



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ**

**Ανάλυση και επεξεργασία δεδομένων ταυτόχρονης λήψης
Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και Λειτουργικής Μαγνητικής
Τομογραφίας**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Βαρελλά Παναγιώτα

Επιβλέπων: Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Νοέμβριος 2018



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάλυση και επεξεργασία δεδομένων ταυτόχρονης λήψης
Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και Λειτουργικής Μαγνητικής
Τομογραφίας**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Βαρελλά Παναγιώτα

Επιβλέπων: Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή

Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Κώστας Πολιτόπουλος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Νοέμβριος 2018

Βαρελλά Παναγιώτα

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

Copyright © Παναγιώτα Βαρελλά , 2018

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

Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) είναι δύο πανίσχυρες, μη επεμβατικές τεχνικές για τη μελέτη της δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Τις τελευταίες δεκαετίες χρησιμοποιείται η τεχνική της ταυτόχρονης λήψης τους, γνωστή ως ταυτόχρονη λήψη EEG-fMRI. Τα συνδυασμένα δεδομένα υπόσχονται να παρέχουν μία πιο ολοκληρωμένη άποψη της εγκεφαλικής δραστηριότητας και να βελτιώσουν την κατανόηση των χωροχρονικών δυναμικών των διεργασιών του εγκεφάλου.

Το EEG-fMRI αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη μη επεμβατική τεχνική για τη μελέτη της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Παρ' όλες όμως τις συνεχείς βελτιώσεις αποτελεί μία απαιτητική τεχνική, κυρίως διότι ο MR-σαρωτής παραμένει «ένα εχθρικό περιβάλλον» για την καταγραφή του EEG, και συνεπώς δεν έχει καθοριστεί ακόμα ένα πρότυπο για την επεξεργασία των δεδομένων.

Στην παρούσα εργασία έγινε επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων που λήφθηκαν με χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου για τη διερεύνηση περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με μεσοκριστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις σε ασθενείς με επιληψία οι οποίοι παρουσιάζουν ανοχή στα φάρμακα

Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε. Από την μεριά του EEG, εστιάζει στην διόρθωση των θορύβων λόγω του MR-σαρωτή, δηλαδή για το θόρυβο κατά της λήψη της εικόνας και θόρυβο λόγω καρδιακού παλμού. Από τη μεριά του fMRI γίνεται αναφορά στις επεξεργασίες που απαιτούνται να γίνουν στα δεδομένα για να διορθωθούν οι ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου, διόρθωση κίνησης. Στη συνέχεια ακολουθεί μία εξελιγμένη μορφή στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων που στόχο έχει την ανάδειξη περιοχών του εγκεφάλου που έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με τις μεσοκριστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις που έχουν σημειωθεί στο EEG.

Λέξεις Κλειδιά

ανθρώπινος εγκέφαλος, πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός, λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ταυτόχρονη λήψη EEG-fMRI, στατιστική ανάλυση, δεδομένα κατάστασης ηρεμίας, προεπεξεργασία δεδομένων, ανάλυση ανεξάρτητων μεταβλητών, γενικό γραμμικό μοντέλο, μεσοκριστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις, λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου.

Abstract

Electroencephalography (EEG) and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) are two powerful, non-invasive techniques for studying human brain activity. There has been a drive over the last decade to record them simultaneously, a technique referred to as concurrent EEG-fMRI. The combined data promise to provide a more complete view of brain activity and hopefully improve understanding of the spatiotemporal dynamics of brain processes.

Concurrent EEG-fMRI is a promising non-invasive technique for studying the function of the human brain. However, despite continuous improvements, it is a demanding technique and therefore a model for data processing has not yet been defined.

This study comprises the data processing and analysis of EEG-fMRI to investigate areas of the brain, associated with interictal epileptiform discharges (IEDs) in patients with drug-resistant epilepsy.

In particular, a methodology is presented. On the EEG side, it focuses on artifact removal due to the MR-scanner such as image acquisition artifact and pulse artifact. For the fMRI, reference is made to the processing that is required to correct the inhomogeneities of the magnetic field, motion correction. Following, an advanced statistical analysis is implemented to mark the areas of the brain that are activated in conjunction with interictal epileptiform discharges detected on the EEG.

Key Words

human brain, nuclear magnetic resonance, functional magnetic resonance imaging, electroencephalography, simultaneous EEG-fMRI, statistical analysis, resting state, data preprocessing, independent component analysis, general linear model, interictal epileptiform discharges, resting state networks.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της παρούσα διπλωματικής θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον καθηγητή μου κ.Ματσόπουλο Γεώργιο με τον οποίο είχαμε μία άψογη συνεργασία. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα κ.Γκιάτη Κωστάκη για την πολύτιμη βοήθειά του και τον χρόνο που αφιέρωσε καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής μου.

Αφιερώνω την παρούσα εργασία στην οικογένειά μου και τους φίλους που με στήριξαν όλα αυτά τα χρόνια και συνεχίζουν να με στηρίζουν.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	14
1.1 Ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος	14
1.2 Ανατομία	14
1.3 Απεικόνιση του εγκεφάλου	18
1.4 Επιληψία.....	19
2. Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.....	23
2.1 Εισαγωγή στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό	23
2.1.1 Χρόνοι Αποκατάστασης T_1 T_2 , T_2^* και αντίθεση εικόνας	25
2.1.2 Σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (FID signal).....	27
2.1.3 Η τεχνική Spin-Echo	27
2.1.4 Κωδικοποίηση στο χώρο	29
2.2 Εισαγωγή στη Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI).....	33
2.2.1 Αιματική ροή και νευρωνική δραστηριότητα (BOLD σήμα)	34
2.2.2 Σχεδιασμός πειράματος fMRI	36
3. EEG.....	39
3.1 Εισαγωγή στην Ηλεκτροφυσιολογία του εγκεφάλου.....	39
3.2 Λήψη και Λειτουργία του EEG	41
3.3 EEG στην επιληψία	45
4. EEG-fMRI.....	47
4.1 Λήψη EEG-fMRI	47
4.2 Ανάλυση σημάτων EEG-fMRI	51
4.2.1 Επεξεργασία-Αποθορυβοποίηση.....	51
4.2.2 Προεπεξεργασία fMRI δεδομένων	56
4.2.3 Ανάλυση δεδομένων.....	66
5. Λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου	75
5.1 Λειτουργικά δίκτυα σε υγιή πλυθυσμό	76
5.2 Λειτουργικά δίκτυα στην επιληψία.....	81
6. Πειραματική Διαδικασία –Παρουσίαση αποτελεσμάτων.....	85
6.1 Λήψη εικόνων	85
6.2 Προεπεξεργασία δεδομένων	85
6.3 Στατιστική Ανάλυση	87
6.4 Παρουσίαση αποτελεσμάτων.....	87
6.5 Συμπεράσματα-Μελλοντική Εργασία.....	99
Βιβλιογραφία	100

Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1: Στοιβάδες εγκεφάλου[2].	15
Εικόνα 2: Κυκλοφορία Εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Αυτό είναι το άνοιγμα από το οποίο περνάει το ΕΓΥ από την 4η κοιλία στον υπαραχνοειδή χώρο[2].....	16
Εικόνα 3: Λοβοί του εγκεφάλου[5].	17
Εικόνα 4: Η συνολική μαγνήτιση, M , είναι η συνισταμένη των μαγνητικών διπολικών ροπών των πλεοναζόντων παράλληλων πυρήνων και έχει διεύθυνση παράλληλη με αυτή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, B_0	24
Εικόνα 5: Κίνηση της συνολικής μαγνήτισης M κατά τη διάρκεια εφαρμογής του παλμού RF 90o [33].	26
Εικόνα 6: Εικόνες MRI με κύρια πηγή αντίθεσης το χρόνο T1(αριστερά) και το χρόνο T2(δεξιά) [34].	26
Εικόνα 7: Σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης[35]	27
Εικόνα 8: Η εφαρμογή του παλμού 180o στρέφει τις συνιστώσες mi και την M_{xy} γύρω από τον άξονα x. Οι συνιστώσες mi συγκλίνουν, το μέτρο της M_{xy} αυξάνει ώσπου παίρνει τη μέγιστη τιμή του η οποία είναι μικρότερη της M [30].	28
Εικόνα 9: Σχηματική αναπαράσταση της ακολουθίας Spin-echo[36].	29
Εικόνα 10: Μία σχηματική αναπαράσταση της επιλογής τομής. Πριν την διέγερση, ένα βαθμωτό πεδίο εφαρμόζεται (κατά σύμβαση στη διεύθυνση z) που προκαλεί τις συχνότητες μετάπτωσης των ατομικών πυρήνων ενδιαφέροντος να διαφέρουν κατά μήκος του πεδίου. Αν όλοι οι πυρήνες στην επιθυμητή τομή είχαν την ίδια συχνότητα μετάπτωσης, όπως φαίνεται στο (A), τότε ένας RF παλμός σε αυτή τη συχνότητα μετάπτωσης διεγείρει όλα τα spin στη συγκεκριμένη τομή. Στην πραγματικότητα, επειδή οι συχνότητες μετάπτωσης αλλάζουν κατά μήκος της επιλεγμένης τομής όπως φαίνεται στο (B), ένας ραδιοπαλμός περιέχει ένα εύρος συχνοτήτων του οποίου το φάσμα ταιριάζει με αυτό των πυρήνων στην επιθυμητή τομή[31].	30
Εικόνα 11: Διάγραμμα εφαρμογής των βαθμωτών πεδίων G με ταυτόχρονη λήψη δεδομένων[31].	31
Εικόνα 12: Δημιουργία MR εικόνας από τον αντίστροφο μετασχηματισμό Fourier στο πίνακα του k-χώρου.	32
Εικόνα 13: Μία ακολουθία EPI (A) και η τροχιά της στον k-χώρο (B). Το μαύρο βέλος στον k-χώρο αναπαριστά τις αρχικές αρνητικές βαθμίδες G_x και G_y που χρησιμοποιούνται για την μετακίνηση στο κάτω αριστερό μέρος του k-χώρου. Οι κατευθύνσεις των βαθμίδων αλλάζουν γρήγορα με το χρόνο για να επιτραπεί η μπροστά-πίσω τροχιά στον k-χώρο[31].	33
Εικόνα 14: Σχηματισμός σήματος fMRI.	35
Εικόνα 15: Αιμοδυναμική απόκριση για στιγμιαίο ερέθισμα [41].	36
Εικόνα 16: Καμπύλη αντίδρασης BOLD[42]	36
Εικόνα 17: Σχεδιασμός μπλοκ στο χρόνο (πάνω). Σχεδιασμός σε γεγονότα στο χρόνο(κάτω). Οι κόκκινες γραμμές είναι το Ερέθισμα A και οι μπλε γραμμές το Ερέθισμα B[45].	37
Εικόνα 18: Σχηματική αναπαράσταση νευρώνων με τους δενδρίτες, τους άξονες και τις συνάψεις[52].	39
Εικόνα 19: Το δυναμικό δράσης. Το σχήμα δίνει τη διαφορά δυναμικού $\Delta V = V$ (εσωκυτταρικού χώρου)- V (εξωκυτταρικού χώρου) συναρτήσει του χρόνου σε ένα σημείο της μεμβράνης[52].	40
Εικόνα 20: Το διεθνές σύστημα 10-20[56].	42
Εικόνα 21: Παραδείγματα κυμάτων EEG[61]	44

Εικόνα 22: Η δραστηριότητα EEG εξαρτάται από το επίπεδο συνείδησης.	44
Εικόνα 23: (Α) καπέλο ηλεκτροδίων (Β) κουτί σύνδεσης που εμπεριέχει αντιστάσεις για μείωση των ρευμάτων (C) μπαταρία (D) 32 καναλιών EEG ενισχυτής/ψηφιοποιητής[51]. ...	49
Εικόνα 24: (Α) Χρόνοι της εκπομπής RF και βαθμωτών παλμών σε μία fMRI ακολουθία. RF, κύμα ραδιοσυχνότητας. Gs βαθμωτό πεδίο επιλογής τομής. Gp βαθμωτό πεδίο κωδικοποίησης φάσης. Gt βαθμωτό πεδίο το οποίο εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια λήψης των δεδομένων (readout gradient). (Β) Σχηματικό διάγραμμα της EPI ακολουθίας (Γ) Θόρυβος λόγω βαθμωτών πεδίων και RF παλμών στην καταγραφή EEG[51].....	50
Εικόνα 25: Πηνίο κεφαλής(Head coil). Είναι σχεδιασμένο να υπάρχει άνοιγμα για τα καλώδια του EEG[84].	51
Εικόνα 26: Παράδειγμα θορύβου λόγω καρδιακού παλμού σε καταγραφή EEG μέσα σε ένα MRI-scanner 1.5T χωρίς την λήψη τομών MRI[51].	54
Εικόνα 27: Μέθοδος AAS[91]	55
Εικόνα 28: Χρονοσειρά ισχυρά ενεργοποιημένου voxel με οπτική διέγερση. Ο σχεδιασμός του πειράματος ήταν , οπτική διέγερση για 30 δευτερόλεπτα, ακολούθησαν 30 δευτερόλεπτα ηρεμίας , επαναλήφθηκε για εννέα χρονικά διαστήματα διέγερσης και εννέα χρονικά διαστήματα ηρεμίας. (TR=3s)[93]	56
Εικόνα 29: Γραμμικοί μετασχηματισμοί. Σε κάθε εικόνα, οι μαύρες τελείες αναπαριστούν τις αρχικές τοποθεσίες συντεταγμένων, και οι μπλε τελείες αναπαριστούν τις καινούργιες τοποθεσίες αφού έχει εφαρμοστεί ο μετασχηματισμός[94].	57
Εικόνα 30: Παράδειγμα θορύβου αιχμής σε μία fMRI εικόνα[94].	59
Εικόνα 31: Παράδειγμα του φαινομένου των ειδώλων σε μία fMRI εικόνα. Το φαινόμενο είναι πιο εμφανές όταν μειωθεί η μέγιστη τιμή της φωτεινότητας όπως φαίνεται στην δεξιά εικόνα[94].	59
Εικόνα 32: Η σειρά λήψης εκόνας fMRI. Οι τομές λαμβάνονται σε σειρά 1-3-5-7-2-4-6-8 (ανά δύο), οι χρόνοι δεξιά δείχνουν τον σχετικό χρόνο στον οποίο τα δεδομένα της τομής αρχίζουν να λαμβάνονται, TR ίσο με 2second[94].	62
Εικόνα 33: Παραδείγματα των επιπτώσεων της κίνησης κεφαλιού στους στατιστικούς χάρτες. Η αριστερή εικόνα δείχνει ένα δραστικό παράδειγμα θορύβου σχετιζόμενου με κίνηση. Συχνά αναφέρεται σαν “flaming brain” (φλεγόμενος εγκέφαλος). Η δεξιά εικόνα δείχνει ένα πιο τυπικό παράδειγμα, όπου η κίνηση φαίνεται σαν ενεργοποίηση κατά μήκος μίας μεριάς του εγκεφάλου, αντανακλώντας κίνηση σε αυτή την κατεύθυνση η οποία σχετίζεται με την διέγερση του πειράματος[94].	63
Εικόνα 34: Οπτική αναπαράσταση της διαδικασίας διόρθωσης κίνησης[94].	63
Εικόνα 35: Γκαουσιανό φίλτρο τριών διαστάσεων[96].	64
Εικόνα 36: Εξαγωγή εγκεφάλου[94].	65
Εικόνα 37: Gamma συνάρτηση (πάνω) . Double-gamma συνάρτηση (κάτω)[100].	69
Εικόνα 38: Ο πίνακας σχεδιασμού (design matrix) ενός υποκειμένου που χρησιμοποιήθηκε στο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης.	70
Εικόνα 39: Έλεγχος υποθέσεων.	72
Εικόνα 40: T και Z κατανομές[101].	73
Εικόνα 41: (α) two-tailed με $p=0.05$ (β) θετικό one-tailed με $p=0.05$ (γ) αρνητικό one-tailed με $p=0.05$	73
Εικόνα 42: Βασικά δίκτυα κατάστασης ηρεμίας.....	78
Εικόνα 43: Μέθοδοι εξαρτώμενες από μοντέλο-seed based[102].	80
Εικόνα 44: Επεξεργασία δεδομένων EEG-fMRI	86

Εικόνα 45: Το design matrix ενός υποκειμένου που χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση.....	87
Εικόνα 46: EEG του 1 ^{ου} ασθενούς. Φαίνεται ένα παράδειγμα μαρκαρίσματος του συμβάντος. Παθολογικά κύματα στα ηλεκτρόδια Fp1,F3,F7.....	88
Εικόνα 47 : Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφαναία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 1 ^ο ασθενή για την 1 ^ο ομάδα IEDs που καταγράφηκε. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση, δηλαδή το αριστερό ημισφαίριο, όπως φαίνεται στην εικόνα, συμβολίζει το δεξιό ημισφαίριο του ασθενούς και αντίστοιχα το δεξιό ημισφαίριο της εικόνας συμβολίζει το αριστερό ημισφαίριο του ασθενούς($p<0.05$, FDR διόρθωση).	88
Εικόνα 48: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.	89
Εικόνα 49 : EEG του 1 ^{ου} ασθενούς. Φαίνεται ένα παράδειγμα μαρκαρίσματος του συμβάντος. Παθολογικά κύματα στα ηλεκτρόδια Fp1,Fp2,F7.....	89
Εικόνα 50 : Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφαναία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 1 ^ο ασθενή και τη 2 ^η ομάδα IEDs που καταγράφηκε. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p<0.05$, FDR διόρθωση)....	90
Εικόνα 51: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.	90
Εικόνα 52: EEG του 1 ^{ου} ασθενούς. Φαίνονται δύο παραδείγματα μαρκαρίσματος του συμβάντος. Εκτεταμένα παθολογικά κύματα και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου.....	91
Εικόνα 53: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφαναία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 1 ^ο ασθενή και την 3 ^η ομάδα IEDs που καταγράφηκε. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p<0.05$, FDR διόρθωση)....	91
Εικόνα 54: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.	92
Εικόνα 55: EEG του 2 ^{ου} ασθενούς. Φαίνονται δύο παραδείγματα μαρκαρίσματος του συμβάντος. Παθολογικά κύματα κυρίως στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου.....	92
Εικόνα 56: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφαναία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 2 ^ο ασθενή και τα IEDs που καταγράφηκαν. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p<0.05$, FDR διόρθωση).	93
Εικόνα 57: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.	93
Εικόνα 58: EEG του 3 ^{ου} ασθενούς. Φαίνεται ένα παράδειγμα μαρκαρίσματος του συμβάντος.	94
Εικόνα 59: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφαναία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 3 ^ο ασθενή και τα IEDs που καταγράφηκαν. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p<0.05$, FDR διόρθωση).	94
Εικόνα 60: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.	95
Εικόνα 61: EEG του 4 ^{ου} ασθενούς. Φαίνονται δύο παραδείγματα μαρκαρίσματος του συμβάντος.....	96

Εικόνα 62: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 4 ^ο ασθενή και την 1 ^η ομάδα IEDs που καταγράφηκε. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p < 0.05$, FDR διόρθωση) ...	96
Εικόνα 63: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.	97
Εικόνα 64: EEG του 4 ^{ου} ασθενούς. Φαίνονται δύο παραδείγματα μαρκαρίσματος του συμβάντος.....	98
Εικόνα 65: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 4 ^ο ασθενή και της 2 ^{ης} ομάδα IEDs που καταγράφηκε ($p < 0.05$, FDR διόρθωση). Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.....	98

1. Εισαγωγή

1.1 Ο Ανθρώπινος Εγκέφαλος

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος δε μοιάζει με οτιδήποτε άλλο. Ζυγίζει περίπου 1,5kg και αποτελεί μία σφαιρική μάζα με αύλακες και πυκνότητα μεταξύ γέλης και κρύου βουτύρου. Δε διαστέλλεται και συστέλλεται όπως οι πνεύμονες ούτε κάνει κινήσεις αντλίας σαν την καρδιά.

Δεδομένου αυτού ίσως δεν προκαλεί τόσο έκπληξη το γεγονός ότι το περιεχόμενο του ανθρώπινου κρανίου για αιώνες θεωρήθηκε σχετικά ασήμαντο. Όταν ταρίχευαν τους νεκρούς τους, οι αρχαίοι Αιγύπτιοι αφαιρούσαν τους εγκεφάλους και τους πετούσαν, όμως διατηρούσαν προσεκτικά την καρδιά. Ο Αρχαίος Έλληνας φιλόσοφος, Αριστοτέλης, θεωρούσε ότι η λειτουργία του εγκεφάλου ήταν η ψύξη του αίματος. Πλέον έχει γίνει αντιληπτό το μεγάλο θαύμα του εγκεφάλου.

Ο εγκέφαλος είναι το πιο πολύπλοκο όργανο του ανθρώπινου σώματος και είναι ίσως το πιο πολυσύνθετο σύστημα που γνωρίζουμε το ανθρώπινο γένος. Η πλέον βασική λειτουργία του εγκεφάλου είναι ότι διατηρεί το υπόλοιπο σώμα ζωντανό, ρυθμίζοντας την αναπνοή, την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση και γενικά σχετίζεται με πληθώρα διεργασιών όπως είναι η πείνα, η δίψα και ο κύκλος του ύπνου. Επίσης ο εγκέφαλος παράγει τα συναισθήματα, τις αντιλήψεις και τις σκέψεις που καθοδηγούν τη συμπεριφορά και κατ'επέκταση διευθύνει και εκτελεί τις πράξεις.

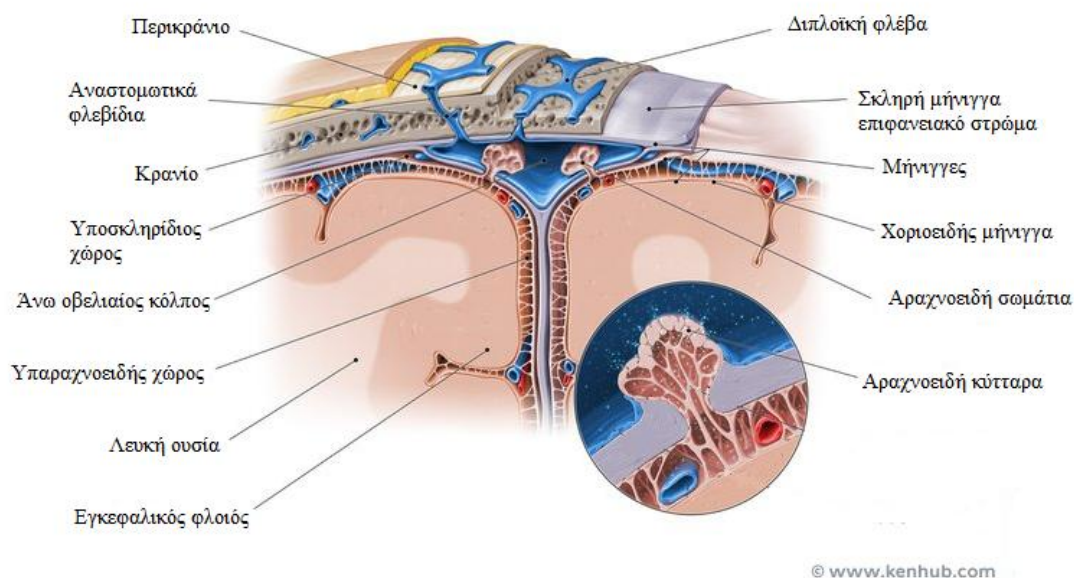
Ο εγκέφαλος περιλαμβάνει δισεκατομμύρια κύτταρα. Περίπου το 10% είναι εξειδικευμένα ηλεκτρικά κύτταρα που λέγονται νευρώνες, τα οποία αποστέλλουν σήματα το ένα στο άλλο. Αυτή η μετάδοση σήματος διαφοροποιεί την εγκεφαλική λειτουργία από τις άλλες διεργασίες του σώματος. Παρόλο που τα σήματα είναι ηλεκτρικά, ο τρόπος μετάδοσης μεταξύ των κυττάρων είναι χημικός (μέσω των νευροδιαβιβαστών)[1]. Κάθε αισθητήριο όργανο εξειδικεύεται στη συλλογή διαφορετικού τύπου ερεθισμάτων και μετατρέπει το ερέθισμα σε νευρικό παλμό, σε ένα ηλεκτρικό σήμα προς τον εγκέφαλο. Η ουσιώδης διαφορά είναι ότι οι πληροφορίες από κάθε όργανο αποστέλλονται σε διαφορετικό τμήμα του εγκεφάλου και στη συνέχεια η επεξεργασία τους γίνεται κατά μήκος μιας διαφορετικής νευρικής οδού.

Με τη βοήθεια σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων γνωρίζουμε πλέον την ανατομία του εγκεφάλου με αρκετή λεπτομέρεια.

1.2 Ανατομία

Ο εγκέφαλος έχει πολύπλοκη και πολλών στοιβάδων ανατομία. Αποφλοιώνοντας το κυρίαρχο ημισφαίριο του εγκεφάλου αποκαλύπτεται ένα περίπλοκο σύνολο δομών μέσα σε αυτό. Μερικές είναι διακριτές μάζες, ενώ άλλες αποτελούν ζώνες νευρικών ινών ή νευρικών κυττάρων μέσα σε μεγαλύτερες δομές. Υπάρχουν τρεις προστατευτικές μεμβράνες που ονομάζονται μήνιγγες(meninges) και καλύπτουν τον εγκέφαλο. Η εξωτερική, η σκληρή μεμβράνη, καλύπτει το εσωτερικό μέρος του κρανίου και περιέχει φλέβες και αρτηρίες οι οποίες παρέχουν αίμα στα κρανιακά

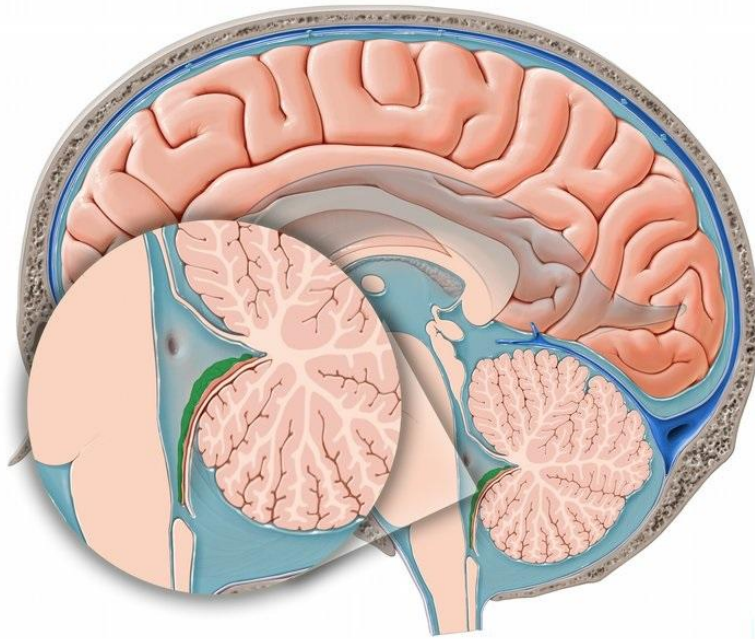
οστά. Η ενδιάμεση είναι γνωστή ως αραχνοειδής μεμβράνη, αποτελείται από ελαστικό, σα δίκτυ, συνεκτικό ιστό και μέσα της κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CerebroSpinal Fluid – CSF). Η χοριοειδής, η λεπτότερη από τις τρεις μεμβράνες, βρίσκεται κοντινότερα στην επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού, και η λειτουργία της είναι κυρίως προστατευτική[1](Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Στοιβάδες εγκεφάλου[2].

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό καταλαμβάνει το χώρο ανάμεσα στην αραχνοειδή και τη χοριοειδή μεμβράνη και αποτελεί το περιεχόμενο όλων των κοιλιών του εγκεφάλου, των κυστών, των αυλακών και του κεντρικού καναλιού της σπονδυλικής στήλης. Λειτουργεί σαν απομονωτής του φλοιού, παρέχοντας μια βασική μηχανική και ανοσολογική προστασία στο εγκέφαλο εντός του κρανίου. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυκλοφορεί μέσα στον εγκέφαλο και συμβάλλει στη θρέψη των ιστών και στην απορρόφηση των δονήσεων μετά από κάκωση.

Ανανεώνεται τρεις με τέσσερις φορές την ημέρα και περιλαμβάνει πρωτεΐνες και γλυκόζη για τη θρέψη των εγκεφαλικών κυττάρων. Κυκλοφορεί μέσα από τις κοιλίες, προωθούμενο από τον παλμό των εγκεφαλικών αρτηριών(Εικόνα 2) ενώ ο εγκέφαλος επιπλέει σε αυτό χωρίς να βρίσκει στα τοιχώματα του κρανίου.



© www.kenhub.com

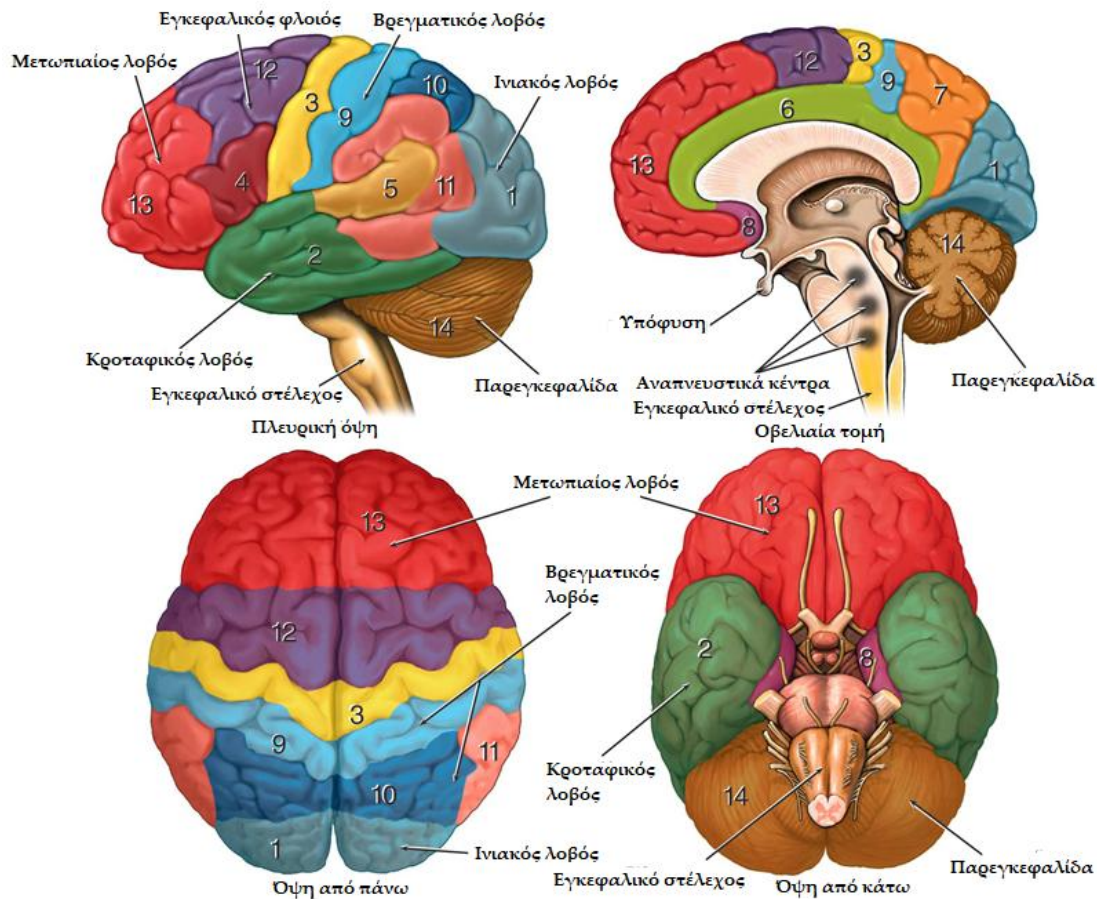
Εικόνα 2: Κυκλοφορία Εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Αυτό είναι το άνοιγμα από το οποίο περνάει το ΕΓΥ από την 4η κοιλία στον υπαραχνοειδή χώρο[2]

Από την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου εκφύονται οι εγκεφαλικές συζυγίες ή νεύρα και ξεκινά ο νωτιαίος μυελός. Η βάση του εγκεφαλικού κρανίου διαθέτει αντίστοιχα τμήματα για τη δίοδο των εγκεφαλικών νεύρων και του νωτιαίου μυελού. Από τα τμήματα αυτά περνούν επίσης τα διάφορα αγγεία για την αιμάτωση του εγκεφάλου[1].

Ο εγκέφαλος χωρίζεται σε τρία βασικά μέρη, το εγκεφαλικό στέλεχος(Brainstem), την παρεγκεφαλίδα(Cerebellum) και τον κυρίως εγκέφαλο(Cerebral Cortex).

Τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου ενώνονται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Το στέλεχος επεκτείνεται προς το νωτιαίο μυελό και είναι οδός ανερχόμενων νευρικών ινών από την περιφέρεια και κατερχόμενων ερεθισμάτων από τον εγκέφαλο. Ανατομικά το εγκεφαλικό στέλεχος αποτελείται από ευδιάκριτες περιοχές(διεγκέφαλος,μεσεγκέφαλος,γέφυρα,προμήκης). Στο κέντρο του στελέχους βρίσκεται μία ομάδα νευρώνων που δημιουργούν το δικτυωτό σχηματισμό που σχετίζεται με τη λειτουργία του ύπνου, της αναπνοής, του καρδιακού ρυθμού, της εγρήγορης κ.λπ.Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται εντός του κρανίου και είναι το όργανο που ρυθμίζει με αντανακλαστικό τρόπο τη διατήρηση της ισορροπίας του σώματος και τον συγχρονισμό των κινήσεων[3]. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει και σε συγκεκριμένα είδη μάθησης αλλά και σε ποικίλες νοητικές και γλωσσικές λειτουργίες(πχ. ανάγνωση)[4]. Ο κυρίως εγκέφαλος είναι το επάνω μέρος του εγκεφάλου και αποτελείται από τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια. Σε κάθε ημισφαίριο υπάρχει ένα επιφανειακό γκριζο στρώμα, που ονομάζεται φαιά ουσία ή εγκεφαλικός φλοιός, η λευκή ουσία και τα βασικά γάγγλια.

Η φαιά ουσία αποτελείται κυρίως από τα σώματα των νευρικών κυττάρων, βρίσκεται στο φλοιό του εγκεφάλου, αλλά και στους πυρήνες της βάσης του εγκεφάλου. Οι κυριότεροι πυρήνες είναι ο φακοειδής, ο κερκοφόρος, ο θάλαμος κ.ά.



Εικόνα 3: Λοβοί του εγκεφάλου[5].

Η λευκή ουσία αποτελείται από νευρικές ίνες από τις οποίες άλλες προέρχονται από την περιφέρεια μεταφέροντας αισθητηριακά μηνύματα, ενώ άλλες κατεβαίνουν προς τους υποφλοιώδεις πυρήνες, ή τους πυρήνες του στελέχους και του ωτιαίου μυελού[3].

Την επιφάνεια κάθε ημισφαιρίου του εγκεφάλου διατρέχουν τρεις σχισμές που το διαιρούν σε λοβούς. Η πλάγια σχισμή (σχισημή του Sylvius) χωρίζει το μετωπιαίο και το βρεγματικό λοβό από τον κροταφικό. Η κεντρική ή ρολάνδειος σχισμή (κεντρική αύλακα) χωρίζει το μετωπιαίο από το βρεγματικό λοβό και η βρεγματοϊνιακή που χωρίζει το βρεγματικό από τον ινιακό, όπως επίσης τον ινιακό από τον κροταφικό λοβό[3](Εικόνα 3) .

Βλάβες στο μετωπιαίο λοβό δημιουργούν συμπτώματα τα οποία συνδέονται με διαταραχή προσοχής, προσανατολισμού στο χώρο, κρίσης, προφορικού λόγου αλλά

και ψυχικές διαταραχές. Σε βλάβη του βρεγματικού λοβού εμφανίζονται συμπτώματα όπως αισθητικές διαταραχές με ετερόπλευρη ημιαναισθησία, διαταραχές λόγου, σωματοαγνωσία ενώ συμπτώματα από βλάβη του κροταφικού λοβού περιλαμβάνουν διαταραχές ακοής, ισορροπίας, οπτικές, λόγου, γευστικές, οσφρητικές αλλά και επιληπτικές διαταραχές. Τέλος ο ινιακός λοβός έχει κύριο αντικείμενο λειτουργίας την όραση.

1.3 Απεικόνιση του εγκεφάλου

Οι επιστήμονες δεν γνώριζαν πολλά για τις λειτουργίες του εγκεφάλου μέχρι σχετικά πρόσφατα. Ο μόνος τρόπος που μπορούσαν να συσχετίσουν λειτουργίες όπως η όραση, το συναίσθημα ή η ομιλία με περιοχές του εγκεφάλου που ήταν υπεύθυνες για τον έλεγχό τους ήταν η μελέτη του εγκεφάλου του ασθενή μετά το θάνατό του προκειμένου να βρουν την περιοχή και την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης. Σήμερα, σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι όπως είναι η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging-fMRI) και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) επιτρέπουν στους νευροεπιστήμονες να μελετούν την λειτουργία του εγκεφάλου καθώς το άτομο επιτελεί διάφορες εργασίες[1].

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) ίσως είναι η μακροβιότερη τεχνική απεικόνισης του εγκεφάλου[6]. Το 1875, ο Richard Caton ανέφερε για πρώτη φορά τα ηλεκτρικά φαινόμενα που παρατήρησε στους εκτεθειμένους εγκεφάλους λαγών και πιθήκων. Το 1924, ο Hans Berger ήταν ο πρώτος που παρατήρησε τα ίδια ηλεκτρικά φαινόμενα σε εκτεθειμένο εγκέφαλο ανθρώπου, ενώ ο ίδιος της έδωσε και το όνομα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Ο πρώτος όμως που πρότεινε μία μη επεμβατική μέθοδο για την τεχνική αυτή ήταν ο William Grey Walter. Την ονόμασε τοπογραφικό EEG γιατί του επέτρεψε να χαρτογραφήσει την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου από την επιφάνεια του. Το εγκεφαλογράφημα σήμερα θεωρείται καταξιωμένη κλινική μέθοδος, κλασσική νοσοκομειακή εξέταση και μία από τις πιο εξελιγμένες τεχνολογικά τεχνικές εξέτασης και αξιολόγησης σε ασθένειες όπως η επιληψία κ.α.

Μία ακόμα, όχι και τόσο διαδεδομένη, μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης του εγκεφάλου είναι το μαγνητοεγκεφαλογράφημα. Ο David Cohen ήταν ο πρώτος που μέτρησε τέτοια σήματα το 1968[7]. Η πραγματική επανάσταση όμως ήρθε με την ανακάλυψη του SQUID (superconducting quantum interference device) από τους Robert Jaklevic, John J. Lambe et al[8], που επέτρεψε την μέτρηση αυτών των σημάτων. Στη μέθοδο αυτή μετρούνται τα αδύναμα μαγνητικά πεδία που δημιουργούνται λόγω του ηλεκτρισμού που διέπουν τις συνάψεις όταν αυτές πυροδοτούν. Οι μετρήσεις παίρνονται σε μαγνητικά θωρακισμένα δωμάτια σχεδιασμένα να απομονώνουν το υποκείμενο από οποιαδήποτε άλλη πηγή μαγνητικών πεδίων πέραν αυτών που αναμένονται από τον εγκέφαλο καθώς τα μαγνητικά αυτά πεδία είναι της τάξης των 10fT.

Η πιο γνωστή, όμως, μέθοδος απεικόνισης είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή αλλιώς μαγνητική τομογραφία(MRI). Η πρώτη σάρωση σε άνθρωπο έγινε το 1977 και τα αποτελέσματα εκδόθηκαν στο περιοδικό Nature. Από τότε ένας ξέφρενος αγώνας μεταξύ επιστημόνων από διαφορετικά επιστημονικά πεδία,

ξεκίνησε. Το 1983, οι Ljunggren and Tweig εισάγουν την έννοια του k-space. Το 1986, ο Le Bihan περιγράφει την τεχνική diffusion weighted imaging(DWI). Η πρώτη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έγινε το 1993 και ήταν αυτή που έδωσε την ευκαιρία στους επιστήμονες να συνδέσουν περιοχές του εγκεφάλου με συγκεκριμένες λειτουργίες φέρνοντας επανάσταση στην μελέτη του εγκεφάλου. Το 2003 , ο Lauterbur και ο Mansfield βραβεύτηκαν με το βραβείο Nobel για τις ανακαλύψεις τους όσον αφορά την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού[9].

1.4 Επιληψία

Η επιληψία πλήττει τους ανθρώπους από της απαρχές του είδους μας και έχει περιγραφεί στα αρχαιότερα ιατρικά κείμενα. Λίγες ιατρικές παθήσεις έχουν γεύσει τόσο μεγάλη προσοχή και έχουν δημιουργήσει τόσο μεγάλη διαμάχη. Ο Έλληνας γιατρός Ιπποκράτης έγραψε το πρώτο βιβλίο για την επιληψία, *Περί Ιερής Νόσου*, γύρω στο 400π.Χ. Ο Ιπποκράτης αναγνώρισε ότι η επιληψία είναι μία διαταραχή του εγκεφάλου, και αντέκρουσε τις ιδέες ότι οι επιληπτικές κρίσεις ήταν μία κατάρα από τους θεούς και ότι οι άνθρωποι με επιληψία είχαν προφητικές δυνάμεις[10].

Η επιληψία έχει οριστεί σαν μία ιατρική πάθηση που περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες κρίσεις εξαιτίας εκτεταμένων άτακτων ηλεκτρικών εκκενώσεων των νευρώνων του εγκεφάλου. Μια κρίση είναι ένα μεμονωμένο γεγονός που συμβαίνει όταν ένα δυνατό “κύμα” ηλεκτρικής δραστηριότητας προκαλεί την ανώμαλη και εκτεταμένη ηλεκτρική εκκένωση ενός συνόλου νευρώνων στον εγκέφαλο, έχοντας ως αποτέλεσμα ποικίλα κλινικά συμπτώματα συνοδευόμενα από ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αλλαγές. Οι κρίσεις τυπικά διαρκούν από λίγα δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά[11].

Ένα άτομο θεωρείται ότι έχει επιληψία όταν έχει εκδηλώσει δύο ή περισσότερες απρόκλητες κρίσεις. Απρόκλητες κρίσεις(unprovoked seizures) είναι κρίσεις που εκδηλώνονται χωρίς ξεκάθαρες προηγούμενες αιτίες και αντιτίθενται των προκλητών κρίσεων (provoked seizures), κατά τις οποίες η κρίση εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από κάποια οξεία κλινική πάθηση που επηρεάζει τον εγκέφαλο. Οι προκλητές κρίσεις μερικές φορές αναφέρονται σαν “οξείες συμπτωματικές κρίσεις”. Κοινές αιτίες προκλητών κρίσεων αποτελούν οξείες συστηματικές, μεταβολικές ή τοξικές προσβολές , είτε αυτές οι κρίσεις συμβαίνουν σε συσχέτισμό με μία οξεία προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως μόλυνση, εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό τραύμα, ή εγκεφαλική αιμορραγία[11].

Σε ένα πιο υψηλό επίπεδο, τα επιληπτικά σύνδρομα μπορούν να ταξινομηθούν είτε ως εστιακά(μερικά) ή γενικευμένα. Η εστιακή επιληψία φαίνεται να προκύπτει από ένα περιορισμένο κομμάτι του εγκεφάλου και μετά να εξαπλώνεται. Συνήθως αναγνωρίζεται σημειώνοντας ακριβώς της έναρξη των κρίσεων από μία συγκεκριμένη τοποθεσία , και συχνά θα υπάρχει μία εστιακή δυσμορφία. Ένα πιο δύσκολο πρόβλημα είναι η κατανόηση των δομών που συσχετίζονται με την ιδιοπαθητική γενικευμένη επιληψία (idiopathic generalized epilepsy-IGE), που δεν έχει αναγνωρίσιμες κακώσεις και φαίνεται να προκύπτει αμφίπλευρα και συμμετρικά

σε όλη την έκταση του εγκεφάλου[12]. Στην γενικευμένη επιληψία κυρίως γενετικοί παράγοντες θεωρείται ότι παίζουν ρόλο[11].

Η ταξινόμηση των επιληπτικών συνδρόμων (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981, 1989) φαίνεται παρακάτω[12] :

1. Εστιακές επιληψίες και σύνδρομα

- *Ιδιοπαθείς*
 - Καλοήθης παιδική επιληψία με κεντροκροταφική εστία
 - Παιδική επιληψία με ινιακή εστία και παροξυσμούς
 - Πρωτοπαθής επιληψία της ανάγνωσης
- *Συμπτωματικές*
 - Συνεχής εστιακή επιληψία ή σύνδρομο Kojewnikon
 - Σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από κρίσεις
 - Κροταφικές επιληψίες
 - Επιληψίες μετωπιαίου λοβού
 - Επιληψίες βρεγματικού λοβού
 - Επιληψίες ινιακού λοβού
- *Κρυπτογενείς*

Οι κρυπτογενείς επιληψίες τεκμαίρεται ότι είναι συμπτωματικές και η αιτιολογία είναι άγνωστη. Έτσι αυτή η κατηγορία διαφέρει από τις προηγούμενες λόγω της έλλειψης αιτιολογικής απόδειξης.

2. Γενικευμένες επιληψίες και σύνδρομα

- *Ιδιοπαθείς (σε συνάρτηση με την ηλικία-με χρονολογική σειρά)*
 - Καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί
 - Καλοήθεις νεογνικοί σπασμοί
 - Καλοήθης μυοκλονική επιληψία της παιδικής ηλικίας
 - Επιληψία με αφαιρέσεις της παιδικής ηλικίας
 - Επιληψία με αφαιρέσεις της εφηβείας
 - Νεανική μυοκλονική επιληψία
 - Επιληψία με κρίσεις grand mal κατά την αφύπνιση
 - Επιληψία με κρίσεις που προκαλούνται από ορισμένες ειδικές καταστάσεις
 - Άλλες επιληψίες που πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης σαν ιδιοπαθείς γενικευμένες
- *Κρυπτογενείς ή συμπτωματικές*
 - Βρεφικοί σπασμοί
 - Σύνδρομο Lennox-Gastaut
 - Επιληψία με μυοκλωνο-αστατικές κρίσεις
 - Επιληψία με μυοκλονικές αφαιρέσεις
- *Συμπτωματικές*
 - Πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια
 - Πρώιμη βρεφική εγκεφαλοπάθεια με burst-suppression (σύνδρομο Othahara)

- Άλλες

3. Επιληψίες και σύνδρομα μη καθορισμένα ως προς το αν είναι εστιακά ή γενικευμένα

4. Ειδικά σύνδρομα

Ιατρική θεραπεία της επιληψίας

Αφού γίνει η διάγνωση της επιληψίας με την παρουσία τουλάχιστον δύο απρόκλητων κρίσεων, ξεκινά συνήθως θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ), αφού η πιθανότητα να εμφανιστούν επαναλαμβανόμενες κρίσεις είναι 80%-90%. Ο στόχος της φαρμακοθεραπείας είναι να επιτευχθεί πλήρης έλεγχος των κρίσεων καθώς και να εξαλειφθούν ανεπιθύμητες παρενέργειες μεγιστοποιώντας την ποιότητα ζωής.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η θεραπεία με ΑΕΦ αποτυγχάνει. Αρχικά θα πρέπει να γίνει σωστή διάγνωση, ότι ο ασθενής έχει όντως επιληψία και όχι κάποια άλλη πάθηση που μιμείται επιληπτικές κρίσεις. Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς μη επιληπτικές καταστάσεις συχνά συνυπάρχουν με την επιληψία ή μπορεί να αναπτυχθούν όταν η επιληψία είναι υπό έλεγχο [13]. Μία ακόμα αιτία αποτυχίας των φαρμάκων μπορεί να είναι η λανθασμένη κατάταξη του συνδρόμου/τύπος της κρίσης ή ακόμη και η χορήγηση της λάθος δοσολογίας [14]. Έχει υπολογισθεί ότι τουλάχιστον το 25% των ασθενών με επιληψία δεν ελέγχονται επαρκώς με τα φάρμακα. Από τους ασθενείς αυτούς το 50% είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία [15].

Με τις εξελίξεις στην τεχνολογία της νευροαπεικόνισης και την καταγραφή μακράς διάρκειας Video-Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (vEEG), βελτιώσεις στην τεχνική και με καλύτερη κατανόηση των ανατομικών και παθοφυσιολογικών αρχών της επιληψίας, η χειρουργική επέμβαση έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για ορισμένα θεραπεύσιμα σύνδρομα, έχοντας σαν πρωτότυπο κροταφικές επιληψίες [16]. Με αναφορές για μετεγχειρητικό ποσοστό χωρίς κρίσεις 60% με 70% από ιατρικά κέντρα σε όλο τον κόσμο, θνησιμότητα κοντά στο μηδέν και μόνιμη νευρολογική νοσηρότητα λιγότερο από 5%, η πρόσθια κροταφική λοβεκτομή, έχει κάνει την έσω κροταφική επιληψία, μία συχνή “ατίθαση” ιατρική πάθηση, χειρουργικά θεραπεύσιμη σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς [17].

Σκοπός της χειρουργικής επιληψίας είναι η πλήρης εκτομή ή αποσύνδεση της επιληπτογενούς ζώνης που είναι υπεύθυνη για τις επιληπτικές κρίσεις για ασθενείς που η κατάσταση τους δεν βελτιώνεται μετά από φαρμακευτική αγωγή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η περιοχή αυτή περιλαμβάνει τον κροταφικό φλοιό. Η fMRI έχει γίνει το βασικό στάδιο στη ρουτίνα εκτίμησης πριν την χειρουργική επέμβαση της επιληψίας, συνήθως σε συνεργασία με άλλες ρουτίνες όπως το EEG. Σημαντική συνεισφορά της fMRI στη χειρουργική επιληψία αφορά την εύρεση περιοχών που σχετίζονται με τη διαδικασία της ομιλίας ώστε να γίνει πρόβλεψη και να μειωθούν οι πιθανότητες βλάβης στην ομιλία [18].

Η μη επεμβατική τεχνική EEG-fMRI παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για τον εντοπισμό εγκεφαλικών περιοχών που παράγουν μεσοκρισική επιληπτόμορφη δραστηριότητα. Περιλαμβάνει την ταυτόχρονη καταγραφή EEG και fMRI. Με την εξελισσόμενη βελτιστοποίηση της τεχνολογίας (αρχικά με την αφαίρεση του θορύβου

του μαγνητικού πεδίου από το EEG), αρχικές τεχνικές δυσκολίες έχουν παρακαμφθεί. Η πρακτική χρησιμότητα της τεχνικής έγκειται στη μελέτη της εστιακής επιληψίας, ειδικά στην περίπτωση της ανθεκτικότητας στα φάρμακα και σχετίζεται με μία κατάσταση που αν επιδέχεται αφαίρεση, μπορεί να επιτύχει απαλλαγή από τις κρίσεις ή μείωση της συχνότητάς τους[19]. Πολλές μελέτες έχουν εφαρμόσει την τεχνική αυτή σε εστιακές κρίσεις για την αναγνώριση της περιοχής έναρξης της κρίσης (ictal onset zone) και της εστίας των μεσοκρισικών επιληπτόμορφων εκφορτίσεων (IED's)[20]–[26]. Ορισμένες επίσης έχουν εφαρμόσει Ηλεκτροκορτικογράφηση (Electrocorticography -EcoG) για τη μελέτη περιοχών που έχουν αναγνωρισθεί από το EEG-fMRI και επιβεβαίωσαν την συσχέτιση περιοχών ανάμεσα σε IEDs και αιμοδυναμική ενεργοποίηση που ανιχνεύτηκε στην fMRI[20], [21], [27].

2. Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

2.1 Εισαγωγή στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό

Η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging – MRI) είναι μια μέθοδος παραγωγής εικόνων που βασίζεται τη χρήση της στο φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance). Κάθε πυρήνας ατόμου χαρακτηρίζεται από το διάνυσμα της στροφορμής \vec{L} , το οποίο εκφράζεται μέσω των δύο κβαντικών αριθμών στροφορμής, οι οποίοι είναι :

- Ο αριθμός l : Λαμβάνει φυσικές ακέραιες τιμές και αντιστοιχεί στην τροχιακή στροφορμή, δηλαδή τη στροφορμή ενός ηλεκτρονίου γύρω από ένα νοητό άξονα που διέρχεται από το κέντρο του ατόμου.
- Ο αριθμός s : Ισούται με $\pm 1/2$ και αντιστοιχεί στη στροφορμή ιδιοπεριστροφής ή spin λόγω περιστροφής ενός ηλεκτρονίου γύρω από νοητό άξονα που διέρχεται από το κέντρο του ηλεκτρονίου.

Οι τύποι που παρέχουν την τροχιακή στροφορμή και το spin είναι :

$$|\vec{L}| = h\sqrt{l(l+1)} \quad |\vec{s}| = sh \quad \text{όπου } h \text{ η σταθερά του Plank}$$

Το spin ενός πυρήνα ατόμου καλείται πυρηνικό spin (N), αποτελεί τη συνισταμένη των spin των νουκλεονίων που τον συγκροτούν και εκφράζεται όπως η τροχιακή στροφορμή μέσω της σχέσης :

$$|\vec{N}| = h\sqrt{I(I+1)} \quad \text{όπου } I \text{ ο κβαντικός αριθμός του πυρηνικού spin}$$

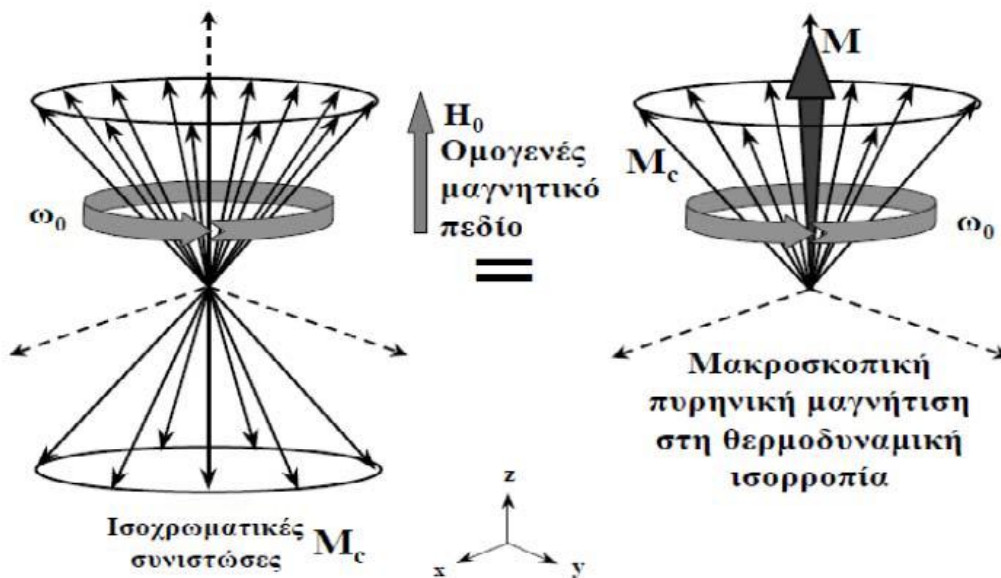
Ο προσανατολισμός του διανύσματος αυτού στο χώρο δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω της αρχής της αβεβαιότητας, ωστόσο σε περίπτωση εφαρμογής μαγνητικού πεδίου B_0 κατά μήκος του άξονα z η συνιστώσα z θα είναι $N_z = m_l h$ όπου η ποσότητα m_l ονομάζεται μαγνητικός κβαντικός αριθμός και μπορεί να λάβει τιμές $\pm I, \pm(I-1), \dots$. Για τα νουκλεόνια ισχύει $I = 1/2$, οπότε ο μαγνητικός κβαντικός αριθμός μπορεί να λάβει μόνο τις τιμές $\pm 1/2$. Κατά συνέπεια, η συνιστώσα N_z μπορεί να λάβει τιμές $\pm h/2$, οι οποίες ορίζουν δύο καταστάσεις spin up και spin down, με τη δεύτερη να χαρακτηρίζεται από υψηλότερη ενέργεια.

Όταν ένα φορτισμένο σωματίδιο κινείται σε κυκλική τροχιά, παράγεται κάποιο μαγνητικό πεδίο, η διεύθυνση του οποίου είναι κάθετη στο επίπεδο της τροχιάς. Μαζί με το πεδίο παράγεται και μία μαγνητική ροπή μ , με τα μεγέθη αυτά να αναπτύσσονται και στην περίπτωση ιδιοπεριστροφής του σωματιδίου. Ως εκ τούτου οι ατομικοί πυρήνες διαθέτουν μαγνητική ροπή, εφόσον φυσικά το πυρηνικό spin δεν είναι μηδενικό. Όταν έχουμε ένα πλήθος από ίδια στοιχειώδη σωματίδια (όπως συμβαίνει στις εφαρμογές μαγνητικού συντονισμού), οι ροπές αθροίζονται και η συνισταμένη όλων των ροπών ονομάζεται μαγνήτιση.

Κατά τη διάρκεια της απεικόνισης ο εξεταζόμενος τοποθετείται εντός ισχυρού μαγνητικού πεδίου. Το ανθρώπινο σώμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σύνολο από ατομικούς πυρήνες, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μη μηδενική μαγνητική ροπή. Ο προσανατολισμός των μαγνητικών πεδίων και ροπών είναι τυχαίος και χρονικά μεταβαλλόμενος, με τη συνισταμένη όλων των επιμέρους πεδίων να είναι μηδενική. Άμεση συνέπεια της εφαρμογής μαγνητικού πεδίου B_0 είναι η τάση ευθυγράμμισης

όλων των μαγνητικών ροπών με τις δυναμικές γραμμές, διαδικασία που οδηγεί στην ανάπτυξη ενός εσωτερικού μαγνητικού πεδίου, το οποίο συνυπάρχει με το εξωτερικό πεδίο όντας σημαντικά ασθενέστερο από αυτό. Το μαγνητικό πεδίο των πυρήνων μπορεί να προσανατολιστεί είτε παράλληλα είτε αντιπαράλληλα με το εξωτερικό. Στην πρώτη περίπτωση ένα πρωτόνιο θεωρείται ότι βρίσκεται στη θεμελιώδη ενεργειακή κατάσταση (η κατάσταση spin up όπως προαναφέρθηκε), ενώ στη δεύτερη το πρωτόνιο θεωρείται ως ευρισκόμενο σε ενεργειακά διεγερμένη κατάσταση (κατάσταση spin down). Οι μαγνητικές ροπές που προσανατολίζονται παράλληλα προς το πεδίο είναι ελαφρώς περισσότερες από αυτές που προσανατολίζονται αντιπαράλληλα, οπότε η συνολική μαγνήτιση \vec{M} προσανατολίζεται παράλληλα προς το πεδίο B_0 (Εικόνα 4) [28], [29].

Το μαγνητικό πεδίο της γης (0.5 Gauss) δεν είναι αρκετά ισχυρό ώστε να ευθυγραμμίσει τα πρωτόνια, σε αντίθεση με το ισχυρό μαγνητικό πεδίο του Μαγνητικού Τομογράφου (τυπική τιμή 1.5 Tesla (T) = 15.000 Gauss) το οποίο είναι ικανό να τα ευθυγραμμίσει. Όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B_0 , τόσο μεγαλύτερος ο αριθμός των πλεοναζόντων πυρήνων παράλληλων με αυτό [30].



Εικόνα 4: Η συνολική μαγνήτιση, M , είναι η συνισταμένη των μαγνητικών διπολικών ροπών των πλεοναζόντων παράλληλων πυρήνων και έχει διεύθυνση παράλληλη με αυτή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, B_0 .

Με την επιβολή μαγνητικού πεδίου τα πρωτόνια τείνουν να εκτελούν μία γυροσκοπική κίνηση η οποία ονομάζεται μετάπτωση (Εικόνα 4). Η συχνότητα ω_0 της μεταπτωτικής κίνησης είναι χαρακτηριστική για κάθε τύπο πυρήνα και ονομάζεται συχνότητα Larmor. Η συχνότητα Larmor εξαρτάται από την ένταση του μαγνητικού πεδίου B_0 και το γυρομαγνητικό λόγο γ σύμφωνα με την εξίσωση $\vec{\omega}_0 = \gamma \vec{B}_0$, όπου ο γυρομαγνητικός λόγος περιγράφει το κάθε άτομο και δίνεται από τον τύπο $\gamma = \frac{q}{2m}$. Είναι φανερό ότι για δεδομένο εξωτερικό πεδίο κάθε τύπος πυρήνα εκτελεί μεταπτωτική κίνηση με ορισμένη συχνότητα [28], [29]. Για παράδειγμα, αν, σε ένα

πεδίο έντασης $B_0 = 1.5T$,μπορούσαμε να μετρήσουμε το σύνολο της μαγνήτισης που περιστρέφεται με συχνότητα $\omega_0 = 63.855MHz$, που αντιστοιχεί στον γυρομαγνητικό λόγο του υδρογόνου ($\gamma=42.57MHz/T$), τότε θα βρίσκαμε την πυκνότητα των ατόμων του υδρογόνου στην μετρούμενη περιοχή.

Οι πυρήνες που έχουν μελετηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό σε εφαρμογές μαγνητικού συντονισμού είναι οι 1H (λόγω έντονης παρουσίας στο σώμα) και ^{13}C (λόγω μικρής παρουσίας χρησιμοποιείται ως ιχνηθέτης) [31].

2.1.1 Χρόνοι Αποκατάστασης T_1, T_2, T_2^* και αντίθεση εικόνας

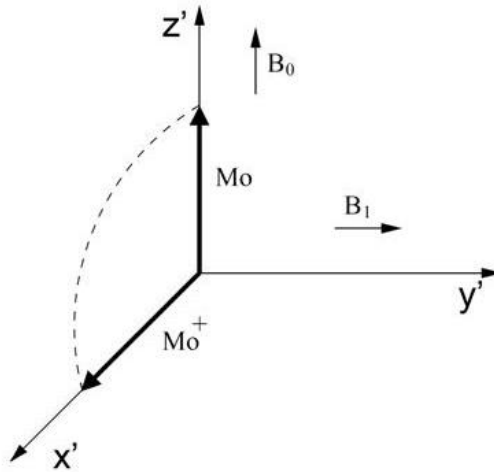
Επειδή η μέτρηση της μαγνήτισης στον άξονα του B_0 , είναι αδύνατη λόγω ισχυρού μαγνητικού πεδίου, εφαρμόζεται ένας RF παλμός (χρονικά μεταβαλλόμενο πεδίο B_1) κάθετος στη μαγνήτιση που προκαλείται λόγω του B_0 . Το B_1 συνήθως ονομάζεται παλμός ραδιοσυχνότητας ή παλμός RF γιατί ασκείται για ένα πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Με αυτόν τον τρόπο spin που ανήκουν σε κατάσταση χαμηλής ενέργειας , απορροφούν ενέργεια και μεταβαίνουν σε κατάσταση υψηλής ενέργειας. Συνεπώς με την παροχή αυτής της ενέργειας, αλλάζει η κατανομή των spin στις καταστάσεις υψηλής ή χαμηλής ενέργειας. Με την διέγερση της περιοχής ενδιαφέροντος για αρκετή ώρα έχουμε ισοκατανομή των spin στις δύο καταστάσεις, οπότε δεν υπάρχει μαγνήτιση στον z-άξονα, ενώ έχει στραφεί όλο το σήμα στο x-y επίπεδο, δηλαδή έχουμε εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} (Εικόνα 5), την οποία μπορούμε να τη μετρήσουμε και αποτελεί την απεικόνιση του σήματος μαγνήτισης. Η εγκάρσια συνιστώσα που έχει δημιουργηθεί μετά τη διέγερση αποκτά τη μέγιστη τιμή της όταν όλα τα spin θα εκτελούν μετάπτωση με την ίδια συχνότητα. Όμως με την πάροδο του χρόνου ο απόλυτος αυτός συντονισμός παύει να υπάρχει. Ο χρόνος που απαιτείται ώστε να ανακτηθεί το 63% της αρχικής διαμήκουσ μαγνήτισης περιγράφεται από την σταθερά T_1 [32]. Το πλάτος της διαμήκουσ μαγνήτισης M_z , σε χρόνο t μετά την παύση του RF παλμού δίνεται από την εξίσωση [31]:

$$M_z = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$$

Ο χρόνος που απαιτείται για να χαθεί το 37% της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} περιγράφεται από την σταθερά T_2 [32]. Για βιολογικούς ιστούς ο χρόνος αυτός είναι σημαντικά μικρότερος από το χρόνο T_1 . Η παρακάτω εξίσωση περιγράφει την εγκάρσια συνιστώσα M_{xy} :

$$M_{xy} = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}$$

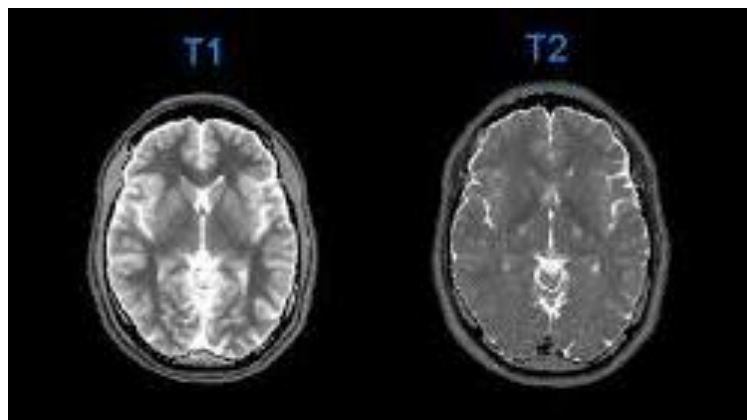
όπου M_0 η αρχική μαγνήτιση.



Εικόνα 5: Κίνηση της συνολικής μαγνήτισης M κατά τη διάρκεια εφαρμογής του παλμού RF 90° [33].

Σε αυτά έχει γίνει η υπόθεση ότι το στατικό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 είναι ομοιογενές. Στην πραγματικότητα, όμως, όλοι οι μαγνήτες εμφανίζουν ανομοιογένεια στις δυναμικές τους γραμμές. Επίσης, όλοι οι πυρήνες έχουν ανομοιογένειες στο μαγνητικό τους πεδίο λόγω του διαφορετικού χημικού περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται. Ακόμα και πυρήνες ίδιων ατόμων έχουν μία ελάχιστη διαφορά στην συχνότητα Larmor ω_0 . Αυτή η διαφορά είναι αρκετή ώστε ο πραγματικός χρόνος T_2 στον οποίο μηδενίζεται η μαγνήτιση M_{xy} να μειωθεί αισθητά. Αυτός ο καινούριος πραγματικός χρόνος συμβολίζεται με T_2^* και αναφέρεται στην πραγματική διάρκεια αποκατάστασης της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} .

Ενώ οι χρόνοι μαγνητικής αποκατάστασης T_1, T_2 ξεκινούν ταυτόχρονα, οι τιμές τους διαφέρουν και ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο του ιστού που απεικονίζεται. Για πρακτικούς λόγους, μπορεί να θεωρηθεί ότι συμβάλλουν ανεξάρτητα στο σήμα MR. Η τελική ένταση της εικόνας εξαρτάται από το αν η λήψη της εικόνας θα γίνει σε χρόνο T_1 , σε χρόνο T_2 ή σε συνδυασμό τους. (Εικόνα 6) [31].



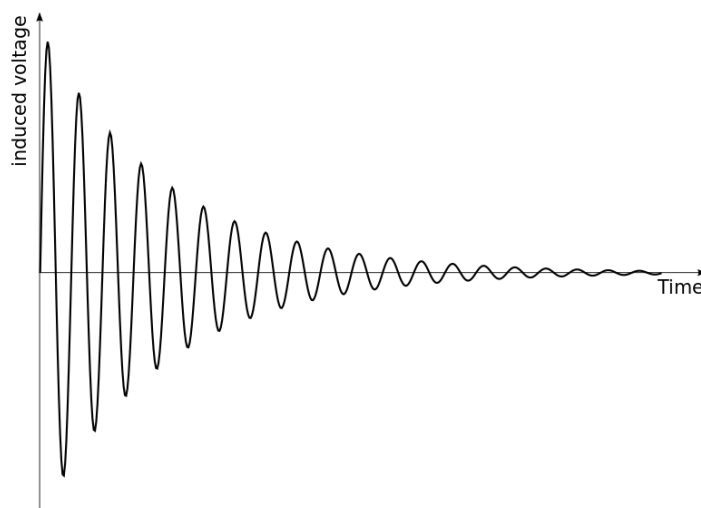
Εικόνα 6: Εικόνες MRI με κύρια πηγή αντίθεσης το χρόνο T_1 (αριστερά) και το χρόνο T_2 (δεξιά) [34].

2.1.2 Σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (FID signal)

Η ανίχνευση του μαγνητικού συντονισμού και η δημιουργία σήματος, μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο με τη δημιουργία εγκάρσιας μαγνήτισης (μαγνήτιση κάθετη στη διεύθυνση του B_0) όπως προαναφέρθηκε διότι αυτή η εγκάρσια μαγνήτιση είναι χρονοεξαρτώμενη και έτσι, σύμφωνα με τον νόμο επαγωγής του Faraday, μπορεί να επάγει τάση/ηλεκτρικό ρεύμα σε ένα πηνίο δέκτη. Η διαμήκης μαγνήτιση (παράλληλη με το B_0) είναι στατική και έτσι δεν ικανοποιεί τα κριτήρια για επαγωγή τάσης-ηλεκτρικού ρεύματος σε ένα πηνίο.

Μετά το πέρας της εφαρμογής του B_1 , το πηνίο που παράγει αυτόν τον παλμό παύει να διαρρέεται από ρεύμα. Από εδώ και πέρα θα χρησιμοποιηθεί ως δέκτης. Στον δέκτη αυτό, λόγω της μαγνήτισης M_{xy} , θα εμφανιστεί ένα ρεύμα έντασης ανάλογο της έντασης της μαγνήτισης αυτής. Όσο η εγκάρσια μαγνήτιση M_z αυξάνεται, τόσο η διαμήκης μαγνήτιση M_{xy} μειώνεται. Επίσης, η M_{xy} μειώνεται λόγω του αποσυντονισμού των πυρήνων. Οπότε, τελικά, λαμβάνεται ένα ηλεκτρικό σήμα το οποίο έχει μία μέγιστη αρχική τιμή ανάλογη του μέτρου του διανύσματος της συνολικής μαγνήτισης M και μειώνεται εκθετικά. Το σήμα αυτό ονομάζεται ελεύθερη επαγωγική απόσβεση (Free Induction Delay - FID) (Εικόνα 7).

Στην ιδανική περίπτωση, όπου έχουμε ομοιογενές μαγνητικό πεδίο, τότε η συχνότητα του σήματος αυτού είναι ίση με την συχνότητα Larmor ω_0 ενώ δεν υπάρχουν σήματα σε άλλες συχνότητες. Σε ανομοιογενές, όμως, πεδίο ο χρόνος μηδενισμού του σήματος μειώνεται σημαντικά ενώ ταυτόχρονα εμφανίζονται σήματα σε άλλες συχνότητες πέραν της ω_0 .



Εικόνα 7: Σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης[35]

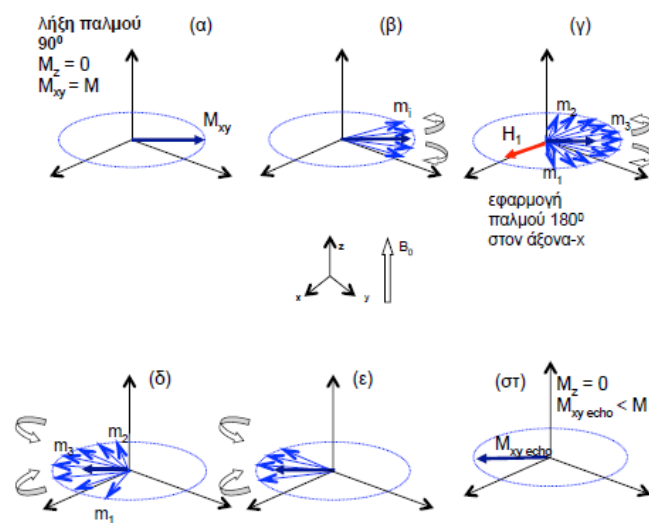
2.1.3 Η τεχνική Spin-Echo

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το στατικό μαγνητικό πεδίο B_0 παρουσιάζει ανομοιογένειες, όπως επίσης, ανομοιογένειες παρουσιάζει το μαγνητικό πεδίο των πυρήνων λόγω του χημικού περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται. Αποτέλεσμα αυτού

είναι ο χρόνος T_2^* να είναι τόσο μικρός ώστε να μην μπορεί να μετρηθεί το σήμα FID που παράγει η εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} .

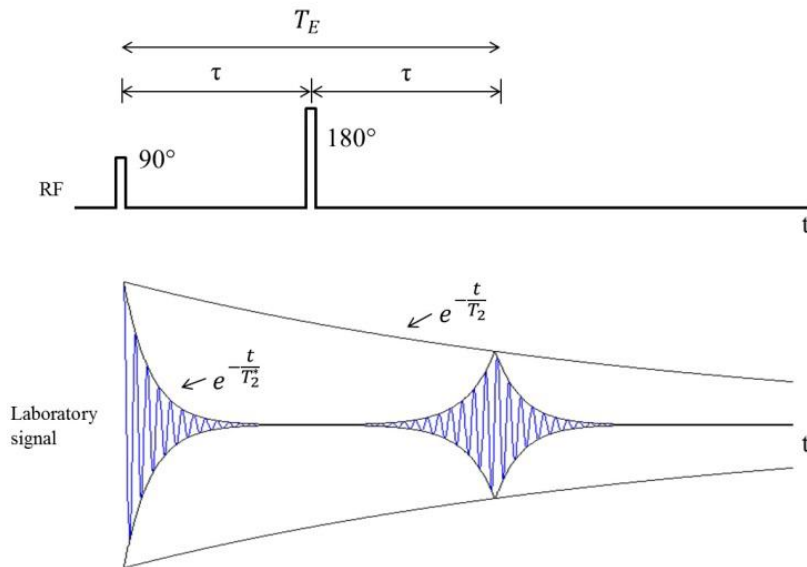
Σύμφωνα με την τεχνική Spin-Echo στο σύστημα πυρήνων υδρογόνου (πρωτόνια) που βρίσκονται εντός μαγνητικού πεδίου έντασης B_0 εφαρμόζεται RF παλμός 90° οπότε το διάνυσμα της συνολικής μαγνήτισης θα βρεθεί στο εγκάρσιο επίπεδο (x,y). Αμέσως μετά την παύση του ραδιοπαλμού το σύστημα τείνει να επανέλθει στη θερμοδυναμική ισορροπία. Τα πυρηνικά spin βρίσκονται σε συμφωνία φάσης και η εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} έχει τη μέγιστη τιμή της. Τότε ξεκινά μία διαδικασία αποκατάστασης, η οποία μοιάζει με το άνοιγμα 'βεντάλιας', κατά την οποία τα πυρηνικά spin χάνουν σταδιακά τη συμφωνία φάσης τους, με αποτέλεσμα η εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} να καταλήγει με εκθετικό τρόπο σε μηδενική τιμή (το FID σήμα φθίνει κατά εκθετικό τρόπο με χρονική σταθερά $T_2^* < T_2$). Η απώλεια φάσης οφείλεται στις τοπικές ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου B_0 με αποτέλεσμα κάθε πυρήνας να περιστρέφεται με διαφορετική συχνότητα από τη συχνότητα Larmor που αντιστοιχεί στο μαγνητικό πεδίο B_0 .

Η τεχνική Spin-Echo έχει σκοπό την απομάκρυνση της επίδρασης του χρόνου T_2^* στο σήμα FID. Με την εφαρμογή ενός παλμού 180° σε μικρό χρονικό διάστημα t μετά την εφαρμογή του αρχικού παλμού των 90° , οι συνιστώσες m_i εκτελούν νεύση 180° γύρω από τον άξονα x και στη συνέχεια συγκλίνουν (Εικόνα 8). Έτσι το μέτρο της M_{xy} αυξάνεται έως ότου πάρει τη μέγιστη τιμή του τη χρονική στιγμή που οι συνιστώσες m_i συναντώνται και πάλι όλες μαζί, δημιουργώντας μία ηχώ.



Εικόνα 8: Η εφαρμογή του παλμού 180° στρέφει τις συνιστώσες m_i και την M_{xy} γύρω από τον άξονα x. Οι συνιστώσες m_i συγκλίνουν, το μέτρο της M_{xy} αυξάνει ώσπου παίρνει τη μέγιστη τιμή του η οποία είναι μικρότερη της M [30].

Η ακολουθία που μόλις περιγράφηκε ονομάζεται spin echo και η σημασία της εγείρεται στο γεγονός ότι κάνει την εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} επανεμφανίσιμη οπότε και μπορούμε να την ξαναμετρήσουμε, αυξάνοντας το ποσοστό Signal-to-Noise της εικόνας. Επίσης κάνει εφικτή την χρήση του ίδιου πηνίου για την παραγωγή του παλμού RF και την λήψη του σήματος FID καθώς συμβαίνουν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.



Εικόνα 9: Σχηματική αναπαράσταση της ακολουθίας Spin-echo[36].

Αφού ληφθεί το FID σήμα, έχουμε πλέον την πληροφορία που χρειαζόμαστε. Έχουμε, δηλαδή, το πλάτος του σήματος που είναι ανάλογο της μαγνήτισης όπου η μαγνήτιση είναι ανάλογη του πλήθους των πυρήνων υδρογόνου, τον χρόνο T_1 καθώς και τον χρόνο T_2 . Αυτό, όμως, μας δίνει πληροφορία για ολόκληρη την μετρούμενη περιοχή, ενώ δεν έχουμε καθόλου χωρική πληροφορία.

2.1.4 Κωδικοποίηση στο χώρο

Στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού απαιτείται η παραγωγή εικόνας με χωρική πληροφορία, με πληροφορία δηλαδή της θέσης του πυρήνα που έχει διεγερθεί ή με άλλα λόγια απαιτείται κωδικοποίηση του σήματος στο χώρο. Για το σκοπό αυτό παράλληλα με το ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο B_0 εφαρμόζονται επιπλέον βαθμωτά πεδία G η ένταση των οποίων μεταβάλλεται γραμμικά κατά μήκος του άξονα εφαρμογής τους.

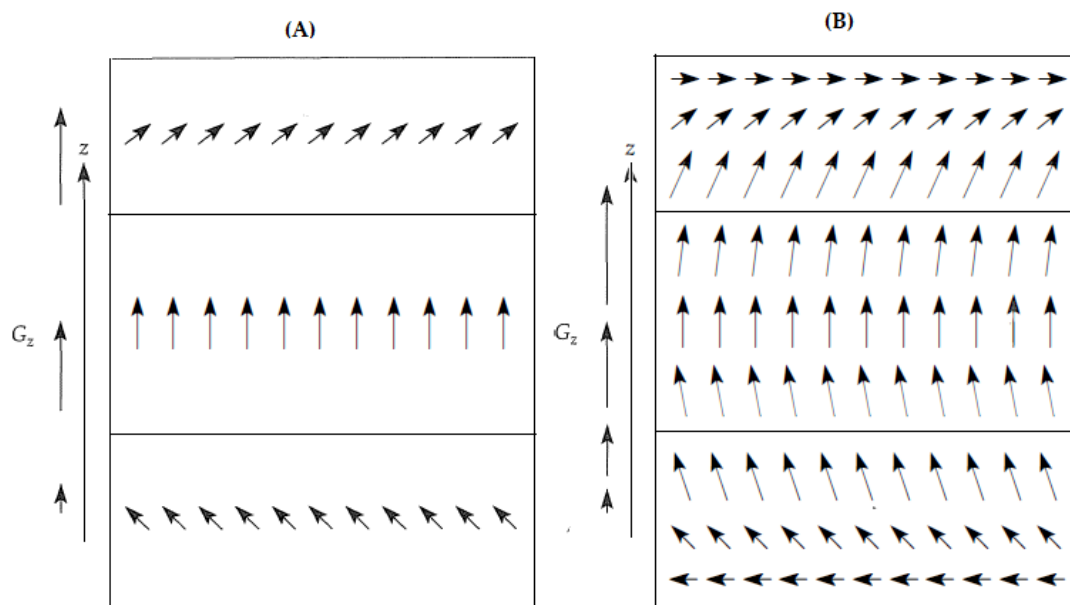
Η εφαρμογή των βαθμωτών πεδίων έχει σαν αποτέλεσμα τη χωρική βάρθρωση συχνοτήτων Larmor, δηλαδή με άλλα λόγια σε κάθε σημείο στον χώρο να αντιστοιχεί διαφορετική συχνότητα Larmor. Διεγείροντας επιλεκτικά πυρήνες σε συγκεκριμένες χωρικές περιοχές και εφαρμόζοντας κατάλληλους μετασχηματισμούς Fourier, προκύπτουν εικόνες με χωρική πληροφορία, οι οποίες αντιστοιχούν σε τομές του σώματος.

Επιλογή τομής

Στην μαγνητική απεικόνιση γίνεται κατασκευή 3D εικόνων από σει 2D τομών. Συνεπώς το πρώτο βήμα στην κατασκευή της MR εικόνας είναι ο περιορισμός του MR σήματος σε μία 2D τομή κάθε φορά. Αυτό ονομάζεται επιλογή τομής.

Για να συμβεί η επιλογή της τομής απαιτείται η διέγερση των spin μόνο στη συγκεκριμένη τομή, με την εφαρμογή ενός επιπλέον μαγνητικού πεδίου ταυτόχρονα με έναν ραδιοπαλμό RF. Συνεπώς για την επιλογή της τομής πρέπει να διασφαλιστεί

ότι υπάρχει ταίριασμα ανάμεσα στη συχνότητα μετάπτωσης των spin στην επιθυμητή τομή και του RF παλμού, και πουθενά αλλού(Εικόνα 10)[31]. Η κεντρική συχνότητα του RF παλμού καθορίζει τη θέση της τομής ενώ το εύρος ζώνης συχνοτήτων (bandwidth) καθορίζει το πάχος της. Οι λεπτές τομές απαιτούν μικρό εύρος συχνοτήτων εκπομπής ή/και μεγάλη κλίση βαθμωτού πεδίου, ενώ οι παχιές τομές απαιτούν μεγάλο εύρος συχνοτήτων εκπομπής ή/και μικρή κλίση βαθμωτού πεδίου.



Εικόνα 10: Μία σχηματική αναπαράσταση της επιλογής τομής. Πριν την διέγερση, ένα βαθμωτό πεδίο εφαρμόζεται (κατά σύμβαση στη διεύθυνση z) που προκαλεί τις συχνοτήτες μετάπτωσης των ατομικών πυρήνων ενδιαφέροντος να διαφέρουν κατά μήκος του πεδίου. Αν όλοι οι πυρήνες στην επιθυμητή τομή είχαν την ίδια συχνότητα μετάπτωσης, όπως φαίνεται στο (A), τότε ένας RF παλμός σε αυτή τη συχνότητα μετάπτωσης διεγείρει όλα τα spin στη συγκεκριμένη τομή. Στην πραγματικότητα, επειδή οι συχνοτήτες μετάπτωσης αλλάζουν κατά μήκος της επιλεγμένης τομής όπως φαίνεται στο (B), ένας ραδιοπαλμός περιέχει ένα εύρος συχνοτήτων του οποίου το φάσμα ταιριάζει με αυτό των πυρήνων στην επιθυμητή τομή[31].

Το βαθμωτό πεδίο που θα δοθεί στη διεύθυνση του z-άξονα ονομάζεται G_z και από αυτό θα προκύψει μία τομή αποτελούμενη από τις x και y συνιστώσες.

Κωδικοποίηση Φάσης-Κωδικοποίηση συχνότητας

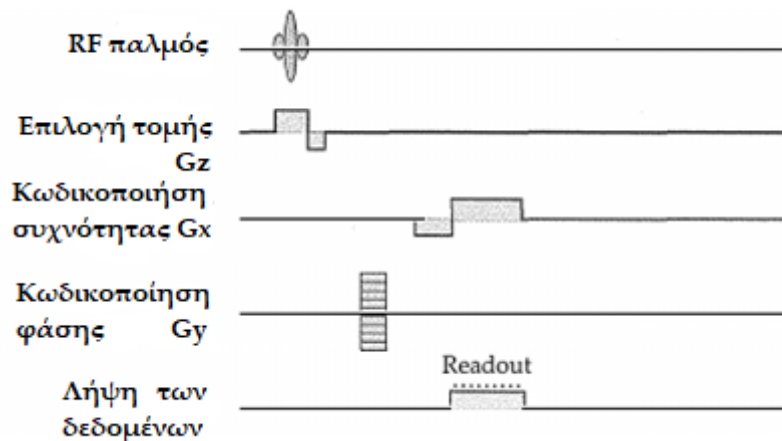
Με την εφαρμογή της βαθμίδας z και του παλμού RF επιτυγχάνεται η λήψη σημάτων FID από μία τομή του σώματος του εξεταζομένου, η θέση και το πάχος της οποίας μεταβάλλονται ανάλογα με τις ανάγκες της εξέτασης. Ακόμα όμως δεν υπάρχει δυνατότητα προσδιορισμού του συγκεκριμένου σημείου της τομής από το οποίο προέρχεται το κάθε σήμα. Ένα βήμα προς αυτή την κατεύθυνση είναι η εφαρμογή των βαθμίδων πεδίου κατά μήκος των εναπομεινάντων αξόνων x και y. Η εφαρμογή των βαθμωτών αυτών πεδίων σε μια τομή περιλαμβάνει δύο αλληλένδετες διεργασίες γνωστές ως κωδικοποίηση συχνότητας και κωδικοποίηση φάσης.

- Κωδικοποίηση φάσης : Η κωδικοποίηση φάσης επιτυγχάνεται με την κατάλληλη εφαρμογή μίας βαθμίδας (συνήθως της G_y) που ονομάζεται βαθμίδα (ή πηνίο) καταγραφής ή κωδικοποίησης φάσης και εφαρμόζεται με σκοπό να προκαλέσει

μεταβολή της φάσης της μεταπτωτικής κίνησης της μαγνήτισης M και του εκπεμπόμενου σήματος κατά μήκος της διεύθυνσης εφαρμογής. Με άλλα λόγια αν φανταστούμε την τομή προς απεικόνιση ως ένα δυσδιάστατο πίνακα που εκτείνεται κατά μήκος του επιπέδου $x-y$ (εφόσον έχει επιλεγεί τομή στον άξονα z), όλα τα spin των πυρήνων του υδρογόνου στον πίνακα αυτό είναι συμφασικά καθώς κινούνται ταυτόχρονα στο μεταπτωτικό μονοπάτι γύρω από το B_0 . Με την εφαρμογή του βαθμωτού πεδίου G_y στον άξονα y για πολύ μικρό χρονικό διάστημα μεταβάλλουμε ελάχιστα τη φάση κατά μήκος του άξονα αυτού. Το αποτέλεσμα συνεπώς μετά την παύση της εφαρμογής του βαθμωτού πεδίου είναι τα spin σε κάθε γραμμή του πίνακα να είναι συμφασικά ενώ η κάθε γραμμή έχει μία διαφορά φάσης με όλες τις άλλες.

- Κωδικοποίηση συχνότητας : Για το σχηματισμό της εικόνας εφαρμόζεται και μία βαθμίδα (πηνίο) καταγραφής συχνοτήτων (η G_x αν επιλεγεί η G_y ως βαθμίδα κωδικοποίησης φάσης), η οποία εφαρμόζεται μετά την παύση της εφαρμογής του G_y κατά τη διάρκεια της λήψης των δεδομένων (readout period). Το αποτέλεσμα είναι σε κάθε στήλη οι πυρήνες υδρογόνου να έχουν ίδια συχνότητα και κάθε στήλη να έχει ελάχιστα διαφορετική συχνότητα από τις υπόλοιπες. Η κλίση του πηνίου κωδικοποίησης συχνότητας καθορίζει τις διαστάσεις του πεδίου απεικόνισης (Field Of View – FOV)¹ στην κατεύθυνση του πηνίου κωδικοποίησης συχνότητας.

Η αλληλουχία που δημιουργείται από τα βαθμωτά πεδία και τους παλμούς ονομάζεται παλμική σειρά(Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Διάγραμμα εφαρμογής των βαθμωτών πεδίων G με ταυτόχρονη λήψη δεδομένων[31].

Κατόπιν γίνεται η λήψη του αντίστοιχου σήματος FID για τις διάφορες τιμές φάσης (βήματα κωδικοποίησης φάσης που πραγματοποιούνται με διαφορά ίση με TR). Κάθε ένα από τα καταγραφόμενα σήματα έχει τις ίδιες συχνότητες με το προηγούμενό του, αλλά διαφέρει ως προς τη φάση. Τα σήματα αυτά καταγράφονται μέσω δειγματοληψίας σε μία μήτρα δεδομένων (κάθε σήμα αντιστοιχεί σε μία σειρά), οι

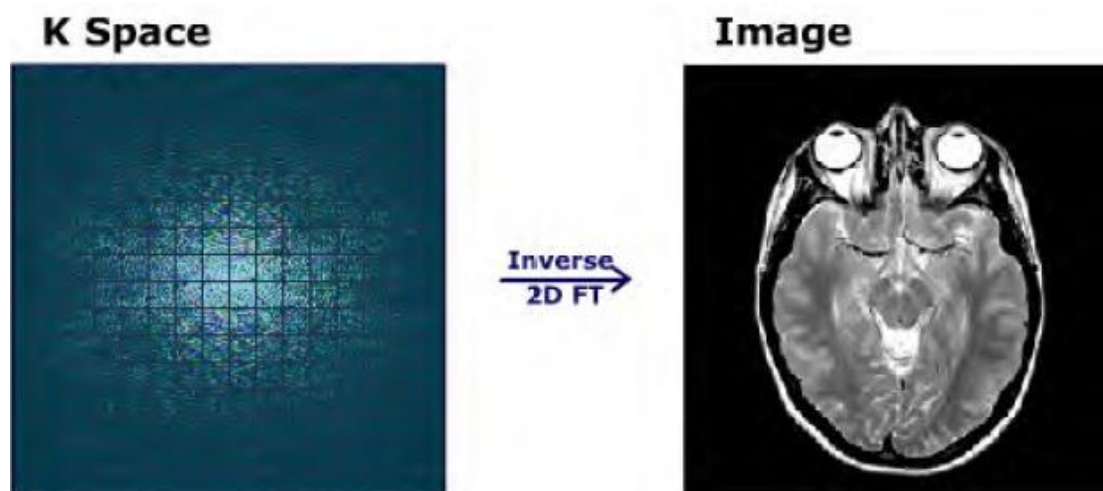
¹ Το εύρος που έχει η εικόνα στο χώρο της απεικόνισης ονομάζεται πεδίο θέασης(FOV). Συχνά το FOV των λειτουργικών MRI εικόνων είναι τα 20-24εκ. Όταν το FOV διαιρεθεί με το μέγιστο εύρος του κ-χώρου θα μας δώσει το μέγεθος του voxel της τελικής εικόνας.

διαστάσεις τις οποίες είναι $N_\phi \times N_S$ (N_ϕ ο αριθμός των διαφορετικών βαθμίδων φάσης και N_S ο αριθμός δειγμάτων του σήματος). Οι τιμές της μήτρας δεδομένων παρουσιάζονται συνήθως με τη μορφή του k-χώρου (k-space).

K-space

Ο k-χώρος ή k-space είναι ένας χώρος όπου αποθηκεύονται τα δεδομένα που συλλέγονται από το σήμα MR. Είναι ένα χωρικό πεδίο συγκέντρωσης τιμών συχνοτήτων, όπου οι πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα και την φάση ενός σήματος συλλέγονται και αποθηκεύονται. Καθώς η συχνότητα σαν μέγεθος ορίζεται ως η αλλαγή φάσης ανά μονάδα χρόνου και μετράται σε ακτίνια (rad) έτσι η μονάδα μέτρησης του k-space είναι ακτίνια ανά εκατοστό. Ο χώρος αυτός δεν έχει χωρική αντιστοιχία 1 προς 1 με την εικόνα που τελικά θα παραχθεί από τον μαγνητικό τομογράφο, παρά αποτελεί απλώς μια “ενδιάμεση” περιοχή όπου αποθηκεύονται τα δεδομένα μέχρι να ολοκληρωθεί η σάρωση. Απαιτούνται πολλές επαναληπτικές σαρώσεις στην ίδια τομή με διαφορετικές τιμές κλίσεις των πεδίων -x και -y, αν επιλεγθεί ο άξονας των -z ως άξονα τομής, για να γεμίσει ο πίνακας του k-space. Η διαφορά στο χρόνο που έχει η μία σάρωση από την επόμενη θα ονομαστεί TR (Time Repetition).

Όταν συμπληρωθεί ο k-space μετά από μια σειρά παλμών, αρκεί ένας αντίστροφος δυσδιάστατος μετασχηματισμός Fourier, για να πάρουμε την τελική εικόνα. Ο μετασχηματισμός αυτός αποκωδικοποιεί την χωρική προέλευση του σήματος από την φάση και τη συχνότητα, και από τον k-space (συχνότητα – φάση) πηγαίνει στην 2D εικόνα (οριζόντια απόσταση – κατακόρυφη απόσταση)(Εικόνα 12).

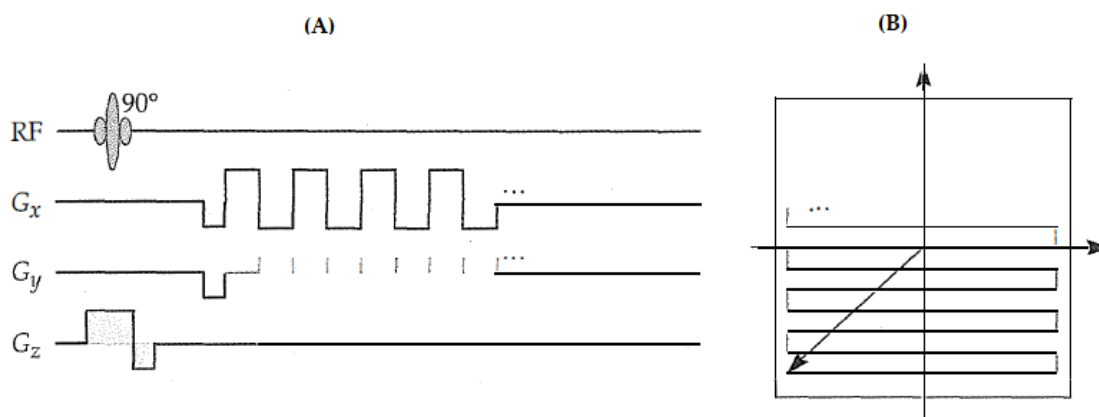


Εικόνα 12: Δημιουργία MR εικόνας από τον αντίστροφο μετασχηματισμό Fourier στο πίνακα του k-χώρου.

Απεικόνιση επίπεδης ηχούς (echo-planar imaging-EPI)

Η τεχνική απεικόνισης επίπεδης ηχούς αποτελεί την ταχύτερη τεχνική που διαθέτουν οι σύγχρονοι μαγνητικοί τομογράφοι. Προτάθηκε για πρώτη φορά το 1977 από τον Peter Mansfield ο οποίος για τη συγκεκριμένη τεχνική πήρε βραβείο Nobel το 2003. Αποτελεί πλέον την πιο συνηθισμένη τεχνική γρήγορης απεικόνισης στην fMRI[31].

Στην τεχνική αυτή κάθε τομή μπορεί να συλλεχθεί σε χρόνο μικρότερο των 100msec με σημαντικό περιορισμό των σφαλμάτων μαζικής κίνησης (bulk motion) ή κίνησης λόγω ακούσιων διεργασιών του οργανισμού. Στην EPI ένας αρχικός παλμός RF ακολουθείται από ένα μεγάλο αριθμό επαναλαμβανόμενων βαθμίδων κωδικοποίησης φάσης και κωδικοποίησης συχνότητας. Το πηνίο κωδικοποίησης συχνότητας εφαρμόζεται συνέχεια κάνοντας πολλαπλές εναλλαγές από μέγιστη θετική σε μέγιστη αρνητική τιμή, ενώ το πηνίο κωδικοποίησης φάσης ενεργοποιείται στιγμιαία τη χρονική στιγμή κατά την οποία το πηνίο κωδικοποίησης συχνότητας είναι μηδενικό. Το αποτέλεσμα είναι ότι όλες οι γραμμές του χώρου k γεμίζουν με πολλαπλά σήματα ηχούς(Εικόνα 13). Στην τεχνική μονήρους διέγερσης (single-shot echo planar) όλες οι γραμμές του k-χώρου γεμίζουν μετά από έναν και μόνο παλμό διέγερσης με πολλαπλές εφαρμογές του πηνίου κωδικοποίησης συχνότητας κατά τη διάρκεια ενός μόνο σήματος ηχούς και επειδή το TR είναι ουσιαστικά άπειρο, μπορούν να ληφθούν εικόνες χωρίς καμία συνεισφορά του χρόνου χαλάρωσης T_1 . Στην τεχνική πολλαπλών διεγέρσεων (multi-shot echo planar) η ανάγνωση χωρίζεται σε πολλαπλές διεγέρσεις, με κάθε διέγερση να γεμίζει ένα τμήμα του k-χώρου καταπονώντας λιγότερο τα πηνία βαθμίδας. Έτσι παρέχονται καλύτερη χωρική διακριτική ικανότητα και υψηλότερο SNR².



Εικόνα 13: Μία ακολουθία EPI (A) και η τροχιά της στον k-χώρο (B). Το μαύρο βέλος στον k-χώρο αναπαριστά τις αρχικές αρνητικές βαθμίδες G_x και G_y που χρησιμοποιούνται για την μετακίνηση στο κάτω αριστερό μέρος του k-χώρου. Οι κατευθύνσεις των βαθμίδων αλλάζουν γρήγορα με το χρόνο για να επιτραπεί η μπροστά-πίσω τροχιά στον k-χώρο[31].

2.2 Εισαγωγή στη Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI)

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μία τεχνική παρατήρησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας η οποία έχει εισαχθεί στην επιστημονική κοινότητα από τις αρχές του 1990. Λειτουργεί εντοπίζοντας τις αλλαγές στην οξυγόνωση και την κυκλοφορία του αίματος, οι οποίες συμβαίνουν ως αποτέλεσμα της δραστηριότητας των νευρώνων. Όταν μία περιοχή του εγκεφάλου είναι περισσότερο

² Signal-to-Noise-Ration εκφράζει το λόγο της τιμής του σήματος προς τη τιμή των ανεπιθύμητων παρεμβολών που επενεργούν στο σήμα (θόρυβος) και εκφράζεται συνήθως σε db(decibel).

ενεργή από κάποια άλλη, καταναλώνει περισσότερο οξυγόνο προκειμένου να ανταποκριθεί στις υψηλότερες απαιτήσεις κυκλοφορίας αίματος. Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης του εγκεφάλου, οι οποίοι δείχνουν ποιες περιοχές συμμετέχουν σε μία συγκεκριμένη νοητική διαδικασία. Ως τεχνική απεικόνισης εγκεφάλου η fMRI έχει το σημαντικό πλεονέκτημα ότι είναι μη επεμβατική και δεν εμπλέκει ακτινοβολία, και συνεπώς είναι ασφαλής για τον εξεταζόμενο .

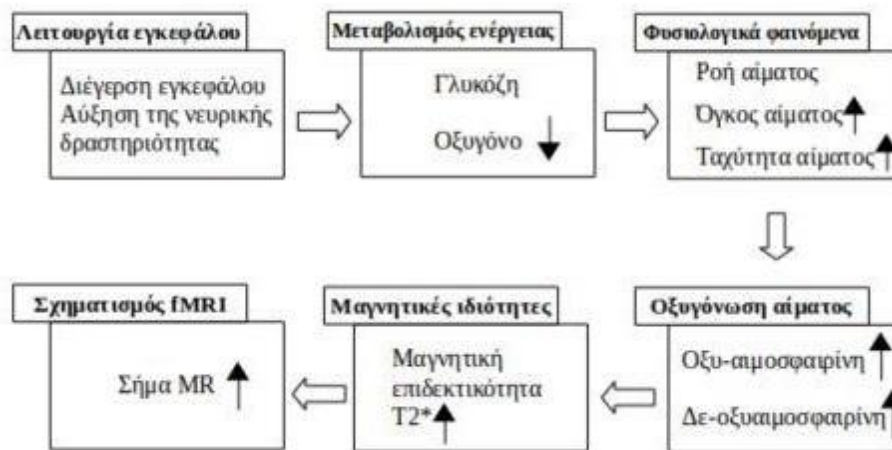
Για τη λήψη fMRI εικόνων χρησιμοποιείται η απεικόνιση επίπεδης ηχούς (echo planar imaging-EPI) λόγω του ότι χρειάζεται μία ταχύτατη τεχνική για να μετρηθούν οι αλλαγές στην εγκεφαλική λειτουργία.

2.2.1 Αιματική ροή και νευρωνική δραστηριότητα (BOLD σήμα)

Η αιμοσφαιρίνη του αίματος έχει μαγνητικές ιδιότητες που μεταβάλλονται ανάλογα με το εάν είναι συνδεδεμένη χημικά με μόρια οξυγόνου ή όχι. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη είναι διαμαγνητική (μηδενική μαγνητική ροπή) ενώ η απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη είναι παραμαγνητική δηλαδή δημιουργεί διαφορά στο μαγνητικό πεδίο μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων και του περιβαλλόμενου ιστού[37].

Το οξυγόνο παρέχεται στους νευρώνες μέσω της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια που διέρχονται από τα τριχοειδή αγγεία. Όταν αυξηθεί η δραστηριότητα των νευρώνων υπάρχει αυξημένη ανάγκη για οξυγόνο. Τραβώντας οξυγόνο από τα αιμοφόρα αγγεία που περιβάλλουν τον νευρώνα παρέχονται τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά σε αυτόν. Το αποτέλεσμα είναι να δημιουργηθεί μία περιοχή με απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Τότε συμβαίνει μία ταχύτατη αντίδραση από αιμοφόρα αγγεία καθώς διαστέλλονται και μία αιματική ροή , πολύ μεγαλύτερη από ότι θα χρειαζόταν η περιοχή για να αποκαταστήσει το οξυγόνο της ξεκινάει. Η απόκριση που θα προκύψει από αυτή τη ροή λέγεται αιμοδυναμική απόκριση και από αυτήν προκύπτει η αντίστοιχη συνάρτηση, ή αλλιώς HRF(hemodynamic response function)[38]. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό για περισσότερα από 100 χρόνια, χωρίς όμως να γνωρίζουμε τις ακριβείς αιτίες του.

Σε ενεργή κατάσταση η τοπική συγκέντρωση της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης αυξάνεται , με συνέπεια να αυξάνεται η ομοιογένεια της μαγνητικής επιδεκτικότητας, κάτι το οποίο οδηγεί τελικά στην αύξηση του σήματος που λαμβάνουμε στην T_2^* αντίθεση [39](Εικόνα 14).



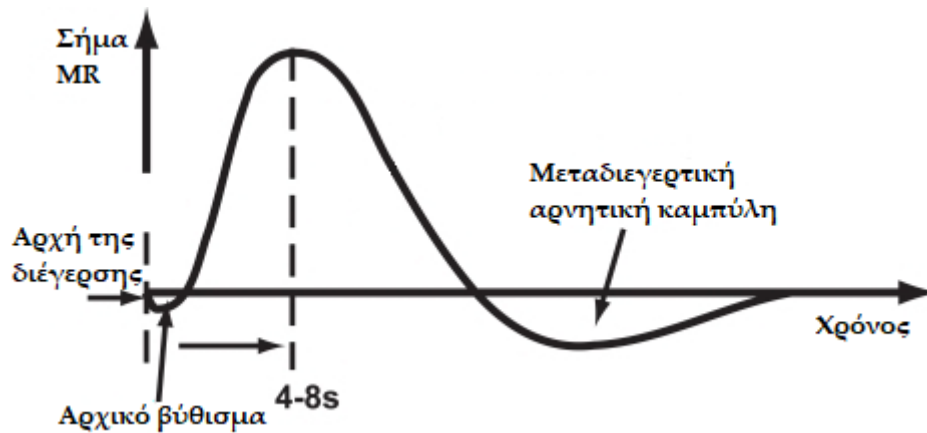
Εικόνα 14: Σχηματισμός σήματος fMRI.

Εφόσον η οξυγόνωση του αίματος μεταβάλλεται σύμφωνα με τα επίπεδα νευρικής δραστηριότητας, οι προκύπτουσες διαφορές μπορούν να αξιοποιηθούν για τον εντοπισμό της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Για το λόγο αυτό, η τεχνική αυτή απεικόνισης καλείται εξαρτώμενη από τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος (blood oxygenation level dependent – BOLD – imaging).

Έρευνες έχουν καταδείξει ότι το BOLD σήμα χαρακτηρίζεται από ορισμένες φάσεις. Αρχικά, παρουσιάζεται ένα βύθισμα το οποίο διαρκεί από 1-2s. Σε αυτό το διάστημα υπάρχει αύξηση της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στο δεδομένο σημείο του εγκεφάλου (voxel). Στη συνέχεια διενεργείται ο μεταβολισμός, δεδομένης της αυξημένης εγκεφαλικής δραστηριότητας, οπότε το σήμα αυξάνεται, αφού εισέρχεται οξυγονωμένο αίμα στην περιοχή, ώσπου φτάνει ένα μέγιστο. Στο τέλος ένα μεταδιεγερτικό undershoot θα παρατηρηθεί, κάτι το οποίο έχει αποδοθεί σε βιοφυσικές και μεταβολικές καταστάσεις[40].

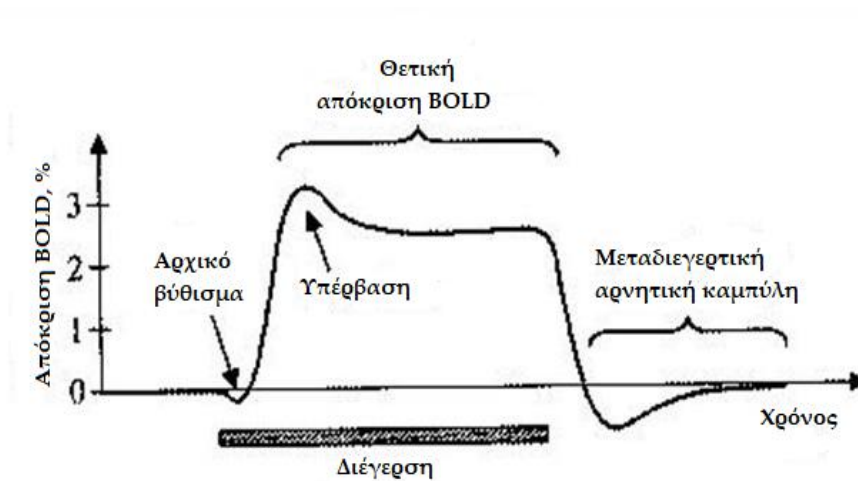
Το σήμα BOLD που λαμβάνεται αποτελεί μία παραμορφωμένη και καθυστερημένη έκδοση του πραγματικού σήματος νευρικής δραστηριότητας. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά του σήματος αιμοδυναμικής απόκρισης (τα οποία φαίνονται και στην Εικόνα 15) είναι τα ακόλουθα:

- Ύψος κορυφής (H) είναι χαρακτηριστικό που κυρίως ενδιαφέρει καθώς συνδέεται άμεσα με το μέγεθος και την ένταση της νευρικής δραστηριότητας.
- Χρόνος ανόδου κορυφής (TP)
- Διάρκεια παλμού (W)
- Αρχικό Βύθισμα (ID)
- Μεταδιεγερτική Αρνητική Καμπύλη (PSU)



Εικόνα 15: Αιμοδυναμική απόκριση για στιγμιαίο ερέθισμα [41]

Σημειώνεται ότι οι τιμές των παραπάνω χαρακτηριστικών μπορεί να παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμών, ή ακόμα και για διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Επιπρόσθετα, η αιμοδυναμική απόκριση παρουσιάζει σε μεγάλο βαθμό συμπεριφορά LTI συστήματος. Αυτό σημαίνει ότι αν συνεχόμενες διεγέρσεις σε νευρώνες συμβαίνουν στην ίδια περιοχή τότε η αιμοδυναμική απόκριση θα είναι ένα απλό άθροισμα των ξεχωριστών αποκρίσεων που συμβαίνουν. Άρα, αν αναφερόμαστε σε έναν νευρώνα που πυροδοτεί συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα, η αιμοδυναμική απόκριση θα είναι ένα άθροισμα αποκρίσεων μετατοπισμένες στο χρόνο (Εικόνα 16).



Εικόνα 16: Καμπύλη αντίδρασης BOLD[42]

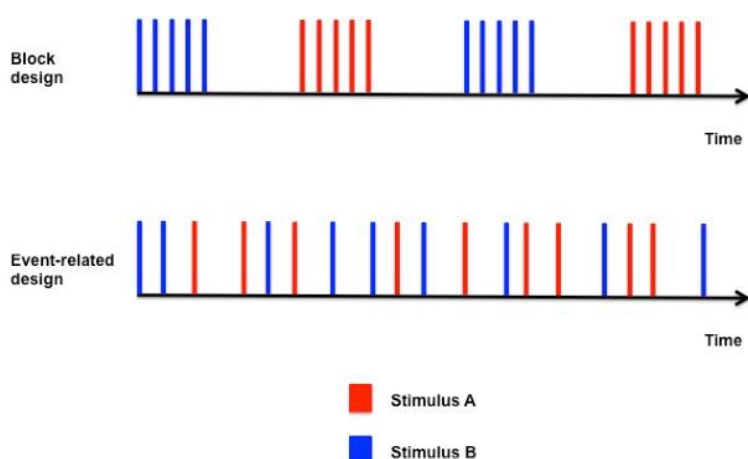
2.2.2 Σχεδιασμός πειράματος fMRI

Ένα από τα σημαντικότερα σημεία μίας μελέτης βασισμένης στο fMRI είναι ο σχεδιασμός του πειράματος. Ο τρόπος σχεδιασμού του πειράματος γίνεται σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση που θα ακολουθήσει. Τρία βασικά είδη πειραματικού σχεδιασμού χρησιμοποιούνται : ο σχεδιασμός σε μπλοκ (block design), ο σχεδιασμός σε γεγονότα (event-related) και ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state)[43].

Σχεδιασμός μπλοκ

Σύμφωνα με το σχεδιασμό αυτό, το ερέθισμα παρουσιάζεται συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα το οποίο ονομάζεται μπλοκ. Τα μπλοκ (blocks) που βασίζονται σε κάποιο ερέθισμα εναλλάσσονται με τα προκαθορισμένα baseline ή resting μπλοκ κατά τη διάρκεια των οποίων ο εξεταζόμενος συνήθως δεν δέχεται κάποιο ερέθισμα ή αλλιώς βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (Εικόνα 17). Τα baseline μπλοκ μπορούν γενικά να είναι μία κατάσταση ελέγχου(control condition)[44] και όχι απαραίτητα κατάσταση ηρεμίας. Ένα μπλοκ ενεργοποίησης μπορεί να αποτελείται από ένα είδος ερεθίσματος με μεγάλη διάρκεια ή από πολλά ίδιου τύπου ερεθισμάτων τα οποία εναλλάσσονται με γρήγορο ρυθμό[43].

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα του σχεδιασμού μπλοκ είναι το γεγονός ότι προσφέρει καλύτερο λόγο σήματος προς θόρυβο (SNR) λόγω του μεγαλύτερου όγκου δεδομένων που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του μέσου όρου των αντιδράσεων. Αυτό συνεπάγεται καλύτερο εντοπισμό των εγκεφαλικών περιοχών που ενεργοποιούνται. Αντιστρόφως, στην περίπτωση ενός απλού ερεθίσματος δε γίνεται σωστή εκτίμηση της αιμοδυναμικής απόκρισης και αυτό γιατί το ερέθισμα εμφανίζεται με γρήγορο ρυθμό με αποτέλεσμα την επικάλυψη των αντιδράσεων.



Εικόνα 17: Σχεδιασμός μπλοκ στο χρόνο (πάνω). Σχεδιασμός σε γεγονότα στο χρόνο(κάτω). Οι κόκκινες γραμμές είναι το Ερέθισμα A και οι μπλε γραμμές το Ερέθισμα B[45].

Σχεδιασμός σε γεγονότα

Στο σχεδιασμό σε γεγονότα τα ερεθίσματα (event-related) παρουσιάζονται τυχαία και δεν έχουν προκαθορισμένη σειρά ενώ τυχαίος είναι και ο χρόνος ανάμεσα στα ερεθίσματα (Εικόνα 17). Ο σχεδιασμός σε γεγονότα είναι σαφώς δυσκολότερος από το σχεδιασμό μπλοκ αλλά η στατιστική δυναμική του μπορεί να ανέβει πάνω από αυτή του τελευταίου. Ένα επιπλέον πλεονέκτημά του σε σύγκριση με το σχεδιασμό μπλοκ είναι ότι στο τελευταίο ο εξεταζόμενος έχει το χρόνο να αναρωτηθεί πότε θα έρθει το επόμενο ερέθισμα και τι είδους θα είναι αυτό, ενώ στο σχεδιασμό σε γεγονότα κάτι τέτοιο δεν μπορεί να συμβεί καθώς τα ερεθίσματα εμφανίζονται τυχαία και ο εξεταζόμενος δεν εξοικειώνεται με το πείραμα. Σαν μειονεκτήματα θα μπορούσαμε να πούμε ότι τυπικά έχει σαν αποτέλεσμα πιο χρονοβόρα πειράματα και εξαρτάται πιο πολύ από την ακρίβεια στη μοντελοποίηση της HRF[46].

Σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας

Ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας ακολουθεί διαφορετική προσέγγιση από τους προηγούμενους δύο. Στόχος είναι η διερεύνηση της συνδεσιμότητας, η αλλιώς ο τρόπος με τον οποίο οι περιοχές του εγκεφάλου επικοινωνούν μεταξύ τους και η πληροφορία διαχέεται από τη μια περιοχή του εγκεφάλου στην επόμενη. Το συγκεκριμένο είδος σχεδιασμού, το οποίο δεν απαιτεί από τον εξεταζόμενο να εκτελέσει κάποια εργασία, επιτρέπει την εξέταση της νευρωνικής δραστηριότητας και προσφέρει πολύτιμη πληροφορία της λειτουργικής χαρτογράφησης του εγκεφάλου[47].

Η fMRI σε κατάσταση ηρεμίας έχει να επιδείξει αξιόπιστα, μεγάλης κλίμακας συνδεδεμένα δίκτυα [48], [49]. Ακόμα και σε αυτή την κατάσταση ηρεμίας έχει αποδειχθεί ότι λειτουργικά δίκτυα, που χρησιμοποιούνται επίσης από τον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια μιας εργασίας, είναι συνεχώς και δυναμικά ενεργά [36], [37].

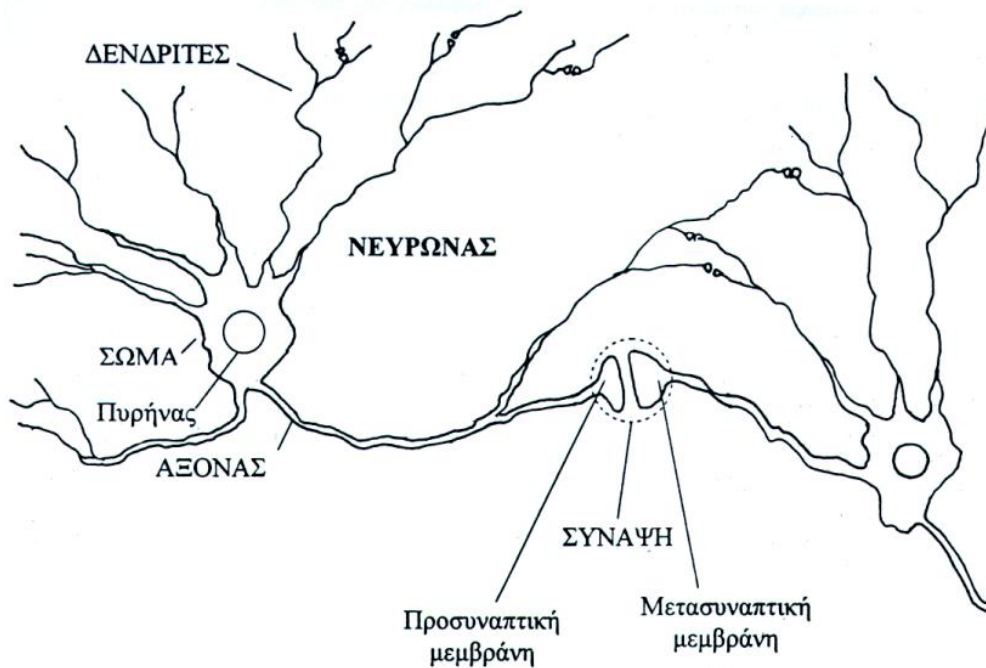
Εκτός από την κατανόηση της βασικής νευροεπιστήμης του εγκεφάλου, η fMRI σε κατάσταση ηρεμίας έχει επίσης μεγάλη δυνατότητα να χρησιμεύει ως βιοδείκτης (biomarker) για ψυχικές διαταραχές.

3. EEG

3.1 Εισαγωγή στην Ηλεκτροφυσιολογία του εγκεφάλου

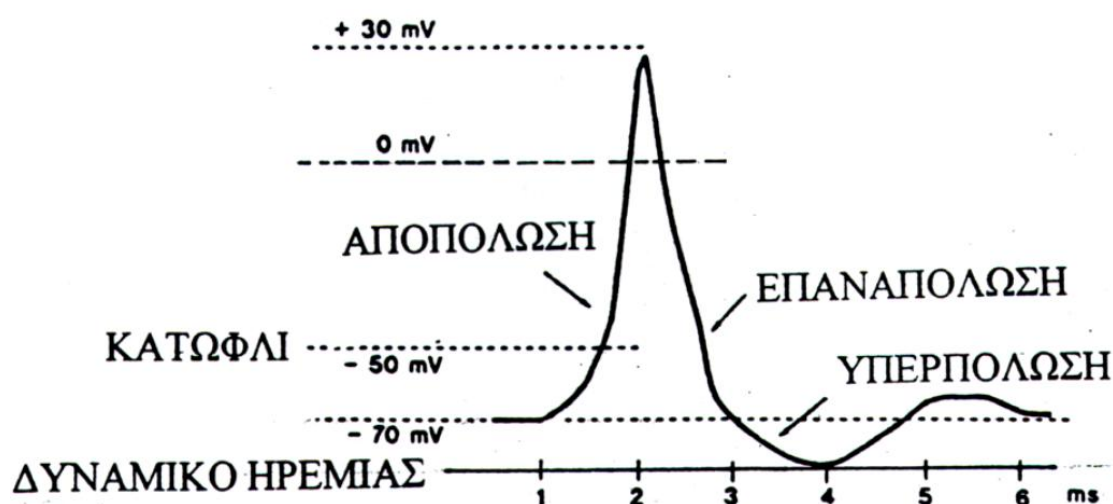
Η ύπαρξη ηλεκτρικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο (Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή ΗΕΓ ή EEG) ανακαλύφθηκε μόλις έναν αιώνα πριν από τον R.Caton[50]. Μετά την απόδειξη από τον Bergen το 1929, ότι το EEG μπορεί να καταγραφεί από το ανθρώπινο κρανίο, άργησε μέχρι να γίνει αποδεκτή μέθοδος ανάλυσης των λειτουργιών του εγκεφάλου σε υγιείς και ασθενείς. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι μηχανισμοί παραγωγής και η λειτουργική σημασία του EEG παρέμειναν αμφισβητήσιμοι για πολύ καιρό λόγω αφενός της πολυπλοκότητας των βαθύτερων συστημάτων παραγωγής νευρικής δραστηριότητας και αφετέρου της ιδιαίτερα εμπλεκόμενης διάδοσης των σημάτων από τον κρανιακό φλοιό στη δερματική επιφάνεια του κρανίου εξαιτίας των τοπολογικών και ηλεκτρικών ιδιοτήτων του αγωγού (εγκέφαλος, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, κρανίο, κρανιακό δέρμα)[51] .

Το EEG συνίσταται από τις αθροιστικές ηλεκτρικές δραστηριότητες των νευρώνων με την περιορισμένη συμβολή των νευρογλοιακών κυττάρων. Οι νευρώνες είναι ευερέθιστα κύτταρα με χαρακτηριστικές ηλεκτρικές ιδιότητες, και η λειτουργία τους παράγει ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία. Τα πεδία αυτά καταγράφονται μέσω ηλεκτροδίων είτε σε μικρή απόσταση από τις πηγές (local EEG-local field potentials) , ή από τον εγκεφαλικό φλοιό (ηλεκτροκορτικογράφημα-ECoG) ή από μεγαλύτερες αποστάσεις ακόμα και από το εξωτερικό του κρανίου (EEG με την πιο κοινή έννοια). Τα νευρικά κύτταρα (νευρώνες) είναι υπεύθυνα για την μεταφορά πληροφοριών από και προς τον εγκέφαλο και υπάρχουν τουλάχιστον 10 δισεκατομμύρια στον εγκεφαλικό φλοιό(Εικόνα 18).



Εικόνα 18: Σχηματική αναπαράσταση νευρώνων με τους δένδριτες, τους άξονες και τις συνάψεις[52].

Οι νευρώνες όταν ενεργοποιούνται παράγουν χρονικά μεταβαλλόμενα ηλεκτρικά σήματα. Αυτά είναι ιοντικά ρεύματα παραγόμενα σε επίπεδο κυτταρικών μεμβρανών, με άλλα λόγια αποτελούν τα διαμεμβρανικά ρεύματα. Μπορούμε να διακρίνουμε δύο κύριες μορφές νευρικής ενεργοποίησης[53], [54] : τη γρήγορη εκπόλωση των νευρικών μεμβρανών, που προκαλεί το δυναμικό δράσης (Action Potential) και τις μικρότερες αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης εξαιτίας της ενεργοποίησης συνάψεων από διάφορα συστήματα νευροδιαβιβαστών (Post Synaptic Potential). Το δυναμικό δράσης δημιουργείται από γρήγορη αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης τέτοια που το ενδοκυτταρικό δυναμικό απότομα ‘πηδά’ από αρνητική σε θετική τιμή (σε 1 ή 2ms) και γρήγορα επιστρέφει στο δυναμικό ηρεμίας (αρνητικό στο εσωτερικό) (Εικόνα 19). Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται μία κρουστική ώση που έχει την ιδιότητα να διαδίδεται κατά μήκος των αξόνων και των δενδριτών ταχύτατα και χωρίς να χάσει το πλάτος της. Σχετικά με τα πιο αργά μετασυναπτικά δυναμικά δύο είδη μπορούν να διακριθούν : τα διεγερτικά(EPSPs) και τα ανασταλτικά(IPSPs) δυναμικά, που εξαρτάται από το είδος του νευροδιαβιβαστή και τον αντίστοιχο υποδοχέα και τις αλληλεπιδράσεις τους με συγκεκριμένους διαύλους ιόντων[51].



Εικόνα 19: Το δυναμικό δράσης. Το σχήμα δίνει τη διαφορά δυναμικού $\Delta V = V$ (εσωκυτταρικού χώρου)- V (εξωκυτταρικού χώρου) συναρτήσει του χρόνου σε ένα σημείο της μεμβράνης[52].

Γενικά, στο επίπεδο των συνάψεων στην περίπτωση των EPSP, το διαμεμβρανικό ρεύμα μεταφέρεται από κίνηση εσωκυτταρικών θετικών ιόντων (πχ. Na^+). Στην περίπτωση των IPSP μεταφέρεται από κίνηση εσωκυτταρικών αρνητικών ιόντων (πχ. Cl^-) είτε εξωκυτταρικών θετικών ιόντων (πχ. K^+). Με αυτόν τον τρόπο το θετικό ηλεκτρικό ρεύμα μεταφέρεται προς το εξωκυτταρικό υγρό στην περίπτωση των EPSPs και από το εσωτερικό του νευρώνα προς το εξωτερικό στην περίπτωση των IPSPs . Σαν αποτέλεσμα αυτών των ρευμάτων στην περίπτωση των EPSP ένα ρευματικό δίπολο δημιουργείται με τον αρνητικό πόλο στην περιοχή της σύναψης και τον θετικό στην περιοχή του σώματος. Στην περίπτωση των IPSP το δίπολο έχει ανεστραμμένη πολικότητα δηλαδή θετικός πόλος προς τη σύναψη και αρνητικός προς το σώμα. Οι ροές αυτών των αντισταθμιστικών εξωκυτταρικών ρευμάτων εξαρτώνται

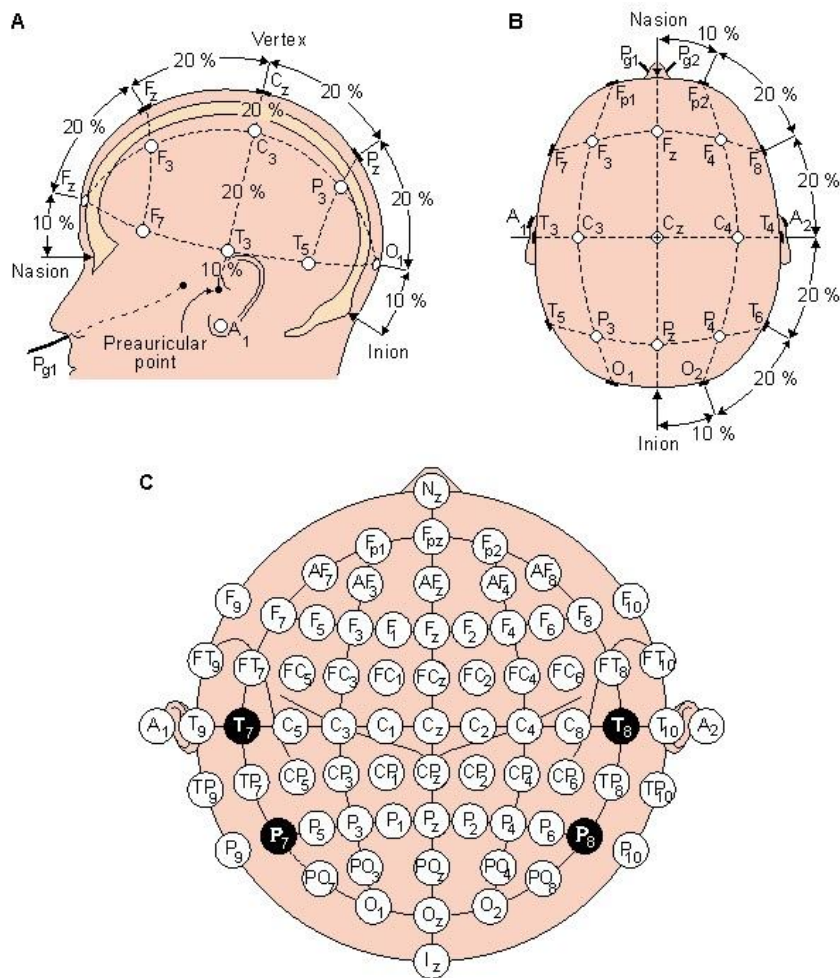
από τις ηλεκτρικές ιδιότητες του ιστού. Τα νευρογλοιακά κύτταρα κατέχουν ένα σημαντικό ρόλο στην απόσταση μεταξύ των νευρώνων και συνδέονται μεταξύ τους με χασματοσυνδέσεις (gap junctions). Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η συναπτική δραστηριότητα σε ένα συγκεκριμένο σημείο στο σύστημα σώμα-δενδρίτης-μεμβράνη του νευρώνα προκαλεί ένα σχηματισμό ρευματικού δίπολου (πηγής) στο εξωκυτταρικό υγρό γύρω από τους νευρώνες[51].

Το σύνολο των ηλεκτροχημικών επιδράσεων από νευρώνα σε νευρώνα, αθροιζόμενο για όλες τις περιοχές του εγκεφάλου, μέσα από ένα δίκτυο ανεξερεύνητης ακόμα πολυπλοκότητας, δημιουργεί αυτό που ονομάζουμε εγκεφαλική λειτουργία, της οποίας μόνο μερικώς μπορούμε να ανιχνεύσουμε και να μελετήσουμε τις διάφορες διαδικασίες και εκδηλώσεις. Ένα από τα εργαλεία για τη μελέτη αυτή αποτελεί η Ηλεκτροεγκεφαλογραφία[55].

3.2 Λήψη και Λειτουργία του EEG

Η λειτουργία του EEG στηρίζεται στην καταγραφή των διαφορών δυναμικού, οι οποίες παρουσιάζονται πάνω στην εξωτερική δερματική επιφάνεια του ανθρώπινου κρανίου, ως αποτέλεσμα της λειτουργίας του εγκεφάλου. Τα μετρούμενα ηλεκτρικά σήματα είναι ασθενή από περίπου 1μV ως 100μV. Απαιτείται όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ενίσχυση των υπό εξέταση σημάτων αλλά και πυκνότερη κάλυψη του κεφαλιού με απαγωγή ηλεκτρόδια.

Τα ηλεκτρόδια, οι αισθητήρες του συστήματος, μετατρέπουν το ρεύμα ιόντων μέσα στο ανθρώπινο σώμα σε ρεύμα ηλεκτρονίων μέσα στα καλώδια. Η επαφή τους με το δέρμα γίνεται μέσω κολλώδους ουσίας ή μέσω ενός μικρού δακτυλιδιού που από τη μια μεριά προσκολλάται στο δέρμα και από την άλλη στο κυρίως ηλεκτρόδιο. Στα σημεία στα οποία θα τοποθετηθούν τα ηλεκτρόδια το δέρμα θα πρέπει να έχει καθαριστεί καλά με οινόπνευμα για να επιτύχουμε χαμηλή αντίσταση επαφής. Δημιουργούνται δύο φορτισμένα σώματα στις δύο πλευρές του συνόρου, ένα στη μεταλλική επιφάνεια και ένα προς τις υγρές ουσίες γύρω από το ηλεκτρόδιο, εμφανίζοντας έτσι μία διαφορά δυναμικού η οποία εμποδίζει τη συνέχιση της κίνησης των ιόντων, αλλά ταυτόχρονα είναι ευαίσθητη στις μεταβολές των συγκεντρώσεων των ιόντων. Όταν μέσα στον εγκέφαλο υπάρξει σήμα, δηλαδή ροή ιόντων, αυτό θα προκαλέσει μεταβολή της ιοντικής συγκέντρωσης και αυτόματα μεταβολή της διαφοράς δυναμικού των στρωμάτων, άρα και ροή ηλεκτρονίων από την πλευρά του αγωγίμου ηλεκτροδίου.



Εικόνα 20: Το διεθνές σύστημα 10-20[56].

Για την επιλογή των θέσεων του κάθε ηλεκτροδίου πάνω στο κεφάλι έχουν δημιουργηθεί διάφορα πρότυπα, το δημοφιλέστερο είναι το Διεθνές Σύστημα 10-20. Η ονομασία του οφείλεται στην επιλογή του 20% της απόστασης μεταξύ των δύο αυτιών ως την απόσταση ανάμεσα σε δύο οποιαδήποτε ηλεκτρόδια και επίσης στην επιλογή του 10% της απόστασης μεταξύ των δύο αυτιών ως την απόσταση από το αυτί στο κοντινότερο προς αυτό ηλεκτρόδιό του (Εικόνα 20). Το κάθε σήμα το οποίο ενισχύεται στον EEG είναι η διαφορά μεταξύ δύο δυναμικών που ανά πάσα στιγμή παρουσιάζουν δύο ηλεκτρόδια μεταξύ τους. Ηλεκτρόδια τα οποία βρίσκονται πάνω από εγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες ενδεχομένως θα παρουσιάσουν δραστηριότητα, λέγεται ότι αντιστοιχούν σε ενεργά σημεία ενώ αντίστοιχα περιοχές που δεν έχουν σχέση με εγκεφαλική λειτουργία (πχ. αυτί) αντιστοιχούν σε ανενεργά σημεία. Συνήθως το ηλεκτρόδιο ανενεργής περιοχής είναι κοινό για όλες τις μετρήσεις και αποτελεί σημείο αναφοράς.

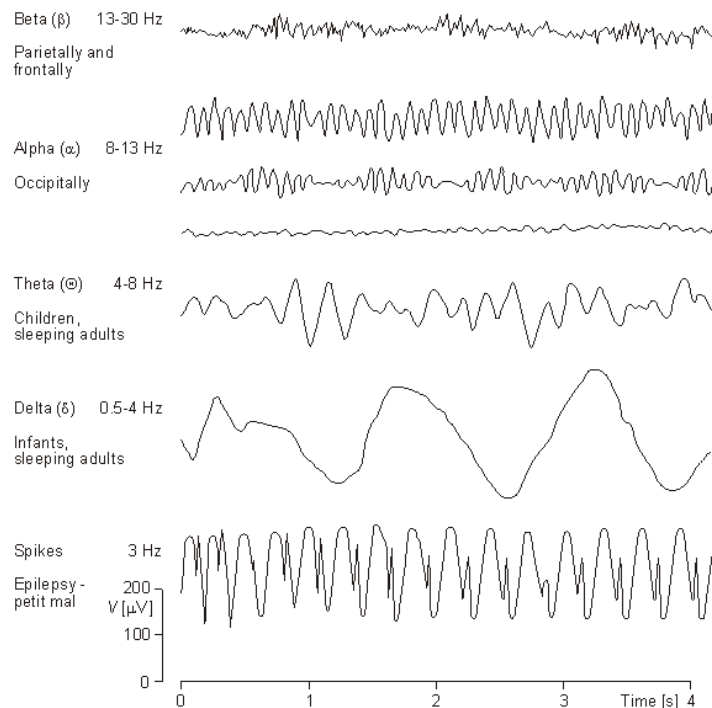
Οι διαφορές δυναμικού που επιλέγονται να μετρηθούν οδηγούνται στη συνέχεια στο τμήμα της ενισχυτικής διάταξης του EEG, η οποία μπορεί να περιέχει και διατάξεις φιλτραρίσματος. Κατόπιν τα αναλογικά σήματα είτε οδηγούνται σε καταγραφική συσκευή και αποτυπώνονται σε χαρτί σε συμβατικά συστήματα EEG, είτε, όπως συνηθίζεται στα πιο εξελιγμένα συστήματα, μέσω συσκευής πολυπλεξίας οδηγούνται στο μετατροπέα αναλογικού σε ψηφιακό σήμα (A/D) όπου ως ψηφιακά σήματα

καταμετρώνται σε ηλεκτρονικό βολτόμετρο. Στη συνέχεια ένας ηλεκτρονικός υπολογιστής λαμβάνει τα ψηφιακά δεδομένα των μετρήσεων, οπότε υπάρχει δυνατότητα για ψηφιακή επεξεργασία και απεικόνιση του σήματος, είτε κατά τη διάρκεια των μετρήσεων (on line), είτε σε υστερότερο χρόνο (off line).

Στα σύγχρονα συστήματα πολλές φορές οι λειτουργίες της πολύπλεξης, αναλογικοψηφιακής μετατροπής και μέτρησης εκτελούνται από ειδικές κάρτες ανάκτησης σήματος (Data Acquisition) εγκατεστημένες στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, σε συνδυασμό με το αντίστοιχο λογισμικό ελέγχου της κάρτας και ψηφιακής επεξεργασίας του σήματος. Ο ηλεκτρονικός υπολογιστής μπορεί να ελέγχει και μια συσκευή χορήγησης ερεθισμάτων. Στην περίπτωση αυτή μπορούν να υλοποιηθούν ολοκληρωμένες κλινικές και εργαστηριακές μετρήσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν ελεγχόμενες δοκιμασίες προς τον εξεταζόμενο πχ, συγκεκριμένων ήχων, λέξεων, αριθμών, εικόνων.

Η μελέτη του EEG βασίζεται στη διάκριση, στις καταγραφές δυναμικού ως συνάρτηση του χρόνου, της ύπαρξης ή μη συγκεκριμένων κυματομορφών, των λεγόμενων ρυθμών, κύριο χαρακτηριστικό των οποίων είναι οι συχνότητες των αρμονικών από τις οποίες αποτελούνται δηλαδή το φασματικό τους περιεχόμενο. Οι κυριότεροι ρυθμοί είναι (Εικόνα 21) :

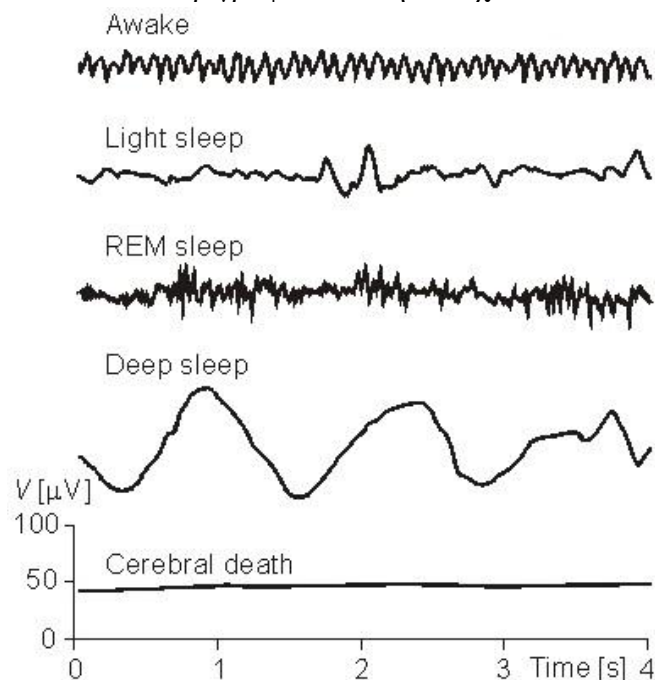
- **Άλφα :** Είναι ο πρώτος ρυθμός ο οποίος μελετήθηκε ήδη από τον Bergen, η περιοχή συχνοτήτων είναι 8-12Hz και το πλάτος 30μV-50μV. Εμφανίζεται σε περίπου 75% των ενηλίκων και το κλείσιμο(αντίστοιχα άνοιγμα) των ματιών προκαλεί αύξησή(αντίστοιχα μείωσή) του. Μείωση της δραστηριότητας άλφα έχει συσχετιστεί με αισθητηριακό-οπτικό ερεθισμό ή πνευματική δραστηριότητα.
- **Βήτα :** Είναι ο δεύτερος ρυθμός ο οποίος μελετήθηκε, η περιοχή συχνοτήτων είναι 13-19 Hz (Αργός Βήτα) και 20-30 Hz (Ταχύς Βήτα) ενώ το πλάτος είναι συνήθως μικρότερο από 20 μV. Είναι ο κύριος ρυθμός που εμφανίζεται κατά τη φάση πλήρους εγρήγορσης ενός φυσιολογικού ατόμου. Επίσης έχει συσχετιστεί με λειτουργίες όπως η νοητική συγκέντρωση και η σκέψη σε καταστάσεις άγχους.
- **Δέλτα :** Συσχετίζεται με τον ύπνο στον φυσιολογικό άνθρωπο και είναι επίσης κύριος ρυθμός στα νεογέννητα έως και το δεύτερο έτος ηλικίας. Η περιοχή συχνοτήτων είναι 0.5-3.5 Hz και το πλάτος είναι 100 μV-200 μV.
- **Θήτα :** Φαίνεται να συνδέεται με μηχανισμούς καταστολής, είτε στην είσοδο σε φάση χαλάρωσης, είτε σε συνδυασμό με το Βήτα ρυθμό σε φάσεις αυξημένης προσοχής. Η περιοχή συχνοτήτων είναι 4-7.5 Hz και το πλάτος είναι μικρότερο από 30 μV.
- **Γάμμα :** Η περιοχή συχνοτήτων του ρυθμού αυτού είναι περίπου 30-70Hz. Κατά αναλογία με το Βήτα ρυθμό, ο ρυθμός Γάμμα κυριαρχεί στον εγκέφαλο σε φάσεις λειτουργικής εγρήγορσης. Έρευνες έχουν δείξει ότι ο ρυθμός αυτός συνδέεται με τη διάρκεια της διαδικασίας του ξυπνήματος και κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, όπου η εγκεφαλική συνείδηση είναι αμφίβολη ή σε αναστολή. Έχει σχετιστεί επίσης με την εστιασμένη εγρήγορση, την κίνηση και την σωματοαισθητική αντίληψη[57]–[60].



Εικόνα 21: Παραδείγματα κυμάτων EEG[61]

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη του EEG στην περίπτωση της επιληψίας, όπου εμφανίζονται “αιχμές” και “βραχεία κύματα”(spikes and short waves-SSW) υψηλής συχνότητας, με διάρκεια από 20-70msec και 70-200msec αντιστοίχως ,στα οποία θα γίνει αναφορά παρακάτω[55].

Το σήμα EEG είναι πολύ σχετικό με το επίπεδο συνείδησης στις διάφορες καταστάσεις του ατόμου, όπως αυτό φαίνεται σε μια σειρά κυματομορφών που δίνονται στην Εικόνα 22 και περιγράφονται στη συνέχεια.



Εικόνα 22: Η δραστηριότητα EEG εξαρτάται από το επίπεδο συνείδησης.

Είναι δεδομένο ότι όσο η δραστηριότητα αυξάνεται, το EEG μετατοπίζεται στην υψηλότερη δυνατή συχνότητα και το χαμηλότερο εύρος σήματος. Όταν τα μάτια κλείνουν (Awake), ο αριθμός των κυμάτων τύπου άλφα που απεικονίζονται στο EEG ανά μονάδα χρόνου αρχίζουν να αυξάνονται. Όταν το άτομο είναι σε κατάσταση ύπνου (Light sleep), η συχνότητα των κυμάτων που απεικονίζονται στο EEG μειώνεται.

Σε μια ορισμένη φάση του ύπνου όπου το άτομο ονειρεύεται και παρουσιάζει γρήγορη σακαδική κίνηση (rapid eye movement-REM sleep), το λαμβανόμενο σήμα EEG έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Το στάδιο αυτό του ύπνου χαρακτηρίζεται από δραστηριότητα χαμηλού δυναμικού παρόμοια με αυτή του αρχικού σταδίου του ύπνου (Awake). Όταν το άτομο είναι σε κατάσταση βαθέως ύπνου (Deep sleep), το EEG έχει μεγάλες και αργές εκτροπές που περιγράφονται από κύματα τύπου δέλτα. Μετά τον πλήρη εγκεφαλικό θάνατο του ατόμου ουδεμία εγκεφαλική δραστηριότητα ανιχνεύεται (Cerebral death).

3.3 EEG στην επιληψία

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι σήμερα, το EEG, είναι η συχνότερα ζητούμενη εξέταση για την υποβοήθηση της διάγνωσης σε παθήσεις του εγκεφάλου. Η αξία όμως της εγκεφαλογραφικής εξέτασης δεν κρίνεται μόνο από την διάδοση της αλλά κυρίως, από την επίδραση που ασκεί σε βασικές απόψεις περί των νευρολογικών νοσημάτων. Το καλύτερο παράδειγμα επί του προκειμένου είναι η επιληψία ή τα επιληπτικά φαινόμενα.

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα έφερε στο κέντρο της προσοχής και παρατήρησης φαινόμενα που ήταν στο περιθώριο ή υποφωτισμένα, όπως οι αφαιρέσεις τύπου petit mal ή οι κροταφικές κρίσεις, οι κρίσεις με ψυχικές και μόνον μεταβολές ή και οι απλοί αυτοματισμοί. Ακόμη, με τις σύγχρονες δυνατότητες πολύωρων ή μακρών καταγραφών είναι δυνατό να αναιρεθούν διαγνώσεις επιληψίας, που σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν διαγνωστεί λανθασμένα ως επιληψία επί μακρό χρονικό διάστημα. Κατά την παρουσίαση ασθενούς με υποψία επιληπτικής κρίσης, ο κλινικός ιατρός χρειάζεται να συνυπολογίσει διάφορες παραμέτρους προκειμένου να διαγνώσει τη νόσο της επιληψίας. Οι πιο βασικές είναι η κλινική εικόνα του αρρώστου και το μεσοκρυσικό EEG. Δύο σημεία ωστόσο πρέπει να έχει κατά νου. Πρώτον ότι τα διαφορετικά EEG ευρήματα έχουν διαφορετικού βαθμού συσχέτιση με την επιληψία. Μεσοκρυσικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις (IED's), εστιακή ή διάχυτη επιβράδυνση, παροδικός δέλτα ρυθμός ή και φυσιολογικό EEG είναι κάποια από τα ευρήματα. Από τα ανωτέρω μόνο η παρουσία IED's, ασύνηθους παροδικού δέλτα ρυθμού και οι περιοδικές πλαγιωμένες επιληπτόμορφες εκφορτίσεις σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν υψηλή συσχέτιση με τη διάγνωση της επιληψίας. Δεύτερον ότι η απουσία όλων των παραπάνω ή ακόμα και ένα φυσιολογικό EEG δεν αποκλείουν την περίπτωση ύπαρξης της νόσου. Ωστόσο, η κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης των IED's (ευαισθησία) είναι σημαντική.

Επιληπτόμορφες μεσοκρυσικές ανωμαλίες στο EEG περιλαμβάνουν “αιχμές”(spikes), που διαρκούν λιγότερο από 70ms και “αιχμηρά κύματα”(sharp waves) που διαρκούν 70-120 ms[62]. Το γεγονός ότι αποτελούν παθολογικά υποστηρίζεται από την σπάνια εμφάνισή τους (<1%) στα υγιή άτομα[63], και την ισχυρή συσχέτισή τους με την επιληψία. Οι αιχμές και τα αιχμηρά κύματα συχνά ακολουθούνται από βραδέα κύματα που διαρκούν εκατοντάδες ms. Ένας αριθμός από παθολογικούς μηχανισμούς έχουν προταθεί ότι κρύβονται πίσω από τις μεσοκρυσικές αιχμές

συμπεριλαμβανομένων των ιδιοτήτων της εσωτερικής έκρηξης των νευρώνων και τον συγχρονισμό των νευρωνικών πληθυσμών. Εφόσον οι επιληπτικές αιχμές δεν αποτελούν ένα φυσιολογικό χαρακτηριστικό του εγκεφάλου, είναι υποχρεωτικά ενδεικτικές παθολογικής κατάστασης. Παρ' όλα αυτά δεν είναι απαραίτητα ενδεικτικές και για την περιοχή έναρξης της κρίσης[51]. Στην κροταφική επιληψία η πλευρά του εγκεφάλου η οποία πιο επίμονα εμφανίζει μεσοκρισικές αιχμές έχει και τη μεγαλύτερη πιθανότητα (>90%) να είναι και η πλευρά έναρξης της κρίσης[64]. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι βρίσκοντας την περιοχή της μεσοκρισικής δραστηριότητας στην κροταφική επιληψία μπορεί να δοθούν ακριβείς πληροφορίες για την επιληπτογενή ζώνη³ και μια ένδειξη πρόγνωσης ακολουθούμενη από χειρουργική εκτομή. Τα δεδομένα μεσοκρισικής δραστηριότητας για ασθενείς με εξωκροταφικές κρίσεις είναι λιγότερο υποσχόμενα. Αυτό οφείλεται στη συχνή διάδοση της μεσοκρισικής δραστηριότητας (IEDs) (συχνά σε άλλους λοβούς) καθώς επίσης και στο γεγονός ότι η επιληπτογενής ζώνη μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την κροταφική επιληψία. Γενικότερα τα μονοπάτια διάδοσης των IEDs στις εξωκροταφικές επιληψίες είναι περισσότερο εκτεταμένα και πολύπλοκα και όχι τόσο κατανοητά ακόμη [51].

³ Ζώνη γένεσης επιληπτικής κρίσης.

4. EEG-fMRI

4.1 Λήψη EEG-fMRI

Όπως αναπτύχθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια το EEG και η fMRI είναι δύο πανίσχυρα, μη επεμβατικά εργαλεία για τη μελέτη της δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Εφόσον έχουν χωροχρονικές συμπληρωματικές ιδιότητες με το EEG να παρέχει χρονική ανάλυση της τάξεως των ms και η fMRI χωρική ανάλυση της τάξεως των mm, τις τελευταίες δεκαετίες χρησιμοποιείται η τεχνική της ταυτόχρονης λήψης τους, γνωστή ως ταυτόχρονη λήψη EEG-fMRI ή απλά EEG-fMRI. Τα συνδυασμένα δεδομένα υπόσχονται να παρέχουν μία πιο ολοκληρωμένη άποψη της εγκεφαλικής δραστηριότητας και να βελτιώσουν την κατανόηση των χωροχρονικών δυναμικών των διεργασιών του εγκεφάλου.

Τελευταίες προσπάθειες για συνδυασμό EEG-fMRI απέφευγαν τα τεχνικά θέματα της καταγραφής του EEG μέσα στον MRI-scanner, λαμβάνοντας τα δεδομένα ξεχωριστά και συνδυάζοντας τα αποτελέσματα, με το fMRI να παρέχει καλή χωρική πληροφορία και το EEG ένα καλύτερο επίπεδο χρονικής ανάλυσης. Αυτή η προσέγγιση είναι κατάλληλη περισσότερο όταν τα εγκεφαλικά φαινόμενα ή τα αποτελέσματα που ενδιαφέρουν είναι προβλέψιμα στο χρόνο (π.χ εξωτερικό ερέθισμα) και αναπαραγώγιμα (πχ. οι αναμενόμενες αλλαγές στο σήμα δεν επηρεάζονται από τις συνθήκες του πειράματος). Αντιθέτως τα δεδομένα που λαμβάνονται από την ταυτόχρονη λήψη δεν έχουν αυτούς τους περιορισμούς και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη ξεχωριστών συμβάντων, με τον όρο ότι η ποιότητα των δεδομένων έχει διασφαλιστεί. Σήμερα συνεχής λήψη, δηλαδή μη διακοπτόμενη⁴ λήψη fMRI τομών, είναι η επιλογή που προτιμάται στην πλειοψηφία των πειραματικών καταστάσεων[51].

Η τεχνολογία που απαιτείται για την καταγραφή υψηλής ποιότητας EEG μέσα στο ηλεκτρομαγνητικά θορυβώδες περιβάλλον του MR-scanner έχει βελτιωθεί σταθερά από όταν πρωτοσυνδυάστηκαν το EEG και η fMRI το 1993 από τον Ives και τους συνεργάτες του[67]. Τότε ήταν δυνατό να καταγράψεις καλή ποιότητα EEG μόνο σε ένα στατικό MR περιβάλλον (πχ. κατά τη διάρκεια περιόδων που οι εικόνες MR δεν λαμβάνονταν). Προσφάτως το EEG-fMRI έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε γνωσιακές μελέτες και μελέτες ύπνου[68], και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μελέτες επιληψίας[22], [69], [70].

Οι εφαρμογές του EEG-fMRI μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, σχετικά με τη φύση της εγκεφαλικής δραστηριότητας που μελετούν. Πρώτον, η τεχνική χρησιμοποιείται για τη μελέτη αυθόρμητων παροδικών γεγονότων ή διακυμάνσεων στο EEG, για παράδειγμα μεσοκρισικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις (IEDs) και δεύτερον για τη μελέτη του άλφα ρυθμού. Σε αυτή την περίπτωση η ταυτόχρονη καταγραφή EEG-fMRI είναι απαραίτητη, καθώς η δραστηριότητα ενδιαφέροντος ποικίλλει απρόβλεπτα (έλλειψη πειραματικού ελέγχου). Δεύτερον το EEG-fMRI έχει

⁴ Σε πολλές μελέτες επιληψίας έχει εφαρμοστεί διακοπτόμενη λήψη, δηλαδή η λήψη fMRI τομών ξεκινά αμέσως αφού παρατηρηθεί επιληπτόμορφη αιχμή στο EEG, και δεν συμβαίνει καθ' όλη τη διάρκεια λήψης του EEG[65], [66].

χρησιμοποιηθεί στις γνωσιακές και αισθητικές εφαρμογές της νευροεπιστήμης όπου η δραστηριότητα ενδιαφέροντος προκαλείται από μία πειραματική διέγερση[51].

Κατάσταση ηρεμίας EEG-fMRI : Νευρωνική δραστηριότητα εγκεφάλου

Οι πρώτες μελέτες για ταυτόχρονη λήψη EEG-fMRI επικεντρώθηκαν σε δύο είδη αυθόρμητης δραστηριότητας, μεσοκρυσικές επιληπτικές αιχμές και άλφα κύματα. Το EEG-fMRI βρήκε επίσης εφαρμογή στη μελέτη άλλων ειδών νευρωνικής δραστηριότητας όπως γενικευμένες αιχμές και εκφορτίσεις[71], κρυσικές επιληπτικές εκφορτίσεις (ictal epileptic discharges) [21], νευρωνική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου[49] [50], καθώς και σε έρευνα για δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας . Σε τέτοιες μελέτες στον εξεταζόμενο συνήθως ζητείται να κρατάει κλειστά τα μάτια του και να μένει ακίνητος. Το κλείσιμο των ματιών σχετίζεται με μελέτες για τα άλφα κύματα και επίσης επιτρέπει την αποφυγή του θορύβου που υπεισέρχεται στο EEG από το βλεφάρισμα των ματιών.

Εξοπλισμός EEG

Η εγκατάσταση EEG όπως προαναφέρθηκε περιλαμβάνει τα ηλεκτρόδια, ένα σύστημα λήψης για την ενίσχυση και την ψηφιοποίηση των EEG σημάτων και εγκαταστάσεις για την απεικόνιση και την ανάλυση των κυματομορφών που έχουν καταγραφεί. Για τον σχεδιασμό της εγκατάστασης του EEG για χρήση μέσα στον MRI-scanner πρέπει να ληφθούν υπόψη μία σειρά από παράγοντες που δεν είναι εφαρμόσιμοι στην εγκατάσταση του συμβατικού EEG όπως είναι η παρουσία στατικού και χρονικά μεταβλητών μαγνητικών πεδίων και ο συσχετιζόμενος με αυτά θόρυβος, η ανάγκη για περιορισμό των εκπομπών παλμών ραδιοσυχνότητας (RF) με την ταυτόχρονη διατήρηση της ποιότητας της εικόνας της fMRI, η απαίτηση να αποφευχθεί η εισαγωγή διαμαγνητικών υλικών στο περιβάλλον του μαγνήτη και άλλα. Οι παράγοντες αυτοί καταδεικνύουν ότι ο συμβατικός εξοπλισμός παρακολούθησης EEG που χρησιμοποιείται για διαγνωστικές καταγραφές σε ένα κλινικό περιβάλλον όχι απλά δεν είναι κατάλληλος για βέλτιστη καταγραφή EEG-fMRI αλλά μπορεί να αποδειχθεί και επικίνδυνος.

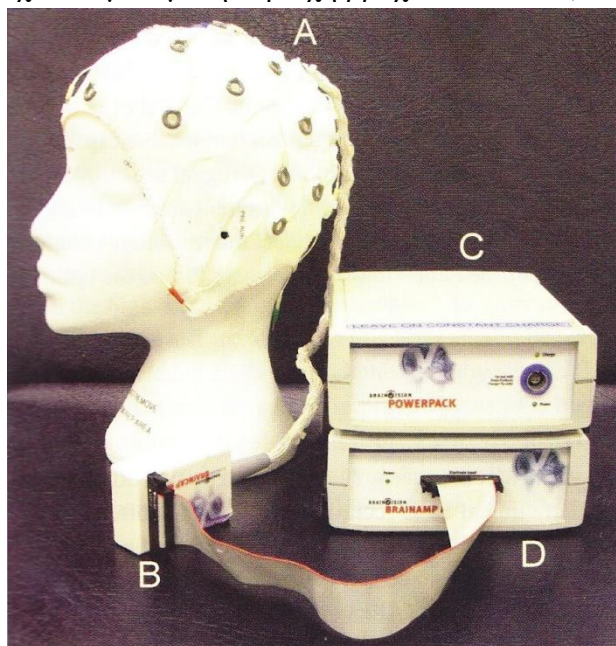
Ηλεκτρόδια

Η ηλεκτρεγερτική δύναμη(emf-HEΔ) που επάγεται σε ένα κύκλωμα κλειστού βρόχου είναι ανάλογη του ρυθμού μεταβολής του μαγνητικού πεδίου κάθετου στην επιφάνεια του βρόχου και της περιοχής του βρόχου:

$$V_{induced} = A \times \frac{dB}{dt}$$

Όπου $V_{induced}$ είναι η ηλεκτρεγερτική δύναμη, A είναι η περιοχή του βρόχου, $\frac{dB}{dt}$ ο ρυθμός μεταβολής του μαγνητικού πεδίου κάθετου στην επιφάνεια του βρόχου. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ελαχιστοποιηθεί η περιοχή κάθε βρόχου που δημιουργείται από τα καλώδια των ηλεκτροδίων ώστε να μειωθεί ο θόρυβος που προκαλείται από τα μεταβαλλόμενα μαγνητικά πεδία. Ένα πλήθος μεθόδων για να επιτευχθεί αυτό έχουν αναφερθεί[74]–[76], στην ουσία, προτείνουν το μάζεμα όλων

των καλωδίων των ηλεκτροδίων μαζί σε ένα συγκεκριμένο σημείο στο κεφάλι και για περαιτέρω μείωση της περιοχής του βρόχου , τυπικά στρίβοντας όλα τα καλώδια μαζί σε όλο το μήκος τους από το κεφάλι του εξεταζόμενου μέχρι την είσοδο του ενισχυτή. Αυτό όχι μόνο κρατάει τα καλώδια κοντά μεταξύ τους αλλά επίσης έχει σαν αποτέλεσμα την ακύρωση των επαγόμενων ΗΕΔ. Παρ' όλα αυτά το EEG καταγράφεται ανάμεσα σε διαφορετικά σημεία στο κεφάλι , και έτσι μερικοί βρόχοι είναι αναπόφευκτοι[51]. Αρκετά συνηθισμένη είναι η χρήση ενός ειδικού 'καπέλου' ηλεκτροδίων (electrode cap), όπου συνδυάζει τα πλεονεκτήματα καταγραφών σε πολλά κανάλια με σχετικά μειωμένη περιοχή βρόχου[77], [78](Εικόνα 23).

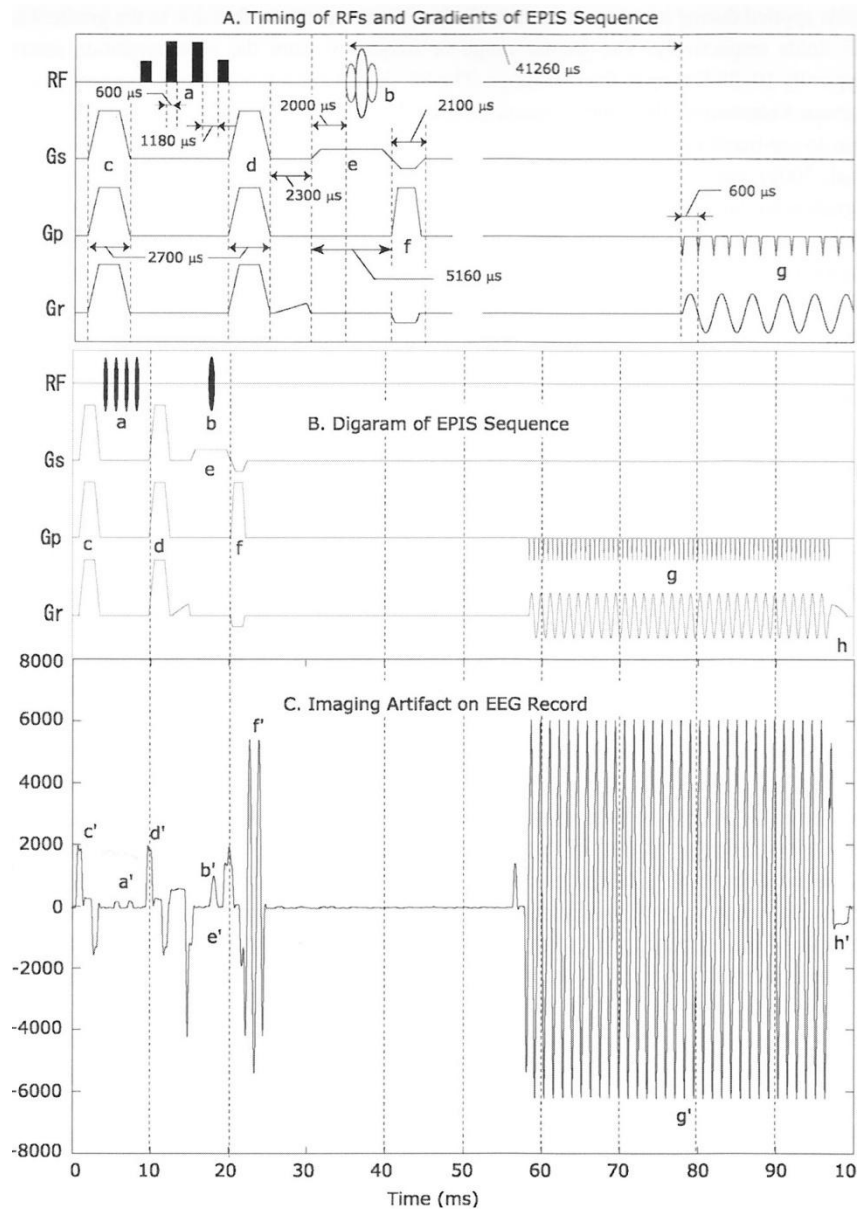


Εικόνα 23: (A) καπέλο ηλεκτροδίων (B) κουτί σύνδεσης που περιέχει αντιστάσεις για μείωση των ρευμάτων (C) μπαταρία (D) 32 καναλιών EEG ενισχυτής/ψηφιοποιητής[51].

Φίλτρα

Ένα είδος παρεμβολής στην καταγραφή του EEG μέσα στον MR scanner εισάγεται λόγω των RF πεδίων. Τα RF πεδία έχουν μία κύρια συνιστώσα στη συχνότητα $Larmor$, που κυμαίνεται από 63MHz για 1.5T μέχρι και 300MHz για 7T, αλλά επίσης και χαμηλής συχνότητας συνιστώσες. Ο θόρυβος αυτός μπορεί να μειωθεί σε ένα αποδεκτό βαθμό εφαρμόζοντας ένα χαμηλοπερατό φίλτρο με συχνότητα αποκοπής στα -3dB. Για παράδειγμα ο Anami και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι με ένα χαμηλοπερατό φίλτρο στα 3000Hz μείωσαν το θόρυβο λόγω RF παλμών κάτω από 100μV[79](Εικόνα 24). Ανάλογο χαμηλοπερατό φίλτρο πρέπει να εφαρμοστεί πριν από το κύριο στάδιο κέρδους του ενισχυτή του EEG για την αποφυγή κορεσμού από το θόρυβο λόγω βαθμωτών πεδίων. Για τη μεγιστοποίηση της απόσβεσης αυτού του θορύβου η συχνότητα αποκοπής αυτού του φίλτρου πρέπει να τεθεί όσο πιο χαμηλά γίνεται σε συνέπεια με το συνιστώμενο εύρος ζώνης του EEG, τυπικά 70Hz. Δεδομένου ότι μόνο η εφαρμογή χαμηλοπερατού φίλτρου δεν μπορεί να αφαιρέσει όλο το θόρυβο κατά τη λήψη της εικόνας, μία πληθώρα μεθόδων στη μετέπειτα επεξεργασία έχουν αναπτυχθεί για αυτό το σκοπό. Μία από αυτές τις μεθόδους βασίζεται στην αφαίρεση του πρότυπου θορύβου (AAS). Η επιτυχής αφαίρεση του

θορύβου με αυτή τη μέθοδο, στην οποία θα γίνει αναφορά παρακάτω, εξαρτάται από τον ακριβή υπολογισμό του πρότυπου θορύβου. Καθώς ο θόρυβος κατά τη λήψη εικόνας περιλαμβάνει συνιστώσες που εναλλάσσονται γρήγορα, μία συχνότητα δειγματοληψίας τουλάχιστον στα 5kHz απαιτείται ώστε να πιαστούν αυτά τα σήματα επαρκώς[51].



Εικόνα 24: (Α) Χρόνοι της εκπομπής RF και βαθμωτών παλμών σε μία fMRI ακολουθία. RF, κύμα ραδιοσυχνότητας. G_s , βαθμωτό πεδίο επιλογής τομής. G_p , βαθμωτό πεδίο κωδικοποίησης φάσης. G_r , βαθμωτό πεδίο το οποίο εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια λήψης των δεδομένων (readout gradient). (Β) Σχηματικό διάγραμμα της EPI ακολουθίας (Γ) Θόρυβος λόγω βαθμωτών πεδίων και RF παλμών στην καταγραφή EEG[51]

Εκπομπές RF

Ο MRI scanner περιλαμβάνει έναν εξαιρετικά ευαίσθητο RF ανιχνευτή. Οποιαδήποτε RF εκπομπή από τον εξοπλισμό του EEG μπορεί να οδηγήσει σε θόρυβο στις MR εικόνες εάν συμπέσει στο εύρος συχνοτήτων που ανιχνεύεται από το σαρωτή.

Πιθανές πηγές αυτών των εκπομπών είναι ενεργά κυκλώματα στον εξοπλισμό του EEG που είναι εγκατεστημένος στο δωμάτιο του σαρωτή ή η είσοδος RF σημάτων διαμέσου αγωγών όπου σπάνε την ασπίδα Faraday (κλουβί Faraday) του σαρωτή. Για το τελευταίο, προσεκτικός σχεδιασμός απαιτείται για την ελαχιστοποίηση εκπομπών RF, όπως ακόμη σχετικά χαμηλής συχνότητας ψηφιακά κυκλώματα μπορούν να παράγουν σήματα RF εξαιτίας της ύπαρξης αρμονικών. Αυτά μπορεί να περάσουν το πηνίο κεφαλής(Εικόνα 25) λόγω αγωγιμότητας κατά μήκος των καλωδίων των ηλεκτροδίων είτε λόγω ακτινοβολίας στο χώρο. Πολλές τεχνικές έχουν προταθεί για τη μείωση αυτών των παρεμβολών: τα RF σήματα πρέπει να ελαχιστοποιηθούν στην πηγή χρησιμοποιώντας χαμηλής ενέργειας ψηφιακά στοιχεία, και έτσι ελαχιστοποιούνται τα εναλλασσόμενα ρεύματα, όλα τα ενεργά κυκλώματα πρέπει να εσωκλείονται σε αγωγή περίφραξη [80]–[82] και όλα τα αγωγή μονοπάτια σήματος (για παράδειγμα συνδέσεις των ηλεκτροδίων και εξωτερικά πακέτα μπαταριών) που σπάνε αυτή την περίφραξη πρέπει να το κάνουν διαμέσου RF φίλτρων. Ενώ ο ενεργός εξοπλισμός EEG τοποθετείται στο δωμάτιο του σαρωτή, τα δεδομένα EEG μεταφέρονται σε ένα δέκτη στο δωμάτιο που βρίσκεται η κονσόλα χειρισμού, εκτός δωματίου του σαρωτή μέσω καλωδίων οπτικών ινών. Η προσέγγιση αυτή έχει εφαρμοστεί από πληθώρα εμπορικών προϊόντων.

Εναλλακτικά, ο εξοπλισμός του EEG μπορεί να τοποθετηθεί στο δωμάτιο που βρίσκεται η κονσόλα χειρισμού, με σύνδεση με τον εξεταζόμενο διαμέσου καλωδίων ηλεκτροδίων τα οποία περνούν μέσα από την ασπίδα Faraday [79], [83]. Εάν η αντίσταση αυτών των καλωδίων είναι χαμηλή, φιλτράρισμα RF πρέπει να εφαρμοστεί στο σημείο όπου τα καλώδια ηλεκτροδίων περνούν την ασπίδα Faraday. Μεγάλη προσοχή πρέπει επίσης να δοθεί στις επιπτώσεις στην ασφάλεια χρησιμοποιώντας τόσο μεγάλα καλώδια με απευθείας σύνδεση με τον ασθενή [51].



Εικόνα 25: Πηνίο κεφαλής(Head coil). Είναι σχεδιασμένο να υπάρχει άνοιγμα για τα καλώδια του EEG[84].

4.2 Ανάλυση σημάτων EEG-fMRI

4.2.1 Επεξεργασία-Αποθρονοποίηση

Το περιβάλλον του MRI-scanner είναι γνωστό ότι εισάγει διαφόρων ειδών θορύβου στο EEG, δύο εκ των οποίων είναι το gradient artifact (GA) που δημιουργείται από τα χρονικά μεταβαλλόμενα μαγνητικά πεδία της Μαγνητικής Τομογραφίας και ο θόρυβος λόγω καρδιακού παλμού (pulse artifact-PA) [51].

Θόρυβος κατά τη λήψη της εικόνας (Gradient Artifact-GA)

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικής Τομογραφίας(fMRI) που χρησιμοποιεί απεικόνιση επίπεδης ηχούς(echo planar imaging-EPI) περιλαμβάνει την εφαρμογή γρήγορα μεταβαλλόμενων μαγνητικών πεδίων (βαθμωτών πεδίων) για την χωρική κωδικοποίηση του σήματος μαγνητικού συντονισμού (MR) και παλμών ραδιοσυχνότητας (RF) για διέγερση των spin. Η ηλεκτρομαγνητική επαγωγή σε ένα κύκλωμα από τα ηλεκτρόδια, αφήνει τον ασθενή και τον ενισχυτή εκτεθειμένο σε ένα χρονικά μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο που προκαλεί μία ηλεκτρεγερτική δύναμη (electromotive force-emf). Ο θόρυβος που εισάγεται στο EEG από την διαδικασία της τομογραφίας έχει μία ντετερμινιστική συνιστώσα λόγω της προγραμματισμένης φύσης του RF παλμού και της αλληλουχίας του βαθμωτών πεδίων, και επομένως η διόρθωση αυτού του θορύβου θεωρείται μικρότερο πρόβλημα από ότι ο θόρυβος λόγω καρδιακού παλμού (PA artefact) [51]. Σε μία τυπική λήψη EPI fMRI, το πλάτος του GA μπορεί να φτάσει έως δύο τάξεις μεγέθους μεγαλύτερο από το φυσιολογικό σήμα EEG [80], [85]. Ο μεγαλύτερος ρυθμός μεταβολής του μαγνητικού πεδίου συμβαίνει κατά τη διάρκεια εφαρμογής των RF παλμών. Παρ' όλα αυτά η συχνότητα των RF παλμών βρίσκεται εκτός του εύρους ζώνης των συμβατικών ενισχυτών EEG και έχουν ως αποτελέσματα αρκετά εξασθενημένο θόρυβο [79].

Συγχρονισμός λήψης EEG και fMRI δεδομένων

Τα συστήματα λήψης EEG-fMRI μπορούν να “τρέχουν” ανεξάρτητα μεταξύ τους ή σε συγχρονισμό, με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα των δεδομένων. Παρόλο που είναι πιο απλή η ανεξάρτητη λήψη EEG-fMRI μπορεί να προκαλέσει μεγάλο βαθμό μεταβλητότητας στη μορφή του θορύβου, κάτι που μπορεί να κάνει την αφαίρεσή του στις μετέπειτα επεξεργασίες πιο δύσκολη. Οι συγχρονισμένες λήψεις μπορεί να αποτελούν μεγάλο πλεονέκτημα αν ο χρόνος επανάληψης (repetition time-TR) στο MR-scanner επιλεγεί να είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του διαστήματος δειγματοληψίας του EEG, έχοντας ως αποτέλεσμα σταθερό GA, υποθέτοντας ότι η μορφή και το πλάτος του θορύβου δεν αλλάζουν λόγω κίνησης ηλεκτροδίων και ότι ο χρόνος της ακολουθίας MR είναι ακριβής [79].

Average Artefact Subtraction (AAS)

Μία ευρέως διαδεδομένη μέθοδος βασισμένη στην αφαίρεση του πρότυπου θορύβου (artefact template subtraction) αναπτύχθηκε από τους Allen et al.(2000) [80]. Αυτή η προσέγγιση υποθέτει ότι η μορφή του GA δεν αλλάζει ραγδαία και ότι δεν συσχετίζεται με το φυσιολογικό σήμα [86]. Η εκτέλεση της μεθόδου AAS εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αναπαραγωγικότητα της κυματομορφής του θορύβου σε διάφορες χρονικές στιγμές και μπορεί να διευκολυνθεί χρησιμοποιώντας μια ρύθμιση που αποφέρει πιο ακριβή δειγματοληψία της κυματομορφής του GA στο χρόνο. Υπολογίζονται πρότυπα θορύβου σε κάθε κανάλι συγκεκριμένα, βγάζοντας το μέσο όρο στο EEG σε ένα προκαθορισμένο αριθμό χρονικών στιγμών (epochs) που σχετίζονται με το TR (Repetition time) και αφαιρούνται από το EEG σε τωρινή

χρονική στιγμή. Οι χρονικές στιγμές (epochs) μπορούν να αναγνωριστούν καταγράφοντας ένα σήμα που παράγεται από το μαγνήτη που μαρκάρει την λήψη κάθε εικόνας.

Οι διαδικασίες εξαγωγής του μέσου όρου που εφαρμόζονται σε διαφορετικούς αλγορίθμους διαφέρουν ανάλογα με τον αριθμό και την επιλογή των χρονικών στιγμών (epochs) και τη σημαντικότητά τους (weighting). Στην αρχική προσέγγιση χρησιμοποιείται και ένα φίλτρο ANC (adaptive noise cancellation) για την περαιτέρω μείωση των GA που έχουν απομείνει [80]. Ωστόσο αυτή η προσέγγιση, χρειάζεται μία υψηλή συχνότητα δειγματοληψίας, και μερικά μη ικανοποιητικά αποτελέσματα αποκτήθηκαν ακόμα και με συχνότητα δειγματοληψίας στα 10kHz.

Ο Negishi και οι συνεργάτες του πρότειναν την εφαρμογή χρονικής ανάλυσης κύριων συνιστωσών (temporal PCA) σε κάθε κανάλι EEG ανεξάρτητα για την αφαίρεση των GA που έχουν απομείνει (εφαρμόζεται πριν το ANC) [74]. Η μέθοδος είναι γνωστή ως fMRI artefact slice template removal (FASTR) και χρησιμοποιεί την αφαίρεση του προτύπου του θορύβου (artefact template subtraction) [80] και τη χρονική ανάλυση κύριων συνιστωσών (temporal PCA) [87]. Κατασκευάζονται πρότυπα θορύβου για συγκεκριμένα slices ή volumes ενώ ο κινητός μέσος όρος (local moving average) και ένας γραμμικός συνδυασμός βασικών συναρτήσεων (basis functions) περιγράφουν την μεταβλητότητα των θορύβων. Οι βασικές συναρτήσεις προκύπτουν εφαρμόζοντας χρονικό PCA στα GA που έχουν απομείνει και διαλέγοντας τις κυρίαρχες συνιστώσες. Τέλος ο θόρυβος αφαιρείται με ένα ANC φίλτρο.

Ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών (ICA)

Μία ακόμα προσέγγιση για τη διόρθωση του GA είναι η ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών (ICA) μαζί με την αφαίρεση του προτύπου θορύβου (artefact template subtraction) [52]. Το ICA είναι μία τεχνική επεξεργασίας σήματος που ανακτά ανεξάρτητες πηγές από ένα σύνολο ταυτόχρονα καταγεγραμμένων σημάτων που προκύπτει από γραμμική ανάμιξη των πηγών των σημάτων [88], [89]. Εφόσον το EEG και το GA παράγονται από διαφορετικές ανεξάρτητες διαδικασίες και είναι επομένως ασυσχέτιστα, το ICA φαίνεται να είναι μία κατάλληλη προσέγγιση. Ο Martini και οι συνεργάτες του κατέταξαν τις ICA πηγές σε δύο κατηγορίες σημάτων, εγκεφαλικά σήματα και θόρυβος. Αυτό το έκαναν είτε με οπτική παρατήρηση είτε με αυτόματη προσέγγιση σε συσχέτιση με σήματα αναφοράς. Μόνο πηγές που κατατάχθηκαν σαν μη-τεχνικές (σήματα) χρησιμοποιήθηκαν για περαιτέρω ανάλυση. Η μέθοδος αυτή αποδείχθηκε ικανή όχι μόνο για την αφαίρεση των GA αλλά και για αφαίρεση άλλων θορύβων (οφθαλμικού κτλ).

Παρ' όλα αυτά αποτελέσματα ερευνών που αφορούν την εκτίμηση των μεθόδων αφαίρεσης του GA έχουν δείξει ότι η μέθοδος ICA μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμη για την αποτελεσματική εκτίμηση των ανεξαρτήτων συνιστωσών σε μεγάλες καταγραφές EEG δεδομένων όπως είναι αυτά που λαμβάνονται στο EEG-fMRI. Μία εκτίμηση που έκαναν ο Grouiller και οι συνεργάτες του οι οποίοι έκαναν μία τέτοιου είδους έρευνα ήταν ότι αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι υποθέσεις στις οποίες στηρίζεται η μέθοδος ICA δεν συμμορφώνονται με τις βιοφυσικές ιδιότητες των EEG

δεδομένων[90]. Με άλλα λόγια ίσως φταίει το γεγονός ότι το EEG και (ειδικά) το σήμα του GA δεν είναι χωρικά σταθερά.

Θόρυβος λόγω καρδιακού παλμού (pulse artifact-PA)

Ο θόρυβος λόγω καρδιακού παλμού(PA) διακρίνεται καθαρά στην καταγραφή του EEG και έχει πλάτη και συχνότητες κοντά στο εύρος του συνήθους EEG σήματος, με πλάτος που είναι της τάξεως των 50 μ V (στα 1.5T) και παρουσιάζει μία ομοιότητα με τα επιληπτικά spikes. Το PA είναι τυπικό παράδειγμα μεσογενούς θορύβου καθώς προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ του ενεργού καρδιαγγειακού συστήματος (ενδογενής συνεισφορά) και του κύριου στατικού μαγνητικού πεδίου B_0 (εξωγενής συνεισφορά).

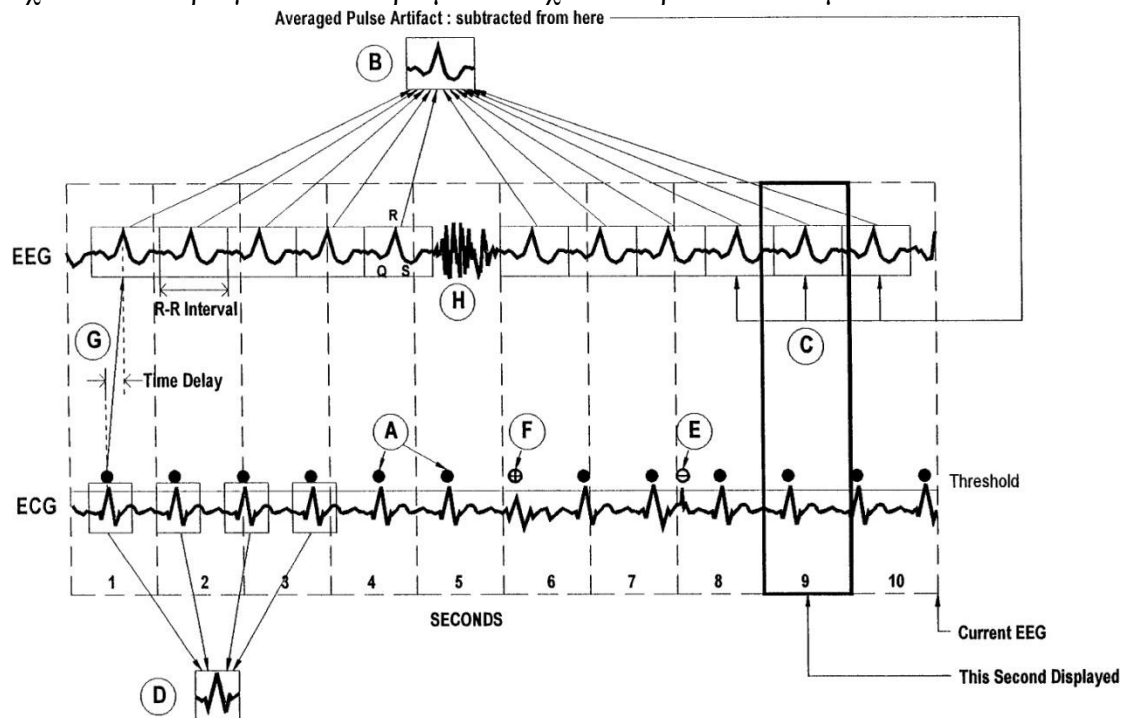


Εικόνα 26: Παράδειγμα θορύβου λόγω καρδιακού παλμού σε καταγραφή EEG μέσα σε ένα MRI-scanner 1.5T χωρίς την λήψη τομών MRI[51].

Η Εικόνα 26 δείχνει ένα τυπικό παράδειγμα PA και πως αυτό εμπλέκεται με τα EEG σήματα μέσα σε έναν MRI-scanner 1.5T . Το καθοριστικό χαρακτηριστικό του είναι ο συγχρονισμός με τον καρδιακό ρυθμό όπως φαίνεται από την ταυτόχρονη καταγραφή Ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ ή ECG). Προσεκτική σύγκριση του PA και του ECG αποκαλύπτει μία καθυστέρηση περίπου 200ms ανάμεσα στην κορυφή R και την κορυφή λόγω θορύβου στο EEG [91] .Το πλάτος του PA μπορεί να ποικίλει αρκετά μεταξύ διαφορετικών ατόμων, καναλιών και MRI-scanners. Σαν κανόνας μπορεί να θεωρηθεί ότι τα ηλεκτρόδια που βρίσκονται πιο μακριά από το ηλεκτρόδιο αναφοράς εμφανίζουν μεγαλύτερα πλάτη καθώς επίσης και ότι ένα πιο ισχυρό μαγνητικό πεδίο στον MRI-scanner προκαλεί μεγαλύτερα πλάτη από ότι ένα πιο ασθενές πεδίο [92]. Επιπρόσθετα η μορφολογία και η καθυστέρηση του PA μπορεί να διαφέρει ανάμεσα στα EEG κανάλια, και είναι αυτές οι μεταβολές που αποτελούν το κλειδί για τις μεθόδους μείωσης του θορύβου αυτού.

Το 1998 , μία μελέτη πάνω στην αφαίρεση του PA εκδόθηκε [91]. Σε αυτή τη μελέτη παρουσιάστηκε ο αλγόριθμος αφαίρεσης μέσω θορύβου (average artifact

subtraction-AAS), ο οποίος έχει γίνει μία από τις πιο σημαντικές και πολυχρησιμοποιημένες μεθόδους, παρομοίως με την περίπτωση του GA. Ο αλγόριθμος βασίζεται στην υπόθεση ότι τα EEG σήματα που ενδιαφέρουν (νευρωνική δραστηριότητα) και το ECG είναι ασυσχέτιστα, και ότι το PA είναι σχετικά σταθερό για κάποιο αριθμό διαδοχικών καρδιακών παλμών.



Εικόνα 27: Μέθοδος AAS[91]

Στη Εικόνα 27 φαίνονται τα βασικά βήματα της μεθόδου AAS. Αρχικά απαιτείται η ακριβής γνώση της έναρξης κάθε καρδιακού κύκλου, που συνήθως αποκτάται με την ταυτόχρονη καταγραφή του ECG και την ανίχνευση της έναρξης κάθε καρδιακού παλμού (πχ. όλες τις κορυφές R στο ECG). Το επόμενο βήμα είναι να καθοριστεί ένα πρότυπο για το PA. Αυτό γίνεται για κάθε κανάλι EEG ξεχωριστά και επιτυγχάνεται βγάζοντας το μέσο όρο του EEG σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές, “χρονικά κλειδωμένες” σε κάθε έναρξη καρδιακού κύκλου. Το προκύπτον PA πρότυπο αναπαριστά το PA με την δραστηριότητα του EEG να έχει αφαιρεθεί. Τέλος το προκύπτον PA πρότυπο αφαιρείται από την τωρινή χρονική στιγμή στο EEG και ως εκ τούτου αφαιρείται ο θόρυβος. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για κάθε κανάλι EEG και μπορεί να εφαρμοστεί σε πραγματικό χρόνο (real time). Θεωρητικά η ποιότητα του PA προτύπου αυξάνεται με τον αριθμό των χρονικών στιγμών (epochs) που χρησιμοποιούνται. Παρ’ όλα αυτά χρησιμοποιώντας περισσότερες χρονικές στιγμές μειώνεται η ευαισθησία του προτύπου να εντοπίσει τυχόν χρονικές διακυμάνσεις του θορύβου.

Η παραπάνω μέθοδος παρόλα αυτά παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς που προκύπτουν κυρίως από αποκλίσεις στις αρχικές υποθέσεις. Τα προβλήματα της μεθόδου AAS μελετήθηκαν περαιτέρω από τον Niazy και τους συνεργάτες του [87] και παρομοίως από τους Negishi et al. (2004) [74] που παρουσίασαν ένα νέο τρόπο κατασκευής του προτύπου PA. Οι συγγραφείς πρότειναν την δημιουργία PA

προτύπου βασισμένο σε μία ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) σε κάθε κανάλι. Ονόμασαν αυτήν την προσέγγιση Optimal Basis Set (OBS) που αναφέρεται στις πρώτες κύριες συνιστώσες σαν αντιπροσωπευτικές για αρκετά διακριτά πρότυπα PA. Αυτά τα πρότυπα εξηγούν με τον καλύτερο τρόπο τις διαφορές που μπορεί να έχει ο θόρυβος λόγω καρδιακού παλμού σε κάθε κανάλι του EEG και χρησιμοποιούνται από κοινού για να αφαιρεθεί το PA από τα EEG δεδομένα.

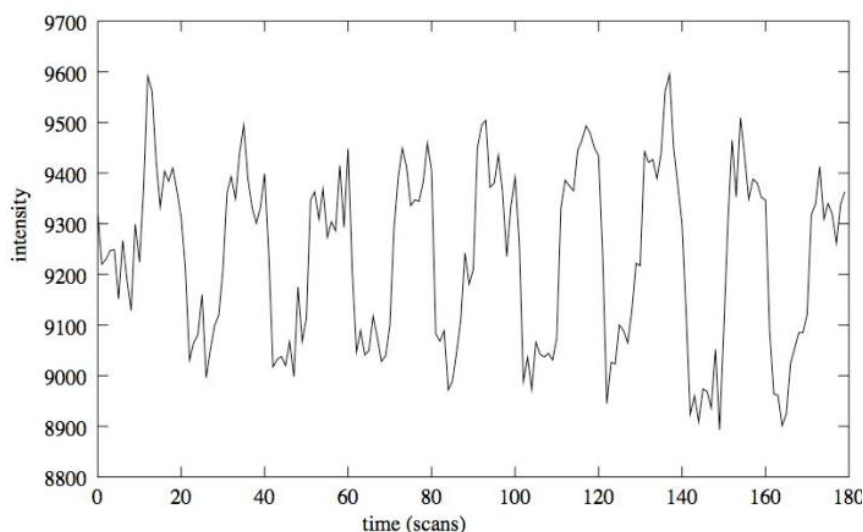
4.2.2 Προεπεξεργασία fMRI δεδομένων

Επεξεργασία εικόνων fMRI

Μια εικόνα MRI (τρεις διαστάσεις) αποθηκεύεται στον υπολογιστή σαν ένας πίνακας από ακέραιους αριθμούς, ο οποίος είτε είναι τρισδιάστατος είτε ένα σύνολο από δισδιάστατους πίνακες με κάθε στοιχείο του να αντιστοιχεί σε κάποιο σημείο του χώρου. Το μέγεθος του σημείου αυτού στο χώρο και κατά συνέπεια και του ίδιου του πίνακα εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους που καθορίστηκαν κατά τη διάρκεια λήψης των εικόνων όπως είναι η κλίση του βαθμωτού πεδίου, ο RF παλμός κ.α. Κάθε στοιχείο του πίνακα αναφέρεται σαν τρισδιάστατο εικονοστοιχείο(voxel) .

Οι ακέραιοι αριθμοί που αντιστοιχούν σε κάθε στοιχείο του πίνακα ονομάζονται φωτεινότητα και αποτελούν την ένταση της μαγνήτισης για κάθε voxel. Η αντίθεση που χρησιμοποιείται στην ακολουθία fMRI είναι η T_2^* -weighted. Η επιλογή της συγκεκριμένης αντίθεσης βασίζεται στο γεγονός ότι η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη που είναι πλεόνασμα στην περιοχή που ενεργοποιείται, χαρακτηρίζεται από μεγάλη σταθερά χρόνου T_2^* .

Στην fMRI λαμβάνεται μια εικόνα ολόκληρου του εγκεφάλου (volume) κάθε 2-3 δευτερόλεπτα (repetition time-TR). Η διαδικασία αυτή διαρκεί συνήθως κάποια λεπτά ανάλογα με το εκάστοτε πείραμα, με τελικό αποτέλεσμα τη λήψη μιας σειράς τρισδιάστατες εικόνες οι οποίες αντιστοιχούν στο χρόνο. Η φωτεινότητα ενός voxel σε κάθε όγκο εγκεφάλου ονομάζεται χρονοσειρά. Στη χρονοσειρά αυτή φαίνεται εάν το voxel αυτό ενεργοποιήθηκε με βάση το μοντέλο που έχει καθοριστεί από το fMRI πείραμα ή όχι (Εικόνα 28).



Εικόνα 28: Χρονοσειρά ισχυρά ενεργοποιημένου voxel με οπτική διέγερση. Ο σχεδιασμός του πειράματος ήταν , οπτική διέγερση για 30 δευτερόλεπτα, ακολούθησαν

30 δευτερόλεπτα ηρεμίας , επαναλήφθηκε για εννέα χρονικά διαστήματα διέγερσης και εννέα χρονικά διαστήματα ηρεμίας. (TR=3s)[93]

Η επεξεργασία εικόνων fMRI περιλαμβάνει πολλά βήματα, τα οποία μπορούν να εκτελεστούν με διαφορετική σειρά και διαφορετικούς τρόπους, καθιστώντας πρόκληση την εύρεση μίας βέλτιστης (αν υπάρχει) ροής επεξεργασίας.

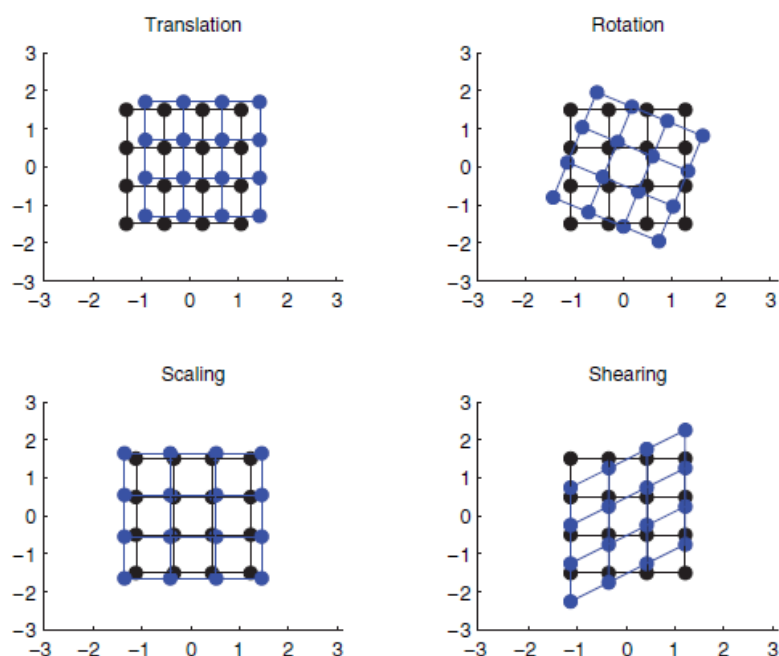
Χωρικοί μετασχηματισμοί

Στην ανάλυση fMRI πολλές φορές είναι απαραίτητες μαθητικές πράξεις στην εικόνα προκειμένου για παράδειγμα, να ευθυγραμμιστούν εικόνες σε περιπτώσεις διόρθωσης κίνησης και ανάλυσης δεδομένων μεταξύ διαφορετικών ατόμων (group analysis).

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για το μετασχηματισμό μιας εικόνας. Ένας απλός μετασχηματισμός (με μικρό αριθμό παραμέτρων) αφορά τη μεταφορά εικόνας από τον ένα χώρο στον άλλον χωρίς αλλαγή του σχήματός της. Δύο βήματα είναι απαραίτητα για την ευθυγράμμιση μιας εικόνας με μία άλλη. Αρχικά πρέπει να γίνει εκτίμηση των παραμέτρων μετασχηματισμού που οδηγούν στην καλύτερη ευθυγράμμιση. Αυτό απαιτεί ένα μοντέλο μετασχηματισμού. Κάθε παράμετρος σε αυτό το μοντέλο περιγράφει μία αλλαγή που θα γίνει στην εικόνα, ένα απλό μοντέλο έχει μόνο λίγες παραμέτρους ενώ ένα περίπλοκο θα έχει πολλές περισσότερες και θα είναι ικανό να ευθυγραμμίσει τις εικόνες καλύτερα .

Οι γραμμικοί μετασχηματισμοί είναι (Εικόνα 29) :

- Μεταφορά (Translation) κατά μήκος κάθε άξονα
- Περιστροφή (Rotation) γύρω από κάθε άξονα
- Κλιμάκωση (Scaling) κατά μήκος κάθε άξονα
- Διάτμηση (Shearing) κατά μήκος κάθε άξονα



Εικόνα 29:Γραμμικοί μετασχηματισμοί. Σε κάθε εικόνα, οι μαύρες τελείες αναπαριστούν τις αρχικές τοποθεσίες συντεταγμένων, και οι μπλε τελείες αναπαριστούν τις καινούργιες τοποθεσίες αφού έχει εφαρμοστεί ο μετασχηματισμός[94].

Σε μία τρισδιάστατη εικόνα, κάθε ένας από αυτούς τους μετασχηματισμούς μπορεί να γίνει για κάθε μία από τις τρεις διαστάσεις, και κάθε μία τέτοια πράξη γίνεται με μία παράμετρο. Άρα, με ένα σύνολο 12 παραμέτρων η εικόνα μπορεί να αλλοιωθεί και να γίνει όπως επιθυμεί ο εκάστοτε ερευνητής.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου δεν χρειάζονται όλοι οι παράμετροι για να υπάρξει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της διόρθωσης της κίνησης, όπου θεωρείται ότι το κεφάλι κινείται χωρίς να αλλάζει το μέγεθος του και επομένως, χρησιμοποιώντας μόνο τους πίνακες μεταφοράς και περιστροφής, δηλαδή ένα σύνολο από 6 παραμέτρους, μπορεί να επέλθει το επιθυμητό αποτέλεσμα (rigid body transformation).

Χρειάζεται επίσης μία Συνάρτηση Κόστους η οποία θα υποδεικνύει αν έχει γίνει σωστά η ευθυγράμμιση ανάμεσα στις δύο εικόνες . Από τις πιο γνωστές είναι η συνάρτηση ελαχίστων τετραγώνων :

$$C = \sum_{v=1}^n (A_v - B_v)^2$$

Όπου A_v και B_v αναφέρονται στην αντίθεση του νιοστού voxel αντίστοιχα.

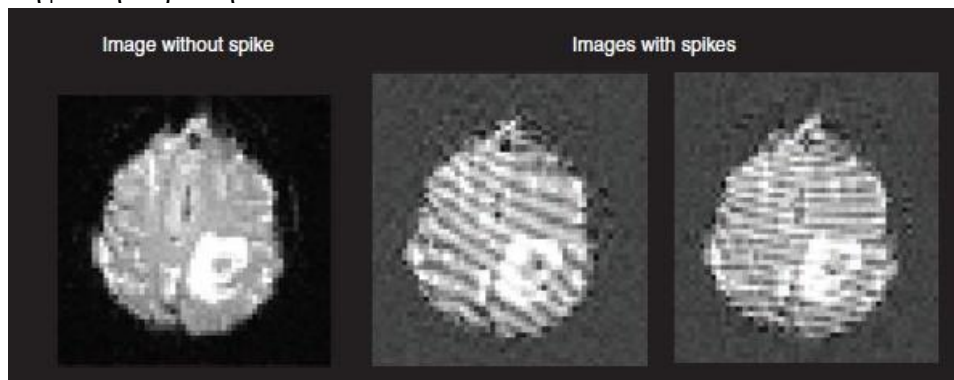
Όταν γίνει εκτίμηση των παραμέτρων μετασχηματισμού πρέπει αυτοί να εφαρμοστούν στην αρχική εικόνα προκειμένου να δημιουργηθεί η μετασχηματισμένη εικόνα. Στο βήμα αυτό μπορεί να εμφανιστούν voxels που στην καινούρια μετασχηματισμένη εικόνα να μην έχουν τιμές (λόγω Scaling ή Shearing) ή τα voxels της αρχικής εικόνας μπορεί να μην πέφτουν ακριβώς πάνω στα voxel της καινούριας. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητο να εφαρμοστεί κάποια μέθοδος παρεμβολής. Στην παρεμβολή nearest neighbor η τιμή του νέου voxel αντικαθίσταται από την τιμή του κοντινότερου voxel στην αρχική εικόνα. Αυτή η μέθοδος παρεμβολής σπάνια χρησιμοποιείται καθώς προκύπτουν πολλά προβλήματα (μείωση ανάλυσης κτλ) . Η γραμμική παρεμβολή εφαρμόζεται σε τρεις διαστάσεις και χρησιμοποιεί ένα μέσο όρο τιμών των κοντινότερων voxels στην αρχική εικόνα (8 κοντινότερα voxels σε τρεις διαστάσεις). Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η ταχύτητα και το μειονέκτημα ότι τείνει να θολώνει την εικόνα συγκριτικά με την παρεμβολή higher-order . Η πιο συνηθισμένη παρεμβολή higher-order χρησιμοποιεί την συνάρτηση $\text{sinc}(x) = \sin(x)/x$. Η μέθοδος δεν εφαρμόζεται σε όλα τα voxel της εικόνας, καθώς θα ήταν πολύ κοστοβόρο, αλλά η συνάρτηση επεκτείνεται σε κοντινή απόσταση από το σημείο που γίνεται η παρεμβολή (πχ. Hanning window) [94].

Η ανάλυση των fMRI δεδομένων είναι μια πολύπλοκη και δύσκολη διαδικασία η οποία χωρίζεται σε δύο βασικά στάδια : το στάδιο της προεπεξεργασίας των δεδομένων και το στάδιο της στατιστικής ανάλυσης [94].

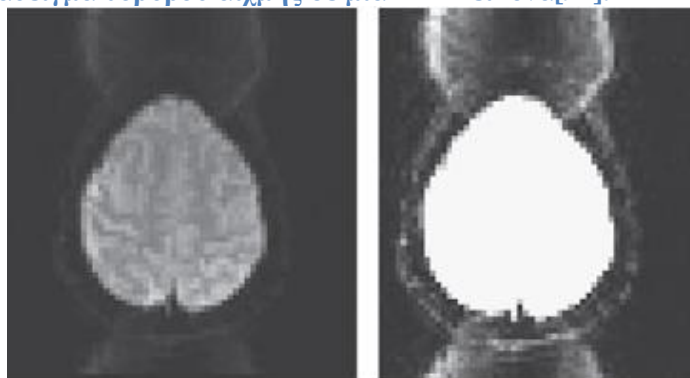
Η προεπεξεργασία δεδομένων fMRI ποικίλει αρκετά μεταξύ διαφορετικών πακέτων λογισμικού και διαφορετικών εργαστηρίων, αλλά υπάρχει ένα καθιερωμένο σύνολο μεθόδων κοινώς αποδεκτούς από όλους τους αναλυτές. Πολύ σημαντικό στην επεξεργασία των δεδομένων είναι ο έλεγχος ποιότητάς τους σε κάθε στάδιο. Πρόκειται για ιδιαίτερα σημαντικό κομμάτι της διαδικασίας, καθώς αποτελεί την εξέταση της επιτυχίας κάθε μεθόδου που εφαρμόζεται και παρέχει στοιχεία για την αξιοπιστία του αποτελέσματος εντοπίζοντας ατέλειες.

Ανίχνευση θορύβου από σαρωτή

Ο θόρυβος αιχμής (spikes) αποτελεί σύντομες αλλαγές στη φωτεινότητα εξαιτίας ηλεκτρικής αστάθειας στο σαρωτή. Γενικά εμφανίζεται σαν λωρίδες σε όλη την εικόνα (Εικόνα 30). Ο θόρυβος αιχμής συμβαίνει αρκετά σπάνια στους MRI σαρωτές νέας γενιάς, αλλά όταν συμβαίνει δεν μπορεί να αντιστραφεί και απαιτείται να επαναληφθεί η σάρωση.



Εικόνα 30: Παράδειγμα θορύβου αιχμής σε μία fMRI εικόνα[94].



Εικόνα 31: Παράδειγμα του φαινομένου των ειδώλων σε μία fMRI εικόνα. Το φαινόμενο είναι πιο εμφανές όταν μειωθεί η μέγιστη τιμή της φωτεινότητας όπως φαίνεται στην δεξιά εικόνα[94].

Το φαινόμενο των ειδώλων (ghosting) εμφανίζεται όταν υπάρχει μετατόπιση φάσης ανάμεσα στις γραμμές του χώρου k ή λόγω περιοδικής κίνησης όπως ο καρδιακός παλμός ή η αναπνοή. Εκδηλώνεται ως μία σκοτεινή σκιά του εγκεφάλου σε κάθε πλευρά στη διεύθυνση κωδικοποίησης φάσης της εικόνας MRI. Είναι συχνά δύσκολο να δει κανείς το φαινόμενο ghosting εκτός εάν μειωθεί το εύρος τιμών της φωτεινότητας και πιο συγκεκριμένα εάν μειωθεί η μέγιστη τιμή φωτεινότητας (Εικόνα 31). Σε μία εικόνα fMRI το φαινόμενο των ειδώλων μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ενεργοποίησης εκτός των ορίων του εγκεφάλου ή ακόμα και σε λανθασμένη περιοχή εντός του εγκεφάλου, όπου ουσιαστικά φαίνεται το είδωλο μίας άλλης περιοχής. Ο περιορισμός του φαινομένου των ειδώλων που οφείλεται σε μετατόπιση φάσης μπορεί να γίνει με εφαρμογή διόρθωσης φάσης στις γραμμές του χώρου k , ενώ τα προβλήματα λόγω κίνησης διορθώνονται συνολικά κατά τη διαδικασία διόρθωσης κίνησης που αναφέρεται παρακάτω. Συνήθως όμως επειδή τα δεδομένα στον k -χώρο διαγράφονται για λόγους οικονομίας στον σκληρό δίσκο, η λήψη πρέπει να επαναληφθεί.

Ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis – ICA)

Σε περίπτωση που είναι επιθυμητή η εύρεση σημάτων των οποίων η μορφή δεν είναι πλήρως γνωστή (για παράδειγμα η εύρεση θορύβου στα δεδομένα fMRI), επιχειρείται με διάφορες μεθόδους η εύρεση προτύπων (patterns) στα δεδομένα. Κατά τη χρήση

των μεθόδων αυτών το τετρασδιάστατο σύνολο δεδομένων διασπάται σε ένα σύνολο χωροχρονικών συνιστωσών, οι οποίες συνδυάζονται με διαφορετικούς τρόπους για να προκύψει το επιθυμητό σήμα. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι που μπορεί να γίνει μία τέτοια διάσπαση, οι οποίοι γενικά διαφέρουν στα είδη των περιορισμών των συνιστωσών. Στην περίπτωση της ICA βρίσκεται ένα σύνολο στατιστικά ανεξάρτητων μεταξύ τους συνιστωσών (δεν συσχετίζονται και δεν έχουν σχέση ανώτερης τάξης). Η μέθοδος αυτή έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την αναγνώριση θορύβου λόγω κίνησης κεφαλιού, από τον σαρωτή ή άλλων ειδών θορύβου που δεν μπορούν να απομακρυνθούν από τους συνήθεις αλγορίθμους διόρθωσης.

Όταν αυτά τα σήματα θορύβου αναγνωριστούν (είτε με αυτόματες μεθόδους είτε χειροκίνητα) μπορούν να αφαιρεθούν από τα δεδομένα δημιουργώντας ένα αποθορυβοποιημένο σύνολο δεδομένων. Ο ορισμός των κριτηρίων για την αναγνώριση και αφαίρεση των σημάτων θορύβου είναι πολύ σημαντικός και βασίζεται σε τρία συμπληρωματικά κομμάτια πληροφορίας : τον χωρικό χάρτη ,ο οποίος αντικατοπτρίζει το σημείο στον εγκέφαλο που εντοπίζεται συγκεκριμένο τμήμα σήματος, την αντίστοιχη χρονοσειρά ,που περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο το σήμα εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου και τη φασματική πυκνότητα ισχύος που δείχνει το φασματικό περιεχόμενο του σήματος. Συνοπτικά για τις συνιστώσες που σχετίζονται με νευρωνική δραστηριότητα [95] :

- 1) οι χωρικοί χάρτες πρέπει να περιέχουν μικρό αριθμό από σχετικά μεγάλες συστάδες (clusters) οι οποίες θα πρέπει να εντοπίζονται στη φαιά ουσία (grey matter), μακριά από τις κύριες φλέβες , τη λευκή ουσία ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό .
- 2) οι χρονοσειρές δεν πρέπει να έχουν απότομες, αιφνίδιες αλλαγές
- 3) το φάσμα ισχύος θα πρέπει να περιορίζεται στις χαμηλές συχνότητες

Αναλυτικά στόχος του ICA είναι η αποσύνθεση ενός πολυμεταβλητού σήματος σε ένα σύνολο χαρακτηριστικών που αντιπροσωπεύουν κάποια δομή που υπάρχει στα δεδομένα (τις αποκαλούμενες συνιστώσες ή πηγές). Το ICA υποθέτει ότι τα παρατηρούμενα δεδομένα είναι ένα μίγμα πολλαπλών υποκείμενων συνιστωσών που δεν μπορούν να παρατηρηθούν άμεσα, αλλά μπορούν να διαχωριστούν. Για παράδειγμα σε δεδομένα fMRI σε κατάσταση ηρεμίας, το ICA στοχεύει στο διαχωρισμό του σήματος BOLD σε ξεχωριστές υποκείμενες συνιστώσες οι οποίες έχουν συνδυαστεί για να δημιουργήσουν το BOLD σήμα. Επομένως το ICA αποτελεί εξ' ορισμού μια πολυπαραγοντική προσέγγιση σύμφωνα με την οποία υπολογίζονται συνιστώσες λαμβάνοντας υπόψιν την πληροφορία από όλα τα voxels ταυτόχρονα.

Κατά την εφαρμογή του ICA, στα fMRI δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας, κάθε προκύπτουσα συνιστώσα περιγράφεται ως ένας χωρικός χάρτης, ο οποίος αντικατοπτρίζει το σημείο στον εγκέφαλο που εντοπίζεται συγκεκριμένο τμήμα σήματος, με την αντίστοιχη χρονοσειρά, που περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο το σήμα εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Το ICA είναι ένα γραμμικό μοντέλο, το οποίο σημαίνει ότι το αρχικό σύνολο δεδομένων μπορεί να αναπαραχθεί προσθέτοντας όλες τις συνιστώσες μαζί.

Το γραμμικό μοντέλο ICA γράφεται γενικά υπό την μορφή :

$$X=AS$$

Η αναλυτικότερα ως :

$$\begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ \vdots \\ X_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \dots & A_{1N} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \dots & A_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{N1} & \alpha_{N2} & \dots & \alpha_{NN} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S_1 \\ S_2 \\ \vdots \\ S_N \end{bmatrix}$$

Όπου το X είναι ένα διάνυσμα στήλης που περιέχει τις χρονοσειρές των voxel, το A είναι ο τετραγωνικός πίνακας μίξης που περιέχει τις παραμέτρους που καθορίζουν τη μίξη των σημάτων και το S είναι επίσης ένα διάνυσμα στήλης που περιέχει τις πηγές (συνιστώσες) του σήματος που θέλουμε να ανακτήσουμε.

Στο μοντέλο ICA οι συνιστώσες S_i καθώς και ο πίνακας μίξης A θεωρούνται ότι είναι άγνωστα ενώ τα μόνα γνωστά είναι τα παρατηρούμενα δεδομένα X_i . Επομένως το μοντέλο ICA θα πρέπει να ανακτήσει τις συνιστώσες χρησιμοποιώντας μόνο τα παρατηρούμενα δεδομένα και την παραδοχή της ανεξαρτησίας μεταξύ των συνιστωσών. Αν θεωρήσουμε $W = A^{-1}$ τον αντίστροφο πίνακα του A τότε :

$$y = Wx$$

Όπου το y είναι μια εκτίμηση του διανύσματος S που περιέχει όλες τις ανεξάρτητες συνιστώσες. Συνεπώς, οι υποκείμενες ανεξάρτητες πηγές μπορούν να καθοριστούν με την εκτίμηση του πίνακα διαχωρισμού W .

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι διαχωρισμού των δεδομένων, όπου όλοι χρησιμοποιούν διαφορετικά είδη παραδοχών. Όπως αναφέρθηκε, το ICA, εξετάζει συγκεκριμένα τις συνιστώσες που είναι απόλυτα ανεξάρτητες η μία με την άλλη. Η στατιστική ανεξαρτησία ουσιαστικά σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστική σχέση μεταξύ δύο συνιστωσών, δηλαδή δεν συσχετίζονται και δεν έχουν σχέσεις ανώτερης τάξης.

Διόρθωση συγχρονισμού τομών

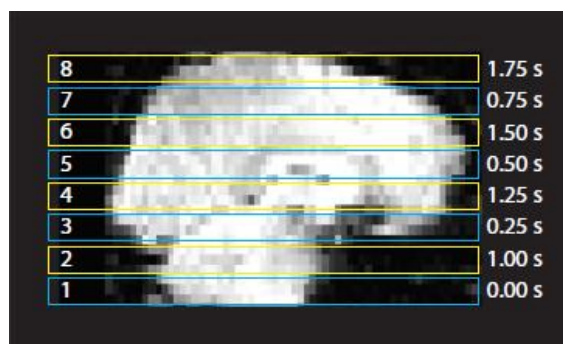
Κάθε 4D χρονοσειρά αποτελείται από 3D εικόνες fMRI, καθεμία από τις οποίες αποτελείται από μία σειρά από 2D τομές. Οι τομές αυτές δεν λαμβάνονται ταυτόχρονα. Σε μερικές περιπτώσεις οι τομές λαμβάνονται είτε από πάνω προς τα κάτω (ή το ανάποδο) είτε λαμβάνονται πρώτα οι περιττές και μετά οι άρτιες. Η χρήση δισδιάστατης λήψης σημαίνει ότι τα δεδομένα σε διαφορετικά σημεία της εικόνας λαμβάνονται σε συστηματικά διαφορετικούς χρόνους (ο χρόνος λήψης TR κυμαίνεται από 2 έως 3 δευτερόλεπτα)(Εικόνα 32). 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 συγχρονισμού των τομών αποσκοπεί στην προσαρμογή της χρονοσειράς κάθε voxel ώστε να “φαίνεται” ότι όλα τα voxel των τομών της 3D εικόνας έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή.

Η συνήθης τακτική για τη διόρθωση συγχρονισμού τομών είναι η επιλογή μίας τομής αναφοράς και στη συνέχεια η εφαρμογή παρεμβολής (interpolation) σε όλες τις τομές με στόχο το χρονικό ταίριασμα με την τομή αναφοράς. Στην πράξη πολλές φορές η διόρθωση παραλείπεται. Ένας βασικός λόγος είναι ότι λόγω της παρεμβολής οι ατέλειες μίας εικόνας (πχ. λόγω κίνησης) μπορούν να διαδοθούν σε όλη τη χρονική ακολουθία.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η διόρθωση συγχρονισμού τομών και η διόρθωση κίνησης αλληλοεπηρεάζονται για αυτό και στην βιβλιογραφία προτείνεται να μην γίνεται διόρθωση χρόνου λήψης τομών. Ο τρόπος με τον οποίο θα επηρεαστούν εξαρτάται από το πιο θα εφαρμοστεί πρώτο. Αν εφαρμοστεί πρώτα η διόρθωση κίνησης, τότε τα voxels θα μετακινηθούν και η διόρθωση του χρόνου λήψης θα προσθέσει προήγηση και καθυστέρηση, πιθανόν, σε λάθος voxels. Αν, από την άλλη, γίνει πρώτα η διόρθωση του χρόνου λήψης, τότε όταν εφαρμοστεί η διόρθωση κίνησης θα μετακινηθούν voxels από άλλες χρονικές στιγμές εισάγοντας τα ίδια λάθη που εισάγει

και η προηγούμενη περίπτωση. Αν κάποιος επιμένει να κάνει διόρθωση χρόνου, τότε προτείνεται να κάνει πρώτα την διόρθωση κίνησης [94].

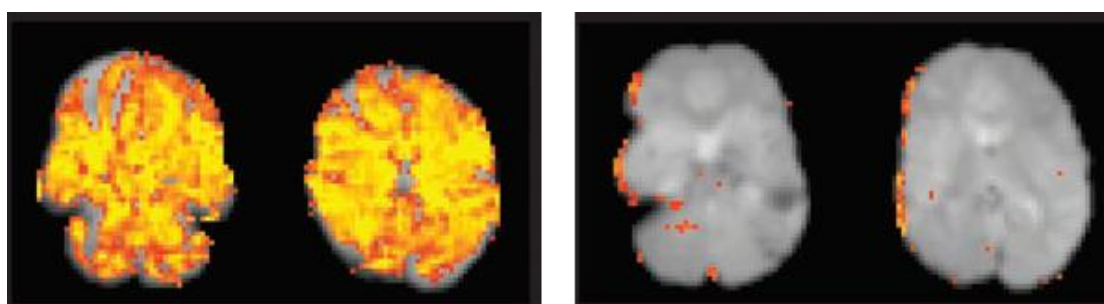


Εικόνα 32: Η σειρά λήψης εκόννας fMRI. Οι τομές λαμβάνονται σε σειρά 1-3-5-7-2-4-6-8 (ανά δύο), οι χρόνοι δεξιά δείχνουν τον σχετικό χρόνο στον οποίο τα δεδομένα της τομής αρχίζουν να λαμβάνονται, TR ίσο με 2second [94].

Διόρθωση κίνησης

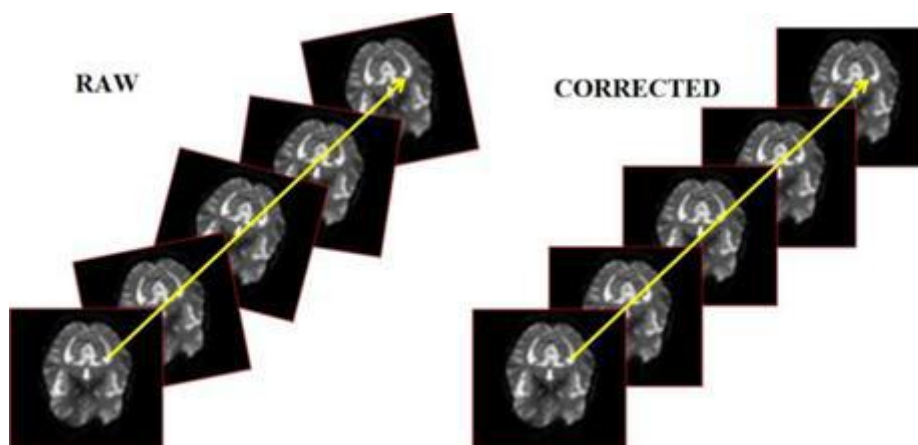
Ακόμα και αν το υποκείμενο που σαρώνεται κατορθώσει να μείνει παντελώς ακίνητο, πάλι θα υπάρξει κίνηση λόγω ακούσιων διεργασιών (πχ. αναπνοή, κτύπος της καρδιάς) που μπορεί να έχει δραστικές επιπτώσεις στα fMRI δεδομένα. Μία από τις σοβαρές επιπτώσεις της κίνησης κεφαλιού είναι η μαζική κίνηση (bulk motion) επειδή περιλαμβάνει ολική κίνηση του κεφαλιού που οδηγεί σε έλλειψη ταιριάσματος δύο διαδοχικών εικόνων της χρονικής ακολουθίας. Οι σχετικοί αλγόριθμοι διόρθωσης έχουν σχεδιαστεί να αντιμετωπίζουν αυτού του είδους την κίνηση, ευθυγραμμίζοντας τις εικόνες της χρονικής ακολουθίας με μία μοναδική εικόνα αναφοράς. Σαν εικόνα αναφοράς συνήθως επιλέγεται το μεσαίο volume. Στη συνέχεια επιλέγεται μια Συνάρτηση Κόστους (Cost Function) προς ελαχιστοποίηση και τέλος χρησιμοποιείται κάποια παρεμβολή υψηλού επιπέδου, όπως η sinc(x). Τα εργαλεία διόρθωσης κίνησης υποθέτουν ότι η κίνηση είναι μετασχηματισμός στερεού όγκου (rigid body transformation), δηλαδή υπάρχει αλλαγή θέσης και κατεύθυνσης αλλά όχι σήματος. Αυτού του είδους ο θόρυβος μπορεί να πάρει διάφορες μορφές ανάλογα με τη φύση της κίνησης, όπως ένα “δαχτυλίδι” θετικής ή αρνητικής ενεργοποίησης, πολύ μεγάλες περιοχές θετικής ή αρνητικής ενεργοποίησης στον κογχομετωπιαίο φλοιό (orbitofrontal cortex) και άλλα (Εικόνα 33).

Το χειρότερο είδος κίνησης για τα δεδομένα προερχόμενα από πειραματικό σχεδιασμό είναι η κίνηση συναρτήσεως της διέγερσης. Αυτό μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους, όπως ο σχεδιασμός του πειράματος να περιλαμβάνεται ομιλία ή το υποκείμενο να πρέπει να κάνει κάποια βαριά κίνηση. Η κίνηση συναρτήσεως της διέγερσης είναι ιδιαίτερα προβληματική διότι μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένες ενεργοποιήσεις. Ανάλογα με την πηγή της κίνησης, αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με τον ειδικό σχεδιασμό πειραμάτων *jittered event-related designs*.



Εικόνα 33: Παραδείγματα των επιπτώσεων της κίνησης κεφαλιού στους στατιστικούς χάρτες. Η αριστερή εικόνα δείχνει ένα δραστικό παράδειγμα θορύβου σχετιζόμενου με κίνηση. Συχνά αναφέρεται σαν “flaming brain” (φλεγόμενος εγκέφαλος). Η δεξιά εικόνα δείχνει ένα πιο τυπικό παράδειγμα, όπου η κίνηση φαίνεται σαν ενεργοποίηση κατά μήκος μίας μεριάς του εγκεφάλου, αντανακλώντας κίνηση σε αυτή την κατεύθυνση η οποία σχετίζεται με την διέγερση του πειράματος[94].

Επιπρόσθετα υπάρχει η κίνηση λόγω φυσικών διεργασιών του οργανισμού που σχετίζονται με τον χτύπο της καρδιάς και την αναπνοή. Για τη διόρθωση αυτών των θορύβων έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι. Μία προσέγγιση για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού είναι να γίνει καταγραφή των σημάτων αυτών κατά τη διάρκεια της σάρωσης και στη συνέχεια αφαίρεσή τους από τα δεδομένα. Μία δεύτερη προσέγγιση είναι η χρήση *cardiac gating*, όπου η συχνότητα λήψης των εικόνων καθορίζεται από τη συχνότητα των καρδιακών παλμών. Τέλος μπορεί ακόμα να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος ICA ώστε να αναγνωριστούν τα σήματα θορύβου όπως αναφέρθηκε και παραπάνω.



Εικόνα 34: Οπτική αναπαράσταση της διαδικασίας διόρθωσης κίνησης[94].

Χωρική εξομάλυνση (Spatial Smoothing)

Η εφαρμογή ενός φίλτρου στην εικόνα το οποίο θα αφαιρεί τις υψίσυχνες συνιστώσες αποτελεί την χωρική εξομάλυνση. Παρότι φαντάζει παράδοξο να γίνεται θόλωση των εικόνων, υπάρχουν μία σειρά από λόγους για τους οποίους οι ερευνητές επιλέγουν να το εφαρμόσουν στα fMRI δεδομένα. Αρχικά έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σηματο-θορυβικής σχέσης (Signal to Noise ratio) σε δεδομένα όπου εξετάζονται περιοχές με μεγάλο αριθμό voxel. Επιπρόσθετα όταν συνδυάζονται δεδομένα από διαφορετικά άτομα μειώνει την απώλεια ταιριάσματος. Επίσης, είναι απαραίτητο για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν εργαλεία της στατιστικής, όπως είναι τα Γκαουσιανά τυχαία πεδία (Gaussian Random Field).

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται συνήθως είναι η συνέλιξη των συλλεχθέντων fMRI εικόνων με ένα Γκαουσιανό φίλτρο τριών διαστάσεων (Εικόνα 35). Το μέγεθος της εξομάλυνσης εξαρτάται από το πλάτος της κατανομής που χρησιμοποιήθηκε. Στη στατιστική αυτό περιγράφεται από την τυπική απόκλιση ενώ στην επεξεργασία εικόνας εκφράζεται από το πλήρες εύρος της κατανομής στο ήμισυ του ύψους κορυφής (full width at half-maximum – FWHM). Η σχέση του FWHM με την τυπική απόκλιση δίνεται από τη σχέση : $FWHM = 2\sigma\sqrt{2\ln(2)} \approx 2.55\sigma$. Όσο πιο μεγάλο

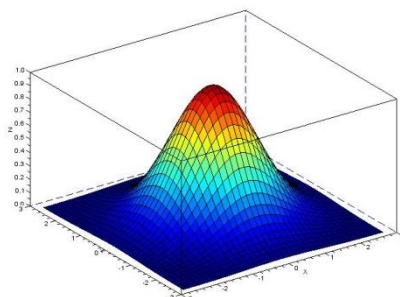
το FWHM τόσο εντονότερη η εξομάλυνση . Αξίζει να σημειωθεί ότι η ομαλότητα μιας εικόνας, η οποία περιγράφει τις συσχετίσεις μεταξύ γειτονικών εικονοστοιχείων, δεν ταυτίζεται απαραίτητα με την εφαρμοσμένη ομαλοποίηση στην εικόνα . Η εικόνα που λαμβάνεται ήδη παρουσιάζει κάποια ενδογενή ομαλότητα, οπότε μετά την εφαρμογή της ομαλοποίησης η προκύπτουσα ομαλότητα θα είναι:

$$FWHM = \sqrt{FWHM_{intrinsic}^2 + FWHM_{applied}^2}$$

Ο παράγοντας αυτός πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χρήση στατιστικών μεθόδων που απαιτούν εκτίμηση της ομαλότητας της εικόνας. Σε τριδιάστατα δεδομένα, το FWHM εκφράζεται ως:

$$FWHM = [FWHM_x \quad FWHM_y \quad FWHM_z]$$

Η ομαλότητα αυτή δεν είναι η ομαλότητα του Γκαουσιανού φίλτρου που εφαρμόζεται στα δεδομένα, αλλά η ενδογενής ομαλότητα των δεδομένων.



Εικόνα 35: Γκαουσιανό φίλτρο τριών διαστάσεων [96].

Χρονική εξομάλυνση

Η χρονική εξομάλυνση (Temporal filtering) χρησιμοποιείται για τη μείωση του θορύβου από το σαρωτή. Το φίλτρο εφαρμόζεται στη χρονοσειρά του κάθε εικονοστοιχείου ενώ μπορεί να είναι χαμηλοπερατό(LowPass), υψιπερατό(HighPass) ή ζωνοπερατό(BandPass).

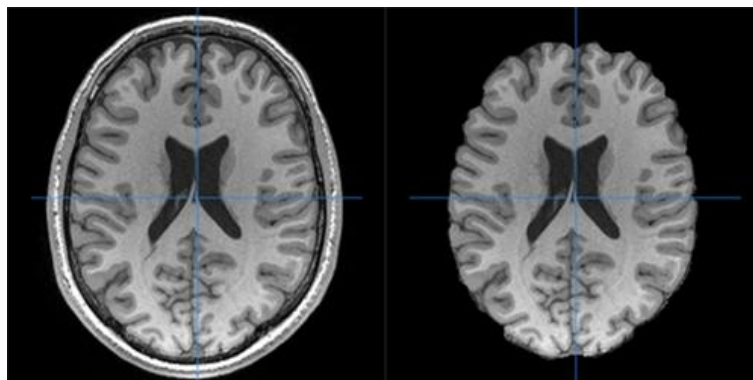
Για δεδομένα που προέρχονται από πειραματικό σχεδιασμό, συνήθως, χρησιμοποιείται ένα υψιπερατό φίλτρο. Αυτό συμβαίνει διότι έχει αποδειχθεί ότι στις χαμηλές συχνότητες υπάρχει εκτροπή χαμηλών συχνοτήτων(low frequency drifts) η οποία οφείλεται στις ανομοιογένειες του σαρωτή. Η εκτροπή χαμηλών συχνοτήτων είναι 0.0-0.015Hz [97].

Εξαγωγή εγκεφάλου

Η αφαίρεση του κρανίου και άλλων ιστών που δεν ανήκουν στο εγκέφαλο μπορεί να γίνει χειροκίνητα αλλά η διαδικασία είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα για αυτό έχουν αναπτυχθεί μία σειρά από αυτοματοποιημένες μέθοδοι που πραγματοποιούν εξαγωγή εγκεφάλου. Το πρόβλημα της εξαγωγής εγκεφάλου είναι πιο δύσκολο στις ανατομικές εικόνες, όπου το κρανίο και άλλοι ιστοί εκτός εγκεφάλου έχουν μεγάλη φωτεινότητα, παρά σε μία fMRI, όπου οι ιστοί εκτός εγκεφάλου σπανίως έχουν μεγάλη φωτεινότητα. Είναι σημαντικό μετά την εφαρμογή των μεθόδων να γίνει έλεγχος ποιότητας των δεδομένων ώστε να διασφαλιστεί ότι η εξαγωγή έχει γίνει σωστά, δηλαδή δεν λείπουν κομμάτια του εγκεφάλου ενώ ταυτόχρονα ιδανικά όλοι οι

μη εγκεφαλικοί ιστοί έχουν αφαιρεθεί(Εικόνα 36). Λάθη στην εξαγωγή εγκεφάλου θα προκαλέσουν προβλήματα στη χωρική κανονικοποίηση που ακολουθεί .

Έρευνες έχουν δείξει ότι η επιλογή του αλγορίθμου που θα χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή εγκεφάλου εξαρτάται από τα δεδομένα, καθώς το γεγονός ότι ένας αλγόριθμος δουλεύει καλά σε κάποια δεδομένα δεν εγγυάται ότι θα δουλεύει εξίσου καλά σε κάποια άλλα.



Εικόνα 36: Εξαγωγή εγκεφάλου[94].

Εξαγωγή ιστών

Άλλη μία διαδικασία που εφαρμόζεται στις ανατομικές εικόνες στη διαδικασία προεπεξεργασίας αποτελεί η εξαγωγή ιστών , δηλαδή ο διαχωρισμός του εγκεφάλου στους διάφορους ιστούς (φαιά ουσία, λευκή ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Δεδομένης της διαφορετικής φωτεινότητας που έχουν οι ιστοί αυτοί στην ανατομική εικόνα ο διαχωρισμός τους φαίνεται εύκολος. Στην πραγματικότητα όμως η εξαγωγή ιστών με ακρίβεια είναι ένα από τα πιο δύσκολα προβλήματα στην επεξεργασία MRI εικόνων. Αυτό οφείλεται κυρίως στο θόρυβο που εμπεριέχουν αυτές οι εικόνες, στις ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου αλλά και στο ότι κάποια voxel μπορεί να περιέχουν πολλούς διαφορετικούς ιστούς σε διαφορετική αναλογία.

Χωρική Κανονικοποίηση (Spatial normalization)

Η χωρική κανονικοποίηση εφαρμόζεται στην περίπτωση που θέλουμε να συγκρίνουμε δεδομένα που προέρχονται από διαφορετικά άτομα. Τα χαρακτηριστικά του εγκεφάλου (σχήμα, μέγεθος κλπ) διαφέρουν από άτομο σε άτομο, οπότε είναι απαραίτητο να μετασχηματιστούν τα δεδομένα σε ένα κοινό χωρικό πλαίσιο (πρότυπο) προκειμένου να μειωθεί η ανατομική διακύμανση και να είναι δυνατή η ομαδική ανάλυση (group analysis). Η διαδικασία αυτή είναι ιδιαίτερα περίπλοκη και μπορεί να υλοποιηθεί με πληθώρα διαφορετικών μεθόδων. Σημειώνεται ότι η βασική διαφορά μεταξύ της διόρθωσης μαζικής κίνησης και της χωρικής κανονικοποίησης είναι ότι στην πρώτη περίπτωση εφαρμόζονται μετασχηματισμοί άκαμπτου σώματος δηλαδή το περιεχόμενο της εικόνας μετατοπίζεται χωρίς να γίνεται παραμόρφωση, ενώ κατά τη δεύτερη περίπτωση η εικόνα παραμορφώνεται ώστε να ταυτιστεί χωρικά με ένα κοινό πλαίσιο.

Το πρότυπο που χρησιμοποιείται από τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια είναι το MNI152, χώρος ο οποίος αποτελεί μέσο όρο της χωρικής δομής 152 τυπικά ανεπτυγμένων ατόμων. Η χωρική κανονικοποίηση αποτελεί τη διαδικασία μετασχηματισμού από το λειτουργικό χώρο (functional-space) στον κανονικό χώρο (standard space-MNI152). Η χωρική κανονικοποίηση μπορεί να αναφέρεται σε

μεταφορά δεδομένων από οποιονδήποτε χώρο σε κάποιον άλλον (κανονικός χώρος, ανατομικός χώρος, λειτουργικός χώρος) .

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την υλοποίηση της χωρικής κανονικοποίησης και προσπαθούν να πετύχουν την καλύτερη απόδοση. Για την κανονικοποίηση της εικόνας από τον λειτουργικό στον κανονικό χώρο έχει αποδειχθεί ότι τα καλύτερα αποτελέσματα τα επιφέρει ο αλγόριθμος Boundary-Based-Registration (BBR) [98]. Όπως το λέει και το όνομα του, ο αλγόριθμος βασίζεται στον εντοπισμό των ορίων των ιστών στην fMRI εικόνα. Αρχικά, πραγματοποιείται μία χωρική κανονικοποίηση 6 βαθμών ελευθερίας (3 για μεταφορά και 3 για περιστροφή) από το λειτουργικό στον ανατομικό χώρο, όπου δεν αναμένονται αλλαγές στο σχήμα του εγκεφάλου. Έπειτα, στα όρια των ιστών στην fMRI, αριστερά και δεξιά από αυτά, πραγματοποιείται δειγματοληψία σε απόσταση κάποιων χιλιοστών, συνήθως 2 χιλιοστά. Αφού η δειγματοληψία συμβαίνει σε διαφορετικούς ιστούς αναμένεται να υπάρχει μεγάλη διαφορά στην φωτεινότητα των voxel. Οι τιμές που έχουν προκύψει από τη δειγματοληψία μπαίνουν ως είσοδοι σε μία Συνάρτηση Κόστους και με την βελτιστοποίηση αυτή δημιουργείται και το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αν η τιμή προερχόμενη από την μία περιοχή είναι g_v (grey matter) και η τιμή προερχόμενη από την άλλη περιοχή είναι w_v (white matter) τότε η συνάρτηση κόστους που χρησιμοποιείται είναι: $Q_v = \frac{100(g_v - w_v)}{0.5(g_v + w_v)}$.

Για την επίτευξη χωρικής κανονικοποίησης στον κανονικό χώρο (MNI space) χρησιμοποιείται συνήθως μη γραμμική κανονικοποίηση. Για να επιτευχθεί αυτό, στην αρχή γίνεται μία γραμμική προσέγγιση για την αρχικοποίηση κάποιων παραμέτρων και στη συνέχεια γίνεται η μη γραμμική κανονικοποίηση. Η κανονικοποίηση από το λειτουργικό στον κανονικό χώρο μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους. Ένας τρόπος είναι η απευθείας κανονικοποίηση, η οποία όμως συνήθως αποφέρει πολύ φτωχά αποτελέσματα εξαιτίας της μεγάλης διαφοράς που υπάρχει στην ένταση της εικόνας fMRI σε σχέση με αυτήν του κανονικού χώρου. Ο δεύτερος τρόπος, χρησιμοποιεί μια ενδιάμεση εικόνα υψηλής χωρικής ανάλυσης (T1-weighted image) αφού πρώτα έχει γίνει εξαγωγή του εγκεφαλικού ιστού. Τα fMRI δεδομένα κανονικοποιούνται πρώτα στην ανατομική εικόνα (ενδιάμεση) μέσω του αλγορίθμου BBR και έπειτα πραγματοποιείται η κανονικοποίηση στον κανονικό χώρο. Στη συνέχεια, οι μετασχηματισμοί αυτοί συνδυάζονται ώστε να προκύψει ο τελικός μετασχηματισμός που μεταφέρει τα δεδομένα από τον λειτουργικό στον κανονικό χώρο [94], [98].

4.2.3 Ανάλυση δεδομένων

Ο πρωταρχικός στόχος της ανάλυσης δεδομένων EEG-fMRI στην επιληψία είναι η αναγνώριση περιοχών IEDs που συσχετίζονται με αλλαγές του σήματος BOLD. Αφού έχουν ληφθεί τα δεδομένα και έχει γίνει η προεπεξεργασία της fMRI εικόνας αλλά και του EEG όπως αναλύθηκε στα παραπάνω κεφάλαια ακολουθεί η στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Στόχος της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων είναι ο εντοπισμός εκείνων των τριασδιάστατων voxel, που η χρονοσειρά του BOLD σήματός τους είναι σε συνάφεια με τον χρόνο εμφάνισης των IEDs που έχουν σημειωθεί από εξειδικευμένο νευρολόγο-επιληπτολόγο στο EEG. Για να μπορεί να συμβεί αυτό πρέπει να οριστεί ένα σήμα το οποίο θα είναι το αναμενόμενο και όταν κάποιο voxel έχει χρονοσειρά με ίδια αλληλουχία με αυτή που ορίστηκε από τα IEDs κατατάσσεται ως

ενεργοποιημένο. Παρακάτω παρουσιάζονται οι μέθοδοι για την μοντελοποίηση και τον εντοπισμό του fMRI σήματος εστιάζοντας στη μέθοδο του γενικού γραμμικού μοντέλου (General linear model-GLM).

Τα βασικά βήματα της κατασκευής του μοντέλου GLM για τον εντοπισμό των περιοχών ενδιαφέροντος στην επιληψία είναι: (1) η αναγνώριση των συμβάντων (events) ενδιαφέροντος (αιχμές ή άλλες παθολογικές εκφορτίσεις) (2) ταξινόμηση των συμβάντων (events) ενδιαφέροντος (ομαδοποίηση με βάση τη μορφολογία, την περιοχή που εμφανίζονται) (3) μαθηματική αναπαράσταση των συμβάντων (σαν συμβάντα “μηδενικής διάρκειας/συνάρτηση δέλτα”, μπλοκ από μεγαλύτερα συμβάντα κτλ)(4) επιλογή του μοντέλου HRF για συνέλιξη με τη μαθητική αναπαράσταση των παραπάνω συμβάντων ή Fourier .

Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (General linear model-GLM)

Σκοπός του GLM είναι η συσχέτιση μίας συνεχούς εξαρτημένης μεταβλητής με μία ή περισσότερες συνεχείς ή κατηγορικές μεταβλητές. Όταν η συσχέτιση γίνεται σε μία ανεξάρτητη μεταβλητή τότε ονομάζεται απλή γραμμική παλινδρόμηση (simple linear regression), ενώ όταν γίνεται σε περισσότερες από μία μεταβλητές ονομάζεται πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multiple linear regression).

Η απλή γραμμική παλινδρόμηση αποτελεί ένα ντετερμινιστικό μοντέλο και δίνεται από τη σχέση :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon \quad (\text{Εξίσωση 4.1})$$

Όπου τα Y και X είναι η εξαρτημένη και ανεξάρτητη μεταβλητή αντίστοιχα και στις ακολουθίες fMRI είναι πίνακες που το μέγεθός τους είναι ο αριθμός των τρισδιάστατων εγκεφαλικών τομών (3D volumes). Τα β αποτελούν τις παραμέτρους που συσχετίζουν αυτές τις δύο μεταβλητές ενώ το ε αποτελεί τον τυχαίο όρο που υπολογίζει την απόκλιση του ντετερμινιστικού όρου. Οι τιμές της μεταβλητής X αποτελούν το μοντέλο σχεδιασμού το οποίο έχει καθοριστεί από τον ερευνητή. Έτσι γίνεται η υπόθεση ότι για ένα συγκεκριμένο x, η μέση τιμή του Y είναι σε γραμμική σχέση με το x. Για το λόγο αυτό, οι τυχαίοι όροι ε θεωρούνται ασυσχέτιστοι μεταξύ τους με μέση τιμή ίση με μηδέν ενώ ακολουθούν κανονική κατανομή. Συνεπώς η Εξίσωση 4.1 γίνεται :

$$E(Y_i|x_i) = \beta_0 + \beta_1 x_i \quad (\text{Εξίσωση 4.2})$$

Η εξίσωση 4.2 αποτελεί την ευθεία παλινδρόμησης ενώ οι συντελεστές β_0 και β_1 τα μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η ακριβής εύρεση της ευθείας παλινδρόμησης είναι δύσκολο να επιτευχθεί καθώς η τιμή y της εξαρτώμενης μεταβλητής Y θα αποκλίνει από την $E(Y_i|x_i)$. Άρα γίνεται μια εκτίμηση της ευθείας παλινδρόμησης η οποία δίνεται από τη σχέση :

$$\hat{Y} = \widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 x \quad (\text{Εξίσωση 4.3})$$

Η λύση του προβλήματος τώρα έγκειται στον υπολογισμό των $\widehat{\beta}_0$ και $\widehat{\beta}_1$ που αντιστοιχούν στις εκτιμήσεις των β_0 και β_1 της Εξίσωσης 4.2 έτσι ώστε οι τιμές τους να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις πραγματικές τιμές της ευθείας παλινδρόμησης. Αν θεωρήσουμε τιμές $(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_3, y_3), \dots, (x_n, y_n)$ ενός τυχαίου δείγματος, τότε από την Εξίσωση 4.2 έχουμε :

$$\varepsilon_i = y_i - (\beta_0 + \beta_1 x_i) \quad \text{με } 1 \leq i \leq n \quad (\text{Εξίσωση 4.4})$$

Όπου ε_i είναι η τιμή του τυχαίου όρου για το (x_i, y_i) . Εφόσον μπορούν να υπολογιστούν μόνο οι εκτιμήσεις $\widehat{\beta}_0$ και $\widehat{\beta}_1$ και η Εξίσωση 4.4 γίνεται :

$$e_i = y_i - (\widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 x_i) \quad (\text{Εξίσωση 4.5})$$

Η γραμμική εκτίμηση αυτών των παραμέτρων γίνεται με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων η οποία χρησιμοποιεί σαν κριτήριο την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης :

$$D = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e_i^2 \quad (\text{Εξίσωση 4.6})$$

Θέλουμε να υπολογίσουμε τις παραμέτρους $\widehat{\beta}_0$ και $\widehat{\beta}_1$ οι οποίες ελαχιστοποιούν την απόσταση D (ελαχιστοποιεί το τετραγωνικό σφάλμα της εκτίμησης). Σε αυτή την περίπτωση η λύση των ελαχίστων τετραγώνων είναι ισοδύναμη με τη λύση των ακόλουθων κανονικών εξισώσεων :

$$\frac{\partial D}{\partial \beta_0} = 0 \quad \text{ή} \quad \bar{y} = \widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_1 \bar{x} \quad (\text{Εξίσωση 4.7})$$

και :

$$\frac{\partial D}{\partial \beta_1} = 0 \quad \text{ή} \quad \sum_i^n x_i y_i = \widehat{\beta}_0 \sum_i^n x_i + \widehat{\beta}_1 \sum_i^n x_i^2 \quad (\text{Εξίσωση 4.8})$$

Συνεπώς από την Εξίσωση 4.7 βρίσκουμε το $\widehat{\beta}_0$:

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

Και αντίστοιχα από την Εξίσωση 4.8 το $\widehat{\beta}_1$:

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

Όπως τα ε_i έτσι και τα e_i ακολουθούν κανονική κατανομή, έχουν μέση τιμή μηδέν και είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους $e_i \sim N(0, \widehat{\sigma}_i^2)$ όπου $\widehat{\sigma}_i^2$ είναι η εκτίμηση της διασποράς. Η εκτίμηση της διασποράς σ^2 δίνεται από τη σχέση :

$$\widehat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{T-2}$$

όπου το T είναι το μέγεθος του δείγματος. Η ποσότητα T-2 αναπαριστά τους βαθμούς ελευθερίας του μοντέλου και αποτελείται από την ποσότητα πληροφοριών που εισέρχεται στο μοντέλο (μέγεθος δεδομένων T) μείον τον αριθμό των παραμέτρων που πρέπει να εκτιμήσουμε (δύο παράμετροι β_0 και β_1).

Στην πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση έχουμε πολλαπλές ανεξάρτητες μεταβλητές X_1, X_2, \dots, X_n και το GLM παίρνει τη μορφή :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n + \varepsilon \quad (\text{Εξίσωση 4.9})$$

Ενώ συνοπτικά μπορεί να εκφραστεί :

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (\text{Εξίσωση 4.10})$$

όπου το X είναι ένας Txn πίνακας με την κάθε στήλη να αντιστοιχεί σε ένα X_i και το β είναι διάνυσμα στήλης $\beta = [\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_n]$. Αντίστοιχα οι εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων των συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης είναι $\widehat{\beta} = [\widehat{\beta}_0, \widehat{\beta}_1, \dots, \widehat{\beta}_n]$. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, ορίζουμε την ευκλείδια απόσταση μεταξύ της απόκρισης και των αποτελεσμάτων της εκτίμησης της στην ακόλουθη τετραγωνική μορφή[99] :

$$D = (Y - X\widehat{\beta})^T (Y - X\widehat{\beta}) \quad (\text{Εξίσωση 4.11})$$

Θέλουμε να υπολογίσουμε τις εκτιμήσεις των παραμέτρων $\hat{\beta}$ που ελαχιστοποιούν την απόσταση D. Σε αυτή την περίπτωση, η λύση των ελαχίστων τετραγώνων είναι ισοδύναμη με τη λύση της κανονικής εξίσωσης:

$$\frac{\partial D}{\partial \beta} = 0 = -2X^T(Y - X\beta) \quad (\text{Εξίσωση 4.12})$$

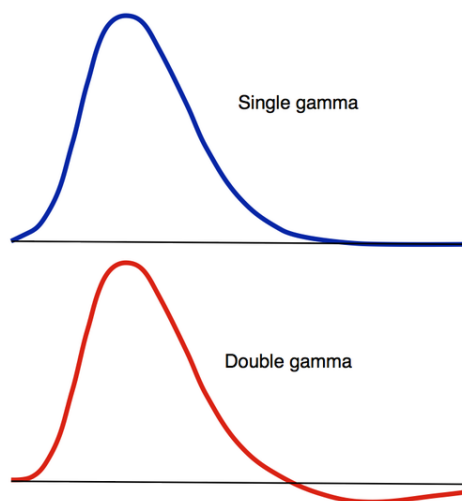
Από τις εξισώσεις 4.11 και 4.12 είναι εύκολο να ληφθεί η εκτίμηση του β ως:

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

Η εκτίμηση της διασποράς είναι : $\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{T - |n + 1|}$

Στην στατιστική ανάλυση fMRI γίνεται χρήση του μη-ντετερμινιστικού μοντέλου της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n + \varepsilon$ ή σε μορφή πινάκων $Y = X\beta + \varepsilon$. Στόχος μας είναι να ανακαλύψουμε ποιες περιοχές του εγκεφάλου έχουν ενεργοποιηθεί με βάση τα συγκεκριμένα IEDs που έχουν σημειωθεί στο EEG.

Για να συμβεί αυτό, θα πρέπει να γίνει έλεγχος των χρονοσειρών όλων των voxel του εγκεφάλου. Κάθε χρονοσειρά αποτελεί την εξαρτημένη μεταβλητή Y ενώ οι ανεξάρτητες μεταβλητές X είναι ο πίνακας σχεδιασμού (design matrix) ο οποίος καθορίζεται από τον ερευνητή. Το πρώτο βήμα στη στατιστική ανάλυση είναι η κατασκευή ενός μοντέλου το οποίο θα περιγράφει πως η αντίδραση BOLD εξαρτάται από τα συγκεκριμένα IEDs. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η δημιουργία μίας συνάρτησης που θα μοντελοποιεί ένα σήμα BOLD το οποίο θα μπορούσε να δημιουργηθεί δεδομένων των IEDs. Για την επίτευξη μιας καλής πρόβλεψης για την απόκριση BOLD πρέπει να υπάρχει μια καλή εκτίμηση της συνάρτησης HRF (Ενότητα 2.2.1) η οποία θα συνελιχθεί με τη μαθηματική αναπαράσταση των IEDs. Συνήθως, στις fMRI αναλύσεις, η συνάρτηση που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την HRF είναι η gamma ή η double-gamma (Εικόνα 37).

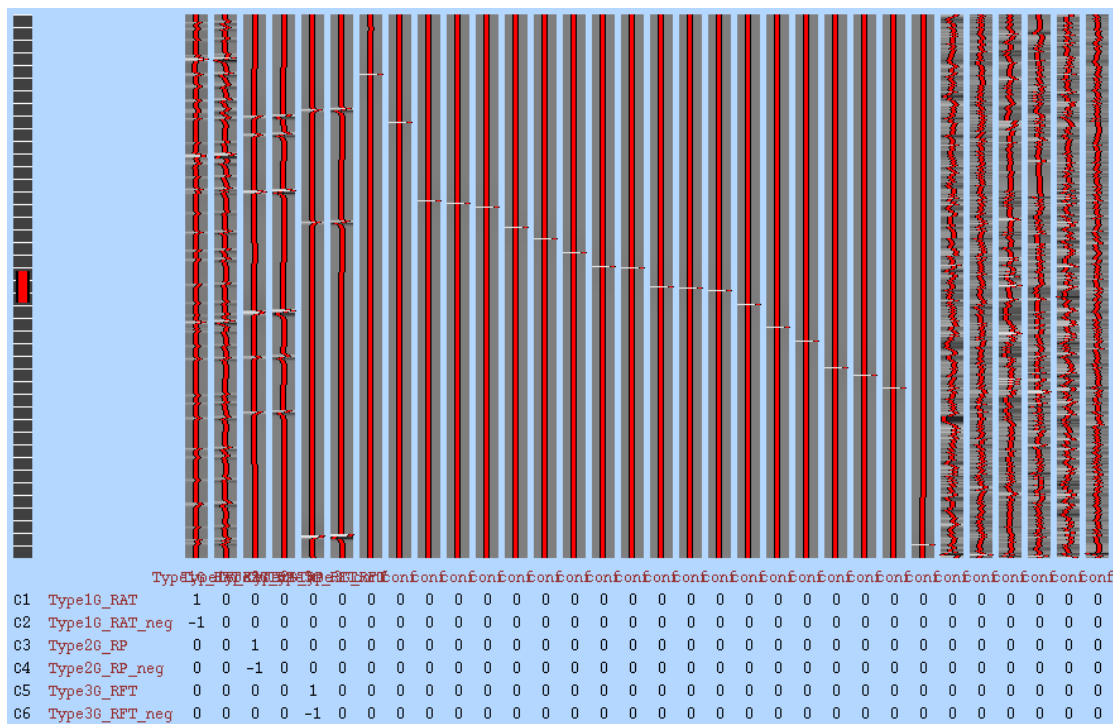


Εικόνα 37: Gamma συνάρτηση (πάνω) . Double-gamma συνάρτηση (κάτω)[100].

Παράλληλα, μπορούν να συμπεριληφθούν και οι παράμετροι κίνησης του κεφαλιού (3 για μετακίνηση και 3 για περιστροφή), που έχουν υπολογιστεί κατά τη διαδικασία της προεπεξεργασίας, σαν ανεξάρτητες μεταβλητές στον πίνακα σχεδιασμού ώστε να

απαληφθεί όσο το δυνατόν περισσότερο η επιρροή της κίνησης στους χάρτες ενεργοποίησης. Ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια στην μοντελοποίηση του θορύβου λόγω κίνησης μπορεί να επιτευχθεί αν χρησιμοποιηθούν σαν ανεξάρτητες μεταβλητές οι παράγωγοι (derivatives) των παραμέτρων κίνησης.

Ένα παράδειγμα πίνακα σχεδιασμού που χρησιμοποιήθηκε σε έναν εξεταζόμενο φαίνεται στην Εικόνα 38. Στην 1^η, 3^η και 5^η στήλη φαίνονται η ομαδοποίηση των events όπως αυτά σημειώθηκαν στο EEG σε συνέλιξη με την HRF ενώ στην 2^η, 4^η και 6^η στήλη φαίνονται οι παράγωγοί τους. Οι παράγωγοι επιλέγονται διότι έτσι δίνεται η ελευθερία στο μοντέλο μέσω σειρών Taylor να μοντελοποιήσει το μέγιστο της απόκρισης της HRF σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και έτσι να επιτευχθεί καλύτερο ταίριασμα του μοντέλου με τα δεδομένα. Στις 6 τελευταίες φαίνονται οι παράμετροι κίνησης (3 για περιστροφή και 3 για μεταφορά). Στις ενδιάμεσες είναι τα volumes που παρουσίασαν μεγάλη μετατόπιση, μεγαλύτερη από 2mm (framewise displacement).



Εικόνα 38: Ο πίνακας σχεδιασμού (design matrix) ενός υποκειμένου που χρησιμοποιήθηκε στο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης.

Υπολογισμός των β και ε στα fMRI δεδομένα

Μέχρι τώρα έχει γίνει η υπόθεση στο GLM ότι το σφάλμα ε έχει μέση τιμή μηδέν και διακύμανση $I\sigma^2$, δηλαδή είναι ανεξάρτητο και ομοιόμορφα κατανομημένο. Ωστόσο, στα fMRI δεδομένα όπου υπάρχουν χρονικές συσχετίσεις που οφείλονται σε φυσιολογικά φαινόμενα καθώς και στη αστάθεια του σαρωτή, το σφάλμα δεν είναι ανεξάρτητο $\varepsilon \sim N(0, V\sigma^2)$, όπου $V \neq I$ είναι ο πίνακας συσχέτισης.

Αντίστοιχα με την περίπτωση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που αναλύθηκε, η εκτίμηση του σφάλματος ε θα είναι: $e = (I - X^+)Y$, όπου το $X^+ = X(X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1}$. Συνεπώς η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων θα δώσει λύση:

$$\hat{\beta} = X^+ Y = (X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1} Y \quad (\text{Εξίσωση 4.13})$$

Ο λόγος ύπαρξης του V είναι ο θόρυβος λόγω της φυσιολογίας του ανθρώπου, ο οποίος δεν μπορεί να μοντελοποιηθεί. Το σφάλμα μοντελοποιείται σαν μια στοχαστική διαδικασία. Αυτό επιτυγχάνεται συνήθως με τη χρήση ενός μοντέλου αυτοπαλινδρόμησης πρώτης τάξης (autoregressive model-AR) $\varepsilon_t = \varphi \varepsilon_{t-1} + u_t$, όπου το $u_t \sim N(0, \sigma^2)$, το φ είναι μια σταθερά του μοντέλου και ο όρος σφάλματος ε_t εξαρτάται από τον προηγούμενο όρο σφάλματος ε_{t-1} . Η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης (autocorrelation function-ACF) του AR μεταξύ δύο διαφορετικών χρονικών στιγμών εξαρτάται από το πόσο κοντά βρίσκονται αυτές οι χρονικές στιγμές μεταξύ τους και δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

$$\rho(h) = \begin{cases} 1 & \text{αν } h = 0 \\ \varphi^{|h|} & \text{αν } h \neq 0 \end{cases}$$

όπου το h είναι η καθυστέρηση (lag). Οπότε, αν το h είναι διάφορο του μηδενός, το ε_t συγκλίνει με ταχύτητα ανάλογη του $\varphi^{|h|}$. Σε ένα AR μοντέλο ο πίνακας συσχέτισης V ο οποίος είναι σημαντικός για την εκτίμηση του GLM δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

$$V = \begin{pmatrix} 1 & \varphi & \varphi^2 & \dots & \varphi^{n-1} \\ \varphi & 1 & \varphi & \dots & \varphi^{n-2} \\ \varphi & \varphi & 1 & \dots & \varphi^{n-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi^{n-1} & \varphi^{n-2} & \varphi^{n-3} & \dots & 1 \end{pmatrix}$$

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι από την Εξίσωση 4.13, για τον υπολογισμό του $\hat{\beta}$ θα πρέπει να έχει καθοριστεί το V . Ωστόσο, για τον καθορισμό του V θα πρέπει το β να είναι γνωστό. Για να παρακαμφθεί αυτό το πρόβλημα χρησιμοποιείται μια επαναληπτική διαδικασία. Αρχικά, υποθέτοντας ότι το $V=I$ (όπου I ο μοναδιαίος πίνακας) και εφαρμόζοντας τη λύση των ελαχίστων τετραγώνων, υπολογίζονται κάποιες εκτιμήσεις των παραμέτρων β και σε συνέχεια με αυτές υπολογίζεται μία εκτίμηση για τις παραμέτρους V από την Εξίσωση 4.13. Έπειτα, χρησιμοποιώντας τις εκτιμήσεις του πίνακα συσχέτισης \hat{V} από το προηγούμενο βήμα, υπολογίζεται ξανά μια καινούργια εκτίμηση του $\hat{\beta}$. Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται έως ότου υπάρξει σύγκλιση των $\hat{\beta}$ και \hat{V} σε κάποια τιμή. Ο υπολογισμός των $\hat{\beta}$ και \hat{V} συνήθως επιτυγχάνεται με τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood) κατά την οποία οι εκτιμήσεις της μέγιστης πιθανοφάνειας λαμβάνονται μεγιστοποιώντας τη λογαριθμική πιθανοφάνεια:

$$l(\lambda) = -\frac{1}{2} \log(|V|) - \frac{1}{2} (Y - X\hat{\beta})^T V^{-1} (Y - X\hat{\beta})$$

όπου το λ αποτελεί τις παραμέτρους που σχετίζονται με το V .

Αφού έγινε η μοντελοποίηση και η εκτίμηση των παραμέτρων του σήματος και του θορύβου (δηλαδή τα β και τα ε), είναι δυνατόν ο έλεγχος της γραμμικής συσχέτισης ανάμεσα στην εξαρτημένη μεταβλητή Y και τις ανεξάρτητες μεταβλητές X . Στην περίπτωση που υπάρχει συσχέτιση στη χρονοσειρά ενός τρισδιάστατου voxel τότε

αυτό θεωρείται ενεργοποιημένο σε συσχέτιση με τα IEDs. Στην αντίθετη περίπτωση που δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση τότε θεωρείται απενεργοποιημένο.

Στατιστικός έλεγχος υποθέσεων

Ο στατιστικός έλεγχος υποθέσεων είναι μια μέθοδος που ελέγχει δύο υποθέσεις. Η μία υπόθεση συμβολίζεται με H_0 και ονομάζεται μηδενική υπόθεση (null hypothesis), και η άλλη με H_1 ονομάζεται εναλλακτική υπόθεση (alternative hypothesis). Η μηδενική υπόθεση βασίζεται στην υπόθεση ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση της χρονοσειράς του voxel με τον πίνακα σχεδιασμού που έχει δημιουργηθεί. Απόρριψη αυτής της υπόθεσης θα σημαίνει ότι ισχύει η εναλλακτική υπόθεση H_1 , δηλαδή ότι το voxel είναι ενεργοποιημένο σε συσχέτιση με τον πίνακα σχεδιασμού. Αρχικά λοιπόν γίνεται υπόθεση ότι η H_0 είναι αληθής. Αν φανεί ότι αυτό που παρατηρείται στο τυχαίο δείγμα είναι ακραίο τότε απορρίπτεται η H_0 και γίνεται αποδεκτή η H_1 .

Τότε μπορεί να συμβούν δύο πράγματα είτε η H_0 πράγματι δεν είναι αληθής συνεπώς σωστά αποφασίστηκε η απόρριψή της, είτε η H_0 είναι αληθής και συνεπώς απορρίφθηκε λανθασμένα. Όταν συμβαίνει το δεύτερο αποτελεί σφάλμα το οποίο ονομάζεται σφάλμα τύπου I, δηλαδή ενώ δεν υπάρχει συσχέτιση της χρονοσειράς του voxel με τον πίνακα σχεδιασμού που έχει δημιουργηθεί αποφασίστηκε λανθασμένα ότι το voxel είναι ενεργοποιημένο.

Ανάλογα, τα σφάλματα τύπου II προκύπτουν όταν αποφασίζεται ότι ισχύει η H_0 , ενώ είναι αληθής η H_1 (Εικόνα 39).

Πραγματική κατάσταση \ Απόφαση	Ισχύει η H_0	Ισχύει η H_1
Απορρίπτεται η H_0	Σφάλμα τύπου I $P(\text{απόρριψη της } H_0 \mid H_0 \text{ σωστή}) = \alpha$	Σωστή απόφαση $P(\text{απόρριψη της } H_0 \mid H_0 \text{ λανθασμένη}) = 1 - \beta$
Δεν απορρίπτεται η H_0	Σωστή απόφαση $P(\text{αποδοχή της } H_0 \mid H_0 \text{ σωστή}) = 1 - \alpha$	Σφάλμα τύπου II $P(\text{αποδοχή της } H_0 \mid H_0 \text{ λανθασμένη}) = \beta$

Εικόνα 39: Έλεγχος υποθέσεων.

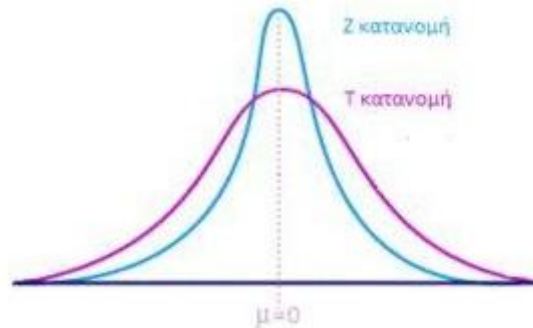
Η απόρριψη ή μη της H_0 καθορίζεται από την ανεκτικότητα σε σφάλματα τύπου I. Η ανεκτικότητα αυτή καθορίζεται από το επίπεδο σημαντικότητας (level of significance- p) που επιλέγεται. Θέτοντας για παράδειγμα το επίπεδο σημαντικότητας σε 0.05, σημαίνει ότι υπάρχει 5% πιθανότητα να υπάρχει σφάλμα τύπου I. Το p μπορεί να υπολογιστεί για το κάθε τρισδιάστατο voxel ξεχωριστά εφόσον είναι γνωστή η κατανομή που ακολουθεί το δείγμα. Η κατανομή η οποία χρησιμοποιείται στο fMRI είναι η T-κατανομή.

Η T-κατανομή δίνεται από τη σχέση :

$$T = \frac{\text{con}^T \hat{\beta}}{\sqrt{\hat{\text{var}}(\text{con}^T \hat{\beta})}} \quad (\text{Εξίσωση 4.14})$$

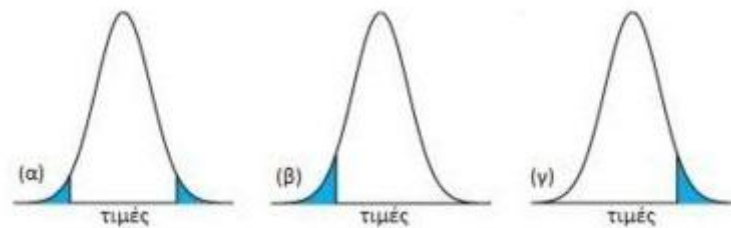
Όπου έχει T-(n+1) βαθμούς ελευθερίας και ο con αποτελεί έναν πίνακα αντίθεσης που καθορίζει ποια επίδραση ή ποιες επιδράσεις θα μελετηθούν στο πείραμα. Παράλληλα ο πίνακας αντίθεσης con είναι αυτός που θα δημιουργήσει έναν χάρτη αντίθεσης. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η αντίθεση τόσο μεγαλύτερη είναι η

συσχέτιση της χρονοσειράς του συγκεκριμένου τρισδιάστατου εικονοστοιχείου με τα IEDs . Συχνά οι T στατιστικοί χάρτες μετατρέπονται σε Z στατιστικούς χάρτες, δηλαδή μετατρέπονται σε μια μοναδιαία διακύμανσης γκαουσιανή κατανομή (η οποία είναι ανεξάρτητη από τους βαθμούς ελευθερίας)(Εικόνα 40).



Εικόνα 40: T και Z κατανομές[101].

Ο υπολογισμός των p τιμών για όλα τα voxel του εγκεφάλου καθορίζεται από το είδος της στατιστικής ανάλυσης που έχει επιλεγεί. Ανάλογα με το αν υπάρχει ενδιαφέρον στις θετικές ή αρνητικές ή και στις δύο τιμές της κατανομής ταυτόχρονα, η στατιστική ανάλυση μπορεί να είναι one-tailed (θετική/αρνητική) ή two-tailed αντίστοιχα(Εικόνα 41).



Εικόνα 41: (α) two-tailed με $p=0.05$ (β)θετικό one-tailed με $p=0.05$ (γ)αρνητικό one-tailed με $p=0.05$

Κατωφλίωση Στατικού Παραμετρικού Χάρτη

Όλες οι εικόνες που βγαίνουν από τη στατιστική ανάλυση, και από δεδομένα από πειραματικό σχεδιασμό και από κατάσταση ηρεμίας, είναι στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες. Αυτό σημαίνει ότι περιέχουν πιθανότητες να ισχύει η μηδενική υπόθεση. Οπότε πρέπει να οριστεί μια τιμή, ένα p-value που όταν η πιθανότητα στο voxel είναι μικρότερη από αυτή θα απορρίπτεται. Αν οριστεί αυτό το p-value ως $p \leq 0.05$, τότε υπάρχει πιθανότητα 5% να απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση ενώ δεν έπρεπε. Οπότε όταν ελέγχονται 100,000 voxel αναμένεται να υπάρχουν 5,000 από αυτά που ενώ εμφανίζονται ως στατιστικά σημαντικά στην πραγματικότητα πρόκειται για σφάλματα τύπου I. Το νούμερο αυτό είναι σημαντικά μεγάλο. Αν όμως μειώναμε αρκετά το p θα μειωνόταν μεν η εμφάνιση σφαλμάτων τύπου I αλλά θα αυξανόταν η εμφάνιση σφαλμάτων τύπου II. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι να ελεγχθεί το πρόβλημα με τους πιο διαδεδομένους να είναι οι FamilyWise Error Rate (FWER) και False Discovery Rate (FDR).

Το FWER είναι η πιθανότητα να υπάρχει σφάλμα τύπου I (false positive) σε ένα αριθμό διαφορετικών τεστ, υπό τη μηδενική υπόθεση. Για την επίλυσή του χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι διόρθωσης Bonferroni είτε των τυχαίων πεδίων (Random field theory).

Στη μέθοδο Bonferroni το κατώφλι τίθεται $p = p_{FWE}/m$ όπου m είναι ο αριθμός των voxels και ο αριθμός των τεστ που θα γίνουν. Το αποτέλεσμα είναι μία ιδιαίτερα αυστηρή κατωφλίωση εφόσον υπάρχει πολύ μεγάλος αριθμός voxels.

Η θεωρία των τυχαίων πεδίων αποτελεί ένα ακόμα τρόπο για να γίνει έλεγχος του FWER. Η μέθοδος αυτή είναι λιγότερο συντηρητική σε σχέση με τη διόρθωση Bonferroni και λαμβάνει υπόψη το επίπεδο ομαλοποίησης των δεδομένων, δηλαδή το συνολικό FWHM. Στις fMRI συνήθως χρησιμοποιούνται τα Γκαουσιανά τυχαία πεδία, καθώς αυτό επιτρέπει τον υπολογισμό της συσχέτισης των voxels ώστε να βρεθεί το κατάλληλο κατώφλι. Η λειτουργία τους βασίζεται στην προσέγγιση της κατανομής της μέγιστης τιμής της στατιστική στην υπόλοιπη εικόνα με μία Gauss συνάρτηση.

Σύμφωνα με τα Γκαουσιανα τυχαία πεδία το FWER για μία 3D εικόνα είναι :

$$p_{FWE}^{VOX} \approx R \times \frac{(4 \ln(2))^{3/2}}{2\pi^2} e^{-\frac{t^2}{2}} (t^2 - 1)$$

Όπου t είναι η t -statistic που πρέπει να χρησιμοποιηθεί σαν κατώφλι και $R = \frac{V}{(FWHM_x FWHM_y FWHM_z)}$ (Resolution Element) δείχνει την ανάλυση των δεδομένων. Το

V είναι ο όγκος της περιοχής που ερευνάται[94].

Γενικά αυτό που αξίζει να κρατήσει κανείς είναι ότι η διόρθωση Bonferroni περιορίζει τα ψευδώς θετικά voxels, ενώ η θεωρία των τυχαίων πεδίων περιορίζει τις ψευδώς θετικές περιοχές και η τιμή κατωφλίου που προκύπτει βάσει αυτής είναι χαμηλότερο, καθώς αποτελεί λιγότερο συντηρητική μέθοδος.

Ενώ το FWER ελέγχει την πιθανότητα να υπάρχει έστω και ένα σφάλμα τύπου I , το FDR ελέγχει την αναλογία των σφαλμάτων τύπου I σε σχέση με τα voxels στα οποία έχει απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Στη μέθοδο FDR αρχικά επιλέγεται ένα κατώφλι $p_{FDR} \leq q$. Έπειτα, γίνεται ταξινόμηση σε όλα τα p -values του στατικού παραμετρικού χάρτη από το μικρότερο στο μεγαλύτερο π.χ $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_m$. Από το κατώφλι p_{FDR} επιβιώνουν μόνο τα $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_r$ όπου όπου p_r είναι το μεγαλύτερο που επιβίωσε το κατώφλι $p_i \leq \frac{i}{m} q$. Αν τεθεί κατώφλι για παράδειγμα $p_{FDR} \leq 0.05$ αυτό σημαίνει ότι από όλα τα voxel στα οποία απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση το πολύ 5% εξ αυτών είναι σφάλματα τύπου I .

5. Λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου

Αρκετές έρευνες δείχνουν ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ένα δίκτυο που αποτελείται από μεγάλο αριθμό περιοχών όπου η κάθε μία έχει το δικό της καθήκον και τη δική της λειτουργία, αλλά επίσης συνεχώς μοιράζονται πληροφορίες μεταξύ τους. Οι περιοχές αυτές είναι δομικά διαχωρισμένες αλλά λειτουργικά συνδεδεμένες [102]. Η λειτουργική συνδεσιμότητα ορίζεται ως η χρονική αλληλεξάρτηση και συσχέτιση νευρωνικών αποκρίσεων διαφορετικών μεταξύ τους ανατομικών περιοχών [103].

Η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών εγκεφάλου είναι πολύ πιθανό να παίζει ένα ρόλο-κλειδί σε περίπλοκες γνωσιακές διαδικασίες λόγω της συνεχούς ανταλλαγής πληροφοριών και δεδομένων που απαιτείται. Αυτό κάνει την μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου πολύ σημαντική γιατί μπορεί να προσφέρει νέες γνώσεις για τη μεγάλης κλίμακας νευρωνική επικοινωνία στον εγκέφαλο. Τα τελευταία χρόνια, έπειτα από ευρέως διαδεδομένη χρήση της fMRI, οι σύγχρονες μελέτες εξετάζουν αυτή την επικοινωνία μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας. Σε αυτά τα resting-state πειράματα οι εξεταζόμενοι τοποθετούνται ώστε να νιώθουν όσο το δυνατόν πιο άνετα μέσα στο μαγνητικό τομογράφο ενώ ζητείται από αυτούς να μην σκέφτονται κάτι συγκεκριμένο ενώ λαμβάνονται μετρήσεις της εγκεφαλικής τους δραστηριότητας [48].

Σε μελέτη που έγινε από τον Biswal και τους συνεργάτες του το 1995 [104] φάνηκε για πρώτη φορά ότι σε κατάσταση ηρεμίας υπάρχει ενεργοποίηση στην αριστερή και δεξιά πλευρά του πρωτογενούς κινητικού δικτύου υποδηλώνοντας έτσι την επεξεργασία πληροφοριών και τη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών κατά τη διάρκεια της κατάστασης ηρεμίας. Δημιουργείται συνεπώς η υποψία ότι οι συγκεκριμένες περιοχές, που δραστηριοποιούνται κατά κύριο λόγο εκουσίως, λειτουργούν και στην κατάσταση ηρεμίας. 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 γραμμική συσχέτιση αυτών των περιοχών. Από μεταγενέστερες έρευνες που έχουν γίνει σε κατάσταση ηρεμίας φαίνεται ότι σε αυτή την κατάσταση ο ανθρώπινος εγκέφαλος όχι μόνο δεν αδρανοποιείται, αλλά αντιθέτως πολλές περιοχές του παρουσιάζουν έντονη δραστηριότητα.

Είναι σημαντικό να γίνει διάκριση της λειτουργικής συνδεσιμότητας από άλλους τύπους συνδεσιμότητας. Ενώ η λειτουργική συνδεσιμότητα περιγράφει τη σχέση μεταξύ δύο περιοχών, δεν χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει την κατεύθυνση (ονομάζεται επίσης αιτιότητα, η οποία αναφέρεται σε μια κατάσταση όπου το σήμα από μια περιοχή είναι υπεύθυνο για την οδήγηση του σήματος σε μια δεύτερη περιοχή). Αυτή αποτελεί την κατευθυνόμενη (directed) συνδεσιμότητα. Η κατεύθυνση και η αιτιότητα αποτελούν απαιτητικά ζητήματα για τη μελέτη των δεδομένων BOLD fMRI [105].

Σήμα resting-state fMRI

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας (~0.01-0.1Hz) των fMRI χρονοσειρών σε κατάσταση ηρεμίας [104], [106], η παρουσία των οποίων δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Τα τελευταία χρόνια γίνεται μία συνεχιζόμενη επιστημονική συζήτηση για το αν αυτά τη σήματα BOLD σε κατάσταση ηρεμίας προκύπτουν είτε από φυσιολογικές διαδικασίες, όπως είναι η αναπνοή και ο καρδιακός παλμός [107]–[110], είτε ότι πρόκειται για ταυτόχρονη και συσχετισμένη αιμοδυναμική απόκριση διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου [111], [112].

Συνήθως τα δεδομένα fMRI έχουν χαμηλή χρονική ανάλυση, ο κοινός ρυθμός απόκτησης είναι 2-3s ανά σάρωση δηλαδή 0.5Hz, γεγονός που επιτρέπει στις υψηλότερης συχνότητας φαινόμενα όπως η αναπνοή ή ο καρδιακός παλμός να μεταφράζονται, λόγω της χαμηλής συχνότητας δειγματοληψίας, σε χαμηλότερης συχνότητας χρονοσειρές της τάξης των resting state χρονοσειρών, εισάγοντας έτσι θορυβικούς παράγοντες στα δεδομένα αυτά [106]–[109]. Παρ' όλα αυτά, πολυάριθμες έρευνες που αφορούν αναλύσεις resting-state καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι πρόκειται τελικά για αποτελέσματα νευρωνικής υπόστασης. Τα αποτελέσματα αυτά συσχετίζουν ανατομικές περιοχές με λειτουργικές συμπεριφορές όπως η κίνηση και η όραση. Τα χωρικά μοτίβα που δημιουργούνται επικαλύπτουν περιοχές που γνωρίζουμε ότι εκτελούν μία ή παραπάνω διεργασίες. Αυτό δείχνει ότι αυτές οι περιοχές σχηματίζουν ένα δίκτυο, ενώ βρίσκεται το άτομο σε κατάσταση ηρεμίας, επικοινωνώντας μεταξύ τους και ανταλλάσσοντας πληροφορίες.

Το ολοένα και αυξανόμενο πλήθος νευροαπεικονιστικών μελετών επιβεβαιώνει την άποψη ότι οι διακυμάνσεις BOLD σήματος στον εγκεφαλικό φλοιό και υποφλοιό, σε κατάσταση ηρεμίας, οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, σε αυθόρμητη νευρωνική διέγερση που παρατηρείται σε χρονικά συσχετιζόμενες fMRI χρονοσειρές ανατομικά διαχωρισμένων περιοχών και αντικατοπτρίζουν την λειτουργική διασύνδεση αυτών των εγκεφαλικών περιοχών [111], [112]. Το πεδίο μελετών έχει μεταφερθεί και αφορά πλέον το ποιά είναι τα μοτίβα αυτά που δημιουργούνται και το ρόλο των δικτύων που αυτά αντιστοιχούν.

5.1 Λειτουργικά δίκτυα σε υγιή πλυσμό

Έρευνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας πάνω σε ομάδες ατόμων έδειξαν το σχηματισμό υποδικτύων στον εγκέφαλο, λειτουργικά ισχυρά συνδεδεμένων μεταξύ τους, τα οποία συχνά αποκαλούνται δίκτυα⁵ κατάστασης ηρεμίας (resting state networks-RSN). Τα δίκτυα αυτά αποτελούνται από ανατομικώς διαχωρισμένες περιοχές του εγκεφάλου, που όμως εμφανίζουν υψηλά επίπεδα λειτουργικής συνδεσιμότητας. Μέχρι πρόσφατα τέτοιου είδους μελέτες αναγνώρισαν αρκετά διαφορετικά δίκτυα αν και ο ακριβής εντοπισμός της περιοχής στην οποία εκτείνεται το κάθε δίκτυο ποικίλει από έρευνα σε έρευνα. Κάποια από αυτά είναι το δίκτυο κίνησης, το οπτικό δίκτυο, δύο πλευρικά δίκτυα που

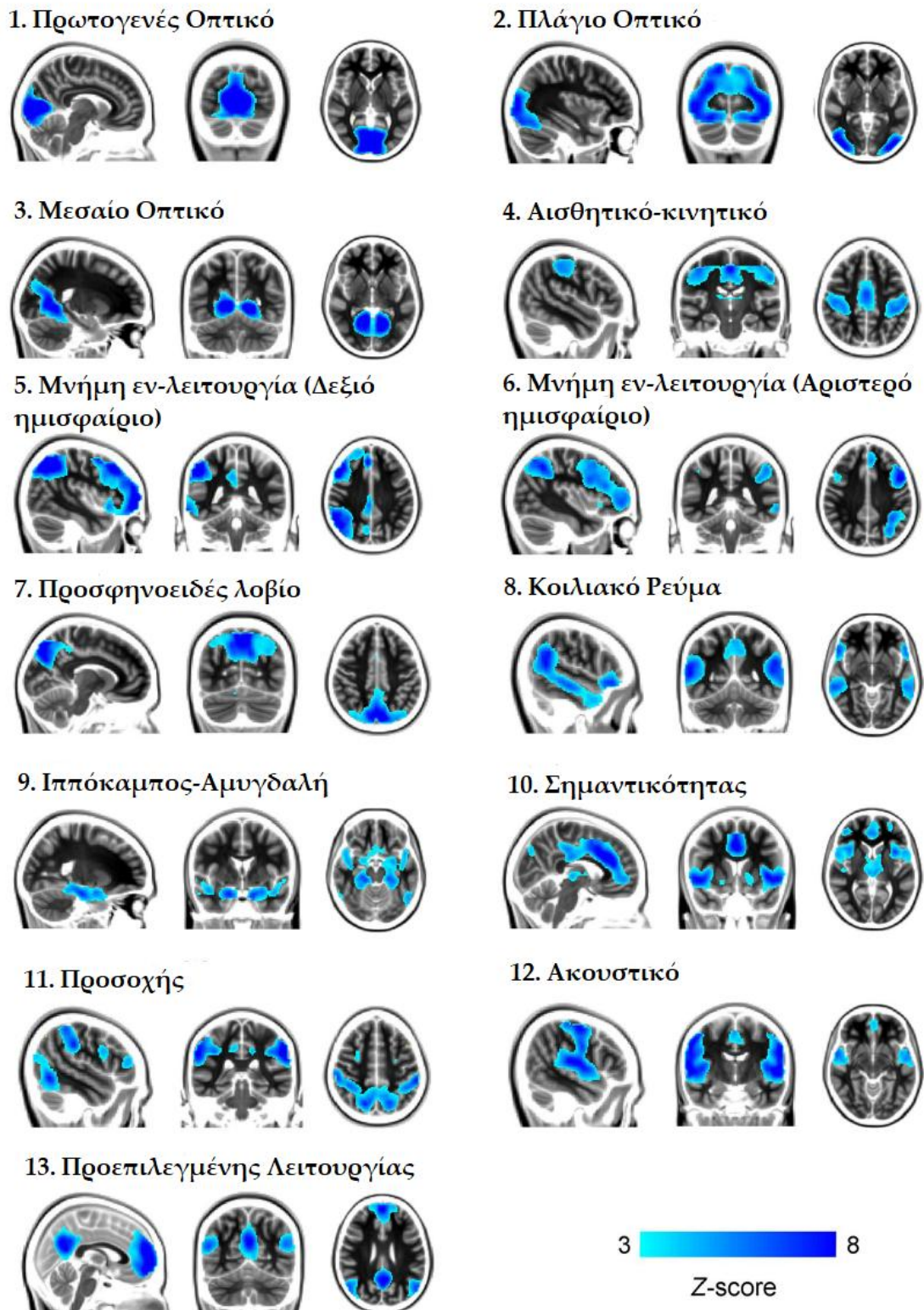
⁵ Ως δίκτυο εγκεφάλου νοείται μία ομάδα νευρώνων ή/και περιοχών οι οποίες τείνουν να ενεργοποιούνται, δηλαδή, να ανταποκρίνονται ταυτόχρονα σε δεδομένο ή καθόλου ερέθισμα, ανάλογα τη φύση αυτού, δηλαδή, για διαφορετικά ερεθίσματα ενεργοποιούνται διαφορετικά δίκτυα[113].

αποτελούνται από περιοχές που βρίσκονται στο άνω βρεγματικό λοβό και στον άνω μετωπιαίο λοβό, και το επονομαζόμενο Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας(ΔΠΛ) που σχηματίζουν το προσφηνοειδές λοβίο και περιοχές στον έσω μετωπιαίο, κάτω βρεγματικό και κροταφικό λοβό [111], [112], [114], [115].

Ένα αρκετά ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι τα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας επικαλύπτουν λειτουργικές περιοχές που ήδη γνωρίζουμε ότι συνεργάζονται σε κάποια συγκεκριμένη λειτουργία. Περιοχές τέτοιες είναι ο πρωτογενής κινητικός φλοιός, ο πρωτογενής οπτικός φλοιός και περιοχές του βρεγματικού και μετωπιαίου λοβού που γνωρίζουμε ότι συμμετέχουν σε διαδικασίες που απαιτούν προσοχή και επαγρύπνηση [106]. Επιπλέον, φαίνεται ότι τα δίκτυα αυτά σε κατάσταση ηρεμίας έχουν με την σειρά τους μια εσωτερική τοπολογία, χωρίζονται δηλαδή σε υποδίκτυα. Για παράδειγμα το οπτικό δίκτυο χωρίζεται σε ένα υποδίκτυο που καλύπτει περιοχές του πρωτογενή οπτικού φλοιού και ένα δεύτερο που καλύπτει περιοχές γύρω από το ραβδωτό του οπτικού φλοιού [48], [116], [117]. Επίσης, λειτουργικές συνδέσεις του πρωτογενή κινητικού δικτύου ηρεμίας διατάσσονται σύμφωνα με την σωματο-τοπική οργάνωση της προκεντρικής έλικας γεγονός που υπονοεί την ύπαρξη σωματο-τοπικά διαχωρισμένων υποδικτύων του δικτύου αυτού. Όλα αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι λειτουργική διασύνδεση σε κατάσταση ηρεμίας σημαίνει σύνδεση μεταξύ περιοχών με λειτουργίες που επικαλύπτουν η μία την άλλη.

Ειδικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το Δίκτυο Προεπιλεγμένης/Προκαθορισμένης Λειτουργίας(ΔΠΛ) ή 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, το δίκτυο αυτό παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα νευρωνική διέγερσης σε κατάσταση ηρεμίας σε σύγκριση με την περίπτωση όπου εκτελείται κάποια δραστηριότητα. Σε αυτό το φαινόμενο οφείλει και την ονομασία του το δίκτυο αυτό καθώς θεωρείται ότι πρόκειται για την προεπιλεγμένη/προκαθορισμένη λειτουργία του εγκεφάλου στην οποία βρίσκεται ενώ είναι σε κατάσταση ηρεμίας και από την οποία “εξέρχεται” εξειδικεύοντας την λειτουργία του μέσω άλλων δικτύων καταλληλότερων για την εκάστοτε λειτουργία που απαιτείται [118]. Ολοκληρώνοντας μια δραστηριότητα επιστρέφει πάλι στη προεπιλεγμένη κατάσταση. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα νευρωνικής δραστηριότητας έχουν έναν υψηλό βαθμό συσχέτισης σχηματίζοντας ένα ολοκληρωμένο και λειτουργικά διασυνδεδεμένο δίκτυο κατάστασης ηρεμίας [111]. Η δραστηριότητα και η λειτουργική συνδεσιμότητα του ΔΠΛ έχουν συνδεθεί με τις βάσεις της ανθρώπινης γνωστικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και της ενσωμάτωσης των νοημάτων αλλά και της συναισθηματικής επεξεργασίας [111] καθώς και της παρακολούθησης του κόσμου γύρω μας [112].

Κάποια από τα βασικά δίκτυα κατάστασης ηρεμίας που εμφανίζονται σε πολλές μελέτες με μεθόδους fMRI, PET, EEG και άλλα φαίνονται στην Εικόνα 42.



Εικόνα 42: Βασικά δίκτυα κατάστασης ηρεμίας.

Επεξεργασία δεδομένων resting-state fMRI

Για την επεξεργασία δεδομένων fMRI σε κατάσταση ηρεμίας αρκετές μέθοδοι υπάρχουν, οι οποίοι εξετάζουν την ύπαρξη και την έκταση των λειτουργικών συσχετισμών μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών . Ανάμεσα σε αυτές είναι η μέθοδος

ανάλυσης συσχετισμού βασισμένη σε σπόρους (Seed-based correlation analysis) [104], [106], [114], [119], η ανάλυση κύριων συνιστωσών (principal components analysis-PCA) [120], ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών (independent component analysis-ICA) [116], [121], [122] η συσταδοποίηση (clustering) [111] κ.ά. Γενικά οι μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων fMRI σε κατάσταση ηρεμίας μπορούν να χωριστούν σε δύο είδη : μέθοδοι βασιζόμενες σε μοντέλο και μέθοδοι ανεξάρτητες από μοντέλο.

Μέθοδοι βασιζόμενες σε μοντέλο

Οι μέθοδοι που εξαρτώνται από μοντέλο στηρίζονται στην συσχέτιση μιας χρονοσειράς, που ονομάζεται χρονοσειρά σπόρος (seed), με τις υπόλοιπες χρονοσειρές, που ονομάζονται περιοχές ενδιαφέροντος (Region Of Interest – ROI). Αυτό θα δημιουργήσει έναν χάρτη λειτουργικής συνδεσιμότητας (functional connectivity map) που θα εκφράζει πόσο συσχετισμένη είναι η κάθε περιοχή ενδιαφέροντος με την χρονοσειρά που επιλέχθηκε ως αρχικός κόμβος (seed). Ανάλογα με το ποια περιοχή θα επιλεγεί σαν αρχικός κόμβος αλλά και με το ποιες θα είναι οι περιοχές ενδιαφέροντος μπορούν να διαχωριστούν τρεις κατηγορίες μεθόδων εξαρτημένες από μοντέλο, η ROI-to-ROI, η Seed-to-Voxel και η Voxel-to-Voxel.

- ❖ ROI-to-ROI: Η επιλογή των περιοχών μεταξύ των οποίων θέλουμε να υπολογίσουμε τη συσχέτιση δεν γίνεται τυχαία. Κριτήριο συνήθως επιλογής τους αποτελούν προηγούμενες έρευνες σε συνδυασμό με τον στόχο της συγκεκριμένης έρευνας ή και προηγούμενες μελέτες fMRI task-based. Κάποιο από τα ROIs επιλέγεται ως αρχικός κόμβος και συγκρίνεται με τα υπόλοιπα.
- ❖ Seed-to-Voxel: Γίνεται η επιλογή του αρχικού κόμβου, αλλά σε αυτή την περίπτωση η συσχέτιση θα υπολογιστεί με όλα τα υπόλοιπα voxels του εγκεφάλου που δεν ανήκουν στο seed.
- ❖ Voxel-to-Voxel: Σε αυτή την περίπτωση επιλέγονται όλα τα voxels ως αρχικοί κόμβοι με όλα τα υπόλοιπα voxels ως στόχοι. Το πρόβλημα αυτό όμως δεν αποτελεί επιλύσιμο καθώς έχει πολυπλοκότητα $O(n^n)$, για αυτό το λόγο εισάγονται περιορισμοί όπως έλεγχος ομοιότητας του κάθε voxel με τους γείτονές του και άλλα.

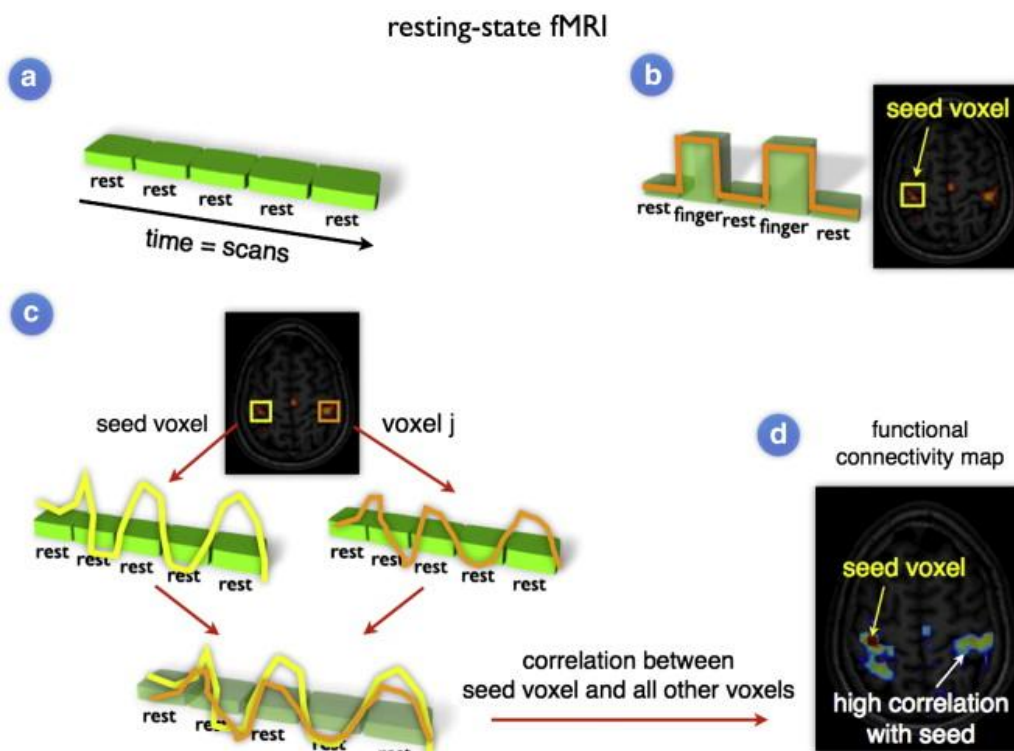
Η συσχέτιση η οποία υπολογίζεται σε όλες τις περιπτώσεις θα δημιουργήσει το χάρτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας (functional connectivity map-fcMap). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν πολλές διαφορετικές μετρικές για τον υπολογισμό της συσχέτισης. Η πιο συνηθισμένη βιβλιογραφικά αλλά και αυτή που εννοείται όταν απλώς αναφέρεται ο όρος λειτουργική συνδεσιμότητα είναι ο συντελεστής συσχέτισης Pearson:

$$r = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \sqrt{n \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2}}$$

Όπου n το μέγεθος του δείγματος και x_i y_i είναι το BOLD σήμα από την εκάστοτε ROI.

Η σχετική απλότητα της ανάλυσης δημιουργεί ένα δυνατό πλεονέκτημα στις μεθόδους βασιζόμενες σε σπόρους [116]. Οι χάρτες λειτουργικής συνδεσιμότητας

παρέχουν μία άποψη των περιοχών με τις οποίες η περιοχή-σπόρος συνδέεται λειτουργικά.



Εικόνα 43: Μέθοδοι εξαρτώμενες από μοντέλο-seed based[102].

Μέθοδοι ανεξάρτητες από μοντέλο

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των μεθόδων ανεξάρτητων από μοντέλο είναι ότι δίνεται η δυνατότητα για μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας χωρίς να είναι απαραίτητος ο ορισμός μιας αρχικής περιοχής-σπόρου. Οι μέθοδοι αυτοί εισήχθησαν προκειμένου να ξεπεραστούν οι υπολογιστικές δυσκολίες που προέκυπταν στις μεθόδους βασισμένες σε μοντέλο.

Σε αυτήν την περίπτωση δε χρειάζεται να οριστεί κάποιος αρχικός κόμβος, αλλά ο αλγόριθμος ψάχνει για παρόμοια μοτίβα μεταξύ των χρονοσειρών των διαφορετικών περιοχών. Δύο από αυτές τις μεθόδους είναι η ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) και η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA). Η μέθοδος ICA είναι ευρέως διαδεδομένη και παρουσιάζει υψηλό επίπεδο σταθερότητας [48]. Όπως έχει αναφερθεί και στο Κεφάλαιο 4, η μέθοδος ICA έχει σχεδιαστεί να ψάχνει για ένα μίγμα πηγών που μπορούν να εξηγήσουν τα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας, ψάχνοντας χωρικές πηγές των σημάτων σε κατάσταση ηρεμίας οι οποίες είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους [123].

Στην περίπτωση των fMRI δεδομένων σε κατάσταση ηρεμίας, ο περιορισμός της ανεξαρτησίας θα πρέπει να εφαρμοστεί σε μια από τις διαστάσεις των δεδομένων, οπότε μπορούμε να επιλέξουμε είτε να αναζητήσουμε σήματα που είναι χρονικά ανεξάρτητα (χρονική ICA) είτε να αναζητήσουμε σήματα που είναι χωρικά ανεξάρτητα (χωρική ICA). Έχουν εφαρμοστεί και οι δύο μέθοδοι στα fMRI

δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας για τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας αλλά η πιο συνηθισμένη είναι η χωρική ICA, λόγω ότι έχουμε περισσότερα voxels σε σχέση με χρονικά σημεία.

5.2 Λειτουργικά δίκτυα στην επιληψία

Η ιδέα των δικτύων στην επιληψία έχει προκαλέσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον την τελευταία δεκαετία. Η δημιουργία των κρίσεων, η εξάπλωση και ο τερματισμός τους όπως και η θεραπευτική ανταπόκριση και η γνωστική δυσλειτουργία ίσως μπορούν να εξηγηθούν από τις αλληλεπιδράσεις και δυσλειτουργίες μεγάλης κλίμακας δικτύων. Αρχικές ενδείξεις για την εμπλοκή των μακροσκοπικών δικτύων στα επιληπτικά σύνδρομα αποκτήθηκαν από μελέτες στο EEG [124] και την τελευταία δεκαετία, αρκετοί συγγραφείς έχουν αναπτύξει ένα πλαίσιο βασισμένο σε δίκτυα εγκεφάλου για να εξηγήσουν διάφορα χαρακτηριστικά της επιληψίας [125], [126].

Οι μελέτες απεικόνισης έχουν συμβάλει πολύ στην ανάπτυξη του πλαισίου δικτύων και έχουν προσφέρει σχετικές πληροφορίες για τον χαρακτηρισμό των ανωμαλιών στα δίκτυα σε έναν εγκέφαλο ενός επιληπτικού ατόμου. Η fMRI έχει αποδειχθεί ένα ισχυρό εργαλείο για τη μελέτη της συνδεσιμότητας και της οργάνωσης των δικτύων του εγκεφάλου. Η fMRI σε κατάσταση ηρεμίας έχει γίνει ένας ιδιαίτερα δημοφιλής τρόπος έρευνας. Αυτές οι μέθοδοι έχουν δείξει ότι υπάρχει ένα σταθερό σχέδιο χωρικά διακριτών δικτύων στον εγκέφαλο που δείχνουν συναφή διακύμανση στο σήμα. Η fMRI σε κατάσταση ηρεμίας έχει χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση ανωμαλιών στα δίκτυα σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου της επιληψίας [127]. Αντίστοιχα όπως και στις μελέτες λειτουργικής συνδεσιμότητας σε υγιή πληθυσμό έτσι και στην επιληψία αρκετές προσεγγίσεις έχουν εφαρμοστεί σε μελέτες fMRI σε κατάσταση ηρεμίας. Η πρώτη πιο συνηθισμένη είναι η μέθοδος βασισμένη σε σπόρους [75] και η δεύτερη κύρια μέθοδος είναι η χωρική ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών.

Η ταυτόχρονη λήψη EEG-fMRI έχει συμβάλει στο να γίνει ένα μεγάλο βήμα στην κατεύθυνση της αναγνώρισης ανωμαλιών στα δίκτυα που συνδέονται με επιληπτική δραστηριότητα.

Ανωμαλίες στο επιληπτογενές δίκτυο

Το επιληπτογενές δίκτυο αναφέρεται στις περιοχές που εμπλέκονται στην δημιουργία και εξάπλωση της επιληπτικής δραστηριότητας. Αυτά τα δίκτυα μπορεί να διαφέρουν αναλόγως το σύνδρομο. Τα επιληπτικά σύνδρομα έχουν κατηγοριοποιηθεί σε εστιακά και γενικευμένα σύνδρομα [12]. Οι εστιακές επιληψίες περιορίζονται σε μία περιοχή του φλοιού ενώ στις γενικευμένες επιληψίες όλος ο φλοιός θεωρείται ότι εμπλέκεται στη δημιουργία των κρίσεων.

Παρ' ότι η κλασική ματιά δείχνει μία καθαρή διαφορά βασιζόμενη στην έκταση του φλοιού που εμπλέκεται στη δημιουργία της κρίσης, υπάρχει ένα αυξανόμενο πλήθος αποδείξεων όπου δείχνουν την εμπλοκή μεγάλης κλίμακας δικτύων πίσω από τα εστιακά [125], [128] και τα γενικευμένα σύνδρομα, αλλά επίσης και ενδείξεις επιληπτικής δραστηριότητας που ξεκινά εστιακά σε ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία

[128], [129]. Συνεπώς τα όρια του εστιακού και του γενικευμένου είναι αρκετά θολά. Υπό αυτή τη σκοπιά η ιδέα των ζωνών υιοθετήθηκε [130]:

❖ **Επιληπτογενής ζώνη**

Αποτελεί τον στόχο της προεγχειρητικής αξιολόγησης. Είναι εκείνη η περιοχή του φλοιού που είναι υπεύθυνη για την γένεση των κλινικών κρίσεων και που σε πλήρη εκτομή της ο ασθενής παύει κρίσεων.

❖ **Ευερέθιστη ζώνη (irritative zone)**

Είναι η περιοχή του φλοιού που μπορεί να δώσει γένεση στις μεσοκρισικές EEG αλλοιώσεις. Η μεσοκρισική αιχμή συνήθως σχετίζεται στενά με τη περιοχή του εγκεφάλου που δημιουργεί τις κρίσεις αλλά δεν το ταυτοποιεί. Οι αιχμές αυτές μπορεί να εμφανίζονται και πέρα από την επιληπτογενή ζώνη ή και να λείπουν παντελώς. Η εντόπιση της ευερέθιστης αυτής ζώνης μπορεί να μεταβάλλεται εξαρτώμενη πάντα από τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση της καθώς και από τα στάδια του ύπνου ή της φάσης του κύκλου των διαφόρων ορμονών του οργανισμού.

❖ **Περιοχή έναρξης της κρίσης**

Είναι η περιοχή εκείνη που συμπίπτει με την περιοχή του φλοιού που δείχνει τις πρώτες ηλεκτροφλοιογραφικές μεταβολές, ταυτόχρονα με, ή, καλύτερα λίγο πιο πριν από τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις της κρίσης σύμφωνα με το EEG και το μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG). Μπορεί να μην έρχεται σε αρμονική συμφωνία με την επιληπτογενή ζώνη, η οποία είναι συνήθως μεγαλύτερης έκτασης. Αφαίρεση μόνο αυτής της περιοχής δεν δίνει συνήθως ικανοποιητικό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα και δε μειώνει πάντα τις κρίσεις. Η εντόπιση της περιοχής αυτής εξαρτάται από τα μέσα που χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση της(εξωκράνιο EEG, ενδοκράνιο φλοιογράφημα, MEG κλπ).

❖ **Επιληπτογόνος βλάβη**

Η επιληπτογόνος βλάβη είναι η δομικά ανώμαλη περιοχή που προκαλεί την γένεση της επιληψίας. Καλύτερα ταυτοποιείται με την χρήση της MRI. Παρότι η εξ ολοκλήρου εκτομή της περιοχής αυτής εξασφαλίζει ένα ικανοποιητικό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα, δεν εγγυάται πάντα επιτυχία. Πολλές φορές η βλάβη είναι τυχαία και μπορεί να μη σχετίζεται με την νόσο. Άλλοτε πειστικοί καλοήθειες όγκοι δύνανται να πιέζουν περιοχές όπως ο ιππόκαμπος και να προκαλούν παθολογία σε αυτόν και συνεπώς επιληπτική νόσο. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η περιοχή της επιληπτογενούς ζώνης μπορεί να μην έχει κάποια μακροσκοπική ορατή αλλοίωση, αλλά λειτουργική βλάβη με αποτέλεσμα να πρέπει να αφαιρεθεί και η περιοχή αυτή για τη μείωση των μετεγχειρητικών κρίσεων.

❖ **Περιοχή δυσλειτουργική (functional deficit zone)**

Είναι η περιοχή του φλοιού που παρατηρείται μεσοκρισική δυσλειτουργία, με συμπτώματα ορατά στην νευρολογική εξέταση, γνωστικά ελείμματα, περιοχές με διαταραγμένο μεταβολισμό που φαίνεται στις απεικονιστικές μεθόδους πυρηνικής ιατρικής (PET, SPECT) και εστιακές μη επιληπτόμορφες EEG διαταραχές.

❖ **Συμπτωματογενής ζώνη**

Είναι η περιοχή εκείνη που όταν ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της κρίσης είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Δεν είναι πάντα εύκολο να διακριθεί αν συμφωνεί με την εστία έναρξης της κρίσης ή αν είναι περιοχή διάδοσης και για αυτό όσον αφορά την εντοπιστική της ικανότητα, είναι ενδεικτική μόνο της περιοχής που είτε ξεκινάει είτε διαδίδεται το παθολογικό σήμα.

Μελέτες fMRI σε κατάσταση ηρεμίας σε ασθενείς με επιληψία παρέχουν πολλές πληροφορίες για ανωμαλίες στα επιληπτογενή δίκτυα σε διαφορετικά επιληπτικά σύνδρομα. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν εστιάσει σε επιληψίες κροταφικού λοβού. Οι κροταφικές επιληψίες έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι η πιο συνηθισμένη και ομοιογενής ομάδα των εστιακών επιληπτικών συνδρόμων, και παρέχουν ένα καλό μοντέλο για έρευνα ανωμαλιών στο επιληπτογενές δίκτυο. Το επιληπτογενές δίκτυο στην κροταφική επιληψία είναι σχετικά καλώς χαρακτηρισμένο [125] , περιλαμβάνει ένα αριθμό από δομές στο μεσολόβιο (mesial temporal lobe)(αμυγδαλή και ιππόκαμπος) , τον ενδορρινικό φλοιό, τον πλευρικό κροταφικό φλοιό και επιπλέον δομές συμπεριλαμβανομένου του θάλαμου και του κογχομετωπιαίου φλοιού. Οι χάρτες λειτουργικής συνδεσιμότητας με περιοχές-σπόρους αυτές τις περιοχές του επιληπτογενούς δικτύου έχουν δείξει ένα αριθμό ανωμαλιών που περιλαμβάνει μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ ενός αριθμού υποπεριοχών στον κροταφικό λοβό [131]–[134] ,μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ του ιππόκαμπου και του κογχομετωπιαίου φλοιού [135].

Παρομοίως σε ασθενείς με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία αρκετές μελέτες έχουν ερευνήσει τα επιληπτογενή δίκτυα δημιουργώντας χάρτες από περιοχές που φαίνεται να εμπλέκονται στη δημιουργία των κρίσεων σε αυτά τα σύνδρομα. Ο θάλαμος και τα βασικά γάγγλια είναι οι πιο συνηθισμένες περιοχές που επιλέγονται σαν περιοχές-σπόροι και τυπικά δείχνουν μειωμένη συνδεσιμότητα με άλλα στοιχεία του δικτύου , κυρίως με υποφλοιικές δομές και τον κογχομετωπιαίο φλοιό [136]–[138].

Στην εστιακή αλλά και στη γενικευμένη επιληψία η τεχνική EEG-fMRI έχει χρησιμοποιηθεί για την χαρτογράφηση των επιληπτογενών δικτύων. Στις εστιακές επιληψίες , αρκετές μελέτες έχουν δείξει μία καλή συμφωνία μεταξύ περιοχών με αλλαγή στο BOLD σήμα κατά τη διάρκεια μεσοκριστικής δραστηριότητας και των επιληπτογενών περιοχών που έχουν χαρτογραφηθεί από άλλες τεχνικές [20], [139]–[142]. Έχει εκτιμηθεί ότι η τεχνική EEG-fMRI μπορεί να συμβάλλει σε πιο ακριβή εντοπισμό της επιληπτικής εστίας σε περίπου 2/3 προεγχειρητικές υποθέσεις . Παρομοίως στην γενικευμένη επιληψία ένας μεγάλος αριθμός μελετών EEG-fMRI έχουν χαρακτηρίσει τα δίκτυα που εμπλέκονται στη δημιουργία επιληπτικής δραστηριότητας . Κοινά ευρήματα σε μελέτες έχουν δείξει ενεργοποίηση σε φλοιικές και υποφλοιικές δομές αποτελούμενες από μεσαίες-μετωπιαίες περιοχές, θάλαμος , παρεγκεφαλίτιδα, κερκοφόρος πυρήνας κατά τη διάρκεια εμφάνισης γενικευμένων αιχμών-κυμάτων. Σε άλλες EEG-fMRI μελέτες υπάρχουν ενδείξεις για την παρουσία μεγάλης κλίμακας δικτύων συχνά και στα δύο ημισφαίρια πίσω από τις εστιακές επιληψίες [139], [143]. Το πιο κοινό εύρημα είναι η μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ των επιληπτογενών περιοχών με το ΔΠΛ.

Υπάρχει μία συνεχόμενη δουλειά που σκοπεύει στην εξαγωγή της επιληπτογενούς ζώνης από τους χάρτες EEG-fMRI με σκοπό την παροχή πληροφοριών που μπορούν να αξιοποιηθούν σε χειρουργική αξιολόγηση [144].

Ανωμαλίες στο γνωστικό δίκτυο

Μελέτες EEG-fMRI σε κατάσταση ηρεμίας έχουν εκτενώς μελετήσει δίκτυα που σχετίζονται με γνωστικές και αισθητικοκινητικές λειτουργίες σε διαφορετικά επιληπτικά σύνδρομα.

Οι ανωμαλίες περιλαμβάνουν μειωμένη συνδεσιμότητα με το γλωσσικό δίκτυο [145], το δίκτυο μνήμης [135], το ακουστικό και αισθητικοκινητικό δίκτυο [146] καθώς και αυξημένη συνδεσιμότητα στο οπτικό δίκτυο και στο δίκτυο προσοχής στους ασθενείς με εστιακή επιληψία. Στην ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία στην οποία η γνωστική λειτουργία αναμένεται να είναι μη φυσιολογική, αυξημένη συνδεσιμότητα έχει βρεθεί ανάμεσα στο δίκτυο προσοχής και στη συμπληρωματική κινητική περιοχή (supplementary motor area) [147].

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις ανωμαλίες στο *Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode Network)*. Σε σχέση με την μεσοκριστική δραστηριότητα στις εστιακές επιληψίες, οι μελέτες EEG-fMRI έχουν βρει αλλαγές στο σήμα BOLD στο ΔΠΛ με διαφορές στην ένταση ανάμεσα στην κροταφική και εξωκροταφική επιληψία [148], [149]. Αλλαγές στο BOLD σήμα είναι συχνές επίσης και σε ασθενείς με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία [24], [71], [150], [151], [152]. Αυτές οι μελέτες, σε εστιακή και ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία, δείχνουν κυρίως μείωση του σήματος BOLD κατά τη διάρκεια επιληπτικών περιόδων.

Παρά το γεγονός ότι έχουν υπάρξει πολλές μελέτες που έχουν βρει αλλαγές στο ΔΠΛ στην επιληψία παραμένουν μεγάλα κενά στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του επιληπτογενούς δικτύου και του ΔΠΛ [153].

6. Πειραματική Διαδικασία - Παρουσίαση αποτελεσμάτων

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την επεξεργασία των δεδομένων τα οποία λήφθηκαν σε κλινική ρουτίνα στην κλινική «Άγιος Λουκάς». Τα δεδομένα ανήκουν σε 4 ασθενείς με εστιακή επιληψία στους οποίους έχει αποτύχει η θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ).

6.1 Λήψη εικόνων

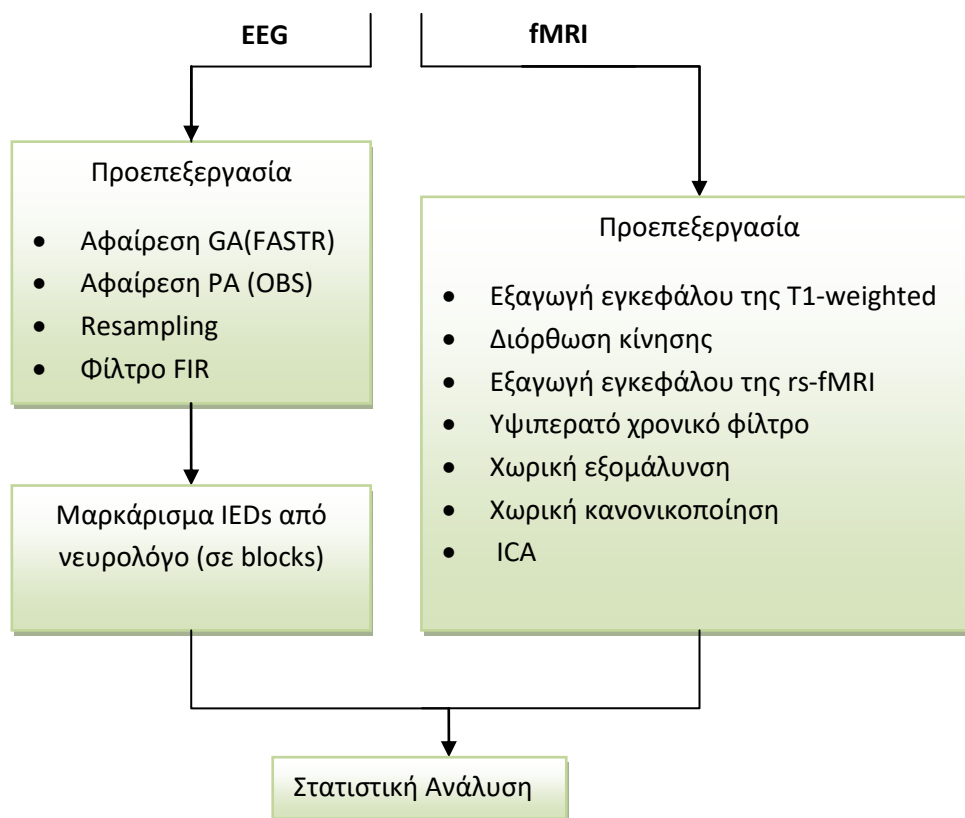
Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη λήψη EEG-fMRI για 30 λεπτά σε κατάσταση ηρεμίας με τα μάτια κλειστά και παροτρύνθηκαν να παραμείνουν όσο το δυνατόν πιο ακίνητοι. Ένα 31 MR-συμβατό EEG cap (BRAINCAP-MR, EASYCAP) χρησιμοποιήθηκε σύμφωνα με το 10-20 σύστημα με ηλεκτρόδια Ag/AgCl σε σχήμα δαχτυλιδιού με μία επιπλέον κροταφική αλυσίδα ηλεκτροδίων σε κάθε ημισφαίριο (F9/T9/P9, F10/T10/P10 αντί για F5/C5/P5, F6/C6/P6). Ένα επιπλέον ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε στην πλάτη αριστερά για να μετρήσει την ηλεκτροκαρδιακή δραστηριότητα. Το ηλεκτρόδιο αναφοράς είναι το FC_z και γείωσης το AF_z . Ειδική γέλη εφαρμόστηκε στις επαφές ηλεκτροδίων-κρανίου μέχρι οι αντιστάσεις να πέσουν στο εύρος των 0-10kΩ αλλά και στο ηλεκτρόδιο που τοποθετείται στην πλάτη. Η συχνότητα δειγματοληψίας του EEG ήταν 5kHz. Χρησιμοποιήθηκε ενισχυτής BrainAmp 32 channels.

Η λήψη των εικόνων έγινε σε έναν σαρωτή τύπου SIEMENS AVANTO με μαγνητικό πεδίο B_0 1.5T με τεχνική μονήρους διέγερσης επίπεδης ηχούς (single shot gradient-echo echo-planar images). Ο χρόνος TR που επιλέχθηκε ήταν στα 4s και ο χρόνος TE στα 45ms με γωνία εκτροπής (flip angle) στις 90 μοίρες. Το πεδίο προβολής (Field of view) ήταν 24x24cm. Λήφθηκαν 45 τομές με πάχος 2.5mm. Το κενό ανάμεσα στις τομές ήταν 0.2mm, πίνακας voxel 96x96. Το κάθε voxel έχει ανάλυση 2.5mmx2.5mmx2.5mm. Έγινε επίσης συγχρονισμός του σαρωτή με το ρολόι του EEG.

6.2 Προεπεξεργασία δεδομένων

Η ανάλυση του EEG έγινε στο EEGLAB [154]. Από το EEG αρχικά αφαιρέθηκε ο θόρυβος κατά τη λήψη εικόνας (GA) με τη μέθοδο FASTR (fMRI artefact slice template removal)[87] χρησιμοποιώντας μέθοδο βασισμένη στην αφαίρεση του πρότυπου θορύβου (artefact template subtraction). Μετά την διόρθωση του GA η συχνότητα δειγματοληψίας μειώθηκε στα 500Hz. Έπειτα έγινε εντοπισμός των QRS κορυφών από το ECG και αφαιρέθηκε ο θόρυβος λόγω καρδιακού παλμού (PA) με την προσέγγιση Optimal Basis Set (OBS) [80] αφαιρώντας τρεις κύριες συνιστώσες από το κάθε κανάλι. Τέλος εφαρμόστηκε ένα FIR φίλτρο (ζωνοπερατό 0.5Hz-60Hz). Στη συνέχεια ένας έμπειρος νευρολόγος-επιληπτολόγος σημείωσε μεσοκρυστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις (IEDs) στο EEG σαν μπλοκ από μεγάλα ή μικρότερα συμβάντα ομαδοποιημένα. Το μαρκάρισμα του EEG έγινε στο Brainstorm [155].

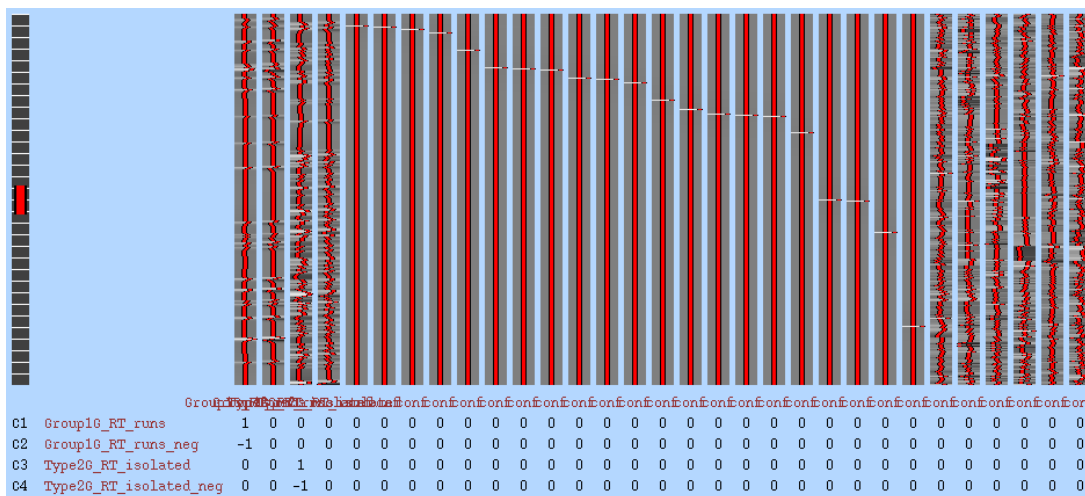
Στην ανάλυση εφαρμόστηκαν όλα τα βήματα επεξεργασίας fMRI εικόνων που αναφέρθηκαν αναλυτικά παραπάνω. Συνοπτικά, κάνοντας χρήση του εργαλείου optiBET από το πακέτο του FSL [156], αφαιρέθηκαν οι ιστοί που δεν ανήκουν στον εγκέφαλο από τις ανατομικές εικόνες του κάθε υποκειμένου. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε διόρθωση κίνησης (MCFLIRT) και υπολογίστηκαν οι έξι παράμετροι (3 για μετακίνηση και 3 για περιστροφή). Στην συνέχεια έγινε χρήση ενός υψιπερατού φίλτρου το οποίο εφαρμόστηκε στις χρονοσειρές των voxels. Η χωρική εξομάλυνση έγινε με Γκαουσιανό πυρήνα (Gaussian Kernel) με FWHM στα 4mm. Τέλος, η χωρική κανονικοποίηση πραγματοποιήθηκε σε δύο επίπεδα. Στο πρώτο επίπεδο, τα δεδομένα από το λειτουργικό χώρο (functional space) κανονικοποιήθηκαν στον ανατομικό χώρο (anatomical space) του κάθε υποκειμένου με χρήση του αλγορίθμου BBR [98]. Έπειτα, τα κανονικοποιημένα δεδομένα κανονικοποιήθηκαν περαιτέρω στον κανονικό χώρο (standard space MNI152) με ανάλυση 2mm μέσω μη γραμμικού μετασχηματισμού και ανάλυση παραμόρφωσης στα 10mm. Τα δεδομένα αυτά έπειτα, αναλύθηκαν σε ανεξάρτητες μεταβλητές (ICA), προκειμένου να βρεθούν οι συνιστώσες που αποτελούν θόρυβο και να αφαιρεθούν από τα δεδομένα. Στις εικόνες δεν έγινε διόρθωση συγχρονισμού τομών, διότι η διόρθωση συγχρονισμού τομών και η διόρθωση κίνησης αλληλοεπηρεάζονται και γι' αυτό στην βιβλιογραφία προτείνεται να αποφεύγεται η πρώτη. Αν κάποιος επιμένει να κάνει διόρθωση χρόνου, τότε προτείνεται να κάνει πρώτα την διόρθωση κίνησης [94]. Τα βήματα επεξεργασίας που ακολουθήθηκαν φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα.



Εικόνα 44: Επεξεργασία δεδομένων EEG-fMRI

6.3 Στατιστική Ανάλυση

Για το στάδιο της στατιστικής ανάλυσης αρχικά στα δεδομένα εισήχθη λευκός Γκαουσιανός θόρυβος ώστε η στατιστική ανάλυση να είναι έγκυρη. Έπειτα έγινε χρήση του GLM και κατασκευάστηκε για κάθε υποκείμενο ένας πίνακας σχεδιασμού (design matrix) όπως αυτός της Εικόνας 45. Στην 1^η και 3^η στήλη φαίνονται η ομαδοποίηση των events όπως αυτά σημειώθηκαν στο EEG σε συνέλιξη με την HRF ενώ στην 2^η και 4^η οι αντίστοιχες παράγωγοί τους. Στις 6 τελευταίες φαίνονται οι παράμετροι κίνησης (3 για περιστροφή και 3 για μεταφορά). Στις ενδιάμεσες είναι τα volumes που παρουσίασαν μεγάλη μετατόπιση , μεγαλύτερη από 2mm framewise displacement.



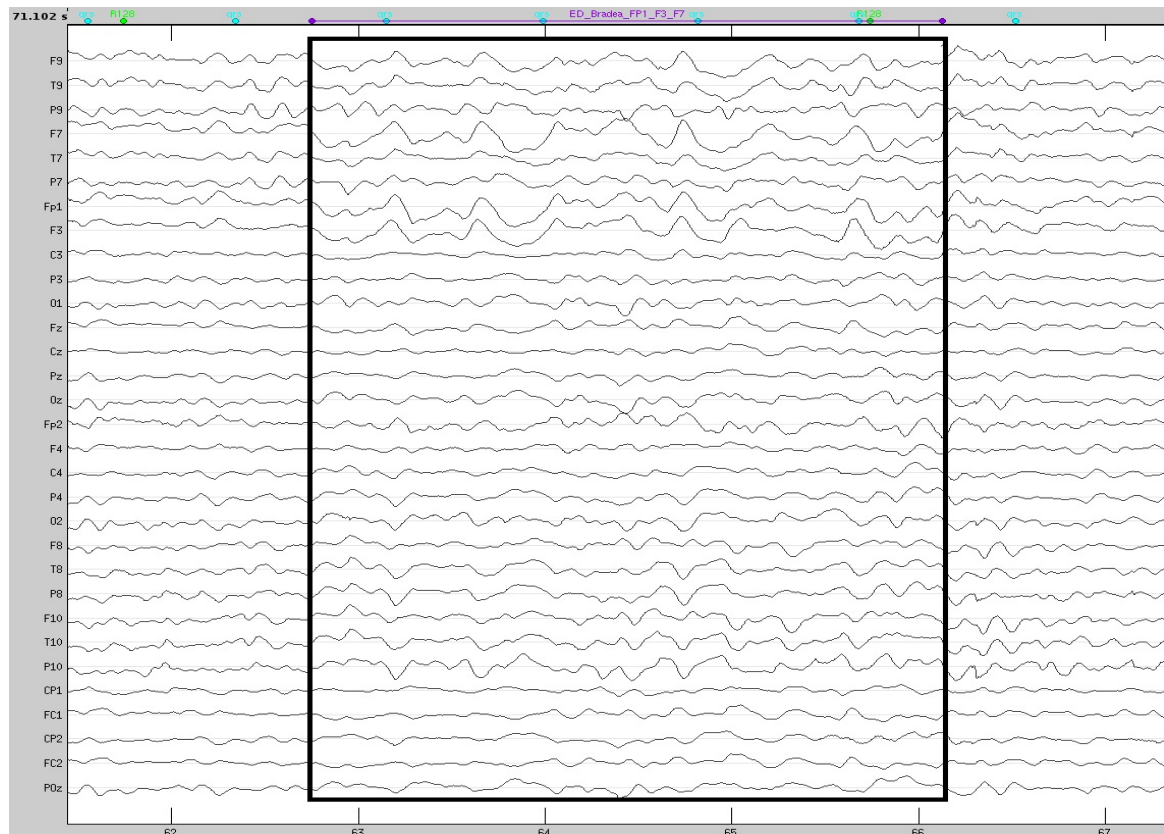
Εικόνα 45: Το design matrix ενός υποκειμένου που χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση.

Τέλος εφαρμόστηκε κατωφλίωση , αρχικά ορίστηκε το $Z \text{ threshold} \geq 3.1$ για το διαχωρισμό των συμπλεγμάτων (cluster-forming threshold) και εν συνεχεία το εκτιμώμενο επίπεδο σημαντικότητας κάθε συμπλέγματος (βάσει της θεωρίας των Γκαουσιανών τυχαίων πεδίων) συγκρίνεται με το “Cluster P threshold” όπου ορίστηκε $p \leq 0.05$. Τα σημαντικά συμπλέγματα (clusters) χρησιμοποιούνται ως μάσκες για την αρχική στατιστική εικόνα για τη δημιουργία των επισημασμένων περιοχών ενεργοποίησης (blobs).

6.4 Παρουσίαση αποτελεσμάτων

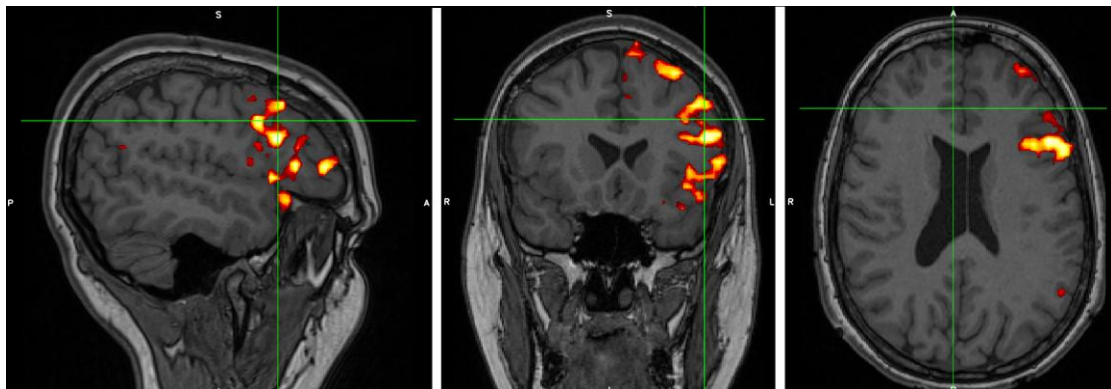
Ασθενής 1^{ος}.

Για τον ασθενή κατεγράφησαν τρεις ομάδες IEDs, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στο στατιστικό μοντέλο. Στην Εικόνα 46 φαίνεται το EEG του ασθενούς καθώς και ένα παράδειγμα μαρκαρίσματος της πρώτης ομάδας IEDs. Οι μεσοκριτικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις εντοπίζονται κυρίως στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου στο μετωπιαίο λοβό. Οι μέγιστες αιχμές είναι στα ηλεκτρόδια Fp1,F3,F7. Η συνολική διάρκεια του φαινομένου είναι 155.59s.

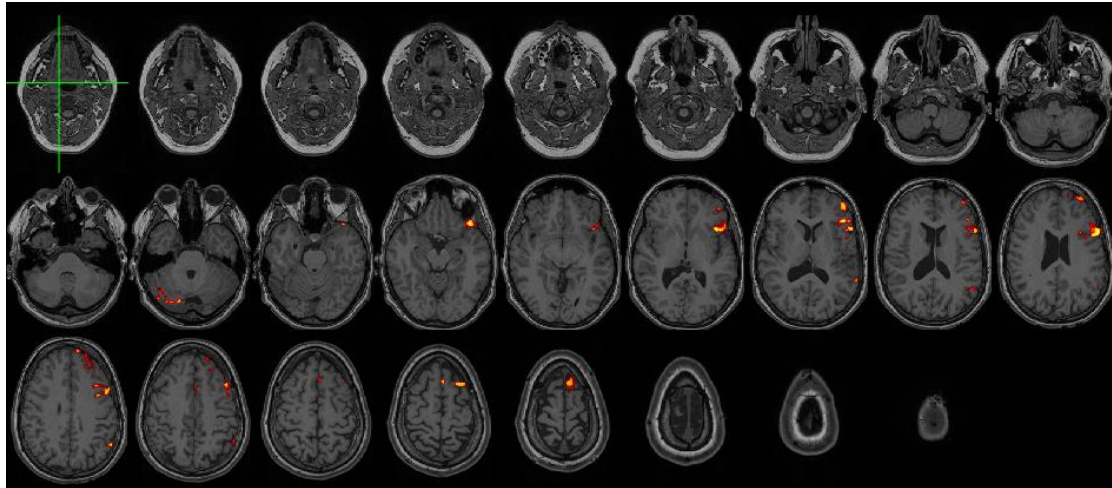


Εικόνα 46: EEG του 1^{ου} ασθενούς. Φαίνεται ένα παράδειγμα μαρκάριατος του συμβάντος. Παθολογικά κύματα στα ηλεκτρόδια Fp1,F3,F7.

Οι ενεργοποιήσεις των voxels που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση με βάση το παραπάνω μαρκάρισμα στο EEG φαίνονται στην Εικόνα 47 και Εικόνα 48. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $z \geq 2.5$. Οι ενεργοποιήσεις είναι στο αριστερό ημισφαίριο, στο μετωπιαίο, στον κροταφικό λοβό και βρεγματικό λοβό .

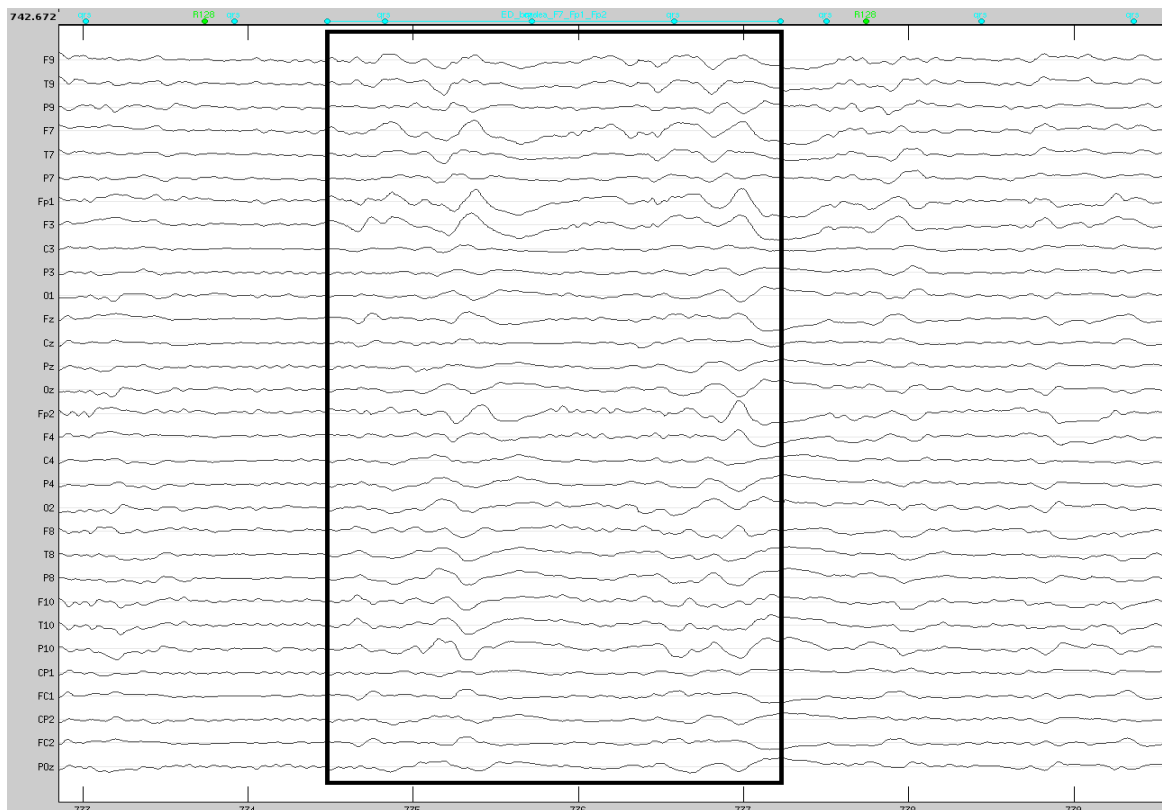


Εικόνα 47 : Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 1^ο ασθενή για την 1^ο ομάδα IEDs που καταγράφηκε. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση, δηλαδή το αριστερό ημισφαίριο, όπως φαίνεται στην εικόνα, συμβολίζει το δεξιό ημισφαίριο του ασθενούς και αντίστοιχα το δεξιό ημισφαίριο της εικόνας συμβολίζει το αριστερό ημισφαίριο του ασθενούς($p < 0.05$, FDR διόρθωση).



Εικόνα 48: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.

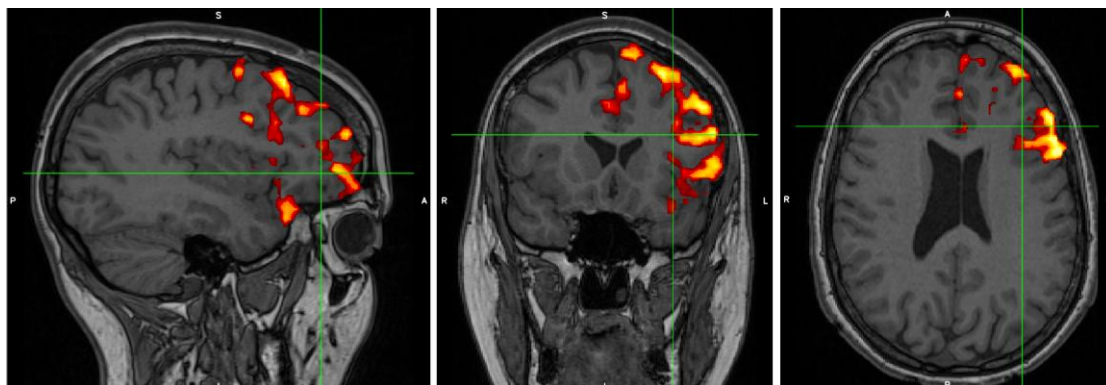
Στην Εικόνα 49 φαίνεται το EEG του ασθενούς καθώς και ένα παράδειγμα του μαρκαρίσματος της δεύτερης ομάδας IEDs. Οι μεσοκριστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις εντοπίζονται κυρίως στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου στο μετωπιαίο λοβό , ηλεκτρόδια Fp1,Fp2,F7. Η συνολική διάρκεια του φαινομένου είναι 60.66s.



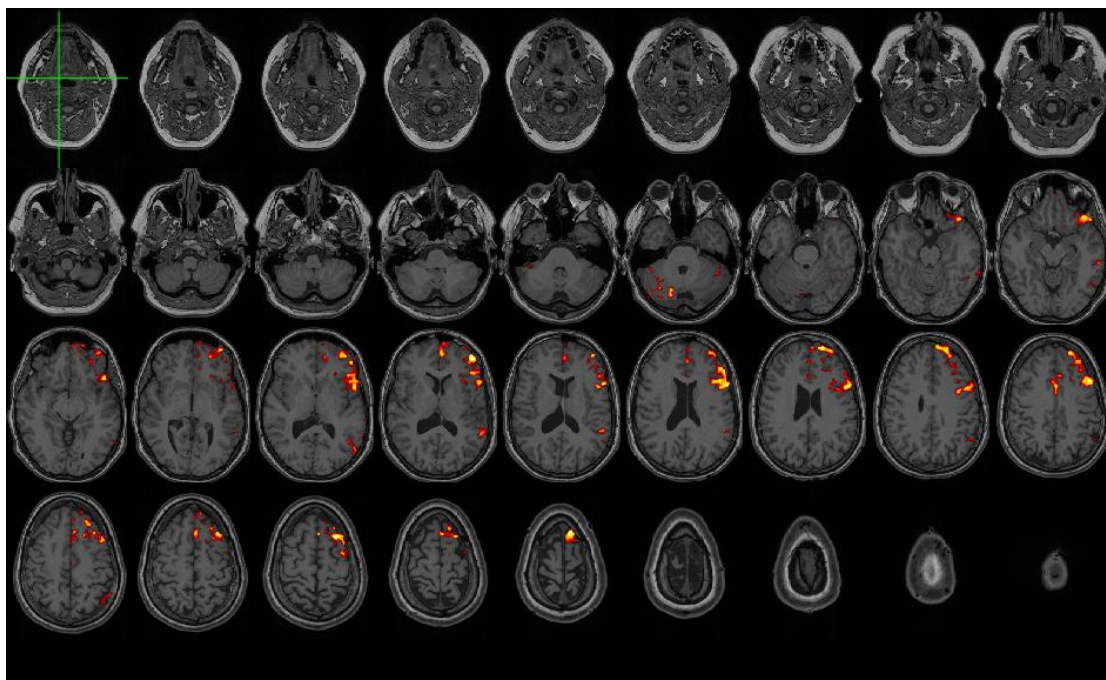
Εικόνα 49 : EEG του 1^{ου} ασθενούς. Φαίνεται ένα παράδειγμα μαρκαρίσματος του συμβάντος. Παθολογικά κύματα στα ηλεκτρόδια Fp1,Fp2,F7.

Οι ενεργοποιήσεις των voxels που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση με βάση το παραπάνω μαρκάρισμα στο EEG φαίνονται στην Εικόνα 50 και Εικόνα 51. Οι

ενεργοποιήσεις φαίνονται στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου, στο μετωπιαίο και στον κροταφικό λοβό. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $z \geq 2.5$.

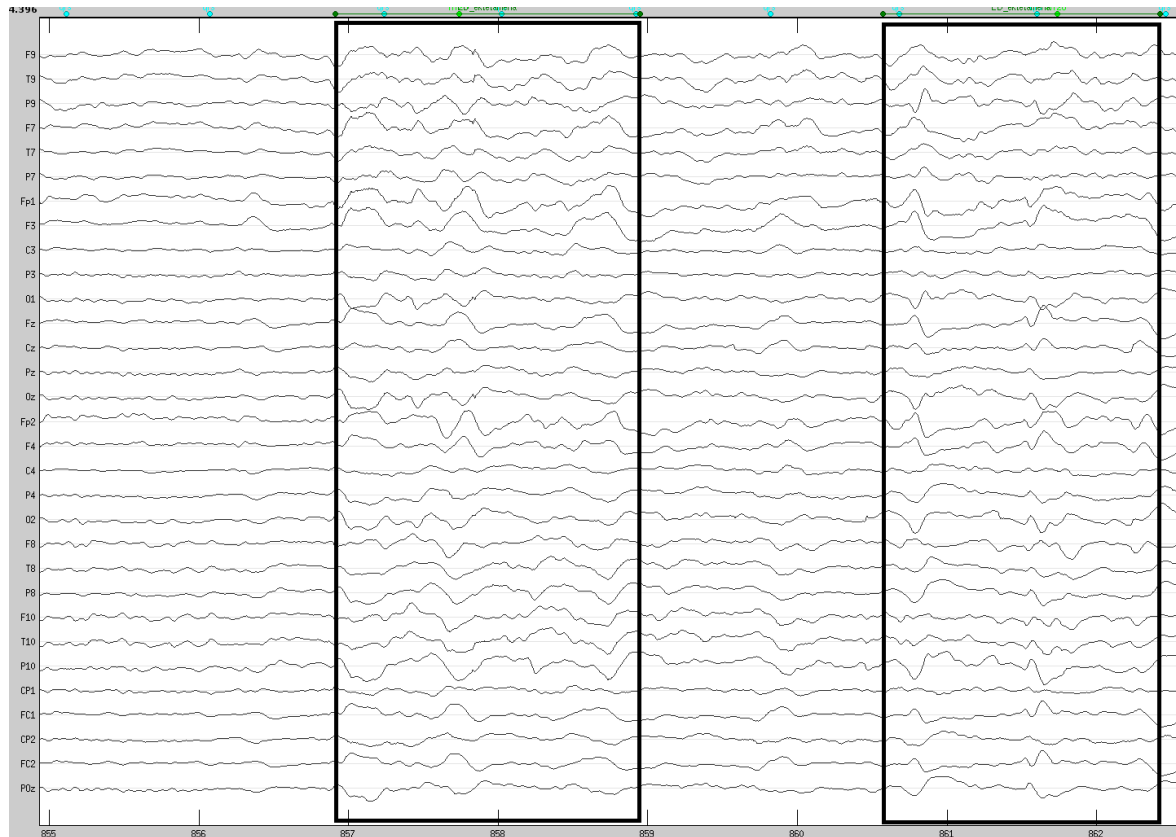


Εικόνα 50 : Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 1^ο ασθενή και τη 2^η ομάδα IEDs που καταγράφηκε. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p < 0.05$, FDR διόρθωση).



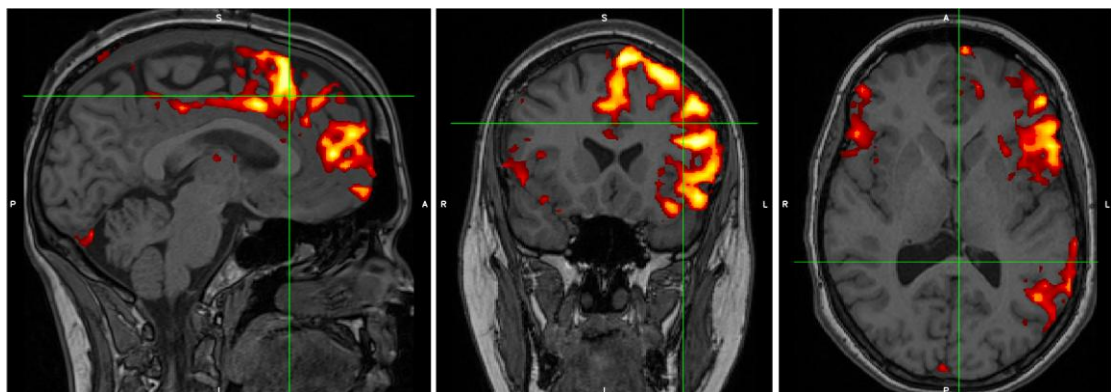
Εικόνα 51: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.

Στην Εικόνα 52 φαίνεται το EEG του ασθενούς καθώς και το μαρκάρισμα της τρίτης ομάδας IEDs. Τα παθολογικά κύματα φαίνεται να είναι εκτεταμένα και εμφανίζονται και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου. Η συνολική διάρκεια του φαινομένου είναι 131.45s.

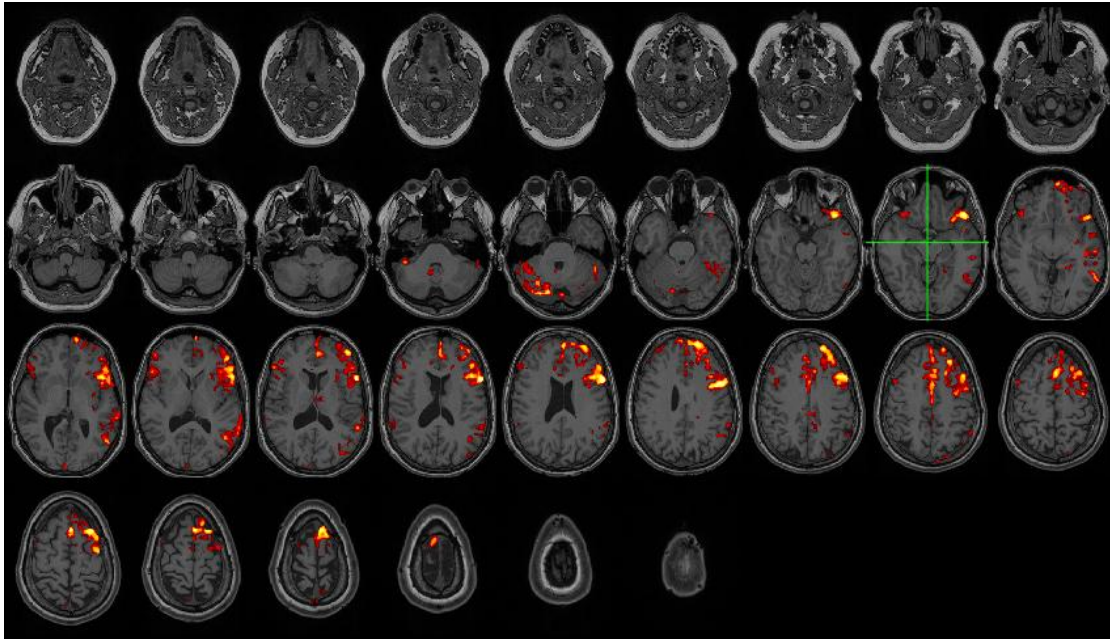


Εικόνα 52: EEG του 1^{ου} ασθενούς. Φαίνονται δύο παραδείγματα μαρκάριας του συμβάντος. Εκτεταμένα παθολογικά κύματα και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου.

Οι ενεργοποιήσεις των voxels που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση με βάση το παραπάνω μαρκάρισμα στο EEG φαίνονται στην Εικόνα 53 και Εικόνα 54. Οι ενεργοποιήσεις εμφανίζονται στο δεξιό ημισφαίριο στο μετωπιαίο και κροταφικό λοβό και στο αριστερό ημισφαίριο μετωπιαίο κροταφικό και βρεγματικό λοβό. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $z \geq 2.5$.



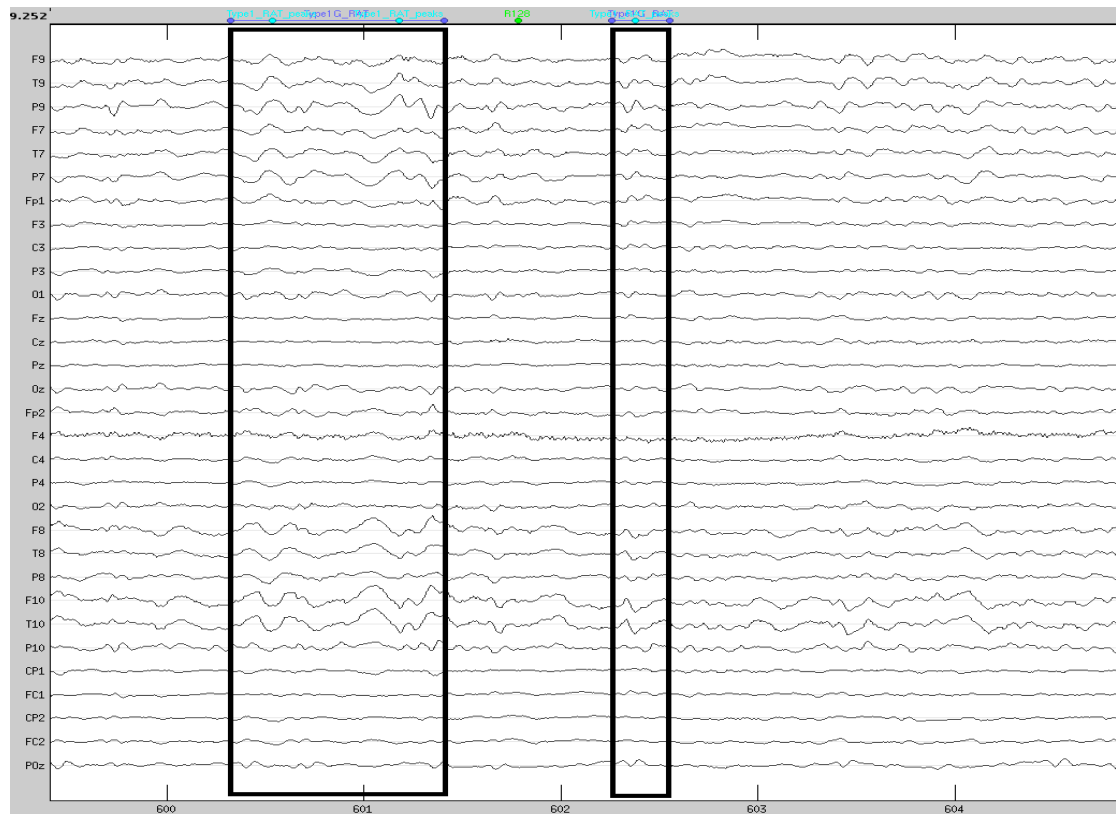
Εικόνα 53: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 1^ο ασθενή και την 3^η ομάδα IEDs που καταγράφηκε. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p < 0.05$, FDR διόρθωση).



Εικόνα 54: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.

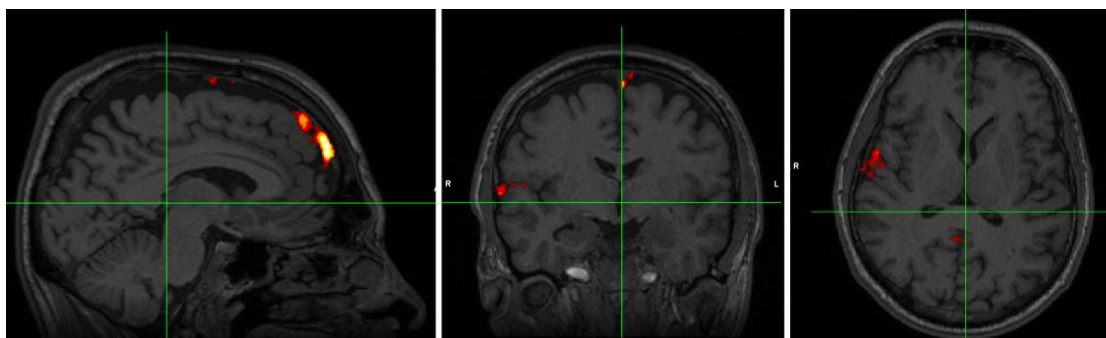
Ασθενής 2^{ος}.

Για τον ασθενή κατεγράφη ένας τύπος IED, ο οποίος συμπεριλήφθηκε στο στατιστικό μοντέλο. Στην Εικόνα 55 φαίνεται το EEG του ασθενούς καθώς και το μαρκάρισμα του IED. Οι μεσοκριστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις εντοπίζονται κυρίως στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου. Η συνολική διάρκεια του φαινομένου είναι 31.79s.

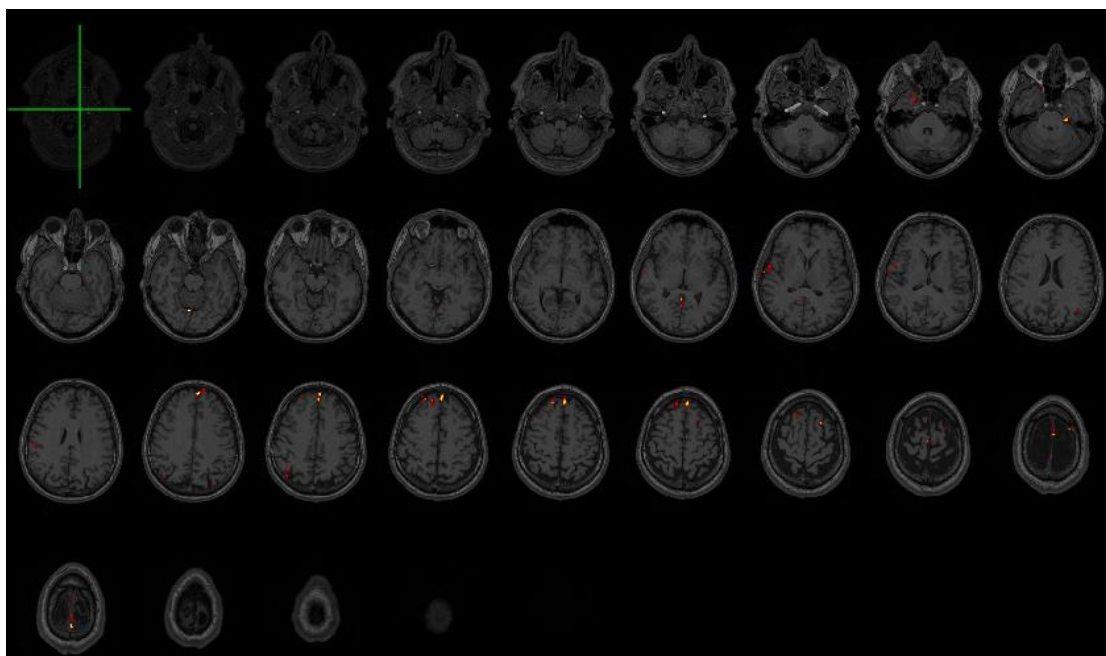


Εικόνα 55: EEG του 2^{ου} ασθενούς. Φαίνεται δύο παραδείγματα μαρκάριματος του συμβάντος. Παθολογικά κύματα κυρίως στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου.

Οι ενεργοποιήσεις των voxels που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση με βάση το παραπάνω μαρκάρισμα στο EEG φαίνονται στην Εικόνα 56 και Εικόνα 57. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $z \geq 2.5$.



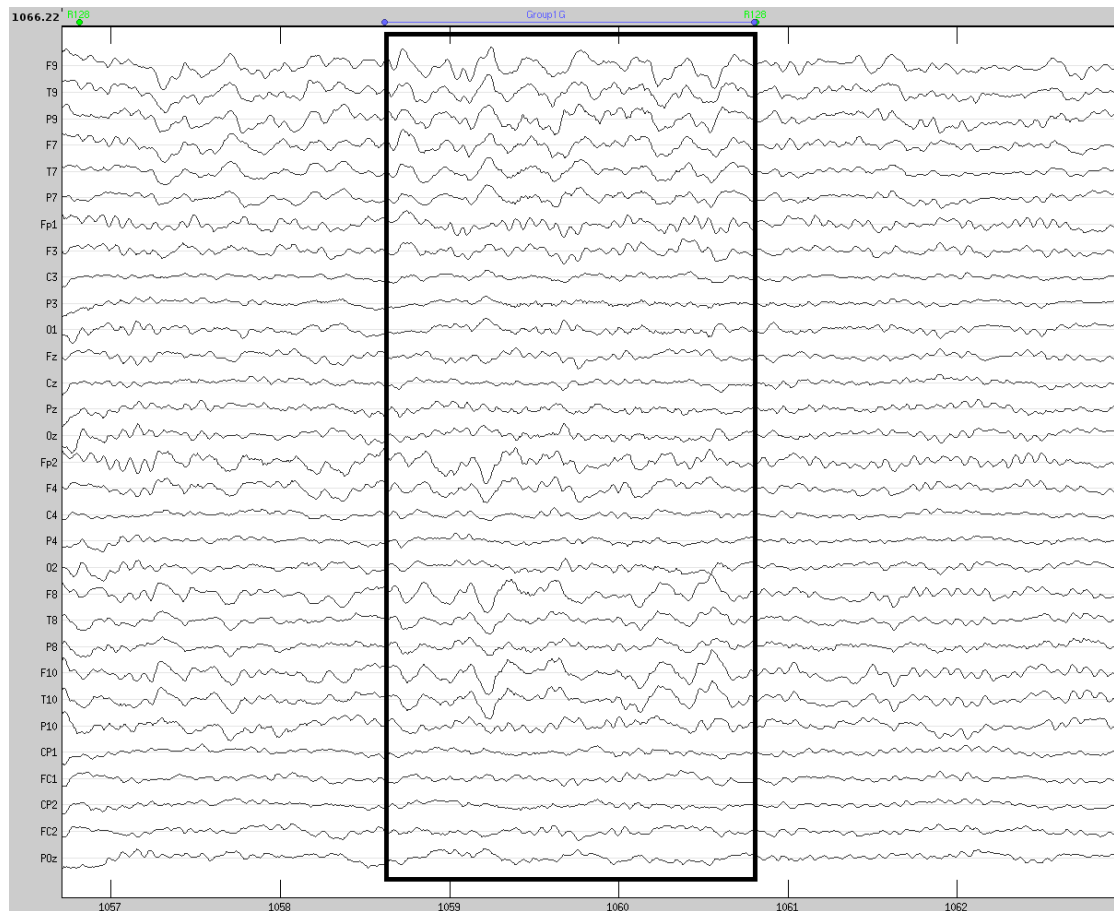
Εικόνα 56: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 2^ο ασθενή και τα IEDs που καταγράφηκαν. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p < 0.05$, FDR διόρθωση).



Εικόνα 57: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.

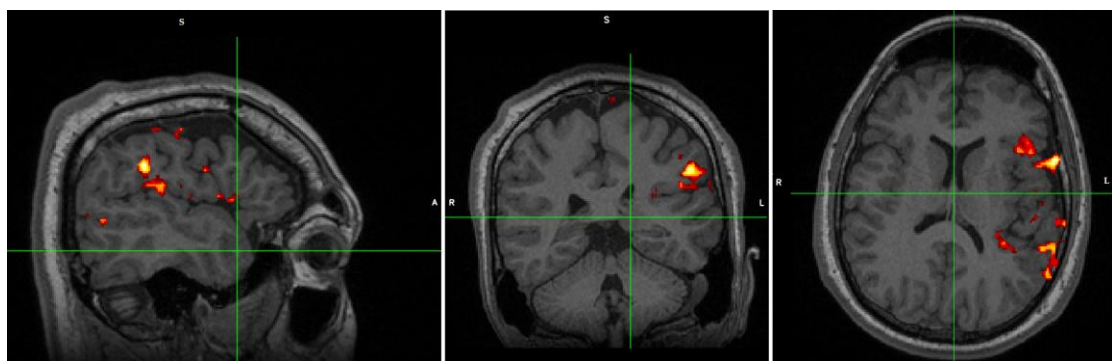
Ασθενής 3^{ος}.

Για τον ασθενή κατεγράφη ένας τύπος IED, ο οποίος συμπεριλήφθηκε στο στατιστικό μοντέλο. Στην Εικόνα 58 φαίνεται το EEG του ασθενούς καθώς και το μαρκάρισμα του IED. Η συνολική διάρκεια του φαινομένου είναι 58.93s.

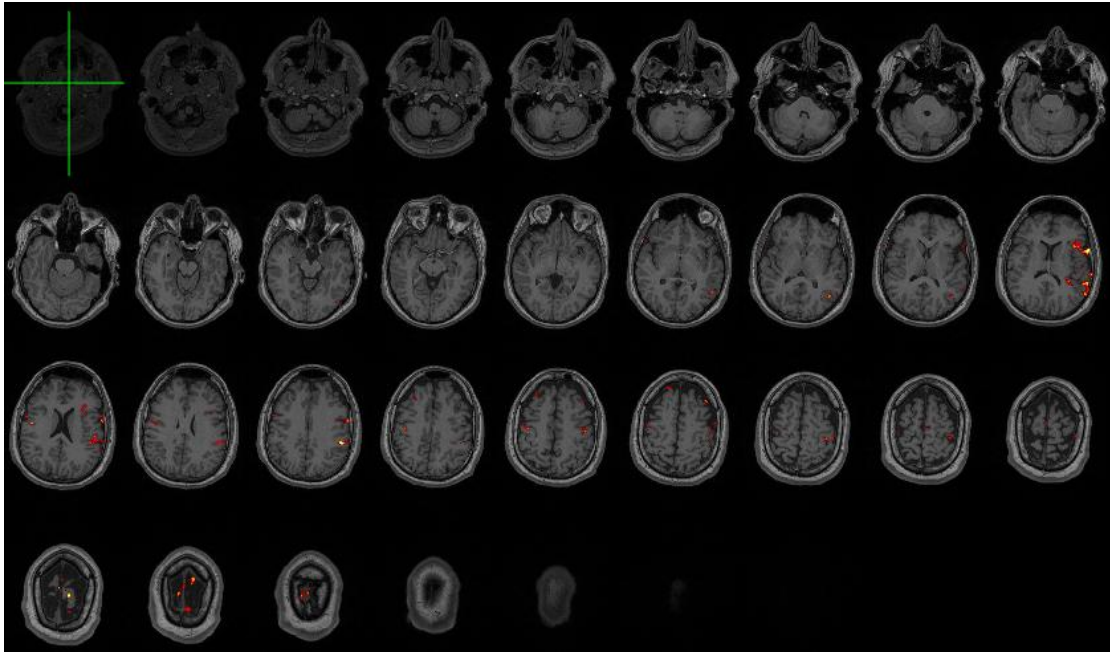


Εικόνα 58: EEG του 3^{ου} ασθενούς. Φαίνεται ένα παράδειγμα μαρκάριατος του συμβάντος.

Οι ενεργοποιήσεις των voxels που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση με βάση το παραπάνω μαρκάρισμα στο EEG φαίνονται στην Εικόνα 59 και Εικόνα 60. Οι ενεργοποιήσεις φαίνονται στο αριστερό ημισφαίριο στον μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $z \geq 2.5$.



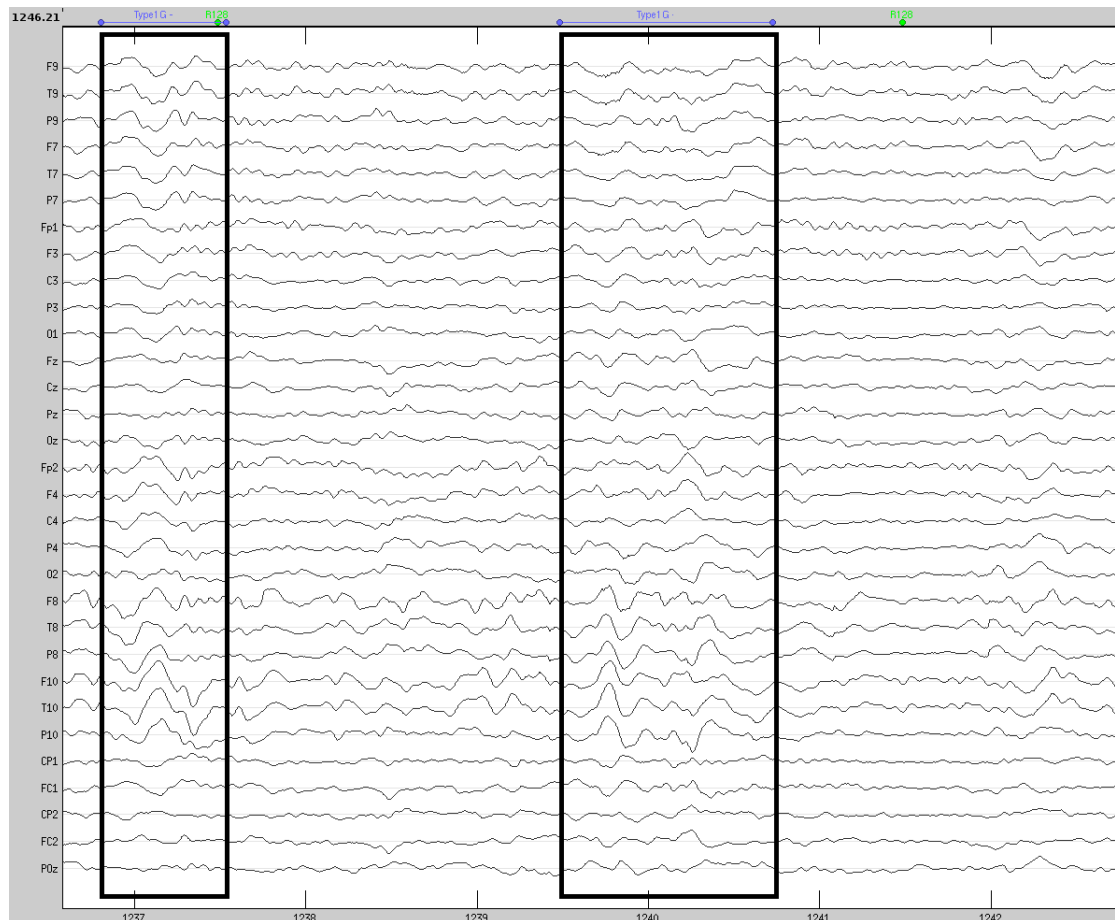
Εικόνα 59: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 3^ο ασθενή και τα IEDs που καταγράφηκαν. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p < 0.05$, FDR διόρθωση).



Εικόνα 60: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.

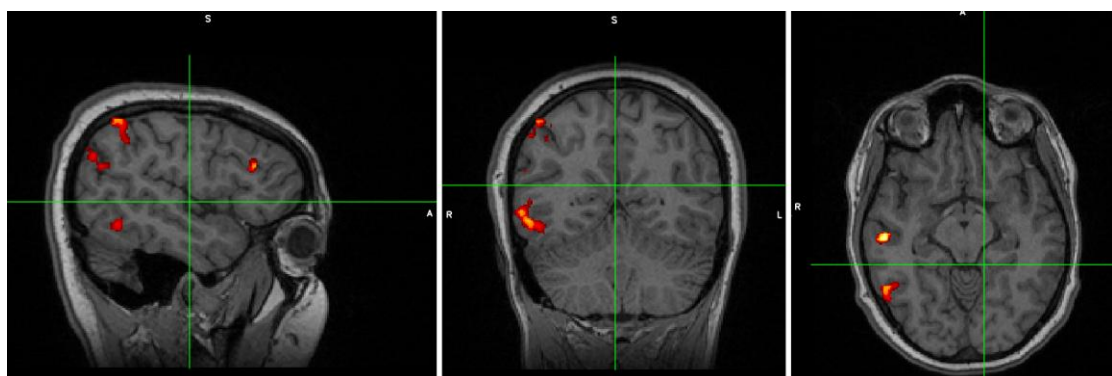
Ασθενής 4^{ος}.

Για τον ασθενή κατεγράφησαν δύο ομάδες IEDs, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στο στατιστικό μοντέλο. Οι δύο ομάδες παρουσιάζονται παρακάτω από τη μεγαλύτερη συχνότητα στη μικρότερη. Στην Εικόνα 61 φαίνεται το EEG του ασθενούς καθώς και ένα παράδειγμα μαρκαρίσματος της πρώτης ομάδας IEDs. Οι μεσοκριστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις εντοπίζονται κυρίως στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου. Η συνολική διάρκεια του φαινομένου είναι 30.14s. Το σύνολο των αιχμών είναι 56 που αντιστοιχεί σε ποσοστό εμφάνισης 86,15% των συνολικών αιχμών που εμφανίζονται στο EEG του ασθενούς.

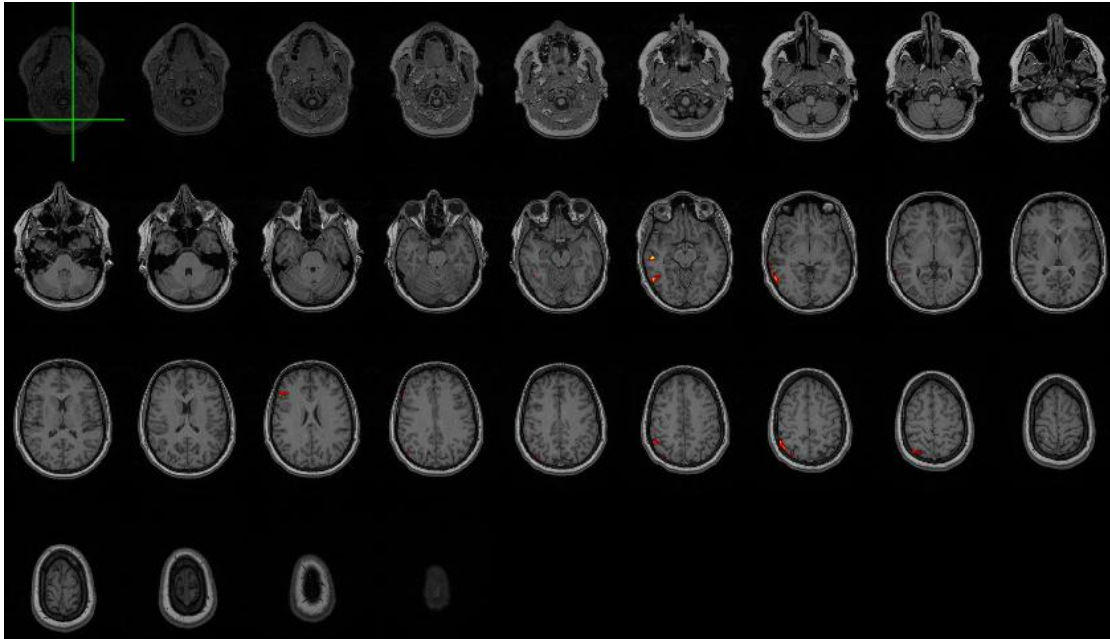


Εικόνα 61: EEG του 4^{ου} ασθενούς. Φαίνονται δύο παραδείγματα μαρκαρίσματος του συμβάντος.

Οι ενεργοποιήσεις των voxels που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση με βάση το παραπάνω μαρκαρίσμα στο EEG φαίνονται στην Εικόνα 62 και Εικόνα 63. Οι ενεργοποιήσεις φαίνονται στο δεξιό ημισφαίριο στον μετωπιαίο, βρεγματικό και ινιακό λοβό του εγκεφάλου. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $z \geq 2.5$.

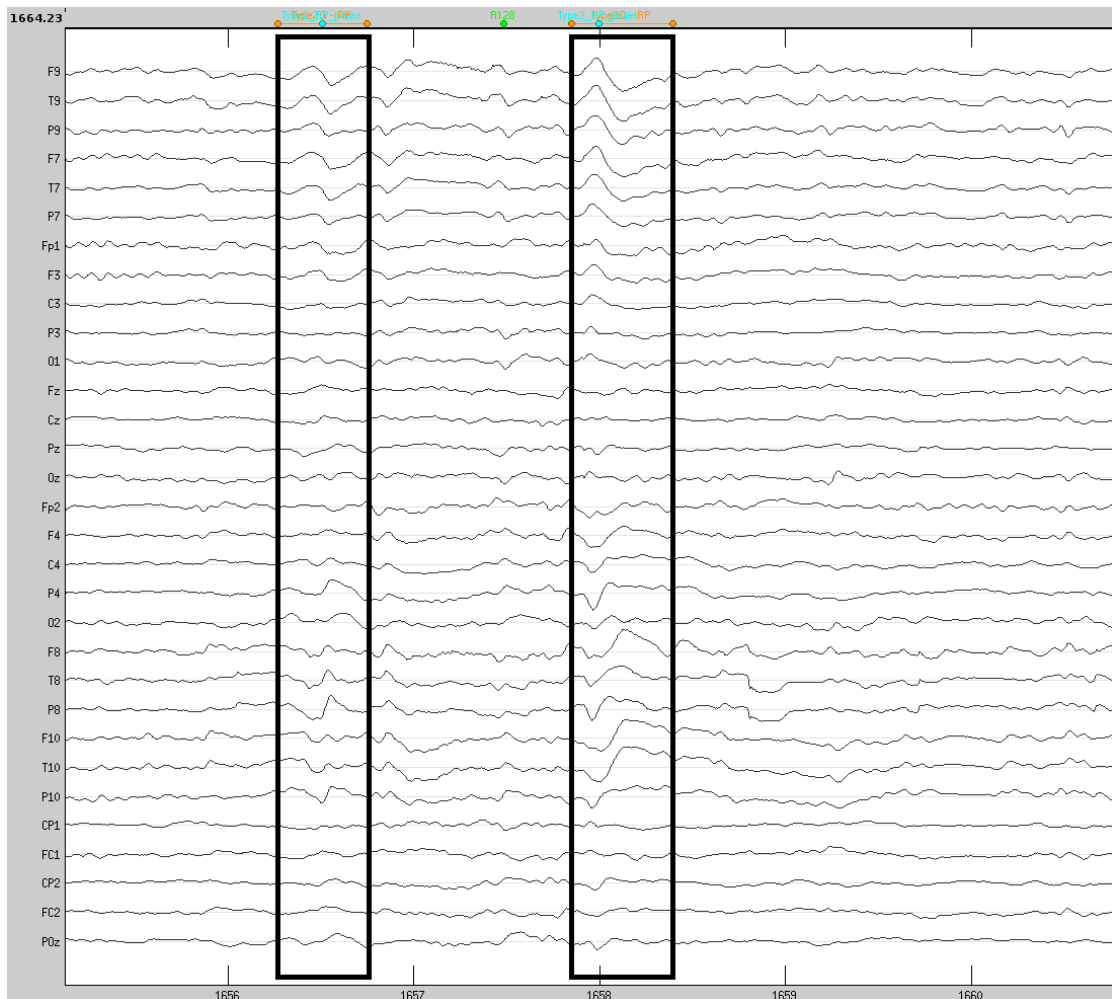


Εικόνα 62: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 4^ο ασθενή και την 1^η ομάδα IEDs που καταγράφηκε. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση ($p < 0.05$, FDR διόρθωση).



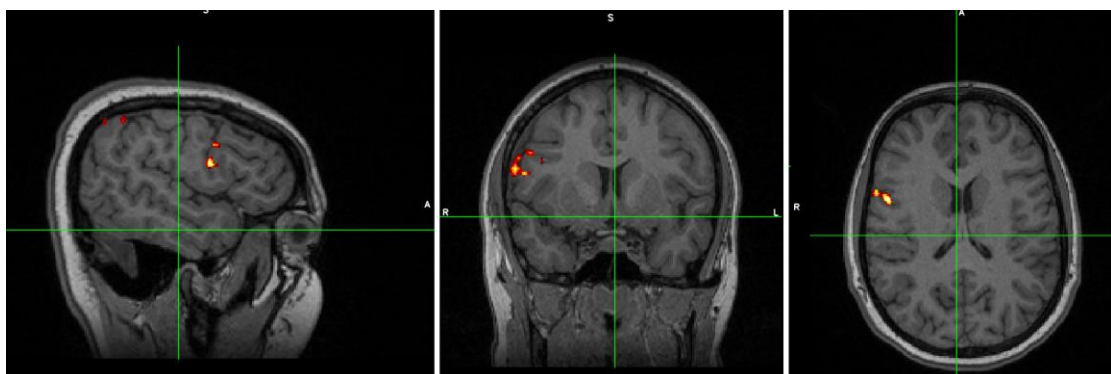
Εικόνα 63: Οριζόντια τομή. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.

Στην Εικόνα 64 φαίνεται το EEG του ασθενούς καθώς και το μαρκάρισμα της δεύτερης ομάδας IEDs. Οι μεσοκρισικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις εντοπίζονται κυρίως στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου. Η συνολική διάρκεια του φαινομένου είναι 4.72s. Το σύνολο των αιχμών είναι 9 που αντιστοιχεί σε ποσοστό εμφάνισης 13,85% των συνολικών αιχμών που εμφανίζονται στο EEG του ασθενούς.



Εικόνα 64: EEG του 4^{ου} ασθενούς. Φαίνονται δύο παραδείγματα μαρκάριατος του συμβάντος.

Οι ενεργοποιήσεις των voxels που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση με βάση το παραπάνω μαρκάρισμα στο EEG φαίνονται στην Εικόνα 65. Οι ενεργοποιήσεις φαίνονται στο δεξιό ημισφαίριο στον μετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $z \geq 2.5$.



Εικόνα 65: Οβελιαία τομή(αριστερά), Στεφανιαία τομή(κέντρο), Οριζόντια τομή(δεξιά). Τα voxels που έχουν στατιστική σημασία (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για τον 4^ο ασθενή και της 2^{ης} ομάδας IEDs που καταγράφηκε ($p < 0.05$, FDR διόρθωση). Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με τη νευρολογική σύμβαση.

6.5 Συμπεράσματα-Μελλοντική Εργασία

Στην παρούσα εργασία έγινε επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων που λήφθηκαν με χρήση της μεθόδου ταυτόχρονης λήψης Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος(EEG) και Λειτουργικής Μαγνητικής Απεικόνισης(fMRI) για τη διερεύνηση περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με μεσοκριστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις σε ασθενείς με επιληψία οι οποίοι παρουσιάζουν ανοχή στα φάρμακα. Τα δεδομένα λήφθηκαν σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI) δηλαδή ο ασθενής ήταν με τα μάτια κλειστά και όσο το δυνατόν πιο ακίνητος.

Το πρώτο κεφάλαιο αποτέλεσε ένα εισαγωγικό κεφάλαιο για τον ανθρώπινο εγκέφαλο και την επιληψία. Στο δεύτερο κεφάλαιο έγινε αναφορά στο θεωρητικό πλαίσιο που διέπει την λήψη MRI και fMRI εικόνων. Στο τρίτο κεφάλαιο έγινε αναφορά στη λήψη και λειτουργία του EEG σε υγιείς και επιληπτικούς ασθενείς. Στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στη μέθοδο λήψης EEG-fMRI και στον εξοπλισμό που απαιτείται. Επίσης αναφέρεται η προεπεξεργασία που γίνεται στο EEG και στις fMRI εικόνες που είναι απαραίτητη για την έγκυρη στατιστική ανάλυση λόγω του μεγάλου ποσοστού θορύβου που διέπει τα δεδομένα αυτά. Τέλος γίνεται ανάλυση της στατιστικής θεωρίας που χρησιμοποιείται στα δεδομένα. Στο πέμπτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στα λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου σε υγιείς και άτομα με επιληψία. Τέλος, στο έκτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την ανάλυση των δεδομένων κάθε ασθενή.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την παρούσα εργασία δείχνουν ότι η τεχνική EEG-fMRI είναι ικανή να δείξει τις περιοχές έναρξης των μεσοκριστικών επιληπτόμορφων εκφορτίσεων. Η τεχνική αυτή μπορεί να δώσει πληροφορία στους νευρολόγους και νευροχειρουργούς για την περαιτέρω διερεύνηση της χειρουργικής επέμβασης στην επιληψία καθώς η συμφωνία των μεσοκριστικών EEG ευρημάτων και της fMRI παίζουν σημαντικό ρόλο στην εντόπιση της βλάβης στις χειρουργικά αντιμετωπίσιμες επιληψίες.

Περαιτέρω έρευνα πάνω στα θέματα της εργασίας μπορεί να αφορά βελτίωση των τεχνικών για αφαίρεση θορύβου/ψευδοενδείξεων στην τεχνική EEG-fMRI καθώς η τεχνική αυτή μπορεί να βελτιώσει την προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών με επιληψία που εμφανίζουν ανθεκτικότητα στα φάρμακα και ενδεχομένως να αυξήσει τον αριθμό αυτών που μπορούν να είναι υποψήφιοι για χειρουργείο. Επίσης βήματα μπορούν να γίνουν ακόμα στο θέμα του μαρκαρίσματος των μεσοκριστικών επιληπτόμορφων εκφορτίσεων (IEDs) στο EEG ώστε να είναι αποδοτικό, αυτοματοποιημένο και να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα για να προβλέψει αλλαγές στο BOLD σήμα.

Βιβλιογραφία

- [1] R. Carter, *The human brain book*. Penguin, 2014.
- [2] "Circulation of the Cerebrospinal Fluid," *Kenhub*. [Online]. Available: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/circulation-of-the-cerebrospinal-fluid>.
- [3] Γ. Παπαδάτος, *Ψυχοφυσιολογία*. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ.
- [4] R. I. Nicolson, A. J. Fawcett, E. L. Berry, I. H. Jenkins, P. Dean, and D. J. Brooks, "Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults," *The Lancet*, vol. 353, no. 9165, pp. 1662–1667, 1999.
- [5] "Anatomy and Functional Areas of the Brain | Doctor Stock." [Online]. Available: <https://doctorstock.photoshelter.com/image/I0000AtJ2zklKjg>.
- [6] B. E. Swartz, "The advantages of digital over analog recording techniques," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 106, no. 2, pp. 113–117, 1998.
- [7] D. Cohen, "Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents," *Science*, vol. 161, no. 3843, pp. 784–786, 1968.
- [8] R. C. Jaklevic, J. Lambe, A. H. Silver, and J. E. Mercereau, "Quantum interference effects in Josephson tunneling," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 12, no. 7, p. 159, 1964.
- [9] W. S. Hinshaw, P. A. Bottomley, and G. N. Holland, "Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance," *Nature*, vol. 270, no. 5639, p. 722, 1977.
- [10] O. Devinsky, *Epilepsy: A patient and family guide*. Demos Medical Publishing, 2007.
- [11] G. P. Lee, *Neuropsychology of epilepsy and epilepsy surgery*. Oxford University Press, 2010.
- [12] P. for R. C. of Epilepsies and E. Syndromes, "Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy," *Epilepsia*, vol. 30, no. 4, pp. 389–399, 1989.
- [13] J. Kuyk, F. Leijten, H. Meinardi, and P. Spinhoven, "The diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures: A review," *Elsevier Inc*, vol. 6, no. 4, pp. 243–253, Aug. 1997.
- [14] E. Wyllie, G. D. Cascino, B. E. Gidal, and H. P. Goodkin, *Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [15] J. Engel, "Update on surgical treatment of the epilepsies summary of the second international palm desert conference on the surgical treatment of the epilepsies (1992)," *Neurology*, vol. 43, no. 8, pp. 1612–1612, 1993.
- [16] S. Spencer and L. Huh, "Outcomes of epilepsy surgery in adults and children," *Lancet Neurol.*, vol. 7, no. 6, pp. 525–537, 2008.
- [17] J. Engel Jr *et al.*, "Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons," *Epilepsia*, vol. 44, no. 6, pp. 741–751, 2003.
- [18] D. . Sabsevitz, S. . Swanson, T. . Hammeke, and M. . Spanaki, "Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery," *Neurology*, vol. 60, no. 11, pp. 1788–1792, Jun. 2003.
- [19] M. Avesani, S. Giacomuzzi, and A. Fiaschi, "Neuroimaging of Epilepsy: EEG-fMRI in the Presurgical Evaluation of Focal Epilepsy," in *Functional Brain Mapping and the Endeavor to Understand the Working Brain*, InTech, 2013.
- [20] K. Krakow *et al.*, "EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures," *Brain*, vol. 122, no. 9, pp. 1679–1688, 1999.
- [21] E. Kobayashi, C. S. Hawco, C. Grova, F. Dubeau, and J. Gotman, "Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures," *Neurology*, vol. 66, no. 7, pp. 1049–1055, 2006.

- [22] K. Krakow *et al.*, “Spatio-temporal imaging of focal interictal epileptiform activity using EEG-triggered functional MRI,” *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape*, vol. 3, no. 2, pp. 67–74, 2001.
- [23] S. Boor, G. Vucurevic, C. Pfeleiderer, P. Stoeter, G. Kutschke, and R. Boor, “EEG-related functional MRI in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes,” *Epilepsia*, vol. 44, no. 5, pp. 688–692, 2003.
- [24] K. Hamandi *et al.*, “EEG–fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 4, pp. 1700–1710, 2006.
- [25] A. P. Bagshaw *et al.*, “EEG–fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 22, no. 3, pp. 179–192, 2004.
- [26] Y. Aghakhani *et al.*, “The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis,” *Brain*, vol. 128, no. 3, pp. 641–651, 2005.
- [27] C.-G. Bénar *et al.*, “EEG–fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG,” *Neuroimage*, vol. 30, no. 4, pp. 1161–1170, 2006.
- [28] Ι. Κανδαράκης and Καρατόπης Αναστάσιος, *Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού*. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Αράκυνθος, 2007.
- [29] Δ. Κουμαριανός, *Μαγνητική Τομογραφία : Από τις Βασικές αρχές στην Κλινική πράξη*. Εκδόσεις Ζεβελεκάκη, 2003.
- [30] Ε. Γεωργίου *et al.*, *Ιατρική Φυσική: Διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές των ακτινοβολιών*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, 2008.
- [31] S. Huettel, A. Song, and G. McCarthy, *Functional Magnetic Resonance Imaging Second Edition*. .
- [32] Σ. Βενετη, “«ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΧΡΟΝΩΝ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ (T1, T2, T2*) ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΟΜΟΙΩΜΑΤΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΙΣΤΩΝ»,” p. 157.
- [33] Α. Καρατόπης, “MRI and Medical Imaging: Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού: Από το πρωτόνιο στη βιοχημική ανάλυση του ανθρώπινου οργανισμού.,” *MRI and Medical Imaging*, 2011. .
- [34] G. A. M. Arkesteijn, “Application of Sophisticated Models to Conventional Diffusion-Weighted MRI Data,” Delft University of Technology, 2018.
- [35] “Free induction decay - Wikipedia.” [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Free_induction_decay. [Accessed: 05-Oct-2018].
- [36] “Spin Echo.” [Online]. Available: <http://oftankonyv.reak.bme.hu/tiki-index.php?page=Spin+Echo>.
- [37] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank, “Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 24, pp. 9868–9872, Dec. 1990.
- [38] A. Ames III, “CNS energy metabolism as related to function,” *Brain Res. Rev.*, vol. 34, no. 1–2, pp. 42–68, 2000.
- [39] K. R. Thulborn, J. C. Waterton, P. M. Matthews, and G. K. Radda, “Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field,” *Biochim. Biophys. Acta BBA-Gen. Subj.*, vol. 714, no. 2, pp. 265–270, 1982.
- [40] R. B. Buxton, E. C. Wong, and L. R. Frank, “Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 39, no. 6, pp. 855–864, 1998.
- [41] “Materials | Free Full-Text | Advances in High-Field BOLD fMRI.” [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1996-1944/4/11/1941>.
- [42] “fMRI data analysis – t-tests and correlations.. Hypotheses vs. Data Hypothesis-driven Examples: t-tests, correlations, general linear model (GLM) a priori. - ppt download.” [Online]. Available: <https://slideplayer.com/slide/8905130/>.

- [43] J. S. Lewin, "Functional MRI: An introduction to methods," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 17, no. 3, pp. 383–383, Mar. 2003.
- [44] "Cyril Pernet Personal website." [Online]. Available: <http://www.sbirc.ed.ac.uk/cyril/fMRI3.html>.
- [45] "Common fMRI paradigm designs: block and event-related. | Download Scientific Diagram." [Online]. Available: https://www.researchgate.net/figure/Common-fMRI-paradigm-designs-block-and-event-related_fig1_303820836.
- [46] "Experimental Design - FSL - University of Oxford." [Online]. Available: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/physics+apps/experimentaldesign-2014augSJB.pdf>.
- [47] S. Vergun *et al.*, "Classification and extraction of resting state networks using healthy and epilepsy fMRI data," *Front. Neurosci.*, vol. 10, p. 440, 2016.
- [48] J. S. Damoiseaux *et al.*, "Consistent resting-state networks across healthy subjects," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, 2006.
- [49] Z. Shehzad *et al.*, "The resting brain: unconstrained yet reliable," *Cereb. Cortex*, vol. 19, no. 10, pp. 2209–2229, 2009.
- [50] R. Caton, *The Electric Currents of the Brain*. Taylor & Francis, 1970.
- [51] C. Mulert and L. Lemieux, *EEG-fMRI: physiological basis, technique, and applications*. Springer Science & Business Media, 2009.
- [52] "Φυσιολογία εγκεφάλου και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα - biomed.ntua.gr." [Online]. Available: http://www.biomed.ntua.gr/Portals/1/presentations/undergraduate/Chapter5_EEG_gmatso_final.pdf.
- [53] E. Niedermeyer and F. L. da Silva, *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [54] P. L. Nunez and B. A. Cutillo, *Neocortical dynamics and human EEG rhythms*. Oxford University Press, USA, 1995.
- [55] Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος, and Α. Πρέντζα, *Εισαγωγή στη Βιοϊατρική Τεχνολογία και Ανάλυση Ιατρικών Σημάτων*. Εκδόσεις Τζιόλα, 2003.
- [56] G. Scarano, D. L. Rocca, and P. Campisi, "EEG for Automatic Person Recognition," *Computer*, vol. 45, no. 7, pp. 87–89, 2012.
- [57] W. Singer and C. M. Gray, "Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 555–586, 1995.
- [58] T. Womelsdorf, P. Fries, P. P. Mitra, and R. Desimone, "Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection," *Nature*, vol. 439, no. 7077, p. 733, 2006.
- [59] D. E. Sheer, "Focused arousal and the cognitive 40-Hz event-related potentials: differential diagnosis of Alzheimer's disease.," *Prog. Clin. Biol. Res.*, vol. 317, pp. 79–94, 1989.
- [60] M. Steriade, F. Amzica, and D. Contreras, "Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation," *J. Neurosci.*, vol. 16, no. 1, pp. 392–417, 1996.
- [61] "sensors:electroencephalogram · SensorWiki.org." [Online]. Available: <http://www.sensorwiki.org/doku.php/sensors/electroencephalogram>.
- [62] M. De Curtis and G. Avanzini, "Interictal spikes in focal epileptogenesis," *Prog. Neurobiol.*, vol. 63, no. 5, pp. 541–567, 2001.
- [63] R. P. Gregory, T. Oates, and R. T. G. Merry, "Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 86, no. 1, pp. 75–77, 1993.
- [64] W. Blume, J. Borghesi, and J. Lemieux, "Interictal indices of temporal seizure origin," *Ann. Neurol.*, vol. 34, no. 5, 1993.

- [65] S. Warach *et al.*, "EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy," *Neurology*, vol. 47, no. 1, pp. 89–93, 1996.
- [66] M. Seeck *et al.*, "Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 106, no. 6, pp. 508–512, 1998.
- [67] J. R. Ives, S. Warach, F. Schmitt, R. R. Edelman, and D. L. Schomer, "Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 87, no. 6, pp. 417–420, 1993.
- [68] C. Kaufmann *et al.*, "Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study," *Brain*, vol. 129, no. 3, pp. 655–667, 2005.
- [69] F. Lazeyras *et al.*, "EEG-triggered functional MRI in patients with pharmacoresistant epilepsy," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 12, no. 1, pp. 177–185, 2000.
- [70] D. L. Schomer *et al.*, "EEG-Linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology," *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 17, no. 1, pp. 43–58, 2000.
- [71] K. Hamandi, H. Laufs, and U. Noth, "BOLD and perfusion changes during epileptic generalised spike wave activity," *Neuroimage*, vol. 39, no. 2, pp. 608–618, 2008.
- [72] H. Laufs, J. Holt, R. Elford, M. Krams, and J. Paul, "Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves," *Neuroimage*, vol. 31, no. 4, pp. 1408–1418, 2006.
- [73] M. Schabus, T. Dang-Vu, G. Albouy, E. Balteau, M. Boly, and J. Carrier, "Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007.
- [74] M. Negishi, M. Abildgaard, T. Nixon, and R. T. Constable, "Removal of time-varying gradient artifacts from EEG data acquired during continuous fMRI," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, no. 9, pp. 2181–2192, 2004.
- [75] R. I. Goldman, J. M. Stern, J. Engel Jr, and M. S. Cohen, "Acquiring simultaneous EEG and functional MRI," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, no. 11, pp. 1974–1980, 2000.
- [76] C. E. Vasios, L. M. Angelone, P. L. Purdon, J. Ahveninen, J. W. Belliveau, and G. Bonmassar, "EEG/(f) MRI measurements at 7 Tesla using a new EEG cap ('InkCap')," *Neuroimage*, vol. 33, no. 4, pp. 1082–1092, 2006.
- [77] H. Laufs *et al.*, "EEG-correlated fMRI of human alpha activity," *Neuroimage*, vol. 19, no. 4, pp. 1463–1476, 2003.
- [78] G. Srivastava, S. Crottaz-Herbette, K. M. Lau, G. H. Glover, and V. Menon, "ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner," *Neuroimage*, vol. 24, no. 1, pp. 50–60, 2005.
- [79] K. Anami, T. Mori, and F. Tanaka, "Stepping stone sampling for retrieving artifact-free electroencephalogram during functional magnetic resonance imaging," *Neuroimage*, vol. 19, no. 2, pp. 281–295, Jun. 2003.
- [80] P. J. Allen, O. Josephs, and R. Turner, "A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI," *Neuroimage*, vol. 12, no. 2, pp. 230–239, 2000.
- [81] G. Gualniera *et al.*, "A method for real-time artifact filtering during simultaneous EEG/fMRI acquisition: preliminary results," *Neurocomputing*, vol. 58, pp. 1171–1179, 2004.
- [82] G. Garreffa *et al.*, "Simultaneous EEG–fMRI acquisition: how far is it from being a standardized technique?," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 22, no. 10, pp. 1445–1455, 2004.
- [83] F. R. Huang-Hellinger *et al.*, "Simultaneous functional magnetic resonance imaging and electrophysiological recording," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 3, no. 1, pp. 13–23, 1995.
- [84] "EEG-fMRI Brain Products." [Online]. Available: http://pdf.medicaexpo.com/pdf/brain-products/eeg-fmri/67901-171537-_2.html.

- [85] J. Felblinger, J. Slotboom, R. Kreis, B. Jung, and C. Boesch, "Restoration of electrophysiological signals distorted by inductive effects of magnetic field gradients during MR sequences," *Magn. Reson. Med. Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, vol. 41, no. 4, pp. 715–721, 1999.
- [86] R. A. Hill, K. H. Chiappa, F. Huang-Hellinger, and B. G. Jenkins, "EEG during MR imaging Differentiation of movement artifact from paroxysmal cortical activity," *Neurology*, vol. 45, no. 10, pp. 1942–1943, 1995.
- [87] R. K. Niazy, C. F. Beckmann, G. D. Iannetti, J. M. Brady, and S. M. Smith, "Removal of fMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets," *Neuroimage*, vol. 28, no. 3, pp. 720–737, 2005.
- [88] D. Mantini, M. G. Perrucci, S. Cugini, A. Ferretti, G. L. Romani, and C. Del Gratta, "Complete artifact removal for EEG recorded during continuous fMRI using independent component analysis," *Neuroimage*, vol. 34, no. 2, pp. 598–607, 2007.
- [89] A. Hyvarinen, "Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis," *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 10, no. 3, pp. 626–634, 1999.
- [90] F. Grouiller, L. Vercueil, A. Krainik, C. Segebarth, P. Kahane, and O. David, "A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI," *Neuroimage*, vol. 38, no. 1, pp. 124–137, 2007.
- [91] P. J. Allen, G. Polizzi, K. Krakow, D. R. Fish, and L. Lemieux, "Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction," *Neuroimage*, vol. 8, no. 3, pp. 229–239, 1998.
- [92] S. Debener, K. J. Mullinger, R. K. Niazy, and R. W. Bowtell, "Properties of the ballistocardiogram artefact as revealed by EEG recordings at 1.5, 3 and 7 T static magnetic field strength," *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 67, no. 3, pp. 189–199, 2008.
- [93] "Statistical Parametric Mapping Lecture 9 - Chapter 11 Overview of fMRI analysis Textbook: Functional MRI an introduction to methods, Peter Jezzard, Paul. - ppt download." [Online]. Available: <https://slideplayer.com/slide/6420856/>.
- [94] R. A. Poldrack, J. A. Mumford, and T. E. Nichols, *Handbook of functional MRI data analysis*. Cambridge University Press, 2011.
- [95] L. Griffanti *et al.*, "Hand classification of fMRI ICA noise components," *Neuroimage*, vol. 154, pp. 188–205, 2017.
- [96] "CS 143 Project." [Online]. Available: <http://cs.brown.edu/courses/cs143/2013/results/proj1/zyp/>.
- [97] A. M. Smith *et al.*, "Investigation of low frequency drift in fMRI signal," *Neuroimage*, vol. 9, no. 5, pp. 526–533, 1999.
- [98] D. N. Greve and B. Fischl, "Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration," *Neuroimage*, vol. 48, no. 1, pp. 63–72, 2009.
- [99] L. Xingfeng, *Functional magnetic resonance imaging processing*. Springer Publishing Company Incorporated, 2013.
- [100] "Magnetism - Questions and Answers in MRI." [Online]. Available: <http://mri-q.com/glm-advanced.html>.
- [101] "PreMBA Analytical Methods." [Online]. Available: http://ci.columbia.edu/ci/premba_test/c0331/s7/s7_4.html.
- [102] M. P. Van Den Heuvel and H. E. H. Pol, "Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 20, no. 8, pp. 519–534, 2010.
- [103] A. M. Aertsen, G. L. Gerstein, M. K. Habib, and G. Palm, "Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of effective connectivity," *J. Neurophysiol.*, vol. 61, no. 5, pp. 900–917, 1989.

- [104] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 34, no. 4, pp. 537–541, 1995.
- [105] J. Bijsterbosch, S. Smith, and C. Beckmann, *Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity*. Oxford University Press.
- [106] D. Cordes, V. Haughton, K. Arfanakis, and G. J. Wendt, "Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging.," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 21, no. 9, pp. 1636–1644.
- [107] R. M. Birn, J. B. Diamond, M. A. Smith, and P. A. Bandettini, "Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI," *Neuroimage*, vol. 31, no. 4, pp. 1536–1548, 2006.
- [108] C. Chang, J. P. Cunningham, and G. H. Glover, "Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function," *Neuroimage*, vol. 44, no. 3, pp. 857–869, 2009.
- [109] K. Shmueli *et al.*, "Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal," *Neuroimage*, vol. 38, no. 2, pp. 306–320, 2007.
- [110] R. G. Wise, K. Ide, M. J. Poulin, and I. Tracey, "Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal," *Neuroimage*, vol. 21, no. 4, pp. 1652–1664, 2004.
- [111] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 100, no. 1, pp. 253–258, 2003.
- [112] D. A. Gusnard and M. E. Raichle, "Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, no. 10, p. 685, 2001.
- [113] S. Lowel and W. Singer, "Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity," *Science*, vol. 255, no. 5041, pp. 209–212, 1992.
- [114] P. Fransson, "Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis.," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 26, no. 1, pp. 15–29, Sep. 2005.
- [115] R. L. Buckner and J. L. Vincent, "Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations," *Neuroimage*, vol. 37, no. 4, pp. 1091–1096, 2007.
- [116] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, and S. M. Smith, "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis," *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, vol. 360, no. 1457, pp. 1001–1013, 2005.
- [117] M. Van Den Heuvel, R. Mandl, and H. H. Pol, "Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data," *PloS One*, vol. 3, no. 4, p. e2001, 2008.
- [118] M. E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, and G. L. Shulman, "A default mode of brain function," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 98, no. 2, pp. 676–682, 2001.
- [119] L. . Larson-Prior, J. . Zempel, and T. . Nolan, "Cortical network functional connectivity in the descent to sleep," *PNAS*, vol. 106, no. 11, pp. 4489–4494, Mar. 2009.
- [120] K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, and R. S. J. Frackowiak, "Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 13, no. 1, pp. 5–14, 1993.
- [121] V. D. Calhoun, T. Adali, G. D. Pearlson, and J. J. Pekar, "A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 14, no. 3, pp. 140–151, 2001.
- [122] V. G. van de Ven, E. Formisano, D. Prvulovic, C. H. Roeder, and D. E. Linden, "Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 22, no. 3, pp. 165–178, 2004.

- [123] Martijn P. van den Heuvel and E. Hilleke, "Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 20, no. 8, Aug. 2010.
- [124] P. Gloor, "Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge," *Epilepsia*, vol. 9, no. 3, pp. 249–263, Sep. 1968.
- [125] S. S. Spencer, "Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment," *Epilepsia*, vol. 43, no. 3, pp. 219–227, Mar. 2002.
- [126] H. Laufs, "Functional imaging of seizures and epilepsy: evolution from zones to networks," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 25, no. 2, pp. 194–200, Apr. 2012.
- [127] "A brief history of the resting state: the Washington University perspective. - PubMed - NCBI." [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266172>.
- [128] J. R. Terry, O. Benjamin, and M. P. Richardson, "Seizure generation: the role of nodes and networks," *Epilepsia*, vol. 53, no. 9, pp. e166–e169, 2012.
- [129] H. Meeren, G. van Luijckelaar, F. L. da Silva, and A. Coenen, "Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory," *Arch. Neurol.*, vol. 62, no. 3, pp. 371–376, 2005.
- [130] J. Aicardi, J. Engel, and T. Pedley, *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2008.
- [131] G. Bettus *et al.*, "Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 81, no. 10, pp. 1147–1154, 2010.
- [132] G. Bettus *et al.*, "Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 30, no. 5, pp. 1580–1591, 2009.
- [133] G. Bettus *et al.*, "Interictal functional connectivity of human epileptic networks assessed by intracerebral EEG and BOLD signal fluctuations," *PloS One*, vol. 6, no. 5, p. e20071, 2011.
- [134] F. R. Pereira *et al.*, "Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI," *BMC Neurosci.*, vol. 11, no. 1, p. 66, 2010.
- [135] N. L. Voets *et al.*, "Functional and structural changes in the memory network associated with left temporal lobe epilepsy," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 30, no. 12, pp. 4070–4081, 2009.
- [136] C. Luo *et al.*, "Resting state basal ganglia network in idiopathic generalized epilepsy," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 33, no. 6, pp. 1279–1294, 2012.
- [137] R. A. Masterton, P. W. Carney, and G. D. Jackson, "Cortical and thalamic resting-state functional connectivity is altered in childhood absence epilepsy," *Epilepsy Res.*, vol. 99, no. 3, pp. 327–334, 2012.
- [138] Z. Wang *et al.*, "Impairments of thalamic nuclei in idiopathic generalized epilepsy revealed by a study combining morphological and functional connectivity MRI," *PloS One*, vol. 7, no. 7, p. e39701, 2012.
- [139] E. Kobayashi *et al.*, "Temporal and extratemporal BOLD responses to temporal lobe interictal spikes," *Epilepsia*, vol. 47, no. 2, pp. 343–354, 2006.
- [140] A. Salek-Haddadi *et al.*, "Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy," *Brain Res.*, vol. 1088, no. 1, pp. 148–166, 2006.
- [141] R. Thornton *et al.*, "EEG correlated functional MRI and postoperative outcome in focal epilepsy," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, p. jnnp–2009, 2010.
- [142] F. Pittau, F. Dubeau, and J. Gotman, "Contribution of EEG/fMRI to the definition of the epileptic focus," *Neurology*, vol. 78, no. 19, pp. 1479–1487, 2012.

- [143] U. J. Chaudhary *et al.*, “Mapping preictal and ictal haemodynamic networks using video-electroencephalography and functional imaging,” *Brain*, vol. 135, no. 12, pp. 3645–3663, 2012.
- [144] P. J. van Houdt *et al.*, “Comparison of analytical strategies for EEG-correlated fMRI data in patients with epilepsy,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 28, no. 8, pp. 1078–1086, 2010.
- [145] A. B. Waites, R. S. Briellmann, M. M. Saling, D. F. Abbott, and G. D. Jackson, “Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy,” *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.*, vol. 59, no. 2, pp. 335–343, 2006.
- [146] Z. Zhang *et al.*, “Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study,” *Neurosci. Lett.*, vol. 458, no. 3, pp. 97–101, 2009.
- [147] M. Maneshi, F. Moeller, F. Fahoum, J. Gotman, and C. Grova, “Resting-state connectivity of the sustained attention network correlates with disease duration in idiopathic generalized epilepsy,” *PLoS One*, vol. 7, no. 12, p. e50359, 2012.
- [148] F. Fahoum, R. Lopes, F. Pittau, F. Dubeau, and J. Gotman, “Widespread epileptic networks in focal epilepsies: EEG-fMRI study,” *Epilepsia*, vol. 53, no. 9, pp. 1618–1627, 2012.
- [149] H. Laufs, K. Hamandi, A. Salek-Haddadi, A. K. Kleinschmidt, J. S. Duncan, and L. Lemieux, “Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in ‘default mode’ brain regions,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 28, no. 10, pp. 1023–1032, 2007.
- [150] J. Gotman, C. Grova, A. Bagshaw, E. Kobayashi, Y. Aghakhani, and F. Dubeau, “Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 42, pp. 15236–15240, 2005.
- [151] A. Salek-Haddadi, L. Lemieux, M. Merschhemke, K. J. Friston, J. S. Duncan, and D. R. Fish, “Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures,” *Ann. Neurol.*, vol. 53, no. 5, pp. 663–667, 2003.
- [152] Y. Aghakhani *et al.*, “fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy,” *Brain*, vol. 127, no. 5, pp. 1127–1144, 2004.
- [153] M. Centeno and D. W. Carmichael, “Network connectivity in epilepsy: resting state fMRI and EEG-fMRI contributions,” *Front. Neurol.*, vol. 5, p. 93, 2014.
- [154] A. Delorme and S. Makeig, “EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 134, no. 1, pp. 9–21, 2004.
- [155] “Introduction - Brainstorm.” [Online]. Available: <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Introduction>.
- [156] “optiBET: optimized brain extraction script for patient brain – Professor Martin Monti’s lab website.” .