



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

**Αναγνώριση Ενεργοποιημένων Περιοχών του Εγκεφάλου με
Χρήση Ασαφούς Αλγόριθμου C-Μέσων**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μαρία Ε. Δημητροπούλου

Επιβλέπων: Γεώργιος Κ. Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Ιούνιος 2016



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

Αναγνώριση Ενεργοποιημένων Περιοχών του Εγκεφάλου με Χρήση Ασαφούς Αλγόριθμου C-Μέσω

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μαρία Ε. Δημητροπούλου

Επιβλέπων: Γεώργιος Κ. Ματσόπουλος

Αν. Καθηγητής ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 27^η Ιουνίου 2016.

.....
Γεώργιος Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Ιούνιος 2016

.....
Μαρία Ε. Δημητροπούλου

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

Copyright © Μαρία Ε. Δημητροπούλου 2016

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Η δομή και η λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου παραμένει αναντίρρητα ένα από τα μεγαλύτερα αινίγματα για την επιστήμη και μία από τις κύριες προκλήσεις για τους ερευνητές, αφού αποτελεί το πιο πολύπλοκο όργανο του ανθρώπινου σώματος. Ωστόσο, η τεχνολογική επανάσταση που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια, έχει προσφέρει νέα εργαλεία και μεθοδολογίες ανάλυσης στον ευρύτερο τομέα της Νευροαπεικόνισης, καθιστώντας έτσι δυνατή την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας κάποιων περιοχών του ανθρώπινου εγκεφάλου μέσω της χαρτογράφησής τους.

Μία από τις πιο σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές αποτελεί η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI). Ειδικότερα, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, υπήρξε μία πολύ σημαντική αύξηση στη χρήση της ως εργαλείο απεικόνισης της ανθρώπινης εγκεφαλικής δραστηριότητας, αφού μέσω αυτής πραγματοποιείται μέτρηση και ανάδειξη ειδικών λειτουργιών του εγκεφάλου χωρίς να εκτίθεται ο ασθενής σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Με τη μέθοδο αυτή, ουσιαστικά παρέχεται η δυνατότητα, μέσω κατάλληλα επιλεγμένων ερεθισμάτων, να ενεργοποιηθούν και στη συνέχεια να απεικονιστούν οι λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες σχετίζονται με τα εκάστοτε ερεθίσματα. Τέτοιες λειτουργικές περιοχές είναι τα κέντρα λόγου που σχετίζονται με την ομιλία, την κίνηση και τη μνήμη.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιείται ο Ασαφής Αλγόριθμος C-Μέσων (Fuzzy C-Means - *FCM*) για τον προσδιορισμό των ενεργοποιημένων περιοχών στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ενώ ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τη δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης των εγκεφαλικών περιοχών που συνιστούν τα διάφορα δίκτυα του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ειδικότερα εξετάζονται διάφορες παραλλαγές και τροποποιήσεις του αρχικού αλγορίθμου και γίνεται αξιολόγησή τους ως προς το ποια προσέγγιση δύναται να εντοπίσει τα περισσότερα δίκτυα/ενεργοποιημένες περιοχές.

Λέξεις-Κλειδιά

Εγκέφαλος, Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, Κατάσταση Ηρεμίας, Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας, Δίκτυα Κατάστασης Ηρεμίας, Ασαφής Αλγόριθμος C-Μέσων

Abstract

Structure and functionality of the human brain, remains unquestionably one of the biggest enigmas in science and one of the main challenges for researchers, since it is the most complex organ of the human body. However, the technological revolution that has occurred in recent years, has provided new tools analysis methods in Neuroimaging, thus making it possible to understand the functionality of certain regions of the human brain.

One of the most modern imaging techniques is the Functional Magnetic Resonance Imaging (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI). In particular, the last two decades, there has been a substantial increase in its usage as a visualization tool of the activity of human brain without exposing the patient to radiation. This visualization and mapping method essentially provides the possibility to choose a broad variability of stimulus, hence activating the corresponding brain regions. Such regions can be the centres of speech, movement and memory.

In this study, the Fuzzy C-Means Algorithm (*FCM*) is employed in order to determine the activated regions in the human brain, while the examinee is at wakeful rest state. This method allows the creation of activation maps of brain regions which form the resting-state networks. Specifically, various adjustments and modifications of the initial algorithm are examined, which are evaluated based on their detection possibilities of the various human brain networks.

Key words

Human brain, functional magnetic resonance imaging, resting state, default mode network, resting state networks, Fuzzy C-Means

Ευχαριστίες

Τις θερμές μου ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γεώργιο Ματσόπουλο για την άρτια συνεργασία που είχαμε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Υποψήφιο Διδάκτορα Αντώνη Σάββα ο οποίος στάθηκε αρωγός, υποστηρικτής και καθοδηγητής μου όχι μόνο κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας αλλά καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, απευθύνω τις μεγαλύτερες μου ευχαριστίες που όμως αποδεικνύονται μικρές για να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και την αγάπη μου, στους ανθρώπους που αποτελούν για μένα το στήριγμα, την κινητήρια δύναμή μου, το φωτεινό φάρο της ζωής μου, στην οικογένειά μου. Στους γονείς μου Ευστάθιο και Κλαίρη, καθώς και στις αδελφές μου Αλεξάνδρα και Γεωργία που με την έμπρακτη συμπαράστασή τους, την ανεξάντλητη υπομονή και την άνευ όρων αγάπη τους έχουν συμβάλει στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη	i
Abstract.....	ii
Ευχαριστίες	iii
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	1
1.1 Σκοπός Διπλωματικής Εργασίας	1
1.2 Διάρθρωση Διπλωματικής Εργασίας	2
Κεφάλαιο 2 Μελέτη Εγκεφαλικής Δραστηριότητας μέσω Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας	5
2.1 Εγκέφαλος.....	5
2.1.1 Εισαγωγή	5
2.1.2 Ανατομία του εγκεφάλου	6
2.1.3 Λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου	7
2.1.4 Απεικόνιση του εγκεφάλου	8
2.2 Εφαρμογή Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στη Μελέτη Εγκεφαλικής Δραστηριότητας	11
2.2.1 Εισαγωγή	11
2.2.2 Αρχές Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας.....	11
2.2.3 Λειτουργική Μαγνητική Απεικόνιση Εγκεφάλου.....	12
2.2.4 Ακολουθίες τύπου BOLD	13
2.3 Προεπεξεργασία Δεδομένων	15
2.3.1 Εισαγωγή	15
2.3.2 Διόρθωση συγχρονισμού τομών (Slice timing correction)	16
2.3.3 Διόρθωση Κίνησης (Motion realignment).....	17
2.3.3.1 Μεθοδολογία.....	17
2.3.3.2 Συναρτήσεις Βελτιστοποίησης	19

2.3.3.2.1 Συντελεστής αμοιβαίας πληροφορίας	20
2.3.3.2.2 Συντελεστής συσχέτισης	20
2.3.3.2.3 Άθροισμα της απόλυτης διαφοράς χρωματικών πυκνοτήτων.....	21
2.3.3.2.4 Μέσο τετραγωνικό σφάλμα MSE	21
2.3.4 Κανονικοποίηση έντασης (Intensity normalization)	22
2.3.5 Χωρική κανονικοποίηση.....	24
2.3.6 Χωρική εξομάλυνση	26
2.3.7 Χρονικό φιλτράρισμα	28
Κεφάλαιο 3 Κατάσταση ηρεμίας.....	29
3.1 Εισαγωγή.....	29
3.2 Σήμα resting-state fMRI	31
3.3 Ανάλυση resting-state δεδομένων fMRI.....	34
3.3.1 Μέθοδοι με μοντέλο	34
3.3.2 Μέθοδοι χωρίς μοντέλο	35
3.4 Resting-state δίκτυα.....	37
3.5 Λειτουργική και ανατομική διασύνδεση	41
3.6 Λειτουργική διασυνδεσιμότητα και νόηση	43
3.7 Συσχετισμός με ασθένειες	45
Κεφάλαιο 4 Αλγόριθμος Ασαφούς Συσταδοποίησης C-Μέσων.....	49
4.1 Συσταδοποίηση (Clustering)	49
4.2 Αλγόριθμος Ασαφών C-Μέσων (Fuzzy C-Means)	53
4.2.1 Μαθηματικό υπόβαθρο αλγόριθμου <i>FCM</i>	53
4.2.2 Ανάλυση σταδίων αλγορίθμου	56
4.2.2.1 Μέθοδοι εύρεσης απόστασης.....	58
4.2.2.2 Τεχνικές εγκυρότητας των τεχνικών συσταδοποίησης (Validity indices)	60

Κεφάλαιο 5 Συγκριτική Μελέτη-Αποτελέσματα	63
5.1 Εισαγωγή	63
5.2 Τύποι-Πηγές Δεδομένων.....	63
5.3 Προγραμματιστικό περιβάλλον	65
5.4 Ανάπτυξη Αλγορίθμου	65
Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα	95
Βιβλιογραφία	97

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 2.1: Οι δομές του εγκεφάλου.....	6
Σχήμα 2.2: Οι λοβοί του εγκεφάλου	7
Σχήμα 2.3: Διάταξη λήψης Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος	9
Σχήμα 2.4: Διάταξη λήψης Μαγνητο-εγκεφαλογραφήματος.....	10
Σχήμα 2.5: Διάταξη Magnetic Resonance Imaging-MRI.....	12
Σχήμα 2.6: Μετα-διεγερτική υποτίναξη.....	15
Σχήμα 2.7: Διαδικασία διόρθωσης συγχρονισμού τομών	17
Σχήμα 2.8: Οπτική αναπαράσταση της διαδικασίας διόρθωσης κίνησης.....	19
Σχήμα 2.9: Στάδιο Κανονικοποίησης έντασης της εικόνας.....	23
Σχήμα 2.10: Χωρική Κανονικοποίηση βάσει ενός συγκεκριμένου προτύπου	25
Σχήμα 2.11: Πρότυπο Gaussian με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1.....	26
Σχήμα 2.12: Διαδικασία Χωρικής Εξομάλυνσης	27
Σχήμα 2.13: Σύγκριση αποτελεσμάτων χωρικής εξομάλυνσης συναρτήσει του <i>FWHM</i>	27
Σχήμα 3.1: Συσχέτιση μοτίβων ενεργοποίησης των περιοχών του εγκεφάλου με τη μέθοδο του «σπόρου»	31
Σχήμα 3.2: Σύγκριση σήματος κανονικού και resting-state fMRI	34
Σχήμα 3.3: Παραδείγματα resting-state δικτύων	36
Σχήμα 3.4: Αναπαράσταση βασικών δικτύων κατάστασης ηρεμίας.....	40
Σχήμα 3.5: Βήματα μοντελοποίησης της εγκεφαλικής ενεργοποίησης σε κατάσταση ηρεμίας	43
Σχήμα 4.1: Βήματα Συσταδοποίησης.....	50
Σχήμα 4.2: Παραδείγματα αλγορίθμων (α) Συνδυασμού Γκαουσιανών μοντέλων, (β) Ιεραρχικής Συσταδοποίησης, (γ) K-Means.....	51
Σχήμα 4.3: Μέθοδος Ασαφούς Συσταδοποίησης	52
Σχήμα 4.4: Σύγκλιση Αλγόριθμου <i>FCM</i>	57
Σχήμα 4.5: Βήματα Αλγόριθμου <i>FCM</i>	58
Σχήμα 5.1: Διαδικασία Χωρικής Κανονικοποίησης βάσει του MNI προτύπου.	65
Σχήμα 5.2: Ανάλυση σταδίων μεθοδολογίας.....	66
Σχήμα 5.3: Εισαγωγή προεπεξεργασμένων δεδομένων και δημιουργία πίνακα BOLD.....	68
Σχήμα 5.4: (α) Πίνακας βαθμών συμμετοχής <i>U</i> , (β) Πίνακας κεντροειδών συστάδων <i>V</i>	69
Σχήμα 5.5: Υλοποίηση Αλγόριθμου <i>FCM</i>	70
Σχήμα 5.6: Γραφική Αναπαράσταση του <i>PC</i> ως προς το πλήθος των συστάδων.....	72
Σχήμα 5.7: Γραφική Αναπαράσταση του <i>CE</i> ως προς το πλήθος των συστάδων	73

Σχήμα 5.8: Γραφική Αναπαράσταση του SC ως προς το πλήθος των συστάδων	74
Σχήμα 5.9: Γραφική Αναπαράσταση του S ως προς το πλήθος των συστάδων	75
Σχήμα 5.10: Γραφική Αναπαράσταση του XB ως προς το πλήθος των συστάδων	76
Σχήμα 5.11: 3D εικόνα βαθμών συμμετοχής	77
Σχήμα 5.12: Ανατομική εικόνα συνδυασμένη με αυτή των βαθμών συμμετοχής.....	78
Σχήμα 5.13: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην ευκλείδεια απόσταση.....	79
Σχήμα 5.14: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην απόσταση Kullback-Leibler.....	80
Σχήμα 5.15: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην απόσταση Chebychev.....	81
Σχήμα 5.16: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην απόσταση Canberra	82
Σχήμα 5.17: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην απόσταση Manhattan	83
Σχήμα 5.18: Προσφηνοειδές λοβίο (Precuneus).....	84
Σχήμα 5.19: Παρεγκεφαλίδα (Cerebellar Network, CBLN)	84
Σχήμα 5.20: Μνήμη εν-λειτουργία (Δεξιό-Αριστερό Ημισφαίριο)	85
Σχήμα 5.21: Δίκτυο Προσοχής (Task positive).....	85
Σχήμα 5.22: Πρωτογενές Οπτικό Δίκτυο (Primary visual).....	85
Σχήμα 5.23: Πλάγιο Οπτικό Δίκτυο (Lateral visual).....	86
Σχήμα 5.24: Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode).....	86
Σχήμα 5.25: Αισθητικό-κινητικό Δίκτυο (sensory-motor)	86
Σχήμα 5.26: Executive Control Network (ECN).....	87
Σχήμα 5.27: Παρεγκεφαλίδα (Cerebellar Network, CBLN)	87
Σχήμα 5.28: Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode).....	88
Σχήμα 5.29: Πλάγιο Οπτικό Δίκτυο (Lateral visual).....	88
Σχήμα 5.30: Πρωτογενές Οπτικό Δίκτυο (Primary visual).....	88
Σχήμα 5.31: Μνήμη εν-λειτουργία (Δεξιό-Αριστερό Ημισφαίριο)	89
Σχήμα 5.32: Προσφηνοειδές λοβίο (Precuneus).....	89
Σχήμα 5.33: Executive Control Network (ECN).....	89
Σχήμα 5.34: Αισθητικο-κινητικό Δίκτυο (sensory-motor)	90
Σχήμα 5.35: Δίκτυο Προσοχής (Task positive).....	90
Σχήμα 5.36: Ακουστικό (Auditory)	90
Σχήμα 5.37: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=0.0001$	92
Σχήμα 5.38: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=0.001$	92
Σχήμα 5.39: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=0.01$	93

Σχήμα 5.40: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=0.1$.. 93

Σχήμα 5.41: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=1$ 93

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2.1: Σύνοψη των λειτουργιών των λοβών του εγκεφάλου..... 8

Πίνακας 2.2: Σύνοψη συναρτήσεων βελτιστοποίησης..... 22

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Σκοπός Διπλωματικής Εργασίας

Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη της τεχνολογίας οδήγησε σε σημαντικά άλματα στον τρόπο απεικόνισης του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Σήμερα με τις σύγχρονες μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους είναι πλέον εφικτή όχι μόνο η ανατομική απεικόνιση αλλά και η λειτουργική μελέτη του εγκεφάλου.

Μία από τις πιο σύγχρονες μεθόδους μαγνητικής τομογραφίας αποτελεί η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI), η οποία επιτρέπει την αξιολόγηση της μεταβολικής δραστηριότητας και τη χαρτογράφηση λειτουργικών περιοχών του εγκεφάλου ή ακόμα και την ανάδειξη των συνδέσεων των οδών της λευκής ουσίας.

Τα δεδομένα fMRI αποκτώνται είτε όταν ο εξεταζόμενος εκτελεί μία γνωστική εργασία (task-based fMRI) είτε βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI). Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ο εγκέφαλος σαρώνεται πολλές φορές σύμφωνα με ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο και η ενεργοποίηση ορισμένων ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου καταγράφεται ως μεταβολή στη φωτεινότητα των λαμβανόμενων δεδομένων. Μέσα από κατάλληλη ανάλυση των καταγεγραμμένων δεδομένων, οι ιατροί-ειδικοί δύνανται να προσδιορίσουν τις ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου. Η ακριβής ταυτοποίηση των περιοχών αυτών έχει ενδιαφέρον τόσο ιατρικά όσο και ερευνητικά.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η Αναγνώριση Ενεργοποιημένων Περιοχών του Εγκεφάλου με Χρήση Ασαφούς Αλγόριθμου C-Μέσων. Αναλυτικότερα, στα πλαίσια αυτά πραγματοποιείται ανάλυση δεδομένων fMRI σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state) με χρήση της μεθόδου Ασαφούς Συσταδοποίησης C-Μέσων. Πιο συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος *FCM* είναι μία τεχνική συσταδοποίησης δεδομένων, όπου κάθε μέτρηση από τα δεδομένα ανήκει σε κάποια συστάδα/διαμέριση (cluster) σε κάποιο βαθμό που καθορίζεται από ένα πίνακα συμμετοχής. Μέσω του αλγόριθμου αυτού κατασκευάζονται *C* διαφορετικές διαμερίσεις με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Ειδικότερα, υλοποιούνται διάφορες

παραλλαγές του αλγόριθμου *FCM* και εξετάζεται το πώς επηρεάζει η καθεμία το τελικό αποτέλεσμα, το οποίο είναι ο εντοπισμός των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου.

1.2 Διάρθρωση Διπλωματικής Εργασίας

Στο πρώτο κεφάλαιο, γίνεται μία εισαγωγή στον εγκέφαλο και στη θεωρία που έχει αναπτυχθεί γύρω από το fMRI και την ανάλυση δεδομένων τέτοιου τύπου. Συγκεκριμένα, γίνεται μία αναφορά στην ανατομία και τις λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου, καθώς και τις μεθόδους απεικόνισής του. Γίνεται μία συνοπτική παρουσίαση της έννοιας του fMRI και των αρχών βάσει των οποίων διέπεται, και εν συνεχεία περιγράφεται ο τρόπος με τον οποίο εφαρμόζεται για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας, ενώ στο τέλος του πρώτου κεφαλαίου, γίνεται η ανάλυση των βασικότερων σταδίων της προεπεξεργασίας των δεδομένων.

Στα δύο επόμενα κεφάλαια, εισάγεται η έννοια των δικτύων κατάστασης ηρεμίας καθώς και της μεθόδου της ασαφούς συσταδοποίησης η οποία εφαρμόζεται στα δίκτυα αυτά. Πιο συγκεκριμένα, γίνεται μία λεπτομερής ανάλυση του αλγόριθμου Ασαφών C-Μέσων (Fuzzy C-Means, *FCM*) ο οποίος αποτελεί την πιο διαδεδομένη μέθοδο ασαφούς ανάλυσης συστάδων, καθώς και διαφόρων παραλλαγών του ανάλογα με τη μέθοδο εύρεσης απόστασης που χρησιμοποιείται κάθε φορά. Τέλος, παρουσιάζεται το θεωρητικό υπόβαθρο διαφόρων δεικτών εγκυρότητας με σκοπό τη βέλτιστη επιλογή του πλήθους των συστάδων.

Στο επόμενο κεφάλαιο, γίνεται μία λεπτομερής παρουσίαση του αναπτυχθέντος συστήματος. Αρχικά, περιγράφονται τα μέσα που χρησιμοποιήθηκαν για την άντληση των δεδομένων και τη μετέπειτα προεπεξεργασία τους. Στη συνέχεια γίνεται μία λεπτομερής ανάλυση κάθε βήματος της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε στα πλαίσια ανάπτυξης του αλγόριθμου *FCM*. Οι δείκτες εγκυρότητας που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό του βέλτιστου πλήθους των συστάδων παρουσιάζονται γραφικά στο στάδιο της ποσοτικής αξιολόγησης. Έπειτα, μέσω της οπτικοποίησης καθίσταται δυνατή η ποιοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αποδοτικότητα των

μεθόδων/παραλλαγών του αλγόριθμου *FCM*. Ειδικότερα, παρουσιάζονται τα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας που έχει εντοπίσει ο αλγόριθμος *FCM* και γίνεται μία σύντομη αναφορά στη λειτουργία του κάθε ενός από αυτά.

Τέλος, στο πέμπτο και έκτο κεφάλαιο γίνεται μία σύντομη περιγραφή ολόκληρης της διαδικασίας, η παρουσίαση των αποτελεσμάτων, και στη συνέχεια διατυπώνονται τα συμπεράσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας.

Κεφάλαιο 2 Μελέτη Εγκεφαλικής Δραστηριότητας μέσω Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας

2.1 Εγκέφαλος

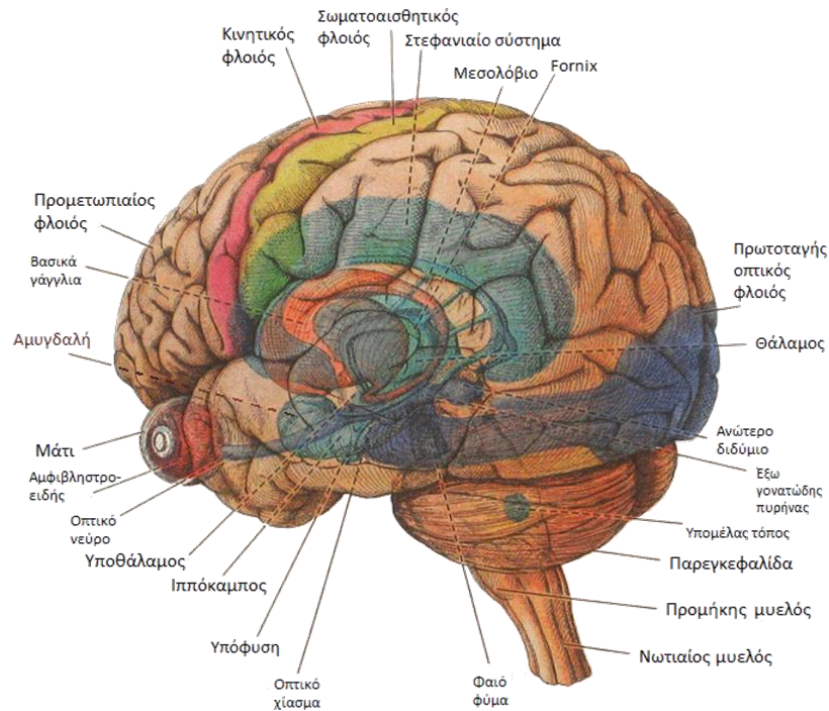
2.1.1 Εισαγωγή

Ο εγκέφαλος είναι το μεγαλύτερο και πολυπλοκότερο τμήμα του νευρικού συστήματος. Συλλέγει πληροφορίες από τα αισθητήρια όργανα και τα νευρικά κύτταρα του σώματος. Ακολούθως, τα εγκεφαλικά κύτταρα επεξεργάζονται αυτές τις πληροφορίες, προκειμένου να αποφασίσουν και να εκτελέσουν ενέργειες. Μπορούν να εκτελεστούν λειτουργίες εκατομμύρια φορές ανά δευτερόλεπτο.

Όπως και το υπόλοιπο κομμάτι του νευρικού συστήματος, ο εγκέφαλος αποτελείται από νευρικά κύτταρα που ονομάζονται νευρώνες. Μοναδικοί μεταξύ των κυττάρων, οι νευρώνες έχουν σχεδιαστεί για τη μετάδοση πληροφοριών μεταξύ τους, αλλά και προς τα άλλα κύτταρα μέσω ηλεκτρικών και χημικών ωθήσεων. Οι νευρώνες έχουν μεγάλο μήκος, ακριβώς γι' αυτό το σκοπό. Ένα μόνο νευρικό κύτταρο αν τεντώσει μπορεί να φτάσει το ένα μέτρο σε μήκος στα ανθρώπινα όντα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα σχηματίζουν ένα πυκνό δίκτυο στον εγκέφαλο που μεταδίδει και επεξεργάζεται ταχύτατα τις πληροφορίες.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος, αυτό το εξαιρετικά εκλεπτυσμένο εργαλείο, είναι ικανό να αντανakλά τις πολυπλοκότητες του περιβάλλοντος κόσμου [1]. Επέτρεψε στον άνθρωπο να επικρατήσει όλων των άλλων ειδών, να περπατήσει στο φεγγάρι και να συνθέσει αριστουργήματα λογοτεχνίας, τέχνης και μουσικής. Στη διαδρομή της ιστορίας του ανθρώπου, ο εγκέφαλος – μία σπογγώδης μάζα φαιάς ουσίας 1300 γραμμαρίων περίπου – έχει συγκριθεί με ψύκτη του αίματος, με τηλεφωνικό κέντρο και με ηλεκτρονικό υπέρ – υπολογιστή.

Ο εγκέφαλος όμως, είναι κατά πολύ περιπλοκότερος από οποιαδήποτε συσκευή όπως επιβεβαιώνεται σχεδόν καθημερινά από τις επιστημονικές έρευνες με κάθε νέα ανακάλυψη. Αναμφίβολα, ο εγκέφαλος είναι η πιο πολύπλοκη ζώσα δομή που ξέρουμε στο σύμπαν, παρόλο που η έκταση των ικανοτήτων του είναι ακόμα άγνωστη.



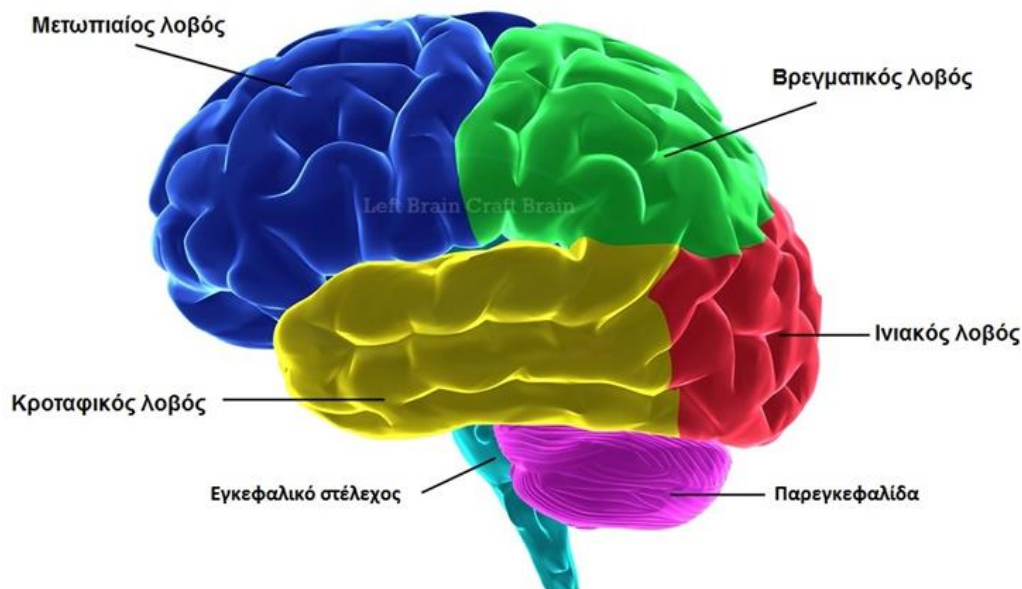
Σχήμα 2.1: Οι δομές του εγκεφάλου

2.1.2 Ανατομία του εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος αποτελείται από τρεις ευρύτερες περιοχές: (α) το ρομβοειδή εγκέφαλο (προμήκης μυελός, γέφυρα και παρεγκεφαλίδα), ο οποίος ελέγχει τις βασικές ζωτικές λειτουργίες όπως η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός και η πέψη καθώς και συμπεριφορές που έχουν σχέση με τη θέση και την κίνηση στο χώρο, (β) το μέσο εγκέφαλο, ο οποίος ελέγχει πολλές κινητικές και αισθητικές λειτουργίες και συντονίζει οπτικά και ακουστικά αντανακλαστικά, (γ) τον πρόσθιο εγκέφαλο (διάμεσος εγκέφαλος (θάλαμος και υποθάλαμος) και εγκεφαλικά ημισφαίρια), ο οποίος ελέγχει όλες τις ανώτερες ψυχολογικές λειτουργίες, τα συναισθήματα, και τη μνήμη [2].

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια είναι τα δύο τμήματα στα οποία χωρίζεται μορφολογικά αλλά και από άποψη λειτουργιών ο ανθρώπινος εγκέφαλος. Τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια συνδέονται με μία πλατιά ταινία νευρικών ινών που ονομάζεται μεσολόβιο. Αποτελούνται από τα βασικά γάγγλια, τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή, και περιβάλλονται από το φλοιό, ο οποίος έχει εξαιρετική σημασία για τον άνθρωπο αφού εκεί εδράζονται οι ανώτερες ψυχολογικές λειτουργίες. Στο

Σχήμα 2.2 γίνεται μία παρουσίαση της ανατομίας του εγκεφάλου όπου προσδιορίζονται χρωματικά οι θέσεις των λοβών.



Σχήμα 2.2: Οι λοβοί του εγκεφάλου

2.1.3 Λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου

Ο φλοιός κάθε εγκεφαλικού ημισφαιρίου διαιρείται σε τέσσερις ανατομικές ανεξάρτητες περιοχές ή λοβούς: το μετωπιαίο, το βρεγματικό, τον κροταφικό και τον ινιακό. Κάθε λοβός είναι υπεύθυνος για διάφορες λειτουργίες αλλά σε στενή συνεργασία με τις άλλες περιοχές του φλοιού. Ο μετωπιαίος λοβός είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο της κίνησης και τον προγραμματισμό της μελλοντικής δράσης ενώ ο βρεγματικός λοβός για την απεικόνιση του σώματος και την αφή. Ο κροταφικός λοβός είναι υπεύθυνος για τη μνήμη, τη μάθηση και τα συναισθήματα ενώ ο ινιακός λοβός είναι υπεύθυνος για την όραση. Κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο των αισθητικών και κινητικών λειτουργιών της «χιαστί» αντίθετης πλευράς του σώματος. Δηλαδή, το αριστερό ημισφαίριο ελέγχει τις κινήσεις του δεξιού μέρους του σώματος, ενώ αντίστοιχα το δεξιό ημισφαίριο ελέγχει τις κινήσεις του αριστερού μέρους του σώματος. Για παράδειγμα, οι αισθητικές λειτουργίες οι οποίες εισέρχονται από την αριστερή πλευρά του σώματος στο

νωτιαίο μυελό, μεταφέρονται πρώτα στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο [2]. Όλες οι λειτουργίες των λοβών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.1 όπως παρουσιάζεται πιο κάτω.

Πίνακας 2.1: Σύνοψη των λειτουργιών των λοβών του εγκεφάλου

Λοβός	Λειτουργίες
Μετωπιαίος	Κέντρα ελέγχου εκούσιων κινήσεων των σκελετικών μυών. Συνειρμικά κέντρα στα οποία πραγματοποιούνται ανώτερες πνευματικές και νοητικές διεργασίες όπως αυτές που σχετίζονται με το σχεδιασμό και τη λύση σύνθετων προβλημάτων και με την εκτίμηση των αποτελεσμάτων συμπεριφοράς.
Βρεγματικός	Αισθητικές περιοχές, οι οποίες αφορούν την αίσθηση της θερμοκρασίας, της αφής, της πίεσης και του πόνου. Κέντρο γεύσης. Συνειρμικά κέντρα στα οποία πραγματοποιούνται λειτουργίες για την κατανόηση και τη χρήση του λόγου, και για την έκφραση σκέψεων και συναισθημάτων.
Κροταφικός	Κέντρο ακοής, κέντρο όσφρησης. Συνειρμικά κέντρα στα οποία πραγματοποιείται η ερμηνεία αισθητικών εμπειριών, η μνήμη ήχων.
Ινιακός	Κέντρο όρασης. Συνειρμικά κέντρα τα οποία λειτουργούν για τη σύνδεση των οπτικών ερεθισμάτων με άλλες αισθητικές εμπειρίες.

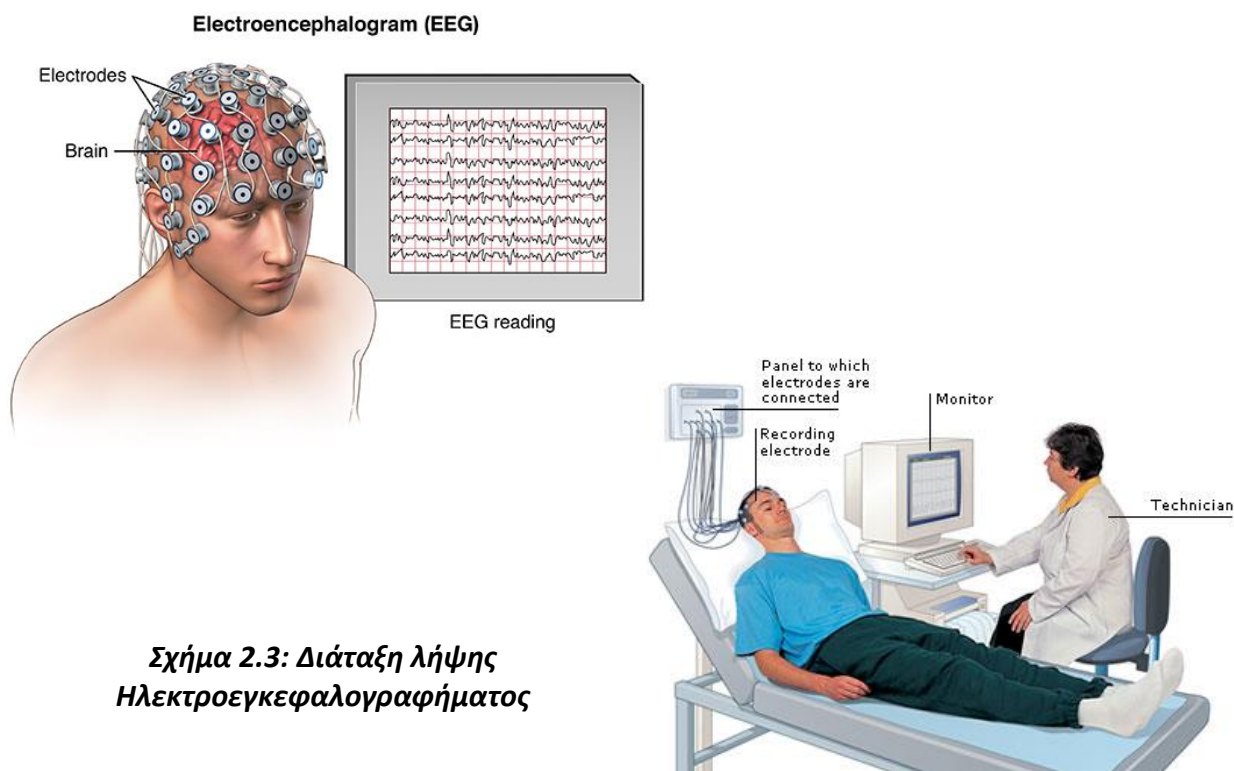
Οι ακριβείς λεπτομέρειες, ωστόσο, σχετικά με το θέμα της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου συνεχίζουν να συμπληρώνονται, καθώς η έρευνα δε σταματά, δεδομένου ότι υπάρχουν πολλά ακόμα θαυμαστά στοιχεία στη λειτουργία του, που δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητά.

2.1.4 Απεικόνιση του εγκεφάλου

Μέχρι πρότινος, η μοναδική μέθοδος που είχε τη δυνατότητα παροχής λειτουργικών πληροφοριών του εγκεφάλου ήταν η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού με την οποία ήταν δυνατή η μελέτη του μεταβολισμού σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Οι αρχικές αυτές μελέτες έδωσαν την ένδειξη για ύπαρξη τοπικότητας όσον αφορά τις διάφορες εγκεφαλικές λειτουργίες. Ωστόσο, δεν υπήρχε η δυνατότητα για την αξιόπιστη επαλήθευση των «ευρημάτων» αυτών σε υγιή άτομα, προβάλλοντας έτσι ως επιτακτική την ανάγκη για απευθείας μελέτη της λειτουργικής απεικόνισης της εγκεφαλικής δραστηριότητας υγιών ατόμων.

Η αλματώδης ανάπτυξη στον τομέα της Ιατρικής Απεικόνισης, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες περίπου, έθεσε τις βάσεις για σύγχρονες δυνατότητες προσέγγισης της μελέτης της λειτουργικής απεικόνισης της ανθρώπινης εγκεφαλικής δραστηριότητας.

Η Λειτουργική Νευροαπεικόνιση, η οποία δομήθηκε πάνω σε διεπιστημονική συνεισφορά της Νευροφυσιολογίας, της Νευροανατομίας, της Φυσικής και των Μαθηματικών αλλά και της Πληροφορικής, προτείνει τέτοιες τεχνολογικές μεθόδους απεικόνισης της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Μερικές από τις πιο γνωστές μεθόδους που αναπτύχθηκαν είναι η Ηλεκτρο-εγκεφαλογραφία (Electroencephalography - EEG) και η Μαγνητο-εγκεφαλογραφία (Magnetoencephalography - MEG), των οποίων οι διατάξεις λήψης των αντίστοιχων σημάτων απεικονίζονται στα Σχήματα 2.3 και 2.4 αντίστοιχα. Επίσης, η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου (Positron Emission Tomography - PET) και η Απεικόνιση Υπέρυθρης Φασματοσκοπίας (Near Infrared Spectroscopic Imaging - NIRSI) αποτελούν δύο ακόμη απεικονιστικές μεθόδους οι οποίες δύνανται να εντοπίζουν ενδοκρανιακές μεταβολές αιματικής ροής σχετιζόμενες με τη νευρωνική δραστηριότητα [3].



Σχήμα 2.3: Διάταξη λήψης Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος



Σχήμα 2.4: Διάταξη λήψης Μαγνητο-εγκεφαλογραφήματος

Μία, ακόμα, τέτοια μέθοδος είναι και η λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI) η οποία αποτελεί το βασικό άξονα μελέτης της παρούσας εργασίας. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στις αρχές της απλής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού.

Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging - MRI), λόγω της δυνατότητας υψηλής διακριτικής ικανότητας ανατομικών δεδομένων, έχει καθιερωθεί ως η πιο αξιόπιστη μέθοδος απεικόνισης της ανατομίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Μέχρι πρόσφατα, η λειτουργική διερεύνηση του εγκεφάλου ήταν περιορισμένη στις χαμηλής διακριτικής ικανότητας μεθόδους, όπως στην Ηλεκτρο-εγκεφαλογραφία, ή στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση ραδιοφαρμάκων, που δεν επιτρέπουν ανάλυση παρά μέχρι 5 – 10mm. Ως αποτέλεσμα της ραγδαίας εξέλιξης του MRI, κατέστη δυνατό, με τη χρήση νέων τεχνικών, να παρατηρηθεί με μη επεμβατικό τρόπο, η ενεργοποίηση του φλοιού, με χρονική και χωρική διακριτική ικανότητα μικρότερης του ενός δευτερολέπτου και ελάχιστων mm αντίστοιχα [4].

Οι νέες αυτές τεχνικές, με το γενικό όρο Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional MRI), έχουν ήδη βελτιώσει σημαντικά την κατανόηση της λειτουργικής εξειδίκευσης των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου, και ήδη έχει

αρχίσει να επεκτείνεται η δυνατότητα των νευροεπιστημόνων να διερευνήσουν τις υψηλότερου επιπέδου διαδικασίες της ανθρώπινης νόησης in vivo.

2.2 Εφαρμογή Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού στη Μελέτη Εγκεφαλικής Δραστηριότητας

2.2.1 Εισαγωγή

Οι λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες του εγκεφάλου αποτελούν μία από τις σημαντικότερες σύγχρονες εφαρμογές της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιούνται τεχνικές, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες για τις βασικές λειτουργίες του ανθρώπινου εγκεφάλου. Εκτός από τη μορφολογική απεικόνιση των ανατομικών δομών, οι τεχνικές αυτές ανιχνεύουν περιοχές ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια ενός ερεθίσματος ή κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης κάποιας άσκησης. Αυτές οι μελέτες δίνουν νέες προοπτικές στην κλινική εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας [4].

2.2.2 Αρχές Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας

Το 1936, ο βραβευμένος με Νόμπελ Αμερικανός χημικός Linus Pauling, ερευνώντας συστηματικά τη δομή και τις ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης, ανακάλυψε ότι σε μη-οξυγονωμένη μορφή, η αιμοσφαιρίνη εμφανίζει μαγνητικές ιδιότητες εν αντιθέσει με την οξυγονωμένη της μορφή. Συνεπώς, εάν μόρια μη-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης βρεθούν εντός του χώρου ενός μαγνητικού πεδίου θα δεχθούν την επίδρασή του, ενώ η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη θα παραμείνει ανεπηρέαστη. Η μαγνητική τομογραφία, λοιπόν, μπορεί να αναδείξει τέτοιου τύπου διαφορές στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στον εγκέφαλο. Η αύξηση στην κατανάλωση οξυγόνου στον εγκέφαλο συσχετίζεται με αυξημένες ανάγκες του υποκείμενου νευρωνικού ιστού προκειμένου να φέρει εις πέρας την τρέχουσα λειτουργία.

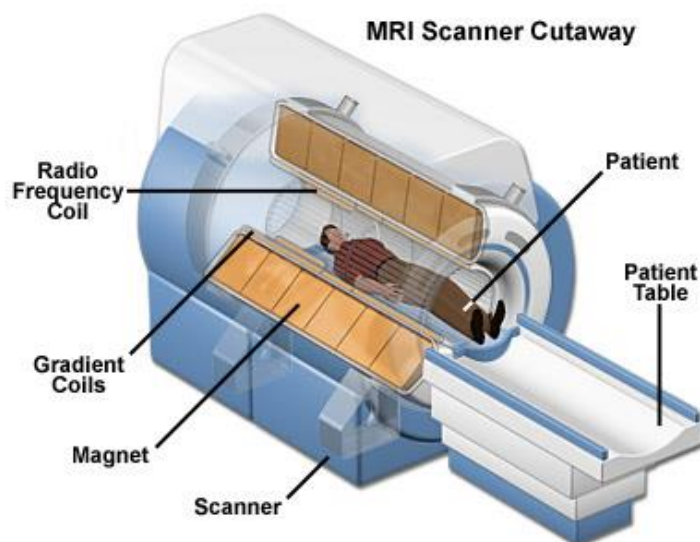
Επομένως, αν η μαγνητική τομογραφία μπορεί να δείξει διαφορές στην απορρόφηση οξυγόνου κατά την εκτέλεση μίας λειτουργίας, τότε οι διαφορές αυτές θα απεικονίζονται στις περιοχές εκείνες του εγκεφάλου που εξυπηρετούν την εν λόγω λειτουργία. Για το λόγο αυτό, η τεχνική αυτή καλείται εξαρτώμενη από τα

επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος (Blood Oxygenation Level Dependent - BOLD imaging).

Αυτές είναι εν συντομία οι αρχές της Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας, μίας τεχνικής η οποία χρησιμοποιεί τον μαγνητικό τομογράφο ώστε να «χαρτογραφεί» στον εγκέφαλο την εκάστοτε υπό εξέταση λειτουργία. Αυτή η τεχνική είναι ικανή να αναδεικνύει τις περιοχές εκείνες του εγκεφάλου οι οποίες αναπτύσσουν αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα, και κατά συνέπεια παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές στην κατανάλωση οξυγόνου, κατά τη διάρκεια μίας διαδικασίας [5].

2.2.3 Λειτουργική Μαγνητική Απεικόνιση Εγκεφάλου

Η Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία αποτελεί απεικονιστική μέθοδο η οποία βασίζεται στη δυνατότητα μέτρησης αλλαγών της εγκεφαλικής αιματικής ροής, σαν αντικατόπτρισμα της νευρωνικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Αναλυτικότερα, ανιχνεύει μεταβολές που αφορούν την οξυγόνωση και τη ροή του αίματος σαν απάντηση σε κάποια νευρωνική δραστηριότητα που προκύπτει από την εκτέλεση χωρο-χρονικά συγκεκριμένων εντολών εκ μέρους του εξεταζόμενου (κίνηση κάποιου χεριού, ομιλία κ.ά.).



Σχήμα 2.5: Διάταξη Magnetic Resonance Imaging-MRI

Η Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.5 όπου παρουσιάζεται η διάταξή της, είναι μία μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης που μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές χωρίς να θέτει σε κίνδυνο τον ασθενή. Λόγω

του μη επεμβατικού της χαρακτήρα και της ασφάλειας που παρέχει, είναι η καταλληλότερη για εξέταση και σε περιπτώσεις παιδιών. Συγκριτικά με άλλες μη επεμβατικές ή επεμβατικές εξετάσεις εγκεφαλικής χαρτογράφησης μπορεί να εξασφαλίσει εκτός από την «πλευρίωση», και τον ακριβή εντοπισμό των περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με κρίσιμες λειτουργίες όπως είναι η ομιλία και η μνήμη. Μπορεί, επίσης, να αναδείξει νευρωνική δραστηριότητα ακόμη και στο βάθος των αυλάκων του εγκεφάλου, ένα σαφές πλεονέκτημα απέναντι στο καλούμενο «gold standard» της χαρτογράφησης του εγκεφάλου που είναι ο φλοιικός ερεθισμός του (Electrocortical stimulation). Μειονέκτημα αυτής της τεχνικής αποτελεί η ευαισθησία της σε καταστάσεις σχετικές με την κίνηση όπως η αναπνοή, οι κτύποι της καρδιάς και οι κινήσεις της κεφαλής του εξεταζόμενου, κατά τη φάση της εξέτασης, που οδηγούν στην παρουσία σφαλμάτων. Αυτό καθιστά προβληματική την εφαρμογή αυτής της τεχνικής στη διαδικασία χαρτογράφησης των κέντρων του λόγου του εγκεφάλου.

Συμπερασματικά, εφαρμογές της παραπάνω τεχνικής στο πεδίο της Νευροχειρουργικής αποτελούν η προεγχειρητική εντόπιση περιοχών του εγκεφάλου που έχουν σχέση με την κίνηση, την αίσθηση, την όραση καθώς επίσης και με το λόγο. Αν και τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής, όσον αφορά τη χαρτογράφηση του λόγου, δεν φαίνονται να συσχετίζονται ικανοποιητικά με τα αντίστοιχα αποτελέσματα που προκύπτουν από τον φλοιικό ερεθισμό του εγκεφάλου, εντούτοις, αυτή η τεχνική συνεχίζει να αποτελεί ένα βασικό εργαλείο προεγχειρητικής εκτίμησης των ασθενών που πάσχουν από βλάβες σε ευγενείς περιοχές του εγκεφάλου [6].

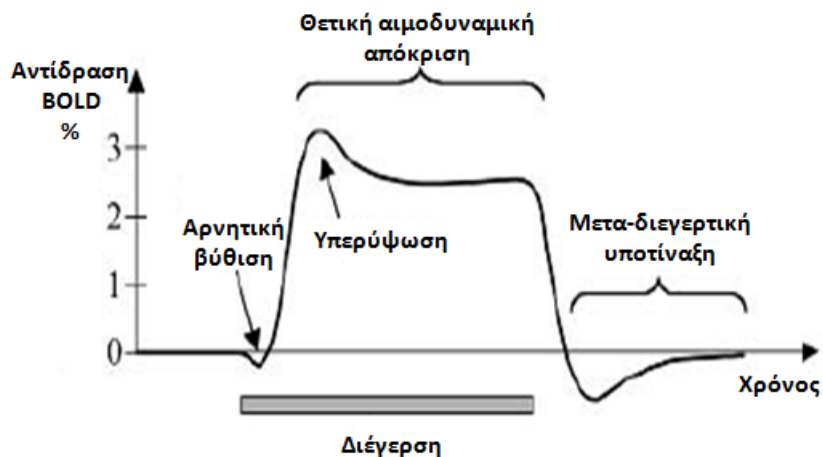
2.2.4 Ακολουθίες τύπου BOLD

Η Απεικόνιση Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας συνήθως χρησιμοποιεί ένα μηχανισμό αντίδρασης εξαρτώμενο από τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος (BOLD) για τη μελέτη τοπικών αλλαγών στη συγκέντρωση δεοξυαιμοσφαιρίνης στον εγκέφαλο [7]. Η απεικόνιση BOLD εκμεταλλεύεται εγγενείς διαφορές μεταξύ οξυγονωμένης και απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Καθεμία από αυτές τις καταστάσεις έχει διαφορετικές μαγνητικές ιδιότητες, διαμαγνητικές και παραμαγνητικές, αντίστοιχα, και παράγει διαφορετικά τοπικά μαγνητικά πεδία.

Λόγω των παραμαγνητικών ιδιοτήτων της, η δεοξυαιμοσφαιρίνη έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του σήματος MR, ενώ η οξυ-αιμοσφαιρίνη δεν δύναται να το κάνει.

Η εγκεφαλική ροή του αίματος ανανεώνει τις περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες είναι ενεργές κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης μίας ψυχικής διεργασίας, με οξυγονωμένο αίμα, αλλάζοντας έτσι την τοπική μαγνητική επιδεκτικότητα και το μετρούμενο σήμα MR σε ενεργές περιοχές του εγκεφάλου. Μία σειρά από κατάλληλα λαμβανόμενες εικόνες MR μπορεί, επομένως, να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη αλλαγών στην οξυγόνωση του αίματος η οποία, με τη σειρά της, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συναχθούν συμπεράσματα για τη δραστηριότητα του εγκεφάλου.

Εν κατακλείδι, παρατηρείται μία αρχική αρνητική βύθιση κατά την αναπαράσταση του σήματος BOLD η οποία αντιστοιχεί σε πρόσκαιρη αύξηση της ποσότητας της δεοξυ-αιμοσφαιρίνης (απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης). Έπειτα, όμως, από μία σύντομη λανθάνουσα κατάσταση (μεταξύ ερεθίσματος και αντίδρασης), η εισροή οξυγονωμένου αίματος αυξάνεται λόγω των μεταβολικών αναγκών της αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας. Δεδομένου ότι παρέχεται περισσότερο οξυγόνο από όσο καταναλώνεται, είναι αναπόφευκτη η μείωση στη συγκέντρωση δεοξυ-αιμοσφαιρίνης (απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης) η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση του σήματος. Η θετική αυτή αύξηση του σήματος εμφανίζεται δύο δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της νευρωνικής δραστηριότητας και κορυφώνεται 5 – 8 δευτερόλεπτα μετά την κορύφωσή της, φτάνοντας τελικά σε μία μέγιστη τιμή, γνωστή ως κορυφή της αιμοδυναμικής απόκρισης. Αν η νευρωνική δραστηριότητα επεκτείνεται πέρα από μία χρονική περίοδο, τότε η κορυφή αυτή μετατρέπεται σε χρονικά πιο σταθεροποιημένη κατάσταση. Όταν φτάσει τη μέγιστη τιμή του, το σήμα BOLD μειώνεται σε πλάτος και φτάνει σε επίπεδο χαμηλότερο του βασικού επιπέδου (baseline level) όπου παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως μετα-διεγερτική υποτίναξη [8, 9] και παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.6.



Σχήμα 2.6: Μετα-διεγερτική υποτίναξη

2.3 Προεπεξεργασία Δεδομένων

2.3.1 Εισαγωγή

Τα δεδομένα fMRI είναι σύνθετα αφού αποτελούνται από αρκετές διαστάσεις (2Δ) τομές, οι οποίες συνδυαζόμενες σχηματίζουν μία τρισδιάστατη (3Δ) λειτουργική αναπαράσταση του εγκεφάλου, τη χρονική στιγμή t_1 . Σε κάθε επόμενη χρονική στιγμή λαμβάνεται εκ νέου μία 3Δ αναπαράσταση του εγκεφάλου δίνοντας έτσι μία σύνθετη δομή τεσσάρων διαστάσεων (4Δ). Αναμφίβολα λοιπόν, η ανάλυση των δεδομένων fMRI είναι μία πολύπλοκη και δύσκολη διαδικασία. Τα δεδομένα αυτά περιέχουν συνήθως υψίσυχο θόρυβο, που οφείλεται σε εξωγενείς παράγοντες κατά τη διαδικασία λήψης τους. Για παράδειγμα η αναπνοή, η κίνηση του κεφαλιού του εξεταζόμενου κατά τη σάρωση αλλά και οι όποιες ανομοιογένειες στο μαγνητικό πεδίο του σαρωτή εισάγουν τέτοιου είδους σφάλματα. Επίσης, ο μεγάλος όγκος πληροφοριών προς επεξεργασία και η χρονοβόρα ανάλυση καθιστούν αναγκαία την προεπεξεργασία των δεδομένων fMRI ώστε να είναι δυνατή και αρκετά ακριβής η περαιτέρω ανάλυσή τους. Τα βασικά βήματα της προεπεξεργασίας και ανάλυσης δεδομένων fMRI που έχουν στόχο να αντιμετωπίσουν αυτά τα προβλήματα απομακρύνοντας τις εξωτερικές πηγές θορύβου και απομονώνοντας το fMRI σήμα είναι τα ακόλουθα [3]:

2.3.2 Διόρθωση συγχρονισμού τομών (Slice timing correction)

Κάθε 4D χρονοσειρά αποτελείται από 3D εικόνες fMR, καθεμία από τις οποίες αποτελείται από μία σειρά από 2D τομές. Οι τομές αυτές δεν λαμβάνονται ταυτόχρονα. Όμως, η μετέπειτα ανάλυση των δεδομένων υποθέτει ότι όλες οι τομές έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη προσαρμογή του στατιστικού μοντέλου στα δεδομένα.

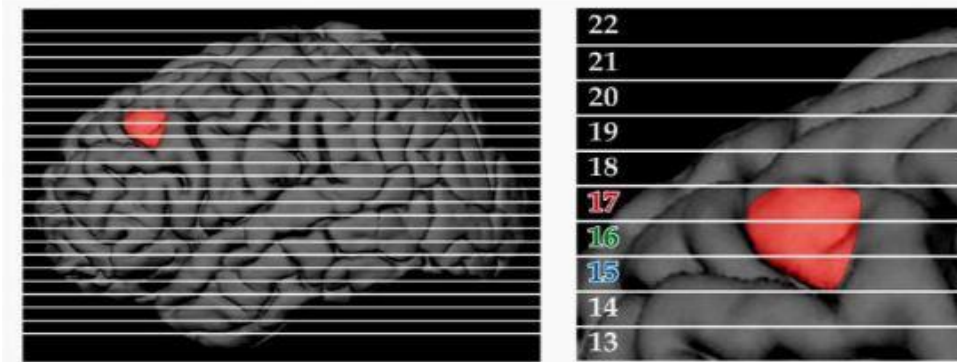
Επομένως η διόρθωση του συγχρονισμού των τομών αποσκοπεί στην προσαρμογή της χρονοσειράς κάθε εικονοστοιχείου ώστε να «φαίνεται» ότι όλα τα εικονοστοιχεία των τομών της 3D εικόνας έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή [4] (Σχήμα 2.7).

Συγκεκριμένα, γίνεται ολίσθηση φάσης στη χρονοσειρά κάθε εικονοστοιχείου. Ειδικότερα, εφαρμόζεται μετασχηματισμός Fourier στη χρονοσειρά, γίνεται μετατόπιση συχνότητας και τέλος, εφαρμόζεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier ώστε να ανακτηθεί η διορθωμένη χρονοσειρά [10].

Ας εξετάσουμε τώρα την περίπτωση όπου τα 4D δεδομένα fMRI αποτελούνται από k 3D εικόνες. Κάθε ακολουθία αποτελείται από q τομές με $(m \times n)$ εικονοστοιχεία η καθεμία. Για κάθε στήλη $c = 1, \dots, n$ σε κάθε τομή $s = 1, \dots, q$ τα δεδομένα αναδιαμορφώνονται σε ένα $(k \times m)$ πίνακα A_{cs} ως εξής:

$$A_{cs} = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{k1} & \cdots & a_{km} \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

Το στοιχείο a_{ij} του πίνακα εκφράζει την ένταση του εικονοστοιχείου το οποίο βρίσκεται στη γραμμή j , στη στήλη c , τη χρονική στιγμή i . Άρα, η πρώτη στήλη του πίνακα εκφράζει τη χρονοσειρά του εικονοστοιχείου $(c, 1, s)$. Για κάθε στήλη του πίνακα γίνεται συνέλιξη, στο πεδίο συχνοτήτων, με ένα διάνυσμα ολίσθησης το οποίο εξαρτάται από το χρόνο TR (χρόνο επανάληψης), το χρόνο TA (χρόνο λήψης), το πλήθος των τομών και την ακολουθία λήψης των τομών (αύξουσα, φθίνουσα, interleaved).



Σχήμα 2.7: Διαδικασία διόρθωσης συγχρονισμού τομών

2.3.3 Διόρθωση Κίνησης (Motion realignment)

2.3.3.1 Μεθοδολογία

Κατά τη διάρκεια λήψης των εικόνων παρατηρούνται σοβαρά σφάλματα στα δεδομένα. Ένα από αυτά είναι και η διαφορά θέσης μεταξύ των εικόνων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές η οποία μπορεί να έχει μεγάλες επιπτώσεις στην ανάλυση, ωστόσο είναι δυνατό να διορθωθεί σε μεγάλο βαθμό, καθώς οι τεχνικές διόρθωσης κίνησης «απευθύνονται» σε αυτόν ακριβώς τον τύπο σφαλμάτων με την επανευθυγράμμιση όλων των εικόνων από μία λήψη fMRI σε μία εικόνα πρότυπο που συνήθως χρησιμοποιείται είτε η πρώτη εικόνα της ακολουθίας, είτε μία εικόνα που προκύπτει από το μέσο όρο των εικόνων της ακολουθίας, είτε κάποιος πρότυπος χώρος (άτλας). Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της μεθόδου της ευθυγράμμισης αποτελεί η εκτίμηση των παραμέτρων, οι οποίες εκφράζουν την μετατόπιση και την περιστροφή ως προς τους άξονες x, y, z που πρέπει να εφαρμοσθούν στην εικόνα προκειμένου να ευθυγραμμιστεί με την εικόνα πρότυπο [3, 4].

Η απεικόνιση ενός σημείου $x = [x_1, x_2, x_3, 1]^T$ της αρχικής εικόνας f σε ένα σημείο $y = [y_1, y_2, y_3, 1]^T$ της εικόνας-πρότυπο g εκφράζεται από την ακόλουθη σχέση:

$$y = M \cdot x, \quad (2.2)$$

όπου ο πίνακας μετασχηματισμού $M = M_f^{-1} \cdot M_t \cdot M_\theta \cdot M_\varphi \cdot M_\omega \cdot M_g$,

όπου M_t ο πίνακας μετατόπισης,

M_f, M_g οι πίνακες μετασχηματισμού της αρχικής εικόνας και της εικόνας-πρότυπο αντίστοιχα, στον Ευκλείδειο χώρο (προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι διαφορές στις διαστάσεις των εικόνων και των εικονοστοιχείων),

$M_\theta, M_\varphi, M_\omega$ οι πίνακες περιστροφής ως προς τους άξονες x, y, z κατά γωνίες θ, φ, ω αντίστοιχα.

Οι παραπάνω πίνακες δίνονται από τις ακόλουθες σχέσεις [121]:

$$M_t = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & x_t \\ 0 & 1 & 0 & y_t \\ 0 & 0 & 1 & z_t \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$M_\theta = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\theta & \sin\theta & 0 \\ 0 & -\sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad M_\varphi = \begin{bmatrix} \cos\varphi & 0 & \sin\varphi & 0 \\ -\sin\varphi & 0 & \cos\varphi & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix},$$

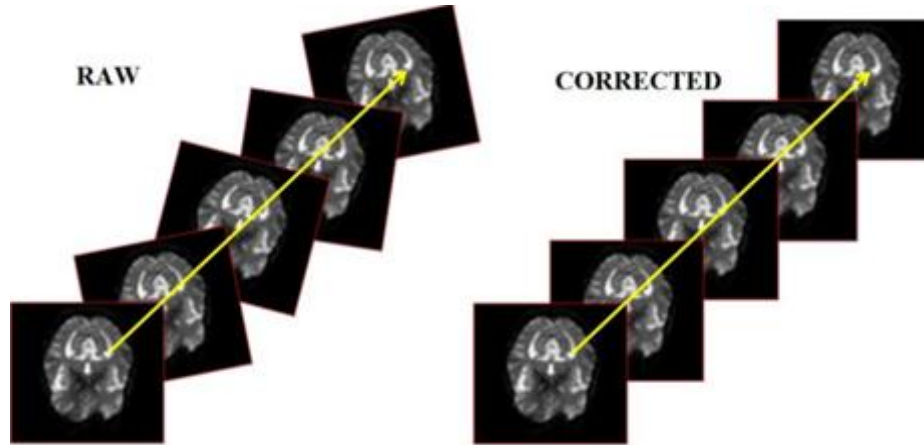
$$M_\omega = \begin{bmatrix} \cos\omega & \sin\omega & 0 & 0 \\ -\sin\omega & \cos\omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad M_f = M_g = \begin{bmatrix} x_{mm} & 0 & 0 & -\frac{a}{2}Z_{mm} \\ 0 & y_{mm} & 0 & -\frac{b}{2}Z_{mm} \\ 0 & 0 & z_{mm} & -\frac{c}{2}Z_{mm} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

όπου x_{mm}, y_{mm}, z_{mm} είναι οι διαστάσεις του εικονοστοιχείου και a, b, c είναι οι διαστάσεις της εικόνας.

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του μέσου τετραγωνικού σφάλματος για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί η ακόλουθη σχέση:

$$l(p) = \sum_v (Mx_v - sy_v)^2 \quad (2.3)$$

όπου $p = [x_t, y_t, z_t, \theta, \varphi, \omega]^T$ είναι το διάνυσμα παραμέτρων, v είναι το εικονοστοιχείο και s είναι η παράμετρος η οποία χρησιμοποιείται για να αντισταθμίσει τις διαφορές στο επίπεδο φωτεινότητας των δύο εικόνων. Στο Σχήμα 2.8 παρουσιάζεται η αρχική μορφή των δεδομένων σε αντιδιαστολή με τη μορφή των επεξεργασμένων (μέσω της διαδικασίας διόρθωσης κίνησης) δεδομένων.



Σχήμα 2.8: Οπτική αναπαράσταση της διαδικασίας διόρθωσης κίνησης

2.3.3.2 Συναρτήσεις Βελτιστοποίησης

Κατά τη διαδικασία ευθυγράμμισης της κίνησης, η προς ευθυγράμμιση εικόνα μετασχηματίζεται χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες τιμές των παραμέτρων του μετασχηματισμού και ακολούθως, συγκρίνεται με την εικόνα αναφοράς βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων. Τα κριτήρια αυτά αποτελούνται από συναρτήσεις ομοιότητας ή σφάλματος, οι οποίες ποσοτικοποιούν το βαθμό ομοιότητας ή απόκλισης ανάμεσα στην ευθυγραμμισμένη εικόνα και την εικόνα αναφοράς. Η επιλογή της συνάρτησης ομοιότητας ή σφάλματος εξαρτάται από την εφαρμογή της διαδικασίας ευθυγράμμισης και από το είδος των δεδομένων.

Έστω ότι $I_F(r)$, $r \in D_1 \subset R^N$ η εικόνα προς ευθυγράμμιση και $I_R(r)$, $r \in D_2 \subset R^N$ η εικόνα αναφοράς, όπου N είναι η διάσταση των εικόνων. Η κάθε μέθοδος ευθυγράμμισης παράγει ένα μετασχηματισμό $T: D_1 \rightarrow R^N$ τέτοιο ώστε η μετασχηματισμένη εικόνα $I_T(r)$ και η εικόνα αναφοράς $I_R(r)$ να περιέχουν την ίδια ανατομική πληροφορία στη θέση $r \in D_1$.

$$I_T(T(r)) = I_R(r) \text{ αν } T(r) \in D_2 \quad (2.4)$$

Ο συντελεστής αμοιβαίας πληροφορίας, ο συντελεστής συσχέτισης, το άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών των εντάσεων και το μέσο τετραγωνικό σφάλμα MSE αποτελούν παραδείγματα συναρτήσεων ομοιότητας.

2.3.3.2.1 Συντελεστής αμοιβαίας πληροφορίας

Ο συντελεστής αμοιβαίας πληροφορίας είναι ένας δείκτης της ποσότητας της πληροφορίας που περιέχει η I_R για την I_T :

$$MI(I_T, I_R) = \sum_{k=0}^{G-1} \sum_{l=0}^{G-1} P(I_T = k, I_R = l) \log_2 \frac{P(I_T = k, I_R = l)}{P(I_T = k) P(I_R = l)} \quad (2.5)$$

Ο συντελεστής αμοιβαίας πληροφορίας δεν επηρεάζεται από το θόρυβο και τις μεταβολές της φωτεινότητας ή αντίθεσης των εικόνων, γι' αυτό και εφαρμόζεται σε δισδιάστατα ή τρισδιάστατα δεδομένα τα οποία μπορεί να προέρχονται από διαφορετικές απεικονιστικές τεχνικές. Επίσης, μπορεί να εφαρμοστεί σε προβλήματα στα οποία χρησιμοποιείται είτε συμπαγής είτε μη συμπαγής μετασχηματισμός [11].

2.3.3.2.2 Συντελεστής συσχέτισης

Ο συντελεστής συσχέτισης παίρνει τιμές στο διάστημα [0,1] και δίνεται από την σχέση:

$$CC(I_R, I_T) = \left| \frac{\sum_r [I_T(r) - \bar{I}_T][I_R(r) - \bar{I}_R]}{\sqrt{\sum_r [I_T(r) - \bar{I}_T]^2} \sqrt{\sum_r [I_R(r) - \bar{I}_R]^2}} \right| \quad (2.6)$$

όπου \bar{I}_T, \bar{I}_R είναι οι μέσες τιμές των εικόνων I_T και I_R αντίστοιχα.

Καθώς ο συντελεστής συσχέτισης πλησιάζει τη μονάδα, η συσχέτιση των δύο εικόνων μεγιστοποιείται. Ο συντελεστής συσχέτισης δεν επηρεάζεται από μεταβολές της φωτεινότητας ή της αντίθεσης των εικόνων, παραμένοντας αναλλοίωτος σε γραμμικούς μετασχηματισμούς, δηλαδή $CC(a_1 I_T + b_1, a_2 I_R + b_2) = CC(I_T, I_R)$. Ωστόσο, η ευθυγράμμιση βάσει του συντελεστή συσχέτισης αποτυγχάνει όταν τα δεδομένα εισόδου προέρχονται από διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους εξαιτίας της διαφορετικής τιμής της χρωματικής πυκνότητας που αποδίδεται από την κάθε μέθοδο στις εικόνες.

2.3.3.2.3 Άθροισμα της απόλυτης διαφοράς χρωματικών πυκνοτήτων

Το άθροισμα της απόλυτης διαφοράς των χρωματικών πυκνοτήτων έχει τη μορφή [12]:

$$C_{AD}(r) = \sum_r |I_R(r) - I_T(r)| \quad (2.7)$$

Για δεδομένα με τοπικές χρωματικές μεταβολές ή προερχόμενα από διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους, η συνάρτηση αυτή είναι ακατάλληλη αφού είναι ευαίσθητη στο θόρυβο που δεν ακολουθεί κανονική κατανομή.

Μία παραλλαγή αυτής της συνάρτησης είναι το άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών:

$$C_{SAD}(r) = \sum_r |I_R(r) - I_T(r)|^2 \quad (2.8)$$

2.3.3.2.4 Μέσο τετραγωνικό σφάλμα MSE

Η συνάρτηση του μέσου τετραγωνικού σφάλματος έχει την ακόλουθη μορφή:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|r_i'' - T(r_i)\|^2 \quad (2.9)$$

όπου $T = \operatorname{argmax}_T [O(I_T(r), I_R(r))]$.

Με $r_i = (x_i, y_i, z_i)$ και $r_i'' = (x_i'', y_i'', z_i'')$ συμβολίζονται τα ζεύγη σημείων στο προς ευθυγράμμιση σύνολο δεδομένων και στο σύνολο δεδομένων αναφοράς αντίστοιχα. Όταν η ευθυγράμμιση βασίζεται στις τιμές χρωματικών πυκνοτήτων των στοιχείων της εικόνας, εφαρμόζεται μία συνάρτηση ομοιότητας η οποία εκφράζει ένα μέτρο συσχετισμού μεταξύ εικόνων.

Στον Πίνακα 2.2 γίνεται μία σύνοψη των παραπάνω συναρτήσεων βελτιστοποίησης. Αφού επιλεγεί η καταλληλότερη συνάρτηση ομοιότητας, ο αλγόριθμος ευθυγράμμισης συνεχίζει κάνοντας νέα εκτίμηση και υπολογίζοντας εκ νέου τη συνάρτηση ομοιότητας. Η πρόοδος του αλγόριθμου για την εύρεση της βέλτιστης ευθυγράμμισης επιτυγχάνεται από την εύρεση του μετασχηματισμού εκείνου που

αυξάνει (μειώνει) τη συνάρτηση ομοιότητας μέχρι να βρεθεί ένα μέγιστο (ελάχιστο) αυτής.

Πίνακας 2.2: Σύνοψη συναρτήσεων βελτιστοποίησης

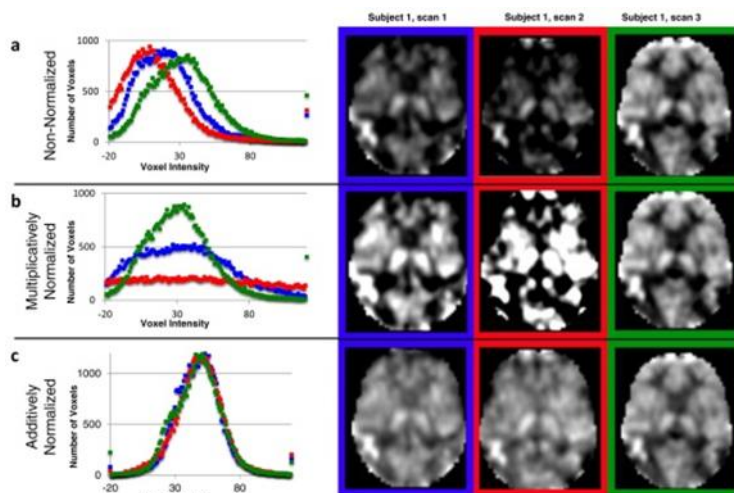
Συνάρτηση		Μαθηματικός Τύπος
Μέσο τετραγωνικό σφάλμα	MSE	$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \ r_i'' - T(r_i)\ ^2$
Άθροισμα της απόλυτης διαφοράς χρωματικών πυκνοτήτων	$C_{AD}(r)$	$C_{AD}(r) = \sum_r I_R(r) - I_T(r) $
Άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών	$C_{SAD}(r)$	$C_{SAD}(r) = \sum_r I_R(r) - I_T(r) ^2$
Συντελεστής συσχέτισης	$CC(I_R, I_T)$	$CC(I_R, I_T) = \left \frac{\sum_r [I_T(r) - \bar{I}_T][I_R(r) - \bar{I}_R]}{\sqrt{\sum_r [I_T(r) - \bar{I}_T]^2} \sqrt{\sum_r [I_R(r) - \bar{I}_R]^2}} \right $
Συντελεστής αμοιβαίας πληροφορίας	$MI(I_T, I_R)$	$MI(I_T, I_R) = \sum_{k=0}^{G-1} \sum_{l=0}^{G-1} P(I_T = k, I_R = l) \log_2 \frac{P(I_T = k, I_R = l)}{P(I_T = k) P(I_R = l)}$

2.3.4 Κανονικοποίηση έντασης (Intensity normalization)

Ανάμεσα στις διαφορετικές λήψεις των δεδομένων fMRI παρατηρούνται κάποιες διαφορές στην ένταση. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένων των σφαλμάτων του σαρωτή. Σε δεδομένα fMRI, η κανονικοποίηση της έντασης επιχειρεί να αναπροσαρμόσει την κλίμακα της μέσης έντασης του σήματος fMRI προκειμένου να αντισταθμιστούν οι διακυμάνσεις της καθολικής έντασης μέσα σε μία χρονοσειρά.

Η κανονικοποίηση έντασης είναι ιδιαίτερα αναγκαία σε λεπτομέρειες εικόνων, όπου το καθολικό σήμα αλλάζει σημαντικά, όπως στην Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου (Positron Emission Tomography - PET) όπου η διάσπαση του ραδιενεργού ιχνηθέτη οδηγεί σε σημαντική καθολική μείωση του σήματος μέσα στο χρόνο. Όμως, σε δεδομένα fMRI, η τάξη μεγέθους της καθολικής αλλαγής είναι μικρότερη και σημαντικά βραδύτερη σε σχέση με το ρυθμό λήψης, κάνοντας την να

φαίνεται σαν μία αργή ολίσθηση. Αυτή η ολίσθηση μπορεί να αφαιρεθεί με διάφορους τρόπους, όπως το χρονικό φιλτράρισμα που αναφέρεται σε επόμενο στάδιο προεπεξεργασίας, η μοντελοποίηση της μέσης έντασης ως συγχυτικός παράγοντας στη στατιστική ανάλυση ή χρησιμοποιώντας τη μέθοδο κανονικοποίησης της έντασης [13].



Σχήμα 2.9: Στάδιο Κανονικοποίησης έντασης της εικόνας

Σε δεδομένα fMRI, η κανονικοποίηση έντασης συνήθως γίνεται με την εύρεση, για κάθε 3D εικόνα μίας χρονοσειράς ξεχωριστά, της μέσης έντασης σε όλα τα voxels που έχουν ένταση μεγαλύτερη από μία προκαθορισμένη τιμή (κατώφλι). Έπειτα, όλες οι τιμές έντασης μέσα στην 3D εικόνα επαναπροσδιορίζονται επαυξημένες πλέον κατά μία σταθερή τιμή, ούτως ώστε η νέα μέση ένταση να γίνεται μία προκαθορισμένη τιμή που τίθεται εξ αρχής, για παράδειγμα 1000. Υπάρχει ωστόσο ένα ευρέως αναγνωρισμένο πρόβλημα με μία τέτοια μέθοδο κανονικοποίησης έντασης. Συγκεκριμένα, αν υπάρξει ισχυρή ενεργοποίηση, τότε αυτή η ενεργοποίηση θα αυξήσει τη μέση ένταση, έτσι ώστε μία 3D εικόνα που περιέχει ισχυρή ενεργοποίηση θα έχει μία «τεχνητά» υψηλή ένταση. Επομένως, μετά την κανονικοποίηση τα «μη ενεργοποιημένα» μέρη της εικόνας θα συσχετίζονται αρνητικά με τη διέγερση και θα εμφανίζονται ως απενεργοποιημένα στην τελική στατιστική εικόνα. Αυτό είναι σαφές ότι πρέπει να αποφευχθεί.

Ένας τρόπος αντιμετώπισης είναι η χρησιμοποίηση μίας πιο εύρωστης εκτίμησης της καθολικής έντασης, η οποία δεν θα είναι ευαίσθητη σε ισχυρή τοπική

ενεργοποίηση. Για παράδειγμα, η ενδιάμεση ένταση (median intensity) αντί της μέσης έντασης (mean intensity) ίσως να ήταν καταλληλότερη αφού είναι σχετικά λιγότερο ευαίσθητη σε ακραίες τιμές δεδομένων. Εναλλακτικά θα ήταν δυνατό να επαναληφθεί ανάμεσα στη στατιστική ανάλυση και την κανονικοποίηση έντασης, χρησιμοποιώντας στατιστικά αποτελέσματα, η κάλυψη (mask) των ενεργοποιημένων περιοχών που εξήχθησαν από το στάδιο της κανονικοποίησης έντασης [4]. Ωστόσο, τέτοια επαναληπτικά σχήματα είναι πολύ χρονοβόρα και δεν εγγυώνται σύγκλιση προς τη σωστή (καθολικά βέλτιστη) λύση. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει κάποια αξιόπιστη λύση σε ευρεία χρήση [8-11].

2.3.5 Χωρική κανονικοποίηση

Μέσω της χωρικής κανονικοποίησης η εικόνα μετασχηματίζεται σε ένα καθορισμένο χώρο, ο οποίος ορίζεται από κάποια εικόνα-πρότυπο, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.10. Έπειτα, γίνεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων τα οποία προκύπτουν από διαφορετικούς ασθενείς στον ίδιο χώρο. Οι διαφορές που παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά του εγκεφάλου, όπως το σχήμα και το μέγεθος, ανάμεσα σε άτομα καθιστούν απαραίτητο το μετασχηματισμό των δεδομένων σε ένα κοινό χωρικό πλαίσιο ώστε να μειωθεί η ανατομική διακύμανση και να είναι δυνατή η ανάλυση σαν ομάδα πληθυσμού. Αρχικά, καθορίζεται το πλαίσιο αναφοράς στο οποίο θα προσαρμοστούν τα δεδομένα. Ως πλαίσιο αναφοράς, συχνά χρησιμοποιείται ο χώρος Talairach, που αποτελεί ένα τρισδιάστατο συμμετρικό πλέγμα το οποίο βασίζεται σε ένα σύνολο ανατομικών οδηγιών σημείων και παρέχει ένα σύνολο από οβελιαία, οριζόντια και στεφανιαία τμήματα που ορίζονται μέσω ανατομικών περιοχών και περιοχών Brodmann. Ένας άλλος χώρος που χρησιμοποιείται είναι τα MNI (Montreal Neurological Institute) πρότυπα που είναι και τα συνηθέστερα πλαίσια που συναντώνται στη σχετική με fMRI βιβλιογραφία και παρέχουν αυτοματοποιημένη κανονικοποίηση.

Η διαδικασία της χωρικής κανονικοποίησης πραγματοποιείται καθορίζοντας αρχικά, τις βέλτιστες παραμέτρους του μετασχηματισμού (affine transformation) και στη συνέχεια εκτιμώνται οι μη γραμμικές παραμορφώσεις.

Ο affine μετασχηματισμός περιγράφεται από τη σχέση:

$$y = M \cdot x, \quad (2.10)$$

όπου $M = M_f^{-1} \cdot M_t \cdot M_\theta \cdot M_\varphi \cdot M_\omega \cdot M_z \cdot M_s \cdot M_g$

Ο πίνακας M_z είναι ο πίνακας εστίασης και ο πίνακας M_s είναι ο πίνακας shears.

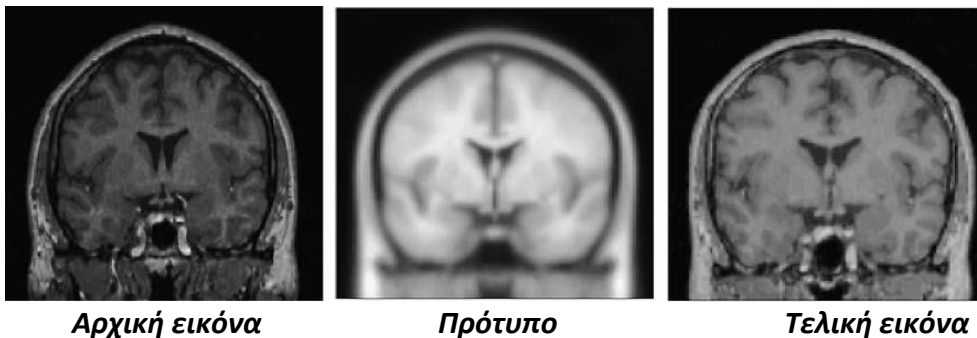
Οι πίνακες δίνονται από τις ακόλουθες σχέσεις [121]:

$$M_z = \begin{bmatrix} x_z & 0 & 0 & 0 \\ 0 & y_z & 0 & 0 \\ 0 & 0 & z_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad M_s = \begin{bmatrix} 1 & x_s & y_s & 0 \\ 0 & 1 & z_s & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Κατά τη διαδικασία της χωρικής κανονικοποίησης παρουσιάζονται κάποιες μη γραμμικές παραμορφώσεις οι οποίες πρέπει να εκτιμηθούν [14]. Αυτές οι παραμορφώσεις μοντελοποιούνται με ένα γραμμικό συνδυασμό συναρτήσεων βάσης, οι οποίες είναι οι συντελεστές του διακριτού συνημιτονοειδούς μετασχηματισμού. Ο γραμμικός συνδυασμός των συναρτήσεων βάσης δίνεται από τη σχέση:

$$y_i = x_i - \sum_j t_j b_j(x_i), \quad (2.11)$$

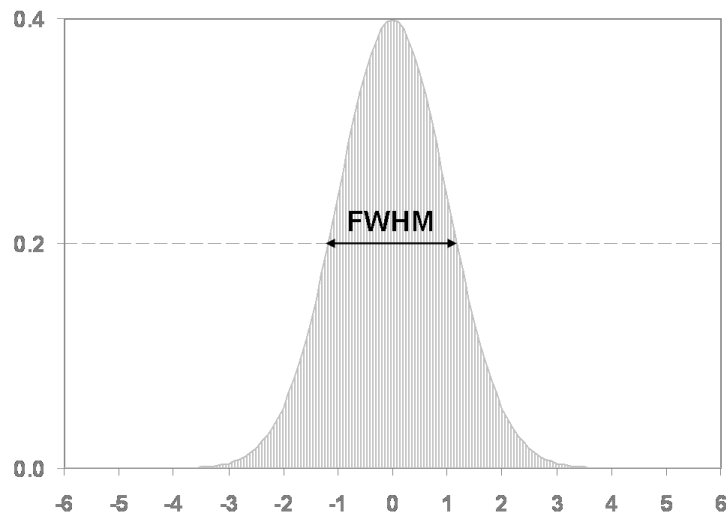
όπου t_j περιγράφει τη μετατόπιση σε κάθε μία από τις τρεις διαστάσεις και $b_j(x_i)$ είναι η j -οστή συνάρτηση βάσης στη θέση (στο χώρο) x_i [4].



Σχήμα 2.10: Χωρική Κανονικοποίηση βάσει ενός συγκεκριμένου προτύπου

2.3.6 Χωρική εξομάλυνση

Μέσω της χωρικής εξομάλυνσης (spatial smoothing) της εικόνας επιτυγχάνεται η μείωση του θορύβου. Αφού εφαρμοστεί ένα φίλτρο το οποίο αφαιρεί από την εικόνα υψίσυχνες συνιστώσες παρατηρείται αύξηση της σηματοθορυβικής σχέσης (Signal to Noise Ratio - SNR) σε δεδομένα όπου εξετάζονται μεγάλες περιοχές αρκετών voxels. Όταν η μελέτη αφορά συνδυασμό αποτελεσμάτων από διαφορετικά άτομα, η τεχνική αυτή αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη λόγω της μεταβλητότητας της θέσης περιοχών του εγκεφάλου από άτομο σε άτομο.



Σχήμα 2.11: Πρότυπο Gaussian με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1.

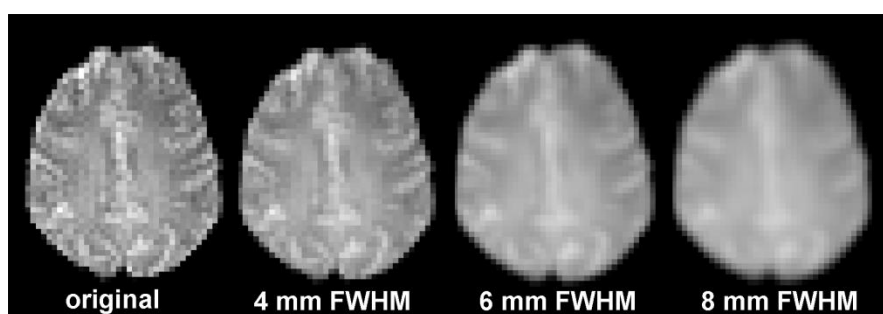
Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία για χωρική εξομάλυνση είναι η συνέλιξη μίας εικόνας με ένα πυρήνα Γκαουσιανού (Gaussian) φίλτρου το οποίο παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.11. Αυτός ο Gaussian πυρήνας έχει το σχήμα μίας καμπύλης κανονικής κατανομής [15].

Το μέγεθος του Gaussian πυρήνα ορίζει το «πλάτος» της καμπύλης η οποία καθορίζει με τη σειρά της τον βαθμό εξομάλυνσης των δεδομένων. Το πλάτος δεν εκφράζεται σε όρους της τυπικής απόκλισης σ , όπως συνηθίζεται στη στατιστική ανάλυση, αλλά με το πλήρες εύρος της καμπύλης στο ήμισυ του ύψους κορυφής (full width at half-maximum - *FWHM*). Η σχέση του *FWHM* με την τυπική απόκλιση περιγράφεται από τον τύπο:

$$FWHM = 2 \cdot \sigma \cdot \sqrt{2 \cdot \ln 2} \approx 2,55 \cdot \sigma \quad (2.12)$$

Επομένως, όσο μεγαλύτερο είναι το $FWHM$ τόσο εντονότερη και η εξομάλυνση. Ωστόσο, η ομαλότητα μίας εικόνας, η οποία περιγράφει τις συσχετίσεις μεταξύ γειτονικών voxels δεν ταυτίζεται απαραίτητα με την εφαρμοσμένη ομαλοποίηση στην εικόνα. Η εικόνα που λαμβάνεται ήδη παρουσιάζει κάποια ενδογενή ομαλότητα, οπότε μετά την εφαρμογή της ομαλοποίησης η προκύπτουσα ομαλότητα θα είναι:

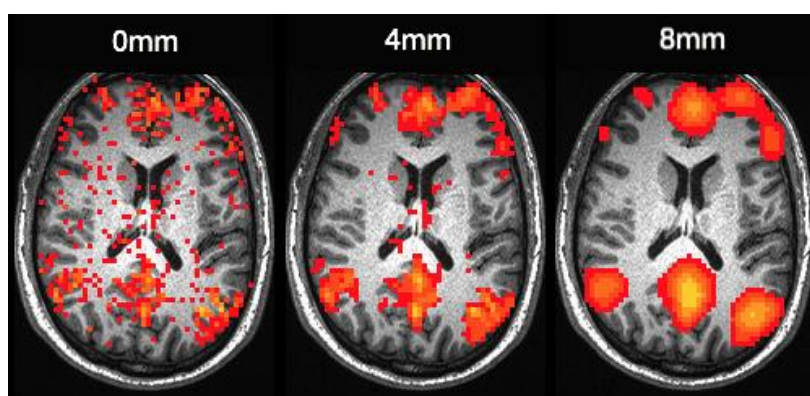
$$FWHM = \sqrt{(FWHM_{intrinsic}^2 \cdot FWHM_{applied}^2)} \quad (2.13)$$



Σχήμα 2.12: Διαδικασία Χωρικής Εξομάλυνσης

Ο παράγοντας αυτός πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνεται υπόψιν κατά τη χρήση στατιστικών μεθόδων που απαιτούν εκτίμηση της ομαλότητας της εικόνας. Σε τρισδιάστατα δεδομένα, το $FWHM$ εκφράζεται ως [3]:

$$FWHM = [FWHM_x FWHM_y FWHM_z]$$



Σχήμα 2.13: Σύγκριση αποτελεσμάτων χωρικής εξομάλυνσης συναρτήσει του $FWHM$

2.3.7 Χρονικό φιλτράρισμα

Τα fMRI δεδομένα παρουσιάζουν συχνά μετατοπίσεις χαμηλής συχνότητας (low-frequency drifts), τα οποία πιστεύεται ότι προκαλούνται είτε από φυσιολογικό είτε από φυσικό θόρυβο (εξαιτίας της αστάθειας στο υλικό του σαρωτή). Εάν δεν ληφθούν υπόψιν, αυτές οι μετατοπίσεις χαμηλής συχνότητας του σήματος μπορούν να μειώσουν σημαντικά την ισχύ της στατιστικής ανάλυσης. Λόγω των αρνητικών τους επιπτώσεων στην ανάλυση των δεδομένων fMRI, η αφαίρεση των μετατοπίσεων χαμηλής συχνότητας είναι ένα από τα σημαντικότερα στάδια της προεπεξεργασίας δεδομένων και θα πρέπει να εκτελείται πάντοτε. Δυστυχώς, το βήμα αυτό αποτελεί και ένα από τα πιο «επικίνδυνα» βήματα, διότι είναι δυνατό να αφαιρεθούν και κάποιες διακυμάνσεις του σήματος, εάν δεν εφαρμοστεί σωστά. Οπότε, η πλήρης κατανόηση της λειτουργίας του χρονικού φιλτραρίσματος είναι πολύ σημαντική.

Το χρονικό φιλτράρισμα πραγματοποιείται στο χώρο Fourier. Αρχικά, ένα κατάλληλο *Gaussian* διάνυσμα μήκους ίδιου με αυτό της χρονοσειράς κατασκευάζεται χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση:

$$f(t) = \exp\left(\frac{-t^2}{2w^2}\right), \quad (2.14)$$

όπου w το πλάτος του *Gaussian*.

Η συνάρτηση αυτή μετασχηματίζεται κατά Fourier, διαβαθμισμένη έτσι ώστε να έχει μία μέγιστη τιμή στο ένα, και τα περιεχόμενα από 1 έως $n - 1$ μηδενίζονται, όπου n είναι ο αριθμός των κύκλων (cycles) στο πείραμα fMRI. Αυτό το υπερβατό φιλτράρισμα αφαιρεί τις διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας των δεδομένων, χωρίς να αλλοιώνονται σημαντικά τα σήματα που συσχετίζονται με το ερέθισμα [3].

Κεφάλαιο 3 Κατάσταση ηρεμίας

3.1 Εισαγωγή

Ο εγκέφαλος είναι ένα δίκτυο αποτελούμενο από δομικά διαχωρισμένες αλλά λειτουργικά διασυνδεδεμένες περιοχές, καθεμία από τις οποίες έχει το ρόλο της και εκτελεί συγκεκριμένες λειτουργίες ενώ ταυτόχρονα επικοινωνούν συνεχώς μεταξύ τους ανταλλάζοντας πληροφορίες [16].

Η λειτουργική διασυνδεσιμότητα (functional connectivity) αναφέρεται στη χρονική αλληλεξάρτηση και συσχέτιση νευρωνικών αποκρίσεων των διαφορετικών μεταξύ τους ανατομικών δομών) [16, 17]. Είναι ευρέως διαδεδομένο, ότι υπάρχει η δυνατότητα μελέτης της μορφολογίας αλλά και του επιπέδου αυτής της διασυνδεσιμότητας και σε δεδομένα fMRI τα οποία λαμβάνονται ενώ ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state) [18].

Η αντιμετώπιση του ανθρώπινου εγκεφάλου ως ένα ενοποιημένο δίκτυο λειτουργικά αλληλεπιδρώντων περιοχών μπορεί να προσφέρει νέες γνώσεις για τη μεγάλης κλίμακας νευρωνική επικοινωνία στον εγκέφαλο. Παρέχει επίσης τη δυνατότητα μελέτης του τρόπου με τον οποίο η λειτουργική διασυνδεσιμότητα και η ενσωμάτωση των πληροφοριών (information integration) σχετίζονται με την ανθρώπινη συμπεριφορά αλλά και του τρόπου με τον οποίο επηρεάζει ή και βελτιώνει κάποια από τα συμπτώματα νευροεκφυλιστικών παθήσεων.

Επιπροσθέτως, έχει ανακύψει έντονο ενδιαφέρον για μελέτες οι οποίες πραγματεύονται resting-state δεδομένα, μέσω των οποίων μελετάται η ενεργοποίηση διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου ενώ ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Αυτές οι μελέτες έφεραν στο φως νέα ευρήματα για την λειτουργική διασυνδεσιμότητα στον εγκέφαλο και για τα τοπικά δίκτυα που υπάρχουν σε αυτόν. Παράλληλα, συνέβαλαν στην περαιτέρω κατανόηση του τρόπου λειτουργίας και οργάνωσης της ενσωμάτωσης των πληροφοριών μέσα στο νευρωνικό δίκτυο του ανθρώπινου εγκεφάλου [19].

Πιο κάτω, πραγματοποιείται μία επισκόπηση των καινούργιων μεθόδων ανάλυσης και απεικόνισης της λειτουργίας του εγκεφάλου καθώς και αναφορά στο ρόλο που

φαίνεται να διαδραματίζουν στη διάγνωση ασθενειών όπως η νόσος του Alzheimer, η άνοια, η σχιζοφρένεια και η σκλήρυνση κατά πλάκας.

Η επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στις πολύπλοκες γνωστικές διεργασίες λόγω της συνεχούς ανταλλαγής πληροφοριών που απαιτείται καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για κατανόηση της λειτουργικής αυτής διασύνδεσης.

Δεκαπέντε χρόνια μετά την πρώτη εφαρμογή της απεικονιστικής τεχνικής fMRI, οι μελέτες άρχισαν να «αντιμετωπίζουν» τη λειτουργική διασυνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου, ως την από κοινού νευρωνική ενεργοποίηση διαφορετικών ανατομικά περιοχών του εγκεφάλου η οποία εκφράζει το επίπεδο επικοινωνίας μεταξύ αυτών των περιοχών, σε κατάσταση ηρεμίας.

Σε αυτά τα resting-state πειράματα οι εξεταζόμενοι τοποθετούνται μέσα στο μαγνητικό τομογράφο ενώ ζητείται από αυτούς να χαλαρώσουν και να μην σκέφτονται κάτι συγκεκριμένο ενώ λαμβάνονται μετρήσεις της εγκεφαλικής τους δραστηριότητας. Μέσω αυτού του πειράματος, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει ενεργοποίηση των δύο ημισφαιρίων (αριστερό και δεξιό) του πρωτογενούς κινητικού δικτύου, υποδηλώνοντας έτσι την επεξεργασία πληροφοριών και τη λειτουργική διασυνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών κατά την διάρκεια της κατάστασης ηρεμίας [20].

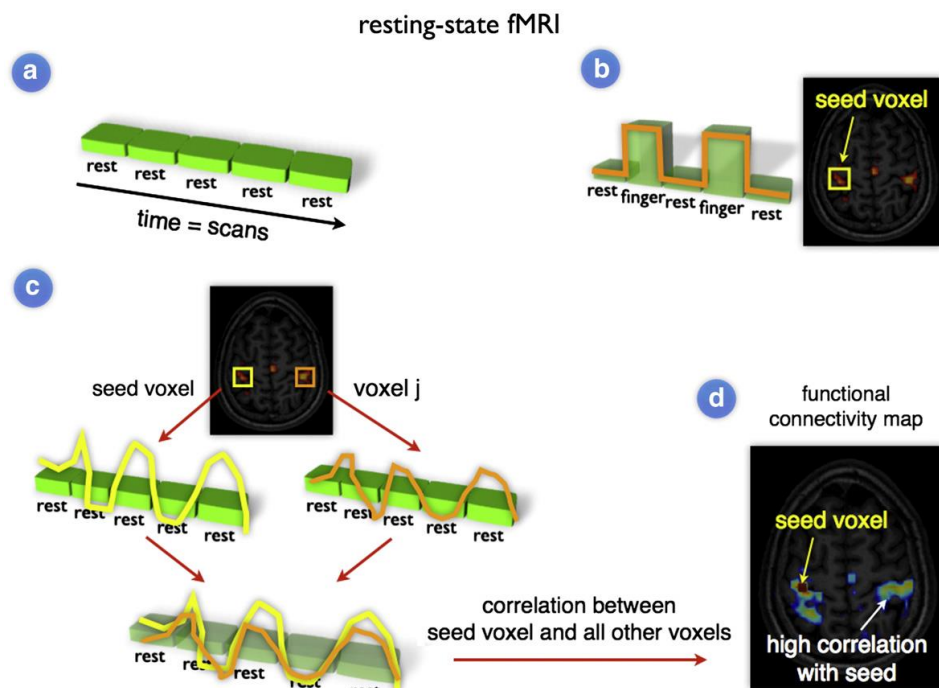
Συνεπώς, εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι συγκεκριμένες περιοχές που δραστηριοποιούνται κυρίως εκούσια, λειτουργούν και σε κατάσταση ηρεμίας, εκτελώντας κάποιας άλλης μορφής λειτουργία.

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε λαμβάνοντας τη χρονοσειρά ενεργοποίησης από ένα voxel της περιοχής του δικτύου κίνησης και συσχετίζοντας την με αυτές όλων των υπόλοιπων voxels του εγκεφάλου όπου τελικά σαν αποτέλεσμα παράγεται ένα πρότυπο ενεργοποίησης, ένας χάρτης, που αντικατοπτρίζει την ταυτόχρονη ενεργοποίηση αυτών των περιοχών.

Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερες έρευνες, διευρύνοντας το σύνολο των δικτύων ενεργοποίησης, αφού δεν περιορίστηκε μονάχα στον κινητικό

φλοιού αλλά και στο ακουστικό δίκτυο, στο πρωτογενές οπτικό δίκτυο, και άλλα υψηλότερου γνωστικού επιπέδου δίκτυα.

Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι σε κατάσταση ηρεμίας ο ανθρώπινος εγκέφαλος δεν αδρανοποιείται, αλλά αντιθέτως πολλές περιοχές του παρουσιάζουν έντονη δραστηριότητα.



Σχήμα 3.1: Συσχέτιση μοτίβων ενεργοποίησης των περιοχών του εγκεφάλου με τη μέθοδο του «σπόρου»

3.2 Σήμα resting-state fMRI

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας ($\sim 0.01 - 0.1 \text{ Hz}$) των fMRI χρονοσειρών σε κατάσταση ηρεμίας [20, 21], η παρουσία των οποίων δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Τα τελευταία χρόνια γίνεται μία συνεχιζόμενη επιστημονική συζήτηση για το αν αυτά τα σήματα BOLD σε κατάσταση ηρεμίας προκύπτουν είτε από φυσιολογικές διαδικασίες, όπως είναι η αναπνευστική και η καρδιακή διακύμανση [22-25] είτε από τα βασικά πρότυπα ενεργοποίησης αυτών των περιοχών, που μετράται μέσω της αιμοδυναμικής απόκρισης [26, 27].

Συνήθως τα δεδομένα fMRI έχουν χαμηλή χρονική ανάλυση (κοινός ρυθμός απόκτησης $2 - 3 \text{ s}$ ανά σάρωση, δηλαδή 0.5 Hz), παραποιώντας τις υψηλής

συχνότητας αναπνευστικές και καρδιακές διακυμάνσεις σε χαμηλότερης συχνότητας (0.01– 0.1 Hz). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, αυτές οι υψηλότερης συχνότητας καρδιακές και αναπνευστικές διακυμάνσεις να διαμορφώνουν τις BOLD χρονοσειρές των ανατομικά διαχωρισμένων περιοχών του εγκεφάλου με τον ίδιο τρόπο, εισάγοντας θορυβικούς παράγοντες μεταξύ των χρονοσειρών των περιοχών αυτών [22-25].

Το resting-state fMRI μετρά αυθόρμητες διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας ($< 0.1\text{Hz}$) στο σήμα BOLD με στόχο τη διερεύνηση της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας (functional connectivity) του εγκεφάλου. Είναι γεγονός ότι ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή όταν ο εγκέφαλος δεν απασχολείται με την πραγματοποίηση κάποιας εργασίας, η κατανάλωση οξυγόνου είναι αρκετά υψηλή σε σχέση με τη συνολική κατανάλωση του σώματος, σε ένα ποσοστό που φτάνει το 20%, κάτι που από μόνο του αποδεικνύει ότι υπάρχει κάποια νευρική δραστηριότητα και άρα ο εγκέφαλος είναι κάθε άλλο παρά αδρανής. Είναι πλέον καθολικά αποδεκτό ότι ο εγκέφαλος έχει μία βασική κατάσταση (default mode), ωστόσο δεν είναι ακόμα εντελώς σαφής ο ρόλος αυτής κατά την εκτέλεση γνωσιακών λειτουργιών.

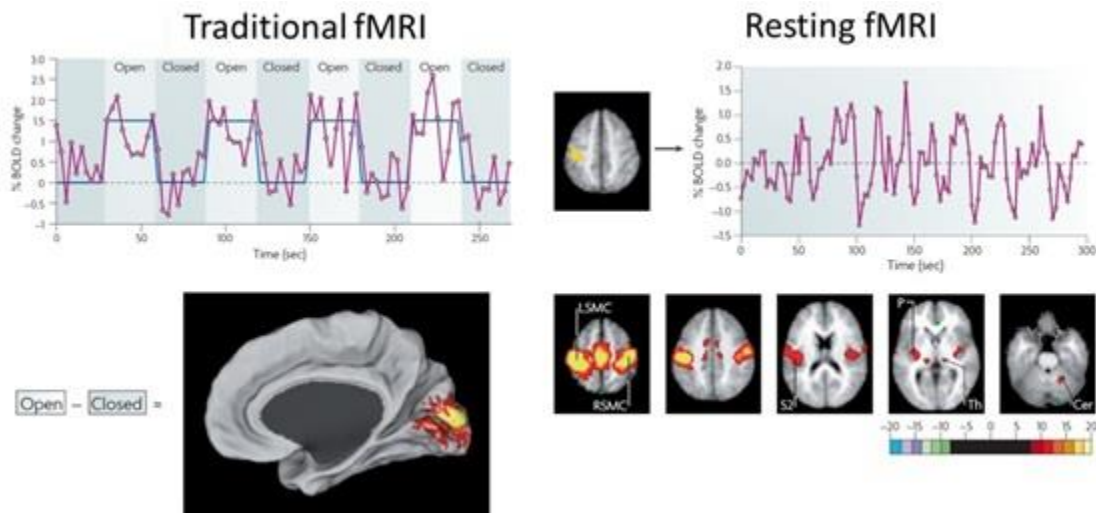
Από τη μία υποστηρίζεται ότι η βασική κατάσταση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά τη μελέτη της ενεργοποίησης του εγκεφάλου λόγω κάποιας διέγερσης, αλλά από την άλλη ο ισχυρισμός αυτός έχει αμφισβητηθεί [28]. Η εναλλακτική ερμηνεία είναι ότι η βασική κατάσταση αποτελεί μία κατάσταση από την οποία ο εγκέφαλος «αποχωρεί» όταν εμφανίζονται εξωτερικές απαιτήσεις (ερεθίσματα) και στην οποία «επιστρέφει» όταν οι απαιτήσεις αυτές παύουν να υπάρχουν. Αυτό σημαίνει ότι η βασική κατάσταση δεν χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψιν όταν μελετάται η απόκριση λόγω κάποιας διέγερσης, γιατί πολύ απλά αποτελεί μία ξεχωριστή λειτουργία και όχι μία βασική γραμμή (baseline) αναφοράς ως προς την οποία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όλες οι άλλες καταστάσεις.

Παρά τις διαφωνίες σχετικά με την πραγματική σχέση ανάμεσα στη βασική κατάσταση και την κατάσταση απόκρισης σε κάποιο ερέθισμα, η χρησιμότητα του resting-state fMRI είναι δεδομένη και μέσω αυτού έχει γίνει δυνατή η αναγνώριση

των δικτύων ηρεμίας [28] (Resting State Network — RSN). Το βασικότερο δίκτυο ηρεμίας είναι το δίκτυο βασικής κατάστασης (Default Mode Network — DMN), το οποίο περιλαμβάνει τις περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες παρουσιάζουν δραστηριότητα σε κατάσταση ηρεμίας, με τη δραστηριότητα αυτή να μειώνεται κατά τα διάρκεια γνωσιακών διεργασιών (cognitive tasks).

Γενικά οι ενδείξεις που έχουν βρεθεί συνηγορούν στο ότι υπάρχουν δύο μεγάλα αντιτιθέμενα συστήματα στον εγκέφαλο, με το ένα να περιλαμβάνει το DMN και το άλλο να αποτελείται από τα δίκτυα ηρεμίας που σχετίζονται με την πραγματοποίηση διαφόρων εργασιών (attentional ή task-based συστήματα). Τα συστήματα αυτά αναφέρονται ως αντιτιθέμενα διότι θεωρείται ότι η δραστηριότητα του δικτύου ηρεμίας περιορίζεται όταν ενεργοποιούνται τα υπόλοιπα δίκτυα του εγκεφάλου και εντείνεται ξανά κατά την επιστροφή στην κατάσταση ηρεμίας.

Οι ταχέως αναπτυσσόμενες μελέτες στον τομέα της Νευροαπεικόνισης υποστηρίζουν τη θέση ότι οι resting-state BOLD χρονοσειρές του φλοιού και των υποφλοιωδών περιοχών προέρχονται τουλάχιστον εν μέρει από την αυθόρμητη νευρωνική δραστηριότητα και ότι η παρατηρούμενη χρονική συσχέτιση μεταξύ fMRI χρονοσειρών των ανατομικά διαχωρισμένων περιοχών αντικατοπτρίζει το επίπεδο της συνεχιζόμενης λειτουργικής διασυνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της κατάστασης ηρεμίας [26, 27]. Το γεγονός αυτό καθιστά το αυθόρμητο resting-state fMRI ένα ισχυρό μέτρο για την εξέταση των λειτουργικών διασυνδέσεων μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου. Στο σχήμα 3.2 γίνεται μία σύγκριση του «κανονικού» σήματος fMRI και του resting-state σήματος fMRI.



Σχήμα 3.2: Σύγκριση σήματος κανονικού και resting-state fMRI

3.3 Ανάλυση resting-state δεδομένων fMRI

Διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί για την ανάλυση και επεξεργασία των resting-state δεδομένων και τη διερεύνηση της ύπαρξης λειτουργικής διασύνδεσης μεταξύ τμημάτων του εγκεφάλου. Κάποιες από αυτές είναι οι μέθοδοι «σπόρου» (seed methods) [20, 29, 30], η ανάλυση κύριας συνιστώσας (Principal Component Analysis — PCA) [31], η αποσύνθεση μοναδικής τιμής (singular value decomposition), η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis — ICA) [32, 33] και η συσταδοποίηση (clustering) [34, 35]. Γενικά οι μέθοδοι που αφορούν την resting-state ανάλυση χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: Εξαρτώμενες ή μη από μοντέλο μέθοδοι (model-dependent and model-free methods).

3.3.1 Μέθοδοι με μοντέλο

Ο απλούστερος τρόπος για να εξεταστούν οι λειτουργικές διασυνδέσεις μίας συγκεκριμένης εγκεφαλικής περιοχής είναι η συσχέτιση των resting-state χρονοσειρών της ενεργοποιημένης περιοχής με τις χρονοσειρές όλων των άλλων τμημάτων του εγκεφάλου σχηματίζοντας έτσι ένα χάρτη λειτουργικών διασυνδέσεων (functional connectivity-map — fcMap) της προαναφερθείσας περιοχής [21, 36, 37]. Αυτή η περιοχή ή το συγκεκριμένο voxel που εξετάζεται κάθε φορά καλείται συνήθως «σπόρος» (seed).

Ένας «σπόρος» μπορεί να είναι εκ των προτέρων μία καθορισμένη περιοχή ή μπορεί να επιλέγεται από έναν task-dependent χάρτη ενεργοποίησης ο οποίος προέρχεται από προγενέστερο fMRI πείραμα που εντοπίζει μία συγκεκριμένη περιοχή ενδιαφέροντος. Για παράδειγμα, αν θέλουμε να επικεντρωθούμε στη λειτουργική διασύνδεση του αριστερού πρωτογενούς κινητικού φλοιού, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε ένα πείραμα fMRI στο οποίο απαιτούνταν η εθελούσια κίνηση του δεξιού χεριού του εξεταζόμενου έπειτα από κάποιο ερέθισμα και στη συνέχεια να επιλέξουμε τελικά σαν «σπόρο» τα voxels εκείνα τα οποία είχαν την μεγαλύτερη ενεργοποίηση κατά μήκος της αριστερής προ-κεντρικής έλικας. Στη συνέχεια οι resting-state χρονοσειρές της περιοχής που επιλέξαμε σαν «σπόρο» μπορούν να συσχετιστούν με τις resting-state χρονοσειρές όλων των υπόλοιπων voxels του εγκεφάλου δίνοντας έτσι το χάρτη λειτουργικών διασυνδέσεων που ζητείται (fcMap). Ο χάρτης αυτός παρέχει πληροφορίες σχετικά με το ποιες περιοχές του εγκεφάλου είναι λειτουργικά διασυνδεδεμένη η περιοχή «σπόρος» που επιλέχθηκε. Η σχετική απλότητα της ανάλυσης αυτής αποτελεί ένα ισχυρό πλεονέκτημά της [38]. Ωστόσο, οι πληροφορίες που παρέχει ο fcMap περιορίζονται στην επιλεγμένη περιοχή του «σπόρου» και όχι στον εγκέφαλο σαν ολότητα.

3.3.2 Μέθοδοι χωρίς μοντέλο

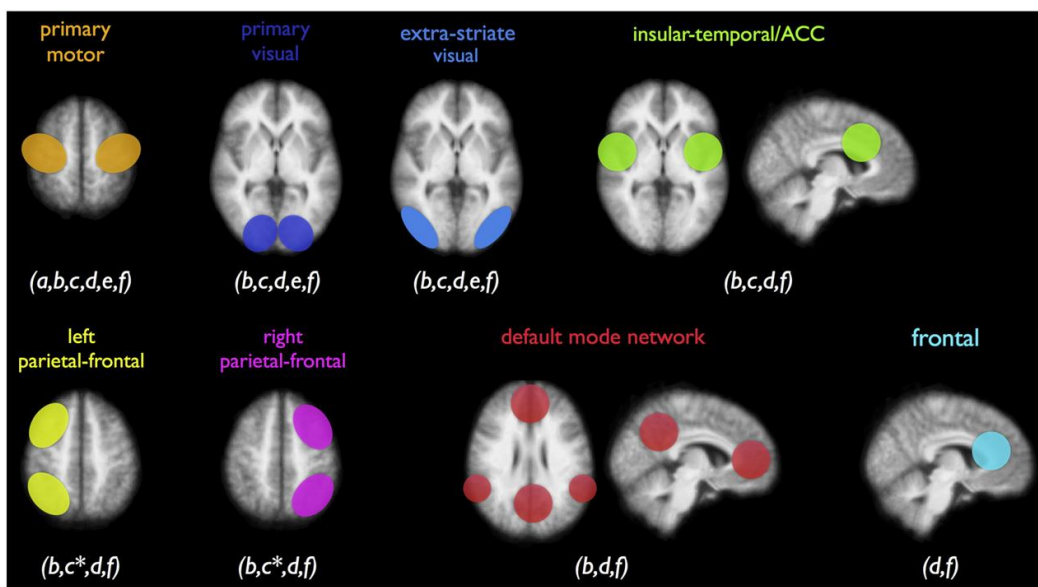
Για την εξέταση του εγκεφάλου σαν ολότητα χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι χωρίς μοντέλο, οι οποίες επιτρέπουν την εξαγωγή διαφόρων προτύπων ενεργοποίησης και διασυνδέσεων περιοχών χωρίς την ανάγκη a priori καθορισμού μίας περιοχής «σπόρου». Αρκετές τέτοιες μέθοδοι έχουν εφαρμοστεί επιτυχώς σε resting-state χρονοσειρές, όπως η ανάλυση κύριων συνιστωσών (Principal Component Analysis — PCA) [39], η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis — ICA) [32, 33] και της ιεραρχικής [34, 35], Λαπλασιανής [40] και κανονικοποιημένης συσταδοποίησης [41].

Οι μέθοδοι που βασίζονται στην ICA ίσως είναι οι πιο ευρέως διαδεδομένες και παρουσιάζουν υψηλό επίπεδο σταθερότητας [19]. Είναι σχεδιασμένες ώστε να αναζητούν ένα σύνολο βαθύτερων πηγών οι οποίες μπορούν να εξηγήσουν τα πρότυπα ενεργοποίησης, ψάχνοντας για την ύπαρξη των χωρικών πηγών των resting-state σημάτων που είναι σε μέγιστο βαθμό ανεξάρτητες μεταξύ τους. Οι

μέθοδοι ICA-based σε resting-state fMRI είναι ισχυρές αφού μπορούν να εφαρμοστούν σε δεδομένα από κάθε περιοχή του εγκεφάλου. Επίσης, τα χρονικά εξαρτημένα σήματα των resting-state ανεξάρτητων χωρικών συνιστωσών μπορούν εύκολα να απομονωθούν για περαιτέρω ανάλυση των πιθανών διαφοροποιήσεων μεταξύ ασθενών και υγιών ατόμων.

Άλλες μέθοδοι οι οποίες βασίζονται στη συσταδοποίηση (clustering) δεδομένων σε υπο-ομάδες με μεγαλύτερο βαθμό ομοιότητας και σε άλλες με χαμηλότερο βαθμό, έχουν σαν σκοπό το διαχωρισμό των σημείων σε υπο-ομάδες έτσι ώστε να μεγιστοποιείται το επίπεδο ομοιότητας μεταξύ των σημείων σε αυτές χωρίς όμως να επικαλύπτονται μεταξύ τους οι διαφορετικές ομάδες.

Παρά τις διαφορές των μεθόδων αυτών φαίνεται να υπάρχει ένας βαθμός επικάλυψης των επιμέρους αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα το Δίκτυο Προεπιλεγμένης/Προκαθορισμένης Λειτουργίας (Default Mode Network — DMN) επανειλημμένα εμφανίζεται σε ICA-based, σε seed-based και clustering-based ανάλυση. Τέτοια παραδείγματα επικάλυψης των αποτελεσμάτων διαφορετικών μεθόδων ενισχύουν την άποψη ότι υπάρχουν διάφορα λειτουργικά διασυνδεδεμένα δίκτυα στον ανθρώπινο εγκέφαλο που ενεργοποιούνται και σε κατάσταση ηρεμίας.



Σχήμα 3.3: Παραδείγματα resting-state δικτύων

3.4 Resting-state δίκτυα

Μελέτες λειτουργικής resting-state απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού που έγιναν σε ομάδες ατόμων έδειξαν το σχηματισμό λειτουργικά ισχυρώς διασυνδεδεμένων υποδικτύων, τα οποία συχνά αποκαλούνται δίκτυα κατάστασης ηρεμίας (Resting State Networks — RSN) [19, 32]. Τα δίκτυα αυτά αποτελούνται από ανατομικά διαχωρισμένες αλλά λειτουργικά διασυνδεδεμένες περιοχές του εγκεφάλου, που παρουσιάζουν υψηλό επίπεδο λειτουργικής διασυνδεσιμότητας κατά τη διάρκεια της κατάστασης ηρεμίας. Μέχρι σήμερα, οι μελέτες Νευροαπεικόνισης έχουν εντοπίσει γύρω στα οκτώ λειτουργικά διασυνδεδεμένα υποδίκτυα, μεταξύ των οποίων το κινητικό, το οπτικό, τα δύο πλευρικά δίκτυα που αποτελούνται από περιοχές που βρίσκονται στο άνω βρεγματικό λοβό και στον άνω μετωπιαίο λοβό, και το επονομαζόμενο Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας που αποτελείται από το προσφηνοειδές λοβίο (Precuneus), και περιοχές στον έσω μετωπιαίο, κάτω βρεγματικό και κροταφικό λοβό [26, 27, 29, 38].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα περισσότερα από τα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας αντιπροσωπεύουν γνωστά λειτουργικά δίκτυα, επικαλυπτόμενες περιοχές που είναι γνωστό ότι εκτελούν μία κοινή λειτουργία, υποστηρίζοντας τη λειτουργική σημασία αυτών των δικτύων. Τέτοιες περιοχές είναι ο πρωτογενής κινητικός φλοιός, ο πρωτογενής οπτικός φλοιός και οι περιοχές του βρεγματικού και μετωπιαίου λοβού οι οποίες εμπλέκονται στην επεξεργασία της προσοχής [19-21]. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι σχηματίζονται όχι μόνο ευρείας κλίμακας λειτουργικά δίκτυα αλλά και resting-state δίκτυα που ενδεχομένως να παρουσιάζουν μία εσωτερική τοπολογία, που είναι αυστηρά οργανωμένη σε υποδίκτυα. Για παράδειγμα, το οπτικό δίκτυο χωρίζεται σε δύο υποδίκτυα, το ένα καλύπτοντας περιοχές του πρωτογενούς οπτικού φλοιού και το άλλο καλύπτοντας περιοχές γύρω από το ραβδωτό του οπτικού φλοιού [19, 32, 41]. Επίσης οι λειτουργικές συνδέσεις του πρωτογενούς κινητικού δικτύου ηρεμίας διατάσσονται σύμφωνα με την σωματο-τοπική οργάνωση της προκεντρικής έλικας γεγονός που υποδηλώνει το σχηματισμό λειτουργικά διασυνδεδεμένων σωματο-τοπικών υποδικτύων εντός του δικτύου αυτού. Όλα αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τουλάχιστον μία κατηγορία λειτουργικής διασυνδεσιμότητας σε κατάσταση ηρεμίας

ίσως να υποδηλώνει μία διασυνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών που έχουν επικαλυπτόμενη λειτουργία.

Οι νευρώνες είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υψηλό επίπεδο ενεργοποίησης κατά την απουσία εκτέλεσης κάποιας εργασίας εκ μέρους του εξεταζόμενου, μεταφέροντας πληροφορίες σε άλλους νευρώνες. Στο πλαίσιο αυτό, μπορεί να θεωρηθεί ότι η λειτουργική διασυνδεσιμότητα συμβάλει στην εγρήγορση των λειτουργικών συστημάτων, βελτιώνοντας την αποδοτικότητα και το χρόνο αντίδρασης τους.

Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια κινητική εξάσκηση είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της δραστηριοποίησης σε κατάσταση ηρεμίας του πρωτογενούς κινητικού λοβού [42].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το Δίκτυο Προεπιλεγμένης/Προκαθορισμένης Λειτουργίας (Default Mode Network – DMN), το οποίο αποτελείται κυρίως από τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου και το προσφηνοειδές λοβίο και περιοχές του έσω μετωπιαίου και του κατώτερου βρεγματικού λοβού. Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα δίκτυα, οι περιοχές του δικτύου αυτού εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα νευρωνικής δραστηριότητας σε κατάσταση ηρεμίας συγκριτικά με την περίπτωση όπου εκτελείται κάποια δραστηριότητα, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η δραστηριότητα αυτού του δικτύου αντανακλά μία προεπιλεγμένη κατάσταση της νευρωνικής δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου [26, 43].

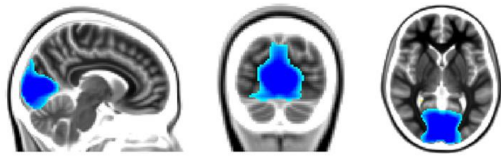
Επιπλέον, αυτά τα αυξημένα επίπεδα της νευρωνικής δραστηριότητας είναι ισχυρά συσχετισμένα σε κατάσταση ηρεμίας σχηματίζοντας ένα ολοκληρωμένο και λειτουργικά διασυνδεδεμένο δίκτυο κατάστασης ηρεμίας [27]. Η δραστηριότητα και η διασυνδεσιμότητα του DMN έχουν συνδεθεί με τις βάσεις της ανθρώπινης γνωστικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ενσωμάτωσης της γνωστικής και συναισθηματικής επεξεργασίας [27], της παρακολούθησης του κόσμου γύρω μας [26] αλλά και την «περιπλάνηση» στο χώρο και στο χρόνο μέσα από το μυαλό [44]. Το γεγονός αυτό καθιστά την ενεργοποίηση και τη διασυνδεσιμότητα του DMN ιδιαιτέρως ενδιαφέρουσα σε θέματα μελέτης που αφορούν την εξέταση των

γνωστικών δυσλειτουργιών νευρολογικής και ψυχιατρικής φύσεως εγκεφαλικών διαταραχών [45-50].

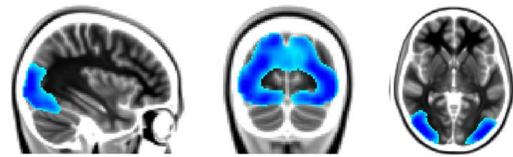
Τα κυριότερα δίκτυα ηρεμίας που εμφανίζονται σε διάφορες μελέτες resting-state fMRI απεικονίζονται στο Σχήμα 3.4 και είναι τα ακόλουθα:

- ❖ Πρωτογενές Οπτικό (Primary visual)
- ❖ Πλάγιο Οπτικό (Lateral visual)
- ❖ Μεσαίο Οπτικό (Medial visual)
- ❖ Αισθητικό-κινητικό (Sensory-motor)
- ❖ Μνήμη εν-λειτουργία (Δεξιό Ημισφαίριο) (Working memory right)
- ❖ Μνήμη εν-λειτουργία (Αριστερό Ημισφαίριο) (Working memory left)
- ❖ Προσφηνοειδές λοβίο (Precuneus)
- ❖ Κοιλιακό Ρεύμα (Ventral stream)
- ❖ Ιππόκαμπος-Αμυγδαλή (Hippocampus-amygdala)
- ❖ Σημαντικότητας (Salience)
- ❖ Προσοχής (Attention)
- ❖ Ακουστικό (Auditory)
- ❖ Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode)

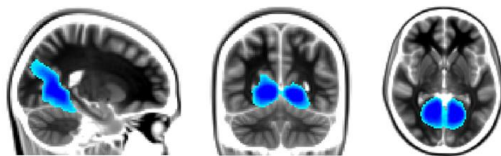
1. Primary visual



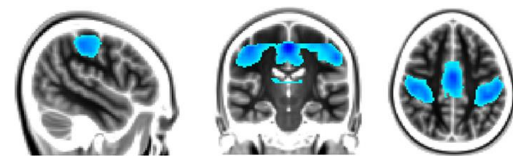
2. Lateral visual



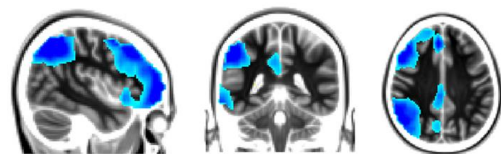
3. Medial visual



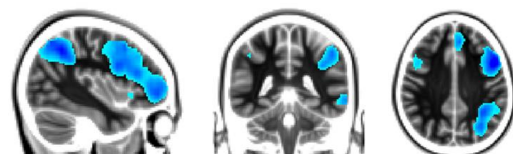
4. Sensory-motor



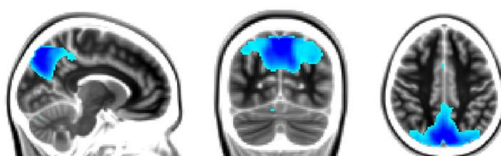
5. Right lateral



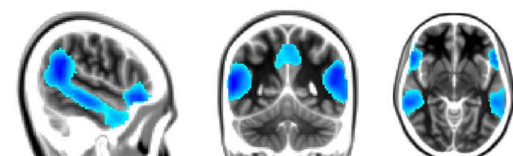
6. Left lateral



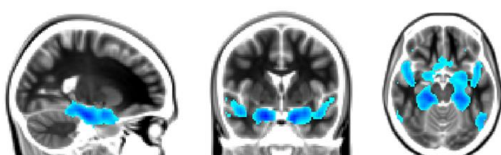
7. Precuneus



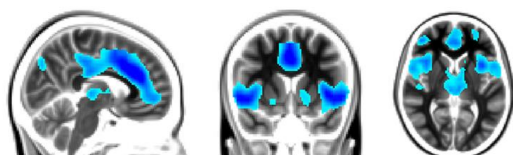
8. Ventral stream



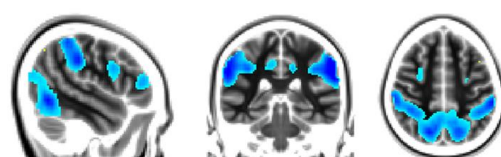
9. Medial temporal



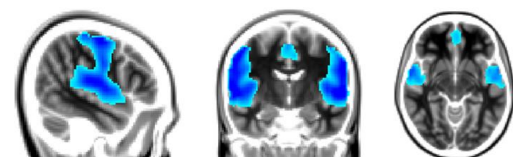
10. Salience



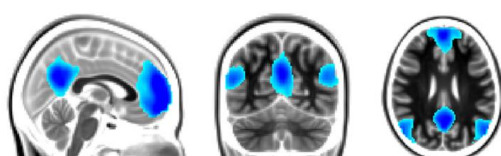
11. Task positive



12. Auditory



13. Default mode



Σχήμα 3.4: Αναπαράσταση βασικών δικτύων κατάστασης ηρεμίας

3.5 Λειτουργική και ανατομική διασύνδεση

Τα περισσότερα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας, όπως το DMN, τα πλευρικά βρεγματικά-μετωπιαία δίκτυα προσοχής αλλά και το πρωτογενές κινητικό και οπτικό δίκτυο αποτελούνται από ανατομικά διαχωρισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Όμως πως είναι δυνατό οι ανατομικά διαχωρισμένες εγκεφαλικές περιοχές να είναι λειτουργικά διασυνδεδεμένες; Εάν οι resting-state διακυμάνσεις αντικατοπτρίζουν νευρωνική δραστηριότητα και επικοινωνία μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών, τότε αναμένεται η ύπαρξη μίας δομικής σύνδεσης μεταξύ αυτών των λειτουργικά διασυνδεδεμένων εγκεφαλικών περιοχών για την υποστήριξη της συνεχούς επικοινωνίας.

Ο όρος δομική σύνδεση στον εγκέφαλο αναφέρεται σε οδούς λευκής ουσίας (white matter), και περιγράφει τις δέσμες των εκατομμυρίων νευρο-αξόνων μεγάλης απόστασης που διασυνδέουν, απευθείας, μεγάλες ομάδες διαχωρισμένων νευρώνων. Οι οδοί λευκής ουσίας είναι οι «αυτοκινητόδρομοι των πληροφοριών» του εγκεφάλου, οι οποίοι επιτρέπουν τη μεταφορά μεγάλης ποσότητας λειτουργικών δεδομένων μεταξύ διαφορετικών περιοχών. Στο πλαίσιο αυτό, όταν η συσχέτιση των resting-state fMRI χρονοσειρών των ανατομικά διαχωρισμένων εγκεφαλικών περιοχών πράγματι αντικατοπτρίζει τη συνεχιζόμενη λειτουργική επικοινωνία μεταξύ τους, θα πρέπει να υπάρχει ένας δομικός πυρήνας των συνδέσεων της λευκής ουσίας διευκολύνοντας έτσι αυτή τη νευρωνική επικοινωνία [51]. Πρόσφατα, μία σειρά από μελέτες έχουν πράγματι συσχετίσει άμεσα τη λειτουργική και δομική διασυνδεσιμότητα στον ανθρώπινο εγκέφαλο συνδυάζοντας resting-state fMRI με μεθόδους απεικόνισης τανυστών διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging — DTI).

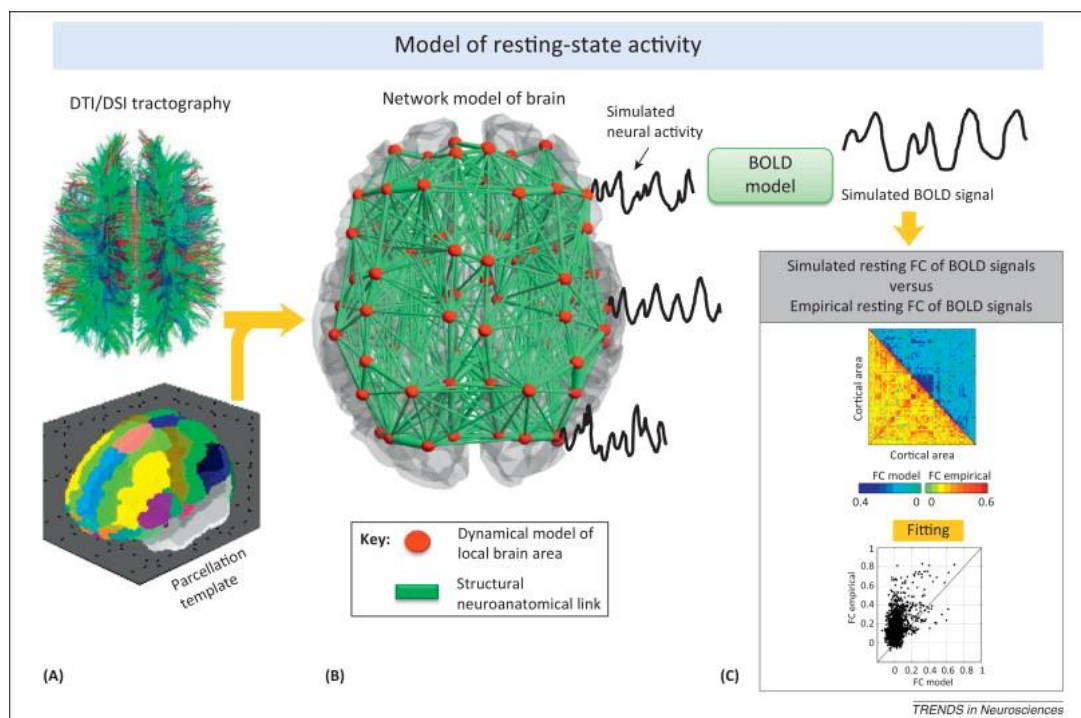
Το DTI, το οποίο αναπαρίσταται στο Σχήμα 3.5 είναι μία μέθοδος απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού που επιτρέπει την ανακατασκευή των οδών της λευκής ουσίας στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Επίσης, μετράει το προφίλ της διάχυσης των ελεύθερων μορίων του νερού στον ιστό του εγκεφάλου, τα οποία όπως είναι γνωστό διαχέονται κατά μήκος μίας ισχυρώς προτιμώμενης κατεύθυνσης στις οδούς λευκής ουσίας λόγω της συμπαγούς διάταξης των νευρο-αξονικών δεσμίδων. Πράγματι, όσον αφορά τη γενική σχέση μεταξύ λειτουργικής και δομικής

διασυνδεσιμότητας, οι τοπικές περιοχές σε κάθε πλευρά ενός αύλακα που είναι δομικά συνδεδεμένες με ίνες μικρής εμβέλειας βρέθηκαν να παρουσιάζουν υψηλό επίπεδο λειτουργικής διασυνδεσιμότητας [52]. Επιπλέον, όσον αφορά ολόκληρο τον εγκέφαλο, οι περιοχές με υψηλότερο επίπεδο δομικής διασυνδεσιμότητας βρέθηκαν να παρουσιάζουν και υψηλότερο επίπεδο λειτουργικής διασυνδεσιμότητας [53-55]. Εστιάζοντας στο DMN, συγκεκριμένες οδοί λευκής ουσίας, διασυνδέουν δομικά τις λειτουργικά διασυνδεδεμένες περιοχές αυτού του δικτύου [56].

Συνδυάζοντας resting-state δεδομένα fMRI με DTI δεδομένα προσδιορίζεται ο σημαντικός ρόλος του προσαγωγίου φλοιού στη διασύνδεση των βασικών περιοχών του DMN, επιβεβαιώνοντας την άμεση δομική νευρο-αξονική σύνδεση μεταξύ του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου και του έσω μετωπιαίου φλοιού, γνωστό από μελέτες σε ζώα [57].

Επιπλέον, η οργάνωση αυτών των οδών της λευκής ουσίας βρέθηκε να είναι άμεσα συνδεδεμένη με το επίπεδο της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας μεταξύ αυτών των περιοχών [41]. Εκτός από το σημαντικό ρόλο του προσαγωγίου φλοιού στο DMN, ο έσω κροταφικός λοβός και ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου, καθώς και άλλες εγκεφαλικές περιοχές του DMN έχουν βρεθεί να συνδέονται μεταξύ τους μέσω των δομικών οδών λευκής ουσίας, γεγονός που υποδηλώνει μία πιο γενική σχέση μεταξύ της δομικής και λειτουργικής διασυνδεσιμότητας στο DMN αλλά και εν γένει στα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας [56]. Μάλιστα, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σχεδόν όλες οι λειτουργικά συνδεδεμένες περιοχές, στα πιο συχνά αναφερόμενα resting-state δίκτυα, είναι δομικά διασυνδεδεμένες μέσω των γνωστών οδών λευκής ουσίας [51, 53, 55]. Αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη ενός γενικού δομικού πυρήνα των resting-state δικτύων, υποστηρίζοντας την αντίληψη ενός καθολικού συνδέσμου ανάμεσα στη δομική και λειτουργική διασυνδεσιμότητα, σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Ωστόσο, αν και η λειτουργική και δομική οργάνωση του εγκεφάλου είναι πιθανό να συνδέονται, σε καμία περίπτωση δεν πρόκειται για μία σχέση ένα-προς-ένα (η ακριβής τους σχέση παραμένει άγνωστη) [58]. Η δομική οργάνωση του δικτύου του εγκεφάλου καλείται να εξυπηρετήσει ένα τεράστιο πλήθος λειτουργικών διαμορφώσεων, αλλά ο τρόπος που το επιτυγχάνει αυτό παραμένει

άγνωστος. Αυτό απαιτεί, για μελλοντικές δομικής και λειτουργικής φύσεως μελέτες, την εξέταση του τρόπου με τον οποίο το δομικό εγκεφαλικό δίκτυο είναι ικανό να υποστηρίξει τα ταχέως μεταβαλλόμενα λειτουργικά πρότυπα ενεργοποίησης των λειτουργικών δικτύων [58].



Σχήμα 3.5: Βήματα μοντελοποίησης της εγκεφαλικής ενεργοποίησης σε κατάσταση ηρεμίας

3.6 Λειτουργική διασυνδεσιμότητα και νόηση

Μία σειρά από πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει την άμεση σχέση ανάμεσα στα resting-state πρότυπα λειτουργικής διασυνδεσιμότητας και την ανθρώπινη νόηση. Ο κύριος στόχος αυτών των μελετών ήταν η εξέταση της γνωστικής συμπεριφοράς σε σχέση με συγκεκριμένα resting-state δίκτυα, ως επί το πλείστον με το DMN.

Η δραστηριότητα και η διασυνδεσιμότητα του DMN έχουν βρεθεί ότι συμμετέχουν σε διάφορες ανώτερες γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες [27], καθώς επίσης και στην παρακολούθηση του κόσμου γύρω μας [26].

Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της τοπολογίας των λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου και τη γνωστική ικανότητα, χρησιμοποιώντας

μία θεωρητική προσέγγιση μέσω της θεωρίας γράφων. Η οργάνωση ενός δικτύου έχει άμεση σχέση με την αποδοτικότητά του, αφού η τοπολογία καθορίζει το επίπεδο της ευρωστίας του δικτύου, την ικανότητα μεταφοράς πληροφορίας και την ικανότητα επικοινωνίας που αυτό προσφέρει [58-63]. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μία σύνδεση μεταξύ της αποτελεσματικής οργάνωσης του δικτύου του εγκεφάλου και την πνευματική απόδοση. Εστιάζοντας σε συγκεκριμένες λειτουργικές συνδέσεις, το επίπεδο της λειτουργικής διασύνδεσης του (dorsolateral — προμετωπιαίος φλοιός) ραχιαίο-πλευρικού προμετωπιαίου φλοιού έχει βρεθεί ότι είναι άμεσα συνδεδεμένο με το επίπεδο της πνευματικής απόδοσης [64]. Επιπλέον, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η νευρωνική απόδοση μεταφράζεται και σε πνευματική απόδοση, μία άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε μία θετική σχέση ανάμεσα στο επίπεδο της απόδοσης των λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου και στο δείκτη νοημοσύνης (IQ), αφού αποδείχτηκε ότι τα πιο αποδοτικά οργανωμένα δίκτυα εγκεφάλου βρέθηκαν στους πιο ευφυείς ανθρώπους [65]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι μελέτες αυτές δεν βασίστηκαν σε μετρήσεις που αποκτήθηκαν κατά την εκτέλεση μίας εργασίας, η οποία συμμετέχει και στη μέτρηση του IQ, αλλά σε resting-state fMRI μετρήσεις, γεγονός το οποίο μπορεί να ορίζει το λειτουργικό μοντέλο διασυνδεσιμότητας ως ένα ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για τη γνωστική απόδοση. Πράγματι, ηλεκτρο-εγκεφαλικά ευρήματα έχουν δείξει ότι οι υψηλότερου επιπέδου μόρφωσης συμμετέχοντες έχουν κατά μέσο όρο μικρότερου μήκους διαδρομές συγκριτικά με αυτούς με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο [66]. Περαιτέρω υποστήριξη προέρχεται από δομικές μελέτες του εγκεφάλου, που δείχνουν ότι η ποιότητα των οδών λευκής ουσίας μεταξύ συσχετιζόμενων περιοχών του εγκεφάλου σχετίζεται με την πνευματική απόδοση [23], καθώς και με το επίπεδο της συνολικής κατανομής της λευκής ουσίας μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών [67]. Στο σύνολό τους, οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν ότι η αποτελεσματικότητα της λειτουργικής και δομικής διασυνδεσιμότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου μπορεί να συσχετίζεται με τη γνωστική απόδοση.

Ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει το μήκος διαδρομής ανάμεσα στα δίκτυα του εγκεφαλικού φλοιού, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, έδειξε ότι, όσον αφορά την

εγκεφαλική δομή, τα δίκτυα αυτά βελτιστοποιούνται προς την κατεύθυνση της συντομότερης μέσης διαδρομής [68].

Εν κατακλείδι, οι θεωρητικές μελέτες βασισμένες στη θεωρία των γράφων, σε resting-state fMRI δεδομένα έδειξαν ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι οργανωμένος σύμφωνα με μία άκρως αποτελεσματική και αποδοτική τοπολογία τύπου «μικρού-κόσμου» με μία βελτιστοποίηση προς μία υψηλού επιπέδου πληροφοριακή επεξεργασία μεταξύ των διαφόρων εγκεφαλικών υποσυστημάτων.

3.7 Συσχετισμός με ασθένειες

Διάφορες έρευνες μελετούν τη δυνατότητα χρήσης των resting-state fMRI τεχνικών στη διερεύνηση πιθανής λειτουργικής δυσλειτουργίας σε νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της νόσου του Alzheimer [49, 69], της κατάθλιψης [70], της άνοιας [71] και της σχιζοφρένειας [45, 50, 72, 73]. Οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες επικεντρώνονται στο DMN, ενώ πρόσφατα άρχισε να εξετάζεται η συνολική οργάνωση του λειτουργικού εγκεφαλικού δικτύου μέσω της θεωρίας των γράφων. Επιπλέον, τα μεταβαλλόμενα επίπεδα της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας και σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας [47] και η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση [48], φαίνονται να αλλάζουν τη λειτουργική δομή του DMN καθώς και άλλων resting-state δικτύων.

Γενικά, αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι ασθένειες τέτοιου τύπου προσβάλλουν περισσότερο τη διασυνδεσιμότητα ολόκληρων δικτύων του εγκεφαλικού φλοιού παρά συγκεκριμένες περιοχές του [74].

Πιο συγκεκριμένα η νόσος του Alzheimer έχει συνδεθεί με τη μειωμένη διασυνδεσιμότητα του DMN. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA), οι μελέτες έδειξαν μειωμένη resting-state δραστηριότητα στον οπίσθιο βρεγματικό λοβό και στον ιππόκαμπο, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη συμμετοχή των εν λόγω περιοχών στο DMN σε ασθενείς με Alzheimer [69]. Επιπλέον, ασθενείς της νόσου αυτής, φάνηκε να παρουσιάζουν μειωμένη απενεργοποίηση της λειτουργίας του DMN σε περιπτώσεις που τους εφιστήθηκε η

προσοχή σε κάποια συγκεκριμένη δραστηριότητα, σε σχέση με υγιή άτομα [49]. Επιπλέον, οι resting-state fMRI μελέτες ανάλυσης γράφων έδειξαν μία μειωμένη συνολική συσταδοποίηση (clustering) του δικτύου του εγκεφάλου των ασθενών με Alzheimer σε σύγκριση με ίδιας ηλικίας υγιείς εξεταζόμενους, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη αποτελεσματικότητα της τοπικής επεξεργαστικής δυνατότητας ατόμων που πάσχουν από τη νόσο [75]. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τις μελέτες της resting-state λειτουργικής διασυνδεσιμότητας, βασισμένες σε MEG, που αναφέρουν σχετικά μειωμένη ακεραιότητα του δικτύου του εγκεφάλου και της αποτελεσματικότητάς του στη νόσο του Alzheimer [76, 77].

Από την αρχή του ορισμού της, η σχιζοφρένεια έχει επισημανθεί ως μία πιθανή αποσυνδεδετική νόσος [78]. Η σχιζοφρένεια είναι μία σοβαρή ψυχιατρική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις, απώλεια συναισθήματος και διαταραχής της σκέψης. Ευρείες λειτουργικές ασυνέχειες μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου έχουν βρεθεί ότι διέπουν αυτά τα συμπτώματα [31, 39, 79]. Η σχιζοφρένεια είναι γνωστό ότι έχει επιπτώσεις στη φαιά και στη λευκή ουσία, με πιο ισχυρές τις επιδράσεις της στον μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό [80-82], στις περιοχές οι οποίες επικαλύπτονται με τις περιοχές του DMN. Ως εκ τούτου, η εξέταση του DMN και της οργάνωσης του λειτουργικού δικτύου του εγκεφάλου των σχιζοφρενών ασθενών προσφέρει νέες ιδέες στη διαταραγμένη εγκεφαλική επικοινωνία και λειτουργική διασυνδεσιμότητα στη σχιζοφρένεια [45, 73, 83]. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει παρεκκλίνουσα συμπεριφορά της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας του DMN σε σχιζοφρενείς ασθενείς, αφού παρατηρήθηκε μείωση της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας μεταξύ του έσω μετωπιαίου φλοιού και του προσφηνοειδούς λοβίου που είναι βασικές περιοχές του δικτύου αυτού [50, 73]. Επίσης έχουν παρατηρηθεί χωρικές διαφορές στο DMN σε σχιζοφρενείς ασθενείς, σημαντικά υψηλότερης συχνότητας διακυμάνσεις των περιοχών του DMN [45], καθώς και εντονότερη δραστηριότητα και διασυνδεσιμότητα στο DMN ασθενών σε πρώιμη φάση σχιζοφρένειας [50]. Οι μελέτες αυτές δείχνουν το σημαντικό ρόλο του DMN στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας [50]. Εξετάζοντας τη σχέση μεταξύ της λειτουργικής και δομικής διασυνδεσιμότητας στη σκλήρυνση κατά πλάκας, φάνηκε άμεση σχέση μεταξύ της

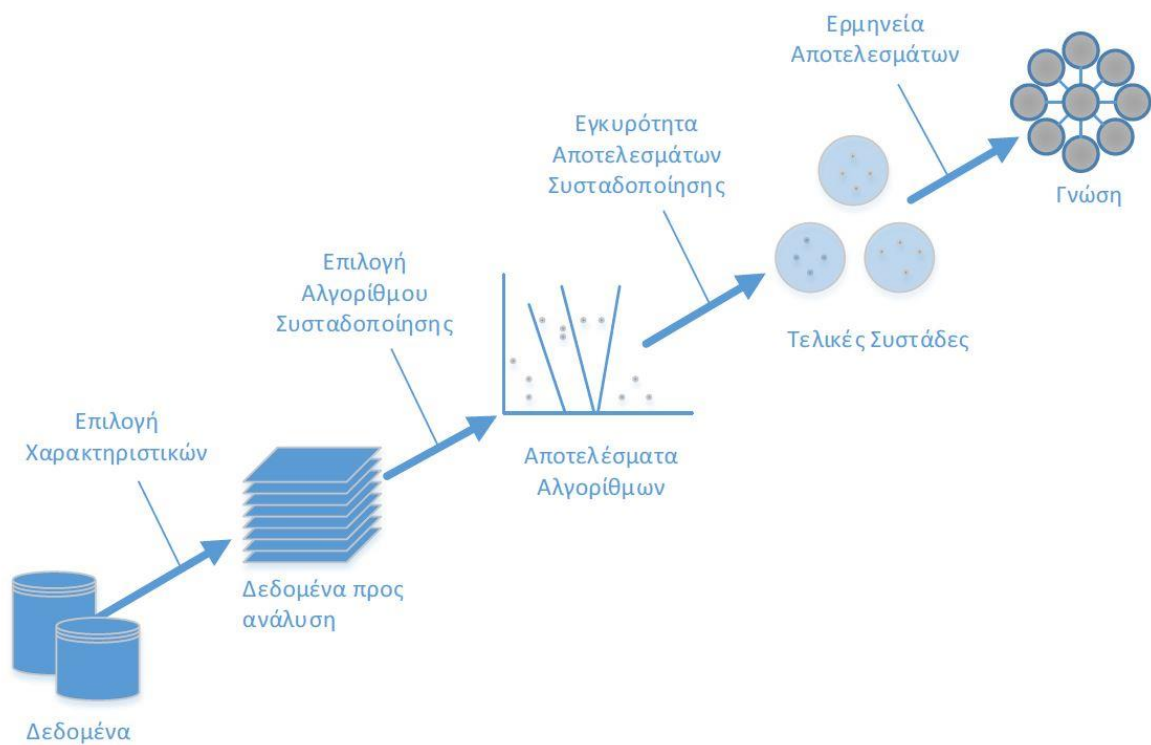
μειωμένης resting-state λειτουργικής διασυνδεσιμότητας περιοχών του δικτύου πρωτογενούς κινητικού φλοιού και της μειωμένης μικροδομικής οργάνωσης των διασυνδεδεμένων στο μεσολόβιο οδών λευκής ουσίας [47]. Αυτό σημαίνει ότι μείωση της ακεραιότητας της λευκής ουσίας μπορεί να έχει άμεσες επιπτώσεις στη λειτουργική διασυνδεσιμότητα εντός του πρωτογενούς κινητικού φλοιού. Επιπλέον, με χρήση ICA ανάλυσης, μελέτες έχουν δείξει μειωμένη λειτουργική διασυνδεσιμότητα σε ασθενείς με αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS) [48]. Οι μελέτες αυτές, που στοχεύουν είτε σε συγκεκριμένα δίκτυα, είτε στη συνολική οργάνωση της λειτουργικής διασυνδεσιμότητας του εγκεφάλου, υποδηλώνουν ότι αλλαγές στα resting-state πρότυπα λειτουργικής διασυνδεσιμότητας συμβαίνουν σε μία ευρεία ποικιλία νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Αυτές οι μελέτες δείχνουν τη σημασία της αντιμετώπισης των νευροεκφυλιστικών ασθενειών σαν καταστάσεις που αφορούν μεγάλης κλίμακας διασυνδεδεμένα λειτουργικά και δομικά δίκτυα του εγκεφάλου και όχι ξεχωριστές περιοχές του [74].

Κεφάλαιο 4 Αλγόριθμος Ασαφούς Συσταδοποίησης C-Μέσων

4.1 Συσταδοποίηση (Clustering)

Η συσταδοποίηση (clustering) ορίζεται ως η οργάνωση μίας συλλογής προτύπων σε ομάδες με παρόμοια χαρακτηριστικά. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της εύρεσης ομοιοτήτων μεταξύ των προτύπων σύμφωνα με ένα αντικειμενικά επιλεγμένο μέτρο ομοιότητας. Οι ομάδες αυτές ονομάζονται συστάδες (clusters). Τα πρότυπα που αποτελούν μία συστάδα είναι πιο όμοια μεταξύ τους, σε σχέση με άλλα πρότυπα τα οποία «ανήκουν» σε άλλη συστάδα. Το σχήμα 4.1 αποτελεί μία συνοπτική παρουσίαση των βασικών σταδίων μίας διαδικασίας συσταδοποίησης. Σε αυτό παρουσιάζονται τα αρχικά δεδομένα από τα οποία εξάγονται τα κύρια χαρακτηριστικά τους. Εν συνεχεία και με βάση κάποιο αλγόριθμο συσταδοποίησης πραγματοποιείται η διαδικασία της ομαδοποίησης των κυριότερων χαρακτηριστικών, με απώτερο σκοπό την ταξινόμησή τους και την ερμηνεία του αποτελέσματος ανάλογα με το γνωστικό αντικείμενο.

Η συσταδοποίηση είναι ένα σημαντικό εργαλείο με ποικίλες εφαρμογές σε πολλά πεδία τόσο στο χώρο των επιστημών όσο και των επιχειρήσεων. Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλά πεδία εφαρμογών, συμπεριλαμβανομένων της βιολογίας, ιατρικής, ανθρωπολογίας και οικονομίας. Εφαρμογές της συσταδοποίησης περιλαμβάνουν την ταξινόμια φυτών και ζώων, την κατηγοριοποίηση βάσει ασθένειας, την επεξεργασία και αναγνώριση προτύπων καθώς επίσης και την ανάκτηση κειμένων.

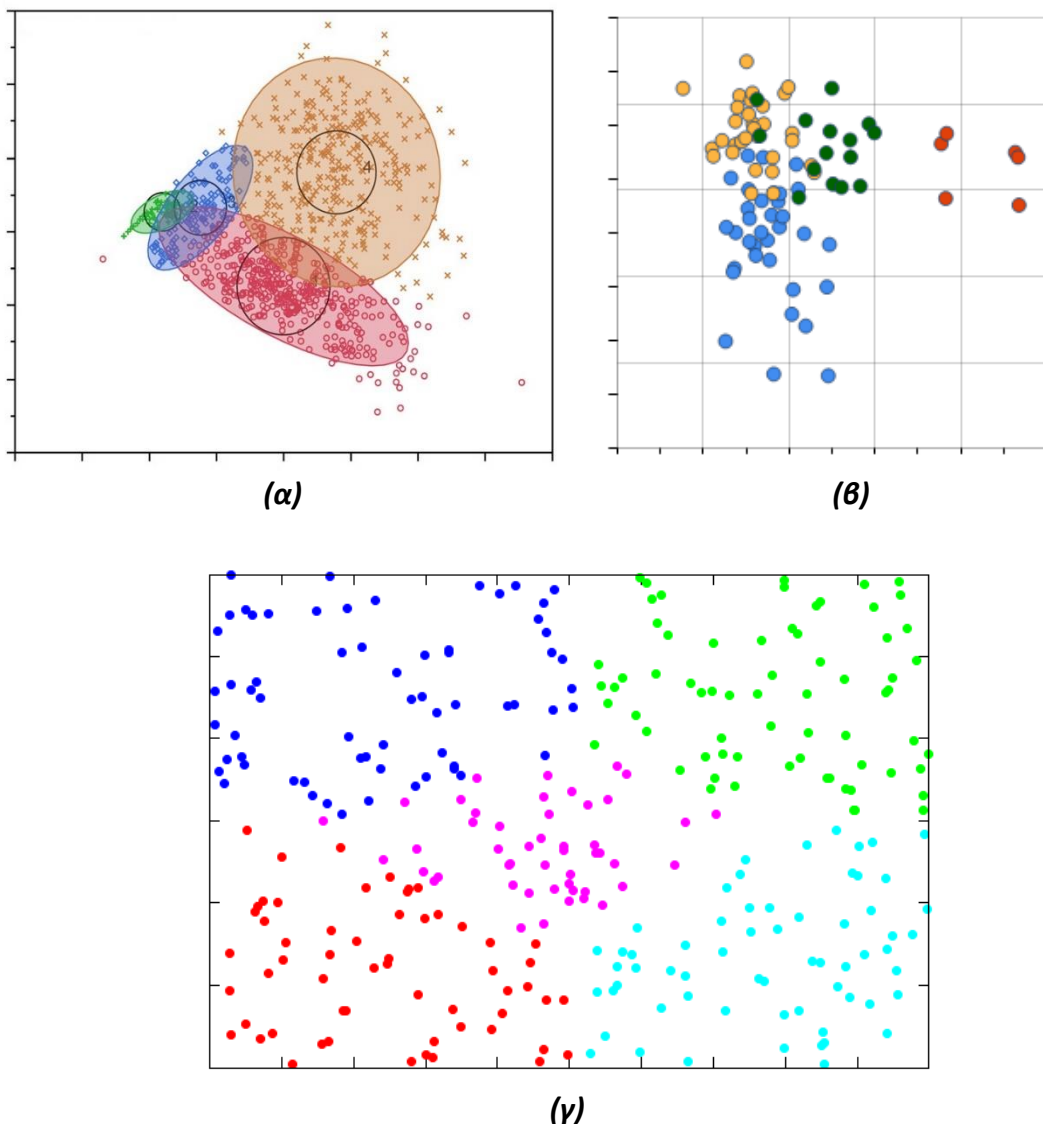


Σχήμα 4.1: Βήματα Συσταδοποίησης

Οι μέθοδοι συσταδοποίησης που έχουν προταθεί/χρησιμοποιηθεί στα διάφορα επιστημονικά πεδία, δύνανται να διαχωριστούν στις παρακάτω κατηγορίες:

- Ιεραρχική Συσταδοποίηση
- Διαμεριστική Συσταδοποίηση (K-Means)
- Συσταδοποίηση βασισμένη στην πυκνότητα
- Πιθανοτική Συσταδοποίηση (Συνδυασμός Γκαουσιανών μοντέλων)

Στο σχήμα 4.2 παρουσιάζονται κάποιοι από τους πιο ευρέως διαδεδομένους αλγόριθμους συσταδοποίησης. Αναλυτικότερα, το Σχήμα 4.2(α) παρουσιάζει τη μεθοδολογία του Συνδυασμού Γκαουσιανών μοντέλων, ενώ το Σχήμα 4.2(β) αναπαριστά το αποτέλεσμα από την ιεραρχική συσταδοποίηση. Τέλος, το Σχήμα 4.2(γ) δείχνει τη μεθοδολογία του αλγόριθμου συσταδοποίησης K-Means.



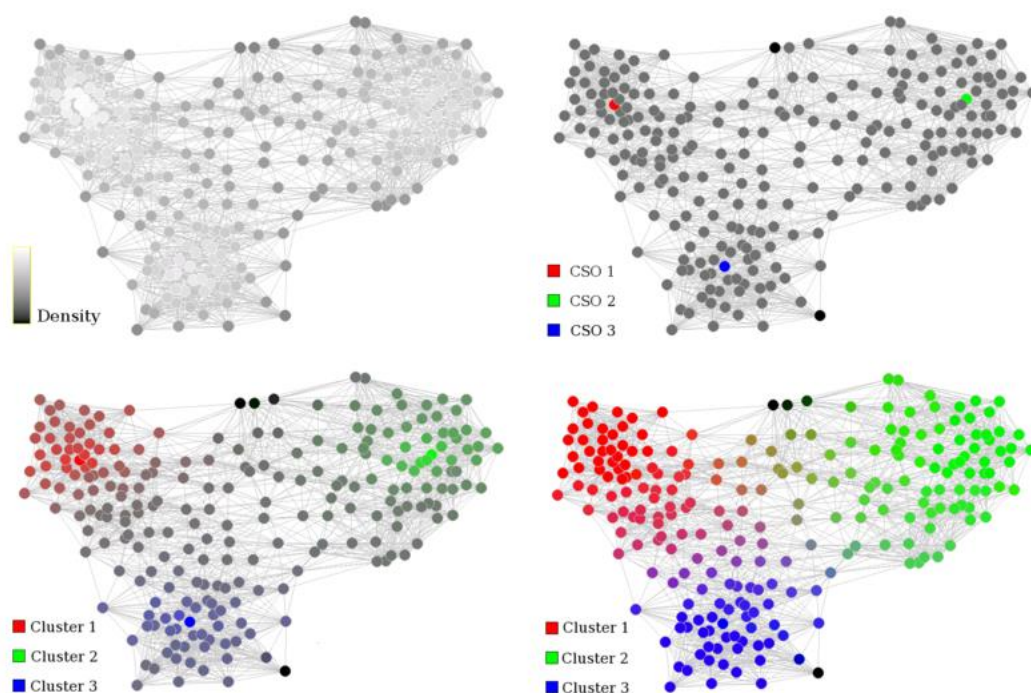
Σχήμα 4.2: Παραδείγματα αλγορίθμων (α) Συνδυασμού Γκαουσιανών μοντέλων, (β) Ιεραρχικής Συσταδοποίησης, (γ) K-Means

Μία βασική παράμετρο στις τεχνικές συσταδοποίησης αποτελούν τα δεδομένα. Χαρακτηριστικό ρόλο παίζει η φύση των δεδομένων και ο τρόπος μοντελοποίησής τους. Επίσης, ιδιαίτερο στοιχείο σε έναν αλγόριθμο συσταδοποίησης είναι η έννοια της απόστασης. Η χρήση ενός συγκεκριμένου τύπου απόστασης εξαρτάται και αυτή από τη μορφή των δεδομένων και το αποτέλεσμα που δίνει αντικατοπτρίζει την έννοια της ομοιότητας ή ανομοιότητας που υπάρχει ανάμεσά τους [84].

Ο δυαδικός χαρακτήρας της κλασσικής συσταδοποίησης, δηλαδή ένα πρότυπο να ανήκει ή να μην ανήκει σε μία συστάδα, μερικές φορές αποτελεί τροχοπέδη για την επίλυση ορισμένων προβλημάτων. Σε μία διαδικασία συσταδοποίησης, τα

δεδομένα μπορεί να συντελούν στη δημιουργία μίας συμπαγούς συστάδας διευκολύνοντας έτσι τον αλγόριθμο στην εξαγωγή έγκυρων αποτελεσμάτων. Ωστόσο, δύναται να υπάρχουν δεδομένα τα οποία δεν είναι εμφανές σε ποια συστάδα ανήκουν και γι' αυτό η διαδικασία της συσταδοποίησής τους να χρειάζεται και μία διαφορετική προσέγγιση. Οι κλασσικοί αλγόριθμοι συσταδοποίησης που προαναφέρθηκαν δεν μπορούν να διαχειριστούν αυτού του είδους την ασάφεια [84].

Για το λόγο αυτό, επιστρατεύτηκαν έννοιες από τη θεωρία ασαφών συνόλων που εμπλέκουν μέσα τους την ιδέα της μερικής συμμετοχής (partial membership), δηλαδή ένα πρότυπο να ανήκει μερικώς σε μία συστάδα και μερικώς σε άλλες με ποσοτικές εκφράσεις (βαθμοί συμμετοχής). Με αυτό τον τρόπο η ασάφεια φαίνεται να είναι πολύ χρήσιμη έννοια αφού συχνά οι συστάδες δεν είναι εύκολα διαχωρίσιμες λόγω παρουσίας θορύβου ή λανθασμένης επιλογής χαρακτηριστικών. Η ασαφής συσταδοποίηση (fuzzy clustering) προσφέρει μία πιο λεπτομερή επεξεργασία μέσα από τους βαθμούς συμμετοχής του κάθε προτύπου σε κάθε συστάδα.



Σχήμα 4.3: Μέθοδος Ασαφούς Συσταδοποίησης

Ένα παράδειγμα εφαρμογής της μεθόδου Ασαφούς Συσταδοποίησης παρουσιάζεται στο σχήμα 4.3, όπου φαίνονται συνοπτικά τα βήματα του ασαφούς αλγορίθμου. Στο τελικό αποτέλεσμα (κάτω δεξιά) η κωδικοποίηση του «που ανήκει το κάθε δεδομένο (κουκκίδα)» γίνεται μέσω της ανάθεσης κάποιου χρωματικού κώδικα σε αυτό. Όπως παρατηρείται, ότι στα σύνορα των ομάδων/συστάδων έχουν ανατεθεί χρωματικοί κώδικες οι οποίοι ουσιαστικά αποτελούν μείξη των αντίστοιχων από τις δύο πλησιέστερες συστάδες. Έτσι, γίνεται αντιληπτό ότι η διαδικασία της ασαφούς διαμέρισης ενθυλακώνει την αβεβαιότητα η οποία περιβάλλει τα αρχικά δεδομένα.

4.2 Αλγόριθμος Ασαφών C-Μέσων (Fuzzy C-Means)

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος ασαφούς ανάλυσης συστάδων είναι ο αλγόριθμος Ασαφών C-Μέσων (Fuzzy C-Means).

Ο αλγόριθμος της Συσταδοποίησης Ασαφών Μέσων (Fuzzy C-Means Clustering) αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία για μία ειδική περίπτωση από τον Joe Dunn το 1974. Η γενίκευση του αλγορίθμου αναπτύχθηκε από τον Jim Bezdek στη διδακτορική του διατριβή στο Πανεπιστήμιο Cornell το 1973 και βελτιώθηκε το 1981. Στόχος του είναι να ελαχιστοποιήσει μία συνάρτηση κόστους που μετρά το βαθμό «μη ομοιότητας» ενός προτύπου σε μία συστάδα .

Η βασική ιδέα σε μία τέτοια προσέγγιση, είναι ότι ένα πρότυπο ανήκει σε όλες τις συστάδες με διαφορετικό βαθμό συμμετοχής, όπου το άθροισμα των βαθμών είναι μονάδα, όπως και στους περισσότερους ασαφείς αλγορίθμους.

4.2.1 Μαθηματικό υπόβαθρο αλγορίθμου *FCM*

Αναλυτικότερα, ο αλγόριθμος *FCM* αποτελεί μία τεχνική συσταδοποίησης δεδομένων, όπου κάθε μέτρηση από τα δεδομένα ανήκει σε κάποια συστάδα (cluster) με κάποιο βαθμό που καθορίζεται από ένα πίνακα συμμετοχών. Τα δεδομένα αποθηκεύονται σε ένα 2Δ πίνακα X , ενώ το πλήθος των συστάδων καθώς και ο συντελεστής ασάφειας καθορίζονται σε αρχικό στάδιο. Στη συνέχεια, μέσω μίας επαναληπτικής διαδικασίας υπολογίζονται τα κεντροειδή των συστάδων βάσει των οποίων γίνεται η συσταδοποίηση κι έπειτα δημιουργείται ο πίνακας των βαθμών συμμετοχής των στοιχείων του X σε κάθε συστάδα.

Στην περίπτωση των χωροχρονικών δεδομένων η δυσκολία είναι αυξημένη λόγω της ύπαρξης δύο συνιστωσών, τόσο χωρική όσο και χρονική, οι οποίες θα πρέπει να αξιοποιηθούν καταλλήλως από τον αλγόριθμο συσταδοποίησης *FCM* με στόχο την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων.

Στη συσταδοποίηση χωροχρονικών δεδομένων υποθέτουμε ότι υπάρχει ένα σύνολο δεδομένων X , και R η διαμέρισή του σε c συστάδες, με $X = \{x_k, k = 1, \dots, n\}$, όπου n το πλήθος των προτύπων. Καθένα από τα στοιχεία του συνόλου X αποτελείται από δύο συνιστώσες, όπου η $x_k(s)$ υποδηλώνει τη χωρική ενώ η $x_k(t)$ τη χρονική συνιστώσα. Θεωρώντας r το πλήθος των χωρικών και q το πλήθος των χρονικών χαρακτηριστικών έχουμε:

$$x_k = [x_k(s)|x_k(t)]^T = [x_{k1}(s), \dots, x_{kr}(s)|x_{k1}(t), \dots, x_{kq}(t)]^T \quad (4.1)$$

Το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην «επαύξηση» του αλγόριθμου *FCM*, έτσι ώστε η χωροχρονική φύση των δεδομένων να μπορεί να αξιοποιηθεί πλήρως στη διαδικασία της συσταδοποίησης [85].

Η κατασκευή του αλγορίθμου είναι τέτοια ώστε να ικανοποιούνται κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες. Ειδικότερα, θα πρέπει για όλα τα πρότυπα του αρχικού συνόλου δεδομένων να ισχύει:

$$\sum_{i=1}^c u_{ik} = 1, \forall k \quad (4.2)$$

$$0 < \sum_{k=1}^n u_{ik} < n \quad (4.3)$$

$U = [u_{ik}]$, $i = 1, \dots, c$, $k = 1, \dots, n$, όπου u_{ik} είναι ο βαθμός συμμετοχής του προτύπου k σε μία συστάδα.

Τα πρότυπα-αντικείμενα (διανύσματα) που περιέχονται σε μία συστάδα C_i είναι περισσότερα όμοια μεταξύ τους και λιγότερο όμοια με αυτά που βρίσκονται σε άλλες συστάδες. Η ομοιότητα αυτή είναι θεμελιώδης έννοια στον ορισμό μίας

συστάδας, και ένα μέτρο για την ομοιότητα μεταξύ δύο προτύπων με τα ίδια χαρακτηριστικά είναι βασικό στις περισσότερες διαδικασίες συσταδοποίησης.

Όπως και σε κάθε αλγοριθμική προσέγγιση, στο γενικότερο πρόβλημα της συσταδοποίησης, η ύπαρξη μίας συνάρτησης κόστους προς ελαχιστοποίηση είναι κρίσιμη για την εγκυρότητα του τελικού αποτελέσματος. Η συνάρτηση κόστους που προσπαθεί να ελαχιστοποιήσει ο αλγόριθμος υπολογίζεται από την παρακάτω σχέση [85]:

$$J = \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^m d_{ik}^2(v_i, x_k) \quad (4.4)$$

Για τον υπολογισμό του κεντροειδούς κάθε συστάδας λαμβάνεται υπόψιν η τιμή του κάθε προτύπου της συστάδας και ο βαθμός με τον οποίο ανήκει σε αυτή. Το κεντροειδές δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m x_k}{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m} \quad (4.5)$$

Ο υπολογισμός του βαθμού συμμετοχής ενός προτύπου, ο οποίος πρέπει να ικανοποιεί τις σχέσεις (4.2) και (4.3), σε μία συστάδα δίνεται από τον τύπο:

$$u_{ik}(x) = \frac{1}{\sum_{j=1}^c \left(\frac{d(v_i, x_k)}{d(v_j, x_k)} \right)^{\frac{2}{m-1}}} \quad (4.6)$$

Όπου d είναι μία μετρική συνάρτηση που υπολογίζει την απόσταση μεταξύ του κεντροειδούς της συστάδας και του υπό εξέταση προτύπου και m είναι η παράμετρος «ασάφειας» (fuzzy coefficient) η οποία καθορίζει το πόσο ασαφής είναι η τιμή της $u(x)$, με $m \geq 1$.

Όταν το m πάρει τιμές κοντά στο 1, τότε το κεντροειδές της συστάδας που είναι κοντά στο εκάστοτε πρότυπο έχει περισσότερη συμμετοχή. Από την άλλη πλευρά όμως, για πολύ μεγάλες τιμές του m , όλα τα πρότυπα θα έχουν τον ίδιο βαθμό

συμμετοχής σε όλες τις συστάδες. Συνήθως μία τιμή κοντά στο 2 δίνει καλά αποτελέσματα.

4.2.2 Ανάλυση σταδίων αλγορίθμου

Ο αλγόριθμος *FCM* διαχωρίζει ένα σύνολο προτύπων σε συστάδες με κάποιο βαθμό που καθορίζεται από ένα πίνακα συμμετοχής. Η διαδικασία αυτή εκτελείται επαναληπτικά μέχρι να ελαχιστοποιηθεί μία συγκεκριμένη συνάρτηση κόστους. Κατά την εκτέλεσή της, υπολογίζονται τα κεντροειδή των συστάδων και στη συνέχεια σύμφωνα με αυτά υπολογίζεται η απόσταση μεταξύ των προτύπων και των κεντροειδών των συστάδων. Επομένως, τα πρότυπα «κατανέμονται» σε συστάδες, με βαθμούς συμμετοχής ανάλογους της απόστασης που απέχουν από την αντίστοιχη συστάδα.

Η επαναληπτική διαδικασία που υλοποιείται μέσω του αλγορίθμου *FCM* αναλύεται σε στάδια προκειμένου να γίνει περισσότερο κατανοητή η μεθοδολογία η οποία ακολουθείται [84].

1. Στο πρώτο βήμα, είναι απαραίτητος ο καθορισμός του πλήθους των ασαφών συστάδων, της παραμέτρου ασάφειας m , καθώς και η αρχικοποίηση των κεντροειδών των συστάδων.
2. Στη συνέχεια, αρχικοποιείται ο πίνακας των βαθμών συμμετοχής $U^0 = [u_{ik}]^0$ ο οποίος όπως προαναφέρθηκε πρέπει να ικανοποιεί τις σχέσεις (4.2) και (4.3).
3. Με βάση τον πίνακα U υπολογίζονται τα κεντροειδή των συστάδων $V^{(n)} = [v_i]$

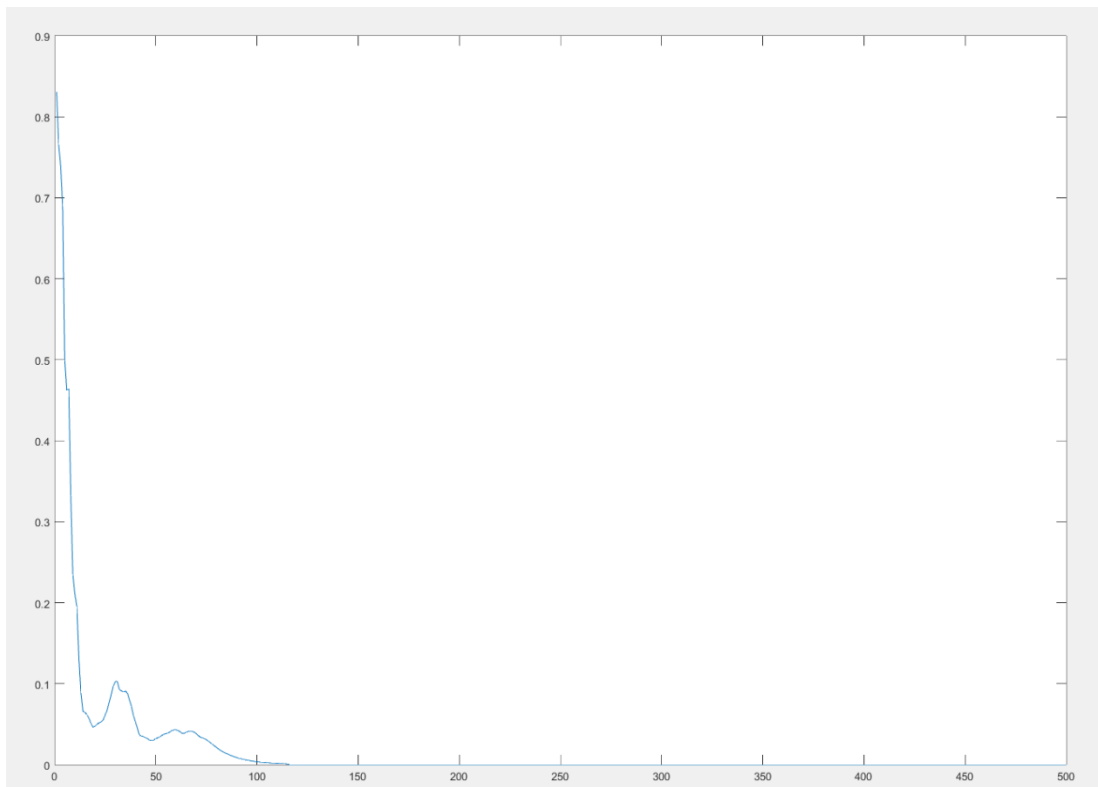
$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m x_k}{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m} \quad (4.7)$$

4. Ακολούθως, γίνεται ενημέρωση των πινάκων $U^{(n)}, U^{(n+1)}$ εφόσον υπολογιστούν οι αποστάσεις μεταξύ των προτύπων και των κεντροειδών των συστάδων.

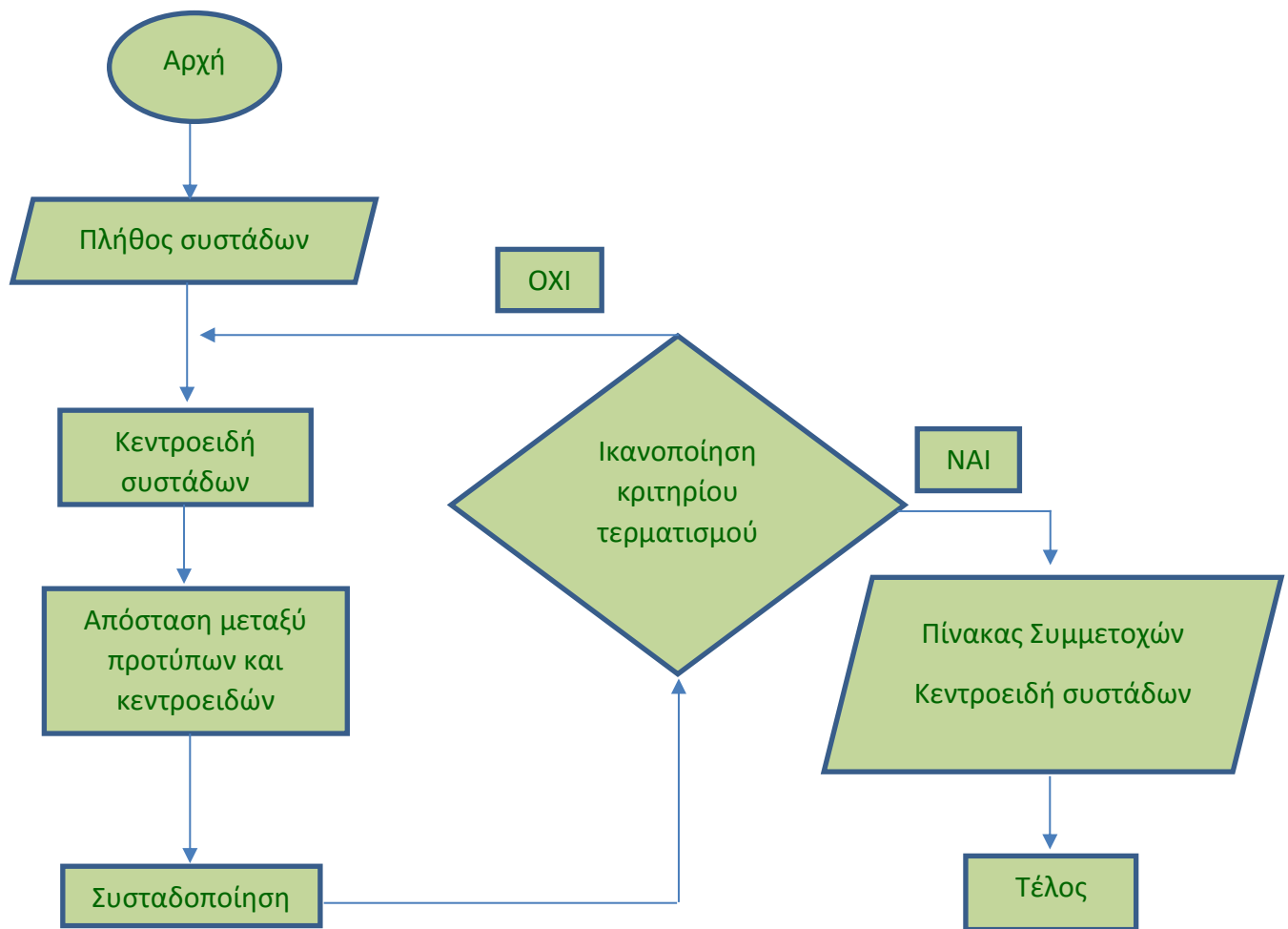
$$u_{ik} = \frac{1}{\sum_{j=1}^c \left(\frac{d(v_i, x_k)}{d(v_j, x_k)} \right)^{\frac{2}{m-1}}} \quad (4.8)$$

5. Όπως παρουσιάζεται και στο σχήμα 4.5 αν η συνάρτηση κόστους $J(U, v_1, \dots, v_c)$ ελαχιστοποιηθεί ο αλγόριθμος σταματάει, διαφορετικά επιστρέφει στο 3^ο βήμα και επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία με τα νέα U και V .

Ο παραπάνω αλγόριθμος είναι μία επαναληπτική διαδικασία κατά Piccard και όπως έχει αποδειχθεί πάντα συγκλίνει. Έχει όμως το μειονέκτημα ότι για διαφορετικές αρχικές τιμές μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά τοπικά ελάχιστα. Παρόλα αυτά, είναι ο πιο διαδεδομένος αλγόριθμος στη θεωρία της ασαφούς συσταδοποίησης δεδομένων, γιατί είναι απλός, συγκλίνει πολύ εύκολα και όπως έχουν δείξει οι μέχρι τώρα εφαρμογές, μπορεί να πετύχει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα [86].



Σχήμα 4.4: Σύγκλιση Αλγόριθμου FCM



Σχήμα 4.5: Βήματα Αλγόριθμου FCM

4.2.2.1 Μέθοδοι εύρεσης απόστασης

Η χρήση ενός συγκεκριμένου τύπου απόστασης εξαρτάται από τη μορφή των δεδομένων και το αποτέλεσμα που μας δίνει αντικατοπτρίζει την έννοια της ομοιότητας/ανομοιότητας που υπάρχει ανάμεσά τους.

Η οργάνωση των δεδομένων σε δομές αποτελεί ένα σημαντικό κομμάτι μίας τεχνικής συσταδοποίησης για το λόγο ότι επηρεάζεται η ανάλυσή τους. Η έννοια της απόστασης και κατ' επέκταση της ομοιότητας των δεδομένων μας βοηθάει στο να πλοηγούμαστε μέσα στο χώρο των δεδομένων και να μπορούμε να μορφοποιήσουμε τις συστάδες. Υπολογίζοντας αποστάσεις μπορούμε να αποφανθούμε πόσο κοντά ή πόσο μακριά είναι δύο πρότυπα και αναλόγως να τα κατατάξουμε σε συστάδες. Παρακάτω, αναφέρονται ενδεικτικά κάποιες αποστάσεις

οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια του ασαφούς αλγόριθμου *FCM*.

- 1. Ευκλείδεια Απόσταση:** είναι μία ειδική περίπτωση της απόστασης Minkowski, όπου $p = 2$.

$$d^2(x_k, v_i) = \|x_k - v_i\|^2 \quad (4.9)$$

(Απόσταση Minkowski: $d^2(x_k, v_i) = \|x_k - v_i\|^p$)

- 2. Απόσταση Manhattan**

$$d^2(x_k, v_i) = \|x_k - v_i\|_1^2 \quad (4.10)$$

- 3. Απόσταση Hamming**

$$d^2(x_k, v_i) = \sum_{k=1}^n |x_k - v_i| \quad (4.11)$$

- 4. Απόσταση Jaccard**

$$d^2(x_k, v_i) = \frac{|x_k \cup v_i| - |x_k \cap v_i|}{|x_k \cup v_i|} \quad (4.12)$$

- 5. Απόσταση Chebychev**

$$d^2(x_k, v_i) = \|x_k - v_i\|_\infty^2 \quad (4.13)$$

- 6. Απόσταση Pearson**

$$d_1^2(x_k, v_i) = \left[\frac{1 - cc(x_k, v_i)}{1 + cc(x_k, v_i)} \right]^\beta \quad (4.14)$$

$$d_2^2(x_k, v_i) = 2 [1 - cc(x_k, v_i)] \quad (4.15)$$

$\beta > 0$, cc : συντελεστής *Pearson* αυτοσυσχέτισης (*correlation coefficient*)

7. Απόσταση Kullback-Leibler

$$d^2(x_k, v_i) = \sum_{k=1}^n x_k \ln \frac{x_k}{v_i} \quad (4.16)$$

8. Απόσταση Canberra

$$d^2(x_k, v_i) = \sum_{k=1}^n \frac{|x_k - v_i|}{|x_k| + |v_i|} \quad (4.17)$$

όπου v_i τα κεντροειδή των συστάδων και x_k τα πρότυπα.

Όταν πρόκειται για χωροχρονικά δεδομένα, το βασικό σημείο είναι η εύρεση μίας απόστασης η οποία να δύναται να διαχωρίζει με σαφήνεια τις χωρικές και τις χρονικές συνιστώσες του συνόλου δεδομένων [85]. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω του παρακάτω αθροίσματος δύο παραγόντων.

Για παράδειγμα:

$$d_{\lambda}^2(x_k, v_i) = \|x_k(s) - v_i(s)\|^2 + \lambda \|x_k(t) - v_i(t)\|^2, \quad \lambda \geq 0 \quad (4.18)$$

Αυτή η επαυξημένη απόσταση επιτρέπει τον έλεγχο της επίδρασης του κάθε τμήματος των δεδομένων κατά τον προσδιορισμό της Ευκλείδειας απόστασης και επιτυγχάνει τη δέουσα ισορροπία μεταξύ των επιπτώσεων των χωρικών και χρονικών συνιστωσών των δεδομένων. Όταν το $\lambda = 0$, λαμβάνεται υπόψιν μόνο η χωρική συνιστώσα ενώ η χρονική παραλείπεται. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή του λ τόσο εντονότερη είναι και η επίδραση των χρονικών συνιστωσών των χωροχρονικών δεδομένων [85].

4.2.2.2 Τεχνικές εγκυρότητας των τεχνικών συσταδοποίησης (Validity indices)

Το πρόβλημα του κατάλληλου αριθμού συστάδων στους αλγόριθμους συσταδοποίησης αποτελεί ένα ενδιαφέρον πεδίο μελέτης που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Πολλές φορές, όταν θέλουμε να ακολουθήσουμε μία μέθοδο συσταδοποίησης δεν είμαστε σε θέση, εξ αρχής, να προσδιορίσουμε το σωστό αριθμό των συστάδων παρά μόνο μέσα από τη διαδικασία συσταδοποίησης. Θα

ήταν αρκετά χρήσιμο να εξετάσουμε διαφορετικούς αριθμούς συστάδων και παίρνοντας τα δεδομένα να συγκρίνουμε επιδόσεις. Όμως, είναι απαραίτητη μία μεθοδική διαδικασία η οποία θα συνοδεύεται από ένα κριτήριο με το οποίο θα ελέγχεται η ποιότητα των αποτελεσμάτων. Παρακάτω δίνεται μία σύνοψη των κυριότερων κριτηρίων που έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία. Επίσης γίνεται χρήση της ακόλουθης σημιογραφίας: c το πλήθος των συστάδων, n το πλήθος των υπό εξέταση προτύπων.

Συντελεστής Κατανομής ή Συμμετοχής (Partition Coefficient, PC)

$$PC(c) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^2 \quad (4.19)$$

Ο δείκτης αυτός μετρά την ποσότητα «επικάλυψης» μεταξύ των συστάδων. Το μειονέκτημα του είναι η απουσία άμεσης σύνδεσης με κάποια ιδιότητα των ίδιων των δεδομένων. Ο βέλτιστος αριθμός των συστάδων βρίσκεται στη μέγιστη τιμή του PC [87].

Κατάταξη Εντροπίας (Classification Entropy, CE)

$$CE(c) = -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik} \log(u_{ik}) \quad (4.20)$$

Ο δείκτης αυτός μετρά την ασάφεια του διαχωρισμού των συστάδων. Ο βέλτιστος αριθμός των συστάδων βρίσκεται στη μέγιστη τιμή του CE .

Δείκτης Διαμέρισης (Partition Index, SC)

$$SC(c) = \sum_{i=1}^c \frac{\sum_{k=1}^n (u_{ik})^m \|x_k - v_i\|^2}{n_i \sum_{j=1}^c \|v_j - v_i\|^2} \quad (4.21)$$

Ο δείκτης αυτός εκφράζει το λόγο του «πόσο συμπαγείς» είναι οι συστάδες ως προς το διαχωρισμό των συστάδων. Είναι χρήσιμος κατά τη σύγκριση διαφορετικών διαχωρίσεων οι οποίες περιέχουν ίσο αριθμό συστάδων. Η χαμηλότερη τιμή του SC δείχνει το βέλτιστο αριθμό των συστάδων [88].

Δείκτης Διαχωρισμού (Separation Index, S)

$$S(c) = \frac{\sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n (u_{ik})^2 \|x_k - v_i\|^2}{n \min_{i,j} \|v_j - v_i\|^2} \quad (4.22)$$

Ο δείκτης εγκυρότητας S βασίζεται στη συνάρτηση κόστους $J(U, v_1, \dots, v_c)$, προσδιορίζοντας το μέσο αριθμό των δεδομένων και το τετράγωνο των ελάχιστων αποστάσεων των κεντροειδών των συστάδων. Μικρή τιμή του S δείχνει πράγματι μία έγκυρη βέλτιστη κατάτμηση [88].

Δείκτης Xie-Beni (Xie and Beni's Index, XB)

$$XB(c) = \frac{\sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n (u_{ik})^m \|x_k - v_i\|^2}{n \min_{i,k} \|x_k - v_i\|^2} \quad (4.23)$$

Ορίζεται ως το πηλίκο μεταξύ του μέσου τετραγωνικού σφάλματος και του τετραγώνου των ελάχιστων αποστάσεων μεταξύ των σημείων στις συστάδες. Ο βέλτιστος αριθμός των συστάδων θα πρέπει να ελαχιστοποιεί την τιμή του δείκτη XB [89].

Κεφάλαιο 5 Συγκριτική Μελέτη-Αποτελέσματα

5.1 Εισαγωγή

Σε αυτή τη διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε ο Ασαφής Αλγόριθμος C-Μέσων (Fuzzy C-Means — *FCM*) για τον προσδιορισμό των ενεργοποιημένων περιοχών στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ενώ ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state).

5.2 Τύποι-Πηγές Δεδομένων

Στα πλαίσια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας αντλήθηκαν δεδομένα από τη βάση δεδομένων ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange). Το ABIDE αποτελεί μία κοινή σύμπραξη δεκαέξι διεθνών ισότοπων απεικόνισης που έχουν ομαδοποιήσει και μοιράζονται τα δεδομένα νευροαπεικόνισης από 573 υγιή άτομα και από 539 άτομα που πάσχουν από Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (Autism spectrum disorder — ASD). Αυτά τα 1112 σύνολα δεδομένων αποτελούνται από δομικά και resting-state δεδομένα fMRI μαζί με μία εκτενή σειρά φαινοτυπικών πληροφοριών.

Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την επιλογή καλύτερης μεθόδου προεπεξεργασίας για resting-state δεδομένα fMRI. Οπότε, αντί να υπάρχει περιορισμός επιλογής και να ευνοείται μία συγκεκριμένη στρατηγική προεπεξεργασίας, χρησιμοποιούνται τέσσερις διαφορετικές μέθοδοι, καθεμία από τις οποίες υλοποιείται χρησιμοποιώντας τις προτιμώμενες γι' αυτήν, παραμέτρους και ρυθμίσεις.

Όπως φαίνεται παρακάτω, η λειτουργική προεπεξεργασία πραγματοποιείται με τη χρήση των μεθόδων:

- ✓ Connectome Computation System (CCS)
- ✓ **Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (CPAC)**
- ✓ Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF)
- ✓ NeuroImaging Analysis Kit (NIAK)

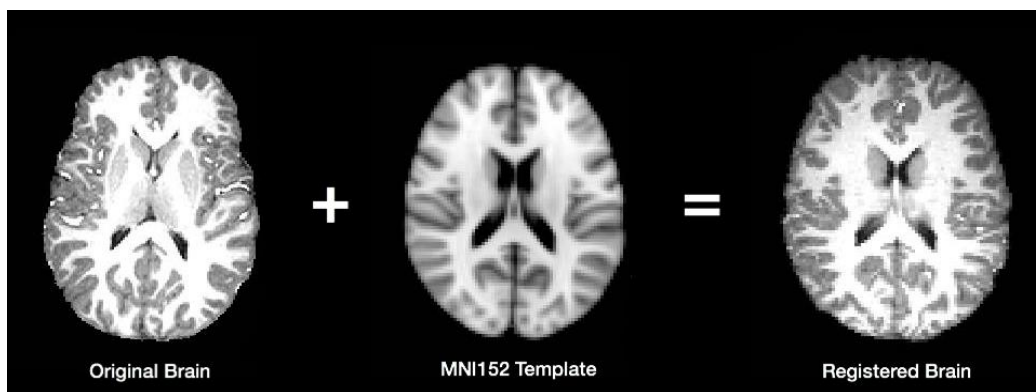
Η μέθοδος προεπεξεργασίας των δεδομένων της παρούσας εργασίας βασίστηκε στο Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (CPAC).

Το CPAC είναι ένα λογισμικό ανοιχτού κώδικα για την αυτοματοποιημένη προεπεξεργασία και την ανάλυση των resting-state δεδομένων fMRI. Βασίζεται σε ένα ισχυρό σύνολο υφιστάμενων πακέτων λογισμικού, συμπεριλαμβανομένων των AFNI (Analysis of Functional NeuroImages), FSL (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library) και ANTs (Advanced Normalization Tools), και το καθιστά εύκολο τόσο για αρχάριους όσο και για εμπειρότερους χρήστες με σκοπό την εξερεύνηση των δεδομένων χρησιμοποιώντας ένα ευρύ φάσμα αναλυτικών εργαλείων. Οι χρήστες καθορίζουν διάφορες στρατηγικές ανάλυσης προσδιορίζοντας ένα συνδυασμό προεπεξεργαστικών επιλογών και αναλύσεων που πρέπει να τρέξουν σε έναν αυθαίρετο αριθμό ατόμων. Τα αποτελέσματα μπορούν στη συνέχεια να συγκριθούν μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιώντας την ενσωματωμένη λειτουργία των στατιστικών στοιχείων της ομάδας.

Τα στάδια προεπεξεργασίας από τα οποία διέπεται το C-PAC και χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία είναι τα πιο κάτω:

- Διόρθωση συγχρονισμού τομών (Slice timing correction)
- Διόρθωση Κίνησης (Motion realignment)
- Κανονικοποίηση έντασης (Intensity normalization)
- Χωρική κανονικοποίηση
- Χωρική εξομάλυνση
- Χρονικό φιλτράρισμα

Όσον αφορά τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν κατά το στάδιο της χωρικής κανονικοποίησης, ευθυγραμμίστηκαν και αντιστοιχήθηκαν στο MNI (Montreal Neurological Institute) πρότυπο, μία διαδικασία η οποία παρουσιάζεται συνοπτικά στο Σχήμα 5.1.



Σχήμα 5.1: Διαδικασία Χωρικής Κανονικοποίησης βάσει του MNI προτύπου.

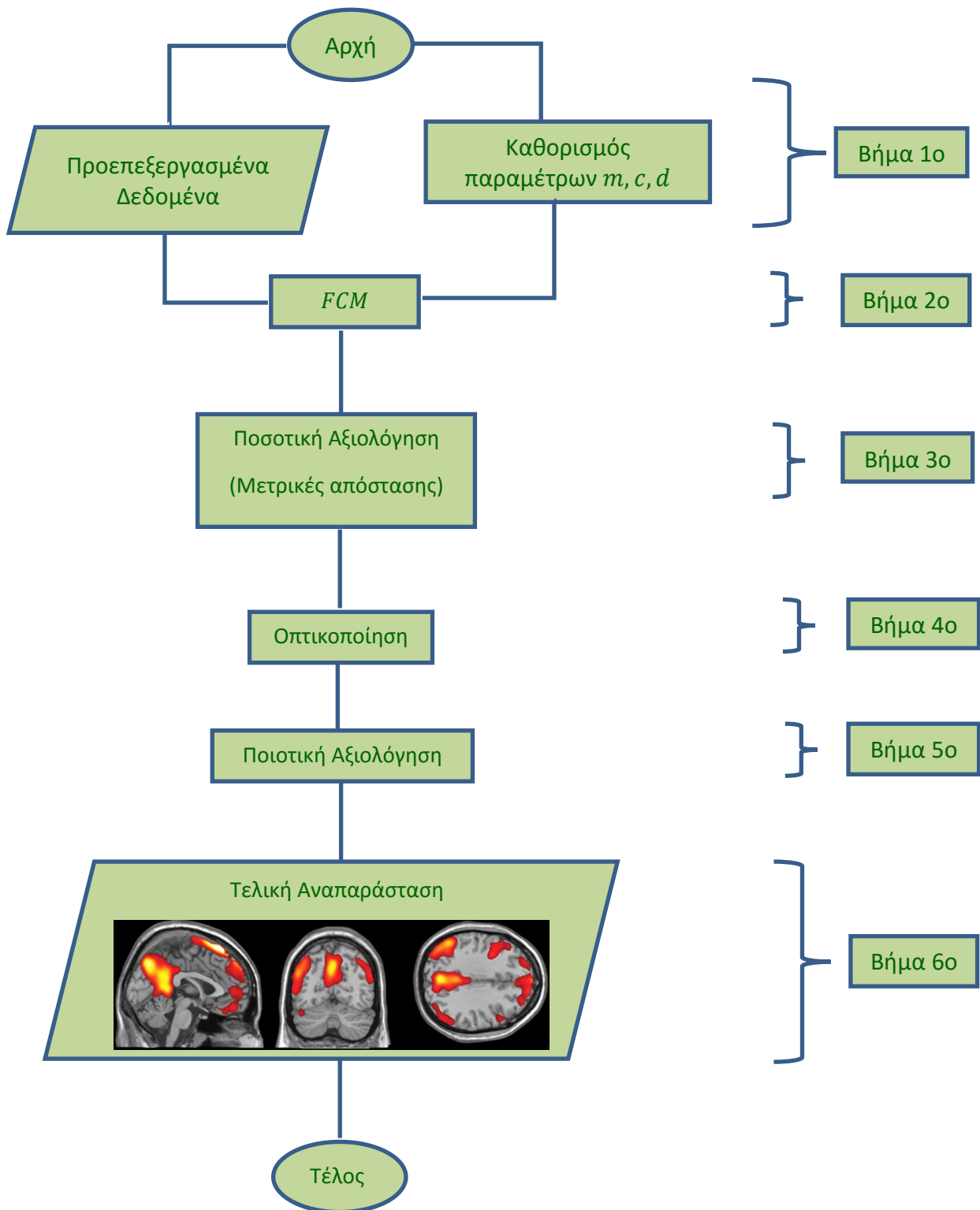
5.3 Προγραμματιστικό περιβάλλον

Ο προγραμματισμός που απαιτήθηκε έγινε σε περιβάλλον MATLAB. Επιπρόσθετα έγινε εισαγωγή βιβλιοθηκών στη MATLAB για τη δυνατότητα επεξεργασίας NIfTI αρχείων, συγκεκριμένα το πακέτο «Tools for NifTI and ANALYZE image».

Το μεγαλύτερο μέρος της ανάλυσης των δεδομένων fMRI έγινε με χρήση της βιβλιοθήκης εργαλείων FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) και συγκεκριμένα την έκδοση 5.0.8. Πρόκειται για μία βιβλιοθήκη προγραμμάτων που επιτρέπουν την προεπεξεργασία που απαιτείται.

5.4 Ανάπτυξη Αλγορίθμου

Πιο συγκεκριμένα, σε μία ομάδα τριών δειγμάτων από διαφορετικούς εξεταζόμενους (subjects) εφαρμόστηκε ανάλυση με τη μέθοδο ασαφούς συσταδοποίησης C-Μέσων από την οποία προέκυψαν χάρτες ενεργοποίησης που αντιστοιχούν σε κάποια από τα γνωστά δίκτυα κατάστασης ηρεμίας που αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο. Στο σχήμα 5.2 γίνεται μία επισκόπηση των σταδίων από τα οποία αποτελείται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και στη συνέχεια γίνεται ανάλυση του κάθε βήματος.



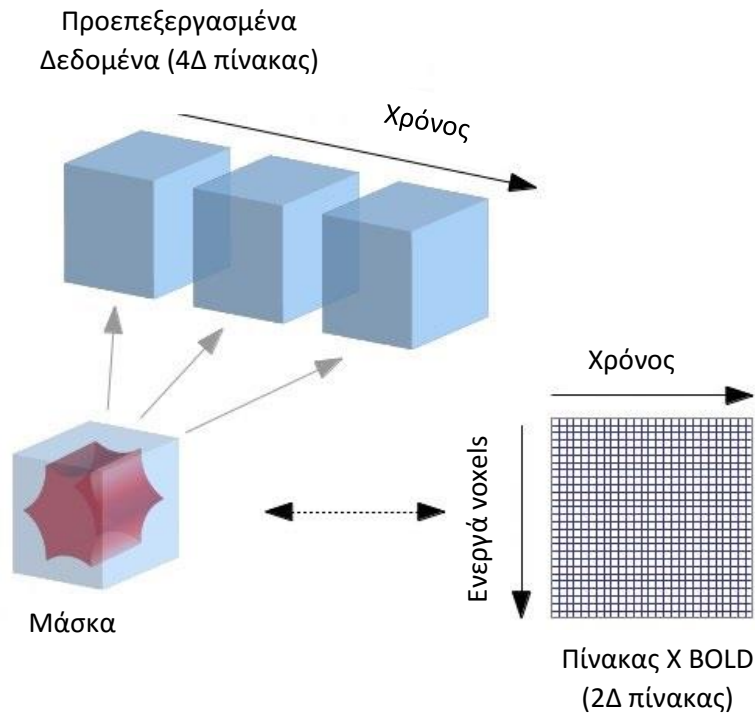
Σχήμα 5.2: Ανάλυση σταδίων μεθοδολογίας

Βήμα 1^ο

Αρχικά τα δεδομένα επεξεργάζονται σύμφωνα με τα στάδια προεπεξεργασίας που προαναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο. Κατόπιν, γίνεται η εισαγωγή των προεπεξεργασμένων δεδομένων και ο καθορισμός των σταθερών παραμέτρων. Η τιμή του συντελεστή ασάφειας μετά από εξαντλητικές δοκιμές τίθεται ως ιδανική η $m = 1.2$, ενώ η παράμετρος c καθορίζεται σύμφωνα με το επιθυμητό πλήθος των συστάδων που απαιτείται για τη συσταδοποίηση. Για την επιλογή του βέλτιστου c γίνεται μία ποσοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων για ένα εύρος τιμών $c \in R$, $R = \{2, \dots, 17\}$, η οποία θα αναλυθεί σε επόμενο στάδιο του αλγορίθμου, ενώ η παράμετρος d καθορίζεται σύμφωνα με την επιθυμητή μέθοδο εύρεσης της απόστασης. Τα προς ανάλυση δεδομένα έχουν μία 4Δ δομή χρονοσειρά η οποία αποτελείται από 3Δ στιγμιότυπα του ανθρώπινου εγκεφάλου στο χρόνο.

Στη συνέχεια, εφαρμόζεται μία «μάσκα» (ένας 3Δ πίνακας με δυαδικές τιμές) στα δεδομένα του ανθρώπινου εγκεφάλου έτσι ώστε να απομονωθεί η «γκρίζα ουσία» (gray matter) που ουσιαστικά περιέχει τη νευρωνική δραστηριότητα και να αγνοηθεί η λευκή ουσία.

Έπειτα, μέσω μίας συνθήκης ελέγχου εντοπίζονται τα ενεργοποιημένα ογκοστοιχεία (voxels) των οποίων οι τιμές ενεργοποίησης αποθηκεύονται σε ένα πίνακα X (2Δ) που περιέχει τη BOLD πληροφορία, δηλαδή τις χρονοσειρές όλων των ενεργοποιημένων voxels.



Σχήμα 5.3: Εισαγωγή προπεξεργασμένων δεδομένων και δημιουργία πίνακα BOLD

Βήμα 2^ο

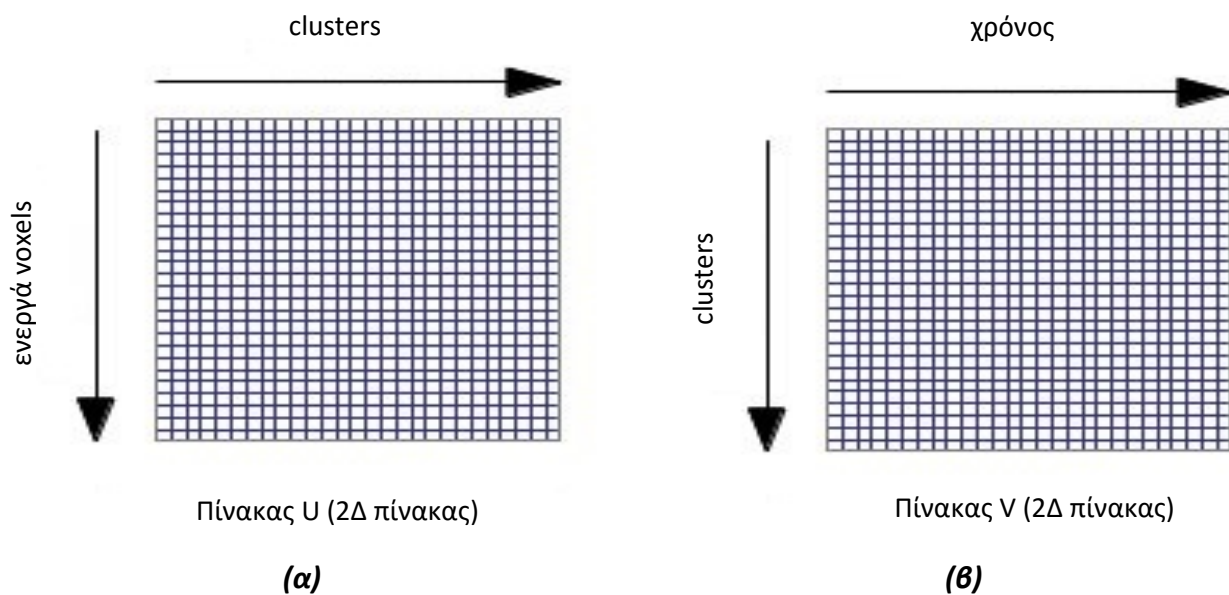
Στο δεύτερο βήμα, όπως παρουσιάζεται και στο σχήμα 5.5, υλοποιείται ο αλγόριθμος *FCM* λαμβάνοντας ως εισόδους τον πίνακα *X BOLD* και τις παραμέτρους m, c, d όπως έχουν διαμορφωθεί στο πρώτο βήμα.

Ο πίνακας συμμετοχών U ο οποίος αρχικοποιείται με τυχαίες τιμές, απεικονίζει τους βαθμούς συμμετοχής των χρονοσειρών των voxels σε καθεμία συστάδα.

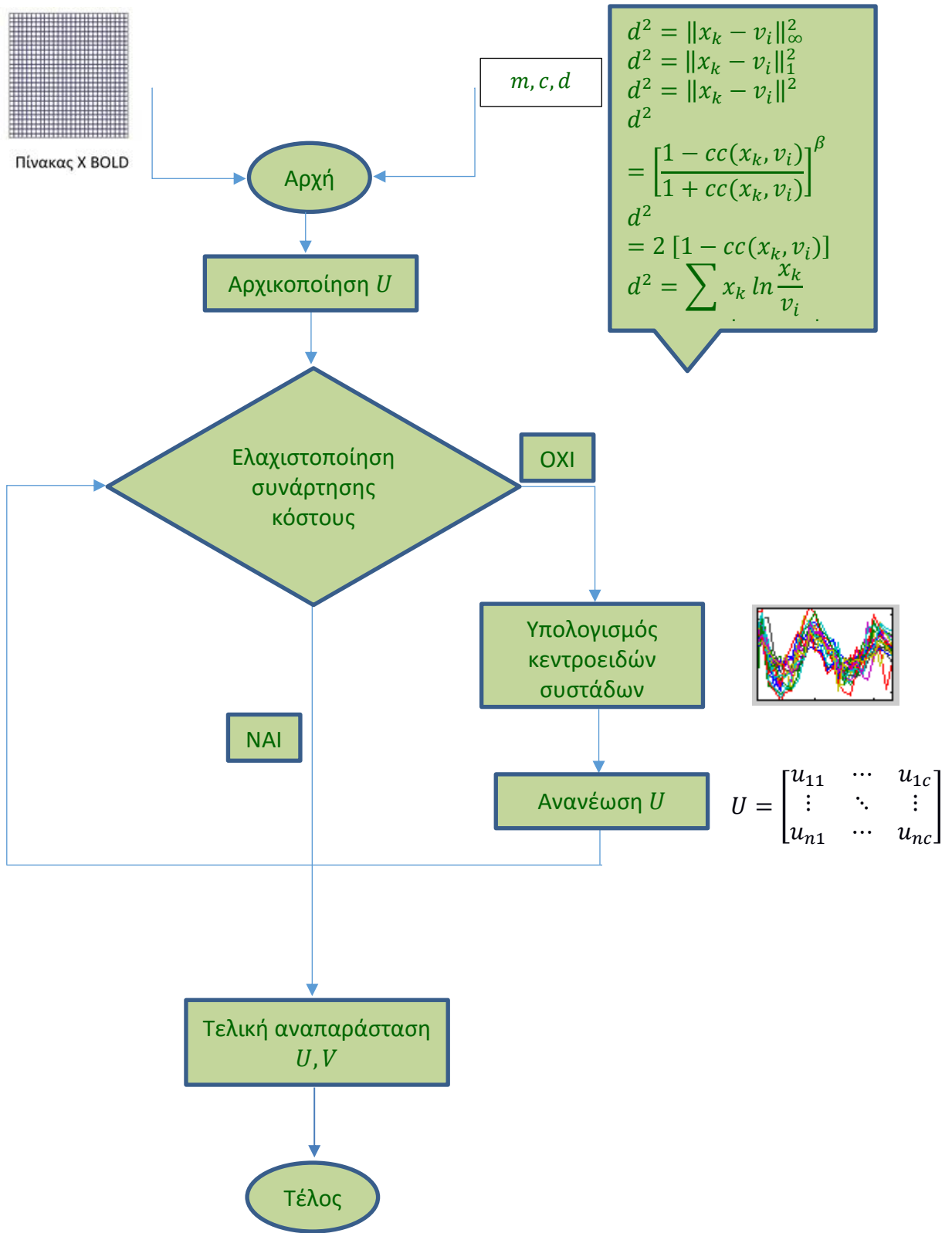
Κατόπιν, εφαρμόζεται μία επαναληπτική διαδικασία με απώτερο σκοπό τον υπολογισμό του τελικού πίνακα U χρησιμοποιώντας ως συνθήκη ελέγχου την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους J , της οποίας ως οριακή τιμή τίθεται η $e = 10^{-3}$. Η συνάρτηση J εκτός από τη μορφή που παρουσιάστηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, διαθέτει πολλές εναλλακτικές μορφές, μία από τις οποίες αποτελεί η $J = U^{new} - U^{old} < e$ η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία.

Η επαναληπτική διαδικασία συνίσταται από τον υπολογισμό των κεντροειδών των συστάδων χρησιμοποιώντας το τρέχον U και την ανανέωση του U^{new} συναρτήσει της απόστασης η οποία υπολογίζεται ανάλογα με τη μέθοδο που επιλέγεται στο πρώτο βήμα βάσει της παραμέτρου d .

Όταν η συνάρτηση κόστους ελαχιστοποιηθεί η επαναληπτική διαδικασία τερματίζεται και λαμβάνεται ο ολοκληρωμένος πίνακας συμμετοχών U , καθώς και ο «τελικός» πίνακας ο οποίος περιέχει τα κεντροειδή των συστάδων V .



Σχήμα 5.4: (α) Πίνακας βαθμών συμμετοχής U , (β) Πίνακας κεντροειδών συστάδων V



Σχήμα 5.5: Υλοποίηση Αλγόριθμου FCM

Βήμα 3^ο

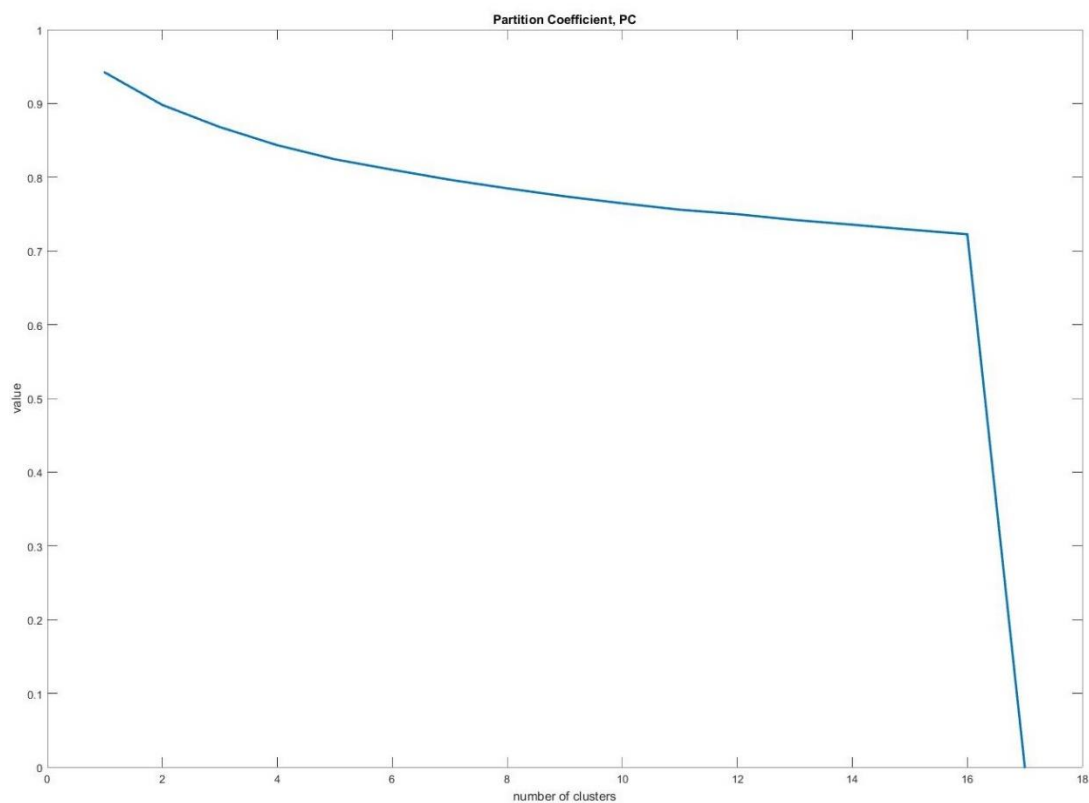
Στο στάδιο της ποσοτικής αξιολόγησης του αποτελέσματος ελέγχεται η εγκυρότητα του πλήθους των συστάδων και καθορίζεται το πεδίο τιμών στο οποίο πρέπει να βρίσκεται η παράμετρος c έτσι ώστε να είναι εφικτός ο εντοπισμός όσο το δυνατό περισσότερων resting-state δικτύων του εγκεφάλου, όπως έχουν βρεθεί στη βιβλιογραφία.

Πρακτικά εξετάζεται αν οι συστάδες είναι αντιπροσωπευτικές σε σχέση με τα σημεία που έπρεπε να συσταδοποιηθούν, αν τα σημεία τελικά τοποθετήθηκαν στις κατάλληλες συστάδες και ούτω καθεξής. Η αξιολόγηση συνήθως γίνεται συγκρίνοντας τη ληφθείσα δομή με μία δεδομένη εκ των προτέρων δομή. Για την ανάλυση που γίνεται σε αυτό το στάδιο, χρησιμοποιούνται κάποιες συγκεκριμένες τεχνικές εγκυρότητας και στα σχήματα 5.6 – 5.10 παρουσιάζονται γραφικά οι μορφές των καμπυλών αυτών των δεικτών εγκυρότητας όπως έχουν υπολογιστεί μέσω του μαθηματικού μοντέλου στο οποίο είναι βασισμένη η βιβλιογραφία που μελετήθηκε. Στην παρούσα διπλωματική εργασία εφαρμόστηκαν οι πιο κάτω μέθοδοι εγκυρότητας (validity indices):

Συντελεστής Κατανομής ή Συμμετοχής (Partition Coefficient, PC)

$$PC(c) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^2 \quad (5.1)$$

Όπου c το πλήθος των συστάδων, n το πλήθος των υπό εξέταση προτύπων.

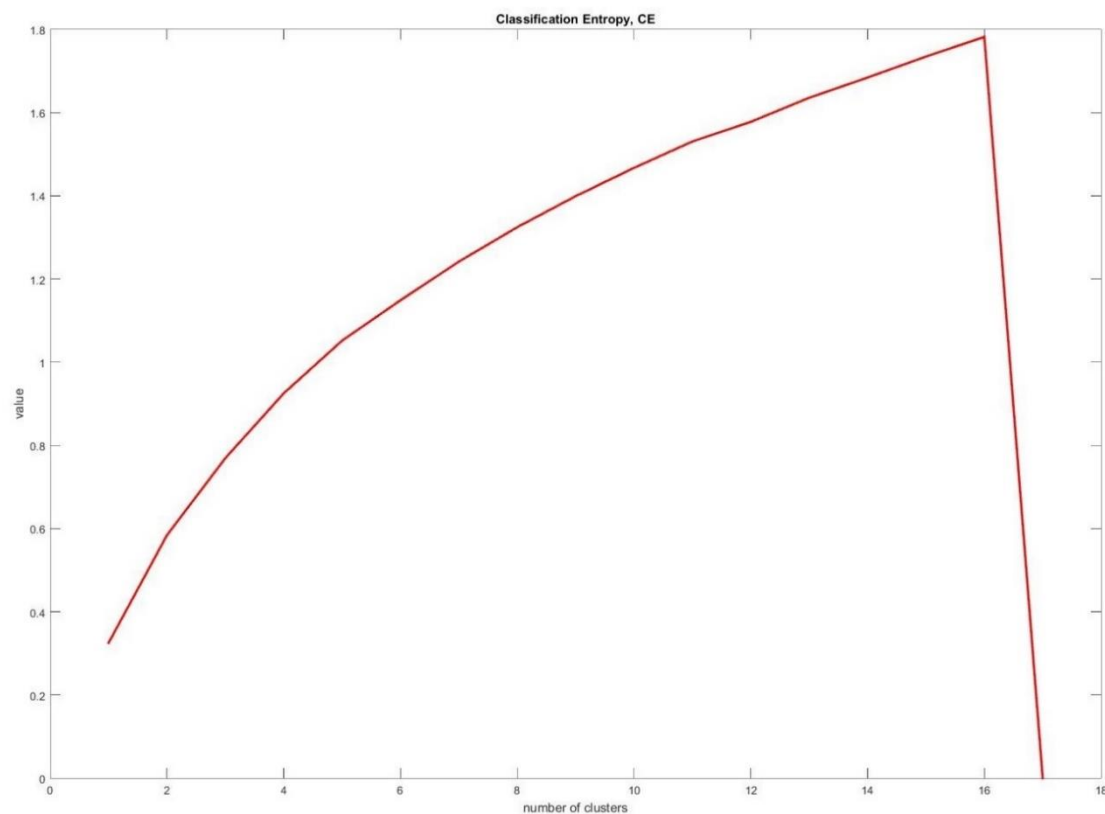


Σχήμα 5.6: Γραφική Αναπαράσταση του PC ως προς το πλήθος των συστάδων

Όπως παρατηρείται, η καμπύλη ξεκινάει από ένα μέγιστο σημείο και φθίνει μέχρι να καταλήξει σε ένα κατώτατο σημείο. Ένα μειονέκτημα αυτού του δείκτη εγκυρότητας είναι η μονότονη μείωση συναρτήσεως του c και η έλλειψη άμεσης σύνδεσής του με τα δεδομένα. Προσεγγιστικά, μπορούμε να αποφανθούμε ότι το βέλτιστο πεδίο τιμών του πλήθους των συστάδων εντοπίζεται εκεί όπου η καμπύλη PC μεγιστοποιείται. Άρα, το επιθυμητό διάστημα των τιμών του $c \in R$ είναι $R = \{13, \dots, 16\}$.

Κατάταξη Εντροπίας (Classification Entropy, CE)

$$CE(c) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik} \log(u_{ik}) \quad (5.2)$$

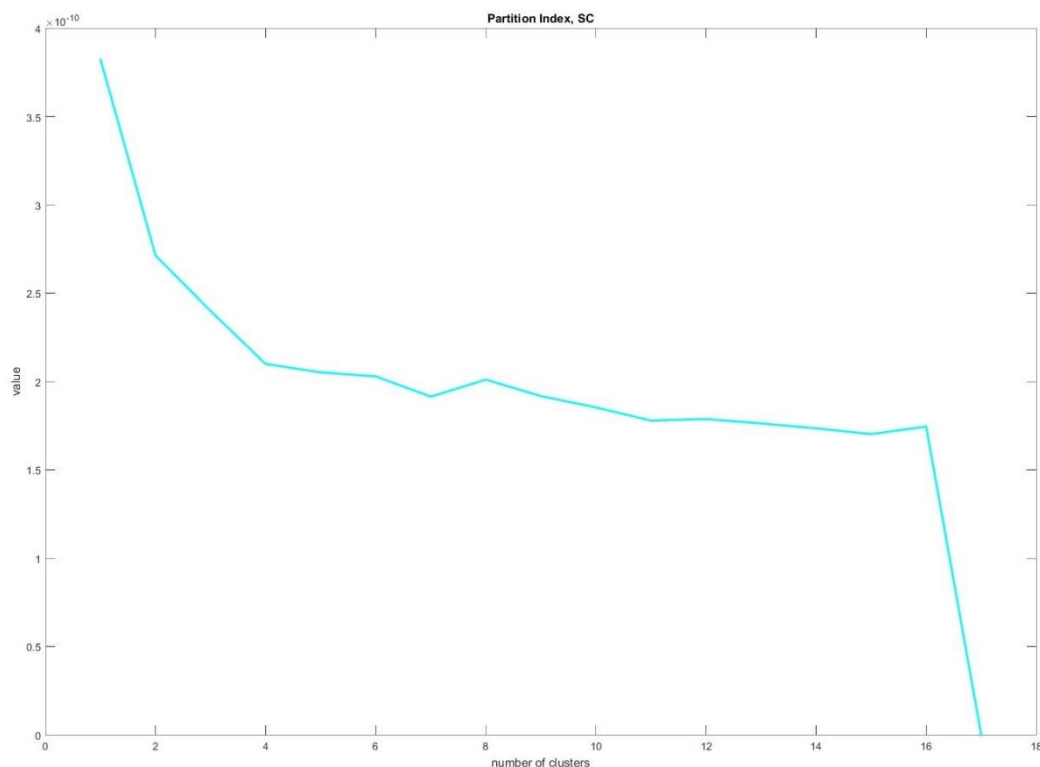


Σχήμα 5.7: Γραφική Αναπαράσταση του CE ως προς το πλήθος των συστάδων

Όπως προαναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, ο δείκτης εγκυρότητας CE μετρά την ασάφεια του διαχωρισμού των συστάδων. Όμοια με την πρώτη περίπτωση (δείκτης PC) ο δείκτης εγκυρότητας CE έχει αντίστοιχο μειονέκτημα. Αυξάνεται μονότονα συναρτήσει του c καθώς και η σύνδεσή του με τα δεδομένα είναι δύσκολα ανιχνεύσιμη. Το βέλτιστο πεδίο τιμών του πλήθους των συστάδων εντοπίζεται εκεί όπου η καμπύλη CE μεγιστοποιείται. Άρα, το επιθυμητό διάστημα των τιμών του $c \in R$ είναι $R = \{14, \dots, 16\}$.

Δείκτης Διαμέρισης (Partition Index, SC)

$$SC(c) = \sum_{i=1}^c \frac{\sum_{k=1}^n (u_{ik})^m \|x_k - v_i\|^2}{n_i \sum_{j=1}^c \|v_j - v_i\|^2} \quad (5.3)$$

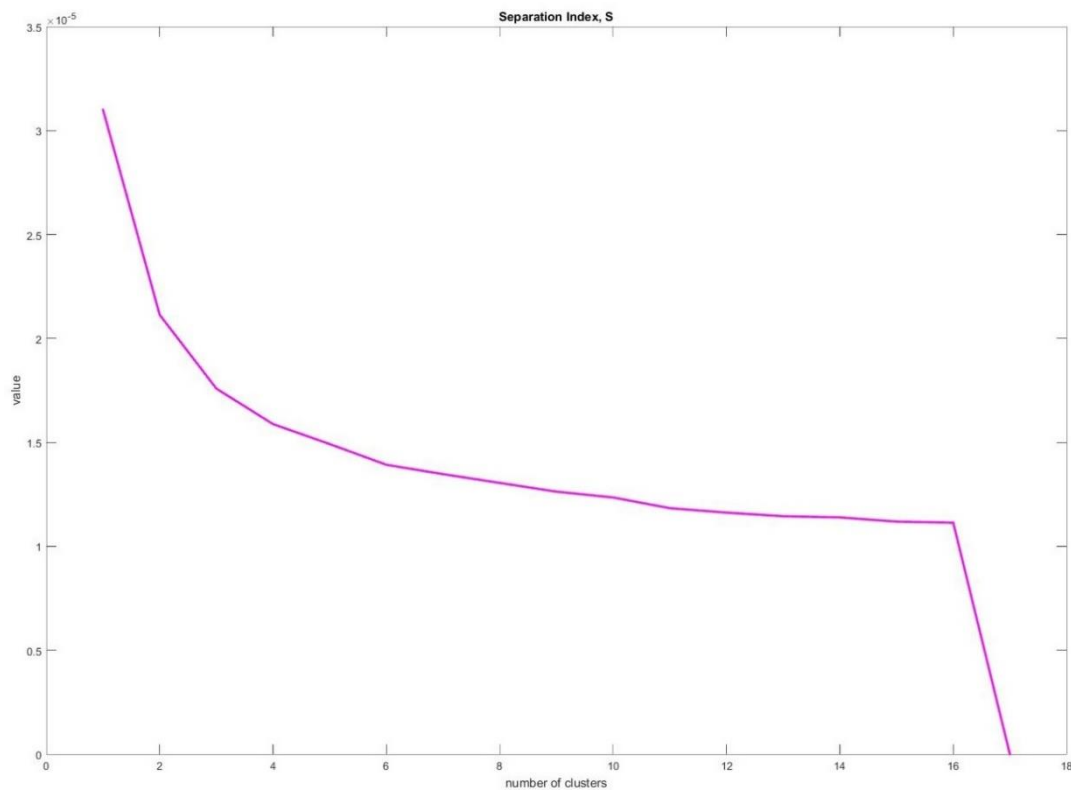


Σχήμα 5.8: Γραφική Αναπαράσταση του SC ως προς το πλήθος των συστάδων

Ο δείκτης SC , όπως προαναφέρθηκε, εκφράζει το λόγο του «πόσο συμπαγείς» είναι οι συστάδες ως προς το διαχωρισμό των συστάδων και χρησιμεύει κατά τη σύγκριση διαφορετικών διαχωρίσεων οι οποίες περιέχουν ίσο αριθμό συστάδων. Η καμπύλη του SC φθίνει μέχρι να φτάσει σε ένα ελάχιστο σημείο. Το βέλτιστο πεδίο τιμών του πλήθους των συστάδων εντοπίζεται εκεί όπου η καμπύλη SC ελαχιστοποιείται οπότε το επιθυμητό διάστημα των τιμών του $c \in R$ βρίσκεται στο $R = \{11, \dots, 16\}$.

Δείκτης Διαχωρισμού (Separation Index, S)

$$S(c) = \frac{\sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n (u_{ik})^2 \|x_k - v_i\|^2}{n \min_{i,j} \|v_j - v_i\|^2} \quad (5.4)$$

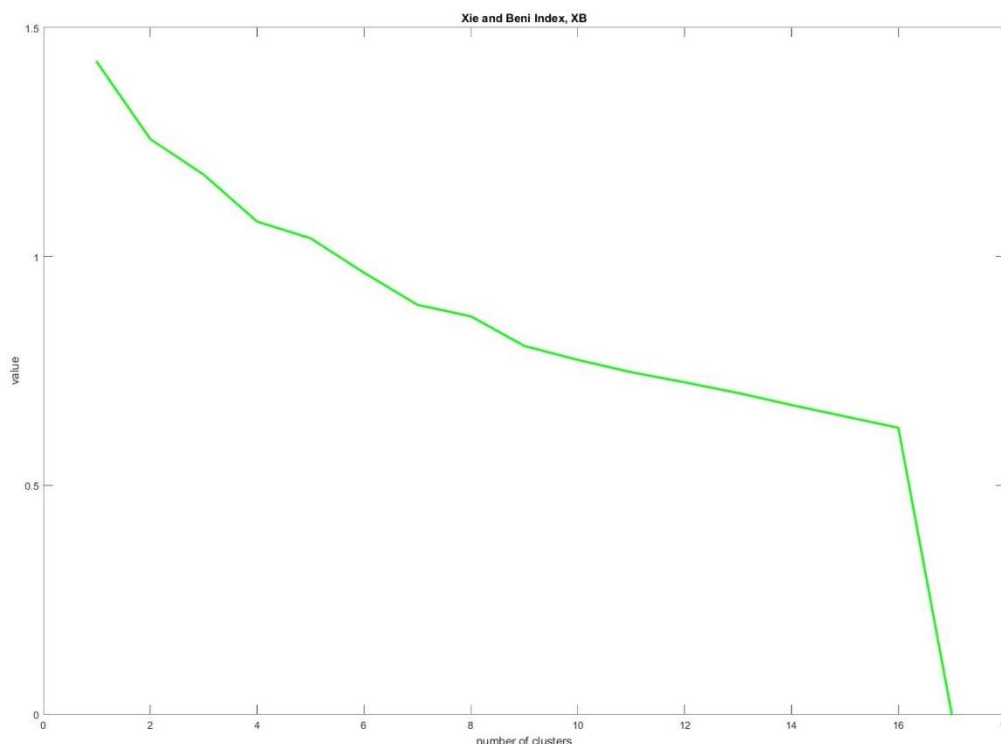


Σχήμα 5.9: Γραφική Αναπαράσταση του S ως προς το πλήθος των συστάδων

Ο δείκτης εγκυρότητας S βασίζεται στη συνάρτηση κόστους $J(U, v_1, \dots, v_c)$, προσδιορίζοντας το μέσο αριθμό των δεδομένων και το τετράγωνο των ελάχιστων αποστάσεων των κεντροειδών των συστάδων. Η καμπύλη του δείκτη S έχει την ίδια μορφή με αυτή του SC . Φθίνει δηλαδή μέχρι να φτάσει σ' ένα σημείο όπου ελαχιστοποιείται. Οι μικρές τιμές του S δείχνουν μία έγκυρη βέλτιστη κατάτμηση, οπότε το βέλτιστο διάστημα τιμών του $c \in R$ εντοπίζεται στο $R = \{12, \dots, 16\}$.

Δείκτης Xie-Beni (Xie and Beni's Index, XB)

$$XB(c) = \frac{\sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n (u_{ik})^m \|x_k - v_i\|^2}{n \min_{i,k} \|x_k - v_i\|^2} \quad (5.5)$$



Σχήμα 5.10: Γραφική Αναπαράσταση του XB ως προς το πλήθος των συστάδων

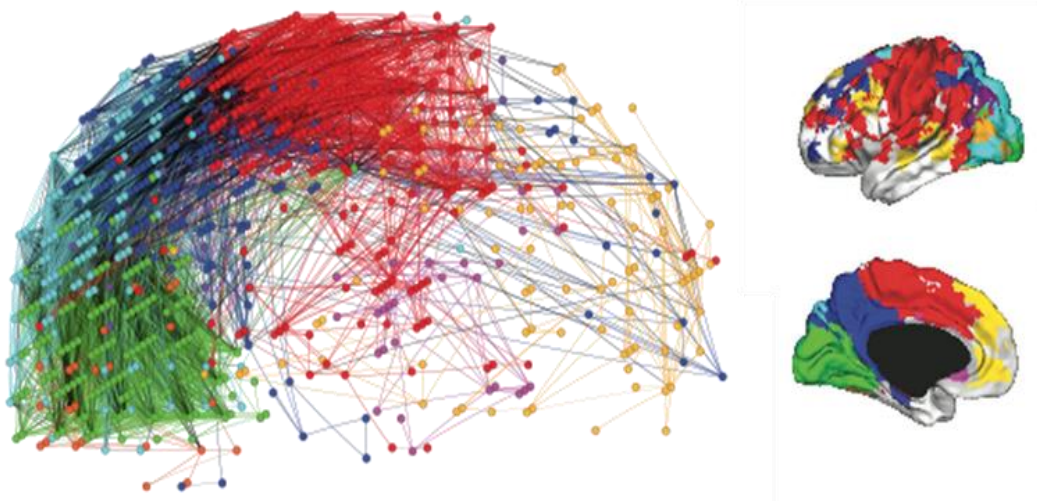
Ο δείκτης Xie Beni ορίζεται ως το πηλίκο μεταξύ του μέσου τετραγωνικού σφάλματος και του τετραγώνου των ελάχιστων αποστάσεων μεταξύ των σημείων στις συστάδες. Ομοίως με το SC και το S, ο δείκτης μειώνεται καταλήγοντας σε ένα ελάχιστο σημείο. Συνεπώς, αφού το βέλτιστο πεδίο τιμών του πλήθους των συστάδων εντοπίζεται εκεί όπου η καμπύλη XB ελαχιστοποιείται, το επιθυμητό διάστημα των τιμών του $c \in R$ εντοπίζεται στο $R = \{13, \dots, 16\}$.

Επομένως, βάσει αυτών των δεικτών εγκυρότητας και σύμφωνα με τη βιβλιογραφία και τα συμπεράσματα που έχουν εξαχθεί από προηγούμενες επιστημονικές μελέτες, είμαστε σε θέση να αποφανθούμε για την επιλογή ενός βέλτιστου διαστήματος τιμών το οποίο θα καθορίσει το πλήθος των συστάδων που απαιτείται έτσι ώστε να έχουμε την αποδοτικότερη συσταδοποίηση των δεδομένων μας. Με βάση τη «συμπεριφορά» των δεικτών εγκυρότητας καθώς και την αξιοπιστία που

χαρακτηρίζει το καθένα καταλήγουμε στην επιλογή ενός διαστήματος τιμών για το $c \in R$, του $R = \{13, \dots, 16\}$. Συνεπώς, αφού η τιμή του πλήθους των συστάδων περιορίζεται σε αυτό το διάστημα, η διαδικασία της συσταδοποίησης γίνεται ταχύτερη και αποδοτικότερη. Ο εντοπισμός των περισσότερων resting-state δικτύων καθίσταται δυνατός όταν το πλήθος των συστάδων ανήκει στο επιθυμητό πεδίο τιμών το οποίο εξάγεται από το στάδιο της ποσοτικής αξιολόγησης.

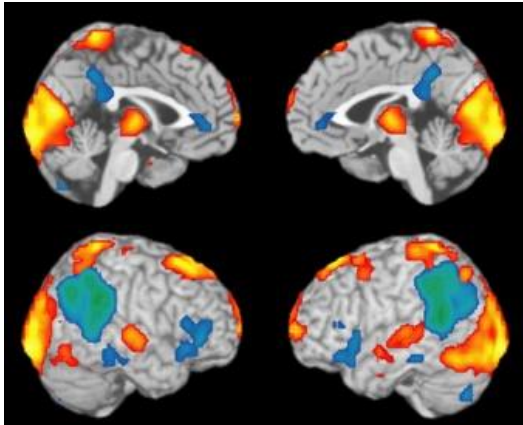
Βήμα 4^ο

Για την πραγματοποίηση της οπτικοποίησης απαιτείται η σύμπτυξη της ανατομικής εγκεφαλικής 3D εικόνας με τον πίνακα συμμετοχών αφού πρώτα αυτός μετατραπεί σε 3D πίνακα με διαστάσεις ίδιες με αυτές της 3D ανατομικής εγκεφαλικής εικόνας.



Σχήμα 5.11: 3D εικόνα βαθμών συμμετοχής

Μέσω των κατάλληλων μετασχηματισμών πραγματοποιείται αυτή η μετατροπή και στη συνέχεια γίνεται πολλαπλασιασμός των δύο αυτών συνιστωσών με αποτέλεσμα να δημιουργείται ο χάρτης ενεργοποίησης του εγκεφάλου, ένα παράδειγμα του οποίου φαίνεται στο σχήμα 5.11.



Σχήμα 5.12: Ανατομική εικόνα συνδυασμένη με αυτή των βαθμών συμμετοχής

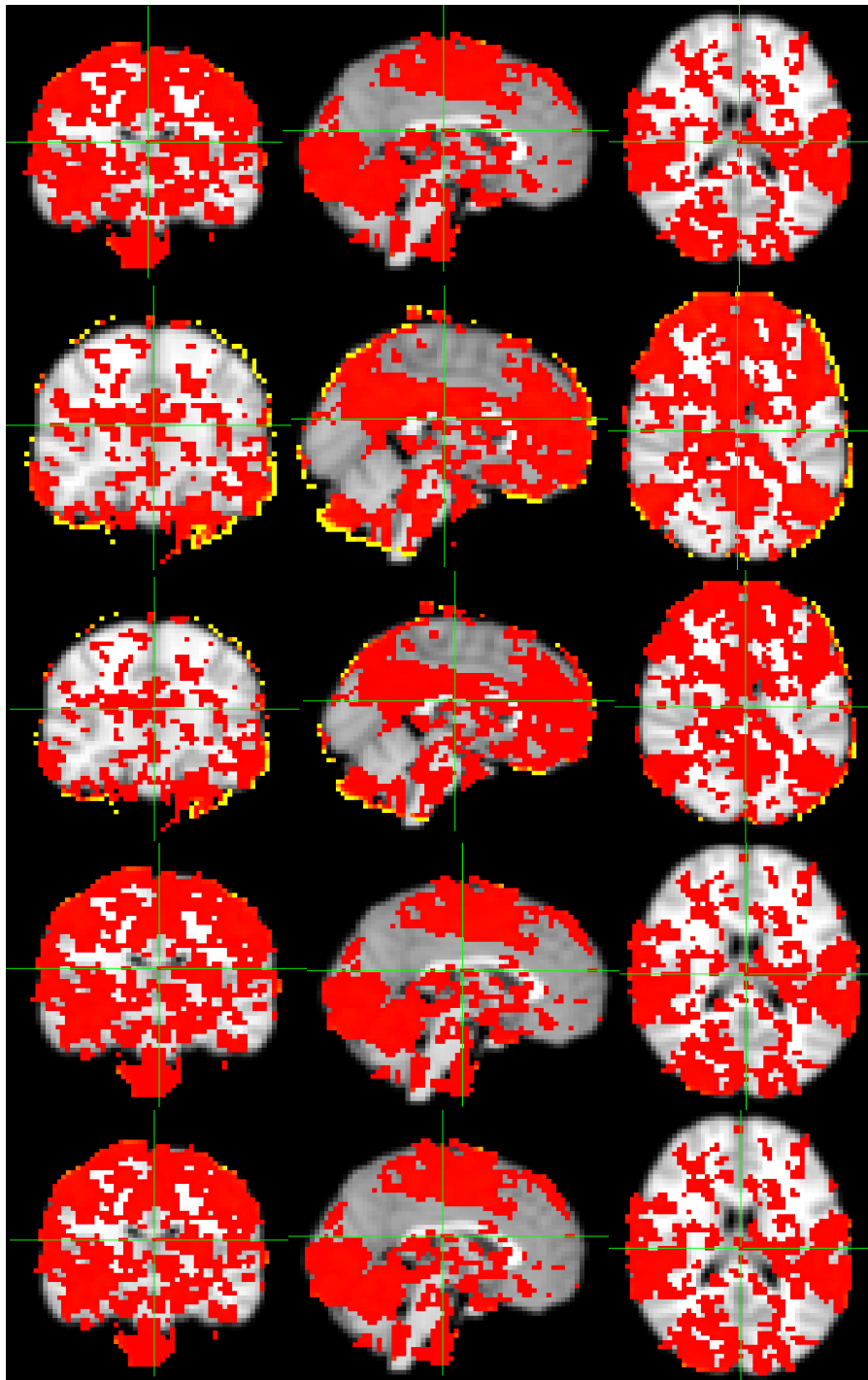
Βήμα 5^ο

Μελετώντας τα αποτελέσματα μέσω της οπτικοποίησης πραγματοποιείται η ποιοτική αξιολόγηση αυτών η οποία οδηγεί στην εξαγωγή συμπερασμάτων. Πιο συγκεκριμένα, γίνονται παρατηρήσεις όσον αφορά τη βέλτιστη μέθοδο εύρεσης απόστασης και το καταλληλότερο εύρος τιμών για το πλήθος των συστάδων που δύνανται να συμβάλουν στον εντοπισμό των περισσότερων εγκεφαλικών δικτύων.

Πιο κάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της οπτικοποίησης για κάθε μέθοδο εύρεσης απόστασης που χρησιμοποιείται κάθε φορά και γίνεται μία ποιοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτών.

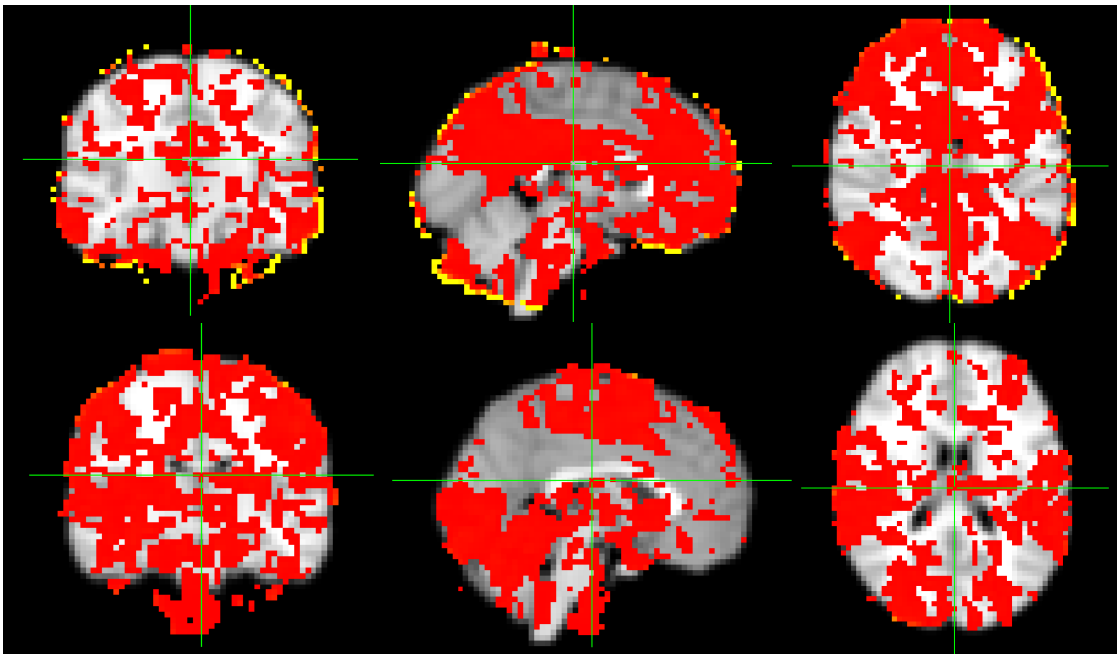
Απεικόνιση αποτελεσμάτων

- ✓ Υλοποιώντας τον αλγόριθμο βάσει της ευκλείδειας απόστασης και λαμβάνοντας ως παράδειγμα την οπτικοποίηση του αποτελέσματος για $c = 5$ (πέντε συστάδες), παρατηρείται μέσω του σχήματος 5.13 ότι οι βαθμοί συμμετοχής των voxels του εγκεφάλου σε καθεμία συστάδα είναι ίσοι και συνεπώς οι πέντε απεικονίσεις του εγκεφάλου είναι συμπληρωματικές μεταξύ τους. Επομένως, αποδεικνύεται ότι η υλοποίηση του αλγορίθμου βασισμένη στην ευκλείδεια απόσταση δεν εντοπίζει κάποιο resting-state δίκτυο του εγκεφάλου. Στην προκειμένη περίπτωση, όπου το πλήθος των συστάδων είναι $c = 5$, ο βαθμός συμμετοχής σε κάθε συστάδα είναι περίπου 0,2. Δηλαδή οι βαθμοί συμμετοχής ισομοιράζονται στις πέντε συστάδες.



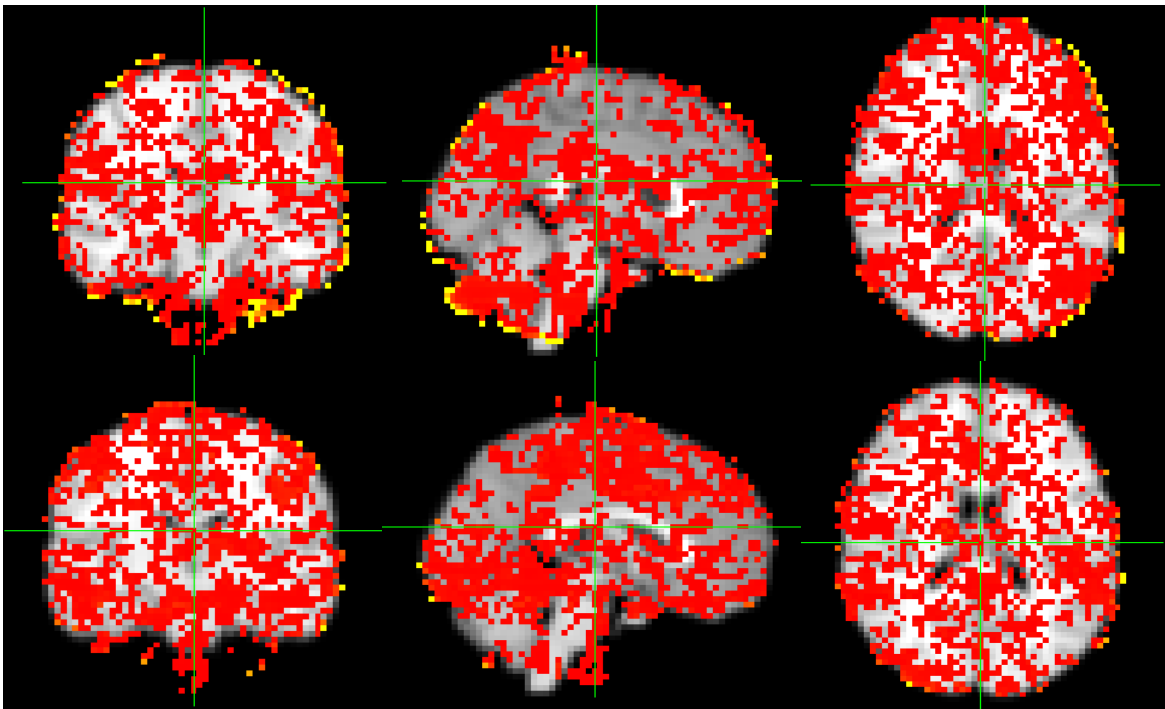
Σχήμα 5.13: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην ευκλείδεια απόσταση

- ✓ Ομοίως με την πρώτη περίπτωση, όταν ο αλγόριθμος υλοποιείται βάσει της απόστασης *Kullback-Leibler* και λαμβάνοντας ως παράδειγμα την οπτικοποίηση του αποτελέσματος για $c = 2$ (δύο συστάδες), παρατηρείται μέσω του σχήματος 5.14 ότι οι βαθμοί συμμετοχής των voxels του εγκεφάλου σε καθεμία συστάδα είναι ίσοι και συνεπώς οι δύο απεικονίσεις του εγκεφάλου είναι συμπληρωματικές μεταξύ τους. Επομένως, αποδεικνύεται ότι η υλοποίηση του αλγορίθμου βασισμένη στην απόσταση *Kullback-Leibler* δεν εντοπίζει κάποιο resting-state δίκτυο του εγκεφάλου. Στην προκειμένη περίπτωση, όπου το πλήθος των συστάδων είναι $c = 2$, ο βαθμός συμμετοχής σε κάθε συστάδα είναι περίπου 0,5.



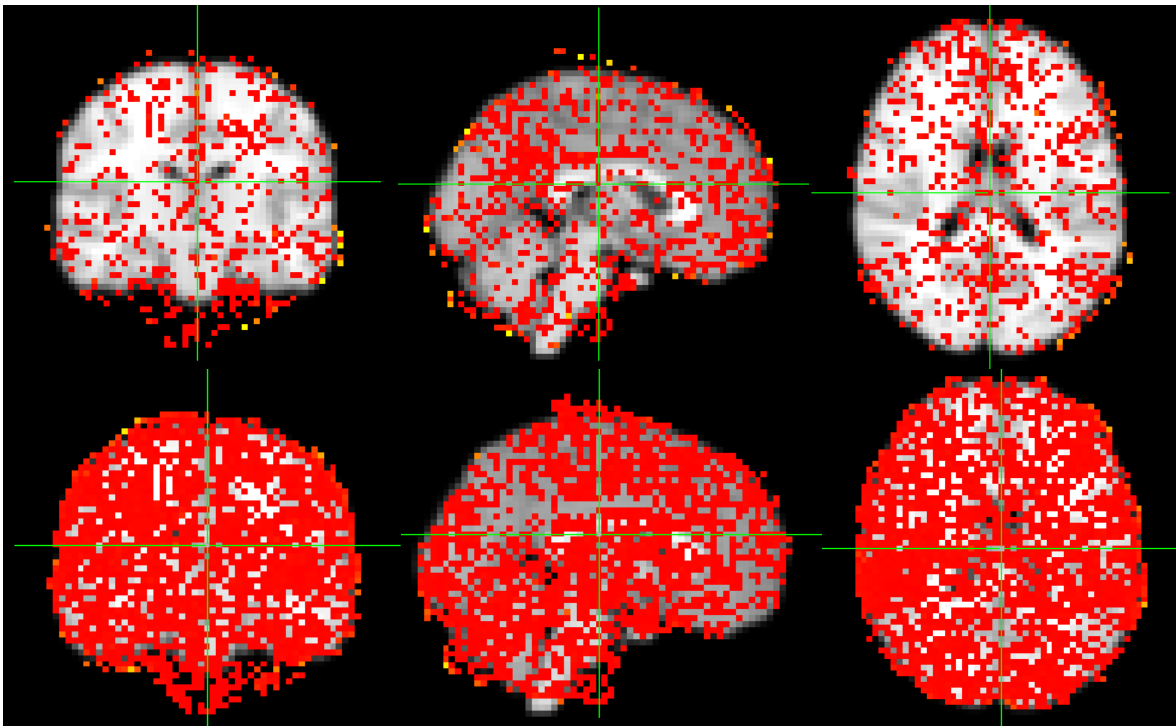
Σχήμα 5.14: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην απόσταση *Kullback-Leibler*

- ✓ Ομοίως με τις δύο πρώτες μεθόδους εύρεσης της απόστασης, όταν ο αλγόριθμος υλοποιείται βάσει της απόστασης *Chebyshev* και λαμβάνοντας ως παράδειγμα την οπτικοποίηση του αποτελέσματος για $c = 2$ (δύο συστάδες), παρατηρείται μέσω του σχήματος 5.15 ότι οι βαθμοί συμμετοχής των voxels του εγκεφάλου σε καθεμία συστάδα είναι ίσοι και συνεπώς οι δύο απεικονίσεις του εγκεφάλου είναι συμπληρωματικές μεταξύ τους. Επομένως, συμπεραίνουμε ότι η υλοποίηση του αλγορίθμου βασισμένη στην απόσταση *Chebyshev* δεν εντοπίζει κάποιο resting-state δίκτυο του εγκεφάλου. Στην προκειμένη περίπτωση, όπου το πλήθος των συστάδων είναι $c = 2$, ο βαθμός συμμετοχής σε κάθε συστάδα είναι περίπου 0,5. Δηλαδή οι βαθμοί συμμετοχής ισομοιράζονται στις δύο συστάδες.



Σχήμα 5.15: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην απόσταση *Chebyshev*

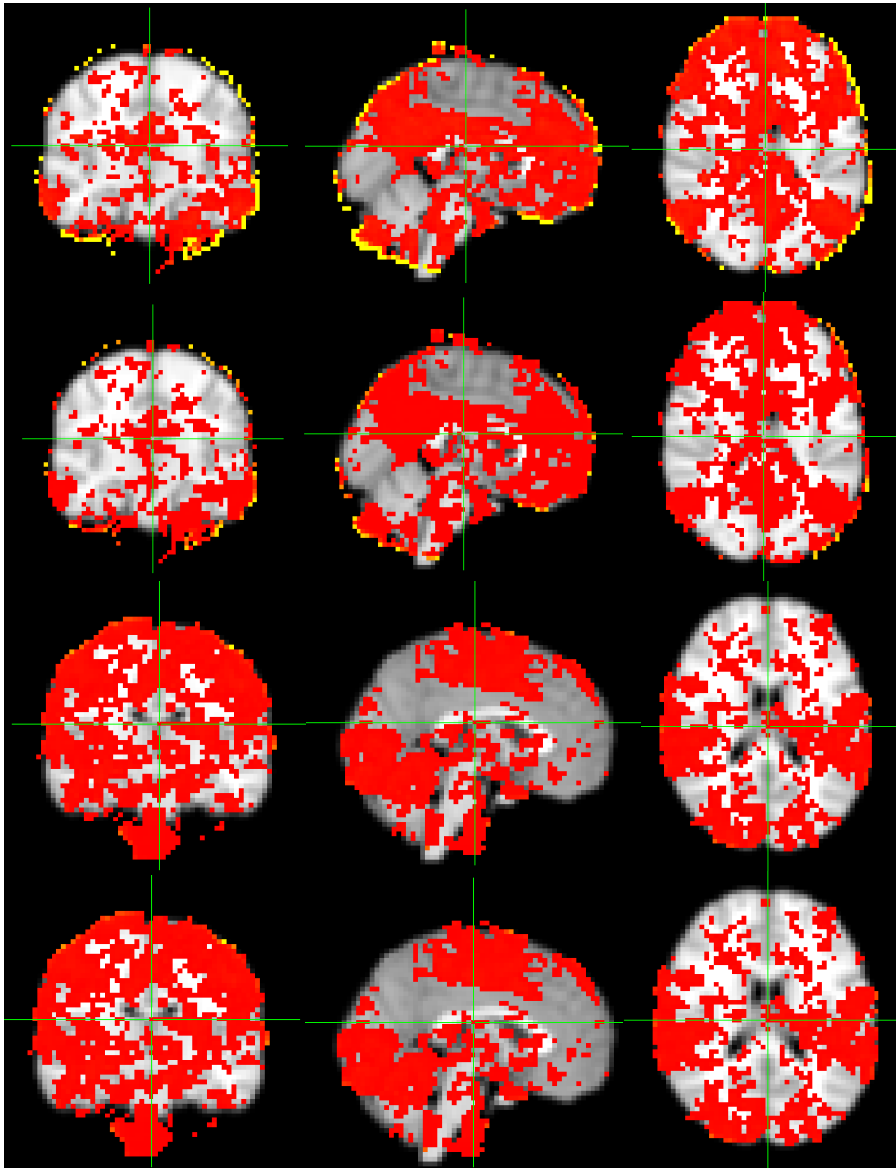
- ✓ Στην περίπτωση όπου ο αλγόριθμος υλοποιείται βάσει της απόστασης *Canberra* και λαμβάνοντας ως παράδειγμα την οπτικοποίηση του αποτελέσματος για $c = 2$ (δύο συστάδες), παρατηρείται μέσω του σχήματος 5.16 ότι οι βαθμοί συμμετοχής των voxels του εγκεφάλου σε καθεμία συστάδα είναι ίσοι και συνεπώς οι δύο απεικονίσεις του εγκεφάλου είναι συμπληρωματικές μεταξύ τους. Κατά συνέπεια η χρήση της απόστασης *Canberra* δεν οδηγεί στον εντοπισμό κάποιου resting-state δικτύου του εγκεφάλου. Στην προκειμένη περίπτωση, όπου το πλήθος των συστάδων είναι $c = 2$, ο βαθμός συμμετοχής σε κάθε συστάδα είναι περίπου 0,5. Δηλαδή οι βαθμοί συμμετοχής ισομοιράζονται στις δύο συστάδες.



Σχήμα 5.16: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην απόσταση *Canberra*

- ✓ Υλοποιώντας τον αλγόριθμο βάσει των αποστάσεων Hamming και Jaccard αντίστοιχα, παρατηρείται μία αυστηρή ισοκατανομή των βαθμών συμμετοχής σε κάθε συστάδα, γεγονός που δεν επιτρέπει την απεικόνιση οποιασδήποτε περιοχής του εγκεφάλου, πολύ περισσότερο τον εντοπισμό resting-state εγκεφαλικών δικτύων.

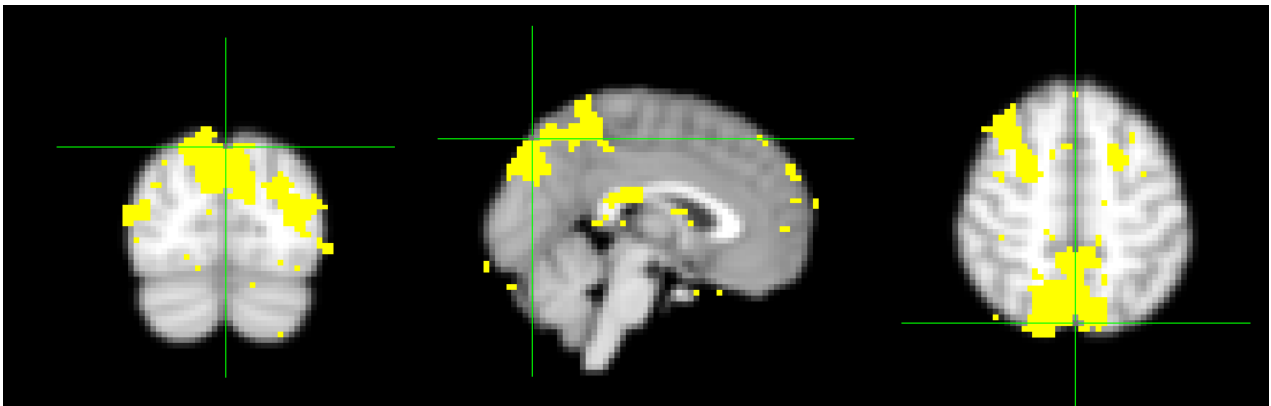
- ✓ Υλοποιώντας τον αλγόριθμο βάσει της απόστασης *Manhattan* και παίρνοντας ως παράδειγμα την οπτικοποίηση του αποτελέσματος για $c = 4$ (τέσσερις συστάδες), παρατηρείται μέσω του σχήματος 5.17 ότι οι βαθμοί συμμετοχής των voxels του εγκεφάλου σε καθεμία συστάδα είναι ίσοι και συνεπώς οι τέσσερις απεικονίσεις του εγκεφάλου είναι συμπληρωματικές μεταξύ τους. Επομένως, αποδεικνύεται ότι η υλοποίηση του αλγορίθμου βασισμένη στην απόσταση *Manhattan* δεν δύναται να εντοπίσει κάποιο resting-state δίκτυο του εγκεφάλου. Στην προκειμένη περίπτωση, όπου το πλήθος των συστάδων είναι $c = 4$, ο βαθμός συμμετοχής σε κάθε συστάδα είναι περίπου 0,25. Δηλαδή οι βαθμοί συμμετοχής ισομοιράζονται στις τέσσερις συστάδες.



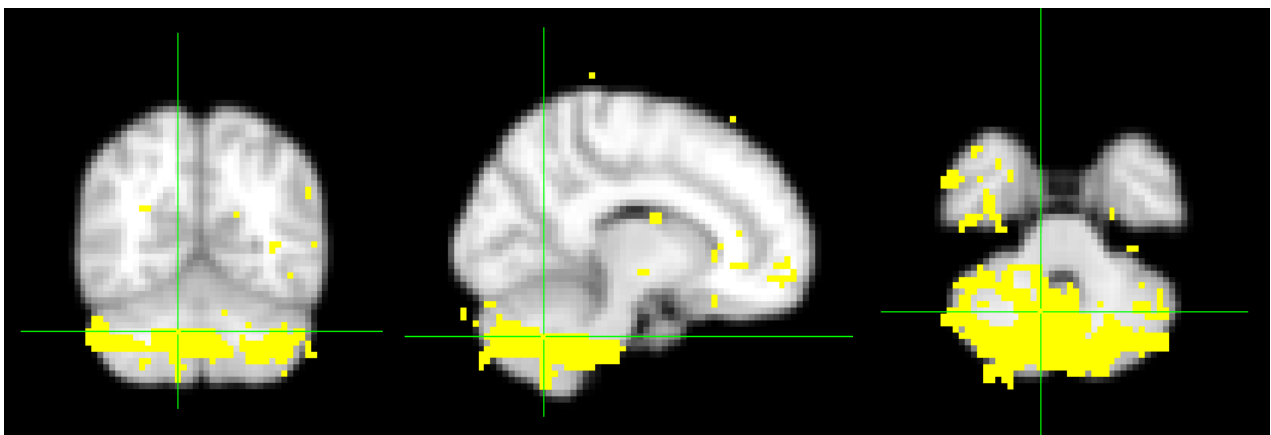
Σχήμα 5.17: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στην απόσταση *Manhattan*

- ✓ Υλοποιώντας τον αλγόριθμο βάσει της πρώτης απόστασης *Pearson*, και παίρνοντας ως παράδειγμα την οπτικοποίηση του αποτελέσματος για $c = 16$, το οποίο εξήχθη ως βέλτιστη τιμή του c μετά από δοκιμές που έγιναν μεταξύ των τιμών που ανήκουν στο βέλτιστο διάστημα $R = \{13, \dots, 16\}$, παρατηρείται ότι ο αλγόριθμος που βασίζεται στο συγκεκριμένο πλήθος συστάδων εντοπίζει τα περισσότερα εγκεφαλικά resting-state δίκτυα.

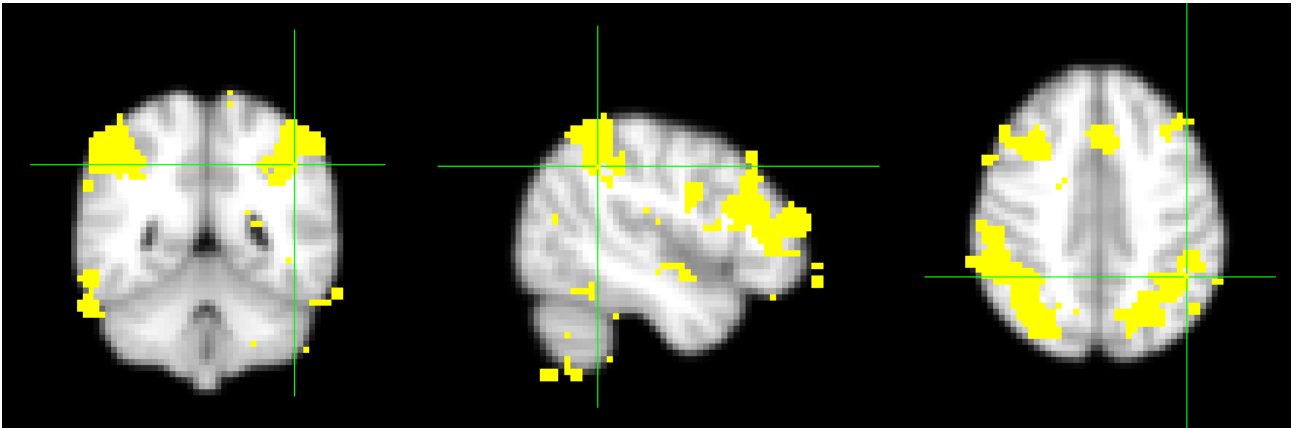
Γι' αυτό τα resting-state δίκτυα που παρουσιάζονται παρακάτω στα σχήματα 5.18 – 5.26 αποτελούν την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων του αλγορίθμου ο οποίος στην προκειμένη περίπτωση λαμβάνει ως παραμέτρους τη $d = pearson_1$ και $c = 16$.



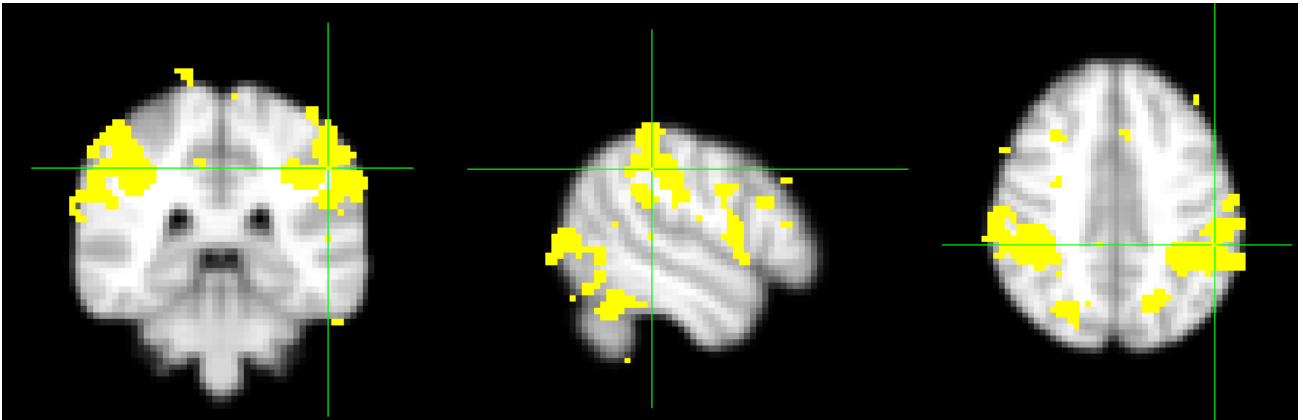
Σχήμα 5.18: Προσφηνοειδές λοβίο (*Precuneus*)



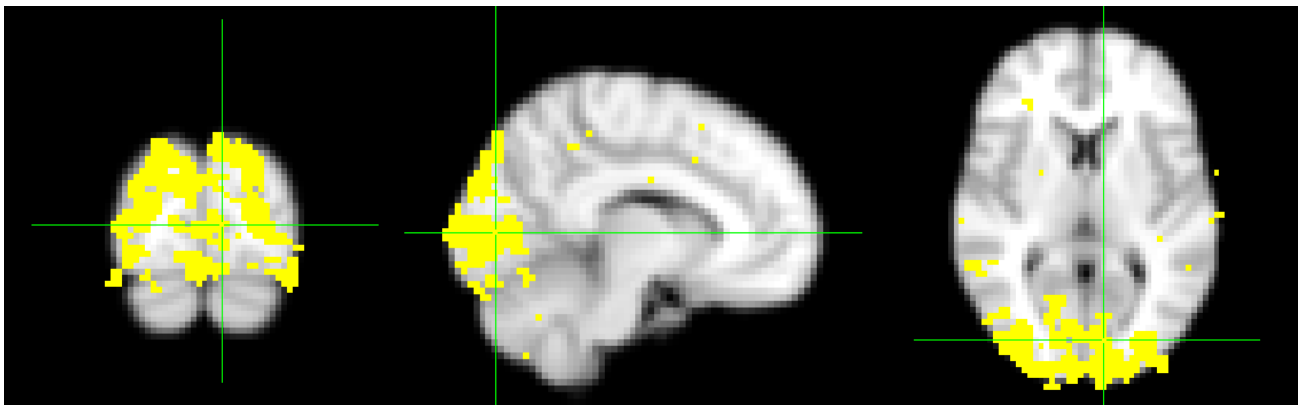
Σχήμα 5.19: Παρεγκεφαλίδα (*Cerebellar Network, CBLN*)



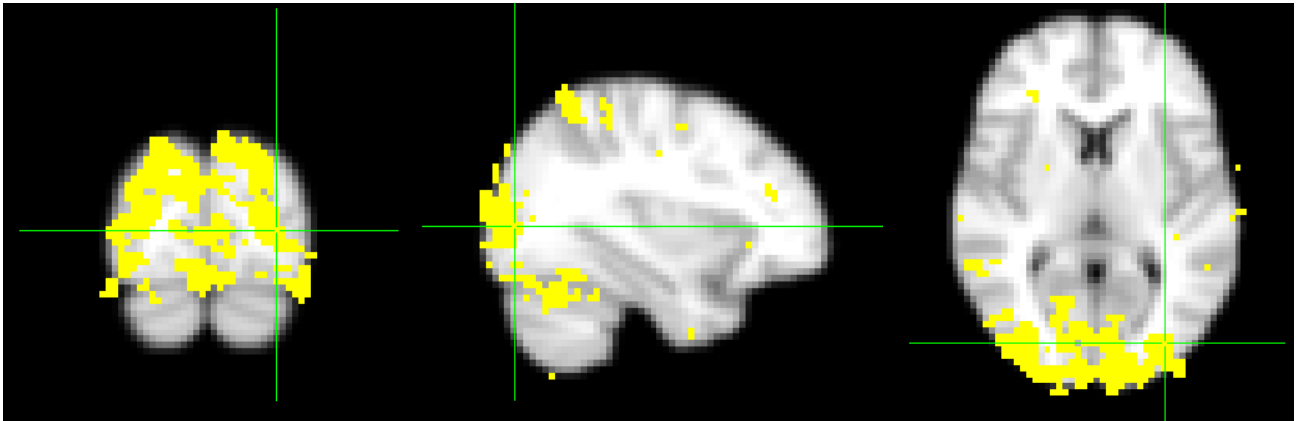
Σχήμα 5.20: Μνήμη εν-λειτουργία (Δεξιό-Αριστερό Ημισφαίριο)



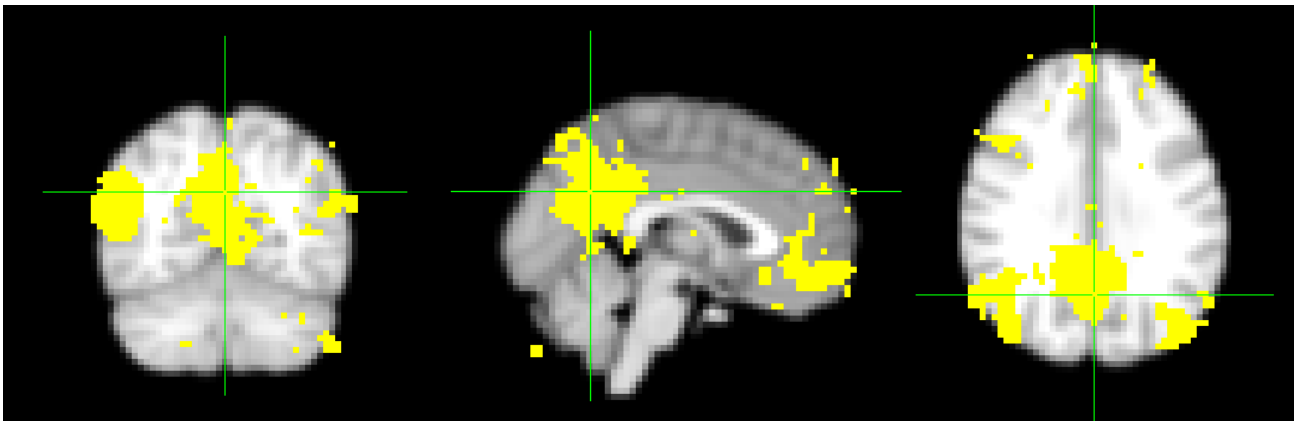
Σχήμα 5.21: Δίκτυο Προσοχής (Task positive)



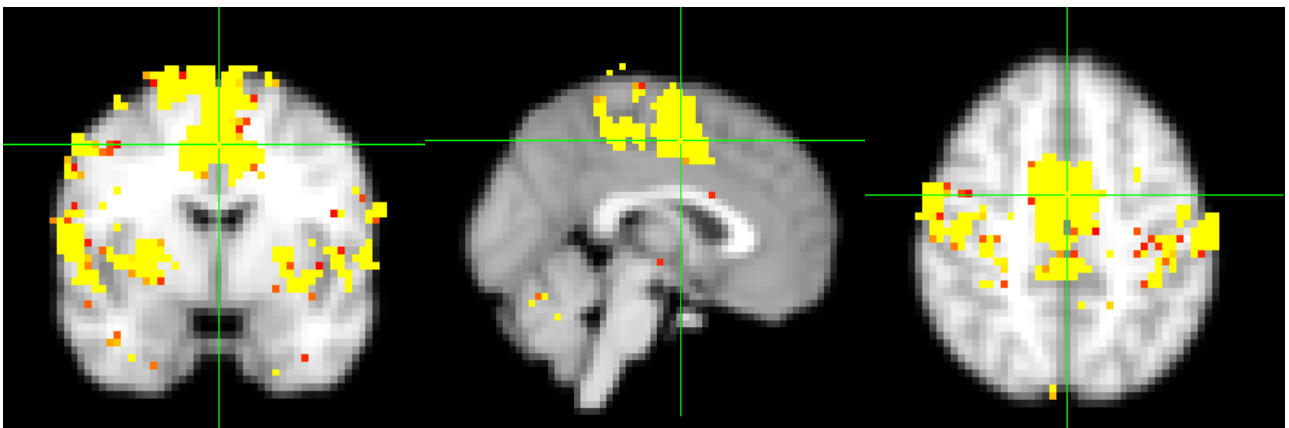
Σχήμα 5.22: Πρωτογενές Οπτικό Δίκτυο (Primary visual)



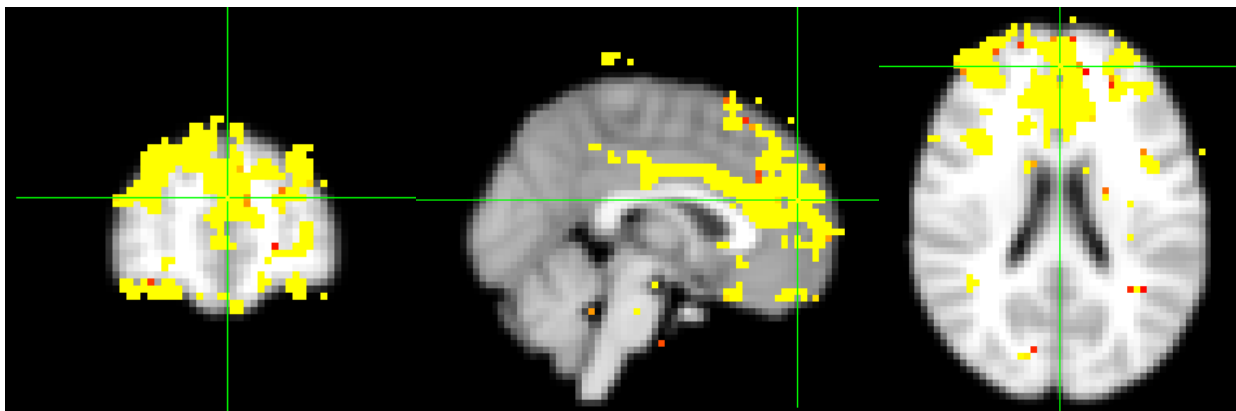
Σχήμα 5.23: Πλάγιο Οπτικό Δίκτυο (*Lateral visual*)



Σχήμα 5.24: Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (*Default Mode*)



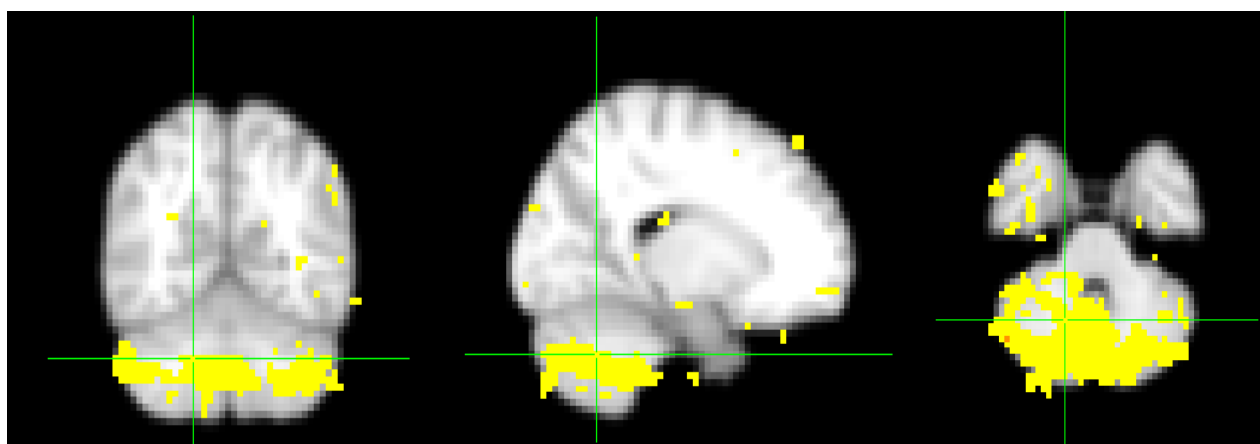
Σχήμα 5.25: Αισθητικό-κινητικό Δίκτυο (*sensory-motor*)



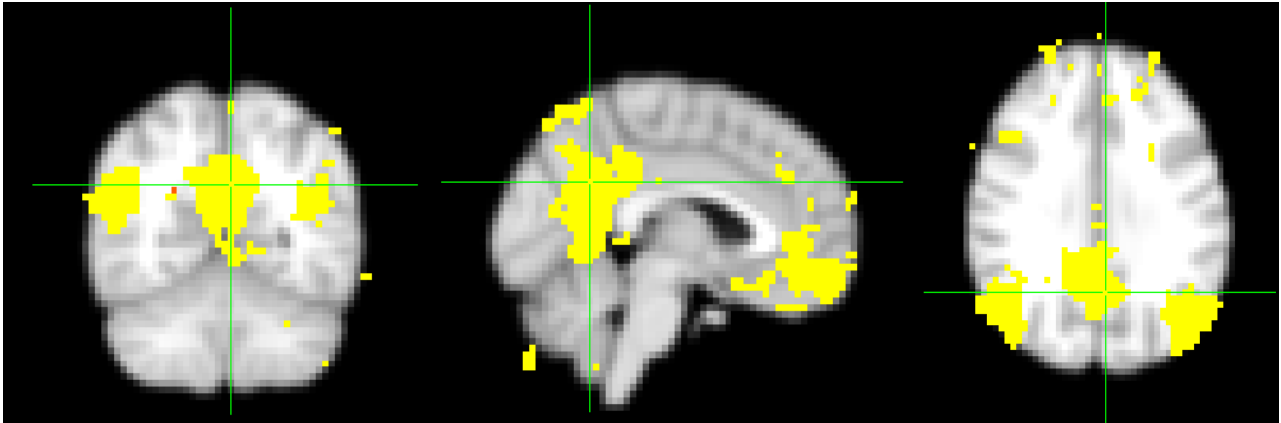
Σχήμα 5.26: Executive Control Network (ECN)

- ✓ Υλοποιώντας τον αλγόριθμο βάσει της δεύτερης απόστασης *Pearson*, και παίρνοντας ως παράδειγμα την οπτικοποίηση του αποτελέσματος για $c = 16$, το οποίο μετά από δοκιμές μεταξύ των τιμών που ανήκουν στο βέλτιστο διάστημα, παρατηρείται ότι ο αλγόριθμος που βασίζεται στο συγκεκριμένο πλήθος συστάδων εντοπίζει τα περισσότερα εγκεφαλικά resting-state δίκτυα.

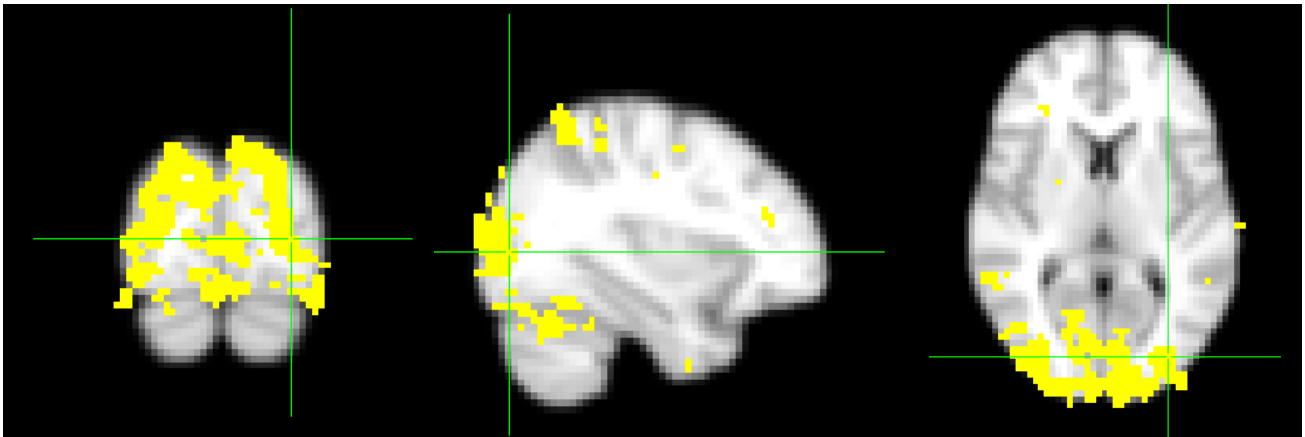
Γι' αυτό τα resting-state δίκτυα που παρουσιάζονται παρακάτω αποτελούν την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων του αλγορίθμου ο οποίος στην προκειμένη περίπτωση λαμβάνει ως παραμέτρους τη $d = pearson_2$ και $c = 16$.



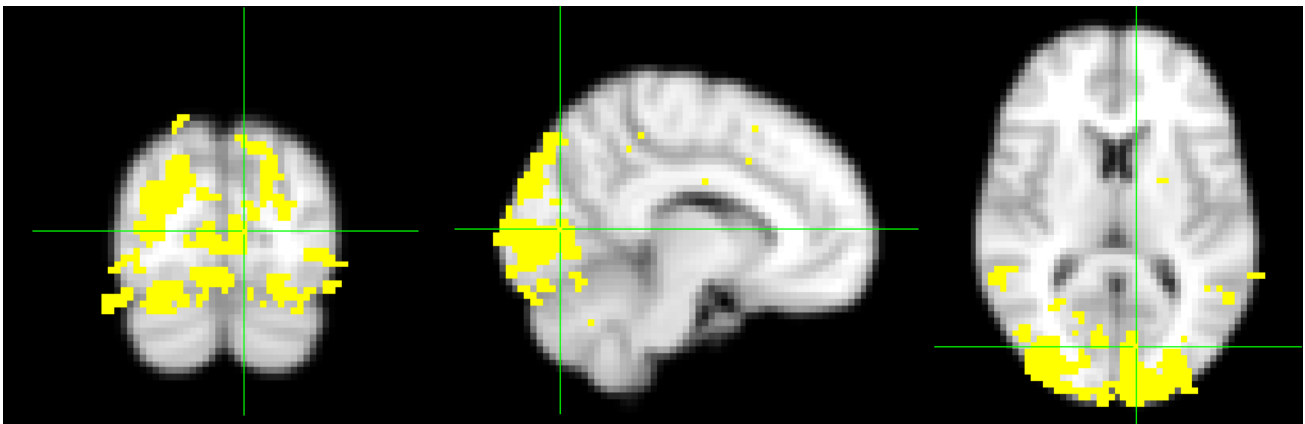
Σχήμα 5.27: Παρεγκεφαλίδα (Cerebellar Network, CBLN)



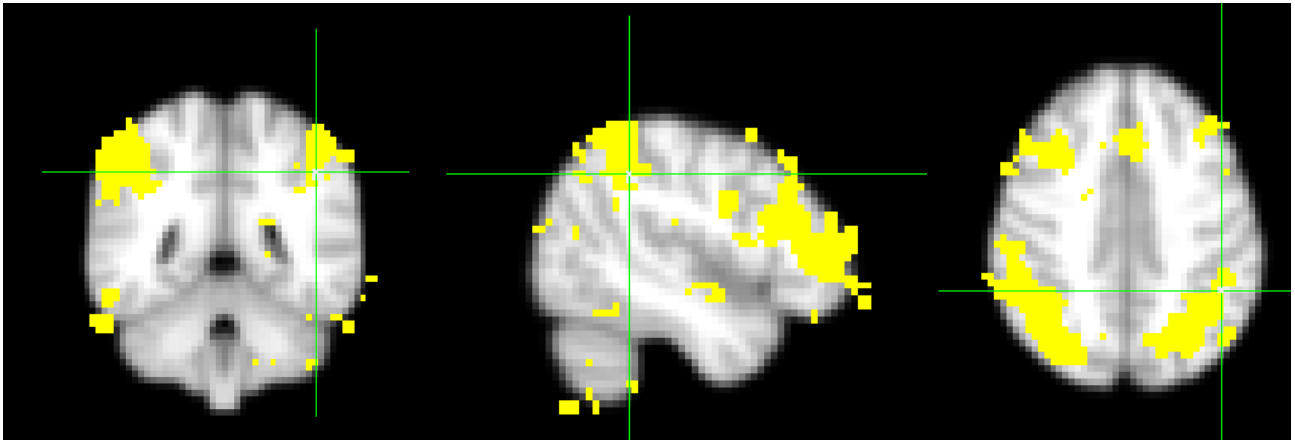
Σχήμα 5.28: Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode)



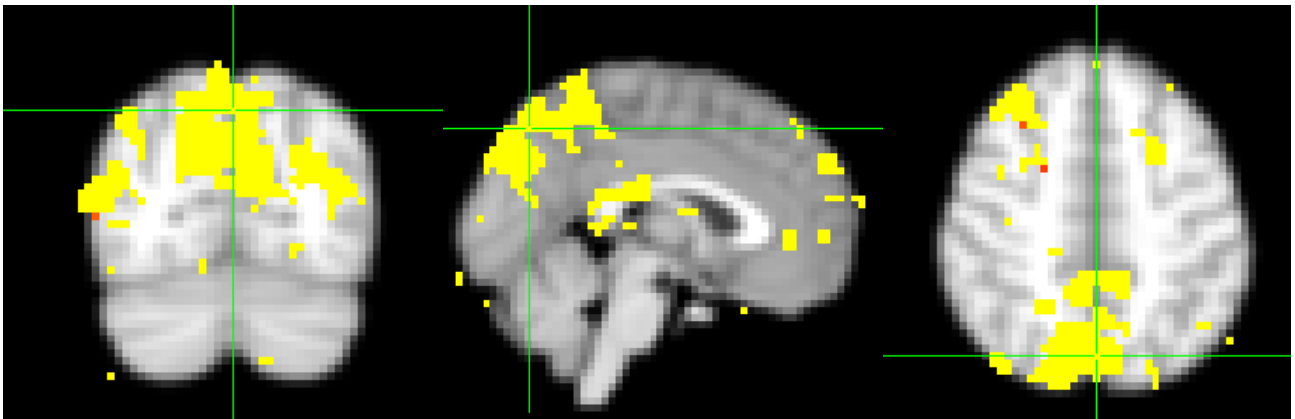
Σχήμα 5.29: Πλάγιο Οπτικό Δίκτυο (Lateral visual)



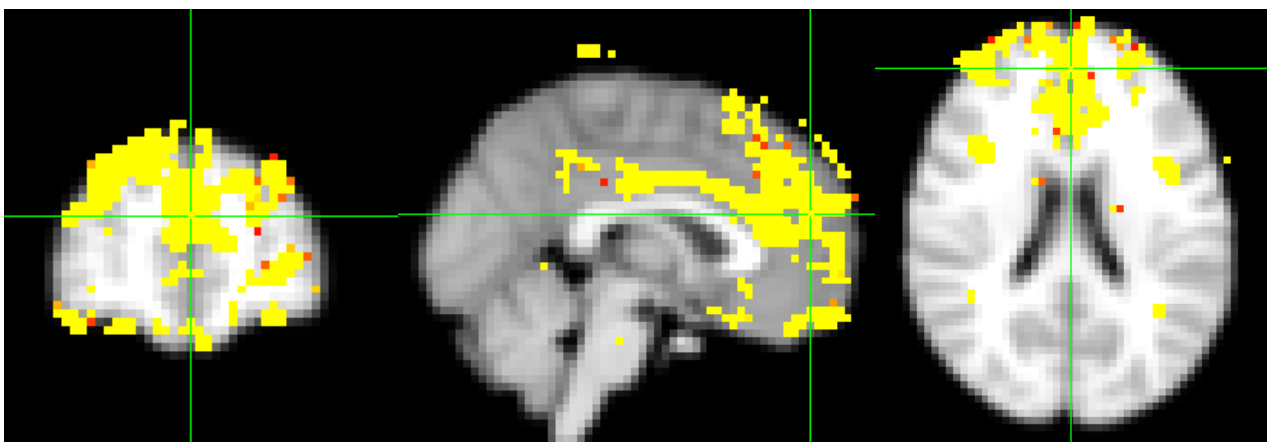
Σχήμα 5.30: Πρωτογενές Οπτικό Δίκτυο (Primary visual)



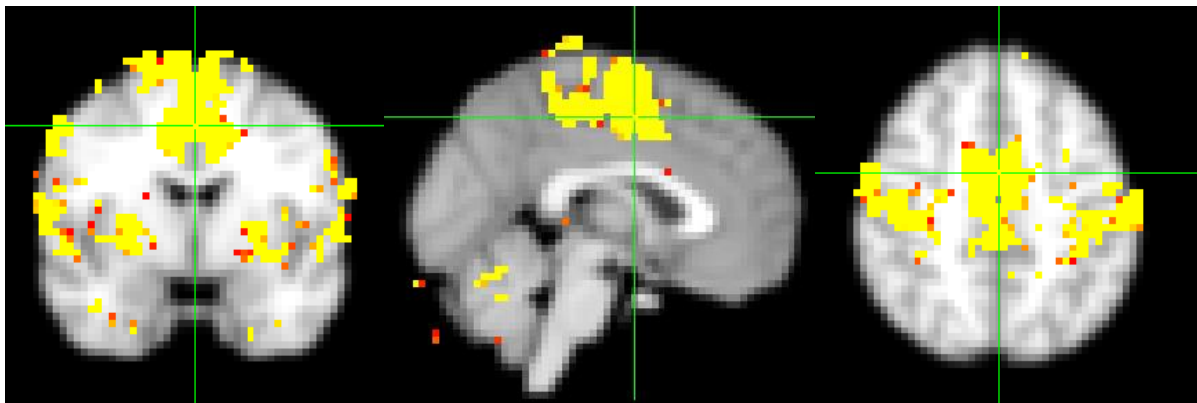
Σχήμα 5.31: Μνήμη εν-λειτουργία (Δεξιό-Αριστερό Ημισφαίριο)



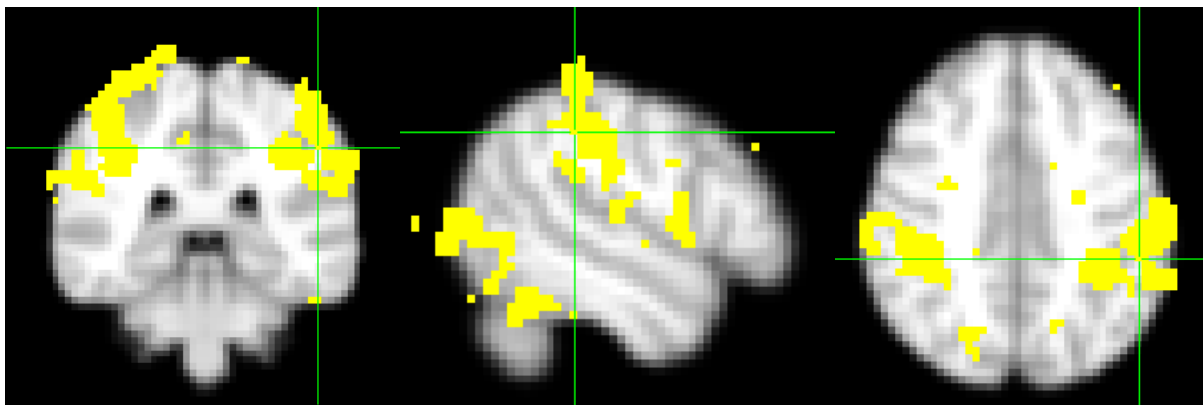
Σχήμα 5.32: Προσφηνοειδές λοβίο (Precuneus)



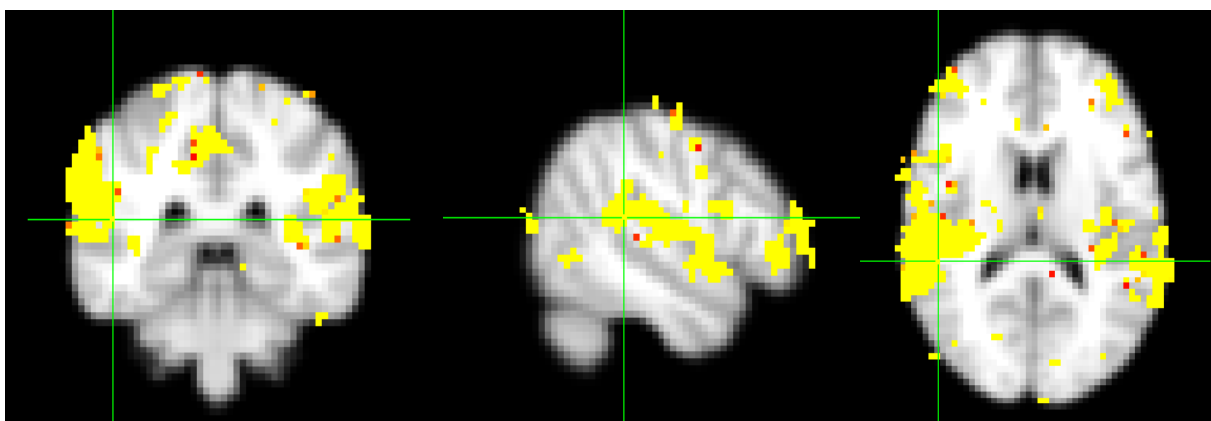
Σχήμα 5.33: Executive Control Network (ECN)



Σχήμα 5.34: Αισθητικο-κινητικό Δίκτυο (sensory-motor)



Σχήμα 5.35: Δίκτυο Προσοχής (Task positive)



Σχήμα 5.36: Ακουστικό (Auditory)

Συμπεράσματα για την επιλογή μεθόδου εύρεσης της απόστασης

Τα αποτελέσματα που έχουν εξαχθεί από την υλοποίηση του αλγόριθμου *FCM* χρησιμοποιώντας τις δύο παραλλαγές της μεθόδου Pearson παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον αφού εν αντιθέσει με τις υπόλοιπες μεθόδους εύρεσης απόστασης που εξετάζονται παραπάνω, όπως φαίνεται στα σχήματα 5.18 – 5.36 έχουν επιτύχει τον εντοπισμό εννέα και δέκα εγκεφαλικών δικτύων κατάστασης ηρεμίας αντίστοιχα. Οι δύο παραλλαγές αυτής της μεθόδου χρησιμοποιούν το συντελεστή συσχέτισης Pearson ο οποίος είναι ο καταλληλότερος στατιστικός δείκτης αξιολόγησης της ύπαρξης συνάφειας μεταξύ δύο μεταβλητών.

Παρατηρείται πως η δεύτερη παραλλαγή της μεθόδου εύρεσης της απόστασης Pearson εντοπίζει εκτός από τα εννέα δίκτυα τα οποία συναντώνται και στην πρώτη παραλλαγή Pearson, ακόμα ένα, το Ακουστικό δίκτυο (Auditory).

Επομένως, η μέθοδος Pearson καθίσταται η πιο αξιόπιστη και αποτελεσματικότερη μέθοδος εύρεσης της απόστασης μεταξύ των προτύπων και των κεντροειδών των συστάδων, με απώτερο σκοπό τον εντοπισμό των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου.

Χωροχρονική ιδιότητα δεδομένων

Στη συνέχεια, λαμβάνοντας υπόψιν εκτός από τη χρονική, και τη χωρική συνιστώσα των δεδομένων, γίνεται μία παραλλαγή του αλγόριθμου *FCM* έτσι ώστε η «χωροχρονική ιδιότητά» τους να αξιοποιηθεί πλήρως κατά τη διαδικασία συσταδοποίησης.

Η τροποποίηση που απαιτείται για την πραγματοποίηση της παραλλαγής αυτής συνίσταται κατά τη διαδικασία εύρεσης της απόστασης μεταξύ των κεντροειδών των συστάδων και των στοιχείων του πίνακα *X*.

Συγκεκριμένα, με βάση τα συμπεράσματα που έχουν εξαχθεί παραπάνω σχετικά με την καλύτερη μετρική απόστασης και το βέλτιστο πλήθος των συστάδων, καθορίζονται οι αντίστοιχες παράμετροι έτσι ώστε $c = 16$ και $d = pearson_2$.

Συνεπώς, η σχέση που αναπαριστά την απόσταση αποτελείται από την ευκλείδεια απόσταση η οποία αντιπροσωπεύει τη χωρική συνιστώσα, και την απόσταση

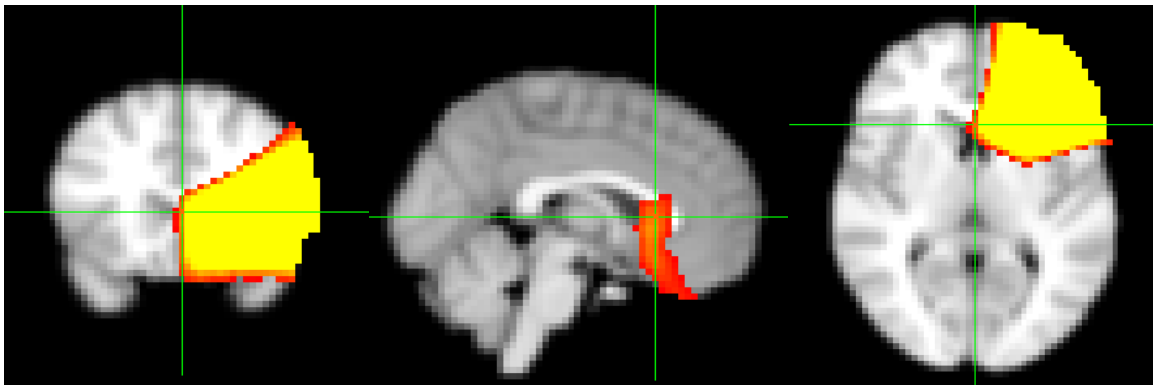
$pearson_2$ πολλαπλασιασμένη με το συντελεστή λ , το γινόμενο των οποίων υπολογίζει τη χρονική συνιστώσα της απόστασης.

$$d_{\lambda}^2(x_k, v_i) = \|x_k(s) - v_i(s)\|^2 + \lambda \left[\frac{1 - cc(x_k, v_i)}{1 + cc(x_k, v_i)} \right]^{\beta}, \quad (5.6)$$

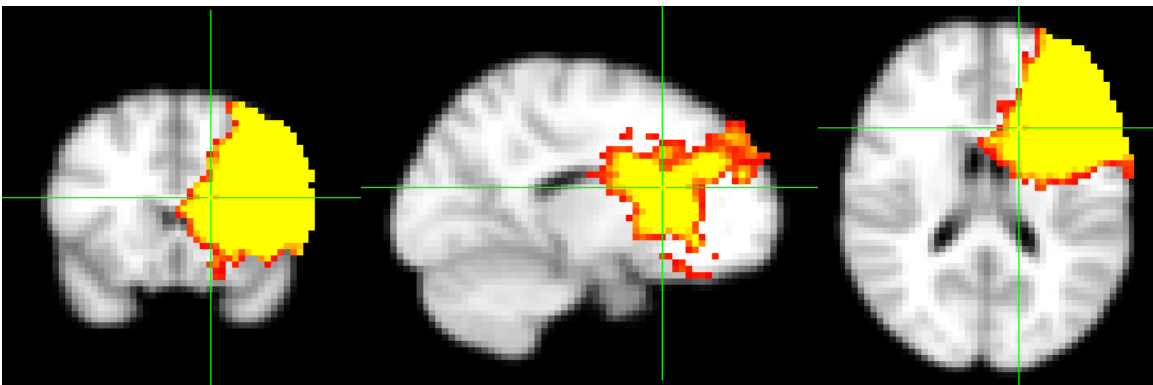
$$\lambda \geq 0, \beta > 0,$$

cc : συντελεστής Pearson αυτοσυσχέτισης (*correlation coefficient*)

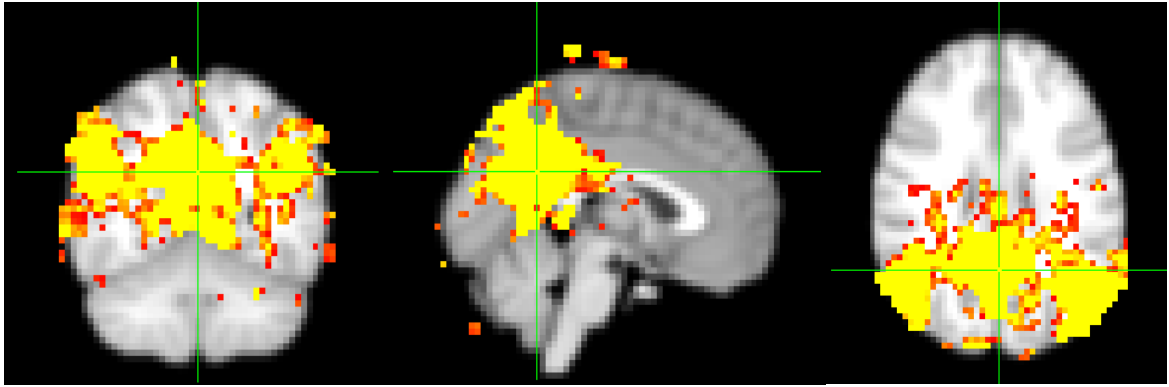
Όταν ο συντελεστής $\lambda = 0$, λαμβάνεται υπόψιν μόνο η χωρική συνιστώσα ενώ η χρονική παραλείπεται. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή του λ τόσο εντονότερη είναι και η επίδραση των χρονικών συνιστωσών των χωροχρονικών δεδομένων. Πιο κάτω, γίνεται μία παρουσίαση των αποτελεσμάτων της υλοποίησης του αλγορίθμου όσον αφορά το resting-state δίκτυο του εγκεφάλου που απεικονίζει το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας (Default Mode Network), όταν λαμβάνονται υπόψιν και οι δύο συνιστώσες των δεδομένων, χωρική και χρονική, στο διάστημα τιμών του $\lambda \in R, R = \{0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1\}$.



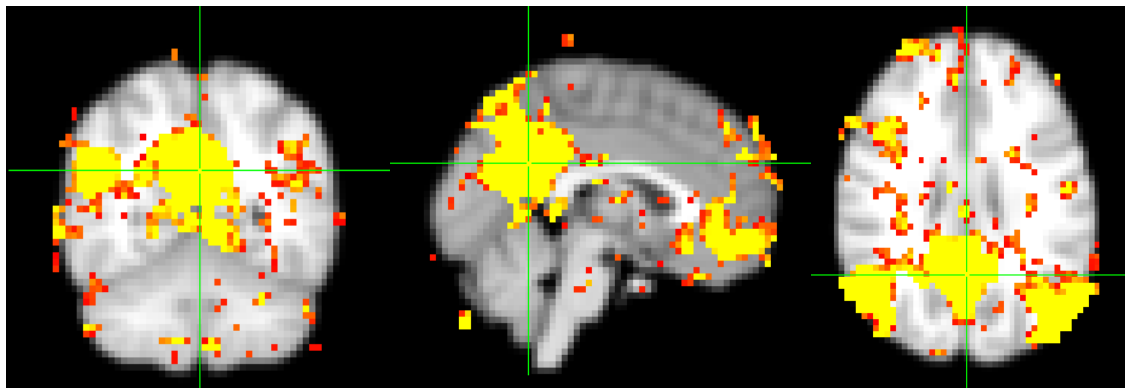
Σχήμα 5.37: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=0.0001$



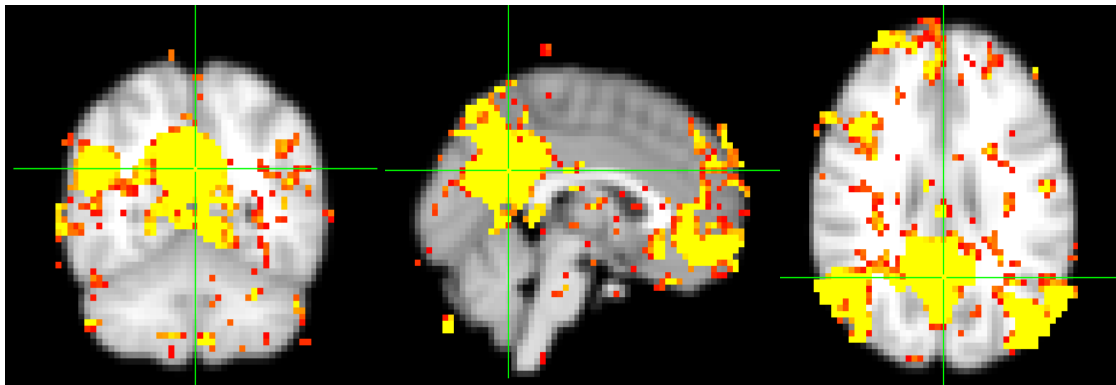
Σχήμα 5.38: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=0.001$



Σχήμα 5.39: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=0.01$



Σχήμα 5.40: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=0.1$



Σχήμα 5.41: Αποτέλεσμα Αλγορίθμου βασισμένου στη χωροχρονική απόσταση με $\lambda=1$

Όπως παρατηρείται στα σχήματα 5.37 – 5.41, η επιλογή της βέλτιστης τιμής της παραμέτρου λ είναι καθοριστικής σημασίας, αφού βάσει των αποτελεσμάτων οπτικοποίησης, η επίδραση της χωρικής και χρονικής συνιστώσας των δεδομένων κατά τη διαδικασία συσταδοποίησης είναι προφανής.

Αρχικά, για πολύ μικρές τιμές του $\lambda \in \{0.0001, 0.001\}$ παρατηρείται μεγάλη επίδραση της χωρικής συνιστώσας κι αυτό είναι λογικό αφού ο συντελεστής βάρους λ ο οποίος πολλαπλασιάζεται στη χρονική συνιστώσα είναι πάρα πολύ μικρός ώστε η επίδρασή της να είναι απειροελάχιστη.

Αντιθέτως, για μεγάλες τιμές του $\lambda \in \{0.1, 1\}$ παρατηρείται μεγάλη επίδραση της χρονικής συνιστώσας, καθώς η απεικόνιση του δικτύου προεπιλεγμένης κατάστασης το οποίο μελετάται στο παρόν υποκεφάλαιο είναι όμοια με αυτή που εξάγεται όταν η χωρική συνιστώσα παραλείπεται.

Στη μεσαία τιμή του $\lambda = 0.01$, όπου οι επιδράσεις των συνιστωσών φτάνουν προσεγγιστικά σε μία ισορροπία τάξης μεγέθους, παρατηρείται αφενός βέλτιστη συσταδοποίηση όσον αφορά την ύπαρξη θορύβου, αφετέρου χάνεται ένα κομμάτι του DMN.

Όπως προαναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, ο συντελεστής λ δύναται να επιτύχει τη δέουσα ισορροπία μεταξύ των επιδράσεων των χωρικών και χρονικών συνιστωσών των δεδομένων. Με άλλα λόγια, προσφέρει μία απολύτως αναγκαία ευελιξία στη μέθοδο συσταδοποίησης και συμβάλει στη βελτιστοποίησή της.

Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα

Η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως αντικείμενο την αναγνώριση ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου με τη χρήση του Ασαφούς Αλγόριθμου Συσταδοποίησης C-Μέσων (*FCM*), ο οποίος αποτελεί μία αποτελεσματική και πιο αξιόπιστη μέθοδο συσταδοποίησης για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της κατάστασης ηρεμίας. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης περιοχών του εγκεφάλου που συνιστούν τα *resting-state* δίκτυα.

Αρχικά, μελετήθηκε η βιβλιογραφία που έχει αναπτυχθεί γύρω από την ανάλυση δεδομένων fMRI και τη λειτουργική απεικόνιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας.

Στη συνέχεια, υλοποιήθηκαν διάφορες παραλλαγές του αλγόριθμου *FCM* και εξετάστηκε ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζει η καθεμία το τελικό αποτέλεσμα, το οποίο είναι ο εντοπισμός των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου.

Συγκεκριμένα, η διαφοροποίηση των παραλλαγών προσδιορίστηκε από τη μέθοδο εύρεσης της απόστασης που επιλεγόταν κάθε φορά. Όπως παρατηρήθηκε στο στάδιο της ποιοτικής αξιολόγησης, η μέθοδος που συμβάλει στον εντοπισμό των περισσότερων *resting-state* δικτύων του εγκεφάλου είναι η μέθοδος Pearson.

Έπειτα, στα πλαίσια της ποσοτικής αξιολόγησης, αναλύθηκαν οι δείκτες εγκυρότητας οι οποίοι καθόρισαν το βέλτιστο πεδίο τιμών, στο οποίο πρέπει να ανήκει το πλήθος των συστάδων έτσι ώστε να είναι δυνατή η αναγνώριση όσο το δυνατό περισσότερων ενεργοποιημένων εγκεφαλικών περιοχών, το οποίο αποδείχθηκε ότι είναι το $\{13, \dots, 16\}$.

Αναμφίβολα, η εφαρμογή του *FCM* στον κλάδο της Νευροαπεικόνισης διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο, καθώς συμβάλει στη διάγνωση νευροεκφυλιστικών παθήσεων όπως είναι η νόσος του Alzheimer, η νόσος Parkinson και η νόσος του Huntington και γενικότερα παθήσεων που προσβάλουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Βιβλιογραφία

1. Luria, A.R., *The functional organization of the brain*. Sci Am, 1970. **222**(3): p. 66-72 passim.
2. Αγρανιώτης Δ.Χ. and Σ. Α.Α., *Στατιστική ανάλυση σε fMRI δεδομένα: εφαρμογή και ανάλυση της μεθόδου ICA*. 2015.
3. Ι.Ι., Κ., *Επεξεργασία Ιατρικών Απεικονίσεων από Λειτουργικό Μαγνητικό Συντονισμό*. 2015.
4. Tripoliti, E.E., D.I. Fotiadis, and G. Manis, *Automated diagnosis of diseases based on classification: dynamic determination of the number of trees in random forests algorithm*. IEEE Trans Inf Technol Biomed, 2012. **16**(4): p. 615-22.
5. Garganis, K., V. Kokkinos, and B. Zountsas, *EEG-fMRI findings in late seizure recurrence following temporal lobectomy: A possible contribution of area tempestas*. Epilepsy Behav Case Rep, 2013. **1**: p. 157-60.
6. Lafazanos, S., et al., *Evaluating the importance of the tentorial angle in the paramedian supracerebellar-transtentorial approach for selective amygdalohippocampectomy*. World Neurosurg, 2015. **83**(5): p. 836-41.
7. Ogawa, S., et al., *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(13): p. 5951-5.
8. Aguirre, G.K., E. Zarahn, and M. D'Esposito, *The variability of human, BOLD hemodynamic responses*. Neuroimage, 1998. **8**(4): p. 360-9.
9. Rajapakse, J.C., et al., *Modeling hemodynamic response for analysis of functional MRI time-series*. Hum Brain Mapp, 1998. **6**(4): p. 283-300.
10. Strother, S.C., *Evaluating fMRI preprocessing pipelines*. IEEE Eng Med Biol Mag, 2006. **25**(2): p. 27-41.
11. Α.Ν., Ο., *Αυτόματη Ταύτιση Βιομετρικών Χαρακτηριστικών: Εφαρμογή στα Δακτυλικά Αποτυπώματα*. 2011.
12. Radcliffe, T., R. Rajapakshe, and S. Shalev, *Pseudocorrelation: a fast, robust, absolute, grey-level image alignment algorithm*. Med Phys, 1994. **21**(6): p. 761-9.

13. Gavrilescu, M., et al., *Simulation of the effects of global normalization procedures in functional MRI*. Neuroimage, 2002. **17**(2): p. 532-42.
14. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Nonlinear spatial normalization using basis functions*. Hum Brain Mapp, 1999. **7**(4): p. 254-66.
15. Mikl, M., et al., *Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences*. Magn Reson Imaging, 2008. **26**(4): p. 490-503.
16. van den Heuvel, M.P. and H.E. Hulshoff Pol, *Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity*. Eur Neuropsychopharmacol, 2010. **20**(8): p. 519-34.
17. Aertsen, A.M., et al., *Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity"*. J Neurophysiol, 1989. **61**(5): p. 900-17.
18. Lowe, M.J., et al., *Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections*. Neuroimage, 2000. **12**(5): p. 582-7.
19. Damoiseaux, J.S., et al., *Consistent resting-state networks across healthy subjects*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(37): p. 13848-53.
20. Biswal, B., et al., *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magn Reson Med, 1995. **34**(4): p. 537-41.
21. Cordes, D., et al., *Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(9): p. 1636-44.
22. Birn, R.M., et al., *Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI*. Neuroimage, 2006. **31**(4): p. 1536-48.
23. Chang, C., J.P. Cunningham, and G.H. Glover, *Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function*. Neuroimage, 2009. **44**(3): p. 857-69.
24. Shmueli, K., et al., *Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal*. Neuroimage, 2007. **38**(2): p. 306-20.
25. Wise, R.G., et al., *Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal*. Neuroimage, 2004. **21**(4): p. 1652-64.

26. Gusnard, D.A., M.E. Raichle, and M.E. Raichle, *Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain*. Nat Rev Neurosci, 2001. **2**(10): p. 685-94.
27. Greicius, M.D., et al., *Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(1): p. 253-8.
28. Lee, M.H., C.D. Smyser, and J.S. Shimony, *Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(10): p. 1866-72.
29. Fransson, P., *Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis*. Hum Brain Mapp, 2005. **26**(1): p. 15-29.
30. Andrews-Hanna, J.R., et al., *Disruption of large-scale brain systems in advanced aging*. Neuron, 2007. **56**(5): p. 924-35.
31. Friston, K.J., et al., *Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets*. J Cereb Blood Flow Metab, 1993. **13**(1): p. 5-14.
32. Beckmann, C.F., et al., *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2005. **360**(1457): p. 1001-13.
33. Calhoun, V.D., et al., *A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis*. Hum Brain Mapp, 2001. **14**(3): p. 140-51.
34. Cordes, D., et al., *Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data*. Magn Reson Imaging, 2002. **20**(4): p. 305-17.
35. Salvador, R., et al., *Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain*. Cereb Cortex, 2005. **15**(9): p. 1332-42.
36. Biswal, B.B., J. Van Kylen, and J.S. Hyde, *Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps*. NMR Biomed, 1997. **10**(4-5): p. 165-70.
37. Jiang, T., et al., *Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task*. Hum Brain Mapp, 2004. **22**(1): p. 63-71.

38. Buckner, R.L. and J.L. Vincent, *Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations*. Neuroimage, 2007. **37**(4): p. 1091-6; discussion 1097-9.
39. Friston, K.J., *The disconnection hypothesis*. Schizophr Res, 1998. **30**(2): p. 115-25.
40. Thirion, B., S. Dodel, and J.B. Poline, *Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets*. Neuroimage, 2006. **29**(1): p. 321-7.
41. van den Heuvel, M., R. Mandl, and H. Hulshoff Pol, *Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data*. PLoS One, 2008. **3**(4): p. e2001.
42. Xiong, J., et al., *Long-term motor training induced changes in regional cerebral blood flow in both task and resting states*. Neuroimage, 2009. **45**(1): p. 75-82.
43. Raichle, M.E., et al., *A default mode of brain function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(2): p. 676-82.
44. Mason, M.F., et al., *Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought*. Science, 2007. **315**(5810): p. 393-5.
45. Garrity, A.G., et al., *Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(3): p. 450-7.
46. Harrison, B.J., et al., *Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI*. Schizophr Res, 2007. **91**(1-3): p. 82-6.
47. Lowe, M.J., et al., *Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity*. Hum Brain Mapp, 2008. **29**(7): p. 818-27.
48. Mohammadi, B., et al., *Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis*. Exp Neurol, 2009. **217**(1): p. 147-53.
49. Rombouts, S.A., et al., *Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study*. Hum Brain Mapp, 2005. **26**(4): p. 231-9.
50. Whitfield-Gabrieli, S., et al., *Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(4): p. 1279-84.

51. Damoiseaux, J.S. and M.D. Greicius, *Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity*. *Brain Struct Funct*, 2009. **213**(6): p. 525-33.
52. Koch, M.A., D.G. Norris, and M. Hund-Georgiadis, *An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging*. *Neuroimage*, 2002. **16**(1): p. 241-50.
53. Hagmann, P., et al., *Mapping the structural core of human cerebral cortex*. *PLoS Biol*, 2008. **6**(7): p. e159.
54. Honey, C.J., et al., *Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. **104**(24): p. 10240-5.
55. Honey, C.J., et al., *Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(6): p. 2035-40.
56. Greicius, M.D., et al., *Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network*. *Cereb Cortex*, 2009. **19**(1): p. 72-8.
57. Wakana, S., et al., *Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy*. *Radiology*, 2004. **230**(1): p. 77-87.
58. Bullmore, E. and O. Sporns, *Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems*. *Nat Rev Neurosci*, 2009. **10**(3): p. 186-98.
59. Achard, S., et al., *A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs*. *J Neurosci*, 2006. **26**(1): p. 63-72.
60. Buzsaki, G. and A. Draguhn, *Neuronal oscillations in cortical networks*. *Science*, 2004. **304**(5679): p. 1926-9.
61. Chen, B.L., D.H. Hall, and D.B. Chklovskii, *Wiring optimization can relate neuronal structure and function*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(12): p. 4723-8.
62. Grigorov, M.G., *Global properties of biological networks*. *Drug Discov Today*, 2005. **10**(5): p. 365-72.
63. Mathias, N. and V. Gopal, *Small worlds: how and why*. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2001. **63**(2 Pt 1): p. 021117.

64. Song, M., et al., *Brain spontaneous functional connectivity and intelligence*. Neuroimage, 2008. **41**(3): p. 1168-76.
65. van den Heuvel, M.P., et al., *Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain*. Hum Brain Mapp, 2009. **30**(10): p. 3127-41.
66. Micheloyannis, S., et al., *Using graph theoretical analysis of multi channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis*. Neurosci Lett, 2006. **402**(3): p. 273-7.
67. Li, Y., et al., *Brain anatomical network and intelligence*. PLoS Comput Biol, 2009. **5**(5): p. e1000395.
68. Kaiser, M. and C.C. Hilgetag, *Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems*. PLoS Comput Biol, 2006. **2**(7): p. e95.
69. Greicius, M.D., et al., *Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(13): p. 4637-42.
70. Greicius, M.D., et al., *Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus*. Biol Psychiatry, 2007. **62**(5): p. 429-37.
71. Rombouts, S.A., et al., *Model-free group analysis shows altered BOLD FMRI networks in dementia*. Hum Brain Mapp, 2009. **30**(1): p. 256-66.
72. Liu, Y., et al., *Disrupted small-world networks in schizophrenia*. Brain, 2008. **131**(Pt 4): p. 945-61.
73. Bluhm, R.L., et al., *Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network*. Schizophr Bull, 2007. **33**(4): p. 1004-12.
74. Seeley, W.W., et al., *Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks*. Neuron, 2009. **62**(1): p. 42-52.
75. Supekar, K., et al., *Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease*. PLoS Comput Biol, 2008. **4**(6): p. e1000100.
76. de Haan, W., et al., *Resting-state oscillatory brain dynamics in Alzheimer disease*. J Clin Neurophysiol, 2008. **25**(4): p. 187-93.

77. Stam, C.J., et al., *Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease*. Brain, 2009. **132**(Pt 1): p. 213-24.
78. Bleuler, E., *[Dementia praecox or the group of schizophrenias]*. Vertex, 2010. **21**(93): p. 394-400.
79. Andreasen, N.C., S. Paradiso, and D.S. O'Leary, "*Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?* Schizophr Bull, 1998. **24**(2): p. 203-18.
80. van Haren, N.E., et al., *Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study*. Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(10): p. 2057-66.
81. Hulshoff Pol, H.E., et al., *Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity*. Neuroimage, 2004. **21**(1): p. 27-35.
82. Hulshoff Pol, H.E., et al., *Focal gray matter density changes in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2001. **58**(12): p. 1118-25.
83. Bassett, D.S., et al., *Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia*. J Neurosci, 2008. **28**(37): p. 9239-48.
84. Zigkolis, C.N. and N.A. Laskaris, *Using conditional FCM to mine event-related brain dynamics*. Comput Biol Med, 2009. **39**(4): p. 346-54.
85. H., I., *Clustering Spatiotemporal Data: An Augmented Fuzzy C-Means*. IEEE Transactions on Fuzzy Systems, 2013. **21**(5): p. 855-68.
86. I., Δ., *Μελέτη της Επίπτωσης της Διασποράς των Συναρτήσεων Βάσης στο Σχεδιασμό Νευρωνικών Δικτύων Συναρτήσεων Ακτινικής Βάσης*, in *Τμήμα Πολιτισμικής Τεχνολογίας και Επικοινωνίας*. 2010, Πανεπιστήμιο Αιγαίου.
87. C., B.J., *Pattern Recognition with Fuzzy Objective Function Algorithms*. Plenum Press, 1981.
88. Bensaid A.M., et al., *Validity-guided (Re)Clustering with applications to image segmentation*. IEEE Transactions on Fuzzy Systems, 1996(4): p. 112–23.
89. Zhang, M., et al., *A new validity measure for a correlation-based fuzzy c-means clustering algorithm*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2009. **2009**: p. 3865-8.