



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ

**Υπολογιστική Προσομοίωση και Ανάλυση της  
Δυναμικής Δικτύων Νευρώνων του Ανθρώπινου  
Εγκεφάλου:** Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη  
Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.

---

## ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΦΩΤΕΙΝΗ Ι. ΠΡΩΤΟΠΑΠΑ**

Διπλωματούχος Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Εφαρμογών ΕΜΠ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:**

Κ.Ι. ΣΙΕΤΤΟΣ

Αναπλ. Καθηγητής ΣΕΜΦΕ

---

**Αθήνα, Φεβρουάριος 2015**

---



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ

**Υπολογιστική Προσομοίωση και Ανάλυση της  
Δυναμικής Δικτύων Νευρώνων του Ανθρώπινου  
Εγκεφάλου:** Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη  
Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.

**Computational Simulation and Analysis of Human Brain Network  
Dynamics:** from the Microscopic Modelling to the Systematic Study of  
Working Memory.

---

## ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΦΩΤΕΙΝΗ Ι. ΠΡΩΤΟΠΑΠΑ**

Διπλωματούχος Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Εφαρμογών ΕΜΠ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

1. Κ. Ι. ΣΙΕΤΤΟΣ, Αναπλ. Καθηγητής ΕΜΠ
2. Ν. ΣΜΥΡΝΗΣ, Αναπλ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
3. Δ. ΓΚΟΥΣΗΣ, Καθηγητής ΕΜΠ

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

1. Κ. Ι. ΣΙΕΤΤΟΣ, Αναπλ. Καθηγητής ΕΜΠ
2. Ν. ΣΜΥΡΝΗΣ, Αναπλ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
3. Δ. ΓΚΟΥΣΗΣ, Καθηγητής ΕΜΠ
4. Κ. ΝΙΚΗΤΑ, Καθηγήτρια ΕΜΠ
5. Ε. ΘΕΟΤΟΚΟΓΛΟΥ, Καθηγητής ΕΜΠ
6. Α. ΜΠΟΥΝΤΟΥΒΗΣ, Καθηγητής ΕΜΠ
7. Ι. ΤΣΙΝΙΑΣ, Καθηγητής ΕΜΠ

---

**Αθήνα, Φεβρουάριος 2015**

---



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ

Αθήνα, 03 Φεβρουαρίου 2015

Προς τη Γραμματεία  
της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Ε.Μ.Π.

### Πρακτικό Εξέτασης Υποψηφίου Διδάκτορα ΕΜΠ

Σύμφωνα με την απόφαση της / /2014, ο Κοσμήτορας και η Γενική Συνέλευση της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του ΕΜΠ όρισε τους υπογεγραμμένους ως μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση της Διδακτορικής Διατριβής της δ. Φωτεινής Πρωτόπαπα, διπλωματούχου της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του ΕΜΠ, υποψήφιας Διδάκτωρ στον Τομέα Μηχανικής της Σχολής Ε.Μ.Φ.Ε από τον Ιούλιο του 2010.

Η Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή κάλεσε στις 03 Φεβρουαρίου 2015 και ώρα 12:00 στην αίθουσα σεμιναρίων του Τομέα Μηχανικής του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου την υποψήφια για την υπεράσπιση της διατριβής της με τίτλο:

«Υπολογιστική Προσομοίωση και Ανάλυση τις Δυναμικής Δικτύων Νευρώνων του Ανθρώπινου Εγκεφάλου: από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στην Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης».

Από την παρουσίαση και την εξέταση της δ. Πρωτόπαπα προέκυψαν τα ακόλουθα:

α) Η υποψήφια ανέπτυξε με επιτυχία, πληρότητα και άνεση τους στόχους, τη μεθοδολογία και τα αποτελέσματα της διατριβής της.

β) Η υποψήφια απάντησε ικανοποιητικά και με σαφήνεια στις ερωτήσεις που της υποβλήθηκαν σχετικά με τη διατριβή της.

γ) Το περιεχόμενο της διατριβής αναφέρεται στην συστηματική διερεύνηση του μηχανισμού λειτουργίας της δρώσας μνήμης του ανθρώπινου εγκεφάλου. Συγκεκριμένα η διατριβή απαντά στο ερώτημα κατά πόσον υπάρχουν ξεχωριστές οδοί επεξεργασίας στον εγκέφαλο για τη χωρική δρώσα μνήμη (κίνηση vs. χωρική αντίληψη). Προς αυτή την κατεύθυνση πραγματοποιήθηκε ανάλυση και μοντελοποίηση της φαινόμενης (emergent) δυναμικής:

(i) με χρονοσυχνοτική ανάλυση Ηλεκτροεγκεφαλικών (EEG) σημάτων όπως καταγράφηκαν από πείραμα σε 10 άτομα που πραγματοποιήθηκε στο Αιγινήτιο νοσοκομείο,

(ii) με φασματική αιτιατή Granger ανάλυση των EEG σημάτων για την κατασκευή και ανάλυση της δυναμικής του φαινόμενου λειτουργικού δικτύου διασύνδεσης περιοχών του ανθρώπινου εγκεφάλου όπως εξελίσσεται στο χώρο των συχνοτήτων,

(iii) με την κατασκευή του διαγράμματος διακλάδωσης, χρησιμοποιώντας την έννοια του χρονοβημιστή και της μεθοδολογίας «ελεύθερη εξισώσεων» ενός βιοφυσικού μοντέλου σε δίκτυο νευρώνων προσομοίωσης της χωρικής δρώσας μνήμης.

Η διατριβή περιλαμβάνει σημαντικό αριθμό στοιχείων πρωτοτυπίας σε διεθνές επίπεδο όπως προκύπτει και από τις δημοσιεύσεις της δ. Πρωτόπαπα σε 2 διεθνή επιστημονικά περιοδικά με κριτές, 4 δημοσιεύσεις σε πρακτικά διεθνών επιστημονικών συνεδρίων με κριτές, 1 δημοσιευμένη περίληψη σε διεθνές επιστημονικό περιοδικό και 2 δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια με κριτές με δημοσιευμένες περιλήψεις:

(1) Smyrnis N.P., Protopapa F., Tsoukas E., Balogh A., Siettos C.I. and Evdokimidis I. (2014) Amplitude Spectrum EEG Signal Evidence for the Dissociation of Motor and Perceptual Spatial Working Memory in the Human Brain, *Experimental Brain Research*, **232**(2):659-73. doi: 10.1007/s00221-013-3774-z.

(ISI Impact factor περιοδικού, 2013, 2.168)

(2) Protopapa, F., Siettos, C.I., Evdokimidis, I., Smyrnis, N. (2014) Granger Causality Analysis Reveals Distinct Spatio-Temporal Connectivity Patterns in Motor and Perceptual Visuo-Spatial Working



2



Memory, *Frontiers in Computational Neuroscience*, **8**, 146, doi: 10.3389/fncom.2014.00146. (ISI Impact factor περιοδικού, 2013, 2.2)

(3) Protopapa F., Siettos C.I. and Smyrnis N. (2013) Constructing the Functional Connectivity Networks between brain areas resulting from Visual-Spatial Working Memory Tasks using Multivariate Granger Causality Analysis. *Bernstein Conference 2013*. doi: 10.12751/nncn.bc2013.0215.

(4) Protopapa, F., Mylonas, Siettos, C.I., Smyrnis N., (2013) A Coarse-grained Analysis of the Functional Brain Connectivity from EEG recordings of a Visuo-Perceptual Discrimination task, AIP Conference Proceedings, 1558, pp. 947-950. DOI: /10.1063/1.4825658.

(5) Protopapa F., Siettos C.I., Tsoukas E., Balogh A., Evdokimidis I. and Smyrnis N. (2012) EEG spectral power signal evidence for fractionation of spatial working memory into motor and perceptual components. *Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans, LA*.

(6) Reppas, A.I., Protopapa, F., Spiliotis, K. G., Siettos, C.I. (2011) A Systematic Approach for the Coarse-Grained Bifurcation Analysis of the Effect of Social Network Structure on the Emergent Dynamics of Individual-based Epidemic Models, Proceedings of the 7th GRACM International Conference on Computational Mechanics, June 30-July 2, 2011, Athens, Greece.


(7) Protopapa, F., Mylonas, D., Spiliotis, K.G., Siettos, C.I., Smyrnis N., Evdokimidis, I., Rezaie, R., Papanicolaou, A. (2011) Dynamic analysis of EEG signals during spatial working memory used for either perception discrimination or planning of action, Conference Proceedings IEEE Eng. Med. Biol. Soc, pp. 5896-9. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6091458. ISBN: 978-142444121-1. (Boston 30 Aug-3Sept, 2011).

(8) Protopapa F., Siettos C.I., Evdokimidis I. and Smyrnis N. (2011) Theta-Band EEG Activation Signaling Spatial Working Memory for Perception Discrimination versus the Planning Action. *European Journal of Neurology*, 18(2): 426 *Special Issue of the Abstracts of the 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Budapest, Hungary*.

(9) Spiliotis, K.G., Protopapa, F., Reppas, A.I., Siettos, C.I. (2010) Nonlinear Multi-scale Dynamics of Networks of Neurons: Equation-Free Bifurcation, Stability and Rare-events Computations, *Nonlinear Dynamics and Complexity: Theory, Methods and Applications*, Thessaloniki, Greece 12 – 16 July 2010.

δ) Τα αποτελέσματα της διατριβής θεωρείται ότι συμβάλλουν ουσιαστικά στην προαγωγή της επιστήμης στη γνωστική περιοχή της σύγχρονης Μηχανικής, Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών.

Σύμφωνα με τα παραπάνω και λαμβάνοντας υπόψη τις απαιτήσεις του Νόμου, η Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή εισηγείται ομόφωνα στα αρμόδια όργανα της Σχολής Ε.Μ.Φ.Ε. την ανακήρυξη της δ. Πρωτόπαπα Φωτεινής σε Διδάκτωρ της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του Τομέα Μηχανικής του Ε.Μ. Πολυτεχνείου με το βαθμό “Άριστα”.



Η Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:



Γκούσης Δημήτριος  
Καθηγητής ΕΜΠ  
(μέλος Τριμ. Επιτρ.)



Θεοτόκογλου  
Ευστάθιος Ε.  
Καθηγητής ΕΜΠ

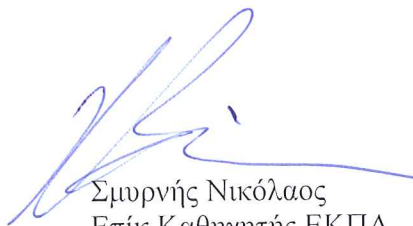


Μπουντουβής Ανδρέας  
Καθηγητής ΕΜΠ  
(ΣΧΜ)

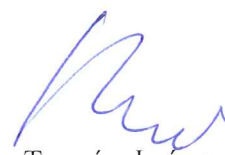
Νικήτα Κωνσταντίνα  
Καθηγήτρια ΕΜΠ  
(ΣΗΜΜΥ)



Σιέττος Κωνσταντίνος  
Αναπλ. Καθηγητής ΕΜΠ  
(Επιβλέπων)



Σμυρνής Νικόλαος  
Επίκ.Καθηγητής ΕΚΠΑ  
Ιατρική Σχολή  
(μέλος Τριμ. Επιτρ.)



Τσινιάς Ιωάννης  
Καθηγητής ΕΜΠ

---

## Αντί Προλόγου

---

Η Υπολογιστική Νευροεπιστήμη αποτελεί έναν σχετικά νέο κλάδο, ο οποίος απαιτεί την συνέργεια διαφόρων επιστημών. Θεωρώ τον εαυτό μου ευτυχή που κατέληξα να συνεργάζομαι τα τελευταία χρόνια με δύο από τους καλύτερους επιστήμονες-καθηγητές στο αντικείμενό τους και καταφέραμε μαζί να συνενώσουμε τον κόσμο των μαθηματικών με αυτόν της Ιατρικής.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Κ. Σιέττο που με εισήγαγε στον κλάδο αυτό και κατάφερε να μου μεταδώσει την όρεξη για έρευνα. Μέσω ατελείωτων συζητήσεων με δίδαξε ότι η υπομονή, η επιμονή αλλά και η αμφισβήτηση είναι χαρακτηριστικά απαραίτητα για κάθε επιστήμονα-ερευνητή. Τον ευχαριστώ που μου έμαθε πώς να βλέπω κάθε πρόβλημα που προκύπτει σαν μια νέα πρόκληση καθώς και για την καθοδήγησή του κατά την εφαρμογή κάποιας νέας περίπλοκης υπολογιστικής μεθόδου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ιατρικής κ. Ν. Σμυρνή, ο οποίος, με την αστείρευτη του θέληση για μάθηση και πρόοδο της επιστήμης, ήταν πάντα πρόθυμος να μου μεταδώσει τον δικό του τρόπο ερμηνείας των αποτελεσμάτων και να με κάνει να καταλάβω τι άλλο μπορεί να χρειάζεται έτσι ώστε να είμαστε σε θέση να βγάλουμε χρήσιμα συμπεράσματα.

Έπειτα οφείλω να αναφέρω ότι η εκπλήρωση της διατριβής αυτής δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την οικονομική ενίσχυση που λάμβανα από τον Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ) του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου (ΕΜΠ) [6/2011-1/2015].

*ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δράσας Μνήμης.*

---

## Περίληψη

---

Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκε το κατά πόσον υπάρχουν ξεχωριστές οδοί επεξεργασίας στον εγκέφαλο για τη χωρική δρώσα μνήμη (κίνηση / χωρική αντίληψη). Αρχικά πραγματοποιήθηκε χρονοσυχνοτική ανάλυση των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών (EEG) καταγραφών, μέσω επιβολής του ζωνοπερατού φίλτρου Butterworth και του μετασχηματισμού Fourier μικρής διάρκειας (Short Time Fourier Transform, STFT), όπου εντοπίστηκαν διαφορές όσον αφορά τα πλάτη συγκεκριμένων ρυθμών των EEG καναλιών στην πάροδο του χρόνου [Smyrnis et al., 2013]. Έπειτα εφαρμόστηκε φασματική αιτιατότητα κατά Granger κάνοντας χρήση μετακινόμενων χρονικών παραθύρων και από την ανάλυση αυτή προέκυψε ένας σαφής διαχωρισμός της χωρικής δρώσας μνήμης όσον αφορά την κίνηση και την αντίληψη στο επίπεδο της λειτουργικής συνδεσιμότητας, τόσο στο χρόνο όσο και στο χώρο [Protopapa et al., 2014]. Τα αποτελέσματα αυτά ευνοούν την υπόθεση που θεωρεί τη χωρική δρώσα μνήμη εργασία ως υποπροϊόν συγκεκριμένων νοητικών διεργασιών που δεσμεύει κοινές περιοχές του εγκεφάλου αλλά υπό διαφορετικές οργανώσεις όσον αφορά την δικτύωση. Τέλος προσομοιώσαμε ένα δίκτυο νευρώνων και μελετήσαμε συστηματικά την δυναμική του κατασκευάζοντας το διάγραμμα διακλάδωσης του προσομοιωτή αξιοποιώντας την έννοια του χρονοβημιστή και του πλαισίου «Ελεύθερου Εξισώσεων».



ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.

---

## **Abstract**

---

This thesis studied whether there are separate processing pathways in the brain for spatial working memory (movement / spatial perception). Initially, time-frequency analysis was performed on the electroencephalographic (EEG) recordings of a relevant experiment, by using a bandpass Butterworth filter and Short-Time-Fourier-Transformation (STFT). This analysis showed differences on the amplitudes of certain rhythms of the EEG channels over time [Smyrnis et al., 2013]. Then, we applied spectral Granger causality that involved moving time windows. Within this analysis, a clear separation of the spatial working memory regarding movement and perception at the level of functional connectivity was found, both in time and space [Protopapa et al., 2014]. These results favor the hypothesis that considers spatial working memory a byproduct of specific cognitive processes, which employs common brain regions but under different patterns of network-organization. Finally, we simulated a network of neurons and studied systematically its dynamics, by constructing the bifurcation diagram of the simulator based on the time-stepper concept and the "Equation-Free" methodology.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δράσας Μνήμης.

---

## Περιεχόμενα

---

<b>Κατάλογος Εικόνων</b>	11
<b>Κατάλογος Πινάκων</b>	19
<b>Εισαγωγή</b>	21
<b>Κεφάλαιο 1</b>	27
1.1 Περίληψη	29
1.2 Εισαγωγή	31
1.3 Πειραματική Διαδικασία	40
1.3.1 Συμμετέχοντες	40
1.3.2 Εξοπλισμός	40
1.3.3 Πείραμα	42
1.3.4 Καταγραφές	45
1.3.4.1 Ηλεκτροφυσιολογικές	45
1.3.4.2 Συμπεριφορικές	45
1.3.4.3 Γενικά	45
1.4 Ανάλυση Δεδομένων	47
1.4.1 Προεπεξεργασία δεδομένων	47
1.4.2 Συμπεριφορική Ανάλυση	49
1.4.3 ERP Ανάλυση	50
1.4.4 Ηλεκτροφυσιολογική Ανάλυση	53
1.5 Αποτελέσματα	64
1.5.1 Συμπεριφορικά Αποτελέσματα	64
1.5.2 Ηλεκτροφυσιολογικά Αποτελέσματα (χωρίς εισαγωγή φίλτρου)	66
1.5.3 Ηλεκτροφυσιολογικά Αποτελέσματα (με εισαγωγή φίλτρου)	69
1.6 Σύνοψη-Ερμηνεία Αποτελεσμάτων	74
1.6.1 Σύνοψη Πειράματος	74
1.6.2 Σύνοψη Αποτελεσμάτων	74
1.6.3 Ερμηνεία Συμπεριφορικών Αποτελεσμάτων-Χρόνος Αντίδρασης-	75
1.6.4 Ερμηνεία Συμπεριφορικών Αποτελεσμάτων-Χωρική Ακρίβεια	76

1.6.5	Σύνοψη Συμπεριφορικών Αποτελεσμάτων -----	77
1.6.6	Ερμηνεία Ηλεκτροφυσιολογικών Αποτελεσμάτων - Δράση Μνήμης -----	77
1.6.7	Ερμηνεία Ηλεκτροφυσιολογικών Αποτελεσμάτων – Δράση Αλληλεπίδρασης -----	80
1.6.8	Ερμηνεία Ηλεκτροφυσιολογικών Αποτελεσμάτων - Δράση Έργου -----	81
1.6.9	Σύνοψη Ηλεκτροφυσιολογικών Αποτελεσμάτων -----	81
<b>Κεφάλαιο 2</b>	-----	<b>83</b>
2.1	Περίληψη -----	85
2.2	Εισαγωγή -----	86
2.3	Μέθοδοι Ανάλυσης (Αιτιατής) Διασύνδεσης Σημάτων -----	87
2.3.1	Συνάρτηση Αλληλοσυσχέτισης (Correlation function) -----	87
2.3.2	Συνάφεια (Coherence) -----	89
2.3.3	Μερική Συνάφεια (Partial Coherence) -----	90
2.3.4	Κατευθυνόμενη Συνάφεια (Directed Coherence) -----	91
2.3.5	Μερική Κατευθυνόμενη Συνάφεια (Partial Directed Coherence) -	92
2.3.6	Κατευθυνόμενη Συνάρτηση Μεταφοράς (Directed Transfer Function) ---	93
2.3.7	Αιτιατότητα κατά Granger (Granger Causality) -----	93
2.3.7.1	Αιτιατότητα κατά Granger στο πεδίο του χρόνου -----	95
2.3.7.2	Αιτιατότητα κατά Granger στο πεδίο των συχνοτήτων ----	96
2.3.7.3	Αιτιατότητα κατά Granger στο πεδίο των συχνοτήτων (μη παραμετρική προσέγγιση) -----	99
2.4	Πειραματική Διαδικασία -----	103
2.5	Ανάλυση Δεδομένων -----	104
2.5.1	Προεπεξεργασία δεδομένων -----	104
2.5.2	Φασματική ανάλυση GC -----	104
2.5.3	Ανάλυση Αποτελεσμάτων -----	109
2.6	Αποτελέσματα -----	112
2.7	Σύνοψη-Ερμηνεία Αποτελεσμάτων -----	121
2.7.1	Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες -----	121
2.7.2	Λειτουργική συνδεσιμότητα δικτύου κίνησης-μνήμης -----	122
2.7.3	Λειτουργική συνδεσιμότητα δικτύου αντίχνευσης αλλαγής με μνήμη ----	123



2.7.4	Υπόθεση δικτύωσης της χωρικής δρώσας μνήμης -----	124
2.7.5	Σύνοψη -----	125
<b>Κεφάλαιο 3</b>	-----	<b>127</b>
3.1	Περίληψη -----	129
3.2	Εισαγωγή -----	130
3.3	Βιοφυσιολογία-Μικροσκοπικό Επίπεδο -----	131
3.3.1	Δομή Εγκεφαλικού Φλοιού -----	132
3.3.2	Δομή Νευρώνων -----	133
3.3.3	Φυσιολογία Νευρώνων -----	134
3.3.4	Μοντελοποίηση Νευρώνων -----	137
3.3.4.1	Μοντέλα Αγωγιμότητας (Conductance-based models) -----	137
3.3.4.2	Μοντέλα Πυροδότησης (Integrate-and-Fire rate models) -----	138
3.3.5	Μοντέλο Νευρώνων Χωρικής Δρώσας Μνήμης -----	139
3.4	Μακροσκοπικό Επίπεδο -----	144
3.5	Σύνδεση Επιπέδων Διαφορετικών Χωροχρονοκλιμάκων -----	145
3.5.1	Προσέγγιση Χρονοβηματιστή/ Ελεύθερης Εξισώσεων (Equation Free approach)-----	145
3.5.2	Αποτελέσματα Προσομοίωσης μικροσκοπικού μοντέλου νευρώνων χωρικής Δρώσας Μνήμης -----	152
3.5.2.1	Διάγραμμα Διακλάδωσης με χρονική προσομοίωση -----	152
3.5.2.2	Διάγραμμα Διακλάδωσης με χρονοβηματισμό -----	154
3.5.2.3	Διάγραμμα Διακλάδωσης με τη μέθοδο "Ελεύθερη Εξισώσεων" -----	161
3.6	Σύνοψη-Ερμηνεία Αποτελεσμάτων -----	165
<b>Συμπεράσματα</b>	-----	<b>167</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	-----	<b>169</b>

*ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δράσας Μνήμης.*

---

## Κατάλογος Εικόνων

---

**Εικόνα 1.1:** Σχεδιάγραμμα θεωρητικού μοντέλου Δρώσας Μνήμης. Με κόκκινο αναπαρίσταται το μοντέλο που πρότειναν οι Baddeley και Hitch (1974). Με γαλάζιο έχουμε την προσθήκη που έκανε ο Baddeley το 2000, ενώ με πράσινο έχουμε την προτεινόμενη προσθήκη στο μοντέλο.

**Εικόνα 1.2:** Tichener κύκλοι.

**Εικόνα 1.3:** Καρικατούρα εγκεφάλου όπου αναπαρίστανται η ραχιαία και η κοιλιακή οδός.

**Εικόνα 1.4:** Βέλη Müller-Lyer.

**Εικόνα 1.5:** Σχηματική αναπαράσταση της αρχής λειτουργίας του MEG.

**Εικόνα 1.6:** Σχηματική αναπαράσταση της πειραματικής διάταξης που χρησιμοποιήθηκε. Οι μαύρες γραμμές υποδηλώνουν τη ροή των ερεθισμάτων και οι κόκκινες των απαντήσεων. Οι κόκκινες συνεχείς γραμμές υποδηλώνουν τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά σήματα και οι διακεκομμένες τα συμπεριφορικά-κινητικά χαρακτηριστικά της απάντησης.

**Εικόνα 1.7:** Σχηματική αναπαράσταση των 4 διαφορετικών τύπων δοκιμών: (Α) μνημονική κινητική εργασία, (Β) μη-μνημονική κινητική εργασία, (Γ) μνημονική εργασία αντίληψης, (Δ) μη-μνημονική εργασία αντίληψης.

**Εικόνα 1.8:** Καταγραφές των κινήσεων των ματιών για όλα τα άτομα και τις δοκιμές για: (α) μνημονική κινητική εργασία, (β) μη-μνημονική εργασία αντίληψης, (γ) μνημονική κινητική εργασία, (δ) μη-μνημονική εργασία αντίληψης. Οι καταγραφές αυτές έχουν ευθυγραμμιστεί με το σήμα και αρχίζουν 3500 msec πριν από το σήμα εκκίνησης ενώ τελειώνουν 1000 msec μετά το σήμα εκκίνησης.

**Εικόνα 1.9:** Εικόνα νευρικού κυττάρου με τα κύρια στοιχεία του: τον πυρήνα, το νευράξονα, τον τερματικό σταθμό και τους κόμβους Ranvier όπου το σήμα αναπαράγεται.

**Εικόνα 1.10:** Αρχές παραγωγής του ERP. (Α) Σχηματική απεικόνιση ενός πυραμιδικού νευρώνα τη στιγμή που γίνεται η νευροδιαβίβαση. Ένας διεγερτικός νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται από τις προσυναπτικές απολήξεις, προκαλώντας θετικά ιόντα να εισρεύσουν στον μετασυναπτικό νευρώνα. Αυτό δημιουργεί ένα καθαρό αρνητικό

εξωκυτταρικό δυναμικό τάσης στην περιοχή των άλλων τμημάτων του νευρώνα, σχηματίζοντας έτσι ένα μικρό δίπολο. **(B)** Αναπαράσταση μιας πτυχής του εγκεφαλικού φλοιού που περιέχονται πολλά πυραμιδικά κύτταρα. Όταν μια περιοχή αυτής της πτυχής διεγείρεται, τα δίπολα από τους επιμέρους νευρώνες προστίθενται. **(C)** Τα δίπολα αθροίζονται από τους επιμέρους νευρώνες και έτσι μπορεί να προσεγγιστεί ένα ισοδύναμο δίπολο, που δείχνεται εδώ ως ένα βέλος. Η θέση και ο προσανατολισμός αυτού του διπόλου καθορίζουν την κατανομή των θετικών και αρνητικών τάσεων που καταγράφονται στην επιφάνεια της κεφαλής. (Εικόνα βασισμένη στην εργασία [Luck, 2005]).

**Εικόνα 1.11:** Σχηματική αναπαράσταση της θέσης των ηλεκτροδίων στο ανθρώπινο κρανίο. Τα 9 διαφορετικά χρώματα αντιστοιχούν στις 9 ομάδες ηλεκτροδίων που σχηματίστηκαν για μείωση της πολυπλοκότητας των αποτελεσμάτων.

**Εικόνα 1.12:** Σχηματική αναπαράσταση ενός ζωνοπερατού φίλτρου, όπου έχουμε: τις ζώνες φράγματος [ $0 - \text{stopband edge frequency } 1$ ] και [ $\text{stopband edge frequency } 2 - f/2$ ], τη ζώνη περατότητας [ $\text{passband edge frequency } 1 - \text{passband edge frequency } 2$ ], και τις ζώνες μετάβασης [ $\text{stopband edge frequency } 1 - \text{passband edge frequency } 1$ ] και [ $\text{passband edge frequency } 2 - \text{stopband edge frequency } 2$ ]. Επιπλέον έχουμε το  $\delta r$  που είναι το εύρος κυματισμών στην περιοχή περατότητας και το  $\delta s$  που είναι το εύρος κυματισμών στην περιοχή φράγματος.

**Εικόνα 1.13:** Χρονοσυχνοτική αναπαράσταση του σήματος:  $x=[x_1, x_2]$  με  $x_1=\sin(2*\pi*3*t_1)+\sin(2*\pi*5*t_1)$  και  $x_2=\sin(2*\pi*2*t_2)+\sin(2*\pi*7*t_2)$  όπου  $t_1=0:0.001:2$ ,  $t_2=2.01:0.001:4$ ,  $F_s=1024$ ,  $\text{STFTwindow}=1000$  και  $\text{STFTmove}=10$ .

**Εικόνα 1.14:** Σχηματική αναπαράσταση όπου φαίνεται καθαρά η αρχή απροσδιοριστίας. Μικρό μήκος παραθύρου ως προς το χρόνο σημαίνει μεγάλο μήκος παραθύρου ως προς τη συχνότητα.

**Εικόνα 1.15:** Διάγραμμα που μας δείχνει την πιθανότητα να υπάρχει ένα τουλάχιστον στατιστικό λάθος ανάλογα με το πόσες αποφάσεις (συγκρίσεις) έχουν γίνει, για  $p<0.05$ .

**Εικόνα 1.16:** Μέσες τιμές χρόνου αντίδρασης (Reaction Time) (άξονας y σε ms) ως προς όλα τα άτομα για όλους τους τύπους δοκιμών (άξονας x) με τις συνθήκες τους (μαύρο: μνημονική, γκρι: μη-μνημονική). Οι γραμμές αναπαριστούν το τυπικό σφάλμα των μέσων.

**Εικόνα 1.17:** Μέσος βαθμός των τυπικών αποκλίσεων του φάσματος ισχύος ως προς όλες τις δοκιμές, όλα τα ηλεκτρόδια και όλα τα άτομα.

**Εικόνα 1.18:** Μη-μνημονική κίνηση: μέσος όρος (όλων των δοκιμών και όλων των ατόμων) των προκλητών δυναμικών (evoked response potentials ERPs) ως προς κάθε ηλεκτρόδιο. Τα ERPs παρουσιάζονται για τα τελευταία 500 msec της περιόδου αναφοράς, την περίοδο παρουσίασης του στόχου (μεταξύ των δύο κάθετων γραμμών) 250 msec και την ελάχιστη περίοδο καθυστέρησης (3500 msec).

**Εικόνα 1.19:** Μη-μνημονική ανίχνευση αλλαγής: μέσος όρος (όλων των δοκιμών και όλων των ατόμων) των προκλητών δυναμικών (evoked response potentials ERPs) ως προς κάθε ηλεκτρόδιο. Τα ERPs παρουσιάζονται για τα τελευταία 500 msec της περιόδου αναφοράς, την περίοδο παρουσίασης του στόχου (μεταξύ των δύο κάθετων γραμμών) 250 msec και την ελάχιστη περίοδο καθυστέρησης (3500 msec).

**Εικόνα 1.20:** Μνημονική κίνηση: μέσος όρος (όλων των δοκιμών και όλων των ατόμων) των προκλητών δυναμικών (evoked response potentials ERPs) ως προς κάθε ηλεκτρόδιο. Τα ERPs παρουσιάζονται για τα τελευταία 500 msec της περιόδου αναφοράς, τη περίοδο παρουσίασης του στόχου (μεταξύ των δύο κάθετων γραμμών) 250 msec και την ελάχιστη περίοδο καθυστέρησης (3500 msec).

**Εικόνα 1.21:** Μνημονική ανίχνευση αλλαγής: μέσος όρος (όλων των δοκιμών και όλων των ατόμων) των προκλητών δυναμικών (evoked response potentials ERPs) ως προς κάθε ηλεκτρόδιο. Τα ERPs παρουσιάζονται για τα τελευταία 500 msec της περιόδου αναφοράς, την περίοδο παρουσίασης του στόχου (μεταξύ των δύο κάθετων γραμμών) 250 msec και την ελάχιστη περίοδο καθυστέρησης (3500 msec).

**Εικόνα 1.22:** Σε κάθε διάγραμμα έχουμε το μέσο πλάτος του φάσματος σε έναν συγκεκριμένο ρυθμό (βλέπε y-άξονα) στον χρόνο (x-άξονας) που συνιστάται από τα τελευταία 0.5 s της περιόδου αναφοράς, τα 0.25 s της περιόδου παρουσίασης στόχων και τα πρώτα 3.25 s της περιόδου καθυστέρησης. Η ομάδα ηλεκτροδίων στην οποία αντιστοιχούν τα σήματα αυτά αναπαριστάται με την βοήθεια ενός μικρού κεφαλιού. Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει το σήμα ανίχνευσης αλλαγών και η συνεχής γραμμή το σήμα κίνησης. Οι μαύρες μπάρες στο κάτω μέρος κάθε διαγράμματος αντιπροσωπεύουν τα χρονικά συμπλέγματα στα οποία η τιμή p μεταξύ των δύο τύπων δοκιμών βρέθηκε στατιστικά σημαντική.

**Εικόνα 1.23:** Σε κάθε διάγραμμα έχουμε το μέσο πλάτος του φάσματος σε έναν συγκεκριμένο ρυθμό (βλέπε y-άξονα) στον χρόνο (x-άξονας) που συνιστάται από τα



τελευταία 0.5 s της περιόδου αναφοράς, τα 0.25 s της περιόδου παρουσίασης στόχων και τα πρώτα 3.25 s της περιόδου καθυστέρησης. Η ομάδα ηλεκτροδίων στην οποία αντιστοιχούν τα σήματα αυτά αναπαριστάται με την βοήθεια ενός μικρού κεφαλιού. Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει το μη-μνημονικό σήμα και η συνεχής γραμμή το μνημονικό σήμα. Οι μαύρες μπάρες στο κάτω μέρος κάθε διαγράμματος αντιπροσωπεύουν τα χρονικά συμπλέγματα στα οποία η τιμή  $p$  μεταξύ των δύο τύπων δοκιμών βρέθηκε στατιστικά σημαντική.

**Εικόνα 1.24:** Σε κάθε διάγραμμα έχουμε το μέσο πλάτος του φάσματος σε έναν συγκεκριμένο ρυθμό (βλέπε  $y$ -άξονα) στον χρόνο ( $x$ -άξονας) που συνιστάται από τα τελευταία 0.5 s της περιόδου αναφοράς, τα 0.25 s της περιόδου παρουσίασης στόχων και τα πρώτα 3.25 s της περιόδου καθυστέρησης. Η ομάδα ηλεκτροδίων στην οποία αντιστοιχούν τα σήματα αυτά αναπαριστάται με την βοήθεια ενός μικρού κεφαλιού. Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει το μνημονικό σήμα αντίχνευσης αλλαγής και η συνεχής γραμμή το μη-μνημονικό σήμα κίνησης. Οι μαύρες μπάρες στο κάτω μέρος κάθε διαγράμματος αντιπροσωπεύουν τα χρονικά συμπλέγματα στα οποία η τιμή  $p$  μεταξύ των δύο τύπων δοκιμών βρέθηκε στατιστικά σημαντική.

**Εικόνα 2.1:** Σχεδιάγραμμα μέτρων υπολογισμού αιτιατής διασύνδεσης.

**Εικόνα 2.2:** Σχηματική αναπαράσταση των 4 διαφορετικών τύπων δοκιμών: (Α) μνημονική κινητική εργασία, (Β) μη-μνημονική κινητική εργασία, (Γ) μνημονική εργασία αντίληψης, (Δ) μη-μνημονική εργασία αντίληψης.

**Εικόνα 2.3:** Χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού των δυαδικών δικτύων των οποίων οι συνδέσεις αντιπροσωπεύουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των GC-τιμών της περιόδου καθυστέρησης και της περιόδου αναφοράς σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων. Τέσσερα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα σημειώνονται με γκρι ράβδους.

**Εικόνα 2.4:** δ-ρυθμός (1-4 Hz). **Πάνω:** Χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού των δικτύων των οποίων οι συνδέσεις αντιπροσωπεύουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις κατανομές GC-τιμών για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, στις τέσσερις προγραμματισμένες συγκρίσεις (MM vs. M-NM, CD-M vs. CD-NM, M-M vs. CD-M και M-NM vs. CD-NM). Τέσσερα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα σημειώνονται με γκρι ράβδους (1: [0.5, 0.75] s, 2: [0.9, 1.15] s, 3: [1.25, 1.5] s, 4: [2, 2.25] s). **Κάτω:** Τοπογραφικοί χάρτες που δηλώνουν τον τοπικό βαθμό για κάθε κόμβο, όπως αυτά προέκυψαν από τα στατιστικά δίκτυα διαφορών των τεσσάρων προγραμματισμένων συγκρίσεων, σε κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα.

**Εικόνα 2.5:** θ-ρυθμός (4-8 Hz). **Πάνω:** Χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού των δικτύων των οποίων οι συνδέσεις αντιπροσωπεύουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις κατανομές GC-τιμών για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, στις τέσσερις προγραμματισμένες συγκρίσεις (MM vs. M-NM, CD-M vs. CD-NM, M-M vs. CD-M και M-NM vs. CD-NM). Τέσσερα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα σημειώνονται με γκρι ράβδους (1: [0.5, 0.75] s, 2: [0.9, 1.15] s, 3: [1.25, 1.5] s, 4: [2, 2.25] s). **Κάτω:** Τοπογραφικοί χάρτες που δηλώνουν τον τοπικό βαθμό για κάθε κόμβο, όπως αυτά προέκυψαν από τα στατιστικά δίκτυα διαφορών των τεσσάρων προγραμματισμένων συγκρίσεων, σε κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα.

**Εικόνα 2.6:** α-ρυθμός (8-12 Hz). **Πάνω:** Χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού των δικτύων των οποίων οι συνδέσεις αντιπροσωπεύουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις κατανομές GC-τιμών για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, στις τέσσερις προγραμματισμένες συγκρίσεις (MM vs. M-NM, CD-M vs. CD-NM, M-M vs. CD-M και M-NM vs. CD-NM). Τέσσερα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα σημειώνονται με γκρι ράβδους (1: [0.5,

0.75] s, 2: [0.9,1.15] s, 3: [1.25, 1.5] s, 4: [2, 2.25] s). **Κάτω:** Τοπογραφικοί χάρτες που δηλώνουν τον τοπικό βαθμό για κάθε κόμβο, όπως αυτά προέκυψαν από τα στατιστικά δίκτυα διαφορών των τεσσάρων προγραμματισμένων συγκρίσεων, σε κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα.

**Εικόνα 2.7:** β-ρυθμός (12-30 Hz). **Πάνω:** Χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού των δικτύων των οποίων οι συνδέσεις αντιπροσωπεύουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις κατανομές GC-τιμών για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, στις τέσσερις προγραμματισμένες συγκρίσεις (MM vs. M-NM, CD-M vs. CD-NM, M-M vs. CD-M και M-NM vs. CD-NM). Τέσσερα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα σημειώνονται με γκρι ράβδους (1: [0.5, 0.75] s, 2: [0.9,1.15] s, 3: [1.25, 1.5] s, 4: [2, 2.25] s). **Κάτω:** Τοπογραφικοί χάρτες που δηλώνουν τον τοπικό βαθμό για κάθε κόμβο, όπως αυτά προέκυψαν από τα στατιστικά δίκτυα διαφορών των τεσσάρων προγραμματισμένων συγκρίσεων, σε κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα.

**Εικόνα 2.8:** γ-ρυθμός (30-45 Hz). **Πάνω:** Χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού των δικτύων των οποίων οι συνδέσεις αντιπροσωπεύουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις κατανομές GC-τιμών για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, στις τέσσερις προγραμματισμένες συγκρίσεις (MM vs. M-NM, CD-M vs. CD-NM, M-M vs. CD-M και M-NM vs. CD-NM). Τέσσερα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα σημειώνονται με γκρι ράβδους (1: [0.5, 0.75] s, 2: [0.9,1.15] s, 3: [1.25, 1.5] s, 4: [2, 2.25] s). **Κάτω:** Τοπογραφικοί χάρτες που δηλώνουν τον τοπικό βαθμό για κάθε κόμβο, όπως αυτά προέκυψαν από τα στατιστικά δίκτυα διαφορών των τεσσάρων προγραμματισμένων συγκρίσεων, σε κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα.

**Εικόνα 2.9:** Χαρακτηριστικά στιγμιότυπα των κατευθυνόμενων λειτουργικών αιτιατών δικτύων σύνδεσης για τους τύπους δοκιμών κίνηση με μνήμη (M-M) και ανίχνευση αλλαγής με μνήμη (CD-M) σε: (α) α-ρυθμό στα ~1s για το M-M και ~ 1.3 s για το CD-M, (b) β-ρυθμό στα ~ 0.9 s για το M-M και ~ 1.3 s για το CD-M. Η αριστερή στήλη αντιστοιχεί στο M-M και η δεξιά στήλη στο CD-M. Οι κατευθυνόμενες συνδέσεις έχουν χρώμα κόκκινο, μαύρο και μπλε, ανάλογα από ποια περιοχή προέρχονται (μετωπική, κεντρική και βρεγματική, αντίστοιχα).

**Εικόνα 3.1:** Καρικατούρα εγκεφάλου που χωρίζεται σε λοβούς.

**Εικόνα 3.2:** Αναπαράσταση στοιβάδων εγκεφαλικού φλοιού με τους πιο συνήθεις τύπους νευρώνων. Με μπλε χρώμα έχουμε τους νευρώνες που εισέρχονται από πιο βαθιά μέρη του εγκεφάλου, με ροζ αυτούς που εξέρχονται και με μαύρο τους μικρότερους, οι οποίοι βρίσκονται εξ'ολοκλήρου σε αυτές τις έξι στοιβάδες (I-VI). Παρουσιάζονται 7 κύρια είδη νευρώνων: πυραμιδικοί (Pyramidal -P-), ατρακτοειδείς (Fusiform -F-), οριζόντιοι (Horizontal -H-), νευρογλοιαϊκοί (Neurogliaform -N-), πολύμορφοι (Martinotti -M-), καλαθοειδείς (Basket -B-), αστεροειδείς (Stellate -S-).

**Εικόνα 3.3:** Καρικατούρα νευρώνα με τα κύρια χαρακτηριστικά του μέρη.

**Εικόνα 3.4:** Σχηματική αναπαράσταση του δυναμικού ενεργείας.

**Εικόνα 3.5:** Γραφικές αναπαραστάσεις, για  $I_0 = 0.45$ , της χρονικής εξέλιξης (α) της του ρυθμού πυροδότησης  $f$ , (β) της συνάρτησης κέρδους  $g$  και (γ) του ρυθμού πυροδότησης  $r$  ενός νευρώνα.

**Εικόνα 3.6:** Γραφική αναπαράσταση του ρυθμού πυροδότησης ( $r$ ), συναρτήσει της θέσης και του χρόνου, για  $I_0=0.5$  (πάνω) και  $I_0=2.5$  (κάτω). Τα διαγράμματα κατασκευάστηκαν με απλή χρονική προσομοίωση

**Εικόνα 3.7:** Βασική Υπόθεση της μεθόδου "Ελεύθερης Εξισώσεων": πολύ γρήγορα, οι δυναμικές των πολύπλοκων συστημάτων εξελίσσονται πάνω σε μια αργή αδρομερή πολλαπλότητα.

**Εικόνα 3.8:** Σχεδιάγραμμα αδρομερή χρονοβηματιστή.

**Εικόνα 3.9:** Σχεδιάγραμμα γενικής ιδέας χρήσης του αδρομερούς χρονοβηματιστή.

**Εικόνα 3.10:** Διάγραμμα διακλάδωσης της έντασης του υποβάθρου ως προς τη νόρμα του ρυθμού πυροδότησης με χρονική προσομοίωση.

**Εικόνα 3.11:** Διάγραμμα διακλάδωσης της έντασης του υποβάθρου ως προς τη νόρμα του ρυθμού πυροδότησης από το πλήρες μοντέλο θεωρώντας τον προσομοιωτή ως «μαύρο κουτί». Η σύγκλιση σε λύσεις ισορροπίας έγινε «τυλίγοντας» γύρω από τον χρονοβηματιστή την μέθοδο Newton-Raphson και την μέθοδο του βηματισμού σε παράμετρο (arc-length continuation). Οι κάθετες γραμμές ορίζουν χαρακτηριστικές περιοχές στο διάγραμμα διακλάδωσης, η μεγένθυση των οποίων απεικονίζεται στην εικόνα [3.12].

**Εικόνα 3.12:** Πρώτη στήλη: Μέρη διαγράμματος φάσης επικεντρωμένα γύρω από  $I_0 = (0.45, 0.9, 2.5, 6, 8)$ . Δεύτερη στήλη: Προφίλ νευρώνων για τα αντίστοιχα  $I_0$ .

**Εικόνα 3.13:** Γραφική απεικόνιση και των 12 συναρτήσεων βάσης όπως αυτές υπολογίστηκαν ύστερα από ορθοκανονικοποίηση Gram-Schmidt.

**Εικόνα 3.14:** Γραφική απεικόνιση 3 συναρτήσεων βάσης όπως αυτές υπολογίστηκαν ύστερα από ορθοκανονικοποίηση Gram-Schmidt.

**Εικόνα 3.15:** Αδρομερές διάγραμμα διακλάδωσης της έντασης του υποβάθρου ως προς την νόρμα του ρυθμού πυροδότησης με τη μέθοδο "Ελεύθερης Εξισώσεων".

**Εικόνα 3.16:** Μεγεθυμένο τμήμα αδρομερούς διαγράμματος διακλάδωσης της έντασης του υποβάθρου ως προς τη νόρμα του ρυθμού πυροδότησης με τη μέθοδο του χρονοβηματιστή στο πλήρες μοντέλο (μαύρη γραμμή) και με μέθοδο "Ελεύθερης Εξισώσεων" (κόκκινη γραμμή).



---

## Κατάλογος Πινάκων

---

**Πίνακας 1.1:** Η δεύτερη και η τρίτη στήλη παρουσιάζει τις τιμές d-prime για τη μνημονική και μη-μνημονική ανίχνευση αλλαγής για κάθε άτομο. Η τέταρτη και πέμπτη στήλη παρουσιάζει την τυπική απόκλιση του σφάλματος απόστασης (σε ίντσες) για τη μνημονική και μη-μνημονική κίνηση. Οι δύο τελευταίες στήλες παρουσιάζουν την τυπική απόκλιση της κατεύθυνσης σφάλματος (σε μοίρες) για τη μνημονική και μη-μνημονική κίνηση. Ο μέσος όρος για όλα τα υποκείμενα για κάθε μέτρο ακρίβεια παρουσιάζεται στην τελευταία γραμμή.

**Πίνακας 3.1:** Ονοματολογία στοιβάδων εγκεφαλικού φλοιού, από την επιφάνεια του φλοιού προς τα μέσα.

**Πίνακας 3.2:** Τιμές παραμέτρων μοντέλου ([Fall et al., 2005]).

**Πίνακας 3.3:** Χωρίσαμε την ένταση του υποβάθρου  $I_0$  σε διαστήματα, ανάλογα με το πότε είχαμε την εμφάνιση κάποιου κρίσιμου σημείου (σημείο αλλαγής ευστάθειας) και μετρήσαμε τον αριθμό των κλάδων (πλήθος διαφορετικών προφίλ) μέσα σε αυτά.

*ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δράσας Μνήμης.*

---

## Εισαγωγή

---

Η δρώσα μνήμη (working memory) θεωρείται ότι κατέχει ρόλο-κλειδί σε υψηλότερου επιπέδου γνωστικές διεργασίες όπως είναι η λήψη αποφάσεων [Toth & Lewis, 1997], η λογική [Ruff et al., 2003] και η αναγνώριση [Bledowski et al., 2012], αφού είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση και ταυτόχρονα την επεξεργασία μικρής ποσότητας πληροφορίας, που αποθηκεύεται στο μυαλό μας για μια περιορισμένη χρονική περίοδο. Συνεπώς, η κατανόηση των μηχανισμών που αφορούν τη λειτουργία της δρώσας μνήμης αποτελεί θεμελιώδες, και ακόμη ανοικτό, πρόβλημα στον κλάδο της νευροεπιστήμης.

Προγενέστερες μελέτες [Carpenter et al., 1999; Smyrnis et al., 1992] επιβεβαιώνουν ότι η χωρική δρώσα μνήμη (δρώσα μνήμη που είναι υπεύθυνη για την διατήρηση και επεξεργασία χωρικών πληροφοριών) αποτελεί συνάρτηση του κινητικού συστήματος. Το ερώτημα που τίθεται πλέον είναι κατά πόσον η απομνημόνευση θέσεων στο χώρο για επερχόμενες κινήσεις μοιράζεται την ίδια οδό επεξεργασίας με την απομνημόνευση θέσεων στο χώρο για επερχόμενη αντιληπτική επεξεργασία (πχ. αναγνώριση του αντικειμένου / αναγνώριση αλλαγής θέσης) ή εάν υπάρχουν ενδείξεις για ξεχωριστούς οδούς επεξεργασίας.

Η υπόθεση σχετικά με την ύπαρξη ενός ενιαίου συστήματος της χωρικής δρώσας μνήμης, που εξυπηρετεί την αντίληψη καθώς και τον σχεδιασμό / εκτέλεση μιας κίνησης, μπορούμε να πούμε ότι υποστηρίζεται από προηγούμενες μελέτες [Awh & Jonides, 2001; Baddeley, 1986; Lawrence et al., 2001; Logie, 1995; Smyth et al., 1988], αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί αφού το ερώτημα αυτό δεν έχει αντιμετωπιστεί ξανά άμεσα.

Έπειτα, η υπόθεση σχετικά με την ύπαρξη ξεχωριστών οδών επεξεργασίας μπορούμε να πούμε ότι αποτελεί λογική συνέχεια του θεωρητικού μοντέλου της δρώσας μνήμης [Baddeley & Hitch, 1974]. Πιο αναλυτικά, το μοντέλο αυτό θεωρεί ότι η λειτουργία της δρώσας μνήμης διέπεται από δύο υποσυστήματα: το φωνολογικό βρόγχο (phonological loop) και το οπτικοχωρικό μπλοκ (visual spatial sketchpad). Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι το οπτικοχωρικό μπλοκ διαχωρίζεται περαιτέρω ανάλογα με το

είδος της εργασίας («τι» και «που» οδοί) [Goodale et al., 1994]. Περαιτέρω, έχει δειχθεί ότι ο μηχανισμός της οπτικο-χωρικής δρώσας μνήμης διατηρεί πλήρη κινητικά σχέδια τα οποία θα μπορούσαν είτε να εκτελεστούν είτε όχι [Awh & Jonides, 2001]. Έχει επίσης προταθεί ότι αυτός ο διαχωρισμός, όσον αφορά τον προγραμματισμό μιας κίνησης και την οπτική επεξεργασία για αντίληψη, εμφανίζεται μόνο όταν η προσέγγιση και το πιάσιμο των αντικειμένων γίνεται σε πραγματικό χρόνο [Goodale & Westwood, 2004]. Διάφορες άλλες μελέτες, που έχουν κάνει χρήση του σύνηθες παραδείγματος S1-S2 (όπου S1 είναι η κατάσταση (π.χ. θέση / χρώμα / σχήμα) του πρώτου στόχου και S2 η κατάσταση του δεύτερου στόχου), έχουν αποδείξει ότι η χωρική δρώσα μνήμη διαχωρίζεται ανάλογα με το εάν η πληροφορία συσχετίζεται με το αντικείμενο ή με τη θέση αυτού [Zimmer, 2008]. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, το ερώτημα του κατά πόσον υπάρχουν ξεχωριστές οδοί επεξεργασίας στην χωρική δρώσα μνήμη στον εγκέφαλο (κίνηση / χωρική αντίληψη) δεν έχει επιλυθεί.

Για να δώσουμε απάντηση στο ερώτημα αυτό, καταρχάς σχεδιάσαμε ένα πείραμα που περιελάμβανε δύο εργασίες: (α) κινητική (η θέση του στόχου στον χώρο χρησίμευε ως τελική θέση μιας στοχευμένης κίνησης) και (β) ανίχνευση αλλαγής (η θέση του στόχου στον χώρο αποτελούσε κριτήριο για την λήψη μιας απόφασης σχετικά με πιθανή αλλαγή της θέσης ενός δεύτερου στόχου), υπό δύο καταστάσεις (μνημονική / μη-μνημονική).

Η **συμπεριφορική ανάλυση** των δεδομένων μας έδειξε ότι δεν υπήρχε κάποια διαφορετική επίδραση στο χρόνο αντίδρασης ή στην απώλεια χωρικής ακρίβειας, γεγονός που ευνοεί την υπόθεση ύπαρξης ενός κοινού μηχανισμού της χωρικής δρώσας μνήμης για τις συγκεκριμένες εργασίες [Smyrnis et al., 2013].

Έπειτα πραγματοποιήθηκε **χρονοσυχνοτική ανάλυση** των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών (EEG) καταγραφών, μέσω επιβολής του ζωνοπερατού φίλτρου Butterworth και του μετασχηματισμού Fourier μικρής διάρκειας (Short Time Fourier Transform, STFT), έτσι ώστε να είμαστε σε θέση να εντοπίσουμε πιθανές διαφορές στην πάροδο του χρόνου, όσον αφορά τα πλάτη συγκεκριμένων μπάντων συχνοτήτων, που αντιστοιχούν στους γνωστούς μας εγκεφαλικούς ρυθμούς ( $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  και  $\gamma$ ) στους οποίους οι νευρώνες επικοινωνούν. Η χρονοσυχνοτική ανάλυση αποκάλυψε ότι τα σήματα στα οποία η μνήμη ήταν απαιτούμενη παρουσίασαν μικρότερο πλάτος φάσματος στον  $\alpha$  (8-12 Hz) αλλά μεγαλύτερο στον  $\beta$  (13-30 Hz) και στον  $\gamma$  (30-45 Hz) ρυθμό σε σχέση με τους μη-

μνημονικούς τύπους δοκιμών. Η διαφορά αυτή, στον α-ρυθμό περιορίστηκε στην μεσαία-μετωπική περιοχή, στον β-ρυθμό επεκτάθηκε πάνω από το δεξί ημισφαίριο και στην μεσαία-κεντρική περιοχή και στον γ-ρυθμό περιορίστηκε στην ινιακοβρεγματική περιοχή. Κυριότερα, τόσο στον β όσο και στον γ ρυθμό, παρατηρήσαμε μια σημαντική αύξηση του πλάτος φάσματος για την κίνηση με μνήμη σε σύγκριση με την ανίχνευση αλλαγής με μνήμη στην μεσαία-κεντρική περιοχή. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επεκτείνουν προηγούμενα δημοσιευμένα αποτελέσματα και αναδεικνύουν πως η ανάλυση φάσματος EEG σημάτων θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως εργαλείο για την ταυτοποίηση ξεχωριστών οδών επεξεργασίας στην ανθρώπινη δρώσα μνήμη [Smyrnis et al., 2013].

Παρόλα αυτά, η χρονοσυχνοτική ανάλυση απέτυχε να ανιχνεύσει σε κάποια περιοχή και σε κάποιον ρυθμό το αντίθετο αποτέλεσμα, το οποίο θα μας παρείχε ενδείξεις για μια διπλή διαστατοποίηση των δύο οπτικο-χωρικών οδών επεξεργασίας της χωρικής δρώσας μνήμης (κινητικό και αντιληπτικό). Για το λόγο αυτό σε μια επόμενη μελέτη [Protopapa et al., 2014] αποφασίσαμε να διεξάγουμε ένα άλλο είδος ανάλυσης και αντί να μελετήσουμε το πλάτος των σημάτων *per se*, υπολογίσαμε τη δυναμική της δικτύωσης αυτών των σημάτων με χρήση της μεθόδου **φασματικής αιτιατότητας κατά Granger (spectral GC)** [Chen et al., 2006; Ding et al., 2006; Geweke, 1984; Granger, 1969; Granger, 1980].

Πρόκειται για μια state-of-the-art μέθοδο στο χώρο της υπολογιστικής νευροεπιστήμης, η οποία μας επιτρέπει να υπολογίσουμε τη λειτουργική (functional) δικτύωση του εγκεφάλου μέσω της εκτίμησης της αιτιατής (causal) διασύνδεσης των σημάτων που έχουμε και έτσι να λάβουμε νέες πληροφορίες σχετικές με την λειτουργία των υποσυστημάτων που αυτά παράγουν [Pereda et al., 2005]. Η χρήση της στον τομέα της νευροεπιστήμης (μαζί με όλες τις παραλλαγές της) παρουσιάζει σημαντική αύξηση τα τελευταία χρόνια, αφού δίνει τη δυνατότητα να αποκαλυφτούν ιδιότητες των νευρωνικών δικτύων, τις οποίες άλλες μέθοδοι, όπως η έτεροσυσχέτιση (cross-correlation) και η απλή συνάφεια (coherence), δεν είναι σε θέση να κάνουν [Kaminski et al, 2001; Chen et al., 2006; Liang et al., 2000; Brovelli et al., 2004]. Πρόκειται λοιπόν για ένα μέτρο υπολογισμού της κατευθυνόμενης λειτουργικής συνδεσιμότητας (directed functional connectivity) [Barrett & Barnett, 2013].

Εφαρμόσαμε φασματική αιτιατότητα κατά Granger κάνοντας χρήση μετακινόμενων χρονικών παραθύρων (sliding windows) και προέκυψε ένας σαφής διαχωρισμός της χωρικής δρώσας μνήμης όσον αφορά την κίνηση και την αντίληψη στο επίπεδο της λειτουργικής συνδεσιμότητας, στο χρόνο, στο (ανατομικό) χώρο αλλά και στο χώρο των συχνοτήτων. Πιο συγκεκριμένα, οι δοκιμές τύπου κίνησης με μνήμη είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός ισχυρού μοτίβου δικτύωσης, το οποίο χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλότερο (σε σύγκριση με την μη-μνημονική κατάσταση) ολικό βαθμό δικτύου κατά τα πρώτα 2 δευτερόλεπτα της περιόδου καθυστέρησης (εκτέλεσης). Οι κυριότεροι στατιστικά σημαντικοί κόμβοι με τις περισσότερες συνδέσεις εντοπίστηκαν κυρίως στις μετωπιαίες και στις δεξιά-βρεγματικές περιοχές. Το συγκεκριμένο μοτίβο ήταν εμφανές σε όλες τις μπάντες συχνοτήτων, αλλά περισσότερο στον  $\beta$  και λιγότερο στον  $\gamma$  ρυθμό. Τα δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας αποκάλυψαν μια προφανή (apparent) ροή της δικτύωσης από την μετωπική στην βρεγματική περιοχή, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βρεγματική περιοχή είναι απαραίτητη για τη συνεχή ενημέρωση του απομνημονευμένου κινητικού σχεδίου για την επερχόμενη κίνηση [Protorapa et al., 2014].

Οι δοκιμές τύπου κίνησης-μνήμης είχαν επίσης ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός ισχυρού μοτίβου δικτύωσης, το οποίο χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλότερο (σε σύγκριση με την μη-μνημονική κατάσταση) ολικό βαθμό δικτύου. Όμως, στην περίπτωση αυτή η χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού του δικτύου ήταν πολύ διαφορετική σε σύγκριση με εκείνη που παρατηρήθηκε για την κίνηση με μνήμη. Εδώ, μπορούμε να παρατηρήσουμε τρεις διακριτές κορυφές στην αρχή, στη μέση και προς το τέλος της περιόδου καθυστέρησης. Η τοπογραφική οργάνωση των κόμβων με τους στατιστικά υψηλότερους τοπικούς βαθμούς ήταν επίσης διαφορετική. Στην περίπτωση αυτή, οι στατιστικά σημαντικότεροι κόμβοι με τις περισσότερες συνδέσεις παρατηρούνται κυρίως στη μεσαία-κεντρική περιοχή του εγκεφάλου (νωρίς και αργά κατά την περίοδο καθυστέρησης) αλλά και στη μεσαία-μετωπική και μεσαία-βρεγματική περιοχή (μέσω της περιόδου καθυστέρησης). Σημειώνουμε, ότι η συγκεκριμένη διαμόρφωση του δικτύου ήταν και πάλι εμφανής σε όλους τους εγκεφαλικούς ρυθμούς, αλλά περισσότερο εμφανής στο  $\beta$  και λιγότερο στο  $\gamma$  ρυθμό. Τα δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας των δοκιμών τύπου αντίχενωσης αλλαγής με μνήμη αποκάλυψαν μια πολύ διαφορετική οργάνωση του δικτύου, το οποίο χαρακτηριζόταν στην περίπτωση αυτή από μια γενικευμένη ροή από τις

νιακο-βρεγματικές περιοχές προς τις μετωπιαίες. Μια τέτοια ροή πληροφοριών (από τις νιακο-βρεγματικές περιοχές στις μετωπιαίες) θα μπορούσε ίσως να χρησιμεύει στη συνεχή ενημέρωση των πληροφοριών στις μετωπιαίες περιοχές κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης [Protopapa et al., 2014].

Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα υποστηρίζουν την υπόθεση της εγκεφαλικής λειτουργίας ως ένα προσαρμοζόμενο δίκτυο από νευρωνικές δομές που οργανώνονται ανάλογα με την συγκεκριμένη εργασία που ζητείται [Postle, 2006; Zimmer, 2008]. Κατά την άποψη αυτή, δεν υπάρχει κάποιο ειδικό υποσύστημα αφιερωμένο στη χωρική δρώσα μνήμη. Αντί αυτού, θα μπορούσαμε να μιλάμε για διαφορετικές εργασίες (ανίχνευση αλλαγής ή δεικτική κίνηση) με συγκεκριμένες απαιτήσεις που παρουσιάζουν διαφορετική διαδικτυακή οργάνωση των υποκείμενων εγκεφαλικών περιοχών. Κάθε μία από αυτές τις εργασίες συνδέεται με νοητικές διεργασίες αναπαραστάσεων, ενώ οι διεργασίες αυτές πραγματοποιούνται από συγκεκριμένες νευρωνικές δομές δικτύωσης που είναι τοπικά εξειδικευμένες [Zimmer, 2008].

Η παραπάνω ανάλυση μας επέτρεψε να βρούμε την «φαινομενολογική» λειτουργική δικτύωση του εγκεφάλου. Παρόλα αυτά η συγκεκριμένη προσέγγιση είναι μια προσέγγιση «μαύρου κουτιού» (black-box) η οποία δεν λαμβάνει υπόψη βιοφυσικά χαρακτηριστικά των υποκείμενων νευρώνων. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα διεθνώς κατευθύνεται και προς τη σύζευξη λεπτομερών βιοφυσικών μοντέλων και πειραματικών χρονοσειρών. Εδώ το ερώτημα είναι αν μπορεί κάποιος από νευρολογικά βιοφυσικά δυναμικά μοντέλα να αναπαράγει ή να προσεγγίσει πειραματικές χρονοσειρές. Σε μια αρχική προσπάθεια προς αυτήν την κατεύθυνση μοντελοποιήσαμε και προσομοιώσαμε τη δυναμική της χωρική δρώσα μνήμης βασιζόμενοι στο μοντέλο του Fall και των συνεργατών του [Fall et al., 2005]. Εν ολίγοις πρόκειται για ένα μοντέλο τύπου πυροδότησης στο οποίο οι νευρώνες χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι εμφανίζουν δισταθή ευστάθεια (bistability) όσον αφορά την δυναμική τους. Επιπλέον, οι νευρώνες αυτοί συνδέονται με ανασταλτικές (inhibitory) συνάψεις και σχηματίζουν δικτύωση τύπου «δακτυλίδι» (ring).

Για τη συστηματική μελέτη της αναδυόμενης δυναμικής συμπεριφοράς του μοντέλου έπρεπε να καταφέρουμε να γεφυρώσουμε το λεπτομερές μικροσκοπικό επίπεδο όπου έγινε η μοντελοποίηση με το μακροσκοπικό όπου τελικά καταγράφονται οι

φαινόμενες δυναμικές. Καταρχάς θεωρήσαμε το λεπτομερή προσομοιωτή ως μια απεικόνιση μαύρου κουτιού και με βάση την ιδέα του χρονο-βηματιστή (timestepper) [Shroff and Keller, 1993; Kevrekidis et al., 2003] κατασκευάσαμε το πλήρες διάγραμμα διακλάδωσης, το οποίο αποκάλυψε πολλαπλές λύσεις (multiplicity) στάσιμων κυμάτων (standing waves) αναλλοίωτα ως προς την μεταφορά (translational invariant). Μάλιστα το παραχθέν διάγραμμα διακλάδωσης είναι αρκετά περίπλοκο στη δομή του με πολύ μεγάλη λεπτομέρεια στην εναλλαγή ασταθών και ευσταθών κλάδων στάσιμων κυμάτων. Σημειώνεται ότι η «αποκάλυψη» αυτής της συμπεριφοράς ήταν αδύνατη να ευρεθεί με απλή χρονική προσομοίωση.

Στη συνέχεια βάσει της μεθόδου «Ελεύθερης Εξισώσεων» (Equation Free) [Gear et al., 2002; Kevrekidis et al., 2003; Makeev et al., 2002; Möller et al., 2005; Runborg et al., 2002; Siettos, 2011] αναλύσαμε την αδρομέρη συμπεριφορά της δυναμικής χρησιμοποιώντας ένα μικρό αριθμό ορθοκανονικών συναρτήσεων βάσης για την προσέγγιση του σχήματος των στάσιμων κυμάτων. Η εφαρμογή της μεθόδου μας έδωσε ένα αδρομέρες διάγραμμα διακλάδωσης το οποίο δεν εμπεριέχει την λεπτομέρεια του διαγράμματος διακλάδωσης που κατασκευάστηκε με το πλήρες μοντέλο, αλλά αντιστοιχεί εν τέλει στην αναμενόμενη (expected) συμπεριφορά. Τα αποτελέσματα αυτά, τόσο της εύρεσης της φασματικής αιτιατής διασυνδεσιμότητας αλλά και της κατασκευής του διαγράμματος διακλάδωσης του δυναμικού μοντέλου της χωρικής δρώσας μνήμης είναι καινοτόμα και παρουσιάζονται για πρώτη φορά στην διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από 3 Κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το πείραμα μαζί με την συμπεριφορική και χρονοσυχνοτική ανάλυση που ακολουθήθηκε. Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύεται και παρουσιάζεται η μεθοδολογία και τα αποτελέσματα της λειτουργικής δικτύωσης μέσω της φασματικής αιτιατότητας κατά Granger. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το δυναμικό μοντέλο νευρώνων χωρικής δρώσας μνήμης και τα αποτελέσματα από την ανάλυση διακλάδωσης με βάση την έννοια του χρονοβηματιστή στο πλήρες μοντέλο και με βάση την μέθοδο «Ελεύθερη Εξισώσεων» με μια αδρομερή προσέγγιση των λύσεων με ορθοκανονικά πολυώνυμα βάσης. Η διατριβή ολοκληρώνεται με μια σύνοψη των συμπερασμάτων και μια καταγραφή κατευθύνσεων για μελλοντική έρευνα.



---

# Κεφάλαιο 1

---

*“Χρονοσυχνοτική Ανάλυση  
Ηλεκτροεγκεφαλογραφικών σημάτων της  
χωρικής Δρώσας Μνήμης.”*

*ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δράσας Μνήμης.*

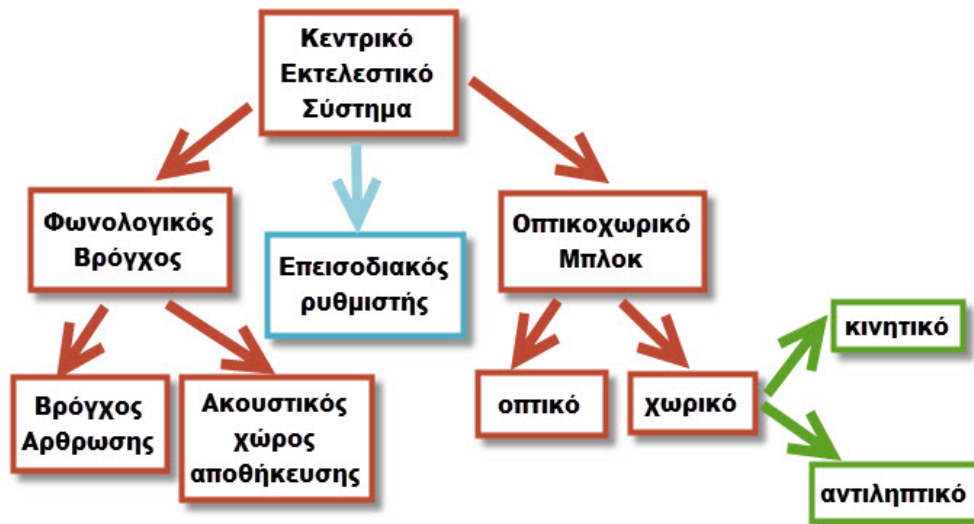
## 1.1 Περιήληψη

Στο παρόν κεφάλαιο μας απασχολεί η διερεύνηση του ερωτήματος του κατά πόσο η χωρική δρώσα μνήμη που σχετίζεται με τα κινητικά σχέδια (κινητική δρώσα μνήμη) και η χωρική δρώσα μνήμη που σχετίζεται με την χωρική προσοχή και τις διαδικασίες αντίληψης (αντιληπτική χωρική δρώσα μνήμη) μοιράζονται το ίδιο νευροφυσιολογικό υπόστρωμα ή κατά πόσο υπάρχουν στοιχεία για την ύπαρξη ξεχωριστών οδών επεξεργασίας. Προς επίλυση του ερωτήματος αυτού εκτελέστηκε από δέκα υγιή άτομα ένα πείραμα το οποίο απαιτούσε, ύστερα από κάποια χρονική καθυστέρηση, απαντήσεις σχετικά με οπτικούς στόχους που παρουσιάζονταν σε διαφορετικές θέσεις στον χώρο. Πραγματοποιήθηκαν δύο διαφορετικές εργασίες: μία στην οποία η θέση του στόχου αποτελούσε τελική θέση μιας στοχευμένης κίνησης (κινητική εργασία) και μία στην οποία η θέση του στόχου χρησιμοποιήθηκε για μια αντιληπτική (ναι ή όχι) εργασία που σχετιζόταν με την ανίχνευση πιθανής αλλαγής της θέσης του στόχου (εργασία ανίχνευσης αλλαγής). Κάθε εργασία εμπειριέχε δύο καταστάσεις: (α) μνημονική κατάσταση (ο στόχος παρέμενε ορατός μόνο για τα πρώτα 250 ms της περιόδου καθυστέρησης) και (β) μη-μνημονική κατάσταση (ο στόχος παρέμενε ορατός καθ'όλη την διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης).

Η χρονο-συχνοτική ανάλυση των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών σημάτων αποκάλυψε ότι το πλάτος του φάσματος στον α (8-12 Hz) ρυθμό ήταν μικρότερο, ενώ στο β (13-30 Hz) και στο γ (30-45 Hz) ρυθμό μεγαλύτερο, στη μνημονική κατάσταση συγκριτικά με τη μη-μνημονική. Η διαφορά αυτή στον α-ρυθμό περιορίζεται στη μέσο-μετωπιαία περιοχή, στον β-ρυθμό επεκτείνεται πάνω από το δεξί ημισφαίριο και τη μέσο-κεντρική περιοχή ενώ στο γ-ρυθμό περιορίζεται στη δεξιά ινιακοβρεγματική περιοχή. Κυριότερα, τόσο στο β όσο και στο γ ρυθμό, παρατηρήσαμε στη μέσο-κεντρική περιοχή μια σημαντική αύξηση του φασματικού πλάτους των σημάτων που σχετίζονταν με τη μνημονική-κινητική εργασία σε σύγκριση με αυτά που σχετίζονταν με τη μνημονική-αντιληπτική. Τα παραπάνω αποτελέσματα αποτελούν σαφείς ενδείξεις για το διαχωρισμό της κινητικής και της αντιληπτικής χωρικής δρώσας μνήμη.

→ Το πρώτο θεωρητικό μοντέλο για τη δρώσα μνήμη [Εικόνα 1.1] διατυπώθηκε το 1974 από τους Baddeley και Hitch οι οποίοι θεώρησαν ότι το κεντρικό εκτελεστικό σύστημα (σύστημα το οποίο είναι υπεύθυνο για τον αποπροσανατολισμό της εστίασης της προσοχής και τη διατήρηση πληροφοριών που αφορά οπτικά και προφορικά ερεθίσματα) αποτελείται από δυο υποσυστήματα αποθήκευσης, το φωνολογικό βρόγχο (phonological loop) και το οπτικοχωρικό μπλοκ (visual spatial sketchpad). Ο φωνολογικός βρόγχος απαρτίζεται από το βρόγχο της άρθρωσης (προφορικό) και από τον ακουστικό χώρο αποθήκευσης. Το οπτικοχωρικό μπλοκ χωρίζεται σε οπτικό και χωρικό ανάλογα με το είδος της πληροφορίας [Baddeley & Hitch, 1974]. Το 2000 ο Baddeley πρόσθεσε άλλη μια συνιστώσα στο μοντέλο της δρώσας μνήμης τον επεισοδιακό ρυθμιστή (episodic buffer), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την ενσωμάτωση των φωνολογικών, οπτικών και χωρικών πληροφοριών άλλα και για πιθανή άλλη πληροφορία που δεν συμπεριλαμβάνεται στα δυο κεντρικά υποσυστήματα [Baddeley, 2000].

→ Βασικό ερώτημα της παρούσας εργασίας αποτελεί το κατα πόσο μπορούμε να διαχωρίσουμε περαιτέρω το χωρικό μπλοκ (που είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της χωρικής πληροφορίας στη δρώσα μνήμη) σε κινητικό και αντιληπτικό.



Εικόνα 1.1: Σχεδιάγραμμα θεωρητικού μοντέλου Δρώσας Μνήμης. Με κόκκινο αναπαρίσταται το μοντέλο που πρότειναν οι Baddeley και Hitch (1974). Με γαλάζιο έχουμε την προσθήκη που έκανε ο Baddeley το 2000, ενώ με πράσινο έχουμε την προτεινόμενη προσθήκη στο μοντέλο.

## 1.2 Εισαγωγή

Ο σχεδιασμός και η εκτέλεση στοχευμένων κινήσεων στο χώρο απαιτεί τη χρήση αρκετών διαφορετικών νοητικών διεργασιών όπως είναι η κωδικοποίηση της πληροφορίας σχετικά με το στόχο, ο μετασχηματισμός της πληροφορίας αυτής σε συντεταγμένες καθώς και η διατήρηση του σχεδιασμού κίνησης στη δρώσα μνήμη για μελλοντική εκτέλεση.

Σε μια σειρά από προηγούμενες μελέτες, έχουν μελετηθεί τα χαρακτηριστικά των στοχευμένων κινήσεων σε θέσεις στον διδιάστατο χώρο που έπρεπε να διατηρηθούν ενεργά στη μνήμη. Έχειδειχθεί ότι η ακρίβεια ως προς την κατεύθυνση των αποθηκευμένων στη μνήμη κινήσεων μειώνεται με την αύξηση της **περιόδου καθυστέρησης** [Smyrnis et al., 2000] καθώς και με την αύξηση του **φορτίου μνήμης** [Theleritis et al., 2004].

**περίοδος καθυστέρησης:** περίοδος πριν από την εκτέλεση κάποιας πράξης.

**φορτίο μνήμης:** αριθμός πραγμάτων (στόχων στην περίπτωση μας) που πρέπει να διατηρούνται στη μνήμη.

Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι η θέση του στόχου στον χώρο καθώς και η σειρά των επερχόμενων κινήσεων στο διδιάστατο χώρο διατηρούνται σε ξεχωριστούς, μη-αλληλεπιδρώντες αποθηκευτικούς χώρους και επεξεργάζονται παράλληλα, χωρίς την επιβολή καθυστερήσεων στην επεξεργασία (χρόνος αντίδρασης) [Smyrnis et al., 2005]. Τέλος, σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη [Pantes et al., 2009], έχειδειχθεί ότι η μείωση της χωρικής ακρίβεια στις μνημονικές κινήσεις στον διδιάστατο χώρο είναι παρόμοια στα νεαρά παιδιά με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κινητική δρώσα μνήμη είναι ήδη τόσο αποτελεσματική στην παιδική ηλικία όσο και στην ενηλικίωση παρόλου που η συνολική κινητική ακρίβεια αλλά και η χρονική ακρίβεια συνεχίζουν να βελτιώνονται κατά την παιδική ηλικία.

Αρκετές ενδείξεις σχετικά με συγκεκριμένες λειτουργίες της δρώσας μνήμης στις κινητικές περιοχές του εγκεφάλου προέρχονται επίσης από νευροφυσιολογικές μελέτες σε πρωτεύοντα. Έχειδειχθεί ότι οι κινητικοί νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού διατηρούν στη δρώσα μνήμη την κατεύθυνση μιας επερχόμενης κίνησης [Smyrnis et al., 1992] όπως επίσης τις κατευθύνσεις ενός συνόλου θέσεων για την επιλογή μιας επερχόμενης κίνησης

[Carpenter et al., 1999]. Οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν ότι η χωρική δρώσα μνήμη αποτελεί συνάρτηση του κινητικού συστήματος. Το ερώτημα που τίθεται πλέον είναι κατά πόσον η απομνημόνευση θέσεων στο χώρο για επερχόμενες κινήσεις μοιράζεται την ίδια οδό επεξεργασίας με την απομνημόνευση θέσεων στο χώρο για επερχόμενη αντιληπτική επεξεργασία (πχ. αναγνώριση του αντικειμένου /αναγνώριση αλλαγής θέσης).

Το 1986, ο Baddeley πρότεινε ότι η διατήρηση χωρικών πληροφοριών (πληροφορίες σχετικές με την θέση του αντικειμένου) στη χωρική δρώσα μνήμη επιτυγχάνεται μέσω ενός συγκεκριμένου μηχανισμού επανάληψης παρόμοιου με αυτόν της διατήρησης των φωνολογικών πληροφοριών στη λεκτική δρώσα μνήμη. Πιο συγκεκριμένα, υπέθεσε ότι ο μηχανισμός αυτός βασίζεται στις αφανείς κινήσεις των ματιών που επισκέπτονται ξανά τις χωρικές θέσεις των αντικειμένων που πρέπει να θυμόμαστε [Baddeley, 1986]. Το 1995, ο Logie ανέπτυξε περαιτέρω την υπόθεση του Baddeley δηλώνοντας ότι η χωρική δρώσα μνήμη είναι στενά συνδεδεμένη με το σχεδιασμό και τον έλεγχο των χωρικά στοχευμένων κινήσεων [Logie, 1995].

Στη συνέχεια το 2001, ο Lawrence και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η εκτέλεση κινητικών εργασιών που αφορούν άλλες δευτερεύουσες τοποθεσίες κατά τη διάρκεια εργασιών που αφορούν χωρική δρώσα μνήμη προκαλεί παρεμβολές και είναι σε αναλογία με το φαινόμενο της παρεμβολής της συγκεκριμένης ομιλίας στη λεκτική δρώσα μνήμη [Lawrence et al., 2001]. Επιπλέον έχει δειχθεί ότι η χωρική δρώσα μνήμη, που είναι υπεύθυνη για την διατήρηση κινήσεων που πρέπει να δοθούν ως απάντηση σε μια σειρά από χωρικές θέσεις, διαταράσσεται από διακοπόμενες κινήσεις σε άλλες τοποθεσίες [Smyth et al., 1988].

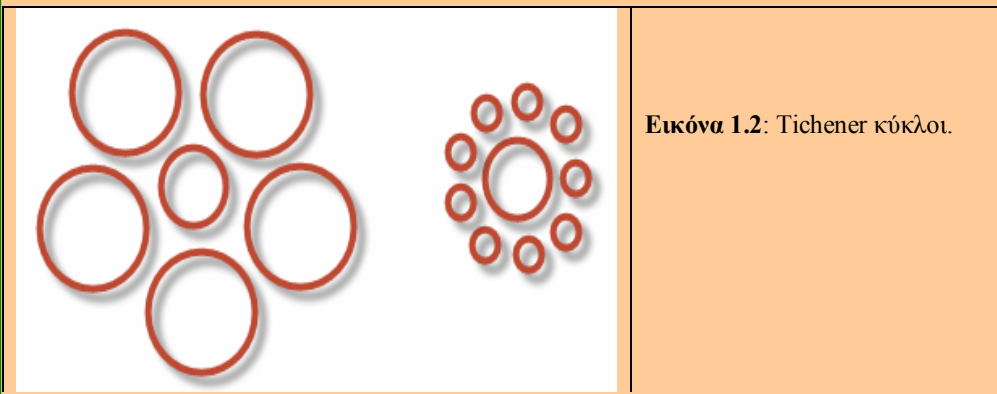
Μία άλλη, πιο σαφής θεωρία σχετικά με τη σύνδεση της χωρικής δρώσας μνήμης και του ελέγχου κίνησης είναι ότι ο μηχανισμός της χωρικής δρώσας μνήμης διατηρεί πλήρη κινητικά προγράμματα που θα μπορούσαν είτε να εκτελεστούν είτε όχι [Awh & Jonides, 2001]. Εν κατακλείδι, όλες οι προαναφερθείσες μελέτες ευνοούν την υπόθεση που υποστηρίζει ότι ένα ενιαίο σύστημα της χωρικής δρώσας μνήμης εξυπηρετεί την αντίληψη καθώς και τον σχεδιασμό / εκτέλεση μιας κίνησης.

Εκτός αυτών, μια σειρά από ψυχοσωματικές μελέτες ενισχύουν το διαχωρισμό της οπτικής επεξεργασίας για την αντίληψη σε σχέση με την οπτική επεξεργασία για τον προγραμματισμό μιας κίνησης και την εκτέλεση αυτής σε φυσιολογικά άτομα

χρησιμοποιώντας διαφορετικά παραδείγματα οπτικών ψευδαισθήσεων που επηρεάζουν την αντίληψη σχετικά με την θέση των αντικειμένων στο χώρο ή το μέγεθος αυτών.

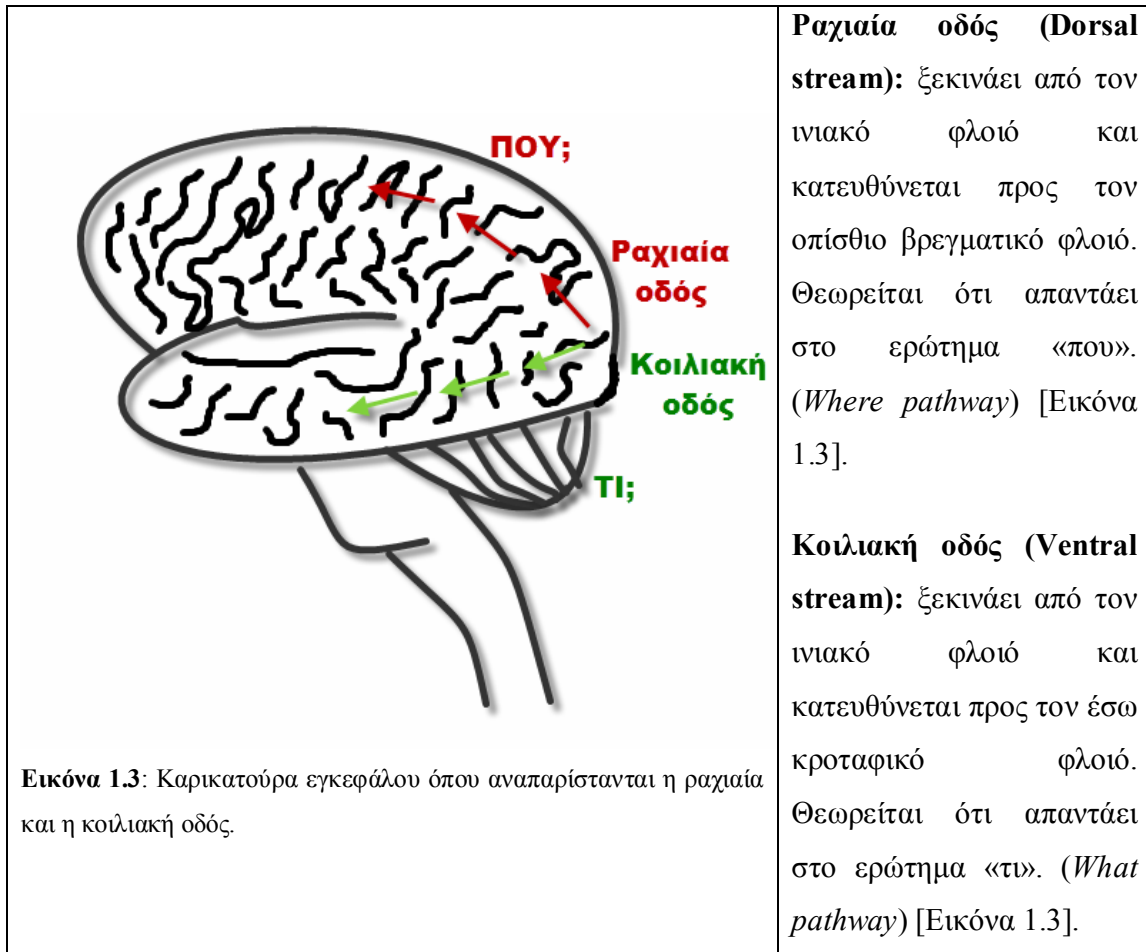
Πιο συγκεκριμένα, το 1981, ο Bridgeman και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η μεταβολή ενός στατικού στόχου όσον αφορά τη θέση του, που προκαλείται από ένα ευρύτερα κινούμενο πλαίσιο, δεν επηρεάζει την ακρίβεια σχετικά με την κίνηση προς το στόχο αυτό [Bridgeman et al., 1981]. Έπειτα, το 1995, ο Aglioti και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η ψευδαίσθηση του μεγέθους αντίθεσης των **Tichener κύκλων**, δεν επηρέασε το μέγεθος του ανοίγματος της χειρολαβής που χρησιμοποιείται για να πιάσει το δίσκο [Aglioti et al., 1995].

**Tichener κύκλοι:** εφευρέθηκαν από τον γερμανό ψυχολόγο Hermann Ebbinghaus. Το αντιλαμβανόμενο μέγεθος ενός κυκλικού δίσκου επηρεάζεται από το μέγεθος των δίσκων γύρω από αυτό [Εικόνα 1.2].



Εικόνα 1.2: Tichener κύκλοι.

Μεταγενέστερες μελέτες που διερεύνησαν τη **ραχιαία** (το **εγωκεντρικό**) έναντι της **κοιλιακής** (του **αλλοκεντρικού**) οδού (συστήματος αναφοράς) έδειξαν ότι αυτός ο διαχωρισμός δεν είναι τόσο σαφής όσο πιστευόταν αρχικά και ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο τρόπων επεξεργασίας τόσο για την θέση όσο και για το μέγεθος.



#### Συστήματα αναφοράς:

**Εγωκεντρικό:** Συνδέεται με τη ραχιαία οδό αφού για να απαντήσουμε **που** βρίσκεται κάτι θέτουμε ως αρχή των αξόνων τον ίδιο μας τον εαυτό.

**Άλλοκεντρικό:** Συνδέεται με την κοιλιακή οδό αφού για να απαντήσουμε **τι** είναι κάτι ή εάν άλλαξε θέση θέτουμε ως αρχή των αξόνων ένα άλλο σημείο στον χώρο.

Το 1996, ο Gentilucci και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι όταν στοχευμένες κινήσεις πραγματοποιούνται έχοντας πλήρη εικόνα του βραχίονα, η ψευδαίσθηση του **Müller-Lyer** δεν έχει καμμία επίδραση στην ακρίβεια της ανάδειξης των στόχων, ενώ αντιθέτως μια τέτοια επίδραση προέκυψε όταν το ίδιο πείραμα πραγματοποιήθηκε (α) χωρίς ο βραχίονας να βρίσκεται στο οπτικό πεδίο του εθελοντή και (β) ύστερα από χρήση μνημονικής καθυστέρησης [Gentilucci et al., 1996]. Το 2000, οι Hu και Goodale έδειξαν,



ότι η ψευδαίσθηση του μεγέθους αντίθεσης έχει επίδραση όταν η λαβή ενός αντικειμένου διεξάγεται ύστερα από κάποια καθυστέρηση [Hu & Goodale, 2000].

**Müller-Lyer ψευδαίσθηση:** επινοήθηκε το 1889 από τον ομώνυμο γερμανό κοινωνιολόγο. Όταν έχουμε βέλη τότε το μήκος αυτών μπορεί να μας φανεί διαφορετικό ανάλογα με την φορά των βέλων [Εικόνα 1.4].



Εικόνα 1.4: Βέλη Müller-Lyer.

Αυτή η θεωρία διαχωρισμού δράσης-αντίληψης βελτιώθηκε από τους Goodale και Westwood, οι οποίοι πρότειναν ότι αυτός ο διαχωρισμός της οπτικής επεξεργασίας για τον σχεδιασμό μιας κίνησης και της οπτικής επεξεργασίας για την αντίληψη είναι παρούσα μόνο όταν η στοχευμένη κίνηση προς ένα αντικείμενο ή η λαβή αυτού εκτελείται σε πραγματικό χρόνο. Όταν όμως εισάγονται καθυστερήσεις τότε ο μνημονικός σχεδιασμός σχετικά με το αντικείμενο σχετίζεται περισσότερο με την κοιλιακή οδό. Αυτή η μνημονική αναπαράσταση είναι επιρρεπής σε αντιληπτικά φαινόμενα, όπως είναι οι οπτικές ψευδαισθήσεις, ενώ αντιθέτως η αναπαράσταση με συνεχή οπτική καθοδήγηση δεν είναι [Goodale & Westwood, 2004].

Οι προαναφερθείσες ψυχοσωματικές μελέτες όμως δεν έχουν αντιμετωπίσει άμεσα το ερώτημα εάν υπάρχουν ξεχωριστές παραστάσεις μνήμης στον εγκέφαλο που αφορούν την κίνηση και τη χωρική αντίληψη. Θεωρούμε ότι νευροφυσιολογικές και λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες του εγκεφάλου μπορούν να βοηθήσουν σε μεγάλο βαθμό στην επίλυση του ζητήματος αυτού.

Το 1998, ο Petit και οι συνεργάτες του, με τη βοήθεια μιας λειτουργικής απεικονιστικής μελέτης, αναφέρουν ότι η λεκτική και η χωρική δρώσα μνήμη ενεργοποιούν διαφορετικές περιοχές του μέσω μετωπιαίου φλοιού (κοντά στο συμπληρωματικό κινητικό χώρο (Supplementary Motor Area) και την προσαγωγία

περιοχή (Cingulate Area)), οι οποίες δεν ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης. Συνεπώς, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η επανάληψη μιας προγραμματισμένης κίνησης δεν είναι η μόνη πηγή της χωρικής δρώσας μνήμης [Petit et al., 1998]. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν ότι στη μελέτη αυτή έγινε σύγκριση μεταξύ των συνθηκών μνήμης και μη-μνήμης μόνο για εργασίες που αφορούν την κινητική δρώσα μνήμη, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι το θέμα των ξεχωριστών ρευμάτων επεξεργασίας που αφορούν την αντίληψη και την κίνηση στη χωρική δρώσα μνήμη δεν έχει ακόμη άμεσα αντιμετωπιστεί.

Ένα πολύ ισχυρό εργαλείο για τη διερεύνηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια ενεργοποίησης της δρώσας μνήμης (όπου η διατήρηση πληροφοριών απαιτείται) είναι η μελέτη της ταλαντωτικής δραστηριότητας που καταγράφεται μέσω του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG). Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι η διατήρηση της οπτικής πληροφορίας στη δρώσα μνήμη συντελεί στην αύξηση της προκλητής ταλαντούμενης δραστηριότητας στον  $\gamma$ -ρυθμό (20-80 Hz) [Tallon-Baudry et al., 1998]. Έπειτα, σε μια άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινες ενδοκρανιακές καταγραφές, δείχθηκε ότι η διατήρηση της οπτικής πληροφορίας στη βραχυπρόθεσμη μνήμη προκαλεί συγχρονισμό της ταλαντωτικής δραστηριότητας μεταξύ των διαφορετικών αυλακώσεων της οπτικής περιοχής στο  $\beta$ -ρυθμό (15-25 Hz) [Tallon-Baudry et al., 2001].

Παρόμοιες αυξήσεις σε υψηλής συχνότητας ταλαντώσεις της εγκεφαλικής δραστηριότητας, που έχουν καταγραφεί από μαγνητοεγκεφαλογραφικούς (MEG) αισθητήρες, έχουν παρατηρηθεί στην ακουστικο-χωρική δρώσα μνήμη [Lutzenberger et al., 2002]. Ενδιαφέρον επίσης αποτελεί το γεγονός ότι τα μοτίβα των ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας της δραστηριότητας, τα οποία παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας εργασίας ακουστικής δρώσας μνήμης, είναι διαφορετικά όταν η πληροφορία είναι λεκτική από όταν αυτή είναι χωρική [Kaiser et al., 2003].

Τέλος, σε ένα πείραμα δρώσας μνήμης, όπου απαιτούμενο ήταν είτε η διατήρηση των προσανατολισμών κάποιων προσώπων είτε η διατήρηση ταυτότητας αυτών, διαπιστώθηκε ότι στον  $\alpha$ -ρυθμό (8-13 Hz), το πλάτος ταλάντωσης ήταν μεγαλύτερο όταν επρόκειτο για διατήρηση της ταυτότητας ενός προσώπου (συγκριτικά με τη διατήρηση προσανατολισμού αυτού) στην ινιακοβρεγματική περιοχή. Το αντίθετο ακριβώς φαινόμενο έλαβε χώρα στο  $\gamma$ -ρυθμό (30-100 Hz), στην ινιακή περιοχή. Τα αποτελέσματα αυτά

ενισχύουν περαιτέρω την υπόθεση διαχωρισμού της οπτικο-χωρικής δρώσας μνήμης [Jokisch & Jensen, 2007].

**EEG (Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα):** Νευροαπεικονιστική μέθοδος, η οποία με τη χρήση επικρανδιακών ηλεκτροδίων καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου που δημιουργείται στην επιφάνεια και τον εξωτερικό χώρο του κρανίου. Έχει την δυνατότητα να παρακολουθεί τις ταχύτερες μεταβολές της ηλεκτρικής δραστηριότητας στο φλοιό λόγω της χρονικής ανάλυσης του που είναι της τάξης χιλιοστών του δευτερολέπτου (σε αντίθεση με το fMRI, το οποίο δίνει αιμοδυναμική απάντηση σε νευρωνικά γεγονότα που έγιναν ~6 sec νωρίτερα).

Η τεχνική του EEG στηρίζεται στην καταγραφή διαφορών δυναμικού μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου και όχι στην καταγραφή ρευμάτων. Με λίγα λόγια, τα επικρανιακά ηλεκτρόδια μετατρέπουν το ρεύμα ιόντων που ρέει μέσα στους νευρώνες σε ρεύμα ηλεκτρονίων μέσα σε κυκλώματα. Όμως, επειδή τα δυναμικά αυτά είναι πολύ ασθενή (της τάξης περίπου mV), η δυνατότητα καταγραφής τους καθίσταται αρκετά δύσκολη. Επιπλέον αν λάβουμε υπόψιν ότι μπορούν να καταγράφονται ταυτόχρονα και εξωτερικά ηλεκτρικά ή μυϊκά σήματα που μπορεί να κάνουν πιο θορυβώδες το σήμα μας, καταλαβαίνουμε εύκολα ότι η δυνατότητα εντοπισμού των δυναμικών αυτών μπορεί να μειωθεί ή να παρερμηνευτεί.

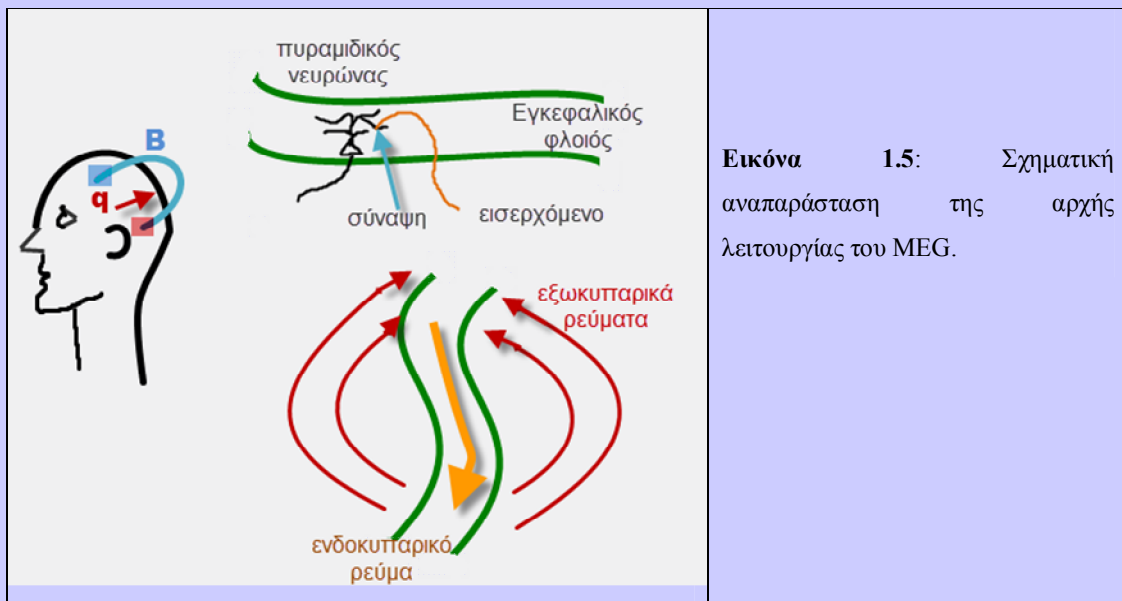
Βασικό μειονέκτημα του EEG αποτελεί το γεγονός ότι (συγκρινόμενο με άλλες νευροαπεικονιστικές μεθόδους) παρέχει περιορισμένη ανατομική και τοπογραφική πληροφόρηση ως προς την ενεργότητα των εγκεφαλικών περιοχών.

**Το 1929, ο Berger ισχυρίστηκε για πρώτη φορά ότι η μέτρηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι δυνατή μέσω της τοποθέτησης ηλεκτροδίων στο κεφάλι, κατάλληλης ενίσχυσης του σήματος και καταγραφής των διαφορών δυναμικού στο χρόνο.**

**MEG (Μαγνητοεγκεφαλογράφημα):** Νευροαπεικονιστική μέθοδος, η οποία καταγράφει το μαγνητικό πεδίο που προέρχεται από την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας μαγνητόμετρα. Η διάταξη του MEG είναι απαραίτητο να είναι τοποθετημένη σε ηλεκτρομαγνητικά μονωμένο δωμάτιο, διότι το μαγνητικό πεδίο που παράγεται από τα ιοντικά ρεύματα είναι της τάξεως των femtoTesla, πολύ ασθενέστερο του μαγνητικού υποβάθρου που υπάρχει στο περιβάλλον.

Το MEG καταγράφει το μαγνητικό πεδίο που προκαλείται από σύνολα περίπου 50.000 νευρώνων. Πιο συγκεκριμένα, νευρωνικά κύτταρα τα οποία έχουν τον ίδιο προσανατολισμό στο χώρο μπορούν να αναπαρασταθούν από ηλεκτρικά δίπολα. 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 μετρήσιμο από τα μαγνητόμετρα που βρίσκονται και αυτά σε επίπεδο εφαπτομενικό της κεφαλής. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η διάταξη των νευρώνων στο φλοιό γίνεται σε στήλες κάθετες στην επιφάνεια του φλοιού, μπορούμε εύκολα να συμπεράνουμε ότι οι νευρώνες οι οποίοι συνεισφέρουν στο καταγραφόμενο MEG-σήμα είναι μόνο αυτοί που βρίσκονται στις αύλακες του φλοιού [Εικόνα 1.5].

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 διάδοσή του. Η χρονική διακριτική ικανότητα της καταγραφής είναι της τάξης χιλιοστών του δευτερολέπτου επιτρέποντας έτσι την χρονικά άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των νευρώνων.



**Εικόνα 1.5:** Σχηματική αναπαράσταση της αρχής λειτουργίας του MEG.

Σύμφωνα με τις προαναφερθείσες νευροφυσιολογικές και λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες, αναμένουμε μια διαφορά της χρονικώς μεταβαλλόμενης ταλαντωτικής δραστηριότητας ανάμεσα στις δύο συνθήκες (μνημονική / μη-μνημονική) και ιδιαίτερα στους υψηλόσυχνους ρυθμούς (βήτα και γάμμα). Επιπλέον, για να είμαστε σε θέση να επιβεβαιώσουμε την υπόθεση μας σχετικά με την ύπαρξη δύο ξεχωριστών ρευμάτων επεξεργασίας της δρώσας μνήμης ανάλογα με το εάν στη συνέχεια θέλουμε να κάνουμε κάποια κίνηση ή να είμαστε σε θέση να ανιχνεύσουμε μια πιθανή αλλαγή, αναμένουμε μια διαφορά της χρονικώς μεταβαλλόμενης ταλαντωτικής δραστηριότητας, που να σχετίζεται με την μνήμη, ανάμεσα στα δύο έργα.

Τέλος, θεωρούμε σημαντικό το να αποκλείσουμε την περίπτωση ότι αυτή η διαφορά, όσον αφορά την ενεργοποίηση της δρώσας μνήμης μεταξύ της αντίληψης και της κίνησης, μπορεί να σχετίζεται με διαφορές στην απόδοση των δύο αυτών έργων. Έτσι, πραγματοποιήσαμε μια λεπτομερή ανάλυση των συμπεριφορικών δεδομένων (χρόνος αντίδρασης και χωρική ακρίβεια) ώστε να βεβαιωθούμε ότι πιθανές διαφοροποιήσεις δεν οφείλονται στη συμπεριφορική απόδοση.

### 1.3 Πειραματική Διαδικασία

#### 1.3.1 Συμμετέχοντες

Στο πείραμα έλαβαν μέρος δέκα υγιείς δεξιόχειρες εθελοντές (επτά άντρες και τρεις γυναίκες) ηλικίας μεταξύ 29 και 44 (κατα μέσο όρο 35). Τα άτομα που συμπεριλήφθηκαν είτε δούλευαν στο εργαστήριο του Αιγινήτειου νοσοκομείου είτε ήταν συγγενείς αυτών και είχαν πλήρως ενημερωθεί για την διαδικασία του πειράματος. Επιπλέον, προσθέτουμε ότι δεν είχαν ιστορικό κάποιας σοβαρής ιατρικής ή ψυχολογικής ασθένειας και ότι όλοι είχαν είτε κανονική είτε διορθωμένη όραση. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή έγκριση, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την κριτική επιτροπή δεοντολογίας του Αιγινήτειου νοσοκομείου.

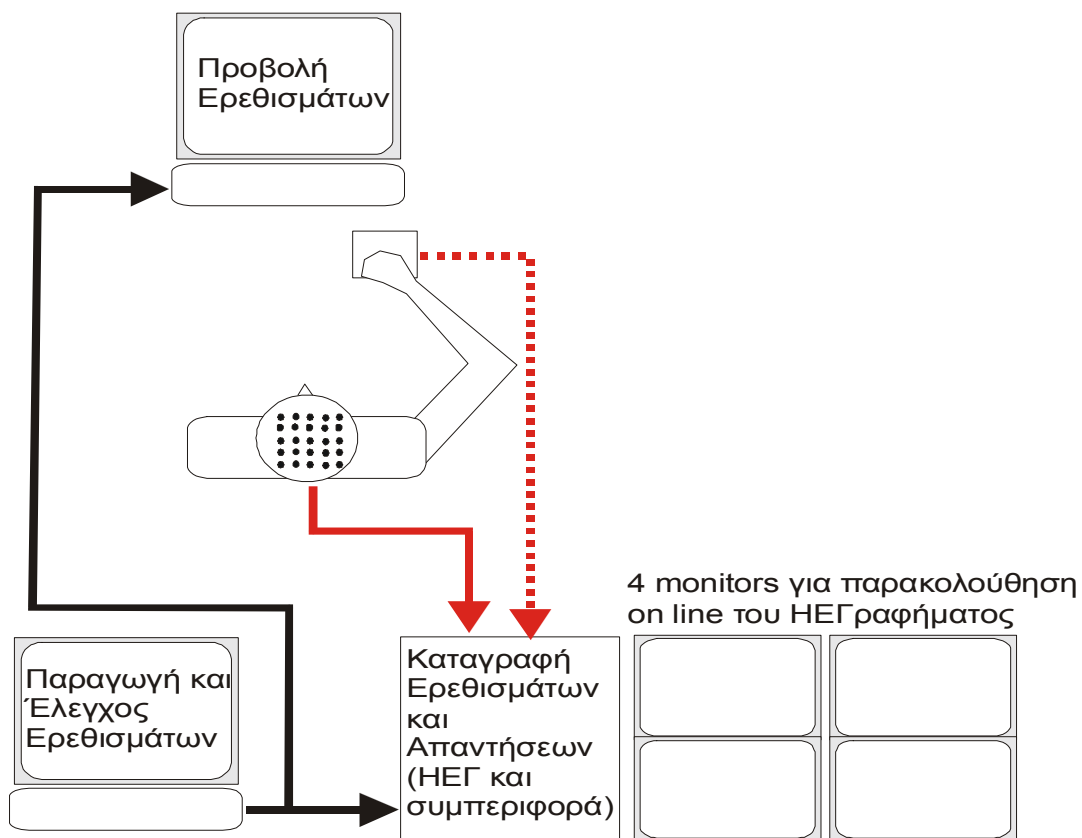
#### 1.3.2 Εξοπλισμός

Η παρουσίαση του οπτικού ερεθίσματος όπως επίσης και η καταγραφή των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών (EEG) δεδομένων [Εικόνα 1.6] εκτελέστηκε από υπολογιστή που έτρεχε πρόγραμμα σε γλώσσα Pascal, σε περιβάλλον DOS. Η οθόνη, που ήταν 19 ιντσών, είχε τοποθετηθεί 1 μέτρο μακριά από τον κάθε καθιζόμενος εθελοντή και η ανάλυση της είχε οριστεί στα 640x480 pixel. Το EEG σήμα καταγράφηκε από 62 καλώδια που ήταν τοποθετημένα στο κρανίο κάθε εξεταζόμενου με τη βοήθεια ηλεκτροεγκεφαλογραφικής κάσκας (Compumedics, 64 Channel Quik-Cap Electrode System) σε προκαθορισμένες θέσεις βάσει του διεθνούς συστήματος 10-20-20 (American Electroencephalographic Society, 1994). Η δειγματοληψία είχε οριστεί στα 1024 Hz, ενώ τα σήματα αποθηκεύονταν για off-line επεξεργασία στην AD κάρτα του υπολογιστή.

Η αντίσταση όλων των ηλεκτροδίων κατά τη διάρκεια της καταγραφής διατηρήθηκε κάτω από 5kΩ. Οι κινήσεις των ματιών (ηλεκτρο-οφθαλμογραφία (EOG)) καταγράφονταν με το σύστημα Skalar IRIS Eyetracker (Cambridge Research Systems), το οποίο είχε ειδικά διασκευαστεί για το συγκεκριμένο πείραμα ώστε να γίνεται ταυτόχρονη καταγραφή EEG και EOG χωρίς ο τυπικός εξοπλισμός του IRIS να προκαλεί παράσιτα στο EEG. Για το λόγο αυτό αφαιρέθηκε το πλαίσιο των υποδοχέων του IRIS και

κατασκευάστηκε άλλο, έτσι ώστε να μην εμποδίζεται η καλή επαφή της κάσκας του EEG. Παράλληλα ενισχύθηκαν οι σύνδεσμοι ενίσχυσης και συγκράτησης του στη κεφαλή έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι μετακινήσεις του IRIS δεδομένου ότι το πείραμα διαρκούσε συνολικά 1 ώρα. Τέλος, πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη καταγραφή των σημάτων που παράγονταν από το αναλογικό χειριστήριο (κινητική εργασία) καθώς και αυτών που παράγονταν από τα κουμπιά του χειριστηρίου (εργασία αντίληψης).

Η καταγραφή, η οποία ήταν μονοπολική (σημείο γείωσης θέση T7), ξεκινούσε κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς και πιο συγκεκριμένα 1000 ms πριν την εμφάνιση του περιφερικού στόχου και τελείωνε 1000 ms μετά την έναρξη της περιόδου απάντησης. Με δεδομένη την υψηλή δειγματοληψία, τον αριθμό των καναλιών και το μεγάλο χρόνο καταγραφής, το συνολικό μέγεθος του σήματος ανά άτομο έφθανε τα 800 MB.



**Εικόνα 1.6:** Σχηματική αναπαράσταση της πειραματικής διάταξης που χρησιμοποιήθηκε. Οι μαύρες γραμμές υποδηλώνουν τη ροή των ερεθισμάτων και οι κόκκινες των απαντήσεων. Οι κόκκινες συνεχείς γραμμές υποδηλώνουν τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά σήματα και οι διακεκομμένες τα συμπεριφορικά-κινητικά χαρακτηριστικά της απάντησης.

### 1.3.3 Πείραμα

Στο πείραμα έγιναν συνολικά 288 δοκιμές, οι οποίες παρουσιάστηκαν με τυχαία σειρά στους εξεταζόμενους σε δύο συνεχόμενες ομάδες των 144 δοκιμών.

Στην αρχή κάθε δοκιμής, παρουσιαζόταν ένας μικρός κύκλος (15 pixel / διαμέτρου 0.35 ίντσες) στο κέντρο της οθόνης η οποία είχε μαύρο φόντο. Το χρώμα του κύκλου ήταν είτε μπλε, υποδεικνύοντας έτσι ότι η δοκιμή θα ολοκληρωθεί κάνοντας μια κίνηση με το χειριστήριο προς τη θέση του στόχου (κινητική εργασία), είτε κόκκινο, υποδεικνύοντας ότι η δοκιμή θα ολοκληρωθεί με το πάτημα ενός από τα δύο κουμπιά του χειριστηρίου τα οποία αντιστοιχούσαν στην απάντηση ναι ή όχι σχετικά με την ανίχνευση αλλαγής της θέσης του στόχου (εργασία αντίληψης).

Μετά την παρουσίαση του κεντρικού κύκλου, ο εθελοντής όφειλε να μετακινήσει ένα μικρό χειριστήριο, το οποίο έλεγχε την κίνηση ενός κέρσορα (10 × 10 pixel / 0,24 × 0,24 ιντσών, άσπρος σταυρός), έτσι ώστε να τοποθετήσει τον κέρσορα μέσα στον κεντρικό κύκλο για να αρχίσει η δοκιμή. Στη συνέχεια, όφειλε να πατήσει ένα από τα δύο κουμπιά επιλογής (πάνω στο χειριστήριο) για να δείξει ότι ήταν έτοιμος να ξεκινήσει τη δοκιμή.

Με το πάτημα του κουμπιού, το χρώμα του φόντου άλλαζε από μαύρο σε σκούρο γκρι υποδεικνύοντας έτσι την έναρξη της **περίόδου αναφοράς**, η οποία διαρκούσε μεταξύ 1.500 και 2.500 ms (όπου ο χρόνος αποτελούσε τυχαία τιμή μιας ομοιόμορφης κατανομής με μέση τιμή 2.000 ms). Στο τέλος της περιόδου αναφοράς, ένας στόχος (ανοιχτόχρωμος γκρι δίσκος διαμέτρου 15 pixels)

παρουσιαζόταν σε μία από τις 36 περιφεριακές θέσεις οι οποίες διανεμόνταν ομοιόμορφα (κάθε 10°) πάνω σε έναν αόρατο κύκλο ακτίνας 123 pixel / 2,92 ίντσες που είχε κέντρο το κέντρο της οθόνης. Η τοποθεσία 0° ορίστηκε στο δεξιό άκρο του οριζόντιου άξονα που διασχίζει το κέντρο της οθόνης. Όλες οι άλλες θέσεις τέθηκαν σε διαστήματα των 10° από τη θέση 0° με αριστερόστροφη κατεύθυνση.

Μετά από 250 ms (διάρκεια του χρόνου παρουσίασης του στόχου), το χρώμα του φόντου της οθόνης άλλαζε χρώμα και γινόταν είτε ανοιχτό γκρι συγκαλύπτοντας έτσι τον

**περίοδος αναφοράς:**  
περίοδος συνήθως πριν από την εκτέλεση οποιασδήποτε δοκιμής, όπου ο εξεταζόμενος θεωρητικά βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας.



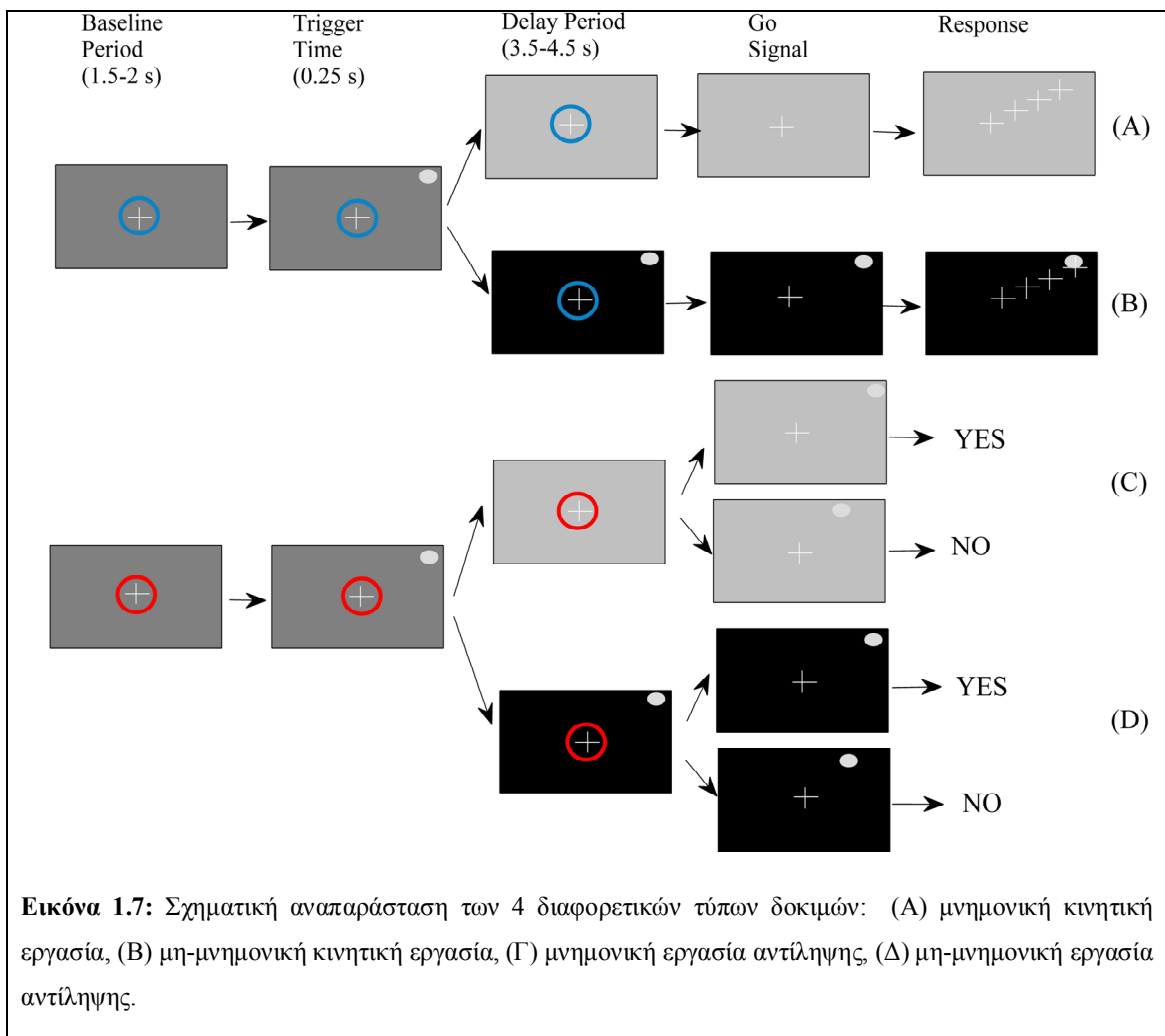
περιφεριακό στόχο (μνημονική κατάσταση) είτε μαύρο όπου ο περιφεριακός στόχος (ανοιχτό γκρι) παρέμενε ορατός (μη-μνημονική κατάσταση). Ύστερα από μια περίοδο καθυστέρησης, η οποία ποίκιλε τυχαία μεταξύ 3.500 και 4.500 ms (δείγμα από μια ομοιόμορφη κατανομή με μέση τιμή 4.000 ms), ο κεντρικός κύκλος εξαφανιζόταν. Αυτό χρησίμευε ως σήμα εκκίνησης για την απαρχή μιας απάντησης. Σημειώνουμε εδώ, ότι στις δοκιμές όπου είχαμε μη-μνημονική κατάσταση, ο περιφερικός στόχος παρέμενε ορατός για άλλα 250 ms μετά το σήμα εκκίνησης. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι εθελοντές είχαν λάβει σαφείς οδηγίες να παραμένουν ακίνητοι και να αποφεύγουν περιττές κινήσεις ματιών ή βραχίονα κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης.

Όταν η εργασία ήταν κινητική (δηλαδή, όταν παρουσιαζόταν ένας κεντρικός κύκλος χρώματος μπλε), ο εθελοντής όφειλε να τοποθετήσει τον κέρσορα όσο το δυνατόν γρηγορότερα πάνω στον περιφεριακό στόχο (μη-μνημονική κατάσταση) ή στο σημείο όπου ήταν πριν αυτός (μνημονική κατάσταση) μετακινώντας το χειριστήριο. Όταν η εργασία ήταν αντιληπτική (ανίχνευση πιθανής αλλαγής της θέσης του στόχου), ένας δεύτερος περιφεριακός στόχος (χρώματος σκούρο γκρι) εμφανιζόταν είτε στην ίδια θέση με τον πρώτο (με πιθανότητα 0.5) ή σε μια άλλη και παρέμενε ορατός για 250 ms. Η τοποθεσία του δεύτερου στόχου (όταν αυτή διέφερε από αυτή του πρώτου) επιλέχθηκε ισοπίθανα ανάμεσα από έξι πιθανές θέσεις:  $\pm 10^\circ$ ,  $\pm 20^\circ$ ,  $\pm 30^\circ$  από τη θέση του πρώτου στόχου. Στην περίπτωση αυτή, ο εθελοντής έπρεπε να αναταποκριθεί όσο το δυνατόν γρηγορότερα με το πάτημα ενός εκ των δύο κουμπιών του χειριστηρίου που αντιστοιχούσαν στις απαντήσεις «ναι» και «όχι» ανάλογα με τον εάν θεωρούσαν / εκτιμούσαν ότι η θέση του δεύτερου στόχου ήταν ίδια με αυτή του πρώτου ή όχι αντίστοιχα.

Σε όλες τις δοκιμές, επετράπηκε χρόνος ίσος με 2.000 ms μετά την εξαφάνιση του περιφεριακού στόχου ώστε να μπορέσει ο εθελοντής να ανταποκριθεί (περίοδος απόκρισης). Σε περίπτωση που στο διάστημα αυτό δεν υπήρξε καμία απάντηση, η δοκιμή θεωρείτο εσφαλμένη και μια νέα δοκιμή ξεκινούσε. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, του χρονικού διαστήματος παρουσίασης του στόχου αλλά και την περίοδο καθυστέρησης, τα άτομα είχαν εντολή να κρατάνε τα μάτια τους σταθερά μέσα στον κεντρικό κύκλο. Όταν οι εθελοντές κινούσαν τον κέρσορα έξω από τον κεντρικό στόχο ή πατούσαν κατα λάθος κάποιο κουμπί κατά τη διάρκεια όλου αυτού του χρονικού διαστήματος, η δοκιμή θεωρείτο και πάλι εσφαλμένη και μια νέα δοκιμή ξεκινούσε.

Προκειμένου οι εθελοντές να είναι εξοικειωμένοι με την προαναφερθείσα διαδικασία, υπήρξαν δοκιμαστικές δοκιμές κάθε τύπου. Ως εκ τούτου, το πραγματικό πείραμα αποτελείται από ένα σύνολο από 288 δοκιμές, οι οποίες παρουσιάστηκαν σε δύο ομάδες των 144 δοκιμών η καθεμία. Μεταξύ των δύο ομάδων δοκιμών επετράπηκαν λίγα λεπτά ανάπαυσης, ενώ κάθε ομάδα περιλάμβανε 36 δοκιμές για κάθε τύπο με τυχαία σειρά.

Συνοψίζοντας, παρουσιάστηκαν 4 διαφορετικοί τύποι δοκιμών (72 δοκιμές για κάθε τύπο): (Α) μνημονική κινητική εργασία, (Β) μη-μνημονική κινητική εργασία, (Γ) μνημονική εργασία αντίληψης, (Δ) μη-μνημονική εργασία αντίληψης [Εικόνα 1.7].



**Εικόνα 1.7:** Σχηματική αναπαράσταση των 4 διαφορετικών τύπων δοκιμών: (Α) μνημονική κινητική εργασία, (Β) μη-μνημονική κινητική εργασία, (Γ) μνημονική εργασία αντίληψης, (Δ) μη-μνημονική εργασία αντίληψης.

### **1.3.4 Καταγραφές**

#### **1.3.4.1 Ηλεκτροφυσιολογικές**

Οι ηλεκτροεγκεφαλογραφικές (EEG) καταγραφές πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τα συστήματα ISO-1064CE και CONTROL-1164 Braintronics (Neverlands). 56 ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν στο τριχωτό της κεφαλής, χρησιμοποιώντας μια κάσκα ηλεκτροδίων (Compumedics, σύστημα 64 καναλιών Quick-Cap), σε θέσεις βασισμένες στο επίσημα επεκταμένο σύστημα 10-20-20 (American Electroencephalographic Society, 1994). Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής πρότυπες 10-20 θέσεις: 'FP1', 'AF3', 'AF7', 'F1', 'F3', 'F5', 'F7', 'FC1', 'FC3', 'FC5', 'C1', 'C3', 'C5', 'CP1', 'CP3', 'CP5', 'P1', 'P3', 'P5', 'P7', 'PO3', 'PO5', 'PO7', 'O1', 'FPZ', 'FZ', 'FCZ', 'CZ', 'FP2', 'AF4', 'AF8', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C2', 'C4', 'C6', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O2', 'CPZ', 'PZ', 'POZ' και 'OZ'. Ως σημείο αναφοράς εξυπηρέτησαν οι λοβοί των αυτιών που ήταν επίσης συνδεδεμένοι με ηλεκτρόδια (M1 και M2). Τα EEG σήματα καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας μια χρονική σταθερά στα 10 s και ένα φίλτρο διέλευσης (band pass filter) χαμηλών συχνοτήτων στα 100 Hz. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ένα φίλτρο εγκοπής (notch filter) στα 50 Hz.

#### **1.3.4.2 Συμπεριφορικές**

Οι κινήσεις των ματιών (οριζόντιες και κάθετες) καταγράφονταν χρησιμοποιώντας ένα υπέρυθρο σύστημα παρακολούθησης των ματιών (IRIS SKALAR) το οποίο είχε προσκολληθεί στο κεφάλι.

#### **1.3.4.3 Γενικά**

Η δειγματοληψία τόσο των EEG όσο και των IRIS αναλογικών σημάτων είχε οριστεί στα 1.024 Hz. Για την απόκτηση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ψηφιακή κάρτα (Kethley KPCI-1800). Οι καταγραφές των EEG σημάτων για κάθε δοκιμή ξεκίνησε μετά τα πρώτα 1.000 ms της περιόδου αναφοράς και διήρκεσε μέχρι και 1.000 ms μετά το σήμα

εκκίνησης, δηλαδή μέχρι και την αρχή της περιόδου απάντησης. Κατά την περίοδο καταγραφής, το κεφάλι του κάθε εθελοντή ήταν ακινητοποιημένο με δύο πλευρικές μπάρες και ένα στήριγμα για το πηγούνι. Για τα X, Y σήματα που παραγόντουσαν από το αναλογικό χειριστήριο όταν ο εθελοντής μετακινούσε τον κέρσορα από το κέντρο προς τη θέση του περιφερικού στόχου και κατέγραφαν την τροχία της κίνησης καθώς και για τα TTL παλμικά σήματα που παραγόντουσαν από τα κουμπιά του χειριστηρίου και χρησιμοποιούντουσαν για την καταγραφή των ναι / όχι απαντήσεων σχετικά με την ανίχνευση πιθανής αλλαγής θέσεως του στόχου χρησιμοποιήθηκε η ίδια ψηφιακή κάρτα.

## 1.4 Ανάλυση Δεδομένων

### 1.4.1 Προεπεξεργασία δεδομένων

Το χρονικό διάστημα από το σήμα εκκίνησης μέχρι τη στιγμή που ο κέρσορας ήταν έξω από τον κεντρικό στόχο ορίστηκε ως χρόνος αντίδρασης (reaction time –RT-) για τις κινητικές δοκιμές. Αντίστοιχα, το χρονικό διάστημα από το σήμα εκκίνησης μέχρι τη στιγμή καταγραφής πατήματος ενός πλήκτρου ορίστηκε ως χρόνος αντίδρασης για τις δοκιμές αντίληψης. Συνολικά καταγράφηκαν 2.880 δοκιμές από όλα τα άτομα. Βασιζόμενοι σε συμπεριφορικά και ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια, κάποιες δοκιμές θεωρήθηκαν ακατάλληλες και αποκλείστηκαν από περαιτέρω ανάλυση. Σε γενικές γραμμές, ο αποκλεισμός των μη-καθαρών δοκιμών γινόταν αυτόματα με βάσει τα κριτήρια που είχαμε εισάγει στο πρόγραμμα αλλά η τελική απόφαση ήταν στη δυνατότητα του έμπειρου χειριστή που ανέλυσε το σήμα.

#### Συμπεριφορικά κριτήρια:

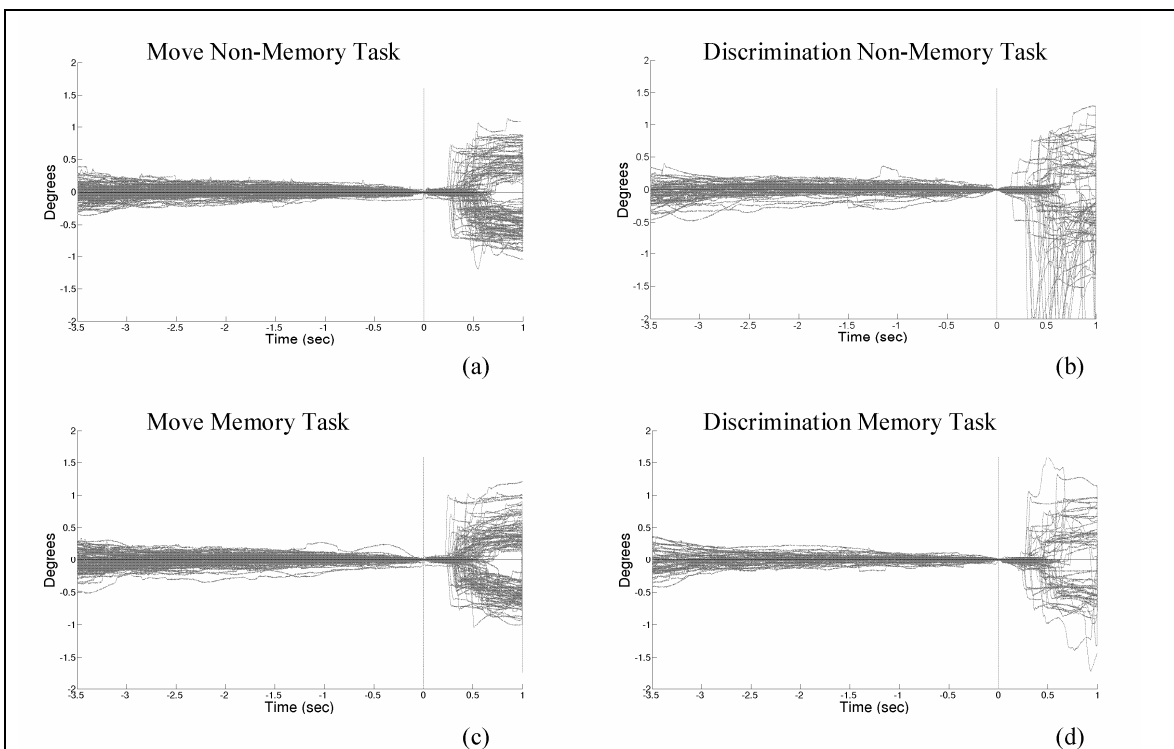
- ❖ Πολύ χαμηλοί (κάτω από 100 ms) ή πολύ υψηλοί (πάνω από 1500ms) χρόνοι αντίδρασης.
- ❖ Ύπαρξη λανθασμένης απάντησης. Για τις κινητικές απαντήσεις αυτό σημαίνει ότι είτε υπήρξε απόκλιση πάνω από  $\pm 30^\circ$  από την κατεύθυνση του περιφερικού στόχου είτε υπήρξε σφάλμα απόστασης πάνω από 60 pixels (1.4 ιντσες) από το κέντρο του περιφερικού στόχου που μπορεί να αναλογούσε είτε σε υπέρβαση είτε σε υστέρηση. Ενώ, για τις απαντήσεις εκτίμησης/αντίληψης σημαίνει απλά λάθος απάντηση.

Κάνοντας χρήση των παραπάνω κριτηρίων 259 δοκιμές (9% με εύρος 2.5-20% για όλα τα άτομα) θεωρήθηκαν ακατάλληλες. Η συμπεριφορική ανάλυση διεξήχθη για τις εναπομείναντες 2.621 δοκιμές (μέσος αριθμός έγκυρων δοκιμών ανά άτομο: 262.1, με ελάχιστο: 232 και μέγιστο: 281).

Ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια:

- ❖ Πρόσμιξη του EEG σήματος με θορυβώδη σήματα τα οποία μπορεί να προέρχονταν από βλέφαρα, ακούσιες οφθαλμικές κινήσεις και drifts. Το κριτήριο αυτό επιβλήθηκε βασιζόμενοι στην οπτική επιθεώρηση των σημάτων.
- ❖ Τα μάτια δεν ήταν προσηλωμένα στον κέντρικό κύκλο καθόλη τη διάρκεια της διαδικασίας σύμφωνα με τις ΗΟΦθαλμογραφικές καταγραφές. (Η εικόνα [1.8] δείχνει τις κινήσεις των ματιών των δοκιμών που τελικά κρατήθηκαν προς ανάλυση).

Χρησιμοποιώντας τα παραπάνω κριτήρια, αφαιρέθηκαν επιπλέον 502 δοκιμές (17,4% με εύρος 0,5-31% για όλα τα άτομα) και έτσι η ανάλυση του EEG σήματος πραγματοποιήθηκε για τις υπόλοιπες 2.119 δοκιμές (μέσος αριθμός έγκυρων δοκιμών ανά άτομο: 211.9, με ελάχιστο: 140 και μέγιστο: 260).



**Εικόνα 1.8:** Καταγραφές των κινήσεων των ματιών για όλα τα άτομα και τις δοκιμές για: (α) μνημονική κινητική εργασία, (β) μη-μνημονική εργασία αντίληψης, (γ) μνημονική κινητική εργασία, (δ) μη-μνημονική εργασία αντίληψης. Οι καταγραφές αυτές έχουν ευθυγραμμιστεί με το σήμα και αρχίζουν 3.500 msec πριν από το σήμα εκκίνησης ενώ τελειώνουν 1.000 msec μετά το σήμα εκκίνησης.

Στη συνέχεια, για κάθε EEG σήμα αφαιρέθηκε η μέση τιμή των πρώτων 250 ms της περιόδου αναφοράς (διόρθωση αναφοράς (baseline correction)). Η ανάλυση των EEG δεδομένων περιορίστηκε στα τελευταία 1.000 ms της περιόδου αναφοράς, τα 250 ms του χρόνου παρουσίας του στόχου και τα πρώτα 3.500 ms της περιόδου καθυστέρησης.

#### 1.4.2 Συμπεριφορική Ανάλυση

Αρχικά υπολογίστηκε η μέση τιμή του χρόνου αντίδρασης για κάθε άτομο και τύπο δοκιμής. Έπειτα, χρησιμοποιήσαμε την παραγοντική ανάλυση διακύμανσης 2 μεταβλητών (2-way factorial ANOVA) για να ελέγξουμε: (α) την επίδραση εργασίας (κίνηση / ανίχνευση αλλαγών), (β) την επίδραση της κατάστασης (μνημονική / μη-μνημονική), καθώς και (γ) την μεταξύ τους αλληλεπίδραση όσον αφορά την μέση τιμή του χρόνου αντίδρασης.

Όσον αφορά την εργασία αντίληψης, υπολογίστηκε η απόδοση του κάθε ατόμου, ως η αφαίρεση του ποσοστού των σωστών απαντήσεων (hits, απαντήσεις στις οποίες το άτομο ανταποκρίθηκε σωστά ότι «ναι» ο νέος στόχος ήταν στην ίδια θέση με την προηγούμενη) και του ποσοστού των ψευδών απαντήσεων (false alarms, απαντήσεις στις οποίες το άτομο ανταποκρίθηκε εσφαλμένα ότι «ναι» ο νέος στόχος ήταν στην ίδια θέση με την προηγούμενη). Με βάση τα παραπάνω, υπολογίστηκε το μέτρο διακριτοποίησης ( $d_{prime}$ ) ως:

$$d_{prime} = Zscore(\text{percentage of hits}) - Zscore(\text{percentage of false alarms})$$

Επιπλέον, υπολογίστηκε, το μέτρο απόδοσης (Measure of Efficiency (ME)) της μνήμης ως:

$$ME = d_{prime}(\text{μνημονική κατάσταση}) / d_{prime}(\text{μη-μνημονική κατάσταση}).$$

Το μέτρο αυτό λαμβάνει την τιμή 1, όταν η απόδοση είναι τέλεια, δηλαδή όταν δεν υπάρχει απώλεια ακρίβειας για τη μνημονική κατάσταση σε σύγκριση με τη μη-μνημονική κατάσταση.

Όσον αφορά την κινητική εργασία, υπολογίσαμε, για κάθε άτομο, την τυπική απόκλιση (SD) του μέσου σφάλματος απόστασης (distance error) και του μέσου σφάλματος κατεύθυνσης (direction error). Επιπλέον, υπολογίσαμε το μέτρο απόδοσης (Measure of Efficiency (ME)) της κίνησης για την απόσταση:

$$ME = SD \text{ (distance error μνημονικής κατάστασης)} / SD \text{ (distance error μη-μνημονικής κατάστασης)}.$$

και την κατεύθυνση:

$$ME = SD \text{ (direction error μνημονικής κατάστασης)} / SD \text{ (direction error μη-μνημονικής κατάστασης)}.$$

### 1.4.3 ERP Ανάλυση

Ως πρώτο βήμα ανάλυσης των EEG δεδομένων υπολογίσαμε τα **προκλητά δυναμικά (Event Related Potentials - ERPs)**, για κάθε τύπο δοκιμών και κάθε ηλεκτρόδιο, υπολογίζοντας το μέσο όρο των σημάτων ως προς όλες τις δοκιμές και όλα τα άτομα.

**Προκλητά Δυναμικά (Event Related Potentials- ERPs):** Ηλεκτρικά δυναμικά τα οποία προκαλούνται από ένα ερέθισμα. Υπολογίζονται κάνοντας έναν απλό μέσο όρο των καταγραφών. Η ιδέα είναι ότι το μέρος του σήματος που εμπεριέχει είτε «θόρυβο» είτε πληροφορίες που δεν αφορούν την απόκριση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα θα ακυρωθούν μεταξύ τους και θα μείνει ένα πιο «καθαρό» σήμα.

#### # Νευρωνική προέλευση των ERPs #

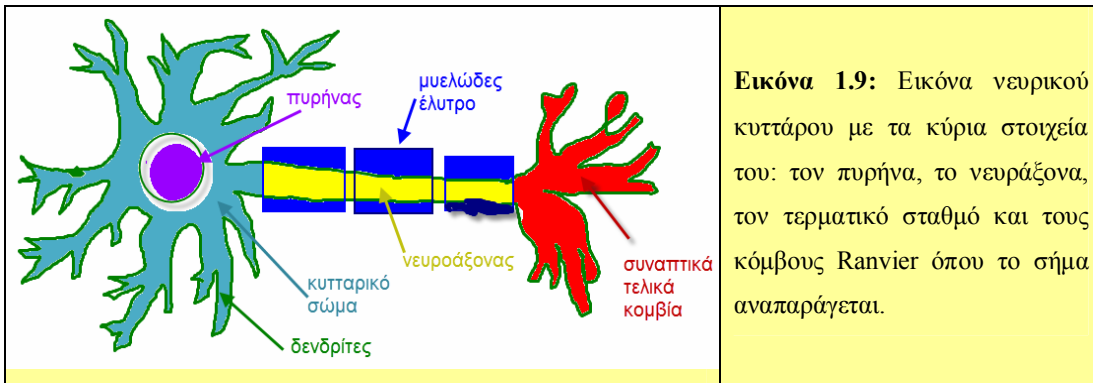
Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι ηλεκτρικής δραστηριότητας που σχετίζονται με τους νευρώνες: τα δυναμικά δράσης (action potentials), τα οποία είναι υπεύθυνα για την διάδοση παλμών (spikes) κατά μήκος του άξονα των νευρώνων και τα μετασυναπτικά δυναμικά (postsynaptic potentials), τα οποία δημιουργούνται κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης



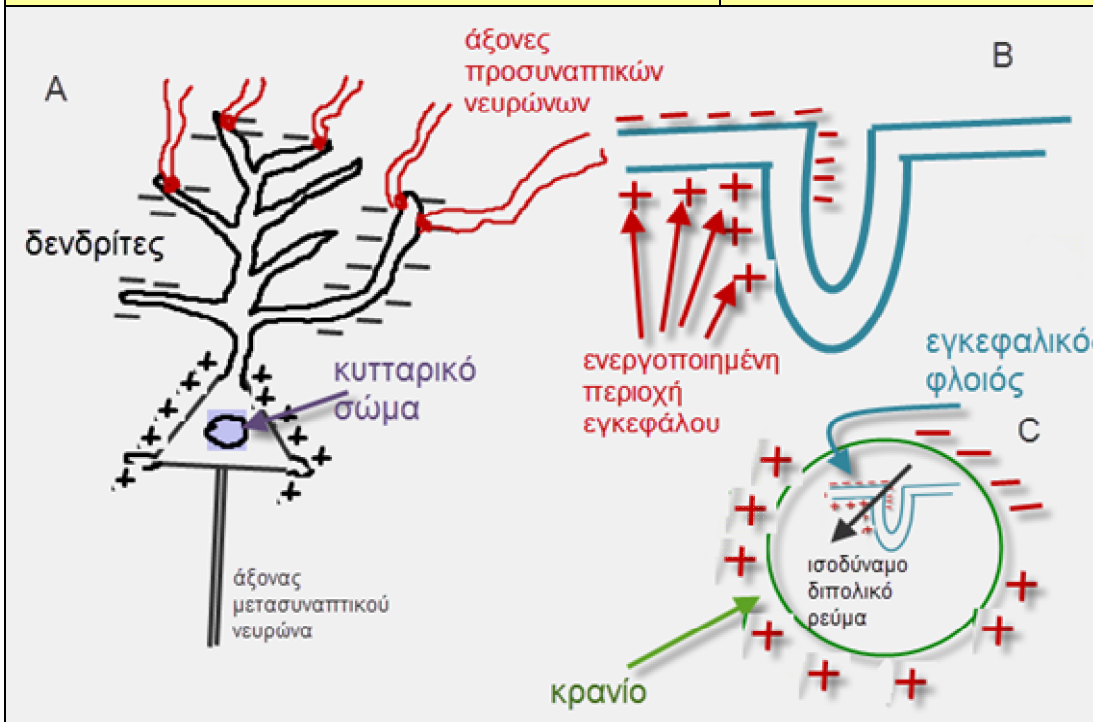
όταν οι νευροδιαβιβαστές προσδένονται σε υποδοχείς επί της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα, προκαλώντας έτσι τους διαύλους ιόντων να ανοίξουν ή να κλείσουν. Τα ηλεκτρόδια του EEG δεν μπορούν να ανιχνεύσουν και να καταγράψουν δυναμικά δράσης εξαιτίας του εξαιρετικά μικρού χρονικού διαστήματος (~1 ms) στο οποίο λαμβάνουν χώρα αλλά και την φυσική τομοθέτηση των αξόνων των νευρώνων. Σε γενικές γραμμές αλληλοεξουδετερώνονται και έτσι το μόνο που αναπαριστούν τα ERPs είναι τα μετασυναπτικά δυναμικά [Luck, 2005].

#### # Άθροισμα μετασυναπτικών δυναμικών #

Το γεγονός ότι τα μετασυναπτικά δυναμικά λαμβάνουν χώρα στους δενδρίτες και στο κυτταρικό σώμα των νευρώνων [Εικόνα 1.9] όπως επίσης το γεγονός ότι συμβαίνουν ακαριαία (δεν χρειάζεται να ταξιδέψουν στον άξονα με σταθερό ρυθμό) τους επιτρέπει να συγκεντρώνονται από το να ακυρώνονται και εμάς να μπορούμε να τα καταγράψουμε από μεγάλη απόσταση (π.χ. πάνω στο κρανίο). Φυσικά απαιτούνται εκατοντάδες ή ακόμη και χιλιάδες νευρώνες να «συγχρονιστούν» και να παράγουν μετασυναπτικό δυναμικό ταυτόχρονα ώστε να μπορέσει να γίνει μια επικρανιακή καταγραφή. Επιπλέον απαιτείται τα δίπολα του κάθε νευρώνα (τα οποία δημιουργούνται από την αρνητικότητα των δενδριτών και τη θετικότητα του κυτταρικού σώματος) να είναι χωρικά ευθυγραμμισμένα. Γι' αυτό καταγράφεται κυρίως το δυναμικό των πυραμιδικών νευρώνων τα οποία είναι ευθυγραμμισμένα καθέτως στον εγκεφαλικό φλοιό. Φυσικά η πρόσθεση των ατομικών διπόλων περιπλέκεται από το γεγονός ότι ο εγκεφαλικός φλοιός έχει πολλές πτυχώσεις [Luck, 2005]. Στην εικόνα [1.10] έχουμε σχηματική αναπαράσταση των αρχών παραγωγής του ERP.



**Εικόνα 1.9:** Εικόνα νευρικού κυττάρου με τα κύρια στοιχεία του: τον πυρήνα, το νευράξονα, τον τερματικό σταθμό και τους κόμβους Ranvier όπου το σήμα αναπαράγεται.



**Εικόνα 1.10:** Αρχές παραγωγής του ERP.

(A) Σχηματική απεικόνιση ενός πυραμιδικού νευρώνα τη στιγμή που γίνεται η νευροδιαβίβαση. Ένας διεγερτικός νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται από τις προσυναπτικές απολήξεις, προκαλώντας θετικά ιόντα να εισρεύσουν στον μετασυναπτικό νευρώνα.

Αυτό δημιουργεί ένα καθαρό αρνητικό εξωκυτταρικό δυναμικό τάσης στην περιοχή των άλλων τμημάτων του νευρώνα, σχηματίζοντας έτσι ένα μικρό δίπολο.

(B) Αναπαράσταση μιας πτυχής του εγκεφαλικού φλοιού που περιέχονται πολλά πυραμιδικά κύτταρα. Όταν μια περιοχή αυτής της πτυχής διεγείρεται, τα δίπολα από τους επιμέρους νευρώνες προστίθενται.

(C) Τα δίπολα αθροίζονται από τους επιμέρους νευρώνες και έτσι μπορεί να προσεγγιστεί ένα ισοδύναμο δίπολο, που δείχνεται εδώ ως ένα βέλος. Η θέση και ο προσανατολισμός αυτού του διπόλου καθορίζουν την κατανομή των θετικών και αρνητικών τάσεων που καταγράφονται στην επιφάνεια της κεφαλής. (Εικόνα βασισμένη στην εργασία [Luck, 2005]).

#### 1.4.4 Ηλεκτροφυσιολογική Ανάλυση

Έχοντας ως στόχο να μειώσουμε την πολυπλοκότητα της ανάλυσης, εφαρμόσαμε τη μέθοδο της «μείωσης διαστάσεων» (dimensionality reduction). Πιο συγκεκριμένα, επιλέξαμε 9 ομάδες ηλεκτροδίων χρησιμοποιώντας ανατομικά κριτήρια για να μειώσουμε τη διάσταση των ηλεκτροδίων από 56 σε 9. Κάθε ομάδα σχηματίστηκε επιλέγοντας ένα κεντρικό ηλεκτρόδιο, που χαρακτηρίζει μία συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου, και έπειτα προστέθηκαν τα γειτονικά ηλεκτρόδια. Οι ομάδες που σχηματίστηκαν [Εικόνα 1.11] ήταν:

<p><b>(1) Μέσο-Κεντρική (Central Midline):</b> Cz, C1, C2, CPz, CP1, CP2, FCZ, FC1, FC2</p> <p><b>(2) Δεξιά Κεντρική (Central Right):</b> C4, C6, CP4, CP6, FC4, FC6</p> <p><b>(3) Αριστερά Κεντρική (Central Left):</b> C3, C5, CP3, CP5, FC3, FC5</p> <p><b>(4) Μέσο Μετωπική (Frontal Midline):</b> Fz, F1, F2, AF3, AF4, FPz</p> <p><b>(5) Δεξιά Μετωπική (Frontal Right):</b> F4, F6, F8, AF8, FP2</p> <p><b>(6) Αριστερά Μετωπική (Frontal Left):</b> F3, F5, F7, AF7, FP1</p> <p><b>(7) Μέσο-Ινιακοβρεγματική (Occipitoparietal Midline):</b> Pz, P1, P2, POz, PO3, PO4, Oz</p> <p><b>(8) Δεξιά Ινιακοβρεγματική (Occipitoparietal Right):</b> P4, P6, P8, PO6, PO8, O2</p> <p><b>(9) Αριστερά Ινιακοβρεγματική (Occipitoparietal Left):</b> P3, P5, P7, PO5, PO7, O1.</p>	
---	--

**Εικόνα 1.11:** Σχηματική αναπαράσταση της θέσης των ηλεκτροδίων στο ανθρώπινο κρανίο. Τα 9 διαφορετικά χρώματα αντιστοιχούν στις 9 ομάδες ηλεκτροδίων που σχηματίστηκαν για μείωση της πολυπλοκότητας των αποτελεσμάτων.

Σημειώνουμε, ότι η ομαδοποίηση των ηλεκτροδίων αποτελεί μια συνήθη τεχνική στις EEG καταγραφές, οι οποίες δυστυχώς δεν διαθέτουν καλή τοπολογική ανάλυση. Ανάλογες ομαδοποιήσεις έχουν λάβει χώρα και στο παρελθόν (βλέπε για παράδειγμα [Klimesch et al., 1997]).

Στόχος μας είναι να βρούμε εάν σε κάποια από τις συχνοτικές ζώνες, κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης, υπάρχουν σημαντικές διαφορές (1) μεταξύ των δύο εργασιών (κίνηση / ανίχνευση αλλαγής) (task effect), (2) μεταξύ των δύο καταστάσεων (μνημονική / μη-μνημονική) (memory effect), καθώς και (3) μεταξύ της μνημονικής κίνησης και της ανίχνευσης αλλαγής με μνήμη (interaction effect).

Αρχικά χωρίσαμε τα σήματά μας σε 5 ζώνες συχνοτήτων που αντιστοιχούν σε γνωστούς EEG ρυθμούς: δέλτα (1-4 Hz), θήτα (4-8 Hz), άλφα (8-12 Hz), βήτα (13-30 Hz) και γάμμα (30-45 Hz). Ο διαχωρισμός έγινε εφαρμόζοντας ένα ζωνοπερατό **φίλτρο Butterworth** μηδενικής φάσης. Για κάθε συχνοτική μπάντα, τα συχνοτικά όρια για τη ζώνη μετάβασης τέθηκαν  $\pm 2$  Hz πάνω και κάτω από τα όρια της ζώνης περατότητας, τα οποία ταυτιζόταν με τα όρια των EEG ρυθμών. Επιπλέον, οι κυματισμοί της ζώνης περατότητας ορίστηκαν στα 3 dB ενώ για τις ζώνες μετάβασης στα 6 dB.

### **ΦΙΛΤΡΑ**

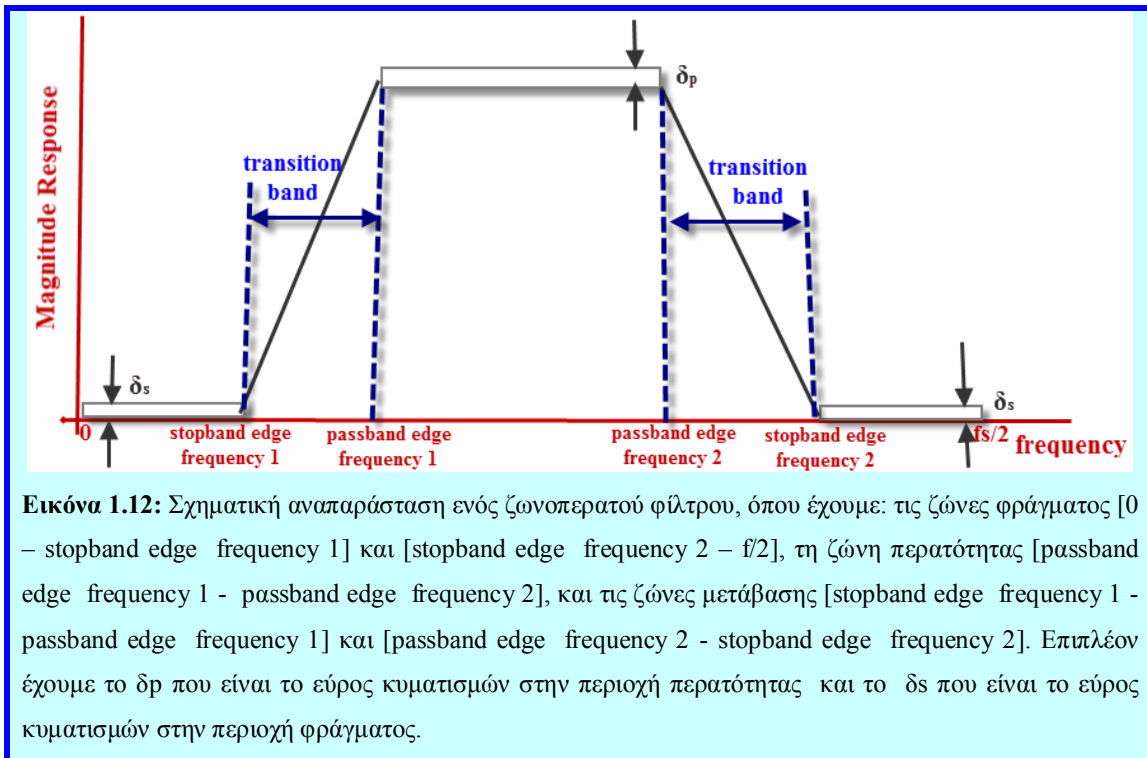
Βασική προϋπόθεση για την εφαρμογή των φίλτρων αποτελεί η υιοθέτηση της **βασικής υπόθεσης**, η οποία ορίζει ότι το σήμα πληροφορίας και ο θόρυβος δεν έχουν κοινές συχνότητες. Έτσι μας επιτρέπεται η απομάκρυνση του θορύβου αλλά και η εστίαση σε συγκεκριμένα εύρη συχνοτήτων με μια απλή γνώση των συχνοτικών ζωνών του σήματος πληροφορίας και του θορύβου, δίχως να είναι απαραίτητη η ακριβής γνώση του συχνοτικού περιεχομένου των σημάτων που μας ενδιαφέρουν.

Υπάρχουν αναλογικά και ψηφιακά φίλτρα, όπου τα τελευταία διαχωρίζονται περαιτέρω σε FIR (Finite Impulse Response, φίλτρα πεπερασμένης κρουστικής απόκρισης), τα οποία απαιτούν μια απλή συνέλιξη ενός κατάλληλου πυρήνα (kernel) και σε IIR (Infinite Impulse Response, φίλτρα άπειρης κρουστικής απόκρισης), τα οποία απαιτούν τη χρήση επαναληπτικών αλγορίθμων. Το **φίλτρο Butterworth** ανήκει στην κατηγορία των FIR, και είναι κατάλληλο για ανάλυση στον χώρο των συχνοτήτων, εφόσον μπορούμε να ορίσουμε τις συχνότητες που θέλουμε το σήμα μας να διαθέτει.

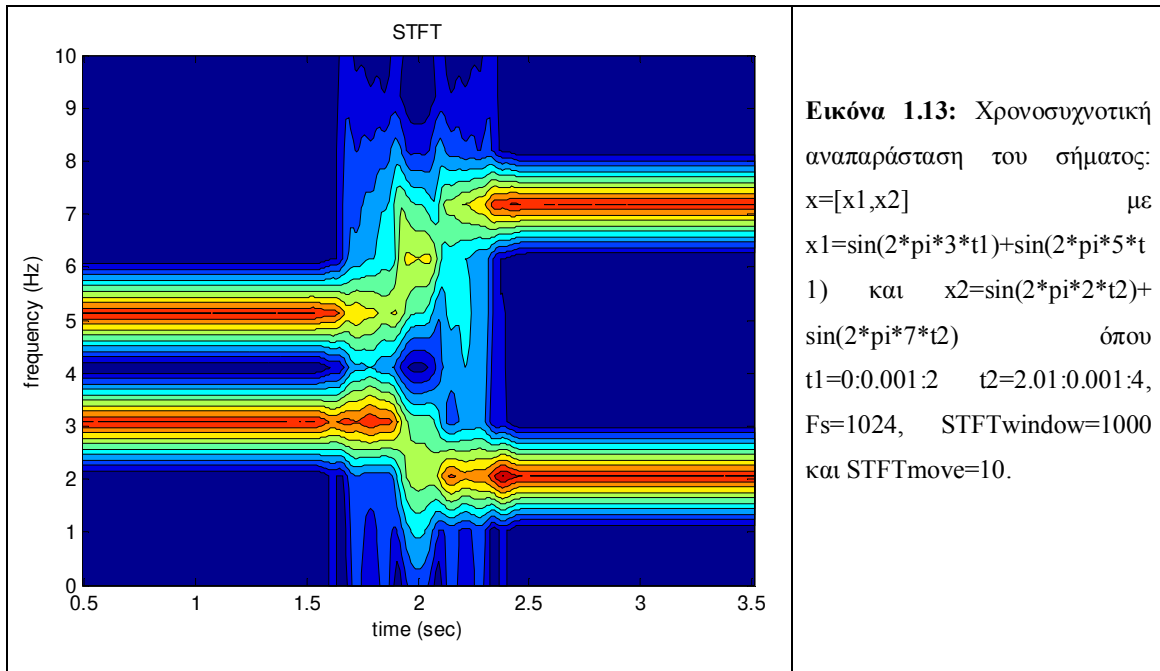
Στη βιβλιογραφία υπάρχει μια πληθώρα παραθυρικών συναρτήσεων και κάθε φορά ανάλογα με το πρόβλημά μας καλούμαστε να διαλέξουμε ανάμεσα σε ένα εξ' αυτών. Κανένα από αυτά δεν είναι τέλειο, όλα έχουν τα δικά τους πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Σημειώνουμε ότι μερικά από τα πιο συνηθισμένα παράθυρα είναι τα: Hamming, Hann, Blackman, Pectangular, Triangular (Bartlett), Chebyshev, Gaussian και Kaiser.

Αυτό που πρέπει πάντα να έχουμε υπόψιν μας είναι ότι δεν δύναται ένα φίλτρο να είναι βέλτιστο και στο χώρο των συχνοτήτων αλλά και στο χώρο του χρόνου. Για το λόγο αυτό κάθε φορά μας ζητείται να επιλέξουμε αυτό που ταιριάζει καλύτερα σε αυτό που αναζητάμε. Σε γενικές γραμμές ελέγχουμε την κλίση του παραθύρου, το εύρος που έχει στο πάνω μέρος, το κατά πόσο επιστρέφει στο μηδέν και φυσικά το κατά πόσο ταιριάζει με το αρχικό μας σήμα. Συνεπώς κάθε φορά έχουμε να διαλέξουμε ανάμεσα από κάποια χαρακτηριστικά που κατέχουν τα παράθυρα αυτά και τελικά κρατάμε αυτό που μας εξυπηρετεί καλύτερα.

Για την εφαρμογή του **φίλτρου Butterworth**, το οποίο ανήκει στην κατηγορία των ζωνοπερατών φίλτρων [Εικόνα 1.12], χρειάστηκε να ορίσουμε κάποιες παραμέτρους. Πιο συγκεκριμένα ορίσαμε το εύρος των συχνοτήτων που το φίλτρο επιτρέπει να περνάνε  $[F_{pass1}-F_{pass2}]$  και τις συχνότητες κάτω από τις οποίες δεν θα περνάει τίποτα  $[F_{stop1}-F_{stop2}]$ . Σημειώνουμε ότι θα πρέπει να ισχύει ότι:  $F_{stop1} < F_{pass1} < F_{pass2} < F_{stop2}$ . Επιπλέον απαιτείται να ορίσουμε σε decibels το εύρος κυματισμών στην περιοχή περατότητας ( $\delta_p$ ) και στην περιοχή φράγματος ( $\delta_s$ ). Σημειώνουμε ότι οι περιοχές  $[F_{stop1}-F_{pass1}]$  και  $[F_{stop2}-F_{pass2}]$  ονομάζονται μεταβατικές περιόδους (transition bands) και διαφέρουν σε εύρος και κλίση ανάλογα με το είδος της παραθυρικής συνάρτησης που θα χρησιμοποιήσουμε.



Ύστερα από το ζωνοπερατό φιλτράρισμα, εφαρμόσαμε για κάθε συχνοτική μπάνα και για κάθε δοκιμή, μετασχηματισμό Fourier μικρής διάρκειας (**Short-Time-Fourier-Transformation (STFT)**) (δες παράδειγμα εφαρμογής μεθόδου [Εικόνα 1.13]). Η επιλογή ενός κατάλληλου χρονικού παραθύρου ολίσθησης είναι ζωτικής σημασίας σε αυτό το βήμα και κυριότερα ο καθορισμός του βέλτιστου πλάτους δεν είναι εύκολη διαδικασία. Μεγαλύτερα χρονικά παράθυρα (όσον αφορά το πλάτος) μπορούν να βελτιώσουν την αξιοπιστία των εκτιμώμενων τιμών για τις χαμηλότερες συχνότητες, αλλά η βελτίωση αυτή γίνεται εις βάρος της χρονικής ανάλυσης, και αντίστροφα. Εδώ, επιλέξαμε επικαλυπτόμενα παράθυρα χρονικού εύρους 440 ms με χρονικό βήμα 10 δειγμάτων. Στη συνέχεια απορρίψαμε τα πρώτα 220 ms από την περίοδο αναφοράς και τα τελευταία 220 ms από την περίοδο καθυστέρησης, έτσι ώστε να έχουμε ένα πλήρες σύνολο δεδομένων εντός του πρώτου και του τελευταίου παραθύρου.



### Χρονικός Τομέας (Time Domain)

Ο τομέας όπου συνήθως λαμβάνουμε τα σήματα. Ανεξάρτητη μεταβλητή στην περίπτωση αυτή αποτελεί ο χρόνος.

### Συχνοτικός Τομέας (Frequency Domain)

Η μεταφορά από τον τομέα του χρόνου στον τομέα των συχνοτήτων γίνεται με τον μετασχηματισμό Fourier. Στην περίπτωση αυτή έχουμε πληροφορίες σχετικά με τα πλάτη των συχνοτήτων αλλά δεν είναι διαθέσιμη καμία χρονική πληροφορία.

**Μετασχηματισμός Fourier:** Αποτελεί γενίκευση της σειράς Fourier για μη-περιοδικά σήματα. Είναι στην ουσία μία αυστηρώς ορισμένη μαθηματική διεργασία η οποία αποσυνθέτει μία τυχούσα συνάρτηση ή κυματομορφή σε άθροισμα απείρων περιοδικών ημιτονοειδών συναρτήσεων διαφόρων συχνοτήτων. Προσδιορίζει λοιπόν τις διάφορες ημιτονοειδής συχνότητες και τα αντίστοιχα πλάτη τους. Το αποτέλεσμα του μετασχηματισμού είναι μία νέα συνάρτηση με διαφορετικό πεδίο ορισμού, η οποία περιγράφει το κατά πόσον συμμετέχει κάθε στοιχειώδες ημίτονο στο σχηματισμό της αρχικής συνάρτησης.



### **Χρονικο- συχνοτικός Τομέας (Time- Frequency Domain)**

Αρχικά πρέπει να αναφέρουμε ότι η χρόνο-συχνοτική κατανομή υπό ιδανικές συνθήκες περιγράφει το πώς κατανέμεται η ενέργεια και μας επιτρέπει να υπολογίσουμε το κλάσμα της ολικής ενέργειας του σήματος σε χρόνο  $t$  και συχνότητα  $\omega$ . Αυτό που θέλουμε, είναι να πετύχουμε ταυτόχρονα μια καλή ανάλυση και ως προς το χρόνο αλλά και ως προς τη συχνότητα. Όμως, για να επιτύχουμε την αναπαράσταση χρόνου–συχνότητας που αναζητούμε ο απλός μετασχηματισμός Fourier δε μας φτάνει, αφού όπως ήδη αναφέραμε δεν μας δίνει καμμία πληροφορία όσον αφορά τον χρόνο. Η ανεπάρκεια του μετασχηματισμού Fourier είχε ήδη αναδειχθεί από τον D. Gabor από το 1946, ο οποίος εισήγαγε την έννοια του «παραθύρου» ή «παραθυρικής συνάρτησης», όπου με την μετατόπισή του σε όλο το χρονικό πεδίο επιτυγχάνεται η εξαγωγή της τοπικής πληροφορίας του μετασχηματισμού Fourier.

Ο μετασχηματισμός Gabor στην πραγματικότητα είναι η βάση ενός γενικότερου μετασχηματισμού Fourier γνωστού στη γενική του μορφή ως μετασχηματισμός Fourier μικρής διάρκειας (*Short Time Fourier Transform, STFT*). Η προσέγγιση του Gabor, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, βασίστηκε στην αποσύνθεση του σήματος σε «άτομα χρόνου-συχνότητας» τα οποία γεννιούνται ως μετατοπίσεις χρόνου και συχνότητας της γκαουσσισιανής συνάρτησης. Εξέλιξη του μετασχηματισμού Gabor αποτελεί το γεγονός ότι μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε οποιαδήποτε παραθυρική συνάρτηση επιθυμούμε και όχι μόνο τη γκαουσσισιανή.

Όμως, πριν την εφαρμογή του STFT, υπάρχουν 3 προβλήματα τα οποία θα πρέπει να απαντηθούν:

#### **>>1. Εύρεση του κατάλληλου είδους παραθύρου**

Θεωρητικά γνωρίζουμε ότι υπάρχουν πολλά είδη παραθύρων και καθένα απο αυτά έχει τα δικά του μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα. Σε κάθε περίπτωση καλούμαστε να διαλέξουμε ανάμεσα σε αυτά ανάλογα με το τι αναζητούμε [Lyons, 1996]. Η επιλογή μας γίνεται με βάση κάποια κριτήρια που θέλουμε να ικανοποιούνται. Ουσιαστικά αναζητάμε παράθυρο τέτοιο ώστε να έχει όσο δυνατόν:



\*μικρότερα επίπεδα διαρροής (smaller sidelobe levels-leakage)

\*υψηλότερη δυνατή ένταση του σήματος (higher peak amplitude)

\*μικρότερο χρόνο απόκρισης (narrower response)

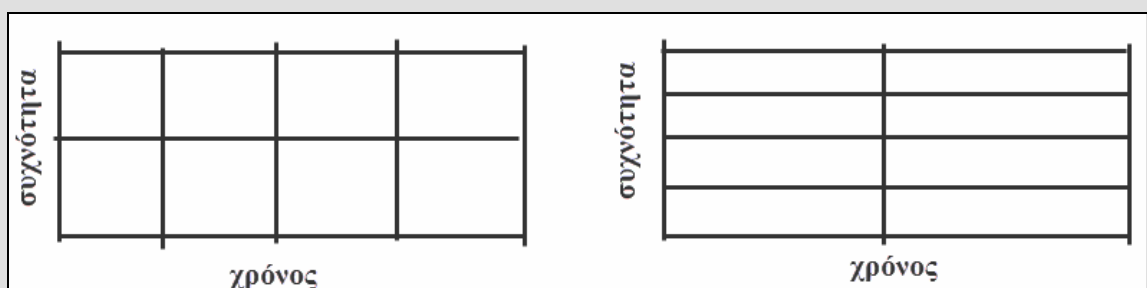
Δυστυχώς δεν υπάρχει κάποιο παράθυρο που να μας ικανοποιεί πλήρως και για αυτό κάνουμε κάποιες παραχωρήσεις στο τι επιθυμούμε ανάλογα με το πρόβλημά μας κάθε φορά.

## >>2. Εύρεση του κατάλληλου πλάτους παραθύρου

Η εύρεση του κατάλληλου πλάτους γίνεται σύμφωνα με την **αρχή της αβεβαιότητας** στη συχνότητα και στο χρόνο η οποία μας λέει ότι δεν είναι δυνατόν να επιτύχουμε ικανοποιητική διακριτική ικανότητα στο χρόνο και στη συχνότητα ταυτοχρόνως.

Η αρχή της αβεβαιότητας μεταφράζεται ως την ικανοποίηση της ανισότητας  $\Delta t \Delta \omega \geq \frac{1}{4\pi}$

(όπου  $\Delta t$  είναι η χρονική ανάλυση και  $\Delta \omega$  η συχνοτική). Συνεπώς δεν μπορούμε να δώσουμε αυθαίρετες τιμές στα  $\Delta t$  και  $\Delta \omega$ . Αντιθέτως παρατηρούμε ότι ενυπάρχει μια αμοιβαία ανταλλαγή ανάμεσά τους ώστε να φτάσουμε στο επιθυμητό αποτέλεσμα που είναι η καλύτερη δυνατή ανάλυση και ως προς και τις δύο συνιστώσες (χρόνος και συχνότητα) [Εικόνα 1.14]. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι όσο κερδίζουμε στην ανάλυση ως προς τη συχνότητα τόσο χάνουμε ως προς το χρόνο και αντίστροφα.



**Εικόνα 1.14:** Σχηματική αναπαράσταση όπου φαίνεται καθαρά η αρχή απροσδιοριστίας. Μικρό μήκος παραθύρου ως προς το χρόνο σημαίνει μεγάλο μήκος παραθύρου ως προς τη συχνότητα.

Ασφαλώς το παράθυρο θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσο με μια περίοδο του σήματος μας, για να είναι σε θέση να βρει τη συχνότητα. Αυτό που κάναμε, είναι ότι εφαρμόσαμε

το STFT με πλάτη παραθύρου ίσα με  $nT$  (όπου  $T$  η μέγιστη περίοδος) για ένα απλό σήμα που γνωρίζουμε εκ των προτέρων τις συχνότητες που παρουσιάζει και σε ποια χρονική στιγμή. Από τις γραφικές παραστάσεις που εξάγαμε, έπειτα από οπτική εκτίμηση, οδηγηθήκαμε στα εξής συμπεράσματα:

- (1) Για να έχουμε μια σχετική εικόνα για το που βρίσκονται οι συχνότητες θα πρέπει το παράθυρο να είναι πάνω από το 10% του συνολικού μήκους του σήματος.
- (2) Σε περιπτώσεις που οπτικά τα αποτελέσματα είναι ίδια, αυτό που μετράει πλέον είναι ο χρόνος που κάνουμε για να έχουμε το αποτέλεσμά μας.

### **>>3. Εύρεση του κατάλληλου βήματος μετακίνησης του παραθύρου**

Σε γενικές γραμμές, όσο μικρότερο είναι το μήκος της μετακίνησης του παραθύρου, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η επικάλυψη. Αυτό σημαίνει ότι θα έχουμε ομαλότερα αποτελέσματα και κατά συνέπεια καλύτερη ανάλυση. Βέβαια μικρότερο μήκος μετακίνησης σημαίνει και αυτομάτως περισσότερα παράθυρα, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της πολυπλοκότητας και την αύξηση του χρόνου που απαιτείται για να έχουμε κάποιο αποτέλεσμα.

Στην πορεία υπολογίστηκε ο μέσος όρος της χρονικά μεταβαλλόμενης ισχύος των πρώτων 500 ms από την υπολοιπόμενη περίοδο αναφοράς και αφαιρέθηκε από όλες τις τιμές ισχύος στον χρόνο (baseline correction). Συνεχίσαμε υπολογίζοντας τον μέσο όρο των Z-τιμών αυτών ως προς τα ηλεκτρόδια κάθε μίας από τις 9 ομάδες ηλεκτροδίων (για κάθε μία από τις 5 ζώνες συχνοτήτων και για κάθε έναν από τους 4 τύπους δοκιμών ξεχωριστά). Έτσι καταλήξαμε να έχουμε προς ανάλυση  $9 \times 5 \times 4 = 180$  σήματα ισχύος στο χρόνο. Στη συνέχεια, για κάθε άτομο, για καθεμία από τις 9 ομάδες ηλεκτροδίων και σε καθεμία από τις 5 μπάντες συχνοτήτων, υπολογίσαμε τις ακόλουθες 3 δράσεις:

**(Α) Δράση Έργου (Task Effect):**

1. Σήμα Κίνησης = (μνημονική κίνηση + μη-μνημονική κίνηση) / 2
2. Σήμα Ανίχνευσης Αλλαγής = (μνημονική ανίχνευση αλλαγών + μη-μνημονική ανίχνευση αλλαγών) / 2

**(Β) Δράση Μνήμης (Memory Effect):**

1. Μνημονικό Σήμα = (μνημονική κίνηση + μνημονική ανίχνευση αλλαγών) / 2
2. Μη-Μνημονικό Σήμα = (μη-μνημονική κίνηση + μη-μνημονική ανίχνευση αλλαγών) / 2

**(Γ) Δράση Αλληλεπίδρασης (Interaction Effect):**

1. Μνημονικό Σήμα Κίνησης = μνημονική κίνηση - μη-μνημονική κίνηση
2. Μη-Μνημονικό Σήμα Ανίχνευσης Αλλαγής = μνημονική ανίχνευση αλλαγών - μη-μνημονική ανίχνευση αλλαγών

Για κάθε μία από τις δράσεις, διεξήχθηκε μια σύγκριση του σήματος ισχύος σε κάθε χρονικό σημείο. Επειδή η στατιστική ανάλυση έπρεπε να γίνει για κάθε χρονικό σημείο απαιτήθηκε ένας μεγάλος αριθμός από στατιστικούς ελέγχους με αποτέλεσμα να εισαχθεί το **πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων**. Για να λυθεί αυτό το πρόβλημα, χρησιμοποιήσαμε έναν στατιστικό έλεγχο βασισμένο σε ένα σύμπλεγμα πολλαπλών μεταθέσεων (cluster-based permutation test) [Maris & Oostenveld, 2007; Oostenveld et al., 2011; [http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/cluster\\_permutation\\_freq](http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/cluster_permutation_freq)].

Το πρώτο στάδιο της ανάλυσης αυτής ήταν η πραγματοποίηση ενός στατιστικού ελέγχου σε κάθε χρονικό σημείο. Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε ο μη παραμετρικός Wilcoxon έλεγχος με κατάταξη προσήμων (non-parametric Wilcoxon signed-rank test), δεδομένου ότι δεν υπήρχε απόδειξη ότι τα δεδομένα μας ήταν κανονικά κατανομημένα. Τα χρονικά σημεία των οποίων η Z-τιμή ήταν μεγαλύτερη από ένα κατώφλι (όπου το επίπεδο σημαντικότητας είχε ορισθεί σε  $\alpha < 0.05$ ) θεωρούνταν στη συνέχεια υποψήφια μέλη για την δημιουργία χρονικών συμπλεγμάτων. Στο σημείο αυτό, σημειώνουμε ότι το επίπεδο

σημαντικότητας (η τιμή  $\alpha$ ) δεν επηρέασε το ποσοστό των λανθασμένων συναγερμών του στατιστικού ελέγχου.

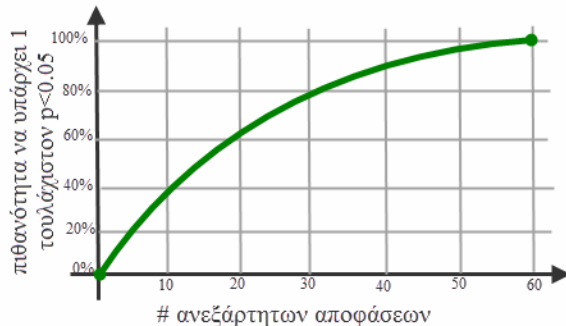
Τα χρονικά σημεία που κρίθηκαν κατάλληλα από το προηγούμενο βήμα ομαδοποιήθηκαν πλέον σε συνδεδεμένες σειρές με βάση την χρονική τους γειτνίαση, και έπειτα υπολογίστηκε το επίπεδο σημαντικότητας ως άθροισμα των  $Z$ -τιμών όλων των χρονικών σημείων που ανήκουν σε κάθε ομάδα. Σημειώνουμε ότι κάθε χρονικό σύμπλεγμα περιελάμβανε περισσότερα από δύο χρονικά σημεία. Κατά συνέπεια, το ελάχιστο χρονικό διάστημα που βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικό ήταν περίπου 0.16 s, ενώ το μέγιστο της τάξης των 0.75 s.

Στο επόμενο βήμα, πραγματοποιήθηκε ένας Monte Carlo έλεγχος με μεταθέσεις προκειμένου να εκτιμηθεί η πιθανότητα σημαντικότητας για κάθε ένα από τα χρονικά συμπλέγματα. Ως παράδειγμα, για τη δράση της μνήμης, οι δοκιμές που σχετίζονται με τις δύο καταστάσεις (μνημονική και μη-μνημονική) συλλέχθηκαν σε ένα ενιαίο σύνολο και ένα τυχαία επιλεγμένο υποσύνολο συντάχθηκε με τόσες δοκιμές, όσες υπήρχαν και στην πρώτη κατάσταση (π.χ. μνημονική), ενώ οι υπόλοιπες δοκιμές θεωρήθηκαν ότι ανήκαν σε ένα δεύτερο υποσύνολο (η διαδικασία αυτή καλείται τυχαία διαμέριση). Το πρώτο βήμα του ελέγχου μετάθεσης συμπλέγματος διεξήχθη εκ νέου για τις τυχαίες αυτές διαμερίσεις όπως περιγράφεται παραπάνω.

Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε 1.000 φορές με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας κατανομής επιπέδων σημαντικότητας (άθροισμα  $Z$ -τιμών συγκεκριμένων χρονικών σημείων) για κάθε χρονικό σύμπλεγμα (όπως αυτά είχαν οριστεί από τα πρωτότυπα δεδομένα). Ένα χρονικό σύμπλεγμα γινόταν δεκτό εάν το ποσοστό των επιπέδων σημαντικότητας που ήταν μεγαλύτερα από το επίπεδο σημαντικότητας των πρωτότυπων δεδομένων ήταν μικρότερο από 0,01 (που σηματοδοτεί το άλφα-επίπεδο σημαντικότητας για τον έλεγχο που είναι βασισμένος σε ένα σύμπλεγμα πολλαπλών μεταθέσεων). Η παραπάνω διαδικασία εφαρμόστηκε για κάθε μία από τις 3 δράσεις (έργου, μνήμης και αλληλεπίδρασης), για κάθε μια από τις 9 ομάδες ηλεκτροδίων και για κάθε μία από τις 5 διαφορετικές ζώνες συχνότητας.

### \*\*Πρόβλημα των Πολλαπλών Συγκρίσεων (Problem of Multiple Comparisons)

‘Όσο αυξάνεται ο αριθμός των συγκρίσεων μεταξύ ενός συνόλου με άλλα, τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα εσφαλμένης εύρεσης κάποιας στατιστικής διαφοράς. Συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι εάν έχουμε κάνει 13 συγκρίσεις τότε έχουμε 50% πιθανότητα να βρούμε μια τουλάχιστον λανθασμένη στατιστική διαφορά η οποία θα έχει  $p < 0.05$  (δες [Εικόνα 1.15]).



**Εικόνα 1.15:** Διάγραμμα που μας δείχνει την πιθανότητα να υπάρχει ένα τουλάχιστον στατιστικό λάθος ανάλογα με το πόσες αποφάσεις (συγκρίσεις) έχουν γίνει, για  $p < 0.05$ .

Για να βεβαιωθούμε ότι τα αποτελέσματά μας (στην περίπτωση που πραγματοποιούμε μεγάλο αριθμό συγκρίσεων) δεν είναι επηρεασμένα από το γεγονός αυτό, συνήθως εισάγουμε κάποιον επιπλέον στατιστικό έλεγχο. Οι συνηθέστεροι εξ'αυτών είναι οι: Bonferroni, Benjamini-Hochberg, Tukey, Dunnett, Dunn, Holm και False Discovery Rate. Ενδεικτικά αναφέρουμε κάποιους εξ'αυτών:

**Bonferroni:** Μειώνουμε το επίπεδο σημαντικότητας διαιρώντας με το πλήθος των συγκρίσεων ( $N_{comparisons}$ ): 
$$p_{new} = \frac{P_{old}}{N_{comparisons}}$$

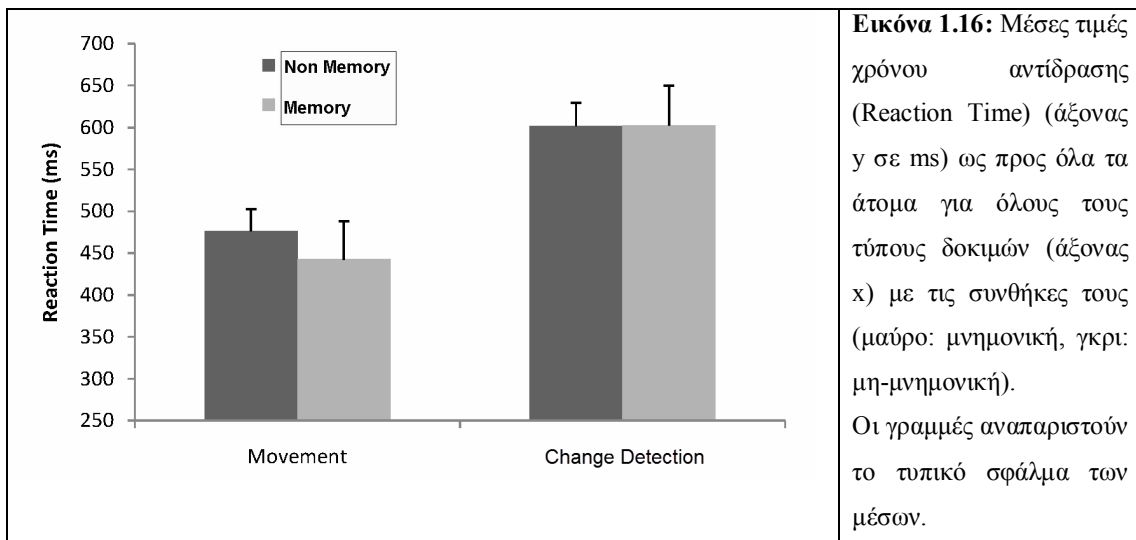
**Benjamini-Hochberg:** Συγκρίνουμε κάθε τιμή  $p$  με την κρίσιμη τιμή  $Q(i_{rank} / N_{comparisons})$ , όπου  $Q$  είναι το ρυθμός εσφαλμένων ευρέσεων (false discovery rate) που επιλέγουμε. Κρατάμε ως επίπεδο σημαντικότητας το μεγαλύτερο  $p$  για το οποίο ισχύει:  $p < Q(i_{rank} / N_{comparisons})$

**False Discovery Rate approximation –FDR:** Αποτελεί συνέχεια του Benjamini-Hochberg. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι πλέον κρατάμε ως επίπεδο σημαντικότητας το μεγαλύτερο  $p$  για το οποίο ισχύει: 
$$p < \frac{Q}{(N_{comparisons} - i_{rank} + 1)}$$

## 1.5 Αποτελέσματα

### 1.5.1 Συμπεριφορικά Αποτελέσματα

Ο χρόνος αντίδρασης για την ανίχνευση αλλαγής (change detection) ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με αυτόν της κίνησης (movement) ( $F_{1,36} = 14.06$ ,  $p < 0.001$ ). Αντιθέτως, δεν υπήρχε σημαντική στατιστική διαφορά στο χρόνο αντίδρασης μεταξύ των δύο καταστάσεων (μνημονικής και μη-μνημονικής) ( $F_{1,36} = 0,19$ ,  $p < 0,7$ ), όπως επίσης, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο χρόνο αντίδρασης για την δράση αλληλεπίδρασης ( $F_{1,36} = 0,20$ ,  $p < 0,7$ ) (δες εικόνα [1.16] και πίνακα [1.1]).



Το μέσο μέτρο απόδοσης για την ανίχνευση αλλαγής ήταν 0,49 (με σφάλμα απόκλισης: 0,22), γεγονός που σημαίνει ότι υπήρχε μια απώλεια περίπου 50% όσον αφορά την ακρίβεια όταν η μνήμη ήταν απαιτούμενη συγκριτικά με όταν δεν ήταν. Το μέσο μέτρο απόδοσης για την κίνηση όσον αφορά την απόσταση του στόχου ήταν 0,62 (με σφάλμα απόκλισης: 0,17) υποδεικνύοντας έτσι μια απώλεια της τάξεως 40% στις περιπτώσεις όπου χρειαζόταν μνήμη. Επιπλέον, το μέσο μέτρο απόδοσης για την κατεύθυνση στόχου, όταν η κίνηση ήταν ο τελικός στόχος, ήταν 0,51 (SD: 0,18). Με άλλα λόγια υπήρξε μία απώλεια της τάξεως του 50% όσον αφορά την ακρίβεια της κατεύθυνσης όταν είχαμε μνημονική κίνηση σε σύγκριση με όταν είχαμε μη-μνημονική κίνηση. Τέλος, η σύγκριση των μέτρων

απόδοσης (απόστασης και κατεύθυνσης) ανάμεσα στην ανίχνευση αλλαγών και την κίνηση δεν έδειξε καμία διαφορά ( $t_{10} = -1.4$ ,  $p < 0.2$  για το μέτρο απόδοσης απόστασης και  $t_{10} = -0.25$ ,  $p < 0.81$  για το μέτρο απόδοσης κατεύθυνσης) (δες για πιο αναλυτικά πίνακα [1.1]).

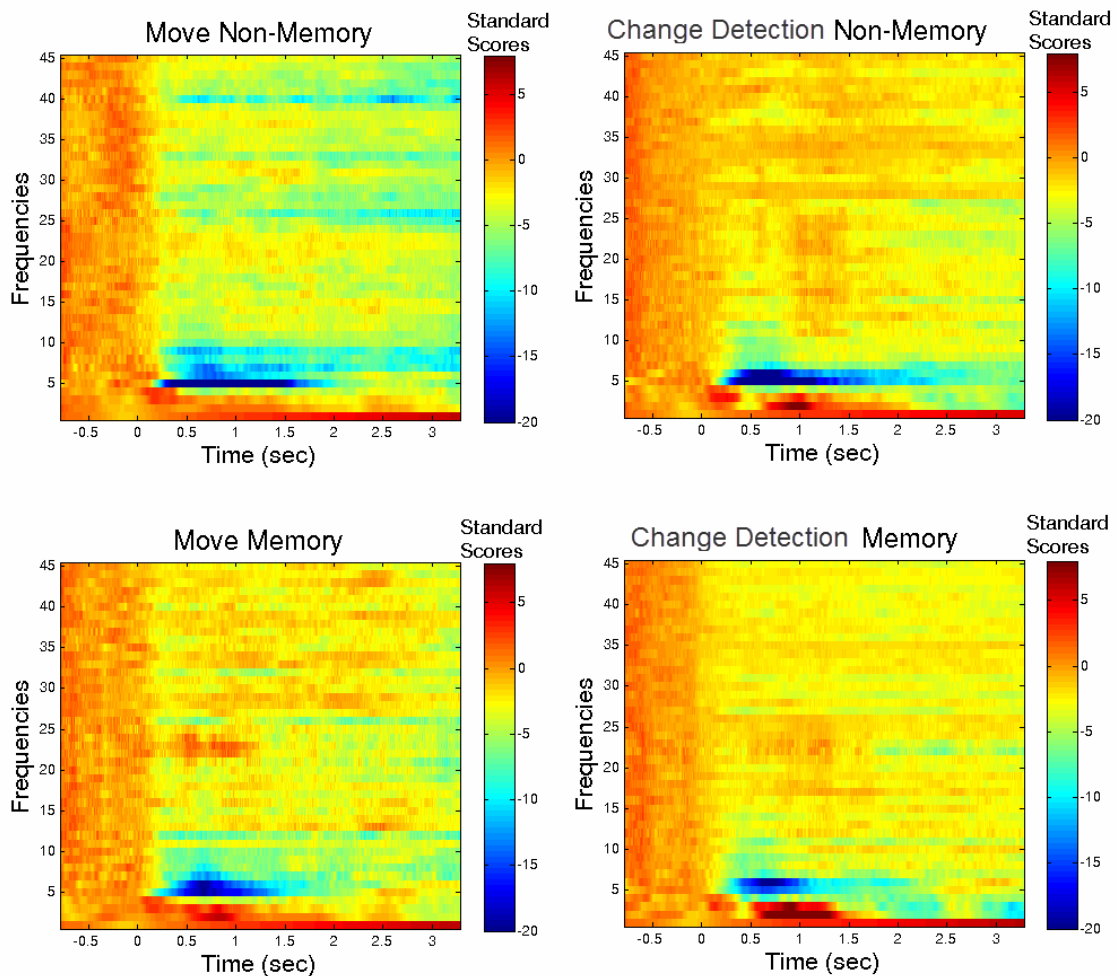
**Δεδομένα Συμπεριφορικής Ακρίβειας για όλα τα άτομα:**

Άτομα	Ανίχνευση Αλλαγής		Κίνηση			
	d-prime μνήμη	d-prime μη-μνήμη	SD απόστασης μνήμη	SD απόστασης μη-μνήμη	SD κατεύθυνσης μνήμη	SD κατεύθυνσης μη-μνήμη
1	3.1	7.4	0.26	0.12	5.5	2.91
2	1.9	5.6	0.53	0.39	11.8	8.31
3	2.2	7.4	0.31	0.16	5.3	2.51
4	2.4	3.5	0.42	0.24	9.9	4.17
5	2.4	3.7	0.81	0.56	7.3	6.48
6	2.3	5.3	0.41	0.26	8.8	4.12
7	1.9	5.2	0.36	0.15	6.8	1.89
8	2.0	5.2	0.67	0.50	12.7	7.30
9	2.5	7.4	0.41	0.40	10.7	5.52
10	5.0	5.0	0.34	0.17	7.5	2.23
<b>M.O.</b>	<b>2.6</b>	<b>5.6</b>	<b>0.45</b>	<b>0.29</b>	<b>8.6</b>	<b>4.54</b>

**Πίνακας 1.1:** Η δεύτερη και η τρίτη στήλη παρουσιάζει τις τιμές d-prime για τη μνημονική και μη-μνημονική ανίχνευση αλλαγής για κάθε άτομο. Η τέταρτη και πέμπτη στήλη παρουσιάζει την τυπική απόκλιση του σφάλματος απόστασης (σε ίντσες) για τη μνημονική και μη-μνημονική κίνηση. Οι δύο τελευταίες στήλες παρουσιάζουν την τυπική απόκλιση της κατεύθυνσης σφάλματος (σε μοίρες) για τη μνημονική και μη-μνημονική κίνηση. Ο μέσος όρος για όλα τα υποκείμενα για κάθε μέτρο ακρίβεια παρουσιάζεται στην τελευταία γραμμή.

### 1.5.2 Ηλεκτροφυσιολογικά Αποτελέσματα (χωρίς εισαγωγή φίλτρου)

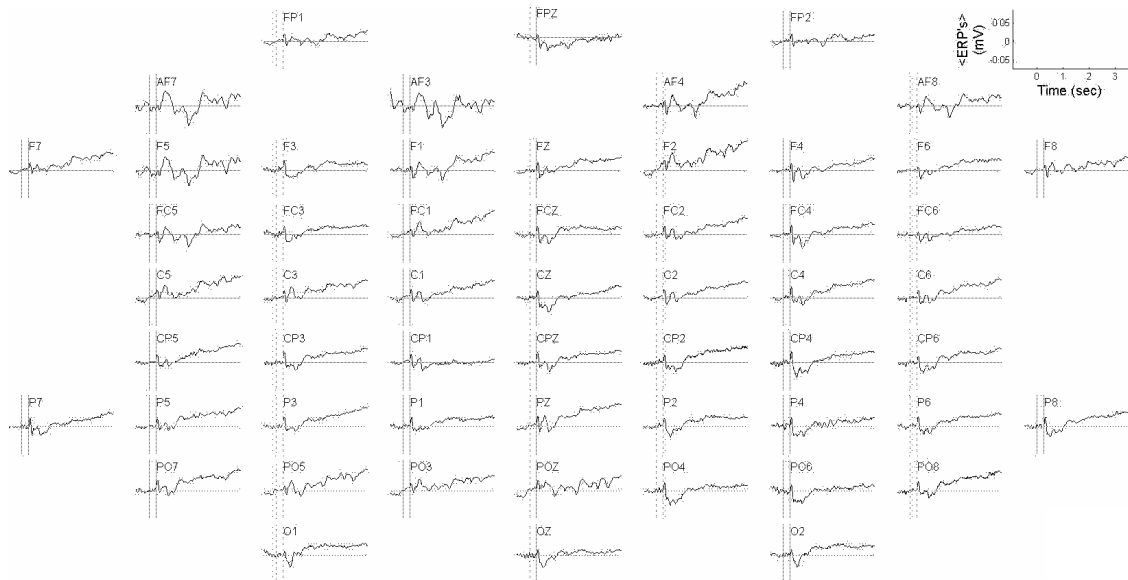
Αρχικά, πραγματοποιήσαμε μετασχηματισμό Fourier μικρής διάρκειας (STFT) στα δεδομένα όπου δεν είχε εισαχθεί το ζωνοπερατό φίλτρο Butterworth. Στην παρακάτω εικόνα [Εικόνα 1.17] απεικονίζεται ο μέσος βαθμός των τυπικών αποκλίσεων του φάσματος ισχύος (αποκλίσεις από τη μέση τιμή της περιόδου αναφοράς) ως προς όλες τις δοκιμές, όλα τα ηλεκτρόδια και όλα τα άτομα.



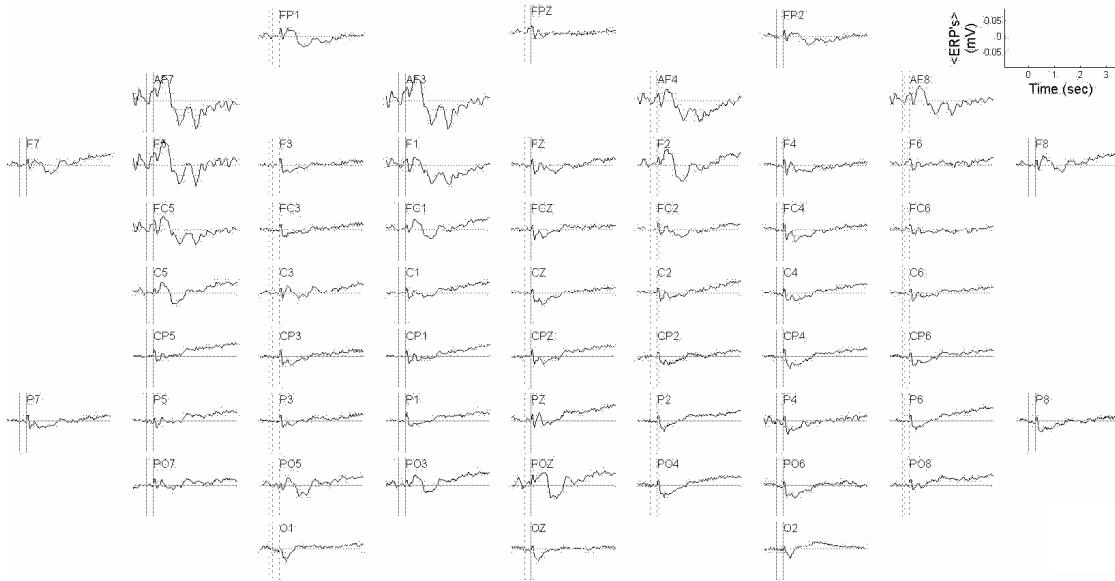
**Εικόνα 1.17:** Μέσος βαθμός των τυπικών αποκλίσεων του φάσματος ισχύος ως προς όλες τις δοκιμές, όλα τα ηλεκτρόδια και όλα τα άτομα.



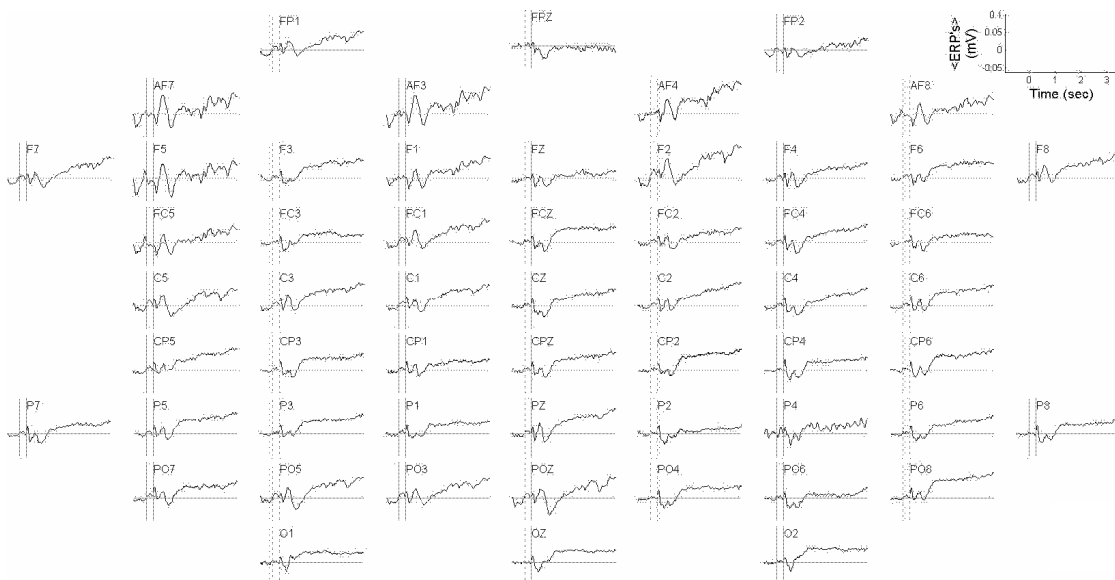
Μπορούμε να παρατηρήσουμε μια σαφή μείωση στο πλάτος του φάσματος του σήματος για συχνότητες πάνω και κάτω από τον δέλτα ρυθμό κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης σε σχέση με την περίοδο αναφοράς. Η μείωση αυτή είναι εμφανής σε όλους τους τύπους δοκιμών και κυρίως για το δέλτα και θήτα ρυθμό αμέσως μετά την έναρξη της περιόδου καθυστέρησης. Αντιθέτως, στις πολύ χαμηλές συχνότητες, που αντιστοιχούν στην ύπαρξη προκλητών δυναμικών (ERPs), υπάρχει μια αύξηση στο πλάτος φάσματος του σήματος κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης που είναι επίσης εμφανής για όλους τους τύπους δοκιμών [Εικόνες 1.18-1.21].



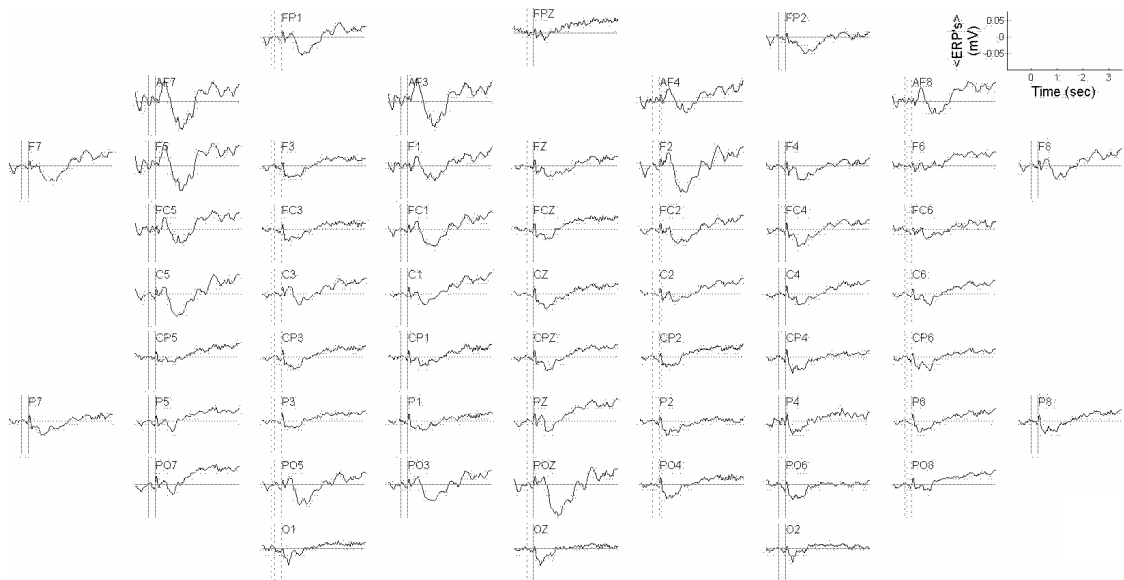
**Εικόνα 1.18:** Μη-μνημονική κίνηση: Μέσος όρος (όλων των δοκιμών και όλων των ατόμων) των προκλητών δυναμικών (evoked response potentials ERPs) ως προς κάθε ηλεκτρόδιο. Τα ERPs παρουσιάζονται για τα τελευταία 500 msec της περιόδου αναφοράς, την περίοδο παρουσίασης του στόχου (μεταξύ των δύο κάθετων γραμμών) 250 msec και την ελάχιστη περίοδο καθυστέρησης (3500 msec).



**Εικόνα 1.19:** Μη-μνημονική αντίγνωση αλλαγής: Μέσος όρος (όλων των δοκιμών και όλων των ατόμων) των προκλητών δυναμικών (evoked response potentials ERPs) ως προς κάθε ηλεκτρόδιο. Τα ERPs παρουσιάζονται για τα τελευταία 500 msec της περιόδου αναφοράς, την περίοδο παρουσίασης του στόχου (μεταξύ των δύο κάθετων γραμμών) 250 msec και την ελάχιστη περίοδο καθυστέρησης (3500 msec).



**Εικόνα 1.20:** Μνημονική κίνηση: Μέσος όρος (όλων των δοκιμών και όλων των ατόμων) των προκλητών δυναμικών (evoked response potentials ERPs) ως προς κάθε ηλεκτρόδιο. Τα ERPs παρουσιάζονται για τα τελευταία 500 msec της περιόδου αναφοράς, την περίοδο παρουσίασης του στόχου (μεταξύ των δύο κάθετων γραμμών) 250 msec και την ελάχιστη περίοδο καθυστέρησης (3500 msec).



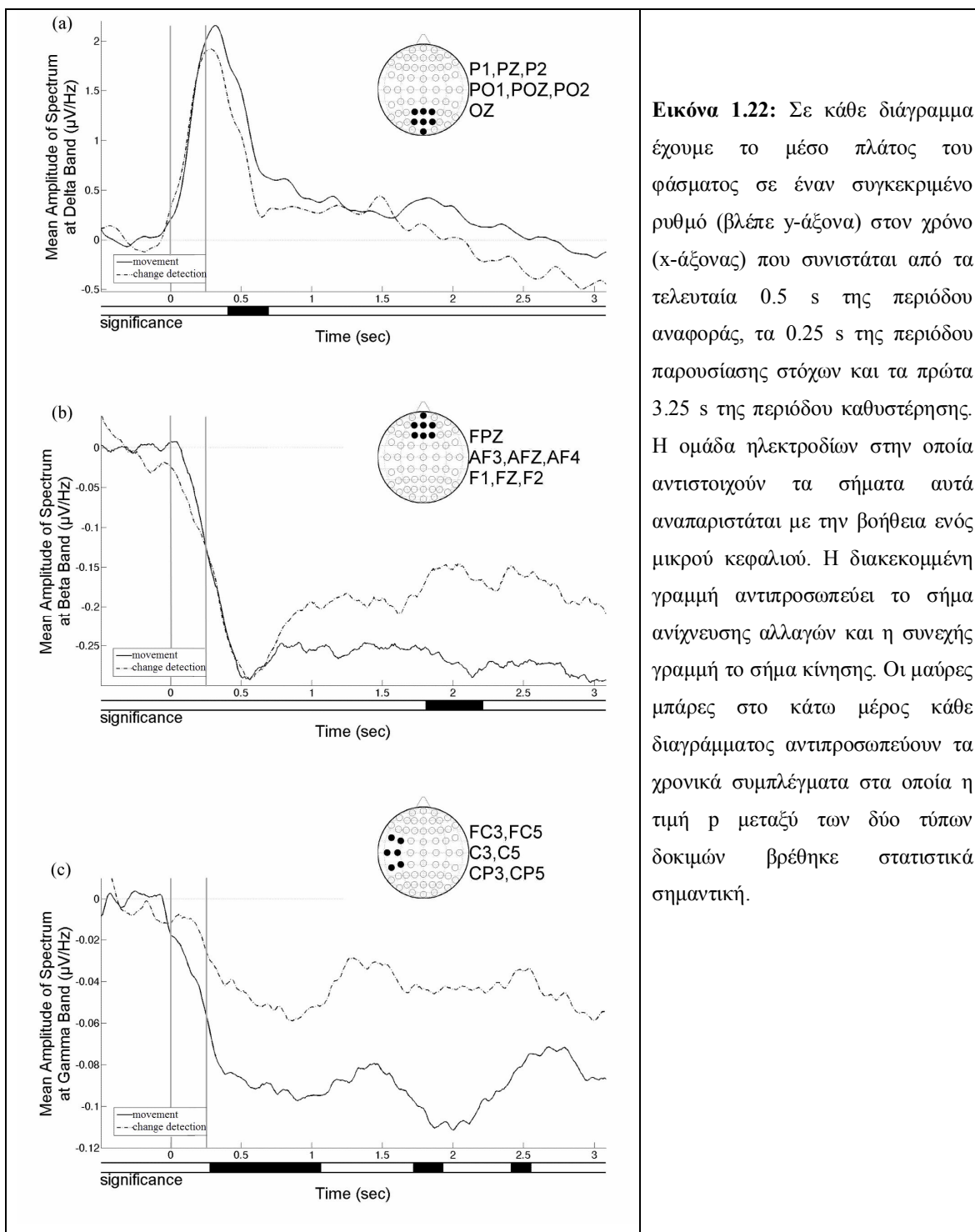
**Εικόνα 1.21:** Μνημονική ανίχνευση αλλαγής: Μέσος όρος ( όλων των δοκιμών και όλων των ατόμων) των προκλητών δυναμικών (evoked response potentials ERPs) ως προς κάθε ηλεκτρόδιο. Τα ERPs παρουσιάζονται για τα τελευταία 500 msec της περιόδου αναφοράς, την περίοδο παρουσίας του στόχου (μεταξύ των δύο κάθετων γραμμών) 250 msec και την ελάχιστη περίοδο καθυστέρησης (3500 msec).

### 1.5.3 Ηλεκτροφυσιολογικά Αποτελέσματα (με εισαγωγή φίλτρου)

#### (Α) Δράση Έργου (Task Effect):

Η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε ότι στον δέλτα ρυθμό, το πλάτος του φάσματος του χρονικά μεταβαλλόμενου σήματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για ένα μικρό τμήμα του χρόνου, κατά την έναρξη της περιόδου καθυστέρησης, για το σήμα κίνησης σε σύγκριση με το σήμα ανίχνευσης αλλαγής στη μεσο-ινιακοβρεγματική περιοχή [Εικόνα 1.22(a)].

Αντιθέτως, στο βήτα και γάμμα ρυθμό, το πλάτος του σήματος ήταν μεγαλύτερο για την ανίχνευση αλλαγής σε σχέση με την κίνηση. Πιο συγκεκριμένα, στο βήτα ρυθμό, στη μέση της περιόδου καθυστέρησης παρουσιάζεται μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέσο-μετωπική περιοχή [Εικόνα 1.22(b)]. Στο γάμμα ρυθμό, η διαφορά αυτή εντοπίζεται στην αριστερά κεντρική περιοχή [Εικόνα 1.22(c)], για την αρχή, τη μέση και το τέλος της περιόδου καθυστέρησης.



**Εικόνα 1.22:** Σε κάθε διάγραμμα έχουμε το μέσο πλάτος του φάσματος σε έναν συγκεκριμένο ρυθμό (βλέπε γ-άξονα) στον χρόνο (x-άξονα) που συνιστάται από τα τελευταία 0.5 s της περιόδου αναφοράς, τα 0.25 s της περιόδου παρουσίασης στόχων και τα πρώτα 3.25 s της περιόδου καθυστέρησης. Η ομάδα ηλεκτροδίων στην οποία αντιστοιχούν τα σήματα αυτά αναπαριστάται με την βοήθεια ενός μικρού κεφαλιού. Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει το σήμα ανίχνευσης αλλαγών και η συνεχής γραμμή το σήμα κίνησης. Οι μαύρες μπάρες στο κάτω μέρος κάθε διαγράμματος αντιπροσωπεύουν τα χρονικά συμπλέγματα στα οποία η τιμή  $p$  μεταξύ των δύο τύπων δοκιμών βρέθηκε στατιστικά σημαντική.

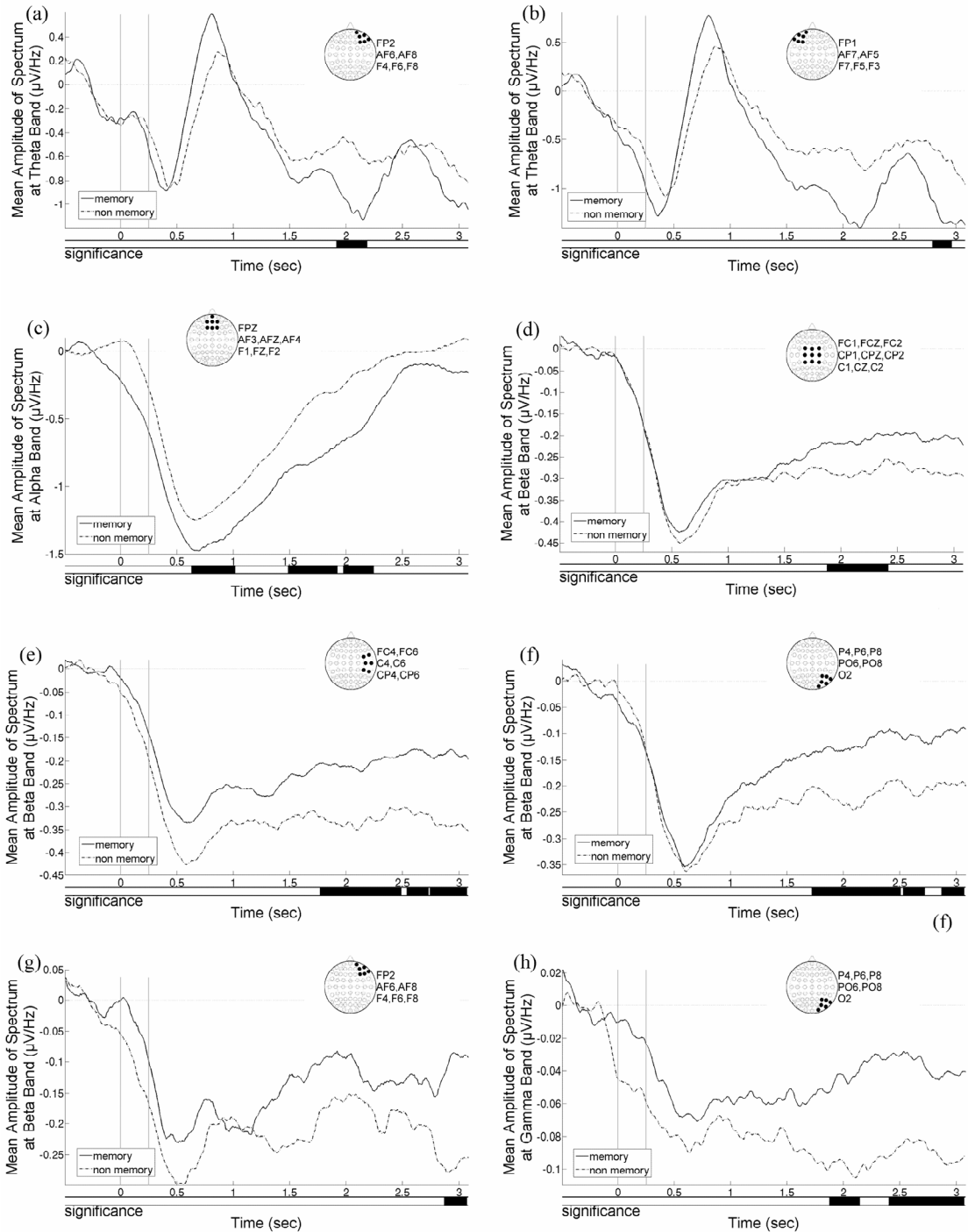
## **(B) Δράση Μνήμης (Memory Effect)**

Όταν ελέγχθηκε η δράση της μνήμης βρέθηκε ότι στις χαμηλές συχνότητες, και πιο συγκεκριμένα στο θήτα και τον άλφα ρυθμό, το μη-μνημονικό σήμα κατείχε στατιστικά μεγαλύτερο πλάτος φάσματος από το μνημονικό σήμα. Πιο αναλυτικά, στον θήτα ρυθμό η διαφορά αυτή εντοπίζεται προς το τέλος της περιόδου καθυστέρησης, στη δεξιά [Εικόνα 1.23(a)] και αριστερή [Εικόνα 1.23(b)] μετωπική περιοχή. Ενώ στον άλφα ρυθμό, η διαφορά αυτή εντοπίζεται στην αρχή και στο μέσο της περιόδου καθυστέρησης για τα ηλεκτρόδια της μέσο-μετωπικής περιοχής [Εικόνα 1.23(c)].

Οι κυριότερες διαφορές ανάμεσα στα σήματα με μνήμη και χωρίς μνήμη παρατηρήθηκαν στο βήτα ρυθμό για τη μέσο-κεντρική περιοχή [Εικόνα 1.23(d)] καθώς και όλο το δεξιό ημισφαίριο (δεξιά-κεντρικό [Εικόνα 1.23(e)], δεξιά-ινιακοβρεγματικό [Εικόνα 1.23(f)] και δεξιά-μετωπικό [Εικόνα 1.23(g)]). Σε όλες αυτές τις ομάδες, το φάσμα πλάτους για τη μνημονική κατάσταση ήταν μεγαλύτερο από εκείνο για τη μη-μνημονική κατάσταση και αυτή η διαφορά διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της περιόδου καθυστέρησης.

Τέλος, παρατηρήθηκε σημαντική θετική διαφορά μεταξύ των σημάτων με μνήμη και χωρίς μνήμη στο γάμμα ρυθμό, στη δεξιά-ινιακοβρεγματική ομάδα ηλεκτροδίων στο τελικό τμήμα της περιόδου καθυστέρησης [Εικόνα 1.23(h)].

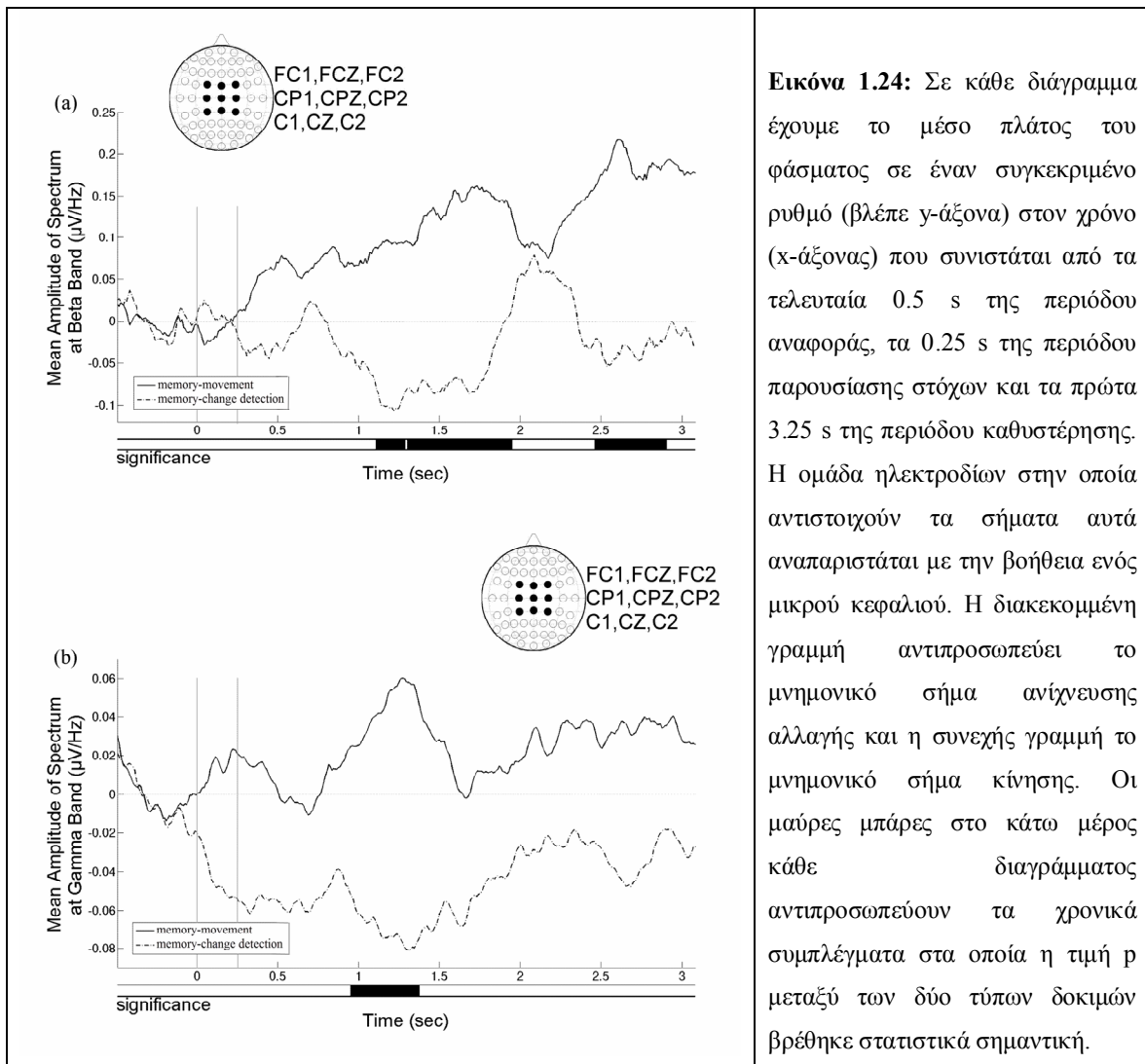
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.



**Εικόνα 1.23:** Σε κάθε διάγραμμα έχουμε το μέσο πλάτος του φάσματος σε έναν συγκεκριμένο ρυθμό (βλέπε γ-άξονα) στον χρόνο (x-άξονας) που συνιστάται από τα τελευταία 0.5 s της περιόδου αναφοράς, τα 0.25 s της περιόδου παρουσίας στόχων και τα πρώτα 3.25 s της περιόδου καθυστέρησης. Η ομάδα ηλεκτροδίων στην οποία αντιστοιχούν τα σήματα αυτά αναπαριστάται με την βοήθεια ενός μικρού κεφαλιού. Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει το μη-μνημονικό σήμα και η συνεχής γραμμή το μνημονικό σήμα. Οι μαύρες μπάρες στο κάτω μέρος κάθε διαγράμματος αντιπροσωπεύουν τα χρονικά συμπλέγματα στα οποία η τιμή p μεταξύ των δύο τύπων δοκιμών βρέθηκε στατιστικά σημαντική.

### (Γ) Δράση Αλληλεπίδρασης (Interaction Effect)

Για την εύρεση της δράσης της αλληλεπίδρασης, υπολογίσαμε τις διαφορές μεταξύ του πλάτους του φάσματος ανάμεσα στα μνημονικά σήματα κίνησης και αντίχενωσης αλλαγής. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα [Εικόνα 1.24], το σήμα κίνησης με μνήμη ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από εκείνο της αντίχενωσης αλλαγής με μνήμη στο βήτα αλλά και στο γάμμα ρυθμό. Πιο αναλυτικά, η διαφορά αυτή λαμβάνει χώρα στη μέσο-κεντρική περιοχή, στο μέσον (στο βήτα και γάμμα ρυθμό), καθώς και κατά το τέλος της περιόδου καθυστέρησης (αλλά εδώ μόνο στο βήτα ρυθμό).



## 1.6 Σύνοψη-Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

### 1.6.1 Σύνοψη Πειράματος

Συνοψίζοντας, ζητήθηκε από 10 υγιή άτομα να δώσουν, ύστερα από κάποια καθυστέρηση, απαντήσεις σχετικές με οπτικούς στόχους οι οποίοι παρουσιάζονταν σε διαφορετικές θέσεις στον χώρο. Οι εξεταζόμενοι εκτέλεσαν δύο διαφορετικές εργασίες: μία στην οποία η θέση του στόχου αποτελούσε τελική θέση μιας στοχευμένης κίνησης (κινητική εργασία) και μία στην οποία η θέση του στόχου χρησιμοποιήθηκε για μια αντιληπτική (ναι ή όχι) εργασία που σχετιζόταν με την ανίχνευση πιθανής αλλαγής της θέσης του στόχου (εργασία ανίχνευσης αλλαγής). Κάθε εργασία εμπειριέχε δύο καταστάσεις: (α) την μνημονική κατάσταση, στην οποία ο στόχος παρέμενε ορατός μόνο για τα πρώτα 250 ms της περιόδου καθυστέρησης και (β) την μη-μνημονική κατάσταση, όπου καθ'όλη την διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης ο στόχος παρέμενε ορατός.

### 1.6.2 Σύνοψη Αποτελεσμάτων

Η συμπεριφορική ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρξε κάποια ένδειξη διαφοροποίησης του χρόνου αντίδρασης ούτε όταν μελετήθηκε η δράση μνήμης ούτε όταν μελετήθηκε η δράση αλληλεπίδρασης. Επίσης, επιβεβαίωσε ότι υπήρξε μείωση της χωρικής ακρίβειας όταν είχαμε τη μνημονική κατάσταση σε σύγκριση με τη μη-μνημονική κατάσταση, γεγονός που συνέβαινε ανεξάρτητα από το εάν είχαμε εργασία που απαιτούσε κίνηση προς στόχο ή ανίχνευση πιθανής αλλαγής του στόχου στον χώρο. Η ηλεκτροφυσιολογική ανάλυση αποκάλυψε ότι σε διάφορες ομάδες ηλεκτροδίων υπήρχαν διαφορές στο πλάτος του φάσματος του σήματος κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης, οι οποίες σχετιζόνταν με τις δράσεις έργου, μνήμης αλλά και αλληλεπίδρασης αυτών.



### **1.6.3 Ερμηνεία Συμπεριφορικών Αποτελεσμάτων-Χρονος Αντίδρασης**

Όσον αφορά την συμπεριφορική ανάλυση, δείχθηκε ότι υπήρξε σημαντική αύξηση του χρόνου αντίδρασης όταν είχαμε την εργασία που απαιτούσε ανίχνευση μεταβολής σε σύγκριση με αυτή που απαιτούσε κίνηση. Το εύρημα αυτό ήταν σχετικά αναμενόμενο εάν λάβουμε υπόψη μας την διαφορά στον τρόπο απόκρισης των δύο εργασιών. Η εργασία ανίχνευσης αλλαγών ήταν απλά μια εργασία απόφασης ανάμεσα σε δύο-επιλογές, ενώ η κινητική εργασία απαιτούσε σχεδιασμό και μνήμη της κίνησης προς την χωρική θέση του στόχου ήδη από την περίοδο καθυστέρησης. Όσον αφορά την αύξηση του χρόνου αντίδρασης στις εργασίες δύο επιλογών σε σχέση με τις εργασίες όπου δεν απαιτείται κάποια επιλογή, μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι είναι καλά τεκμηριωμένη βιβλιογραφικά (βλέπε [Luce, 1986]) και δεν χρειάζεται περαιτέρω ανάλυση.

Σε αντίθεση με την επίδραση της δράσης έργου στον χρόνο αντίδρασης, δεν βρέθηκε κάποια επίδραση στον χρόνο αντίδρασης όταν είχαμε την δράση μνήμης, ανεξάρτητα από το εάν επρόκειτο για κινητική εργασία ή εργασία ανίχνευσης αλλαγής. Σε προηγούμενες μελέτες, όπου τα άτομα έπρεπε να εκτελέσουν κινήσεις ύστερα από κάποια καθυστέρηση προς στόχους που είχαν απομνημονεύσει στο δισδιάστατο χώρο, είχε παρατηρηθεί μια μείωση του χρόνου αντίδρασης σε σύγκριση με τις κινήσεις χωρίς καθυστέρηση [Smyrnis et al., 2000; Theleritis et al., 2004]. Αυτή η παράδοξη μείωση του χρόνου αντίδρασης με την αύξηση του χρόνου καθυστέρησης βρίσκεται σε αντίθεση με την επίδραση που έχει η αύξηση του φορτίου της δρώσας μνήμης (από ένα σε τέσσερις χωρικές θέσεις που πρέπει να θυμόμαστε) στον χρόνο αντίδρασης, ο οποίος στην περίπτωση αυτή αυξάνεται [Smyrnis et al., 2005 Theleritis et al., 2004]. Σημειώνουμε, ότι η ίδια μείωση στον χρόνο αντίδρασης όταν υπήρξε καθυστέρηση παρατηρήθηκε και σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα [Smyrnis et al., 1992]. Πιο αναλυτικά, στη μελέτη αυτή, πραγματοποιήθηκε μια σαφής σύγκριση ανάμεσα στη μνημονική και στη μη-μνημονική κατάσταση και δείχθηκε ότι ο χρόνος αντίδρασης μειωνόταν περισσότερο όταν η μνήμη ήταν απαιτούμενη σε σχέση με όταν δεν ήταν. Αυτό το παράδοξο αποτέλεσμα δεν μπορεί απλά να εξηγηθεί από τη δυσκολία διατήρησης της θέσης του στόχου κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης.

Έπειτα, στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήσαμε μια περίοδο καθυστέρησης η οποία ποίκιλε τυχαία και είχε δύο καταστάσεις: μια πραγματικά μνημονική και μια απλή όπου η μνήμη δεν ήταν προϋπόθεση. Παρατηρήσαμε ότι η απομνημόνευση της θέσης του στόχου δεν είχε ως αποτέλεσμα κάποια σημαντική αλλαγή στο χρόνο αντίδρασης συγκριτικά με την απλή μη-μνημονική κατάσταση τόσο στην κινητική όσο και στην αντιληπτική (ανίχνευση αλλαγής) εργασία. Η διαφορά όσον αφορά τη συμπεριφορά του χρόνου αντίδρασης αυτής της μελέτης και της μελέτης με τα μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα [Smyrnis et al., 1992] θα μπορούσε να οφείλεται σε πιθανή διαφοροποίηση ανάμεσα στα είδη όπως επίσης και σε διαφορές στο σχεδιασμό του πειράματος. Στη μελέτη με τα μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα η περίοδος καθυστέρησης ήταν αρκετά μικρή (1 s) συγκριτικά με την παρούσα μελέτη όπου η μεταβλητή περίοδος καθυστέρησης ήταν πολύ μεγαλύτερη (3-5 s). Επιπλέον, τα πρωτεύοντα είχαν εκπαιδευτεί σε μεγάλο βαθμό για αρκετούς μήνες για την σωστή διεξαγωγή των εργασιών που τους είχαν δοθεί, ενώ μια παρόμοια εκπαίδευση των ατόμων δεν πραγματοποιήθηκε για την τρέχουσα μελέτη.

#### **1.6.4 Ερμηνεία Συμπεριφορικών Αποτελεσμάτων -Χωρική Ακρίβεια**

Η διατήρηση χωρικών πληροφοριών στη δρώσα μνήμη είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια χωρικής ακρίβειας και για τις δύο εργασίες, γεγονός που επιβεβαιώνει αποτελέσματα προηγούμενων μελετών [Smyrnis et al., 2000; Smyrnis et al., 2007]. Η χωρική ακρίβεια αξιολογήθηκε (α) υπολογίζοντας την ευαισθησία ( $d'$ ), όσον αφορά την ανίχνευση αλλαγής κάποιας χωρικής θέσης ύστερα από καθυστέρηση [Macmillan & Creelman, 2005], τόσο για τη μνημονική κατάσταση όσο και για τη μη-μνημονική κατάσταση και (β) χρησιμοποιώντας την αναλογία τους ως μέτρο για τον υπολογισμό του μέτρου απόδοσης (ME) το οποίο είναι η ποσοστιαία μείωση αυτής της ευαισθησίας στη μνημονική κατάσταση σε σύγκριση με τη μη-μνημονική κατάσταση.

Το ME στην εργασία ανίχνευσης αλλαγών ήταν 50%. Σε προηγούμενη μελέτη έχει δείχθει ότι υπάρχει αναλογία ανάμεσα στο μέτρο διακύμανσης σφάλματος για μια κινητική εργασία και στο μέτρο  $d'$  της ανίχνευσης αλλαγής σε μια χωρική εργασία αντίληψης [Smyrnis et al., 2007]. Ο λόγος της τυπικής απόκλισης του σφάλματος κατεύθυνσης στην μνημονική κατάσταση και της τυπικής απόκλισης του σφάλματος κατεύθυνσης στην μη-

μνημονική κατάσταση χρησιμοποιήθηκε για τον ορισμό του ΜΕ για την κινητική εργασία. Ένας ανάλογος όρος για την τυπική απόκλιση του σφάλματος απόστασης χρησιμοποιήθηκε ως ένα δεύτερο μέτρο υπολογισμού του ΜΕ στην κινητική εργασία. Το ΜΕ για την κατεύθυνση καθώς και για την απόσταση ήταν περίπου 50%, παρόμοιο με το ΜΕ στην εργασία ανίχνευσης αλλαγών.

### **1.6.5 Σύνοψη Συμπεριφορικών Αποτελεσμάτων**

Εν κατακλείδι, η απομνημόνευση της θέσης στόχου στις εργασίες ανίχνευσης αλλαγής αλλά και κίνησης δεν είχε κάποια διαφορετική επίδραση στον χρόνο αντίδρασης ή στην απώλεια της χωρικής ακρίβειας, γεγονός που ευνοεί την υπόθεση ενός κοινού μηχανισμού χωρικής δρώσας μνήμης για τις συγκεκριμένες εργασίες.

### **1.6.6 Ερμηνεία Ηλεκτροφυσιολογικών Αποτελεσμάτων-Δράση Μνήμης**

Με βάση την ηλεκτροφυσιολογική ανάλυση, επιβεβαιώσαμε ότι η διατήρηση της χωρικής θέσης του στόχου (που σχετίζεται με τη χωρική δρώσα μνήμη) καταλήγει σε μία διαφορά στο πλάτος του φάσματος των αντίστοιχων σημάτων σε σύγκριση με τη μη-μνημονική κατάσταση, στην οποία δεν υπήρχε απαίτηση για απομνημόνευση της θέσης του στόχου. Ειδικότερα, στο βήτα και στο γάμμα ρυθμό, το πλάτος του φάσματος ήταν μεγαλύτερο για την κατάσταση με μνήμη σε σύγκριση με τη κατάσταση χωρίς μνήμη και για τις δύο εργασίες (κίνηση και ανίχνευση αλλαγής). Αυτή η διαφορά σήματος διατηρήθηκε για ένα μεγάλο μέρος της περιόδου καθυστέρησης, όπως είναι αναμενόμενο από μνημονικές διαδικασίες που είναι ενεργές σε όλη την περίοδο καθυστέρησης. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης, τα πλάτη του φάσματος παρουσίασαν μια μείωση σε σχέση με την περίοδο αναφοράς η οποία παρατηρήθηκε σε όλες τις συχνότητες εκτός από τις πολύ χαμηλές (κάτω από το δέλτα ρυθμό). Η αύξηση των χαμηλής συχνότητας σημάτων αντιστοιχεί στην αύξηση του πλάτους των προκλητών δυναμικών (ERPs) κατά τη διάρκεια της καθυστέρησης που παρατηρήθηκε για όλες τις εργασίες.

Η διαφορά, ωστόσο, που παρατηρήθηκε μεταξύ των πλατών φάσματος που αντιστοιχούν στις καταστάσεις με μνήμη και χωρίς μνήμη ήταν θετική. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η μείωση του πλάτους στο βήτα και γάμμα ρυθμό κατά την περίοδο καθυστέρησης ήταν σημαντικά μικρότερη στη μνημονική κατάσταση σε σύγκριση με τη μη-μνημονική κατάσταση ή εναλλακτικά ότι το πλάτος σε αυτές τις μπάντες συχνοτήτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στη μνημονική κατάσταση σε σχέση με τη μη-μνημονική κατάσταση. Αυτές οι στατιστικά σημαντικές διαφορές που σχετίζονταν με τη μνήμη στους βήτα και γάμμα ρυθμούς βρίσκονταν πλευρικά στο δεξιό ημισφαίριο. Η τοποθεσία αυτή έρχεται σε συμφωνία με αποτελέσματα προηγούμενων νευροαπεικονιστικών μελετών, οι οποίες για τη χωρική δρώσα μνήμη εμπλέκουν την οπίσθια βρεγματική και την προμετωπιαία περιοχή του δεξιού ημισφαιρίου [Smith et al., 1996; Ventre-Dominey et al., 2005]. Επιπλέον, βρήκαμε ότι η διαφορά αυτή επεκτείνεται στη μέσο-κεντρική περιοχή, η οποία και πάλι προβλέπεται από την μελέτη του Petit και των συνεργάτων του [Petit et al., 1998], οι οποίοι παρατήρησαν μία αύξηση της ενεργοποίησης κατά την χωρική δρώσα μνήμη στη συμπληρωματική κινητική (Supplementary Motor) και στις πρόσθιο προσαγωγιαίες (anterior cingulate) περιοχές.

Σε μια άλλη μελέτη [Tallon-Baudry et al., 1998], έχειδειχθεί ότι η διατήρηση οπτικών πληροφοριών για την ταυτότητα αντικειμένων στη δρώσα μνήμη οδηγεί σε μια αύξηση της δραστηριότητας του γάμμα ρυθμού στις ινιακο-κροταφικές και μετωπιαίες περιοχές. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη [Jokisch & Jensen, 2007], διαπιστώθηκε ότι η δραστηριότητα του γάμμα ρυθμού στην ινιακή περιοχή ήταν διμερώς μεγαλύτερη για τη διατήρηση οπτικών πληροφοριών στη δρώσα μνήμη που αφορούσαν τον προσανατολισμό κάποιου προσώπου (χωρικό χαρακτηριστικό) σε σύγκριση με οπτικές πληροφορίες σχετικές με την ταυτότητα του προσώπου. Το αποτέλεσμα αυτό μας παρέχει αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τη διακριτοποίηση της οπτικής δρώσας μνήμης σε δύο συνιστώσες.

Στη μελέτη μας, παρατηρήθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής θετικής διαφοράς στη δραστηριότητα του γάμμα ρυθμού όταν είχαμε απομνημόνευση χωρικών τοποθεσιών μόνο στη δεξιά-ινιακοβρεγματική ομάδα ηλεκτροδίων. Αντίθετα, στο βήτα ρυθμό, αυτή η θετική διαφορά στο πλάτος φάσματος μεταξύ των καταστάσεων με μνήμη και χωρίς μνήμη δεν ήταν τόσο εντοπισμένη, αλλά εξαπλωνόταν στο δεξί εγκεφαλικό ημισφαίριο (δεξιά-ινιακοβρεγματική, δεξιά-κεντρική και δεξιά-μετωπική ομάδα ηλεκτροδίων) καθώς και στη

μεσαία-κεντρική περιοχή. Αυτή η σχετικά ευρεία αύξηση περιοχών στο βήτα ρυθμό θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει τη διάδοση και τη διατήρηση των χωρικών πληροφοριών στην πάροδο του χρόνου σε ένα μεγάλο δίκτυο που περιλαμβάνει αρκετές εγκεφαλικές περιοχές. Στην πραγματικότητα, η ίδια παρατήρηση σχετικά με το συγχρονισμό στο βήτα ρυθμό μεταξύ διαφόρων περιοχών που βρίσκονται σε αποστάσεις αρκετών εκατοστών μακριά η μία από την άλλη έγινε με ενδοφλοιώδεις καταγραφές της δραστηριότητας κατά τη διάρκεια μιας οπτικής εργασίας δρώσας μνήμης [Tallon-Baudry et al., 1998].

Βασισμένοι σε προηγούμενες ερμηνείες σχετικές με την αύξηση της δραστηριότητας του βήτα και του γάμμα ρυθμού, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι αυτή η θετική διαφορά του μνημονικού σήματος στο γάμμα ρυθμό σχετίζεται με τη διατήρηση της χωρικής πληροφορίας, ενώ στο βήτα ρυθμό με τη μετάδοση των πληροφοριών αυτών σε ένα πιο εκτεταμένο δίκτυο περιοχών που θα μπορούσαν να σχετίζονται με διάφορες διαδικασίες όπως η χωρική προσοχή και η επιλογή απάντησης. Φυσικά, αυτές οι εικασίες σχετικά με την νευροφυσιολογική προέλευση των μεταβολών δραστηριότητας των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ταλαντώσεων θα πρέπει να εξετάζονται με ιδιαίτερη προσοχή και να λαμβάνεται υπόψιν η πολύπλοκη σχέση αυτών των σημάτων στο νευρωνικό επίπεδο.

Το αντίθετο φαινόμενο παρατηρήθηκε σε χαμηλότερες συχνότητες (θήτα και άλφα) στις μετωπιαίες κυρίως περιοχές. Πιο συγκεκριμένα, στον θήτα ρυθμό, η δραστηριότητα για τη μνημονική κατάσταση ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τη μη-μνημονική κατάσταση για ένα πολύ μικρό χρονικό διάστημα στο τέλος της περιόδου καθυστέρησης. Στον άλφα ρυθμό, η ίδια αρνητική διαφορά μεταξύ των καταστάσεων με μνήμη και χωρίς μνήμη παρατηρήθηκε στην μέσο-μετωπιαία περιοχή και διατηρήθηκε για ένα μεγάλο μέρος της περιόδου καθυστέρησης.

Σημειώνουμε, ότι υπάρχει μια ασυμφωνία στη σχετική βιβλιογραφία σχετικά με το εάν οι αυξήσεις της ισχύος στον άλφα ρυθμό αντανakλούν κάποια συγκεκριμένη δραστηριότητα η οποία σχετίζεται με τη δρώσα μνήμη [Tuladhar et al., 2007] ή μη ειδικές διαδικασίες όπως η αδράνεια του φλοιού [Pfurtscheller et al., 1996] και η λειτουργική αναστολή [Klimesch et al., 2007]. Το 2007, οι Jokisch και Jensen παρατήρησαν αύξηση της ισχύος του άλφα σήματος κατά τη διάρκεια διατήρησης οπτικής πληροφορίας για την ταυτότητα ενός προσώπου σε σχέση με τον προσανατολισμό του προσώπου [Jokisch &

Jensen, 2007]. Στη μελέτη αυτή, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση της ισχύος του άλφα ρυθμού αντανακλά ένα γενικό φαινόμενο λειτουργικής αναστολής, ενώ η αύξηση της ισχύος του γάμμα ρυθμού αντανακλά τη νευρωνική συντήρηση των χωρικών αυτών πληροφοριών.

Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η δραστηριότητα του άλφα ρυθμού σε γενικές γραμμές μειώνεται κατά την περίοδο καθυστέρησης και ιδιαίτερα όταν έχουμε μνημονική κατάσταση (συγκριτικά με όταν έχουμε μη-μνημονική κατάσταση), αποτέλεσμα το οποίο θα μπορούσε επίσης να αντανακλά, όπως προτείνεται και από προγενέστερες μελέτες, μια γενική λειτουργία αναστολής. Αυτή η αναστολή απάντησης θα μπορούσε να είναι πιο δυνατή για τη μη-μνημονική κατάσταση έτσι ώστε να αποφευχθεί μια πρόωρη απάντηση σε ένα συνεχώς παρών ερέθισμα κατά την περίοδο καθυστέρησης.

#### **1.6.7 Ερμηνεία Ηλεκτροφυσιολογικών Αποτελεσμάτων - Δράση Αλληλεπίδρασης**

Ιδιαίτερα σημαντικό θεωρούμε το γεγονός ότι δείξαμε, ότι η απομνημόνευση της χωρικής τοποθεσίας που συνδέονται με κίνηση προς τον στόχο μπορεί να διαχωριστεί από την απομνημόνευση μιας χωρικής τοποθεσίας για μια αντιληπτική (ναι ή όχι) ανίχνευση αλλαγής. Η σύγκριση των πλατών φάσματος των δύο σημάτων μνήμης (που προκύπτουν από την αφαίρεση σε κάθε εργασία των σημάτων με μνήμη και χωρίς μνήμη) επιβεβαίωσε ότι διαφέρουν στο βήτα και γάμμα ρυθμό στη μέσο-κεντρική περιοχή. Επιπλέον, βρέθηκε ότι το πλάτος φάσματος που αντιστοιχεί στο σήμα κίνησης με μνήμη ήταν μεγαλύτερο από αυτό του σήματος ανίχνευσης αλλαγής με μνήμη.

Το γεγονός ότι δεν μπορέσαμε να παρατηρήσουμε κάποιο αντίθετο αποτέλεσμα (σήμα κίνησης με μνήμη να έχει μικρότερο πλάτος φάσματος από αυτό του σήματος ανίχνευσης αλλαγής με μνήμη), το οποίο θα μπορούσε να υποδηλώνει έναν διπλό διαχωρισμό, θα μπορούσε να ερμηνευθεί από την υπόθεση ότι η μνημονική κίνηση εμπλέκει επιπρόσθετες διαδικασίες που δεν λαμβάνουν χώρα στη μνημονική ανίχνευση αλλαγής. Θα πρέπει να αναφερθεί εδώ, ότι το γεγονός ότι δεν παρατηρήσαμε κάποιο αντίθετο αποτέλεσμα δεν αποκλείει την πιθανότητα ύπαρξης αυτού και το ότι απλά δεν μπόρεσε να καταγραφεί από τα επικρανιακά ηλεκτρόδια. Έτσι, παρόλο που η υπόθεση

σχετικά με την πρόσληψη πρόσθετων διεργασιών στη μνήμη-κίνησης μπορεί να γίνει, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί από την τρέχουσα έρευνα και απαιτούνται επιπρόσθετα στοιχεία.

Πάντως, σε μια μελέτη με fMRI, ο Petit και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι η δρώσα μνήμη κινητικών σχεδιασμών ενεργοποιεί τη προσυμπληρωματική κινητική (pre-SMA) περιοχή καθώς και τμήμα του πρόσθιου προσαγωγιαίου φλοιού (caudate part of anterior cingulate cortex) [Petit et al., 1998]. Στη μελέτη αυτή, βρέθηκε μια θετική διαφορά στο συγχρονισμό υψηλών συχνοτήτων για την κινητική-μνήμη σε σχέση με την αντιληπτική-μνήμη πάνω από την ίδια με εμάς κεντρική περιοχή.

### **1.6.8 Ερμηνεία Ηλεκτροφυσιολογικών Αποτελεσμάτων - Δράση Έργου**

Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν και σχετίζονται με τον τύπο εργασίας (κίνηση/ ανίχνευση αλλαγής), θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν τη βασική διαφορά στη λειτουργία απόκρισης μεταξύ των δύο καθηκόντων. Από τη μία πλευρά, το σήμα κίνησης κατείχε μεγαλύτερο πλάτος φάσματος στο δέλτα ρυθμό στη μέσο-ινιακοβρεγματική περιοχή για ένα μικρό χρονικό διάστημα κατά την έναρξη της περιόδου καθυστέρησης. Ενώ, από την άλλη πλευρά, το σήμα ανίχνευσης αλλαγής κατείχε μεγαλύτερο πλάτος φάσματος στο βήτα ρυθμό στη μέσο-μετωπιαία περιοχή και στον γάμμα ρυθμό στην αριστερή κεντρική περιοχή. Στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι διαφορές που σχετίζονται με την δράση έργου δεν ήταν στις ίδιες περιοχές με αυτές που σχετίζονται με την δράση μνήμης. Το γεγονός αυτό μας παρέχει περαιτέρω απόδειξη σχετικά με την ειδική σχέση των δράσεων αυτών στις μνημονικές διαδικασίες.

### **1.6.9 Σύνοψη Ηλεκτροφυσιολογικών Αποτελεσμάτων**

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη παρέχει ενδείξεις ότι η μέσο-κεντρική περιοχή είναι υπεύθυνη για τον περαιτέρω διαχωρισμό της δρώσας μνήμης σε κινητική και αντιληπτική, αφού έχουμε την ύπαρξη διαφοράς φάσματος στο βήτα και γάμμα ρυθμό των σημάτων κίνησης και ανίχνευσης αλλαγής που σχετίζονταν με τη διατήρηση στη μνήμη μιας χωρικής τοποθεσία στο δισδιάστατο χώρο.

*ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δράσας Μνήμης.*



---

## Κεφάλαιο 2

---

*“ Φασματική Ανάλυση Αιτιατότητας κατά  
Granger σε Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά  
σήματα της χωρικής Δρώσας Μνήμης.”*

*ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.*

## 2.1 Περύληψη

Επιλέχθηκε η φασματική ανάλυση αιτιότητας κατά Granger (ανάμεσα από ένα πλήθος μεθόδων που υπολογίζουν την συνδεσιμότητα χρονοσειρών) και εφαρμόστηκε σε ένα πλήρες σύνολο από 56 EEG καταγραφές που αποκτήθηκαν κατά την εκτέλεση ενός πειράματος χωρικής δρώσας μνήμης. Το πείραμα είναι ίδιο με αυτό του προηγούμενου κεφαλαίου και εν ολίγοις αποτελείται από δύο εργασίες (μια στοχευμένη διδιάστατη κίνηση και μια αντιληπτική (ναι / όχι) ανίχνευση αλλαγής) σε δύο καταστάσεις (μνημονική και μη-μνημονική). Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά δικτύων στις διάφορες μπάντες συχνοτήτων, η συγκεκριμένη ανάλυση μας παρέχει ενδείξεις για την πλήρη διαστατοποίηση των αντίστοιχων γνωστικών διαδικασιών.

Οι δοκιμές που συσχετίζονταν με την μνημονική κίνηση παρουσίασαν κόμβους με υψηλό βαθμό συνδέσεων κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων δευτερολέπτων της περιόδου καθυστέρησης, κυρίως στις δεξιά-ινιακοβρεγματικές περιοχές του εγκεφάλου. Οι δοκιμές σχετικές με τη μνημονική ανίχνευση αλλαγής οδήγησαν σε μια τρίκορφη κατανομή όσον αφορά τον ολικό βαθμό συνδέσεων με κύριους κόμβους (κόμβοι με υψηλό βαθμό συνδεσιμότητας) να αναδύονται κυρίως στις περιοχές που βρίσκονται στη μεσαία γραμμή του εγκεφάλου. Τα λειτουργικά δίκτυα διασύνδεσης που προέκυψαν και από τις δύο εργασίες όταν είχαμε τη μη-μνημονική κατάσταση χαρακτηρίζονται σε γενικές γραμμές από μια πιο αραιή συνδεσιμότητα.

Οι δοκιμές τύπου κίνησης με μνήμη διακατέχονταν από μία εμφανή ισχυρή ροή (κατεύθυνση συνδέσεων) από τις μετωπικές προς τις βρεγματικές περιοχές, ενώ η αντίθετη ροή (από τις ινιακοβρεγματικές προς τις κεντρικές και μετωπικές περιοχές) ήταν εμφανής για τις δοκιμές τύπου ανίχνευση αλλαγής με μνήμη. Αξίζει να σημειώσουμε ότι οι παραπάνω διαφορές, ανάμεσα στις δύο εργασίες και στις καταστάσεις τους, ήταν πιο έντονες στον άλφα (8-12 Hz) και στον βήτα (12-30 Hz) ρυθμό και λιγότερο εμφανής στον γάμμα (30-45 Hz) ρυθμό. Τα αποτελέσματα αυτά ευνοούν την υπόθεση που θεωρεί τη χωρική δρώσα μνήμη εργασίας ως υποπροϊόν συγκεκριμένων νοητικών διεργασιών που δεσμεύει κοινές περιοχές του εγκεφάλου αλλά υπό διαφορετικές οργανώσεις όσον αφορά τη δικτύωση.

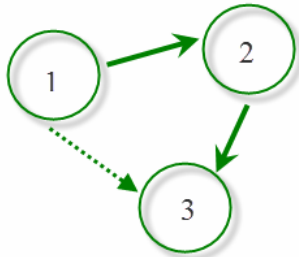
## 2.2 Εισαγωγή

Στο προηγούμενο κεφάλαιο προσπαθήσαμε να δώσουμε απάντηση στο ερώτημα του κατά πόσον υπάρχουν ξεχωριστές οδοί επεξεργασίας στον εγκέφαλο για την χωρική δρώσα μνήμη (κίνηση / χωρική αντίληψη). Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόσαμε χρονοσυχνοτική ανάλυση σε ηλεκτροεγκεφαλογραφικές (EEG) καταγραφές ενός πειράματος χωρικής δρώσας μνήμης με 4 τύπους δοκιμών ((α) μνημονική κίνηση, (β) μη-μνημονική κίνηση, (γ) μνημονική ανίχνευση αλλαγής, (δ) μη-μνημονική ανίχνευση αλλαγής) και αποδείξαμε ότι υπήρξε μια σημαντική αύξηση του σήματος κίνησης με μνήμη συγκριτικά με το σήμα ανίχνευση αλλαγής με μνήμη στη μεσαία-κεντρική περιοχή στους βήτα και γάμμα ρυθμούς. Όμως, η χρονοσυχνοτική ανάλυση που ακολουθήσαμε παρέλειψε να αποκαλύψει σε οποιαδήποτε περιοχή το αντίθετο αποτέλεσμα, που θα προέβλεπε ένα διπλό διαχωρισμό των δύο οπτικο-χωρικών οδών επεξεργασίας της χωρικής δρώσας μνήμης (κινητικό και αντιληπτικό).

Σε ένα παρόμοιο πείραμα [Srimal & Curtis, 2008], συγκρίθηκε η εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια μιας μνημονικής σακκαδικής εργασίας μεταξύ αντιληπτικής και κινητικής χωρικής δρώσας μνήμης με τη χρήση fMRI. Στη μελέτη αυτή, οι συγγραφείς δεν αναφέρουν καθόλου διαφορές στο μετωπο-βρεγματικό δίκτυο που ενεργοποιήθηκε και για τις δύο εργασίες.

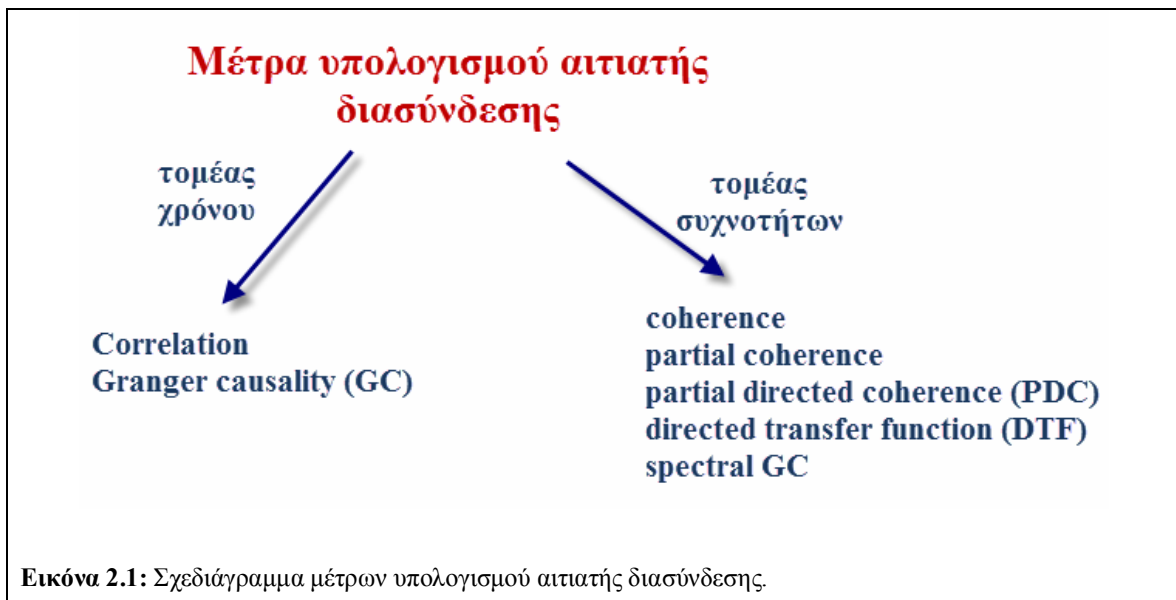
Στην παρούσα μελέτη, κάνουμε χρήση μια διαφορετικής μεθοδολογίας, η οποία μας παρέχει αποδείξεις ότι οι οπτικο-χωρικές πληροφορίες μπορούν να διαχωριστούν πλήρως μεταξύ διαφόρων εργασιών (σχεδιασμός κίνησης έναντι αντίληψη / ανίχνευση αλλαγής) και των καταστάσεων της μνήμης (μνημονική έναντι μη-μνημονική). Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήσαμε φασματική αιτιατότητα κατά Granger και υπολογίσαμε τα αντίστοιχα λειτουργικά κατευθυνόμενα δίκτυα συνδεσιμότητας. Η ανάλυση αυτή μας επέτρεψε να εντοπίσουμε τις κατευθύνσεις, τις εντάσεις και τις συχνότητες των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των χρονοσειρών των 56 ηλεκτροδίων του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.

## 2.3 Μέθοδοι Ανάλυσης (Αιτιατής) Διασύνδεσης Σημάτων



Οι διάφορες καθιερωμένες τεχνικές ανάλυσης χρονοσειρών (ERP ανάλυση, Fourier ανάλυση, STFT, Wavelet ανάλυση) μας παρέχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά ενός νευροφυσιολογικού σήματος. Δεδομένου όμως, ότι έχουμε ταυτόχρονη καταγραφή πολλών νευροφυσιολογικών σημάτων, προκύπτει το ερώτημα της ανατομικής ή και λειτουργικής διασύνδεσης των σημάτων αυτών [Pereda et al., 2005].

Παρακάτω παρουσιάζονται μερικά από τα κυριότερα μέτρα υπολογισμού αιτιατής διασύνδεσης [Εικόνα 2.1].



### 2.3.1 Συνάρτηση Αλληλοσυσχέτισης (Correlation function)

Πρόκειται για ένα από τα παλαιότερα και πιο κλασικά μέτρα αλληλεξάρτησης μεταξύ των δύο χρονοσειρών στον τομέα του χρόνου, το οποίο εισήχθηκε για πρώτη φορά πριν από 60 περίπου χρόνια [Brazier & Barlow, 1956; Brazier & Casby, 1952]. Ουσιαστικά μετρά τη γραμμική συσχέτιση μεταξύ δύο σημάτων  $x_1$  και  $x_2$  συναρτήσει του χρόνου υστέρησης  $\tau$  μεταξύ αυτών. Σε γενικές γραμμές μία χρονική υστέρηση τέτοιου είδους μπορεί να

αντανακλά μια αιτιώδη (causal) σχέση μεταξύ των σημάτων. Ειδικότερα, εάν το  $x_1$  προκαλεί το  $x_2$ , τότε κάποιος αναμένει (θεωρητικά τουλάχιστον) να εντοπίσει μια καθυστέρηση από το  $x_1$  στο  $x_2$ .

Εάν θεωρήσουμε ότι έχουμε δύο κανονικοποιημένα (μηδενική μέση τιμή και μοναδιαία διακύμανση) σήματα  $x_1(t)$  και  $x_2(t)$ , τότε η συνάρτηση αλληλοσυσχέτισης δίδεται από τον τύπο:

$$C_{x_1x_2}(\tau) = \frac{1}{N-\tau} \sum_{k=1}^{N-\tau} x_1(k+\tau)x_2(k) \quad (2.1)$$

όπου  $N$  είναι ο συνολικός αριθμός των δειγμάτων και  $\tau$  ο χρόνος υστέρησης μεταξύ των σημάτων [Pereda et al., 2005].

Η συγκεκριμένη συνάρτηση κυμαίνεται μεταξύ των τιμών -1 (πλήρης αντίστροφη γραμμική συσχέτιση) και +1 (πλήρης γραμμική συσχέτιση). Όταν  $C_{x_1x_2}(\tau) = 0$  τότε θεωρούμε ότι, για τη δεδομένη χρονική υστέρηση, έχουμε πλήρη έλλειψη γραμμικής αλληλεξάρτησης. Επιπλέον, από το πρόσημο της  $C_{x_1x_2}(\tau)$  μας δίνεται η πληροφορία σχετικά με την κατεύθυνση της συσχέτισης. Πιο συγκεκριμένα, όταν  $C_{x_1x_2}(\tau) < 0$  τότε έχουμε αντίστροφη συσχέτιση (τάση των δύο σημάτων να έχουν παρόμοιες απόλυτες τιμές, αλλά με αντίθετα πρόσημα), ενώ όταν  $C_{x_1x_2}(\tau) > 0$  έχουμε άμεση συσχέτιση (τάση των δύο σημάτων να έχουν παρόμοιες απόλυτες τιμές, με ίδια πρόσημα).

Σημειώνουμε, ότι συνηθίζεται να λαμβάνεται η τιμή του  $\tau$ , που μεγιστοποιεί τη συνάρτηση αλληλοσυσχέτισης, ως εκτίμηση της καθυστέρησης μεταξύ των σημάτων, υπό την παραδοχή ότι αυτά σχετίζονται γραμμικά. Ωστόσο, αυτό δεν είναι απαραίτητα πάντα σωστό, δεδομένου ότι οι εσωτερικοί βρόγχοι (loops) καθυστέρησης ή οι αποστάσεις από τις πηγές είναι συχνά άγνωστοι και αναγκαστικά οδηγούμαστε σε λανθασμένα συμπεράσματα [Quiroga et al., 2000].

\*\* Η συνάρτηση αλληλοσυσχέτισης για χρόνο υστέρησης  $\tau = 0$  είναι γνωστή στη βιβλιογραφία ως γινόμενο του Pearson  $r_{x_1x_2}$ .

### 2.3.2 Συνάφεια (Coherence)

Η συνάφεια μας δίνει τη γραμμική συχέτιση δύο σημάτων  $x_1$  και  $x_2$  ως συνάρτηση της συχνότητας  $f$ . Είναι στην ουσία η συνάρτηση ετερογενούς φασματικής πυκνότητας (cross spectral density function) δύο σημάτων και υπολογίζεται ύστερα από εφαρμογή του μετασχηματισμού Fourier στη συνάρτηση αλληλοσυσχέτισης (σχέση 2.1), αλλά και η κανονικοποίηση ως προς τις συναρτήσεις αυτοπαθούς φασματικής πυκνότητας (auto spectral density function). Στην πράξη συνήθως, για ομαλοποίηση των αποτελεσμάτων, παραθυροποιούμε τα σήματα και βρίσκουμε το μέσο όρο ως προς αυτά (Welch's method). Έτσι η συνάφεια συνήθως υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\kappa_{x_1 x_2}^2(f) = \frac{\left| \langle S_{x_1 x_2}(f) \rangle \right|^2}{\left| \langle S_{x_1 x_1}(f) \rangle \right| \left| \langle S_{x_2 x_2}(f) \rangle \right|} \quad (2.2)$$

όπου με  $\langle \rangle$  δηλώνουμε το μέσο όρο ως προς τα  $M$  παράθυρα και με  $S$  τις φασματικές πυκνότητες ισχύος, οι οποίες υπολογίζονται από τις σχέσεις:

$$S_{x_1 x_1}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N X_1^n(f) \quad (2.3)$$

$$S_{x_2 x_2}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N X_2^n(f) \quad (2.4)$$

$$S_{x_1 x_2}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N X_1^n(f) X_2^{n*}(f) \quad (2.5)$$

Σημειώνουμε, ότι οι εκτιμώμενες τιμές της συνάφειας για κάθε συχνότητα  $f_0$  κυμαίνονται μεταξύ των τιμών 0 και 1. Επίσης, όταν  $\kappa_{x_1 x_2}(f_0) = 0$  θεωρούμε ότι τα σήματα στη δεδομένη συχνότητα είναι γραμμικά ανεξάρτητα, ενώ όταν  $\kappa_{x_1 x_2}(f_0) = 1$  έχουμε τη μέγιστη δυνατή συσχέτιση. Τέλος, μπορούμε να υπολογίσουμε τα διαστήματα

εμπιστοσύνης για μια συγκεκριμένη πιθανότητα  $a$ , μέσω του τύπου:  $1 - (1 - a)^{1/M-1}$  [Bendat & Piersol, 2000].

Η συνάφεια, ως μέτρο αλληλεξάρτησης παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα σε σχέση με πιο πρόσφατες μεθόδους. Αρχικά, δεν είναι κατευθυνόμενη (δεν υποδεικνύει την κατεύθυνση της συσχέτισης) και έπειτα δεν μπορεί να προσδιορίσει κατά πόσο η επιρροή ενός σήματος σε ένα άλλο είναι άμεση ή έμμεση (προέρχεται μέσω τρίτου σήματος). Για το λόγω αυτό τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες βελτιωμένες τεχνικές (Μερική Συνάφεια, Κατευθυνόμενη Συνάφεια και Μερική Κατευθυνόμενη Συνάφεια), οι οποίες έχουν την βάση τους στη συνάφεια, αλλά προσπαθούν να επιλύσουν όσο γίνεται καλύτερα τα δύο αυτά προβλήματα που αναφέραμε.

### 2.3.3 Μερική Συνάφεια (Partial Coherence)

Έστω ότι έχουμε τα σήματα  $x_1$ ,  $x_2$  και  $x_3$ , τότε το τετράγωνο της μερικής συνάφειας υπολογίζεται μέσω του τύπου:

$$\kappa_{x_1x_2|x_3}^2(f) = \frac{\left| \langle S_{x_1x_2|x_3}(f) \rangle \right|^2}{\left| \langle S_{x_1x_1|x_3}(f) \rangle \right| \left| \langle S_{x_2x_2|x_3}(f) \rangle \right|} \quad (2.6)$$

όπου με  $\langle \rangle$  δηλώνουμε τον μέσο όρο ως προς τα  $M$  παράθυρα και με  $S$  τις φασματικές πυκνότητες ισχύος, οι οποίες στην περίπτωση αυτή υπολογίζονται από τις σχέσεις:

$$S_{x_1x_1|x_3}(f) = S_{x_1x_1}(f) - S_{x_1x_3}(f)S_{x_3x_3}^{-1}(f)S_{x_3x_1}(f) \quad (2.7)$$

$$S_{x_2x_2|x_3}(f) = S_{x_2x_2}(f) - S_{x_2x_3}(f)S_{x_3x_3}^{-1}(f)S_{x_3x_2}(f) \quad (2.8)$$

$$S_{x_1x_2|x_3}(f) = S_{x_1x_2}(f) - S_{x_1x_3}(f)S_{x_3x_3}^{-1}(f)S_{x_3x_2}(f) \quad (2.9)$$



Η μερική συνάφεια αναπαριστά το μέρος της συνάφειας δύο σημάτων  $x_1$  και  $x_2$  που δεν μοιράζεται με ένα τρίτο σήμα  $x_3$ . Άρα, εάν υποθέσουμε ότι έχουμε τρία σήματα που εμφανίζουν πλήρη συνάφεια και λάβουμε την μερική συνάφεια οποιονδήποτε δύο σημάτων εξ'αυτών ως προς το τρίτο, τότε η μερική συνάφεια θα τείνει στο 0. Με άλλα λόγια εάν το σήμα  $x_3$  συμβάλλει στην γραμμική αλληλεξάρτηση των σημάτων  $x_1$  και  $x_2$ , θα είναι:  $\kappa_{x_1 x_2 | x_3}^2(f) < \kappa_{x_1 x_2}^2(f)$ .

### 2.3.4 Κατευθυνόμενη Συνάφεια (Directed Coherence)

Αποτελεί ένα σχετικά νέο μέτρο [Baccala et al., 1998], το οποίο στηρίζεται στο γεγονός ότι μια стоχαστική διαδικασία  $x$  μπορεί να αναπαρασταθεί με τη βοήθεια μοντέλων αυτοπαλινδρόμησης (άθροισμα προηγούμενων όρων αυτής και ενός λευκού θορύβου μοναδιαίας διασποράς):

$$x(t) = \sum_{k=1}^p Ax(t-k) + w(t)$$

Εάν έχουμε δύο σήματα  $x_1$  και  $x_2$ , τότε η κατευθυνόμενη συνάφεια στη συχνότητα  $f$  δίνεται από τον τύπο:

$$DC_{x_1 x_2}(f) = \frac{\sigma_{x_2} H_{x_1 x_2}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M \sigma_m^2 |H_{x_2 m}(f)|^2}} \quad (2.10)$$

όπου με  $\sigma$  έχουμε τη διακύμανση του θορύβου, και με  $H$  τον πίνακα μεταφοράς (Transfer Function), ο οποίος συνδέεται με τον πίνακα συντελεστών του μοντέλου (coefficient matrix) μέσω της σχέσης:

$$H(f) = [I - A(f)]^{-1} = \bar{A}(f) - 1 \quad (2.11)$$

Ισχύει ότι:  $0 \leq DC_{x_1 x_2}(f) \leq 1$ , όπου το 0 σημαίνει ότι έχουμε απουσία οποιασδήποτε σύνδεσης μεταξύ των  $x_1$  και  $x_2$ , και το 1 ότι έχουμε απόλυτη σύνδεση. Τέλος, ισχύει ότι:

$$\sum_{m=1}^M |DC_{x_1 x_2}(f)|^2 = 1, \quad (2.12)$$

όπου με  $M$  συμβολίζεται το μέγεθος των χρονοσειρών.

### 2.3.5 Μερική Κατευθυνόμενη Συνάφεια (Partial Directed Coherence)

Η μερική κατευθυνόμενη συνάφεια (PDC) εισήχθηκε το 2001 [Baccala & Sameshima, 2001] και αποτελεί εξέλιξη της κατευθυνόμενης συνάφειας. Ως μέθοδος βασίστηκε και αυτή στην μοντελοποίηση χρονοσειρών με τη βοήθεια ενός αυστηρώς αιτιατού (causal) μοντέλου αυτοπαλινδρόμησης πολλών μεταβλητών. Με άλλα λόγια, το μοντέλο λαμβάνει υπόψιν του μόνο επιρροές του παρελθόντος και όχι στιγμιαίες επιρροές από το σήμα  $x_1$  στο σήμα  $x_2$ , επιρροές δηλαδή που συμβαίνουν στιγμιαία. Έτσι έχουμε:

$$PDC_{x_1 x_2}(f) = \frac{\bar{a}_{x_1 x_2}(f)}{\sqrt{\bar{a}_{x_1}^H(f) \bar{a}_{x_2}(f)}} \quad (2.13)$$

όπου με  $(.)^H$  συμβολίζουμε τον ανάστροφο πίνακα και  $\bar{a}$  τα στοιχεία του πίνακα  $\bar{A}$ , ο οποίος αποτελεί το μετασχηματισμένο κατα Fourier πίνακα των παραμέτρων του μοντέλου.

Το PDC από το  $x_j$  στο  $x_i$  κατατάσσει τη σχετική ισχύ της αλληλεπίδρασης μεταξύ των σημάτων αυτών συγκριτικά με την αλληλεπίδραση άλλων σημάτων, ενώ πληρούνται

οι ακόλουθες ιδιότητες:  $0 \leq |PDC_{x_i x_j}(f)|^2 \leq 1$  και  $\sum_{i,j=1}^N |PDC_{x_i x_j}(f)|^2 = 1$ .

### 2.3.6 Κατευθυνόμενη Συνάρτηση Μεταφοράς (Directed Transfer Function)

Ένα αρκετά παρόμοιο μέτρο της αιτιώδους επιρροής είναι η κατευθυνόμενη συνάρτηση μεταφοράς (DTF), η οποία υπολογίζεται μέσω του τύπου:

$$DTF_{x_1 x_2}(f) = \frac{H_{x_1 x_2}(f)}{\sqrt{h_{x_1}^H(f)h_{x_1}(f)}} \quad (2.14)$$

Η διαφορά μεταξύ των PDC και DTF, έγκειται στο ότι η DTF χρησιμοποιεί τα στοιχεία του πίνακα μεταφοράς  $H$ , ενώ η PDC χρησιμοποιεί τον πίνακα μετασηματισμένων συντελεστών του μοντέλου και γι'αυτό θεωρείται ότι είναι υπολογιστικά πιο αποτελεσματική και ισχυρή.

### 2.3.7 Αιτιατότητα κατά Granger (Granger Causality)

Μια μέθοδος υπολογισμού των αιτιατών σχέσεων μεταξύ χροσειρών είναι να ελέγξουμε το κατά πόσο η πρόβλεψη της μιας χρονοσειράς (σήμα από ένα κανάλι στην περίπτωση μας) μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση της πληροφορίας που μας δίνει μια άλλη χρονοσειρά. Η ιδέα αυτή προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Wiener το 1956, διατυπώθηκε φορμαλιστικά από τον Granger το 1969 για γραμμικά συστήματα παλινδρόμησης στοχαστικών ανεξίτητων και είναι γνωστή από τότε ως **Αρχή της Αιτιότητας κατά Granger** [Wiener 1956; Granger 1969].

**Αρχή Αιτιότητας κατά Granger** → πρόκειται για ένα στατιστικό μέτρο το οποίο βασίζεται στην ιδέα πρόγνωσης χρονοσειρών. Πιο συγκεκριμένα, εάν η τωρινή κατάσταση μιας χρονοσειράς προβλέπεται καλύτερα με το να λάβουμε υπόψιν μας περασμένη κατάσταση μιας άλλης χρονοσειράς, τότε λέμε ότι η δεύτερη χρονοσειρά (προκαλεί) έχει μια αιτιατή επιρροή στην πρώτη.

Ο ρόλος των δύο χρονοσειρών που αναφέραμε μπορεί να αντιστραφεί και έτσι να είμαστε σε θέση να υπολογίσουμε την αιτιατή επιρροή αυτών προς την αντίθετη κατεύθυνση (Pairwise Granger Causality). Επιπλέον, όπως πρότεινε για πρώτη φορά ο Geweke το 1982, μπορούμε να ελέγξουμε την αιτιότητα και στον τομέα των συχνοτήτων (Spectral decomposition of Granger's time domain causality [Geweke, 1982]). Η εφαρμογή αυτή είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα σε περιπτώσεις που έχουμε να αναλύσουμε νευροαπεικονιστικά δεδομένα, αφού όπως είναι γνωστό οι νευρώνες επικοινωνούν σε συγκεκριμένους εγκεφαλικούς ρυθμούς, δηλαδή σε συγκεκριμένα εύρη συχνοτήτων.

Η ύπαρξη συστημάτων με περισσότερες από δύο χρονοσειρές (όπως στην περίπτωση μας) οδήγησε στην ανάπτυξη της υποθετικής αιτιότητας του Granger (conditional Granger causality) στον τομέα του χρόνου [Granger, 1980] αλλά και στον τομέα των συχνοτήτων [Geweke, 1984]. Η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε με σκοπό τον διαχωρισμό ανάμεσα σε άμεσες και έμμεσες αιτιατές επιρροές και κατέχει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη διασύνδεση δυναμικών νευρωνικών δικτύων [Chen et al., 2006; Ding et al., 2006].

Η αιτιότητα του Granger, με όλες τις παραλλαγές της, χρησιμοποιείται πολύ συχνά στον τομέα της νευροεπιστήμης, αφού μας δίνει τη δυνατότητα να αποκαλύψουμε ιδιότητες των νευρωνικών δικτύων, τις οποίες άλλες μέθοδοι, όπως η ετεροσυσχέτιση (cross-correlation) και η απλή συνάφεια (coherence) αδυνατούν [Brovelli et al., 2004; Chen et al., 2006; Kaminski et al., 2001; Liang et al., 2000]. Σε γενικές γραμμές πρόκειται για ένα καθαρό και αναμφίβολο μέτρο υπολογισμού της κατευθυνόμενης λειτουργικής συνδεσιμότητας (directed functional connectivity) [Barrett & Barnett, 2013].

Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι η εύρεση της αιτιότητας του Granger αρχικά σχεδιάστηκε για γραμμικά μοντέλα. Όμως σε πολλές περιπτώσεις η υπόθεση της γραμμικότητας δεν είναι επαρκής και για αυτό είναι απαραίτητη η προσαρμογή της μεθόδου σε μη-γραμμικά συστήματα. Η μεταφορά αυτή δεν είναι τόσο απλή και μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα. Κάθε φορά εξαρτάται από το πρόβλημα που έχουμε να αντιμετωπίσουμε. Για το λόγο αυτό χρειάζεται να αναπτύξουμε έναν μη παραμετρικό τρόπο επίλυσης του μη-γραμμικού συστήματός μας.

### 2.3.7.1 Αιτιατότητα κατά Granger στο πεδίο του χρόνου

Όπως προαναφέραμε, η μέθοδος εύρεσης αιτιατότητας κατά Granger (GC μέθοδος) σχεδιάστηκε για γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης και η ιδέα ήταν ότι εάν έχουμε δύο χρονοσειρές  $x_1(t)$  και  $x_2(t)$  που αρχίζουν και τελειώνουν την ίδια χρονική στιγμή και επιπλέον είναι στάσιμες (**stationary**) τότε αυτές μπορούν να αναπαρασταθούν ως ένα γραμμικό μοντέλο πρόβλεψης από την  $x_1(t)$  στην  $x_2(t)$  και αντίστροφα ως εξής:

$$x_1(t) = \sum_{j=1}^p b_{11,j} x_1(t-j) + \sum_{j=1}^p b_{12,j} x_2(t-j) + \varepsilon_{1|2}(t) \quad (2.15)$$

$$x_2(t) = \sum_{j=1}^p b_{21,j} x_1(t-j) + \sum_{j=1}^p b_{22,j} x_2(t-j) + \varepsilon_{2|1}(t) \quad (2.16)$$

Όπου οι χρονοσειρές από μόνες τους θα γράφονταν αντίστοιχα:

$$x_1(t) = \sum_{j=1}^p a_j x_1(t-j) + \varepsilon_1(t) \quad (2.17)$$

και 
$$x_2(t) = \sum_{j=1}^p \beta_j x_2(t-j) + \varepsilon_2(t) \quad (2.18)$$

Τα  $\varepsilon_{1|2}(t)$ ,  $\varepsilon_{2|1}(t)$ ,  $\varepsilon_1(t)$  και  $\varepsilon_2(t)$  είναι τα λάθη πρόβλεψης. **Εάν ισχύει ότι  $\text{var}(\varepsilon_{1|2}(t)) < \text{var}(\varepsilon_1(t))$  τότε λέμε ότι η  $x_2$  έχει μια αιτιατή επιρροή πάνω στην  $x_1$ , ενώ όταν  $\text{var}(\varepsilon_{2|1}(t)) < \text{var}(\varepsilon_2(t))$  τότε αντίστοιχα λέμε ότι η  $x_1$  έχει μια αιτιατή επιρροή πάνω στην  $x_2$ .**

Στη γενική περίπτωση, στον τομέα του χρόνου, για να ελέγξουμε την αιτιατή επιρροή μιας χρονοσειράς  $x_i$  σε μια χρονοσειρά  $x_j$ , έχουμε τον εξής στατιστικό έλεγχο:

$$F_{i \rightarrow j} = \ln \frac{\text{var}(\varepsilon_i(t))}{\text{var}(\varepsilon_{ij}(t))} \quad (2.19)$$

όπου  $i = 1, 2, \dots, n$  και  $j = 1, 2, \dots, n$  με  $n$  το πλήθος των χρονοσειρών.

### 2.3.7.2 Αιτιατότητα κατά Granger στο πεδίο των συχνοτήτων

Για να μπορέσουμε να μεταφερθούμε στον τομέα των συχνοτήτων, ξαναγράφουμε τις εξισώσεις (2.15) και (2.16) με μορφή πινάκων και ορίζουμε έναν τελεστή υστέρησης  $L : Lx(t) = x(t-1)$ . Έτσι έχουμε:

$$\begin{pmatrix} b_{11}(L) & b_{12}(L) \\ b_{21}(L) & b_{22}(L) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{1|2} \\ \varepsilon_{2|1} \end{pmatrix} \quad (2.20)$$

όπου  $b_{ij}(L) = \sum_{k=0}^p b_{ij,k} L^k$ , με  $b_{ij,0} = \delta_{ij}$  (δέλτα συνάρτηση του Kronecker).

Ο πίνακας της συνδιακύμανσης των όρων με θόρυβο είναι:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_{11} & \Sigma_{12} \\ \Sigma_{21} & \Sigma_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \text{cov}(\varepsilon_{1|2}, \varepsilon_{2|1}) & \text{var}(\varepsilon_{1|2}) \\ \text{var}(\varepsilon_{2|1}) & \text{cov}(\varepsilon_{1|2}, \varepsilon_{2|1}) \end{pmatrix} \quad (2.21)$$

Εάν εφαρμόσουμε Fourier Transform στη σχέση (2.20) τότε τελικά θα πάρουμε:

$$\begin{pmatrix} B_{11}(f) & B_{12}(f) \\ B_{21}(f) & B_{22}(f) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_1(f) \\ X_2(f) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} E_1(f) \\ E_2(f) \end{pmatrix} \quad (2.22)$$

όπου ως συνιστώσες του πίνακα  $[B_{ij}(f)]$  έχουμε τις:  $B_{lm}(f) = \delta_{lm} - \sum_{k=1}^{\infty} b_{lm,k} e^{-i2\pi f k}$ .

Εάν θέσουμε τώρα ως συνάρτηση μεταφοράς την  $\vec{H}(f) = [B_{ij}(f)]^{-1}$ , τότε θα έχουμε:

$$\begin{pmatrix} X_1(f) \\ X_2(f) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} H_{11}(f) & H_{12}(f) \\ H_{21}(f) & H_{22}(f) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_1(f) \\ E_2(f) \end{pmatrix} \quad (2.23)$$

Έπειτα, ο πίνακας πυκνότητας συχνοτήτων (spectral density matrix)  $\vec{S}(f)$  θα δίνεται από τη σχέση:

$$\vec{S}(f) = \vec{H}(f) \vec{\Sigma} \vec{H}^*(f) \quad (2.24)$$

όπου με \* δηλώνουμε το συζυγή πίνακα.

Εάν θέλουμε να υπολογίσουμε την αιτιατή επιρροή του  $X_2$  στο  $X_1$ , θα πρέπει να ελέγξουμε την αυτοσυνδιακύμανση (auto-spectrum) της χρονοσειράς  $x_1(t)$  που ισούται με:

$$S_{11}(f) = H_{11} \Sigma_{11} H_{11}^* + 2 \Sigma_{12} \text{Re}(H_{11} H_{12}^*) + H_{12} \Sigma_{22} H_{12}^* \quad (2.25)$$

Στην παραπάνω σχέση (2.25) η ένταση της αιτιατής συνεισφοράς δεν είναι τόσο εμφανής εξαιτίας της ύπαρξης όρων διασταύρωσης (cross terms). Για το λόγο αυτό, ο Geweke το 1982 πρότεινε τη χρήση ενός μετασχηματισμού που θα περιόριζε την ύπαρξη αυτών αλλά παράλληλα θα ενίσχυε την ένταση του αιτιατού όρου. Για παράδειγμα, όταν θέλουμε να υπολογίσουμε την αιτιατή επιρροή του  $X_2$  στο  $X_1$ , αρκεί να πολλαπλασιάσουμε και τα δύο μέρη της εξίσωσης (2.21) με  $\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{11}} & 1 \end{pmatrix}$ .

$$\begin{aligned} & \begin{pmatrix} B_{11}(f) & B_{12}(f) \\ \tilde{B}_{21}(f) & \tilde{B}_{22}(f) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_1(f) \\ X_2(f) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} E_1(f) \\ \tilde{E}_2(f) \end{pmatrix} \Leftrightarrow \\ & \Leftrightarrow \begin{pmatrix} B_{11}(f) & B_{12}(f) \\ B_{21}(f) - \frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{11}} B_{11}(f) & B_{22}(f) - \frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{11}} B_{12}(f) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_1(f) \\ X_2(f) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} E_1(f) \\ E_2(f) - \frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{11}} E_1(f) \end{pmatrix} \quad (2.26) \end{aligned}$$

Ομοίως, η συνάρτηση μεταφοράς θα είναι πλέον της μορφής:

$$\tilde{H}(f) = \begin{pmatrix} \tilde{H}_{11}(f) & \tilde{H}_{12}(f) \\ \tilde{H}_{21}(f) & \tilde{H}_{22}(f) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} H_{11}(f) + \frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{11}} H_{12}(f) & H_{12}(f) \\ H_{21}(f) + \frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{22}} H_{11}(f) & H_{22}(f) \end{pmatrix} \quad (2.27)$$

Σε αυτή την περίπτωση, έχουμε ότι  $\text{con}(E_1, \tilde{E}_2) = 0$  και επιπλέον η νέα διακύμανση της  $x_2(t)$  είναι  $\tilde{\Sigma}_{22} = \Sigma_{22} - \frac{\Sigma_{12}^2}{\Sigma_{11}}$ . Αποτέλεσμα αυτών είναι ότι η αυτό-συνδιακύμανση της  $x_1(t)$  μπορεί να διαχωριστεί σε δύο μέρη. Πιο συγκεκριμένα θα έχουμε:

$$S_{11}(f) = \tilde{H}_{11}(f)\Sigma_{11}\tilde{H}_{11}^*(f) + H_{12}(f)\tilde{\Sigma}_{22}H_{12}^*(f) \quad (2.28)$$

όπου ο πρώτος όρος αντιστοιχεί στην αυτόνομη ισχύ της  $x_1(t)$  και ο δεύτερος στην αιτιατή ισχύ εξαιτίας της επιρροής του  $X_2$  στο  $X_1$ .

Δεδομένου ότι η αιτιότητα κατά Granger είναι ο φυσικός λογάριθμος της συνολικής ισχύς ως προς την αυτόνομη ισχύ, η αιτιότητα από το  $X_2$  στο  $X_1$  σε συχνότητα  $f$  είναι:

$$I_{2 \rightarrow 1}(f) = \ln \frac{S_{11}(f)}{S_{11}(f) - \left( \Sigma_{22} - \frac{\Sigma_{12}^2}{\Sigma_{11}} \right) |H_{12}(f)|^2} \quad (2.29)$$

Ομοίως, εάν πολλαπλασιάσουμε και τα δύο μέρη της εξίσωσης (2.20) με  $\begin{pmatrix} 1 & -\frac{\Sigma_{12}}{\Sigma_{22}} \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$  και κάνουμε την ίδια ακριβώς ανάλυση όπως και παραπάνω μπορούμε να υπολογίσουμε την αιτιότητα κατά Granger  $I_{1 \rightarrow 2}(f)$ , από το  $X_1$  στο  $X_2$ . Βέβαια στο ίδιο ακριβώς αποτέλεσμα μπορούμε να οδηγηθούμε και με το να ανταλλάξουμε τους χαρακτήρες 1 και 2 στη σχέση (2.29).

Οπότε στη γενική περίπτωση, για δύο χρονοσειρές  $x_i$  και  $x_j$  έχουμε:



$$I_{j \rightarrow i}(f) = \ln \frac{S_{ii}(f)}{S_{ii}(f) - \left( \Sigma_{jj} - \frac{\Sigma_{ij}^2}{\Sigma_{ii}} \right) |H_{ij}(f)|^2} \quad (2.30)$$

Τέλος αξίζει να αναφέρουμε την σχέση που θεωρητικά συνδέει το μέτρο της αιτιότητας ανάμεσα στον τομέα του χρόνου και στον τομέα των συχνοτήτων. Σύμφωνα με τον Geweke, αυτή είναι:

$$F_{2 \rightarrow 1} \leq \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} I_{2 \rightarrow 1}(f) df \quad (2.31)$$

\*\*Σημειώνουμε ότι για να ισχύει όλη η παραπάνω ανάλυση, προϋποθέσαμε ότι οι δύο χρονοσειρές μας είναι στάσιμες (**stationary**). Εάν δεν ισχύει αυτό τότε είναι αδύνατον να εφαρμόσουμε οποιονδήποτε στατιστικό έλεγχο και να είμαστε σίγουροι ότι τα αποτελέσματα μας είναι σωστά.

*Γενικά μια στοχαστική σειρά θεωρείται στάσιμη όταν στατιστικά μέτρα όπως ο μέσος όρος και η διακύμανση παραμένουν σταθερά στον χρόνο.*

### 2.3.7.3 Αιτιατότητα κατά Granger στο πεδίο των συχνοτήτων (μη-παραμετρική προσέγγιση)

Το 2009, ο Nedungadi και οι συνεργάτες του [Nedungadi et al., 2009] εισήγαγαν έναν μη-παραμετρικό τρόπο εκτίμησης της αιτιότητας του Granger, ο οποίος δεν προϋποθέτει ότι οι χρονοσειρές μας ακολουθούν κανονική κατανομή. Η κύρια διαφορά της μεθόδου αυτής έγκειται στον τρόπο υπολογισμού του πίνακα μεταφοράς (transfer matrix). Πιο συγκεκριμένα, ο πίνακας μεταφοράς βρίσκεται χωρίς την χρήση των μοντέλων αυτοπαλινδρόνησης (AutoRegressive models –AR–) (παραμετρική προσέγγιση), αλλά απευθείας μέσω των μετασχηματισμών Fourier ή των μετασχηματισμών Wavelets κάνοντας χρήση της φασματικής παραγοντοποίησης (spectral factorization) [Dhamala et al., 2008], η οποία βασίζεται στο θεώρημα του Wilson [Wilson, 1972; Wilson, 1978].

Συνοπτικά, αν θεωρήσουμε ότι έχουμε  $n$  το πλήθος χρονοσειρές  $[x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]$ , τότε ο πίνακας φασματικής πυκνότητας (spectral density matrix) είναι της μορφής:

$$S(f) = \begin{pmatrix} S_{11}(f) & \dots & S_{1p}(f) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{p1}(f) & \dots & S_{pp}(f) \end{pmatrix}, \quad (2.32)$$

όπου τα διαγώνια στοιχεία αναπαριστούν Την αυτοσυνδιακύμανση (auto-spectrum) ενώ όλα τα υπόλοιπα την ετεροσυνδιακύμανση (cross-spectrum).

Κάθε στοιχείο του πίνακα δίνεται από τη σχέση:  $S_{lm}(\theta) = \langle F_l(\theta), F_m(\theta)^* \rangle$ , η οποία προϋποθέτει τη χρήση της πολλαπλών παραθύρων (multitaper) και του μετασχηματισμού Fourier ( $F(\theta) = \sum_{-\infty}^{+\infty} f(t)e^{-i\theta t}$ ). Πιο αναλυτικά μεταξύ δύο χρονοσειρών  $x_l$  και  $x_m$ , σε συχνότητα  $f$ , είναι:

$$S_{lm}(f) = \frac{\Delta}{K} \sum_{k=1}^K \left\{ \sum_{s=1}^n w_s(k) x_{ls} e^{-i2\pi f_s \Delta} \right\} \left\{ \sum_{s=1}^n w_t(k) x_{ms} e^{i2\pi f_s \Delta} \right\}, \quad (2.33)$$

όπου  $w(k), (k=1, 2, \dots, K)$ , με  $K$  να είναι το πλήθος των ορθογώνιων παραθύρων (tapers) μήκους  $n$  και όπου  $\Delta$  το διάστημα δειγματοληψίας.

Με τη βοήθεια της παραγοντοποίησης κατά Wilson (**Wilson Factorization**) υπολογίζεται ο πίνακας  $\Psi$  (για τον οποίο ισχύει  $S = \Psi\Psi^*$ ) και έτσι είμαστε σε θέση να υπολογίσουμε τη συνάρτηση μεταφοράς (transfer function) καθώς ισχύει ότι:

$$S = \Psi\Psi^* = \Psi A_0^{-1} A_0 A_0^T A_0^{-T} \Psi^* = H\Sigma H^T \quad (2.34)$$

## Επιπτώσεις Εισαγωγής Φίλτρου στην μέθοδο υπολογισμού αιτιατότητας κατά

### Granger

Παραπάνω είδαμε, ότι η μεταφορά στο πεδίο συχνοτήτων για τον υπολογισμό της αιτιατότητας κατά Granger έγινε με χρήση μετασχηματισμών είτε Fourier είτε Wavelets (μετά τον υπολογισμό των παραμέτρων του μοντέλου στο πεδίο του χρόνου). Θα μπορούσε κάποιος να ισχυριστεί ότι ίσως θα ήταν προτιμότερο να διασπάσουμε το αρχικό σήμα σε σήματα συγκεκριμένου συχνοτικού περιεχομένου (π.χ. με χρήση ζωνοπερατού φίλτραρίσματος) και στην πορεία να εφαρμοστεί η μεθοδολογία υπολογισμού της αιτιατότητας κατά Granger όπως αυτή ορίζεται στο πεδίο του χρόνου.

Η ιδέα αυτή, όσο και καλή να φαντάζει, δυστυχώς δεν μπορεί να εφαρμοστεί. Όχι γιατί δεν μπορούμε να πραγματοποιήσουμε τα βήματα αυτά κάθε αυτά, αλλά πρώτον διότι τα φίλτρα μπορούν να αλλοτριώσουν τα αποτελέσματά μας [Florin et al., 2010] και δεύτερον διότι, όπως απέδειξαν το 2011 οι Barnett και Seth, οι φιλτραρισμένες χρονοσειρές θα μας οδηγήσουν στο ίδιο ακριβώς αποτέλεσμα [Barnett & Seth, 2011; Geweke, 1982]. Σε γενικές γραμμές, θεωρείται ότι η εισαγωγή φίλτρου τροποποιεί τις παραμέτρους του μοντέλου παλινρόμησης των δεδομένων, εφόσον τις περισσότερες φορές οδηγεί σε αύξηση του βαθμού του μοντέλου, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε λανθασμένα συμπεράσματα. Επιπλέον αυτή η αύξηση του βαθμού του μοντέλου αυξάνει την πιθανότητα να οδηγηθούμε σε μη-σταθερό μοντέλο αλλά και γενικά αυξάνει την πιθανότητα να οδηγηθούμε σε αριθμητικές αστάθειες κατά τη διαδικασία προσέγγισης της αιτιατότητας [Barnett & Seth, 2011; Florin et al., 2010].

Στη συνέχεια, το 1982, ο Geweke δήλωσε ότι η αιτιατότητα κατά Granger παραμένει αναλλοίωτη όσον αφορά την κλίμακα μεταξύ δύο χρονοσειρών  $x_1(t)$  και  $x_2(t)$  και πιο συγκεκριμένα παραμένει αναλλοίωτη εάν τα  $x_1(t)$  και  $x_2(t)$  έχουν προηγουμένως πολλαπλασιαστεί με διαφορετικούς αντιστρέψιμους συντελεστές υστέρησης (lag operators) [Geweke, 1982]. Το 2011, οι Barnett και Seth απέδειξαν την παραπάνω δήλωση, η οποία στην ουσία μας πληροφορεί ότι οι φιλτραρισμένες χρονοσειρές (εάν δεν αλλοιωθούν αρκετά ώστε να μας οδηγήσουν σε λάθος συμπεράσματα) θα μας δώσουν τα ίδια αποτελέσματα με τις αρχικές χρονοσειρές μας και κατά συνέπεια δεν θα είμαστε σε θέση να διακρίνουμε κάποια διαφορά ανάμεσα στις μπάντες συχνοτήτων [Barnett & Seth, 2011].

### Απόδειξη αναλλοιότητας μεταξύ φιλτραρισμένων και μη χρονοσειρών

Έστω ότι έχουμε δύο χρονοσειρές  $x_1(t)$  και  $x_2(t)$ . Εάν εισάγουμε φίλτρο  $G(L)$ , τότε θα

έχουμε: 
$$\begin{pmatrix} \tilde{x}_1(t) \\ \tilde{x}_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G_{11}(L) & G_{12}(L) \\ G_{21}(L) & G_{22}(L) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}$$
. Επειδή όμως οι συνιστώσες του φίλτρου είναι

ανεξάρτητες για την χρονοσειρά  $x_1(t)$  σε σχέση με την  $x_2(t)$ , έχουμε ότι  $G_{12}(L) = 0$  και  $G_{21}(L) = 0$ . Άρα είναι:  $\tilde{x}_1(t) = G_{11}(L)x_1(t)$  και  $\tilde{x}_2(t) = G_{22}(L)x_2(t)$ .

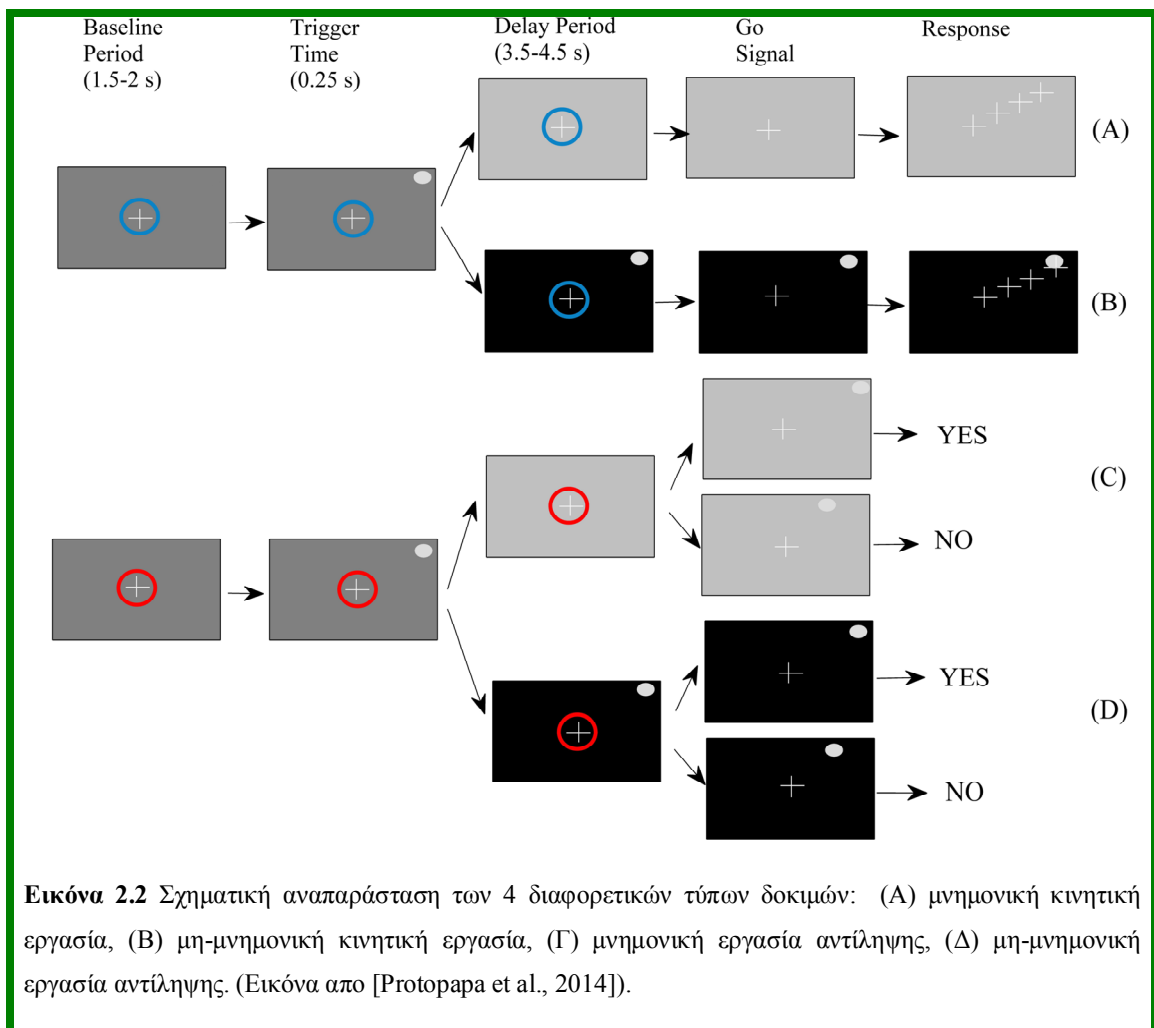
Υπολογίζεται ότι:  $\tilde{H}(f) = G(f)H(f)G(0)^{-1}$ ,  $\tilde{S}(f) = G(f)H(f)G(f)^*$  και  $\tilde{\Sigma}_{2||} = G_{22}(0)\Sigma_{2||}G_{22}(0)^T$ . Έτσι τελικά μπορεί κάποιος να δείξει μέσω της σχέσεως (2.29)

ότι: 
$$I_{\tilde{x}_2 \rightarrow \tilde{x}_1}(f) = I_{x_2 \rightarrow x_1}(f)$$
.

\*Για περισσότερες λεπτομέρειες: [Barnett & Seth, 2011].

## 2.4 Πειραματική Διαδικασία

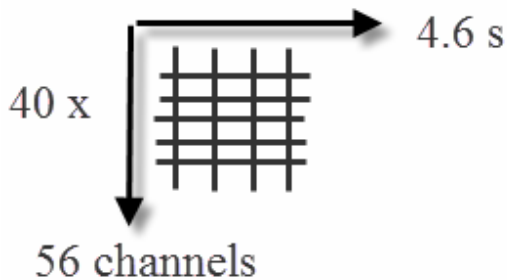
Η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε για την εξαγωγή των EEG καταγραφών έχει περιγραφεί εις βάθος στο πρώτο κεφάλαιο. Εδώ απλά αναφέρουμε ότι είχαμε 4 τύπους δοκιμών (δες εικόνα [2.2]): (Α) μνημονική κίνηση, (Β) μη-μνημονική κίνηση, (Γ) μνημονική αντίχνευση αλλαγής και (Δ) μη-μνημονική αντίχνευση αλλαγής.



Σημειώνουμε στο σημείο αυτό, ότι η ανάλυση των EEG δεδομένων περιορίστηκε στα 4.6 δευτερόλεπτα (0.85 s περίοδος αναφοράς (baseline), 0.25 s περίοδος παρουσίασης στόχου (trigger time) και 3.5 s περίοδος καθυστέρησης (delay period)) του συνολικού χρόνου καταγραφής.

## 2.5 Ανάλυση Δεδομένων

### 2.5.1 Προεπεξεργασία δεδομένων



Το βήμα αυτό έχει επίσης περιγραφεί στο κεφάλαιο 1. Εν συντομία αναφέρουμε ότι συνολικά καταγράφηκαν 2880 δοκιμές και ότι από αυτές αποκλείστηκαν συνολικά 761, βασιζόμενοι σε συμπεριφορικά και ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια.

Στη συνέχεια, για κάθε EEG σήμα αφαιρέθηκε η μέση τιμή των πρώτων 250 ms της περιόδου αναφοράς (διόρθωση αναφοράς). Αναφέρουμε, ότι συνολικά είχαμε προς ανάλυση 40 βάσεις δεδομένων (10 άτομα x 4 τύποι δοκιμών) 56 χρονοσειρών.

### 2.5.2 Φασματική ανάλυση GC

Τα EEG δεδομένα που έχουμε είναι στην ουσία χρονοσειρές, ο αριθμός των οποίων εξαρτάται από το πλήθος των καναλιών και το μήκος αυτών από τη χρονική διάρκεια των σημάτων μας. Το γεγονός αυτό μας επιτρέπει να θεωρήσουμε τα δεδομένα μας ως ένα σύστημα μη-γραμμικών χρονοσειρών με πολλές μεταβλητές. Το ζητούμενο τώρα είναι να καταφέρουμε να βρούμε τη σύνδεση που υπάρχει ανάμεσα στα διάφορα στοιχεία αυτού του μη-γραμμικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, μας ενδιαφέρει η εύρεση των αιτιατών σχέσεων μεταξύ των σημάτων στο πέρασμα του χρόνου, αφού πιστεύουμε ότι αυτή μπορεί να αναδείξει στοιχεία του συστήματος που θα μας δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για τον τρόπο λειτουργίας του δικτύου που σχηματίζεται στον εγκέφαλό μας όταν μας ζητείται να εκτελέσουμε μια συγκεκριμένη εργασία.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, η ανάλυση αιτιατότητας κατά Granger (Granger Causality –GC-) έχει εφαρμοστεί σε αρκετές νευροαπεικονιστικές μελέτες. Οι περισσότερες εξ' αυτών αφορούν δεδομένα από fMRI (βλέπε π.χ. [Al-Aidroos et al., 2012; Florin et al., 2011; Gao et al., 2011; Hamilton et al., 2011; Liao et al., 2011; Miao et al., 2011; Roebroek et al., 2005; Rypma et al., 2006; Sebetinelli et al., 2014; Sridharan et al.,

2008; Tang et al., 2012; Wen et al., 2012; Wu et al., 2013; Yang & Shu, 2014; Zhang et al., 2013; Zhou et al., 2011]) και (πολύ λιγότερες) δεδομένα από EEG [Barrett et al., 2012; Barnett & Seth, 2011; Chavez et al., 2003; Dauwels et al., 2010; Gow et al., 2008; Hesse et al., 2003; Keil et al., 2009; Nicolaou et al., 2012; de Tommaso et al., 2013; Wu et al., 2013].

Για την παρούσα ανάλυση, χρησιμοποιήσαμε την GC φάσματος (spectral GC) [Barrett et al., 2012; Brovelli et al., 2004; Dauwels et al., 2010; Ding et al., 2006] με συρόμενα χρονικά παράθυρα ώστε να κατασκευάσουμε τα λειτουργικά δίκτυα διασύνδεσης για όλους τους τύπους δοκιμών στο χρονο-συχνοτικό πεδίο. Η GC φάσματος μετρά την αναλογία ισχύος ενός σήματος  $x$ , σε μία δεδομένη συχνότητα  $\omega$ , που προκύπτει από την αλληλεπίδραση του  $x$  με ένα σήμα  $y$  μέσω [Barrett et al., 2012]:

$$F_{y \rightarrow x}(\omega) = \ln \left( 1 + \frac{H_{xy}(\omega) \sigma_{yy} H_{xy}^*(\omega)}{H_{xx}(\omega) \sigma_{xx} H_{xx}^*(\omega)} \right). \quad (2.35)$$

Στην παραπάνω εξίσωση,  $H$  είναι ο αντίστροφος του πίνακα μεταφοράς (δηλαδή ο μετασχηματισμένος κατά Fourier πίνακας των συνιστωσών του μοντέλου) και  $\sigma_{xx}, \sigma_{yy}$  είναι τα διαγώνια στοιχεία του πίνακα συνδιακύμανσης σφάλματος. Πιο συγκεκριμένα, ο  $H$  υπολογίζεται μέσω της εξίσωσης:

$$H(\omega) = \text{inv}[A(\omega)] = \text{inv} \left[ I - \sum_{k=1}^p \left( e^{-i2\pi\omega t_0} \right)^k A_k \right], \quad (2.36)$$

όπου  $A_k$  είναι οι συνιστώσες του γενικευμένου AR μοντέλου στον τομέα του χρόνου

$$(X(t) = \sum_{k=1}^p A_k X(t-kt_0) + E_x(t)), \text{ με } p \text{ να είναι ο αριθμός των καθυστερήσεων που}$$

συμπεριλαμβάνεται στο μοντέλο παλινδρόμησης πολλών μεταβλητών [Blinowska et al., 2004]. Έπειτα, ο πίνακας συνδιακύμανσης σφαλμάτων υπολογίζεται ως:

$$\Sigma \equiv \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} \end{pmatrix} = \text{cov} \begin{bmatrix} E_x(t) \\ E_y(t) \end{bmatrix}, \quad (2.37)$$

όπου  $E_x(t)$  και  $E_y(t)$  είναι τα σφάλματα του AR μοντέλου στον τομέα του χρόνου.

Ο αριθμός καθυστερήσεων  $p$  ορίζει τον βαθμό του AR μοντέλου και βρίσκεται κάνοντας χρήση κάποιου κριτηρίου πληροφορίας. Στην παρούσα εργασία κάναμε χρήση του Bayesian Information Criterion (BIC) [Schwarz, 1978], δεδομένου ότι ταιριάζει καλύτερα σε νευροαπεικονιστικά δεδομένα [Seth, 2010] σε σχέση με το Akaike Information Criterion (AIC) [Akaike, 1974].

Έτσι, σε κάθε συρόμενο παράθυρο, υπολογίσαμε τον βαθμό του μοντέλου  $p$  ελαχιστοποιώντας τη συνάρτηση:

$$BIC(p) = 2 \log[\det(\tilde{\Sigma})] + \frac{2n^2 p \log N_{total}}{N_{total}}, \quad (2.38)$$

όπου  $n$  είναι ο αριθμός των μεταβλητών,  $N_{total}$  ο συνολικός αριθμός των δεδομένων και  $\tilde{\Sigma}$  ο πίνακας διακύμανσης του σφάλματος εκτίμησης, ο οποίος δίνεται από την εξίσωση:

$$\tilde{\Sigma} = R(0) + \sum_{k=1}^p \hat{A}(k) R_x(k) \quad (2.39)$$

Στη σχέση (2.39), με  $\hat{A}(k)$  απεικονίζεται ο πίνακας των παραμέτρων του μοντέλου παλινδρόμησης πολλών μεταβλητών (MVAR), οποίος μπορεί να εκτιμηθεί απευθείας από το αποτέλεσμα της συνάρτησης αυτοσυσχέτισης:

$$R_x(k) = E[x(n)x^T(n+k)] \quad (2.40)$$

επιλύοντας τις Yule-Walker εξισώσεις πολλών μεταβλητών [Krumin & Shoham, 2010; Pereda et al., 2005]:



$$\sum_{k=1}^p \hat{\mathbf{A}}(j)R_x(i-k) = -R_x(i), 1 \leq i \leq p. \quad (2.41)$$

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να σημειώσουμε ότι το  $p$  μπορεί να είναι διαφορετικό για κάθε συρόμενο παράθυρο. Πιο συγκεκριμένα το  $p$  μπορεί να κυμανθεί μεταξύ των τιμών 1 και 20. Ύστερα από την εφαρμογή του BIC κριτηρίου, βρέθηκε ότι τελικά οι τιμές του  $p$  είχαν εύρος τιμών μεταξύ 3 και 7, με μέση τιμή το 4. Σημειώνουμε ότι οι ευρεθήσες τιμές του  $p$  είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες και εφαρμογές της μεθόδου (δες για π.χ. [Barnett & Seth, 2011; Keil et al., 2009; Nicolaou et al., 2012]).

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή εφαρμογή της μεθόδου είναι η στασιμότητα (stationarity) των σημάτων. Το γεγονός ότι, ακολουθήσαμε παραθυρική προσέγγιση (χρήση συρόμενων χρονικών παραθύρων) για την ανάλυση των δεδομένων μας, από τη μία πλευρά διευκόλυνε την εκπλήρωση της προϋπόθεσης αυτής και από την άλλη πλευρά μας επέτρεψε να ανακαλύψουμε τις αιτιατές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μπορεί να μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου. Πιο αναλυτικά, επελέξαμε παράθυρα εύρους 440 σημείων (~430 ms) με χρονικό συρόμενο βήμα που αντιστοιχούσε σε 44 σημεία (~43 ms). Η επιλογή πλάτους του παραθύρου αποτέλεσε έναν συμβιβασμό ανάμεσα στην απαίτηση για στασιμότητα αλλά και στην απαίτηση για όσον το δυνατόν καλύτερη ανάλυση στον χρόνο αλλά και στις συχνότητες. Τελικά, καταλήξαμε να έχουμε προς ανάλυση 75 συρόμενα χρονικά παράθυρα (8 στην περίοδο αναφοράς, 1 στην περίοδο παρουσίας και 66 στην περίοδο καθυστέρησης).

Έπειτα, έχοντας και πάλι ως στόχο την εξασφάλιση της στασιμότητας των σημάτων μας, εφαρμόσαμε την τεχνική διαφοροποίησης (differencing). Με άλλα λόγια, από κάθε χρονική τιμή αφαιρέσαμε την προηγούμενη χρονική τιμή ( $x(t)' = x(t) - x(t-1)$ ). Σημειώνουμε ότι εναλλακτική τεχνική αποτελεί η αφαίρεση του μέσου όρου του σήματος (demean-detrend), ώστε να αφαιρεθεί τυχούσα κλίση. Η στασιμότητα ελέγχθηκε μέσω του KPSS ελέγχου (**Kwiatkowski–Phillips–Schmidt–Shin test**) για το 99% επίπεδο κρισιμότητας [Kwiatkowski et al., 1992]. Από περαιτέρω ανάλυση αφαιρέθηκε το 2% των δοκιμών που βρέθηκαν μη-στάσιμες.

# **Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin (KPSS) test:** Ανήκει στην κατηγορία ελέγχων μοναδιαίας ρίζας (unit root tests), με την διαφορά ότι εδώ μηδενική υπόθεση ( $H_0$ ) αποτελεί η στασιμότητα της χρονοσειράς. Ο έλεγχος που χρησιμοποιούμε είναι ο:

$$LM = \sum_t S(t)^2 / (T^2 f_0)$$

όπου  $T$  το πλήθος των δοκιμών,  $f_0$  μια εκτίμηση του φάσματος καταλοίπων στη συχνότητα μηδέν και  $S(t)$  η αθροιστική τιμή των καταλοίπων. Κάθε φορά υπολογίζουμε την τιμή  $LM$  και την συγκρίνουμε με την αντίστοιχη κρίσιμη τιμή από τον πίνακα KPSS (στον οποίο κατέληξαν ύστερα από προσομοιώσεις οι Kwiatkowski, Phillips, Schmidt και Shin) για να δούμε εάν ισχύει η μηδενική υπόθεση σχετικά με την στασιμότητα.

#### Έλεγχοι μοναδιαίας ρίζας (unit root tests).

\*\* Κάθε χρονοσειρά  $y_t$  μπορεί να γραφεί με την βοήθεια ενός AR μοντέλου ως:  
 $y_t = \rho y_{t-1} + w_t$ , όπου  $w_t$  είναι λευκός θόρυβος, δηλαδή μια στάσιμη διεργασία (με μέσο όρο μηδέν και σταθερή διακύμανση).

Οι έλεγχοι μοναδιαίας ρίζας έχουν δύο υποθέσεις:

**$H_0$ :**  $\rho = 1 \rightarrow$  η χρονοσειρά  $y_t$  είναι μη-στάσιμη (υπάρχει μοναδιαία ρίζα)

**$H_a$ :**  $|\rho| < 1 \rightarrow$  η χρονοσειρά  $y_t$  είναι στάσιμη (δεν υπάρχει μοναδιαία ρίζα)

Για να ελέγξουμε τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων από την ανάλυση GC φάσματος κατα μήκος όλων των συχνοτήτων, υιοθετήσαμε μια προσέγγιση με τυχαίες αναμεταθέσεις (permutation) [Brovelli et al., 2004; Bollimunta et al., 2008]. Πιο συγκεκριμένα, κατασκευάσαμε μέσω τυχαίων χρονικών μεταθέσεων 100 x 40 νέες βάσεις δεδομένων (όπου 100 ο αριθμός που επαναλήφθηκε η διαδικασία χρονικής αναμετάθεσης και 40 ο αριθμός των βάσεων δεδομένων που είχαμε προς ανάλυση) και υπολογίσαμε τις GC-τιμές τους. Τελικά, αποδεχθήκαμε ως στατιστικά σημαντικές μόνο τις αρχικές GC-τιμές που ήταν υψηλότερες από το 95% των GC-τιμών των ανακατασκευασμένων

δεδομένων. Το πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων αντιμετωπίστηκε στη συγκεκριμένη περίπτωση με χρήση της μεθόδου εκτίμησης ρυθμού εσφαλμένων ανακαλύψεων (**False Discovery Rate approximation (FDR)**) (δες κεφάλαιο 1 για περισσότερες λεπτομέρειες).

Σημειώνουμε ότι οι παραπάνω υπολογισμοί έγιναν κάνοντας χρήση του λογισμικού του Seth (Granger Causality Connectivity Analysis toolbox) σε περιβάλλον MATLAB [Seth, 2010]. Το μέγεθος των βάσεων δεδομένων και η πολυπλοκότητα της ανάλυσης είχε ως αποτέλεσμα οι υπολογιστικές απαιτήσεις να είναι πολύ υψηλές. Το πρόβλημα αυτό επιλύθηκε κάνοντας χρήση ενός 48 Quatro Core LINUX cluster με 3.2 GHz Intel Xeons και 4 GB RAM, που διαθέτει ο Τομέας Μηχανικής της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Εφαρμογών καθώς και του Pegasus, ενός 32 Dual Core LINUX cluster με 3 GHz Intel Xeons και 2 GB RAM της Σχολής Χημικών Μηχανικών.

### 2.5.3 Ανάλυση Αποτελεσμάτων

Η παραπάνω ανάλυση **GC φάσματος** είχε ως αποτέλεσμα, σε κάθε συρόμενο χρονικό παράθυρο και σε κάθε μία από τις συχνότητες στο εύρος [1, 45] Hz, να έχουμε έναν πίνακα διαστάσεων 56x56 (όπου 56 ο αριθμός των ηλεκτροδίων) ο οποίος περιείχε τις στατιστικά σημαντικές (μη-μηδενικές) GC-τιμές ανάμεσα σε όλα τα ζεύγη ηλεκτροδίων.

Αρχικά, σε μια προσπάθεια να μειώσουμε τον όγκο των αποτελεσμάτων μας, διαχωρίσαμε τα παραπάνω δεδομένα σε μπάντες συχνοτήτων, οι οποίες αντιστοιχούν στους γνωστούς μας εγκεφαλικούς ρυθμούς. Ο διαχωρισμός έγινε με την βοήθεια της σχέσης:

$$F_{y \rightarrow x}(\omega_1, \omega_2) = \frac{1}{\omega_2 - \omega_1} \int_{\omega_1}^{\omega_2} F_{y \rightarrow x}(\omega) d\omega \quad (2.42)$$

(όπου  $[\omega_1, \omega_2]$  είναι τα όρια της δεδομένης συχνοτικής μπάντας). Η τεχνική αυτή είναι γνωστή στη βιβλιογραφία ως «ζώνο-περιορισμένη GC» (band-limited GC) [Barrett et al., 2012]. Έτσι, διαχωρίσαμε τα δεδομένα μας στους  $\delta$  (1-4 Hz),  $\theta$  (4-7 Hz),  $\alpha$  (8-12 Hz),  $\beta$  (13-30 Hz) και  $\gamma$  (30-45 Hz) ρυθμούς.

Στην συνέχεια, δεδομένου ότι στόχος μας αποτελούσε η εύρεση πιθανών αλλαγών ανάμεσα στην περίοδο αναφοράς (όπου τα άτομα βρίσκονταν σε κατάσταση αναμονής,

χωρίς να κάνουν κάποιο έργο) και στην περίοδο καθυστέρησης (όπου τα άτομα έπρεπε να διατηρήσουν στην μνήμη τους ή όχι τη θέση του στόχου για μελλοντική κίνηση / απόφαση) υπολογίσαμε κατα πόσο κάθε χρονικό παράθυρο, διαφέρει από την περίοδο αναφοράς. Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόσαμε το μη-παραμετρικό έλεγχο Wilcoxon (με επίπεδο σημαντικότητας στο 0.02).

Επειδή ο παραπάνω έλεγχος έγινε σε κάθε χρονικά συρόμενο παράθυρο, παρουσιάστηκε εκ νέου το πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων. Για την επίλυση αυτού κάναμε χρήση ενός στατιστικού ελέγχου βασιμένου σε ένα σύμπλεγμα πολλαπλών μεταθέσεων (cluster-based permutation test) [Maris & Oostenveld, 2007; Oostenveld et al., 2011; [http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/cluster\\_permutation\\_freq](http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/cluster_permutation_freq)]. Ο αλγόριθμος του ελέγχου έχει περιγραφεί αναλυτικά στο κεφάλαιο 1, εδώ συνοπτικά αναφέρουμε ότι υπολογίσαμε το μήκος των συνεχόμενων στατιστικά σημαντικών GC-τιμών (πρωτότυπα δεδομένα), κάναμε 200 αναμεταθέσεις αυτών στο χρόνο, ξαναεφαρμόσαμε στατιστικό έλεγχο Wilcoxon για κάθε μία αναμετάθεση και υπολογίσαμε το μέγιστο αριθμό συνεχόμενων στατιστικά σημαντικών σημείων. Τελικά, απορρίψαμε τα συνεχόμενα σημεία από τα πρωτότυπα δεδομένα ως θόρυβο όταν το μήκος αυτών ήταν μικρότερο από το 95% των μέγιστων μηκών των αναμεταθετημένων δεδομένων μας.

Στη συνέχεια, θελήσαμε να διαπιστώσουμε κατά πόσο υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους 4 τύπους δοκιμών όσον αφορά το χρόνο και τις συχνότητες. Για τον λόγο αυτό, για τις 4 προσχεδιασμένες συγκρίσεις: (1) μνημονική κίνηση έναντι μη-μνημονικής κίνησης (M-M vs. M-NM), (2) μνημονική ανίχνευση αλλαγής έναντι μη-μνημονικής ανίχνευσης αλλαγής (CD-M vs. CD-NM), (3) μνημονική κίνηση έναντι μνημονικής ανίχνευσης αλλαγής (M-M vs. CD-M) και (4) μη-μνημονική κίνηση έναντι μη-μνημονικής ανίχνευσης αλλαγής (M-NM vs. CD-NM), εισάγαμε εκ νέου το μη-παραμετρικό έλεγχο Wilcoxon. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στην περίπτωση αυτή αρχικά στα 0.05 ενώ στη συνέχεια διορθώθηκε με βάση τη μέθοδο εκτίμησης ρυθμού εσφαλμένων ανακαλύψεων (FDR) για να αντιμετωπιστεί και πάλι το πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων [Benjamini and Hochberg, 1995; Benjamini and Yekutieli, 2001; Groppe et al., 2011].

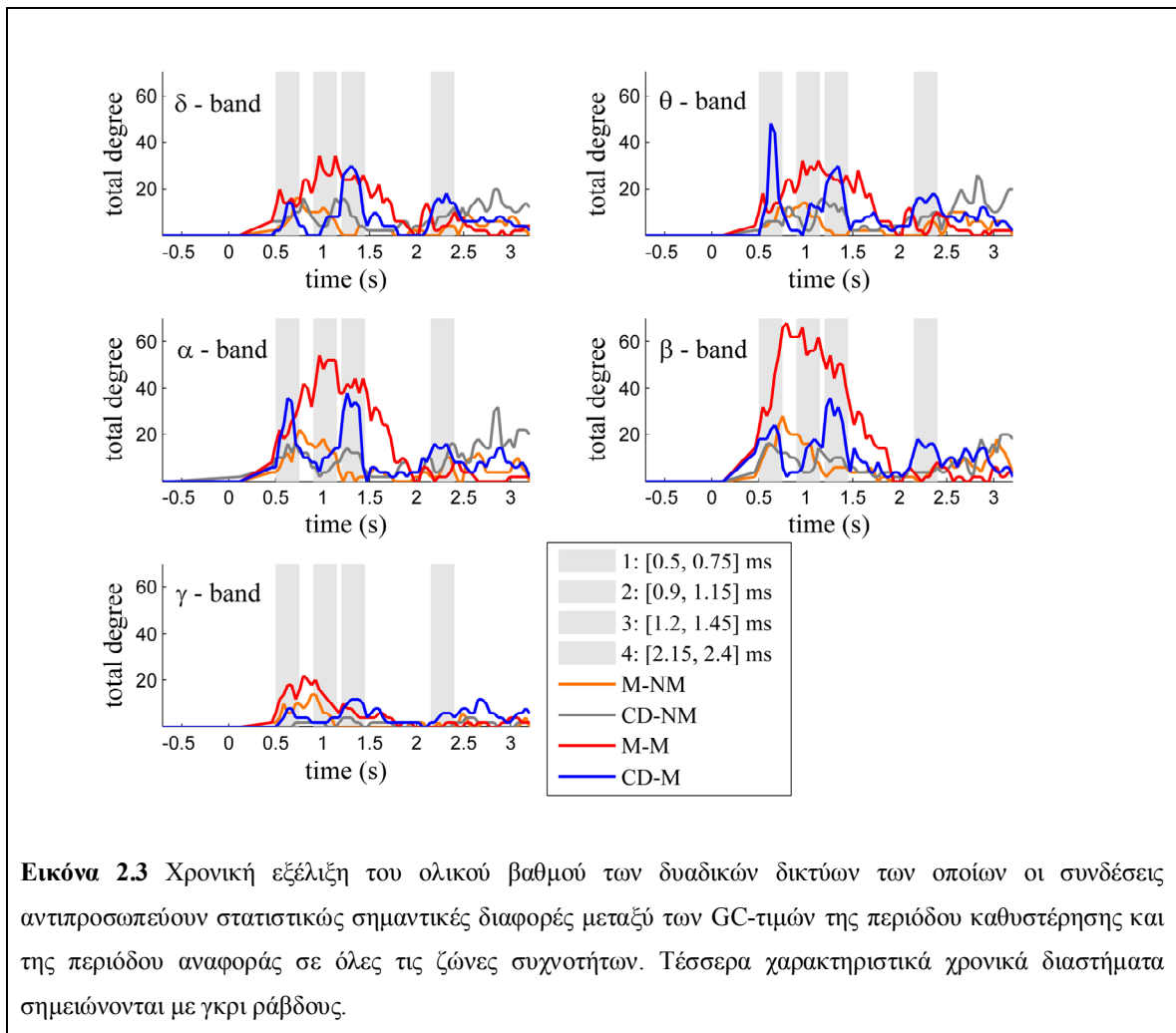
Η παραπάνω ανάλυση μας έδωσε την δυνατότητα να υπολογίσουμε τα δυαδικά κατευθυνόμενα δίκτυα τα οποία είχαν 56 κόμβους (όσα και τα ηλεκτρόδια) και τόσες ακμές

όσες και οι δυνατές μεταξύ τους συνδέσεις. Η κατασκευή των δικτύων αυτών έγινε για κάθε τύπο δοκιμών ξεχωριστά αλλά και για τις 4 προαναφερθείσες συγκρίσεις. Αρχικά, όσον αφορά τα δίκτυα για τον κάθε τύπο δοκιμών, θέσαμε 1 όταν βρήκαμε ότι το συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο στη συγκεκριμένη μπάντα συχνοτήτων διέφερε στατιστικά από την περίοδο αναφοράς και 0 αλλιώς. Έπειτα, όσον αφορά τα δίκτυα για κάθε μία από τις συγκρίσεις, εάν η κατανομή των GC-τιμών (ως προς τα άτομα) του ενός τύπου δοκιμών (π.χ. μνημονική κίνηση) ως προς μια συγκεκριμένη σύνδεση, χρονικό παράθυρο και μπάντα συχνοτήτων διέφερε στατιστικά σημαντικά από τον άλλο τύπο δοκιμών (π.χ. μη-μνημονική κίνηση) θέταμε 1, αλλιώς θέταμε 0.

Έτσι, ήμασταν σε θέση να υπολογίσουμε τον βαθμό του κάθε κόμβου αλλά και τον ολικό βαθμό του κάθε δικτύου, ως το άθροισμα των βαθμών όλων των κόμβων.

## 2.6 Αποτελέσματα

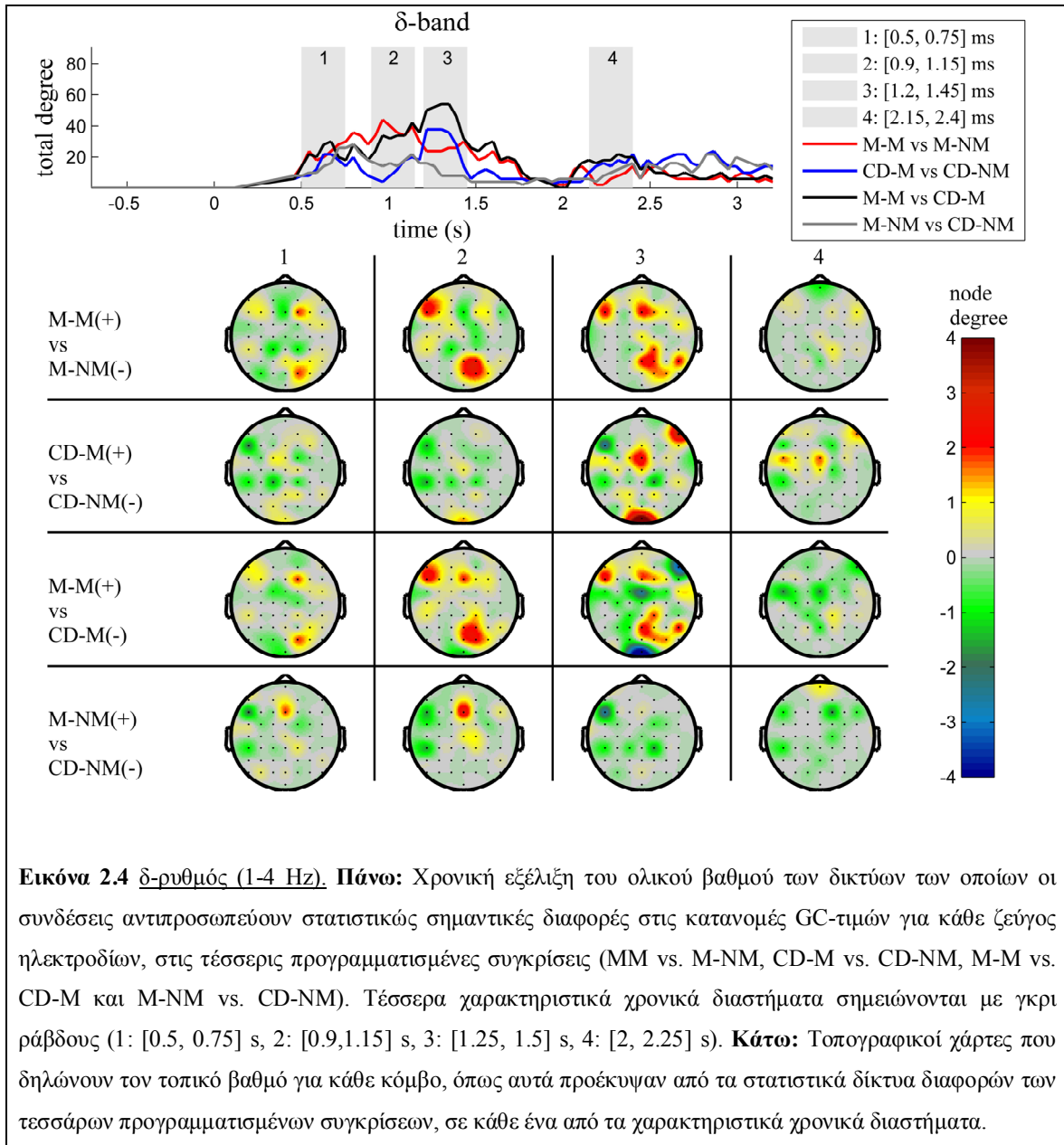
Αρχικά υπολογίσαμε για κάθε μία από τις πέντε μπάντες συχνοτήτων ( $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  και  $\gamma$ ) τη χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού των GC-δικτύων για κάθε έναν τύπο δοκιμών [Εικόνα 2.3]. Σε γενικές γραμμές, μπορούμε να πούμε ότι τα αποτελέσματα όσον αφορά τις μπάντες συχνοτήτων μοιάζουν ποιοτικά μεταξύ τους. Έπειτα, όσον αφορά τους τύπους δοκιμών όπου η απομνημόνευση του στόχου ήταν απαραίτητη, μπορούμε να πούμε ότι παρουσίασαν υψηλότερο βαθμό δικτύωσης αναφορικά με τους τύπους δοκιμών χωρίς μνήμη.



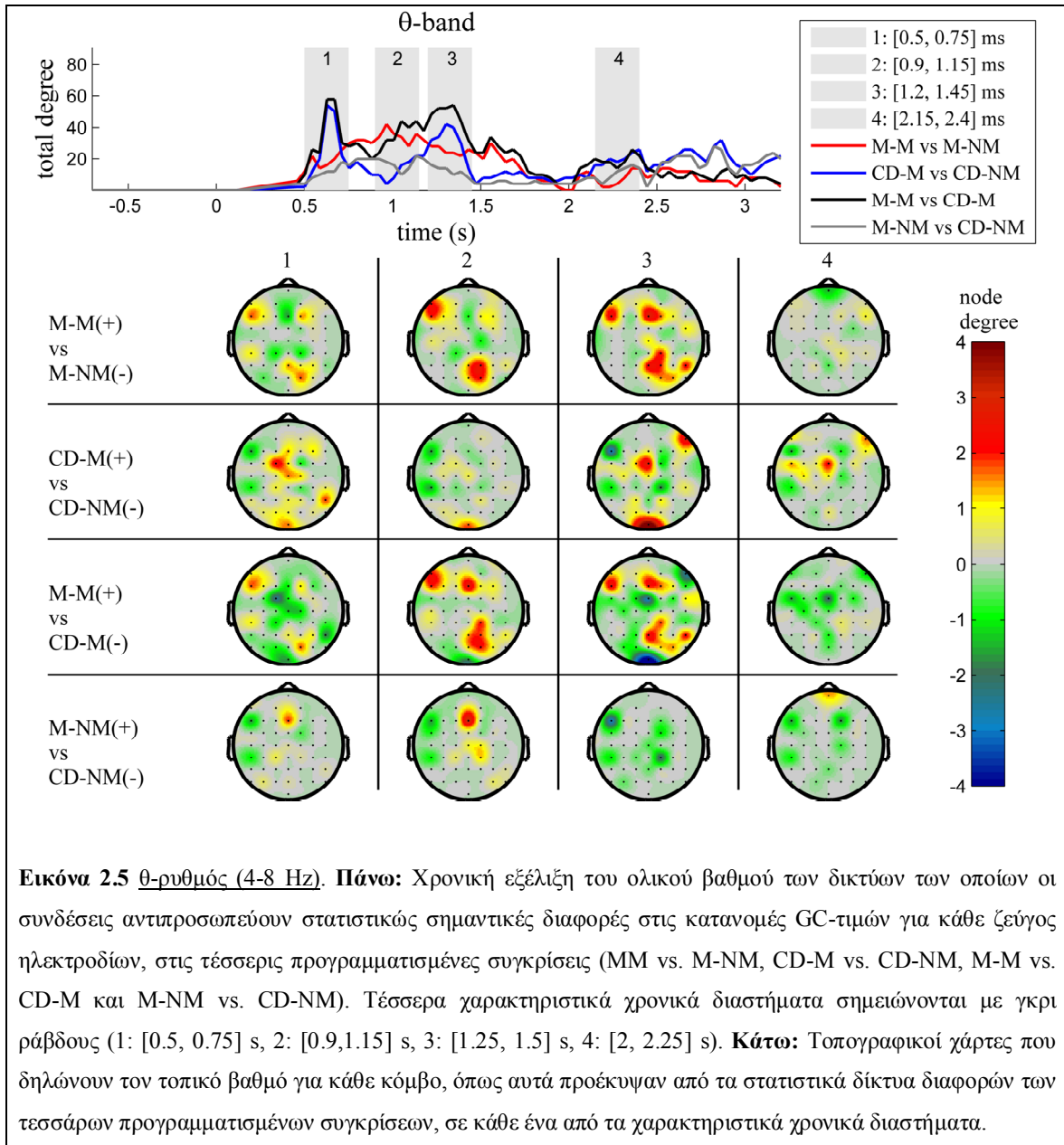
Πιο συγκεκριμένα, για την κινητική εργασία η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε για μια χρονική περίοδο ~800 ms (στο διάστημα [0.9, 1.7] s) με κορυφή γύρω από το 1 s (γκρι ράβδος 2). Για την εργασία ανίχνευσης πιθανής αλλαγής θέσης, ο ολικός βαθμός του δικτύου ήταν υψηλότερος στη μνημονική κατάσταση από τη μη-μνημονική κατάσταση σε τρεις μικρότερες χρονικές περιόδους μήκους ~250 ms. Οι διαφορές αυτές εντοπίστηκαν στην αρχή (γκρι ράβδος 1), στη μέση (γκρι ράβδος 3) και στο τέλος (γκρι ράβδος 4) της περιόδου καθυστέρησης (χρονικά διαστήματα [0.5, 0.75] s, [1.15, 1.4] s, [2.2, 2.45] s αντίστοιχα).

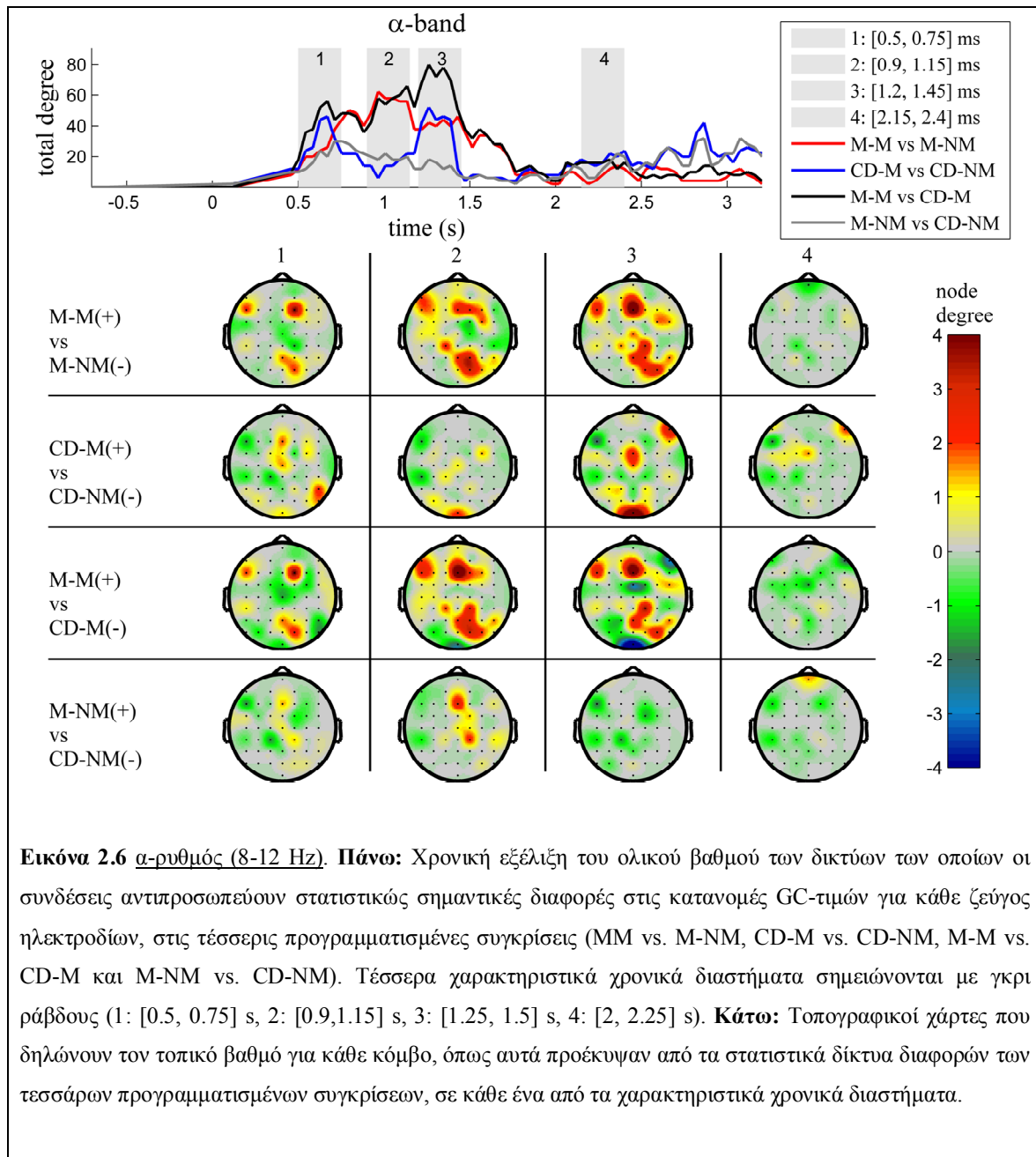
Στην πορεία, για κάθε μάντα συχνοτήτων ξεχωριστά, υπολογίσαμε τον ολικό βαθμό των δυαδικών κατευθυνόμενων δικτύων που κατασκευάστηκαν από τις στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους τύπους δοκιμών για κάθε μια από τις τέσσερις συγκρίσεις που είχαμε ((1) μνημονική κίνηση έναντι μη-μνημονικής κίνησης (M-M vs. M-NM), (2) μνημονική ανίχνευση αλλαγής έναντι μη-μνημονικής ανίχνευσης αλλαγής (CD-M vs. CD-NM), (3) μνημονική κίνηση έναντι μνημονικής ανίχνευσης αλλαγής (M-M vs. CD-M) και (4) μη-μνημονική κίνηση έναντι μη-μνημονικής ανίχνευσης αλλαγής (M-NM vs. CD-NM)) [Εικόνες 2.4-2.8]. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν ότι ο ολικός βαθμός των αιτιατών δικτύων συνδεσιμότητας κατά την πάροδο του χρόνου (στην περίοδο καθυστέρησης) παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τύπων δοκιμών που τέθηκαν προς σύγκριση κάθε φορά. Οι διαφορές αυτές ήταν εμφανείς σε όλους τους εγκεφαλικούς ρυθμούς με εξαίρεση αυτού του  $\gamma$ .

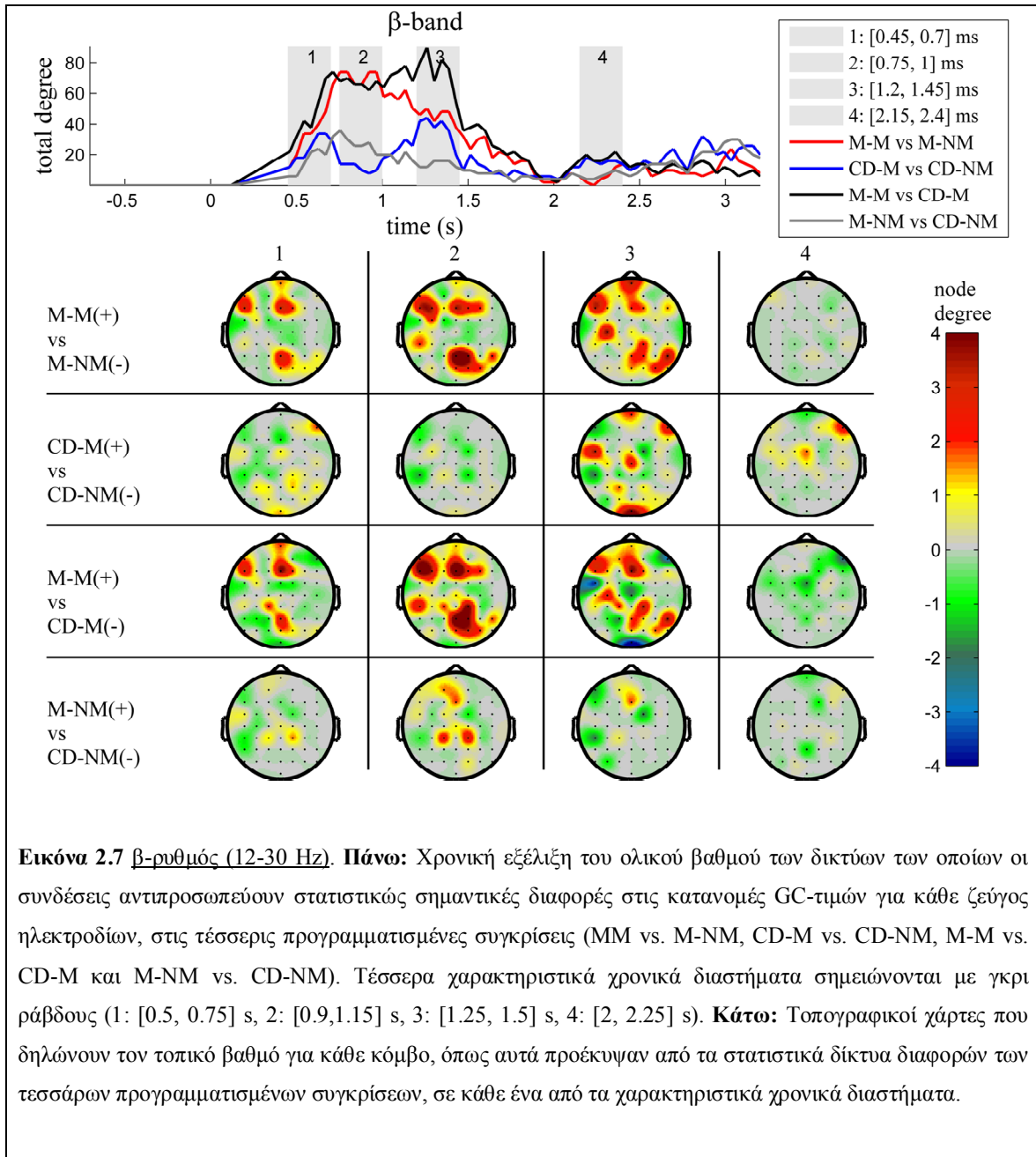
Ορίσαμε επιπλέον 4 χαρακτηριστικές χρονικές περιόδους (ορισμένες στις εικόνες με τη βοήθεια γκρι ράβδων) στις οποίες απεικονίσαμε τον τοπικό βαθμό κάθε κόμβου με τη χρήση τοπογραφικών χαρτών, ως το μέσο όρο των στατιστικά σημαντικών συνδέσεων που έχουν αφετηρία ή τέρμα το συγκεκριμένο κόμβο κατά τη διάρκεια αυτών. Η σχεδίαση αυτών έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος FieldTrip [Oostenveld et al., 2011].

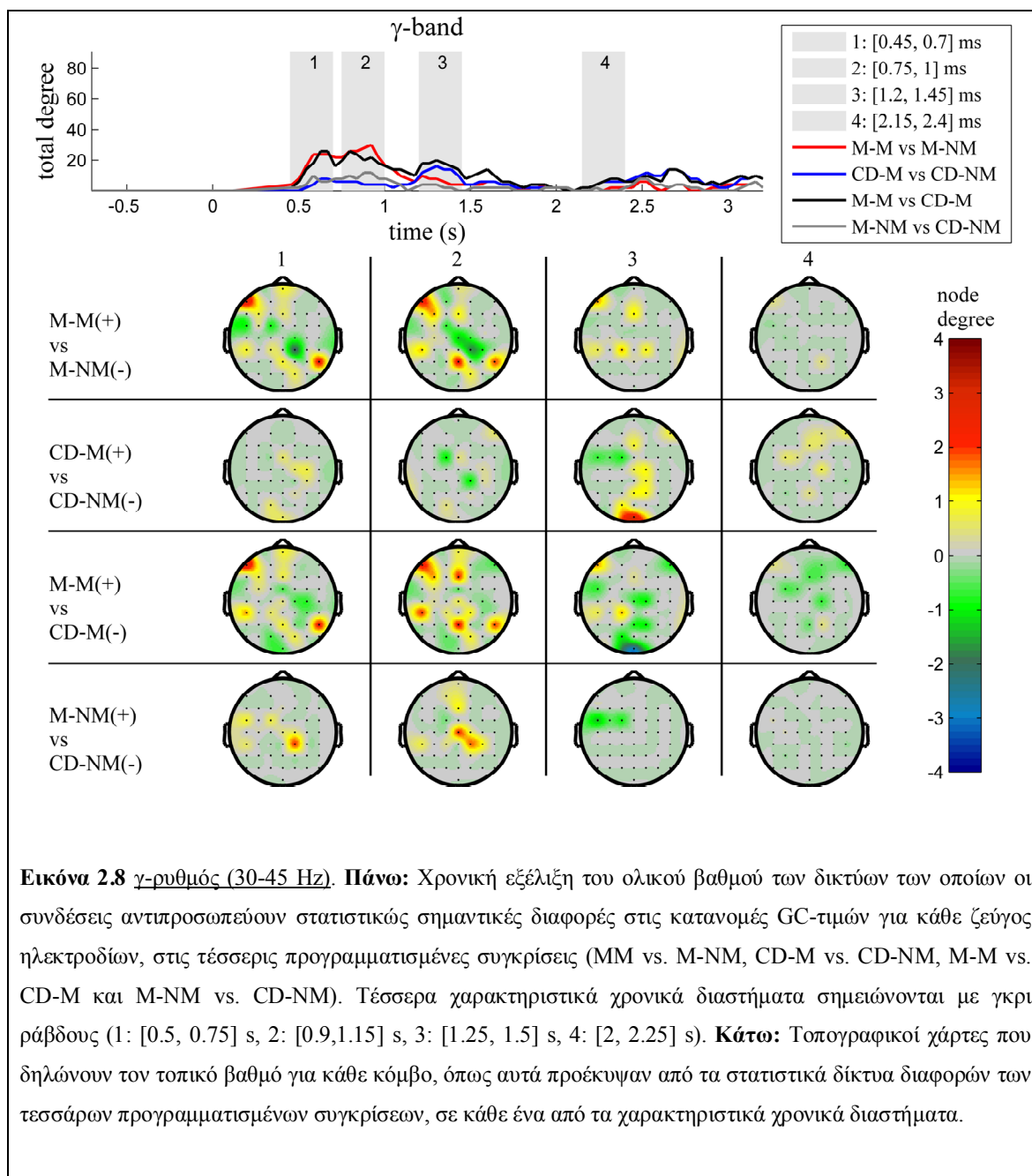










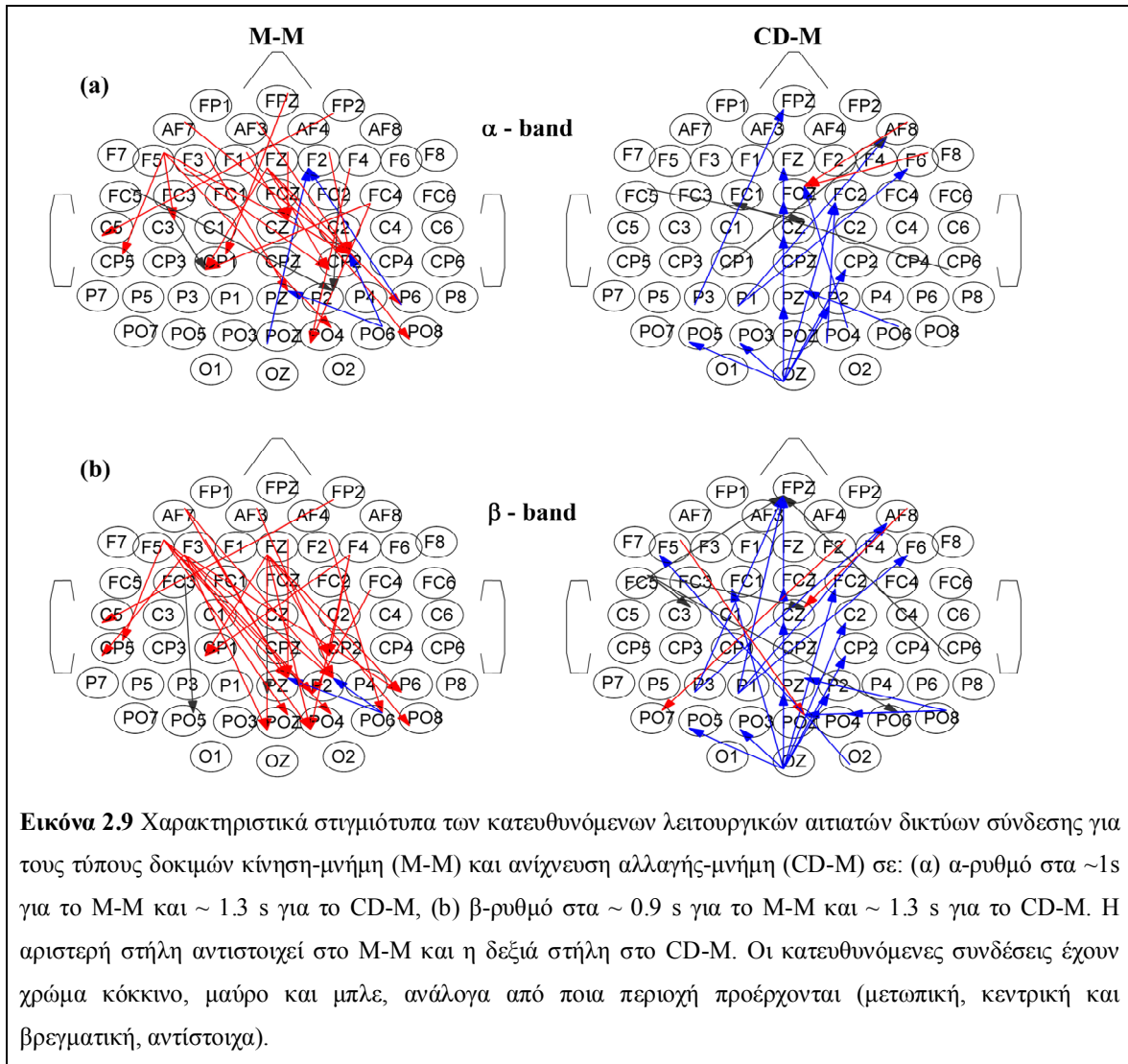


Οι δοκιμές τύπου κίνησης με μνήμη παρουσιάζουν στατιστικά υψηλότερους τοπικούς βαθμούς στα ηλεκτρόδια που βρίσκονται στις κεντρικά- και αριστερά-μετωπιαίες περιοχές αλλά και στην δεξιά-βρεγματική συγκριτικά με τις δοκιμές τύπου κίνησης χωρίς μνήμη. Αντίστοιχα, οι δοκιμές τύπου ανίχνευση αλλαγής με μνήμη παρουσιάζουν υψηλότερο βαθμό στατιστικά σημαντικών συνδέσεων στις κεντρικά- και δεξιά-μετωπιαίες αλλά και στις ινιακές περιοχές όταν αυτές συγκριθούν με τις δοκιμές τύπου ανίχνευση αλλαγής χωρίς μνήμη.

Η διαφορά στην τοπογραφική διασυνδεσιμότητα ανάμεσα στους τύπους δοκιμών, όπου η απομνημόνευση του στόχου είναι απαραίτητη για την ολοκλήρωση της εργασίας, έγινε γνωστή όταν συγκρίναμε τους αντίστοιχους τύπους δοκιμών και βρήκαμε ότι τοπογραφικά δεν υπάρχει αλληλεπικάλυψη αλλά και ότι πράγματι οι διαφορές αυτές ισχύουν μόνο λόγω της προϋπόθεσης της μνήμης, δεδομένου ότι η αντίστοιχη σύγκριση ανάμεσα στους τύπους δοκιμών όπου η μνήμη δεν ήταν απαιτούμενη δεν αποκάλυψε ανάλογα αποτελέσματα.

Ποιοτικά, μπορούμε να πούμε ότι οι παραπάνω διαφορές ήταν πιο έντονες στον  $\alpha$  και κυρίως στο  $\beta$  ρυθμό (συγκριτικά με τους  $\delta$  και  $\theta$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο  $\gamma$  ρυθμό.

Στην πορεία, για να έχουμε μια γενικότερη εικόνα για τα κατευθυνόμενα λειτουργικά δίκτυα που σχηματίστηκαν ύστερα από τον υπολογισμό της αιτιατής διασυνδεσιμότητας, παρουσιάζουμε ένα στιγμιότυπο των δικτύων αυτών στον  $\alpha$  και στο  $\beta$  ρυθμό, για τις δοκιμές τύπου κίνηση με μνήμη και ανίχνευση αλλαγής με μνήμη στα χρονικά παράθυρα όπου έχουμε τον μέγιστο αριθμό ολικού βαθμού των αντίστοιχων δικτύων [Εικόνα 2.9].



Από τα στιγμιότυπα αυτά μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η συνδεσιμότητα των δύο αυτών τύπων δοκιμών είναι τελείως διαφορετική, αλλά διατηρείται παρόμοια όσον αφορά τις μπάντες συχνοτήτων. Στην περίπτωση που έχουμε κίνηση με μνήμη παρατηρούμε μια γενική ροή από τις μετωπιαίες στις βρεγματικές περιοχές, ενώ στην περίπτωση που έχουμε ανίχνευση αλλαγής με μνήμη η ροή αυτή έχει αντίθετη κατεύθυνση (από τις ινιακοβρεγματικές στις κεντρικές και μετωπιαίες περιοχές).



## 2.7 Σύνοψη-Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

### 2.7.1 Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες

Η παρούσα μελέτη εξέτασε το κατά πόσον η χωρική δρώσα μνήμη κατέχει δύο ξεχωριστές οδούς επεξεργασίας ανάλογα με το εάν ακολουθεί κινητικό έργο (κίνηση προς θέση στόχου) ή έργο αντίληψης (ανίχνευση πιθανής αλλαγής θέσης του στόχου). Στο προηγούμενο κεφάλαιο εξετάσαμε τη συμπεριφορική απόδοση των δύο αυτών καθηκόντων μνήμης και αποδείξαμε ότι η απομνημόνευση της θέσης στόχου, όσον αφορά την εργασία κίνησης αλλά και την εργασία ανίχνευσης αλλαγής, δεν έχει κάποια διαφορετική επίδραση στο χρόνο αντίδρασης ή στην απώλεια χωρικής ακρίβειας, ευνοώντας έτσι την υπόθεση ύπαρξης ενός κοινού μηχανισμού της χωρικής δρώσας μνήμης για τις συγκεκριμένες εργασίες.

Η χρονοσυχνοτική ανάλυση του φάσματος των EEG καταγραφών αποκάλυψε ότι τα σήματα στα οποία η μνήμη ήταν απαιτούμενη παρουσίασαν μικρότερο πλάτος φάσματος στον  $\alpha$  (8-12 Hz) αλλά μεγαλύτερο στον  $\beta$  (13-30 Hz) και στον  $\gamma$  (30-45 Hz) ρυθμό σε σχέση με τους μη-μνημονικούς τύπους δοκιμών. Η διαφορά αυτή, στον  $\alpha$ -ρυθμό περιορίστηκε στην μεσαία-μετωπική περιοχή, στον  $\beta$ -ρυθμό επεκτάθηκε πάνω από το δεξί ημισφαίριο και στην μεσαία-κεντρική περιοχή και στον  $\gamma$ -ρυθμό περιορίστηκε στην ινιακοβρεγματική περιοχή. Κυριότερα, τόσο στον  $\beta$  όσο και στον  $\gamma$  ρυθμό, παρατηρήσαμε μια σημαντική αύξηση του πλάτος φάσματος για την κίνηση με μνήμη σε σύγκριση με την ανίχνευση αλλαγής με μνήμη στην μεσαία-κεντρική περιοχή. Όμως, η χρονοσυχνοτική ανάλυση απέτυχε να ανιχνεύσει σε κάποια περιοχή και σε κάποιον ρυθμό το αντίθετο αποτέλεσμα, το οποίο θα μας παρείχε ενδείξεις για μια διπλή διαστατοποίηση.

Το ίδιο ερώτημα σχετικά με την ύπαρξη ξεχωριστών ρευμάτων επεξεργασίας (αντιληπτικό και κινητικό) της χωρικής δρώσας μνήμης έχει τεθεί και στο παρελθόν [Sgrimal & Curtis, 2008], αλλά με δύο σημαντικές διαφορές: πρώτον, η κίνηση που ζητήθηκε να γίνει προς την απομνημονευμένη χωρική θέση του στόχου ήταν σακκαδική (κίνηση με μάτια) και όχι δεικτική (κίνηση με το χέρι) και δεύτερον, οι καταγραφές των σημάτων ήταν BOLD από fMRI και όχι EEG. Και πάλι, η ανάλυση όσον αφορά το πλάτος του σήματος BOLD δεν έδειξε κάποιες διαφορές ανάμεσα στην εργασία ανίχνευσης

αλλαγής και στην εργασία σακκαδικής κίνησης κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης όσον αφορά το μετωπο-βρεγματικό δίκτυο που ενεργοποιήθηκε.

Η κύρια διαφορά ανάμεσα στις δύο προαναφερθείσες μελέτες και στην παρούσα έγκειται στο ότι οι προηγούμενες μελέτες μετρούσαν το πλάτος των εγκεφαλικών σημάτων κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης και στις δύο εργασίες χωρικής δρώσας μνήμης, ανεξάρτητα από το αν τα εν λόγω σήματα ήταν ηλεκτροεγκεφαλογραφικά (EEG) [Smyrnis et al., 2014] ή αιμοδυναμικές αποκρίσεις (bold) [Srimal & Curtis, 2008]. Σε αυτή τη μελέτη, αντί να μελετήσουμε το πλάτος των σημάτων per se, υπολογίσαμε τα μοτίβα δικτύωσης αυτών των σημάτων με χρήση της μεθόδου GC φάσματος. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο, μια διπλή διαστατοποίηση της χωρικής δρώσας μνήμης όσον αφορά την κίνηση και την αντίληψη αποκαλύφθηκε, η οποία ακολουθεί τη διακριτοποίηση της όρασης για αντίληψη και της όρασης για κίνηση που περιγράφεται στην εισαγωγή. Αυτός ο σαφής διαχωρισμός προέκυψε στο επίπεδο της λειτουργικής συνδεσιμότητας, τόσο στο χρόνο όσο και στο χώρο.

### **2.7.2 Λειτουργική συνδεσιμότητα δικτύου κίνησης-μνήμης**

Η απομνημόνευση της θέσης ενός στόχου για το σχεδιασμό και την εκτέλεση μιας δεικτικής κίνησης είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός ισχυρού μοτίβου δικτύωσης, το οποίο χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλότερο (σε σύγκριση με την μη-μνημονική κατάσταση) ολικό βαθμό δικτύου κατά τα πρώτα 2 δευτερόλεπτα της περιόδου καθυστέρησης. Οι κυριότεροι στατιστικά σημαντικοί κόμβοι μπορούν να εντοπιστούν κυρίως στις μετωπιαίες και στις δεξιά-βρεγματικές περιοχές. Το συγκεκριμένο μοτίβο ήταν εμφανές σε όλες τις μπάντες συχνοτήτων, αλλά περισσότερο στο β και λιγότερο στο γ ρυθμό.

Τα δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας των δοκιμών τύπου κίνησης με μνήμη αποκάλυψαν μια προφανή ροή της δικτύωσης από τη μετωπική στη βρεγματική περιοχή, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βρεγματική περιοχή μπορεί να είναι απαραίτητη για τη συνεχή ενημέρωση του απομνημονευμένου κινητικού σχεδίου για την επερχόμενη κίνηση. Άλλωστε, όπως έχει δείχθει και σε προηγούμενη μελέτη [Smyrnis et al., 2003] η διακρανιακή διέγερση του εγκεφάλου στον βρεγματικό, αλλά όχι στον προμετωπιαίο



φλοιό, σε υγιείς εθελοντές νωρίς κατά τη διάρκεια της μνημονικής περιόδου καθυστέρησης είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή του απομνημονευμένου κινητικού σχεδίου (χαμηλότερη ακρίβεια της επερχόμενης κίνησης).

### **2.7.3 Λειτουργική συνδεσιμότητα δικτύου ανίχνευσης αλλαγής με μνήμη**

Η απομνημόνευση της θέσης ενός στόχου για την εκπλήρωση μιας εργασίας εντοπισμού μεταβολών έχει επίσης ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός ισχυρού μοτίβου δικτύωσης, το οποίο χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλότερο (σε σύγκριση με τη μη-μνημονική κατάσταση) ολικό βαθμό δικτύου. Όμως, στην περίπτωση αυτή η χρονική εξέλιξη του ολικού βαθμού του δικτύου ήταν πολύ διαφορετική σε σύγκριση με εκείνη που παρατηρήθηκε για την κίνηση με μνήμη. Εδώ, μπορούμε να παρατηρήσουμε τρεις διακριτές κορυφές στην αρχή, στη μέση και προς το τέλος της περιόδου καθυστέρησης. Η τοπογραφική οργάνωση των κόμβων με τους στατιστικά υψηλότερους τοπικούς βαθμούς ήταν επίσης διαφορετική. Στην περίπτωση αυτή, οι στατιστικά σημαντικότεροι κόμβοι μπορούν να παρατηρηθούν κυρίως στη μεσαία-κεντρική περιοχή του εγκεφάλου (νωρίς και αργά κατά την περίοδο καθυστέρησης) αλλά και στη μεσαία-μετωπική και μεσαία-βρεγματική περιοχή (μέσο της περιόδου καθυστέρησης). Σημειώνουμε, ότι η συγκεκριμένη διαμόρφωση του δικτύου ήταν και πάλι εμφανής σε όλους τους εγκεφαλικούς ρυθμούς, αλλά περισσότερο εμφανής στο β και λιγότερο στο γ ρυθμό.

Τα δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας των δοκιμών τύπου ανίχνευσης αλλαγής με μνήμη αποκάλυψαν μια πολύ διαφορετική οργάνωση του δικτύου, το οποίο χαρακτηριζόταν στην περίπτωση αυτή από μια γενικευμένη ροή από τις ινιακο-βρεγματικές περιοχές προς τις μετωπιαίες. Στη συγκεκριμένη εργασία, η θέση του στόχου έπρεπε να διατηρηθεί στη δρώσα μνήμη έτσι ώστε να χρησιμοποιηθεί στη διαδικασία λήψης απόφασης μετά την περίοδο καθυστέρησης. Η απόφαση αυτή βασίζεται σε ένα κανόνα χαρτογράφησης σχετικό με απάντηση σε ένα ερέθισμα, όπου το άτομο έχει να απαντήσει ναι (με το πάτημα ενός κουμπιού), εάν η θέση στόχου S2 ταιριάζει με την τοποθεσία του στόχου S1, ή όχι (πατώντας ένα άλλο κουμπι) αν το S2 δεν ταιριάζει με το S1. Με άλλα λόγια πρόκειται για εργασία ανίχνευσης πιθανής αλλαγής της χωρικής θέσης με καθυστέρηση, όπου ο προμετωπιαίος φλοιός είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση

τόσο των πληροφοριών θέσης των ερεθισμάτων όσο και των πληροφοριών σχετικά με τον κανόνα ανταπόκρισης [Fuster, 1997; Michels et al., 2010; Owen, 1997; Petridis, 2005; Zimmer, 2008]. Μια ροή πληροφοριών από τις ινιακο-βρεγματικές περιοχές στις μετωπιαίες θα μπορούσε ίσως να χρησιμεύει στη συνεχή ενημέρωση των πληροφοριών στις μετωπιαίες περιοχές κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης.

#### **2.7.4 Υπόθεση δικτύωσης της χωρικής δρώσας μνήμης**

Θεωρούμε, ότι τα αποτελέσματα μας υποστηρίζουν την υπόθεση της εγκεφαλικής λειτουργίας ως ένα δίκτυο από νευρωνικές δομές που οργανώνονται ανάλογα με την συγκεκριμένη εργασία που μας ζητείται [Postle, 2006; Zimmer, 2008]. Κατά την άποψη αυτή, δεν υπάρχει κάποιο ειδικό υποσύστημα αφιερωμένο στη χωρική δρώσα μνήμη. Αντί αυτού, θα μπορούσαμε να μιλάμε για διαφορετικές εργασίες (ανίχνευση αλλαγής ή δεικτική κίνηση) με συγκεκριμένες απαιτήσεις. Κάθε μία από αυτές τις εργασίες συνδέεται με νοητικές διεργασίες αναπαραστάσεων, ενώ οι διεργασίες αυτές πραγματοποιούνται από συγκεκριμένες νευρωνικές δομές δικτύωσης που είναι τοπικά εξειδικευμένες [Zimmer, 2008].

Ένα άλλο σημαντικό θέμα που χρήζει περαιτέρω συζήτησης είναι η μελέτη των λειτουργιών της δρώσας μνήμης ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης συγκεκριμένων χωρο-χρονικών εγκεφαλικών δικτύων [Zimmer, 2008]. Η άποψη αυτή ανήκει στο γενικό πλαίσιο που βλέπει τον εγκέφαλο ως ένα υπερ-δίκτυο, ένα πλαίσιο που γίνεται ολοένα και πιο δημοφιλές στον τομέα της λειτουργικής νευροαπεικόνισης [Amini et al., 2010; Bressler et al., 2008; Bressler & Seth, 2011; Friston, 2009; Ge et al., 2012; Havlicek et al., 2010; Hesse et al., 2003; Jiao et al., 2011; Joyce et al., 2010; Krueger et al., 2011; Rubinov & Sporns, 2010; Zouo et al., 2011]. Η χρήση της GC αιτιατότητας ως μια μέθοδο για να αποκαλυφθούν τα χωροχρονικά μοτίβα λειτουργικής συνδεσιμότητας σε EEG σήματα κατά την διάρκεια εκτέλεσης γνωστικών εργασιών φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη στον τομέα αυτό και εξηγεί το ότι τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη μελέτη της δυναμικής των εγκεφαλικών γνωστικών διεργασιών με χρήση GC μεθοδολογιών (βλέπε για παράδειγμα στα EEG δεδομένα [Gow et al., 2008; Keil et al., 2009]).

### 2.7.5 Σύνοψη

Η συγκεκριμένη έρευνα, απέδειξε ότι η χωρική δρώσα μνήμη, που αφορά θέσεις ενός στόχου στον χώρο, μπορεί να διαχωριστεί σε ευδιάκριτα χωρο-χρονικά λειτουργικά αιτιατά δίκτυα διασύνδεσης, ανάλογα με το αν η απομνημονευθήσα χωρική θέση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για μια αντίληπτική εργασία (ανίχνευση αλλαγής) ή με το αν θα είναι ο τελικός στόχος μιας δεικτικής κίνηση με το χέρι. Η επιτυχής χρήση της GC μεθόδου για τον προσδιορισμό των εν λόγω διακριτών μοτίβων δικτύωσης, τα οποία θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως "λειτουργικοί βιολογικοί δείκτες", υποδηλώνει ότι η μέθοδος αυτή θα μπορούσε να είναι ένα ισχυρό εργαλείο για τη μελέτη σύνθετων γνωστικών λειτουργιών από EEG καταγραφές, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε άτομα με νευροψυχιατρικές διαταραχές.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.

---

## Κεφάλαιο 3

---

*“ Μικροσκοπική Μοντελοποίηση της  
χωρικής Δρώσας Μνήμης και  
Μακροσκοπική Μελέτη αυτής με τη μέθοδο  
Ελεύθερης Εξισώσεων.”*

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.

### 3.1 Περίληψη

Στο κεφάλαιο αυτό, ξεκινάμε από τη μοντελοποίηση και προσομοίωση της χωρικής δρώσας μνήμης βασιζόμενοι στο μοντέλο του Fall και των συνεργατών του [Fall et al., 2005]. Πρόκειται για ένα μοντέλο τύπου πυροδότησης στο οποίο οι νευρώνες χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι εμφανίζουν δισταθή ευστάθεια (bistability) όσον αφορά τη δυναμική τους. Επιπλέον, οι νευρώνες αυτοί συνδέονται με ανασταλτικές (inhibitory) συνάψεις και σχηματίζουν δικτύωση τύπου "δακτυλίδι" (ring). Μας ενδιαφέρει η μεταφορά στο μακροσκοπικό επίπεδο, όπου λαμβάνουν χώρα οι συνηθέστερες νευροφυσιολογικές καταγραφές με απώτερο σκοπό τη σύνδεση αυτών με τα αποτελέσματα που παράγονται ύστερα από τη μικροσκοπική μοντελοποίηση.

Η απλή χρονική προσομοίωση, η οποία χρησιμοποιείται συνήθως για τη διερεύνηση της δυναμικής τέτοιων μοντέλων και η οποία χρησιμοποιήθηκε στην εργασία του Fall και των συνεργατών του [Fall et al., 2005], δεν είναι κατάλληλη για να υπολογίσει την πολύπλοκη συμπεριφορά της δυναμικής που παρέχει πολλαπλές λύσεις. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο μέσω της κατασκευής του πλήρους διαγράμματος διακλάδωσης, της εύρεσης δηλαδή των κλάδων λύσεων στον παραμετρικό χώρο. Εδώ βασιζόμενοι στην έννοια του χρονοβηματιστή [Shroff & Keller, 1993; Kevrekidis et al., 2003] κατασκευάσαμε το διάγραμμα διακλάδωσης συναρτήσει της εντάσεως του σήματος υποβάθρου ( $I_0$ ). Το διάγραμμα διακλάδωσης κατασκευάστηκε με βάση το πλήρες μοντέλο θεωρώντας όμως τον προσομοιωτή ως μια απεικόνιση εισόδου-εξόδου «μαύρου κουτιού». Το παραχθέν διάγραμμα διακλάδωσης φανέρωσε με λεπτομέρεια συνεχώς εναλλασσόμενους ευσταθείς και ασταθείς κλάδους λύσεων τύπου στάσιμων κυμάτων αναλλοίωτων ως προς τη μεταφορά (translational invariant) και κατά συνέπεια την ύπαρξη πολλαπλών λύσεων ισορροπίας για την ίδια τιμή της παραμέτρου διακλάδωσης.

Κατόπιν εφαρμόσαμε τη μέθοδο «Ελεύθερη Εξίσωσης» για την κατασκευή του αδρομερούς διαγράμματος διακλάδωσης με βάση την προσέγγιση των στάσιμων κυμάτων με ορθοκανονικές συναρτήσεις βάσης. Το αδρομέρες διάγραμμα διακλάδωσης δεν εμπεριέχει τη λεπτομέρεια του διαγράμματος διακλάδωσης που κατασκευάστηκε με το πλήρες μοντέλο, αλλά αντιστοιχεί στην αναμενόμενη (expected) αδρομερή συμπεριφορά. Σημειώνουμε ότι τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης παρουσιάζονται για πρώτη φορά.

### 3.2 Εισαγωγή

Στο προηγούμενο κεφάλαιο κάνοντας χρήση της μεθόδου φασματικής αιτιότητας κατά Granger καταφέραμε να βρούμε τη λειτουργική συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών περιοχών. Η δικτύωση αυτή που βρήκαμε είναι «φαινομενολογική» και παρόλο που εμβαθύνει τις γνώσεις μας σχετικά με τη δυναμική συμπεριφορά της δικτύωσης των νευρώνων δεν μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο διασύνδεσης αυτών.

Έχοντας ως δεδομένο ότι οι πιο σύνηθες νευροφυσιολογικές καταγραφές (π.χ. EEG, MEG) είναι σε θέση να καταγράψουν μόνο την συντονισμένη ενεργοποίηση πολλών νευρώνων αλλά και ότι δεν έχουμε στη διάθεσή μας μακροσκοπικά μοντέλα, τα οποία να μας παρέχουν πληροφορίες σχετικές με την συνολική δυναμική του εγκεφάλου και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευρωνικών συστημάτων μεγάλης κλίμακας, ξεκινήσαμε αρχικά από την μοντελοποίηση νευρώνων που προσομοιάζουν την χωρική δρώσα μνήμη (επίπεδο όπου ανταλλάσσονται πληροφορίες μεταξύ των βασικών μονάδων του εγκεφάλου) και σε πρώτο στάδιο προσπαθήσαμε να μεταφερθούμε στο μακροσκοπικό αυτό επίπεδο.

Επόμενο βήμα αποτελεί η «ταύτιση» της αναδυόμενης δυναμικής συμπεριφοράς του μακροσκοπικού μοντέλου (που δεν έχουμε στη διάθεσή μας) με τα αποτελέσματα της φασματικής αιτιότητας κατά Granger. Η επίλυση του αντίστροφου αυτού προβλήματος θα επέτρεπε την καλύτερη μοντελοποίηση σε μικροσκοπικό επίπεδο και συνεπώς μια καλύτερη ερμηνεία σε βιοφυσικό επίπεδο για το τι γίνεται στον εγκέφαλο γενικότερα και ειδικότερα κατά την εκτέλεση είτε μιας κινητικής είτε μιας αντιληπτικής εργασίας χωρικής δρώσας μνήμης.

Στην παρούσα εργασία, ξεκινάμε από κάποια βασικά στοιχεία βιοφυσιολογίας των νευρώνων και έπειτα αναφερόμαστε στα μοντέλα αγωγιμότητας και πυροδότησης πριν περιγράψουμε σε βάθος το βιοφυσικό προσομοιωτή που χρησιμοποιήσαμε. Στην πορεία, παρουσιάζουμε την έννοια του χρονοβηματιστή και του πλαισίου «Ελεύθερου Εξισώσεων» αλλά και τα αποτελέσματα από την εφαρμογή αυτών για την συστηματική εύρεση της δυναμικής του διαγράμματος διακλάδωσης του ρυθμού πυροδότησης ως προς την ένταση του υποβάθρου, το οποίο η απλή χρονική προσομοίωση αποτυγχάνει να βρει.



### 3.3 Βιοφυσιολογία-Μικροσκοπικό Επίπεδο

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελείται από 100 δισεκατομμύρια νευρικά κύτταρα, τα οποία ονομάζονται **νευρώνες**. Μας ενδιαφέρουν κυρίως οι νευρώνες που βρίσκονται στον **εγκεφαλικό φλοιό**, αφού αυτούς μπορούμε να καταγράψουμε μέσω νευροαπεικονιστικών μεθόδων. Παρακάτω αναφερούμε κάποια βασικά στοιχεία σχετικά με τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου αλλά και των νευρώνων, ώστε να έχουμε μια πιο ολοκληρωμένη ιδέα [Εικόνα 3.1].

Η λέξη **εγκέφαλος** προέρχεται από το “εν” + “κεφαλή” και σημαίνει αυτόν που βρίσκεται μέσα στο κεφάλι (το μυαλό).

**Εγκεφαλικός φλοιός:** περιβάλλει τον εγκέφαλο, έχει πάχος 2-4 mm και διαδραματίζει κεντρικό ρόλο για όλες τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες.

#### **Μετωπιαίος Λοβός (Frontal Lobe):**

συνδέεται με την αιτιολογία, το σχεδιασμό, τα μέρη του λόγου, της κίνησης, τα συναισθήματα και την επίλυση προβλημάτων.

**Ινιακός Λοβός (Occipital Lobe):** είναι υπεύθυνος για την οπτική επεξεργασία.

#### **Βρεγματικός Λοβός (Parietal Lobe):**

συνδέεται με την κίνηση, τον προσανατολισμό, την αναγνώριση και την αντίληψη των ερεθισμάτων.

#### **Κροταφικός Λοβός (Temporal Lobe):**

συνδέεται με την αντίληψη και την αναγνώριση των ακουστικών ερεθισμάτων, τη μνήμη και την ομιλία.

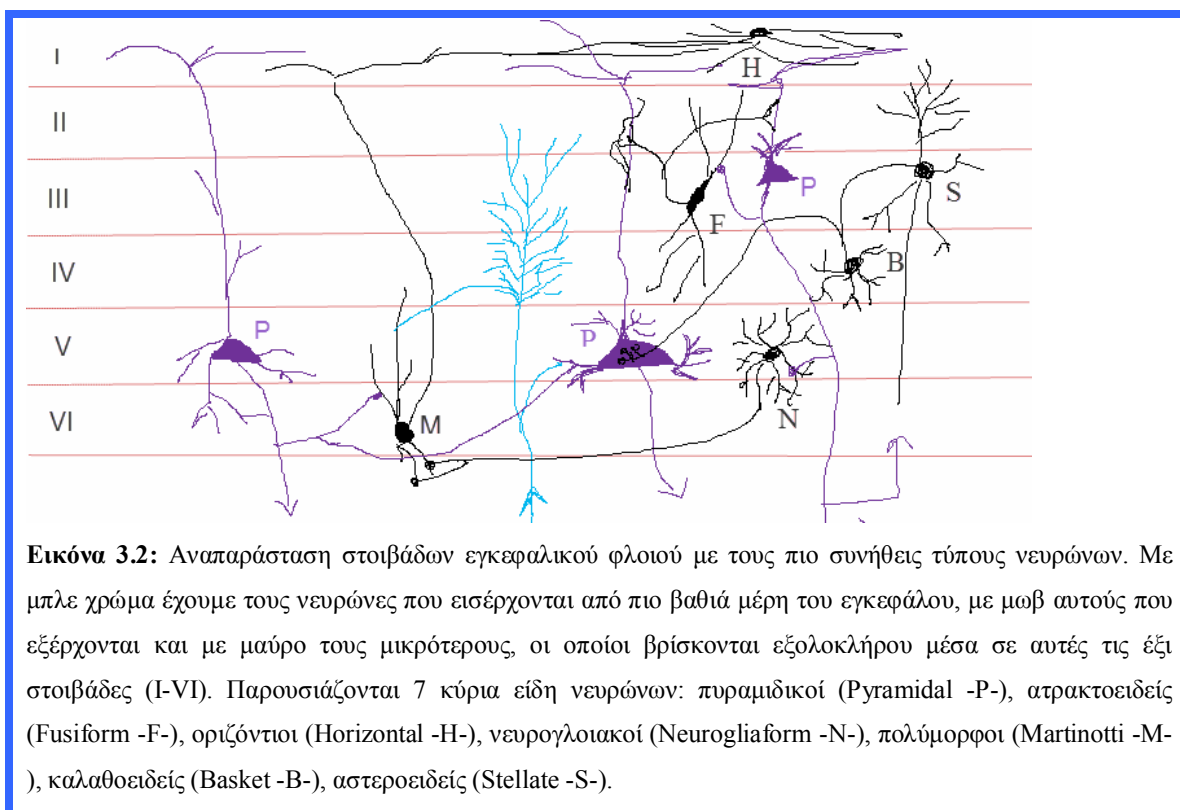


Εικόνα 3.1: Καρικατούρα εγκεφάλου που χωρίζεται σε λοβούς

### 3.3.1 Δομή Εγκεφαλικού Φλοιού

Οι περισσότερες περιοχές (λοβοί) του εγκεφαλικού φλοιού χωρίζονται σε έξι στριβάδες [Πίνακας 3.1], οι οποίες χαρακτηρίζονται από το είδος των νευρώνων που κατέχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό αλλά και από το είδος των μεταξύ τους συνάψεων [Εικόνα 3.2].

I	Μοριακή (Molecular)	<p><b>Πίνακας 3.1:</b> Ονοματολογία στριβάδων εγκεφαλικού φλοιού, από την επιφάνεια του φλοιού προς τα μέσα.</p>
II	Έξω κοκκιώδης (External Granular)	
III	Έξω πυραμιδική (External Pyramidal)	
IV	Έσω κοκκιώδης (Internal Granular)	
V	Έσω πυραμιδική (Internal Pyramidal)	
VI	Πολυμορφοκυτταρική (Multiform)	



### 3.3.2 Δομή Νευρώνων

Σε γενικές γραμμές οι νευρώνες έχουν την ίδια βασική αρχιτεκτονική αν και μπορούν να ταξινομηθούν σε χίλιους διαφορετικούς τύπους ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου στην οποία βρίσκονται, τη στοιβάδα αλλά και τη λειτουργία τους.

Ένας τυπικός νευρώνας [Εικόνα 3.3] αποτελείται από τέσσερις μορφολογικά καθοριζόμενες περιοχές (δενδρίτες, κυτταρικό σώμα, νευροάξονα και συναπτικά τελικά κομβία), κάθε μία από τις οποίες διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο στην παραγωγή και στη μετάδοση των σημάτων μεταξύ των νευρικών κυττάρων.

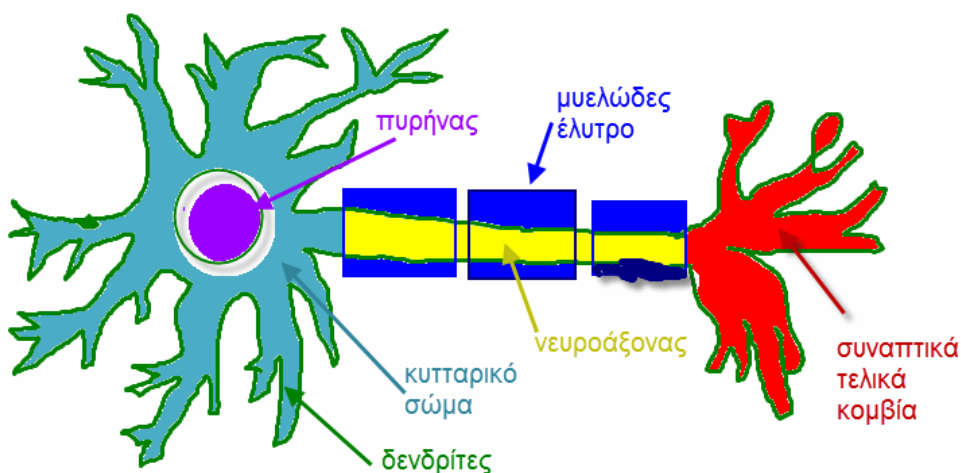
Κυτταρικό σώμα → εμπεριέχει τον πυρήνα, τα μιτοχόνδρια και άλλα βασικά συστατικά του κυττάρου.

Δενδρίτες → λαμβάνουν και συλλέγουν σήματα που στέλνονται στο κύτταρο από άλλους νευρώνες.

Νευροάξονας → πάνω σε αυτόν μεταφέρεται το σήμα προς τους άλλους νευρώνες. (Το μήκος του μπορεί να είναι μέχρι και 10.000 φορές μεγαλύτερο από τη διάμετρο του σώματος--κυμαίνεται από 1μμ μέχρι και 1μ).

Συναπτικά τελικά κομβία → εκεί υπάρχουν οι συνδέσεις με άλλους νευρώνες.

Μυελώδες έλυτρο → διασφαλίζει τη διάδοση των ηλεκτρικών παλμών (Spikes) κατά μήκος του νευροάξονα.



Εικόνα 3.3: Καρικατούρα νευρώνα με τα κύρια χαρακτηριστικά του μέρη

### 3.3.3 Φυσιολογία Νευρώνων

Οι νευρώνες σχηματίζουν **συνάψεις**, δηλαδή συνδέσεις με άλλους νευρώνες οι οποίοι μπορεί να είναι γειτονικοί τους αλλά μπορεί και όχι. Μέσω των συνάψεων έχουν τη δυνατότητα να επικοινωνούν μεταξύ τους ταχύτατα και με πολύ μεγάλη ακρίβεια, ανεξάρτητα με τη μεταξύ τους απόσταση. Με αυτόν τον τρόπο λοιπόν οι νευρώνες δημιουργούν διατάξεις, οι οποίες είναι αρκετά περίπλοκες αν λάβουμε υπόψη μας το γεγονός ότι ένας συνήθης νευρώνας σχηματίζει 1.000 περίπου συνάψεις και δέχεται ακόμη περισσότερες. Βασική λειτουργία του νευρώνα είναι να λαμβάνει και να στέλνει σήματα ακολουθώντας 2 βασικές αρχές.

#### **Βασικές αρχές κατά Ramon y Cahal [Kandel et al., 2000]:**

##### **(1) ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΠΟΛΩΣΗΣ:**

“Σε ένα νευρικό κύτταρο τα ηλεκτρικά σήματα άγονται προς μια προβλέψιμη και σταθερή κατεύθυνση. (Από θέσεις υποδοχής του νευρώνα προς τη ζώνη εκκίνησης στον εκφυτικό κώνο-όπου και δημιουργείται το δυναμικό ενεργείας)”.

##### **(2) ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΝΔΕΣΗΣ:**

“-Δεν υπάρχει κυτταροπλασματική συνέχεια.

-Δεν υπάρχει σχηματισμός τυχαίων δικτύων.

-Δεν υπάρχει τυχαία επικοινωνία των νευρικών κυττάρων”.

→ Οι νευρώνες έχουν δυναμικό ενεργείας τύπου **‘όλον ή ουδέν’**.

→ Μόνο δυο χαρακτηριστικά του μεταδιδόμενου σήματος συντελούν στην αγωγή πληροφοριών: ο αριθμός των δυναμικών ενεργείας και τα χρονικά διαλείμματα μεταξύ τους.

→ Το μήνυμα ενός δυναμικού ενεργείας καθορίζεται εξολοκλήρου από τη νευρική οδό μέσω της οποίας μεταφέρεται.

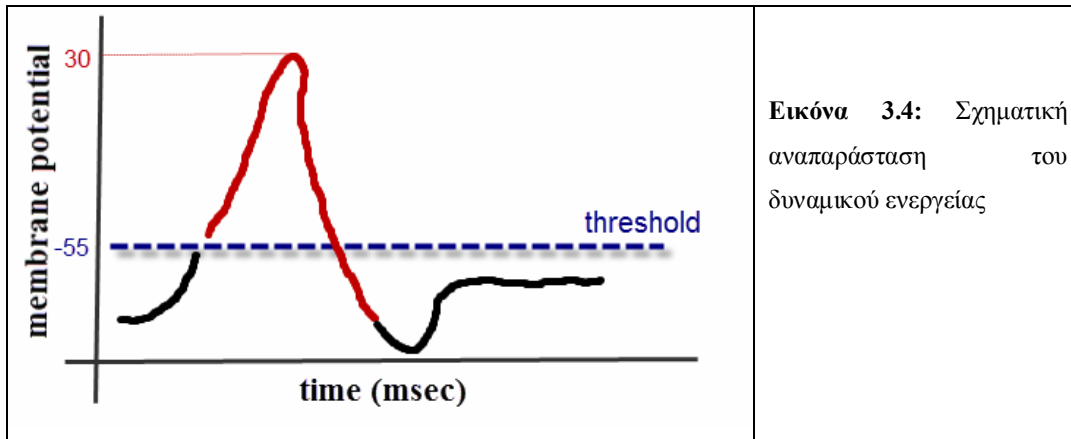
Όταν τα αισθητήρια όργανα λαμβάνουν ένα ερέθισμα, το μεταφέρουν με τη μορφή σήματος μέσω του νευροάξονα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου το σήμα επεξεργάζεται από μια διάταξη νευρώνων. Εάν το σήμα κριθεί ότι είναι σημαντικό (ξεπεράσει την ενέργεια κατωφλίου) τότε η διάταξη νευρώνων ενεργοποιείται. Από τη

στιγμή που μια διάταξη νευρώνων ενεργοποιείται, η διέγερση εξαπλώνεται διεγείροντας διατάξεις νευρώνων που με την σειρά τους διεγείρουν άλλες. Μετά την επεξεργασία του σήματος ακολουθεί η αποστολή της απάντησης στα αντίστοιχα εκτελεστικά όργανα.

Όλα τα κύτταρα σε συνθήκες ηρεμίας έχουν μια διαφορά δυναμικού κατά μήκος της μεμβράνης τους. Πιο συγκεκριμένα, το εσωτερικό του κυττάρου είναι αρνητικά φορτισμένο (-40 έως -75 mV) λόγω της ύπαρξης αρνητικών φορτίων (ιόντων) ενώ το εξωτερικό, όπου έχουμε περίσσεια θετικών φορτίων, είναι θετικά φορτισμένο.

Όταν ένας νευρώνας λαμβάνει κάποιο ηλεκτρικό ρεύμα, τότε έχουμε εκπόλωση της μεμβράνης, η οποία προκαλεί το ταχύ άνοιγμα των διαύλων ιόντων νατρίου ( $\text{Na}^+$ ). Ένα κύμα  $\text{Na}^+$  μπαίνει σαν αστραπή μέσα στο κύτταρο και δημιουργείται μία νέα ισορροπία μέσα σε ένα χιλιοστό του δευτερολέπτου. Το δυναμικό ενέργειας αλλάζει κατά περίπου 100 mV μέσα σε μια στιγμή και η εσωτερική τάση της μεμβράνης που είναι αρνητική (περίπου -70 mV) μεταβάλλεται γρήγορα σε θετική (περίπου +30 mV). Αυτή η αλλαγή τάσης ανοίγει κανάλια ιόντων καλίου ( $\text{K}^+$ ), πυροδοτώντας ένα κύμα  $\text{K}^+$  να εκρεύσει από το κύτταρο, σχεδόν τόσο γρήγορα όσο εισήλθαν τα  $\text{Na}^+$  και ακολούθως το δυναμικό μεμβράνης επανέρχεται στην αρχική του αρνητική τιμή στο εσωτερικό [Kandel et al., 2000].

Το δυναμικό ενεργείας [Εικόνα 3.4] είναι ένα πολύπλοκο ηλεκτρικό γεγονός το οποίο μπορεί να διαρκέσει μόνο 1 msec. Οι νευρικές ίνες λειτουργούν σαν αγωγοί ηλεκτρικού ρεύματος (αν και είναι πολύ λιγότερο αποδοτικές από τα μονωμένα καλώδια) και έτσι το δυναμικό ενεργείας που δημιουργείται σε ένα σημείο, προκαλεί κλιμάκωση της τάσης ανάμεσα στις εν ενεργεία και στις εν ηρεμία μεμβράνες, που βρίσκονται δίπλα του. Με τον τρόπο αυτό, το δυναμικό ενεργείας μεταδίδεται με ένα κύμα εκπόλωσης που εξαπλώνεται από το ένα άκρο της νευρικής ίνας στο άλλο.



Οι συνάψεις λαμβάνουν χώρα μεταξύ ενός προσυναπτικού νευρώνα και ενός μετασυναπτικού. Μία σύναψη είναι διεγερτική (**excitatory synapse**) όταν το μετασυναπτικό δυναμικό είναι διεγερτικό (έχουμε αποπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, της οποίας το δυναμικό είναι λιγότερο αρνητικό, πλησιέστερο στο 0, από το δυναμικό ισορροπίας της) και ανασταλτική (**inhibitory synapse**) όταν είναι κατασταλτικό (περίπτωση όπου η μετασυναπτική μεμβράνη είναι υπερπολωμένη, δηλαδή το δυναμικό της είναι περισσότερο αρνητικό από το δυναμικό ισορροπίας της).

- \*Μεγαλύτερος νευρώνας σημαίνει ότι θα είναι μεγαλύτερο το εμβαδόν της μεμβράνης του, το οποίο με τη σειρά του σημαίνει ότι θα υπάρχει μικρότερη αντίσταση εισόδου (αφού θα υπάρχουν περισσότεροι διάυλοι εν ηρεμία για να άγουν ιόντα).
- \*Όσο μεγαλύτερο το μήκος του δενδρίτη τόσο μεγαλύτερη η αντίσταση (περισσότερες συγκρούσεις ιόντων όσο μεγαλώνει η πορεία τους).
- \*Όσο μεγαλύτερη η διάμετρος του δενδρίτη τόσο μικρότερη είναι η αντίσταση ενός δεδομένου τμήματος (υπάρχουν περισσότεροι φορείς φορτίου σε κάθε σημείο).

### 3.3.4 Μοντελοποίηση Νευρώνων

#### 3.3.4.1 Μοντέλα Αγωγιμότητας (Conductance-based models)

Η μοντελοποίηση ενός νευρώνα μπορεί να γίνει στο βιοχημικό επίπεδο με κατάλληλες εξισώσεις οι οποίες για παράδειγμα μπορούν να ρυθμίζουν τη συγκέντρωση ιόντων νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) και καλίου ( $\text{K}^+$ ), τα οποία με τη σειρά τους ρυθμίζουν τους διαύλους των συνάψεων. Από εκεί και έπειτα γνωρίζουμε ότι όταν οι διάυλοι είναι ανοικτοί, έχουμε μεταφορά ενέργειας και ότι εάν ξεπεράσουμε την ενέργεια κατωφλίου τότε έχουμε ενεργοποίηση του συγκεκριμένου νευρώνα.

Το πιο σύνηθες βιοφυσικό μοντέλο είναι αυτό των Hodgkin-Huxley, το οποίο βασίζεται στις μετρήσεις νευρώνα ενός γιγάντιου καλαμαριού. Πρόκειται στην ουσία για μια διαφορική εξίσωση του δυναμικού της μεμβράνης ( $V_m$ ), η οποία εξαρτάται από το ρεύμα που εισάγουμε ( $I_{input}$ ), το ρεύμα που χάνουμε ( $I_{leak}$ ) και το ρεύμα λόγω της συγκέντρωσης ιόντων νατρίου ( $I_{Na}$ ) και καλίου ( $I_K$ ). Τα τελευταία εξαρτώνται από το πότε οι πύλες νατρίου και καλίου είναι ανοικτές (m: πύλη  $\text{Na}^+$  ανοικτή (ενεργή), n: πύλη  $\text{Na}^+$  κλειστή (ανενεργή), h: πύλη  $\text{K}^+$  ανοικτή (ενεργή)). Οι εξισώσεις που περιγράφουν το μοντέλο δίνονται παρακάτω.

### Εξισώσεις μοντέλου Hodgkin-Huxley:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -I_{leak} - I_{Na} - I_K + I_{Input}$$

$$I_{leak} = (\bar{g}_{leak})(V_m - E_{rev})$$

$$I_{Na} = (\bar{g}_{Na})(m)^3(h)(V_m - E_{rev})$$

$$I_K = (\bar{g}_K)(n)^4(V_m - E_{rev})$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{(m_\infty - m)}{m_\tau}$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{(h_\infty - h)}{h_\tau}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{(n_\infty - n)}{n_\tau}$$

$$X_\infty = \frac{\alpha_X}{\alpha_X + \beta_X}$$

$$X_\tau = \frac{1}{\alpha_X + \beta_X}$$

$$\alpha_m = 0.1 \frac{-(v+40)}{e^{\frac{-(v+40)}{10}} - 1}$$

$$\alpha_h = 0.07 e^{\frac{-(v+65)}{20}}$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{-(v+55)}{e^{\frac{-(v+55)}{10}} - 1}$$

$$\beta_m = 4 e^{\frac{-(v+65)}{18}}$$

$$\beta_h = \frac{1}{e^{\frac{-(v+35)}{10}} + 1}$$

$$\beta_n = 0.125 e^{\frac{-(v+65)}{80}}$$

### 3.3.4.2 Μοντέλα Πυροδότησης (Integrate-and-Fire rate models)

Τα μοντέλα αγωγιμότητας που αναφέραμε παραπάνω είναι αρκετά λεπτομερή και μπορούν να αναπαράγουν ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις με έναν υψηλό βαθμό ακρίβειας. Όμως, λόγω της εγγενούς πολυπλοκότητάς τους, τα μοντέλα αυτά είναι δύσκολο να αναλυθούν. Για το λόγο αυτό, πιο απλά, φαινομενολογικά μοντέλα νευρώνων είναι ιδιαίτερα δημοφιλή.

Τα μοντέλα αυτά περιγράφουν το ρυθμό πυροδότησης του νευρώνα, χωρίς απαραίτητα να γνωρίζουν το τι ακριβώς γίνεται στο βιοχημικό επίπεδο των συνάψεων. Σε γενικές γραμμές βασίζονται στο γεγονός ότι ένας νευρώνας πυροδοτεί όταν το δυναμικό της μεμβράνης ( $V_m$ ) ξεπεράσει το επίπεδο κατωφλίου (threshold) ( $\theta$ ) από κάτω. Η στιγμή που διασχίζουμε το επίπεδο κατωφλίου ορίζεται ως χρόνος πυροδότησης ( $t^{(f)}$ ). Δηλαδή υπολογίζουμε το  $t^{(f)}$  μέσω της επίλυσης των:  $V_m(t^{(f)}) = \theta$  και  $\left. \frac{dV_m(t)}{dt} \right|_{t=t^{(f)}} > 0$ .



### 3.3.5 Μοντέλο Νευρώνων Χωρικής Δρώσας Μνήμης

Η δρώσα μνήμη απαιτεί εξορισμού τη διατήρηση (για αρκετά πολλές φορές δευτερόλεπτα) συνεχούς νευρωνικής δραστηριότητας, η οποία αποτελεί κωδικοποίηση κάποιου (πρόσφατου) ερεθίσματος, το οποίο δεν είναι πλέον παρόν. Οι περισσότερες μελέτες έχουν ως βάση την εύρεση του θεωρητικού μηχανισμού που οδηγεί σε αυτή τη συνεχή νευρωνική δραστηριότητα, αλλά και εξερεύνηση των μηχανισμών αυτών υπό διάφορες συνθήκες (π.χ. διαφορετικά ερεθίσματα / διαφορετικοί τύποι νευρώνων / διαφορετικοί τύποι δικτύωσης (συναπτικές ιδιότητες). Στην παρούσα εργασία θα χρησιμοποιήσουμε ένα μοντέλο δρώσας μνήμης με στόχο την εύρεση δυναμικής συμπεριφοράς πολλών νευρώνων.

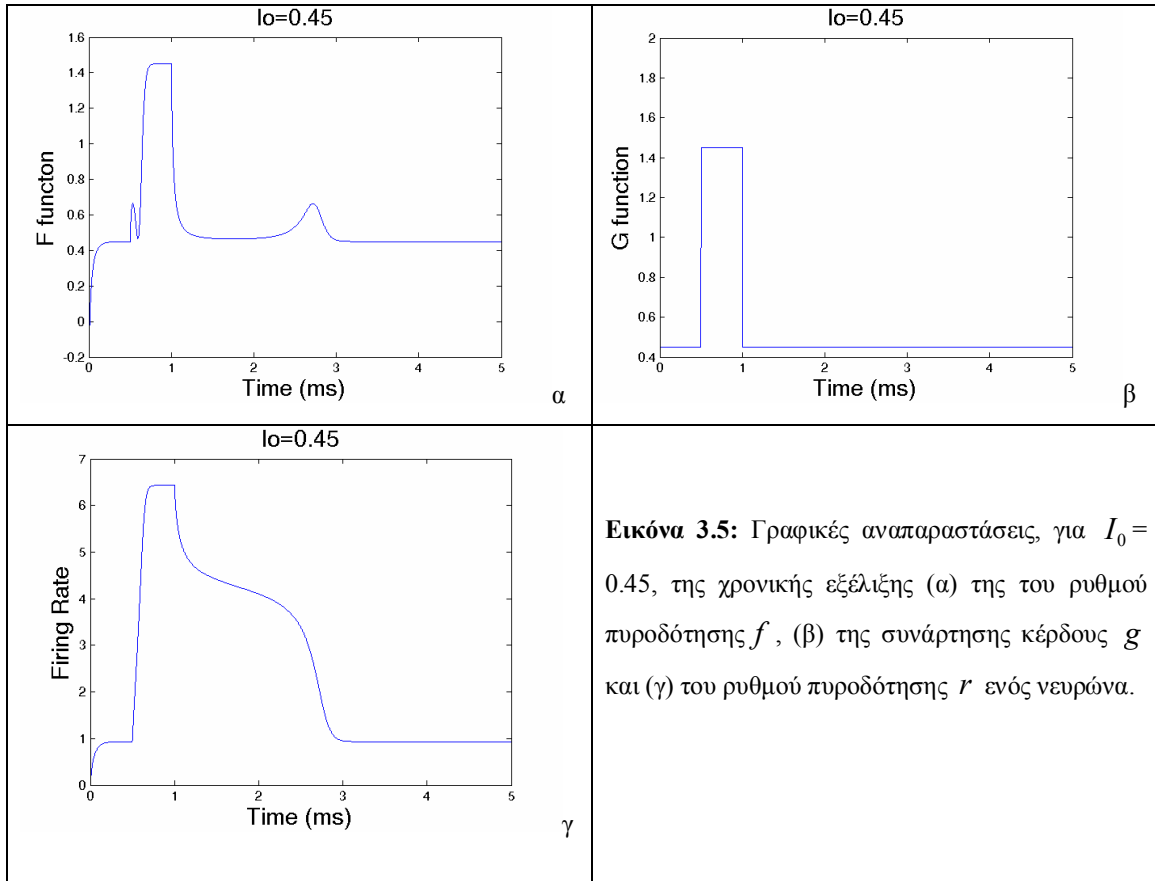
Οι συνηθέστεροι μηχανισμοί διατήρησης της νευρωνικής δραστηριότητας είναι πρώτον η τοπική επαναληπτική συναπτική επανατροφοδότηση (local recurrent synaptic feedback), η οποία έχει να κάνει με τον τρόπο διασύνδεσης των νευρώνων και αφορά το επίπεδο δικτύωσης και δεύτερον η ενδογενής κυτταρική δισταθής ισοροπία (intrinsic cellular bistability) που αφορά το (μικροσκοπικό) επίπεδο των νευρώνων [Durstewitz et al., 2000; Wang, 2001]. Στην παρούσα εργασία θα παρουσιάσουμε το μοντέλο του Fall και των συνεργατών του [Fall et al., 2005], το οποίο βασίζεται στο μοντέλο των Camperi-Wang (μοντέλο C-W) [Camperi & Wang, 1998]. Πρόκειται στην ουσία για ένα μοντέλο πυροδότησης, το οποίο είναι κατασκευασμένο έτσι ώστε να προσομοιάζει την κωδικοποίηση σημείων στο χώρο σε μια εργασία χωρικής δρώσας μνήμης.

Με πολύ απλά λόγια, η εξίσωση που περιγράφει τη δυναμική του ρυθμού πυροδότησης ( $r$ ) είναι στην ουσία μια διαφορική εξίσωση η οποία εξαρτάται από τη συνάρτηση του ρυθμού πυροδότησης ( $f(r)$ ) και τη συνάρτηση κέρδους ( $g(I)$ ). Δηλαδή έχουμε:

$$\tau_0 \frac{dr}{dt} = -f(r) + g(I) \quad (3.1)$$

όπου με  $\tau_0$  αναπαριστάμε τη χρονική σταθερά ολοκλήρωσης και επιπλέον έχουμε το  $r$  να εξαρτάται από το χρόνο  $t$  και τη γωνία  $\theta$  για την οποία πυροδοτεί ο συγκεκριμένος

νευρώνας (δηλαδή είναι:  $r \equiv r(\theta, t)$ ). Στην εικόνα [3.5], παρουσιάζουμε τη γραφική παράσταση (α) της συνάρτησης του ρυθμού πυροδότησης  $f$ , (β) της συνάρτησης κέρδους  $g$  και (γ) του ρυθμού πυροδότησης  $r$  ενός νευρώνα στον χρόνο για  $I_0=0.45$ .



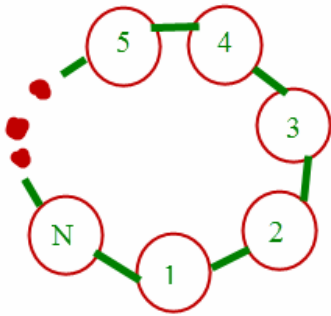
Στην παραπάνω εξίσωση έχουμε αρχικά ότι η συνάρτηση του ρυθμού πυροδότησης ( $f(r)$ ) είναι κυβική ( $f(r) = c + r - ar^2 + br^3$ ). Το γεγονός αυτό μας επιτρέπει με κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων ( $a, b, c$ ) να έχουμε εγγενή δισταθή ισοροπία, που όπως αναφέραμε παραπάνω αποτελεί έναν από τους κύριους μηχανισμούς διατήρησης νευρωνικής δραστηριότητας. Αυτό σημαίνει ότι οι μεμονωμένοι νευρώνες δεν έχουν δύο ευσταθείς λύσεις στην κατάσταση ισοροπίας, αλλά κάποια σταθερή είσοδος μπορεί να επιφέρει σε μεμονωμένους νευρώνες δισταθή λύση.

Στη συνέχεια, στην περίπτωση όπου έχουμε ένα μόνο νευρώνα, η συνάρτηση κέρδους ( $g(I)$ ) ισούται με το εξωτερικό ρεύμα ( $I_{ext}$ ) που υπολογίζεται μέσω του

αθροίσματος ενός σταθερού ρεύματος υποβάθρου ( $I_0$ ) και ενός παροδικού μοτίβου εισόδου ( $I_{cue}$ ), που εξαρτάται από τη γωνία επιβολής κάποιου εξωτερικού ερεθίσματος.

Δηλαδή έχουμε:  $g(I) = I_{ext}$ , όταν  $I > 0$  και  $g(I) = 0$ , όταν  $I \leq 0$ , με το  $I_{ext}$  να υπολογίζεται μέσω του τύπου:  $I_{ext} = I_0 + I_{cue}(t) \left( \frac{1 + \cos(\theta)}{2} \right)^p$ .

Σημειώνουμε εδώ ότι ο θετικός εκθετικός όρος  $p$  είναι αυτός που ρυθμίζει τη μορφή της συνάρτησης ρεύματος του εξωτερικού ερεθίσματος. Πιο συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερο είναι το  $p$ , τόσο στενότερο είναι το μοτίβο του ερεθίσματος.



Θεωρούμε έπειτα, ότι έχουμε έναν ομοιόμορφο πληθυσμό  $N$  από νευρώνες των οποίων οι εξισώσεις που περιγράφουν το ρυθμό πυροδότησης είναι και πάλι της μορφής:  $\tau_0 \frac{dr}{dt} = -f(r) + g(I)$ , όπου πλέον

$r \equiv r(\theta_i, t)$ , με  $\theta_i = i \frac{2\pi}{N}$ ,  $i = 1, \dots, N$ . Δηλαδή το πλήθος

των νευρώνων μας κατανέμεται ισόνομα σε έναν κυκλικό τομέα και έτσι κάθε νευρώνας «πυροδοτεί» περισσότερο σε ερέθισμα που έρχεται σε συγκεκριμένη γωνία  $\theta$ .

Στη συνέχεια ορίσαμε ότι οι νευρώνες συνδέονται μόνο με τους διπλανούς τους και έτσι σχηματίζουν ένα δίκτυο τύπου δακτυλιδιού (ring). Η σύζευξη σε δίκτυο έγινε με διεργετικές και ανασταλτικές συνάψεις. Οπότε στην περίπτωση πολλών νευρώνων έχουμε ότι η συνάρτηση του ρυθμού πυροδότησης ( $f(r)$ ) παραμένει ίδια, αλλά η συνάρτηση κέρδους ( $g(I)$ ) υπολογίζεται πλέον ως άθροισμα του εξωτερικού ρεύματος ( $I_{ext}$ ), που ορίσαμε παραπάνω, και του συναπτικού επαναλαμβανόμενου ρεύματος ( $I_{syn}$ ) που εισάγεται από τους άλλους νευρώνες του συστήματος. Δηλαδή έχουμε:

$I(\theta_i, t) = I_{ext}(\theta_i, t) + I_{syn}(\theta_i, t)$ , με  $I_{ext}(\theta_i, t) = I_0 + I_{cue}(t) \left( \frac{1 + \cos(\theta_i)}{2} \right)^p$  (όπως ορίστηκε και

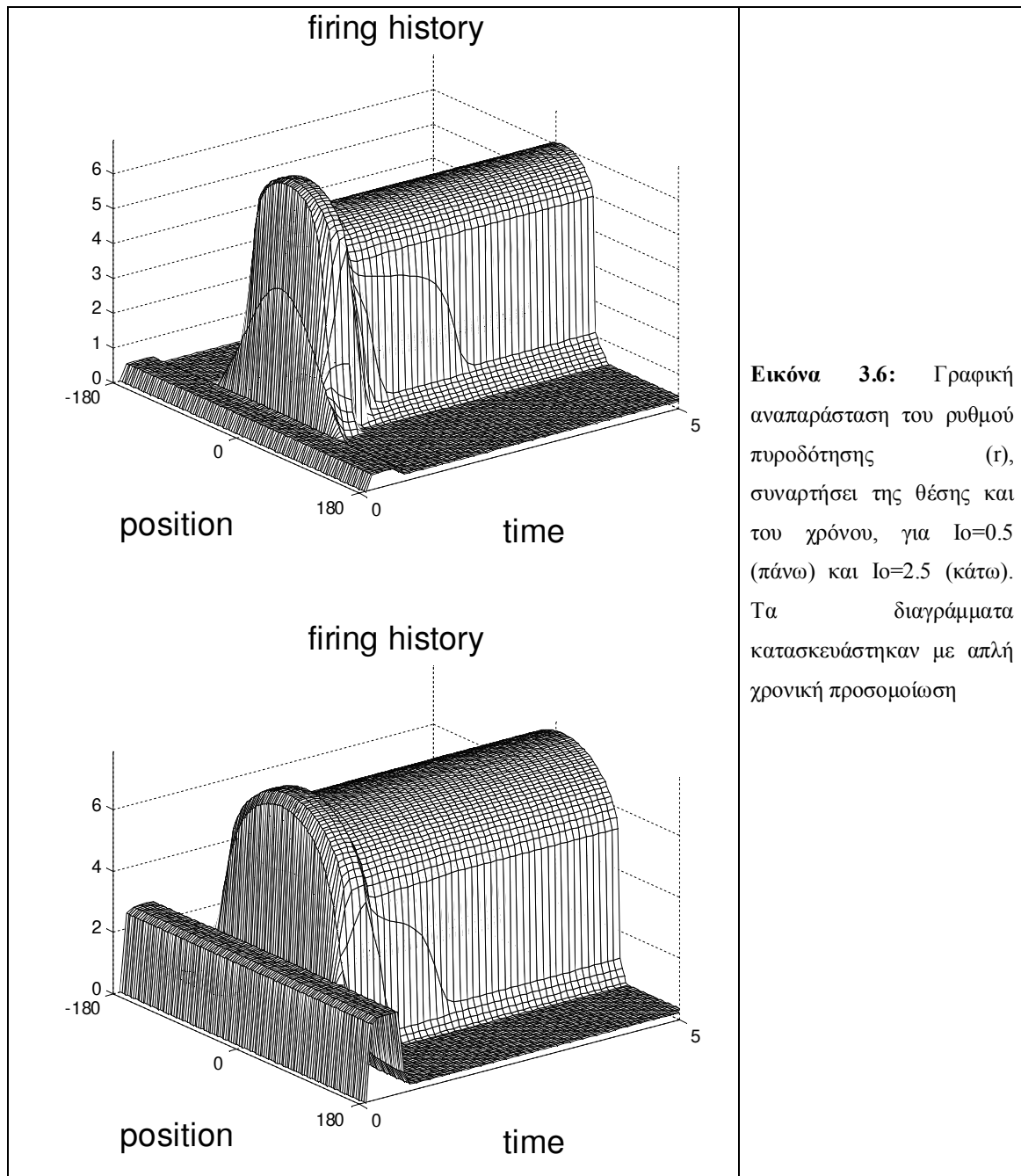
παραπάνω) και  $I_{syn}(\theta_i, t) = \sum_{j=1}^n \frac{1}{N} W(\theta_i - \theta_j) r(\theta_j, \tau)$ .

Με  $W$  ορίζουμε τον συναπτικό πυρήνα, ο οποίος σε μια δεδομένη γωνία  $\theta$  δίνεται από την εξίσωση:  $W(\theta) = -W_I + W_E \left( \frac{1 + \cos(\theta)}{2} \right)$ . Πρόκειται για μια εξίσωση τύπου Mexican-hat, όπου  $W_I$  είναι η παράμετρος βαρύτητας των ανασταλτικών συνάψεων και  $W_E$  η παράμετρος βαρύτητας των διεγερτικών συνάψεων.

Στον πίνακα [3.2] δίνονται οι τιμές που δόθηκαν στους συντελεστές του μοντέλου, ενώ στην εικόνα [3.6] έχουμε τη γραφική αναπαράσταση του ρυθμού πυροδότησης ( $r$ ), συναρτήσει της θέσης και του χρόνου, για  $I_0=0.5$  και  $I_0=2.5$ .

Παράμετροι μοντέλου	Ονομασία παραμέτρων μοντέλου	Τιμές παραμέτρων
$\tau_0$	χρονική σταθερά ολοκλήρωσης	0.025 s
$p$	ρυθμιστής εύρους εξωτερικού ερεθίσματος	0.01-1000
$I_0$	δραστηριότητα υποβάθρου	0-6
$I_{cue}$	συντελεστής ρεύματος εξωτερικού ερεθίσματος	0.1-2
$a$	μη-γραμμική παράμετρος συνάρτησης ρυθμού πυροδότησης $f$	0.36
$b$	μη-γραμμική παράμετρος συνάρτησης ρυθμού πυροδότησης $f$	0.038
$c$	μη-γραμμική παράμετρος συνάρτησης ρυθμού πυροδότησης $f$	-0.2
$\delta t$	χρονικό βήμα υπολογισμού	0.001 s
$\Delta T$	συνολικός χρόνος τρεξίματος του μοντέλου	~50 s
$W_I$	ανασταλτικός συντελεστής	2
$W_E$	συντελεστής διέγερσης	2.6
$N$	Πλήθος νευρώνων	128

**Πίνακας 3.2:** Τιμές παραμέτρων μοντέλου ([Fall et al., 2005]).



**Εικόνα 3.6:** Γραφική αναπαράσταση του ρυθμού πυροδότησης  $(r)$ , συναρτήσει της θέσης και του χρόνου, για  $I_0=0.5$  (πάνω) και  $I_0=2.5$  (κάτω). Τα διαγράμματα κατασκευάστηκαν με απλή χρονική προσομοίωση

### 3.4 Μακροσκοπικό Επίπεδο

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα με τη χρήση επικρανιακών ηλεκτροδίων καταγράφει μεταβολές του δυναμικού. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να λαμβάνουν χώρα στο μικρόκοσμο όπου δρουν οι νευρώνες, όμως, προκειμένου να καταγραφούν στο μακρόκοσμο όπου ζούμε, θα πρέπει να «διαπεράσουν» στρώματα μη νευρικού ιστού όπως είναι το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, οι μήνιγγες, το κρανίο και το δέρμα. Η εξασθένησή τους στο μέσο διάδοσης σε συνδυασμό με την περιορισμένη ευαισθησία των ηλεκτροδίων καταγραφής σημαίνει πως μόνο η συγχρονισμένη δραστηριότητα χιλιάδων γειτονικών νευρικών κυττάρων μπορεί να παράγει σήματα αρκετά ισχυρά ώστε να μπορούν να καταγραφούν εξωτερικά. Αξίζει να τονίσουμε ότι η καταγραφή των σημάτων γίνεται σε χρόνο τάξεως  $\sim 1$  ms και συνήθως εντοπίζουμε φαινόμενα τα οποία διαρκούν για τουλάχιστον 100 ms. Όμως, το δυναμικό ενεργείας ενός νευρώνα διαρκεί πολύ λιγότερο. Το γεγονός αυτό μας επιτρέπει να υποθέσουμε ότι, εκτός από τη συντονισμένη δραστηριότητα των νευρώνων, σημασία έχει η επαναληπτική διέγερση αυτών, η οποία προκαλείται από την δικτύωση αυτών μέσω των συνάψεων.

Όπως είδαμε παραπάνω, στο μικροσκοπικό επίπεδο έχουμε στη διάθεσή μας αναλυτικές εξισώσεις οι οποίες περιγράφουν είτε βιοφυσικά είτε φαινομενολογικά την λειτουργία των νευρώνων, αλλά η απλή προσομοίωση των μικροσκοπικών αυτών μοντέλων είναι πρώτον εξαιρετικά χρονοβόρα (λόγω της μεγάλης διάστασης των μικροσκοπικών μοντέλων) και δεύτερον ανεπαρκής για τέτοιου είδους αναλύσεις (πχ. η απλή προσομοίωση στο χρόνο δεν μπορεί να συγκλίνει σε ασταθείς αδρομερείς λύσεις). Αντιθέτως στο μακροσκοπικό επίπεδο η εξαγωγή «ακριβών» εξισώσεων σε κλειστή μορφή είναι συνήθως δύσκολη και στην προσπάθεια εύρεσής τους εγείρονται σημαντικοί υπολογιστικοί περιορισμοί. Εν ολίγοις, για να μπορέσουμε να δημιουργήσουμε ένα μακροσκοπικό μοντέλο σε κλειστή μορφή το οποίο θα περιγράφει επαρκώς τη λειτουργία του μικροσκοπικού μοντέλου, θα πρέπει να γίνουν αρκετές παραδοχές. Το γεγονός ότι υπάρχει έλλειψη ενός συστηματικού τρόπου εξαγωγής τέτοιων παραδοχών αλλά και το ότι αυτές μπορούν εύκολα να μας οδηγήσουν σε εσφαλμένα συμπεράσματα, καθιστά την εύρεση τέτοιων συστημάτων εξισώσεων από δύσκολη έως και αδύνατη [Bressloff & Coombes, 1999; Cai et al., 2004; Casti et al., 2002; Treves, 1993].

### 3.5 Σύνδεση Επιπέδων Διαφορετικών Χωροχρονοκλιμάκων

Δεδομένου ότι η λειτουργία του εγκεφάλου λαμβάνει χώρα σε διαφορετικές χωροχρονικές κλίμακες, μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της νευροεπιστήμης αποτελεί η γεφύρωση αυτού του χάσματος. Απώτερος σκοπός της γεφύρωσης αυτής αποτελεί η συστηματική μελέτη της δυναμικής (χαρακτηρισμός των ασταθειών, κρίσιμων τιμών των παραμέτρων, που μπορεί να συνοδεύονται από εξάρσεις ή από την εκδήλωση κάποιου σπάνιου γεγονότος (rare event)) των νοητικών λειτουργιών, αλλά και διαφόρων νευρολογικών δυσλειτουργιών, αφού η καλύτερη και βαθύτερη κατανόηση αυτών θα μπορούσε να μας οδηγήσει στον έλεγχο και στον περιορισμό των κλινικών τους συμπτωμάτων.

#### 3.5.1 Προσέγγιση Χρονοβηματιστή/ Ελεύθερης Εξισώσεων (Equation-Free approach)

Η μέθοδος “Ελεύθερη Εξισώσεων”, η οποία αναπτύχθηκε την τελευταία δεκαετία από τον καθηγητή I. Κεβρεκίδη και τους συνεργάτες του στο πανεπιστήμιο του Princeton [Gear et al., 2002; Kevrekidis et al., 2003; Makeev et al., 2002; Möller et al., 2005; Runborg et al., 2002], αποτελεί στην ουσία έναν τρόπο ανάλυσης των μακροσκοπικών εξισώσεων, χωρίς αυτές να είναι γνωστές.

Πράγματι, μέσω υπολογισμών μικρής διάρκειας του λεπτομερούς (μικροσκοπικού) μοντέλου, όπου κατάλληλες αρχικές συνθήκες έχουν δοθεί, μπορεί κάποιος να εκτιμήσει τις ίδιες ακριβώς πληροφορίες που θα μας επέτρεπε ένα συνεχές αδρομερές (μακροσκοπικό) μοντέλο να υπολογίσουμε μέσω των αναλυτικών εξισώσεων του. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση ενός τέτοιου υπολογιστικού πλαισίου μας επιτρέπει να βρούμε την κατάσταση ισορροπίας, την ευστάθεια, την συνέχεια όπως και να εκτελέσουμε ανάλυση διακλάδωσης στο περίπλοκο αναδύμενο αδρομερές σύστημα, παρακάμπτοντας με υπολογιστικό τρόπο την ανάγκη μας για την ύπαρξη αναλυτικών εξισώσεων στο μακροσκοπικό επίπεδο.

Η βασική υπόθεση πίσω από τη συγκεκριμένη μεθοδολογία είναι ότι πράγματι υπάρχει ένα αδρομερές μοντέλο και ότι αυτό περιγράφεται μέσω μόνο μερικών αδρομερών παραμέτρων, που αποτελούν ροπές μικρής τάξεως (μέσος όρος (mean), απόκλιση (standard deviation), ασυμμετρία (skewness), κτλ) παραμέτρων των μικροσκοπικών κατανομών

[Siettos, 2011]. Οι παράμετροι αυτοί λοιπόν, έχουν την ιδιότητα να εξελίσσονται στο λεπτομερές μοντέλο αλλά παράλληλα να είναι παρατηρήσιμοι στο αδρομερές μοντέλο.

Έτσι, η διαφορά στις χρονικές κλίμακες χρησιμοποιείται πλέον εις όφελός μας αφού οι αδρομερείς παράμετροι που μας ενδιαφέρουν εξελίσσονται σε μια χρονική μακροκλίμακα, η οποία είναι αρκετά πιο αργή από τη χρονική μικροκλίμακα. Με άλλα λόγια, 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). Συνεπώς, οι υψηλότερων τάξεων ροπές των εξεταζόμενων μικροσκοπικών κατανομών ή μεταβλητών γίνονται πολύ γρήγορα (σε σχέση με τη χρονική μακροκλίμακα) δέσιμοι (συναρτήσεις) των χαμηλότερων τάξεων.

Έστω λοιπόν ότι δεν έχουμε το σύστημα μακροσκοπικών εξισώσεων στη διάθεση μας, αλλά ότι έχουμε αυτό των μικροσκοπικών  $U_k \equiv U(t_k) \in R^N, N \gg 1$  σε χρόνο  $t_k = kT$  και ας υποθέσουμε ότι ο αναλυτικός προσομοιωτής που μας δίνει τιμές μετά από χρονικό διάστημα  $T$  είναι της μορφής:

$$U_{k+1} = \wp_T(U_k, p), \quad (3.2)$$

με  $\wp_T : R^N \times R^m \rightarrow R^N$  να είναι ο προσομοιωτής χρονικής εξέλιξης και  $p \in R^m$  το διάνυσμα παραμέτρων του συστήματος.

Έστω επίσης ότι είναι  $x \in R^n, n \ll N$  οι αδρομερείς μεταβλητές με τις οποίες μπορεί να περιγραφεί πλήρως η δυναμική του αδρομερούς μοντέλου (το οποίο υποθέτουμε πως υπάρχει). Όπως αναφέραμε και παραπάνω, οι μεταβλητές αυτές αποτελούν συνήθως χαμηλής τάξεως ροπές μικροσκοπικών κατανομών. Η ύπαρξη λοιπόν των μεταβλητών  $x$ , αυτομάτως σημαίνει την ύπαρξη κατανομών υψηλής τάξεως  $y \in R^{N-n}$  στο μικροσκοπικό μοντέλο  $U$ , οι οποίες δρουν πολύ γρήγορα αναφορικά με τις χαμηλότερης τάξης  $x$ .

Αυτή η διαφορά στις χρονικές κλίμακες μας επιτρέπει να θεωρήσουμε ότι έχουμε ένα ιδιάζον διαταραγμένο (singular perturbed) σύστημα της μορφής:

$$x_{k+1} = h_s(x_k, y_k, \varepsilon, p) \quad (3.3a)$$



$$\varepsilon y_{k+1} = h_f(x_k, y_k, \varepsilon, p) \quad (3.3\beta)$$

όπου  $\varepsilon$  είναι ένας αρκετά μικρός πραγματικός αριθμός.

Η εξίσωση (3.3α) περιγράφει την "αργή" αδρομερή δυναμική, ενώ η εξίσωση (3.3β) περιγράφει τη "γρήγορη" δυναμική.

Έστω ότι  $h_s, h_f \in C^r, r \geq 2$  και ότι μπορούμε να εφαρμόσουμε το θεώρημα πεπλεγμένης συνάρτησης (implicit function theorem) για να βρούμε (για δεδομένες τιμές του διανύσματος παραμέτρων  $p$  μια συνάρτηση της μορφής:  $y = q(x)$ , τέτοια ώστε:  $h_f(x_k, q(x_k), 0, p) = 0$ . Το θεώρημα μας εγγυάται την ύπαρξη μιας αργής πολλαπλότητας  $M_0$ , η οποία ορίζεται από την εξίσωση  $y = q(x)$ , πάνω στην οποία η δυναμική του συστήματος (3.3) μπορεί να περιγραφεί από ένα σύστημα μειωμένης τάξεως:

$$x_{k+1} = h_s(x_k, q(x_k), 0, p) \quad (3.4)$$

Υποθέτουμε επίσης ότι η πολλαπλότητα  $M_0$  είναι υπερβολική. Αυτό σημαίνει ότι ο Ιακωβιανός πίνακας  $\nabla_y h_f(x_k, q(x_k), 0, p)$  δεν είναι ιδιάζον και άρα οι ιδιοτιμές του  $\forall (x, y = q(x)) \in M_0$  βρίσκονται είτε εντός είτε εκτός του μοναδιαίου κύκλου. Συνεπώς, είμαστε σε θέση να χωρίσουμε το «γρήγορο» υπόχωρο σε σταθερό και ασταθή υπόχωρο που αντιστοιχούν σε πολλαπλότητες με ελκυστές (attractors) και απωθητές (repellers). Από εδώ και στο εξής θα υποθέτουμε λοιπόν ότι:

$$|\lambda_i \{ \nabla_y h_f(x_k, q(x_k), 0, p) \}| < 1 \text{ με } i = 1, 2, \dots, N - n \quad (3.5)$$

Η τελευταία αυτή υπόθεση μας βεβαιώνει ότι οι γρήγορες δυναμικές του συστήματος (3.3) συγκλίνουν σε μια ημισταθερή κατάσταση (quasi-steady state) και δεν οδηγούν το σύστημα προς το άπειρο [Vasil'eva, 1963; O'Malley, 1974]. Κατα συνέπεια, υπάρχει ένα καλώς ορισμένο αδρομερές μοντέλο χαμηλής τάξεως και οι δυναμικές του μπορούν να προσεγγιστούν από το μειωμένης τάξεως μοντέλο (3.4).

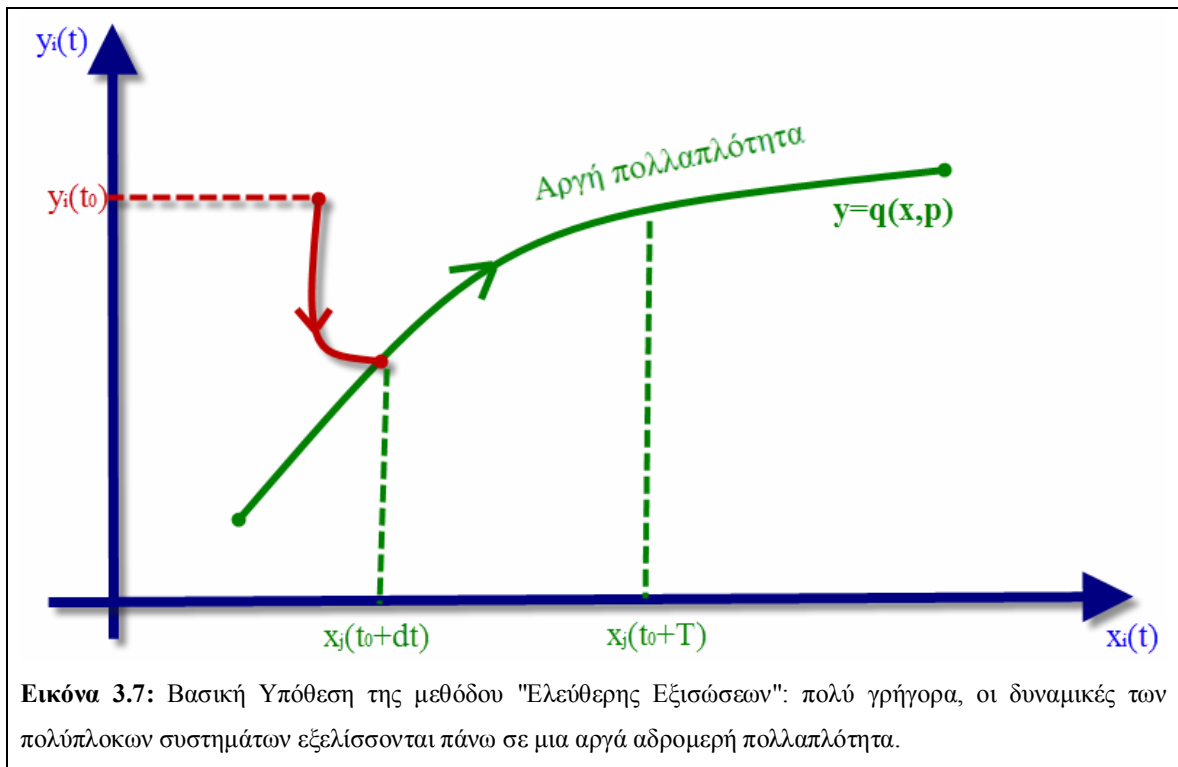
Εάν τώρα κάνουμε χρήση του θεωρήματος Fenichel [Fenichel, 1979] μπορούμε να μειώσουμε τη συνολική δυναμική που ορίζεται από το σύστημα (3.3) στο σύστημα:

$$x_{k+1} = h_s(x, q(x, p, \varepsilon), p) \quad (3.6)$$

όπου η συνάρτηση  $y = q(x, p, \varepsilon)$ , ορίζει την αργή πολλαπλότητα:

$$M_\varepsilon = \{(x, y) \in R^n \times R^{N-n} : y = q(x, p, \varepsilon)\} \quad (3.7)$$

πάνω στην οποία εξελίσσονται οι αδρομερείς δυναμικές του συστήματος μετά από μια γρήγορη παροδική φάση και για την οποία ισχύει ότι:  $M_\varepsilon \rightarrow M_0$ , όταν  $\varepsilon \rightarrow 0$  [Εικόνα 3.7].



### Αδρομερής Χρονοβηματιστής (coarse timestepper)

(1) Επιλέγουμε τα στατιστικά μεγέθη  $x$  που είναι κατάλληλα και επαρκή για τη περιγραφή της μακροσκοπικής συμπεριφοράς του συστήματος. Έτσι προσδιορίζεται «αυτόματα» ένας τελεστής περιορισμού (restriction operator)  $M$ , ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά από το μικροσκοπικό επίπεδο  $U$  περιγραφής (υψηλή τάξη) στο μακροσκοπικό  $x$  που είναι χαμηλότερης τάξης, μέσω της σχέσης:  $x = MU$ .

(2) Επιλέγουμε στην πορεία έναν κατάλληλο τελεστή άρσης (lift operator)  $\mu$ , ο οποίος είναι υπεύθυνος για την μεταφορά από το μακροσκοπικό επίπεδο στο μικροσκοπικό όπου έχουμε πιο λεπτομερή περιγραφή ( $U = \mu x$ ). Η επιλογή γίνεται έτσι ώστε η δράση του να «παράγει» κατανομές συμβατές με τις αντίστοιχες κατανομές των μακροσκοπικών μεγεθών. Επιπλέον θα πρέπει να ισχύει:  $\mu M = I$ , έτσι ώστε να μην υπάρχει αλλαγή στο σφάλμα στρογγύλευσης.

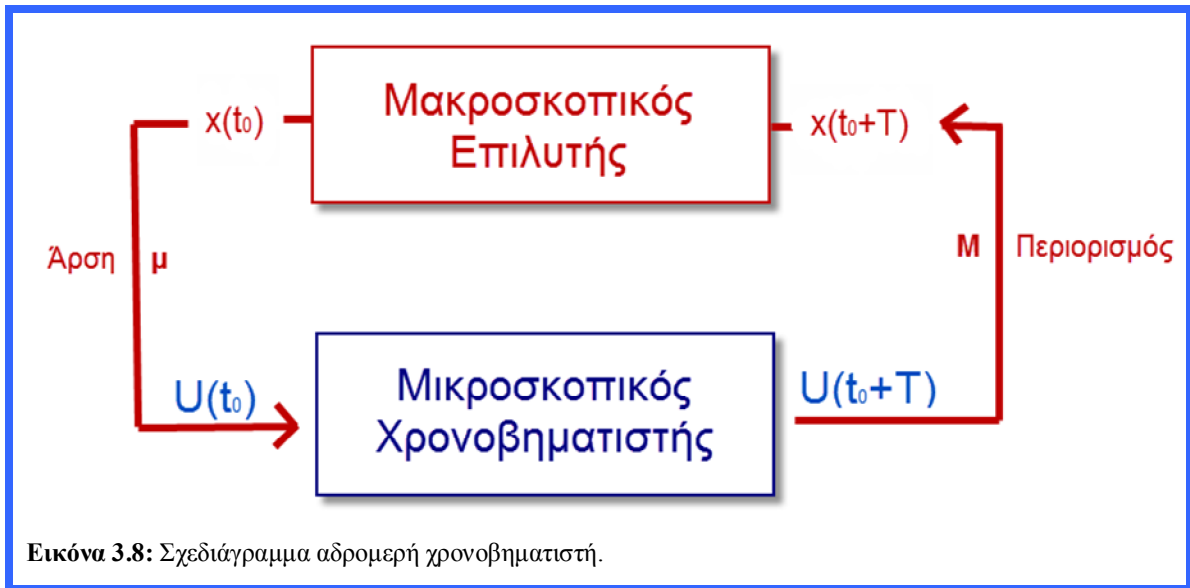
(3) Καθορίζουμε κατάλληλες αρχικές συνθήκες  $x(t_0)$ .

(4) Μετασχηματίζουμε τις αρχικές συνθήκες  $x(t_k)$ , μέσω του τελεστή άρσης  $\mu$ , σε μία (ή περισσότερες) καταστάσεις (realization) υψηλότερης τάξης ( $U(t_k) = \mu x(t_k)$ ). Επειδή υπάρχουν άπειρες καταστάσεις που να οδηγούν στις δεδομένες αρχικές συνθήκες, διαλέγουμε  $U(t_k)$  μέσω μιας συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας ( $p(x(t_k) | U(t_k))$ ).

(5) Ολοκληρώνουμε στο χρόνο, τις λεπτομερείς αυτές καταστάσεις κάνοντας χρήση της μεθόδου χρονοβηματισμού. Η χρονική ολοκλήρωση πραγματοποιείται μέχρι το μακροσκοπικό χρόνο  $T$ , ο οποίος είναι αρκετά μικρός ώστε να θεωρηθεί κατάλληλος για χρονικό βήμα εφαρμογής μεθόδου Newton-Raphson, αλλά και αρκετά μεγάλος ώστε να μπορέσει το μικροσκοπικό μοντέλο να φτάσει σε κατάσταση ισοροπίας. Έτσι είμαστε σε θέση να υπολογίσουμε τις τιμές  $U(t_k + T)$ .

(6) Υπολογίζουμε τις μακροσκοπικές τιμές  $x(t_k + T)$ , μέσω του τελεστή περιορισμού  $M$  ( $u(t_k + T) = MU(t_k + T)$ ) και έτσι για το μακροσκοπικό επιλυτή έχουμε στη διάθεσή μας τις τιμές  $x(t_k)$  και  $x(t_k + T)$ .

\*Στην εικόνα [3.8] παρουσιάζεται το σχεδιάγραμμα λειτουργίας του αδρομερή χρονοβηματιστή.



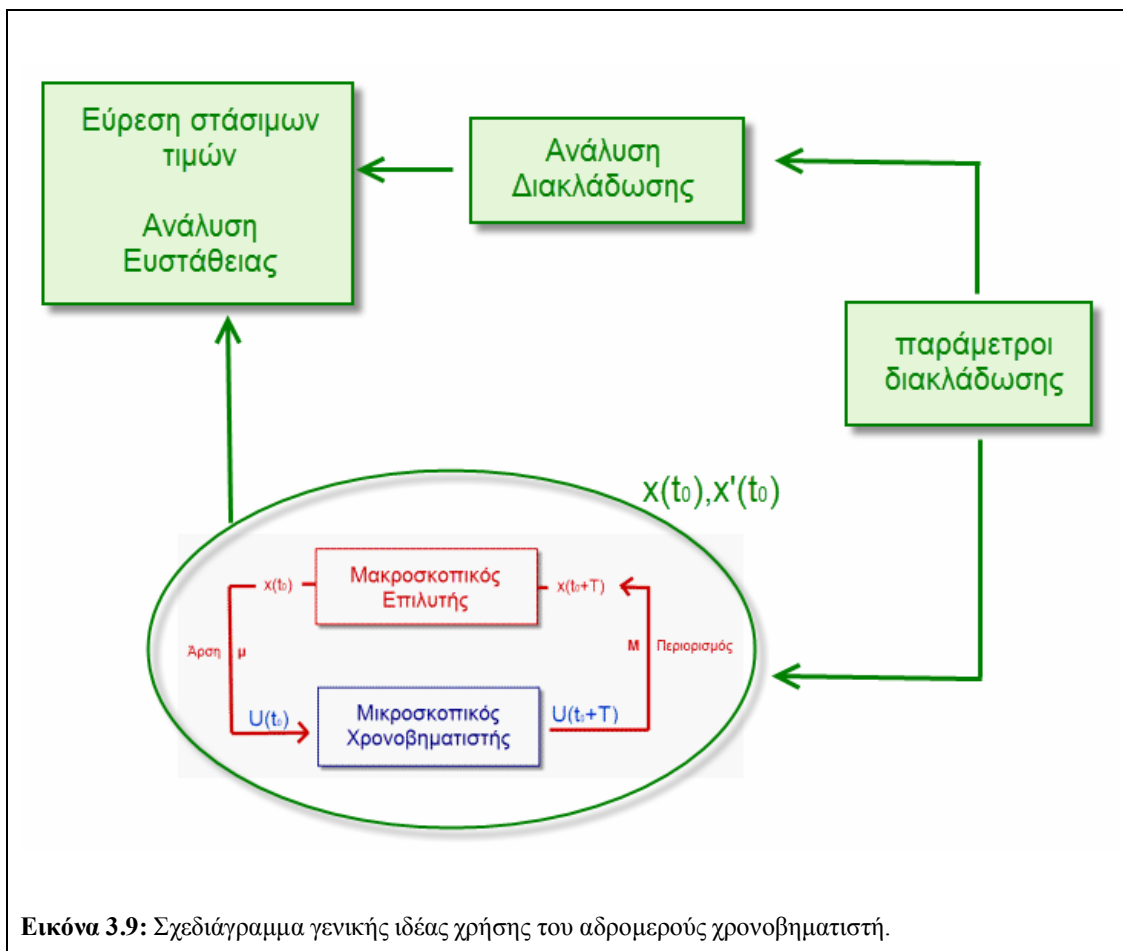
Ο παραπάνω αδρομερής χρονοβηματιστής ή αλλιώς γνωστός και ως αδρομερής χρόνο- $T$  απεικόνιση [Kevrekidis et al., 2003; Kevrekidis et al., 2004; Siettos, 2011] αποτελεί τη "καρδιά" της μεθόδου "Ελεύθερης Εξισώσεων". Συνοπτικά, δεδομένης μια αρχικής κατάστασης  $x_{t_k}, p$  του αδρομερούς συστήματος σε χρόνο  $t_k$  μας παρέχει με το αποτέλεσμα της ολοκλήρωσης του λεπτομερούς συστήματος μετά από δεδομένο χρονικό διάστημα  $T$  (χρόνος  $t_{k+1}$ ). Δηλαδή έχουμε:

$$x_{t_{k+1}} = \Phi_T(x_{t_k}, p), \quad \text{με} \quad \Phi_T : R^n \times R^m \rightarrow R^n \quad (3.8)$$

Η σχέση (3.8), αποτελεί στην ουσία μια αδρομερή απεικόνιση εισόδου-εξόδου απεικονίσεων από την οποία μπορούμε να εξαγάγουμε πληροφορίες για το σύστημα κατευθείαν από τη "black-box" λεπτομερή περιγραφή χωρίς να έχουμε αναλυτική γνώση της μακροσκοπικής περιγραφής.

Εάν ο χάρτης αυτός είναι αρκούντως ακριβής, τότε μπορούμε να τον έχουμε ως βάση πάνω στον οποίο θα στηριχθούμε για να μπορέσουμε στη συνέχεια να εκτελέσουμε υπολογισμούς για την ανάλυση διακλάδωσης του αδρομερούς, μακροσκοπικού συστήματος.

Πιο αναλυτικά, με χρήση προς τα εμπρός διαφορών μπορούμε να υπολογίσουμε την παράγωγο στο  $t_k$  ως:  $x'(t_k) = \frac{x(t_k + T) - x(t_k)}{T}$ . Έχοντας λοιπόν στη διάθεσή μας σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο  $t_k$  την μακροσκοπική τιμή  $x(t_k)$  αλλά και την παράγωγο αυτής  $x'(t_k)$ , μπορούμε να κάνουμε χρήση όλων των εργαλείων που έχουν αναπτυχθεί για την ανάλυση της δυναμικής: εύρεση στασίμων σημείων, περιοδικών λύσεων, ανάλυση ευστάθειας, εκτίμηση του χρονικού ορίζοντα εμφάνισης κάποιου σπάνιου γεγονότος, σχεδιασμός βέλτιστων συστημάτων ελέγχου σε μακροσκοπικό επίπεδο, όπως ακριβώς εάν 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; Möller et al., 2005; Moon et al., 2006; Russo et al., 2007; Laing and Kevrekidis, 2008] [Εικόνα 3.9].

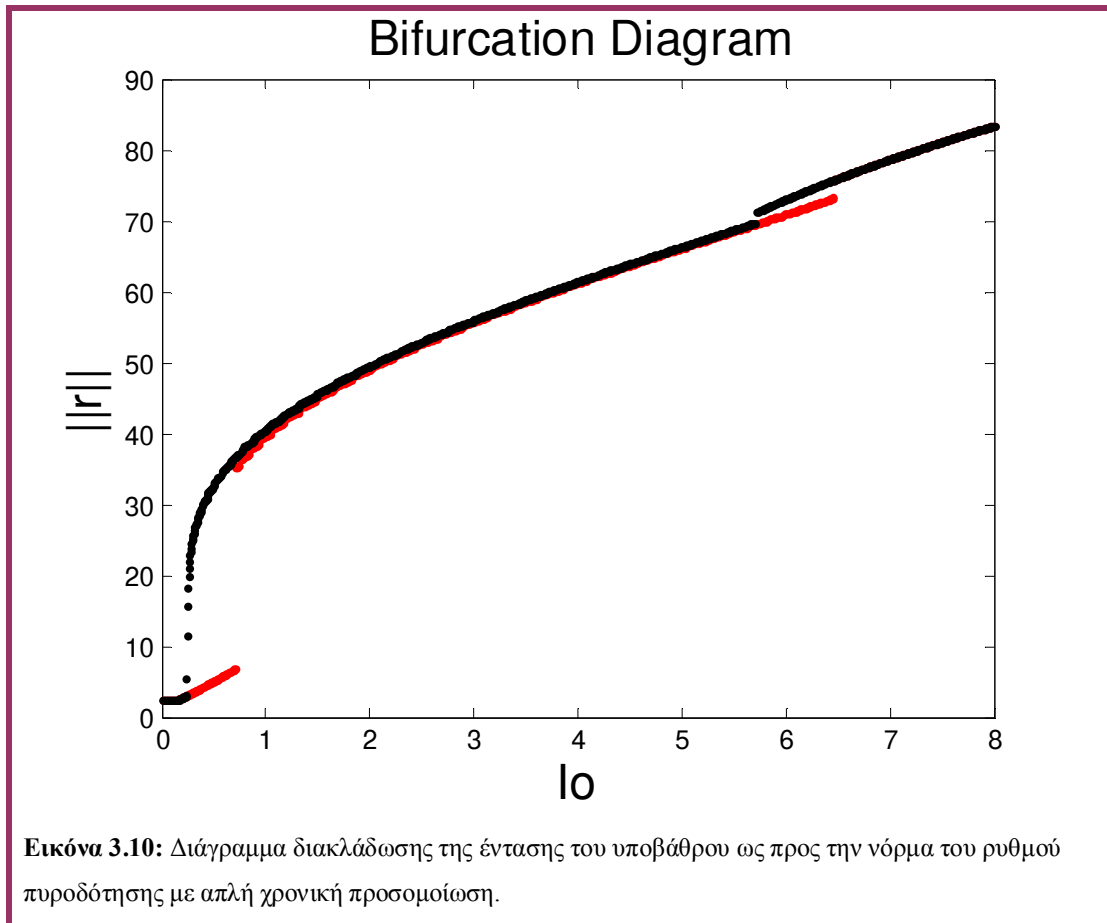


**Εικόνα 3.9:** Σχεδιάγραμμα γενικής ιδέας χρήσης του αδρομερούς χρονοβηματιστή.

### **3.5.2 Αποτελέσματα προσομοίωσης μικροσκοπικού μοντέλου νευρώνων χωρικής Δρώσας Μνήμης**

#### **3.5.2.1 Διάγραμμα Διακλάδωσης με χρονική προσομοίωση**

Αρχικά θελήσαμε να κατασκευάσουμε το διάγραμμα διακλάδωσης (bifurcation diagram) εφαρμόζοντας μια απλή χρονική προσομοίωση, όπως αυτό φαίνεται στην εικόνα [3.10]. Με άλλα λόγια τρέξαμε το μικροσκοπικό μας μοντέλο για  $I_0 = [0:0.05:8]$  και αρχικές τιμές  $r_{ini} = \text{zeros}(1, N)$  και  $r_{ini} = \text{profil}(I_0 = 3.5)$ . Για κάθε  $I_0$  (ένταση υποβάθρου) κρατήσαμε τη νόρμα του ρυθμού πυροδότησης  $\|r\|$  ως προς όλους τους νευρώνες όταν το μοντέλο έφτανε σε σταθερή κατάσταση (steady state) και έτσι μπορέσαμε να σχεδιάσουμε την κόκκινη γραμμή (εικόνα 3.13). Έπειτα ξανατρέξαμε το μοντέλο για  $I_0 = [8:-0.05:0]$  και αρχικές τιμές  $r_{ini} = r(t_{final}, I_0(t=8))$  και ακολουθώντας την ίδια διαδικασία είμασταν σε θέση να σχεδιάσουμε την μαύρη γραμμή της εικόνας [3.10]. Στο διάγραμμα αυτό διακλάδωσης μπορούμε εύκολα να παρατηρούμε την ύπαρξη δύο ασυνεχειών, αλλά δεν λαμβάνουμε καμμία πληροφορία σχετικά με το είδος ευστάθειας.



**Εικόνα 3.10:** Διάγραμμα διακλάδωσης της έντασης του υποβάθρου ως προς την νόρμα του ρυθμού πυροδότησης με απλή χρονική προσομοίωση.

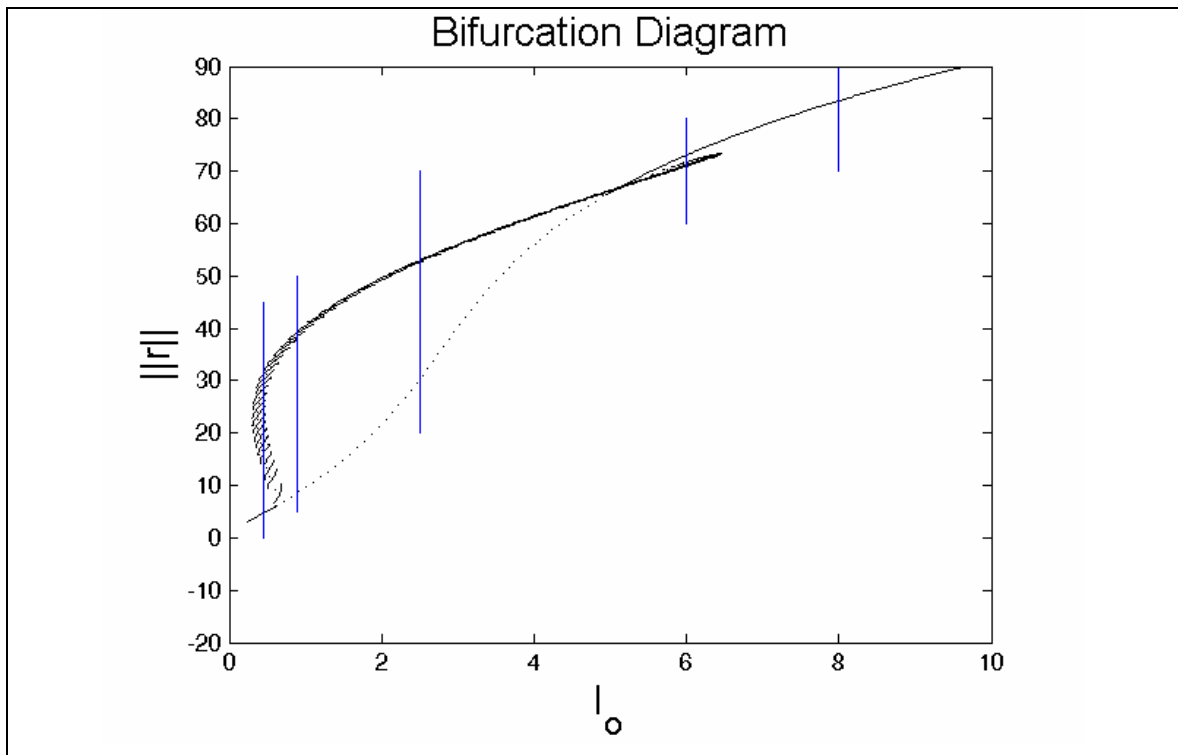
### 3.5.2.2 Διάγραμμα Διακλάδωσης με χρονοβηματισμό

Στην πορεία, χρησιμοποιώντας το λεπτομερές βιοφυσικό μοντέλο ως ένα χρονοβηματιστή «black-box» κατασκευάσαμε το διάγραμμα διακλάδωσης θέτοντας χρονικό βήμα υπολογισμού  $\delta t = 0.0005$  και χρόνο αναφοράς των αποτελεσμάτων  $Th = 0.1$ . Για την κατασκευή του διαγράμματος διακλάδωσης εφαρμόσαμε τη μέθοδο Newton-Raphson γύρω από το χρονοβηματιστή (με σφάλμα αποκοπής  $eps = 10^{-3}$  και σφάλμα στρογγύλευσης  $tol = 10^{-5}$ )

Το διάγραμμα διακλάδωσης που προέκυψε [Εικόνα 3.11] δεν ήταν τόσο απλό όπως είχε βρεθεί μέσω της απλής χρονικής προσομοίωσης [Εικόνα 3.10]. Η κατασκευή του απαιτήσε τη χρήση μεθόδου παραμετρικού βηματισμού μήκους τόξου (arc-length continuation).

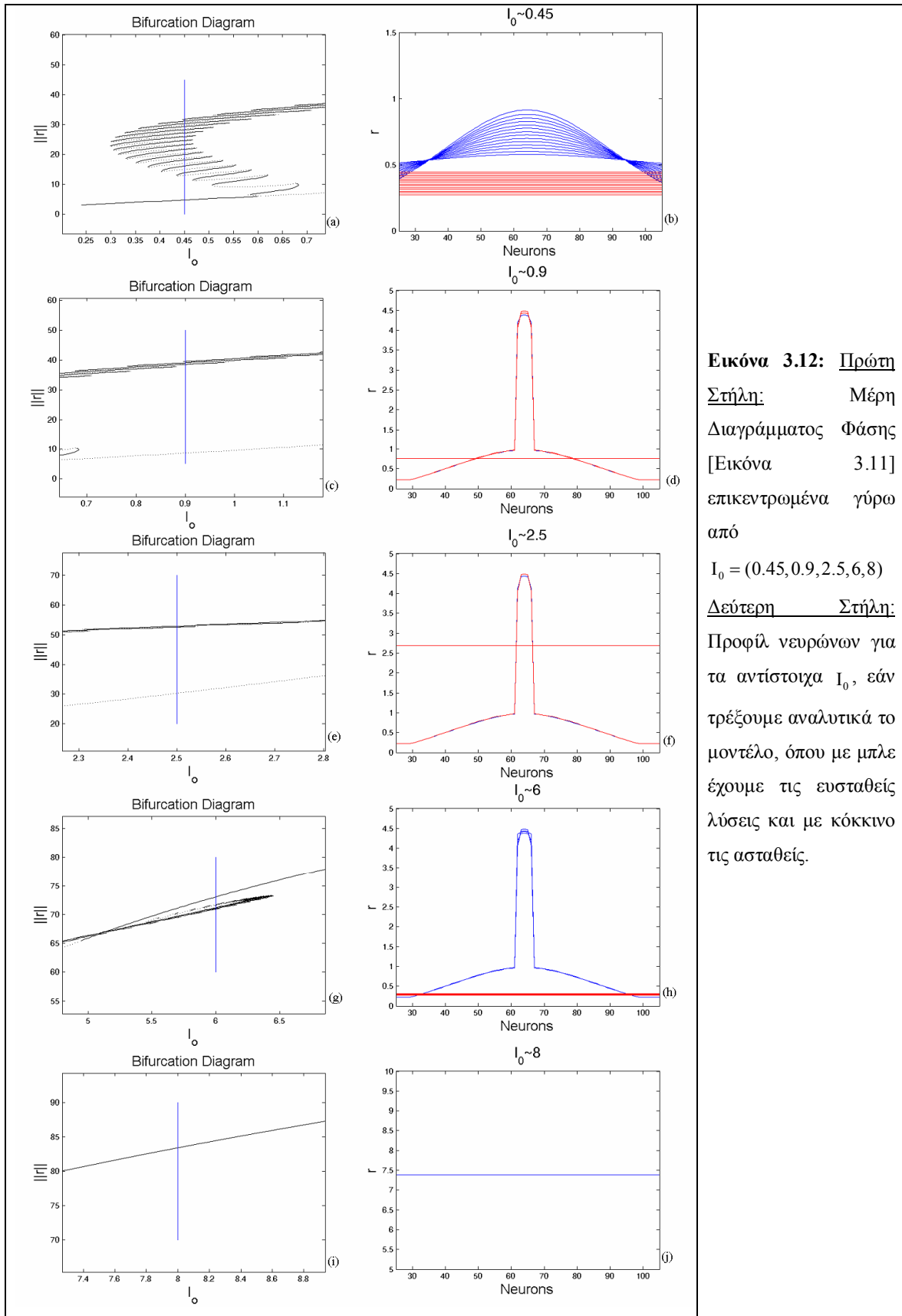
Από το διάγραμμα προκύπτει ότι η επίπεδη λύση (flat solution), την οποία είμασταν σε θέση να υπολογίσουμε και με την απλή χρονική ολοκλήρωση [Εικόνα 3.10], χάνει την ευστάθεια της γύρω από το κρίσιμο σημείο (critical point)  $I_0 = 0.6049$ , όπου έχουμε τη δημιουργία μιας υποκρίσιμης αμφίπλευρης διακλάδωσης (subcritical transcritical bifurcation), η οποία οδηγεί σε έναν κλάδο μη-επίπεδων λύσεων (καμπανοειδείς λύσεις - bell-shaped solutions). Οι «καμπανοειδείς» (bell-like) λύσεις που γεννιούνται στο πρώτο αυτό κρίσιμο σημείο είναι ασταθείς ενώ εν συνέχεια, σε ένα δεύτερο κρίσιμο σημείο, αλλάζουν την ευστάθειά τους και γίνονται ευσταθείς. Η ανταλλαγή αυτή ευστάθειας (εναλλαγή ευσταθών και ασταθών λύσεων) συνεχίζεται μέσω διαδοχικών κρίσιμων σημείων καμπής. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι για παράδειγμα στο  $I_0 = 0.45$  ενυπάρχουν 29 διαφορετικά προφίλ (15 ευσταθείς και 14 ασταθείς λύσεις). Το πλήθος των προφίλ που βρίσκουμε για τα διάφορα διαστήματα ως προς την ένταση του υποβάθρου δίνονται αναλυτικά στο πίνακα [3.3].





**Εικόνα 3.11:** Διάγραμμα διακλάδωσης της έντασης του υποβάθρου ως προς την νόρμα του ρυθμού πυροδότησης από το πλήρες μοντέλο θεωρώντας τον προσομοιωτή ως «μαύρο κουτί». Η σύγκλιση σε λύσεις ισορροπίας έγινε «τυλίγοντας» γύρω από τον χρονοβηματιστή την μέθοδο Newton-Raphson και την μέθοδο του βηματισμού σε παράμετρο (arc-length continuation). Οι κάθετες γραμμές ορίζουν χαρακτηριστικές περιοχές στο διάγραμμα διακλάδωσης, η μεγένθυση των οποίων απεικονίζεται στην εικόνα [3.12].

Αρχικά θεωρήσαμε ότι υπάρχει πιθανότητα ύπαρξης κάποιου αριθμητικού σφάλματος όσον αφορά αυτή την τόσο συχνή εναλλαγή μεταξύ ευσταθών και ασταθών λύσεων. Για το λόγο αυτό τρέξαμε το δυναμικό μοντέλο στο χρόνο για διάφορα  $I_0$  ( $I_0 = (0.45, 0.9, 2.5, 6, 8)$ ) και έτσι είμασταν σε θέση να επιβεβαιώσουμε την ορθότητα του διαγράμματος. Για παράδειγμα, για  $I_0 = 0.45$ , ξεκινώντας από αρχικές συνθήκες ίδιες με αυτές των 29 προφίλ, βρήκαμε ότι 15 εξ αυτών ήταν ευσταθείς και 14 ασταθείς όπως ακριβώς είχε προβλέψει η μέθοδος με βηματισμού με παράμετρο (arc-length) και οι ιδιοτιμές του Ιακωβιανού πίνακα (αστάθεια έχουμε όταν η απόλυτη τιμή της ιδιοτιμής είναι μεγαλύτερη της μονάδας). Τα αποτελέσματα του ελέγχου αυτού παρουσιάζονται στην εικόνα [3.12].



**Εικόνα 3.12:** Πρώτη  
Στήλη: Μέρη  
Διαγράμματος Φάσης  
[Εικόνα 3.11]  
επικεντρωμένα γύρω  
από  
 $I_0 = (0.45, 0.9, 2.5, 6, 8)$   
Δεύτερη Στήλη:  
Προφίλ νευρώνων για  
τα αντίστοιχα  $I_0$ , εάν  
τρέξουμε αναλυτικά το  
μοντέλο, όπου με μπλε  
έχουμε τις ευσταθείς  
λύσεις και με κόκκινο  
τις ασταθείς.

Πιο αναλυτικά, όσον αφορά τα αποτελέσματα της εικόνας [3.12], στο [3.12(a)] έχουμε την μεγέθυνση του διαγράμματος διακλάδωσης που παρουσιάζεται στην εικόνα [3.11] γύρω από το  $I_0 = 0.45$ . Εδώ, σύμφωνα με τον πίνακα [3.3] έχουμε 29 προφίλ λύσεων, 14 από τα οποία με βάση την εικόνα [3.12(a)] είναι ασταθή και 15 ευσταθή. Στην εικόνα [3.12(b)] έχουμε τα αποτελέσματα της χρονικής προσομοίωσης για τη συγκεκριμένη τιμή εντάσεως του υποβάθρου ( $I_0 = 0.45$ ) όπου φαίνεται ότι το πλήθος των λύσεων αλλά και το είδος ευστάθειας αυτών έρχεται σε συμφωνία με αυτά του διαγράμματος διακλάδωσης. Ομοίως στις εικόνες [3.12(d), 3.12(f), 3.12(h), 3.12(j)] έχουμε τα αποτελέσματα της χρονικής προσομοίωσης για  $I_0 = 0.9$ ,  $I_0 = 2.5$ ,  $I_0 = 6$  και  $I_0 = 8$  αντίστοιχα, όπου αναπαριστώνται οι 6, 4, 9 και 1 λύσεις αντίστοιχα (σε συμφωνία με τον πίνακα [3.3] ως προς το πλήθος και τις εικόνες [3.12(c), 3.12(e), 3.12(g), 3.12(i)], που αποτελούν μεγενθύνσεις της εικόνας [3.11], ως προς το είδος ευστάθειας).

<b>I start</b>	<b>I end</b>	<b>Πλήθος Κλάδων</b>
0,240	0,299	1
0,299	0,301	3
0,301	0,306	5
0,306	0,310	7
0,310	0,317	9
0,317	0,328	11
0,328	0,331	13
0,331	0,353	15
0,353	0,357	17
0,357	0,376	19
0,376	0,397	21
0,397	0,403	23
0,403	0,434	25
0,434	0,447	27
0,447	0,465	29
0,465	0,466	29
0,466	0,467	25
0,467	0,471	27
0,471	0,475	25
0,475	0,487	23
0,487	0,488	21
0,488	0,506	19
0,506	0,507	17
0,507	0,509	19

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
 Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.

0,509	0,518	17
0,518	0,527	19
0,527	0,542	17
0,542	0,548	15
0,548	0,585	13
0,585	0,586	11
0,586	0,599	13
0,599	0,620	12
0,620	0,642	10
0,642	0,676	8
0,676	0,683	8
0,683	0,708	8
0,708	0,782	6
0,782	0,788	8
0,788	0,881	6
0,881	0,896	4
0,896	0,988	6
0,988	1,032	4
1,032	1,109	6
1,109	1,174	4
1,174	1,241	6
1,241	1,333	4
1,333	1,391	6
1,391	1,513	4
1,513	1,553	6
1,553	1,691	4
1,691	1,726	6
1,726	1,899	4
1,899	1,912	6
1,912	2,099	4
2,099	2,113	6
2,113	2,311	4
2,311	2,322	6
2,322	2,538	4
2,538	2,543	6
2,543	2,766	4
2,767	2,775	6
2,775	3,004	4
3,004	3,015	6
3,015	3,244	4
3,244	3,254	6
3,254	3,488	4
3,488	3,493	6
3,493	3,733	4
3,733	3,734	6

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΔΙΚΤΥΩΝ ΝΕΥΡΩΝΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ:  
 Από την Μικροσκοπική Μοντελοποίηση στη Συστηματική Μελέτη της Δρώσας Μνήμης.

3,734	3,974	4
3,974	3,978	6
3,978	4,214	4
4,214	4,221	6
4,221	4,453	4
4,453	4,461	6
4,461	4,668	4
4,668	4,696	6
4,696	4,888	4
4,888	4,926	6
4,926	4,946	4
4,946	5,096	6
5,086	5,143	6
5,143	5,281	4
5,281	5,350	6
5,350	5,460	5
5,460	5,544	7
5,544	5,545	5
5,545	5,554	7
5,554	5,621	5
5,621	5,683	7
5,683	5,705	9
5,705	5,726	7
5,726	5,769	5
5,769	5,802	7
5,802	5,838	9
5,838	5,890	7
5,890	5,897	5
5,897	5,905	7
5,905	5,957	9
5,957	5,993	7
5,993	6,008	9
6,008	6,035	11
6,035	6,064	9
6,064	6,070	7
6,070	6,099	9
6,099	6,133	11
6,133	6,160	13
6,160	6,163	11
6,163	6,171	9
6,171	6,183	11
6,183	6,214	13
6,214	6,217	15
6,217	6,234	17
6,234	6,235	19

6,235	6,244	21
6,244	6,270	19
6,270	6,316	17
6,316	6,354	15
6,354	6,374	13
6,374	6,409	11
6,409	6,417	9
6,417	6,439	7
6,439	6,443	5
6,443	6,450	3
6,450	9	1

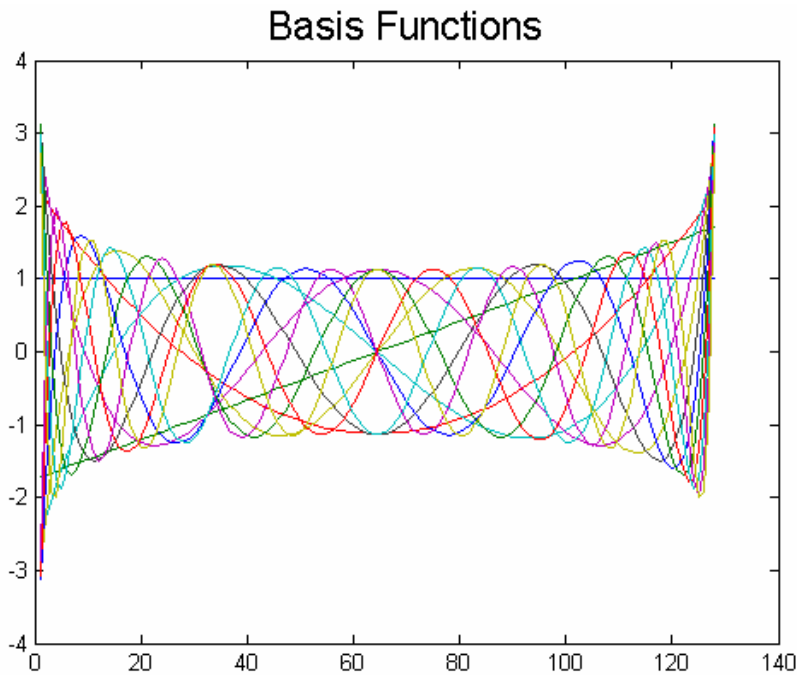
**Πίνακας 3.3:** Χωρίσαμε την ένταση του υποβάθρου  $I_0$  σε διαστήματα, ανάλογα με το πότε είχαμε την εμφάνιση κάποιου κρίσιμου σημείου (σημείο αλλαγής ευστάθειας) και μετρήσαμε τον αριθμό των κλάδων (πλήθος διαφορετικών προφίλ) μέσα σε αυτά.

Τέλος, σημειώνουμε πως η επίπεδη λύση ήταν ασταθής στο διάστημα  $0.6049 < I_0 < 4.95$ . Στο σημείο  $I_0 = 4.95$  είχαμε ξανά την εμφάνιση μιας υποκρίσιμης αμφίπλευρης διακλάδωσης (subcritical transcritical bifurction), η οποία οδηγεί σε ευσταθή επίπεδη λύση και σε ασταθείς καμπανοειδείς λύσεις. Ο κλάδος των καμπανοειδών λύσεων χαρακτηρίζεται και πάλι από εναλλαγές ευσταθών και ασταθών λύσεων. Αυτό σημαίνει ότι για  $I_0 > 5$ , μπορεί κάποιος να βρει σταθερές καμπανοειδείς λύσεις, αλλά θα πρέπει να ξεκινήσει από κατάλληλες αρχικές συνθήκες. Εάν για παράδειγμα αρχίσουμε από κάποια επίπεδη λύση και τρέξουμε το μικροσκοπικό μοντέλο στο χρόνο μέχρι να φτάσουμε σε κάποια σταθερή κατάσταση, τότε κατα πάσα πιθανότητα το σύστημα θα οδηγηθεί στην ευσταθή επίπεδη λύση.

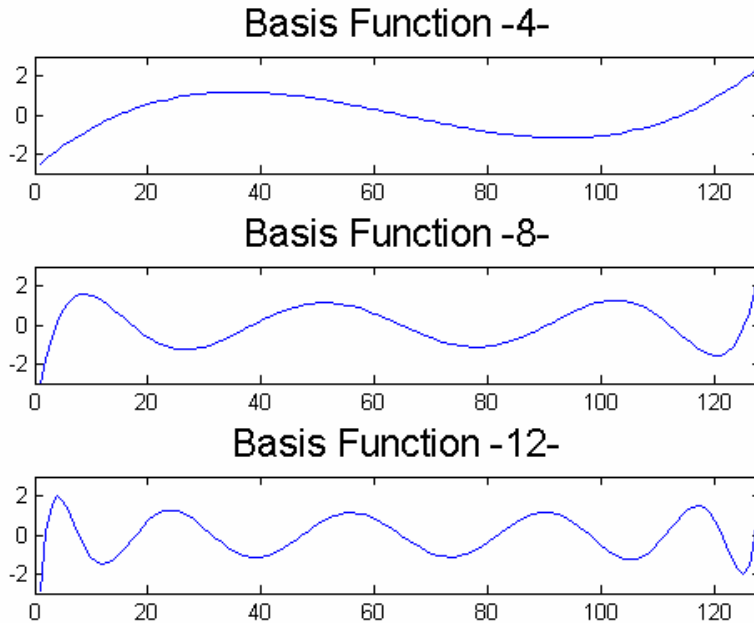
### 3.5.2.3 Αδρομερές Διάγραμμα Διακλάδωσης με τη μέθοδο «Ελεύθερη Εξισώσεων»

Η εφαρμογή της μεθόδου "Ελεύθερης Εξισώσεων" προϋποθέτει και πάλι τη χρήση της έννοιας του χρονοβηματιστή. Στην περίπτωση όμως αυτή επιδιώκεται η αναγωγή της τάξης του συστήματος (model reduction), δηλαδή η ανάλυση με ένα μικρό σχετικά αριθμό μεταβλητών οι οποίες θα περιγράφουν επαρκώς στο σύστημά μας. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήσαμε 12 ορθοκανονικές συναρτήσεις βάσης για την προσέγγιση του σχήματος των στάσιμων κυμάτων [Siettos, 2014].

Πιο συγκεκριμένα, οι ορθοκανονικές συναρτήσεις βάσεων υπολογίστηκαν μέσω της διαδικασίας ορθοκανονικοποίησης Gram-Schmidt [Bau & Trefethen, 1997; Werner, 1975]. Οι εικόνες [3.13] και [3.14] παρουσιάζουν τη γραφική αναπαράσταση όλων των συναρτήσεων βάσης ([Εικόνα 3.13]) αλλά και τριών τυχαία επιλεγμένων εξ'αυτών ([Εικόνα 3.14]).



**Εικόνα 3.13:** Γραφική απεικόνιση και των 12 συναρτήσεων βάσης όπως αυτές υπολογίστηκαν ύστερα από ορθοκανονικοποίηση Gram-Schmidt.



**Εικόνα 3.14:** Γραφική απεικόνιση 3 συναρτήσεων βάσης όπως αυτές υπολογίστηκαν ύστερα από ορθοκανονικοποίηση Gram-Schmidt.

Η άρση και ο περιορισμός που απαιτεί ο αδρομερής χρονοβηματιστής πραγματοποιήθηκαν μέσω των σχέσεων:

$$\mu \equiv W \cdot a \quad (3.9\alpha)$$

και  $M \equiv W \quad (3.9\beta)$

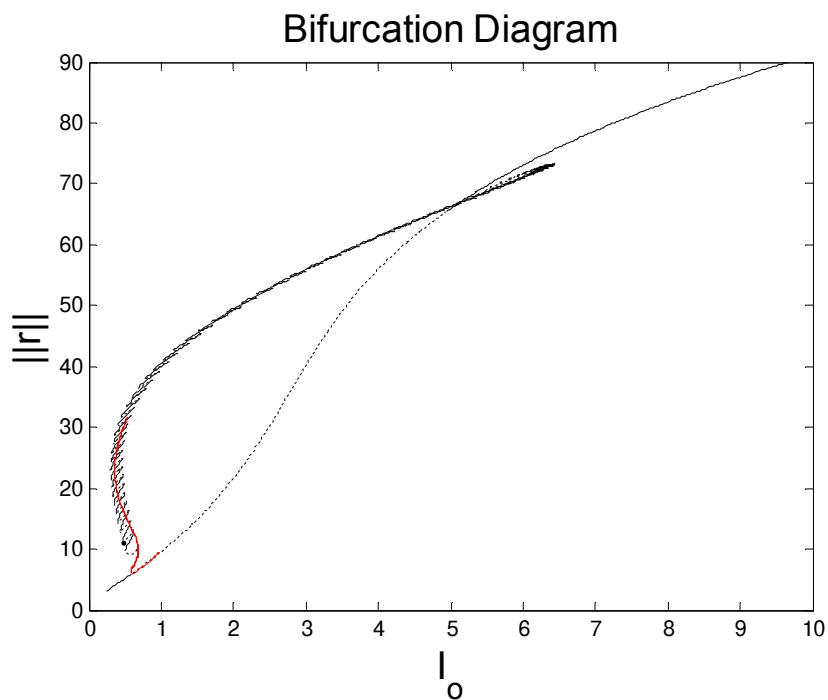
Στις σχέσεις (3.9), με  $a$  αναπαριστούνται οι ορθοκανονικές συναρτήσεις βάσης. Δηλαδή είναι  $a = [a_1, a_2, \dots, a_{n_s}]$ , με  $n_s$  το πλήθος αυτών (12 στην περίπτωση μας). Ενώ με  $W$  έχουμε τους συντελεστές των συναρτήσεων βάσης (πίνακας διαστάσεων  $(n \times n_s)$ , όπου  $n$  το πλήθος των νευρώνων).

Επίσης, όσον αφορά τη μέθοδο Newton-Raphson, τέθηκε σφάλμα αποκοπής  $eps = 10^{-3}$  και σφάλμα στρογγύλευσης  $tol = 10^{-5}$ . Το χρονικό βήμα υπολογισμού και ο χρόνος αναφοράς των αποτελεσμάτων ορίστηκαν  $\delta t = 0.0005$  και  $Th = 0.4$  αντίστοιχα.

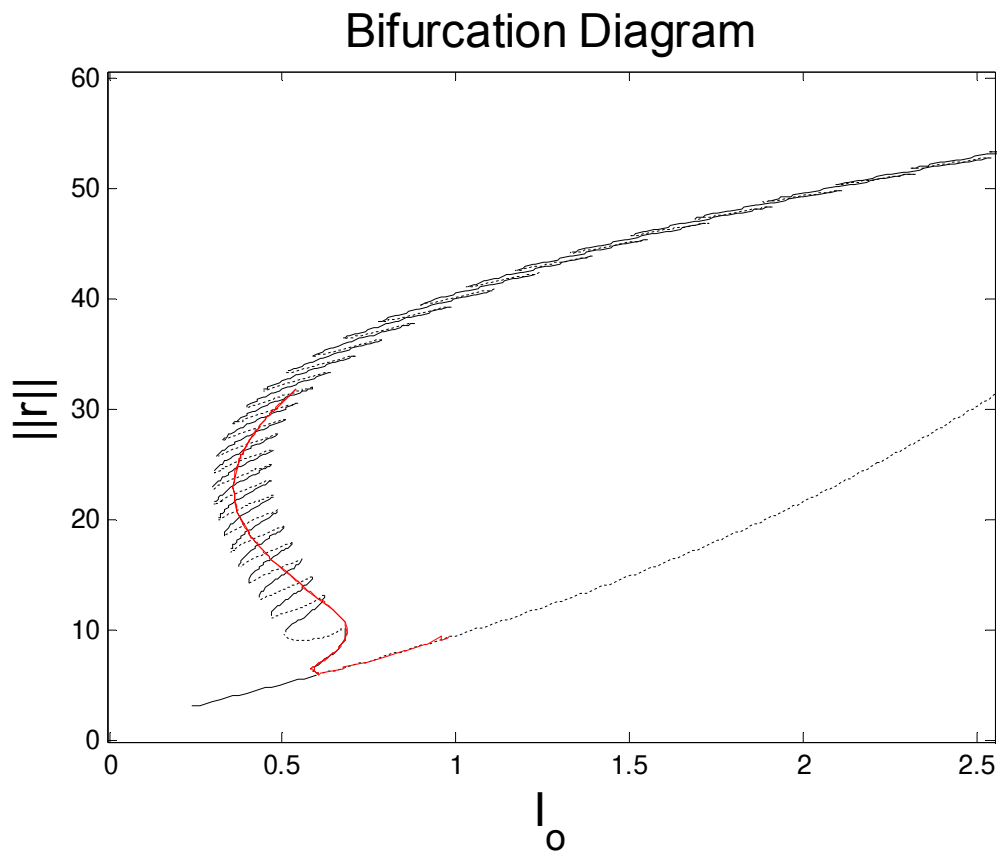


Με βάση τα παραπάνω, αντί να έχουμε να επιλύσουμε 128 εξισώσεις, έχουμε πλέον μόνο 12. Η υπολογιστική αυτή διαφορά είναι ακόμη εντονότερη όταν για παράδειγμα έχουμε ένα δίκτυο με 10.000 νευρώνες, όπου και πάλι στην περίπτωση αυτή αντί να χρειαστεί να επιλύσουμε τις αντίστοιχες 10.000 εξισώσεις, θα έχουμε μόνο 12!

Το διάγραμμα διακλάδωσης [Εικόνες 3.15 & 3.16] παρουσιάζει το αδρομερές διάγραμμα διακλάδωσης όπως αυτό βρέθηκε με το πλήρες μοντέλο (128 εξισώσεις) (μαύρη γραμμή) καθώς και τα αποτελέσματα με τη μέθοδο «Ελεύθερη Εξίσωση» (κόκκινη γραμμή). Παρατηρούμε ότι η μέθοδος «Ελεύθερη Εξίσωση», δεν ακολουθεί όλες τις λεπτομέρειες αλλά ένα «μέσο όρο» στο τμήμα όπου έχουμε πολλαπλή εναλλαγή ευστάθειας. Δεν μπορεί να γίνει ακριβής προσέγγιση της λύσης αλλά έχουμε μια αδρομερή εικόνα της συμπεριφοράς του μοντέλου. Με άλλα λόγια, μας παρέχει ένα φαινομενικό (apparent) διάγραμμα διακλάδωσης, όπου όμως τα σημεία διακλάδωσης από τον κλάδο με τις επίπεδες λύσεις εντοπίζονται με ακρίβεια.



**Εικόνα 3.15:** Αδρομερές διάγραμμα διακλάδωσης της έντασης του υποβάθρου ως προς την νόρμα του ρυθμού πυροδότησης με το πλήρες μοντέλο των 128 εξισώσεων (μαύρη γραμμή) και με μέθοδο "Ελεύθερης Εξίσωσης" χρησιμοποιώντας 12 ορθοκανονικές συναρτήσεις βάσης για την προσέγγιση της λύσης (κόκκινη γραμμή).



**Εικόνα 3.16:** Μεγεθυμένο τμήμα αδρομερούς διαγράμματος διακλάδωσης της έντασης του υποβάθρου ως προς την νόρμα του ρυθμού πυροδότησης με το πλήρες μοντέλο των 128 εξισώσεων (μαύρη γραμμή) και με μέθοδο "Ελεύθερης Εξισώσεων" χρησιμοποιώντας 12 ορθοκανονικές συναρτήσεις βάσης για την προσέγγιση της λύσης (κόκκινη γραμμή).

### 3.6 Σύνοψη

Στο κεφάλαιο αυτό ξεκινήσαμε από την περιγραφή ενός βιοφυσικού μοντέλου πυροδότησης χωρικής δρώσας μνήμης [Fall et al., 2005] (μικροσκοπικό επίπεδο) με σκοπό να μελετήσουμε συστηματικά τη δυναμική αυτού όταν έχουμε 128 νευρώνες, οι οποίοι συνδέονται με διεγερτικές και ανασταλτικές συνδέσεις δημιουργώντας ένα δίκτυο τύπου δακτυλιδιού.

Υπολογίσαμε το διάγραμμα διακλάδωσης ως προς την ένταση του υποβάθρου (εξωτερικός θόρυβος που εισάγεται στο σύστημα)  $I_0$  με τρεις διαφορετικούς τρόπους. Αρχικά πραγματοποιήσαμε απλή χρονική προσομοίωση ακολουθώντας το παράδειγμα του Fall και των συνεργατών του. Ύστερα χρησιμοποιήσαμε το πλήρες μικροσκοπικό μοντέλο σαν "black-box" και μέσω της μεθόδου Newton-Raphson και της παραμετρικής τεχνικής μήκους τόξου (arc-length continuation) εντοπίσαμε την ύπαρξη πολλαπλών ευσταθών και ασταθών κλάδων λύσεων και εντοπίσαμε κατά τρόπο συστηματικό τα κρίσιμα σημεία εναλλαγής της ευστάθειας και σε σχέση με τις επίπεδες λύσεις.

Τέλος εφαρμόσαμε τη μέθοδο «Ελεύθερη Εξισώσεων» χρησιμοποιώντας 12 ορθοκανονικές συναρτήσεις βάσης για την προσέγγιση του σχήματος των στάσιμων κυμάτων η οποία μας οδήγησε σε ένα πιο αδρομερές διάγραμμα διακλάδωσης.

Από νευροφυσιολογικής απόψεως, το γεγονός ότι για διαφορετικές εντάσεις του υποβάθρου έχουμε την εμφάνιση διαφορετικού αριθμού λύσεων και μάλιστα σε μερικά διαστήματα έχουμε την ύπαρξη πολλαπλών ευσταθειών (multiple stability), θα μπορούσε να υποδηλώνει την ικανότητα της δρώσας μνήμης να διατηρεί διαφορετικά είδη ερεθίσματος (π.χ. ως προς χρώμα / σχήμα / κατεύθυνση / πλήθος) τα οποία ενεργοποιούν διαφορετικά μοτίβα διαδικτυακής οργάνωσης.

Σε γενικές γραμμές, τα αποτελέσματα αυτά, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ποσότητα της πληροφορίας που μπορεί κάποιος να αποθηκεύσει εξαρτάται άμεσα από την ένταση του θορύβου (πιθανή ύπαρξη άλλων ερεθισμάτων) που δέχεται από το περιβάλλον του. Φυσικά αυτό αποτελεί μια υπόθεση που κάνουμε και μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν in vivo καταγραφές που να αναφέρουν την ένταση του υποβάθρου και κατά πόσο επηρεάζει την αποθήκευση μιας πληροφορίας που ενεργοποιεί το μηχανισμό της δρώσας μνήμης.

Τέλος θεωρούμε πως ένα πολύ ενδιαφέρον αντικείμενο για περαιτέρω μελλοντική έρευνα αποτελεί η γεφύρωση των αποτελεσμάτων από την ανάλυση της δυναμικής του βιοφυσικού αυτού μοντέλου (ή ανάλογων), με την προτεινόμενη μεθοδολογία, με αντίστοιχες νευροφυσιολογικές καταγραφές (π.χ. μέσω EEG, MEG). Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η προσπάθεια ερμηνείας των πολλαπλών αυτών καταστάσεων που βρήκαμε αλλά κυρίως κάποια πιθανή αντιστοίχιση αυτών με τέτοιες καταγραφές.

---

## Συμπεράσματα

---

Συνοψίζοντας, στην παρούσα διατριβή μελετήσαμε συστηματικά τη δυναμική της χωρική Δρώσα Μνήμη. Πρόκειται για μια από τις σημαντικότερες εγκεφαλικές λειτουργίες αφού αποτελεί τμήμα όλων μας των πράξεων και κατά συνέπεια η κατανόηση της είναι υψίστης σημασίας στον κλάδο της νευροεπιστήμης.

Αρχικά προσπαθήσαμε να δώσουμε απάντηση σχετικά με το κατά πόσο υπάρχει διαχωρισμός της χωρικής δρώσας μνήμης σε κινητική και αντιληπτική (ανάλογα με το τι μας ζητείται να κάνουμε στη συνέχεια). Χρησιμοποιώντας εργαλεία από την ανάλυση σημάτων, την αριθμητική ανάλυση, τη στατιστική, τη δυναμική και τη θεωρία πολύπλοκων συστημάτων είμασταν σε θέση να εντοπίσουμε διαφορές όσον αφορά την ένταση των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καναλιών [Smyrnis et al., 2013] αλλά και διαφορές όσον αφορά τη λειτουργική δικτύωση αυτών [Protorapa et al., 2014].

Επιπλέον προσομοιώσαμε ένα δίκτυο νευρώνων και αναλύσαμε και μελετήσαμε την περίπλοκη συμπεριφορά της δυναμική της δικτύωσης βάση της έννοιας του χρονοβηματιστή καθώς και της μεθόδου «Ελεύθερη Εξισώσεων». Απώτερος σκοπός ήταν η γεφύρωση του χάσματος μεταξύ της δυναμικής των νευρώνων, όπου οι εξισώσεις που περιγράφουν τη συμπεριφορά τους σε λεπτομερές επίπεδο μπορεί να είναι γνωστές, με τη μακροσκοπική / εμφανιζόμενη συμπεριφορά, όπου έχουμε τις νευροφυσιολογικές καταγραφές αλλά όχι τις εξισώσεις (σε κλειστή μορφή) που τις περιγράφουν.

Θεωρούμε ότι, η καινοτομία της παρούσας εργασίας έγκειται κυρίως στα αποτελέσματα που εξήχθησαν ύστερα από τη χρήση state-of-the-art μεθόδων και παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά στην επιστημονική κοινότητα. Μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να επικεντρωθεί στη συγκριση των διαφόρων μεθόδων που υπάρχουν για εύρεση της λειτουργικής συνδεσιμότητας, έτσι ώστε να μπορέσει να βρεθεί ποιο είναι το καταλληλότερο για κάθε περίπτωση και να αποφευχθεί η υπάρχουσα σύγχυση, που υπάρχει στην επιστημονική κοινότητα, μεταξύ αυτών.

Επιπλέον, δεδομένου ότι η εισαγωγή φίλτρων εισάγει αρκετό θόρυβο και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα, θεωρούμε ότι η χρήση νέων τεχνικών όπως είναι η Empirical Mode Decomposition [Huang et al., 1998; Huang et al., 1999] είναι πλέον απαραίτητη.

Τέλος, μία άλλη πιθανή ερευνητική κατεύθυνση είναι η γεφύρωση του χάσματος μεταξύ λεπτομερών μεγάλης διάστασης δυναμικών μοντέλων νευρώνων σε δίκτυα και νευροφυσιολογικών καταγραφών χρησιμοποιώντας μεθοδολογίες όπως η Dynamical Causal Modeling [David et al., 2005; Kiebel et al., 2009] και το πλαίσιο «Ελεύθερη Εξισώσεων».

---

## Βιβλιογραφία

---

- Aglioti S, DeSouza JFX, Goodale MA (1995) Size-contrast illusions deceive the eye but not the hand. *Curr Biol* 5:679-685.
- Akaike H (1974) A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 19:716–723.
- Al-Aidroos N, Said CP, Turk-Browne NB (2012) Top-down attention switches coupling between low-level and high-level areas of human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109:14675–14680.
- Amini L, Jutten C, Achard S, David O, Kahane P, Vercueil L, Minotti L, Hossein-Zadeh GA, Soltanian-Zadeh H (2010) Comparison of five directed graph measures for identification of leading interictal epileptic regions. *Physiological Measurement* 31:1529–1546.
- Awh E, Jonides J (2001) Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci* 5:119-126.
- Baccala LA, Sameshima K (2001) Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol Cybern* 84(6):463-474.
- Baccala LA, Sameshima K, Ballester G, Do Valle AC, Timo-Iaria C (1998) Studying the interaction between brain structures via directed coherence and granger causality. *Applied Signal Processing* 5:40-48.
- Baddeley AD (1986) *Working memory*. Oxford University Press, New York.
- Baddeley AD (2000) The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4(11):417-423.
- Baddeley AD, Hitch G (1974) Working memory. In Bower GH (ed.) *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* 8:47–89. New York: Academic Press.

- Barnett L, Seth AK (2011) Behaviour of Granger causality under filtering: theoretical invariance and practical application. *Journal of Neuroscience Methods* 201:404–419.
- Barrett AB, Murphy M, Bruno M-A, Noirhomme Q, Boly M, Laureys S, Seth AK (2012) Granger causality analysis of steady-state electroencephalographic signals during propofol-induced anaesthesia. *PloS ONE* 7:e29072.
- Barrett AB, Barnett L (2013) Granger causality is designed to measure effect, no mechanism. *Frontiers in Neuroinformatics* 7:6.
- Bau D, Trefethen LN (1997) Numerical linear algebra. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics.
- Bendat JS, Piersol AG (2000) Random data: analysis and measurements procedures. *Meas Sci Technol* 11:1825–1826.
- Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological)* 57:289-300.
- Benjamini Y, Yekutieli D (2001) The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *The Annals of Statistics* 29:1165-1188.
- Bledowski C, Kaiser J, Wibrals M, Yildiz-Erzberger K, Rahm B (2012) Separable neural bases for subprocesses of recognition in working memory. *Cerebral Cortex* 22:1950–1958.
- Blinowska K, Kuś R, Kamiński M (2004) Granger causality and information flow in multivariate processes. *Physical Review E* 70:050902.
- Brazier MA, Barlow JS (1956) Some applications of correlation analysis to clinical problems in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 8(2):325-331.
- Brazier MA, Casby JU (1952) Cross-correlation and autocorrelation studies of electroencephalographic potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4(2):201-211.



- Bressler SL, Seth AK (2011) Wiener-Granger causality: a well established methodology. *NeuroImage* 58:323–329.
- Bressler SL, Tang W, Sylvester CM, Shulman GL, Corbetta M (2008) Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *The Journal of Neuroscience* 28:10056–10061.
- Bressloff PC, Coombes S (1999) Travelling waves in chains of pulse-coupled integrate-and-fire oscillators with distributed delays. *Physica D Nonlinear Phenom* 130(3–4):232–254.
- Bridgeman B, Kirch M, Sperling A (1981) Segregation of cognitive and motor aspect of visual function using induced motion. *Percept Psychophys* 29:336-342.
- Brovelli A, Ding M, Ledberg A, Chen Y, Nakamura R, Bressler SL (2004) Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:9849–9854.
- Bollimunta A, Chen Y, Schroeder CE, Ding M (2008) Neuronal mechanisms of cortical alpha oscillations in awake-behaving macaques. *The Journal of Neuroscience* 28:9976–9988.
- Cai D, Tao L, Shelley M, McLaughlin DW (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):7757–7762.
- Camperi M, Wang XJ (1998) A model of visuospatial working memory in prefrontal cortex: recurrent network and cellular bistability. *J Comput Neurosci* 5(4):383–405
- Carpenter RSH (1999) Visual selection: Neurons that make up their minds. *Current Biology* 9(16):R595-R598.
- Casti ARR, Omurtag A, Sornborger A, Kaplan E, Knight B, Victor J, Sirovich L (2002) A Population Study of Integrate-and-Fire-or-Burst Neurons. *Neural Comput* 14(5):957–986.
- Chávez M, Martinerie J, Le Van Quyen M (2003) Statistical assessment of nonlinear causality: application to epileptic EEG signals. *Journal of Neuroscience Methods* 124:113–128.

- Cisternas J, Gear CW, Levin S, Kevrekidis IG (2004) Equation-free modeling of evolving diseases: Coarse-grained computations with individual-based models. *Proc R Soc Lond A* 460:2761:2779.
- Dauwels J, Vialatte F, Musha T, Cichocki A (2010) A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *NeuroImage* 49:668–693.
- David O, Harrison L, Friston KJ (2005) Modelling event-related responses in the brain. *NeuroImage* 25:756-770.
- Dhamala M, Rangarajan G, Ding M (2008) Analyzing information flow in brain networks with nonparametric Granger causality. *Neuroimage* 41(2):354–362.
- Ding M, Chen Y, Bressler SL (2006) Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience. In Schelter B, Winterhalder M (ed) *Handbook of Time Series Analysis*. Wiley-VCH Verlage 451–474.
- Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ (2000) Neurocomputational models of working memory. *Nat Neurosci* 3(Suppl):1184–1191.
- Erbas R, Kevrekidis IG, Othmer HG (2006) An equation-free computational approach for extracting population-level behaviour from individual-based models of biological dispersal. *Physica D* 215:1-24.
- Fall CP, Lewis TJ, Rinzel J (2005) Background-activity-dependent properties of a network model for working memory that incorporates cellular bistability. *Biological cybernetics* 93(2):109-118.
- Fenichel N (1979) Geometric singular perturbation theory for ordinary differential equations. *J Differ Equat* 31:53–98.
- Florin E, Gross J, Pfeifer J, Fink GR, Timmermann L (2010) The effect of filtering on Granger causality based multivariate causality measures. *NeuroImage* 50:577–588.
- Fuster JM (1997) Network memory. *Trends in Neuroscience* 20:451–459.
- Friston K (2009) Causal modelling and brain connectivity in functional magnetic resonance imaging. *PLoS Biology* 7:e33.
- Gao Q, Duan X, Chen H (2011) Evaluation of effective connectivity of motor areas during motor imagery and execution using conditional Granger causality. *NeuroImage* 54:1280–1288.

- Ge T, Cui Y, Lin W, Kurths J, Liu C (2012) Characterizing time series: when Granger causality triggers complex networks. *New Journal of Physics* 14:083028.
- Gear CW, Kevrekidis IG, Theodoropoulos C (2002) Coarse Integration/Bifurcation Analysis via Microscopic Simulators: micro-Galerkin methods. *Comp Chem Eng* 26:941–963.
- Gentilucci M, Chieffi S, Daprati E, Saetti MC, Toni I (1996) Visual illusion and action. *Neuropsychologia* 34:369-376.
- Goodale MA, Meenan JP, Bulthoff HH, Nicolle DA, Murphy KJ, Racicot CI (1994) Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Current Biology* 14:604–610.
- Goodale MA, Westwood DA (2004) An evolving view of duplex vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Current Opinion in Neurobiology* 14:203–211.
- Gow DWJr, Segawa JA, Ahlfors SP, Lin F-H (2008) Lexical influences on speech perception: a Granger causality analysis of MEG and EEG sources estimates. *Neuroimage* 43:614–623.
- Granger C (1969) Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica: Journal of the Econometric Society* 37:424–438.
- Groppe DM, Urbach TP, Kutas M (2011) Mass univariate analysis of event-related brain potentials/fields I: a critical tutorial review. *Psychophysiology* 48:1711-1725.
- Haataja M, Srolovitz DJ, Kevrekidis IG (2004) Apparent Hysteresis in a Driven System with Self-Organized Drag. *Phys Rev Lett* 92(16):160603.
- Hamilton PJ, Chen G, Thomason ME, Schwartz ME, Gotlib IH (2011) Investigating neural primacy in major depressive disorder: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI time-series data. *Molecular Psychiatry* 16:763–772.
- Havlicek M, Jan J, Brazdil M, Calhoun VD (2010) Dynamic Granger causality based on Kalman filter for evaluation of functional network connectivity in fMRI data. *NeuroImage* 53:65–77.

- Hesse W, Möller E, Arnold M, Schack B (2003) The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies. *Journal of Neuroscience Methods* 124:27–44.
- Hu Y, Goodale MA (2000) Grasping after a delay shifts size-scaling from absolute to relative metrics. *J Cogn Neurosci* 12:856-868.
- Huang NE, Shen Z, Long SR, Wu MC, Shih HH, Zheng Q, Yen N-C, Tung CC, Liu HH (1998) The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proc R Soc A* 454(1971):903–995.
- Huang NE, Wu M-LC, Long SR, Shen SSP, Qu W, Gloersen P, Fan KL (2003) A confidence limit for the empirical mode decomposition and Hilbert spectral analysis. *Proc R Soc A* 459(2037):2317–2345.
- Jiao Q, Lu G, Zhang Z, Zhong Y, Wang Z, Guo Y, Li K, Ding M, Liu Y (2011) Granger causal influence predicts BOLD activity levels in the default mode network. *Human Brain Mapping* 32:154–161.
- Jokisch D, Jensen O (2007) Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. *J Neurosci* 27:3244-3251.
- Joyce KE, Laurienti PJ, Burdette JH, Hayasaka S (2010) A new measure of centrality for brain networks. *PloS ONE* 5:e12200.
- Kaiser J, Ripper B, Birbaumer N, Lutzenberger W (2003) Dynamics of gamma-band activity in human magnetoencephalogram during auditory pattern working memory. *NeuroImage* 20:816-827.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2000) *Principles of Neural Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill.
- Kavousanakis ME, Russo L, Siettos CI, Boudouvis AG, Georgiou GC (2008) A timestepper approach for systematic bifurcation and stability analysis of polymer extrusion dynamics. *J Non-Newtonian Fluid Mech* 151:59-68.
- Keil A, Sabatinelli D, Ding M, Lang PJ, Ihssen N, Heim S (2009) Re-entrant projections modulate visual cortex in affective perception: evidence from Granger causality analysis. *Human Brain Mapping* 30:532–540.

- Kevrekidis IG, Gear CW, Hummer G (2004) Equation-free: The computer-aided analysis of complex multiscale systems. *AIChE J* 50(7):1346–1355.
- Kevrekidis IG, Gear CW, Hyman MJ, Kevrekidis GP, Runborg O, Theodoropoulos C (2003) Equation-Free, Coarse-Grained Multiscale Computation: Enabling Macroscopic Simulators to Perform System-Level Analysis. *Commun Math Sci* 1(4):715–762.
- Kiebel SJ, Garrido MI, Moran R, Chen C-C, Friston KJ (2009) Dynamic Causal Modeling for EEG and MEG. *Human Brain Mapping* 30:18866-1879.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T, Russegger H (1997) Event-related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Cognitive Brain Research*. 6(2):83–94.
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007) Alpha desynchronization revisited: The Inhibition/timing hypothesis. *Brain Research Reviews* 53:63-88.
- Krueger F, Landgraf S, Van der Meer E, Deshpande G, Hu X (2011) Effective connectivity of the multiplication network: a functional MRI and multivariate Granger causality mapping study. *Human Brain Mapping* 32:1419–1431.
- Krumin M, Shoham S (2010) Multivariate autoregressive modeling and granger causality analysis of multiple spike trains. *Computational Intelligence and Neuroscience* 752428.
- Kwiatkowski D, Phillips PCB, Schmidt P, Shin Y (1992) Testing the null hypothesis of stationarity against the alternative of a unit root. *Journal of Econometrics* 54:159–178.
- Laing CR (2006) On the application of "equation-free modelling" to neural systems. *J Comput Neurosci* 20:5-23
- Laing CR Kevrekidis IG (2008) Periodically-forced finite networks of heterogeneous globally-coupled oscillators: A low-dimensional approach. *Physica D Nonlinear Phenom* 237(2):207–215
- Lawrence BM, Myerson J, Oonk HM, Abrams RA (2001) The effects of eye and limb movements on working memory. *Memory* 9:433-444.

- Liao W, Ding J, Marinazzo D, Xu Q, Wang Z, Yuan C, Zhang Z, Lu G, Chen H (2011) Small-world directed networks in the human brain: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI. *NeuroImage* 54:2683–2694.
- Logie RH (1995) Visuo-Spatial working Memory. Psychology Press Ltd., Hove, UK.
- Luce DR (1986) Response Times: their role in inferring elementary mental organization. Oxford University Press, New York.
- Luck SJ (2005) An Introduction to Event-Related Potentials and their Neural Origins. In Luch S (ed.) An Introduction to Event-Related Potential Technique 1:1-50. MIT Press, Cambridge.
- Lutzenberger W, Ripper B, Busse L, Birbaumer N, Kaiser J (2002) Dynamics of gamma-band activity during an audiospatial working memory task in humans. *J Neurosci* 22:5630-5638.
- Lyons RG (1996) Understanding digital signal processing. Pearson Education, London, UK.
- Macmillan NA, Creelman CD (2005) Detection Theory: A user's guide. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, New Jersey.
- Makeev AG, Maroudas D, Kevrekidis IG (2002) "Coarse" stability and bifurcation analysis using stochastic simulators: Kinetic Monte Carlo examples. *J Chem Phys* 116(23):10083.
- Maris E, Oostenveld R (2007) Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosc Methods* 164:177-190.
- Miao X, Wu X, Li R, Chen K, Yao L (2011) Altered connectivity pattern of hubs in default-mode network with Alzheimer's disease: a Granger causality modeling approach. *PloS ONE* 6:e25546.
- Michels L, Bucher K, Luchinger R, Klaver P, Martin E, Jeanmonod D, Brandeis D (2010) Simultaneous EEG-fMRI during a working memory task: modulations in low and high frequency bands. *PLoS ONE* 5:e10298.
- Moller J, Runborg O, Kevrekidis PG, Lust K, Kevrekidis IG (2005) Equation-Free, effective computation for discrete systems: a time stepper based approach. *Int J Bifurc Chaos* 15(03):975–996.

- Moon SJ, Ghanem R, Kevrekidis IG (2006) Coarse Graining the Dynamics of Coupled Oscillators. *Phys Rev Lett* 96(14):144101.
- Nicolaou N, Hourris S, Alexandrou P, Georgiou J (2012) EEG-based automatic classification of “awake” versus “anesthetized” state in general anesthesia using Granger causality. *PloS ONE* 7:e33869.
- O’Malley Jr.RE (1974) *Introduction to Singular Perturbations*. New York: Academic
- Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM (2011) FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011:156869.
- Ouyang Q, Swinney HL (1991) Transition from uniform state to hexagonal and striped Turing patterns. *Nature* 352:610-612
- Owen AM (1997) The functional organization of working memory processes within lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *European Journal of Neuroscience* 9:1329–1339.
- Pantes G, Mantas A, Evdokimidis I, Smyrnis N (2009) Memory pointing in children and adults: dissociations in the maturation of spatial and temporal movement parameters. *Exp Brain Res* 196(3):319-28.
- Pearson JE (1993) Complex patterns in simple system. *Science* 261(5118):189-192
- Pereda E, Quiroga RQ, Bhattacharya J (2005) Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology* 77:1–37.
- Petit L, Courtney SM, Ungerleider LG, Haxby JV (1998) Sustained activity in the medial wall during working memory delays. *J Neurosci* 18:9429-9437.
- Petrides M (2005) Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360:781–795
- Pfurtscheller G, Stancak JrA, Neuper C (1996) Event-related synchronization (ERS) in the alpha band - an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* 24:39–46.
- Postle BR (2006) Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience* 139:23–38.

- Protopapa F., Siettos C.I., Evdokimidis I. and Smyrnis N. (2014) Granger causality analysis reveals distinct spatio-temporal connectivity patterns for motor and perceptual visuo-spatial working memory. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 8:1-12.
- Quiroga RQ, Arnhold J, Grassberger P (2000) Learning driver-response relationships from synchronization patterns. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 61(5):5142-5148.
- Roebroeck A, Formisano E, Goebel R (2005) Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *NeuroImage* 25:230–242.
- Rubinov M Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage* 52:1059–1069.
- Ruff CC, Knauff M, Fangmeier T, Spreer J (2003) Reasoning and working memory: common and distinct neuronal processes. *Neuropsychologia* 41:1241–1253.
- Runborg O, Theodoropoulos C, Kevrekidis IG (2002) Effective bifurcation analysis: a time-stepper-based approach. *Nonlinearity* 15(2):491.
- Russo L, Siettos CI, Kevrekidis IG (2007) Reduced Computations for Nematic-Liquid Crystals: A Timestepper Approach for Systems with Continuous Symmetries. *J Non-Newton Fluid Mech* 146:51–58.
- Rypma B, Berger JS, Prabhakaran V, Bly BM, Kimberg DY, Biswal BB, D'Esposito M (2006) Neural correlates of cognitive efficiency. *NeuroImage* 33:969–979.
- Sabatinelli D, McTeague LM, Dhamala M, Frank DW, Wanger TJ, Adhikati BM (2014) Reduced medial prefrontal-subcortical connectivity in dysphoria: Granger causality analyses of rapid functional MRI. *Brain Connectivity* 10.1089/brain.2013.0186.
- Schwarz G (1978) Estimating the dimension of a model. *The Annals of Statistics* 6:461–464.
- Seth AK (2010) A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 186:262–73.
- Shay MA, Drake JF, Dorland B (2007) Equation Free Projective Integration: A multiscale method applied to a plasma ion acoustic wave. *Journal of Computational Physics* 226:571-585.



- Shroff GM, Keller HB (1993) Stabilization of Unstable Procedures: The Recursive Projection method. *SIAM Journal Of Numerical Analysis* 30(4):1099-1120
- Siettos CI (2011) Equation-free multiscale computational analysis of individual-based epidemic dynamics on networks. *Appl Math Comput* 218(2):324–336.
- Siettos CI (2014) Coarse-grained computational stability analysis and acceleration of the collective dynamics of a Monte Carlo simulation of bacterial locomotion. *Appl Math Comput* 232:836-847.
- Siettos CI, Gear CW, Kevrekidis IG (2012) An equation-free approach to agentbased computation: Bifurcation analysis and control of stationary states. *Europhys Lett* 99(4):48007.
- Siettos CI, Graham MD, Kevrekidis IG (2003) Coarse Brownian dynamics for nematic liquid crystals: Bifurcation, projective integration, and control via stochastic simulation. *J Chem Phys* 118(22):10149.
- Siettos CI, Kevrekidis IG, Kazantzis N (2002) An equation-free approach to nonlinear control: coarse feedback linearization with pole-placement. *Int J Bifurc Chaos* 16(7):2029–2041.
- Smith EE, Jonides J, Koeppel RA (1996) Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex* 6(1):11-20.
- Smyrnis N, d'Avossa G, Theleritis C, Mantas A, Ozcan A, Evdokimidis I (2005) Parallel processing of spatial and serial order information before moving to a remembered target. *J Neurophysiol* 93:3703-3708.
- Smyrnis N, Gourtzelidis P, Evdokimidis I (2000) A systematic directional error in 2-D arm movements increases with increasing delay between visual target presentation and movement execution. *Exp Brain Res* 131(1):111-120.
- Smyrnis N, Mantas A, Evdokimidis I (2007) "Motor oblique effect": perceptual direction discrimination and pointing to memorized visual targets share the same preference for cardinal orientations. *J Neurophysiol* 97(2):1068-1077.
- Smyrnis N., Protopapa F., Tsoukas E., Balogh A., Siettos C.I. and Evdokimidis I. (2013) Amplitude spectrum EEG signal evidence for the dissociation of motor and perceptual spatial working memory in the human brain. *Exp Brain Res* 232:659–673.

- Smyrnis N, Taira M, Ashe J, Georgopoulos AP (1992) Motor cortical activity in memorized delay task. *Exp Brain Res* 92:139-151.
- Smyrnis N, Theleritis C, Evdokimidis I, Müri RM, Karandreas N (2003) Single-pulse transcranial magnetic stimulation of parietal and prefrontal areas in a memory delay arm pointing task. *Journal of Neurophysiology* 89:3344-3350.
- Smyth MM, Pearson NA, Pendleton LR (1988) Movement and working memory: patterns and positions in space. *Q J Exp Psychol A* 40:497-514.
- Sridharan D, Levitin DJ, Menon V (2008) A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:12569–12574.
- Srimal R, Curtis CE (2008) Persistent neural activity during maintenance of spatial position in working memory. *NeuroImage* 39:455–468.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Fischer C (2001) Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J Neurosci* 21:RC177.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J (1998) Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 18:4244-4254.
- Tang W, Bressler SL, Sylvester CM, Shulman GL, Corbetta M (2012) Measuring Granger causality between cortical regions from voxelwise fMRI BOLD signals with LASSO. *PLoS Computational Biology* 8:e1002513.
- Theleritis C, Smyrnis N, Mantas A, Evdokimidis I (2004) The effects of increasing memory load on the directional accuracy of pointing movements to remembered targets. *Exp Brain Res* 157:518-525.
- de Tommaso M, Stramaglia S, Marinazzo D, Trotta G, Pellicoro M (2013) Functional and effective connectivity in EEG alpha and beta bands during intermittent flash stimulation in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 33:938-947.
- Toth J, Lewis C (1997) The role of working memory and external representation in individual decision making. *AAAI Technical Report* 109–115.

- Treves A (1993) Mean-field analysis of neuronal spike dynamics. *Network: Computation in Neural Systems* 4(3):259-284.
- Tuladhar AM, Huurne NT, Schoffelen JM, Maris E, Oostenveld R, Jensen O (2007) Parieto-occipital sources account for the increase in alpha activity with working memory load. *Hum Brain Mapp* 28:785–792.
- Vasil'eva AB (1963) Asymptotic behaviour of solutions to certain problems involving nonlinear differential equations containing a small parameter multiplying the highest derivatives. *Russ Math Surv* 18:13–84.
- Ventre-Dominey J, Bailly A, Lavenne F, Lebars D, Mollion H, Costes N, Dominey PF (2005) Double dissociation in neural correlates of visual working memory: a PET study. *Cogn Brain Res*. 25:747-759.
- Wang XJ (2001) Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends Neurosci* 24(8):455–463.
- Wen X, Yao L, Liu Y, Ding M (2012) Causal interactions in attention networks predict behavioral performance. *The Journal of Neuroscience* 32:1284–1292.
- Werner G (1975) *Linear Algebra*. Springer (4th ed).
- Wilson GT (1972) The factorization of matricial spectral densities. *SIAM Journal Applied Mathematics* 23:420–426.
- Wilson GT (1978) A convergence theorem for spectral factorization. *Journal Multivariate Analysis* 8:222–232.
- Wu G-R, Liao W, Stramaglia S, Chen H, Marinazzo D (2013) Recovering directed networks in neuroimaging datasets using partially conditioned Granger causality. *Brain Connectivity* 3:294–301.
- Yang J, Shu H (2014) The causal interactions between bilateral M1 and SMA during verb comprehension, motor imagery and hand motion. *Archives of Neuroscience* 2:e18185.
- Zhang H, Li X (2013) Effective connectivity of facial expression network by using Granger causality analysis. *Parallel Processing of Images and Optimization and Medical Imaging Processing* 89200K.

- Zhou Z, Wang X, Klahr NJ, Liu W, Arias D, Liu H, Von Deneen KM, Wen Y, Lu Z, Xu D, Liu Y (2011) A conditional Granger causality model approach for group analysis in functional magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 29:418–433.
- Zimmer HD (2008) Visual and spatial working memory: from boxes to networks. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32:1373–1395.
- Zuo X-N, Ehmke R, Mennes M, Imperati D, Castellanos FX, Sporns O, Milham MP (2011) Network centrality in the human functional connectome. *Cerebral Cortex* 22:1862-1875.