

Διδακτορική Διατριβή

Υπολογιστική προσομοίωση, αδρομερής
ανάλυση και ρύθμιση της δυναμικής δικτύων
νευρώνων με μεθόδους χρονο-βηματισμού
για τη συστηματική μελέτη
νευρολογικών δυσλειτουργιών

Μυλωνάς Δημήτρης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Σιέπτος Κωνσταντίνος, Αναπλ. Καθηγητής (Επιβλέπων)

Γκούσης Δημήτριος, Καθηγητής

Νικήτα Κωνσταντίνα, Καθηγήτρια ΣΗΜΜΥ

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών & Φυσικών Επιστημών

Τομέας Μηχανικής



Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Πρόλογος

Στη διαδρομή για την ολοκλήρωση της διατριβής μου είχα την τύχη να γνωρίσω δύο δασκάλους, τον κ. Κ. Σιέττο και τον κ. Ν. Σμυρνή. Ο κ. Σιέττος με στήριξε και με βοήθησε με όλους τους τρόπους που μπορεί ένας άνθρωπος να βοηθήσει, από τη στιγμή που ξεκινήσαμε μαζί μέχρι και τώρα που γράφω αυτόν τον πρόλογο, ξεπερνώντας κατά πολύ το ρόλο του επιβλέποντα που έχει. Από τη μαθητεία μου μαζί του έμαθα τον τρόπο που λειτουργεί η ερευνητική σκέψη ενός επιστήμονα. Ελεύθερα, αναλυτικά και διατηρώντας πάντα την αμφισβήτηση ακόμα και για πράγματα που βολεύει να φαίνονται προφανή. Ο κ. Σμυρνής αφιέρωσε πάρα πολλές ώρες συζήτησης μαζί μου και με δίδαξε τον δικό του προσωπικό τρόπο να ερμηνεύεις αυτά που βλέπεις. Νοιώθω ευγνώμων για την εμπιστοσύνη που μου δείξαν και οι δυο τους και το λιγότερο που μπορώ να κάνω είναι να τους ευχαριστήσω μέσα απ'αυτές τις γραμμές. Θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κ. Γκούση και την κα. Νικήτα για την παρουσία τους καθ'όλη την εκπόνηση της διατριβής.

Το πιο σημαντικό προσωπικό εύρημα που προέκυψε κατά τη διάρκεια των έξι τελευταίων χρόνων ήταν η ευχαρίστηση που πήρα ψάχνοντας τρόπους να απαντήσω τις ερωτήσεις που με απασχόλησαν. Μάλλον ήρθε η στιγμή να ευχαριστήσω όλους αυτούς που κατά καιρούς μου προσέφεραν τους λόγους για να το κάνω αυτό. Ελπίζω να κατάλαβαν πόσο σημαντικό ήταν για εμένα.

Τέλος πρέπει να σημειωθεί ότι η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) - Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Περίληψη

Αποτελούμενος από περίπου 10^{11} νευρώνες και 10^{15} συνάψεις ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελεί ένα μαζικά συνδεδεμένο δίκτυο με εξαιρετικά πολύπλοκη και άγνωστη, σε μεγάλο βαθμό, συμπεριφορά. Τα τελευταία χρόνια με την εξέλιξη τόσο των νευροαπεικονιστικών μεθόδων όσο και των μαθηματικών μοντέλων που προσομοιώνουν τη λειτουργία των νευρώνων, μας έχει δοθεί η δυνατότητα να "παρατηρήσουμε" και να αναλύσουμε κάποια στοιχεία της εγκεφαλικής λειτουργίας. Με τη χρήση των μεθόδων αυτών έχει διαπιστωθεί ότι η επίτευξη των νοητικών διεργασιών απαιτεί τη συνεργασία εξειδικευμένων περιοχών του εγκεφάλου η οποία συμβαίνει μέσω της συγχρονισμένης ενεργοποίησης και διασύνδεσης των νευρώνων μέσω πολύπλοκων δικτύων. Ταυτόχρονα με την εξέλιξη αυτή εγείρεται και η ανάγκη για ανάπτυξη και εφαρμογή νέων μαθηματικών εργαλείων για την εξαγωγή και την ανάλυση των καινούργιων πληροφοριών που προκύπτουν από τις μεθόδους αυτές. Στην παρούσα εργασία αναπτύξαμε ένα ολοκληρωμένο υπολογιστικό πλαίσιο που βασίζεται σε τεχνικές από τη θεωρία της μη-γραμμικής δυναμικής, την αριθμητική ανάλυση, την ανάλυση σημάτων, τη θεωρία των πολύπλοκων συστημάτων και την θεωρία της αυτόματης ρύθμισης. Η καινοτομία του έγκειται στις δυνατότητες που προσφέρει στη συστηματική μελέτη των μηχανισμών που υπόκεινται τόσο της φυσιολογικής νοητικής λειτουργίας όσο και των νευροψυχιατρικών δυσλειτουργιών. Πιο αναλυτικά αναπτύξαμε μία μέθοδο που στηρίζεται σε τεχνικές μη-γραμμικής δυναμικής και συγκεκριμένα στην τεχνική της συνάρτησης-οδηγού (template function) για την αυτόματη αναγνώριση της προκλητής δραστηριότητας του εγκεφάλου στη βάση κάθε πειραματικής επανάληψης (single-trial). Με χρήση της μεθόδου αυτής δείξαμε πως κωδικοποιείται μία απλή διεργασία απόφασης σε μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα της οποίας τα χαρακτηριστικά εξηγούν ένα μέρος της στοχαστικότητας του λανθάνοντα χρόνου. Εν συνεχεία συνδυάζοντας την ανάλυση των καταγεγραμμένων σημάτων στο χώρο του χρόνου και των συχνοτήτων με την μέθοδο του συγχρονισμού φάσης ανάμεσα στις περιοχές του εγκεφάλου και την ανάλυση της δομής και οργάνωσης πολύπλοκων δικτύων μελετήσαμε τα λειτουργικά δίκτυα τα οποία αναδύονται από τη στιγμή της εμφάνισης του οπτικού ερεθίσματος έως την έναρξη της κίνησης κατά τη διάρκεια ενός απλού οπτικο-κινητικού πειράματος. Στα πλαίσια αυτής της διατριβής δώσαμε μία καινούργια ερμηνεία του φαινομένου του αποσυγχρονισμού

φάσης προτείνοντας ότι ο αποσυγχρονισμός συγκεκριμένων λειτουργικών δικτύων αντανακλά την απενεργοποίηση τους που σχετίζεται με την επίτευξη της γνωσιακής δοκιμασίας. Δείξαμε ότι μόνο τα δίκτυα αποσυγχρονισμού στον α ρυθμό εμφανίζουν σταθερή στο χρόνο οργάνωση σε μονάδες (modular organization) η οποία έρχεται σε αναλογία με το μηχανισμό ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των δικτύων ηρεμίας (resting state networks) κατά τη διάρκεια γνωσιακών δοκιμασιών. Η εφαρμογή της ίδιας μεθοδολογίας με σκοπό την αναγνώριση των δυναμικών μοτίβων της εγκεφαλικής λειτουργικής διασύνδεσης σε υγιή και επιληπτικά παιδιά κατά τη διάρκεια μίας γνωσιακής δοκιμασίας δρώσας μνήμης (working memory) ανέδειξε τις τοπολογικές διαφορές των αντίστοιχων λειτουργικών δικτύων στο θ και α ρυθμό. Τέλος χρησιμοποιώντας μεθόδους χρονο-βηματισμού κατασκευάσαμε το διάγραμμα διακλάδωσης του μαζικού νευρωνικού μοντέλου (neural mass model) Jansen-Rit και δείξαμε την ύπαρξη μιας τριδιάστατης αργής πολλαπλότητας πάνω στην οποία εξελίσσεται η δυναμική του συστήματος. Επιπλέον με χρήση της τεχνικής "ξεπλύματος" αβεβαιότητας ("wash-out" filtering) σχεδιάσαμε συστήματα ρύθμισης για την σταθεροποίηση του συστήματος σε ασταθή σημεία ισορροπίας που χαρακτηρίζουν τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου (όπως αυτό φαίνεται από την ανάπτυξη ενός μικροσκοπικού μοντέλου βασισμένου στις εξισώσεις Hodgkin-Huxley) χρησιμοποιώντας το δυναμικό μοντέλο ως ένα "black-box" προσομοιωτή.

Abstract

Consisting of about 10^{11} neurons and 10^{15} synapses the human brain is a massively interconnected network that exhibits extremely complex and, largely, unknown behavior. In recent years, with the progress in the field of the neuroimaging techniques and the mathematical models that simulate the neuronal behavior, we have been given the opportunity to "observe" and analyze some elements of the brain function. The analysis has revealed that the accomplishment of cognitive tasks requires the cooperation of specialized brain areas which take place through the synchronized activation and interconnection of neurons via complex networks. As one, with the progress of these techniques has been raised the need for the development and application of new mathematical tools for exporting and analyzing the new information. In the present Thesis we developed a unified computational framework established on theories from the non-linear dynamics, numerical analysis, signal processing, complex systems and automatic control. Its innovation lies in the potential to model and analyze in a systematic way the emergent spatio-temporal dynamics of cognitive processing as well as the ones pertaining to neurological dysfunctions such as epilepsy. More precisely we developed a method based on techniques of non-linear dynamics, namely, on the technique of the template function, for the automatic detection of the brain evoked activity in single-trial recordings. With the use of this method we showed the decoding of a simple decision process in magnetoencephalographic recordings whose characteristics explain a part of the stochastic of reaction time. Subsequently, combining time-frequency analysis techniques with the phase synchrony between brain areas and graph theory measures, we constructed and analyzed the functional networks that emerge along the time interval from visual stimulus presentation to the time of movement response in a simple visuomotor task. Here we were able to put forward a novel interpretation of the phenomenon of phase scattering suggesting that the desynchronization of specific networks during task execution reflects the task-related deactivation of these networks. In this Thesis we also confirmed that only the task-negative desynchronization networks displayed a very prominent, stable in time, modular organization in analogy to the mechanism of anti-correlated modular organization pertaining to the properties and function of the coactivation and resting-state networks. The application of the same methodology with

the aim of detecting characteristic dynamic patterns of functional brain connectivity in healthy and epileptic children during a working memory task highlighted the topological differences of the functional brain networks at θ and α band. Finally, using time-stepping techniques we constructed the bifurcation diagram of the celebrated Jansen-Rit neural mass model and we showed that the dynamics of the system evolve on a slow three dimensional manifold. Furthermore with the use of the "wash-out" uncertainty technique we stabilized the system in unstable fixed points that characterize the normal brain activity (as indicated by a detailed-biologically inspired networked model based on Hodgkin-Huxley equations) using the mathematical model as a "black-box" simulator.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	i
Κατάλογος πινάκων	iii
Κατάλογος σχημάτων	iv
1 Εισαγωγή	1
2 Αρχές νευροαπεικονιστικών μεθόδων	8
2.1 Εισαγωγικά στοιχεία φυσιολογίας του νευρώνα	8
2.2 Ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG)	12
2.3 Μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG)	14
3 Η κωδικοποίηση της διεργασίας απόφασης σε μαγνητοεγκεφαλο- γραφικά σήματα στη βάση κάθε πειραματικής επανάληψης	17
3.1 Εισαγωγή	17
3.1.1 Λανθάνων χρόνος και διεργασίες απόφασης	17
3.1.2 Μοντέλα για την μελέτη των λανθανόντων χρόνων	20
3.1.3 Πειραματικός σχεδιασμός	23
3.1.4 Σκοπός της εργασίας	24
3.2 Ανάπτυξη της μεθόδου	25
3.2.1 Καταγραφή και προεπεξεργασία των σημάτων	25
3.2.2 Μέθοδος για την αναγνώριση της εγκεφαλικής δραστηριότητας στη βάση κάθε πειραματικής επανάληψης	26
3.2.3 Στατιστική ανάλυση	31
3.3 Αποτελέσματα	32
3.4 Συζήτηση	38
4 Δυναμική οργάνωση των λειτουργικών διασυνδέσεων του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της αισθητικο-κινητικής ολοκλήρωσης	42
4.1 Εισαγωγή	42
4.1.1 Συγχρονισμός σε νευρώνες	42
4.1.2 Συγχρονισμός σε μακροσκοπικές καταγραφές	43
4.1.3 Μέτρηση συγχρονισμού σε σύστημα ταλαντωτών Rössler	51
4.1.4 Δίκτυο ηρεμίας στον εγκέφαλο (Resting State Network, RSN)	54
4.1.5 Στοιχεία της θεωρίας δικτύων	56
4.1.6 Πειραματικός σχεδιασμός - Καταγραφή και προεπεξεργασία των σημάτων	59
4.1.7 Σκοπός της εργασίας	60
4.2 Ανάπτυξη της μεθόδου	61
4.3 Αποτελέσματα	66
4.4 Συζήτηση	70
5 Δυναμική οργάνωση των εγκεφαλικών λειτουργικών δικτύων στην επιληψία κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δρώσας μνήμης	74

5.1	Εισαγωγή	74
5.2	Η επιλογή των ασθενών	75
5.3	Πειραματικός σχεδιασμός	76
5.4	Καταγραφή και προεπεξεργασία των σημάτων	77
5.5	Ανάπτυξη της μεθόδου	78
5.6	Αποτελέσματα-Συζήτηση	80
6	Η μέθοδος "Ελεύθερη-Εξισώσεων" (Equation-Free) για τη γεφύρωση πολλαπλών χωροχρονικών κλιμάκων	85
6.1	Εισαγωγή	85
6.2	Η μέθοδος "Ελεύθερη-Εξισώσεων"	87
6.3	Αδρομερής Ανάλυση Διακλάδωσης	94
6.4	Γραμμικοποίηση με ανάδραση μη γραμμικών συστημάτων	96
6.5	Σταθεροποίηση αδρομερούς ασταθούς σημείου ισορροπίας με φίλ- τρα "ξεπλύματος" (wash-out filter) της αβεβαιότητας μοντελοποίησης.	99
6.6	Γραμμικοποίηση με ανάδραση	101
6.6.1	Μαθηματική διατύπωση του προβλήματος και ταυτόχρονη το- ποθέτηση πόλων	101
6.6.2	Μέθοδος γραμμικοποίησης ανάδρασης τοποθέτησης ενός βή- ματος	104
6.7	Η προσέγγιση της μεθόδου "Ελεύθερης-Εξισώσεων" στο πρόβλημα γραμμικοποίησης με ανάδραση	111
7	Υπολογιστική ανάλυση και ρύθμιση της δυναμικής δικτύου νευρώ- νων με μεθόδους χρονο-βηματισμού	115
7.1	Εισαγωγή	115
7.2	Το μοντέλο Hodgkin-Huxley	118
7.3	Μικροσκοπικό μοντέλο δυναμικών συγκεντρώσεων K^+ και Na^+	122
7.4	Κατασκευή δικτύου νευρώνων	126
7.5	Ανάλυση διακλάδωσης και ρύθμιση της δυναμικής του μοντέλου Jansen- Rit	135
8	Συζήτηση	148
	Βιβλιογραφία	153

Κατάλογος πινάκων

3.1	Τα χαρακτηριστικά της αναγνωρισμένης οπτικής και προκινητικής δραστηριότητας (Smyrnis et al., 2012)	35
3.2	Αποτελέσματα ANOVA και γραμμικής παλλινδρόμησης	36
4.1	Ονομασία των εγκεφαλικών ρυθμών και το συχνοτικό τους εύρος, (Ward, 2003).	43
4.2	Συχνότητα IMFs και αντιστοιχία με εγκεφαλικούς ρυθμούς	66
4.3	Συσχέτιση μεταξύ των βαθμών των δικτύων συγχρονισμού και αποσυγχρονισμού	69
5.1	Στατιστική ανάλυση των συμπεριφορικών δεδομένων ανάμεσα στις δύο ομάδες (Myatchin et al., 2009).	81
7.1	Πίνακας παραμέτρων μοντέλου. (Τροποποιημένος από (Cressman Jr. et al., 2009; Ullah et al., 2009)).	127
7.2	Πίνακας παραμέτρων του μοντέλου Jansen-Rit. (Τροποποιημένος από (Touboul et al., 2011)).	140
7.3	Πίνακας αδιάστατων παραμέτρων του μοντέλου Jansen-Rit. (Τροποποιημένος από (Touboul et al., 2011)).	141

Κατάλογος σχημάτων

2.1	Σχηματική αναπαράσταση νευρώνα. (Τροποποιημένο από (Kandel et al., 2000))	9
2.2	Γραφική παράσταση ενός δυναμικού ενέργειας. Στην περιοχή A η μεμβράνη βρίσκεται στο δυναμικό ηρεμίας (-65 mV). Όταν ξεπεράσει τον ουδό των \sim -50 mV η μεμβράνη αρχίζει να εκπολώνεται ταχύτατα εως ότου το δυναμικό της φτάσει τα 40 mV (περιοχή B). Μετά την παραγωγή του δυναμικού ενέργειας ανοίγουν οι δίαυλοι K^+ και αποκαθίσταται το δυναμικό ηρεμίας (περιοχή Γ). Στον οριζόντιο άξονα φαίνεται η κλίμακα του χρόνου του γεγονότος.	11
2.3	Φωτογραφία από το Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ). Αριστερά: Συσκευή EEG 64 ηλεκτροδίων. Δεξιά: Εφαρμογή της κάσκας EEG σε ένα άτομο.	12
2.4	Δισδιάστατη αναπαράσταση της διάταξης 64 ηλεκτοδίων σύμφωνα με το διεθνές σύστημα 10-20	13
2.5	Εικονική αναπαράσταση της διάταξης των μαγνητοεγκεφαλογραφικών πηνίων/καναλιών σε τρισδιάστατο μοντέλο κεφαλιού. (Με άδεια από (Papanicolaou, 2009))	15
2.6	Αριστερά: το μαγνητικό πεδίο (κυκλικές γραμμές) που δημιουργεί ένα εικονικό ηλεκτρικό δίπολο (οριζόντια γραμμή) με διεύθυνση εφαπτομενική του κρανίου. Δεξιά: Η μαγνητική ροή του πεδίου στο πηνίο καταγραφής. (Με άδεια από (Papanicolaou, 2009))	15
2.7	Καταγεγραμμένο μαγνητοεγκεφαλογραφικό σήμα από 248 κανάλια. a: Κάθε κανάλι αναπαριστάται με άξονες. Στον οριζόντιο άξονα βρίσκεται ο χρόνος (ms) και στον κατακόρυφο η ένταση του μαγνητικού πεδίου (fT). Στο κάτω δεξιά μέρος της εικόνας φαίνονται οι μονάδες μέτρησης. b: Αναπαράσταση της έντασης του μαγνητικού πεδίου σε ένα ενδεικτικό χρονικό παράθυρο.	16
3.1	Χαρακτηριστικό ιστόγραμμα απλών λανθανόντων χρόνων από ένα οπτικο-κινητικό πείραμα (Smyrnis et al., 2012).	19
3.2	Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου LATER. Η βασική ιδέα του μοντέλου είναι ότι ο λανθάνων χρόνος αντιστοιχεί σε μια διεργασία απόφασης κατά την οποία ένα σήμα (decision signal) αυξάνεται μέχρι να φτάσει έναν ουδό (S_T). Το σημείο έναρξης S_0 του σήματος είναι προκαθορισμένο. Η συσσώρευση της πληροφορίας θεωρείται ότι είναι γραμμική με ρυθμό r , ο οποίος είναι μεταβλητός σε κάθε πειραματική επανάληψη. Η μεταβλητότητα του ρυθμού (r) ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μ και διασπορά σ . (Τροποποιημένο από (Carpenter and Williams, 1995))	22

3.3	Σχηματική αναπαράσταση του πειραματικού σχεδιασμού. Το οπτικο-κινητικό πείραμα αποτελούνταν από τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο (προπαρασκευαστική περίοδος) διαρκούσε 2.5-3.5 s. Ακολουθούσε η εμφάνιση ενός οπτικού ερεθίσματος στην οθόνη όπου το υποκείμενο έπρεπε να απαντήσει κινητικά πιέζοντας μία μπάλα με το δεξί του χέρι.	24
3.4	Δισδιάστατη απεικόνιση της διάταξης των 248 μαγνητοεγκεφαλογραφικών καναλιών (4D Neuroimaging, San Diego, CA).	25
3.5	Διάγραμμα ροής της μεθοδολογίας για την αναγνώριση της οπτικής και προκινητικής δραστηριότητας σε κάθε πειραματική επανάληψη . .	29
3.6	Η μέση τιμή του σήματος όλων των ατόμων από δύο χαρακτηριστικά κανάλια για το οπτικό και το προκινητικό προκλητό δυναμικό. Αριστερα: Η μέση τιμή του σήματος όλων των ατόμων ευθυγραμμισμένο στην εμφάνιση του οπτικού ερεθίσματος (μαύρη κατακόρυφη γραμμή) από δύο χαρακτηριστικά κανάλια. Δεξιά: Η μέση τιμή του σήματος όλων των ατόμων ευθυγραμμισμένο στην έναρξη της κίνησης (κόκκινη κατακόρυφη γραμμή). Κάτω: Χάρτης των μαγνητοεγκεφαλογραφικών καναλιών όπου φαίνεται η θέση των καναλιών που επιλέχθηκαν για τα γραφήματα. Από (Smyrnis et al., 2012)	33
3.7	Αποτελέσματα της μεθόδου αναγνώρισης της οπτικής και της προκινητικής δραστηριότητας. a : Η μέση οπτική δραστηριότητα ευθυγραμμισμένη στην εμφάνιση του ερεθίσματος (μαύρη γραμμή) σε ένα ενδεικτικό κανάλι (A109, άτομο 2) b : Η μέση προκινητική δραστηριότητα ευθυγραμμισμένη στην έναρξη της κίνησης (κόκκινη γραμμή) σε ένα ενδεικτικό κανάλι (A2, άτομο 2). c : Τα καταγεγραμμένα σήματα κάθε πειραματικής επανάληψης, ευθυγραμμισμένα στην εμφάνιση του ερεθίσματος (μαύρη γραμμή). Οι κόκκινες γραμμές δείχνουν την έναρξη της κίνησης d : Τα καταγεγραμμένα σήματα κάθε πειραματικής επανάληψης ευθυγραμμισμένα στην έναρξη της κίνησης (κόκκινη γραμμή). Οι μαύρες γραμμές δείχνουν την εμφάνιση του ερεθίσματος. e,f : Ίδια όπως τα c,d με την προσθήκη των μαύρων ορθογωνίων που δείχνουν την αναγνώριση της οπτικής/προκινητικής δραστηριότητας αντίστοιχα σε κάθε πειραματική επανάληψη. g,h : Αναπαράσταση των ενεργών καναλιών για την οπτική/προκινητική δραστηριότητα. Τα μη ενεργά κανάλια απεικονίζονται με γκριζό χρώμα ενώ τα ενεργά απεικονίζονται με χρώμα ανάλογο του αριθμού των αναγνωρισμένων δοκιμασιών (βλ. χρωματική κλίμακα).	34
3.8	Γραφικές παραστάσεις της σχέσης του λανθάνοντα χρόνου με τις παραμέτρους της προκινητικής δραστηριότητας για όλα τα άτομα, a : διάρκεια, b : απόλυτο μέγιστο πλάτος και c : κλίση. Με μαύρη γραμμή φαίνεται η καπύλη της γραμμικής παλλινδρόμησης για κάθε παράμετρο που προέβλεπε τον λανθάνοντα χρόνο και ο συντελεστής r μόνο στις περιπτώσεις που η ANOVA έδειξε ότι η παράμετρος είχε σημαντική επίδραση στο λανθάνοντα χρόνο. d : Ίδιο με το c αλλά στον x άξονα αναπαριστάται το αντίστροφο του λανθάνοντα χρόνου.	37

- 3.9 Έλεγχος της μεθόδου αναγνώρισης της οπτικής και της προκινητικής δραστηριότητας σε κάθε πειραματική επανάληψη. Απεικονίζεται η εφαρμογή της μεθόδου σε μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα καταγεγραμμένα από ένα διαφορετικό οπτικο-κινητικό πείραμα (περιγράφεται στην παράγραφο 3.2.2). **a**: Η μέση προκινητική προκλητή δραστηριότητα ευθυγραμμισμένη στην εμφάνιση του ερεθίσματος (κόκκινη γραμμή) σε ένα ενδεικτικό κανάλι (A57). **b**: Τα καταγεγραμμένα μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα κάθε πειραματικής επανάληψης του ίδιου καναλιού ευθυγραμμισμένα στην έναρξη της κίνησης (κόκκινη γραμμή). Οι μαύρες γραμμές δείχνουν την εμφάνιση του ερεθίσματος. **c**: Αναπαράσταση των ενεργών καναλιών όπου αναγνωρίστηκε προκινητική δραστηριότητα σε πάνω από το 50% των επαναλήψεων. Τα μη ενεργά κανάλια απεικονίζονται με γκριζό χρώμα ενώ τα ενεργά απεικονίζονται με χρώμα ανάλογο του αριθμού των αναγνωρισμένων δοκιμασιών (βλ. χρωματική κλίμακα). **d₁, d₂, d₃**: Ίδια όπως η b με την προσθήκη των μαύρων ορθογωνίων που δείχνουν την αναγνώριση της προκινητικής δραστηριότητας σε κάθε πειραματική επανάληψη. 38
- 4.1 Υπολογισμός του δείκτη PLV και της υποκατάστατης κατανομής PLV_{surr} . Αριστερά: Ο δείκτης PLV_{ij} ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια i και j υπολογίζεται από το μετασχηματισμό των διαφορών φάσης στο μιγαδικό επίπεδο και την μέση τιμή αυτών ανάμεσα στις πειραματικές επαναλήψεις. Το πλάτος του διανυσματικού αθροίσματος εκφράζει την μεταβλητότητα των διαφορών φάσης ανάμεσα στις πειραματικές δοκιμασίες. Δεξιά: Ανακατεύοντας τις πειραματικές επαναλήψεις μεταξύ τους και επαναλαμβάνοντας την ίδια διαδικασία δημιουργείται η υποκατάστατη κατανομή PLV_{surr} που εκφράζει το στατιστικό επίπεδο του θορύβου. (Τροποποιημένο από (Lachaux et al., 1999)) 50
- 4.2 Διαφορά φάσης στο χρόνο για δύο συστήματα ταλαντωτών Rössler. Στην περίπτωση που τα συστήματα είναι ασύζευκτα ($\varepsilon = 0$) η διαφορά φάσης αυξάνεται συνεχώς (μπλε γραμμή). Στην περίπτωση που τα συστήματα είναι συζευγμένα ($\varepsilon = 1$) η διαφορά φάσης τους στο χρόνο παραμένει σταθερή γύρω από το μηδέν (κόκκινη γραμμή). 53
- 4.3 Προσομοίωση εγκεφαλικών σημάτων χρησιμοποιώντας δύο ασύζευκτα συστήματα Rössler. Αριστερά: Τα δύο σήματα u και v όπως ορίζονται από τις εξισώσεις (4.15) με συντελεστή σύζευξης ($\varepsilon = 0$). Δεξιά: Η διαφορά φάσης τους στο χρόνο. 53
- 4.4 Υπολογισμός του δείκτη PLV για διάφορες τιμές του ε . Στον οριζόντιο άξονα φαίνονται οι τιμές του συντελεστή σύζευξης ε και στον κατακόρυφο οι τιμές του δείκτη PLV . Απο το σχήμα φαίνεται ότι ο δείκτης μέτρησης του συγχρονισμού φάσης PLV των δύο συστημάτων ανταποκρίνεται στην αύξηση του συντελεστή σύζευξης ε . Από την τιμή $\varepsilon = 0.03$ τα δύο συστήματα βρίσκονται σε τέλειο συγχρονισμό ($PLV = 1$). 54

4.5	Αλγόριθμος EMD. 1η στήλη: Εντοπισμός των τοπικών μεγίστων και ελαχίστων (Βήμα 1, πράσινα και κόκκινα σημεία αντίστοιχα). Υπολογισμός των περιβάλλουσων $e_{min}(t)$ και $e_{max}(t)$ (Βήμα 2, πράσινη και κόκκινη γραμμή αντίστοιχα) με χρήση κυβικών σφηνοειδών συναρτήσεων (cubic splines). Υπολογισμός της μέσης τιμής των $e_{min}(t)$ και $e_{max}(t)$ (Βήμα 3, μαύρη γραμμή) και αφαίρεση της από το σήμα (Βήμα 4). Το υπόλοιπο (πρώτη στήλη, τελευταία γραμμή) είναι η πρώτη IMF. Ο αλγόριθμος επαναλαμβάνεται (δεύτερη και τρίτη στήλη) χρησιμοποιώντας ως αρχικό σήμα τη μέση τιμή των περιβάλλουσων από την προηγούμενη στήλη.	62
4.6	Προκλητή απάντηση σε κάθε εγκεφαλικό ρυθμό. a: Η μέση τιμή του πλάτους της προκλητής απάντησης (μπλε γραμμή) σε κάθε συχνοτικό ρυθμό σε όλα τα μαγνητοεγκεφαλογραφικά κανάλια. Η εμφάνιση του ερεθίσματος συμβαίνει στα 0 ms. Η μαύρη κατακόρυφη γραμμή και η γκρι περοχή γύρω από αυτή δείχνουν τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση των λανθανόντων χρόνων για όλα τα άτομα. b: Η τοπολογία της προκλητής απάντησης στο χώρο των μαγνητοεγκεφαλογραφικών καναλιών (μέση τιμή σε χρονικά παράθυρα των 150 ms).	67
4.7	Τα δίκτυα συγχρονισμού και αποσυγχρονισμού. a: Ο βαθμός του δικτύου συγχρονισμού (κόκκινη γραμμή) και του αποσυγχρονισμού (μπλε γραμμή) σε κάθε συχνοτικό ρυθμό. Η εμφάνιση του ερεθίσματος συμβαίνει στα 0 ms. Η μαύρη κατακόρυφη γραμμή και η γκρι περοχή γύρω από αυτή δείχνουν τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση των λανθανόντων χρόνων για όλα τα άτομα. b: Οι συνδέσεις των δικτύων συγχρονισμού (κόκκινες γραμμές) και αποσυγχρονισμού (μπλε γραμμές) σε χρονικά παράθυρα των 150 ms. Για λόγους οπτικοποίησης φαίνονται μόνο οι 200 πιο σταθερές συνδέσεις εντός του χρονικού παραθύρου.	69
4.8	Χαρακτηριστικές απεικονίσεις των μονάδων του δικτύου αποσυγχρονισμού στον α ρυθμό. Φαίνονται τα λειτουργικά δίκτυα που δημιουργούνται στα a: 320 ms, και στα b: 425 ms, μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος και οι μονάδες (modules) στις οποίες οργανώνονται με διαφορετικά χρώματα. Με μαύρες γραμμές απεικονίζονται οι συνδέσεις μεταξύ των μονάδων και με το αντίστοιχο χρώμα οι συνδέσεις μέσα στην κάθε μονάδα. Κάθε μονάδα απεικονίζεται με διαφορετικό χρώμα. Σε κάθε υποφωτογραφία φαίνονται ξεχωριστά οι μονάδες που δημιουργούνται.	71
5.1	Σχηματική περιγραφή του πειράματος. Μετά από μια προπαρασκευαστική περίοδο 1.5 sec εμφανιζόταν στην οθόνη ένα ερέθισμα (από επτά πιθανά ερεθίσματα) και παρέμενε στην οθόνη για 1.5sec. Εάν το ερέθισμα αυτό ήταν ίδιο με το προηγούμενο (πχ. άλογο-άλογο) ήταν ερέθισμα στόχος και το υποκείμενο έπρεπε να απαντήσει κινητικά. Στην περίπτωση που το ερέθισμα δεν ήταν ίδιο με το προηγούμενο (πχ. άλογο-σφυρί) το άτομο δεν έπρεπε να απαντήσει.	77
5.2	Δισδιάστατη απεικόνιση της διάταξης των 19 ηλεκτροδίων στο κεφάλι (διεθνές σύστημα 10-20)	78

5.3	<p>Συγχρονισμός στο θ ρυθμό για τις δύο συνθήκες ερεθισμάτων (στόχος, μη-στόχος) και τις δύο ομάδες (ομάδα ελέγχου-ομάδα επιληπτικών). A: Η μέση τιμή του συνολικού συγχρονισμού φάσης για όλα τα κανάλια στη συνθήκη στόχου (αριστερά) και τη συνθήκη μη-στόχου (δεξιά). Η ομάδα ελέγχου απεικονίζεται με συνεχή γραμμή ενώ η ομάδα των επιληπτικών με διακεκομμένη. Στον κατακόρυφο άξονα των γραφημάτων εκφράζεται η τυπική απόκλιση (σ) σε σχέση με την περίοδο αναφοράς. Η εμφάνιση του ερεθίσματος συμβαίνει τη στιγμή 0 ms. B: Η τοπολογική κατανομή του συνολικού συγχρονισμού στα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά κανάλια στη συνθήκη στόχου (αριστερά) και τη συνθήκη μη-στόχου (δεξιά). Στην αριστερή στήλη φαίνεται η ομάδα ελέγχου ενώ στη δεξιά η ομάδα των επιληπτικών. Η χρωματική κλίμακα απεικονίζει την τυπική απόκλιση σε σχέση με την περίοδο αναφοράς.</p>	82
5.4	<p>Συγχρονισμός στον α ρυθμό για τις δύο συνθήκες ερεθισμάτων (στόχος, μη-στόχος) και τις δύο ομάδες (ομάδα ελέγχου-ομάδα επιληπτικών). A: Η μέση τιμή του συνολικού συγχρονισμού φάσης για όλα τα κανάλια στη συνθήκη στόχου (αριστερά) και τη συνθήκη μη-στόχου (δεξιά). Οι ομάδα ελέγχου απεικονίζεται με συνεχή γραμμή ενώ η ομάδα των επιληπτικών με διακεκομμένη. Στον κατακόρυφο άξονα των γραφημάτων εκφράζεται η τυπική απόκλιση (σ) σε σχέση με την περίοδο αναφοράς. Η εμφάνιση του ερεθίσματος συμβαίνει τη στιγμή 0 ms. B: Η τοπολογική κατανομή του συνολικού συγχρονισμού στα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά κανάλια στη συνθήκη στόχου (αριστερά) και τη συνθήκη μη-στόχου (δεξιά). Στην αριστερή στήλη φαίνεται η ομάδα ελέγχου ενώ στη δεξιά η ομάδα των επιληπτικών. Η χρωματική κλίμακα απεικονίζει την τυπική απόκλιση σε σχέση με την περίοδο αναφοράς.</p>	83
6.1	<p>Απεικόνιση της κεντρικής ιδέας της μεθοδολογίας. Οι ροπές υψηλότερων τάξεων (q) των μικροσκοπικών κατανομών γίνονται γρήγορα συναρτήσεις των χαμηλότερης τάξης ροπών (p). Έτσι η δυναμική του συστήματος εξελίσσεται σε πάνω σε μια αργή πολλαπλότητα.</p>	88
6.2	<p>Σχηματική αναπαράσταση του αδρομερή χρονο-βηματιστή</p>	93
7.1	<p>Ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα της μεμβράνης του νευρώνα. (Τροποποιημένο από (Hodgkin and Huxley, 1952))</p>	119
7.2	<p>Σειρμός δυναμικών ενέργειας. Πάνω: Η τάση V ενός νευρώνα που πυροδοτεί μετά την εφαρμογή ενός εξωτερικού ερεθίσματος τη χρονική στιγμή $t=10$ ms. Κάτω: λεπτομέρεια του γραφήματος όπου φαίνεται η μορφή των δυναμικών ενέργειας. Στον κατακόρυφο άξονα απεικονίζεται η τάση V του νευρώνα σε mV και στον οριζόντιο ο χρόνος σε ms.</p>	126

7.3	Η σύνδεση των νευρώνων στο δίκτυο. Στο πάνω επίπεδο απεικονίζονται οι ενδιάμεσοι νευρώνες που συνδέονται μεταξύ τους με ανασταλτικές συνάψεις. Στο κάτω επίπεδο φαίνονται τα πυραμιδικά κύτταρα τα οποία συνδέονται με διεγερτικές συνάψεις. Η σύνδεση μεταξύ των δύο επιπέδων γίνεται μεταξύ των γειτονικών (πιο κοντινών νευρώνων). Οι καμπυλές a_{ii} , a_{ee} και $a_{ie} - a_{ei}$ απεικονίζουν ποιοτικά τη συνάρτηση που καθορίζει τη σύνδεση εντός και μεταξύ των επιπέδων. (Τροποποιημένο από (Ullah et al., 2009))	128
7.4	Νευρωνική δραστηριότητα του δικτύου για $k_{\infty} = 0.3$. Πάνω: Διάγραμμα των δυναμικών ενέργειας που παράγονται από τα πυραμιδικά κύτταρα μετά την επιβολή ενός εξωτερικού ερεθίσματος τη χρονική στιγμή $t = 12 \text{ ms}$. Κάτω: Ο μέσος ρυθμός πυροδότησης του δικτύου στο χρόνο. Και στα δύο διαγράμματα στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο χρόνος σε ms.	131
7.5	Νευρωνική δραστηριότητα του δικτύου για $k_{\infty} = 1.3$. Πάνω: Διάγραμμα των δυναμικών ενέργειας που παράγονται από τα πυραμιδικά κύτταρα μετά την επιβολή ενός εξωτερικού ερεθίσματος τη χρονική στιγμή $t = 12 \text{ ms}$. Κάτω: Ο μέσος ρυθμός πυροδότησης του δικτύου στο χρόνο. Και στα δύο διαγράμματα στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο χρόνος σε ms.	132
7.6	Νευρωνική δραστηριότητα του δικτύου για $k_{\infty} = 3$. Πάνω: Διάγραμμα των δυναμικών ενέργειας που παράγονται από τα πυραμιδικά κύτταρα μετά την επιβολή ενός εξωτερικού ερεθίσματος τη χρονική στιγμή $t = 12 \text{ ms}$. Κάτω: Ο μέσος ρυθμός πυροδότησης του δικτύου στο χρόνο. Και στα δύο διαγράμματα στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο χρόνος σε ms.	133
7.7	Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων K^+ ($[K]_o$) και Na^+ ($[Na]_i$). Πάνω: Δυναμική εξέλιξη της μέσης τιμής (mean) (αριστερά) και της τυπικής αποκλίσης (SD)(δεξιά) της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης K^+ ($[K]_o$). Κάτω: Δυναμική εξέλιξη της μέσης τιμής (mean) (αριστερά) και της τυπικής αποκλίσης (SD) (δεξιά) της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Na^+ ($[Na]_i$). Και στα τέσσερα διαγράμματα στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο χρόνος σε ms.	134
7.8	Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου Jansen-Rit. (Τροποποιημένο από (Grimbert and Faugeras, 2006))	136
7.9	Ανασταλτικό και διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (PSP).	137
7.10	Διαγράμματα φάσεων για $j=12.285$, γύρω από το σημείο ισορροπίας $Y_0=1.8355$; $Y_2=0.018689$; $Y_3=0$; $Y_4=0$; $Y_5=0$; $X=6.0251$. Φαίνεται η ύπαρξη μιας αργής πολλαπλότητας γύρω από το σημείο ισορροπίας.	142

7.11	Ανάλυση διακλάδωσης του μοντέλου Jansen-Rit. Το διάγραμμα διακλάδωσης λύνοντας ολόκληρο το σύστημα εξισώσεων (7.44) (συνεχής μπλε γραμμή). Με κύκλους φαίνεται το διάγραμμα διακλάδωσης που προέκυψε λύνοντας το σύστημα με χρονοβηματιστή, με βήμα $\tau = 1$ (κύκλους). Με κόκκινο φαίνονται τα οριακά σημεία του διαγράμματος (LP). Η περιοχή ανάμεσα στα σημεία A και B είναι η περιοχή των ασταθών λύσεων ισορροπίας.	143
7.12	Η απόκριση του συστήματος κλειστού βρόγχου με ρυθμιστή (κόκκινη γραμμή) και διαταραγμένες αρχικές συνθήκες. Η μπλε και μαύρη γραμμή αντιστοιχούν στην απόκριση του συστήματος χωρίς ρυθμιστή όπου φαίνεται ότι το με μία μικρή διαταραχή στις αρχικές συνθήκες το σύστημα πηγαίνει στις αντίστοιχες ευσταθείς καταστάσεις ανοικτού βρόγχου (μπλε γραμμή: προς τον κάτω ευσταθή κλάδο, μαύρη γραμμή: προς τον πάνω ευσταθή κλάδο).	145
7.13	Απόκριση της μεταβλητής P εκ χειρισμού. Μετά από ένα σύντομο χρονικό διάστημα (~ 40 ms) η ρυθμιστική μεταβλητή οδηγεί το σύστημα κλειστού βρόγχου στο σημείο ισορροπίας ανοικτού βρόγχου και το σταθεροποιεί εκεί ($P=4.05$).	147

1 Εισαγωγή

Στο εισαγωγικό μέρος της εργασίας αυτής θα αναλύσουμε ένα μερικό πεδίο των νευροεπιστημών σε τρία επιμέρους επίπεδα και έπειτα θα τα ενοποιήσουμε μέσα στο πλαίσιο της έρευνας που πραγματοποιήσαμε. Τα τρία επίπεδα που θα αναφερθούμε είναι η μελέτη της ανθρώπινης συμπεριφοράς, η καταγραφή και ανάλυση της δραστηριότητας του εγκεφάλου και τέλος η κατασκευή μαθηματικών μοντέλων που προσομοιώνουν τη λειτουργία των θεμελιωδών στοιχείων του εγκεφάλου, τους νευρώνες. Στόχος, όχι μόνο της παρούσας εργασίας αλλά και των νευροεπιστημών στο σύνολο τους, είναι η σύζευξη των επιπέδων περιγραφής της νοητικής λειτουργίας για την ολοκληρωμένη κατανόηση των θεμελιωδών αρχών που διέπουν τη λειτουργία του εγκεφάλου στις πολλαπλές χωρικές και χρονικές κλίμακες που αυτή πραγματοποιείται. Στο κέντρο του στόχου αυτού βρίσκεται η κατανόηση των αιτιών και των υποκείμενων μηχανισμών που προκαλούν την παθολογική λειτουργία του εγκεφάλου, με σκοπό την πρόβλεψη και την αντιμετώπιση της. Στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στην περίπτωση της επιληψίας.

Η συστηματική μελέτη της ανθρώπινης συμπεριφοράς ξεκίνησε με την ανάπτυξη της ψυχοφυσικής (Donders, 1969; Galton, 1899; Froeberg, 1907), κεντρική ιδέα της οποίας ήταν η χρήση της συστηματικής μεθόδου του πειράματος με σκοπό την διατύπωση μαθηματικών σχέσεων ανάμεσα σε αισθητικά ερεθίσματα και το αντιληπτικό (perceptual) ή συμπεριφορικό (behavioral) τους αποτέλεσμα (Woodworth and Schlosberg, 1954). Γνωρίζοντας τον κεντρικό ρόλο του εγκεφάλου στην αισθητική αντίληψη, μπορούμε να πούμε ότι η ψυχοφυσική κατάφερε να διατυπώσει τους φυσικούς νόμους που χαρακτηρίζουν την απόκριση του εγκεφάλου στο επίπεδο της συμπεριφοράς (Pins and Bonnet, 2000). Κεντρικό ρόλο στις ψυχοφυσικές μελέτες κατέχει ο λανθάνων χρόνος (reaction time), που ορίζεται ως ο χρόνος που μεσολαβεί από την εφαρμογή ενός αισθητικού ερεθίσματος έως την κινητική απάντηση (Luce,

1986) και συνδέεται άμεσα με το ανθρώπινο σύστημα επεξεργασίας της πληροφορίας (Meyer et al., 1988; Posner, 2005). Αν και έχουν αναπτυχθεί θεωρητικά μοντέλα τα οποία αντιμετωπίζουν το λανθάνοντα χρόνο με όρους που αντανακλούν ιδιότητες της νευρωνικής ή εγκεφαλικής λειτουργίας στο σύνολό της (Stone, 1960; Carpenter and Williams, 1995; Ratcliff, 2008; Usher and McClelland, 2001; Smith, 2000; Taylor et al., 2006; Zandbelt et al., 2014) το ακριβές νευροφυσιολογικό υπόστρωμα του μηχανισμού επεξεργασίας της πληροφορίας παραμένει αδιευκρίνιστο (Carpenter, 1981). Στο σημείο αυτό πρέπει να παρατηρήσουμε το φαινόμενο της παράτασης των λανθανόντων χρόνων σε ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια (Schwartz et al., 1989; Gilden and Hancock, 2007; Gorus et al., 2008; Smyrnis et al., 2009) και επιληψία (Tartaglione et al., 1986; Zheng et al., 2000; Mitchell et al., 1992) το οποίο καθιστά την συστηματική μελέτη αυτών, ένα ισχυρό εργαλείο για την κατανόηση των χαρακτηριστικών διεργασιών επεξεργασίας των πληροφοριών στην περίπτωση αυτών των νευροψυχιατρικών διαταραχών (Bellgrove et al., 2004; Rentrop et al., 2010).

Το δεύτερο επίπεδο στο οποίο θα αναφερθούμε είναι η καταγραφή και ανάλυση της ηλεκτρικής (μαγνητικής) δραστηριότητας του εγκεφάλου, με αφετηρία την πρώτη ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή από τον Hans Berger το 1929 (Berger, 1929). Η ανάπτυξη των νευροαπεικονιστικών (neuroimaging) μεθόδων, όπως η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG), η μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG) και η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) μας έδωσε τη δυνατότητα να "παρακολουθήσουμε" τη δραστηριότητα περιοχών του εγκεφάλου (Hämäläinen et al., 1993; Srinivasan and Nunez, 2006) κατά τη διάρκεια της επίτευξης γνωσιακών δοκιμασιών μεταθέτοντας το κέντρο βάρους των ερωτημάτων των νευροεπιστημών στο σύνολό τους. Έτσι από την απλή μελέτη συμπεριφορικών δεδομένων, η ερευνητική πρόκληση μετατοπίστηκε στον προσδιορισμό της τοπολογίας της εγκεφαλικής δραστηριότητας ή αλλιώς των περιοχών που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων νοητικών λειτουργιών. Τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη όλο και πιο σύγχρονων

μεθόδων ανάλυσης των βιοφυσικών σημάτων έχει οδηγήσει το ερευνητικό ενδιαφέρον στο ερώτημα πώς οι περιοχές του εγκεφάλου συνδέονται ή οργανώνονται στο σύνολο τους και τι σχέση έχουν οι ιδιότητες της οργάνωσης αυτής με τη φυσιολογική ή παθολογική λειτουργία του εγκεφάλου (Singer et al., 1997; Varela et al., 2001; Stam et al., 2009; Lynall et al., 2010). Με την εισαγωγή καινούργιων μετρικών της αλληλεπίδρασης των περιοχών του εγκεφάλου (Lachaux et al., 1999; Lachaux et al., 2000; Stam et al., 2007; Cordes et al., 2000) έχει δειχθεί ότι ο εγκέφαλος οργανώνεται λειτουργικά σε πολύπλοκα δίκτυα (Stam, 2004; Bassett and Bullmore, 2006) τόσο κατά τη διάρκεια επίτευξης συγκεκριμένων γνωσιακών διεργασιών, όπως η μνήμη (Schack and Weiss, 2005; Kitzbichler et al., 2011), η προσοχή (Gross et al., 2004; Doesburg et al., 2008) ή η οπτική αντίληψη (Rodriguez et al., 1999; Melloni et al., 2007; Gaillard et al., 2009; Pockett et al., 2009) αλλά και όταν ο εγκέφαλος δεν επιτελεί κάποια "συγκεκριμένη λειτουργία" (Raichle et al., 2001; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Seeley et al., 2007; Fox and Raichle, 2007; Smith et al., 2009). Μεγαλύτερο ενδιαφέρον έχει το ερώτημα που αφορά την παθολογική εγκεφαλική λειτουργία όπου έχει δειχθεί ότι η οργάνωση των περιοχών του εγκεφάλου σε δίκτυα παρουσιάζει διαφοροποιήσεις στην αποτελεσματικότητα της ροής της πληροφορίας στην περίπτωση της σχιζοφρένειας (Liang et al., 2006; Lynall et al., 2010; Salvador et al., 2010) και της επιληψίας (Widjaja et al., 2013; Xu et al., 2013).

Το τρίτο επίπεδο αναφοράς είναι η ανάπτυξη μαθηματικών μοντελων τα οποία εκφράζονται με τη διατύπωση συστημάτων διαφορικών εξισώσεων και προσομοιάζουν τη βιολογική λειτουργία των νευρώνων ή νευρωνικών πληθυσμών (Deco et al., 2008; Stefanescu et al., 2012). Ένας αδρός διαχωρισμός των μοντέλων αυτών μπορεί να γίνει ανάμεσα στα μικροσκοπικά και τα αδρομερή μαθηματικά μοντέλα. Τα πρώτα αναφέρονται στην λειτουργία του νευρώνα σε κυτταρικό επίπεδο (Hodgkin and Huxley, 1952; Morris and Lecar, 1981). Εισάγοντας μεταβλητές που περιγράφουν τις βιολογικές ιδιότητες των νευρωνικών κυττάρων όπως των διαύλων ιόντων, των

κυτταρικών αντλιών, των ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών ιοντικών συγκεντρώσεων και τον ρυθμό ενεργοποίησης κυτταρικών πυλών τα μοντέλα αυτά αναπαράγουν την θεμελιώδη κυτταρική απόκριση, τα δυναμικά ενέργειας (Kandel et al., 2000). Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα μοντέλα τα οποία περιγράφουν αδρομερώς τη λειτουργία ολόκληρων νευρωνικών πληθυσμών (Jansen and Rit, 1995; David and Friston, 2003; David et al., 2005). Στα μοντέλα αυτά οι υπό μελέτη μεταβλητές δεν είναι τα βιοφυσικά στοιχεία του κυττάρου αλλά ο μέσος ρυθμός πυροδότησης ενός ολόκληρου συνόλου νευρώνων και η αλληλεπίδραση μεταξύ πολλαπλών τέτοιων συνόλων μέσω διεγερτικών (excitatory) ή ανασταλτικών (inhibitory) συνδέσεων (Lopes da Silva et al., 1974; Van Rotterdam et al., 1982; Jansen and Rit, 1995). Κατ' αντιστοιχία με τις μεθόδους καταγραφής της δραστηριότητας του εγκεφάλου τα μικροσκοπικά (ή λεπτομερή) μαθηματικά μοντέλα συνδέονται με τις ενδοκρανιακές καταγραφές της ηλεκτρικής νευρωνικής δραστηριότητας (single unit recordings) ενώ τα αδρομερή μοντέλα με τις καταγραφές που προέρχονται από νευροαπεικονιστικές μεθόδους όπως η ηλεκτροεγκεφαλογραφία και η μαγνητοεγκεφαλογραφία.

Στην περίπτωση της επιληψίας, η χρήση υπολογιστικών μοντέλων δίνει τη δυνατότητα αναπαραγωγής/προσομοίωσης και μίμησης πειραμάτων ή εγκεφαλικών βλαβών και συνεπώς μπορεί να οδηγήσει στη συστηματική ανάλυση των αιτιών που ευθύνονται για τις επιληπτικές κρίσεις (Deco et al., 2008; Stefanescu et al., 2012). Ένα ακόμα πλεονέκτημα της χρήσης μαθηματικών μοντέλων είναι η δυνατότητα μελέτης της δυναμικής συμπεριφοράς του υπό εξέταση συστήματος κάτω από την επίδραση διαταραχών και η δυνατότητα ρύθμισης της στην επιθυμητή κατάσταση (Siettos, 2011). Με τον τρόπο αυτό έχουμε οδηγηθεί στην ανάπτυξη νέων υποθέσεων για τους μηχανισμούς που υπόκεινται της παθογένεσης των κρίσεων σε κυτταρικό επίπεδο (Cressman Jr. et al., 2009; Ullah et al., 2009), επίπεδο οργάνωσης του εγκεφάλου (Bazhenov et al., 2008; Touboul et al., 2011) και στην ανάπτυξη μεθόδων για την πρόβλεψη των κρίσεων και στον έλεγχο τους (Iasemidis et al., 2009).

Στόχος της παρούσας εργασίας όπως προαναφέρθηκε, είναι η σύζευξη των επιπέδων περιγραφής της εγκεφαλικής λειτουργίας. Για το σκοπό αυτό αρχικά εργαστήκαμε πάνω σε ένα λεπτομερές μοντέλο (Cressman Jr. et al., 2009; Ullah et al., 2009) το οποίο στηρίζεται στις εξισώσεις Hodgkin-Huxley (Hodgkin and Huxley, 1952) και μπορεί να προσομοιώσει το γενικευμένο νευρωνικό συγχρονισμό/πυροδότηση που παρατηρείται κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων (Ullah et al., 2009). Η ανάλυση της δυναμικής "black-box" μοντέλων (μικροσκοπικών ή αδρομερών) με μεθόδους χρονο-βηματισμού (Kevrekidis et al., 2003; Kevrekidis et al., 2004; Siettos et al., 2003) και η ρύθμιση της με τεχνικές γραμμικοποίησης με ανάδραση (Siettos et al., 2012) του συστήματος έγινε στο "διάσημο" αδρομερές μοντέλο νευρωνικής μάζας (neural mass model) των Jansen and Rit (1995) το οποίο θεωρήθηκε ως ένας "black-box" δυναμικός προσομοιωτής. Η απεικόνιση εισόδου-εξόδου του αδρομερούς/μακροσκοπικού προσομοιωτή μπορεί να θεωρηθεί ως η αναγωγή/προβολή των κατανομών βιοφυσικών μεταβλητών από ένα μικροσκοπικό λεπτομερές μοντέλο, όπως είναι αυτό των εξισώσεων Hodgkin-Huxley σε δίκτυο (Ullah et al., 2009) που αναφέραμε προηγουμένως.

Συνδέοντας τα παραπάνω με τη συμπεριφορά και την ανάλυση πραγματικών μακροσκοπικών καταγραφών μελετήσαμε την κωδικοποίηση της διεργασίας απόφασης σε μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα υγιών ατόμων. Στο πλαίσιο αυτό αναπτύξαμε μια νέα υπολογιστική μέθοδο για την αναγνώριση της εγκεφαλικής δραστηριότητας στο καταγεγραμμένο μαγνητοεγκεφαλογραφικό σήμα η οποία σχετίζεται με τον αισθητηριακό ερεθισμό λόγω ενός οπτικού ερεθίσματος και την ετοιμασία και εκτέλεση της κινητικής απάντησης.

Εν συνεχεία μελετήσαμε τα λειτουργικά δίκτυα συγχρονισμού φάσης τα οποία ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της επίτευξης της αισθητικό-κινητικής ολοκλήρωσης (sensorimotor integration). Πιο συγκεκριμένα αναλύσαμε τις μαγνητοεγκεφαλογραφικές καταγραφές ενός οπτικο-κινητικού πειράματος (Smyrnis et al., 2012)

συνδυάζοντας την ανάλυση στο χώρο του χρόνου και των συχνοτήτων (Huang et al., 1998; Huang et al., 1999) με την μέθοδο μέτρησης του συγχρονισμού φάσης ανάμεσα στις περιοχές του εγκεφάλου (Tass et al., 1998; Lachaux et al., 1999) και τέλος την ανάλυση της οργάνωσης των δικτύων που προέκυψαν σε μονάδες (Newman, 2006; Ruan and Zhang, 2008).

Το τελευταίο μέρος της έρευνας όπου βρίσκεται σε εξέλιξη αφορά την εφαρμογή της παραπάνω μεθόδου με σκοπό την αναγνώριση των δυναμικών μοτίβων της εγκεφαλικής λειτουργικής διασύνδεσης που εμφανίζονται σε υγιή και επιληπτικά παιδιά κατά τη διάρκεια μίας γνωσιακής δοκιμασίας ενεργού μνήμης (Myatchin et al., 2009).

Πιο αναλυτικά η εργασία δομείται σε οκτώ κεφάλαια. Στο 2ο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στις νευροφυσιολογικές ιδιότητες του νευρώνα και στις αρχές λειτουργίας της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και της μαγνητοεγκεφαλογραφίας. Στο 3ο κεφάλαιο αναπτύσσεται η μελέτη των λανθανόντων χρόνων. Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφεται λεπτομερώς ο πειραματικός σχεδιασμός και η μεθοδολογία που ακολουθήσαμε από την καταγραφή και την ανάλυση των καταγεγραμμένων σημάτων έως και την ανάπτυξη της αυτόματης μεθόδου που χρησιμοποιήσαμε για τη μελέτη της κωδικοποίησης της απόφασης σε μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα. Το 4ο κεφάλαιο αναφέρεται στην κατασκευή και ανάλυση δικτύων βασισμένων σε μαγνητοεγκεφαλογραφικές καταγραφές για την μελέτη της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου κατά τη επίτευξη της αισθητικο-κινητικής ολοκλήρωσης. Πιο συγκεκριμένα περιγράφεται η μέθοδος σύμφωνα με την οποία τα μακροσκοπικά σήματα αναλύθηκαν στο χώρο του χρόνου και των συχνοτήτων, η μέτρηση του δείκτη συγχρονισμού φάσης μεταξύ των σημάτων και τέλος η ανάλυση της δομής των λειτουργικών εγκεφαλικών δικτύων που δημιουργήθηκαν κατά τη διάρκεια της πειραματικής δοκιμασίας σε μονάδες (modules). Το 5ο κεφάλαιο περιγράφει την εφαρμογή της ίδιας μεθοδολογίας για τη μελέτη της δρώσας μνήμης

(working memory) σε άτομα που πάσχουν από επιληψία και παρουσιάζονται τα πρώτα αποτελέσματα της εργασίας αυτής. Στο 6ο κεφάλαιο περιγράφεται συνοπτικά το υπολογιστικό πλαίσιο "Ελεύθερο-Εξισώσεων" για την αδρομερή ανάλυση διακλάδωσης με μεθόδους χρονο-βηματισμού και η σύνδεση του με τεχνικές αυτόματης ρύθμισης και συγκεκριμένα με την τεχνική γραμμικοποίησης με ανάδραση τοποθέτησης πόλων που χρησιμοποιείται για τη σταθεροποίηση δυναμικής συστημάτων σε ασταθή σημεία ισορροπίας που εκφράζουν τις "κανονικές" (normal) συνθήκες εγκεφαλικής λειτουργίας. Στο 7ο κεφάλαιο γίνεται η μελέτη των μικροσκοπικών και μακροσκοπικών μαθηματικών μοντέλων τα οποία προσομοιάζουν τη νευρωνική λειτουργία στην περίπτωση της επιληψίας. Επιπλέον περιγράφεται η εφαρμογή των μεθόδων χρονο-βηματισμού που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 6 για τη μελέτη και ρύθμιση της δυναμικής του "black-box" αδρομερούς νευρωνικού προσομοιωτή. Τέλος στο 8ο κεφάλαιο ακολουθεί η συζήτηση των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας και οι προοπτικές που υπάρχουν για μελλοντική έρευνα.

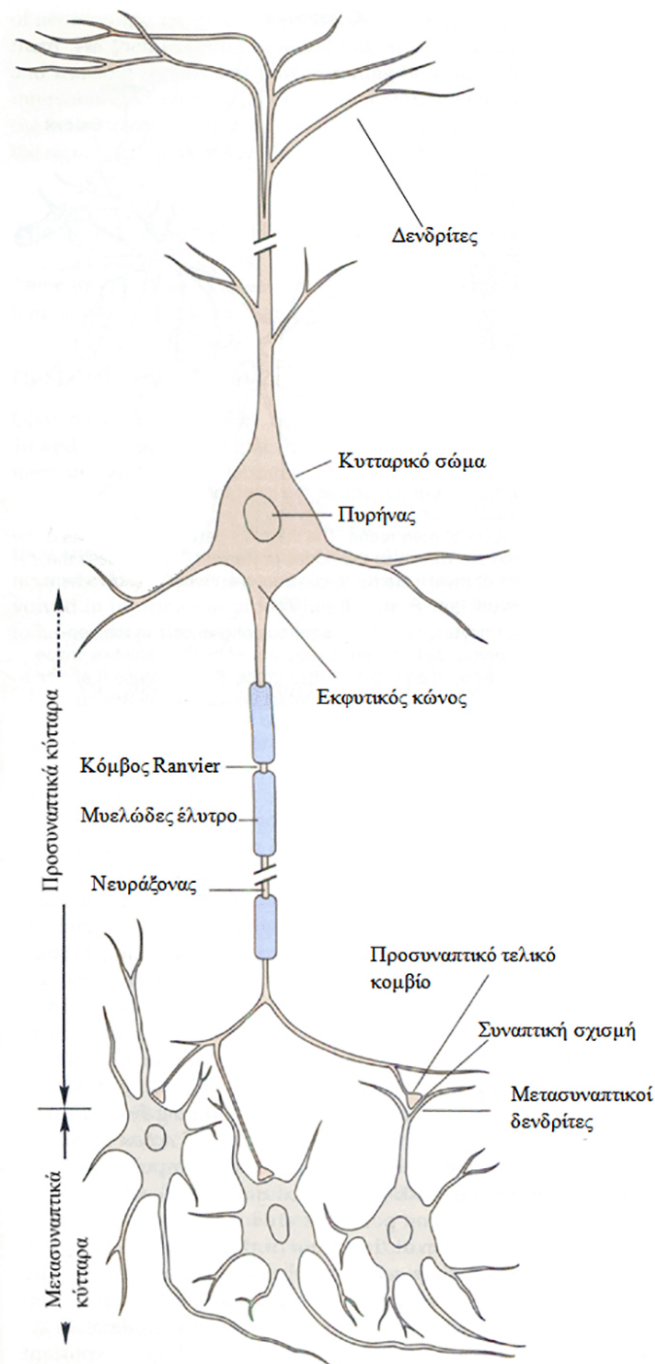
2 Αρχές νευροαπεικονιστικών μεθόδων

2.1 Εισαγωγικά στοιχεία φυσιολογίας του νευρώνα

Στην αρχή της εργασίας θα περιγράψουμε εν συντομία τα χαρακτηριστικά των δομικών στοιχείων του εγκεφάλου και τις βασικές αρχές λειτουργίας τους. Υπάρχει εκτενέστατη βιβλιογραφία που περιγράφει τη φυσιολογία και τις λειτουργίες των νευρικών κυττάρων, ενδεικτικά αναφέρουμε το βιβλίο των Kandel et al. (2000).

Τα εξειδικευμένα κύτταρα που απαρτιώνουν το νευρικό σύστημα ονομάζονται νευρώνες. Παρ'ότι οι νευρώνες εμφανίζουν χαρακτηριστική ποικιλομορφία θα ακολουθήσουμε την καθιερωμένη περιγραφή, η οποία αναφέρεται σε ένα τυπικό νευρώνα όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.1, όπου αποτελείται από τέσσερα μορφολογικά καθορισμένες περιοχές: το κυτταρικό σώμα, το νευράξονα, τους δενδρίτες και τα προσυναπτικά τελικά κομβία.

Το *κυτταρικό σώμα* περιέχει τη γενετική πληροφορία του κυττάρου και εκεί πραγματοποιείται η σύνθεση των πρωτεϊνών του κυττάρου. Από το κυτταρικό σώμα εκβάλλονται ο *νευράξονας* και οι *δενδρίτες*. Ο νευράξονας ο οποίος εκφύεται από τον *εκφυτικό κώνο* του κυττάρου είναι μία σωληνωειδής κατασκευή η οποία μπορεί να έχει μήκος από 0.1 mm έως και 2 m. Μέσω του νευράξονα διαδίδονται τα *δυναμικά ενέργειας* του κυττάρου τα οποία είναι σύντομες νευρικές ώσεις (διαρκούν λίγα milliseconds) του τύπου "όλον ή ουδέν" με εύρος περίπου 100 mV. Η ταχύτατη και χωρίς απώλειες διάδοση των δυναμικών ενεργείας (από 1-100 m/sec) κατά μήκος του νευράξονα επιτυγχάνεται με τη μόνωση του νευράξονα με ένα λιπώδες έλυτρο (*μυελώδες έλυτρο*) και των *κόμβων Ranvier*. Ο νευράξονας του κυττάρου μπορεί στο τέλος του να διακλαδίζεται μεταφέροντας τις νευρικές ώσεις σε περισσότερους από έναν στόχους. Οι λεπτότεροι κλάδοι στους οποίους διαρείται ο νευράξονας στην απόληξη του "έρχονται σε επαφή" με τα



Σχήμα 2.1: Σχηματική αναπαράσταση νευρώνων. (Τροποποιημένο από (Kandel et al., 2000))

κύτταρα στόχους. Το κύτταρο που μεταβιβάζει το δυναμικό ενεργείας ονομάζεται *προσυναπτικό κύτταρο*, αντίστοιχα το κύτταρο που δέχεται το δυναμικό ενεργείας ονομάζεται *μετασυναπτικό κύτταρο* ενώ η περιοχή "επαφής" ονομάζεται *σύναψη*. Στην πραγματικότητα τα προσυναπτικά και τα μετασυναπτικά κύτταρα δεν επικοινωνούν

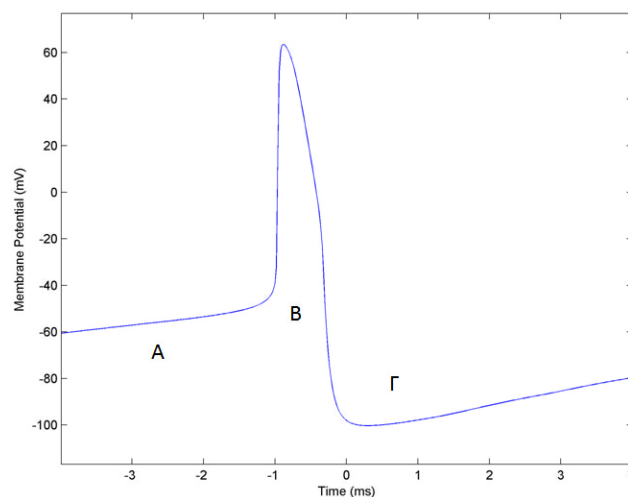
νωνούν ανατομικά. Μεταξύ τους υπάρχει ένα διάστημα που ονομάζεται *συναπτική σχισμή*. Στο τέλος των κλάδων του νευράξονα βρίσκονται τα *προσυναπτικά τελικά κομβία* τα οποία είναι εξειδικευμένες διογκώσεις των κλάδων του νευράξονα και λειτουργούν ως διαβιβαστές του προσυναπτικού κυττάρου. Σε αντίθεση με τον νευράξονα από το κυτταρικό σώμα εκφύονται πολλοί δενδρίτες οι οποίοι διακλαδίζονται περαιτέρω και λειτουργούν ως υποδοχείς των νευρικών ώσεων από άλλα κύτταρα.

Οι νευρώνες διατηρούν μια διαφορά δυναμικού ~ 65 mV κατά μήκος της κυτταρικής τους μεμβράνης η οποία ονομάζεται *δυναμικό ηρεμίας*. Ορίζοντας αυθαίρετα ως μηδέν το δυναμικό στο εξωτερικό του κυττάρου λέμε ότι το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης είναι -65 mV, το οποίο μπορεί να κυμαίνεται από -40 έως -80 mV στους διάφορους τύπους νευρικών κυττάρων. Το αρνητικό αυτό δυναμικό προκαλείται από την άνιση συγκέντρωση ιόντων καλίου, νατρίου χλωρίου, ασβεστίου καθώς και οργανικών ανιόντων εντός και εκτός της κυτταρικής μεμβράνης. Οι νευρώνες μπορούν να διεγερθούν μεταβάλλοντας το δυναμικό ηρεμίας τους και μεταδίδοντας με αυτόν τον τρόπο ηλεκτρικά σήματα (δυναμικά ενέργειας, Σχήμα 2.2). Πιο συγκεκριμένα το δυναμικό ενέργειας παράγεται από τη μετακίνηση ιόντων μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Η διαδικασία παραγωγής και μεταφοράς ενός δυναμικού ενέργειας μπορεί να περιγραφεί αδρά από τα παρακάτω βήματα:

1. Το υποδεκτικό πεδίο ενός νευρώνα ερεθίζεται (πχ. λόγω ενός αισθητικού ερεθίσματος) και ανοίγουν οι τασεοελεγχόμενοι δίαυλοι που επιτρέπουν την εισροή Na^+ , σε κάποιες περιπτώσεις και Ca^{+2} , εντός της κυτταρικής μεμβράνης οδηγώντας στην εκπόλωση του νευρώνα.
2. Όταν το δυναμικό της μεμβράνης περάσει έναν ουδό (-50 mV) η εκπόλωση του κυττάρου συνεχίζεται ταχύτατα (σε λιγότερο από 1 ms) δημιουργώντας ένα δυναμικό μεγέθους $+40$ mV (δυναμικό ενέργειας).

3. Οι δίαυλοι Na^+ κλείνουν και ανοίγουν οι δίαυλοι που επιτρέπουν την εκροή K^+ από το εσωτερικό του κυττάρου υπερπολώνοντας ξανά το κύτταρο σε 1-2 ms.
4. Το δυναμικό εκπόλωσης που δημιουργήθηκε μεταφέρεται σαν ηλεκτρικό κύμα μέσω του νευράξονα στα προσυναπτικά τελικά κομβία όπου και μεταδίδεται στο μετασυναπτικό κύτταρο.

Η όλη διαδικασία παραγωγής ενός δυναμικού ενέργειας διαρκεί χρόνο της τάξης των milliseconds και είναι του τύπου όλων ή ουδέν, πχ. εάν το δυναμικό της μεμβράνης ξεπεράσει τον ουδό των -50 mV η διαδικασία που περιγράφηκε είναι μη αναστρέψιμη και παράγονται πάντα δυναμικά ενέργειας ίδιας έντασης. Ο μοναδικός αυτός μηχανισμός που έχουν οι νευρώνες τους δίνει τη δυνατότητα να μεταδίδουν μεταξύ τους πληροφορίες κωδικοποιημένες σε ηλεκτρικά σήματα. Αυτή η ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων είναι ο πυρήνας των νευροαπεικονιστικών μεθόδων που θα αναπτύξουμε στις επόμενες παραγράφους.



Σχήμα 2.2: Γραφική παράσταση ενός δυναμικού ενέργειας. Στην περιοχή A η μεμβράνη βρίσκεται στο δυναμικό ηρεμίας (-65 mV). Όταν ξεπεράσει τον ουδό των \sim -50 mV η μεμβράνη αρχίζει να εκπολώνεται ταχύτατα έως ότου το δυναμικό της φτάσει τα 40 mV (περιοχή B). Μετά την παραγωγή του δυναμικού ενέργειας ανοίγουν οι δίαυλοι K^+ και αποκαθίσταται το δυναμικό ηρεμίας (περιοχή Γ). Στον οριζόντιο άξονα φαίνεται η κλίμακα του χρόνου του γεγονότος.

2.2 Ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG)

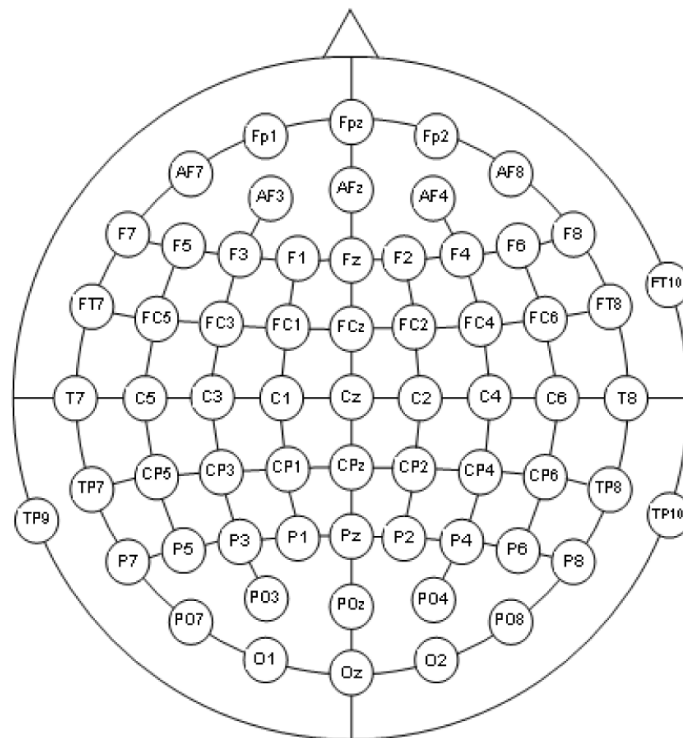
Ηλεκτροεγκεφαλογραφία ονομάζεται η καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου από επικρανιακά ηλεκτρόδια τα οποία τοποθετούνται στο δέρμα της κεφαλής (Σχήμα 2.3).



Σχήμα 2.3: Φωτογραφία από το Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ). Αριστερα: Συσκευή EEG 64 ηλεκτροδίων. Δεξιά: Εφαρμογή της κάσκας EEG σε ένα άτομο.

Τα ηλεκτρόδια των οποίων ο αριθμός και η διάταξη ποικίλει ανάλογα με τη συσκευή EEG, τοποθετούνται σε διάφορες περιοχές της κεφαλής έτσι ώστε να έρχονται όσο το δυνατόν σε καλύτερη επαφή με το το δέρμα. Στο Σχήμα 2.4 φαίνεται η δισδιάστατη αναπαράσταση μίας διάταξης EEG 64 ηλεκτροδίων σύμφωνα με το διεθνές σύστημα 10-20.

Η πρώτη ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή σε άνθρωπο έγινε από τον Berger (1929) ενώ από τότε χρησιμοποιείται εκτεταμένα σε ψυχολογικές και κλινικές μελέτες (Baillet et al., 2001; Smith, 2005). Το EEG μετράει την ηλεκτρική δραστηριότητα ολόκληρων περιοχών του εγκεφάλου (περίπου 100 εκατομμύρια με 1 δισεκατομμύριο νευρώνες) (Srinivasan and Nunez, 2006). Αυτό είναι αποτέλεσμα της διαφοράς της χωρικής κλίμακας των νευρωνικών συμβάντων και του χώρου (εκτός του εγκεφάλου) όπου λαμβάνει χώρα η καταγραφή τους. Το μέγεθος των δυναμικών ενέργειας (ή των μετασυναπτικών δυναμικών) που παράγονται εντός του εγκεφάλου



Σχήμα 2.4: Δισδιάστατη αναπαράσταση της διάταξης 64 ηλεκτροδίων σύμφωνα με το διεθνές σύστημα 10-20

σε νευρωνικό επίπεδο είναι εξαιρετικά μικρό για να καταγραφεί από το EEG. Αυτό που καταγράφεται είναι η σύγχρονη δραστηριότητα μεγάλων συνόλων νευρώνων οι οποίοι έχουν την ίδια στερεοσκοπική διατάξη. Η ηλεκτρική δραστηριότητα των συνόλων αυτών αθροίζεται, δημιουργώντας μακροσκοπικά μία διάταξη όμοια με ηλεκτρικό δίπολο. Επειδή τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιούνται είναι επικρανιακά το παραγόμενο ηλεκτρικό πεδίο έως ότου καταγραφεί διαδίδεται μέσα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, τις μήνιγγες, το οστό του κρανίου και το δέρμα υποκείμενο σε εξασθένηση και διάχυση μειώνοντας δραματικά την χωρική διακριτική ικανότητα της μεθόδου (Pascual-Marqui et al., 1994; Srinivasan and Nunez, 2006).

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η σχέση της ηλεκτρικής διέγερσης των νευρώνων και της καταγραφής της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου δεν είναι άμεση, δηλαδή το EEG δε μετράει τη νευρωνική δραστηριότητα αλλά το σύ-

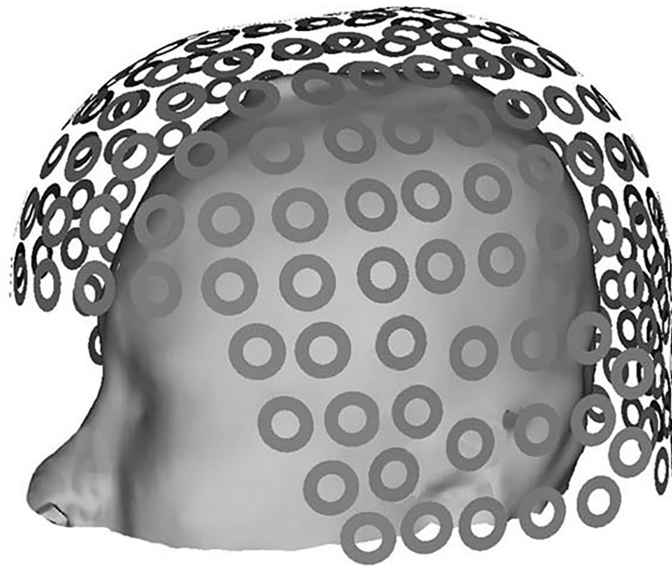
νολο της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας. Το κυριότερο μειονέκτημα του EEG όπως προκύπτει είναι η έλλειψη χωρικής διακριτικής ικανότητας. Αν και υπάρχουν αλγόριθμοι οι οποίοι στοχεύουν στη λύση του αντίστροφου προβλήματος (Grave de Peralta Menendez et al., 2000; Pascual-Marqui and Biscay-Lirio, 1993; Pascual-Marqui et al., 1994), πχ. στον εντοπισμό της ηλεκτρικής πηγής από την οποία προέρχονται τα καταγραφόμενα σήματα, το πρόβλημα είναι κακώς τοποθετημένο (ill-defined) καθώς επιδέχεται άπειρες λύσεις και έτσι η αβεβαιότητα δεν μπορεί να παρακαμφθεί αλλά μετατίθεται στις παραδοχές μέσω των οποίων προκύπτει η λύση. Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η χρήση του EEG είναι:

- α) Το χαμηλό κόστος που έχει σε σχέση με άλλες νευροπεικονιστικές μεθόδους, όπως η μαγνητοεγκεφαλογραφία ή η λειτουργική μαγνητική τομογραφία.
- β) Η ευκολία εφαρμογής της μεθόδου. Η συσκευή μπορεί να είναι φορητή επιτρέποντας την καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας για ολόκληρα 24ωρα.
- γ) Η χρονική διακριτική ικανότητα των καταγραφών είναι της τάξης των millisecond επιτρέποντας την μελέτη των νοητικών διεργασιών στη χρονική κλίμακα των νευρωνικών γεγονότων.

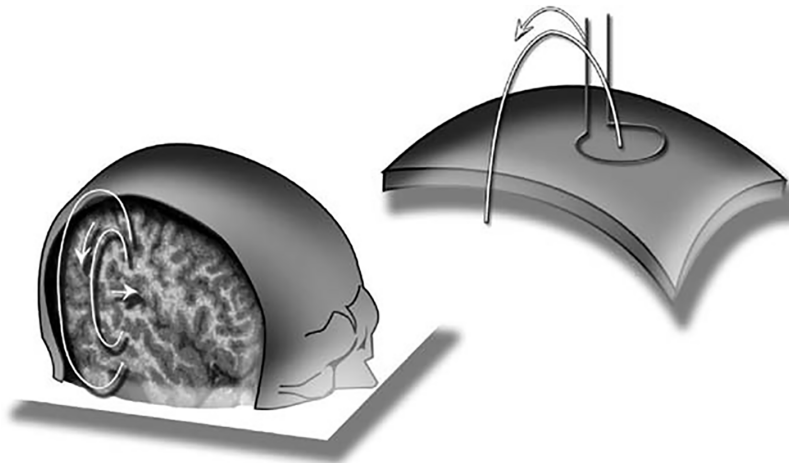
2.3 Μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG)

Μαγνητοεγκεφαλογραφία ονομάζεται η μεθοδος καταγραφής του μαγνητικού πεδίου που προέρχεται από την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας μαγνητόμετρα (Superconducting Quantum Interference Devices, SQUIDs) 2.5. Επειδή το μαγνητικό πεδίο που παράγεται από τα ιοντικά ρεύματα είναι της τάξης των femtoTesla, πολύ ασθενέστερο του μαγνητικού υποβάθρου που υπάρχει στο περιβάλλον, η διάταξη του MEG είναι απαραίτητο να είναι τοποθετημένη σε ηλεκτρομαγνητικά μονωμένο δωμάτιο.

Η πρώτη καταγραφή MEG έγινε το από τον Cohen (1968) στο πανεπιστήμιο του Illinois. Το MEG καταγράφει το μαγνητικό πεδίο που προκαλείται από σύνολα περι-



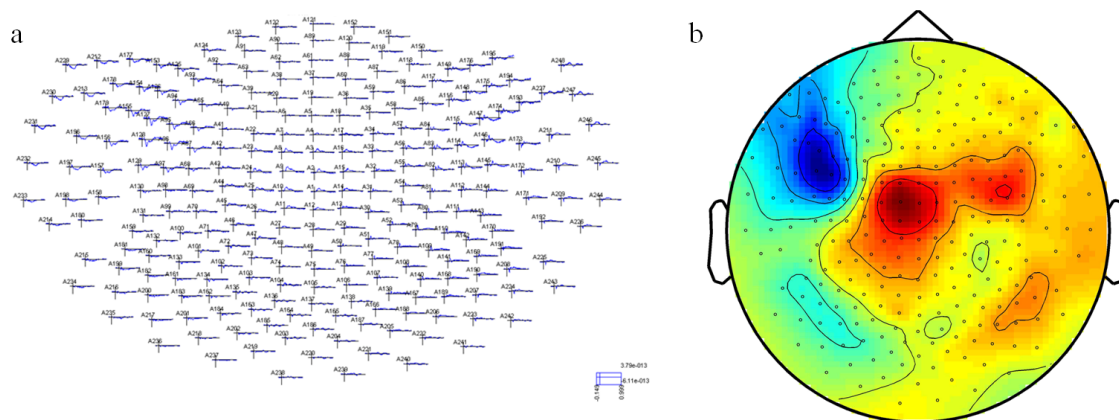
Σχήμα 2.5: Εικονική αναπαράσταση της διάταξης των μαγνητοεγκεφαλογραφικών πηνίων/καναλιών σε τρισδιάστατο μοντέλο κεφαλιού. (Με άδεια από (Papanicolaou, 2009))



Σχήμα 2.6: Αριστερά: το μαγνητικό πεδίο (κυκλικές γραμμές) που δημιουργεί ένα εικονικό ηλεκτρικό δίπολο (οριζόντια γραμμή) με διεύθυνση εφαπτομενική του κρανίου. Δεξιά: Η μαγνητική ροή του πεδίου στο πηνίο καταγραφής. (Με άδεια από (Papanicolaou, 2009))

που 50.000 νευρώνων (Williamson et al., 1979). Πιο συγκεκριμένα νευρωνικά κύτταρα τα οποία έχουν τον ίδιο προσανατολισμό στο χώρο μπορούν να αναπαρασταθούν από ηλεκτρικά δίπολα (Σχήμα 2.6). Σύμφωνα με το νόμο του Maxwell κάθε ηλεκτρικό δίπολο παράγει ένα μαγνητικό πεδίο με επίπεδο κάθετο της διεύθυνσης του διπόλου. Έτσι τα ηλεκτρικά δίπολα με διεύθυνση εφαπτόμενη στην επιφάνεια του κρανίου όπου βρίσκονται τα μαγνητόμετρα παράγουν μαγνητικό πεδίο μετρή-

σιμο από τα μαγνητόμετρα που βρίσκονται και αυτά σε επίπεδο εφαπτομενικό της κεφαλής. Γνωρίζοντας ότι η διάταξη των νευρώνων στο φλοιό γίνεται σε στήλες (neuronal columns) κάθετες στην επιφάνεια του φλοιού οι νευρώνες οι οποίοι συνεισφέρουν στο καταγραφόμενο σήμα MEG είναι μόνο αυτοί που βρίσκονται στις αύλακες του φλοιού (Hämäläinen and Ilmoniemi, 1994; Vrba, 2002). Στο Σχήμα 2.7 φαίνεται ενδεικτικά η καταγραφή του μαγνητικού πεδίου μίας εγκεφαλικής ηλεκτρικής πηγής που βρίσκεται στον αριστερό κινητικό φλοιό.



Σχήμα 2.7: Καταγεγραμμένο μαγνητοεγκεφαλογραφικό σήμα από 248 κανάλια. **a:** Κάθε κανάλι αναπαριστάται με άξονες. Στον οριζόντιο άξονα βρίσκεται ο χρόνος (ms) και στον κατακόρυφο η ένταση του μαγνητικού πεδίου (fT). Στο κάτω δεξιά μέρος της εικόνας φαίνονται οι μονάδες μέτρησης. **b:** Αναπαράσταση της έντασης του μαγνητικού πεδίου σε ένα ενδεικτικό χρονικό παράθυρο.

Το πλεονεκτήμα που προσφέρει το MEG σε σχέση με το EEG είναι η καλύτερη χωρική διακριτική ικανότητα λόγω της μικρότερης παραμόρφωσης που υφίσταται το μαγνητικό πεδίο κατά τη διάδοση του (Ioannides, 2006). Παρά τη βελτίωση της χωρικής ακρίβειας του MEG, οι αλγόριθμοι ακριβούς εύρεσης της ηλεκτρικής πηγής δεδομένου του παραγόμενου μαγνητικού πεδίου (καταγεγραμμένο σήμα), όπως αναφέρθηκε και στην περίπτωση του EEG, υπόκεινται σε εγγενείς αβεβαιότητες λόγω της κακής τοποθέτησης του αντιστρόφου προβλήματος (Hämäläinen et al., 1993; Pascual-Marqui and Biscay-Lirio, 1993). Η χρονική διακριτική ικανότητα της καταγραφής είναι της τάξης του millisecond επιτρέποντας την χρονικά άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των νευρώνων.

3 Η κωδικοποίηση της διεργασίας απόφασης σε μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα στη βάση κάθε πειραματικής επανάληψης

3.1 Εισαγωγή

3.1.1 Λανθάνων χρόνος και διεργασίες απόφασης

Ο λανθάνων χρόνος (ή χρόνος αντίδρασης) είναι αναμφισβήτητα η πιο διαδεδομένη εξαρτημένη μεταβλητή των ψυχοφυσικών μελετών και ορίζεται τυπικά ως ο χρόνος που μεσολαβεί από την εφαρμογή ενός αισθητικού ερεθίσματος έως την κινητική απάντηση (Luce, 1986). Ξεκίνησε να μελετάται πειραματικά από το τέλος του 19ου αιώνα (Donders, 1969; Galton, 1899; Froeberg, 1907) θεωρώντας ότι αντανάκλα την πνευματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια μιας γνωσιακής δοκιμασίας. Όπως χαρακτηριστικά γράφει ο Jastrow (1890): "εάν η επεξεργασία της πληροφορίας από τον εγκέφαλο είναι δομημένη τότε μία διαφορετική οδός επεξεργασίας θα οδηγεί και στη διαφορετική χρονική εξέλιξη της (επεξεργασίας), γεγονός που αντικατοπτρίζεται στον λανθάνοντα χρόνο". Έτσι στην πραγματικότητα η μελέτη των λανθανόντων χρόνων, γνωστή στη βιβλιογραφία και ως νοητική χρονομέτρηση (mental chronometry) είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη μελέτη του ανθρώπινου συστήματος επεξεργασίας της πληροφορίας (Meyer et al., 1988; Posner, 2005).

Η πρώτη κατηγοριοποίηση των λανθανόντων χρόνων γίνεται ανάλογα με το είδος της δοκιμασίας που επιβάλλεται:

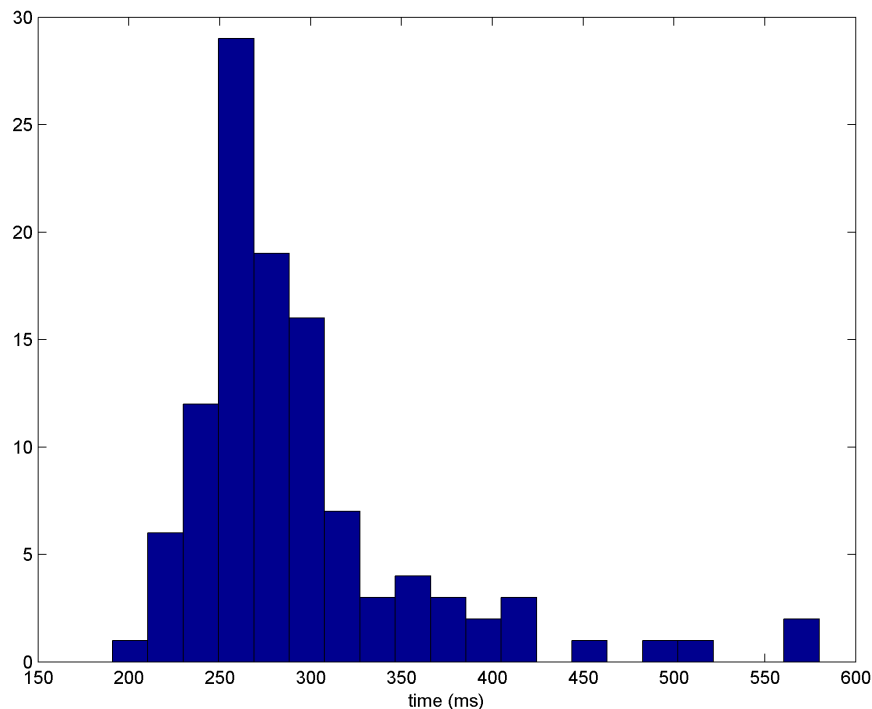
- α) Απλός λανθάνων χρόνος (simple reaction time). Μετράται σε πειράματα όπου υπάρχει μόνο ένα ερέθισμα και μόνο μια απάντηση, πχ. "όταν ακούσετε τον ήχο κινήστε με το χέρι σας ένα μοχλό".

- β) Λανθάνων χρόνος αναγνώρισης (recognition reaction time). Στην περίπτωση αυτή υπάρχει μια ομάδα ερεθισμάτων στα οποία το υποκείμενο του πειράματος πρέπει να απαντήσει και μια άλλη ομάδα ερεθισμάτων στα οποία δεν πρέπει να απαντήσει, πχ. "όταν εμφανιστεί ένα πρόσωπο στην οθόνη πρέπει να απαντήσετε πιέζοντας με το δάχτυλο σας ένα κουμπί, ενώ όταν εμφανιστεί ένα σπίτι δεν πρέπει να απαντήσετε".
- γ) Λανθάνων χρόνος με επιλογή (choice reaction time). Στα πειράματα αυτά πρέπει να δοθεί μία απάντηση η οποία να αντιστοιχεί στο ερέθισμα που δόθηκε. πχ. "εάν το βέλος που θα εμφανιστεί στην οθόνη έχει κατεύθυνση προς τα δεξιά απαντήστε κινώντας τα μάτια σας προς τα δεξιά ενώ αν το βέλος έχει κατεύθυνση προς τα αριστερά κινήστε τα μάτια σας προς τα αριστερά".

Παρακάτω θα περιοριστούμε στην ανάλυση μόνο των απλών λανθανόντων χρόνων και στα πιο εμφανή χαρακτηριστικά αυτών.

Δύο θεμελιώδεις παράμετροι οι οποίοι επηρεάζουν τον λανθάνοντα χρόνο είναι το είδος και η ένταση του αισθητικού ερεθίσματος που χρησιμοποιείται. Όσον αφορά τα δύο πιο κοινά ερεθίσματα που έχουν χρησιμοποιηθεί, τα οπτικά και τα ακουστικά, έχειδειχθεί ότι για οπτικά ερεθίσματα ο λανθάνων χρόνος είναι μεγαλύτερος απ' ότι για ακουστικά (Galton, 1899; Woodworth and Schlosberg, 1954). Έχειδειχθεί επίσης ότι όσο πιο κοντά στον ουδό της αισθητικής αντίληψης είναι το ερέθισμα, δηλαδή όσο πιο μικρή είναι η έντασή του, τόσο ο λανθάνων χρόνος αυξάνεται. Ένα δεύτερο εμφανές χαρακτηριστικό είναι ότι ακόμα και σε δοκιμασίες απλών λανθανόντων χρόνων όπως για παράδειγμα σακκαδικές κινήσεις των ματιών προς ένα οπτικό ερέθισμα-στόχο, ο λανθάνων χρόνος είναι πολύ μεγάλος καθώς δε μπορεί να εξηγηθεί από την καθυστέρηση ανάμεσα στις νευρωνικές συνάψεις του κυκλώματος που ενεργοποιείται (Carpenter, 1981).

Το τελευταίο χαρακτηριστικό που θα αναφερθούμε είναι η μεγάλη μεταβλητότητα που παρουσιάζει ανάμεσα σε διαδοχικές επαναλήψεις της ίδιας δοκιμασίας.



Σχήμα 3.1: Χαρακτηριστικό ιστόγραμμα απλών λανθανόντων χρόνων από ένα οπτικο-κινητικό πείραμα (Smyrnis et al., 2012).

Στο Σχήμα 3.1 απεικονίζεται ένα ιστόγραμμα λανθανόντων χρόνων που προέκυψε από 100 πειραματικές επαναλήψεις όπου το ίδιο υποκείμενο απάντησε κινητικά σε ένα υπερουδικό οπτικό ερέθισμα, πιέζοντας μια μικρή μπάλα με το δεξί του χέρι (Smyrnis et al., 2012). Όπως φαίνεται η κατανομή των λανθανόντων χρόνων είναι κανονική αλλά χαρακτηρίζεται από δεξιά ασυμμετρία. Τα δύο αυτά χαρακτηριστικά μιας τυπικής κατανομής απλών λανθανόντων χρόνων, ποιοτικά είναι ανεξάρτητα του ερεθίσματος και της κινητικής απάντησης σε πληθυσμούς υγιών ατόμων. Ανάλογα με τη δυσκολία που παρουσιάζει η δοκιμασία, η μέση τιμή και η διασπορά της κατανομής μπορεί να αυξηθεί κρατώντας αυτά τα χαρακτηριστικά ποιοτικά αμετάβλητα.

Μελέτες σε πληθυσμούς ανθρώπων που πάσχουν από νευροψυχιατρικά νοσήματα όπως η σχιζοφρένεια και η επιληψία έχουν δείξει ότι τα νοητικά ελλείμματα που συνδέονται με τις νόσους αυτές αντανακλώνται σε παράταση των λαν-

θανόντων χρόνων (Schwartz et al., 1989; Gilden and Hancock, 2007; Gorus et al., 2008). Αν και υπάρχουν υποθέσεις για την ψυχοκινητική παράταση που παρατηρείται στα άτομα αυτά (Nuechterlein, 1977) το νευροφυσιολογικό υπόστρωμα αυτής παραμένει αδιερεύνητο. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης οι μελέτες αυτές σε άτομα με σχιζοφρένεια όπου οι λανθάνοντες χρόνοι μπορεί να μην εμφανίζουν παράταση αλλά να χαρακτηρίζονται από αυξημένη μεταβλητότητα εντός και μεταξύ των ατόμων του πλυθισμού (Nuechterlein, 1977; Vinogradov et al., 1998; Smyrnis et al., 2003) και διαφορετική ποιοτικά κατανομή (Smyrnis et al., 2009) σε σχέση με τον φυσιολογικό πλυθισμό. Η ποιοτική παραλλαγή που παρατηρείται στις περιπτώσεις αυτές, καθιστά τη συστηματική μελέτη των λανθανόντων χρόνων ένα ισχυρό εργαλείο για την κατανόηση των χαρακτηριστικών διεργασιών επεξεργασίας των πληροφοριών στην περίπτωση ατόμων που πάσχουν από νευροψυχιατρικές διαταραχές (Bellgrove et al., 2004; Rentrop et al., 2010).

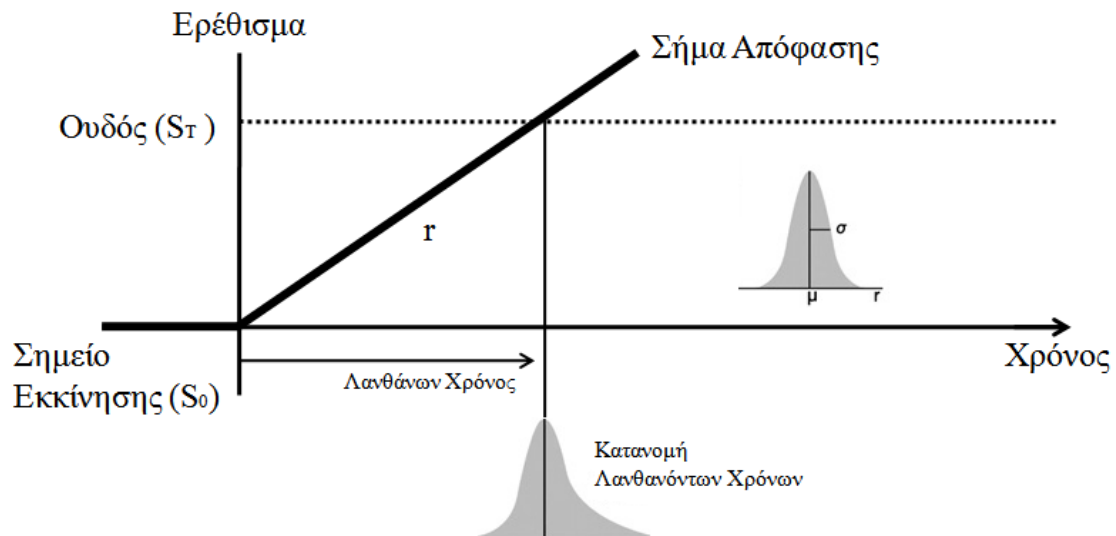
3.1.2 Μοντέλα για την μελέτη των λανθανόντων χρόνων

Με την ανάπτυξη της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και της καταγραφής δραστηριότητας μονήρων νευρώνων σε πειραματόζωα, από τα μέσα περίπου του 20ου αιώνα, οι μελέτες που αφορούν τον λανθάνοντα χρόνο προσανατολίστηκαν στην εύρεση του νευροφυσιολογικού υποστρώματος ή αλλιώς των νευρωνικών συσχετισμών (neural correlates) των διεργασιών απόφασης (Schall, 2003). Έτσι η μελέτη των συμπεριφορικών δεδομένων μετατοπίστηκε προς την κατανόηση των νευρωνικών μηχανισμών που παίρνουν μέρος ώστε να ολοκληρωθεί μια διεργασία απόφασης, ξεκινώντας από τη θεμελιώδη ερώτηση εάν μια τέτοια διεργασία αποτελείται από διαφορετικές συνιστώσες (ή στάδια) οι οποίες χρειάζονται μετρήσιμο χρόνο ώστε να ολοκληρωθούν (Meyer et al., 1988).

Υπάρχει πληθώρα εργασιών η οποία αντιμετωπίζει το παραπάνω ερώτημα χρησιμοποιώντας μοντέλα για την πρόβλεψη του λανθάνοντα χρόνου σε διεργα-

σιές απόφασης οι οποίες ξεκινούν από την εφαρμογή ενός αισθητηριακού ερεθίσματος και τελειώνουν με την κινητική απάντηση (Stone, 1960; Carpenter and Williams, 1995; Ratcliff, 2008; Usher and McClelland, 2001; Smith, 2000; Taylor et al., 2006; Zandbelt et al., 2014). Η διεργασία αυτή, στην περίπτωση των απλών λανθανόντων χρόνων, μπορεί να περιγραφεί ως μία διαδικασία δύο σταδίων όπου η στοχαστική ολοκλήρωση κάθε ενός από αυτά συνεισφέρει στη μεταβλητότητα του λανθάνοντος χρόνου. Το πρώτο στάδιο αφορά τα σήματα τα οποία προκαλούνται ή σχετίζονται με την εφαρμογή και την αντίληψη του αισθητηριακού ερεθίσματος. Για ερεθίσματα πολύ χαμηλής έντασης (κοντά στον ουδό ανίχνευσης από το αισθητηριακό όργανο) τα σήματα αυτά συνεισφέρουν στη μεταβλητότητα του λανθάνοντος χρόνου (Pins and Bonnet, 2000). Χρησιμοποιώντας ερεθίσματα εμφανώς ανιχνεύσιμα (υπερουδικά), η συνεισφορά του παράγοντα αυτού μπορεί να ελεγχθεί πειραματικά. Το δεύτερο στάδιο το οποίο εννοιολογικά είναι και πιο αφηρημένο, αφορά μια στοχαστική διεργασία αύξησης της δραστηριότητας, η οποία οδηγεί στην κινητική απάντηση. Στο πλαίσιο αυτό θα περιγράψουμε αναλυτικά το μοντέλο LATER (Linear Approach to Threshold with Ergodic Rate) (Carpenter and Williams, 1995; Reddi and Carpenter, 2000; Reddi et al., 2003), το οποίο απεικονίζεται στο Σχήμα 3.2.

Η βασική ιδέα του μοντέλου είναι ότι ο λανθάνων χρόνος που απαιτείται για την εκτέλεση μιας κίνησης αντιστοιχεί σε μια διεργασία απόφασης κατά την οποία ένα σήμα (decision signal) αυξάνεται μέχρι να φτάσει έναν ουδό. Αυτό το σήμα αντικατοπτρίζει τη συσσώρευση πληροφορίας που σχετίζεται με την απόφαση εάν το αισθητηριακό ερέθισμα υπάρχει όντως ή όχι. Όταν αυτή η συσσώρευση ξεπεράσει τον ουδό, ο οποίος αναφέρεται στο μοντέλο σαν θέση κριτηρίου S_T , η κινητική απάντηση ξεκινά. Η θέση κριτηρίου μπορεί να θεωρηθεί ως το επίπεδο της βεβαιότητας που χρειάζεται για να επιβεβαιωθεί η υπόθεση πως το ερέθισμα όντως υπάρχει (Carpenter and Williams, 1995). Η συσσώρευση της πληροφορίας ξεκινά από μια προκαθορισμένη θέση S_0 που αντικατοπτρίζει την προϊούσα γνώση σχετικά με



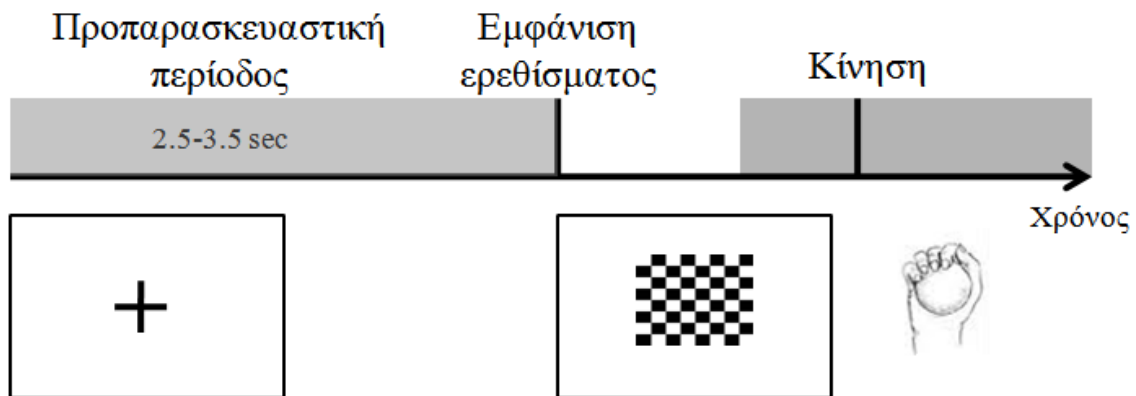
Σχήμα 3.2: Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου LATER. Η βασική ιδέα του μοντέλου είναι ότι ο λανθάνων χρόνος αντιστοιχεί σε μια διεργασία απόφασης κατά την οποία ένα σήμα (decision signal) αυξάνεται μέχρι να φτάσει έναν ουδό (S_T). Το σημείο έναρξης S_0 του σήματος είναι προκαθορισμένο. Η συσσώρευση της πληροφορίας θεωρείται ότι είναι γραμμική με ρυθμό r , ο οποίος είναι μεταβλητός σε κάθε πειραματική επανάληψη. Η μεταβλητότητα του ρυθμού (r) ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μ και διασπορά σ . (Τροποποιημένο από (Carpenter and Williams, 1995))

την ύπαρξη του ερεθίσματος. Η συσσώρευση της πληροφορίας θεωρείται γραμμική με ρυθμό r , ο οποίος είναι μεταβλητός σε κάθε πειραματική επανάληψη. Αυτή η μεταβλητότητα του ρυθμού ακολουθεί μια κανονική κατανομή στις διαφορετικές δοκιμές με μέση τιμή μ και διασπορά σ . Οι Carpenter and Williams (1995) έδειξαν πως όταν η κατανομή των λανθανόντων χρόνων είναι ασύμμετρη προς τα δεξιά, το αντίστροφο του λανθανόντα χρόνου ακολουθεί κανονική κατανομή. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό κάποιος είναι σε θέση να κάνει συγκεκριμένες προβλέψεις σχετικά με το πώς θα επηρεαστεί αυτή η κατανομή από διάφορους χειρισμούς, όπως για παράδειγμα μια αλλαγή στην προϊούσα γνώση S_0 , μια αλλαγή στην θέση κριτηρίου S_T που απαιτείται για την έναρξη της κίνησης ή μια αλλαγή στον μέσο ρυθμό συσσώρευσης της πληροφορίας r , οι οποίες έχουν επιβεβαιωθεί πειραματικά στο επίπεδο συμπεριφορικών αποτελεσμάτων (Carpenter and Williams, 1995; Reddi and Carpenter, 2000; Reddi et al., 2003; Schall, 2003).

3.1.3 Πειραματικός σχεδιασμός

Για τη μελέτη απλών λανθανόντων χρόνων σχεδιάσαμε ένα οπτικο-κινητικό πείραμα όπου αποτελούνταν από τρία στάδια (Σχήμα 3.3). Το πρώτο στάδιο το οποίο είναι η περίοδος αναφοράς ή προπαρασκευαστική περίοδος, η οποία διαρκεί 2.5-3.5 s. Ακολουθεί η εμφάνιση ενός οπτικού ερεθίσματος στην οθόνη όπου το υποκείμενο πρέπει να απαντήσει κινητικά πιέζοντας μία μπάλα με το δεξί του χέρι. Τα τρία αυτά στάδια τα οποία αποτελούν τη μία πειραματική επανάληψη (trial) επαναλήφθηκαν συνεχόμενα, 120 φορές από 10 υγιή άτομα (εύρος ηλικιών: 22-30 χρονών, μέση τιμή/διασπορά (26.4 ± 5.3 χρόνια)).

Πιο συγκεκριμένα, κατά το πρώτο στάδιο στο κέντρο της οθόνης εμφανιζόταν ένας μικρός σταυρός (2×2 cm) που λειτουργούσε ως σημείο εστίασης της προσοχής (fixation point). Ο σταυρός αυτός έμενε στην οθόνη για 2.5-3.5 s τυχαία σε κάθε πειραματική επανάληψη. Η στοχαστικότητα αυτή συμπεριλήφθηκε στο σχεδιασμό του πειράματος για να μην υπάρχει μάθηση εκ μέρος των υποκειμένων για την επικείμενη εμφάνιση του ερεθίσματος στόχου. Το δεύτερο στάδιο το οποίο ξεκινάει με την εξαφάνιση του σημείου εστίασης και την εμφάνιση ενός έντονου οπτικού ερεθίσματος στόχου. Ως τέτοιο χρησιμοποιήσαμε μια σκακιέρα (εύρος οπτικής γωνίας: 28.6° κατακόρυφα, 16.2° οριζόντια) η οποία είναι ένα έντονο υπερουδικό ερέθισμα το οποίο επιλέχθηκε για να γίνεται άμεσα αντιληπτό λόγω της πολύ ισχυρής αντίθεσης (contrast) που έχει. Η σκακιέρα παρέμενε στην οθόνη έως ότου το υποκείμενο απαντούσε κινητικά. Η κινητική απάντηση δινόταν από τα άτομα εφαρμόζοντας πίεση με το δεξί τους χέρι σε μια μπάλα η οποία ήταν συνδεδεμένη με οπτικές ίνες με το μηχάνημα καταγραφής των λανθανόντων χρόνων. Όλα τα άτομα ήταν δεξιόχειρες και επανέλαβαν τη δοκιμασία για 120 φορές. Κάθε επανάληψη διήρκεσε 3-5 s και συνολικά η δοκιμασία για κάθε άτομο διήρκεσε περίπου 10 min.



Σχήμα 3.3: Σχηματική αναπαράσταση του πειραματικού σχεδιασμού. Το οπτικο-κινητικό πείραμα αποτελούνταν από τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο (προπαρασκευαστική περίοδος) διαρκούσε 2.5-3.5 s. Ακολουθούσε η εμφάνιση ενός οπτικού ερεθίσματος στην οθόνη όπου το υποκείμενο έπρεπε να απαντήσει κινητικά πιέζοντας μία μπάλα με το δεξί του χέρι.

3.1.4 Σκοπός της εργασίας

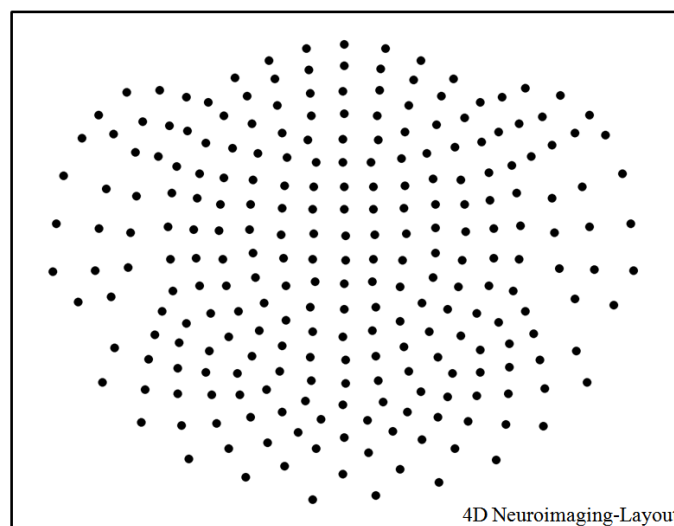
Ο σκοπός της παρούσας εργασίας μπορεί να διαιρεθεί σε δύο μέρη. Το πρώτο μέρος αφορά την αναγνώριση της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε κάθε πειραματική επανάληψη στο καταγεγραμμένο μαγνητοεγκεφαλογραφικό σήμα η οποία σχετίζεται με τον αισθητηριακό ερεθισμό λόγω του οπτικού ερεθίσματος (visual evoked activity) και την ετοιμασία και εκτέλεση της κινητικής απάντησης (pre-motor evoked activity). Γνωρίζουμε από πριν ότι οι περιοχές όπου αναμένεται να αναγνωρισθούν τα αντίστοιχα προκλητά δυναμικά βρίσκονται στις οπίσθιες περιοχές που αντιστοιχούν στον ινιακό και βρεγματικό λοβό για την περίπτωση του οπτικού ερεθίσματος (Hagler et al., 2009) ενώ το αντίστοιχο προκλητό δυναμικό που αφορά την κίνηση του δεξιού χεριού αναμένεται να βρεθεί στην κεντρική και αριστερά μετωπιαία περιοχή όπου βρίσκεται ο προκινητικός και πρωτοταγής κινητικός φλοιός. Σκοπός της εργασίας ήταν η αναγνώριση αυτής της δραστηριότητας στην βάση κάθε πειραματικής επανάληψης και η επιβεβαίωση ότι η γνωσιακή διεργασία που επιτελείται στο συγκεκριμένο οπτικο-κινητικό πείραμα περιγράφεται από μια διεργασία απόφασης δύο σταδίων (two-stage decision process).

Το δεύτερο μέρος της εργασίας επικεντρώθηκε στην ποσοτικοποίηση των χαρακτηριστικών των προκλητών δυναμικών και τη μελέτη κάποιας πιθανής εξάρτησης του λανθάνοντα χρόνου από τα χαρακτηριστικά αυτά. Σκοπός του μέρους αυτού ήταν η μελέτη για το αν κάποιο μέρος της στοχαστικότητας που εμφανίζει ο λανθάνων χρόνος ανάμεσα στις διαδοχικές πειραματικές δοκιμές μπορεί να εξηγηθεί από τις παραμέτρους των προκλητών δυναμικών που μπορούν να αναγνωρισθούν μέσω μη επεμβατικών νευροαπεικονιστικών μεθόδων όπως η μαγνητοεγκεφαλογραφία.

3.2 Ανάπτυξη της μεθόδου

3.2.1 Καταγραφή και προεπεξεργασία των σημάτων

Η συνεχόμενη καταγραφή των σημάτων για κάθε υποκείμενο έγινε χρησιμοποιώντας έναν μαγνητοεγκεφαλόγραφο (4D Neuroimaging, San Diego, CA) με 248 κανάλια και το σήμα ψηφιοποιήθηκε στα 508 Hz. Στο Σχήμα 3.4 φαίνονται ο χάρτης (δισδιάστατη προβολή) της κατανομής των μαγνητοεγκεφαλογραφικών καναλιών.



Σχήμα 3.4: Δισδιάστατη απεικόνιση της διάταξης των 248 μαγνητοεγκεφαλογραφικών καναλιών (4D Neuroimaging, San Diego, CA).

Για την περαιτέρω επεξεργασία των καταγεγραμμένων σημάτων χρησιμοποιήσαμε το λογισμικό Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011) το οποίο λειτούργησε σε Matlab 7.7. Τα συνεχή σήματα χωρίστηκαν σε πειραματικές δοκιμές διάρκειας 2 s, κρατώντας χρόνο 1s πριν την εμφάνιση του ερεθίσματος. Ως περίοδος αναφοράς (baseline) χρησιμοποιήθηκαν τα πρώτα 200 ms πριν την εμφάνιση του ερεθίσματος. Επαναλήψεις όπου ο λανθάνων χρόνος ήταν μικρότερος από 100 ms ή μεγαλύτερος από 600 ms απορρίφθηκαν ως προβλεπτικές ή πολύ καθυστερημένες απαντήσεις αντίστοιχα. Τα δεδομένα ελέγχθηκαν οπτικά για μυικά παράσιτα ή παράσιτα που προκαλούνται από τις συσκευές καταγραφής (SQUIDS). Η αφαίρεση των παρασίτων λόγω του καρδιακού ρυθμού έγινε με χρήση της μεθόδου Independent Component Analysis (ICA) (Makeig et al., 1996).

3.2.2 Μέθοδος για την αναγνώριση της εγκεφαλικής δραστηριότητας στη βάση κάθε πειραματικής επανάληψης

Για την αναγνώριση των προκλητών δυναμικών έπρεπε να αναπτυχθεί μια αποδοτική αυτόματη μέθοδος αναγνώρισης η οποία να μπορεί να εντοπίζει διαφοροποιήσεις του σήματος σε κάθε πειραματική επανάληψη. Η μέθοδος που αναπτύχθηκε περιγράφεται σχηματικά στο Σχήμα 3.5 και μπορεί να συνοψιστεί στα τέσσερα βήματα που αναπτύσσονται παρακάτω.

Βήμα1: Υπολογισμός του μέσου σήματος μετά την εφαρμογή του οπτικού ερεθίσματος έως την κινητική απάντηση.

Το πρώτο βήμα, το οποίο πραγματοποιήθηκε στα σήματα από όλα τα μαγνητοεγκεφαλογραφικά κανάλια κάθε υποκειμένου, ήταν η αναγνώριση του προκλητού δυναμικού στον μέσο όρο του σήματος ανάμεσα στις πειραματικές δοκιμές. Το μέσο σήμα υπολογίστηκε με δύο τρόπους ανάλογα με το δυναμικό που ήταν υπό εύρεση. Έτσι για την εύρεση του αισθητικού προκλητού δυναμικού η άθροιση έγινε

με ευθυγράμμιση των σημάτων στην χρονική στιγμή της εμφάνισης του ερεθίσματος ενώ για το προκίνητικό προκλητό δυναμικό η αντίστοιχη άθροιση έγινε με ευθυγράμμιση των σημάτων στην χρονική στιγμή της κίνησης.

Βήμα 2: Αναγνώριση στατιστικά σημαντικών αλλαγών στο μέσο σήμα.

Η αναγνώριση της προκλητής δραστηριότητας στο μέσο σήμα έγινε ξεχωριστά για την οπτική και προκίνητική προκλητή δραστηριότητα με ένα επαναλαμβανόμενο t-στατιστικό έλεγχο στα δείγματα του κάθε σήματος στο χρόνο για να βρεθεί εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική απόκλιση του μαγνητοεγκεφαλογραφικού σήματος σε σχέση με τα πρώτα 40 ms μετά το ερέθισμα. Ως όριο στατιστικής βεβαιότητας είχε οριστεί το $P = 0.01$. Στα κανάλια τα οποία βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική απόκλιση του μαγνητοεγκεφαλογραφικού σήματος η οποία να αντιστοιχεί σε κάποιο προκλητό δυναμικό η μέθοδος αυτόματα προχωρούσε στο τρίτο βήμα. Η αντιστοιχία του ευρισκόμενου σήματος με κάποιο προκλητό δυναμικό έγινε σύμφωνα με κάποια γνωστά χαρακτηριστικά της αναμενόμενης προκλητής δραστηριότητας. Το αναγνωρισμένο αισθητικό προκλητό δυναμικό θα έπρεπε να ξεκινάει από 60-130 ms μετά την εφαρμογή του οπτικού ερεθίσματος και να διαρκεί πάνω από 6 δείγματα (12 ms). Το αντίστοιχο προκίνητικό προκλητό δυναμικό θα έπρεπε να ξεκινάει το πολύ 50 ms πριν την κίνηση και να διαρκεί πάνω από 7 δείγματα (14 ms).

Βήμα 3: Αναγνώριση της οπτικής/προκίνητικής δραστηριότητας στο σήμα κάθε πειραματικής επανάληψης.

Το σημείο κλειδί στο στάδιο αυτό ήταν η χρήση μιας συνάρτησης οδηγού (template function) η οποία κατασκευάστηκε με βάση τα αναγνωρισμένα δυναμικά που αναφέραμε στο προηγούμενο βήμα και λειτουργεί σαν ανιχνευτής ενός αντίστοιχου σήματος στο επίπεδο κάθε πειραματικής επανάληψης. Η εφαρμογή συναρτήσεων

οδηγών έχει γίνει στο πεδίο της μη γραμμικής δυναμικής (Rowley and Marsden, 2000) και στο πεδίο αναγνώρισης προτύπων (Brunelli, 2009).

Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήσαμε μια Gaussian συνάρτηση η οποία περιγράφεται από τη σχέση:

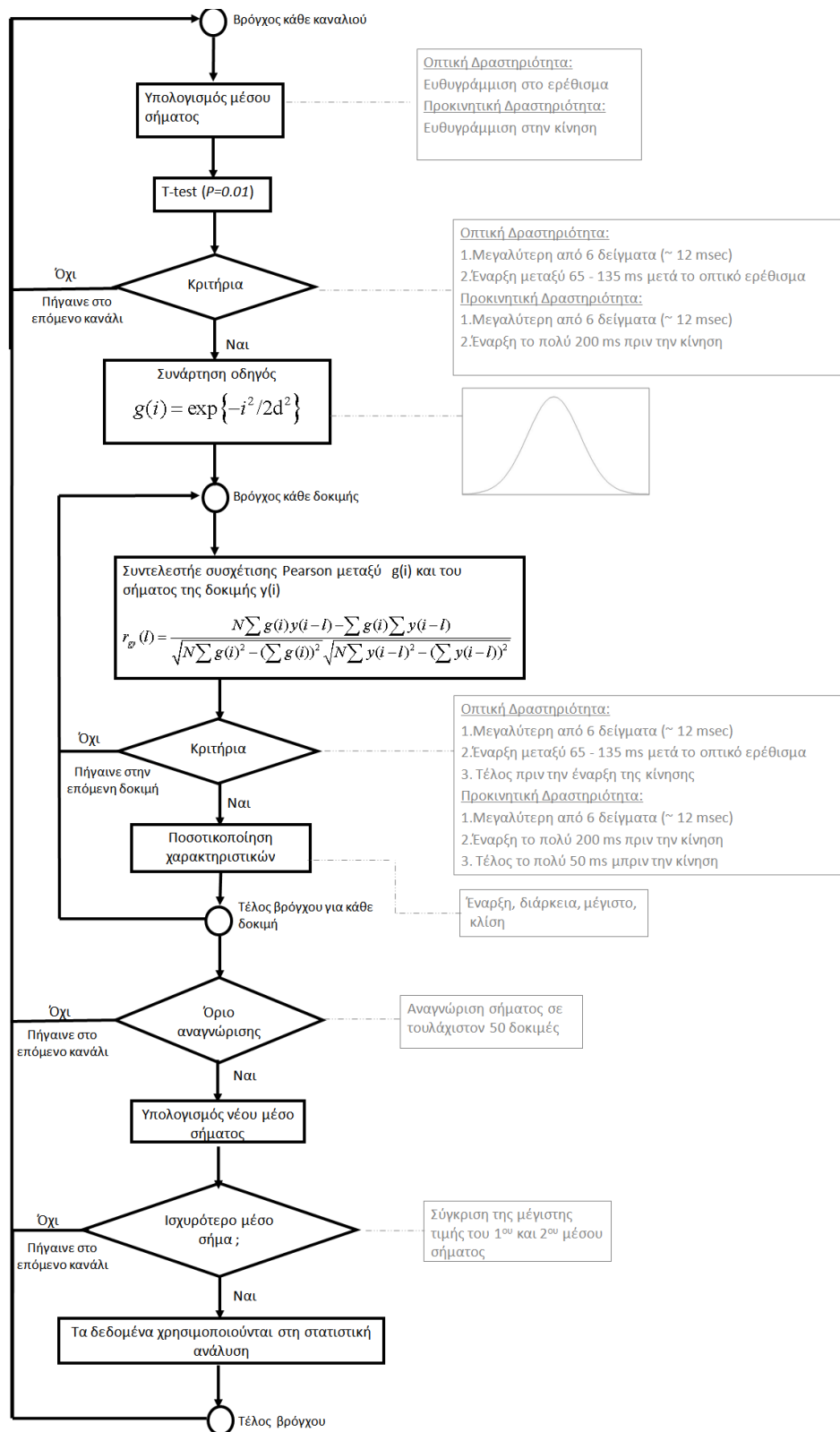
$$g(i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi d}} \exp\left(\frac{-i^2}{2d^2}\right). \quad (3.1)$$

Η επιλογή της παραμέτρου d έγινε με βάση τη διάρκεια του αναγνωρισμένου παλμού στο μέσο σήμα. Εκτός από την επιλογή αυτή για τη συνάρτηση οδηγό, επαναλάβαμε την ανάλυση με τριγωνικές και ορθογώνιες συναρτήσεις οδηγούς, έχοντας πολύ μικρές διαφορές στα αποτελέσματα. Η ανίχνευση προκλητής δραστηριότητας στο σήμα κάθε πειραματικής επανάληψης έγινε στα κανάλια στα οποία είχε προηγουμένως αναγνωριστεί αντίστοιχη δραστηριότητα στο μέσο σήμα και υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson μεταξύ της συνάρτησης οδηγού $g(i)$ και του σήματος $y(i)$ όπως περιγράφεται από τη σχέση:

$$r_{gy}(l) = \frac{(N-1) \sum g(i)y(i-l)}{\sqrt{N \sum g(i)^2 - (\sum g(i))^2} \sqrt{N \sum y(i-l)^2 - (\sum y(i-l))^2}}, \quad (3.2)$$

όπου $l = [-\frac{N}{2}, \frac{N}{2}]$ και N το μέγεθος του $y(i)$ σε δείγματα, μετακινώντας το $y(i)$ με βήμα ενός δείγματος. Για να θεωρηθεί ότι αναγνωρίστηκε οπτική ή προκινητική δραστηριότητα θα έπρεπε να ικανοποιούνται τα παρακάτω κριτήρια:

- α) Για την οπτική δραστηριότητα, το τέλος της αναγνωρισμένης δραστηριότητας θα πρέπει να βρίσκεται πριν την έναρξη της κίνησης, να διαρκεί πάνω από 6 δείγματα (12 ms), και να ξεκινάει στο διάστημα μεταξύ 60-130 ms μετά την εφαρμογή του ερεθίσματος και
- β) Για την προκινητική δραστηριότητα, έπρεπε το σήμα να ξεκινάει μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος, να διαρκεί πάνω από 6 δείγματα (12 ms) και να τελειώνει το πολύ 50 ms πριν την κίνηση.



Σχήμα 3.5: Διάγραμμα ροής της μεθοδολογίας για την αναγνώριση της οπτικής και προκινητικής δραστηριότητας σε κάθε πειραματική επανάληψη

Εφόσον τα σημεία όπου ο συντελεστής Pearson ήταν στατιστικά σημαντικός ικανοποιούσαν τα παραπάνω κριτήρια, τότε δεχόμασταν την ύπαρξη προκλητής δραστηριότητας στην συγκεκριμένη πειραματική επανάληψη. Επιπλέον για την αναγνωρισμένη προκλητή δραστηριότητα βρισκόταν η χρονική στιγμή στην οποία ξεκινούσε (t_{start}), η διάρκειά της ($duration$), το μέγιστο απόλυτο μέγεθος της (max) και η γραμμική της κλίση ($slope$) όπως ορίζεται από τη σχέση:

$$slope = \left| \frac{max - y(t_{start})}{t_{max} - t_{start}} \right|. \quad (3.3)$$

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειώσουμε ότι στην περίπτωση της μαγνητοεγκεφαλογραφίας το πρόσημο της μαγνητικής έντασης που καταγράφεται μπορεί να είναι θετικό ή αρνητικό ανάλογα με τη σχετική θέση του καναλιού ως προς την πηγή που προκαλεί το πεδίο. Έτσι ένα συγκεκριμένο κανάλι καταγράφει τη δραστηριότητα μίας συγκεκριμένης πηγής πάντα με τον ίδιο τρόπο (θετική ή αρνητική διακύμανση του μαγνητικού πεδίου). Η αναγνώριση της προκλητής δραστηριότητας στο σήμα κάθε πειραματικής επανάληψης εθεωρείτο έγκυρη μόνο μόνο εάν η διακύμανση αυτής είχε το ίδιο πρόσημο με την αναγνωρισμένη δραστηριότητα στο μέσο σήμα.

Βήμα 4: Τελική επικύρωση των αναγνωρισμένων σημάτων.

Το τέταρτο βήμα της μεθόδου αποτελούσε ένας βρόγχος ανατροφοδότησης του συστήματος για το έλεγχο των αποτελεσμάτων. Στον βρόγχο αυτό τα κανάλια στα οποία ανιχνεύθηκε προκλητή δραστηριότητα σε πάνω από 50 πειραματικές δοκιμές ($\sim 50\%$) επιλέχθηκαν και υπολογίσθηκε ξανά το μέσο σήμα χρησιμοποιώντας μόνο τις πειραματικές επαναλήψεις όπου ανιχνεύθηκε προκλητή δραστηριότητα. Το μέσο σήμα αυτό συγκρινόταν με το μέσο σήμα του ίδιου καναλιού υπολογισμένο για όλες τις πειραματικές δοκιμές. Εφόσον το μέγιστο της προκλητής δρα-

στηριότητας του καινούργιου μέσου σήματος ήταν υψηλότερο από το αρχικό μέσο σήμα τότε δεχόμαστε ότι η αναγνώριση της προκλητής δραστηριότητας έγινε σωστά οδηγώντας σε ένα πιο ισχυρό μέσο σήμα. Παράλληλα με τον αυτόματο έλεγχο των αποτελεσμάτων της μεθόδου πραγματοποιήθηκε οπτικός έλεγχος των αναγνωρισμένων δυναμικών σε κάθε κανάλι όλων των υποκειμένων.

Για την περαιτέρω επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων εφαρμόσαμε την ίδια μεθοδολογία σε νέα μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα καταγεγραμμένα από ένα άλλο πείραμα στο οποίο πάλι χρησιμοποιήθηκαν οπτικά ερεθίσματα για να ενεργοποιήσουν μία κινητική απάντηση. Τα οπτικά ερεθίσματα στην περίπτωση αυτή ήταν μαύρες κουκκίδες οι οποίες παρουσιάζονταν τυχαία σε μία εκ των οκτώ πιθανών θέσεων γύρω από το σημείο εστίασης που ήταν ένας σταυρός. Η οδηγία προς τα υποκείμενα του πειράματος ήταν να πιέσουν ένα κουμπί με τον δείκτη του δεξιού τους χεριού όσο πιο γρήγορα μπορούσαν μετά την εμφάνιση της τελείας. Χρησιμοποιήσαμε δεδομένα από δύο άτομα τα οποία πραγματοποίησαν 1200 πειραματικές δοκιμές (150 δοκιμές για κάθε πιθανή θέση του ερεθίσματος). Η προεπεξεργασία των σημάτων και η μέθοδος εύρεσης της δραστηριότητας στο σήμα κάθε πειραματικής επανάληψης έγινε με την διαδικασία που περιγράφηκε.

3.2.3 Στατιστική ανάλυση

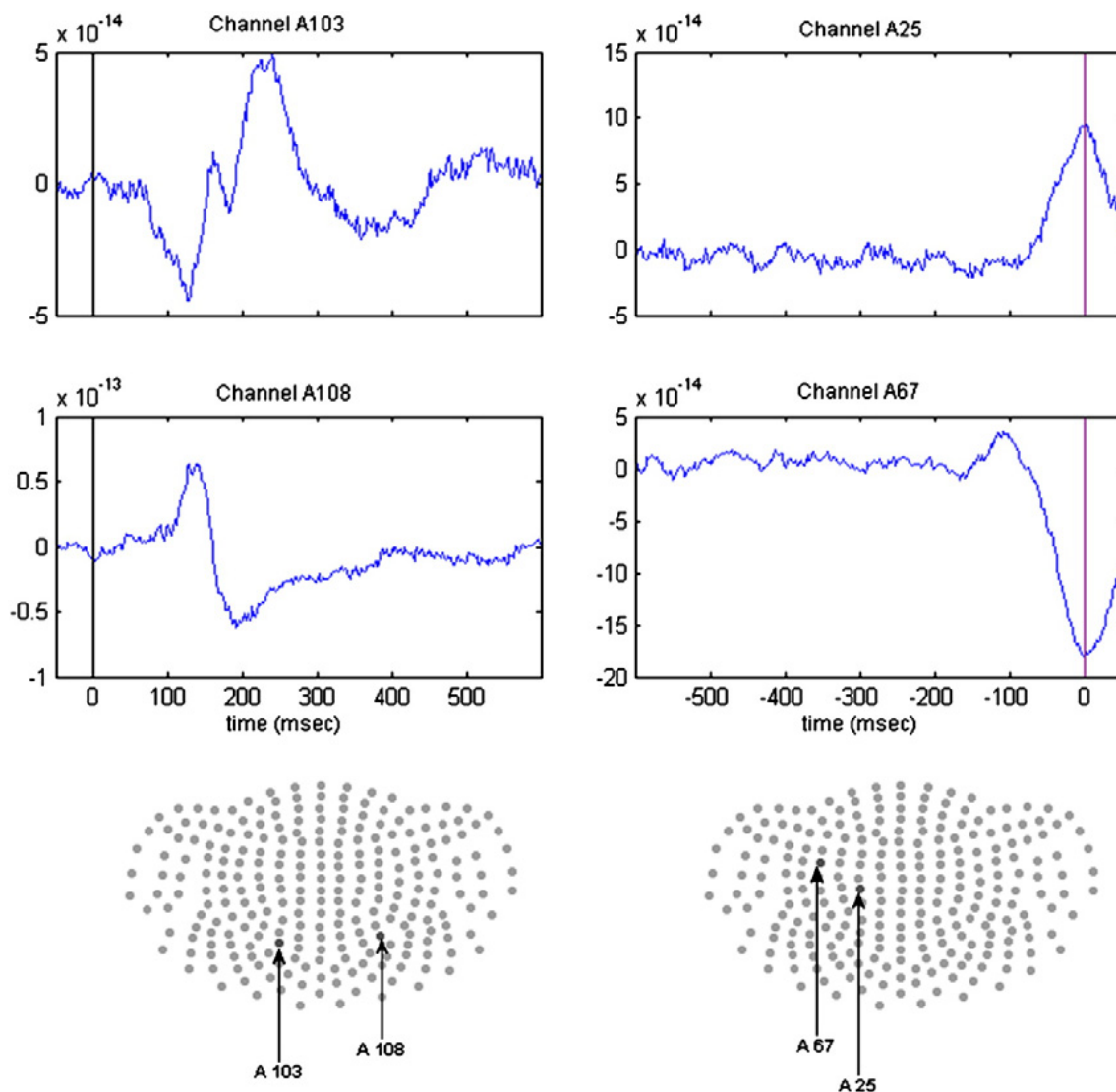
Για τον έλεγχο εάν κάποια από τις παραμέτρους της προκλητής δραστηριότητας επηρεάζει τον λανθάνοντα χρόνο συγκεντρώσαμε τις μετρούμενες παραμέτρους για κάθε άτομο από τα ενεργά κανάλια. Ως ενεργό χαρακτηρίστηκε ένα κανάλι όπου αναγνωρίστηκε βάσει της προαναφερόμενης μεθόδου, προκλητή δραστηριότητα σε πάνω από 50 πειραματικές δοκιμές. Η συγκέντρωση των παραμέτρων έγινε ξεχωριστά για την αισθητική και προκινητική προκλητή δραστηριότητα. Υπενθυμίζουμε ότι οι παράμετροι που μετρήθηκαν είναι η έναρξη, η διάρκεια, το απόλυτο μέγιστο πλάτος και η κλίση της δραστηριότητας. Για τον στατιστικό έλεγχο

χρησιμοποιήσαμε ένα γενικό γραμμικό μοντέλο τυχαίας επίδρασης. Η ανεξάρτητη μεταβλητή του μοντέλου ήταν κάθε μια παράμετρος που χαρακτηρίζει την αισθητική ή προκινητική δραστηριότητα και ο λανθάνων χρόνος ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή. Το κάθε άτομο ήταν ένας ανεξάρτητος τυχαίος παράγοντας της ανάλυσης. Επίσης χρησιμοποιήσαμε ένα απλό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης όπου κάθε παράμετρος προέβλεπε τον λανθάνων χρόνο. Η γραμμική παλινδρόμηση έγινε ξεχωριστά για κάθε άτομο και υπολογίστηκε η beta τιμή. Έπειτα εφαρμόσαμε t-στατιστικό έλεγχο για να προσδιορίσουμε εάν η μέση beta τιμή ήταν στατιστικώς σημαντικά διαφορετική από το 0. Η στατιστική ανάλυση έγινε με χρήση του λογισμικού STATISTICA 7.0.

3.3 Αποτελέσματα

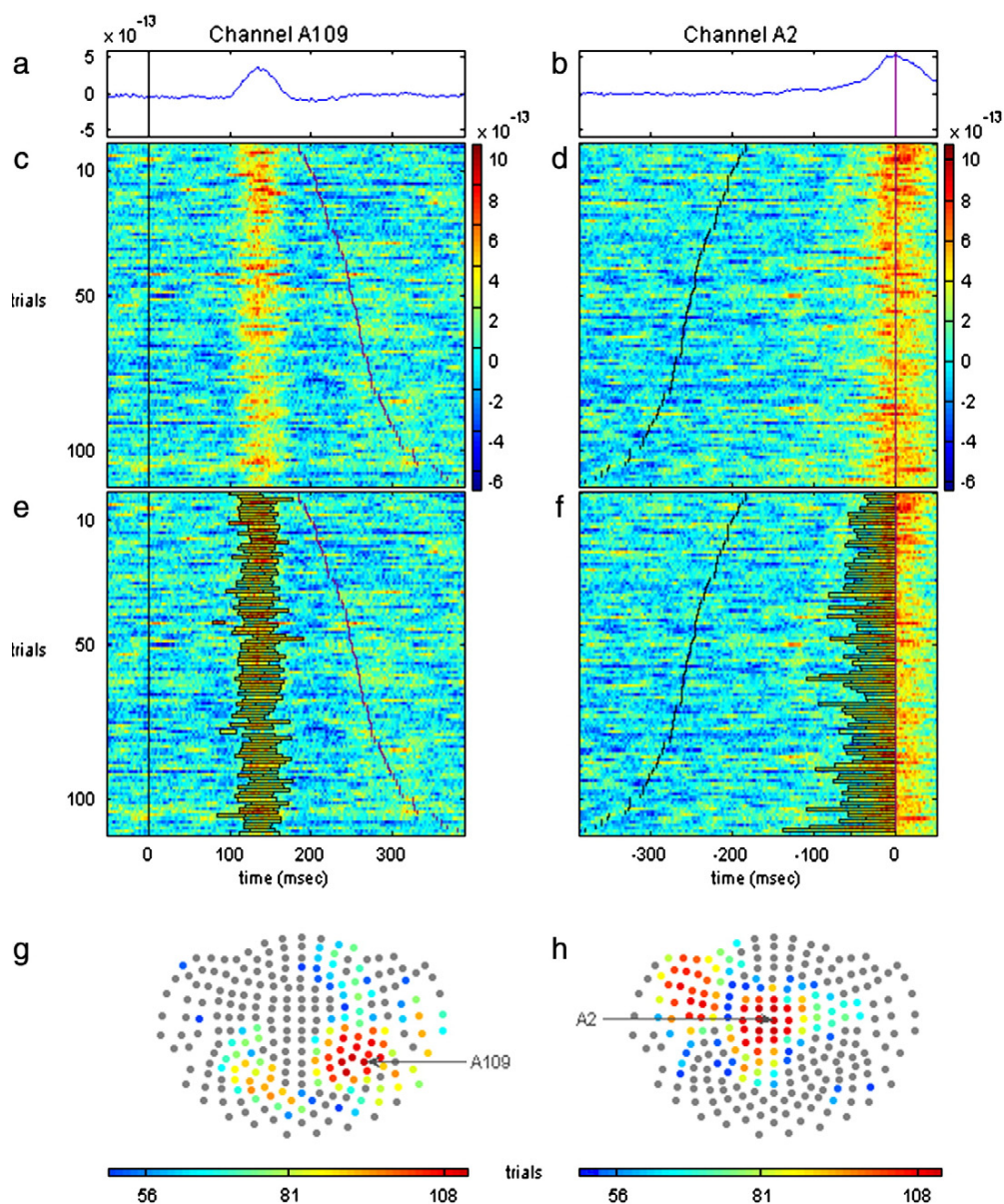
Στο Σχήμα 3.6 φαίνεται η προκλητή δραστηριότητα που σχετίζεται με το οπτικό ερέθισμα (αριστερά) και τη κινητική απάντηση (δεξιά) στο μέσο σήμα. Το μέσο σήμα έχει υπολογιστεί για όλα τα άτομα, με ευθυγράμμιση στη χρονική στιγμή της εφαρμογής του οπτικού ερεθίσματος και της κινητικής απάντησης αντίστοιχα. Τα σήματα είναι από δύο χαρακτηριστικά κανάλια κοινά σε όλα άτομα τα οποία όπως φαίνεται στο κάτω μέρος του Σχήματος 3.6 βρίσκονται στη βρεγματοϊνιακή και αριστερή κεντρική περιοχή για την οπτική και κινητική δραστηριότητα αντίστοιχα.

Το Σχήμα 3.7a και 3.7b απεικονίζει το μέσο σήμα της οπτικής και κινητικής προκλητής δραστηριότητας από ένα χαρακτηριστικό υποκείμενο (ατόμο 2). Στις εικόνες 3.7c και 3.7d φαίνονται τα σήματα κάθε πειραματικής επανάληψης όπως καταγράφηκαν από το ίδιο κανάλι, όπου καθίσταται δυνατό να αναγνωρισθεί οπτικά η δραστηριότητα που σχετίζεται με την αντίληψη του ερεθίσματος και την κίνηση αντίστοιχα. Οι εικόνες 3.7e και 3.7f είναι όμοιες με τις 3.7c και 3.7d με τη μόνη διαφορά ότι σ' αυτές έχει σημειωθεί (με μαύρο ορθογώνιο) η δραστηριότητα στη βάση κάθε πειραματικής επανάληψης όπως αυτή αναγνωρίσθηκε από τη αυτό-



Σχήμα 3.6: Η μέση τιμή του σήματος όλων των ατόμων από δύο χαρακτηριστικά κανάλια για το οπτικό και το προκίνητικό προκλητό δυναμικό. Αριστερα: Η μέση τιμή του σήματος όλων των ατόμων ευθυγραμμισμένο στην εμφάνιση του οπτικού ερεθίσματος (μάυρη κατακόρυφη γραμμή) από δύο χαρακτηριστικά κανάλια. Δεξιά: Η μέση τιμή του σήματος όλων των ατόμων ευθυγραμμισμένο στην έναρξη της κίνησης (κόκκινη κατακόρυφη γραμμή). Κάτω: Χάρτης των μαγνητοεγκεφαλογραφικών καναλιών όπου φαίνεται η θέση των καναλιών που επιλέχθηκαν για τα γραφήματα. Από (Smyrnis et al., 2012)

ματη μέθοδο. Τα σήματα κάθε πειραματικής επανάληψης στις εικόνες 3.7c-f απεικονίζονται ταξινομημένα με αύξοντα λανθάνοντα χρόνο. Στο τελευταίο μέρος του Σχήματος 3.7g-h φαίνεται η τοπολογία των καναλιών όπου ανιχνεύθηκε η δραστηριότητα σε κάθε πειραματική επανάληψη. Από την προβολή στο χάρτη των μαγνητοεγκεφαλογραφικών καναλιών φαίνεται ξεκάθαρα ότι η μέθοδος αναγνώ-



Σχήμα 3.7: Αποτελέσματα της μεθόδου αναγνώρισης της οπτικής και της προκινητικής δραστηριότητας. **a:** Η μέση οπτική δραστηριότητα ευθυγραμμισμένη στην εμφάνιση του ερεθίσματος (μαύρη γραμμή) σε ένα ενδεικτικό κανάλι (A109, άτομο 2) **b:** Η μέση προκινητική δραστηριότητα ευθυγραμμισμένη στην έναρξη της κίνησης (κόκκινη γραμμή) σε ένα ενδεικτικό κανάλι (A2, άτομο 2). **c:** Τα καταγεγραμμένα σήματα κάθε πειραματικής επανάληψης, ευθυγραμμισμένα στην εμφάνιση του ερεθίσματος (μαύρη γραμμή). Οι κόκκινες γραμμές δείχνουν την έναρξη της κίνησης **d:** Τα καταγεγραμμένα σήματα κάθε πειραματικής επανάληψης ευθυγραμμισμένα στην έναρξη της κίνησης (κόκκινη γραμμή). Οι μαύρες γραμμές δείχνουν την εμφάνιση του ερεθίσματος. **e,f:** Ίδια όπως τα c,d με την προσθήκη των μαύρων ορθογωνίων που δείχνουν την αναγνώριση της οπτικής/προκινητικής δραστηριότητας αντίστοιχα σε κάθε πειραματική επανάληψη. **g,h:** Αναπαράσταση των ενεργών καναλιών για την οπτική/προκινητική δραστηριότητα. Τα μη ενεργά κανάλια απεικονίζονται με γκριζό χρώμα ενώ τα ενεργά απεικονίζονται με χρώμα ανάλογο του αριθμού των αναγνωρισμένων δοκιμασιών (βλ. χρωματική κλίμακα).

ρισε δραστηριότητα στις περιοχές όπου αναμενόταν αυτή να υπάρχει, γεγονός το οποίο λειτούργησε ως περαιτέρω έλεγχος για την ορθότητα των αποτελεσμάτων.

Πίνακας 3.1: Τα χαρακτηριστικά της αναγνωρισμένης οπτικής και προκινητικής δραστηριότητας (Smyrnis et al., 2012)

	Number of trials with detected signals	RT (ms)	t_{start} (ms)	$duration$ (ms)	$slope$ ($10^{-13} \times T/s$)	max ($10^{-13} \times T$)
A	Single-trial visual-activity-related signal					
S1	103	317 (103)	106 (12)	25 (3)	93 (38)	1.2 (0.5)
S2	111	259 (46)	115 (6)	32 (4)	64 (12)	1.0 (0.2)
S3	102	341 (66)	83 (8)	35 (5)	76 (33)	1.3 (0.6)
S4	83	473 (66)	105 (14)	32 (8)	36 (11)	0.6 (0.2)
S5	69	419 (75)	122 (17)	56 (25)	37 (18)	1.0 (0.6)
S6	95	330 (82)	118 (18)	33 (11)	51 (17)	0.8 (0.3)
S7	110	293 (66)	115 (10)	34 (6)	70 (19)	1.2 (0.4)
S8	78	337 (79)	112 (20)	31 (12)	46 (18)	0.7 (0.3)
S9	108	302 (41)	111 (15)	35 (15)	56 (22)	1.0 (0.4)
S10	108	305 (45)	120 (16)	32 (12)	46 (18)	0.7 (0.3)
B	Single-trial pre-movement-activity-related signal					
S1	102	316 (102)	278 (104)	35 (12)	60 (18)	1.5 (0.5)
S2	111	259 (46)	214 (41)	42 (11)	47 (8)	1.5 (0.2)
S3	102	341 (66)	266 (67)	62 (16)	19 (4)	0.6 (0.2)
S5	93	423 (77)	308 (71)	108 (34)	14 (4)	0.9 (0.3)
S6	97	331 (82)	262 (79)	63 (17)	26 (8)	0.9 (0.3)
S7	110	293 (66)	230 (63)	57 (14)	36 (8)	1.2 (0.3)
S8	105	350 (80)	276 (70)	65 (24)	15 (6)	0.6 (0.2)
S9	114	303 (40)	236 (34)	55 (13)	38 (10)	1.0 (0.2)
S10	111	306 (45)	247 (46)	50 (24)	29 (9)	0.8 (0.3)

Πιο αναλυτικά στον Πίνακα 3.1 φαίνεται ο αριθμός των πειραματικών επαναλήψεων όπου αναγνωρίστηκε οπτική και κινητική δραστηριότητα για κάθε άτομο. Στο άτομο 5 δεν βρέθηκε κανένα ενεργό κανάλι όσον αφορά την προκινητική δραστηριότητα. Επίσης φαίνεται ο μέσος λανθάνων χρόνος των ατόμων και η διασπορά του μέσα σε παρένθεση, η έναρξη (t_{start}), η διάρκεια ($duration$), η κλίση ($slope$) και το μέγιστο απόλυτο πλάτος (max) της κάθε δραστηριότητας (οπτικής και προκινητικής).

Από την στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι καμία παράμετρος που χαρακτηρίζει την οπτική δραστηριότητα όπως αυτή αναγνωρίστηκε σε κάθε πειραματική επανάληψη δεν έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο λανθάνοντα χρόνο (Πί-

νακας 3.2). Τα ίδια αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης.

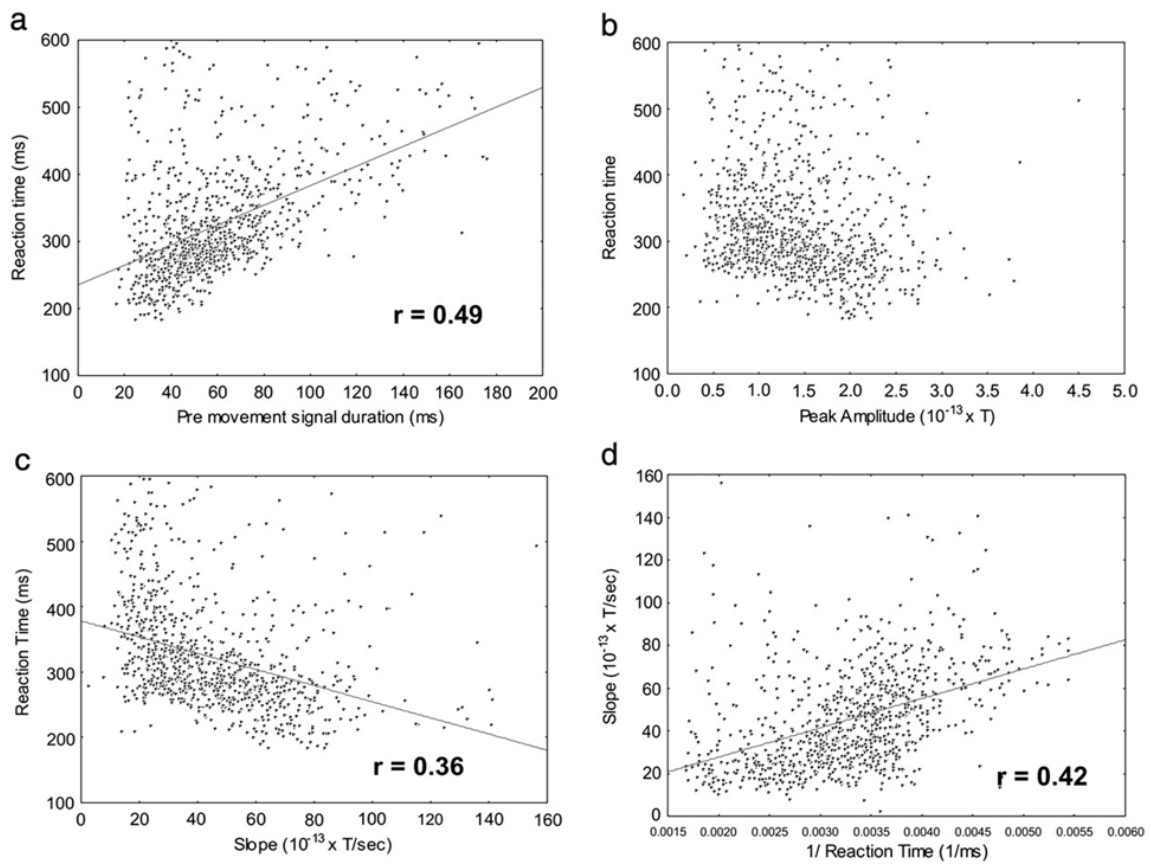
Πίνακας 3.2: Αποτελέσματα ANOVA και γραμμικής παλινδρόμησης

	Results of ANOVA		Linear Regression Model	
	<i>F</i>	<i>p</i>	mean beta value (SD)	<i>p</i>
Single-trial visual-activity-related signal				
<i>t_{start}</i>	0.03	0.86	0.0008 (0.15)	0.98
<i>duration</i>	2.37	0.12	0.09 (0.15)	0.09
<i>slope</i>	0.23	0.63	-0.03 (0.11)	0.9
<i>max</i>	1.04	0.31	0.02 (0.13)	0.58
Single-trial pre-movement-activity-related signal				
<i>t_{start}</i>	8400	< 10 ⁻⁶	0.93 (0.05)	< 10 ⁻⁶
<i>duration</i>	80.5	< 10 ⁻⁶	0.31 (0.2)	0.002
<i>slope</i>	14.48	< 10 ⁻³	-0.20 (0.17)	0.009
<i>max</i>	1.04	0.31	0.02 (0.21)	0.75

Αντίθετα η στατιστική ανάλυση και το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η διάρκεια και η έναρξη της προκινητικής δραστηριότητας έχουν σημαντική επίδραση στο λανθάνοντα χρόνο. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης φαίνονται στον Πίνακα 3.2.

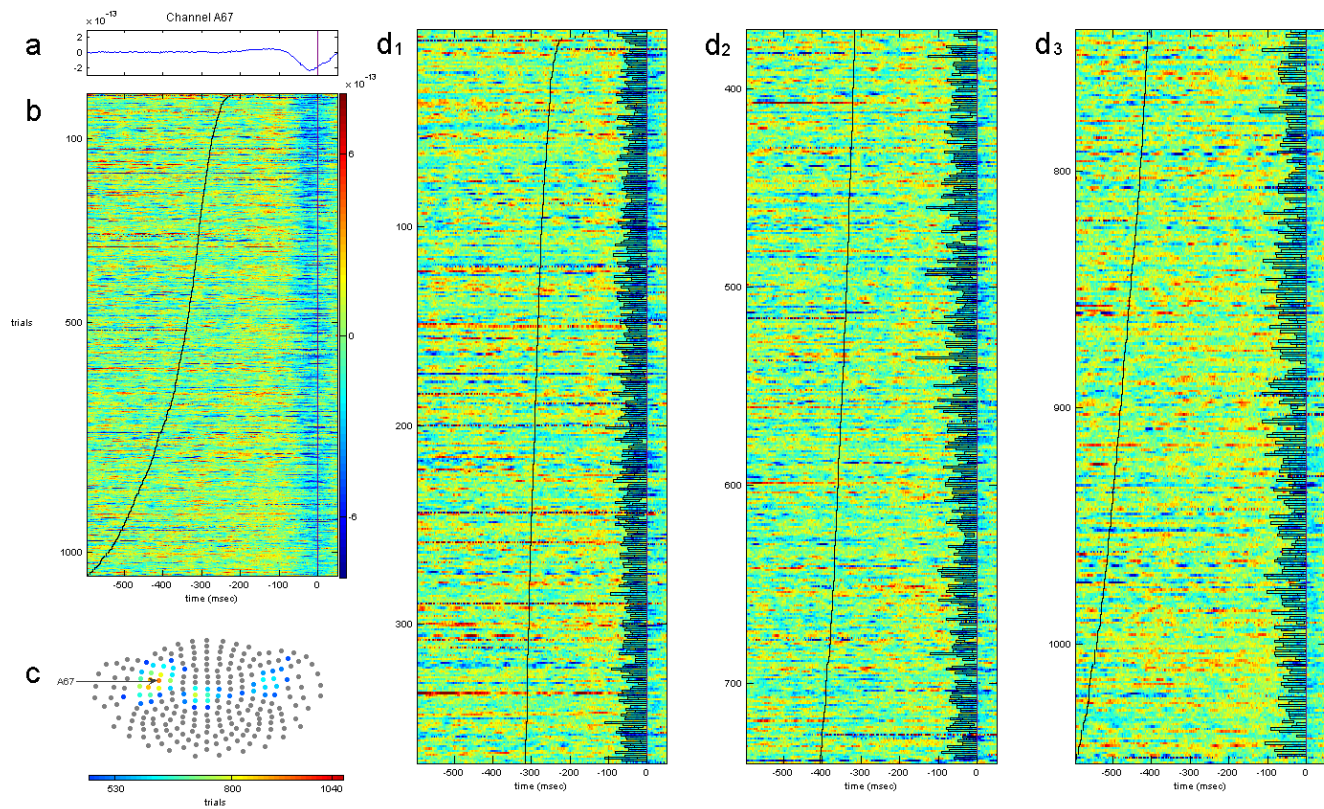
Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι η στιγμή έναρξης της προκινητικής δραστηριότητας ορίζεται αφαιρώντας τη διάρκεια του σήματος από το λανθάνοντα χρόνο. Έτσι η μεταβλητότητα η οποία δεν σχετίζεται με την προκινητική δραστηριότητα θα πρέπει εξ' ορισμού να σχετίζεται με το υπολειπόμενο διάστημα. Έτσι εξηγείται η πολύ υψηλή σημαντικότητα της συνδιακύμανσης του χρονικού διαστήματος αυτού με το λανθάνοντα χρόνο. Η ANOVA (Analysis of Variance) που έγινε χρησιμοποιώντας και τις δύο αυτές μεταβλητές έδειξε ότι η διάρκεια της προκινητικής απάντησης έχει ανεξάρτητη επίδραση πάνω στο λανθάνοντα χρόνο. Το μέγιστο πλάτος του προκινητικού σήματος δεν είχε επίδραση στο λανθάνοντα χρόνο σε αντίθεση με την κλίση του της οποίας η επίδραση είναι στατιστικά σημαντική.

Στο Σχήμα 3.8a-c φαίνονται τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης για το λανθάνοντα χρόνο με τη διάρκεια της προκινητικής δραστηριότητας (a), του



Σχήμα 3.8: Γραφικές παραστάσεις της σχέσης του λανθάνοντα χρόνου με τις παραμέτρους της προκινητικής δραστηριότητας για όλα τα άτομα, **a:** διάρκεια, **b:** απόλυτο μέγιστο πλάτος και **c:** κλίση. Με μαύρη γραμμή φαίνεται η καμπύλη της γραμμικής παλινδρόμησης για κάθε παράμετρο που προέβλεπε τον λανθάνοντα χρόνο και ο συντελεστής r μόνο στις περιπτώσεις που η ANOVA έδειξε ότι η παράμετρος είχε σημαντική επίδραση στο λανθάνοντα χρόνο. **d:** Ίδιο με το c αλλά στον x άξονα αναπαριστάται το αντίστροφο του λανθάνοντα χρόνου.

μέγιστου πλάτους (b) και της γραμμικής κλίσης (c). Στο Σχήμα 3.8d φαίνεται η βελτίωση της γραμμικής συσχέτισης της κλίσης του προκινητικού σήματος με το αντίστροφο του λανθάνοντα χρόνου. Τέλος στο Σχήμα 3.9 φαίνονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής της μεθόδου για την αναγνώριση της προκινητικής δραστηριότητας στα μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα που καταγράφηκαν από μία ανεξάρτητη πειραματική διάταξη.



Σχήμα 3.9: Έλεγχος της μεθόδου αναγνώρισης της οπτικής και της προκινητικής δραστηριότητας σε κάθε πειραματική επανάληψη. Απεικονίζεται η εφαρμογή της μεθόδου σε μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα καταγεγραμμένα από ένα διαφορετικό οπτικο-κινητικό πείραμα (περιγράφεται στην παράγραφο 3.2.2). **a:** Η μέση προκινητική προκλητή δραστηριότητα ευθυγραμμισμένη στην εμφάνιση του ερεθίσματος (κόκκινη γραμμή) σε ένα ενδεικτικό κανάλι (A57). **b:** Τα καταγεγραμμένα μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα κάθε πειραματικής επανάληψης του ίδιου καναλιού ευθυγραμμισμένα στην έναρξη της κίνησης (κόκκινη γραμμή). Οι μαύρες γραμμές δείχνουν την εμφάνιση του ερεθίσματος. **c:** Αναπαράσταση των ενεργών καναλιών όπου αναγνωρίστηκε προκινητική δραστηριότητα σε πάνω από το 50% των επαναλήψεων. Τα μη ενεργά κανάλια απεικονίζονται με γκριζό χρώμα ενώ τα ενεργά απεικονίζονται με χρώμα ανάλογο του αριθμού των αναγνωρισμένων δοκιμασιών (βλ. χρωματική κλίμακα). **d₁, d₂, d₃:** Ίδια όπως η b με την προσθήκη των μαύρων ορθογωνίων που δείχνουν την αναγνώριση της προκινητικής δραστηριότητας σε κάθε πειραματική επανάληψη.

3.4 Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της εργασίας δείχνουν ότι το μαγνητοεγκεφαλογραφικό σήμα που καταγράφεται πριν την κινητική απάντηση σε ένα οπτικό ερέθισμα περιέχει σημαντική πληροφορία για το λανθάνοντα χρόνο. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέ-

σματα επιβεβαιώνουν μια διεργασία απόφασης δύο επιπέδων δείχνοντας ότι η νοητική διεργασία που συμβαίνει κατά το οπτικο-κινητικό πείραμα αποτελείται από δύο ανεξάρτητες συνιστώσες οι οποίες πιθανά να συμβάλουν στη μεταβλητότητα του λανθάνοντα χρόνου. Για να προκύψουν αυτές οι ενδείξεις σε ανθρώπους με μη επεμβατικές μεθόδους υπάρχουν δύο προαπαιτούμενα:

- α) να γίνει καταγραφή σημάτων με χαμηλό επίπεδο θορύβου στη βάση κάθε πειραματικής καταγραφής και
- β) να καταγραφούν ξεχωριστά σήματα τα οποία αφορούν την αντίληψη του ερεθίσματος και σήματα που αφορούν την εκτέλεση της κίνησης.

Για το σκοπό αυτό οι Jung et al. (2001) χρησιμοποίησαν τη μέθοδο ICA και μπόρεσαν να οπτικοποιήσουν την αισθητηριακή και κινητική απάντηση σε EEG και μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα. Στην εργασία αυτή επικεντρωθήκαμε στην εύρεση και ποσοτικοποίηση των χαρακτηριστικών των σημάτων αυτών όπως η διάρκεια, η κλίση και το μέγιστο πλάτος τους. Η χρήση της μαγνητοεγκεφαλογραφίας επέτρεψε τον καθαρό χρονικό και χωρικό διαχωρισμό των διεργασιών που αναφέρονται στην αισθητική και κινητική απάντηση.

Προηγούμενες μελέτες (Kutas et al., 1977; McCarthy and Donchin, 1981) έχουν δείξει ότι ο χειρισμός του αισθητικού ερεθίσματος επηρεάζει και το λανθάνοντα χρόνο και το μέγεθος του P300, αλλά δεν έδειξαν ξεχωριστά, τα χαρακτηριστικά της εγκεφαλικής δραστηριότητας που σχετίζονται με το ερέθισμα και την κίνηση. Επιπλέον αυτές αλλά και πιο πρόσφατες μελέτες (Everling et al., 1997; Papadopoulou et al., 2010) στηρίζονται στο μέσο σήμα, από το οποίο είναι αδύνατο να συσχετισθεί κάποιο χαρακτηριστικό του με τη μεταβλητότητα του λανθάνοντα χρόνου. Οι Binder et al. (2004) χρησιμοποιώντας fMRI έδειξαν ότι αλλαγές το μέγεθος της αιμοδυναμικής απάντησης (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) στον προμετωπιαίο φλοιό συσχετίζονται με τη μεταβλητότητα του λανθάνοντος χρόνου. Το εγγενές μειονέ-

κτημα της χρήσης του BOLD είναι ότι δεν προσφέρει πληροφορίες άμεσα για την νευρωνική δραστηριότητα.

Μία βασική διαφορά της παρούσας μελέτης από τις προαναφερόμενες είναι η ανάπτυξη της μεθόδου βάσει της συνάρτησης οδηγού για την αυτόματη αναγνώριση της εγκεφαλικής προκλητής δραστηριότητας στη βάση κάθε πειραματικής επανάληψης σε μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα με την οποία μπορείς να διαχωρισθεί η αισθητική από την κινητική δραστηριότητα στο χρόνο και στο χώρο. Επιπλέον η εργασία αυτή έδειξε άμεση εξάρτηση των μαγνητοεγκεφαλογραφικών σημάτων κάθε πειραματικής καταγραφής με τα συμπεριφορικά δεδομένα. Παρά τον υψηλό θόρυβο που υπάρχει σε αυτά τα σήματα με την ανάπτυξη μιας κατάλληλης μεθόδου κατέστη δυνατόν να εξαχθεί πληροφορία από κάθε πειραματική καταγραφή η οποία χάνεται χρησιμοποιώντας μόνο το μέσο σήμα.

Η σχέση του μέγιστου πλάτους και της γραμμικής κλίσης των προκίνητικων σημάτων δείχνει ότι το μαγνητοεγκεφαλογραφικό σήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μοντελοποίηση ενός "σήματος-απόφασης" όπως περιγράφεται από ψυχοφυσικά μοντέλα και νευρωνικές καταγραφές. Πιο συγκεκριμένα η μορφή της σχέσης του λανθάνοντος χρόνου με τα χαρακτηριστικά του προκίνητικού σήματος (κλίση και μέγιστο πλάτος) ταιριάζει με το θεωρητικό μοντέλο της γραμμικής αύξησης έως έναν προκαθορισμένο ουδό (LATER) των Carpenter and Williams (1995).

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή υποστηρίζει προηγούμενες πειραματικές ενδείξεις που είχαν προκύψει από νευρωνικές καταγραφές (Hanes and Schall, 1996) χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό κινητικό σχεδιασμό και μακροσκοπικές καταγραφές, όχι από μεμονωμένους νευρώνες αλλά από ολόκληρες περιοχές του εγκεφάλου. Επιπλέον με την προτεινόμενη μέθοδο που αναπτύξαμε δείξαμε ότι τα μαγνητοεγκεφαλογραφικά σήματα κάθε πειραματικής καταγραφής μπορούν να κωδικοποιήσουν μια διεργασία απόφασης όπως αυτή εξελίσσεται στην κινητική περιοχή του ανθρώπινου εγκεφάλου. Τα ευρήματα εγείρουν την δυνατότητα για την

πραιτέρω μελέτη του νευρωνικού υποστρώματος πιο σύνθετων διεργασιών καθώς και των παθολογικών καταστάσεων που τις επηρεάζουν, χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές νευροαπεικονιστικές μεθόδους.

4 Δυναμική οργάνωση των λειτουργικών διασυνδέσεων του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της αισθητικο-κινητικής ολοκλήρωσης

4.1 Εισαγωγή

4.1.1 Συγχρονισμός σε νευρώνες

Η πραγματοποίηση νοητικών διεργασιών όπως η οπτική αντίληψη ή ο σχεδιασμός και η εκτέλεση κινήσεων τα οποία ο ανθρώπινος εγκέφαλος καλείται συνεχώς να φέρει εις πέρας απαιτούν τη συντονισμένη λειτουργία πολλαπλών νευρωνικών στοιχείων τα οποία είναι ανατομικά κατανεμημένα στο χώρο του εγκεφάλου.

Το πρόβλημα με το οποίο έρχεται αντιμέτωπος ο εγκέφαλος είναι ένα πρόβλημα συνδυαστικής πολυπλοκότητας. Στην περίπτωση, για παράδειγμα, της οπτικής αντίληψης γνωρίζουμε ότι κάθε αντικείμενο που καλούμαστε να αναγνωρίσουμε αποτελείται από ένα μοναδικό συνδυασμό χαρακτηριστικών. Αν και γνωρίζουμε ότι υπάρχουν νευρώνες στον οπτικό φλοιό οι οποίοι κωδικοποιούν κάποια συγκεκριμένα στοιχειώδη χαρακτηριστικά του οπτικού ερεθίσματος (Tanaka, 2003), οι πιθανοί συνδυασμοί των χαρακτηριστικών αυτών είναι άπειροι σε αντίθεση με τον πεπερασμένο αριθμό των νευρωνικών στοιχείων που διαθέτει ο εγκέφαλος. Λόγω αυτής της μη αντιστοιχίας, για την εξερεύνηση του τεράστιου αντιληπτικού χώρου ο εγκέφαλος θα πρέπει να επιστρατεύσει τη συντονισμένη λειτουργία συνόλων νευρωνικών στοιχείων (Singer et al., 1997). Το θεμελιώδες ερώτημα το οποίο εγείρεται είναι πώς τα στοιχεία αυτά συνδέονται μεταξύ τους λειτουργικά σε ένα ολοκληρωμένο γνωστικό σύστημα. Αναφερόμενος στο ερώτημα αυτό ο Hebb εισήγαγε την υπόθεση ότι οι νευρώνες οργανώνονται λειτουργικά σε σύνολα (neuronal assemblies) μέσω του χρονικού συγχρονισμού των εκφορτίσεων τους (Hebb, 1949).

Στην πρώτη εργασία η οποία υποστήριξε πειραματικά την υπόθεση αυτή (Gray and Singer, 1989) δείχθηκε ότι νευρώνες στις περιοχές του οπτικού φλοιού της γάτας εκφόρτιζαν συγχρονισμένα στη συχνότητα των 40 Hz, κωδικοποιώντας ταυτόχρονα μόνο συγκεκριμένα οπτικά ερεθίσματα. Το 1991 (Engel et al., 1991a) δείχθηκε ότι η σύνδεση των νευρώνων σε ανατομικά απομακρυσμένες περιοχές γίνεται με φλοίο-φλοιικές συνδέσεις μέσω του μεσολόβιου. Περαιτέρω αναλύσεις έδειξαν ότι η συγχρονισμένη εκφόρτιση των νευρώνων γίνεται με σταθερή διαφορά φάσης μεταξύ τους (König et al., 1995), ενώ μια σειρά εργασιών (Engel et al., 1991b; Engel et al., 1992; Engel and Singer, 2001; König et al., 1996; Munk et al., 1996; Womelsdorf et al., 2007) έφερε στο φως πειραματικά ευρήματα μέσω νευρωνικών καταγραφών σε ζώα, τα οποία συνέχισαν να υποστηρίζουν την υπόθεση της οργάνωσης της νευρωνικής δραστηριότητας μέσω του χρονικού συγχρονισμού φάσης των νευρωνικών εκφορτίσεων στο γ ρυθμό.

4.1.2 Συγχρονισμός σε μακροσκοπικές καταγραφές

Μία από τις πρώτες παρατηρήσεις στη χρήση του EEG (Berger, 1929), ήταν ότι μακροσκοπικά η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου περιγράφεται από ταλαντώσεις διαφόρων συχνοτήτων που αργότερα ονομάστηκαν εγκεφαλικοί ρυθμοί και στους οποίους δόθηκε μια ονομασία σύμφωνα με τη συχνότητα τους (Πίνακας 4.1).

Πίνακας 4.1: Ονομασία των εγκεφαλικών ρυθμών και το συχνοτικό τους εύρος, (Ward, 2003).

band	Hz
δ	2-4
θ	4-7
α	7-13
β	13-30
γ	30-60
high- γ	60-100

Η παρατήρηση αυτή συνέδεσε θεωρητικά και μεθοδολογικά τη μελέτη της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου με το πεδίο μελέτης των γραμμικών και μη γραμμικών ταλαντωτών. Ο συγχρονισμός ταλαντωτών είναι ένα φαινόμενο που είχε παρατηρηθεί ήδη από τον Huygens τον 17ο αιώνα και περιγράφεται γενικά ως μια σχέση στη λειτουργία δύο διαδικασιών λόγω ασθενούς αλληλεπίδρασης μεταξύ τους, όπου η "σχέση" είναι αφηρημένη και ορίζεται από το εκάστοτε πρόβλημα. Φορμαλιστικά στην περίπτωση των περιοδικών αυτοσυντηρούμενων ταλαντωτών ορίζεται ως μία σταθερή σχέση των φάσεων (phase locking) αυτών,

$$n\phi_1 - m\phi_2 = \text{const} \quad (4.1)$$

και η οποία με τη παρουσία θορύβου στο υπό εξέταση σύστημα μπορεί να μετατραπεί στην πιο ασθενή συνθήκη (Rosenblum et al., 1996) όπως περιγράφεται από τη εξίσωση:

$$|n\phi_1 - m\phi_2| < \text{const}. \quad (4.2)$$

Εδώ πρέπει να παρατηρήσουμε ότι οι εξισώσεις (4.1) και (4.2) περιγράφουν τη σχέση μεταξύ των φάσεων της ταλάντωσης των συστημάτων ενώ δεν υπάρχει κανένας περιορισμός για τα πλάτη των ταλαντώσεων αυτών. Για τη μελέτη του συγχρονισμού σε συστήματα όπου εισάγεται θόρυβος, όπως οι χαοτικοί ταλαντωτές Rössler (Rosenblum et al., 1996; Paluš, 1997) ή σήματα EEG/MEG (Tass et al., 1998; Le Van Quyen et al., 2001) είναι απαραίτητα τρία βήματα:

1. Υπολογισμός της φάση των υπό εξέταση ταλαντώσεων.
2. Ποσοτικοποίηση του συγχρονισμού.
3. Επιβολή ενός στατιστικού κριτηρίου για την ποσοτικοποίηση του βαθμού του συγχρονισμού.

Βήμα 1

Υπάρχουν κυρίως δύο τεχνικές όπου χρησιμοποιούνται για να βρεθεί η στιγμιαία φάση (instantaneous phase) ενός σήματος στο χρόνο. Η πρώτη στηρίζεται στην εξαγωγή της φάσης μέσω του μετασχηματισμού Hilbert του σήματος (Rosenblum et al., 1996) και η δεύτερη στη συνέλιξη του σήματος με κυματοσυναρτήσεις (wavelets) (Lachaux et al., 1999), ενώ έχει δειχθεί ότι οι δύο μέθοδοι είναι ισοδύναμες (Le Van Quyen et al., 2001).

Πιο συγκεκριμένα η πρώτη μέθοδος στηρίζεται στον υπολογισμό του αναλυτικού σήματος $a(t)$,

$$a(t) = x(t) + i\hat{x}(t) \quad (4.3)$$

όπου το $\hat{x}(t)$ είναι ο μετασχηματισμός Hilbert του αρχικού σήματος $x(t)$ και δίνεται από τη σχέση:

$$\hat{x}(t) = \frac{1}{\pi} P.V. \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau, \quad (4.4)$$

όπου PV σημαίνει ότι το ολοκλήρωμα της εξ. (4.4) υπολογίζεται σύμφωνα με την κεντρική τιμή Cauchy. Το στιγμιαίο πλάτος $A(t)$ και η στιγμιαία φάση $\phi(t)$ του σήματος στον χρόνο ορίζονται απ' ευθείας από τη σχέση:

$$a(t) = A(t)e^{i\phi(t)} \quad (4.5)$$

Ακολουθώντας τη δεύτερη προσέγγιση, η στιγμιαία φάση του σήματος $\phi(t)$ μπορεί να βρεθεί από τους συντελεστές του μετασχηματισμού wavelet του σήματος. Οι συντελεστές $W(t, f)$ ορίζονται από την εξίσωση:

$$W(t, f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(u)\Psi^*(u)du \quad (4.6)$$

σαν συνάρτηση του χρόνου t και της συχνότητας f . Το Ψ^* είναι ο μιγαδικός συζυγής της συνάρτησης Gabor η οποία ορίζεται στη συχνότητα f και στο χρόνο t από τη σχέση:

$$\Psi(u) = \sqrt{f} \exp(i2\pi f(u - \tau)) \exp\left(-\frac{(u - \tau)^2}{2\sigma^2}\right). \quad (4.7)$$

Όπως φαίνεται από την εξίσωση (4.7) η Ψ είναι το γινόμενο μιας ημιτονοειδούς συνάρτησης συχνότητας f , με μια Gaussian συνάρτηση με κέντρο το χρόνο t και τυπική απόκλιση σ ανάλογη με το αντίστροφο της συχνότητας f . Ο Αριθμός των Κύκλων (AK) του wavelet δίνεται από σχέση $AK = 6f\sigma$ και η τιμή του καθορίζει τη διακριτική ικανότητα της μεθόδου στο χώρο των συχνοτήτων. Έτσι το εύρος R των υπό εξέταση συχνοτήτων είναι κατά προσέγγιση ίσο με $R = 4f/AK$. Η διαφορά φάσης δύο σημάτων x και y υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\exp(i(\phi_y(f, t) - \phi_x(f, t))) = \frac{W_x(t, f)W_y^*(t, f)}{|W_x(t, f)||W_y(t, f)|} \quad (4.8)$$

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειώσουμε ότι ενώ η στιγμιαία φάση ενός σήματος μπορεί να υπολογιστεί από τις δύο μεθόδους που περιγράφηκαν, αυτό έχει νόημα μόνο σε μονοσυχνотικά ή περιορισμένου εύρους συχνοτήτων σήματα (Boashash, 1992). Για το λόγο αυτό τα σήματα που καταγράφονται με EEG ή MEG θα πρέπει να φιλτραριστούν στο εύρος των συχνοτήτων ενδιαφέροντος είτε χρησιμοποιώντας κλασσικές τεχνικές φίλτρων (FIR filters) είτε όπως ήδη περιγράψαμε με τη χρήση των wavelet. Μια εναλλακτική μέθοδος ανάλυσης μη γραμμικών και μη στάσιμων σημάτων στο χώρο του χρόνου και των συχνοτήτων είναι η Empirical Mode Decomposition (EMD) (Huang et al., 1998) η οποία περιγράφεται αναλυτικά στην Παράγραφο 4.2.

Βήμα 2

Για τον υπολογισμό του συγχρονισμού θα αναλύσουμε περαιτέρω δύο μεθόδους. Η πρώτη αναπτύχθηκε από τους Lachaux et al. (1999) και μετράει τη μεταβλητότητα της φάσης δύο σημάτων στο χρόνο ανάμεσα σε διαδοχικές μετρήσεις, που αντιστοιχούν στις πειραματικές δοκιμές. Η μεταβλητότητα των διαφορών φάσης δύο σημάτων x και y με φάσεις ϕ_x και ϕ_y αντίστοιχα μπορεί να ποσοτικοποιηθεί από το δείκτη Phase Locking Value (PLV) ο οποίος υπολογίζεται από τη σχέση:

$$PLV = \left| \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \exp(i(\phi_{y,k}(t) - \phi_{x,k}(t))) \right| \quad (4.9)$$

όπου N είναι ο αριθμός των συνολικών πειραματικών καταγραφών των σημάτων x και y . Όπως φαίνεται από την εξίσωση (4.9) ο δείκτης PLV είναι ανάλογος της τυπικής απόκλισης της κατανομής των διαφορών φάσης $\Delta\phi$ μετασχηματισμένης στον μοναδιαίο κύκλο του μιγαδικού επιπέδου. Λόγω της κανονικοποίησης μπορεί να πάρει τιμές στο $[0, 1]$ όπου αντιστοιχούν σε τυχαίες σχέσεις (μηδέν) έως τον τέλει συγχρονισμό φάσης (ένα) μεταξύ των δύο σημάτων. Όπως είναι προφανές η διακριτική ικανότητα της μεθόδου στο χρόνο είναι ίδια με τη συχνότητα δειγματοληψίας καθώς η άθροιση γίνεται στη διάσταση των πειραματικών δοκιμών. Η μέθοδος μέτρησης του δείκτη PLV απεικονίζεται στο Σχήμα 4.1.

Η δεύτερη μέθοδος που αναπτύχθηκε πάλι από την ομάδα των Lachaux et al. (2000) μετράει το συγχρονισμό φάσης δύο σημάτων στο χρόνο, κρατώντας την πληροφορία ανεξάρτητη των πειραματικών καταγραφών. Έτσι για δύο σήματα x και y με αντίστοιχες φάσεις ϕ_x και ϕ_y ο δείκτης συγχρονισμού που υπολογίζεται ονομάζεται Single-trial Phase Locking Value ($SPLV$) και ορίζεται από τη σχέση:

$$SPLV = \left| \frac{1}{\delta} \int_{t-\delta/2}^{t+\delta/2} \exp(i(\phi_y(t) - \phi_x(t))) \right| \quad (4.10)$$

όπου δ είναι το χρονικό διάστημα υπολογισμού του *SPLV*. Ομοίως με τον *PLV* ο δείκτης αυτός είναι κανονικοποιημένος με την τιμή 1 να ορίζει τον τέλειο συγχρονισμό φάσης των σημάτων x και y στο χρονικό διάστημα δ . Η διαφορά με την προηγούμενη μέθοδο είναι η δυνατότητα μέτρησης του συγχρονισμού σε κάθε πειραματική καταγραφή με κόστος τη χρονική διακριτική ικανότητα, εφόσον η μέτρηση γίνεται εντός ενός χρονικού παραθύρου όπως φαίνεται από την εξ. (4.10).

Το σημαντικότερο πρόβλημα που εισάγεται στις παραπάνω μεθόδους είναι η μέτρηση συγχρονισμού μεταξύ σημάτων λόγω της διάχυσης του πεδίου στον χώρο μέτρησης (volume conduction effect) (Lachaux et al., 1999; Stam et al., 2007). Το πρόβλημα έγκειται στο γεγονός ότι η ίδια ηλεκτρική πηγή μπορεί να καταγράφεται από διαφορετικά κανάλια του EEG ή του MEG. Το πρόβλημα αυτό είναι εγγενές των μη επεμβατικών νευροαπεικονιστικών μεθόδων (EEG/MEG), πιο εμφανές στην περίπτωση του EEG (Hämäläinen et al., 1993), και οφείλεται στη διάχυση που υφίσταται το ηλεκτρικό (μαγνητικό) πεδίο από την πηγή που το παράγει έως το μέσο καταγραφής (ηλεκτρόδιο ή κανάλι) που βρίσκεται πάνω στο κεφάλι. Ως αποτέλεσμα του φαινομένου αυτού μπορεί να μετρηθεί συγχρονισμένη δραστηριότητα μεταξύ δύο καναλιών η οποία να οφείλεται απλώς στην καταγραφή της ίδιας ακριβώς πηγής.

Για το λόγο αυτό οι Stam et al. (2007) πρότειναν ένα διορθωμένο δείκτη συγχρονισμού που ονομάζεται Phase Lag Index (*PLI*). Η ιδέα στην οποία στηρίζεται ο υπολογισμός του δείκτη αυτού είναι ότι αν δύο κανάλια x και y είναι συγχρονισμένα λόγω καταγραφής της ίδιας ηλεκτρικής δραστηριότητας τότε η διαφορά φάσης τους πρέπει να είναι $0 \bmod \pi$ λόγω της ταχύτητας διάδοσης του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου. Έτσι πρότειναν τη μέτρηση ενός δείκτη ασυμμετρίας της κατανομής των διαφορών φάσης $\Delta\phi$ που δίνεται από τη σχέση:

$$PLI = |\langle \text{sign}[\Delta\phi(t)] \rangle| \quad (4.11)$$

Ο δείκτης PLI είναι κανονικοποιημένος αλλά το μηδέν τώρα υποδεικνύει είτε την τυχαία σχέση των $\Delta\phi$ είτε συγχρονισμό φάσης όπου η κατανομή $\Delta\phi$ έχει κέντρο γύρω από το 0 και συνεπώς μπορεί να οφείλεται στη διάχυση του πεδίου. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται δραστικά η συνεισφορά του φαινομένου διάχυσης του πεδίου στη μέτρηση του συγχρονισμού ανάμεσα σε σήματα μακροσκοπικών καταγραφών.

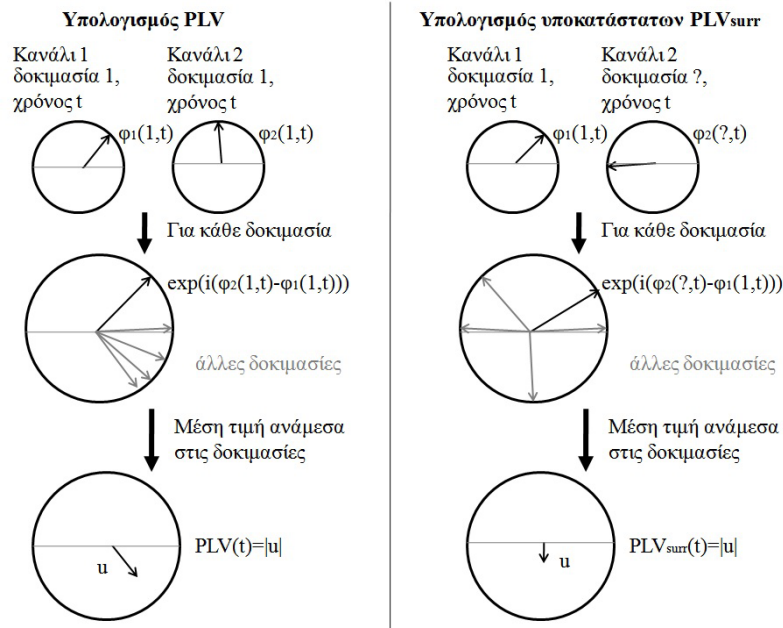
Βήμα 3

Το επόμενο βήμα για τη ποσοτικοποίηση του συγχρονισμού είναι η επιβολή ενός στατιστικού κριτηρίου για την εκτίμηση του επιπέδου του θορύβου στη μέτρηση του δείκτη συγχρονισμού. Οι στατιστικοί έλεγχοι που έχουν αναπτυχθεί για τους δείκτες συγχρονισμού που περιγράψαμε (PLV , $SPLV$ και PLI) στηρίζονται στη μέτρηση του ίδιου δείκτη σε υποκατάστατα δεδομένα (Lachaux et al., 1999; Lachaux et al., 2000; Stam et al., 2007). Η κατασκευή υποκατάστατων δεδομένων γίνεται ανακατεύοντας τα ίδια τα σήματα στη διάσταση όπου μετράται ο συγχρονισμός.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.1, μετρώντας το συγχρονισμό ανάμεσα σε πειραματικές δοκιμές τις οποίες έχουμε ανακατέψει τυχαία δημιουργούμε μια υποκατάστατη κατανομή με την οποία μπορεί να γίνει στατιστική εκτίμηση του επιπέδου του θορύβου. Πιο συγκεκριμένα η διαδικασία περιγράφεται από τα εξής βήματα:

1. Ανακάτεψε τις πειραματικές δοκιμές και υπολόγισε το δείκτη συγχρονισμού.
2. Κράτα τη μέγιστη τιμή του δείκτη στο χρόνο.
3. Επανάλαβε τη διαδικασία, έτσι ώστε να κατασκευαστεί η υποκατάστατη κατανομή.

Επιλέγοντας το επιθυμητό επίπεδο στατιστικής βεβαιότητας ορίζεται και το όριο θορύβου που προκύπτει από την υποκατάστατη κατανομή, πχ αν έχεις μια κατανομή 100 τιμών η 99η τιμή αντιστοιχεί σε επίπεδο βεβαιότητας $P = 0.01$.



Σχήμα 4.1: Υπολογισμός του δείκτη PLV και της υποκατάστατης κατανομής PLV_{surr} . Αριστερά: Ο δείκτης PLV_{ij} ανάμεσα σε δύο ηλεκτρόδια i και j υπολογίζεται από το μετασχηματισμό των διαφορών φάσης στο μιγαδικό επίπεδο και την μέση τιμή αυτών ανάμεσα στις πειραματικές επαναλήψεις. Το πλάτος του διανυσματικού αθροίσματος εκφράζει την μεταβλητότητα των διαφορών φάσης ανάμεσα στις πειραματικές δοκιμασίες. Δεξιά: Ανακατεύοντας τις πειραματικές επαναλήψεις μεταξύ τους και επαναλαμβάνοντας την ίδια διαδικασία δημιουργείται η υποκατάστατη κατανομή PLV_{surr} που εκφράζει το στατιστικό επίπεδο του θορύβου. (Τροποποιημένο από (Lachaux et al., 1999))

Με τους τρόπους που αναφέραμε γίνεται η μέτρηση του συγχρονισμού φάσης σε μακροσκοπικές καταγραφές που προέρχονται από μη επεμβατικές μεθόδους, δίνοντας τη περαιτέρω δυνατότητα μελέτης της αλληλεπίδρασης μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου και κατ' επέκταση τη δημιουργία λειτουργικών εγκεφαλικών δικτύων. Η δημιουργία δικτύων και η ανάλυση των γνωσιακών λειτουργιών μέσα από την οπτική αυτή μας δίνουν τη δυνατότητα μελέτης της λειτουργίας του εγκεφάλου ως πολύπλοκο δυναμικό σύστημα. Αναφέροντας ενδεικτικά κάποιες εφαρμογές των παραπάνω μεθόδων, οι Rodriguez et al. (1999) σε ένα πείραμα όπου παρουσιαζόταν στα υποκείμενα ερεθίσματα (Mooney faces) τα οποία αντιλαμβάνονταν είτε ως πρόσωπα είτε ως αφηρημένα σχέδια βρέθηκε ότι απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου συγχρονίζονταν στον γ ρυθμό μόνο στη περίπτωση αντίληψης προσώπων. Η λειτουργική διασύνδεση μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου

μέσω του συγχρονισμού της δραστηριότητάς τους μελετήθηκε από μια σειρά εργασιών που έδειξαν ότι σχετίζεται με γνωστικές διαδικασίες όπως η ενεργός μνήμη (Schack and Weiss, 2005; Kitzbichler et al., 2011), η συνειδητή αντίληψη (Melloni et al., 2007; Gaillard et al., 2009; Pockett et al., 2009) και η προσοχή (Gross et al., 2004; Doesburg et al., 2008). Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα στο οποίο θα αναφερθούμε αναλυτικά παρακάτω είναι ο αποσυγχρονισμός φάσης (phase scattering) μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου (Rodriguez et al., 1999; Gross et al., 2004; Doesburg et al., 2008) που έχει παρατηρηθεί να συμβαίνει κατά τη διάρκεια γνωσιακών διεργασιών όπως αυτές που αναφέραμε.

4.1.3 Μέτρηση συγχρονισμού σε σύστημα ταλαντωτών Rössler

Στην παράγραφο αυτή θα παρουσιάσουμε μία εφαρμογή της μεθόδου υπολογισμού του συγχρονισμού φάσης (Lachaux et al., 2000; Tass et al., 1998) χρησιμοποιώντας ένα σύστημα δυο ανόμοιων συζευγμένων ταλαντωτών Rössler οι οποίοι υπόκεινται σε τυχαίες διαταραχές πχ. θόρυβο (Rosenblum et al., 1996; Paluš, 1997; Tass et al., 1998). Το σύστημα των δύο ταλαντωτων περιγράφεται από τις εξισώσεις:

$$\begin{aligned}\frac{dx_{1,2}}{dt} &= -\omega_{1,2}y_{1,2} + \xi_{1,2} + \varepsilon(x_{2,1}-1,2) \\ \frac{dy_{1,2}}{dt} &= \omega_{1,2}x_{1,2} + ay_{1,2} \\ \frac{dz_{1,2}}{dt} &= b + z_{1,2}(x_{1,2} - c)\end{aligned}\tag{4.12}$$

όπου $x, y, z \in \mathbb{R}^3$ και a, b, c είναι παράμετροι του συστήματος. Για την ανάλυση που ακολουθεί οι παράμετροι παίρνουν τις τιμές $a = 0.15$, $b = 0.2$ και $c = 10$ (Tass et al., 1998). Οι $\omega_{1,2}$ είναι οι φυσικές συχνότητες ταλάντωσης των δύο συστημάτων:

$$\omega_{1,2} = 1 \pm \Delta\omega\tag{4.13}$$

όπου το $\Delta\omega$ ορίζει τη διαφορά στις μεταξύ τους συχνότητες ταλάντωσης. Η παράμετρος ε είναι ο συντελεστής σύζευξης (coupling strength) μεταξύ των δύο συστημάτων και οι $\xi_{1,2}$ είναι δύο κατανομές Gaussian θορύβου:

$$\langle \xi_1(t)\xi_2(t') \rangle = 2D\delta(t - t')\delta_{1,2} \quad (4.14)$$

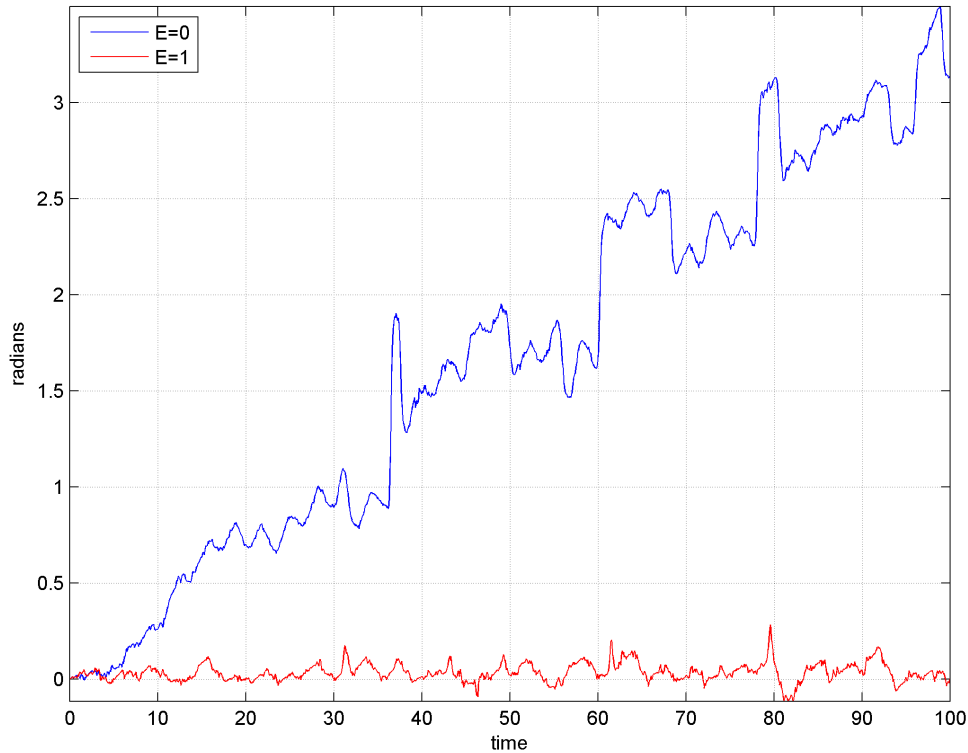
Στο σύστημα των ταλαντωτών επιβλήθηκε ισχυρός θόρυβος ($D = 1$) έτσι ώστε να προσομοιάζουν βιοφυσικά σήματα (Tass et al., 1998). Το σύστημα (4.12) λύθηκε χρησιμοποιώντας αριθμητικό επιλυτή Runge-Kutta 4ης τάξης με βήμα $\Delta t = 2\pi/1000$ για την περίπτωση που τα δύο συστήματα είναι ασύζευκτα ($\varepsilon = 0$), και στην περίπτωση όπου αυτά είναι συζευγμένα ($\varepsilon = 0.2$). Στο Σχήμα 4.2 φαίνονται οι διαφορές φάσης $\Delta\phi(t)$ για τις δύο περιπτώσεις. Είναι εμφανές από το Σχήμα 4.2 ότι στην περίπτωση των αδέσμευτων συστημάτων η σχετική τους φάση δεν είναι οριοθετημένη σε αντίθεση με το δεσμευμένο σύστημα όπου η διαφορά φάσης κυμαίνεται γύρω από το 0, στα πλαίσια του θορύβου που έχει επιβληθεί στο σύστημα.

Στη συνέχεια προσομοιώσαμε δύο εγκεφαλικά σήματα χρησιμοποιώντας έναν γραμμικό συνδυασμό των συνιστωσών x_1, x_2 του συστήματος (4.12) (Tass et al., 1998).

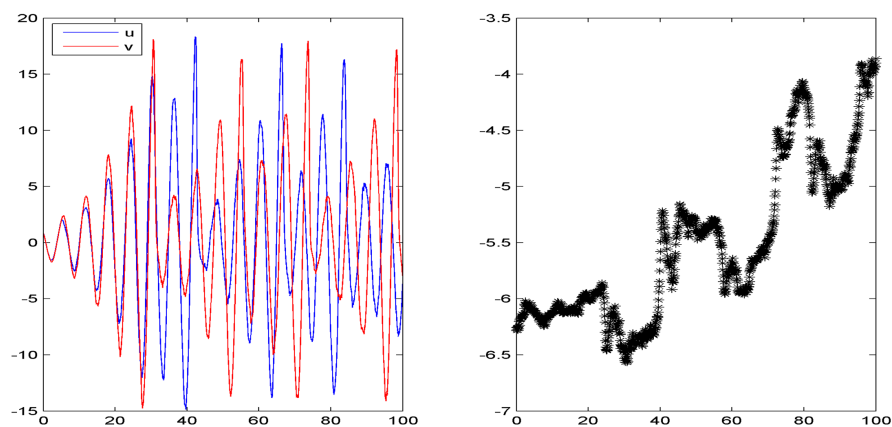
$$\begin{aligned} u &= \mu x_2 + (1 - \mu)x_1 \\ v &= \mu x_1 + (1 - \mu)x_2 \end{aligned} \quad (4.15)$$

Η στιγμιαία φάση των δύο σημάτων υπολογίσθηκε με χρήση του μετασχηματισμού Hilbert. Στο Σχήμα 4.3 φαίνονται ενδεικτικά τα σήματα u και v καθώς και η διαφορά φάσης $\Delta\phi(t)$ μεταξύ τους, στην περίπτωση δύο ασύζευκτων συστημάτων $\varepsilon = 0$.

Με σκοπό τη συστηματική ανάλυση των δύο συστημάτων, υπολογίσαμε τον συγχρονισμό φάσης μεταξύ των δύο σημάτων μετρώντας τον δείκτη PLV (εξ. 4.9) για διάφορες τιμές της παραμέτρου ε (Σχήμα 4.4), όπου γίνεται εμφανές ότι η τιμή

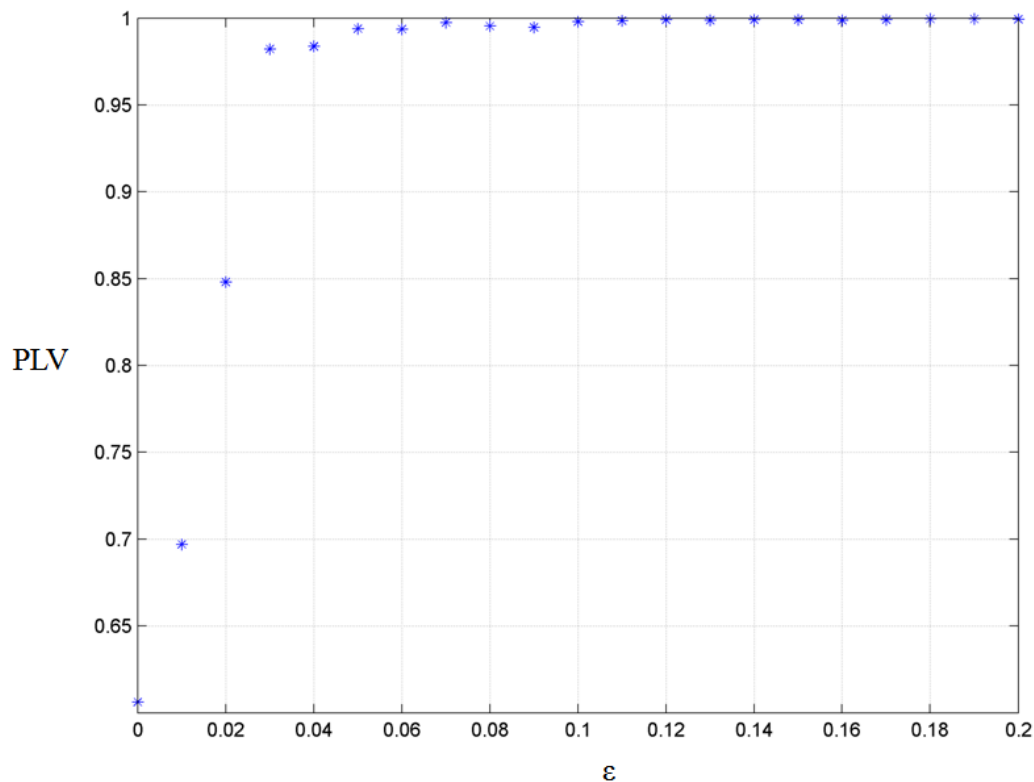


Σχήμα 4.2: Διαφορά φάσης στο χρόνο για δύο συστήματα ταλαντωτών Rössler. Στην περίπτωση που τα συστήματα είναι ασύζευκτα ($\varepsilon = 0$) η διαφορά φάσης αυξάνεται συνεχώς (μπλε γραμμή). Στην περίπτωση που τα συστήματα είναι συζευγμένα ($\varepsilon = 1$) η διαφορά φάσης τους στο χρόνο παραμένει σταθερή γύρω από το μηδέν (κόκκινη γραμμή).



Σχήμα 4.3: Προσομοίωση εγκεφαλικών σημάτων χρησιμοποιώντας δύο ασύζευκτα συστήματα Rössler. Αριστερά: Τα δύο σήματα u και v όπως ορίζονται από τις εξισώσεις (4.15) με συντελεστή σύζευξης ($\varepsilon = 0$). Δεξιά: Η διαφορά φάσης τους στο χρόνο.

του δείκτη PLV επιτυγχάνει να μετρήσει το συγχρονισμό των φάσεων μεταξύ των δύο σημάτων u και v καθώς αυξάνεται με την αύξηση του συντελεστή σύζευξης ε των δύο συστημάτων.



Σχήμα 4.4: Υπολογισμός του δείκτη PLV για διάφορες τιμές του ε . Στον οριζόντιο άξονα φαίνονται οι τιμές του συντελεστή σύζευξης ε και στον κατακόρυφο οι τιμές του δείκτη PLV . Απο το σχήμα φαίνεται ότι ο δείκτης μέτρησης του συγχρονισμού φάσης PLV των δύο συστημάτων ανταποκρίνεται στην αύξηση του συντελεστή σύζευξης ε . Από την τιμή $\varepsilon = 0.03$ τα δύο συστήματα βρίσκονται σε τέλειο συγχρονισμό ($PLV = 1$).

4.1.4 Δίκτυο ηρεμίας στον εγκέφαλο (Resting State Network, RSN)

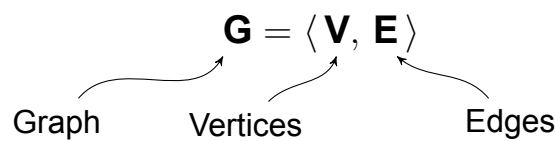
Ένα άλλο πεδίο των νευροεπιστημών όπου η λειτουργική διασύνδεση περιοχών του εγκεφάλου έχει εφαρμοστεί είναι το fMRI και το PET. Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια έχει προκύψει ότι η ταυτόχρονη ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση περιοχών του εγκεφάλου είναι ένας κυρίαρχος μηχανισμός που σχετίζεται είτε με την επίτευξη μιας γνωσιακής δοκιμασίας είτε με την κα-

τάσταση όπου ο εγκέφαλος δεν καλείται να επιτύχει κάποιο στόχο (resting state). Η πρώτη αναφορά έγινε με την αναγνώριση του Default Mode Network (DMN) (Raichle et al., 2001), ενός εγκεφαλικού δικτύου το οποίο καταστέλλεται κατά τη διάρκεια όπου ο εγκέφαλος επιτελεί στοχευμένες δοκιμασίες (goal-directed tasks) και φαίνεται να είναι ανεξάρτητο του είδους της δοκιμασίας (Shulman et al., 1997). Ακολουθώντας την εργασία των Fox et al. (2005) όπου χρησιμοποιώντας fMRI αναγνωρίστηκαν δύο διαφορετικά λειτουργικά δίκτυα τα οποία δείχνουν να ενεργοποιούνται και να απενεργοποιούνται σε σχέση με τη δοκιμασία που επιτελείται, εργασίες έχουν δείξει ότι το DMN δεν είναι το μόνο δίκτυο με συνεκτική δράση κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης (Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Seeley et al., 2007; Fox and Raichle, 2007; Smith et al., 2009). Αντίστοιχα ευρήματα έχουν προκύψει με τη χρήση MEG (De Pasquale et al., 2010; Brookes et al., 2011; Bardouille and Boe, 2012).

Πιο πρόσφατα, πολλές εργασίες στηριγμένες σε καταγραφές fMRI συγκεντρώνονται στη μελέτη των λειτουργικών δικτύων που σχετίζονται με γνωσιακές δοκιμασίες και τη σχέση τους με τα αντίστοιχα δίκτυα ενεργοποίησης και απενεργοποίησης (Toro et al., 2008; Crossley et al., 2013; Di et al., 2013). Η μέθοδος που χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο στις εργασίες αυτές είναι η συσχέτιση του σήματος BOLD όλων των στοιχειωδών όγκων καταγραφής (voxels) με κάποιες περιοχές ενδιαφέροντος (Regions Of Interest, ROIs), των οποίων η ενεργοποίηση σχετίζεται με τη δοκιμασία. Με τον τρόπο αυτό έχουν βρεθεί ενδείξεις ότι τα δίκτυα που ενεργοποιούνται (απενεργοποιούνται) κατά τη διάρκεια γνωστικών δοκιμασιών ταιριάζουν τυπολογικά με κάποια μοτίβα δικτύων τα οποία αντανακλώνται κατά τη διάρκεια όπου ο εγκέφαλος είναι "ανενεργός" (Smith et al., 2009). Συμπερασματικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι οι εργασίες αυτές προτείνουν τη μοντελοποίηση της λειτουργίας του εγκεφάλου από πολύπλοκα δίκτυα με υψηλή οργάνωση τα οποία ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται συνεργατικά (Fox and Raichle, 2007).

4.1.5 Στοιχεία της θεωρίας δικτύων

Με την ανάπτυξη των μεθόδων που οδήγησαν στην μέτρηση της λειτουργικής διασύνδεσης μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου ξεκίνησε και η χρήση μέτρων της θεωρίας δικτύων για τη περιγραφή της οργάνωσης των λειτουργικών εγκεφαλικών δικτύων που προκύπτουν. Φορμαλιστικά ένα δίκτυο G αποτελείται από ένα σύνολο κόμβων V που συνδέονται μεταξύ τους με ένα σύνολο συνδέσεων E .



Το σύνολο των συνδέσεων E ορίζει την σχέση μεταξύ δύο κόμβων και μπορεί να παίρνει πραγματικές τιμές (weights), οπότε το δίκτυο ονομάζεται *σταθμισμένο* ή να έχει σταθερή τιμή. Στην τελευταία περίπτωση το δίκτυο ονομάζεται *δυναμικό* (binary graph). Ορίζεται ο *πίνακας συνδεσιμότητας* A του δικτύου, όπου κάθε του στοιχείο a_{ij} είναι η σύνδεση του στοιχείου i με το στοιχείο j . Στην περίπτωση των δυαδικών δικτύων ορίζεται από τη συνθήκη:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{αν τα } i, j \text{ συνδέονται;} \\ 0 & \text{αλλιώς.} \end{cases} \quad (4.16)$$

Ένα δίκτυο μπορεί να είναι *κατευθυνόμενο* ή *μη*, για παράδειγμα έστω δύο κόμβοι του δικτύου $\{i, j\} : V$, εάν $E_{ij} \neq E_{ji}$ τότε το δίκτυο ονομάζεται *κατευθυνόμενο*. Αντίστοιχα εάν ισχύει η συνθήκη $E_{ij} \equiv E_{ji}$ τότε το δίκτυο ονομάζεται *μη κατευθυνόμενο*. Τα μέτρα δικτύων που θα αναφέρουμε παρακάτω θα αναπτυχθούν μόνο για την περίπτωση των μη κατευθυνόμενων δυαδικών δικτύων για λόγους απλότητας.

Το σύνολο των συνδέσεων ενός κόμβου i ονομάζεται *βαθμός* (degree) k_i του κόμβου. Αντίστοιχα το σύνολο των συνδέσεων όλου του δικτύου ονομάζεται *βαθμός του δικτύου* (graph degree):

$$K = \sum_{i=1}^N k_i \quad (4.17)$$

όπου N είναι ο αριθμός των κόμβων που αποτελούν το δίκτυο. Ανάλογο μέτρο με τους βαθμούς του δικτύου είναι η *πυκνότητα* D όπου ορίζεται ως ο λόγος των βαθμών K του δικτύου προς τον δυνατό αριθμό συνδέσεων:

$$D = \frac{\sum_{i=1}^N k_i}{N(N-1)/2} \quad (4.18)$$

Συντελεστής ομαδοποίησης (clustering coefficient) του δικτύου: μετράει την ύπαρξη κλειστών συνδέσεων μεταξύ των κόμβων και ορίστηκε από τους Watts and Strogatz (1998). Έστω e_{jk} μία σύνδεση μεταξύ των κόμβων j και k και W_i η "γειτονιά" του κόμβου i , δηλαδή το σύνολο των κόμβων που συνδέονται άμεσα με τον κόμβο. Ο συντελεστής ομαδοποίησης C_i ορίζεται ως:

$$C_i = \frac{2|\{e_j, e_k : j, k \in W_i, e_{jk} \in E\}|}{k_i(k_i - 1)} \quad (4.19)$$

Αντίστοιχα ορίζεται ο συντελεστής ομαδοποίησης \bar{C} του δικτύου ως η μέση τιμή των συντελεστών ομαδοποίησης των κόμβων:

$$\bar{C} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (4.20)$$

Ένα άλλο μέτρο της θεωρίας δικτύων είναι το *χαρακτηριστικό μήκος* του δικτύου L το οποίο χαρακτηρίζει την αποτελεσματικότητα της μεταφοράς πληροφορίας σε ένα δίκτυο (Albert and Barabási, 2002). Έστω $d(i, j)$ η ελάχιστη απόσταση μεταξύ

των κόμβων i και j και $d(i, j) \equiv 0$ αν δεν υπάρχει σύνδεση μεταξύ αυτών. Το χαρακτηριστικό μήκος του δικτύου ορίζεται από τη σχέση:

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} d(i, j). \quad (4.21)$$

Το τελευταίο μέτρο που θα ψριγράψουμε για τη μελέτη της δομής των δικτύων είναι η οργάνωση σε μονάδες (modules). Ως μονάδα δικτύου ορίζεται ένα σύνολο κόμβων του δικτύου μεταξύ των οποίων η συνδεσιμότητα είναι πολύ μεγαλύτερη απ'ότι με το υπόλοιπο δίκτυο (Stam and Reijneveld, 2007). Έχει δειχθεί ότι τα εγκεφαλικά δίκτυα εμφανίζουν τέτοιου είδους οργάνωση (Bassett et al., 2009) η οποία καθιστά πιο εύκολη την δυναμική τους αναδιαμόρφωση για την επίτευξη πολύπλοκων νοητικών λειτουργιών. Έστω το δίκτυο G το οποίο αποτελείται από N κόμβους. Για μια τυχαία τομή που χωρίζει το δίκτυο σε δύο μονάδες, ας ονομάσουμε s_i τον δείκτη που δείχνει σε ποια μονάδα ανήκει ο κόμβος i . Έστω λοιπόν ότι $s_i = 1$ εάν ο κόμβος i ανήκει στην ομάδα 1 και $s_i = 0$ εάν ανήκει στην ομάδα 2 και a_{ij} το στοιχείο που ορίζει τη συνδεσιμότητα των κόμβων i και j (εξ.4.16). Ο αναμενόμενος αριθμός συνδέσεων μεταξύ των i και j εάν το δίκτυο ήταν τυχαία συνδεδεμένο δίνεται από τη σχέση:

$$\langle a_{ij} \rangle = \frac{k_i k_j}{K} \quad (4.22)$$

όπου k_i και k_j είναι οι βαθμοί των κόμβων i, j και K οι βαθμοί του δικτύου (εξ.4.17). Η ποσότητα Q η οποία εκφράζει το βαθμό στον οποίο το δίκτυο οργανώνεται σε μονάδες, δίνεται από τη διαφορά $a_{ij} - \langle a_{ij} \rangle$ πάνω σε όλα τα ζεύγη κόμβων i, j οι οποίοι βρίσκονται στην ίδια ομάδα (Newman, 2006). Παρατηρώντας ότι:

$$s_i s_j = \begin{cases} 1 & \text{αν τα } i, j \text{ ανήκουν στην ίδια ομάδα;} \\ 0 & \text{αλλιώς} \end{cases} \quad (4.23)$$

η ποσότητα Q μπορεί να εκφραστεί από τη σχέση:

$$Q = \frac{1}{4K} \sum_{ij} (a_{ij} - \langle a_{ij} \rangle) s_i s_j \quad (4.24)$$

όπου ο όρος $1/4m$ προστίθεται στην εξίσωση (4.24) για λόγους συμβατότητας με παλαιότερους ορισμούς (Girvan and Newman, 2002). Για την εύρεση των μονάδων που απαρτίζεται ένα δίκτυο έχουν αναπτυχθεί ευρεστικοί αλγόριθμοι (Newman, 2004; Blondel et al., 2008; Ruan and Zhang, 2008) οι οποίοι βασίζονται στην μεγιστοποίηση της ποσότητας Q .

4.1.6 Πειραματικός σχεδιασμός - Καταγραφή και προεπεξεργασία των σημάτων

Ο πειραματικός σχεδιασμός που χρησιμοποιήθηκε και η καταγραφή τους έχει περιγραφεί αναλυτικά στην παράγραφο 3.1.3. Εδώ θα κάνουμε μια πολύ σύντομη περιγραφή για λόγους πληρότητας.

Το πείραμα που πραγματοποιήθηκε είναι μία οπτικο-κινητική δοκιμασία όπου τα υποκείμενα έπρεπε να απαντήσουν κινητικά σε ένα οπτικό ερέθισμα που εμφανιζόταν στην οθόνη όσο πιο γρήγορα μπορούσαν. Η κινητική απάντηση που δινόταν ήταν η πίεση μιας μικρής μπάλας που βρισκόταν στη δεξιά τους παλάμη. Το πείραμα εκτέλεσαν 10 υγιή άτομα (εύρος ηλικιών: 22-30 χρονών, μέση τιμή-διασπορά (26.4 ± 5.3 χρόνια), πραγματοποιώντας 120 δοκιμές ο καθένας. Η καταγραφή των σημάτων MEG έγινε από 248 κανάλια με συχνότητα δειγματοληψίας στα 508.633 Hz. Η προεπεξεργασία των σημάτων έγινε με το λογισμικό Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011) στην πλατφόρμα Matlab 7.7. Συνολικά 1020 δοκιμασίες από τις 1200 και 238 κανάλια κοινά για κάθε άτομο πέρασαν στα επόμενα στάδια ανάλυσης.

4.1.7 Σκοπός της εργασίας

Στην εργασία αυτή είχαμε σκοπό την αναγνώριση και μελέτη της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια που επιτυγχάνεται η αισθητικό-κινητική ολοκλήρωση. Ενώ όλες οι προηγούμενες μελέτες (Rodriguez et al., 1999; Gross et al., 2004; Schack and Weiss, 2005; Melloni et al., 2007; Doesburg et al., 2008; Gaillard et al., 2009; Pockett et al., 2009; Kitzbichler et al., 2011) αναφέρονται στο ρόλο του συγχρονισμού φάσης σε δοκιμασίες με υψηλή γνωσιακή δυσκολία, παραμένει το ερώτημα εάν υπάρχουν λειτουργικά δίκτυα συγχρονισμού τα οποία ενεργοποιούνται σε στοιχειώδεις εγκεφαλικές διεργασίες όπως αυτή που χρησιμοποιήθηκε στο συγκεκριμένο πείραμα. Επιπλέον υπάρχει η υπόθεση ότι εάν ο συγχρονισμός φάσης λειτουργεί ως συνδετικός μηχανισμός μεταξύ απομακρυσμένων περιοχών του εγκεφάλου, τότε το αντίστροφο φαινόμενο, δηλαδή ο αποσυγχρονισμός φάσης ίσως αντανάκλα την συνεκτική καταστολή κάποιων λειτουργικών δικτύων, απαραίτητη για να επιτευχθεί η δοκιμασία. Στην περίπτωση αυτή ο μηχανισμός αυτός βρίσκεται σε αναλογία με το μηχανισμό αδρανοποίησης ορισμένων δικτύων όπως το DMN, τα οποία έχειδειχθεί ότι μειώνουν τη δραστηριότητα τους κατά τη διάρκεια διεργασιών με συγκεκριμένο στόχο (Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Seeley et al., 2007; Fox and Raichle, 2007; Toro et al., 2008; Smith et al., 2009; De Pasquale et al., 2010; Menon and Uddin, 2010; Brookes et al., 2011; Bardouille and Boe, 2012; Crossley et al., 2013; Di et al., 2013). Σε αντίθεση με τα πειράματα fMRI όπου η χρονική διακριτική ικανότητα είναι της τάξης των δευτερολέπτων (sec) η μελέτη τέτοιων δικτύων μέσω MEG κατά τη διάρκεια μερικών milliseconds από την εφαρμογή ενός οπτικού ερεθίσματος έως την κινητική απάντηση θα προσέφερε σημαντικές πληροφορίες για τον τρόπο που οργανώνεται το δίκτυο αυτό στη χρονική κλίμακα στην οποία συμβαίνουν οι νευρωνικές διαδικασίες.

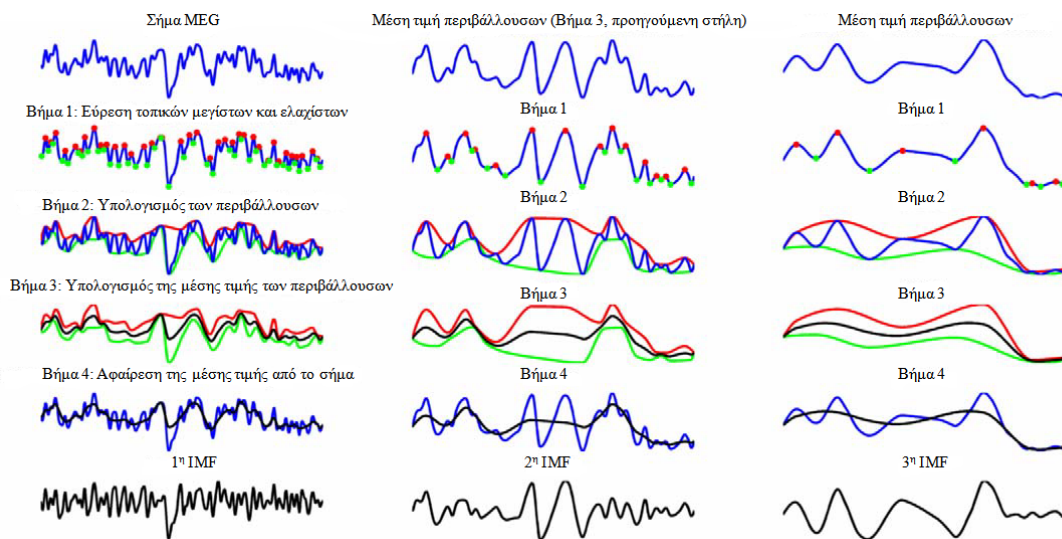
4.2 Ανάπτυξη της μεθόδου

Ανάλυση των σημάτων στο χώρο του χρόνου και των συχνοτήτων

Για την ανάλυση των σημάτων στο χώρο των συχνοτήτων και του χρόνου χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο Empirical Mode Decomposition (EMD) (Huang et al., 1998; Huang et al., 1999). Η EMD είναι μια υπολογιστική μέθοδος προσαρμοσμένη στα υπό εξέταση δεδομένα η οποία αναλύει το σήμα σε ένα πεπερασμένο αριθμό Intrinsic Mode Functions (IMFs) στο χώρο του χρόνου. Κάθε IMF είναι μια ταλάντωση με μέση τιμή μηδέν η οποία μεταβάλλει το πλάτος και τη συχνότητα της στο χρόνο. Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η μέθοδος αυτή είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε μη γραμμικά και μη στάσιμα σήματα (Huang et al 1998) και επιπλέον δε χρειάζεται καμία *a priori* υπόθεση για τις συχνότητες ενδιαφέροντος όπως αυτό συμβαίνει με τις τυπικές μεθόδους φιλτραρίσματος. Τα χαρακτηριστικά κάθε IMF εξαρτώνται από τα τοπικά χαρακτηριστικά του σήματος έχοντας ως αποτέλεσμα τον ορθό ορισμό της στιγμιαίας φάσης του σήματος στο χρόνο. Η εφαρμογή του αλγορίθμου της EMD, ο οποίος απεικονίζεται στο Σχήμα 4.5, σε ένα σήμα $x(t)$ μπορεί να συνοψιστεί στα παρακάτω βήματα:

1. Αναγνώριση των τοπικών ακραίων (μέγιστα και ελάχιστα) του $x(t)$.
2. Υπολόγισε τις περιβάλλουσες του σήματος $e_{min}(t)$ και $e_{max}(t)$ ενώνοντας τα αντίστοιχα ακραία σημεία με κυβικές σφηνοειδείς συναρτήσεις (cubic splines).
3. Υπολόγισε τη μέση τιμή $m(t)$ των $e_{min}(t)$ και $e_{max}(t)$, $m(t) = (e_{max}(t) + e_{min}(t))/2$.
4. Αφαίρεσε τη $m(t)$ από το σήμα, $r(t) = x(t) - m(t)$
5. Επανάλαβε τη διαδικασία στο $r(t)$

Τα δύο σημεία που χρειάζονται προσοχή στη μέθοδο είναι η επιλογή ενός κριτηρίου όπου θα σταματήσει η επανάληψη της διαδικασίας για την εξαγωγή μιας IMF και οι παραμορφώσεις που εισάγονται στα άκρα του σήματος λόγω της παρεμβολής των κυβικών σφηνοειδών συναρτήσεων. Στην εργασία αυτή χρησιμο-



Σχήμα 4.5: Αλγόριθμος EMD. 1η στήλη: Εντοπισμός των τοπικών μεγίστων και ελαχίστων (Βήμα 1, πράσινα και κόκκινα σημεία αντίστοιχα). Υπολογισμός των περιβάλλουσων $e_{min}(t)$ και $e_{max}(t)$ (Βήμα 2, πράσινη και κόκκινη γραμμή αντίστοιχα) με χρήση κυβικών σφηνοειδών συναρτήσεων (cubic splines). Υπολογισμός της μέσης τιμής των $e_{min}(t)$ και $e_{max}(t)$ (Βήμα 3, μαύρη γραμμή) και αφαίρεση της από το σήμα (Βήμα 4). Το υπόλοιπο (πρώτη στήλη, τελευταία γραμμή) είναι η πρώτη *IMF*. Ο αλγόριθμος επαναλαμβάνεται (δεύτερη και τρίτη στήλη) χρησιμοποιώντας ως αρχικό σήμα τη μέση τιμή των περιβάλλουσων από την προηγούμενη στήλη.

ποιήσαμε το κριτήριο που προτείνεται στη μελέτη των Huang et al. (2003) ενώ οι παραμορφώσεις του σήματος μειώθηκαν μέσω της κατοπτρικής επέκτασης στα άκρα του σήματος (Rato et al., 2008).

Μετασχηματισμός Hilbert

Το επόμενο βήμα της ανάλυσης είναι ο υπολογισμός του αναλυτικού σήματος με τη χρήση του μετασχηματισμού Hilbert και η εξαγωγή της στιγμιαίας φάσης $\phi(t)$ του σήματος. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται από τις εξισώσεις (4.3-4.5). Λόγω της αριθμητικής προσέγγισης του μετασχηματισμού και των υπολογιστικών σφαλμάτων που εμφανίζονται στο πεπερασμένου μήκους σήμα αφαιρέθηκαν 150 δείγματα από τα άκρα κάθε σήματος.

Για τον υπολογισμό του πλάτους της προκλητής δραστηριότητας υπολογίσαμε τη μέση τιμή των κάθε IMF ανάμεσα στις πειραματικές δοκιμές. Το πλάτος υπολο-

γίστηκε απευθείας από την περιβάλλουσα της μέσης τιμής του σήματος εφαρμόζοντας τον μετασχηματισμό Hilbert. Η στιγμιαία συχνότητα της κάθε IMF ορίζεται ως η πρώτη παράγωγος της στιγμιαίας φάσης. Επειδή σε δεδομένα που υπάρχει θόρυβος ο απευθείας αριθμητικός υπολογισμός της παραγώγου είναι προβληματικός, υπολογίσαμε την παράγωγο του $\phi(t)$ χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που περιγράφεται στην εργασία των Luo et al. (2006).

Υπολογισμός του συγχρονισμού φάσης

Για να μετρήσουμε το συγχρονισμό φάσης μεταξύ κάθε ζεύγους καναλιών $\{i, j\}$ στις πειραματικές καταγραφές μετρήσαμε τη Phase Locking Value (PLV) (Lachaux et al., 1999) από τη σχέση:

$$PLV_{ij}(t) = \frac{1}{N} \left| \sum_1^N e^{\phi_i(t) - \phi_j(t)} \right|. \quad (4.25)$$

Αντί για τον δείκτη PLV χρησιμοποιήσαμε τον αντίστοιχο κανονικοποιημένο δείκτη σε σχέση με την περίοδο αναφοράς που ορίστηκε ως τα 500 msec πριν την εμφάνιση του ερεθίσματος και δίνεται από τη σχέση:

$$PLV_{z,ij}(t) = \frac{PLV_{ij}(t) - \mu_{ij}}{\sigma_{ij}}, \quad (4.26)$$

όπου μ_{ij} και σ_{ij} είναι η μέση τιμή και η διασπορά, αντίστοιχα, των PLV_s κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς. Ο κανονικοποιημένος δείκτης PLV_z παρέχει μία διόρθωση στο στάσιμο συγχρονισμό μεταξύ δύο καναλιών ο οποίος δεν έχει σχέση με τη χρονική περίοδο της δοκιμασίας και μπορεί να προκύπτει από το διάχυση που υφίσταται το μαγνητικό πεδίο (Doesburg et al., 2008). Επιπλέον η κανονικοποίηση προσδίδει στις PLV_{zs} ένα καθαρό φυσικό νόημα. Θετικές τιμές του δείκτη αντιστοιχούν σε αύξηση του συγχρονισμού μεταξύ δύο καναλιών ενώ αρ-

νητικές τιμές αντιστοιχούν στον αποσυγχρονισμό των καναλιών αυτών σε σχέση με την περίοδο αναφοράς.

Το επόμενο βήμα είναι η στατιστική εκτίμηση του θορύβου. Για το λόγο αυτό ακολουθήσαμε τη διαδικασία κατασκευής υποκατάστατων δεδομένων όπως περιγράφεται στο Σχήμα 4.1. Η διαδικασία μπορεί να συνοψιστεί στα παρακάτω βήματα:

1. Υπολόγισε τις υποκατάστατες τιμές PLV μεταξύ δύο καναλιών για κάθε χρονική στιγμή t .
2. Υπολόγισε τη μέση τιμή τους ανάμεσα στα άτομα.
3. Υπολόγισε τον κανονικοποιημένο δείκτη PLV_z σε σχέση με την περίοδο αναφοράς.
4. Κράτησε τη μέγιστη και ελάχιστη τιμή στο χρόνο.
5. Επανάλαβε τη διαδικασία 200 φορές για κάθε ζεύγος καναλιών.

Στην εργασία αυτή ως όριο στατιστικής βεβαιότητας ορίσαμε το $P = 0.01$, που σημαίνει ότι τιμές μεγαλύτερες από το 99% και μικρότερες από το 99% των υποκατάστατων τιμών θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικός συγχρονισμός και αποσυγχρονισμός αντίστοιχα. Μόνο οι στατιστικά σημαντικές τιμές PLV_z χρησιμοποιήθηκαν στην περαιτέρω ανάλυση.

Κατασκευή των γραφημάτων

Τα δυναμικά λειτουργικά εγκεφαλικά δίκτυα κατασκευάστηκαν συνδέοντας τα κανάλια στα οποία μετρήθηκαν στατιστικά σημαντικές PLV_z . Έτσι στην αναπαράσταση του δικτύου κάθε κανάλι αντιστοιχεί σε έναν κόμβο και κάθε σύνδεση τη χρονική στιγμή t συμβολίζει σημαντικό συγχρονισμό ή αποσυγχρονισμό μεταξύ των δύο κόμβων. Η κατασκευή του δικτύου θα μπορούσε να γίνει είτε διατηρώντας τις τιμές PLV_z (δημιουργώντας σταθμισμένα δίκτυα) ή όχι (δημιουργώντας δυαδικά δίκτυα). Εδώ χρησιμοποιήσαμε αρχικά και τις δύο προσεγγίσεις οδηγώ-

ντας σε πολύ μικρές αλλαγές στα αποτελέσματα. Για λόγους απλότητας θα παρουσιάσουμε τα αποτελέσματα μόνο για την περίπτωση των δυαδικών δικτύων. Έτσι τα στοιχεία a_{ij} του πίνακα συνδεσιμότητας ορίζονται ως:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{αν τα } i, j \text{ συνδέονται;} \\ 0 & \text{αλλιώς} \end{cases} \quad (4.27)$$

και οι συνολικοί βαθμοί του δικτύου υπολογίστηκαν από την εξ.(4.17).

Ανάλυση της δομής του δικτύου

Τελευταίο βήμα της ανάλυσης ήταν η μελέτη της πιθανής οργάνωσης του δικτύου σε ομάδες. Για τον υπολογισμό αυτό χρησιμοποιήσαμε τον αλγόριθμο Qcut (Ruan and Zhang, 2008). Ο αλγόριθμος αυτός, όπως όλοι οι υπάρχοντες, είναι ευρεστικός και χρησιμοποιεί τον υπολογισμό της ποσότητας Q (εξ. 4.24), οδηγώντας κάθε φορά που τρέχει σε ελαφρώς διαφορετικά αποτελέσματα (Girvan and Newman, 2002; Ruan and Zhang, 2008). Για το λόγο αυτό τρέξαμε τον αλγόριθμο 10 φορές και κρατήσαμε τα αποτελέσματα που είχαν τη μέγιστη τιμή Q . Επειδή έχειδειχθεί ότι και τυχαία δίκτυα είναι δυνατόν να χαρακτηρίζονται από υψηλές τιμές Q (Guimerà 2004), έπρεπε να ελέγξουμε εάν οι τιμές που υπολογίστηκαν ήταν στατιστικά μεγαλύτερες από αυτές που προκύπτουν σε ισοδύναμα τυχαία δίκτυα (Guimerà et al., 2004; Bassett et al., 2011). Για το σκοπό αυτό επανασυνδέσαμε τυχαία τα υπολογισμένα δίκτυα διατηρώντας τους συνολικούς βαθμούς του δικτύου και μετρήσαμε τις αντίστοιχες τιμές Q . Επαναλαμβάνοντας τη διαδικασία 100 φορές δημιουργήσαμε μία υποκατάστατη κατανομή Q_{surr} . Στην περίπτωση αυτή με επίπεδο βεβαιότητας $P = 0.01$ τα δίκτυα τα οποία εμφάνιζαν τιμή Q μεγαλύτερη από το 99% των τιμών Q_{surr} θεωρήθηκε ότι εμφανίζουν οργάνωση σε μονάδες. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε για κάθε χρονική στιγμή t .

4.3 Αποτελέσματα

Τα συμπεριφορικά αποτελέσματα του πειράματος έχουν περιγραφεί με λεπτομέρεια στην Παράγραφο 3.3. Η μέση τιμή των λανθανόντων χρόνων για όλα τα άτομα ήταν 309.9 ms (τυπική απόκλιση: 114.2 ms).

Ανάλυση στο χρόνο και στις συχνότητες

Η μέθοδος EMD η οποία χρησιμοποιήθηκε είχε σαν αποτέλεσμα την ανάλυση των προεπεξεργασμένων δεδομένων σε 6-8 IMFs για κάθε άτομο, πειραματική δοκιμασία και κανάλι. Οι πρώτες 6 IMFs οι οποίες υπήρχαν σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν για περαιτέρω ανάλυση. Η μέση συχνότητα και η τυπική απόκλιση κάθε IMF φαίνεται στον Πίνακα 4.2.

Πίνακας 4.2: Συχνότητα IMFs και αντιστοιχία με εγκεφαλικούς ρυθμούς

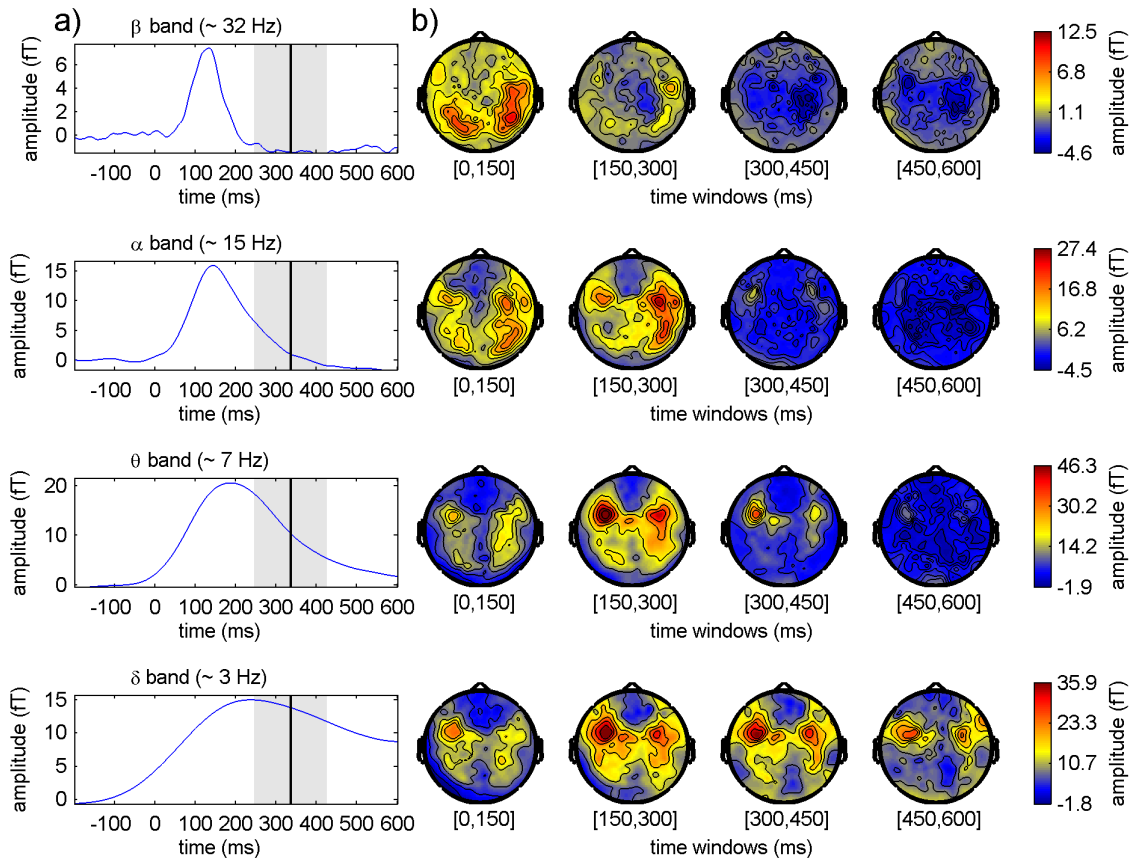
	Instantaneous Frequency (Hz)	
	mean	SD
IMF1 (high- γ band)	134.9	1.47
IMF2 (γ band)	70.6	1.72
IMF3 (β band)	32.3	2.30
IMF4 (α band)	14.6	1.31
IMF5 (θ band)	6.9	0.58
IMF6 (δ band)	3.1	0.32

Καθε IMF μπορεί να αντιστοιχηθεί σε ένα γνωστό εγκεφαλικό ρυθμό (Ward, 2003). Έτσι οι IMFs 1, 2, 3, 4, 5 και 6 αντιστοιχούν στους ρυθμούς υψηλό- γ , γ , β , α , δ και θ . Στους ρυθμούς υψηλό- γ και γ δεν βρέθηκε συνιστώσα προκλητού δυναμικού ούτε δίκτυο συγχρονισμού ή αποσυγχρονισμού και έτσι δε θα παρουσιαστούν περαιτέρω στα αποτελέσματα.

Προκλητή δραστηριότητα

Στο Σχήμα 4.6a φαίνεται η μέση τιμή της προκλητής δραστηριότητας σε κάθε ρυθμό για όλα τα κανάλια και η τοπογραφική της κατανομή (Σχήμα 4.6b) υπολογι-

σμένη σε χρονικά παράθυρα των 150 msec κατά τη διάρκεια της οπτικο-κινητικής δοκιμασίας.



Σχήμα 4.6: Προκλητή απάντηση σε κάθε εγκεφαλικό ρυθμό. **a:** Η μέση τιμή του πλάτους της προκλητής απάντησης (μπλε γραμμή) σε κάθε συχνοτικό ρυθμό σε όλα τα μαγνητοεγκεφαλογραφικά κανάλια. Η εμφάνιση του ερεθίσματος συμβαίνει στα 0 ms. Η μαύρη κατακόρυφη γραμμή και η γκρι περιοχή γύρω από αυτή δείχνουν τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση των λανθανόντων χρόνων για όλα τα άτομα. **b:** Η τοπολογία της προκλητής απάντησης στο χώρο των μαγνητοεγκεφαλογραφικών καναλιών (μέση τιμή σε χρονικά παράθυρα των 150 ms).

Στο β ρυθμό υπάρχει μια αύξηση της ισχύος στα κανάλια των οπίσθιων περιοχών κατά τη διάρκεια των πρώτων 150 ms που αντιστοιχεί στο οπτικό προκλητό δυναμικό και ακολουθείται από μια μείωση σε σχέση με την περίοδο αναφοράς στα κανάλια των κεντρικών και μπροστινών περιοχών κατά τη διάρκεια της κινητικής απάντησης. Η μείωση της ισχύος στον β ρυθμό έχει περιγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες (Pfurtscheller and Aranibar, 1977; Pfurtscheller, 1981; Crone et al., 1998). Στον α ρυθμό το προκλητό δυναμικό είχε μεγαλύτερη διάρκεια ενώ εμφανίζει μια πλα-

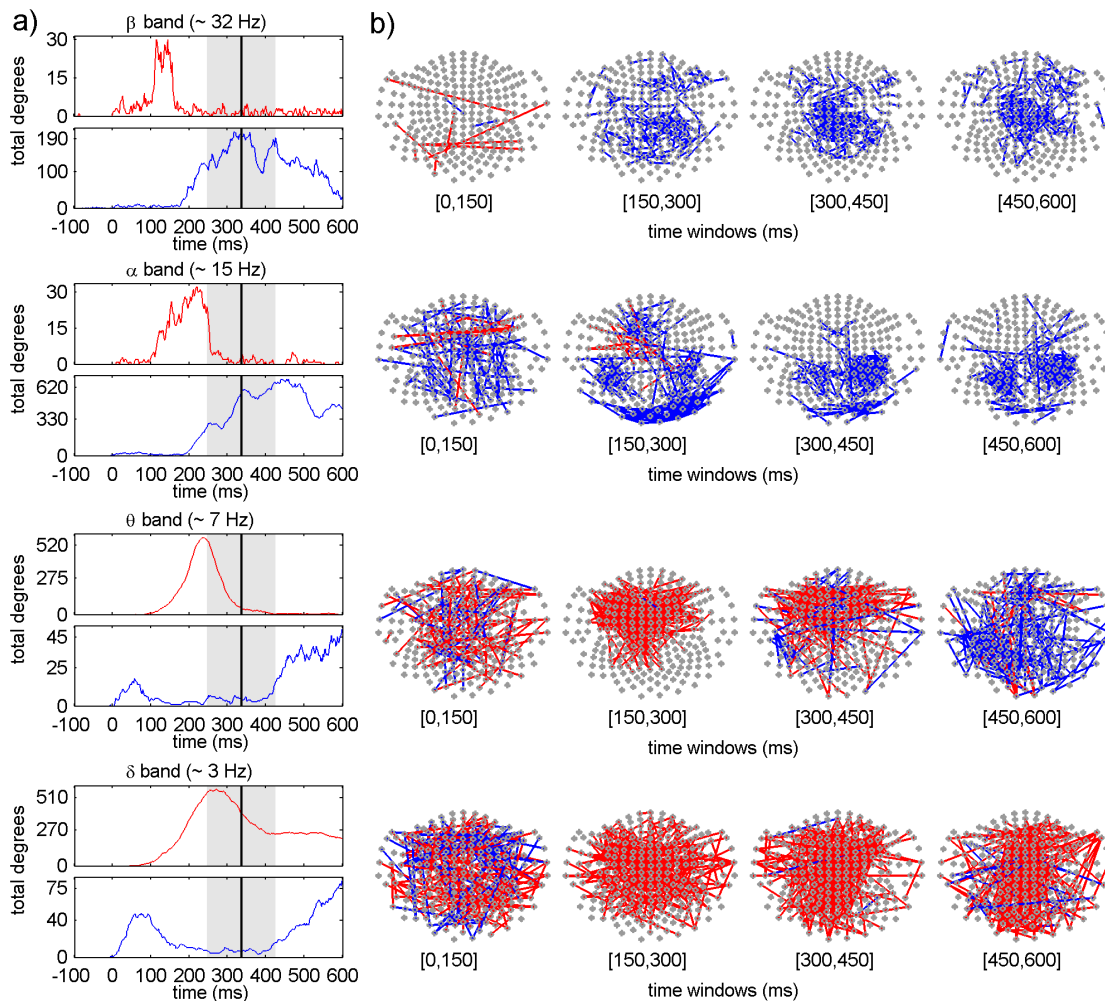
γίωση στις δεξιά κεντρικές και βρεγματικές περιοχές. Η τοπολογία του προκλητού δυναμικού στο θ και δ ρυθμό έδειξε ότι η κύρια συνιστώσα αυτού βρίσκεται στις κεντρικές περιοχές εμφανίζοντας την μέγιστη ισχύ στην αριστερή κεντρική πλευρά αντανακλώντας το κινητικό προκλητό δυναμικό. Στο θ ρυθμό η αύξηση του προκλητού δυναμικού διήρκεσε 500 ms ενώ στο δ ρυθμό κράτησε μέχρι το τέλος της δοκιμασίας.

Δίκτυα Συγχρονισμού και Αποσυγχρονισμού

Τα αποτελέσματα από την ανάλυση συγχρονισμού φάσης φαίνονται στο Σχήμα 4.7. Η εξέλιξη των αριθμού των συνδέσεων των δικτύων συγχρονισμού (κόκκινη γραμμή) και αποσυγχρονισμού (μπλε γραμμή) στο χρόνο φαίνεται στο Σχήμα 4.6a. Για λόγους οπτικοποίησης στο Σχήμα 4.7b σχεδιάστηκαν οι 200 πιο σταθερές συνδέσεις του δικτύου κατά τη διάρκεια του χρονικού παραθύρου για κάθε ρυθμό (β , α , θ και δ). Από τη ολική διασύνδεση των δικτύων όπως εκφράζεται από τους βαθμούς αυτών (Σχήμα 4.7a είναι εμφανές ότι ο αποσυγχρονισμός είναι κυρίαρχος στο β και α ρυθμό ενώ ο συγχρονισμός αντίστοιχα στο θ και δ ρυθμό. Οι βαθμοί των δικτύων στο χρόνο έχουν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση σε όλους τους ρυθμούς όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.3.

Το δίκτυο αποσυγχρονισμού στον β και α ρυθμό ξεκινάει να αναπτύσσεται 200 ms μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος. Πιο συγκεκριμένα στο β ρυθμό το δίκτυο αυτό αποτελείται από συνδέσεις μικρού εύρους ανάμεσα στα κανάλια των κεντρικών και δεξιά πρόσθιων περιοχών. Το δίκτυο αποσυγχρονισμού στον α ρυθμό αποτελείται από δύο ξεχωριστές εστίες στις αριστερά και δεξιά βρεγματικές περιοχές ενώ περιλαμβάνει και συνδέσεις μεγάλου εύρους ανάμεσα στα κανάλια των πρόσθιων και οπίσθιων περιοχών.

Στο θ και δ ρυθμό τα δίκτυα συγχρονισμού ξεκινούν να αναπτύσσονται 100 ms μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος φτάνοντας σε μέγιστο στα 230 και 280



Σχήμα 4.7: Τα δίκτυα συγχρονισμού και αποσυγχρονισμού. **a:** Ο βαθμός του δικτύου συγχρονισμού (κόκκινη γραμμή) και του αποσυγχρονισμού (μπλε γραμμή) σε κάθε συχνοτικό ρυθμό. Η εμφάνιση του ερεθίσματος συμβαίνει στα 0 ms. Η μαύρη κατακόρυφη γραμμή και η γκρι περιοχή γύρω από αυτή δείχνουν τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση των λανθανόντων χρόνων για όλα τα άτομα. **b:** Οι συνδέσεις των δικτύων συγχρονισμού (κόκκινες γραμμές) και αποσυγχρονισμού (μπλε γραμμές) σε χρονικά παράθυρα των 150 ms. Για λόγους οπτικοποίησης φαίνονται μόνο οι 200 πιο σταθερές συνδέσεις εντός του χρονικού παραθύρου.

ms αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις η αύξηση από τα 150-400 ms σχετίζεται με κανάλια των κεντρικών και πρόσθιων περιοχών. Τα δίκτυα αποσυγχρονισμού

Πίνακας 4.3: Συσχέτιση μεταξύ των βαθμών των δικτύων συγχρονισμού και αποσυγχρονισμού

band	r	p
β	-0.483	1.5×10^{-18}
α	-0.469	2.1×10^{-17}
θ	-0.415	1.2×10^{-13}
δ	-0.476	5.4×10^{-18}

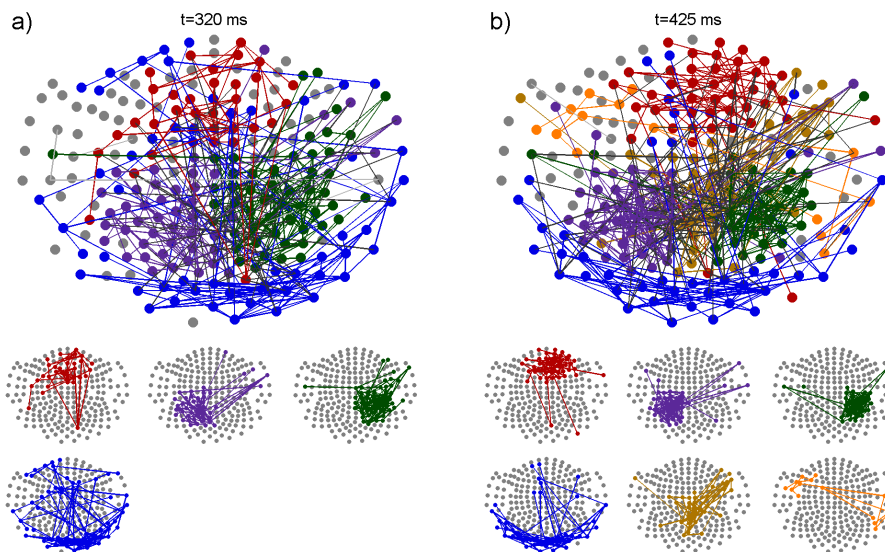
στους ρυθμούς αυτούς παρουσιάζουν διαφορετική ανάπτυξη με μία μικρή αύξηση τα πρώτα 100 ms μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος η οποία ακολουθείται από μία μεγαλύτερη αύξηση των βαθμών του δικτύου μετά τα 400 ms. Τα δίκτυα αυτά δεν έχουν κάποια χαρακτηριστική δομή με την εξαίρεση κάποιων συνδέσεων μεγάλου εύρους ανάμεσα στα πρόσθια και βρεγματικά κανάλια στον θ ρυθμό και στις αριστερά και δεξιά κεντρικές περιοχές στο δ ρυθμό.

Δομή των δικτύων σε μονάδες

Τα αποτελέσματα από την ανάλυση της οργάνωσης των δικτύων έδειξαν ότι μόνο το δίκτυο αποσυγχρονισμού στον α ρυθμό εμφανίζει στατιστικά σημαντική οργάνωση σε μονάδες κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ 300-600 ms. Ο αριθμός των μονάδων και η δομή τους αλλάζουν δυναμικά δημιουργώντας από 4 έως 10 μονάδες κατά τη χρονική περίοδο αυτή. Στο Σχήμα 4.8 παρουσιάζουμε δύο χαρακτηριστικές απεικονίσεις της οργάνωσης του δικτύου αποσυγχρονισμού στον α ρυθμό. Οι κεντρικές και βρεγματικές περιοχές διαιρούνται σε δύο μονάδες, η μία εκ των οποίων βρίσκεται αριστερά (πράσινο χρώμα) και η άλλη δεξιά (μοβ χρώμα) ενώ και οι δύο περιέχουν συνδέσεις με τις ετερόπλευρες κροταφικές περιοχές. Από τα 380 μέχρι τα 520 ms δημιουργείται άλλη μια μονάδα (καφέ χρώμα) ανάμεσα στις δύο προηγούμενες διαιρώντας πλέον τις ίδιες περιοχές σε 3 μονάδες. Η ινιακή περιοχή οργανώνεται σε μία μονάδα (μπλε χρώμα) ενώ συνδέεται με μεγάλου εύρους συνδέσεις με την πρόσθια περιοχή η οποία δημιουργεί μία ανεξάρτητη μονάδα (κόκκινο χρώμα) η οποία επίσης συνδέεται με κανάλια στις οπίσθιες περιοχές.

4.4 Συζήτηση

Η ανάλυση που κάναμε εμφάνισε δίκτυα τα οποία συγχρονίζονται και αποσυγχρονίζονται κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας σε διαφορετικού συχνοτικούς ρυθ-



Σχήμα 4.8: Χαρακτηριστικές απεικονίσεις των μονάδων του δικτύου αποσυγχρονισμού στον α ρυθμό. Φαίνονται τα λειτουργικά δίκτυα που δημιουργούνται στα **a**: 320 ms, και στα **b**: 425 ms, μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος και οι μονάδες (modules) στις οποίες οργανώνονται με διαφορετικά χρώματα. Με μαύρες γραμμές απεικονίζονται οι συνδέσεις μεταξύ των μονάδων και με το αντίστοιχο χρώμα οι συνδέσεις μέσα στην κάθε μονάδα. Κάθε μονάδα απεικονίζεται με διαφορετικό χρώμα. Σε κάθε υποφωτογραφία φαίνονται ξεχωριστά οι μονάδες που δημιουργούνται.

μούς. Αυτά τα δίκτυα αλλάζουν δυναμικά τις ιδιότητές τους κατά τη διάρκεια μερικών milliseconds από την εμφάνιση του οπτικού ερεθίσματος έως την επίτευξη της αισθητικο-κινητικής ολοκλήρωσης. Πριν συζητήσουμε περαιτέρω τα αποτελέσματα θα πρέπει να κάνουμε έναν ξεκάθαρο διαχωρισμό ανάμεσα στις αλλαγές της ισχύος κάθε συχνότητας της επικείμενης EEG ή MEG δραστηριότητας γνωστές και ως Προκλητός Συγχρονισμός (Event Related Synchronization, ERS) και Προκλητός Αποσυγχρονισμός (Event Related Desynchronization, ERD) (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999) και στο συγχρονισμό και αποσυγχρονισμό φάσης, όπως μετράται με το PLV. Αν και υπάρχει μια σύγχυση η οποία μπορεί να προκύπτει και από τη χρήση του όρου "συγχρονισμός" και για τις δύο αυτές μεθόδους, οι αλλαγές στο συχνοτικό περιεχόμενο ενός σήματος δεν πρέπει να συγχέονται με το συγχρονισμό φάσης μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου (Rodriguez et al., 1999; Trujillo et al., 2005; Jann et al., 2009). Ο νευροφυσιολογικός μηχανισμός του ERD/ERS είναι η σύγχρονη δραστηριότητα σε νευρωνικό (μικροσκοπικό) επίπεδο.

Η δημιουργική ή καταστροφική άθροιση της νευρωνικής δραστηριότητας μετρείται ως μεταβολή (αύξηση ή μείωση) της έντασης του σήματος που καταγράφεται σε μακροσκοπικό επίπεδο (Trujillo et al., 2005). Σε αντίθεση με αυτό ο PLV μετράει τη σχέση φάσης μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου σε μακροσκοπικό επίπεδο (EEG/MEG) και η τιμή του δεν επηρεάζεται από τη συσχέτιση των πλατών των αντίστοιχων σημάτων (Tass et al., 1998; Lachaux et al., 1999; Le Van Quyen et al., 2001), πχ. δύο σήματα μπορούν να βρίσκονται σε συγχρονισμό φάσης ενώ τα πλάτη τους να μη σχετίζονται. Επιπλέον οι αλλαγές στο συχνοτικό περιεχόμενο (ERD/ERS) μετρώνται τοπικά σε κάθε κανάλι του EEG/MEG ενώ ο δείκτης PLV ποσοτικοποιεί την αλληλεπίδραση μεταξύ των καναλιών αυτών (Lopes da Silva, 2006).

Συγκρίνοντας την προκλητή δραστηριότητα (Σχήμα 4.6) κυρίως στο θ και δ ρυθμό όπου ο συγχρονισμός φάσης είναι πιο έντονος (Σχήμα 4.7), δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο ο συγχρονισμός αυτός να είναι αποτέλεσμα της διάχυσης του μαγνητικού πεδίου της έντονης προκλητής δραστηριότητας που σχετίζεται με την αντίληψη του οπτικού ερεθίσματος και την κίνηση. Το γεγονός όμως ότι στα δίκτυα του συγχρονισμού στους ρυθμούς αυτούς παρατηρούνται συνδέσεις μεγάλου εύρους, για παράδειγμα ανάμεσα στις πρόσθιες και οπίσθιες περιοχές, υποδεικνύει ότι τα δίκτυα αυτά δε μπορεί να αποδοθούν μόνο στο φαινόμενο διάχυσης του πεδίου.

Μία ακόμα παρατήρηση είναι ότι τα δίκτυα συγχρονισμού που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της απλής οπτικο-κινητικής δοκιμασίας φαίνεται να έχουν τυχαία δομή χωρίς να οργανώνονται σε μονάδες. Η έλλειψη συγχρονισμού τις υψηλότερες συχνότητες (υψηλό- γ , γ) ίσως οφείλεται στο στοιχειώδες γνωσιακό φορτίο του πειράματος. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες που αποδίδουν το συγχρονισμό στους υψηλότερους ρυθμούς στην αύξηση του γνωσιακού φορτίου της δοκιμασίας που επιβάλεται (Kitzblicher et al 2011).

Σε αντίθεση με τα δίκτυα συγχρονισμού, η ύπαρξη δικτύων αποσυγχρονισμού στον α και β ρυθμό δεν μπορεί να εξηγηθεί ούτε από την αύξηση της φασματικής ισχύος ούτε από το φαινόμενο διάχυσης του πεδίου. Αποσυγχρονισμός φάσης έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες μελέτες. Στις μελέτες των Rodriguez et al. (1999) και Gross et al. (2004) οι συγγραφείς ανέφεραν μία μείωση του συνολικού μετρούμενου συγχρονισμού κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και πρότειναν ότι μπορεί να αντανakλά ένα μεταβατικό μηχανισμό ανάμεσα σε διακριτές γνωσιακές διαδικασίες σχετικές με τη δοκιμασία. Το ίδιο εύρημα παρουσιάστηκε από τους Doesburg et al. (2008) κατά την εκτέλεση ενός οπτικο-ακουστικού πειράματος και προτάθηκε από τους συγγραφείς ότι ο μηχανισμός αυτός αντανakλά την αποσύνδεση της οπτικής και ακουστικής αντίληψης. Στη δικιά μας εργασία ο αποσυγχρονισμός που παρατηρήθηκε ήταν άμεσα συνδεδεμένος χρονικά με την αισθητικοκινητική ολοκλήρωση, ξεκινώντας λίγο πριν την εκτέλεση της κίνησης και παραμένοντας εμφανής έως το τέλος της δοκιμασίας. Περαιτέρω ανάλυση της δομής των δικτύων έδειξε ότι μόνο το δίκτυο του αποσυγχρονισμού στον α ρυθμό εμφάνιζε οργάνωση σε μονάδες. Ακόμα ο αποσυγχρονισμός εμφάνιζε υψηλή αρνητική συσχέτιση με το συγχρονισμό, σε όλους τους ρυθμούς, υποδεικνύοντας ότι πρόκειται για δύο "αντίθετους" (anti-correlated) μηχανισμούς, σε αναλογία με το μηχανισμό ενεργοποίησης-απενεργοποίησης των δικτύων ηρεμίας κατά τη διάρκεια γνωστικών δοκιμασιών (Crossley et al., 2013; Di et al., 2013; Fox and Raichle, 2007; Fox et al., 2005; Smith et al., 2009). Περαιτέρω ενδείξεις για την αναλογία αυτή προέρχονται από τη μελέτη των (Jann et al., 2009), οι οποίοι έδειξαν ότι η συσχέτιση μεταξύ του σήματος BOLD και του συγχρονισμού φάσης στον α ρυθμό ήταν εμφανής στις του DMN.

5 Δυναμική οργάνωση των εγκεφαλικών λειτουργικών δικτύων στην επιληψία κατά τη διάρκεια δοκιμασίας δρώσας μνήμης

5.1 Εισαγωγή

Η έρευνα πάνω στη λειτουργική διασύνδεση των περιοχών του εγκεφάλου που πραγματοποιείται με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν εκτενώς στο κεφάλαιο 4 έχει εφαρμογή σε ασθενείς που πάσχουν απο νευροψυχιατρικές διαταραχές (Schindler et al., 2008; Liao et al., 2010; Pittau et al., 2012; E. van Diessen et al., 2013; Engel Jr et al., 2013). Ειδικότερα σε ασθενείς με επιληψία εκτός από την έγκαιρη πρόβλεψη και αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εμφανίζονται πολλές φορές και γνωσιακά ελλείματα ή/και συμπεριφορικές διαταραχές που συνδέονται με τη χρόνια κυρίως μορφή της νόσου, όπως προβλήματα μνήμης ή ελλειματική προσοχή (Hermann and Seidenberg, 2007; Van Rijckevorsel, 2006). Παρά την πρόοδο που έχει γίνει στο πεδίο αντιμετώπισης των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου επεμβατικά και φαρμακολογικά, ο ακριβής μηχανισμός των επιληπτικών κρίσεων και της ανάπτυξης των γνωσιακών ελλειμάτων παραμένει άγνωστος. Στο πλαίσιο αυτό η χρήση μη επεμβατικών νευροαπεικονιστικών μεθόδων, ιδιαίτερα του EEG, καθώς μπορεί να καταγράψει εγκεφαλική δραστηριότητα διάρκειας ολόκληρων ημερών που να περιλαμβάνουν χρονικές περιόδους πριν μετά ή κατά τη διάρκεια μίας κρίσης, είναι καθοριστική για τη μελέτη, τον έλεγχο και τη διάγνωση των επιληπτικών κρίσεων (Colon et al., 2009; E. van Diessen et al., 2013). Η μελέτη της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές δίνει εξηγήσεις για τις προκύπτουσες γνωσιακές δυσλειτουργίες με όρους διαφοράς συνδεσιμότητας ή οργάνωσης του εγκεφαλικού δικτύου ανάμεσα σε υγιή άτομα και

άτομα που πάσχουν από επιληψία (Uhlhaas and Singer, 2006; Vaessen et al., 2012). Μελέτες που βασίζονται σε ηλεκτροεγκεφαλογραφικές και μαγνητοεγκεφαλογραφικές καταγραφές έχουν δείξει ότι υπάρχουν διαφορές στη συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών δικτύων σε κατάσταση ηρεμίας (Bartolomei et al., 2006; Horstmann et al., 2010) αλλά και στην ενεργοποίηση του εγκεφάλου των επιληπτικών ατόμων σε σχέση με τους υγιείς κατά την επίτευξη γνωσιακών δοκιμασιών (Krause et al., 2008; Myatchin et al., 2009; Myatchin and Lagae, 2011).

Στην εργασία αυτή προσπαθήσαμε να αναγνωρίσουμε τα δυναμικά μοτίβα της εγκεφαλικής λειτουργικής διασύνδεσης που εμφανίζονται σε υγιή και επιληπτικά παιδιά κατά τη διάρκεια μίας γνωσιακής δοκιμασίας που αφορά την δρώσα μνήμη. Η μελέτη έγινε επεκτείνοντας μία προηγούμενη μελέτη προκλητών δυναμικών βασισμένη στις ίδιες πειραματικές καταγραφές (Myatchin et al., 2009) όπου έδειξε ότι η προκλητή δραστηριότητα στις κεντρικές και πρόσθιες περιοχές των επιληπτικών παιδιών ήταν ισχυρότερη συγκρινόμενη με αυτή των υγιών. Για το σκοπό αυτό αναλύσαμε τα σήματα στο χώρο των συχνοτήτων και μετρήσαμε τον συντελεστή συγχρονισμού φάσης (Phase Locking Value, PLV) (Tass et al., 1998; Lachaux et al., 1999) έτσι ώστε να κατασκευάσουμε τα δίκτυα λειτουργικής διασύνδεσης μεταξύ των διάφορων περιοχών του εγκεφάλου. Στην εργασία αυτή εκτίθενται ενδεικτικά τα αποτελέσματα από το πρώτο στάδιο της ανάλυσης καθώς αυτή βρίσκεται ακόμα υπό εξέλιξη.

5.2 Η επιλογή των ασθενών

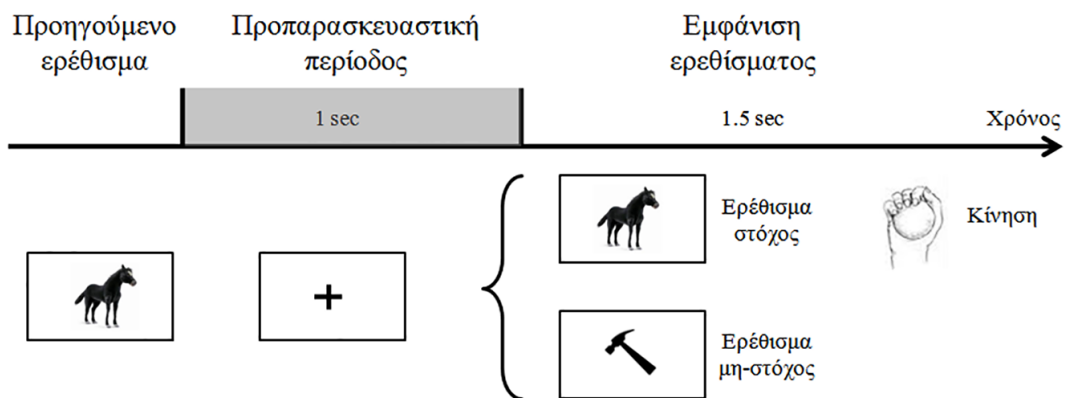
Η επιλογή των ασθενών, ο πειραματικός σχεδιασμός, η καταγραφή και η προεπεξεργασία των σημάτων EEG πραγματοποιήθηκε στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο KU Leuven, Belgium και το πρωτόκολο που ακολουθήθηκε έχει δημοσιευθεί αναλυτικά στην εργασία των Myatchin et al. (2009). Εδώ θα το περιγράψουμε συνοπτικά για λόγους πληρότητας. Για το πείραμα αυτό επιλέχθηκαν 21 παιδιά με διαγνω-

σμένη παιδική επιληψία (εύρος ηλικιών: 6-16 χρονών, μέση τιμή: 11.43 έτη, τυπική απόκλιση: ± 2.3 , 11 κορίτσια). Όλα τα παιδιά προσήλθαν στο εργαστήριο νευροφυσιολογίας στο τμήμα Παιδιατρικής Νευρολογίας (Paediatric Neurology) στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο KU Leuven για να παρακολουθηθούν με χρήση EEG σε 24ώρη βάση κατά τη διάρκεια της οποίας πραγματοποιήθηκε και το πείραμα. Καποια παιδιά δεν ακολουθούσαν αντιεπιληπτική αγωγή ($n = 3$) ή βρισκό-ντουσαν σε καθιερωμένη αντιεπιληπτική αγωγή ($n = 18$). Οι δόσεις των φαρμάκων ήταν πάντοτε στα επιτρεπτά όρια. Κανένας ασθενής δεν εμφάνιζε ανατομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες (πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία σε 18 ασθενείς με φυσιολογικά αποτελέσματα σε όλες τις περιπτώσεις). Για να αποφευχθεί η επίδραση κάποιας επιληπτικής κρίσης στην επίδοση των ασθενών στη δοκιμασία συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που δεν είχαν εκδηλώσει επιληπτική κρίση για τουλάχιστον οκτώ ημέρες (Myatchin et al., 2009). Κανένα παιδί δεν είχε εμφανίσει μαθησιακές δυσκολίες. Στην υπό μελέτη ομάδα τα παιδιά είχαν διαγνωσθεί με καλοήγη ρολανδική επιληψία (Benign Rolandic Epilepsy, BRE) ($n = 9$) και ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία (Idiopathic Generalized Epilepsy, GE) ($n = 12$). Ως ομάδα ελέγχου (control group) επιλέχθησαν 25 υγιή παιδιά που ταιριάζαν ηλικιακά με την υπό μελέτη ομάδα (μέση τιμή: 10.76 χρόνια, τυπική απόκλιση: ± 3.4 , 8 κορίτσια) και δεν είχαν εμφανίσει μαθησιακές δυσκολίες.

5.3 Πειραματικός σχεδιασμός

Τα ερεθίσματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν επτά συνηθισμένες εικόνες (άλογο, ντουλάπα, ζακέτα, κέϊκ, χτένα, σταφύλια, σφυρί). Τα ερεθίσματα παρουσιάζοντουσαν το ένα μετά το άλλο σε τυχαία σειρά στο κέντρο της οθόνης ενός υπολογιστή σε γκρι φόντο (μέγεθος: $4^{\circ}18' \times 3^{\circ}02'$). Κάθε ερέθισμα έμενε στην οθόνη για 1.5 s ακολουθούσε μια προπαρασκευαστική περίοδος 1s μετά την οποία παρουσιάζοταν το επόμενο ερέθισμα. Κατά τη διάρκεια της προπαρασκευαστικής περιό-

δου εμφανιζόταν στο κέντρο της οθόνης ένας μικρός σταυρός για να υποβοηθάει τη συγκέντρωση της προσοχής στο κέντρο της οθόνης. Κάθε ερέθισμα το οποίο ήταν ίδιο με το προηγούμενο (πιθανότητα 0.3) ήταν ερέθισμα στόχος και τα παιδιά έπρεπε να απαντήσουν πιέζοντας ένα κουμπί με το κυρίαρχο χέρι (αριστερό ή δεξί). Ζητούμενα της πειραματικής δοκιμασίας ήταν η ορθότητα και η ταχύτητα της απάντησης. Η διάρκεια του πειράματος ήταν συνολικά 5 min και περιελάμβανε 120 πειραματικές επαναλήψεις. Ο πειραματικός σχεδιασμός απεικονίζεται στο Σχήμα 5.1.



Σχήμα 5.1: Σχηματική περιγραφή του πειράματος. Μετά από μια προπαρασκευαστική περίοδο 1.5 sec εμφανιζόταν στην οθόνη ένα ερέθισμα (από επτά πιθανά ερεθίσματα) και παρέμενε στην οθόνη για 1.5sec. Εάν το ερέθισμα αυτό ήταν ίδιο με το προηγούμενο (πχ. άλογο-άλογο) ήταν ερέθισμα στόχος και το υποκείμενο έπρεπε να απαντήσει κινητικά. Στην περίπτωση που το ερέθισμα δεν ήταν ίδιο με το προηγούμενο (πχ. άλογο-σφυρί) το άτομο δεν έπρεπε να απαντήσει.

5.4 Καταγραφή και προεπεξεργασία των σημάτων

Η καταγραφή των σημάτων έγινε χρησιμοποιώντας 19 ηλεκτρόδια (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 και O2) τοποθετημένα σύμφωνα με το διεθνές σύστημα 10-20 (Σχήμα 5.2)

Δύο ηλεκτρόδια είχαν τοποθετηθεί κάτω από τα μάτια για την ανίχνευση και απόρριψη των καταγεγραμμένων σημάτων κατά τη διάρκεια των οποίων λάμβαναν χώρα οφθαλμικές κινήσεις. Τα σήματα ψηφιοποιήθηκαν με συχνότητα 1000

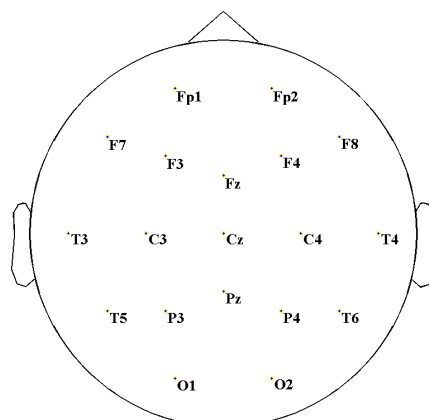
Hz και ενισχύθηκαν χρησιμοποιώντας ζωνοπερατό (bandpass) φίλτρο εύρους 0.095—70 Hz. Η καταγραφή έγινε χρησιμοποιώντας το λογισμικό Brainlab 4.0 (OSG, Belgium).

Κατά την προεπεξεργασία των καταγεγραμμένων σημάτων αφαιρέθηκε το παράσιτο του καρδιακού παλμού (Electrocardiogram, ECG) και παράσιτα από οφθαλμικές και μυικές κινήσεις χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Independent Component Analysis (ICA) (Hyvarinen, 2000). Η προεπεξεργασία των σημάτων έγινε με χρήση του λογισμικού EEGLAB v.5.02 (Delorme and Makeig, 2004).

Τα προεπεξεργασμένα συνεχή σήματα χωρίσθηκαν σε πειραματικές επαναλήψεις διάρκειας 2500 ms (1000 ms πριν την εμφάνιση του ερεθίσματος). Πειραματικές επαναλήψεις όπου δόθηκε λάθος απάντηση ή παραλήφθηκε η απάντηση δεν συμπεριλήφθηκαν σε περαιτέρω ανάλυση.

5.5 Ανάπτυξη της μεθόδου

Η λεπτομερής ανάπτυξη της μεθοδολογίας για την εύρεση της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου έχει γίνει στην Παράγραφο 4.1.2. Παρακάτω θα αναπτύξουμε σε τρία βήματα την ακριβή μέθοδο που έχουμε ακολουθήσει έως τώρα στην ανάλυση των σημάτων EEG.



Σχήμα 5.2: Δισδιάστατη απεικόνιση της διάταξης των 19 ηλεκτροδίων στο κεφάλι (διεθνές σύστημα 10-20)

Βήμα 1

Αρχικά πραγματοποιήθηκε το φιλτράρισμα των σημάτων με χρήση φίλτρων πεπερασμένης παλμικής απόκρισης (Finite Impulse Response, FIR) στα συχνοτικά εύρη: 4 – 8 Hz, 9 – 13 Hz, 14 – 29 Hz και 30 – 50 Hz. Τα εύρη αυτά επιλέχθησαν ώστε να αντιστοιχούν στους θ , α , β και γ ρυθμούς αντίστοιχα (Ward, 2003) (Πίνακας 4.1). Στα σήματα $s(t)$ κάθε ρυθμού εφαρμόσαμε το μετασχηματισμό Hilbert,

$$\hat{s}(t) = \frac{1}{\pi} P.V. \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau, \quad (5.1)$$

όπου $P.V.$ σημαίνει ότι το ολοκλήρωμα της εξ. (5.1) υπολογίζεται σύμφωνα με την κεντρική τιμή Cauchy. Από το αναλυτικό σήμα $a(t)$ υπολογίσθηκε η στιγμιαία φάση $\phi(t)$ των σημάτων στο χρόνο:

$$a(t) = s(t) + i\hat{s}(t) = A(t)e^{i\phi(t)}, \quad (5.2)$$

όπου το $A(t)$ εκφράζει το πλάτος του σήματος.

Βήμα 2

Στη συνέχεια υπολογίσαμε το δείκτη συγχρονισμού φάσης ανάμεσα στις πειραματικές επαναλήψεις PLV μεταξύ όλων των ηλεκτοδίων i, j από τη σχέση:

$$PLV_{ij}(t) = \frac{1}{N} \left| \sum_1^N e^{i\phi_i(t) - \phi_j(t)} \right|. \quad (5.3)$$

Τα δύο παραπάνω βήματα επαναλήφθησαν για κάθε ρυθμό, κάθε άτομο και πειραματική συνθήκη (ερέθισμα στόχος-απλό ερέθισμα) ξεχωριστά.

Βήμα 3

Στο τρίτο βήμα υπολογίσαμε το μέσο όρο των δεικτών PLV ανάμεσα στα άτομα των δύο πειραματικών ομάδων (control group-study group) και στη συνέχεια κανονικοποιήσαμε το δείκτη αυτόν σε σχέση με την περίοδο αναφοράς:

$$PLV_{z,ij}(t) = \frac{PLV_{ij}(t) - \mu_{ij}}{\sigma_{ij}}, \quad (5.4)$$

όπου μ_{ij} και σ_{ij} είναι η μέση τιμή και η διασπορά, αντίστοιχα, των PLV_s κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς η οποία ορίστηκε ως τα 300 ms πριν την εμφάνιση του ερεθίσματος.

Τα επόμενα βήματα τα οποία δεν παρουσιάζονται στην εργασία αυτή καθώς δεν έχουν ολοκληρωθεί, συμπεριλαμβάνουν τη στατιστική ανάλυση των δεικτών PLV καθώς και τη στατιστική ανάλυση μεταξύ των δύο ομάδων. Θα ακολουθήσει η ξεχωριστή ανάλυση του συγχρονισμού και του αποσυγχρονισμού για κάθε ρυθμό και πειραματική συνθήκη για να προκύψουν τα αντίστοιχα λειτουργικά εγκεφαλικά δίκτυα και να μελετηθεί η δομή τους.

5.6 Αποτελέσματα-Συζήτηση

Εξαιτίας του ότι η ανάλυση των δεδομένων δεν έχει ολοκληρωθεί στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε ενδεικτικά τα πρώτα αποτελέσματα που έχουν προκύψει από τη μέχρι τώρα ανάλυση τα οποία θα συζητηθούν συνοπτικά.

Όπως προέκυψε από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των συμπεριφορικών αποτελεσμάτων (Myatchin et al., 2009) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων του πειράματος (Πίνακας 5.1).

Αύξηση του συγχρονισμού σε σχέση με την περίοδο αναφοράς παρατηρήθηκε μόνο στο θ και α ρυθμό και στις δύο πειραματικές συνθήκες. Στο μέρος Α των Σχημάτων 5.3 και 5.4 απεικονίζεται ο μέσος όρος των δεικτών PLV ανάμεσα σε

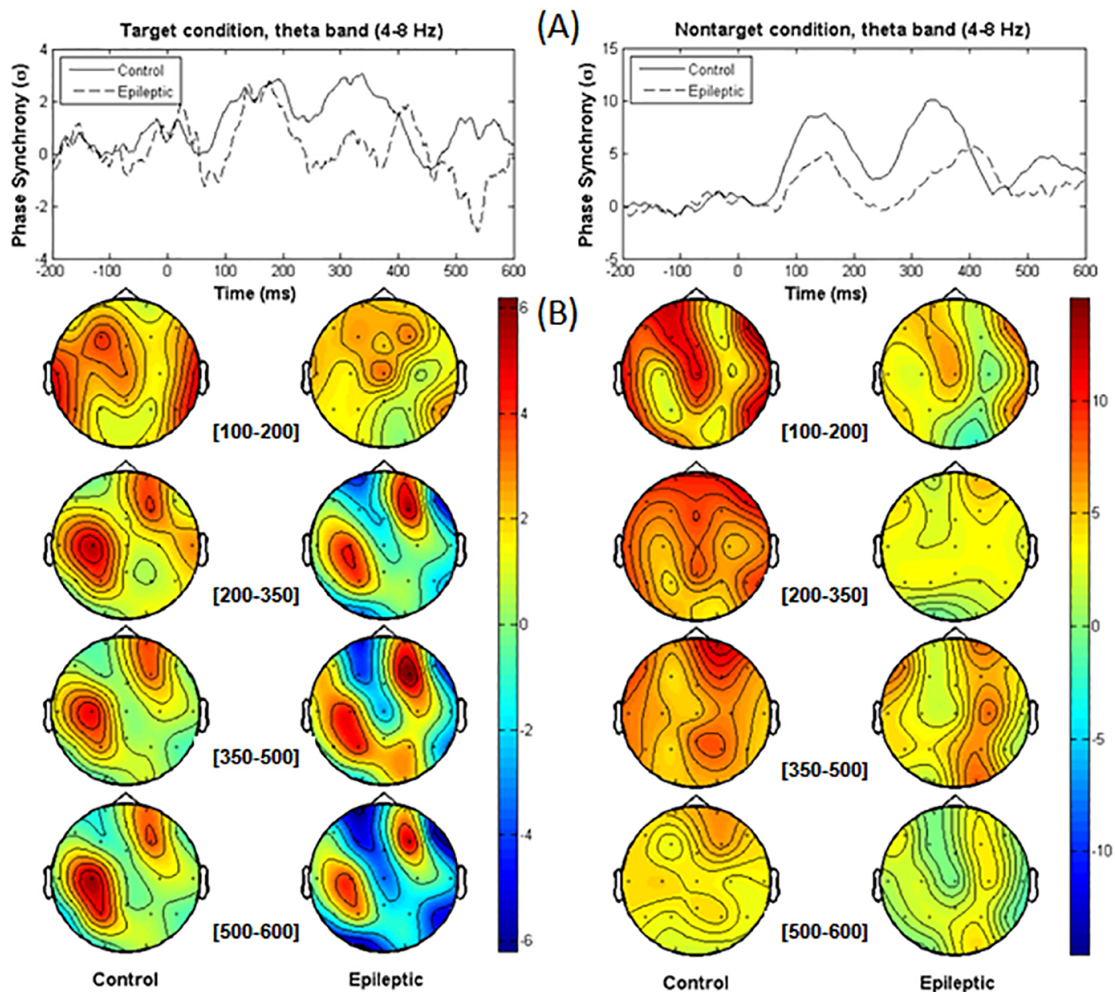
Πίνακας 5.1: Στατιστική ανάλυση των συμπεριφορικών δεδομένων ανάμεσα στις δύο ομάδες (Myatchin et al., 2009).

	Controls ($n = 25$)	Epilepsy ($n = 21$)	$F_{1,43}$	p
Omission errors (%) mean (SD)	9.0 (11.6)	9.1 (10.2)	0.086	0.77
Commission errors (%) mean (SD)	5.8 (6.7)	5.0 (5.1)	0.0007	0.98
Reaction time (ms) mean (SD)	652 (294)	573 (116)	0.82	0.37

όλα τα ηλεκτρόδια, ενώ στο μέρος B φαίνεται η μέση τιμή της τοπολογικής τους κατανομής σε χρονικά παράθυρα κατά τη διάρκεια της πειραματικής δοκιμασίας.

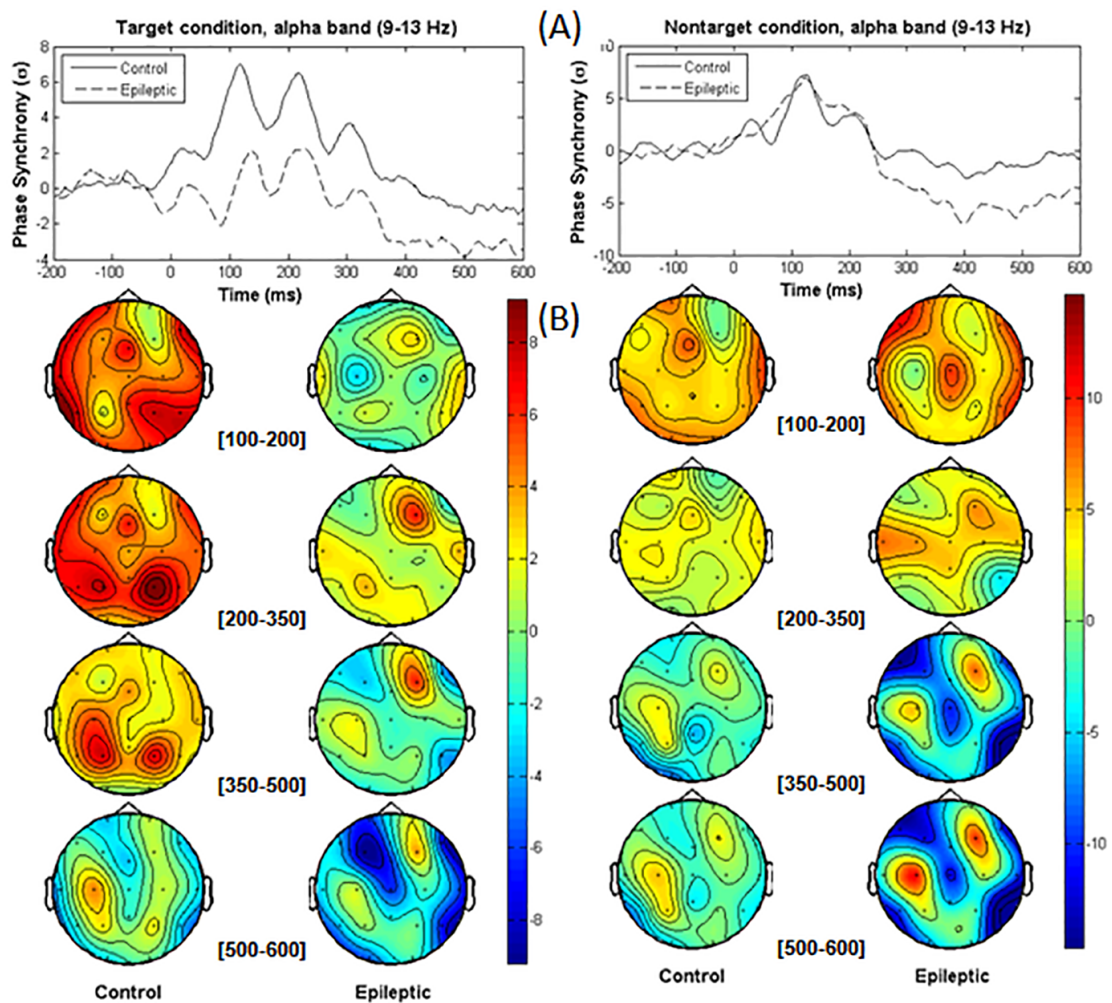
Στο Σχήμα 5.3 φαίνεται ότι συνολικά ο συγχρονισμός στο θ ρυθμό είναι υψηλότερος στην υγιή σε σχέση με την επιληπτική ομάδα. Στη συνθήκη στόχου (Target condition) η διαφορά αυτή φαίνεται να προκύπτει από τον αποσυγχρονισμό (μείωση του συνολικού συγχρονισμού κάτω από το επίπεδο ηρεμίας-αναφοράς (baseline period)) που εμφανίζεται στις πρόσθιες, οπίσθιες και δεξιά κροταφικές περιοχές (ηλεκτρόδια: FP1, F3, F8, T6, O2) 350 ms μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος έως και το τέλος της δοκιμασίας (Σχήμα 5.3B). Στη συνθήκη μη-στόχου (Non-target condition) οι δύο ομάδες εμφανίζουν το ίδιο μοτίβο συγχρονισμού στο χρόνο. Η καμπύλη χαρακτηρίζεται από δύο απότομες αυξήσεις στα 120 και 330 ms ενώ υπάρχει μια καθυστέρηση της δεύτερης αύξησης στην ομάδα των επιληπτικών (410 ms). Τα υγιή άτομα εμφανίζουν αυξημένο συγχρονισμό (Σχήμα 5.3A). Η αύξηση δεν είναι τοπολογικά εντοπισμένη αλλά φαίνεται πιο έντονη στις πρόσθιες περιοχές.

Στον α ρυθμό (Σχήμα 5.4A) οι δύο ομάδες εμφανίζουν ποιοτικά πάλι το ίδιο μοτίβο συγχρονισμού στο χρόνο. Στη συνθήκη στόχου το μοτίβο αυτό περιλαμβάνει τρεις διακριτές αυξήσεις του συνολικού συγχρονισμού στα 110, 220 και 300 ms μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος με την ομάδα των επιληπτικών να έχει μια μικρή καθυστέρηση της τάξης των 10 ms. Η ομάδα των υγιών εμφανίζει συνολικά αυξημένο συγχρονισμό σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας. Τοπολογικά η αύξηση αυτή στην ομάδα των υγιών εντοπίζεται στις βρεγματικές περιοχές (Σχήμα



Σχήμα 5.3: Συγχρονισμός στο θ ρυθμό για τις δύο συνθήκες ερεθισμάτων (στόχος, μη-στόχος) και τις δύο ομάδες (ομάδα ελέγχου-ομάδα επιληπτικών). **A:** Η μέση τιμή του συνολικού συγχρονισμού φάσης για όλα τα κανάλια στη συνθήκη στόχου (αριστερά) και τη συνθήκη μη-στόχου (δεξιά). Η ομάδα ελέγχου απεικονίζεται με συνεχή γραμμή ενώ η ομάδα των επιληπτικών με διακεκομμένη. Στον κατακόρυφο άξονα των γραφημάτων εκφράζεται η τυπική απόκλιση (σ) σε σχέση με την περίοδο αναφοράς. Η εμφάνιση του ερεθίσματος συμβαίνει τη στιγμή 0 ms. **B:** Η τοπολογική κατανομή του συνολικού συγχρονισμού στα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά κανάλια στη συνθήκη στόχου (αριστερά) και τη συνθήκη μη-στόχου (δεξιά). Στην αριστερή στήλη φαίνεται η ομάδα ελέγχου ενώ στη δεξιά η ομάδα των επιληπτικών. Η χρωματική κλίμακα απεικονίζει την τυπική απόκλιση σε σχέση με την περίοδο αναφοράς.

5.4B). Στη συνθήκη μη-στόχου υπάρχει μία αύξηση του συγχρονισμού 120 ms μετά το ερέθισμα και στις δύο ομάδες. Και στις δύο συνθήκες ο συγχρονισμός στην ομάδα των επιληπτικών πέφτει κάτω από το επίπεδο αναφοράς (στα 400 ms στη συνθήκη στόχου και στα 250 ms στη συνθήκη μη-στόχου). Ο αποσυγχρονισμός αυτός που παρατηρείται στην ομάδα των επιληπτικών είναι πιο έντονος



Σχήμα 5.4: Συγχρονισμός στον α ρυθμό για τις δύο συνθήκες ερεθισμάτων (στόχος, μη-στόχος) και τις δύο ομάδες (ομάδα ελέγχου-ομάδα επιληπτικών). **A:** Η μέση τιμή του συνολικού συγχρονισμού φάσης για όλα τα κανάλια στη συνθήκη στόχου (αριστερά) και τη συνθήκη μη-στόχου (δεξιά). Οι ομάδες ελέγχου απεικονίζονται με συνεχή γραμμή ενώ η ομάδα των επιληπτικών με διακεκομμένη. Στον κατακόρυφο άξονα των γραφημάτων εκφράζεται η τυπική απόκλιση (σ) σε σχέση με την περίοδο αναφοράς. Η εμφάνιση του ερεθίσματος συμβαίνει τη στιγμή 0 ms. **B:** Η τοπολογική κατανομή του συνολικού συγχρονισμού στα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά κανάλια στη συνθήκη στόχου (αριστερά) και τη συνθήκη μη-στόχου (δεξιά). Στην αριστερή στήλη φαίνεται η ομάδα ελέγχου ενώ στη δεξιά η ομάδα των επιληπτικών. Η χρωματική κλίμακα απεικονίζει την τυπική απόκλιση σε σχέση με την περίοδο αναφοράς.

στην αριστερή πρόσθια και δεξιά κροταφική περιοχή (ηλεκτρόδια: FP1, F3, F8, T6, Cz, Pz, O2)(Σχήμα 5.4).

Τα πρώτα αποτελέσματα συνάδουν με έρευνες οι οποίες έχουν δείξει ότι η αύξηση της δραστηριότητας στον θ και α ρυθμό παίζει σημαντικό ρόλο στην επι-

τευξη γνωσιακών δοκιμασιών που αφορούν την προσοχή και τη μνήμη (Klimesch, 1999; Onton et al., 2005; Burgess and Gruzelier, 1997), ενώ η δραστηριότητα αυτή έχει συσχετιστεί με τη "χωρητικότητα" της δρώσας μνήμης (Moran et al., 2010). Στη μελέτη των Krause et al. (2008) δείχθηκε ότι ο υψηλότερος αποσυγχρονισμός στις χαμηλές συχνότητες που παρατηρήθηκε σε παιδιά με επιληψία σε σχέση με υγιή παιδιά, μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη προσπάθεια για την ολοκλήρωση απλών γνωσιακών δοκιμασιών. Σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη (Haenschel et al., 2010) ο συγχρονισμός φάσης στον α ρυθμό σε δοκιμασίες που αφορούν την δρώσα μνήμη ήταν χαμηλότερος σε ασθενείς με επιληψία συγκριτικά με μια υγιή ομάδα ελέγχου. Στο σημείο αυτό η συζήτηση δεν μπορεί να γίνει πιο εμπειριστατωμένα επειδή η ανάλυση των αποτελεσμάτων βρίσκεται σε εξέλιξη.

6 Η μέθοδος "Ελεύθερη-Εξισώσεων" (Equation-Free) για τη γεφύρωση πολλαπλών χωροχρονικών κλι- μάκων

6.1 Εισαγωγή

Η μελέτη της λειτουργίας του εγκεφάλου εκτείνεται από τη μελέτη των στοιχειωδών κυτταρικών στοιχείων που τον αποτελούν, τους νευρώνες, και την αλληλεπίδραση τους (Hodgkin and Huxley, 1952; Morris and Lecar, 1981) έως την ανάλυση των μακροσκοπικών αποτελεσμάτων της λειτουργίας του εγκεφάλου, όπως η συμπεριφορά ή η εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων κάποιας νευρολογικής νόσου (Deco et al., 2008). Η δυναμική συμπεριφορά των νευρώνων μπορεί να περιγραφεί με μεγάλη λεπτομέρεια με τη χρήση συστημάτων διαφορικών εξισώσεων. Στα λεπτομερή-μικροσκοπικά μοντέλα υπεισέρχονται παράμετροι και μεταβλητές οι οποίες περιγράφουν τη δυναμική των μορίων, όπως οι ιοντικές συγκεντρώσεις στον ενδοκυτταρικό χώρο του νευρώνα, ή η αλληλεπίδραση μεταξύ των νευρωνικών στοιχείων και διαμορφώνονται με βάση βιολογικά, στατιστικά και πειραματικά δεδομένα. Στα μακροσκοπικά μοντέλα (Lopes da Silva et al., 1974; Jansen and Rit, 1995) οι υπο μελέτη μεταβλητές μπορεί να είναι τα συμπεριφορικά δεδομένα ή νευρωνικά σύνολα που προσομοιάζουν καταγραφές νευροαπεικονιστικών μεθόδων όπως το EEG και το MEG.

Έτσι γίνεται φανερό ότι η λειτουργία του εγκεφάλου εκτυλίσσεται σε πολλαπλές κλίμακες στο χώρο και στο χρόνο. Η κοινή απαίτηση όμως, είναι η συστηματική μελέτη της δυναμικής: ο χαρακτηρισμός των ασταθειών, κρίσιμων τιμών των παραμέτρων, που συνοδεύονται από εξάρσεις ακόμα ή από την εκδήλωση κάποιου σπάνιου γεγονότος (rare event), που προκύπτουν από τον έντονο στοχαστικό χα-

ρακτήρα των υπό εξέταση προβλημάτων. Το πρόβλημα είναι ότι χωρίς την ύπαρξη αντίστοιχων καλών μακροσκοπικών μοντέλων σε κλειστή μορφή, η απλή προσομοίωση των μικροσκοπικών μοντέλων στην οποία αναφερθήκαμε είναι όχι μόνο εξαιρετικά χρονοβόρα (λόγω της μεγάλης διάστασης των μικροσκοπικών μοντέλων) αλλά και ανεπαρκής για τέτοιου είδους αναλύσεις πχ. η απλή προσομοίωση στο χρόνο δεν μπορεί να συγκλίνει σε ασταθείς αδρομερείς λύσεις.

Στην προσπάθεια ενοποίησης του χάσματος μεταξύ της μικροσκοπικής και μακροσκοπικής περιγραφής εγείρονται σημαντικοί υπολογιστικοί περιορισμοί. Η εξαγωγή μακροσκοπικών εξισώσεων από μικροσκοπική δυναμική έχει επιχειρηθεί (Treves, 1993; Bressloff and Coombes, 1999; Casti et al., 2002; Cai et al., 2004) αντιμετωπίζοντας δύο βασικά εμπόδια:

- α) Το πλήθος των παραδοχών που είναι αναγκαίες για την εξαγωγή ενός μακροσκοπικού μοντέλου σε κλειστή μορφή.
- β) Η έλλειψη ενός συστηματικού τρόπου εξαγωγής τέτοιων παραδοχών.

Αυτοί οι περιορισμοί συνιστούν σοβαρό εμπόδιο στην ικανοποιητική μοντελοποίηση και ανάλυση, συνεπώς στη βαθύτερη κατανόηση της δυναμικής των νοητικών λειτουργιών ή των νευροψυχιατρικών διαταραχών σε μακροσκοπικό επίπεδο, όπου απώτερος σκοπός είναι ο έλεγχος και ο περιορισμός των κλινικών συμπτωμάτων.

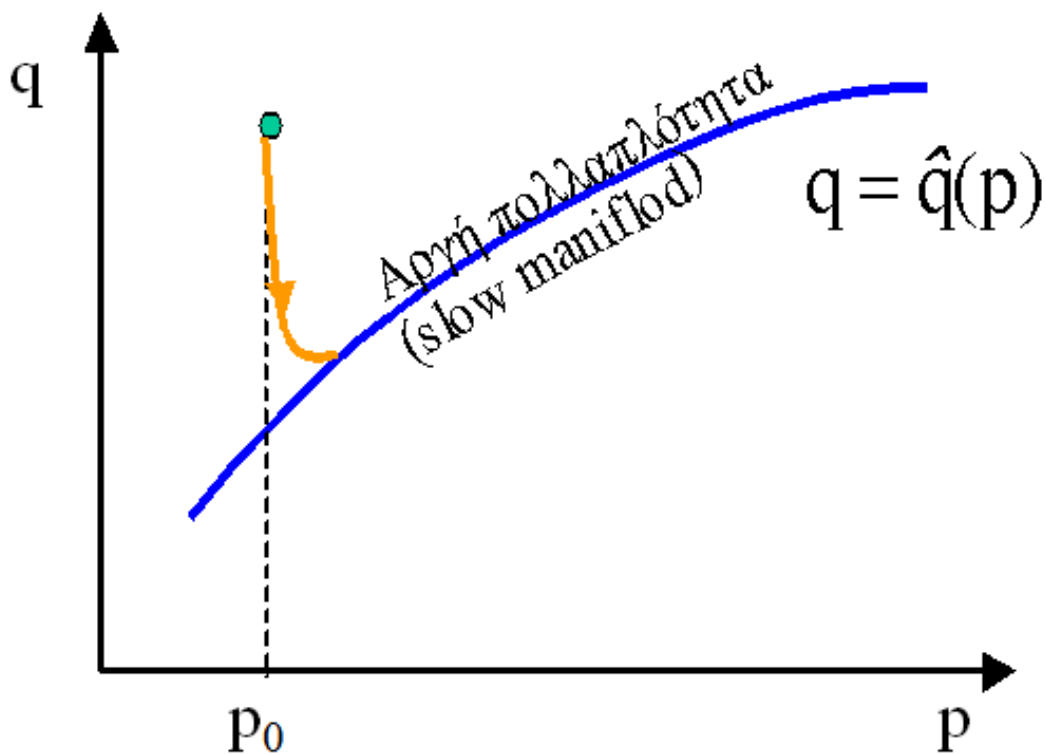
Η γεφύρωση των διαφορετικών χωρο-χρονικών κλιμάκων μεταξύ του επιπέδου στο οποίο είναι διαθέσιμη η περιγραφή της λειτουργίας των νευρώνων, και του επιπέδου στο οποίο είναι επιθυμητή η ανάλυση της δυναμικής των γνωστικών λειτουργιών του εγκεφάλου, καθώς και ο σχεδιασμός συστημάτων ελέγχου των συμπτωμάτων, στην περίπτωση των νευρολογικών δυσλειτουργιών, αποτελεί μια από τις μεγάλες προκλήσεις των νευροεπιστημών.

6.2 Η μέθοδος "Ελεύθερη-Εξισώσεων"

Το υπολογιστικό πλαίσιο "Ελεύθερο Εξισώσεων" (Kevrekidis et al., 2003; Kevrekidis et al., 2004) στοχεύει στη συστηματική και αποτελεσματική γεφύρωση του χάσματος μεταξύ της όποιας διαθέσιμης περιγραφής (σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο ή ακόμα και σε "black-box" ντετερμινιστικούς προσομοιωτές στο μακροσκοπικό επίπεδο) και της ζητούμενης ανάλυσης του μακροσκοπικού συστήματος. Ενδιαφέρον προς αυτή την κατεύθυνση έχει η μοντελοποίηση και η ανάλυση της δυναμικής συστημάτων που περιγράφουν νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια (Cohen et al., 1996; Hoffman, 1997; Rolls et al., 2008) και η επιληψία (Babloyantz and Destexhe, 1986).

Η υπόθεση στην οποία στηρίζεται η προτεινόμενη μεθοδολογία είναι ότι χαμηλής τάξης μακροσκοπικά μοντέλα υπάρχουν εν γένει και "κλείνουν" με χρήση μερικών μόνο ροπών των μικροσκοπικών κατανομών και ότι η μακροσκοπική δυναμική του συστήματος μετά το πέρασμα ενός μικρού, σε σχέση με τη χρονική μακροκλίμακα αλλά αρκετά μεγάλου, σε σχέση με τη χρονική μικροκλίμακα, χρονικού διαστήματος εξελίσσεται πάνω σε μια "αργή" πολλαπλότητα (slow manifold). Έτσι οι υψηλότερων τάξεων ροπές των εξεταζόμενων μικροσκοπικών κατανομών ή μεταβλητών γίνονται πολύ γρήγορα (σε σχέση με τη χρονική μακροκλίμακα) συναρτήσεις των χαμηλότερων τάξεων (Εικόνα 6.1).

Συνοπτικά αυτή η υπολογιστική μεθοδολογία επιτρέπει σε προσομοιωτές δυναμικής νευρώνων μικροσκοπικού επιπέδου να εκτελούν άμεσα ανάλυση σε χαμηλής τάξης πολλαπλότητες. Αυτό γίνεται χωρίς να είναι απαραίτητο το πέρασμα από μια ενδιάμεση περιγραφή της εξεταζόμενης δυναμικής, μέσω αναλυτικών μακροσκοπικών εξισώσεων σε κλειστή μορφή (Gear et al., 2002; Makeev et al., 2002; Runborg et al., 2002; Kevrekidis et al., 2003; Siettos et al., 2003; Kevrekidis et al., 2004; Haataja et al., 2004; Moller et al., 2005; Moon et al., 2006; Russo et al., 2007; Laing and Kevrekidis, 2008).



Σχήμα 6.1: Απεικόνιση της κεντρικής ιδέας της μεθοδολογίας. Οι ροπές υψηλότερων τάξεων (q) των μικροσκοπικών κατανομών γίνονται γρήγορα συναρτήσεις των χαμηλότερης τάξης ροπών (p). Έτσι η δυναμική του συστήματος εξελίσσεται σε πάνω σε μια αργή πολλαπλότητα.

Το συγκεκριμένο υπολογιστικό πλαίσιο είναι δυνατό να "τυλιχθεί" γύρω από διαθέσιμους δυναμικούς "black-box" προσομοιωτές, όπως μοντέλα δικτύων νευρώνων βασισμένα στις εξισώσεις Hodgkin Huxley, (Gutkin et al., 2001; Laing and Chow, 2001; Laing and Chow, 2002) ή Morris Lecar (Ko and Ermentrout, 2008), και επιτρέπει την ανάλυση ευστάθειας, ή την κατασκευή διαγραμμάτων διακλάδωσης.

Ας ξεκινήσουμε την περιγραφή της μεθόδου υποθέτωντας ότι είναι διαθέσιμος μόνο ένας "black-box" προσομοιωτής περιγραφής της δυναμικής του υπό εξέταση συστήματος. Έστω $U_k \equiv U(t_k) \in \mathbb{R}^N$ η στατιστική κατανομή της (μικροσκοπικής) μεταβλητής u τη χρονική στιγμή t_k , που προκύπτει από τη (μικροσκοπική) προσο-

μοίωση μετά από χρονικό διάστημα T . Μπορούμε να φανταστούμε την παραπάνω διαδικασία ως απεικόνιση Φ της μορφής:

$$U_{k+1} = \Phi(U_k, \mathbf{p}), \Phi : \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m \quad (6.1)$$

όπου $\mathbf{p} \in \mathbb{R}^m$ είναι το διάνυσμα των παραμέτρων του συστήματος. Όπως αναφέραμε η κύρια υπόθεση πίσω από την ιδέα του αδρομερή χρονοβηματιστή είναι η ύπαρξη ενός χαμηλής τάξης μακροσκοπικού μοντέλου που περιγράφει τη δυναμική της εξ.(6.1) και κλείνει με χρήση μόνο λίγων αδρομερών μεταβλητών, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, n \ll N$. Το διάνυσμα \mathbf{x} μπορεί πχ. να είναι ροπές χαμηλής τάξης των κατανομών των μικροσκοπικών μεταβλητών, όπως για παράδειγμα σε ένα νευρωνικό δίκτυο η μέση τιμή της τάσης των νευρώνων, ή στην περίπτωση μακροσκοπικού προσομοιωτή κάποιες μόνο από τις μεταβλητές ή μια συνάρτηση αυτών χαμηλότερης τάξης από το αρχικό σύστημα. Η διαδικασία του χρονοβηματιστή δεν απαιτεί την αναλυτική γνώση του τελεστή Φ . Η ύπαρξη ενός αδρομερούς μοντέλου προϋποθέτει ότι οι ροπές υψηλότερων τάξεων (ή κάποιες από τις μακροσκοπικές μεταβλητές στην περίπτωση μακροσκοπικού προσομοιωτή), $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{N-n}$ της κατανομής U γίνονται γρήγορα συναρτήσεις των χαμηλότερων ροπών (ή μεταβλητών) \mathbf{x} , όπου το "γρήγορα" εννοείται σχετικά με τη μακροσκοπική χρονική κλίμακα εξέλιξης του φαινομένου. Ο διαχωρισμός των χρονικών κλιμάκων μπορεί να περιγραφεί από ένα ιδιάζων διαταραγμένο σύστημα της μορφής:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{h}_s(\mathbf{x}_k, \mathbf{y}_k, \varepsilon, \mathbf{p}), \quad (6.2\alpha')$$

$$\varepsilon \mathbf{y}_{k+1} = \mathbf{h}_f(\mathbf{x}_k, \mathbf{y}_k, \varepsilon, \mathbf{p}), \quad (6.2\beta')$$

όπου το ε είναι ένας μικρός πραγματικός αριθμός. Η εξίσωση (6.2α') περιγράφει την "αργή" αδρομερή δυναμική, ενώ η εξίσωση (6.2β') περιγράφει τη "γρήγορη" δυναμική. Ας υποθέσουμε ότι επίσης ισχύουν:

- α) Οι συναρτήσεις h_s και h_f είναι τάξης $C^r, r \geq 2$
- β) Μπορούμε να εφαρμόσουμε το θεώρημα πεπλεγμένης συνάρτησης (implicit function theorem) για να βρούμε μια συνάρτηση της μορφής:

$$\mathbf{y} = \mathbf{q}(\mathbf{x}) \tag{6.3}$$

η οποία να συνδέει τις αργές και τις γρήγορες δυναμικές όταν $\varepsilon = 0$ για δεδομένες τιμές του παραμετρικού διανύσματος \mathbf{p} , έτσι ώστε

$$\mathbf{h}_f(\mathbf{x}_k, \mathbf{q}(\mathbf{x}_k), 0, \mathbf{p}) = \mathbf{0} \tag{6.4}$$

Η υπόθεση αυτή εγγυάται την ύπαρξη μίας αργής πολλαπλότητας M_0 που ορίζεται από την εξίσωση (6.3), πάνω στην οποία η δυναμική του συστήματος που περιγράφεται από το σύστημα των εξ.(6.2) μπορεί να περιγραφεί από το σύστημα μειωμένης τάξης:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{h}_s(\mathbf{x}, \mathbf{q}(\mathbf{x}_k), 0, \mathbf{p}), \tag{6.5}$$

- γ) Η πολλαπλότητα M_0 είναι υπερβολική, για παράδειγμα η Ιακωβιανή $\nabla_y \mathbf{h}_f(\mathbf{x}, \mathbf{q}(\mathbf{x}_k), 0, \mathbf{p})$ δεν είναι ιδιάζουσα.

Εφ'εξής ισχύει επίσης η υπόθεση ότι:

$$|\lambda_i\{\nabla_y \mathbf{h}_f(\mathbf{x}, \mathbf{q}(\mathbf{x}_k), 0, \mathbf{p})\}| < 1, i = 1, 2, 3, \dots, N - n. \tag{6.6}$$

Η τελευταία υπόθεση βεβαιώνει ότι οι γρήγορες δυναμικές του συστήματος (6.2) συγκλίνουν σε μια ημισταθερή κατάσταση (quasi-steady state) (6.3) (Vasil'eva, 1963; O'Malley Jr., 1974) και δε θα οδηγούν το σύστημα προς το άπειρο. Έτσι ένα καλώς ορισμένο αδρομερές μοντέλο χαμηλής τάξης υπάρχει και οι δυναμικές του μπορούν αν προσεγγιστούν από το μειωμένης τάξης μοντέλο που περιγράφεται στην εξ.(6.6).

Στο σημείο αυτό με χρήση του θεωρήματος Fenichel (Fenichel, 1979) μπορούμε να μειώσουμε τις δυναμικές που ορίζονται στην (6.2) στο ακόλουθο σύστημα:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{h}_s(\mathbf{x}, \mathbf{q}(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \varepsilon), \mathbf{p}), \quad (6.7)$$

όπου το άνυσμα

$$\mathbf{y} = \mathbf{q}(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \varepsilon) \quad (6.8)$$

ορίζει την αργή πολλαπλότητα M_ε :

$$M_\varepsilon = \{(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^{N-n} : \mathbf{y} = \mathbf{q}(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \varepsilon)\} \quad (6.9)$$

πάνω στην οποία εξελίσσονται οι δυναμικές του συστήματος μετά από ένα μικρό χρονικό διάστημα (Σχήμα 6.1). Επίσης η πολλαπλότητα M_ε βρίσκεται $O(\varepsilon)$ κοντά στην πολλαπλότητα ισορροπίας M_0 , δηλαδή $M_\varepsilon \rightarrow M_0, \varepsilon \rightarrow 0$.

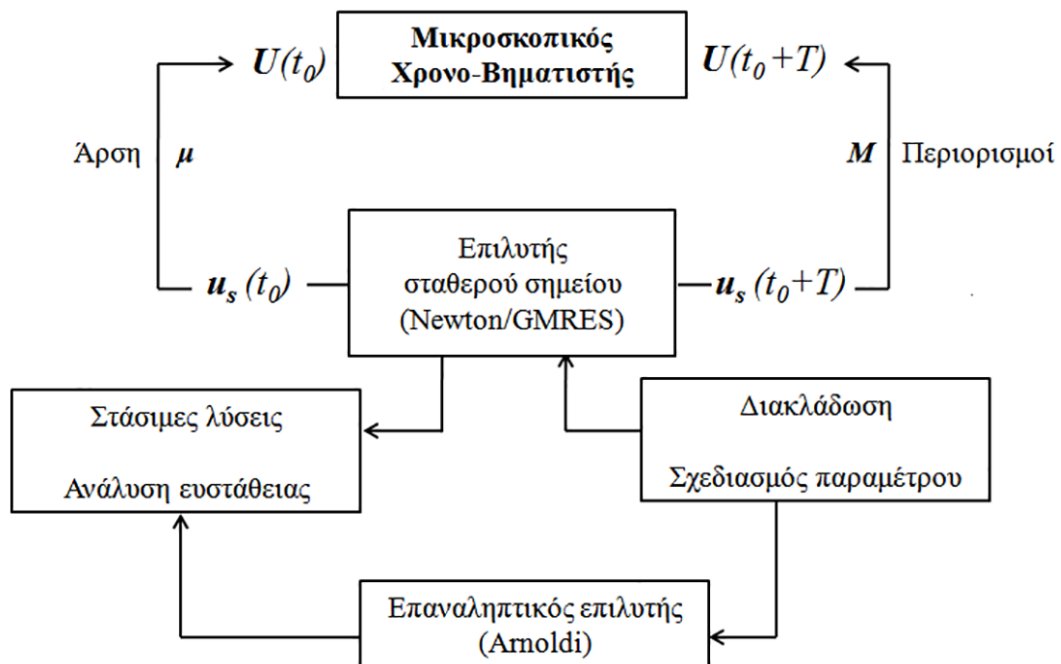
Συνοπτικά η διαδικασία περιλαμβάνει τα παρακάτω βήματα (Σχήμα 6.2):

1. Επιλογή των κατάλληλων αδρομερών (στατιστικών) μεγεθών για την περιγραφή της μακροσκοπικής συμπεριφοράς του συστήματος. Έστω U η στατιστική αναπαράσταση της αδρομερούς μεταβλητής. Η επιλογή αυτή προσδιορίζει έναν τελεστή περιορισμού (restriction operator), από μία υψηλής τάξης περιγραφή u , σε μία χαμηλής τάξης μακροσκοπική περιγραφή: $U = Mu$.

2. Επιλογή ενός κατάλληλου τελεστή άρσης, μ , από τη μακροσκοπική περιγραφή, U , στη λεπτομερή μεγαλύτερης τάξης περιγραφή, u . Το μ επιλέγεται έτσι ώστε η δράση του να "παράγει" κατανομές συμβατές με τις αντίστοιχες κατανομές των μακροσκοπικών μεγεθών.
3. Καθορισμός των αδρομερών, χαμηλής τάξης αρχικών συνθηκών ($U(t_0)$).
4. Μετασχηματισμός τους, μέσω άρσης, σε μία (ή περισσότερες) συμβατές υψηλής τάξης καταστάσεις (realizations), $u(t_0) = \mu(U(t_0))$
5. Χρονική ολοκλήρωση αυτών των λεπτομερών καταστάσεων με τη μέθοδο του χρόνο-βηματισμού του "black-box" δυναμικού προσομοιωτή μέχρι τον επιθυμητό, και οπωσδήποτε μικρό, μακροσκοπικό χρόνο T , παράγοντας έτσι τις τιμές $u(T)$.
6. Υπολογισμός των περιορισμών $U(T) = Mu(t_0)$.

Η παραπάνω βασική διαδικασία αποτελεί τον αδρομερή χρόνο-βηματισμό ή αδρομερή χρόνο- T απεικόνιση (Kevrekidis et al., 2003; Kevrekidis et al., 2004). Αν η απεικόνιση είναι αρκούντως ακριβής, είναι δυνατόν να "τυλιχθεί" γύρω από αυτήν – ως "κέλυφος" – μία υπολογιστική υπερδομή η οποία θα εκτελεί τους υπολογισμούς της ανάλυσης διακλάδωσης της αδρομερούς, μακροσκοπικής περιγραφής του προβλήματος που ενδιαφέρει. Για παράδειγμα, μία τέτοια υπερδομή μπορεί να βασίζεται στο συνδυασμό της Newton-Raphson και της μεθόδου του βηματισμού σε παράμετρο για την κατασκευή του διαγράμματος διακλάδωσης σε αδρομερές-μακροσκοπικό πλέον επίπεδο ή την εφαρμογή του επαναληπτικού επιλύτη ιδιοτιμών Arnoldi (Saad, 1992) για την ανάλυση της ευστάθειας των υπολογισθέντων αδρομερών λύσεων.

Η διαδικασία του χρονοβηματιστή δεν απαιτεί την αναλυτική γνώση της μακροσκοπικής περιγραφής Φ και μπορούμε να εξαγάγουμε πληροφορίες για το σύστημα κατευθείαν από τη "black-box" λεπτομερή περιγραφή. Για παράδειγμα, η



Σχήμα 6.2: Σχηματική αναπαράσταση του αδρομερή χρονο-βηματιστή

εύρεση των σημείων ισορροπίας (θεωρώντας το χρόνο T ως χρόνο δειγματοληψίας) επιτυγχάνεται με την επίλυση της εξίσωσης:

$$\mathbf{u} - \Phi_T(\mathbf{u}, \mathbf{p}) = 0 \Leftrightarrow G(\mathbf{u}, \mathbf{p}) = 0 \quad (6.10)$$

Καλώντας το χρονοβηματιστή για κοντινές μακροσκοπικές συνθήκες $\mathbf{u} + \varepsilon \mathbf{q}$ μπορούμε να υπολογίσουμε την παράγωγο κατά κατεύθυνση:

$$D\Phi_T(\mathbf{u})\nu = \frac{\Phi_T(\mathbf{u} + \varepsilon\nu) - \Phi_T(\mathbf{u})}{\varepsilon} \quad (6.11)$$

Η παραπάνω παράγωγος αποτελεί τη σύνδεση του μικροσκοπικού προσομοιωτή με τις μακροσκοπικές υπολογιστικές μεθόδους ανάλυσης συστημάτων, γιατί η παράγωγος πια μπορεί να υπολογιστεί μέσω του χρονοβηματιστή. Κατ' επέκταση μπορούμε να εφαρμόσουμε όλο τα εργαλεία που έχουν αναπτυχθεί για την ανά-

λυση της δυναμικής: εύρεση σταθερών σημείων, περιοδικών λύσεων, ανάλυση ευστάθειας, εκτίμηση του χρονικού ορίζοντα εμφάνισης κάποιου σπάνιου γεγονότος, το σχεδιασμό βέλτιστων συστημάτων ελέγχου σε μακροσκοπικό επίπεδο, όπως ακριβώς αν είχαμε διαθέσιμα τα αντίστοιχα χαμηλής τάξης μακροσκοπικά μοντέλα σε κλειστή μορφή (Gear et al., 2002; Makeev et al., 2002; Runborg et al., 2002; Kevrekidis et al., 2003; Siettos et al., 2003; Kevrekidis et al., 2004; Haataja et al., 2004; Moller et al., 2005; Moon et al., 2006; Russo et al., 2007; Laing and Kevrekidis, 2008).

6.3 Αδρομερής Ανάλυση Διακλάδωσης

Για την εξαγωγή των διαγραμμάτων διακλάδωσης χρησιμοποιούμε μεθόδους βηματισμού σε παράμετρο (continuation methods), όπως αυτή του βηματισμού σε παράμετρο μέσω του γραμμικοποιημένου ψεύδο μήκους-τόξου (linearized pseudo arclength continuation) (Chan and Keller, 1982; Kelley et al., 2004). Ένα σημείο $(\mathbf{u}_0, \mathbf{p}_0)$ της εξίσωσης $G(\mathbf{u}, \mathbf{p}) = 0$ είναι απλό σημείο καμπής (simple fold/turning point) αν ικανοποιούνται οι συνθήκες:

$$\begin{aligned} \dim(\ker(G_{\mathbf{u}}(\mathbf{u}_0, \mathbf{p}_0))) &= 1 \\ G_{\mathbf{p}}(\mathbf{u}_0, \mathbf{p}_0) &\notin \text{Range}(G_{\mathbf{u}}(\mathbf{u}_0, \mathbf{p}_0)). \end{aligned} \tag{6.12}$$

Θεωρούμε ότι η καμπύλη διακλάδωσης παραμετρικοποιείται ως προς το μήκος τόξου s :

$$\mathbf{x}(s) = (\mathbf{u}(s), \mathbf{p}(s)) \tag{6.13}$$

Θεωρώντας ότι $g(s) = G(\mathbf{u}(s), \mathbf{p}(s)) = 0$ από την παράγωγο της ως προς το s προκύπτει η σχέση:

$$g'(s) = G_{\mathbf{u}}\dot{\mathbf{u}} + G_{\mathbf{p}}\dot{\mathbf{p}} = \mathbf{0} \tag{6.14}$$

Για το μήκος του τόξου s ισχύει το πυθαγόρειο θεώρημα:

$$|\dot{\mathbf{x}}|^2 = |\dot{\mathbf{u}}|^2 + |\dot{\lambda}|^2 = 1 \quad (6.15)$$

Για να κλείσει το σύστημα των εξισώσεων προσθέτουμε την προσεγγιστική μορφή της εξ.(6.15):

$$\begin{aligned} N(\mathbf{x}, s) &= \dot{\mathbf{x}}_0(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) - (s - s_0) \\ &= \dot{\mathbf{u}}_0(\mathbf{u} - \mathbf{u}_0) + \dot{\mathbf{p}}_0(\mathbf{p} - \mathbf{p}_0) - (s - s_0) = 0 \end{aligned} \quad (6.16)$$

Το επαυξημένο σύστημα περιγράφεται από την εξίσωση:

$$F(\mathbf{x}, s) = \begin{pmatrix} G(\mathbf{x}) \\ N(\mathbf{x}, s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (6.17)$$

Η επίλυση του συστήματος (6.17) μπορεί να γίνει με μεθόδους "Ελεύθερες-Πινάκων" (Matrix-Free) όπως η Newton-GMRES (Saad, 1992; Kelley, 1995). Το πλεονέκτημα των μεθόδων αυτών είναι ότι αντί για τον υπολογισμό της Ιακωβιανής του συστήματος υπολογίζεται ο πολλαπλασιασμός πίνακα με διάνυσμα 6.11, καθιστώντας τη μέθοδο εξαιρετικά αποδοτική. Σε κάθε βήμα j ο αλγόριθμος ελαχιστοποιεί το υπόλοιπο $R = \mathbf{u} - \Phi_{\mathbf{T}}(\mathbf{u}, \mathbf{p})$, παράγοντας μια ορθοκανονική βάση $\{\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2, \dots, \mathbf{q}_j\}$ του υποχώρου K_j που παράγεται από τα

$$\{\mathbf{q}_1, D\Phi_{\mathbf{T}}(\mathbf{u})\mathbf{q}_1, \dots, (D\Phi_{\mathbf{T}}(\mathbf{u}))^{j-1}\mathbf{q}_{j-1}\}.$$

Η προβολή του πίνακα $D\Phi_{\mathbf{T}}(\mathbf{u})$ στο χώρο K_j παριστάνεται με χρήση του πίνακα:

$$H_j = V_j^T D\Phi_{\mathbf{T}}(\mathbf{u}) V_j. \quad (6.18)$$

Συνοπτικά η διαδικασία περιγράφεται από το διάγραμμα ροής του Σχήματος 6.2.

Η επίλυση των προβλημάτων ιδιοτιμών είναι απαραίτητη για την πλήρη διερεύνηση του χώρου των λύσεων μη γραμμικών συστημάτων και ιδιαίτερα για την ανάλυση της ευστάθειας των λύσεων και γίνεται με μεθόδους οι οποίες στηρίζονται στον αλγόριθμο Arnoldi. Ο αλγόριθμος Arnoldi, όπως και η Newton-GMRES, βασίζεται στον υπολογισμό του γινομένου $D\Phi_T(\mathbf{u})\mathbf{q}$ με χρήση του χρονοβηματιστή.

Το υπολογιστικό πλαίσιο είναι πρωτοποριακό στις δυνατότητές του, αποδοτικό και ευέλικτο όσον αφορά το εύρος των δυναμικών "black-box" δυναμικών υψηλής τάξης προσομοιωτών που μπορεί να εφαρμοσθεί (Gear et al., 2002; Makeev et al., 2002; Runborg et al., 2002; Kevrekidis et al., 2003; Siettos et al., 2003; Kevrekidis et al., 2004; Haataja et al., 2004; Moller et al., 2005; Moon et al., 2006; Russo et al., 2007; Laing and Kevrekidis, 2008).

6.4 Γραμμικοποίηση με ανάδραση μη γραμμικών συστημάτων

Με σκοπό να επιτευχθούν κάποιοι αντικειμενικοί στόχοι σχεδιασμού της δυναμικής, εισάγεται η ανάδραση στη διαδικασία ρύθμισης για να τροποποιήσει κατάλληλα τη δυναμική ενός συστήματος. Η τοποθέτηση των πόλων κλειστού βρόγχου στις κατάλληλες τοποθεσίες στο μιγαδικό επίπεδο και η διαμόρφωση της δυναμικής του συστήματος κλειστού βρόγχου και των χρονικών σταθερών είναι μια διαδεδομένη μέθοδος ελέγχου γραμμικών συστημάτων (Chen, 1984). Το προαπαιτούμενο είναι η γρήγορη μείωση των μεταβλητών κλειστού βρόγχου στις ονομαστικές τιμές μόνιμης κατάστασης. Έτσι ο σχεδιασμός δε θα οδηγήσει σε υψηλή ενίσχυση ανάδρασης λόγω προβλημάτων κορεσμού. Η κατάλληλη τοποθέτηση των ιδιοτιμών κλειστού βρόγχου επιτυγχάνεται στην πράξη μέσω ενός συνδυασμού τεχνικών βελτιστοποίησης, ευρεστικών κανόνων και μεθόδους δοκιμής-λάθους (trial-and-error) (Chen, 1984). Οι καθιερωμένοι ρυθμιστικοί νόμοι ανάδρασης κατάστασης τοποθέτησης πόλων για μη γραμμικά συστήματα βασίζονται στην τοπική γραμμικοποίηση γύρω από μία μόνιμη κατάσταση αναφοράς και την επικείμενη χρήση

γραμμικών μεθόδων σχεδιασμού. Έτσι τα αποτελέσματα είναι έγκυρα μόνο τοπικά και μπορεί να οδηγήσουν το σύστημα σε μη επιτρεπτή συμπεριφορά ακόμα και με την παρουσία "ήπιων" μη γραμμικοτήτων. Γίνεται λοιπόν φανερό ότι οι μη γραμμικοί αναδραστικοί νόμοι ρύθμισης πρέπει να εξάγονται έτσι ώστε να μπορούν να αντιμετωπίζουν άμεσα τη μη γραμμικότητα του συστήματος. Ένας ρυθμιστής ανάδρασης τοποθέτησης πόλων θα πρέπει να είναι ικανός να φέρει την κατάσταση του συστήματος/διαδικασίας στη επιθυμητή κατάσταση σχεδιασμού γρήγορα και ομαλά ακόμα και υπό την παρουσία διαταραχών. Έτσι αν η επιθυμητή κατάσταση του σχεδιασμού είναι ασταθής ο πρωταρχικός στόχος της ρύθμισης είναι η σταθεροποίηση. Στην σχετική βιβλιογραφία συναντώνται κυρίως δύο μέθοδοι σύνθεσης τοποθέτησης πόλων, βασισμένοι στη γεωμετρική θεωρία ρύθμισης. Η πρώτη είναι γραμμικοποίηση ανάδρασης Εισόδου/Εξόδου (Input/Output, I/O) όπου η εισαγωγή μη γραμμικών καταστάσεων ανάδρασης επάγει τη γραμμική I/O συμπεριφορά του συστήματος, οδηγώντας έτσι την έξοδο του συστήματος να ακολουθήσει μία προκαθορισμένη γραμμική και ευσταθή τροχιά. Η μέθοδος αυτή γενικοποιεί άμεσα το γραμμικό αποτέλεσμα της τοποθέτησης πόλων κλειστού βρόγχου στα μηδέν (zeros) του συστήματος και σε ένα σύνολο προκαθορισμένων τιμών, και έτσι περιορίζεται στην τάξη των συστημάτων ελάχιστης φάσης (Isidori, 1999). Η κανονικοποίηση και η σταθεροποίηση ενός συστήματος ή διαδικασίας πρέπει να κατανοηθεί υπό το πρίσμα του εξαναγκασμού του συστήματος να επιστρέψει στην κατάσταση σχεδιασμού (στην περίπτωση που έχει απομακρυνθεί λόγω διαταραχών). Επιπλέον τα προβλήματα των συστημάτων ακολούθησης της εξόδου (output tracking) για βηματικές αλλαγές στις προκαθορισμένες τιμές εξόδου (output set-point values), μπορούν εύκολα να μετασχηματιστούν ως προβλήματα κανονικοποίησης σχετικά με το σημείο ισορροπίας που αντιστοιχεί στο τελικό σύνολο τιμών (final set-point value). Η δεύτερη μέθοδος είναι μια γεωμετρική γραμμικοποίηση ακριβούς ανάδρασης που εφαρμόζεται σε διαδικασίες σχε-

διασμού δύο-βημάτων (Isidori, 1999): Ταυτόχρονη εφαρμογή ενός μη γραμμικού μετασχηματισμού συντεταγμένων και ενός ρυθμιστικού νόμου ανάδρασης κατάστασης στο πρώτο βήμα μετασχηματίζει το αρχικό μη γραμμικό σύστημα σε γραμμικό και ρυθμιζόμενο. Στο δεύτερο βήμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν καλά τεκμηριωμένες γραμμικές μέθοδοι τοποθέτησης πόλων για το μετασχηματισμένο σύστημα. Το μειονέκτημα της προαναφερθείσας γεωμετρικής μεθόδου ακριβούς ανάδρασης γραμμικοποίησης βασίζεται σε ένα σύνολο πολύ αυστηρών συνθηκών, που είναι πολύ δύσκολο να ικανοποιούνται σε οποιοδήποτε φυσικό σύστημα.

Παρακάτω θα αναπτύξουμε δύο συστηματικές προσεγγίσεις για τη σύνθεση ρυθμιστών με ανάδραση για την αδρομερή δυναμική συμπεριφορά συστημάτων που περιγράφονται από λεπτομερή στοχαστικούς προσομοιωτές (Siettos et al., 2002; Siettos et al., 2012). Η σχεδίαση των ρυθμιστών ανάδρασης επιτυγχάνεται με τη χρήση του υπολογιστικού πλαισίου "Ελεύθερου-Εξισώσεων". Ο πρωταρχικός στόχος είναι να προσδιορίσουμε τις ιδιοτιμές κλειστού βρόγχου και όχι να αλλάξουμε όλη τη συμπεριφορά I/O του υπό μελέτη συστήματος. Στην πρώτη μέθοδο όπου θεωρείται το πρόβλημα της γραμμικοποίησης εισόδου-εξόδου και της ταυτόχρονης τοποθέτησης πόλων εφαρμόζοντας τη μεθοδολογία του Kazantzis (2001), μελετάμε τη δυνατότητα να παρακάμφθει το σύνολο των περιοριστικών συνθηκών που σχετίζεται με την καθιερωμένη μέθοδο γραμμικοποίησης ακριβούς ανάδρασης δύο βημάτων, επιτυγχάνοντας τη γραμμικοποίηση με ανάδραση τοποθέτησης πόλων σε ένα βήμα και χωρίς να περιοριστούμε από τη μη διαθεσιμότητα του μοντέλου της δυναμικής διαδικασίας.

6.5 Σταθεροποίηση αδρομερούς ασταθούς σημείου ισορροπίας με φίλτρα "ξεπλύματος" (wash-out filter) της αβεβαιότητας μοντελοποίησης.

Ξεκινώντας από ένα αδρομερές σημείο ισορροπίας εξαρτάται από τις απειροστές διαταραχές εάν οι δυναμικές ανοιχτού βρόγχου οδηγήσουν το σύστημα σε ευσταθή αδρομερή ισορροπία ή σε ασταθείς λύσεις μέσα σε πεπερασμένο χρόνο.

Παρακάτω θα εξηγήσουμε πως σχεδιάζεται ένας ρυθμιστής που σταθεροποιεί τέτοιες ασταθείς καταστάσεις δεδομένης της αβεβαιότητας, λόγω της μη διαθεσιμότητας αναλυτικά των μακροσκοπικών εξισώσεων. Έστω οι (μη διαθέσιμες) μακροσκοπικές εξισώσεις του αυτόνομου μη γραμμικού συστήματος στη μορφή:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{f}(\mathbf{x}_k, u_k), \mathbf{f}: \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n \quad (6.19)$$

όπου $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ είναι το διάνυσμα των αδρομερών μεταβλητών, $u \in \mathbb{R}$ είναι η μεταβλητή ελέγχου και $\mathbf{f}(\cdot)$ είναι ο μακροσκοπικός τελεστής εξέλιξης ο οποίος δεν είναι διαθέσιμος.

Για να ξεπεράσουμε αυτήν την αβεβαιότητα μοντελοποίησης χρησιμοποιούμε δυναμική ανάδραση σε αντίθεση με τη στατική που θα χρησιμοποιούσαμε εάν η αδρομερής ισορροπία ήταν επακριβώς γνωστή. Με (\mathbf{x}_0, u_0) συμβολίζεται η "σωστή" αδρομερής ισορροπία της εξ.(6.19) και με (\mathbf{x}^*, u_0) η καλύτερη διαθέσιμη προσέγγιση. Ο δυναμικός νόμος αδρομερούς ελέγχου δίνεται από τη σχέση:

$$u_k = u_0 + \mathbf{K}^T(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}^*) + Dw_k \quad (6.20)$$

όπου $w_k \in \mathbb{R}$ ικανοποιεί τη συνθήκη

$$w_{k+1} = w_k + \mathbf{K}^T(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}^*) + Dw_k \quad (6.21)$$

Οι συντελεστές K , D επιλέγονται έτσι ώστε να επιτευχθεί τοπικά η σταθεροποίηση της εξ.(6.19). Αυτό επιτυγχάνεται γραμμικοποιώντας την (6.19) γύρω από ένα σταθερό σημείο παίρνοντας:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}^* + \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{x}_k, u_k)}{\partial \mathbf{x}_k} \Big|_{(x^*, u_0)} (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}^*) + \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{x}_k, u_k)}{\partial u_k} \Big|_{(x^*, u_0)} (u_k - u_0), \quad (6.22)$$

η οποία μπορεί να γραφεί:

$$\hat{\mathbf{x}}_{k+1} = \mathbf{A}\hat{\mathbf{x}}_k + \mathbf{B}\hat{u}_k \quad (6.23)$$

με

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{x}}_k &= \mathbf{x}_k - \mathbf{x}^* \\ \hat{u}_k &= u_k - u_0 \\ \mathbf{A} &= \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{x}_k, u_k)}{\partial \mathbf{x}_k} \Big|_{(x^*, u_0)} \\ \mathbf{B} &= \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{x}_k, u_k)}{\partial u_k} \Big|_{(x^*, u_0)}. \end{aligned} \quad (6.24)$$

Οι \mathbf{A} , \mathbf{B} υπολογίζονται από τον αδρομερή χρονο-βηματιστή του επαυξημένου (με το δυναμικό ρυθμιστή) γραμμικοποιημένου συστήματος:

$$\begin{pmatrix} \hat{\mathbf{x}}_{k+1} \\ w_{k+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{\mathbf{x}}_k \\ w_k \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{B} \\ 1 \end{pmatrix} \hat{u}_k \quad (6.25)$$

και κλείνοντας το σύστημα χρησιμοποιώντας τις εξ. (6.20) (6.21) παίρνουμε:

$$\begin{pmatrix} \hat{\mathbf{x}}_{k+1} \\ w_{k+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{A} + \mathbf{BK}^T & \mathbf{BD} \\ \mathbf{K}^T & 1 + D \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{\mathbf{x}}_k \\ w_k \end{pmatrix} \quad (6.26)$$

Η δυναμική απάντηση της εξ.(6.26) μπορεί να διαμορφωθεί, σε περίπτωση που το σύστημα είναι ρυθμίσιμο (controllable), ορίζοντας κατάλληλα τους συντελεστές του ρυθμιστή K , D , χρησιμοποιώντας τεχνικές διακριτών γραμμικών τετραγωνικών κανονικοποιητών (Linear Quadratic Regulator, LQR). Έπειτα ο νόμος ελέγχου που περιγράφεται από τις εξισώσεις (6.20) και (6.21) αφαιρεί την αβεβαιότητα στο μοντέλο και οδηγεί το αρχικό σύστημα (6.19) στη σωστή μόνιμη κατάσταση (x_0, u_0) εφ'όσον, $x_{k+1} = x_k$ και $w_{k+1} = w_k$ καθώς $t \rightarrow \infty$ και $u = u_0$ και $x = x_0$.

6.6 Γραμμικοποίηση με ανάδραση

6.6.1 Μαθηματική διατύπωση του προβλήματος και ταυτόχρονη τοποθέτηση πόλων

Έστω ότι οι δυναμικές του συστήματος περιγράφονται από ένα μη γραμμικό διακριτό αδρομερές μοντέλο της μορφής:

$$x(k+1) = \Phi(x(k), u(k)), \quad (6.27)$$

όπου $k \in N^+ = \{0, 1, \dots\}$ είναι ο δείκτης του διακριτού χρόνου, $x(k) \in R^n$ το διάνυσμα των αδρομερών μεταβλητών, $u(k) \in R$ είναι η μεταβλητή εισόδου που χρησιμοποιείται και $\Phi(x, u)$ αναπαριστά την ανυσματική συνάρτηση στο $R^n \times R$. Όπως έχει αναφερθεί η συνάρτηση αυτή δεν είναι γνωστή και θα αναγνωρισθεί με τη βοήθεια του "black-box" προσομοιωτή. Χωρίς περιορισμό της γενικότητας υποθέτουμε ότι το $x^0 = 0$ είναι ένα (αδρομερές) σημείο ισορροπίας της εξ.(6.27) που αντιστοιχεί στο $u^0 = 0$: $\Phi(0, 0) = 0$. Εάν μια μη μηδενική αδρομερής μόνιμη κατάσταση $(x^0, u^0) \neq (0, 0)$ εντοπιστεί, τότε με χρήση ενός απλού μετασχηματισμού: $\hat{x} = x - x^0$, $\hat{u} = u - u^0$ μπορεί να αναπαρασταθεί στο νέο σύστημα συντεταγμένων.

Έστω F η Ιακωβιανή της $\Phi(x, u)$ υπολογισμένη στο $x = 0$: $F = \frac{\partial \Phi}{\partial x}(0, 0)$, και G το μη μηδενικό άνωσμο: $G = \frac{\partial \Phi}{\partial u}(0, 0)$ Κάνουμε την παρακάτω υπόθεση:

Υπόθεση I: Ο $n \times n$ πίνακας:

$$C = [G|FG|\dots|F^{n-1}G] \quad (6.28)$$

είναι τάξης n . Αυτό συνεπάγεται ότι η αδρομερής γραμμικοποίηση της εξ.(6.27) γύρω από το σημείο $x = 0$ μπορεί να ρυθμιστεί (Isidori, 1999).

Στο σημείο αυτό θα αναφέρουμε συνοπτικά κάποια βασικά χαρακτηριστικά των τυπικών μεθόδων ακριβούς γραμμικοποίησης με ανάδραση στο διακριτό χρόνο.

Βήμα 1

Το πρώτο βήμα και κάτω από ένα σύνολο αυστηρών περιορισμών (Aranda-Bricaire et al., 1996; Califano et al., 1999; Jakubczyck, 1987; Lee et al., 1987; Lin and Byrnes, 1995), γίνεται η χρήση ενός μη γραμμικού μετασχηματισμού συντεταγμένων: $z = T(x)$ μαζί με ένα ρυθμιστικό νόμο ανάδρασης κατάστασης: $u = \Psi(x, v)$ όπου το v είναι μία εξωτερική είσοδος αναφοράς τέτοια ώστε το αρχικό σύστημα (6.27) μετασχηματίζεται στο γραμμικό:

$$z(k+1) = Az(k) + bv(k) \quad (6.29)$$

όπου (A, b) είναι ένα ρυθμιζόμενο ζεύγος πινάκων Brunovsky (Chen, 1984).

Βήμα 2

Με χρήση καθιερωμένων τεχνικών γραμμικής τοποθέτησης πόλου με ανάδραση προσδιορίζονται αυθαίρετα οι πόλοι (και οι χρονικές σταθερές) του συστήματος κλειστού βρόγχου. Πιο συγκεκριμένα, ένα σταθερό διάνυσμα K υπολογίζεται έτσι

ώστε ο νόμος ανάδρασης κατάστασης: $v = -Kz$ να οδηγεί τις επιθυμητές δυναμικές κλειστού βρόγχου:

$$z(k+1) = \bar{A}z(k) = (A - bK)z(k) \quad (6.30)$$

όπου $\bar{A} = A - bK$ είναι ο χαρακτηριστικός πίνακας του συστήματος κλειστού βρόγχου με προκαθορισμένες ιδιοτιμές. Μία εναλλακτική μέθοδος ενός βήματος για γραμμικά συστήματα ορίζεται από τη σχέση:

$$x(k+1) = Ax(k) + bu(k), \quad (6.31)$$

όπου A, b είναι σταθεροί πίνακες κατάλληλων διαστάσεων οι οποίοι εισήχθησαν από τον Luenberger (1963). Η μέθοδος αυτή λειτουργεί ως μεθοδολογικό υπόβαθρο για την ανάπτυξη ενός μη γραμμικού αναλόγου (Kazantzis, 2001) που θα αναπτυχθεί στην Παράγραφο 6.7. Σύμφωνα με τον Luenberger (1963) μια ταυτόχρονη εφαρμογή ενός γραμμικού μετασχηματισμού $z = Tx$ συζευγμένου με ένα γραμμικό νόμο ρύθμισης κατάστασης με ανάδραση: $u = -Kz$, επάγει τις ακόλουθες δυναμικές κλειστού βρόγχου:

$$z(k+1) = \bar{A}z(k) \quad (6.32)$$

όπου \bar{A} είναι ο χαρακτηριστικός πίνακας του συστήματος κλειστού βρόγχου με το σύνολο των ιδιοτιμών που έχει καθοριστεί από την εφαρμογή του ρυθμιστικού νόμου. Η προϋπόθεση αυτή μπορεί να μεταφραστεί μαθηματικά σε μια εξίσωση τετραγωνικών πινάκων όπου ο άγνωστος πίνακας μετασχηματισμού θα πρέπει να ικανοποιεί την εξίσωση:

$$TA - \bar{A}T = TbKT \quad (6.33)$$

Εάν ο πίνακας T είναι μη ιδιάζων και άρα αναστρέψιμος μπορεί εύκολα να δειχθεί ότι ο αντίστροφος πίνακας μετασχηματισμού $W = T^{-1}$ ικανοποιεί τη γραμμική εξίσωση:

$$AW - W\bar{A} = bK. \quad (6.34)$$

Γνωρίζουμε από τη γραμμική άλγεβρα ότι εάν οι πίνακες A και \bar{A} έχουν ασύζευκτα φάσματα ιδιοτιμών, η εξ.(6.34) έχει μοναδική λύση W (Chen, 1984; Gantmacher, 1960). Επιπλέον η αντιστρεψιμότητα της λύσης εγγυάται ότι το ζεύγος των πινάκων (A, b) ρυθμίζεται και το ζεύγος (K, \bar{A}) είναι παρατηρήσιμο (Chen, 1984). Εάν η T είναι η μοναδική αναστρέψιμη λύση της εξ.(6.26), τότε ο γραμμικός νόμος ανάδρασης κατάστασης εκφράζεται από τις αρχικές μεταβλητές x (Luenberger, 1963):

$$u(k) = -KTx(k) \quad (6.35)$$

και οδηγεί τις δυναμικές κλειστού βρόγχου:

$$x(k+1) = T^{-1}\bar{A}Tx(k) \quad (6.36)$$

Εφ'όσον οι πίνακες $T^{-1}\bar{A}T$ και \bar{A} είναι όμοιοι, μπορεί να εύκολα να δειχθεί ότι το σύστημα κλειστού βρόγχου έχει το επιθυμητό σύνολο πόλων που του ανατίθεται μέσω του νόμου ελέγχου (6.35).

6.6.2 Μέθοδος γραμμικοποίησης ανάδρασης τοποθέτησης ενός βήματος

Στην Παράγραφο αυτό θα παρουσιάσουμε τη μη γραμμική γενίκευση (Kazantzis, 2001) της μεθόδου του Luenberger (1963). Το ζητούμενο είναι η ταυτόχρονη εφαρμογή ενός μη γραμμικού μετασχηματισμού συντεταγμένων, $z = S(x)$ συζευγμένου με ένα μη γραμμικό ρυθμιστικό νόμο ανάδρασης κατάστασης, $u = -cz = -cS(x)$, όπου c είναι ένα αυθαίρετο σταθερό διάνυσμα (η παράμετρος σχεδιασμού της

προτεινόμενης μεθοδολογίας) το οποίο επάγει γραμμικές z -δυναμικές κλειστού βρόγχου:

$$z(k+1) = Az(k). \quad (6.37)$$

Οι πόλοι των δυναμικών κλειστού βρόγχου (6.37) βρίσκονται από τις ιδιοτιμές του αυθαίρετα ορισμένου πίνακα A : του χαρακτηριστικού πίνακα των γραμμικών δυναμικών κλειστού βρόγχου (6.37). Έτσι το φάσμα ιδιοτιμών του A θα πρέπει να επιλεγεί με τέτοιο τρόπο ώστε να διαμορφώνει κατάλληλα τις χαρακτηριστικές δυναμικές της ρυθμιζόμενης απάντησης του συστήματος. Στη μη γραμμική περίπτωση, οι προϋποθέσεις σχεδιασμού είναι ενσωματωμένες στο ακόλουθο σύστημα μη γραμμικών συναρτησιακών εξισώσεων (Nonlinear Functional Equations, NFEs) οι οποίες πρέπει να ικανοποιούνται από την άγνωστη αναπαράσταση μετασχηματισμού $S(x)$:

$$\begin{aligned} S(\Phi(x, -cS(x))) &= AS(x) \\ S(0) &= 0. \end{aligned} \quad (6.38)$$

Η αρχική συνθήκη $S(0) = 0$ αντανakλά το γεγονός ότι οι ιδιότητες της ισορροπίας πρέπει να διατηρούνται υπό το μετασχηματισμό συντεταγμένων.

Για τη μελέτη των μαθηματικών ιδιοτήτων της λύσης των NFEs στο πλαίσιο των πραγματικών αναλυτικών συστημάτων, είναι απαραίτητος ένας αριθμός υποθέσεων (Kazantzis, 2001):

Υπόθεση II: Όλες οι ιδιοτιμές k_i , ($i = 1, \dots, n$) του πίνακα A βρίσκονται μέσα στο μοναδιαίο δίσκο του μιγαδικού επιπέδου (προυπόθεση ευστάθειας που επιβάλλεται από τις δυναμικές κλειστού βρόγχου (6.37))

Υπόθεση III: Τα ιδιοφάσματα $\sigma(A)$, $\sigma(F)$ των πινάκων A και F αντίστοιχα πρέπει να είναι ασύζευκτα: $\sigma(A) \cap \sigma(F) = \emptyset$.

Υπόθεση IV: Οι ιδιοτιμές k_i του πίνακα A δεν πρέπει να συνδέονται με τις ιδιοτιμές λ_j , ($j = 1, \dots, n$) του F μέσω εξισώσεων της μορφής:

$$\prod_{i=1}^n k_i^{m_i} = \lambda_j \quad (6.39)$$

($j = 1, \dots, n$), όπου όλοι οι m_i είναι μη αρνητικοί ακέραιοι που ικανοποιούν τη συνθήκη:

$$\sum_{i=1}^n m_i > 0. \quad (6.40)$$

Υπόθεση V: Το ζεύγος πινάκων (c, A) επιλέγεται έτσι ώστε ο ακόλουθος πίνακας O :

$$O = \begin{bmatrix} c \\ cA \\ \cdot \\ \cdot \\ cA^{n-1} \end{bmatrix} \quad (6.41)$$

να έχει βαθμό n τάξης (O) = n (συνθήκη παρατηρησιμότητας στους (c, A)).

Λήμμα: Έστω ότι ισχύουν οι υποθέσεις I-V για ένα αναλυτικό πραγματικό σύστημα. Το σύστημα των NFEs επιδέχεται μοναδική τοπικά αναλυτική και αντιστρέψιμη λύση $z = S(x)$ σε μια γειτονιά του $x = 0$ (Kazantzis, 2001).

Θα παραθέσουμε κάποιες παρατηρήσεις πάνω στις συνθήκες του λήμματος (Siettos et al., 2002)

Παρατήρηση 1: Οι συνθήκες (6.39) και (6.40) απαιτούνται για την ύπαρξη μοναδικής λύσης υπό μορφής δυναμοσειράς του συστήματος των NFEs (6.38). Η υπόθεση ότι το φάσμα ιδιοτιμών του πίνακα A βρίσκεται μέσα στο μοναδιαίο δίσκο παίζει ρόλο κλειδί στην ομοιόμορφη σύγκλιση της λύσης αυτής γύρω απ'τη γειτονιά του $x = 0$ με μη μηδενική ακτίνα σύγκλισης άρα και στην αναλυτικότητα

της λύσης. Τέλος οι υποθέσεις I έως V είναι αναγκαίες και επαρκείς συνθήκες για την τοπική αντιστρεψιμότητα της λύσης.

Παρατήρηση 2: Είναι χρήσιμο να σκεφτούμε τη γραμμική περίπτωση: $\Phi(x, u) = Fx + Gu$ όπου οι F, G είναι αντίστοιχα σταθερός πίνακας και διάνυσμα κατάλληλων διαστάσεων. Σε αυτή την περίπτωση η μοναδική λύση του συστήματος των NFEs (6.38) είναι $w = Sx$, όπου S είναι η λύση στην εξίσωση τετραγωνικών πινάκων:

$$SF - AS = SGcS. \quad (6.42)$$

η οποία συμπίπτει με την εξ. (6.33) στην ανάλυση του Luenberger (1963). Κάτω από τις υποθέσεις που διατυπώθηκαν, η εξίσωση (6.42) επιδέχεται μοναδική και αντιστρέψιμη λύση S (Chen, 1984).

Ας υποθέσουμε τώρα ότι $z = S(x)$ είναι η λύση του συστήματος των NFEs ορισμένη στη γειτονιά του $x = 0$. Έχει δειχθεί (Kazantzis, 2001) ότι η ταυτόχρονη εφαρμογή του μη γραμμικού μετασχηματισμού συντεταγμένων: $z = S(x)$ και του μη γραμμικού νόμου ανάδρασης κατάστασης:

$$u(k) = -cS(x(k)) \quad (6.43)$$

έχει ως αποτέλεσμα γραμμικές z -δυναμικές κλειστού βρόγχου:

$$z(k+1) = Az(k) \quad (6.44)$$

των οποίων οι πόλοι καθορίζονται από τις ιδιοτιμές του πίνακα A . Στην πραγματικότητα μπορεί εύκολα να δειχθεί ότι οι δυναμικές του συστήματος κλειστού βρόγχου εκφρασμένες σε z -συντεταγμένες ικανοποιούν:

$$\begin{aligned} z(k+1) &= S(x(k+1)) = S(\Phi(x(k), -cS(x(k))) \\ &= AS(x(k)) = Az(k). \end{aligned} \quad (6.45)$$

Παρατήρηση 3: Στη γραμμική περίπτωση, ένας ρυθμιστικός νόμος ανάδρασης μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση:

$$u(k) = -cSx(k) \quad (6.46)$$

όπου S είναι η λύση της εξ.(6.42) που οδηγεί τις ακόλουθες δυναμικές κλειστού βρόγχου:

$$x(k+1) = (F - GcS)x(k) \quad (6.47)$$

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση (6.42) οι δυναμικές κλειστού βρόγχου (6.47) μπορούν να γραφούν ακολούθως:

$$x(k+1) = (S^{-1}AS)x(k) = \tilde{A}x(k). \quad (6.48)$$

Οι $A, \tilde{A} = S^{-1}AS$ είναι όμοιοι πίνακες και έτσι το σύστημα κλειστού βρόγχου έχει τους επιθυμητούς πόλους.

Παρατήρηση 4: Το γράφημα της αναπαράστασης $z = S(x)$ διατηρείται αναλοίωτο για το σύνθετο σύστημα (6.27) και (6.37) υπό το ρυθμιστικό νόμο ανάδρασης κατάστασης: $u(k) = -cS(x(k))$ (Carr, 1981). Επιπλέον το σύστημα των NFEs (6.38) αναπαριστά τις αναλλοίωτες συναρτησιακές εξισώσεις του συστήματος (6.27),(6.37) (Guckenheimer and Holmes, 1983), και ο περιορισμός των δυναμικών του συστήματος

από τον ρυθμιστικό νόμο στην αναλλοίωτη λύση/πολλαπλότητα της (6.38) συμπίπτει με τις γραμμικές δυναμικές κλειστού βρόγχου (6.37).

Παρατήρηση 5: Η αρχική ιδέα της προτεινόμενης μεθόδου ενός βήματος είναι να αποφευχθεί το ενδιάμεσο βήμα του μετασχηματισμού του αρχικού συστήματος σε ένα γραμμικό ρυθμιζόμενο σύστημα με εξωτερική είσοδο αναφοράς, το οποίο μας επιτρέπει να παρακάμψουμε τις περιοριστικές συνθήκες που αφορούν την καθιερωμένη μέθοδο γραμμικοποίησης ακριβούς ανάδρασης (Aranda-Bricaire et al., 1996; Califano et al., 1999; Jakubczyck, 1987; Lee et al., 1987; Lin and Byrnes, 1995). Η μέθοδος σχεδιασμού που περιγράφηκε δεν εμπλέκει κάποια εξωτερική είσοδο αναφοράς, ωστόσο για αυτό το λόγο άλλοι σκοποί της ρύθμισης όπως η παρακολούθηση τροχιών ή ταυτοποίηση του μοντέλου δε μπορούν να επιτευχθούν.

Παρακάτω οι NFEs (6.38) θα λυθούν χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό πλαίσιο "Ελεύθερο-Εξισώσεων". Ωστόσο για λόγους πληρότητας και την συγκριτικής ακρίβειας θα πρέπει να υιοθετήσουμε και μια εναλλακτική μέθοδο επίλυσης του συστήματος των NFEs. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την ανάπτυξη της $\Phi(x, u)$ όπως και της άγνωστης λύσης $S(x)$ σε σειρές Taylor και την εξίσωση των συντελεστών Taylor της ίδιας τάξης στα δύο μέλη των NFE's (6.38). Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε γραμμικούς αναδρομικούς τύπους, μέσω των οποίων μπορεί κάποιος να υπολογίσει τους συντελεστές Taylor N οστής τάξης της $S(x)$, δεδομένων των συντελεστών Taylor της $S(x)$ τάξης $N - 1$. Όπως έχει δειχθεί (Kazantzis, 2001) στην εξαγωγή των αναδρομικών τύπων είναι βολικό να ακολουθήσουμε τανυστικό συμβολισμό.

α) Οι είσοδοι ενός σταθερού πίνακα A αναπαριστώνται ως a_i^j , όπου ο δείκτης i και ο εκθέτης j αναφέρονται αντίστοιχα στη γραμμή και τη στήλη του πίνακα.

β) Οι μερικές παράγωγοι της μ συνιστώσας $\Phi_\mu(x, u)$ της διανυσματικής συνάρτησης $\Phi(x, u)$ σε σχέση με τις μεταβλητές κατάστασης x υπολογισμένες στο $(x, u) = (0, 0)$ συμβολίζονται ακολούθως:

$$\begin{aligned} f_\mu^i &= \frac{\partial \Phi_\mu}{\partial x_i}(0, 0) \\ f_\mu^{ij} &= \frac{\partial^2 \Phi_\mu}{\partial x_i \partial x_j}(0, 0) \\ f_\mu^{ijk} &= \frac{\partial^3 \Phi_\mu}{\partial x_i \partial x_j \partial x_k}(0, 0) \end{aligned} \quad (6.49)$$

κοκ, όπου $i, j, k, \dots = 1, \dots, n$

γ) Οι μερικές παράγωγοι της μ συνιστώσας $\Phi_\mu(x, u)$ της διανυσματικής συνάρτησης $\Phi(x, u)$ σε σχέση με τις μεταβλητές κατάστασης u υπολογισμένες στο $(x, u) = (0, 0)$ συμβολίζονται ακολούθως:

$$g_\mu^i = \frac{\partial^i \Phi_\mu}{\partial u^i}(0, 0) \quad (6.50)$$

κοκ.

δ) Στην τυπική σύμβαση άθροισης άνω και κάτω τανυστικοί δείκτες αθροίζονται. Χρησιμοποιώντας το συμβολισμό αυτό η l συνιστώσα $S_l(x)$ της άγνωστης λύσης $S(x)$ μπορεί να αναπτυχθεί σε σειρά Taylor πολλών μεταβλητών:

$$\begin{aligned} S_l(x) &= \frac{1}{1!} S_l^{i_1} x_{i_1} + \frac{1}{2!} S_l^{i_1 i_2} x_{i_1} x_{i_2} + \dots + \\ &+ \frac{1}{N!} S_l^{i_1 i_2 \dots i_N} x_{i_1} x_{i_2} \dots x_{i_N} + \dots \end{aligned} \quad (6.51)$$

Με τον ίδιο τρόπο αναπτύσσονται οι συνιστώσες της διανυσματικής συνάρτησης $\Phi(x, u)$ σε σειρά Taylor πολλών μεταβλητών. Αντικαθιστώντας τα αναπτύγματα Taylor των $S(x)$ και $\Phi(x, u)$ σε (6.38) και εξισώνοντας τους συντελεστές Taylor ίδιας

τάξης παίρνουμε την παρακάτω σχέση για τους όρους N οστής τάξης (Kazantzis, 2001):

$$\sum_{L=1}^N \sum_{\substack{0 \leq m_1 \leq m_2 \leq \dots \leq m_L \\ m_1 + m_2 + \dots + m_L = N}} S_l^{j_1 \dots j_L} (f_{j_1}^{m_1} \dots f_{j_L}^{m_L} - \pi_{j_1}^{m_1} \dots \pi_{j_L}^{m_L}) = a_l^\mu S_\mu^{i_1 \dots i_N} \quad (6.52)$$

όπου:

$$\pi_{j_l}^{m_L} = \sum_{P=1}^L \sum_{\substack{0 \leq n_1 \leq n_2 \leq \dots \leq n_P \\ n_1 + n_2 + \dots + n_P = m_L}} g_{j_l}^{n_1} c^k S_k^{n_2 \dots n_P} \quad (6.53)$$

$i_1, \dots, i_N = 1, \dots, n$ and $l = 1, \dots, n$. Το σύμβολο του δεύτερου αθροίσματος της (6.52) και (6.53) υπονοεί την άθροιση των σχετικών ποσοτήτων πάνω στους $\frac{N!}{m_1! \dots m_L!}$ πιθανούς συνδυασμούς και την ανάθεση των N δεικτών (i_1, \dots, i_N) ως άνω δείκτες των L θέσεων $\{f_{j_1}, \dots, f_{j_L}\}$ (και $\{\pi_{j_1}, \dots, \pi_{j_L}\}$), με m_1 εξ' αυτών να μπαίνουν στην πρώτη θέση, m_2 στη δεύτερη πχ. ($\sum_{i=1}^L m_i = N$).

Επιπλέον οι εξ. (6.52) και (6.53) αναπαριστούν ένα σύνολο γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων με άγνωστους συντελεστές $S_\mu^{i_1, \dots, i_N}$ για $N \geq 2$. Για $N = 1$ οι εξ. (6.52,6.53) αντιστοιχούν στις εξισώσεις τετραγωνικών πινάκων (6.42) (ή (6.33) στη μέθοδο του Luenberger). Η παραπάνω μέθοδος για τη σειρά λύσεων των NFEs 6.38 είναι υπολογιστικά αποδοτική και μπορεί να εφαρμοστεί άμεσα με αυτόματο τρόπο.

6.7 Η προσέγγιση της μεθόδου "Ελεύθερης-Εξισώσεων" στο πρόβλημα γραμμικοποίησης με ανάδραση

Όπως δείξαμε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο το σύστημα των NFEs (6.38) επιδέχεται μοναδική αναλυτική λύση. Ωστόσο ένας τέτοιος αναλυτικός μετασχηματισμός είναι δύσκολο να εξαχθεί στη γενική περίπτωση και η χρήση του αριθμητικού πλαισίου είναι απαραίτητη. Έστω ότι το μοντέλο των εξισώσεων δεν είναι διαθέσιμο, αλλά αντιμετωπίζουμε μια υπορουτίνα ως "black-box" που δεδομένης

της κατάστασης του συστήματος $x_0 \in R^n, u_0 \in R$ στο χρόνο $t_k = kT$ εξάγει τα αποτελέσματα του συστήματος σε ένα χρονικό ορίζοντα T (πχ., $x(t_{k+1} = (k+1)T) \equiv \Phi_T(x_0, u_0)$). Η υπορουτίνα αυτή θα μπορούσε να είναι ένας δυναμικός προσομοιωτής ή εναλλακτικά ένας αδρομερής χρονο-βηματιστής που περιλαμβάνει την άρση, την προσομοίωση για ένα μικρό μακροσκοπικά χρόνο και τον περιορισμό (Makeev et al., 2002; Gear et al., 2002; Kevrekidis et al., 2003; Siettos et al., 2003).

Για το πρόβλημα μας χρησιμοποιούμε αυτόν τον αδρομερή χρονο-βηματιστή σε πάνω στην επιθυμητή (αδρομερή) ισορροπία x_0 . Έπειτα συνεχίζουμε ως εξής (ο αλγόριθμος είναι ίδιος στην περίπτωση των δυναμικών προσομοιωτών και των αδρομερών χρονο-βηματιστών μικροσκοπικών/στοχαστικών μοντέλων):

- α) Διακριτοποίηση του χώρου των καταστάσεων $D^n \subseteq R^n$, όπου μια αριθμητική λύση του προβλήματος της γραμμικοποίησης ανάδρασης αναζητείται σε ένα πλέγμα N σημείων.
- β) Ανάπτυξη του διανύσματος μετασχηματισμού $S(x)$ σαν δυναμοσειρά τάξης p γύρω από το σημείο ισορροπίας x_0 πχ, γράψε το $S(x)$ σαν $S(x; h)$, όπου $h \in R^m$ είναι το διάνυσμα των συντελεστών της δυναμοσειράς. Ένα δισδιάστατο πρόβλημα $S(x; h) \equiv S(x_1, x_2; h)$ μπορεί να γραφεί ως:

$$S_1(x_1, x_2; a_{i=1, \dots, p}) = a_1 x_1 + a_2 x_2 + \frac{1}{2!} a_3 x_1^2 + \frac{1}{2!} a_4 x_2^2 + a_5 x_1 x_2 + \dots + O(p+1) \quad (6.54)$$

$$S_2(x_1, x_2; b_{i=1, \dots, p}) = b_1 x_1 + b_2 x_2 + \frac{1}{2!} b_3 x_1^2 + \frac{1}{2!} b_4 x_2^2 + b_5 x_1 x_2 + \dots + O(p+1) \quad (6.55)$$

όπου:

$$h = [a_1, a_2, \dots, a_p, b_1, b_2, \dots, b_p] \quad (6.56)$$

Έπειτα ο ρυθμιστικός νόμος ανάδρασης (6.43).

γ) Υπολόγισε τους άγνωστους συντελεστές της $S(x; h)$ χρησιμοποιώντας έναν επαναληπτικό επιλυτή ελεύθερο πινάκων (Kelley, 1999), ή έναν μη εξαναγκασμένο αλγόριθμο βελτιστοποίησης όπως τους Broyden, Fletcher, Goldfarb, Shanno (BFGS).

Το πρόβλημα βελτιστοποίησης μπορεί να διατυπωθεί ως η εύρεση των τιμών του διανύσματος h έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί το άθροισμα των τετραγωνικών σφαλμάτων του διακριτοποιημένου πλέγματος:

$$\min_h \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \| G_i(h) \|^2 \quad (6.57)$$

όπου η διανυσματική συνάρτηση $G_i(h)$ ορίζεται ως: $G_i(h) = S(\Phi_T(x_i, -cS(x_i); h) - AS(x_i; h), \forall x_i$ στο διακριτοποιημένο πλέγμα, και $\| \bullet \|_2$ είναι η Ευκλείδεια νόρμα του παραπάνω προβλήματος ελαχίστης νόρμας (Luenberger, 1969). Οι ποσότητες που εμπλέκονται στους υπολογισμούς βελτιστοποίησης (όπως οι τιμές G_i) υπολογίζονται επαναλαμβανόμενα χρησιμοποιώντας τον χρονο-βηματιστή για κάθε τιμή x_i του πλέγματος.

Παρατήρηση 6: Το πρόβλημα ενός βήματος γραμμικοποίησης ανάδρασης που μελετάται επιδέχεται μια εναλλακτική διατύπωση όπου ο αντίστροφος μετασχηματισμός αναπαράστασης: $x = w(z)$ δείχνεται ότι ικανοποιεί το ακόλουθο σύστημα NFEs:

$$\begin{aligned} w(Az) &= \Phi(w(z), -cz) \\ w(0) &= 0 \end{aligned} \quad (6.58)$$

όπου:

$$x = w(z) = S^{-1}(z) \quad (6.59)$$

Η παραπάνω συναρτησιακή εξίσωση είναι δομικά απλούστερη (πρώτης τάξης) από την (6.38) (δεύτερης τάξης) αφού στην τελευταία η άγνωστη διανυσματική συνάρτηση $S(x)$ εμφανίζεται ανάμεσα σε δύο διαδοχικούς συναρτησιακούς τελεστές σύνθεσης. Επιπλέον μπορεί ναδειχθεί εύκολα ότι το προαναφερθέν πρόβλημα επαναδιατύπωσης οδηγεί στα ίδια αποτελέσματα, δηλαδή στον ίδιο ρυθμιστικό νόμο γραμμικοποίησης με ανάδραση (Kazantzis, 2001). Στην περίπτωση που αναπτύξουμε το $w(z)$ αντί για το $S(x)$ σε δυναμοσειρά και έπειτα ψάξουμε τις τιμές του διανύσματος h' που ελαχιστοποιούν το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων του διακριτοποιημένου χώρου καταστάσεων $D'^n \subseteq R^n$) τότε:

$$\min_{h'} \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \|G'_i(h')\|_2^2 \quad (6.60)$$

όπου η διανυσματική συνάρτηση $G'_i(h')$ ορίζεται στο διακριτοποιημένο πλέγμα ως:

$$G'_i(h') = w(Az_i) - \Phi_T(w(Az_i), -cz_i; h'), \forall z_i \quad (6.61)$$

Στη σύγκλιση βρίσκουμε τον επιθυμητό μετασχηματισμό $S(x)$ συμβολικά εφαρμόζοντας το συναρτησιακό αντίστροφο του $w(z)$. Γενικότερα οι μέθοδοι γραμμικής άλγεβρας ελεύθερες-πινάκων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να λύσουν τις διακριτοποιημένες μη γραμμικές συναρτησιακές εξισώσεις. Στις μεθόδους αυτές η δράση της Ιακωβιανής προσεγγίζεται από κατάλληλες κοντινές αρχικές συνθήκες. Τέλος εάν οι δυναμικές του προβλήματος χαρακτηρίζονται από διαχωρισμό των χρονικών κλιμάκων και οι αργές δυναμικές βρίσκονται πάνω σε μια χαμηλής διάστασης ελκυστική πολλαπλότητα, η δυναμική ολοκλήρωση που περιλαμβάνει το χρονο-βηματισμό μπορεί να βοηθήσει στη σύγκλιση τεχνικών επαναληπτικής επίλυσης (Wigton et al., 1985; Kelley et al., 2004).

7 Υπολογιστική ανάλυση και ρύθμιση της δυναμικής δικτύου νευρώνων με μεθόδους χρονο-βηματισμού

7.1 Εισαγωγή

Η οργάνωση της λειτουργίας του εγκεφάλου διέπεται από δύο θεμελιώδεις αρχές (Kandel et al., 2000): την αρχή της ολοκλήρωσης και την αρχή της ειδίκευσης ο συνδυασμός των οποίων υπαγορεύει ότι η επεξεργασία των πληροφοριών από τον εγκέφαλο, διαδικασία που αποτελεί τον υποκείμενο μηχανισμό της επίτευξης των νοητικών διεργασιών, απαιτεί την ολοκληρωμένη συνεργασία εξειδικευμένων περιοχών του εγκεφάλου (V. K. Jirsa, 2004). Η συνεργασία αυτή συμβαίνει μέσω των διασυνδέσεων των νευρώνων οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την υποδοχή, κωδικοποίηση και μεταφορά των πληροφοριών που προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον ή από το ίδιο το νευρικό σύστημα. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται σε κυτταρικό επίπεδο από τη μεταβολή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης λόγω της μεταφοράς ιόντων στον εξωκυτταρικό και ενδοκυτταρικό χώρο με αποτέλεσμα τη δημιουργία δυναμικών ενέργειας και τη μεταφορά τους ανάμεσα στα κύτταρα (βλ. παράγραφο 2.1). Τα δυναμικά ενέργειας αποτελούν τη "μονάδα πληροφορίας" η οποία διακινείται μεταξύ των νευρώνων. Η μαθηματική περιγραφή της διαδικασίας αυτής γίνεται με την ανάπτυξη τόσο μικροσκοπικών όσο και μακροσκοπικών μαθηματικών μοντέλων.

Στο μικροσκοπικό επίπεδο τα μαθηματικά μοντέλα που έχουν αναπτυχθεί, λαμβάνουν υπ'όψιν τους τις βιολογικές ιδιότητες των νευρώνων σε κυτταρικό (λεπτομερές) επίπεδο και προσομοιάζουν τη δυναμική της λειτουργίας τους (Hodgkin and Huxley, 1952; Morris and Lecar, 1981). Η ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων στην κλίμακα αυτή μας δίνει πληροφορίες για τη δομή και ανταλλαγή πληροφοριών ανάμεσα στα θεμελιώδη στοιχεία του εγκεφάλου, τους νευρώνες πχ πως αντιδρούν

στην επιβολή εξωτερικών ερεθισμάτων (Deco et al., 2008). Τα αποτελέσματα των μικροσκοπικών μοντέλων οφείλουν να έρχονται σε συμφωνία με τα πειραματικά δεδομένα που προκύπτουν από την καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας που στην κλίμακα αυτή πραγματοποιείται με ενδοκρανιακά ηλεκτρόδια, τεχνική η οποία εφαρμόζεται μόνο σε πειραματόζωα.

Στο σύνολο της, η συνεργατική και ανταγωνιστική λειτουργία των νευρώνων μέσω της δημιουργίας και ανταλλαγής δυναμικών ενέργειας αντικατοπτρίζεται στη συνολική ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Η καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου πραγματοποιείται με μη επεμβατικές μεθόδους όπως η ηλεκτροεγκεφαλοφία (EEG) η μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG) και η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI). Οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι αυτές καταγράφουν την ηλεκτρική δραστηριότητα (EEG/MEG) ή τα αποτελέσματα της (fMRI), από ολόκληρες περιοχές του εγκεφάλου (Hämäläinen and Ilmoniemi, 1994; Srinivasan and Nunez, 2006). Στην κλίμακα αυτή αναφέρεται η ανάπτυξη των μακροσκοπικών μαθηματικών μοντέλων (Lopes da Silva et al., 1974; Van Rotterdam et al., 1982; Jansen and Rit, 1995; Touboul et al., 2011). Στα μοντέλα αυτά οι μεταβλητές δεν είναι τα βιοφυσικά στοιχεία του κυττάρου (δίαυλοι ιόντων, ιοντικές συγκεντρώσεις, σταθερές ενεργοποίησης των πυλών) αλλά πχ. ο μέσος ρυθμός πυροδότησης ενός ολόκληρου συνόλου νευρώνων και η αλληλεπίδραση μεταξύ πολλαπλών συνόλων μέσω διεγερτικών ή ανασταλτικών συνδέσεων (Jansen and Rit, 1995; Deco et al., 2008). Έτσι τα αδρομερή μοντέλα μας δίνουν πληροφορίες για τη δυναμική και την αλληλεπίδραση ολόκληρων περιοχών του εγκεφάλου και σε συνδυασμό με τα πειραματικά δεδομένα των μη επεμβατικών νευροαπεικονιστικών μεθόδων οδηγούν στη συστηματική μελέτη της συνολικής λειτουργίας του εγκεφάλου.

Εκτός από τη μελέτη των βασικών νοητικών λειτουργιών με τη χρήση μαθηματικών μοντέλων ή πειραματικών καταγραφών ένας αντικειμενικός σκοπός των νευροεπιστημών είναι η κατανόηση των νευροψυχιατρικών διαταραχών όπως η

σχιζοφρένεια και η επιληψία με απώτερο σκοπό την έγκαιρη διάγνωση τους και την αντιμετώπισή τους. Στην εργασία αυτή θα επικεντρωθούμε στην περίπτωση της επιληψίας και την μελέτη αυτής με τη βοήθεια μικροσκοπικών και αδρομερών μαθηματικών μοντέλων.

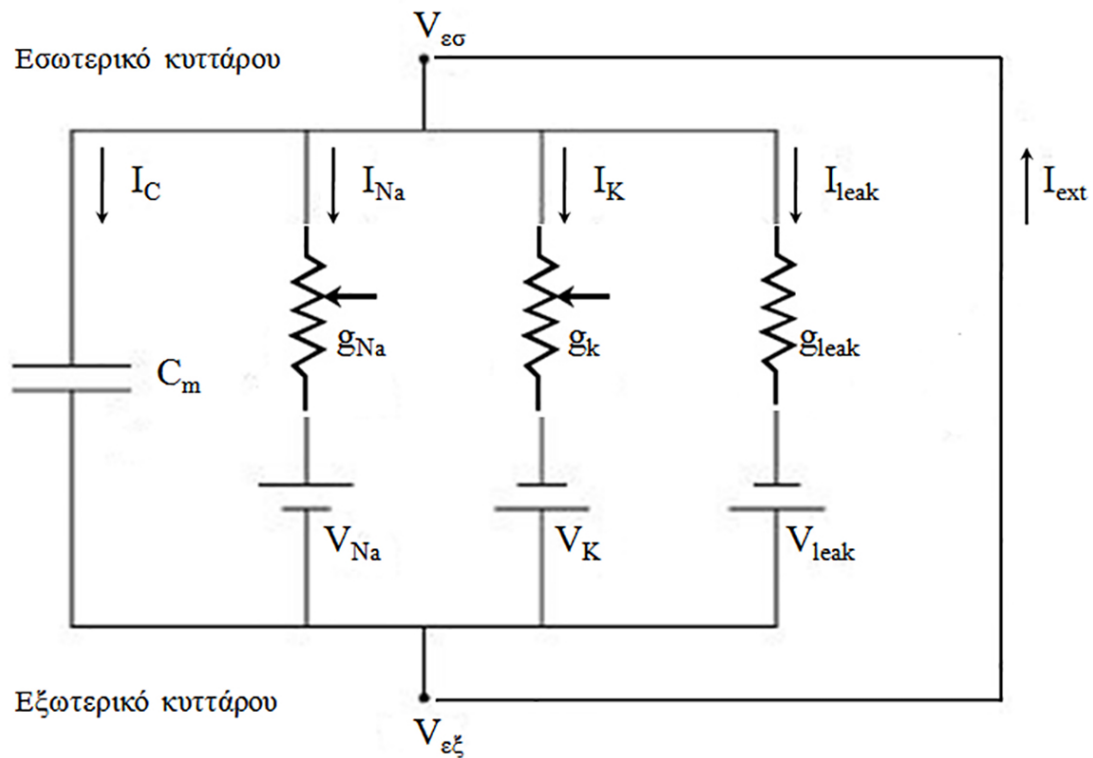
Σύμφωνα με μία αφαιρετική περιγραφή μπορούμε να πούμε ότι το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό της επιληψίας είναι η κατάληψη του πάσχοντα από κρίσεις οι οποίες μπορεί να χαρακτηρίζονται από ένα μεγάλο εύρος κλινικών συμπτωμάτων. Η χρήση υπολογιστικών μοντέλων δίνει κάποια πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα στη μελέτη της ασθένειας λόγω της δυνατότητας αναπαραγωγής/προσομοίωσης και μίμησης πειραμάτων ή εγκεφαλικών βλαβών και συνεπώς στη συστηματική μελέτη των αιτιών που ευθύνονται για τις επιληπτικές κρίσεις (Stefanescu et al., 2012). Με τον τρόπο αυτό έχουμε οδηγηθεί στην ανάπτυξη νέων υποθέσεων για τους μηχανισμούς που υπόκεινται της παθογένεσης των κρίσεων σε κυτταρικό επίπεδο (Cressman Jr. et al., 2009; Ullah et al., 2009) και επίπεδο οργάνωσης του εγκεφάλου (Bazhenov et al., 2008) καθώς και στην ανάπτυξη μεθόδων για την πρόβλεψη των κρίσεων και στον έλεγχο τους (Iasemidis et al., 2009).

Πιο συγκεκριμένα στο πεδίο των μικροσκοπικών μοντέλων θα αναφερθούμε εκτεταμένα στην ανάπτυξη του μοντέλου των Cressman Jr. et al. (2009) και Ullah et al. (2009). Με αφετηρία το σύστημα εξισώσεων των Hodgkin and Huxley (1952) οι συγγραφείς μελέτησαν τις συνθήκες κάτω από τις οποίες η χωρικά περιορισμένη νευρωνική δραστηριότητα ενός δικτύου νευρώνων ως απάντηση σε ένα σύντομο εξωτερικό ερέθισμα, μεταβαίνει σε μία κατάσταση που προσομοιάζει τη νευρωνική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια μίας επιληπτικής κρίσης και χαρακτηρίζεται από τη γενικευμένη ενεργοποίηση όλων των νευρώνων του δικτύου. Η μετάβαση του δικτύου από μία "φυσιολογική" (σταθερή χωρικά περιορισμένη δραστηριότητα) σε μία "παθολογική" (γενικευμένη δραστηριότητα όλου του δικτύου) κατάσταση μπορεί να εκφραστεί σε όρους θεωρίας διακλάδωσης ως μετάβαση του δυναμικού συ-

στήματος ανάμεσα σε δύο διαφορετικούς ευσταθείς κλάδους λύσεων (bistability). Ως μακροσκοπικό ανάλογο του παραπάνω μοντέλου θα αναλύσουμε την δυναμική του μοντέλου των Jansen-Rit (Jansen and Rit, 1995; Touboul et al., 2011) που προσομοιώνει τη δραστηριότητα μίας νευρωνικής στήλης όπου αποτελείται σε αντιστοιχία με το μικροσκοπικό μοντέλο από δύο σύνολα νευρώνων με διεγερτικές και ανασταλτικές συνάψεις. Το μοντέλο εμπίπτει στη γενική κατηγορία των neural-mass models (Jansen and Rit, 1995; Wendling et al., 2002; David and Friston, 2003; David et al., 2005) τα οποία αναπαριστούν το μέσο ρυθμό πυροδότησης ενός συνόλου νευρώνων, όπως θα αναπτυχθεί εκτενώς στην παράγραφο 7.5. Στην εργασία αυτή θα ξεκινήσουμε με τη κατασκευή του μικροσκοπικού μοντέλου των Cressman Jr. et al. (2009) και Ullah et al. (2009), του αντίστοιχου μακροσκοπικού μοντέλου των Jansen and Rit (1995) για να προχωρήσουμε τέλος στην ανάλυση διακλάδωσης και ρύθμισης του "black-box" μακροσκοπικού συστήματος με μεθόδους χρονοβηματισμού όπως τις περιγράψαμε στο Κεφάλαιο 6.

7.2 Το μοντέλο Hodgkin-Huxley

Στο πλαίσιο αυτό θα αναπτύξουμε το μοντέλο εξισώσεων των Hodgkin and Huxley (1952) (*HH*) που προσομοιάζει τη δημιουργία και διάδοση δυναμικών ενέργειας στο γιγαντιαίο νευράξονα του καλαμαριού. Το βιοφυσικό μοντέλο *HH* περιγράφει τη λειτουργία του κυττάρου προσομοιώνοντας το με το ηλεκτρικό ισοδύναμο κύκλωμα που φαίνεται στο Σχήμα 7.1. Η χωρητικότητα της κυτταρικής μεμβράνης αντιστοιχεί σε έναν πυκνωτή χωρητικότητας C . Οι τασεοελεγχόμενοι δίαυλοι ιόντων αντιστοιχούν στους αντιστάτες αγωγιμότητας g του κυκλώματος και το ηλεκτροχημικό δυναμικό της μεμβράνης αναπαρίσταται με την πηγή του κυκλώματος. Στο ισοδύναμο κύκλωμα, το ρεύμα της μεμβράνης I έχει δύο κύριες συνιστώσες.



Σχήμα 7.1: Ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα της μεμβράνης του νευρώνα. (Τροποποιημένο από (Hodgkin and Huxley, 1952))

Η μία οφείλεται στη χωρητικότητα της μεμβράνης, I_c και ορίζεται ως ο ρυθμός μεταβολής του φορτίου στην επιφάνεια της μεμβράνης:

$$I_c = \frac{dq}{dt}. \quad (7.1)$$

Το φορτίο $q(t)$ σχετίζεται με το στιγμιαίο δυναμικό της μεμβράνης V και τη χωρητικότητα της C από τη σχέση:

$$q(t) = CV(t), \quad (7.2)$$

οπότε το ρεύμα χωρητικότητας από τις εξ.(7.1), (7.2) μπορεί να γραφεί ως:

$$I_c = C \frac{dV}{dt} \quad (7.3)$$

Η άλλη συνιστώσα του ρεύματος, I_{ion} , οφείλεται στη μετακίνηση ιόντων στον εξωκυτταρικό και ενδοκυτταρικό χώρο και σε μια απλοποιημένη εκδοχή διαιρείται σε τρεις υποσυνιστώσες. Το ρεύμα που προκαλείται από τη μετακίνηση ιόντων K^+ (I_K) και Na^+ (I_{Na}) και ένα ρεύμα διαρροής I_{leak} που προκαλείται κυρίως από τα ιόντα Cl^- . Ο νόμος Kirchhoff για το ισοδύναμο κύκλωμα μπορεί να διατυπωθεί ως:

$$C \frac{dV}{dt} + I_{ion} = I_{ext} \quad (7.4)$$

όπου το I_{ext} είναι ένα εξωτερικά εφαρμοζόμενο ρεύμα, που προσομοιάζει ένα αισθητηριακό ερέθισμα. Με εφαρμογή του νόμου του Ohm το ιοντικό ρεύμα I_{ion} γράφεται ως:

$$I_{ion} = G_{Na}(V - V_{Na}) + G_K(V - V_K) + G_{leak}(V - V_{leak}) \quad (7.5)$$

όπου το G_i και V_i είναι αντίστοιχα η αγωγιμότητα της μεμβράνης και το δυναμικό ισορροπίας για κάθε τύπο ιόντος.

Η κινητικότητα των ιόντων ελέγχεται από τασεοελεγχόμενους διαύλους οι οποίοι βρίσκονται πάνω στην κυτταρική μεμβράνη καθένας από τους οποίους αποτελείται από μια ή περισσότερες πύλες. Εάν όλες οι πύλες ενός διαύλου είναι ανοιχτές (διαπερατές) τότε ο διάυλος είναι ανοιχτός. Εάν έστω και μία πύλη είναι κλειστή (μη διαπερατή) τότε ο διάυλος θεωρείται κλειστός. Αν φανταστούμε το σύνολο των διαύλων για το ιόν i το οποίο αποτελείται από N_i πύλες ορίζεται ως p_i ο λόγος των ανοιχτών πυλών N_{perm} προς το σύνολο αυτών.

$$p_i = \frac{N_{perm}}{N_i} \quad (7.6)$$

Έστω $\alpha_i(V)$ ο ρυθμός μετάβασης των πυλών από την διαπερατή κατάσταση στην μη διαπερατή για το ιόν i . Αντίστοιχα $\beta_i(V)$ ο ρυθμός μετάβασης των πυλών από

τη μη διαπερατή κατάσταση στην διαπερατή για το ιόν i . Οι μεταβλητές $\alpha_i(V)$ και $\beta_i(V)$ εξαρτώνται από την τάση V της μεμβράνης και υπακούουν στην εξίσωση:

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i \quad (7.7)$$

Στο μοντέλο HH υπάρχουν τρεις τύποι πυλών οι οποίοι χαρακτηρίζονται από αντίστοιχες μεταβλητές. Έτσι οι μεταβλητές m και h ορίζουν το ρυθμό ενεργοποίησης και απενεργοποίησης αντίστοιχα των πυλών Na^+ και η n που ορίζει το ρυθμό ενεργοποίησης των πυλών K^+ . Έτσι η εξ. 7.7 μετατρέπεται στο ακόλουθο σύστημα εξισώσεων:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (7.8\alpha')$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (7.8\beta')$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (7.8\gamma')$$

Το ρεύμα που προκαλείται από τη μετακίνηση των ιόντων (7.5) γράφεται ως:

$$I_{ion} = g_{Na}f(m, h)(V - V_{Na}) + g_Kf(n)(V - V_K) + g_{leak}(V - V_{leak}) \quad (7.9)$$

Όπου οι g_i είναι σταθερές αγωγιμότητας για το ιόν i και f είναι συναρτήσεις των μεταβλητών m , h και n που ορίζονται ανάλογα με την παραλλαγή του μοντέλου που εξετάζεται. Εάν η τάση V_m της μεμβράνης αποκτήσει μια σταθερή τιμή V_{const} τότε η μεταβλητή p_i θα φτάσει σε μόνιμη κατάσταση και έτσι η εξ.(7.7) γίνεται:

$$p_{i,t \rightarrow \infty} = \frac{\alpha_i(V_{const})}{\alpha_i(V_{const}) + \beta_i(V_{const})} \quad (7.10)$$

Ο χρόνος που επιτυγχάνεται αυτό προσδιορίζεται από τη χρονική σταθερά $\tau_i(V)$ που δίνεται από τη σχέση:

$$\tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i(V_{const}) + \beta_i(V_{const})} \quad (7.11)$$

Οι παράμετροι του μοντέλου παίρνουν συγκεκριμένες τιμές οι οποίες εξαρτώνται από το υπό μελέτη πρόβλημα. Χρησιμοποιώντας τις εξισώσεις (7.4), (7.8), (7.9) και ορίζοντας τις συναρτήσεις $f(m, h)$ και $f(n)$ (Hodgkin and Huxley, 1952) το μοντέλο HH περιγράφεται από το σύστημα εξισώσεων:

$$C \frac{dV}{dt} = g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_{leak} (V - V_{leak}) + I_{ext} \quad (7.12\alpha')$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (7.12\beta')$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (7.12\gamma')$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (7.12\delta')$$

Στο σημείο αυτό δε θα αναπτύξουμε περαιτέρω τις λεπτομέρειες του αρχικού μοντέλου HH καθώς υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία σχετικά με αυτό (Hodgkin and Huxley, 1952; Nelson, 2004). Στην επόμενη παράγραφο θα στηριχτούμε πάνω στο σύστημα εξισώσεων (7.12) για να αναπτύξουμε μία παραλλαγή του μοντέλου η οποία ενσωματώνει δυναμικές συγκεντρώσεις ιόντων K^+ και Na^+ και προσομοιάζει την νευρωνική δραστηριότητα κατά την διάρκεια επιληπτικής κρίσης στον εγκέφαλο (Ullah et al., 2009).

7.3 Μικροσκοπικό μοντέλο δυναμικών συγκεντρώσεων K^+ και Na^+

Μία βασική υπόθεση του μοντέλου HH είναι ότι οι εξωκυτταρικές και ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις των ιόντων K^+ και Na^+ είναι σταθερές. Παρ'όλο που η

υπόθεση αυτή είναι λογική για τον απομονωμένο νευράξονα του καλαμαριού έχει δειχθεί ότι μεταβολές στο εξωκυτταρικό περιβάλλον του νευρώνα παίζουν σημαντικό ρόλο σε παθολογικές συμπεριφορές όπως η επιληψία (Park and Durand, 2006; Fröhlich et al., 2008; Cressman Jr. et al., 2009). Στο μοντέλο HH η διεγερσιμότητα του νευρώνα εξαρτάται από τα δυναμικά ηρεμίας για τον κάθε τύπο ιόντος (εξ.(7.4), (7.5)). Τα δυναμικά ηρεμίας του κάθε ιόντος εξαρτώνται με τη σειρά τους από τις εξωκυτταρικές και ενδοκυτταρικές των ιόντων (K^+ , Na^+ και Ca^{+2}). Ακολούθως η εξωκυτταρική συγκέντρωση ενός ιόντος θα συμβολίζεται με $[\bullet]_o$ και η αντίστοιχη ενδοκυτταρική με $[\bullet]_i$. Η δυναμική της $[K]_o$ περιγράφεται από την εξίσωση:

$$\frac{d[K]_o}{dt} = 0.33I_k - 2\beta I_{pump} - I_{diff} - I_{glia}. \quad (7.13)$$

Το ρεύμα I_k που οφείλεται στη μετακίνηση ιόντων K^+ γράφεται ως:

$$I_k = - \left(g_k n^4 + \frac{g_{AHP}[Ca]_i}{1 + [Ca]_i} \right) (V - E_k) \quad (7.14)$$

όπου η παράμετρος g_{AHP} εκφράζει το μετα-υπερπολωτικό ρεύμα που ενεργοποιείται από την ενδοκυτταρική συγκέντρωση ασβεστίου $[Ca]_i$ και η παράμετρος β το λόγο του εξωκυτταρικού προς τον ενδοκυτταρικού όγκου (Cressman Jr. et al., 2009). Η περιγραφή και οι τιμές όλων των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 7.1. Στην εξ.(7.13) προστίθεται ο όρος I_{glia} που εκφράζει τη συνεισφορά των νευρογλοιακών κυττάρων τα οποία απελευθερώνουν νευροδιαβαστές που μπορούν να προκαλέσουν τη διέγερση γειτονικών νευρώνων (Parpura et al., 1994; Parpura and Haydon, 2000; Tian et al., 2005). Το ρεύμα που προκαλείται από τα νευρογλοιακά κύτταρα δίνεται από τη σχέση:

$$I_{glia} = - \frac{G_{glia}}{1 + \exp\left(\frac{18 - [K]_o}{2.5}\right)} \quad (7.15)$$

όπου το G_{glia} είναι η αγωγιμότητα των νευρογλοιακών κυττάρων (Cressman Jr. et al., 2009). Ο όρος I_{pump} της εξ.(7.13) περιγράφει το ρεύμα που προκαλείται από την ενεργό μετακίνηση ιόντων μέσω της αντλίας K-Na:

$$I_{pump} = \left(\frac{1.25}{1 + \exp\left(\frac{25 - [Na]_i}{3}\right)} \right) \left(\frac{1}{1 + \exp(8 + [K]_o)} \right) \quad (7.16)$$

και ο όρος I_{diff} (εξ.7.13) εκφράζει το ρεύμα που προκαλείται από τη διάχυση ιόντων K^+ ανάμεσα στον εξωκυτταρικό και ενδοκυτταρικό χώρο:

$$I_{diff} = \varepsilon ([K]_o - k_\infty) \quad (7.17)$$

όπου η παράμετρος k_∞ είναι η συγκέντρωση K^+ μόνιμης κατάστασης του κυτταρικού περιβάλλοντος και ε μία σταθερά που χαρακτηρίζει τη διάχυση των ιόντων K^+ (Πίνακας 7.1). Για να ολοκληρώσουμε την περιγραφή της δυναμικής της συγκέντρωσης του K^+ υποθέτουμε ότι η ροή των ιόντων K^+ έξω από το κύτταρο ισοσταθμίζεται με τη ροή Na^+ προς το εσωτερικό του κυττάρου (Ullah et al., 2009) οπότε η ενδοκυτταρική συγκέντρωση $[K]_i$ δίνεται από τη σχέση:

$$[K]_i = 140mM + (18mM - [Na]_i), \quad (7.18)$$

όπου οι τιμές 18 και 140 mM είναι οι συγκεντρώσεις ηρεμίας του K^+ και του Na^+ αντίστοιχα στο εσωτερικό του κυττάρου. Η δυναμική της ενδοκυτταρικής και εξωκυτταρικής συγκέντρωσης Na^+ περιγράφεται αντίστοιχα από τις εξισώσεις:

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = 0.33 \frac{I_{Na}}{\beta} - 3I_{pump} \quad (7.19)$$

και

$$[Na]_o = 144mM - \beta ([Na]_i - 18mM), \quad (7.20)$$

όπου 144 mM είναι η φυσιολογική εξωκυτταρική συγκέντρωση Na^+ μόνιμης κατάστασης και I_{Na} το ρεύμα που οφείλεται στη μετακίνηση των ιόντων Na^+ :

$$I_{Na} = -g_{Na} (m_{\infty}V)^3 h (V - V_{Na}), \quad (7.21)$$

όπου το V_{Na} είναι το δυναμικό ισορροπίας του Na^+ . Η μεταβλητή m που προσδιορίζει την ενεργοποίηση των πυλών Na^+ , υποθέτουμε ότι φτάνει αμέσως σε κατάσταση ισορροπίας (Rinzel, 1985; Pinsky and Rinzel, 1994) οπότε από την εξ.7.8α' για $dm/dt = 0$, προκύπτει:

$$m_{\infty}(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}. \quad (7.22)$$

Οι παράμετροι των εξ.7.8 δίνονται από τις σχέσεις (Cressman Jr. et al., 2009):

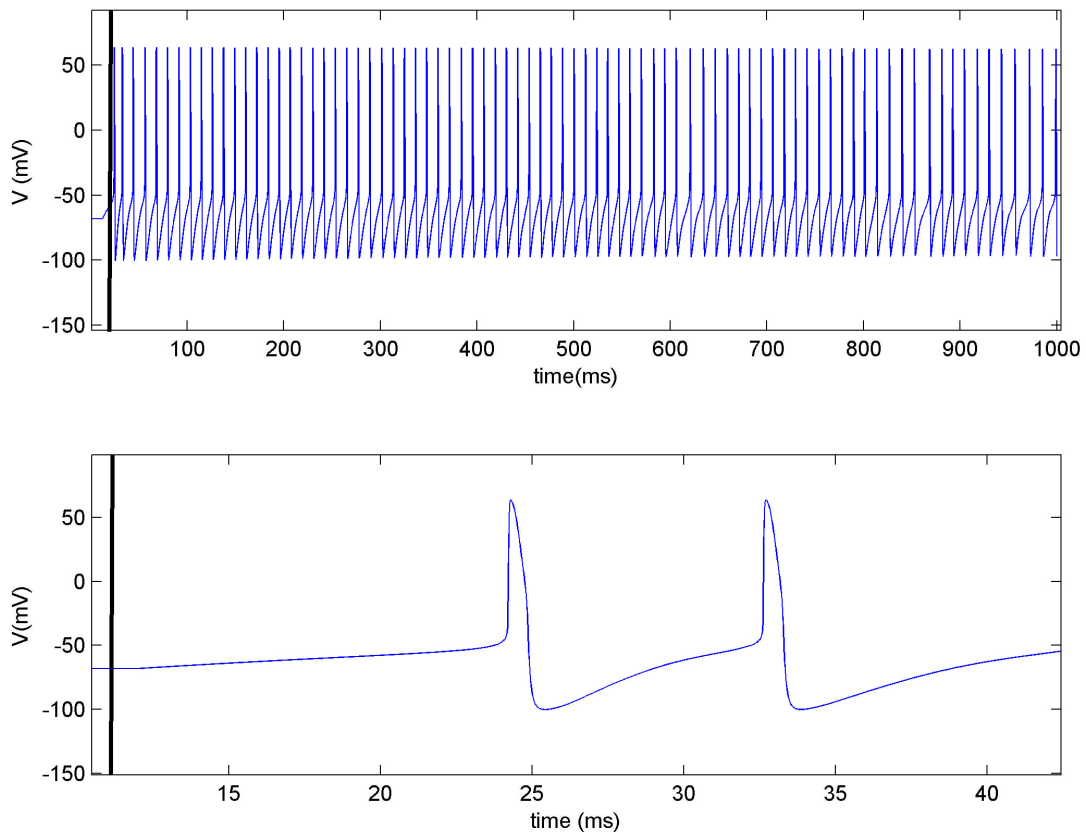
$$\begin{aligned} \alpha_m(V) &= 0.1(V + 30)/(1 - \exp(-0.1V + 3)) \\ \beta_m(V) &= 4\exp\left(-\frac{V + 55}{18}\right) \\ \alpha_n(V) &= 0.01(V + 34)/(1 - \exp(-0.1V + 3.4)) \\ \beta_n(V) &= 0.125\exp\left(-\frac{V + 44}{80}\right) \\ \alpha_h(V) &= 0.07\exp\left(-\frac{V + 44}{20}\right) \\ \beta_h(V) &= \frac{1}{1 + \exp(-0.1V + 0.4)} \end{aligned} \quad (7.23)$$

Τέλος ο όρος V_{leak} της εξ.(7.12β') υπολογίζεται από την εξίσωση Goldman–Hodgkin–Katz:

$$V_{leak} = 26.64 \ln \left(\frac{[K]_o + 0.065[Na]_o + 0.6[Cl]_i}{[K]_i + 0.065[Na]_i + 0.6[Cl]_o} \right), \quad (7.24)$$

όπου οι $[Cl]_i$ και $[Cl]_o$ είναι η ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική συγκέντρωση ιόντων Cl^- με τιμές 6 και 130 mM αντίστοιχα. Στο Σχήμα 7.2 φαίνεται η δραστηριότητα

ενός νευρώνα ο οποίος έχει διεγερθεί από ένα ερέθισμα ($I_{ext} = 0.5$) τη χρονική στιγμή $t = 12$ ms και παράγει μία σειρά δυναμικών ενέργειας. Η τιμή της εξωτερικής συγκέντρωσης K^+ , είναι $k_{\infty} = 1.5$ mM ενώ οι τιμές των υπόλοιπων παραμέτρων φαίνονται στον Πίνακα 7.1.



Σχήμα 7.2: Σειρήμος δυναμικών ενέργειας. Πάνω: Η τάση V ενός νευρώνα που πυροδοτεί μετά την εφαρμογή ενός εξωτερικού ερεθίσματος τη χρονική στιγμή $t=10$ ms. Κάτω: λεπτομέρεια του γραφήματος όπου φαίνεται η μορφή των δυναμικών ενέργειας. Στον κατακόρυφο άξονα απεικονίζεται η τάση V του νευρώνα σε mV και στον οριζόντιο ο χρόνος σε ms.

7.4 Κατασκευή δικτύου νευρώνων

Το επόμενο βήμα είναι η κατασκευή του δικτύου μέσω της διασύνδεσης των νευρώνων. Ξεκινώντας από την εξ.(7.4) η τάση V της μεμβράνης περιγράφεται από την εξίσωση:

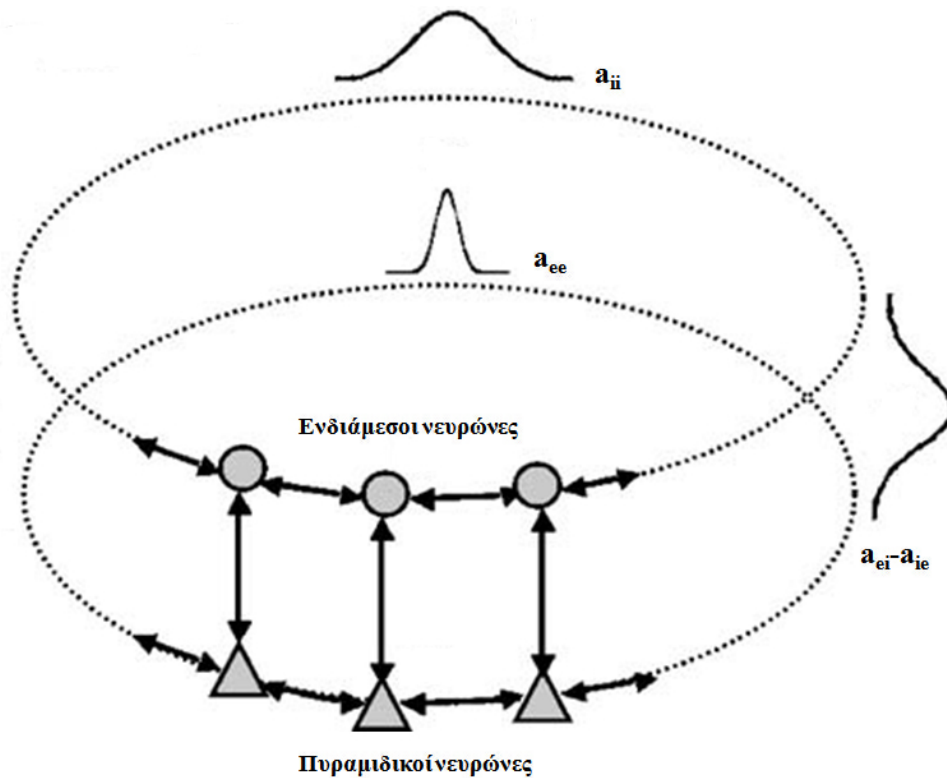
$$C \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_K + I_{leak} + I_{syn} + I_{ext}, \quad (7.25)$$

Πίνακας 7.1: Πίνακας παραμέτρων μοντέλου. (Τροποποιημένος από (Cressman Jr. et al., 2009; Ullah et al., 2009)).

Περιγραφή	Παράμετρος	Τιμή
Αριθμός νευρώνων δακτυλίου	N	100
Χωρητικότητα μεμβράνης	C	$1 \mu F/cm^2$
Αγωγιμότητα ρεύματος διαρροής	g_{leak}	$0.05 mS/cm^2$
Αγωγιμότητα ρεύματος Na^+	g_{Na}	$100 mS/m^2$
Αγωγιμότητα ρεύματος K^+	g_K	$40 mS/m^2$
Αγωγιμότητα ρεύματος Ca^+	g_{Ca}	$0.1 mS/m^2$
Αγωγιμότητα υπερπολωτικού ρεύματος	g_{ahp}^e	$0.01 mS/m^2$
Αγωγιμότητα υπερπολωτικού ρεύματος	g_{ahp}^i	$0 mS/m^2$
Αγωγιμότητα νευρογλοιακών κυττάρων	G_{glia}	$66.7 mM/s$
Μόνιμη κατάσταση $[K]_o$	k_∞	\sim
Ισχύς σύναψης e προς e	a_{ee}	0.216
Ισχύς σύναψης e προς i	a_{ei}	0.02
Ισχύς σύναψης i προς i	a_{ii}	0.07
Ισχύς σύναψης i προς e	a_{ie}	0.12
Χρονική σταθερά e συνάψεων	τ^e	8 ms
Χρονική σταθερά i συνάψεων	τ^i	4 ms
Συντελεστής διάχυσης K^+	D	$2.5 \times 10^{-6} cm^2/s$
Εξωκυτταρική συγκέντρωση Cl^-	$[Cl]_o$	130 mM
Ενδοκυτταρική συγκέντρωση Cl^-	$[Cl]_i$	6 mM
Σταθερά συναπτικού φραγμού λόγω εκπόλωσης	$\hat{\gamma}$	0.4
Σταθερά διάχυσης K^+	ε	$1.3 s^{-1}$
Χρονική σταθερά μεταβλητών πυλών	ϕ	$3 s^{-1}$
Λόγος ενδοκυτταρικού προς εξωκυτταρικό όγκο	β	7

όπου έχουμε προσθέσει τον όρο I_{syn} που εκφράζει το συναπτικό ρεύμα μεταξύ των νευρώνων. Ακολουθώντας την εργασία των Ullah et al. (2009) το δίκτυο αποτελείται από 100 πυραμιδικά κύτταρα τα οποία είναι συνδεδεμένα με διεγερτικές συνάψεις μεταξύ τους και με ανασταλτικές συνάψεις με ένα σύνολο 100 ενδιάμεσων νευρώνων. Θεωρούμε ότι βρίσκονται σε δύο παράλληλα δακτυλιοειδή (κλειστά) επίπεδα όπου κάθε διεγερτική (ανασταλτική) σύναψη πραγματοποιείται με τους πιο κοντινούς γείτονες του ιδίου επιπέδου και με το πιο κοντινό κύτταρο του απέναντι επιπέδου, όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.3.

Στο εξής οι εκθέτες e (excitatory) και i (inhibitory) θα αναφέρονται στις διεγερτικές και κατασταλτικές συνάψεις αντίστοιχα ενώ οι δείκτες j, k θα αναφέρονται στη



Σχήμα 7.3: Η σύνδεση των νευρώνων στο δίκτυο. Στο πάνω επίπεδο απεικονίζονται οι ενδιάμεσοι νευρώνες που συνδέονται μεταξύ τους με ανασταλτικές συνάψεις. Στο κάτω επίπεδο φαίνονται τα πυραμιδικά κύτταρα τα οποία συνδέονται με διεγερτικές συνάψεις. Η σύνδεση μεταξύ των δύο επιπέδων γίνεται μεταξύ των γειτονικών (πιο κοντινών νευρώνων). Οι καμπυλες a_{ii} , a_{ee} και $a_{ie} - a_{ei}$ απεικονίζουν ποιοτικά τη συνάρτηση που καθορίζει τη σύνδεση εντός και μεταξύ των επιπέδων. (Τροποποιημένο από (Ullah et al., 2009))

σύνδεση του νευρώνα j με το νευρώνα k . Το συναπτικό ρεύμα (Ullah et al., 2009) στην περίπτωση των διεγερτικών νευρώνων δίνεται από την εξίσωση:

$$I_{syn}^e = -\frac{V - V_{ee}}{N} \sum_{k=1}^N g_{jk}^{ee} s_k^e \chi_{jk}^e \sum_{k=1}^N g_{jk}^{ie} s_k^i \chi_{jk}^i, \quad (7.26)$$

και για τους ανασταλτικούς νευρώνες από την εξίσωση:

$$I_{syn}^i = -\frac{V - V_{ei}}{N} \sum_{k=1}^N g_{jk}^{ei} s_k^e \chi_{jk}^e \sum_{k=1}^N g_{jk}^{ii} s_k^i \chi_{jk}^i. \quad (7.27)$$

Ο πρώτος όρος της εξ.(7.26) είναι η συνεισφορά των συνδέσεων των διεγερτικών συνάψεων μεταξύ των πυραμιδικών νευρώνων ενώ ο δεύτερος περιγράφει τη συ-

νεισφορά των συνδέσεων των ενδιάμεσων προς τους πυραμιδικούς νευρώνες. Αντίστοιχα στην εξ.(7.27) ο πρώτος όρος περιγράφει τη συνεισφορά των συνδέσεων των πυραμιδικών προς τους ενδιάμεσους νευρώνες ενώ ο δεύτερος περιγράφει τη συνεισφορά των ανασταλτικών συνάψεων μεταξύ των ενδιάμεσων νευρώνων. Η μεταβλητή χ_{jk} δίνει την αλληλεπίδραση των νευρώνων j, k , πχ. όταν το κύτταρο αρχίζει να εκπολώνεται τότε οι συναπτικές έξοδοι του κυττάρου προς τα άλλα κύτταρα μειώνονται σύμφωνα με τον παράγοντα χ_{jk} :

$$\chi_{jk} = \begin{cases} \exp(-\eta/v) & \text{if } \eta > 5 \\ 1 & \text{αλλιώς} \end{cases} \quad (7.28)$$

όπου η μεταβλητή η ορίζεται από τη σχέση:

$$\frac{d\eta}{dt} = \gamma(V - V_b) - \hat{\gamma}\eta \quad (7.29)$$

με $\hat{\gamma} = 0.4$, $v = 5$ (Ullah et al., 2009) και:

$$\gamma = \begin{cases} 0.4 & -30 > V > -10 \\ 0 & \text{αλλιώς} \end{cases} \quad (7.30)$$

Η μεταβλητή s_k περιγράφει τη χρονική εξέλιξη της πραγματοποίησης των συνδέσεων από το νευρώνα k με τη δυναμική της να δίνεται από την εξίσωση:

$$\tau \frac{ds}{dt} = \phi\sigma(V)(1 - s) - s, \quad (7.31)$$

με:

$$\sigma(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+20}{4}\right)}. \quad (7.32)$$

Οι μεταβλητές g_{jk} ορίζουν το εύρος της σύνδεσης μεταξύ των νευρώνων j, k και δίνονται από τις συναρτήσεις:

$$\begin{aligned} g_{jk}^{ee} &= \alpha_{ee} \sqrt{\frac{100}{\pi}} \exp(-100 [(j - k)/N]^2) \\ g_{jk}^{ie/ii/ei} &= \alpha_{ie/ii/ei} \sqrt{\frac{30}{\pi}} \exp(-30 [(j - k)/N]^2) \end{aligned} \quad (7.33)$$

Όπως φαίνεται από τις εξ.(7.33) οι διεγερτικές συνάψεις μεταξύ των πυραμιδικών νευρώνων είναι χωρικά περιορισμένες σε σχέση με τις ανασταλτικές συνάψεις μεταξύ των ενδιάμεσων νευρώνων αλλά και τις συνδέσεις ανάμεσα στα δύο επίπεδα του δικτύου. Η δυναμική της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης K^+ μεταβάλλεται από τη διάχυση ιόντων K^+ στον εξωκυτταρικό χώρο του νευρώνα από τα διπλανά κύτταρα (Ullah et al., 2009). Έτσι στην εξ.(7.13) προστίθεται ο όρος:

$$\frac{D}{\Delta x^2} \left([K]_{o(+)} + [K]_{o(-)} + [K]'_o - 3[K]_o \right), \quad (7.34)$$

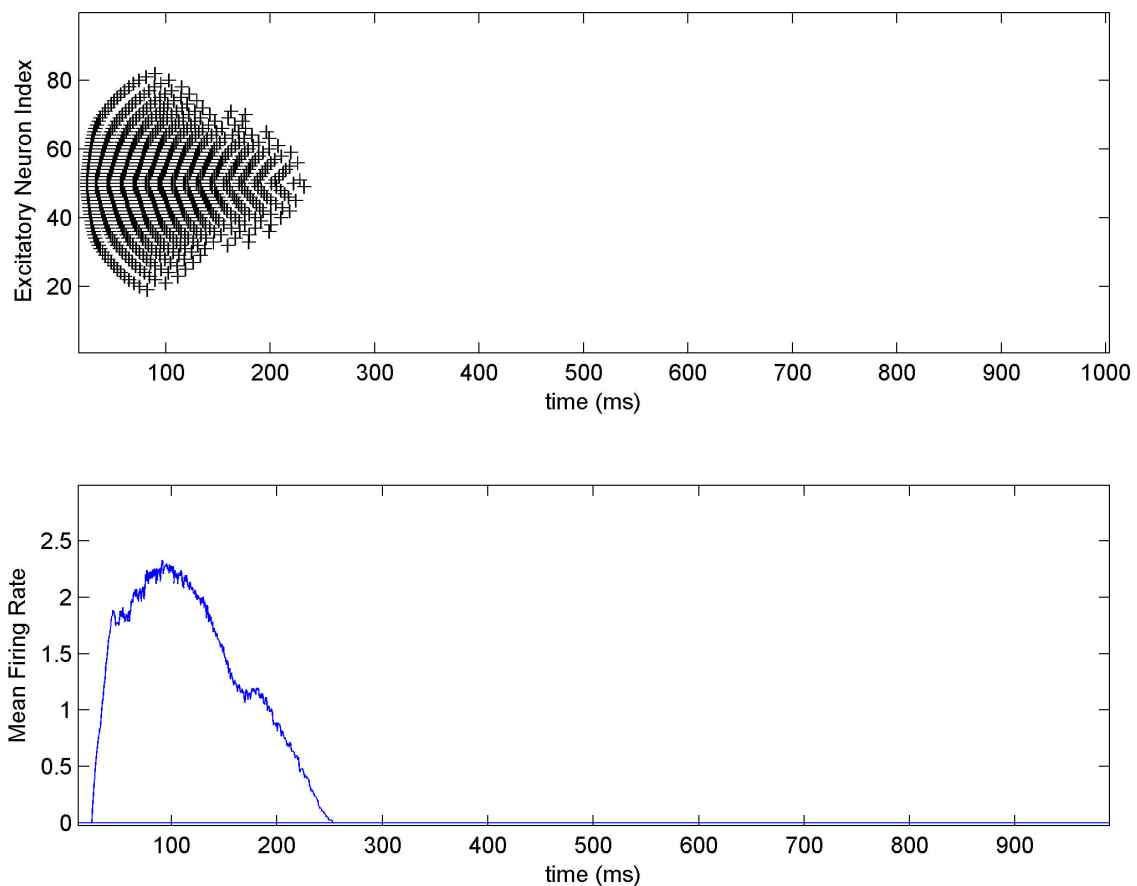
όπου $[K]_{o(+)}$ και $[K]_{o(-)}$ είναι οι εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις K^+ των δύο πιο κοντινών γειτόνων του κυττάρου, $[K]'_o$ είναι η συγκέντρωση K^+ του πιο κοντινού κυττάρου του απέναντι επιπέδου και D είναι ο συντελεστής διάχυσης του K^+ στο νερό (Fisher et al., 1976). Έτσι κάθε νευρώνας του δικτύου περιγράφεται από το σύστημα διαφορικών εξισώσεων (7.8), (7.13), (7.19), (7.25), (7.29) και (7.31). Η αριθμητική επίλυση του συστήματος των 1600 εξισώσεων (8×200) έγινε με χρήση Runge-Kutta τετάρτης τάξης με βήμα $dt = 0.01 \text{ ms}$ για 1000 ms στο χωρικό πλέγμα $\Delta x = 10 \text{ } \mu\text{m}$ (Ullah et al., 2009).

Το ερέθισμα I_{ext} που επιβλήθηκε στους κεντρικούς πυραμιδικούς νευρώνες ($N = 21 - 79$) (Mason and Larkman, 1990; Wang, 1998) από $t = 12$ έως $t = 32 \text{ ms}$ (Gutkin

et al., 2001; Cressman Jr. et al., 2009; Ullah et al., 2009) περιγράφεται από ένα Gaussian παλμό της μορφής:

$$I_{ext} = 1.5 \exp \left(\left[\frac{-60j - N/2}{N} \right]^2 \right) \quad (7.35)$$

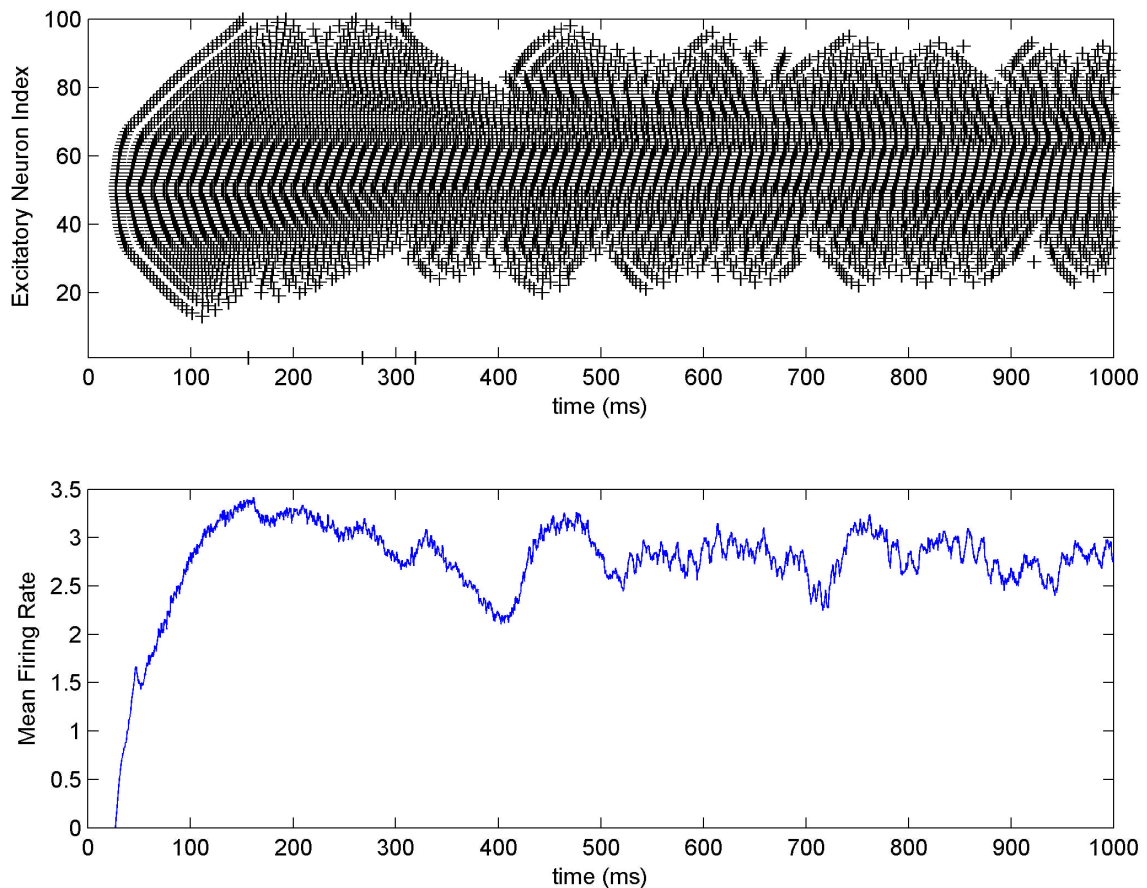
Ρυθμίζοντας κατάλληλα τις παραμέτρους a_{ee} , a_{ie} , a_{ei} και a_{ii} (Πίνακας 7.1) που καθορίζουν την ισχύ των διεγερτικών και ανασταλτικών συνδέσεων μελετήσαμε τη δυναμική συμπεριφορά του δικτύου για διάφορες τιμές της παραμέτρου k_{∞} .



Σχήμα 7.4: Νευρωνική δραστηριότητα του δικτύου για $k_{\infty} = 0.3$. Πάνω: Διάγραμμα των δυναμικών ενέργειας που παράγονται από τα πυραμιδικά κύτταρα μετά την επιβολή ενός εξωτερικού ερεθίσματος τη χρονική στιγμή $t = 12 \text{ ms}$. Κάτω: Ο μέσος ρυθμός πυροδότησης του δικτύου στο χρόνο. Και στα δύο διαγράμματα στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο χρόνος σε ms.

Στα Σχήματα 7.4, 7.5 και 7.6 φαίνονται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης για τρεις χαρακτηριστικές τιμές του k_{∞} . Στο πάνω μέρος των σχημάτων με "+"

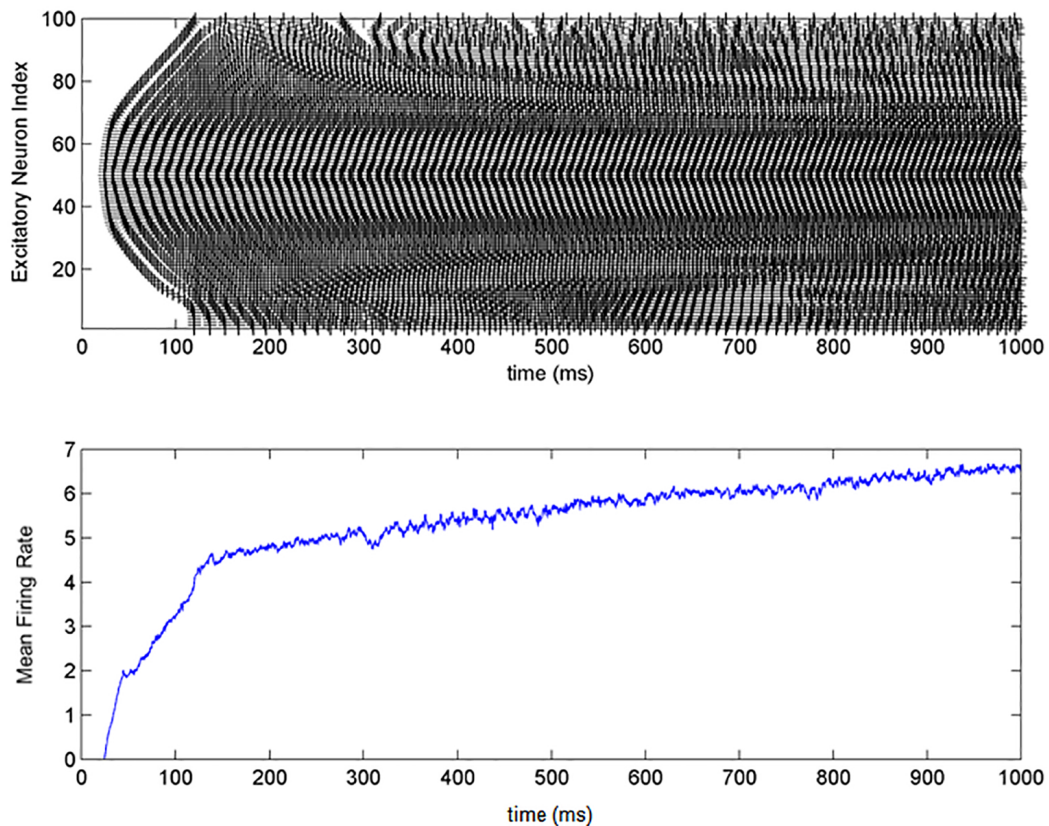
απεικονίζονται τα δυναμικά ενέργειας των διεγερτικών νευρώνων στο χρόνο (raster plot) και στο κάτω μέρος των σχημάτων φαίνεται ο μέσος ρυθμός πυροδότησης του δικτύου στο χρόνο. Όπως είναι εμφανές για διαφορετικές τιμές του k_∞ το



Σχήμα 7.5: Νευρωνική δραστηριότητα του δικτύου για $k_\infty = 1.3$. Πάνω: Διάγραμμα των δυναμικών ενέργειας που παράγονται από τα πυραμιδικά κύτταρα μετά την επιβολή ενός εξωτερικού ερεθίσματος τη χρονική στιγμή $t = 12 \text{ ms}$. Κάτω: Ο μέσος ρυθμός πυροδότησης του δικτύου στο χρόνο. Και στα δύο διαγράμματα στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο χρόνος σε ms.

δίκτυο εμφανίζει τρεις διαφορετικές συμπεριφορές:

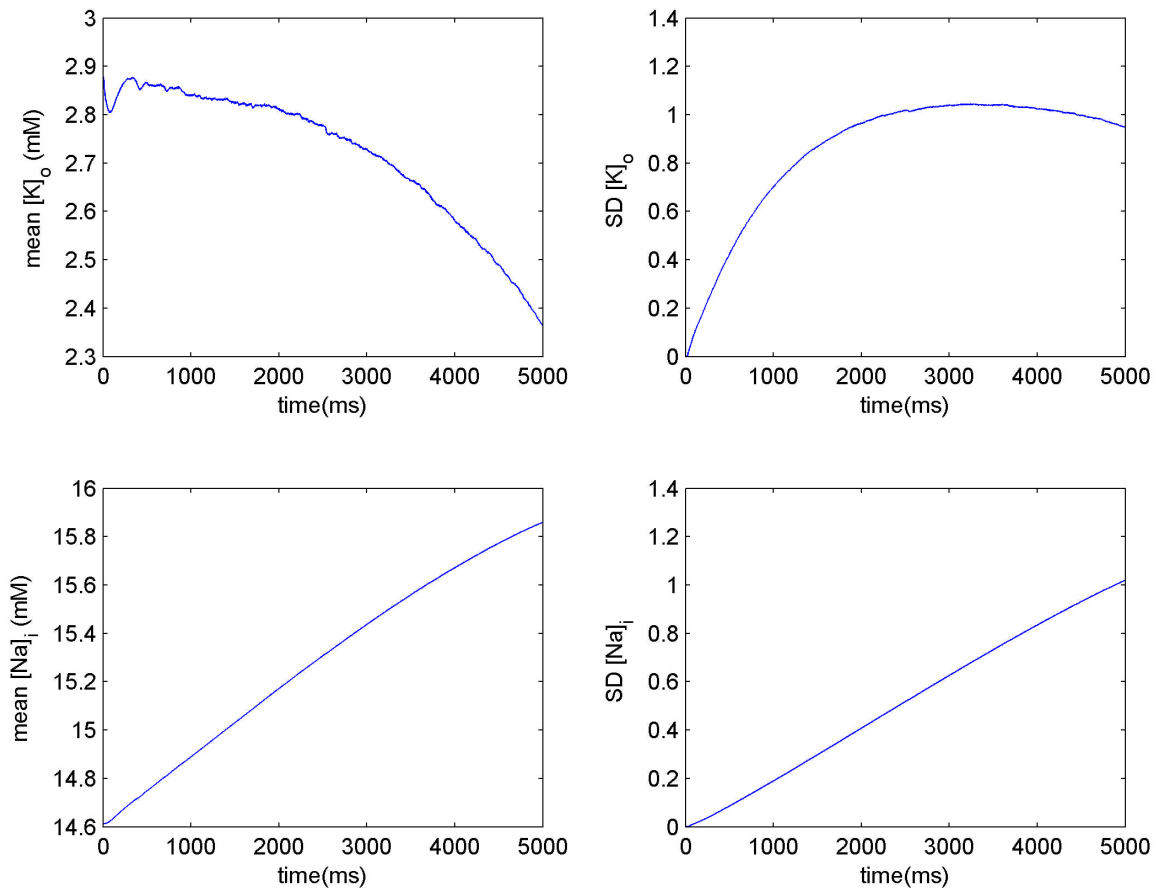
- α) $k_\infty \leq 1.2$: Το δίκτυο εμφανίζει μεταβατική συμπεριφορά όπου ξεκινάει να πυροδοτεί με την εμφάνιση του εξωτερικού ερεθίσματος αλλά η δραστηριότητα αυτή σταματάει μετά από λίγο χρόνο (Σχήμα 7.4).
- β) $1.2 < k_\infty \leq 1.8$: Το δίκτυο εμφανίζει τοπικά περιορισμένη δραστηριότητα η οποία παραμένει σταθερή στο χρόνο (Σχήμα 7.5).



Σχήμα 7.6: Νευρωνική δραστηριότητα του δικτύου για $k_{\infty} = 3$. Πάνω: Διάγραμμα των δυναμικών ενέργειας που παράγονται από τα πυραμιδικά κύτταρα μετά την επιβολή ενός εξωτερικού ερεθίσματος τη χρονική στιγμή $t = 12 \text{ ms}$. Κάτω: Ο μέσος ρυθμός πυροδότησης του δικτύου στο χρόνο. Και στα δύο διαγράμματα στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο χρόνος σε ms.

γ) $k_{\infty} > 1.8$: Η δραστηριότητα του δικτύου εξαπλώνεται σε όλους του νευρώνες του δικτύου (προσομοιάζοντας την κατάσταση επιληπτικής κρίσης) και παραμένει σταθερή στο χρόνο (Σχήμα 7.6).

Στο Σχήμα 7.7 φαίνονται η δυναμική εξέλιξη των ροπών πρώτης τάξης (μέση τιμή και τυπική απόκλιση) των συγκέντρωσεων K^+ ($[K]_o$) και Na^+ ($[Na]_i$) για τιμή της παραμέτρου $k_{\infty} = 1.4$. Όπως φαίνεται από το Σχήμα 7.7 η δυναμική των συγκεντρώσεων K^+ και Na^+ είναι πολύ αργή σε σχέση με το ρυθμό πυροδότησης του δικτύου ο οποίος έχει σταθεροποιηθεί περίπου από τα 400 ms (Σχήμα 7.5). Επειδή το μικροσκοπικό μοντέλο χαρακτηρίζεται από μεταβλητές οι οποίες δε φτάνουν σε



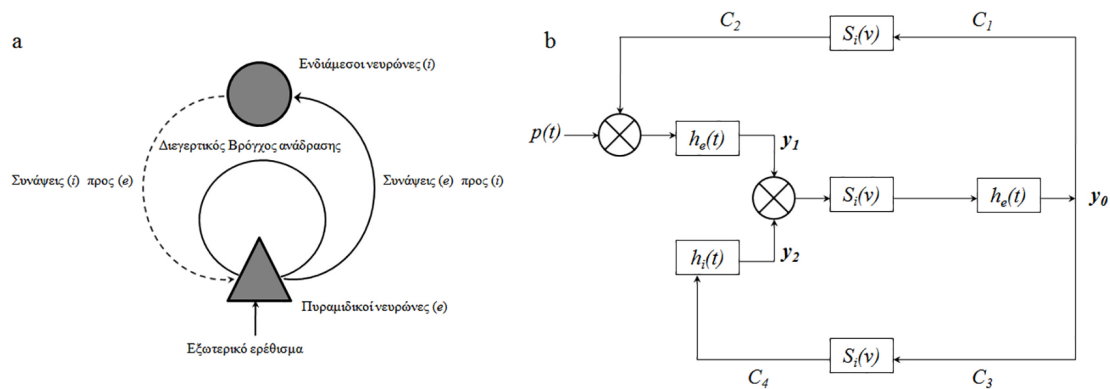
Σχήμα 7.7: Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων K^+ ($[K]_o$) και Na^+ ($[Na]_i$). Πάνω: Δυναμική εξέλιξη της μέσης τιμής (mean) (αριστερά) και της τυπικής αποκλίσης (SD)(δεξιά) της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης K^+ ($[K]_o$). Κάτω: Δυναμική εξέλιξη της μέσης τιμής (mean) (αριστερά) και της τυπικής αποκλίσης (SD) (δεξιά) της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Na^+ ($[Na]_i$). Και στα τέσσερα διαγράμματα στον οριζόντιο άξονα απεικονίζεται ο χρόνος σε ms.

μόνιμη κατάσταση στη χρονική κλίμακα όπου εξελίσσεται το μακροσκοπικό φαινόμενο (ρυθμός πυροδότησης του δικτύου) για την περαιτέρω μελέτη της δυναμικής συμπεριφοράς του συστήματος υποβάλλαμε σε ανάλυση διακλάδωσης και ρύθμισης το ανάλογο αδρομερές μοντέλο όπως αυτό θα περιγραφεί αναλυτικά στην επόμενη παράγραφο.

7.5 Ανάλυση διακλάδωσης και ρύθμιση της δυναμικής του μοντέλου Jansen-Rit

Στην παράγραφο αυτή θα αναπτύξουμε τη μετάβαση από τη μικροσκοπική περιγραφή του νευρώνα στην μακροσκοπική περιγραφή της συμπεριφοράς ολόκληρων νευρωνικών συνόλων. Η διαφορά των δύο προσεγγίσεων είναι ότι ενώ τα μικροσκοπικά μοντέλα εστιάζουν στις βιολογικές ιδιότητες κάθε κυττάρου (κανάλια ιόντων, συγκεντρώσεις ιόντων κλπ), τα αδρομερή μοντέλα περιγράφουν τη συμπεριφορά ολόκληρων συνόλων από νευρώνες. Έτσι στη μακροσκοπική περιγραφή, τις μεταβλητές που περιγράφουν τις βιολογικές ιδιότητες κάθε νευρώνα τις αντικαθιστούν μακροσκοπικές μεταβλητές που εκφράζουν το μέσο ρυθμό πυροδότησης του υπό μελέτη πληθυσμού νευρώνων. Πιο συγκεκριμένα θα αναπτύξουμε το μοντέλο των Jansen and Rit (1995). Το οποίο περιγράφει την δραστηριότητα ενός συνόλου νευρώνων που αποτελείται από ένα πληθυσμό πυραμιδικών κυττάρων και ένα ενδιάμεσων νευρώνων. Το μοντέλο αυτό αναπτύχθηκε πρώτη φορά από τους Lopes da Silva et al. (1974) και Van Rotterdam et al. (1982) με σκοπό την προσομοίωση σημάτων όπως αυτά που καταγράφονται με χρήση EEG δίνοντας έμφαση στην αναπαραγωγή του α ρυθμού. Οι Jansen et al. (1993) και Jansen and Rit (1995) έδειξαν ότι το μοντέλο μπορεί να προσομοιώσει τη νευρωνική δραστηριότητα που επάγεται από την επιβολή ενός εξωτερικού ερεθίσματος και τέλος οι Wendling et al. (2002) χρησιμοποίησαν το μοντέλο αυτό για να προσομοιώσουν τη δραστηριότητα που παρατηρείται στην περίπτωση των επιληπτικών κρίσεων.

Το μοντέλο αναπαριστά τη δραστηριότητα ενός νευρωνικού πληθυσμού που δέχεται ένα εξωτερικό ερέθισμα. Το πρώτο σύνολο του πληθυσμού είναι πυραμιδικοί νευρώνες (e) οι οποίοι δέχονται διεγερτικές αναδραστικές συνάψεις και ανασταλτικές συνάψεις από ένα δεύτερο σύνολο ενδιάμεσων νευρώνων (i) όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.8a. Ο ρυθμός πυροδότησης του κάθε πληθυσμού είναι απο-



Σχήμα 7.8: Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου Jansen-Rit. (Τροποποιημένο από (Grimbert and Faugeras, 2006))

τέλεσμα της ολοκληρωμένης ενσωμάτωσης της εισόδου που δέχεται από τις συνάψεις του. Έτσι ο ρυθμός πυροδότησης μετατρέπεται σε ηλεκτρικό δυναμικό (μετασυναπτικό δυναμικό, Postsynaptic Potential, (PSP)) μέσω ενός γραμμικού μετασχηματισμού που είναι ισοδύναμος με την κρουστική απόκριση των συνάψεων. Στο συγκεκριμένο μοντέλο έχουν ενσωματωθεί δύο τύποι μετασυναπτικών δυναμικών που αντιστοιχούν στους δύο τύπους συνάψεων (διεγερτικών και ανασταλτικών) που δίνονται από τη σχέση:

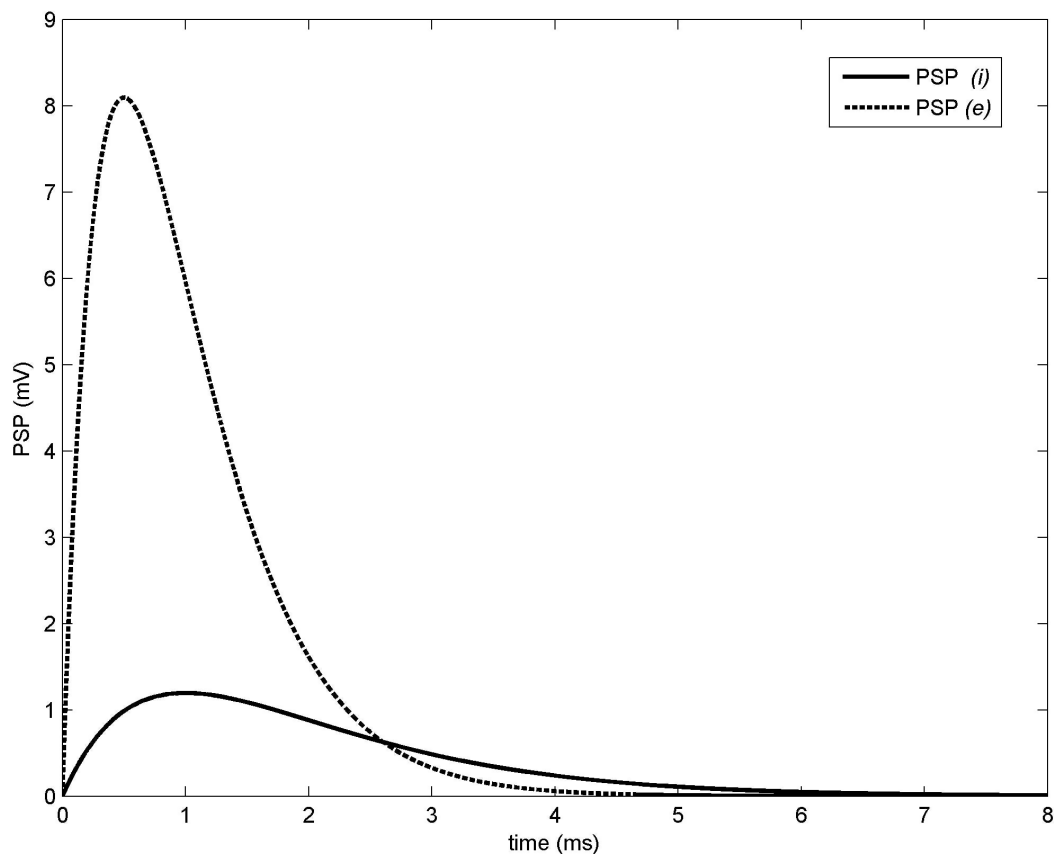
$$h_e(t) = Aate^{-at}, t \geq 0 \tag{7.36}$$

για τις διεγερτικές συναψεις και:

$$h_i(t) = Bbte^{-bt}, t \geq 0 \tag{7.37}$$

για τις ανασταλτικές. Η παράμετροι A και B ορίζουν το μέγιστο πλάτος των μετασυναπτικών δυναμικών και οι παράμετροι a και b είναι το αντίστροφο του χαρακτηριστικού χρόνου της συναπτικής ολοκλήρωσης (η περιγραφή και οι τιμές των παραμέτρων φαίνονται στον Πίνακα 7.2). Οι Van Rotterdam et al. (1982) οδηγήθηκαν στις συναρτήσεις αυτές και τις αντίστοιχες τιμές των παραμέτρων A , B , a και b για

να αναπαράγει τα χαρακτηριστικά μετασυναπτικά δυναμικά που παρατηρούνται στα πυραμιδικά κύτταρα (Σχήμα 7.9), καθώς οι ανασταλτικές συνδέσεις βρίσκονται πιο κοντά στο κυτταρικό σώμα με αποτέλεσμα να είναι περίπου δέκα φορές πιο ισχυρές (Kandel et al., 2000). Η συνάρτηση h είναι η θεμελιώδης λύση του διαφο-



Σχήμα 7.9: Ανασταλτικό και διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (PSP).

ρικού τελεστή δευτέρας τάξης \mathcal{L}

$$\mathcal{L}(h) = \frac{1}{ab}h''(t) - \frac{2}{a}h'(t) - \frac{b}{a}h(t) \quad (7.38)$$

Η δραστηριότητα ενός νευρωνικού πληθυσμού χαρακτηρίζεται από το μέσο ρυθμό πυροδότησης του (Dayan and Abbott, 2001; Gerstner and Kistler, 2002), ο οποίος

προκύπτει από το μετασχηματισμό του μετασυναπτικού δυναμικού της μεμβράνης μέσω ενός σιγμοειδή μετασχηματισμού S_i της μορφής (Freeman, 1975):

$$S_i(v) = \frac{v_{max}}{2} \left(1 + \tanh \frac{r}{2}(v - v_o) \right) = \frac{v_{max}}{1 + e^{r(v_o - v)}}, \quad (7.39)$$

όπου το v_{max} είναι ο μέγιστος ρυθμός πυροδότησης, v_o είναι η τιμή του μέσου δυναμικού μεμβράνης (αντιστοιχεί στο σημείο καμπής της συνάρτησης S_i) και r είναι η κλίση της σιγμοειδούς συνάρτησης στο v_o (Πίνακας 7.2). Η σιγμοειδής συνάρτηση S_i εκφράζει νευροφυσιολογικές ιδιότητες του νευρώνα. Πιο συγκεκριμένα όσο το δυναμικό της μεμβράνης βρίσκεται κάτω από τον ουδό ενεργοποίησης το κύτταρο δεν παράγει δυναμικά ενέργειας. Όταν το δυναμικό πλησιάσει κοντά στον ουδό ο ρυθμός πυροδότησης αυξάνει σχεδόν γραμμικά με το δυναμικό της μεμβράνης έως ότου φτάσει σε μία τιμή κορεσμού λόγω της περιόδου αναπροσαρμογής του νευρώνα. Έτσι η συνάρτηση S_i μετατρέπει το μέσο δυναμικό της μεμβράνης ενός συνολικού πληθυσμού σε μέσο ρυθμό πυροδότησης.

Με C_i , $i = 1, \dots, 4$ (Σχήμα 7.8), συμβολίζεται η μέση συναπτική ισχύς εντός και μεταξύ των δύο νευρωνικών συνόλων η οποία είναι ανάλογη του αριθμού των συνδέσεων εντός και μεταξύ αυτών και θεωρείται σταθερή (Braitenberg and Schüz, 1998; Touboul et al., 2011) (Πίνακας 7.2).

Οι τρεις κύριες μεταβλητές του μοντέλου είναι οι y_0 , y_1 και y_2 (Σχήμα 7.8) οι οποίες αντιστοιχούν στον ρυθμό πυροδότησης εξόδου (y_0) και στο διεγερτικό ρυθμό πυροδότησης εισόδου των πυραμιδικών κυττάρων y_1 (μέσω του βρόγχου ανάδρα-

σης εντός του πλυθησμού) και στον ρυθμό πυροδότησης εξόδου των ενδιάμεσων νευρώνων y_2 και εκφράζονται από τις εξισώσεις:

$$\begin{aligned}\dot{y}_0(t) &= AaS_i(y_1(t) - y_2(t)) - 2a\dot{y}_0(t) - a^2y_0(t) \\ \dot{y}_1(t) &= Aa[p(t) + C_2S_i(C_1y_0(t))] - 2a\dot{y}_1(t) - a^2y_1(t) \\ \dot{y}_2(t) &= BbC_4S_i(C_3y_0(t)) - 2b\dot{y}_2(t) - b^2(t).\end{aligned}\tag{7.40}$$

Ορίζοντας τις πρώτες χρονικές παραγώγους των y_0, y_1 και y_2 με y_3, y_4 και y_5 αντίστοιχα παίρνουμε το ολοκληρωμένο σύστημα διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν το μοντέλο Jansen and Rit:

$$\begin{aligned}\dot{y}_0(t) &= y_3(t) \\ \dot{y}_1(t) &= y_4(t) \\ \dot{y}_2(t) &= y_5(t) \\ \dot{y}_3(t) &= AaS_i(y_1(t) - y_2(t)) - 2ay_3(t) - a^2y_0(t) \\ \dot{y}_4(t) &= Aa[p(t) + C_2S_i(C_1y_0(t))] - 2ay_4(t) - a^2y_1(t) \\ \dot{y}_5(t) &= BbC_4S_i(C_3y_0(t)) - 2by_5(t) - b^2(t).\end{aligned}\tag{7.41}$$

Το σύστημα των εξισώσεων (7.41) εξαρτάται από 13 μεταβλητές, των οποίων οι καθιερωμένες τιμές ώστε να ταιριάζουν στα πειραματικά δεδομένα (Jansen and Rit, 1995) φαίνονται στον Πίνακα 7.2.

Εκφράζοντας το χρόνο ως $\tau = at$, και ορίζοντας την σιγμοειδή συνάρτηση από την εξίσωση:

$$S_i(x) = \frac{1}{11 + k_0 \exp(-x)}\tag{7.42}$$

Πίνακας 7.2: Πίνακας παραμέτρων του μοντέλου Jansen-Rit. (Τροποποιημένος από (Touboul et al., 2011)).

Περιγραφή	Παράμετρος	Τιμή
Μέσο πλάτος διεγερτικής σύναψης	A	3.25 mV
Μέσο πλάτος ανασταλτικής σύναψης	B	22 mV
Χρονική σταθερά διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών	a	0.1 ms^{-1}
Χρονική σταθερά ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών	b	0.2 ms^{-1}
Ισχύς συναπτικής επαφής διεγερτικού βρόγχου ανάδρασης	a_1, a_2	$a_1 = 1, a_2 = 0.8$
Ισχύς συναπτικής επαφής ανασταλτικού βρόγχου ανάδρασης	a_3, a_4	$a_3 = a_4 = 0.25$
Μέσος αριθμός συνάψεων μεταξύ νευρωνικών συνόλων	C	135
Πλάτος S_i	u_0	6 mV
Ουδός S_i	v_{max}	5 s^{-1}
Κλίση S_i	r	0.56 mV^{-1}

χρησιμοποιώντας τις εξισώσεις:

$$\begin{aligned}
 Y_0(\tau) &= Cr y_0(\tau/a) \\
 Y_1(\tau) &= r y_1(\tau/a) \\
 Y_2(\tau) &= r y_2(\tau/a) \\
 Y_3(\tau) &= \frac{Cr}{a} y_3(\tau/a) \\
 Y_4(\tau) &= \frac{r}{a} y_4(\tau/a) \\
 Y_5(\tau) &= \frac{r}{a} y_5(\tau/a) \\
 X &= Y_1 - Y_2.
 \end{aligned}
 \tag{7.43}$$

το σύστημα (7.41) μετατρέπεται (Touboul et al., 2011) στο ακόλουθο σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων 1ης τάξης:

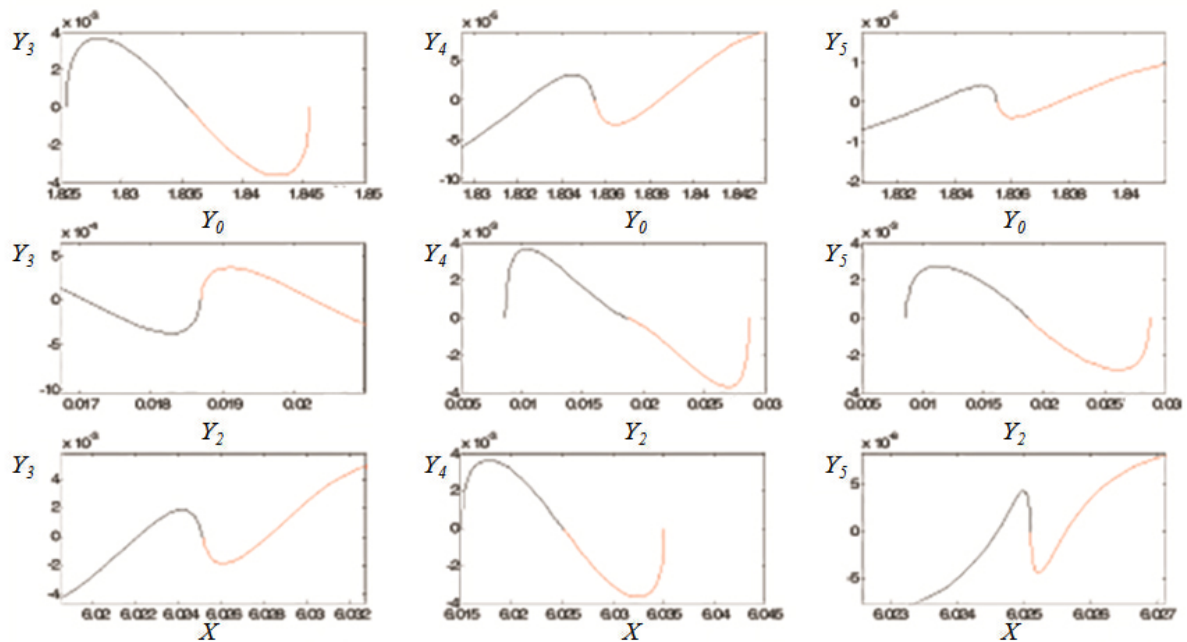
$$\begin{aligned}
 \dot{Y}_0 &= Y_3 \\
 \dot{X} &= Y_4 - Y_5 \\
 \dot{Y}_2 &= Y_5 \\
 \dot{Y}_3 &= jS(X) - 2Y_3 - Y_0 \\
 \dot{Y}_4 &= P + \alpha_2 jS(\alpha_1 Y_0) - 2Y_4 - (Y_2 + X) \\
 \dot{Y}_5 &= d\alpha_4 G jS(\alpha_3 Y_0) - 2dY_5 - d^2 Y_2
 \end{aligned}
 \tag{7.44}$$

Το σύστημα (7.44) εξαρτάται από έξι αδιάστατες παραμέτρους των οποίων οι τιμές φαίνονται στον Πίνακα 7.3.

Πίνακας 7.3: Πίνακας αδιάστατων παραμέτρων του μοντέλου Jansen-Rit. (Τροποποιημένος από (Touboul et al., 2011)).

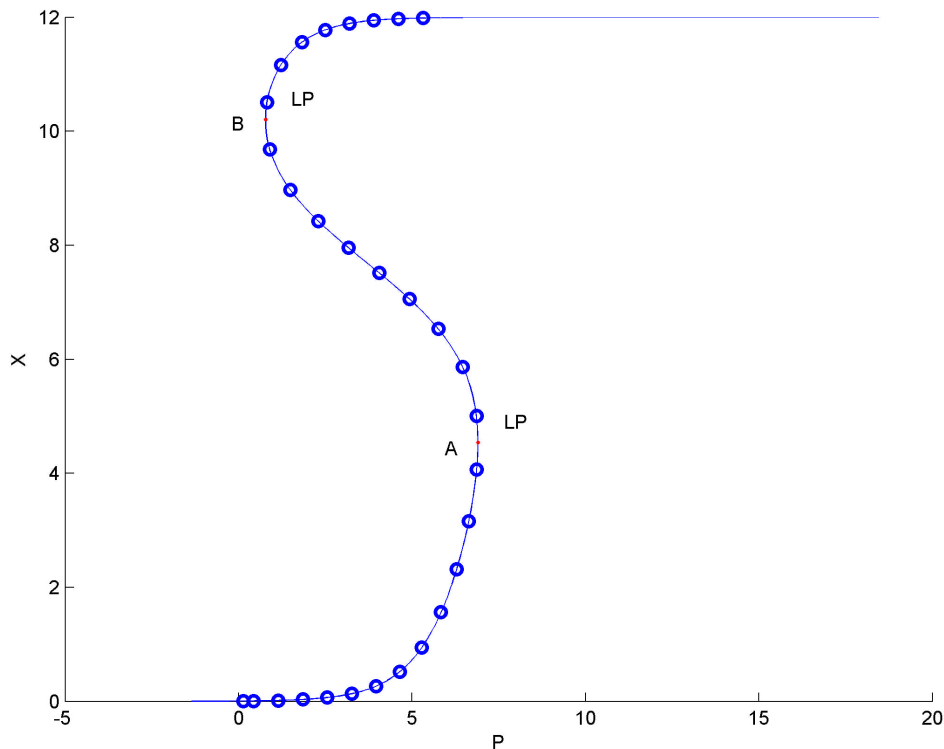
Παράμετρος	Τιμή
$G = B/A$	6.769
$d = b/a$	0.5
α_1	1
α_2	0.8
α_3	0.25
α_4	0.25
$\log(k_0) = rv_0$	3.36
$P = \frac{P}{a} r A$	~
$j = \frac{v_{max}}{a} r AC$	12.285

Μία καθοριστική παράμετρος του συστήματος (7.44) είναι ο εισερχόμενος ρυθμός πυροδότησης P , ο οποίος εκφράζει το σήμα εισόδου στη νευρωνική στήλη (Grimbert and Faugeras, 2006). Στο Σχήμα 7.11 φαίνεται το διάγραμμα διακλάδωσης των λύσεων της $\dot{Y}_0 = 0$ για τιμές της παραμέτρου P . Το διάγραμμα εμφανίζει δύο ευσταθείς και έναν ασταθή κλάδο ισορροπίας (ανάμεσα από τα σημεία A και B του Σχήματος 7.11), $P \in [0.77, 6.25]$. Από τα διαγράμματα φάσης (Σχήμα 7.10) φαίνεται ότι η χρονική εξέλιξη των μεταβλητών Y_3 , Y_4 και Y_5 γίνεται γρήγορα συνάρτηση



Σχήμα 7.10: Διαγράμματα φάσεων για $j=12.285$, γύρω από το σημείο ισορροπίας $Y_0=1.8355$; $Y_2=0.018689$; $Y_3=0$; $Y_4=0$; $Y_5=0$; $X=6.0251$. Φαίνεται η ύπαρξη μιας αργής πολλαπλότητας γύρω από το σημείο ισορροπίας.

των πιο "αργών" μεταβλητών X , Y_0 και Y_2 , πχ. η δυναμική του συστήματος εξελίσσεται πάνω σε μια αργή πολλαπλότητα. Η ίδια παρατήρηση προκύπτει από το γεγονός ότι η δυναμική των μεταβλητών Y_3 , Y_4 και Y_5 εξαρτάται από την παράμετρο j (εξ.7.44). Έτσι ανακατασκευάσαμε το διάγραμμα διακλάδωσης (Σχήμα 7.11 μπλε κύκλοι) με χρήση χρονοβηματιστή (βήμα $\tau = 1$ κύκλος) χρησιμοποιώντας το μοντέλο ως ένα "black-box" χρονοβηματιστή με εξόδους τις μεταβλητές X , Y_0 και Y_2 . Ανάλογα με την τιμή του εισερχόμενου ρυθμού πυροδότησης P το σύστημα μπορεί να έχει είτε μία ευσταθή λύση είτε δύο ευσταθείς και μία ασταθή. Στην τελευταία περίπτωση εξαρτάται από τη διαταραχή που θα εισαχθεί στις αρχικές συνθήκες αν το σύστημα θα συγκλίνει στον άνω ευσταθή κλάδο λύσεων ή στον κάτω. Στην περίπτωση του κάτω κλάδου το σύστημα εμφανίζει μικρή δραστηριότητα (σχεδόν μηδενική). Στην περίπτωση του πάνω κλάδου το σύστημα εμφανίζει έντονη δραστηριότητα (σχεδόν όλοι οι νευρώνες πυροδοτούν), συμπεριφορά η οποία σχετίζεται



Σχήμα 7.11: Ανάλυση διακλάδωσης του μοντέλου Jansen-Rit. Το διάγραμμα διακλάδωσης λύον-τας ολόκληρο το σύστημα εξισώσεων (7.44) (συνεχής μπλε γραμμή). Με κύκλους φαίνεται το διάγραμμα διακλάδωσης που προέκυψε λύνοντας το σύστημα με χρονοβηματοστή, με βήμα $\tau = 1$ (κύκλους). Με κόκκινο φαίνονται τα οριακά σημεία του διαγράματος (LP). Η περιοχή ανάμεσα στα σημεία A και B είναι η περιοχή των ασταθών λύσεων ισορροπίας.

με επιληπτογενή εγκεφαλική συμπεριφορά (Sutula and Dudek, 2007). Για το λόγο αυτό έχει νόημα η ρύθμιση του συστήματος στον ασταθή κλάδο ισορροπίας ο οποίος χαρακτηρίζει "φυσιολογικές" καταστάσεις λειτουργίας με την εισαγωγή διαταραχών. Για τιμή της παραμέτρου $P = 4.05$, όπου το σύστημα παρουσιάζει αμφισταθή συμπεριφορά, σχεδιάσαμε ένα ρυθμιστή χρησιμοποιώντας την τεχνική του σχεδιασμού δυναμικού ρυθμιστή "ξεπλύματος" αβεβαιότητας μοντελοποίησης με χρονοβηματοσμός (Siettos et al., 2003; Siettos, 2011) με βήμα $\tau = 1$, χρησιμοποιώντας το δυναμικό μοντέλο ως "black-box" προσομοιωτή εισόδου-εξόδου των μεταβλητών

X , Y_0 και Y_2 . Στη μόνιμη κατάσταση η Ιακωβιανή του συστήματος υπολογίστηκε αριθμητικά ως:

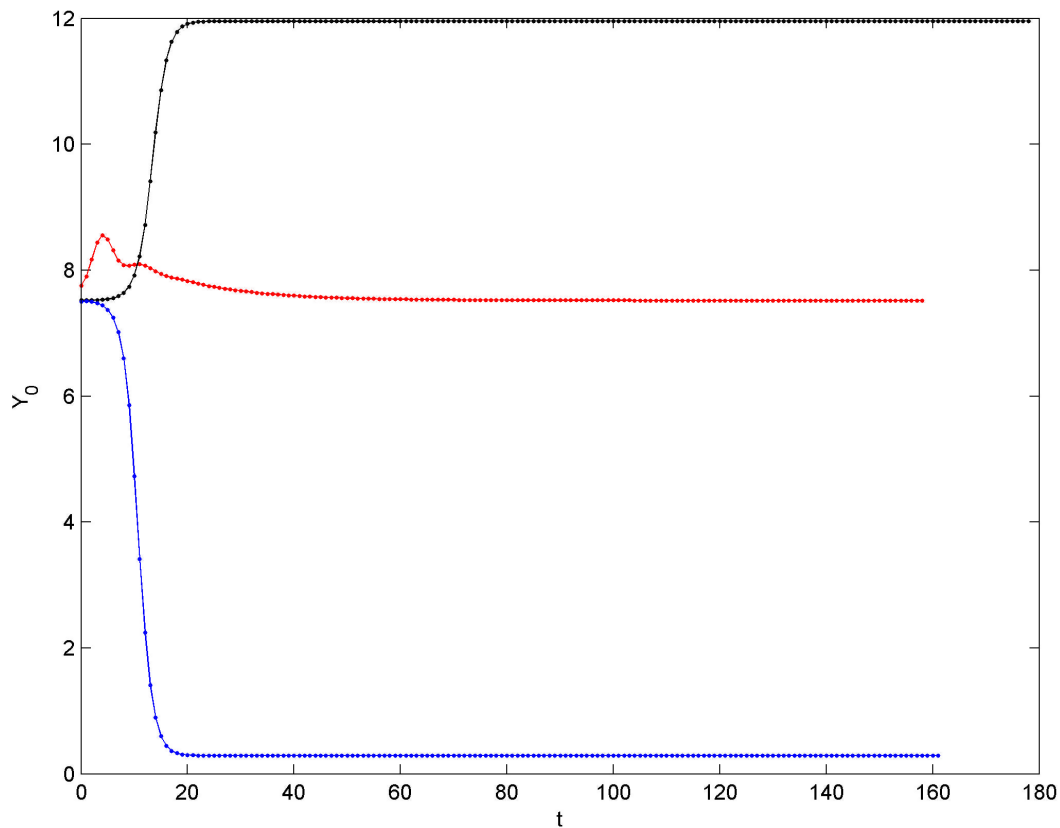
$$A = \begin{pmatrix} 0.85824 & -0.020335 & 0.69895 \\ 0.00315483 & 0.82673 & 0.00061982 \\ 0.58733 & -0.09243 & 0.85823 \end{pmatrix}$$

με ιδιοτιμές $l_1 = 1.4986$, $l_2 = 0.21735$ και $l_3 = 0.82724$. Η ιδιοτιμή που περνά το 1, δείχνει τον ασταθή χαρακτήρα του σημείου ισορροπίας. Στον επαυξημένο πίνακα Ιακωβιανής A_w που χρησιμοποιήθηκε για το σχεδιασμό του ρυθμιστή αντιστοιχεί μία τέταρτη ιδιοτιμή $l_4 = 1$. Ο αντίστοιχος πίνακας ελέγχου υπολογίστηκε και αυτός αριθμητικά με τη βοήθεια του χρονοβηματιστή ως:

$$B = \begin{pmatrix} 0.053569 \\ 1.9777e - 005 \\ 0.26814 \end{pmatrix}$$

Ο ρυθμιστής σχεδιάστηκε χρησιμοποιώντας τους πίνακες A_w και B_w που αντιστοιχούν στους επαυξημένους πίνακες της Ιακωβιανής και του πίνακα ελέγχου. Οι επιθυμητές ιδιοτιμές κλειστού βρόγχου ορίστηκαν ως $l_1 = 0.8$ και $l_4 = 0.9$, ενώ διατηρήσαμε τις l_2 και l_3 ως είχαν. Η ενίσχυση που προκύπτει από το πρόβλημα της τοποθέτησης πόλων είναι:

$$G = \begin{pmatrix} 2.4228 \\ -0.4375 \\ 2.644 \\ -0.40111 \end{pmatrix}$$



Σχήμα 7.12: Η απόκριση του συστήματος κλειστού βρόγχου με ρυθμιστή (κόκκινη γραμμή) και διαταραγμένες αρχικές συνθήκες. Η μπλε και μαύρη γραμμή αντιστοιχούν στην απόκριση του συστήματος χωρίς ρυθμιστή όπου φαίνεται ότι το με μία μικρή διαταραχή στις αρχικές συνθήκες το σύστημα πηγαίνει στις αντίστοιχες ευσταθείς καταστάσεις ανοικτού βρόγχου (μπλε γραμμή: προς τον κάτω ευσταθή κλάδο, μαύρη γραμμή: προς τον πάνω ευσταθή κλάδο).

Στο Σχήμα 7.12 φαίνεται η απόκριση κλειστού βρόγχου της μεταβλητής Y_0 στο χρόνο (κόκκινη γραμμή), χρησιμοποιώντας το ρυθμιστή. Ενώ οι αρχικές συνθήκες που χρησιμοποιήσαμε:

$$Y_{0,init(pert)} = 7.75195$$

$$Y_{2,init(pert)} = 0.0877228$$

$$X_{init(pert)} = 8.52544$$

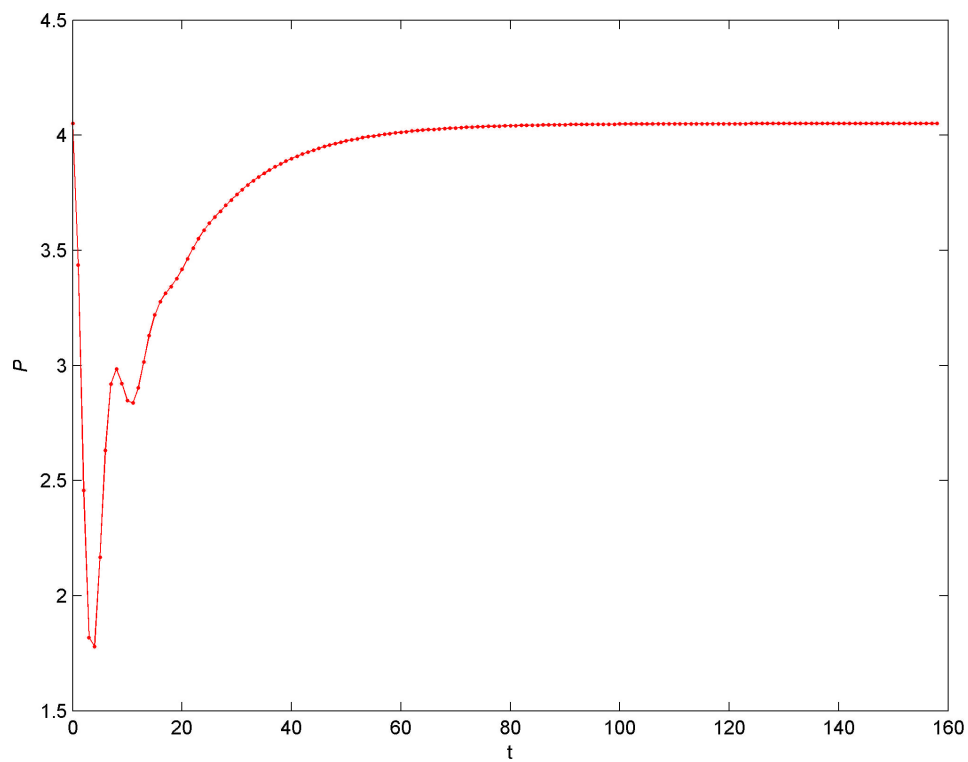
ήταν διαταραγμένες σε σχέση με τις πραγματικές τιμές μόνιμης κατάστασης:

$$Y_{0,init} = 7.5195$$

$$Y_{2,init} = 0.077228$$

$$X_{init} = 8.2544$$

βλέπουμε ότι ο ρυθμιστής "σβήνει" την αβεβαιότητα αυτή και σταθεροποιεί το σύστημα στην σωστή μόνιμη κατάσταση ανοιχτού βρόγχου. Στο ίδιο σχήμα φαίνονται οι τροχιές του συστήματος χωρίς ρυθμιστή (μπλε και μαύρη γραμμή) ξεκινώντας από αρχικές συνθήκες ελαφρώς διαταραγμένες σε σχέση με αυτές της μόνιμης κατάστασης. Διαταράσσοντας προς τα πάνω την αρχική τιμή της Y_0 ($Y_{0,init(pert)} = 7.52195$) (μαύρη γραμμή, Σχήμα 7.12) το σύστημα πηγαίνει προς τον πάνω κλάδο ευσταθούς ισορροπίας και αντίστοιχα με μία μικρή μείωση της αρχικής τιμής της Y_0 ($Y_{0,init(pert)} = 7.50195$) (μπλε γραμμή, Σχήμα 7.12) το σύστημα ελκύεται από τον κάτω κλάδο ευσταθούς ισορροπίας. Στο Σχήμα 7.13 φαίνεται πως εξελίσσεται η τιμή της μεταβλητής P στο χρόνο με το ρυθμιστικό νόμο ανάδρασης κατάστασης που έχουμε επιβάλει. Αρχικά η P μεταβάλλεται προς χαμηλότερες τιμές ενώ μετά τη χρονική στιγμή $t \approx 40$ ms συγκλίνει στην επιθυμητή τιμή ($P=4.05$).



Σχήμα 7.13: Απόκριση της μεταβλητής P εκ χειρισμού. Μετά από ένα σύντομο χρονικό διάστημα (~ 40 ms) η ρυθμιστική μεταβλητή οδηγεί το σύστημα κλειστού βρόγχου στο σημείο ισορροπίας ανοικτού βρόγχου και το σταθεροποιεί εκεί ($P=4.05$).

8 Συζήτηση

Η συζήτηση των αποτελεσμάτων της εργασίας μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα μέρη. Το πρώτο μέρος αναφέρεται στην ανάλυση των μαγνητοεγκεφαλογραφικών σημάτων και την ανάπτυξη μιας μεθόδου για την αυτόματη αναγνώριση της προκλητής δραστηριότητας του εγκεφάλου στη βάση κάθε πειραματικής επανάληψης. Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής δείξαμε ότι με την εφαρμογή αυτής της μεθόδου που στηρίζεται σε τεχνικές μη-γραμμικής δυναμικής και συγκεκριμένα στην τεχνική της συνάρτησης-οδηγού (template function) είναι δυνατόν να εξαχθεί πληροφορία από κάθε μία πειραματική καταγραφή (single-trial) η οποία χάνεται χρησιμοποιώντας μόνο το μέσο σήμα καθώς και την άμεση εξάρτηση της καταγραφόμενης προκλητής εγκεφαλικής δραστηριότητας με τα συμπεριφορικά δεδομένα. Η σχέση του μέγιστου πλάτους και της γραμμικής κλίσης των προκινητικών σημάτων δείχνει ότι το μαγνητοεγκεφαλογραφικό σήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μοντελοποίηση ενός "σήματος-απόφασης" όπως περιγράφεται από ψυχοφυσικά μοντέλα (Carpenter and Williams, 1995; Carpenter et al., 2009) και νευρωνικές καταγραφές (Hanes and Schall, 1996; Kim and Shadlen, 1999). Επιπλέον χαρακτηρίζοντας ποσοτικά την κωδικοποίηση της διεργασίας αυτής δείξαμε ότι ένα μέρος της στοχαστικότητας και της παράτασης των λανθανόντων χρόνων εξηγείται από το ρυθμό αύξησης της προκλητής δραστηριότητας που σχετίζεται με την εκτέλεση της κίνησης, σε συμφωνία με το θεωρητικό μοντέλο περιγραφής διεργασιών απόφασης των Carpenter and Williams (1995). Η χρήση της μεθοδολογίας που αναπτύξαμε εγείρει την δυνατότητα για την μελέτη του νευρωνικού υποστρώματος πιο σύνθετων διεργασιών καθώς και των αιτιών που τις επηρεάζουν στην περίπτωση των νευρολογικών δυσλειτουργιών (Tartaglione et al., 1986; Zheng et al., 2000; Bellgrove et al., 2004; Rentrop et al., 2010) χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές νευροαπεικονιστικές μεθόδους.

Το δεύτερο μέρος των αποτελεσμάτων αφορά την αναγνώριση και τη μελέτη της λειτουργικής διασύνδεσης του εγκεφάλου, η οποία στηρίχθηκε στη θεωρία της μη-γραμμικής δυναμικής και συγκεκριμένα της θεωρίας του συγχρονισμού φάσης, κατά τη διάρκεια της επίτευξης της αισθητικό-κινητικής ολοκλήρωσης. Ενώ όλες οι προηγούμενες μελέτες (Rodriguez et al., 1999; Gross et al., 2004; Schack and Weiss, 2005; Melloni et al., 2007; Doesburg et al., 2008; Gaillard et al., 2009; Pockett et al., 2009; Kitzbichler et al., 2011) αναφέρονται στο ρόλο του συγχρονισμού φάσης σε δοκιμασίες με υψηλή γνωσιακή δυσκολία, παραμένει ανοιχτό το ερώτημα εάν υπάρχουν λειτουργικά δίκτυα συγχρονισμού τα οποία ενεργοποιούνται σε στοιχειώδεις εγκεφαλικές διεργασίες όπως είναι αυτή του μηχανισμού της κινητικής απόκρισης σε ένα απλό οπτικό ερέθισμα (visuo-motor response). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας που αναπτύξαμε και εφαρμόσαμε κατά τη διάρκεια μίας απλής οπτικοκινητικής δοκιμασίας αναδύθηκαν λειτουργικά δίκτυα τα οποία συγχρονίζονται και αποσυγχρονίζονται αλλάζοντας δυναμικά τις ιδιότητες της οργάνωσής τους στη διάρκεια μερικών milliseconds από την εμφάνιση του ερεθίσματος έως την ολοκλήρωση της κινητικής απάντησης. Η υπόθεση στην οποία στηριχθήκαμε για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι ότι εάν ο συγχρονισμός φάσης λειτουργεί ως συνδετικός μηχανισμός μεταξύ απομακρυσμένων περιοχών του εγκεφάλου, τότε το αντίστροφο φαινόμενο, δηλαδή ο αποσυγχρονισμός φάσης ίσως αντανάκλα την συνεκτική καταστολή κάποιων λειτουργικών δικτύων, απαραίτητη για να επιτευχθεί η δοκιμασία. Η υψηλή αρνητική συσχέτιση των δικτύων συγχρονισμού και αποσυγχρονισμού σε όλες τις συχνότητες υποδεικνύει ότι πρόκειται για δύο "αντίθετους"/αντισυσχετιζόμενους (anti-correlated) μηχανισμούς, οι οποίοι λειτουργούν σε αναλογία με το μηχανισμό ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των δικτύων ηρεμίας κατά τη διάρκεια γνωσιακών δοκιμασιών (Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Seeley et al., 2007; Fox and Raichle, 2007; Toro et al., 2008; Smith et al., 2009; De Pasquale et al., 2010; Menon and Uddin, 2010; Brookes et al., 2011; Bardouille and Boe, 2012;

Crossley et al., 2013; Di et al., 2013). Διαφοροποιήσεις στη δομή και την οργάνωση των δικτύων αυτών έχει δειχθεί ότι σχετίζονται με νευροψυχιατρικές δυσλειτουργίες (Liang et al., 2006; Greicius et al., 2007; Lynall et al., 2010; Salvador et al., 2010; Widjaja et al., 2013; Xu et al., 2013).

Τα πρώτα αποτελέσματα της εφαρμογής της μεθόδου σε ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές κατά τη διάρκεια ενός πειράματος δρώσας μνήμης σε παιδιά που πάσχουν από επιληψία δείχνουν ότι τα λειτουργικά δίκτυα που δημιουργούνται στον θ και α ρυθμό εμφανίζουν τοπολογικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα των υγιών και επιληπτικών παιδιών. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με προηγούμενες έρευνες οι οποίες έχουν δείξει ότι η αύξηση της δραστηριότητας στον θ και α ρυθμό παίζει σημαντικό ρόλο στην επίτευξη γνωσιακών δοκιμασιών που αφορούν την προσοχή και τη μνήμη (Burgess and Gruzelier, 1997; Klimesch, 1999; Onton et al., 2005; Moran et al., 2010). Επιπλέον ο ισχυρότερος αποσυγχρονισμός που παρατηρήθηκε στις χαμηλές συχνότητες στα παιδιά με επιληψία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη προσπάθεια για την ολοκλήρωση απλών γνωσιακών δοκιμασιών (Krause et al., 2008). Το σύνολο των αποτελεσμάτων ενισχύει τις ενδείξεις για την καταλληλότητα της μεθόδου μελέτης της δυναμικής διασύνδεσης του εγκεφάλου ως ένα πιθανό εργαλείο για την διάγνωση και παρακολούθηση νευρολογικών δυσλειτουργιών (Greicius et al., 2004; Van Dellen et al., 2012).

Το τέταρτο μέρος αναφέρεται στην ανάπτυξη, τη μελέτη και τη ρύθμιση της δυναμικής του μακροσκοπικού μοντέλου των Jansen and Rit (1995) που προσομοιάζει επιληπτική νευρωνική δραστηριότητα. Χρησιμοποιώντας μεθόδους χρονο-βηματισμού κατασκευάσαμε το διάγραμμα διακλάδωσης και σχεδιάσαμε συστήματα ρύθμισης για την σταθεροποίηση του συστήματος σε ασταθή σημεία ισορροπίας που χαρακτηρίζονται από αβεβαιότητα μοντελοποίησης, χρησιμοποιώντας το μοντέλο ως ένα "black-box" προσομοιωτή. Το διάγραμμα διακλάδωσης και ο σχεδιασμός του

συστήματος ρύθμισης για την σταθεροποίηση του συστήματος σε ασταθή σημεία ισορροπίας που χαρακτηρίζονται από αβεβαιότητα μοντελοποίησης, έγιναν συναρτήσεις του εισερχόμενου ρυθμού πυροδότησης που ήταν η μεταβλητή εκ χειρισμού. Επιπλέον δείξαμε ότι μόνο τρεις από τις μεταβλητές του μοντέλου αρκούν τόσο για την κατασκευή του διαγράμματος διακλάδωσης όσο και για τον σχεδιασμό του συστήματος ρύθμισης. Αυτό συμβαίνει γιατί οι υπόλοιπες μεταβλητές γίνονται στη βάση του ορίζοντα χρονικής ολοκλήρωσης του προσομοιωτή, συναρτήσεις αυτών των αργών μεταβλητών. Αυτό συνεπάγει την ύπαρξη μιας τριδιάστατης αργής πολλαπλότητας πάνω στην οποία εν τέλει εξελίσσεται η δυναμική του συστήματος μετά από ένα σχετικά μικρό χρόνο προσομοίωσης.

Εν κατακλείδι πιστεύουμε ότι αναπτύξαμε ένα ολοκληρωμένο μεθοδολογικό πλαίσιο το οποίο στηρίζεται σε ιδέες από την μη-γραμμική δυναμική, την αριθμητική ανάλυση, την ανάλυση σημάτων, την θεωρία των πολύπλοκων συστημάτων και την θεωρία της αυτόματης ρύθμισης του οποίου η εφαρμογή είναι δυνατόν να βοηθήσει στην απάντηση ανοικτών ερωτημάτων της σύγχρονης νευροεπιστήμης. Η καινοτομία του έγκειται στις δυνατότητες που προσφέρει στη συστηματική μελέτη των μηχανισμών που υπόκεινται της φυσιολογικής νοητικής λειτουργίας, των νευροψυχιατρικών δυσλειτουργιών αλλά και στα αποτελέσματα που εξήχθησαν με τη χρήση του πλαισίου αυτού και τα οποία συζητήθηκαν στην παρούσα εργασία.

Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να επικεντρωθεί στην εφαρμογή των μεθόδων που αναπτύχθηκαν σε ένα μεγαλύτερο εύρος προβλημάτων περιγραφής της δυναμικής νευρολογικών δυσλειτουργιών καθώς και σε καταγραφές διαφορετικής κλίμακας (ενδοκρανικές νευρωνικές καταγραφές) έτσι ώστε να επιτευχθεί η σύζευξη μεταξύ των διαφορετικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις πολλαπλές κλίμακες καταγραφής της νευρωνικής δραστηριότητας. Επίσης η ανάπτυξη πιο εξειδικευμένων τεχνικών ανάλυσης της δομής των εγκεφαλικών λειτουργικών δικτύων μπορεί να ρίξει φως στην δυναμική τους εξέλιξη και στον τρόπο που οι

διαφορετικοί τρόποι διασύνδεσης επηρεάζουν την συμπεριφορά του δικτύου στην περίπτωση της παθολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου. Μία άλλη πιθανή ερευνητική κατεύθυνση είναι η επέκταση του πλαισίου με την χρήση συστηματικών μεθοδολογιών εύρεσης των αργών πολλαπλοτήτων (Lam and Goussis, 1994; Goussis and Valorani, 2006) των υπό εξέταση μοντέλων για την εξαγωγή των "σωστών" μακροσκοπικών μεταβλητών, για τη συστηματική διερεύνηση των μεταβλητών και σε ένα απώτερο στάδιο, των μηχανισμών που παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εμφάνιση νευρολογικών δυσλειτουργιών καθώς και τον αποτελεσματικό και βέλτιστο έλεγχο τους.

Βιβλιογραφία

- Albert, R. and Barabási, A.-L. (2002) Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys*, 74 (1), pp. 47–97.
- Aranda-Bricaire, E., Kotta, U., and Moog, C. H. (1996) Linearization of discrete-time systems. *SIAM J Control Optim*, 34, p. 1999.
- Babloyantz, A. and Destexhe, A. (1986) Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci*, 83(10), pp. 3513–3517.
- Baillet, S., Mosher, J. C., and Leahy, R. M. (2001) Electromagnetic Brain Mapping. *IEEE Signal Process Mag*, 18, pp. 14–30.
- Bardouille, T. and Boe, S. (2012) State-related changes in MEG functional connectivity reveal the task-positive sensorimotor network. *PLoS One*, 7(10), e48682.
- Bartolomei, F., Bosma, I., Klein, M., Baayen, J. C., Reijneveld, J. C., Postma, T. J., Heimans, J. J., Van Dijk, B. W., De Munck, J. C., De Jongh, A., Cover, K. S., and Stam, C. J. (2006) Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clin Neurophysiol*, 117(9), pp. 2039–2049.
- Bassett, D. S. and Bullmore, E. (2006) Small-world brain networks. *Neuroscientist*, 12(6), pp. 512–23.
- Bassett, D. S., Bullmore, E. T., Meyer-Lindenberg, A., Apud, J. A., Weinberger, D. R., and Coppola, R. (2009) Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(28), pp. 11747–11752.
- Bassett, D. S., Wymbs, N. F., Porter, M. A., Mucha, P. J., Carlson, J. M., and Grafton, S. T. (2011) Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(18), pp. 7641–7646.
- Bazhenov, M., Timofeev, I., Fröhlich, F., and Sejnowski, T. J. (2008) Cellular and network mechanisms of electrographic seizures. *Drug Discov Today Dis Model*, 5(1), pp. 45–57.
- Bellgrove, M. A., Hester, R., and Garavan, H. (2004) The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*, 42(14), pp. 1910–1916.
- Berger, H. (1929) Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch für Psychiatr und Nervenkrankheit*, 87, pp. 527–570.
- Binder, J. R., Liebenthal, E., Possing, E. T., Medler, D. A., and Ward, B. D. (2004) Neural correlates of sensory and decision processes in auditory object identification. *Nat Neurosci*, 7(3), pp. 295–301.
- Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., and Lefebvre, E. (2008) Fast unfolding of communities in large networks. *J Statistical Mech*, 2008(10), P10008.
- Boashash, B. (1992) Estimating and interpreting the instantaneous frequency of a signal. *Proc IEEE*, 4, pp. 520–538.
- Braitenberg, V. and Schüz, A. (1998) *Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity*. Springer Berlin Heidelberg.

- Bressloff, P. C. and Coombes, S. (1999) Travelling waves in chains of pulse-coupled integrate-and-fire oscillators with distributed delays. *Physica D Nonlinear Phenom*, 130(3–4), pp. 232–254.
- Brookes, M. J., Wood, J. R., Stevenson, C. M., Zumer, J. M., White, T. P., Liddle, P. F., and Morris, P. G. (2011) Changes in brain network activity during working memory tasks: a magnetoencephalography study. *Neuroimage*, 55(4), pp. 1804–1815.
- Brunelli, R. (2009) *Template matching techniques in computer vision: theory and practice*. New York: Wiley.
- Burgess, A. P. and Gruzelier, J. H. (1997) Short duration synchronization of human theta rhythm during recognition memory. *Neuroreport*, 8(4), pp. 1039–1042.
- Cai, D., Tao, L., Shelley, M., and McLaughlin, D. W. (2004) An effective kinetic representation of fluctuation-driven neuronal networks with application to simple and complex cells in visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(20), pp. 7757–7762.
- Califano, C., Monaco, S., and Normand-Cyrot, D. (1999) On the problem of feedback Linearization. *Syst Control Lett*, (36), p. 61.
- Carpenter, R. H. S. (1981) "Oculomotor procrastination" in: *Eye movements Cognitive Visual Perception* ed. by D. F. Fischer and R. A. Monty NJ: Erlbaum, pp. 237–246.
- Carpenter, R. H. S., Reddi, B. A. J., and Anderson, A. J. (2009) A simple two-stage model predicts reaction time distributions. *J Physiol*, 587(16), pp. 4051–4062.
- Carpenter, R. H. S. and Williams, M. L. L. (1995) Neural computation of log likelihood in control of saccadic eye movements. *Nature*, 377(6544), pp. 59–62.
- Carr, J. (1981) *Applications of Centre Manifold Theory*. New York: Springer.
- Casti, A. R. R., Omurtag, A., Sornborger, A., Kaplan, E., Knight, B., Victor, J., and Sirovich, L. (2002) A Population Study of Integrate-and-Fire-or-Burst Neurons. *Neural Comput*, 14(5), pp. 957–986.
- Chan, T. F. C. and Keller, H. B. (1982) Arc-length continuation and multi-grid techniques for nonlinear elliptic eigenvalue problems. *SIAM J Sci Stat Comput*, 3(2), pp. 173–194.
- Chen, C. T. (1984) *Linear System Theory and Design*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Cohen, D. (1968) Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents. *Science*, 161(3843), pp. 784–786.
- Cohen, J. D., Braver, T. S., and O'Reilly, R. C. (1996) A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci*, 351(1346), pp. 1515–1527.
- Colon, A. J., Ossenblok, P., Nieuwenhuis, L., Stam, K. J., and Boon, P. (2009) Use of Routine MEG in the Primary Diagnostic Process of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 26(5).
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., and Meyerand, M. E. (2000) Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR Imaging. *American J Neuroradiology*, 21(9), pp. 1636–1644.
- Cressman Jr., J. R., Ullah, G., Ziburkus, J., Schiff, S. J., and Barreto, E. (2009) The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics. *J Comput Neurosci*, 26(2), pp. 159–170.

- Crone, N. E., Miglioretti, D. L., Gordon, B., and Lesser, R. P. (1998) Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain*, 121, pp. 2301–2315.
- Crossley, N. A., Mechelli, A., Vértes, P. E., Toby, T., Patel, A. X., Ginestet, C. E., and Winton-brown, T. T. (2013) Cognitive relevance of the community structure of the human brain functional coactivation network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(38), pp. 15502–15502.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., and Beckmann, C. F. (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(37), pp. 13848–13853.
- David, O. and Friston, K. J. (2003) A neural mass model for MEG/EEG: *Neuroimage*, 20(3), pp. 1743–1755.
- David, O., Harrison, L., and Friston, K. J. (2005) Modelling event-related responses in the brain. *Neuroimage*, 25(3), pp. 756–70.
- Dayan, P. and Abbott, L. F. (2001) *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. MIT Press.
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., and Smith, S. M. (2006) fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29(4), pp. 1359–1367.
- De Pasquale, F., Della Penna, S., Snyder, A. Z., Lewis, C., Mantini, D., Marzetti, L., Belardinelli, P., Ciancetta, L., Pizzella, V., Romani, G. L., and Corbetta, M. (2010) Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(13), pp. 6040–6045.
- Deco, G., Jirsa, V. K., Robinson, P. A., Breakspear, M., and Friston, K. (2008) The dynamic brain: from spiking neurons to neural masses and cortical fields. *PLoS Comput Biol*, 4(8), e1000092.
- Delorme, A. and Makeig, S. (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134(1), pp. 9–21.
- Di, X., Gohel, S., Kim, E. H., and Biswal, B. B. (2013) Task vs. Rest - Different network configurations between the coactivation and the resting-state brain networks. *Front Hum Neurosci*, 7(493).
- Doesburg, S. M., Emberson, L. L., Rahi, A., Cameron, D., and Ward, L. M. (2008) Asynchrony from synchrony: long-range gamma-band neural synchrony accompanies perception of audiovisual speech asynchrony. *Exp Brain Res*, 185(1), pp. 11–20.
- Donders, F. C. (1969) On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30, pp. 412–431.
- E. van Diessen, Otte, W. M., Braun, K. P. J., Stam, C. J., and Jansen, F. E. (2013) Improved diagnosis in children with partial epilepsy using a multivariable prediction model based on EEG network characteristics. *PloS One*, 8(4), p. 59764.
- Engel Jr, J., Thompson, P. M., Stern, J. M., Staba, R. J., Bragin, A., and Mody, I. (2013) Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 26(2), pp. 186–194.
- Engel, A. K., König, P., Kreiter, A. K., and Singer, W. (1991a) Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, 252(5009), pp. 1177–1179.
- Engel, A. K., König, P., Schillen, T. B., and Singer, W. (1992) Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system. *Trends Neurosci*, 15(6), pp. 218–226.

- Engel, A. K., Kreiter, A. K., König, P., and Singer, W. (1991b) Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88(14), pp. 6048–6052.
- Engel, A. K. and Singer, W. (2001) Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci*, 5(1), pp. 16–25.
- Everling, S., Krappmann, P., Spantekow, A., and Flohr, H. (1997) Influence of pre-target cortical potentials on saccadic reaction times. *Exp Brain Res*, 115(3), pp. 479–484.
- Fenichel, N. (1979) Geometric singular perturbation theory for ordinary differential equations. *J Differ Equat*, 31, pp. 53–98.
- Fisher, R. S., Pedley, T. A., and Prince, D. A. (1976) Kinetics of potassium movement in normal cortex. *Brain Res*, 101(2), pp. 223–237.
- Fox, M. D. and Raichle, M. E. (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Neurosci*, 8(9), pp. 700–711.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., and Raichle, M. E. (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(27), pp. 9673–9678.
- Freeman, W. (1975) *Mass action in the nervous system*. New York: Academic Press.
- Froeberg, S. (1907) *The relation between the magnitude of stimulus and the time of reaction*. New York: Columbia University.
- Fröhlich, F., Timofeev, I., Sejnowski, T. J., and Bazhenov, M. (2008) "Extracellular potassium dynamics and epileptogenesis," in: *Comput Neurosci Epilepsy* ed. by I. Soltesz and K. Staley.
- Gaillard, R., Dehaene, S., Adam, C., Clémenceau, S., Hasboun, D., Baulac, M., Cohen, L., and Naccache, L. (2009) Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol*, 7(3), e1000061.
- Galton, F. (1899) On instruments for testing perception of differences of tint and for determining reaction time. *J Anthropol Inst*, 19, pp. 27–29.
- Gantmacher, F. R. (1960) *The Theory of Matrices*. New York: Chelsea Publishing Company.
- Gear, C. W., Kevrekidis, I. G., and Theodoropoulos, C. (2002) Coarse Integration/Bifurcation Analysis via Microscopic Simulators: micro-Galerkin methods. *Comp Chem Eng*, 26, pp. 941–963.
- Gerstner, W. and Kistler, W. M. (2002) Mathematical formulations of Hebbian learning. *Biol Cybern*, 87(5-6), pp. 404–415.
- Gilden, D. L. and Hancock, H. (2007) Response variability in attention-deficit disorders. *Psychol Sci*, 18(9), pp. 796–802.
- Girvan, M. and Newman, M. E. J. (2002) Community structure in social and biological networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99(12), pp. 7821–7826.
- Gorus, E., De Raedt, R., Lambert, M., Lemper, J.-C., and Mets, T. (2008) Reaction times and performance variability in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychol Neur*, 21(3), pp. 204–218.
- Goussis, D. A. and Valorani, M. (2006) An efficient iterative algorithm for the approximation of the fast and slow dynamics of stiff systems. *Int J Chem Kinet*, 214, pp. 316–346.

-
- Grave de Peralta Menendez, R., Gonzalez Andino, S. L., Morand, S., Michel, C. M., and Landis, T. (2000) Imaging the electrical activity of the brain: ELECTRA. *Hum Brain Mapp*, 9(1), pp. 1–12.
- Gray, C. M. and Singer, W. (1989) Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86(5), pp. 1698–1702.
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., Reiss, A. L., and Schlaggar, B. L. (2007) Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiat*, 62(5), pp. 429–437.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., and Menon, V. (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(13), pp. 4637–4642.
- Grimbert, F. and Faugeras, O. (2006) Bifurcation analysis of Jansen's neural mass model. *Neural Computat*, 18(12), pp. 3052–3068.
- Gross, J., Schmitz, F., Schnitzler, I., Kessler, K., Shapiro, K., Hommel, B., and Schnitzler, A. (2004) Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(35), pp. 13050–13055.
- Guckenheimer, J. and Holmes, P. (1983) *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems and Bifurcations of Vector Fields*. New York: Springer.
- Guimerà, R., Sales-Pardo, M., and Amaral, L. (2004) Modularity from fluctuations in random graphs and complex networks. *Phys Rev E*, 70(2), p. 025101.
- Gutkin, B. S., Laing, C. R., Colby, C. L., Chow, C. C., and Ermentrout, G. B. (2001) Turning On and Off with Excitation: The Role of Spike-Timing Asynchrony and Synchrony in Sustained Neural Activity. *J Comput Neurosci*, 11(2), pp. 121–134.
- Haataja, M., Srolovitz, D. J., and Kevrekidis, I. G. (2004) Apparent Hysteresis in a Driven System with Self-Organized Drag. *Phys Rev Lett*, 92(16), p. 160603.
- Haenschel, C., Linden, D. E., Bittner, R. A., Singer, W., and Hanslmayr, S. (2010) Alpha phase locking predicts residual working memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiat*, 68(7), pp. 595–598.
- Hagler, D. J., Halgren, E., Martinez, A., Huang, M., Hillyard, S. A., and Dale, A. M. (2009) Source estimates for MEG/EEG visual evoked responses constrained by multiple, retinotopically-mapped stimulus locations. *Human Brain Mapping*, 30(4), pp. 1290–1309.
- Hämäläinen, M. S., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O. V. (1993) Magnetoencephalography — theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys*, 65 (2), pp. 413–497.
- Hämäläinen, M. S. and Ilmoniemi, R. J. (1994) Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 32(1), pp. 35–42.
- Hanes, J. P. and Schall, J. D. (1996) Neural control of voluntary movement initiation. *Science*, 274(5286), pp. 427–430.
- Hebb, D. O. (1949) *The Organization of Behavior*. New York: Wiley.
- Hermann, B. and Seidenberg, M. (2007) Epilepsy and cognition. *Epilepsy Curr*. 7(1), pp. 1–6.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117(4), pp. 500–544.

- Hoffman, R. E. (1997) Neural network simulations, cortical connectivity, and schizophrenic psychosis. *MD Comput*, 14(3), pp. 200–208.
- Horstmann, M.-Th., Bialonski, S., Noennig, N., Mai, H., Prusseit, J., Wellmer, J., Hinrichs, H., and Lehnertz, K. (2010) State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph–theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin Neurophysiol*, 121(2), pp. 172–185.
- Huang, N. E., Shen, Z., and Long, S. R. (1999) A new view of nonlinear water waves: The Hilbert spectrum. *Annu Rev Fluid Mech*, 31(1), pp. 417–457.
- Huang, N. E., Shen, Z., Long, S. R., Wu, M. C., Shih, H. H., Zheng, Q., Yen, N.-C., Tung, C. C., and Liu, H. H. (1998) The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proc R Soc A*, 454(1971), pp. 903–995.
- Huang, N. E., Wu, M.-L. C., Long, S. R., Shen, S. S. P., Qu, W., Gloersen, P., and Fan, K. L. (2003) A confidence limit for the empirical mode decomposition and Hilbert spectral analysis. *Proc R Soc A*, 459(2037), pp. 2317–2345.
- Iasemidis, L., Sabesan, S., Chakravarthy, N., Prasad, A., and Tsakalis, K. (2009) "Brain Dynamics and Modeling in Epilepsy: Prediction and Control Studies" in: ed. by S. K. Dana, P. K. Roy, and J. Kurths Understanding Complex Systems Springer, pp. 185–214.
- Ioannides, A. A. (2006) Magnetoencephalography as a research tool in neuroscience: state of the art. *Neuroscientist*, 12(6), pp. 524–544.
- Isidori, A. (1999) *Nonlinear Control Systems*. New York: Springer-Verlag.
- Jakubczyck, B. (1987) Feedback linearization of discrete-time systems. *Syst Control Lett*, (9), p. 441.
- Jann, K., Dierks, T., Boesch, C., Kottlow, M., Strik, W., and Koenig, T. (2009) BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network. *Neuroimage*, 45(3), pp. 903–916.
- Jansen, B. H. and Rit, V. G. (1995) Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biol Cybern*, 73, pp. 357–366.
- Jansen, B. H., Zouridakis, G., and Brandt, M. E. (1993) A neurophysiologically based mathematical model of flash visual evoked potentials. *Biol Cybern*, 68, pp. 275–283.
- Jastrow, J. (1890) *The time-relations of mental phenomena*. NDC Hodges.
- Jung, T.-P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E., and Sejnowski, T. J. (2001) Analysis and visualization of single-trial event-related potentials. *Hum Brain Mapp*, 14(3), pp. 166–185.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., and Jessel, T. M. (2000) *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill.
- Kazantzis, N. (2001) A functional equations approach to nonlinear discrete-time feedback stabilization through pole-placement. *Syst Control Lett*, 43(5), pp. 361–369.
- Kelley, C. T. (1995) *Iterative Methods for Linear and Nonlinear Equations*. Society for Industrial and Applied Mathematics.
- Kelley, C. T., Kevrekidis, I. G., and Qiao, L. (2004) Newton-Krylov solvers for timesteppers. *SIAM J Sci Comp*, 19, pp. 1188–1209.

- Kevrekidis, I. G., Gear, C. W., and Hummer, G. (2004) Equation-free: The computer-aided analysis of complex multiscale systems. *AIChE J*, 50(7), pp. 1346–1355.
- Kevrekidis, I. G., Gear, C. W., Hyman, M. J., Kevrekidis, G. P., Runborg, O., and Theodoropoulos, C. (2003) Equation-Free, Coarse-Grained Multiscale Computation: Enabling Microscopic Simulators to Perform System-Level Analysis. *Commun Math Sci*, 1(4), pp. 715–762.
- Kim, J. and Shadlen, M. N. (1999) Neural correlates of a decision in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Nat Neurosci*, 2, pp. 176–185.
- Kitzbichler, M. G., Henson, R. N. A., Smith, M. L., Nathan, P. J., and Bullmore, E. T. (2011) Cognitive effort drives workspace configuration of human brain functional networks. *J Neurosci*, 31(22), pp. 8259–8270.
- Klimesch, W. (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*, 29(2–3), pp. 169–195.
- Ko, T. and Ermentrout, G. B. (2008) Bistability between synchrony and incoherence in limit-cycle oscillators with coupling strength inhomogeneity. *Phys Rev E*, 78(2), p. 26210.
- König, P., Engel, A. K., and Singer, W. (1995) Relation between oscillatory activity and long-range synchronization in cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92(1), pp. 290–294.
- König, P., Engel, A. K., and Singer, W. (1996) Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Trends in neurosciences*, 19(4), pp. 130–137.
- Krause, C. M., Boman, P.-A., Sillanmäki, L., Varho, T., and Holopainen, I. E. (2008) Brain oscillatory EEG event-related desynchronization (ERD) and -synchronization (ERS) responses during an auditory memory task are altered in children with epilepsy. *Seizure*, 17(1), pp. 1–10.
- Kutas, M., McCarthy, G., and Donchin, E. (1977) Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197(4305), pp. 792–795.
- Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Le van Quyen, M., Lutz, A., Martinerie, J., and Varela, F. J. (2000) Studying single-trials of phase synchronous activity in the brain. *Int J Bifurcat Chaos*, 10(10), pp. 2429–2439.
- Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., and Varela, F. J. (1999) Measuring phase synchrony in brain signals. *Human brain mapping*, 8(4), pp. 194–208.
- Laing, C. R. and Chow, C. C. (2001) Stationary Bumps in Networks of Spiking Neurons. *Neural Comput*, 13(7), pp. 1473–1494.
- Laing, C. R. and Chow, C. C. (2002) A Spiking Neuron Model for Binocular Rivalry. *J Comput Neurosci*, 12(1), pp. 39–53.
- Laing, C. R. and Kevrekidis, I. G. (2008) Periodically-forced finite networks of heterogeneous globally-coupled oscillators: A low-dimensional approach. *Physica D Nonlinear Phenom*, 237(2), pp. 207–215.
- Lam, S. H. and Goussis, D. A. (1994) The CSP method for simplifying kinetics. *Int J Chem Kinet*, 26(4), pp. 461–486.
- Le Van Quyen, M., Foucher, J., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Lutz, A., Martinerie, J., and Varela, F. J. (2001) Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J Neurosci Methods*, 111(2), pp. 83–98.
- Lee, H. G., Arapostathis, A., and Marcus, S. I. (1987) On the linearization of discrete time systems. *Int J Control*, 45, p. 1783.

-
- Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., and Hao, Y. (2006) Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *NeuroReport*, 17(2), pp. 209–213.
- Liao, W., Zhang, Z., Pan, Z., Mantini, D., Ding, J., Duan, X., Luo, C., Lu, G., and Chen, H. (2010) Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 5(1), e8525.
- Lin, W. and Byrnes, C. I. (1995) Remarks on linearization of discrete-time autonomous systems and nonlinear observer design. *Syst Control Lett*, 25(1), pp. 31–40.
- Lopes da Silva, F. H. (2006) Event-related neural activities: what about phase? *Prog Brain Res*, 159, pp. 3–17.
- Lopes da Silva, F., Hoeks, A., and Zetterberg, L. (1974) Model of brain rhythmic activity. *Kybernetik*, 15, pp. 27–37.
- Luce, R. D. (1986) *Response Times: Their Role in Inferring Elementary Mental Organization*. New York: Oxford University Press.
- Luenberger, D. (1969) *Optimization by Vector Space Methods*. New York: Wiley.
- Luenberger, D. G. (1963) Observing the state of a linear system. *IEEE Trans Milit Electr*, (8), p. 74.
- Luo, J., Bai, J., and Shao, J. (2006) Application of the wavelet transforms on axial strain calculation in ultrasound elastography. *Prog Nat Science*, 16(9), pp. 942–947.
- Lynall, M.-E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U., and Bullmore, E. (2010) Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci*, 30(28), pp. 9477–9487.
- Makeev, A. G., Maroudas, D., and Kevrekidis, I. G. (2002) "Coarse" stability and bifurcation analysis using stochastic simulators: Kinetic Monte Carlo examples. *J Chem Phys*, 116(23), p. 10083.
- Makeig, S., Bell, A. J., Jung, T.-P., and Sejnowski, T. J. (1996) Independent component analysis of electroencephalographic data. *Adv Neur In*, pp. 145–151.
- Mason, A. and Larkman, A. (1990) Correlations between morphology and electrophysiology of pyramidal neurons in slices of rat visual cortex. II. Electrophysiology. *J Neurosci*, 10(5), pp. 1415–1428.
- McCarthy, G. and Donchin, E. (1981) A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211(4477), pp. 77–80.
- Melloni, L., Molina, C., Pena, M., Torres, D., Singer, W., and Rodriguez, E. (2007) Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J Neurosci*, 27(11), pp. 2858–2865.
- Menon, V. and Uddin, L. Q. (2010) Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 214(5-6), pp. 655–667.
- Meyer, D. E., Osman, A. M., Irwin, D. E., and Yantis, S. (1988) Modern Mental Chronometry. *Biol Psychol*, 26, pp. 3–67.
- Mitchell, Wendy G., Zhou, Yvonne, Chavez, John M., and Guzman, Bianca L. (1992) Reaction time, attention, and impulsivity in epilepsy. *Pediatr Neurol*, 8(1), pp. 19–24.
- Moller, J., Runborg, O., Kevrekidis, P. G., Lust, K., and Kevrekidis, I. G. (2005) Equation-Free, effective computation for discrete systems: a time stepper based approach. *Int J Bifurc Chaos*, 15(03), pp. 975–996.
-

-
- Moon, S. J., Ghanem, R., and Kevrekidis, I. G. (2006) Coarse Graining the Dynamics of Coupled Oscillators. *Phys Rev Lett*, 96(14), p. 144101.
- Moran, R. J., Campo, P., Maestu, F., Reilly, R. B., Dolan, R. J., and Strange, A. B. (2010) Peak frequency in the theta and alpha bands correlates with human working memory capacity. *Front Hum Neurosci*, 4, p. 200.
- Morris, C. and Lecar, H. (1981) Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *J Biophys*, 35(1), pp. 193–213.
- Munk, M. H., Roelfsema, P. R., König, P., Engel, A. K., and Singer, W. (1996) Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science*, 272(5259), pp. 271–274.
- Myatchin, I. and Lagae, L. (2011) Impaired spatial working memory in children with well-controlled epilepsy: An event-related potentials study. *Seizure*, 20(2), pp. 143–150.
- Myatchin, I., Mennes, M., Wouters, H., Stiers, P., and Lagae, L. (2009) Working memory in children with epilepsy: An event-related potentials study. *Epilepsy Res*, 86(2–3), pp. 183–190.
- Nelson, M. E. (2004) "Electrophysiological models In: Databasing the Brain: From Data to Knowledge" in: ed. by S. Koslow and S. Subramaniam Wiley.
- Newman, M. E. J. (2004) Fast algorithm for detecting community structure in networks. *Phys Rev E*, 69(6), p. 066133.
- Newman, M. E. J. (2006) Modularity and community structure in networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(23), pp. 8577–8582.
- Nuechterlein, K. H. (1977) Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and theories. *Schizophrenia Bull*, 3, pp. 373–428.
- O'Malley Jr., R. E. (1974) *Introduction to Singular Perturbations*. New York: Academic.
- Onton, J., Delorme, A., and Makeig, S. (2005) Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage*, 27(2), pp. 341–356.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., and Schoffelen, J-M. (2011) FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*, 2011, p. 156869.
- Paluš, M. (1997) Detecting phase synchronization in noisy systems. *Phys Lett A*, 235(4), pp. 341–351.
- Papadopoulou, M., Evdokimidis, I., Tsoukas, E., Mantas, A., and Smyrnis, N. (2010) Event-related potentials before saccades and antisaccades and their relation to reaction time. *Exp Brain Res*, 205(4), pp. 521–531.
- Papanicolaou, A. C. (2009) *Clinical Magnetoencephalography and Magnetic source Imaging*. Cambridge University Press.
- Park, E-H. and Durand, D. M. (2006) Role of potassium lateral diffusion in non-synaptic epilepsy: a computational study. *J Theor Biol*, 238(3), pp. 666–682.
- Parpura, V., Basarsky, T. A., Liu, F., Jeftinija, K., Jeftinija, S., and Haydon, P. G. (1994) Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature*, 369(6483), pp. 744–747.
- Parpura, V. and Haydon, P. G. (2000) Physiological astrocytic calcium levels stimulate glutamate release to modulate adjacent neurons. *Proc Natl Acad Sci*, 97(15), pp. 8629–8634.

-
- Pascual-Marqui, R. D. and Biscay-Lirio, R. (1993) Spatial resolution of neuronal generators based on EEG and MEG measurements. *Int J Neurosci*, 68(1-2), pp. 93–105.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., and Lehmann, D. (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18(1), pp. 49–65.
- Pfurtscheller, G. (1981) Central beta rhythm during sensorimotor activities in man. *Electroen Clin Neuro*, 51(3), pp. 253–264.
- Pfurtscheller, G. and Aranibar, A. (1977) Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalography and Clin Neurophysiol*, 42(6), pp. 817–826.
- Pfurtscheller, G. and Lopes da Silva, F. H. (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11), pp. 1842–1857.
- Pins, D. and Bonnet, C. (2000) The Pieron function in the threshold region. *Perception & Psychophysics*, 62(1), pp. 127–136.
- Pinsky, P. F. and Rinzel, J. (1994) Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons. *J Comput Neurosci*, 1, pp. 39–60.
- Pittau, F., Grova, C., Moeller, F., Dubeau, F., and Gotman, J. (2012) Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 53(6), pp. 1013–1023.
- Pockett, S., Bold, G. E. J., and Freeman, W. J. (2009) EEG synchrony during a perceptual-cognitive task: widespread phase synchrony at all frequencies. *Clin Neurophysiol*, 120(4), pp. 695–708.
- Posner, M. I. (2005) Timing the brain: mental chronometry as a tool in neuroscience. *PLoS Biol*, 3(2), e51.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., and Shulman, G. L. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(2), pp. 676–682.
- Ratcliff, R. (2008) Modeling response signal and response time data. *Cogn Psychol*, 53(3), pp. 195–237.
- Rato, R. T., Ortigueira, M. D., and Batista, A. G. (2008) On the HHT, its problems, and some solutions. *Mech Syst Signal Pr*, 22(6), pp. 1374–1394.
- Reddi, B. A. J., Asrress, K. N., and Carpenter, R. H. S. (2003) Accuracy, information, and response time in a saccadic decision task. *J Neurophysiol*, 90(5), pp. 3538–3546.
- Reddi, B. A. J. and Carpenter, R. H. S. (2000) The influence of urgency on decision time. *Nat Neurosci*, 3(8), pp. 827–830.
- Rentrop, M., Rodewald, K., Roth, A., Simon, J., Walther, S., Fiedler, P., Weisbrod, M., and Kaiser, S. (2010) Intra-individual variability in high-functioning patients with schizophrenia. *Psychiat Res*, 178(1), pp. 27–32.
- Rinzel, J. (1985) Excitation dynamics: insights from simplified membrane models. *Fed Proc*, 44, pp. 2944–2946.
- Rodriguez, E., George, N., Lachaux, J.-P., Martinerie, J., Renault, B., and Varela, F. J. (1999) Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*, 397(6718), pp. 430–433.
- Rolls, E. T., Loh, M., Deco, G., and Winterer, G. (2008) Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci*, 9(9), pp. 696–709.

-
- Rosenblum, M. G., Pikovsky, A. S., and Kurths, J. (1996) Phase synchronization of chaotic oscillators. *Phys Rev Lett*, 76(11), pp. 1804–1807.
- Rowley, C. W. and Marsden, J. E. (2000) Reconstruction equations and the Karhunen-Loeve expansion for systems with symmetry. *Physica D*, 142, pp. 1–19.
- Ruan, J. and Zhang, W. (2008) Identifying network communities with a high resolution. *Phys Rev E*, 77(1), p. 016104.
- Runborg, O., Theodoropoulos, C., and Kevrekidis, I. G. (2002) Effective bifurcation analysis: a time-stepper-based approach. *Nonlinearity*, 15(2), p. 491.
- Russo, L., Siettos, C. I., and Kevrekidis, I. G. (2007) Reduced Computations for Nematic-Liquid Crystals: A Timestepper Approach for Systems with Continuous Symmetries. *J Non-Newton Fluid Mech*, 146, pp. 51–58.
- Saad, Y. (1992) *Numerical Methods for Large Eigenvalue Problems*. Oxford-Manchester, Manchester University Press.
- Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., Vila, F., Capdevila, A., Bullmore, E., McKenna, P. J., and Pomarol-Clotet, E. (2010) Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 31(12), pp. 2003–2014.
- Schack, B. and Weiss, S. (2005) Quantification of phase synchronization phenomena and their importance for verbal memory processes. *Biol Cybern*, 92(4), pp. 275–287.
- Schall, J. D. (2003) Neural correlates of decision processes: neural and mental chronometry. *Curr Opin Neurobiol*, 13(2), pp. 182–186.
- Schindler, K. A., Bialonski, S., Horstmann, M.-T., Elger, C. E., and Lehnertz, K. (2008) Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. *Chaos*, 18(3), p. 033119.
- Schwartz, F, Carr, a C, Munich, R L, Glauber, S, Lesser, B, and Murray, J (1989) Reaction time impairment in schizophrenia and affective illness: the role of attention. *Biol Psychiat*, 25(5), pp. 540–548.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., and Greicius, M. D. (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 27(9), pp. 2349–2356.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., and Petersen, S. E. (1997) Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cognitive Neurosci*, 9(5), pp. 648–663.
- Siettos, C. I. (2011) Equation-free multiscale computational analysis of individual-based epidemic dynamics on networks. *Appl Math Comput*, 218(2), pp. 324–336.
- Siettos, C. I., Gear, C. W., and Kevrekidis, I. G. (2012) An equation-free approach to agent-based computation: Bifurcation analysis and control of stationary states. *Europhys Lett*, 99(4), p. 48007.
- Siettos, C. I., Graham, M. D., and Kevrekidis, I. G. (2003) Coarse Brownian dynamics for nematic liquid crystals: Bifurcation, projective integration, and control via stochastic simulation. *J Chem Phys*, 118(22), p. 10149.
- Siettos, C. I., Kevrekidis, I. G., and Kazantzis, N. (2002) An equation-free approach to nonlinear control: coarse feedback linearization with pole-placement. *Int J Bifurc Chaos*, 16(7), pp. 2029–2041.

- Singer, W., Engel, A. K., Kreiter, A. K., Munk, M. H., Neuenschwander, S., and Roelfsema, P. R. (1997) Neuronal assemblies: necessity, signature and detectability. *Trends Cogn Sci*, 1(7), pp. 252–261.
- Smith, P. L. (2000) Stochastic dynamic models of response time and accuracy: a foundation primer. *J Math Psychol*, 44, pp. 408–463.
- Smith, S. J. M. (2005) EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 76(2), pp. 112–117.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., and Beckmann, C. F. (2009) Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(31), pp. 13040–13045.
- Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Stefanis, N. C., Avramopoulos, D., Constantinidis, T. S., Stavropoulos, A., and Stefanis, C. N. (2003) Antisaccade performance of 1,273 men: effects of schizotypy, anxiety, and depression. *J Abnormal Psychol*, 112(3), pp. 403–414.
- Smyrnis, N., Karantinos, T., Malogiannis, I., Theleritis, C., Mantas, A., Stefanis, N. C., Hatzimanolis, J., and Evdokimidis, I. (2009) Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients. *Psychiat Res*, 168(2), pp. 129–136.
- Smyrnis, N., Mylonas, D. S., Rezaie, R., Siettos, C. I., Ventouras, E., Ktonas, P. Y., Evdokimidis, I., and Papanicolaou, A. C. (2012) Single-trial magnetoencephalography signals encoded as an unfolding decision process. *Neuroimage*, 59(4), pp. 3604–3610.
- Srinivasan, R. and Nunez, P. L. (2006) *Electric Fields of the Brain : The Neurophysics of EEG*. New York: Oxford University Press.
- Stam, C. J. (2004) Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? *Neurosci Lett*, 355(1-2), pp. 25–28.
- Stam, C. J., Haan, W. de, Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P. A., Munck, J. C. de, Dijk, B. W. van, Berendse, H. W., and Scheltens, P. (2009) Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(1), pp. 213–224.
- Stam, C. J., Nolte, G., and Daffertshofer, A. (2007) Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human brain mapping*, 28(11), pp. 1178–1193.
- Stam, C. J. and Reijneveld, J. C. (2007) Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear biomedical physics*, 1(1), p. 3.
- Stefanescu, R. A., Shivakeshavan, R. G., and Talathi, S. S. (2012) Computational models of epilepsy. *Seizure*, 21(10), pp. 748–759.
- Stone, M. (1960) Models for choice reaction time. *Psychometrika*, 25, pp. 251–260.
- Sutula, T. P. and Dudek, F. E. (2007) Unmasking recurrent excitation generated by mossy fiber sprouting in the epileptic dentate gyrus: an emergent property of a complex system. *Prog Brain Res*, 163, pp. 541–563.
- Tanaka, K. (2003) Columns for complex visual object features in the inferotemporal cortex: clustering of cells with similar but slightly different stimulus selectivities. *Cerebral Cortex*, 13(1), pp. 90–99.

- Tartaglione, A., Bino, G., Manzano, M., Spadavecchia, L., and Favale, E. (1986) Simple reaction-time changes in patients with unilateral brain damage. *Neuropsychologia*, 24(5), pp. 649–658.
- Tass, P., Rosenblum, M. G., Weule, J., Kurths, J., Pikovsky, A., Volkman, J., Schnitzler, A., and Freund, H.-J. (1998) Detection of n:m phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography. *Phys Rev Lett*, 81(15), pp. 3291–3294.
- Taylor, M. J., Carpenter, R. H. S., and Anderson, A. J. (2006) A noisy transform predicts saccadic and manual reaction times to changes in contrast. *J Physiol*, 573(3), pp. 741–751.
- Tian, G.-F., Azmi, H., Takano, T., Xu, Q., Peng, W., Lin, J., Oberheim, N. A., Lou, N., Wang, X., Zielke, H. R., Kang, J., and Nedergaard, M. (2005) An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med*, 11(9), pp. 973–981.
- Toro, R., Fox, P. T., and Paus, T. (2008) Functional coactivation map of the human brain. *Cereb cortex*, 18(11), pp. 2553–2559.
- Touboul, J., Wendling, F., Chauvel, P., and Faugeras, O. (2011) Neural Mass Activity, Bifurcations, and Epilepsy. *Neural Comput*, 23(12), pp. 3232–3286.
- Treves, A. (1993) Mean-field analysis of neuronal spike dynamics. *Netw Comput Neural Syst*, 4(3), pp. 259–284.
- Trujillo, L. T., Peterson, M. A., Kaszniak, A. W., and Allen, J. B. (2005) EEG phase synchrony differences across visual perception conditions may depend on recording and analysis methods. *Clin Neurophysiol*, 116(1), pp. 172–189.
- Uhlhaas, P. J. and Singer, W. (2006) Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52(1), pp. 155–168.
- Ullah, G., Cressman Jr., J. R., Barreto, E., and Schiff, S. J. (2009) The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics. *J Comput Neurosci*, 26(2), pp. 171–183.
- Usher, M. and McClelland, J. L. (2001) The time course of perceptual choice: the leaky, competing accumulator model. *Psychological Rev*, 108(3), pp. 550–592.
- V. K. Jirsa (2004) Connectivity and dynamics of neural information processing. *Neuroinformatics*, 2(2), pp. 183–204.
- Vaessen, M. J., Jansen, J. F. A., Vlooswijk, M. C. G., Hofman, P. A. M., Majoie, H. J. M., Aldenkamp, A. P., and Backes, W. H. (2012) White Matter Network Abnormalities Are Associated with Cognitive Decline in Chronic Epilepsy. *Cereb Cortex*, 22(9), pp. 2139–2147.
- Van Dellen, E., de Witt Hamer, P. C., Douw, L., Klein, M., Heimans, J. J., Stam, C. J., Reijneveld, J. C., and Hillebrand, A. (2012) Connectivity in MEG resting-state networks increases after resective surgery for low-grade glioma and correlates with improved cognitive performance. *Clin Neuroimage*, 2, pp. 1–7.
- Van Rijckevorsel, K. (2006) Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure*, 15(4), pp. 227–234.
- Van Rotterdam, A., Lopes da Silva, F., Ende, J. van den, Viergever, M., and Hermans, A. (1982) A model of the spatial-temporal characteristics of the alpha rhythm. *Bull Math Biol*, 44(2), pp. 283–305.
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., and Martinerie, J. (2001) The brainweb : Phase large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2(4), pp. 229–239.

- Vasil'eva, A. B. (1963) Asymptotic behaviour of solutions to certain problems involving nonlinear differential equations containing a small parameter multiplying the highest derivatives. *Russ Math Surv*, 18, pp. 13–84.
- Vinogradov, S., Poole, J. H., Willis-Shore, J., Ober, B. A., and Shenaut, G. K. (1998) Slower and more variable reaction times in schizophrenia: what do they signify? *Schizophrenia Res*, 32(3), pp. 183–190.
- Vrba, J. (2002) Magnetoencephalography: the art of finding a needle in a haystack. *Phys C Supercond*, 368(1-4), pp. 1–9.
- Wang, X. J. (1998) Calcium coding and adaptive temporal computation in cortical pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, 79(3), pp. 1549–1566.
- Ward, L. M. (2003) Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn Sci*, 7(12), pp. 553–559.
- Watts, D. J. and Strogatz, S. H. (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684), pp. 440–442.
- Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J. J., and Chauvel, P. (2002) Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur J Neurosci*, 15(9), pp. 1499–1508.
- Widjaja, E., Zamyadi, M., Raybaud, C., Snead, O. C., and Smith, M. L. (2013) Abnormal functional network connectivity among resting-state networks in children with frontal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol*, 34(12), pp. 2386–2392.
- Wigton, L., Yu, N., and Young, D. (1985) "GMRES acceleration of computational fluid dynamics codes" in: *7th Comput Phys Conf*.
- Williamson, S. J., Kaufman, L., and Brenner, D. (1979) Evoked neuromagnetic fields of the human brain, *J Appl Phys*, 50, pp. 2428–2421.
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., and Fries, P. (2007) Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science*, 316(5831), pp. 1609–1612.
- Woodworth, R. S. and Schlosberg, H. (1954) *Experimental Psychology*. Oxford and IBH Publishing.
- Xu, C-P., Zhang, S-W., Fang, T., Manxiu, M., Chencan, Q., Huafu, C., Zhu, H-W., Li, Y-J., and Zuxiang, L. (2013) Altered functional connectivity within and between brain modules in absence epilepsy: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *BioMed Res Int*, 2013, p. 734893.
- Zandbelt, B., Purcell, B. A., Palmeri, T. J., Logan, G. D., and Schall, J. D. (2014) Response times from ensembles of accumulators. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111(7), pp. 2848–2853.
- Zheng, J., Okajima, H., Aikawa, H., and Yamauchi, T. (2000) Delayed Reaction Time in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 41, p. 67.