep. 2011, doi: 10.1162/jocn.2010.21599.
- [224] M. M. Berl *et al.*, “Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI,” *Neurology*, vol. 65, no. 10, pp. 1604–1611, Nov. 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000184502.06647.28.
- [225] E. S. Duke *et al.*, “The effect of seizure focus on regional language processing areas,” *Epilepsia*, vol. 53, no. 6, pp. 1044–1050, 2012, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03490.x.
- [226] M. Genetti *et al.*, “Noninvasive Language Mapping in Patients With Epilepsy or Brain Tumors,” *Neurosurgery*, vol. 72, no. 4, p. 555, Apr. 2013, doi: 10.1227/NEU.0b013e318282cdad.
- [227] K. Labudda, M. Mertens, T. Kalbhenn, R. Schulz, and F. G. Woermann, “Partial resection of presurgical fMRI activation is associated with a postsurgical loss of language function after frontal lobe epilepsy surgery,” *Neurocase*, vol. 23, no. 3–4, pp. 239–248, Jul. 2017, doi: 10.1080/13554794.2017.1383445.

- [228] D. Upton and P. J. Thompson, “General neuropsychological characteristics of frontal lobe epilepsy,” *Epilepsy Res.*, vol. 23, no. 2, pp. 169–177, Mar. 1996, doi: 10.1016/0920-1211(95)00096-8.
- [229] C. Helmstaedter, B. Kemper, and C. E. Elger, “Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy,” *Neuropsychologia*, vol. 34, no. 5, pp. 399–406, May 1996, doi: 10.1016/0028-3932(95)00121-2.
- [230] P. Patrikelis, E. Angelakis, and S. Gatzonis, “Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: A review,” *Epilepsy Behav.*, vol. 14, no. 1, pp. 19–26, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.yebeh.2008.09.013.
- [231] G. L. Risse, “Cognitive Outcomes in Patients with Frontal Lobe Epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 47, no. s2, pp. 87–89, 2006, doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00699.x.
- [232] C. Exner *et al.*, “Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy,” *Seizure*, vol. 11, no. 1, pp. 20–32, Jan. 2002, doi: 10.1053/seiz.2001.0572.
- [233] P. Patrikelis *et al.*, “Preoperative neuropsychological presentation of patients with refractory frontal lobe epilepsy,” *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 158, no. 6, pp. 1139–1150, Jun. 2016, doi: 10.1007/s00701-016-2786-4.
- [234] L. Caciagli *et al.*, “Disorganization of language and working memory systems in frontal versus temporal lobe epilepsy,” *Brain*, vol. 146, no. 3, pp. 935–953, Mar. 2023, doi: 10.1093/brain/awac150.
- [235] G. L. Risse, J. R. Gates, and M. C. Fangman, “A Reconsideration of Bilateral Language Representation Based on the Intracarotid Amobarbital Procedure,” *Brain Cogn.*, vol. 33, no. 1, pp. 118–132, Feb. 1997, doi: 10.1006/brcg.1997.0887.
- [236] T. Rasmussen and B. Milner, “The Role of Early Left-Brain Injury in Determining Lateralization of Cerebral Speech Functions,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 299, no. 1, pp. 355–369, 1977, doi: 10.1111/j.1749-6632.1977.tb41921.x.
- [237] E. A. Serafetinides, R. D. Hoare, and M. V. Driver, “Intracarotid sodium amylobarbitone and cerebral dominance for speech and consciousness,” *Brain*, vol. 88, no. 1, pp. 107–130, Mar. 1965, doi: 10.1093/brain/88.1.107.
- [238] J. E. Adcock, R. G. Wise, J. M. Oxbury, S. M. Oxbury, and P. M. Matthews, “Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy,” *NeuroImage*, vol. 18, no. 2, pp. 423–438, Feb. 2003, doi: 10.1016/S1053-8119(02)00013-7.
- [239] A. Sanjuán *et al.*, “Bilateral inferior frontal language-related activation correlates with verbal recall in patients with left temporal lobe epilepsy and typical language distribution,” *Epilepsy Res.*, vol. 104, no. 1, pp. 118–124, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.09.010.
- [240] S. Balter, G. Lin, K. M. Leyden, B. M. Paul, and C. R. McDonald, “Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy,” *Brain Lang.*, vol. 193, pp. 31–44, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.bandl.2016.06.002.
- [241] T. Benke *et al.*, “Language Lateralization in Temporal Lobe Epilepsy: A Comparison between fMRI and the Wada Test,” *Epilepsia*, vol. 47, no. 8, pp. 1308–1319, 2006, doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00549.x.
- [242] J. K. Janecek *et al.*, “Naming outcome prediction in patients with discordant Wada and fMRI language lateralization,” *Epilepsy Behav.*, vol. 27, no. 2, pp. 399–403, May 2013, doi: 10.1016/j.yebeh.2013.02.030.
- [243] G. Fernández *et al.*, “Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI,” *Neurology*, vol. 60, no. 6, pp. 969–975, Mar. 2003, doi: 10.1212/01.WNL.0000049934.34209.2E.

- [244] N. Kunii, K. Kamada, T. Ota, K. Kawai, and N. Saito, "A Detailed Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging in the Frontal Language Area: A Comparative Study With Extraoperative Electrocortical Stimulation," *Neurosurgery*, vol. 69, no. 3, p. 590, Sep. 2011, doi: 10.1227/NEU.0b013e3182181be1.
- [245] G. j. m. Rutten, N. f. Ramsey, P. c. Van Rijen, H. j. Noordmans, and C. w. m. Van Veelen, "Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas," *Ann. Neurol.*, vol. 51, no. 3, pp. 350–360, 2002, doi: 10.1002/ana.10117.
- [246] W. D. Gaillard *et al.*, "fMRI language task panel improves determination of language dominance," *Neurology*, vol. 63, no. 8, pp. 1403–1408, Oct. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000141852.65175.A7.
- [247] C. Giussani, F.-E. Roux, J. Ojemann, E. P. Sganzerla, D. Pirillo, and C. Papagno, "Is Preoperative Functional Magnetic Resonance Imaging Reliable for Language Areas Mapping in Brain Tumor Surgery? Review of Language Functional Magnetic Resonance Imaging and Direct Cortical Stimulation Correlation Studies," *Neurosurgery*, vol. 66, no. 1, p. 113, Jan. 2010, doi: 10.1227/01.NEU.0000360392.15450.C9.
- [248] J. Duncan, "The current status of neuroimaging for epilepsy," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 22, no. 2, p. 179, Apr. 2009, doi: 10.1097/WCO.0b013e328328f260.
- [249] N. H. Nasaruddin, A. N. Yusoff, and S. Kaur, "Functional MRI Characteristics in Visual Cortex (BA 17, 18 and 19) Corresponding to the Visual Field of Normal, Glaucoma Suspect (GS) and Primary Open Angle Glaucoma (POAG) Patients," *J. Sains Kesihat. Malays. Malays. J. Health Sci.*, vol. 15, no. 1, Art. no. 1, Feb. 2017, Accessed: Oct. 27, 2023. [Online]. Available: <http://ejournal.ukm.my/jskm/article/view/16741>
- [250] J. R. Petrella *et al.*, "Preoperative Functional MR Imaging Localization of Language and Motor Areas: Effect on Therapeutic Decision Making in Patients with Potentially Resectable Brain Tumors," *Radiology*, vol. 240, no. 3, pp. 793–802, Sep. 2006, doi: 10.1148/radiol.2403051153.
- [251] J. R. Binder, S. J. Swanson, T. A. Hammeke, and D. S. Sabsevitz, "A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems," *Epilepsia*, vol. 49, no. 12, pp. 1980–1997, 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01683.x.
- [252] S. M. Wilson, A. Bautista, M. Yen, S. Lauderdale, and D. K. Eriksson, "Validity and reliability of four language mapping paradigms," *NeuroImage Clin.*, vol. 16, pp. 399–408, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.nicl.2016.03.015.
- [253] J. P. Szafarski *et al.*, "Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 88, no. 4, pp. 395–402, Jan. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003532.
- [254] A. Mahdavi, R. Azar, M. H. Shoar, S. Hooshmand, A. Mahdavi, and H. H. Kharrazi, "Functional MRI in clinical practice: Assessment of language and motor for pre-surgical planning," *Neuroradiol. J.*, vol. 28, no. 5, pp. 468–473, Oct. 2015, doi: 10.1177/1971400915609343.
- [255] S. Bookheimer, "Pre-Surgical Language Mapping with Functional Magnetic Resonance Imaging," *Neuropsychol. Rev.*, vol. 17, no. 2, pp. 145–155, Jun. 2007, doi: 10.1007/s11065-007-9026-x.
- [256] K. Elin *et al.*, "A New Functional Magnetic Resonance Imaging Localizer for Preoperative Language Mapping Using a Sentence Completion Task: Validity, Choice of Baseline Condition, and Test–Retest Reliability," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 16, 2022, Accessed: Oct. 30, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2022.791577>
- [257] D. Zacà, J. P. Nickerson, G. Deib, and J. J. Pillai, "Effectiveness of four different clinical fMRI paradigms for preoperative regional determination of language lateralization in patients with

- brain tumors,” *Neuroradiology*, vol. 54, no. 9, pp. 1015–1025, Sep. 2012, doi: 10.1007/s00234-012-1056-2.
- [258] A. Barnett, J. Marty-Dugas, and M. P. McAndrews, “Advantages of sentence-level fMRI language tasks in presurgical language mapping for temporal lobe epilepsy,” *Epilepsy Behav.*, vol. 32, pp. 114–120, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.yebeh.2014.01.010.
- [259] M. Połczyńska *et al.*, “Improving language mapping in clinical fMRI through assessment of grammar,” *NeuroImage Clin.*, vol. 15, pp. 415–427, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.nicl.2017.05.021.
- [260] K. E. Salek *et al.*, “Silent Sentence Completion Shows Superiority Localizing Wernicke’s Area and Activation Patterns of Distinct Language Paradigms Correlate with Genomics: Prospective Study,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, Art. no. 1, Sep. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-11192-2.
- [261] P. Unadkat *et al.*, “Functional MRI Task Comparison for Language Mapping in Neurosurgical Patients,” *J. Neuroimaging*, vol. 29, no. 3, pp. 348–356, 2019, doi: 10.1111/jon.12597.
- [262] D. F. Black *et al.*, “American Society of Functional Neuroradiology–Recommended fMRI Paradigm Algorithms for Presurgical Language Assessment,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 38, no. 10, pp. E65–E73, Oct. 2017, doi: 10.3174/ajnr.A5345.
- [263] R. J. S. Wise, S. K. Scott, S. C. Blank, C. J. Mummery, K. Murphy, and E. A. Warburton, “Separate neural subsystems within ‘Wernicke’s area,’” *Brain*, vol. 124, no. 1, pp. 83–95, Jan. 2001, doi: 10.1093/brain/124.1.83.
- [264] C. Eulitz, T. Elbert, P. Bartenstein, C. Weiller, S. P. Müller, and C. Pantev, “Comparison of magnetic, and metabolic brain activity during a verb generation task,” *NeuroReport*, vol. 6, no. 1, p. 97, Dec. 1994.
- [265] J. R. Binder, “fMRI of Language Systems: Methods and Applications,” in *Functional Neuroradiology: Principles and Clinical Applications*, S. H. Faro, F. B. Mohamed, M. Law, and J. T. Ulmer, Eds., Boston, MA: Springer US, 2012, pp. 393–417. doi: 10.1007/978-1-4419-0345-7\_23.
- [266] R. Malach *et al.*, “Object-Related Activity Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging in Human Occipital Cortex,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 92, no. 18, pp. 8135–8139, 1995.
- [267] S. Lehericy *et al.*, “Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test,” *Neurology*, vol. 54, no. 8, pp. 1625–1633, Apr. 2000, doi: 10.1212/WNL.54.8.1625.
- [268] F. Z. Yetkin *et al.*, “Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 19, no. 6, pp. 1095–1098, Jun. 1998.
- [269] J. T. Lurito, D. A. Kareken, M. J. Lowe, S. H. A. Chen, and V. P. Mathews, “Comparison of rhyming and word generation with FMRI,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 10, no. 3, pp. 99–106, 2000, doi: 10.1002/1097-0193(200007)10:3<99::AID-HBM10>3.0.CO;2-Q.
- [270] E. Cousin, C. Peyrin, C. Pichat, L. Lamalle, J.-F. Le Bas, and M. Baciú, “Functional MRI approach for assessing hemispheric predominance of regions activated by a phonological and a semantic task,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 63, no. 2, pp. 274–285, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.ejrad.2007.01.030.
- [271] A. Ischebeck, P. Indefrey, N. Usui, I. Nose, F. Hellwig, and M. Taira, “Reading in a Regular Orthography: An fMRI Study Investigating the Role of Visual Familiarity,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 16, no. 5, pp. 727–741, Jun. 2004, doi: 10.1162/089892904970708.
- [272] K. Grill-Spector, T. Kushnir, S. Edelman, G. Avidan, Y. Itzhak, and R. Malach, “Differential Processing of Objects under Various Viewing Conditions in the Human Lateral Occipital Complex,” *Neuron*, vol. 24, no. 1, pp. 187–203, Sep. 1999, doi: 10.1016/S0896-6273(00)80832-6.



- [273] S. Y. Bookheimer, T. A. Zeffiro, T. Blaxton, W. Gaillard, and W. Theodore, “Regional cerebral blood flow during object naming and word reading,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 3, no. 2, pp. 93–106, 1995, doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.460030206>.
- [274] C. J. Price, C. J. Moore, G. W. Humphreys, R. S. J. Frackowiak, and K. J. Friston, “The neural regions sustaining object recognition and naming,” *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, vol. 263, no. 1376, pp. 1501–1507, Jan. 1997, doi: [10.1098/rspb.1996.0219](https://doi.org/10.1098/rspb.1996.0219).
- [275] A. Jansen *et al.*, “The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI—Robustness and reproducibility,” *NeuroImage*, vol. 33, no. 1, pp. 204–217, Oct. 2006, doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.06.019](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.019).
- [276] B. J. Zelkowitz, A. N. Herbster, R. D. Nebes, M. A. Mintun, and J. T. Becker, “An examination of regional cerebral blood flow during object naming tasks,” *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, vol. 4, no. 2, pp. 160–166, Mar. 1998, doi: [10.1017/S135561779800160X](https://doi.org/10.1017/S135561779800160X).
- [277] W. D. Gaillard *et al.*, “Cortical localization of reading in normal children: An fMRI language study,” *Neurology*, vol. 57, no. 1, pp. 47–54, Jul. 2001, doi: [10.1212/WNL.57.1.47](https://doi.org/10.1212/WNL.57.1.47).
- [278] J. R. Binder *et al.*, “Temporal lobe regions essential for preserved picture naming after left temporal epilepsy surgery,” *Epilepsia*, vol. 61, no. 9, pp. 1939–1948, 2020, doi: <https://doi.org/10.1111/epi.16643>.
- [279] J. R. Binder *et al.*, “Human Temporal Lobe Activation by Speech and Nonspeech Sounds,” *Cereb. Cortex*, vol. 10, no. 5, pp. 512–528, May 2000, doi: [10.1093/cercor/10.5.512](https://doi.org/10.1093/cercor/10.5.512).
- [280] J. R. Binder, S. M. Rao, T. A. Hammeke, J. A. Frost, P. A. Bandettini, and J. S. Hyde, “Effects of stimulus rate on signal response during functional magnetic resonance imaging of auditory cortex,” *Cogn. Brain Res.*, vol. 2, no. 1, pp. 31–38, Jul. 1994, doi: [10.1016/0926-6410\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0926-6410(94)90018-3).
- [281] C. Price *et al.*, “Regional response differences within the human auditory cortex when listening to words,” *Neurosci. Lett.*, vol. 146, no. 2, pp. 179–182, Nov. 1992, doi: [10.1016/0304-3940\(92\)90072-F](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90072-F).
- [282] S. K. Scott, C. C. Blank, S. Rosen, and R. J. S. Wise, “Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe,” *Brain*, vol. 123, no. 12, pp. 2400–2406, Dec. 2000, doi: [10.1093/brain/123.12.2400](https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2400).
- [283] P. Belin, R. J. Zatorre, P. Lafaille, P. Ahad, and B. Pike, “Voice-selective areas in human auditory cortex,” *Nature*, vol. 403, no. 6767, Art. no. 6767, Jan. 2000, doi: [10.1038/35002078](https://doi.org/10.1038/35002078).
- [284] C. Humphries, T. Love, D. Swinney, and G. Hickok, “Response of anterior temporal cortex to syntactic and prosodic manipulations during sentence processing,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 26, no. 2, pp. 128–138, 2005, doi: [10.1002/hbm.20148](https://doi.org/10.1002/hbm.20148).
- [285] M. Awad, J. E. Warren, S. K. Scott, F. E. Turkheimer, and R. J. S. Wise, “A Common System for the Comprehension and Production of Narrative Speech,” *J. Neurosci.*, vol. 27, no. 43, pp. 11455–11464, Oct. 2007, doi: [10.1523/JNEUROSCI.5257-06.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5257-06.2007).
- [286] J. R. Binder, J. A. Frost, T. A. Hammeke, P. S. F. Bellgowan, S. M. Rao, and R. W. Cox, “Conceptual processing during the conscious resting state: A functional MRI study,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 11, no. 1, pp. 80–93, 1999, doi: [10.1162/089892999563265](https://doi.org/10.1162/089892999563265).
- [287] K. A. McKiernan, B. R. D’Angelo, J. N. Kaufman, and J. R. Binder, “Interrupting the ‘stream of consciousness’: An fMRI investigation,” *NeuroImage*, vol. 29, no. 4, pp. 1185–1191, Feb. 2006, doi: [10.1016/j.neuroimage.2005.09.030](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.030).
- [288] A. Carpentier *et al.*, “Functional MRI of language processing: Dependence on input modality and temporal lobe epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 42, no. 10, pp. 1241–1254, 2001, doi: [10.1046/j.1528-1157.2001.35500.x](https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35500.x).

- [289] J.-F. Démonet *et al.*, “The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects,” *Brain*, vol. 115, no. 6, pp. 1753–1768, Dec. 1992, doi: 10.1093/brain/115.6.1753.
- [290] J. R. Binder, J. A. Frost, T. A. Hammeke, R. W. Cox, S. M. Rao, and T. Prieto, “Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging,” *J. Neurosci.*, vol. 17, no. 1, pp. 353–362, Jan. 1997, doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00353.1997.
- [291] B. Xu *et al.*, “Neuroimaging Reveals Automatic Speech Coding during Perception of Written Word Meaning,” *NeuroImage*, vol. 17, no. 2, pp. 859–870, Oct. 2002, doi: 10.1006/nimg.2002.1215.
- [292] C. J. Price, C. J. Moore, G. W. Humphreys, and R. J. S. Wise, “Segregating Semantic from Phonological Processes during Reading,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 9, no. 6, pp. 727–733, Nov. 1997, doi: 10.1162/jocn.1997.9.6.727.
- [293] C. J. Mummery, K. Patterson, J. R. Hodges, and C. J. Price, “Functional neuroanatomy of the semantic system: Divisible by what?,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 10, no. 6, pp. 766–777, 1998, doi: 10.1162/089892998563059.
- [294] M. W. L. Chee, K. M. O’Craven, R. Bergida, B. R. Rosen, and R. L. Savoy, “Auditory and visual word processing studied with fMRI,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 7, no. 1, pp. 15–28, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1999)7:1<15::AID-HBM2>3.0.CO;2-6.
- [295] A. L. Roskies, J. A. Fiez, D. A. Balota, M. E. Raichle, and S. E. Petersen, “Task-Dependent Modulation of Regions in the Left Inferior Frontal Cortex during Semantic Processing,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 13, no. 6, pp. 829–843, Aug. 2001, doi: 10.1162/08989290152541485.
- [296] J. T. Devlin, P. M. Matthews, and M. F. S. Rushworth, “Semantic Processing in the Left Inferior Prefrontal Cortex: A Combined Functional Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Magnetic Stimulation Study,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 15, no. 1, pp. 71–84, Jan. 2003, doi: 10.1162/089892903321107837.
- [297] G. Thomas, K. L. McMahon, E. Finch, and D. A. Copland, “Interindividual variability and consistency of language mapping paradigms for presurgical use,” *Brain Lang.*, vol. 243, p. 105299, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.bandl.2023.105299.
- [298] A. Sanjuán *et al.*, “The sentence verification task: a reliable fMRI protocol for mapping receptive language in individual subjects,” *Eur. Radiol.*, vol. 20, no. 10, pp. 2432–2438, Oct. 2010, doi: 10.1007/s00330-010-1814-7.
- [299] K. L. Sakai, R. Hashimoto, and F. Homae, “Sentence processing in the cerebral cortex,” *Neurosci. Res.*, vol. 39, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2001, doi: 10.1016/S0168-0102(00)00205-4.
- [300] C. J. Price, “The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging,” *J. Anat.*, vol. 197, no. 3, pp. 335–359, 2000, doi: 10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x.
- [301] F. Deniz, C. Tseng, L. Wehbe, T. D. la Tour, and J. L. Gallant, “Semantic Representations during Language Comprehension Are Affected by Context,” *J. Neurosci.*, vol. 43, no. 17, pp. 3144–3158, Apr. 2023, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2459-21.2023.
- [302] S. Ghosh, A. Basu, S. S. Kumaran, and S. Khushu, “Functional mapping of language networks in the normal brain using a word-association task,” *Indian J. Radiol. Imaging*, vol. 20, no. 03, pp. 182–187, Jul. 2010, doi: 10.4103/0971-3026.69352.
- [303] J. D. E. Gabrieli, R. A. Poldrack, and J. E. Desmond, “The role of left prefrontal cortex in language and memory,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 95, no. 3, pp. 906–913, Feb. 1998, doi: 10.1073/pnas.95.3.906.
- [304] G. McCarthy, A. C. Nobre, S. Bentin, and D. D. Spencer, “Language-related field potentials in the anterior-medial temporal lobe: I. Intracranial distribution and neural generators,” *J. Neurosci.*, vol. 15, no. 2, pp. 1080–1089, Feb. 1995, doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-02-01080.1995.

- [305] M. W. L. Chee *et al.*, “Processing of Visually Presented Sentences in Mandarin and English Studied with fMRI,” *Neuron*, vol. 23, no. 1, pp. 127–137, May 1999, doi: 10.1016/S0896-6273(00)80759-X.
- [306] P. Indefrey *et al.*, “Equivalent Responses to Lexical and Nonlexical Visual Stimuli in Occipital Cortex: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study,” *NeuroImage*, vol. 5, no. 1, pp. 78–81, Jan. 1997, doi: 10.1006/nimg.1996.0232.
- [307] J. M. J. Vonk *et al.*, “Letter and Category Fluency Performance Correlates with Distinct Patterns of Cortical Thickness in Older Adults,” *Cereb. Cortex*, vol. 29, no. 6, pp. 2694–2700, Jun. 2019, doi: 10.1093/cercor/bhy138.
- [308] Y. Li, P. Li, Q. X. Yang, P. J. Eslinger, C. T. Sica, and P. Karunanayaka, “Lexical-Semantic Search Under Different Covert Verbal Fluency Tasks: An fMRI Study,” *Front. Behav. Neurosci.*, vol. 11, 2017, Accessed: Oct. 31, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2017.00131>
- [309] Z. Shao, E. Janse, K. Visser, and A. S. Meyer, “What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults,” *Front. Psychol.*, vol. 5, 2014, Accessed: Oct. 31, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2014.00772>
- [310] F. Dodoo-Schittko, K. Rosengarth, C. Doenitz, and M. W. Greenlee, “Assessing language dominance with functional MRI: The role of control tasks and statistical analysis,” *Neuropsychologia*, vol. 50, no. 11, pp. 2684–2691, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.032.
- [311] R. Wise, F. Chollet, U. Hadar, K. Friston, E. Hoffner, and R. S. J. Frackowiak, Richard, “Distribution Of Cortical Neural Networks Involved In Word Comprehension And Word Retrieval,” *Brain*, vol. 114, no. 4, pp. 1803–1817, Aug. 1991, doi: 10.1093/brain/114.4.1803.
- [312] M. Karami, J. Mehvari Habibabadi, R. Nilipour, M. Barekatin, W. D. Gaillard, and H. Soltanian-Zadeh, “Presurgical Language Mapping in Patients With Intractable Epilepsy: A Review Study,” *Basic Clin. Neurosci.*, vol. 12, no. 2, pp. 163–176, Mar. 2021, doi: 10.32598/bcn.12.2.2053.1.
- [313] R. Nilipour and H. Ashayeri, “Alternating antagonism between two languages with successive recovery of a third in a trilingual aphasic patient,” *Brain Lang.*, vol. 36, no. 1, pp. 23–48, Jan. 1989, doi: 10.1016/0093-934X(89)90050-3.
- [314] R. Nilipour and S. Raghibdoust, “Manifestations of Aphasia in Persian,” *J. Neurolinguistics*, vol. 14, no. 2, pp. 209–230, Apr. 2001, doi: 10.1016/S0911-6044(01)00015-X.
- [315] M. Centeno *et al.*, “Language dominance assessment in a bilingual population: Validity of fMRI in the second language,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 10, pp. 1504–1511, 2014, doi: 10.1111/epi.12757.
- [316] H. You *et al.*, “Neural deficits in second language reading: FMRI evidence from Chinese children with English reading impairment,” *NeuroImage*, vol. 57, no. 3, pp. 760–770, 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.003.
- [317] L. W. L. Leung *et al.*, “Clinical Utility of Preoperative Bilingual Language fMRI Mapping in Patients with Brain Tumors,” *J. Neuroimaging*, vol. 30, no. 2, pp. 175–183, 2020, doi: 10.1111/jon.12690.
- [318] M. Momenian, R. Nilipour, R. G. Samar, M. A. Oghabian, and S. Cappa, “Neural correlates of verb and noun processing: An fMRI study of Persian,” *J. Neurolinguistics*, vol. 37, pp. 12–21, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.jneuroling.2015.07.003.
- [319] S. Y. Kim, T. Qi, X. Feng, G. Ding, L. Liu, and F. Cao, “How does language distance between L1 and L2 affect the L2 brain network? An fMRI study of Korean–Chinese–English trilinguals,” *NeuroImage*, vol. 129, pp. 25–39, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.068.

- [320] B. Ni, X. Wang, T. Yu, R. Wu, and B. Wang, “Pre-surgical Language Mapping in Epilepsy: Using fMRI in Chinese-Speaking Patients,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 13, 2019, doi: 10.3389/fnhum.2019.00183.
- [321] I. A. Malogiannis *et al.*, “Functional magnetic resonance imaging (fMRI) during a language comprehension task,” *J. Neurolinguistics*, vol. 16, no. 4, pp. 407–416, Jul. 2003, doi: 10.1016/S0911-6044(03)00024-1.
- [322] A. Protopapas *et al.*, “Evaluating cognitive models of visual word recognition using fMRI: Effects of lexical and sublexical variables,” *NeuroImage*, vol. 128, pp. 328–341, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.013.
- [323] V. Kokkinos, P. Selviaridis, and I. Seimenis, “Feasibility, Contrast Sensitivity and Network Specificity of Language fMRI in Presurgical Evaluation for Epilepsy and Brain Tumor Surgery,” *Brain Topogr.*, vol. 34, no. 4, pp. 511–524, Jul. 2021, doi: 10.1007/s10548-021-00839-z.
- [324] E. Liouta, V. K. Katsaros, G. Stranjalis, E. Leks, U. Klose, and S. Bisdas, “Motor and language deficits correlate with resting state functional magnetic resonance imaging networks in patients with brain tumors,” *J. Neuroradiol.*, vol. 46, no. 3, pp. 199–206, May 2019, doi: 10.1016/j.neurad.2018.08.002.
- [325] C. F. A. Benjamin *et al.*, “Presurgical language fMRI: Technical practices in epilepsy surgical planning,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 39, no. 10, pp. 4032–4042, 2018, doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.24229>.
- [326] C. F. A. Benjamin *et al.*, “Presurgical language fMRI: Clinical practices and patient outcomes in epilepsy surgical planning,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 39, no. 7, pp. 2777–2785, 2018, doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.24039>.
- [327] C. F. A. Benjamin, K. Gkiatis, G. K. Matsopoulos, and K. Garganis, “Presurgical Language fMRI in Epilepsy: An Introduction,” in *Translational Neuroscience of Speech and Language Disorders*, G. P. D. Argyropoulos, Ed., in Contemporary Clinical Neuroscience. , Cham: Springer International Publishing, 2020, pp. 205–239. doi: 10.1007/978-3-030-35687-3\_10.
- [328] “Presurgical Language fMRI: Mapping of Six Critical Regions,” CN. Accessed: Nov. 05, 2023. [Online]. Available: <https://cogneuro.net/hbm2017>
- [329] J. R. Binder *et al.*, “Mapping anterior temporal lobe language areas with fMRI: A multicenter normative study,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 2, pp. 1465–1475, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.048.
- [330] “ACR–ASNR–SPR Practice Parameter for the Performance of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) of the Brain”, Accessed: Nov. 06, 2023. [Online]. Available: <https://www.asnr.org/wp-content/uploads/2019/06/MR-Brain.pdf>
- [331] J. F. Veale, “Edinburgh Handedness Inventory - Short Form: a revised version based on confirmatory factor analysis,” *Laterality*, vol. 19, no. 2, pp. 164–177, 2014, doi: 10.1080/1357650X.2013.783045.
- [332] M. J. Singleton, “Functional Magnetic Resonance Imaging,” *Yale J. Biol. Med.*, vol. 82, no. 4, p. 233, Dec. 2009.
- [333] D. Brennan and D. M. Hadley, “Serge Rombouts, Frederik Barkhof, Philip Scheltens (eds): Clinical application of functional brain MRI,” *Neuroradiology*, vol. 51, no. 3, pp. 199–199, Mar. 2009, doi: 10.1007/s00234-008-0493-4.
- [334] M. Filippi, Ed., *fMRI Techniques and Protocols*, 2nd ed. in Neuromethods. Humana Press, 2016. doi: 10.1007/978-1-4939-5611-1.
- [335] D. W. Loring *et al.*, “Cerebral language lateralization: Evidence from intracarotid amobarbital testing,” *Neuropsychologia*, vol. 28, no. 8, pp. 831–838, 1990, doi: 10.1016/0028-3932(90)90007-B.

- [336] W. D. Gaillard *et al.*, “Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task,” *Neurology*, vol. 59, no. 2, pp. 256–265, Jul. 2002, doi: 10.1212/WNL.59.2.256.
- [337] S. Y. Bookheimer *et al.*, “A direct comparison of PET activation and electrocortical stimulation mapping for language localization,” *Neurology*, vol. 48, no. 4, pp. 1056–1065, Apr. 1997, doi: 10.1212/WNL.48.4.1056.
- [338] “Neurobehavioral Systems.” Accessed: Nov. 16, 2023. [Online]. Available: <https://www.neurobs.com/>
- [339] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, “FSL,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- [340] E. S. Lutkenhoff *et al.*, “Optimized Brain Extraction for Pathological Brains (optiBET),” *PLOS ONE*, vol. 9, no. 12, p. e115551, Dec. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0115551.
- [341] M. Jenkinson and S. Smith, “A global optimisation method for robust affine registration of brain images,” *Med. Image Anal.*, vol. 5, no. 2, pp. 143–156, Jun. 2001, doi: 10.1016/S1361-8415(01)00036-6.
- [342] S. M. Smith *et al.*, “Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL,” *NeuroImage*, vol. 23, pp. S208–S219, Jan. 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
- [343] M. W. Woolrich *et al.*, “Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL,” *NeuroImage*, vol. 45, no. 1, Supplement 1, pp. S173–S186, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
- [344] M. W. Woolrich, B. D. Ripley, M. Brady, and S. M. Smith, “Temporal Autocorrelation in Univariate Linear Modeling of FMRI Data,” *NeuroImage*, vol. 14, no. 6, pp. 1370–1386, Dec. 2001, doi: 10.1006/nimg.2001.0931.
- [345] T. D. Satterthwaite *et al.*, “An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data,” *NeuroImage*, vol. 64, pp. 240–256, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.052.
- [346] M. W. Woolrich, T. E. J. Behrens, C. F. Beckmann, M. Jenkinson, and S. M. Smith, “Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference,” *NeuroImage*, vol. 21, no. 4, pp. 1732–1747, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.023.
- [347] C. Kuper *et al.*, “Functional reorganization of the reading network in the course of foreign language acquisition,” *NeuroImage*, vol. 226, p. 117544, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117544.
- [348] G. A. Ojemann, “Individual variability in cortical localization of language,” *J. Neurosurg.*, vol. 50, no. 2, pp. 164–169, Feb. 1979, doi: 10.3171/jns.1979.50.2.0164.
- [349] F.-E. Roux, S. Boetto, O. Sacko, F. Chollet, and M. Trémoulet, “Writing, calculating, and finger recognition in the region of the angular gyrus: a cortical stimulation study of Gerstmann syndrome,” *J. Neurosurg.*, vol. 99, no. 4, pp. 716–727, Oct. 2003, doi: 10.3171/jns.2003.99.4.0716.
- [350] H. Steinmetz and R. J. Seitz, “Functional anatomy of language processing: Neuroimaging and the problem of individual variability,” *Neuropsychologia*, vol. 29, no. 12, pp. 1149–1161, 1991, doi: 10.1016/0028-3932(91)90030-C.
- [351] R. Desai, L. L. Conant, E. Waldron, and J. R. Binder, “fMRI of Past Tense Processing: The Effects of Phonological Complexity and Task Difficulty,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 18, no. 2, pp. 278–297, Feb. 2006, doi: 10.1162/jocn.2006.18.2.278.
- [352] O. Longe, B. Randall, E. Stamatakis, and L. Tyler, “Grammatical Categories in the Brain: The Role of Morphological Structure,” *Cereb. Cortex*, vol. 17, no. 8, pp. 1812–1820, Aug. 2007, doi: 10.1093/cercor/bhl099.

- [353] S. Antonucci, P. Beeson, and S. Rapcsak, “Anomia in patients with left inferior temporal lobe lesions,” *Aphasiology*, vol. 18, no. 5–7, pp. 543–554, Jun. 2004, doi: 10.1080/02687030444000219.
- [354] A. Kraft *et al.*, “Neurological and neuropsychological characteristics of occipital, occipito-temporal and occipito-parietal infarction,” *Cortex*, vol. 56, pp. 38–50, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.cortex.2012.10.004.
- [355] Y. Behzadi, K. Restom, J. Liau, and T. T. Liu, “A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI,” *NeuroImage*, vol. 37, no. 1, pp. 90–101, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042.
- [356] P. Huang, J. D. Carlin, R. N. Henson, and M. M. Correia, “Improved motion correction of submillimetre 7T fMRI time series with Boundary-Based Registration (BBR),” *NeuroImage*, vol. 210, p. 116542, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116542.
- [357] D. Parker, X. Liu, and Q. R. Razlighi, “Optimal slice timing correction and its interaction with fMRI parameters and artifacts,” *Med. Image Anal.*, vol. 35, pp. 434–445, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.media.2016.08.006.
- [358] D. B. Parker and Q. R. Razlighi, “The Benefit of Slice Timing Correction in Common fMRI Preprocessing Pipelines,” *Front. Neurosci.*, vol. 13, 2019, Accessed: Jun. 23, 2022. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00821>
- [359] A. Galka *et al.*, “Optimal hrf and smoothing parameters for fmri time series within an autoregressive modeling framework,” *J. Integr. Neurosci.*, vol. 09, no. 04, pp. 429–452, Dec. 2010, doi: 10.1142/S0219635210002494.
- [360] M. A. Lindquist and T. D. Wager, “Spatial smoothing in fMRI using prolate spheroidal wave functions,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 29, no. 11, pp. 1276–1287, 2008, doi: 10.1002/hbm.20475.
- [361] F. Strappini *et al.*, “Adaptive smoothing based on Gaussian processes regression increases the sensitivity and specificity of fMRI data,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 38, no. 3, pp. 1438–1459, 2017, doi: 10.1002/hbm.23464.
- [362] J. Wang, S. Nasr, A. W. Roe, and J. R. Polimeni, “Critical factors in achieving fine-scale functional MRI: Removing sources of inadvertent spatial smoothing,” *Hum. Brain Mapp.*, 2022, doi: 10.1002/hbm.25867.
- [363] T. van Mourik, P. J. Koopmans, and D. G. Norris, “Improved cortical boundary registration for locally distorted fMRI scans,” *PLOS ONE*, vol. 14, no. 11, p. e0223440, Nov. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0223440.
- [364] Q. Zhu *et al.*, “Whole-brain functional MRI registration based on a semi-supervised deep learning model,” *Med. Phys.*, vol. 48, no. 6, pp. 2847–2858, 2021, doi: 10.1002/mp.14777.
- [365] Q. Zhu, G. Lin, Y. Sun, Y. Wu, Y. Zhou, and Q. Feng, “Functional magnetic resonance imaging progressive deformable registration based on a cascaded convolutional neural network,” *Quant. Imaging Med. Surg.*, vol. 11, no. 8, pp. 3569583–3563583, Aug. 2021, doi: 10.21037/qims-20-1289.
- [366] J. Fox, *Applied regression analysis and generalized linear models, 2nd ed.* in Applied regression analysis and generalized linear models, 2nd ed. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc, 2008, pp. xxi, 665.
- [367] K. Specht, “Current Challenges in Translational and Clinical fMRI and Future Directions,” *Front. Psychiatry*, vol. 10, 2020, Accessed: Jun. 30, 2022. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2019.00924>
- [368] M. J. McKeown *et al.*, “Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 6, no. 3, pp. 160–188, 1998, doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:3<#x0003c;160::AID-HBM5<#x0003e;3.0.CO;2-1.

- [369] C. F. Beckmann and S. M. Smith, “Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 137–152, Feb. 2004, doi: 10.1109/TMI.2003.822821.
- [370] K. Gkiatis *et al.*, “Standardization of presurgical language fMRI in Greek population: Mapping of six critical regions,” *Brain Behav.*, vol. n/a, no. n/a, p. e2609, 2022, doi: 10.1002/brb3.2609.
- [371] M. A. Silva, A. P. See, W. I. Essayed, A. J. Golby, and Y. Tie, “Challenges and techniques for presurgical brain mapping with functional MRI,” *NeuroImage Clin.*, vol. 17, pp. 794–803, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.nicl.2017.12.008.
- [372] J. Kozub, A. Paciorek, A. Urbanik, and M. Ostrogórska, “Effects of using different software packages for BOLD analysis in planning a neurosurgical treatment in patients with brain tumours,” *Clin. Imaging*, vol. 68, pp. 148–157, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.clinimag.2020.06.034.
- [373] R. M. Birn, J. B. Diamond, M. A. Smith, and P. A. Bandettini, “Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI,” *NeuroImage*, vol. 31, no. 4, pp. 1536–1548, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.048.
- [374] K. K. Kim, P. Karunanayaka, M. D. Privitera, S. K. Holland, and J. P. Szaflarski, “Semantic association investigated with functional MRI and independent component analysis,” *Epilepsy Behav.*, vol. 20, no. 4, pp. 613–622, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.yebeh.2010.11.010.
- [375] L. Wang *et al.*, “Group Independent Component Analysis and Functional MRI Examination of Changes in Language Areas Associated with Brain Tumors at Different Locations,” *PLOS ONE*, vol. 8, no. 3, p. e59657, Mar. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0059657.
- [376] J. Xu *et al.*, “Task-related concurrent but opposite modulations of overlapping functional networks as revealed by spatial ICA,” *NeuroImage*, vol. 79, pp. 62–71, 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.038.
- [377] S. Zhang *et al.*, “Independent component analysis of functional networks for response inhibition: Inter-subject variation in stop signal reaction time,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 36, no. 9, pp. 3289–3302, 2015, doi: 10.1002/hbm.22819.
- [378] R. Li, M. Hui, L. Yao, K. Chen, and Z. Long, “The application of independent component analysis with projection method to two-task fMRI data over multiple subjects,” in *Medical Imaging 2011: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*, SPIE, Mar. 2011, pp. 478–484. doi: 10.1117/12.877757.
- [379] B. Ahmed, A. U. Alam, M. Abdullah-Al-Mamun, M. E. H. Chowdhury, and T. E. Mursalin, “Analysis of visual cortex-event-related fMRI data using ICA decomposition,” *Int. J. Biomed. Eng. Technol.*, Dec. 2011, Accessed: Jul. 01, 2022. [Online]. Available: <https://www.inderscienceonline.com/doi/10.1504/IJBET.2011.044415>
- [380] V. L. Boerwinkle *et al.*, “Correlating Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Connectivity by Independent Component Analysis-Based Epileptogenic Zones with Intracranial Electroencephalogram Localized Seizure Onset Zones and Surgical Outcomes in Prospective Pediatric Intractable Epilepsy Study,” *Brain Connect.*, vol. 7, no. 7, pp. 424–442, Sep. 2017, doi: 10.1089/brain.2016.0479.
- [381] V. L. Boerwinkle *et al.*, “Network-targeted approach and postoperative resting-state functional magnetic resonance imaging are associated with seizure outcome,” *Ann. Neurol.*, vol. 86, no. 3, pp. 344–356, 2019, doi: 10.1002/ana.25547.
- [382] V. L. Boerwinkle *et al.*, “Resting-state functional MRI connectivity impact on epilepsy surgery plan and surgical candidacy: prospective clinical work,” *J. Neurosurg. Pediatr.*, vol. 25, no. 6, pp. 574–581, Mar. 2020, doi: 10.3171/2020.1.PEDS19695.
- [383] Y. Tie, S. Whalen, R. O. Suarez, and A. J. Golby, “Group independent component analysis of language fMRI from word generation tasks,” *NeuroImage*, vol. 42, no. 3, pp. 1214–1225, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.028.

