



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Εφαρμογή Τεχνικών Κυλιόμενου Παραθύρου
για Ταξινόμηση
Διαταραχής Αυτιστικού Φάσματος**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Καραμπάση Αικατερίνη

Επιβλέπων: Γεώργιος Ματσόπουλος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Μάρτιος 2019



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

Εφαρμογή Τεχνικών Κυλιόμενου Παραθύρου για Ταξινόμηση Διαταραχής Αυτιστικού Φάσματος

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Καραμπάση Αικατερίνη

Επιβλέπων: Γεώργιος Μασσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 7^η Μάρτιος 2019

.....
Γ. Μασσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Κ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Μάρτιος 2019

.....
Καραμπάση Αικατερίνη

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

Copyright © Καραμπάση Αικατερίνη, 2019

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Η λειτουργία του εγκεφάλου έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα από τα αρχαία ακόμα χρόνια. Μέχρι σήμερα πολλά είναι αυτά που έχουν αλλάξει, όπως είναι για παράδειγμα η απεικόνιση αυτού, με σκοπό τη σκιαγράφηση του τρόπου με τον οποίο αυτός λειτουργεί και την περαιτέρω ανάλυση των ευρημάτων. Η επεξεργασία των παραπάνω προσφέρει την κατάδειξη των λειτουργικών περιοχών αλλά και τη συσχέτιση αυτών με δεδομένες διεργασίες, ενώ, επιπλέον, αναζητούνται οι συνολικές περιοχές, ακόμα κι όταν αυτές είναι απομακρυσμένες, οι οποίες συνεργάζονται για την εκτέλεση κάποιας διεργασίας. Το τελευταίο, ονομάζεται λειτουργική συνδεσιμότητα και μελετάται σε μεγάλο βαθμό, με στόχο την αξιοποίησή της σε συγκριτικές μελέτες, όπως είναι η παρούσα. Ωστόσο, μέχρι πρότινος, αυτό που μελετούσαν οι επιστήμονες ήταν κατά κύριο λόγο η λειτουργική συνδεσιμότητα καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης (στατική λειτουργική συνδεσιμότητα). Πρόσφατα στοιχεία στη βιβλιογραφία υποδεικνύουν πως αυτή μεταβάλλεται ανά διαστήματα κι έτσι για να βρούμε πώς αλληλεπιδρούν οι ενεργοποιημένες περιοχές, οι σχετιζόμενες με τις εκάστοτε διεργασίες, χρειάζεται να λάβουμε υπόψιν μας αυτή τη μεταβολή. Έτσι, μετρώντας τη λειτουργική συνδεσιμότητα για δεδομένα διαστήματα (δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα) και υπολογίζοντας τη ροή αυτής της μεταβολής έχουμε μία πιο αντικειμενική άποψη της λειτουργίας του εγκεφάλου, μετρώντας.

Τα παραπάνω, έχουν σκοπό να εφαρμοστούν σε συγκρίσεις, με τελικό στόχο την εύρεση εκείνων των διαφορών που αναδεικνύουν την ύπαρξη κάποιας διαταραχής, ή κάποιας ασθένειας εν γένει. Στην παρούσα εργασία γίνεται μία προσπάθεια να βρεθεί αν η δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα διαφέρει σε άτομα που ανήκουν στο αυτιστικό φάσμα, αλλά και ποια είναι εκείνα τα χαρακτηριστικά που μπορούν να βοηθήσουν ένα σύστημα ταξινόμησης να καθορίσει ότι πρόκειται για τέτοιο άτομο, ή για τυπικά αναπτυσσόμενο.

Λέξεις Κλειδιά

ανθρώπινος εγκέφαλος, δίκτυα εγκεφάλου, πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, δεδομένα κατάστασης ηρεμίας, διαταραχή αυτιστικού φάσματος, μηχανική μάθηση, μηχανή διανυσμάτων υποστήριξης, βιοδείκτες, λειτουργική συνδεσιμότητα

Abstract

Functionality of the human brain has concerned the scientific community since the ancient era. To date, a lot has changed, for instance the imaging techniques that are being utilized, in the context of finding the way the brain functions and therefore perform schemes of analysis of the abovementioned results. Concluding on the results, one can determine the functional areas of the brain along with their correlation with certain tasks, while at the same time the different regions of the brain consisting a network, even if they are spatially remote, are identified to be activated when a certain task is being executed. The calculation of the last, is called functional connectivity and it is widely studied, in order to use its outcome in comparative studies, such as the current. Until today, scientists have been calculating functional connectivity throughout the entire session (static functional connectivity). Nevertheless, growing evidence from the literature suggest, that connectivity of the brain exhibits a variation during the period of the session and thus, in order to find how the activated regions of the brain associated with a task, interact to each other, one has to determine these fluctuations. In such manner, by calculating the actual functional connectivity for certain periods of time, we have now measured the dynamic functional connectivity.

All the above, are employed in comparisons, in order to reach the goal of finding the differences that exist and can determine the existence of a disorder or even an illness. In the current study, an effort is made, to demonstrate whether dynamic functional connectivity differs between autistic and typically developed people, but also to find which are the more suitable biomarkers to be fed in a decision support system so that it can distinct in the most effective way the disorder.

Key words

human brain, brain networks, nuclear magnetic resonance, magnetic resonance imaging, functional magnetic resonance imaging, resting state, autism spectrum disorder, machine learning, support vector machine, biomarkers, functional connectivity

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι το αποτέλεσμα απροσμέτρητου κόπου και χρόνου τον οποίο γενναιόδωρα μου προσέφεραν διαφορετικοί άνθρωποι. Πρώτος από όλους, ο επιβλέπων μου, κ.Ματσόπουλος Γεώργιος, τον οποίο θέλω να ευχαριστήσω για όλη τη βοήθεια και την ουσιαστική στήριξη που μου προσέφερε, καθώς και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο Διδάκτορα, κ.Σάββα Αντώνη, ο οποίος αφιέρωσε χρόνο για την καθοδήγησή μου σε κάθε βήμα αυτής της διπλωματικής, ενώ επίσης πολύτιμη ήταν η βοήθεια του Διδάκτορα κ.Μπρόμη Κωνσταντίνου, καθώς και του υποψήφιου Διδάκτορα κ.Γκιάτη Κωστάκη, οι οποίοι συνέβαλαν καθοριστικά στην πορεία αυτής της εργασίας.

Την εργασία αυτή θέλω να την αφιερώσω στην οικογένειά μου, η οποία με στήριξε σε κάθε βήμα μου, σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, και ιδιαίτερα στη μητέρα μου για τους κόπους που κατέβαλε και συνεχίζει να καταβάλλει για να φτάσω ως εδώ, αλλά και στους φίλους που μου στάθηκαν κι υπήρξαν ακρογωνιαίοι λίθοι για την προσωπική μου πορεία.

Τέλος, θέλω να αφιερώσω την παρούσα εργασία και στο Ραφαήλ, έναν ιδιαίτερο άνθρωπο, ο οποίος υπήρξε η αιτία για την ενασχόλησή μου με το θέμα του αυτισμού, αλλά και στους γονείς του, οι οποίοι μου έδωσαν την ευκαιρία να δω από μία άλλη οπτική γωνία αυτόν τον κόσμο.

Περιεχόμενα

Περίληψη	2
Abstract	3
Ευχαριστίες	5
Ευρετήριο Σχημάτων	11
1 Εισαγωγή.....	15
1.1 Εγκέφαλος	15
1.2 Αυτισμός.....	21
2 Μαγνητική Τομογραφία και Απεικόνιση.....	25
2.1 Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.....	25
2.1.1 Γενικά	25
2.1.2 Απεικόνιση	30
2.2 Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.....	35
2.2.1 Σήμα BOLD	36
2.2.2 Επεξεργασία εικόνων fMRI	39
2.3 Κατάσταση Ηρεμίας	42
2.3.1 Δίκτυα Κατάστασης Ηρεμίας.....	43

3	Αυτισμός και Διαμορφωμένα Δίκτυα	49
3.1	Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος.....	49
3.1.1	Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών	49
3.1.2	Κριτήρια Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος.....	50
3.1.3	Επίπεδα Υποστήριξης	52
3.2	Δίκτυα Εγκεφάλου στον Αυτισμό	56
4	Μηχανική Μάθηση και Βιοδείκτες	67
4.1	Μηχανική Μάθηση.....	67
4.1.1	Γενικά.....	67
4.1.2	Επικύρωση και Μετρικές Αξιολόγησης.....	72
4.1.3	Επιλογή Χαρακτηριστικών	75
4.1.4	Support Vector Machines – SVMs.....	77
4.2	Βιοδείκτες.....	79
5	Πειραματική Διαδικασία	85
5.1	Δεδομένα	85
5.2	Ταξινομητής	87
5.3	Βιοδείκτες.....	87
5.3.1	Λειτουργική Συνδεσιμότητα.....	88
5.3.2	Χαρακτηριστικά Υφής	89
5.3.3	Από Κοινού Εντροπίες.....	90
5.3.4	Κίνηση Κεφαλιού & Ρυθμός Μεταβολής BOLD σήματος	90
5.3.5	Δημογραφικά Στοιχεία & Παράμετροι Πρωτοκόλλου Λήψης	91

5.4	Διαδική Ταξινόμηση στον Harvard-Oxford Άτλαντα.....	91
5.4.1	Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας – DMN	92
5.4.2	Οπτικό Δίκτυο – Visual Network	95
5.4.3	Δίκτυο Εκτελεστικού Ελέγχου – Executive Control Network.....	97
5.4.4	Ακουστικό Δίκτυο – Auditory Network	100
5.4.5	Αισθητικό-Κινητικό Δίκτυο – Sensory-Motor Network	102
5.4.6	Δίκτυο Γλώσσας – Language Network.....	104
5.4.7	Μετωπιαίο-Βρεγματικό Δίκτυο – Frontoparietal Network	107
5.5	Επιλογή Χαρακτηριστικών.....	109
5.6	Αποτελέσματα DMN με Επιλογή Χαρακτηριστικών.....	111
5.7	Ταξινόμηση Πολλαπλών Ομάδων	113
5.7.1	Harvard-Oxford Άτλαντας.....	113
5.7.2	AAL Άτλαντας	114
6	Συμπεράσματα.....	117
6.1	Διαδική Ταξινόμηση	117
6.2	Ταξινόμηση Πολλαπλών Ομάδων	119
	Βιβλιογραφία	123

Ευρετήριο Σχημάτων

Εικόνα 1: Μεταιχμιακό σύστημα, μαζί με τους θαλάμους και τα βασικά γάγγλια από πραγματικό επιληπτικό ασθενή.....	18
Εικόνα 2: Μέση εμπρόσθια οβελιαία όψη στη οποία διαφαίνεται η σχετική θέση των λοβών, των βασικών γάγγλιων και των θαλάμων, της παρεγκεφαλίδας και του νωτιαίου μυελού. Η δομή του εγκεφάλου προέρχεται από επιληπτικό ασθενή.	20
Εικόνα 3: Μετάπτωση γύρω από επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο B_0	27
Εικόνα 4: Ολική μαγνήτιση παράλληλη (προς τα πάνω) αντιπαράλληλη (προς τα κάτω).....	27
Εικόνα 5: Επαναφορά της διαμήκου μαγνήτισης – T1 χρόνος (αριστερά) και μείωση της εγκάρσιας – T2 χρόνος (δεξιά).	30
Εικόνα 6: Διάγραμμα εφαρμογής των βαθμωτών πεδίων G με ταυτόχρονη λήψη δεδομένων.	31
Εικόνα 7: Χρόνοι TR (αριστερά) και TE (δεξιά). Μεγάλο TR και μικρό TE θα αφήσουν διαφορές στην αντίθεση που οφείλονται μόνο στην πυκνότητα των πρωτονίων.	35
Εικόνα 8: HRF για στιγμιαίο ερέθισμα (stimuli)	37
Εικόνα 9: HRF για παρατεταμένο ερέθισμα	38
Εικόνα 10: Μέθοδοι εξαρτώμενες από μοντέλο – seed based (a)Λήψη σε κατάσταση ηρεμίας, (b)Λήψη με εναλλαγές καταστάσεων ηρεμίας / εκτέλεσης δεδομένης εργασίας, (c)Συσχέτιση των λήψεων μεταξύ του seed voxel και κάποιου άλλου, (d)Χάρτης συσχέτισης συνδεσιμότητας.	41
Εικόνα 11: DMN Willard (αριστερά), Smith (δεξιά)	45
Εικόνα 12: Οπτικό δίκτυο Willard (πάνω αριστερά), Smith (πάνω δεξιά & κάτω αριστερά & δεξιά). Ο Smith θέτει τρεις ξεχωριστές περιοχές που συνολικά θα δώσουν το οπτικό δίκτυο	45
Εικόνα 13: ECN Willard (αριστερά), Smith (δεξιά)	46
Εικόνα 14: Auditory Network Willard (αριστερά), Smith (δεξιά)	46
Εικόνα 15: Sensorimotor Network Willard (αριστερά), Smith (δεξιά)	47
Εικόνα 16: Frontoparietal Network Smith.....	47
Εικόνα 17: Language Network Willard	47
Εικόνα 18: Συνδεσιμότητα των περιοχών που αποτελούν το DMN σε ασθενή με Asperger.	58
Εικόνα 19: Συνδεσιμότητα των περιοχών που αποτελούν το DMN σε τυπικά αναπτυσσόμενο.	59
Εικόνα 20: Ενεργοποίηση περιοχών έχοντας ως ερέθισμα εικόνες προσώπων και αντικειμένων, αντίστοιχα, σε άτομα με αυτισμό (b,c) και χωρίς αυτισμό (d, e). Η εικόνα (a) παρουσιάζει τις περιοχές που κατά καιρούς φαίνεται να οφείλονται για την αναγνώριση ατόμων και αντικειμένων	60
Εικόνα 21: Περιοχή της αμυγδαλής στον Harvard Oxford (HO) Atlas.....	61
Εικόνα 22: Sensory-Motor Network στον Harvard Oxford (HO) Atlas.....	63

Εικόνα 23: Executive Control Network στον Harvard Oxford (HO) Atlas.....	65
Εικόνα 24: Χώρος αναπαράστασης χαρακτηριστικών για τα προαναφερθέντα μοντέλα.....	69
Εικόνα 25: Επιλογή μοντέλου διαχωρισμού δεδομένων.....	70
Εικόνα 26: Αναπαράσταση ευθειών διαχωρισμού των δεδομένων. Παρ' ότι η H_1 και η H_2 διαχωρίζουν τις κλάσεις, βέλτιστος διαχωρισμός γίνεται από την H_2	78
Εικόνα 27: Απεικόνιση χαρακτηριστικών στην αρχική τους διάσταση (αριστερά) και σε επαυξημένη διάσταση (δεξιά), χρησιμοποιώντας πολυωνυμικό πυρήνα 3^{ns} τάξης.....	79
Εικόνα 28: Περιοχές DMN στον Harvard-Oxford άτλαντα.....	92
Εικόνα 29: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο DMN.....	94
Εικόνα 30: Περιοχές Οπτικού Δικτύου στον Harvard-Oxford άτλαντα.....	95
Εικόνα 31: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Visual Network.....	96
Εικόνα 32: Περιοχές Δικτύου Εκτελεστικού Ελέγχου στον Harvard-Oxford άτλαντα.....	98
Εικόνα 33: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Executive Control Network.....	99
Εικόνα 34: Περιοχές Ακουστικού Δικτύου στον Harvard-Oxford άτλαντα.....	100
Εικόνα 35: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Executive Control Network.....	101
Εικόνα 36: Περιοχές Αισθητικού-Κινητικού Δικτύου στον Harvard-Oxford άτλαντα.....	102
Εικόνα 37: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Sensory-Motor Network.....	103
Εικόνα 38: Περιοχές Δικτύου της Γλώσσας στον Harvard-Oxford άτλαντα.....	105
Εικόνα 39: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Language Network.....	106
Εικόνα 40: Περιοχές Μετωπιαίου-Βρεγματικού Δικτύου στον Harvard-Oxford άτλαντα.....	107
Εικόνα 41: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Frontoparietal Network.....	108

Εικόνα 42: Περιοχές Δικτύου της Γλώσσας στον AAL άτλαντα.....	114
Πίνακας 1: Επίπεδα υποβοήθησης αυτιστικών ατόμων ως προς τους βασικούς άξονες.....	52
Πίνακας 2: Συγκεντρωτικός πίνακας (confusion matrix)	74
Πίνακας 3: Περιγραφή αποτελεσμάτων από τους αλγόριθμους επιλογής χαρακτηριστικών	112

1 Εισαγωγή

1.1 Εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος είναι ένα όργανο, που κατέχει μόνο το 2-3% της συνολικής μάζας του σώματος και το μέγεθός του ποικίλει όχι μόνο μεταξύ των διαφόρων ειδών, αλλά και μεταξύ των ανθρώπων. Ωστόσο, για την ομαλή λειτουργία του απαιτεί ένα 12-15% αιμάτωσης από την καρδιά, ενώ, επίσης, καταναλώνει το 20% του οξυγόνου που λαμβάνει συνολικά το σώμα. Κατά βάση, ο εγκέφαλος χρειάζεται τόσο οξυγόνο, προκειμένου να εξασφαλίζει την ενέργεια που χρειάζονται οι νευρώνες του για την ομαλή λειτουργία τους, κάτι που απαιτείται σε τετραπλάσιο βαθμό από τη γκρίζα ουσία σε σχέση με τη λευκή. Σε κατάσταση ηρεμίας ο εγκέφαλος θα αξιοποιήσει το 50-60% από την ενέργεια που θα παράξει από το οξυγόνο που έχει λάβει, προκειμένου να εκτελέσει ηλεκτροφυσιολογικές λειτουργίες, αλλά και για τη σύνθεση και μεταφορά νευρομεταβιβάσεων. Το υπολοιπόμενο της ενέργειας θα το χρησιμοποιήσει για αιμοστατικές λειτουργίες [1, 2]. Στο πέρασμα των χρόνων, οι επιστήμονες προσπάθησαν να εξερευνήσουν την ανατομία του, αλλά και τις λειτουργίες με τις οποίες κάθε περιοχή είναι επιφορτισμένη.

Αξίζει να αναφερθεί, πως η κατάκτηση της γνώσης, πως ο εγκέφαλος και όχι η καρδιά – όπως μέχρι τότε πιστευόταν – αποτελεί το κεντρικό όργανο γύρω από το οποίο περικλείεται η ανθρώπινη γνωστικότητα και συμπεριφορά συνέβη στο μεταίχμιο από τον 7^ο στον 6^ο αιώνα π.Χ. και μπορεί να βρεθεί στα χειρόγραφα των προσωκρατικών φιλοσόφων. Ανάμεσά τους βρίσκεται και ο Αλκμαίων ο Κροτωνιάτης, ο οποίος υπήρξε πρώτος που εκτέλεσε διατομή του ανθρώπινου σώματος και αναγνώρισε τη σύνδεση της λειτουργίας των οργάνων ολόκληρου του σώματος με τον εγκέφαλο, μέσω των νεύρων [3]. Κατά την περίοδο της Αναγέννησης, οι επιστήμονες αρχίζουν να εκτελούν διατομές του εγκεφάλου προκειμένου να ερευνήσουν την ανατομία του. Ο Βεσάλιος είναι ο πρώτος που μιλάει για τις αναδιπλώσεις που διαμορφώνονται στον εγκέφαλο και τις εξηγεί ως εξής: «...οι συστροφές αποκαλύπτουν την ευφυΐα του Δημιουργού, ο οποίος τις δόμησε με τέτοιο τρόπο, ώστε να θρέφεται η ουσία του εγκεφάλου. Αν η ουσία ήταν συνεχής, χωρίς όλες αυτές τις αναδιπλούμενες μεμβρανώδεις ίνες, δε θα ήταν αρκετά σταθερός [ο εγκέφαλος] ώστε να περνάνε οι φλέβες και οι αρτηρίες όπως

στα υπόλοιπα μέρη του σώματος και να παρέχουν την απαιτούμενη θρέψη στον εγκέφαλο» [4]. Ο Thomas Willis έρχεται να προσθέσει ακόμα πιο σύνθετες λειτουργικότητες στις αναδιπλώσεις του εγκεφάλου: «Επιπλέον, οι αναδιπλώσεις αυτές είναι απαραίτητες, προκειμένου τα αιμοφόρα αγγεία να μην είναι εκτεθειμένα σε ατυχήματα. Πέραν τούτου, αυτές οι αναδιπλώσεις απαιτούνται έτσι ώστε ο άνθρωπος να κατορθώνει να “αποθηκεύει” όλες του τις μνήμες, αλλά και να είναι σε θέση να τις ανακαλεί όποτε το επιθυμεί» [5]. Ο Willis εντόπισε το διπλό σκοπό των αναδιπλώσεων, εντούτοις όμως, δεν έκανε κάποια συσχέτιση μεταξύ των διαφορετικών περιοχών εκ των οποίων άλλες μεν διατηρούν τις μνήμες και άλλες δε είναι υπεύθυνες για τις γνωστικές λειτουργίες.

Ο πρώτος που έκανε διαχωρισμό του εγκεφάλου σε ανώτερο και κατώτερο τμήμα ήταν ένας μεταγενέστερος του Willis, ο Franciscus Sylvius, ο οποίος το 1663 περιέγραψε μία συγκεκριμένη σχισμή, που μετέπειτα ονομάστηκε «σχισμή του Sylvius» (Sylvian fissure) και πλέον είναι γνωστή ως «πλευρική σχισμή» [6]. Εν συνεχεία, ο Vicq d’Azyr [7] προχώρησε σε περαιτέρω διάσπαση των περιοχών της επιφάνειας του εγκεφάλου, σε εμπρόσθιο (anterior), μέσο (middle) και οπίσθιο (posterior) μέρος, με σκοπό τη σύγκριση αυτών, μεταξύ των ημισφαιρίων. Επιπλέον, περιέγραψε την κεντρική αύλακα (central sulcus), τις πρόσθιες κεντρικές (precentral) και τις οπίσθιες κεντρικές (postcentral) περιελίξεις, καθώς επίσης και την έλικα της ζώνης νήσου (gyri of the insular). Ακολούθως, το 18^ο αιώνα ο Franz Joseph Gall επισημαίνει πως σε κάθε περιοχή του εγκεφάλου αντιστοιχίζεται και η λειτουργία ενός διαφορετικού οργάνου του σώματος και είναι ο ίδιος που πρώτος θα μιλήσει για την εξέλιξη του μετωπιαίου λοβού ως συνέπεια της εξέλιξης του ανθρώπινου είδους [8]. Το 1825, οι Bouillaud και Auburtin θα συσχετίσουν, για πρώτη φορά, τις περιοχές τους εγκεφάλου με κλινικές περιπτώσεις, όπως αυτή της αφασίας. Προκειμένου να το κάνουν αυτό, συγκέντρωσαν τους εγκεφάλους ανθρώπων που βρίσκονταν σε αφασία με σκοπό να συλλέξουν πληροφορίες ως προς την περιοχή η οποία είναι υπεύθυνη για το λόγο [9].

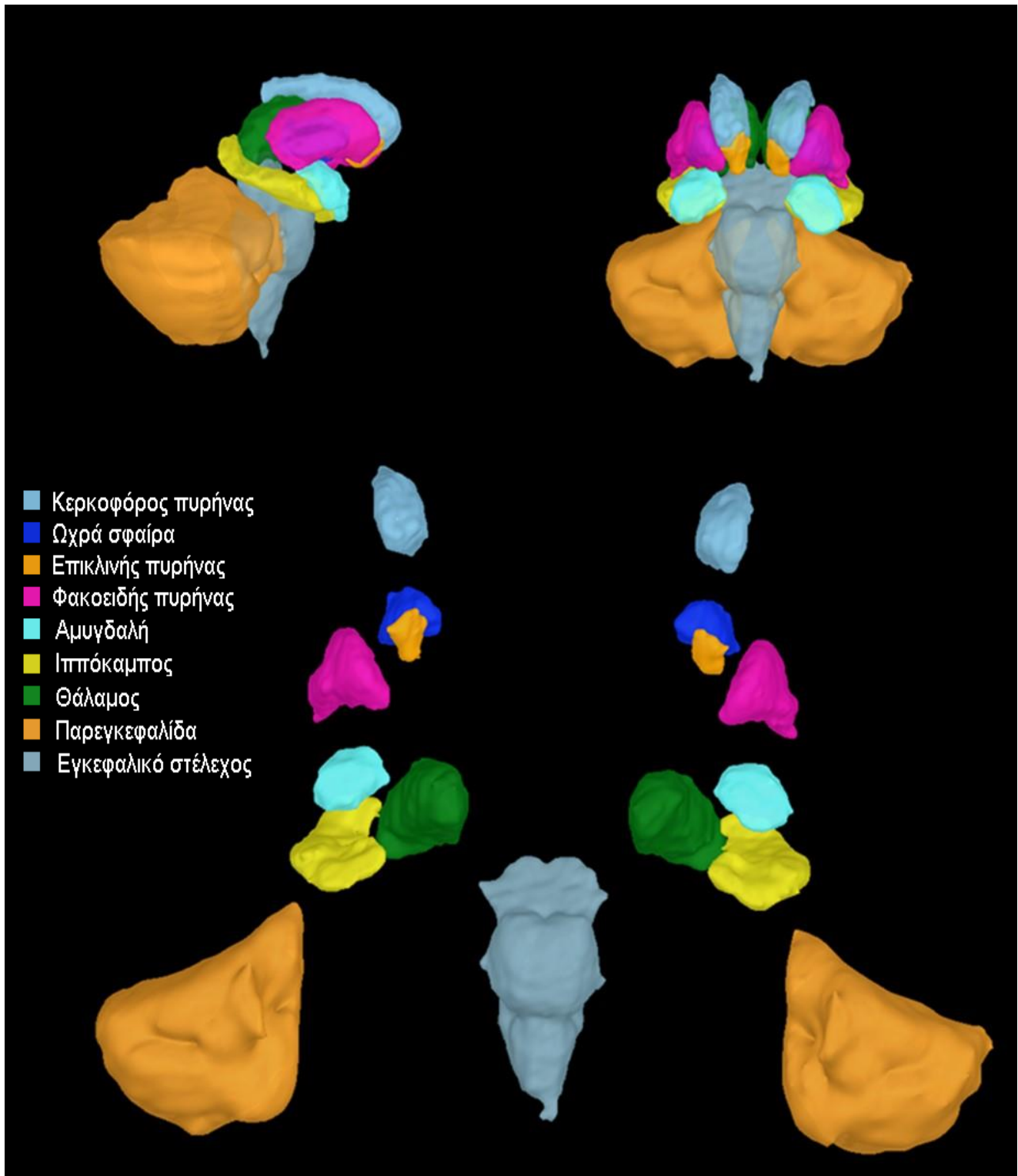
Σήμερα, στον 21^ο αιώνα – με την εξέλιξη της τεχνολογίας – ο άνθρωπος έχει στα χέρια του σημαντικά εργαλεία με τα οποία εξακολουθεί τη δοκιμή αδιάκοπα, προκειμένου να συσχετίσει περιοχές του εγκεφάλου με συγκεκριμένες λειτουργίες. Άκρως ενδιαφέρον είναι πως οι περιοχές, που στα πρώτα χρόνια των σχετικών ερευνών είχαν αναδείξει οι επιστήμονες για δεδομένες λειτουργίες, εμφανίζονται μέχρι και σήμερα, με τις ίδιες αντιστοιχίες, στις αναλύσεις πειραματικών διαδικασιών. Μάλιστα, υπάρχει μία προσπάθεια συσχέτισης της συνολικής φυσιολογίας του εγκεφάλου με διάφορες διαταραχές, υποστηρίζοντας, πως

μειωμένες περιελίξεις του εγκεφάλου υποδηλώνουν την ύπαρξη σχιζοφρένειας [10] ή και διπολικής διαταραχής [11], από τη μία, ενώ αντιθέτως, η υπόσταση πολλών περιελίξεων στο βρεγματικό λοβό δείχνει να συσχετίζεται με τον εντοπισμό του αυτισμού [12].

Ο τρόπος με τον οποίο γίνεται η δόμηση των περιοχών που αναφέρθηκαν παραπάνω, είναι ο εξής: έχουμε το κρανίο, το οποίο επικαλύπτει τον εγκέφαλο, με τον ενδιάμεσο σε αυτά χώρο να καταλαμβάνεται από μήνιγγες, οι οποίες εκτείνονται σε τρεις επιστρώσεις. Τη μεσαία αποτελούν τα αγγεία και οι φλέβες. Στο κατώτερο σημείο και κάτω από τον εγκέφαλο, βρίσκεται το κοιλιακό σύστημα το οποίο αποτελείται από κοιλότητες γεμάτες με εγκεφαλονωτιαίο υγρό (cerebrospinal fluid – CSF) και οι οποίες επικοινωνούν μέσω διαφόρων αγωγών, ενώ το κέντρο του κοιλιακού συστήματος ονομάζεται μεσολόβιο (corpus callosum) και βρίσκεται στο ενδιάμεσο των ημισφαιρίων. Το κοιλιακό σύστημα λειτουργεί σαν προστατευτικό στρώμα το οποίο επικαλύπτει τα βασικά γάγγλια, τους θαλάμους και τις αμυγδαλές. Ως προς τα βασικά γάγγλια αυτά αποτελούνται από τον φακοειδή πυρήνα, τον κερκοειδή πυρήνα, και την ωχρά σφαίρα κινούμενοι από το πιο επιφανειακό στα ενδότερα και είναι σε τέτοιο σημείο του εγκεφάλου, που απαιτείται κάποια τομή για να φανούν, αιτία που οδήγησε στο να ονομαστούν βαθείς πυρήνες. Η αμυγδαλή δεν είναι περιοχή που περιλαμβάνεται στα βασικά γάγγλια – όπως συμβαίνει και με τους θαλάμους – ωστόσο σχετίζεται λειτουργικά με αυτά.

Επιπρόσθετα, ο εγκέφαλος μπορεί να διακριθεί σε τρία βασικά μέρη: (i) το εγκεφαλικό στέλεχος (brainstem), το οποίο συμπεριλαμβάνει το νωτιαίο μυελό, τη γέφυρα του εγκεφάλου και το μέσο εγκέφαλο, (ii) την παρεγκεφαλίδα (cerebellum) (**Εικόνα 1**) και (iii) τον κυρίως εγκέφαλο (cerebral cortex). Ο κυρίως εγκέφαλος δομείται από τη φαιά ουσία, η οποία είναι η πρώτη λεπτή επίστρωση, που μπορεί να παρατηρήσει κανείς και κάτω από αυτήν βρίσκεται η λευκή ουσία. Παρατηρώντας τον κυρίως εγκέφαλο, κάποιος μπορεί να διακρίνει τέσσερις διαφορετικούς λοβούς, οι οποίοι διαφέρουν ως προς τις λειτουργίες με τις οποίες έχουν συσχετιστεί και αυτοί είναι: ο μετωπιαίος λοβός (frontal lobe), ο βρεγματικός λοβός (parietal lobe), ο κροταφικός λοβός (temporal lobe) και ο ινιακός λοβός (occipital lobe), όπως φαίνονται και στην **Εικόνα 2**. Ο πιο διάσημος χάρτης διαχωρισμού των υποπεριοχών των λοβών, στον οποίο αναφέρονται και οι διαφορετικές λειτουργίες αυτών, είναι του Brodmann (1909). Επιγραμματικά, αναφέρουμε τις λειτουργίες για τις οποίες ευθύνεται κάθε λοβός: ο μετωπιαίος έχει συσχετιστεί με την επίλυση προβλημάτων, την κρίση, την εκφραστική γλώσσα αλλά και την κίνηση, ο βρεγματικός αφορά στην επεξεργασία των ερεθισμάτων που λαμβάνονται μέσω της αφής, καθώς εκεί βρίσκεται ο σωματοαισθητικός φλοιός, του οποίου αρμοδιότητα είναι οι

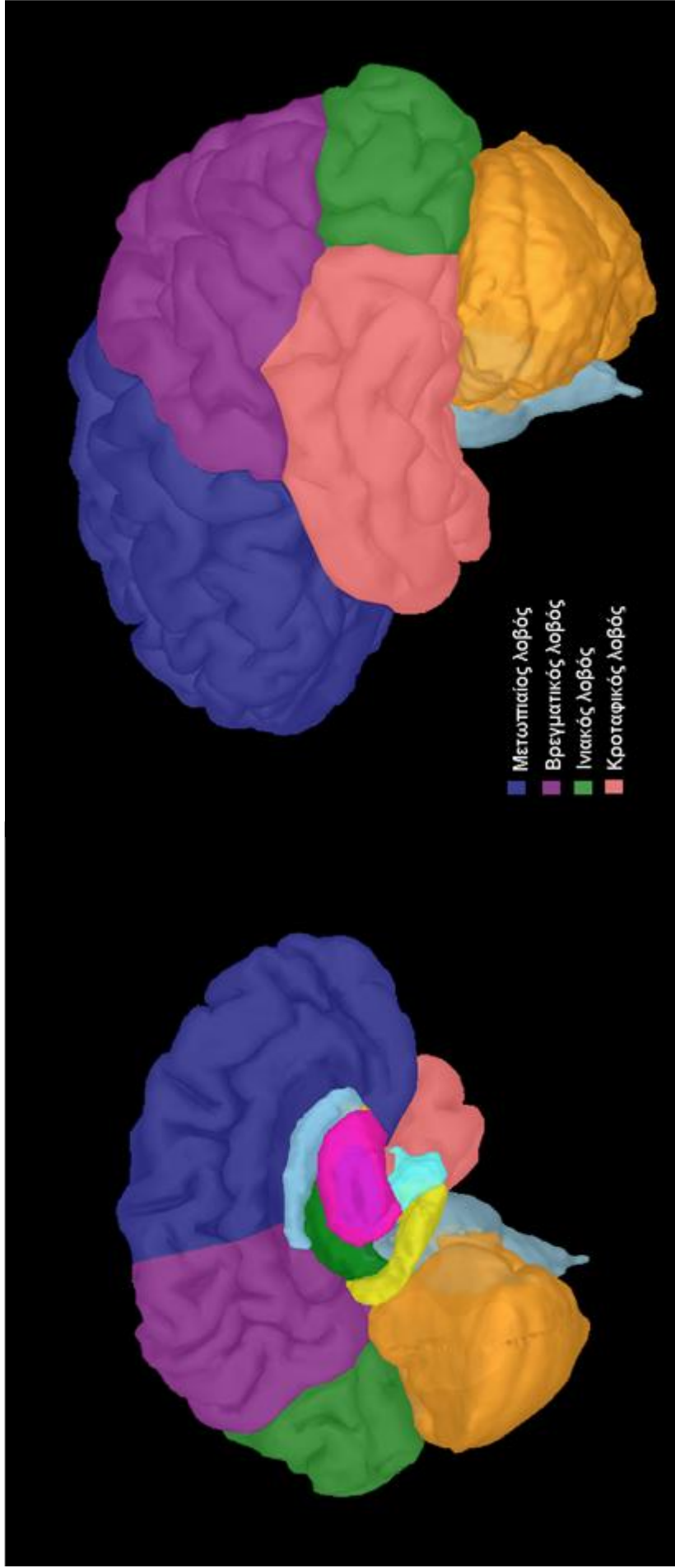
αισθήσεις, ο ινιακός λοβός συσχετίζεται με την ερμηνεία οπτικών ερεθισμάτων ενώ ο κροταφικός λοβός συνδέεται με τη δημιουργία αναμνήσεων, καθώς περιλαμβάνει τον ακουστικό φλοιό αλλά και τον ιππόκαμπο [13].



Εικόνα 1: Μεταιχμιακό σύστημα, μαζί με τους θαλάμους και τα βασικά γάγγλια από επιληπτικό ασθενή.

Ακόμη, οι προηγούμενοι διαχωρισμοί, που προσπάθησαν, στο πέρασμα των χρόνων, να κάνουν οι επιστήμονες, δεν αφορούσαν μόνο στη διάσπαση του εγκεφάλου σε διακριτές περιοχές, αλλά και ο προσδιορισμός της λειτουργίας που καθεμιά από αυτές επιτελεί. Οι πρώτοι που ξεκίνησαν αυτές τις έρευνες, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το έπρατταν κάνοντας διατομές σε εγκεφάλους νεκρών ανθρώπων. Ο Angelo Mosso πρώτος συσχέτισε σε εν ζωή ασθενή, το 1880, την αιματική ροή στον εγκέφαλο με την εκτέλεση εργασιών και κατ' επέκταση με την ενεργοποίηση δεδομένων περιοχών του εγκεφάλου. Το πείραμα αποτελούνταν από την εκτέλεση απλών αριθμητικών υπολογισμών, οπότε και μέτραγε την αιματική ροή σε συγκεκριμένο σημείο του εγκεφάλου, ταυτόχρονα με τον καρδιακό παλμό και την πίεση του αίματος που λάμβανε από το χέρι του ατόμου, κάτι το οποίο ως πειραματική διαδικασία γνωστοποιήθηκε έναν αιώνα μετά [14].

Εν τέλει, ο τρόπος και τα μέσα που επέλεξαν οι επιστήμονες στη νεότερη ιστορία, για να εξερευνήσουν τις περιοχές του εγκεφάλου και τις λειτουργίες με τις οποίες αυτές συνδέονται, άρχισαν να ανάγονται σε απεικονιστικές μεθόδους, προκειμένου η έρευνα να εκτελείται σε εν ζωή άτομα. Ωστόσο, με τα μέσα που διέθεταν, τα πρώτα χρόνια αυτής της εφαρμογής, οι μέθοδοι αυτές δεν έδιναν πάντα τόσο καλό, ποιοτικά, αποτέλεσμα. Με την πάροδο των χρόνων διάφορες είναι οι απεικονιστικές μέθοδοι που κατέκτησαν το χώρο, ήδη από το 1927, μερικές από τις οποίες αναφέρουμε συνοπτικά: το πνευμοεγκεφαλογράφημα, συνεχίζοντας στην αξονική τομογραφία (Computerized Tomography – CT) στην οποία βασίστηκαν και οι SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) και PET (Positron Emission Tomography). Παράλληλα, αναπτύσσεται και η απεικόνιση μέσω του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG) η οποία επιτρέπει τη μέτρηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου από την επιφάνειά του. Αντίστοιχα με το EEG δημιουργείται το 1968 το μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG), το οποίο μετράει τα μαγνητικά πεδία που δημιουργούνται εξαιτίας του ηλεκτρισμού που δημιουργείται από τις συνάψεις του εγκεφάλου. Αυτή που, όμως, κέρδισε τη μάχη στο πεδίο της απεικόνισης και χρησιμοποιείται σε πολλές περιπτώσεις είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging – MRI). Η πρώτη απεικόνιση που αξιοποίησε τη μέθοδο αυτή έγινε το 1993 με στόχο τη συσχέτιση των περιοχών με δεδομένες λειτουργίες.



Εικόνα 2: Μέση εμπρόσθια οβελισία όψη στη οποία διαφάνεται η σχετική θέση των λοβών, των βασικών γάνγγλιων και των θαλάμων, της παρεγκεφαλίδας και του νωτιαίου μυελού. Η δομή του εγκεφάλου προέρχεται από επιληπτικό ασθενή.

1.2 Αυτισμός

Οι διαφορές που χαρακτηρίζουν τα άτομα με αυτισμό σε σχέση με τους τυπικά αναπτυσσόμενους, είναι εμφανείς κυρίως σε οπτικό επίπεδο, όσον αφορά στη συμπεριφορά του ατόμου που θεωρείται ότι υπόκειται σ' αυτού του είδους τη διαταραχή. Η συσχέτιση των διαφορών αυτών με την εγκεφαλική δραστηριότητα, ακόμα μελετάται και δεν έχει αποφανθεί κανείς μέχρι στιγμής ποια ακριβώς είναι αυτή, σε τι ακριβώς διαφέρουν, δηλαδή, τα άτομα αυτά ως προς τη φυσιολογία ή τη λειτουργικότητα του εγκεφάλου, από τα τυπικά αναπτυσσόμενα άτομα [15]. Παρότι έχουν γίνει αρκετές μελέτες ως προς τους δείκτες οι οποίοι είναι ακριβέστεροι για τον εντοπισμό των διαφορών εκείνων που θα καταδείξουν, αν ένα άτομο ανήκει στο φάσμα ή όχι, η επιστημονική κοινότητα δεν έχει φτάσει σε κάποιο αποτέλεσμα που να απαντάει στο παραπάνω ερώτημα. Φυσικά, δείκτες όπως η στατική λειτουργική συνδεσιμότητα έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό, αλλά και δείκτες όπως η ηλικία, το φύλο αλλά και το έτος στο οποίο ανέπτυξε την ικανότητα να εκφράζεται λεκτικά, είναι αυτά που μέχρι στιγμής έχει προσπαθήσει η επιστημονική κοινότητα να αξιοποιήσει, χωρίς, όμως ακόμα να έχει καταλήξει σε κάποιο συμπέρασμα [16].

Αναφορικά με τη στατική συνδεσιμότητα, είναι αυτή που φαίνεται να εμφανίζει άλλοτε υπερσυνδεσιμότητα κι άλλοτε υποσυνδεσιμότητα μεταξύ ορισμένων δικτύων, στα άτομα που ανήκουν στο φάσμα, σε σχέση με τους τυπικά αναπτυσσόμενους. Τα προβλήματα που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι επιστήμονες, δεν έγκεινται μόνο στη διαφορετικότητα της απεικόνισης του εγκεφάλου του κάθε ατόμου – είτε πρόκειται για άτομα που ανήκουν στο φάσμα, είτε για τυπικά αναπτυσσόμενους – αλλά ακόμα και στο μαγνήτη με τον οποίο γίνεται η λήψη. Μία ακόμα δυσκολία είναι η κινητικότητα του ατόμου, αλλά και το γνωστικό του επίπεδο, κάτι το οποίο πρέπει να ληφθεί υπόψιν σε περιπτώσεις επεξεργασίας απεικονιστικών διαδικασιών [15]. Αυτό που αξίζει να αναφερθεί, είναι πως ως προς την ανατομία του εγκεφάλου – μεταξύ των ατόμων που ανήκουν στο φάσμα και των τυπικά αναπτυσσόμενων – φαίνεται πως δεν υπάρχει κάποια έκδηλη διαφορά κι έτσι η προσπάθεια των επιστημόνων έχει επικεντρωθεί στις λειτουργικές διαφορές των περιοχών του εγκεφάλου, κάτι το οποίο δεν έχει αποδώσει πολλά αποτελέσματα ακόμα, μιας και οι απόψεις των διάφορων ερευνών δε συγκλίνουν πάντα (βλ. Κεφάλαιο 3).

Στην παρούσα διπλωματική θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από

τη μελέτη δεδομένων, τα οποία λήφθηκαν με τη μέθοδο της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI). Με κεντρικό άξονα το παραπάνω, το δεύτερο κεφάλαιο, παρουσιάζει τους φυσικούς νόμους που διέπουν την αξιοποίηση της μαγνητικής τομογραφίας, εν γένει, αλλά και πιο συγκεκριμένα της fMRI, σε κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI– rs-fMRI). Παράλληλα, θα παρουσιαστούν και τα resting state δίκτυα τα οποία ερευνήθηκαν. Στο τρίτο κεφάλαιο, περιγράφονται τα κριτήρια με τα οποία γίνεται η διάγνωση του αυτισμού, σε θεωρητικό επίπεδο σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο (DSM-V) αλλά και πώς μπορεί να φανεί η διαφορετική στατική συνδεσιμότητα και κατ' επέκταση η λειτουργικότητα των διαφορετικών περιοχών του δικτύου κατάστασης ηρεμίας (Default Mode Network – DMN), αλλά και άλλων δικτύων, μέσα από την έρευνα που έχει ήδη διεξαχθεί. Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζεται η θεωρία που απαιτείται, για τη διαχείριση ενός ταξινομητή (Support Vector Machine – SVM), αλλά και τα χαρακτηριστικά που πρέπει να δοθούν σε αυτόν, ώστε να γίνει ο διαχωρισμός των ατόμων που ανήκουν στο φάσμα, από τους τυπικά αναπτυσσόμενους, τα οποία στην παρούσα φάση αποτελούν τους βιοδείκτες, δηλαδή τα στοιχεία που κάνουν την ειδοποιό διαφορά, και είναι το ζητούμενο αποτέλεσμα. Στο πέμπτο κεφάλαιο, θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα των ταξινομήσεων που έγιναν στα διάφορα δίκτυα του εγκεφάλου καθώς και οι βιοδείκτες που οδήγησαν στο κάθε αποτέλεσμα.

Απώτερος στόχος αυτής της διπλωματικής, ήταν να προσπαθήσει να παράξει με έναν αυτοματοποιημένο τρόπο τη διάγνωση που κάνουν οι γιατροί, μέσω των διάφορων ερωτηματολογίων και η απόφαση των οποίων – σχετικά με το αν το άτομο ανήκει τελικά στο φάσμα ή όχι – στηρίζεται κατά βάση σε αυτά αλλά και στο κατά πόσο συμπίπτουν με το DSM, δηλαδή στην προσωπική τους εκτίμηση. Το εγχείρημα της αυτοματοποίησης της διάγνωσης αποτελεί ένα τροχοπέδη που οι επιστήμονες δεν έχουν κατορθώσει μέχρι σήμερα να αντιμετωπίσουν με μεγάλη επιτυχία, καθώς δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστό με ποιον τρόπο ο αυτισμός επηρεάζει τι, ή τι προκαλεί τις συμπεριφορές του αυτισμού.

2 Μαγνητική Τομογραφία και Απεικόνιση

2.1 Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

2.1.1 Γενικά

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού βασίζεται στις ιδιότητες που μπορεί να εμφανίσει η ύλη και στο πώς εμείς μπορούμε να εκμεταλλευτούμε την κατάσταση του μαγνητικού συντονισμού προκειμένου να απεικονίσουμε κάθε σημείο του σώματος, ανεξαρτήτως της τοποθεσίας του. Πιο συγκεκριμένα, εκμεταλλευόμαστε τις ιδιότητες που εμφανίζουν τα άτομα και δη τα πρωτόνια όταν τοποθετηθούν μέσα σε ένα μαγνητικό πεδίο. Τους σκοπούς μας φαίνεται να εξυπηρετούν καλύτερα τα νουκλεόνια υδρογόνου, τα οποία βρίσκονται σε αφθονία στο ανθρώπινο σώμα. Τα νουκλεόνια υδρογόνου αποτελούνται από ένα μοναδικό πρωτόνιο. Αυτό το πρωτόνιο, υπό θερμοδυναμική ισορροπία, περιστρέφεται γύρω από τον εαυτό του. Αυτή η κίνηση έχει ως αποτέλεσμα, αρχικά, την παραγωγή ηλεκτρικού ρεύματος – το οποίο οφείλεται στο θετικό φορτίο που φέρει το σωματίδιο – οπότε αυτό το ρεύμα δημιουργεί μία μικρή μαγνητική πηγή γύρω του κι αυτό με τη σειρά του μία ροπή, όταν τοποθετηθεί μέσα σε ένα, εξωτερικά επιβαλλόμενο, μαγνητικό πεδίο [17]. Επιπλέον, επειδή το πρωτόνιο έχει περιττό μαζικό αριθμό, η περιστροφή του (spin) δημιουργεί τη στροφορμή η οποία δίνεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$L = m\omega r^2 \quad (1)$$

Το κλάσμα που δίδεται από το μέγιστο της ροπής διαιρεμένο κατά το επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση [18]:

$$\mu = \frac{\tau_{max}}{B_0} = \gamma L \quad (2)$$

και ονομάζεται μαγνητική ροπή, όπου γ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος, ο οποίος περιγράφει το κάθε άτομο και δίνεται από τον τύπο:

$$\gamma = \frac{q}{2m} \quad (3)$$

και τ_{\max} είναι η ροπή που ευθύνεται για την περιστροφή του εκάστοτε πρωτονίου και περιγράφεται από τις εξισώσεις:

$$\tau = \mu \times B_0 = \frac{dL}{dt} \quad (4)$$

με B_0 το εξωτερικά επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο. Όμως λόγω της εξίσωσης (3), η (4) μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$\frac{dL}{dt} = \gamma(\mu \times B_0) \quad (5)$$

η οποία μας δίνει την έκφραση της μεταβολής της μαγνητικής ροπής δεδομένου του μαγνητικού πεδίου που επιβάλλεται [19].

Από τη στιγμή που τα νουκλεόνια διαθέτουν στροφορμή και μαγνητική ροπή λέμε ότι έχουν την ιδιότητα του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Πολλά νουκλεόνια μαζί που διακρίνονται από αυτήν την ιδιότητα λέμε ότι αποτελούν ένα σύστημα από spins. Κάθε πρωτόνιο, από αυτό το σύστημα, διαθέτει τη στροφορμή του και τη μαγνητική ροπή του και είναι πιθανόν να συμβάλει στο τελικό σήμα. Ωστόσο, με την επιβολή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, κάθε πρωτόνιο προσανατολίζεται σε τυχαία κατεύθυνση, με τις εγκάρσιες συνιστώσες να αναιρούν η μία την άλλη, οπότε δε θα υπάρχει συνιστώσα της μαγνήτισης κάθετη στο μαγνητικό πεδίο. Το συνολικό άθροισμα από τα spin των πρωτονίων που δεν αλληλοαναιρέθηκαν ονομάζεται ολική μαγνήτιση (net of magnetization), συμβολίζεται με \vec{M} και εξαρτάται από το μέγεθος του επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου. Η μαγνήτιση περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση σε σχέση με το χρόνο [20, 21]:

$$M(t) = M_{x0}[\hat{x}\cos(\omega t) - \hat{y}\sin(\omega t)] + M_{y0}[\hat{x}\sin(\omega t) + \hat{y}\cos(\omega t)] + M_{z0}\hat{z} \quad (6)$$

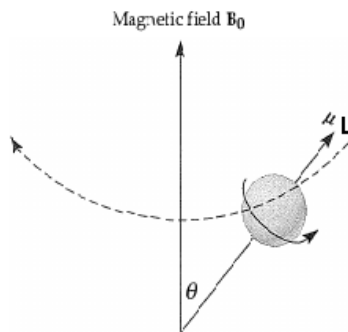
όπου M_{x0} , M_{y0} , M_{z0} είναι οι αρχικές συνθήκες του διανύσματος της μαγνήτισης. Από την περιγραφή της παραπάνω εξίσωσης μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η μαγνήτιση κατά την έναρξη της δημιουργίας της (αλλά και μετά από κάθε επαναφορά της – όπως αυτή ορίζεται παρακάτω) έχει σταθερή τιμή ως προς τη z-συνιστώσα και κατ' επέκταση είναι αυτό που θα αποτελέσει την προβολή της μαγνήτισης στο xy-επίπεδο [22].

Με την επιβολή μαγνητικού πεδίου τα πρωτόνια τείνουν να εκτελούν μία γυροσκοπική κίνηση η οποία ονομάζεται μετάπτωση (**Εικόνα 3**). Επειδή η συχνότητα με την οποία εκτελούν

αυτήν την κίνηση εξαρτάται από τον τύπου του νουκλεονίου, όλα τα πρωτόνια εμφανίζουν περίπου την ίδια συχνότητα περιστροφής η οποία ονομάζεται συχνότητα Larmor και περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση [18]:

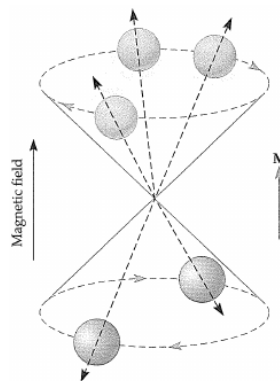
$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (7)$$

όπου B_0 είναι το επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο. Η γωνία μεταξύ του μαγνητικού πεδίου και του άξονα του spin του πρωτονίου εξαρτάται από το στροφορμή του πρωτονίου. Εξαιτίας αυτού υπάρχουν δύο πιθανές καταστάσεις για τη μετάπτωση του: μία παράλληλα με το μαγνητικό



Εικόνα 3: Μετάπτωση γύρω από επιβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο B_0 . [20]

πεδίο (παραμαγνητισμός) και μία αντιπαράλληλα (διαμαγνητισμός) (**Εικόνα 4**). Τα πρωτόνια που βρίσκονται παράλληλα με το μαγνητικό πεδίο έχουν χαμηλότερη ενέργεια σε σχέση με αυτά που βρίσκονται αντιπαράλληλα.



Εικόνα 4: Ολική μαγνήτιση παράλληλη (προς τα πάνω) αντιπαράλληλη (προς τα κάτω). [20]

Σε κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας το πλήθος των παράλληλων είναι ελαφρώς μεγαλύτερο από των αντιπαράλληλων. Η διαφορά της ενέργειας που έχουν αυτές οι δύο

καταστάσεις ισούται με φωτόνιο που εκπέμπεται κατά τη μετάβαση από την κατάσταση υψηλής ενέργειας στην κατάσταση χαμηλής ενέργειας και είναι συχνότητας τέτοιας όση ήταν και η συχνότητα μετάπτωσης του πρωτονίου.

Η τελική απεικόνιση θα γίνει χρησιμοποιώντας το σήμα του μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance - MR) που λαμβάνεται από το πηνίο που τοποθετείται πάνω από την περιοχή ενδιαφέροντος και είναι συμβάν που έπεται της διέγερσης. Αυτό που μετράται είναι το πλέγμα μαγνήτισης που έχει δημιουργηθεί. Μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η μαγνήτιση έχει δύο συνιστώσες, τη διαμήκη (επί του z-άξονα) και την εγκάρσια (επί του xy-επιπέδου). Η διαμήκης συνιστώσα είναι αυτή που θα βρίσκεται παράλληλα ή αντιπαράλληλα με το μαγνητικό πεδίο και η εγκάρσια θα είναι κάθετη στο μαγνητικό πεδίο. Όσο μεγαλύτερο είναι το πλήθος των spin που είναι παράλληλα προς το μαγνητικό πεδίο τόσο μεγαλύτερη είναι και η μαγνήτιση. Το πλάτος της διαμήκους συνιστώσας περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση [23]:

$$M_z = M_0 \left(1 - e^{-t/T_1}\right) \quad (8)$$

Το πλάτος της μαγνήτισης, δηλαδή το MR σήμα αυξάνεται τετραγωνικά σε σχέση με την ένταση του μαγνητικού πεδίου. Για παράδειγμα, το πλάτος του σήματος ενός μαγνήτη 3T θα είναι τετραπλάσιο αυτού από έναν μαγνήτη 1.5T. Επιπλέον, ο θερμικός θόρυβος αυξάνεται γραμμικά όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, όσο αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου, τόσο βελτιώνεται ο σηματοθορυβικός λόγος (signal to noise ratio – SNR).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, προκειμένου να μετρήσουμε τη μαγνήτιση θα πρέπει να την προβάσουμε σε επίπεδο τέτοιο που είναι ορατή η μετάπτωση των spin των πυρήνων των πρωτονίων, δηλαδή πρέπει να τη στρέψουμε στην εγκάρσια συνιστώσα της. Επιπλέον, η στροφή που επιβάλλουμε στο πλέγμα μαγνήτισης χρησιμεύει ώστε να δούμε πώς επηρεάζει η περιστροφή αυτή, την κατάσταση ισορροπίας. Προκειμένου ένα spin που ανήκει στην κατάσταση χαμηλής ενέργειας να μεταβεί στην κατάσταση υψηλής ενέργειας, θα πρέπει να απορροφήσει ενέργεια ίση με τη διαφορά των δύο καταστάσεων. Η διαφορά αυτή, στην απεικόνιση MR δίδεται με παλμούς ραδιοσυχνότητας. Τα πηνία εκπέμπουν φωτόνια, τα οποία στην πραγματικότητα είναι ηλεκτρομαγνητικά κύματα που ταλαντεύονται στη συχνότητα συντονισμού των νουκλεονίων της περιοχής ενδιαφέροντος. Αυτή η ενέργεια που παρέχεται μέσω των φωτονίων στα spin, αλλάζει την κατανομή των spin στις καταστάσεις υψηλής και

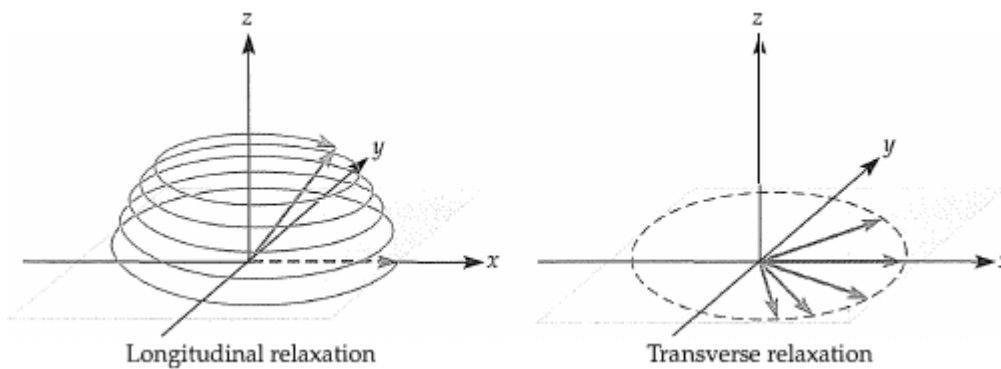
χαμηλής ενέργειας. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως διέγερση. Σε περίπτωση που διεγείρουμε την περιοχή ενδιαφέροντος για πολλή ώρα τότε θα έχουμε ισοκατανομή των spins στις δύο καταστάσεις, οπότε δε θα υπάρχει μαγνήτιση στον z-άξονα, ενώ θα έχει στραφεί όλο το σήμα στο xy-επίπεδο. Η παρακάτω εξίσωση περιγράφει την εγκάρσια συνιστώσα:

$$M_{xy} = M_0 e^{-t/T_2} \quad (9)$$

Η ενέργεια που δόθηκε είναι γνωστή ως παλμός 90°, ή μαγνητικό πεδίο B₁, καθώς έχουμε στρέψει την αρχική διαμήκη μαγνήτιση M_z σε εγκάρσια, δηλαδή έχουμε πλέον στη συνιστώσα M_{xy} την απεικόνιση του σήματος της μαγνήτισης. Σε αντιστοιχία με το παραπάνω, προκειμένου να επαναφέρουμε εξ' ολοκλήρου τη μαγνήτιση στην αρχική της κατεύθυνση, αξιοποιούμε τον λεγόμενο παλμό διέγερσης 180°, καθώς είναι αυτός που θα αντιστρέψει τον αριθμό των πρωτονίων που βρίσκονται στην κατάσταση υψηλής ενέργειας και αυτών που βρίσκονται στην κατάσταση χαμηλής ενέργειας. Ο λόγος για τον οποίο είναι κατά βάση χρήσιμος ο παλμός διέγερσης 180° είναι η αύξηση της αντίθεσης σε ορισμένες εικόνες. Εν τέλει, τα spins θα απελευθερώσουν την ενέργεια που τους δόθηκε με τη μορφή φωτονίων και θα επανέλθουν στην κατάσταση ισορροπίας τους. Τα φωτόνια που θα εκπέμψουν, φυσικά, θα έχουν συχνότητα ίση με αυτή που διεγέρθηκαν αρχικά, δηλαδή τη συχνότητα Larmor. Η μετάπτωση του πλέγματος μαγνήτισης στην εγκάρσια συνιστώσα έχει ως αποτέλεσμα ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα που ταλαντώνεται στη συχνότητα Larmor, οπότε για να ανιχνευθεί αυτό το κύμα χρειάζεται η λήψη του να γίνεται στη συχνότητα συντονισμού. Επειδή αυτή η συχνότητα είναι ίδια με αυτήν της διέγερσης μπορεί να αξιοποιηθεί το ίδιο πηνίο και για τις δύο διεργασίες [24].

Το σήμα που λαμβάνεται από τα πηνία δεν παραμένει σταθερό για πολλή ώρα. Η εγκάρσια συνιστώσα χάνει γρήγορα τη συνοχή της, ενώ η διαμήκης επαναφέρεται, με πιο αργούς ρυθμούς. Αυτές οι αλλαγές στο MR σήμα ονομάζονται χαλάρωση. Οι παράμετροι που επηρεάζουν αυτούς τους δύο χρόνους διαφέρουν από ιστό σε ιστό. Η εγκάρσια συνιστώσα που έχει δημιουργηθεί μετά τη διέγερση αποκτά τη μέγιστη τιμή της όταν όλα τα spins θα εκτελούν μετάπτωση με την ίδια συχνότητα. Όμως, με την πάροδο του χρόνου ο απόλυτος αυτός συντονισμός παύει να υπάρχει. Ο χρόνος που απαιτείται για να χαθεί το 37% της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} περιγράφεται από τη σταθερά T₂, ενώ ο χρόνος που απαιτείται για να ανακτηθεί το 63% της αρχικής διαμήκους μαγνήτισης περιγράφεται από τη σταθερά T₁

(**Εικόνα 5**) [25]. Επειδή οι συνθήκες στις οποίες συμβαίνουν τα παραπάνω δεν είναι ιδανικές και το μαγνητικό πεδίο δεν είναι απόλυτα ομοιογενές, η πραγματική μείωση του εγκάρσιου σήματος γίνεται σε χρόνο $T2^*$. Ενώ οι χρόνοι χαλάρωσης $T1$ και $T2$ ξεκινάνε ταυτόχρονα η τιμή αυτών ποικίλει και διαφέρει ανάλογα με τον ιστό που απεικονίζεται. Η τελική ένταση της εικόνας εξαρτάται από το αν θα γίνει λήψη της εικόνας στο χρόνο $T1$, στο χρόνο $T2$ ή σε κάποιο συνδυασμό τους. Επιπλέον, ο χρόνος $T1$ είναι αυτός που θα καθορίσει το ρυθμό με τον οποίο θα γίνεται η λήψη των εικόνων.



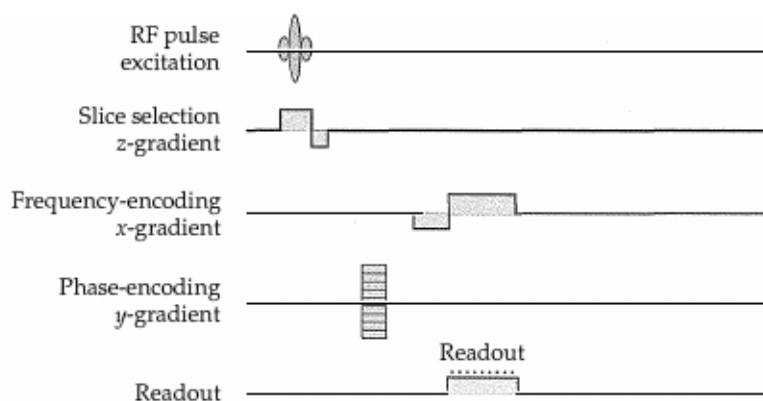
Εικόνα 5: Επαναφορά της διαμήκουσ μαγνήτισης – $T1$ χρόνος (αριστερά) και μείωση της εγκάρσιας – $T2$ χρόνος (δεξιά). [20]

2.1.2 Απεικόνιση

Στόχος της μαγνητικής απεικόνισης είναι να δημιουργήσει ένα «χάρτη» ο οποίος θα περιέχει πληροφορίες για τη χωρική κατανομή της περιοχής που υποβάλλεται σε εξέταση. Τις βάσεις για την απεικονιστική μέθοδο που χρησιμοποιείται στο μαγνήτη έθεσε ο Lauterbur [26] το 1972, ενώ τα πρώτα πειράματα μαγνητικού συντονισμού διεξήχθησαν από τους Purcell, Bloch και συνεργάτες [27]. Επειδή η συχνότητα μετάπτωσης είναι συνάρτηση της έντασης του επιβαλλόμενου πεδίου, τα πρωτόνια θα κινούνται με διαφορετικούς ρυθμούς σε κάθε σημείο του υπό εξέταση οργάνου. Έτσι, προκύπτει το πρόβλημα της τελικής απεικόνισης, δηλαδή πώς θα μεταφερθεί σωστά η εικόνα από όλα τα σημεία του εγκεφάλου. Μία λύση στο πρόβλημα αυτό είναι να απεικονίζουμε τομές και σιγά σιγά να δημιουργούμε την τελική 3D εικόνα και είναι αυτή που εφαρμόζεται κατά κόρον μέχρι και σήμερα. Για το σκοπό αυτό χρειάζεται να διεγείρουμε εκείνα τα πρωτόνια που βρίσκονται σε μία δεδομένη τομή ώστε να λάβουμε το σήμα της μαγνήτισης από αυτά. Για να συμβεί το παραπάνω, εφαρμόζεται ένα ακόμα μαγνητικό πεδίο ταυτόχρονα με έναν ηλεκτρομαγνητικό παλμό, κάτι το οποίο ως

διαδικασία ονομάζεται επιλογή τομής και αποτελεί το πρώτο στάδιο για τη αποθήκευση των πληροφοριών που απαιτούνται για τη δημιουργία της τελικής εικόνας. Ο παλμός δίδεται ακριβώς στην τομή που θέλουμε να απεικονίσουμε, οπότε υπάρχει συντονισμός των spin των πρωτονίων που βρίσκονται εκεί και πουθενά αλλού [28]. Σκοπός αυτής της τακτικής είναι η μείωση των διαστάσεων που απαιτείται να απεικονιστούν ώστε να δώσουν την συνολική εικόνα. Το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο που θα χρησιμοποιηθεί για να κωδικοποιήσουμε τις πληροφορίες που θέλουμε και στην επιλογή τομής αλλά και στα επόμενα στάδια ονομάζεται χωρικό βαθμωτό πεδίο G και δίδεται γραμμικά σε μία κατεύθυνση. Αυτό που θα δοθεί στην κατεύθυνση του z-άξονα ονομάζεται G_z και από αυτό θα προκύψει μία τομή αποτελούμενη από τις x και y συνιστώσες. Η αλληλουχία που δημιουργείται από τα βαθμωτά πεδία και τους παλμούς ονομάζεται παλμική σειρά.

Επόμενο στάδιο για την αποθήκευση της πληροφορίας που χρειαζόμαστε είναι η κωδικοποίηση της συχνότητας η οποία ακολουθείται από την κωδικοποίηση της φάσης. Η κωδικοποίηση της συχνότητας απαιτείται προκειμένου να δούμε σε ποιο σημείο ακριβώς της τομής βρίσκεται το εκάστοτε σημείο που έχει συμβάλει στη δημιουργία του πλέγματος μαγνήτισης, ως προς τον x -άξονα, αλλά και σε ποιο βαθμό. Το πεδίο αυτό εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της λήψης των δεδομένων (readout period) και συμβολίζεται με G_x . Για να απεικονίσουμε και τη δεύτερη διάσταση θα χρειαστούμε την κωδικοποίηση φάσης η οποία γίνεται με την εφαρμογή ενός ακόμα βαθμωτού πεδίου, προς την κατεύθυνση του y -άξονα πλέον, συνεχόμενα, ώστε να αλλάξουν οι συχνότητες των spin με έναν χωρικά ελεγχόμενο τρόπο και το οποίο συμβολίζεται με G_y (**Εικόνα 6**).



Εικόνα 6: Διάγραμμα εφαρμογής των βαθμωτών πεδίων G με ταυτόχρονη λήψη δεδομένων. [20]

Το πεδίο αυτό εφαρμόζεται πριν από το G_x και ο λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι ότι

τα spin που θα εκπέμψουν το σήμα θα πρέπει να είναι ήδη σε φάση, ώστε να γίνει και η λήψη των δεδομένων ταυτόχρονα. Τα χαρακτηριστικά του σήματος, φυσικά, ποικίλουν ανάλογα με το συνδυασμό των εντάσεων που θα χρησιμοποιηθεί για την κωδικοποίηση της συχνότητας αλλά και της φάσης [29].

Το συνολικό πλέγμα μαγνήτισης εμφανίζεται ως το άθροισμα όλων των μεταβολών που έχουν συμβεί εξαιτίας της επιβολής των μαγνητικών πεδίων αλλά και των αντίστοιχων χρόνων χαλάρωσης ως:

$$\frac{dM}{dt} = \gamma M \times B + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) - \frac{1}{T_2} (M_x + M_y) \quad (10)$$

Η παραπάνω εξίσωση περιγράφει την εξάρτηση της συνολικής μαγνήτισης ως το άθροισμα της μαγνήτισης που προκαλείται λόγω της μετάπτωσης γύρω από το συνολικό μαγνητικό πεδίο B, την επαναφορά της διαμήκουσ συνιστώσας με ρυθμό T₁ και τη μείωση της εγκάρσιας συνιστώσας με ρυθμό T₂. Το συνολικό μαγνητικό πεδίο B, όμως, αποτελείται από το στατικό μαγνητικό πεδίο B₀, από το μαγνητικό πεδίο B₁ που δίδεται ώστε να στραφεί η μαγνήτιση και να δημιουργηθεί η προβολή της στο xy-επίπεδο και από τα βαθμωτά πεδία G_x, G_y, G_z. Το MR σήμα που μετράται είναι το άθροισμα όλων των διεγερμένων σημείων του υπό εξέταση οργάνου (voxels). Μία απλοποιημένη εξίσωση η οποία περιγράφει το σήμα που λαμβάνεται είναι η παρακάτω:

$$S(t) = \int_x \int_y \int_z M_{xy0} e^{-i\gamma \int_0^t (G_x(\tau)x + G_y(\tau)y + G_z(\tau)z) d\tau} dx dy dz \quad (11)$$

η οποία επισημαίνει τη σημασία που έχουν στην τελική κωδικοποίηση της εικόνας τα βαθμωτά πεδία G [30]. Στο σημείο αυτό έχουμε την απεικόνιση του σήματος σε σχέση με το χρόνο. Αυτή η εξίσωση είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς κάνει εμφανή τη σχέση μεταξύ του τελικά ληφθέντος σήματος και των ιδιοτήτων του υπό εξέταση οργάνου, δηλαδή της μαγνήτισης.

Ένα βήμα πριν να μεταβούμε στο χώρο της απεικόνισης της εικόνας πρέπει με κάποιο τρόπο να μεταφέρουμε την πληροφορία από την κωδικοποίηση την οποία συλλέξαμε. Για να το κάνουμε αυτό οι επιστήμονες δημιούργησαν τον k-χώρο (k-space) [31]. Ο χώρος αυτός μπορεί να περιγραφεί ως ένα 2D πλαίσιο που το κέντρο των αξόνων περνάει από το κέντρο του πλαισίου και σε κάθε διαφορετική στήλη έχει αποθηκευτεί η πληροφορία των διαφορετικών φάσεων, ενώ σε κάθε διαφορετική γραμμή έχει αποθηκευτεί η πληροφορία των διαφορετικών

συχνοτήτων. Έτσι, κάθε σημείο αυτού του πλαισίου αντιστοιχεί σε ένα voxel του υπό εξέταση οργάνου και «γεμίζει» σύμφωνα με τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$k_x = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_x(\tau) d\tau \quad (12)$$

$$k_y = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_y(\tau) d\tau \quad (13)$$

Ιδανικά, όταν θέλουμε να απεικονίσουμε έναν τετραγωνικό παλμό από το αντικείμενο που εξετάζουμε πρέπει να δώσουμε αντίστοιχα σωστά χωρικά μαγνητικά πεδία G ώστε να έχουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Η μαθηματική σχέση που αξιοποιείται για τη μετάβαση από το πεδίο του χρόνου στο πεδίο των συχνοτήτων – και ανάποδα – είναι ο μετασχηματισμός Fourier. Οπότε, εφόσον εμείς θέλουμε να συντονίσουμε τις συχνότητες που θα απεικονιστούν αλλά να πάρουμε τη συσχέτιση του σήματος με το χρόνο χρειαζόμαστε αυτήν ακριβώς τη μετάβαση. Τελικά, ο k -space συσχετίζεται με το χώρο της απεικόνισης της εικόνας με τη χρήση του μετασχηματισμού Fourier, οπότε με τη χρήση του πρώτου μεταβαίνουμε στο δεύτερο. Ο τρόπος με τον οποίο θα γεμίσει ο k -space μπορεί να διαφέρει, καθώς υπάρχουν αρκετές διαφορετικές μέθοδοι ώστε να γίνει αυτό. Δύο είναι οι μεγάλες κατηγορίες που αξιοποιούνται: ακολουθίες spin echo και ακολουθίες gradient echo. Στις τυπικές ακολουθίες ανατομικών απεικονίσεων χρησιμοποιείται η δεύτερη μέθοδος, η οποία γεμίζει τον k -space ανά γραμμή και είναι αυτή που περιγράφηκε παραπάνω με τη χρήση των βαθμωτών πεδίων G . Για να γεμίσει ο k -space υπάρχουν διάφορες τεχνικές. Μία από αυτές είναι η λεγόμενη απεικόνιση επίπεδης ηχούς (echo-planar imaging – EPI). Η τεχνική αυτή στηρίζεται στη γρήγορη εναλλαγή των βαθμωτών πεδίων μετά από έναν ηλεκτρομαγνητικό παλμό.

Μετά από την πλήρωση του k -space σειρά έχει η μετάβαση στο χώρο της απεικόνισης. Σε αυτό το σημείο να αναφέρουμε ως επιπρόσθετη πληροφορία ότι μονάδα μέτρησης στον k -space είναι το $1/\text{απόσταση}$, δηλαδή το αντίστροφο του χώρου απεικόνισης, που είναι η απόσταση. Ποιοτικά αυτό σημαίνει ότι όσο πιο μεγάλο εύρος καλύπτει ο k -space τόσο καλύτερη ανάλυση θα έχει η τελική εικόνα που θα απεικονίσουμε, για το λόγο που θα αναφέρουμε ευθύς αμέσως. Το εύρος που θα έχει η εικόνα στο χώρο της απεικόνισης ονομάζεται πεδίο θέασης (field of view - FOV). Συχνά το FOV των λειτουργικών MRI εικόνων είναι τα 20-24εκ. Όταν το FOV διαιρεθεί με το μέγιστο εύρος του k -space θα μας δώσει το

μέγεθος του voxel της τελικής εικόνας:

$$\frac{FOV_x}{M_x} = \frac{\text{sampling rate along } k_x}{M_x} = \frac{1}{2k_{xmax}} \quad (14)$$

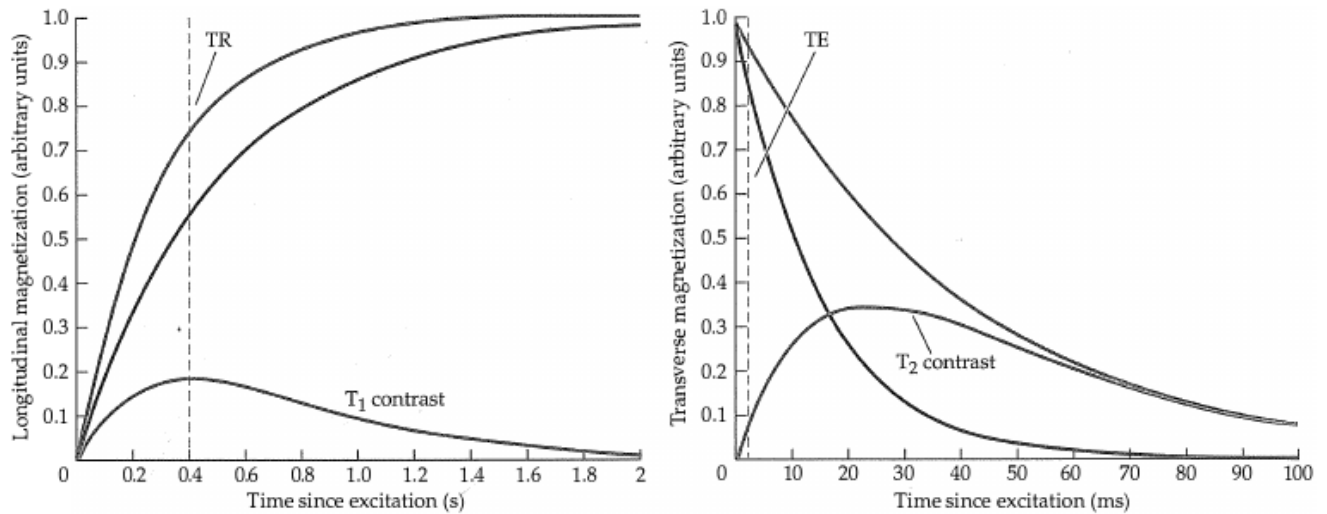
$$\frac{FOV_y}{M_y} = \frac{\text{sampling rate along } k_y}{M_y} = \frac{1}{2k_{ymax}} \quad (15)$$

Οπότε, όσο πιο μεγάλο είναι το k_{max} τόσο μικρότερο θα είναι το μέγεθος του voxel με συνέπεια την καλύτερη ανάλυση της εικόνας.

Ένα ακόμα χαρακτηριστικό που επηρεάζει την τελική εικόνα είναι η αντίθεση με την οποία θα δημιουργηθεί. Για τη σωστή απεικόνιση και τον ανατομικό διαχωρισμό των σημείων χρησιμοποιείται η στατική αντίθεση η οποία επηρεάζεται από την πυκνότητα των πρωτονίων αλλά και άλλες ιδιότητες των νουκλεονίων, όπως είναι ο τύπος τους, το πλήθος τους, οι χρόνοι χαλάρωσης που χρειάζονται αλλά και ιδιότητες συντονισμού οι οποίες εξαρτώνται από το νουκλεόνιο που «εκμεταλλευόμαστε». Οι μηχανισμοί στατικής αντίθεσης αξιοποιούνται σε μεγάλο εύρος στην MRI καθώς μπορούν να αντικατοπτρίσουν τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ιστού. Οι μηχανισμοί που εκμεταλλευόμαστε συνήθως στην MRI είναι οι χρόνοι T1 και T2. Δύο είναι οι βασικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν το χρόνο που απαιτείται για τη συνολική απεικόνιση του οργάνου. Αρχικά, ο χρόνος επανάληψης (repetition time – TR) κι έπειτα ο χρόνος αντήχησης (echo time – TE). Ως TR ορίζουμε το χρόνο ο οποίος απαιτείται να παρεμβάλεται μεταξύ δύο επιτυχών παλμών διέγερσης, οδηγώντας στη λήψη μιας 3D εικόνας .

Ανακαλώντας την εξίσωση (9) η οποία περιγράφει την εγκάρσια μαγνήτιση και έχοντας υπόψη το γεγονός ότι το TR πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο, ώστε να υπάρχει πλήρης ανάκαμψη της διαμήκουσ μαγνήτισης, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως το MR σήμα εξαρτάται όχι μόνο από τη μαγνήτιση αλλά και από το ίδιο το είδος του ιστού που απεικονίζεται, καθώς η μαγνήτιση που μετράται ώστε να καταλήξουμε στο σήμα MR εξαρτάται από τους χρόνους T1, T2, οι οποίοι, όπως προαναφέρθηκε, είναι χαρακτηριστικά του εκάστοτε ιστού. Ως TE ορίζουμε το χρόνο που παρεμβάλλεται ανάμεσα στη διέγερση και στη συλλογή των δεδομένων. Προκειμένου να ελαχιστοποιήσουν οι ερευνητές τις επιπτώσεις των χρόνων T1 και T2 χρησιμοποιούν μεγάλο TR και μικρό TE (**Εικόνα 7**).

Το παραπάνω έχει ως αποτέλεσμα να λάβουμε το πλέγμα μαγνήτισης, το οποίο



Εικόνα 7: Χρόνοι TR (αριστερά) και TE (δεξιά). Μεγάλο TR και μικρό TE θα αφήσουν διαφορές στην αντίθεση που οφείλονται μόνο στην πυκνότητα των πρωτονίων. [20]

αντικατοπτρίζει τη συνολική συμβολή από όλα τα spin του εκάστοτε voxel, τα περισσότερα από τα οποία είναι τα άτομα του υδρογόνου. Έτσι, τελικά θα έχουμε δημιουργήσει την αντίθεση βασισμένοι στο πλήθος των πρωτονίων, δηλαδή στην πυκνότητά τους, το οποίο διαφέρει από ιστό σε ιστό. Στην πράξη σωστός συνδυασμός χρόνων για να λάβουμε ένα καλό MR σήμα είναι το TR να είναι μεγαλύτερο του T1 και το TE να είναι μικρότερο του T2. Περαιτέρω πληροφορίες ο αναγνώστης μπορεί να βρει στις πηγές που έχουν δοθεί [16-27].

2.2 Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Η μαγνητική απεικόνιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση του εγκεφάλου, ενώ μεταβάλλοντας ηλεκτρομαγνητικούς παλμούς και τα βαθμωτά μαγνητικά πεδία G που επιβάλλουμε, μπορούμε να λάβουμε και την πυκνότητα των πρωτονίων προκειμένου να απεικονίσουμε κάθε σημείο με διαφορετική αντίθεση. Απεικόνιση της λειτουργίας του εγκεφάλου μπορούν να κάνουν και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και το μαγνητοεγκεφαλογράφημα (MEG), τοποθετώντας αισθητήρες γύρω από την περιοχή ενδιαφέροντος, δηλαδή το κεφάλι [20]. Το 1890, ο William James είναι ο πρώτος που συσχέτισε την εγκεφαλική δραστηριότητα με τη ροή του αίματος στους νευρώνες του

εγκεφάλου [32, 33].

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging-fMRI) έχει εισαχθεί στην επιστημονική κοινότητα της απεικόνισης από τις αρχές του 1990. Η πιο κοινή μέθοδος fMRI εκμεταλλεύεται το γεγονός ότι όταν οι νευρώνες του εγκεφάλου ενεργοποιούνται η ποσότητα του αίματος που ρέει σε εκείνη την περιοχή αυξάνεται. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό για πάνω από 100 χρόνια, χωρίς όμως να γνωρίζουμε τις ακριβείς αιτίες του. Το ιδιαίτερο περίεργο είναι πως το αίμα που στέλνεται στην περιοχή ενεργοποίησης είναι παραπάνω από αυτό που απαιτούν τα κύτταρα της περιοχής για να οξυγονωθούν. Η fMRI αξιοποιήθηκε γρήγορα λόγω της μη επεμβατικότητας, της ασφάλειάς της ως προς τον ασθενή – δεν εμπλέκει ακτινοβολίες, όπως συμβαίνει για παράδειγμα με την εξέταση PET (Positron Emission Tomography – Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων) – την καλή ανάλυση που προσφέρει σε αντιστοιχία με το μικρό χρόνο εξέτασης και ταυτόχρονα την εύκολη επεξεργασία της. Η fMRI ως μέθοδος απεικόνισης ήταν προσβάσιμη ώστε να μπορούν όλα τα άτομα, ακόμα και μικρά παιδιά, να υπόκεινται σε αυτήν, ενώ ταυτόχρονα ήταν διαθέσιμη σε πιο πολλούς ερευνητές από ότι ήταν η εξέταση PET, από την αρχή της εφαρμογής της [34]. Κατά τη διάρκεια μίας fMRI συνεδρίας ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας ή εκτελεί κάποιες γνωστικές εργασίες οπότε λαμβάνεται μία σειρά από εικόνες. Ο όρος λειτουργική προέρχεται από το γεγονός ότι συγκεκριμένες εργασίες πυροδοτούν την ενεργοποίηση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, ανεξαρτήτως αν η εργασία που εκτελεί ο ασθενής είναι διανοητική ή όχι [20].

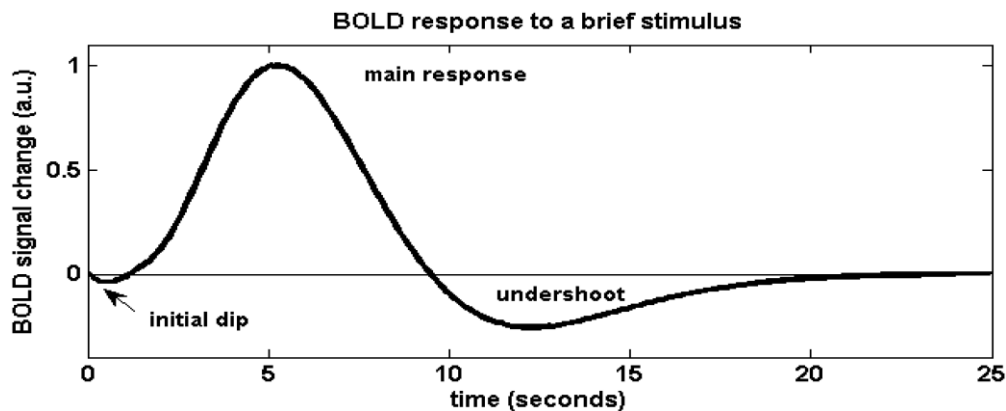
2.2.1 Σήμα BOLD

Το 1980 ο Ogawa θα μιλήσει για πρώτη φορά για τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος και πώς αυτή η πληροφορία μπορεί να αξιοποιηθεί για την απεικόνιση της λειτουργίας των νευρώνων. Η τεχνική που εφαρμόζεται για να πάρουμε την πληροφορία αυτή λέγεται «εξαρτώμενη από τα επίπεδα οξυγόνωσης αίματος» (blood oxygenated level dependent – BOLD) καθώς εκμεταλλευόμαστε αυτήν ακριβώς την ιδιότητα, δηλαδή τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος στους νευρώνες. Η πληροφορία που θα λάβουμε στηρίζεται στις ιδιότητες που φέρει η αιμοσφαιρίνη, να συμπεριφέρεται δηλαδή σαν ένας μαγνήτης. Όταν η διαμαγνητική αιμοσφαιρίνη δίνει το οξυγόνο της, τότε αυτή μετατρέπεται σε παραμαγνητική, δηλαδή δημιουργεί διαφορά στο μαγνητικό πεδίο μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων και του

περιβαλλόμενου ιστού [35].

Συγκεκριμένες αλλαγές στη ροή του αίματος θεωρείται ότι πυροδοτούνται όταν οι ενεργοί νευρώνες απελευθερώνουν ουσίες τις οποίες διαχέουν στον εξωκυτταρικό χώρο και οι οποίες φτάνουν στα πλησιέστερα αιμοφόρα αγγεία. Επιπροσθέτως, χρειάζεται να υπάρχει συνεργασία και με την αντίθετη κατεύθυνση της ροής του αίματος ώστε να αλλάξει η συνολική η ροή, κάτι το οποίο συμβαίνει εξαιτίας της δραστηριότητας των νευρώνων [20]. Η απόκριση που θα προκύψει από αυτή τη ροή λέγεται αιμοδυναμική απόκριση από και από αυτήν προκύπτει η αντίστοιχη συνάρτηση, ή αλλιώς HRF (hemodynamic response function) (**Εικόνα 8**) [2].

Σε ενεργή κατάσταση η τοπική συγκέντρωση της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης αυξάνεται, με συνέπεια να αυξάνεται η ομοιογένεια της μαγνητικής επιδεκτικότητας, κάτι το οποίο τελικά οδηγεί στην αύξηση του σήματος που λαμβάνουμε από την T2*, όπως ανέφερε πρώτος ο Thulborn στις αρχές του 1980 [37]. Ο Ogawa επιβεβαίωσε την επίδραση της αιματικής ροής στο BOLD σήμα κάνοντας ένα πείραμα με ταυτόχρονη λήψη EEG. Οι Fox και Raichle επισημαίνουν πως μία περιοχή που ενεργοποιείται τροφοδοτείται με αίμα, κατ' επέκταση και οξυγόνο, παραπάνω από όσο χρειάζεται για να λάβει την ενέργεια που απαιτείται για τη δραστηριότητά της. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνουν οι νευροχειρουργοί οι οποίοι παρατηρούν ότι μία περιοχή που ενεργοποιείται αποκτά πιο ροζ απόχρωση [20].



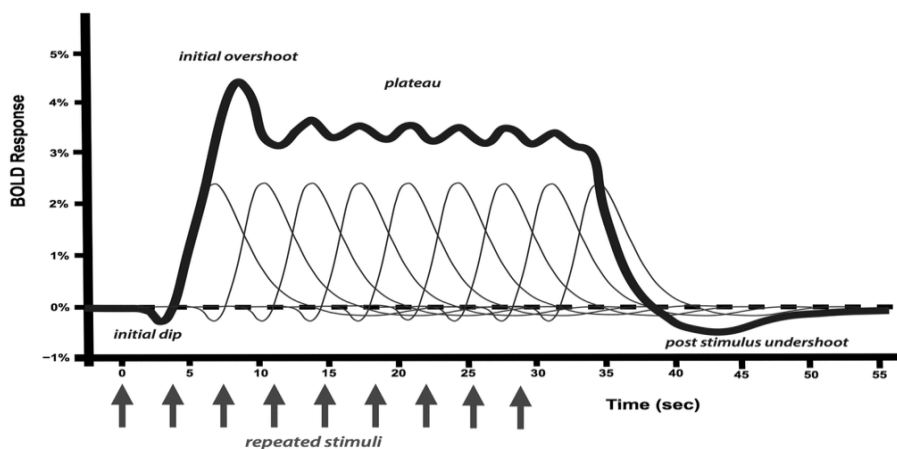
Εικόνα 8: HRF για στιγμιαίο ερέθισμα (stimuli) [36]

Ωστόσο, η απεικόνιση αυτής της αλλαγής δε φαίνεται να συμβαίνει άμεσα, αλλά με μια μικρή καθυστέρηση σε σχέση με την ύπαρξη του πραγματικού γεγονότος, ενώ παράλληλα δε θα εμφανιστεί άμεσα, μετά τη διακοπή του ερεθίσματος, η μείωση του σήματος αυτού.

Επομένως, εν τέλει η απεικόνιση του BOLD σήματος δεν είναι η ακριβής αναπαράσταση της νευρολογικής δραστηριότητας [38]. Επιπλέον, η μορφή του σήματος της αιμοδυναμικής απόκρισης μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη φύση του ερεθίσματος που θα δοθεί στον εγκέφαλο και ίσως και ανάλογα με την εγκεφαλική δραστηριότητα την ίδια.

Το BOLD σήμα που θα λάβουμε τελικά είναι συνάρτηση της αιμοδυναμικής απόκρισης αλλά και της γραμμικότητας που χρειαζόμαστε να το χαρακτηρίζει ώστε να αναλύσουμε το σήμα μας. Ως προς τη δεύτερη εξάρτηση, χρειαζόμαστε αυτή να ισχύει για να αναλύουμε το σήμα μας ως γραμμικό και χρονικά αμετάβλητο (ΓΧΑ), δηλαδή αν το ίδιο ερέθισμα δοθεί στην ίδια περιοχή σε διαφορετικές στιγμές, οι οποίες διαδέχονται η μία την άλλη, τότε η συνολική απόκριση του νευρώνα θα είναι το άθροισμα των επιμέρους συνιστωσών. Φυσικά τα παραπάνω συνεπάγονται όλες τις ιδιότητες των ΓΧΑ σημάτων.

Έρευνες έχουν καταδείξει ότι το BOLD σήμα χαρακτηρίζεται από ορισμένες φάσεις. Αρχικά, παρουσιάζεται μία «βύθιση» η οποία διαρκεί από 1-2sec. 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 αρχίζει να αυξάνεται, αφού εισέρχεται οξυγονωμένο αίμα στην περιοχή, ώσπου φτάνει ένα μέγιστο (peak). Στο τέλος, μία κατάπτωση (undershoot) θα παρατηρηθεί, κάτι το οποίο έχει αποδοθεί σε βιοφυσικές και μεταβολικές καταστάσεις, και που φαίνεται και στην **Εικόνα 8** [39]. Αν το ερέθισμα που θα δοθεί στην περιοχή έχει μεγάλη χρονική διάρκεια τότε το peak δε θα είναι απλώς μία κορυφή αλλά ένα πλατώ (plateau) (**Εικόνα 9**).



Εικόνα 9: HRF για παρατεταμένο ερέθισμα [40]

2.2.2 Επεξεργασία εικόνων fMRI

Κατά τη διάρκεια της λήψης μίας fMRI ακολουθίας πολλές είναι οι παράμετροι οι οποίες επιδέχονται διόρθωσης με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας των δεδομένων και τη συνεπακόλουθη σωστή ανάλυση του σήματος που λήφθηκε, ορισμένες από τις οποίες αναφέρθηκαν επιγραμματικά στην προηγούμενη παράγραφο, όπως είναι για παράδειγμα, η διόρθωση των ετεροχρονισμένων δεδομένων, η αφαίρεση των ψευδοενδείξεων, ο συγχρονισμός όλων των τομών ως προς το χρόνο κ.ά.

▪ Προεπεξεργασία Δεδομένων fMRI

Αρχικά, γίνεται ο λεγόμενος έλεγχος ποιότητας (quality check), προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσο είναι καλά τα δεδομένα που ελήφθησαν. Αποτελεί τυπική διαδικασία σε τέτοιες ακολουθίες εξετάσεων. Στη συνέχεια, πρέπει να γίνει αφαίρεση των ψευδοενδείξεων (artifact correction) δηλαδή, να αφαιρεθεί το σήμα που δεν ανήκει στο σήμα που παρήγαγε ο εγκέφαλος, αλλά είναι θόρυβος. Έπειτα, χρειάζεται να διορθωθούν παραμορφώσεις που προκύπτουν στις fMRI εικόνες λόγω ατελειών (distortion correction). Επειδή, όπως είπαμε, το σήμα που λαμβάνουμε είναι ετεροχρονισμένο σε σχέση με το ερέθισμα που δόθηκε, πρέπει αυτό να αντιστοιχιστεί στις σωστές χρονικές στιγμές, καθώς επίσης και να συγχρονιστούν όλα τα slices στο χρόνο (slice timing correction). Όσον αφορά στον ασθενή, αυτός θα πρέπει να μείνει για κάποια ώρα μέσα στο μαγνήτη για να λάβουμε αρκετά μεγάλη ακολουθία και να πούμε ότι μπορούμε να στηρίξουμε τα αποτελέσματά μας σωστά. Σε αυτόν τον χρόνο, ο εξεταζόμενος είναι σχεδόν αδύνατο να παραμείνει εντελώς ακίνητος, ειδικά εάν πρόκειται για μικρά παιδιά ή κάποιους ασθενείς, επομένως, θα πρέπει να διορθωθεί η κίνησή του σε κάθε slice (motion correction).

Προκειμένου να μπορούμε να συγκρίνουμε σήματα από διαφορετικά άτομα θα πρέπει να έχουμε το γενικότερο πλαίσιο της επεξεργασίας σταθερό, οπότε θα πρέπει να μετατρέπουμε τα σωστά και καθαρά, πλέον, δεδομένα μας σε έναν κοινό χώρο (spatial normalization). Μιλώντας για κοινό χώρο, εννοούμε την απεικόνιση του εγκεφάλου και την προσαρμογή των δεδομένων μας σε μία κοινή εικόνα εγκεφάλου, προκειμένου να είμαστε σε θέση να κάνουμε συγκρίσεις ανά τα άτομα αλλά και ανά τις έρευνες. Από το 2001 χρησιμοποιείται συνήθως ο MNI152 χώρος, ο οποίος αποτελεί μέσο όρο της χωρικής δομής 152 τυπικά αναπτυγμένων ατόμων [41]. Στη συνέχεια οι εικόνες υφίστανται χωρική

ομαλοποίηση με στόχο τη μείωση του θορύβου (spatial smoothing).

Είναι σύνηθες να χρειαζόμαστε ορισμένες συχνότητες μόνο από τα δεδομένα μας, ειδικά σε περιπτώσεις που ο εξεταζόμενος βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, οπότε χρειαζόμαστε τις χαμηλές συχνότητες κι έτσι κάνουμε φιλτράρισμα στο πεδίο του χρόνου (temporal filtering). Το τελευταίο στάδιο της επεξεργασίας των εικόνων που πήραμε είναι η στατιστική μελέτη και η οπτικοποίηση των δεδομένων, προκειμένου να εξάγουμε αποτελέσματα για τη συνολική μελέτη του πειράματος. Σε αυτό το στάδιο είναι που θα δούμε τις ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου, στις οποίες θα αναφερθούμε αμέσως μετά [42-45].

▪ *Μέθοδοι Ανάλυσης Δεδομένων fMRI*

Υπάρχουν κατά βάση δύο γενικότερες κατηγορίες επεξεργασίας των σημάτων που λαμβάνονται από την fMRI, οι εξαρτώμενες από μοντέλο και οι ανεξάρτητες από μοντέλο μέθοδοι. Τις χρονοσειρές που λαμβάνουμε τις ονομάζουμε για το εκάστοτε voxel ή ομάδα από voxels περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest-ROI).

Οι μέθοδοι που εξαρτώνται από μοντέλο αναφέρονται στη συσχέτιση που μπορεί να εμφανίζει μία χρονοσειρά σπόρος (seed) με άλλα ROIs (**Εικόνα 10**). Επομένως, θα δημιουργήσουμε τον πίνακα συσχέτισης της λειτουργικής συνδεσιμότητας, ο οποίος θα περιγράφει σε τι βαθμό συσχετίζονται οι περιοχές ή όχι με τη χρονοσειρά σπόρο. Κάποιος μπορεί να συναντήσει τρεις προσεγγίσεις αυτής της ανάλυσης:

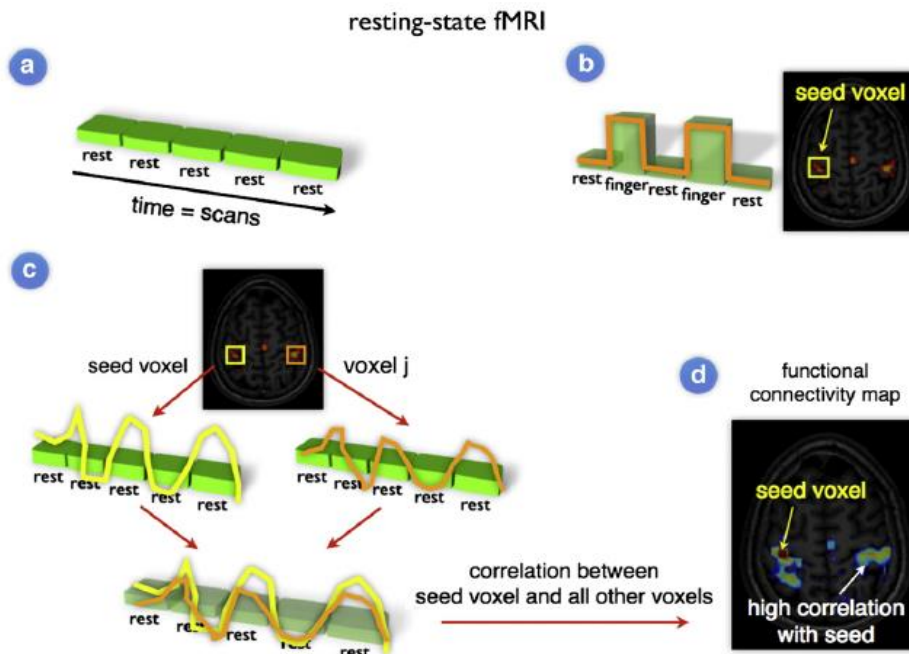
- ROI-to-ROI: η επιλογή των περιοχών μεταξύ των οποίων θέλουμε να υπολογίσουμε τη συσχέτιση γίνεται χειροκίνητα αλλά όχι τυχαία. Κάποιο από τα ROIs επιλέγεται να γίνει seed και συγκρίνεται με τα υπόλοιπα,
- Seed-to-Voxel: η επιλογή του seed γίνεται και πάλι χειροκίνητα όμως αυτή τη φορά η συσχέτιση θα υπολογιστεί με όλα τα υπόλοιπα στοιχεία (voxels) του εγκεφάλου που δεν ανήκουν στο seed,
- Voxel-to-Voxel: σε αυτήν την περίπτωση θα γίνει ο υπολογισμός της συσχέτισης μεταξύ όλων των voxel με όλα τα υπόλοιπα.

Η συσχέτιση η οποία υπολογίζεται σε όλες αυτές τις περιπτώσεις θα δημιουργήσει το χάρτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας (functional connectivity map-fcMap) και για την οποία

συνήθως χρησιμοποιείται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson:

$$r = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \sqrt{n \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2}} \quad (16)$$

όπου n το μέγεθος του δείγματος και x_i, y_i είναι το BOLD σήμα από την εκάστοτε ROI. Όταν, όμως το μέγεθος του δείγματος γίνεται αρκετά μεγάλο, οι υπολογισμοί καθίστανται δύσκολοι κι έτσι μπορεί να τροποποιηθεί.



Εικόνα 10: Μέθοδοι εξαρτώμενες από μοντέλο – seed based (a)Λήψη σε κατάσταση ηρεμίας, (b)Λήψη με εναλλαγές καταστάσεων ηρεμίας / εκτέλεσης δεδομένης εργασίας, (c)Συσχέτιση των λήψεων μεταξύ του seed voxel και κάποιου άλλου, (d)Χάρτης συσχέτισης συνδεσιμότητας. [46]

Οι μέθοδοι ανεξάρτητες από μοντέλο εισήχθησαν προκειμένου να ξεπεραστούν οι υπολογιστικές δυσκολίες που προέκυπταν στην προηγούμενη μέθοδο. Σε αυτήν την περίπτωση δε χρειάζεται να οριστεί κάποιος αρχικός κόμβος, αλλά ο αλγόριθμος ψάχνει για παρόμοια μοτίβα μεταξύ των χρονοσειρών των διαφορετικών περιοχών. Τέτοιες μέθοδοι είναι οι εξής:

- PCA – Principal Components Analysis [47]: στην περίπτωση αυτή θα έχουμε ως αποτέλεσμα τον πίνακα συσχετίσεων μεταξύ των περισσότερων σημαντικών συνιστωσών ή ιδιοδιανυσμάτων, τα οποία είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους.

- ICA – Independent Component Analysis [48, 49]: σε αυτή τη μέθοδο ο αλγόριθμος προσπαθεί να βρει τις στατιστικά ανεξάρτητες πηγές που μπορεί να οφείλονται για τα μοτίβα που φαίνονται στις χρονοσειρές,
- Ιεραρχικές [50]: πρόκειται αλγόριθμο ο οποίος υπολογίζει το μέσο όρο συνδεσιμότητας συσσωμάτωσης,
- Laplacian [51]: σε αυτήν την περίπτωση βασιζόμαστε στον πίνακα γεινίασης του γράφου που δημιουργείται από τις περιοχές μίας γειτονιάς k-γειτόνων,
- Κανονικοποιημένη ομαδοποίηση – Normalized Clustering [52]: γενικότερη ιδέα αυτής της μεθόδου είναι η μεγιστοποίηση της συσχέτισης κάποιας ομάδας/δικτύου.

2.3 Κατάσταση Ηρεμίας

Τα δεδομένα fMRI που λαμβάνονται σε κατάσταση ηρεμίας (resting state - rs) βασίζονται στις σποραδικές, χαμηλών συχνοτήτων (<0.1Hz) διακυμάνσεις του BOLD σήματος. Η λειτουργική σπουδαιότητά τους παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1995 από τον Biswal [53]. Πρακτικά στην κατάσταση ηρεμίας το άτομο παραμένει ακίνητο χωρίς να εκτελεί κάποια εργασία και με την εντολή να μην σκέφτεται κάτι.

Ο λόγος για τον οποίο εξετάζουμε τον εγκέφαλο σε κατάσταση ηρεμίας, είναι πως μπορούμε να αποκτήσουμε καλή εικόνα για την εσωτερική του συνδεσιμότητα ανάμεσα σε απομακρυσμένες, χωρικά, περιοχές. Επιπλέον, η εξέταση σε κατάσταση ηρεμίας μπορεί να μας βοηθήσει να δούμε τις διαφορές με τα αποτελέσματα εξετάσεων στα οποία ο ασθενής εκτελεί κάποια εργασία, δηλαδή όταν προστίθεται κάποια γνωστική λειτουργία πέραν της κατά τα άλλα φυσιολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου.

Μία άλλη συμβολή της fMRI σε κατάσταση ηρεμίας είναι ότι μπορεί να αποτελέσει πιθανό βιοδείκτη με σκοπό το διαχωρισμό των ατόμων με διανοητικές διαταραχές, δηλαδή να μπορεί να καταδείξει την ύπαρξή τους ή μη και ο λόγος αυτού είναι ότι μπορεί να εξαχθεί το ίδιο αποτέλεσμα εξέτασης σε κάθε επανάληψή της, οπότε μας δίνει μία αντικειμενική εικόνα της διανοητικής κατάστασης του ατόμου. Η κατάσταση ηρεμίας είναι ένας υποσχόμενος υποψήφιος για τις έρευνες στον τομέα της αναζήτησης βιοδεικτών καθώς έχει πρακτικά οφέλη,

τα οποία βελτιώνουν συνεχώς τις πιθανότητες να αξιοποιείται η fMRI σε κλινικές εφαρμογές. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, την fMRI εξέταση μπορούν να την κάνουν άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, κάτι που δίνει την ευκαιρία για τη δημιουργία κλινικών συνεχειών στις καταγραφές [54].

Βασικά προβλήματα που έχει να αντιμετωπίσει η fMRI σε κατάσταση ηρεμίας είναι ότι υπάρχει σημαντική επικάλυψη από πηγές όπως είναι ο χτύπος της καρδιάς και η αναπνοή [55]. Ακόμα η πιθανή παραμικρή κίνηση του κεφαλιού που μπορεί να εκτελέσει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της εξέτασης είναι κάτι το οποίο πρέπει να προσεχθεί ιδιαίτερα [56].

2.3.1 Δίκτυα Κατάστασης Ηρεμίας

Όταν ο ασθενής τοποθετηθεί πάνω στο τραπέζι του μαγνήτη του ζητάται να μην εκτελεί καμία διανοητική εργασία και να μη σκέφτεται τίποτα. Ωστόσο, δεν είμαστε σίγουροι ότι όντως το κάνει. Αυτή είναι και η δυσκολία της ανάλυσης και της εύρεσης των λειτουργικών δικτύων, σε μία τόσο ανεξέλεγκτη κατάσταση. Παρ' όλ' αυτά φαίνεται τα αποτελέσματα να παραμένουν ίδια ανάμεσα στα άτομα αλλά και μεταξύ των ερευνών.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος επιτελεί ποικίλες εργασίες θέτοντας σε ταυτόχρονη λειτουργία διαφορετικές περιοχές, οι οποίες μπορεί να βρίσκονται μακριά η μία από την άλλη. Η συνδεσιμότητα του εγκεφάλου μπορεί διαχωριστεί σε δομική και λειτουργική [15]. Ως προς τη δομική συνδεσιμότητα, αυτή υφίσταται όταν υπάρχουν ανατομικές συνδέσεις μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου (λευκή ουσία). Αναφερόμενοι στη λειτουργική συνδεσιμότητα, εννοούμε την αλληλοεξάρτηση εγκεφαλικής δραστηριότητας μεταξύ διακριτών εγκεφαλικών περιοχών, δηλαδή όταν ενεργοποιείται μία περιοχή ενεργοποιείται ταυτόχρονα και μία ακόμα, πιθανώς απομακρυσμένη από την πρώτη.

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 [57]. Εκμεταλλευόμενοι την απεικονιστική μέθοδο της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, πολλοί ερευνητές προσπαθούν να διερευνήσουν τις ομάδες των νευρώνων που αποτελούν δίκτυα, που, δηλαδή, ενεργοποιούνται από το ίδιο ή καθόλου ερέθισμα [53]. Η ύπαρξη των δικτύων στον εγκέφαλο έχει ερευνηθεί κι από άλλες

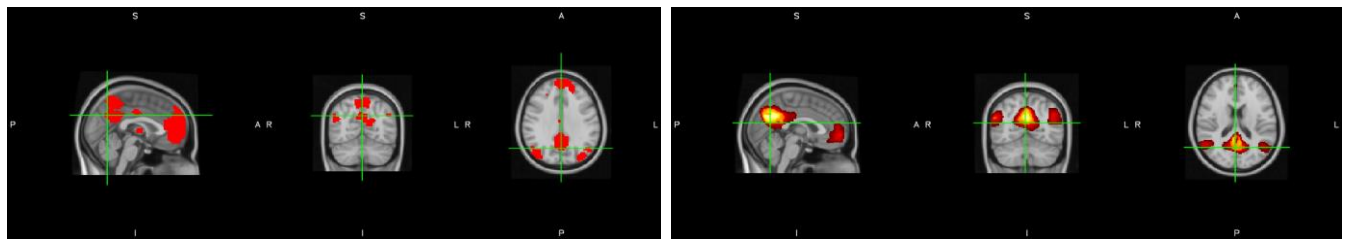
απεικονιστικές μεθόδους όπως είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), κάτι που καταδεικνύει τη βεβαιότητα με την οποία μπορεί κάποιος να μιλήσει για την ύπαρξη των δικτύων στον εγκέφαλο [58].

Ο διαχωρισμός του εγκεφάλου σε δίκτυα είναι ένας τομέας που πρόσφατα εισάχθηκε στη βιβλιογραφία. Ο ακριβής εντοπισμός της περιοχής στην οποία εκτείνεται το κάθε δίκτυο ποικίλει από έρευνα σε έρευνα, αλλά ως επί το πλείστον αυτές συμφωνούν στα βασικά, όπως είναι το δίκτυο κατάστασης ηρεμίας (Default Mode Network-DMN), το οπτικό (visual), της γλώσσας (language), το ακουστικό (auditory) ή το αισθητικό-κινητικό (sensory-motor). Φυσικά τα δίκτυα αυτά βρίσκονται σε επικοινωνία με σκοπό την ευρύτερη λειτουργία του εγκεφάλου.

Όσον αφορά στις τοποθεσίες που κάθε ερευνητής έχει βρει τα δίκτυα αυτά ως ένα βαθμό συμφωνούν. Ωστόσο, αξιοποιώντας τις παραπάνω μεθόδους μπορεί κάποιος να βρει παραπάνω δίκτυα, και σε ελαφρώς διαφορετικές τοποθεσίες. Παρακάτω θα παρουσιάσουμε ορισμένες εικόνες από δίκτυα που προήλθαν από τους William Shirer και Bernard Ng και ονομάστηκαν περιοχές Willard [59] και από τους Smith και συνεργάτες [58], αντίστοιχα. Όπως θα παρατηρήσει κάποιος οι περιοχές που εμφανίζονται στο χάρτη του Smith είναι πιθανοτικές, οπότε όσο μεγαλύτερη η πιθανότητα να βρίσκεται σε εκείνο το σημείο κάποιο κομμάτι του δικτύου, τόσο πιο κίτρινη γίνεται η περιοχή, ενώ όσο απομακρυνόμαστε από το κέντρο της περιοχής η πιθανότητα μικραίνει και η περιοχή γίνεται κόκκινη. Σε αντίθεση με το Smith, ο Willard προσφέρει τους χάρτες του ως συνολική εικόνα κι έτσι όλη η περιοχή που ανήκει στο δίκτυο ανταποκρίνεται από ένα συμπαγές χρώμα. Για λόγους οπτικοποίησης σε κάποιες εικόνες μπορεί να μην εμφανίζονται σε όλες τις απόψεις όλες οι περιοχές.

- *Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας – Default Mode Network (DMN)*

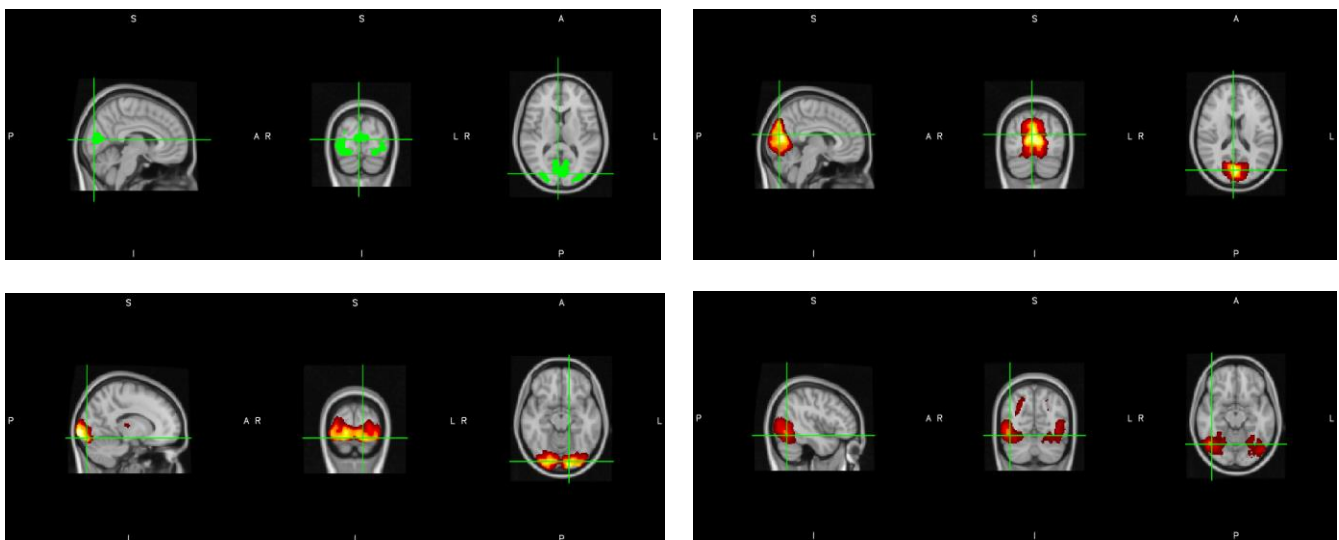
Το δίκτυο κατάστασης ηρεμίας περιλαμβάνει τις περιοχές προσφηνοειδές λοβίο (precuneus) [60] και οπίσθια περιοχή του προσαγωγίου (posterior cingulate) καθώς και τις αμφίπλευρες περιοχές του κάτω-πλευρικού-βρεγματικού και εμπροσθιο-μεσσαιίου εμπρόσθιου φλοιού (inferior-lateral-parietal and ventromedial frontal cortex). Το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας είναι πιθανώς το πιο ευρέως εξεταζόμενο, ενώ ανταποκρίνεται στις περιοχές που απενεργοποιούνται όταν γίνονται πειράματα fMRI με την εκτέλεση κάποιας εργασίας.



Εικόνα 11: DMN Willard (αριστερά), Smith (δεξιά)

- *Οπτικό Δίκτυο – Visual Network*

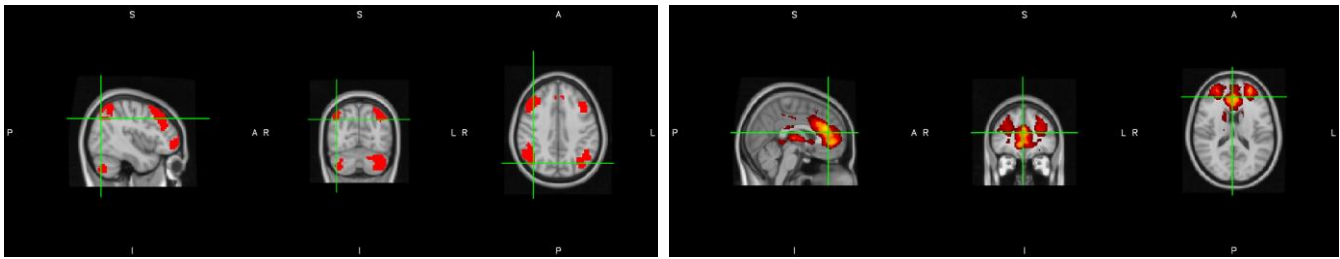
Το οπτικό δίκτυο αποτελείται από τις περιοχές: μέσος ινιακός πόλος (medial occipital pole) καθώς και τις πλευρικές οπτικές (lateral visual) περιοχές. Ο ινιακός πόλος είναι υπεύθυνος για τους τομείς της γνωστικότητας, της γλώσσας και της ορθογραφίας, ενώ η επίγνωση του χώρου προέρχεται από τις πλευρικές οπτικές περιοχές.



Εικόνα 12: Οπτικό δίκτυο Willard (πάνω αριστερά), Smith (πάνω δεξιά & κάτω αριστερά & δεξιά). Ο Smith θέτει τρεις ξεχωριστές περιοχές που συνολικά θα δώσουν το οπτικό δίκτυο

- *Δίκτυο Εκτελεστικού Ελέγχου - Executive Control Network*

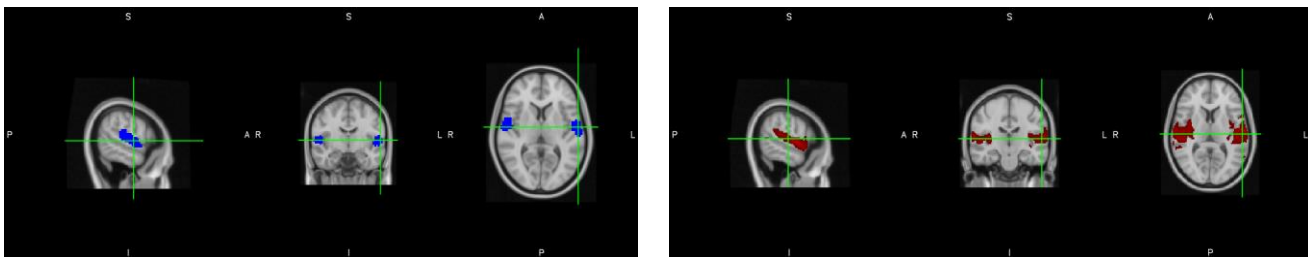
Το δίκτυο αυτό καλύπτει αρκετές μέσες-μετωπικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένου της εμπρόσθιας προσαγωγίου (anterior cingulate) έλικας και της παραπροσαγωγίου (paracingulate) έλικας. Αυτά αντιστοιχούν σε διάφορα γνωστικά παραδείγματα, καθώς επίσης και στην αναστολή της δράσης, το συναίσθημα και την αντίληψη του σωματικού πόνου. Επιπλέον, η αντίληψη του εαυτού γενικότερα οφείλεται στη λειτουργία αυτού του δικτύου [61].



Εικόνα 13: ECN Willard (αριστερά), Smith (δεξιά)

- *Ακουστικό Δίκτυο – Auditory Network*

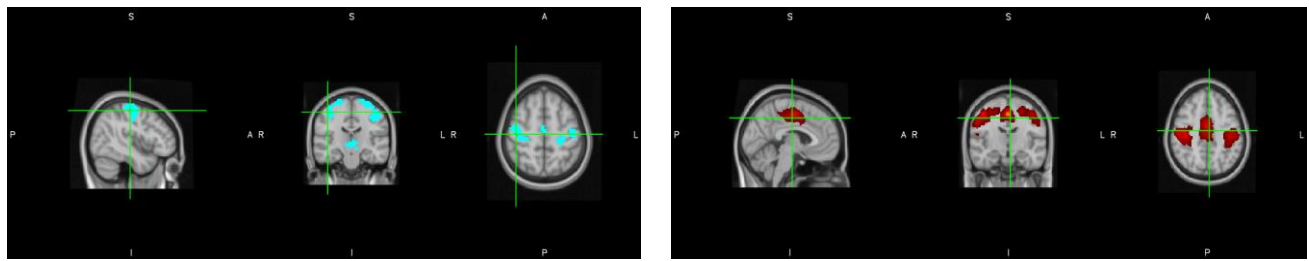
Το ακουστικό δίκτυο περιλαμβάνει τις περιοχές: άνω κροταφική περιοχή (superior temporal gyrus), την έλικα του Heschl και την οπίσθια ζώνη νήσου (insular). Περιλαμβάνει τον κύριο, αλλά και σχετιζόμενους με την ακοή, φλοιούς. Έρευνες έχουν επισημάνει τη συσχέτιση του μεγέθους του ακουστικού φλοιού με το πόσο γρήγορα μπορεί κάποιος να επεξεργαστεί πληροφορίες ως προς το χώρο, ενώ μεγαλύτερο μέγεθος του δεξιού ακουστικού φλοιού καταδεικνύει καλύτερο διαχωρισμό των συχνοτήτων των ήχων που αντιλαμβάνεται κάποιος [62].



Εικόνα 14: Auditory Network Willard (αριστερά), Smith (δεξιά)

- *Κινητικό Δίκτυο – (Sensory-)Motor Network*

Το αισθητικό-κινητικό ή απλώς κινητό δίκτυο περιλαμβάνει τη συμπληρωματική κινητική (supplementary motor) περιοχή, τον αισθητικό-κινητικό φλοιό (sensorimotor cortex) και το δευτερεύον σωματο-κινητικό φλοιό (secondary somatosensory cortex). Οι μετωπιαίοι λοβοί περιγράφονται ως «λοβοί δράσης» και είναι αυτοί που οφείλονται για την έναρξη της κίνησης. Ο αισθητικός φλοιός είναι αυτός που οφείλεται για τη γνωστική λειτουργία του ατόμου [61].

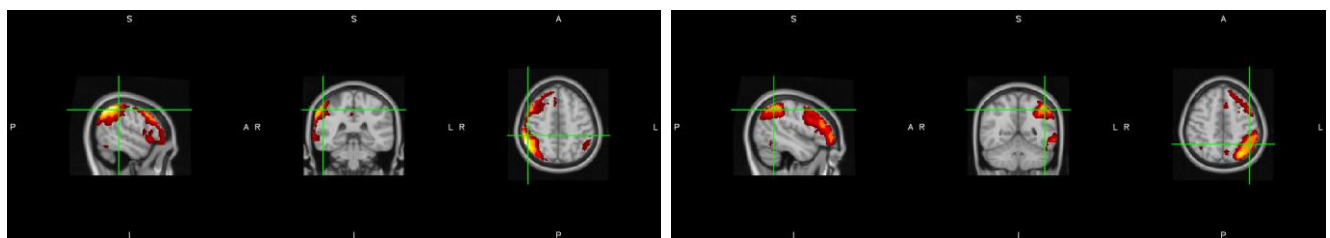


Εικόνα 15: Sensorimotor Network Willard (αριστερά), Smith (δεξιά)

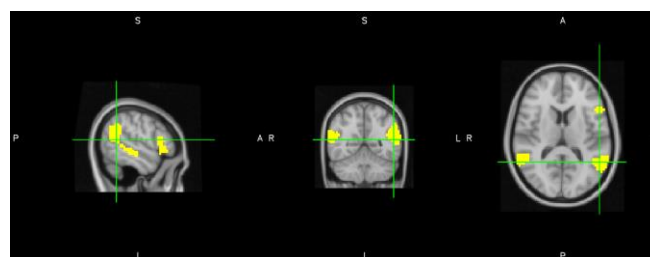
- *Δίκτυο Γλώσσας – Language Network*

Ο Smith από τις αναλύσεις που κάνει κρατώντας 20 συνιστώσες για την ανάλυση των δικτύων του, εμφανίζει δίκτυο που το ονομάζει Πλευρικό-Μετωπικό (Frontoparietal) και στο οποίο δίνει τις ιδιότητες της γνωστικής συμπεριφοράς και της γλώσσας. Όπως παρατηρούμε, οι περιοχές που εμφανίζονται σε αυτό το δίκτυο (**Εικόνα 16**) περιλαμβάνουν τις περιοχές Broca και Wernicke's, κάτι το οποίο έρχεται σε συμφωνία με την υπόλοιπη βιβλιογραφία.

Από την άλλη, ο χάρτης Willard εμφανίζει ένα δίκτυο το οποίο ονομάζει δίκτυο της γλώσσας (Language) και περιλαμβάνει την περιοχή Broca στην αριστερή πλευρά, κάτι που είναι αναμενόμενο, μιας κι η γλώσσα είναι βασική λειτουργία αυτού του ημισφαιρίου, ως επί το πλείστον (**Εικόνα 17**).



Εικόνα 16: Frontoparietal Network Smith



Εικόνα 17: Language Network Willard

3 Αυτισμός και Διαμορφωμένα Δίκτυα

3.1 Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος

Η λέξη «αυτισμός» έχει τη ρίζα της στη λέξη «εαυτός», η οποία ερμηνεύει την κατάσταση που βιώνει το άτομο, να θέλει δηλαδή, να «κλείνεται» στο δικό του σύμπαν, στη δική του κοσμοθεωρία [63]. Πρώτος ο Bleuler το 1911 περιέγραψε τα χαρακτηριστικά του αυτισμού θεωρώντας τα μορφή σχιζοφρένειας: "Οι [...] σχιζοφρενείς, που δεν έχουν πια επαφή με τον έξω κόσμο, ζουν σε έναν δικό τους κόσμο. Έχουν εγκλειστεί στις επιθυμίες τους [...] έχουν αποκλείσει τους εαυτούς τους, όσο πιο πολύ γίνεται, από τον υπόλοιπο κόσμο. Αυτήν την αποκοπή από την πραγματικότητα – λόγω της σχετικής αλλά και της απόλυτης υπεροχής του εσωτερικού τους κόσμου – την ονομάζουμε αυτισμό" [64]. Το 1943 ο Leo Kanner περιέγραψε τα πρώτα περιστατικά αυτισμού, σε σχετική δημοσίευσή του [65]. Τον ίδιο καιρό, ο Hans Asperger, περιγράφει διαφορετικές περιπτώσεις παιδιών που εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά του αυτισμού [66].

3.1.1 Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών

Προκειμένου να γίνει η διάγνωση των εγκεφαλικών διαταραχών χρησιμοποιείται το πρωτόκολλο του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών [67], το οποίο αναθεωρήθηκε το 2013, δηλαδή μετά από παρέλευση περίπου 10 χρόνων, στην 5^η έκδοσή του, ώστε να συμπεριλάβει κριτήρια που αρχικά έλειπαν ή να συνδυάσει άλλα που περιγράφονταν ως διαφορετικές κατηγορίες περιστατικών, αλλά αναφέρονταν στην ίδια περίπτωση. Έτσι, τα κριτήρια που διαχώριζαν κάποιες από τις μορφές του αυτισμού σε προηγούμενες εκδόσεις – όπως είναι το Asperger ή η Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή (Δ.Α.Δ.) – στην παρούσα αναθεωρημένη έκδοση, τις συγκαταλέγουν στην ίδια κατηγορία [68]. Επιπλέον, στην καινούρια έκδοση χρησιμοποιούνται όροι, οι οποίοι σκοπό έχουν να βοηθήσουν στην απενοχοποίηση των ατόμων που χαρακτηρίζονται από το σύνολο των διαφορετικών χαρακτηριστικών στα οποία αναφέρεται το εγχειρίδιο. Επιπρόσθετα, σε ό,τι αφορά στα κριτήρια, με τα οποία γίνεται η διάγνωση του αυτισμού, αλλαγές υπήρξαν ως προς

τη μείωση των βασικών χαρακτηριστικών με τα οποία διαγιγνώσκεται η διαταραχή – από τρία σε δύο – τα οποία, όμως, εμπεριέχουν αυτά των προηγούμενων εκδόσεων [67].

Όταν αναφερόμαστε στο φάσμα του αυτισμού, αυτό περιλαμβάνει ένα σύνολο αναπτυξιακών διαταραχών τις οποίες μπορούμε να εντοπίσουμε σε άτομα πολύ νεαρής ηλικίας και μάλιστα, περίπου στα 2 έτη, γίνεται πλέον εμπεριστατωμένη διάγνωση. Στα πλαίσια του να αποφανθούμε ότι κάποιος ανήκει στο φάσμα της αυτιστικής διαταραχής ανήκουν τα εξής χαρακτηριστικά: περιορισμένη ανάπτυξη των κοινωνικών επαφών, επαναληπτικότητα στη συμπεριφορά, καθώς και έλλειψη ενδιαφερόντων. Φυσικά, ο ανωτέρω συνδυασμός ποικίλει από άτομο σε άτομο και γι' αυτό αναφερόμαστε σε φάσμα κι όχι σε εκτενή αναφορά συγκεκριμένων χαρακτηριστικών. Όσον αφορά στις διαπροσωπικές τους σχέσεις, το αυτιστικό άτομο πιθανόν να μη δημιουργεί οπτική επαφή με άλλα άτομα και επίσης να μην είναι σε θέση να αποτυπώσει εκφράσεις στο πρόσωπό του. Ακόμη, τα άτομα αυτά δεν είναι σε θέση, συνήθως, να καλλιεργήσουν σχέσεις οι οποίες θα εξελιχθούν σε βάθος χρόνου ή σε πιο στενές, ενώ συχνό είναι το φαινόμενο, να παραμένουν απομονωμένα [67].

3.1.2 Κριτήρια Διαταραχής Αυτιστικού Φάσματος

Πιο συγκεκριμένα, τα κριτήρια για να διαγνώσουμε μία περίπτωση αυτισμού είναι τα εξής, σύμφωνα με το επίσημο εγχειρίδιο για τις διαγνώσεις:

- I. Ελλείψεις όσον αφορά στην κοινωνική αλληλεπίδραση, αλλά και στην επικοινωνία με τον περιβάλλοντα χώρο. Για να γίνει η διάγνωση, ως προς αυτό το κριτήριο, θα πρέπει να ισχύουν όλα τα παρακάτω:
 - Δεν μπορεί να υπάρξει αμοιβαίο συναίσθημα ή μία τυπική συζήτηση μεταξύ δύο ομιλητών.
 - Αδυναμία λεκτικής επικοινωνίας, την οποία αξιοποιούμε για τις κοινωνικές μας αλληλεπιδράσεις. Η λεκτική επικοινωνία του ατόμου μπορεί να ποικίλει από φτωχό λεξιλόγιο ή/και αδυναμία οπτικής επαφής την ώρα της συνομιλίας, μέχρι την πλήρη απουσία εκφράσεων στο πρόσωπο ή/και αδυναμία άρθρωσης λόγου.
 - Το άτομο δεν είναι σε θέση να αναπτύξει, να διατηρήσει και να κατανοήσει τις σχέσεις, κατάσταση η οποία μπορεί να έχει εύρος από το βαθμό της ικανότητας προσαρμογής σε πολλαπλές κοινωνικές περιστάσεις, μέχρι το να μην είναι σε

θέση να δημιουργήσει φιλίες και να έχει απόλυτη έλλειψη ενδιαφέροντος στο να συσχετιστεί με άλλους.

- II. Το άτομο τείνει να έχει επαναλαμβανόμενα μοτίβα συμπεριφοράς, αλλά και ενδιαφερόντων ή άλλων δραστηριοτήτων, τα οποία χαρακτηρίζονται από τουλάχιστον δύο χαρακτηριστικά εκ των παρακάτω:
- Επανάληψη στη συμπεριφορά, όσον αφορά στις κινήσεις του ατόμου, στον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιεί τα αντικείμενα ή ακόμα επανάληψη και στο λόγο, για παράδειγμα ηχολαλιά.
 - Το άτομο δε φαίνεται να ντρέπεται κι επίσης δεν είναι ιδιαίτερα πρόθυμο να αλλάζει τη ρουτίνα του, ακόμα και για το πιο απλό πρόγραμμα, όπως το τι θα κάνει μέσα στη μέρα ή το να διαφοροποιήσει το δρόμο της επιστροφής του χωρίς προφανή αιτία σε επόμενο χρόνο.
 - Επίσης, εντοπίζονται στερεοτυπικά ενδιαφέροντα στα οποία έχουνε προσκόλληση, χωρίς κάποιον ιδιαίτερο λόγο, για παράδειγμα εμμονή όσον αφορά στην ενασχόληση με ασυνήθιστα αντικείμενα.
 - Μπορεί να υπάρχει υπερκινητικότητα ή υποκινητικότητα, σε ό,τι αφορά στην ενεργοποίηση των αισθήσεων από όλα τα εξωτερικά ερεθίσματα, για παράδειγμα τα άτομα αυτά μπορεί να διαφέρουν στον τρόπο που αντιλαμβάνονται τον πόνο ή τη θερμοκρασία και αρέσκονται στο να οσφραίνονται ή να αγγίζουν τα πράγματα.
- III. Τα χαρακτηριστικά που αναφέραμε, ως τους βασικούς άξονες γύρω από τους οποίους θα γίνει η διάγνωση ενός αυτιστικού περιστατικού, μπορούν να γίνουν εμφανή από μικρή ηλικία κι έτσι το άτομο μπορεί να βοηθηθεί έγκαιρα και κατάλληλα. Σε ακραίες περιπτώσεις, το άτομο μπορεί να διαγνωστεί με κάποια μορφή αυτισμού, σε προχωρημένη ηλικία.
- IV. Τα συμπτώματα φέρουν επιπτώσεις και σε άλλες πτυχές της ζωής του ατόμου, όπως είναι οι κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και γενικότερα η επαφή με το περιβάλλον.
- V. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα άτομα μπορεί να μην αναπτύξουν το ίδιο γρήγορα την ικανότητα της ομιλίας, αλλά και να εμφανίσουν μία γενικότερη καθυστέρηση ανάπτυξης σε άλλους τομείς. Η δυσλειτουργία στην ομιλία εμφανίζεται συχνά στα άτομα με

αυτισμό. Προκειμένου να αποφανθεί κάποιος, ότι το άτομο που έχει αυτισμό έχει ταυτόχρονα και δυσλειτουργία στην ομιλία, οι κοινωνικές του αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να είναι κάτω από το αναμενόμενο για την ηλικία του ατόμου, επίπεδο.

3.1.3 Επίπεδα Υποστήριξης

Εάν θέλουμε να οριοθετήσουμε τη σοβαρότητα της κατάστασης ενός αυτιστικού ατόμου, αναζητούμε το βαθμό δυσκολίας, που παρουσιάζει το άτομο αυτό, όσον αφορά στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, από τη μια, καθώς και την επαναληπτικότητα των κινήσεών του, από την άλλη. Η σοβαρότητα της κατάστασης μπορεί να μεταβληθεί σε βάθος χρόνου, καθώς το άτομο μπορεί να υφίσταται σε θεραπείες όπως είναι εργοθεραπείες, λογοθεραπείες αλλά και ψυχοθεραπείες.

Πίνακας 1: Επίπεδα υποβοήθησης αυτιστικών ατόμων ως προς τους βασικούς άξονες [67]

Βαθμός Δυσκολίας	Κοινωνικές Αλληλεπιδράσεις	Επαναληπτικότητα Κινήσεων
Επίπεδο 3 «Απαιτεί μεγάλο βαθμό υποστήριξης»	Σοβαρές ελλείψεις στη λεκτική αλλά και τη μη-λεκτική επικοινωνία, οι οποίες προκαλούν δυσλειτουργίες στους αντίστοιχους τομείς, καθώς επίσης και περιορισμένη ανταπόκριση στην προσέγγιση από άλλους. Ως παράδειγμα αναφέρουμε ένα άτομο το οποίο έχει περιορισμένο λεξιλόγιο και το οποίο, σπάνια, θα δημιουργήσει κοινωνικές επαφές και όταν το κάνει, αυτές είναι ιδιόμορφες ή θα ανταποκριθεί μόνο σε απόλυτα ευθείς προσεγγίσεις από άλλους.	Το άτομο μπορεί να μην είναι ευέλικτο, ως προς τη συμπεριφορά του και δεν είναι σε θέση να διαχειριστεί τις αλλαγές, ενώ εμφανίζει περιορισμένες ή/και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές. Επιπλέον, υπάρχει μεγάλη δυσκολία ως προς την αλλαγή του πεδίου στο οποίο επικεντρώνεται το άτομο.
	Ελλείψεις όχι τόσο σοβαρές – όσο στο επίπεδο 3 – σε λεκτικές και μη λεκτικές ικανότητες επικοινωνίας. Μπορεί ακόμα να παρατηρηθεί δυσλειτουργία στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις η	Το άτομο μπορεί να μην είναι ευέλικτο, ως προς τη συμπεριφορά του, να υπάρχει δυσκολία στη διαχείριση αλλαγών σε διάφορες

<p>Επίπεδο 2 «Απαιτεί υποστήριξη»</p>	<p>οποία μπορεί να χρειαστεί κάποια υποστήριξη. Το άτομο ενδεχομένως δε θα ξεκινήσει μόνο του κάποια κοινωνική επαφή και δε θα ανταποκριθεί άμεσα σε προσεγγίσεις άλλων. Ένα παράδειγμα τέτοιου ατόμου, είναι η περίπτωση κατά την οποία η λεκτική επικοινωνία θα γίνεται με περιορισμένο λεξιλόγιο και γενικά αυτή θα είναι αρκετά συγκρατημένη, καθώς επίσης και τα ενδιαφέροντά του θα είναι πεπερασμένα.</p>	<p>καταστάσεις, ή να εμφανίζει άλλες περιορισμένες ή/και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, τις οποίες ένας απλός παρατηρητής μπορεί να επισημάνει συχνά. Επίσης, υπάρχει σχετική δυσκολία στην προσπάθεια αλλαγής του σημείου στο οποίο έχει επικεντρωθεί το άτομο.</p>
<p>Επίπεδο 1 «Ανάγκη για υποστήριξη»</p>	<p>Η κατάσταση, στην προκειμένη περίπτωση, δεν είναι τόσο σοβαρή, ώστε να διατίθεται συνεχής βοήθεια και υποστήριξη και το άτομο εμφανίζει ορισμένες μόνο ελλείψεις στις κοινωνικές του αλληλεπιδράσεις. Σε περιπτώσεις, που κάποιος άλλος επιχειρήσει, να δημιουργήσει κάποια επαφή, μπορεί να υπάρξει ανταπόκριση, η οποία όμως ενδεχομένως, να μην είναι η αναμενόμενη (κοινωνικά αποδεκτή), ενώ δεν εμφανίζει πάντοτε ιδιαίτερες προθέσεις για έναρξη κοινωνικών επαφών. Ένα παράδειγμα μιας τέτοιας περίπτωσης, αποτελεί ένα άτομο, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιήσει ολοκληρωμένες προτάσεις, αλλά μία συζήτηση πλήρους νοήματος μπορεί να αποτύχει να υπάρξει και του οποίου οι προσπάθειες να δημιουργήσει φιλίες είναι ιδιαίτερες/ιδιόρρυθμες και πολλές φορές αποτυγχάνουν.</p>	<p>Το άτομο μπορεί να μην είναι ευέλικτο, ως προς τις διαφορετικές συμπεριφορές κι αυτό δημιουργεί απλώς διαφορές στην επικοινωνία του με άλλους, χωρίς ωστόσο να προκαλεί σοβαρά προβλήματα. Υπάρχει σε κάποιο βαθμό δυσκολία του ατόμου, να αλλάξει τις δραστηριότητές του, καθώς και δυσκολία στην αλλαγή κάποιου προγράμματος ή κάποιας προγραμματισμένης δραστηριότητας.</p>

Με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια, τα χαρακτηριστικά που θα μας οδηγήσουν στη έγκυρη διάγνωση για κάποιον ότι ανήκει στο φάσμα ή όχι, είναι η δυσλειτουργία των ικανοτήτων του ατόμου, ως προς τις κοινωνικές του αλληλεπιδράσεις (Κριτήριο I) και οι περιορισμένες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές ή ενδιαφέροντα (Κριτήριο II). Επιπλέον, τα συμπτώματα, που εμπεριέχονται στα Κριτήρια I & II, μπορούν να εμφανιστούν από το νεαρό της ηλικίας του ατόμου και να περιορίσουν την εύρυθμη λειτουργία του (Κριτήρια III & IV). Δεν είναι, ωστόσο, πάντα δεδομένη η ηλικία στην οποία θα γίνει η διάγνωση, καθώς αυτό είναι κάτι που ποικίλει, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ατόμου, καθώς και από το περιβάλλον γενικότερα. Εξάλλου, τις περισσότερες φορές, είναι σχετικά εύκολο να γίνει η διάγνωση στα χρόνια, κατά τα οποία το άτομο αναπτύσσεται, αλλά περισσότερες ενδείξεις μπορεί να είναι πιο εμφανείς σε μεγαλύτερη ηλικία, καθώς το άτομο θα κληθεί να αντιμετωπίσει διαφορετικές καταστάσεις.

Επίσης, κάτι που πρέπει να έχουμε στο νου μας, είναι πως, όταν μιλάμε για τον αυτισμό, μιλάμε για ένα φάσμα μίας διαταραχής. Ένα φάσμα, που ποικίλει, ως προς τη σοβαρότητα της κατάστασης, ως προς το πόσο θα κατορθώσει το άτομο να αναπτυχθεί – κυρίως σε πνευματικό επίπεδο – αλλά και ως προς την ηλικία κατά την οποία θα του γίνει η διάγνωση – κάτι το οποίο είναι και απόρροια των προηγούμενων. Πλέον, όταν μιλάμε για αυτισμό, θα αναφερόμαστε σε καταστάσεις, που παλαιότερα είχαν κατονομαστεί διαφορετικά όπως είναι ο αυτισμός πρώιμης ηλικίας, ο αυτισμός παιδικής ηλικίας, ο αυτισμός του Kanner, ο αυτισμός υψηλής λειτουργικότητας, ο άτυπος αυτισμός, η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή η οποία δεν έχει οριστεί διαφορετικά, η παιδική αποδιοργανωτική διαταραχή και η διαταραχή του Asperger και οι οποίες στο νέο εγχειρίδιο συγκαταλέγονται στην ίδια κατηγορία. Ωστόσο υπάρχει διαφορά μεταξύ των παραπάνω, προκειμένου να διακρίνεται η κατηγορία στην οποία ανήκει το άτομο, καθώς και το επίπεδο υποστήριξης που απαιτείται.

Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια στην επικοινωνία και τις κοινωνικές επαφές – όπως αναφέρονται στο κριτήριο I – είναι τυπική και σταθερή σαν χαρακτηριστικό. Εντούτοις, για μια πιο έγκυρη διάγνωση, είναι απαραίτητη και η παρατήρηση επιπλέον χαρακτηριστικών από το θεράποντα ιατρό, αλλά και η κατάθεση του πραγματικού ιστορικού είτε από τον ασθενή είτε από το άμεσο περιβάλλον του. Ως προς τις δυσκολίες, που μπορεί να αντιμετωπίσει το άτομο ως προς την ομιλία, από τη μία, ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το πνευματικό επίπεδο και την ικανότητα να αρθρώνει λέξεις. Ως προς το δεύτερο, δηλαδή την ανεπάρκεια στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, όπως είναι για παράδειγμα η ικανότητα του ατόμου να δημιουργεί επαφές

με άλλους και να μοιράζεται σκέψεις και συναισθήματα, είναι χαρακτηριστικό που δηλώνει, στις μικρότερες ηλικίες, ότι το άτομο έχει τη διαταραχή. Τέλος, οι δυσκολίες αυτές μπορεί να ακολουθήσουν το άτομο στη μετέπειτα πορεία της ζωής του, όταν θα έχει δυσκολία στο να συμμετέχει σε μία συζήτηση.

Όσον αφορά στην υστέρηση των μη-λεκτικών συμπεριφορών που δημιουργεί το άτομο για επικοινωνία και κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, αυτές εκδηλώνονται, κυρίως, από την έλλειψη οπτικής επαφής, τον περιορισμό ως προς τις κινήσεις, τις εκφράσεις του προσώπου, τη στάση του σώματος και τον τονισμό του λόγου. Κατ' αυτόν τον τρόπο, ένα σημαντικό σημείο, στο οποίο το αυτιστικό άτομο έχει δυσκολία, είναι το να καταδείξει ένα αντικείμενο που του προκαλεί ενδιαφέρον και να μιλήσει για αυτό. Έτσι, μπορεί εν τέλει να μάθει ορισμένες βασικές λειτουργικές χειρονομίες, αλλά το εύρος αυτών είναι μικρότερο από των τυπικά αναπτυσσόμενων ατόμων. Εξάλλου, η αιτία που κάνει το λόγο των ατόμων με αυτισμό να φαίνεται «ξύλινος» είναι η προσπάθεια τους να συντονίσουν τη γλώσσα με τη μη-λεκτική μορφή επικοινωνίας, όπως αυτή προαναφέρθηκε.

Η Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (Δ.Α.Φ.) χαρακτηρίζεται, επίσης, από περιορισμένες επαναληπτικές συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες, όπως φάνηκε στο Κριτήριο II. Η εκτεταμένη έκθεση σε ρουτίνα μπορεί να οδηγήσει το άτομο σε άρνηση για αλλαγή αυτής ή ακόμα και σε μετατροπή της σε τελετουργία. Κάποιες μορφές ρουτίνας μπορεί να οφείλονται σε υπέρ- ή υπό-δραστηριότητα των αισθήσεων, οι οποίες μπορεί να πυροδοτούνται από ακραίες αποκρίσεις σε ήχους, υφές, μυρωδιές μέχρι και εμμονές με κάποιο φως, για παράδειγμα. Την τελετουργία που έχουν μάθει, τα άτομα αυτά, θέλουν να την εφαρμόζουν και στη διαδικασία του φαγητού, το οποίο πάλι είναι περιορισμένου εύρους τις περισσότερες φορές, κάτι που μπορεί να αποτελεί, τελικά, χαρακτηριστικό του αυτιστικού φάσματος. Παρ' όλ' αυτά, στην πορεία της ζωής τους, αρκετές φορές οι ενήλικες μαθαίνουν να καταπιέζουν τις επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές τους όταν βρίσκονται σε δημόσιο χώρο. Τα ενδιαφέροντα που έχει αναπτύξει, όμως, το άτομο μπορεί να αποτελέσουν πηγή για την ασχολία που θα επιλέξει αυτό ως μηχανισμό επιβίωσης. Ωστόσο, παρά την καταπίεση που μπορεί να επιβάλλουν τα άτομα που ανήκουν στο Δ.Α.Φ., ως προς τις επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές τους, ένας ειδήμονας μπορεί να τις εντοπίσει και στη μετέπειτα πορεία της ζωής του ατόμου.

Παράλληλα, το Κριτήριο IV απαιτεί να έχει προκληθεί κατάσταση που χρήζει κλινικής φροντίδας, ενώ το Κριτήριο V καθορίζει ότι η δυσκολία στις κοινωνικές επαφές, ενδεχομένως,

κάποιες φορές θα συνοδεύεται από λεκτικές δυσκολίες, ωστόσο, αυτό δεν καθορίζει το πνευματικό επίπεδο του ατόμου. Εάν πραγματικά στοχεύουμε στη σωστή διάγνωση για το αν κάποιος ανήκει στο Δ.Α.Φ., ουσιαστική ωφέλεια προσφέρει το εγχειρίδιο που προαναφέραμε, με παράλληλη χρήση ψυχομετρικών τεστ αλλά και ερωτηματολογίων που αφορούν στη ζωή του ατόμου, καθώς και παρατηρήσεις του κλινικού που διενεργεί τη διάγνωση της εκάστοτε περίπτωσης. Στο σημείο αυτό, θα ήταν παράλειψή μας, να μην αναφέρουμε πως παραπέμπουμε κάθε ενδιαφερόμενο για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με το θέμα της διάγνωσης του αυτισμού, στο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο [67].

3.2 Δίκτυα Εγκεφάλου στον Αυτισμό

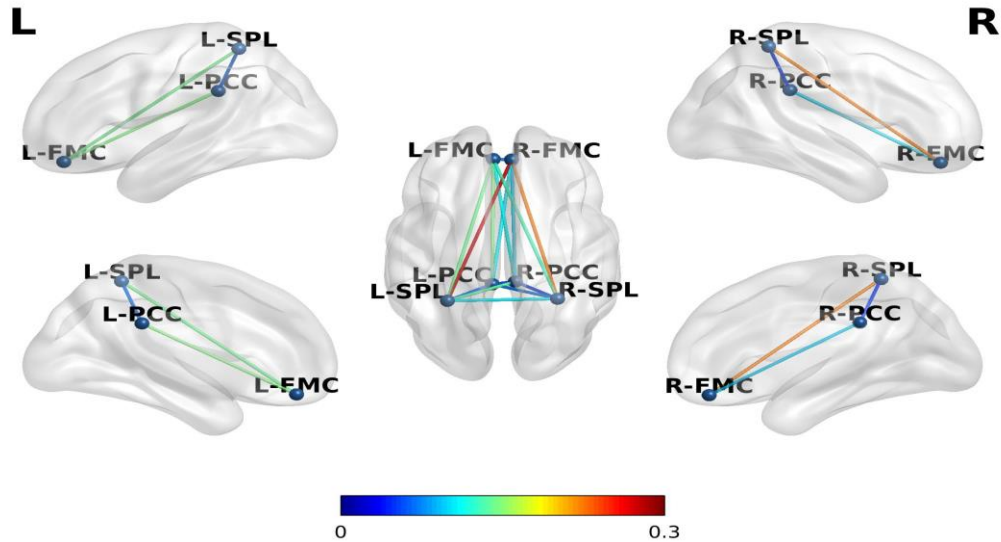
Πολλές και διαφορετικές έρευνες έχουν γίνει, σχετικά με το αν τα άτομα, που ανήκουν στη διαταραχή του αυτιστικού φάσματος εμφανίζουν τα ίδια δίκτυα κατάστασης ηρεμίας με τους τυπικά αναπτυσσόμενους κι επιπλέον κατά πόσο καθένα από αυτά τα δίκτυα εμφανίζει το ίδιο ισχυρές συσχετίσεις – δηλαδή πιθανή λειτουργική συνδεσιμότητα – μεταξύ των απομακρυσμένων περιοχών του ίδιου δικτύου. Τα συμπεράσματα στα οποία έχει καταλήξει καθένας από αυτούς, που διεξήγαγαν τέτοιες έρευνες είναι αμφιλεγόμενα και μπορεί να μη συμφωνούν, κάτι το οποίο φαίνεται λογικό, αν κανείς σκεφτεί, ότι δεν έχουμε ακόμα συσχετίσει τη διαταραχή αυτή με κάποια συγκεκριμένη προέλευση, τι είναι αυτό, δηλαδή, που χαρακτηρίζει τον αυτισμό ως προς τη φυσιολογία του εγκεφάλου.

Παρά ταύτα, εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον γύρω από τη συνδεσιμότητα που εμφανίζει το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας (DMN). Όπως ειπώθηκε και προηγουμένως, το δίκτυο αυτό είναι ενεργό κατά την κατάσταση ηρεμίας, αλλά και όταν το άτομο εκτελεί γνωστικές διεργασίες, οι οποίες φαίνεται να σχετίζονται με τις κοινωνικές υστερήσεις που εμφανίζουν τα άτομα, που ανήκουν στο φάσμα, όπως είναι η Θεωρία του Νου (Theory of Mind - ToM). Η ToM περιγράφει την ικανότητα του ατόμου, να επεξεργάζεται διάφορες καταστάσεις, όπως είναι το συναίσθημα, οι πόθοι, οι στόχοι και να τις μεταφέρει σε άλλους ανθρώπους, καθώς επίσης και να αντιλαμβάνεται τα χαρακτηριστικά αυτά στο βαθμό που χαρακτηρίζουν άλλους ανθρώπους, κάτι το οποίο περιγράφεται γενικότερα ως κοινωνικές αλληλεπιδράσεις [69]. Η περιοχή που ευθύνεται κατά βάση για την ToM περιλαμβάνει το μέσο-

προμετωπιαίο φλοιό (medial-prefrontal cortex - MPFC), την πλευρική κροταφική ένωση (temporoparietal junction) και τον κροταφικό πόλο (temporal pole) [70]. Αποτελέσματα έδειξαν, πως οι ενώσεις μεταξύ των περιοχών, που δομούν εν τέλει το DMN είναι πιο αδύναμες στα άτομα, που ανήκουν στο φάσμα, σε σχέση με τους τυπικά αναπτυσσόμενους. Για τη συνδεσιμότητα, που παρουσιάζει αυτό το δίκτυο εν γένει, έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες έρευνες, οι οποίες μας δίνουν αποτελέσματα, τα οποία δε συγκλίνουν σε ένα κοινό πόρισμα [71-74]. Στο μεγάλο βαθμό που συμπίπτουν οι περιοχές του DMN και της ToM είναι αναμενόμενο να εξετάσουμε, αν η μη-τυπική λειτουργικότητα του DMN οφείλεται σε κάποια αντίστοιχη κατάσταση της ToM.

Το αποτέλεσμα στο οποίο οδηγούμαστε είναι, πως οι περιοχές των δικτύων παραμένουν οι ίδιες στις δύο ομάδες, ωστόσο, η συνδεσιμότητα που παρατηρείται ανάμεσα στις περιοχές διαφέρει και εμφανίζεται άλλοτε μεγαλύτερη κι άλλοτε μικρότερη, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε πως ο Cherkassky και οι συνεργάτες [75] βρήκαν ασθενείς συνδέσεις μεταξύ των περιοχών που δομούν το DMN. Από την άλλη, οι Kennedy και Courchense [76] βρήκαν μόνο συγκεκριμένες περιοχές του DMN, μεταξύ των οποίων υπήρχε χαμηλή συνδεσιμότητα. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, ο Monk και οι συνεργάτες [77] βρήκαν ασθενή συνδεσιμότητα μεταξύ του φλοιού της οπίσθιας ζώνης του προσαγωγίου (precuneus cortex – PCC) και της άνω κροταφικής έλικας (superior temporal sulcus) και υψηλότερη συνδεσιμότητα μεταξύ του PCC και των υπόλοιπων περιοχών του DMN, δηλαδή του κάτω βρεγματικού λοβίου (inferior parietal lobule – IPL), και του μέσου κροταφικού φλοιού (middle temporal cortex) [78-81]. Ο Weng και οι συνεργάτες [82] βρήκαν μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών που δομούν το DMN, ενώ συσχέτισαν τη χαμηλή συνδεσιμότητα μεταξύ του PCC και της παραϊπποκάμπειας ζώνης (parahippocampal gyrus) και του PCC με τους κροταφικούς λοβούς (temporal lobes), με τις μειωμένες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, που εμφανίζουν τα άτομα που ανήκουν στο φάσμα. Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής, εμφανίζονται, επιγραμματικά, τα εξής αποτελέσματα: μεγαλύτερη συνδεσιμότητα μεταξύ του αριστερού άνω βρεγματικού λοβίου (left superior parietal lobule – L-SPL) και του δεξιού μέσου μετωπιαίου φλοιού (right middle frontal cortex – R-MFC), μεταξύ του δεξιού άνω βρεγματικού λοβίου (right SPL – R-SPL) και του δεξιού μέσου μετωπιαίου φλοιού (right MFC – R-MFC) και μεταξύ του PCC με το μέσο μετωπιαίο φλοιό (R-MFC & L-MFC) και στα δύο ημισφαίρια (**Εικόνα 18**), ενώ μειωμένη είναι η συνδεσιμότητα μεταξύ των ημισφαιρίων στις περιοχές του άνω βρεγματικού λοβίου (SPL) σε σχέση με τα τυπικά

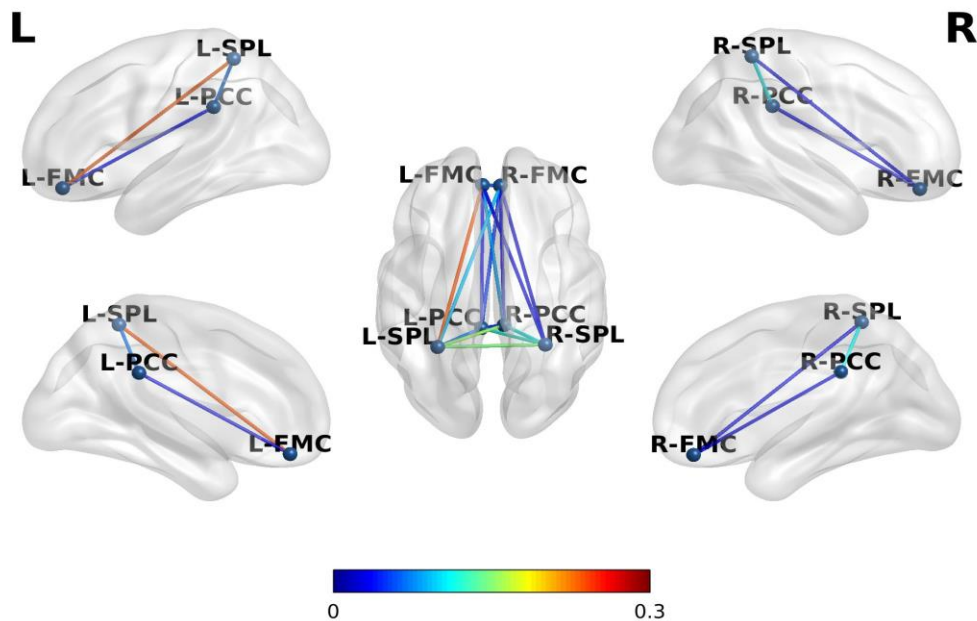
αναπτυσσόμενα άτομα, αλλά και η περιοχή του αριστερού άνω βρεγματικού λοβίου και του αριστερού μέσου μετωπιαίου φλοιού (**Εικόνα 19**).



Εικόνα 18: Συνδεσιμότητα των περιοχών που αποτελούν το DMN σε ασθενή με Asperger.

Στα πλαίσια της ίδιας προσπάθειας, το 2003 οι Hadjikhani και οι συνεργάτες [83] προσπάθησαν να βρουν εάν υπάρχει πιθανή ενεργοποίηση της ατρακτοειδούς έλικας (fusiform gyrus) κατά την αναγνώριση προσώπων και αντικειμένων, περιοχή η οποία σχετίζεται με τη λειτουργία της ToM, κατά την ανάκληση μνημών. Προηγούμενες έρευνες [84, 85], έχουν καταδείξει, ότι η περιοχή αυτή δεν ενεργοποιείται όταν το άτομο αντικρίζει δύο διαφορετικά πρόσωπα, ή όταν του ζητείται να αναγνωρίσει κάποιο συναίσθημα στο πρόσωπο μιας εικόνας, ακόμα κι όταν πρόκειται για το ίδιο εικονιζόμενο άτομο. Η ίδια περιοχή φαίνεται, να συνδέεται και με το δίκτυο που ενεργοποιείται, ως προς τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Επιπλέον, η αναγνώριση οικείων προσώπων αλλά και η αναγνώριση συναισθημάτων φαίνεται – στα άτομα που είχαν τη διαταραχή – πως είναι μειωμένη σε σχέση με όσους δεν την είχαν [86, 87].

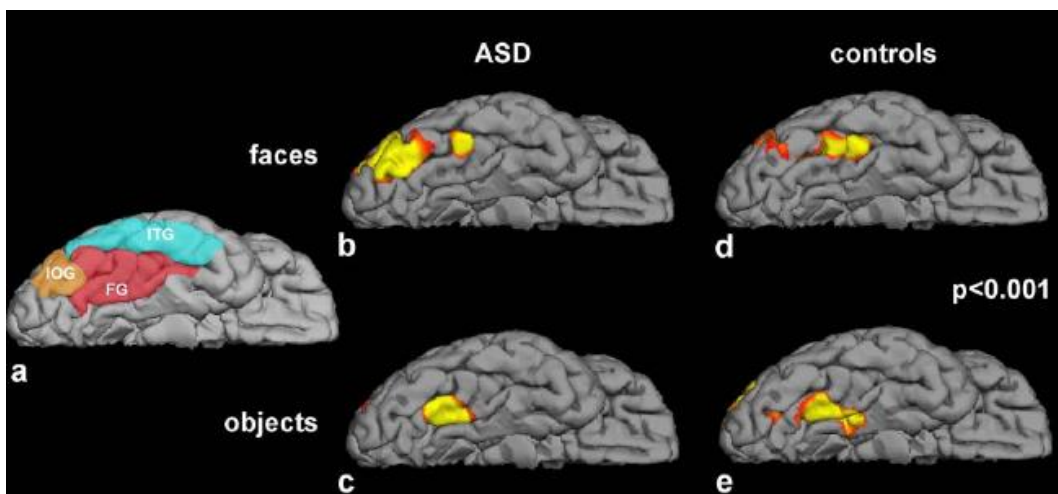
Ταυτόχρονα, έρευνες που αξιοποίησαν το EEG βρήκαν διαφορά στο πλάτος του σήματος που λάμβαναν κατά την αναγνώριση προσώπων [88]. Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι πως, όταν τα άτομα με αυτισμό κοιτούν πρόσωπα, δεν παρατηρούν χαρακτηριστικά, όπως είναι τα μάτια, αλλά κοιτάνε περισσότερο τα στόματα των ατόμων και τις αποστάσεις



Εικόνα 19: Συνδεσιμότητα των περιοχών που αποτελούν το DMN σε τυπικά αναπτυσσόμενο.

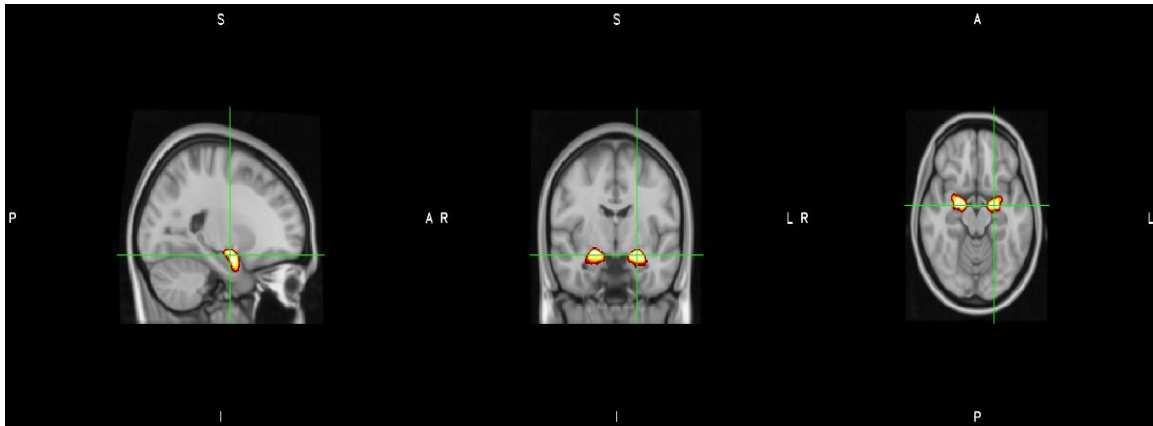
που έχουν ως προς τα μάτια, για παράδειγμα, αποφεύγοντας να έρθουν σε επαφή με ενδότερα χαρακτηριστικά που μπορεί να εμφανίζονται στα πρόσωπα [89, 90]. Από την άλλη, ο Hadjikhani, θα εκτελέσει το πείραμά του θέτοντας αντικείμενα και πρόσωπα στους υποψήφιους, με σκοπό την ανάδειξη των περιοχών, που ενεργοποιούνται σε άτομα με αυτισμό και σε τυπικά αναπτυσσόμενους. Τα αποτελέσματα που έλαβαν ήταν, πως, ως προς την αναγνώριση προσώπων τα δύο group εμφάνιζαν κάποια διαφορά, καθώς φαίνεται να ενεργοποιείται μεγαλύτερη περιοχή στους αυτιστικούς απ' ότι στους τυπικά αναπτυσσόμενους, ενώ η περιοχή που ενεργοποιείτο κατά το πείραμα, ήταν περισσότερο όμοια μεταξύ του πρώτου group. Επίσης, ο συνολικός όγκος, που καταλάμβανε η ατρακτοειδής έλικα ήταν ο ίδιος. Ωστόσο, η περιοχή που ενεργοποιήθηκε κατά την αναγνώριση αντικειμένων είναι πιο όμοια στους δύο πληθυσμούς σε σχέση με την αναγνώριση των προσώπων (**Εικόνα 20**).

Μία άλλη περιοχή η οποία είναι συνδεδεμένη με την αναγνώριση συναισθημάτων και εν γένει με την ToM, είναι η αμυγδαλή (amygdala) (**Εικόνα 21**), η οποία αποτελεί και βασικό δομικό στοιχείο του μεταχιακού συστήματος (limbic system), το οποίο σχετίζεται άμεσα με τα συναισθήματα, τη συμπεριφορά αλλά και τη μνήμη του ατόμου. Η λειτουργία της αμυγδαλής



Εικόνα 20: Ενεργοποίηση περιοχών έχοντας ως ερέθισμα εικόνες προσώπων και αντικειμένων, αντίστοιχα, σε άτομα με αυτισμό (b,c) και χωρίς αυτισμό (d, e). Η εικόνα (a) παρουσιάζει τις περιοχές που κατά καιρούς φαίνεται να οφείλονται για την αναγνώριση ατόμων και αντικειμένων [83].

παρέχει αντιδράσεις με συναισθήματα, όπως είναι ο φόβος, η χαρά, η θλίψη, αλλά και την αντίληψη αυτών ως προς το περιβάλλον. Ο Monk και οι συνεργάτες [91] προσπάθησαν να βρουν τη διαφορά στην ενεργοποίηση αυτής της περιοχής σε group τυπικά αναπτυσσόμενων και αυτιστικών ατόμων δίνοντας ως ερέθισμα πρόσωπα σε συνδυασμούς: ουδέτερα-ουδέτερα ή ουδέτερα-συναίσθημα. Τα αποτελέσματα στα οποία έφτασαν ήταν, ότι η ενεργοποίηση της δεξιάς αμυγδαλής ήταν μεγαλύτερη στους αυτιστικούς και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις. Στην αριστερή πλευρά δεν υπήρξε κάποια ενεργοποίηση, ως προς τα συναισθήματα, που φαίνονταν στις φωτογραφίες, σε καμία από τις δύο ομάδες. Επιπλέον, η ενεργοποίηση της δεξιάς αμυγδαλής, ως αποτέλεσμα αναγνώρισης συναισθήματος, φάνηκε να συμπίπτει με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων, μέσω των οποίων γίνεται η διάγνωση. Το παράδοξο συμπέρασμα στο οποίο έφτασε η έρευνα αυτή, ήταν το γεγονός πως τα αυτιστικά άτομα είχαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση της δεξιάς αμυγδαλής, όταν τους έδειχναν εικόνες στις οποίες υπήρχαν ένα πρόσωπο ουδέτερο κι ένα χαρούμενο σε σχέση με όταν ήταν και τα δύο ουδέτερα, ενώ η ενεργοποίηση της περιοχής αυτής για τα χαρούμενα και τα λυπημένα πρόσωπα, ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τους τυπικά αναπτυσσόμενους. Επιπρόσθετα στην παραπάνω έρευνα, είναι τα αποτελέσματα από τον Dalton και τους συνεργάτες [92], στα οποία αναφέρεται, πως τα άτομα που ανήκουν στο φάσμα έχουν μεγαλύτερη ενεργοποίηση της αμυγδαλής κι επιπλέον πως αυτή η ενεργοποίηση σχετίζεται με τη διάρκεια που έχει το



Εικόνα 21: Περιοχή της αμυγδαλής στον Harvard Oxford (HO) Atlas.

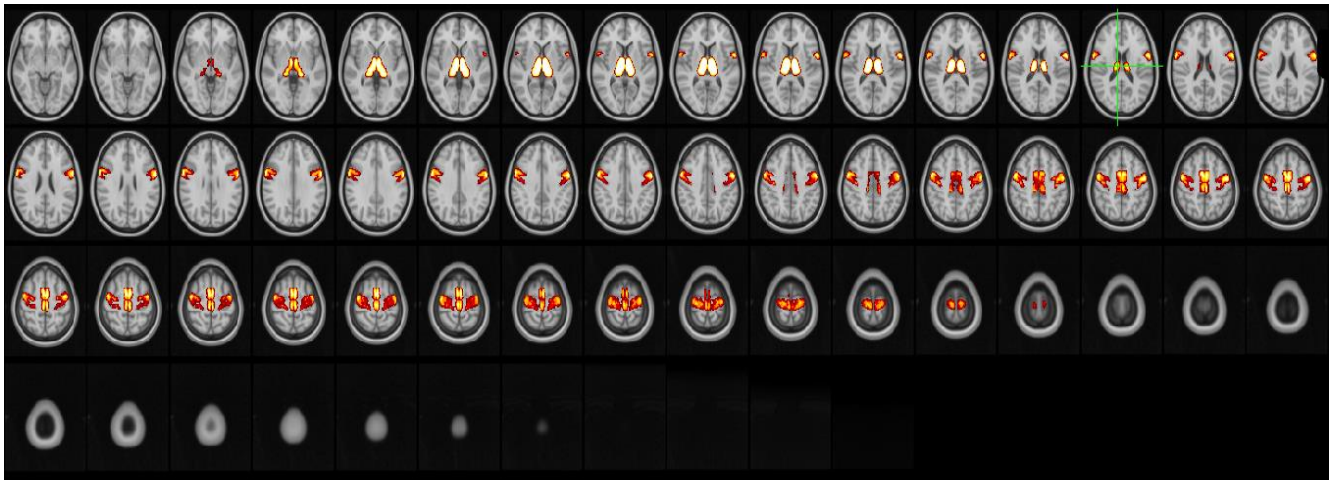
ερέθισμα, δηλαδή, για πόση ώρα κοιτούσαν τις εικόνες. Ωστόσο, διαφορετικές έρευνες έχουν δείξει, ότι υπάρχει διαφορά στην ενεργοποίηση της αμυγδαλής σε διαφορετικά ερεθίσματα. Ως προς τη συνδεσιμότητα των περιοχών, που εμπλέκονται στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και τις επαναλαμβανόμενες κινήσεις, ο Shed και οι συνεργάτες [93] ήρθαν να προσθέσουν, ότι υπάρχει μικρότερη συνδεσιμότητα ανάμεσα στην αμυγδαλή και σε διάφορες περιοχές τους εγκεφάλου, οι οποίες εμπλέκονται στην παραπάνω διαδικασία, όπως είναι ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός (medial prefrontal cortex), οι αμφίπλευροι βρεγματικοί λοβοί (temporal lobes) και η ζώνη του προσαγωγίου (cingulate cortex). Κάτι που προσθέτει η παραπάνω έρευνα, είναι πως η συνδεσιμότητα μεταξύ της αμυγδαλής και του μετωπιαίου λοβού συσχετίζεται με τη σοβαρότητα του αυτισμού [94].

Παράλληλα με τις έρευνες, που εκμεταλλεύονται τα fMRI δεδομένα, τα αποτελέσματα της συσχέτισης της υποσυνδεσιμότητας ορισμένων περιοχών και της ύπαρξης του αυτισμού, έρχονται, να επαληθεύσουν έρευνες, που εκμεταλλεύτηκαν PET δεδομένα. Φυσικά, όλα τα παραπάνω συγκλίνουν στην άποψη της υποσυνδεσιμότητας της περιοχής της αμυγδαλής με άλλες περιοχές, κάτι το οποίο έρχεται σε αντίθεση με άλλα ευρήματα. Ορισμένες έρευνες [95-98] επικαλούνται, ότι υπάρχει υπερσυνδεσιμότητα, ως προς αυτήν την περιοχή και παρουσιάζουν αυτή τη διαφορά, ως υπαίτια για τον αυτισμό. Οι λόγοι για τους οποίους εμφανίζονται αυτές οι διαφορές, μεταξύ των ερευνών και των αποτελεσμάτων τους, μπορεί να ποικίλουν από τη διαφορά στη μεθοδολογία, που μπορεί να χρησιμοποίησε ο κάθε ερευνητής, μέχρι και τη διαφορά στην ηλικία, στο αν πρόκειται για άτομα που ανήκουν σε συγκεκριμένη κατηγορία του φάσματος – αυτισμός, Asperger, διαταραχή μη ορισμένη διαφορετικά – κ.ά.

Ωστόσο, μία περιοχή η οποία εμπλέκεται στις αισθητηριακές διεργασίες, αλλά και σε δίκτυα σχετικά με τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, όπως είναι της γλώσσας, της κίνησης, αλλά και της ενσυναίσθησης, είναι η οπίσθια άνω κροταφική αύλακα (posterior superior temporal sulcus – pSTS) [97]. Τα δίκτυα που ευθύνονται για τις προαναφερθείσες λειτουργίες, θα περίμενε κάποιος, να εμφανίζουν κάποια διαφορετική συνδεσιμότητα, δεδομένου, ότι ο αυτισμός περιγράφεται από τη μη πλήρη λειτουργικότητά τους. Εξετάζοντας την pSTS έχει βρεθεί, ότι ο συγχρονισμός αυτής με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, που είναι συνυπεύθυνες για την ToM, είναι μειωμένη [99]. Η Shih και οι συνεργάτες [97] καταλήγουν στο συμπέρασμα, πως η περιοχή της pSTS ενεργοποιείται έντονα, ταυτόχρονα με τα κοντινά της δίκτυα, όπως προαναφέρθηκε, κάτι το οποίο δε συμβαίνει στους τυπικά αναπτυσσόμενους. Επιπλέον, αποφάνθηκαν, πως η ηλικία παίζει σημαντικό ρόλο στις αλλαγές που εμφανίζονται, ως προς τη συνδεσιμότητα των περιοχών αυτών. Φυσικά και αυτοί μίλησαν για τη συσχέτιση της διαφορετικής λειτουργίας αυτής της περιοχής με την εμφάνιση του αυτισμού, ενώ ταυτόχρονα υποστηρίζουν, ότι η μειωμένη λειτουργικότητα των περιοχών σχετίζεται με τη σοβαρότητα της κατάστασης, αν δηλαδή έχουμε υψηλής λειτουργικότητας αυτισμό ή όχι, κάτι που επιβεβαίωσαν και από τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule). Τα παραπάνω ευρήματα έρχονται να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα, που έχουν βρεθεί σε προηγούμενες έρευνες [100-105], ότι δηλαδή η λευκή ουσία αυξάνεται σε όγκο κατά πολύ και εξαιρετικά νωρίς, ενώ εμφανίζονται και μη αναμενόμενες περιελίξεις στην ανάπτυξη του φλοιού, κάτι το οποίο συσχέτισαν με τη διαφορετική λειτουργία της συγκεκριμένης περιοχής. Σε αυτήν την κατεύθυνση, ο Mason και οι συνεργάτες [99] έθεσαν προτάσεις σε άτομα με αυτισμό, οι οποίες περιείχαν κάποιο υπονοούμενο, οπότε ο αναγνώστης έπρεπε να κάνει κάποια υπόθεση πάνω στην πρόταση, κάτι το οποίο αποτελεί βασική λειτουργία της ToM. Τα υπονοούμενα που υπήρχαν ήταν για κάποιο σκοπό, για κάποια συναισθηματική κατάσταση και για κάποια φυσική κατάσταση. Τα αποτελέσματα στα οποία έφτασαν ήταν, ότι τα άτομα με αυτισμό μπορούσαν να κάνουν καλύτερες υποθέσεις και πιο άμεσες, ως προς τα υπονοούμενα σκοπού σε σχέση με τους τυπικά αναπτυσσόμενους, τις ίδιες για τα συναισθηματικά υπονοούμενα και λιγότερες για τα υπονοούμενα φυσικής κατάστασης.

Μέχρι στιγμής, αναφερθήκαμε στην αλλαγή της συνδεσιμότητας περιοχών, που αφορούν κυρίως το DMN και την ToM, καθώς επίσης και στη συνδεσιμότητα που εμφανίζει η αμυγδαλή με άλλες περιοχές. Στα πλαίσια της συγκεκριμένης διπλωματικής, εξετάστηκε ο

βαθμός στον οποίο μπορεί να επηρεάζονται κι άλλα δίκτυα του εγκεφάλου, όπως είναι, για παράδειγμα, το αισθητικό-κινητικό δίκτυο (sensory-motor), το δίκτυο εκτελεστικού ελέγχου (executive control network), το ακουστικό (auditory network), της γλώσσας (language network), το οπτικό (visual network), υποφλοιώδεις περιοχές (subcortical) και μετωπικές βρεγματικές περιοχές (frontoparietal). Προηγούμενες έρευνες κατέδειξαν χαμηλή συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών, που δομούν το αισθητικό-κινητικό δίκτυο [106]. Η μειωμένη κινητική ικανότητα, σύμφωνα και με το DSM-V, αποτελεί ένδειξη αυτισμού και μάλιστα καταδεικνύει τη σοβαρότητα της κατάστασης, αν, δηλαδή, πρόκειται για περίπτωση αυτισμού υψηλής λειτουργικότητας ή όχι και σε ποιο βαθμό. Οι έρευνες που έχουν γίνει, για το κατά πόσο επηρεάζεται το κινητικό δίκτυο (sensory-motor) (**Εικόνα 22**) στον αυτισμό είναι περιορισμένες, αλλά με τα χρόνια επεκτείνονται. Μη εύρυθμη λειτουργία του κινητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανακλαστική αντίδραση ή ακόμα και στην υιοθέτηση επαναληπτικής συμπεριφοράς, όπως αναφέρει ο Canales και οι συνεργάτες [107]. Ο Fournier και οι συνεργάτες [108] βρήκαν εκτεταμένα μειωμένη λειτουργικότητα του κινητικού δικτύου, αλλά και αδυναμία των αυτιστικών ατόμων, στον σχεδιασμό και την έμπρακτη υλοποίηση των κινήσεων. Υποσυνδεσιμότητα μεταξύ του κινητικού φλοιού (motor cortex), του πλευρικού εμπρόσθιου κινητικού φλοιού (lateral premotor cortex), της συμπληρωματικής



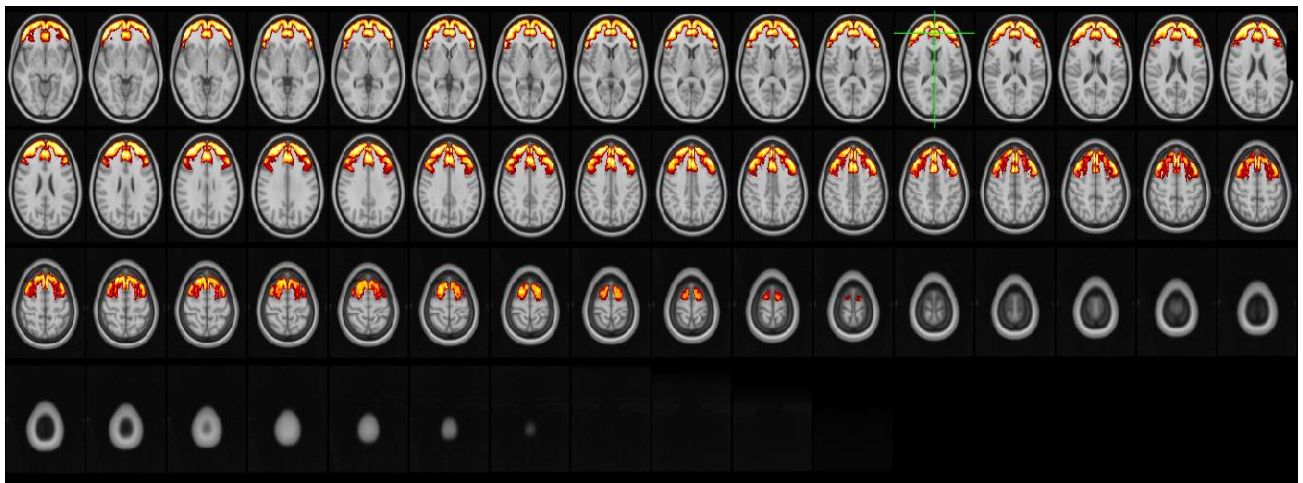
Εικόνα 22: Sensory-Motor Network στον Harvard Oxford (HO) Atlas.

κινητικής περιοχής (supplementary motor area) και της παρεγκεφαλίδας (cerebellum), έχει αναφερθεί και σε λήψεις fMRI βασισμένες σε πειράματα, όταν ζητείτο από τα άτομα να αγγίζουν τα δάχτυλά τους εναλλάξ [109, 110]. Συνήθως, οι κινητικές ενέργειες εκτελούνται «αυτόματα» από το άτομο, ωστόσο, στην περίπτωση του αυτισμού έχει βρεθεί να συμβαίνουν

σε ένα πιο γνωστικό επίπεδο και βασίζονται περισσότερο στην εμπρόσθια ταινιωτή περιοχή (striatal), η οποία εξ' ορισμού υπολειτουργεί, στις περιπτώσεις του αυτισμού, σε σχέση με τους τυπικά αναπτυσσόμενους [111-113]. Αυτή η επιπλέον λειτουργία, που αποκτά αυτή η περιοχή, βοηθάει στις κινητικές δυσκολίες, όμως, επιφέρει αντίθετα αποτελέσματα στη μετέπειτα ανάπτυξη σύνθετων γνωστικών διεργασιών [114]. Οι κινητικές δυσκολίες φαίνεται, να γίνονται εμφανείς κατά το πρώτο έτος του ατόμου [115-118]. Στα πλαίσια των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής φάνηκε, πως για δεδομένο σύνολο χαρακτηριστικών, όπως είναι η συνδεσιμότητα του δικτύου αυτού, η ηλικία, το φύλο κ.ά., μπορεί να γίνει καλή πρόβλεψη, ως προς το αν το άτομο ανήκει στο φάσμα ή όχι.

Επιπλέον, ο αυτισμός περιγράφηκε ως διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας από τους Damasio και Maurer [119], καθώς η μη τυπική λειτουργία των μετωπιαίων λοβών φαινόταν να είναι υπεύθυνη για την έλλειψη κοινωνικότητας, τη φτωχή επικοινωνία και την επαναληπτικότητα στη συμπεριφορά, χαρακτηριστικά τα οποία παρατηρούνται στα άτομα που ανήκουν στο φάσμα. Ως προς τη λειτουργικότητα του δικτύου του εκτελεστικού ελέγχου (**Εικόνα 23**) αυτή φαινομενικά μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες μειωμένες ικανότητες, που χαρακτηρίζουν τον αυτισμό, καθώς εμπλέκει και περιοχές της ToM, περιοχές οι οποίες είναι υπεύθυνες για την κοινωνικότητα, αλλά και για τις περιορισμένες και επαναλαμβανόμενες κινήσεις. Ωστόσο, πρόκειται για ακόμα μία πτυχή της έρευνας για την οποία δεν έχει καταλήξει σε κάποιο συγκεκριμένο συμπέρασμα, καθώς τα αποτελέσματα ποικίλουν, ως προς την ύπαρξη υπό- ή υπέρ-συνδεσιμότητας [120-123]. Επιπροσθέτως, διάφορα χαρακτηριστικά μπορεί να επηρεάζουν τη λειτουργικότητα αυτού του δικτύου, όπως είναι η ηλικία (χρονολογική και πνευματική), το φύλο και το IQ, καθώς η ανάπτυξη αυτού του δικτύου μπορεί να ποικίλει, ανάλογα με αυτά τα χαρακτηριστικά [124]. Φυσικά, δεδομένου, ότι το δίκτυο αυτό εμπλέκεται σε αρκετές διαφορετικές λειτουργίες του εγκεφάλου κι επομένως απαιτεί τη σύμπραξη πολλών διαφορετικών περιοχών, μας οδηγεί στην υπόθεση ότι μπορεί να χρειάζεται να γίνει μία πιο εξατομικευμένη έρευνα, δηλαδή να εξετάζονται οι διαφορετικές περιοχές μεμονωμένα κι όχι σε σύνολο δικτύου, προκειμένου να συγκριθούν αποτελέσματα μεταξύ ατόμων που ανήκουν στο φάσμα και τυπικά αναπτυσσόμενων, δηλαδή, σε διαφορετικά groups [124].

Παρά το γεγονός, ότι η περιοχή στην οποία εκτείνεται το δίκτυο δε δείχνει κάποια αλλαγή μεταξύ των αυτιστικών ατόμων και των τυπικά αναπτυσσόμενων, τα αποτελέσματα εξέπληξαν δείχνοντας, πως επρόκειτο χωρικά για την ίδια περιοχή στα δύο groups, χωρίς διαφορές. Αυτό όμως που φάνηκε να μεταβάλλει τη λειτουργικότητα του δικτύου αυτού ήταν η ηλικία, καθώς οι



Εικόνα 23: Executive Control Network στον Harvard Oxford (HO) Atlas.

συνάψεις του εγκεφάλου αναδιοργανώνονται με το πέρασμα των χρόνων [124]. Άλλη έρευνα [125] έρχεται να προσθέσει, πως η συγκεκριμένη περιοχή σχετίζεται με τη μειωμένη ικανότητα κοινωνικών αλληλεπιδράσεων με άλλους ανθρώπους κι επομένως θα ήταν λογικό, να εμφανίζεται κάποια διαφορετική δομή ως προς αυτή, χωρίς όμως κάτι τέτοιο εν τέλει να αποδεικνύεται, ενώ επισημαίνει κι αυτή, πως η ηλικία σίγουρα παίζει καθοριστικό ρόλο για την αλλαγή της λειτουργικότητας αυτής της περιοχής. Η Pellicano [126] κάνει τη διάκριση πως η υπολειτουργικότητα του εκτελεστικού δικτύου είναι αυτή, που διαχωρίζει τα άτομα που ανήκουν στο Δ.Α.Φ. από αυτά, που ανήκουν στη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή (attention deficit hyperactivity disorder – ADHD), κάτι το οποίο μέχρι σήμερα επιβεβαιώνεται από τα ερωτηματολόγια που γίνονται στα άτομα αυτά. Παράλληλα, ενώ οι Posner και Rothbart [127] βρίσκουν τη ικανότητα της ομιλίας να είναι κρίσιμος παράγοντας για τον τρόπο με τον οποίο αναπτύσσεται το συγκεκριμένο δίκτυο, η Pellicano καταλήγει στο συμπέρασμα, πως κάτι τέτοιο δεν ισχύει απαραίτητα και πως η διαφορά που έγκειται, ως προς τη λειτουργικότητα του εκτελεστικού δικτύου και της ικανότητας της λεκτικής επικοινωνίας είναι, πως τα άτομα που ανήκουν στο Δ.Α.Φ. αξιοποιούν την ικανότητα της ομιλίας, όχι ως εκτελεστική λειτουργία – όπως γίνεται συνήθως – και μάλιστα, πως ο ρόλος που παίζει η ικανότητα της ομιλίας στην ανάπτυξη του συγκεκριμένου δικτύου δεν είναι τόσο σημαντικός στα αυτιστικά άτομα, όσο στα τυπικά αναπτυσσόμενα. Ως απόρροια των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας βρέθηκε, πως και αυτό το δίκτυο μπορεί να συμπράξει στο διαχωρισμό των ατόμων, που ανήκουν στο φάσμα από τους τυπικά αναπτυσσόμενους, με δεδομένα χαρακτηριστικά να το επηρεάζουν, τα οποία αναφέρονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 5.

4 Μηχανική Μάθηση και Βιοδείκτες

4.1 Μηχανική Μάθηση

4.1.1 Γενικά

Ο τομέας της Μηχανικής Μάθησης (Machine Learning) προσφέρει στους επιστήμονες τη δυνατότητα να εκμεταλλεύονται αλγορίθμους, οι οποίοι παράγουν μοντέλα τα οποία μπορεί ο υπολογιστής να αξιοποιήσει προκειμένου να εκτελέσει αυτοματοποιημένες διαδικασίες, όπως είναι για παράδειγμα η εκμάθηση ενός συστήματος από τα δεδομένα του [128]. Στόχος των αλγορίθμων οι οποίοι εκπαιδεύονται από τα ίδια τα δεδομένα εισόδου είναι ο διαχωρισμός δεδομένων που θα δοθούν στον αλγόριθμο μετά την εκπαίδευσή του, κάτι το οποίο συμβαίνει βρίσκοντας τα χαρακτηριστικά που θα μπορέσουν καλύτερα να βοηθήσουν το μοντέλο που θα εξαχθεί, στην επιτυχημένη υλοποίηση του στόχου. Για λόγους πληρότητας επισημαίνουμε πως σε περιπτώσεις που ο διαχωρισμός γίνεται σε δεδομένα ατόμων, τότε κάθε δεδομένο αντιπροσωπεύει κάποιο άτομο.

Αναφερόμενοι στα χαρακτηριστικά των δεδομένων, αυτά είναι αναπαραστάσεις σε διανύσματα με τη μία τους διάσταση να εκφράζει τη μεταβολή στο χρόνο, όπως είναι για παράδειγμα η μέτρηση ενός σήματος, ωστόσο μπορεί να αξιοποιηθούν και χαρακτηριστικά όπως είναι το φύλο, τα οποία περιγράφονται από μία μοναδική τιμή. Τοποθετώντας όλα τα διανύσματα διαδοχικά το ένα δίπλα στο άλλο δημιουργείται ο πίνακας των χαρακτηριστικών, για το κάθε άτομο. Ο πίνακας που θα δοθεί στον αλγόριθμο εκμάθησης θα αποτελείται από τα χαρακτηριστικά όλων των δεδομένων και αυτός είναι που θα αξιοποιηθεί προκειμένου να βρεθεί ο τρόπος διαχωρισμού των διαφορετικών ομάδων, δηλαδή η πρόβλεψη της ομάδας στην οποία μπορεί να ανήκει κάποιο άτομο.

Όσον αφορά στον πίνακα των χαρακτηριστικών που θα δημιουργηθεί για το κάθε άτομο, τότε εφόσον αυτά περιγράφονται από διανύσματα, προκειμένου να διαχωριστούν γραμμικά χρειάζονται $N+1$ διαστάσεις, όπου N είναι το πλήθος των χαρακτηριστικών. Όταν αναφερόμαστε σε γραμμικό διαχωρισμό εννοούμε πως μία ευθεία γραμμή είναι ικανή να βρεθεί προκειμένου να διαχωρίζει τα δεδομένα μας απόλυτα, όταν αυτή θα περιγράφεται από τις βέλτιστες παραμέτρους. Επανερχόμενοι στο πλήθος των χαρακτηριστικών που θέτουμε ως είσοδο στο σύστημα απόφασης, όταν αυτό αυξάνεται, τότε ταυτόχρονα αυξάνεται και ο αριθμός

των διαστάσεων που απαιτούνται ώστε αυτά να είναι πλήρως διαχωρίσιμα, κάτι που οδηγεί στο φαινόμενο της «κατάρας των διαστάσεων». Πρέπει, λοιπόν, να έχουμε λίγα (αναλογικά με τα δεδομένα μας θα πρέπει να είναι περίπου το $1/3$ σε πλήθος) και αντιπροσωπευτικά χαρακτηριστικά τα οποία διαχωρίζονται εύκολα σε μικρό αριθμό διαστάσεων, προκειμένου να τα διακριτοποιήσει το μοντέλο που θα χτιστεί. Σε αντίθετη περίπτωση θα χρειαστεί να καταφύγουμε σε εναλλακτικές λύσεις οι οποίες αναφέρονται παρακάτω (βλ. παρ. **4.1.4**).

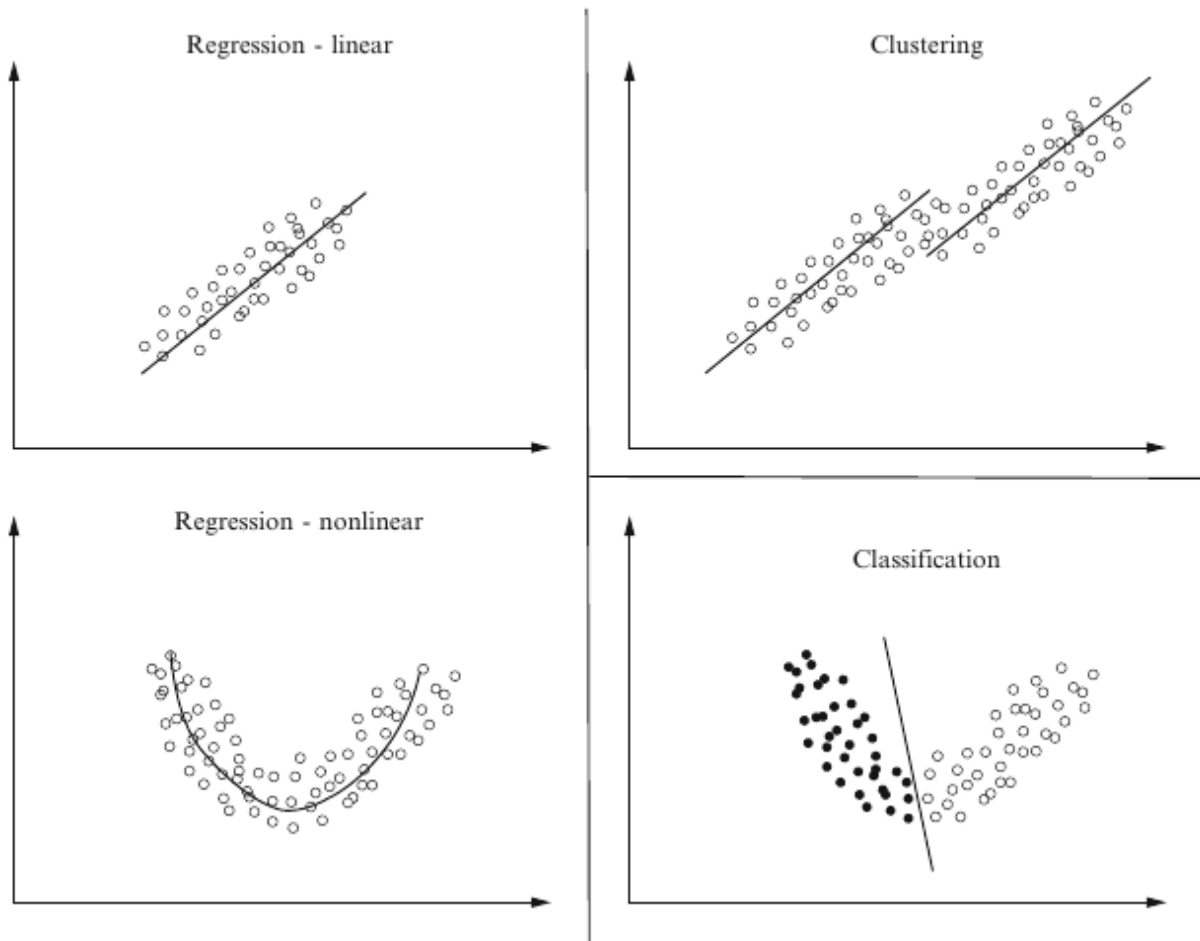
Όταν κάποιος αποφασίσει να ασχοληθεί με τον τομέα της μηχανικής μάθησης θα πρέπει να αποφασίσει ως προς τα εξής πράγματα:

- *Μοντέλο Μηχανικής Μάθησης*

Τα κυριότερα μοντέλα που μπορεί κάποιος να αξιοποιήσει για να εκπαιδεύσει το σύστημά του να διαχωρίζει τα δεδομένα εισόδου είναι ο ταξινομητής [129], το μοντέλο παλινδρόμησης (regression) [130] και το μοντέλο της ομαδοποίησης (clustering) [131]. Καθένα από τα μοντέλα αυτά ανταποκρίνεται στις ανάγκες των δεδομένων που διαχειρίζεται κανείς, αν για παράδειγμα, διαθέτει τον αντίστοιχο διαχωρισμό των δεδομένων, δηλαδή σε ποια κατηγορία ανήκει το καθένα (labels), περίπτωση στην οποία θα προτιμήσει κάποιον ταξινομητή ή κάποιο μοντέλο παλινδρόμησης. Σε αντίθετη περίπτωση θα επιλέξει το μοντέλο της ομαδοποίησης, οπότε ο αλγόριθμος επιλέγει μόνος του τις παραμέτρους που χρειάζεται για το διαχωρισμό των δεδομένων. Στην περίπτωση που τα χαρακτηριστικά των δεδομένων είναι διαχωρίσιμα (**Εικόνα 24**), τότε θα προτιμηθεί ο ταξινομητής, ενώ σε αντίθετη περίπτωση θα πρέπει να επιλεγεί το μοντέλο της παλινδρόμησης. Μία σχηματική απεικόνιση των παραπάνω φαίνεται στην **Εικόνα 25**. Φυσικά, καθένα από τα παραπάνω μοντέλα υλοποιείται με αρκετούς διαφορετικούς αλγόριθμους ή και συνδυασμό αυτών [132].

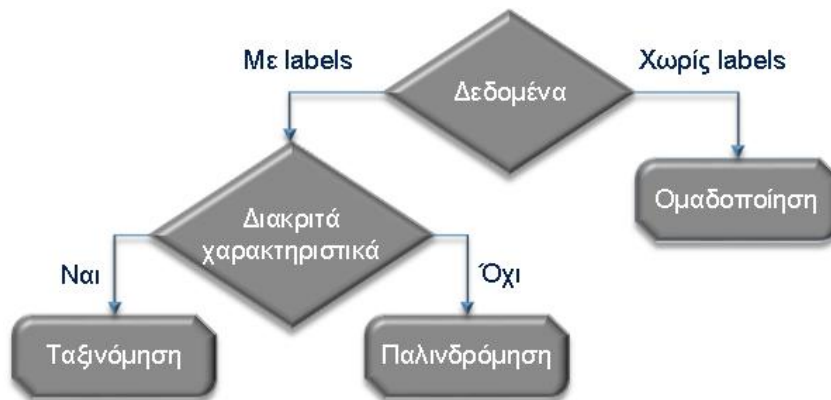
- *Επίβλεψη Αλγορίθμων*

Ως προς την επίβλεψη των αλγορίθμων που χρησιμοποιούνται στη μηχανική μάθηση, αυτοί διακρίνονται σε Υπό-επίβλεψη [133] και Χωρίς-επίβλεψη [134]. Στην περίπτωση των πρώτων, χρειάζεται παράλληλα με την είσοδο των δεδομένων να δοθούν και τα αντίστοιχα labels των δεδομένων, προκειμένου να εκπαιδευτεί το μοντέλο. Στους Χωρίς-επίβλεψη αλγόριθμους δίνουμε μόνο τα δεδομένα και επιτρέπουμε στον αλγόριθμο να βρει μόνος του την ειδοποιό διαφορά ανάμεσα στα δεδομένα, ώστε να μάθει να τα ξεχωρίζει [135].



Εικόνα 24: Χώρος αναπαράστασης χαρακτηριστικών για τα προαναφερθέντα μοντέλα. [132]

Με βάση τις παραπάνω πληροφορίες, κάποιος μπορεί να παρατηρήσει ότι οι λύσεις στις οποίες θα καταφύγουμε απαιτούν την απόφαση όσον αφορά στο ποιο μοντέλο θα υλοποιηθεί, παράλληλα με την επίβλεψη που είναι δυνατόν να υπάρξει, για παράδειγμα όταν δεν έχουμε labels τότε θα χρησιμοποιήσουμε εκ των πραγμάτων κάποιον clustering αλγόριθμο, ο οποίος είναι χωρίς επίβλεψη. Επιπλέον, όταν έχουμε τα labels των δεδομένων μας και προσπαθούμε να βρούμε τα χαρακτηριστικά που τα διακρίνουν οδηγούμαστε στην επιλογή της ταξινόμησης, η οποία είναι υπό-επίβλεψη μέθοδος, καθώς παράλληλα με τα δεδομένα δίνουμε στον αλγόριθμο και τα labels. Υπό-επίβλεψη μέθοδος είναι και το μοντέλο της παλινδρόμησης, καθώς και πάλι χρειάζεται να δώσουμε στον αλγόριθμό μας τα labels, ωστόσο αυτή τη φορά δεν μπορεί να αξιοποιηθεί κάποιος classifier λόγω της μη διαχωρισιμότητας των χαρακτηριστικών που περιγράφουν τα δεδομένα, παρά μόνο η προαναφερθείσα μέθοδος.



Εικόνα 25: Επιλογή μοντέλου διαχωρισμού δεδομένων.

Τα μοντέλα εκμάθησης που χρησιμοποιούνται για τις τεχνικές της μηχανικής μάθησης βασίζονται στα χαρακτηριστικά των δεδομένων μας για να εκτελέσουν την αντιστοίχιση κάθε δεδομένου με ένα label. Η συνάρτηση που καταστρώνεται με στόχο το παραπάνω δεν είναι κάτι που ο χρήστης γνωρίζει, ωστόσο είναι αυτή που αντιστοιχίζει κάθε άτομο που περιγράφεται από τα χαρακτηριστικά \vec{x}_i με κάποιο label y_i , όπου $i < k$ με k το πλήθος των δεδομένων. Η συνάρτηση αυτή περιγράφει ουσιαστικά το μοντέλο μας, δηλαδή τον τρόπο με τον οποίο θα γίνεται η αντιστοιχία μεταξύ δεδομένων και labels. Οπότε, όταν ένα άτομο x_m με $m > i$ στο στάδιο της δοκιμής θα αποκτήσει ένα αντίστοιχο y_i βάσει το μοντέλου που προηγουμένως έχει δημιουργηθεί.

Πρακτικά, ο πίνακας των χαρακτηριστικών μπορεί να ποικίλει κι αυτά να περιλαμβάνουν δεδομένα όπως η ηλικία, το φύλο, παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης της εικόνας κ.ά. Σωστή τεχνική είναι τα δεδομένα του πίνακα των χαρακτηριστικών να είναι του ίδιου τύπου, για παράδειγμα μόνο αριθμητικά, ωστόσο, κανείς μπορεί να καταφύγει σε λύσεις μετατροπής τους σε τέτοια. Για παράδειγμα, κάποιος μπορεί να κατηγοριοποιήσει το φύλο δίνοντάς του ακέραιες τιμές. Ας δούμε, όμως, με λίγη περισσότερη λεπτομέρεια, την περιγραφή των υπό επίβλεψη αλγορίθμων και τα μοντέλα ταξινομητών, καθώς αυτά είναι που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διπλωματική.

- *Υπό-Επίβλεψη Μάθηση*

Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης μπορεί να υπάρξουν με αρκετές διαφορετικές υλοποιήσεις, όμως η βασική τους δομή χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα στάδια: το στάδιο της εκπαίδευσης, το στάδιο της επικύρωσης και το στάδιο της δοκιμής. Στη φάση της

εκπαίδευσης ο αλγόριθμος θα προσπαθήσει παράξει τη συνάρτηση, δηλαδή το μοντέλο με βάση το οποίο θα εκτελεί το διαχωρισμό των χώρων των χαρακτηριστικών των διαφορετικών ομάδων των δεδομένων και θα αντιστοιχίζει τα δεδομένα με κάποιο label. Στη φάση της επικύρωσης ο αλγόριθμος θέτει κάποια από τα δεδομένα που αρχικά έλαβε για τη διαδικασία της δημιουργίας του μοντέλου, προκειμένου να δοκιμάσει σε αυτά το μοντέλο που μόλις στο προηγούμενο στάδιο έφτιαξε, ώστε να δει κατά πόσο είναι έγκυρο. Μετά από το στάδιο της επικύρωσης, οι παράμετροι δημιουργίας του μοντέλου αλλάζουν και πλησιάζουν προς το βέλτιστο, οπότε τα δύο προαναφερθέντα στάδια επαναλαμβάνονται από την αρχή. Η σωστή πρακτική είναι η φάση της εκπαίδευσης μαζί με τη φάση της επικύρωσης να γίνουν αρκετές φορές, προκειμένου ο αλγόριθμος να βρει τις καλύτερες δυνατές παραμέτρους για το μοντέλο του, κάτι το οποίο συμβαίνει γιατί δεδομένα που μπορεί πριν να μην είχε δει, πλέον συμμετέχουν στη διαδικασία της εκπαίδευσης. Από την άλλη, δεν πρέπει να γίνει για υπερβολικά μεγάλο αριθμό επαναλήψεων προκειμένου να μην προσαρμόσει ο αλγόριθμος το μοντέλο στα δεδομένα που βλέπει συνεχώς, δηλαδή να συμβεί υπαιρταίριασμα σε αυτά. Η τελευταία φάση της μάθησης περιλαμβάνει τη δοκιμή του μοντέλου που δημιουργήθηκε σε δεδομένα που ποτέ πριν δεν είχε δει ο αλγόριθμος.

- *Μοντέλα Ταξινομητών*

Τα μοντέλα των ταξινομητών είναι κατάλληλα για εφαρμογή σε περιπτώσεις που το σύστημα παράγει διακριτές αποκρίσεις για τα δεδομένα, όπως είναι για παράδειγμα η απόφαση αν κάποιος είναι υγιής ή άρρωστος. Τα μοντέλα που δομούνται για να ταξινομήσουν τα δεδομένα δημιουργούνται από αλγόριθμους οι οποίοι αποφασίζουν για την απόκρισή τους μέσα από ισχυρές και αποδεδειγμένες μαθηματικές σχέσεις, ή μέσα από μία ιεραρχία αποφάσεων ή ακόμα και από διάφορα επίπεδα/στρώματα επεξεργασίας των δεδομένων [132]. Μερικά από αυτά τα μοντέλα είναι η Μηχανή Διανουσμάτων Υποστήριξης (ΜΔΥ – Support Vector Machine – SVM) [136], τα Δέντρα Απόφασης (Decision Trees) [137], τα Τυχαία Δάση (Random Forests) [138], η Βαθιά Μάθηση (Deep Learning) [139], αλλά και πολλά άλλα ή συνδυασμοί αυτών. Έτσι, για παράδειγμα οι ΜΔΥ αποτελούν την υλοποίηση μαθηματικού μοντέλου, ενώ η Βαθιά Μάθηση είναι πολυεπίπεδη υλοποίηση μοντέλου απόφασης, ωστόσο αξιοποιούνται και τα δύο για τον ίδιο σκοπό, αυτόν της ταξινόμησης.

4.1.2 Επικύρωση και Μετρικές Αξιολόγησης

Αλγόριθμοι οι οποίοι εκτελούν το στάδιο της επικύρωσης με ένα μέρος από τα δεδομένα εισόδου που τους δόθηκαν για την εκμάθηση και την εξαγωγή του μοντέλου, ονομάζονται διασταυρωμένης επικύρωσης. Αρχικά, τα συνολικά δεδομένα χωρίζονται σε δύο μέρη: ένα για την εκμάθηση και την κατάστρωση της συνάρτησης του μοντέλου κι ένα για τη εξέταση της εγκυρότητας αυτού του μοντέλου σε καινούρια δεδομένα [140]. Συνήθως τα ποσοστά που χρησιμοποιούνται για αυτόν τον αρχικό διαχωρισμό ανταποκρίνονται στα συνολικά δεδομένα που διαθέτει κάποιος, επομένως καλή τακτική είναι ένας διαχωρισμός 80%-20%, για την εκμάθηση και την επικύρωση, αντίστοιχα, ή σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το 90%-10%. Όταν κάποιος διαθέτει μεγάλο όγκο δεδομένων, τότε μπορεί να χρησιμοποιήσει και έναν διαχωρισμό της τάξης 70%-30%.

Από τα δεδομένα που κράτησε το σύστημα για την εκπαίδευση ορισμένα θα χρησιμοποιηθούν για το στάδιο της κατασκευής του μοντέλου και τα υπόλοιπα θα αξιοποιηθούν στο στάδιο της επικύρωσης. Το ποσοστό διαχωρισμού αυτών των δύο μερών δεν είναι σταθερό, αλλά έγκειται στην τακτική της διασταύρωσης που θα επιλέξει ο δημιουργός του αλγόριθμου. Ο λόγος για τον οποίο απαιτείται το στάδιο της επικύρωσης εν γένει είναι το να παραχθεί ένα μοντέλο το οποίο έχει εκπαιδευτεί σε αρκετά και διαφορετικά δεδομένα. Στόχος της διασταυρωμένης επικύρωσης είναι η αποφυγή του φαινομένου του υπερπαιριάσματος που μπορεί να συμβεί, δηλαδή η δημιουργία ενός μοντέλου που θα μπορεί να διαχωρίσει πολύ εύστοχα τα δεδομένα με τα οποία έγινε η εκμάθηση, αλλά δε θα μπορεί να κάνει κάποια εύστοχη πρόβλεψη σε δεδομένα που δεν έχει ήδη δει [141]. Οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι διασταυρωμένης επικύρωσης είναι η k -διασταυρωμένη επικύρωση, η επικύρωση εξαιρώντας ένα και η επικύρωση εξαιρώντας p , οι οποίες αναλύονται παρακάτω.

▪ *K-Διασταυρωμένη Επικύρωση*

Πρόκειται για τη μέθοδο εκείνη κατά την οποία τα δεδομένα που δίνονται για την εκμάθηση χωρίζονται σε k τυχαία ίσα μέρη. Σε κάθε τρέξιμο του αλγορίθμου χρησιμοποιούνται τα $k-1$ για την εκπαίδευση και τη δημιουργία του μοντέλου, ενώ το k -οστό χρησιμοποιείται για το στάδιο της επικύρωσης. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για k φορές και η επιτυχία του μοντέλου μπορεί να ληφθεί με διάφορους τρόπους, για παράδειγμα χρησιμοποιώντας το μέσο όρο της επιτυχίας κάθε στιγμιότυπου του αλγορίθμου [142]. Το πιο σύνηθες είναι να

χρησιμοποιείται $k=10$ οπότε έχουμε τη διασταυρωμένη επικύρωση 10 επαναλήψεων.

▪ *Επικύρωση-Εξαιρώντας-Ένα*

Έστω ότι έχουμε δημιουργήσει κάποια μοντέλα με αρχικές παραμέτρους στη συνάρτησή τους και θέλουμε να δοκιμάσουμε ποιο είναι το πιο καλό ή/και να το βελτιστοποιήσουμε. Τότε χωρίζουμε σε n μέρη τα δεδομένα εκπαίδευσης και δημιουργούμε n σύνολα στα οποία τα $n-1$ μέρη χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση των υπαρχόντων μοντέλων ενώ το n -οστό χρησιμοποιείται για την επικύρωση αυτού. Θα λάβουμε τη συνολική επιτυχία του μοντέλου παίρνοντας το μέσο όρων των επιμέρους επιτυχιών των n συνόλων και στη συνέχεια, θα επιλέξουμε το πιο καλό μοντέλο βασισμένοι στην πιο υψηλή επιτυχία οπότε επιλέγουμε αν θα κρατήσουμε αυτό ή θα προσπαθήσουμε να το βελτιώσουμε [143].

▪ *Επικύρωση-Εξαιρώντας-p*

Στη μέθοδο αυτή χωρίζουμε τα δεδομένα μας με τέτοιο τρόπο σε έτσι ώστε να έχουμε κάθε φορά p το πλήθος για το στάδιο της επικύρωσης, οπότε δημιουργούνται $m = \binom{n}{p}$ σύνολα όπου n είναι το συνολικό πλήθος των δεδομένων εκπαίδευσης. Δεδομένων κάποιων αρχικών μοντέλων εκτελούμε την εκμάθηση και την επικύρωση m φορές, οπότε λαμβάνοντας το μέσο όρο αυτών αποφαινόμεστε για το καλύτερο μοντέλο που έχουμε και αν υπάρχει η δυνατότητα περαιτέρω βελτίωσης την καταστρώνουμε [141].

Αναφερόμενοι στις μετρικές αξιολόγησης, αυτές χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της επιτυχίας του μοντέλου, δηλαδή κατά πόσο η συνάρτηση μπορεί εύστοχα να διαχωρίσει τις κλάσεις. Ως επιτυχία καθένας μπορεί να θεωρήσει κάποια διαφορετική μετρική όμως οι πιο συνηθισμένες είναι αυτές που θα αναφερθούν στη συνέχεια. Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να κάνουμε ένα διαχωρισμό ανάμεσα σε υγιείς και αρρώστους. Σε κάθε δυαδική ταξινόμηση το ερώτημα που πραγματικά τίθεται στον αλγόριθμο είναι αν το άτομο ανήκει σε μία δεδομένη κλάση από τις δύο, οπότε, αν ανήκει σε αυτήν μας επιστρέφει θετική απάντηση (+1), ενώ σε αντίθετη περίπτωση ο αλγόριθμος επιστρέφει 0, οπότε συμπεραίνουμε ότι ανήκει στην άλλη κλάση. Στο παραπάνω παράδειγμα ας θεωρήσουμε θετική την κλάση υγιής, οπότε η ερώτηση προς τον αλγόριθμο είναι αν κάποιος είναι υγιής κι επομένως, οι πιθανές προβλέψεις του

μοντέλου μπορεί να είναι οι εξής: σωστή πρόβλεψη να είναι υγιής (Πραγματικά Θετική/True Positive - TP), σωστή πρόβλεψη να είναι άρρωστος (Πραγματικά Αρνητική/True Negative - TN), λανθασμένη πρόβλεψη να είναι υγιής, ενώ είναι άρρωστος (Λανθασμένα Θετικής/False Positive - FP) και τέλος, λανθασμένη πρόβλεψη να είναι άρρωστος, ενώ είναι υγιής (Λανθασμένα Αρνητική/False Negative- FN). Στηριζόμενοι σε αυτές τις προβλέψεις μπορούμε να δημιουργήσουμε τον συγκεντρωτικό πίνακα (confusion matrix):

Πίνακας 2: Συγκεντρωτικός πίνακας (confusion matrix)

		Πραγματική Κατάσταση	
		Θετική Κατάσταση (Υγιής)	Αρνητική Κατάσταση (Άρρωστος)
Πρόβλεψη Μοντέλου	Θετική Πρόβλεψη (Υγιής)	Πραγματικά Θετική (TP)	Λανθασμένα Θετική (FP)
	Αρνητική Πρόβλεψη (Άρρωστος)	Λανθασμένα Αρνητική (FN)	Πραγματικά Αρνητική (TN)

Με βάση τον **Πίνακας 2** μπορούμε να εξάγουμε τις εξής μετρικές επιτυχίας με βάση τις οποίες θα αποφανθούμε αν ένα μοντέλο είναι καλό ή όχι:

$$\text{Ακρίβεια} = \frac{\text{Πραγματικά Θετική} + \text{Πραγματικά Αρνητική}}{\text{Συνολικός Πληθυσμός}} \quad (17)$$

$$\text{Εναισθησία} = \frac{\text{Πραγματικά Θετική}}{\text{Πραγματικά Θετική} + \text{Λανθασμένα Αρνητική}} \quad (18)$$

$$\text{Ειδικότητα} = \frac{\text{Πραγματικά Αρνητική}}{\text{Πραγματικά Αρνητική} + \text{Λανθασμένα Θετική}} \quad (19)$$

$$\text{AUC} = 1 - \sum_{k=1}^n (X_k - X_{k-1})(Y_k + Y_{k-1}) \quad (20)$$

Οι τιμές όλων των παραπάνω βρίσκονται στο σύνολο [0, 1], με το 1 να αποτελεί δείκτη απόλυτης ευστοχίας της ταξινόμησης, ενώ το 0 το αντίθετο. Ως F1 ορίζουμε τον αρμονικό μέσο

της ευαισθησίας και της ακρίβειας, ορισμένης υπό την έννοια του ποσοστού των πραγματικά θετικών έναντι των πραγματικά και λανθασμένα θετικών. Η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic – ROC / Λειτουργικός Χαρακτηριστικός Δέκτης) δείχνει τη σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην ευαισθησία (sensitivity) και την ειδικότητα (specificity). Εφόσον οι τιμές της ευαισθησίας και της ειδικότητας βρίσκονται στο $[0, 1]$ τότε και η ROC θα χαράσσεται σε ένα τετράγωνο που οι άξονές του θα είναι οι $[0,1] \times [0,1]$. Το εμβαδόν που καλύπτει η ROC ονομάζεται Περιοχή Κάτω από την Καμπύλη (Area Under the Curve - AUC) και οι τιμές της ανήκουν, όπως αναφέρθηκε, στο $[0, 1]$. Ένα σύστημα που είναι πολύ εύστοχο θα έχει AUC πολύ κοντά στη μονάδα, ενώ όταν θα αποτυγχάνει τις μισές περιπτώσεις η ROC θα έχει τη μορφή της δεύτερης διαγωνίου.

4.1.3 Επιλογή Χαρακτηριστικών

Το πρόβλημα της επιλογής χαρακτηριστικών περιγράφεται ως εξής: με δεδομένο ένα σύνολο χαρακτηριστικών, ένα υποσύνολο είναι απαραίτητο να βρεθεί, με στόχο να μειωθεί η διάσταση του χώρου απεικόνισης των αρχικών χαρακτηριστικών. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω των εξής σεναρίων:

- να επιλεγεί ένα υποσύνολο με δεδομένο μικρότερο μέγεθος, το οποίο θα βελτιστοποιεί κάποια μετρική αξιολόγησης,
- να επιλεγεί το μικρότερο δυνατό υποσύνολο που ικανοποιεί κάποιον περιορισμό σε κάποια από τις μετρικές αξιολόγησης, ή
- να επιλεγεί ένα υποσύνολο το οποίο θα ικανοποιεί κάποιο έντιμο συμβιβασμό μεταξύ του μεγέθους του και κάποιας μετρικής αξιολόγησης [144].

Η λογική στην οποία στηρίζεται η υλοποίηση αλγορίθμων οι οποίοι ικανοποιούν το στόχο μας, είναι πως ανάμεσα σε όλα τα χαρακτηριστικά που δίνονται στον αλγόριθμο της δημιουργίας του μοντέλου, υπάρχουν και περιττά χαρακτηριστικά, τα οποία δε συνεισφέρουν ως προς τη γνώση του διαχωρισμού. Είναι απαραίτητο, λοιπόν, όχι μόνο αυτά να μη συμπεριληφθούν στον αλγόριθμο της εκμάθησης, αλλά να βρεθούν εκείνα τα χαρακτηριστικά, τα οποία περιέχουν την πιο κρίσιμη πληροφορία και παράλληλα εξυπηρετούν στο μέγιστο βαθμό το διαχωρισμό των δεδομένων μας. Εκτός αυτού, μειώνεται κατά πολύ και ο χρόνος εκτέλεσης του αλγορίθμου, κάτι το οποίο είναι κρίσιμο κυρίως όταν διαχειριζόμαστε μεγάλο όγκο δεδομένων [145]. Οι αλγόριθμοι που υλοποιούνται με σκοπό την επιλογή

χαρακτηριστικών διακρίνονται σε αυτούς που θέτουν ως label κάθε χαρακτηριστικού ένα βάρος, το οποίο μας δίνει τη σπουδαιότητα καθενός από αυτά και σε αυτούς που με μία δυαδική διαδικασία θέτουν ως label αν ένα χαρακτηριστικό είναι χρήσιμο και περιέχει βασική πληροφορία, χωρίς όμως να μας ενημερώνει για το αν περιέχει περισσότερη πληροφορία από κάποιο άλλο.

Στη γενικότητά της, η διαδικασία της εύρεσης των πιο αντιπροσωπευτικών, σε πληροφορία, χαρακτηριστικών, εξετάζει κάθε φορά ένα μέρος του συνόλου των χαρακτηριστικών, διατηρώντας την πληροφορία που έχει αποκτήσει από προηγούμενα σύνολα που εξέτασε και καταστρώνοντας με ευρετικό τρόπο την πιθανή πληροφορία που μπορεί να εμπεριέχουν τα επόμενα. Υπάρχουν συνολικά τρεις τύποι αναζήτησης: ο εκθετικός, ο ακολουθητικός και ο τυχαίος. Στην περίπτωση των εκθετικών αλγορίθμων αναζήτησης ο χρόνος που αυτοί απαιτούν είναι της τάξης του $O(2^n)$, όπου n ο αριθμός των χαρακτηριστικών και πρόκειται για εξαντλητικούς αλγόριθμους αναζήτησης, με την έννοια ότι η καλύτερη λύση είναι δεδομένο ότι θα βρεθεί. Η ακολουθιακή αναζήτηση τοποθετεί ένα ένα τα χαρακτηριστικά στη λίστα αυτών που εμπεριέχουν την περισσότερη πληροφορία και βλέπει αν κάποια δεδομένη μετρική βελτιώθηκε, οπότε το κρατάει, ενώ σε αντίθετη περίπτωση το αφήνει. Ωστόσο, ένα χαρακτηριστικό που σε πρώτη φάση το αφαίρεσε μπορεί σε συνδυασμό με ένα μετέπειτα να δώσει σημαντική πληροφορία, οπότε τελικά να συμπεριληφθεί στη λίστα των πιο σημαντικών. Όσον αφορά στην τυχαία αναζήτηση, η λογική με την οποία υλοποιείται είναι να μη μείνει σε ένα ελάχιστο σημείο, το οποίο δε δίνει πληροφορία, αλλά να εκτελεί τυχαίες αναζητήσεις, οπότε τα καλά υποσύνολα που εμπεριέχουν σημαντική πληροφορία θα μπορούσαν να είναι αρκετά σε αυτήν την περίπτωση [146].

Ένας άλλος διαχωρισμός που γίνεται ως προς τους αλγόριθμους εύρεσης των καλύτερων χαρακτηριστικών είναι η μετρική με βάση την οποία επιλέγουν να βρίσκουν τα πιο αντιπροσωπευτικά χαρακτηριστικά οπότε διακρίνονται στις εξής κατηγορίες: αυτές που χρησιμοποιούν περιτυλίγματα (*wrapper*), αυτές που χρησιμοποιούν φίλτρα (*filters*) και τις ενσωματωμένες μεθόδους (*embedded methods*). Οι μέθοδοι *wrapper* κρατάνε ένα μέρος των δεδομένων για να δοκιμάσουν το μοντέλο που δημιούργησαν με τα υπόλοιπα δεδομένα και επαναλαμβάνουν τη διαδικασία για όσα διαφορετικά σύνολα χαρακτηριστικών υπάρχουν, οπότε και υπολογίζουν το σφάλμα για κάθε επανάληψη και διαλέγουν εκείνο το υποσύνολο που επιστρέφει το μικρότερο σφάλμα. Οι μέθοδοι *filter* εφαρμόζουν την τακτική της ελαχιστοποίησης κάποιας στατιστικής μετρικής προκειμένου να αποδώσουν βάρη στα

χαρακτηριστικά. Στην τελευταία κατηγορία ανήκουν οι μέθοδοι εκείνες που βρίσκουν τα χαρακτηριστικά εκείνα που συνεισφέρουν περισσότερο στην ακρίβεια του μοντέλου, ενώ το μοντέλο δημιουργείται [147].

4.1.4 Support Vector Machines – SVMs

Στην απλή μορφή της ταξινόμησης ο classifier πρέπει να αποφασίσει αν ένα άτομο ανήκει στη μία ή στην άλλη ομάδα (δυναμική ταξινόμηση – binary classification). Υπάρχουν βέβαια και classifiers οι οποίοι εκτελούν διαχωρισμό ανάμεσα σε πολλαπλές ομάδες/κλάσεις (classes), κάτι το οποίο πετυχαίνουν με διάφορες τεχνικές, όπως είναι η χρήση πολλών δυαδικών ταξινομητών και η εκτέλεση διαδοχικών δυαδικών ταξινομήσεων κάθε κλάσης με όλες τις υπόλοιπες ενοποιημένες είτε η εκτέλεση διαδοχικών δυαδικών ταξινομήσεων ένα-με-ένα. Σε κάθε περίπτωση, το πρόβλημα μετατρέπεται στην πιο απλοποιημένη μορφή του, αυτή της δυαδικής ταξινόμησης [135].

Έστω ότι ο χώρος απεικόνισης των χαρακτηριστικών είναι απόλυτα διαχωρίσιμος και μία ευθεία γραμμή αρκεί για να αντιστοιχίζει τα δεδομένα με κάποιο label. Αρχικά, πρέπει να γίνει κατανοητό πως μπορούν να υπάρξουν αρκετές ευθείες οι οποίες θα διαχωρίζουν αυτούς τους δύο χώρους, όμως ο αλγόριθμος πρέπει να βρει τη βέλτιστη (**Εικόνα 26**). Αν η εξίσωση της ευθείας σε έναν 2D χώρο που διαχωρίζει τις δύο κλάσεις είναι η εξής:

$$x_2 = ax_1 - b \quad (21)$$

και ορίσουμε το λόγο $a = -\frac{w_1}{w_2}$ τότε η παραπάνω ευθεία εκφράζεται ως εξής:

$$w_1x_1 + w_2x_2 + \gamma = 0 \quad (22)$$

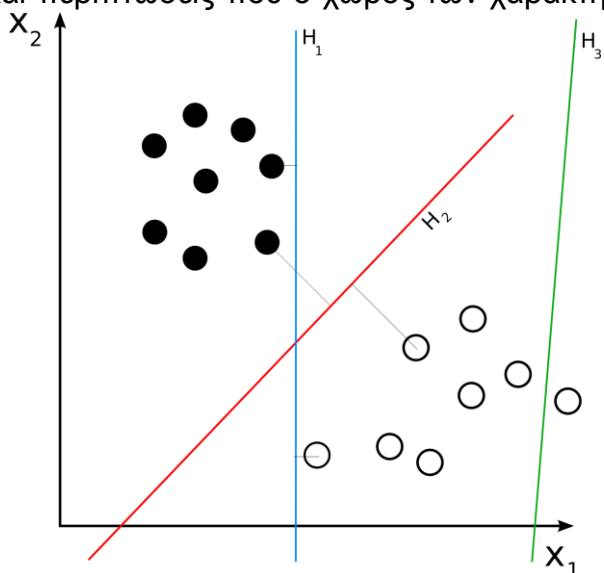
και η απόσταση κάθε σημείου από την ευθεία αυτή έχει τιμή θετική για τα σημεία που βρίσκονται από τη μία πλευρά της ευθείας και αρνητική τιμή για τα σημεία που βρίσκονται από την άλλη πλευρά αυτής και η οποία περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$d = s \times \frac{w_1a + w_2b + \gamma}{\sqrt{w_1^2 + w_2^2}} \quad (23)$$

όπου $s = 1$ αν το σημείο (a, b) βρίσκεται πάνω από την ευθεία και $s = -1$ αν βρίσκεται κάτω

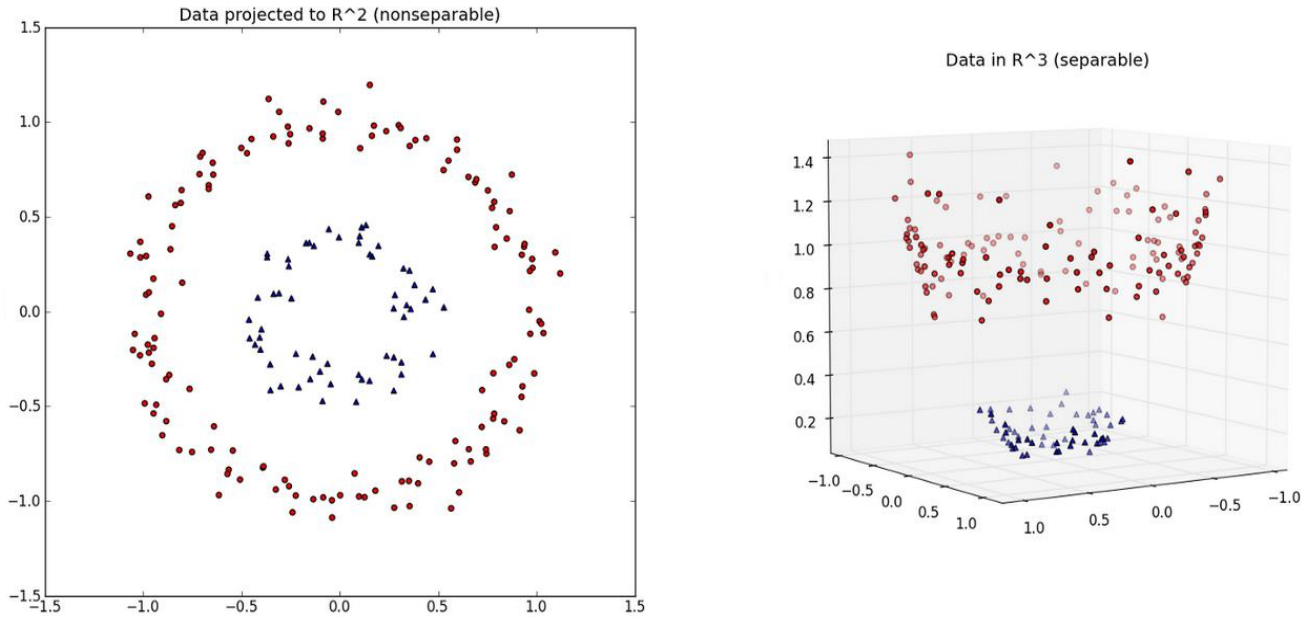
από αυτήν [132]. Αυτή η διαφορά στο πρόσημο της τιμής της απόστασης μπορεί να αξιοποιηθεί ως η πληροφορία της κλάσης στην οποία ανήκει το εκάστοτε σημείο που εξετάζουμε. Η βέλτιστη ευθεία είναι εκείνη που θα έχει τη μέγιστη απόσταση ως προς τα σημεία της εκάστοτε κλάσης, ώστε να μην υπάρχει περιθώριο λάθους. Εφόσον το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι τιμές +1, -1 χρειάζεται η απόσταση των σημείων για τα οποία προσπαθεί ο αλγόριθμος να αποφασίσει, να είναι όσο πιο κοντά γίνεται σε αυτές τις ακέραιες τιμές, το οποίο σημαίνει, σύμφωνα με την εξίσωση (23) ότι χρειάζεται να βρεθούν εκείνα τα βάρη w_1 και w_2 που θα ελαχιστοποιούν τον παρονομαστή.

Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που ο χώρος των χαρακτηριστικών των δεδομένων



Εικόνα 26: Αναπαράσταση ευθειών διαχωρισμού των δεδομένων. Παρ' ότι η H_1 και η H_2 διαχωρίζουν τις κλάσεις, βέλτιστος διαχωρισμός γίνεται από την H_2 . [148]

δεν είναι γραμμικά διαχωρίσιμος. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, επιστρατεύουμε τη συνάρτηση του πυρήνα (kernel function), όπως ονομάζεται, η οποία εφαρμόζει ως μέθοδο την αύξηση των διαστάσεων στις οποίες αναπαριστούμε τα δεδομένα μας προκειμένου αυτά εν τέλει να καταφέρουν να διαχωριστούν [132, 135]. Όταν θα αξιοποιήσουμε τον d -πολυωνυμικό (d -polynomial) πυρήνα, τότε θα απεικονίσουμε τα δεδομένα μας σε d -διαστάσεις και μία ευθεία (σε 2 διαστάσεις) ή ένα επίπεδο (σε 3 διαστάσεις) θα καταφέρει να διαχωρίσει απόλυτα τα δεδομένα (**Εικόνα 27**). Όταν εφαρμοστεί ο γκαουσιανός πυρήνας (Gaussian / Radial Basis Function – RBF) τότε η απεικόνιση των δεδομένων θα γίνει σε άπειρες, μαθηματικά, διαστάσεις και θα έχουμε πάλι το επιθυμητό αποτέλεσμα. Φυσικά, τα ενδεχόμενα να αποδίδει καλύτερα ο πολυωνυμικός πυρήνας ή ο γκαουσιανός σε διαφορετικές περιπτώσεις, είναι αναμενόμενο και εξαρτάται κυρίως από τα



Εικόνα 27: Απεικόνιση χαρακτηριστικών στην αρχική τους διάσταση (αριστερά) και σε επαυξημένη διάσταση (δεξιά), χρησιμοποιώντας πολυωνυμικό πυρήνα 3^{ης} τάξης. [149]

δεδομένα που διαχειριζόμαστε κάθε φορά, ενώ αναμενόμενο είναι να υπάρχουν κι άλλοι πυρήνες, όπως είναι για παράδειγμα ο σιγμοειδής, ο λαπλασιανός, ο πυρήνας της υπερβολικής εφαπτομένης. Πρακτικά, κάθε φορά που αναφερόμαστε σε κάποιον πυρήνα εννοούμε τη συνάρτηση που κρύβεται πίσω από τη μεταφορά της απεικόνισης των χαρακτηριστικών από τον αρχικό της χώρο στο χώρο των περισσότερων διαστάσεων με σκοπό το διαχωρισμό των παραπάνω [132, 135].

4.2 Βιοδείκτες

Ο βιοδείκτης είναι κάτι το οποίο μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια σε πολλές διαφορετικές επαναλήψεις εξετάσεων, που σημαίνει ότι είναι ανεξάρτητος των συνθηκών και μπορεί να αξιοποιηθεί ως αντικειμενικός κριτής για την ιατρική κατάσταση του ασθενούς. Οι βιοδείκτες

μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εξής:

- δείκτες για τυπικές βιολογικές διαδικασίες,
- για διάγνωση διανοητικών διαταραχών σε πρώιμο στάδιο,
- ως δείκτες για την εξέλιξη κάποιας πάθησης,
- ως δείκτες για την απόκριση του ασθενούς σε κάποια θεραπεία,
- για την κατάδειξη πλάνου θεραπείας προσαρμοσμένο στον εκάστοτε ασθενή.

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποιος απόλυτα αξιόπιστος και αντικειμενικός βιοδείκτης για το διαχωρισμό των διανοητικών διαταραχών, αλλά οι ελπίδες εναπόκεινται στη λειτουργική συνδεσιμότητα να κάνει την αρχή [54].

▪ *Ερωτηματολόγια*

Εν έτη 2018 η διάγνωση του αυτισμού γίνεται ακόμα αποκλειστικά με γνώμονα τις παρατηρήσεις του επιβλέποντος ιατρού και των διάφορων ερωτηματολογίων που θα συμπληρώσει το ίδιο το άτομο ή κάποιος συγγενής, σε περίπτωση που το ίδιο δεν είναι σε θέση να το κάνει. Μερικά παραδείγματα ερωτηματολογίων είναι τα εξής:

- M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers): είναι ερωτηματολόγιο που συμπληρώνεται από τους γονείς στην ηλικία περίπου των 18 μηνών του παιδιού και περιλαμβάνει ερωτήσεις για την κοινωνικότητα που εμφανίζει το παιδί, αν το παιδί μπορεί να καταδείξει αντικείμενα ενδιαφέροντος με το δείκτη του, αν το παιδί μιμείται εκφράσεις ή αν αντιδρά όταν ακούει το όνομά του κ.ά. [150].
- DISCO (Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders): είναι το πρώτο ερωτηματολόγιο που δημιουργήθηκε για τη διάγνωση του αυτισμού περί το 1970 και περιλαμβάνει την εξέταση των χαρακτηριστικών του αυτισμού, όπως περιγράφηκαν από τον Kanner αλλά και τον Hans Asperger [151].
- AQ (Autism Quotient): είναι ένα ερωτηματολόγιο που δημοσιεύτηκε μόλις το 2001 και σκοπός του είναι να εντοπίσει αν το άτομο ανήκει στο φάσμα, ενώ απευθύνεται σε άτομα μέσης ευφυΐας, εξετάζοντας τις επικοινωνιακές δεξιότητες, την κοινωνικότητα του ατόμου, τη φαντασία, την προσοχή στις λεπτομέρειες, καθώς και τη μετάβαση του κέντρου της προσοχής του ατόμου σε δεδομένη στιγμή [152].
- ADOS (Autism Diagnostic Observation): το ερωτηματολόγιο αυτό δημιουργήθηκε για

να αποτιμά την κοινωνική αλληλεπίδραση του ατόμου, τις ικανότητές του ως προς την επικοινωνία αλλά και την αντίδραση του ατόμου σε καταστάσεις στρες [153].

- ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised): το ερωτηματολόγιο αυτό χρησιμοποιείται για να ελέγξει τις ίδιες παραμέτρους με τα προηγούμενα, ωστόσο αξιοποιείται όταν πρόκειται για μεγαλύτερα παιδιά [154].
- RBQ-2A (Repetitive Behaviours Questionnaire – 2): το ερωτηματολόγιο αυτό συμπληρώνεται από το άτομο που προσέχει το παιδί και μετρά ενδείξεις όπως είναι οι επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, οι κινητικές ικανότητες του παιδιού και το πόσο ανεκτικό είναι το παιδί στις αλλαγές [155].

Φυσικά, υπάρχουν αρκετά ακόμα ερωτηματολόγια, τα οποία διαφέρουν είτε ως προς το ηλικιακό κοινό στο οποίο απευθύνονται, είτε ως προς το ποιος τα συμπληρώνει ή ακόμα στο σκοπό τον οποίο εξυπηρετούν (αν για παράδειγμα επικεντρώνονται στις επαναληπτικές συμπεριφορές του ατόμου ή στις κοινωνικές του αλληλεπιδράσεις). Με βάση αυτά και το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο ο γιατρός θα αποφασίσει για τη διάγνωση, οπότε το υποκειμενικό στοιχείο δεν παύει να υφίσταται σε αυτές τις περιπτώσεις. Με γνώμονα την εύρεση ενός τρόπου διάγνωσης που δεν περιλαμβάνει την υποκειμενική άποψη του ιατρού, αλλά κάποιο πιο εμπειριστατωμένο και παράλληλα αντικειμενικό αποτέλεσμα δομήθηκαν τα πρώτα συστήματα απόφασης διαχωρισμού των ατόμων σε τυπικά αναπτυσσόμενους και όχι [156, 157].

Τα ερωτηματολόγια αποτέλεσαν τους πρώτους βιοδείκτες, δηλαδή τους πρώτους πίνακες χαρακτηριστικών, στους οποίους βασίστηκαν οι αλγόριθμοι εκμάθησης διαχωρισμού σε άτομα ανήκοντα στο φάσμα και σε τυπικά αναπτυσσόμενους. Σε μετέπειτα βήματα της έρευνας, αντίστοιχοι βιοδείκτες θα είναι μετρήσεις που προήλθαν από την επεξεργασία της fMRI εικόνας, η ηλικία, το φύλο, πόσο κουνήθηκε το άτομο κατά τη διάρκεια της λήψης κ.ά. Πολλές είναι οι προσπάθειες που έχουν γίνει στην κατεύθυνση της εύρεσης εκείνων των βιοδεικτών που οδηγούν στον καλύτερο διαχωρισμό των ατόμων. Η αξιοποίηση της μηχανικής μάθησης στη διάγνωση ψυχικών διαταραχών είναι ένας τομέας πρόσφατα αναπτυσσόμενος, ο οποίος ακόμα ψάχνει τα εργαλεία που θα τον βοηθήσουν καλύτερα να ικανοποιήσει το σκοπό του.

- *Συνδεσιμότητα*

Τα είδη της συνδεσιμότητας μπορεί να είναι δύο: η χωρική ή δομική συνδεσιμότητα και η λειτουργική. Η λειτουργική συνδεσιμότητα μπορεί να διακριθεί σε στατική και δυναμική, με το κύριο στοιχείο διαχωρισμού τους να είναι ο χρόνος στον οποίο υπολογίζεται η καθεμιά. Ως στατική λειτουργική συνδεσιμότητα, αναφέρεται ο πίνακας των συσχετίσεων που δημιουργείται ανάμεσα σε κάποιες περιοχές ενδιαφέροντος, σε όλη τη διάρκεια της λήψης της εικόνας. Ως περιοχή ενδιαφέροντος μπορεί στην προκειμένη περίπτωση κάποιος να θεωρήσει ένα δίκτυο του εγκεφάλου ή και δεδομένα voxels, για τα οποία θέλουμε να αποφανθούμε αν εμφανίζουν συσχέτιση ή όχι. Είθισται η συσχέτιση να υπολογίζεται από τον τύπο του Pearson:

$$\rho_{xy} = \frac{cov(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (24)$$

όπου $cov(X, Y)$ είναι η συνδιακύμανση των X, Y , με τα X και Y να εννοούνται οι χρονοσειρές του σήματος BOLD σε δύο διαφορετικά σημεία του εγκεφάλου και σ η τυπική απόκλιση της i -χρονοσειράς [158]. Η δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα (dynamic functional connectivity-dFC) μπορεί να δώσει καλύτερη άποψη της χωρικής συνδεσιμότητας σε σχέση με τη αυτήν και μετράται για μερικό χρονικό διάστημα και όχι για όλη τη διάρκεια της λήψης. Αυτό σημαίνει ότι συσχετίζει τις περιοχές για ένα δεδομένο διάστημα και στο τέλος δημιουργεί τον πίνακα συσχετίσεων για όλες αυτές. Έτσι, αυτό που υλοποιείται σε αυτήν την περίπτωση είναι η δημιουργία ενός παραθύρου, το οποίο μετακινείται ανά κάποια βήματα/δείγματα του σήματος. Επιπλέον, μπορεί να προστεθεί η ενεργητική λειτουργικότητα η οποία αναφέρεται στη συνδεσιμότητα μεταξύ ολόκληρων των δικτύων του εγκεφάλου και η οποία χαρακτηρίζεται από κατεύθυνση [15]. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διάφορες περιπτώσεις που η στατική λειτουργική συνδεσιμότητα διαφέρει στον αυτισμό κι εμφανίζεται είτε ως υπό-συνδεσιμότητα ή υπέρ-συνδεσιμότητα μεταξύ κάποιων περιοχών (βλ. παρ. 3.2) [69, 83, 95, 159, 160]. Επιπλέον, χάρη στην ανάπτυξη των απεικονιστικών μεθόδων, σε έρευνες που αξιοποιούν δεδομένα PET, EEG, MEG η δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα φαίνεται να αξιοποιείται ήδη ως βιοδείκτης σε αντίστοιχα δεδομένα [15, 161-165].

- *Δημογραφικά Στοιχεία*

Το 2010 το Δίκτυο Ελέγχου Αυτισμού και Αναπτυξιακών Διαταραχών (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network – ADDM Network) υπολόγισε πως 1 στα 68 82

παιδιά θα διαγνωστούν να ανήκουν στο φάσμα. Επιπλέον, 1 στις 252 γυναίκες θα έχουν διαγνωστεί με αυτισμό, με το αντίστοιχο ποσοστό στον αντρικό πληθυσμό να είναι 1 στους 54 [151]. Έτσι, χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, το IQ ή το αν το άτομο είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, αποτέλεσαν τις πρώτες δοκιμές σε βιοδείκτες διαφορετικούς από τους συνηθισμένους. Στηριζόμενοι στα παραπάνω, ο Billsted και οι συνεργάτες [166] διεξήγαγαν έρευνα σε συνέχεια μίας προηγούμενης όπου αποφάνθηκαν πως η ικανότητα της ομιλίας μετά την ηλικία των 5 ετών ήταν ένδειξη ότι το άτομο μπορεί να ανήκει στο φάσμα. Επιπλέον, αποφάνθηκαν πως ο δείκτης IQ καθώς και το φύλο μπορούν να επηρεάσουν την πρόβλεψη σε ένα σύστημα απόφασης. Σε συνέχεια αυτού, το 2011 ο Anderson και οι συνεργάτες [167] θα δημιουργήσουν τον πρώτο ταξινομητή ο οποίος θα δέχεται ως χαρακτηριστικά το IQ, το αν πρόκειται για δεξιόχειρα ή αριστερόχειρα την κοινωνικότητα του ατόμου και αποτελέσματα από διάφορα ερωτηματολόγια και βρήκαν ότι με αυτά μπορούν εύστοχα να προβλέψουν τον αυτισμό. Ένα ακόμα συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν ο Plitt και οι συνεργάτες [168] ήταν πως ο συνδυασμός του δείκτη IQ και της ικανότητας της γλώσσας, ταυτόχρονα με τη στατική λειτουργική συνδεσιμότητα, μπορούν να προβλέψουν με αρκετά μεγάλη ευστοχία τον αυτισμό.

Η αξιοποίηση των βιοδεικτών γίνεται με σκοπό να βρούμε ποια είναι εκείνα τα χαρακτηριστικά που εμφανίζει το άτομο τα οποία μπορεί εν τέλει να βοηθήσουν στην αντικειμενική και έγκαιρη διάγνωση του αυτισμού. Χαρακτηριστικά όπως είναι η ηλικία, το φύλο, το αν το άτομο είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, η στατική λειτουργική συνδεσιμότητα που εμφανίζουν οι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου φαίνεται να επηρεάζουν την απόφαση του συστήματος ως προς το αν το άτομο ανήκει στο φάσμα ή όχι. Το πρόβλημα με τα συστήματα αυτά είναι πως τα δεδομένα που διαχειρίζονται είναι λίγα και είναι ανάγκη να βρεθεί ο τρόπος εκείνος που θα μας επιτρέψει να συγκρίνουμε και άτομα που εξετάστηκαν σε διαφορετικό κέντρο. Μία τέτοια προσπάθεια έγινε στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής και είναι αυτή που θα παρουσιαστεί στο επόμενο κεφάλαιο.

5 Πειραματική Διαδικασία

Για την εκτέλεση του πειράματος χρησιμοποιήθηκε το περιβάλλον της MATLAB R2016b, έκδοση η οποία απαιτούντο στα πλαίσια της αξιοποίησης του πλαισίου (workflow) εύρεσης των καλύτερων παραμέτρων για τον ταξινομητή (hyperparameters), ο οποίος ήταν στόχος να δημιουργηθεί, κάτι το οποίο υλοποιείται μέσω του Bayesian Optimization. Το workflow αυτό προσπαθεί να ελαχιστοποιήσει μία τιμή και με στόχο αυτό προσπαθεί να βρει εκείνες τις παραμέτρους της συνάρτησης του ταξινομητή, που το ικανοποιούν καλύτερα. Η τιμή που προσπαθεί να ελαχιστοποιήσει αυτό το workflow, μπορεί να δοθεί από μία συνάρτηση της επιλογής του εκάστοτε προγραμματιστή που βρίσκεται στη θέση της υλοποίησης αυτού. Στην προκειμένη περίπτωση, μετά από δοκιμές, αποφασίστηκε πως η τιμή που θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί να είναι το $1 - AUC$.

Κατά τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας, δοκιμάστηκαν ταξινομητές 2 κλάσεων, δηλαδή το σύστημα έπρεπε να αποφασίσει αν ένα άτομο είναι αυτιστικό ή όχι. Επιπλέον, δοκιμάστηκαν και ταξινομητές πολλών κλάσεων, με δεδομένο ότι ο αυτισμός είναι φάσμα. Τα παραπάνω, δοκιμάστηκαν σε δύο άτλαντες απεικόνισης: τον Harvard-Oxford και τον AAL. Για την επιλογή των περιοχών που δομούσαν το εκάστοτε δίκτυο σε κάθε άτλαντα χρησιμοποιήθηκε το FSLeys, το οποίο διευκόλυνε τη διαδικασία της οπτικοποίησης των περιοχών (FMRIB's Software Library, version 5.0) [169, 170]. Η παραπάνω επιλογή έγινε σε σύγκριση με τα δίκτυα που είχαν εξάγει ο Smith και οι συνεργάτες [171] καθώς και από τις περιοχές Willard [172].

5.1 Δεδομένα

Προκειμένου να υπάρχει μεγάλο εύρος στα άτομα ως προς τα χαρακτηριστικά του αυτισμού που εμφανίζουν, χρειάζονται αρκετά άτομα με σκοπό τη δημιουργία ενός ταξινομητή, ο οποίος θα μπορεί σωστά να αποφασίζει ως προς το αν κάποιος ανήκει στο φάσμα ή όχι. Αυτό δεν είναι δυνατόν να γίνει από μία μόνο κλινική, ενώ παράλληλα διαφορετικές κλινικές χρησιμοποιούν διαφορετικό πρωτόκολλο για τη λήψη των εικόνων. Έτσι, στα πλαίσια της

επίλυσης αυτού του προβλήματος, δημιουργήθηκε η Βάση Δεδομένων Ανταλλαγής Απεικονίσεων Αυτιστικού Εγκεφάλου (Autism Brain Imaging Data Exchange – ABIDE) [173], τα οποία υπέστησαν προεπεξεργασία από διάφορες ομάδες με διαφορετικές μεθόδους. Σαν αποτέλεσμα, δόθηκαν στο κοινό τα resting-state fMRI δεδομένα από 868 άτομα (403 Δ.Α.Φ. και 465 υγείς), τα οποία προέρχονται από 17 κέντρα. Το εύρος των ηλικιών όλων των ατόμων ποικίλει μεταξύ 7 και 64 χρονών, ενώ ο μέσος όρος αυτών είναι τα 14.7 έτη. Στη παρούσα διπλωματική, εξαιρέθηκαν τα άτομα, των οποίων κάποιες περιοχές για τις οποίες υπολογίστηκε η δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα, είχαν μηδενικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, ορισμένα άτομα από το αρχικό φαινότυπο που είναι διαθέσιμο από την ιστοσελίδα, δεν υπήρχαν στα δεδομένα που λήφθηκαν. Εφόσον, κάθε κλινική χρησιμοποίησε διαφορετικό πρωτόκολλο λήψης για την fMRI, εκμεταλλευτήκαμε αρκετές παραμέτρους δίνοντάς τες ως είσοδο στο σύστημα απόφασης.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία αυτή, είχαν υποστεί προεπεξεργασία χρησιμοποιώντας το λογισμικό Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (CPAC), η οποία περιλάμβανε όλα τα στάδια προεπεξεργασίας που αναφέρθηκαν στην παράγραφο 2.2.2. Όσον αφορά στη δομική προεπεξεργασία, αυτή περιλάμβανε την αφαίρεση του κρανίου, την τμηματοποίηση του ιστού του κυρίως εγκεφάλου και την κανονικοποίηση στον MNI152 χώρο (ισοτροπικό 1mm^3), ο οποίος είναι η απεικόνιση του εγκεφάλου, όπως μετρήθηκε ως μέσος όρος από 152 άτομα [174]. Η λειτουργική προεπεξεργασία περιλάμβανε βήματα όπως είναι η αφαίρεση θορύβου από το σήμα, η ευθυγράμμιση των τομών ως προς το χρόνο, η διόρθωση της κίνησης, κανονικοποίηση της μέσης τιμής της έντασης του σήματος και εφαρμογή ζωνοπερατού φίλτρου στο εύρος συχνοτήτων 0.01-0.1Hz. Οι προαναφερθείσες διαδικασίες διενεργήθηκαν με τη χρήση τριών προγραμμάτων: του ANTS [175], του CIVET [176] και του FreeSurfer [177].

Από κάθε χάρτη επιλέχθηκαν μόνο εκείνες οι χρονοσειρές οι οποίες ανταποκρίνονταν στις περιοχές ενδιαφέροντος, στις οποίες σε κάθε περίπτωση θέλαμε να κάνουμε την ανάλυση. Έτσι, οι χρονοσειρές επιλέχθηκαν έτσι ώστε να αντικατοπτρίζουν δεδομένα δίκτυα, τα οποία θέλαμε να μελετήσουμε. Αυτά τα δίκτυα προέκυψαν μετά από τη σύγκριση με τις εικόνες των δικτύων που παρήγαγαν δύο άλλες έρευνες, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Για τον Harvard-Oxford άτλαντα ελέγχθηκαν οι χρονοσειρές από διάφορα δίκτυα, ενώ για τον AAL η έρευνα στηρίχθηκε αποκλειστικά στο DMN, καθώς εκεί εμφανίστηκαν και τα καλύτερα αποτελέσματα από τα πειράματα στον πρώτο χάρτη.

5.2 Ταξινομητής

Για την υλοποίηση της διαδικασίας της ταξινόμησης, μία ΜΔΥ αξιοποιήθηκε, της οποίας η συνάρτηση βελτιστοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το workflow Bayesian Optimization [178-180]. Αρχικά, τα δεδομένα χωρίστηκαν με αναλογία 80% για την εκπαίδευση και 20% για τη δοκιμή του μοντέλου που θα δημιουργηθεί κατά την εκπαίδευση. Τα δεδομένα της δοκιμής ο αλγόριθμος δεν τα έχει ξαναδεί ποτέ κι έτσι αποτελούν έναν αντικειμενικό κριτή για το πόσο αξιόπιστο θα είναι το σύστημα απόφασης. Στη συνέχεια, το 80% των αρχικών αποτελεσμάτων το διασπάσαμε σε 10 ίσα μέρη προκειμένου να εκτελέσουμε 10-διασταυρωμένη επικύρωση.

Για την εκπαίδευση χρησιμοποιήθηκαν όλοι οι kernels που παρείχε το MATLAB, δηλαδή ο γραμμικός (linear), ο πολυωνυμικός (polynomial), και ο γκαουσιανός (RBF), προκειμένου να γίνει σύγκριση ανάμεσα σε αυτούς. Η αποτίμηση της δοκιμής του μοντέλου έγινε με τη χρήση του πίνακα σύγχυσης. Όλη η παραπάνω διαδικασία επαναλήφθηκε 10 φορές με σκοπό να ληφθεί ο μέσος όρος αυτών για τις μετρικές αξιολόγησης του μοντέλου. Επιπλέον, στην πορεία των παραπάνω δοκιμών εφαρμόστηκαν διάφορες μετρικές, όσον αφορά στο παράθυρο που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, αλλά και οι βιοδείκτες που θα αξιοποιούνται κάθε φορά. Η αποτίμηση του μοντέλου στηρίχθηκε στις μετρικές που αναφέρθηκαν στην παράγραφο **4.1.2**, δηλαδή στην ακρίβεια, την ευαισθησία, την ειδικότητα, καθώς και την τιμή της AUC.

5.3 Βιοδείκτες

Στην προσπάθεια εξαγωγής των πιο αντιπροσωπευτικών δεικτών που μπορούν να προβλέψουν αν το άτομο ανήκει στο φάσμα ή όχι, διάφοροι είναι αυτοί που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία. Διαφορετικοί βιοδείκτες έδιναν το καλύτερο αποτέλεσμα σε διαφορετικά δίκτυα κι έτσι έγινε μία προσπάθεια εκτενούς δοκιμής προκειμένου να βρούμε αυτούς που μπορούν να αξιοποιηθούν στο έπακρο. Παρακάτω γίνεται λεπτομερής ανάλυσή τους.

5.3.1 Λειτουργική Συνδεσιμότητα

Ως λειτουργική συνδεσιμότητα μπορεί να νοηθούν οι στατιστικές αλληλοεξαρτήσεις (συσχετίσεις) διακριτών, χωρικά, περιοχών του εγκεφάλου [181]. Η λειτουργική συνδεσιμότητα έχει φανεί να συνεισφέρει στις γνωστικές διεργασίες, εμφανίζοντας όμοια μοτίβα στις χρονοσειρές οι οποίες συσχετίζονται. Αυτή η εμφάνιση των όμοιων μοτίβων σημαίνει πιθανή ταυτόχρονη ενεργοποίηση των δύο περιοχών και πέρασμα της πληροφορίας από τη μία στην άλλη [46].

- *Στατική*

Η πιο συχνή εφαρμογή υπολογισμού της λειτουργικής συνδεσιμότητας είναι για όλο το χρόνο της λήψης και είναι αυτή που θα καταδείξει τη συσχέτιση που είχε η κάθε χρονοσειρά με καθεμιά από όλες τις υπόλοιπες, στη διάρκεια της λήψης. Ο υπολογισμός αυτός μπορεί να γίνει με την αξιοποίηση της συσχέτισης μέσω του τύπου του Pearson, του Spearman, ή ακόμα και μέσω της απόκλισης Kullback-Leibler ή κι από άλλους τύπους. Αυτές είναι που διερευνήθηκαν στα πλαίσια της διπλωματικής και μας έδωσαν μία σχετική εικόνα ως προς το τι απέδιδε καλύτερα για τα δεδομένα που διαχειριζόμασταν.

- *Δυναμική*

Παρά το γεγονός ότι η στατική λειτουργική συνδεσιμότητα υπολογίζει τις συσχετίσεις όλου του εγκεφάλου, έχει ειπωθεί πως αυτές οι συσχετίσεις μεταβάλλονται σε συνάρτηση με το χρόνο και κάθε άλλο παρά στάσιμες είναι [182-185]. Για τη δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα, εφαρμόστηκε η πιο γνωστή μέθοδος υπολογισμού της, αυτή του κινούμενου παραθύρου (sliding window). Αυτή η τεχνική υπολογίζει τη στατική λειτουργική συνδεσιμότητα για ένα παράθυρο, δηλαδή για ένα διάστημα της λήψης και στη συνέχεια μετακινείται κατά ένα δεδομένο αριθμό δειγμάτων. Μέχρι σήμερα, έχουν βρεθεί, ότι τα μήκη των παραθύρων που δίνουν καλά αποτελέσματα είναι μεταξύ 30-80s [186]. Στην παρούσα διπλωματική, δοκιμάστηκαν διάφορα μήκη παραθύρων, ωστόσο τα δείγματα κατά τα οποία αυτά μετακινούνταν παρέμεινε σταθερό. Μετά από αυτόν τον υπολογισμό παράγεται ένας 3-διάστατος πίνακας ο οποίος εμφανίζει τις συσχετίσεις μεταξύ των περιοχών ενδιαφέροντος, για κάθε παράθυρο. Για να μπορέσουμε να αξιοποιήσουμε την πληροφορία αυτή, υπολογίστηκε η μέση τιμή, η διακύμανση, καθώς και η λοξότητα και η κύρτωση, οι τύποι των

οποίων περιγράφονται αμέσως:

$$skewness = E \left[\left(\frac{X - \mu}{\sigma} \right)^3 \right] = \frac{\mu_3}{\sigma^3} \quad (25)$$

$$kurtosis = E \left[\left(\frac{X - \mu}{\sigma} \right)^4 \right] \quad (26)$$

Στην πράξη, αυτό που προσπαθούμε να εξάγουμε από την πληροφορία των παραπάνω εξισώσεων, είναι το πώς κινήθηκε η συνδεσιμότητα κατά τη διάρκεια της λήψης, πώς, δηλαδή, αυτή μεταβλήθηκε στο χρόνο που πέρασε και κατά τον οποίο το άτομο ήταν σε resting-state κατάσταση. Πριν, όμως, υπολογιστούν αυτά, υπολογίζεται ο λεγόμενος Fisher-μετασχηματισμός. Αυτός, υπολογίζεται προκειμένου να τα δεδομένα μας να αποκτήσουν κανονική κατανομή και να μεταβούν οι τιμές τους από το αρχικό πεδίο τιμών στο $[0, 1]$, κάτι το οποίο σημαίνει πως η διακύμανση των τιμών θα είναι σχεδόν σταθερή για όλες τις τιμές της FC. Ο τύπος του είναι ο εξής:

$$z = 0.5 * \log \left(\frac{1 + FC}{1 - FC} \right) \quad (27)$$

όπου με FC συμβολίζουμε τη δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα σε όλο το διάστημα της λήψης. Τα αποτελέσματα που θα δοθούν στη συνέχεια θα περιλαμβάνουν και διαφορές ως προς τη χρήση του z-μετασχηματισμού ή όχι. Αξίζει να αναφερθεί πως είναι η πρώτη φορά που ο υπολογισμός της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας προσπαθεί να συμβάλει ως βιοδείκτης στα αποτελέσματα μιας ταξινόμησης αυτιστικών fMRI δεδομένων, παρότι στο παρελθόν έχει χρησιμοποιηθεί σε άλλου τύπου δεδομένα, όπως είναι οι EEG, PET, MEG.

5.3.2 Χαρακτηριστικά Υφής

Προκειμένου να γίνει αντιληπτή η μορφή των σημάτων και το ενδεχόμενο να διαφέρει αυτή η μορφή μεταξύ των τυπικά αναπτυσσόμενων και των αυτιστικών ατόμων, υπολογίστηκαν τα χαρακτηριστικά υφής Haralick [187]. Τα χαρακτηριστικά αυτά, αρχικά, προτάθηκαν για την ποσοτικοποίηση της υφής 2-διάστατων εικόνων, ωστόσο, σε αυτή τη διπλωματική εξετάζεται η χρήση τους και σε μονοδιάστατα σήματα. Αυτά τα χαρακτηριστικά, αποτελούνται από 14 παραμέτρους (ενέργεια, πλάτος σήματος, συσχέτιση, διακύμανση,

αντίστροφη διαφορά στιγμών, άθροισμα μέσου όρου, άθροισμα διακύμανσης, άθροισμα εντροπίας, εντροπία, διαφορά διακύμανσης, μέτρο συσχέτισης I, μέτρο συσχέτισης II και μέγιστη συσχέτιση). Η εφαρμογή αυτών στην προκειμένη περίπτωση έγινε με σκοπό να βρεθεί, αν ένα τέτοιο εργαλείο μπορεί να βελτιώσει την απόδοση του συστήματος και να διακρίνει τις χρονοσειρές που επεξεργαζόμαστε.

5.3.3 Από Κοινού Εντροπίες

Μία νέα πληροφορία που έγινε προσπάθεια να αξιοποιηθεί είναι αυτή της εντροπίας αλλά και των κοινών πληροφοριών. Όσον αφορά στις κοινές πληροφορίες, αυτές αντικατοπτρίζουν το επίπεδο εξάρτησης ανάμεσα σε δύο μεταβλητές, εν προκειμένω ανάμεσα σε δύο χρονοσειρές, δηλαδή ποσοτικοποιεί την πληρότητα της πληροφορίας που μπορούμε να αποκτήσουμε για μία μεταβλητή, παρατηρώντας μία άλλη. Ταυτόχρονα, όταν αναφερόμαστε στην εντροπία, στον τομέα της επεξεργασίας σημάτων, εννοούμε το μέσο ρυθμό με τον οποίο παράγεται πληροφορία από μία στοχαστική πηγή. Αυτό σημαίνει ότι παρατηρώντας ένα σήμα, το ενδεχόμενο να συμβεί ένα γεγονός (εδώ, να παρατηρήσουμε αλλαγή στο σήμα) δίνει περισσότερη πληροφορία από αυτό που θα αναμέναμε. Οι εντροπίες που υπολογίζονται εδώ είναι οι από κοινού εντροπίες για κάθε ζεύγος χρονοσειρών, ενώ εξάγονται και η λοξότητα και η κύρτωση αυτών, καθώς και η διακύμανση Kullback-Liebler.

5.3.4 Κίνηση Κεφαλιού & Ρυθμός Μεταβολής BOLD σήματος

Μία επιπλέον παράμετρος που δόθηκε ως βιοδείκτης στο σύστημα απόφασης ήταν το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής κατά τη διάρκεια της λήψης, ενώ αξιοποιείται η μέση τιμή αυτής αλλά και το ποσοστό των τομών στις οποίες φάνηκε να μετακινείται πάνω από 2mm [188]. Το πόσο μπορεί να μετακινήθηκε ο ασθενής μετρήθηκε μέσω της πληροφορίας της Μετακίνησης Πλαισίου (Framewise Displacement – FD). Για το σύνολο της προαναφερθείσας πληροφορίας χρειάστηκαν τρεις μεταβλητές μετατόπισης ως προς το επίπεδο και τρεις περιστροφικές. Οι περιστροφικές μετακινήσεις μεταφράστηκαν σε μετακινήσεις ως προς το επίπεδο.

Επιπροσθέτως, προκειμένου να αποφανθούμε για το ρυθμό της μεταβολής του BOLD σήματος, αξιοποιήθηκε μία μεταβλητή γνωστή ως DVARS (temporal Derivative of timecourse, Variance over voxels of Root Mean Square – χωρική Παράγωγος της χρονοσειράς, Διακύμανση του Τετραγώνου της Μέσης Τιμής των voxels), η οποία ποσοτικοποιεί την τυπική

απόκλιση της χωρικής παραγωγής των δεδομένων, η οποία αναπαρίσταται από την ένταση των εικόνων που έχουν ληφθεί καθ' όλη τη διάρκεια της συνεδρίας [188].

5.3.5 Δημογραφικά Στοιχεία & Παράμετροι Πρωτοκόλλου Λήψης

Πέραν από τους προαναφερθέντες πιθανούς υποψηφίους ως βιοδείκτες, δόθηκαν και πληροφορίες στο σύστημα απόφασης που αφορούσαν στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων που υπόκειντο στην εξέταση, όπως είναι, για παράδειγμα, η ηλικία, το φύλο ή το αν πρόκειται για δεξιόχειρα ή αριστερόχειρα. Επιπλέον, εφόσον τα δεδομένα προήλθαν από διαφορετικές κλινικές, προκειμένου να μπορέσουμε να αξιοποιήσουμε όσα πιο πολλά γίνεται ταυτόχρονα, θέσαμε ως χαρακτηριστικά στο σύστημα απόφασης παραμέτρους από το πρωτόκολλο λήψης που χρησιμοποιήθηκε από κάθε κλινική. Έτσι, τιμές όπως είναι ο χρόνος επανάληψης (TR), ο χρόνος ηχούς (TE) ή το πεδίο προβολής (FOV), καθώς επίσης και ο αριθμός των τομών, δόθηκαν στον ταξινομητή.

5.4 Δυαδική Ταξινόμηση στον Harvard-Oxford Άτλαντα

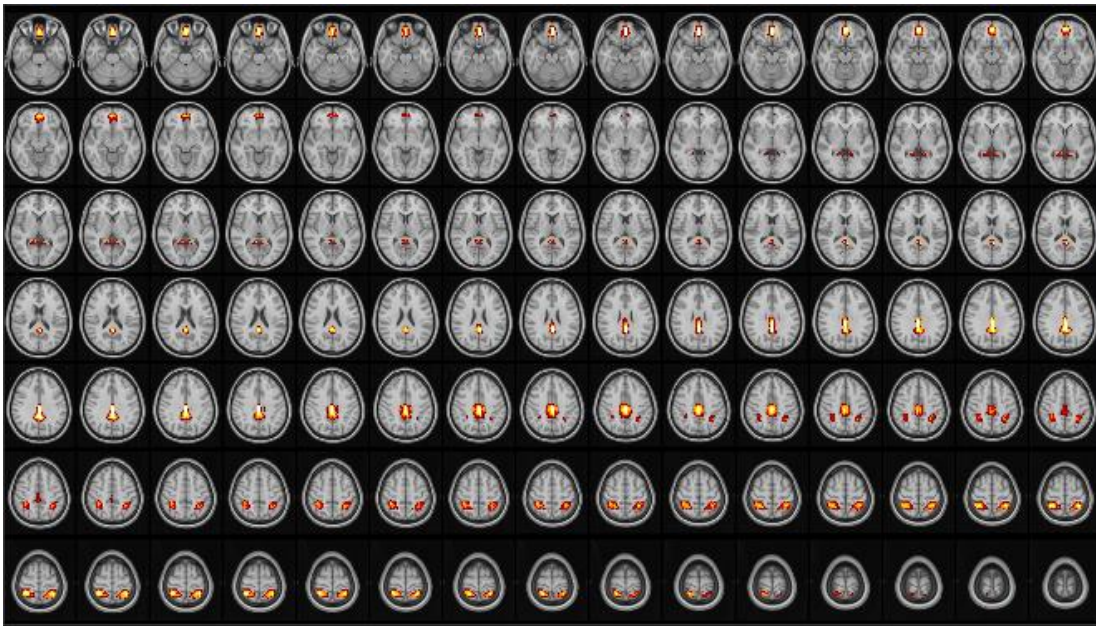
Οι πρώτες δοκιμές που έγιναν, επικεντρώθηκαν στους βιοδείκτες που μπορούσαν να αποδώσουν την πιο ουσιώδη πληροφορία ως προς το διαχωρισμό των αυτιστικών ατόμων σε σχέση με τους τυπικά αναπτυσσόμενους. Για να γίνει αυτό, αξιοποιήθηκε μία ΜΔΥ δύο κλάσεων, οπότε η πραγματική ερώτηση προς το σύστημα την ώρα της δοκιμής για δεδομένη είσοδο, ήταν αν επρόκειτο για αυτιστικό άτομο ή όχι. Την προσπάθεια να εκμαιεύσουμε την πληροφορία αν το άτομο ανήκει στο φάσμα ή όχι, την εφαρμόσαμε σε διάφορα δίκτυα, όπως είναι: το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (DMN), το Οπτικό Δίκτυο (Visual Network), το Δίκτυο Εκτελεστικού Ελέγχου (Executive Control Network), το Ακουστικό Δίκτυο (Auditory Network), το Αισθητικό-Κινητικό Δίκτυο (Sensori-Motor Network), το Δίκτυο της Γλώσσας (Language Network), καθώς και το Μετωπο-Βρεγματικό Δίκτυο (Frontoparietal Network). Σε κάθε δίκτυο οι βιοδείκτες που εφοδίαζαν το σύστημά μας με την περισσότερη πληροφορία φάνηκαν να είναι διαφορετικοί, ενώ παράλληλα δοκιμές γίνονταν ως προς την απόφαση του πιο ικανού kernel για τη δομή του συστήματος απόφασης. Παρακάτω φαίνονται ορισμένα από

τα αποτελέσματα που λάβαμε από τις προαναφερθείσες δοκιμές.

Οφείλουμε να τονίσουμε πως οι συντομογραφίες που θα χρησιμοποιηθούν στα επόμενα διαγράμματα έχουν ως εξής: static Functional Connectivity (sFC) – στατική λειτουργική συνδεσιμότητα, dynamic Functional Connectivity (dFC) – δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα, magnet – παράμετροι πρωτοκόλλου λήψης της fMRI, framewise displacement & dvars (fd) – μέση τιμή μετακίνησης του ατόμου από παράθυρο σε παράθυρο και ποσοστό των slices στα οποία η μετακίνηση υπερέβαινε τα 0.2mm, haralick – χαρακτηριστικά υφής Haralick, info – από κοινού εντροπίες.

5.4.1 Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας – DMN

Οι περιοχές που δομούν αυτό το δίκτυο, στη συγκεκριμένη εργασία, αποτελούνται από τις εξής περιοχές: οπίσθια περιοχή του προσαγωγίου (cingulate gyrus – posterior division), μέσος μετωπιαίος φλοιός (frontal medial cortex) και άνω βρεγματικό λοβίο (superior parietal lobule), οι οποίες φαίνονται στην **Εικόνα 28**: *Περιοχές DMN στον Harvard-Oxford άτλαντα.*



Εικόνα 28: Περιοχές DMN στον Harvard-Oxford άτλαντα.

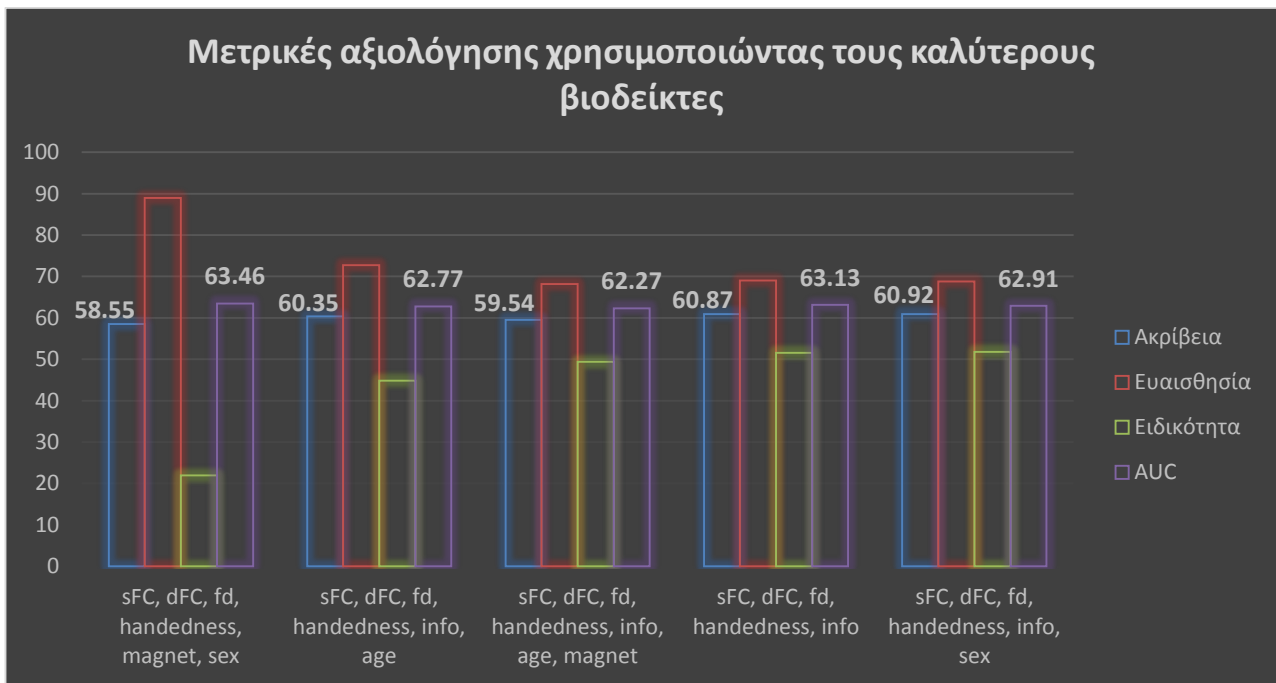
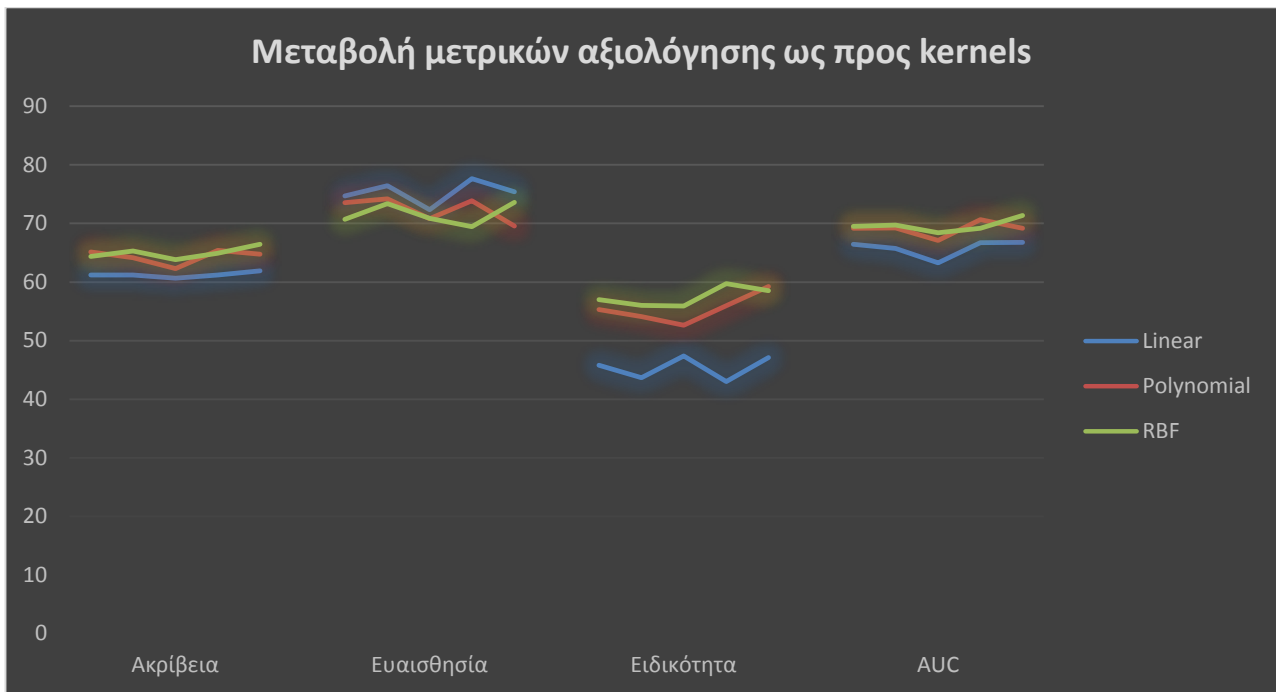
Δεδομένου ότι το DMN είναι το δίκτυο που φαίνεται να αποδίδει καλύτερα όσον αφορά στην πρόβλεψη του αυτισμού, σε αυτό δομήθηκαν οι δοκιμές μας ως προς τους kernels που επρόκειτο να χρησιμοποιηθούν στην πορεία των πειραμάτων. Στηριζόμενοι σε αυτά,

παρακάτω θα παρουσιαστούν ορισμένα από τα καλύτερα αποτελέσματα που απέδωσε το σύστημα απόφασης για δυαδική ταξινόμηση, ως προς το διαχωρισμό τυπικά αναπτυσσόμενων και αυτιστικών ατόμων. Σε πρώτη φάση, παρουσιάζουμε το εύρος τιμών που έλαβε κάθε μετρική αξιολόγησης για κάθε kernel του SVM για τα πέντε καλύτερα αποτελέσματα που λάβαμε. Στην πορεία, θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι τιμές που έλαβε κάθε μετρική, καθώς επίσης και το μήκος του παραθύρου στο οποίο τις έλαβε, για καθέναν από τους προαναφερθέντες βέλτιστους συνδυασμούς, για τον kernel που φάνηκε να αποδίδει καλύτερα.

Από το πρώτο γράφημα της **Εικόνα 29**, ο kernel που φάνηκε να μας δίνει τις καλύτερες τιμές ήταν ο RBF, παρατηρώντας καθένα από τα τρία σημεία που υπάρχουν σε κάθε ευθεία, δηλαδή κάθε μετρική της εκάστοτε δοκιμής βιοδεικτών. Αυτό που μας ενδιέφερε στην προκειμένη περίπτωση, ήταν να έχουμε ένα ικανοποιητικά υψηλό ποσοστό στην ακρίβεια, αλλά και στην AUC, κάτι το οποίο δείχνει το πόσο εύστοχο είναι το σύστημα απόφασης, ενώ ταυτόχρονα η βελτιστοποίηση των παραμέτρων του SVM πετυχαίνει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα. Επιπλέον, εκτός της ακρίβειας, φαίνονται να βελτιώνονται και οι υπόλοιπες μετρικές, κάτι το οποίο σημαίνει ότι το σύστημα απόφασης ταξινομεί λιγότερους υγιείς ως αυτιστικούς, καθώς και το αντίστροφο, δηλαδή είναι σε θέση να κάνει πιο σωστές διαγνώσεις.

Εν συνεχεία, στο δεύτερο γράφημα, γίνεται εμφανές ποιοι είναι εκείνοι οι βιοδείκτες που μεταβάλλουν την επιτυχία του συστήματός μας. Κάποιος μπορεί να παρατηρήσει, για παράδειγμα, πως το φύλο ρίχνει την απόδοση του συστήματος, ενώ όταν προσθέσουμε στον πίνακα των χαρακτηριστικών και τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης, τότε αυτό αποκτά τη βέλτιστη απόδοσή του. Να υπενθυμίσουμε στον αναγνώστη, πως οι παράμετροι του μαγνήτη προστέθηκαν με σκοπό να αυξηθεί η απόδοση του συστήματος, θέτοντας ως είσοδο σε αυτό δεδομένα που λήφθηκαν από διαφορετικές κλινικές κι έτσι, είναι χρήσιμο να αξιοποιηθούν αυξάνοντας το πλήθος των δεδομένων μας. Τελικά, αυτοί οι παράμετροι βοήθησαν να αποκτήσει το σύστημα μία σχετικά καλή απόδοση, η οποία συμπίπτει και με τα αποτελέσματα προηγούμενης έρευνας, στην οποία τα δεδομένα αναφέρονταν σε άτομα ίδια ηλικίας, ή προέρχονταν από συγκεκριμένη κλινική [189].

Παρατηρώντας, λοιπόν, το δεύτερο διάγραμμα, φαίνεται πως η στατική και η δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα, παράλληλα με το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής, το αν είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, το φύλο, αλλά και οι παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης, βελτιώνουν σημαντικά την απόδοση του συστήματος απόφασης. Πιο συγκεκριμένα ο



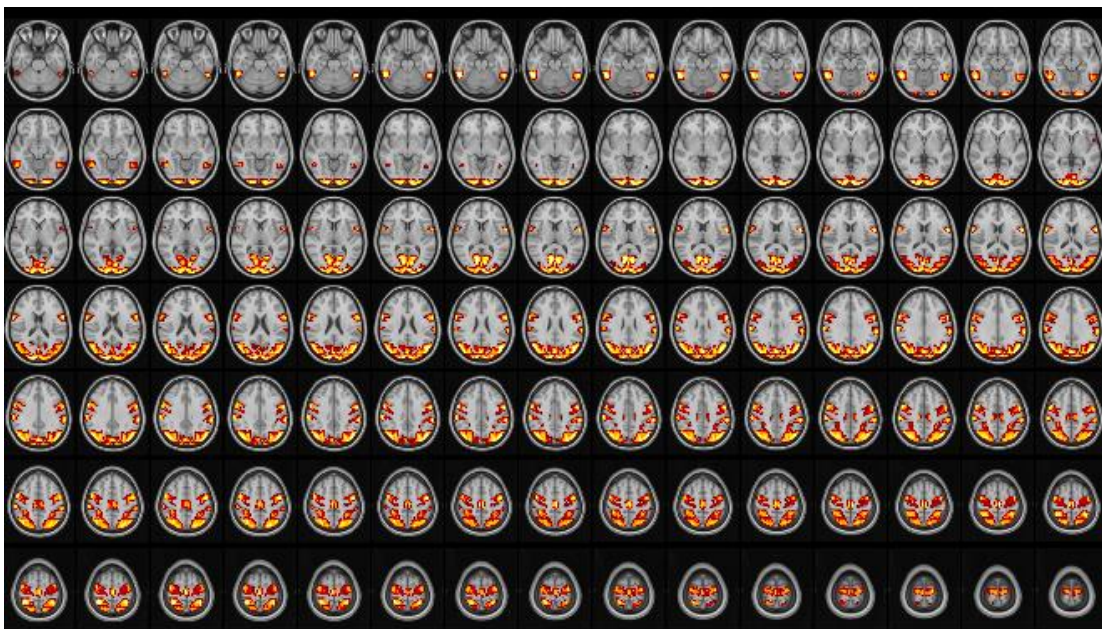
Εικόνα 29: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο DMN.

συνδυασμός μόνο της στατικής και δυναμικής FC με το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής αλλά και με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, δίνουν 64.39/70.69/57.02/69.53, σε αντιστοιχία Ακρίβειας/Ευαισθησίας/Ειδικότητας/AUC, με μήκος παραθύρου 60s. Όταν προσθέτουμε την

πληροφορία σχετικά με το αν πρόκειται για δεξιόχειρα ή αριστερόχειρα, τα ποσοστά μας αυξάνονται με τις νέες τιμές να είναι 65.32/73.41/56.04/69.75 σε μήκος παραθύρου 60s. Αν στους παραπάνω βιοδείκτες προσθέσουμε και τις από κοινού εντροπίες, τότε η ακρίβεια μειώνεται κατακόρυφα στο 60.64 με RBF kernel, ενώ, αν στον αρχικό συνδυασμό προσθέσουμε την ηλικία θα πέσουμε στο 63.82/70.89/55.92/68.44 με μήκος παραθύρου 65s. Αν, όμως, προσθέσουμε το φύλο τότε τα ποσοστά μας αυξάνοντας ως εξής: 65.43/73.87/55.95/70.63 με μήκος παραθύρου 65s. Συνεχίζοντας με αυτόν το συνδυασμό, αν προσθέσουμε και τις παραμέτρους του μαγνήτη θα λάβουμε τα εξής ποσοστά: 66.47/73.63/58.55/71.38 με μήκος παραθύρου τα 65s. Όταν έγινε προσπάθεια να προστεθούν και τα haralick χαρακτηριστικά, η απόδοση μειώθηκε πάλι, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν όλοι οι βιοδείκτες το σύστημα απέδωσε με μετρικές της τάξης του 60.17/65.54/54.13/63.63.

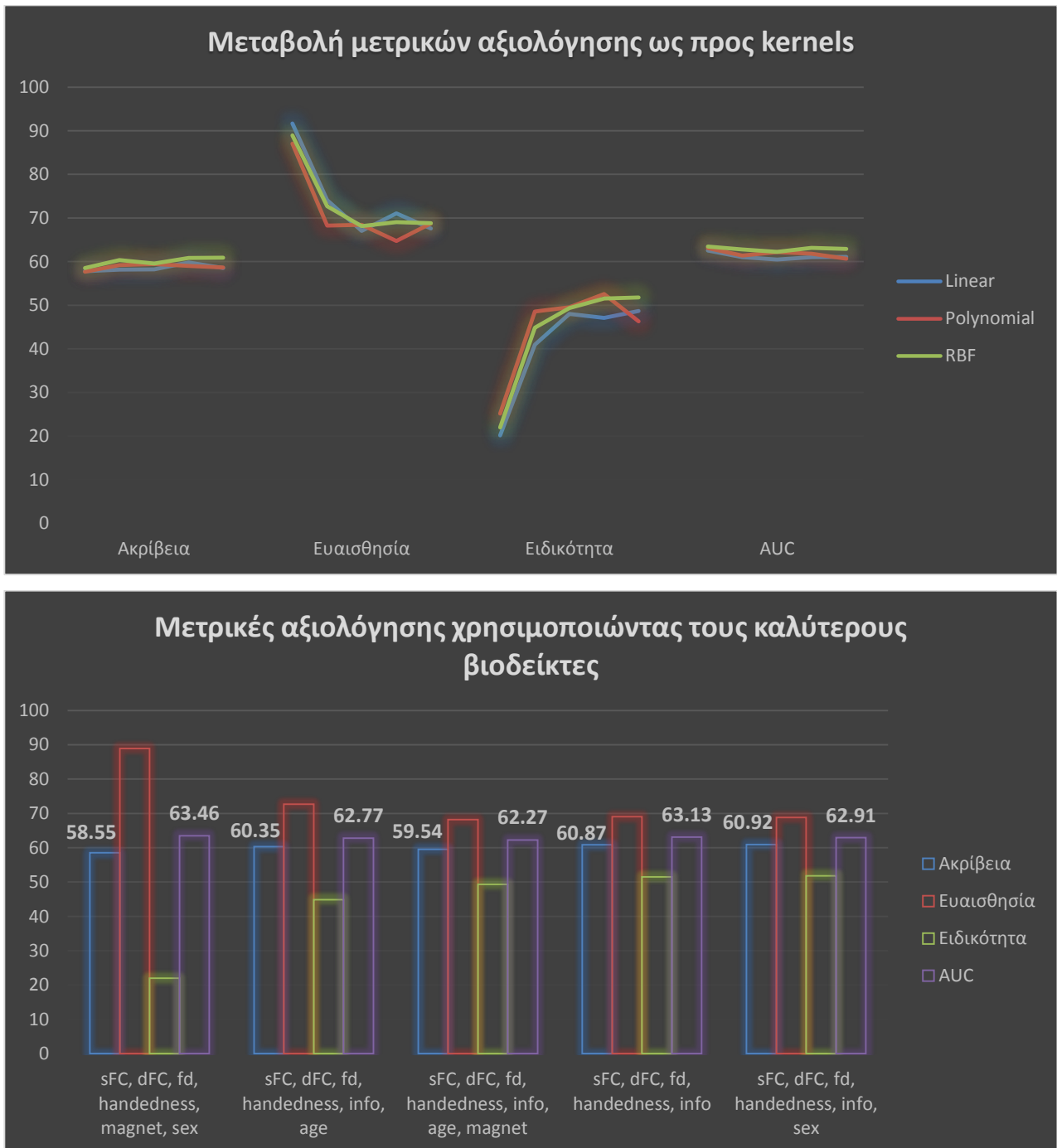
5.4.2 Οπτικό Δίκτυο – Visual Network

Το οπτικό δίκτυο (**Εικόνα 30**) περιλαμβάνει τις εξής περιοχές: τον ινιακό πόλο (occipital pole), άνω πληκτραίος φλοιός (supracalcarine cortex), φλοιός του σφηνοειδούς λοβίου (cuneal cortex), ατρακτοειδής έλικα (fusiform gyrus), έσω πληκτραίος φλοιός (intracalcarine cortex), πλευρικός ινιακός φλοιός (lateral occipital cortex) – κατώτερο και ανώτερο σημείο, υπερχείλια έλικα (supramarginal gyrus), άνω βρεγματικό λοβίο (superior parietal lobule), κάτω κροταφική



Εικόνα 30: Περιοχές Οπτικού Δικτύου στον Harvard-Oxford άτλαντα.

έλικα (inferior temporal gyrus), πρόσθια κεντρική έλικα (precentral gyrus). Και σε αυτήν την περίπτωση θα αναφέρουμε τα αποτελέσματά μας, βασισμένοι στον kernel, αρχικά και εν συνέχεια θα παρουσιάσουμε τα βέλτιστα αποτελέσματα (**Εικόνα 31**).



Εικόνα 31: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Visual Network.

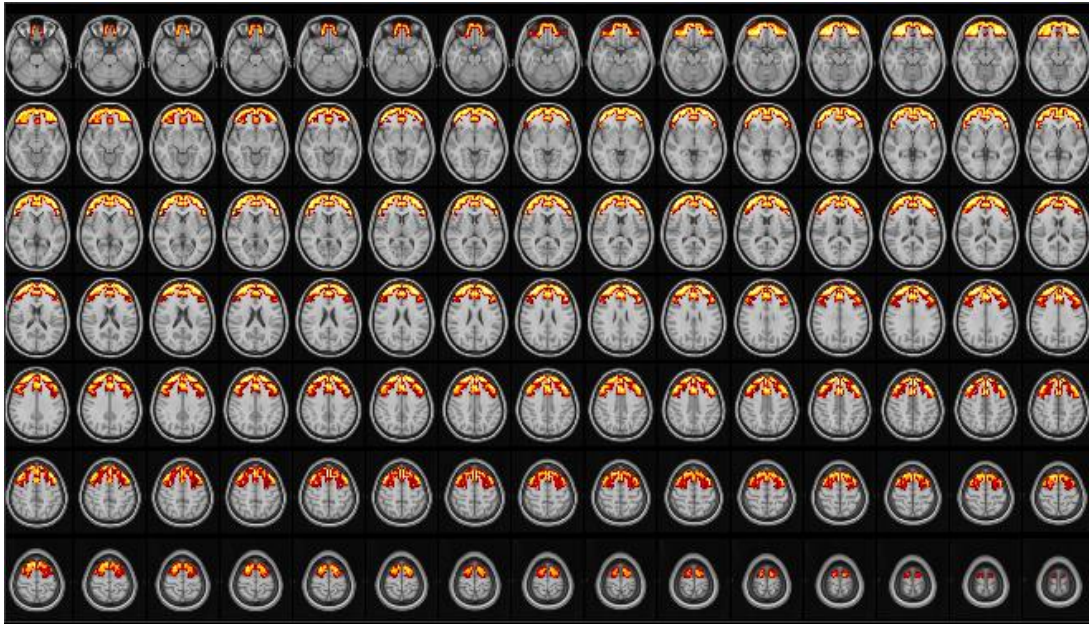
Παρατηρώντας το γράφημα διαχωρισμού των kernels, βλέπουμε ότι και στην περίπτωση του οπτικού δικτύου, ο RBF kernel αποδίδει καλύτερα και συγκεκριμένα βελτιώνει την ακρίβεια αλλά και την AUC. Φυσικά το εύρος τιμών που θα λάβει κάθε μετρική είναι διαφορετικό, ωστόσο, δείχνουν να βελτιώνονται, αν και όχι σε σημαντικό βαθμό. Σε ίδιους συνδυασμούς βιοδεικτών με το DMN λαμβάνουμε χαμηλότερες τιμές αποτελεσμάτων, ενώ διαφορετικοί είναι οι βιοδείκτες που θα αυξήσουν τις μετρικές αυτού του δικτύου.

Ως προς τους βιοδείκτες που χρησιμοποιήθηκαν στην προκειμένη περίπτωση, αυτοί αποδίδουν, για τη στατική και δυναμική FC παράλληλα με το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής και το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, το αν είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης και το φύλο, με ποσοστά 58.55/88.93/21.95/63.46 με μήκος παραθύρου 65s. Αν αλλάξουμε το συνδυασμό αυτό και θέσουμε ως είσοδο τη στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής, το αν είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, τις από κοινούς εντροπίες και την ηλικία η απόδοση του συστήματος βελτιώνεται με τις καινούριες μετρικές να αποδίδουν με ποσοστά 60.87/69.03/51.52/63.13 με μήκος παραθύρου 70s. Επιπλέον, αν σε αυτό το συνδυασμό προσθέσουμε και τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης, τα ποσοστά μειώνονται ελαφρώς με τις τιμές να διαμορφώνονται 59.54/68.16/49.37/62.27 με μήκος παραθύρου 70s, ενώ αν η ηλικία, και ο μαγνήτης αφαιρεθούν, οι μετρικές αυξάνονται περισσότερο, σε 60.87/69.03/51.52/63.13 με μήκος παραθύρου 70s, κάτι που δείχνει πως η ηλικία και ο μαγνήτης δεν αποτελούν αντιπροσωπευτικούς βιοδείκτες για το δεδομένο δίκτυο. Τέλος, αν στον τελευταίο συνδυασμό προσθέσουμε το φύλο, οι μετρικές μας αυξάνονται ακόμα λίγο με τις νέες τιμές να είναι 60.92/68.78/51.78/62.91 με μήκος παραθύρου 70s. Φυσικά και σε αυτήν την περίπτωση δοκιμάστηκαν και οι άλλοι βιοδείκτες, χωρίς όμως να βελτιώνουν παραπάνω τα αποτελέσματα.

5.4.3 Δίκτυο Εκτελεστικού Ελέγχου – Executive Control Network

Το δίκτυο αυτό αποτελείται από τις εξής περιοχές: μετωπιαίος λοβός (frontal lobe), άνω μετωπιαία έλικα (superior frontal gyrus), μέση μετωπιαία έλικα (middle frontal gyrus), κάτω βρεγματική έλικα – τριγωνική περιοχή (inferior frontal gyrus – pars triangularis) και έλικα του προσαγωγίου (paracingulate gyrus) (**Εικόνα 32**).

Στην **Εικόνα 33** παρουσιάζονται και πάλι οι συγκρίσεις των αποτελεσμάτων ως προς τους kernels. Στην προκειμένη περίπτωση εμφανίζεται ο linear ως ο βέλτιστος kernel, χωρίς



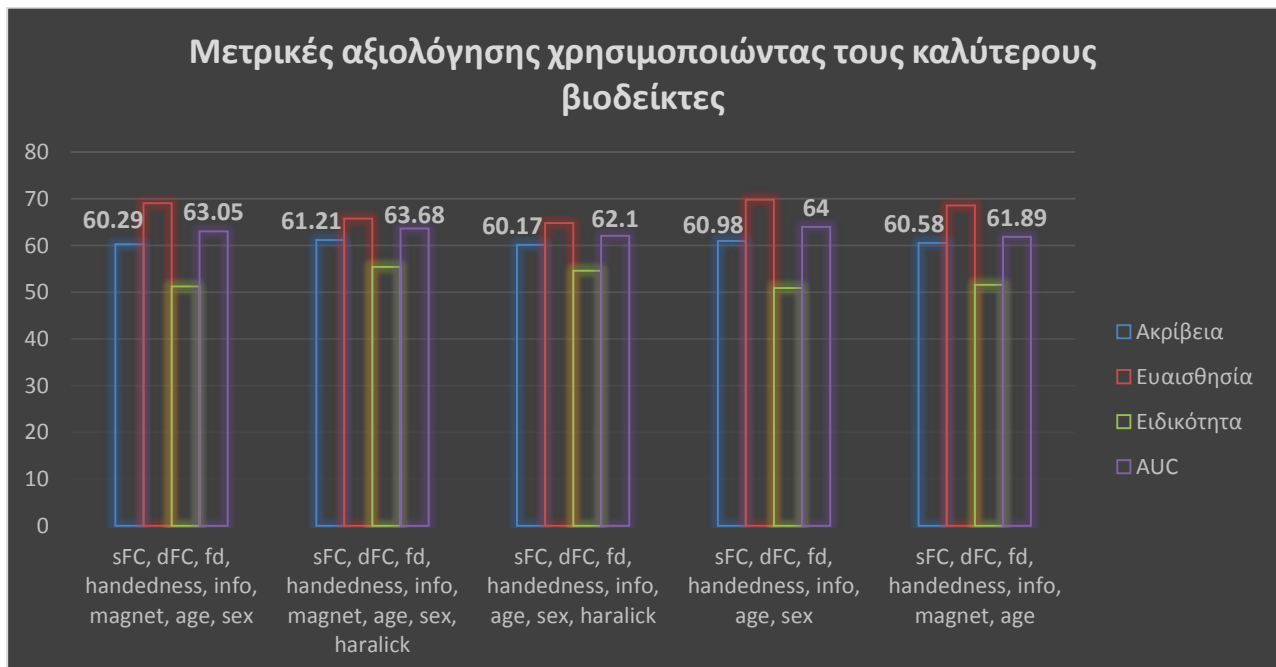
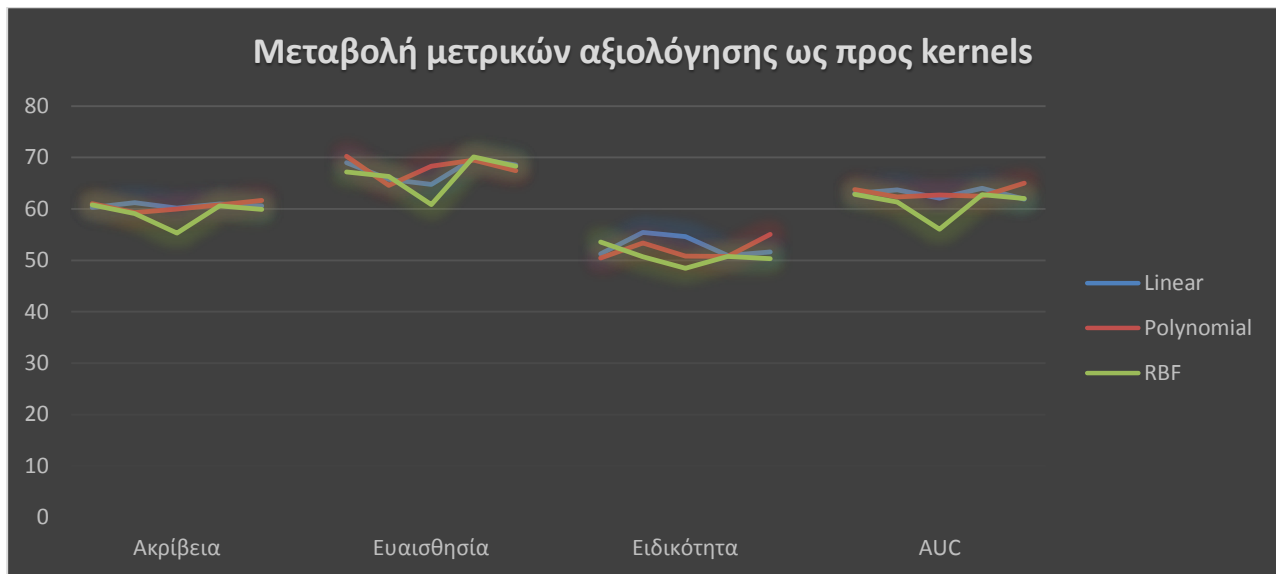
Εικόνα 32: Περιοχές Δικτύου Εκτελεστικού Ελέγχου στον Harvard-Oxford άτλαντα.

όμως να φτάνει τα επίπεδα επιτυχίας που επετεύχθησαν στο DMN και με ορισμένα από τα αποτελέσματα να είναι καλύτερα με τη χρήση του polynomial kernel. Επιπλέον, όπως συνέβη και με το οπτικό δίκτυο, οι βιοδείκτες που οδήγησαν στα καλά αποτελέσματα του συγκεκριμένου δικτύου είναι άλλοι από τις δύο προηγούμενες περιπτώσεις.

Πιο συγκεκριμένα, ο linear kernel, με είσοδο τη στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής και ο ρυθμός μεταβολής του BOLD σήματος, το αν πρόκειται για δεξιόχειρα ή αριστερόχειρα, τις από κοινού εντροπίες, τις παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης της εικόνας, την ηλικία, αλλά και το φύλο έδωσαν ποσοστά επιτυχίας 60.29/69.03/51.25/63.05 με μήκος παραθύρου 55s. Αν στον παραπάνω συνδυασμό προστεθούν και τα χαρακτηριστικά υψής haralick, τότε τα ποσοστά βελτιώνονται με τις νέες τιμές να είναι 61.21/65.78/55.44/63.68 με μήκος παραθύρου 65s.

Με τον παραπάνω συνδυασμό ως σημείο αναφοράς πλέον, αν αφαιρέσουμε τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης, τότε τα καινούρια ποσοστά θα μειωθούν ως εξής: 60.17/64.78/54.63/62.10 με μήκος παραθύρου 60s, κάτι που δείχνει τη χρησιμότητα των παραμέτρων λήψης του μαγνήτη. Αν αφαιρέσουμε και τα χαρακτηριστικά haralick, τότε έχουμε αύξηση των αποτελεσμάτων, έχοντας, ωστόσο, τα νέα επίπεδα των τιμών να μην ξεπερνούν την προηγούμενη καλύτερη τιμή: 60.98/69.80/50.93/64 με μήκος παραθύρου 65s. Ένας ακόμα καλός συνδυασμός βιοδεικτών είναι η στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής

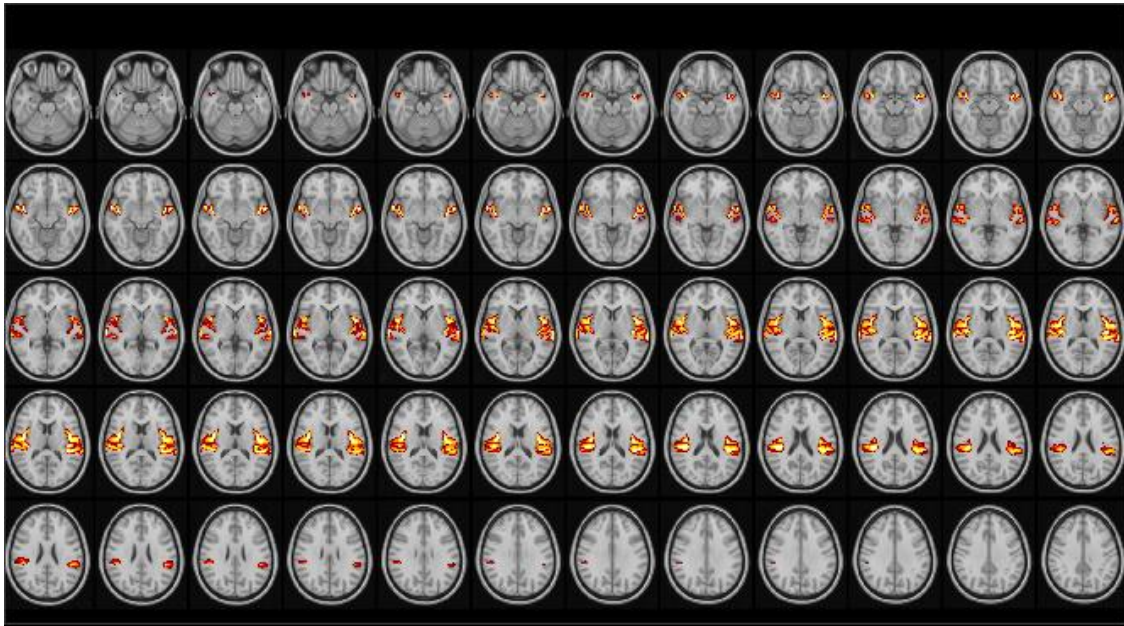
κατά τη διάρκεια της λήψης παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, το αν πρόκειται για δεξιόχειρα ή αριστερόχειρα, οι από κοινού εντροπίες, οι παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης της εικόνας και η ηλικία επέστρεψαν μετρικές με τιμές 60.58/68.59/51.62/61.89 με μήκος παραθύρου 55s, ενώ σε αυτόν τον συνδυασμό ο rolynomial kernel έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα από όλες τις δοκιμές με ποσοστά επιτυχίας 61.68/67.42/55.05/65.02 με μήκος παραθύρου 65s.



Εικόνα 33: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Executive Control Network.

5.4.4 Ακουστικό Δίκτυο – Auditory Network

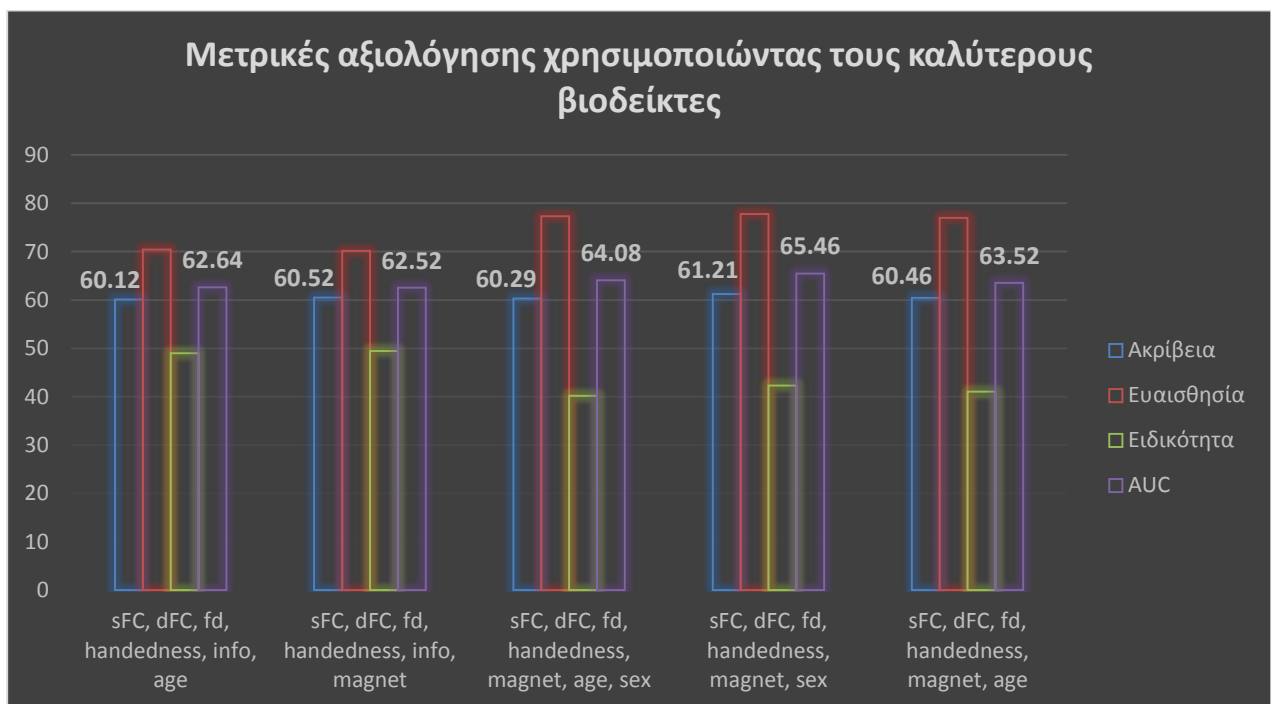
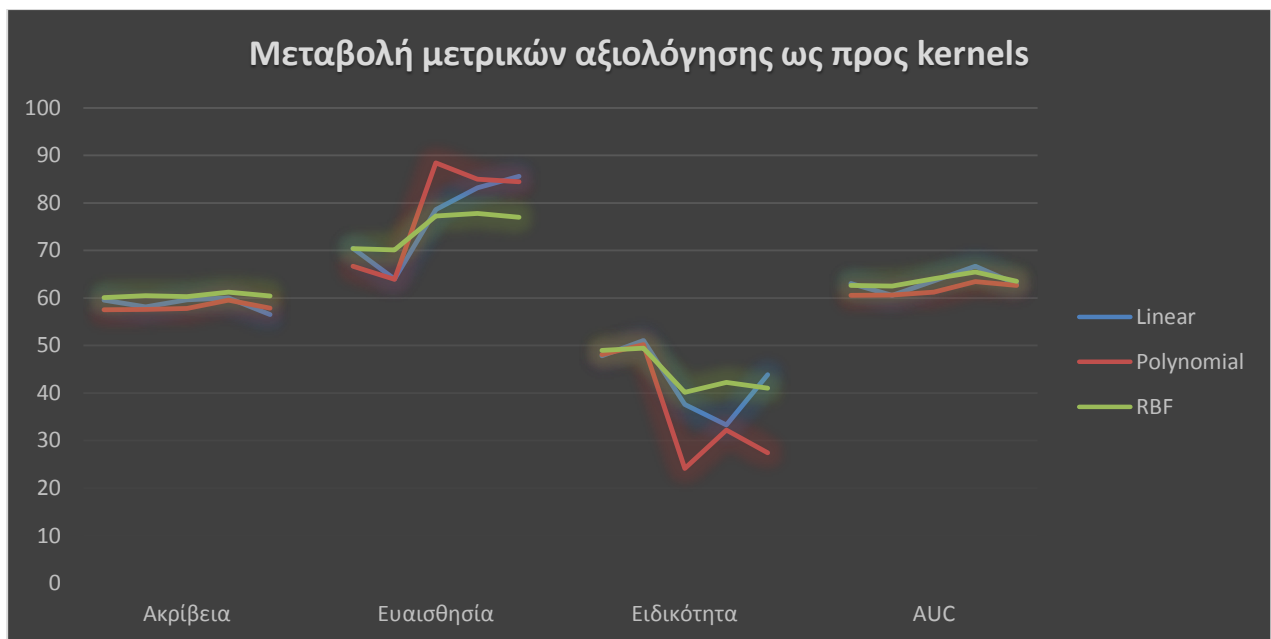
Το ακουστικό δίκτυο αποτελείται από τις εξής περιοχές: άνω κροταφική έλικα (superior temporal gyrus), κεντρικός καλυπτρικός φλοιός (central opercular cortex), βρεγματικός καλυπτρικός φλοιός (parietal operculum cortex), πολικό επίπεδο (planum polare), έλικα του Hechl (Hechl's gyrus) και το κροταφικό πεδίο (planum temporale) (**Εικόνα 34**).



Εικόνα 34: Περιοχές Ακουστικού Δικτύου στον Harvard-Oxford άτλαντα.

Στο δίκτυο αυτό, φαίνεται να αποδίδει καλύτερα ο RBF kernel, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 35**. Υπάρχουν, ωστόσο, βιοδείκτες οι οποίοι δίνουν καλύτερα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας linear kernel, όμως πρόκειται για μεμονωμένους συνδυασμούς. Επιπλέον, οι βιοδείκτες που δίνουν τα καλύτερα αποτελέσματα για αυτό το δίκτυο περιλαμβάνουν, για παράδειγμα τις από κοινού εντροπίες, οι οποίες δεν περιλαμβάνονταν στα καλύτερα χαρακτηριστικά του DMN, υπάρχουν όμως σε άλλα δίκτυα, όπως είναι το Executive Control, για παράδειγμα.

Ειδικότερα, ένας από τους καλούς συνδυασμούς δόθηκε από τα εξής: στατική και δυναμική FC, πόσο κουνήθηκε ο ασθενής κατά τη διάρκεια της λήψης καθώς και το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, αν είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, οι από κοινού εντροπίες, αλλά και η ηλικία, βιοδείκτες οι οποίοι απέδωσαν στο σύστημα τις εξής μετρικές: 60.12/70.40/48.99/62.64 με μήκος παραθύρου 35s. Αν αντί για ηλικία, θέταμε επιπλέον είσοδο τις παραμέτρους λήψης της εικόνας, τότε οι μετρικές μας θα είχαν τις εξής τιμές:



Εικόνα 35: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Executive Control Network.

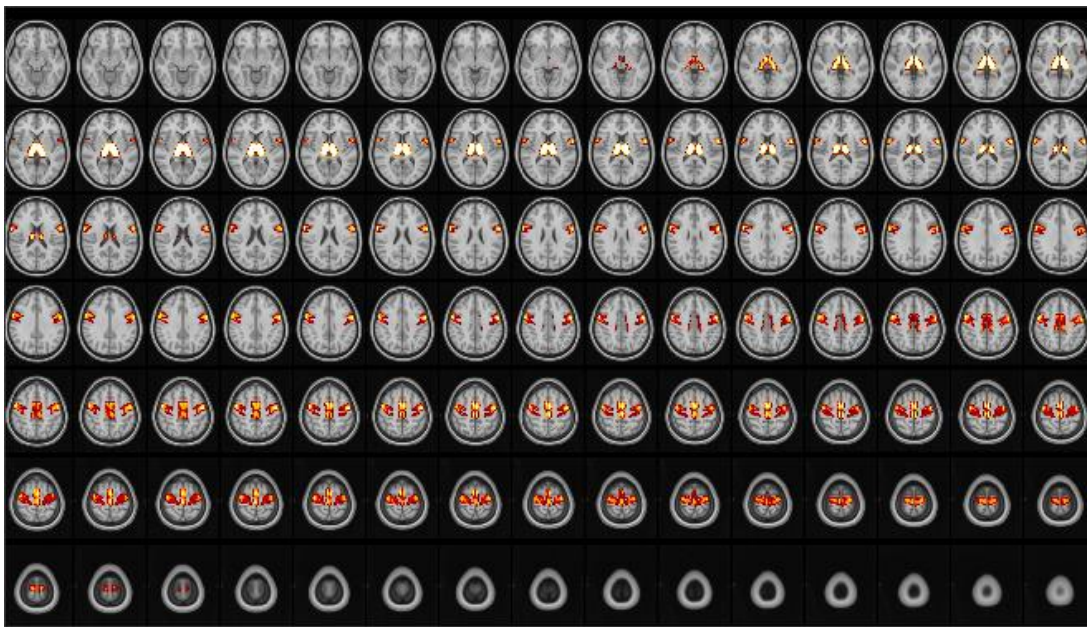
60.52/70.16/49.44/62.52 με μήκος παραθύρου τα 40s. Με είσοδο τη στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής παράλληλα με το ρυθμός μεταβολής του BOLD σήματος, το αν είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, οι παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης, η ηλικία και το

φύλο έδωσαν 60.29/77.29/40.15/64.08 με μήκος παραθύρου 65s. Αν από τον παραπάνω συνδυασμό αφαιρούσαμε την ηλικία θα είχαμε ως αποτέλεσμα τις τιμές 61.21/77.78/42.28/65.46 με μήκος παραθύρου 40s, ενώ αν κρατούσαμε την ηλικία αλλά αφαιρούσαμε το φύλο θα είχαμε ως αποτέλεσμα τις τιμές 60.46/76.98/41.02/63.52 με μήκος παραθύρου 60s.

Εκτελώντας συνδυασμούς κατ' αυτόν τον τρόπο, δηλαδή βλέποντας τα αποτελέσματα που δίνουν καλές μετρικές και προσθέτοντας και αφαιρώντας άλλους βιοδείκτες κάθε φορά, βλέπουμε ποιο είναι το ιδανικό σύνολο των βιοδεικτών για κάθε δίκτυο, ποιοι είναι δηλαδή εκείνοι οι δείκτες που θα βοηθήσουν το σύστημα απόφασης να κάνει τον καλύτερο διαχωρισμό ανάμεσα στους τυπικά αναπτυσσόμενους και στους αυτιστικούς.

5.4.5 Αισθητικό-Κινητικό Δίκτυο – Sensory-Motor Network

Το δίκτυο αυτό αποτελείται από τις παρακάτω περιοχές: συμπληρωματικός κινητικός φλοιός (juxtapositional lobule cortex – supplementary motor cortex), πρόσθια κεντρική έλικα (precentral gyrus) και τους θαλάμους (thalamus) (**Εικόνα 36**).

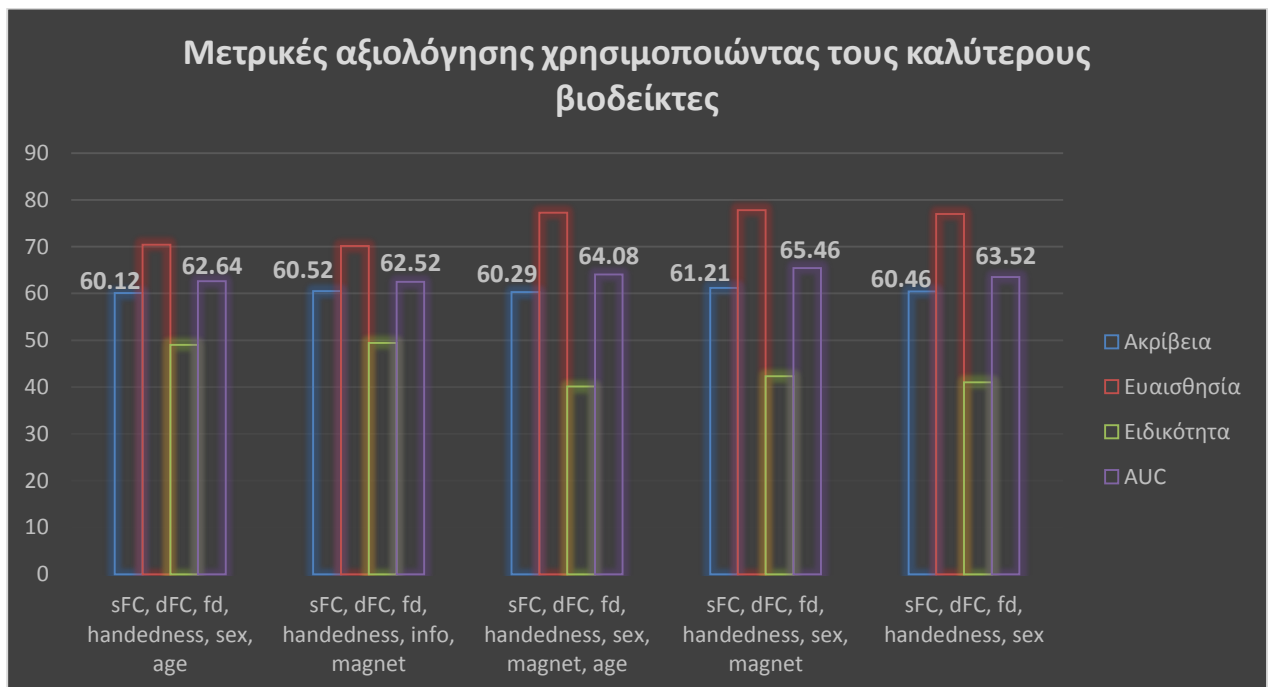
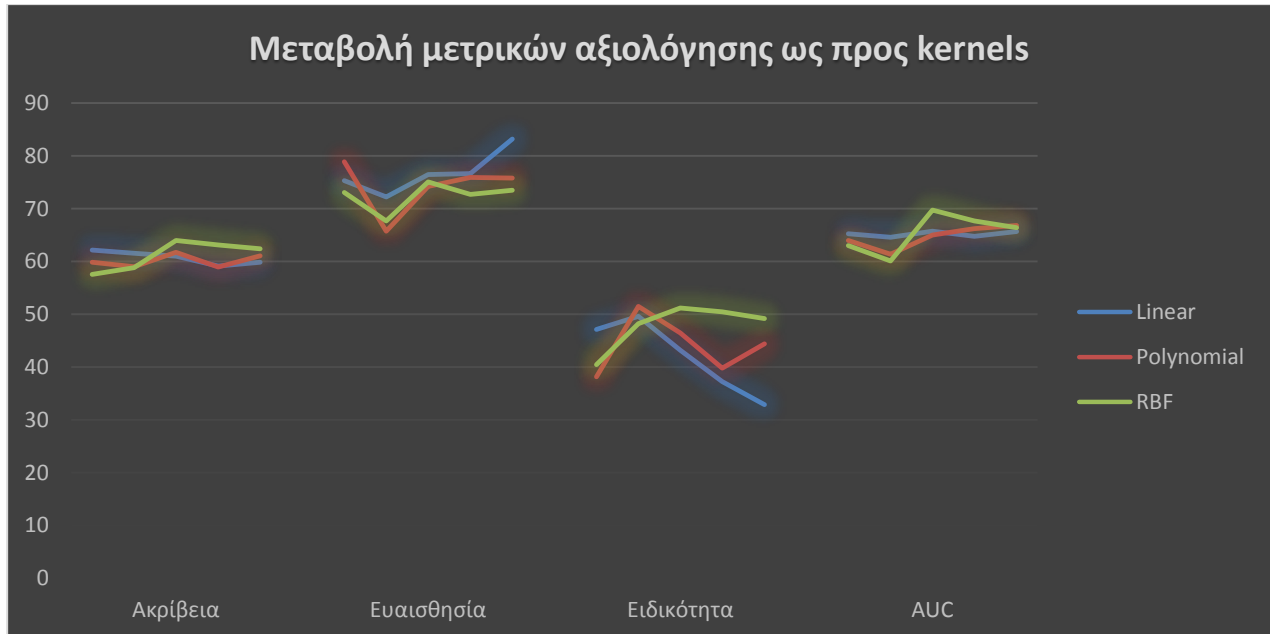


Εικόνα 36: Περιοχές Αισθητικού-Κινητικού Δικτύου στον Harvard-Oxford άτλαντα.

Στο Αισθητικό-Κινητικό δίκτυο φάνηκε να αποδίδει καλύτερα αποτελέσματα και πάλι ο RBF kernel, ο οποίος έδωσε τα αμέσως επόμενα καλύτερα αποτελέσματα μετά το DMN.

Επιπλέον, έγινε προσπάθεια δοκιμής διάφορων βιοδεικτών, εφόσον είδαμε ότι για παράδειγμα, οι από κοινού εντροπίες δεν απέδιδαν καλά για το DMN, αλλά βελτίωναν σημαντικά τα αποτελέσματα των υπόλοιπων δικτύων.

Αρχικά, παρατηρώντας το πρώτο γράφημα της **Εικόνα 37** παρατηρούμε πως ως προς



Εικόνα 37: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Sensory-Motor Network.

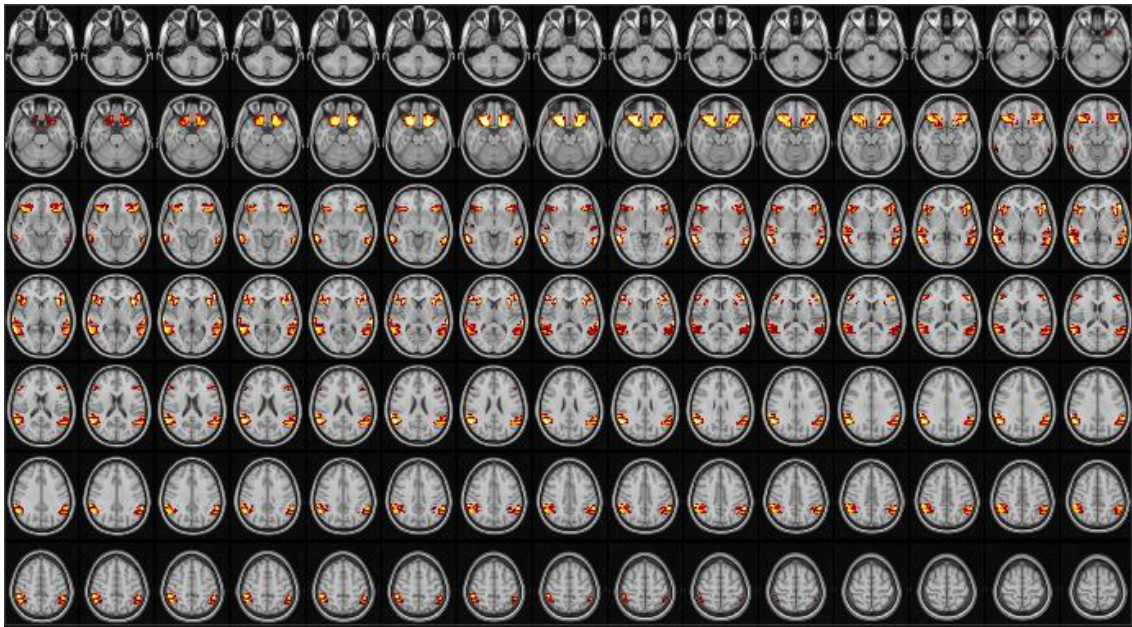
την ακρίβεια και την AUC, ο RBF kernel αποδίδει καλύτερα σε σχέση με τους άλλους. Με άλλα λόγια, θέτοντας στο σύστημα ως είσοδο τη στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής μαζί με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, το αν είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, το φύλο, αλλά και την ηλικία, απέδωσαν 57.57/73.06/40.46/63.01 με μήκος παραθύρου 55s. Αν στον παραπάνω συνδυασμό προσθέσουμε και τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης της εικόνας τα αποτελέσματά μας φτάνουν στις βέλτιστες 63.99/75.08/51.19/69.78 με μήκος παραθύρου 50s. Σε περίπτωση που αποφασίσουμε να αφαιρέσουμε την ηλικία τότε τα ποσοστά μας μειώνονται με τις νέες τιμές να είναι 63.12/72.75/50.47/67.69 με μήκος παραθύρου 80s. Αν επιπλέον αφαιρέσουμε και τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης, δηλαδή ο νέος μας συνδυασμός είναι η στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, αλλά και το φύλο τότε τα νέα ποσοστά μειώνονται περαιτέρω σε 62.43/73.49/49.18/66.44 με μήκος παραθύρου 80s. Τέλος, ένας διαφορετικός συνδυασμός ο οποίος περιλαμβάνει και τις από κοινού εντροπίες φάνηκε να δίνει αρχικά καλά αποτελέσματα, χωρίς όμως αυτά να βελτιώνονται σε μεγάλο βαθμό. Πιο συγκεκριμένα, για το συνδυασμό στατική και δυναμική FC, πόσο κουνήθηκε ο ασθενής αλλά και το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, από κοινού εντροπίες και παράμετροι πρωτοκόλλου λήψης έδωσαν ποσοστά επιτυχίας 58.84/67.70/48.21/60.10 με μήκος παραθύρου 45s και RBF kernel, ενώ με linear kernel τα αποτελέσματα φάνηκαν να είναι καλύτερα ως εξής: 61.56/72.21/49.66/64.59 με μήκος παραθύρου 80s.

5.4.6 Δίκτυο Γλώσσας – Language Network

Το δίκτυο της γλώσσας αποτελείται από τις εξής περιοχές: κάτω μετωπιαία έλικα (inferior frontal gyrus), άνω κροταφική έλικα (superior temporal gyrus), μέση κροταφική έλικα (middle temporal gyrus), υπερχειλία έλικα (supramarginal gyrus), γωνιώδης έλικα (angular gyrus), μετωπιαίος κογχικός φλοιός (frontal orbital cortex) και μετωπιαίος καλυπτρικός φλοιός (frontal operculum cortex) (**Εικόνα 38**).

Στην περίπτωση αυτού του δικτύου, φαίνεται πως ο RBF δεν αποδίδει τόσο καλά όσο ο linear, όταν κάποιος κοιτάζει την ακρίβεια του συστήματος. Ωστόσο, αν και η ακρίβεια που πετυχαίνει ο RBF δεν είναι η βέλτιστη, δείχνει να πετυχαίνει ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά ως προς την ευαισθησία, που σημαίνει ότι δεν κατατάσσει πολλούς αυτιστικούς ως υγιείς. Από την άλλη,

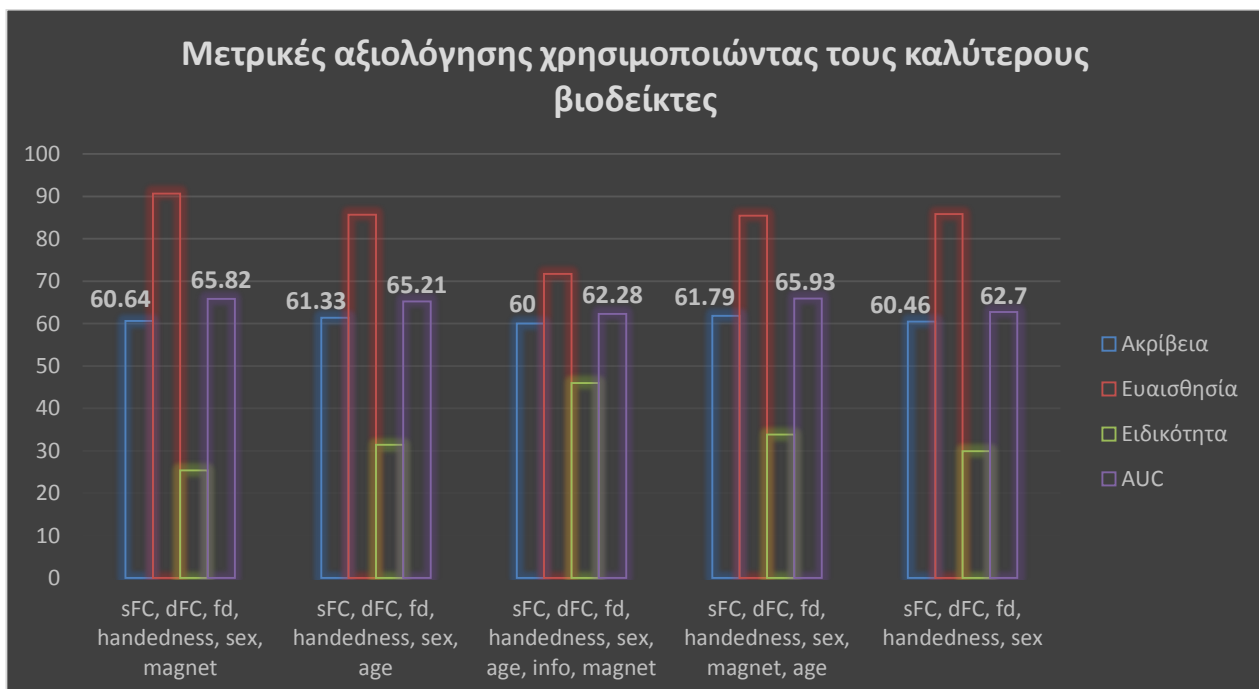
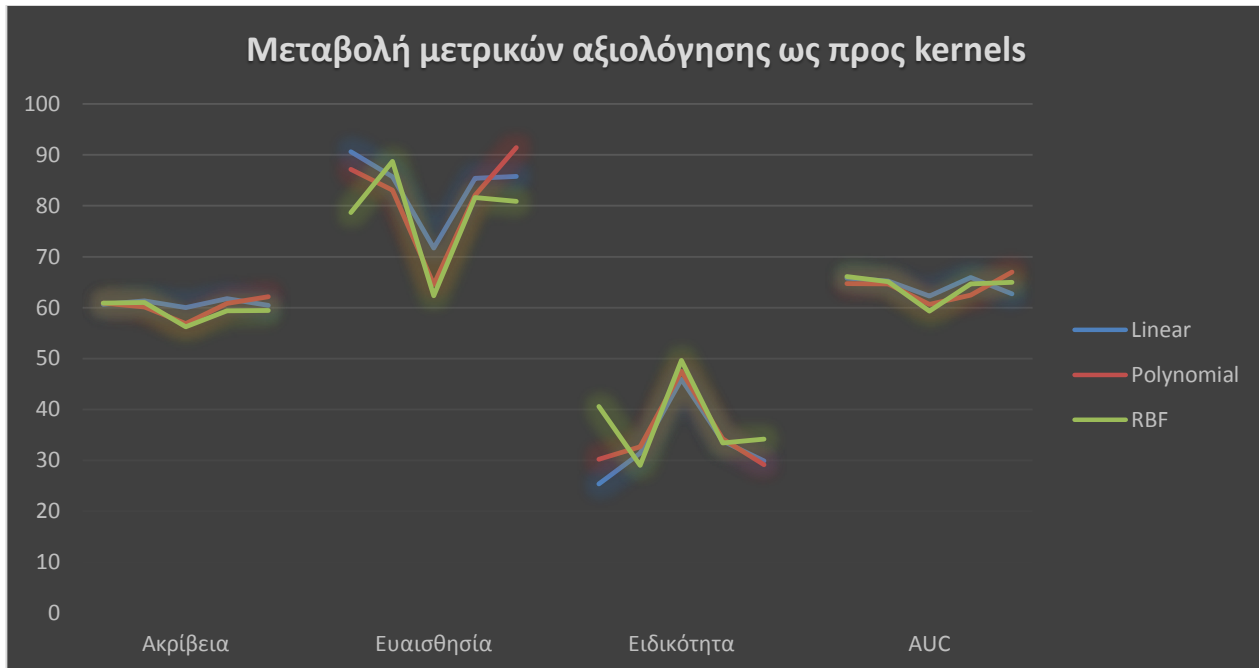
ενώ το ποσοστό της ευαισθησίας αυξάνεται, τα ποσοστά της ειδικότητας πέφτουν. Αυτό που θέλουμε να πετύχουμε εν γένει, αυτό δηλαδή το οποίο θα θεωρήσουμε ως επιτυχημένο σύστημα, είναι εκείνο το οποίο θα έχει ταυτόχρονα όλες τις μετρικές σε καλά επίπεδα, αλλά ένα σύστημα το οποίο έχει υψηλή ακρίβεια αλλά πάρα πολύ χαμηλή ειδικότητα (δηλαδή κατατάσσει υγιείς ως αυτιστικούς), δεν είναι το αναμενόμενο αποτέλεσμα.



Εικόνα 38: Περιοχές Δικτύου της Γλώσσας στον Harvard-Oxford άτλαντα.

Αυτό που παρατηρούμε στην προκειμένη περίπτωση είναι πως ο linear kernel συμπεριφέρεται εν γένει καλύτερα, ειδικά σε ό,τι αφορά την ακρίβεια και την AUC, ωστόσο το καλύτερο αποτέλεσμα από τις δοκιμές μας, το επέστρεψε ο polynomial kernel. Πιο συγκεκριμένα και σύμφωνα με την **Εικόνα 39**, για το συνδυασμό στατική και δυναμική FC, πόσο κουνήθηκε ο ασθενής κατά τη διάρκεια της λήψης παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, αν είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, αλλά και το φύλο έχουμε τα εξής αποτελέσματα: 60.46/85.78/29.92/62.7 με μήκος παραθύρου 45s, ενώ με polynomial kernel για τον ίδιο συνδυασμό έχουμε το καλύτερο αποτέλεσμα για αυτό το δίκτυο: 62.14/91.44/29.15/66.98 με μήκος παραθύρου 40s. Αν στα παραπάνω προσθέσουμε το φύλο αλλά και τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης της εικόνας έχουμε τα εξής ποσοστά για τον linear kernel: 60.64/90.64/25.4/65.82 με μήκος παραθύρου 35s. Αν αντί για τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης είχαμε θέσει ως είσοδο την ηλικία τότε θα είχαμε καλύτερα αποτελέσματα τα οποία θα ήταν 61.33/85.69/31.4/65.21 με μήκος παραθύρου 45s.

Σε περίπτωση που προσθέταμε το μαγνήτη στον παραπάνω συνδυασμό τα ποσοστά αυτά βελτιώνονται σημαντικά με τις νέες τιμές να είναι στα επίπεδα 61.79/85.42/33.83/65.93 με μήκος παραθύρου 45s. Τέλος, αν προσθέσουμε τις από κοινού εντροπίες, αλλά και το φύλο, τότε τα ποσοστά που επιστρέφονται είναι χαμηλότερα και πιο συγκεκριμένα

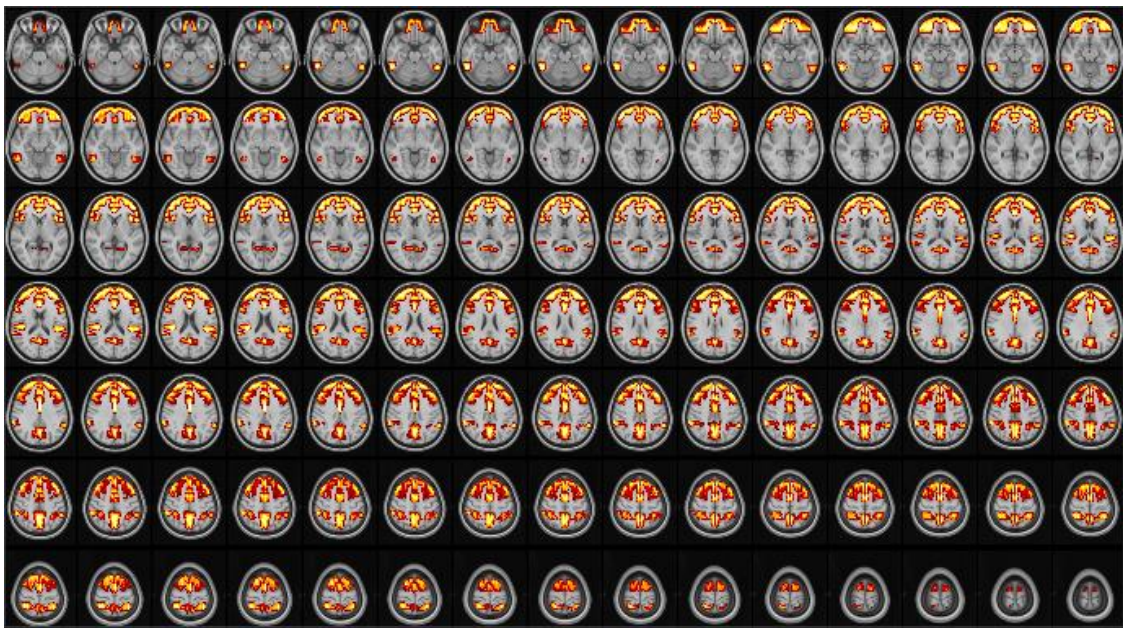


Εικόνα 39: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Language Network.

60/71.72/45.96/62.28 με μήκος παραθύρου 30s. Αυτό που παρατηρήσαμε για το συγκεκριμένο δίκτυο ήταν πως τα χαρακτηριστικά υφής haralick δεν πρόσθεταν κάποια πληροφορία, δηλαδή με κανέναν συνδυασμό δεν μπόρεσαν να βελτιώσουν τις μετρικές αξιολόγησης του μοντέλου, ενώ οι από κοινού εντροπίες, οι οποίες μείωναν την απόδοση του μοντέλου για το DMN, στην προκειμένη περίπτωση, φαίνεται με τους κατάλληλους συνδυασμούς να βελτιώνουν την απόδοση του μοντέλου.

5.4.7 Μετωπιαίο-Βρεγματικό Δίκτυο – Frontoparietal Network

Το frontoparietal network αποτελείται από τις εξής περιοχές: μετωπιαίος πόλος (frontal pole), άνω μετωπιαία έλικα (superior frontal gyrus), μέση μετωπιαία έλικα (middle frontal gyrus), κάτω μετωπιαία έλικα (inferior frontal gyrus), κάτω κροταφική έλικα (inferior temporal gyrus), άνω βρεγματικό λοβίο (superior parietal lobule), την υπερχείλια έλικα (supramarginal gyrus), το συμπληρωματικό φλοιό (juxtapositional lobule cortex – supplementary motor cortex), τη ζώνη του παραπροαγγίου (paracingulate gyrus), τη ζώνη του προσαγγίου (cingulate gyrus), το φλοιό του προσφηνοειδούς λοβίου (precuneus cortex), το μετωπιαίο αλλά και το βρεγματικό φλοιό της καλυπτρικής περιοχής (frontal/parietal operculum cortex) (**Εικόνα 40**).

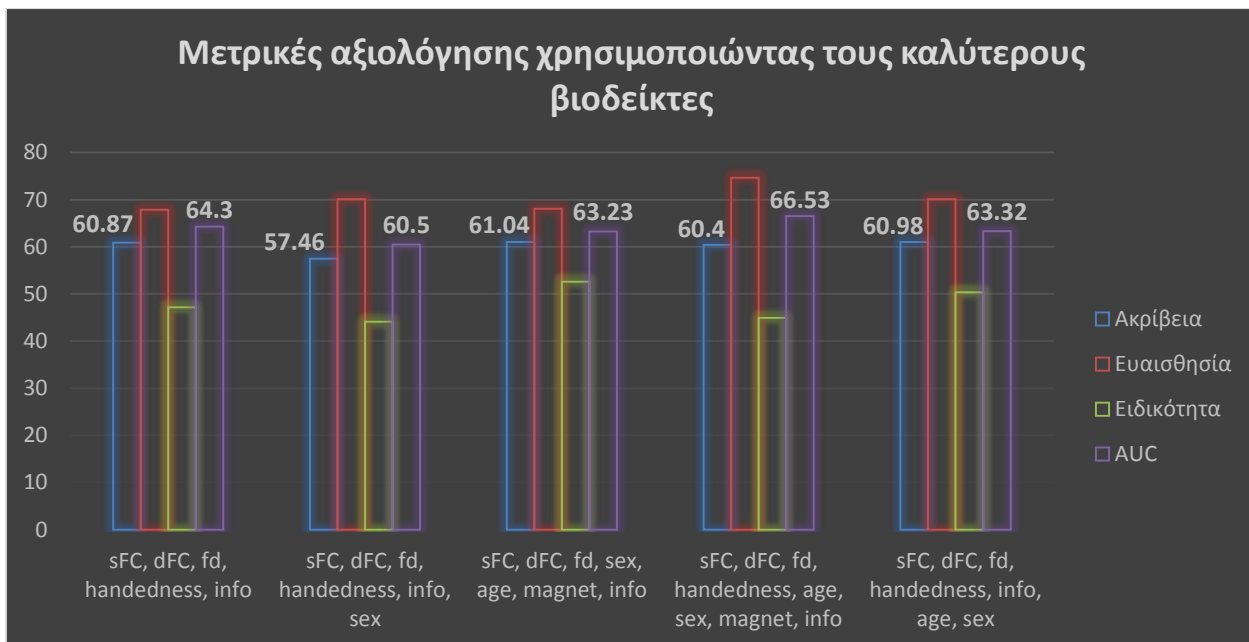
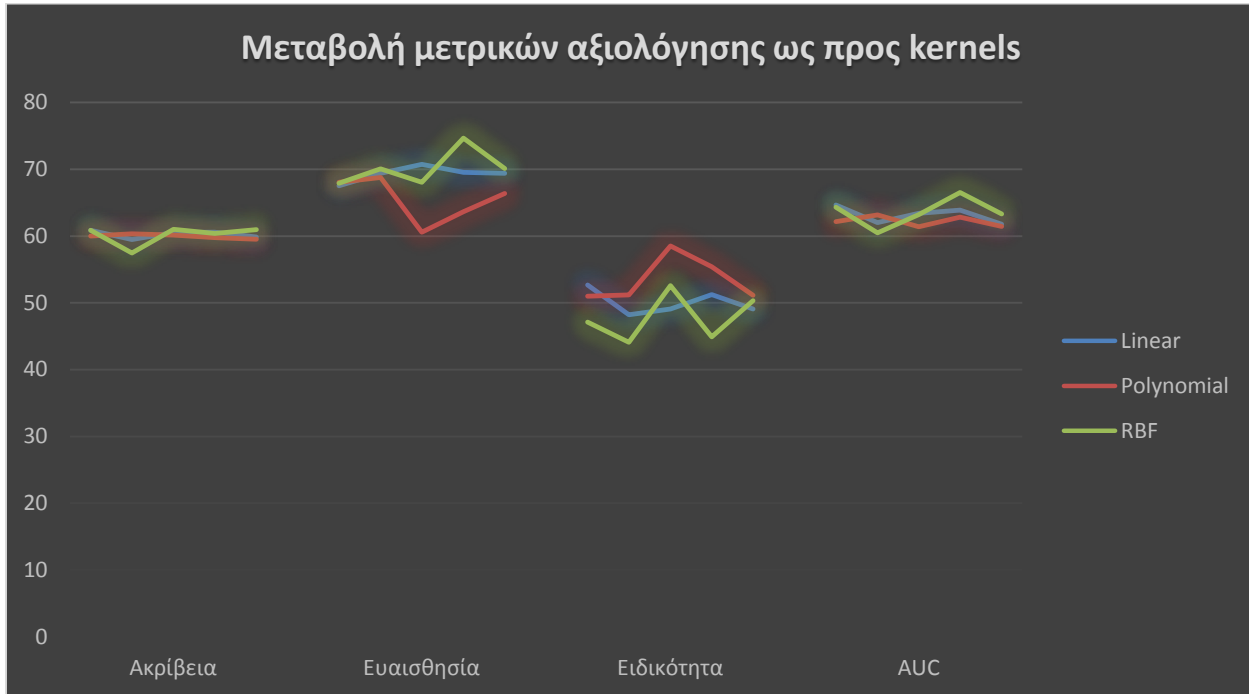


Εικόνα 40: Περιοχές Μετωπιαίου-Βρεγματικού Δικτύου στον Harvard-Oxford άτλαντα.

Από το διάγραμμα της **Εικόνα 41** φαίνεται πως όσον αφορά στην ακρίβεια και στην AUC, αυτός που έχει καλύτερη απόδοση είναι ο RBF kernel, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις στη

γενικότερη πειραματική διαδικασία, κατά τις οποίες, είτε ο linear είτε ο polynomial φάνηκαν να αποδίδουν εξίσου καλά, όχι όμως σε ικανοποιητικό βαθμό.

Σα βασικό συνδυασμό βιοδεικτών για αυτό το δίκτυο είδαμε πως αποδίδει με αρκετά καλά μετρικές αξιολόγησης ο βασικός συνδυασμός στατικής και δυναμικής FC, πόσο



Εικόνα 41: Σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε μετρική αξιολόγησης σε συνάρτηση με τους kernels που χρησιμοποιήθηκαν (πάνω) & αντίστοιχες μετρικές για τους καλύτερους βιοδείκτες με RBF kernel στο Frontoparietal Network.

κουνήθηκε ο ασθενής κατά τη διάρκεια της λήψης παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, το αν είναι δεξιόχειρας και αριστερόχειρας κι επιπλέον τις από κοινού εντροπίες δίνοντας με RBF kernel 60.87/67.90/53.52/64.3 με μήκος παραθύρου 65s, ενώ στα ίδια επίπεδα αποδίδει και ο linear kernel. Αν στον παραπάνω συνδυασμό προσθέσουμε το φύλο τότε τα ποσοστά μειώνονται για τον RBF σε 57.46/70.09/44.11/60.5 με μήκος παραθύρου 40s, ωστόσο ο polynomial στην προκειμένη περίπτωση θα έχει την καλύτερη απόδοση. Σε περίπτωση που θέλουμε να δοκιμάσουμε πόσο επηρεάζει το αν πρόκειται για δεξιόχειρα ή αριστερόχειρα, θα θέσουμε ως είσοδο στο σύστημα τη στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής μαζί με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, το φύλο, την ηλικία και τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου λήψης και τότε θα έχουμε ως αποτέλεσμα τα εξής: 61.04/68.05/52.6/63.23 με μήκος παραθύρου 45s, ενώ αν προσθέσουμε το αν πρόκειται για δεξιόχειρα ή αριστερόχειρα, θα έχουμε μείωση των αποτελεσμάτων μας σε 60.40/74.69/44.91/63.64 με μήκος παραθύρου 50s. Αφαιρώντας από το τελευταίο, το μαγνήτη η απόδοση φαίνεται να αυξάνεται με τις νέες τιμές να βρίσκονται στα εξής επίπεδα: 60.98/70.11/51.15/61.46 με μήκος παραθύρου 35s. Από τα παραπάνω μπορούμε εύκολα να δούμε πως οι συνδυασμοί είναι περισσότερο εκείνοι που επηρεάζουν τα αποτελέσματα κι όχι αυτοί καθαυτοί οι βιοδείκτες από μόνοι τους. Έτσι, πρέπει να ξέρουμε ποια είναι εν τέλει εκείνα τα χαρακτηριστικά τα οποία φέρουν σε συνδυασμό την καλύτερη πληροφορία ώστε να γίνει το σύστημά μας βέλτιστο.

5.5 Επιλογή Χαρακτηριστικών

Για την επίλυση του προβλήματός μας, να επιλέξουμε τα χαρακτηριστικά εκείνα τα οποία εμπεριέχουν την περισσότερη πληροφορία και με απώτερο στόχο τη μείωση του χώρου απεικόνισής τους, καταφύγαμε στην εκτέλεση ορισμένων αλγορίθμων που κάνουν τη δουλειά αυτή, υπολογίζουν δηλαδή το πόσο συνεισφέρει κάθε χαρακτηριστικό στην τελική πρόβλεψη. Μία σύντομη περιγραφή των αλγορίθμων εύρεσης των πιο αντιπροσωπευτικών χαρακτηριστικών ακολουθεί παρακάτω:

- **CFS**: Correlation based Feature Selection – Επιλογή χαρακτηριστικών βάσει της μεταξύ τους συσχέτισης. Όπως φανερώνει και το όνομά του βρίσκει τα χαρακτηριστικά τα οποία

συσχετίζονται περισσότερο μεταξύ τους και ταυτόχρονα εμπεριέχουν τη μεγαλύτερη πληροφορία [190].

- **ReliefF**: Relief Feature Selection – Αλγόριθμος ταξινόμησης των χαρακτηριστικών βάσει της μεταξύ τους απόστασης. Βάσει αυτού του αλγορίθμου, χαρακτηριστικά τα οποία βρίσκονται σε κοντινή απόσταση έχουν μεγάλη συνάφεια κι αν κάποιιο από αυτά είναι αντιπροσωπευτικό για το διαχωρισμό τότε είναι και τα κοντινά του [191].
- **RFE**: Recursive Feature Elimination – Αναδρομική ελαχιστοποίηση χαρακτηριστικών. Ο αλγόριθμος αυτός προσπαθεί να ελαχιστοποιήσει το σφάλμα της ταξινόμησης και με βάση αυτό επιλέγει τα χαρακτηριστικά [192].
- **ECFS**: Feature Selection via Eigenvector Centrality – Επιλογή χαρακτηριστικών με βάση το κέντρο των ιδιοδιανυσμάτων. Η μέθοδος αυτή κατατάσσει τα ιδιοδιανύσματα βάσει του πόσο κεντρικά βρίσκονται στο χώρο της απεικόνισης [193].
- **InfFS**: Infinite Feature Selection – Σε αυτήν την περίπτωση ο αλγόριθμος θα δημιουργήσει μία λίστα με βάση τη συσχέτιση που έχουν μεταξύ τους οι ιδιοτιμές των χαρακτηριστικών, κάτι το οποίο υποδηλώνει το παραπάνω [194].
- **LLCFS**: Local Learning-Based Clustering Feature Selection – Σε αυτή τη μέθοδο ο αλγόριθμος προσπαθεί με διάφορες μεθόδους (είτε ομαδοποίηση, είτε άλλες μετρικές ελαχιστοποίησης) να δημιουργήσει την κατάταξη των χαρακτηριστικών [195].
- **MutInfFS**: Mutual Information Feature Selection – Στην περίπτωση αυτή ο αλγόριθμος υπολογίζει διάφορες από κοινού εντροπίες και συσχετίσεις ,μεταξύ των χαρακτηριστικών [195].
- **FSV**: Feature Selection via concave minimization – Όπως υποδηλώνει και το όνομά του, ο αλγόριθμος αυτός προσπαθεί να ελαχιστοποιήσει τα λύση που υπάρχει για ομαδοποιημένα δεδομένα, τα οποία βρίσκονται απομακρυσμένα από άλλες ομάδες, με λίγα λόγια να εκτελέσει μία clustering διαδικασία [196].
- **UDFS**: Unsupervised Discriminative Feature Selection – Ως χωρίς-επίβλεψη αλγόριθμος υπολογίζει τις παραμέτρους που απαιτούνται για να διαχωρίσει τα χαρακτηριστικά [197].
- **MCFS**: Multi Class Feature Selection – Εφόσον πρόκειται για ταξινόμηση πολλών ομάδων (άρα και δύο μόνο) υπολογίζει μόνο του τα καλύτερα χαρακτηριστικά, πόσα και ποια είναι αυτά, προκειμένου να διαχωριστούν οι δύο ομάδες [198].
- **ILFS**: Infinite Latent Feature Selection – Βασισμένη στον αλγόριθμο Μεγιστοποίησης

Εκτίμησης (Expectation Maximization - EM) αυτή η μέθοδος υπολογίζει τα βάρη ενός γράφου που δημιουργεί από τα χαρακτηριστικά και τα αξιοποιεί για να τα κατατάξει ως προς το πόσο συνεισφέρουν στη συνολική μάθηση [199].

- **LS:** Laplacian Score – Στην περίπτωση αυτή, ο αλγόριθμος θα δημιουργήσει και πάλι ένα γράφο του οποίου τα βάρη θα υπολογίσει βασισμένο σε κάποια μετρική, για παράδειγμα των k-κοντινότερων γειτόνων (k-Nearest Neighbor - kNN) [200].

5.6 Αποτελέσματα DMN με Επιλογή Χαρακτηριστικών

Για καθέναν από τους παραπάνω αλγόριθμους θα αναφέρουμε το καλύτερο ποσοστό επιτυχίας που πέτυχε, τον αριθμό των χαρακτηριστικών στον οποίο το πέτυχε, καθώς επίσης και το μήκος του παραθύρου με το οποίο υπολόγισε τη δυναμική FC, τις μετρικές αξιολόγησης που πέτυχε, ενώ θα αναφέρουμε ποια ήταν τα 15 πρώτα χαρακτηριστικά τα οποία επέλεξε ο εκάστοτε αλγόριθμος. Αυτό που πρέπει να αναφέρουμε στο σημείο αυτό είναι πως αρχικά είχαμε στη διάθεσή μας 315 στήλες συνολικά στον πίνακα των χαρακτηριστικών μας, τα οποία είναι αρκετά, ακόμα και για να τα διαχειριστούν αλγόριθμοι οι οποίοι αποφασίζουν για το πόσο συνεισφέρει η κάθε στήλη από αυτές, δηλαδή ο κάθε βιοδείκτης. Έτσι, αξιοποιήσαμε μία μορφή του RFE, η οποία μπορούσε να διαχειριστεί αυτόν το μεγάλο αριθμό και να μας κατατάξει με τη σειρά τα χαρακτηριστικά, προκειμένου να προβούμε σε επιλογή αυτών και περαιτέρω συνδυασμούς στα μειωμένα πλέον χαρακτηριστικά, οπότε για αυτόν θα αναφέρουμε όλα τα χαρακτηριστικά στα οποία κατέληξε και τα οποία οι άλλοι αλγόριθμοι είχαν ως σημείο αναφοράς. Τα παραπάνω, ωστόσο, εφαρμόστηκαν μόνο στο DMN, καθώς αυτό φάνηκε να δίνει την περισσότερη πληροφορία κατά τα προηγούμενα πειράματα.

Για τις ανάγκες του παρακάτω πίνακα θα χρησιμοποιήσουμε τις εξής συντομογραφίες: # – αριθμός των χαρακτηριστικών στα οποία βρέθηκε το βέλτιστο αποτέλεσμα, sFC – static FC, dFC – dynamic FC, #slices – number of slices, fd – framewise displacement και dvars. Επιπλέον στην πρώτη γραμμή, όπου θα αναφέρουμε τα καλύτερα χαρακτηριστικά που μας έδωσε ο RFE, ως magnet αναφέρονται όλες οι παράμετροι του μαγνήτη. Ωστόσο, η κατάταξη των επιμέρους παραμέτρων έγινε ως εξής: voxel-size, TR, TE, FOV, number of slices.

Πίνακας 3: Περιγραφή αποτελεσμάτων από τους αλγόριθμους επιλογής χαρακτηριστικών

	#	Χαρακτηριστικά	Ακρίβεια	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Μήκος Παραθύρου (s)
RFE	90	sFC, fd, dFC, magnet, sex, age	67.68	71.08	63.75	65
InfFS	88	sFC, fd, dFC, #slices, age	71.05	77.64	63.91	60
ECFS	84	sFC, fd, age, dFC, #slices, sex, handedness	69.88	77.39	60.89	65
LLCFS	68	fd, #slices, age, dFC	69.77	77.08	60.51	60
MutInfFS	89	fd, handedness, sex, sFC, dFC	69.07	75.01	62.28	65
FSV	67	sFC	68.37	75	61.54	70
RelifF	59	sFC, dFC, handedness	68.14	77.62	56.78	60
UDFS	82	sFC, FOV, voxel-size, dFC, fd	67.91	73.9	61.01	70
MCFS	88	FOV, fd, sFC, dFC, TE	67.79	75.27	60.53	60
CFS	86	sFC, dFC, fd	68.84	76.75	60.19	65
ILFS	89	sex, sFC, fd, dFC	68.14	75.77	59.02	70
Laplacian	70	fd, age, #slices, dFC, sFC	68.49	75.64	59.66	65

5.7 Ταξινόμηση Πολλαπλών Ομάδων

Παραπάνω αναφερθήκαμε στα αποτελέσματα που λάβαμε από τη δυαδική ταξινόμηση που κάναμε σε διάφορα δίκτυα του άτλαντα Harvard-Oxford. Ωστόσο, υπήρξε το ερώτημα, εφόσον υπάρχουν διαβαθμίσεις στον αυτισμό, ως προς το σε ποια κατηγορία του φάσματος ανήκει το κάθε άτομο που διαγιγνώσκεται, για ποιο λόγο, για παράδειγμα, να μην προσπαθήσουμε να εκτελέσουμε το διαχωρισμό σε τρεις διαφορετικές αυτιστικές ομάδες και μία τυπικά αναπτυσσόμενων. Στην προσπάθεια αυτή, εκτελέσαμε την απαραίτητη διαδικασία, προσθέτοντας όμως κι άλλον άτλαντα, ώστε να συγκρίνουμε πλέον τα αποτελέσματά μας. Παρακάτω παρουσιάζουμε αυτά που βρέθηκαν και φυσικά να αναφέρουμε πως οι δοκιμές μας επικεντρώθηκαν στο DMN, καθώς αυτό ήταν που είχε δώσει τα καλύτερα αποτελέσματα εξαρχής. Επιπλέον οι κλάσεις μας ήταν τρεις για τους αυτιστικούς και μία για τους υγιείς, δηλαδή συνολικά τέσσερις.

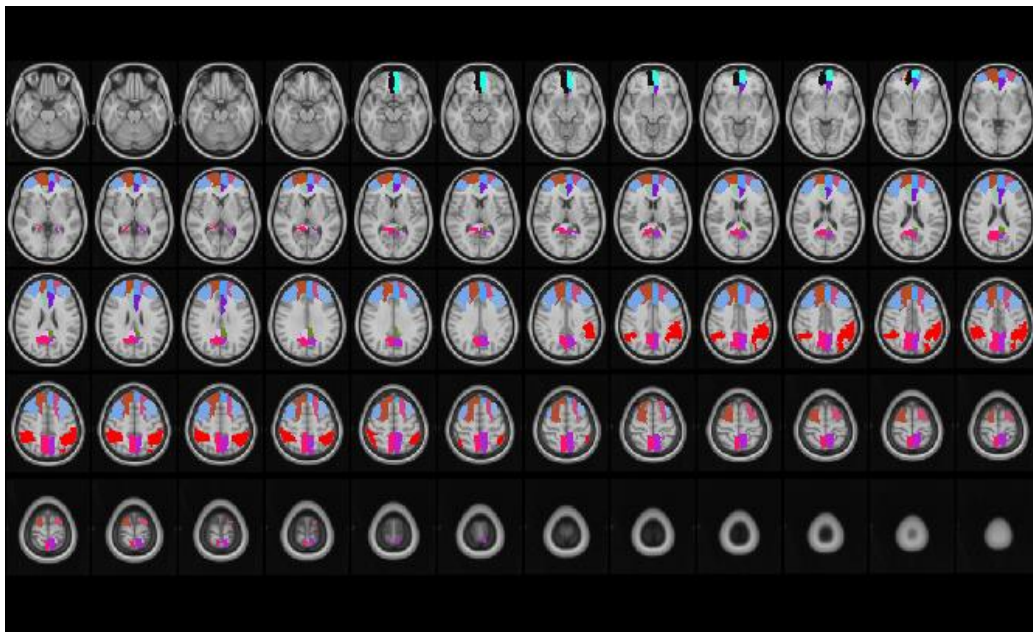
5.7.1 Harvard-Oxford Άτλαντας

Στην περίπτωση του Harvard-Oxford, από τις αναλυτικές αναφορές που είδαμε κατά την επιλογή των χαρακτηριστικών, παρατηρήσαμε πως δε συνεισφέρουν όλες οι μεταβλητές, που παράγονταν από τη δυναμική FC, το ίδιο καλά αποτελέσματα, δηλαδή πρόσθεταν επιπλέον στήλες στα χαρακτηριστικά, οι οποίες δεν έφεραν κάποια σημαντική πληροφορία. Έτσι, επιλέξαμε να δοκιμάσουμε τις καινούριες εκτελέσεις του κώδικά μας, θέτοντας ως είσοδο για τη δυναμική FC μόνο τη μέση τιμή της ή και τη διασπορά της. Επιπλέον δοκιμές έγιναν και όσον αφορά στον αν θα έπρεπε να εκτελούμε το z-μετασχηματισμό ή όχι κατά τον υπολογισμό της δυναμικής FC.

Εφ' όσον οι υλοποιήσεις μας έγιναν χωρίς επιλογή χαρακτηριστικών, αναμέναμε αποτελέσματα κοντινά σε αυτά που λάβαμε με το απλό τρέξιμο στο DMN (βλ. παρ. 5.4.1). Πράγματι, το καλύτερο αποτέλεσμα, σε πρώτη φάση ήταν αυτό που δεν υπήρχε ο z-μετασχηματισμός και αντιστοιχούσε σε ποσοστά 62.80/32.12/79.67/42.74 με μήκος παραθύρου 70s. Στη συνέχεια δοκιμάσαμε να κρατήσουμε μόνο τη μέση τιμή κι επιπλέον τη διασπορά από τη δυναμική FC, οπότε λάβαμε τα αντίστοιχα αποτελέσματα: 62.32/30.75/78.68/75.57 με μήκος παραθύρου 65s και 63.05/32.43/78.52/75.19 με μήκος παραθύρου 70s.

5.7.2 AAL Άτλαντας

Όσον αφορά στο DMN από τον AAL άτλαντα, αυτό περιλαμβάνει τις εξής περιοχές: άνω μετωπιαία έλικα (superior frontal gyrus), μέση μετωπιαία έλικα (middle frontal gyrus), άνω μετωπιαία έλικα μέση και κογχική περιοχή (superior frontal gyrus medial & medial orbital part), περιοχή του προσαγωγίου άνω & κάτω (anterior & posterior cingulate gyrus), κάτω βρεγματικός λοβίο (inferior parietal lobule), προσφηνοειδές λοβίο (precuneus) (**Εικόνα 42**).



Εικόνα 42: Περιοχές Δικτύου της Γλώσσας στον AAL άτλαντα.

Για τον καλύτερο συνδυασμό του DMN στο Harvard-Oxford άτλαντα, με z-μετασχηματισμό, λάβαμε 66.47% ακρίβεια, ενώ στην προκειμένη περίπτωση πέφτουμε στο 62.47% με τις υπόλοιπες μετρικές να μην αποδίδουν εξίσου καλά, αλλά αρκετά μέτρια. Πιο συγκεκριμένα, ο AAL άτλας δεν κατάφερε να αποκτήσει καλές τιμές ως προς την AUC, κάτι που δηλώνει δυσλειτουργία του μοντέλου που δημιουργήθηκε κατά την εκπαίδευση. Ένας καλός συνδυασμός του ήταν η στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής κατά τη διάρκεια της λήψης παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, το αν πρόκειται για δεξιόχειρα ή αριστερόχειρα, το φύλο, η ηλικία και οι παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης έδωσαν αποτέλεσμα 65.75/37.28/81.35/15.33 με μήκος παραθύρου 75s. Χωρίς z-μετασχηματισμό και με εφαρμογή PCA στα χαρακτηριστικά των από κοινού εντροπιών, καθώς λόγω του πλήθους των περιοχών που δομούν το DMN στο συγκεκριμένο άτλαντα αυξάνονται

πολύ σε πλήθος, λάβαμε από τον προηγούμενο συνδυασμό κι επιπλέον τις από κοινού εντροπίες, τα εξής ποσοστά: 64.66/36.37/81.74/14.74 με μήκος παραθύρου 65s.

Όλα τα αποτελέσματα του AAL έχουν αυξημένη ειδικότητα που σημαίνει ότι το μοντέλο μας κατατάσσει σωστά τους υγιείς, ωστόσο όταν έρχεται η ώρα της πρόβλεψης για τα διαφορετικά είδη του φάσματος, σχεδόν θα λέγαμε αποτυγχάνει. Φυσικά, σε αυτή τη διαφορά των αποτελεσμάτων, σε σχέση με τον Harvard-Oxford ως σημείο αναφοράς, μπορεί να συμβάλει και το γεγονός ότι πρόκειται για άλλο διαχωρισμό των περιοχών του εγκεφάλου, παρότι υπέστησαν την ίδια προεπεξεργασία.

6 Συμπεράσματα

6.1 Δυναμική Ταξινόμηση

Ως προς τη δυναμική αναζήτηση, αυτή επικεντρώθηκε σε έναν άτλαντα, αλλά σε διαφορετικά δίκτυα του εγκεφάλου. Σε κάθε δίκτυο προσπαθήσαμε να βρούμε τον kernel που απέδιδε καλύτερα και να συνεχίζουμε με αυτόν διαφορετικές δοκιμές ως προς του βιοδείκτες που δίναμε για είσοδο στο σύστημα απόφασης. Η λογική στην οποία στηριχθήκαμε ήταν πως το σύνολο των βιοδεικτών για τους οποίους θα λάβουμε καλά αποτελέσματα ταξινόμησης, θα είναι εκείνοι που μεταβάλλονται όσον αφορά στην αυτισμό. Κι επομένως, σε μια μετέπειτα δοκιμή με καινούρια άτομα που δεν έχει ξαναδεί το μοντέλο μας, θα μπορεί και πάλι να αποφανθεί αν πρόκειται για άτομο που ανήκει στο φάσμα ή όχι.

Αυτό που αξίζει να αναφέρουμε, είναι πως σε όλα τα δίκτυα παρατηρήθηκε ένας σταθερός συνδυασμός ο οποίος έδινε καλά αποτελέσματα για αρχή κι αυτός ήταν η στατική και δυναμική FC επιπλέον με το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος. Έπειτα από αυτόν τον συνδυασμό κι ανάλογα με το ποιο δίκτυο ερευνούνταν κάθε φορά, μπορεί κάποια φορά να βοηθούσε το αν το άτομο είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, οι παράμετροι του πρωτοκόλλου της λήψης, η ηλικία αλλά και το φύλο.

Πιο συγκεκριμένα, για το DMN, καταλήξαμε στο συμπέρασμα πως ο RBF ήταν ο πιο αντιπροσωπευτικός kernel και ήταν επίσης και αυτός που διατηρήθηκε κατά την επιλογή χαρακτηριστικών. Είτε με είτε χωρίς την επιλογή χαρακτηριστικών, το συγκεκριμένο δίκτυο απέδωσε πολύ καλά αποτελέσματα στο σύνολο του μοντέλου, δηλαδή ως προς όλες τις μετρικές αξιολόγησης. Τελικά, τα χαρακτηριστικά που δίνουν το καλύτερο αποτέλεσμα για το συγκεκριμένο δίκτυο είναι η στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής κατά τη λήψη παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, το φύλο, αλλά και οι παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης της εικόνας.

Όσον αφορά στο οπτικό δίκτυο, δε λάβαμε εξίσου καλά αποτελέσματα, όμως και σε αυτήν την περίπτωση ο RBF ήταν εκείνος που απέδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα. Εκείνοι οι βιοδείκτες που απέδωσαν τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας σε ακρίβεια και AUC ήταν η στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής

του BOLD σήματος, οι από κοινού εντροπίες, καθώς και το φύλο. Η διαφορετική πληροφορία που θα μπορούσε να αποκομίσει κάποιος από το συγκεκριμένο αποτέλεσμα, είναι πως ενώ οι από κοινού εντροπίες μείωναν πολύ σημαντικά τα επίπεδα απόδοσης του ταξινομητή, για το συγκεκριμένο δίκτυο κατάφεραν να λειτουργήσουν με τον αντίθετο τρόπο.

Επιπλέον, για το δίκτυο εκτελεστικού ελέγχου βρέθηκε πως ο βέλτιστος kernel είναι ο linear, ενώ ορισμένες φορές απέδιδε αρκετά καλά και ο polynomial. Και πάλι δε θα παρατηρήσουμε τόσο καλή απόδοση όσο είχαμε στην πρόβλεψη, ενώ εκμεταλλευόμασταν τις περιοχές του DMN, ωστόσο θα δούμε κι εδώ τα Hagalick χαρακτηριστικά υφής, τα οποία δε βρέθηκαν πολλές φορές να βελτιώνουν τα αποτελέσματά μας, στην προκειμένη περίπτωση να δίνουν πολύ καλά επίπεδα απόδοσης του μοντέλου μας.

Επίσης, ως προς το ακουστικό δίκτυο είχαμε σχετικά καλά αποτελέσματα, τα οποία παρήχθησαν και πάλι αξιοποιώντας τον RBF kernel. Η στατική και δυναμική FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής, αλλά και ο ρυθμός μεταβολής του BOLD σήματος, το αν είναι αριστερόχειρας ή δεξιόχειρας το κάθε άτομο, οι παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης αλλά και το φύλο ήταν οι καλύτεροι βιοδείκτες για την πρόβλεψη και διάγνωση του αυτισμού ως προς το συγκεκριμένο δίκτυο.

Επιπροσθέτως, για το αισθητικό-κινητικό δίκτυο, ο RBF δίνει, επίσης, καλά αποτελέσματα, ενώ είναι από τα δίκτυα που έχουν την καλύτερη απόδοση για την πρόβλεψη του αυτισμού, μετά το DMN, δηλαδή είχαν σχεδόν το ίδιο καλές μετρικές απόδοσης. Ο συνδυασμός της στατικής και δυναμικής FC, το πόσο κουνήθηκε ο ασθενής παράλληλα με το ρυθμό μεταβολής του BOLD σήματος, το αν είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας το κάθε άτομο, το φύλο, η ηλικία, αλλά και οι παράμετροι του πρωτοκόλλου λήψης έδωσαν το δεύτερο καλύτερο ποσοστό πρόβλεψης μετά το DMN.

Αντιθέτως με τα παραπάνω, ως προς το δίκτυο της γλώσσας, παρατηρήσαμε πως ο RBF μπορούσε να πετύχει υψηλά ποσοστά ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα, όχι όμως τόσο ως προς την ακρίβεια και την AUC. Αυτό σημαίνει ότι δεν μπορούσε να βρει τους πραγματικά αυτιστικούς και τους πραγματικά τυπικά αναπτυσσόμενους, ωστόσο, μπορούσε να μειώσει τις κατατάξεις σε λανθασμένη ομάδα.

Τέλος, όσον αφορά στο μετωποβρεγματικό δίκτυο, και οι τρεις kernel φάνηκαν να αποδίδουν καλά, σε διαφορετικούς συνδυασμούς ο καθένας, ωστόσο το υψηλότερο αποτέλεσμα δόθηκε από τον RBF, όσον αφορά στην ακρίβεια και την AUC, αλλά κι αυτό όχι

με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά σε σχέση με τα προαναφερθέντα.

Συμπερασματικά, καταλήξαμε να δούμε πως μερικά μόνο δίκτυα μπόρεσαν να αποδώσουν καλά αποτελέσματα, που σημαίνει πως μπορούν να αξιοποιηθούν στην έγκυρη διάγνωση του αυτισμού. Επιπλέον, φάνηκαν όλες οι βέλτιστες αποδόσεις να συμβαίνουν, όταν το μήκος παραθύρου που χρησιμοποιούνταν για τον υπολογισμό της δυναμικής FC κυμαινόταν μεταξύ 60-70s. Φυσικά, περαιτέρω έρευνα και εφαρμογή μεθόδων επιλογής χαρακτηριστικών θα μπορούσαν να εφαρμοστούν και στα υπόλοιπα δίκτυα, εκτός του DMN, σε μελλοντικό χρόνο και με τις απαιτούμενες υπολογιστικές δυνατότητες ανά χείρας.

6.2 Ταξινόμηση Πολλαπλών Ομάδων

Ως προς την ταξινόμηση πολλαπλών ομάδων, είδαμε πως και στους δύο άτλαντες δεν επετεύχθησαν σημαντικά αποτελέσματα. Ειδικότερα, είδαμε πως η ακρίβεια δε φάνηκε σε κανένα συνδυασμό υψηλότερη από τη δυαδική ταξινόμηση, σε κανέναν από τους δύο άτλαντες, ενώ ο μεγάλος πίνακας χαρακτηριστικών που δημιουργούνταν από τον AAL άτλαντα απαιτούσε δραστικά μέτρα μείωσης των διαστάσεων αναπαράστασής τους, οπότε εφαρμοζόταν η τακτική PCA.

Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουμε για την ταξινόμηση πολλαπλών ομάδων είναι πως δεν αποδίδει πολύ καλά αποτελέσματα, κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται σε πολλές αιτίες. Κατ' αρχάς δε μπορούμε να γνωρίζουμε αν τα δεδομένα που είχαμε στη διάθεσή μας ήταν χρήσιμα για να εφαρμόσουμε τη συγκεκριμένη διαδικασία, αν δηλαδή όντως τα άτομα είχαν διαχωριστεί σύμφωνα με το πού ανήκουν στο φάσμα. Επομένως, η αξιοποίηση της πληροφορίας που δόθηκε από τους ειδικευόμενους οι οποίοι έκαναν τη διάγνωση, μπορεί να καταλογιστεί ως μία ακόμα αιτία.

Ένας επιπλέον λόγος μπορεί να ήταν κι η επιλογή των περιοχών που δομούσαν τα δίκτυά μας, ή ακόμα οι μέθοδοι που αξιοποιήσαμε για τη μείωση του χώρου των χαρακτηριστικών. Ακόμα κι η απόφαση αν θα εφαρμόσουμε το z-μετασχηματισμό ή όχι, αλλά και το ποιες από όλες τις παραγόμενες τιμές θα κρατήσουμε, για παράδειγμα όσο αφορά στη δυναμική FC, όπου κρατούσαμε τη μέση τιμή, τη διασπορά, την κύρτωση και τη λοξότητα, ή

όσον αφορά στις από κοινού εντροπίες, οι οποίες φάνηκαν σε ορισμένες φορές να πληρούν τα κατάλληλα κριτήρια.

Προφανώς ο χώρος εξερεύνησης του αυτισμού και της πρόβλεψής του αναμένεται να εξετασθεί στο μέλλον ακόμα περισσότερο, καθώς η επιστήμη ακόμα δεν έχει καταλήξει σε κάποιο σαφές και ασφαλές αποτέλεσμα, προκειμένου η διάγνωση να είναι σωστή και εμπειριστατωμένη κι όχι στηριγμένη στην προσωπική άποψη που μπορεί να έχει ένας ειδικευόμενος.

Βιβλιογραφία

1. Logothetis, N.K., *The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal*. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2002. **357**(1424): p. 1003-1037.
2. Ames, A., 3rd, *CNS energy metabolism as related to function*. Brain Res Brain Res Rev, 2000. **34**(1-2): p. 42-68.
3. Catani, M. and M. Thiebaut de Schotten, *Atlas of Human Brain Connections*. 2015, London: OXFORD.
4. Vesalius, *De humani corporis fabrica libri septem*. 1543, Basel: Oporinus.
5. Willis, T., *Cerebri anatome*. 1664, London: Martyn & Allestry.
6. Sylvius, F., *Disputationes medicarum pars prima, primarias corporis humani functiones naturales ex anatomicis, practicis et chymicis experimentiis deductas complectens*. 1663, Amsterdam: J. van den Bergh.
7. d'Azyr, V., *Traité d'anatomie et de physiologie*. 1786, Paris: Didot l'Aine.
8. Gall, F.J. and J.C. Spurzheim, *Anatomie et physiologie du systèmè nerveux en général, et du cerveau en particulier*. 1810, Paris: Schoell.
9. Auburtin, S.A.E., *Reprise de la discussion sur la forme et le volume du cerveau*. Bull Soc Anthropol, 1861. **2**.
10. Kulynych, J.J., et al., *Cortical abnormality in schizophrenia: An in vivo application of the gyrification index*. Biological Psychiatry, 1997. **41**(10): p. 995-999.
11. Penttila, J., et al., *Cortical folding difference between patients with early-onset and patients with intermediate-onset bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2009. **11**(4): p. 361-70.
12. Kates, W.R., I. Ikuta, and C.P. Burnette, *Gyrification patterns in monozygotic twin pairs varying in discordance for autism*. Autism Res, 2009. **2**(5): p. 267-78.
13. Cherry, K. <https://www.verywellmind.com/the-anatomy-of-the-brain-2794895>.
14. Marcus, E.R. and M.S. Gordon, *Angelo Mosso's Circulation of Blood in the Human Brain*. Oxford, UK.
15. Mohammad-Rezazadeh, I., et al., *Brain connectivity in autism spectrum disorder*. Curr Opin Neurol, 2016. **29**(2): p. 137-47.
16. Sporns, O., *Networks of the Brain*. 2011: MIT press.
17. Καρατόπης, Ι.Κ.Α., *Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού*. 2007.
18. Δ. ΚΟΥΤΣΟΥΡΗΣ, Κ.Ν., Σ.ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΣ, *ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ*. 2004.
19. Liney, G., *MRI in Clinical Practice*. 2006, UK: Springer.
20. Chow, M.S.M., et al., *Functional magnetic resonance imaging and the brain: A brief review*. World Journal of Radiology, 2017. **9**(1): p. 5-9.
21. Heisenberg, W., *The actual content of quantum theoretical kinematics and mechanics*. 1927, NASA: Washington, DC, United States.
22. ΚΟΥΜΑΡΙΑΝΟΣ, Δ., *ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ: ΑΠΟ ΤΙΣ ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ*. 2013, Αθήνα.
23. McRobbie, D.W., et al., *The basic stuff*, in *MRI from Picture to Proton*. 2006, Cambridge University Press: Cambridge. p. 9-10.
24. Hinshaw, W.S., P.A. Bottomley, and G.N. Holland, *Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance*. Nature, 1977. **270**: p. 722.
25. Σ., Β., *Τεχνικές μέτρησης χρόνων μαγνητικής αποκατάστασης (T1, T2, T2*) με χρήση ομοιωμάτων προσομοίωσης ανθρώπινων οστών*, in *Ιατρική Σχολή*. 2014, Πανεπιστήμιο

Πατρών: Πάτρα.

26. Lauterbur, P.C., *Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance*. Nature, 1973. **242**: p. 190.
27. Andrew, E.R., *Nuclear magnetic resonance and the brain*. Brain Topogr, 1992. **5**(2): p. 129-33.
28. Elster, E.L.A., *Active Shielded Gradients* http://clinical-mri.com/wp-content/uploads/textbooks/physics_of_cmri_3rd_edition/Physics13_108.pdf. 2016.
29. Lab, M., *Faster and Stronger Gradients* http://clinical-mri.com/wp-content/uploads/textbooks/physics_of_cmri_3rd_edition/Physics13_108.pdf. 2016.
30. Edwin, B., *High Resolution NMR*. 1999.
31. Shark, M., *Online available: <http://www.mrishark.com/k-space-filling.html>*. 2015.
32. James, W., *The Principles of Psychology*. 1890.
33. Sandrone, S., et al., *Weighing brain activity with the balance: Angelo Mosso's original manuscripts come to light*. Brain, 2014. **137**(2): p. 621-633.
34. Russell A. Poldrack, J.A.M., Thomas E. Nichols, *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. 2011, Chine: Everebest.
35. Ogawa, S., et al., *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1990. **87**(24): p. 9868-9872.
36. Barth, M. and B.A. Poser, *Advances in High-Field BOLD fMRI*. Materials, 2011. **4**(11).
37. Thulborn, K.R., et al., *Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1982. **714**(2): p. 265-270.
38. Blamire, A.M., et al., *Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992. **89**(22): p. 11069.
39. Buxton, R.B., E.C. Wong, and L.R. Frank, *Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model*. Magn Reson Med, 1998. **39**(6): p. 855-64.
40. *Online available: <http://mriquestions.com/does-boldbrain-activity.html>*. 2015.
41. Desikan, R.S., et al., *An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest*. NeuroImage, 2006. **31**(3): p. 968-980.
42. Han, H. and A.L. Glenn, *Evaluating methods of correcting for multiple comparisons implemented in SPM12 in social neuroscience fMRI studies: an example from moral psychology*. Soc Neurosci, 2018. **13**(3): p. 257-267.
43. Lieberman, M.D. and W.A. Cunningham, *Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale*. Social Cognitive and Affective Neuroscience, 2009. **4**(4): p. 423-428.
44. Johnstone, T., et al., *Motion correction and the use of motion covariates in multiple-subject fMRI analysis*. Human Brain Mapping, 2006. **27**(10): p. 779-788.
45. Bosch, V., *Statistical analysis of multi-subject fMRI data: Assessment of focal activations*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2000. **11**(1): p. 61-64.
46. van den Heuvel, M.P. and H.E. Hulshoff Pol, *Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity*. Eur Neuropsychopharmacol, 2010. **20**(8): p. 519-34.
47. Friston, K.J., et al., *Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets*. J Cereb Blood Flow Metab, 1993. **13**(1): p. 5-14.
48. Beckmann, C.F., et al., *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2005. **360**(1457): p. 1001-13.
49. Calhoun, V.D., et al., *A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis*. Hum Brain Mapp, 2001. **14**(3): p. 140-51.
50. Salvador, R., et al., *Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain*. Cereb Cortex, 2005. **15**(9): p. 1332-42.

51. Thirion, B., S. Dodel, and J.-B. Poline, *Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets*. NeuroImage, 2006. **29**(1): p. 321-327.
52. van den Heuvel, M., R. Mandl, and H. Hulshoff Pol, *Normalized Cut Group Clustering of Resting-State fMRI Data*. PLOS ONE, 2008. **3**(4): p. e2001.
53. Biswal, B., et al., *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magn Reson Med, 1995. **34**(4): p. 537-41.
54. Janine Bijsterbosch, S.S., Christian Beckmann, *Resting State fMRI Functional Connectivity*, ed. M.C. Mark Jenkinson. 2017: OXFORD.
55. Chang, C. and G.H. Glover, *Relationship between respiration, end-tidal CO₂, and BOLD signals in resting-state fMRI*. Neuroimage, 2009. **47**(4): p. 1381-93.
56. Van Dijk, K.R., M.R. Sabuncu, and R.L. Buckner, *The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI*. Neuroimage, 2012. **59**(1): p. 431-8.
57. Lowel, S. and W. Singer, *Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity*. Science, 1992. **255**(5041): p. 209-12.
58. Smith, S.M., et al., *Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(31): p. 13040-5.
59. Shirer, W.R., et al., *Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns*. Cerebral Cortex (New York, NY), 2012. **22**(1): p. 158-165.
60. Cavanna, A.E. and M.R. Trimble, *The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates*. Brain, 2006. **129**(Pt 3): p. 564-83.
61. Baars, B.J. and N.M. Gage, *Chapter 12 - Goals, executive control, and action*, in *Cognition, Brain, and Consciousness (Second Edition)*, B.J. Baars and N.M. Gage, Editors. 2010, Academic Press: London. p. 398-419.
62. Warrier, C., et al., *Relating structure to function: Heschl's Gyrus and acoustic processing*. The Journal of Neuroscience, 2009. **29**(1): p. 61-69.
63. Uddin, L.Q., *The self in autism: An emerging view from neuroimaging*. Neurocase, 2011. **17**(3): p. 201-208.
64. McGlashan, T.H., *Eugen Bleuler: Centennial Anniversary of His 1911 Publication of Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Schizophrenia Bulletin, 2011. **37**(6): p. 1101-1103.
65. Kanner, L., *Autistic disturbances of affective contact*. Nervous Child 2, 1943: p. 217-250.
66. Lyons, V. and M. Fitzgerald, *Asperger (1906-1980) and Kanner (1894-1981), the two pioneers of autism*. J Autism Dev Disord, 2007. **37**(10): p. 2022-3.
67. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Vol. 5. 2013, USA: APA. 947.
68. Lauritsen, M.B., *Autism spectrum disorders*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2013. **22 Suppl 1**: p. S37-42.
69. Assaf, M., et al., *Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients*. Neuroimage, 2010. **53**(1): p. 247-56.
70. Frith, U. and C.D. Frith, *Development and neurophysiology of mentalizing*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2003. **358**(1431): p. 459-73.
71. Baron-Cohen, S., et al., *Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism*. J Autism Dev Disord, 1999. **29**(5): p. 407-18.
72. Castelli, F., et al., *Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes*. Brain, 2002. **125**(Pt 8): p. 1839-49.
73. Kana, R.K., et al., *Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution*. Soc Neurosci, 2009. **4**(2): p. 135-52.
74. Piggot, J., et al., *Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum*

- disorder: a functional imaging study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. **43**(4): p. 473-80.
75. Cherkassky, V.L., et al., *Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism.* Neuroreport, 2006. **17**(16): p. 1687-90.
 76. Kennedy, D.P. and E. Courchesne, *The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism.* Neuroimage, 2008. **39**(4): p. 1877-85.
 77. Monk, C.S., et al., *Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders.* Neuroimage, 2009. **47**(2): p. 764-72.
 78. Fox, M.D., et al., *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(27): p. 9673-8.
 79. Greicius, M.D., et al., *Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(1): p. 253-8.
 80. Raichle, M.E., et al., *A default mode of brain function.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(2): p. 676-682.
 81. Shulman, G.L., et al., *Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex.* J Cogn Neurosci, 1997. **9**(5): p. 648-63.
 82. Weng, S.J., et al., *Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders.* Brain Res, 2010. **1313**: p. 202-14.
 83. Hadjikhani, N., et al., *Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces.* Neuroimage, 2004. **22**(3): p. 1141-50.
 84. Critchley, H.D., et al., *Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation.* Brain, 2001. **124**(Pt 5): p. 1003-12.
 85. Schultz, R.T., et al., *Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome.* Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(4): p. 331-40.
 86. Adolphs, R., *The neurobiology of social cognition.* Curr Opin Neurobiol, 2001. **11**(2): p. 231-9.
 87. Pelphrey, K.A., et al., *Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism.* Social Cognitive and Affective Neuroscience, 2007. **2**(2): p. 140-149.
 88. Dawson, G., et al., *Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development.* Child Dev, 2002. **73**(3): p. 700-17.
 89. Joseph, R.M. and J. Tanaka, *Holistic and part-based face recognition in children with autism.* J Child Psychol Psychiatry, 2003. **44**(4): p. 529-42.
 90. Klin, A., et al., *Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism.* Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(9): p. 809-16.
 91. Monk, C.S., et al., *Neural circuitry of emotional face processing in autism spectrum disorders.* J Psychiatry Neurosci, 2010. **35**(2): p. 105-14.
 92. Dalton, K.M., et al., *Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism.* Nat Neurosci, 2005. **8**(4): p. 519-26.
 93. Shen, M.D., et al., *Functional Connectivity of the Amygdala Is Disrupted in Preschool-Aged Children With Autism Spectrum Disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2016. **55**(9): p. 817-24.
 94. Swartz, J.R., et al., *Amygdala habituation and prefrontal functional connectivity in youth with autism spectrum disorders.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2013. **52**(1): p. 84-93.
 95. Cerliani, L., et al., *Increased Functional Connectivity Between Subcortical and Cortical Resting-State Networks in Autism Spectrum Disorder.* JAMA Psychiatry, 2015. **72**(8): p. 767-77.
 96. Di Martino, A., et al., *Aberrant striatal functional connectivity in children with autism.* Biol

- Psychiatry, 2011. **69**(9): p. 847-56.
97. Shih, P., et al., *Functional differentiation of posterior superior temporal sulcus in autism: a functional connectivity magnetic resonance imaging study*. Biol Psychiatry, 2011. **70**(3): p. 270-7.
 98. Supekar, K., et al., *Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits*. Cell Rep, 2013. **5**(3): p. 738-47.
 99. Mason, R.A., et al., *Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism*. Neuropsychologia, 2008. **46**(1): p. 269-80.
 100. Allison, T., A. Puce, and G. McCarthy, *Social perception from visual cues: role of the STS region*. Trends Cogn Sci, 2000. **4**(7): p. 267-278.
 101. Saxe, R. and N. Kanwisher, *People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind"*. Neuroimage, 2003. **19**(4): p. 1835-42.
 102. Hazlett, H.C., et al., *Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism*. Biol Psychiatry, 2006. **59**(1): p. 1-6.
 103. Kleinmans, N.M., et al., *Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing*. Brain, 2008. **131**(Pt 4): p. 1000-12.
 104. Herbert, M.R., et al., *Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder*. Ann Neurol, 2004. **55**(4): p. 530-40.
 105. Courchesne, E., et al., *Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study*. Neurology, 2001. **57**(2): p. 245-54.
 106. Yerys, B.E., et al., *Default mode network segregation and social deficits in autism spectrum disorder: Evidence from non-medicated children*. NeuroImage : Clinical, 2015. **9**: p. 223-232.
 107. Canales, J.J. and A.M. Graybiel, *A measure of striatal function predicts motor stereotypy*. Nat Neurosci, 2000. **3**(4): p. 377-83.
 108. Fournier, K.A., et al., *Motor coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis*. J Autism Dev Disord, 2010. **40**(10): p. 1227-40.
 109. Allen, G. and E. Courchesne, *Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(2): p. 262-73.
 110. Muller, R.A., et al., *Atypical patterns of cerebral motor activation in autism: a functional magnetic resonance study*. Biol Psychiatry, 2001. **49**(8): p. 665-76.
 111. Luna, B., et al., *Maturation of executive function in autism*. Biol Psychiatry, 2007. **61**(4): p. 474-81.
 112. Goldberg, M.C., et al., *Deficits in the initiation of eye movements in the absence of a visual target in adolescents with high functioning autism*. Neuropsychologia, 2002. **40**(12): p. 2039-49.
 113. Thakkar, K.N., et al., *Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ASD)*. Brain, 2008. **131**(Pt 9): p. 2464-78.
 114. Mosconi, M.W. and J.A. Sweeney, *Sensorimotor dysfunctions as primary features of autism spectrum disorders*. Science China. Life sciences, 2015. **58**(10): p. 1016-1023.
 115. Bryson, S.E., et al., *A prospective case series of high-risk infants who developed autism*. J Autism Dev Disord, 2007. **37**(1): p. 12-24.
 116. Teitelbaum, P., et al., *Movement analysis in infancy may be useful for early diagnosis of autism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(23): p. 13982-7.
 117. Landa, R.J., K.C. Holman, and E. Garrett-Mayer, *Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(7): p. 853-64.
 118. Zwaigenbaum, L., et al., *Behavioral manifestations of autism in the first year of life*. Int J Dev

- Neurosci, 2005. **23**(2-3): p. 143-52.
119. Damasio, A.R. and R.G. Maurer, *A neurological model for childhood autism*. Arch Neurol, 1978. **35**(12): p. 777-86.
 120. Kercood, S., et al., *Working memory and autism: A review of literature*. Research in Autism Spectrum Disorders, 2014. **8**(10): p. 1316-1332.
 121. Owen, E.R., H.A. Baumgartner, and S.M. Rivera, *Using infrared eye-tracking to explore ordinal numerical processing in toddlers with Fragile X Syndrome*. J Neurodev Disord, 2013. **5**(1): p. 1.
 122. Geurts, H.M., S.F. van den Bergh, and L. Ruzzano, *Prepotent response inhibition and interference control in autism spectrum disorders: two meta-analyses*. Autism Res, 2014. **7**(4): p. 407-20.
 123. Willcutt, E.G., et al., *Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1336-46.
 124. Demetriou, E.A., et al., *Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function*. Molecular Psychiatry, 2017. **23**: p. 1198.
 125. Guasch, R.F., J.M.S. Gavaldà, and M.P. Vallès, *Executive Function Assessment in Children with ASD through ENFEN: Guidance for Teachers*. Procedia - Social and Behavioral Sciences, 2014. **114**: p. 730-734.
 126. Pellicano, E., *The Development of Executive Function in Autism*. Autism Research and Treatment, 2012. **2012**: p. 8.
 127. Posner, M.I. and M.K. Rothbart, *Developing mechanisms of self-regulation*. Development and Psychopathology, 2000. **12**(3): p. 427-441.
 128. Dietterich, T., *Machine-learning research: four current directions*. AI Magazine, 1997. **18**: p. 97-136.
 129. Suthaharan, S., *Big data classification: problems and challenges in network intrusion prediction with machine learning*. SIGMETRICS Perform. Eval. Rev., 2014. **41**(4): p. 70-73.
 130. Hastie, T., R. Tibshirani, and J. Friedman, *The Elements of Statistical Learning*. 2009: Springer-Verlag New York. 745.
 131. Jain, A.K., *Data clustering: 50 years beyond K-means*. Pattern Recognition Letters, 2010. **31**(8): p. 651-666.
 132. Suthaharan, S., *Machine Learning Models And Algorithms for Big Data Classification*. Vol. 36. 2015: Springer.
 133. Kotsiantis, S.B., *Supervised Machine Learning: A Review of Classification Techniques*, in *Proceedings of the 2007 conference on Emerging Artificial Intelligence Applications in Computer Engineering: Real Word AI Systems with Applications in eHealth, HCI, Information Retrieval and Pervasive Technologies*. 2007, IOS Press. p. 3-24.
 134. Okun, O. and G. Valentini, *Applications of Supervised and Unsupervised Ensemble Methods*. 2009: Springer Publishing Company, Incorporated. 268.
 135. Maimon, O. and L. Rokach, *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*. 2010: Springer Publishing Company, Incorporated. 1285.
 136. Hearst, M.A., *Support Vector Machines*. IEEE Intelligent Systems, 1998. **13**(4): p. 18-28.
 137. Rokach, L. and O. Maimon, *Top-down induction of decision trees classifiers - a survey*. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews), 2005. **35**(4): p. 476-487.
 138. Breiman, L., *Random Forests*. Mach. Learn., 2001. **45**(1): p. 5-32.
 139. G., H.E., et al., *Improving neural networks by preventing co-adaptation of feature detectors*. 2012.
 140. Kohavi, R., *A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection*, in *Proceedings of the 14th international joint conference on Artificial intelligence -*

- Volume 2. 1995, Morgan Kaufmann Publishers Inc.: Montreal, Quebec, Canada. p. 1137-1143.
141. Arlot, S. and A. Celisse, *A survey of cross-validation procedures for model selection*. 2010. **4**(0): p. 40-79.
 142. Suominen, H., T. Pahikkala, and T. Salakoski. *Critical points in assessing learning performance via cross-validation*. in *Critical points in assessing learning performance via cross-validation*. 2008.
 143. Elisseeff, A. and M. Pontil. *Leave-one-out error and stability of learning algorithms with applications*. 2003.
 144. Molina, L.C., L. Belanche, and A. Nebot. *Feature selection algorithms: a survey and experimental evaluation*. in *2002 IEEE International Conference on Data Mining, 2002. Proceedings*. 2002.
 145. Caruana, A.R. and D. Freitag, *How Useful is Relevance?* 1994: New Orleans.
 146. Liu, H. and H. Motoda, *Feature Selection for Knowledge Discovery and Data Mining*. 1998: Kluwer Academic Publishers. 214.
 147. Chandrashekar, G. and F. Sahin, *A survey on feature selection methods*. *Computers & Electrical Engineering*, 2014. **40**(1): p. 16-28.
 148. Ganapathy, V. *Learning API mappings for programming platforms*. 2013.
 149. Online available: <https://towardsdatascience.com/understanding-the-kernel-trick-e0bc6112ef78>.
 150. Robins, D.L., et al., *Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised With Follow-up (M-CHAT-R/F)*. *Pediatrics*, 2014. **133**(1): p. 37-45.
 151. Baio, J., et al., *Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014*. *MMWR Surveill Summ*, 2018. **67**(6): p. 1-23.
 152. Baron-Cohen, S., et al., *The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians*. *J Autism Dev Disord*, 2001. **31**(1): p. 5-17.
 153. Lord, C., et al., *The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism*. *J Autism Dev Disord*, 2000. **30**(3): p. 205-23.
 154. Snow, A.V., L. Lecavalier, and C. Houts, *The structure of the Autism Diagnostic Interview-Revised: diagnostic and phenotypic implications*. *J Child Psychol Psychiatry*, 2009. **50**(6): p. 734-42.
 155. Barrett, S.L., et al., *The Adult Repetitive Behaviours Questionnaire-2 (RBQ-2A): A Self-Report Measure of Restricted and Repetitive Behaviours*. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015. **45**(11): p. 3680-3692.
 156. Yerys, B.E. and B.F. Pennington, *How do we establish a biological marker for a behaviorally defined disorder? Autism as a test case*. *Autism Res*, 2011. **4**(4): p. 239-41.
 157. Plitt, M., K.A. Barnes, and A. Martin, *Functional connectivity classification of autism identifies highly predictive brain features but falls short of biomarker standards*. *Neuroimage Clin*, 2015. **7**: p. 359-66.
 158. Betzel, R.F., et al., *Dynamic fluctuations coincide with periods of high and low modularity in resting-state functional brain networks*. *NeuroImage*, 2016. **127**: p. 287-297.
 159. Long, Z., et al., *Alteration of functional connectivity in autism spectrum disorder: effect of age and anatomical distance*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 26527.
 160. Chen, C.P., et al., *Diagnostic classification of intrinsic functional connectivity highlights somatosensory, default mode, and visual regions in autism*. *Neuroimage Clin*, 2015. **8**: p. 238-45.

161. Abi-Dargham, A. and G. Horga, *The search for imaging biomarkers in psychiatric disorders*. Nat Med, 2016. **22**(11): p. 1248-1255.
162. Hwang, B.J., M.A. Mohamed, and J.R. Brasic, *Molecular imaging of autism spectrum disorder*. Int Rev Psychiatry, 2017. **29**(6): p. 530-554.
163. Manglunia, A.S. and A.D. Puranik, *FDG PET/CT findings in a clinically diagnosed case of childhood autism*. Indian Journal of Nuclear Medicine : IJNM : The Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India, 2016. **31**(2): p. 138-140.
164. O'Reilly, C., J.D. Lewis, and M. Elsabbagh, *Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies*. PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0175870.
165. Zurcher, N.R., et al., *A systematic review of molecular imaging (PET and SPECT) in autism spectrum disorder: current state and future research opportunities*. Neurosci Biobehav Rev, 2015. **52**: p. 56-73.
166. Billstedt, E., I.C. Gillberg, and C. Gillberg, *Autism in adults: symptom patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood*. J Child Psychol Psychiatry, 2007. **48**(11): p. 1102-10.
167. Anderson, J.S., et al., *Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism*. Brain, 2011. **134**(Pt 12): p. 3742-54.
168. Plitt, M., K.A. Barnes, and A. Martin, *Functional connectivity classification of autism identifies highly predictive brain features but falls short of biomarker standards*. NeuroImage: Clinical, 2015. **7**: p. 359-366.
169. Jenkinson, M., et al., *FSL*. Neuroimage, 2012. **62**(2): p. 782-90.
170. Smith, S.M., et al., *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, 2004. **23 Suppl 1**: p. S208-19.
171. Smith, S.M., et al., *Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(31): p. 13040-13045.
172. Online available: https://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html.
173. ABIDE: http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/.
174. Craddock, C., et al., *Towards Automated Analysis of Connectomes: The Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (C-PAC)*. Frontiers in Neuroinformatics.
175. Avants, B.B., et al., *The Insight ToolKit image registration framework*. Frontiers in neuroinformatics, 2014. **8**: p. 44-44.
176. Zijdenbos, A.P., R. Forghani, and A.C. Evans, *Automatic "pipeline" analysis of 3-D MRI data for clinical trials: application to multiple sclerosis*. IEEE Trans Med Imaging, 2002. **21**(10): p. 1280-91.
177. Reuter, M., et al., *Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis*. Neuroimage, 2012. **61**(4): p. 1402-18.
178. Bull, A.D., *Convergence rates of efficient global optimization algorithms*. Journal of Machine Learning Research, 2011.
179. Gelbart, M.A., J. Snoek, and R.P. Adams, *Bayesian optimization with unknown constraints*, in *Proceedings of the Thirtieth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*. 2014, AUAI Press: Quebec City, Quebec, Canada. p. 250-259.
180. Snoek, J., H. Larochelle, and R.P. Adams, *Practical Bayesian optimization of machine learning algorithms*, in *Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 2*. 2012, Curran Associates Inc.: Lake Tahoe, Nevada. p. 2951-2959.
181. Friston, K.J., *Functional and effective connectivity: a review*. Brain Connect, 2011. **1**(1): p. 13-36.
182. Preti, M.G., T.A. Bolton, and D. Van De Ville, *The dynamic functional connectome: State-of-*

- the-art and perspectives*. Neuroimage, 2017. **160**: p. 41-54.
183. Hutchison, R.M., et al., *Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations*. Neuroimage, 2013. **80**: p. 360-78.
 184. Hutchison, R.M., et al., *Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques*. Hum Brain Mapp, 2013. **34**(9): p. 2154-77.
 185. Chang, C. and G.H. Glover, *Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI*. Neuroimage, 2010. **50**(1): p. 81-98.
 186. Jones, D.T., et al., *Non-stationarity in the "resting brain's" modular architecture*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e39731.
 187. Haralick, R.M., K. Shanmugam, and I. Dinstein, *Textural Features for Image Classification*. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, 1973. **SMC-3**(6): p. 610-621.
 188. Power, J.D., et al., *Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion*. Neuroimage, 2012. **59**(3): p. 2142-54.
 189. Abraham, A., et al., *Deriving reproducible biomarkers from multi-site resting-state data: An Autism-based example*. NeuroImage, 2017. **147**: p. 736-745.
 190. Andrew. Hall, M., *Correlation-Based Feature Selection for Machine Learning*. Vol. 19. 2000.
 191. Kira, K. and L.A. Rendell, *A Practical Approach to Feature Selection*, in *Machine Learning Proceedings 1992*, D. Sleeman and P. Edwards, Editors. 1992, Morgan Kaufmann: San Francisco (CA). p. 249-256.
 192. Ambroise, C. and G.J. McLachlan, *Selection bias in gene extraction on the basis of microarray gene-expression data*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002. **99**(10): p. 6562-6566.
 193. Roffo, G. and S. Melzi, *Features Selection via Eigenvector Centrality*. 2016.
 194. Roffo, G., S. Melzi, and M. Cristani, *Infinite Feature Selection*. 2015. 4202-4210.
 195. Zeng, H. and Y.M. Cheung, *Feature Selection and Kernel Learning for Local Learning-Based Clustering*. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2011. **33**(8): p. 1532-47.
 196. Bradley, P.S. and O.L. Mangasarian, *Feature Selection via Concave Minimization and Support Vector Machines*, in *Proceedings of the Fifteenth International Conference on Machine Learning*. 1998, Morgan Kaufmann Publishers Inc. p. 82-90.
 197. Yang, Y., et al., *$l_{2,1}$ -norm regularized discriminative feature selection for unsupervised learning*, in *Proceedings of the Twenty-Second international joint conference on Artificial Intelligence - Volume Volume Two*. 2011, AAAI Press: Barcelona, Catalonia, Spain. p. 1589-1594.
 198. Cai, D., C. Zhang, and X. He, *Unsupervised feature selection for multi-cluster data*, in *Proceedings of the 16th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*. 2010, ACM: Washington, DC, USA. p. 333-342.
 199. Roffo, G., et al., *Infinite Latent Feature Selection: A Probabilistic Latent Graph-Based Ranking Approach*. 2017.
 200. He, X., D. Cai, and P. Niyogi, *Laplacian score for feature selection*, in *Proceedings of the 18th International Conference on Neural Information Processing Systems*. 2005, MIT Press: Vancouver, British Columbia, Canada. p. 507-514.