



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ

**Μεθοδολογίες Εκτίμησης Δυναμικής Λειτουργικής
Συνδεσιμότητας Σε Δεδομένα Λειτουργικής Απεικόνισης
Μαγνητικού Συντονισμού**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ

ΑΝΤΩΝΗ Δ. ΣΑΒΒΑ

Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ

**Μεθοδολογίες Εκτίμησης Δυναμικής Λειτουργικής
Συνδεσιμότητας Σε Δεδομένα Λειτουργικής Απεικόνισης
Μαγνητικού Συντονισμού**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ

ΑΝΤΩΝΗ Δ. ΣΑΒΒΑ

Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Συμβουλευτική Επιτροπή: Καθ. Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθ. Κωνσταντίνα Νικήτα
Αν. Καθ. Νικόλαος Σμυρνής

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την

.....
Γ. Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Κ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Ν. Σμυρνής
Αν. Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ε. Καρανάσιου
Αν. Καθηγήτρια Α.Σ.Ε.Ι.-Σ.Σ.Ε.

.....
Ε. Βεντούρας
Καθηγητής
Πανεπιστήμιο Δυτ. Αττικής

.....
Γ. Μήτσης
Αν. Καθηγητής McGill

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2019

.....
Αντώνης Δ. Σάββα

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

Copyright © Αντώνης Δ. Σάββα, 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.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Γιώργο Ματσόπουλο για την εμπιστοσύνη που έδειξε προς το πρόσωπό μου, αλλά και για την ευκαιρία που μου έδωσε να εξειδικευτώ σε ένα τόσο ενδιαφέρον αντικείμενο, καθώς επίσης και για την καθοδήγηση και την πολύτιμη βοήθειά του σε όλες τις φάσεις της εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής. Ευχαριστώ επίσης και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, την Καθηγήτρια Ε.Μ.Π. κα Κωνσταντίνα Νικήτα και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ε.Κ.Π.Α. κ. Νικόλαο Σμυρνή. Ιδιαίτερα, θέλω να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή McGill κ. Γιώργο Μήτση, ο οποίος με τις αμέτρητες συμβουλές και παραινέσεις του με βοήθησε σε πολύ μεγάλο βαθμό να κατανοήσω τις λεπτομέρειες αυτού του πολύπλευρου ερευνητικού αντικειμένου. Η βοήθεια που μου πρόσφερε ήταν απαραίτητη και καίριας σημασίας έτσι ώστε να μπορέσει να ολοκληρωθεί αυτή η διδακτορική διατριβή.

Η υλοποίηση των μεθόδων του Κεφαλαίου 4 υποστηρίχθηκε από υπολογιστικό χρόνο που χορηγήθηκε από το Εθνικό Δίκτυο Έρευνας & Τεχνολογίας στην Εθνική Μονάδα HPC – ARIS, στο πλαίσιο του έργου ra170905 – BrainConnectInfo. Στα πλαίσια αυτά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Δημήτριο Δελλή του Εθνικού Δικτύου Έρευνας & Τεχνολογίας για την υποστήριξη που παρείχε καθόλη τη διάρκεια του έργου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ. Θεόδωρο Οικονομόπουλο, ο οποίος με τίμησε με τη συνεργασία και τη φιλία του όλα αυτά τα χρόνια. Η βοήθειά του σε διάφορα ζητήματα και οι γενικότερες συμβουλές του ήταν καθοριστικές, δίνοντάς μου την ευκαιρία να αναπτύξω πολλές δεξιότητες οι οποίες φάνηκαν ιδιαίτερα χρήσιμες για την ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Σε προσωπικό επίπεδο θέλω να ευχαριστήσω τους φίλους μου Χρίστο, Νεοκλή και Μιχάλη, αλλά και όλους όσους είτε άμεσα είτε έμμεσα προσέφεραν βοήθεια έτσι ώστε να ολοκληρωθεί αυτή η διατριβή.

Τέλος, οι πιο θερμές μου ευχαριστίες απευθύνονται στην οικογένειά μου, που με στήριξε ηθικά και υλικά καθ' όλη τη διάρκεια της διαδρομής.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε με χρηματοδότηση από τον Ειδικό Λογαριασμό Έρευνας Ε.Μ.Π.

Περίληψη

Πρόσφατες μελέτες που σχετίζονται με την εκτίμηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στη λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας αποκάλυψαν ότι τα πρότυπα σύνδεσης παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις (δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα), σε αντίθεση με προηγούμενες υποθέσεις στασιμότητας. Μια ευρέως εφαρμοζόμενη μέθοδος για την εκτίμηση της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας είναι η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου. Σύμφωνα με αυτή την μέθοδο, τα δεδομένα χωρίζονται σε τμήματα ίσου μήκους (μέγεθος παραθύρου) και χρησιμοποιείται μια μετρική συσχέτισης για την αξιολόγηση της συνδεσιμότητας μέσα σε αυτά τα τμήματα, όπου το μέγεθος παραθύρου συχνά επιλέγεται εμπειρικά. Συνήθως, στα δεδομένα μέσα σε κάθε παράθυρο αποδίδονται ίσα βάρη. Ωστόσο, έχει υποστηριχθεί ότι αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να οδηγήσει σε απότομες αλλαγές στην εκτίμηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στην περίπτωση παρουσίας θορύβου με την μορφή ακραίων τιμών. Για την ελαχιστοποίηση της ευαισθησίας σε αυτού του είδους θόρυβο, χρησιμοποιήθηκαν στη βιβλιογραφία διάφορες συναρτήσεις παραθύρου.

Στο πρώτο μέρος της παρούσας διατριβής, διερευνάται αυστηρά η εκτίμηση της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας σε δεδομένα λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας, χρησιμοποιώντας την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου. Αρχικά, για να εξεταστούν πλήρως οι επιδράσεις της στάθμισης στη μέθοδο αυτή, η παρούσα διατριβή διενεργεί μια εξαντλητική έρευνα χρησιμοποιώντας δέκα διαφορετικές συναρτήσεις παραθύρου. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται μια λεπτομερής σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μετρικών συσχέτισης σε ένα ευρύ φάσμα μεγεθών παραθύρων, με σκοπό τον συστηματικό καθορισμό μιας βέλτιστης επιλογής παραμέτρων για την αξιολόγηση της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας. Η στατιστική συμπερασματολογία επιτυγχάνεται με τη χρήση ελέγχου υποθέσεων βασισμένου σε υποκατάστατα δεδομένα, με σκοπό την κατασκευή της μηδενικής υπόθεσης της απουσίας δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας. Βάσει αυτής της ανάλυσης, επιδιώκεται ο προσδιορισμός της ευαισθησίας κάθε μετρικής και συνάρτησης παραθύρου σε σχέση με το μέγεθος παραθύρου, για τον προσδιορισμό της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας.

Στο δεύτερο μέρος της παρούσας διατριβής, χρησιμοποιείται μια άλλη μέθοδος εκτίμησης της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, σύμφωνα με την οποία οι χρονοσειρές απεικονίζονται στο πεδίο του χρόνου–συχνότητας. Αυτή η μέθοδος βασίζεται στον μετασχηματισμό κυματιδίων για την απόκτηση μιας μετρικής συνάφειας των εξεταζόμενων σημάτων στο χρόνο και στη συχνότητα, καθώς και την μεταξύ τους διαφορά φάσης. Ακολούθως, εκτιμώνται χαρακτηριστικές καμπύλες που υποδεικνύουν τα πιο σημαντικά μήκη κύματος στη δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα. Χρησιμοποιώντας τόσο οπτικές αναπαραστάσεις όσο και πλαίσιο ελέγχου υποθέσεων βασισμένο σε υποκατάστατα δεδομένα επιτυγχάνεται ευρύτερη ερμηνεία

της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, η οποία απαιτεί μόνο την επιλογή της συνάρτησης βάσης για το μετασχηματισμό κυματιδίων, σε αντίθεση με τη μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου που απαιτεί τον ορισμό της μετρικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, του μεγέθους παραθύρου, της μετατόπισης παραθύρου και της συνάρτησης παραθύρου. Ως εκ τούτου, τα συμπεράσματα εξαρτώνται από λιγότερες μεθοδολογικές παραμέτρους και μπορούν να παρέχουν καλύτερη κατανόηση των προτύπων λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου που βρίσκεται σε ηρεμία.

Λέξεις κλειδιά: μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου, μέγεθος παραθύρου, μετρικές λειτουργικής συνδεσιμότητας, υποκατάστατα δεδομένα, μέθοδος χρόνου–συχνότητας, μετασχηματισμός κυματιδίων, μέση χρονική συνάφεια, δίκτυα ηρεμίας, δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας.

Abstract

Recent studies related to assessing functional connectivity in resting-state functional Magnetic Resonance Imaging have revealed that the resulting connectivity patterns exhibit considerable fluctuations (dynamic functional connectivity) contrary to earlier assumptions of stationarity. A widely applied method for quantifying dynamic functional connectivity is the sliding window method. According to this method, the data are divided into segments with the same length (window size) and a correlation metric is employed to assess connectivity within these segments, whereby the window size is often empirically chosen. Usually, the data points inside each window are given equal weights; however, it has been argued that this approach could result in abrupt changes in windowed metric series if an outlier is considered. For minimizing sensitivity to outliers a variety of window functions were employed in the corresponding literature.

In the present thesis, the assessment of dynamic functional connectivity from resting-state functional Magnetic Resonance Imaging data, is rigorously investigated using the sliding window method. Firstly, to fully examine the effects of weighting in the sliding window method, the present thesis accomplishes an exhaustive investigation using ten different window functions. Secondly, a detailed comparison is performed between different correlation metrics across a wide range of window sizes, aiming to systematically define an optimum parameter selection to assess dynamic functional connectivity. Statistical inference is achieved by employing a hypothesis testing framework based on surrogate data, for constructing the null hypothesis of dynamic functional connectivity absence. Based on this analysis, we sought to identify the sensitivity of each metric and window function with respect to window size, for identifying dynamic functional connectivity.

Subsequently, another method for estimating dynamic functional connectivity is considered, whereby the time-series are projected to the time-frequency domain. This technique is based on the wavelet transform for obtaining a coherence measure of the examined signals in both time and frequency, as well as their phase coupling values. Next, characteristic curves are estimated indicating the most prominent wavelengths in dynamic functional connectivity. Using both visual illustrations and a hypothesis testing framework based on surrogate data, a broader interpretation of dynamic functional connectivity is achieved, which only requires the selection of the wavelet basis function for the transform, as opposed to the sliding window method that requires the definition of the functional connectivity metric, window size, window shifting and window function. Consequently, the conclusions depend on fewer methodological parameters and can provide a better understanding of functional connectivity patterns of the resting brain.

Key words: sliding window method, window size, functional connectivity metrics, surrogate data, time-frequency method, wavelet transform, time-averaged coherence, resting state networks, default mode network.

Στην οικογένεια και στους φίλους μου

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1:	Εισαγωγή.....	23
1.1	Στόχος Διδακτορικής Διατριβής.....	23
1.2	Διάρθρωση Διδακτορικής Διατριβής.....	24
1.3	Βιβλιογραφία.....	26
Κεφάλαιο 2:	Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού και Συνδεσιμότητα.....	29
2.1	Εισαγωγή.....	29
2.2	Το νευρικό σύστημα και ο εγκέφαλος.....	29
2.2.1	Νευρικό σύστημα.....	29
2.2.2	Η θέση του εγκεφάλου ως προς το νευρικό σύστημα.....	30
2.2.3	Στοιχεία για τον εγκέφαλο.....	33
2.2.4	Εγκεφαλικές δομές.....	34
2.2.5	Εγκεφαλικός φλοιός.....	35
2.3	Βασικές αρχές απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.....	38
2.4	Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.....	48
2.5	Δίκτυα ηρεμίας εγκεφάλου.....	53
2.6	Λήψη δεδομένων και προ-επεξεργασία.....	56
2.6.1	Παράμετροι λήψης.....	56
2.6.2	Διάρκεια σάρωσης.....	58
2.6.3	Ανοιχτά μάτια έναντι κλειστών.....	59
2.6.4	Προ-επεξεργασία.....	59
2.7	Λειτουργική συνδεσιμότητα.....	64
2.7.1	Ανάλυση συνδεσιμότητας με βάση τα ογκοστοιχεία (Voxel-based connectivity analysis).....	65
2.7.2	Ανάλυση συνδεσιμότητας με βάση κόμβους (Node – based connectivity analysis).....	67
2.8	Δυναμικές και μη στάσιμες μέθοδοι.....	73
2.9	Βιβλιογραφία.....	76
Κεφάλαιο 3:	Μέθοδος Κυλιόμενου Παραθύρου με Στάθμιση Δεδομένων.....	79
3.1	Εισαγωγή.....	79
3.2	Μεθοδολογία.....	80
3.2.1	Λήψη δεδομένων και προ-επεξεργασία.....	80
3.2.2	Καθορισμός περιοχών ενδιαφέροντος.....	82
3.2.3	Υποκατάστατα δεδομένα (Surrogate data).....	83
3.2.4	Μεθοδολογία κυλιόμενου παραθύρου.....	85
3.2.5	Κατανομή μηδενικής υπόθεσης.....	88
3.2.6	Έλεγχος υποθέσεων.....	89

3.2.7	Προσομοίωση: Προσθήκη θορύβου σχετικού με την κίνηση	90
3.2.8	Λεπτομέρειες υλοποίησης.....	92
3.3	Αποτελέσματα	92
3.3.1	Προσομοιωμένος θόρυβος Poisson.....	92
3.3.2	Ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης.....	95
3.4	Ανάλυση αποτελεσμάτων.....	98
3.4.1	Επισκόπηση τρέχοντος κεφαλαίου.....	98
3.4.2	Επίδραση προσομοιωμένου θορύβου που σχετίζεται με κίνηση.....	99
3.4.3	Επίδραση πειραματικού θορύβου που σχετίζεται με κίνηση	100
3.4.4	Επίδραση μεγέθους παραθύρου παρουσία προσομοιωμένου και πειραματικού θορύβου που σχετίζεται με κίνηση.....	101
3.4.5	Ανάλυση μοτίβων δΛΣ στο πεδίο της συχνότητας	102
3.4.6	Ευαισθησία συναρτήσεων παραθύρου παρουσία θορύβου που σχετίζεται με κίνηση .	104
3.4.7	Περιορισμοί και μελλοντικές επεκτάσεις.....	112
3.5	Συμπεράσματα.....	113
3.6	Βιβλιογραφία	114
Κεφάλαιο 4:	Μέθοδος Κυλιόμενου Παραθύρου με Διαφορετικές Μετρικές.....	119
4.1	Εισαγωγή.....	119
4.2	Μεθοδολογία.....	119
4.2.1	Λήψη δεδομένων και προ-επεξεργασία.....	120
4.2.2	Εξαγωγή χρονοσειρών	120
4.2.3	Surrogate δεδομένα.....	120
4.2.4	Μεθοδολογία κυλιόμενου παραθύρου.....	126
4.2.5	Μετρικές λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	126
4.2.6	Μέγεθος παραθύρου.....	130
4.2.7	Κατανομή μηδενικής υπόθεσης	130
4.2.8	Έλεγχος υποθέσεων.....	130
4.2.9	Λεπτομέρειες υλοποίησης.....	130
4.3	Αποτελέσματα	131
4.3.1	Επίδραση του μεγέθους παραθύρου στις παραθυροποιημένες τιμές των μετρικών	131
4.3.2	Επαναληψιμότητα εκτιμήσεων δΛΣ	133
4.3.3	Επίδραση της μετρικής ΛΣ και του μεγέθους παραθύρου στο πλήθος των δυναμικών συνδέσεων	134
4.3.4	Εντοπισμός δυναμικών συνδέσεων με το Posterior Cingulate Cortex.....	136
4.3.5	Προσδιορισμός δυναμικών συνδέσεων μεταξύ όλων των ζευγών περιοχών	138

4.4	Ανάλυση αποτελεσμάτων.....	150
4.4.1	Επισκόπηση τρέχοντος κεφαλαίου.....	150
4.4.2	Προηγούμενες μελέτες και σύγκριση με το παρόν κεφάλαιο	151
4.4.3	Πλήθος δυναμικών συνδέσεων	152
4.4.4	Καταλληλότητα μετρικών ΛΣ και μεγεθών παραθύρων για αναγνώριση δΛΣ	154
4.4.5	Μεθοδολογίες surrogate δεδομένων.....	155
4.4.6	Κατανομές μηδενικής υπόθεσης.....	157
4.4.7	Περιορισμοί και μελλοντικές επεκτάσεις.....	158
4.5	Συμπεράσματα.....	159
4.6	Βιβλιογραφία	159
Κεφάλαιο 5:	Μέθοδος Βασισμένη στον Μετασχηματισμό Κυματιδίων.....	163
5.1	Εισαγωγή.....	163
5.2	Μεθοδολογία.....	164
5.2.1	Λήψη δεδομένων και προ-επεξεργασία.....	164
5.2.2	Ορισμός περιοχών ενδιαφέροντος και εξαγωγή χρονοσειρών	166
5.2.3	Surrogate δεδομένα.....	166
5.2.4	Ανάλυση κυματιδίων	166
5.2.5	Μετρική στατιστικού ελέγχου (test statistic)	169
5.2.6	Δημιουργία κατανομής μηδενικής υπόθεσης	171
5.2.7	Έλεγχος υποθέσεων.....	171
5.2.8	Λεπτομέρειες υλοποίησης.....	171
5.3	Αποτελέσματα	172
5.3.1	Πρότυπα ΛΣ σε επίπεδο ατόμου	172
5.3.2	Πρότυπα ΛΣ σε επίπεδο ομάδας	174
5.3.3	Στατιστική συμπερασματολογία για την παρουσία δΛΣ	181
5.4	Ανάλυση αποτελεσμάτων.....	187
5.4.1	Σύνοψη παρόντος κεφαλαίου	187
5.4.2	Γιατί επιλέχθηκε η ανάλυση κυματιδίων	188
5.4.3	Γιατί επιλέχθηκαν οι καμπύλες TAC αντί του αλγορίθμου k -μέσων.....	188
5.4.4	Ανάλυση σε επίπεδο ατόμου και ομάδας.....	189
5.4.5	Στατιστικά σημαντική παρουσία δΛΣ	190
5.4.6	Μεθοδολογίες MVAR και MVPR για τη δημιουργία surrogate δεδομένων	193
5.4.7	Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες	194
5.4.8	Στοιχεία της λειτουργικής οργάνωσης του DMN	195
5.5	Συμπεράσματα.....	196

5.6	Βιβλιογραφία	197
Κεφάλαιο 6:	Γενικά Συμπεράσματα και Μελλοντικές Επεκτάσεις	199
6.1	Γενικά συμπεράσματα	199
6.2	Μελλοντικές επεκτάσεις.....	200
6.3	Βιβλιογραφία	202
Παράρτημα Α:	Συμπληρωματικό Υλικό Κεφαλαίου 3.....	205
A1.	Δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών χωρίς και με προσομοιωμένο θόρυβο Poisson	205
A2.	Δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών για τις ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης	205
A3.	Προσομοιωμένος θόρυβος Poisson στην ομάδα χαμηλής κίνησης.....	205
Παράρτημα Β:	Συμπληρωματικό Υλικό Κεφαλαίου 4.....	215
B1.	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVAR	215
B2.	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές χρησιμοποιώντας την μετρική MTD και την μέθοδο MVPR	222
B3.	Κατανομή μηδενικής υπόθεσης	227
B4.	Βιβλιογραφία	228
Παράρτημα Γ:	Συμπληρωματικό Υλικό Κεφαλαίου 5.....	229
Γ1.	WTC σε επίπεδο ομάδας	229
Γ2.	Σχετική φάση σε επίπεδο ομάδας	245
Γ3.	Καμπύλες TAC σε επίπεδο ομάδας.....	271
Ευρετήριο Όρων		287
Δημοσιεύσεις		293

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 2.1: Το νευρικό σύστημα του ανθρώπινου σώματος.....	31
Εικόνα 2.2: (α) Έκταση του νωτιαίου μυελού, από τον εγκέφαλο μέχρι και τη βάση της σπονδυλικής στήλης και (β) τα νωτιαία νεύρα με τον διαχωρισμό τους σε αυχενικά (cervical), θωρακικά (thoracic), οσφυϊκά (lumbar) και ιερά (sacral).....	32
Εικόνα 2.3: Ιεραρχική δομή του εγκεφάλου, ξεκινώντας από το κρανίο που τον περιβάλλει και φθάνοντας στο νωτιαίο μυελό που μεταφέρει τα ερεθίσματα αλλά και δράσεις σε αυτά, από και προς όλο το σώμα.....	36
Εικόνα 2.4: Τυπικός διαχωρισμός του εγκεφαλικού φλοιού σε μετωπιαίο (frontal), βρεγματικό (parietal), κροταφικό (temporal) και ινιακό (occipital) λοβό.....	37
Εικόνα 2.5: Έσω (αριστερά) και έξω (δεξιά) περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού βάσει του χάρτη Brodmann.....	37
Εικόνα 2.6: Περιστρεφόμενο πρωτόνιο υδρογόνου δημιουργεί στροφορμή (L) και μαγνητική ροπή (mp).....	39
Εικόνα 2.7: Αναπαράσταση μεταπτωτικής κίνησης ενός πυρήνα πρωτονίου.....	40
Εικόνα 2.8: Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας χαλάρωσης T1 μετά την εφαρμογή ενός παλμού διέγερσης, μέχρι να αποκατασταθεί η ισορροπία στη συνολική μαγνήτιση.	43
Εικόνα 2.9: Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας χαλάρωσης T2 και T2* μετά την εφαρμογή ενός παλμού διέγερσης, μέχρι να αποκατασταθεί η ισορροπία στη συνολική μαγνήτιση.	44
Εικόνα 2.10: Εικόνες αντίθεσης T1 (αριστερά) και T2 (δεξιά) του εγκεφάλου.....	50
Εικόνα 2.11: Συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (Bijsterbosch et al., 2017).	52
Εικόνα 2.12: Δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας σε επιφάνεια του εγκεφάλου (αριστερά) και σε ογκομετρική όψη (δεξιά). Η πάνω σειρά στα αριστερά δείχνει τον εγκέφαλο που βλέπει από την αριστερή και τη δεξιά πλευρά, ενώ η κάτω σειρά παρουσιάζει μια μεσαία όψη του εγκεφάλου. Για τις ογκομετρικές εικόνες στα δεξιά, εμφανίζονται οι πιο αντιπροσωπευτικές οβελιαίες, στεφανιαίες και οριζόντιες τομές.....	54
Εικόνα 2.13: Η χρήση ακολουθίας multiband EPI επιτρέπει τη λήψη πολλαπλών τομών ταυτόχρονα (εδώ είναι έξι). Όπως αναφέρθηκε και στο κείμενο, η κλίση των 16° μοιρών συμβάλλει στη διασφάλιση της πλήρους κάλυψης του εγκεφάλου σε ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού.	58
Εικόνα 2.14: Επίδραση χωρικής εξομάλυνσης στα δεδομένα. Η χρήση μεγάλου ποσοστού εξομάλυνσης (δεξιά) οδηγεί σε εικόνες που είναι πιο θολές.....	61
Εικόνα 2.15: Πλήρες-πλάτος-στο-μισό-μέγιστο (Full-Width-Half-Maximum) του πυρήνα Gauss (αριστερά) και τα αντίστοιχα βάρη στο 2D επίπεδο.....	61
Εικόνα 2.16: Παράδειγμα εφαρμογής υψιπερατού φιλτραρίσματος σε: (α) δύο χρονοσειρές από ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (κωδικός HCP 113922), δύο περιοχών (mPFC και PCC) χρησιμοποιώντας συχνότητες αποκοπής (β) 0.0005Hz, (γ) 0.0067Hz, (δ) 0.008Hz και (ε) 0.01Hz.....	63
Εικόνα 2.17: Γραφική αναπαράσταση της ανάλυσης ανεξάρτητων συνιστωσών. Αρχικά γίνεται αναδιοργάνωση των δεδομένων (αριστερά) και ως αποτέλεσμα λαμβάνεται μια χρονοσειρά και ένας χωρικός χάρτης, για κάθε συνιστώσα (δεξιά).....	64
Εικόνα 2.18: Ανάλυση συσχέτισης βάσει σπόρων. Πάνω φαίνεται η περιοχή ενδιαφέροντος (Posterior Cingulate Cortex), ενώ στη μέση παρουσιάζεται η μέση χρονοσειρά από αυτήν. Κάτω, εμφανίζεται ο χάρτης ΛΣ της περιοχής ενδιαφέροντος με όλα τα υπόλοιπα ογκοστοιχεία στον εγκέφαλο Στην προκειμένη περίπτωση η αναγνωρισμένες περιοχές συνθέτουν το DMN.....	66

Εικόνα 2.19: Ένα γράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παρουσιάσει τις συνδέσεις μεταξύ περιοχών. Εδώ οι περιοχές του εγκεφάλου αντιπροσωπεύονται με μαύρο χρώμα (κόμβοι 1 έως 5) και οι συνδέσεις μεταξύ αυτών εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα.....	68
Εικόνα 2.20: Τα τέσσερα βήματα για της ανάλυσης με κόμβους: (1) καθορισμός κόμβων, (2) εξαγωγή χρονοσειρών, (3) υπολογισμός ακμών και (4) κατασκευή μήτρας συνδεσιμότητας	70
Εικόνα 2.21: Η θεωρία γραφημάτων χρησιμοποιεί την μήτρα συνδεσιμότητας για να υπολογίσει διάφορες μετρικές λειτουργίας του δικτύου. Αυτές σχετίζονται με την οργάνωση και την αποδοτικότητα του και περιγράφουν ιδιότητες όπως το ελάχιστο μήκος διαδρομής, ο συντελεστής συσταδοποίησης και ο βαθμός μικρο-κοσμικότητας.	72
Εικόνα 2.22: Η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου αναλύει τις χρονοσειρές ανά ζεύγη χωρίζοντάς τις σε τμήματα ίσου μεγέθους (πάνω) και υπολογίζοντας σε κάθε ένα από αυτά την μετρική ΛΣ. Εδώ οι χρονοσειρές εξετάζονται θεωρώντας ορθογώνιο παράθυρο μήκους 80s και με τη γραμμική συσχέτιση Pearson. Το αποτέλεσμα είναι μια χρονική σειρά από τιμές της αντίστοιχης μετρικής (κάτω)	75
Εικόνα 3.1: Γραφική απεικόνιση της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου με συναρτήσεις παραθύρων, για την εκτίμηση της δΛΣ.	81
Εικόνα 3.2: Απόκριση στο πεδίο του χρόνου των συναρτήσεων παραθύρου: (α) Exponential, (β) Gaussian, (γ) Hamming, (δ) Hann, (ε) Kaiser, (ζ) Parzen, (η) Rectangular, (θ) Tapered, (ι) Tukey και (κ) Welch	88
Εικόνα 3.3: Αρχικές χρονοσειρές DMN (κόκκινο) και σήματα BOLD με τεχνητά προστιθέμενες αιχμές (μπλε) που μοιάζουν με θόρυβο που σχετίζεται με κίνηση.	91
Εικόνα 3.4: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για τα 100 άτομα (α) πριν και (β) μετά την προσθήκη θορύβου (Poisson) χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson. Στην πρώτη περίπτωση (χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο), ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου απέδωσε συνολικά αυξανόμενο πλήθος δυναμικών συνδέσεων, ενώ στην περίπτωση του προσομοιωμένου θορύβου, αυτό το μοτίβο αυξανόμενων δυναμικών συνδέσεων διαταράχθηκε.	93
Εικόνα 3.5: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για τα 100 άτομα (α) πριν και (β) μετά την προσθήκη θορύβου (Poisson) χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Η συμπερίληψη των ακραίων τιμών οδήγησε σε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών.....	95
Εικόνα 3.6: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για τις ομάδες (α) χαμηλής και (β) υψηλής κίνησης που προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson. Η ομάδα υψηλής κίνησης παρουσίασε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικών συνδέσεων σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλή κίνηση.	96
Εικόνα 3.7: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για τις ομάδες (α) χαμηλής και (b) υψηλής κίνησης που προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Όπως στην περίπτωση της σταθμισμένης συσχέτισης Pearson (Εικόνα 3.6), η ομάδα υψηλής κίνησης εμφάνισε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικών συνδέσεων σε σύγκριση με άτομα χαμηλής κίνησης.....	98
Εικόνα 3.8: Παραθυροποιημένες τιμές συσχέτισης (πάνω) για το ζεύγος mPFC – R-IP από το άτομο 113215 χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση Pearson και ορθογώνιο παράθυρο μήκους 30s (κόκκινο), 80s (πράσινο) και 130s (μπλε). Κάτω απεικονίζονται τα αντίστοιχα φάσματα, όπου η συχνότητα στη μέγιστη ισχύ βρέθηκε να είναι $f = 0.0109Hz$ για μήκος παραθύρου 30s και $f = 0.00543Hz$ για μήκος παραθύρου 80s και 130s (ένθετο σχήμα).....	103
Εικόνα 3.9: Συχνότητα στη μέγιστη ισχύ της χρονοσειράς παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης ως μέσος όρος σε όλες τις δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές και άτομα μαζί με τα	

- αντίστοιχα τυπικά σφάλματα, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα χαμηλής κίνησης, συσχέτιση Pearson σε όλα τα μεγέθη παραθύρων. Οι μέγιστες αυτές συχνότητες κυμαίνονταν μεταξύ 0.0025Hz και 0.0083Hz.104
- Εικόνα 3.10: Σχήμα στο πεδίο του χρόνου κάποιων αντιπροσωπευτικών συναρτήσεων παραθύρου. Τα παράθυρα ορθογώνιο, tapered και Kaiser έχουν πλατύ σχήμα αναθέτοντας παρόμοια βάρη σε όλα τα σημεία δεδομένων εντός του παραθύρου, ενώ τα παράθυρα Gaussian, Hann και Parzen παρουσιάζουν πιο στενό σχήμα αναθέτοντας μεγαλύτερα βάρη στα σημεία δεδομένων που είναι πλησιέστερα στο κέντρο τους.105
- Εικόνα 3.11: Χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης για ένα αντιπροσωπευτικό άτομο με χαμηλή κίνηση (105620) χωρίς και με προσομοιωμένο θόρυβο, χρησιμοποιώντας μήκος παραθύρου (α) 20s και (β) 120s. Το πάνω μέρος απεικονίζει τη χρονοσειρά BOLD στις περιοχές mPFC (μπλε) και PCC (κόκκινο) μαζί με τον προσομοιωμένο θόρυβο (μαύρο). Τα κατώτερα πλαίσια αντιστοιχούν στη χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης χρησιμοποιώντας τα παράθυρα ορθογώνιο, tapered, Kaiser, Gaussian, Hann και Parzen, αντίστοιχα. Στα παράθυρα Gaussian, Hann και Parzen αυξήθηκαν οι τιμές συσχέτισης σε μεγαλύτερο βαθμό (μαύρα βέλη), σε σύγκριση με τις υπόλοιπες συναρτήσεις παραθύρου (κόκκινα βέλη). Στο (β), η χρήση των παραθύρων ορθογώνιο, tapered και Kaiser οδήγησε σε ήπια αύξηση όλων των τιμών συσχέτισης μέσα σε κάθε παράθυρο (συμπεριφορά «μετατόπισης στάθμης» όπως υποδεικνύεται από τα κόκκινα βέλη). Στην περίπτωση των παραθύρων Gaussian, Hann και Parzen οι αυξήσεις των τιμών συσχέτισης ήταν πιο εμφανείς στο κέντρο του παραθύρου (πράσινα βέλη) σε σύγκριση με τα όριά του (μαύρα βέλη). Σε όλες τις περιπτώσεις, η διακύμανση των χρονοσειρών παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης μειώθηκε παρουσία προσομοιωμένου θορύβου, ενώ η χρήση στενών παραθύρων (Gaussian, Hann και Parzen) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της διακύμανσης σε σύγκριση με τα πιο πλατιά παράθυρα (ορθογώνιο, tapered και Kaiser) τόσο με και χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο.108
- Εικόνα 3.12: Χρονοσειρές παραθυροποιημένων μετρικών συσχέτισης για ένα άτομο με χαμηλή κίνηση (105620, μέση τιμή $FD=0.0923$, πάνω μέρος) και ένα άτομο με υψηλή κίνηση (111009, μέσος όρος $FD=0.1859$, κάτω μέρος), χρησιμοποιώντας μήκος παραθύρου (α) 20s και (β) 120s και το ζεύγος περιοχών mPFC – PCC. Τα στενά παράθυρα (Gaussian, Hann και Parzen – κόκκινο) εμφάνισαν έντονες αλλαγές (μαύρα βέλη) τόσο σε άτομα χαμηλής όσο και υψηλής κίνησης. Η χρήση στενών παραθύρων είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της εκτιμώμενης διακύμανσης των χρονοσειρών παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης. Επιπλέον, παρουσία πειραματικού θορύβου κίνησης η χρήση στενών/πλατιών παραθύρων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση/αύξηση της εκτιμώμενης διακύμανσης.110
- Εικόνα 4.1: Επισκόπηση της εξετασθείσας διαδικασίας για την αξιολόγηση της $\delta\Lambda\Sigma$ με τη μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου.121
- Εικόνα 4.2: Ιδιότητες των αρχικών δεδομένων που διατηρήθηκαν στα surrogate δεδομένα χρησιμοποιώντας τις μεθόδους MVPR και MVAR: (α) αυτο-συνδιακύμανση (auto-covariance), (β) στατική ετερο-συσχέτιση (stationary cross-correlation), (γ) φασματική πυκνότητα ισχύος (power spectral density), (δ) cross power spectral density και (ϵ) κατανομή πλάτους (amplitude distribution), από ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (106319). Στο (β), οι πάνω (αριστερά) γραμμές (στήλες) αντιπροσωπεύουν τις περιοχές με την ακόλουθη σειρά: Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left

	Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.	125
Εικόνα 4.3:	Παραθυροποιημένες τιμές μετρικών μεταξύ του medial prefrontal cortex (mPFC) και posterior cingulate cortex (PCC) για όλες τις μετρικές ΛΣ και μήκη παραθύρων: (α) 40s, (β) 60s, (γ) 100s και (δ) 140s. Ένα μεγαλύτερο μέγεθος παραθύρου είχε ως αποτέλεσμα συντομότερες χρονικές σειρές τιμών μετρικών οι οποίες συγκλίνουν στη μέση τους τιμή, διαφορετική για κάθε μετρική	132
Εικόνα 4.4:	Η διακύμανση των παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών ως συνάρτηση του μεγέθους παραθύρου για όλες τις μετρικές που εξετάστηκαν παρουσιάζει απότομη πτώση για μεγέθη μεταξύ 20s και 60s. Για μεγαλύτερα μεγέθη η διακύμανση συγκλίνει σταδιακά στο μηδέν	133
Εικόνα 4.5:	Επαναληψιμότητα με δοκιμή-επανελέγχο (test-retest) για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων. Οι μετρικές MI και VI απέδωσαν την υψηλότερη συσχέτιση στις εκτιμήσεις δΛΣ μεταξύ των δύο συνόλων δεδομένων, ενώ οι μετρικές KL και MTD φαίνεται να έχουν χαμηλή απόδοση καθώς η συσχέτιση ήταν χαμηλότερη από τις υπόλοιπες μετρικές	134
Εικόνα 4.6:	Πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVPR και τα δεδομένα «test» (πάνω) και «retest» (κάτω). Ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου απέδωσε περισσότερα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη για όλες τις μετρικές, σε σύγκριση με ένα μικρότερο, εκτός από την μετρική MTD	136
Εικόνα 4.7:	Στατιστική συμπερασματολογία σχετικά με τη δΛΣ στο σύνολο δεδομένων «ελέγχου» με (α) γραμμική συσχέτιση Pearson, (β) μερική συσχέτιση Pearson, (γ) ICOV, (δ) συσχέτιση Spearman, (ε) μερική συσχέτιση Spearman, (ζ) συσχέτιση Kendall, (η) MI, (θ) VI και (ι) απόκλιση KL. Τα αριστερά πλαίσια αντιστοιχούν στο ελάχιστο μήκος παραθύρου διά του οποίου εντοπίστηκαν δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές, ενώ τα δεξιά πλαίσια αντιστοιχούν σε μήκος παραθύρου πάνω από το οποίο δεν επισημάνθηκαν άλλες δυναμικές συνδέσεις. Τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων χρησιμοποιώντας την μετρική MTD εμφανίζονται ξεχωριστά στην Εικόνα B2 του Παραρτήματος Β για όλα τα μεγέθη παραθύρων.....	143
Εικόνα 4.8:	Στατιστική συμπερασματολογία σχετικά με τη δΛΣ στο σύνολο δεδομένων «επανελέγχου» με (α) γραμμική συσχέτιση Pearson, (β) μερική συσχέτιση Pearson, (γ) ICOV, (δ) συσχέτιση Spearman, (ε) μερική συσχέτιση Spearman, (ζ) συσχέτιση Kendall, (η) MI, (θ) VI και (ι) απόκλιση KL. Τα αριστερά πλαίσια αντιστοιχούν στο ελάχιστο μήκος παραθύρου διά του οποίου εντοπίστηκαν δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές, ενώ τα δεξιά πλαίσια αντιστοιχούν σε μήκος παραθύρου πάνω από το οποίο δεν επισημάνθηκαν άλλες δυναμικές συνδέσεις. Τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων χρησιμοποιώντας την μετρική MTD εμφανίζονται ξεχωριστά στην Εικόνα B3 του Παραρτήματος Β, για όλα τα μεγέθη παραθύρων.....	146
Εικόνα 4.9:	Συχνότητα στη μέγιστη ισχύ της χρονοσειράς παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης ως μέσος όρος σε όλες τις δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές και άτομα μαζί με τα αντίστοιχα τυπικά σφάλματα, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα «δοκιμής» (πάνω) και «επανελέγχου» (κάτω), τις μετρικές MI και VI σε όλα τα μεγέθη παραθύρων. Οι μέγιστες αυτές συχνότητες κυμαίνονταν μεταξύ 0.0027Hz και 0.0087Hz για την μετρική MI, ενώ για την μετρική VI κυμαίνονταν μεταξύ 0.0027Hz και 0.0089Hz.	153
Εικόνα 4.10:	Μέσος αριθμός δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρου, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους MVAR και MVPR, για τα σύνολα δεδομένων «δοκιμής» (πάνω) και «επανελέγχου» (κάτω).	157

Εικόνα 5.1: Μεθοδολογία ανάλυσης βασισμένη στον μετασχηματισμό κυματιδίων για την ταυτοποίηση δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών περιοχών στον ανθρώπινο εγκέφαλο σε κατάσταση ηρεμίας.	165
Εικόνα 5.2: Συνάφεια μετασχηματισμού wavelet (wavelet transform coherence) και σχετική φάση με τη χρήση σημάτων mPFC – PCC ενός αντιπροσωπευτικού ατόμου (106521) από τα σύνολα δεδομένων S1R1 (δεξιά) και S1R2 (αριστερά). Τα δεξιά βέλη υποδεικνύουν μια μηδενική σχετική φάση, ενώ τα προς τα πάνω βέλη υποδεικνύουν σχετική φάση των 90° . Τα βέλη αυτά σχεδιάζονται για τιμές συνάφειας μεγαλύτερες από 0.5	168
Εικόνα 5.3: Κατωφλιοποιημένη WTC στο 95° εκατοστημόριο (αριστερά) και TAC (δεξιά) κάθε διαστήματος φάσης, ενός αντιπροσωπευτικού ατόμου (106521) για τα σύνολα δεδομένων S1R1 (πάνω) και S1R2 (κάτω). Η κυανή καμπύλη TAC (δεξιά) είναι η πιο κυρίαρχη σε σχέση με τις υπόλοιπες, εκφράζοντας υψηλή συνάφεια και συγχρονισμό των περιοχών mPFC και PCC	169
Εικόνα 5.4: WTC ενός αντιπροσωπευτικού ατόμου (106521) με τη χρήση ζευγών περιοχών (α) Cer – R-Hipp, (β) L-Hipp – mPFC, (γ) L-IP – Prec και (δ) PCC – R-IP. Η σχετική φάση (μαύρα βέλη) σχεδιάζεται για τιμές WTC μεγαλύτερες από 0.5. Τα απεικονιζόμενα πρότυπα ΛΣ καταδεικνύουν την πλούσια πληροφορία (συνάφεια και συγχρονισμό) που μπορούν να εξαχθούν με την ανάλυση κυματιδίων	174
Εικόνα 5.5: Μέσος όρος WTC από τα ζεύγη (α) mPFC – PCC, (b) Cer – R-Hipp, (γ) L-Hipp – mPFC, (δ) L-IP – Prec και (ε) PCC – R-IP. Κάθε ζεύγος περιοχών εμφάνισε διαφορετικά πρότυπα WTC και στα δύο σύνολα δεδομένων (S1R1 και S1R2) υποδηλώνοντας τη δυναμική φύση της ΛΣ	176
Εικόνα 5.6: Πολικά ιστογράμματα της σχετικής φάσης με τη χρήση (α) mPFC – PCC, (b) Cer – R-Hipp, (γ) L-Hipp – mPFC, (δ) L-IP – Prec και (ε) PCC – R-IP ζευγών περιοχών. Χρησιμοποιώντας αυτές τις αναπαραστάσεις, μπορεί να εξαχθεί ο βαθμός συγχρονισμού για κάθε εξεταζόμενο ζεύγος περιοχών	178
Εικόνα 5.7: Καμπύλες TAC χρησιμοποιώντας τα ζεύγη: (α) mPFC – PCC, (b) Cer – R-Hipp, (γ) L-Hipp – mPFC, (δ) L-IP – Prec και (ε) PCC – R-IP. Όλα τα ζεύγη περιοχών εμφάνισαν υψηλό πλάτος TAC με κυρίαρχη κορυφή στο μήκος κύματος $\lambda \approx 64 s$ υποδηλώνοντας έντονη συνάφεια και συγχρονισμό στη ΛΣ για συχνότητα $f \approx 0.016 Hz$	180
Εικόνα 5.8: Καμπύλες TAC των surrogate δεδομένων χρησιμοποιώντας το ζεύγος mPFC – PCC, για διάστημα φάσης $-\pi/4, \pi/4$. Όπως φαίνεται, υπάρχει διαφορά στη μορφή των καμπυλών TAC των surrogate δεδομένων σε σύγκριση με τις καμπύλες TAC των αρχικών σημάτων BOLD (Εικόνα 5.7α)	181
Εικόνα 5.9: Έλεγχος στατιστικών υποθέσεων χρησιμοποιώντας την ενδιάμεση τιμή του $TAC1s, \Phi$ (διάστημα φάσης $-\pi/4, \pi/4$) και των surrogate δεδομένων MVAR με επίπεδο σημαντικότητας $p = 0.01$ (διόρθωση FDR), για τα σύνολα δεδομένων S1R1 (πάνω) και S1R2 (κάτω).	183
Εικόνα 5.10: Ένταση δΛΣ των στατιστικά σημαντικών δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα S1R1 (πάνω) και S1R2 (κάτω) ($p < 0.01$ διόρθωση FDR)	186
Εικόνα 5.11: Πλήθος ζευγών περιοχών που εμφανίζουν δΛΣ για κάθε μετρική στατιστικού ελέγχου και διαστήματα φάσεων: $0 \pm \pi/4, \pi/2 \pm \pi/4, \pi \pm \pi/4$ και $-\pi/2 \pm \pi/4$, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους MVAR (πάνω) και MVPR (κάτω). Το πρώτο διάστημα φάσεων και η ενδιάμεση τιμή μαζί με τη μέθοδο MVAR παρείχαν τις περισσότερες δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	192
Εικόνα 5.12: Καμπύλες TAC των surrogate δεδομένων χρησιμοποιώντας το ζεύγος mPFC – PCC για διάστημα φάσης $0 \pm \pi/4$. Όπως φαίνεται υπάρχει μεγάλη ομοιότητα στη μορφή των	

καμπυλών TAC των surrogate δεδομένων με αυτές των αρχικών σημάτων (Εικόνα 5.7α)	194
Εικόνα 5.13: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων ανά περιοχή για τα δύο σύνολα δεδομένων (S1R1 και S1R2). Παρατηρείται ότι οι περιοχές mPFC, PCC, L-IP και bilateral MFG βρέθηκαν να εμπλέκονται στις περισσότερες δυναμικές συνδέσεις σε σύγκριση με τις υπόλοιπες περιοχές.....	196
Εικόνα A1: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για την ομάδα χαμηλής κίνησης (α) πριν και (β) μετά την προσθήκη ακραίων τιμών Poisson σχετιζόμενων με κίνηση χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson. Στην πρώτη περίπτωση (χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο), ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου απέδωσε συνολικά αυξανόμενο πλήθος δυναμικών συνδέσεων, ενώ στην περίπτωση προσομοιωμένου θορύβου αυτό το μοτίβο αυξανόμενων δυναμικών συνδέσεων για μεγαλύτερα παράθυρα διαταράχθηκε.....	207
Εικόνα A2: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για την ομάδα χαμηλής κίνησης (α) πριν και (β) μετά την προσθήκη ακραίων τιμών Poisson χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Η συμπερίληψη των ακραίων τιμών οδήγησε σε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών.....	208
Εικόνα B1: Πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρου με την μέθοδο MVAR, χρησιμοποιώντας τα σύνολα δεδομένων test (πάνω) και retest (κάτω). Ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου απέδωσε περισσότερα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών για όλες τις μετρικές ΛΣ, σε σύγκριση με ένα μικρότερο.....	216
Εικόνα B2: Στατιστική συμπερασματολογία για τη δΛΣ, για το σύνολο δεδομένων test, χρησιμοποιώντας την μετρική MTD, την μεθοδολογία MVPR και μεγέθη παραθύρων (α) 20s, (β) 30s, (γ) 40s, (δ) 50s, (ε) 60s, (ζ) 70s, (η) 80s, (θ) 90s, (ι) 100s, (κ) 110s, (λ) 120s, (μ) 130s, (ν) 140s και (ξ) 150s.....	224
Εικόνα B3: Στατιστική συμπερασματολογία για τη δΛΣ, για το σύνολο δεδομένων retest, χρησιμοποιώντας την μετρική MTD, την μεθοδολογία MVPR και μεγέθη παραθύρων (α) 20s, (β) 30s, (γ) 40s, (δ) 50s, (ε) 60s, (ζ) 70s, (η) 80s, (θ) 90s, (ι) 100s, (κ) 110s, (λ) 120s, (μ) 130s, (ν) 140s και (ξ) 150s.....	226
Εικόνα B4: Μεμονωμένες κατανομές μηδενικών υποθέσεων για μια επιλογή ζευγών περιοχών, όπως προκύπτει από τη μέθοδο surrogate δεδομένων MVPR, για την μετρική MI και μέγεθος παραθύρου 120s. Η κόκκινη κατακόρυφη γραμμή δείχνει το αντίστοιχο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$ (διόρθωση Bonferroni). Ο οριζόντιος άξονας αναφέρεται σε τιμές διακύμανσης, ενώ ο κάθετος άξονας εμφανίζει το πλήθος των εμφανίσεων σε κάθε bin.....	227
Εικόνα B5: Ενιαία κατανομή μηδενική υπόθεσης για την μετρική MI και μέγεθος παραθύρου 120s. Η κόκκινη κατακόρυφη γραμμή δείχνει το αντίστοιχο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$ (διόρθωση Bonferroni). Ο οριζόντιος άξονας αναφέρεται σε τιμές διακύμανσης, ενώ ο κάθετος άξονας εμφανίζει το πλήθος των εμφανίσεων σε κάθε bin.....	228
Εικόνα Γ1: Μέσος όρος WTC από όλα τα ζεύγη περιοχών που εξετάστηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5.....	244
Εικόνα Γ2: Πολικά ιστογράμματα της σχετικής φάσης για όλα τα ζεύγη περιοχών που εξετάστηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5.....	270
Εικόνα Γ3: Καμπύλες TAC για όλα τα ζεύγη περιοχών που εξετάστηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5.....	286

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 2.1: Προσεγγιστικές λειτουργίες των περιοχών του χάρτη Brodmann.....	35
Πίνακας 3.1: Περιοχές ενδιαφέροντος που συνιστούν το DMN.....	82
Πίνακας 3.2: Αναλυτικές εκφράσεις των συναρτήσεων παραθύρου.....	86
Πίνακας 4.1: Οι συνδέσεις με το PCC που εντοπίστηκαν ως δυναμικές με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου για όλες τις μετρικές ΛΣ χρησιμοποιώντας την μέθοδο surrogate MVPR.....	137
Πίνακας 4.2: Δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών που ταυτοποιήθηκαν με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου και την προσέγγιση MVPR για διαφορετικές μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων. Σε όλες τις περιπτώσεις ανιχνεύθηκε δΛΣ μεταξύ των περιοχών που αναφέρονται στη δεύτερη και στην τέταρτη στήλη για όλα τα μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από την τιμή που αναφέρεται στην τρίτη και στην πέμπτη στήλη αντίστοιχα, εκτός εάν σημειώνεται με «†». Στην τελευταία περίπτωση, η στήλη «μήκος παραθύρου» αναφέρει το εύρος του μήκους του παραθύρου με το οποίο οι αντίστοιχες περιοχές αποδίδουν δΛΣ.....	139
Πίνακας 4.3: Ένταση δΛΣ σε φθίνουσα σειρά, των στατιστικά σημαντικών δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVPR.....	147
Πίνακας 5.1: Μετρικές στατιστικού ελέγχου που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν κεφάλαιο. Με S συμβολίζεται ο συνολικός αριθμός κλιμάκων, με c απαριθμούνται οι κλίμακες και ο τελεστής E[·] εκφράζει την αναμενόμενη τιμή.....	170
Πίνακας 5.2: Ένταση δΛΣ κατά φθίνουσα σειρά, των στατιστικά σημαντικών δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών περιοχών ($p < 0.01$ με διόρθωση FDR). Οι κόκκινες έντονες μορφοποιημένες καταχωρίσεις υποδεικνύουν δυναμικές συνδέσεις οι οποίες ήταν διαφορετικές μεταξύ των συνόλων δεδομένων S1R1 και S1R2.....	185
Πίνακας 5.3: Ζεύγη περιοχών που ανήκουν στις 10 υψηλότερες σε ένταση δυναμικές συνδέσεις, των συνόλων δεδομένων S1R1 και S1R2.....	187
Πίνακας A1: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, χωρίς και με προσθήκη θορύβου Poisson, χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson και το αρχικό σύνολο δεδομένων 100 ατόμων.....	209
Πίνακας A2: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, χωρίς και με προσθήκη θορύβου Poisson, χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall και το αρχικό σύνολο δεδομένων 100 ατόμων.....	210
Πίνακας A3: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, για τις ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson.....	211
Πίνακας A4: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, για τις ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall.....	212
Πίνακας A5: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, για την ομάδα χαμηλής κίνησης αποτελούμενης από 50 άτομα, χωρίς και με προσθήκη θορύβου Poisson, χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson.....	213
Πίνακας A6: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, για την ομάδα χαμηλής κίνησης αποτελούμενης από 50 άτομα, χωρίς και με προσθήκη θορύβου Poisson, χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall.....	214

Πίνακας Β1: Οι συνδέσεις με το PCC που εντοπίστηκαν ως δυναμικές με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου για όλες τις μετρικές ΛΣ χρησιμοποιώντας την μέθοδο surrogate MVAR.....	216
Πίνακας Β2: Δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών που ταυτοποιήθηκαν με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου και την προσέγγιση MVAR για διαφορετικές μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων. Σε όλες τις περιπτώσεις ανιχνεύθηκε δΛΣ μεταξύ των περιοχών που αναφέρονται στη δεύτερη και στην τέταρτη στήλη για όλα τα μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από την τιμή που αναφέρεται στην τρίτη και στην πέμπτη στήλη αντίστοιχα, εκτός εάν σημειώνεται με «†». Στην τελευταία περίπτωση, η στήλη «μήκος παραθύρου» αναφέρει το εύρος του μήκους του παραθύρου με το οποίο οι αντίστοιχες περιοχές αποδίδουν δΛΣ.	217
Πίνακας Β3: Ένταση δΛΣ των στατιστικά σημαντικών δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVAR.	220

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Στόχος Διδακτορικής Διατριβής

Η λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΛΑΜΣ) (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) είναι ίσως η κύρια τεχνική απεικόνισης που χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ένας από τους κύριους λόγους είναι η εξαιρετική χωρική ανάλυσή της και η μη επεμβατική της φύση σε σύγκριση με άλλες μεθοδολογίες απεικόνισης, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και η υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονο-φωτονίων. Επιπλέον, η fMRI παρέχει μια καλή ισορροπία μεταξύ της χωρικής ανάλυσης για τον εντοπισμό των ενεργοποιήσεων στον εγκέφαλο καθώς και τη συνεχώς αυξανόμενη χρονική ανάλυση, σε σύγκριση με το μαγνητο-εγκεφαλογράφημα και το ηλεκτρο-εγκεφαλογράφημα (Huettel, Song, & McCarthy, 2008). Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί μεγάλη προσοχή στη μελέτη της λειτουργικής οργάνωσης του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state). Μέσω αυτής της προσέγγισης, έχει καταστεί δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη λειτουργία του εγκεφάλου υπό υγιείς και παθολογικές συνθήκες που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, στην εύρεση δικτύων στον εγκέφαλο που αποτελούνται από απομακρυσμένες περιοχές και αλλαγές που προκύπτουν ως αποτέλεσμα νευρολογικών και άλλων διαταραχών (Buckner & Vincent, 2007; Damoiseaux et al., 2006; De Luca, Beckmann, De Stefano, Matthews, & Smith, 2006; Rombouts, Barkhof, Goekoop, Stam, & Scheltens, 2005; Shehzad et al., 2009; Xia et al., 2013).

Στα πλαίσια της ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI), είναι συχνά σύνηθες να εφαρμόζεται ανάλυση λειτουργικής συνδεσιμότητας (ΛΣ) για την ποσοτικοποίηση των στατιστικών συσχετίσεων ή εξαρτήσεων των χωρικά διαχωρισμένων αλλά χρονικά συσχετισμένων εγκεφαλικών περιοχών (Friston, 2011; Sakoglu et al., 2010). Η εκτίμηση της ΛΣ βασίστηκε αρχικώς στην παραδοχή της στασιμότητας (stationarity) υποθέτοντας ότι οι υποκείμενες συνδέσεις δεν αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου (Hutchison et al., 2013; Preti, Bolton, & Van De Ville, 2017). Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της νευρο-απεικόνισης έχουν επισημάνει το γεγονός ότι η ΛΣ μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου είναι στην πραγματικότητα δυναμική, υποδηλώνοντας ότι οι στατιστικές ιδιότητες υπόκεινται σε αλλαγή σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες (Calhoun & Adali, 2016; Chang & Glover, 2010). Αυτή η πρόσφατα υιοθετημένη προσέγγιση δίνει υπόσχεση για μια καλύτερη κατανόηση της φύσης της δραστηριότητας της κατάστασης ηρεμίας και μπορεί να προσφέρει νέες ιδέες σχετικά με ένα εύρος παθολογικών συνθηκών του εγκεφάλου (Damaraju et al., 2014; Leonardi, Richiardi, & Van De Ville, 2013; Li et al., 2014).

Κατά τα τελευταία έτη έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές προσεγγίσεις για την ποσοτικοποίηση της δυναμικής ΛΣ (δΛΣ), οι οποίες μπορούν να χωριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες: ανάλυση στο

πεδίο του χρόνου και ταυτόχρονη απεικόνιση στο πεδίο του χρόνου–συχνότητας. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει την ανίχνευση μοντέλων συν-ενεργοποίησης (co-activation patterns) (Liu & Duyn, 2013), την εύρεση επαναλαμβανόμενων χωρο-χρονικών προτύπων (repeatable spatio-temporal patterns) (Majeed et al., 2011), καθώς και την προσέγγιση «temporal functional mode», η οποία βασίζεται σε χρονική Ανάλυση Ανεξαρτήτων Συνιστωσών (Smith et al., 2012). Ωστόσο, η πιο κοινή προσέγγιση για την αξιολόγηση της δΛΣ είναι μακράν η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου (sliding window method), όπου τα δεδομένα fMRI τμηματοποιούνται σε ενδεχομένως επικαλυπτόμενα παράθυρα και οι λειτουργικές διασυνδέσεις μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών αξιολογούνται σε κάθε παράθυρο. Από την άλλη πλευρά, η αξιολόγηση της δΛΣ στο πεδίο του χρόνου–συχνότητας παρέχει ένα τρόπο για την ταυτόχρονη εκτίμηση του πλάτους και της φάσης των εξεταζόμενων σημάτων, συναρτήσεως του χρόνου και της συχνότητας. Μέχρι στιγμής, αυτή η προσέγγιση πραγματοποιήθηκε μέσω του μετασχηματισμού κυματιδίων (wavelet), ο οποίος αποσυνθέτει τις χρονοσειρές σε πολλαπλές κλίμακες (Chang & Glover, 2010; Torrence & Compo, 1998). Επομένως, παρέχει ένα πλαίσιο για την μοντελοποίηση των συσχετίσεων μεταξύ βραδύτερων/ταχύτερων διακυμάνσεων που υπάρχουν σε δεδομένα resting-state fMRI. Παρά τα πλεονεκτήματα της προσέγγισης χρόνου-συχνότητας, σχετικά λίγες μελέτες την έχουν χρησιμοποιήσει σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη (Prete et al., 2017).

Στα πλαίσια αυτά, ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να εξετάσει ενδελεχώς και σε μεγάλη λεπτομέρεια τις πλέον χρησιμοποιούμενες μεθόδους εκτίμησης της δΛΣ. Πιο συγκεκριμένα, για την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου, εξετάζονται μια πληθώρα συναρτήσεων παραθύρου, μετρικών ΛΣ και μεγεθών παραθύρου με σκοπό τον καθορισμό των βέλτιστων συνδυασμών τους έτσι ώστε να ανιχνεύεται η δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI, κάτι που ελλείπει αυτή τη στιγμή από τη βιβλιογραφία, μιας και τέτοιες επιλογές γίνονται συνήθως εμπειρικά. Επιπλέον, χρησιμοποιείται ο μετασχηματισμός κυματιδίων για την εκτίμηση της δΛΣ στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας. Η προσέγγιση αυτή ενσωματώνεται σε καινοτόμο πλαίσιο στατιστικών υποθέσεων, καθιστώντας δυνατή την εύρεση δυναμικών συνδέσεων με αυστηρό και συστηματικό τρόπο, κάτι που εξ' όσων γνωρίζουμε δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία αυτή τη στιγμή, αντισταθμίζοντας ταυτόχρονα τα μειονεκτήματα της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου. Τέλος και στις δύο περιπτώσεις, η εξαντλητική αυτή προσέγγιση καθιστά δυνατή τη λεπτομερή καταγραφή των δυναμικών συνδέσεων, αλλά και της έντασης αυτών, του Δικτύου Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode Network).

1.2 Διάρθρωση Διδακτορικής Διατριβής

Η παρούσα διατριβή διαρθρώνεται σε κεφάλαια ως ακολούθως:

Στο Κεφάλαιο 2 γίνεται μια σύντομη εισαγωγή στη λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, καθώς επίσης και στην έννοια της λειτουργικής συνδεσιμότητας. Για σκοπούς πληρότητας των παρουσιαζόμενων εννοιών, γίνεται μια σύντομη αναφορά στο νευρικό σύστημα και το πώς χρησιμοποιείται από τον εγκέφαλο για τη λήψη και αντίδραση στα διάφορα αισθητήρια του περιβάλλοντος, καθώς επίσης και κάποια βασικά ανατομικά και λειτουργικά στοιχεία του εγκεφάλου. Στη συνέχεια γίνεται μια εισαγωγή στις βασικές αρχές που διέπουν την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και πώς από αυτές καταλήγουμε στην απεικόνιση της λειτουργίας του εγκεφάλου. Τέλος, γίνεται μια εκτενής αναφορά στην έννοια της λειτουργικής συνδεσιμότητας, πώς αυτή ορίζεται αλλά και ποιες μεθοδολογίες υπάρχουν για τον υπολογισμό της.

Στο Κεφάλαιο 3 πραγματοποιείται μια ενδελεχής εξέταση του πως διάφορες συναρτήσεις στάθμισης των δεδομένων σε κάθε παράθυρο, στην μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου, μπορεί να επηρεάσουν την εκτίμηση της δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI. Το κίνητρο για την επιλογή της στάθμισης των δεδομένων (συνάρτηση παραθύρου), είναι η ελαχιστοποίηση της ευαισθησίας σε παρουσία τυχόν θορύβου που μπορεί να υπάρχει στα δεδομένα (Lindquist, Xu, Nebel, & Caffo, 2014). Στην ιδανική περίπτωση, η συνάρτηση παραθύρου θα πρέπει να ελαχιστοποιεί πιθανές επιπτώσεις θορυβωδών σημείων που υπάρχουν στα δεδομένα, ακόμα και μετά από την προ-επεξεργασία (Lindquist et al., 2014; Preti et al., 2017). Η παρουσία αυτών των ακραίων τιμών (outliers) μπορεί να αποδοθεί στην κίνηση του ατόμου κατά τη διάρκεια της συνεδρίας σάρωσης, η οποία έχει αποδειχθεί ότι παράγει ψευδείς συσχετισμούς στη ΛΣ, παρά το γεγονός ότι συνήθως εφαρμόζεται ένα βήμα διόρθωσης κίνησης κατά την προ-επεξεργασία (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012). Έχει προταθεί ότι μια προσεκτικά επιλεγμένη συνάρτηση παραθύρου μπορεί να μειώσει την επίδραση των ακραίων τιμών, οι οποίες μπορούν να αποδώσουν απότομες μεταβολές στις προκύπτουσες τιμές της ΛΣ που μπορούν να ερμηνευθούν λανθασμένα ως δΛΣ (Allen et al., 2014; Preti et al., 2017). Οι διάφορες συναρτήσεις παραθύρων (ορθογώνια, Hamming, Hann, Gaussian, Tukey, εκθετικά, tapered) έχουν προταθεί χρησιμοποιώντας εμπειρικές ενδείξεις (Betzler, Fukushima, He, Zuo, & Sporns, 2016; Damaraju et al., 2014; Preti et al., 2017; Rashid et al., 2016). Ο πρωταρχικός στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι η αυστηρή εξέταση της επίδρασης των ακραίων τιμών και της επιλογής της συνάρτησης παραθύρου στην εκτίμηση της δΛΣ με τη μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου, χρησιμοποιώντας υψηλής ποιότητας δεδομένα resting-state fMRI από 100 υγιείς, που αποκτήθηκαν από το Human Connectome Project (HCP) (Van Essen et al., 2013). Για να εκτιμηθεί η παρουσία δΛΣ χρησιμοποιήθηκε έλεγχος υποθέσεων βασισμένος σε υποκατάστατα (surrogate) δεδομένα, ενώ για την μελέτη της επίδρασης της κίνησης, προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος, που μοιάζει με θόρυβο κίνησης, στα αρχικά δεδομένα, καθώς επίσης διαιρέθηκαν τα πειραματικά δεδομένα σε ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης.

Στο Κεφάλαιο 4 διερευνάται εκ νέου η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου εστιάζοντας στην επιλογή της μετρικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, αλλά και του μεγέθους του παραθύρου. Συγκεκριμένα, θεωρούνται μια πλειάδα μετρικών συσχέτισης, μερικές από τις οποίες, δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες τέτοιες μελέτες. Επιπλέον, εξετάζεται διεξοδικά η επίδραση του μεγέθους του παραθύρου σε κάθε εξεταζόμενη μετρική, με στόχο να προσδιοριστεί η ευαισθησία της κάθε μιας ως προς την επιλογή αυτή. Χρησιμοποιούνται τα ίδια δεδομένα όπως και στο Κεφάλαιο 3, τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες για να σχηματίσουν ένα πλαίσιο δοκιμής-επανελέγχου (test-retest) (Savva, Mitsis, & Matsopoulos, 2019). Και σε αυτή την περίπτωση, ένα πλαίσιο ελέγχου στατιστικών υποθέσεων βασισμένο στη δημιουργία surrogate δεδομένων χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της παρουσίας δΛΣ, για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων.

Στο Κεφάλαιο 5 γίνεται εκτίμηση της δΛΣ, χρησιμοποιώντας μια μέθοδο χρόνου-συχνότητας και πιο συγκεκριμένα τον μετασχηματισμό wavelet. Η προτεινόμενη μέθοδος ενσωματώνεται σε ένα στατιστικό πλαίσιο ελέγχου υποθέσεων για να εξεταστεί το ζεύγος περιοχής που παρουσιάζει στατιστικά σημαντική δΛΣ. Μια προσέγγιση δοκιμής-επανεξέτασης (test-retest), χρησιμοποιώντας δεδομένα από μια δεύτερη περίοδο σάρωσης (ίδια άτομα), πρότεινε την επαναληψιμότητα της προτεινόμενης μεθόδου στην αναγνώριση δυναμικών συνδέσεων. Σε αυτό το κεφάλαιο προτείνεται μια μεθοδολογία για την αναγνώριση δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών, η οποία απαιτεί μόνο την επιλογή της συνάρτησης βάσης wavelet για το μετασχηματισμό, σε αντίθεση με τη μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου που απαιτεί τον ορισμό της μετρικής ΛΣ, του μεγέθους παραθύρου, της μετατόπισης παραθύρου και του τύπου παραθύρου. Ως εκ τούτου, τα συμπεράσματα εξαρτώνται από λιγότερες μεθοδολογικές παραμέτρους και μπορούν να παρέχουν καλύτερη κατανόηση των προτύπων ΛΣ του εγκεφάλου που βρίσκεται σε ηρεμία.

Τέλος, στο Κεφάλαιο 6 καταγράφονται γενικά συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις στις μεθοδολογίες εκτίμησης της δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας χρησιμοποιώντας δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.

1.3 Βιβλιογραφία

- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex*, *24*(3), 663-676. doi: 10.1093/cercor/bhs352
- Betzal, R. F., Fukushima, M., He, Y., Zuo, X. N., & Sporns, O. (2016). Dynamic fluctuations coincide with periods of high and low modularity in resting-state functional brain networks. *NeuroImage*, *127*, 287-297. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.001

- Buckner, R. L., & Vincent, J. L. (2007). Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *NeuroImage*, 37(4), 1091-1096; discussion 1097-1099. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.010
- Calhoun, V. D., & Adali, T. (2016). Time-Varying Brain Connectivity in fMRI Data: Whole-brain data-driven approaches for capturing and characterizing dynamic states. *IEEE Signal Processing Magazine*, 33(3), 52-66. doi: 10.1109/msp.2015.2478915
- Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 50(1), 81-98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.011
- Damaraju, E., Allen, E. A., Belger, A., Ford, J. M., McEwen, S., Mathalon, D. H., . . . Calhoun, V. D. (2014). Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin*, 5, 298-308. doi: 10.1016/j.nicl.2014.07.003
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(37), 13848-13853. doi: 10.1073/pnas.0601417103
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage*, 29(4), 1359-1367. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1(1), 13-36. doi: 10.1089/brain.2011.0008
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2008). *Functional magnetic resonance imaging* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates.
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., . . . Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, 80, 360-378. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079
- Leonardi, N., Richiardi, J., & Van De Ville, D. (2013). *Functional connectivity eigennetworks reveal different brain dynamics in multiple sclerosis patients*. Paper presented at the Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging.
- Li, X., Zhu, D., Jiang, X., Jin, C., Zhang, X., Guo, L., . . . Liu, T. (2014). Dynamic functional connectomics signatures for characterization and differentiation of PTSD patients. *Hum Brain Mapp*, 35(4), 1761-1778. doi: 10.1002/hbm.22290
- Lindquist, M. A., Xu, Y., Nebel, M. B., & Caffo, B. S. (2014). Evaluating dynamic bivariate correlations in resting-state fMRI: a comparison study and a new approach. *NeuroImage*, 101, 531-546. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.052
- Liu, X., & Duyn, J. H. (2013). Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(11), 4392-4397. doi: 10.1073/pnas.1216856110
- Majeed, W., Magnuson, M., Hasenkamp, W., Schwarb, H., Schumacher, E. H., Barsalou, L., & Keilholz, S. D. (2011). Spatiotemporal dynamics of low frequency BOLD fluctuations in rats and humans. *NeuroImage*, 54(2), 1140-1150. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.030
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142-2154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018

- Preti, M. G., Bolton, T. A., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, *160*, 41-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.061
- Rashid, B., Arbabshirani, M. R., Damaraju, E., Cetin, M. S., Miller, R., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2016). Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity. *NeuroImage*, *134*, 645-657. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.051
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*, *26*(4), 231-239. doi: 10.1002/hbm.20160
- Sakoglu, U., Pearlson, G. D., Kiehl, K. A., Wang, Y. M., Michael, A. M., & Calhoun, V. D. (2010). A method for evaluating dynamic functional network connectivity and task-modulation: application to schizophrenia. *Magma*, *23*(5-6), 351-366. doi: 10.1007/s10334-010-0197-8
- Sava, A. D., Mitsis, G. D., & Matsopoulos, G. K. (2019). Assessment of dynamic functional connectivity in resting-state fMRI using the sliding window technique. *Brain Behav*, *9*(4), e01255. doi: 10.1002/brb3.1255
- Shehzad, Z., Kelly, A. M., Reiss, P. T., Gee, D. G., Gotimer, K., Uddin, L. Q., . . . Milham, M. P. (2009). The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cereb Cortex*, *19*(10), 2209-2229. doi: 10.1093/cercor/bhn256
- Smith, S. M., Miller, K. L., Moeller, S., Xu, J., Auerbach, E. J., Woolrich, M. W., . . . Ugurbil, K. (2012). Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109*(8), 3131-3136. doi: 10.1073/pnas.1121329109
- Torrence, C., & Compo, G. P. (1998). A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society*, *79*(1), 61-78. doi: 10.1175/1520-0477(1998)079<0061:apgtwa>2.0.co;2
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., Ugurbil, K., & Consortium, W. U.-M. H. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *NeuroImage*, *80*, 62-79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- Xia, W., Wang, S., Sun, Z., Bai, F., Zhou, Y., Yang, Y., . . . Yuan, Y. (2013). Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(11), 2493-2501. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.012

Κεφάλαιο 2: Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού και Συνδεσιμότητα

2.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται μια εισαγωγή στη λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΛΑΜΣ) (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) καθώς επίσης και στην έννοια της λειτουργικής συνδεσιμότητας (ΛΣ) (functional connectivity). Για σκοπούς πληρότητας των παρουσιαζόμενων εννοιών, γίνεται μια σύντομη αναφορά στο νευρικό σύστημα και το πως χρησιμοποιείται από τον εγκέφαλο για τη λήψη και αντίδραση στα διάφορα αισθητήρια του περιβάλλοντος, καθώς επίσης και κάποια βασικά ανατομικά και λειτουργικά στοιχεία του εγκεφάλου. Στη συνέχεια γίνεται μια εισαγωγή στις βασικές αρχές που διέπουν την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και πώς από αυτές καταλήγουμε στην απεικόνιση της λειτουργίας του εγκεφάλου. Στα πλαίσια αυτά, παρουσιάζονται οι διαδικασίες λήψης των δεδομένων και περιγράφονται εκείνες οι διαδικασίες που πρέπει να γίνονται (προ-επεξεργασία) ώστε να βελτιώνεται η ποιότητά τους, προτού εφαρμοστούν άλλες μεθοδολογίες ανάλυσης και επεξεργασίας. Τέλος, γίνεται μια εκτενής αναφορά στην έννοια της ΛΣ, πώς αυτή ορίζεται αλλά και ποιες μεθοδολογίες υπάρχουν για τον υπολογισμό της, οι οποίες θα αναπτυχθούν σε μεγάλη λεπτομέρεια στο υπόλοιπο αυτής της διατριβής.

2.2 Το νευρικό σύστημα και ο εγκέφαλος

2.2.1 Νευρικό σύστημα

Το νευρικό σύστημα (nervous system) αποτελεί το σημαντικότερο δίκτυο επικοινωνίας και ελέγχου του ανθρώπινου σώματος (Carter, Aldridge, Page, & Parker, 2014). Δεδομένα, με τη μορφή ηλεκτρικών σημάτων μεταδίδονται συνεχώς από τα αισθητήρια όργανα από και προς τον εγκέφαλο χρησιμοποιώντας σύνθετα δίκτυα νευρώνων και σε χρονική κλίμακα της τάξης των χιλιοστών του δευτερολέπτου (Carter et al., 2014; Μηλούλης, 2014).

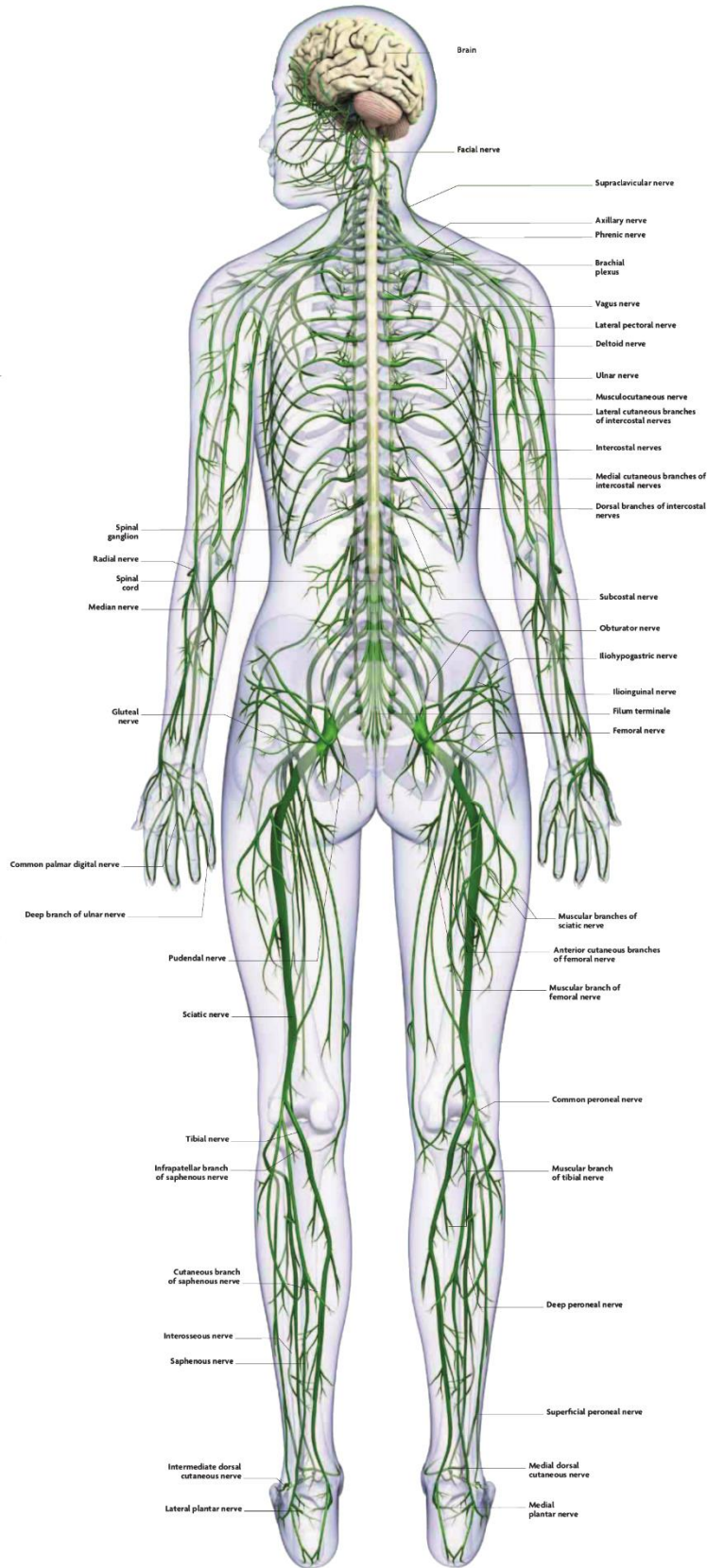
Αν και πρόκειται για ένα ενιαίο δίκτυο ενοποιημένων επικοινωνιών, το νευρικό σύστημα αποτελείται από τρεις ανατομικές και λειτουργικές υποδιαιρέσεις (Carter et al., 2014): (α) το *κεντρικό νευρικό σύστημα* (ΚΝΣ) (central nervous system – CNS) το οποίο συντονίζει όλο το σώμα. Περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό (spinal cord), τα οποία περιβάλλονται και προστατεύονται από το κρανίο και τη σπονδυλική στήλη, αντίστοιχα, (β) το *περιφερικό νευρικό σύστημα* (ΠΝΣ) (peripheral nervous system – PNS) είναι ένα σύνθετο δίκτυο νευρών που εκτείνεται σε όλη την έκταση του σώματος, διακλαδισμένο σε 12 ζεύγη κρανιακών νευρών που προέρχονται από τον εγκέφαλο και 31 ζεύγη νωτιαίων νευρών που προέρχονται από το νωτιαίο

μυελό. Αναπαράγει πληροφορίες μεταξύ του σώματος και του εγκεφάλου με τη μορφή νευρικών ώσεων. Έχει μια προσαγωγό μοίρα (μέσω της οποίας τα σήματα αποστέλλονται στον εγκέφαλο) και μια απαγωγό μοίρα (η οποία μεταφέρει σήματα από τον εγκέφαλο στο σώμα) και (γ) το *αυτόνομο νευρικό σύστημα* (ΑΝΣ) (autonomic nervous system – ANS), το οποίο μοιράζεται μερικές νευρικές δομές τόσο με το ΚΝΣ όσο και με το ΠΝΣ. Λειτουργεί χωρίς συνειδητή επίγνωση, ελέγχοντας βασικές λειτουργίες όπως η θερμοκρασία του σώματος, η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός (Carter et al., 2014; Μηλούλης, 2014). Όταν λαμβάνονται κάποια αισθητήρια εισόδοι, αυτά ταξιδεύουν γρήγορα από τα σημεία των υποδοχέων σε όλο το σώμα μέσω του δικτύου προσαγωγών μοιρών του ΠΝΣ στον εγκέφαλο ο οποίος επεξεργάζεται, συντονίζει και τα ερμηνεύει σε κλάσματα δευτερολέπτου. Στη συνέχεια, ο εγκέφαλος λαμβάνει μια εκτελεστική απόφαση που μεταφέρεται μέσω των απαγωγών μοιρών του ΠΝΣ στους μύες, οι οποίοι αναλαμβάνουν τη δράση που απαιτείται για την ταχεία αντίδραση στις περιβαλλοντικές αλλαγές (Carter et al., 2014; Μηλούλης, 2014). Στην Εικόνα 2.1 απεικονίζεται το νευρικό σύστημα του ανθρώπινου σώματος, όπου φαίνεται η έκτασή του σημειώνοντας επίσης τα βασικά νεύρα αυτού (Carter et al., 2014). Στην κορυφή του νευρικού συστήματος βρίσκεται ο εγκέφαλος ο οποίος λαμβάνει τις εισόδους και συντονίζει τις αποκρίσεις του σώματος μέσω του νευρικού συστήματος. Η ιεραρχία αυτή αναλύεται περισσότερο στην επόμενη ενότητα.

2.2.2 Η θέση του εγκεφάλου ως προς το νευρικό σύστημα

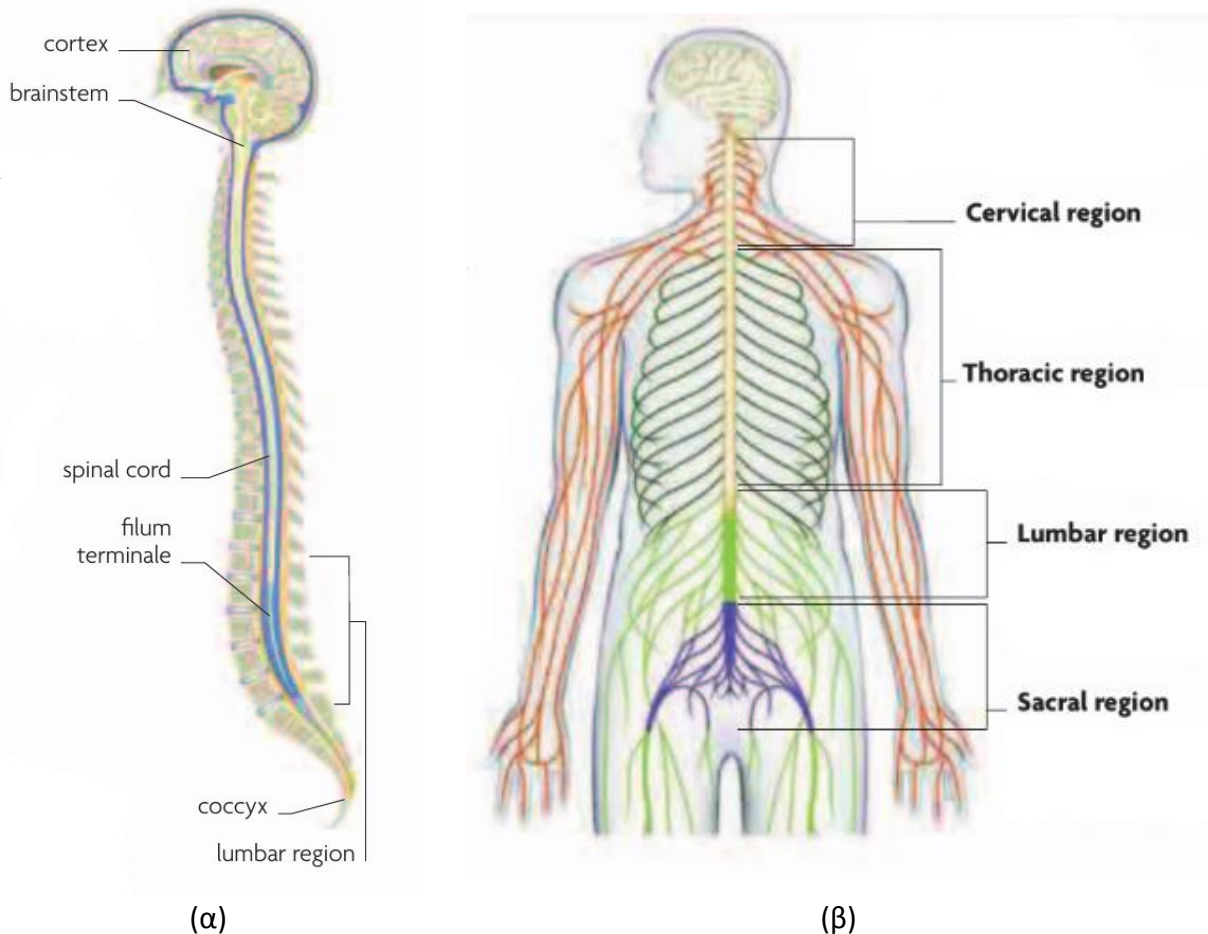
Ο εγκέφαλος εντοπίζεται στην κορυφή του σώματος κατευθύνοντας και συντονίζοντας όλες τις ενέργειες και τις δραστηριότητες στο σύνολό τους. Αυτό γίνεται μέσω του νωτιαίου μυελού και των νεύρων που προέρχονται από αυτόν, σε διάφορα σημεία, σε όλο το μήκος του, τα οποία διακλαδώνονται σε ένα δίκτυο εκτεινόμενο σε ολόκληρο το σώμα (Carter et al., 2014; Μηλούλης, 2014).

Ο νωτιαίος μυελός μεταφέρει πληροφορίες από και προς τον εγκέφαλο, καθώς επίσης και σε όλα τα μέρη του σώματος εκτός από το κεφάλι, το οποίο εξυπηρετείται από τα κρανιακά νεύρα. Τα σήματα που ταξιδεύουν κατά μήκος του νωτιαίου μυελού είναι γνωστά ως νευρικά ερεθίσματα (nerve impulses). Ο ίδιος ο νωτιαίος μυελός απαρτίζεται από μια δέσμη νευρικών ινών (nerve fibers), οι οποίες μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι οι προβολές των νευρικών κυττάρων. Εκτείνονται από τη βάση του εγκεφάλου μέχρι την κάτω περιοχή της σπονδυλικής στήλης. Ο νωτιαίος μυελός έχει κατά προσέγγιση τη διάμετρο ενός μολυβιού που συγκλίνει στη βάση του σε μια στενή δέσμη ινών. Τα δεδομένα από τα αισθητήρια όργανα σε διάφορα μέρη του σώματος συλλέγονται μέσω των νωτιαίων νεύρων και μεταδίδονται κατά μήκος του νωτιαίου μυελού προς τον εγκέφαλο. Μέσω του νωτιαίου μυελού αποστέλλονται επίσης από τον εγκέφαλο προς το σώμα κινητήριες πληροφορίες όπως εντολές κίνησης οι οποίες μεταδίδονται ξανά μέσω του δικτύου νωτιαίων νεύρων.



Εικόνα 2.1: Το νευρικό σύστημα του ανθρώπινου σώματος (Carter et al., 2014).

Στην Εικόνα 2.2α απεικονίζεται η έκταση του νωτιαίου μυελού από τον εγκέφαλο μέχρι και τη βάση της σπονδυλικής στήλης. Ειδικότερα, ο νωτιαίος μυελός εκτείνεται από το εγκεφαλικό στέλεχος (brainstem) μέχρι τον πρώτο οσφυϊκό σπόνδυλο (lumbar vertebra), όπου σχηματίζει ένα νήμα γνωστό και ως *filum terminale*, το οποίο εκτείνεται μέχρι τον κόκκυγα (coccyx) (Carter et al., 2014). Αναφορικά με τα νωτιαία νεύρα (spinal nerves), το ανθρώπινο σώμα απαρτίζεται από 31 ζεύγη. Αυτά ξεχωρίζουν από το νωτιαίο μυελό και διαχωρίζονται για να σχηματίσουν ένα δίκτυο που συνδέει το νωτιαίο μυελό με κάθε μέρος του σώματος. Τα νωτιαία νεύρα μεταφέρουν πληροφορίες από τους υποδοχείς του σώματος στο νωτιαίο μυελό οι οποίες με τη σειρά τους καταλήγουν στον εγκέφαλο για επεξεργασία. Τα νωτιαία νεύρα είναι υπεύθυνα για την μετάδοση πληροφοριών και δράσεων ώστε οι οδηγίες του εγκεφάλου να μπορούν να εκτελεστούν γρήγορα. Στην Εικόνα 2.2β παρουσιάζεται η κατηγοριοποίηση των νωτιαίων νεύρων με βάση τις τέσσερις περιοχές: αυχενικά (cervical), θωρακικά (thoracic), οσφυϊκά (lumbar) και ιερά (sacral) (Carter et al., 2014).



Εικόνα 2.2: (α) Έκταση του νωτιαίου μυελού, από τον εγκέφαλο μέχρι και τη βάση της σπονδυλικής στήλης και (β) τα νωτιαία νεύρα με τον διαχωρισμό τους σε αυχενικά (cervical), θωρακικά (thoracic), οσφυϊκά (lumbar) και ιερά (sacral) (Carter et al., 2014).

2.2.3 Στοιχεία για τον εγκέφαλο

Ο εγκέφαλος αντιπροσωπεύει περίπου το 2% του συνολικού σωματικού βάρους, εντούτοις καταναλώνει ένα δυσανάλογα υψηλό ποσοστό ενέργειας για να μπορεί να υποστηρίξει τις λειτουργίες του. Διαθέτει διάφορες μορφές προστασίας οι οποίες περιλαμβάνουν τα στρώματα της μεμβράνης που τον περιβάλλει, το οστέινο κρανίο και το ρευστό που παράγεται στους θαλάμους (κοιλίες) με σκοπό την απορρόφηση των κραδασμών σε περίπτωση πρόσκρουσης (Carter et al., 2014).

Ο μέσος εγκέφαλος ενός ενήλικα ζυγίζει περίπου 1.5kg. Ο όγκος και το σχήμα του είναι παρόμοιοι με εκείνους ενός κουνουπιδιού μέσου μεγέθους και η υφή των ιστών του είναι παρόμοια με σκληρό ζελέ. Το μέγεθος του εγκεφάλου δεν έχει καμιά σχέση με την νοημοσύνη του ατόμου και κάθε εγκέφαλος, ανεξάρτητα από το βάρος και τον όγκο του, έχει περίπου τον ίδιο αριθμό νευρώνων και συνάψεων. Μετά την ηλικία των 20 ετών η εγκεφαλική μάζα μειώνεται κατά περίπου 1g ανά έτος. Νέοι νευρώνες δημιουργούνται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής, παρόλα αυτά δεν αρκούν για να αντικαταστήσουν αυτούς που πεθαίνουν με την ηλικία. Αυτό γενικά δεν προκαλεί ανησυχίες καθώς οι νευρώνες που παραμένουν είναι αρκετοί έτσι ώστε να εκτελέσουν τις λειτουργίες του εγκεφάλου (Carter et al., 2014).

Η γλυκόζη είναι η μοναδική πηγή ενέργειας του εγκεφάλου, εκτός από τις περιπτώσεις συνθηκών πείνας, όπου χρησιμοποιούνται πρωτεΐνες διασπώντας τις. Ο εγκέφαλος είναι μακράν το πιο ενεργοβόρο όργανο του σώματος απαιτώντας ένα εκπληκτικό 20% των συνολικών προμηθειών γλυκόζης. Αυτή λαμβάνεται από τους υδατάνθρακες οι οποίοι μεταφέρονται στον εγκέφαλο μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Ο εγκέφαλος καταναλώνει περίπου 120g γλυκόζης (420kcal) ανά ημέρα. Επειδή ο εγκέφαλος δεν μπορεί να αποθηκεύσει γλυκόζη, πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη ανά πάσα στιγμή μέσω της παροχής αίματος. Χωρίς οξυγόνο ή γλυκόζη ο εγκέφαλος μπορεί να λειτουργεί μόνο για περίπου 10 λεπτά πριν συμβεί ανεπανόρθωτη βλάβη (Carter et al., 2014).

Ο εγκέφαλος έχει αρκετούς αμυντικούς μηχανισμούς που τον προστατεύουν από ζημιές. Το οστέινο κρανίο λειτουργεί ως περίβλημα που περιέχει τον εγκέφαλο και τον προστατεύει από τα χτυπήματα. Οι μήνιγγες (meninges) είναι τρία διαδοχικά στρώματα μεμβρανών που εφάπτονται στο κρανίο, εμπερικλείουν τον εγκέφαλο και παρέχουν επιπλέον προστασία μεταξύ του κρανίου και του εγκεφάλου. Επιπλέον, ο εγκεφαλικός ιστός βρίσκεται μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) (cerebrospinal fluid – CSF). Ο σκοπός του ENY είναι να απορροφά σοκ από χτυπήματα στον εγκέφαλο. Παράγεται σε μια σειρά συνδεδεμένων θαλάμων μέσα στον εγκέφαλο που είναι γνωστοί ως κοιλίες (ventricles) και ανανεώνεται τέσσερις έως πέντε φορές την ημέρα. Περιέχει πρωτεΐνες και γλυκόζη για τη θρέψη των εγκεφαλικών κυττάρων, καθώς και των λευκών αιμοσφαιρίων για προστασία από μολύνσεις. Περνάει μέσα από τις κοιλίες ωθούμενο από τον παλμό των εγκεφαλικών αρτηριών (Carter et al., 2014).

2.2.4 Εγκεφαλικές δομές

Ο εγκέφαλος έχει μια περίπλοκη και πολυ-επίπεδη ανατομία αποτελούμενος από ένα σύνολο διαφορετικών δομών. Μερικές είναι διακριτές μάζες, όπως η παρεγκεφαλίδα (cerebellum) και ο θάλαμος (thalamus), ενώ άλλες είναι ζώνες νευρικών ινών ή νευρικών κυττάρων μέσα σε μεγαλύτερες δομές που φαίνονται μόνο με μικροσκοπική εξέταση (Carter et al., 2014).

Τα κύρια μέρη του εγκεφάλου μπορούν να ταξινομηθούν ή να κατηγοριοποιηθούν με διάφορους τρόπους. Σε όλα αυτά τα συστήματα ταξινόμησης, το κυρίαρχο μέρος είναι ο πρόσθιος εγκέφαλος (cerebrum), η μεγάλη δομή που απαρτίζει πάνω από τα $\frac{3}{4}$ του συνολικού του όγκου. Ο πρόσθιος εγκέφαλος διαιρείται σε αριστερό και δεξί ημισφαίριο, τα οποία συνδέονται με μια «γέφυρα» νευρικών ινών, το μεσολόβιο (corpus callosum). Ο πρόσθιος εγκέφαλος, ο οποίος περιλαμβάνει τον ιππόκαμπο (hippocampus) και την αμυγδαλή (amygdala), είναι επίσης γνωστός και ως τηλεγκεφαλος (telencephalon). Μαζί με τα τμήματα του θαλάμου, υποθαλάμου και τα συναφή μέρη είναι γνωστά και ως διεγκεφαλος (diencephalon). Κάτω από τον πρόσθιο εγκέφαλο είναι ο μεσεγκεφαλος (mesencephalon), ένα μικρό τμήμα που περιλαμβάνει ομάδες νευρικών κυττάρων που είναι γνωστά ως πυρήνες, όπως τα βασικά γάγγλια (basal ganglia). Κάτω από τον μεσεγκεφαλο είναι το οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου (rhombencephalon) με το μεσολόβιο ως το ανώτατο τμήμα του και κάτω από αυτό βρίσκονται η παρεγκεφαλίδα και ο προμήκης μυελός (medulla) το οποία συγχωνεύονται με το νωτιαίο μυελό (Carter et al., 2014).

Στην Εικόνα 2.3 παρουσιάζεται η ιεραρχία του εγκεφάλου αρχίζοντας από το κρανίο που τον περιβάλλει και καταλήγοντας στο νωτιαίο μυελό. Ενδιάμεσως, παρουσιάζονται οι μεγάλες δομές του εγκεφάλου (δεξί και αριστερό ημισφαίριο διαχωριζόμενα από το μεσολόβιο), αλλά και οι μικρότερες όπως η παρεγκεφαλίδα, ο θάλαμος, ο υποθάλαμος, η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος, το μεσολόβιο, ο νωτιαίος μυελός κ.ά. Στην Εικόνα 2.3 ακολουθείται η τυπική ανατομική ορολογία απεικονίζοντας το «δεξιά» και «αριστερά» βάσει του ατόμου και όχι του θεατή. Επομένως το δεξί ημισφαίριο του εγκεφάλου βρίσκεται στα αριστερά της εικόνας (Carter et al., 2014).

Η φυσική δομή του εγκεφάλου αντανακλά σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργική του οργάνωση. Εν γένει στις ανώτερες περιοχές εντοπίζονται οι υψηλότερες διανοητικές διαδικασίες, ενώ οι χαμηλότερες περιοχές του εγκεφάλου φροντίζουν για τη βασική υποστήριξη της ζωής. Ο εγκεφαλικός φλοιός (ανώτερη περιοχή εγκεφάλου) εμπλέκεται κυρίως σε συνειδητές αισθήσεις, αφηρημένες διαδικασίες σκέψης, λογική, προγραμματισμό, μνήμη εργασίας και παρόμοιες ανώτερες διανοητικές διαδικασίες. Οι μεταιχμιακές (limbic) περιοχές που βρίσκονται στα εσωτερικά τμήματα του εγκεφάλου γύρω από το εγκεφαλικό στέλεχος, είναι υπεύθυνες σε μεγάλο βαθμό για τις πιο συναισθηματικές και ενστικτώδεις συμπεριφορές και αντιδράσεις, καθώς και για διαδικασίες που χρειάζονται τη μακροχρόνια μνήμη. Ο θάλαμος είναι ένα κέντρο

προ-επεξεργασίας και αναμετάδοσης, κυρίως για αισθητηριακές πληροφορίες που προέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος και προορίζονται για τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Παρακάτω, βρίσκονται το εγκεφαλικό στέλεχος και ο προμήκης μυελός τα οποία διατηρούν τη ζωή ακόμα και αν το άτομο έχει χάσει τη συνείδησή του (Carter et al., 2014).

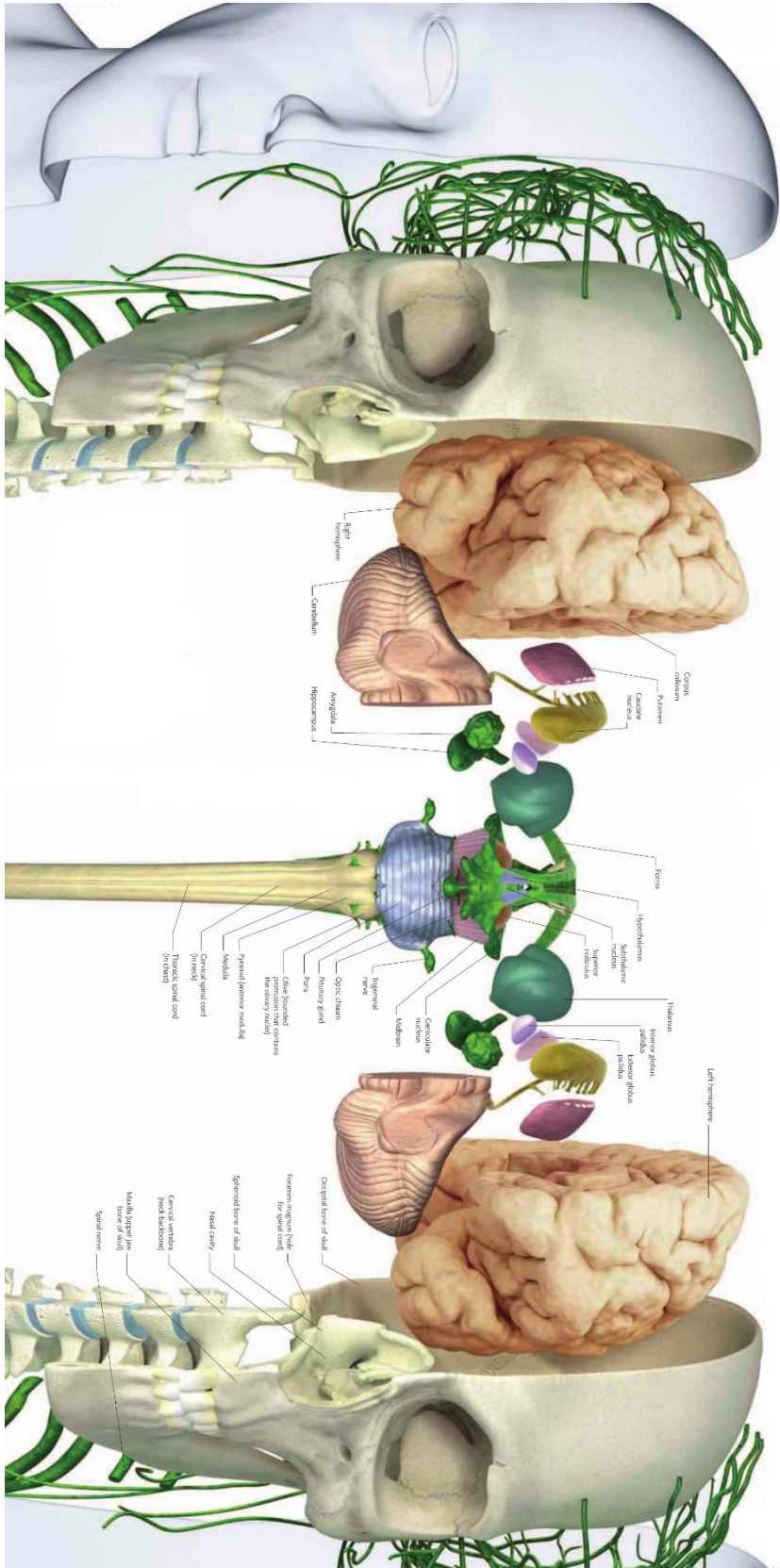
2.2.5 Εγκεφαλικός φλοιός

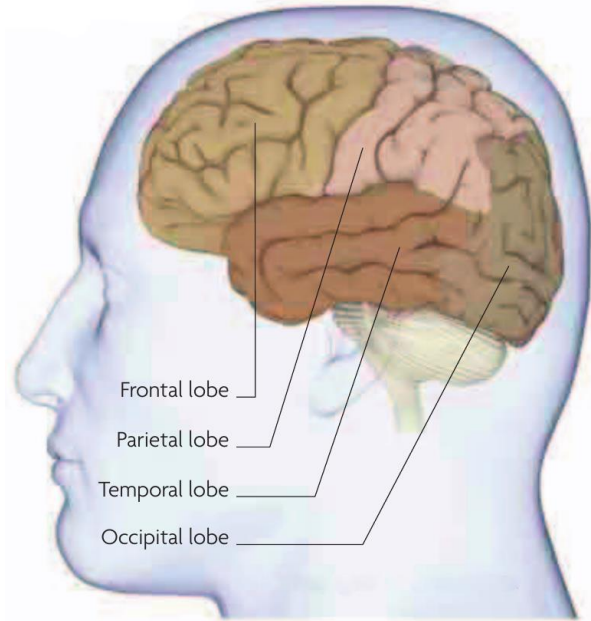
Ο εγκεφαλικός φλοιός (cerebral cortex) αποτελεί το εξωτερικό στρώμα του εγκεφάλου και αναγνωρίζεται από τη «τσαλακωμένη» όψη που έχει. Είναι επίσης γνωστή και ως φαιά ουσία (gray matter) λόγω του χρώματος που έχει (Carter et al., 2014). Τα διάφορα εξογκώματα και αυλακώσεις βοηθούν στο διαχωρισμό του φλοιού σε τέσσερα έως έξι ζεύγη λοβών (Εικόνα 2.4), ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ανατομικό σύστημα. Η κύρια και βαθύτερη αύλακα είναι η διαμήκης σχισμή που χωρίζει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Η έκταση αλλά και τα ονόματα των λοβών σχετίζονται εν μέρει με τα υπερκείμενα οστά του κρανίου, όπως για παράδειγμα οι δύο μετωπιαίοι (frontal) λοβοί που εντοπίζονται κάτω από το μετωπιαίο οστό (Carter et al., 2014; Μηλούλης, 2014). Πέραν αυτού του συνήθους διαχωρισμού, είθισται ο εγκεφαλικός φλοιός να τμηματοποιείται σε μικρότερες περιοχές βάσει των αυλάκων (sulcus) και ελίκων (gyrus), ή μελετώντας την μικροσκοπική ανατομία του, ενώ ένας τρίτος τρόπος βασίζεται στη νευρολογική λειτουργία. Ένας συχνά χρησιμοποιούμενος τρόπος διαχωρισμού βασίζεται στο δεύτερο τρόπο (μικροσκοπική ανατομία) και έχει γίνει από το Γερμανό νευρολόγο Korbidian Brodmann (1868 – 1918) (Brodmann & Gary, 2006; Carter et al., 2014). Μια αναπαράσταση του χάρτη Brodmann απεικονίζεται στην Εικόνα 2.5, ενώ στον Πίνακα 2.1 αναφέρονται οι προσεγγιστικές λειτουργίες της κάθε περιοχής αυτού του χάρτη (Carter et al., 2014; Μηλούλης, 2014).

Πίνακας 2.1: Προσεγγιστικές λειτουργίες των περιοχών του χάρτη Brodmann (Μηλούλης, 2014)

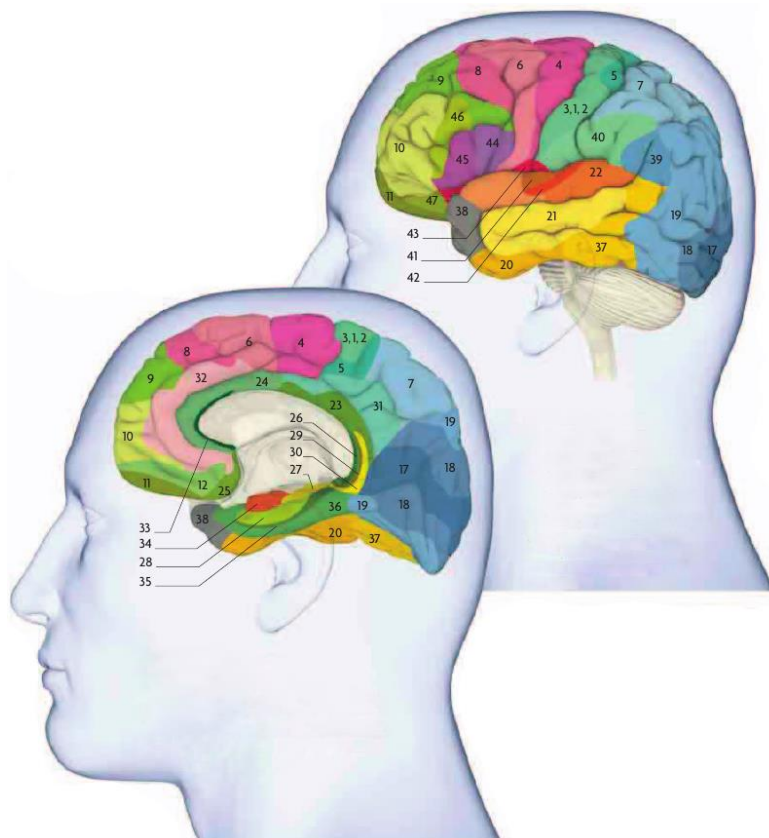
Λειτουργίες	Ακρόαση	Μνήμη	Αισθήσεις σώματος	Κίνηση
Κύριες Περιοχές	Κροταφικός λοβός	Μέσος κροταφικός λοβός, οπίσθιος φλοιός προσαγωγίου	Βρεγματικός λοβός	Μετωπιαίος λοβός
Περιοχές Brodmann	22, 38, 41, 42	23, 26, 27, 29, 30, 35, 36	1, 2, 3, 5, 7, 31, 39, 40	4, 6, 8, 9, 10, 44, 45, 46, 47
Λειτουργίες	Συναίσθημα	Όραση	Γεύση	Όσφρηση
Κύριες Περιοχές	Πρόσθιος φλοιός προσαγωγίου, κογχικός φλοιός	Ινιακός λοβός, κροταφικός λοβός	Νήσος του Reil	Μέσος κροταφικός φλοιός
Περιοχές Brodmann	11, 12, 24, 25, 32, 33, 38	17, 18, 19, 20, 21, 37, 38	43	28, 34

Εικόνα 2.3: Ιεραρχική δομή του εγκεφάλου, ξεκινώντας από το κρανίο που τον περιβάλλει και φθάνοντας στο νωτιαίο μυελό που μεταφέρει τα ερεθίσματα αλλά και δράσεις σε αυτά, από και προς όλο το σώμα (Carter et al., 2014).





Εικόνα 2.4: Τυπικός διαχωρισμός του εγκεφαλικού φλοιού σε μετωπιαίο (frontal), βρεγματικό (parietal), κροταφικό (temporal) και ινιακό (occipital) λοβό (Carter et al., 2014).



Εικόνα 2.5: Έσω (αριστερά) και έξω (δεξιά) περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού βάσει του χάρτη Brodmann (Carter et al., 2014).

2.3 Βασικές αρχές απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού

Η ύλη αποτελείται από άτομα τα οποία περιέχουν τρεις τύπους σωματιδίων: τα πρωτόνια, τα νετρόνια και τα ηλεκτρόνια, με τα δύο πρώτα να συνδέονται μαζί στον ατομικό πυρήνα. Τα διαφορετικά άτομα έχουν διαφορετικές πυρηνικές συνθέσεις, για παράδειγμα οι πυρήνες υδρογόνου, που υπάρχουν σε αφθονία στο ανθρώπινο σώμα, αποτελούνται από απλά πρωτόνια. Λόγω της αφθονίας τους οι πυρήνες υδρογόνου έχουν την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) (Magnetic Resonance Imaging – MRI) (Huettel, Song, & McCarthy, 2008).

Υπό κανονικές συνθήκες η θερμική ενέργεια που προκαλεί την περιστροφή του πρωτονίου (υδρογόνου) γύρω από τον άξονά του, έχει δύο επιδράσεις (Εικόνα 2.6): αφενός παράγεται ηλεκτρικό ρεύμα στην επιφάνειά του αφού το πρωτόνιο φέρει θετικό φορτίο και αφετέρου, επειδή το πρωτόνιο έχει ατομική μάζα ενός, παρουσιάζει και στροφορμή (angular momentum) (L). Το ρεύμα στην επιφάνεια του πρωτονίου δημιουργεί ένα μικρό μαγνητικό πεδίο του οποίου η ένταση ονομάζεται μαγνητική ροπή (m_p). Τόσο η στροφορμή όσο και η μαγνητική ροπή είναι διανυσματικά μεγέθη που δείχνουν προς την ίδια κατεύθυνση κατά μήκος του άξονα περιστροφής, όπως ορίζεται από τον κανόνα του δεξιού χεριού. Για να είναι ένας πυρήνας χρήσιμος για την ΑΜΣ πρέπει να έχει και τα δύο αυτά χαρακτηριστικά, οπότε λέγεται ότι διαθέτει την ιδιότητα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (ΠΜΣ) (Nuclear Magnetic Resonance – NMR). Ένας πυρήνας με την ιδιότητα ΠΜΣ μπορεί να αναφερθεί και ως spin, ενώ μια συλλογή τέτοιων πυρήνων στο χώρο είναι γνωστή ως σύστημα spin. Εάν ένας πυρήνας δεν έχει αυτά τα δύο χαρακτηριστικά τότε δεν μπορεί να μελετηθεί χρησιμοποιώντας μαγνητικό συντονισμό (Huettel et al., 2008). Παρακάτω παρουσιάζονται οι μαθηματικές έννοιες της κλασικής θεωρίας μαγνητισμού σχετικά με την ΑΜΣ.

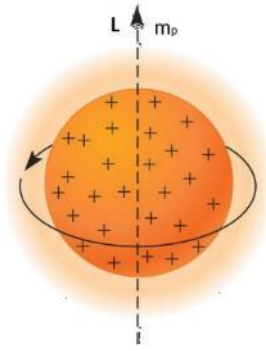
Η περιστροφή του πρωτονίου δημιουργεί στροφορμή L , η οποία ορίζει την κατεύθυνση και το μέγεθος της γωνιακής κίνησής του (Huettel et al., 2008):

$$L = mr^2\omega \quad (2.1)$$

όπου m είναι η μάζα, r η ακτίνα του πυρήνα και ω η γωνιακή ταχύτητα.

Εφόσον η στροφορμή και η μαγνητική ροπή έχουν την ίδια κατεύθυνση, θα πρέπει να υπάρχει ένα βαθμωτό μέγεθος που να συνδέει τα δύο αυτά μεγέθη. Αυτό το μέγεθος είναι ο γυρομαγνητικός λόγος (gyromagnetic ratio) και συμβολίζεται με γ , έτσι ώστε (Huettel et al., 2008; Κουτσούρης, Νικήτα, & Παυλόπουλος, 2004):

$$m_p = \gamma L \quad (2.2)$$



Εικόνα 2.6: Περιστρεφόμενο πρωτόνιο υδρογόνου δημιουργεί στροφορμή (L) και μαγνητική ροπή (m_p) (Πηγή: <https://mrimester.com/physics%20intro.html>)

Σε ένα σύστημα πρωτονίων, εάν εφαρμοστεί ομοιόμορφο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο (B_0) τα πρωτόνια θα πάρουν μία από τις δύο θέσεις ισορροπίας: την παράλληλη κατάσταση (ευθυγραμμισμένη με το μαγνητικό πεδίο) ή την αντιπαράλληλη (αντίθετη κατεύθυνση από το B_0). Οι καταστάσεις αυτές αποτελούν «καταστάσεις ισορροπίας» παρόλο που η ενέργεια στην παράλληλη είναι χαμηλότερη από την ενέργεια στην αντιπαράλληλη κατάσταση. Κατά συνέπεια, η πρώτη είναι πιο σταθερή. Εφόσον τα περιστρεφόμενα πρωτόνια έχουν τόσο μαγνητική ροπή όσο και στροφορμή, αυτά θα εκτελούν μια γυροσκοπική κίνηση γνωστή και ως μετάπτωση (precession) περί τη διεύθυνση του B_0 (Huettel et al., 2008). Παρακάτω διατυπώνονται οι μαθηματικές σχέσεις που διέπουν την κίνηση αυτή.

Σε ένα κινούμενο πρωτόνιο, παρουσία μαγνητικού πεδίου, ασκείται ροπή (τ) ίση με το εξωτερικό γινόμενο του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και της μαγνητικής ροπής:

$$\tau = m_p \times B_0 \quad (2.3)$$

Εφόσον η ροπή (τ) εκφράζει επίσης και το ρυθμό μεταβολής της στροφορμής:

$$\tau = \frac{dL}{dt} \quad (2.4)$$

τότε, συνδυάζοντας τις Εξ. (2.2)-(2.4) καταλήγουμε στην παρακάτω έκφραση για το ρυθμό μεταβολής της μαγνητικής ροπής υπό την επίδραση του μαγνητικού πεδίου B_0 :

$$\frac{dm_p}{dt} = \gamma(m_p \times B_0) \quad (2.5)$$

Η Εξ. (2.5) είναι γνωστή και ως εξίσωση Larmor, η οποία περιγράφει την μεταπτωτική κίνηση της μαγνητικής ροπής m_p περί το B_0 με γωνιακή ταχύτητα $\omega = \gamma B_0$, η οποία καλείται και συχνότητα Larmor (Huettel et al., 2008; Κουτσούρης et al., 2004).

Αναλύοντας την εξίσωση Larmor στις τρεις χωρικές συνιστώσες καταλήγουμε στην ακόλουθη μορφή:

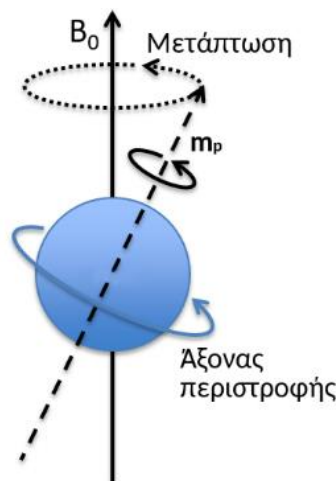
$$\frac{d}{dt}(m_p^x \mathbf{i} + m_p^y \mathbf{j} + m_p^z \mathbf{k}) = \gamma B_0 (m_p^y \mathbf{i} - m_p^x \mathbf{j}) \quad (2.6)$$

όπου $(\mathbf{i}, \mathbf{j}, \mathbf{k})$ είναι τα μοναδιαία διανύσματα των αξόνων (x, y, z) αντίστοιχα.

Θεωρώντας ως αρχική συνθήκη για την μαγνητική ροπή στη χρονική στιγμή μηδέν την ποσότητα $(m_p^{x0}, m_p^{y0}, m_p^{z0})$, τότε η συνολική μεταβολή δίνεται από την παρακάτω εξίσωση (Huettel et al., 2008):

$$\mathbf{m}_p(t) = [m_p^{x0} \cos \omega t + m_p^{y0} \sin \omega t] \mathbf{i} + [m_p^{y0} \cos \omega t - m_p^{x0} \sin \omega t] \mathbf{j} + m_p^{z0} \mathbf{k} \quad (2.7)$$

Η εξίσωση αυτή εκφράζει ότι η μαγνητική ροπή θα ακολουθήσει κυκλική τροχιά γύρω από τον κάθετο άξονα z , η οποία είναι η μετάπτωση και απεικονίζεται στην Εικόνα 2.7. Πιο διαισθητικά, αν υποθέσουμε ότι έχουμε μια περιστρεφόμενη σβούρα πάνω σε μια επιφάνεια. Η σβούρα δεν παραμένει τελείως όρθια, αλλά ο άξονας περιστροφής της διαγράφει μια κυκλική τροχιά η οποία είναι κάθετη στο βαρυτικό πεδίο της γης (παράλληλη προς την επιφάνεια). Σε κάθε χρονική στιγμή, η κορυφή της είναι εκτοπισμένη από τον κάθετο άξονα, εντούτοις αυτή δεν πέφτει. Αυτό συμβαίνει διότι ένα περιστρεφόμενο αντικείμενο αποκρίνεται στην εφαρμοζόμενη δύναμη μετακινώντας τον άξονά του σε κατεύθυνση κάθετη προς την εφαρμοζόμενη δύναμη. Η συμπεριφορά ενός πρωτονίου παρουσία μαγνητικού πεδίου είναι ανάλογη με αυτή της σβούρας στο βαρυτικό πεδίο. Ειδικότερα, τα πρωτόνια μεταπίπτουν γύρω από έναν άξονα παράλληλο προς το μαγνητικό πεδίο \mathbf{B}_0 . Η γωνία μεταξύ του άξονα περιστροφής ενός πρωτονίου και της κατεύθυνσης του μαγνητικού πεδίου \mathbf{B}_0 , καθορίζεται από τη στροφορμή που έχει το πρωτόνιο (Huettel et al., 2008; Κουτσούρης et al., 2004).



Εικόνα 2.7: Αναπαράσταση μεταπτωτικής κίνησης ενός πυρήνα πρωτονίου (Πηγή: <http://brussels-scientific.com/?p=6273>)

Μέσω της παραπάνω διαδικασίας (Εξ. (2.7)) παρέχεται η λύση για την μεταβολή της μαγνητικής ροπής ενός μεμονωμένου πρωτονίου. Στην πραγματικότητα η ΑΜΣ δεν μετρά την μαγνήτιση μεμονωμένων πυρήνων υδρογόνου αλλά τη συνολική μαγνήτιση των πυρήνων που υπάρχουν στο σώμα. Αυτή είναι ένα διανυσματικό μέγεθος με δύο συνιστώσες, τη διαμήκη που είναι παράλληλη ή αντιπαράλληλη προς το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και την εγκάρσια που είναι κάθετη προς αυτό. Επειδή υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός περιστρεφόμενων πυρήνων, οι αντίστοιχες εγκάρσιες συνιστώσες τους τείνουν να αναιρούνται και επομένως δεν υπάρχει εγκάρσια συνολική μαγνήτιση. Έτσι η συνολική μαγνήτιση είναι ένα διανυσματικό μέγεθος με διεύθυνση ίδια με αυτή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και ένταση το διανυσματικό άθροισμα των μαγνητικών ροπών των περιστρεφόμενων πυρήνων. Όσοι περισσότεροι είναι οι πυρήνες στην παράλληλη κατάσταση τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η συνολική μαγνήτιση. Επειδή η αναλογία των παράλληλα περιστρεφόμενων πυρήνων αυξάνεται με τη μείωση της θερμοκρασίας, ένας τρόπος αύξησης της συνολικής μαγνήτισης είναι η μείωση της θερμοκρασίας. Ενώ θεωρητικά αυτό είναι δυνατόν, εντούτοις είναι πρακτικά αδύνατον καθώς η θερμοκρασία θα πρέπει να μειωθεί κατά πολύ έτσι ώστε να παρατηρηθεί μια αισθητή αύξηση της συνολικής μαγνήτισης. Μια πιο εφικτή προσέγγιση βασίζεται στην αύξηση της έντασης του εξωτερικού πεδίου. Επομένως για να αυξηθεί η συνολική μαγνήτιση σε ένα δείγμα, πρέπει αυτό να τοποθετηθεί σε ισχυρότερο μαγνητικό πεδίο (Huettel et al., 2008).

Η συνολική μαγνήτιση παρέχει τη βάση για την παραγωγή σήματος Μαγνητικού Συντονισμού (ΜΣ), παρόλα αυτά η ίδια δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα υπό συνθήκες ισορροπίας. Χρειάζεται μια έμμεση διαδικασία η οποία αποτελείται από τη διαταραχή της κατάστασης ισορροπίας της συνολικής μαγνήτισης. Άρα, εκτρέποντας τη συνολική μαγνήτιση από τη διεύθυνση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου είμαστε σε θέση να την εκτιμήσουμε όσο αυτή επανέρχεται στην αρχική κατάσταση ισορροπίας της. Λόγω του ότι η συνολική μαγνήτιση είναι το διανυσματικό άθροισμα των μαγνητικών ροπών των μεμονωμένων περιστρεφόμενων πυρήνων, θα εκτελεί μεταπτωτική κίνηση στην ίδια συχνότητα όπως αυτή των πυρήνων, τη συχνότητα Larmor, περί το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Η κίνηση αυτή περιγράφεται από την ακόλουθη εξίσωση, κατ' αντιστοιχία με την Εξ. (2.7) (Huettel et al., 2008).

$$\mathbf{M}(t) = [M_0^x \cos \omega t + M_0^y \sin \omega t] \mathbf{i} + [M_0^y \cos \omega t - M_0^x \sin \omega t] \mathbf{j} + M_0^z \mathbf{k} \quad (2.8)$$

Η συνολική μαγνήτιση εκτελεί μεταπτωτική κίνηση με συχνότητα 42MHz/T (για εξωτερικό μαγνητικό πεδίο 1.5T) και εφόσον περιστρέφεται τόσο γρήγορα είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτραπεί με ένα μόνο παλμό ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας. Αντ' αυτού, η απαραίτητη ενέργεια για τον εκτοπισμό της από τη θέση ισορροπίας εφαρμόζεται σε μια δεδομένη συχνότητα (Larmor) για μεγάλο χρονικό διάστημα έτσι ώστε να γίνει εκμετάλλευση του φαινομένου του συντονισμού. Κατά συνέπεια, στους σαρωτές ΑΜΣ χρησιμοποιούνται πηνία ραδιοσυχνοτήτων

(radio-frequency coils) τα οποία είναι υπεύθυνα για την μετάδοση παλμών διέγερσης. Οι παλμοί αυτοί έχουν την ακόλουθη μορφή (Huettel et al., 2008):

$$\mathbf{B}_1(t) = B_1 \mathbf{i} \cos \omega t - B_1 \mathbf{j} \sin \omega t \quad (2.9)$$

Η μετάδοση αυτής της ενέργειας αλλάζει την κατανομή των πυρήνων μεταξύ των καταστάσεων υψηλής και χαμηλής ενέργειας, ευνοώντας μεταβάσεις από τη χαμηλή στην υψηλή. Η διαδικασία παροχής ενέργειας ραδιοσυχνοτήτων στους ατομικούς πυρήνες είναι επίσης γνωστή και ως διέγερση (excitation). Όταν σταματήσει η διέγερση, το σύστημα θα επιστρέψει πίσω στην κατάσταση χαμηλής ενέργειας με σκοπό να επέλθει ισορροπία. Όταν οι πυρήνες επιστρέφουν σε αυτή την κατάσταση, εκπέμπουν φωτόνια των οποίων η ενέργεια είναι ίση με την ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων. Η μετάπτωση της συνολικής μαγνήτισης στο εγκάρσιο επίπεδο οδηγεί σε ηλεκτρομαγνητική ταλάντωση στη συχνότητα Larmor. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου λήψης (reception) οι μεταβολές στην εγκάρσια μαγνήτιση μπορούν να ανιχνευθούν χρησιμοποιώντας ένα πηνίο ραδιοσυχνοτήτων συντονισμένο στη συχνότητα Larmor. Επειδή οι συχνότητες διέγερσης και λήψης είναι ταυτόσημες, το ίδιο πηνίο χρησιμοποιείται συχνά και για τις δύο διαδικασίες. Το μεταβαλλόμενο ρεύμα σε αυτά τα πηνία ανιχνευτών αποτελεί το σήμα ΜΣ (Huettel et al., 2008).

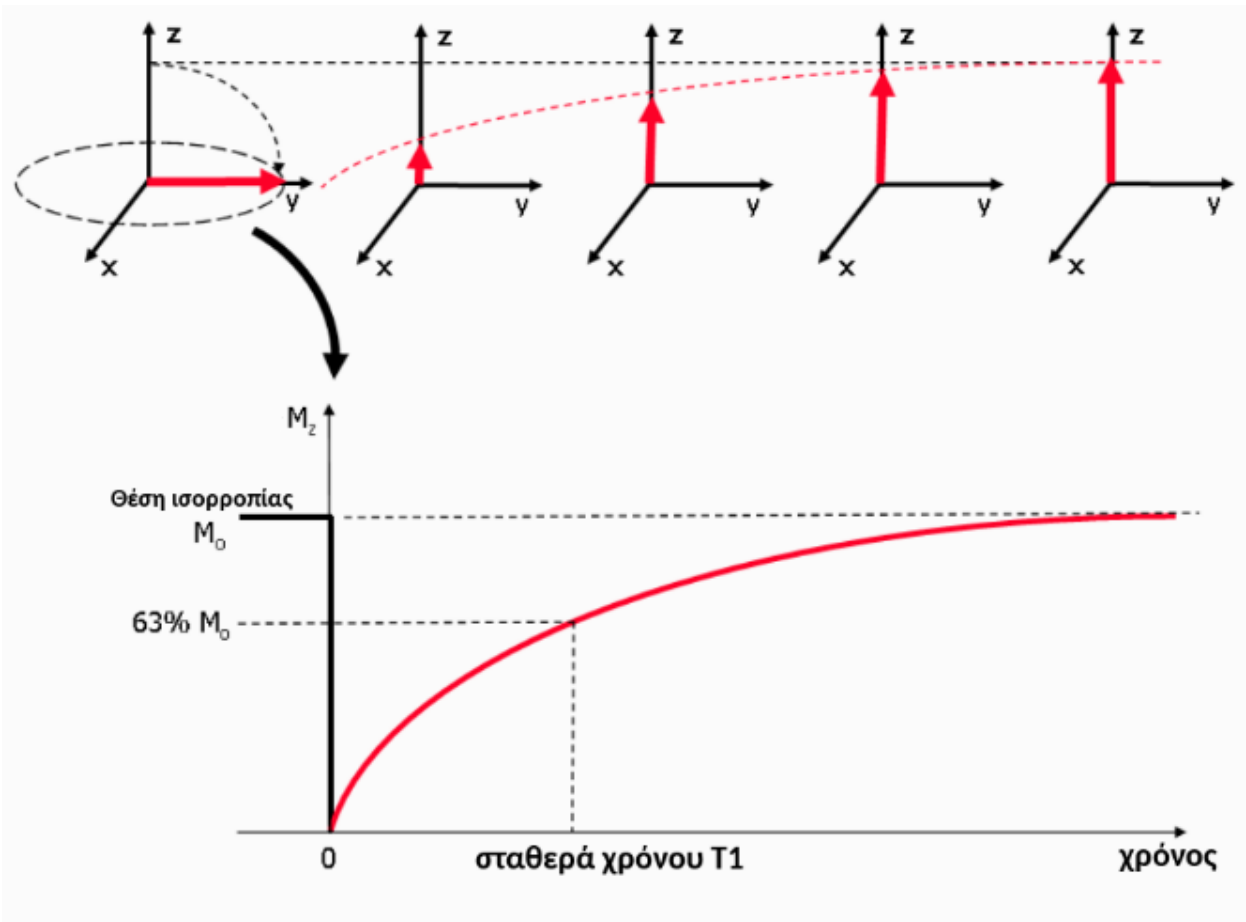
Το σήμα ΜΣ φθίνει εν γένει μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα, ένα φαινόμενο που ονομάζεται χαλάρωση spin (spin relaxation). Δύο είναι οι βασικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην απώλεια του σήματος ΜΣ: η διαμήκης και εγκάρσια χαλάρωση. Η εγκάρσια μαγνήτιση επανέρχεται σταδιακά στη διαμήκη διεύθυνση την οποία είχε πριν από την εφαρμογή του παλμού διέγερσης. Επειδή η συνολική μαγνήτιση είναι σταθερή, η αύξηση της διαμήκους αντιστοιχεί σε μείωση της εγκάρσιας και επομένως μικρότερο σήμα ΜΣ. Η χρονική σταθερά που σχετίζεται με αυτή τη διαδικασία διαμήκους χαλάρωσης ονομάζεται T1, περιγράφεται από την Εξ. (2.10) και φαίνεται σχηματικά στην Εικόνα 2.8 (Huettel et al., 2008; Ridgway, 2010).

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.10)$$

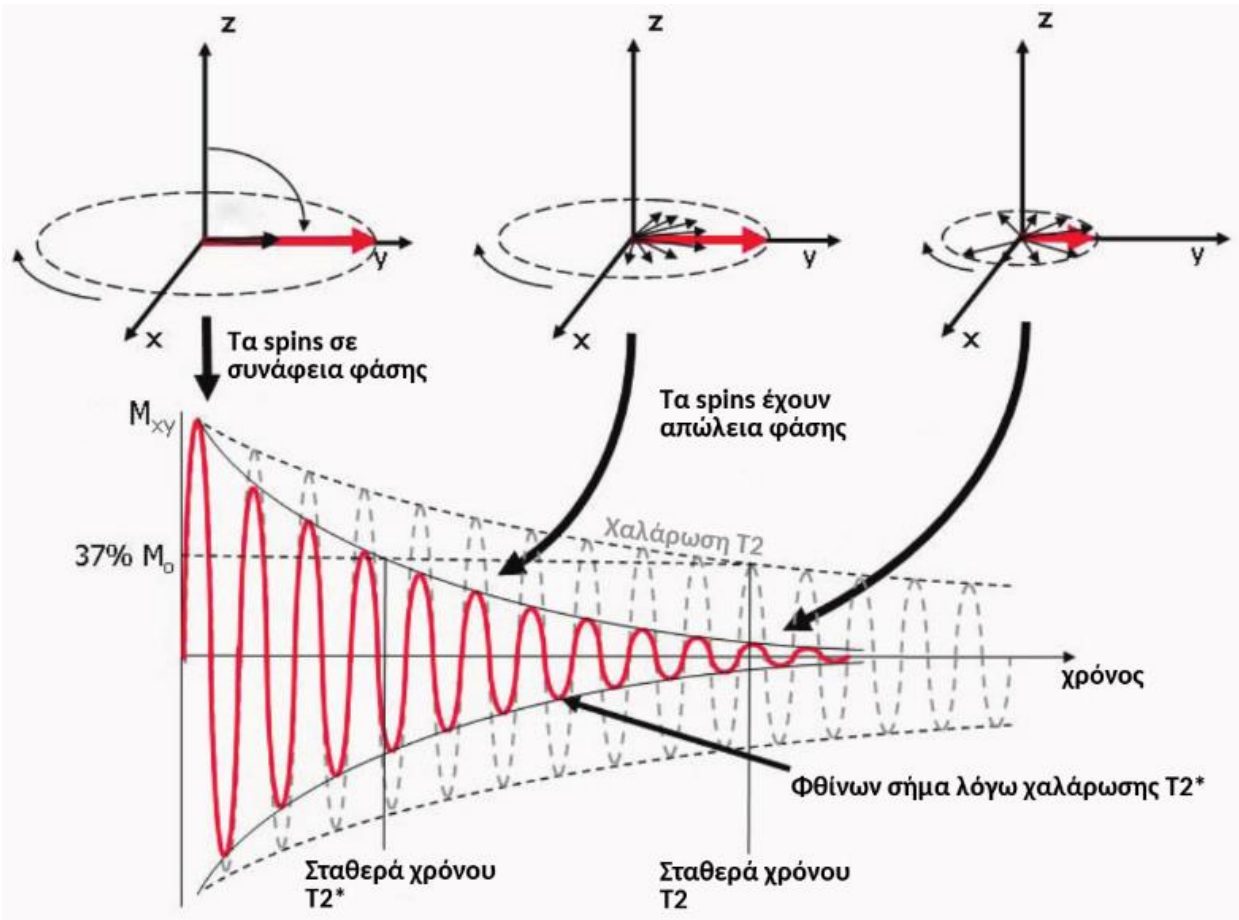
Εφόσον η συνολική μαγνήτιση εκτραπεί στο εγκάρσιο επίπεδο, έχει αρχικώς συνάφεια, καθώς όλα τα spins μεταπίπτουν περίπου με την ίδια φάση. Με την πάροδο του χρόνου η συνάφεια φάσης χάνεται. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό και ως εγκάρσια χαλάρωση. Γενικά, υπάρχουν δύο κύριες αιτίες για την εγκάρσια χαλάρωση, μία εγγενής και η άλλη εξωγενής. Η εγγενής αιτία είναι από την αλληλεπίδραση μεταξύ των spins: όταν πολλά spins διεγείρονται ταυτόχρονα υπάρχουν απώλειες λόγω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους. Η απώλεια σήματος από αυτόν τον εγγενή μηχανισμό, ο οποίος είναι μη αναστρέψιμος, αποκαλείται χαλάρωση T2 και παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.9 (Ridgway, 2010):

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2} \quad (2.11)$$

Αναφορικά με την εξωγενή αιτία, αυτή είναι το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο το οποίο δεν είναι τέλεια ομογενές. Επειδή κάθε spin μεταπίπτει με συχνότητα ανάλογη με την ισχύ του τοπικού πεδίου, οι οποιοσδήποτε χωρικές διακυμάνσεις της έντασης του πεδίου προκαλούν χωρικές διαφορές στις συχνότητες μετάπτωσης. Το γεγονός αυτό οδηγεί επίσης σε απώλεια συνάφειας φάσης. Τα συνδυασμένα αποτελέσματα των δύο αυτών αιτιών (εγγενούς και εξωγενούς) οδηγούν σε απώλεια σήματος γνωστή ως χαλάρωση T2*. Η χαλάρωση T2* είναι πάντοτε ταχύτερη από τη χαλάρωση T2 αφού περιλαμβάνει τον πρόσθετο παράγοντα της ανομοιογένειας του πεδίου και περιγράφεται από την Εξ. (2.11) (Huettel et al., 2008).



Εικόνα 2.8: Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας χαλάρωσης T1 μετά την εφαρμογή ενός παλμού διέγερσης, μέχρι να αποκατασταθεί η ισορροπία στη συνολική μαγνήτιση (Ridgway, 2010).



Εικόνα 2.9: Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας χαλάρωσης T2 και T2* μετά την εφαρμογή ενός παλμού διέγερσης, μέχρι να αποκατασταθεί η ισορροπία στη συνολική μαγνήτιση (Ridgway, 2010).

Ενώ οι χαλαρώσεις T1 και T2 αρχίζουν ταυτόχρονα, οι σταθερές χρόνου είναι συχνά πολύ διαφορετικές. Συνήθως, ο χρόνος T1 είναι περίπου μία τάξη μεγέθους μεγαλύτερος από το χρόνο T2 και ποικίλει ανάλογα με το είδος του υποκείμενου ιστού (Ridgway, 2010). Με βάση λοιπόν όλα τα παραπάνω μπορούμε να περιγράψουμε τα φαινόμενα MΣ σε μια ενιαία εξίσωση η οποία περιλαμβάνει τους χρόνους χαλάρωσης T1 και T2, ως εξής:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0 + \frac{1}{T_1} (\mathbf{M}_0 - M_z) - \frac{1}{T_2} (M_x + M_y) \quad (2.12)$$

Η εξίσωση αυτή καλείται και εξίσωση Bloch, από τον φυσικό Felix Bloch και περιγράφει τη συμπεριφορά της συνολικής μαγνήτισης ενός συστήματος από spins παρουσία μαγνητικού πεδίου, παρέχοντας τη θεωρητική βάση για όλα τα πειράματα ΑΜΣ (Huettel et al., 2008).

Προχωρώντας στην επίλυση της εξίσωσης Bloch με σκοπό να προσδιοριστεί το σήμα ΜΣ σε κάθε χρονική στιγμή, γράφουμε την Εξ. (2.12) με διαφορετικό τρόπο έχοντας διαχωρίσει τις χωρικές συνιστώσες, όπως φαίνεται παρακάτω:

$$\frac{d}{dt}(M_x \mathbf{i} + M_y \mathbf{j} + M_z \mathbf{k}) = \left(M_y \gamma B_0 - \frac{M_x}{T_2}\right) \mathbf{i} - \left(M_x \gamma B_0 + \frac{M_y}{T_2}\right) \mathbf{j} - \left(\frac{M_z - M_0}{T_1}\right) \mathbf{k} \quad (2.13)$$

Ξεκινώντας από τον κατακόρυφο άξονα, η επίλυση της παραπάνω εξίσωσης δίνει την ακόλουθη έκφραση της μεταβολής της διαμήκους μαγνήτισης, πριν και μετά την εφαρμογή του παλμού διέγερσης:

$$M_z = M_0 + (M_{z0} - M_0)e^{-t/T_1} \quad (2.14)$$

Προτού εφαρμοστεί παλμός διέγερσης, η συνολική μαγνήτιση είναι πλήρως χαλαρή, δηλαδή $M_{z0} = M_0$ και επομένως ο δεύτερος όρος της Εξ. (2.14) μηδενίζεται. Μετά όμως από μια διέγερση, η συνολική μαγνήτιση εκτρέπεται εξ' ολοκλήρου στο εγκάρσιο επίπεδο και η διαμήκης μαγνήτιση είναι μηδέν ($M_{z0} = 0$). Η επακόλουθη ανάκτηση της διαμήκους μαγνήτισης δίνεται από την Εξ. (2.10).

Αναφορικά με την εγκάρσια μαγνήτιση, η επίλυση περιπλέκεται περισσότερο καθώς θα πρέπει να εξεταστούν ταυτοχρόνως οι άξονες x, y που ορίζουν το επίπεδο. Παρόλα αυτά, η λεπτομερής διαδικασία επίλυσής της δεν είναι στους σκοπούς αυτού του κεφαλαίου και μπορεί να βρεθεί στο Κεφάλαιο 4 των (Huettel et al., 2008). Η τελική λύση παρουσιάζεται στην Εξ. (2.15).

$$M_{xy}(t) = M_{xy0} e^{-t/T_2} e^{-i\omega t} \quad (2.15)$$

όπου $M_{xy0} = M_{x0} + iM_{y0}$ και $i = \sqrt{-1}$.

Η παραπάνω έκφραση δηλώνει ότι η εγκάρσια μαγνήτιση εξαρτάται από τρεις παράγοντες: το αρχικό πλάτος της εγκάρσιας μαγνήτισης (M_{xy0}), την απώλεια εγκάρσιας μαγνήτισης λόγω του χρόνου χαλάρωσης T_2 και της συσσωρευμένης φάσης ($e^{-i\omega t}$). Στην περίπτωση όπου είμαστε στην αρχική χρονική στιγμή ($t = 0$), οι εκθετικοί όροι γίνονται μονάδα και η εγκάρσια μαγνήτιση δίνεται από το M_{xy0} . Από την άλλη μεριά, για μεγάλο χρονικό διάστημα ο όρος e^{-t/T_2} θα γίνει πάρα πολύ μικρός και επομένως η εγκάρσια μαγνήτιση θα είναι μηδέν. Η Εξ. (2.15) περιγράφει πως η εγκάρσια μαγνήτιση θα εκτελεί κυκλική κίνηση με σταθερή γωνιακή ταχύτητα ω (όρος $e^{-i\omega t}$) και επίσης θα φθίνει λόγω του όρου e^{-t/T_2} . Οι δύο αυτοί παράγοντες συνθέτουν τη συνολική κίνηση η οποία είναι ένα φθίνων σπινάλ μοτίβο. Επομένως, η Εξ. (2.15) είναι σημαντική για τον προσδιορισμό των παραμέτρων απεικόνισης στις εικόνες με αντίθεση T_2 , ενώ η Εξ. (2.14) βοηθά στον καθορισμό των παραμέτρων απεικόνισης στις εικόνες με αντίθεση T_1 .

Οι παραπάνω εκφράσεις παρέχουν τη βάση για την ΑΜΣ, εντούτοις δεν είναι εφικτό να καθοριστεί η υπάρχουσα χωρική πληροφορία στον υπό απεικόνιση ιστό έχοντας μόνο το σήμα

ΜΣ, καθώς αυτό είναι ουσιαστικά ένα άθροισμα των επιμέρους μαγνητίσεων στα διάφορα σημεία του χώρου, όπως υποδεικνύεται παρακάτω:

$$S(t) = \int_x \int_y \int_z M(x, y, z) dx dy dz \quad (2.16)$$

Για να εκτιμηθεί η χωρική πληροφορία σε συγκεκριμένα σημεία, χρειάζεται να εφαρμοστούν επιπλέον μαγνητικά πεδία τα οποία θα αλλάξουν τοπικά την ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Τα πεδία αυτά ονομάζονται πεδία κλίσης (gradient fields) και είναι ένα για κάθε διάσταση. Το γεγονός αυτό αποτελεί και την κεντρική καινοτομία η οποία κατέστησε δυνατή την απεικόνιση ΜΣ, δηλαδή η εισαγωγή χωρικά μεταβαλλόμενων μαγνητικών πεδίων. Λόγω του ότι η συχνότητα μετάπτωσης είναι ανάλογη με την ένταση του μαγνητικού πεδίου, τα πεδία κλίσης αναγκάζουν τους πυρήνες που βρίσκονται σε διαφορετικές χωρικές θέσεις να μεταπίπτουν σε διαφορετικές συχνότητες, αλλάζοντας την ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου σε δεδομένη χωρική θέση, αλλά όχι τη διεύθυνσή του. Διαχωρίζοντας λοιπόν το σήμα ΜΣ σε συνιστώσες με διαφορετικές συχνότητες μπορούμε να δημιουργήσουμε εικόνες που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά αυτών των πυρήνων. Δεδομένου ότι τα πεδία κλίσης κατά μήκος οιασδήποτε κατεύθυνσης διαμορφώνουν τις συχνότητες μετάπτωσης, δεν είναι δυνατή η ενεργοποίηση όλων των πεδίων κλίσης ταυτόχρονα. Αντ' αυτού, χρησιμοποιείται μια ακολουθία πεδίων κλίσης, μαζί με παλμούς ραδιοσυχνότητας, για να δημιουργήσει μια εικόνα ΜΣ. Αρχικά, χρησιμοποιείται μια διαδικασία που ονομάζεται επιλογή τομής (slice selection) για να επιλεγεί μια τομή του τρισδιάστατου (3D) υπό απεικόνιση αντικειμένου και στη συνέχεια επιλύονται οι υπόλοιπες δύο διαστάσεις μέσα σε αυτήν την τομή, χρησιμοποιώντας κωδικοποίηση συχνότητας (frequency encoding) και κωδικοποίηση φάσης (phase encoding), για να αποκτηθεί η τελική εικόνα (Huettel et al., 2008).

Οι περισσότερες ανατομικές (structural) και όλες οι λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες, περιλαμβάνουν την κατασκευή 3D εικόνων από σύνολα δισδιάστατων (2D) τομών. Άμεση 3D απεικόνιση χρησιμοποιείται για κάποιες ανατομικές τομογραφίες, ωστόσο είναι πολύ πιο αργή και συνεπώς είναι ακατάλληλη για μετρήσεις της λειτουργίας του εγκεφάλου. Έτσι, ένα κοινό πρώτο βήμα στην παραγωγή μιας εικόνας ΜΣ είναι η μείωση των διαστάσεων περιορίζοντας το σήμα ΜΣ σε μία 2D τομή κάθε φορά. Επομένως, η επιλογή συγκεκριμένης τομής απαιτεί τη διέγερση των πυρήνων μέσα σε αυτήν, αλλά όχι οποιονδήποτε πυρήνων εκτός αυτής, εξασφαλίζοντας ότι υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ της συχνότητας μετάπτωσης των πυρήνων εντός της επιθυμητής τομής και του παλμού διέγερσης, αλλά δεν υπάρχει τέτοια αντιστοιχία αλλού. Έτσι, οι πυρήνες στην επιθυμητή τομή θα απορροφήσουν ενέργεια, θα αλλάξουν από χαμηλή σε υψηλή ενεργειακή κατάσταση και το συνεπακόλουθο σήμα ΜΣ θα εκπέμπεται μόνο από αυτούς, μετά την παύση του παλμού διέγερσης. Εφόσον έχει διεγερθεί η επιθυμητή τομή

στον κατακόρυφο άξονα, πλέον η εγκάρσια μαγνήτιση υπακούει στην Εξ. (2.15) με σταθερά χρόνου T2. Επομένως, συνδυάζοντας τις Εξ. (2.15) και (2.16) λαμβάνουμε:

$$S(t) = \int_x \int_y M(x, y) e^{-i\omega t} dx dy \quad (2.17)$$

όπου ο όρος με τη σταθερά T2 έχει ενσωματωθεί στην ποσότητα $M(x, y)$.

Αν λάβουμε υπόψη ότι $\omega = \gamma B$ και B είναι το άθροισμα των μαγνητικών πεδίων (εξωτερικού και κλίσης) σε κάθε σημείο, δηλαδή $B(t) = B_0 + G_x(t) + G_y(t)$ τότε η Εξ. (2.17) μπορεί να γραφτεί ως ακολούθως (Huettel et al., 2008):

$$S(t) = \int_x \int_y M(x, y) e^{-i\gamma \int_0^t (B_0 + G_x(\tau) + G_y(\tau)) d\tau} dx dy \quad (2.18)$$

Η παραπάνω εξίσωση δηλώνει ότι το συνολικό σήμα ΜΣ όπως λαμβάνεται από μια τομή, εξαρτάται από την μαγνήτιση σε κάθε θέση (x, y) εντός αυτής και ότι οι φάσεις (όρος $e^{-i\gamma \int_0^t (B_0 + G_x(\tau) + G_y(\tau)) d\tau}$) των επιμέρους σημείων εξαρτώνται από τις εντάσεις των πεδίων κλίσης σε εκείνα τα σημεία.

Προς την κατεύθυνση επίλυσης της Εξ. (2.18) εισάγουμε δύο νέους όρους k_x, k_y οι οποίοι ορίζονται ως ακολούθως:

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

$$k_y(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_y(\tau) d\tau \quad (2.19)$$

οπότε η Εξ. (2.18) μπορεί να γραφτεί ως:

$$S(t) = \int_x \int_y M(x, y) e^{-i2\pi(k_x(t) + k_y(t))} dx dy \quad (2.20)$$

Οι παραπάνω εξισώσεις μετασχηματίζουν την εξίσωση του σήματος ΜΣ σε ένα χώρο γνωστό και ως κ-χώρος (k-space), δίνοντας ένα συμβολισμό που χρησιμοποιείται για την περιγραφή της απόκτησης δεδομένων ΑΜΣ. Η χρήση του κ-χώρου παρέχει μαθηματικά και εννοιολογικά πλεονεκτήματα για την περιγραφή του σήματος ΜΣ σε μορφή εικόνας, καθώς η σύνδεση μεταξύ αυτών των δύο είναι ο μετασχηματισμός Fourier. Δηλαδή, ο κ-χώρος είναι ο διδιάστατος μετασχηματισμός Fourier της εικόνας (Huettel et al., 2008).

Για να συλλεχθούν τα δεδομένα του κ-χώρου που απαιτούνται για τον σχηματισμό εικόνας, εφαρμόζονται πρόσθετα πεδία κλίσης γνωστά και ως κλίσεις κωδικοποίησης συχνότητας (frequency encoding) και κωδικοποίησης φάσης (phase encoding). Αυτές οι κλίσεις επηρεάζουν τις μεμονωμένες φάσεις για διαφορετικά σημεία, οι οποίες με τη σειρά τους μεταβάλλουν το συνολικό καταγραφόμενο σήμα ΜΣ. Για να μπορέσει να ανακατασκευαστεί μια εικόνα, πρέπει ο κ-χώρος να «γεμίσει» (k-space filling). Αυτό είναι εφικτό με κατάλληλο χειρισμό των πεδίων κλίσης επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο τον έλεγχο της διαδρομής δειγματοληψίας εντός του κ-χώρου κατά την απόκτηση του σήματος ΜΣ. Για παράδειγμα, μεταβάλλοντας την ένταση διαφορετικών κλίσεων, θα μπορούσε αρχικά να συλλεχθούν δεδομένα από το άνω αριστερό σημείο στον κ-χώρο, στη συνέχεια να υπάρξει μετακίνηση προς τα δεξιά και έπειτα προς τα κάτω και μετά προς τα αριστερά κ.λπ., διαγράφοντας μια διαδρομή στο επίπεδο της εικόνας. Ενώ κάθε διαδρομή που καλύπτει όλο τον κ-χώρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη συλλογή των δεδομένων του κ-χώρου, στην πράξη προτιμώνται κανονικές διαδρομές που περιλαμβάνουν ευθείες γραμμές ή ομαλές καμπύλες (Huettel et al., 2008).

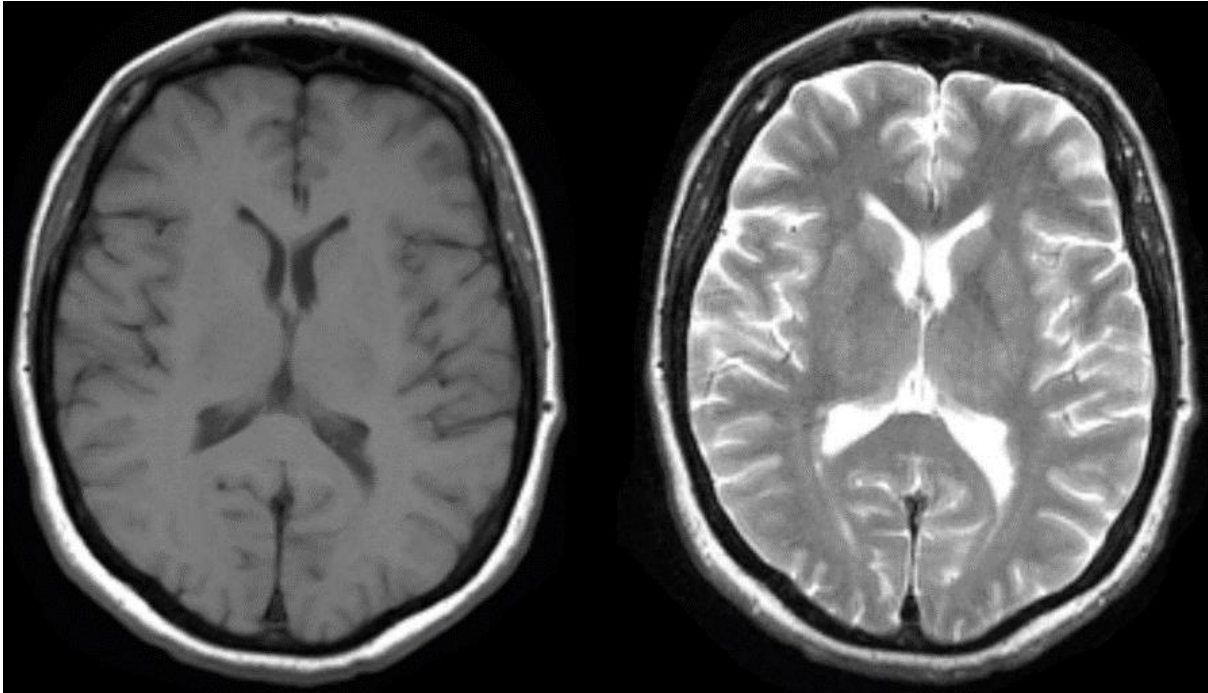
2.4 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Οι λειτουργικές μελέτες νευρο-απεικόνισης (neuroimaging) μπορούν να συνδράμουν στην εύρεση βραχυπρόθεσμων αλλαγών που σχετίζονται με τη λειτουργία του εγκεφάλου, εντοπίζοντας τα διάφορα τμήματά του στα οποία εμφανίζονται συγκεκριμένες διανοητικές διαδικασίες. Επιπρόσθετα, μπορούν να βοηθήσουν στον χαρακτηρισμό των προτύπων ενεργοποίησης του εγκεφάλου που σχετίζονται με αυτές τις διαδικασίες. Στην πραγματικότητα οι μελέτες νευρο-απεικόνισης δημιουργούν χάρτες οι οποίοι συνδέουν την ενεργοποίηση του εγκεφάλου (brain activation) με τη διανοητική λειτουργία (mental function). Μέσα από αυτές τις μελέτες, είναι πλέον γνωστό ότι πολλές λειτουργίες βασίζονται σε κατανομημένα δίκτυα και ότι μια περιοχή εγκεφάλου μπορεί να συμμετέχει σε περισσότερες από μία διανοητικές λειτουργίες (Huettel et al., 2008). Η λειτουργική νευρο-απεικόνιση δεν ξεκίνησε με την Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΛΑΜΣ) (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI), η οποία είναι στο προσκήνιο τις τελευταίες δεκαετίες. Πριν από αυτό το χρονικό διάστημα, η πιο συνηθισμένη λειτουργική τεχνική νευρο-απεικόνισης ήταν η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (ΤΕΠ) (Positron Emission Tomography – PET), η οποία βασίζεται στην έγχυση ραδιενεργών ιχνηθετών για τη μέτρηση αλλαγών στον εγκέφαλο, όπως η ροή αίματος ή ο μεταβολισμός της γλυκόζης. Χρησιμοποιώντας την ΤΕΠ μπορούν να εντοπιστούν οι περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται μεταβολικά με μια δεδομένη αντιληπτική (perceptual), κινητική (motor) ή γνωστική (cognitive) λειτουργία, όπως το να βλέπουμε πρόσωπα ή να μετακινούμε το δεξί χέρι. Ωστόσο, η απεικόνιση ΤΕΠ έχει πολλά μειονεκτήματα, τα οποία περιλαμβάνουν τη χρήση ραδιενεργών ισοτόπων αλλά και το κόστος παραγωγής τους, καθώς επίσης και την αργή ταχύτητα με την οποία λαμβάνονται οι εικόνες. Οι περιορισμοί αυτοί έχουν επιβραδύνει την

ανάπτυξη της απεικόνισης ΤΕΠ αν και εξακολουθεί να έχει σημαντικές εφαρμογές και χρήσεις (Huettel et al., 2008).

Η ανάπτυξη της τεχνικής fMRI έχει οδηγήσει σε μεγάλο ενδιαφέρον για τη λειτουργική νευρο-απεικόνιση. Οι περισσότερες μελέτες fMRI μετρούν τις αλλαγές στην οξυγόνωση του αίματος με την πάροδο του χρόνου. Επειδή τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος αλλάζουν ταχύτατα μετά από τη δραστηριότητα των νευρώνων σε μια περιοχή του εγκεφάλου, η fMRI επιτρέπει τον εντοπισμό της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε επίπεδο δευτερολέπτων και μέσα σε χιλιοστά από το σημείο προέλευσής της. Επειδή οι αλλαγές στην οξυγόνωση του αίματος συμβαίνουν ενδογενώς ως μέρος της φυσιολογίας του εγκεφάλου, η fMRI είναι μια μη επεμβατική τεχνική που μπορεί να επαναληφθεί όσες φορές χρειάζεται στο ίδιο άτομο. Λόγω αυτών των πλεονεκτημάτων, η τεχνική fMRI υιοθετήθηκε πολύ γρήγορα ως το πρωταρχικό ερευνητικό εργαλείο για τους σκοπούς απεικόνισης της λειτουργίας του εγκεφάλου (Huettel et al., 2008).

Όπως έχει αναφερθεί και στην Ενότητα 2.3, χρησιμοποιούνται μια σειρά από παλμούς με σκοπό να εκτραπούν οι μαγνητίσεις των πρωτονίων και να μετρηθούν στη συνέχεια οι χρόνοι χαλάρωσης T1 και T2. Ανάλογα λοιπόν με τη χρησιμοποιούμενη ακολουθία παλμών, μπορούν να δημιουργηθούν εικόνες που διαφοροποιούνται μεταξύ χαμηλής και υψηλής πυκνότητας πρωτονίων, της φαιάς και λευκής ουσίας ή των υγρών. Έτσι, η μετρήσιμη ποσότητα είναι διαφορετική για κάθε έναν από αυτούς τους τύπους εικόνων. Ειδικότερα, στις εικόνες T1 (T1-weighted images), η αντίθεση μεταξύ φωτεινών και σκούρων περιοχών είναι ένα μέτρο της σχετικής διαφοράς στην ιδιότητα T1 των ιστών. Σε αυτές τις εικόνες, το υγρό εμφανίζεται ως μαύρο, η φαιά ουσία εμφανίζεται ως σκούρο γκρι και η λευκή ουσία εμφανίζεται ως ανοιχτό γκρι. Από την άλλη μεριά, στις εικόνες T2, η αντίθεση μεταξύ φωτεινών και σκούρων περιοχών μετρά μια διαφορετική ιδιότητα του ιστού, αυτή του T2. Σε αυτές τις εικόνες η φαιά ουσία είναι ανοιχτόχρωμη, η λευκή ουσία είναι σκουρόχρωμη και το υγρό είναι πολύ φωτεινό. Στην Εικόνα 2.10 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα εικόνας μιας τομής του εγκεφάλου με αντίθεση T1 (αριστερά) και ένα παράδειγμα εικόνας αντίθεσης T2 (δεξιά).



Εικόνα 2.10: Εικόνες αντίθεσης T1 (αριστερά) και T2 (δεξιά) του εγκεφάλου. (Πηγή <http://casemed.case.edu/clerkships/neurology/Web%20Neurorad/Intracerebral%20Hemorrhage%20on%20MRI%20updated.pdf>)

Για να χαρτογραφηθεί η λειτουργία του εγκεφάλου πρέπει να δημιουργηθούν εικόνες μέσω των οποίων μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ ενεργών και μη ενεργών περιοχών του εγκεφάλου (λειτουργική αντίθεση). Στις μελέτες ΤΕΠ, η λειτουργική αντίθεση βασίζεται στον αριθμό των εκπεμπόμενων ραδιενεργών σωματιδίων. Για να μπορέσουμε να πούμε ότι μια περιοχή του εγκεφάλου είναι πιο ενεργή από την άλλη, πρέπει να υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του αριθμού των σωματιδίων που εκπέμπονται από κάθε μία από αυτές τις περιοχές. Στις μελέτες fMRI, η λειτουργική αντίθεση συνήθως βασίζεται στο συνολικό ποσό της από-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης (deoxygenated hemoglobin – dHb) στο αίμα. Η ταξινόμηση μιας περιοχής ως ενεργού ή ανενεργού εξαρτάται από την αλλαγή στην ποσότητα από-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης που μετρήθηκε σε αυτή την περιοχή (Huettel et al., 2008).

Η δυνατότητα διακρίβωσης διαφορετικών θέσεων μέσα σε μια εικόνα είναι γνωστή ως χωρική ανάλυση. Δεδομένου ότι όλες οι εικόνες ΜΣ δειγματοληπτούν τον εγκέφαλο στις τρεις διαστάσεις, οι βασικές μονάδες δειγματοληψίας της μαγνητικής τομογραφίας είναι γνωστές ως ογκοστοιχεία (voxels). Καθώς μειώνεται το μέγεθος του ογκοστοιχείου, βελτιώνεται η ικανότητα να προσδιορίζεται η δομή του εγκεφάλου. Θεωρητικά το μέγεθος ενός ογκοστοιχείου μπορεί να γίνει αυθαίρετα μικρό, εντούτοις το συνολικό σήμα που ανακτάται από αυτό είναι ανάλογο του μεγέθους του και τα ογκοστοιχεία που είναι πολύ μικρά μπορεί να έχουν ανεπαρκές σήμα για τη δημιουργία εικόνων υψηλής ποιότητας. Στην ανατομική ΑΜΣ του ανθρώπινου εγκεφάλου, τα ογκοστοιχεία είναι συχνά από 1 έως 2 mm σε κάθε διάσταση, ενώ στην μέθοδο fMRI είναι

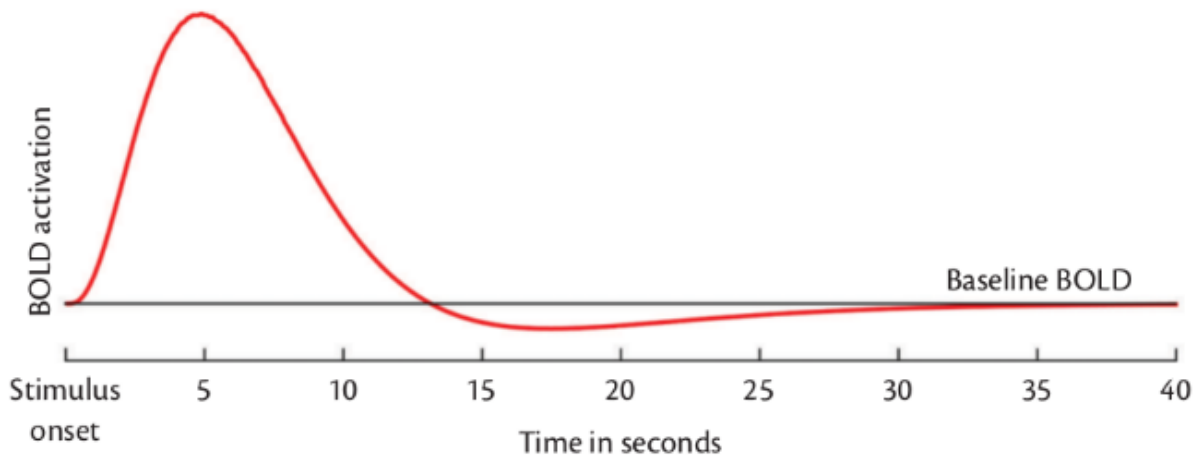
συνήθως από 3 έως 5 mm. Εφόσον η μέθοδος fMRI είναι εγγενώς δυναμική, καθώς καταγράφει τις αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα, έχει μεγάλη σημασία ο ρυθμός δειγματοληψίας, δηλαδή η χρονική ανάλυση (temporal resolution). Σε μια τυπική μελέτη fMRI, ο ρυθμός δειγματοληψίας είναι συχνά μία 3D εικόνα, ή αλλιώς όγκος (volume) κάθε λίγα δευτερόλεπτα, που είναι πολύ ταχύτερη από τις μελέτες ΤΕΠ, οι οποίες μετρούν τις αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα σε διαστήματα περίπου ενός λεπτού ή και περισσότερο. Η ικανότητα να ανιχνεύονται οι αλλαγές στη λειτουργική δραστηριότητα με την πάροδο του χρόνου περιορίζεται όχι μόνο από τον ρυθμό δειγματοληψίας αλλά και από τις αλλαγές που επιδιώκουμε να μετρήσουμε. Οι περισσότερες μελέτες fMRI μετρούν τις αλλαγές στην οξυγόνωση του αίματος, οι οποίες μπορούν να αναλυθούν σε περιόδους λίγων δευτερολέπτων ή λίγων δεκάδων δευτερολέπτων. Ακόμα κι αν εφαρμοστεί πολύ γρήγορη δειγματοληψία, οι αιμοδυναμικές αλλαγές μπορεί να συμβούν πολύ πιο αργά για να μπορέσουμε να εξάγουμε συμπεράσματα σχετικά με την νευρωνική δραστηριότητα (Huettel et al., 2008).

Η νευρωνική δραστηριότητα έχει μεταβολικές συνέπειες, καθώς απαιτείται ενέργεια έτσι ώστε να συντηρηθούν και να αποκατασταθούν τα δυναμικά στις μεμβράνες των νευρώνων. Όπως έχει αναφερθεί και στην Ενότητα 2.2.3, αυτή η ενέργεια δεν αποθηκεύεται στον εγκέφαλο, αλλά πρέπει να τροφοδοτείται συνεχώς από το αγγειακό σύστημα μέσω της παροχής γλυκόζης και οξυγόνου. Το γεγονός αυτό αποτελεί και τη βάση της απεικόνισης της μαγνητικής τομογραφίας. Η ανακάλυψη αυτή έγινε από τον Αμερικανό χημικό και βραβευμένο με Nobel, Linus Pauling και τον φοιτητή του Charles Coryell το 1936, εξετάζοντας την μοριακή δομή της αιμοσφαιρίνης. Ειδικότερα διαπίστωσαν ένα αξιοπρόσεκτο γεγονός: το μόριο της αιμοσφαιρίνης έχει μαγνητικές ιδιότητες που διαφέρουν ανάλογα με το εάν δεσμεύεται με οξυγόνο. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (hemoglobin – Hb) είναι διαμαγνητική, δηλαδή δεν έχει μη συζευγμένα ηλεκτρόνια και κατά συνέπεια μηδενική μαγνητική ροπή. Αντίθετα, η από-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη είναι παραμαγνητική, έχει τόσο μη συζευγμένα ηλεκτρόνια όσο και σημαντική μαγνητική ροπή (Huettel et al., 2008).

Επειδή οι παραμαγνητικές ουσίες παραμορφώνουν το περιβάλλον μαγνητικό πεδίο, τα πλησιέστερα πρωτόνια θα βιώσουν διαφορετικές δυνάμεις πεδίου και έτσι θα μεταπίπτουν σε διαφορετικές συχνότητες με αποτέλεσμα την ταχύτερη μείωση της εγκάρσιας μαγνήτισης, για παράδειγμα συντομότερος χρόνος T2*. Έτσι, οι ακολουθίες παλμών ΜΣ που είναι ευαίσθητες σε αυτό το χρόνο, παρουσιάζουν περισσότερο σήμα ΜΣ όταν το αίμα είναι οξυγονωμένο και λιγότερο σήμα όταν το αίμα είναι από-οξυγονωμένο. Αυτή η πρόβλεψη επιβεβαιώθηκε πειραματικά στις αρχές της δεκαετίας του 1980 από τους Thulborn και τους συνεργάτες του, τοποθετώντας αίμα σε δοκιμαστικό σωλήνα, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η μείωση της εγκάρσιας μαγνήτισης εξαρτάται από την αναλογία οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Σημείωσαν ότι το πλάτος αυξήθηκε με το τετράγωνο της έντασης του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Σε ένταση πεδίου μικρότερη από 0.5T υπήρχε μικρή διαφορά μεταξύ των εγκάρσιων τιμών χαλάρωσης για

οξυγονωμένο και από-οξυγονωμένο αίμα, αλλά σε υψηλότερη ένταση (μεγαλύτερη από 1.55T) οι τιμές τους διέφεραν σημαντικά. Έτσι, τα ισχυρά εξωτερικά μαγνητικά πεδία είναι απαραίτητα για την απεικόνιση ΜΣ με βάση την αντίθεση T2*. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι οι αλλαγές στην οξυγόνωση του αίματος θα μπορούσε επί της αρχής να μετρηθεί χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία, περιγράφοντας την τεχνική fMRI η οποία εξαρτάται από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος (Blood Oxygenation Level Dependent – BOLD) (Huettel et al., 2008).

Η συνολική ποσότητα της απο-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης σε μια περιοχή του εγκεφάλου εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ κατανάλωσης και παροχής οξυγόνου. Επομένως, όταν η νευρωνική δραστηριότητα αυξάνεται, θα ανέμενε κανείς ότι η κατανάλωση οξυγόνου θα αυξανόταν, με αποτέλεσμα την ύπαρξη περισσότερης από-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Επομένως θα λαμβανόταν μια πιο σκουρόχρωμη εικόνα ΜΣ. Εντούτοις, στις αρχικές μελέτες fMRI, παρατηρήθηκε ότι στην πραγματικότητα το σήμα ΜΣ αυξανόταν κατά τη διάρκεια της νευρωνικής δραστηριότητας παρότι αναμενόταν το αντίθετο, εφόσον η από-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη μειώνει το σήμα ΜΣ. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί ως ακολούθως: καθώς το περίσσειμα οξυγονωμένου αίματος ρέει διαμέσου των ενεργών περιοχών εκτοπίζει την από-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Έτσι, η αντίθεση που λαμβάνεται (σήμα BOLD) μετά από τη νευρωνική δραστηριότητα, δεν οφείλεται επειδή η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη αυξάνει το σήμα ΜΣ αλλά επειδή εκτοπίζεται η από-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη η οποία είχε καταστείλει την ένταση του σήματος ΜΣ (Huettel et al., 2008). Η αλλαγή αυτή είναι γνωστή και ως αιμοδυναμική απόκριση (hemodynamic response function – HRF) και φαίνεται στην Εικόνα 2.11 (Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017).



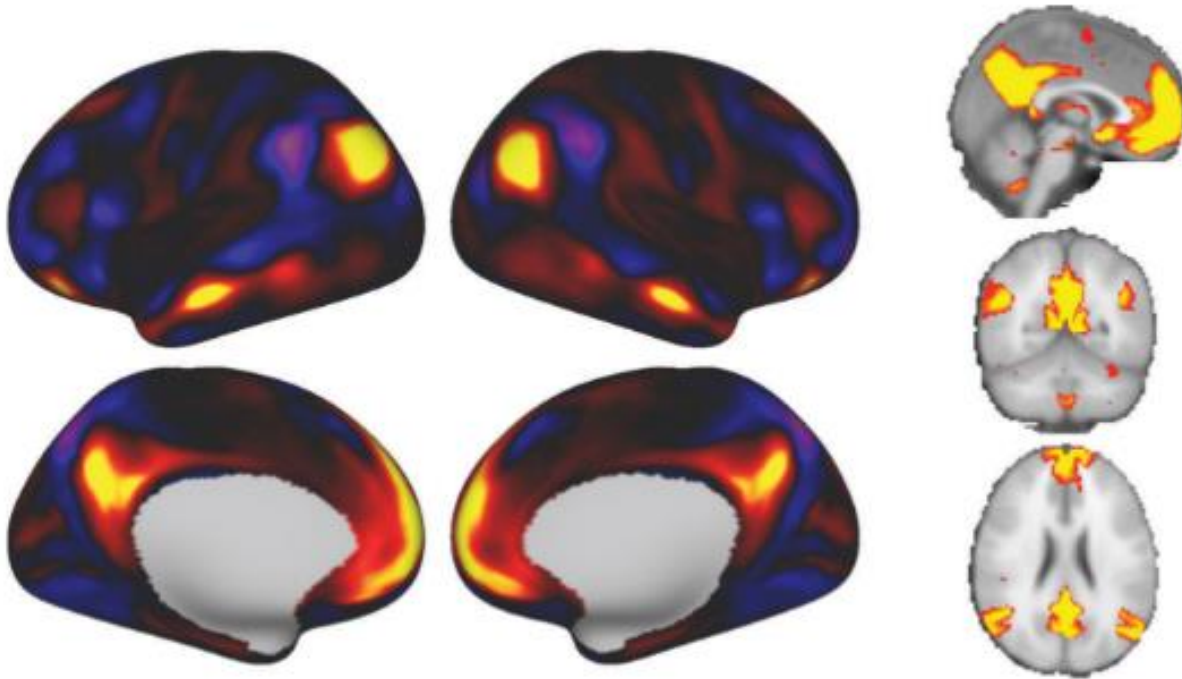
Εικόνα 2.11: Συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (Bijsterbosch et al., 2017).

Η αιμοδυναμική απόκριση μπορεί να χωριστεί σε μια σειρά από φάσεις. Οι μεταβολικές απαιτήσεις που οφείλονται στην αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα έναντι των αρχικών επιπέδων, οδηγούν σε αυξημένη εισροή οξυγονωμένου αίματος. Περισσότερο οξυγόνο

παρέχεται στην περιοχή από ότι εξάγεται και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ποσότητας της από-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Το σήμα αυξάνεται πάνω από την αρχική τιμή περίπου στα 2 δευτερόλεπτα ακολουθώντας την έναρξη της νευρωνικής δραστηριότητας, φθάνοντας σε ένα μέγιστο σε περίπου 5 δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της διέγερσης. Μετά την παύση της νευρωνικής δραστηριότητας, το σήμα μειώνεται σε πλάτος σε ένα επίπεδο κάτω από το επίπεδο αναφοράς (baseline level) και παραμένει εκεί για ένα παρατεταμένο διάστημα. Αυτή η επίδραση, γνωστή ως υποτίναξη μετά το ερέθισμα (poststimulus undershoot) έχει αποδοθεί τόσο σε βιοφυσικές όσο και μεταβολικές επιδράσεις (Huettel et al., 2008).

2.5 Δίκτυα ηρεμίας εγκεφάλου

Το αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανάπτυξη αλγορίθμων για την ποσοτικοποίηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας (functional connectivity) σε δεδομένα ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI). Τα δεδομένα αυτά λαμβάνονται όταν δεν υπάρχουν συγκεκριμένες γνωστικές απαιτήσεις από τον εξεταζόμενο, είναι δηλαδή σε κατάσταση ηρεμίας αλλά δεν κοιμάται (wakeful resting state) με τα μάτια ανοικτά ή κλειστά ανάλογα με το πρωτόκολλο λήψης. Στην κατάσταση αυτή έχει δειχθεί ότι στον εγκέφαλο παρατηρούνται ομάδες περιοχών οι οποίες ενεργοποιούνται. Η χρήση αυτών των «αυθόρμητων» (spontaneous) ενεργοποιήσεων επιτρέπει τη διερεύνηση ομοιοτήτων μεταξύ περιοχών όταν αυτές δεν προκαλούνται από κάποια συγκεκριμένη εργασία. Ως εκ τούτου, η μέθοδος resting-state fMRI έχει αναδειχθεί ως ένας πολύτιμος τρόπος μελέτης της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου (Bijsterbosch et al., 2017). Όταν ένα άτομο είναι σε αυτή την κατάσταση δεν ενεργοποιείται μόνο μια περιοχή του εγκεφάλου, αλλά ένα σύμπλεγμα περιοχών οι οποίες σχηματίζουν τα λεγόμενα δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state networks). Προς το παρόν, δεν υπάρχει πλήρης κατανόηση της δομής των δικτύων ηρεμίας, εντούτοις αρκετά τέτοια δίκτυα μπορούν να βρεθούν χρησιμοποιώντας πληθώρα μεθοδολογιών ανάλυσης. Ίσως το πιο γνωστό δίκτυο ηρεμίας είναι το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (ΔΠΛ) (Default Mode Network – DMN). Το DMN περιλαμβάνει περιοχές του εγκεφάλου που δείχνουν συστηματικά μείωση της δραστηριότητας όταν ο εγκέφαλος εκτελεί οποιοδήποτε είδος εργασίας. Στην Εικόνα 2.12 απεικονίζεται το DMN όπου φαίνονται βασικές περιοχές του, όπως είναι ο οπίσθιος φλοιός προσαγωγίου (posterior cingulate cortex), προσφηνοειδές λοβίο (precuneus), ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός (medial prefrontal cortex), ο κατώτερος βρεγματικός λοβός (inferior parietal lobule), ο πλευρικός κροταφικός φλοιός (lateral temporal cortex) και ο σχηματισμός του υπόκαμπου (hippocampal formation) (Bijsterbosch et al., 2017; Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008).



Εικόνα 2.12: Δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας σε επιφάνεια του εγκεφάλου (αριστερά) και σε ογκομετρική όψη (δεξιά). Η πάνω σειρά στα αριστερά δείχνει τον εγκέφαλο που βλέπει από την αριστερή και τη δεξιά πλευρά, ενώ η κάτω σειρά παρουσιάζει μια μεσαία όψη του εγκεφάλου. Για τις ογκομετρικές εικόνες στα δεξιά, εμφανίζονται οι πιο αντιπροσωπευτικές οβελιαίες, στεφανιαίες και οριζόντιες τομές (Bijsterbosch et al., 2017).

Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους επιλέγεται να ερευνηθεί ο εγκέφαλος χρησιμοποιώντας resting-state fMRI. Αρχικά, μια τέτοια μελέτη δύναται να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την οργάνωση και λειτουργία του εγκεφάλου. Η καλύτερη κατανόηση της εγγενούς αρχιτεκτονικής και του επιπέδου επικοινωνίας που υποστηρίζει ο εγκέφαλος, είναι ένας σημαντικός βασικός στόχος της νευροεπιστήμης και μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση του πως ο εγκέφαλος διενεργεί τη σύνθετη επεξεργασία πληροφοριών, καθώς επίσης και ένα πλούσιο ρεπερτόριο συμπεριφορών, σκέψεων και κινήτρων. Ομοίως, η κατανόηση της επικοινωνίας μέσα στον εγκέφαλο μπορεί επίσης να βοηθήσει στην κατανόηση των διαφοροποιήσεων σε περιπτώσεις διάφορων διαταραχών. Για παράδειγμα, η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας θεωρείται ότι σχετίζεται με ανώμαλη επικοινωνία μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου. Επιπλέον, η κατανόηση της λειτουργίας του εγκεφάλου όταν αυτός βρίσκεται σε μια βασική κατάσταση ηρεμίας, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο αυτός ενεργοποιείται ανταποκρινόμενος στις απαιτήσεις μια γνωστικής εργασίας. Επί του παρόντος, οι μελέτες fMRI που περιλαμβάνουν κάποια γνωστική διαδικασία, συνήθως βασίζονται στην υπόθεση ότι οποιαδήποτε τέτοια διαδικασία προστίθεται απλώς σε ότι άλλο κάνει ο εγκέφαλος, χωρίς να επηρεάζει κάποια άλλη διαδικασία. Αυτή η υπόθεση παραβιάζεται πιθανώς σε πολλές

καταστάσεις, λόγω της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ γνωστικών διεργασιών και απαιτήσεων. Για παράδειγμα, διαδικασίες όπως η προσοχή και η μνήμη εργασίας (working memory) εμπλέκονται ακόμα και στις απλούστερες εργασίες. Η μελέτη του εγκεφάλου σε ηρεμία μπορεί να βοηθήσει στην απόκτηση περαιτέρω γνώσης για τον εγκέφαλο. Πέραν αυτού, η μέθοδος resting-state fMRI έχει επίσης μεγάλη δυνατότητα να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης (biomarker) για διάφορες ψυχικές διαταραχές. Ένας βιοδείκτης είναι ένας δείκτης που μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια και συνεχόμενα και ως εκ τούτου δύναται να χρησιμεύσει ως αντικειμενική ένδειξη της ιατρικής κατάστασης ενός ατόμου. Οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες κανονικών βιολογικών διεργασιών, για την έγκαιρη διάγνωση ψυχικών διαταραχών, της εξέλιξης μιας νόσου και απόκρισης σε κάποιο θεραπευτικό σχήμα. Τέλος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία εξατομικευμένων στρατηγικών θεραπείας (Bijsterbosch et al., 2017).

Η μέθοδος resting-state fMRI είναι μια ιδιαίτερα υποσχόμενη τεχνική για έρευνα περί βιοδεικτών, διότι έχει πολλά ρεαλιστικά οφέλη τα οποία βελτιώνουν σημαντικά την πιθανότητα να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές συνθήκες. Επιπρόσθετα, είναι εφικτό να αποκτηθούν αρκετά δεδομένα για την ανάπτυξη των κατάλληλων δομών που απαιτούνται για την εξατομικευμένη ιατρική. Ένα μεγάλο όφελος της μεθόδου resting-state fMRI είναι ότι δεν απαιτεί πολλούς επιπλέον εξοπλισμούς πέρα από τον σαρωτή μαγνητικής τομογραφίας, επειδή δεν υπάρχει λόγος να παρουσιαστεί στους εξεταζόμενους άλλη πληροφορία ή να καταγραφούν οποιεσδήποτε αντιδράσεις συμπεριφοράς (όπως πιέσεις με κουμπιά, καταγραφή καρδιακών παλμών κ.ά.) κατά τη διάρκεια της σάρωσης. Επιπρόσθετα, μειώνεται επίσης η ανάγκη ειδικευσης του χειριστή της σάρωσης, δεδομένου ότι δεν απαιτείται προγραμματισμός της παρουσίασης των ερεθισμάτων και οι οδηγίες για τον συμμετέχοντα είναι ελάχιστες. Ως αποτέλεσμα της μειωμένης εξάρτησης από τον εξοπλισμό και την εμπειρογνωμοσύνη, τα δεδομένα resting-state fMRI είναι σχετικά εύκολα στην απόκτηση. Ένα άλλο πλεονέκτημα είναι η απουσία γνωστικών απαιτήσεων από τον εξεταζόμενο. Η μελέτη ατόμων σε ηρεμία είναι εφικτή για ένα μεγάλο σύνολο του πληθυσμού. Για παράδειγμα, πολλοί κλινικοί πληθυσμοί δεν είναι σε θέση να εκτελέσουν γνωστικές εργασίες για μια πληθώρα λόγων, εντούτοις μπορούν να μελετηθούν σε κατάσταση ηρεμίας. Κατά συνέπεια, η σύγκριση των δεδομένων καθόλη τη διάρκεια ζωής καθίσταται δυνατή με αυτή την μέθοδο απεικόνισης και παρέχεται μεγάλη ώθηση στη χρήση της για εξαγωγή βιοδεικτών. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η σχετική ευκολία λήψης δεδομένων και η πιθανώς μικρή διάρκεια σάρωσης, σημαίνει ότι αυτή η τεχνική απεικόνισης μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πρακτική. Επί του παρόντος όμως δεν χρησιμοποιείται, αλλά αυτή η προοπτική στην εξαγωγή βιοδεικτών υπήρξε ο πρωταρχικός παράγοντας της εκθετικής αύξησης της σχετικής έρευνας την τελευταία δεκαετία (Bijsterbosch et al., 2017).

Παρόλα τα οφέλη από την μελέτη του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας, θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο εγκέφαλος δεν είναι ποτέ πραγματικά στην κατάσταση αυτή. Ένα άτομο που βρίσκεται στον σαρωτή ακούγοντας τους ήχους του κατά τη διάρκεια μιας σάρωσης μπορεί να σκεφτεί για παράδειγμα τι θα μαγειρέψει για δείπνο αργότερα εκείνο το βράδυ, να δοκιμάσει εσωτερικά μια δεξιότητα όπως το να παίζει το πιάνο ή να ανησυχεί ή να ονειροπολεί. Η μελέτη του εγκεφάλου, ενώ βρίσκεται σε αυτή την ανεξέλεγκτη κατάσταση που μπορεί να περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία διεργασιών, θεωρείται από πολλούς ως ιδιαίτερα προβληματική επειδή μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει γνωστό κάτι για τον εγκέφαλο όταν δεν υπάρχει σχετική σιγουριά για το τι κάνει κατά την περίοδο αυτή. Παρόλα αυτά, τα δίκτυα ηρεμίας έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά συνεπή και μπορούν να βρεθούν αξιόπιστα σε πολλά άτομα και σε διάφορες μελέτες (Bijsterbosch et al., 2017; Damoiseaux et al., 2006).

2.6 Λήψη δεδομένων και προ-επεξεργασία

Η λήψη δεδομένων resting-state fMRI μπορεί να είναι σχετικά απλή, παρόλα αυτά είναι πολύ σημαντικό να ακολουθούνται συγκεκριμένες διαδικασίες οι οποίες έχουν σκοπό την βελτίωση της ποιότητάς τους, λόγω του θορύβου που υπάρχει σε αυτά, τόσο κατά τη διάρκεια της λήψης όσο και σε μεταγενέστερο στάδιο προ-επεξεργασίας. Αυτή η ενότητα καλύπτει τις βασικές παραμέτρους σάρωσης, και αναφέρονται θέματα όπως η διάρκεια αυτής, εάν ο εξεταζόμενος πρέπει να έχει τα μάτια ανοιχτά ή κλειστά, καθώς και ο τρόπος αντιμετώπισης της κίνησης του ατόμου (Bijsterbosch et al., 2017).

2.6.1 Παράμετροι λήψης

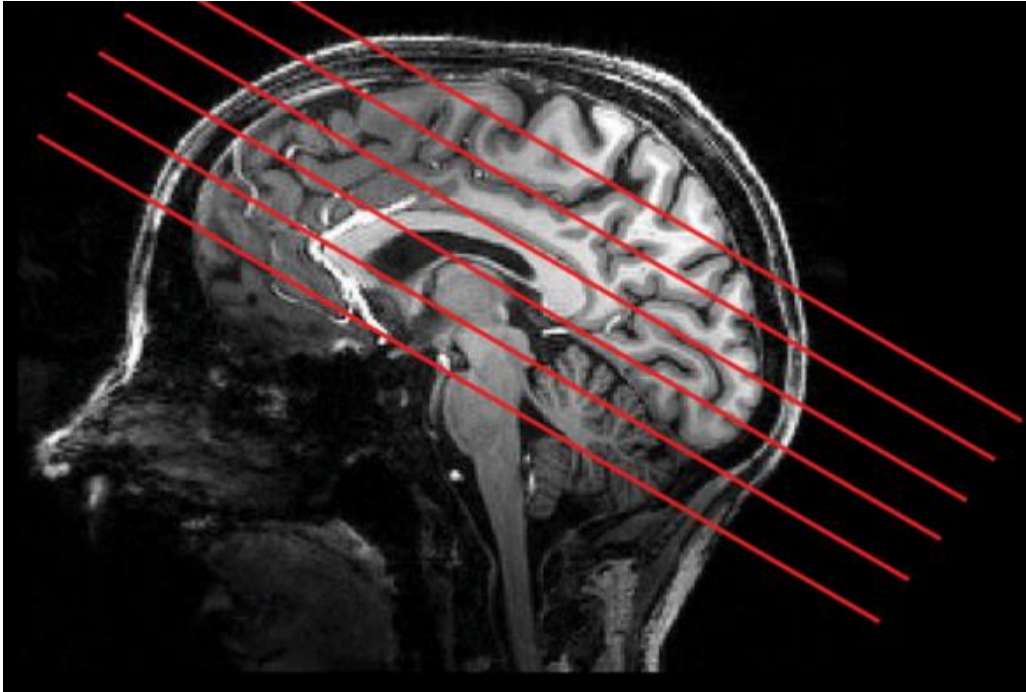
Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες ακολουθίες για την απόκτηση δεδομένων resting-state fMRI βασίζονται στην τεχνική Echo Planar Imaging (EPI) και οι σημαντικές παράμετροι σάρωσης που πρέπει να οριστούν είναι ο χρόνος επανάληψης, το μέγεθος του ογκοστοιχείου και η κάλυψη του εγκεφάλου. Μια ενιαία 3D εικόνα του εγκεφάλου λαμβάνεται με τη λήψη διαδοχικών 2D τομών οι οποίες τον καλύπτουν εξ' ολοκλήρου ή μερικώς ανάλογα με το πρωτόκολλο λήψης. Για αυτές τις αλληλουχίες, ο χρόνος επανάληψης (repetition time – TR) είναι το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να αποκτηθούν όλες οι 2D τομές. Τα ογκοστοιχεία (voxels) είναι 3D εικονοστοιχεία και το μέγεθός τους καθορίζει τη χωρική ανάλυση (spatial resolution) των δεδομένων. Η χωρική κάλυψη (spatial coverage) καθορίζει εάν τα δεδομένα είναι από ολόκληρο τον εγκέφαλο ή απλά από ένα μέρος του. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι τα δίκτυα ηρεμίας μπορούν να αναγνωριστούν με μεγάλη ευκρίνεια χρησιμοποιώντας ένα μεγάλο εύρος παραμέτρων σάρωσης.

Δεδομένου ότι συνήθως υπάρχει ενδιαφέρον για δίκτυα από όλο τον εγκέφαλο, η κάλυψη περιλαμβάνει ολόκληρο τον εγκέφαλο. Προκειμένου να επιτευχθεί η κάλυψη ολόκληρου του

εγκεφάλου σε μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, χωρίς να προστίθενται επιπλέον τομές ή να αυξηθεί το μέγεθος του ογκοστοιχείου, είναι συχνά σύνηθες να προσανατολίζεται το επίπεδο σάρωσης έτσι ώστε να δημιουργεί γωνία 16° με το οριζόντιο επίπεδο, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.13. Αναφορικά με το μέγεθος των ογκοστοιχείων, ίσως είναι δελεαστικό να επιλεχθεί μικρό μέγεθος προκειμένου να βελτιωθεί η χωρική ανάλυση. Εφόσον ο φλοιός είναι πολύ λεπτός και διπλωμένος, είναι ωφέλιμο να υπάρχουν σχετικά μικρά ογκοστοιχεία (μικρότερα από 3mm). Εντούτοις, στα ογκοστοιχεία με μικρό μέγεθος η ποσότητα του χρήσιμου σήματος μειώνεται σημαντικά και είναι πλέον συγκρίσιμη με το θόρυβο: δηλαδή, λαμβάνεται χαμηλότερος σηματο-θορυβικός λόγος (Signal to Noise Ratio – SNR). Αυτή η σχέση μεταξύ του μεγέθους του ογκοστοιχείου και του SNR είναι κυβική, το οποίο σημαίνει ότι η αύξηση του μεγέθους του ογκοστοιχείου από 1 έως 2 mm έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του SNR κατά οκτώ φορές. Επομένως, τα συνηθέστερα μεγέθη ογκοστοιχείων που χρησιμοποιούνται σε μελέτες με σαρωτή 3T κυμαίνονται συνήθως από 2 έως 4 mm. Επίσης, είναι προτιμότερο να επιλέγονται ισότροπα ογκοστοιχεία με σκοπό να μειωθεί οποιαδήποτε προκατάληψη που αφορά τη χωρική κατεύθυνση, διότι μη ισοτροπικά ογκοστοιχεία θα ήταν λιγότερο ευαίσθητα στην πολύ διπλωμένη δομή του φλοιού σε ορισμένες κατευθύνσεις σε σχέση με κάποιες άλλες. Τέλος, είναι χρήσιμο να αναφερθεί ότι η μείωση του πάχους μιας 2Δ τομής και κατά συνέπεια τη μείωση μιας εκ των διαστάσεων του ογκοστοιχείου, σημαίνει ότι χρειάζονται περισσότερες τομές για να καλυφθεί ολόκληρος ο εγκέφαλος, το οποίο συνεπάγεται την αύξηση του χρόνου επανάληψης. Το γεγονός αυτό βοήθησε στην ανάπτυξη ακολουθιών EPI όπου λαμβάνονται ταυτόχρονα πολλές τομές (multiband EPI). Η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε αρχικά στα πλαίσια του Human Connectome Project (HCP) και έκτοτε έχουν υιοθετηθεί σε παρόμοιες μελέτες (Bijsterbosch et al., 2017; Van Essen et al., 2013).

Η διαδικασία του multiband EPI διευκολύνεται από τη χρήση πολλαπλών πηνίων ανίχνευσης προκειμένου να διαχωριστούν οι επικαλυπτόμενες εικόνες στις χωριστές τομές που αντιπροσωπεύουν. Για να γίνει αυτός ο διαχωρισμός, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί ένα πηνίο ραδιοσυχνοτήτων πολλαπλών καναλιών (τουλάχιστον 32). Ο αριθμός ταυτόχρονα λαμβανόμενων τομών είναι γνωστός και ως multiband factor. Ενώ η σχέση μεταξύ χωρικής και χρονικής ανάλυσης εξακολουθεί να υπάρχει όταν χρησιμοποιείται μια ακολουθία multiband EPI, εντούτοις είναι λιγότερο περιοριστική λόγω της παράλληλης απόκτησης πολλαπλών τομών. Για παράδειγμα, είναι δυνατή η απόκτηση δεδομένων ολόκληρου του εγκεφάλου σε ισοτροπική χωρική ανάλυση 2 mm και χρόνο επανάληψης περίπου 1 δευτερόλεπτο όταν υιοθετείται multiband factor 6-8 (Εικόνα 2.13). Αντιθέτως, μια τυπική απόκτηση EPI ολόκληρου εγκεφάλου είναι πιθανό να έχει ισοτροπικά ογκοστοιχεία 2.5-3.5 mm και χρόνο επανάληψης περίπου 3 δευτερόλεπτα. Οι παραπάνω επιλογές γίνονται με σκοπό τη μείωση του μεγέθους του ογκοστοιχείου ή/και του χρόνου επανάληψης, η μείωση του οποίου επιτρέπει τη δειγματοληψία ενός ευρύτερου φάσματος συχνοτήτων. Το δεύτερο πλεονέκτημα ενός

βραχύτερου χρόνου επανάληψης είναι ότι η αύξηση του συνολικού αριθμού των χρονικών σημείων βελτιώνει τη στατιστική ισχύ καθώς αυξάνει τους βαθμούς ελευθερίας (Bijsterbosch et al., 2017).



Εικόνα 2.13: Η χρήση ακολουθίας multiband EPI επιτρέπει τη λήψη πολλαπλών τομών ταυτόχρονα (εδώ είναι έξι). Όπως αναφέρθηκε και στο κείμενο, η κλίση των 16° μοιρών συμβάλλει στη διασφάλιση της πλήρους κάλυψης του εγκεφάλου σε ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού (Bijsterbosch et al., 2017).

2.6.2 Διάρκεια σάρωσης

Η διάρκεια της σάρωσης είναι ένα σημαντικό ερώτημα δεδομένου ότι όσο αυξάνεται ο χρόνος της σάρωσης τόσο πιο αυξημένο κόστος έχει. Επίσης, τίθενται ερωτήματα αναφορικά με την αντοχή που θα έχει το εξεταζόμενο άτομο για να μείνει αρκετή ώρα στον σαρωτή. Σε μια μελέτη των (Van Dijk et al., 2010), οι συγγραφείς έδειξαν ότι ακόμα και 5 λεπτά σε κατάσταση ηρεμίας ήταν επαρκή για την αναγνώριση, με δυνατότητα αναπαραγωγής, των δικτύων ηρεμίας. Ωστόσο, οι διαδικασίες λήψης των δεδομένων στο HCP έδειξαν ότι η αύξηση του χρόνου λήψης (σχεδόν 15 λεπτά ανά συνεδρία) μείωσε αρκετά το θόρυβο, τόσο όσο για να αποφευχθεί η ανάγκη για χωρική εξομάλυνση, οδηγώντας σε χάρτες δικτύων ηρεμίας με εξαιρετικά βελτιωμένη ανάλυση (Van Essen et al., 2013). Με βάση τα παραπάνω, ίσως αξίζει να εξεταστεί η αύξηση του χρόνου σάρωσης σε 10 ή 15 λεπτά για να διασφαλιστεί η καλή ποιότητα των δεδομένων. Ο λόγος είναι ότι οι μετρικές λειτουργικής συνδεσιμότητας (functional connectivity metrics) θα έχουν ως αποτέλεσμα λιγότερο θορυβώδεις εκτιμήσεις και καλύτερα στατιστικά στοιχεία (Bijsterbosch et al., 2017).

2.6.3 Ανοιχτά μάτια έναντι κλειστών

Οι μελέτες resting-state fMRI εξ' ορισμού δεν περιλαμβάνουν πολλές οδηγίες για τον συμμετέχοντα. Παρόλα αυτά, προηγούμενες εργασίες έχουν διαφοροποιήσει μεταξύ τριών τύπων συνθηκών resting-state fMRI: (α) κλειστά μάτια, (β) ανοιχτά μάτια, (γ) ανοιχτά μάτια και εστίαση σε σταυρό σταθεροποίησης (fixation cross). Δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ αυτών των συνθηκών, δηλαδή, πολύ παρόμοια δίκτυα μπορούν να εντοπιστούν ανεξάρτητα από την κατάσταση. Ωστόσο, έχουν προταθεί μικρές βελτιώσεις στην αξιοπιστία των ευρημάτων λειτουργικής συνδεσιμότητας όταν λαμβάνονται στην τρίτη κατάσταση (ανοιχτά μάτια και εστίαση σε σταυρό σταθεροποίησης) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες. Είναι πιθανό αυτή η βελτίωση να σχετίζεται με τη μειωμένη πιθανότητα να κοιμηθούν οι εξεταζόμενοι (Bijsterbosch et al., 2017).

2.6.4 Προ-επεξεργασία

Η μέθοδος fMRI επιτρέπει την *in vivo* καταγραφή δεδομένων από ολόκληρο τον εγκέφαλο σε σχετικά καλή χωρική και χρονική ανάλυση. Ωστόσο, το σήμα που λαμβάνεται είναι ένα έμμεσο, μεταβολικό μέτρο της νευρωνικής δραστηριότητας, όπως αυτή εκφράζεται από την αιμοδυναμική απόκριση. Ως αποτέλεσμα, είναι απαραίτητο να ερμηνευτεί το λαμβανόμενο σήμα ως σχετικό, παρά ποσοτικό μέτρο δραστηριότητας. Επιπλέον, το σήμα είναι εξαιρετικά θορυβώδες επειδή επηρεάζεται από πολλές παραμέτρους εκτός από τη νευρωνική δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένων της αναπνοής, των καρδιακών παλμών αλλά και θόρυβο από τη διαδικασία της σάρωσης. Επομένως, η προκύπτουσα τοπική αύξηση της νευρωνικής δραστηριότητας τυπικά αλλάζει το λαμβανόμενο σήμα κατά 1-3% από το επίπεδο αναφοράς. Σε αυτή την ενότητα, αναφέρονται συνοπτικά τα βασικά βήματα προ-επεξεργασίας που πρέπει να ακολουθούνται με σκοπό την αποθορυβοποίηση. Για πιο εκτενή παρουσίαση των σχετικών εννοιών, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στις μελέτες των (Bijsterbosch et al., 2017; Poldrack, Mumford, & Nichols, 2011).

2.6.4.1 Διόρθωση κίνησης

Η διόρθωση κίνησης (motion correction) έχει ως στόχο τη διόρθωση της επίδρασης της κίνησης της κεφαλής του εξεταζόμενου στον σαρωτή. Το βήμα αυτό είναι πάντα απαραίτητο επειδή μικρές κινήσεις του κεφαλιού είναι αναπόφευκτες. Η διόρθωση της κίνησης λειτουργεί με χωρική ευθυγράμμιση (spatial alignment) της κάθε 3D εικόνας χωριστά σε μια επιλεγμένη 3D εικόνα αναφοράς. Αυτή είναι συνήθως μια από τις ήδη ληφθείσες εικόνες, είτε η πρώτη είτε η μεσαία, ανάλογα με το πακέτο λογισμικού που χρησιμοποιείται. Ωστόσο, μερικές φορές είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται μια εναλλακτική εικόνα ως αναφορά, όπως για παράδειγμα, σε μια ακολουθία multiband EPI, μια ξεχωριστή εικόνα χωρίς multiband λήψη (αναφέρεται και ως «SBref») θα πρέπει να ληφθεί και να τεθεί ως αναφορά επειδή έχει καλή αντίθεση ιστών. Εκτός του σκοπού διόρθωσης κίνησης, η εικόνα αυτή χρησιμοποιείται για τη βαθμονόμηση του

προφίλ του πηνίου για να βοηθήσει στον διαχωρισμό των ταυτόχρονα ληφθέντων τομών. Η διόρθωση κίνησης εφαρμόζει μετασχηματισμούς σε κάθε εικόνα έτσι ώστε όλες οι εικόνες που προκύπτουν να αντιστοιχίζονται χωρικά. Εκτός από την ευθυγράμμιση των εικόνων, η διόρθωση της κίνησης παρέχει επίσης και εκτίμηση για την κίνηση της κεφαλής καθόλη τη διάρκεια της σάρωσης, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μετέπειτα στάδια επεξεργασίας. Οι παράμετροι κίνησης αποτελούνται από τρεις που περιγράφουν την κίνηση στους τρεις άξονες x , y , z και τρεις που περιγράφουν τις περιστροφικές κινήσεις περί αυτούς τους άξονες (Bijsterbosch et al., 2017).

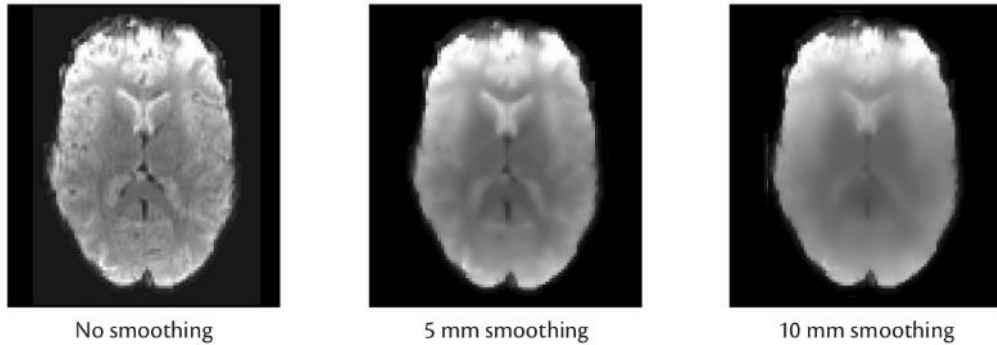
2.6.4.2 Διόρθωση χρονισμού τομών

Η διόρθωση χρονισμού τομών (slice timing correction) μπορεί να εφαρμοστεί σε δεδομένα resting-state fMRI, αλλά δεν είναι πάντοτε απαραίτητη. Ο σκοπός αυτού του βήματος είναι να διορθωθεί η μικρή διαφορά στο χρόνο κατά τον οποίο αποκτήθηκε κάθε 2D τομή. Για παράδειγμα, σε μια λήψη με χρόνο επανάληψης 3 δευτερόλεπτα, η διαφορά στην απόκτηση της πρώτης τομής με την τελευταία είναι σχεδόν ίση με αυτόν (εξαρτάται από το πλήθος των τομών). Ωστόσο, με την ανάπτυξη μεθόδων ταχύτερης λήψης δεδομένων, ο χρόνος επανάληψης είναι συχνά πιο κοντά στο 1 δευτερόλεπτο ή ακόμα και λιγότερο. Δεδομένης επίσης και της βραδύτητας της αιμοδυναμικής απόκρισης (Εικόνα 2.11), τόσο μικρές διαφορές μπορεί να έχουν μικρή επίδραση στην ανάλυση. Ως εκ τούτου, σε μελέτες με μικρούς χρόνους επανάληψης, δεν είναι πάντοτε αναγκαίο να διορθωθεί ο χρονισμός των τομών. Επιπλέον, μειονέκτημα της διαδικασίας αυτής είναι η χρήση παρεμβολής η οποία μεταβάλλει τα δεδομένα προκαλώντας μια ελαφρά χρονική εξομάλυνση και συνεπώς οδηγεί σε αναπόφευκτη απώλεια πληροφοριών υψηλής συχνότητας (Bijsterbosch et al., 2017).

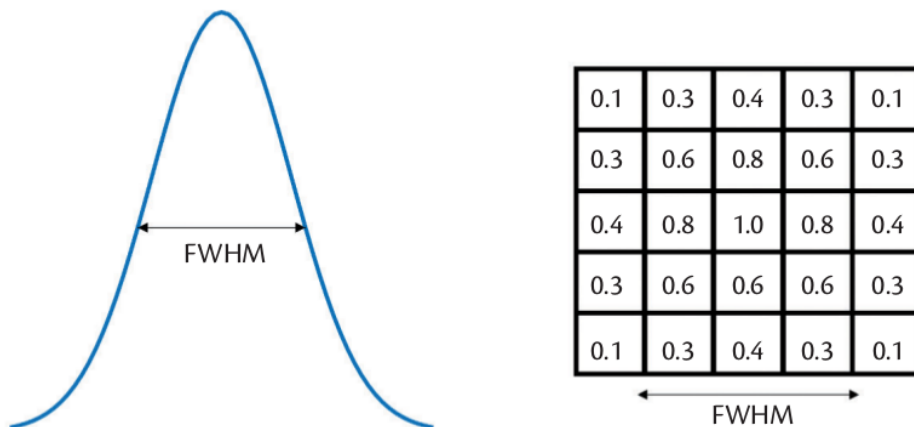
2.6.4.3 Χωρική εξομάλυνση

Ένα επιπλέον βήμα προ-επεξεργασίας που συνήθως εφαρμόζεται είναι η χωρική εξομάλυνση (spatial smoothing) στην 3D εικόνα. Η χωρική εξομάλυνση επιτυγχάνεται με τον υπολογισμό, σε κάθε ογκοστοιχείο, ενός σταθμισμένου μέσου όρου από πολλαπλά γειτονικά του και έχει ως αποτέλεσμα η εικόνα να φαίνεται πιο θολή. Κάποια παραδείγματα χωρικής εξομάλυνσης για διαφορετικά ποσοστά φαίνονται στην Εικόνα 2.14. Η ποσότητα της εξομάλυνσης συνήθως ορίζεται από το πλήρες-πλάτος-στο-μισό-μέγιστο (Full-Width-Half-Maximum – FWHM) του πυρήνα Gauss που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία των συντελεστών στάθμισης (Εικόνα 2.15). Το πλεονέκτημα αυτής της εξομάλυνσης είναι ότι ο σταθμισμένος μέσος όρος συμβάλλει στη μείωση του θορύβου, ενώ ταυτόχρονα το μειονέκτημα είναι ότι χάνεται κάποια ακρίβεια καθώς η εικόνα φαίνεται πιο θολή. Για να καθοριστεί το FWHM, ακολουθείται συνήθως ο κανόνας που ορίζει ότι αυτό πρέπει να είναι 1.5-2 φορές το μέγεθος των ογκοστοιχείων κατά τη λήψη των δεδομένων. Πέραν αυτού του εμπειρικού κανόνα, η επιλογή του FWHM καθορίζεται και από το σκοπό της μελέτης. Εάν αυτός είναι η διερεύνηση της συνδεσιμότητας σε μια μικρή δομή, τότε η εξομάλυνση πρέπει να είναι μικρότερη από το μέγεθος αυτής. Σε αντίθετη

περίπτωση, η εφαρμογή υπερβολικής εξομάλυνσης θα οδηγούσε σε θόλωμα του σήματος από την περιοχή που έχει πρωταρχικό ενδιαφέρον για τη μελέτη (Bijsterbosch et al., 2017).



Εικόνα 2.14: Επίδραση χωρικής εξομάλυνσης στα δεδομένα. Η χρήση μεγάλου ποσοστού εξομάλυνσης (δεξιά) οδηγεί σε εικόνες που είναι πιο θολές (Bijsterbosch et al., 2017).



Εικόνα 2.15: Πλήρες-πλάτος-στο-μισό-μέγιστο (Full-Width-Half-Maximum) του πυρήνα Gauss (αριστερά) και τα αντίστοιχα βάρη στο 2Δ επίπεδο (Bijsterbosch et al., 2017).

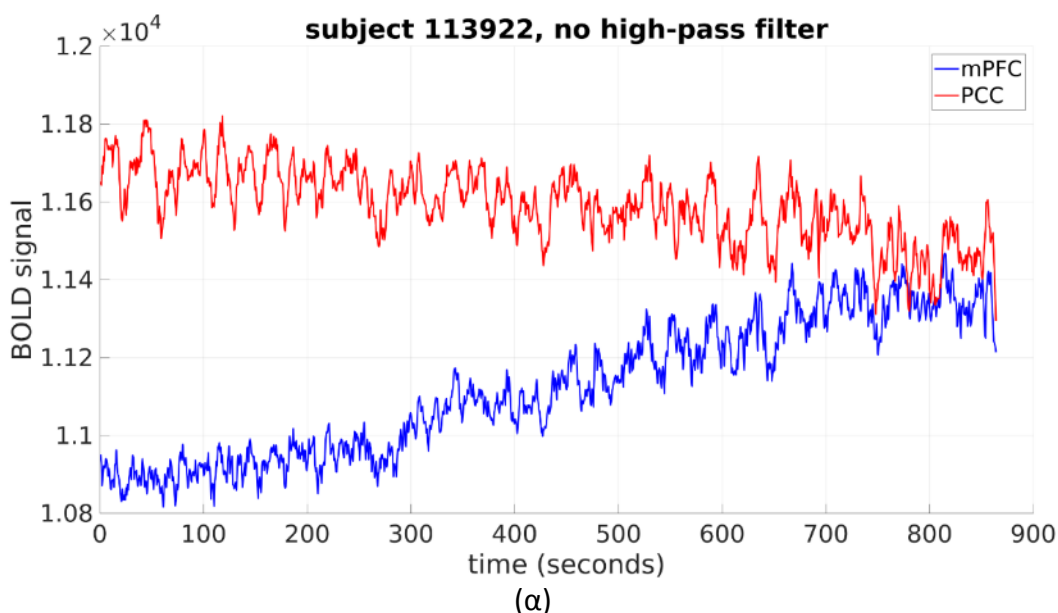
2.6.4.4 Υψιπερατό χρονικό φιλτράρισμα

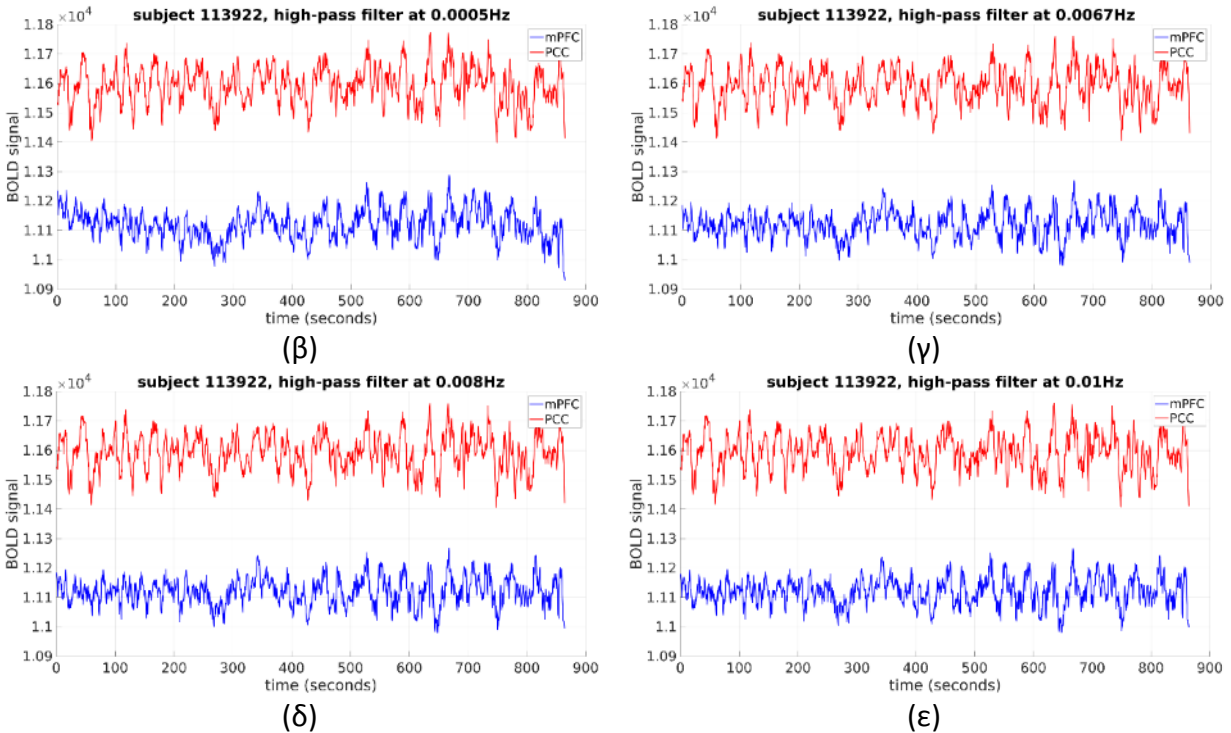
Ο σκοπός του υψιπερατού χρονικού φιλτραρίσματος (high-pass temporal filtering) είναι να αφαιρεθούν κάποια πιθανώς ανεπιθύμητα συστατικά που έχει το σήμα κάθε ογκοστοιχείου, χωρίς όμως να αφαιρεθεί η χρήσιμη πληροφορία. Συχνά, στα δεδομένα fMRI εφαρμόζεται υψιπερατό φιλτράρισμα αφαιρώντας τις χαμηλότερες συχνότητες από τα δεδομένα. Εάν χρησιμοποιείται μια αρκετά χαμηλή συχνότητα ως συχνότητα αποκοπής (cut-off frequency) είναι παρόμοιο με την αφαίρεση γραμμικής τάσης (linear trend) (Smith et al., 2013). Οι συχνότητες που πρέπει να αφαιρεθούν είναι ιδανικά χαμηλότερες από τις διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας που κυριαρχούν στο σήμα, όπως για παράδειγμα η αλλαγή στη γραμμή βάσης του σήματος που συμβαίνει αργά με την πάροδο του χρόνου ως αποτέλεσμα του σαρωτή (scanner drift). Στην Εικόνα 2.16 παρουσιάζονται κάποια παραδείγματα εφαρμογής χρονικού φιλτραρίσματος για δυο χρονοσειρές (medial Prefrontal Cortex – mPFC και Posterior Cingulate

Cortex – PCC) σε ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (κωδικός 113922) από το HCP – έκδοση S900 (Van Essen et al., 2013). Ειδικότερα, στην Εικόνα 2.16α παρουσιάζονται οι χρονοσειρές των mPFC και PCC χωρίς κάποιο φιλτράρισμα, όπου παρατηρείται η ύπαρξη γραμμικής τάσης. Με την εφαρμογή υψιπερατού φίλτρου (συχνότητα αποκοπής 0.0005Hz) η τάση αφαιρείται, ενώ με υψηλότερες συχνότητες αποκοπής, 0.0067Hz, 0.008Hz και 0.01Hz (Εικόνα 2.16γ-δ-ε) έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη σε έκταση επίδραση σε σχέση με την περίπτωση στην Εικόνα 2.16α. Και σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται η ικανοποιητική αφαίρεση των τάσεων από τα δεδομένα.

2.6.4.5 Ευθυγράμμιση

Προκειμένου να διεξαχθεί ανάλυση σε επίπεδο ομάδας (group level analysis), είναι απαραίτητο να ευθυγραμμιστούν (registration) τα δεδομένα από όλα τα άτομα σε ένα κοινό «τυποποιημένο» χώρο. Ο τυποποιημένος χώρος (standard space) είναι ένα κοινό σύστημα συντεταγμένων που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τις διάφορες θέσεις στον εγκέφαλο. Οι πιο συνηθισμένες επιλογές αποτελούν το χώρο Talairach και τον άτλαντα από Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ (Montreal Neurological Institute – MNI). Άλλοι χώροι στους οποίους υπάρχει συχνή αναφορά είναι οι λειτουργικοί (functional) και ανατομικοί (anatomical – T1-weighted), στους οποίους γίνεται η λήψη των δεδομένων για κάθε άτομο. Οι χώροι αυτοί (λειτουργικός, ανατομικός και τυποποιημένος) έχουν κατά βάση πολύ διαφορετικά μεγέθη εικόνας και διαστάσεις ογκοστοιχείων. Ο στόχος της ευθυγράμμισης είναι να ταιριάξει τις χωρικές δομές των τριών αυτών χώρων χρησιμοποιώντας τις αντίστοιχες 3D εικόνες, προκειμένου να υπολογιστούν οι μετασχηματισμοί μεταξύ που επιτρέπουν την μετάβαση από τον ένα στον άλλο (Bijsterbosch et al., 2017).



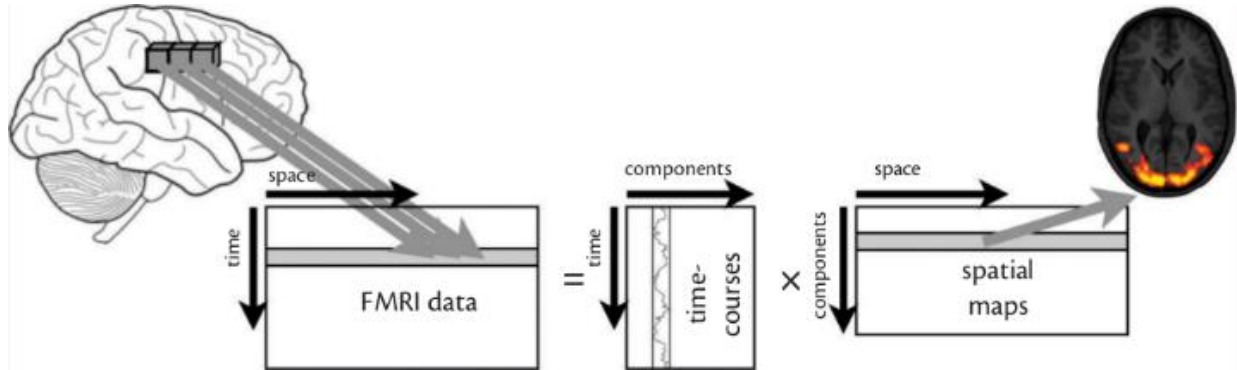


Εικόνα 2.16: Παράδειγμα εφαρμογής υπερυψηλού φιλτραρίσματος σε: (α) δύο χρονοσειρές από ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (κωδικός HCP 113922), δύο περιοχών (mPFC και PCC) χρησιμοποιώντας συχνότητες αποκοπής (β) 0.0005Hz, (γ) 0.0067Hz, (δ) 0.008Hz και (ε) 0.01Hz. Παρατηρούμε ότι με το βήμα αυτό αφαιρούνται επαρκώς η γραμμική τάση, αλλά και τάσεις ανώτερης τάξης, π.χ. 2^η και 3^η, από τα δεδομένα. *Συντομογραφίες περιοχών:* mPFC: medial Prefrontal Cortex και PCC: Posterior Cingulate Cortex.

2.6.4.6 Αποθρομβοποίηση με ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών

Η διαδικασία της ανάλυσης ανεξάρτητων συνιστωσών (ΑΑΣ) (Independent Component Analysis – ICA) είναι μια μέθοδος η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποσυνθέσει το λαμβανόμενο σήμα σε ένα σύνολο χωρικών συνιστωσών (Εικόνα 2.17). Αρχικά τα δεδομένα αναδιατάσσονται σε μια 2Δ δομή (Εικόνα 2.17 αριστερά) έτσι ώστε κάθε γραμμή να αντιπροσωπεύει μία 3Δ εικόνα σε ένα χρονικό σημείο και κάθε στήλη να αντιπροσωπεύει όλα τα χρονικά σημεία σε ένα ογκοστοιχείο. Ο στόχος είναι να εξαχθούν τα βασικά (ανεξάρτητα μεταξύ τους) συστατικά (συνιστώσες) κάθε ένα από τα οποία περιγράφεται από τη δική του χρονοσειρά, η οποία περιέχει τον ίδιο αριθμό χρονικών σημείων με τα δεδομένα εισόδου και ένα χωρικό χάρτη (spatial map). Κάποια από αυτά τα συστατικά αντιπροσωπεύουν χρήσιμο σήμα και μερικά αντιπροσωπεύουν θόρυβο. Ως εκ τούτου, η ΑΑΣ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για σκοπούς αποθρομβοποίησης, με τον εντοπισμό των στοιχείων θορύβου και την απομάκρυνσή τους από τα δεδομένα. Όταν χρησιμοποιείται η ΑΑΣ για τη μείωση του θορύβου, θα πρέπει να εφαρμόζεται χωριστά στα δεδομένα που συλλέγονται από κάθε εξεταζόμενο μετά τα συμβατικά βήματα προ-επεξεργασίας που έχουν αναφερθεί πιο πάνω. Μόλις εκτελεστεί η

ΑΑΣ, ακολουθεί το βήμα του καθαρισμού επισημαίνοντας για κάθε μία συνιστώσα εάν είναι σήμα ή θόρυβος. Αυτό μπορεί να γίνει χειροκίνητα, βλέποντας μία-προς-μία τις συνιστώσες ή χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένες ή ημιαυτόματες μεθόδους. Περαιτέρω πληροφορίες και εκτενέστερη ανάλυση μπορεί να βρεθεί στο Κεφάλαιο 3 των (Bijsterbosch et al., 2017).



Εικόνα 2.17: Γραφική αναπαράσταση της ανάλυσης ανεξάρτητων συνιστωσών. Αρχικά γίνεται αναδιοργάνωση των δεδομένων (αριστερά) και ως αποτέλεσμα λαμβάνεται μια χρονοσειρά και ένας χωρικός χάρτης, για κάθε συνιστώσα (δεξιά) (Bijsterbosch et al., 2017).

2.7 Λειτουργική συνδεσιμότητα

Η επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων fMRI μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε δύο μεγάλες ομάδες μεθοδολογιών. Η πρώτη αφορά το λειτουργικό διαχωρισμό (functional segregation), μέσω του οποίου γίνεται προσπάθεια για την εύρεση των ενεργοποιημένων περιοχών κατά την εκτέλεση μιας γνωστικής εργασίας ή κατά τη διάρκεια μιας περιόδου ηρεμίας. Η δεύτερη ομάδα, αφορά εκείνες τις μεθόδους οι οποίες έχουν σκοπό να εξακριβώσουν περαιτέρω λεπτομέρειες σχετικά με τη λειτουργική ενσωμάτωση (functional integration) των ενεργοποιημένων περιοχών. Καθώς η επιστήμη της νευρο-απεικόνισης έχει εδραιώσει με σταθερότητα μεθόδους για το διαχωρισμό των περιοχών του εγκεφάλου στον άνθρωπο, η ενσωμάτωση αυτών έχει αποδειχθεί πιο δύσκολο εγχείρημα (Friston, 2011). Μια προσέγγιση για τον χαρακτηρισμό της λειτουργικής ενσωμάτωσης είναι από την άποψη της «*λειτουργικής συνδεσιμότητας (ΛΣ), η οποία συνήθως συνάγεται με βάση τις συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων της νευρωνικής δραστηριότητας*» (Friston, 2011). Επί του παρόντος, υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία διαφορετικών αναλύσεων συνδεσιμότητας, ενώ νέες προσεγγίσεις αναπτύσσονται συνεχώς. Αυτές οι μέθοδοι συνδεσιμότητας μπορούν εν γένει, να διαιρεθούν σε μεθόδους που βασίζονται σε ογκοστοιχεία και σε κόμβους. Παρακάτω αναλύονται σε μεγαλύτερη λεπτομέρεια οι δύο αυτές προσεγγίσεις (Bijsterbosch et al., 2017).

2.7.1 Ανάλυση συνδεσιμότητας με βάση τα ογκοστοιχεία (Voxel-based connectivity analysis)

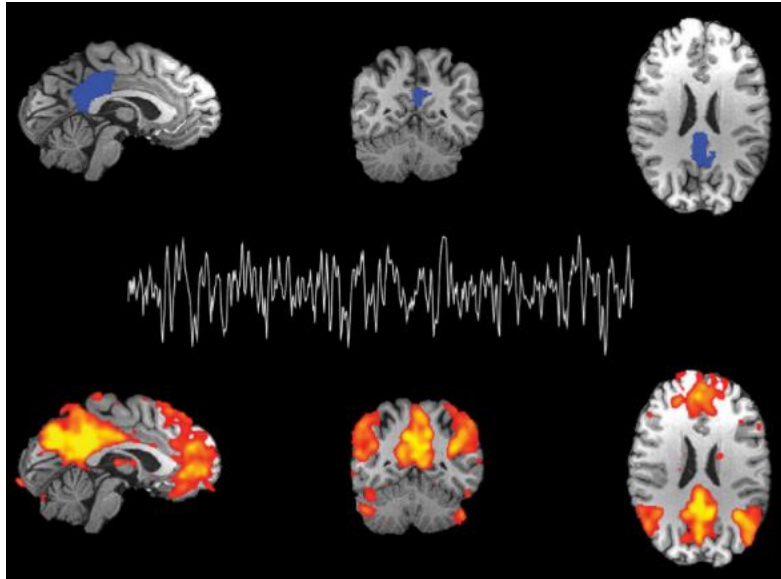
2.7.1.1 Ανάλυση συσχέτισης βάσει σπόρων (Seed-based correlation analysis)

Σε μια ανάλυση συσχέτισης βασισμένη σε σπόρους, επιλέγεται μια περιοχή ενδιαφέροντος που μπορεί να είναι ένα μόνο ογκοστοιχείο ή πιο συχνά μια λειτουργική περιοχή που αποτελείται από μια ομάδα ογκοστοιχείων. Ο σκοπός αυτής της ανάλυσης είναι να αποκτηθεί ένας χάρτης του εγκεφάλου που να περιγράφει το βαθμό της ΛΣ καθενός ογκοστοιχείου στον εγκέφαλο με την περιοχή ενδιαφέροντος (Bijsterbosch et al., 2017).

Το πρώτο βήμα σε μια τέτοια ανάλυση είναι να οριστεί χωρικά η περιοχή ενδιαφέροντος. Υπάρχουν αρκετές προσεγγίσεις για τον ορισμό της, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κάποιου διαθέσιμου άτλαντα και προσεγγίσεων που βασίζονται στα δεδομένα (data driven). Οι προσεγγίσεις στην πρώτη κατηγορία (με βάση κάποιο άτλαντα) είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία και συνήθως λαμβάνονται από προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποιούν ανατομικά δεδομένα. Τέτοιοι άτλαντες μπορεί να είναι ο Harvard-Oxford, Talairach, Automated Anatomical Labeling ή Juelich. Δεδομένου ότι πρέπει να καθορίζονται με μεγάλη ακρίβεια τα όρια των περιοχών, καθώς λανθασμένες εκτιμήσεις στα όρια αυτά μπορούν να έχουν μεγάλη επίδραση και κατά συνέπεια λανθασμένη εκτίμηση της ΛΣ (Smith et al., 2011), δεν συνιστάται εν γένει η χρήση κάποιου άτλαντα. Οι περιοχές που ορίζονται με βάση τους ανατομικούς άτλαντες είναι απίθανο να αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τα λειτουργικά όρια, επειδή: (α) οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή τους είναι συχνά ξεπερασμένες, (β) βασίζονται συχνά σε μικρό δείγμα και (γ) διαφορετικές λειτουργίες θα μπορούσαν να εντοπιστούν σε ανατομικά ομοιογενείς περιοχές. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να χρησιμοποιηθεί μια μέθοδος διαχωρισμού με γνώμονα τα δεδομένα, καθώς είναι πιο πιθανό να αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τις λειτουργικές περιοχές. Αυτές οι μεθοδολογίες αποσκοπούν στην ομαδοποίηση των ογκοστοιχείων σε λειτουργικά ομοιογενείς περιοχές με βάση τις χρονοσειρές. Οι τρεις βασικές κατηγορίες μεθοδολογιών είναι: (α) μέθοδοι συσταδοποίησης (clustering), (β) μέθοδοι γραμμικής αποσύνθεσης (linear decomposition) και (γ) ανίχνευση ακμών με μεθόδους κλίσης (gradient – based) (Bijsterbosch et al., 2017).

Εφόσον η περιοχή ενδιαφέροντος έχει οριστεί, το δεύτερο βήμα είναι να εξαχθούν οι χρονοσειρές που την αντιπροσωπεύουν για κάθε ένα εξεταζόμενο. Εάν η περιοχή ενδιαφέροντος περιλαμβάνει περισσότερα από ένα ογκοστοιχεία, είθισται να υπολογίζεται ο μέσος όρος αυτών για κάθε χρονικό σημείο και η ανάλυση να γίνεται με βάση αυτό το μέσο όρο. Στη συνέχεια κατασκευάζεται ο χάρτης ΛΣ για κάθε άτομο, υπολογίζοντας τον συντελεστή συσχέτισης (correlation coefficient) μεταξύ των χρονοσειρών από τα υπόλοιπα ογκοστοιχεία με τη χρονοσειρά της περιοχής ενδιαφέροντος. Η προκύπτουσα συσχέτιση εισάγεται στο χάρτη ΛΣ στη θέση του εκάστοτε ογκοστοιχείου. Ο προκύπτων χάρτης λαμβάνεται για κάθε άτομο και

μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε επόμενες αναλύσεις για εξαγωγή συμπερασμάτων σε επίπεδο ομάδας. Στην Εικόνα 2.18 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα εφαρμογής της ανωτέρω μεθοδολογίας. Ειδικότερα, στην Εικόνα 2.18-πάνω φαίνεται ο ορισμός της περιοχής ενδιαφέροντος (Posterior Cingulate Cortex) ενώ στην Εικόνα 2.18-μέση φαίνεται η μέση χρονοσειρά από όλα τα ογκοστοιχεία εντός αυτής. Τέλος, στην Εικόνα 2.18-κάτω φαίνεται ο χάρτης ΛΣ, όπου αναγνωρίζεται το DMN (Bijsterbosch et al., 2017).



Εικόνα 2.18: Ανάλυση συσχέτισης βάσει σπόρων. Πάνω φαίνεται η περιοχή ενδιαφέροντος (Posterior Cingulate Cortex), ενώ στη μέση παρουσιάζεται η μέση χρονοσειρά από αυτήν. Κάτω, εμφανίζεται ο χάρτης ΛΣ της περιοχής ενδιαφέροντος με όλα τα υπόλοιπα ογκοστοιχεία στον εγκέφαλο. Στην προκειμένη περίπτωση η αναγνωρισμένες περιοχές συνθέτουν το DMN (Bijsterbosch et al., 2017).

2.7.1.2 Ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent component analysis)

Η ΑΑΣ εκτός από τη χρήση της για σκοπούς αφαίρεσης θορύβου, χρησιμοποιείται κατά κόρον για την εύρεση των χρονοσειρών που συνθέτουν το καταγραφόμενο σήμα. Η μέθοδος αυτή ανήκει στην κατηγορία μεθόδων χωρίς μοντέλο (model free) και στόχος είναι να αποσυνθέσει ένα σήμα πολλαπλών μεταβλητών σε ένα σύνολο χαρακτηριστικών που αντιπροσωπεύουν κάποια δομή που υπάρχει στα δεδομένα. Ως εκ τούτου, με την ΑΑΣ γίνεται η υπόθεση ότι τα παρατηρούμενα δεδομένα είναι ένα μείγμα πολλαπλών συστατικών που δεν παρατηρούνται/καταγράφονται άμεσα, αλλά μπορούν να διαχωριστούν. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η υπόθεση της ΑΑΣ είναι ότι οι συνιστώσες είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Η στατιστική ανεξαρτησία σημαίνει ότι δεν υπάρχει κάποια στατιστική σχέση μεταξύ δύο συνιστωσών, δηλαδή δεν συσχετίζονται και δεν έχουν σχέσεις ανώτερων στατιστικών ροπών. Όταν δύο σήματα είναι στατιστικά ανεξάρτητα, δεν υπάρχει κανένας τρόπος να προβλεφθεί δεύτερο σήμα με βάση τη γνώση που υπάρχει για το πρώτο (Bijsterbosch et al., 2017).

2.7.1.3 Πλάτος διακυμάνσεων χαμηλής συχνότητας (*Amplitude of low frequency fluctuations*)

Ενώ οι περισσότερες μετρικές ΛΣ επικεντρώνονται στην ανίχνευση ομοιόμορφων διακυμάνσεων μεταξύ των χρονοσειρών, είναι επίσης δυνατό να προσδιοριστούν άλλες μετρικές για μεμονωμένες περιοχές. Στα πλαίσια αυτά, έχει προταθεί το πλάτος των διακυμάνσεων χαμηλής συχνότητας για κάθε ογκοστοιχείο του εγκεφάλου. Το καταγραφόμενο σήμα συνίσταται από διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας (λόγω της αργής χρονικής κλίμακας της λειτουργίας της αιμοδυναμικής απόκρισης). Ως εκ τούτου, είναι δυνατόν να καθοριστεί πόση ισχύς βρίσκεται στην περιοχή χαμηλών συχνοτήτων. Έχει αποδειχθεί ότι αυτό το εύρος χαμηλής συχνότητας είναι υψηλότερο στη φαιά ουσία από ότι στη λευκή ουσία και είναι υψηλότερο στις περιοχές που εμπλέκονται στο DMN, όπως το Posterior Cingulate Cortex και medial Prefrontal Cortex. Συνεπώς, η μετρική αυτή μπορεί να παρέχει ενδείξεις για περιοχές του εγκεφάλου με διαφορετική ισχύ στις χαμηλές συχνότητες σε ομάδες ασθενών εν συγκρίσει με υγιείς. Ο δείκτης αυτός ορίζεται ως η συνολική ισχύς εντός της μπάντας συχνοτήτων (frequency band) $[0.01, 0.1]Hz$ και υπολογίζεται ξεχωριστά για κάθε ογκοστοιχείο. Για τον υπολογισμό χρησιμοποιείται ο μετασχηματισμός Fourier των χρονοσειρών και στη συνέχεια λαμβάνεται η μέση τιμή τετραγωνικής ρίζας της ισχύος εντός της περιοχής χαμηλών συχνοτήτων (Bijsterbosch et al., 2017). Μια νεότερη έκδοση της μετρικής αυτής αναπτύχθηκε όταν έγινε αντιληπτό ότι υπάρχει ευαισθησία σε ορισμένους τύπους θορύβου. Η διαφορά με την προηγούμενη έκδοση είναι ότι εφαρμόζεται κανονικοποίηση ως προς τη συνολική ισχύ σε ολόκληρη την ανιχνεύσιμη περιοχή συχνοτήτων. Αυτός ο νέος δείκτης θεωρείται πιο ευαίσθητος στις διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας νευρωνικής προέλευσης (Zou et al., 2008).

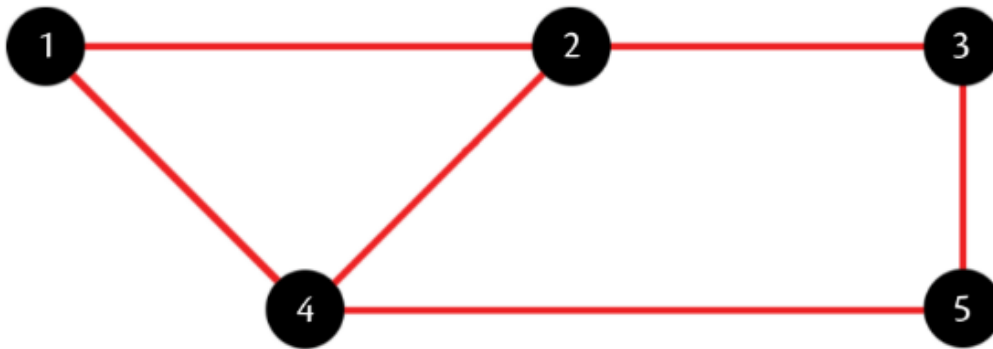
2.7.1.4 Περιφερειακή ομοιογένεια (*Regional homogeneity*)

Οι περισσότερες μέθοδοι resting-state fMRI διερευνούν τη ΛΣ σε ολόκληρο τον εγκέφαλο και συνεπώς είναι κυρίως ευαίσθητες στις συνδέσεις «μακρινών» αποστάσεων. Προς την κατεύθυνση περιγραφής της ΛΣ σε τοπικό επίπεδο μεταξύ γειτονικών ογκοστοιχείων, έχει προταθεί η μετρική της περιφερειακής ομοιογένειας (ΠΟ). Η ΠΟ ορίζεται ως η συσχέτιση των ογκοστοιχείων που ανήκουν σε μια γειτονιά. Ως αποτέλεσμα λαμβάνεται ένας χάρτης, στον οποίο οι υψηλότερες τιμές αντιπροσωπεύουν ογκοστοιχεία που έχουν ισχυρή χρονική συσχέτιση με την άμεση γειτονιά τους. Η μετρική που χρησιμοποιείται συνήθως για τον υπολογισμό της ΠΟ είναι ο συντελεστής συμφωνίας (coefficient of concordance) Kendall (Zang, Jiang, Lu, He, & Tian, 2004).

2.7.2 Ανάλυση συνδεσιμότητας με βάση κόμβους (Node – based connectivity analysis)

Οι παραπάνω προσεγγίσεις (βάσει ογκοστοιχείων) είναι ισχυρές μέθοδοι που μπορούν να παρέχουν πληθώρα πληροφοριών σχετικά με την οργάνωση του ανθρώπινου εγκεφάλου και πως αυτός επηρεάζεται σε διάφορες διαταραχές. Ωστόσο, δεν αντιμετωπίζουν πλήρως τον

τρόπο με τον οποίο η συνδεσιμότητα είναι δομημένη μεταξύ διαφορετικών λειτουργικών περιοχών. Πιο συγκεκριμένα, δεν μπορούν να απαντήσουν σε ερωτήματα όπως: (α) πόσο ισχυρή είναι η ΛΣ μεταξύ δύο περιοχών και (β) πως μεταβάλλεται η ισχύς της σύνδεσης μεταξύ αυτών των περιοχών μεταξύ μιας ομάδας ασθενών και μιας ομάδας υγιών; Η απάντηση σε αυτές τις ερωτήσεις μπορεί να δοθεί εάν υιοθετηθεί μια μοντελοποίηση βασισμένη σε «κόμβους» και «ακμές». Εν προκειμένω, «κόμβοι» είναι οι διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου και οι «ακμές» είναι οι συνδέσεις, ή ένταση αυτών, μεταξύ των κόμβων. Τέτοιου είδους αναλύσεις καλούνται και αναλύσεις με βάση γραφήματα (graph – based). Στην Εικόνα 2.19 φαίνεται ένα παράδειγμα ενός τέτοιου γραφήματος (Bijsterbosch et al., 2017).



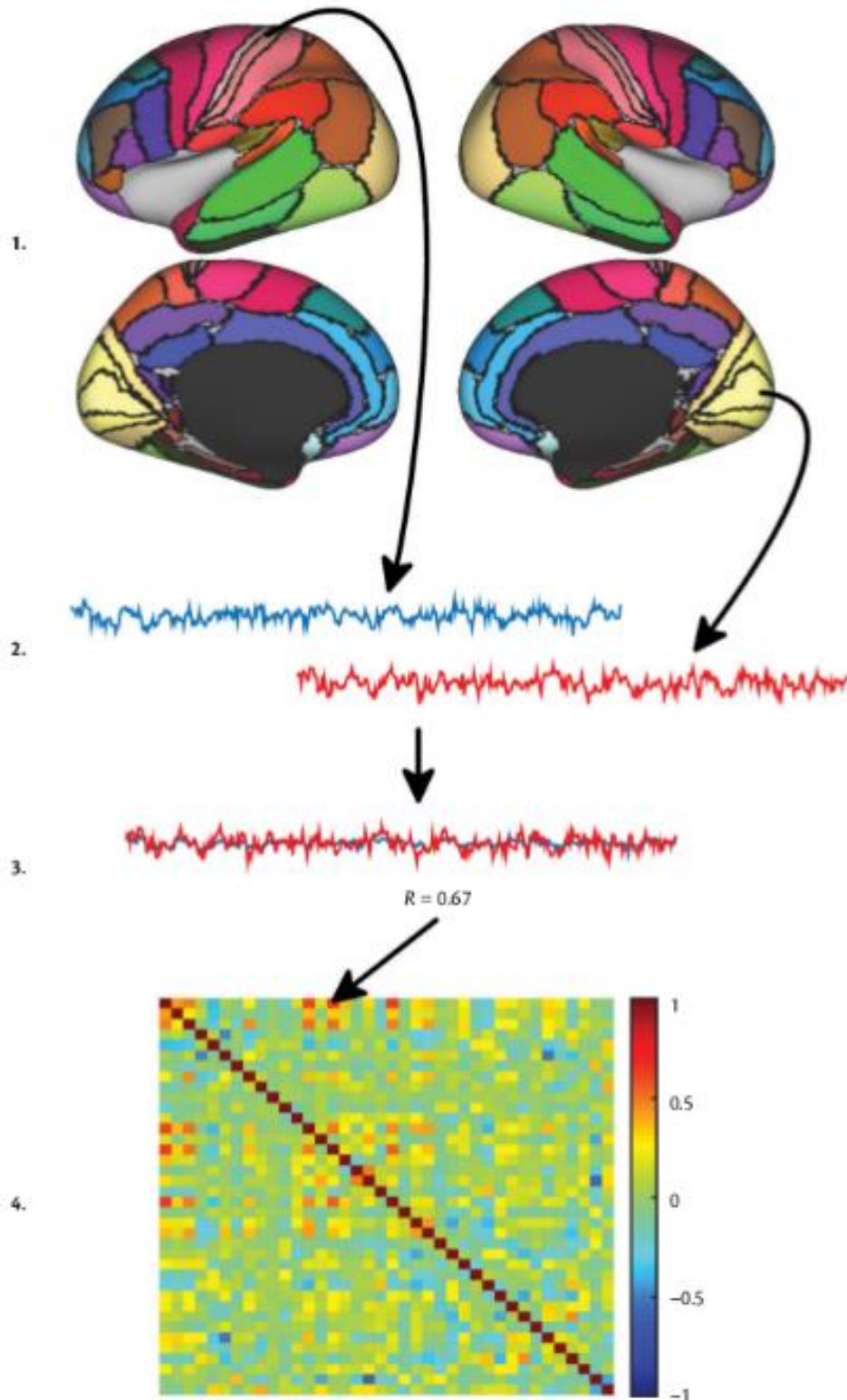
Εικόνα 2.19: Ένα γράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παρουσιάσει τις συνδέσεις μεταξύ περιοχών. Εδώ οι περιοχές του εγκεφάλου αντιπροσωπεύονται με μαύρο χρώμα (κόμβοι 1 έως 5) και οι συνδέσεις μεταξύ αυτών εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα (Bijsterbosch et al., 2017).

Οι σημαντικότερες διαφορές μεταξύ των μεθόδων βάσει ογκοστοιχείων και κόμβων σχετίζονται με τη χωρική κλίμακα, δηλαδή μεταβολές στη σύνδεση μεταξύ των δικτύων (within – network) και των μεταξύ των κόμβων (between – node). Χρησιμοποιώντας μεθοδολογίες με βάση ογκοστοιχεία εξάγονται τα δίκτυα ηρεμίας και στη συνέχεια διερευνώνται οι διαφορές μεταξύ τους. Από την άλλη μεριά, οι μέθοδοι που βασίζονται σε κόμβους συνήθως ερευνούν συνδέσεις μεταξύ ενός μεγαλύτερου πλήθους, αλλά μικρότερων χωρικά, λειτουργικών περιοχών και ταυτόχρονα συγκρίνουν την ισχύ της συνδεσιμότητας ανάμεσα σε πολλά άτομα (Bijsterbosch et al., 2017).

Σε όλες οι αναλύσεις συνδεσιμότητας με κόμβους πρέπει να γίνει αρχικά ο καθορισμός τους, δηλαδή ποιες περιοχές είναι λειτουργικά ομοιογενείς και επομένως να ομαδοποιηθούν. Ο καθορισμός των λειτουργικά ομοιογενών περιοχών είναι εφικτός μέσω τεχνικών όπως έχουν αναφερθεί στην Ενότητα 2.7.1.1. Στη συνέχεια, εξάγονται οι χρονοσειρές από κάθε κόμβο και υπολογίζονται οι συνδέσεις μεταξύ όλων των ζευγών κόμβων. Τέλος, κατασκευάζεται η μήτρα συνδεσιμότητας (connectivity matrix), η οποία παρουσιάζει με συμπαγή τρόπο τα

αποτελέσματα της ανάλυσης των υπό μελέτη περιοχών. Για παράδειγμα (Εικόνα 2.20), έστω ότι γίνεται ανάλυση μεταξύ 50 περιοχών, η μήτρα συνδεσιμότητας θα έχει διαστάσεις 50×50, όπου το κάθε κελί της αντιπροσωπεύει την εκάστοτε σύνδεση μεταξύ της αντίστοιχης στήλης και γραμμής που βρίσκεται. Δηλαδή, το στοιχείο στη θέση (25, 48) περιγράφει τη συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών (κόμβων) υπ' αριθμόν 25 και 48 (Bijsterbosch et al., 2017).

Η τιμή που περιέχει το εκάστοτε κελί περιγράφει τη συνδεσιμότητα, δηλαδή καθορίζει την ακμή στο αντίστοιχο γράφημα μεταξύ των δύο κόμβων/περιοχών. Ο τύπος της πληροφορίας που αντανακλάται από την ακμή μπορεί να υποδεικνύει απλώς την ύπαρξη ή/και την ένταση μιας σύνδεσης, καθώς επίσης και την κατεύθυνση της ροής πληροφοριών αυτής. Στην πρώτη περίπτωση το γράφημα θα είναι δυαδικό, όπου το 0 υποδεικνύει την απουσία της ακμής και το 1 την παρουσία της, ενώ στη δεύτερη περίπτωση παρέχεται περαιτέρω πληροφορία σχετικά με τη συσχέτιση των χρονοσειρών. Για παράδειγμα, εάν χρησιμοποιηθεί ο συντελεστής συσχέτισης Pearson οι λαμβανόμενες τιμές θα κυμαίνονται μεταξύ -1 και +1, όπου -1 δείχνει τέλεια αντισυσχέτιση (anti – correlation) και +1 σημαίνει ότι οι χρονοσειρές είναι πανομοιότυπες. Τέλος, στην τρίτη περίπτωση περιγράφεται η αιτιώδης ροή πληροφορίας από την περιοχή A στην περιοχή B και αντιστρόφως. Ως αποτέλεσμα, θα λαμβανόταν μια μη συμμετρική μήτρα συνδεσιμότητας καθώς η σχέση $A \rightarrow B$ δεν σημαίνει ότι είναι ίδια με την $B \rightarrow A$. Σε κάθε περίπτωση, εφόσον γίνει εκτίμηση όλων των ακμών του γραφήματος πραγματοποιείται η ανάλυση σε επίπεδο ομάδας (Bijsterbosch et al., 2017).



Εικόνα 2.20: Τα τέσσερα βήματα για της ανάλυσης με κόμβους: (1) καθορισμός κόμβων, (2) εξαγωγή χρονοσειρών, (3) υπολογισμός ακμών και (4) κατασκευή μήτρας συνδεσιμότητας (Bijsterbosch et al., 2017).

2.7.2.1 Ανάλυση με θεωρία γραφημάτων (Graph theory analysis)

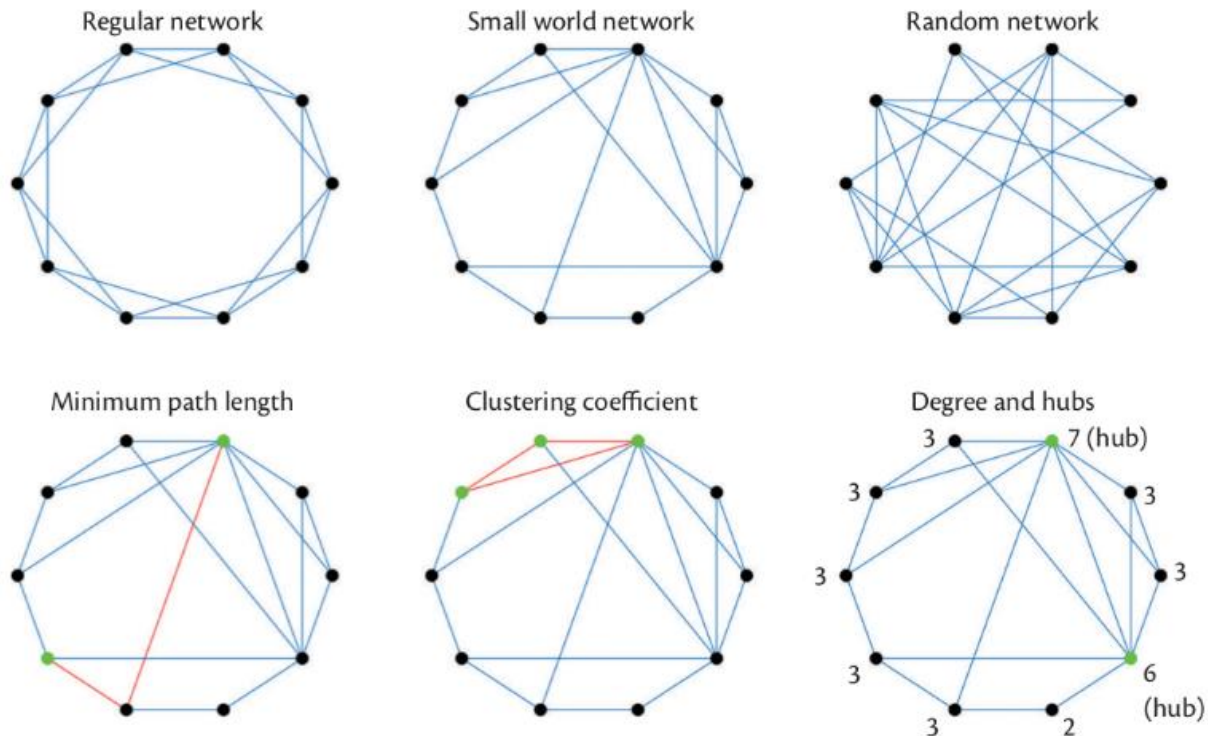
Από τη στιγμή που έχουν μοντελοποιηθεί οι σχέσεις μεταξύ των χρονοσειρών των αντίστοιχων λειτουργικών περιοχών ως γράφημα, τότε μπορούν να εφαρμοστούν τεχνικές από την αντίστοιχη θεωρία με σκοπό να παράσχουν επιπλέον δυνατότητες για εξαγωγή συμπερασμάτων. Για το σκοπό αυτό, υπολογίζονται διάφορες χαρακτηριστικές μετρικές από την μήτρα συνδεσιμότητας του κάθε ατόμου και στη συνέχεια γίνεται συνδυασμός αυτών. Οι πιο κοινώς χρησιμοποιούμενες μετρικές χωρίζονται σε δύο ομάδες, τις μετρικές των κόμβων (node-wise measures) και τις μετρικές των δικτύων (global measures). Ειδικότερα στην πρώτη ομάδα ανήκουν οι μετρικές (Bijsterbosch et al., 2017):

- Ελάχιστο μήκος διαδρομής (minimum path length) μεταξύ δύο κόμβων ορίζεται ως ο μικρότερος αριθμός ακμών που χρειάζεται να διασχίσουμε για να πάμε από τον κόμβο A στον κόμβο B.
- Ο συντελεστής συσταδοποίησης (clustering coefficient) ενός κόμβου απαριθμεί το πλήθος των άλλων κόμβων που έχουν σύνδεση μεταξύ του, οι οποίοι έχουν επίσης σύνδεση μεταξύ τους. Ως εκ τούτου, ένας υψηλός συντελεστής συσταδοποίησης σημαίνει ότι εάν οι κόμβοι A και B συνδέονται και οι δύο στον κόμβο Γ, είναι επίσης πιθανόν να συνδέονται και μεταξύ τους.
- Ο βαθμός (degree) ενός κόμβου ορίζεται ως το πλήθος των υπόλοιπων κόμβων με τους οποίους είναι συνδεδεμένος. Οι κόμβοι με βαθμό μεγαλύτερο από τον μέσο όρο στο γράφημα ονομάζονται και κεντρικά σημεία (hubs).

Αναφορικά με τη δεύτερη ομάδα (μετρικές δικτύων) οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μετρικές είναι:

- Οι ανωτέρω μετρικές για τους κόμβους μπορούν να υπολογιστούν και για το δίκτυο, λαμβάνοντας τον μέσο όρο των επιμέρους μετρικών.
- Η απόδοση δικτύου (global efficiency) είναι αντιστρόφως ανάλογη με το μέσο ελάχιστο μήκος διαδρομής και είναι ένα μέτρο της αποτελεσματικότητας του γράφου ως συνόλου.
- Η μικρο-κοσμικότητα (small-worldness) είναι χαρακτηριστικό των δικτύων που βρίσκονται σε πολλά σύνθετα συστήματα όπως τα κοινωνικά δίκτυα, το διαδίκτυο και ο εγκέφαλος. Η οργάνωση μικρών δικτύων σημαίνει ότι οι κόμβοι είναι πυκνά συνδεδεμένοι τοπικά, με μερικές συνδέσεις μακράς εμβέλειας.

Οι παραπάνω μετρικές μπορούν να υπολογιστούν για κάθε άτομο και να συγκριθούν μεταξύ των ομάδων, παρέχοντας έτσι πληροφορίες για τις διαφορές στην οργάνωση του δικτύου μεταξύ ασθενών και υγιών. Κατά συνέπεια, οι τιμές από μια τέτοια γραφο-θεωρητική προσέγγιση μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως βιοδείκτες. Για μια πιο ενδελεχή παρουσίαση των σχετικών μετρικών, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στο (Rubinov & Sporns, 2010).



Εικόνα 2.21: Η θεωρία γραφημάτων χρησιμοποιεί την μήτρα συνδεσιμότητας για να υπολογίσει διάφορες μετρικές λειτουργίας του δικτύου. Αυτές σχετίζονται με την οργάνωση και την αποδοτικότητα του και περιγράφουν ιδιότητες όπως το ελάχιστο μήκος διαδρομής, ο συντελεστής συσταδοποίησης και ο βαθμός μικρο-κοσμικότητας (Bijsterbosch et al., 2017).

2.7.2.2 Αιτιώδης συνδεσιμότητα (Effective connectivity)

Στις προηγούμενες ενότητες έγινε αναφορά σε μεθόδους για την εκτίμηση της ΛΣ. Εντούτοις, οι μεθοδολογίες αυτές δεν μπορούν, εκ κατασκευής, να διερευνήσουν την κατευθυντικότητα της κάθε σύνδεσης. Αυτό είναι συχνά χρήσιμο σε μελέτες fMRI όπου σκοπός είναι η κατανόηση της ροής πληροφοριών στις υποκείμενες νευρικές δομές (Bijsterbosch et al., 2017). Η αιτιώδης συνδεσιμότητα (ΑΣ) αναφέρεται στην επίδραση που ασκεί ένα νευρικό σύστημα πάνω σε ένα άλλο, είτε σε συναπτικό είτε σε πληθυσμιακό επίπεδο. Έχει προταθεί ότι η «αιτιώδης συνδεσιμότητα πρέπει να νοείται ως το πείραμα και το χρονικά εξαρτώμενο, απλούστερο πιθανό κυκλωματικό διάγραμμα που θα επαναλάβει τις παρατηρούμενες σχέσεις χρονισμού μεταξύ των καταγεγραμμένων νευρώνων» (Friston, 2011). Η δήλωση αυτή παρουσιάζει δύο σημαντικά σημεία: η ΑΣ είναι δυναμική (εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα) και εξαρτάται από ένα μοντέλο αλληλεπιδράσεων ή σύζευξης. Εν συντομία, η ΛΣ είναι ένα παρατηρήσιμο φαινόμενο που μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με μετρικές στατιστικών εξαρτήσεων, όπως είναι η συσχέτιση (correlation), η συνάφεια (coherence) ή η εντροπία μεταφοράς (transfer entropy). Αντιστρόφως, η ΑΣ συνδέεται με μια παράμετρο ενός μοντέλου που προσπαθεί να εξηγήσει τις παρατηρούμενες εξαρτήσεις. Υπό αυτή την έννοια, η ΑΣ αντιστοιχεί στην διαισθητική έννοια της

σύζευξης ή της κατευθυνόμενης αιτιώδους επιρροής, στηριζόμενη ρητά σε ένα μοντέλο αυτής της επιρροής. Αυτό σημαίνει ότι η ανάλυση της ΑΣ μπορεί να περιοριστεί στη σύγκριση των μοντέλων, για παράδειγμα, η σύγκριση ενός μοντέλου με και χωρίς μια συγκεκριμένη σύνδεση για να συναχθεί η παρουσία της (Friston, 2011). Περαιτέρω ανάπτυξη των μεθοδολογιών ΑΣ δεν είναι στους σκοπούς αυτής της διατριβής, παρόλα αυτά αναφέρονται ενδεικτικά κάποιες από αυτές, όπως: Dynamic causal modelling (Friston, Harrison, & Penny, 2003) και Structural equation modelling (McIntosh & Gonzalez-Lima, 1994) οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία των συνθετικών (generative) μεθόδων.

2.8 Δυναμικές και μη στάσιμες μέθοδοι

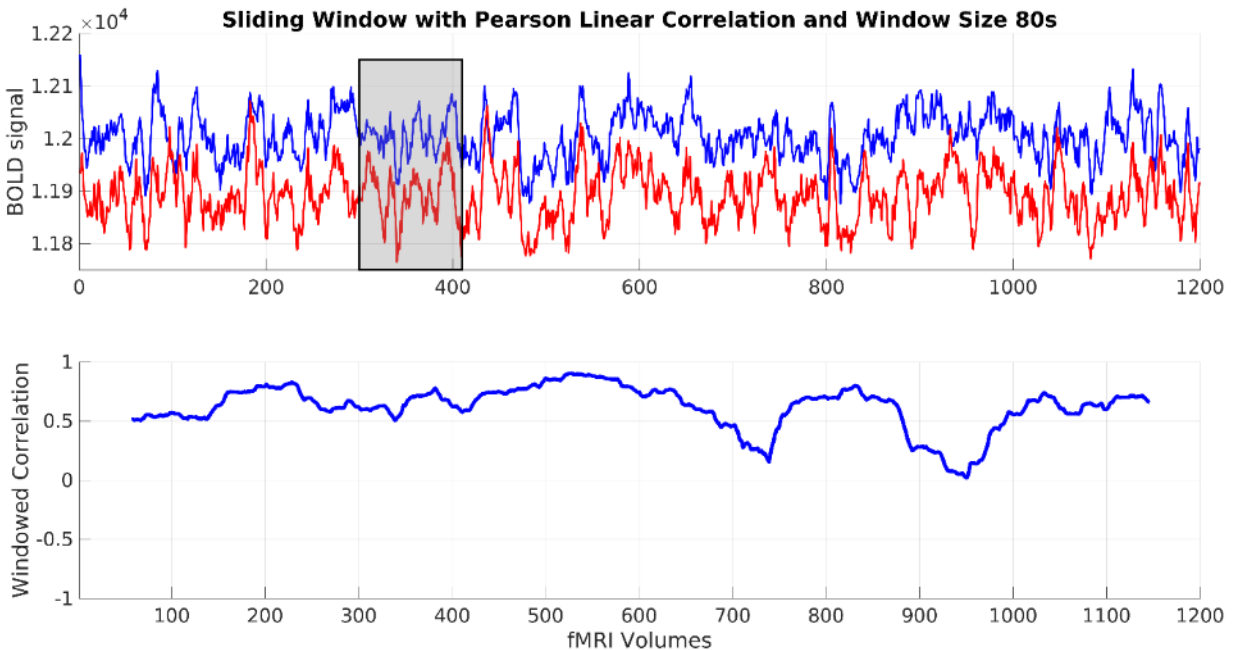
Η εκτίμηση της ΛΣ βασίστηκε αρχικώς στην παραδοχή της στασιμότητας (stationarity), η οποία υποθέτει ότι οι υποκείμενες συνδέσεις δεν αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου (Hutchison, Womelsdorf, Allen, et al., 2013; Preti, Bolton, & Van De Ville, 2017). Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της νευρο-απεικόνισης έχουν επισημάνει το γεγονός ότι η ΛΣ μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου είναι στην πραγματικότητα δυναμική, υποδηλώνοντας ότι οι στατιστικές ιδιότητες των αντίστοιχων μετρικών συσχέτισης υπόκεινται σε αλλαγές σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες (Calhoun & Adali, 2016; Chang & Glover, 2010). Αυτή η πρόσφατα υιοθετημένη προσέγγιση δίνει υπόσχεση για την καλύτερη κατανόηση της φύσης της δραστηριότητας της κατάστασης ηρεμίας και μπορεί να προσφέρει νέες ιδέες σχετικά με ένα εύρος παθολογικών συνθηκών του εγκεφάλου (Damaraju et al., 2014; Leonardi, Richiardi, & Van De Ville, 2013; Li et al., 2014).

Κατά τα τελευταία έτη έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές προσεγγίσεις για την ποσοτικοποίηση της δυναμικής ΛΣ (δΛΣ), οι οποίες μπορούν να χωριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες: ανάλυση στο πεδίο του χρόνου και ταυτόχρονη απεικόνιση στο πεδίο χρόνου-συχνότητας. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει την ανίχνευση των μοντέλων συν-ενεργοποίησης (co-activation patterns) (Liu & Duyn, 2013), την εύρεση επαναλαμβανόμενων χωροχρονικών προτύπων (repeatable spatio-temporal patterns) (Majeed et al., 2011), καθώς και την προσέγγιση «temporal functional mode», η οποία βασίζεται στη χρονική ΑΑΣ (Smith et al., 2012). Ωστόσο, η πιο κοινή προσέγγιση για την αξιολόγηση της δΛΣ είναι μακράν η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου (sliding window method), όπου τα δεδομένα fMRI τμηματοποιούνται σε ενδεχομένως επικαλυπτόμενα παράθυρα και οι λειτουργικές διασυνδέσεις μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών αξιολογούνται σε κάθε παράθυρο. Από την άλλη πλευρά, η αξιολόγηση της δΛΣ στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας παρέχει ένα τρόπο για την ταυτόχρονη εκτίμηση του πλάτους και της φάσης των εξεταζόμενων σημάτων, συναρτήσεως του χρόνου και της συχνότητας. Μέχρι στιγμής αυτή η προσέγγιση πραγματοποιήθηκε μέσω του μετασχηματισμού κυματιδίων (wavelet), ο οποίος αποσυνθέτει τις χρονοσειρές σε πολλαπλές

κλίμακες (Chang & Glover, 2010; Torrence & Compro, 1998). Επομένως, παρέχει ένα πλαίσιο για την μοντελοποίηση των συσχετίσεων μεταξύ βραδύτερων/ταχύτερων διακυμάνσεων που υπάρχουν στα δεδομένα resting-state fMRI. Παρά τα πλεονεκτήματα της προσέγγισης χρόνου-συχνότητας, σχετικά λίγες μελέτες την έχουν χρησιμοποιήσει σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη (Preti et al., 2017). Περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με αυτή την μέθοδο, τόσο στο θεωρητικό υπόβαθρο όσο και σε παραδείγματα εφαρμογών, αναπτύσσονται με μεγάλη λεπτομέρεια στο Κεφάλαιο 5. Από την άλλη πλευρά, η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών δΛΣ χρησιμοποιεί την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου κυρίως λόγω της απλότητας της (Preti et al., 2017).

Η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου απαιτεί την εκ των προτέρων επιλογή ορισμένων παραμέτρων: (1) μήκους παραθύρου, (2) μετρική ποσοτικοποίησης της ΛΣ, (3) βήμα μετατόπισης παραθύρου και (4) στάθμιση των δεδομένων εντός κάθε παραθύρου. Η πρώτη επιλογή αφορά την επιλογή της διάρκειας του παραθύρου. Αυτή είναι μια κρίσιμη παράμετρος, καθώς καθορίζει την ισορροπία μεταξύ χρονικής ανάλυσης και ακρίβειας της εκτίμησης. Ειδικότερα, ένα μικρό μέγεθος παραθύρου παρέχει βελτιωμένη δυνατότητα παρακολούθησης των γρήγορων μεταβολών αλλά με το κόστος της εισαγωγής παρασιτικών διακυμάνσεων και αυξημένης ευαισθησίας στο θόρυβο (Leonardi & Van De Ville, 2015). Οι περισσότερες σχετικές μελέτες έχουν συγκλίνει εμπειρικά σε τιμές μεγέθους παραθύρων μεταξύ των 30s και 60s, ενώ μερικές έχουν θεωρήσει μεγαλύτερες τιμές, έως 240s (Hutchison, Womelsdorf, Allen, et al., 2013; Hutchison, Womelsdorf, Gati, Everling, & Menon, 2013; Preti et al., 2017). Επιπλέον, ένα κρίσιμο βήμα για την εφαρμογή της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου, είναι η επιλογή της μετρικής ποσοτικοποίησης της ΛΣ, που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των στατιστικών αλληλεπιδράσεων των δύο χρονοσειρών μέσα σε κάθε παράθυρο. Μέχρι στιγμής, οι μετρικές που χρησιμοποιούνται είναι ως επί το πλείστον η γραμμική συσχέτιση Pearson και η μήτρα συνδιακύμανσης (covariance matrix), ενώ άλλες μετρικές έχουν χρησιμοποιηθεί λιγότερο συχνά, όπως η συσχέτιση Spearman και ο πολλαπλασιασμός των χρονικών παραγώγων (Multiplication of Temporal Derivatives) (Damaraju et al., 2014; Hindriks et al., 2016; Preti et al., 2017; Shine et al., 2015). Το βήμα της μετατόπισης του παραθύρου, δηλαδή το πλήθος των χρονικών σημείων κατά τα οποία μετατοπίζεται το κυλιόμενο παράθυρο, συνήθως επιλέγεται ως ένα χρονικό σημείο, ίσο με το χρόνο επανάληψης (Allen et al., 2014; Hutchison, Womelsdorf, Allen, et al., 2013; Hutchison, Womelsdorf, Gati, et al., 2013). Διαφορετικοί τύποι παραθύρων, οι οποίοι σταθμίζουν τα δεδομένα σε κάθε τμήμα μπορούν επίσης να εφαρμοστούν, με στόχο την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων από τη συμπερίληψη μιας θορυβώδους παρατήρησης, καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε απότομη μεταβολή της προκύπτουσας χρονικής σειράς δΛΣ (Lindquist, Xu, Nebel, & Caffo, 2014; Preti et al., 2017; Zalesky, Fornito, Cocchi, Gollo, & Breakspear, 2014). Συνήθεις συναρτήσεις στάθμισης περιλαμβάνουν τις συναρτήσεις Hamming, Hanning και Gauss, ενώ άλλες επιλογές τέτοιων συναρτήσεων παρουσιάζονται

λεπτομερώς στο (Preti et al., 2017). Παρόλα αυτά, πολλές μελέτες χρησιμοποιούν το απλό ορθογώνιο παράθυρο, ενώ ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός νέων μελετών χρησιμοποιούν άλλες σταθμισμένες παραλλαγές, π.χ. παράθυρα Gaussian και tapered. Στην Εικόνα 2.22 φαίνεται ένα παράδειγμα εφαρμογής κυλιόμενου παραθύρου σε δύο χρονοσειρές (πάνω), χρησιμοποιώντας τη γραμμική συσχέτιση Pearson και ορθογώνιο παράθυρο μήκους 80s. Το αποτέλεσμα είναι μια χρονική σειρά από τιμές συσχέτισης Pearson (παραθυροποιημένες τιμές συσχέτισης – windowed correlation), μια για κάθε παράθυρο, οι οποίες παρέχουν κάποιες ενδείξεις σχετικά με την μεταβολή της ΛΣ στο χρόνο, για τις εν λόγω περιοχές.



Εικόνα 2.22: Η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου αναλύει τις χρονοσειρές ανά ζεύγη χωρίζοντάς τις σε τμήματα ίσου μεγέθους (πάνω) και υπολογίζοντας σε κάθε ένα από αυτά την μετρική ΛΣ. Εδώ οι χρονοσειρές εξετάζονται θεωρώντας ορθογώνιο παράθυρο μήκους 80s και με τη γραμμική συσχέτιση Pearson. Το αποτέλεσμα είναι μια χρονική σειρά από τιμές της αντίστοιχης μετρικής (κάτω). Στο παράδειγμα αυτό, οι τιμές της χρονικής σειράς ΛΣ απεικονίζονται στο κέντρο του εκάστοτε παραθύρου.

Η εφαρμογή της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου έχει ως αποτέλεσμα χρονικές σειρές που περιέχουν τις επιλεγμένες τιμές της μετρικής συσχέτισης μέσα σε κάθε παράθυρο. Ωστόσο, αυτές οι τιμές είναι εκτιμήσεις της πραγματικής ΛΣ και έτσι υπόκεινται σε στατιστική ασάφεια (Hindriks et al., 2016). Επομένως πρέπει να εφαρμοστεί ένα κατάλληλο στατιστικό πλαίσιο για να καθοριστεί εάν η παρατηρούμενη μεταβολή τιμές της μετρικής ΛΣ δύναται να χαρακτηριστεί ως δΛΣ (Hindriks et al., 2016). Για το σκοπό αυτό, μια συχνά χρησιμοποιούμενη προσέγγιση είναι να δημιουργηθούν υποκατάστατα (surrogate) δεδομένα από τις αρχικές χρονοσειρές για να διαμορφωθεί η μηδενική υπόθεση της απουσίας της δΛΣ και να συμπεράνει κανείς εάν οποιαδήποτε δεδομένη χρονική σειρά ΛΣ παρουσιάζει δΛΣ, δηλαδή απορρίπτει αυτήν την

μηδενική υπόθεση (Chang & Glover, 2010; Hindriks et al., 2016; Zalesky et al., 2014). Όλες οι πιθανές επιλογές στις παραμέτρους της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου, το πώς επηρεάζουν τα αποτελέσματα αλλά και το πώς κατασκευάζονται τα surrogate δεδομένα, αναφέρονται και αναλύονται σε μεγάλη λεπτομέρεια στα επόμενα κεφάλαια.

2.9 Βιβλιογραφία

- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex*, *24*(3), 663-676. doi: 10.1093/cercor/bhs352
- Bijsterbosch, J., Smith, S., & Beckmann, C. (2017). *An introduction to resting state fmri functional connectivity* (1st edition. ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Brodmann, K., & Gary, L. J. (2006). *Brodmann's localisation in the cerebral cortex : the principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on cytoarchitectonics*. New York, NY: Springer.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008) The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Vol. 1124. Annals of the New York Academy of Sciences* (pp. 1-38).
- Calhoun, V. D., & Adali, T. (2016). Time-Varying Brain Connectivity in fMRI Data: Whole-brain data-driven approaches for capturing and characterizing dynamic states. *IEEE Signal Processing Magazine*, *33*(3), 52-66. doi: 10.1109/msp.2015.2478915
- Carter, R., Aldridge, S., Page, M., & Parker, S. (2014). *The human brain book*. New York, New York: DK Publishing,.
- Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, *50*(1), 81-98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.011
- Damaraju, E., Allen, E. A., Belger, A., Ford, J. M., McEwen, S., Mathalon, D. H., . . . Calhoun, V. D. (2014). Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin*, *5*, 298-308. doi: 10.1016/j.nicl.2014.07.003
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13848-13853. doi: 10.1073/pnas.0601417103
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, *1*(1), 13-36. doi: 10.1089/brain.2011.0008
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, *19*(4), 1273-1302. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00202-7
- Hindriks, R., Adhikari, M. H., Murayama, Y., Ganzetti, M., Mantini, D., Logothetis, N. K., & Deco, G. (2016). Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage*, *127*, 242-256. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.055
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2008). *Functional magnetic resonance imaging* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates.

- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., . . . Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, *80*, 360-378. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Gati, J. S., Everling, S., & Menon, R. S. (2013). Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. *Hum Brain Mapp*, *34*(9), 2154-2177. doi: 10.1002/hbm.22058
- Leonardi, N., Richiardi, J., & Van De Ville, D. (2013). *Functional connectivity eigennetworks reveal different brain dynamics in multiple sclerosis patients*. Paper presented at the Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging.
- Leonardi, N., & Van De Ville, D. (2015). On spurious and real fluctuations of dynamic functional connectivity during rest. *NeuroImage*, *104*, 430-436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.007
- Li, X., Zhu, D., Jiang, X., Jin, C., Zhang, X., Guo, L., . . . Liu, T. (2014). Dynamic functional connectomics signatures for characterization and differentiation of PTSD patients. *Hum Brain Mapp*, *35*(4), 1761-1778. doi: 10.1002/hbm.22290
- Lindquist, M. A., Xu, Y., Nebel, M. B., & Caffo, B. S. (2014). Evaluating dynamic bivariate correlations in resting-state fMRI: a comparison study and a new approach. *NeuroImage*, *101*, 531-546. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.052
- Liu, X., & Duyn, J. H. (2013). Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(11), 4392-4397. doi: 10.1073/pnas.1216856110
- Majeed, W., Magnuson, M., Hasenkamp, W., Schwarb, H., Schumacher, E. H., Barsalou, L., & Keilholz, S. D. (2011). Spatiotemporal dynamics of low frequency BOLD fluctuations in rats and humans. *NeuroImage*, *54*(2), 1140-1150. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.030
- McIntosh, A. R., & Gonzalez-Lima, F. (1994). Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp*, *2*(1-2), 2-22. doi: 10.1002/hbm.460020104
- Poldrack, R. A., Mumford, J. A., & Nichols, T. E. (2011). *Handbook of Functional MRI Data Analysis*: Cambridge University Press.
- Preti, M. G., Bolton, T. A., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, *160*, 41-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.061
- Ridgway, J. P. (2010). Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson*, *12*(1), 71. doi: 10.1186/1532-429X-12-71
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, *52*(3), 1059-1069. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Shine, J. M., Koyejo, O., Bell, P. T., Gorgolewski, K. J., Gilat, M., & Poldrack, R. A. (2015). Estimation of dynamic functional connectivity using Multiplication of Temporal Derivatives. *NeuroImage*, *122*, 399-407. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.064
- Smith, S. M., Beckmann, C. F., Andersson, J., Auerbach, E. J., Bijsterbosch, J., Douaud, G., . . . Consortium, W. U.-M. H. (2013). Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage*, *80*, 144-168. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.039

- Smith, S. M., Miller, K. L., Moeller, S., Xu, J., Auerbach, E. J., Woolrich, M. W., . . . Ugurbil, K. (2012). Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109*(8), 3131-3136. doi: 10.1073/pnas.1121329109
- Smith, S. M., Miller, K. L., Salimi-Khorshidi, G., Webster, M., Beckmann, C. F., Nichols, T. E., . . . Woolrich, M. W. (2011). Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage*, *54*(2), 875-891. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.063
- Torrence, C., & Compo, G. P. (1998). A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society*, *79*(1), 61-78. doi: 10.1175/1520-0477(1998)079<0061:apgtwa>2.0.co;2
- Van Dijk, K. R., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., & Buckner, R. L. (2010). Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol*, *103*(1), 297-321. doi: 10.1152/jn.00783.2009
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., Ugurbil, K., & Consortium, W. U.-M. H. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *NeuroImage*, *80*, 62-79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- Zalesky, A., Fornito, A., Cocchi, L., Gollo, L. L., & Breakspear, M. (2014). Time-resolved resting-state brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *111*(28), 10341-10346. doi: 10.1073/pnas.1400181111
- Zang, Y., Jiang, T., Lu, Y., He, Y., & Tian, L. (2004). Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage*, *22*(1), 394-400. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.030
- Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., Long, X. Y., Cao, Q. J., . . . Zang, Y. F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods*, *172*(1), 137-141. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.012
- Κουτσούρης, Δ., Νικήτα, Κ., & Παυλόπουλος, Σ. (2004). *Ιατρικά Απεικονιστικά Συστήματα*. Αθήνα, Ελλάδα: Εκδόσεις Τζιόλα.
- Μηλούλης, Σ.-Θ. (2014). *Επεξεργασία δεδομένων fMRI με χρήση FSL και SPM για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας*. (Δίπλωμα bachelorThesis), Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Ελλάδα. Retrieved from <http://dspace.lib.ntua.gr/handle/123456789/40103>

Κεφάλαιο 3: Μέθοδος Κυλιόμενου Παραθύρου με Στάθμιση Δεδομένων

3.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό πραγματοποιείται μια ενδελεχής εξέταση του πως διάφορες συναρτήσεις στάθμισης των δεδομένων σε κάθε παράθυρο, στην μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου, μπορεί να επηρεάσουν την εκτίμηση της δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI. Όπως έχει αναφερθεί και στην Ενότητα 2.8, η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου απαιτεί την επιλογή συγκεκριμένων παραμέτρων όπως είναι: το μήκος του παραθύρου, η μετρική ποσοτικοποίησης της ΛΣ, η μετατόπιση του παραθύρου καθώς επίσης και η συνάρτηση στάθμισης των δεδομένων εντός αυτού. Το κίνητρο πίσω από την επιλογή της τελευταίας παραμέτρου (στάθμιση δεδομένων), είναι η ελαχιστοποίηση της ευαισθησίας σε παρουσία τυχόν θορύβου που μπορεί να υπάρχει στα δεδομένα (Lindquist, Xu, Nebel, & Caffo, 2014). Στην ιδανική περίπτωση, η συνάρτηση παραθύρου θα πρέπει να ελαχιστοποιεί πιθανές επιπτώσεις θορυβωδών σημείων που υπάρχουν στα δεδομένα, ακόμα και μετά από την προ-επεξεργασία (Lindquist et al., 2014; Preti, Bolton, & Van De Ville, 2017). Η παρουσία αυτών των ακραίων τιμών (outliers) μπορεί να αποδοθεί στην κίνηση του ατόμου κατά τη διάρκεια της συνεδρίας σάρωσης, η οποία έχει αποδειχθεί ότι παράγει ψευδείς συσχετισμούς στη ΛΣ, παρά το γεγονός ότι εφαρμόζεται συνήθως ένα βήμα διόρθωσης κίνησης κατά την προ-επεξεργασία (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012). Έχει προταθεί ότι μια προσεκτικά επιλεγμένη συνάρτηση παραθύρου μπορεί να μειώσει την επίδραση των ακραίων τιμών, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν απότομες μεταβολές στις προκύπτουσες εκτιμήσεις της ΛΣ, οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να ερμηνευθούν λανθασμένα ως δΛΣ (Allen et al., 2014; Preti et al., 2017). Οι διάφορες συναρτήσεις παραθύρων (ορθογώνιο, Hamming, Hann, Gaussian, Tukey, εκθετικό, tapered) έχουν προταθεί χρησιμοποιώντας εμπειρικές ενδείξεις (Betzler, Fukushima, He, Zuo, & Sporns, 2016; Damaraju et al., 2014; Preti et al., 2017; Rashid et al., 2016). Τέλος, η μετατόπιση του παραθύρου είναι μια λιγότερο κρίσιμη παράμετρος και έχει ρυθμιστεί σε ένα χρονικό σημείο (1 TR) στις περισσότερες προηγούμενες μελέτες (Hutchison, Womelsdorf, Allen, et al., 2013).

Ο πρωταρχικός στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι η αυστηρή εξέταση της επίδρασης των ακραίων τιμών και της επιλογής της συνάρτησης παραθύρου στην εκτίμηση της δΛΣ με τη μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου, εστιάζοντας στη δΛΣ στο DMN. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν δέκα (10) κοινώς χρησιμοποιούμενες συναρτήσεις παραθύρων σε ένα ευρύ φάσμα μεγεθών παραθύρου (20-150s) σε συνδυασμό με παραλλαγές δύο μετρικών ΛΣ ειδικά σχεδιασμένες για στάθμιση δεδομένων: τη συσχέτιση Pearson (γραμμική) και τη συσχέτιση Kendall (μη γραμμική). Χρησιμοποιήθηκαν επίσης δεδομένα υψηλής ποιότητας resting-state fMRI με ρυθμό

δειγματοληψίας μικρότερο του δευτερολέπτου ($TR = 0.72s$) από 100 υγιείς που αποκτήθηκαν από το Human Connectome Project (HCP) (Van Essen et al., 2013). Για να εκτιμηθεί η παρουσία δΛΣ χρησιμοποιήθηκε έλεγχος υποθέσεων βασισμένος σε υποκατάστατα (surrogate) δεδομένα χρησιμοποιώντας την προσέγγιση πολύ-μεταβλητής τυχαίας φάσης (Multivariate Phase Randomization – MVPR). Για να εξεταστεί λεπτομερέστερα η επίδραση της κίνησης, προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος, που μοιάζει με θόρυβο κίνησης στα αρχικά δεδομένα, καθώς επίσης διαιρέθηκαν τα πειραματικά δεδομένα σε ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης.

3.2 Μεθοδολογία

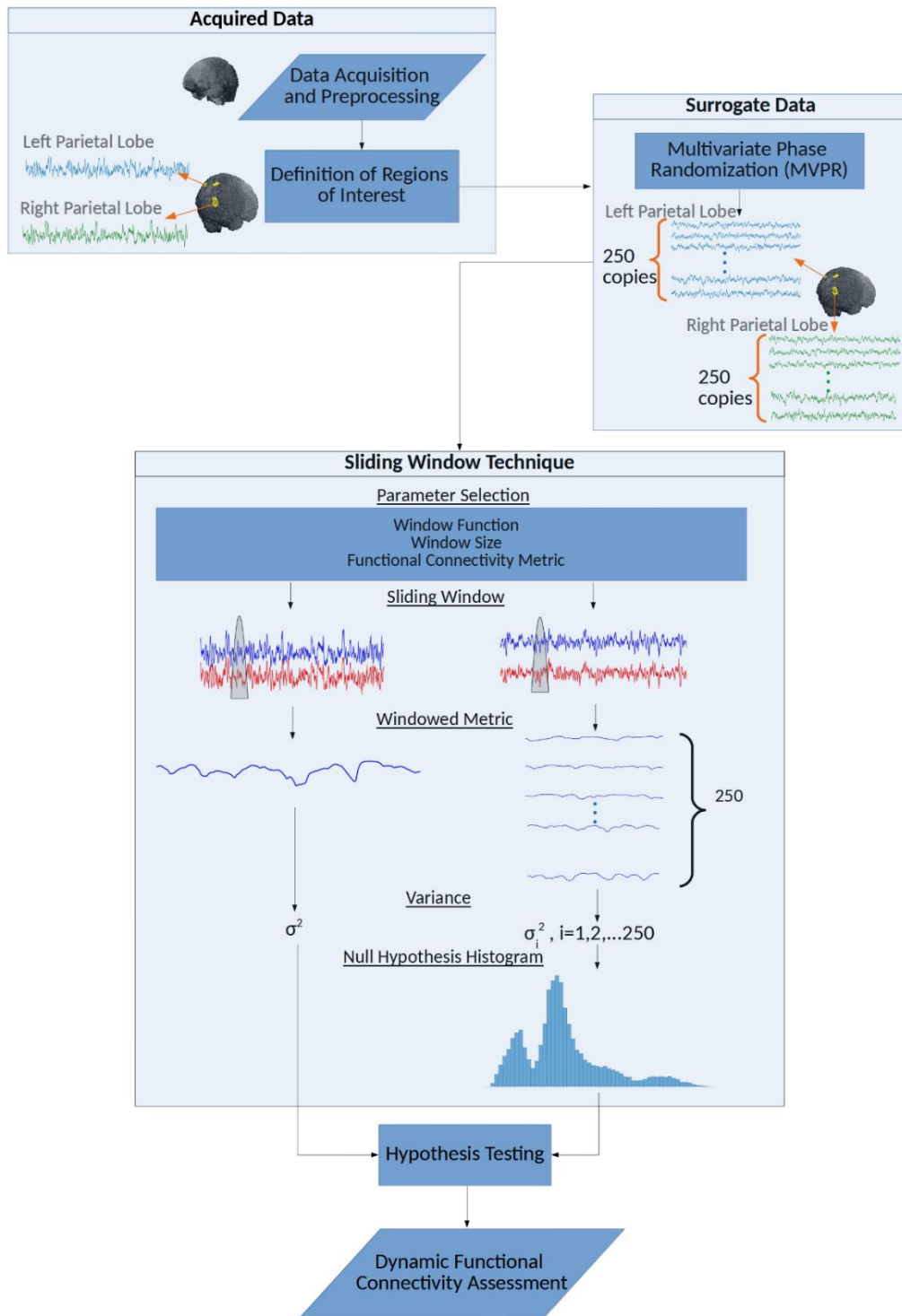
Το διάγραμμα ροής στην Εικόνα 3.1 απεικονίζει τη διαδικασία που ακολουθήθηκε. Παρακάτω, αναλύονται λεπτομερώς οι επιμέρους διαδικασίες.

3.2.1 Λήψη δεδομένων και προ-επεξεργασία

Δεδομένα resting-state fMRI από 100 άτομα (41 άνδρες, 59 γυναίκες) ανακτήθηκαν από το HCP – έκδοση S900 (Van Essen et al., 2013). Τα άτομα έλαβαν οδηγίες να διατηρήσουν τα μάτια τους ανοικτά με χαλαρή προσήλωση σε ένα προβαλλόμενο σταυρό σε σκούρο φόντο. Τα δεδομένα αποκτήθηκαν χρησιμοποιώντας τομογράφο Siemens 3T με τις παρακάτω παραμέτρους: αλληλουχία gradient-echo EPI, TR/TE 720/33.1 ms, γωνία κλίσης (flip angle) 52°, οπτικό πεδίο (field of view) $208 \times 180 mm^2$, μήτρα (matrix) 104×90 , διαστάσεις ογκοστοιχείων $2 \times 2 \times 2 mm^3$, multiband factor 8, echo spacing 0.58 ms και BW 2290 Hz/Px, καλύπτοντας περίοδο 14 λεπτών και 33 δευτερολέπτων, αποδίδοντας συνολικά 1200 3D εικόνες. Στο παρόν κεφάλαιο, αναλύθηκαν μόνο τα δεδομένα με κωδικοποίηση φάσης δεξιά-αριστερά (right-left phase encoding) από την πρώτη συνεδρία (Van Essen et al., 2013).

Η διαδικασία της ελάχιστης προ-επεξεργασίας (minimally preprocessing pipeline) χρησιμοποιήθηκε για τη βελτίωση της ποιότητας των δεδομένων (Glasser et al., 2013). Αυτή η διαδικασία συνίσταται στην εξάλειψη των χωρικών παραμορφώσεων λόγω μη γραμμικοτήτων των πεδίων κλίσης, τη διόρθωση της κίνησης της κεφαλής με την ευθυγράμμιση των λειτουργικών δεδομένων με την εικόνα αναφοράς single band χρησιμοποιώντας 6 βαθμούς ελευθερίας, τη διόρθωση της παραμόρφωσης λόγω του πεδίου B_0 , ευθυγράμμιση στην ανατομική εικόνα T1 και στη συνέχεια στο χώρο MNI 2mm χρησιμοποιώντας μη γραμμικές τεχνικές. Όλοι οι προαναφερθέντες μετασχηματισμοί εφαρμόστηκαν στα αρχικά δεδομένα χρησιμοποιώντας ένα μοναδικό βήμα παρεμβολής με splines, προκειμένου να μειωθεί η τυχόν απώλεια πληροφορίας. Τα τελικά βήματα περιλάμβαναν την κανονικοποίηση της ολικής (4-διαστάσεων) έντασης στην τιμή 10000, καθώς και τη χωρική εξομάλυνση χρησιμοποιώντας μια γεωδετική Gaussian διαδικασία με FWHM 2mm. Επιπλέον, εφαρμόστηκε ένα βήμα υπερερατού φίλτραρίσματος με συχνότητα αποκοπής 0.0067Hz με σκοπό την αφαίρεση τυχόν τάσεων (π.χ.

γραμμικής) που υπάρχουν στα δεδομένα (Savva, Mitsis, & Matsopoulos, 2019; Smith et al., 2013).

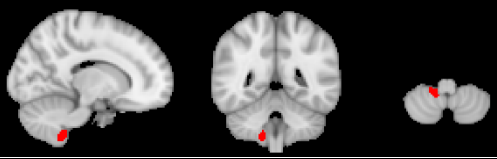
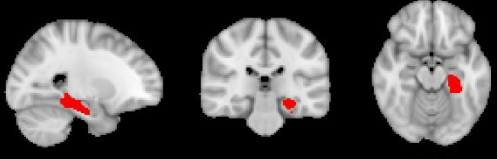
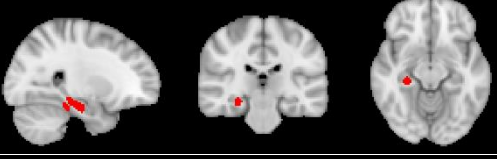
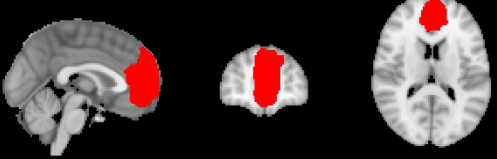

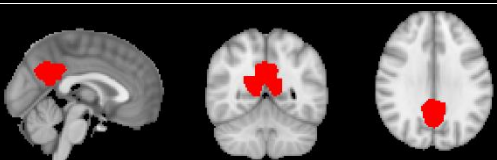


Εικόνα 3.1: Γραφική απεικόνιση της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου με συναρτήσεις παραθύρων, για την εκτίμηση της δΛΣ.

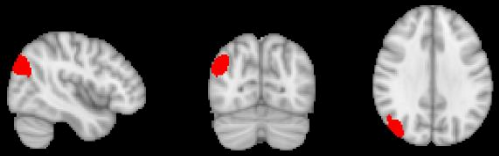




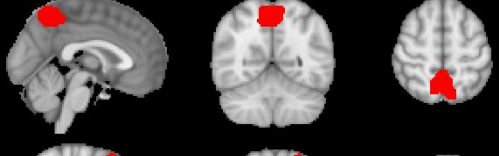

3.2.2 Καθορισμός περιοχών ενδιαφέροντος

Οι χρονοσειρές BOLD εξήχθησαν χρησιμοποιώντας τις λειτουργικές μάσκες¹ Dorsal και Ventral DMN (Shirer, Ryali, Rykhlevskaia, Menon, & Greicius, 2012). Συγκεκριμένα, αυτές οι μάσκες συγχωνεύτηκαν σε μία νέα που αποτελείται από δεκατρείς (13) περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest – ROI) που αντιπροσωπεύουν το DMN (Savva et al., 2019). Οι τελικές χρονοσειρές αποκτήθηκαν με τον υπολογισμό της μέσης τιμής από όλα τα voxels μέσα σε κάθε ROI, αποδίδοντας συνολικά 100×13 χρονοσειρές για όλα τα άτομα. Όλες οι εξεταζόμενες περιοχές εμφανίζονται οπτικά στον Πίνακα 3.1 μαζί με τις συντεταγμένες τους στο χώρο MNI.

Πίνακας 3.1: Περιοχές ενδιαφέροντος που συνιστούν το DMN.

Όνομα Περιοχής	Συντομογραφία	Οπτικοποίηση	Συντεταγμένες στο χώρο MNI (x, y, z)
Cerebellum	Cer		(14, -46, -52)
Left Hippocampus	L-Hipp		(-24, -27, -16)
Right Hippocampus	R-Hipp		(26, -24, -12)
Medial Prefrontal Cortex	mPFC		(0, 52, 14)
Thalamus	Thal		(0, -13, 6)
Posterior Cingulate Cortex	PCC		(0, -54, 30)

¹ http://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html

Όνομα Περιοχής	Συντομογραφία	Οπτικοποίηση	Συντεταγμένες στο χώρο MNI (x, y, z)
Right Inferior Parietal	R-IP		(44, -72, 32)
Left Inferior Parietal	L-IP		(-36, -80, 32)
Left Inferior Parietal – 2	L-IP(2)		(-48, -66, 34)
Anterior Cingulate Gyrus	ACG		(0, -14, 36)
Right Middle Frontal Gyrus	R-MFG		(28, 32, 38)
Precuneus	Prec		(0, -56, 56)
Left Middle Frontal Gyrus	L-MFG		(-26, 14, 52)

3.2.3 Υποκατάστατα δεδομένα (Surrogate data)

Δεδομένου ότι δεν είναι γνωστή η πραγματική διαμόρφωση των δυναμικών συνδέσεων μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου (Shakil, Lee, & Keilholz, 2016), δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα παρατηρώντας απλά τις τιμές που λαμβάνονται με την εφαρμογή της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου (παραθυροποιημένες τιμές μετρικών – windowed metric values), καθώς μπορεί να παρατηρηθούν ψευδείς συσχετίσεις λόγω του πεπερασμένου πλήθους των χρονικών σημείων (Hindriks et al., 2016; Hutchison, Womelsdorf, Gati, Everling, & Menon, 2013; Leonardi & Van De Ville, 2015). Επομένως, χρειάζεται ένα στατιστικό πλαίσιο για να εκτιμηθεί εάν ένα συγκεκριμένο ζεύγος περιοχών του εγκεφάλου εμφανίζει χρονικά εξαρτώμενες

συσχετίσεις (δΛΣ). Η πιο κοινή προσέγγιση για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος είναι η κατασκευή surrogate δεδομένων από τις αρχικές χρονοσειρές (Pereda, Quiroga, & Bhattacharya, 2005; Schreiber & Schmitz, 2000). Η δημιουργία αυτών των δεδομένων αποσκοπεί συνήθως στη διατήρηση κάποιων βασικών ιδιοτήτων που παρουσιάζουν τα αρχικά σήματα, π.χ. αυτό-συσχέτιση (auto-covariance sequence), στατική ετερο-συσχέτιση (stationary cross-correlation) πυκνότητα φασματικής ισχύος (power spectral density), cross-power spectral density και κατανομή πλάτους (amplitude distribution) (Pereda et al., 2005; Schreiber & Schmitz, 2000; Zalesky, Fornito, Cocchi, Gollo, & Breakspear, 2014). Στα πλαίσια μελετών ΛΣ, τα surrogate δεδομένα παράγονται επίσης υπό την υπόθεση της στατικής ΛΣ (Hindriks et al., 2016; Liegeois, Laumann, Snyder, Zhou, & Yeo, 2017). Σε αυτό το πλαίσιο χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση Multivariate Phase Randomization (MVPR), η οποία συνίσταται στα ακόλουθα βήματα για την κατασκευή surrogate δεδομένων (Hindriks et al., 2016; Savva et al., 2019):

Έστω ότι \vec{x} δηλώνει τα σήματα BOLD από ένα άτομο:

$$\vec{x} = \begin{bmatrix} x_1^1 & x_1^2 & \cdots & x_1^M \\ x_2^1 & x_2^2 & \cdots & x_2^M \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_T^1 & x_T^2 & \cdots & x_T^M \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

όπου M είναι το πλήθος των χρονοσειρών και T ο συνολικός αριθμός χρονικών σημείων.

Με την εφαρμογή του διακριτού μετασχηματισμού Fourier τα δεδομένα απεικονίζονται στο πεδίο της συχνότητας όπως φαίνεται παρακάτω:

$$\vec{X} = \begin{bmatrix} X_1^1 & X_1^2 & \cdots & X_1^M \\ X_2^1 & X_2^2 & \cdots & X_2^M \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_K^1 & X_K^2 & \cdots & X_K^M \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

όπου K είναι ο αριθμός των σημείων που χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό του μετασχηματισμού Fourier.

Το επόμενο βήμα συνίσταται στη δημιουργία ομοιόμορφα κατανεμημένης τυχαίας φάσης στο διάστημα $[0, 2\pi]$ και στην τοποθέτηση των ληφθέντων τιμών σε μια 2Δ μήτρα ως εξής:

$$\varphi = \begin{bmatrix} \varphi_1 & \varphi_1 & \cdots & \varphi_1 \\ \varphi_2 & \varphi_2 & \cdots & \varphi_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_K & \varphi_K & \cdots & \varphi_K \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

M στήλες

Αυτή η διάταξη είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό όλων των σημάτων με την ίδια τυχαία φάση (Hindriks et al., 2016; Prichard & Theiler, 1994). Η διαδικασία πολλαπλασιασμού διεξάγεται σημείο-προς-σημείο (point-wise) ως ακολούθως:

$$\hat{\mathbf{X}} = \begin{bmatrix} X_1^1 & X_1^2 & \dots & X_1^M \\ X_2^1 & X_2^2 & \dots & X_2^M \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_K^1 & X_K^2 & \dots & X_K^M \end{bmatrix} \circ \overbrace{\begin{bmatrix} e^{j\varphi_1} & e^{j\varphi_1} & \dots & e^{j\varphi_1} \\ e^{j\varphi_2} & e^{j\varphi_2} & \dots & e^{j\varphi_2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ e^{j\varphi_K} & e^{j\varphi_K} & \dots & e^{j\varphi_K} \end{bmatrix}}^{M \text{ στήλες}} \quad (3.4)$$

Υπολογίζοντας τον αντίστροφο μετασχηματισμό Fourier του $\hat{\mathbf{X}}$, αποκτάται ένα surrogate αντίγραφο για το εκάστοτε άτομο. Μια σημαντική παράμετρος είναι ο συνολικός αριθμός surrogate δεδομένων που πρέπει να δημιουργηθούν για τη δημιουργία της κατανομής μηδενικής υπόθεσης με επαρκή ανάλυση, δηλαδή μεγάλο αριθμό δειγμάτων. Στην παρούσα μελέτη, δημιουργήθηκαν συνολικά 250 τυχαίοποιημένα αντίγραφα σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες (Hindriks et al., 2016; Zalesky et al., 2014), για κάθε ένα από τα 100 άτομα.

3.2.4 Μεθοδολογία κυλιόμενου παραθύρου

Η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου χρησιμοποιείται συνήθως για την εκτίμηση της δΛΣ μεταξύ των περιοχών αναλύοντας τις διακυμάνσεις της προκύπτουσας χρονοσειράς παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών (Sanna et al., 2019). Τέλος, η δΛΣ αξιολογείται με υπολογισμό της διακύμανσης των παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών (Choe et al., 2017). Σε αυτό το κεφάλαιο, επεξεργάστηκαν 13 χρονοσειρές ανά δύο, σχηματίζοντας συνολικά $\binom{13}{2} = 78$ μοναδικά ζεύγη για κάθε άτομο. Στις επόμενες ενότητες περιγράφονται συγκεκριμένες πτυχές σχετικά με την επιλογή της συνάρτησης παραθύρου, του μεγέθους του παραθύρου και της μετρικής ΛΣ. Σε όλες τις περιπτώσεις επιλέχθηκε μετατόπιση παραθύρου κατά 1TR.

3.2.4.1 Επιλογή παραμέτρων

3.2.4.1.1 Τύπος παραθύρου

Δέκα (10) κοινώς χρησιμοποιούμενες συναρτήσεις παραθύρων εξετάστηκαν από την άποψη της ικανότητάς τους να καταστέλλουν την επίδραση των ακραίων τιμών στην εκτίμηση της δΛΣ (Πίνακας 3.2). Οι τιμές των εσωτερικών παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για κάθε συνάρτηση παραθύρου ορίστηκαν στις προεπιλεγμένες τιμές τους και παρατίθενται στην τρίτη στήλη του Πίνακα 3.2. Επιπρόσθετα, στην Εικόνα 3.2 απεικονίζεται το σχήμα της κάθε μιας συνάρτησης παραθύρου.

3.2.4.1.2 Μέγεθος παραθύρου

Το μήκος του παραθύρου είναι μια κρίσιμη παράμετρος, η οποία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα τελικά αποτελέσματα (Hutchison, Womelsdorf, Allen, et al., 2013; Hutchison,

Womelsdorf, Gati, et al., 2013). Καθώς υπάρχει ακόμα συζήτηση σχετικά με τη βέλτιστη τιμή του μήκους του παραθύρου (Preti et al., 2017), εξετάστηκε η επίδρασή του λαμβάνοντας υπόψη μεγέθη από 20s μέχρι 150s με βήμα 10s (Savva et al., 2019).

Πίνακας 3.2: Αναλυτικές εκφράσεις των συναρτήσεων παραθύρου.

Συνάρτηση Παραθύρου	Εξίσωση	Παράμετροι Υλοποίησης	Βιβλιογραφία
Exponential	$w[n] = \frac{1 - e^{-\frac{1}{\theta}} e^{-\frac{n-N}{\theta}}}{1 + e^{-\frac{1}{\theta}} e^{-\frac{n-N}{\theta}}}$	<ul style="list-style-type: none"> • $1 \leq n \leq N$ • $\theta > 0$ • $\theta = \frac{N}{3}$ 	(Pozzi, Di Matteo, & Aste, 2012)
Gaussian	$w[n] = e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{an}{\frac{N-1}{2}} \right)^2}$	<ul style="list-style-type: none"> • $\sigma = \frac{N-1}{2a}$ • $a = 2.5$ • $-\frac{N-1}{2} \leq n \leq \frac{N-1}{2}$ 	(Harris, 1978)
Hamming	$w[n] = 0.54 - 0.46 \cos\left(\frac{2\pi n}{N}\right)$	$0 \leq n \leq N$	(Oppenheim, Schaffer, & Buck, 1999)
Hann	$w[n] = \frac{1}{2} \left(1 - \cos\left(\frac{2\pi n}{N}\right) \right)$	$0 \leq n \leq N$	(Oppenheim et al., 1999)
Kaiser	$w[n] = \frac{I_0 \left(b \sqrt{1 - \left(\frac{n - \frac{N}{2}}{\frac{N}{2}} \right)^2} \right)}{I_0(b)}$	<ul style="list-style-type: none"> • $0 \leq n \leq N$ • $b = 1$ • I_0 είναι η συνάρτηση Bessel μηδενικής τάξης πρώτου είδους. 	(F. Kaiser, 1977)
Parzen	$w[n] = \begin{cases} 1 - 6 \left(\frac{ n }{\frac{N}{2}} \right)^2 + 6 \left(\frac{ n }{\frac{N}{2}} \right)^3, & 0 \leq n \leq \frac{N-1}{4} \\ 2 \left(1 - \frac{ n }{\frac{N}{2}} \right)^3, & \frac{N-1}{4} \leq n \leq \frac{N-1}{2} \end{cases}$	$-\frac{N-1}{2} \leq n \leq \frac{N-1}{2}$	(Harris, 1978)
Rectangular	$w[n] = 1$	$0 \leq n \leq N$	(Oppenheim et al., 1999)
Tapered	$w[n] = \text{rect}[n] * \text{gauss}(\sigma, n)$	<ul style="list-style-type: none"> • $\sigma = 3TR$ • $\text{rect}[n]$: ορθογώνιο παράθυρο • $\text{gauss}(\sigma, n)$: παράθυρο Gauss • *: τελεστής συνέλιξης 	(Damaraju et al., 2014)
Tukey	$w[n] = \begin{cases} \frac{1}{2} \left(1 + \cos\left(\frac{2\pi}{r} \left(n - \frac{r}{2} \right) \right) \right), & 0 \leq n \leq \frac{r}{2} \\ 1, & \frac{1}{2} \leq n \leq 1 - \frac{r}{2} \\ \frac{1}{2} \left(1 + \cos\left(\frac{2\pi}{r} \left(n - 1 + \frac{r}{2} \right) \right) \right), & 1 - \frac{1}{2} \leq n \leq 1 \end{cases}$	$r = 0.5$	(Bloomfield, 2000)
Welch	$w[n] = 1 - \left(\frac{n - \frac{N-1}{2}}{\frac{N-1}{2}} \right)^2$	$0 \leq n \leq N-1$	(Welch, 1967)

3.2.4.1.3 Μετρικές λειτουργικής συνδεσιμότητας

Η γραμμική συσχέτιση Pearson ποσοτικοποιεί τις γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών X, Y και έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε μελέτες ΛΣ με δεδομένα resting-state fMRI (Preti et al., 2017). Η αντίστοιχη παραλλαγή που χρησιμοποιεί μη αρνητικά βάρη παρουσιάζεται παρακάτω (Pozzi et al., 2012):

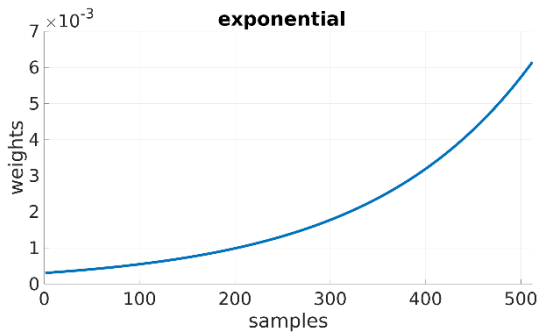
$$\rho_w(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N w_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N w_i (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N w_i (y_i - \bar{y})^2}} \quad (3.5)$$

όπου $\bar{x} = \sum_{i=1}^N w_i x_i$, $\bar{y} = \sum_{i=1}^N w_i y_i$ και $\sum_{i=1}^N w_i = 1$.

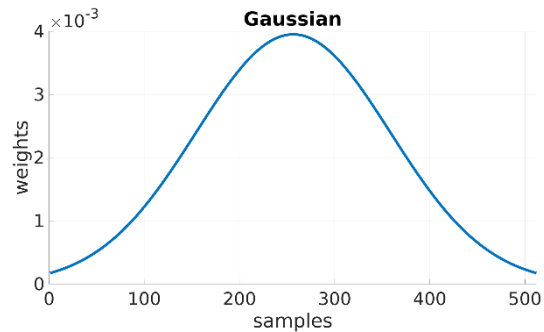
Εκτός από την παραπάνω μετρική, χρησιμοποιήθηκε επίσης και μια άλλη μετρική για την αξιολόγηση μη γραμμικών συσχετίσεων. Συγκεκριμένα, η συσχέτιση Kendall ποσοτικοποιεί τις μη γραμμικές σχέσεις (συσχέτιση κατατάξεων – rank correlations) των τυχαίων μεταβλητών ως:

$$\tau_w(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N w_{ij} d_{ij}^x d_{ij}^y}{\sqrt{\left(\frac{N(N-1)}{2} - n^x\right) \left(\frac{N(N-1)}{2} - n^y\right)}} \quad (3.6)$$

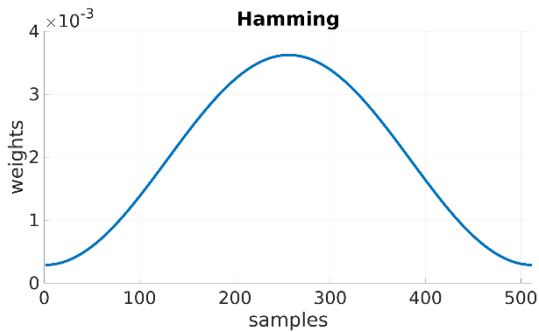
όπου $d_{ij}^x = \text{sgn}(x_i - x_j)$, $d_{ij}^y = \text{sgn}(y_i - y_j)$, n^x και n^y είναι το πλήθος των ισοβαθμίσεων (tied pairs) του x και y , δηλαδή το πλήθος των $d_{ij}^x = 0$ και $d_{ij}^y = 0$, αντίστοιχα. Τέλος, τα βάρη πρέπει να αθροίζονται στην μονάδα, δηλαδή $\sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N w_{ij} = 1$ (Pozzi et al., 2012). Και στις δύο περιπτώσεις των μετρικών ΛΣ, το N υποδηλώνει το συνολικό αριθμό των χρονικών σημείων σε κάθε παράθυρο.



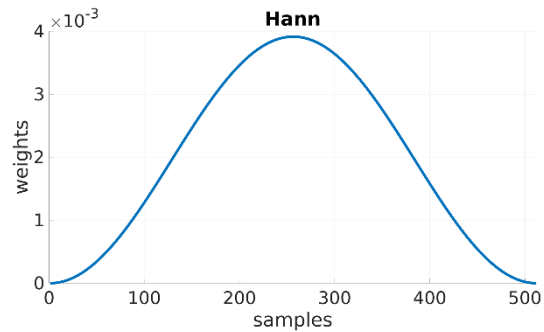
(α)



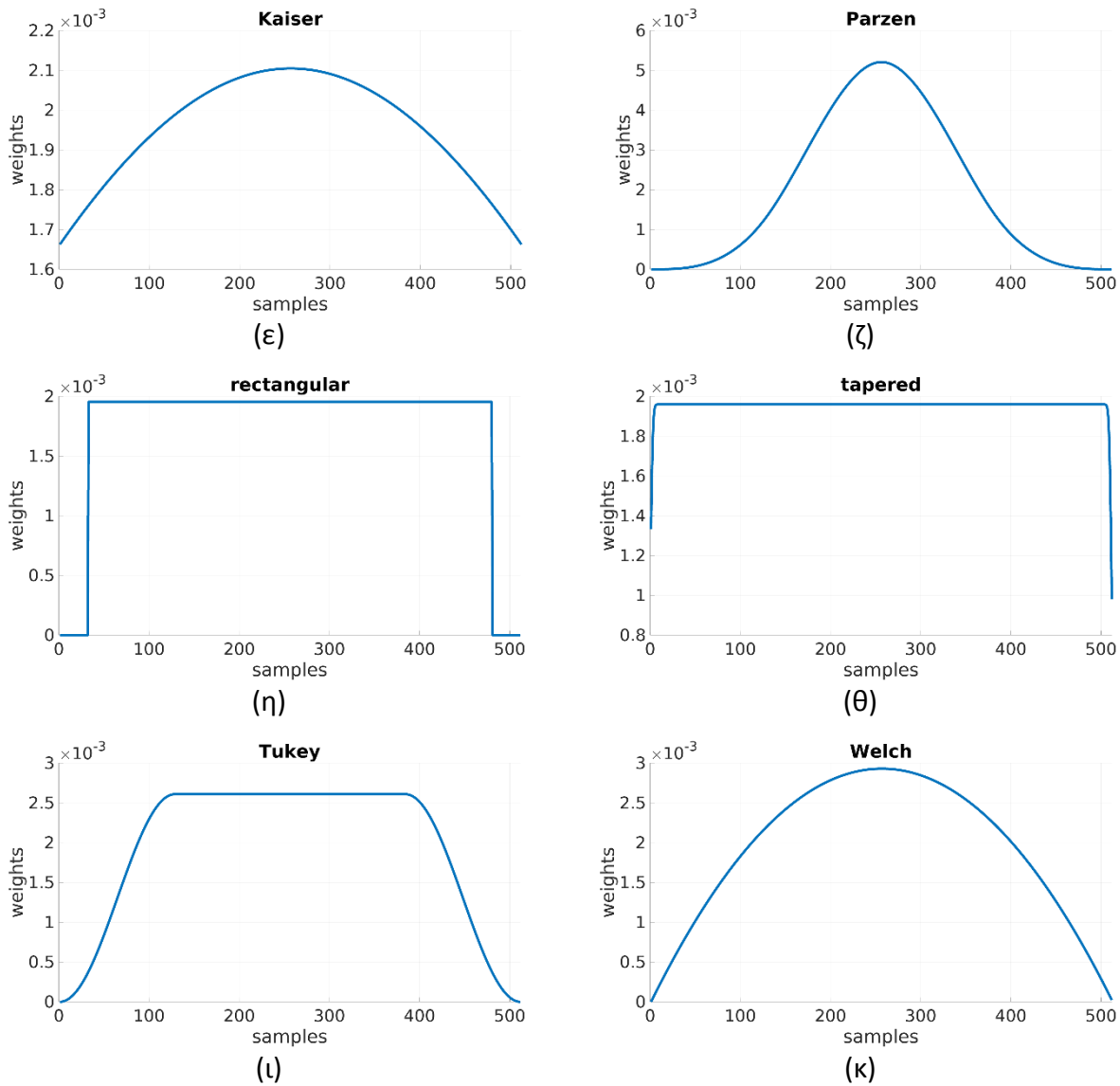
(β)



(γ)



(δ)



Εικόνα 3.2: Απόκριση στο πεδίο του χρόνου των συναρτήσεων παραθύρου: (α) Exponential, (β) Gaussian, (γ) Hamming, (δ) Hann, (ε) Kaiser, (ζ) Parzen, (η) Rectangular, (θ) Tapered, (ι) Tukey και (κ) Welch

3.2.5 Κατανομή μηδενικής υπόθεσης

Για να γίνει ο έλεγχος υποθέσεων, κατασκευάστηκαν τα ιστογράμματα της διακύμανσης των παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης αναλύοντας τα surrogate δεδομένα. Η διαδικασία αυτή παρήγαγε αρχικά μια συλλογή παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης, που απεικονίστηκαν σε μια μήτρα διαστάσεων: *περιοχές×περιοχές×άτομα×surrogate δεδομένα* ($13 \times 13 \times 100 \times 250$). Ακολούθως, υπολογίστηκε ο μέσος όρος ως προς τα άτομα, για να αυξηθεί η ισχύς της μετέπειτα στατιστικής υπόθεσης (Hindriks et al., 2016), καταλήγοντας σε μια μήτρα $13 \times 13 \times 250$, που ορίζει την κατανομή της μηδενικής υπόθεσης για κάθε ένα από τα 78 ζεύγη περιοχών. Ειδικότερα οι

(Hindriks et al., 2016) ανέφεραν ότι χωρίς τον υπολογισμό του μέσου όρου ήταν δύσκολο να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση της απουσίας δΛΣ. Μια προηγούμενη μελέτη πρότεινε να συγκεντρωθούν όλες οι μεμονωμένες κατανομές σε μια ενιαία με αρκετά δείγματα και ακολούθως να πραγματοποιηθεί ο έλεγχος υποθέσεων, μια πρόταση που υιοθετήθηκε σε αυτό το κεφάλαιο (Zalesky et al., 2014). Η προαναφερθείσα διαδικασία επαναλήφθηκε για κάθε συνάρτηση, μέγεθος παραθύρου και μετρική συσχέτισης για τη δημιουργία μηδενικής κατανομής για κάθε συνδυασμό παραμέτρων.

3.2.6 Έλεγχος υποθέσεων

Όπως αναφέρεται και στην προηγούμενη ενότητα, μέσω της ανάλυσης των surrogate δεδομένων είναι δυνατόν να οριστεί η κατανομή της μηδενικής υπόθεσης και στη συνέχεια να πραγματοποιηθεί έλεγχος υποθέσεων για την αξιολόγηση της παρουσίας δΛΣ. Η προκύπτουσα στατιστική υπόθεση μπορεί να εκφραστεί τυπικά ως:

$$\begin{aligned} H_0 &: \text{απουσία } \delta\Lambda\Sigma \\ H_1 &: \text{παρουσία } \delta\Lambda\Sigma \end{aligned} \quad (3.7)$$

Στην παρούσα μελέτη, η διακύμανση (σ^2) των παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης θεωρείται ως μέτρο της δΛΣ. Επομένως, η διαδικασία ελέγχου υποθέσεων μπορεί να εκφραστεί ως (Choe et al., 2017; Savva et al., 2019):

$$\begin{aligned} H_0 &: \sigma^2 = 0 \\ H_1 &: \sigma^2 > 0 \end{aligned} \quad (3.8)$$

Ο έλεγχος υποθέσεων αρχικοποιείται με τον υπολογισμό του $\alpha^{οστού}$ εκατοστημορίου (percentile) από την αντίστοιχη κατανομή. Αυτή η τιμή (T^*), αντιστοιχεί στο όριο στο οποίο μπορεί να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Ακολούθως, ελήφθησαν υπόψη οι διακυμάνσεις των τιμών της μετρικής ΛΣ από τα αρχικά δεδομένα και όλα τα άτομα, δηλαδή μια μήτρα με διαστάσεις *περιοχές*×*περιοχές*×*πλήθος ατόμων* ($13 \times 13 \times 100$) και υπολογίστηκε ο μέσος όρος ως προς τα άτομα για να αυξηθεί η ισχύς της στατιστικής υπόθεσης (Hindriks et al., 2016). Στη συνέχεια, αυτές οι μέσες διακυμάνσεις συγκρίθηκαν με την τιμή T^* , με αποτέλεσμα να γίνουν συνολικά 78 συγκρίσεις. Στην περίπτωση όπου η παρατηρούμενη τιμή ($\sigma_{original}^2$) ήταν μεγαλύτερη από την T^* ($\sigma_{original}^2 > T^*$), η μηδενική υπόθεση της απουσίας δΛΣ, απορρίφθηκε και συνήχθη το συμπέρασμα ότι αυτές οι δύο περιοχές του εγκεφάλου εμφανίζουν στατιστικά σημαντική δΛΣ. Διαφορετικά, η μηδενική υπόθεση δεν μπορούσε να απορριφθεί και τα ζεύγη εξεταζόμενων περιοχών θεωρήθηκαν ότι δεν εμφάνιζαν δΛΣ. Για τον έλεγχο των σφαλμάτων λόγων των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Bonferroni (Hindriks et al., 2016; Savva et al., 2019).

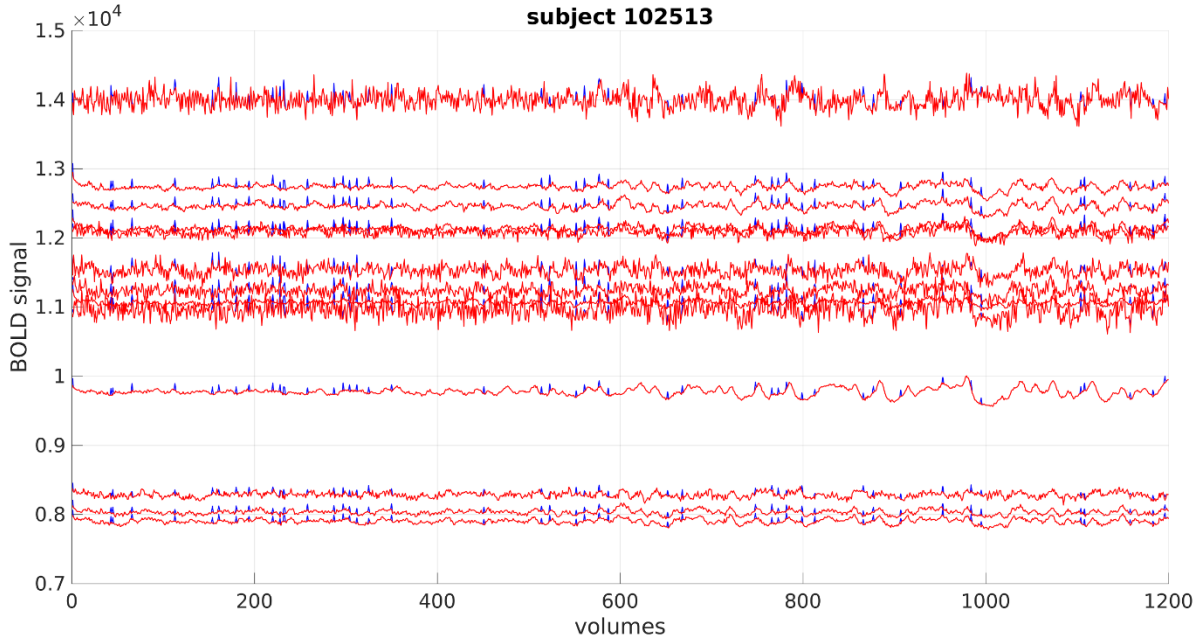
3.2.7 Προσομοίωση: Προσθήκη θορύβου σχετικού με την κίνηση

Για να εξεταστεί εάν οι συναρτήσεις παραθύρων που ορίζονται στον Πίνακα 3.2 είναι ευεργετικές για την μείωση των επιπτώσεων των ακραίων τιμών κατά την αξιολόγηση της δΛΣ, θόρυβος που σχετίζεται με την κίνηση προσομοιώθηκε χρησιμοποιώντας μια διαδικασία Poisson (Heeger, 2000). Αυτή η προσέγγιση είναι κατάλληλη καθώς έχει προταθεί ότι ο θόρυβος που σχετίζεται με την κίνηση, παρουσιάζει χαρακτηριστικά παρόμοια με αιχμές (spikes) στις χρονοσειρές BOLD (Power et al., 2012). Συγκεκριμένα, για να προσομοιωθούν αιχμές στη χρονοσειρά χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη προσέγγιση (Heeger, 2000):

$$P[1 \text{ spike during } TR] \approx \lambda TR \quad (3.9)$$

όπου λ αντιπροσωπεύει το μέσο ρυθμό πυροδότησης (firing rate). Αυτή η παράμετρος έχει οριστεί σε $\lambda = 0.05$, γεγονός που υποδηλώνει ότι θα εμφανιστεί μια αιχμή για κάθε 20s κατά μέσο όρο. Θεωρητικά, ο αναμενόμενος μέσος όρος αιχμών σε κάθε χρονοσειρά είναι $864[s] \frac{1 [\text{αιχμή}]}{20 [s]} = 43.2$ αιχμές. Αυτό επιβεβαιώθηκε διεξάγοντας την παραπάνω διαδικασία 100 φορές και μετρώντας τον αριθμό των αιχμών σε κάθε χρονοσειρά, λαμβάνοντας $\mu = 43.277$ αιχμές ($\sigma = 0.628$) υπολογίζοντας τον μέσο όρο από τις δοκιμές, ο οποίος συμφωνεί με την θεωρητικά αναμενόμενη τιμή.

Ακολούθως, δημιουργήθηκαν μια σειρά ομοιόμορφα κατανεμημένων τυχαίων αριθμών $r \in [0, 1]$ με το ίδιο μήκος με την αρχική χρονοσειρά. Τέλος, τοποθετήθηκε μια αιχμή σε εκείνα τα χρονικά σημεία που ικανοποιούσαν την συνθήκη $r < \lambda TR$, ρυθμίζοντας το πλάτος της θορυβώδους χρονοσειράς ως την τιμή του προηγούμενου σήματος BOLD πολλαπλασιασμένο με 1.01. Αυτές οι αιχμές προστέθηκαν στα πειραματικά δεδομένα resting-state fMRI των 100 ατόμων, επομένως οι ληφθείσες θορυβώδεις χρονοσειρές περιέχουν τόσο πειραματικό όσο και προσομοιωμένο θόρυβο που σχετίζεται με την κίνηση. Ένα παράδειγμα θορυβώδους χρονοσειράς που περιέχει αιχμές σχετικές με την κίνηση απεικονίζεται στην Εικόνα 3.3 για ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (102513 – ονοματολογία HCP). Οι αρχικές χρονοσειρές από το DMN εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα, ενώ οι αντίστοιχες προσομοιωμένες θορυβώδεις χρονοσειρές εμφανίζονται με μπλε χρώμα.



Εικόνα 3.3: Αρχικές χρονοσειρές DMN (κόκκινο) και σήματα BOLD με τεχνητά προστιθέμενες αιχμές (μπλε) που μοιάζουν με θόρυβο που σχετίζεται με κίνηση.

Εκτός από την προσέγγιση προσομοίωσης που περιγράφηκε παραπάνω, τα αρχικά δεδομένα 100 ατόμων διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 50 ατόμων με βάση την αντίστοιχη τιμή Framewise Displacement (FD) (Power et al., 2012). Η FD χρησιμοποιεί τρεις μεταφορικές (x, y, z) και τρεις περιστροφικές ($\theta_x, \theta_y, \theta_z$) παραμέτρους όπως υπολογίζονται από το βήμα διόρθωσης κίνησης κατά την προ-επεξεργασία, για να εκφράσει την στιγμιαία κίνηση ως βαθμωτή ποσότητα:

$$FD_t = |dx_t| + |dy_t| + |dz_t| + |d\theta_{x_t}| + |d\theta_{y_t}| + |d\theta_{z_t}| \quad (3.10)$$

όπου ο τελεστής $d[\cdot]$ εκφράζει τη διαφορά μεταξύ των τιμών της συνάρτησης στο προηγούμενο και το τρέχον χρονικό σημείο, δηλαδή $dx_t = x_{t-1} - x_t$.

Οι παράμετροι περιστροφής μετατράπηκαν σε χιλιοστά, εκτιμώντας την μετατόπιση στην επιφάνεια μιας σφαίρας ακτίνας $50mm$ (Power et al., 2012). Η ομάδα χαμηλής κίνησης αποτελούνταν από τα 50 άτομα που εμφάνιζαν τις χαμηλότερες τιμές FD, ενώ η ομάδα υψηλής κίνησης εμφάνιζε τις 50 μεγαλύτερες μέσες τιμές FD.

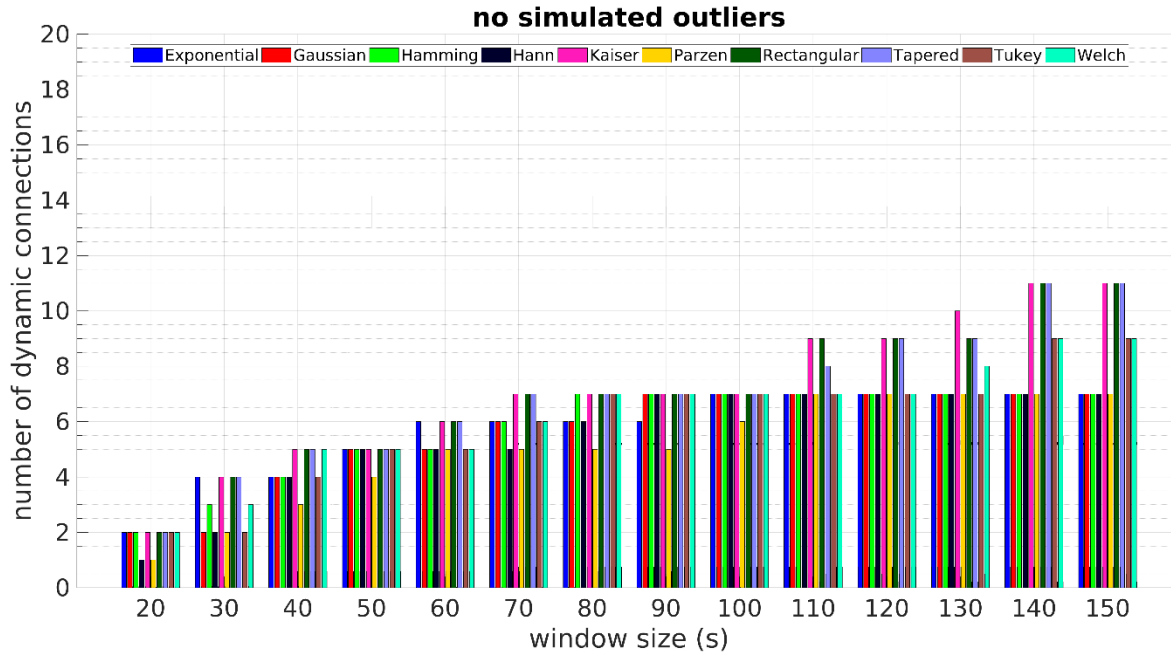
3.2.8 Λεπτομέρειες υλοποίησης

Όλες οι μεθοδολογίες που παρουσιάστηκαν υλοποιήθηκαν στο MATLAB® (MathWorks®, Natick, MA) χρησιμοποιώντας τόσο συναρτήσεις ανοιχτού κώδικα, όσο και κώδικα που αναπτύχθηκε στα πλαίσια αυτού του κεφαλαίου. Συγκεκριμένα, η εφαρμογή της τεχνικής MVPR βασίστηκε στη συνάρτηση *phaseran.m* που είναι διαθέσιμη στη διεύθυνση <https://github.com/CommonClimate/common-climate/blob/master/phaseran.m> (έκδοση 21/08/2011), ενώ η εφαρμογή των σταθμισμένων μετρικών συσχέτισης Pearson και Kendall, καθώς και ο εκθετικός τύπος παραθύρου (exponential) παρέχονται από τους (Pozzi et al., 2012). Τέλος, η συνάρτηση Welch ανακτήθηκε από το MATLAB® File Exchange από υποβολές χρηστών.

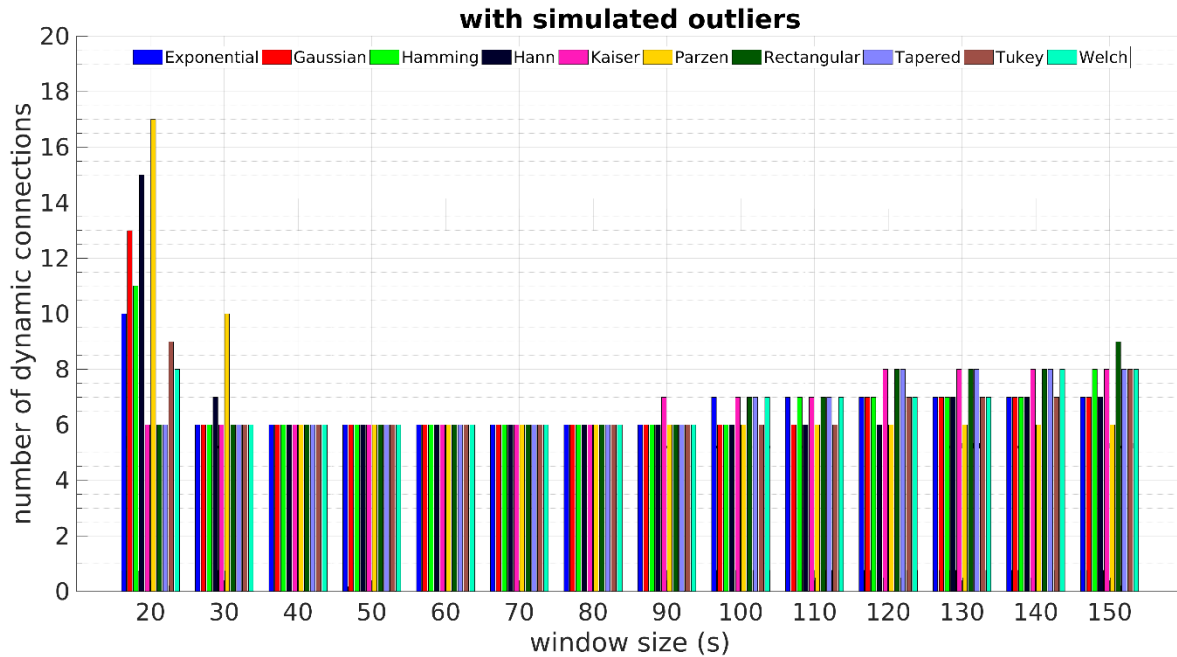
3.3 Αποτελέσματα

3.3.1 Προσομοιωμένος θόρυβος Poisson

Η απόδοση της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου παρουσία προσομοιωμένων ακραίων τιμών συνοψίζεται για όλες τις εξεταζόμενες συναρτήσεις παραθύρου στην Εικόνα 3.4 και Εικόνα 3.5, για τις σταθμισμένες μετρικές συσχέτισης Pearson και Kendall, αντίστοιχα. Αυτές οι εικόνες παρουσιάζουν το πλήθος των δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών πριν και μετά την πρόσθεση προσομοιωμένου θορύβου που σχετίζεται με την κίνηση, στις χρονοσειρές, χρησιμοποιώντας το αρχικό σύνολο δεδομένων 100 ατόμων. Η δλΣ αξιολογήθηκε υπολογίζοντας την μέση τιμή της διακύμανσης των παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης σε όλα τα άτομα τόσο των αρχικών όσο και των surrogate δεδομένων, για αύξηση της στατιστικής ισχύος (Ενότητα 3.2.5) (Hindriks et al., 2016). Ένας λεπτομερής κατάλογος των δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών περιοχών και στις δύο περιπτώσεις παρέχεται στην Ενότητα A1 του Παραρτήματος Α (Πίνακας A1 και Πίνακας A2). Όταν δεν προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος κίνησης (Εικόνα 3.4α), τα μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων απέδωσαν ένα γενικά αυξανόμενο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών. Αυτό το μοτίβο δεν παρατηρήθηκε όταν προστέθηκε στα δεδομένα προσομοιωμένος θόρυβος (Εικόνα 3.4β), όπου το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων παρέμεινε σχετικά σταθερό (~6 δυναμικές συνδέσεις από τις 78 – 7.7%) σε όλα τα μεγέθη παραθύρων, εκτός από τα 20s για τα οποία εντοπίστηκαν έως και 17 (~21.8%) δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση παραθύρου Parzen (κίτρινο χρώμα στην Εικόνα 3.4).



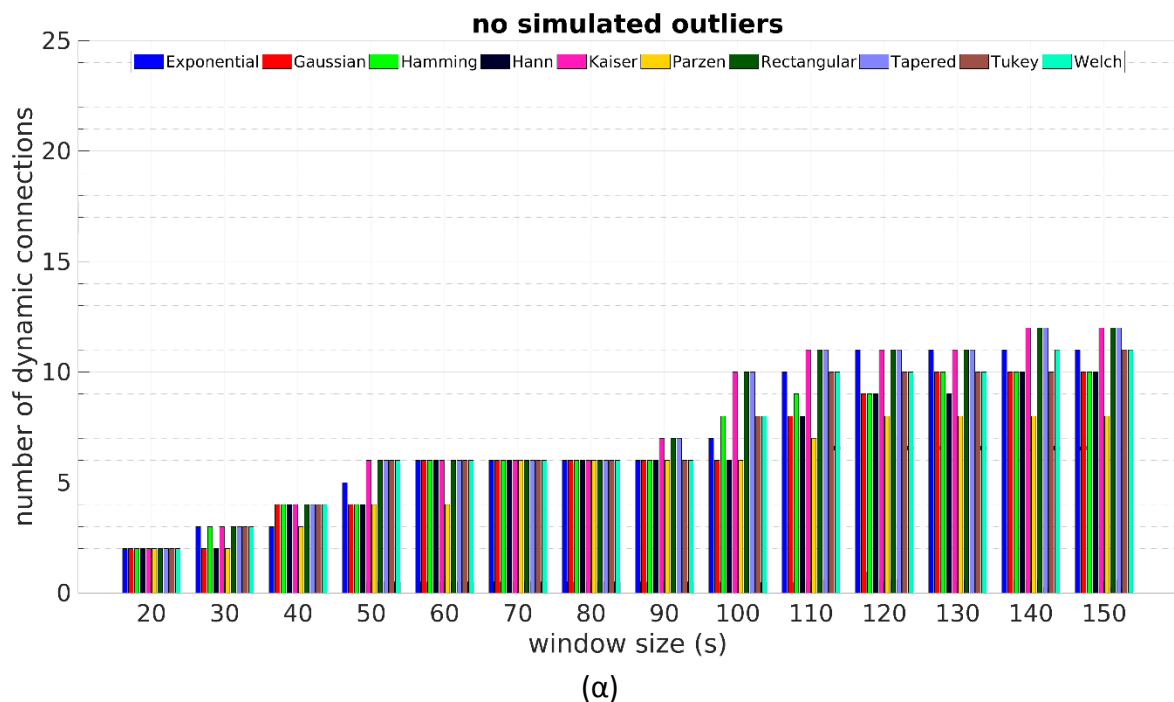
(α)

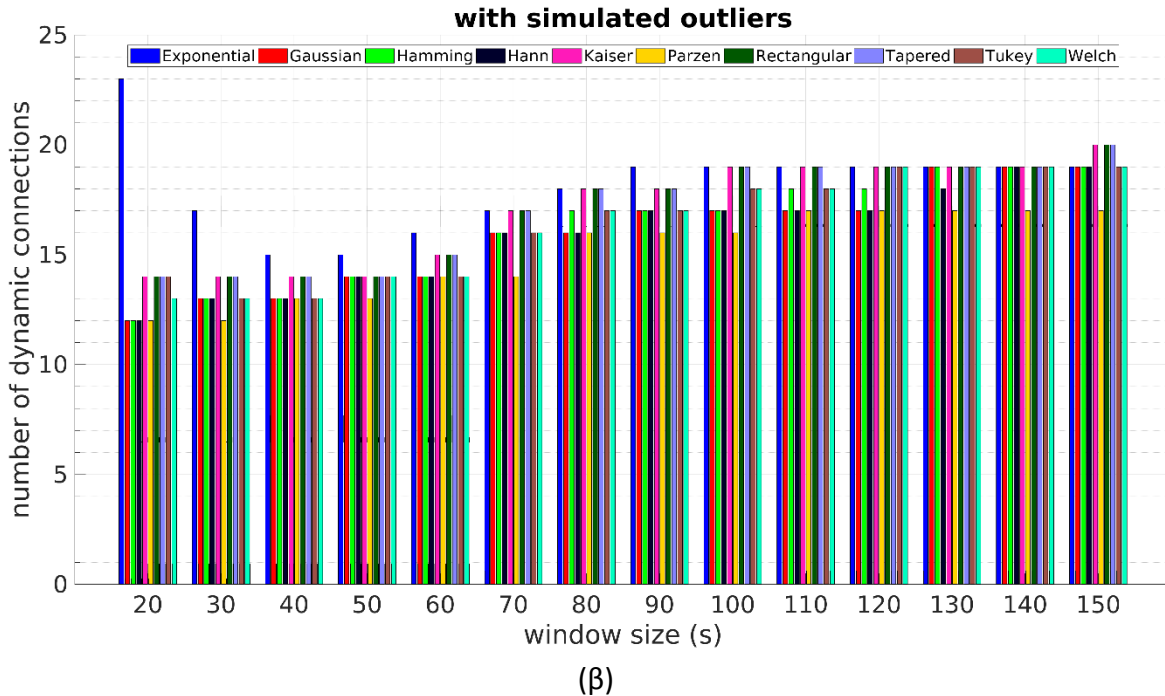


(β)

Εικόνα 3.4: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για τα 100 άτομα (α) πριν και (β) μετά την προσθήκη θορύβου (Poisson) χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson. Στην πρώτη περίπτωση (χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο), ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου απέδωσε συνολικά αυξανόμενο πλήθος δυναμικών συνδέσεων, ενώ στην περίπτωση του προσομοιωμένου θορύβου, αυτό το μοτίβο αυξανόμενων δυναμικών συνδέσεων διαταράχθηκε.

Στην περίπτωση της σταθμισμένης μέτρησης συσχέτισης Kendall, όταν δεν προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος κίνησης στα δεδομένα (Εικόνα 3.5α), το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων αυξήθηκε γενικά με ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου, φθάνοντας στο μέγιστο 12 (~15.4%) δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη, χρησιμοποιώντας τις συναρτήσεις παραθύρου Kaiser, ορθογώνιο και tapered για μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από 140s. Η παρουσία προσομοιωμένων ακραίων τιμών (Εικόνα 3.5β) δεν επηρέασε το προηγουμένως παρατηρούμενο μοτίβο αυξανόμενων δυναμικών συνδέσεων για ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου. Ωστόσο, το συνολικό πλήθος των δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για όλες τις συναρτήσεις και μεγέθη παραθύρου.



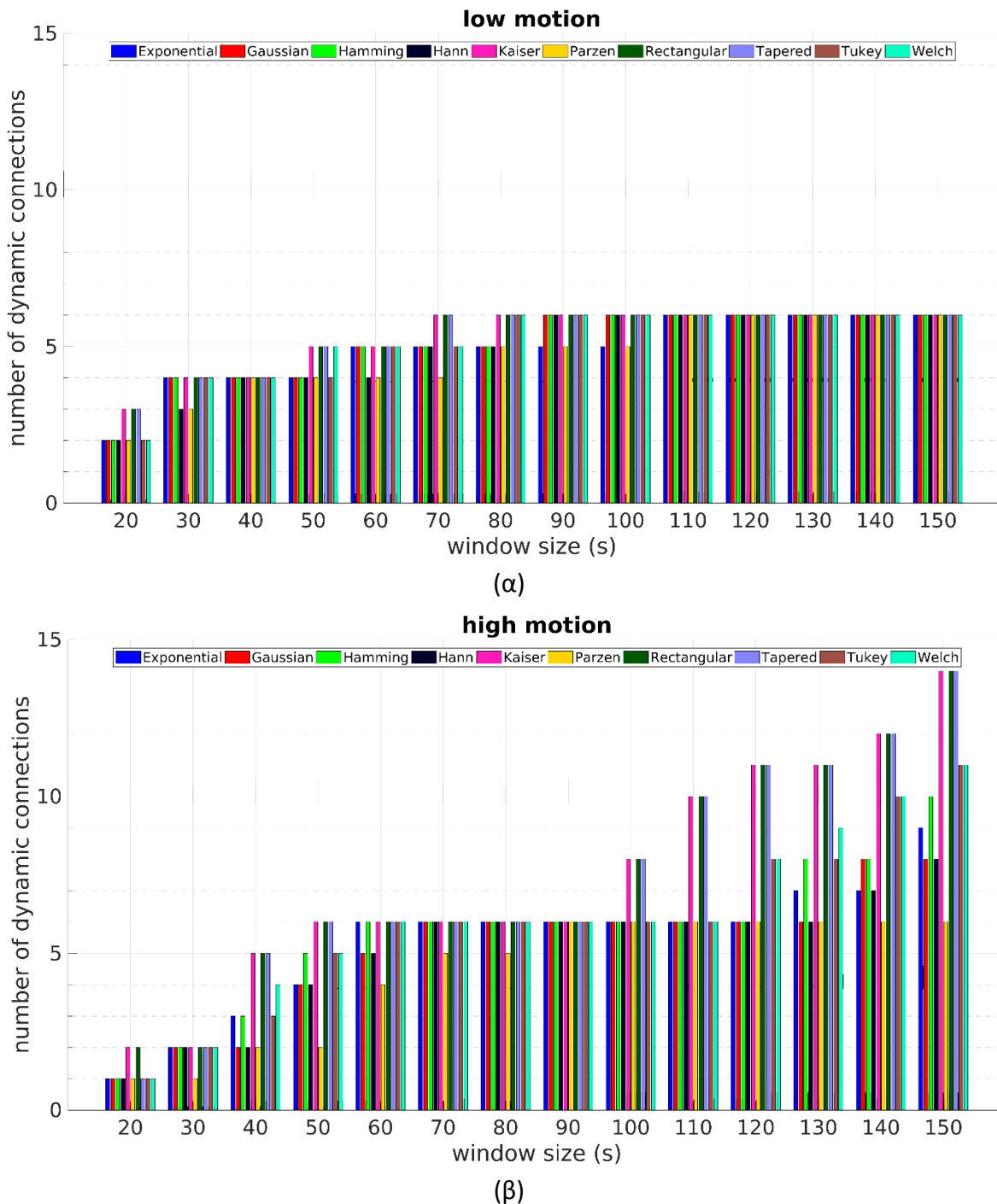


Εικόνα 3.5: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για τα 100 άτομα (α) πριν και (β) μετά την προσθήκη θορύβου (Poisson) χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Η συμπερίληψη των ακραίων τιμών οδήγησε σε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών.

3.3.2 Ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης

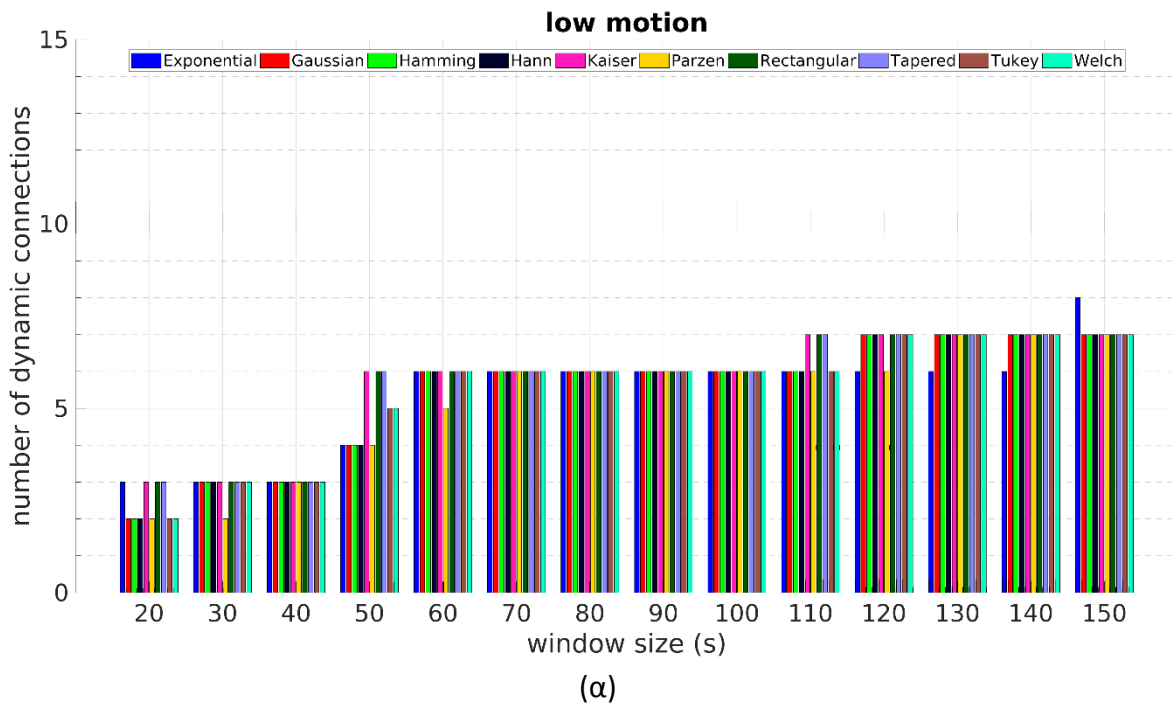
Εκτός από την προσθήκη προσομοιωμένων ακραίων τιμών που σχετίζονται με την κίνηση όπως περιγράφηκε παραπάνω, το αρχικό σύνολο δεδομένων 100 ατόμων διαιρέθηκε σε ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης αποτελούμενων από 50 άτομα η καθεμία, με βάση το μέσο όρο FD (Ενότητα 3.2.7 και Εξ. (3.10)). Τα αποτελέσματα και για τις δύο ομάδες φαίνονται στην Εικόνα 3.6 και Εικόνα 3.7 για τις σταθμισμένες μετρικές συσχέτισης Pearson και Kendall, αντίστοιχα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η δλΣ αξιολογήθηκε υπολογίζοντας την μέση τιμή της διακύμανσης των παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης σε όλα τα άτομα τόσο των αρχικών όσο και των surrogate δεδομένων, για αύξηση της στατιστικής ισχύος (Ενότητα 3.2.5) (Hindriks et al., 2016). Ένας λεπτομερής κατάλογος των δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών περιοχών και στις δύο περιπτώσεις μετρικών ΛΣ, παρέχεται στην Ενότητα A2 του Παραρτήματος A (Πίνακας A3 και Πίνακας A4). Στην πρώτη περίπτωση (σταθμισμένη συσχέτιση Pearson – Εικόνα 3.6), παρατηρήθηκε ότι το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων παρέμεινε σταθερό (6, ~7.7%) για όλες τις συναρτήσεις παραθύρου για την ομάδα χαμηλής κίνησης (Εικόνα 3.6α) και για μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από 100s. Από την άλλη πλευρά, στην ομάδα υψηλής κίνησης βρέθηκε ότι ένα μεγαλύτερο πλήθος ζευγών περιοχών συνδέεται δυναμικά, φθάνοντας το μέγιστο σε 14

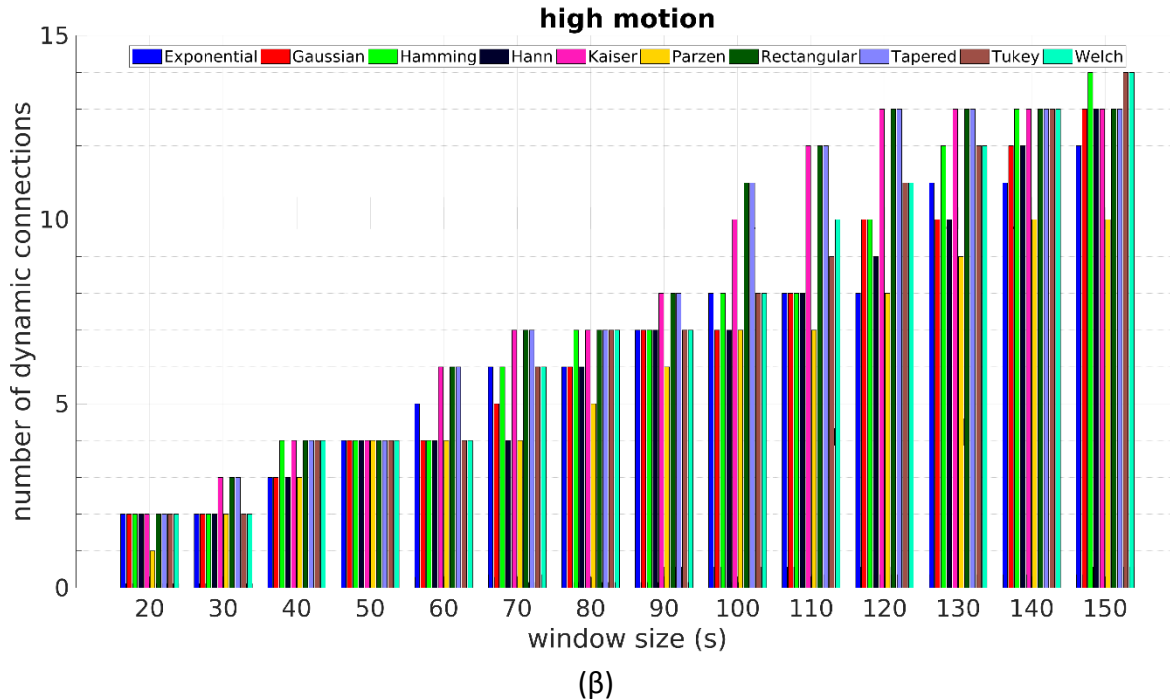
(~17.9%) δυναμικές συνδέσεις χρησιμοποιώντας τις συναρτήσεις παραθύρου Kaiser, ορθογώνιο και tapered, για μέγεθος παραθύρου 150s.



Εικόνα 3.6: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για τις ομάδες (α) χαμηλής και (β) υψηλής κίνησης που προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson. Η ομάδα υψηλής κίνησης παρουσίασε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικών συνδέσεων σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλή κίνηση.

Η Εικόνα 3.7 παρουσιάζει τα αντίστοιχα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Σε αυτή την περίπτωση, οι διαφορές μεταξύ των ομάδων χαμηλής (Εικόνα 3.7α) και υψηλής (Εικόνα 3.7β) κίνησης είναι ακόμα πιο έντονες. Στην ομάδα υψηλής κίνησης, το πλήθος ζευγών περιοχών που βρέθηκαν να παρουσιάζουν δΛΣ ήταν υψηλότερο σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλής κίνησης, χρησιμοποιώντας όλες τις συναρτήσεις παραθύρου και ειδικά για μεγέθη παραθύρου μεγαλύτερα από 100s. Συγκεκριμένα, το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων βρέθηκε να είναι υψηλότερο από 7 (~9%) (φθάνοντας το μέγιστο σε 14 (~17.9%) χρησιμοποιώντας μέγεθος παραθύρου 150s) στην ομάδα υψηλής κίνησης, ενώ στην ομάδα χαμηλής κίνησης το μεγαλύτερο παρατηρούμενο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών ήταν ίσο με 8 (~10.3%), χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση εκθετικού παραθύρου (exponential) και μέγεθος παραθύρου 150s (μπλε χρώμα στην Εικόνα 3.7).





Εικόνα 3.7: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για τις ομάδες (α) χαμηλής και (β) υψηλής κίνησης που προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Όπως στην περίπτωση της σταθμισμένης συσχέτισης Pearson (Εικόνα 3.6), η ομάδα υψηλής κίνησης εμφάνισε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικών συνδέσεων σε σύγκριση με άτομα χαμηλής κίνησης.

3.4 Ανάλυση αποτελεσμάτων

3.4.1 Επισκόπηση τρέχοντος κεφαλαίου

Το παρόν κεφάλαιο διερεύνησε συστηματικά το κατά πόσο διαφορετικές συναρτήσεις παραθύρου σε ένα ευρύ φάσμα μεγεθών παραθύρου, μπορούν να μειώσουν την ευαισθησία στις ακραίες τιμές στο πλαίσιο της αξιολόγησης της δΛΣ. Συγκεκριμένα, πρόσφατες αναφορές πρότειναν ότι οι συναρτήσεις παραθύρου, εκτός από το ορθογώνιο, μπορεί να είναι επωφελείς για τη μείωση/ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων των ακραίων τιμών κατά την αξιολόγηση της δΛΣ (Lindquist et al., 2014; Preti et al., 2017). Η λογική των (Lindquist et al., 2014) για τη χρήση εναλλακτικών παραθύρων, είναι ότι στην περίπτωση του ορθογώνιου παραθύρου σε όλα τα σημεία δεδομένων (χωρίς θόρυβο και ακραίες τιμές) δίδονται ίσα βάρη, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απότομες αλλαγές στις παραθυροποιημένες τιμές συσχέτισης, οι οποίες με τη σειρά τους πιθανόν να οδηγήσουν σε ψευδή ανίχνευση δΛΣ (Lindquist et al., 2014). Επομένως, η χρήση συναρτήσεων παραθύρου, όπως Gaussian και tapered, θα είχε ως αποτέλεσμα τα θορυβώδη σημεία δεδομένων να εισέρχονται και να εξέρχονται σταδιακά από το παράθυρο καθώς αυτό μετακινείται σε όλη τη χρονοσειρά, οδηγώντας σε λιγότερη ευαισθησία στις ακραίες τιμές (Lindquist et al., 2014). Για να εξεταστεί λεπτομερώς αυτός ο ισχυρισμός, χρησιμοποιήθηκαν δέκα (10) συναρτήσεις παραθύρου: exponential (Zalesky et al., 2014),

Gaussian (Monti et al., 2014), Hamming (Barttfeld et al., 2015), Hann (Shakil et al., 2016), Kaiser, Parzen, rectangular (Chang & Glover, 2010; Falahpour et al., 2016; Hutchison, Womelsdorf, Gati, et al., 2013; Preti et al., 2017), tapered (Allen et al., 2014; Damaraju et al., 2014), Tukey (Rashid et al., 2016) και Welch (Πίνακας 3.2), για μια σειρά μεγεθών παραθύρου μεταξύ 20s και 150s. Οι συναρτήσεις παραθύρου Kaiser, Parzen και Welch δεν έχουν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως σε μελέτες resting-state fMRI. Όλοι οι προτεινόμενοι συνδυασμοί του κυλιόμενου παραθύρου αξιολογήθηκαν σε συνδυασμό με παραλλαγές της γραμμικής συσχέτισης Pearson και της μη γραμμικής συσχέτισης Kendall, ειδικά σχεδιασμένες για σταθμισμένες τυχαίες μεταβλητές. Η εκτίμηση της απόδοσης, όσον αφορά την αναγνώριση δΛΣ πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας πλαίσιο ελέγχου υποθέσεων βασισμένο σε surrogate δεδομένα τα οποία δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVPR (Hindriks et al., 2016; Liegeois et al., 2017; Pereda et al., 2005; Schreiber & Schmitz, 2000; Zalesky et al., 2014). Η μηδενική υπόθεση (απουσία δΛΣ) κατασκευάστηκε για κάθε μία από τις δύο μετρικές, 10 συναρτήσεις παραθύρου, 14 μεγέθη παραθύρου και 78 ζεύγη περιοχών. Για να επιτευχθεί μια κατανομή μηδενικής υπόθεσης με επαρκή ανάλυση για την ακριβή εκτίμηση των αντίστοιχων ορίων σημαντικότητας, οι 78 μεμονωμένες κατανομές συσσωματώθηκαν σε μία μόνο κατανομή (Sanna et al., 2019; Zalesky et al., 2014). Λόγω της απουσίας μιας αδιαμφισβήτητης αλήθειας (ground truth), το αρχικό σύνολο δεδομένων 100 ατόμων χωρίστηκε σε ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης με 50 άτομα η κάθε μια, ενώ η ομάδα χαμηλής κίνησης ήταν η πλησιέστερη σε «ground truth» στην παρούσα περίπτωση. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε ως βάση σύγκρισης για την περίπτωση δεδομένων υψηλής κίνησης σε σχέση με τη συνάρτηση παραθύρου, το μέγεθος παραθύρου και τη μετρική ΛΣ. Επιπρόσθετα, προσομοιωμένος θόρυβος Poisson προστέθηκε στα πειραματικά δεδομένα (Ενότητα 3.2.7, Εικόνα 3.4 και Εικόνα 3.5) (Heeger, 2000), καθώς και στην ομάδα χαμηλής κίνησης 50 ατόμων (στην Ενότητα A2 του Παραρτήματος A, Εικόνα A1, Εικόνα A2, Πίνακας A5 και Πίνακας A6). Συνολικά, οι παρατηρήσεις ήταν πολύ παρόμοιες, επομένως εστίασαμε κυρίως στην περίπτωση όπου προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος στα αρχικά δεδομένα 100 ατόμων. Τα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών υπολογίστηκαν για κάθε συνδυασμό παραμέτρων για τα δεδομένα με προσομοιωμένο θόρυβο (Εικόνα 3.4 και Εικόνα 3.5) και τις ομάδες χαμηλής/υψηλής κίνησης (Εικόνα 3.6 και Εικόνα 3.7). Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα μεταξύ αυτών των δύο διαφορετικών προσεγγίσεων, επιδιώξαμε να διερευνήσουμε την έκταση στην οποία οι διαφορετικές συναρτήσεις παραθύρου/μήκη και μετρικές ΛΣ επηρεάστηκαν από την παρουσία προσομοιωμένου και πειραματικού θορύβου που σχετίζεται με την κίνηση.

3.4.2 Επίδραση προσομοιωμένου θορύβου που σχετίζεται με κίνηση

Τα αποτελέσματα από την προσέγγιση προσομοίωσης υποδηλώνουν ότι η συμπερίληψη των ακραίων τιμών επηρέασε σημαντικά τα παρατηρούμενα πρότυπα δΛΣ. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση της σταθμισμένης συσχέτισης Pearson και του προσομοιωμένου θορύβου Poisson (Εικόνα 3.4α), η χρήση ενός αυξανόμενου μεγέθους παραθύρου οδήγησε σε ένα αυξανόμενο

πλήθος δυναμικών συνδέσεων, το οποίο είναι σε συμφωνία με μια πρόσφατη μελέτη όπου συγκρίθηκαν ποικίλες μετρικές ΛΣ και μέθοδοι surrogate δεδομένων (Savva et al., 2019). Αυτό πιθανόν να υποδηλώνει ότι τα μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων είναι σε θέση να καταγράφουν βραδύτερες διακυμάνσεις της ΛΣ σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τα μικρότερα μεγέθη παραθύρων, τα οποία μπορούν να εντοπίσουν ταχύτερες διακυμάνσεις ΛΣ. Με τη σειρά του, αυτό υποδηλώνει ότι οι διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας παίζουν σημαντικό ρόλο στα πλαίσια της αναγνώρισης της δΛΣ σε resting-state fMRI (Achard, Salvador, Whitcher, Suckling, & Bullmore, 2006; Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995; Salvador et al., 2005; Savva et al., 2019; Zou et al., 2008). Το θέμα αυτό αναλύεται περαιτέρω στην Ενότητα 3.4.5. Αυτό το μοτίβο των γενικών αυξανόμενων δυναμικών συνδέσεων διαταράχθηκε όταν προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος στις χρονοσειρές BOLD, γεγονός που τείνει να κάνει το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων σχετικά σταθερό σε διάφορα μεγέθη παραθύρων (Εικόνα 3.4β). Όταν χρησιμοποιήθηκαν μικρά μεγέθη παραθύρου (π.χ. 20s), εντοπίστηκαν έως και 17 (~21.8%) δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση παραθύρου Parzen, υποδηλώνοντας ότι οι γρήγορες διακυμάνσεις στις χρονοσειρές BOLD (προσομοιωμένες ακραίες τιμές Poisson) εντοπίστηκαν από αυτά τα παράθυρα. Αντίθετα, τα μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρου καταγράφουν βραδύτερες διακυμάνσεις που φαίνεται να αιτιολογούν την πιθανή απώλεια ταχύτερων διακυμάνσεων σε αυτά τα μεγαλύτερα παράθυρα, με αποτέλεσμα ένα σχετικά σταθερό πλήθος δυναμικών συνδέσεων. Παρόμοια συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν για τη μη γραμμική μετρική ΛΣ (συσχέτιση Kendall – Εικόνα 3.5), όπου το συνολικό πλήθος των αναγνωρισμένων δυναμικών συνδέσεων αυξήθηκε σημαντικά όταν προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος (Εικόνα 3.5β), σε σύγκριση με την περίπτωση μη προσομοιωμένου θορύβου (Εικόνα 3.5α), χρησιμοποιώντας όλες τις συναρτήσεις και μεγέθη παραθύρου. Αυτές οι εμφανείς αποκλίσεις μεταξύ των μετρικών μπορούν να αποδοθούν κυρίως στη διαφορετική τους φύση. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω και δεδομένου ότι η συσχέτιση Pearson ποσοτικοποιεί γραμμικές εξαρτήσεις, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της επίδρασης του προσομοιωμένου και ταχέως μεταβαλλόμενου θορύβου Poisson όταν χρησιμοποιείται μεγαλύτερο παράθυρο αποδίδοντας ένα σχετικά σταθερό πλήθος δυναμικών συνδέσεων σε διαφορετικά μεγέθη παραθύρου. Από την άλλη πλευρά, η συσχέτιση Kendall ποσοτικοποιεί τις βαθμολογικές (rank) σχέσεις μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών και ο θόρυβος Poisson που μοιάζει με κίνηση, ο οποίος εκ κατασκευής τοποθετήθηκε ταυτόχρονα σε όλες τις χρονοσειρές, τείνει να συμβάλλει σημαντικά στην ανίχνευση της δΛΣ τόσο για μικρά όσο και μεγαλύτερα παράθυρα.

3.4.3 Επίδραση πειραματικού θορύβου που σχετίζεται με κίνηση

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν όταν τα αρχικά δεδομένα χωρίστηκαν σε ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης συμφωνούν εν γένει με τις παραπάνω παρατηρήσεις. Συγκεκριμένα,

διαπιστώθηκε ότι η ομάδα υψηλής κίνησης παρουσίασε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικών συνδέσεων σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλής κίνησης χρησιμοποιώντας και τις δύο μετρικές συσχέτισης Pearson και Kendall (Εικόνα 3.6 και Εικόνα 3.7, αντίστοιχα). Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι (Power et al., 2012) παρατήρησαν ότι η κίνηση προκαλεί ψευδείς συσχετισμούς μεταξύ των χρονοσειρών, όπου οι μακρινές περιοχές έδειξαν ασθενέστερα πρότυπα συσχέτισης και οι παρακείμενες περιοχές παρουσίαζαν αυξημένη συσχέτιση (Power et al., 2012). Στο παρόν κεφάλαιο τα ληφθέντα αποτελέσματα (Εικόνα 3.4 – Εικόνα 3.7) υποδηλώνουν ότι η κίνηση έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση ενός μεγαλύτερου πλήθους δυναμικών συνδέσεων, το οποίο με τη σειρά του υποδηλώνει ότι οι ακραίες τιμές στις χρονοσειρές BOLD, εξαιτίας της κίνησης, έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην εκτίμηση της δΛΣ. Συνεπώς, αυτό υποδεικνύει ότι πρέπει να αφαιρούνται κατά τη διάρκεια του σταδίου προ-επεξεργασίας και όχι κατά τη διάρκεια της εκτίμησης της δΛΣ. Αυτό είναι επιτακτικό σε περιπτώσεις όπου η δΛΣ μελετάται μεταξύ των ατόμων, όπως νέοι και ηλικιωμένοι, κλινικοί πληθυσμοί και υγιείς, λόγω της διαφορετικής τάσης για κίνηση, καθιστώντας τα αποτελέσματα μεροληπτικά (Power, Schlaggar, & Petersen, 2015). Η απομάκρυνση θορύβου που σχετίζεται με την κίνηση στο στάδιο προ-επεξεργασίας συχνά εφαρμόζεται στη βιβλιογραφία (Allen et al., 2014; Damaraju et al., 2014; Marusak et al., 2017; Miller, Yaesoubi, & Calhoun, 2014) και τα αποτελέσματα από το παρόν κεφάλαιο υποστηρίζουν αυτές τις προσεγγίσεις στο στάδιο της προ-επεξεργασίας και όχι κατά τη διάρκεια της ανάλυσης κυλιόμενου παραθύρου (Lindquist et al., 2014; Preti et al., 2017). Αυτές οι παρατηρήσεις αναλύονται λεπτομερέστερα στην Ενότητα 3.4.6, όπου εξετάζεται η ευαισθησία διαφορετικών συναρτήσεων παραθύρου σε σχέση με την αναγνώριση δυναμικών συνδέσεων στην ομάδα υψηλής κίνησης.

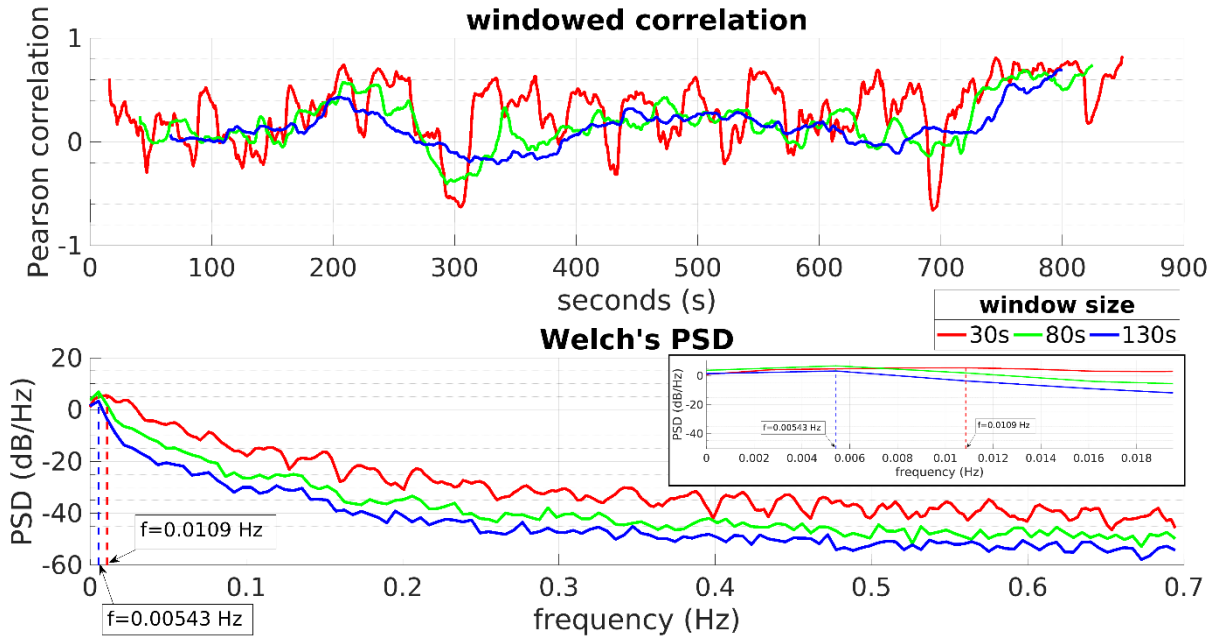
3.4.4 Επίδραση μεγέθους παραθύρου παρουσία προσομοιωμένου και πειραματικού θορύβου που σχετίζεται με κίνηση

Στην περίπτωση που δεν υπήρχε προσομοιωμένος θόρυβος το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων αυξήθηκε ελαφρά από 5 σε 7 δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη για μήκη παραθύρων μεταξύ των 60s και 90s χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση Pearson (Εικόνα 3.4α) και Kendall (Εικόνα 3.5α). Όταν προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος, παρατηρήθηκε η ίδια συμπεριφορά για τη συσχέτιση Pearson (Εικόνα 3.4β, 6 ζεύγη δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για παράθυρα μεταξύ 60-90s). Από την άλλη πλευρά, το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων που εντοπίστηκαν χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση Kendall αυξήθηκε σε 12-23 για όλα τα μεγέθη παραθύρων (Εικόνα 3.5β). Όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 3.4.2, αυτό υποδηλώνει ότι η συσχέτιση Pearson επηρεάζεται λιγότερο από την ύπαρξη γρήγορου θορύβου Poisson σε σχέση με τη συσχέτιση Kendall για τα περισσότερα μεγέθη παραθύρων, εκτός από πολύ μικρά παράθυρα (20s). Όταν τα δεδομένα χωρίστηκαν σε ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης, η συσχέτιση Pearson και Kendall απέδωσαν ένα σχετικά παρόμοιο και σταθερό πλήθος δυναμικών συνδέσεων (4 έως 6)

για μεγέθη παραθύρων μεταξύ 60s και 90s και για τις δύο ομάδες (Εικόνα 3.6 και Εικόνα 3.7). Για μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων και οι δύο μετρικές απέδωσαν μεγαλύτερο πλήθος δυναμικών συνδέσεων στην ομάδα υψηλής κίνησης, με τη συσχέτιση Kendall να επηρεάζεται λιγότερο από ότι πριν. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να υποδηλώνουν ότι: (α) η συσχέτιση Kendall επηρεάζεται περισσότερο από την παρουσία θορύβου Poisson σχεδόν σε όλα τα μεγέθη παραθύρων και (β) η παρουσία θορύβου κίνησης τείνει να αυξάνει το πλήθος των αναγνωρισμένων δυναμικών συνδέσεων κυρίως για μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για τη συσχέτιση Pearson με προσομοιωμένο θόρυβο και υψηλή κίνηση ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο και χαμηλή κίνηση, αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας μεγέθη παραθύρων από 60s έως 90s (Εικόνα 3.4 και Εικόνα 3.6). Αυτό υποδηλώνει ότι τα μεγέθη παραθύρων εντός αυτού του διαστήματος επηρεάστηκαν ήπια από επιδράσεις σχετιζόμενες με την κίνηση κατά την αξιολόγηση της δΛΣ. Ωστόσο, αυτή η ήπια επίδραση των μεγεθών παραθύρων από 60s έως 90s, παρουσία θορύβου κίνησης, δεν θα πρέπει να ερμηνευτεί ως καταλληλότητα αυτών των μηκών παραθύρων κατά την αξιολόγηση της δΛΣ καθώς μπορούν να αναγνωριστούν πρόσθετες πραγματικές δυναμικές συνδέσεις για μεγαλύτερα παράθυρα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι συσχετισμοί σε μικρότερες συχνότητες σε κάθε παράθυρο μπορεί να ληφθούν όταν χρησιμοποιούνται μεγαλύτερα παράθυρα και αυτό με τη σειρά του μπορεί να αποδώσει πιο έντονες διακυμάνσεις στις παραθυροποιημένες τιμές συσχέτισης σε σχέση με τα αντίστοιχα surrogate δεδομένα και κατά συνέπεια απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης. Αυτό εξετάζεται περαιτέρω στις Ενότητες 3.4.5 και 3.4.6 παρακάτω.

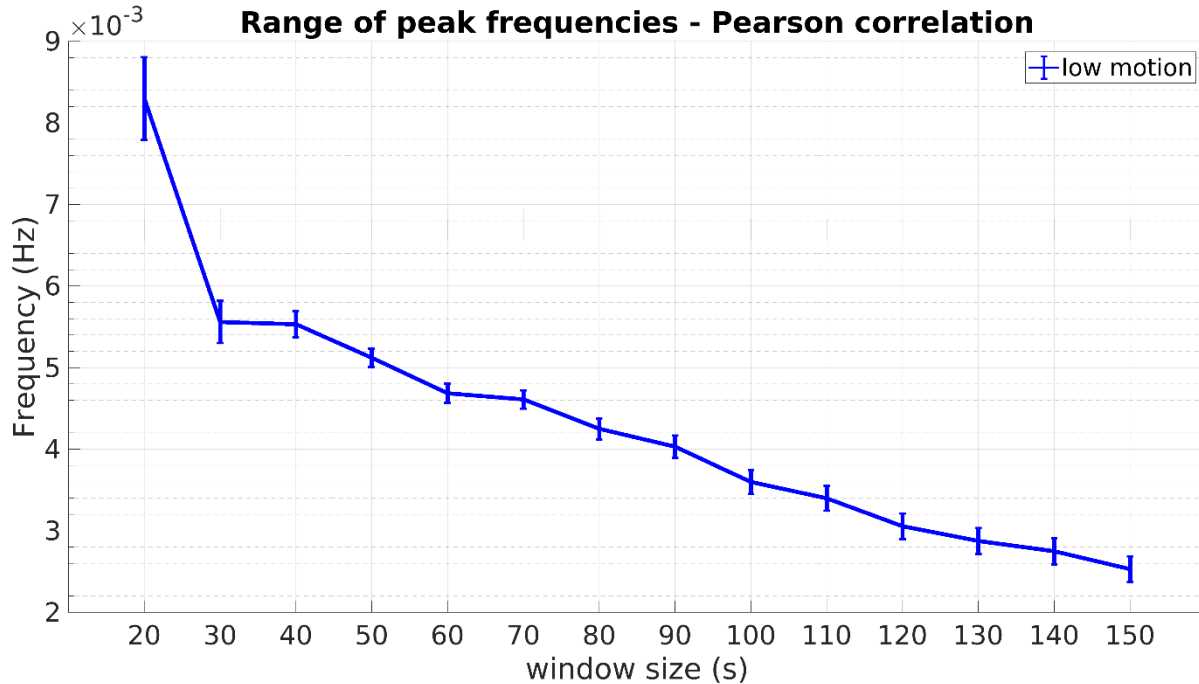
3.4.5 Ανάλυση μοτίβων δΛΣ στο πεδίο της συχνότητας

Για να εξεταστεί προσεκτικότερα ο ρόλος των συνιστωσών χαμηλής συχνότητας εκτιμήθηκε η συχνότητα μέγιστης ισχύος της χρονοσειράς παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης, χρησιμοποιώντας την μέθοδο φασματικής πυκνότητας ισχύος του Welch, για όλα τα ζεύγη που βρέθηκαν να είναι δυναμικά συνδεδεμένα (δηλ. η H_0 απορρίφθηκε). Ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.8, όπου το επάνω τμήμα εμφανίζει τη χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης που αποκτήθηκε για το ζεύγος mPFC – R-IP από το άτομο 113215. Αυτές οι χρονοσειρές υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας συσχέτιση Pearson και ορθογώνιο παράθυρο μήκους 30s, 80s και 130s. Το κάτω τμήμα στην Εικόνα 3.8 απεικονίζει τα αντίστοιχα φάσματα, όπου η συχνότητα στη μέγιστη ισχύ βρέθηκε να είναι $f = 0.0109Hz$ για ένα μέγεθος παραθύρου 30s και $f = 0.00543Hz$ για μεγέθη παραθύρων 80s και 130s (ένθετο σχήμα), γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων καταγράφουν πιο αργές διακυμάνσεις στη ΛΣ.



Εικόνα 3.8: Παραθυροποιημένες τιμές συσχέτισης (πάνω) για το ζεύγος mPFC – R-IP από το άτομο 113215 χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση Pearson και ορθογώνιο παράθυρο μήκους 30s (κόκκινο), 80s (πράσινο) και 130s (μπλε). Κάτω απεικονίζονται τα αντίστοιχα φάσματα, όπου η συχνότητα στη μέγιστη ισχύ βρέθηκε να είναι $f = 0.0109\text{Hz}$ για μήκος παραθύρου 30s και $f = 0.00543\text{Hz}$ για μήκος παραθύρου 80s και 130s (ένθετο σχήμα).

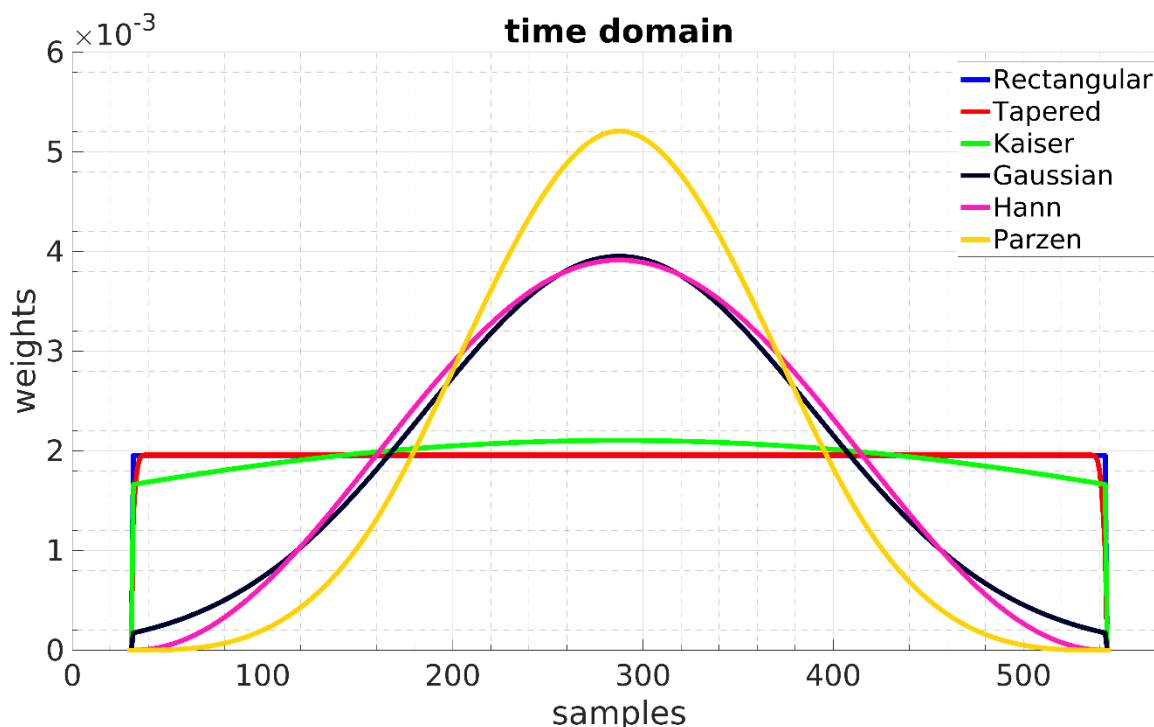
Αυτές οι μέγιστες συχνότητες υπολογίστηκαν για όλα τα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη και άτομα, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα χαμηλής κίνησης, τη συσχέτιση Pearson και όλα τα μεγέθη παραθύρων. Η Εικόνα 3.9 δείχνει τις συχνότητες στη μέγιστη ισχύ των παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης, ως μέσος όρος σε όλες τις δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές και άτομα μαζί με τα αντίστοιχα τυπικά σφάλματα. Οι μέγιστες συχνότητες εμφάνισαν μια μονοτονικά μειούμενη τάση από 0.0083Hz σε 0.0025Hz καθώς το μέγεθος παραθύρου αυξανόταν, υποδηλώνοντας ότι οι αργές ταλαντώσεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο πλαίσιο της αξιολόγησης της δΛΣ και ότι σταδιακά χαμηλότερες συχνότητες λαμβάνονται υπόψη όταν χρησιμοποιούνται μεγαλύτερα παράθυρα.



Εικόνα 3.9: Συχνότητα στη μέγιστη ισχύ της χρονοσειράς παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης ως μέσος όρος σε όλες τις δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές και άτομα μαζί με τα αντίστοιχα τυπικά σφάλματα, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα χαμηλής κίνησης, συσχέτιση Pearson σε όλα τα μεγέθη παραθύρων. Οι μέγιστες αυτές συχνότητες κυμαίνονταν μεταξύ 0.0025Hz και 0.0083Hz.

3.4.6 Ευαισθησία συναρτήσεων παραθύρου παρουσία θορύβου που σχετίζεται με κίνηση

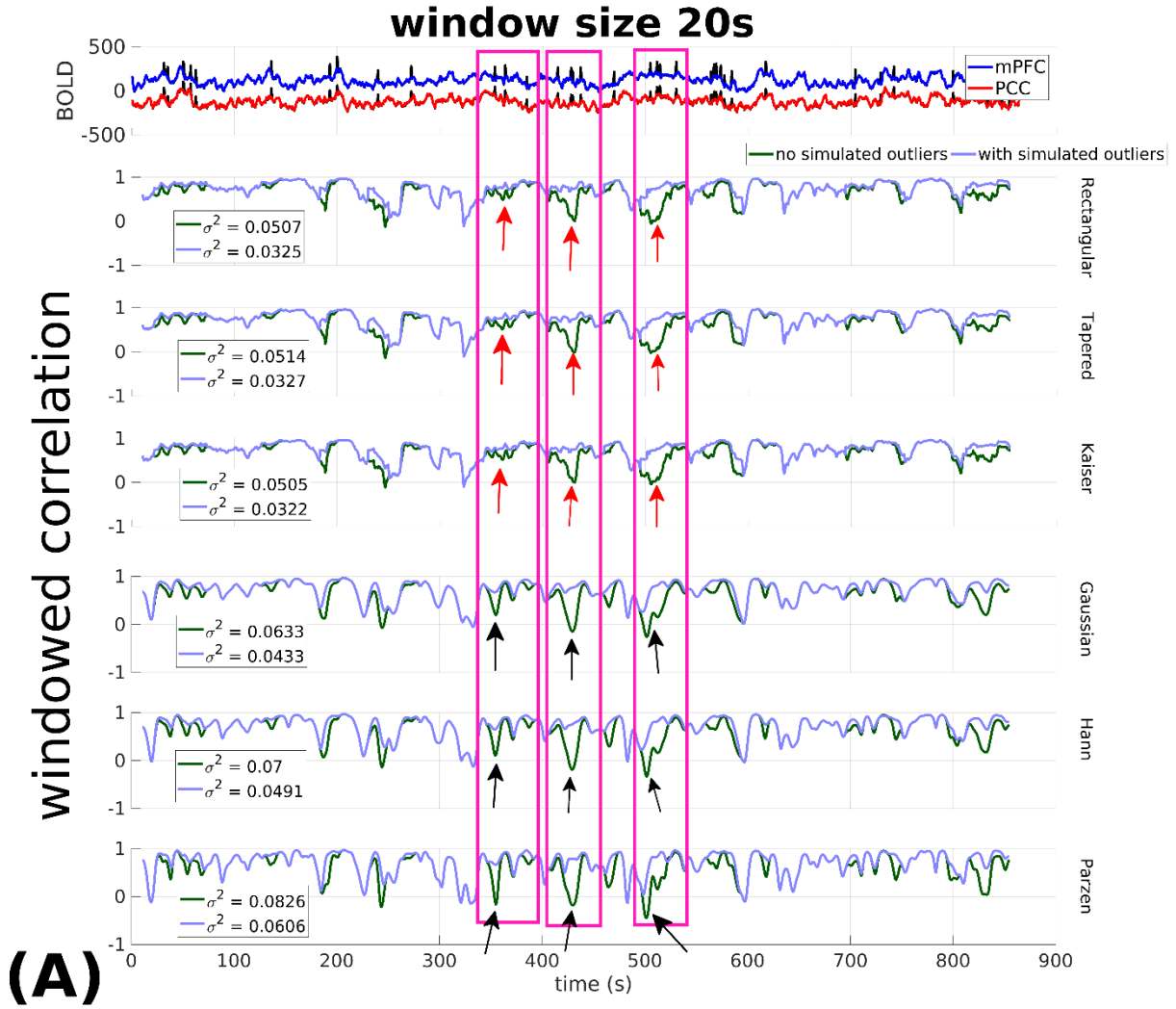
Στην περίπτωση των παραθύρων Kaiser, ορθογώνιο και tapered παρατηρήθηκε ότι το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων στην ομάδα υψηλής κίνησης αυξήθηκε σε σχέση με τις υπόλοιπες συναρτήσεις παραθύρου για μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από 100s χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση Pearson (Εικόνα 3.6) και Kendall (Εικόνα 3.7). Συνολικά, αυτή η ευαισθησία βρέθηκε να είναι πιο έντονη στην περίπτωση της συσχέτισης Pearson (Εικόνα 3.6) και εξετάστηκε περαιτέρω λαμβάνοντας υπόψη το σχήμα στο πεδίο χρόνου των αντίστοιχων συναρτήσεων παραθύρου. Σε αυτό το πλαίσιο, θεωρήθηκαν επίσης τα παράθυρα Gaussian, Hann και Parzen καθώς γενικά προέκυψαν διαφορετικές συμπεριφορές. Το σχήμα όλων των προαναφερθέντων παραθύρων παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.10. Τα παράθυρα ορθογώνιο, tapered και Kaiser έχουν πλατύ σχήμα βάσει του οποίου αντιστοιχούν πανομοιότυπα/παρόμοια βάρη σε όλα τα σημεία δεδομένων. Αντιστρόφως, τα παράθυρα Gaussian, Hann και Parzen είναι στενότερα και αναθέτουν μεγαλύτερα βάρη στα σημεία δεδομένων πιο κοντά στο κέντρο τους, ενώ στα σημεία δεδομένων στα όρια αποδίδονται μικρότερα βάρη.

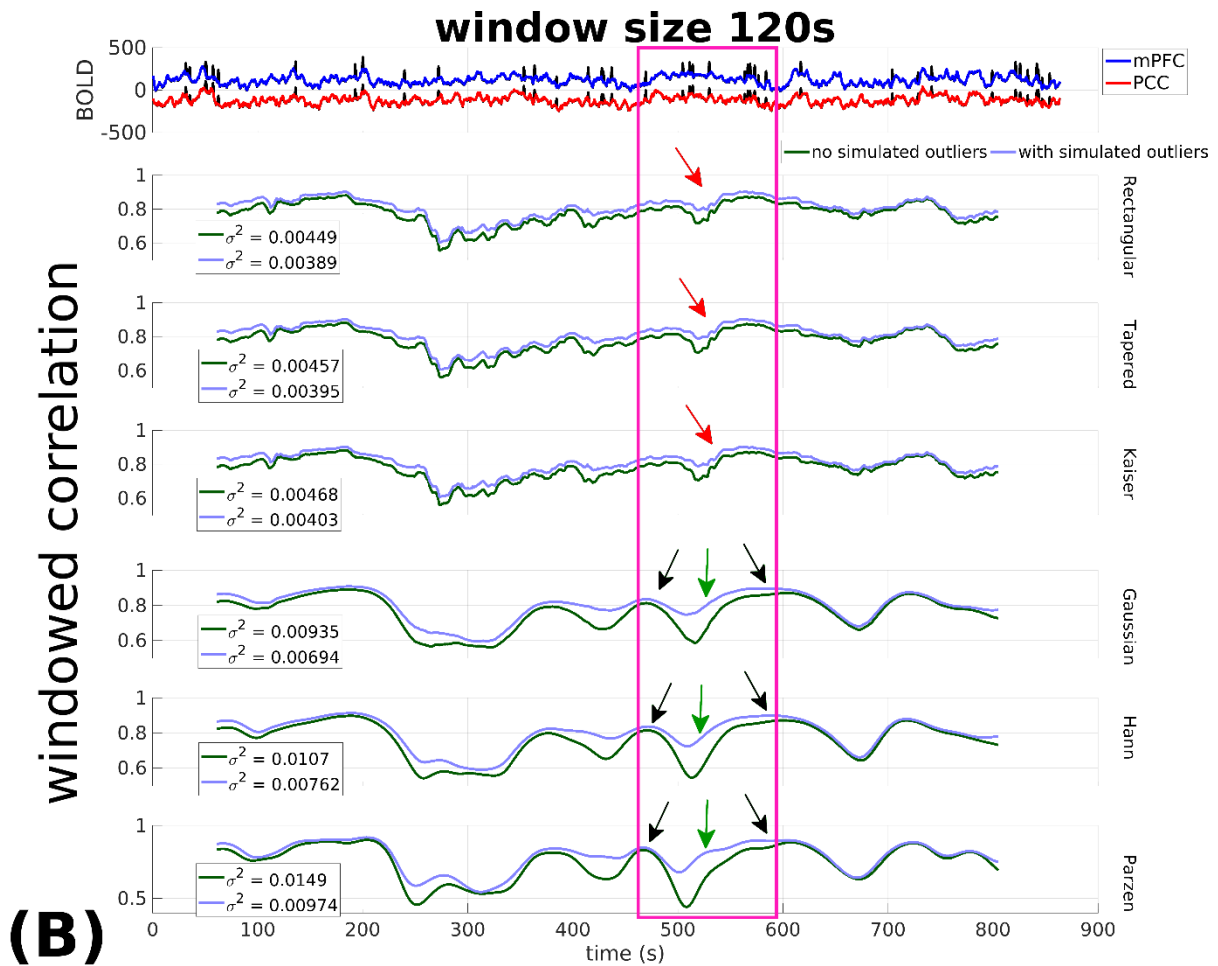


Εικόνα 3.10: Σχήμα στο πεδίο του χρόνου κάποιων αντιπροσωπευτικών συναρτήσεων παραθύρου. Τα παράθυρα ορθογώνιο, tapered και Kaiser έχουν πλατύ σχήμα αναθέτοντας παρόμοια βάρη σε όλα τα σημεία δεδομένων εντός του παραθύρου, ενώ τα παράθυρα Gaussian, Hann και Parzen παρουσιάζουν πιο στενό σχήμα αναθέτοντας μεγαλύτερα βάρη στα σημεία δεδομένων που είναι πλησιέστερα στο κέντρο τους.

Στην περίπτωση του προσομοιωμένου θορύβου και της συσχέτισης Pearson (Εικόνα 3.4β) η χρήση των παραθύρων Gaussian, Hann και Parzen οδήγησε σε σημαντική αύξηση του πλήθους δυναμικών συνδέσεων για μήκη παραθύρων 20s και 30s, σε σύγκριση με την περίπτωση που δεν υπήρχε προσομοιωμένος θόρυβος (Εικόνα 3.4α). Αυτή η αυξημένη ευαισθησία μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα μικρά παράθυρα στενού σχήματος αποδίδουν μικρότερα βάρη στα σημεία δεδομένων στα όρια, με αποτέλεσμα οι χρονοσειρές παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης να επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τα σημεία δεδομένων που βρίσκονται κοντά στο κέντρο τους. Καθώς το παράθυρο μετακινείται και μια ακραία τιμή εισέρχεται σε αυτό, αποδίδεται τελικά μεγαλύτερα βάρη όταν βρίσκεται στο κέντρο του παραθύρου, ενώ στα υπόλοιπα σημεία δεδομένων αποδίδονται μικρότερα βάρη. Αυτό είναι πιθανόν να αυξήσει τοπικά τις τιμές συσχέτισης στην χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης. Ένα παράδειγμα παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.11α για μήκος παραθύρου 20s, όπου το επάνω τμήμα εμφανίζει τη χρονοσειρά BOLD στις περιοχές mPFC (μπλε) και PCC (κόκκινο) ενός αντιπροσωπευτικού ατόμου με χαμηλή κίνηση (105620) μαζί με τον αντίστοιχα προσομοιωμένο θόρυβο Poisson (μαύρο). Τα κάτω πλαίσια δείχνουν την αντίστοιχη χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης που λαμβάνεται χρησιμοποιώντας τα παράθυρα

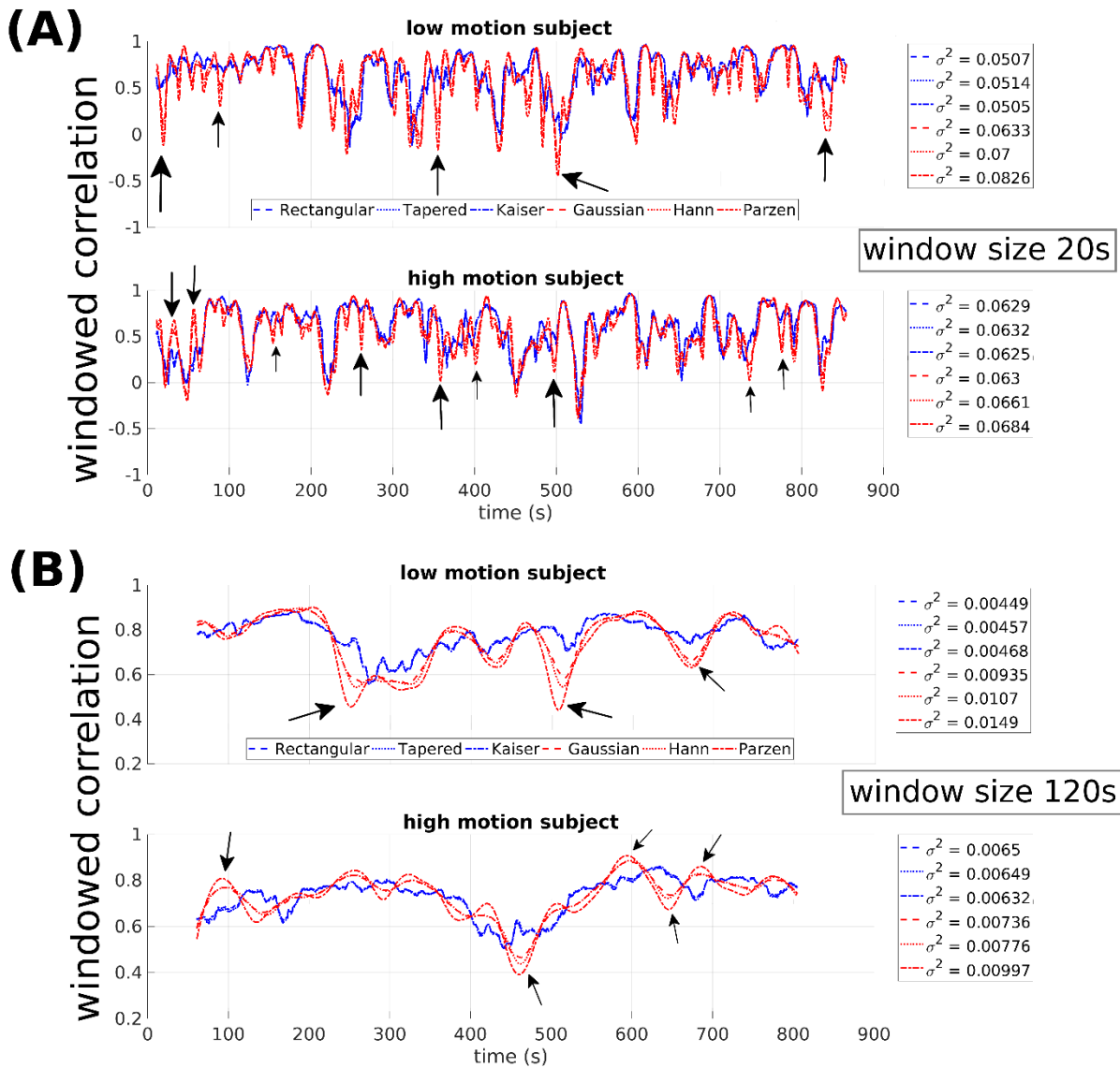
ορθογώνιο, tapered, Kaiser, Gaussian, Hann και Parzen, αντίστοιχα. Τα στενά παράθυρα βρέθηκαν να αυξάνουν την τιμή συσχέτισης παρουσία ακραίων τιμών σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τα πιο πλατιά παράθυρα. Για παράδειγμα, τα παράθυρα Gaussian, Hann και Parzen (κάτω πλαίσια στην Εικόνα 3.11α) αύξησαν τις τιμές συσχέτισης σε μεγαλύτερο βαθμό (μαύρα βέλη) σε σύγκριση με τα υπόλοιπα παράθυρα (κόκκινα βέλη). Παρόμοιες παρατηρήσεις μπορούν να γίνουν στην περίπτωση μεγαλύτερων παραθύρων (Εικόνα 3.11β). Συγκεκριμένα, η παρουσία των ακραίων τιμών είχε ως αποτέλεσμα την τοπική αύξηση των τιμών συσχέτισης στις αντίστοιχες χρονοσειρές. Η χρήση των παραθύρων ορθογώνιο, tapered και Kaiser είχε ως αποτέλεσμα ηπιότερη αύξηση όλων των τιμών συσχέτισης μέσα σε κάθε παράθυρο (συμπεριφορά «μετατόπισης στάθμης» όπως υποδεικνύεται από τα κόκκινα βέλη). Αυτή η συμπεριφορά μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η ακραία τιμή λαμβάνει τα ίδια βάρη καθώς το παράθυρο μετακινείται, με αποτέλεσμα να αυξάνονται όλες οι τιμές συσχέτισης, μέχρι να βγει από το παράθυρο. Στην περίπτωση των παραθύρων Gaussian, Hann και Parzen (κάτω πλαίσια στην Εικόνα 3.11β) παρατηρήθηκαν κάποιες διαφορές, καθώς οι αυξήσεις των τιμών συσχέτισης ήταν πιο εμφανείς στο κέντρο του παραθύρου (πράσινα βέλη) σε σύγκριση με τα όριά του (μαύρα βέλη). Σε όλες τις περιπτώσεις στην Εικόνα 3.11 η διακύμανση των χρονοσειρών των παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης μειώθηκε παρουσία προσομοιωμένου θορύβου, ενώ η χρήση στενών παραθύρων (Gaussian, Hann και Parzen) οδήγησε στην αύξηση της διακύμανσης σε σύγκριση με τα πιο πλατιά παράθυρα (ορθογώνιο, tapered και Kaiser), τόσο με όσο και χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο. Αυτές οι παρατηρήσεις ήταν κοινές για μήκη παραθύρων μικρού (20s, Εικόνα 3.11α) και μεγάλου μήκους (120s, Εικόνα 3.11β). Εντούτοις, αυτές οι μειώσεις/αυξήσεις δεν οδήγησαν απαραίτητα στο συμπέρασμα της απουσίας/παρουσίας δΛΣ, καθώς η διακύμανση σε κάθε περίπτωση συνάρτησης παραθύρου, μήκους παραθύρου και μετρικής συγκρίθηκε με το ιστόγραμμα μηδενικής υπόθεσης που προέκυψε από την επεξεργασία των surrogate δεδομένων με τις ίδιες παραμέτρους, έτσι ώστε να λαμβάνεται υπόψη η μεταβαλλόμενη ισχύς για κάθε συνδυασμό παραμέτρων (Ενότητα 3.2.5).





Εικόνα 3.11: Χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης για ένα αντιπροσωπευτικό άτομο με χαμηλή κίνηση (105620) χωρίς και με προσομοιωμένο θόρυβο, χρησιμοποιώντας μήκος παραθύρου (α) 20s και (β) 120s. Το πάνω μέρος απεικονίζει τη χρονοσειρά BOLD στις περιοχές mPFC (μπλε) και PCC (κόκκινο) μαζί με τον προσομοιωμένο θόρυβο (μαύρο). Τα κατώτερα πλαίσια αντιστοιχούν στη χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης χρησιμοποιώντας τα παράθυρα ορθογώνιο, tapered, Kaiser, Gaussian, Hann και Parzen, αντίστοιχα. Στα παράθυρα Gaussian, Hann και Parzen αυξήθηκαν οι τιμές συσχέτισης σε μεγαλύτερο βαθμό (μαύρα βέλη), σε σύγκριση με τις υπόλοιπες συναρτήσεις παραθύρου (κόκκινα βέλη). Στο (β), η χρήση των παραθύρων ορθογώνιο, tapered και Kaiser οδήγησε σε ήπια αύξηση όλων των τιμών συσχέτισης μέσα σε κάθε παράθυρο (συμπεριφορά «μετατόπισης στάθμης» όπως υποδεικνύεται από τα κόκκινα βέλη). Στην περίπτωση των παραθύρων Gaussian, Hann και Parzen οι αυξήσεις των τιμών συσχέτισης ήταν πιο εμφανείς στο κέντρο του παραθύρου (πράσινα βέλη) σε σύγκριση με τα όριά του (μαύρα βέλη). Σε όλες τις περιπτώσεις, η διακύμανση των χρονοσειρών παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης μειώθηκε παρουσία προσομοιωμένου θορύβου, ενώ η χρήση στενών παραθύρων (Gaussian, Hann και Parzen) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της διακύμανσης σε σύγκριση με τα πιο πλατιά παράθυρα (ορθογώνιο, tapered και Kaiser) τόσο με και χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο.

Στην περίπτωση της χαμηλής/υψηλής κίνησης και συσχέτισης Pearson (Εικόνα 3.6), παρατηρήθηκε ότι τα πιο πλατιά παράθυρα απέδωσαν αυξημένο πλήθος δυναμικών συνδέσεων. Για να εξεταστεί περαιτέρω αυτή τη συμπεριφορά πραγματοποιήθηκε μια παρόμοια ανάλυση. Συγκεκριμένα, ένα άτομο (105620) από την ομάδα χαμηλής κίνησης που εμφάνισε τη χαμηλότερη μέση τιμή FD (0.0923) συγκρίθηκε έναντι ενός ατόμου (111009) από την ομάδα υψηλής κίνησης με μέση τιμή FD=0.1859. Όπως και προηγουμένως χρησιμοποιήθηκε το ζεύγος mPFC – PCC μαζί με τα παράθυρα ορθογώνιο, tapered, Kaiser, Gaussian, Hann και Parzen μήκους 20s και 120s για τον υπολογισμό της αντίστοιχης χρονοσειράς παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης. Τα αποτελέσματα φαίνονται στην Εικόνα 3.12α-β για μήκη παραθύρων 20s και 120s, αντίστοιχα, όπου τα άνω/κάτω πλαίσια αντιστοιχούν στα άτομα χαμηλής/υψηλής κίνησης. Στην Εικόνα 3.12α παρατηρείται ότι οι χρονοσειρές παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης με τα παράθυρα Gaussian, Hann και Parzen (κόκκινο) ήταν πολύ παρόμοιες και εμφάνισαν κάποιες απότομες αλλαγές (μαύρα βέλη) τόσο για το άτομο χαμηλής όσο και το άτομο υψηλής κίνησης. Και στις δύο περιπτώσεις, οι διακυμάνσεις στις παραθυροποιημένες τιμές συσχέτισης ήταν γενικά ηπιότερες στην περίπτωση των πιο πλατιών παραθύρων (ορθογώνιο, tapered και Kaiser – μπλε). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αυτές οι διαφορές μπορούν να εξηγηθούν από το σχήμα κάθε συνάρτησης παραθύρου. Παρόμοιες παρατηρήσεις μπορούν να γίνουν για μήκος παραθύρου 120s (Εικόνα 3.12β), αν και σε αυτή την περίπτωση οι χρονοσειρές παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης ήταν ομαλότερες σε σύγκριση με εκείνες στην Εικόνα 3.12α, λόγω της χρήσης μεγαλύτερου παραθύρου. Όπως και προηγουμένως, τα στενά παράθυρα (Gaussian, Hann και Parzen – κόκκινο) έδωσαν πιο έντονες διακυμάνσεις στη χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης (μαύρα βέλη) σε σύγκριση με τα πιο πλατιά παράθυρα (ορθογώνιο, tapered και Kaiser – μπλε). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η χρήση στενών παραθύρων είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της εκτιμώμενης διακύμανσης των χρονοσειρών παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης. Ωστόσο, παρουσία πειραματικού θορύβου κίνησης, η χρήση στενών/πλατιών παραθύρων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση/αύξηση της εκτιμώμενης διακύμανσης, αντίστοιχα. Αυτές οι αυξήσεις/μειώσεις της διακύμανσης δεν οδήγησαν αναγκαστικά σε αυξημένο/μειωμένο πλήθος δυναμικών συνδέσεων, καθώς αυτές οι τιμές διακύμανσης συγκρίθηκαν με την μηδενική κατανομή που λαμβάνεται με την επεξεργασία των surrogate δεδομένων με τις ίδιες παραμέτρους (μήκος παραθύρου, συνάρτηση παραθύρου και μετρική).



Εικόνα 3.12: Χρονοσειρές παραθυροποιημένων μετρικών συσχέτισης για ένα άτομο με χαμηλή κίνηση (105620, μέση τιμή FD=0.0923, πάνω μέρος) και ένα άτομο με υψηλή κίνηση (111009, μέσος όρος FD=0.1859, κάτω μέρος), χρησιμοποιώντας μήκος παραθύρου (α) 20s και (β) 120s και το ζεύγος περιοχών mPFC – PCC. Τα στενά παράθυρα (Gaussian, Hann και Parzen – κόκκινο) εμφάνισαν έντονες αλλαγές (μαύρα βέλη) τόσο σε άτομα χαμηλής όσο και υψηλής κίνησης. Η χρήση στενών παραθύρων είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της εκτιμώμενης διακύμανσης των χρονοσειρών παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης. Επιπλέον, παρουσία πειραματικού θορύβου κίνησης η χρήση στενών/πλατιών παραθύρων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση/αύξηση της εκτιμώμενης διακύμανσης.

Σε σχέση με τις παραπάνω παρατηρήσεις, σε μια πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η κίνηση του ατόμου οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στη χρονοσειρά BOLD, η οποία με τη σειρά της προκάλεσε συστηματικούς αλλά ψευδείς (στατικούς) συσχετισμούς σε ολόκληρο τον εγκέφαλο (Power et al., 2012). Συγκεκριμένα, συσχετίσεις σε μικρή απόσταση αυξήθηκαν, ενώ οι συσχετίσεις σε μεγαλύτερη απόσταση μειώθηκαν λόγω της κίνησης (Power et al., 2012). Υποθέτουμε ότι αυτές οι ψευδείς συσχετίσεις μπορούν επίσης να επηρεάσουν τα πρότυπα δΛΣ, δηλαδή το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων, ωστόσο, είναι δύσκολο να εξεταστεί αυτή η υπόθεση στο πλαίσιο του παρόντος κεφαλαίου. Σε μια άλλη μελέτη, οι (Power et al., 2014) παρατήρησαν ότι ο αντίκτυπος της κίνησης στις χρονοσειρές BOLD είναι πολύπλοκος και μεταβλητός, δηλαδή το σήμα BOLD αυξήθηκε ακολουθούμενο από μια μείωση η οποία ήταν μερικές φορές παρατεταμένη, ενώ άλλες κινήσεις οδήγησαν μόνο σε αύξηση ή μείωση του σήματος (Power et al., 2014). Επιπλέον, υπήρξαν περιπτώσεις όπου η κίνηση είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένες αυξήσεις ή μειώσεις του σήματος BOLD που εμφανίζονται ως μοτίβα ζωνών (banding patterns) στην ένταση των voxels (Power et al., 2014).

Στην περίπτωση προσομοιωμένου θόρυβου, υποθέσαμε ότι ο θόρυβος κίνησης προκαλεί απότομες αυξήσεις του σήματος BOLD (Ενότητα 3.2.7), με αποτέλεσμα αυξημένο πλήθος δυναμικών συνδέσεων (Εικόνα 3.4). Στην περίπτωση της ομάδας υψηλής κίνησης (Εικόνα 3.6) υπάρχει φυσικά ο θόρυβος κίνησης στα δεδομένα πιθανώς με χαρακτηριστικά όπως αναφέρονται από τους (Power et al., 2014). Ένας πιθανός λόγος για την αυξημένη ευαισθησία που παρατηρήθηκε για τα παράθυρα ορθογώνιο, tapered και Kaiser μπορεί να είναι ότι αυτά τα πιο πλατιά παράθυρα (Εικόνα 3.10) ήταν σε θέση να καταγράψουν καλύτερα τόσο την επίδραση των παρατεταμένων αλλαγών που σχετίζονται με την κίνηση στο σήμα BOLD, όσο και τις πραγματικές δυναμικές διακυμάνσεις της ΛΣ σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τα στενά παράθυρα. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση των δεδομένων υψηλής κίνησης, η χρήση ενός στενού σχήματος παραθύρου, π.χ. Gaussian, Parzen, οδήγησε στον εντοπισμό λιγότερων δυναμικών συνδέσεων σε σύγκριση με το ορθογώνιο, tapered και Kaiser. Ωστόσο, αυτά τα παράθυρα ενδέχεται να καταστέλλουν δυναμικές συνδέσεις που δεν είναι ψευδείς. Αντίστροφα, η χρήση πλατιών παραθύρων είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο πλήθος δυναμικών συνδέσεων, μερικές από τις οποίες μπορεί να αποδοθούν στο θόρυβο κίνησης. Ωστόσο, επειδή ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου είχε γενικά ως αποτέλεσμα την αύξηση του πλήθους των δυναμικών συνδέσεων (Ενότητα 3.4.5), ορισμένες από αυτές τις δυναμικές συνδέσεις είναι πιθανώς αληθινές και μπορούν να καταγραφούν από μεγαλύτερα παράθυρα. Συνολικά, είναι μάλλον δύσκολο να διακρίνουμε τις δυναμικές συνδέσεις που είναι ένα άμεσο αποτέλεσμα της κίνησης από εκείνες άλλης (νευρωνικής/φυσιολογικής) προέλευσης. Επομένως, τα αποτελέσματά υποδεικνύουν ότι είναι προτιμότερο να εκτελεστεί προσεκτική απομάκρυνση των ακραίων τιμών στο στάδιο της προ-επεξεργασίας, όπως αναφέρεται από τους (Allen et al., 2014; Damaraju et al., 2014; Marusak et al., 2017; Miller et al., 2014) και όχι κατά τη διάρκεια

της ανάλυσης κυλιόμενου παραθύρου (Lindquist et al., 2014; Preti et al., 2017). Εφόσον μειώνεται ο θόρυβος κίνησης κατά τη διάρκεια της προ-επεξεργασίας, τα αποτελέσματα στην Εικόνα 3.6 και Εικόνα 3.7 υποδηλώνουν ότι οι εναλλακτικές συναρτήσεις παραθύρου δεν παρέχουν σημαντικά οφέλη στην αναγνώριση της δΛΣ.

Όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 3.4.1, το σκεπτικό των (Lindquist et al., 2014) για τη χρήση εναλλακτικών παραθύρων είναι ότι στην περίπτωση του ορθογώνιου παραθύρου, όλα τα σημεία δεδομένων (χωρίς και με θόρυβο) έχουν ίσα βάρη, κάτι που μπορεί να προκαλέσει απότομες αλλαγές στη χρονοσειρά παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης, οδηγώντας πιθανώς σε ψευδή ανίχνευση της δΛΣ (Lindquist et al., 2014). Για να αποφευχθεί αυτό το πρόβλημα, έχει προταθεί η χρήση συναρτήσεων παραθύρου, όπως Gaussian και tapered (Lindquist et al., 2014; Preti et al., 2017). Επομένως τα θορυβώδη σημεία δεδομένων εισέρχονται και εξέρχονται σταδιακά από το παράθυρο καθώς αυτό μετακινείται, καταλήγοντας σε μικρότερη ευαισθησία στις ακραίες τιμές (Lindquist et al., 2014). Τα αποτελέσματα από το παρόν κεφάλαιο δείχνουν ότι αυτό δεν συμβαίνει απαραίτητα. Ένας άλλος λόγος για αυτό είναι ότι με την παρουσία ακραίων τιμών, στα θορυβώδη σημεία δεδομένων τελικά θα δοθούν βάρη κοντά στην μονάδα, καθώς το παράθυρο κινείται και είναι κοντά στο κέντρο του. Ακόμα κι αν αποδοθούν μικρότερα βάρη στις οι ακραίες τιμές όταν βρίσκονται στα όρια του κινούμενου παραθύρου, αυτό δεν φαίνεται να μετριάξει τις επιπτώσεις τους στην εκτίμηση της δΛΣ συνολικά.

3.4.7 Περιορισμοί και μελλοντικές επεκτάσεις

Έχει προταθεί ότι η επίδραση της κίνησης στις χρονοσειρές BOLD είναι πολύπλοκη και μεταβλητή (Power et al., 2014). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι για τα άτομα που μετακινούνται κατά διαστήματα και επιστρέφουν στην αρχική θέση τους, υπάρχει μια αύξηση στο σήμα BOLD ακολουθούμενη από μια μείωση η οποία μερικές φορές είναι παρατεταμένη, ενώ άλλες κινήσεις προκαλούν μόνο αύξηση ή μείωση του σήματος (Power et al., 2014). Επιπλέον, υπήρξαν περιπτώσεις όπου η κίνηση δεν είχε κανένα ορατό αποτέλεσμα (Power et al., 2014). Στην περίπτωση ατόμων που μετακινήθηκαν και παρέμειναν εκτοπισμένα από τη θέση προέλευσης, παρατηρήθηκαν παρατεταμένες αυξήσεις ή μειώσεις στο σήμα BOLD που εμφανίστηκαν ως μοτίβα ζωνών (banding patterns) στην ένταση των voxels. Οι αλλαγές (αύξηση ή μείωση) ήταν μερικές φορές φαινομενικά ομοιόμορφες ή διαφορετικές σε διαφορετικά voxels σε άλλες περιπτώσεις (Power et al., 2014). Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις πολύπλοκες επιδράσεις της κίνησης στο σήμα BOLD, χρησιμοποιήθηκε μια σχετικά απλή προσέγγιση για τη δημιουργία προσομοιωμένου θορύβου που σχετίζεται με την κίνηση για να εξεταστεί ως «proof of concept» η επίδρασή του στην εκτίμηση της δΛΣ. Για το σκοπό αυτό, υποθέσαμε ότι η προσομοιωμένη κίνηση επηρέασε ταυτόχρονα όλες τις χρονοσειρές προκαλώντας ξαφνικές αυξήσεις στο σήμα BOLD κατά την ίδια ποσότητα (Ενότητα 3.2.7). Αυτή η προσέγγιση δεν

αντικατοπτρίζει απόλυτα τον πραγματικό θόρυβο που σχετίζεται με την κίνηση. Ωστόσο, στο παρόν κεφάλαιο δεν επιδιώχθηκε η δημιουργία μεταβολών στη χρονοσειρά BOLD που να σχετίζονται με κίνηση που θα ήταν όσο το δυνατόν πιο κοντά στις πειραματικές συνθήκες. Αντ' αυτού, επιδιώχθηκε η απόκτηση μιας αίσθησης των επιπτώσεων των ακραίων τιμών στην εκτίμηση της δΛΣ και εξετάστηκε η συμπεριφορά των διαφόρων συναρτήσεων παραθύρου στην εκτίμηση της δΛΣ. Μελλοντική εργασία θα μπορούσε να συνίσταται στην παραγωγή πιο ρεαλιστικού προσομοιωμένου θορύβου κίνησης λαμβάνοντας υπόψη τα σύνθετα χαρακτηριστικά της πειραματικής κίνησης όπως αναφέρθηκαν από τους (Power et al., 2014).

Επιπλέον, αυτό το κεφάλαιο εστιάστηκε ιδιαίτερα στα ζεύγη περιοχών του DMN (Ενότητα 3.2.2) αναφέροντας το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων που βρέθηκαν σε κάθε περίπτωση (Εικόνα 3.4 – Εικόνα 3.7). Μια εναλλακτική προσέγγιση θα μπορούσε να είναι η αξιολόγηση της δΛΣ σε επίπεδο περιοχών του εγκεφάλου (Abrol et al., 2017; Zalesky et al., 2014), χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση δύο επιπέδων για να προσδιοριστούν ποιες περιοχές είναι «συστηματικά δυναμικές» (Zalesky et al., 2014). Στις προαναφερθείσες μελέτες, η αξιολόγηση της δΛΣ διεξήχθη αρχικά στο επίπεδο ζευγών περιοχών του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας παρόμοια προσέγγιση όπως και στο παρόν κεφάλαιο (Ενότητες 3.2.3 – 3.2.6), προσδιορίζοντας τα ζεύγη περιοχών για τα οποία απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση της απουσίας της δΛΣ. Αυτές οι δυναμικές συνδέσεις στη συνέχεια ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το μέγεθος της διακύμανσης (Ενότητα 3.2.6) και διατηρήθηκαν ~1.5% του συνολικού πλήθους δυναμικών συνδέσεων, με αποτέλεσμα δυαδικούς γράφους που δείχνουν τις πιο έντονες δυναμικές συνδέσεις (Abrol et al., 2017; Zalesky et al., 2014). Τέλος, εκτιμήθηκε ο βαθμός κάθε γράφου και αθροίσθηκε σε όλα τα άτομα για να σχηματιστεί ένας «δείκτης συνέπειας – index of consistency» για να εξεταστεί κατά πόσο αυτές οι δυναμικές συνδέσεις βρέθηκαν συστηματικά σε όλα τα άτομα (Abrol et al., 2017; Zalesky et al., 2014). Μελλοντική εργασία θα μπορούσε να συνίσταται στην επέκταση του πλαισίου που χρησιμοποιείται στο παρόν κεφάλαιο, με επίκεντρο τις μεμονωμένες περιοχές του εγκεφάλου, αντί για τις συνδέσεις μεταξύ των περιοχών όπως φαίνεται στο Παράρτημα Α, Ενότητες A1 – A3.

3.5 Συμπεράσματα

Σε αυτό το κεφάλαιο έγινε μια αυστηρή αξιολόγηση της απόδοσης της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου και ειδικότερα εξετάστηκε εάν η επιλογή μιας συνάρτησης παραθύρου είναι ικανή να μειώσει σημαντικά την ευαισθησία στις ακραίες τιμές κατά την αναγνώριση της δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI. Τα αποτελέσματα βάσει προσομοιωμένου θορύβου Poisson σχετιζόμενου με την κίνηση, καθώς και η διαίρεση του αρχικού συνόλου δεδομένων σε ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης υποδηλώνουν ότι η κίνηση επηρεάζει αρνητικά την ανίχνευση της δΛΣ. Συγκεκριμένα, στο σύνολο δεδομένων με προσομοιωμένο θόρυβο κίνησης η χρήση στενών

παραθύρων μικρού μήκους (20-30s) οδήγησε σε σημαντική αύξηση του πλήθους των δυναμικών συνδέσεων. Στην ομάδα υψηλής κίνησης, η χρήση μεγαλύτερων παραθύρων ($\geq 100s$) με πλατύ σχήμα απέδωσε πρόσθετες δυναμικές συνδέσεις, μερικές από τις οποίες μπορεί να σχετίζονται με κίνηση. Στην περίπτωση δεδομένων χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο και χαμηλής κίνησης, το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων αυξήθηκε με ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων ήταν σε θέση να καταγράψουν βραδύτερες διακυμάνσεις της ΛΣ σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τα μικρότερα μεγέθη παραθύρων. Με τη σειρά του, αυτό υποδηλώνει ότι οι ταλαντώσεις χαμηλής συχνότητας παίζουν σημαντικό ρόλο στο πλαίσιο της αναγνώρισης της δΛΣ στο resting-state fMRI. Κατά συνέπεια, είναι προτιμότερο να εκτελεστεί προσεκτική αφαίρεση των ακραίων τιμών (outliers) στο στάδιο προ-επεξεργασίας αντί να επιχειρείται η αντιμετώπιση των αρνητικών συνεπειών τους κατά την ανάλυση κυλιόμενου παραθύρου με διαφορετικές συναρτήσεις παραθύρου. Υπό την προϋπόθεση ότι ο θόρυβος κίνησης δεν είναι υπερβολικός η επιλογή του ορθογώνιου παραθύρου είναι επαρκής.

3.6 Βιβλιογραφία

- Abrol, A., Damaraju, E., Miller, R. L., Stephen, J. M., Claus, E. D., Mayer, A. R., & Calhoun, V. D. (2017). Replicability of time-varying connectivity patterns in large resting state fMRI samples. *NeuroImage*, *163*, 160-176. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.020
- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., & Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, *26*(1), 63-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex*, *24*(3), 663-676. doi: 10.1093/cercor/bhs352
- Barttfeld, P., Uhrig, L., Sitt, J. D., Sigman, M., Jarraya, B., & Dehaene, S. (2015). Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *112*(3), 887-892. doi: 10.1073/pnas.1418031112
- Betzel, R. F., Fukushima, M., He, Y., Zuo, X. N., & Sporns, O. (2016). Dynamic fluctuations coincide with periods of high and low modularity in resting-state functional brain networks. *NeuroImage*, *127*, 287-297. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.001
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537-541. doi: 10.1002/mrm.1910340409
- Bloomfield, P. (2000). *Fourier analysis of time series: an introduction*: Wiley.
- Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, *50*(1), 81-98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.011

- Choe, A. S., Nebel, M. B., Barber, A. D., Cohen, J. R., Xu, Y., Pekar, J. J., . . . Lindquist, M. A. (2017). Comparing test-retest reliability of dynamic functional connectivity methods. *NeuroImage*, *158*, 155-175. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.005
- Damaraju, E., Allen, E. A., Belger, A., Ford, J. M., McEwen, S., Mathalon, D. H., . . . Calhoun, V. D. (2014). Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin*, *5*, 298-308. doi: 10.1016/j.nicl.2014.07.003
- F. Kaiser, J. (1977). *Nonrecursive digital filter design using the I-sinh window function* (Vol. 1974).
- Falahpour, M., Thompson, W. K., Abbott, A. E., Jahedi, A., Mulvey, M. E., Datko, M., . . . Muller, R. A. (2016). Underconnected, But Not Broken? Dynamic Functional Connectivity MRI Shows Underconnectivity in Autism Is Linked to Increased Intra-Individual Variability Across Time. *Brain Connect*, *6*(5), 403-414. doi: 10.1089/brain.2015.0389
- Glasser, M. F., Sotiropoulos, S. N., Wilson, J. A., Coalson, T. S., Fischl, B., Andersson, J. L., . . . Consortium, W. U.-M. H. (2013). The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage*, *80*, 105-124. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.127
- Harris, F. J. (1978). On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. *Proceedings of the IEEE*, *66*(1), 51-83. doi: 10.1109/proc.1978.10837
- Heeger, D. (2000). Poisson model of spike generation. Retrieved 21/03, 2019, from www.cns.nyu.edu/~david/handouts/poisson.pdf
- Hindriks, R., Adhikari, M. H., Murayama, Y., Ganzetti, M., Mantini, D., Logothetis, N. K., & Deco, G. (2016). Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage*, *127*, 242-256. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.055
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., . . . Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, *80*, 360-378. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Gati, J. S., Everling, S., & Menon, R. S. (2013). Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. *Hum Brain Mapp*, *34*(9), 2154-2177. doi: 10.1002/hbm.22058
- Leonardi, N., & Van De Ville, D. (2015). On spurious and real fluctuations of dynamic functional connectivity during rest. *NeuroImage*, *104*, 430-436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.007
- Liegeois, R., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Zhou, J., & Yeo, B. T. T. (2017). Interpreting temporal fluctuations in resting-state functional connectivity MRI. *NeuroImage*, *163*, 437-455. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.012
- Lindquist, M. A., Xu, Y., Nebel, M. B., & Caffo, B. S. (2014). Evaluating dynamic bivariate correlations in resting-state fMRI: a comparison study and a new approach. *NeuroImage*, *101*, 531-546. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.052
- Marusak, H. A., Calhoun, V. D., Brown, S., Crespo, L. M., Sala-Hamrick, K., Gotlib, I. H., & Thomason, M. E. (2017). Dynamic functional connectivity of neurocognitive networks in children. *Hum Brain Mapp*, *38*(1), 97-108. doi: 10.1002/hbm.23346
- Miller, R. L., Yaesoubi, M., & Calhoun, V. D. (2014). *Higher dimensional analysis shows reduced dynamism of time-varying network connectivity in schizophrenia patients*. Paper

- presented at the 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2014.
- Monti, R. P., Hellyer, P., Sharp, D., Leech, R., Anagnostopoulos, C., & Montana, G. (2014). Estimating time-varying brain connectivity networks from functional MRI time series. *NeuroImage*, *103*, 427-443. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.033
- Oppenheim, A. V., Schaffer, R. W., & Buck, J. R. (1999). *Discrete-time Signal Processing*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Pereda, E., Quiroga, R. Q., & Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog Neurobiol*, *77*(1-2), 1-37. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.10.003
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, *59*(3), 2142-2154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*, *84*, 320-341. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.048
- Power, J. D., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2015). Recent progress and outstanding issues in motion correction in resting state fMRI. *NeuroImage*, *105*, 536-551. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.044
- Pozzi, F., Di Matteo, T., & Aste, T. (2012). Exponential smoothing weighted correlations. *The European Physical Journal B*, *85*(6). doi: 10.1140/epjb/e2012-20697-x
- Preti, M. G., Bolton, T. A., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, *160*, 41-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.061
- Prichard, D., & Theiler, J. (1994). Generating surrogate data for time series with several simultaneously measured variables. *Phys Rev Lett*, *73*(7), 951-954. doi: 10.1103/PhysRevLett.73.951
- Rashid, B., Arbabshirani, M. R., Damaraju, E., Cetin, M. S., Miller, R., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2016). Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity. *NeuroImage*, *134*, 645-657. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.051
- Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M. R., Pickard, J. D., Menon, D., & Bullmore, E. (2005). Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*, *15*(9), 1332-1342. doi: 10.1093/cercor/bhi016
- Savva, A. D., Mitsis, G. D., & Matsopoulos, G. K. (2019). Assessment of dynamic functional connectivity in resting-state fMRI using the sliding window technique. *Brain Behav*, *9*(4), e01255. doi: 10.1002/brb3.1255
- Schreiber, T., & Schmitz, A. (2000). Surrogate time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, *142*(3-4), 346-382. doi: 10.1016/s0167-2789(00)00043-9
- Shakil, S., Lee, C. H., & Keilholz, S. D. (2016). Evaluation of sliding window correlation performance for characterizing dynamic functional connectivity and brain states. *NeuroImage*, *133*, 111-128. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.074

- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cereb Cortex*, *22*(1), 158-165. doi: 10.1093/cercor/bhr099
- Smith, S. M., Beckmann, C. F., Andersson, J., Auerbach, E. J., Bijsterbosch, J., Douaud, G., . . . Consortium, W. U.-M. H. (2013). Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage*, *80*, 144-168. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.039
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., Ugurbil, K., & Consortium, W. U.-M. H. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *NeuroImage*, *80*, 62-79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- Welch, P. (1967). The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, *15*(2), 70-73. doi: 10.1109/tau.1967.1161901
- Zalesky, A., Fornito, A., Cocchi, L., Gollo, L. L., & Breakspear, M. (2014). Time-resolved resting-state brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *111*(28), 10341-10346. doi: 10.1073/pnas.1400181111
- Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., Long, X. Y., Cao, Q. J., . . . Zang, Y. F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods*, *172*(1), 137-141. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.012

Κεφάλαιο 4: Μέθοδος Κυλιόμενου Παραθύρου με Διαφορετικές Μετρικές

4.1 Εισαγωγή

Παρά την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου, έχει προταθεί ότι ένα σημείο αναφοράς απουσιάζει από τα πλαίσια της αξιολόγησης της δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI (Shakil, Lee, & Keilholz, 2016). Στην τελευταία αυτή μελέτη δημιουργήθηκαν προσομοιωμένα δίκτυα ηρεμίας για να εκτιμηθούν οι παράμετροι του κυλιόμενου παραθύρου όπως το μήκος παραθύρου, η μετατόπιση, ο τύπος και επιλογές σχετικά με το θόρυβο και το φιλτράρισμα, χρησιμοποιώντας τη γραμμική συσχέτιση Pearson ως μετρική ΛΣ. Η μελέτη προσομοίωσής τους πρότεινε ότι η ανίχνευση μεταβάσεων μεταξύ διαφορετικών καταστάσεων εγκεφάλου (brain states) εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μήκος παραθύρου και την μετατόπιση (Shakil et al., 2016).

Σε αυτό το πλαίσιο, ο κύριος στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι η αυστηρή διερεύνηση της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου για την ανίχνευση δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI, εστιάζοντας στην επιλογή της μετρικής ΛΣ και του μεγέθους του παραθύρου. Συγκεκριμένα, θεωρείται ένα ευρύ φάσμα μετρικών συσχέτισης, μερικές από τις οποίες, εξ' όσων γνωρίζουμε, δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες τέτοιες μελέτες. Επιπλέον, εξετάζεται διεξοδικά η επίδραση του μεγέθους του παραθύρου σε κάθε εξεταζόμενη μετρική, με στόχο να προσδιοριστεί η ευαισθησία της καθεμίας ως προς την επιλογή αυτή. Χρησιμοποιούνται τα ίδια δεδομένα όπως και στο Κεφάλαιο 3 (HCP S900) (Van Essen et al., 2013), τα οποία συλλέχθηκαν από 100 υγιείς και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με 50 άτομα η καθεμία για να σχηματίσουν ένα πλαίσιο δοκιμής-επανελέγχου (test-retest). Ένα πλαίσιο ελέγχου στατιστικών υποθέσεων, βασισμένο στη δημιουργία surrogate δεδομένων με χρήση των μεθόδων Multivariate Phase Randomization (MVPR) και Multivariate Auto-Regressive (MVAR), χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της παρουσίας δΛΣ μεταξύ περιοχών του DMN για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων.

4.2 Μεθοδολογία

Το διάγραμμα ροής στην Εικόνα 4.1 απεικονίζει τη διαδικασία που ακολουθήθηκε. Εφόσον η διαδικασία αυτή έχει μεγάλες ομοιότητες με αυτήν του Κεφαλαίου 3 (Εικόνα 3.1), παρακάτω παρέχεται μια λεπτομερής περιγραφή στις επιμέρους διαδικασίες που είναι διαφορετικές, ενώ για όσες είναι ίδιες παρέχονται οι σχετικές παραπομπές στις ενότητες του προηγούμενου κεφαλαίου.

4.2.1 Λήψη δεδομένων και προ-επεξεργασία

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες του παρόντος κεφαλαίου ήταν ίδια με αυτά του Κεφαλαίου 3. Κατά συνέπεια, διατηρήθηκαν οι ίδιες παράμετροι λήψης αλλά και προ-επεξεργασίας. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτές τις διαδικασίες μπορούν να βρεθούν στην Ενότητα 3.2.1. Για να εκτελεστεί η διαδικασία δοκιμής-επανελέγχου (test-retest), το αρχικό σύνολο δεδομένων χωρίστηκε σε δύο ομάδες καθεμία από τις οποίες αποτελούνταν από 50 άτομα. Στη συνέχεια, οι όροι «Σύνολο Δεδομένων Α» και «Σύνολο Δεδομένων Β» χρησιμοποιούνται εναλλάξ με τους όρους «test» και «retest», αντίστοιχα.

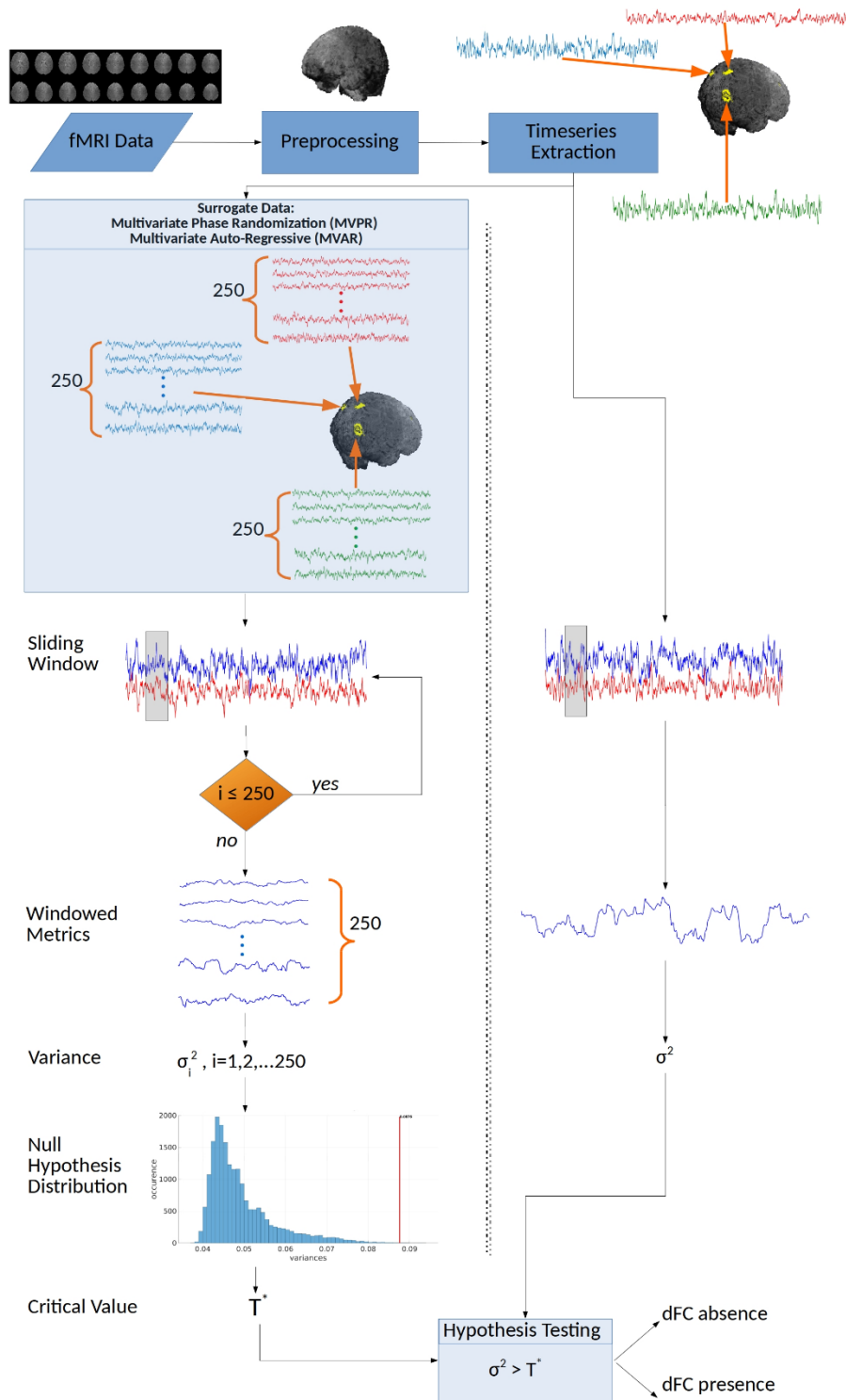
4.2.2 Εξαγωγή χρονοσειρών

Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με την Ενότητα 3.2.2 για την εξαγωγή των 13 χρονοσειρών που αντιπροσωπεύουν το DMN.

4.2.3 Surrogate δεδομένα

Το κίνητρο για τη χρήση surrogate δεδομένων παραμένει το ίδιο όπως αναφέρεται και στην Ενότητα 3.2.3, δηλαδή ο ορισμός της μηδενικής υπόθεσης (απουσία δΛΣ) καθώς δεν υπάρχει κάποιο σημείο αναφοράς (gold standard) στη δΛΣ. Στο παρόν κεφάλαιο χρησιμοποιήθηκαν δύο μεθοδολογίες για την κατασκευή αυτών των δεδομένων: η μέθοδος MVPR, η οποία περιγράφεται στην Ενότητα 3.2.3 και η μέθοδος MVAR η οποία ευνοήθηκε έναντι της διμεταβλητής (bivariate) εναλλακτικής επιλογής, καθώς η τελευταία μπορεί να εισάγει μεγάλο αριθμό σημαντικών δυναμικών συνδέσεων (ψευδώς θετικά – false positives) (Liegeois, Laumann, Snyder, Zhou, & Yeo, 2017). Παρακάτω περιγράφεται η μέθοδος MVAR.

Τα autoregressive μοντέλα αντιπροσωπεύουν την έξοδο μιας τυχαίας μεταβλητής ως γραμμικό συνδυασμό των προηγούμενων τιμών της (Efron & Tibshirani, 1986). Τα μοντέλα MVAR αντιπροσωπεύουν ένα σύνολο σημάτων ως συνδυασμό τόσο των δικών τους προηγούμενων τιμών όσο και των προηγούμενων τιμών όλων των άλλων σημάτων του ιδίου συνόλου (Lütkeorhl, 2005). Η στάθμιση της επίδρασης των προηγούμενων τιμών σήματος δίνεται από την Εξ. (4.1), όπου ένα στατικό μοντέλο MVAR προσαρμόστηκε αρχικά στις χρονοσειρές BOLD:



Εικόνα 4.1: Επισκόπηση της εξετασθείσας διαδικασίας για την αξιολόγηση της δΛΣ με τη μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου.

$$\begin{aligned}
 x_1(t) &= \sum_{i=1}^p a_i^{x_1} x_1(t-i) + \sum_{i=1}^p b_i^{x_1} x_2(t-i) + \dots + \sum_{i=1}^p w_i^{x_1} x_n(t-i) + \varepsilon^{x_1}(t) \\
 x_2(t) &= \sum_{i=1}^p a_i^{x_2} x_1(t-i) + \sum_{i=1}^p b_i^{x_2} x_2(t-i) + \dots + \sum_{i=1}^p w_i^{x_2} x_n(t-i) + \varepsilon^{x_2}(t) \\
 &\vdots \\
 &\vdots \\
 x_n(t) &= \sum_{i=1}^p a_i^{x_n} x_1(t-i) + \sum_{i=1}^p b_i^{x_n} x_2(t-i) + \dots + \sum_{i=1}^p w_i^{x_n} x_n(t-i) + \varepsilon^{x_n}(t)
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

όπου $n = 13$.

Επιπλέον, η Εξ. (4.1) μπορεί να γραφτεί με συμβολισμό μήτρας (matrix notation) ως εξής:

$$\mathbf{x}(t) = A_1 \mathbf{x}(t-1) + A_2 \mathbf{x}(t-2) + \dots + A_p \mathbf{x}(t-p) + \boldsymbol{\varepsilon}(t) \tag{4.2}$$

όπου: $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$ είναι οι ταυτόχρονα καταγεγραμμένες χρονοσειρές BOLD,

$\boldsymbol{\varepsilon} = [\varepsilon^{x_1}, \varepsilon^{x_2}, \dots, \varepsilon^{x_n}]^T$ εκφράζει τα υπόλοιπα (residuals) μετά την προσαρμογή του μοντέλου και

$$A_i = \begin{bmatrix} a_i^{x_1} & b_i^{x_1} & \dots & w_i^{x_1} \\ a_i^{x_2} & b_i^{x_2} & \dots & w_i^{x_2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_i^{x_n} & b_i^{x_n} & \dots & w_i^{x_n} \end{bmatrix} \quad i = 1, 2, \dots, p, \text{ είναι η μήτρα των συντελεστών.}$$

Ο βαθμός του πολυωνύμου p ορίζει το πλήθος των παρελθουσών τιμών του σήματος που λαμβάνονται υπόψη στο μοντέλο MVAR. Η τιμή του p επιλέχθηκε με βάση την ελαχιστοποίηση του κριτηρίου Schwarz Bayesian (Schwarz Bayesian Criterion – SBC) (Zalesky, Fornito, Cocchi, Gollo, & Breakspear, 2014). Έχοντας υπολογίσει τον πίνακα συντελεστών A_i , τα surrogate δεδομένα δημιουργήθηκαν ακολουθώντας τη διαδικασία που παρουσιάστηκε σε προηγούμενες μελέτες (Chang & Glover, 2010; Savva, Mitsis, & Matsopoulos, 2019; Zalesky et al., 2014). Συγκεκριμένα, υλοποιήθηκαν τα ακόλουθα βήματα:

- **Βήμα 1**

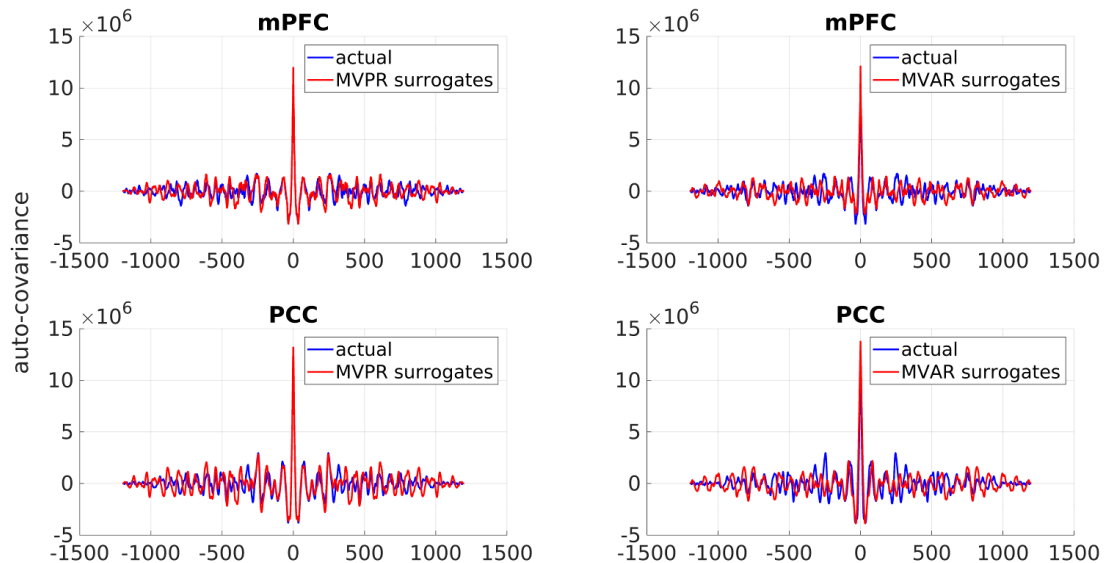
Επιλογή ενός τυχαίου σημείου t_0 από την ομοιόμορφη κατανομή, που ικανοποιεί τη συνθήκη $1 \leq t_0 \leq T - p$

- **Βήμα 2**

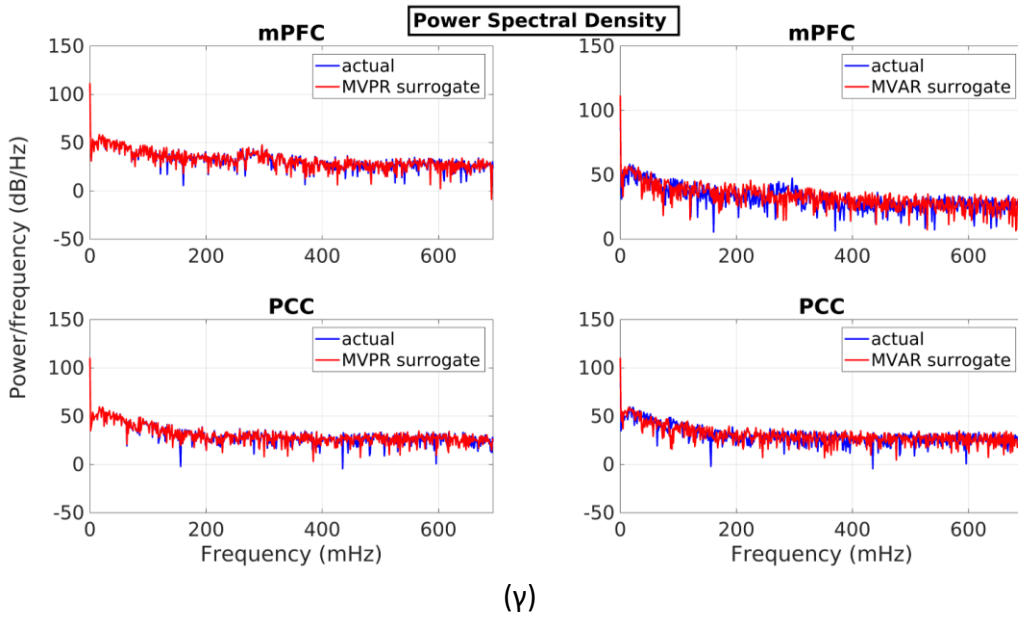
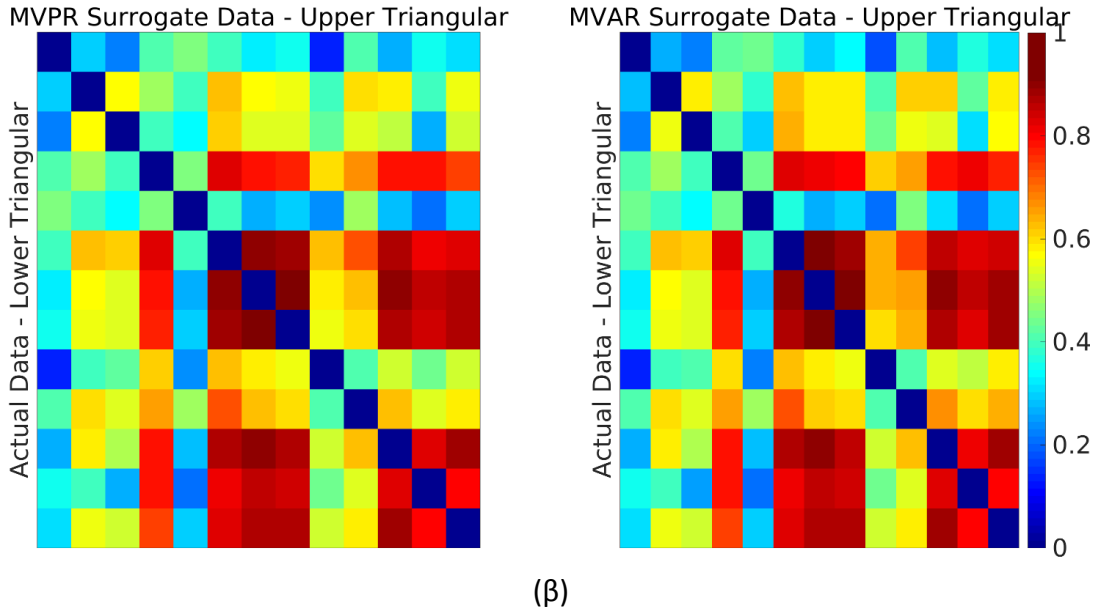
Αρχικοποίηση ενός surrogate δεδομένου $x_s(t) = \mathbf{x}(\hat{t})$, όπου $t = 1, 2, \dots, p$ και $\hat{t} = t_0, t_0 + 1, \dots, t_0 + p - 1$. Αυτό το βήμα καθορίζει ουσιαστικά τις πρώτες p τιμές του surrogate δεδομένου να είναι ένα σύνολο από p γειτονικές τιμές από τις αρχικές χρονοσειρές.

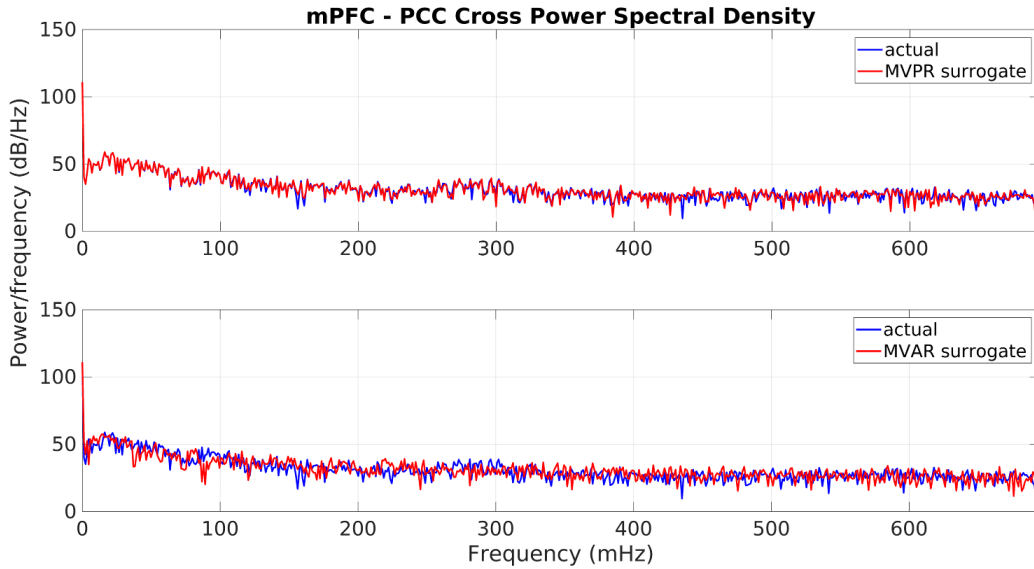
- **Βήμα 3**
Για $t = p + 1, \dots, T$ επιλογή ενός ομοιόμορφα τυχαίου σημείου \tilde{t} ($1 \leq \tilde{t} \leq T - p$) και έστω $\tilde{\xi}(t) = \xi(\tilde{t})$. Με αυτό το βήμα ένα νέο σύνολο υπολοίπων κατασκευάζεται δειγματοληπτώντας με ομοιόμορφα τυχαίο τρόπο τα υπόλοιπα του μοντέλου (Εξ. (4.2)).
- **Βήμα 4**
Υπολογισμός $x_s(t) = A_1 x_s(t - 1) + A_2 x_s(t - 2) + \dots + A_p x_s(t - p) + \tilde{\xi}(t)$

Ακολουθώντας τα βήματα 1-4, λαμβάνεται ένα surrogate αντίγραφο. Όπως και στο Κεφάλαιο 3, παρήχθησαν συνολικά 250 surrogate δεδομένα για κάθε ένα από τα 100 άτομα (Hindriks et al., 2016; Zalesky et al., 2014). Αναφορικά με τις ιδιότητες των αρχικών δεδομένων, η προσέγγιση MVPR διατηρεί λίγο καλύτερα τις ιδιότητες: αυτο-συνδιακύμανση (auto-covariance), στατική ετερο-συσχέτιση (stationary cross-correlation), φασματική πυκνότητα ισχύος (power spectral density), cross power spectral density και κατανομή πλάτους (amplitude distribution), σε σύγκριση με την μέθοδο MVAR, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 4.3. Επομένως, εστιάζουμε στα αποτελέσματα που ελήφθησαν από την μέθοδο MVPR.

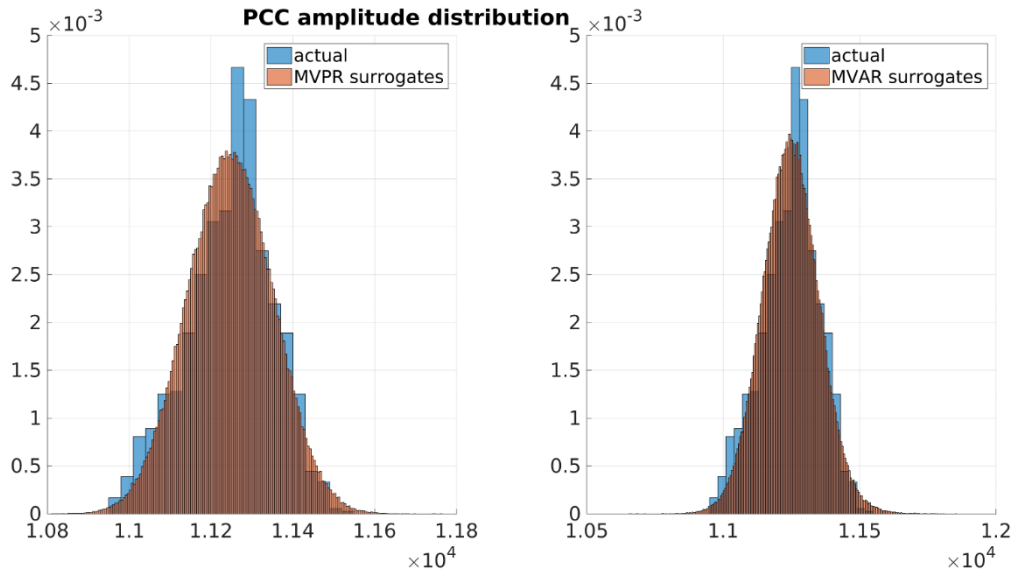


(α)





(δ)



(ε)

Εικόνα 4.2: Ιδιότητες των αρχικών δεδομένων που διατηρήθηκαν στα surrogate δεδομένα χρησιμοποιώντας τις μεθόδους MVPR και MVAR: (α) αυτο-συνδιακύμανση (auto-covariance), (β) στατική ετερο-συσχέτιση (stationary cross-correlation), (γ) φασματική πυκνότητα ισχύος (power spectral density), (δ) cross power spectral density και (ε) κατανομή πλάτους (amplitude distribution), από ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (106319). Στο (β), οι πάνω (αριστερά) γραμμές (στήλες) αντιπροσωπεύουν τις περιοχές με την ακόλουθη σειρά: Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

4.2.4 Μεθοδολογία κυλιόμενου παραθύρου

Χρησιμοποιήθηκε η ίδια μεθοδολογία με την Ενότητα 3.2.4 για την υλοποίηση της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου. Στο παρόν κεφάλαιο εξετάζονται διαφορετικές παράμετροι της μεθόδου από ότι στο προηγούμενο. Ειδικότερα, γίνεται χρήση ενός ορθογώνιου παραθύρου το οποίο κυλιέται κατά ένα χρονικό σημείο κάθε φορά, λαμβάνοντας υπόψη διαφορετικές μετρικές ΛΣ σε ένα ευρύ φάσμα μεγεθών παραθύρου.

4.2.5 Μετρικές λειτουργικής συνδεσιμότητας

Ένας από τους κύριους στόχους αυτού του κεφαλαίου ήταν η εξέταση της απόδοσης μιας ευρείας γκάμας γραμμικών (πλήρης και μερική συσχέτιση Pearson και Αντίστροφη Μήτρα Συνδιακύμανσης – Inverse Covariance Matrix) και μη γραμμικών (πλήρης και μερική συσχέτιση Spearman, συσχέτιση Kendall, Αμοιβαία Πληροφορία – Mutual Information, Διαφοροποίηση Πληροφορίας – Variation of Information, απόκλιση Kullback-Leibler, Πολλαπλασιασμός Χρονικών Παραγώγων – Multiplication of Temporal Derivatives) για την αξιολόγηση της δΛΣ σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες. Μια σύντομη περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μετρικών παρουσιάζεται παρακάτω.

4.2.5.1 Πλήρης γραμμική συσχέτιση Pearson

Η πλήρης συσχέτιση Pearson (Pearson linear correlation) (ρ) είναι μια γραμμική, συχνά χρησιμοποιούμενη μετρική σε μελέτες ΛΣ (Preti, Bolton, & Van De Ville, 2017). Εκφράζει τη γραμμική εξάρτηση ή τη συσχέτιση μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών X και Y ως:

$$\rho(X, Y) = \frac{\mathbb{E}[(X - \bar{\mu}_X)(Y - \bar{\mu}_Y)]}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (4.3)$$

όπου ο τελεστής \mathbb{E} υποδηλώνει την αναμενόμενη τιμή, ενώ $(\bar{\mu}_X, \sigma_X)$ και $(\bar{\mu}_Y, \sigma_Y)$ υποδηλώνουν την μέση τιμή και τυπική απόκλιση των τυχαίων μεταβλητών X και Y , αντίστοιχα.

4.2.5.2 Μερική συσχέτιση Pearson

Οι μερικές συσχετίσεις μπορούν να είναι χρήσιμες σε περιπτώσεις όπου το επιθυμητό μέτρο είναι ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών μετά την αφαίρεση της επίδρασης όλων των υπολοίπων μεταβλητών συνήθως μέσω γραμμικής παλινδρόμησης (Smith et al., 2011). Έστω ότι X, Y είναι δύο τυχαίες μεταβλητές και Z ένα σύνολο μεταβλητών των οποίων η επίδραση πρέπει να αφαιρεθεί από τα X και Y . Αρχικά, εφαρμόζεται ένα στάδιο γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ του X με το Z , καθώς και μεταξύ του Y με το Z ως:

$$\begin{aligned} X &= \beta_X Z + \varepsilon_X \\ Y &= \beta_Y Z + \varepsilon_Y \end{aligned} \quad (4.4)$$

Μετά τον υπολογισμό των συντελεστών παλινδρόμησης (β_X, β_Y) και των υπολοίπων $(\varepsilon_X, \varepsilon_Y)$, η μερική συσχέτιση Pearson (Pearson partial correlation) αποκτάται με τον υπολογισμό της γραμμικής συσχέτισης Pearson των υπολοίπων, δηλαδή με την εκτίμηση $\rho(\varepsilon_X, \varepsilon_Y)$ στην Εξ. (4.3).

4.2.5.3 Αντίστροφη μήτρα συνδιακύμανσης

Μια εναλλακτική γραμμική μετρική που χρησιμοποιείται συνήθως σε μελέτες ΛΣ είναι η αντίστροφη μήτρα συνδιακύμανσης (Inverse Covariance Matrix – ICOV) η οποία επίσης αναφέρεται και ως μήτρα ακριβείας (precision matrix). Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο άμεσος υπολογισμός της μήτρας συνδιακύμανσης με την αντιστροφή της μήτρας είναι ένα κακώς ορισμένο πρόβλημα, ειδικά σε περιπτώσεις όπου ο αριθμός των σημείων στην εξεταζόμενη χρονοσειρά είναι συγκρίσιμος με το πλήθος των συνδέσεων των περιοχών του εγκεφάλου. Αυτό αποδίδει μια κακή εκτίμηση που μπορεί να αποκλίνει από την πραγματική μήτρα συνδιακύμανσης (Varoquaux & Craddock, 2013). Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος έχει προταθεί μια επαναληπτική διαδικασία βελτιστοποίησης βασισμένη στην μέθοδο συρρίκνωσης Ledoit-Wolf για την άμεση εκτίμηση της μήτρας και έχει αναφερθεί ότι επιτυγχάνει καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με την τυπική αντιστροφή της (Ledoit & Wolf, 2004; Varoquaux & Craddock, 2013). Η διαδικασία βελτιστοποίησης συνίσταται στην εφαρμογή μιας συνάρτησης κόστους με τη μορφή μιας L_1 νόρμας στην μήτρα ακριβείας προκειμένου να επιβληθεί ένας μικρός αριθμός συντελεστών να είναι μη μηδενικοί. Το κόστος αυτό ελέγχεται από μια παράμετρο κανονικοποίησης λ που ορίστηκε σε 0.1 στο παρόν κεφάλαιο, ακολουθώντας τους (Barttfeld et al., 2015).

4.2.5.4 Συσχέτιση Spearman

Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (Spearman rank correlation) (ρ_s) είναι μια μη γραμμική μετρική που ποσοτικοποιεί την αλληλεξάρτηση των βαθμών (ranks) μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών X και Y (Thompson & Fransson, 2015). Η εκτίμησή της συνίσταται στον υπολογισμό της γραμμικής συσχέτισης Pearson μεταξύ των κατατάξεων (ranked variables) rX και rY , όπως λαμβάνονται με την ταξινόμηση των τιμών κάθε τυχαίας μεταβλητής σε αύξουσα σειρά και την ανάθεση ετικετών κατάταξης $1^{\text{η}}$, $2^{\text{η}}$, $3^{\text{η}}$ κλπ. σε κάθε μία από αυτές. Στη συνέχεια, η ρ_s μπορεί να υπολογιστεί ως:

$$\rho_s(X, Y) = \frac{\mathbb{E}[(rX - \overline{\mu_{rX}})(rY - \overline{\mu_{rY}})]}{\sigma_{rX}\sigma_{rY}} \quad (4.5)$$

όπου $(\overline{\mu_{rX}}, \sigma_{rX})$ και $(\overline{\mu_{rY}}, \sigma_{rY})$ υποδεικνύουν τη μέση τιμή και τυπική απόκλιση των ταξινομημένων μεταβλητών rX και rY , αντίστοιχα.

4.2.5.5 Μερική συσχέτιση Spearman

Παρόμοια με τη μερική συσχέτιση Pearson η μερική συσχέτιση Spearman (Spearman partial correlation) ποσοτικοποιεί τη συσχέτιση μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών, όταν τα αποτελέσματα όλων των υπολοίπων έχουν αφαιρεθεί (Smith et al., 2011). Παρόμοια με τη

διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω για την μερική συσχέτιση Pearson εκτελέστηκε ένα στάδιο γραμμικής παλινδρόμησης όπως παρουσιάζεται στην Εξ. (4.4) και στη συνέχεια, τα υπόλοιπα $(\varepsilon_X, \varepsilon_Y)$ χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της μερικής συσχέτισης Spearman $\rho_s(\varepsilon_X, \varepsilon_Y)$ (Εξ. (4.5)).

4.2.5.6 Συσχέτιση Kendall

Η συσχέτιση Kendall (Kendall correlation) (τ) είναι μια άλλη μη γραμμική μετρική για την αξιολόγηση της αλληλεξάρτησης των βαθμών (Kendall, 1938). Για να γίνει ο υπολογισμός, οι τιμές των τυχαίων μεταβλητών X και Y διατάσσονται σε ζεύγη: $(x_i, y_i), i = 1, 2, \dots, N$, όπου N είναι ο συνολικός αριθμός των παρατηρήσεων. Στη συνέχεια, γίνεται σύγκριση μεταξύ όλων των ζευγών (x_i, y_i) και (x_j, y_j) με $i \neq j$, προκειμένου να εξαχθεί το συμπέρασμα εάν τα ζεύγη μπορούν να επισημανθούν ως *σύμφωνα* (*concordant*), *ασύμφωνα* (*discordant*) ή *κανένα από αυτά*. Οι προϋποθέσεις αυτού του χαρακτηρισμού είναι:

- Εάν $\{(x_i > x_j) \text{ KAI } (y_i > y_j)\} \cup \{(x_i < x_j) \text{ KAI } (y_i < y_j)\}$, τα ζεύγη είναι *σύμφωνα*. Ο συνολικός αριθμός σύμφωνα ζευγών συμβολίζεται ως N_C .
- Εάν $\{(x_i > x_j) \text{ KAI } (y_i < y_j)\} \cup \{(x_i < x_j) \text{ KAI } (y_i > y_j)\}$, τα ζεύγη είναι *ασύμφωνα*. Ο συνολικός αριθμός ασύμφωνων ζευγών συμβολίζεται ως N_D .
- Εάν $(x_i = x_j) \text{ KAI } (y_i = y_j)$, τα ζεύγη δεν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ούτε ως σύμφωνα ούτε ως ασύμφωνα και επομένως δεν χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του τ Kendall.

Τελικά, η συσχέτιση Kendall υπολογίζεται ως:

$$\tau(X, Y) = \frac{2(N_C - N_D)}{N(N - 1)} \quad (4.6)$$

4.2.5.7 Αμοιβαία πληροφορία

Η αμοιβαία πληροφορία (Mutual Information – MI) μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών (X, Y) μπορεί να οριστεί ως η ποσότητα πληροφορίας που μοιράζονται τα X και Y , όπως φαίνεται στην Εξ. (4.7). Η MI είναι μη γραμμική μετρική και συνήθως μετράται σε bits (Brown, Pockock, Zhao, & Luján, 2012).

$$I(X, Y) = \sum_{x \in X} \sum_{y \in Y} p(x, y) \log_2 \left(\frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} \right) \quad (4.7)$$

όπου $p(x, y)$ και $p(x), p(y)$ υποδηλώνουν τις από κοινού (joint) και περιθώριες (marginal) συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας (ΣΠΠ) των X και Y , αντίστοιχα. Εφόσον τα δεδομένα είναι διακριτοποιημένα οι αντίστοιχες ΣΠΠ υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας εκτιμητές ιστογραμμάτων με αριθμό bins ίσο με το συνολικό αριθμό χρονικών σημείων (Brown et al., 2012). Μετά την εκτίμηση των ιστογραμμάτων, η πιθανότητα κάθε παρατηρούμενης τιμής

υπολογίστηκε ως η αντίστοιχη συχνότητα εμφάνισης. Τέλος, έγινε κανονικοποίηση με τον συνολικό αριθμό των χρονικών σημείων (Brown et al., 2012).

4.2.5.8 Διαφοροποίηση πληροφορίας

Η διαφοροποίηση της πληροφορίας (Variation of Information – VI) είναι μια μη-γραμμική μετρική που εισήχθη πρόσφατα, αρχικά χρησιμοποιούμενη για την εκτίμηση της απόστασης μεταξύ δύο καταταμήσεων (clusterings) του ίδιου συνόλου δεδομένων (Meilă, 2007). Στην περίπτωση μας αυτή η μετρική χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της απόστασης μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών X, Y , όπως φαίνεται παρακάτω (Meilă, 2007):

$$VI(X, Y) = H(X) + H(Y) - 2I(X, Y) \quad (4.8)$$

όπου $H(X)$ είναι η εντροπία του X που υπολογίζεται ως: $H(X) = \sum_{i=1}^N p(x_i) \log_2 p(x_i)$. Η εντροπία του Y υπολογίζεται με παρόμοιο τρόπο, ενώ η $p(x_i)$ εκφράζει την πιθανότητα παρατήρησης της τιμής x_i και υπολογίστηκε όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

4.2.5.9 Απόκλιση Kullback-Leibler

Η απόκλιση Kullback-Leibler (Kullback-Leibler divergence) (KL) μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών X και Y , είναι μια μέτρηση της ομοιότητας μεταξύ των αντίστοιχων ΣΠΠ (Kullback, 1997). Συμβολίζοντας $p(x)$ και $p(y)$ τις ΣΠΠ των X και Y αντίστοιχα, η απόκλιση KL μπορεί να υπολογιστεί ως:

$$KL(X||Y) = \sum_{i=1}^N p(x) \log_2 \frac{p(x)}{p(y)} \quad (4.9)$$

Όπως φαίνεται από τον πιο πάνω ορισμό, η απόκλιση KL δεν είναι συμμετρική εφόσον $KL(X||Y) \neq KL(Y||X)$. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτό το ζήτημα, έχει προταθεί μια συμμετρική έκδοση η οποία χρησιμοποιήθηκε σε αυτό το κεφάλαιο (Johnson & Sinanovic, 2003):

$$KL_s(X||Y) = \frac{KL(X||Y) + KL(Y||X)}{2} \quad (4.10)$$

4.2.5.10 Πολλαπλασιασμός χρονικών παραγώγων

Ο πολλαπλασιασμός των χρονικών παραγώγων (Multiplication of temporal derivatives – MTD) είναι μια πρόσφατα προταθείσα μη γραμμική μετρική για τον προσδιορισμό της δΛΣ και περιλαμβάνει τον υπολογισμό της χρονικής παραγώγου (dt) και της τυπικής απόκλισής της (σ_{dt}), από την εξεταζόμενη χρονοσειρά (Shine et al., 2015). Αυτές οι ποσότητες στη συνέχεια συνδυάζονται για να ληφθεί η τελική μετρική χρησιμοποιώντας κινούμενο μέσο όρο ως εξής:

$$MTD_{ijt} = \frac{1}{2w + 1} \sum_{k=t-w}^{t+w} \frac{dt_{ik} \times dt_{jk}}{\sigma_i \times \sigma_j} \quad (4.11)$$

όπου i, j αντιπροσωπεύουν περιοχές του εγκεφάλου, t εκφράζει το χρόνο και w είναι το μήκος του παραθύρου.

4.2.6 Μέγεθος παραθύρου

Χρησιμοποιήθηκαν μεγέθη παραθύρου όπως στην Ενότητα 3.2.4.1.2, ήτοι από 20s μέχρι 150s με βήμα 10s, για την εξισορρόπηση μεταξύ επαρκούς πλήθους μεγεθών παραθύρων, δηλαδή 14 και του αυξημένου χρόνου επεξεργασίας για την εξαγωγή κατανομών υπό την μηδενική υπόθεση (Sanna et al., 2019).

4.2.7 Κατανομή μηδενικής υπόθεσης

Η κατασκευή της κατανομής μηδενικής υπόθεσης (απουσία δΛΣ) έγινε με τον ίδιο τρόπο όπως περιγράφηκε στην Ενότητα 3.2.5.

4.2.8 Έλεγχος υποθέσεων

Ο έλεγχος στατιστικών υποθέσεων διενεργήθηκε όπως έχει αναφερθεί στην Ενότητα 3.2.6, χρησιμοποιώντας ως επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$ με διόρθωση Bonferroni.

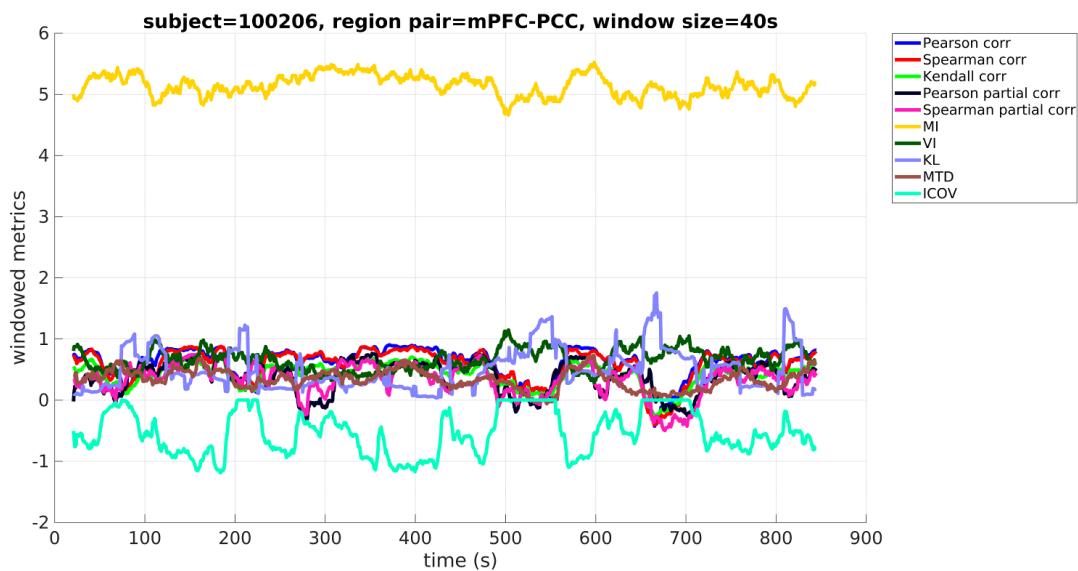
4.2.9 Λεπτομέρειες υλοποίησης

Όλες οι προαναφερθείσες μεθοδολογίες υλοποιήθηκαν σε περιβάλλον MATLAB® (MathWorks®, Natick, MA) χρησιμοποιώντας τόσο συναρτήσεις ανοιχτού κώδικα όσο και κώδικα που αναπτύχθηκε στα πλαίσια αυτής της διατριβής. Συγκεκριμένα, η εφαρμογή της μετρικής MTD βασίστηκε στον κώδικα που παρέχεται από τους (Shine et al., 2015), ενώ ο υπολογισμός της ICOV υλοποιήθηκε μέσω της συνάρτησης *L1precisionBCD.m* (Schmidt, 2006). Επιπλέον, για την εφαρμογή των μετρικών MI και VI χρησιμοποιήθηκε το MIToolbox v.3.0.1 (Brown et al., 2012). Αποσπάσματα κώδικα από (Schneider & Neumaier, 2001) και (Kugiumtzis & Tsimpiris, 2010) χρησιμοποιήθηκαν για την εφαρμογή της μεθόδου MVAR, ενώ η υλοποίηση της μεθόδου MVPR βασίστηκε στον ανοικτό κώδικα <https://github.com/CommonClimate/common-climate/blob/master/phaseran.m> (έκδοση 21/08/2011).

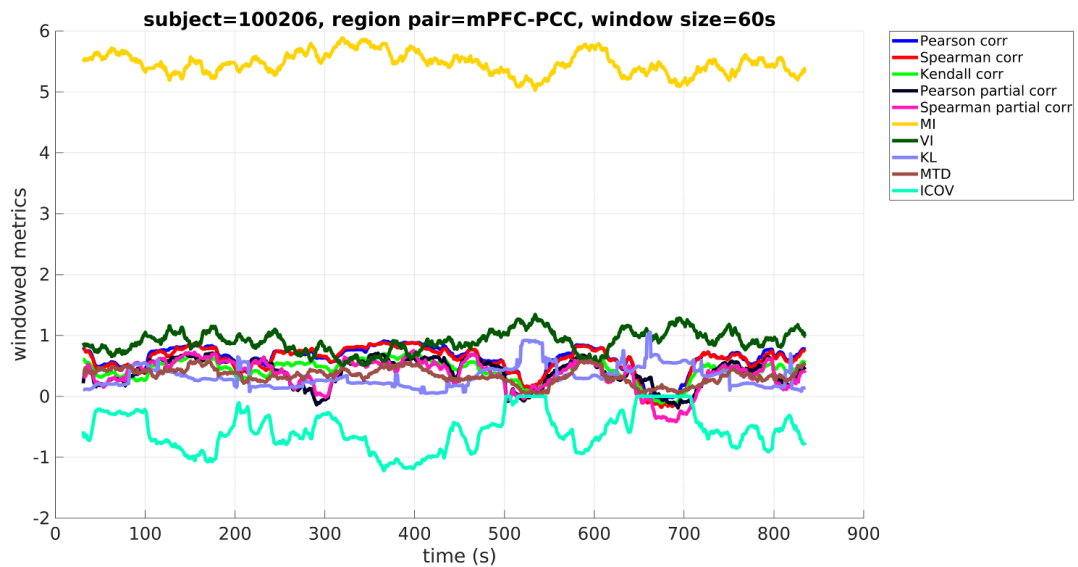
4.3 Αποτελέσματα

4.3.1 Επίδραση του μεγέθους παραθύρου στις παραθυροποιημένες τιμές των μετρικών

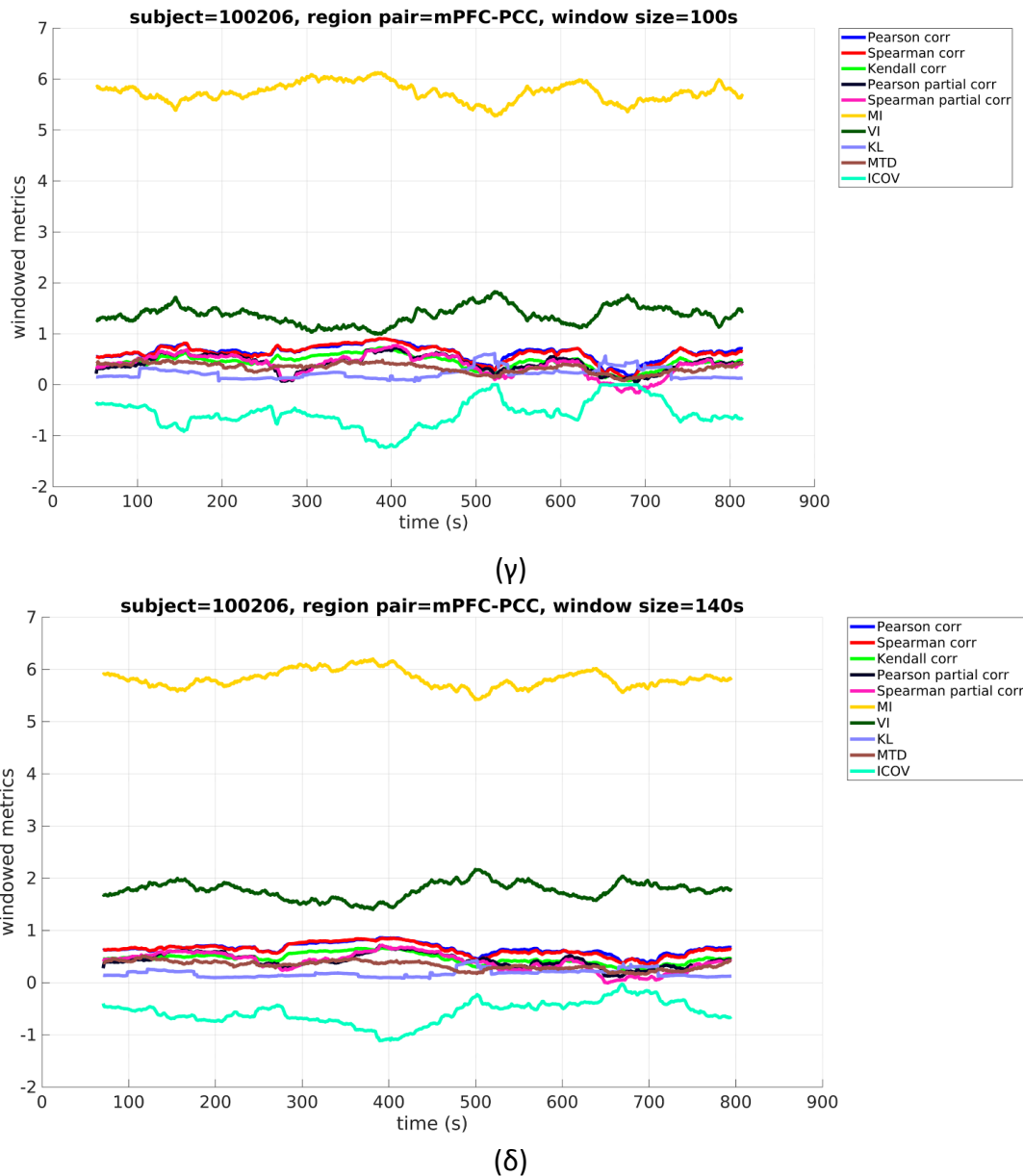
Για να εξεταστεί η επίδραση του μεγέθους του παραθύρου στις παραθυροποιημένες τιμές των μετρικών (windowed metric values), παρουσιάζονται γραφικές παραστάσεις για κάθε μετρική και επιλεγμένο μήκος παραθύρου από ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (100206), υποδεικνύοντας τον τρόπο με τον οποίο οι παραθυροποιημένες τιμές κυμάνθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Συγκεκριμένα, στην Εικόνα 4.3 παρουσιάζονται αυτές οι τιμές για κάθε παράθυρο κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας σάρωσης μεταξύ δύο περιοχών του DMN (medial Prefrontal Cortex και Posterior Cingulate Cortex), για μεγέθη παραθύρων 40s, 60s, 100s και 140s.



(α)



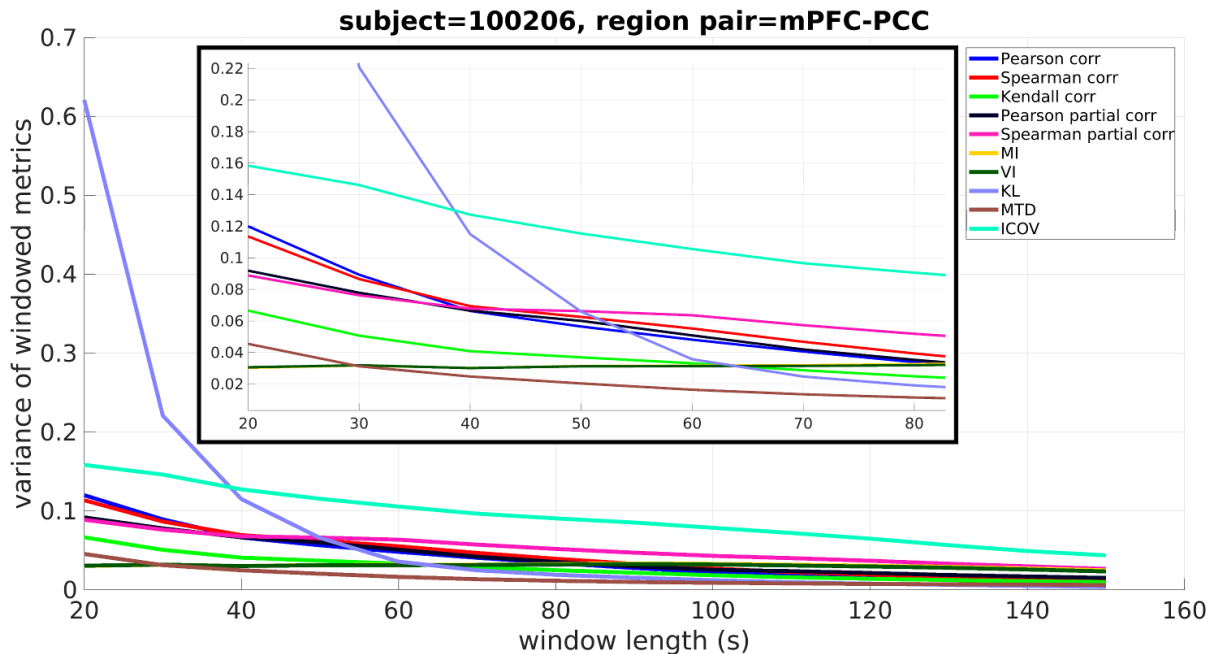
(β)



Εικόνα 4.3: Παραθυροποιημένες τιμές μετρικών μεταξύ του medial prefrontal cortex (mPFC) και posterior cingulate cortex (PCC) για όλες τις μετρικές ΛΣ και μήκη παραθύρων: (α) 40s, (β) 60s, (γ) 100s και (δ) 140s. Ένα μεγαλύτερο μέγεθος παραθύρου είχε ως αποτέλεσμα συντομότερες χρονικές σειρές τιμών μετρικών οι οποίες συγκλίνουν στη μέση τους τιμή, διαφορετική για κάθε μετρική. *Συντομογραφίες μετρικών*: MI: mutual information, VI: variation of information, KL: Kullback-Leibler, MTD: multiplication of temporal derivatives, ICOV: inverse covariance.

Οι παραθυροποιημένες τιμές των μετρικών στην Εικόνα 4.3 σχεδιάστηκαν στο μεσαίο χρονικό σημείο κάθε παραθύρου για ευκολότερη οπτική σύγκριση. Τα αυξανόμενα μεγέθη παραθύρων είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερες σε μήκος χρονοσειρές των τιμών των μετρικών, λόγω του χαμηλότερου συνολικού αριθμού παραθύρων. Επιπλέον, το λαμβανόμενο εύρος τιμών για κάθε

μετρική ΛΣ μειώθηκε με την αύξηση του μεγέθους του παραθύρου. Τα παράθυρα μεγαλύτερης διάρκειας είχαν ως αποτέλεσμα οι τιμές των μετρικών ΛΣ να συγκεντρώνονται σταδιακά γύρω από τη μέση τους τιμή, διαφορετική για κάθε μετρική. Το ίδιο μπορεί να φανεί στην Εικόνα 4.4, όπου η διακύμανση των παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών παρουσιάζεται για όλα τα μήκη παραθύρων. Συγκεκριμένα, η Εικόνα 4.4 απεικονίζει τη διακύμανση για το πλήρες εύρος τιμών και τιμών διακύμανσης μεταξύ $[0, 0.2]$ στο ένθετο σχήμα για καλύτερη ανάλυση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση στις τιμές διακύμανσης για την πλειοψηφία των μετρικών ΛΣ καθώς αυξάνεται το μέγεθος παραθύρου. Αυτή η πτώση είναι πιο απότομη για τα μεγέθη παραθύρων μεταξύ 20s και 60s.

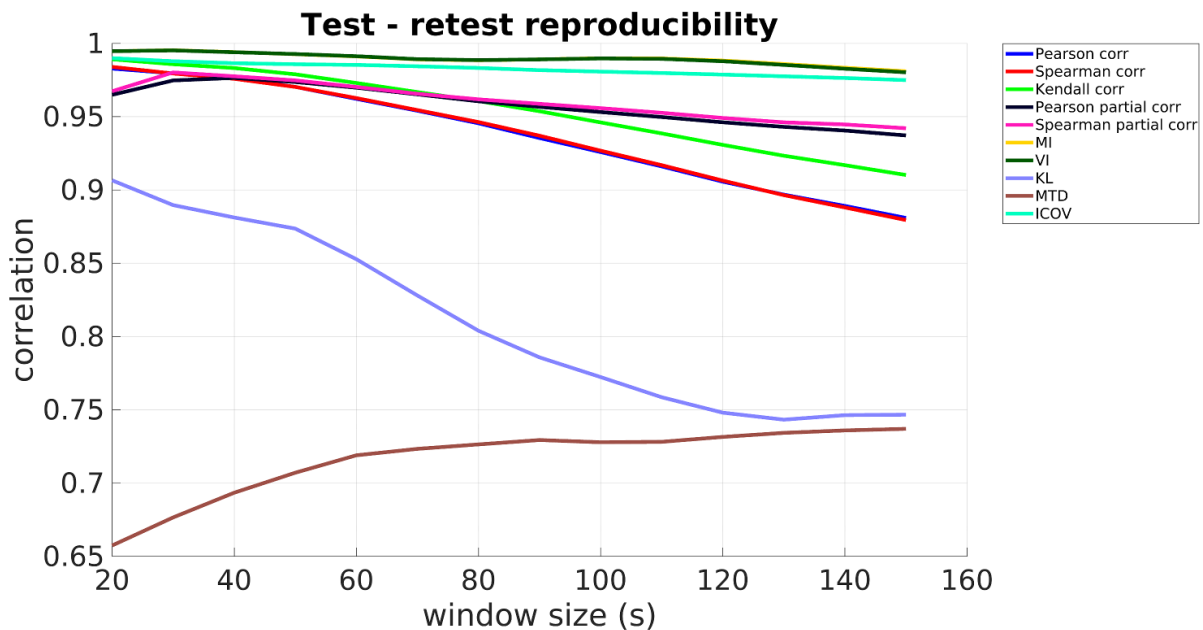


Εικόνα 4.4: Η διακύμανση των παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών ως συνάρτηση του μεγέθους παραθύρου για όλες τις μετρικές που εξετάστηκαν παρουσιάζει απότομη πτώση για μεγέθη μεταξύ 20s και 60s. Για μεγαλύτερα μεγέθη η διακύμανση συγκλίνει σταδιακά στο μηδέν. *Συντομογραφίες μετρικών:* MI: mutual information, VI: variation of information, KL: Kullback-Leibler, MTD: multiplication of temporal derivatives, ICOV: inverse covariance.

4.3.2 Επαναληψιμότητα εκτιμήσεων δΛΣ

Για να εκτιμηθεί η επαναληψιμότητα των μετρικών στην εκτίμηση της δΛΣ η αρχική ομάδα δεδομένων αποτελούμενη από 100 άτομα διαιρέθηκε σε δύο διαφορετικές ομάδες, έκαστη αποτελούμενη από 50 άτομα (Ενότητα 4.2.1). Για να εξεταστεί ο βαθμός ομοιότητας μεταξύ των δύο ομάδων υπολογίστηκε η συσχέτιση Pearson μεταξύ των εκτιμήσεων δΛΣ (διακύμανση των παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών) και για τα 78 ζεύγη περιοχών των δύο ομάδων, για κάθε μετρική ΛΣ και μέγεθος παραθύρου, μετά τον υπολογισμό του μέσου όρου σε όλα τα

άτομα της κάθε ομάδας. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα απεικονίζονται στην Εικόνα 4.5. Όπως φαίνεται, η πλειοψηφία των μετρικών είχε υψηλή απόδοση (συσχέτιση) στις εκτιμήσεις δΛΣ για όλα τα μεγέθη παραθύρων (συσχέτιση άνω του 0.85). Ορισμένες εξαιρέσεις περιλαμβάνουν τις μετρικές KL και MTD, όπου η πρώτη έδειξε μια απότομη πτώση προς τις τιμές συσχέτισης 0.75 για μεγέθη παραθύρων έως 120s. Επιπλέον, η MTD απέδωσε τις χαμηλότερες τιμές συσχέτισης σε σύγκριση με όλες τις άλλες μετρικές, αν και αυξήθηκε με ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου. Η Εικόνα 4.5 δείχνει ότι οι μετρικές MI και VI έχουν την υψηλότερη απόδοση, συνολικά. Επιπλέον, αν και αυτές οι δύο μετρικές απέδωσαν υψηλότερες τιμές συσχέτισης για μικρότερα μεγέθη παραθύρων, π.χ. 20s – 60s, δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως ένα κατάλληλο εύρος μεγεθών παραθύρων καθώς η εκτίμηση της δΛΣ σε αυτά τα μεγέθη μπορεί να μην είναι εύρωστη λόγω του μικρού αριθμού των χρονικών σημείων μέσα σε κάθε παράθυρο.



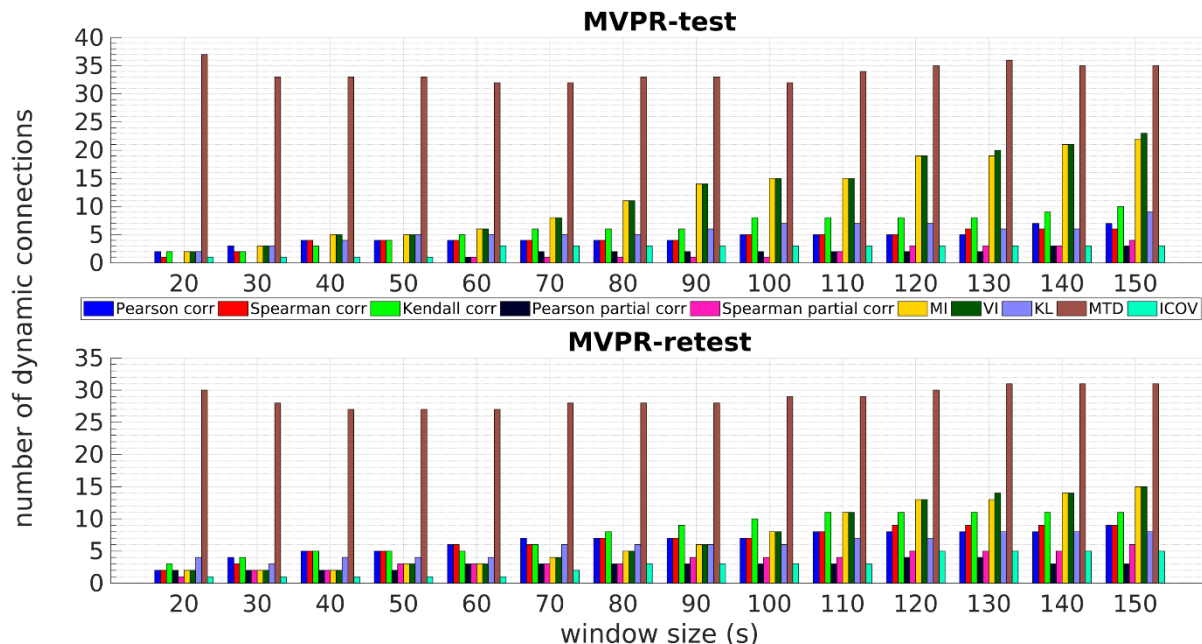
Εικόνα 4.5: Επαναληψιμότητα με δοκιμή-επανάλεγχο (test-retest) για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων. Οι μετρικές MI και VI απέδωσαν την υψηλότερη συσχέτιση στις εκτιμήσεις δΛΣ μεταξύ των δύο συνόλων δεδομένων, ενώ οι μετρικές KL και MTD φαίνεται να έχουν χαμηλή απόδοση καθώς η συσχέτιση ήταν χαμηλότερη από τις υπόλοιπες μετρικές. *Συνομογραφίες μετρικών:* MI: mutual information, VI: variation of information, KL: Kullback-Leibler, MTD: multiplication of temporal derivatives, ICOV: inverse covariance.

4.3.3 Επίδραση της μετρικής ΛΣ και του μεγέθους παραθύρου στο πλήθος των δυναμικών συνδέσεων

Η χρήση των διακυμάνσεων (fluctuations) των παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών ως ενδεικτική μέτρηση της δΛΣ μπορεί να είναι παραπλανητική καθώς οι υπολογισμένες τιμές ΛΣ είναι μια εκτίμηση της πραγματικής ΛΣ (Hindriks et al., 2016). Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.3 και Εικόνα 4.4 παρέχουν ορισμένες πληροφορίες σχετικά με

την επίδραση του μεγέθους του παραθύρου στη διακύμανση (fluctuation) των παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών, ενώ από την Εικόνα 4.5 είναι εφικτό να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την επαναληψιμότητα των εκτιμήσεων δΛΣ για κάθε μετρική. Εντούτοις, αυτές οι αναπαραστάσεις δεν μπορούν να οδηγήσουν σε απάντηση στο ερώτημα: «μπορεί η εξεταζόμενη μετρική ΛΣ να αναγνωρίσει δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές σε δεδομένα *resting-state fMRI*»; Επιπλέον, ο δεύτερος σκοπός του παρόντος κεφαλαίου είναι να διερευνήσει την επίδραση του μεγέθους του παραθύρου στην ανάλυση της δΛΣ σε κατάσταση ηρεμίας. Παρόλο που η Εικόνα 4.4 υποδεικνύει ότι η διακύμανση (σ^2) των παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών παραμένει σχετικά σταθερή για μέγεθος παραθύρου μεγαλύτερο από 60s και η Εικόνα 4.5 προτείνει ότι η συσχέτιση test-retest των μετρικών MI και VI είναι υψηλότερη για μεγέθη παραθύρων [20s, 60s], εντούτοις δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άμεσα για τον προσδιορισμό μιας κατάλληλης τιμής ή εύρους τιμών για το μήκος παραθύρου. Επομένως, χρησιμοποιήθηκε το πλαίσιο ελέγχου στατιστικών υποθέσεων που περιγράφεται στις Ενότητες 4.2.7 και 4.2.8 για να εκτιμηθεί η παρουσία της δΛΣ (H_0 απορρίπτεται) μεταξύ όλων των πιθανών ζευγών περιοχών για όλες τις μετρικές και μεγέθη παραθύρων, με επίπεδο σημαντικότητας 0.05. Για τον έλεγχο των σφαλμάτων λόγων των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Bonferroni (Hindriks et al., 2016; Savva et al., 2019). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε μια ενιαία μηδενική κατανομή για όλα τα ζεύγη με τη συγκέντρωση των μεμονωμένων κατανομών για να ληφθεί μια κατανομή με μεγάλο αριθμό δειγμάτων ($250 \times 78 = 19500$), ακολουθώντας τους (Savva et al., 2019; Zalesky et al., 2014).

Το πλήθος των δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών περιοχών χρησιμοποιώντας την προσέγγιση MVPR απεικονίζεται στην Εικόνα 4.6, τόσο για το σύνολο δεδομένων «δοκιμής» όσο και για το σύνολο δεδομένων «επανελέγχου». Τα αντίστοιχα αποτελέσματα από την προσέγγιση MVAR παρουσιάζονται στην Ενότητα B1 του Παραρτήματος Β (Εικόνα B3). Μια γενική παρατήρηση είναι ότι τα μεγαλύτερα παράθυρα απέδωσαν μεγαλύτερο πλήθος ζευγών περιοχών που εμφάνισαν δΛΣ, εκτός από την μετρική MTD. Στην περίπτωση αυτή το πλήθος των δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών ήταν σημαντικά υψηλότερο (≥ 25) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μετρικές. Οι μετρικές MI και VI απέδωσαν περισσότερα από 10 ζεύγη δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από 80s και 110s για τα σύνολα δεδομένων «δοκιμής» και «επανελέγχου», αντίστοιχα.



Εικόνα 4.6: Πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVPR και τα δεδομένα «test» (πάνω) και «retest» (κάτω). Ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου απέδωσε περισσότερα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη για όλες τις μετρικές, σε σύγκριση με ένα μικρότερο, εκτός από την μετρική MTD. *Συνομογραφίες μετρικών:* MI: mutual information, VI: variation of information, KL: Kullback-Leibler, MTD: multiplication of temporal derivatives, ICOV: inverse covariance.

4.3.4 Εντοπισμός δυναμικών συνδέσεων με το Posterior Cingulate Cortex

Το πλήθος των δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών δεν θα πρέπει να ερμηνεύεται ως αυξημένη στατιστική ισχύς για κάθε μετρική και μέγεθος παραθύρου λόγω της απουσίας ενός σημείου αναφοράς (Shakil et al., 2016). Στην Ενότητα 4.3.2 προτάθηκε από την Εικόνα 4.5 ότι οι μετρικές MI και VI έδωσαν υψηλές τιμές συσχέτισης για τις εκτιμήσεις δΛΣ μεταξύ των συνόλων δεδομένων «δοκιμής» και «επανελέγχου», χωρίς να ληφθούν υπόψη τα ζεύγη περιοχών που αντιστοιχούν σε στατιστικά σημαντική δΛΣ.

Για να προσδιοριστούν ποιες μετρικές και μεγέθη παραθύρων είναι τα πλέον κατάλληλα για χρήση στις αναλύσεις δΛΣ, χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα από την μελέτη των (Chang & Glover, 2010). Συγκεκριμένα, οι (Chang & Glover, 2010) χρησιμοποίησαν ένα σπόρο (seed) στο PCC για να εξεταστεί η παρουσία δυναμικών συνδέσεων τόσο με τις συσχετισμένες (mPFC, L/R – IP) όσο και με τις αντι-συσχετισμένες (L/R insula, L/R dorsolateral prefrontal cortex, L/R supramarginal gyrus) περιοχές του εγκεφάλου. Η ανάλυση βασισμένη στον μετασχηματισμό κυματιδίων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συνάφεια και η σχετική φάση μεταξύ αυτών των περιοχών και του PCC ήταν μεταβλητές στο χρόνο και τη συχνότητα, παρέχοντας στοιχεία δΛΣ (Chang & Glover, 2010). Στον Πίνακα 4.1, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τη μέθοδο MVPR

(τα αντίστοιχα από την τεχνική MVAR απεικονίζονται στον Πίνακα Β1 του Παραρτήματος Β), εστιάζοντας στα ζεύγη PCC – mPFC, PCC – R-IP και PCC – L-IP, τα οποία εντοπίστηκαν τόσο στην μελέτη των (Chang & Glover, 2010) όσο και στο παρόν κεφάλαιο.

Πίνακας 4.1: Οι συνδέσεις με το PCC που εντοπίστηκαν ως δυναμικές με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου για όλες τις μετρικές ΛΣ χρησιμοποιώντας την μέθοδο surrogate MVPR.

MVPR						
Μετρική	PCC – mPFC		PCC – R-IP		PCC – L-IP	
	Σύνολο Δεδομένων A	Σύνολο Δεδομένων B	Σύνολο Δεδομένων A	Σύνολο Δεδομένων B	Σύνολο Δεδομένων A	Σύνολο Δεδομένων B
Pearson linear correlation	–	–	–	–	–	–
Pearson partial linear correlation	–	–	–	–	–	–
Inverse covariance matrix	≥ 20s	≥ 20s	–	–	–	–
Spearman rank correlation	–	–	–	≥ 120s	–	–
Spearman partial rank correlation	–	≥ 120s	–	–	–	–
Kendall correlation	–	–	–	≥ 70s	≥ 140s	–
Mutual Information	≥ 70s	≥ 120s	≥ 40s	≥ 90s	≥ 100s	–
Variation of Information	≥ 70s	≥ 120s	≥ 40s	≥ 90s	≥ 90s	–
Kullback-Leibler	–	–	–	–	–	–
Multiplication of Temporal Derivatives	≥ 20s	≥ 20s	≥ 20s	≥ 20s	≥ 20s	≥ 20s

Όπως μπορεί να φανεί, οι μετρικές MI και VI ταυτοποίησαν μερικά από τα προαναφερθέντα ζεύγη (δηλαδή PCC – R-IP) ως δυναμικά συνδεδεμένα χρησιμοποιώντας μικρά μεγέθη παραθύρων, π.χ. 40s. Ωστόσο, για να χαρακτηριστούν όλες οι προαναφερθείσες δυναμικές συνδέσεις, κρίθηκε απαραίτητο ένα μέγεθος παραθύρου 120s και για τα δύο σύνολα δεδομένων, εκτός από την περίπτωση του PCC – L-IP στο Σύνολο Δεδομένων B (retest), όπου η αντίστοιχη ΛΣ χαρακτηρίστηκε ως στάσιμη. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων ένα μέγεθος παραθύρου 120s μπορεί να θεωρηθεί επαρκές δεδομένου ότι απέδωσε όλα αυτά τα ζεύγη περιοχών ως δυναμικά συνδεδεμένα. Στην περίπτωση της προσέγγισης MVAR (Πίνακας Β1 του Παραρτήματος Β), οι μετρικές MI και VI απέδωσαν επίσης καλή απόδοση με ένα ελαφρώς μεγαλύτερο μέγεθος παραθύρου (150s). Όταν χρησιμοποιήθηκαν η μέθοδος MVPR και η μετρική MTD όλα τα προαναφερθέντα ζεύγη ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα για μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από 20s. Επιπλέον, ορισμένα από τα αναγνωρισμένα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιελάμβαναν το Cerebellum, το οποίο έχει χαρακτηριστεί ως η λιγότερο δυναμικά συνδεδεμένη περιοχή (Zalesky et al., 2014), υποδηλώνοντας ότι αυτή η μετρική μπορεί να είναι υπερβολικά ευαίσθητη σε σχέση με την ανίχνευση της δΛΣ. Τέλος, οι υπολειπόμενες μετρικές αναγνώρισαν μόνο μία δυναμική σύνδεση (π.χ. ICOV) ή καμία (π.χ.

γραμμική συσχέτιση Pearson), υποδηλώνοντας ότι αυτές ίσως είναι λιγότερο ευαίσθητες όσον αφορά την ανίχνευση δΛΣ.

4.3.5 Προσδιορισμός δυναμικών συνδέσεων μεταξύ όλων των ζευγών περιοχών

Για να αξιολογηθεί περαιτέρω η επίδραση διαφορετικών μετρικών ΛΣ και μεγεθών παραθύρου στα αποτελέσματα, παρέχουμε έναν λεπτομερή κατάλογο των δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών στον Πίνακα 4.2, χρησιμοποιώντας την τεχνική MVPR. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα από την μέθοδο MVAR μπορούν να βρεθούν στον Πίνακα B2 του Παραρτήματος Β. Η τρίτη και η πέμπτη στήλη στον Πίνακα 4.2 αναφέρουν το ελάχιστο μήκος παραθύρου που οδήγησε στην απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης για κάθε μετρική και ζεύγος περιοχών. Σε όλες τις περιπτώσεις, τα αντίστοιχα ζεύγη περιοχών βρέθηκαν να συνδέονται δυναμικά για όλα τα μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από αυτές τις ελάχιστες τιμές, εκτός εάν παρέχεται η ένδειξη "+", π.χ. το ζεύγος mPFC – L-IP, στην ομάδα «επανελέγχου», ταυτοποιήθηκε ως δυναμικά συνδεδεμένο χρησιμοποιώντας την μερική συσχέτιση Pearson και μεγέθη παραθύρων [120s, 130s]. Στην τελευταία περίπτωση, η στήλη «μήκος παραθύρου» αναφέρει το εύρος του μήκους παραθύρου δια του οποίου οι αντίστοιχες περιοχές εμφάνισαν δΛΣ. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη χρήση της μετρικής MTD ήταν διαφορετικά όσον αφορά τις αναγνωρισμένες δυναμικές συνδέσεις, δηλαδή εάν ένα ζεύγος αναγνωρίστηκε ως δυναμικά συνδεδεμένο για ένα συγκεκριμένο μέγεθος παραθύρου, το ίδιο ζεύγος ταυτοποιήθηκε ως παρουσιάζον στάσιμη ΛΣ για ένα μεγαλύτερο μέγεθος παραθύρου. Αυτό φαίνεται επίσης και στην Εικόνα 4.6 όπου το πλήθος των δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών που αναγνωρίστηκαν με την μετρική MTD δεν αυξήθηκε με ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου. Επομένως, όλες οι δυναμικές συνδέσεις της μετρικής MTD παρουσιάζονται στην Εικόνα B4 και Εικόνα B5 του Παραρτήματος Β για όλα τα μεγέθη παραθύρων και τα σύνολα δεδομένων «δοκιμής» και «επανελέγχου», αντίστοιχα. Όλες οι μετρικές ταυτοποίησαν ζεύγη περιοχών μεταξύ του frontal lobe, του posterior cingulate cortex καθώς και των inferior parietal lobes και του precuneus, ως παρουσιάζοντα δυναμικές συσχετίσεις κατά τη διάρκεια της συνεδρίας σάρωσης, οι οποίες είναι γενικά σύμφωνες με τα αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία (Chang & Glover, 2010; Zalesky et al., 2014). Ωστόσο, αυτή η οριοθέτηση ζευγών που εμφανίζουν δΛΣ συμβαίνει σε διαφορετικά μεγέθη παραθύρων για κάθε μετρική ΛΣ.

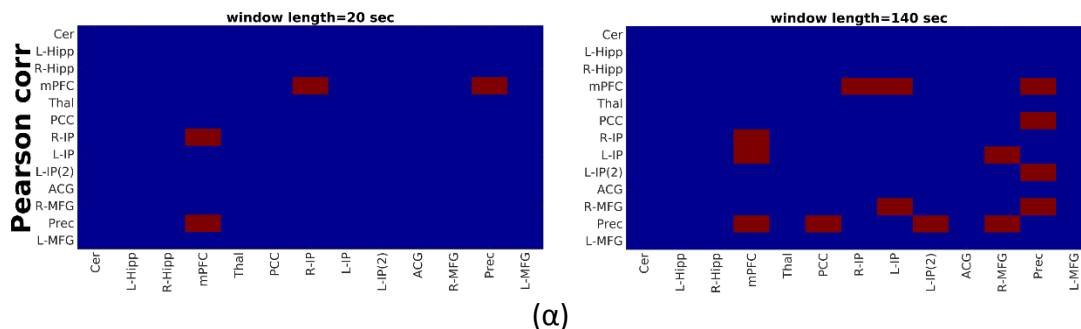
Πίνακας 4.2: Δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών που ταυτοποιήθηκαν με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου και την προσέγγιση MVPR για διαφορετικές μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων. Σε όλες τις περιπτώσεις ανιχνεύθηκε δΛΣ μεταξύ των περιοχών που αναφέρονται στη δεύτερη και στην τέταρτη στήλη για όλα τα μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από την τιμή που αναφέρεται στην τρίτη και στην πέμπτη στήλη αντίστοιχα, εκτός εάν σημειώνεται με «†». Στην τελευταία περίπτωση, η στήλη «μήκος παραθύρου» αναφέρει το εύρος του μήκους του παραθύρου με το οποίο οι αντίστοιχες περιοχές αποδίδουν δΛΣ.

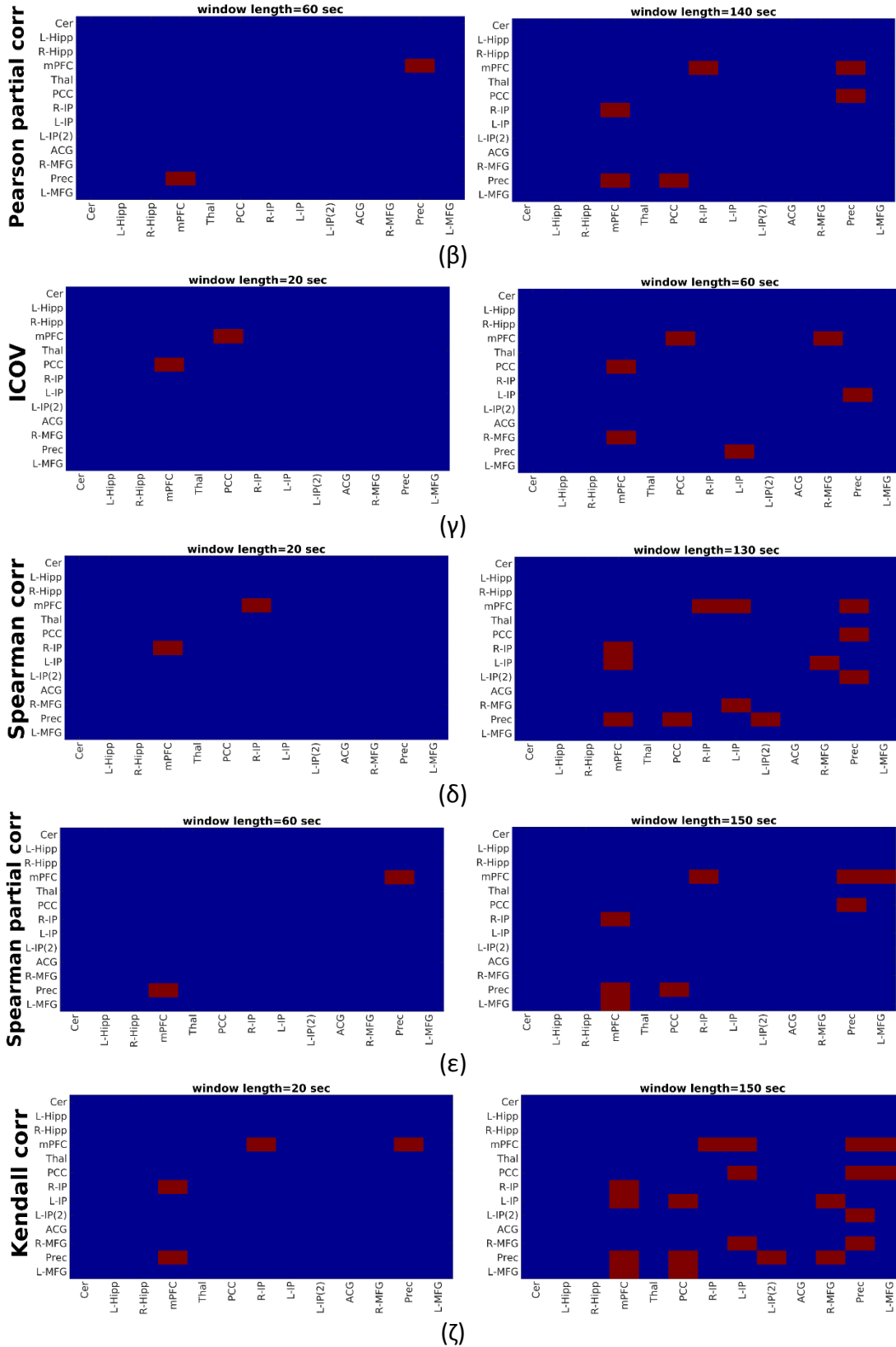
Μετρική	Σύνολο Δεδομένων Α		Σύνολο Δεδομένων Β	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)
Pearson Linear Correlation	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 40	mPFC – L-IP	≥ 30
	mPFC – Prec	≥ 20	mPFC – Prec	≥ 20
	PCC – Prec	≥ 100	PCC – Prec	≥ 60
	L-IP – R-MFG	≥ 140	L-IP – R-MFG	≥ 110
	L-IP(2) – Prec	≥ 30	L-IP(2) – Prec	≥ 30
	R-MFG – Prec	≥ 140	R-MFG – Prec	≥ 150
	–	–	mPFC – L-MFG	≥ 40
		R-IP – L-IP(2)	≥ 70	
Pearson Linear Partial Correlation	mPFC – R-IP	≥ 70	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – Prec	≥ 60	mPFC – Prec	≥ 20
	PCC – Prec	≥ 140	PCC – Prec	≥ 60
	–	–	mPFC – L-IP (†)	[120, 130]
Inverse Covariance	mPFC – PCC	≥ 20	mPFC – PCC	≥ 20
	mPFC – R-MFG	≥ 60	mPFC – R-MFG	≥ 70
	L-IP – Prec	≥ 60	L-IP – Prec	≥ 120
	–	–	R-IP – Prec	≥ 80
	–	–	R-IP – R-MFG	≥ 120
Spearman Rank Correlation	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 40	mPFC – L-IP	≥ 30
	mPFC – Prec	≥ 30	mPFC – Prec	≥ 20
	PCC – Prec	≥ 100	PCC – Prec	≥ 60
	L-IP – R-MFG	≥ 130	L-IP – R-MFG	≥ 110
	L-IP(2) – Prec	≥ 40	L-IP(2) – Prec	≥ 40
	–	–	R-IP – L-IP(2)	≥ 80
	–	–	mPFC – L-MFG	≥ 40
		PCC – R-IP	≥ 120	
Spearman Rank Partial Correlation	mPFC – R-IP	≥ 110	mPFC – R-IP	≥ 30
	mPFC – Prec	≥ 60	mPFC – Prec	≥ 20
	PCC – Prec	≥ 150	PCC – Prec	≥ 50
	mPFC – L-MFG	≥ 120	mPFC – R-MFG	≥ 150
	–	–	mPFC – PCC	≥ 120
	–	–	mPFC – L-IP	≥ 90
Kendall Correlation	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 40	mPFC – L-IP	≥ 20
	mPFC – Prec	≥ 20	mPFC – Prec	≥ 20
	mPFC – L-MFG	≥ 60	mPFC – L-MFG	≥ 30
	PCC – Prec	≥ 70	PCC – Prec	≥ 40
	PCC – L-MFG	≥ 150	PCC – L-MFG	≥ 80

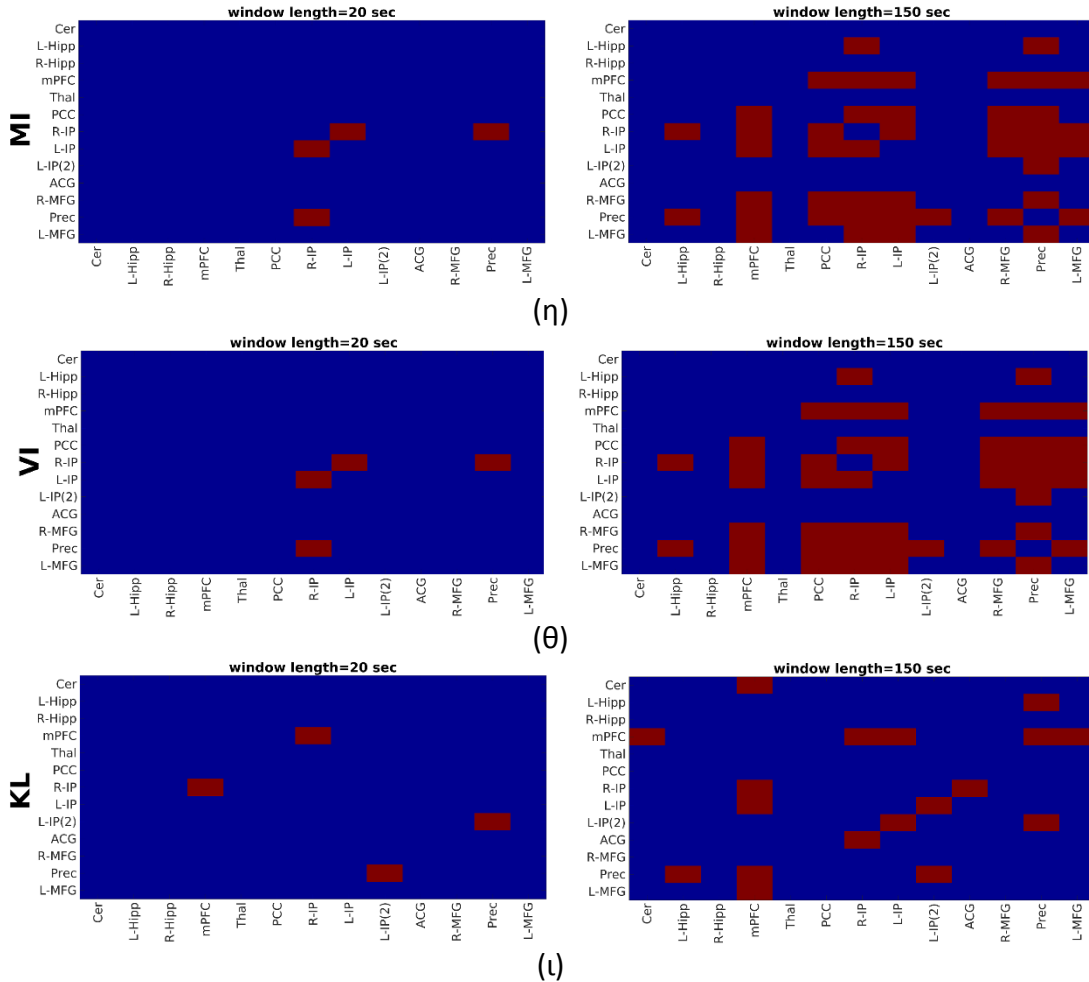
Μετρική	Σύνολο Δεδομένων A		Σύνολο Δεδομένων B	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)
		L-IP – R-MFG	≥ 100	L-IP – R-MFG
	L-IP(2) – Prec	≥ 50	L-IP(2) – Prec	≥ 80
	R-MFG – Prec	≥ 100	R-MFG – Prec	≥ 110
	PCC – L-IP	≥ 140	PCC – R-IP	≥ 70
	–	–	R-IP – L-IP(2)	≥ 90
Mutual Information	mPFC – PCC	≥ 70	mPFC – PCC	≥ 120
	mPFC – R-IP	≥ 30	mPFC – R-IP	≥ 80
	mPFC – L-IP	≥ 80	mPFC – L-IP	≥ 120
	mPFC – R-MFG	≥ 90	mPFC – R-MFG	≥ 140
	mPFC – Prec	≥ 60	mPFC – Prec	≥ 70
	PCC – R-IP	≥ 40	PCC – R-IP	≥ 90
	PCC – Prec	≥ 80	PCC – Prec	≥ 100
	R-IP – L-IP	≥ 20	R-IP – L-IP	≥ 20
	R-IP – R-MFG	≥ 70	R-IP – R-MFG	≥ 100
	R-IP – Prec	≥ 20	R-IP – Prec	≥ 20
	R-IP – L-MFG	≥ 80	R-IP – L-MFG	≥ 110
	L-IP – Prec	≥ 40	L-IP – Prec	≥ 50
	L-IP – L-MFG	≥ 120	L-IP – L-MFG	≥ 150
	R-MFG – Prec	≥ 90	R-MFG – Prec	≥ 110
	Prec – L-MFG	≥ 90	Prec – L-MFG	≥ 110
	L-IP – R-MFG	≥ 120	–	–
	L-IP(2) – Prec	≥ 140	–	–
	L-Hipp – R-IP	≥ 150	–	–
	L-Hipp – Prec	≥ 120	–	–
	mPFC – L-MFG	≥ 120	–	–
PCC – L-IP	≥ 100	–	–	
PCC – R-MFG	≥ 140	–	–	
Variation of Information	mPFC – PCC	≥ 70	mPFC – PCC	≥ 120
	mPFC – R-IP	≥ 30	mPFC – R-IP	≥ 80
	mPFC – L-IP	≥ 80	mPFC – L-IP	≥ 120
	mPFC – R-MFG	≥ 100	mPFC – R-MFG	≥ 130
	mPFC – Prec	≥ 60	mPFC – Prec	≥ 70
	PCC – R-IP	≥ 40	PCC – R-IP	≥ 90
	PCC – Prec	≥ 80	PCC – Prec	≥ 100
	R-IP – L-IP	≥ 20	R-IP – L-IP	≥ 20
	R-IP – R-MFG	≥ 70	R-IP – R-MFG	≥ 100
	R-IP – Prec	≥ 20	R-IP – Prec	≥ 20
	R-IP – L-MFG	≥ 80	R-IP – L-MFG	≥ 110
	L-IP – Prec	≥ 40	L-IP – Prec	≥ 50
	L-IP – L-MFG	≥ 120	L-IP – L-MFG	≥ 150
	R-MFG – Prec	≥ 90	R-MFG – Prec	≥ 110
	Prec – L-MFG	≥ 90	Prec – L-MFG	≥ 110
	L-IP – R-MFG	≥ 120	–	–
	PCC – L-MFG	≥ 150	–	–
	L-IP(2) – Prec	≥ 140	–	–
	L-Hipp – R-IP	≥ 150	–	–
	L-Hipp – Prec	≥ 120	–	–
mPFC – L-MFG	≥ 120	–	–	

Μετρική	Σύνολο Δεδομένων A		Σύνολο Δεδομένων B	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)
	PCC – L-IP	≥ 90	–	–
PCC – R-MFG	≥ 130	–	–	
Kullback-Leibler Divergence	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 50	mPFC – L-IP	≥ 40
	mPFC – Prec	≥ 40	mPFC – Prec	≥ 20
	mPFC – L-MFG	≥ 100	mPFC – L-MFG	≥ 70
	R-IP – L-IP(2) (+)	[30, 120]	R-IP – L-IP(2) (+)	20, [70, 150]
	L-IP(2) – Prec	≥ 20	L-IP(2) – Prec	≥ 20
	L-IP – L-IP(2)	≥ 150	PCC – Prec	≥ 110
	Cer – mPFC	≥ 150	PCC – L-MFG	≥ 130
	L-Hipp – Prec	≥ 150	–	–
R-IP – ACG	≥ 90	–	–	
Multiplication of Temporal Derivatives	++	++	++	++

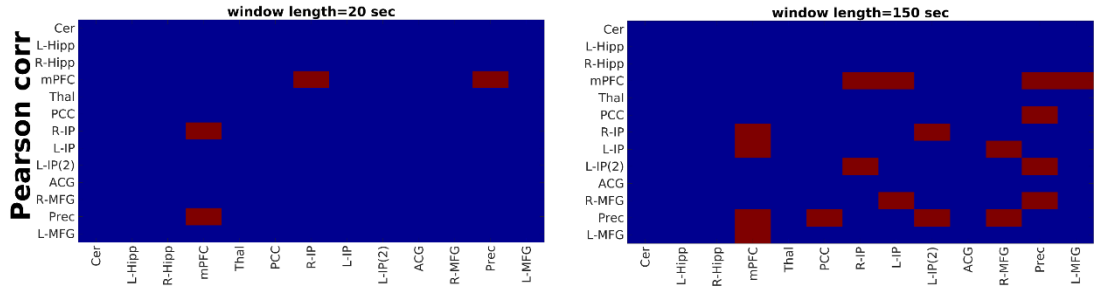
Τα αποτελέσματα του Πίνακα 4.2 απεικονίζονται επίσης στην Εικόνα 4.7 και Εικόνα 4.8 με τη μορφή 13×13 μητρών, για τα σύνολα δεδομένων «δοκιμής» και «επανελέγχου», αντίστοιχα. Το κόκκινο χρώμα υποδηλώνει το ζεύγος περιοχών που εμφανίζει δΛΣ, ενώ το κυανό χρώμα υποδεικνύει ζεύγη περιοχών που δεν βρέθηκαν να συνδέονται δυναμικά (η H_0 δεν μπορούσε να απορριφθεί). Τα πλαίσια στα αριστερά στην Εικόνα 4.7 και Εικόνα 4.8 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων για το ελάχιστο μήκος παραθύρου για το οποίο ανιχνεύθηκαν τυχόν δυναμικές συνδέσεις, δηλαδή 20s για όλες τις μετρικές εκτός από την μερική συσχέτιση Pearson και Spearman (Εικόνα 4.7β, ε) με μήκος 60s. Σε συμφωνία με τον Πίνακα 4.2 μικρότερα μήκη παραθύρων απέδωσαν μικρότερο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών. Η δεξιά στήλη στην Εικόνα 4.7 και στην Εικόνα 4.8 αντιστοιχεί στο μήκος παραθύρου πάνω από το οποίο δεν προσδιορίστηκαν άλλες δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές (τρίτη και πέμπτη στήλη του Πίνακα 4.2).



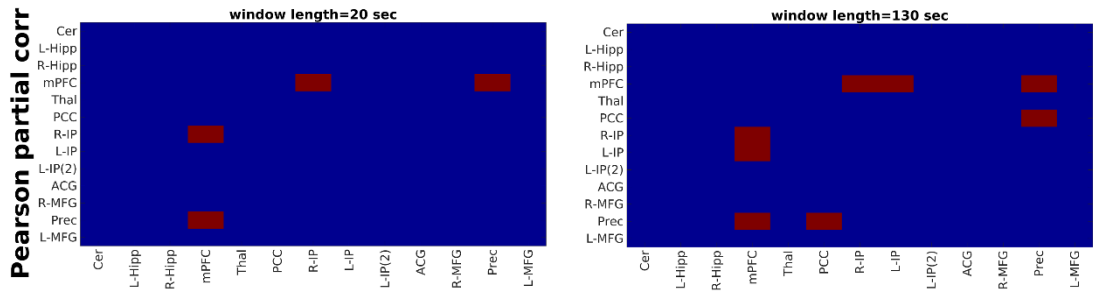




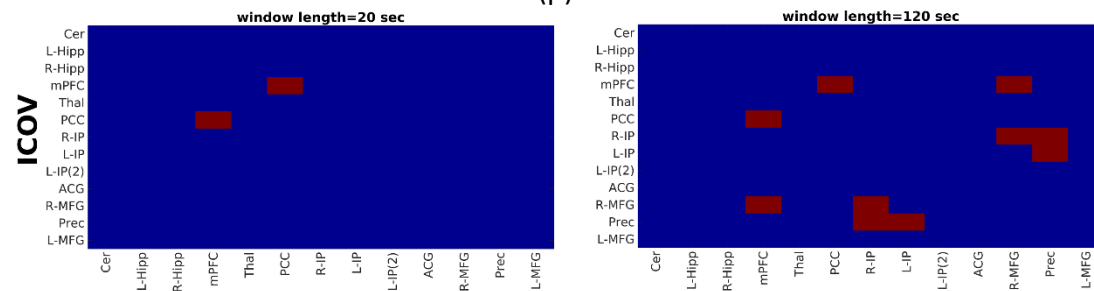
Εικόνα 4.7: Στατιστική συμπερασματολογία σχετικά με τη δλΣ στο σύνολο δεδομένων «ελέγχου» με (α) γραμμική συσχέτιση Pearson, (β) μερική συσχέτιση Pearson, (γ) ICOV, (δ) συσχέτιση Spearman, (ε) μερική συσχέτιση Spearman, (ζ) συσχέτιση Kendall, (η) MI, (θ) VI και (ι) απόκλιση KL. Τα αριστερά πλαίσια αντιστοιχούν στο ελάχιστο μήκος παραθύρου διά του οποίου εντοπίστηκαν δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές, ενώ τα δεξιά πλαίσια αντιστοιχούν σε μήκος παραθύρου πάνω από το οποίο δεν επισημάνθηκαν άλλες δυναμικές συνδέσεις. Τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων χρησιμοποιώντας την μετρική MTD εμφανίζονται ξεχωριστά στην Εικόνα Β4 του Παραρτήματος Β για όλα τα μεγέθη παραθύρων. *Συντομογραφίες μετρικών:* ICOV: inverse covariance, MI: mutual information, VI: variation of information, KL: Kullback-Leibler, MTD: multiplication of temporal derivatives. *Συντομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.



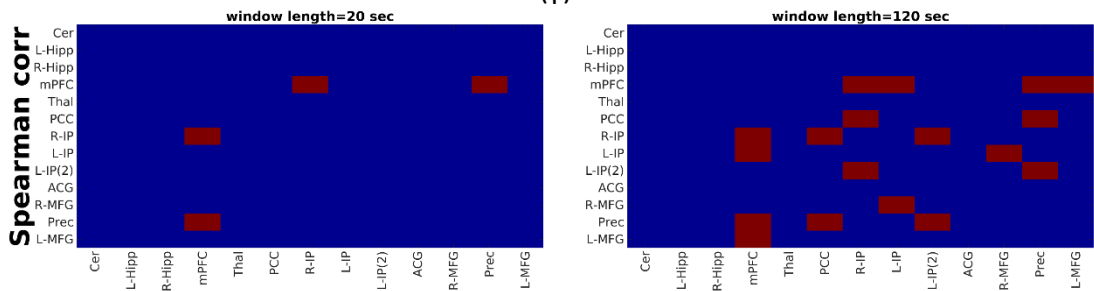
(α)



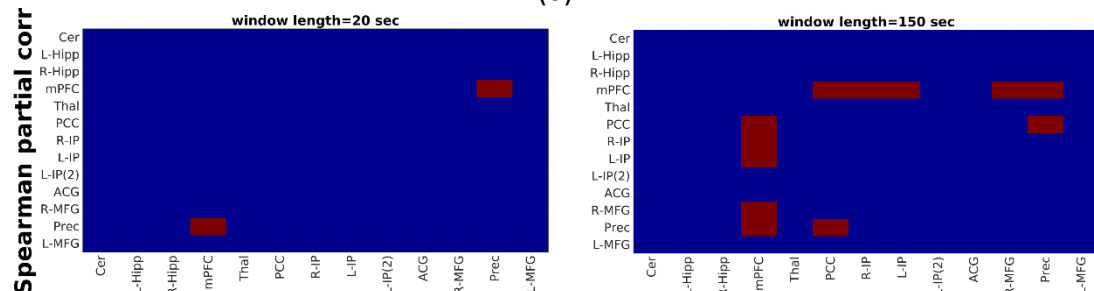
(β)



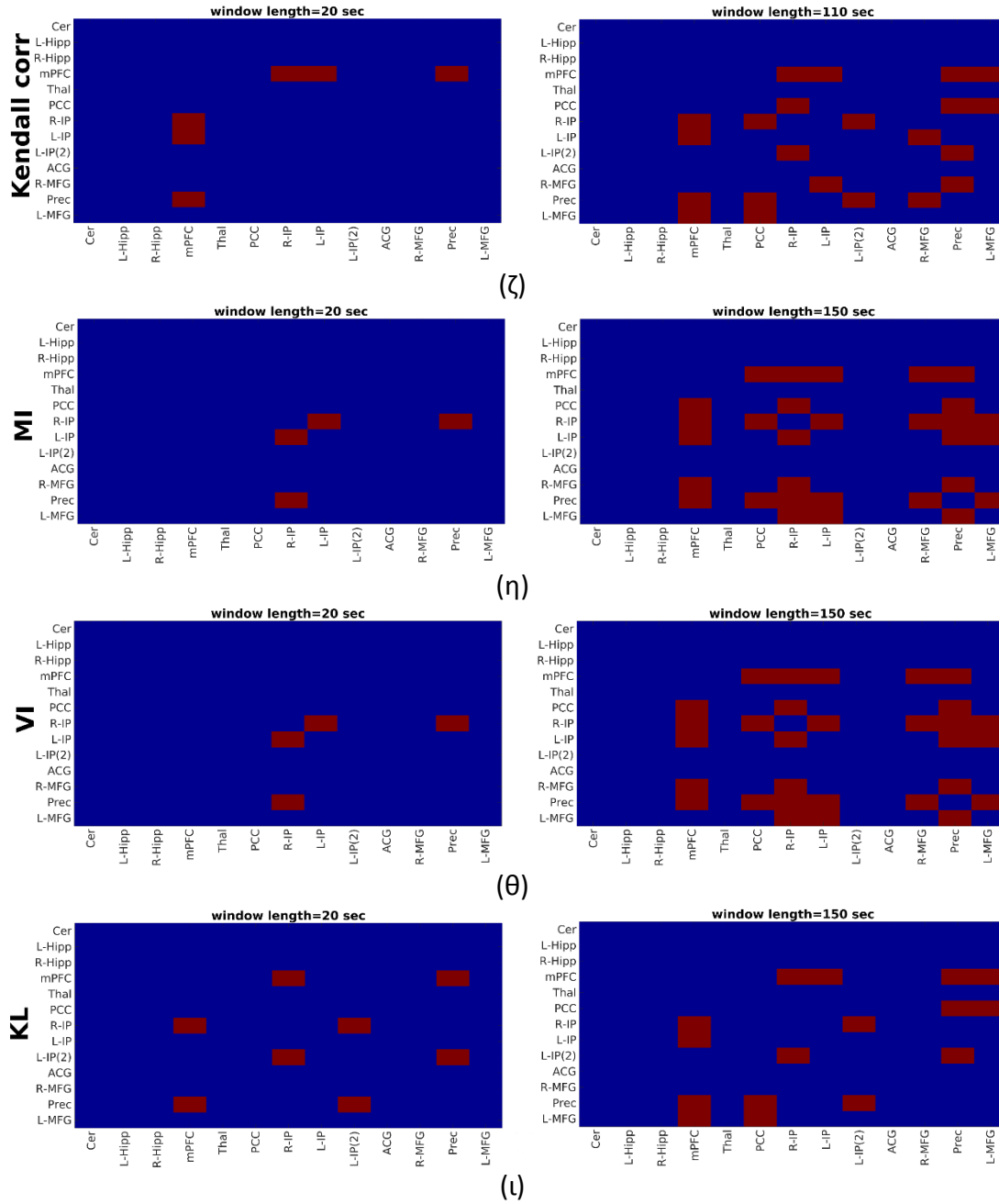
(γ)



(δ)



(ε)



Εικόνα 4.8: Στατιστική συμπερασματολογία σχετικά με τη δΛΣ στο σύνολο δεδομένων «επανελέγχου» με (α) γραμμική συσχέτιση Pearson, (β) μερική συσχέτιση Pearson, (γ) ICOV, (δ) συσχέτιση Spearman, (ε) μερική συσχέτιση Spearman, (ζ) συσχέτιση Kendall, (η) MI, (θ) VI και (ι) απόκλιση KL. Τα αριστερά πλαίσια αντιστοιχούν στο ελάχιστο μήκος παραθύρου διά του οποίου εντοπίστηκαν δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές, ενώ τα δεξιά πλαίσια αντιστοιχούν σε μήκος παραθύρου πάνω από το οποίο δεν επισημάνθηκαν άλλες δυναμικές συνδέσεις. Τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων χρησιμοποιώντας την μετρική MTD εμφανίζονται ξεχωριστά στην Εικόνα Β5 του Παραρτήματος Β, για όλα τα μεγέθη παραθύρων. *Συνομογραφίες μετρικών:* ICOV: inverse covariance, MI: mutual information, VI: variation of information, KL: Kullback-Leibler, MTD: multiplication of temporal derivatives. *Συνομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

Τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.7 και στην Εικόνα 4.8 παρουσιάζουν ένα δυαδικό αποτέλεσμα: η H_0 απορρίπτεται ή γίνεται δεκτή. Επομένως, δεν καθορίζουν ποιες συνδέσεις είναι πιο δυναμικές σε σχέση με άλλες. Για το σκοπό αυτό παρουσιάζουμε τη μέση (για όλα τα άτομα εντός των συνόλων δεδομένων «δοκιμής» και «επανελέγχου») διακύμανση των παραθυροποιημένων τιμών, για όλες τις στατιστικά σημαντικές δυναμικές συνδέσεις στον Πίνακα 4.3, ο οποίος απεικονίζει λεπτομερώς την ένταση δΛΣ αυτών των ζευγών κατά φθίνουσα σειρά. Ο Πίνακας 4.3 υποδεικνύει ότι τα ζεύγη συγκεκριμένων περιοχών εμφανίζουν πιο έντονη δΛΣ υποδηλώνοντας ότι παρουσίασαν υψηλότερες τιμές δΛΣ (διακύμανση παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών – Ενότητα 4.2.8), σε σύγκριση με άλλα ζεύγη χρησιμοποιώντας την ίδια μετρική ΛΣ – σημειώστε ότι δεν πρέπει να ερμηνεύονται ως μεμονωμένοι αριθμοί. Για παράδειγμα, στον Πίνακα 4.3 μια τιμή έντασης δΛΣ 0.0265 (mPFC – Prec στο Σύνολο Δεδομένων Α) χρησιμοποιώντας τη γραμμική συσχέτιση Pearson, σε σύγκριση με τιμές από την ίδια μετρική, π.χ. από το 0.0245 (mPFC – L-IP στο Σύνολο Δεδομένων Α) έως 0.0183 (R-MFG – Prec στο Σύνολο Δεδομένων Α), παρέχει ένδειξη ισχυρότερης δΛΣ για το mPFC – Prec σε σχέση με άλλα ζεύγη, π.χ. mPFC – L-IP, χρησιμοποιώντας τη γραμμική συσχέτιση Pearson.

Πίνακας 4.3: Ένταση δΛΣ σε φθίνουσα σειρά, των στατιστικά σημαντικών δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVPR.

Μετρική – Μήκος παραθύρου (s)	Σύνολο δεδομένων Α		Σύνολο δεδομένων Β	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ	Dynamically Connected Regions	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές
Pearson Linear Correlation – 150	mPFC–Prec	0.0265	mPFC–Prec	0.0312
	mPFC–L-IP	0.0245	mPFC–R-IP	0.0304
	L-IP(2)–Prec	0.0241	mPFC–L-MFG	0.0255
	mPFC–R-IP	0.0234	mPFC–L-IP	0.0241
	PCC–Prec	0.0197	L-IP(2)–Prec	0.0239
	L-IP–R-MFG	0.0183	R-IP–L-IP(2)	0.0228
	R-MFG–Prec	0.0183	PCC–Prec	0.0223
	–	–	L-IP–R-MFG	0.0211
Pearson Linear Partial Correlation – 140	mPFC–Prec	0.0171	mPFC–R-IP	0.0174
	mPFC–R-IP	0.0170	mPFC–Prec	0.0171
	PCC–Prec	0.0157	PCC–Prec	0.0161
Inverse Covariance – 120	L-IP–Prec	0.0358	mPFC–PCC	0.0359
	mPFC–PCC	0.0319	mPFC–R-MFG	0.0346
	mPFC–R-MFG	0.0313	R-IP–Prec	0.0341
	–	–	R-IP–R-MFG	0.0309
	–	–	L-IP–Prec	0.0307
Spearman Rank Correlation – 130	mPFC–Prec	0.0297	mPFC–Prec	0.0335
	mPFC–L-IP	0.0276	mPFC–R-IP	0.0333
	L-IP(2)–Prec	0.0273	mPFC–L-MFG	0.0285
	mPFC–R-IP	0.0258	mPFC–L-IP	0.0266
	PCC–Prec	0.0226	L-IP(2)–Prec	0.0258
	L-IP–R-MFG	0.0218	PCC–Prec	0.0253
	–	–	R-IP–L-IP(2)	0.0252
	–	–	L-IP–R-MFG	0.0241
Spearman Rank Partial Correlation – 150	mPFC–Prec	0.0155	mPFC–R-IP	0.0155
	mPFC–R-IP	0.0147	mPFC–Prec	0.0155
	mPFC–L-MFG	0.0143	mPFC–PCC	0.0147
	PCC–Prec	0.0141	mPFC–L-IP	0.0146
	–	–	PCC–Prec	0.0146
	–	–	mPFC–R-MFG	0.0140
Kendall Correlation – 150	mPFC–Prec	0.0142	mPFC–Prec	0.0153
	mPFC–L-IP	0.0129	mPFC–R-IP	0.0149
	mPFC–R-IP	0.0119	mPFC–L-MFG	0.0129
	PCC–Prec	0.0118	PCC–Prec	0.0122
	L-IP(2)–Prec	0.0114	mPFC–L-IP	0.0118
	L-IP–R-MFG	0.0105	PCC–R-IP	0.0113
	mPFC–L-MFG	0.0099	R-IP–L-IP(2)	0.0107
	R-MFG–Prec	0.0098	L-IP–R-MFG	0.0106
	PCC–L-IP	0.0096	L-IP(2)–Prec	0.0106
	PCC–L-MFG	0.0096	R-MFG–Prec	0.0104
Mutual Information – 150	–	–	PCC–L-MFG	0.0099
	R-IP–Prec	0.0582	R-IP–Prec	0.0523
	L-IP–Prec	0.0550	R-IP–L-IP	0.0478

Μετρική – Μήκος παραθύρου (s)	Σύνολο δεδομένων A		Σύνολο δεδομένων B	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δλΣ	Dynamically Connected Regions	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές
	R-IP-L-IP	0.0501	L-IP-Prec	0.0478
	mPFC-Prec	0.049	mPFC-Prec	0.0454
	PCC-Prec	0.0471	mPFC-R-IP	0.0401
	R-MFG-Prec	0.0458	R-MFG-Prec	0.0394
	Prec-L-MFG	0.0452	PCC-Prec	0.0388
	PCC-R-IP	0.0437	Prec-L-MFG	0.0386
	mPFC-R-IP	0.0430	R-IP-R-MFG	0.0376
	R-IP-R-MFG	0.0423	mPFC-PCC	0.0372
	mPFC-PCC	0.0415	R-IP-L-MFG	0.0365
	mPFC-L-IP	0.0401	mPFC-L-IP	0.0363
	R-IP-L-MFG	0.0399	PCC-R-IP	0.0363
	PCC-L-IP	0.0396	mPFC-R-MFG	0.0357
	mPFC-R-MFG	0.0393	L-IP-L-MFG	0.0346
	L-Hipp-Prec	0.0390	-	-
	L-IP-R-MFG	0.0372	-	-
	L-IP-L-MFG	0.0368	-	-
	mPFC-L-MFG	0.0364	-	-
	PCC-R-MFG	0.0359	-	-
	L-IP(2)-Prec	0.0351	-	-
	L-Hipp-R-IP	0.0336	-	-
	R-IP-Prec	0.0568	R-IP-Prec	0.0507
	L-IP-Prec	0.0542	L-IP-Prec	0.0469
	mPFC-Prec	0.0486	R-IP-L-IP	0.0465
	R-IP-L-IP	0.0486	mPFC-Prec	0.0448
	PCC-Prec	0.0460	mPFC-R-IP	0.0393
	R-MFG-Prec	0.0452	R-MFG-Prec	0.0390
	Prec-L-MFG	0.0444	PCC-Prec	0.0385
	PCC-R-IP	0.0430	Prec-L-MFG	0.0379
	mPFC-R-IP	0.0424	R-IP-R-MFG	0.0373
	mPFC-PCC	0.0411	mPFC-PCC	0.0366
	R-IP-R-MFG	0.0411	R-IP-L-MFG	0.0360
	mPFC-L-IP	0.0394	PCC-R-IP	0.0358
	R-IP-L-MFG	0.0394	mPFC-L-IP	0.0357
	PCC-L-IP	0.0393	mPFC-R-MFG	0.0355
	L-Hipp-Prec	0.0386	L-IP-L-MFG	0.0339
	mPFC-R-MFG	0.0386	-	-
	L-IP-R-MFG	0.0366	-	-
	L-IP-L-MFG	0.0360	-	-
	mPFC-L-MFG	0.0358	-	-
	PCC-R-MFG	0.0357	-	-
	L-IP(2)-Prec	0.0347	-	-
	L-Hipp-R-IP	0.0330	-	-
	PCC-L-MFG	0.0330	-	-
	mPFC-R-IP	0.0115	mPFC-R-IP	0.0134
	mPFC-L-IP	0.0105	mPFC-Prec	0.0120
	mPFC-Prec	0.0100	mPFC-L-IP	0.0110
	L-IP(2)-Prec	0.0097	mPFC-L-MFG	0.0108
	R-IP-ACG	0.0091	L-IP(2)-Prec	0.0108

Μέθοδος Κυλιόμενου Παραθύρου με Διαφορετικές Μετρικές

Μετρική – Μήκος παραθύρου (s)	Σύνολο δεδομένων A		Σύνολο δεδομένων B	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ	Dynamically Connected Regions	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές
		mPFC–L-MFG	0.0089	R-IP–L-IP(2)
	Cer–mPFC	0.0086	PCC–L-MFG	0.0096
	L-IP–L-IP(2)	0.0085	PCC–Prec	0.0095
	L-Hipp–Prec	0.0084	–	–
Multiplication of Temporal Derivatives – 150	PCC–R-IP	0.0329	mPFC–R-MFG	0.0434
	R-IP–Prec	0.0290	mPFC–L-MFG	0.0313
	mPFC–R-MFG	0.0286	PCC–Prec	0.0206
	PCC–Prec	0.0264	R-IP–L-IP	0.0201
	mPFC–R-IP	0.0252	mPFC–Prec	0.0196
	mPFC–Prec	0.0212	mPFC–PCC	0.0192
	mPFC–PCC	0.0205	R-MFG–L-MFG	0.0188
	mPFC–L-MFG	0.0183	mPFC–R-IP	0.0177
	R-IP–L-MFG	0.0179	PCC–L-MFG	0.0177
	R-IP–L-IP	0.0177	mPFC–L-IP	0.0174
	R-IP–L-IP(2)	0.0156	R-IP–Prec	0.0154
	R-IP–R-MFG	0.0153	R-IP–R-MFG	0.0147
	mPFC–L-IP	0.0152	PCC–R-IP	0.0146
	Prec–L-MFG	0.0152	PCC–L-IP	0.0144
	PCC–L-MFG	0.0150	PCC–R-MFG	0.0131
	PCC–R-MFG	0.0136	R-MFG–Prec	0.0129
	R-MFG–Prec	0.0135	L-IP–Prec	0.0127
	PCC–L-IP	0.0127	L-Hipp–Prec	0.0115
	L-IP–Prec	0.0126	R-Hipp–Thal	0.0115
	Cer–R-IP	0.0124	mPFC–Thal	0.0114
	R-MFG–L-MFG	0.0123	Prec–L-MFG	0.0114
	Cer–PCC	0.0120	L-IP–R-MFG	0.0112
	L-IP(2)–Prec	0.0117	L-IP–L-IP(2)	0.0108
	L-Hipp–PCC	0.0116	L-Hipp–R-Hipp	0.0106
	L-IP–L-IP(2)	0.0113	Cer–mPFC	0.0102
	PCC–L-IP(2)	0.0111	R-Hipp–Prec	0.0102
	L-IP–R-MFG	0.0104	L-Hipp–mPFC	0.0099
	Cer–Prec	0.0102	mPFC–L-IP(2)	0.0099
	L-Hipp–Prec	0.0098	Cer–PCC	0.0096
	mPFC–L-IP(2)	0.0098	R-IP–L-IP(2)	0.0096
	L-Hipp–R-Hipp	0.0093	L-IP–L-MFG	0.0096
	L-Hipp–R-IP	0.0091	–	–
	PCC–ACG	0.0087	–	–
L-IP–L-MFG	0.0086	–	–	
R-Hipp–Thal	0.0085	–	–	

Τα ζεύγη περιοχών που εμφανίζουν πιο έντονη δΛΣ περιλαμβάνουν συνδέσεις του mPFC με Prec, R-IP, L-IP καθώς και συνδέσεις μεταξύ PCC, R-IP, L-IP και Prec. Συγκεκριμένα, οι δυναμικές συνδέσεις μεταξύ του mPFC και Prec, R-IP, L-IP ήταν οι πιο έντονες και αναγνωρίστηκαν χρησιμοποιώντας την πλειοψηφία των μετρικών ΛΣ (πλήρης και μερική συσχέτιση Pearson, πλήρης και μερική συσχέτιση Spearman, συσχέτιση Kendall, απόκλιση KL, ICOV). Από την άλλη

πλευρά, οι συνδέσεις μεταξύ του R-IP/L-IP και του Prec ήταν πιο έντονες στην περίπτωση των MI και VI, ενώ οι δυναμικές συνδέσεις με το mPFC ήταν ασθενέστερες. Αυτές οι διαφορές ως προς την ένταση της δΛΣ θα μπορούσαν εν μέρει να αποδοθούν στη χρήση διαφορετικών μετρικών ΛΣ για την ποσοτικοποίηση συσχετισμών μεταξύ των περιοχών. Τέλος, είναι πολύ σημαντικό να συγκρίνουμε τις τιμές έντασης δΛΣ για κάθε μετρική. Για παράδειγμα, δεν μπορεί κανείς να συγκρίνει απευθείας μια τιμή έντασης 0.0265 (mPFC – Prec στο Σύνολο Δεδομένων A), χρησιμοποιώντας τη γραμμική συσχέτιση Pearson με την τιμή έντασης 0.0142 (mPFC – Prec στο Σύνολο Δεδομένων A) χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση Kendall, λόγω της διαφορετικής φύσης αυτών των μετρικών. Ωστόσο, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι, χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές μετρικές, το ζεύγος mPFC – Prec ταξινομήθηκε πρώτο μεταξύ όλων των ζευγών, υποδηλώνοντας ότι είναι μια ισχυρή δυναμική σύνδεση στον ανθρώπινο εγκέφαλο σε κατάσταση ηρεμίας. Επιπλέον, τα αποτελέσματα του Πίνακα 4.3 αναπαράγουν προηγούμενα αποτελέσματα σε σχέση με τις πιο δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές, καθώς οι περιοχές των frontal και inferior parietal lobes είχαν επισημανθεί μεταξύ εκείνων που είχαν την υψηλότερη ένταση δΛΣ (Zalesky et al., 2014). Συγκεκριμένα, στην περίπτωση των MI και VI, οι bilateral parietal lobes βρέθηκαν να εμπλέκονται στις πιο δυναμικές συνδέσεις, αποτέλεσμα που συμφωνεί με τους (Zalesky et al., 2014).

4.4 Ανάλυση αποτελεσμάτων

4.4.1 Επισκόπηση τρέχοντος κεφαλαίου

Το παρόν κεφάλαιο εξέτασε αυστηρά την μεθοδολογία κυλιόμενου παραθύρου για την εκτίμηση της δΛΣ στο DMN, χρησιμοποιώντας δεδομένα resting-state fMRI με έμφαση: (α) στην επίδραση του μήκους του παραθύρου και (β) στην επίδραση της μετρικής ΛΣ. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 14 μήκη παραθύρων μεταξύ 20s και 150s μαζί με 10 μετρικές ΛΣ, μερικές από τις οποίες, εξ' όσων γνωρίζουμε δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες resting-state fMRI. Για να εκτιμηθεί η παρουσία της δΛΣ, χρησιμοποιήθηκαν surrogate δεδομένα με βάση τις μεθόδους MVPR και MVAR για να δημιουργηθεί μια κατάλληλη μηδενική υπόθεση (απουσία δΛΣ), εστιάζοντας στην MVPR, καθώς διατήρησε καλύτερα τις ιδιότητες των αρχικών δεδομένων (Εικόνα 4.2). Τα αποτελέσματα που προκύπτουν υποδηλώνουν ότι τα μικρά μήκη παραθύρων (π.χ. από 20s έως 50s) απέδωσαν σχετικά λίγες δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές, ενώ τα μεγαλύτερα παράθυρα απέδωσαν επιπρόσθετες δυναμικές συνδέσεις (Εικόνα 4.6 – Εικόνα 4.8 και Πίνακας 4.1). Τέλος, οι μετρικές MI και VI βρέθηκαν να αποδίδουν τις πιο επαναλήψιμες εκτιμήσεις δΛΣ (Εικόνα 4.5) σε σύγκριση με όλες τις άλλες μετρικές ΛΣ, αναγνωρίζοντας ταυτόχρονα δυναμικές συνδέσεις που έχουν αναφερθεί προηγουμένως στη βιβλιογραφία (Chang & Glover, 2010; Zalesky et al., 2014), χρησιμοποιώντας μήκος παραθύρου μεγαλύτερο από 120s (Πίνακας 4.1).

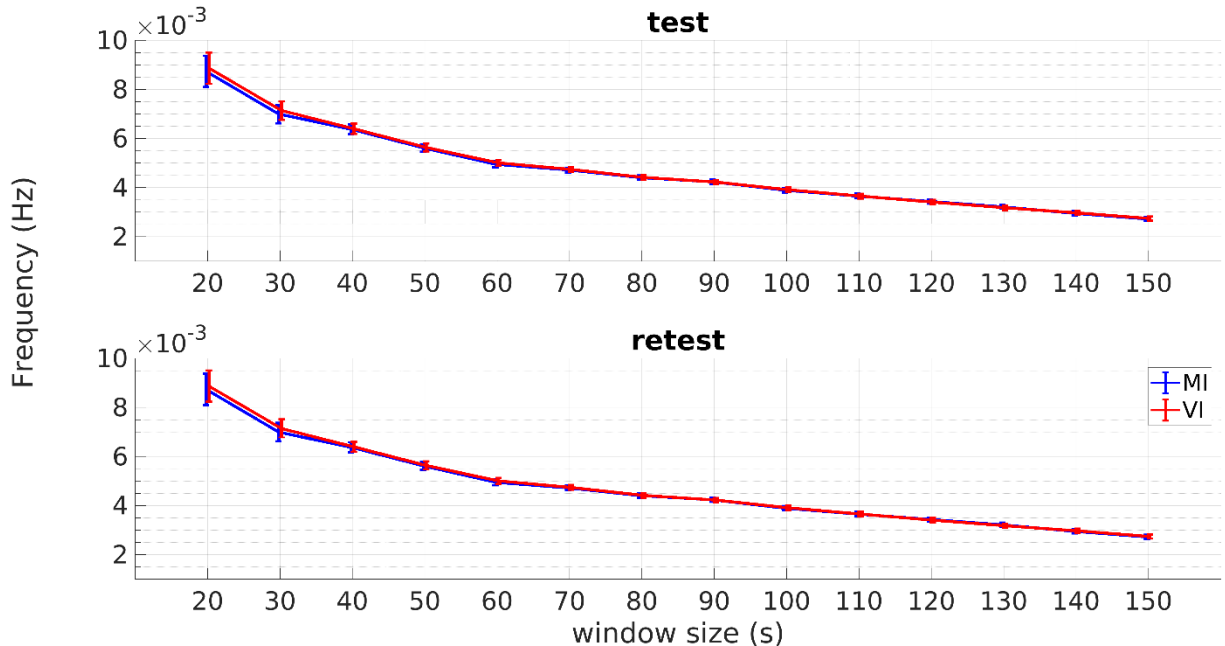
4.4.2 Προηγούμενες μελέτες και σύγκριση με το παρόν κεφάλαιο

Σε μια πρόσφατη μελέτη οι (Shakil et al., 2016) διερεύνησαν την επίδραση διαφορετικών παραμέτρων του κυλιόμενου παραθύρου, δηλαδή μήκους παραθύρου, βήματος και συνάρτησης, στην αξιολόγηση της δΛΣ και στην ανίχνευση καταστάσεων του εγκεφάλου (brain states). Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν προσομοιωμένα δίκτυα ηρεμίας που δημιουργήθηκαν με την κατάτμηση πραγματικών αποκρίσεων BOLD σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία και την ανάμιξη των χρονοσειρών, για να σχηματίσουν μια πειραματική διαδικασία όπου ήταν γνωστές οι μεταβάσεις από την μια εγκεφαλική κατάσταση στην άλλη. Τα αποτελέσματά τους πρότειναν ότι η ανίχνευση μεταβάσεων στις καταστάσεις του εγκεφάλου επηρεάστηκε σε μεγάλο βαθμό από το επιλεγμένο μήκος και βήμα παραθύρου. Συγκεκριμένα, μήκη παραθύρων κοντά στη διάρκεια κάθε κατάστασης και μικρά βήματα παραθύρων, είχαν ως αποτέλεσμα την ακριβή ανίχνευση αλλαγών στις καταστάσεις των προσομοιωμένων δικτύων (Shakil et al., 2016).

Στο παρόν κεφάλαιο επιδιώξαμε να απαντήσουμε σε παρόμοια ερωτήματα χρησιμοποιώντας πειραματικά δεδομένα αντί για προσομοιωμένες χρονοσειρές BOLD, αναλύοντας συνολικά 100 δεδομένα resting-state fMRI υψηλής ποιότητας από το HCP (Van Essen et al., 2013) και χωρίζοντάς τα σε δύο ξεχωριστές ομάδες των 50 ατόμων η καθεμία, για τη διευκόλυνση μιας διαδικασίας δοκιμής-επανελέγχου. Ερευνήθηκε η επίδραση διαφορετικών μεγεθών παραθύρων και μετρικών στην αξιολόγηση της δΛΣ. Μια σημαντική διαφορά με την μελέτη προσομοίωσης των (Shakil et al., 2016), είναι ότι δεν ήταν εκ των προτέρων γνωστές οι πραγματικές δυναμικές συνδέσεις. Ως εκ τούτου, συγκρίναμε τα αποτελέσματά μας με τα αποτελέσματα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Αναφορικά με την επίδραση του μεγέθους του παραθύρου, διαπιστώθηκε ότι η αύξησή του οδήγησε σε χρονοσειρές παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών, που σταδιακά συνέκλιναν προς τη μέση τιμή τους, η οποία ήταν διαφορετική για κάθε μετρική (Εικόνα 4.3). Παρόμοιες παρατηρήσεις αναφέρθηκαν και από τους (Chang & Glover, 2010), όπου οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τη γραμμική συσχέτιση Pearson και παράθυρα μήκους 2 και 4 λεπτών, αλλά και από τους (Hutchison, Womelsdorf, Gati, Everling, & Menon, 2013). Στην τελευταία μελέτη, έγιναν παρόμοιες παρατηρήσεις χρησιμοποιώντας τη γραμμική συσχέτιση Pearson και μεγέθη παραθύρων 30s, 60s, 120s και 240s, για δύο σύνολα δεδομένων, ανθρώπους και αναισθητοποιημένους πιθήκους. Ωστόσο, αυτό δεν οδήγησε σε μεγαλύτερο αριθμό δυναμικών συνδέσεων για μικρότερα παράθυρα. Αντίθετα, για όλες τις μετρικές ΛΣ, εκτός από την MTD, εντοπίστηκε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για μεγαλύτερα παράθυρα (Πίνακας 4.2 και Εικόνα 4.6). Για κάποιες μετρικές ΛΣ, το πλήθος δυναμικών συνδέσεων σταθεροποιήθηκε πάνω από μια ελάχιστη τιμή μήκους παραθύρου, που ήταν εξειδικευμένη τόσο για το ζεύγος περιοχών όσο και για τη μετρική (Εικόνα 4.7, Εικόνα 4.8 και Πίνακας 4.2).

4.4.3 Πλήθος δυναμικών συνδέσεων

Μια σημαντική παρατήρηση από το παρόν κεφάλαιο, είναι ότι ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου, για όλες σχεδόν τις εξεταζόμενες μετρικές έδωσε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών, τόσο με την μέθοδο MVPR (Εικόνα 4.6) όσο και με την MVAR (Εικόνα Β3 του Παραρτήματος Β), εκτός από την μετρική MTD σε συνδυασμό με την μέθοδο MVPR. Αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι τα μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων είναι σε θέση να καταγράψουν βραδύτερες διακυμάνσεις σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τα μικρότερα παράθυρα, τα οποία μπορούν να καταγράψουν ταχύτερες διακυμάνσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα συστατικά χαμηλής συχνότητας είναι πιο σημαντικά για την εκτίμηση της δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI (Achard, Salvador, Whitcher, Suckling, & Bullmore, 2006; Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995; Salvador et al., 2005; Zou et al., 2008). Σε συμφωνία με αυτές τις μελέτες, οι (Chang & Glover, 2010) έδειξαν ότι οι περιοχές που συσχετίζονται έντονα με το PCC (mPFC, L/R – IP) παρουσίασαν δΛΣ σε μέγιστη συχνότητα $f \approx 0.016\text{Hz}$. Επιπλέον, όπως παρουσιάστηκε στην Ενότητα 3.4.5 υπολογίστηκαν οι συχνότητες στη μέγιστη ισχύ των χρονοσειρών παραθυροποιημένων τιμών των μετρικών MI και VI, χρησιμοποιώντας την μέθοδο φασματικής πυκνότητας ισχύος του Welch,. Τα σχετικά αποτελέσματα απεικονίζονται στην Εικόνα 4.9 για τα σύνολα δεδομένων «δοκιμής» (πάνω) και «επανελέγχου» (κάτω). Και στις δύο περιπτώσεις οι μέγιστες αυτές συχνότητες κυμάνθηκαν μεταξύ 0.0027Hz και 0.0087Hz για την μετρική MI, ενώ για την μετρική VI κυμάνθηκαν από 0.0027Hz έως 0.0089Hz. Υπενθυμίζεται ότι στο Κεφάλαιο 3 και στην περίπτωση της μετρικής Pearson για την ομάδα χαμηλής κίνησης, οι μέγιστες συχνότητες κυμάνθηκαν μεταξύ 0.0025Hz και 0.0083Hz (Εικόνα 3.9). Τα αποτελέσματα αυτά αλλά και οι σχετικές μελέτες στη βιβλιογραφία υποστηρίζουν περαιτέρω την παρατήρηση των κυρίαρχων συστατικών χαμηλής συχνότητας στο πλαίσιο της αξιολόγησης της δΛΣ.



Εικόνα 4.9: Συχνότητα στη μέγιστη ισχύ της χρονοσειράς παραθυροποιημένων τιμών συσχέτισης ως μέσος όρος σε όλες τις δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές και άτομα μαζί με τα αντίστοιχα τυπικά σφάλματα, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα «δοκιμής» (πάνω) και «επανελέγχου» (κάτω), τις μετρικές MI και VI σε όλα τα μεγέθη παραθύρων. Οι μέγιστες αυτές συχνότητες κυμαίνονταν μεταξύ 0.0027Hz και 0.0087Hz για την μετρική MI, ενώ για την μετρική VI κυμαίνονταν μεταξύ 0.0027Hz και 0.0089Hz.

Ο διαχωρισμός των εξεταζόμενων ζευγών περιοχών σε δυναμικά και μη δυναμικά υποδηλώνει επίσης ότι το δίκτυο DMN μπορεί να χωριστεί λειτουργικά σε πολλαπλά υποσυστήματα (Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin, & Buckner, 2010; Andrews-Hanna, Smallwood, & Spreng, 2014). Η χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία θεώρησε το DMN ως μία ενιαία οντότητα, χρησιμοποιώντας ένα 13-μεταβλητών μοντέλο για την κατασκευή surrogate δεδομένων και τη συγκέντρωση των 78 μεμονωμένων μηδενικών κατανομών σε μία. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες πρότειναν ότι η προσέγγιση αυτή (θεωρώντας το DMN ως ενιαία οντότητα) μπορεί να είναι κάπως απλοϊκή, υποδηλώνοντας ότι το DMN μπορεί να χωριστεί σε τρία ξεχωριστά υποσυστήματα: το medial temporal (hippocampus, parahippocampal cortex, retrosplenial cortex, posterior inferior parietal lobe, ventromedial prefrontal cortex), το dorsal medial (dorsal medial prefrontal cortex, temporoparietal junction, lateral temporal cortex, temporal pole) και το midline core (anterior medial prefrontal cortex και posterior cingulate cortex) (Andrews-Hanna et al., 2010; Andrews-Hanna et al., 2014). Συγκεκριμένα, οι (Andrews-Hanna et al., 2010) εξέτασαν αυτή την υπόθεση χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση ιεραρχικής ομαδοποίησης (hierarchical clustering) και προτάθηκε ότι τα υποσυστήματα medial temporal και dorsal medial συσχετίζονται έντονα με το midline core, υποδηλώνοντας ότι το DMN μπορεί να είναι οργανωμένο σε διαφορετικά υποσυστήματα. Για μια πιο ολοκληρωμένη συζήτηση ο

ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στους (Andrews-Hanna et al., 2014). Αυτή η οργάνωση σε υποσυστήματα μπορεί να αντικατοπτρίζεται και στην παρουσία διαφορεικά δυναμικών συνδέσεων μεταξύ διαφορετικών ζευγών περιοχών εντός του DMN. Οι τρέχουσες μέθοδοι, δηλαδή ο έλεγχος υποθέσεων, επιτρέπει τη διάκριση μόνο μεταξύ δύο συνθηκών: απουσία ή παρουσία δΛΣ για ένα δεδομένο επίπεδο σημαντικότητας και συνεπώς δεν μπορεί να επιτευχθεί μια παρόμοια με την προαναφερθείσα διάκριση (DMN διαιρούμενη σε τρία υποσυστήματα). Οι μελλοντικές εργασίες θα πρέπει να το αντιμετωπίσουν αυτό με το διαχωρισμό των αρχικών 13 περιοχών σε τρεις ομάδες και την εξέταση της δΛΣ στα εν λόγω υποσυστήματα.

Η μετρική MTD έδωσε μεγάλο πλήθος (≥ 25) δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών (Εικόνα 4.6), χρησιμοποιώντας μεγέθη παραθύρων τόσο μικρά όσο 20s με συνδέσεις με το PCC (Πίνακας 4.1), καθώς και συνδέσεις με το Cerebellum (Ενότητα B2 του Παραρτήματος Β), το οποίο προηγουμένως χαρακτηρίστηκε ως η λιγότερο δυναμική περιοχή (Zalesky et al., 2014). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η MTD μπορεί να είναι υπερβολικά ευαίσθητη σε σχέση με την ανίχνευση δΛΣ. Ένας πιθανός λόγος είναι ότι, καθώς η MTD βασίζεται σε παραγώγους μπορεί να επηρεάζεται περισσότερο από ταχείες διακυμάνσεις στις μετρικές ΛΣ και μπορεί επίσης να τείνει να τις ενισχύσει, με αποτέλεσμα την αναγνώριση δΛΣ ακόμη και όταν χρησιμοποιούνται μικρά μεγέθη παραθύρων, όπου μεγαλύτερες διακυμάνσεις στις τιμές ΛΣ δεν μπορούν να καταγραφούν. Ωστόσο, αυτό φαίνεται να οδηγεί σε ψευδείς εκτιμήσεις δΛΣ, όπως υποδηλώνεται από τα αποτελέσματα (Εικόνα 4.6, Πίνακας 4.1 και Ενότητα B2 του Παραρτήματος Β).

4.4.4 Καταλληλότητα μετρικών ΛΣ και μεγεθών παραθύρων για αναγνώριση δΛΣ

Για την αναγνώριση των μετρικών και μεγεθών παραθύρων που ταιριάζουν καλύτερα στις αναλύσεις δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα από την μελέτη των (Chang & Glover, 2010) για περαιτέρω σύγκριση. Συγκεκριμένα, οι (Chang & Glover, 2010) χρησιμοποίησαν ένα σπόρο (seed) στο PCC για να εξετάσουν την παρουσία δυναμικών συνδέσεων τόσο με τις συσχετισμένες (mPFC, L/R – IP) όσο και με τις αντι-συσχετισμένες (L/R insula, L/R dorsolateral prefrontal cortex, L/R supramarginal gyrus) περιοχές του εγκεφάλου. Για να εκτιμηθεί η παρουσία της δΛΣ, οι (Chang & Glover, 2010) εφάρμοσαν τον μετασχηματισμό κυματιδίων κάθε σήματος BOLD για κάθε περιοχή ξεχωριστά, καθώς και το φάσμα cross-wavelet για κάθε ζεύγος περιοχών. Οι μετασχηματισμοί αυτοί συνδυάστηκαν στη συνέχεια για να εκτιμηθεί η συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων – ένα μέτρο συσχέτισης στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας παρόμοιο με τη συσχέτιση Pearson (Chang & Glover, 2010; Grinsted, Moore, & Jenrejeva, 2004). Ακολούθως, επισημάνθηκαν οι περιοχές υψηλής συσχέτισης για να δώσουν τις καμπύλες συνάφειας, οι οποίες εμφανίζουν κορυφές σε συγκεκριμένες συχνότητες, π.χ. $f =$

0.016Hz και $f = 0.03\text{Hz}$, (Ενότητα 4.4.3), που δείχνουν ότι κάθε ζεύγος εξεταζόμενης περιοχής αλληλεπίδρασε σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες, παρέχοντας έτσι στοιχεία δΛΣ (Chang & Glover, 2010).

Ο Πίνακας 4.1 απεικονίζει τις συσχετισμένες με το PCC περιοχές από την μελέτη των (Chang & Glover, 2010) και τα μεγέθη παραθύρων, για τα οποία ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένες, χρησιμοποιώντας όλες τις μετρικές ΛΣ. Για παράδειγμα, το ζεύγος PCC – R-IP ταυτοποιήθηκε ως δυναμικά συνδεδεμένο με τις μετρικές MI και VI χρησιμοποιώντας ένα μέγεθος παραθύρου 40s στο Σύνολο Δεδομένων Α. Ταυτόχρονα, τα υπόλοιπα ζεύγη (PCC – mPFC και PCC – L-IP) χαρακτηρίστηκαν ως στατικά συνδεδεμένα χρησιμοποιώντας μήκος παραθύρου 40s, ενώ στην μελέτη των (Chang & Glover, 2010) ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα.

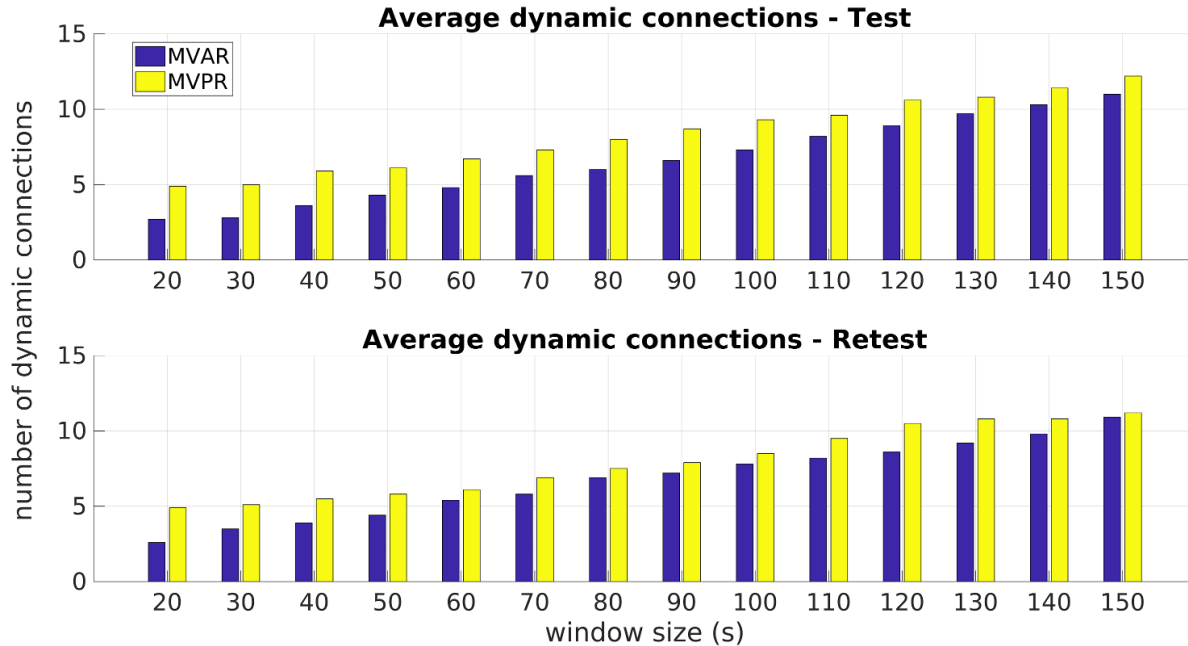
Σε μια άλλη μελέτη, οι (Zalesky et al., 2014) χρησιμοποίησαν μια προσέγγιση ολόκληρου του εγκεφάλου, βασισμένη στον άτλαντα Automated Anatomical Labeling με 6670 μοναδικά ζεύγη, μαζί με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου. Η γραμμική συσχέτιση Pearson σε συνδυασμό με ένα εκθετικό παράθυρο μήκους 60s, χρησιμοποιήθηκαν για την αναγνώριση ενός συνόλου 19 περιοχών που χαρακτηρίστηκαν ως «συστηματικά δυναμικές – consistently dynamic», που ανήκουν σε frontal και parietal περιοχές του εγκεφάλου. Τα αποτελέσματά τους συμφωνούν γενικά με τα αποτελέσματα του παρόντος κεφαλαίου (Εικόνα 4.7, Εικόνα 4.8, Πίνακας 4.1 και Πίνακας 4.2) (Zalesky et al., 2014). Συγκεκριμένα, οι μετρικές MI και VI αναγνώρισαν τις δυναμικές συνδέσεις που ανήκουν σε frontal και parietal περιοχές (Εικόνα 4.7, Εικόνα 4.8 και Πίνακας 4.1), ενώ οι ίδιες μετρικές επίσης προσδιόρισαν τις parietal περιοχές με την υψηλότερη ένταση δΛΣ (Πίνακας 4.3) το οποίο συμφωνεί με τους (Zalesky et al., 2014).

4.4.5 Μεθοδολογίες surrogate δεδομένων

Ένα σημαντικό ζήτημα που ανέκυψε ήταν η μεθοδολογία που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή surrogate δεδομένων για τον έλεγχο υποθέσεων. Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν δύο βασικές προσεγγίσεις: οι μέθοδοι Auto-Regressive (AR) και Phase Randomization (PR). Επίσης, η μέθοδος AR περιλαμβάνει τόσο διμεταβλητή παραλλαγή (Chang & Glover, 2010; Zalesky et al., 2014) όσο και πολύ-μεταβλητή (Liegeois et al., 2017). Η διμεταβλητή προσέγγιση AR λαμβάνει υπόψη όλα τα ζεύγη χρονοσειρών και παράγει surrogate δεδομένα για κάθε συνδυασμό περιοχών ξεχωριστά. Η διαδικασία διμεταβλητής εξετάστηκε από τους (Zalesky et al., 2014), όπου αναφέρθηκε ότι η μηδενική υπόθεση της απουσίας δΛΣ απορρίφθηκε με επιτυχία μόνο για το ~4% των ζευγών που εξετάστηκαν (293 από τα 6670). Το αποτέλεσμα αυτό επικυρώθηκε επίσης σε μια πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε διμεταβλητή AR, όπου αναφέρθηκε ότι ~4.6% των ζευγών περιοχών (306 από τα 6441) ανιχνεύθηκαν ως παρουσιάζοντα δΛΣ (Liegeois et al., 2017). Ωστόσο, η ίδια μελέτη συμβουλεύει προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων

όπως λαμβάνονται από τη διμεταβλητή μέθοδο AR, καθώς η τελευταία μπορεί να εισαγάγει ψευδώς θετικά (false positives) δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη, σε σύγκριση με την πολύ-μεταβλητή μέθοδο MVAR. Αυτό αποδείχθη επίσης χρησιμοποιώντας προσομοιωμένα δεδομένα (Liegeois et al., 2017). Χρησιμοποιώντας πραγματικά δεδομένα μαζί με τη μέθοδο MVAR, οι (Liegeois et al., 2017) ανέφεραν ότι λιγότερο από 40 ζεύγη (από τα 6441) ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα (Liegeois et al., 2017). Στο παρόν κεφάλαιο, η μέθοδος MVAR εφαρμόστηκε με βάση ένα μοντέλο 13 μεταβλητών.

Η σχετική βιβλιογραφία έχει επίσης χρησιμοποιήσει την μέθοδο PR για την κατασκευή δεδομένων υπό την μηδενική υπόθεση (Hindriks et al., 2016; Savva et al., 2019). Αυτή η διαδικασία θεωρεί ένα σύνολο χρονοσειρών που επεξεργάζονται καταλλήλως για να δώσουν ένα σύνολο surrogate δεδομένων η αυτοσυσχέτιση των οποίων είναι ίδια με τα αρχικά δεδομένα (Prichard & Theiler, 1994). Όπως και προηγουμένως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια διμεταβλητή ή πολύ-μεταβλητή μέθοδος PR για τη δημιουργία surrogate δεδομένων. Επικεντρωθήκαμε κυρίως στην μέθοδο MVPR, καθώς αυτή διατήρησε καλύτερα τις ιδιότητες: αυτο-συνδιακύμανση, στατική ετερο-συσχέτιση, φασματική πυκνότητα ισχύος, cross power spectral density και κατανομή πλάτους (Εικόνα 4.2). Συνολικά, το πλήθος των δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών βρέθηκε να είναι υψηλότερο σε σύγκριση με την προσέγγιση MVAR, το οποίο έρχεται σε αντίθεση με την εργασία των (Liegeois et al., 2017), όπου διαπιστώθηκε ότι η μέθοδος MVAR απέδωσε περισσότερα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη από ότι η μέθοδος MVPR. Η διαφορά αυτή οφείλεται κυρίως στην μετρική MTD, καθώς παρατηρήθηκαν κάποιες αποκλίσεις σε σύγκριση με την προσέγγιση MVAR. Η Εικόνα 4.10 παρουσιάζει το μέσο πλήθος δυναμικών συνδέσεων για όλες τις μετρικές και μεγέθη παραθύρου που εξετάστηκε. Μπορεί να φανεί ότι η μέθοδος MVPR αποδίδει μεγαλύτερο μέσο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών σε σύγκριση με την MVAR.



Εικόνα 4.10: Μέσος αριθμός δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρου, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους MVAR και MVPR, για τα σύνολα δεδομένων «δοκιμής» (πάνω) και «επανελέγχου» (κάτω).

4.4.6 Κατανομές μηδενικής υπόθεσης

Για να συμπεράνει κανείς εάν ένα ζεύγος εξεταζόμενων περιοχών παρουσιάζει δΛΣ απαιτείται ο ορισμός της μηδενικής κατανομής μέσω surrogate δεδομένων από τις αρχικές χρονοσειρές BOLD. Στην παρούσα μελέτη, εφαρμόστηκαν δύο επιλογές στον έλεγχο υποθέσεων: μία μηδενική κατανομή για κάθε ζεύγος περιοχών και μόνο μία μηδενική κατανομή για όλα τα ζεύγη. Το τελευταίο επιτεύχθηκε συγκεντρώνοντας τις 78 κατανομές σε μία που αποτελείται από 19500 τιμές. Στην Ενότητα B3 του Παραρτήματος Β παρουσιάζονται κάποια παραδείγματα μηδενικών κατανομών που προκύπτουν από τις δύο περιπτώσεις, οι οποίες γενικά απέδωσαν διαφορετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η χρήση μίας μόνο κατανομής για κάθε ζεύγος περιοχών, είχε ως αποτέλεσμα την απόρριψη της H_0 για σχεδόν όλα τα ζεύγη περιοχών για μικρά μεγέθη παραθύρων και για όλα τα ζεύγη περιοχών χρησιμοποιώντας μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων. Αυτό το αποτέλεσμα παρατηρήθηκε για όλες τις χρησιμοποιούμενες μετρικές. Επομένως, τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν παραπάνω με τη χρήση μιας ενιαίας μηδενικής κατανομής, υποστηρίζουν προηγούμενες μελέτες για τη συγκέντρωση των επιμέρους κατανομών μηδενικών υποθέσεων (Zalesky et al., 2014).

4.4.7 Περιορισμοί και μελλοντικές επεκτάσεις

Μια σημαντική παράμετρος της μεθοδολογίας κυλιόμενου παραθύρου είναι το μέγεθος του παραθύρου και προηγούμενες μελέτες ανέφεραν τον τρόπο με τον οποίο επηρέασε τις προκύπτουσες παραθυροποιημένες τιμές συσχέτισης (windowed correlations) σε σχέση με την συνιστώσα της συχνότητας των αρχικών σημάτων (Leonardi & Van De Ville, 2015; Shakil, Billings, Keilholz, & Lee, 2018; Shakil, Keilholz, & Lee, 2015). Σε αυτές τις μελέτες, τα σήματα BOLD μοντελοποιήθηκαν ως άθροισμα ημιτονοειδών σημάτων και ήταν δυνατή η αναλυτική έκφραση της συσχέτισής τους, καταλήγοντας σε έναν ακριβή καθορισμό των συχνοτήτων σε κάθε χρονική σειρά παραθυροποιημένων συσχετίσεων. Μεταγενέστερη ανάλυση πρότεινε ότι το μέγεθος του παραθύρου θα πρέπει να είναι μεγαλύτερο από την αντίστροφη συχνότητα της ελάχιστης συχνότητας που υπάρχει στα αρχικά σήματα (Shakil et al., 2018; Shakil et al., 2015). Στο παρόν κεφάλαιο, μια τέτοια προσέγγιση δεν εξετάστηκε για την αποφυγή πρόσθετων υποθέσεων. Αντ' αυτού, αξιολογήσαμε την απόδοση διαφορετικών μετρικών ΛΣ σε σχέση με την επαναληψιμότητα των εκτιμήσεων δΛΣ μέσω ανάλυσης δοκιμής-επανελέγχου, καθώς και τα προκύπτοντα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών σε σύγκριση με προηγούμενα αποτελέσματα (Chang & Glover, 2010; Zalesky et al., 2014).

Το γεγονός ότι η πλήρης και μερική συσχέτιση Pearson βρέθηκαν να είναι οι λιγότερο ευαίσθητες, όσον αφορά την αναγνώριση των προηγουμένως αναφερόμενων δυναμικών συνδέσεων (Πίνακας 4.1), είναι αξιοσημείωτο, καθώς η πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών βασίστηκε σε αυτές τις μετρικές για να εξετάσει τη δΛΣ. Ένας πιθανός λόγος για αυτό θα μπορούσε να είναι ότι η συσχέτιση Pearson ποσοτικοποιεί γραμμικούς συσχετισμούς μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών, κάτι που μπορεί να μην πληρούται πάντοτε κατά την εξέταση σημάτων BOLD, δηλαδή μερικές περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να συσχετίζονται με μη γραμμικό τρόπο. Τα αποτελέσματα του παρόντος κεφαλαίου δείχνουν ότι η συσχέτιση Pearson μπορεί να έχει μειωμένη ευαισθησία όταν ανιχνεύεται δΛΣ, παρόλα αυτά δεν πρέπει να ερμηνεύονται ως αρνητική κριτική στις μελέτες που χρησιμοποίησαν αυτές τις μετρικές ή στις μελέτες των (Leonardi & Van De Ville, 2015; Shakil et al., 2018; Shakil et al., 2015), όπου χρησιμοποιήθηκε μια μαθηματική προσέγγιση, ορίζοντας τη βάση μιας πιο συστηματικής και αναλυτικής προσέγγισης για την εκτίμηση της δΛΣ. Προτείνουμε να χρησιμοποιούνται οι μετρικές MI και VI μαζί με τη συσχέτιση Pearson και τα αποτελέσματα που θα ληφθούν θα πρέπει να αναφέρονται και να συγκρίνονται.

Επιπλέον, οι μετρικές MI και VI έχουν επίσης τους δικούς τους περιορισμούς. Για παράδειγμα, για να αποκτηθεί μια αξιόπιστη εκτίμηση, κάθε παράθυρο πρέπει να περιέχει επαρκή αριθμό σημείων δεδομένων. Από τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα (Πίνακας 4.1), προτείνεται ότι τουλάχιστον $160 = 120/TR$ ($TR = 0.72s$) χρονικά σημεία ήταν σε θέση να αποδώσουν μια αξιόπιστη εκτίμηση. Σε μια πειραματική διαδικασία με περίοδο σάρωσης πέντε λεπτών και $TR = 2.5s$, ο συνολικός αριθμός των σημείων δεδομένων θα είναι 120. Στην περίπτωση αυτή,

η χρήση της μετρικής MI σε κυλιόμενα παράθυρα μπορεί να μην παράγει αξιόπιστες εκτιμήσεις, λόγω του περιορισμένου αριθμού σημείων σε κάθε παράθυρο, ενώ η συσχέτιση Pearson μπορεί να είναι πιο εύρωστη στην παρουσία ενός σχετικά χαμηλού αριθμού σημείων δεδομένων.

4.5 Συμπεράσματα

Σε αυτό το κεφάλαιο διεξήχθη μια διεξοδική εξέταση της δΛΣ στο DMN, χρησιμοποιώντας δεδομένα resting-state fMRI υψηλής ποιότητας με ρυθμό δειγματοληψίας λιγότερο από ένα δευτερόλεπτο, βάσει μιας προσέγγισης κυλιόμενου παραθύρου μαζί με 10 μετρικές ΛΣ σε ένα ευρύ φάσμα μεγεθών παραθύρων. Ο σκοπός ήταν να εξεταστεί ο τρόπος με τον οποίο τα διαφορετικά μεγέθη παραθύρων και οι μετρικές ΛΣ επηρεάζουν την αξιολόγηση της δΛΣ. Για να επιτευχθεί αυτό, εφαρμόστηκε ένα πλαίσιο ελέγχου υποθέσεων με τη χρήση surrogate δεδομένων βασισμένων στις προσεγγίσεις MVPR και MVAR, εστιάζοντας στην τεχνική MVPR καθώς διατήρησε καλύτερα τις ιδιότητες των αρχικών δεδομένων. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν υποδεικνύουν ότι οι μετρικές Mutual Information και Variation of Information ήταν σε θέση να αποδώσουν αποτελέσματα με υψηλή επαναληψιμότητα σε μια ανάλυση δοκιμής-επανελέγχου, καθώς επίσης και να προσδιορίσουν δυναμικές συνδέσεις που είχαν αναφερθεί στο DMN σε σύγκριση με εναλλακτικές μετρικές, χρησιμοποιώντας ένα μέγεθος παραθύρου μεγαλύτερο από 120s. Επιπλέον, επειδή αυτές οι δύο μετρικές δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες resting-state fMRI, σε αντίθεση με τη γραμμική συσχέτιση Pearson, προτείνεται επίσης να εφαρμόζονται από κοινού και να αναφέρονται τα αποτελέσματά τους.

4.6 Βιβλιογραφία

- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., & Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, *26*(1), 63-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, *65*(4), 550-562. doi: 10.1016/j.neuron.2010.02.005
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014) The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Vol. 1316. Annals of the New York Academy of Sciences* (pp. 29-52).
- Barttfeld, P., Uhrig, L., Sitt, J. D., Sigman, M., Jarraya, B., & Dehaene, S. (2015). Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *112*(3), 887-892. doi: 10.1073/pnas.1418031112
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537-541. doi: 10.1002/mrm.1910340409

- Brown, G., Pocock, A., Zhao, M. J., & Luján, M. (2012). Conditional likelihood maximisation: A unifying framework for information theoretic feature selection. *Journal of Machine Learning Research*, 13, 27-66.
- Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 50(1), 81-98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.011
- Efron, B., & Tibshirani, R. (1986). Bootstrap Methods for Standard Errors, Confidence Intervals, and Other Measures of Statistical Accuracy. *Statistical Science*, 1(1), 54-75. doi: 10.1214/ss/1177013815
- Grinsted, A., Moore, J. C., & Jevrejeva, S. (2004). Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical times series. *Nonlinear Processes in Geophysics*, 11(5-6), 561-566.
- Hindriks, R., Adhikari, M. H., Murayama, Y., Ganzetti, M., Mantini, D., Logothetis, N. K., & Deco, G. (2016). Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage*, 127, 242-256. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.055
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Gati, J. S., Everling, S., & Menon, R. S. (2013). Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. *Hum Brain Mapp*, 34(9), 2154-2177. doi: 10.1002/hbm.22058
- Johnson, D., & Sinanovic, S. (2003). Symmetrizing the Kullback-Leibler Distance.
- Kendall, M. G. (1938). A New Measure of Rank Correlation. *Biometrika*, 30(1/2), 81. doi: 10.2307/2332226
- Kugiumtzis, D., & Tsimpiris, A. (2010). Measures of Analysis of Time Series (MATS): A MATLAB Toolkit for Computation of Multiple Measures on Time Series Data Bases. *Journal of Statistical Software*, 33(5), 1-30. doi: 10.18637/jss.v033.i05
- Kullback, S. (1997). *Information theory and statistics*. Mineola, N.Y.: Dover Publications.
- Ledoit, O., & Wolf, M. (2004). A well-conditioned estimator for large-dimensional covariance matrices. *Journal of Multivariate Analysis*, 88(2), 365-411. doi: 10.1016/s0047-259x(03)00096-4
- Leonardi, N., & Van De Ville, D. (2015). On spurious and real fluctuations of dynamic functional connectivity during rest. *NeuroImage*, 104, 430-436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.007
- Liegeois, R., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Zhou, J., & Yeo, B. T. T. (2017). Interpreting temporal fluctuations in resting-state functional connectivity MRI. *NeuroImage*, 163, 437-455. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.012
- Lütkepohl, H. (2005). *New introduction to multiple time series analysis*. Berlin ; New York : Springer.
- Meilă, M. (2007). Comparing clusterings—an information based distance. *Journal of Multivariate Analysis*, 98(5), 873-895. doi: 10.1016/j.jmva.2006.11.013
- Preti, M. G., Bolton, T. A., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, 160, 41-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.061
- Prichard, D., & Theiler, J. (1994). Generating surrogate data for time series with several simultaneously measured variables. *Phys Rev Lett*, 73(7), 951-954. doi: 10.1103/PhysRevLett.73.951

- Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M. R., Pickard, J. D., Menon, D., & Bullmore, E. (2005). Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*, *15*(9), 1332-1342. doi: 10.1093/cercor/bhi016
- Sava, A. D., Mitsis, G. D., & Matsopoulos, G. K. (2019). Assessment of dynamic functional connectivity in resting-state fMRI using the sliding window technique. *Brain Behav*, *9*(4), e01255. doi: 10.1002/brb3.1255
- Schmidt, M. (2006). L1 Precision: MATLAB code for MAP estimation of Gaussian Graphical Model Precision with L1-regularizer.
- Schneider, T., & Neumaier, A. (2001). Algorithm 808: ARfit---a matlab package for the estimation of parameters and eigenmodes of multivariate autoregressive models. *ACM Transactions on Mathematical Software*, *27*(1), 58-65. doi: 10.1145/382043.382316
- Shakil, S., Billings, J. C., Keilholz, S. D., & Lee, C. H. (2018). Parametric Dependencies of Sliding Window Correlation. *IEEE Trans Biomed Eng*, *65*(2), 254-263. doi: 10.1109/TBME.2017.2762763
- Shakil, S., Keilholz, S. D., & Lee, C. H. (2015). *On frequency dependencies of sliding window correlation*. Paper presented at the Proceedings - 2015 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine, BIBM 2015.
- Shakil, S., Lee, C. H., & Keilholz, S. D. (2016). Evaluation of sliding window correlation performance for characterizing dynamic functional connectivity and brain states. *NeuroImage*, *133*, 111-128. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.074
- Shine, J. M., Koyejo, O., Bell, P. T., Gorgolewski, K. J., Gilat, M., & Poldrack, R. A. (2015). Estimation of dynamic functional connectivity using Multiplication of Temporal Derivatives. *NeuroImage*, *122*, 399-407. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.064
- Smith, S. M., Miller, K. L., Salimi-Khorshidi, G., Webster, M., Beckmann, C. F., Nichols, T. E., . . . Woolrich, M. W. (2011). Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage*, *54*(2), 875-891. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.063
- Thompson, W. H., & Fransson, P. (2015). The mean-variance relationship reveals two possible strategies for dynamic brain connectivity analysis in fMRI. *Front Hum Neurosci*, *9*, 398. doi: 10.3389/fnhum.2015.00398
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., Ugurbil, K., & Consortium, W. U.-M. H. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *NeuroImage*, *80*, 62-79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- Varoquaux, G., & Craddock, R. C. (2013). Learning and comparing functional connectomes across subjects. *NeuroImage*, *80*, 405-415. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.007
- Zalesky, A., Fornito, A., Cocchi, L., Gollo, L. L., & Breakspear, M. (2014). Time-resolved resting-state brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *111*(28), 10341-10346. doi: 10.1073/pnas.1400181111
- Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., Long, X. Y., Cao, Q. J., . . . Zang, Y. F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods*, *172*(1), 137-141. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.012

Κεφάλαιο 5: Μέθοδος Βασισμένη στον Μετασχηματισμό Κυματιδίων

5.1 Εισαγωγή

Η δεύτερη πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος, μετά την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου, για την ποσοτικοποίηση της δΛΣ συνίσταται στην απεικόνιση της χρονοσειράς BOLD στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας, συνηθέστερα με τη χρήση του μετασχηματισμού κυματιδίων (wavelet transform) (Hutchison et al., 2013; Preti, Bolton, & Van De Ville, 2017), η οποία έχει ως αποτέλεσμα μια 2Δ αναπαράσταση όλων των συχνοτήτων σε κάθε χρονικό σημείο της χρονοσειράς (Chang & Glover, 2010; Grinsted, Moore, & Jevrejeva, 2004; Torrence & Compo, 1998). Για να εκτιμηθεί η συνάφεια (coherence) μεταξύ των μετασχηματισμένων χρονοσειρών στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας, χρησιμοποιείται μια μετρική μέσω της οποίας προσδιορίζονται τα χρονικά διαστήματα και οι ζώνες συχνοτήτων (frequency bands) όπου τα εξεταζόμενα σήματα συσχετίζονται μεταξύ τους. Αν και αυτή η προσέγγιση καθιστά δυνατή την ανάλυση σε πολλαπλές κλίμακες, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διάστασης, δηλαδή μονοδιάστατα (1Δ) BOLD σήματα μετασχηματίζονται σε 2Δ αναπαραστάσεις (Hutchison et al., 2013). Συνεπώς απαιτείται μια διαδικασία για τη μείωση της διάστασης και συνήθως επιτυγχάνεται με την εκτίμηση των καμπυλών συνάφειας (time-averaged coherence – TAC), υποδεικνύοντας τις κυριότερες συχνότητες στη δΛΣ κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας σάρωσης (Chang & Glover, 2010) ή χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο k -μέσων για την εξαγωγή ενός συνόλου συστάδων που συνοψίζουν τα πρότυπα ΛΣ σε διάφορες ζώνες συχνοτήτων (Yaesoubi, Allen, Miller, & Calhoun, 2015; Yaesoubi et al., 2017).

Η μέθοδος αυτή έχει, μέχρι στιγμής, περιορισμένες εφαρμογές σύμφωνα με μια πρόσφατη βιβλιογραφική μελέτη (Preti et al., 2017), παρόλα τα πλεονεκτήματά της (π.χ. ανάλυση σε πολλαπλές κλίμακες) έναντι της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου. Ενδεικτικές εφαρμογές αποτελούν τη χρήση δεδομένων resting-state fMRI με σκοπό την εξαγωγή καταστάσεων συνδεσιμότητας (connectivity states) με χρήση του αλγορίθμου k -μέσων, από υγιείς, υποδηλώνοντας διαφορές στην συχνότητα που παρατηρείται συχνότερα μεταξύ των άρρενων και θήλυ συμμετεχόντων (Yaesoubi et al., 2015). Σε μια άλλη εργασία που χρησιμοποίησε παρόμοια προσέγγιση διαπιστώθηκαν ανομοιότητες μεταξύ υγιών και ασθενών με σχιζοφρένεια, εκτιμώντας διαφορές στο πλάτος και τη φάση των φασμάτων κυματιδίων (wavelet spectrums) οδηγώντας σε στατιστικά σημαντικά πρότυπα υπερ/υπο-συνδεσιμότητας μεταξύ των δύο ομάδων (Yaesoubi et al., 2017). Τέλος, στη μελέτη των (Wang, Yang, & Chen, 2017), εξετάστηκε αν η ΛΣ σε κατάσταση ηρεμίας διαφοροποιείται σε ασθενείς με χρόνια κεφαλαλγία εν συγκρίσει με υγιείς (Wang et al., 2017). Συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε το φάσμα των χρονοσειρών BOLD και στη συνέχεια μετρήθηκε ο μέσος όρος κάθε ομάδας με σκοπό μια

ανάλυση σε επιπέδο ομάδας (Wang et al., 2017). Ακολούθως, υπολογίστηκαν οι αντίστοιχες καμπύλες TAC και διεξήχθησαν συγκρίσεις χρησιμοποιώντας στατιστικά t-tests σε κινούμενα παράθυρα εξετάζοντας σε ποιες ζώνες συχνοτήτων οι εκτιμηθείσες καμπύλες TAC διαφέρουν σημαντικά μεταξύ υγιών και ασθενών (Wang et al., 2017).

Το παρόν κεφάλαιο επικεντρώνεται στην εκτίμηση της δΛΣ στο DMN χρησιμοποιώντας δεδομένα resting-state fMRI από εκατό (100) υγιή άτομα που αποκτήθηκαν από το HCP (έκδοση S900) (Van Essen et al., 2013) χρησιμοποιώντας μια μέθοδο χρόνου-συχνότητας. Με αυτή την προσέγγιση υπολογίζονται πρότυπα ΛΣ τα οποία συμφωνούν εν γένει με αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν προηγουμένως (Chang & Glover, 2010; Savva, Mitsis, & Matsopoulos, 2019; Zalesky, Fornito, Cocchi, Gollo, & Breakspear, 2014). Η προτεινόμενη μέθοδος ενσωματώνεται σε ένα στατιστικό πλαίσιο ελέγχου υποθέσεων με βάση surrogate δεδομένα χρησιμοποιώντας τις μεθόδους MVAR και MVPR για να εξεταστεί το ζεύγος περιοχών που παρουσιάζει στατιστικά σημαντική δΛΣ. Μια προσέγγιση δοκιμής-επανελέγχου (test-retest) χρησιμοποιώντας δεδομένα από μια δεύτερη περίοδο σάρωσης (ίδια άτομα) πρότεινε την επαναληψιμότητα της προτεινόμενης μεθόδου στην αναγνώριση δυναμικών συνδέσεων. Το παρόν κεφάλαιο προτείνει μια μεθοδολογία δΛΣ για την αναγνώριση δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών η οποία απαιτεί μόνο την επιλογή της συνάρτησης βάσης για το μετασχηματισμό κυματιδίων, σε αντίθεση με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου που απαιτεί τον ορισμό της μετρικής ΛΣ, του μεγέθους παραθύρου, της μετατόπισης παραθύρου και της συνάρτησης παραθύρου. Ως εκ τούτου, τα συμπεράσματα εξαρτώνται από λιγότερες μεθοδολογικές παραμέτρους και μπορούν να παρέχουν καλύτερη κατανόηση των προτύπων ΛΣ του εγκεφάλου που βρίσκεται σε ηρεμία.

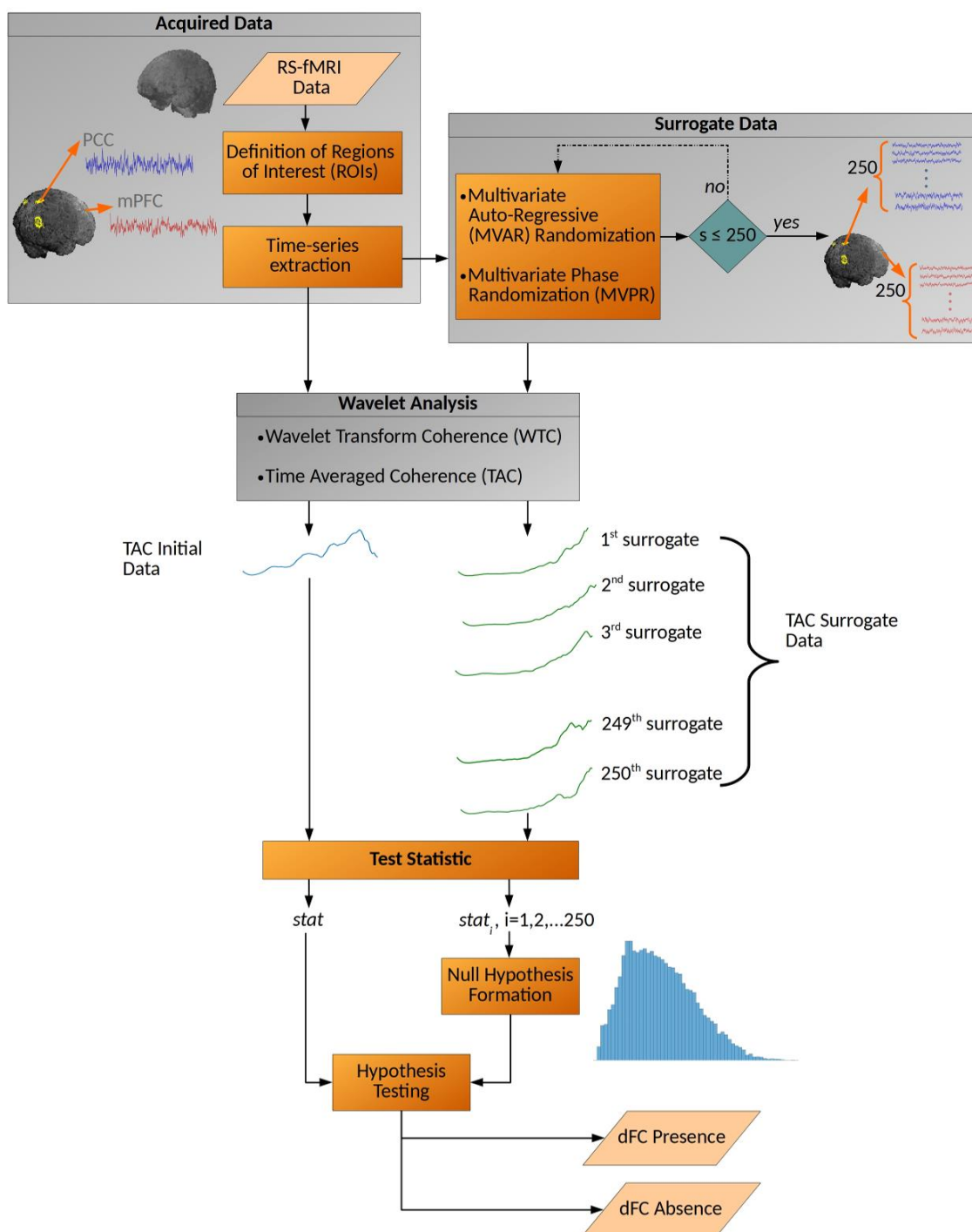
5.2 Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία του παρόντος κεφαλαίου ακολουθεί πιστά το σχηματικό διάγραμμα που απεικονίζεται στην Εικόνα 5.1. Παρακάτω κάθε ξεχωριστή διαδικασία περιγράφεται διεξοδικά.

5.2.1 Λήψη δεδομένων και προ-επεξεργασία

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες του παρόντος κεφαλαίου προέρχονται από την ίδια πηγή (HCP S900) με αυτά του Κεφαλαίου 3 και 4. Κατά συνέπεια, διατηρήθηκαν οι ίδιες παράμετροι λήψης αλλά και προ-επεξεργασίας. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτές τις διαδικασίες μπορούν να βρεθούν στην Ενότητα 3.2.1. Για την υλοποίηση της διαδικασίας test-retest χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την πρώτη συνεδρία με κωδικοποίηση φάσης right-left και left-right. Το σύνολο δεδομένων «test» περιλαμβάνει δεδομένα από την πρώτη συνεδρία και πρώτη σάρωση (κωδικοποίηση φάσης right-left) (Session 1 Run 1 – S1R1), ενώ το

σύνολο δεδομένων «retest» αποτελείται από δεδομένα από την πρώτη συνεδρία και δεύτερη σάρωση (κωδικοποίηση φάσης left-right) (Session 1 Run 2 – S1R2).



Εικόνα 5.1: Μεθοδολογία ανάλυσης βασισμένη στον μετασχηματισμό κυματιδίων για την ταυτοποίηση δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών περιοχών στον ανθρώπινο εγκέφαλο σε κατάσταση ηρεμίας.

5.2.2 Ορισμός περιοχών ενδιαφέροντος και εξαγωγή χρονοσειρών

Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με την Ενότητα 3.2.2 για την εξαγωγή των 13 χρονοσειρών που αντιπροσωπεύουν το DMN.

5.2.3 Surrogate δεδομένα

Το κίνητρο για τη χρήση surrogate δεδομένων παραμένει το ίδιο όπως αναφέρεται και στην Ενότητα 3.2.3. Στο παρόν κεφάλαιο χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι MVPR (multivariate Phase Randomization) και MVAR (multivariate Auto-Regressive), οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά στις Ενότητες 3.2.3 και 4.2.3, αντίστοιχα.

5.2.4 Ανάλυση κυματιδίων

Η ανάλυση κυματιδίων παρέχει ένα πλαίσιο για την ανάλυση των χρονοσειρών με την απεικόνισή τους στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τον καλύτερο εντοπισμό της ισχύος στα εξεταζόμενα σήματα (Hramon, Koronovskii, Makarov, Pavlov, & Sitnikova, 2014). Μέσω αυτής της προσέγγισης είναι εφικτό να αποκαλυφθούν οι πιο εξέχουσες τάσεις στα δεδομένα και ταυτόχρονα να εξεταστεί η εξέλιξή τους στο χρόνο (Torrence & Compo, 1998). Η ανάλυση κυματιδίων καθίσταται πλεονεκτική σε σύγκριση με την ανάλυση Fourier, αφού η πρώτη χρησιμοποιεί συναρτήσεις βάσης με περιορισμένη διάρκεια (π.χ. κυματίδιο Morlet – Morlet wavelet) τόσο στο χρόνο όσο και στη συχνότητα, επιτυγχάνοντας καλύτερο τοπικό εντοπισμό με επαρκή ανάλυση σε αμφότερα τα πεδία. Από την άλλη πλευρά, η μέθοδος Fourier χρησιμοποιεί συνημίτονα που έχουν άπειρη διάρκεια, επιτυγχάνοντας πολύ καλό εντοπισμό στη συχνότητα και κακό στο χρόνο (Hramon et al., 2014; Torrence & Compo, 1998).

5.2.4.1 Συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων (Wavelet Transform Coherence – WTC)

Έστω ότι x_n αντιπροσωπεύει την απόκριση BOLD από μια περιοχή του εγκεφάλου. Ο μετασχηματισμός κυματιδίων του x_n ορίζεται ως:

$$W^X(t, s) = \sqrt{\frac{\Delta t}{s}} \sum_{k=1}^T x_n \psi_0 \left[(k - t) \left(\frac{\Delta t}{s} \right) \right] \quad (5.1)$$

όπου s υποδηλώνει την κλίμακα, Δt το χρονικό βήμα και ψ_0 είναι η συνάρτηση βάσης του μετασχηματισμού.

Σε αυτό το κεφάλαιο, το κυματίδιο Morlet επελέγη ως συνάρτηση βάσης ακολουθώντας τους (Chang & Glover, 2010; Yaesoubi et al., 2015; Yaesoubi et al., 2017). Ακολουθώντας, όλοι οι

μετασχηματισμοί κυματιδίων της εκάστοτε χρονοσειράς x_n συνδυάστηκαν ανά ζεύγη για την εκτίμηση του μετασχηματισμού cross-wavelet, ως εξής:

$$W^{XY}(t, s) = W^X(t, s)W^{Y*}(t, s) \quad (5.2)$$

όπου W^{Y*} υποδηλώνει το μιγαδικό συζυγές (complex conjugate) του W^Y .

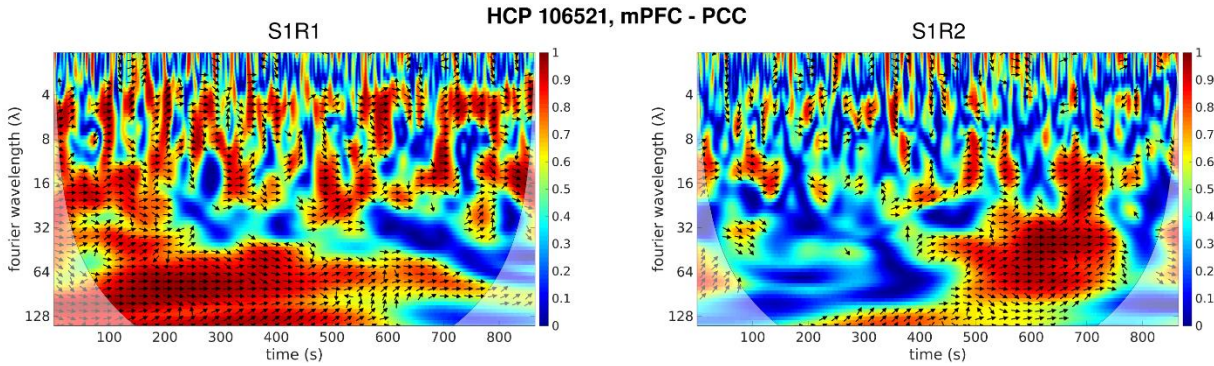
Ο μετασχηματισμός cross-wavelet $W^{XY}(t, s)$ μεταξύ των σημάτων X και Y υποδεικνύει την κοινή τους ισχύ $|W^{XY}(t, s)|$ καθώς και τη σχετική φάση $\Phi(t, s)$ στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας (Grinsted et al., 2004):

$$\Phi(t, s) = \arctan\left(\frac{\text{Im}\{W^{XY}(t, s)\}}{\text{Re}\{W^{XY}(t, s)\}}\right) \quad (5.3)$$

Παρόλο που το μέτρο του cross-wavelet εμφανίζει τις περιοχές χρόνου-συχνότητας κοινής υψηλής ισχύος, είναι συχνά χρήσιμο να παρέχεται ένα μέτρο της συνάφειας των εξεταζόμενων σημάτων με την έννοια της ομοιότητας των επιμέρους μετασχηματισμών παρόμοια με τη συσχέτιση Pearson (Grinsted et al., 2004). Για το σκοπό αυτό η συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων (wavelet transform coherence – WTC) υπολογίστηκε ως:

$$R^2(t, s) = \frac{\left|SM\left\{\frac{1}{S}W^{XY}(t, s)\right\}\right|^2}{\left|SM\left\{\frac{1}{S}W^X(t, s)\right\}\right|^2 \left|SM\left\{\frac{1}{S}W^Y(t, s)\right\}\right|^2} \quad (5.4)$$

Η μετρική R^2 κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1, ενώ το SM υποδεικνύει εξομάλυνση τόσο στο χρόνο όσο και στις κλίμακες (scales) (Grinsted et al., 2004). Ένα επεξηγηματικό παράδειγμα του WTC από το ζεύγος mPFC – PCC μαζί με τη σχετική φάση ενός αντιπροσωπευτικού ατόμου, παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.2. Στην Εικόνα 5.2-αριστερά και στην Εικόνα 5.2-δεξιά φαίνονται τα δεδομένα από τα σύνολα δεδομένων S1R1 και S1R2, αντίστοιχα. Τα μαύρα βέλη υποδεικνύουν την τοπική φάση: ένα βέλος που δείχνει προς τα δεξιά υποδεικνύει μηδενική σχετική φάση, ενώ ένα βέλος στραμμένο στα αριστερά υποδεικνύει σχετική φάση 180° . Παρομοίως, ένα βέλος προς τα πάνω και προς τα κάτω υποδεικνύει σχετική φάση 90° και 270° , αντίστοιχα. Η σκιασμένη περιοχή υποδηλώνει τον «κώνο επιρροής» (Cone of influence – COI), μια περιοχή όπου εμφανίζεται στα άκρα λόγω περιορισμένης διάρκειας της χρονοσειράς και οι υπολογισμοί σε αυτές τις συγκεκριμένες κλίμακες και χρονικά σημεία είναι επιρρεπείς σε σφάλματα. Αυτές οι περιοχές υπολογίστηκαν σε κάθε περίπτωση ζεύγους περιοχών και αποκλείστηκαν από περαιτέρω ανάλυση (Chang & Glover, 2010; Torrence & Compo, 1998).



Εικόνα 5.2: Συνάφεια μετασχηματισμού wavelet (wavelet transform coherence) και σχετική φάση με τη χρήση σημάτων mPFC – PCC ενός αντιπροσωπευτικού ατόμου (106521) από τα σύνολα δεδομένων S1R1 (δεξιά) και S1R2 (αριστερά). Τα δεξιά βέλη υποδεικνύουν μια μηδενική σχετική φάση, ενώ τα προς τα πάνω βέλη υποδεικνύουν σχετική φάση των 90°. Τα βέλη αυτά σχεδιάζονται για τιμές συνάφειας μεγαλύτερες από 0.5. *Συνομογραφίες περιοχών:* mPFC: medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex.

5.2.4.2 Καμπύλες συνάφειας (time-averaged coherence – TAC)

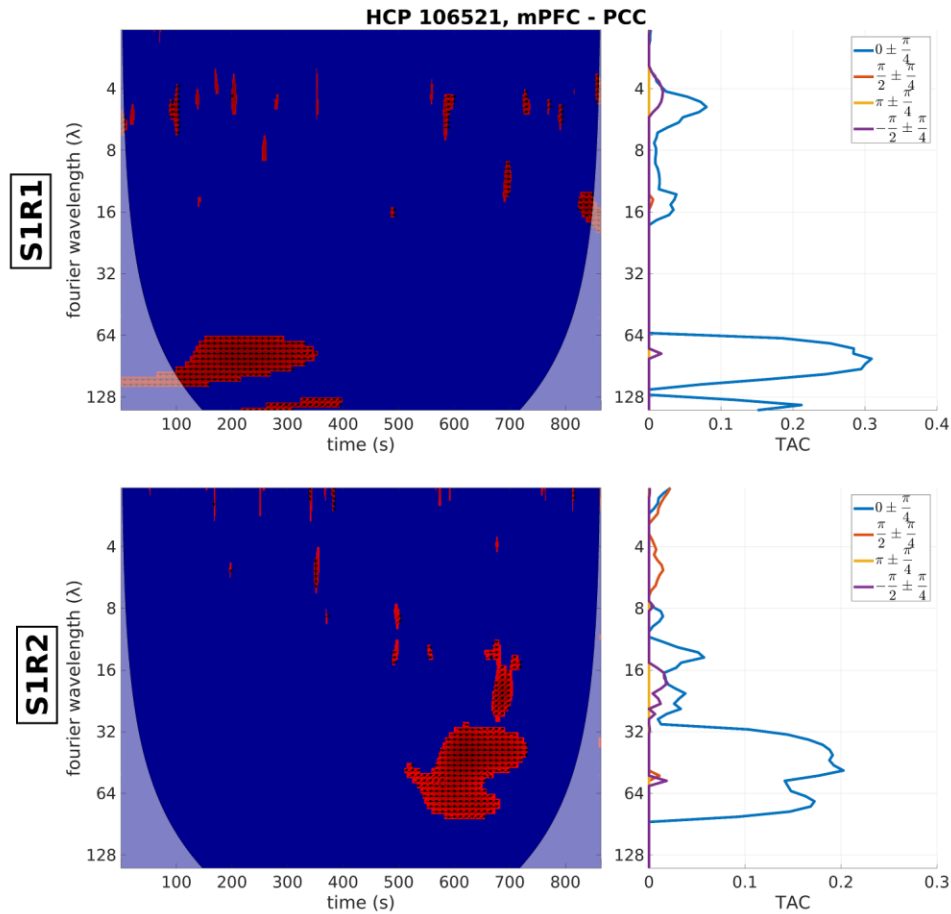
Η WTC είναι μια μετρική ανάλογη με τη συσχέτιση Pearson μέσω της οποίας γίνεται η εκτίμηση της συνάφειας στο πεδίο χρόνου-συχνότητας και οδηγεί σε ένα μέτρο χαμηλής ή υψηλής ομοιότητας του εξεταζόμενου ζεύγους σημάτων BOLD. Επιπλέον, μέσω της Εξ. (5.3) αποκτήθηκε η σχετική φάση που υποδεικνύει το βαθμό συγχρονισμού. Για να ενσωματωθεί τόσο η WTC όσο και η σχετική φάση σε μια ενιαία αναπαράσταση, οι (Chang & Glover, 2010) πρότειναν τον υπολογισμό των καμπυλών συνάφειας (time-averaged coherence – TAC) υποδεικνύοντας τον τρόπο κατανομής της φάσης στις περιοχές υψηλής συσχέτισης του πεδίου χρόνου-συχνότητας (Chang & Glover, 2010). Συγκεκριμένα, η TAC υπολογίστηκε λαμβάνοντας υπόψη τέσσερα διαστήματα φάσης σε ίσες αποστάσεις, όπως φαίνεται στην Εξ. (5.5).

$$TAC_i(s, F_i) = \frac{1}{N_{coi}} \sum_{t \notin COI(s)} R^2(t, s) I\{R^2(t, s) > a\} I\{F_i\} \quad (5.5)$$

όπου $i = 1, 2, 3, 4$, I είναι η δείκτρια συνάρτηση η οποία αποδίδει τιμή «ένα» εάν η συνθήκη εντός των αγκυλών είναι αληθής και «μηδέν» αλλιώς και a είναι ένα κατώφλι που υποδηλώνει τις υψηλότερες τιμές συνάφειας. Εδώ το a τέθηκε ως το 95^ο εκατοστημόριο του $R^2(t, s)$. Επιπλέον, το F_i υποδηλώνει το σύνολο των τιμών φάσης που ανήκουν σε συγκεκριμένο εύρος, όπως υποδεικνύεται παρακάτω:

$$\begin{aligned} F_1 &= \left\{ \varphi(t, s) : \varphi(t, s) \in \left(0 \pm \frac{\pi}{4} \right) \right\} & F_2 &= \left\{ \varphi(t, s) : \varphi(t, s) \in \left(\frac{\pi}{2} \pm \frac{\pi}{4} \right) \right\} \\ F_3 &= \left\{ \varphi(t, s) : \varphi(t, s) \in \left(\pi \pm \frac{\pi}{4} \right) \right\} & F_4 &= \left\{ \varphi(t, s) : \varphi(t, s) \in \left(-\frac{\pi}{2} \pm \frac{\pi}{4} \right) \right\} \end{aligned} \quad (5.6)$$

Τέλος, εφαρμόστηκε μια διαδικασία ομαλοποίησης διαιρώντας με το N_{coi} το οποίο είναι ο συνολικός αριθμός σημείων εκτός του COI. Στην Εικόνα 5.3 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα της ανωτέρω διαδικασίας. Συγκεκριμένα, τα αριστερά πάνελ στην Εικόνα 5.3 δείχνουν την κατωφλιοποιημένη WTC της Εικόνας 5.2 (95° εκατοστημόριο), ενώ τα δεξιά πάνελ στην Εικόνα 5.3 δείχνουν τις καμπύλες TAC για τα τέσσερα διαστήματα φάσεων. Η καμπύλη $TAC_1(s, \Phi)$ (κυανό χρώμα) είναι η πιο κυρίαρχη σε σχέση με τις υπόλοιπες εκφράζοντας υψηλή συνάφεια και συγχρονισμό των περιοχών mPFC και PCC (Chang & Glover, 2010).



Εικόνα 5.3: Κατωφλιοποιημένη WTC στο 95° εκατοστημόριο (αριστερά) και TAC (δεξιά) κάθε διαστήματος φάσης, ενός αντιπροσωπευτικού ατόμου (106521) για τα σύνολα δεδομένων S1R1 (πάνω) και S1R2 (κάτω). Η κυανή καμπύλη TAC (δεξιά) είναι η πιο κυρίαρχη σε σχέση με τις υπόλοιπες, εκφράζοντας υψηλή συνάφεια και συγχρονισμό των περιοχών mPFC και PCC. *Συντομογραφίες περιοχών:* mPFC: medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex.

5.2.5 Μετρική στατιστικού ελέγχου (test statistic)

Ο υπολογισμός των καμπυλών TAC οδήγησε σε ένα σύνολο $100 \times 78 \times$ πλήθος κλιμάκων 1Δ καμπύλες για κάθε άτομο και ζεύγος περιοχών οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του μέσου όρου στα άτομα (78 είναι ο συνολικός αριθμός ζευγών περιοχών εφόσον $\binom{13}{2} = 78$).

Όσον αφορά τα surrogate δεδομένα αυτά υποβλήθηκαν σε επεξεργασία ακολουθώντας την ίδια προσέγγιση με τα αρχικά δεδομένα. Συγκεκριμένα όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.1, τα surrogate δεδομένα τροφοδοτήθηκαν διαδοχικά στις διαδικασίες «Wavelet Transform Coherence» και «Time-Averaged Coherence» για την εκτίμηση της TAC για όλα τα surrogate δεδομένα, άτομα και ζεύγη περιοχών. Αυτό το βήμα παρήγαγε συνολικό αριθμό $100 \times 78 \times \text{πλήθος κλιμάκων} \times 250$ καμπυλών TAC. Και πάλι εκτιμήθηκε ο μέσος όρος μεταξύ των ατόμων με αποτέλεσμα να προκύψουν $78 \times \text{πλήθος κλιμάκων} \times 250$ surrogate καμπύλες TAC. Για την επίτευξη της διαδικασίας ελέγχου υποθέσεων απαιτήθηκε ένα πρόσθετο βήμα χαρακτηρισμού κάθε TAC καμπύλης μέσω μιας μόνο τιμής. Στο παρόν κεφάλαιο, αυτό επιτεύχθηκε με τον υπολογισμό ενός εύρους μετρικών των καμπυλών TAC όπως: (α) μέγιστη τιμή, (β) ενδιάμεση τιμή, (γ) μέση τιμή, (δ) τυπική απόκλιση, (ε) συντελεστής μεταβολής, (ζ) skewness και (η) kurtosis, όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 5.1 και έχουν εξετασθεί ξεχωριστά στο ίδιο πλαίσιο ελέγχου υποθέσεων για τον ορισμό του καταλληλότερου, με σκοπό την ανίχνευση της δΛΣ.

Πίνακας 5.1: Μετρικές στατιστικού ελέγχου που χρησιμοποιήθηκαν στο παρόν κεφάλαιο. Με S συμβολίζεται ο συνολικός αριθμός κλιμάκων, με c απαριθμούνται οι κλίμακες και ο τελεστής $E[\cdot]$ εκφράζει την αναμενόμενη τιμή.

Μετρική Στατιστικού Ελέγχου (Test Statistic)	Ορισμός
Μέγιστο (Maximum)	$max = \text{μέγιστη τιμή } TAC(c, F_i)$
Ενδιάμεση Τιμή (Median)	$m = \frac{TAC([S \div 2], F_i) + TAC([S \div 2 + 1], F_i)}{2}$
Μέση Τιμή (Mean Value)	$\mu = \frac{1}{S} \sum_{c=1}^S TAC(c, F_i)$
Τυπική Απόκλιση (Standard Deviation)	$\sigma = \sqrt{\frac{1}{S-1} \sum_{c=1}^S (TAC(c, F_i) - \mu)^2}$
Συντελεστής Μεταβολής (Coefficient of Variation)	$cv = \frac{\sigma}{\mu}$
Skewness	$skew = \frac{E[(TAC(c, F_i) - \mu)^3]}{\sigma^3}$
Kurtosis	$kurt = \frac{E[(TAC(c, F_i) - \mu)^4]}{\sigma^4}$

5.2.6 Δημιουργία κατανομής μηδενικής υπόθεσης

Ακολουθώντας το παραπάνω βήμα δημιουργήθηκε μια κατανομή μηδενικής υπόθεσης για κάθε ζεύγος περιοχών, δηλαδή μια μήτρα με 78×250 τιμές για κάθε test-statistic. Προηγούμενες μελέτες πρότειναν να συγκεντρωθούν και οι 78 κατανομές σε μία και μόνο μηδενική κατανομή με μεγάλο αριθμό δειγμάτων (δηλαδή 19500), μια πρόταση που υιοθετήθηκε στο παρόν κεφάλαιο (Savva et al., 2019; Zalesky et al., 2014).

5.2.7 Έλεγχος υποθέσεων

Η μηδενική υπόθεση εκφράζει την απουσία δΛΣ, ενώ η εναλλακτική υπόθεση δηλώνει την παρουσία δΛΣ (Ενότητα 3.2.6), για κάθε εξεταζόμενο ζεύγος περιοχών. Αυτή η διατύπωση μπορεί να εκφραστεί ως:

$$\begin{aligned} H_0 &: \text{απουσία } \delta\Lambda\Sigma \\ H_1 &: \text{παρουσία } \delta\Lambda\Sigma \end{aligned} \quad (5.7)$$

Σε αυτό το πλαίσιο γίνεται η υπόθεση ότι τα παραγόμενα surrogate δεδομένα παρουσιάζουν στατική ΛΣ και ο έλεγχος υποθέσεων διεξάγεται για να εξαχθεί το συμπέρασμα εάν τα ζεύγη περιοχών παρουσιάζουν δΛΣ. Συγκεκριμένα, το test-statistic (*stat*) υπολογίστηκε από τα αρχικά δεδομένα όπως φαίνεται στην προηγούμενη Ενότητα (5.2.5) και στη συνέχεια η αντίστοιχη τιμή *p*-value υπολογίστηκε σύμφωνα με την Εξ. (5.8), ως το άθροισμα των τιμών της μηδενικής κατανομής που είναι μεγαλύτερες από το test-statistic (*stat*).

$$p_{value} = \sum_{d(H_0) > stat} d(H_0) \quad (5.8)$$

όπου, $d(H_0)$ υποδηλώνει την μηδενική κατανομή.

Για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων στον έλεγχο στατιστικών υποθέσεων εφαρμόστηκε η μέθοδος FDR (False Discovery Rate) χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι $p = 0.01$.

5.2.8 Λεπτομέρειες υλοποίησης

Η εφαρμογή των παρουσιαζόμενων μεθόδων έγινε σε περιβάλλον MATLAB® (MathWorks®, Natick, MA), χρησιμοποιώντας κώδικα που παράχθηκε στα πλαίσια του κεφαλαίου αυτού όσο και κώδικα που παρέχεται από άλλους ερευνητές. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε το πακέτο Wavelet Coherence Toolbox (<http://grinsted.github.io/wavelet-coherence/>) για την εφαρμογή όλων των λειτουργιών που σχετίζονται με κυματίδια (Grinsted et al., 2004). Στην περίπτωση δημιουργίας surrogate δεδομένων με βάση την τεχνική MVAR χρησιμοποιήθηκαν τμήματα κώδικα από τα πακέτα λογισμικού Auto-Regressive Fit (ARFIT) και Measures of Analysis of Time

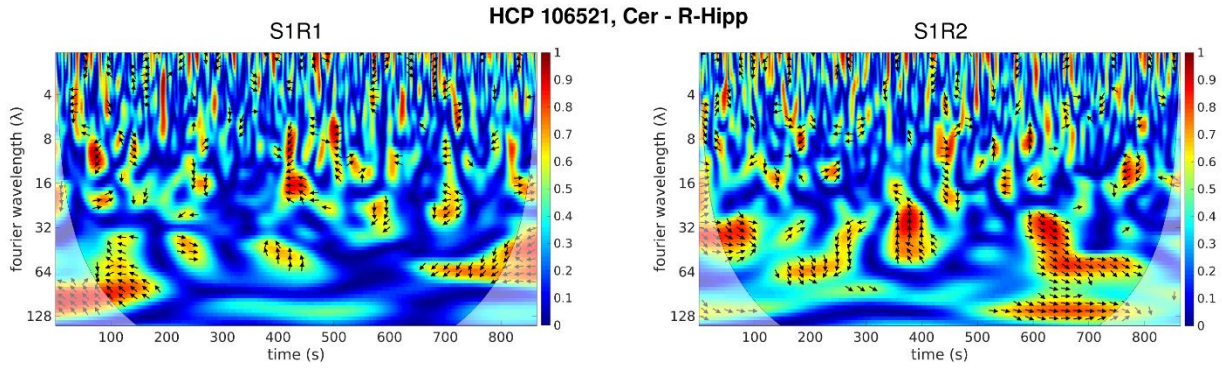
Series (MATS) (Kugiumtzis & Tsimpiris, 2010; Schneider & Neumaier, 2001), ενώ για τη μέθοδο MVPR χρησιμοποιήθηκε ο δημόσια διαθέσιμος κώδικας στη διεύθυνση <https://github.com/CommonClimate/common-climate/blob/master/phaseran.m> (έκδοση 21/08/2011).

5.3 Αποτελέσματα

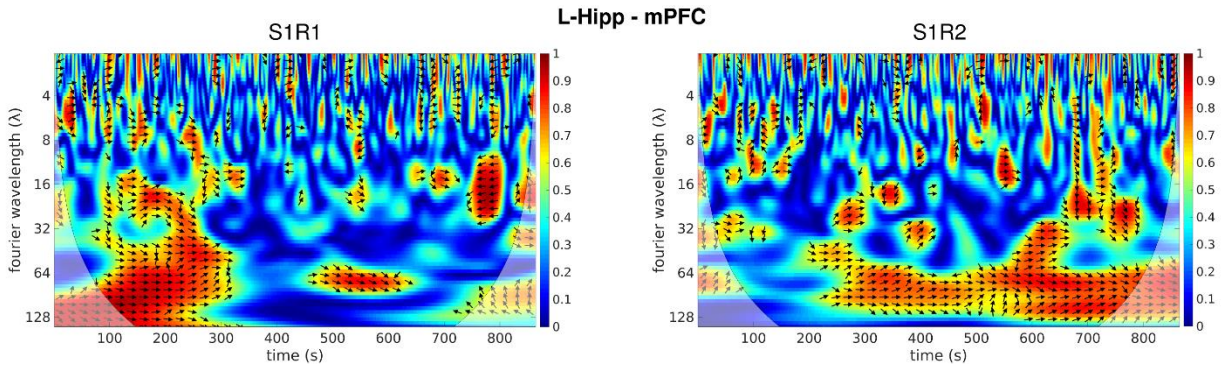
5.3.1 Πρότυπα ΛΣ σε επίπεδο ατόμου

Τα πρότυπα ΛΣ σε επίπεδο ατόμου αποκτήθηκαν με οπτικοποίηση της WTC μαζί με τη σχετική φάση χρησιμοποιώντας επιλεγμένα ζεύγη περιοχών από ένα αντιπροσωπευτικό άτομο. Μια τέτοια απεικόνιση από τον εξεταζόμενο 106521 χρησιμοποιώντας τις χρονοσειρές BOLD από το mPFC και το PCC, παρουσιάστηκε στην Εικόνα 5.2. Όπως φαίνεται, χρησιμοποιώντας το σύνολο δεδομένων S1R1 (Εικόνα 5.2-αριστερά) το ζεύγος mPFC – PCC εμφάνισε ιδιαίτερα υψηλές τιμές WTC (≥ 0.8) για $\lambda \geq 32$ s που αντιστοιχούν σε ισοδύναμες συχνότητες Fourier $f \leq 0.03$ Hz σχεδόν για ολόκληρη τη συνεδρία σάρωσης, ενώ τα δεξιά βέλη υποδηλώνουν τον υψηλό βαθμό συγχρονισμού. Από την άλλη πλευρά, στο σύνολο δεδομένων S1R2 (Εικόνα 5.2-δεξιά) αυτές οι περιοχές παρουσίασαν υψηλή συνάφεια και βαθμό συγχρονισμού στο δεύτερο μισό της περιόδου σάρωσης.

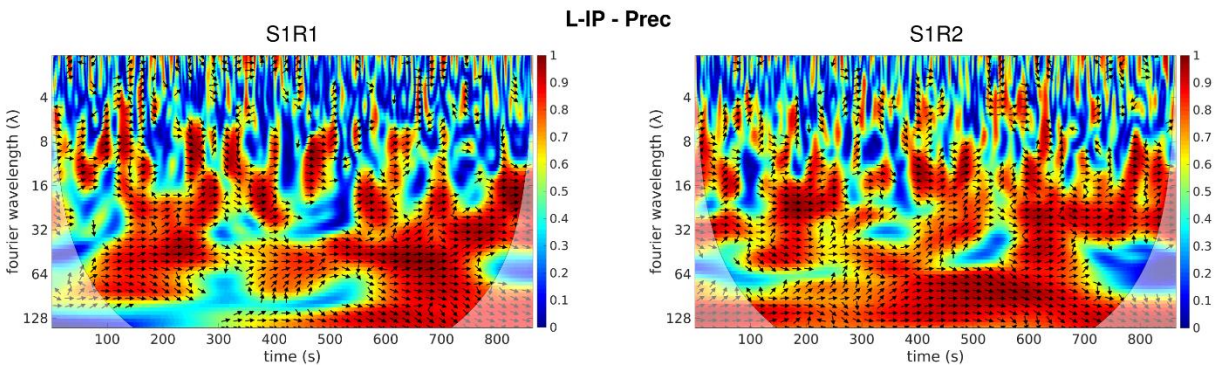
Στην Εικόνα 5.4α-δ φαίνονται τέσσερα επιπλέον ζεύγη αντιπροσωπευτικών περιοχών: τα Cer – R-Hipp, L-Hipp – mPFC, L-IP – Prec και PCC – R-IP, αντίστοιχα, υποδεικνύοντας την πλούσια πληροφορία που περιέχεται στη WTC και τη φάση: ορισμένα ζεύγη περιοχών (Cer – R-Hipp, L-Hipp – mPFC) παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα συνάφειας και πρότυπα αποσυγχρονισμού σε σύγκριση με τα L-IP – Prec και PCC – R-IP, όπου η σχετική φάση βρισκόταν κοντά στο μηδέν, υποδηλώνοντας τον υψηλό βαθμό συγχρονισμού τους. Αυτές οι παραλλαγές της WTC και της φάσης κατά τη διάρκεια των περιόδων σάρωσης και σε διαφορετικά μήκη κύματος υποδεικνύουν ότι τα παρατηρούμενα πρότυπα ΛΣ μπορεί να είναι δυναμικά (Chang & Glover, 2010).



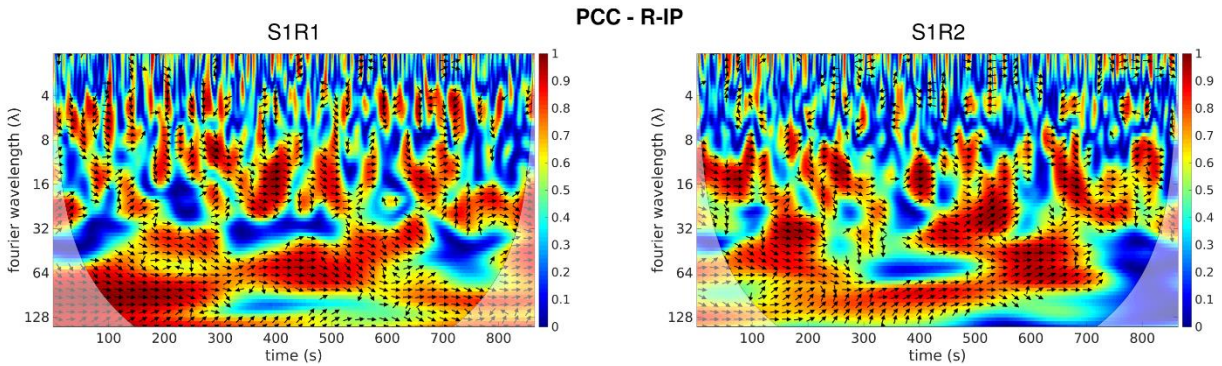
(α)



(β)



(γ)

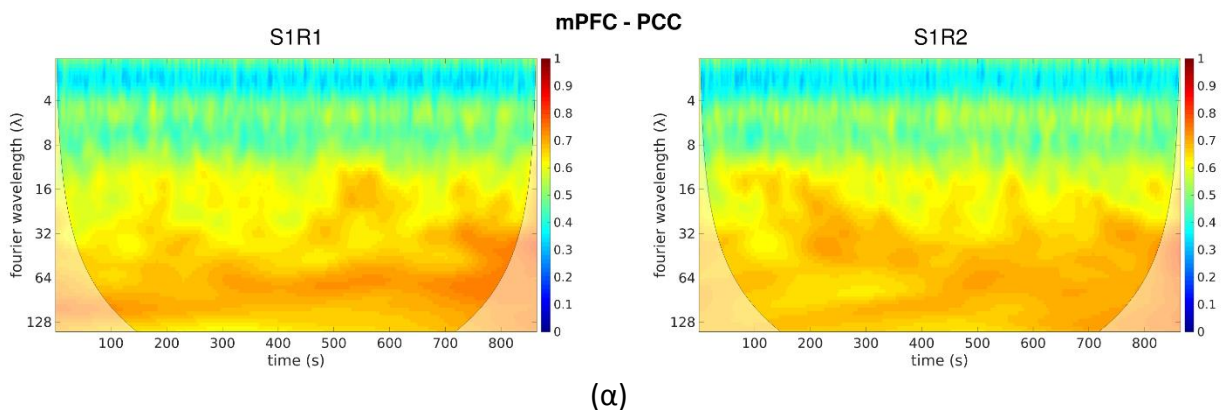


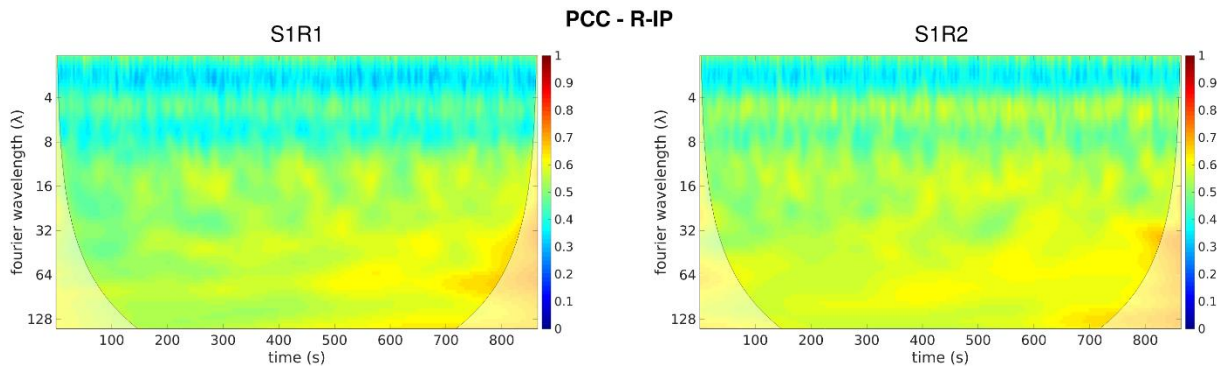
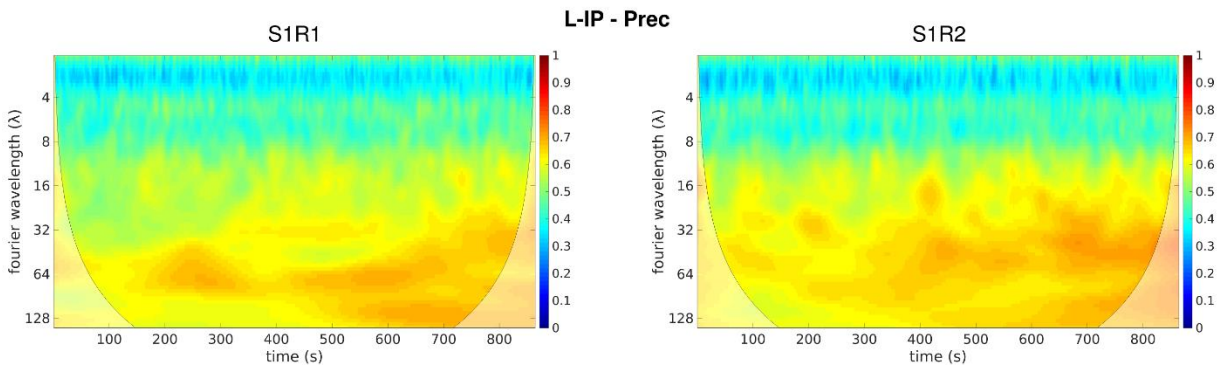
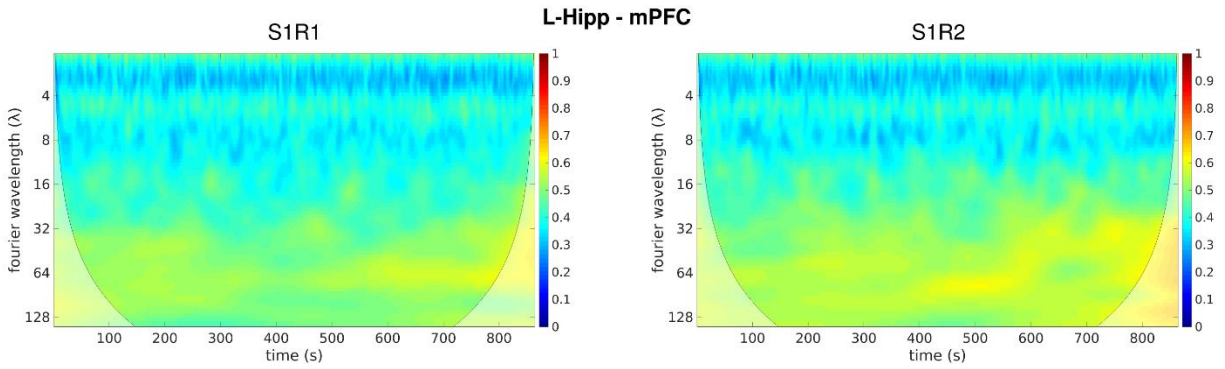
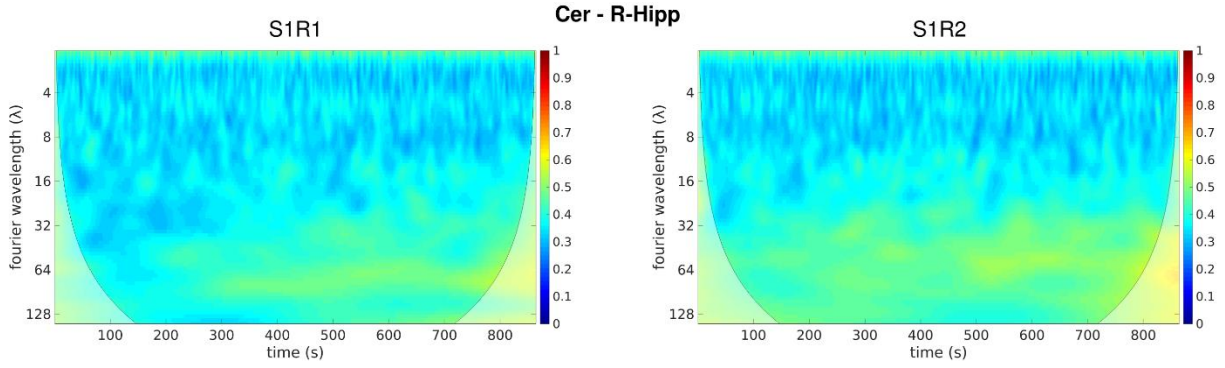
(δ)

Εικόνα 5.4: WTC ενός αντιπροσωπευτικού ατόμου (106521) με τη χρήση ζευγών περιοχών (α) Cer – R-Hipp, (β) L-Hipp – mPFC, (γ) L-IP – Prec και (δ) PCC – R-IP. Η σχετική φάση (μαύρα βέλη) σχεδιάζεται για τιμές WTC μεγαλύτερες από 0.5. Τα απεικονιζόμενα πρότυπα ΛΣ καταδεικνύουν την πλούσια πληροφορία (συνάφεια και συγχρονισμό) που μπορούν να εξαχθούν με την ανάλυση κυματιδίων. *Συντομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, R-Hipp: Right Hippocampus, L-Hipp: Left Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, L-IP: Left Inferior Parietal, Prec: Precuneus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal

5.3.2 Πρότυπα ΛΣ σε επίπεδο ομάδας

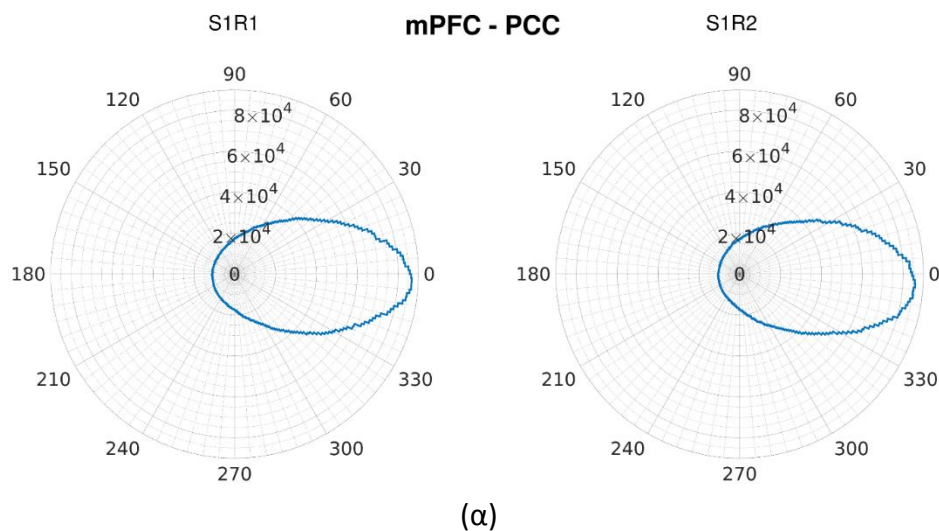
Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν προηγουμένως μπορεί να είναι κατάλληλα για την εξέταση των προτύπων ΛΣ ενός συγκεκριμένου ατόμου τόσο σε υγιείς όσο και παθολογικές συνθήκες. Για να προχωρήσουμε στην ανάλυση σε επίπεδο ομάδας, αποκτήθηκε η WTC για κάθε ζεύγος περιοχών υπολογίζοντας την μέση τιμή από όλα τα άτομα, παρέχοντας έτσι 78 παραστάσεις WTC. Παρακάτω, ο μέσος WTC απεικονίζεται για αντιπροσωπευτικά ζεύγη: mPFC – PCC (Εικόνα 5.5α), Cer – R-Hipp (Εικόνα 5.5β), L-Hipp – mPFC (Εικόνα 5.5γ), L-IP – Prec (Εικόνα 5.5δ) και PCC – R-IP (Εικόνα 5.5ε), ενώ τα υπόλοιπα ζεύγη περιοχών παρουσιάζονται στην Ενότητα Γ1 του Παραρτήματος Γ. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.5α, το ζεύγος mPFC – PCC εμφάνισε υψηλή συνάφεια στα σύνολα δεδομένων S1R1 και S1R2 σε μεγάλα μήκη κύματος ($\lambda \geq 32 s$) γεγονός που υποδηλώνει συσχετισμούς χαμηλής συχνότητας ($f \leq 0.03 Hz$). Τα υπόλοιπα ζεύγη παρουσίασαν ιδιαίτερα χαμηλή συνάφεια (≤ 0.5), π.χ. το ζεύγος Cer – R-Hipp ακολουθούμενο από το ζεύγος L-Hipp – mPFC, υποδηλώνοντας ότι αυτά τα ζεύγη μπορεί να συσχετίζονται ασθενώς. Το ζεύγος L-IP – Prec παρουσίασε διαφορετική συμπεριφορά (τιμές WTC μεγαλύτερες από 0.7) σε μεγάλα μήκη κύματος ($\lambda \approx 64 s$) κατά το δεύτερο μισό των δύο συνεδριών σάρωσης. Τέλος, οι τιμές συνάφειας ~ 0.6 για το ζεύγος PCC – R-IP, κατανέμονται ομοιόμορφα σε ολόκληρη την περίοδο σάρωσης για $\lambda \geq 8 s$, υποδηλώνοντας τη συνεχή και σταθερή τους εξάρτηση. Όπως και στην Ενότητα 5.3.1 οι παρατηρούμενες μεταβολές στα πρότυπα ΛΣ σε επίπεδο ομάδας υποδεικνύουν ότι ορισμένα ζεύγη περιοχών ενδέχεται να εμφανίζουν δΛΣ (Chang & Glover, 2010).

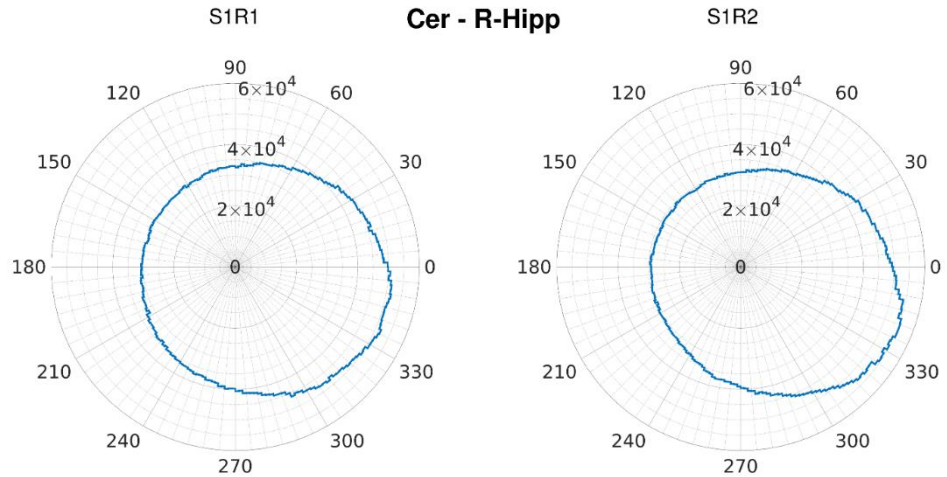




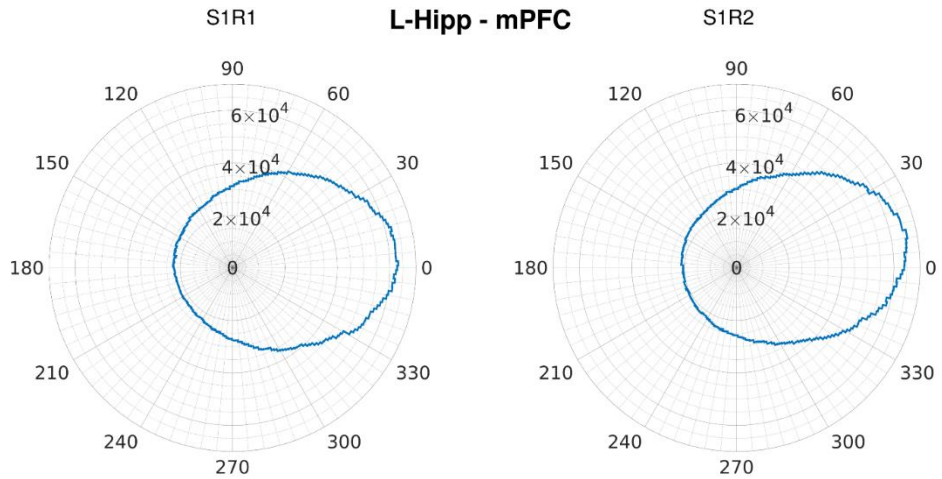
Εικόνα 5.5: Μέσος όρος WTC από τα ζεύγη (α) mPFC – PCC, (β) Cer – R-Hipp, (γ) L-Hipp – mPFC, (δ) L-IP – Prec και (ε) PCC – R-IP. Κάθε ζεύγος περιοχών εμφάνισε διαφορετικά πρότυπα WTC και στα δύο σύνολα δεδομένων (S1R1 και S1R2) υποδηλώνοντας τη δυναμική φύση της ΛΣ. *Συντομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, R-Hipp: Right Hippocampus, L-Hipp: Left Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, L-IP: Left Inferior Parietal, Prec: Precuneus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal

Για να εξεταστεί ο βαθμός συγχρονισμού, δημιουργήθηκαν ιστογράμματα σχετικής φάσης όπως υπολογίστηκε μέσω της Εξ. (5.3) με τη συνάθροιση της υπολογισμένης φάσης από το σύνολο της πεδίου χρόνου-συχνότητας (εξαιρείται το COI) από όλα τα άτομα, για κάθε ζεύγος περιοχών ξεχωριστά. Η Εικόνα 5.6α-ε παρουσιάζει αυτά τα ιστογράμματα σε πολικές συντεταγμένες για τα ζεύγη mPFC – PCC, Cer – R-Hipp, L-Hipp – mPFC, L-IP – Prec και PCC – R-IP, αντίστοιχα, ενώ τα υπόλοιπα παρουσιάζονται στην Ενότητα Γ2 του Παραρτήματος Γ. Αναλυτικότερα, η Εικόνα 5.6α δείχνει την κατανομή των τιμών σχετικής φάσης όλων των ατόμων χρησιμοποιώντας το ζεύγος mPFC – PCC. Όπως φαίνεται, ένας μεγάλος αριθμός τιμών (8×10^4) βρέθηκαν κοντά στο μηδέν, υποδηλώνοντας τον ισχυρό συγχρονισμό αυτού του ζεύγους τόσο για το σύνολο δεδομένων S1R1 όσο και για το S1R2. Παρόμοια συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν για το ζεύγος PCC – R-IP (Εικόνα 5.6ε). Στην περίπτωση του ζεύγους Cer – L-Hipp (Εικόνα 5.6β) μπορεί να φανεί ότι η κατανομή έχει ομοιόμορφο σχήμα υποδηλώνοντας ότι αυτό το συγκεκριμένο ζεύγος παρουσίαζε σποραδικά πρότυπα συγχρονισμού. Επιπλέον, με τη χρήση αυτών των εικόνων μπορεί να προταθεί ότι το ζεύγος L-IP – Prec (Εικόνα 5.6δ) παρουσίασε σχετική φάση $\sim 10^\circ$, υποδηλώνοντας ότι η περιοχή L-IP γενικά προηγείται στη δραστηριότητα της περιοχής Prec κατά 10° .

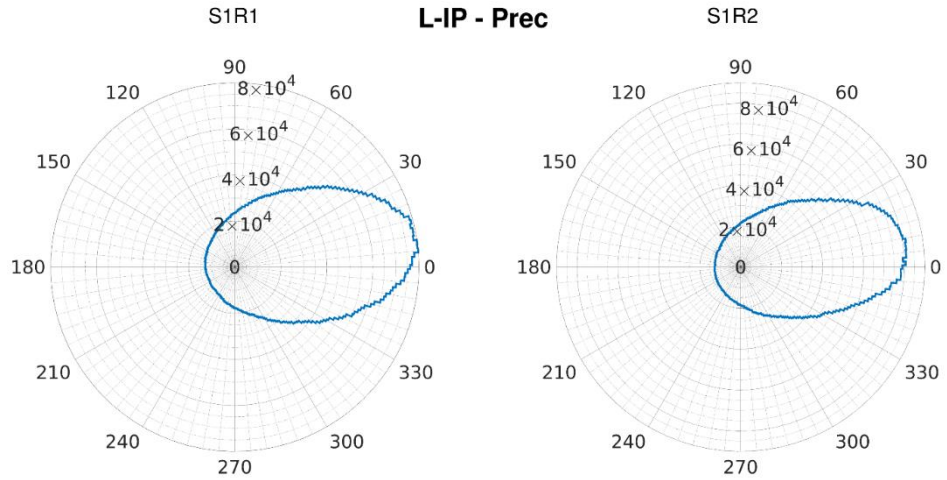




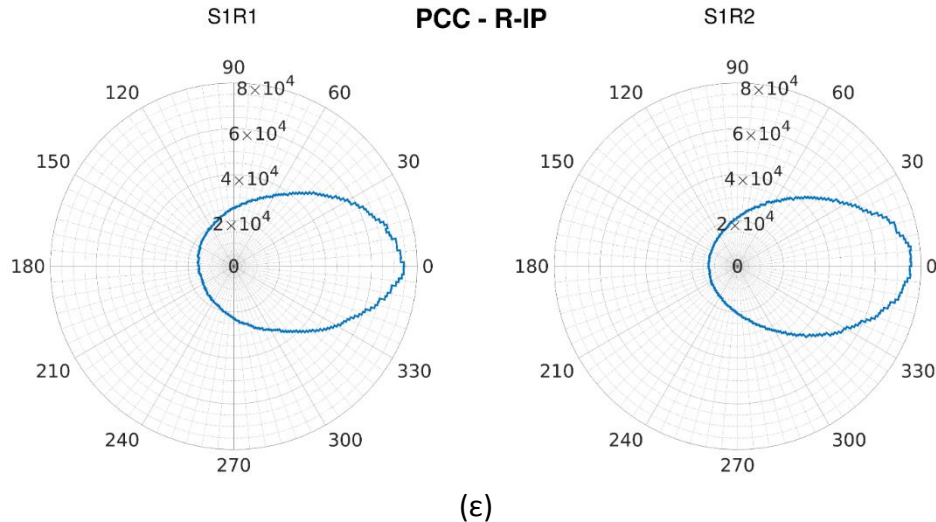
(β)



(γ)



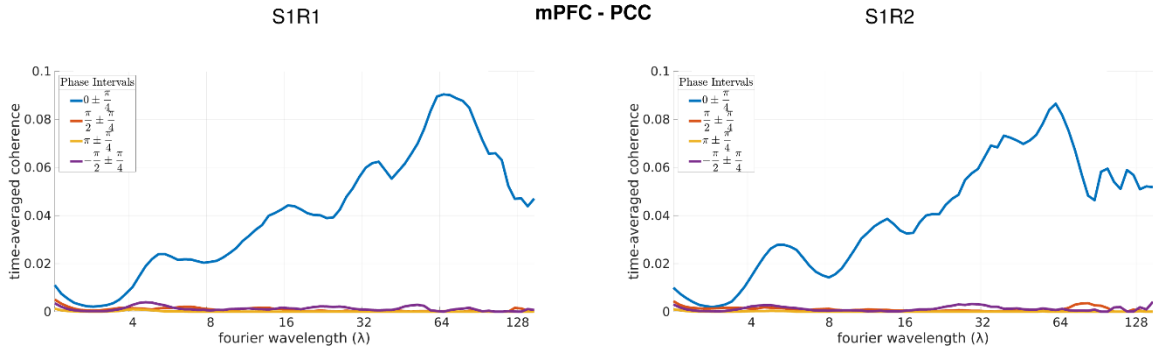
(δ)



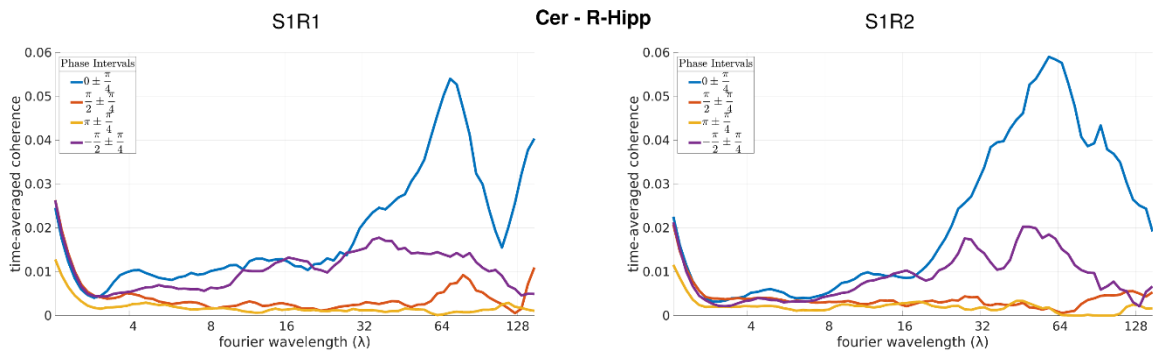
Εικόνα 5.6: Πολικά ιστογράμματα της σχετικής φάσης με τη χρήση (α) mPFC – PCC, (β) Cer – R-Hipp, (γ) L-Hipp – mPFC, (δ) L-IP – Prec και (ε) PCC – R-IP ζευγών περιοχών. Χρησιμοποιώντας αυτές τις αναπαραστάσεις, μπορεί να εξαχθεί ο βαθμός συγχρονισμού για κάθε εξεταζόμενο ζεύγος περιοχών. *Συνοτομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, R-Hipp: Right Hippocampus, L-Hipp: Left Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, L-IP: Left Inferior Parietal, Prec: Precuneus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal

Η εξαγωγή του μέσου WTC μαζί με τα ιστογράμματα σχετικής φάσης αποκάλυψαν πρότυπα ΛΣ για κάθε ζεύγος περιοχών τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά της παρουσίας δΛΣ αν και εξετάστηκαν ξεχωριστά. Για να ενσωματωθούν τόσο η πληροφορία της WTC όσο και της φάσης σε μία αναπαράσταση υπολογίστηκαν οι καμπύλες TAC για κάθε εξεταζόμενο χρησιμοποιώντας και τα τέσσερα διαστήματα φάσεων όπως παρουσιάζονται στην Εξ. (5.6) (Chang & Glover, 2010). Ένα παράδειγμα καμπύλης TAC από ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (106521) έχει ήδη παρουσιαστεί στην Εικόνα 5.3-δεξιά. Όπως φαίνεται, παρατηρείται μια κυρίαρχη κορυφή στην περίπτωση της φάσης $F_1 \in [-\pi/4, \pi/4]$ σε μήκος κύματος $\lambda \approx 64$ s για τα σύνολα δεδομένων S1R1 και S1R2, ενώ για τα εναπομείναντα διαστήματα φάσεων οι καμπύλες TAC ήταν σχεδόν μηδέν σε όλα τα μήκη κύματος.

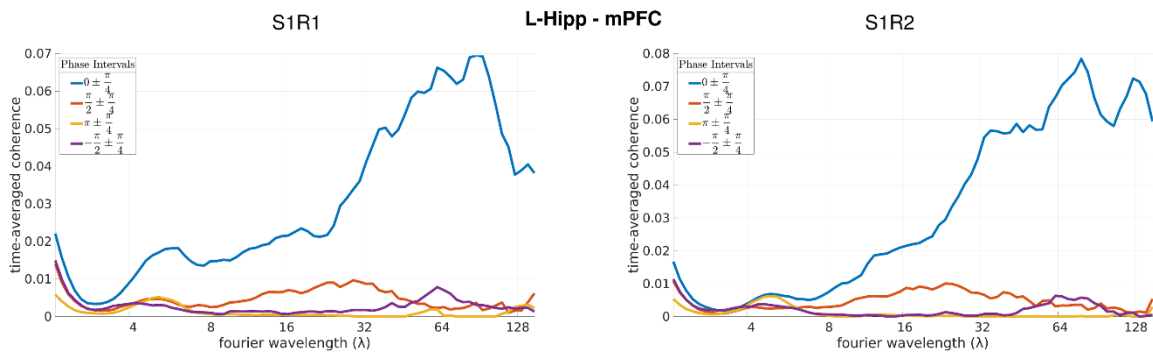
Για να προχωρήσουμε σε επίπεδο ομάδας, οι καμπύλες TAC από κάθε άτομο αθροίστηκαν και υπολογίστηκε ο μέσος όρος (Εικόνα 5.7α-ε) για τα ίδια ζεύγη περιοχής όπως και παραπάνω (mPFC – PCC, Cer – R-Hipp, L-Hipp – mPFC, L-IP – Prec και PCC – R-IP, αντίστοιχα). Οι καμπύλες TAC για τα υπόλοιπα ζεύγη περιοχών παρουσιάζονται στην Ενότητα Γ3 του Παραρτήματος Γ. Όλα τα ζεύγη παρουσίασαν κυρίαρχη κορυφή στη ΛΣ για $\lambda \approx 64$ s χρησιμοποιώντας $F_1 \in [-\pi/4, \pi/4]$, αν και με διαφορετικές μέγιστες τιμές σε κάθε περίπτωση. Αυτές οι μεταβολές στις καμπύλες TAC παρατηρήθηκαν και στην μελέτη των (Chang & Glover, 2010), παρέχοντας ενδείξεις παρουσίας δΛΣ.



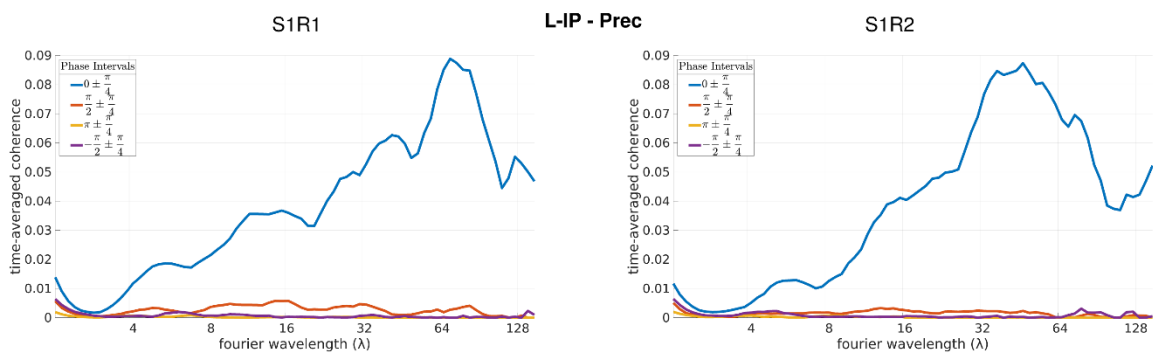
(α)



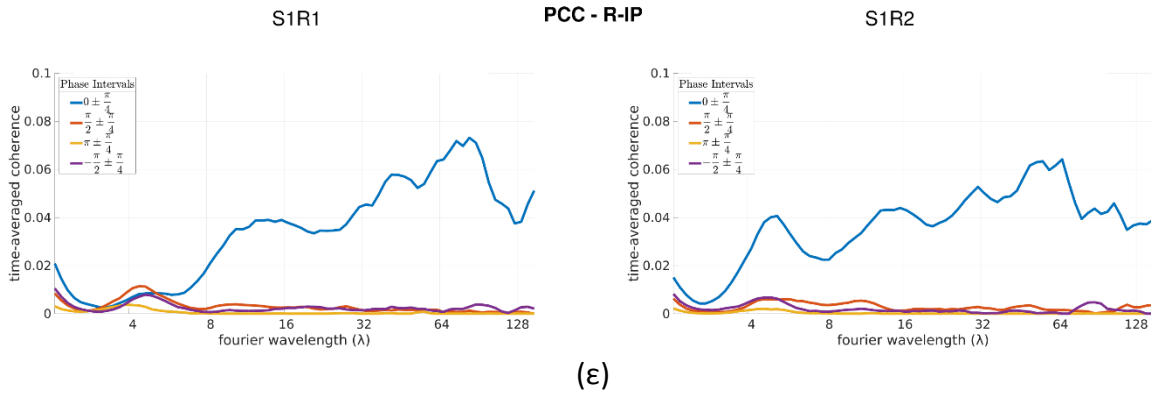
(β)



(γ)

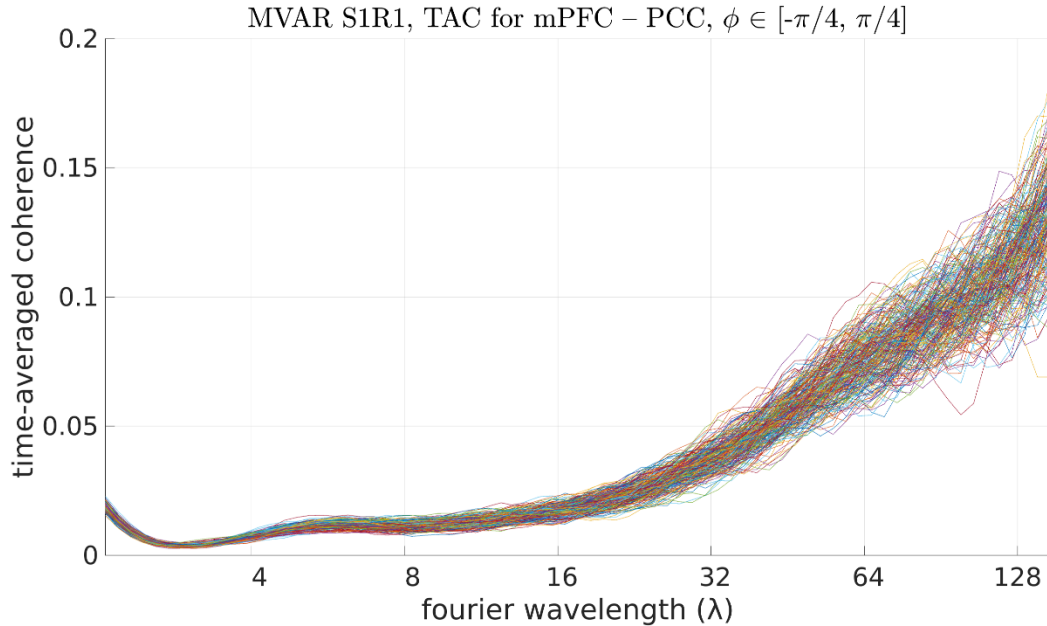


(δ)



Εικόνα 5.7: Καμπύλες TAC χρησιμοποιώντας τα ζεύγη: (α) mPFC – PCC, (β) Cer – R-Hipp, (γ) L-Hipp – mPFC, (δ) L-IP – Prec και (ε) PCC – R-IP. Όλα τα ζεύγη περιοχών εμφάνισαν υψηλό πλάτος TAC με κυρίαρχη κορυφή στο μήκος κύματος $\lambda \approx 64$ s υποδηλώνοντας έντονη συνάφεια και συγχρονισμό στη ΛΣ για συχνότητα $f \approx 0.016$ Hz. *Συντομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, R-Hipp: Right Hippocampus, L-Hipp: Left Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, L-IP: Left Inferior Parietal, Prec: Precuneus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal

Όσον αφορά τα surrogate δεδομένα, ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα φαίνεται στην Εικόνα 5.8 χρησιμοποιώντας το ζεύγος mPFC – PCC για τιμές φάσης $[-\pi/4, \pi/4]$. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να φανεί η διαφορετική μορφή των καμπυλών TAC από τα surrogate δεδομένα σε σύγκριση με τα αρχικά δεδομένα (Εικόνα 5.7α). Αυτή η κρίσιμη παρατήρηση οδηγεί στην απόφαση της παρουσίας δΛΣ χρησιμοποιώντας έλεγχο υποθέσεων και τα αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην επόμενη Ενότητα.



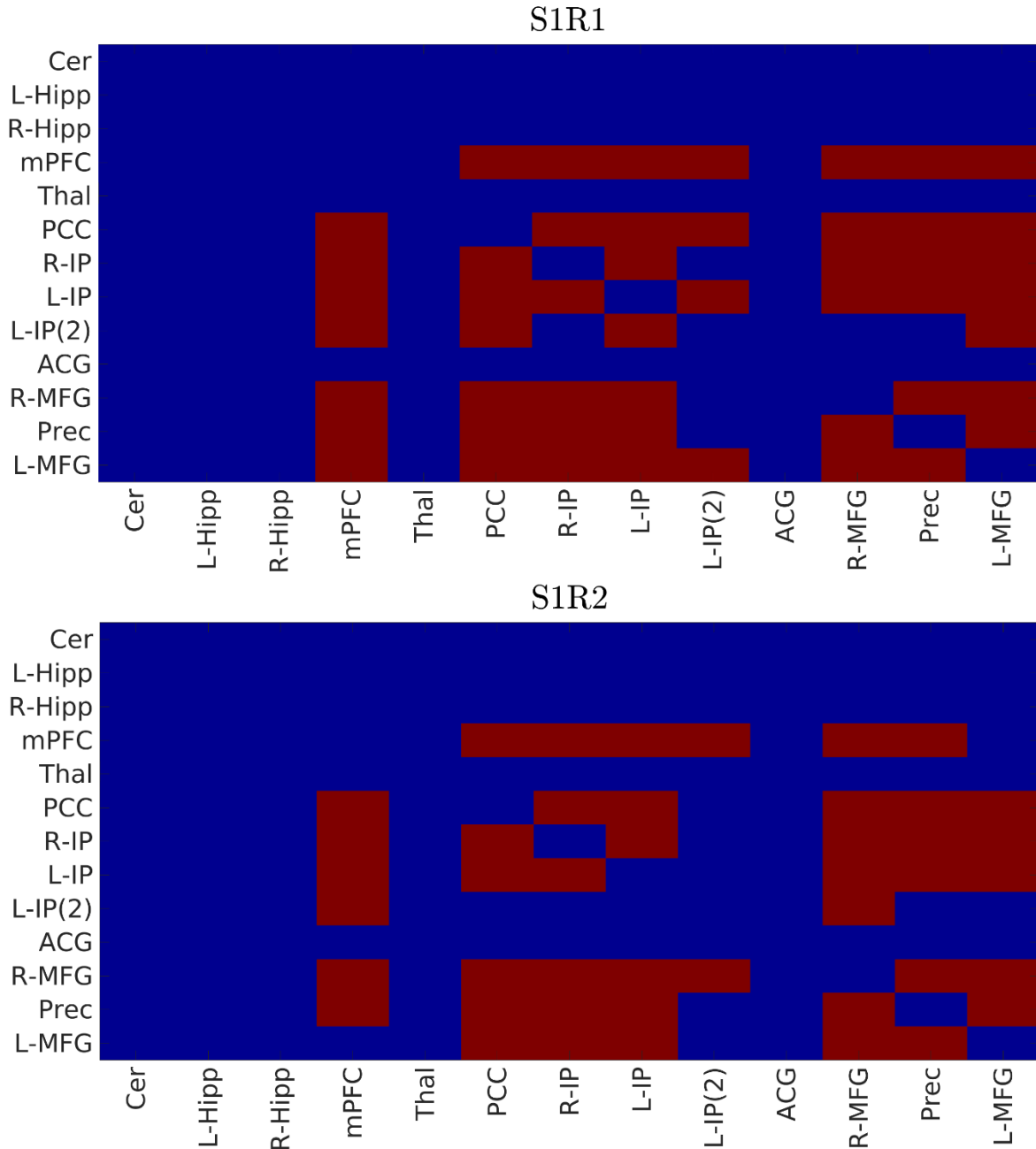
Εικόνα 5.8: Καμπύλες TAC των surrogate δεδομένων χρησιμοποιώντας το ζεύγος mPFC – PCC, για διάστημα φάσης $[-\pi/4, \pi/4]$. Όπως φαίνεται, υπάρχει διαφορά στη μορφή των καμπυλών TAC των surrogate δεδομένων σε σύγκριση με τις καμπύλες TAC των αρχικών σημάτων BOLD (Εικόνα 5.7α). *Συνοτομογραφίες περιοχών:* mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex.

5.3.3 Στατιστική συμπερασματολογία για την παρουσία δΛΣ

Τα παραπάνω αποτελέσματα (Ενότητες 5.3.1 και 5.3.2) ευνόησαν την εξαγωγή προτύπων ΛΣ τόσο σε επίπεδο ατόμου όσο και σε επίπεδο ομάδας, οδηγώντας σε συμπεράσματα σχετικά με την κατανομή της WTC και της σχετικής φάσης στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας, αποκαλύπτοντας ζεύγη περιοχών που εμφανίζουν συνάφεια και συγχρονισμό. Επιπλέον, αυτές συνδυάστηκαν για να εξαχθούν οι καμπύλες TAC, προσδιορίζοντας τα πλέον κυρίαρχα μήκη κύματος της ΛΣ για κάθε εξεταζόμενο ζεύγος. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι ενδείξεις δΛΣ μπορούν να βρεθούν παρατηρώντας ότι οι αναπαραστάσεις WTC, φάσης και TAC ποικίλουν και στα δύο σύνολα δεδομένων (S1R1 και S1R2). Παρόλα αυτά, ένα συμπέρασμα για την δΛΣ δεν μπορεί να επιτευχθεί με την απλή παρατήρηση αυτών των γραφικών απεικονίσεων, καθώς δεν υπάρχει έλεγχος για ψευδώς θετικά/αρνητικά συμπεράσματα. Επομένως, απαιτείται ένα πλαίσιο ελέγχου στατιστικών υποθέσεων για την απόφαση της παρουσίας δΛΣ μεταξύ ενός ζεύγους περιοχών.

Προς την κατεύθυνση αυτή, χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες TAC των αρχικών δεδομένων (ως μέσος όρος από όλα τα άτομα), καθώς και οι καμπύλες TAC από τα αντίστοιχα surrogate δεδομένα. Ειδικότερα, εκτιμήθηκαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά για κάθε καμπύλη, όπως αναφέρεται στην Ενότητα 5.2.5, που χαρακτηρίζουν τις καμπύλες TAC και χρησιμοποιήθηκαν ως

μετρικές στατιστικού ελέγχου για τη διενέργεια ελέγχου υποθέσεων. Η μετρική στατιστικού ελέγχου όπως προέκυψε από την ανάλυση των αρχικών δεδομένων τοποθετήθηκε στην κατανομή μηδενικής υπόθεσης και οι τιμές της κατανομής μεγαλύτερες από αυτήν, αθροίστηκαν για να δώσουν την αντίστοιχη τιμή p , όπως φαίνεται στην Εξ. (5.8). Παρακάτω (Εικόνα 5.9) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων χρησιμοποιώντας την ενδιάμεση τιμή ως μετρική στατιστικού ελέγχου και τα surrogate δεδομένα MVAR, με τη μορφή μήτρας 13×13 , των οποίων οι σειρές και οι στήλες αντιπροσωπεύουν κάθε εξεταζόμενη περιοχή. Ένα κελί στο σημείο τομής της i -οστής σειράς και j -οστής στήλης υποδηλώνει το αντίστοιχο ζεύγος περιοχών. Στην περίπτωση όπου το κελί είναι κόκκινο, η μηδενική υπόθεση της απουσίας δΛΣ απορρίφθηκε, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το αντίστοιχο ζεύγος περιοχής εμφάνισε δΛΣ, ενώ ένα κυανό κελί σημαίνει ότι η μηδενική υπόθεση δεν μπορούσε να απορριφθεί. Ο έλεγχος υποθέσεων διεξήχθη χρησιμοποιώντας διόρθωση FDR με επίπεδο σημαντικότητας 0.01. Όπως φαίνεται, τα αναγνωρισμένα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών είναι σχεδόν τα ίδια και για τα δύο σύνολα δεδομένων, γεγονός που υποδηλώνει ότι η προτεινόμενη μέθοδος απέδωσε υψηλή επαναληψιμότητα, δηλαδή 21 δυναμικές συνδέσεις συμπίπτουν μεταξύ των δύο συνόλων δεδομένων, από τα συνολικά 26 δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη, αποδίδοντας ένα υψηλό δείκτη επαναληψιμότητας $\sim 81\% = 21 \times 100/26 \%$. Μια περιεκτική συζήτηση σχετικά με τη μέθοδο MVPR και τις υπόλοιπες μετρικές στατιστικού ελέγχου παρουσιάζεται στις Ενότητες 5.4.5 και 5.4.6.

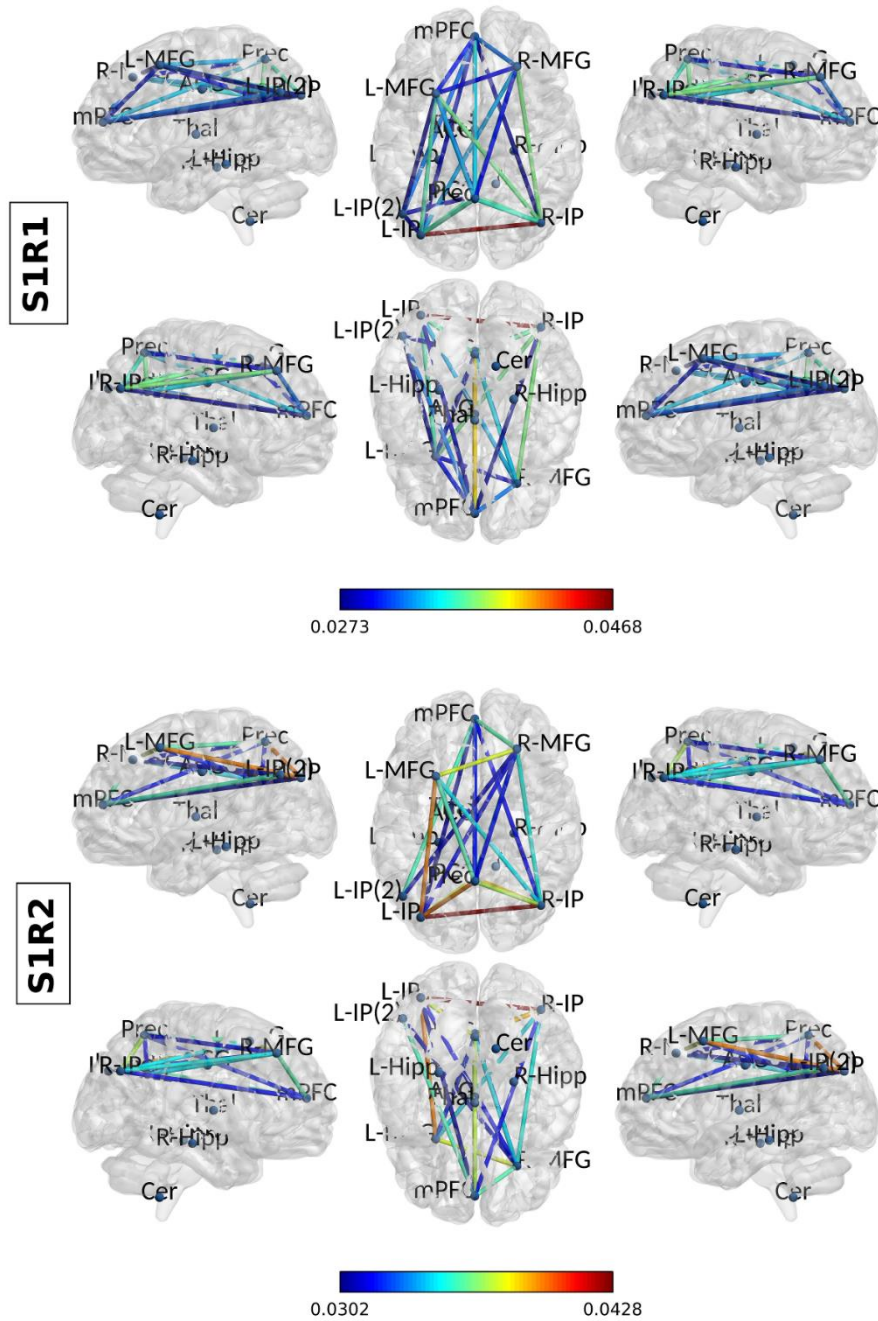


Εικόνα 5.9: Έλεγχος στατιστικών υποθέσεων χρησιμοποιώντας την ενδιάμεση τιμή του $TAC_1(s, \Phi)$ (διάστημα φάσης $[-\pi/4, \pi/4]$) και των surrogate δεδομένων MVAR με επίπεδο σημαντικότητας $p = 0.01$ (διόρθωση FDR), για τα σύνολα δεδομένων S1R1 (πάνω) και S1R2 (κάτω). *Συντομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

Τα αποτελέσματα του ελέγχου υποθέσεων που παρουσιάστηκαν προηγουμένως (Εικόνα 5.9) παρουσιάζουν ένα δυαδικό αποτέλεσμα απόρριψης ή μη απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης και η αντίστοιχη ένταση της δΛΣ δεν είναι ορατή μέσω αυτής της αναπαράστασης. Σε αυτή την περίπτωση η ένταση της δΛΣ ορίζεται ως η ενδιάμεση τιμή των καμπυλών TAC όπου μια μεγαλύτερη τιμή υποδηλώνει ισχυρότερη δυναμική σύνδεση σε σχέση με μια μικρότερη. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 5.2, όπου η ένταση της δΛΣ ταξινομήθηκε σε φθίνουσα σειρά, τόσο για το σύνολο δεδομένων S1R1 όσο και για το S1R2. Στον Πίνακα 5.2 οι κόκκινες εγγραφές με έντονη γραφή υποδηλώνουν δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών τα οποία ήταν διαφορετικά μεταξύ των συνόλων δεδομένων S1R1 και S1R2, ενώ στην Εικόνα 5.10 απεικονίζεται γραφικά η ένταση της δΛΣ χρησιμοποιώντας το λογισμικό BrainNet Viewer (Χία, Wang, & He, 2013). Ο Πίνακας 5.2 και η Εικόνα 5.10 δείχνουν ότι ορισμένα ζεύγη περιοχών (π.χ. R-IP – L-IP) εμφάνισαν υψηλότερη ένταση δΛΣ σε σύγκριση με τα υπόλοιπα (π.χ. mPFC – L-IP). Στον Πίνακα 5.3, παρουσιάζονται τα ζεύγη περιοχών που ανήκουν στις 10 υψηλότερες σε ένταση δυναμικές συνδέσεις, τόσο του συνόλου δεδομένων S1R1 όσο και του S1R2. Τα αποτελέσματα στον Πίνακα 5.3 αναπαράγουν προηγουμένα συμπεράσματα σε σχέση με τις πιο δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές, καθώς οι περιοχές των frontal και inferior parietal lobes επισημάνθηκαν μεταξύ εκείνων που έχουν την υψηλότερη ένταση δΛΣ (Zalesky et al., 2014). Πιο συγκεκριμένα, οι περιοχές R-IP και L-IP βρέθηκαν να εμπλέκονται στις πιο δυναμικές συνδέσεις τόσο στο S1R1 όσο και στο S1R2 σύνολο δεδομένων, ένα αποτέλεσμα που συμφωνεί με την εργασία των (Zalesky et al., 2014). Παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν και στο Κεφάλαιο 4 χρησιμοποιώντας την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου με την μετρική MI και μέγεθος παραθύρου 120s (Πίνακας 4.2 και Πίνακας 4.3). Τέλος, η ένταση της δΛΣ σε αμφότερα τα σύνολα δεδομένων οδήγησε σε σχετικά υψηλή ομοιότητα (συσχέτιση ~ 0.67) υποδηλώνοντας την ικανότητα της προτεινόμενης μεθόδου να αποδώσει επαναλήψιμες εκτιμήσεις σε διάφορα σύνολα δεδομένων.

Πίνακας 5.2: Ένταση δΛΣ κατά φθίνουσα σειρά, των στατιστικά σημαντικών δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών περιοχών ($p < 0.01$ με διόρθωση FDR). Οι κόκκινες έντονες μορφοποιημένες καταχωρίσεις υποδεικνύουν δυναμικές συνδέσεις οι οποίες ήταν διαφορετικές μεταξύ των συνόλων δεδομένων S1R1 και S1R2. Συνομογραφίες περιοχών: mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

A/A	S1R1		S1R2	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ
1	R-IP – L-IP	0.0468	R-IP – L-IP	0.0428
2	mPFC – PCC	0.0402	L-IP – Prec	0.0397
3	R-IP – R-MFG	0.0368	L-IP – L-MFG	0.0395
4	PCC – Prec	0.0365	PCC – R-IP	0.0390
5	R-IP – L-MFG	0.0365	R-MFG – L-MFG	0.0376
6	PCC – R-IP	0.0362	PCC – L-IP	0.0373
7	PCC – L-IP	0.0361	mPFC – PCC	0.0372
8	L-IP – L-MFG	0.0357	R-IP – Prec	0.0369
9	L-IP – Prec	0.0356	Prec – L-MFG	0.0358
10	R-IP – Prec	0.0355	mPFC – R-MFG	0.0358
11	PCC – R-MFG	0.0340	mPFC – L-IP(2)	0.0355
12	mPFC – Prec	0.0335	R-IP – R-MFG	0.0349
13	Prec – L-MFG	0.0329	PCC – R-MFG	0.0346
14	L-IP – R-MFG	0.0328	R-IP – L-MFG	0.0345
15	mPFC – L-IP(2)	0.0317	mPFC – Prec	0.0318
16	mPFC – R-MFG	0.0315	PCC – L-MFG	0.0318
17	mPFC – L-MFG	0.0297	L-IP – R-MFG	0.0315
18	R-MFG – Prec	0.0293	PCC – Prec	0.0314
19	R-MFG – L-MFG	0.0290	mPFC – R-IP	0.0313
20	PCC – L-MFG	0.0287	R-MFG – Prec	0.0312
21	PCC – L-IP(2)	0.0281	L-IP(2) – R-MFG	0.0308
22	mPFC – L-IP	0.0279	mPFC – L-IP	0.0302
23	L-IP – L-IP(2)	0.0276		
24	mPFC – R-IP	0.0274		
25	L-IP(2) – L-MFG	0.0273		



Εικόνα 5.10: Ένταση δΛΣ των στατιστικά σημαντικών δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα S1R1 (πάνω) και S1R2 (κάτω) ($p < 0.01$ διόρθωση FDR). Συνομογραφίες περιοχών: Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

Πίνακας 5.3: Ζεύγη περιοχών που ανήκουν στις 10 υψηλότερες σε ένταση δυναμικές συνδέσεις, των συνόλων δεδομένων S1R1 και S1R2. Συντομογραφίες περιοχών: mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

A/A	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ		Ομοιότητα έντασης δΛΣ Error! Bookmark not defined.
		S1R1	S1R2	
1	R-IP – L-IP	0.0468	0.0428	0.6723
2	mPFC – PCC	0.0402	0.0372	
3	PCC – R-IP	0.0362	0.0390	
4	PCC – L-IP	0.0361	0.0373	
5	L-IP – L-MFG	0.0357	0.0395	
6	L-IP – Prec	0.0356	0.0397	
7	R-IP – Prec	0.0355	0.0369	

5.4 Ανάλυση αποτελεσμάτων

5.4.1 Σύνοψη παρόντος κεφαλαίου

Το παρόν κεφάλαιο επικεντρώθηκε στην ανάλυση της δΛΣ μεταξύ των περιοχών του DMN σε δεδομένα resting-state fMRI χρησιμοποιώντας μια μέθοδο χρόνου-συχνότητας με βάση την ανάλυση κυματιδίων. Συγκεκριμένα, οι χρονοσειρές BOLD επεξεργάστηκαν κατά ζεύγη για την εκτίμηση μιας μετρικής (WTC) που ποσοτικοποίησε την ομοιότητά τους ταυτόχρονα στο χρόνο και τη συχνότητα, ενώ η σχετική τους φάση υπέδειξε το βαθμό συγχρονισμού, όπως επίσης και τις καμπύλες TAC που υποδεικνύουν τα πιο κυρίαρχα μήκη κύματος στη ΛΣ (Chang & Glover, 2010). Οι προηγούμενες αναπαραστάσεις (WTC και σχετική φάση) πρότειναν πρότυπα συσχέτισης και συγχρονισμού στη ΛΣ, αντίστοιχα, τα οποία στη συνέχεια συγχωνεύθηκαν για να αποκτηθεί το τελευταίο, δηλαδή οι καμπύλες TAC, οδηγώντας σε μια ενιαία αναπαράσταση. Μετά την εκτίμηση των καμπυλών TAC, υπολογίστηκαν διάφορες μετρικές στατιστικού ελέγχου για τη διευκόλυνση του ελέγχου στατιστικών υποθέσεων. Λόγω του γεγονότος ότι αυτή η μελέτη χρησιμοποιεί δεδομένα μόνο από υγιή άτομα, δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν παραμετρικές ή μη παραμετρικές στατιστικές διαδικασίες για την εξαγωγή συμπεράσματος για τη δΛΣ (Hindriks et al., 2016; Savva et al., 2019; Zalesky et al., 2014). Ως εκ τούτου, δημιουργήθηκαν surrogate δεδομένα βάσει των αρχικών χρονοσειρών, για να σχηματιστεί η μηδενική υπόθεση της απουσίας της δΛΣ. Αυτά τα δεδομένα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με τον ίδιο τρόπο όπως οι αρχικές χρονοσειρές για την παραγωγή ενός συνόλου καμπυλών TAC υπό την μηδενική υπόθεση. Σε αυτή τη μελέτη εξετάστηκαν οι μέθοδοι MVAR και MVPR ακολουθώντας μια πρόσφατη αναφορά που πρότεινε ότι οι διμεταβλητές (bivariate) εκδοχές

τους θα μπορούσαν να εισάγουν ένα μεγάλο αριθμό ψευδών θετικών (false positives) σε σύγκριση με τις πολύ-μεταβλητές (Liegeois, Laumann, Snyder, Zhou, & Yeo, 2017). Σε αυτό το πλαίσιο, ο κύριος στόχος της παρόντος κεφαλαίου ήταν να εξετάσει τη δΛΣ των περιοχών που συνιστούν το DMN χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση ανάλυσης κυματιδίων και να δώσει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις στατιστικές συσχετίσεις των ενεργοποιημένων περιοχών ελλείψει ρητών εργασιών (κατάσταση ηρεμίας).

5.4.2 Γιατί επιλέχθηκε η ανάλυση κυματιδίων

Η ανάλυση κυματιδίων είναι μια εναλλακτική επιλογή στη μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου για την εκτίμηση της δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI. Ωστόσο, έχει περιορισμένη χρήση όπως αναφέρεται σε μια πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση (Preti et al., 2017). Αυτή η μέθοδος δίνει την υπόσχεση για πιο εξειδικευμένα συμπεράσματα σχετικά με τα πρότυπα δΛΣ, καθώς απαιτεί τον ορισμό μόνο της συνάρτησης βάσης του μετασχηματισμού κυματιδίων όπως φαίνεται στην Εξ. (5.1). Από την άλλη πλευρά, η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου απαιτεί την εκ των προτέρων επιλογή της μετρικής ΛΣ, του μήκους παραθύρου, της μετατόπισης παραθύρου και της συνάρτησης παραθύρου, καθιστώντας τα συμπεράσματα πιο ευαίσθητα σε κάθε συνδυασμό τους. Χρησιμοποιώντας την ανάλυση κυματιδίων αυτή η ευαισθησία ελαχιστοποιήθηκε, ενώ τα λαμβανόμενα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη συμφωνούν με προηγούμενα αποτελέσματα (Chang & Glover, 2010; Savva et al., 2019; Zalesky et al., 2014). Στο παρόν κεφάλαιο η συνάρτηση βάσης Morlet επιλέχθηκε ακολουθώντας τους (Chang & Glover, 2010; Yaesoubi et al., 2015; Yaesoubi et al., 2017) αν και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και άλλες συναρτήσεις, όπως το κυματίδιο Paul και το κυματίδιο Gauss (derivatives of Gaussian) (Torrence & Compo, 1998). Ωστόσο, ο τρόπος με τον οποίο οι διαφορετικές συναρτήσεις βάσης επηρεάζουν τον χαρακτηρισμό των ζευγών περιοχών ως δυναμικά συνδεδεμένων είναι πέρα από τα πλαίσια του παρόντος κεφαλαίου.

5.4.3 Γιατί επιλέχθηκαν οι καμπύλες TAC αντί του αλγορίθμου k -μέσων

Η προσέγγιση χρόνου-συχνότητας απέδωσε δυναμικές στατιστικές συσχετίσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο χρησιμοποιώντας την πληροφορία της συχνότητας και της σχετικής φάσης από την ανάλυση κυματιδίων (Yaesoubi et al., 2015). Παρόλα αυτά, αυτό έφερε το κόστος της αυξημένης διάστασης, δηλαδή τα 1D σήματα BOLD απεικονίστηκαν στο 2D πεδίο του χρόνου-συχνότητας (Hutchison et al., 2013). Ως εκ τούτου, ήταν απαραίτητη μια διαδικασία συνοψισμού για να μπορέσουν να εξαχθούν συμπεράσματα. Στην μελέτη των (Chang & Glover, 2010) οι συγγραφείς πρότειναν την εκτίμηση της καμπύλης TAC η οποία ελήφθη για την εξέταση της κατανομής της WTC σε σχέση με τέσσερα, ομοιόμορφα κατανεμημένα, διαστήματα φάσεων. Αυτή η

προσέγγιση οδήγησε στη μείωση της διάστασης, επιτρέποντας την άμεση ερμηνεία της ΛΣ μεταξύ των βασικών περιοχών του DMN, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι οι συσχετίσεις τους ήταν εξαρτώμενες από τη συχνότητα (Chang & Glover, 2010). Μια άλλη μέθοδος συνοψισμού είναι ο αλγόριθμος k -μέσων και χρησιμοποιήθηκε για τη διάκριση προτύπων ΛΣ ως προς τις αντίστοιχες τιμές φάσης που ανιχνεύθηκαν σε διάφορες ζώνες συχνότητας (Yaesoubi et al., 2015). Συγκεκριμένα, με αυτή την μέθοδο εξήχθησαν πέντε καταστάσεις, όπου η πρώτη αντιπροσώπευε περισσότερο από το 50% της παρατηρούμενης δομής ΛΣ που εμφανίστηκε σε μεγαλύτερες συχνότητες ($f > 0.13Hz$), ενώ παρατηρήθηκαν χαμηλές τιμές σχετικής φάσης (Yaesoubi et al., 2015). Ως αποτέλεσμα αυτού, διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά χρόνου που περνούσαν οι συμμετέχοντες σε αυτή την πρώτη κατάσταση, μεταξύ ανδρών και γυναικών, οι οποίες δεν θα μπορούσαν να διακριθούν χωρίς την προσέγγιση χρόνου-συχνότητας (Yaesoubi et al., 2015). Ωστόσο, όπως ανέφεραν οι συγγραφείς, η χρήση του αλγορίθμου k -μέσων βασίστηκε στην υπόθεση ότι τα πρότυπα ΛΣ μπορούν να ομαδοποιηθούν σε ομάδες με κυρτά όρια τα οποία ενδέχεται να μην αντανakλούν πλήρως την υποκείμενη δομή δΛΣ (Yaesoubi et al., 2015). Ένας άλλος περιορισμός του αλγορίθμου k -μέσων, είναι ο εκ των προτέρων καθορισμός του αριθμού των συστάδων, καθώς επίσης και η συνάρτηση απόστασης που χρησιμοποιείται για την ομαδοποίηση των λαμβανόμενων προτύπων ΛΣ. Ο πρώτος προσδιορίζεται συνήθως μέσω μιας διερευνητικής ανάλυσης, χρησιμοποιώντας ένα εύρος πλήθους συστάδων που βασίζεται στη συνάφεια και την ευρωστία των αποτελεσμάτων (Barttfeld et al., 2015) ή χρησιμοποιώντας το κριτήριο elbow (Damaraju et al., 2014). Η συνάρτηση απόστασης μπορεί να επιλεγεί με βάση τη νόρμα $L1$ ή διάφορες μετρικές συσχέτισης (Barttfeld et al., 2015; Damaraju et al., 2014). Επομένως, σε μια προσπάθεια εκτίμησης της δΛΣ χρησιμοποιώντας μια μέθοδο με λιγότερες υποθέσεις και επιλογές παραμέτρων, χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες TAC.

5.4.4 Ανάλυση σε επίπεδο ατόμου και ομάδας

Η προτεινόμενη μεθοδολογία αξιολογήθηκε πρώτα χρησιμοποιώντας ένα αντιπροσωπευτικό άτομο (106521). Πιο συγκεκριμένα, η εξαγωγή της WTC μαζί με τη σχετική φάση του ζεύγους mPFC – PCC (Εικόνα 5.2) παρείχαν ενδείξεις ισχυρής συνάφειας (μεγαλύτερη από 0.8) και συγχρονισμού (δεξιά βέλη) για μεγάλα μήκη κύματος, π.χ. $\lambda > 32s$ και για τα δύο σύνολα δεδομένων (S1R1 και S1R2). Αυτό έδειξε ότι το συγκεκριμένο ζεύγος περιοχών είχε δυναμικές συσχετίσεις σε χαμηλότερες συχνότητες, δηλαδή $f \leq 0.03Hz$, το οποίο συμφωνεί με τους (Chang & Glover, 2010). Επιπρόσθετα, εξετάστηκαν τα ζεύγη Cer – R-Hipp, L-Hipp – mPFC, L-IP – Prec και PCC – R-IP όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.4α-δ, παρέχοντας διαφορετικά πρότυπα συνάφειας και συγχρονισμού. Από αυτά τα ζεύγη περιοχών, το Cer – R-Hipp εμφάνισε τη χαμηλότερη συσχέτιση (συνάφεια < 0.4) γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να παρουσιάζει στατική ΛΣ. Κατ' ακρίβεια, οι (Zalesky et al., 2014) πρότειναν, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο

κυλιόμενου παραθύρου, ότι η παρεγκεφαλίδα (cerebellum) ήταν μία από τις λιγότερο δυναμικές περιοχές (Zalesky et al., 2014). Το πλαίσιο στατιστικής υπόθεσης στο παρόν κεφάλαιο αλλά και το Κεφάλαιο 4, έχει επίσης επικυρώσει αυτήν την υπόθεση (κελιά κυανού χρώματος στην πρώτη στήλη στην Εικόνα 5.9 και Εικόνες 4.7 – 4.8, αντίστοιχα).

Προχωρώντας στο επίπεδο της ομάδας υπολογίστηκε ο μέσος όρος WTC για κάθε ζεύγος περιοχών μαζί με τις αντίστοιχες κατανομές φάσεων στην Εικόνα 5.5 και Εικόνα 5.6, αντίστοιχα. Η μέση WTC (Εικόνα 5.5) υποδηλώνει ότι το ζεύγος mPFC – PCC (Εικόνα 5.5α) παρουσίασε υψηλές συσχετίσεις σε μεγαλύτερα μήκη κύματος, ακολουθούμενη από το L-IP – Prec (Εικόνα 5.5δ), PCC – R-IP (Εικόνα 5.5ε) και L-Hipp – mPFC (Εικόνα 5.5γ). Τέλος, το ζεύγος Cer – R-Hipp (Εικόνα 5.5β) εμφανίζει χαμηλότερες τιμές WTC, σύμφωνα με την Εικόνα 5.4β και τους (Zalesky et al., 2014). Σχετικά με τα ιστογράμματα σχετικής φάσης, ένας πιο προσεκτικός έλεγχος της Εικόνα 5.6α υποδεικνύει ότι το ζεύγος mPFC – PCC παρουσίασε υψηλό συγχρονισμό, όπως υποδεικνύεται από την πολλαπλότητα των εμφανιζόμενων τιμών φάσης στην περιοχή $0^\circ \pm 30^\circ$. Το ίδιο μπορεί να παρατηρηθεί για τα ζεύγη L-IP – Prec και PCC – R-IP στην Εικόνα 5.6δ-ε, αντίστοιχα. Το Cer – R-Hipp (Εικόνα 5.6β) εμφάνισε μια σχεδόν ομοιόμορφη κατανομή υποδηλώνοντας ότι αυτό το συγκεκριμένο ζεύγος μπορεί να μην είναι συγχρονισμένο σε δραστηριότητα.

Η εξαγωγή των καμπυλών TAC συνίστατο στη σύντηξη της πληροφορίας της WTC και της σχετικής φάσης των εξεταζόμενων χρονοσειρών όπως φαίνεται στην Εξ. (5.5). Στην Εικόνα 5.7α, εμφανίζονται οι καμπύλες TAC για το ζεύγος mPFC – PCC που παρουσιάζουν σημαντική διαφορά χρησιμοποιώντας το διάστημα φάσεων $0 \pm \pi/4$ σε σύγκριση με τα υπόλοιπα, τα οποία ήταν σχεδόν μηδενικά, τόσο για το σύνολο δεδομένων S1R1 όσο και για το S1R2. Αυτό το ενδιαφέρον αποτέλεσμα είναι πανομοιότυπο με το αποτέλεσμα των (Chang & Glover, 2010) όσον αφορά τη ΛΣ μεταξύ του mPFC και του PCC, ενώ αναφέρθηκε ότι αυτό το ζεύγος έχει δυναμικές αλληλεπιδράσεις στη συχνότητα $\sim 0.016\text{Hz}$ (Chang & Glover, 2010). Είναι επίσης ενδιαφέρον, ότι όλα τα εναπομείναντα ζεύγη (Cer – R-Hipp, L-Hipp – mPFC, L-IP – Prec και PCC – R-IP στην Εικόνα 5.7β-ε, αντίστοιχα) έδειξαν μέγιστο στη συχνότητα $\sim 0.016\text{Hz}$, αν και με διαφορετικό πλάτος TAC σε κάθε περίπτωση. Μια άλλη παρατήρηση αφορά το ζεύγος Cer – R-Hipp (Εικόνα 5.7β), το οποίο έχει υψηλότερο πλάτος TAC στα διαστήματα φάσης $\pi/2 \pm \pi/4$ και $-\pi/2 \pm \pi/4$ σε σύγκριση με τα υπόλοιπα, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να παρουσίασε δΛΣ με υστέρηση.

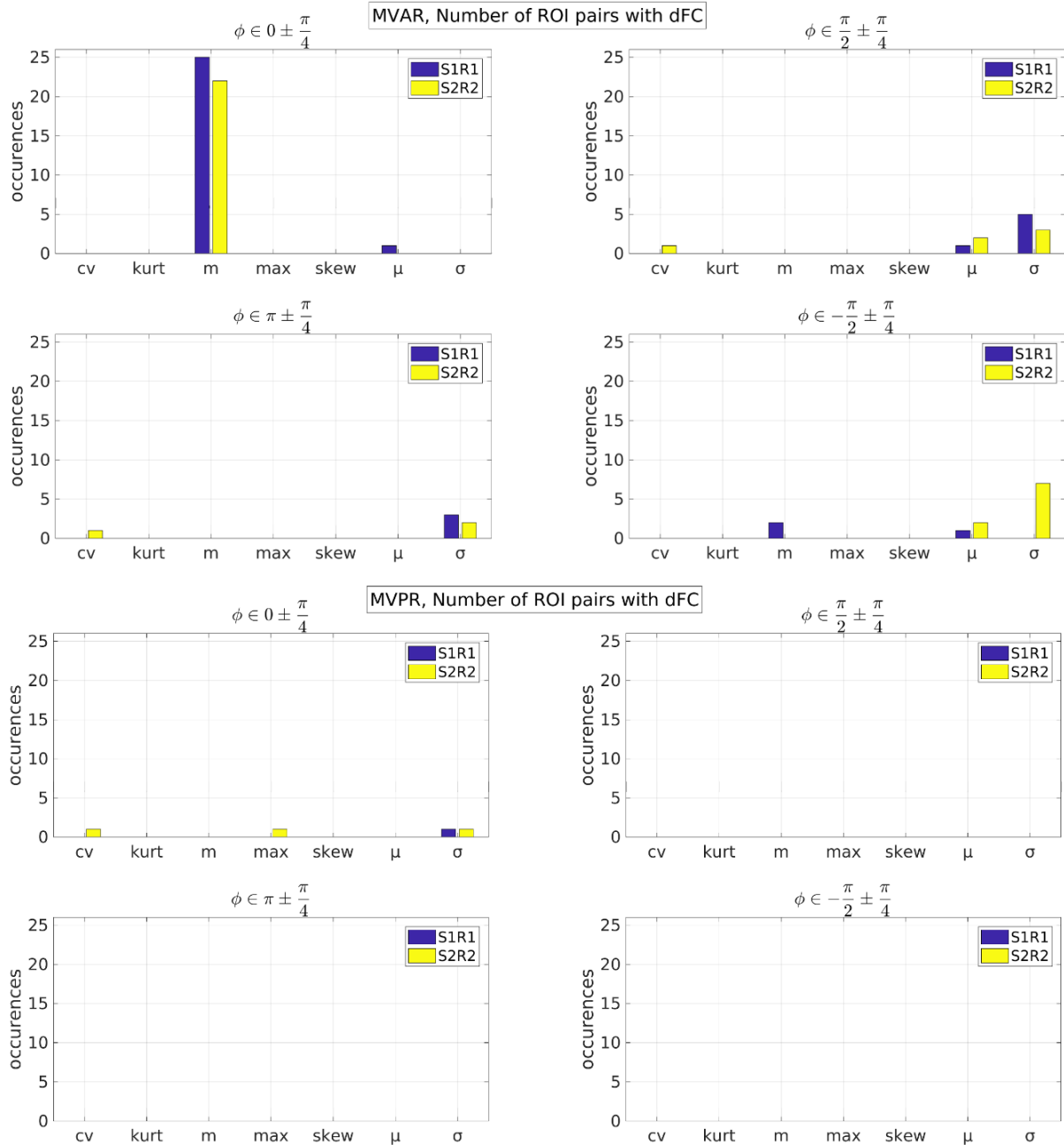
5.4.5 Στατιστικά σημαντική παρουσία δΛΣ

Τα αναγνωρισμένα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών ήταν εξαρτώμενα από τις μετρικές στατιστικού ελέγχου, τα διαστήματα φάσεων και τις μεθόδους surrogate δεδομένων. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVAR με διάστημα φάσης $0 \pm \pi/4$ και την ενδιάμεση τιμή ως μετρική στατιστικού ελέγχου, οι αναγνωρισμένες δυναμικές συνδέσεις ήταν

25 και 22 για τα σύνολα δεδομένων S1R1 και S1R2, αντίστοιχα. Αυτός ο αριθμός δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών περιοχών ήταν ο υψηλότερος μεταξύ των άλλων μετρικών, διαστημάτων φάσεων και μεθόδων surrogate, όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.11. Συγκεκριμένα, η Εικόνα 5.11 απεικονίζει δυναμικές συνδέσεις χρησιμοποιώντας όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, για την μέθοδο MVAR (πάνω) και MVPR (κάτω). Ο λόγος για την επιλογή της ενδιάμεσης τιμής ως μετρικής στατιστικού ελέγχου, του πρώτου διαστήματος φάσης και της μεθόδου MVAR ήταν ότι τα προσδιορισμένα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη, όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.9, στην Εικόνα 5.10, στον Πίνακα 5.2 και τον Πίνακα 5.3, συμφωνούν με προηγούμενα αποτελέσματα (Chang & Glover, 2010; Savva et al., 2019; Zalesky et al., 2014). Από την άλλη πλευρά, οι υπόλοιποι συνδυασμοί απέδωσαν στατική ΛΣ για σχεδόν όλα τα ζεύγη περιοχών που έρχεται σε αντίθεση με αυτές τις μελέτες.

Συγκεκριμένα, οι (Chang & Glover, 2010) χρησιμοποίησαν ένα σπόρο (seed) στο PCC για να εξετάσουν ποιες από τις συσχετισμένες (correlated) (mPFC, bilateral IP) και αντι-συσχετισμένες (anti-correlated) (bilateral insula, bilateral dorsolateral prefrontal cortex, bilateral supramarginal gyrus) περιοχές, είναι δυναμικά συνδεδεμένες. Για να εκτιμηθεί η παρουσία της δΛΣ, οι (Chang & Glover, 2010) χρησιμοποίησαν μια παρόμοια προσέγγιση με αυτή του παρόντος κεφαλαίου: εκτιμήθηκε ο μετασχηματισμός κυματιδίων κάθε χρονοσειράς, το φάσμα cross-wavelet κάθε ζεύγους περιοχών, η WTC και η φάση, τα οποία με τη σειρά τους χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογιστούν οι καμπύλες TAC που εμφανίζουν κορυφές σε συγκεκριμένες συχνότητες, π.χ. $f = 0.016Hz$ και $f = 0.03Hz$, υποδεικνύοντας ότι κάθε ζεύγος περιοχών αλληλεπίδρασε σε διαφορετικές χρονικά κλίμακες, παρέχοντας έτσι στοιχεία για την ύπαρξη δΛΣ (Chang & Glover, 2010). Συγκεκριμένα, αν και δεν προέβησαν σε στατιστικό έλεγχο υποθέσεων για να καταλήξουν σε συμπεράσματα σχετικά με την παρουσία της δΛΣ, έδειξαν από την εξαγωγή των καμπυλών TAC ότι η συνάφεια και η φάση μεταξύ του PCC και των υπόλοιπων περιοχών του DMN ήταν μεταβλητή στο χρόνο και τη συχνότητα (Chang & Glover, 2010).

Σε μια άλλη μελέτη οι (Zalesky et al., 2014) χρησιμοποίησαν την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου με τη γραμμική συσχέτιση Pearson και ένα εκθετικό τύπο παραθύρου μήκους 60s, προσδιορίζοντας ένα σύνολο 19 (από 6670) περιοχών, χαρακτηρισμένες ως «συστηματικά δυναμικές» που ανήκουν στις frontal και parietal περιοχές του εγκεφάλου. Τα αποτελέσματά τους συμφωνούν με τα αποτελέσματα αυτού του κεφαλαίου (Εικόνα 5.9, Εικόνα 5.10, Πίνακας 5.2 και Πίνακας 5.3) (Zalesky et al., 2014). Στο παρόν κεφάλαιο εντοπίστηκαν δυναμικές συνδέσεις που ανήκουν σε frontal και parietal περιοχές (Εικόνα 5.9 και Πίνακας 5.2), ενώ ταυτόχρονα ταυτοποιήθηκαν αυτές οι περιοχές με την υψηλότερη ένταση δΛΣ (Εικόνα 5.10 και Πίνακας 5.3) (Zalesky et al., 2014). Επιπλέον, η μελέτη των (Zalesky et al., 2014) χαρακτήρισε το cerebellum ως το λιγότερο δυναμικό, το οποίο επίσης συμφωνεί με τα αποτελέσματα στην Εικόνα 5.9 και Εικόνες 4.7 – 4.8 του Κεφαλαίου 4 (κελιά κυανού χρώματος στην πρώτη στήλη).

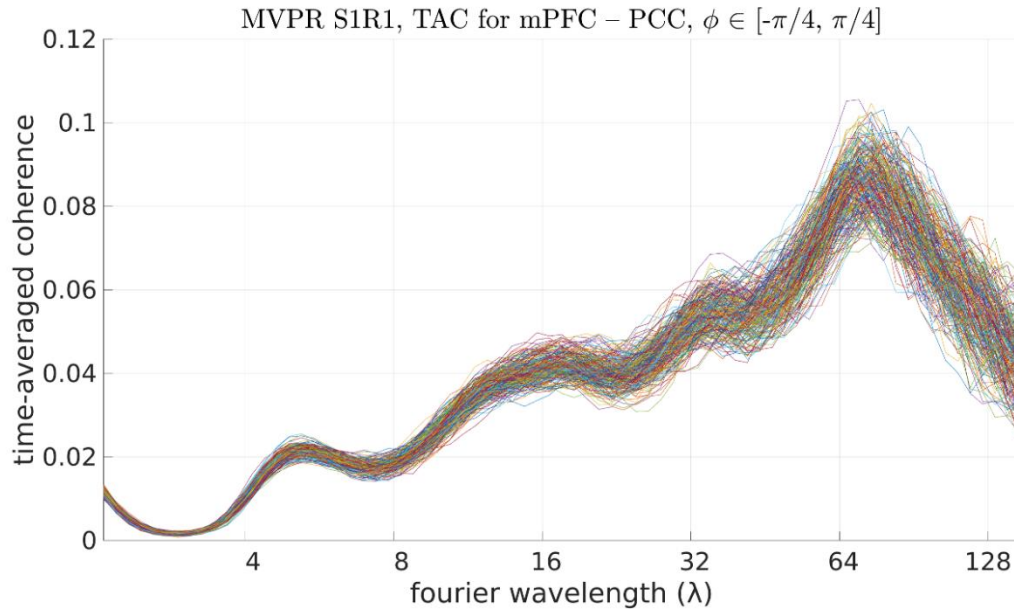


Εικόνα 5.11: Πλήθος ζευγών περιοχών που εμφανίζουν δΛΣ για κάθε μετρική στατιστικού ελέγχου και διαστήματα φάσεων: $0 \pm \pi/4$, $\pi/2 \pm \pi/4$, $\pi \pm \pi/4$ και $-\pi/2 \pm \pi/4$, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους MVAR (πάνω) και MVPR (κάτω). Το πρώτο διάστημα φάσεων και η ενδιάμεση τιμή μαζί με τη μέθοδο MVAR παρείχαν τις περισσότερες δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές. *Συνομογραφίες μετρικών στατιστικού ελέγχου:* cv: coefficient of variation, kurt: kurtosis, m: median, max: maximum, skew: skewness, μ : mean value, σ : standard deviation.

5.4.6 Μεθοδολογίες MVAR και MVPR για τη δημιουργία surrogate δεδομένων

Στο παρόν κεφάλαιο χρησιμοποιήθηκαν δύο μέθοδοι για τη δημιουργία surrogate δεδομένων: Auto-Regressive (AR) και Phase Randomization (PR), όπου και οι δύο περιλαμβάνουν μια διμεταβλητή (Chang & Glover, 2010; Hindriks et al., 2016; Zalesky et al., 2014) και μια πολυ-μεταβλητή (Liegeois et al., 2017) παραλλαγή. Η διμεταβλητή AR λαμβάνει υπόψη όλα τα ζεύγη χρονοσειρών και παράγει surrogate δεδομένα για κάθε ζεύγος περιοχών ξεχωριστά. Η διαδικασία της διμεταβλητής AR εξετάστηκε και από τους (Zalesky et al., 2014), όπου αναφέρθηκε ότι η μηδενική υπόθεση της απουσίας δΛΣ απορρίφθηκε με επιτυχία μόνο για 293 ζεύγη (από τα 6670). Αυτό το αποτέλεσμα επικυρώθηκε επίσης στη μελέτη των (Liegeois et al., 2017), αναφέροντας ότι με τη διμεταβλητή AR, 306 (από τα 6441) ζεύγη ανιχνεύθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, συμβουλευοντας παράλληλα προσοχή στην ερμηνεία της διμεταβλητής AR, καθώς μπορεί να εισαχθούν ψευδώς θετικά σε σύγκριση με την πολυ-μεταβλητή μέθοδο MVAR. Συγκεκριμένα, με τη μέθοδο MVAR οι (Liegeois et al., 2017) ανέφεραν ότι λιγότερο από 40 ζεύγη περιοχών (από τα 6441) ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα (Liegeois et al., 2017). Στο παρόν κεφάλαιο, η μέθοδος MVAR εφαρμόστηκε με βάση ένα μοντέλο AR 13-μεταβλητών. Επιπροσθέτως, η βιβλιογραφία resting-state fMRI έχει χρησιμοποιήσει το πλαίσιο PR για την κατασκευή δεδομένων υπό τη μηδενική υπόθεση της απουσίας δΛΣ (Hindriks et al., 2016). Αυτή η διαδικασία θεωρεί ένα σύνολο χρονοσειρών που επεξεργάζονται καταλλήλως για να παράγουν ένα σύνολο surrogate δεδομένων, όπου η αυτο-συνδιακύμανση (auto-covariance) τους είναι ίδια με τα αρχικά δεδομένα (Prichard & Theiler, 1994). Όπως και πριν, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια διμεταβλητή ή πολυ-μεταβλητή μέθοδος PR.

Όπως αναφέρθηκε και στην Ενότητα 3.2.3, οι μέθοδοι MVAR και MVPR διατηρούν επαρκώς κάποιες βασικές ιδιότητες των αρχικών δεδομένων, όπως αυτο-συνδιακύμανση (auto-covariance), στατική ετερο-συσχέτιση (stationary cross-correlation), φασματική πυκνότητα ισχύος (power spectral density), cross power spectral density και κατανομή πλάτους (amplitude distribution), όπως φαίνεται και στην Εικόνα 4.2. Σε αυτή την περίπτωση, αν και η μέθοδος MVPR φαίνεται να διατηρεί καλύτερα αυτές τις ιδιότητες, το γεγονός ότι απέδωσε στην πλειονότητα των ζευγών περιοχών ως παρουσιάζοντα στατική ΛΣ, υποδηλώνει ότι μπορεί να μην παράγει surrogate δεδομένα υπό την μηδενική υπόθεση χρησιμοποιώντας την προτεινόμενη μεθοδολογία κυματιδίων. Αυτό το επιχείρημα υποστηρίζεται περαιτέρω από την Εικόνα 5.12, όπου παρουσιάζονται οι καμπύλες TAC της μεθόδου MVPR χρησιμοποιώντας το διάστημα φάσης $0 \pm \pi/4$. Όπως φαίνεται, υπάρχει μεγάλη ομοιότητα μεταξύ των καμπυλών TAC των surrogate δεδομένων και των καμπυλών TAC των αρχικών σημάτων (Εικόνα 5.7α), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι σχετικές με MVPR καμπύλες TAC ίσως να μην είναι υπό την μηδενική υπόθεση.



Εικόνα 5.12: Καμπύλες TAC των surrogate δεδομένων χρησιμοποιώντας το ζεύγος mPFC – PCC για διάστημα φάσης $0 \pm \pi/4$. Όπως φαίνεται υπάρχει μεγάλη ομοιότητα στη μορφή των καμπυλών TAC των surrogate δεδομένων με αυτές των αρχικών σημάτων (Εικόνα 5.7α). *Συνομογραφίες περιοχών:* mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex.

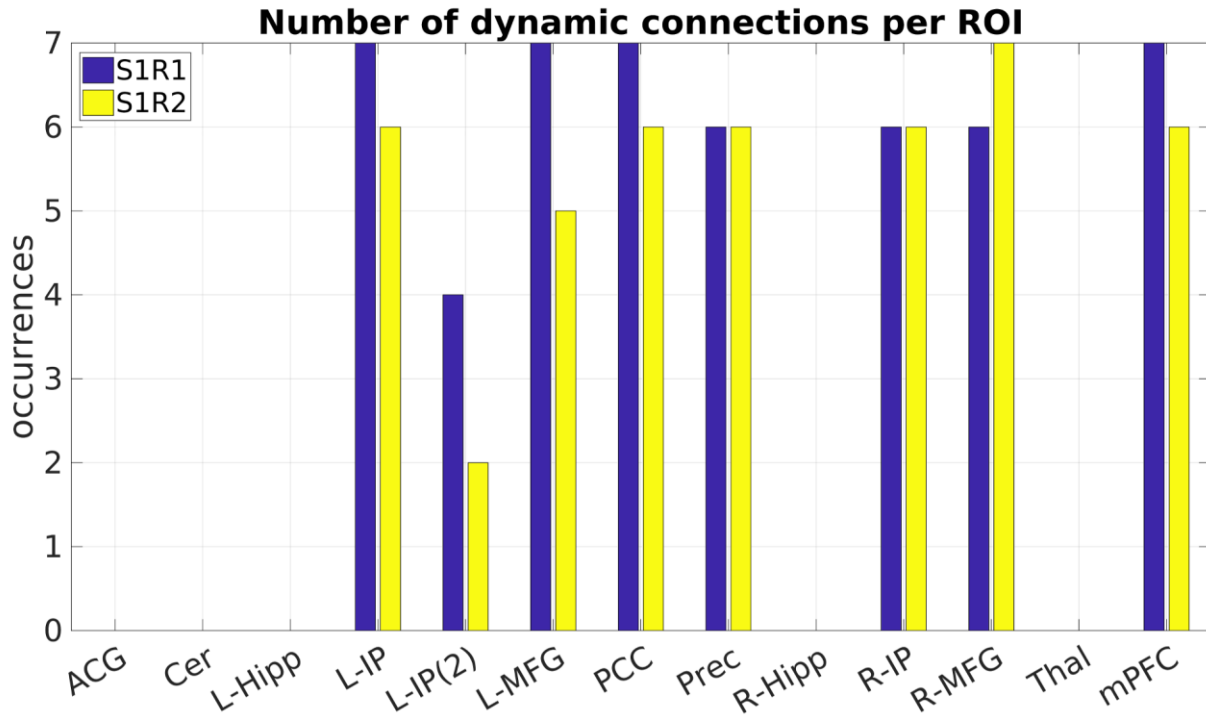
5.4.7 Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες

Στην μελέτη των (Chang & Glover, 2010), η τιμή a (Εξ. (5.5)) προσδιορίστηκε μέσω της κατασκευής εμπειρικής μηδενικής υπόθεσης χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo (Chang & Glover, 2010). Στο παρόν κεφάλαιο η τιμή του a καθορίστηκε ως το 95° εκατοστημόριο της WTC ($R^2(t, s)$) για να αποφευχθεί η πρόσθετη παραγωγή surrogate δεδομένων πέραν αυτών που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο στατιστικών υποθέσεων, καθώς θα αυξανόταν σημαντικά η πολυπλοκότητα της προτεινόμενης μεθοδολογίας. Ωστόσο, αυτό δεν επηρέασε τα αποτελέσματα τα οποία συμφωνούν με τους (Chang & Glover, 2010). Ειδικά για τις καμπύλες TAC του mPFC – PCC στην Εικόνα 5.7, ήταν πανομοιότυπες με αυτές των (Chang & Glover, 2010). Επιπλέον, μια άλλη διαφοροποίηση της προτεινόμενης μεθόδου σε σύγκριση με τους (Chang & Glover, 2010), είναι ότι στην τελευταία μελέτη χρησιμοποιήθηκε η διμεταβλητή μέθοδος AR για τη δημιουργία surrogate δεδομένων. Στο παρόν κεφάλαιο, υιοθετήθηκε μια πολυ-μεταβλητή προσέγγιση ακολουθώντας την εισήγηση των (Liegeois et al., 2017), όπου προτάθηκε ότι η διμεταβλητή μέθοδος AR μπορεί να εισάγει ένα μεγάλο αριθμό ψευδών θετικών. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στο παρόν κεφάλαιο προτιμήθηκαν οι καμπύλες TAC αντί για έναν αλγόριθμο ομαδοποίησης για να αποφευχθούν τυχόν παραδοχές σχετικά με τη δομή της ΛΣ και τα αποτελέσματα να είναι άμεσα συγκρίσιμα με εκείνα των (Chang & Glover, 2010).

5.4.8 Στοιχεία της λειτουργικής οργάνωσης του DMN

Τα αποτελέσματα του ελέγχου στατιστικών υποθέσεων (Εικόνα 5.9) υποδηλώνουν ότι συγκεκριμένες περιοχές, π.χ. mPFC, PCC, Prec, R/L-IP και R/L-MFG, παρουσίασαν δυναμικές συσχετίσεις κατά την περίοδο ηρεμίας. Παρόμοια αποτελέσματα δΛΣ παρουσιάστηκαν και στην μελέτη των (Chang & Glover, 2010) χρησιμοποιώντας την μέθοδο κυματιδίων αν και χωρίς έλεγχο υποθέσεων, καθώς και στην μελέτη των (Zalesky et al., 2014) όπου ορίστηκε ένα σύνολο 19 περιοχών που σχετίζονται με δυναμική συμπεριφορά. Τα αποτελέσματά τους συμφωνούν εν γένει με τα αποτελέσματα του παρόντος κεφαλαίου, υποστηρίζοντας περαιτέρω τη δυναμική συμπεριφορά των προαναφερθέντων περιοχών κατά τη διάρκεια της κατάστασης ηρεμίας.

Για να εξεταστεί περαιτέρω ο ρόλος κάθε περιοχής που ανιχνεύθηκε να παρουσιάζει δΛΣ, υπολογίστηκε ο αριθμός των δυναμικών συνδέσεων ανά περιοχή, αθροίζοντας τα κόκκινα κελιά (απόρριψη μηδενικής υπόθεσης) της σειράς (ή στήλης) της Εικόνας 5.9, τα οποία απεικονίζονται στην Εικόνα 5.13. Όπως φαίνεται, οι περιοχές mPFC, PCC, L-IP και bilateral MFG βρέθηκαν να εμπλέκονται στις περισσότερες δυναμικές συνδέσεις. Στην περίπτωση του PCC, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν το σημαντικό ρόλο του στον εγκέφαλο. Συγκεκριμένα, οι (de Pasquale et al., 2012) πρότειναν ότι το PCC διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στα δίκτυα του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας μαγνητο-εγκεφαλογράφημα. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της δΛΣ του DMN και του day-dreaming, πρότεινε ότι το PCC είναι ένας σημαντικός κόμβος στον εγκέφαλο (Hagmann et al., 2008), συντονίζοντας με δυναμικό τρόπο όλες τις αλληλεπιδράσεις με τις υπόλοιπες περιοχές του DMN και περιοχές που ανήκουν σε άλλα δίκτυα (Kucyi & Davis, 2014). Τέλος, σε μια άλλη μελέτη που χρησιμοποίησε δεδομένα μαγνητο-εγκεφαλογραφήματος και resting-state fMRI παρατηρήθηκε εξαρτώμενη από τη συχνότητα ($\approx 10Hz$) συνδεσιμότητα, από το PCC στο anterior cingulate cortex, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση βραχείας διάρκειας αιτιότητας κατά Granger (short-time Granger causality), υποδεικνύοντας ένα σημαντικό λειτουργικό ρόλο και των δύο περιοχών στην κατάσταση ηρεμίας (Tang et al., 2017).



Εικόνα 5.13: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων ανά περιοχή για τα δύο σύνολα δεδομένων (S1R1 και S1R2). Παρατηρείται ότι οι περιοχές mPFC, PCC, L-IP και bilateral MFG βρέθηκαν να εμπλέκονται στις περισσότερες δυναμικές συνδέσεις σε σύγκριση με τις υπόλοιπες περιοχές. *Συντομογραφίες περιοχών:* ACG: Anterior Cingulate Gyrus, Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, Prec: Precuneus, R-Hipp: Right Hippocampus, R-IP: Right Inferior Parietal, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Thal: Thalamus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex.

5.5 Συμπεράσματα

Το παρόν κεφάλαιο εστιάστηκε στην εκτίμηση της δΛΣ στο DMN χρησιμοποιώντας μια μέθοδο χρόνου-συχνότητας βασισμένη στην ανάλυση κυματιδίων. Η προτεινόμενη μέθοδος εφαρμόστηκε σε δεδομένα resting-state fMRI από 100 υγιείς και ενσωματώθηκε σε πλαίσιο ελέγχου στατιστικών υποθέσεων με βάση surrogate δεδομένα χρησιμοποιώντας πολυμεταβλητές προσεγγίσεις Auto-Regressive και Phase Randomization για να εξεταστεί αν το εκάστοτε ζεύγος περιοχών παρουσιάζει στατιστικά σημαντική δΛΣ. Μια προσέγγιση δοκιμής-επανελέγχου (test-retest) χρησιμοποιώντας δεδομένα από μια δεύτερη περίοδο σάρωσης (ίδια άτομα), πρότεινε τον υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας της προτεινόμενης μεθόδου στην αναγνώριση δυναμικών συνδέσεων. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που προέκυψαν συμφωνούν με προηγούμενα που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία. Το παρόν κεφάλαιο προτείνει μια μεθοδολογία δΛΣ για την αναγνώριση δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών η οποία απαιτεί μόνο την επιλογή της συνάρτησης βάσης για το μετασχηματισμό κυματιδίων, σε αντίθεση με τη

μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου που απαιτεί τον ορισμό της μετρικής ΛΣ, του μεγέθους παραθύρου, την μετατόπιση παραθύρου και του τύπου παραθύρου. Ως εκ τούτου, τα συμπεράσματα εξαρτώνται από λιγότερες μεθοδολογικές παραμέτρους και μπορούν να παρέχουν καλύτερη κατανόηση των προτύπων ΛΣ του εγκεφάλου που βρίσκεται σε ηρεμία.

5.6 Βιβλιογραφία

- Barttfeld, P., Uhrig, L., Sitt, J. D., Sigman, M., Jarraya, B., & Dehaene, S. (2015). Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *112*(3), 887-892. doi: 10.1073/pnas.1418031112
- Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, *50*(1), 81-98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.011
- Damaraju, E., Allen, E. A., Belger, A., Ford, J. M., McEwen, S., Mathalon, D. H., . . . Calhoun, V. D. (2014). Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin*, *5*, 298-308. doi: 10.1016/j.nicl.2014.07.003
- de Pasquale, F., Della Penna, S., Snyder, A. Z., Marzetti, L., Pizzella, V., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2012). A cortical core for dynamic integration of functional networks in the resting human brain. *Neuron*, *74*(4), 753-764. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.031
- Grinsted, A., Moore, J. C., & Jevrejeva, S. (2004). Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical times series. *Nonlinear Processes in Geophysics*, *11*(5-6), 561-566.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., & Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, *6*(7), e159. doi: 10.1371/journal.pbio.0060159
- Hindriks, R., Adhikari, M. H., Murayama, Y., Ganzetti, M., Mantini, D., Logothetis, N. K., & Deco, G. (2016). Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage*, *127*, 242-256. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.055
- Hramov, A. E., Koronovskii, A. A., Makarov, V. A., Pavlov, A. N., & Sitnikova, E. (2014). *Wavelets in Neuroscience*: Springer Berlin Heidelberg.
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., . . . Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, *80*, 360-378. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079
- Kucyi, A., & Davis, K. D. (2014). Dynamic functional connectivity of the default mode network tracks daydreaming. *NeuroImage*, *100*, 471-480. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.044
- Kugiumtzis, D., & Tsimpiris, A. (2010). Measures of Analysis of Time Series (MATS): A MATLAB Toolkit for Computation of Multiple Measures on Time Series Data Bases. *Journal of Statistical Software*, *33*(5), 1-30. doi: 10.18637/jss.v033.i05
- Liegeois, R., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Zhou, J., & Yeo, B. T. T. (2017). Interpreting temporal fluctuations in resting-state functional connectivity MRI. *NeuroImage*, *163*, 437-455. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.012

- Preti, M. G., Bolton, T. A., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, *160*, 41-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.061
- Prichard, D., & Theiler, J. (1994). Generating surrogate data for time series with several simultaneously measured variables. *Phys Rev Lett*, *73*(7), 951-954. doi: 10.1103/PhysRevLett.73.951
- Sava, A. D., Mitsis, G. D., & Matsopoulos, G. K. (2019). Assessment of dynamic functional connectivity in resting-state fMRI using the sliding window technique. *Brain Behav*, *9*(4), e01255. doi: 10.1002/brb3.1255
- Schneider, T., & Neumaier, A. (2001). Algorithm 808: ARfit---a matlab package for the estimation of parameters and eigenmodes of multivariate autoregressive models. *ACM Transactions on Mathematical Software*, *27*(1), 58-65. doi: 10.1145/382043.382316
- Tang, W., Liu, H., Dou, L., Kramer, M. A., Eden, U. T., Hamalainen, M. S., & Stufflebeam, S. M. (2017). Dynamic connectivity modulates local activity in the core regions of the default-mode network. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *114*(36), 9713-9718. doi: 10.1073/pnas.1702027114
- Torrence, C., & Compo, G. P. (1998). A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society*, *79*(1), 61-78. doi: 10.1175/1520-0477(1998)079<0061:apgtwa>2.0.co;2
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., Ugurbil, K., & Consortium, W. U.-M. H. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *NeuroImage*, *80*, 62-79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- Wang, Z., Yang, Q., & Chen, L. M. (2017). Abnormal dynamics of cortical resting state functional connectivity in chronic headache patients. *Magn Reson Imaging*, *36*, 56-67. doi: 10.1016/j.mri.2016.10.015
- Xia, M., Wang, J., & He, Y. (2013). BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PLoS One*, *8*(7), e68910. doi: 10.1371/journal.pone.0068910
- Yaesoubi, M., Allen, E. A., Miller, R. L., & Calhoun, V. D. (2015). Dynamic coherence analysis of resting fMRI data to jointly capture state-based phase, frequency, and time-domain information. *NeuroImage*, *120*, 133-142. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.002
- Yaesoubi, M., Miller, R. L., Bustillo, J., Lim, K. O., Vaidya, J., & Calhoun, V. D. (2017). A joint time-frequency analysis of resting-state functional connectivity reveals novel patterns of connectivity shared between or unique to schizophrenia patients and healthy controls. *NeuroImage Clin*, *15*, 761-768. doi: 10.1016/j.nicl.2017.06.023
- Zalesky, A., Fornito, A., Cocchi, L., Gollo, L. L., & Breakspear, M. (2014). Time-resolved resting-state brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *111*(28), 10341-10346. doi: 10.1073/pnas.1400181111

Κεφάλαιο 6: Γενικά Συμπεράσματα και Μελλοντικές Επεκτάσεις

6.1 Γενικά συμπεράσματα

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής εξετάστηκε αυστηρά και σε μεγάλη λεπτομέρεια η πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδος εκτίμησης της δΛΣ (μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου – Κεφάλαιο 3 και 4). Μέσω αυτή της διαδικασίας εξήχθησαν οδηγίες (guidelines) αναφορικά με τις βέλτιστες παραμέτρους (μέγεθος παραθύρου, συνάρτηση παραθύρου, μετρική ΛΣ) που πρέπει να χρησιμοποιούνται με σκοπό την εκτίμηση της δΛΣ σε δεδομένα resting-state fMRI.

Ειδικότερα, στο Κεφάλαιο 3 διερευνήθηκε συστηματικά κατά πόσο διαφορετικές συναρτήσεις παραθύρου σε ένα ευρύ φάσμα μεγεθών παραθύρου, μπορούν να μειώσουν την ευαισθησία στις ακραίες τιμές (outliers) στο πλαίσιο της αξιολόγησης της δΛΣ. Χρησιμοποιήθηκαν δέκα συναρτήσεις παραθύρου για μια σειρά μεγεθών παραθύρου μεταξύ 20s και 150s, σε συνδυασμό με παραλλαγές της γραμμικής συσχέτισης Pearson και με της μη γραμμικής συσχέτισης Kendall ειδικά σχεδιασμένες για σταθμισμένες τυχαίες μεταβλητές. Τα αποτελέσματα βάσει προσομοιωμένου θορύβου Poisson σχετιζόμενου με κίνηση, καθώς και η διαίρεση του αρχικού συνόλου δεδομένων σε ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης υποδηλώνουν ότι η κίνηση επηρεάζει αρνητικά την ανίχνευση της δΛΣ. Συγκεκριμένα, στο σύνολο δεδομένων με προσομοιωμένο θόρυβο κίνησης η χρήση στενών παραθύρων μικρού μήκους (20-30s) οδήγησε σε σημαντική αύξηση του πλήθους των δυναμικών συνδέσεων. Στην ομάδα υψηλής κίνησης, η χρήση μεγαλύτερων παραθύρων ($\geq 100s$) με πλατύ σχήμα απέδωσε πρόσθετες δυναμικές συνδέσεις μερικές από τις οποίες μπορεί να σχετίζονται με κίνηση. Στην περίπτωση δεδομένων χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο και χαμηλής κίνησης το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων αυξήθηκε με ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων ήταν σε θέση να καταγράψουν βραδύτερες διακυμάνσεις της ΛΣ σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τα μικρότερα μεγέθη παραθύρων. Με τη σειρά του, αυτό υποδηλώνει ότι οι διακυμάνσεις (fluctuations) χαμηλής συχνότητας παίζουν σημαντικό ρόλο στο πλαίσιο της αναγνώρισης της δΛΣ στο resting-state fMRI. Κατά συνέπεια, είναι προτιμότερο να εκτελεστεί προσεκτική αφαίρεση των ακραίων τιμών (outliers) στο στάδιο της προ-επεξεργασίας αντί να επιχειρείται η αντιμετώπιση των αρνητικών συνεπειών τους κατά την ανάλυση κυλιόμενου παραθύρου με διαφορετικές συναρτήσεις παραθύρου. Υπό την προϋπόθεση ότι ο θόρυβος κίνησης δεν είναι υπερβολικός η επιλογή του ορθογώνιου παραθύρου είναι επαρκής.

Η μελέτη της μεθόδου κυλιόμενου παραθύρου επεκτάθηκε και στο Κεφάλαιο 4 υπό το πρίσμα της επιλογής της μετρικής ΛΣ και του μεγέθους του παραθύρου. Συγκεκριμένα,

χρησιμοποιήθηκε ένα ευρύ φάσμα από δέκα μετρικές συσχέτισης, μερικές από τις οποίες δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες τέτοιες μελέτες και 14 μεγέθη παραθύρου, με στόχο να προσδιοριστεί η ευαισθησία του κάθε συνδυασμού παραμέτρων ως προς την εκτίμηση της δΛΣ. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι τα μικρά μήκη παραθύρων (π.χ. από 20s έως 50s) απέδωσαν σχετικά λίγες δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές, ενώ τα μεγαλύτερα παράθυρα απέδωσαν επιπρόσθετες δυναμικές συνδέσεις, καταδεικνύοντας τη σημαντικότητα των χαμηλών συχνοτήτων στην ανάλυση της δΛΣ. Οι μετρικές Mutual Information (MI) και Variation of Information (VI) βρέθηκαν να αποδίδουν τις πιο επαναλήψιμες (reproducible) εκτιμήσεις δΛΣ σε σύγκριση με όλες τις άλλες μετρικές ΛΣ αναγνωρίζοντας ταυτόχρονα δυναμικές συνδέσεις που έχουν αναφερθεί προηγουμένως στη βιβλιογραφία, χρησιμοποιώντας μήκος παραθύρου μεγαλύτερο από 120s.

Στο Κεφάλαιο 5 χρησιμοποιήθηκε μια διαφορετική, από την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου, μεθοδολογία, βασισμένη στην ανάλυση κυματιδίων για την εκτίμηση της δΛΣ στο πεδίου του χρόνου-συχνότητας. Η προσέγγιση αυτή ενσωματώθηκε σε καινοτόμο πλαίσιο στατιστικών υποθέσεων, κάτι που εξ' όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία αυτή τη στιγμή, καθιστώντας δυνατή την εύρεση δυναμικών συνδέσεων με αυστηρό και συστηματικό τρόπο. Μια προσέγγιση δοκιμής-επανελέγχου (test-retest) χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη δεύτερη περίοδο σάρωσης (ίδια άτομα), πρότεινε τον υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας της προτεινόμενης μεθόδου στην αναγνώριση δυναμικών συνδέσεων. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που προέκυψαν συμφωνούν με προηγούμενα που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία και στο Κεφάλαιο 4. Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάστηκε μια μεθοδολογία δΛΣ για την αναγνώριση δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών η οποία απαιτεί μόνο την επιλογή της συνάρτησης βάσης για το μετασχηματισμό κυματιδίων, σε αντίθεση με τη μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου που απαιτεί τον ορισμό της μετρικής ΛΣ, του μεγέθους παραθύρου, την μετατόπιση παραθύρου και τη συνάρτηση παραθύρου. Ως εκ τούτου, τα συμπεράσματα εξαρτώνται από λιγότερες μεθοδολογικές παραμέτρους και μπορούν να παρέχουν καλύτερη κατανόηση των προτύπων ΛΣ του εγκεφάλου που βρίσκεται σε ηρεμία.

Τέλος και στις δύο περιπτώσεις μεθόδων η εξαντλητική αυτή προσέγγιση κατέστησε δυνατή τη λεπτομερή καταγραφή των δυναμικών συνδέσεων, αλλά και της έντασης αυτών, του Δικτύου Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode Network).

6.2 Μελλοντικές επεκτάσεις

Η μελέτη της επίδρασης του σχετιζόμενου με κίνηση θορύβου (Κεφάλαιο 3) κατέδειξε την αναγκαιότητα εφαρμογής κατάλληλων μεθόδων με στόχο την αποτελεσματικότερη διόρθωση της κίνησης στο στάδιο της προ-επεξεργασίας και όχι κατά τον υπολογισμό της δΛΣ. Στα πλαίσια αυτά, μια μέθοδος είναι να αφαιρούνται χρονικά σημεία από τις χρονοσειρές BOLD στα οποία

η αντίστοιχη τιμή Framewise Displacement είναι μεγαλύτερη από ένα κατώφλι. Η διαδικασία αυτή καλείται «Volume Censoring» και χρησιμοποιήθηκε προσφάτως στη βιβλιογραφία (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012; Power, Schlaggar, & Petersen, 2015). Κάποια μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η δημιουργία χρονικών ασυνεχειών και η μείωση των χρονικών σημείων της εκάστοτε χρονοσειράς. Στα πλαίσια αυτά είναι απαραίτητο να μελετηθεί κατά πόσο οι δύο μεθοδολογίες (κυλιόμενο παράθυρο και ανάλυση κυματιδίων) είναι εύρωστες στις χρονικές ασυνέχειες. Επιπλέον, πρέπει να μελετηθεί και να ευρεθεί ποιο είναι το ελάχιστο μήκος της χρονοσειράς έτσι ώστε να υπάρξει εύρωστη εκτίμηση της δΛΣ. Τέτοια ανάλυση θα επιτρέψει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη διάρκεια που πρέπει να έχει μια περίοδος σάρωσης resting-state fMRI με σκοπό την μελέτη της δΛΣ σε κλινικούς πληθυσμούς και υγιείς.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα είναι η επίδραση του μεγέθους παραθύρου (Κεφάλαιο 3 και 4) στην ανίχνευση της δΛΣ. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιήθηκε ένα ευρύ φάσμα μεγεθών παραθύρου με σκοπό να υπερκαλυφθεί το εύρος τιμών που συχνά χρησιμοποιούνται στη βιβλιογραφία (Hutchison et al., 2013; Preti, Bolton, & Van De Ville, 2017; Savva, Mitsis, & Matsopoulos, 2019), υποθέτωντας ότι σε κάθε περίπτωση οι χρονικές κλίμακες παραμένουν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της σάρωσης και σε όλες τις εξεταζόμενες περιοχές του εγκεφάλου. Αυτή η προσέγγιση δεν επιτρέπει την μεταβολή του μήκους παραθύρου με βάση τα τοπικά χαρακτηριστικά της χρονοσειράς, δηλαδή εάν υπάρχουν γρήγορες μεταβολές να χρησιμοποιείται μικρό παράθυρο και εάν υπάρχουν αργές μεταβολές στην ίδια χρονοσειρά να μεταβάλλεται κατάλληλα το μήκος του παραθύρου με προσαρμοστικό τρόπο. Τέτοιου είδους προσεγγίσεις μπορούν να βασίζονται σε μεθόδους όπως Empirical Mode Decomposition (Afanasyev, Fedorova, & Popov, 2015), power spectral density (Auger & Flandrin, 1995; Fulop & Fitz, 2006), μοντελοποίηση με σειρές Fourier και εύρεση των τοπικών συχνοτήτων (Leonardi & Van De Ville, 2015; Shakil, Billings, Keilholz, & Lee, 2018; Shakil, Keilholz, & Lee, 2015) ή μέσω στατιστικών μεθόδων (Xu & Lindquist, 2015). Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν πως αυτές οι μεθοδολογίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υπολογίζεται το μέγεθος παραθύρου με προσαρμοστικό τρόπο για κάθε ζεύγος περιοχών και άτομο.

Στο Κεφάλαιο 5 χρησιμοποιήθηκε μια μέθοδος βασισμένη στην ανάλυση κυματιδίων χρησιμοποιώντας ως συνάρτηση βάσης για τον μετασχηματισμό το κυματίδιο Morlet. Μια επέκταση αυτής της μεθοδολογίας είναι να εξεταστούν και άλλες συναρτήσεις βάσης, π.χ. Meyer, Mexican hat, Paul (Strang & Nguyen, 1996). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η περίπτωση του μεγέθους παραθύρου αντιμετωπίστηκε εν μέρει με την ανάλυση κυματιδίων όπου επιτεύχθηκε η εκτίμηση της δΛΣ σε πολλαπλές κλίμακες. Ενώ, η μέθοδος αυτή αναλύει τις χρονοσειρές στο πεδίο του χρόνου-συχνότητας, η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου αναλύει τις χρονοσειρές μόνο στο πεδίο του χρόνου. Εφόσον, οι γνώσεις που έχουμε για τις αλληλοσυσχετίσεις μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας είναι περιορισμένες, θα πρέπει οι δύο αυτές μέθοδοι να αναπτυχθούν και να εξεταστούν παράλληλα.

Με αυτό τον τρόπο θα γίνει εφικτό με χρήση διαφορετικών εργαλείων να καταλήξουμε σε συμπεράσματα εξετάζοντας ταυτόχρονα την επαναληψιμότητά τους. Για παράδειγμα, εάν στο ίδιο σύνολο δεδομένων εφαρμοστεί η μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου μαζί με την μέθοδο κυματιδίων και εξαχθούν παρόμοια αποτελέσματα, τότε μπορεί με σχετική σιγουριά να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη λειτουργική οργάνωση του ανθρώπινου εγκεφάλου.

6.3 Βιβλιογραφία

- Afanasyev, D. O., Fedorova, E. A., & Popov, V. U. (2015). Fine structure of the price–demand relationship in the electricity market: Multi-scale correlation analysis. *Energy Economics*, *51*, 215-226. doi: 10.1016/j.eneco.2015.07.011
- Auger, F., & Flandrin, P. (1995). Improving the readability of time-frequency and time-scale representations by the reassignment method. *IEEE Transactions on Signal Processing*, *43*(5), 1068-1089. doi: 10.1109/78.382394
- Fulop, S. A., & Fitz, K. (2006). Algorithms for computing the time-corrected instantaneous frequency (reassigned) spectrogram, with applications. *J Acoust Soc Am*, *119*(1), 360-371. doi: 10.1121/1.2133000
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., . . . Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, *80*, 360-378. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079
- Leonardi, N., & Van De Ville, D. (2015). On spurious and real fluctuations of dynamic functional connectivity during rest. *NeuroImage*, *104*, 430-436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.007
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, *59*(3), 2142-2154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018
- Power, J. D., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2015). Recent progress and outstanding issues in motion correction in resting state fMRI. *NeuroImage*, *105*, 536-551. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.044
- Preti, M. G., Bolton, T. A., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, *160*, 41-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.061
- Savva, A. D., Mitsis, G. D., & Matsopoulos, G. K. (2019). Assessment of dynamic functional connectivity in resting-state fMRI using the sliding window technique. *Brain Behav*, *9*(4), e01255. doi: 10.1002/brb3.1255
- Shakil, S., Billings, J. C., Keilholz, S. D., & Lee, C. H. (2018). Parametric Dependencies of Sliding Window Correlation. *IEEE Trans Biomed Eng*, *65*(2), 254-263. doi: 10.1109/TBME.2017.2762763
- Shakil, S., Keilholz, S. D., & Lee, C. H. (2015). *On frequency dependencies of sliding window correlation*. Paper presented at the Proceedings - 2015 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine, BIBM 2015.
- Strang, G., & Nguyen, T. (1996). *Wavelets and Filter Banks*: Wellesley-Cambridge Press.

Xu, Y., & Lindquist, M. A. (2015). Dynamic connectivity detection: an algorithm for determining functional connectivity change points in fMRI data. *Front Neurosci*, 9(JUL), 285. doi: 10.3389/fnins.2015.00285

Παράρτημα Α: Συμπληρωματικό Υλικό Κεφαλαίου 3

A1. Δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών χωρίς και με προσομοιωμένο θόρυβο Poisson

Ο Πίνακας A1 και Πίνακας A2 αναφέρουν το εύρος μεγέθους παραθύρου όπου τα ζεύγη περιοχών στην πρώτη στήλη ταυτοποιήθηκαν ότι παρουσιάζουν δΛΣ χρησιμοποιώντας τις σταθμισμένες μετρικές συσχέτισης Pearson και Kendall, αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση, το άνω και κάτω μέρος αυτών των πινάκων αντιστοιχούν στην περίπτωση χωρίς και με προσομοιωμένο θόρυβο Poisson, αντίστοιχα.

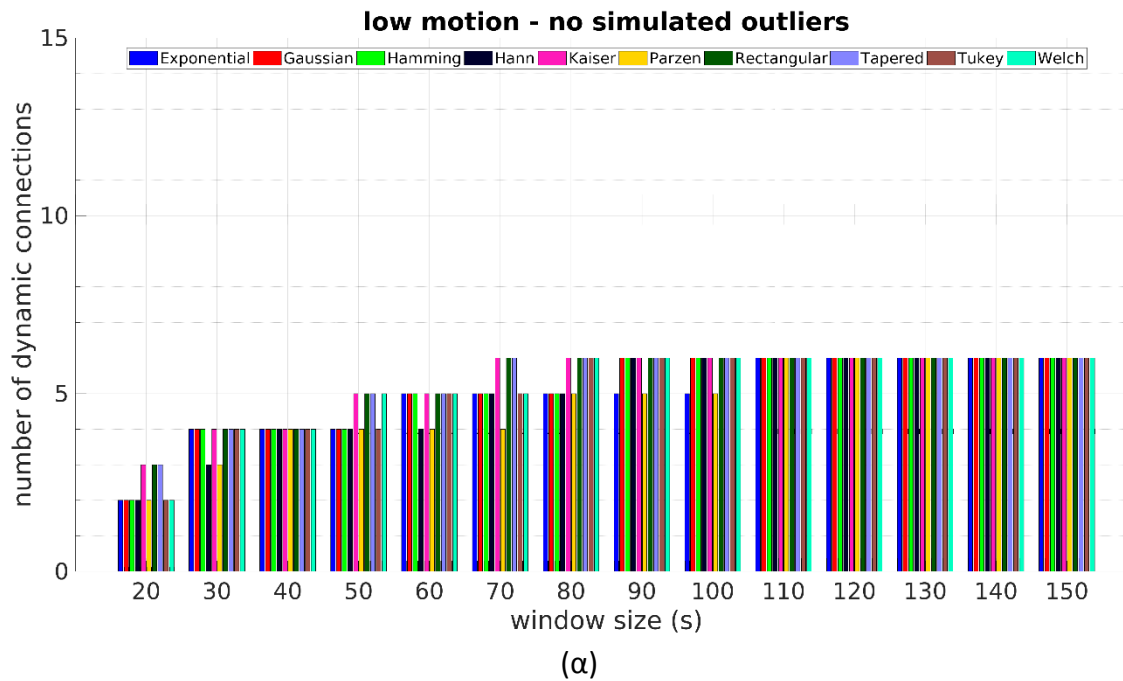
A2. Δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών για τις ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης

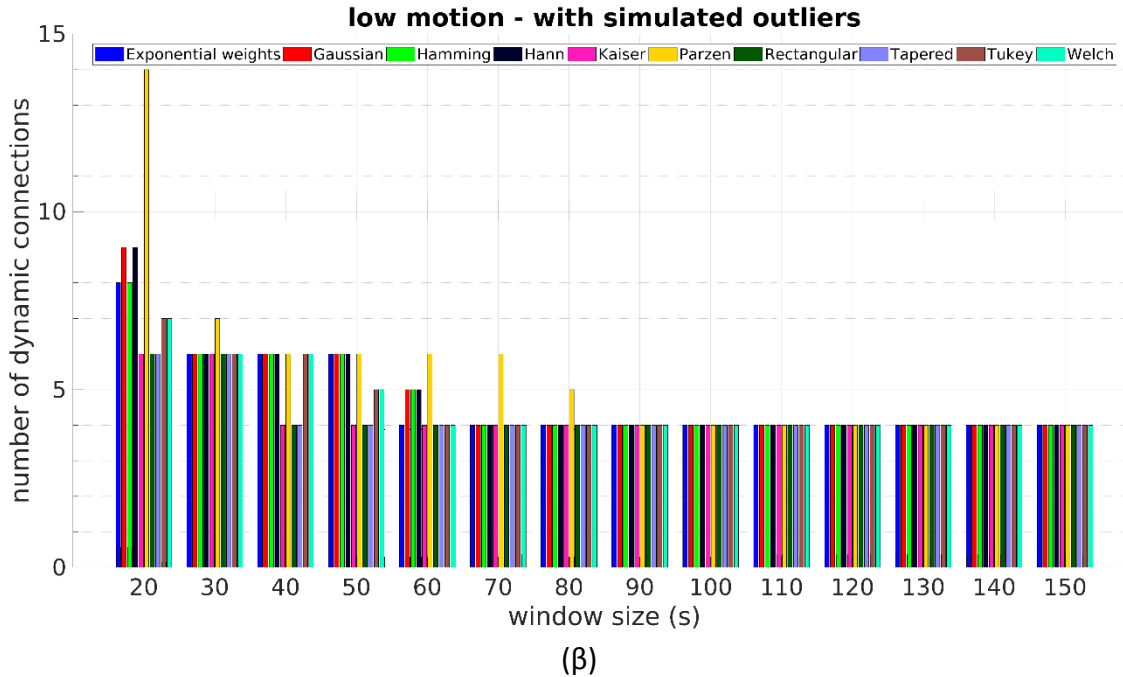
Ο Πίνακας A3 και Πίνακας A4 αναφέρουν το εύρος μεγέθους παραθύρου όπου τα ζεύγη περιοχών στην πρώτη στήλη ταυτοποιήθηκαν ότι παρουσιάζουν δΛΣ χρησιμοποιώντας τις σταθμισμένες μετρικές συσχέτισης Pearson και Kendall, αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση, το άνω και κάτω μέρος αυτών των πινάκων αντιστοιχούν στις ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης, αντίστοιχα.

A3. Προσομοιωμένος θόρυβος Poisson στην ομάδα χαμηλής κίνησης

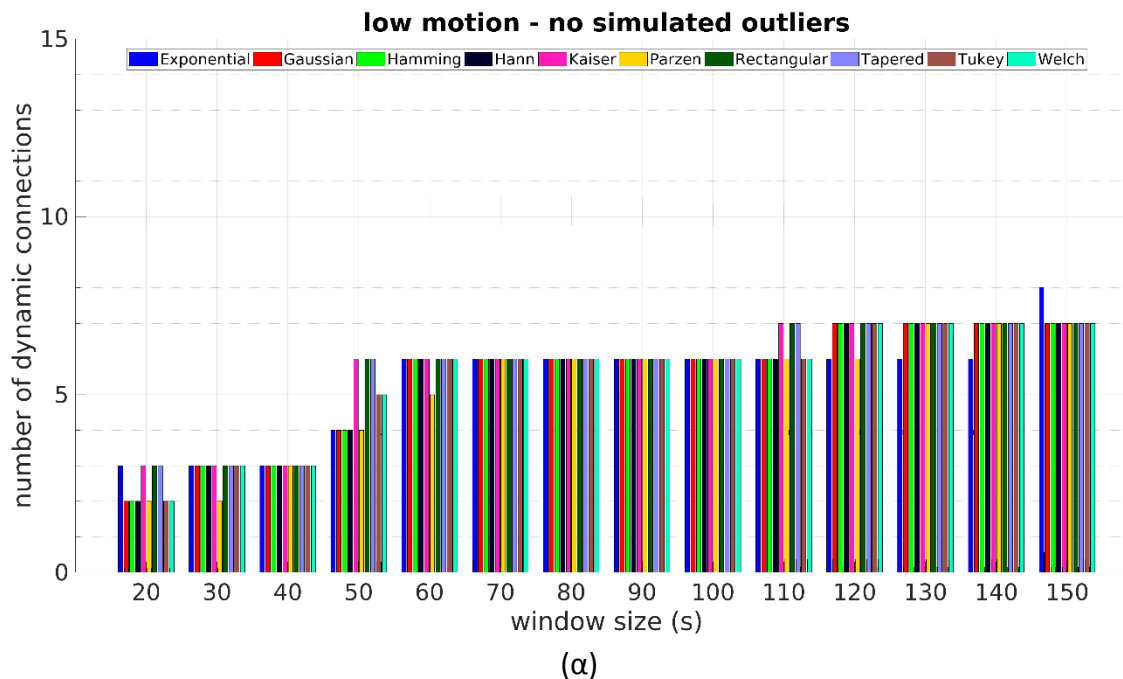
Εκτός από την προσθήκη προσομοιωμένου θορύβου στο σύνολο δεδομένων 100 ατόμων (Ενότητα 3.3.1), ακραίες τιμές Poisson προστέθηκαν μόνο στην ομάδα χαμηλής κίνησης που αποτελείται από 50 άτομα. Το αντίστοιχο πλήθος δυναμικών συνδέσεων για κάθε συνάρτηση και μέγεθος παραθύρου παρουσιάζονται στην Εικόνα A1 και Εικόνα A2 για τις μετρικές Pearson και Kendall, αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση, τα άνω και κάτω πλαίσια αντιστοιχούν στις χρονοσειρές χωρίς και με προσομοιωμένο θόρυβο Poisson, αντίστοιχα. Τα άνω πλαίσια είναι τα ίδια με αυτά στην Εικόνα 3.6 και Εικόνα 3.7, αντίστοιχα και αντιγράφονται εδώ για ευκολία σύγκρισης. Ο Πίνακας A5 και ο Πίνακας A6 απαριθμούν το εύρος μεγέθους παραθύρου όπου τα ζεύγη περιοχών στην πρώτη στήλη ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα χρησιμοποιώντας τις μετρικές Pearson και Kendall αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση, το άνω και το κάτω μέρος αυτών των πινάκων αντιστοιχούν στις χρονοσειρές χωρίς και με προσομοιωμένο θόρυβο Poisson, αντίστοιχα. Τα άνω μέρη του Πίνακα A5 και του Πίνακα A6 είναι τα ίδια με τον Πίνακα A3 και τον Πίνακα A4, αντίστοιχα.

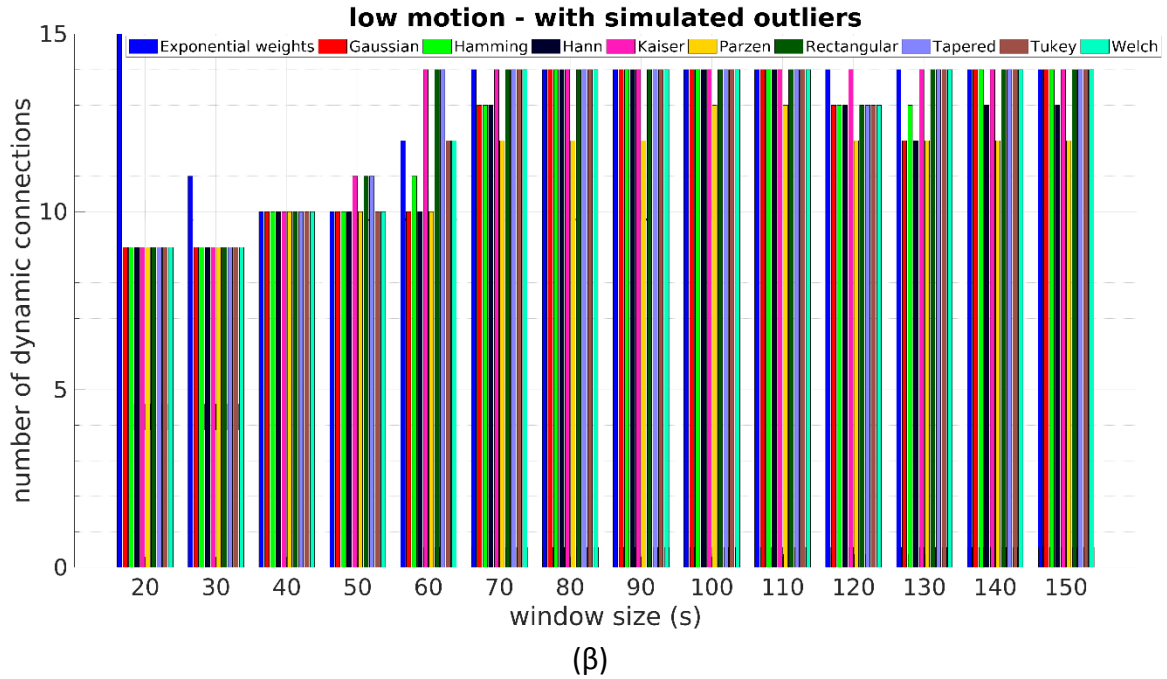
Γενικά, οι παρατηρήσεις είναι ίδιες με εκείνες που αναφέρονται στις Ενότητες 3.3.1 και 3.4.2. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση της συσχέτισης Pearson και του προσομοιωμένου θορύβου (Εικόνα Α1α) τα μεγαλύτερα μεγέθη παραθύρων απέδωσαν ένα γενικά αυξανόμενο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών. Αυτό το μοτίβο δεν παρατηρήθηκε όταν προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος στα δεδομένα (Εικόνα Α1β). Στην περίπτωση της συσχέτισης Kendall, όταν δεν προστέθηκε προσομοιωμένος θόρυβος κίνησης (Εικόνα Α2α) το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων αυξήθηκε γενικά με ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου. Η παρουσία προσομοιωμένου θορύβου (Εικόνα Α2β) δεν επηρέασε το προηγουμένως παρατηρούμενο μοτίβο αυξανόμενων δυναμικών συνδέσεων. Ωστόσο, το συνολικό πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων ζευγών ήταν υψηλότερο για όλες τις συναρτήσεις και μεγέθη παραθύρου.





Εικόνα Α1: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για την ομάδα χαμηλής κίνησης (α) πριν και (β) μετά την προσθήκη ακραίων τιμών Poisson σχετιζόμενων με κίνηση χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson. Στην πρώτη περίπτωση (χωρίς προσομοιωμένο θόρυβο), ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου απέδωσε συνολικά αυξανόμενο πλήθος δυναμικών συνδέσεων, ενώ στην περίπτωση προσομοιωμένου θορύβου αυτό το μοτίβο αυξανόμενων δυναμικών συνδέσεων για μεγαλύτερα παράθυρα διαταράχθηκε.





Εικόνα Α2: Πλήθος δυναμικών συνδέσεων για την ομάδα χαμηλής κίνησης (α) πριν και (β) μετά την προσθήκη ακραίων τιμών Poisson χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Η συμπερίληψη των ακραίων τιμών οδήγησε σε μεγαλύτερο πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών.

Πίνακας Α1: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, χωρίς και με προσθήκη θορύβου Poisson, χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson και το αρχικό σύνολο δεδομένων 100 ατόμων. Συντομογραφίες περιοχών: mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

Χωρίς Προσθήκη Θορύβου										
Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Exponential	Gauss	Hamming	Hann	Kaiser	Parzen	Rectangular	Tapered	Tukey	Welch
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-MFG	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[40, 150]	[60, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[50, 150]	[40, 150]
PCC – Prec	[100, 150]	[90, 150]	[80, 150]	[90, 150]	[70, 150]	[110, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[80, 150]
PCC – L-MFG	–	–	–	–	[130, 150]	–	[140, 150]	[140, 150]	–	–
R-IP – L-IP(2)	[60, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[60, 150]	[100, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[70, 150]
L-IP – L-IP(2)	–	–	–	–	[140, 150]	–	[140, 150]	[140, 150]	–	–
L-IP – R-MFG	–	–	–	–	[110, 150]	–	[110, 150]	[110, 150]	[140, 150]	[140, 150]
L-IP(2) – Prec	[30, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[50, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[40, 150]
R-MFG – Prec	–	–	–	–	[110, 150]	–	[110, 150]	[120, 150]	[140, 150]	[130, 150]
Με Θόρυβο										
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-MFG	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
PCC – R-IP	–	–	–	20	–	20	–	–	–	–
PCC – Prec	20	20	20 και 150	20	[120, 150]	[20, 30]	[120, 150]	[120, 150]	20 και 150	20 και [140, 150]
PCC – L-MFG	20	20	20	[20, 30]	–	[20, 30]	–	–	20	20
R-IP – L-IP(2)	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
R-IP – L-MFG	–	20	–	20	–	20	–	–	–	–
L-IP – L-IP(2)	[100, 150]	20 και [120, 150]	20 και [110, 150]	20 και [130, 150]	[90, 150]	20	[100, 150]	[100, 150]	[120, 150]	[100, 150]
L-IP – R-MFG	20	20	20	20	–	[20, 30]	–	–	20	–
L-IP(2) – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
L-IP(2) – L-MFG	20	20	20	20	–	[20, 30]	–	–	–	–
L-IP(2) – R-MFG	–	20	–	20	–	20	–	–	–	–
R-MFG – Prec	–	–	–	20	–	20	–	–	–	–
R-MFG – L-MFG	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
Prec – L-MFG	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
L-Hipp – Prec	–	–	–	–	–	–	150	–	–	–

Πίνακας Α2: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, χωρίς και με προσθήκη θορύβου Poisson, χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall και το αρχικό σύνολο δεδομένων 100 ατόμων. Συντομογραφίες περιοχών: mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

Χωρίς Προσθήκη Θορύβου										
Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Exponential	Gauss	Hamming	Hann	Kaiser	Parzen	Rectangular	Tapered	Tukey	Welch
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-MFG	[50, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[50, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]
PCC – R-IP	[100, 150]	[130, 150]	[130, 150]	[140, 150]	[100, 150]	–	[100, 150]	[100, 150]	[110, 150]	[110, 150]
PCC – L-IP	–	–	–	–	[140, 150]	–	[140, 150]	[140, 150]	–	–
PCC – Prec	[50, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]
PCC – L-MFG	[110, 150]	[120, 150]	[110, 150]	[120, 150]	[100, 150]	–	[100, 150]	[100, 150]	[110, 150]	[110, 150]
R-IP – L-IP(2)	[110, 150]	–	–	–	[110, 150]	–	[110, 150]	[110, 150]	150	[140, 150]
L-IP – R-MFG	[120, 150]	[110, 150]	[100, 150]	[110, 150]	[100, 150]	[110, 150]	[100, 150]	[100, 150]	[100, 150]	[100, 150]
L-IP(2) – Prec	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]
R-MFG – Prec	[110, 150]	[110, 150]	[100, 150]	[110, 150]	[90, 150]	[120, 150]	[90, 150]	[90, 150]	[100, 150]	[100, 150]
Με Θόρυβο										
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – R-MFG	20 και [70, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[70, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-MFG	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
PCC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
PCC – L-IP	[20, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[20, 150]	[60, 150]	[20, 150]	[20, 150]	20 και [50, 150]	20 και [50, 150]
PCC – R-MFG	20	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PCC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
PCC – L-MFG	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
R-IP – L-IP(2)	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
R-IP – R-MFG	20	–	–	–	–	–	–	–	–	–
R-IP – Prec	[20, 150]	[130, 150]	[110, 150]	[130, 150]	[80, 150]	–	[80, 150]	[80, 150]	[100, 150]	[100, 150]
R-IP – L-MFG	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
L-IP – L-IP(2)	[20, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[40, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[30, 150]
L-IP – R-MFG	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
L-IP – Prec	20 και [90, 150]	[130, 150]	[130, 150]	[140, 150]	[100, 150]	–	[100, 150]	[100, 150]	[120, 150]	[120, 150]
L-IP(2) – R-MFG	20	–	–	–	–	–	–	–	–	–
L-IP(2) – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
L-IP(2) – L-MFG	[20, 30]	–	–	–	–	–	–	–	–	–
R-MFG – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
R-MFG – L-MFG	20 και [80, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[60, 150]	[80, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[70, 150]
Prec – L-MFG	[20, 30] και [60, 150]	[90, 150]	[80, 150]	[90, 150]	[70, 150]	[110, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[80, 150]
L-Hipp – Prec	–	–	–	–	150	–	150	150	–	–

Πίνακας Α3: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, για τις ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson. Συντομογραφίες περιοχών: mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

Χαμηλή Κίνηση										
Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Exponential	Gaussian	Hamming	Hann	Kaiser	Parzen	Rectangular	Tapered	Tukey	Welch
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[30, 150]
L-IP(2) – Prec	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]
mPFC – L-MFG	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[80, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[50, 150]
PCC – Prec	[110, 150]	[90, 150]	[90, 150]	[90, 150]	[70, 150]	[110, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[80, 150]
Υψηλή Κίνηση										
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[40, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]
mPFC – L-IP	[50, 150]	[50, 150]	[40, 150]	[50, 150]	[40, 150]	[60, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]
L-IP(2) – Prec	[40, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[40, 150]	[60, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[50, 150]	[40, 150]
mPFC – L-MFG	[60, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[40, 150]	[70, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[50, 150]	[50, 150]
R-IP – L-IP(2)	[60, 150]	[70, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[90, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[60, 150]
PCC – Prec	150	[140, 150]	[130, 150]	150	[100, 150]	–	[100, 150]	[100, 150]	[120, 150]	[120, 150]
R-MFG – Prec	[130, 150]	[140, 150]	[130, 150]	[140, 150]	[100, 150]	–	[100, 150]	[100, 150]	[120, 150]	[120, 150]
R-IP – L-MFG	150	–	150	–	[110, 150]	–	[110, 150]	[110, 150]	[140, 150]	[130, 150]
L-IP – L-IP(2)	–	–	150	–	[120, 150]	–	[120, 150]	[120, 150]	[140, 150]	[140, 150]
L-IP – R-MFG	–	–	–	–	[110, 150]	–	[110, 150]	[110, 150]	150	150
L-Hipp – mPFC	–	–	–	–	[140, 150]	–	[140, 150]	[140, 150]	–	–
L-Hipp – Prec	–	–	–	–	150	–	150	150	–	–
PCC – L-MFG	–	–	–	–	150	–	150	150	–	–

Πίνακας Α4: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, για τις ομάδες χαμηλής και υψηλής κίνησης χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Συντομογραφίες περιοχών: mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

Χαμηλή Κίνηση										
Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Exponential	Gaussian	Hamming	Hann	Kaiser	Parzen	Rectangular	Tapered	Tukey	Welch
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[20, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[40, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[30, 150]
mPFC – L-MFG	[60, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]
PCC – Prec	[50, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]
L-IP(2) – Prec	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[60, 150]
L-IP – R-MFG	150	[120, 150]	[120, 150]	[120, 150]	[110, 150]	[130, 150]	[110, 150]	[110, 150]	[120, 150]	[120, 150]
PCC – R-IP	150	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Υψηλή Κίνηση										
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[40, 150]
mPFC – L-MFG	[50, 150]	[50, 150]	[40, 150]	[50, 150]	[40, 150]	[50, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]
PCC – Prec	[70, 150]	[80, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[60, 150]	[80, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[70, 150]
L-IP(2) – Prec	[60, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[60, 150]	[90, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[70, 150]
R-IP – L-IP(2)	[90, 150]	[90, 150]	[80, 150]	[90, 150]	[70, 150]	[100, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[80, 150]
R-MFG – Prec	[100, 150]	[110, 150]	[100, 150]	[110, 150]	[90, 150]	[120, 150]	[90, 150]	[90, 150]	[100, 150]	[100, 150]
R-IP – L-MFG	[130, 150]	[120, 150]	[120, 150]	[130, 150]	[100, 150]	[140, 150]	[100, 150]	[100, 150]	[120, 150]	[110, 150]
L-IP – R-MFG	150	[120, 150]	[120, 150]	[120, 150]	[100, 150]	[130, 150]	[100, 150]	[100, 150]	[110, 150]	[110, 150]
PCC – R-IP	[130, 150]	[140, 150]	[130, 150]	[140, 150]	[110, 150]	–	[100, 150]	[100, 150]	[120, 150]	[120, 150]
PCC – L-MFG	[130, 150]	[140, 150]	[130, 150]	[140, 150]	[110, 150]	–	[110, 150]	[110, 150]	[130, 150]	[130, 150]
mPFC – R-MFG	–	–	150	–	–	–	–	–	150	150
PCC – L-IP	–	150	[140, 150]	150	[120, 150]	–	[120, 150]	[120, 150]	[140, 150]	[140, 150]

Πίνακας A5: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, για την ομάδα χαμηλής κίνησης αποτελούμενης από 50 άτομα, χωρίς και με προσθήκη θορύβου Poisson, χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Pearson. Συντομογραφίες περιοχών: mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

Χωρίς Προσθήκη Θορύβου (ίδιο όπως «Χαμηλή Κίνηση» στον Πίνακα A3)										
Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Exponential	Gaussian	Hamming	Hann	Kaiser	Parzen	Rectangular	Tapered	Tukey	Welch
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[30, 150]
L-IP(2) – Prec	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[40, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]
mPFC – L-MFG	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[80, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[50, 150]
PCC – Prec	[110, 150]	[90, 150]	[90, 150]	[90, 150]	[70, 150]	[110, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[80, 150]	[80, 150]
Με Θόρυβο										
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-MFG	[20, 50]	[20, 60]	[20, 60]	[20, 60]	[20, 30]	[20, 80]	[20, 30]	[20, 30]	[20, 50]	[20, 50]
PCC – Prec	20	20	20	20	–	[20, 30]	–	–	20	20
R-IP – L-IP(2)	[20, 50]	[20, 50]	[20, 50]	[20, 50]	[20, 30]	[20, 70]	[20, 30]	[20, 30]	[20, 40]	[20, 40]
L-IP – L-IP(2)	20	20	20	20	–	20	–	–	–	–
L-IP(2) – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
PCC – L-MFG	–	20	–	20	–	20	–	–	–	–
L-IP – R-MFG	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
L-IP(2) – R-MFG	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
L-IP(2) – L-MFG	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
Prec – L-MFG	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–
PCC – L-IP	–	–	–	–	–	20	–	–	–	–

Πίνακας Α6: Εύρος μεγέθους παραθύρου (σε δευτερόλεπτα) στο οποίο τα ζεύγη περιοχών της πρώτης στήλης ταυτοποιήθηκαν ως δυναμικά συνδεδεμένα, για την ομάδα χαμηλής κίνησης αποτελούμενης από 50 άτομα, χωρίς και με προσθήκη θορύβου Poisson, χρησιμοποιώντας τη σταθμισμένη συσχέτιση Kendall. Συντομογραφίες περιοχών: mPFC: Medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

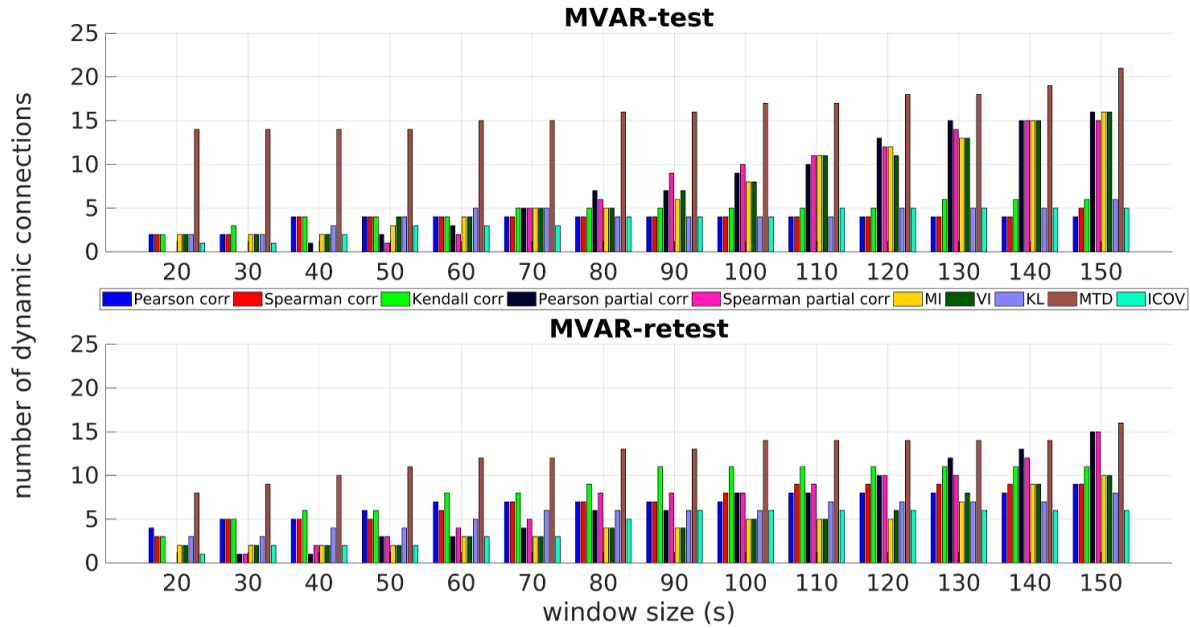
Χωρίς Προσθήκη Θορύβου (Ιδιο όπως «Χαμηλή Κίνηση» στον Πίνακα Α4)										
Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Exponential	Gaussian	Hamming	Hann	Kaiser	Parzen	Rectangular	Tapered	Tukey	Welch
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[20, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[30, 150]	[20, 150]	[40, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[30, 150]	[30, 150]
mPFC – L-MFG	[60, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]
PCC – Prec	[50, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[50, 150]
L-IP(2) – Prec	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[50, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[60, 150]
L-IP – R-MFG	150	[120, 150]	[120, 150]	[120, 150]	[110, 150]	[130, 150]	[110, 150]	[110, 150]	[120, 150]	[120, 150]
PCC – R-IP	150	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Με Θόρυβο										
mPFC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
mPFC – L-MFG	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
PCC – R-IP	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
PCC – L-IP	[20, 30] και [70, 150]	[80, 150]	[80, 150]	[80, 120] και 140	[60, 150]	–	[60, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[70, 150]
PCC – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
PCC – L-MFG	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
R-IP – L-IP(2)	[20, 150]	[20, 110]	[20, 110]	[20, 110]	[20, 110]	[20, 110]	[20, 110]	[20, 110]	[20, 110]	[20, 110]
R-IP – L-MFG	20	–	–	–	–	–	–	–	–	–
L-IP – L-IP(2)	[20, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]	[40, 150]
L-IP – R-MFG	20 και [70, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[60, 150]
L-IP – Prec	20	–	–	–	–	–	–	–	–	–
L-IP(2) – Prec	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]	[20, 150]
R-MFG – Prec	[60, 150]	[70, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[70, 150]	[50, 150]	[50, 150]	[60, 150]	[60, 150]
Prec – L-MFG	20 και [60, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[70, 150]	[60, 150]	[100, 150]	[60, 150]	[60, 150]	[70, 150]	[70, 150]
R-MFG – L-MFG	–	[140, 150]	[140, 150]	150	[120, 150]	–	[130, 150]	[130, 150]	[130, 150]	[130, 150]

Παράρτημα Β: Συμπληρωματικό Υλικό Κεφαλαίου 4

B1. Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVAR

Για την κατασκευή των surrogate δεδομένων με την μέθοδο MVAR, η τάξη του μοντέλου p επελέχθηκε σύμφωνα με την ελαχιστοποίηση του Schwarz Bayesian Criterion (SBC) και για τιμές $[1,10]$. Στις περισσότερες περιπτώσεις η τελικά επιλεγμένη τάξη ήταν $p = 1$. Συγκεκριμένα, για το 80% των ατόμων ένα μοντέλο τάξης 1 και για το υπόλοιπο ένα μοντέλο της τάξης 2 ελαχιστοποίησε το SBC.

Η Εικόνα B3 δείχνει το πλήθος των δυναμικών συνδέσεων χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVAR για όλες τις μετρικές ΛΣ, μεγέθη παραθύρων και σύνολα δεδομένων δοκιμής-επανελέγχου. Όπως μπορεί να φανεί, ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου οδήγησε σε περισσότερα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών σε σύγκριση με ένα μικρότερο. Στον Πίνακα B1 παρουσιάζονται οι δυναμικές συνδέσεις με το PCC (PCC – mPFC, PCC – R-IP και PCC – L-IP), οι οποίες έχουν δειχθεί ότι παρουσιάζουν χρονικά μεταβαλλόμενα πρότυπα συνδεσιμότητας (Chang & Glover, 2010). Εκτός από τις μετρικές MI και VI, οι μερικές συσχετίσεις Pearson και Spearman προσδιόρισαν επίσης μερικές από τις δυναμικές συνδέσεις που είχαν επισημανθεί προηγουμένως με διαφορετικά μεγέθη παραθύρων, δηλαδή 140s και 120s, αντίστοιχα. Επιπλέον, ο Πίνακας B2 παρουσιάζει έναν λεπτομερή κατάλογο των δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών χρησιμοποιώντας την προσέγγιση MVAR, παρόμοια με τον Πίνακα 4.2 του Κεφαλαίου 4. Τέλος, ο Πίνακας B3 παραθέτει την ένταση της δΛΣ σε φθίνουσα σειρά χρησιμοποιώντας το μεγαλύτερο μέγεθος παραθύρου που αναφέρεται στην τρίτη και πέμπτη στήλη του Πίνακα B2 (παρόμοια με τον Πίνακα 4.3 του Κεφαλαίου 4).



Εικόνα Β3: Πλήθος δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών για όλες τις μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρου με την μέθοδο MVAR, χρησιμοποιώντας τα σύνολα δεδομένων test (πάνω) και retest (κάτω). Ένα αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου απέδωσε περισσότερα δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών για όλες τις μετρικές ΛΣ, σε σύγκριση με ένα μικρότερο. *Συνοτομογραφίες μετρικών*: MI: mutual information, VI: variation of information, KL: Kullback-Leibler divergence, MTD: multiplication of temporal derivatives, ICOV: inverse covariance.

Πίνακας Β1: Οι συνδέσεις με το PCC που εντοπίστηκαν ως δυναμικές με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου για όλες τις μετρικές ΛΣ χρησιμοποιώντας την μέθοδο surrogate MVAR.

MVAR						
Μετρική	PCC – mPFC		PCC – R-IP		PCC – L-IP	
	Σύνολο Δεδομένων A	Σύνολο Δεδομένων B	Σύνολο Δεδομένων A	Σύνολο Δεδομένων B	Σύνολο Δεδομένων A	Σύνολο Δεδομένων B
Pearson linear correlation	–	–	–	–	–	–
Pearson partial linear correlation	≥ 110s	≥ 100s	≥ 120s	≥ 140s	–	–
Inverse covariance matrix	≥ 20s	≥ 20s	–	–	–	–
Spearman rank correlation	–	–	–	–	–	–
Spearman partial rank correlation	≥ 90s	≥ 80s	≥ 90s	–	–	≥ 120s
Kendall correlation	–	–	–	≥ 90s	–	–
Mutual Information	≥ 100	≥ 150s	≥ 90s	–	≥ 140s	–
Variation of Information	≥ 90	≥ 150s	≥ 90s	–	≥ 140s	–
Kullback-Leibler	–	–	–	–	–	–
Multiplication of Temporal Derivatives	≥ 20s	≥ 50s	≥ 20s	≥ 80s	≥ 100s	≥ 140s

Πίνακας Β2: Δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη περιοχών που ταυτοποιήθηκαν με την μέθοδο κυλιόμενου παραθύρου και την προσέγγιση MVAR για διαφορετικές μετρικές ΛΣ και μεγέθη παραθύρων. Σε όλες τις περιπτώσεις ανιχνεύθηκε δΛΣ μεταξύ των περιοχών που αναφέρονται στη δεύτερη και στην τέταρτη στήλη για όλα τα μεγέθη παραθύρων μεγαλύτερα από την τιμή που αναφέρεται στην τρίτη και στην πέμπτη στήλη αντίστοιχα, εκτός εάν σημειώνεται με «†». Στην τελευταία περίπτωση, η στήλη «μήκος παραθύρου» αναφέρει το εύρος του μήκους του παραθύρου με το οποίο οι αντίστοιχες περιοχές αποδίδουν δΛΣ.

Μετρική	Σύνολο Δεδομένων Α		Σύνολο Δεδομένων Β	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)
Pearson Linear Correlation	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 40	mPFC – L-IP	≥ 20
	mPFC – Prec	≥ 20	mPFC – Prec	≥ 20
	L-IP(2) – Prec	≥ 40	L-IP(2) – Prec	≥ 20
	–	–	PCC – Prec	≥ 50
	–	–	R-IP – L-IP(2)	≥ 60
	–	–	L-IP – R-MFG	≥ 110
Pearson Linear Partial Correlation	–	–	mPFC – L-MFG	≥ 30
	–	–	R-MFG – Prec	≥ 150
	mPFC – PCC	≥ 110	mPFC – PCC	≥ 100
	mPFC – R-IP	≥ 50	mPFC – R-IP	≥ 50
	mPFC – L-IP	≥ 70	mPFC – L-IP	≥ 70
	mPFC – R-MFG	≥ 120	mPFC – R-MFG	≥ 80
	mPFC – Prec	≥ 40	mPFC – Prec	≥ 30
	mPFC – L-MFG	≥ 70	mPFC – L-MFG	≥ 100
	PCC – R-IP	≥ 120	PCC – R-IP	≥ 140
	PCC – Prec	≥ 60	PCC – Prec	≥ 50
	PCC – L-MFG	≥ 100	PCC – L-MFG	≥ 120
	R-IP – Prec	≥ 150	R-IP – Prec	≥ 80
	R-IP – L-MFG	≥ 80	R-IP – L-MFG	≥ 120
	L-IP – Prec	≥ 100	L-IP – Prec	≥ 150
Prec – L-MFG	≥ 80	Prec – L-MFG	≥ 150	
Inverse Covariance	mPFC – L-IP(2)	≥ 120	R-IP – R-MFG	≥ 130
	PCC – R-MFG	≥ 130	R-MFG – Prec	≥ 130
	L-IP(2) – L-MFG	≥ 130	–	–
	mPFC – PCC	≥ 20	mPFC – PCC	≥ 20
	mPFC – R-MFG	≥ 40	mPFC – R-MFG	≥ 30
	R-IP – Prec	≥ 110	R-IP – Prec	≥ 60
Spearman Rank Correlation	L-IP – Prec	≥ 50	L-IP – Prec	≥ 80
	R-IP – L-IP	≥ 80	L-IP – L-MFG	≥ 80
	–	–	R-IP – R-MFG	≥ 90
	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 40	mPFC – L-IP	≥ 20
	mPFC – Prec	≥ 20	mPFC – Prec	≥ 20
	PCC – Prec	≥ 150	PCC – Prec	≥ 60
Spearman Rank Partial Correlation	L-IP(2) – Prec	≥ 40	L-IP(2) – Prec	≥ 30
	–	–	PCC – R-IP	≥ 110
	–	–	R-IP – L-IP(2)	≥ 70
	–	–	L-IP – R-MFG	≥ 100
	–	–	mPFC – L-MFG	≥ 30
	mPFC – PCC	≥ 90	mPFC – PCC	≥ 80
	mPFC – R-IP	≥ 60	mPFC – R-IP	≥ 40

Μετρική	Σύνολο Δεδομένων Α		Σύνολο Δεδομένων Β	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)
	mPFC – L-IP	≥ 110	mPFC – L-IP	≥ 60
	mPFC – R-MFG	≥ 140	mPFC – R-MFG	≥ 70
	mPFC – Prec	≥ 50	mPFC – Prec	≥ 30
	mPFC – L-MFG	≥ 70	mPFC – L-MFG	≥ 80
	PCC – R-MFG	≥ 130	PCC – R-MFG	≥ 150
	PCC – Prec	≥ 70	PCC – Prec	≥ 50
	PCC – L-MFG	≥ 100	PCC – L-MFG	≥ 140
	R-IP – Prec	≥ 120	R-IP – Prec	≥ 80
	R-IP – L-MFG	≥ 80	R-IP – L-MFG	≥ 140
	L-IP – Prec	≥ 90	L-IP – Prec	≥ 110
	PCC – R-IP	≥ 90	PCC – L-IP	≥ 120
	L-IP(2) – L-MFG	≥ 130	R-IP – R-MFG	≥ 150
	Prec – L-MFG	≥ 70	R-MFG – L-MFG	≥ 150
Kendall Correlation	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 30	mPFC – L-IP	≥ 20
	mPFC – Prec	≥ 20	mPFC – Prec	≥ 20
	PCC – Prec	≥ 70	PCC – Prec	≥ 30
	L-IP – R-MFG	≥ 130	L-IP – R-MFG	≥ 90
	L-IP(2) – Prec	≥ 40	L-IP(2) – Prec	≥ 40
	–	–	PCC – L-MFG	≥ 60
	–	–	R-IP – L-IP(2)	≥ 80
–	–	R-MFG – Prec	≥ 90	
–	–	mPFC – L-MFG	≥ 30	
–	–	PCC – R-IP	≥ 60	
Mutual Information	mPFC – PCC	≥ 100	mPFC – PCC	≥ 150
	mPFC – R-IP	≥ 60	mPFC – R-IP	≥ 100
	mPFC – L-IP	≥ 120	mPFC – Prec	≥ 80
	PCC – Prec	≥ 100	PCC – Prec	≥ 130
	R-IP – L-IP	≥ 20	R-IP – L-IP	≥ 20
	R-IP – R-MFG	≥ 110	R-IP – R-MFG	≥ 140
	R-IP – Prec	≥ 20	R-IP – Prec	≥ 20
	L-IP – Prec	≥ 50	L-IP – Prec	≥ 60
	R-MFG – Prec	≥ 110	R-MFG – Prec	≥ 130
	Prec – L-MFG	≥ 110	Prec – L-MFG	≥ 140
	mPFC – R-MFG	≥ 140	–	–
	mPFC – Prec	≥ 70	–	–
	PCC – R-IP	≥ 90	–	–
	PCC – L-IP	≥ 140	–	–
R-IP – L-MFG	≥ 130	–	–	
L-Hipp – Prec	≥ 150	–	–	
Variation of Information	mPFC – PCC	≥ 90	mPFC – PCC	≥ 150
	mPFC – R-IP	≥ 50	mPFC – R-IP	≥ 100
	mPFC – Prec	≥ 70	mPFC – Prec	≥ 80
	PCC – Prec	≥ 100	PCC – Prec	≥ 120
	R-IP – L-IP	≥ 20	R-IP – L-IP	≥ 20
	R-IP – R-MFG	≥ 110	R-IP – R-MFG	≥ 130
	R-IP – Prec	≥ 20	R-IP – Prec	≥ 20
	L-IP – Prec	≥ 50	L-IP – Prec	≥ 60
	R-MFG – Prec	≥ 110	R-MFG – Prec	≥ 130
	Prec – L-MFG	≥ 110	Prec – L-MFG	≥ 140
mPFC – L-IP	≥ 130	–	–	

Μετρική	Σύνολο Δεδομένων Α		Σύνολο Δεδομένων Β	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Μήκος παραθύρου (s)
	mPFC – R-MFG	≥ 140	–	–
	PCC – R-IP	≥ 90	–	–
	PCC – L-IP	≥ 140	–	–
	R-IP – L-MFG	≥ 130	–	–
	L-Hipp – Prec	≥ 150	–	–
Kullback-Leibler Divergence	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 60	mPFC – L-IP	≥ 40
	mPFC – Prec	≥ 50	mPFC – Prec	≥ 20
	mPFC – L-MFG	≥ 150	mPFC – L-MFG	≥ 60
	R-IP – L-IP(2) (+)	[40, 70]	R-IP – L-IP(2)	≥ 70
	L-IP(2) – Prec	≥ 20	L-IP(2) – Prec	≥ 20
	R-IP – ACG	≥ 120	PCC – Prec	≥ 110
–	–	PCC – L-MFG	≥ 150	
Multiplication of Temporal Derivatives	mPFC – PCC	≥ 20	mPFC – PCC	≥ 50
	mPFC – R-IP	≥ 20	mPFC – R-IP	≥ 20
	mPFC – L-IP	≥ 60	mPFC – L-IP	≥ 20
	mPFC – R-MFG	≥ 20	mPFC – R-MFG	≥ 20
	mPFC – Prec	≥ 20	mPFC – Prec	≥ 20
	mPFC – L-MFG	≥ 20	mPFC – L-MFG	≥ 20
	PCC – R-IP	≥ 20	PCC – R-IP	≥ 80
	PCC – L-IP	≥ 140	PCC – L-IP	≥ 100
	PCC – R-MFG	≥ 100	PCC – R-MFG	≥ 150
	PCC – Prec	≥ 20	PCC – Prec	≥ 40
	PCC – L-MFG	≥ 20	PCC – L-MFG	≥ 30
	R-IP – L-IP	≥ 20	R-IP – L-IP	≥ 20
	R-IP – R-MFG	≥ 20	R-IP – R-MFG	≥ 20
	R-IP – Prec	≥ 20	R-IP – Prec	≥ 60
	R-MFG – Prec	≥ 120	R-MFG – Prec	≥ 150
	R-MFG – L-MFG	≥ 150	R-MFG – L-MFG	≥ 20
	R-IP – L-IP(2)	≥ 20	–	–
	R-IP – L-MFG	≥ 20	–	–
	L-IP – Prec	≥ 150	–	–
Prec – L-MFG	≥ 20	–	–	
Cer – R-IP	≥ 80	–	–	

Πίνακας Β3: Ένταση δΛΣ των στατιστικά σημαντικών δυναμικά συνδεδεμένων περιοχών χρησιμοποιώντας την μέθοδο MVAR.

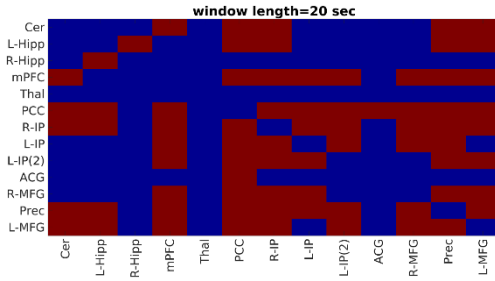
Μετρική – Μήκος παραθύρου (s)	Σύνολο δεδομένων Α		Σύνολο δεδομένων Β	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ
Pearson Linear Correlation – 150	mPFC–Prec	0.0265	mPFC–Prec	0.0312
	mPFC–L-IP	0.0245	mPFC–R-IP	0.0304
	L-IP(2)–Prec	0.0241	mPFC–L-MFG	0.0255
	mPFC–R-IP	0.0234	mPFC–L-IP	0.0241
	–	–	L-IP(2)–Prec	0.0239
	–	–	R-IP–L-IP(2)	0.0228
	–	–	PCC–Prec	0.0223
	–	–	L-IP–R-MFG	0.0211
			R-MFG–Prec	0.0202
Pearson Linear Partial Correlation – 150	mPFC–R-IP	0.0159	mPFC–R-IP	0.0164
	mPFC–Prec	0.0159	mPFC–Prec	0.0159
	PCC–Prec	0.0147	PCC–Prec	0.0149
	mPFC–L-MFG	0.0142	mPFC–L-IP	0.0148
	R-IP–L-MFG	0.0134	mPFC–R-MFG	0.0146
	Prec–L-MFG	0.0131	mPFC–PCC	0.0140
	mPFC–R-MFG	0.0128	mPFC–L-MFG	0.0135
	L-IP–Prec	0.0126	R-IP–L-MFG	0.0132
	mPFC–L-IP	0.0124	R-IP–Prec	0.0131
	PCC–L-MFG	0.0124	R-IP–R-MFG	0.0130
	PCC–R-IP	0.0118	PCC–L-MFG	0.0129
	mPFC–L-IP(2)	0.0117	PCC–R-IP	0.0126
	mPFC–PCC	0.0116	R-MFG–Prec	0.0125
	PCC–R-MFG	0.0114	L-IP–Prec	0.0123
R-IP–Prec	0.0114	Prec–L-MFG	0.0123	
L-IP(2)–L-MFG	0.0114	–	–	
Inverse Covariance – 110	L-IP–Prec	0.0383	mPFC–PCC	0.0387
	mPFC–PCC	0.0347	mPFC–R-MFG	0.0365
	mPFC–R-MFG	0.0342	R-IP–Prec	0.0363
	R-IP–L-IP	0.0307	L-IP–Prec	0.0327
	R-IP–Prec	0.0298	R-IP–R-MFG	0.0325
	–	–	L-IP–L-MFG	0.0312
Spearman Rank Correlation – 150	mPFC–Prec	0.0259	mPFC–R-IP	0.0297
	mPFC–L-IP	0.0244	mPFC–Prec	0.0297
	L-IP(2)–Prec	0.0236	mPFC–L-MFG	0.0250
	mPFC–R-IP	0.0223	mPFC–L-IP	0.0234
	PCC–Prec	0.0199	L-IP(2)–Prec	0.0226
	–	–	R-IP–L-IP(2)	0.0221
	–	–	PCC–Prec	0.0219
	–	–	L-IP–R-MFG	0.0211
			PCC–R-IP	0.0205
Spearman Rank Partial Correlation – 150	mPFC–Prec	0.0155	mPFC–R-IP	0.0155
	mPFC–R-IP	0.0147	mPFC–Prec	0.0155
	mPFC–L-MFG	0.0143	mPFC–PCC	0.0147
	PCC–Prec	0.0141	mPFC–L-IP	0.0146
	R-IP–L-MFG	0.0136	PCC–Prec	0.0146
	Prec–L-MFG	0.0131	mPFC–R-MFG	0.0140
	L-IP–Prec	0.0129	mPFC–L-MFG	0.0134
	PCC–L-MFG	0.0128	PCC–L-IP	0.0126

Μετρική – Μήκος παραθύρου (s)	Σύνολο δεδομένων A		Σύνολο δεδομένων B	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ
		mPFC-PCC	0.0122	R-IP-Prec
	PCC-R-IP	0.0122	L-IP-Prec	0.0126
	mPFC-L-IP	0.0120	PCC-L-MFG	0.0122
	mPFC-R-MFG	0.0119	R-IP-R-MFG	0.0122
	R-IP-Prec	0.0119	R-IP-L-MFG	0.0122
	PCC-R-MFG	0.0117	R-MFG-L-MFG	0.0121
	L-IP(2)-L-MFG	0.0116	PCC-R-MFG	0.0120
Kendall Correlation – 130	mPFC-Prec	0.0162	mPFC-Prec	0.0172
	mPFC-L-IP	0.0146	mPFC-R-IP	0.0167
	mPFC-R-IP	0.0137	mPFC-L-MFG	0.0147
	PCC-Prec	0.0133	PCC-Prec	0.0141
	L-IP(2)-Prec	0.0132	mPFC-L-IP	0.0134
	L-IP-R-MFG	0.0118	PCC-R-IP	0.0128
	-	-	R-IP-L-IP(2)	0.0122
	-	-	L-IP-R-MFG	0.0121
	-	-	L-IP(2)-Prec	0.0121
	-	-	R-MFG-Prec	0.0119
	-	-	PCC-L-MFG	0.0116
Mutual Information – 150	R-IP-Prec	0.0582	R-IP-Prec	0.0523
	L-IP-Prec	0.0550	R-IP-L-IP	0.0478
	R-IP-L-IP	0.0501	L-IP-Prec	0.0478
	mPFC-Prec	0.0490	mPFC-Prec	0.0454
	PCC-Prec	0.0471	mPFC-R-IP	0.0401
	R-MFG-Prec	0.0458	R-MFG-Prec	0.0394
	Prec-L-MFG	0.0452	PCC-Prec	0.0388
	PCC-R-IP	0.0437	Prec-L-MFG	0.0386
	mPFC-R-IP	0.0430	R-IP-R-MFG	0.0376
	R-IP-R-MFG	0.0423	mPFC-PCC	0.0372
	mPFC-PCC	0.0415	-	-
	mPFC-L-IP	0.0401	-	-
	R-IP-L-MFG	0.0399	-	-
	PCC-L-IP	0.0396	-	-
	mPFC-R-MFG	0.0393	-	-
L-Hipp-Prec	0.039	-	-	
Variation of Information – 150	R-IP-Prec	0.0568	R-IP-Prec	0.0507
	L-IP-Prec	0.0542	L-IP-Prec	0.0469
	mPFC-Prec	0.0486	R-IP-L-IP	0.0465
	R-IP-L-IP	0.0486	mPFC-Prec	0.0448
	PCC-Prec	0.0460	mPFC-R-IP	0.0393
	R-MFG-Prec	0.0452	R-MFG-Prec	0.0390
	Prec-L-MFG	0.0444	PCC-Prec	0.0385
	PCC-R-IP	0.0430	Prec-L-MFG	0.0379
	mPFC-R-IP	0.0424	R-IP-R-MFG	0.0373
	mPFC-PCC	0.0411	mPFC-PCC	0.0366
	R-IP-R-MFG	0.0411	-	-
	mPFC-L-IP	0.0394	-	-
	R-IP-L-MFG	0.0394	-	-
	PCC-L-IP	0.0393	-	-
	L-Hipp-Prec	0.0386	-	-
mPFC-R-MFG	0.0386	-	-	
Kullback-Leibler Divergence – 150	mPFC-R-IP	0.0115	mPFC-R-IP	0.0134

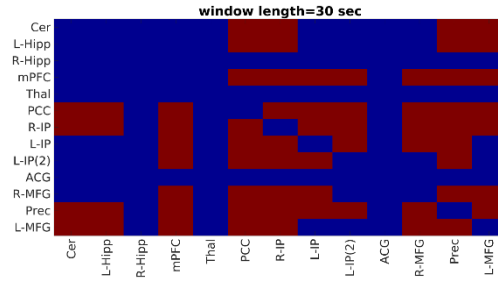
Μετρική – Μήκος παραθύρου (s)	Σύνολο δεδομένων Α		Σύνολο δεδομένων Β	
	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ	Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές	Ένταση δΛΣ
		mPFC–L-IP	0.0105	mPFC–Prec
	mPFC–Prec	0.0100	mPFC–L-IP	0.0110
	L-IP(2)–Prec	0.0097	mPFC–L-MFG	0.0108
	R-IP–ACG	0.0091	L-IP(2)–Prec	0.0108
	mPFC–L-MFG	0.0089	R-IP–L-IP(2)	0.0104
	–	–	PCC–L-MFG	0.0096
	–	–	PCC–Prec	0.0095
Multiplication of Temporal Derivatives – 150	PCC–R-IP	0.0329	mPFC–R-MFG	0.0434
	R-IP–Prec	0.0290	mPFC–L-MFG	0.0313
	mPFC–R-MFG	0.0286	PCC–Prec	0.0206
	PCC–Prec	0.0264	R-IP–L-IP	0.0201
	mPFC–R-IP	0.0252	mPFC–Prec	0.0196
	mPFC–Prec	0.0212	mPFC–PCC	0.0192
	mPFC–PCC	0.0205	R-MFG–L-MFG	0.0188
	mPFC–L-MFG	0.0183	mPFC–R-IP	0.0177
	R-IP–L-MFG	0.0179	PCC–L-MFG	0.0177
	R-IP–L-IP	0.0177	mPFC–L-IP	0.0174
	R-IP–L-IP(2)	0.0156	R-IP–Prec	0.0154
	R-IP–R-MFG	0.0153	R-IP–R-MFG	0.0147
	mPFC–L-IP	0.0152	PCC–R-IP	0.0146
	Prec–L-MFG	0.0152	PCC–L-IP	0.0144
	PCC–L-MFG	0.0150	PCC–R-MFG	0.0131
	PCC–R-MFG	0.0136	R-MFG–Prec	0.0129
	R-MFG–Prec	0.0135	–	–
	PCC–L-IP	0.0127	–	–
	L-IP–Prec	0.0126	–	–
	Cer–R-IP	0.0124	–	–
R-MFG–L-MFG	0.0123	–	–	

B2. Δυναμικά συνδεδεμένες περιοχές χρησιμοποιώντας την μετρική MTD και την μέθοδο MVPR

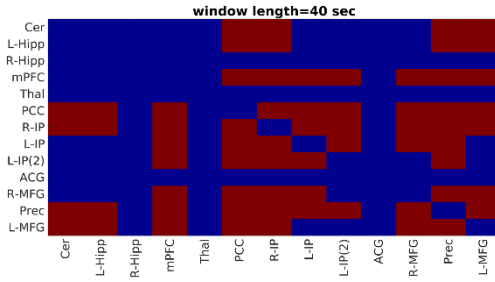
Λόγω του γεγονότος ότι εντοπίστηκαν πολλαπλά δυναμικά συνδεδεμένα ζεύγη χρησιμοποιώντας την προσέγγιση MVPR και την μετρική MTD, καθώς επίσης το πλήθος αυτό δεν αυξήθηκε με το αυξανόμενο μέγεθος παραθύρου όπως οι υπόλοιπες μετρικές (Εικόνα 4.6 του Κεφαλαίου 4), τα αποτελέσματα εμφανίζονται ρητά για όλα τα μεγέθη παραθύρων στην Εικόνα B4 και στην Εικόνα B5, για τα σύνολα δεδομένων test και retest, αντίστοιχα, με την μορφή 13×13 μητρών. Το κόκκινο χρώμα υποδηλώνει το ζεύγος περιοχών που εμφανίζουν δΛΣ και το κυανό χρώμα υποδεικνύει ζεύγη περιοχών που δεν βρέθηκαν να συνδέονται δυναμικά (η H_0 δεν μπορούσε να απορριφθεί).



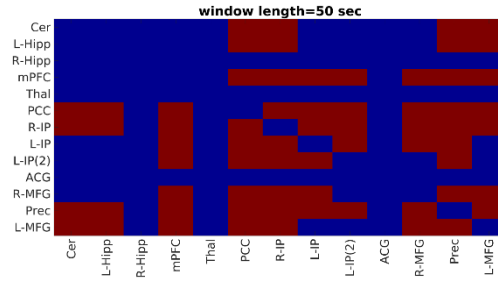
(α)



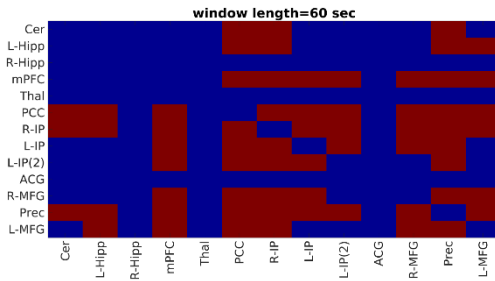
(β)



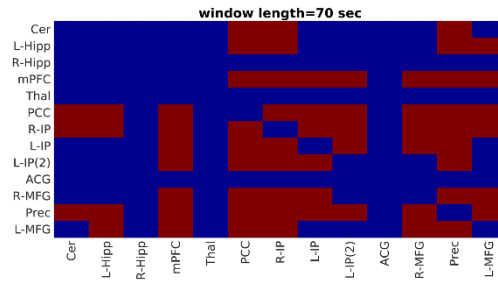
(γ)



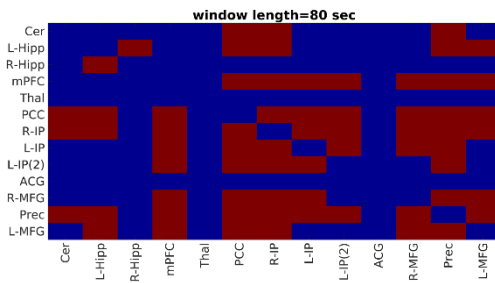
(δ)



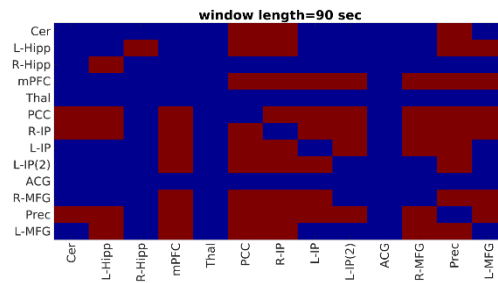
(ε)



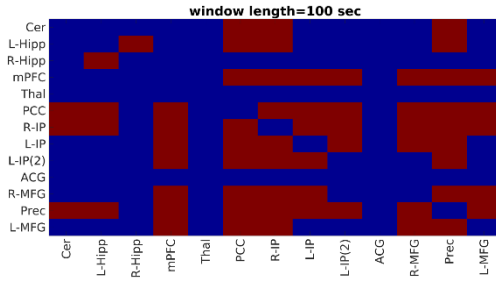
(ζ)



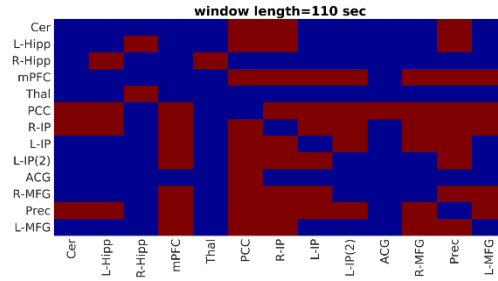
(η)



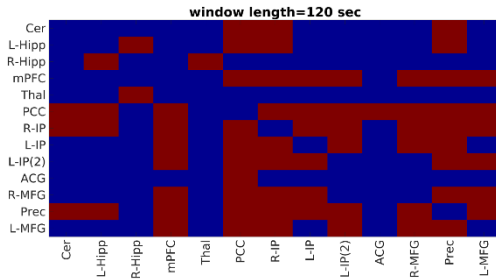
(θ)



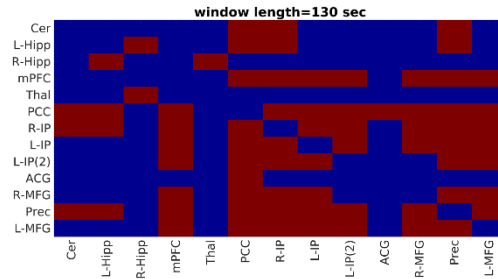
(λ)



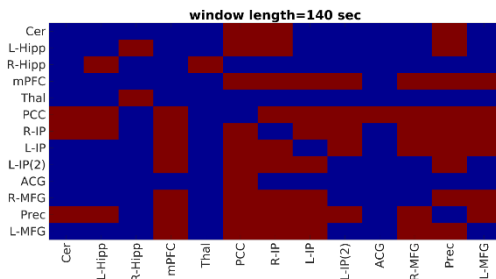
(κ)



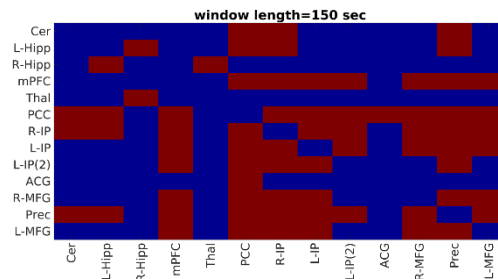
(λ)



(μ)

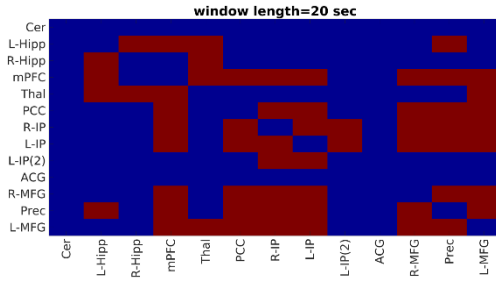


(ν)

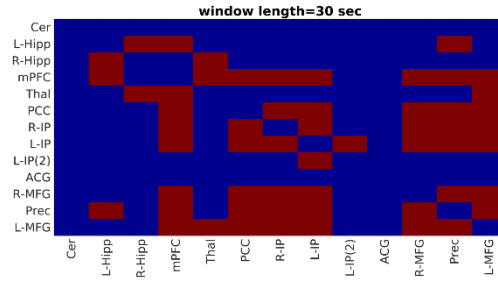


(ξ)

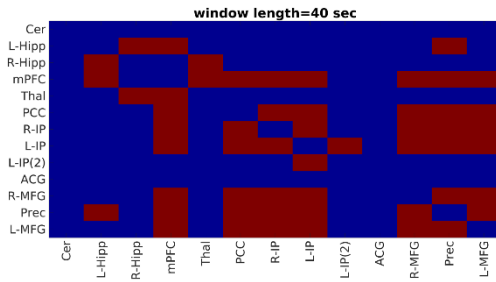
Εικόνα Β4: Στατιστική συμπερασματολογία για τη δΛΣ, για το σύνολο δεδομένων test, χρησιμοποιώντας την μετρική MTD, την μεθοδολογία MVPR και μεγέθη παραθύρων (α) 20s, (β) 30s, (γ) 40s, (δ) 50s, (ε) 60s, (ζ) 70s, (η) 80s, (θ) 90s, (ι) 100s, (κ) 110s, (λ) 120s, (μ) 130s, (ν) 140s και (ξ) 150s. *Συνομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.



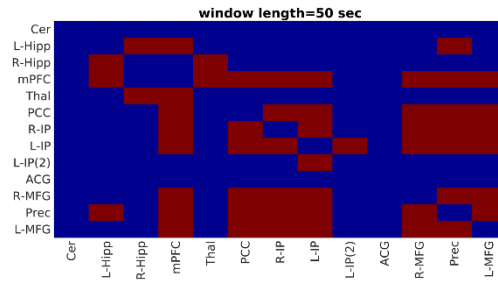
(α)



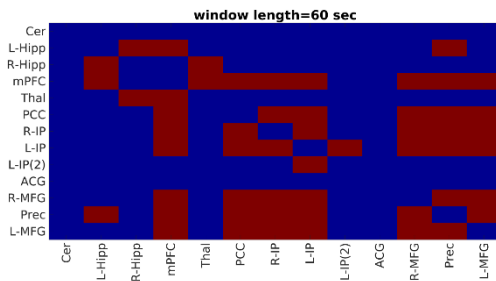
(β)



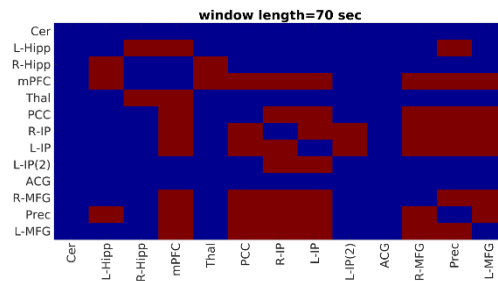
(γ)



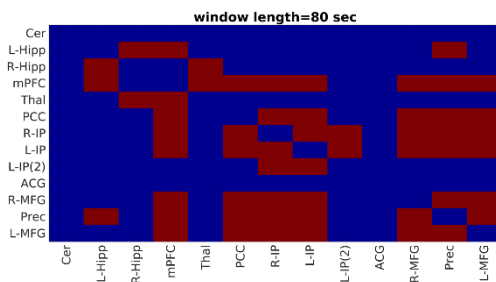
(δ)



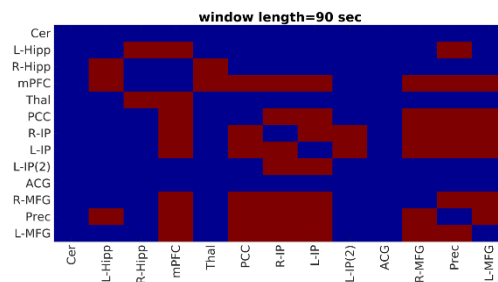
(ε)



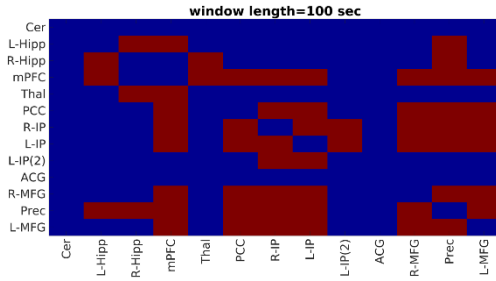
(ζ)



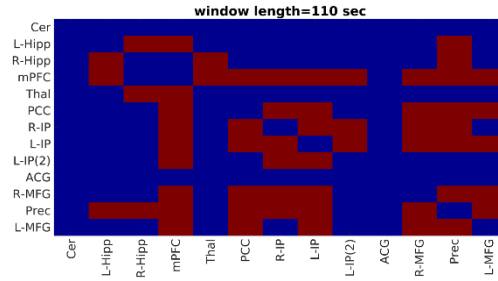
(η)



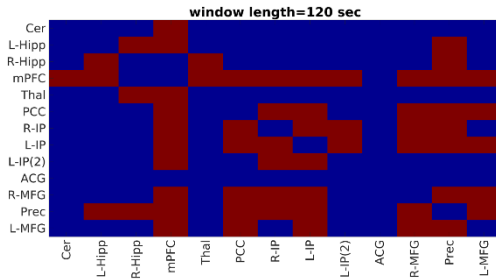
(θ)



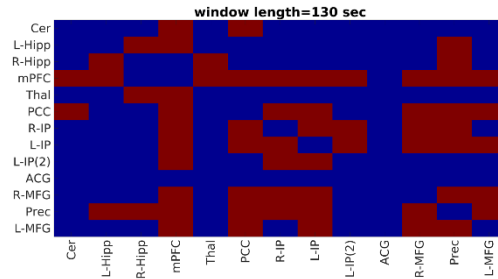
(ι)



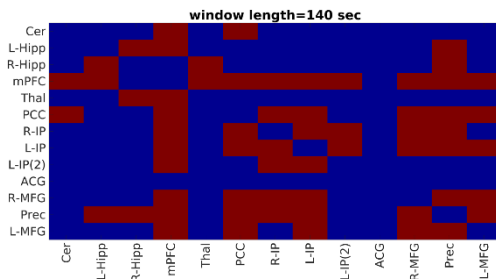
(κ)



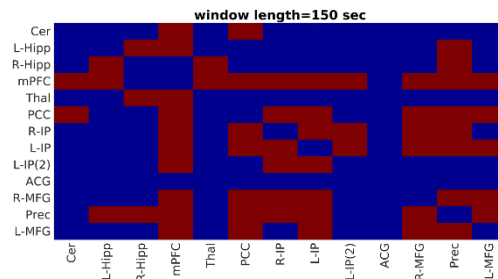
(λ)



(μ)



(ν)

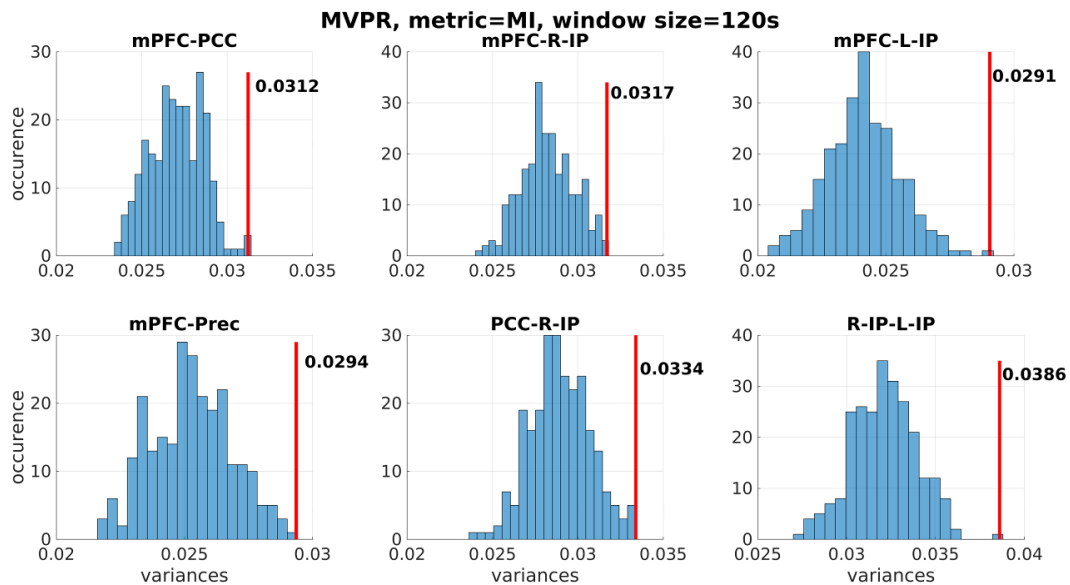


(ξ)

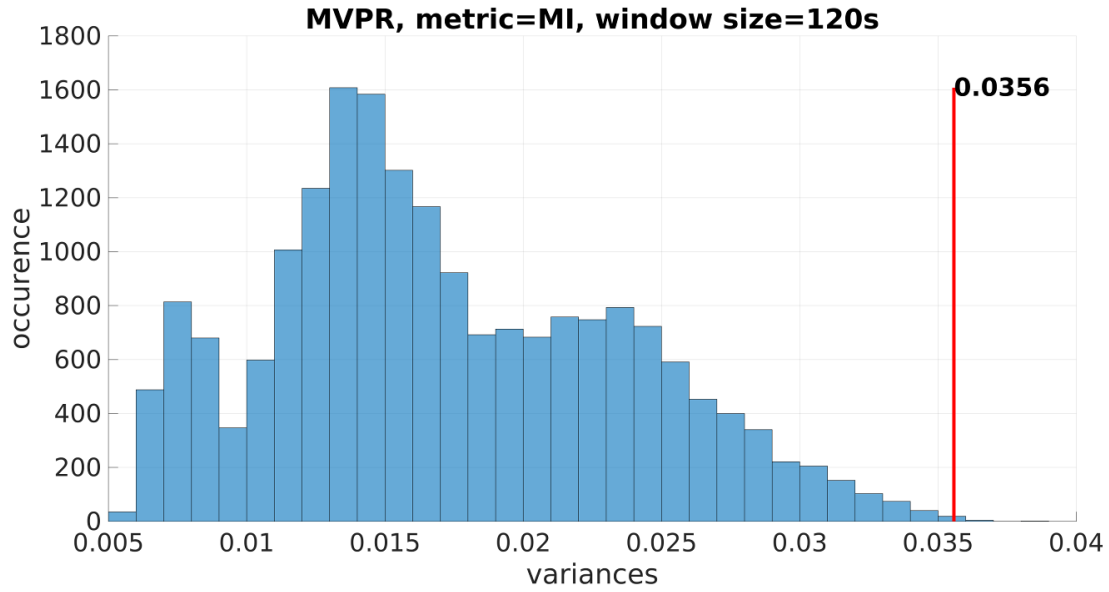
Εικόνα Β5: Στατιστική συμπερασματολογία για τη δΛΣ, για το σύνολο δεδομένων retest, χρησιμοποιώντας την μετρική MTD, την μεθοδολογία MVPR και μεγέθη παραθύρων (α) 20s, (β) 30s, (γ) 40s, (δ) 50s, (ε) 60s, (ζ) 70s, (η) 80s, (θ) 90s, (ι) 100s, (κ) 110s, (λ) 120s, (μ) 130s, (ν) 140s και (ξ) 150 s. *Συνομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

B3. Κατανομή μηδενικής υπόθεσης

Η Εικόνα B6 παρουσιάζει μερικά παραδείγματα κατανομών υπό τη μηδενική υπόθεση για επιλεγμένα ζεύγη περιοχών στην περίπτωση που κάθε συνδυασμός περιοχής έχει τη δική του κατανομή. Επιπλέον, η κόκκινη κατακόρυφη γραμμή υποδεικνύει το εκατοστημόριο που αντιστοιχεί σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$ (διόρθωση Bonferroni) των δεδομένων, ενώ αυτές οι κατανομές προέρχονται χρησιμοποιώντας την μετρική MI με μέγεθος παραθύρου 120s. Επιπρόσθετα, η Εικόνα B7 παρουσιάζει την ενιαία κατανομή για την μετρική MI χρησιμοποιώντας μέγεθος παραθύρου 120s.



Εικόνα B6: Μεμονωμένες κατανομές μηδενικών υποθέσεων για μια επιλογή ζευγών περιοχών, όπως προκύπτει από τη μέθοδο surrogate δεδομένων MVPR, για την μετρική MI και μέγεθος παραθύρου 120s. Η κόκκινη κατακόρυφη γραμμή δείχνει το αντίστοιχο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$ (διόρθωση Bonferroni). Ο οριζόντιος άξονας αναφέρεται σε τιμές διακύμανσης, ενώ ο κάθετος άξονας εμφανίζει το πλήθος των εμφανίσεων σε κάθε bin. *Συνοτομογραφίες περιοχών:* mPFC: medial Prefrontal Cortex, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, Prec: Precuneus.



Εικόνα Β7: Ενιαία κατανομή μηδενική υπόθεσης για την μετρική MI και μέγεθος παραθύρου 120s. Η κόκκινη κατακόρυφη γραμμή δείχνει το αντίστοιχο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05$ (διόρθωση Bonferroni). Ο οριζόντιος άξονας αναφέρεται σε τιμές διακύμανσης, ενώ ο κάθετος άξονας εμφανίζει το πλήθος των εμφανίσεων σε κάθε bin.

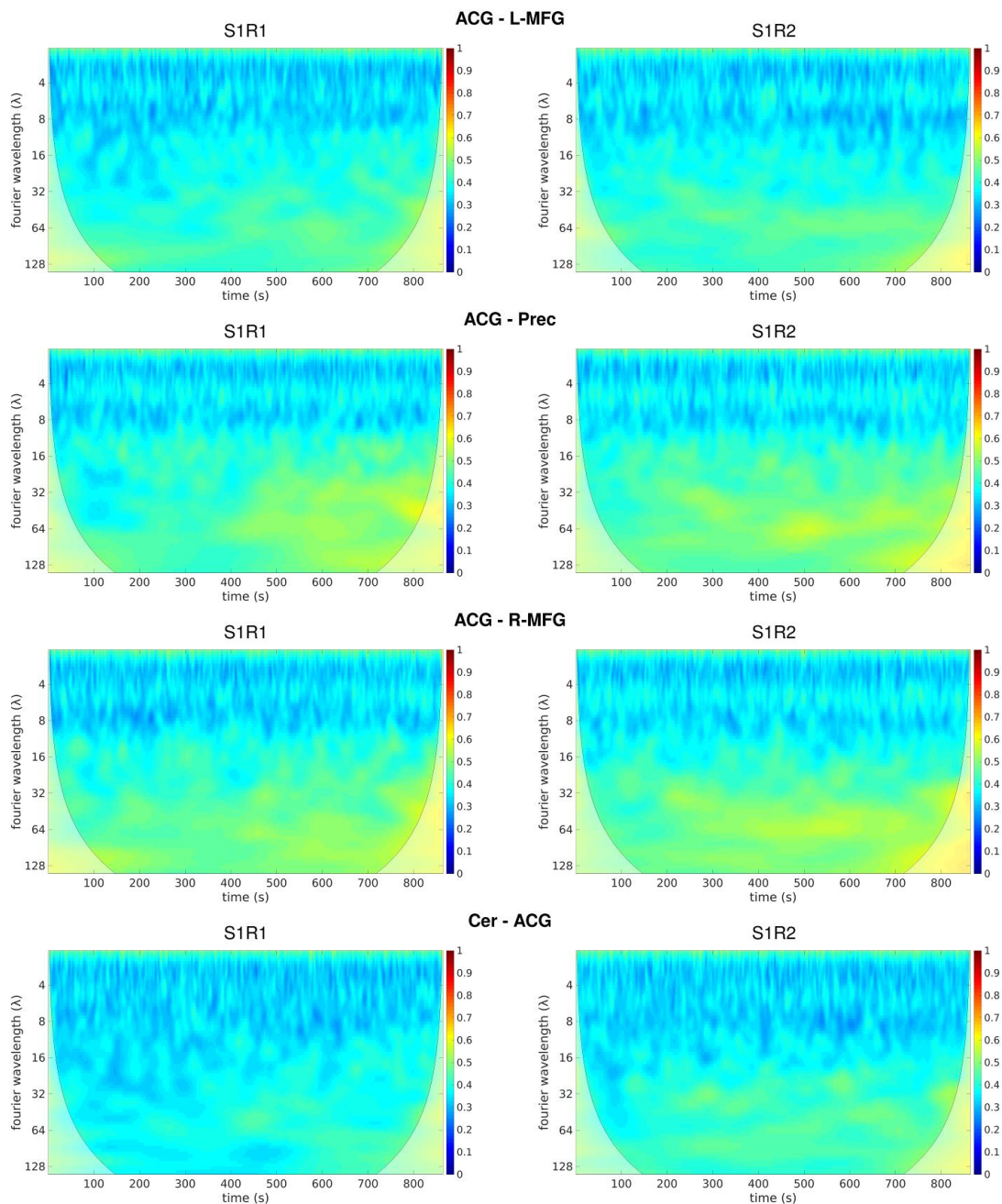
B4. Βιβλιογραφία

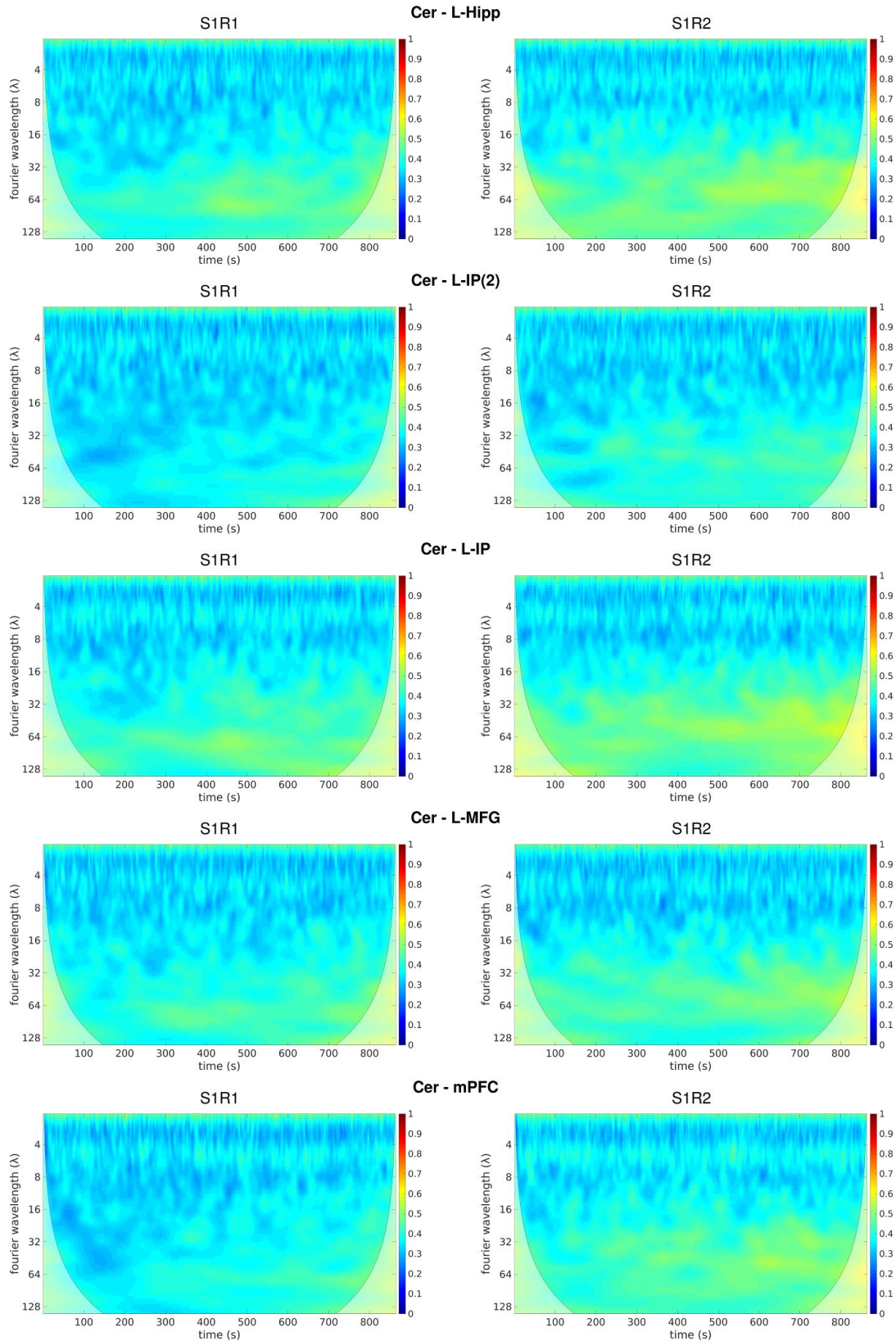
Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 50(1), 81-98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.011

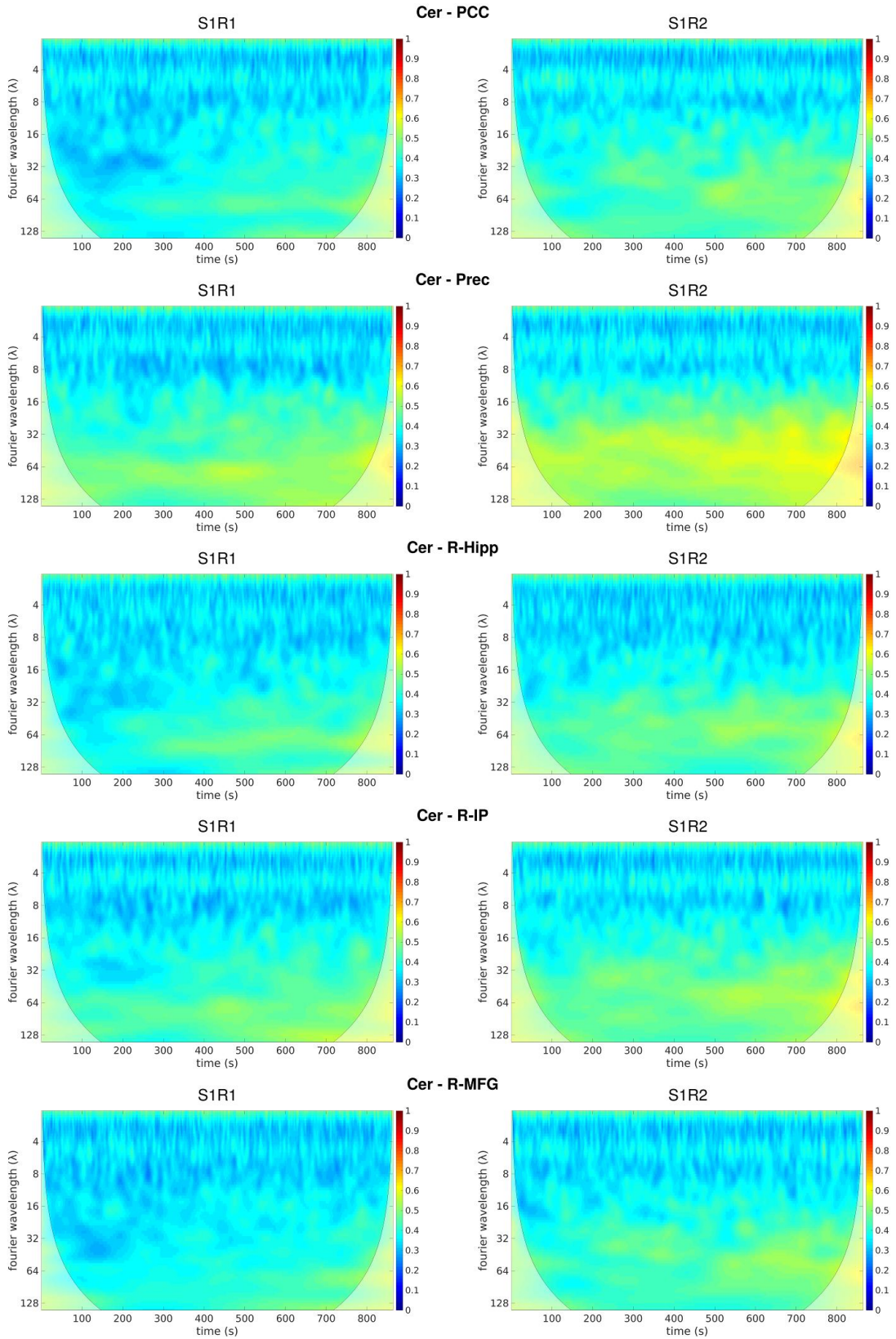
Παράρτημα Γ: Συμπληρωματικό Υλικό Κεφαλαίου 5

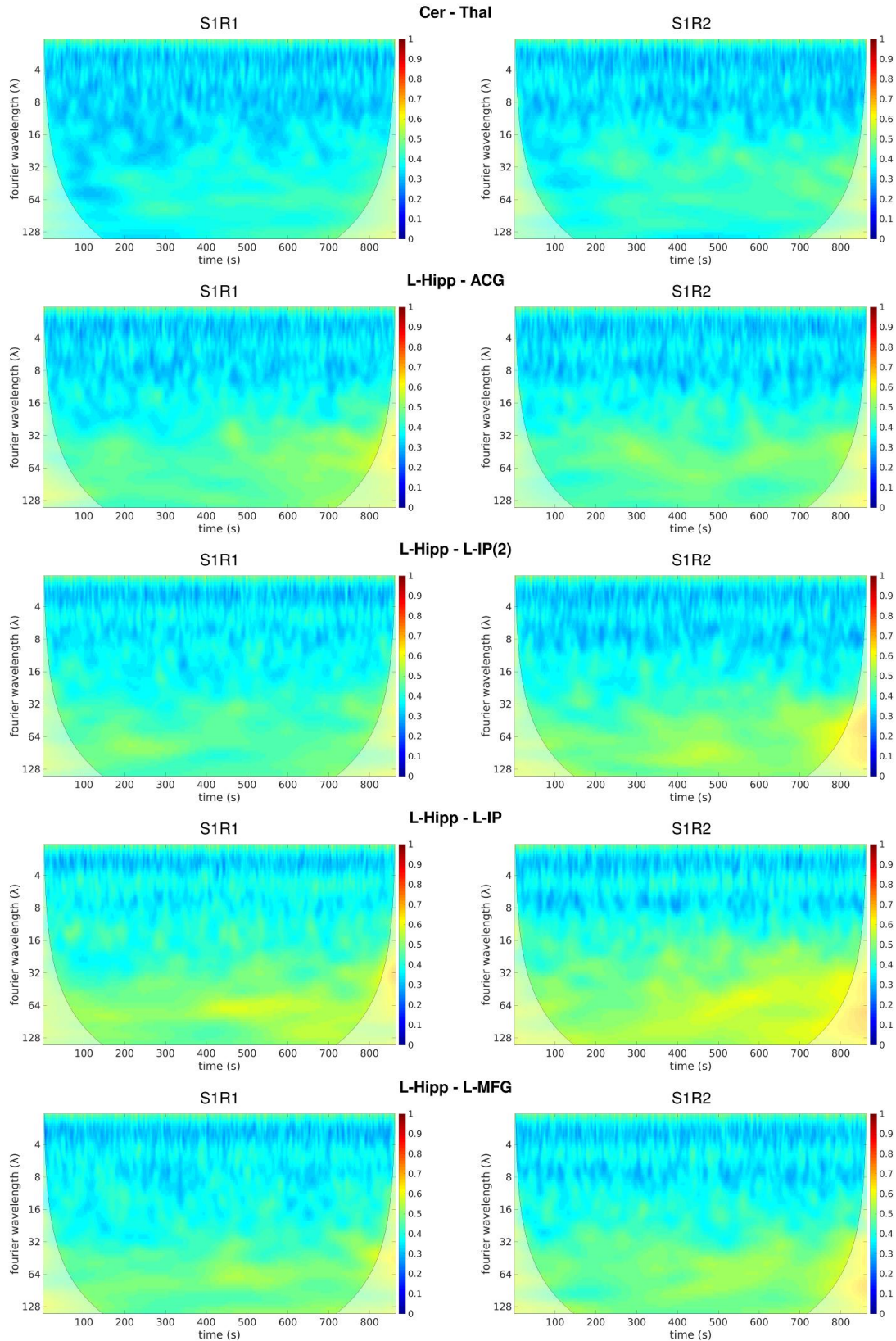
Γ1. WTC σε επίπεδο ομάδας

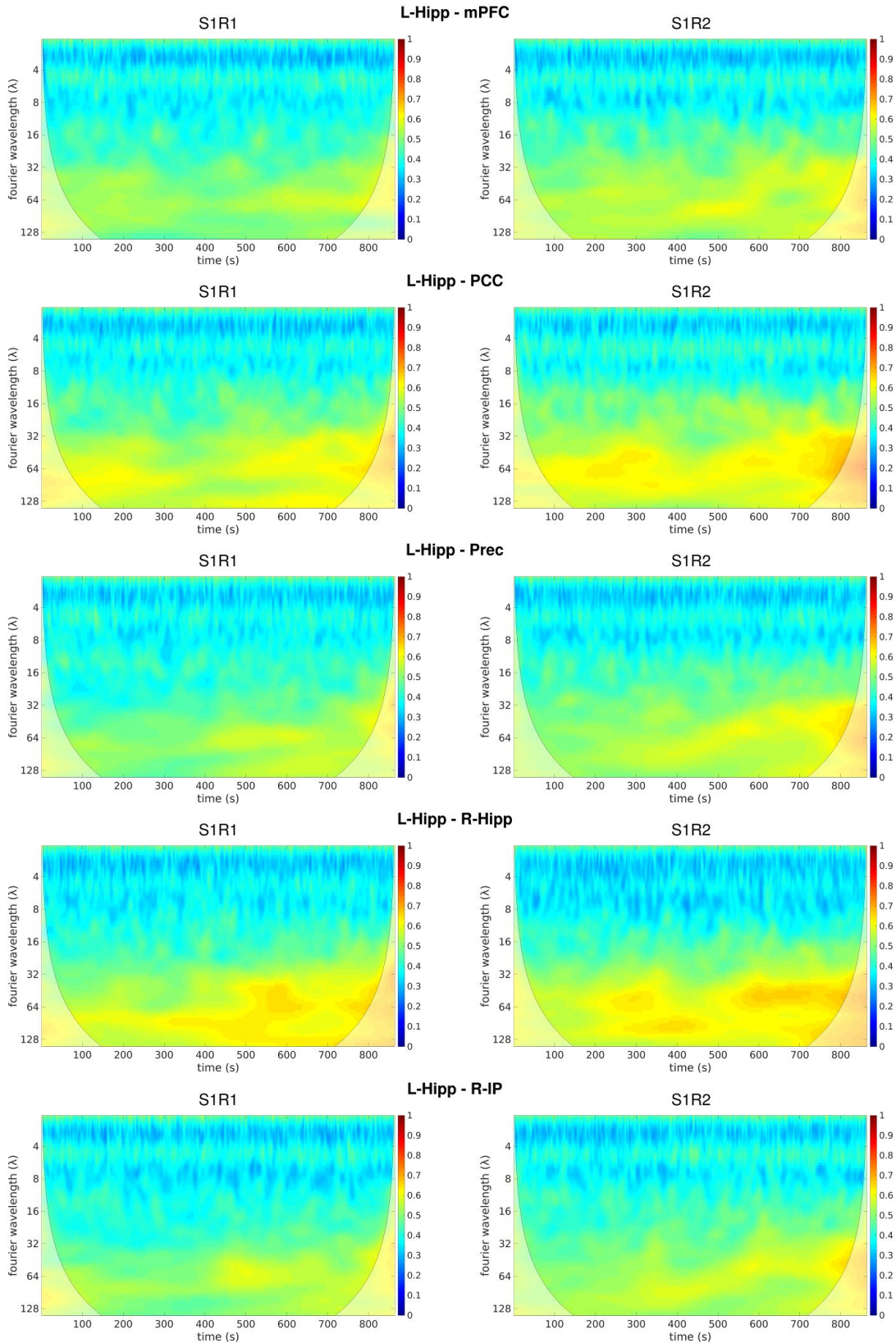
Παρακάτω (Εικόνα Γ1) παρουσιάζονται για σκοπούς πληρότητας, ο μέσος όρος WTC σε όλα τα άτομα χρησιμοποιώντας τα σύνολα δεδομένων S1R1 (αριστερά) και S1R2 (δεξιά) και όλα τα ζεύγη (78) περιοχών που αναλύθηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5.

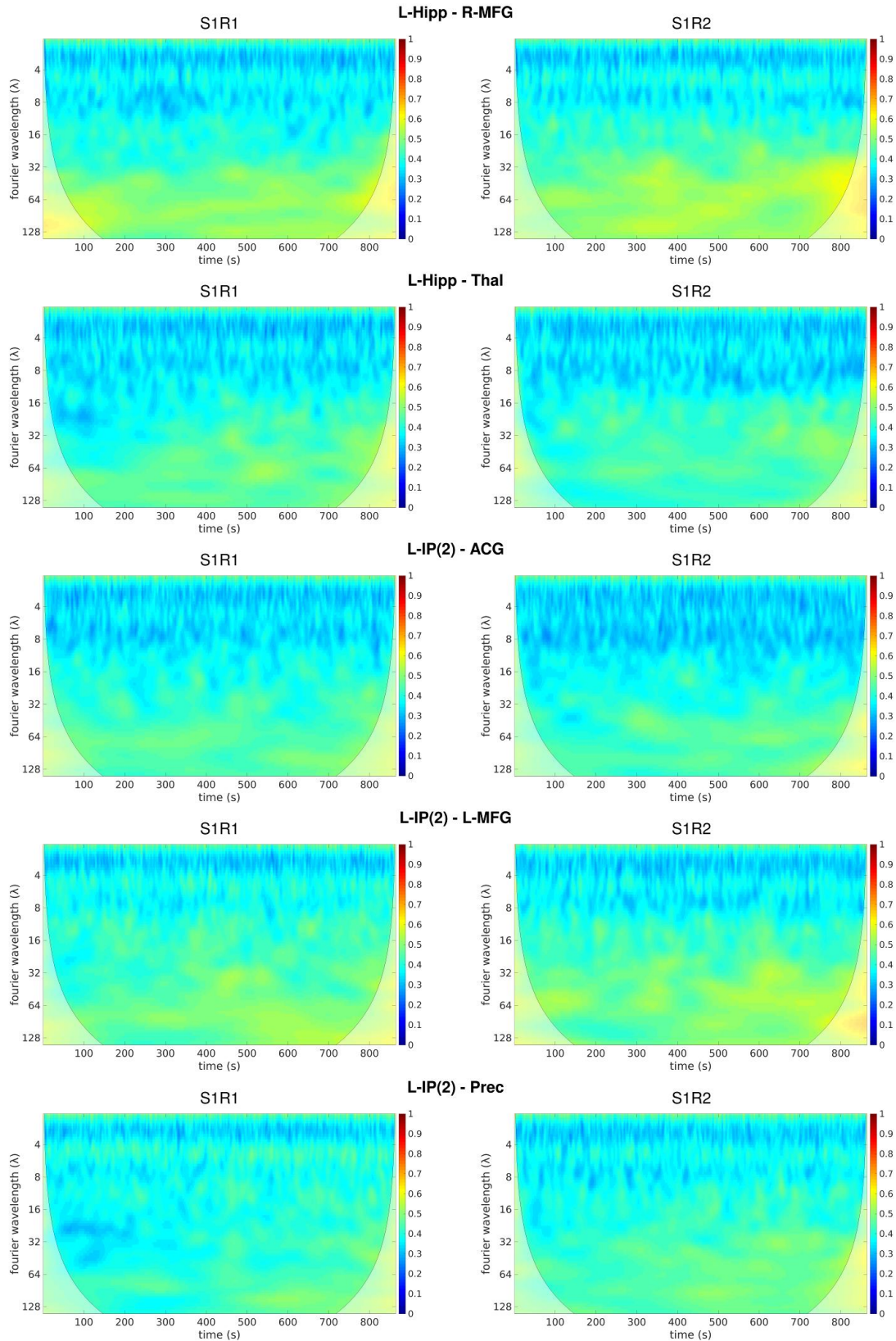


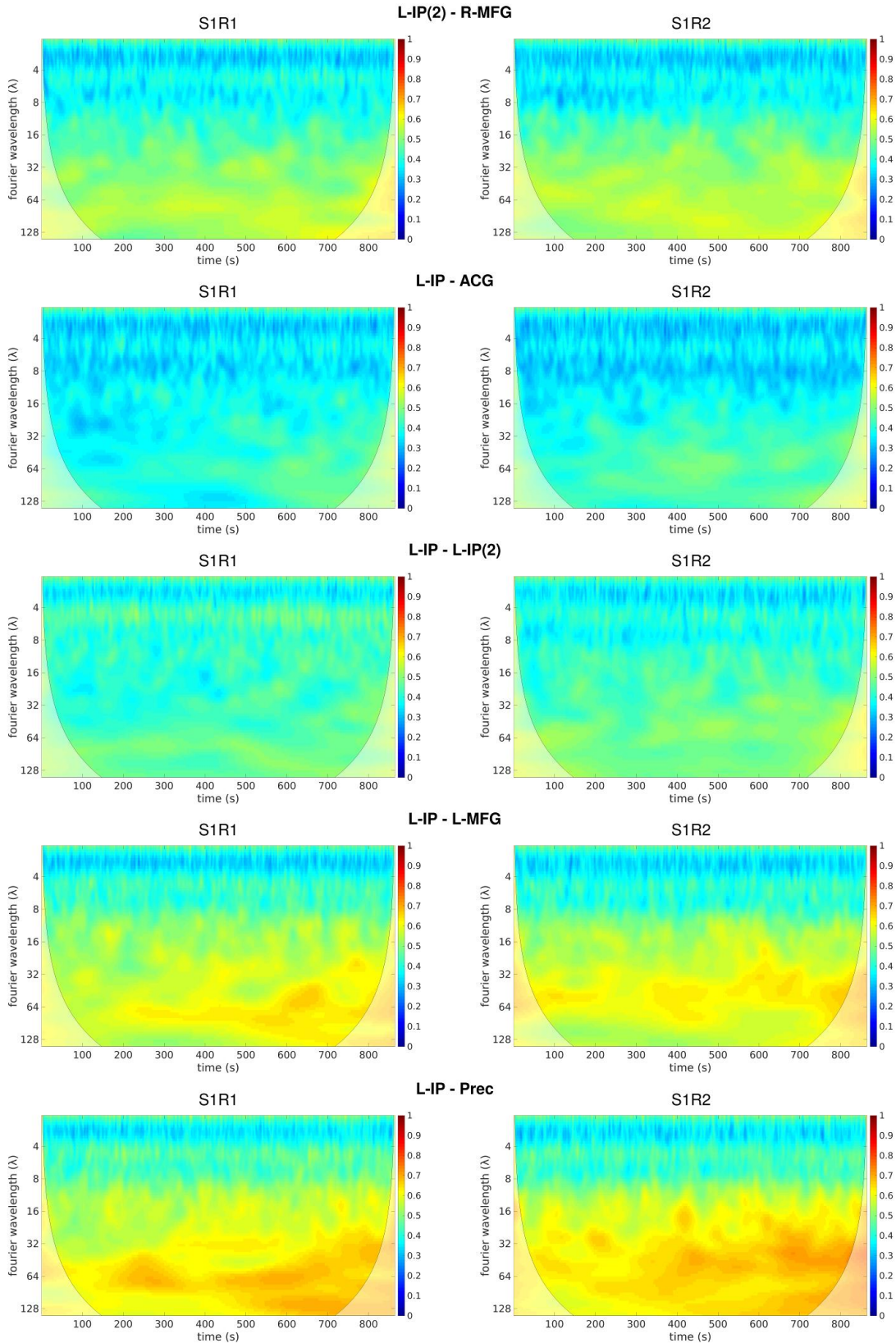


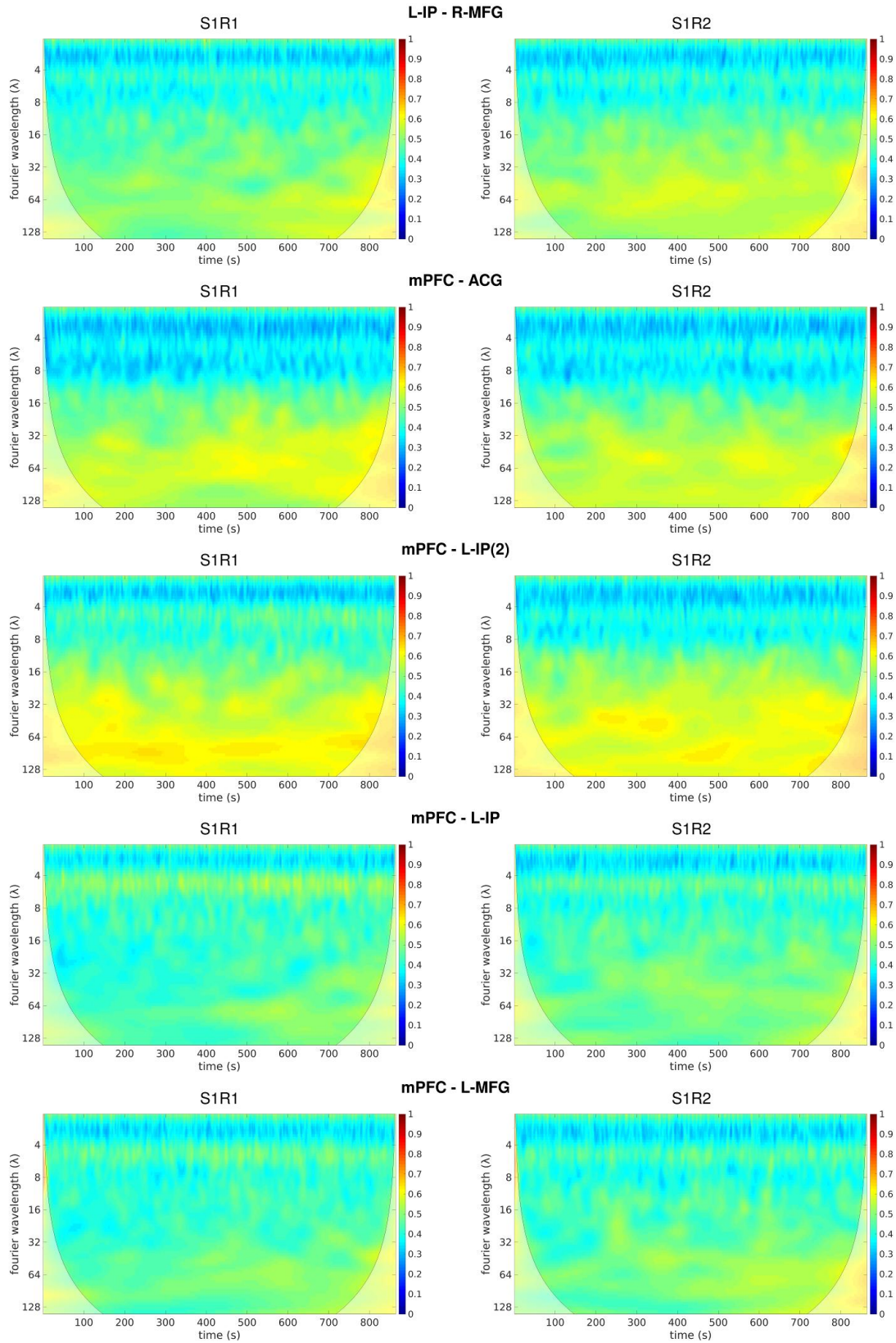


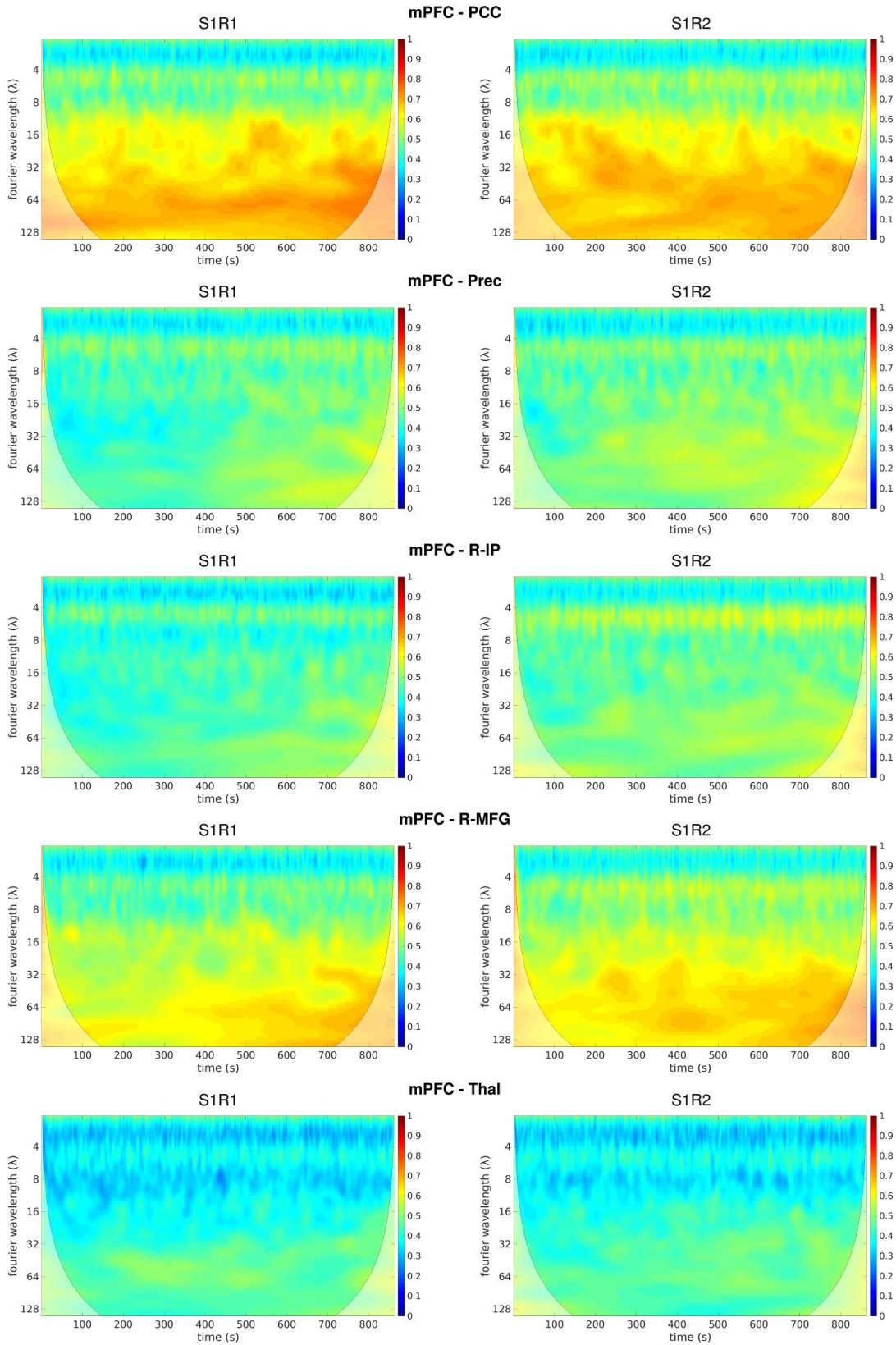


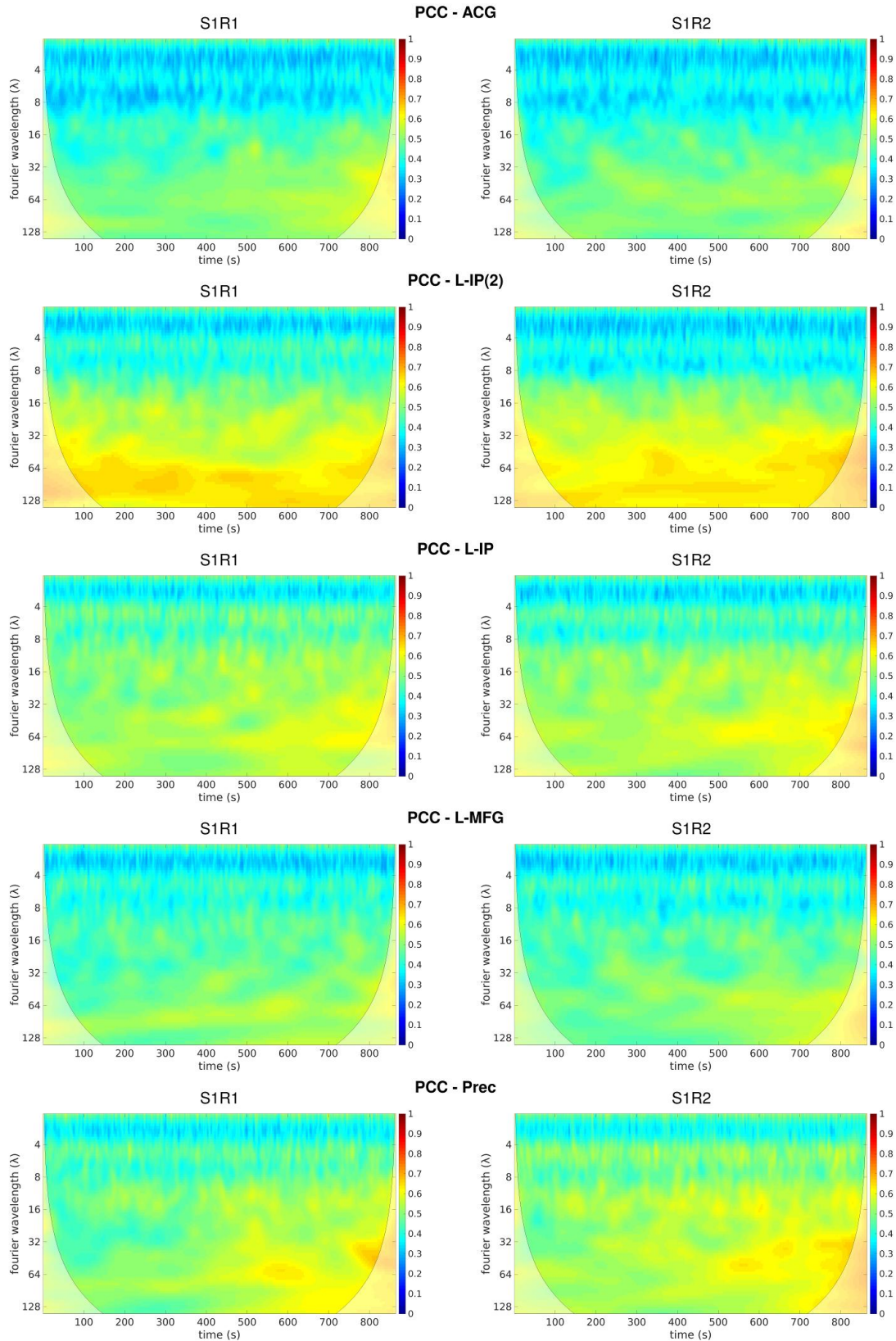


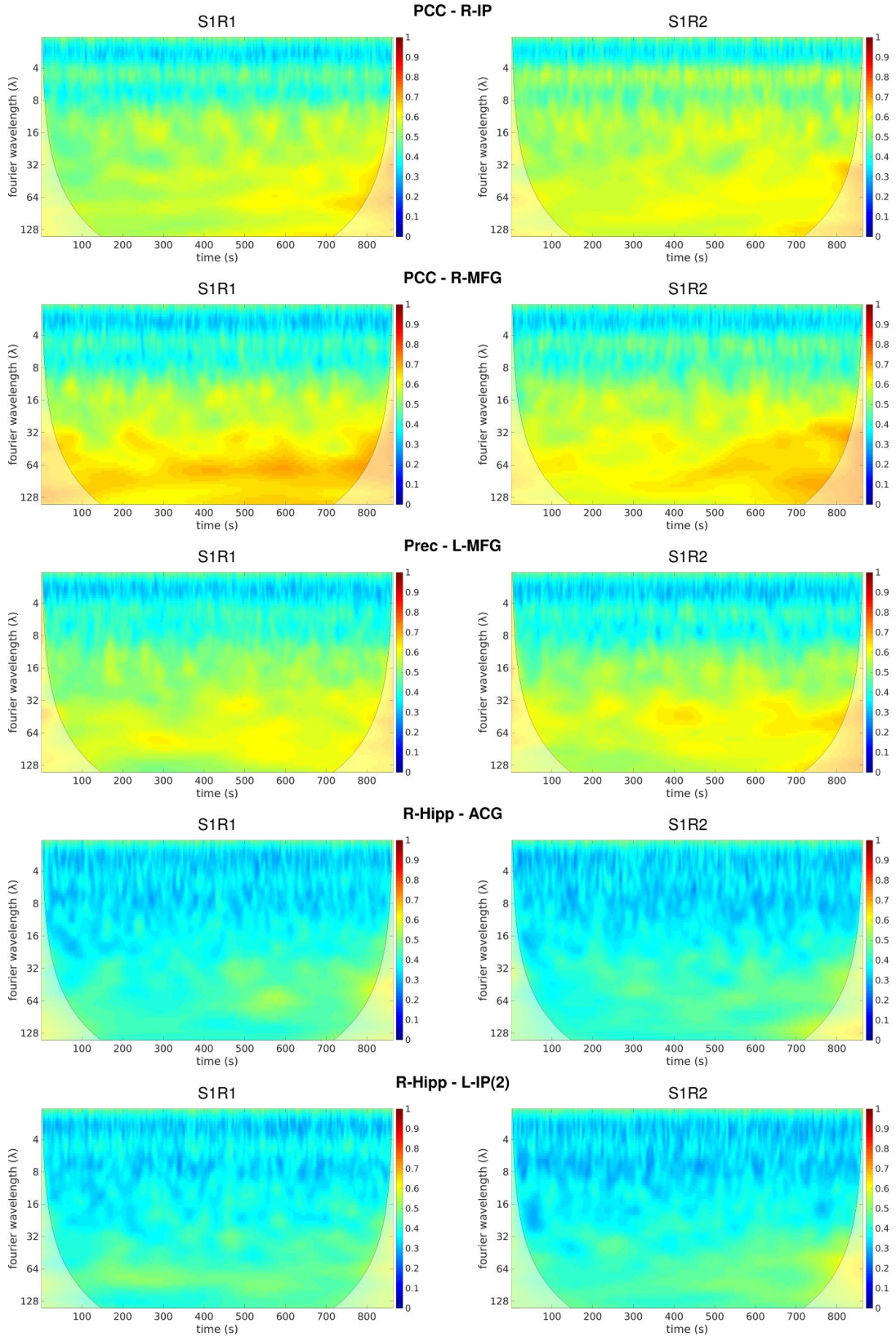


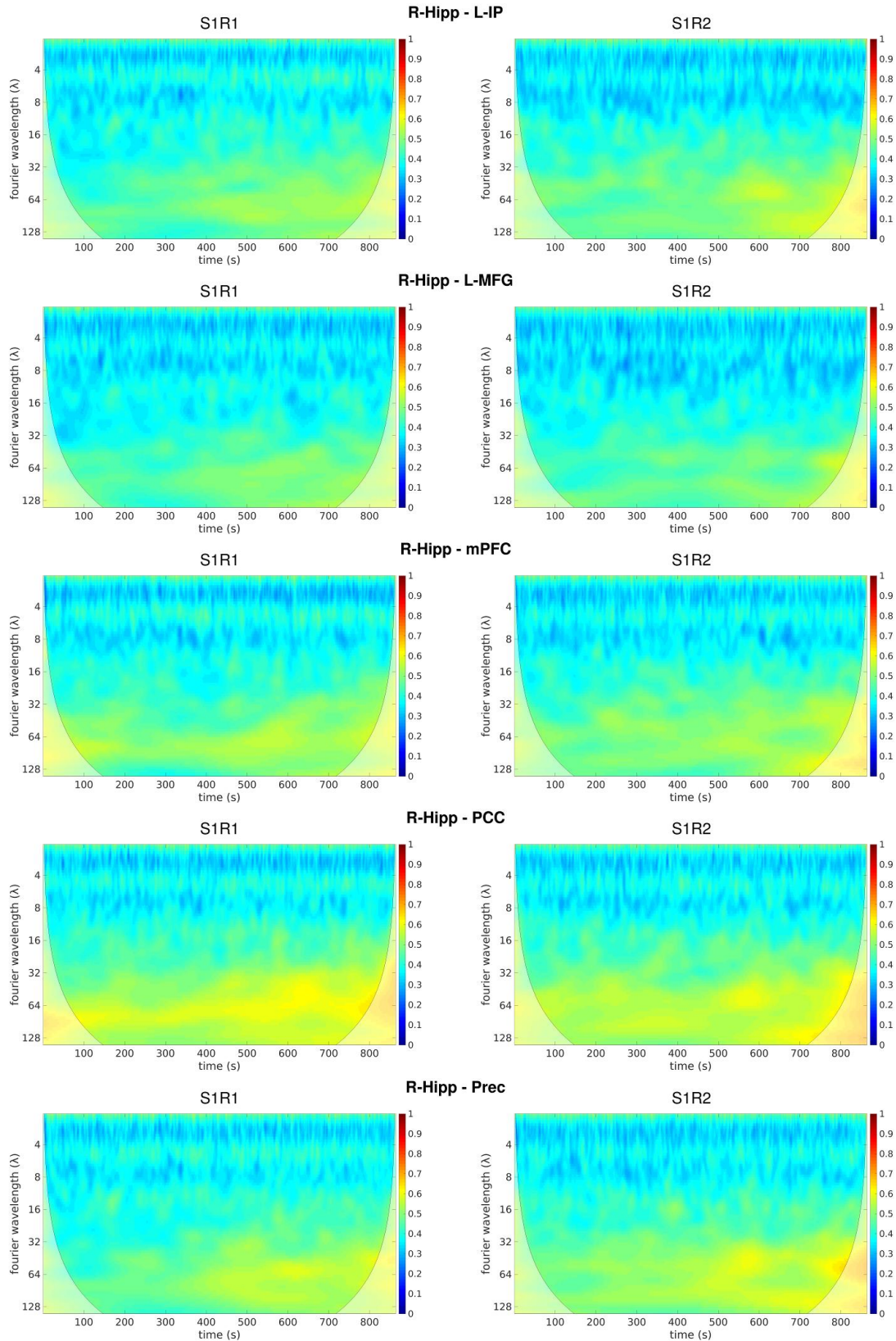


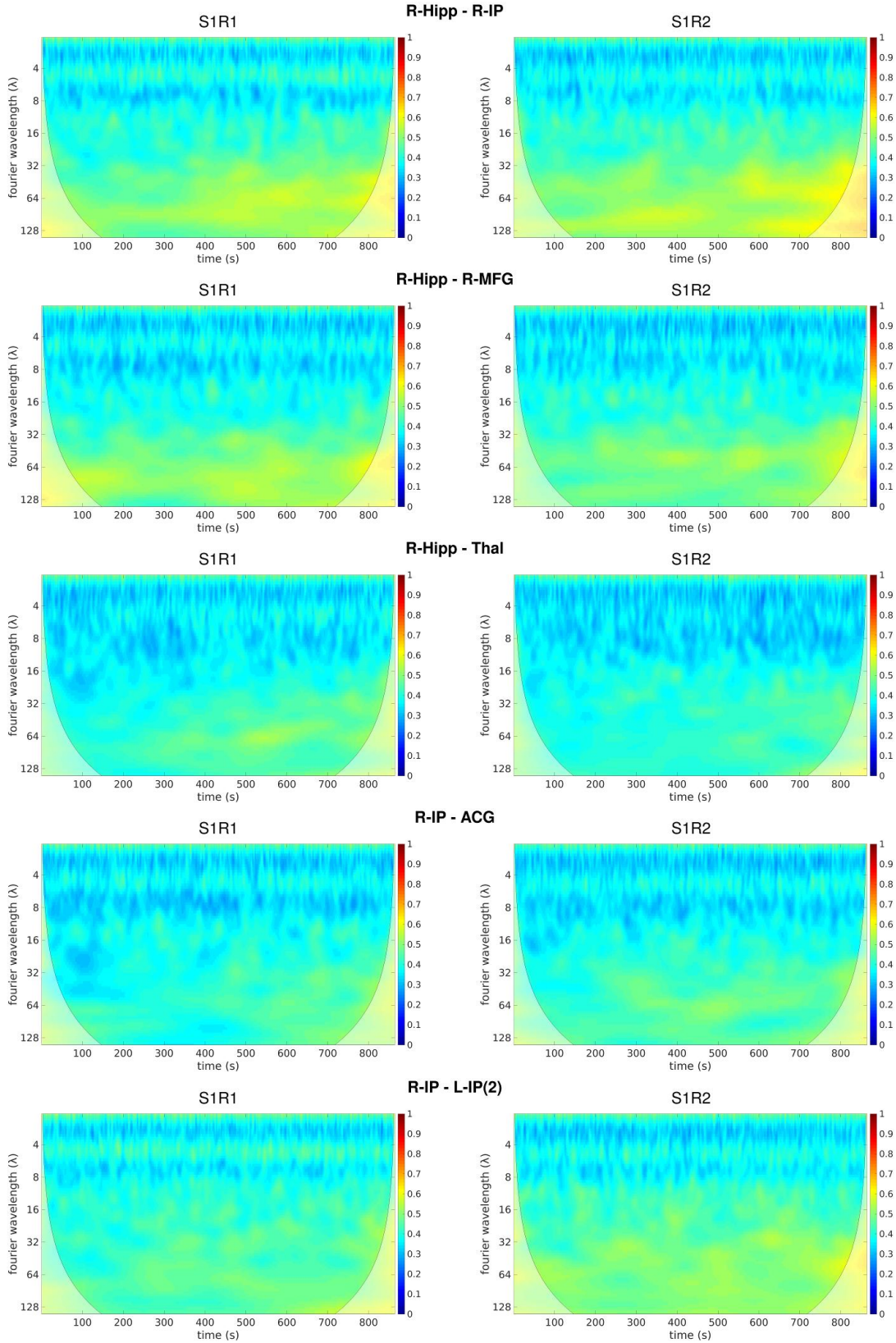


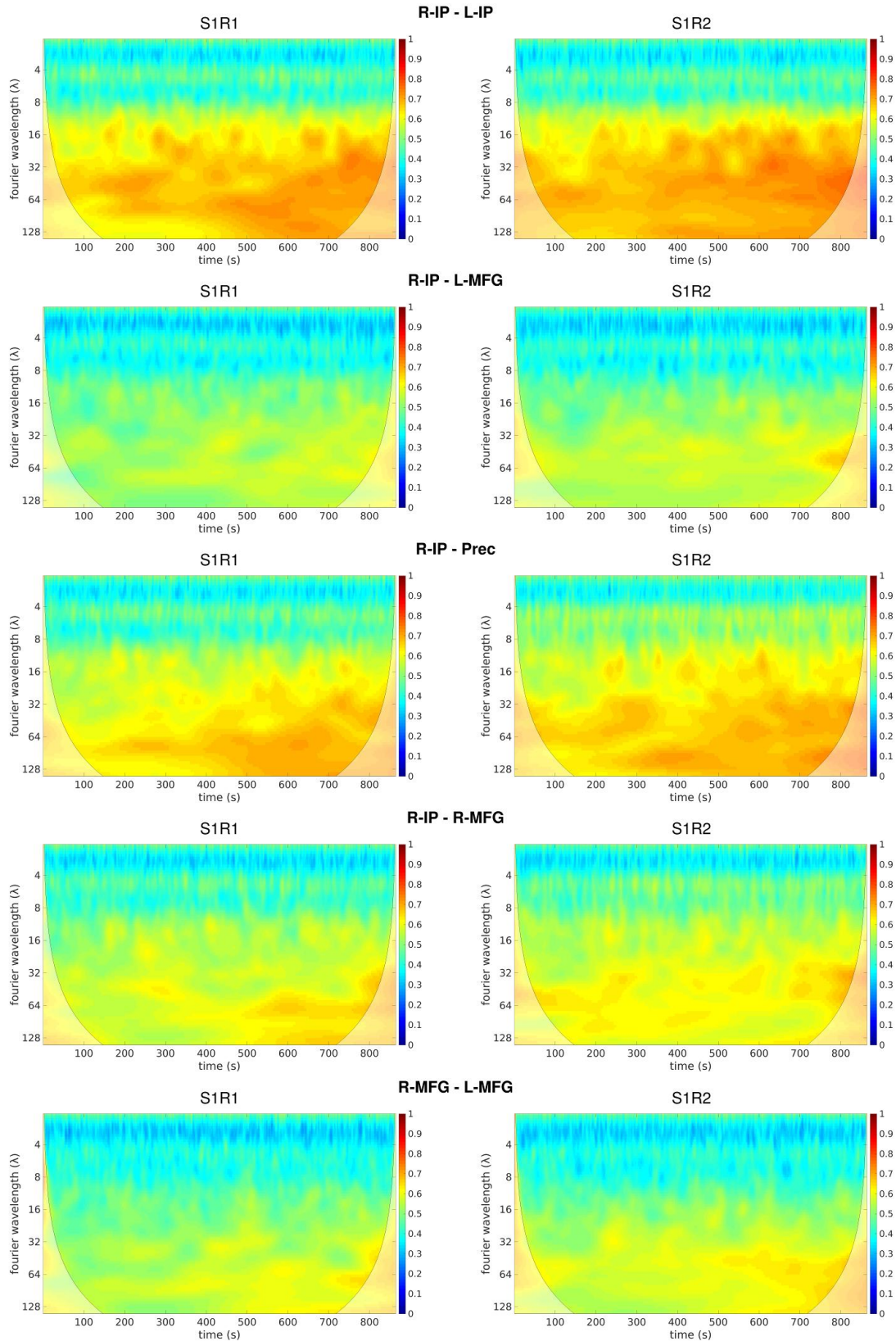


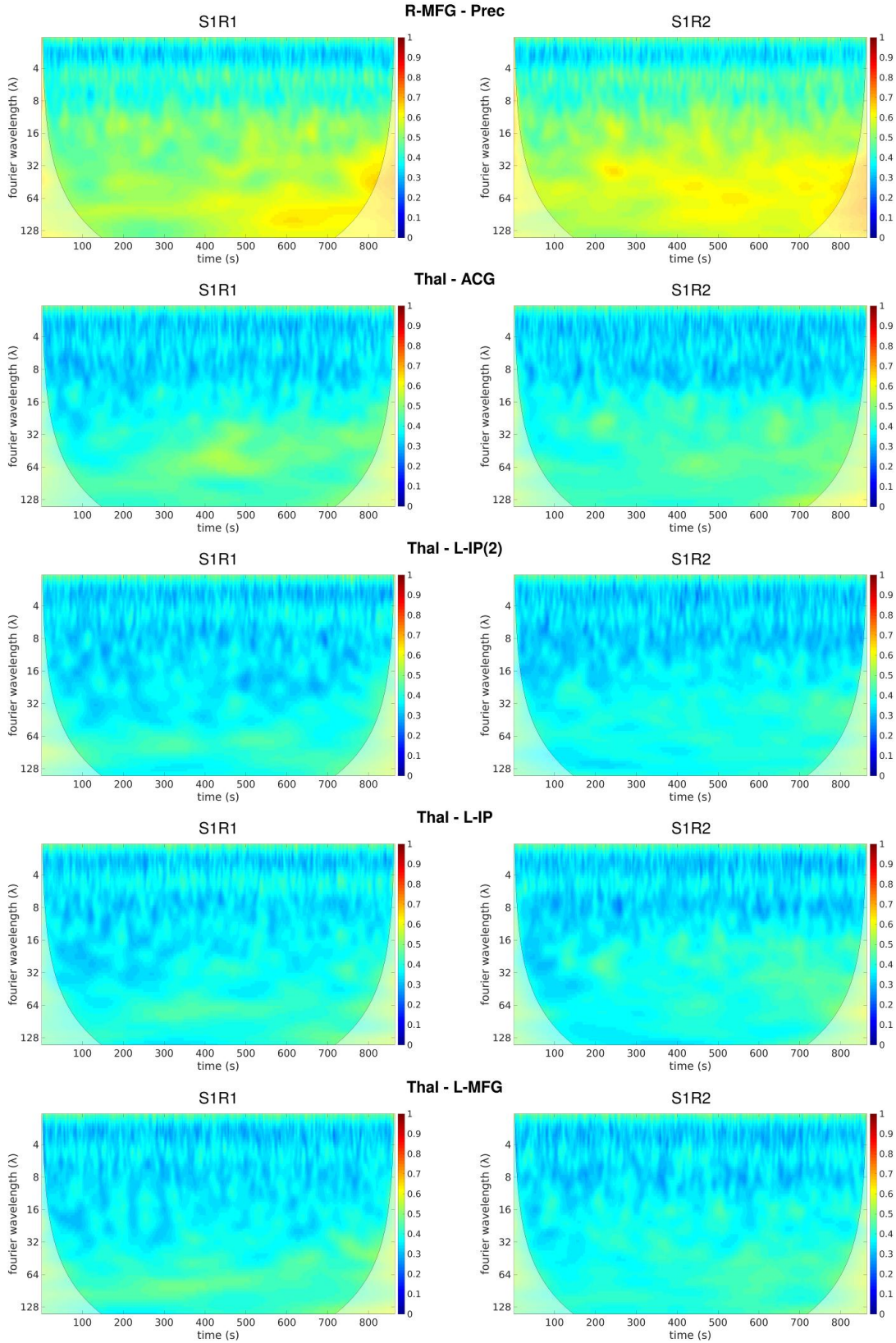


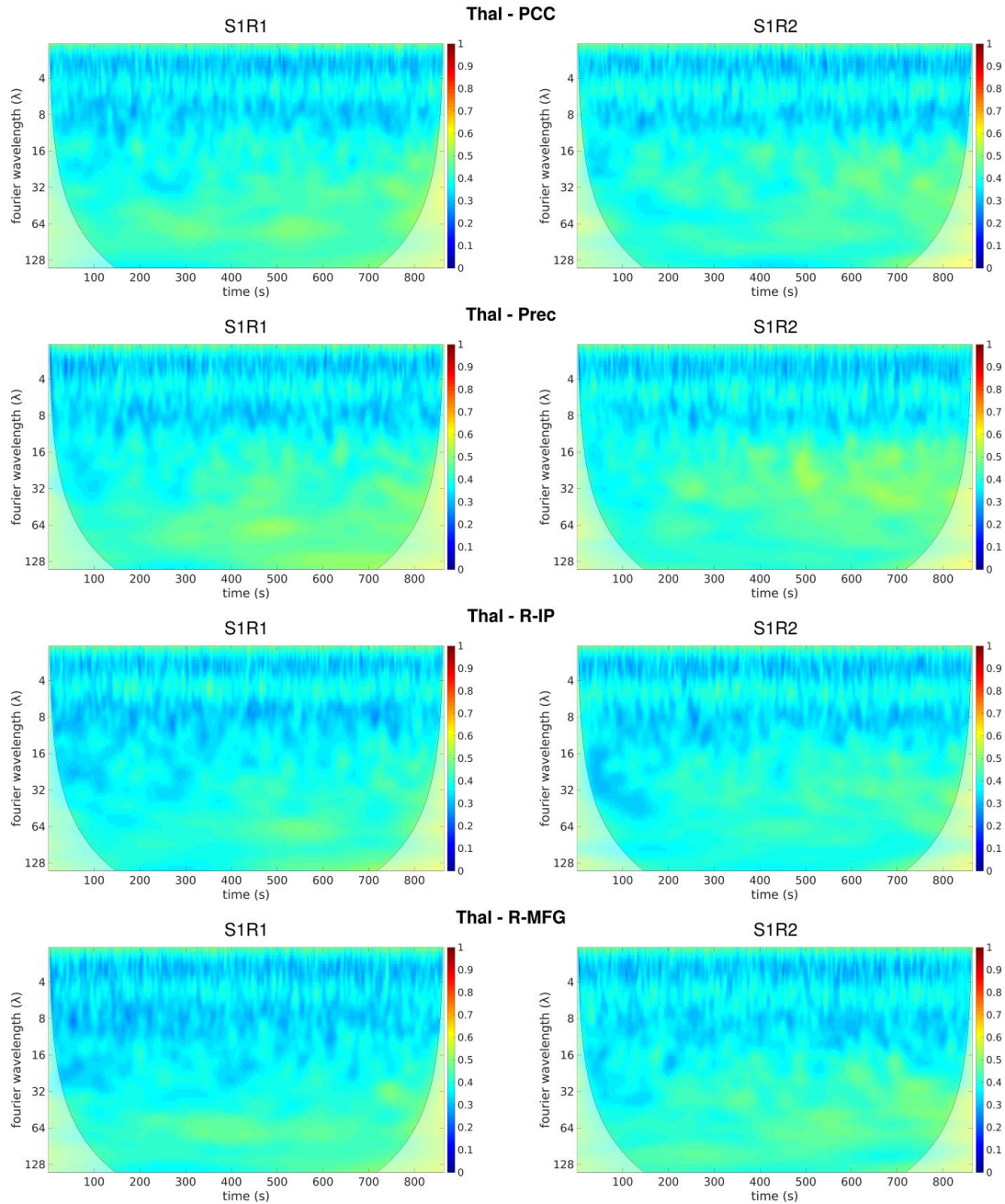








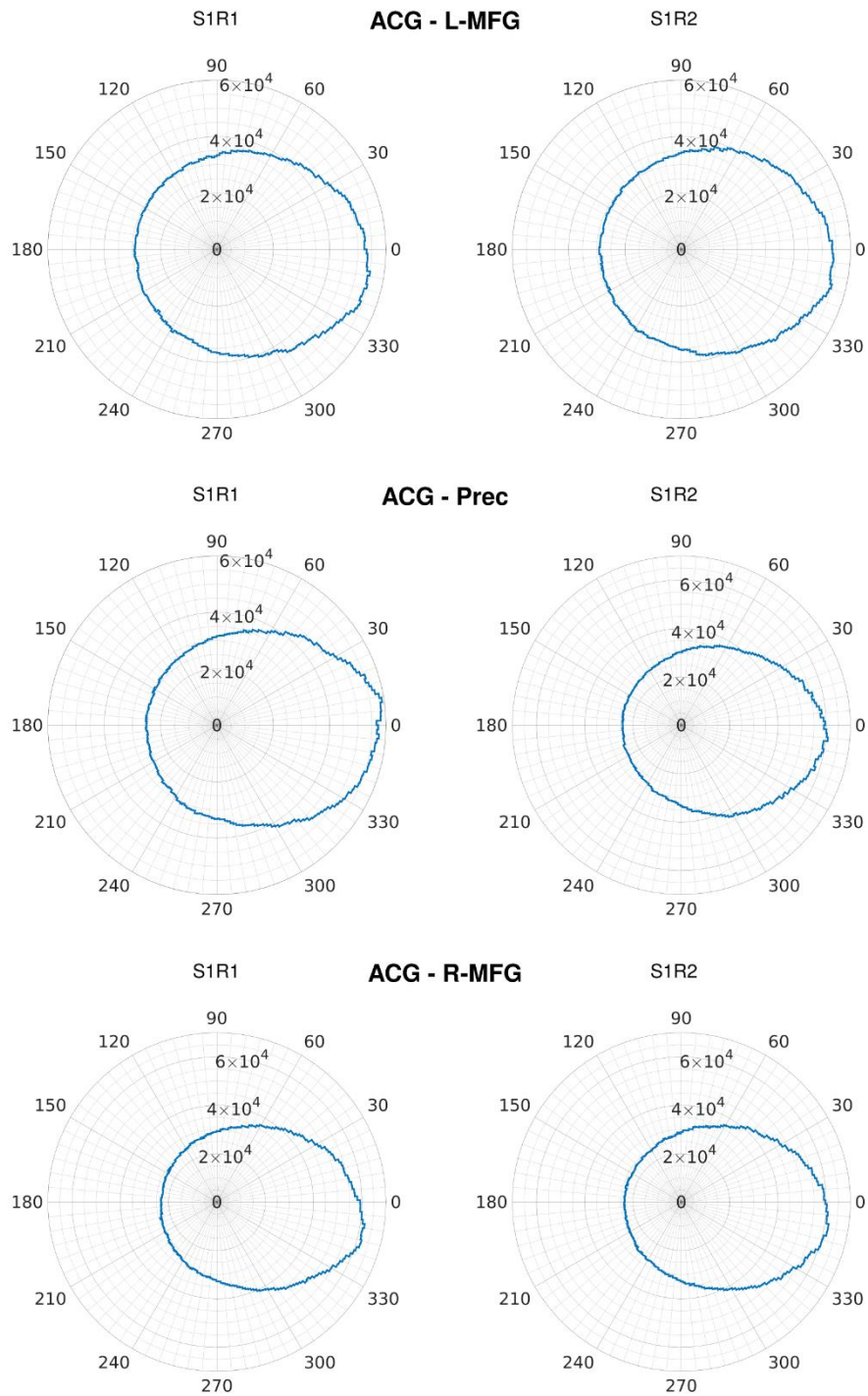


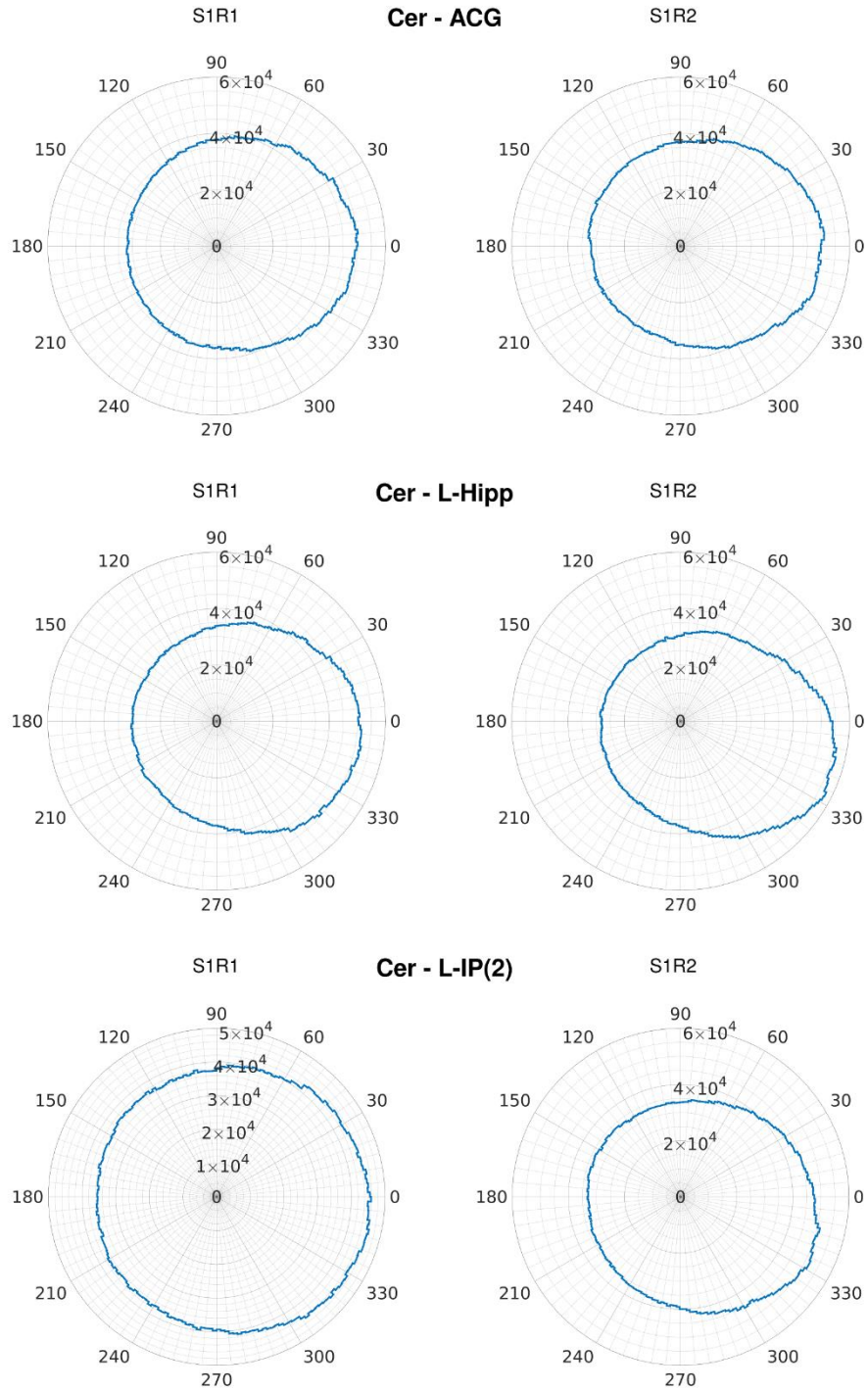


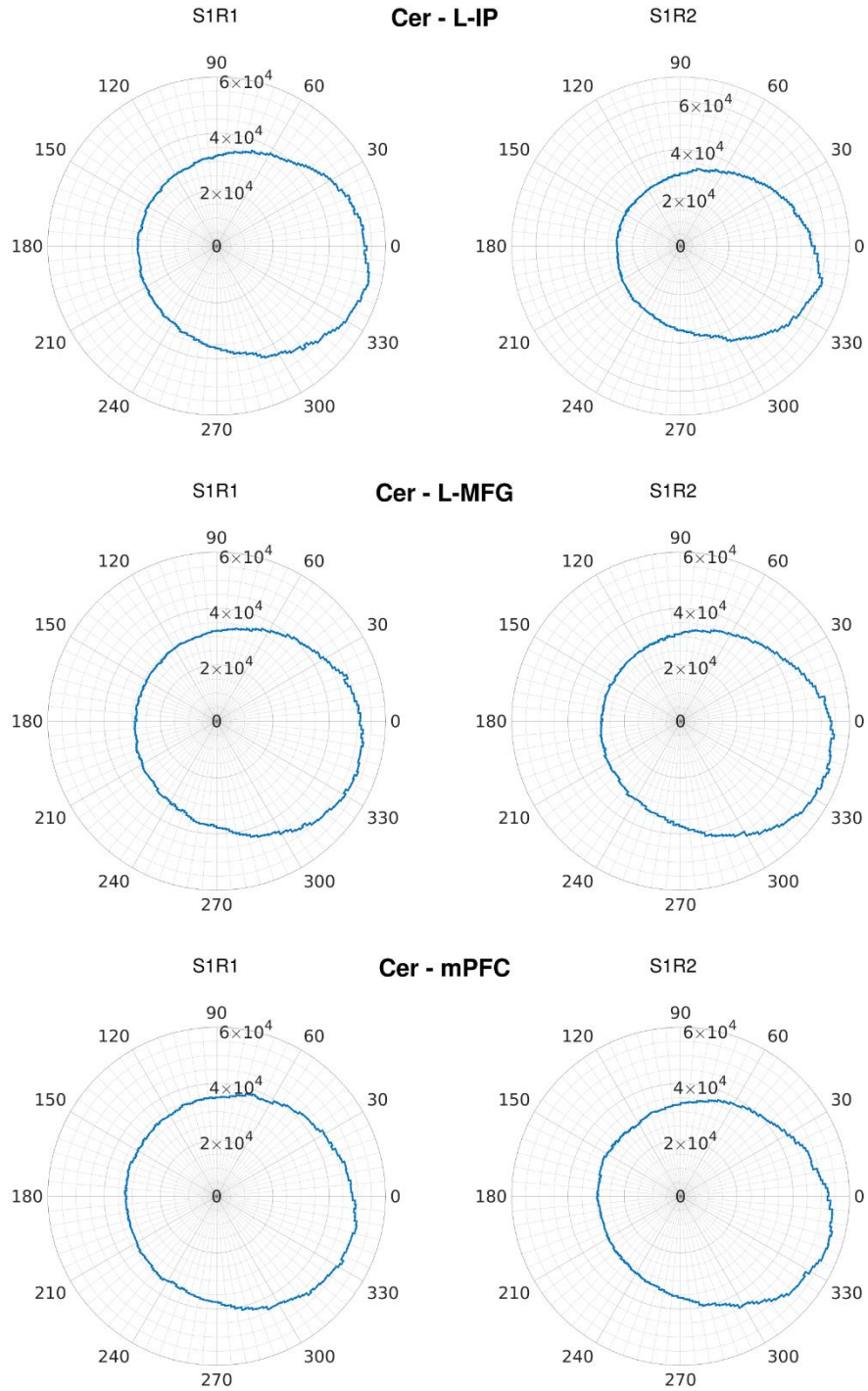
Εικόνα Γ1: Μέσος όρος WTC από όλα τα ζεύγη περιοχών που εξετάστηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5. *Συντομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

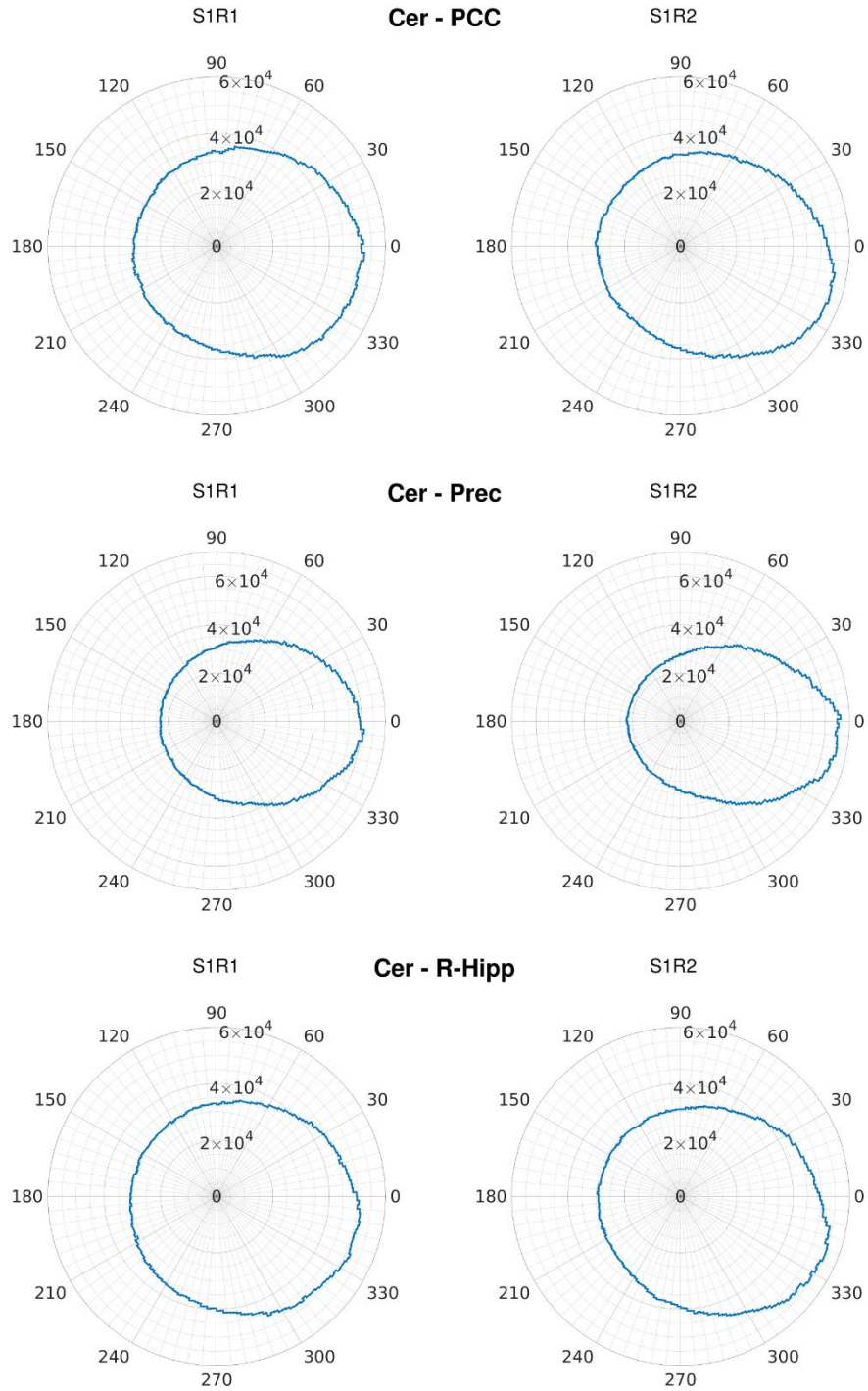
Γ2. Σχετική φάση σε επίπεδο ομάδας

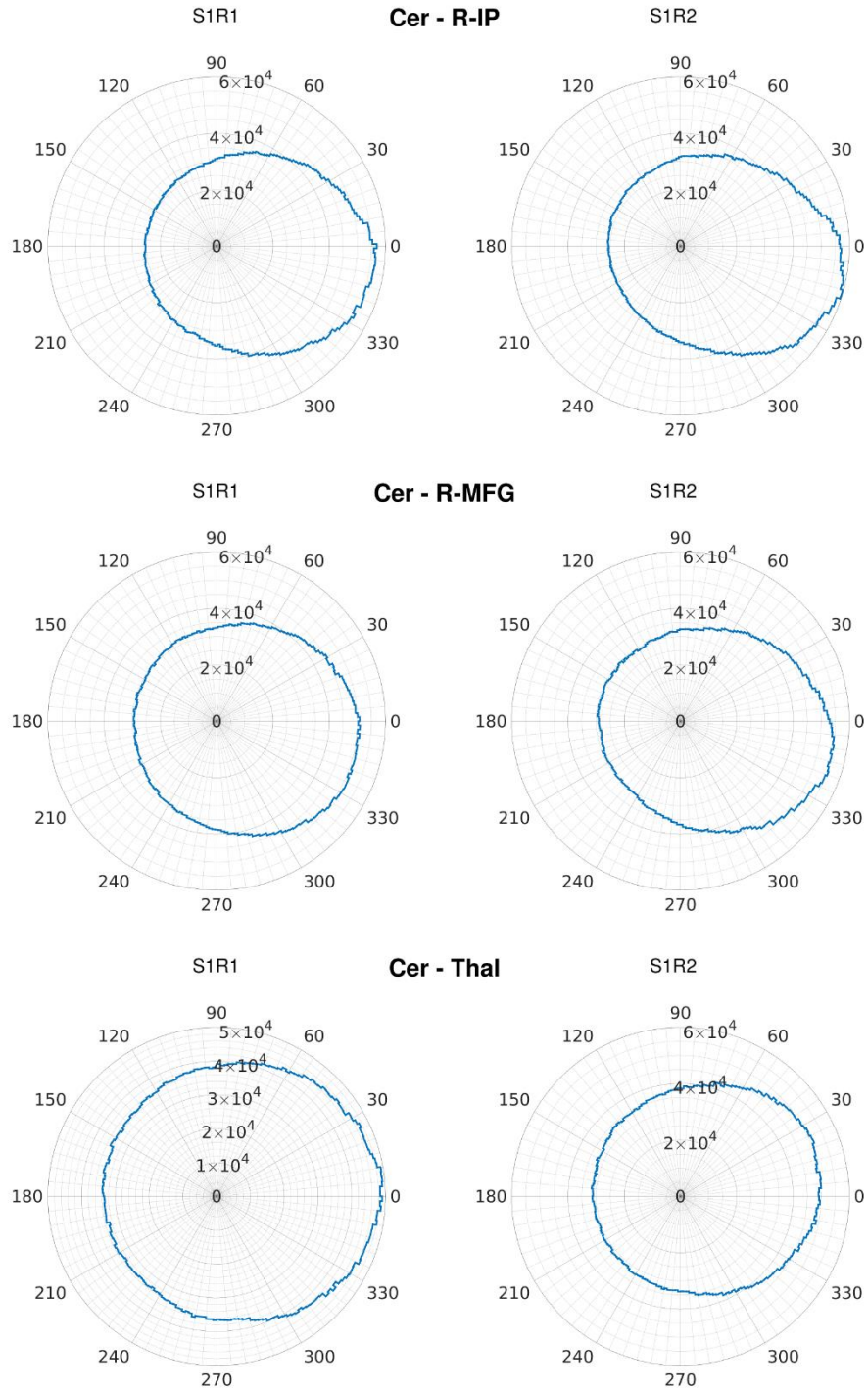
Παρακάτω (Εικόνα Γ2) παρουσιάζονται για σκοπούς πληρότητας, πολικά ιστογράμματα της σχετικής φάσης χρησιμοποιώντας τα σύνολα δεδομένων S1R1 (αριστερά) και S1R2 (δεξιά) και όλα τα ζεύγη (78) περιοχών που αναλύθηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5.

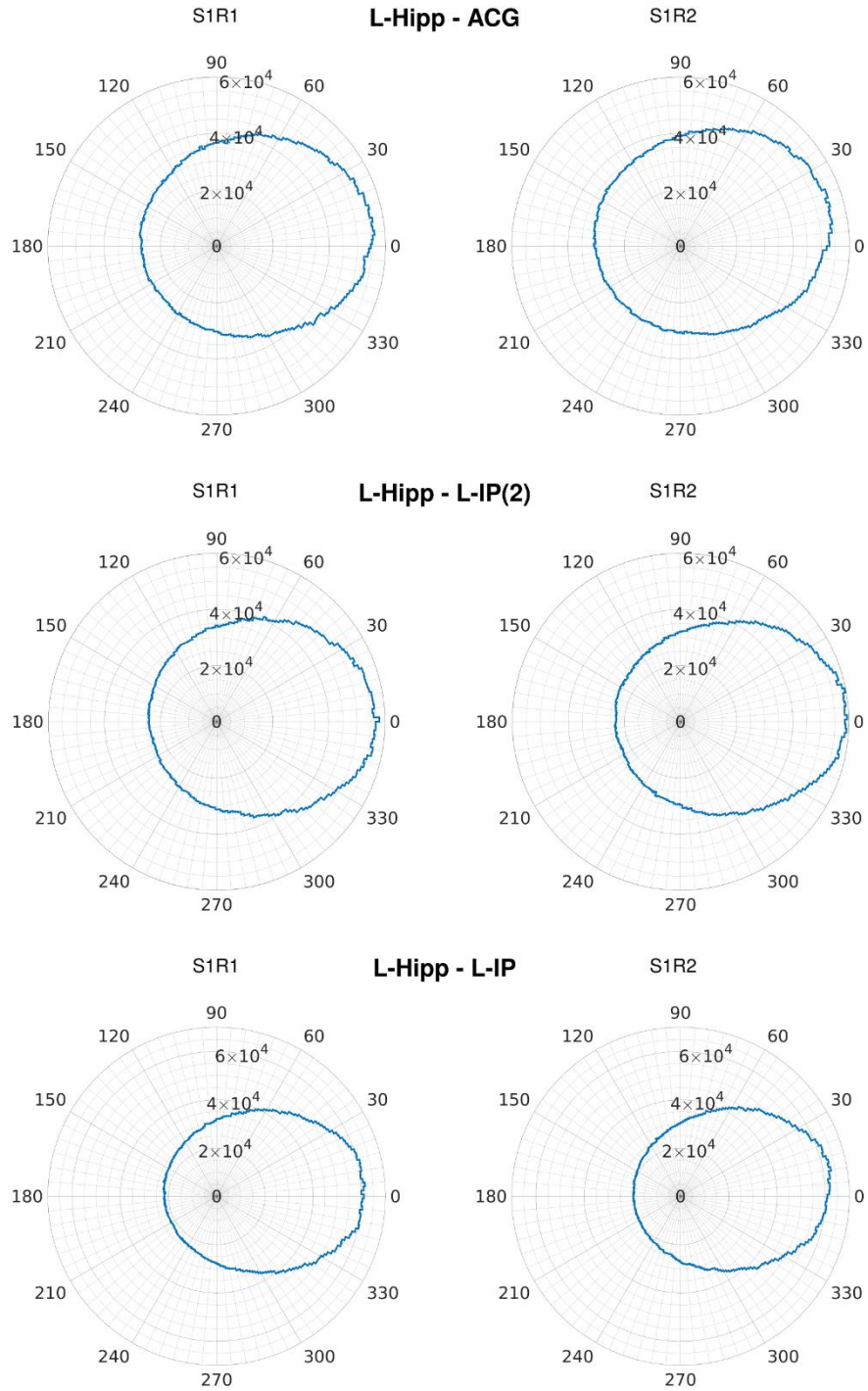


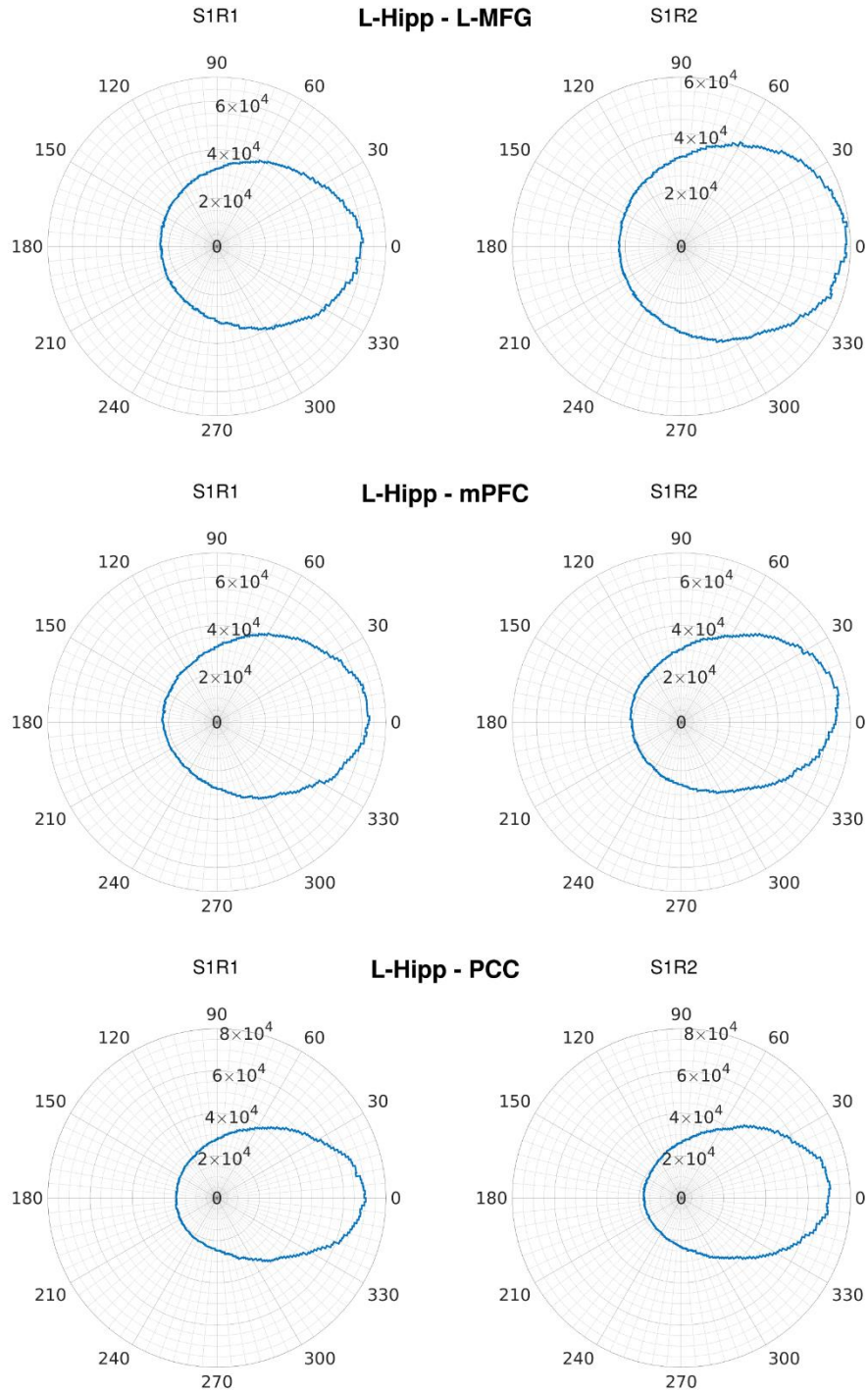


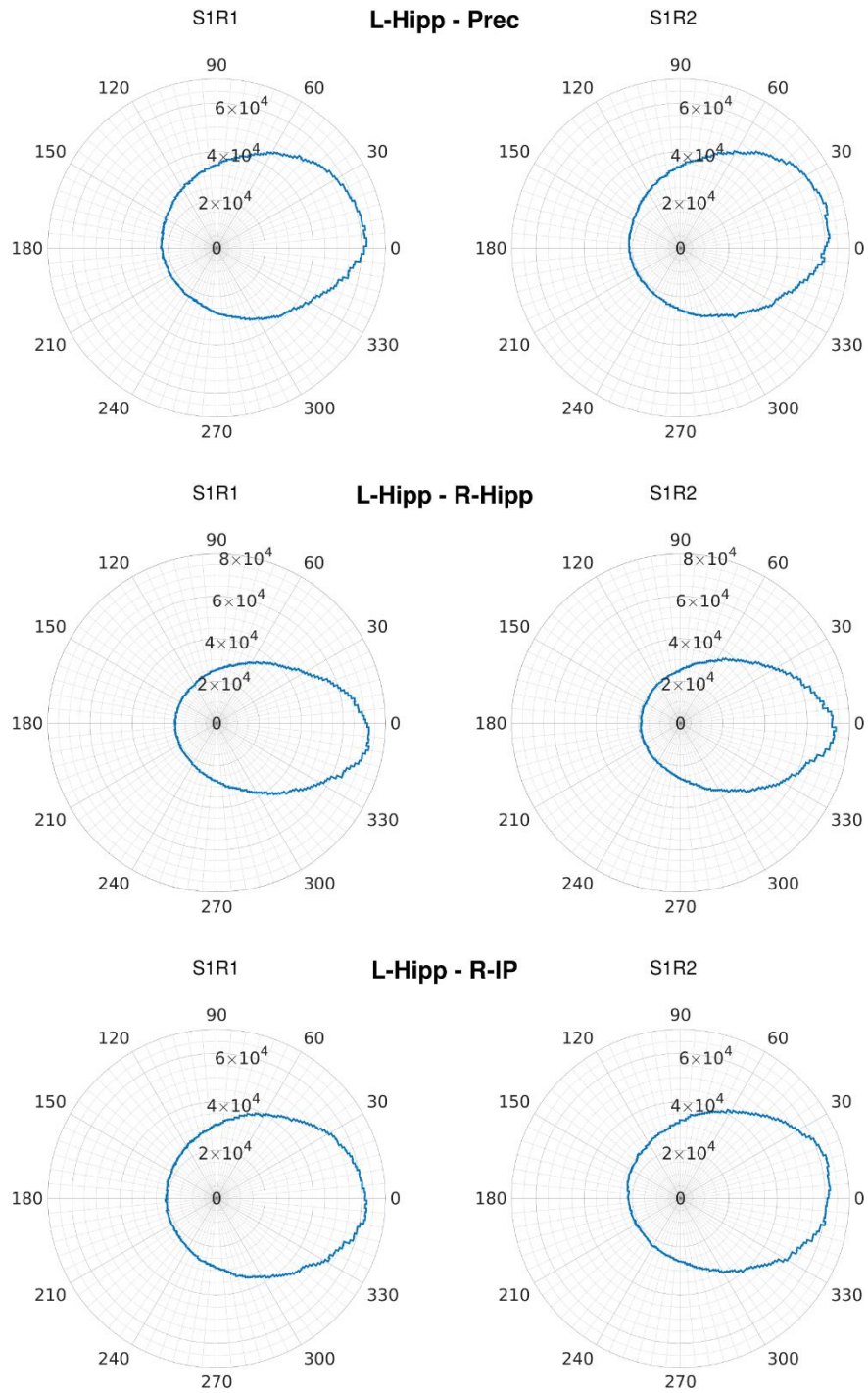


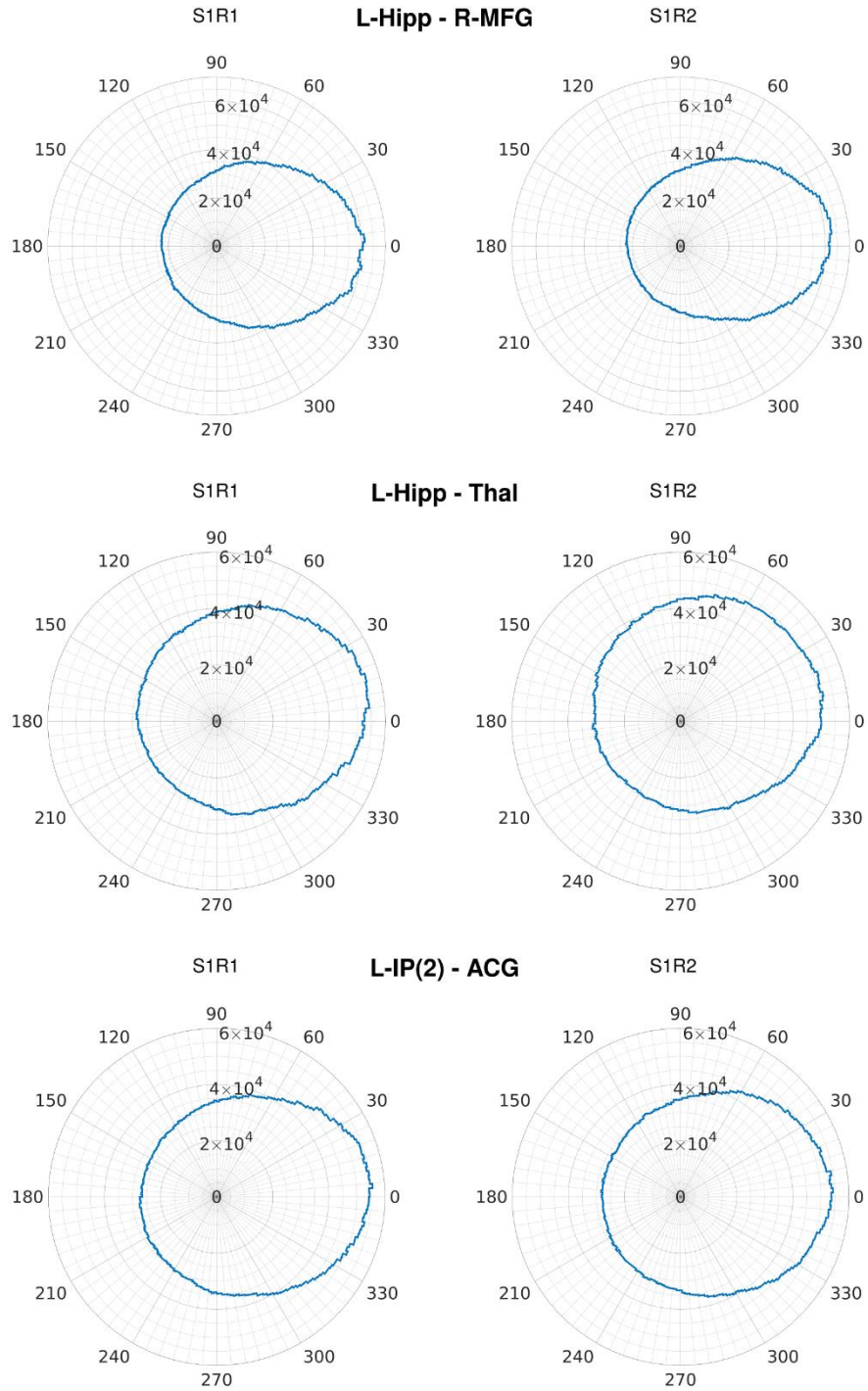


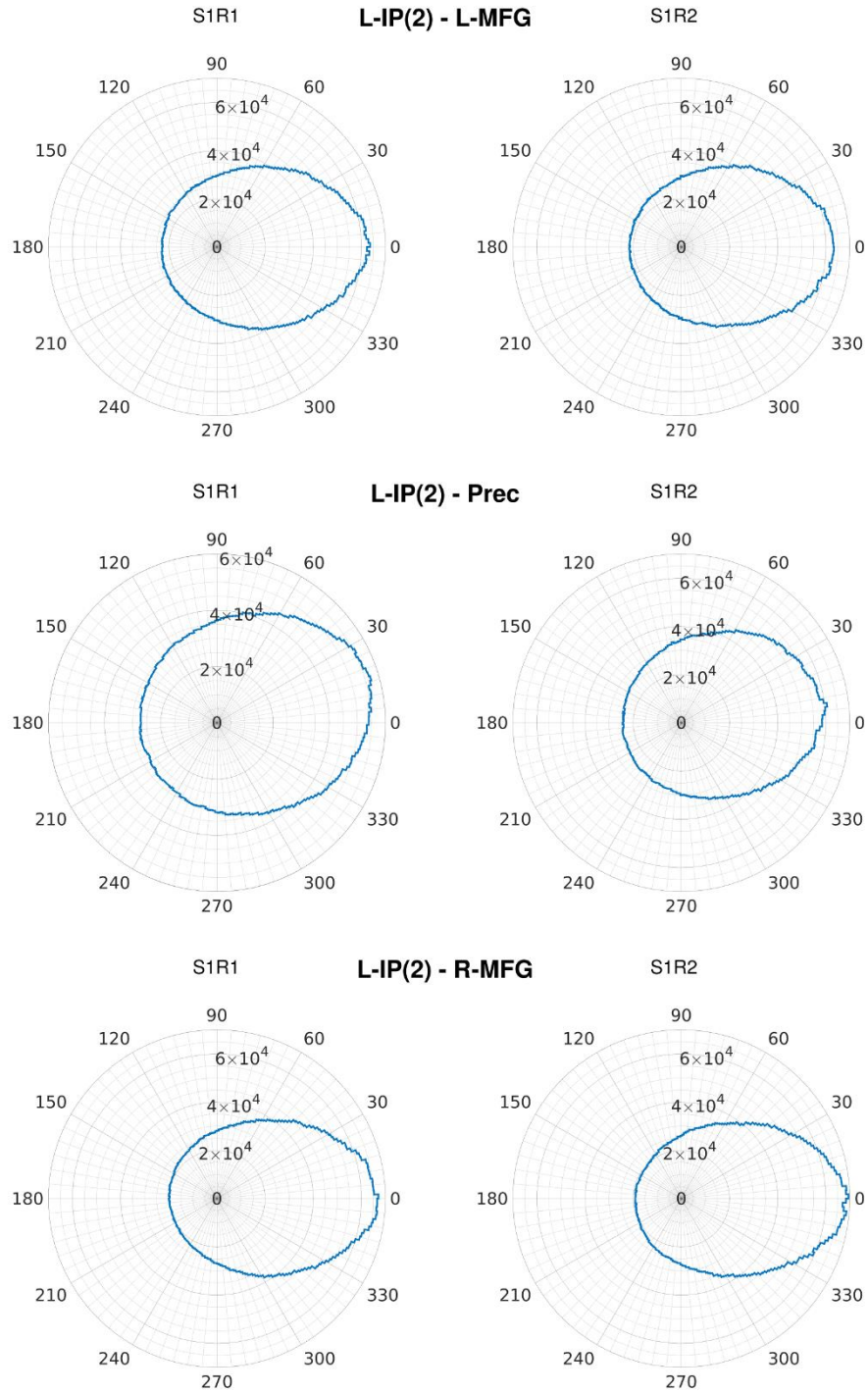


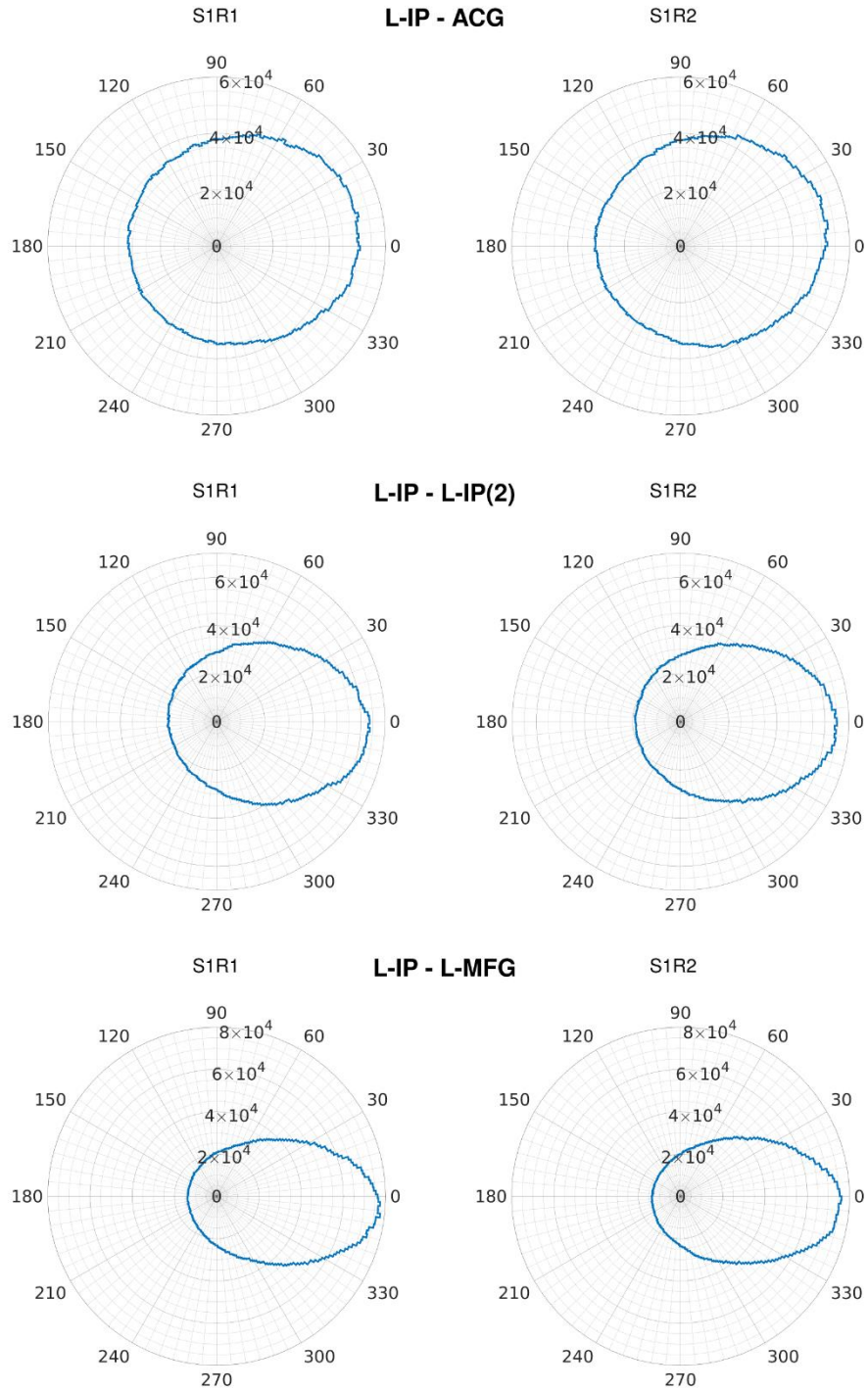


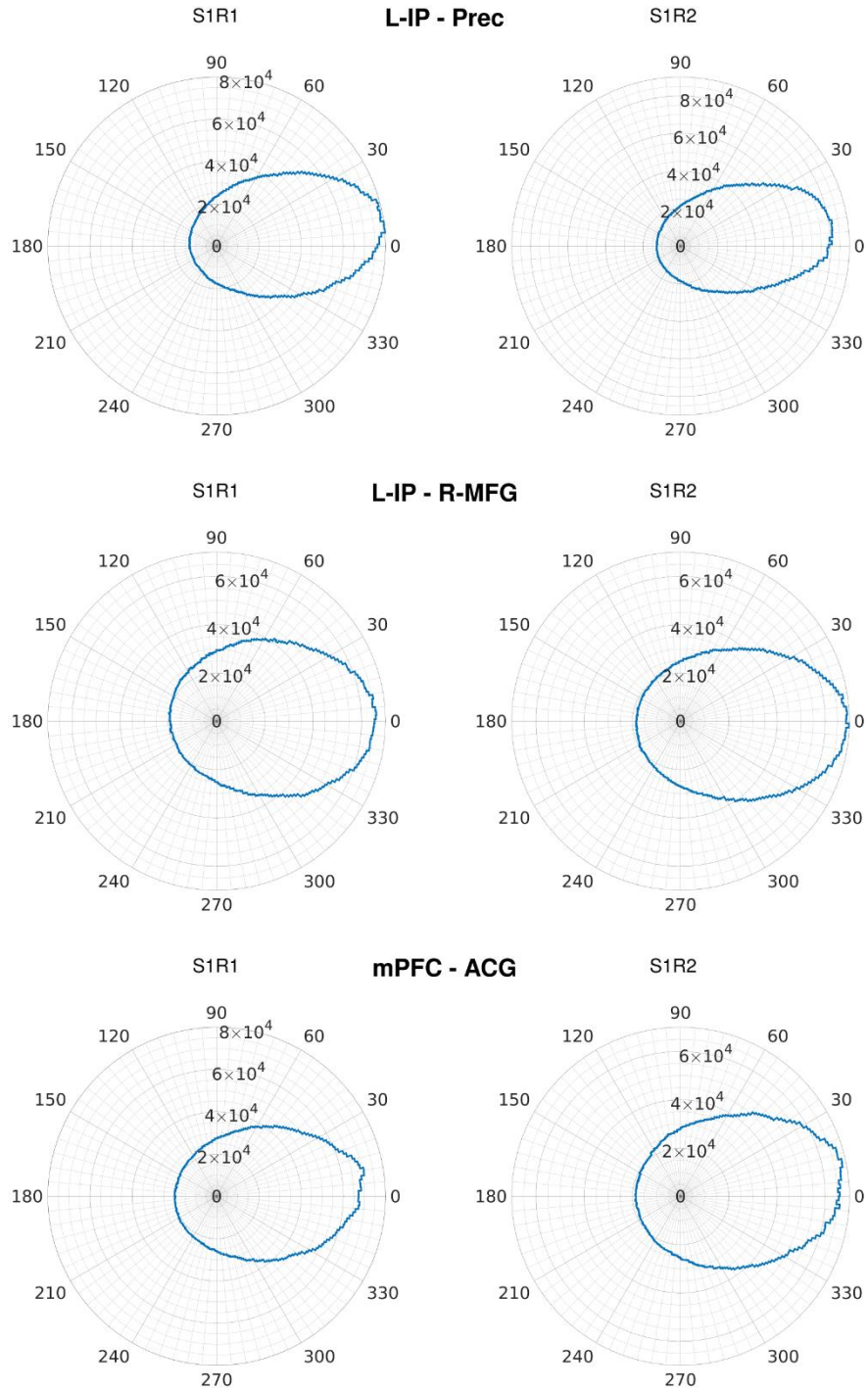


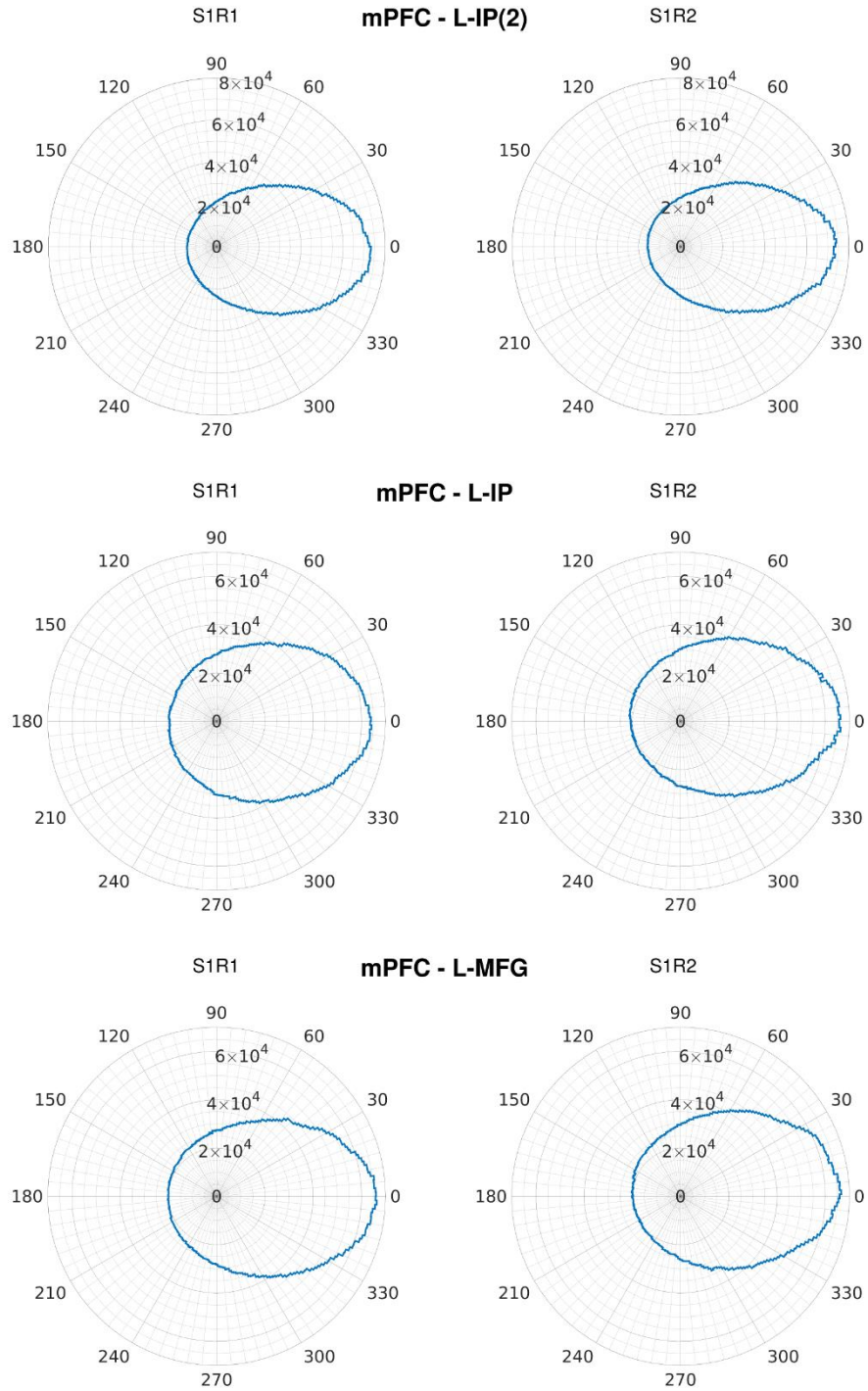


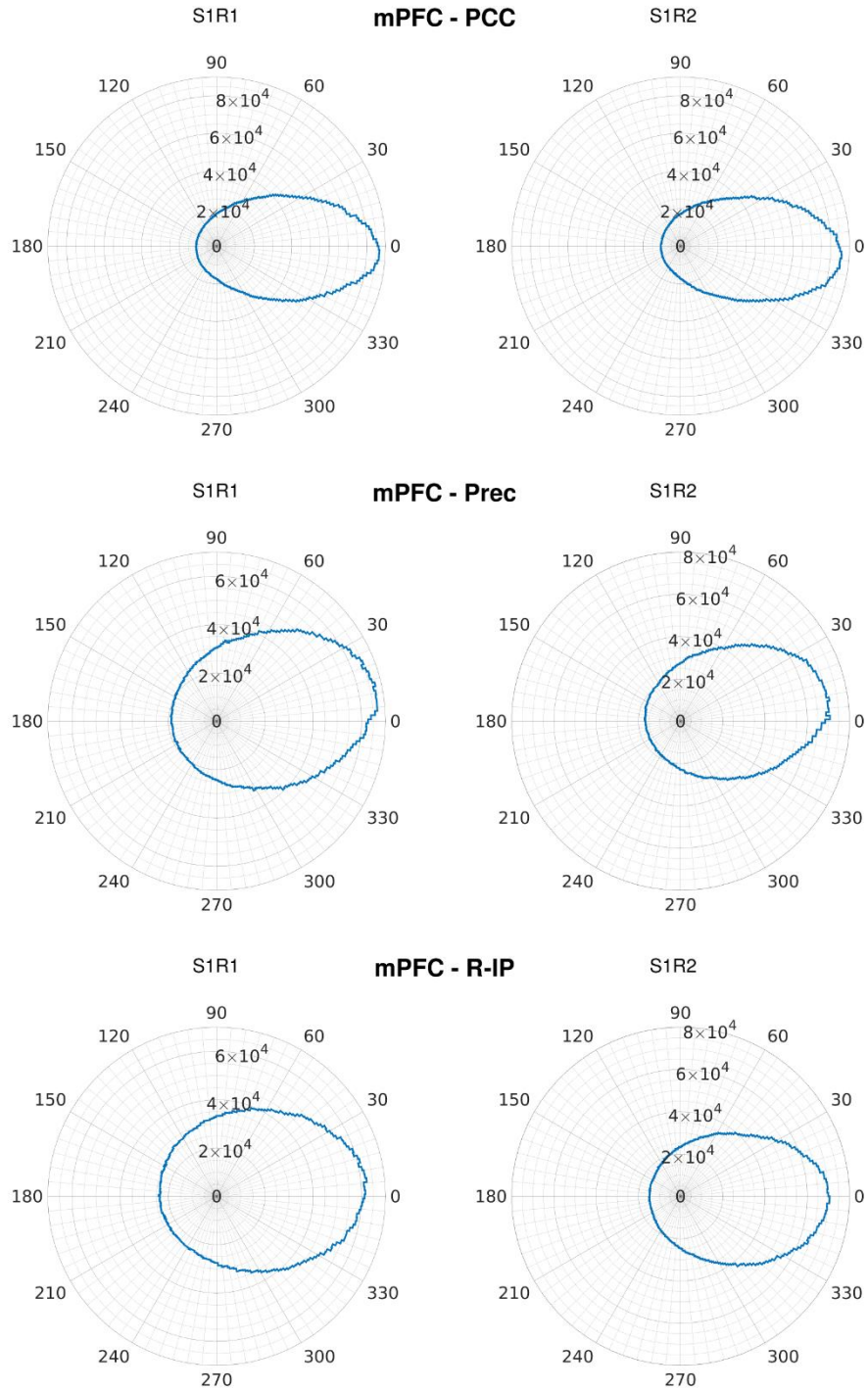


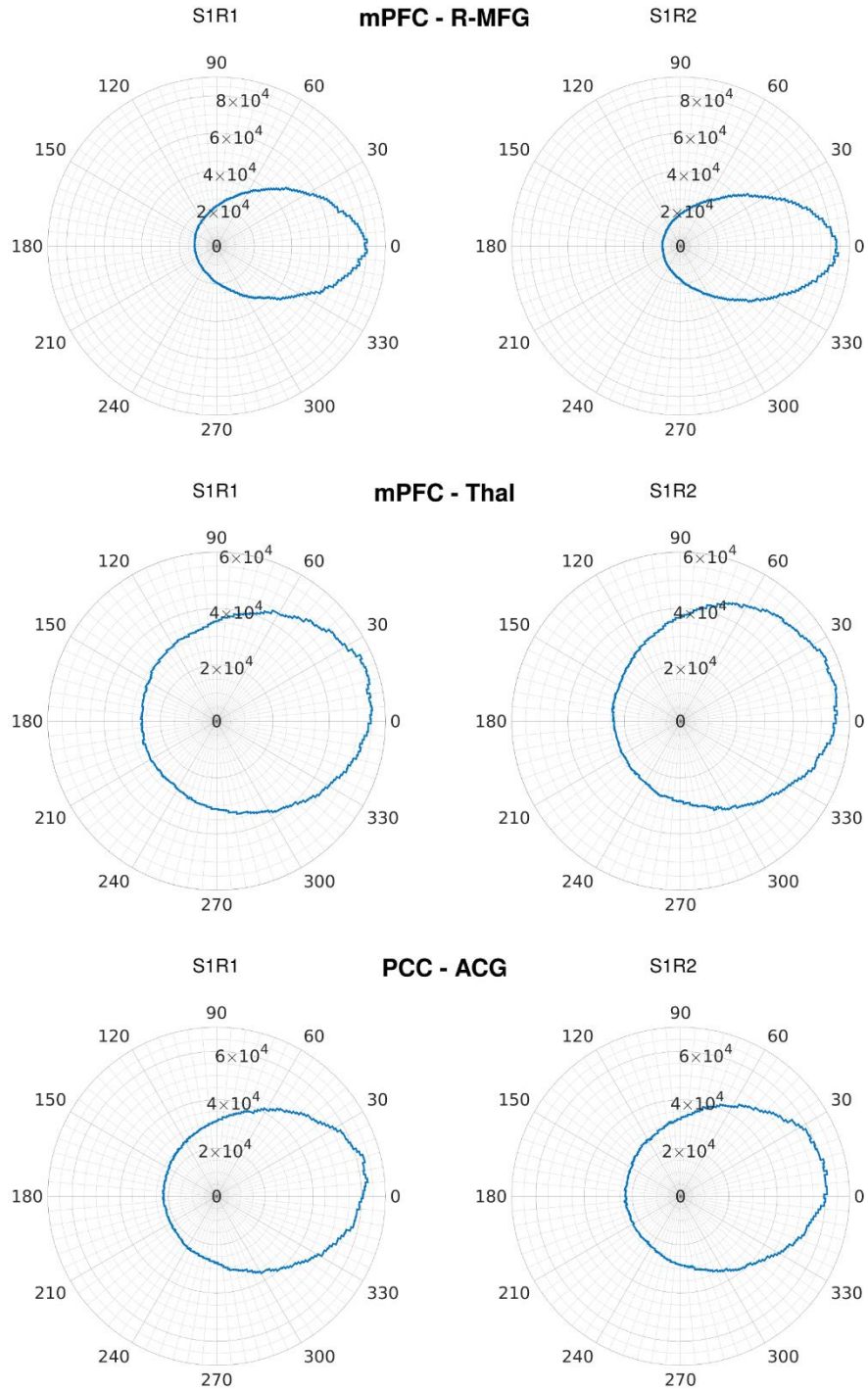


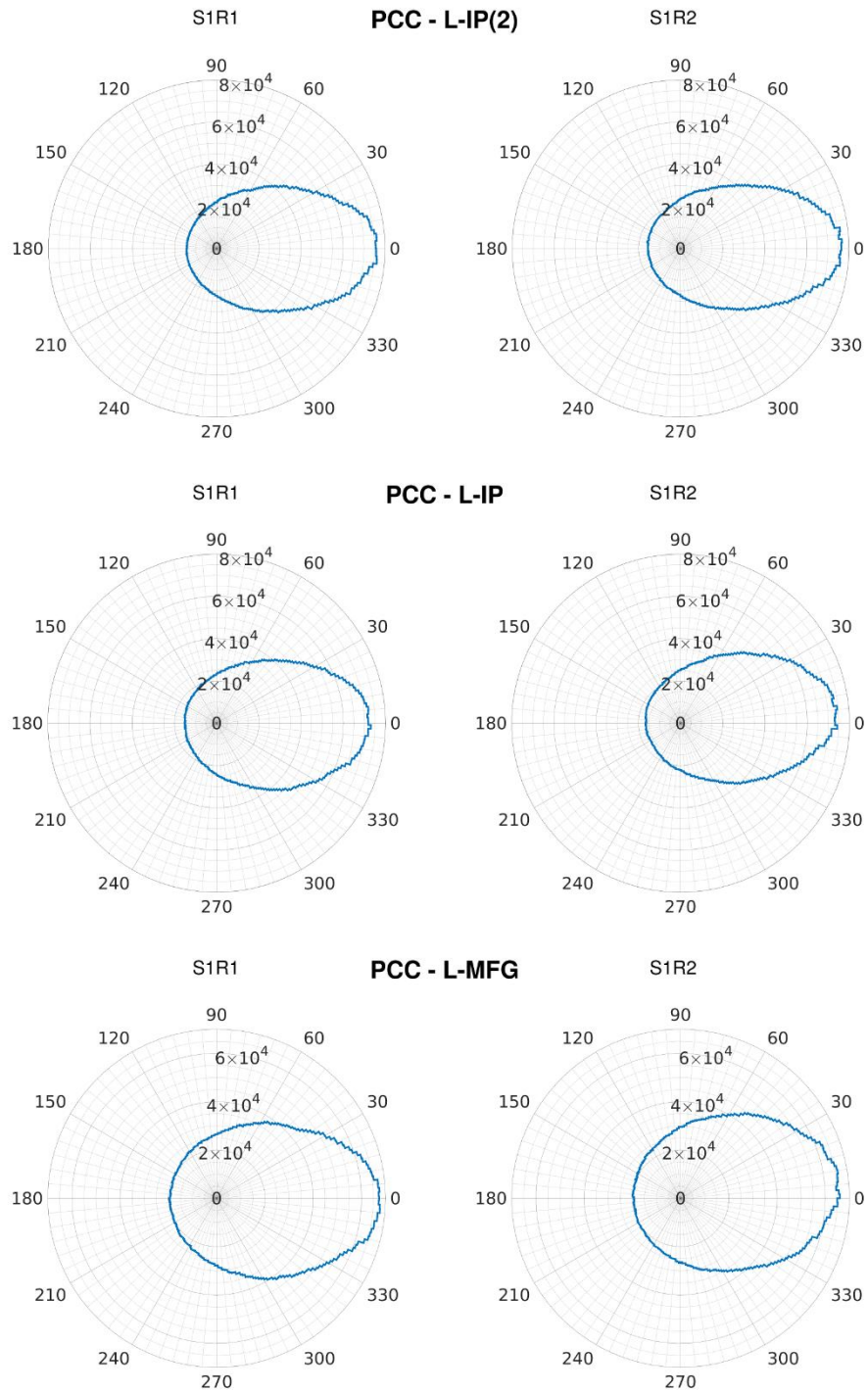


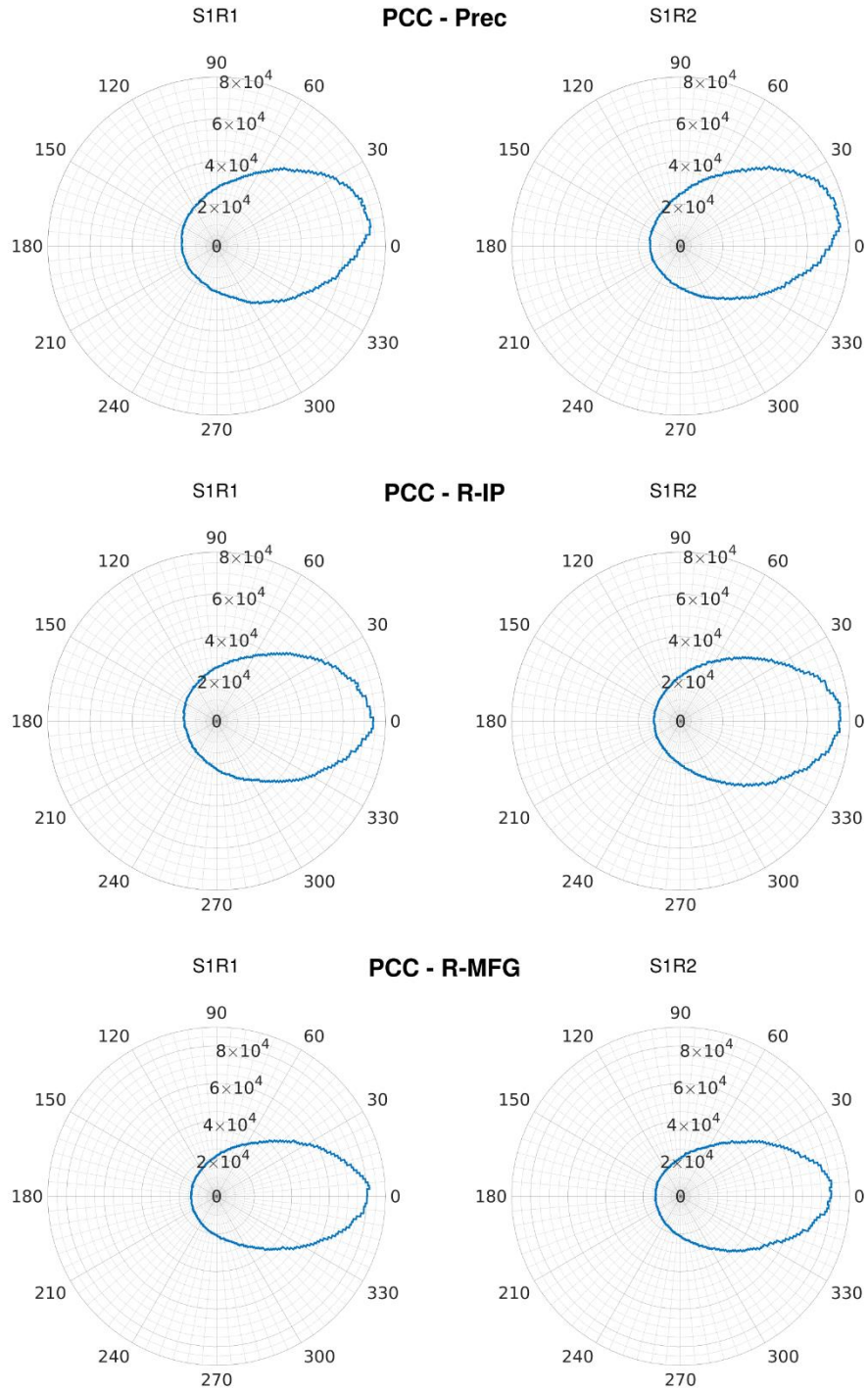


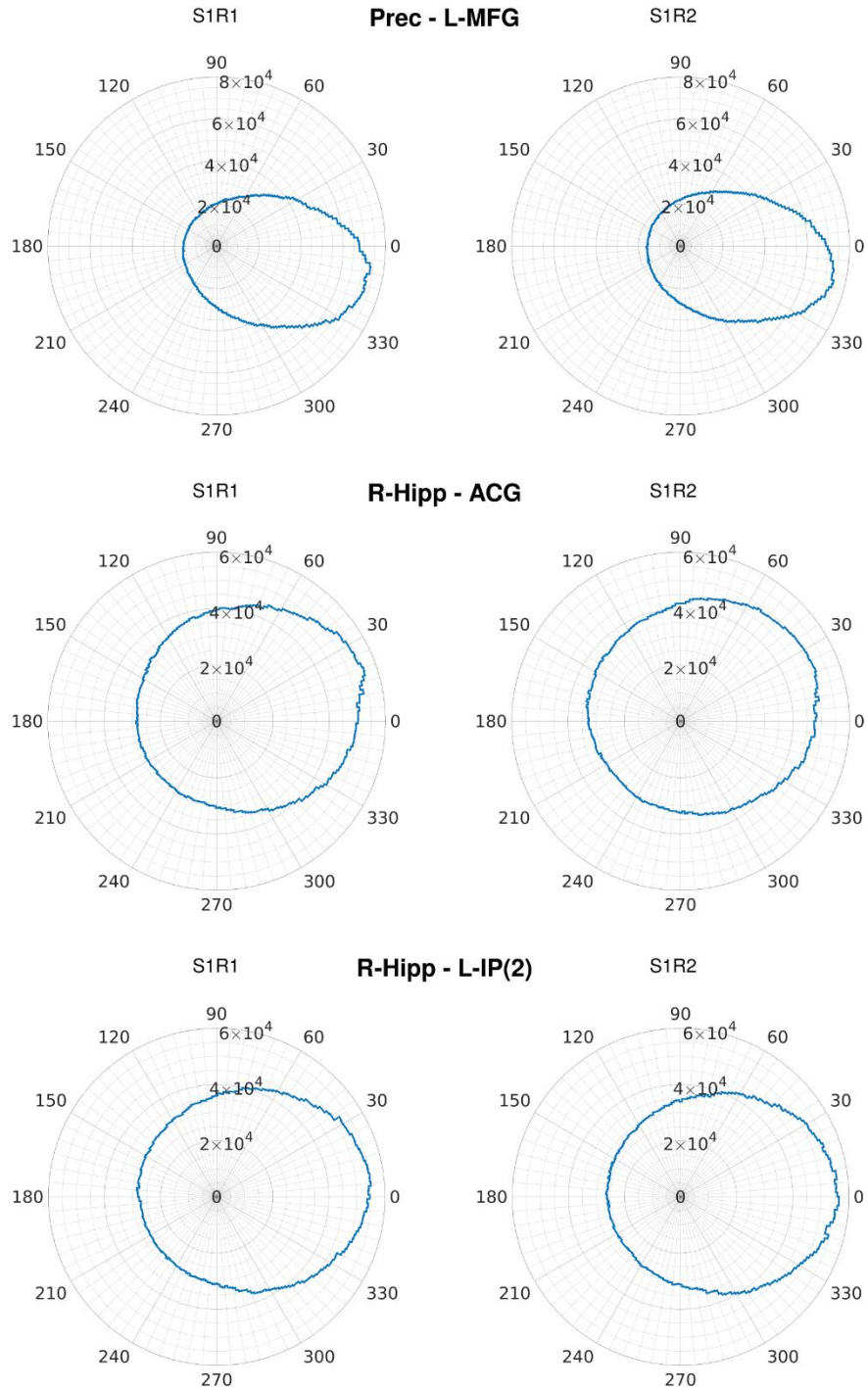


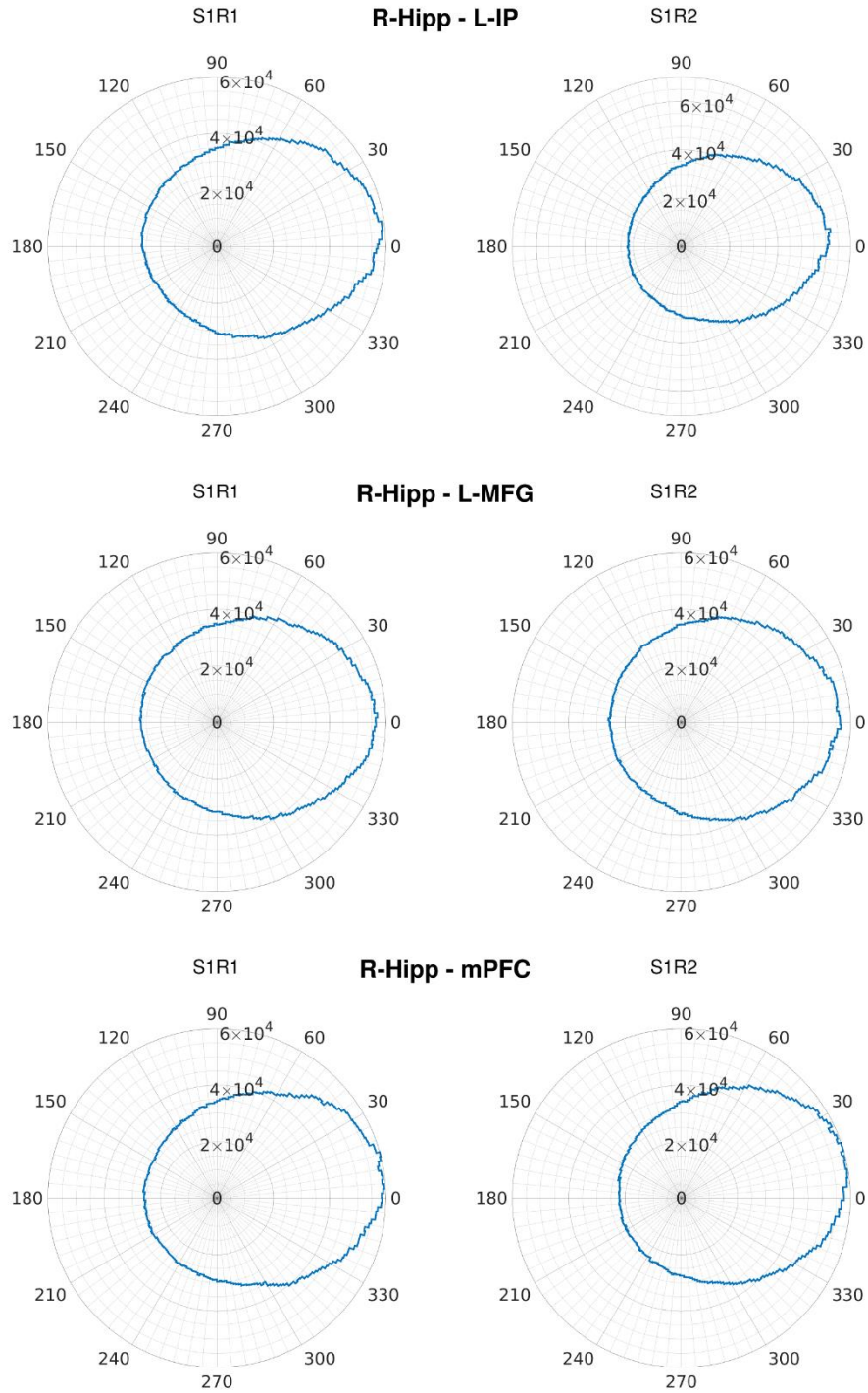


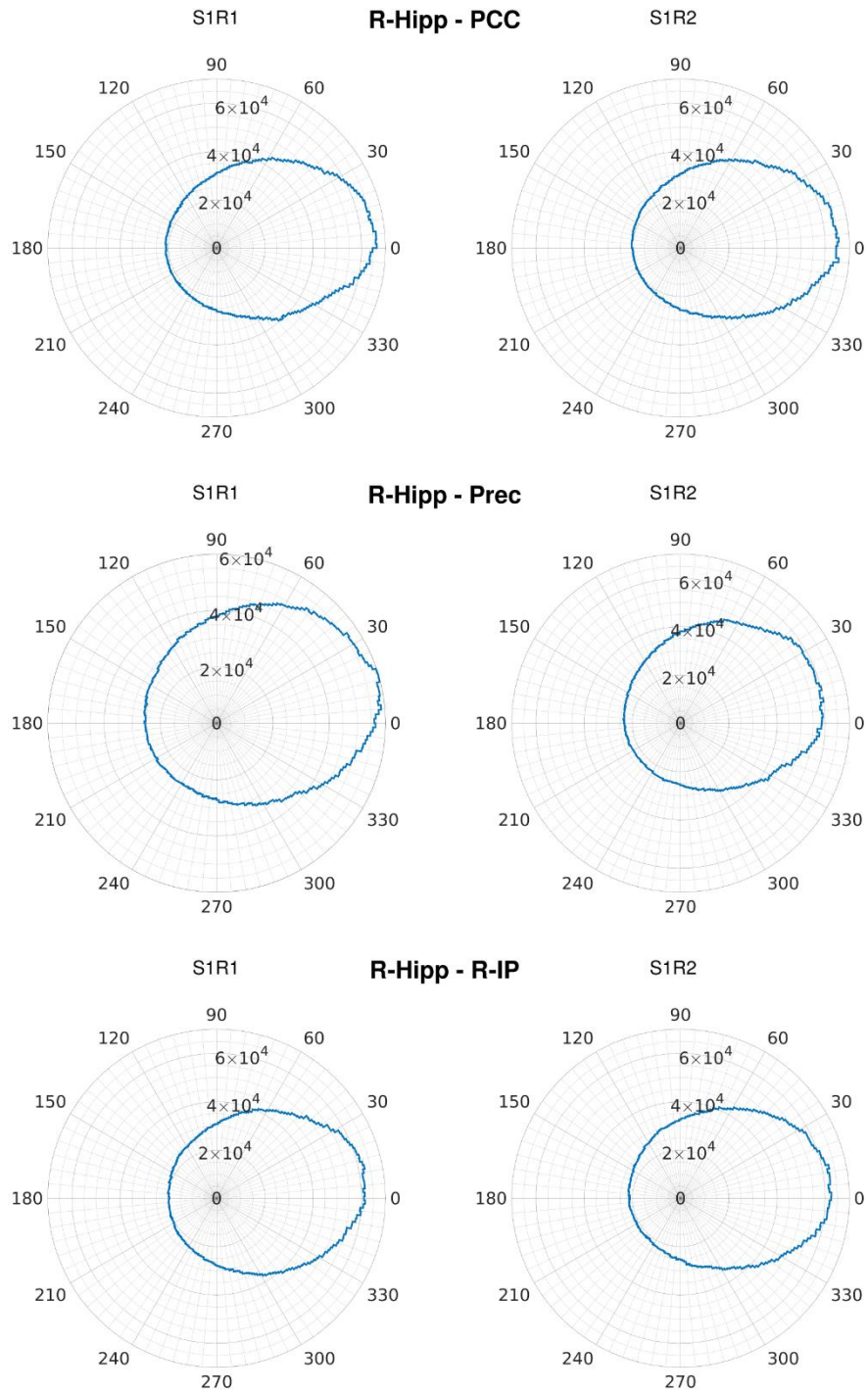


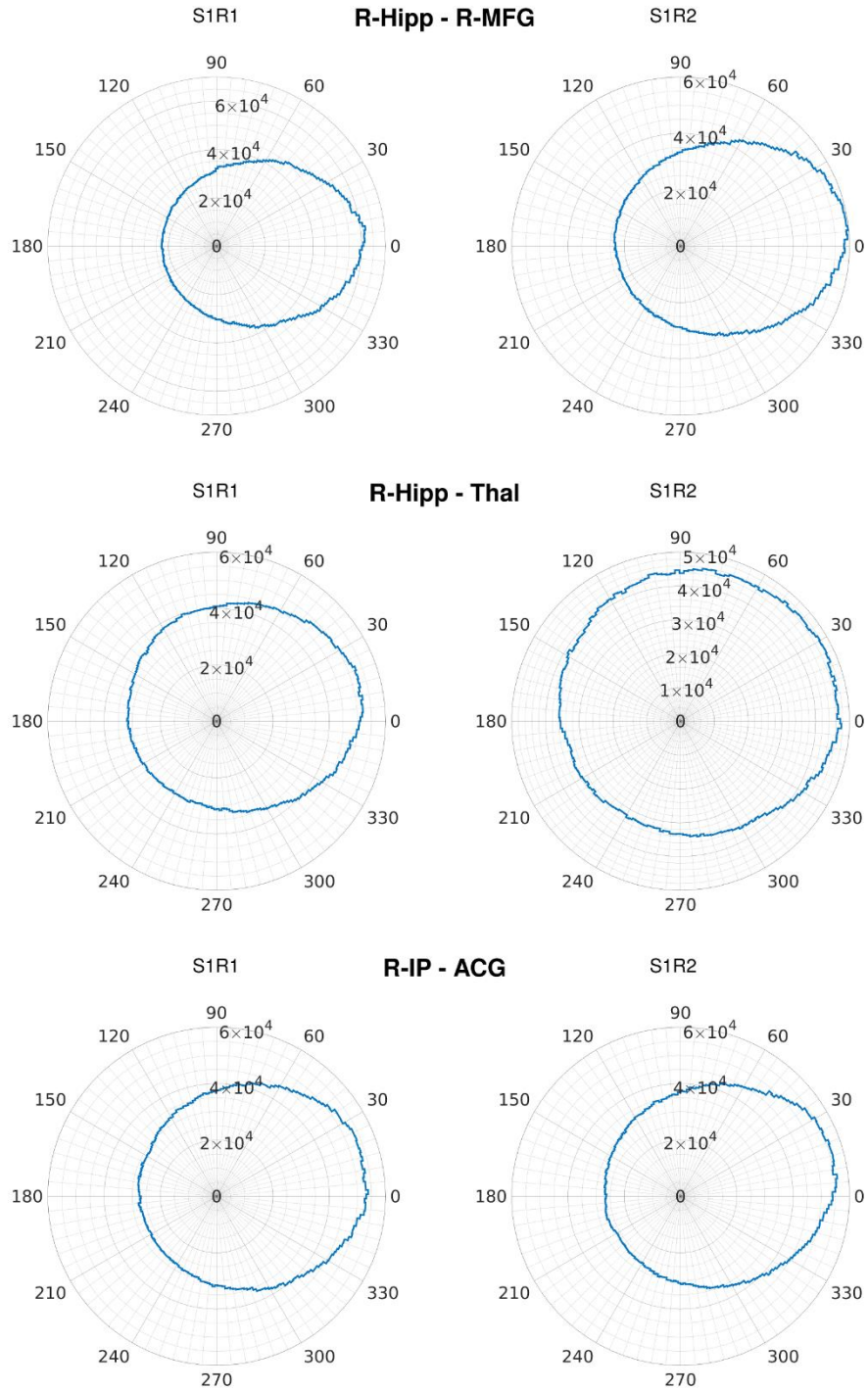


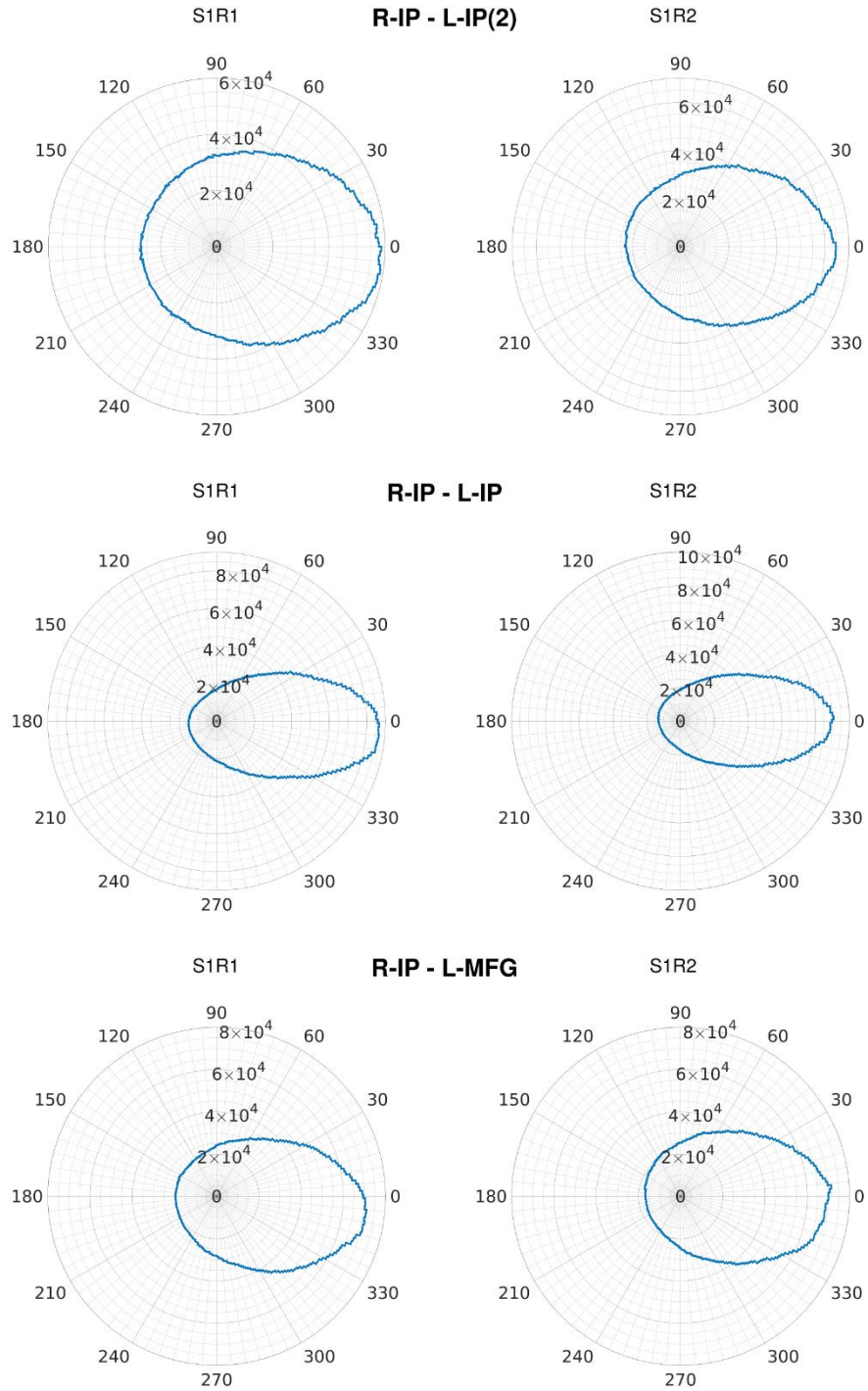


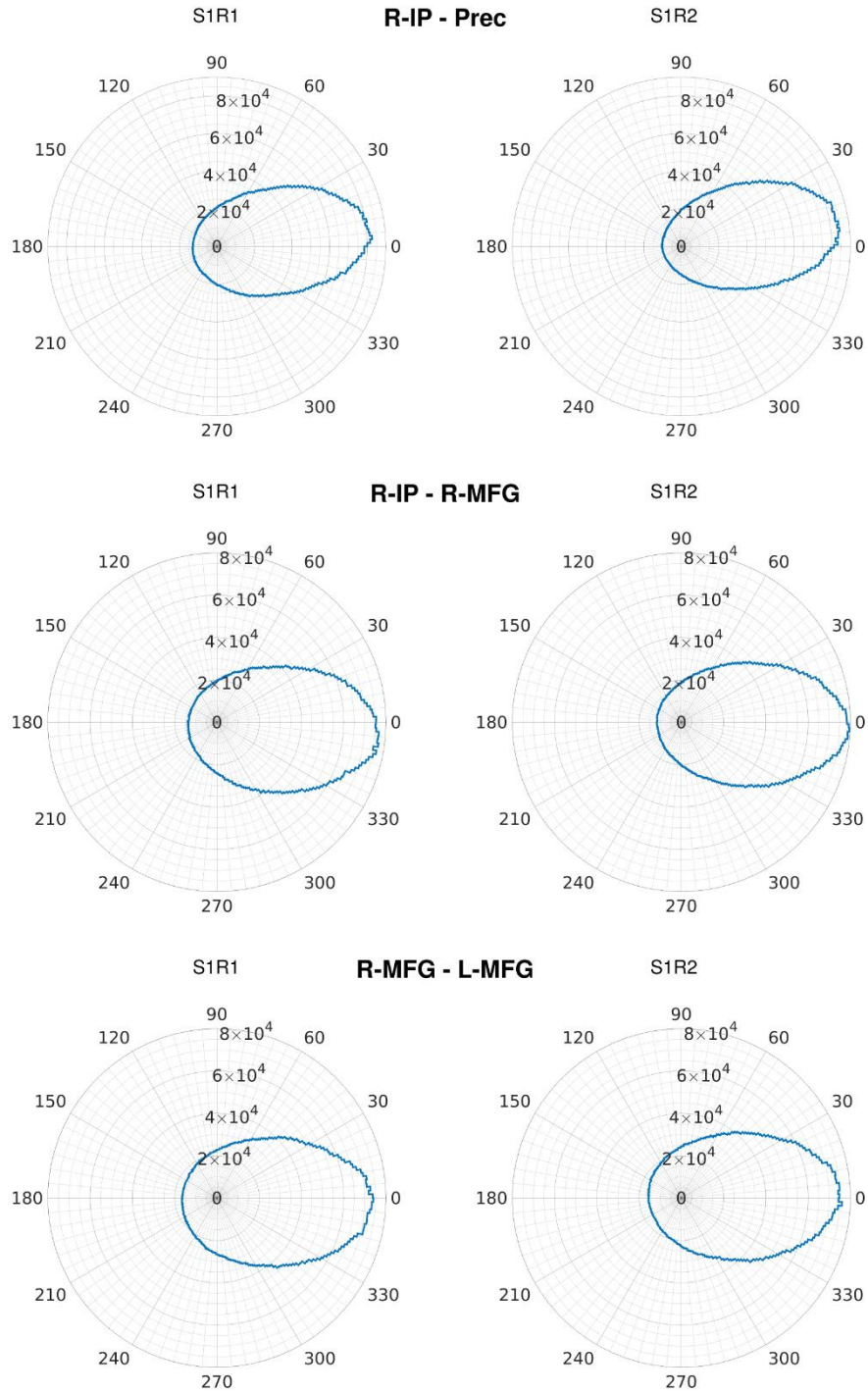


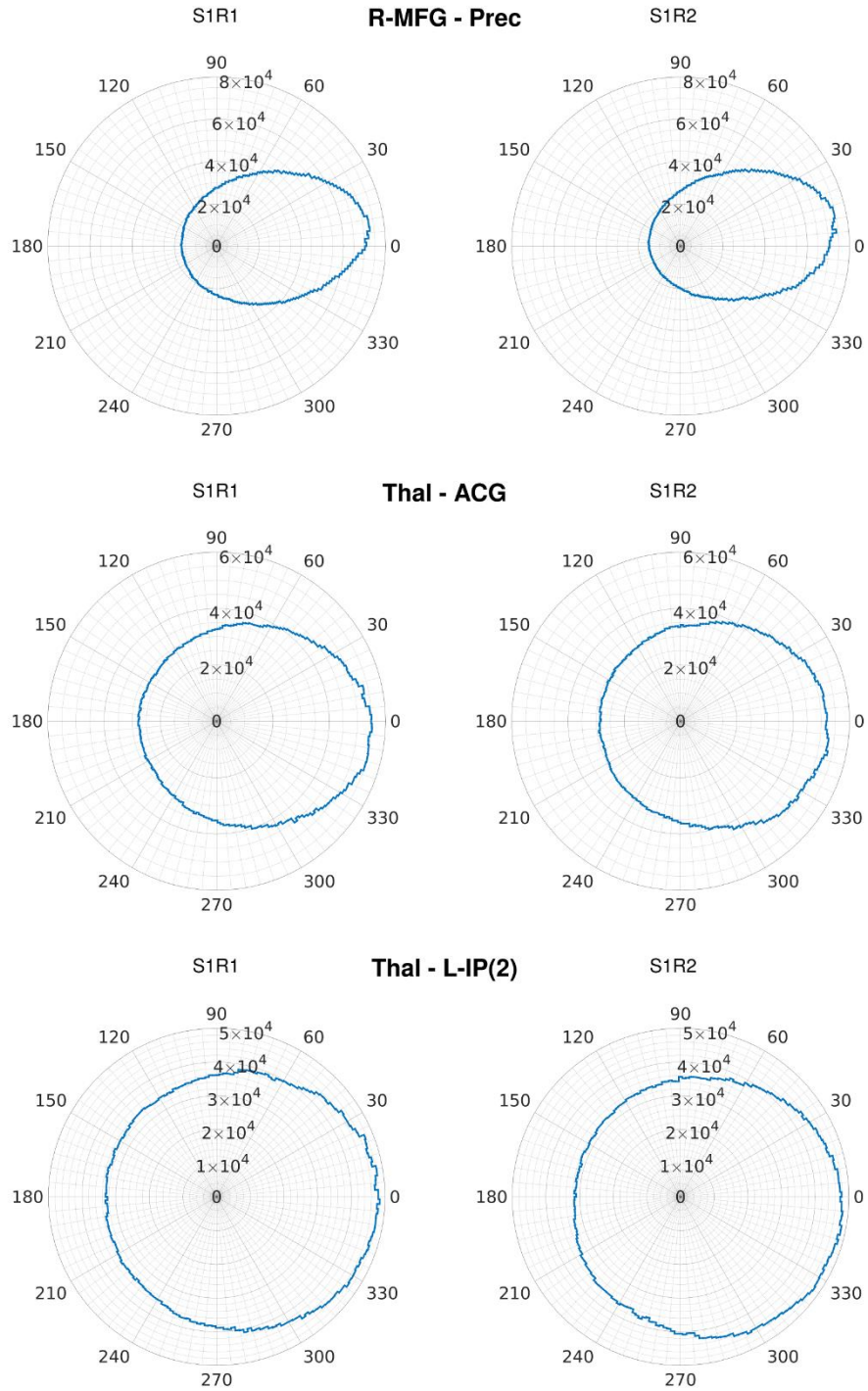


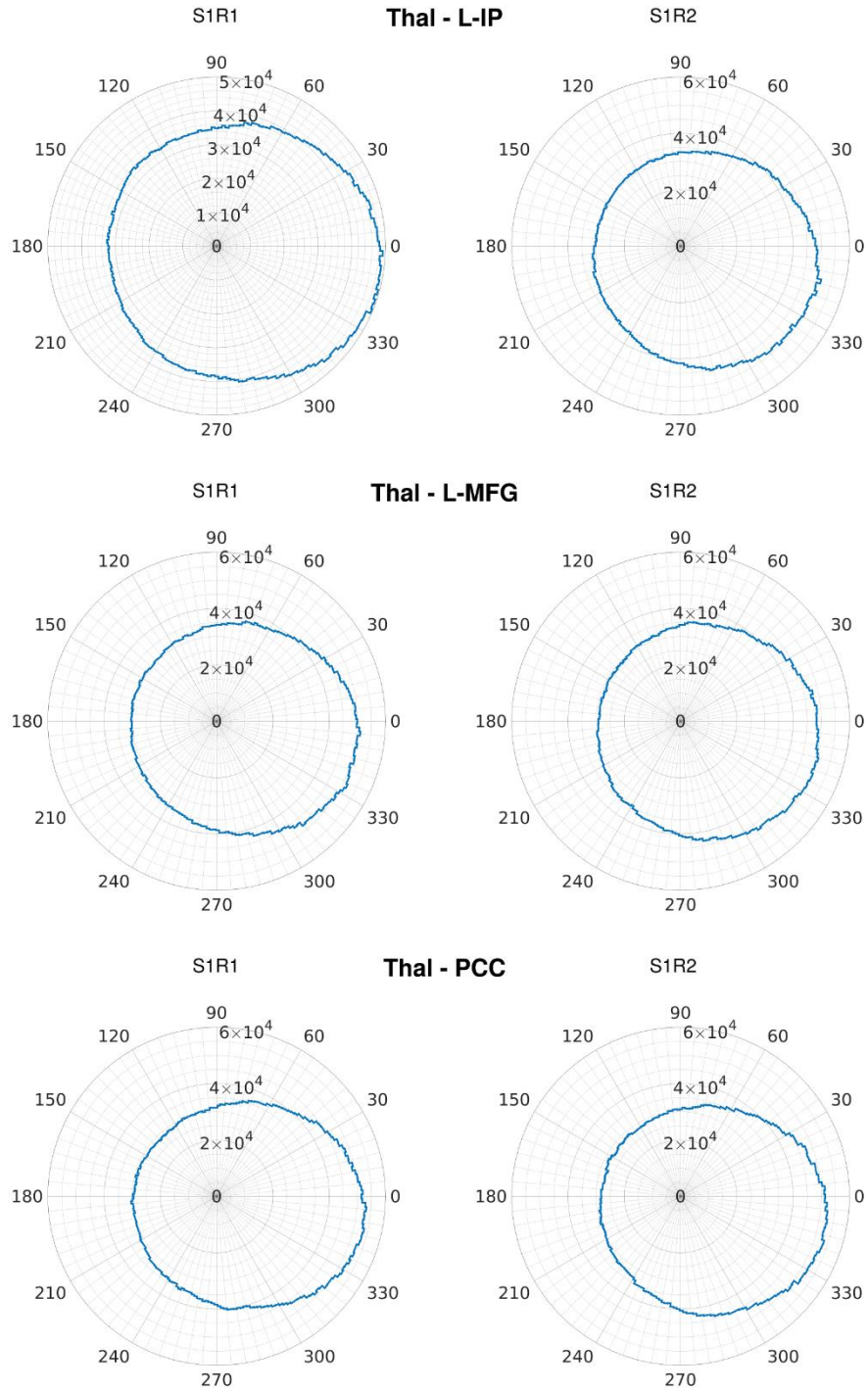


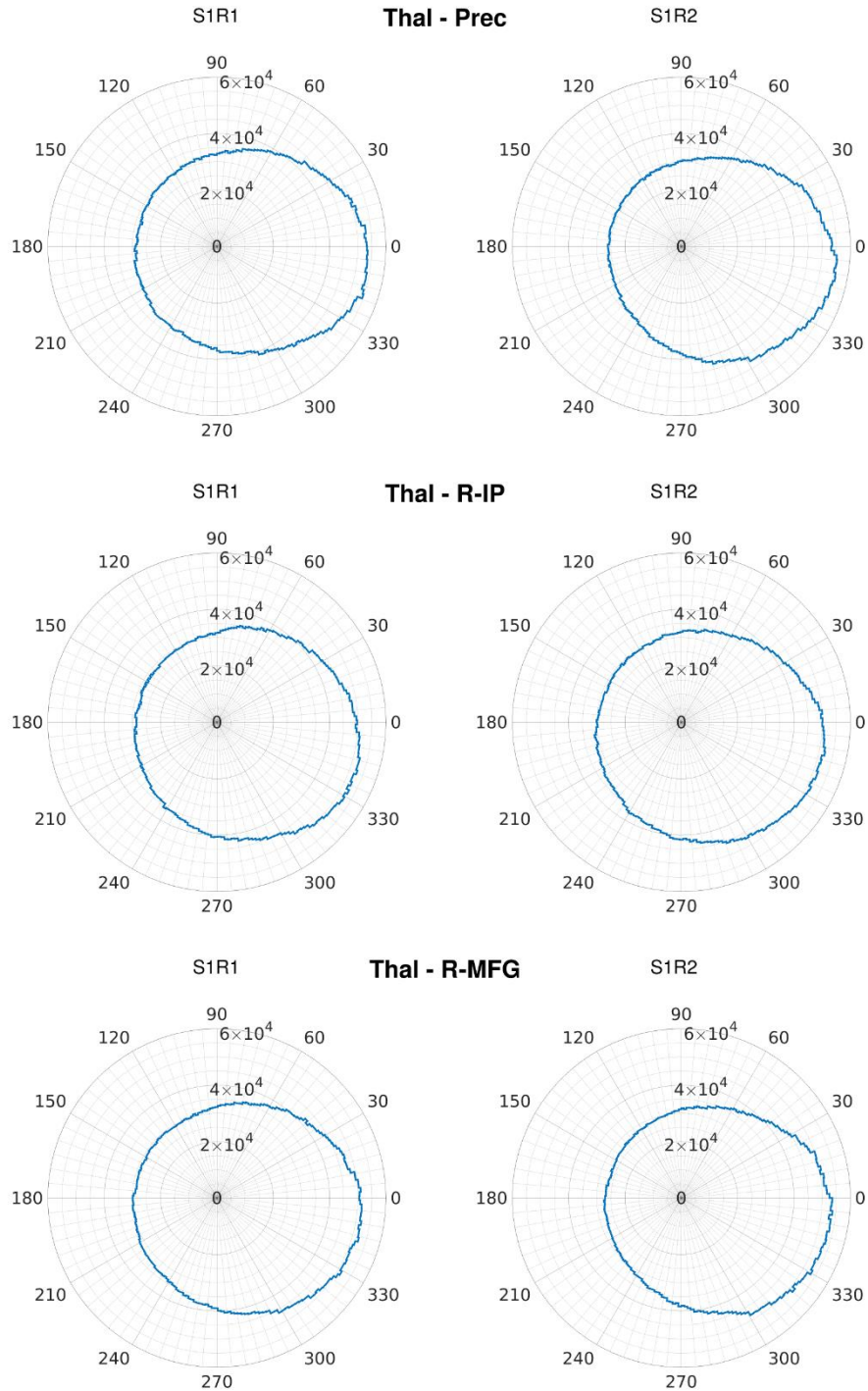








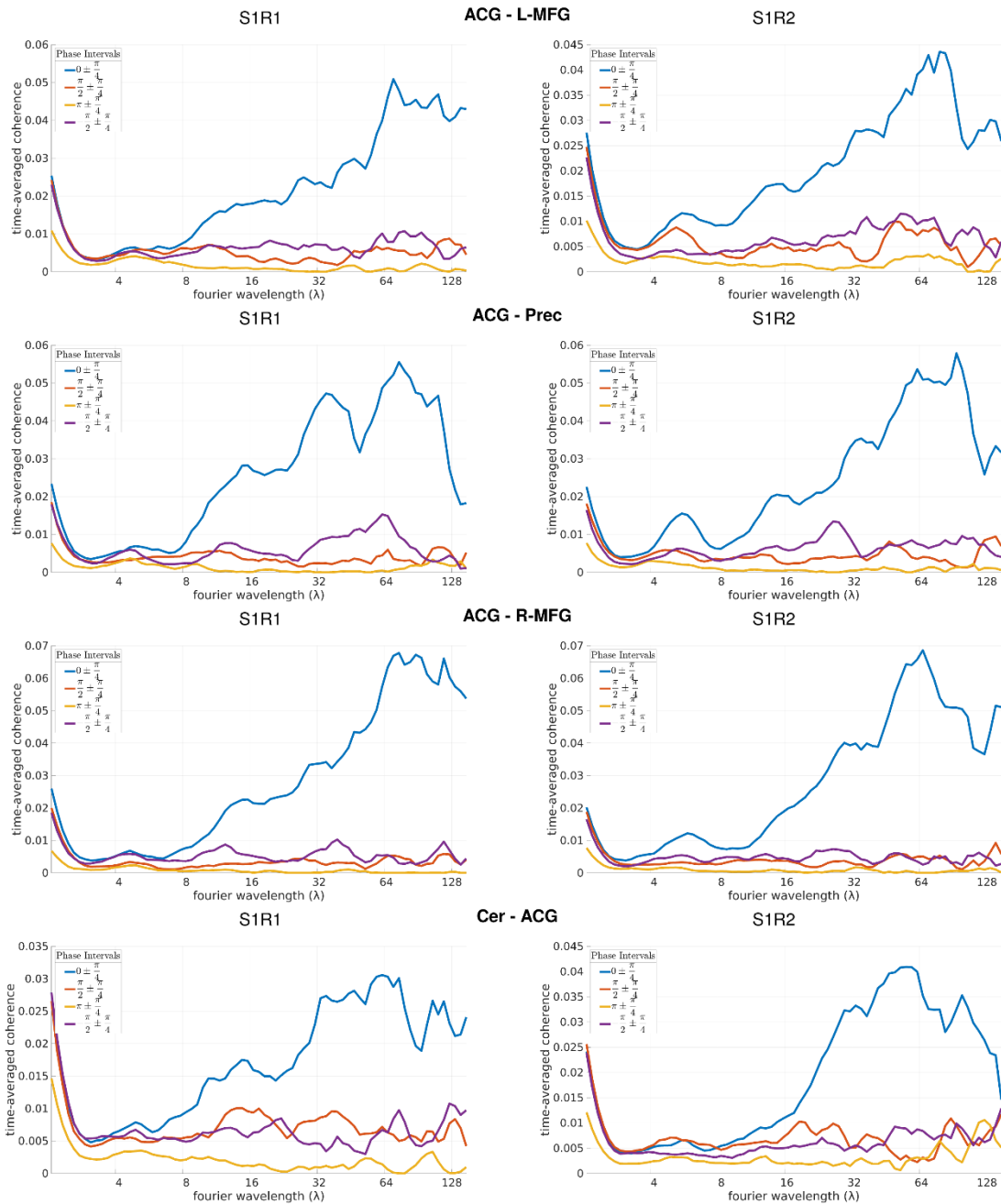


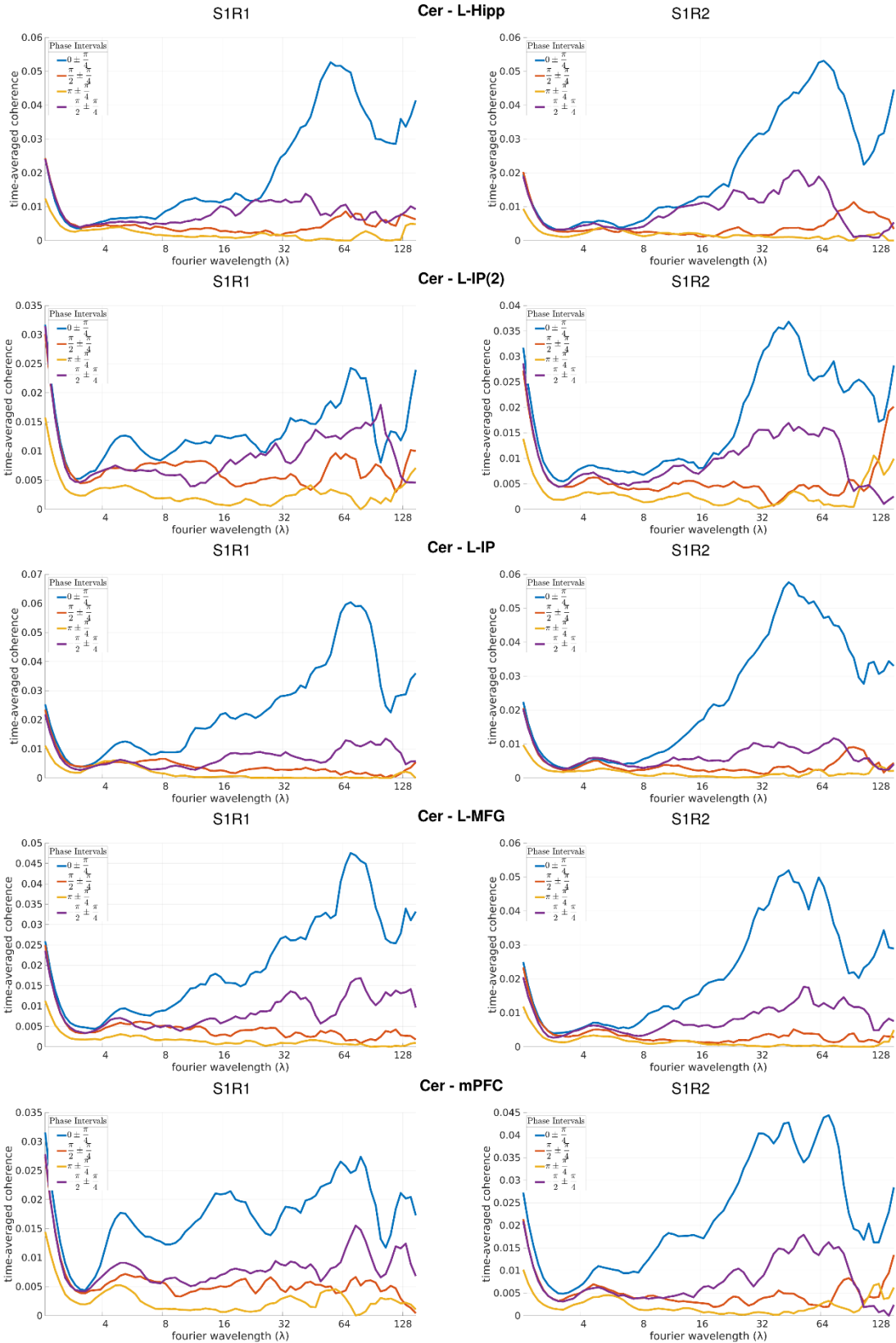


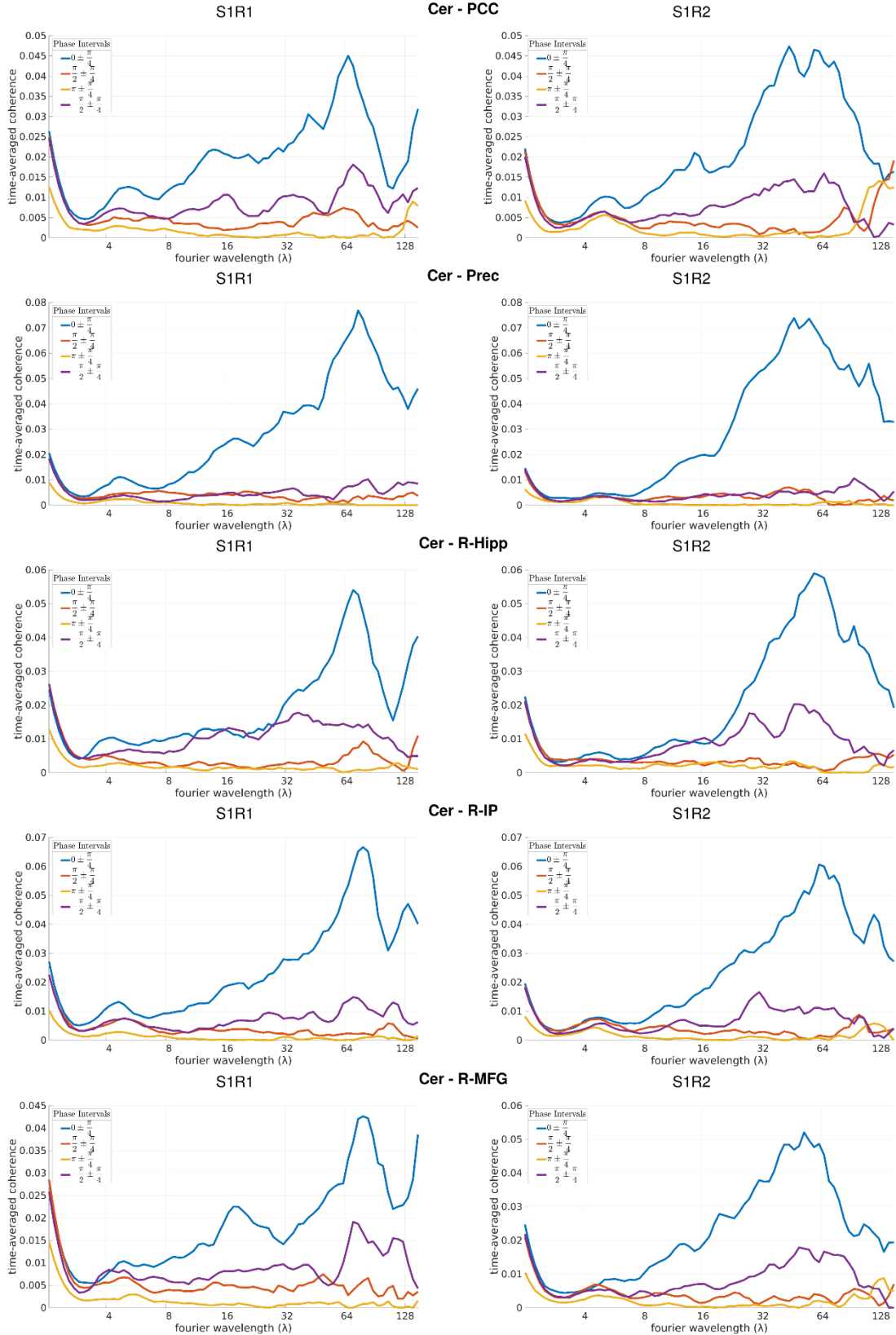
Εικόνα Γ2: Πολικά ιστογράμματα της σχετικής φάσης για όλα τα ζεύγη περιοχών που εξετάστηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5. *Συνομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

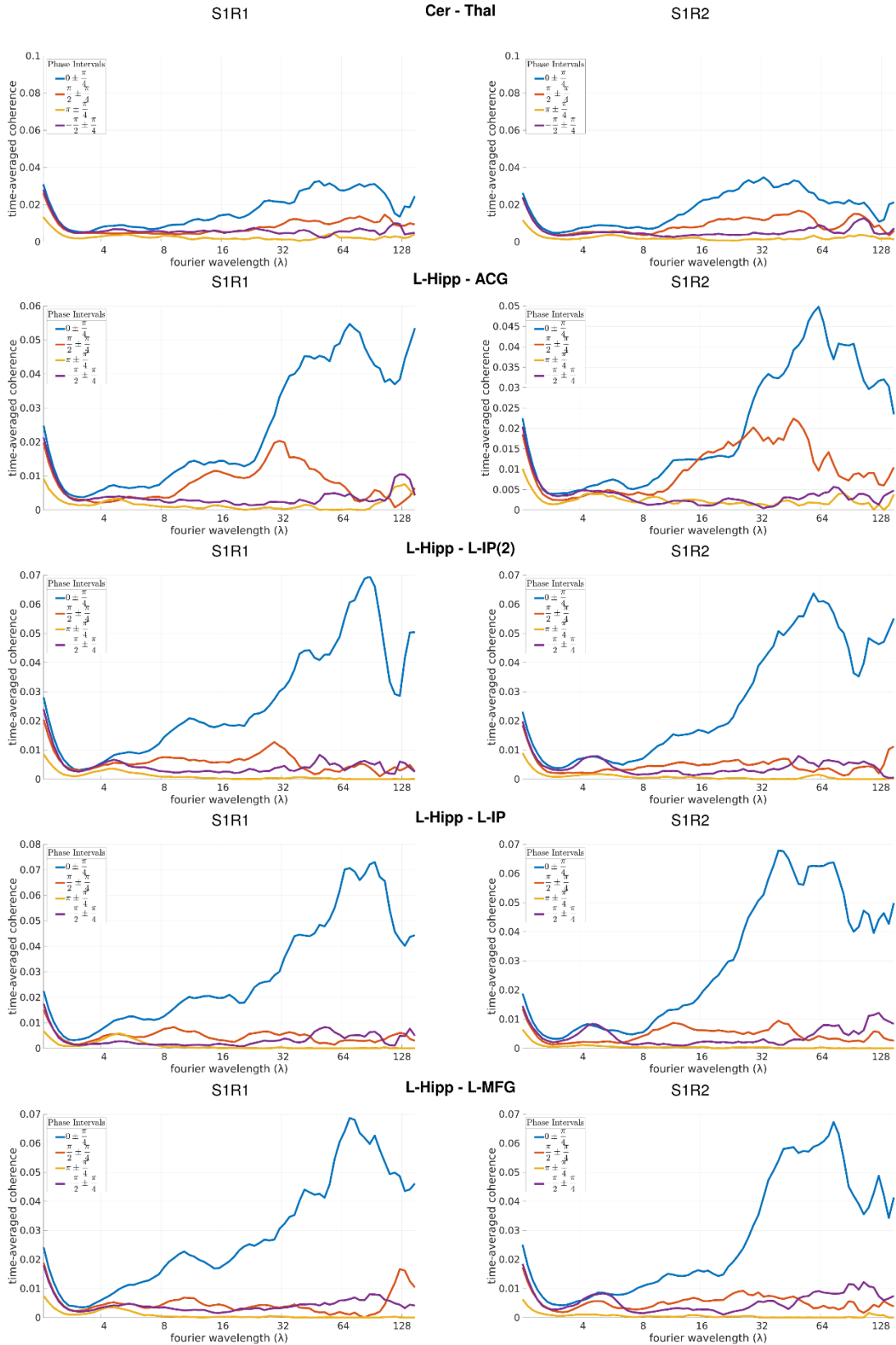
Γ3. Καμπύλες TAC σε επίπεδο ομάδας

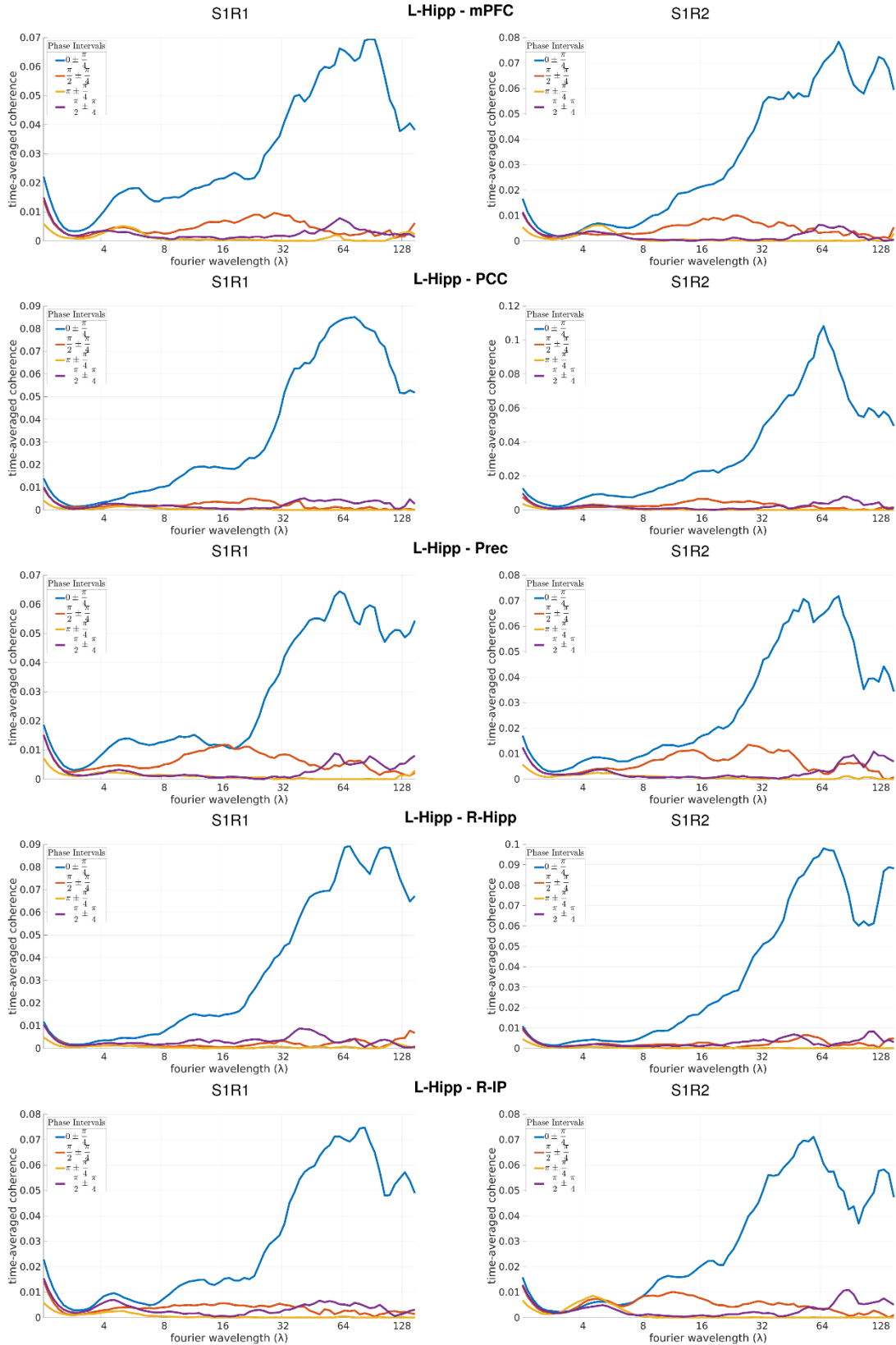
Παρακάτω (Εικόνα Γ3) παρουσιάζονται για σκοπούς πληρότητας, οι καμπύλες TAC χρησιμοποιώντας τα σύνολα δεδομένων S1R1 (αριστερά) και S1R2 (δεξιά) και όλα τα ζεύγη (78) περιοχών που αναλύθηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5.

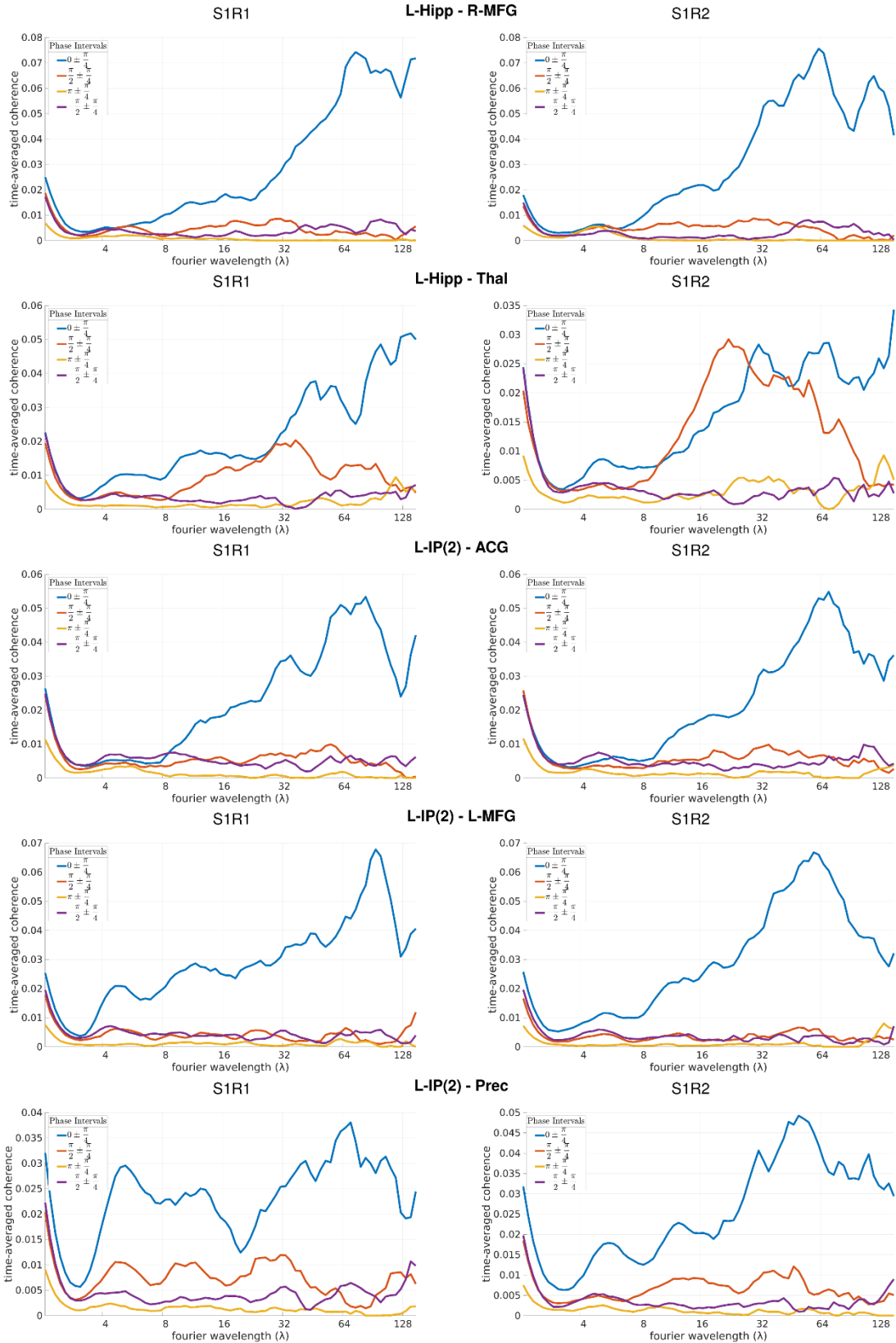


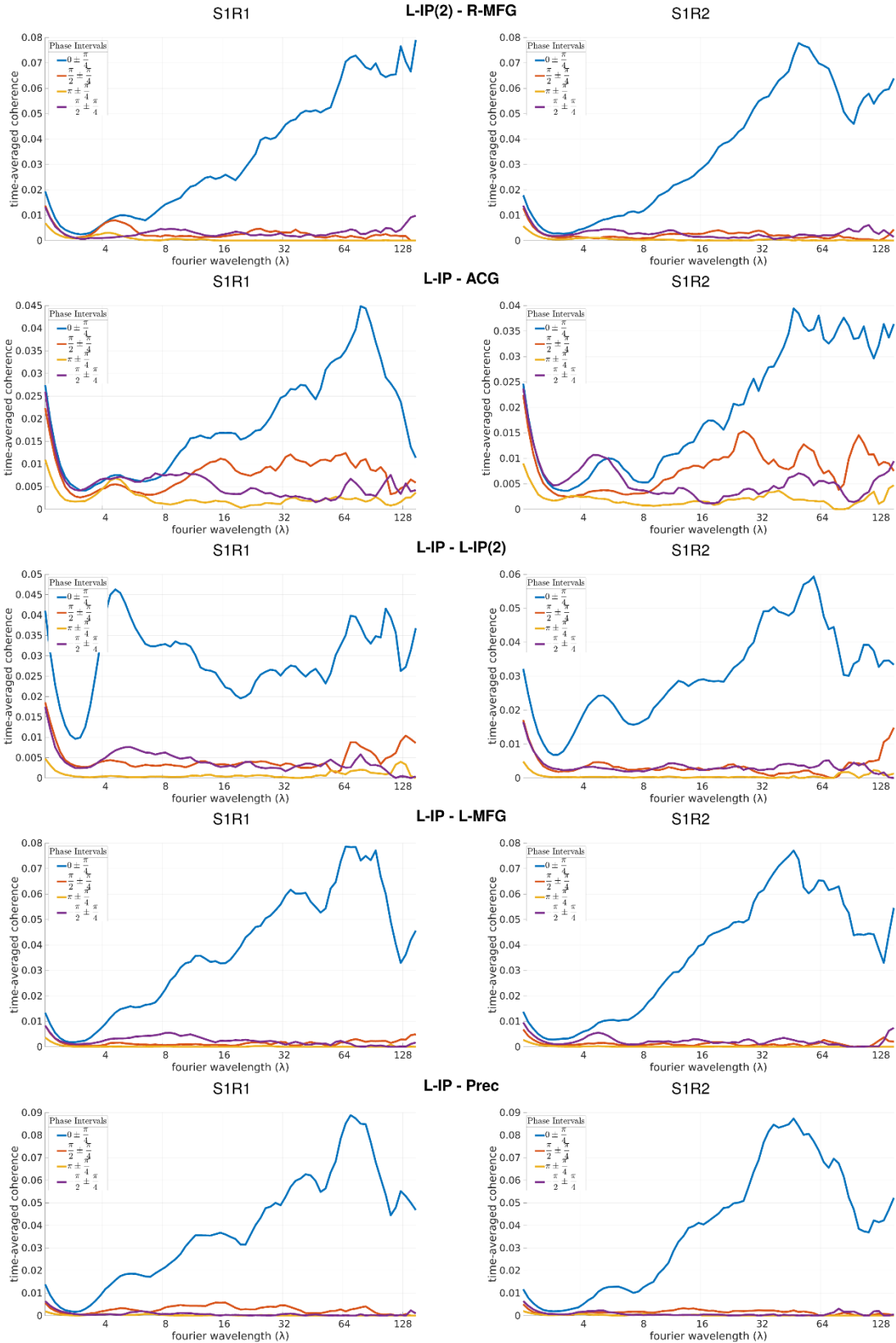


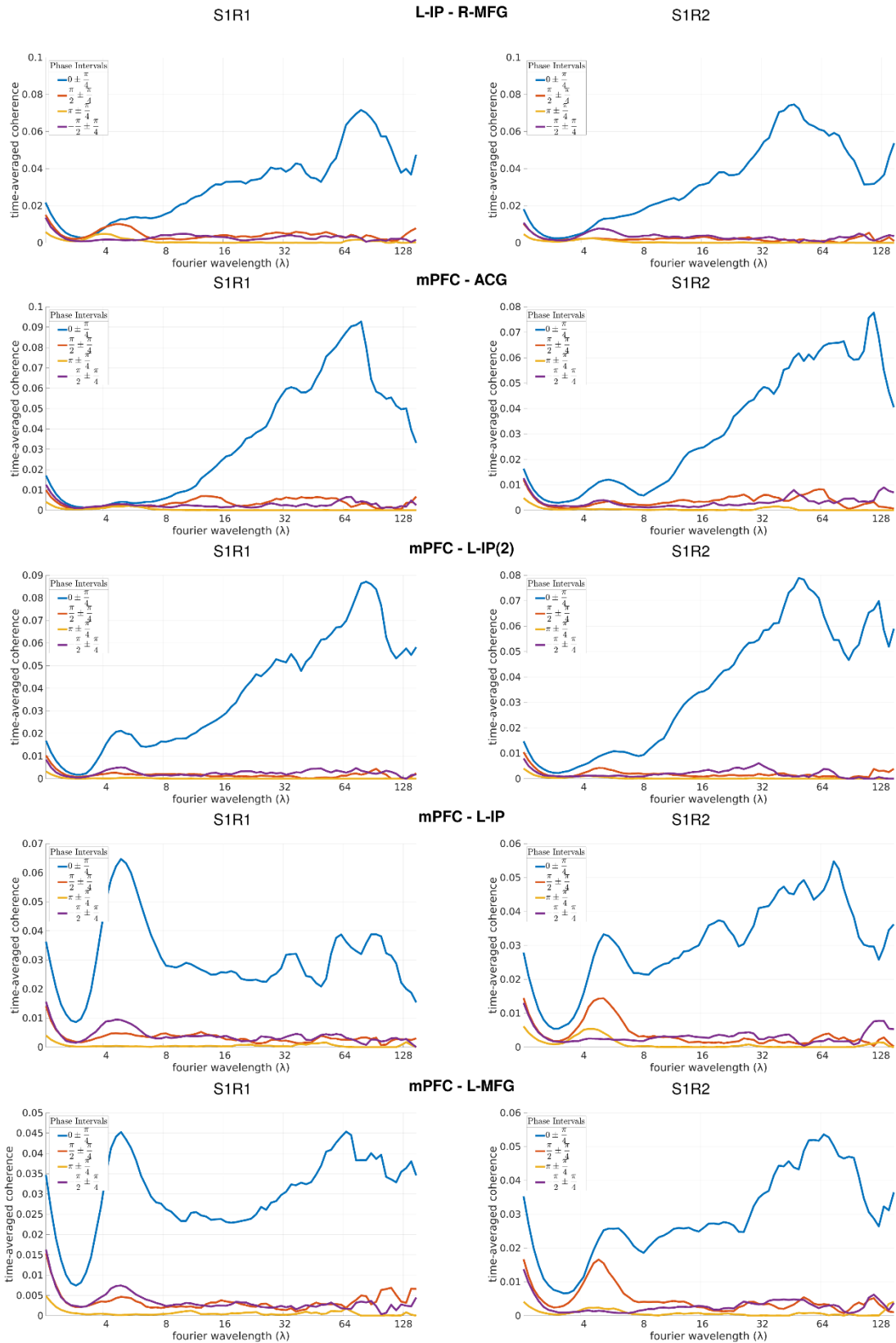


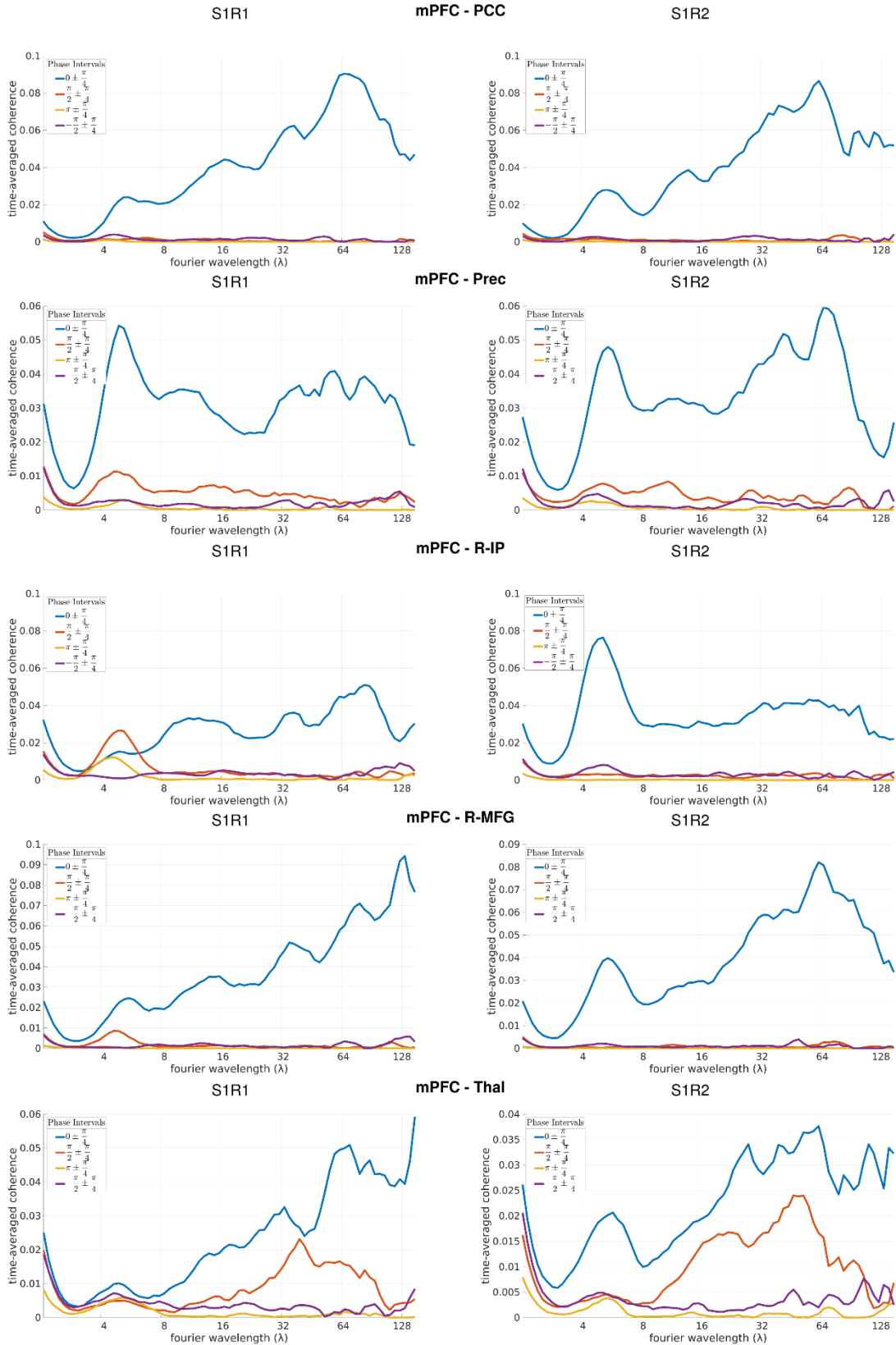


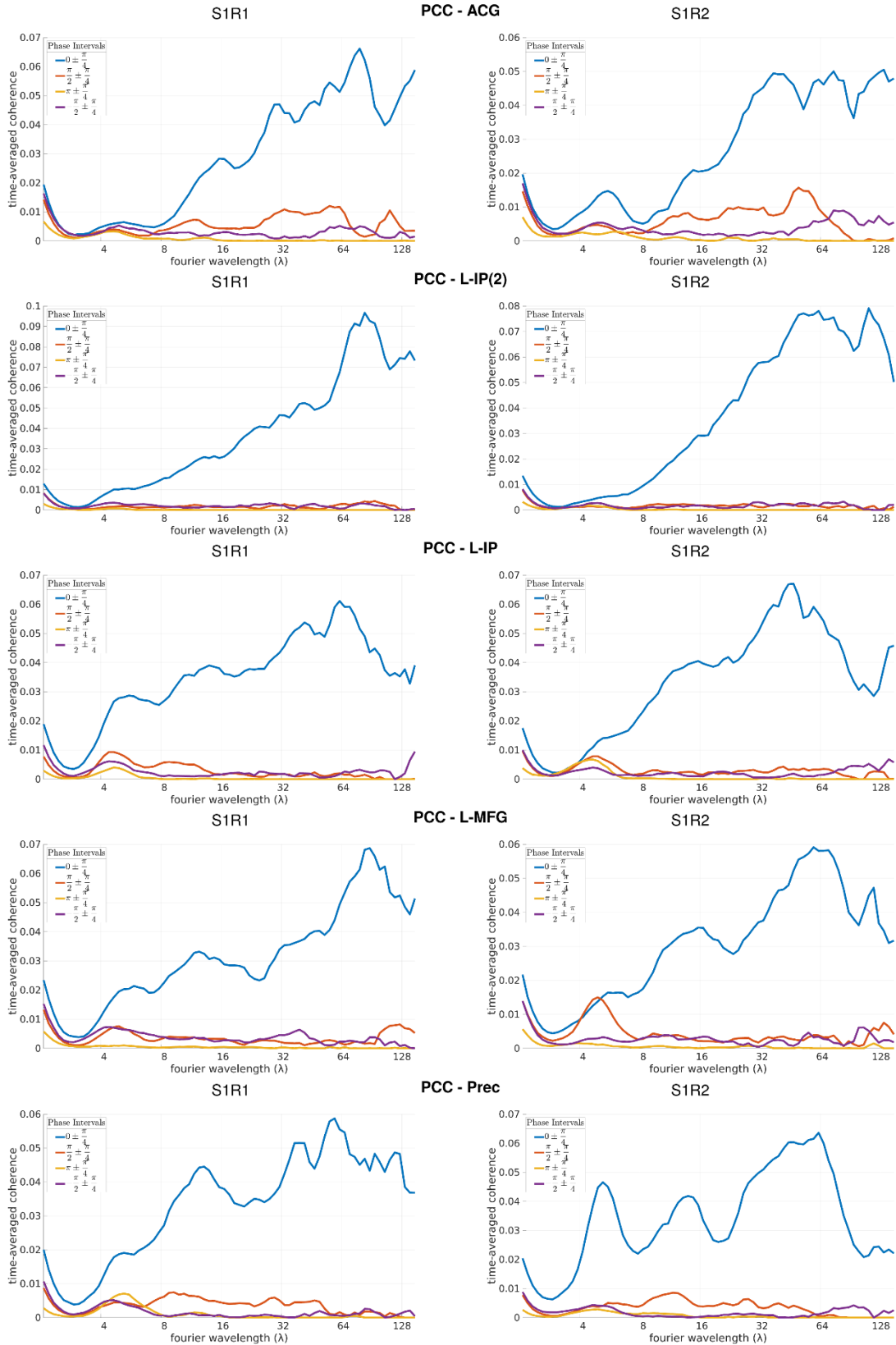


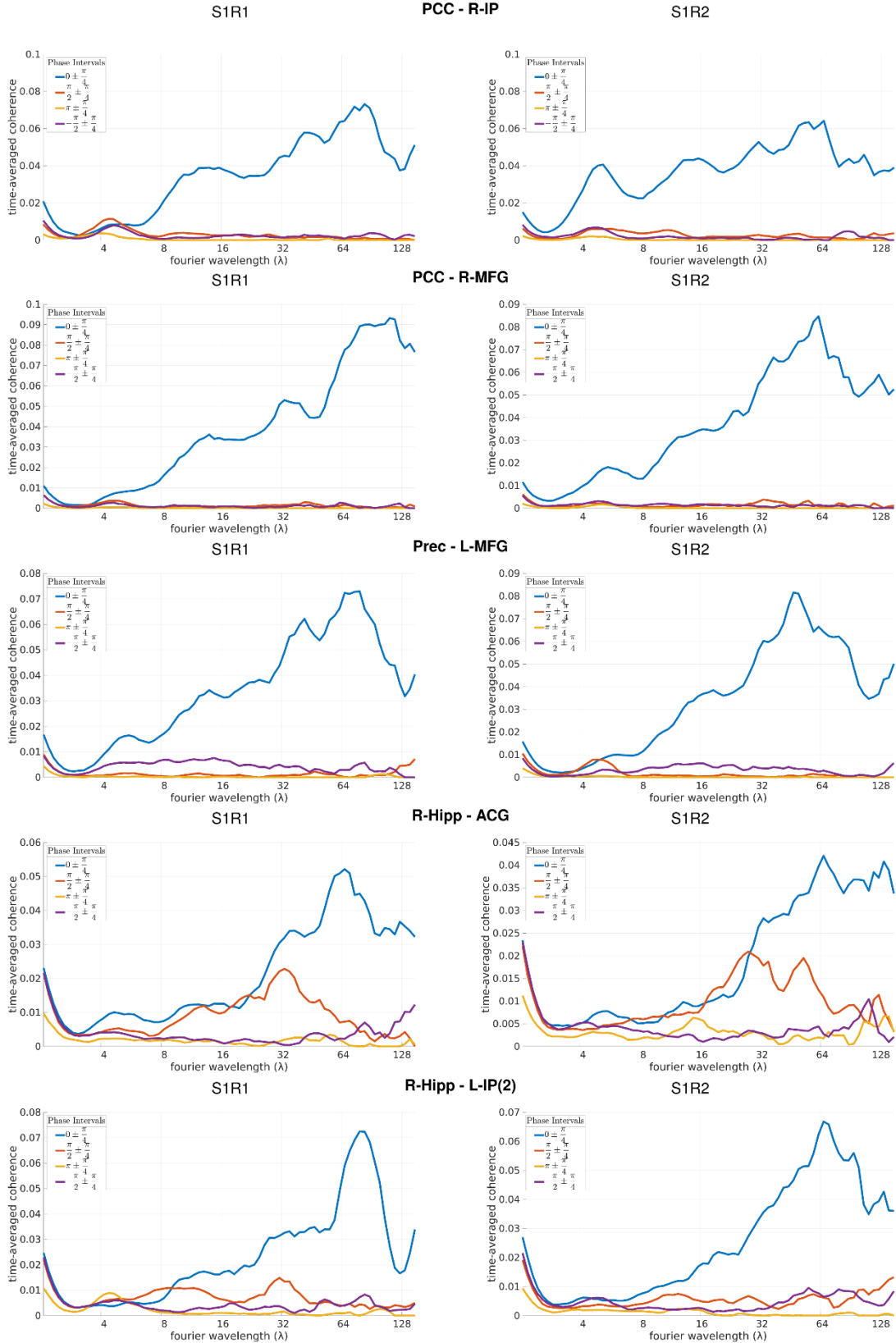


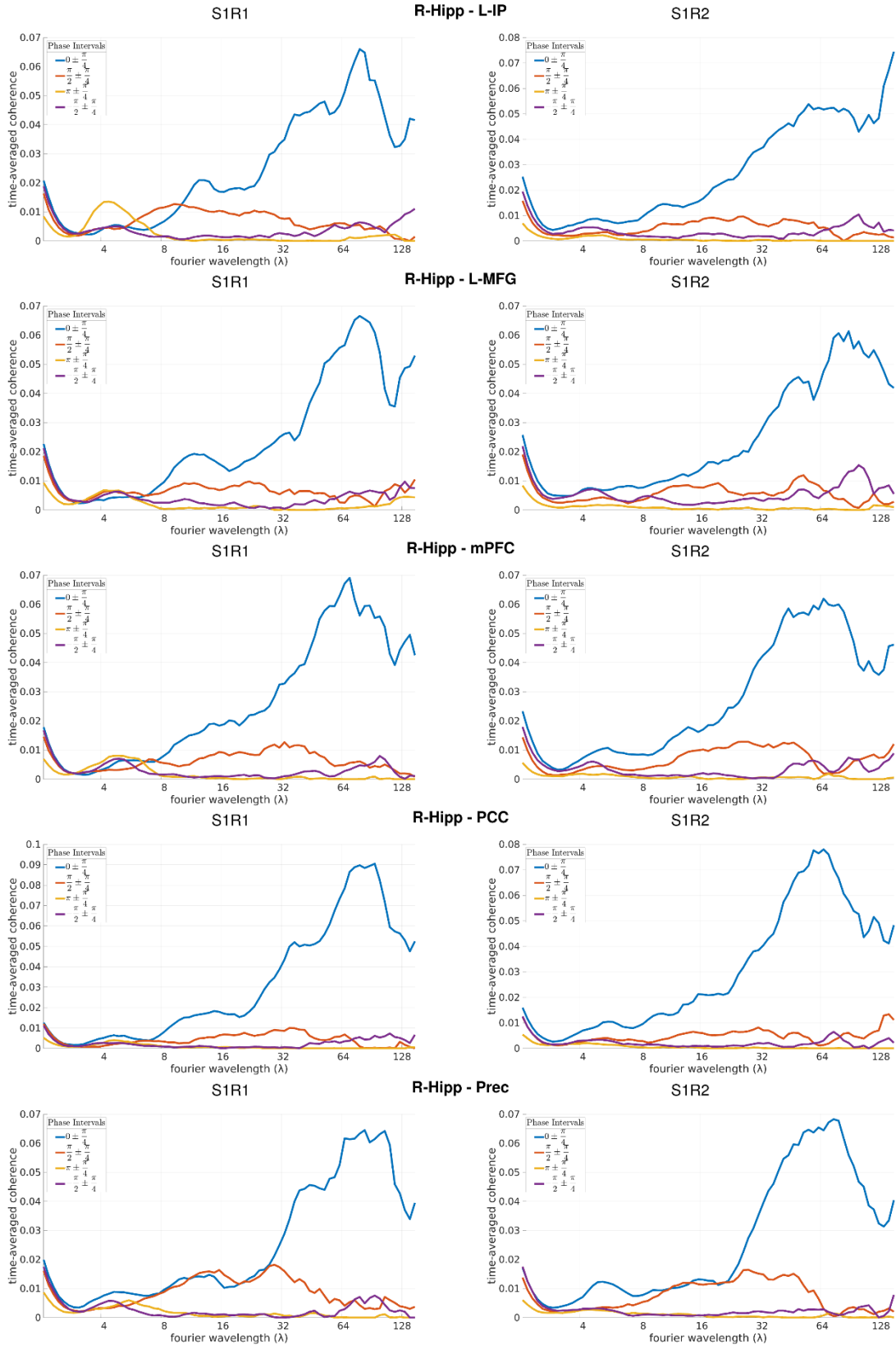


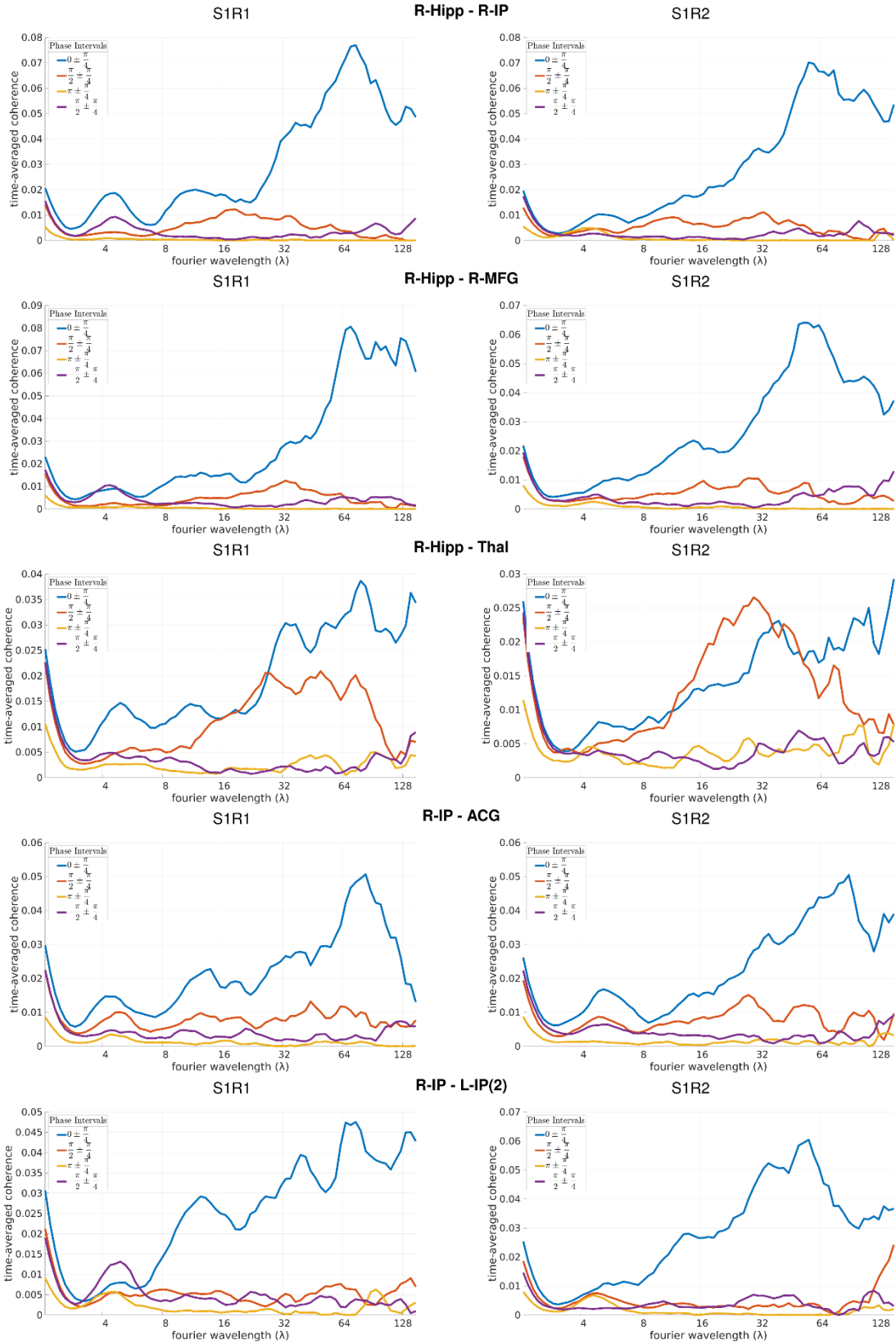


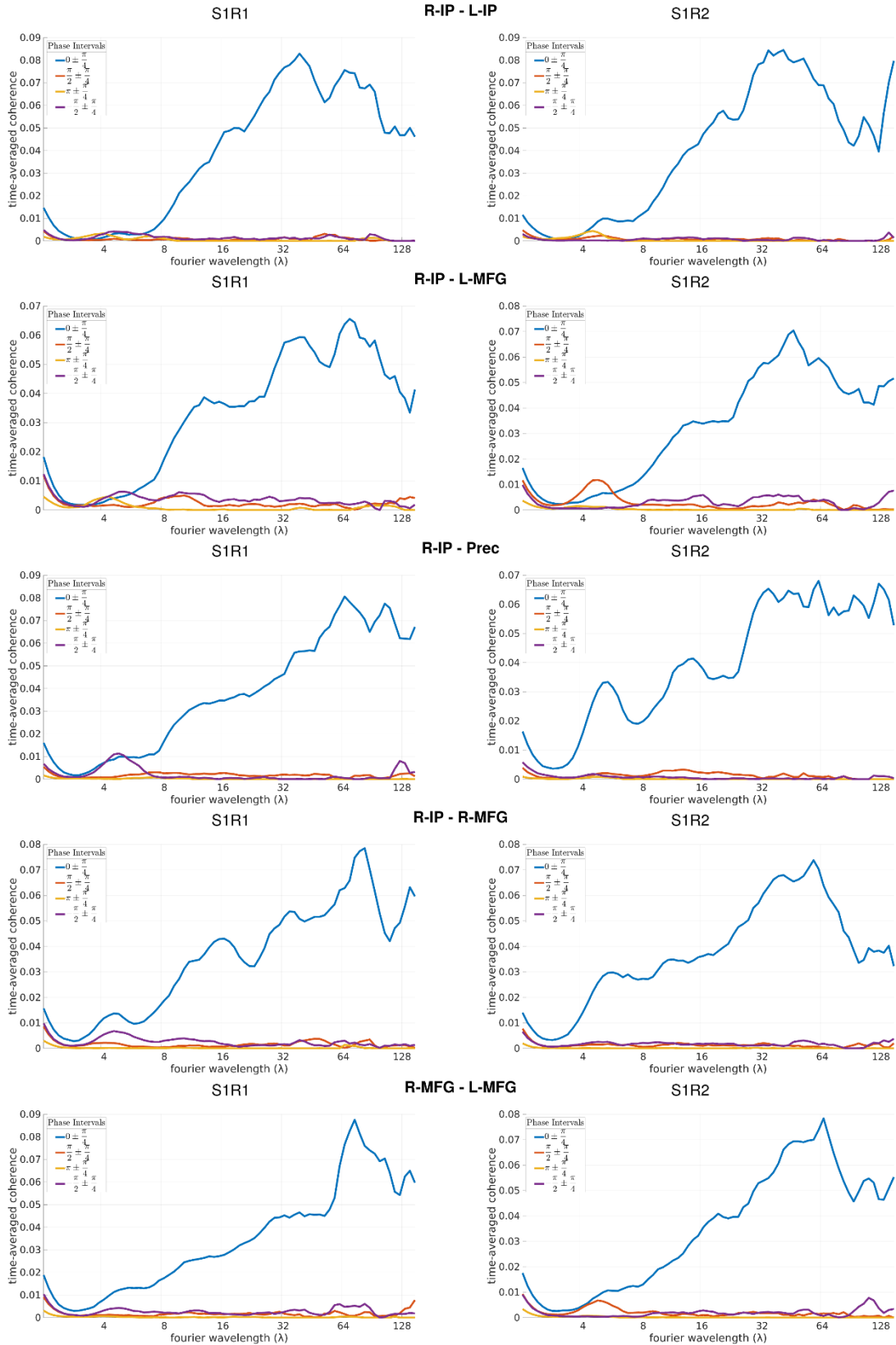


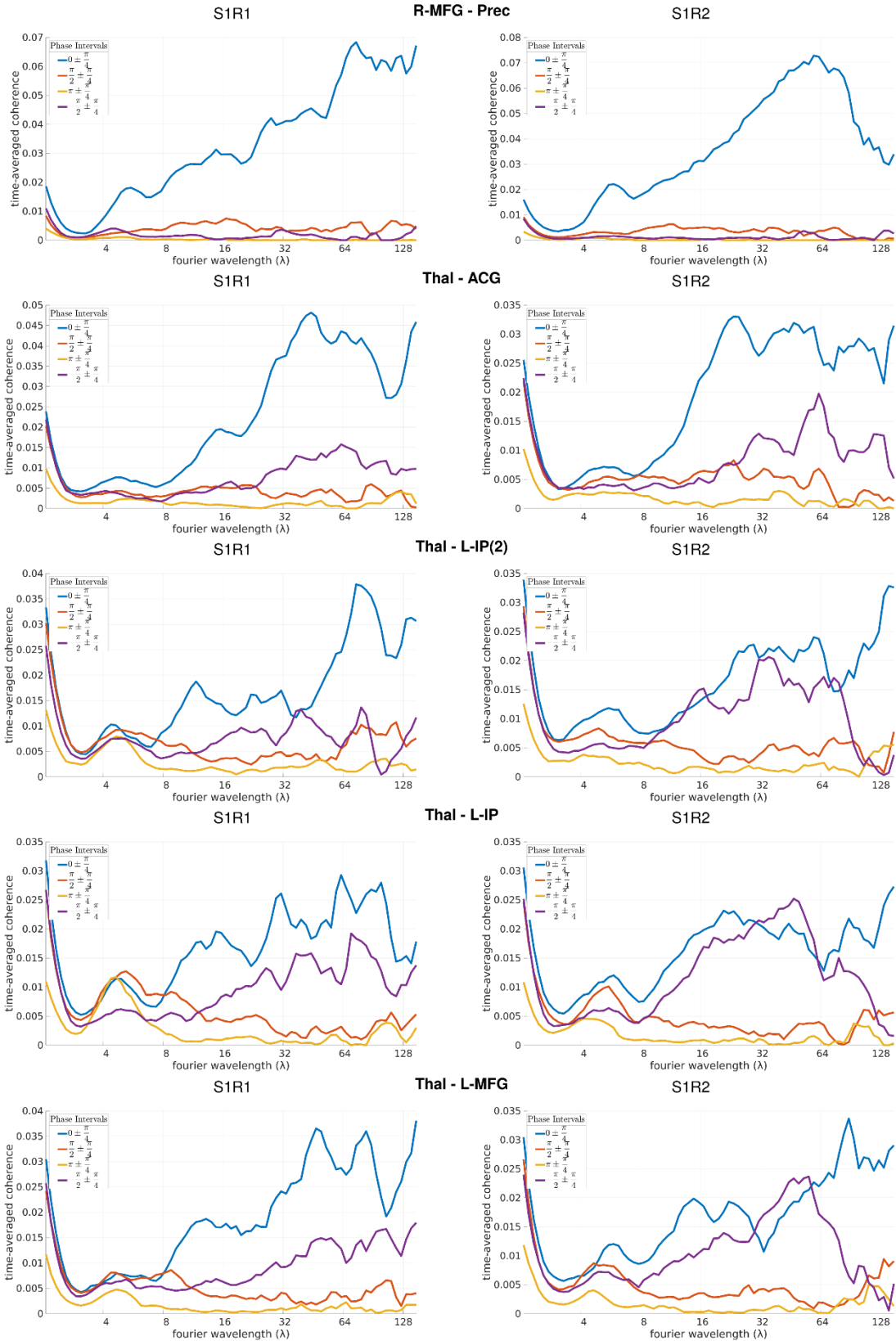


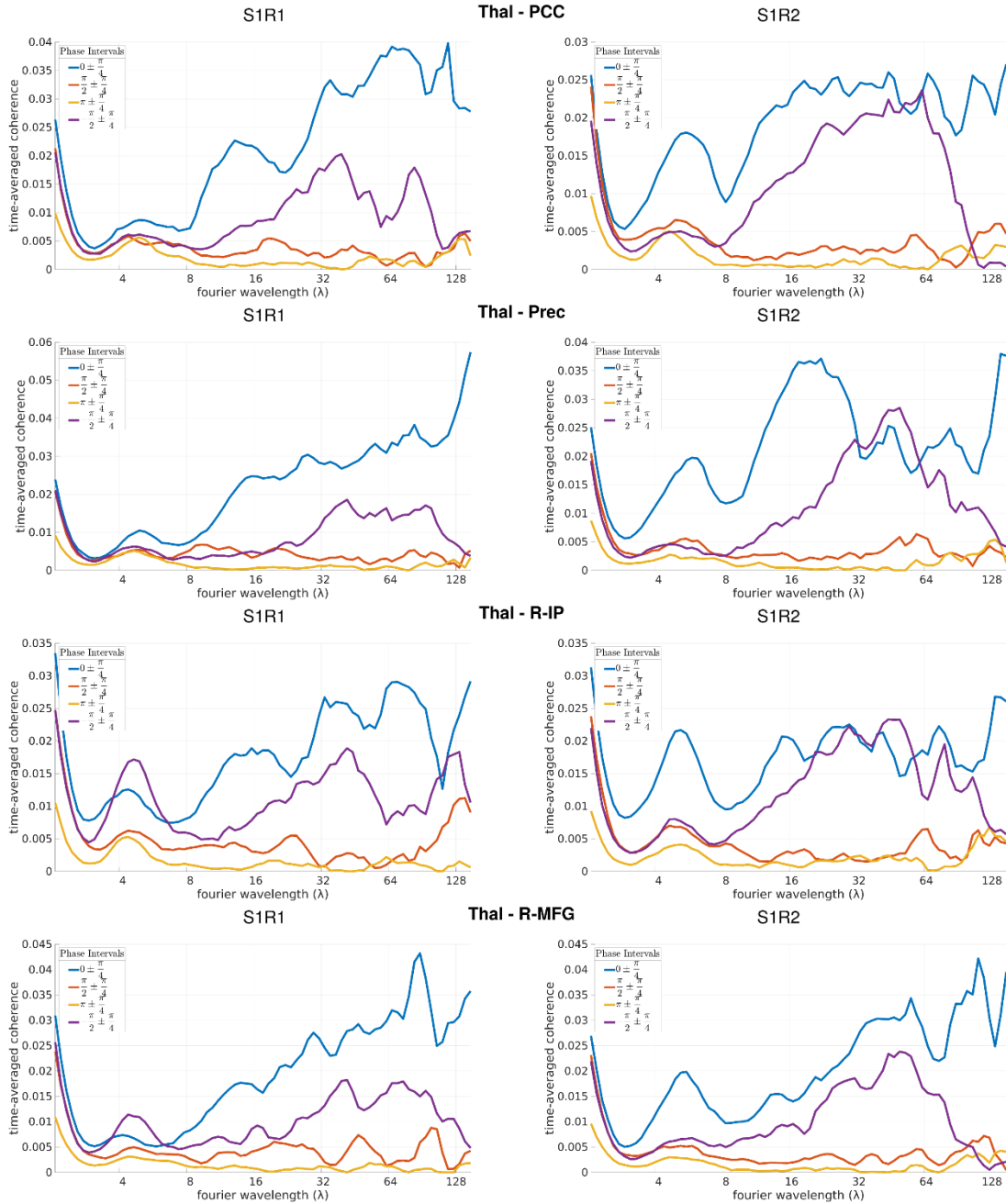












Εικόνα Γ3: Καμπύλες TAC για όλα τα ζεύγη περιοχών που εξετάστηκαν στα πλαίσια του Κεφαλαίου 5. *Συνομογραφίες περιοχών:* Cer: Cerebellum, L-Hipp: Left Hippocampus, R-Hipp: Right Hippocampus, mPFC: Medial Prefrontal Cortex, Thal: Thalamus, PCC: Posterior Cingulate Cortex, R-IP: Right Inferior Parietal, L-IP: Left Inferior Parietal, L-IP(2): Left Inferior Parietal – 2, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, R-MFG: Right Middle Frontal Gyrus, Prec: Precuneus, L-MFG: Left Middle Frontal Gyrus.

A

amplitude distribution, 84, 123, 193
amygdala, 34
angular momentum, 38
auto-covariance, 84, 123, 193
Automated Anatomical Labeling (atlas), 65, 155
autonomic nervous system, 30

B

basal ganglia, 34
brain states, 119, 151
brainstem, 32

C

central nervous system, 29
cerebellum, 34, 190, 191
cerebral cortex, 35
cerebrospinal fluid, 33
cerebrum, 34
Charles Coryell, 51
co-activation patterns, 24, 73
coherence, VII, VIII, 72, 163, 167
cone of influence, 167, 169, 176
connectivity matrix, 68
connectivity states, 163
corpus callosum, 34
correlation coefficient, 65
cross power spectral density, 123, 156, 193
cross-wavelet, 154, 167, 191
cut-off frequency, 61

D

Default Mode Network, 24, 53, 66, 67, 79, 82, 90, 113, 119, 120, 131, 150, 153, 159, 164, 166, 187, 189, 191, 195, 196, 200
deoxygenated hemoglobin, 50

diencephalon, 34

E

Echo Planar Imaging, 56, 57, 59, 80

F

False Discovery Rate, 171, 182
Felix Bloch, 44
fixation cross, 59
Fourier, 47, 67, 84, 85, 166, 172, 201
frequency encoding, 46, 48
Full-Width-Half-Maximum, 60, 80
functional connectivity, VII, VIII, 29, 53, 58
functional integration, 64
functional Magnetic Resonance Imaging, VII, 23, 24, 25, 29, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 64, 67, 72, 73, 79, 80, 86, 90, 99, 114, 119, 135, 150, 151, 152, 154, 159, 187, 188, 193, 195, 196, 201
functional segregation, 64

G

gradient fields, 46
gray matter, 35
gyromagnetic ratio, 38

H

Harvard-Oxford, 65
hemodynamic response function, 52
hemoglobin, 50, 51
high-pass temporal filtering, 61
hippocampus, 34, 153
Human Connectome Project, 25, 80
Humman Connectome Project, 25, 57, 58, 62, 80, 90, 119, 131, 151, 164

I

Independent Component Analysis, 63
 inverse covariance matrix (ICOV), 126, 127, 130, 137, 149

J

Juelich (atlas), 65

K

Kendall correlation, 128
 Korbidian Brodmann, 35
 k-space, 47, 48
 Kullback-Leibler divergence, 126, 129, 134, 149
 kurtosis, 170

L

Linus Pauling, 51

M

mesencephalon, 34
 Montreal Neurological Institute (MNI), 62, 80, 82
 Morlet wavelet, 166
 motion correction, 59
 multiband EPI, 57, 59
 multiband factor, 57, 80
 multiplication of temporal derivatives, 129, 130, 134, 135, 137, 138, 151, 152, 154, 156, 222
 multivariate Auto-Regressive, 119, 120, 122, 123, 130, 135, 137, 138, 150, 152, 156, 159, 164, 166, 171, 182, 187, 190, 193, 215
 multivariate Phase Randomization, 80, 84, 92, 99, 119, 120, 123, 130, 135, 136, 137, 138, 150, 152, 156, 159, 164, 166, 172, 182, 187, 191, 193, 222
 mutual information, 126, 128, 130, 135, 137, 150, 152, 155, 158, 159, 200, 215, 227

N

nervous system, 29

neuroimaging, 48
 nuclear magnetic resonance, 38

O

outliers, VII, 25, 79

P

Pearson linear correlation, 126
 Pearson partial correlation, 127
 peripheral nervous system, 29
 phase encoding, 46, 48, 80
 power spectral density, 84, 123, 156, 193, 201
 precession, 39

R

ranked variables, 127
 registration, 62
 repeatable spatio-temporal patterns, 24, 73
 repetition time, 56, 79, 80
 resting-state, VII, 23, 24, 25, 53, 54, 55, 56, 59, 60, 67, 74, 79, 80, 86, 90, 99, 100, 113, 119, 135, 150, 151, 152, 154, 159, 163, 164, 187, 188, 193, 195, 196, 199, 201
 resting-state fMRI, 23, 24, 25, 53, 54, 55, 56, 59, 60, 67, 74, 79, 80, 86, 90, 99, 100, 113, 119, 135, 150, 151, 152, 154, 159, 163, 164, 187, 188, 193, 195, 196, 199, 201
 resting-state networks, 53
 rhombencephalon, 34

S

Schwarz Bayesian Criterion, 122, 215
 Signal to Noise Ratio, 57
 skewness, 170
 slice selection, 46
 slice timing correction, 60
 sliding window method, VII, VIII, 24, 73
 spatial alignment, 59
 spatial smoothing, 60
 Spearman partial correlation, 127
 Spearman rank correlation, 127

spin, 38, 42, 43, 44
 spin relaxation, 42
 spinal cord, 29
 standard space, 62
 stationarity, VII, 23, 73
 stationary cross-correlation, 84, 123, 193

T

Talairach (atlas), 62, 65
 telencephalon, 34
 temporal functional mode, 24, 73
 test-retest, 26, 119, 120, 135, 164, 196, 200
 thalamus, 34
 time-averaged coherence, VIII, 163, 164, 168,
 170, 178, 180, 181, 184, 187, 188, 190, 191,
 193, 194, 271

V

variation of information, 126, 129, 130, 134,
 135, 136, 137, 150, 152, 155, 158, 159, 200,
 215
 voxel, 50, 56, 82, 111, 112

W

wavelet, VII, VIII, 24, 26, 73, 154, 163, 167, 191
 wavelet spectrum, 163
 wavelet transform, VII, VIII, 163, 167
 Wavelet Transform Coherence, 167, 168, 169,
 170, 172, 174, 178, 181, 187, 188, 189, 190,
 191, 194, 229
 windowed metric values, 83, 131

A

αμοδυναμική απόκριση, 52, 59, 60, 67
 αιτιώδης συνδεσιμότητα, 63, 72
 ακραίες τιμές, 25, 79, 85, 90, 92, 94, 95, 199
 ακραίες τιμές (outliers), V, VII, 25, 79, 85, 90,
 92, 94, 95, 98, 99, 101, 105, 111, 112, 113,
 199, 205
 αλγόριθμος k -μέσων, 163, 189
 αμοιβαία πληροφορία, 128

αμυγδαλή, 34
 ανάλυση ανεξαρτήτων συνιστωσών, 24, 63, 66,
 73
 ανάλυση κυματιδίων, 166, 187, 188, 196, 200,
 201
 αντίστροφη μήτρα συνδιακύμανσης, 127
 απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, 23, 25,
 26, 29, 38, 41, 44, 45, 46, 47, 50, 52
 απόκλιση Kullback-Leibler, 126, 129, 149
 από-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, 50, 51, 52, 53
 απουσία δυναμικής λειτουργικής
 συνδεσιμότητας, 99, 120, 130, 150, 171
 αυτόνομο νευρικό σύστημα, 30
 αυτο-συνδιακύμανση, 123, 156, 193

B

Blood Oxygenation Level Dependent, 52, 82, 84,
 90, 100, 101, 105, 111, 112, 120, 122, 151,
 154, 157, 158, 163, 166, 168, 172, 187, 188,
 200
 βαθμός συγχρονισμού, 168, 172, 176, 187
 βασικά γάγγλια, 34

Γ

γραμμική συσχέτιση Pearson, 74, 86, 99, 119,
 127, 138, 146, 150, 151, 155, 159, 191, 199
 γυρομαγνητικός λόγος, 38

Δ

διαδικασία ελέγχου υποθέσεων, 89, 170
 διαμήκης μαγνήτιση, 45
 διαφοροποίηση πληροφορίας, 129
 διεγκέφαλος, 34
 δίκτυα (σε κατάσταση) ηρεμίας, VI, 53, 56, 58,
 68, 119, 151
 Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας, 53
 διόρθωση Bonferroni, 130, 135, 227
 διόρθωση False Discovery Rate, 182
 διόρθωση κίνησης, 59, 80, 200
 διόρθωση χρονισμού τομών, 60
 δοκιμή-επανάλεγχος, 26, 119, 120, 151, 158,
 159, 164, 196, 200, 215

δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα, 23, 24, 25, 26, 73, 74, 75, 79, 84, 85, 89, 90, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 106, 111, 112, 113, 119, 120, 126, 129, 130, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 146, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 157, 158, 159, 163, 164, 170, 171, 174, 178, 180, 181, 182, 184, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 195, 196, 199, 200, 201, 205, 215, 222

Ε

εγκάρσια μαγνήτιση, 42, 45, 47, 51
 εγκεφαλικό στέλεχος, 32, 34
 εγκεφαλικός φλοιός, 34, 35
 εγκεφαλονωτιαίο υγρό, 33
 εγκέφαλος, VI, 23, 25, 26, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 59, 62, 64, 65, 67, 71, 73, 83, 89, 111, 113, 119, 127, 130, 136, 150, 151, 154, 155, 158, 164, 166, 188, 191, 195, 197, 200, 201
 εκατοστημόριο, 168, 169, 194, 227
 έλεγχος (στατιστικών) υποθέσεων, V, 25, 26, 80, 88, 89, 99, 119, 135, 141, 146, 154, 155, 157, 159, 164, 170, 171, 180, 181, 182, 184, 187, 191, 195, 196
 ενδιάμεση τιμή, 170, 182, 184, 190
 ένταση δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, 146, 150, 155, 184, 191, 215
 εξίσωση Bloch, 44, 45
 εξίσωση Larmor, 39, 40
 επιλογή τομής, 46
 επίπεδο σημαντικότητας, 130, 135, 154, 182, 227

Η

ηλεκτρόνια, 38, 51

Θ

θάλαμος, 34
 θόρυβος Poisson, 90, 99, 101, 105, 113, 199, 205

Ι

ιπόκαμπος, 34
 ιστόγραμμα σχετικής φάσης, 176, 178, 190

Κ

καμπύλη TAC, 164, 169, 178, 180, 181, 184, 187, 189, 190, 191, 193, 194, 271
 καμπύλη συνάφειας, 154, 163, 168
 κατανομή μηδενικής υπόθεσης, V, 75, 85, 88, 89, 99, 102, 106, 113, 120, 130, 138, 150, 155, 156, 171, 182, 184, 187, 193, 194, 195, 227
 κατανομή πλάτους, 84, 123, 156, 193
 κατάσταση εγκεφάλου, 119
 κατάσταση ηρεμίας, V, 23, 53, 54, 55, 56, 58, 73, 135, 150, 163, 188, 195, 201
 κατάσταση συνδεσιμότητας, 163
 κεντρικό νευρικό σύστημα, 29
 κυματίδιο Gauss, 188
 κυματίδιο Morlet, 166, 201
 κυματίδιο Paul, 188
 κ-χώρος, 47, 48
 κωδικοποίηση συχνότητας, 46, 48
 κωδικοποίηση φάσης, 46, 48, 80, 164
 κώνος επιρροής, 167

Λ

ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας, 23, 53
 λειτουργική αντίθεση, 50
 λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, V, 23, 25, 29
 λειτουργική ενσωμάτωση, 64
 λειτουργική συνδεσιμότητα, V, VI, 23, 24, 25, 26, 29, 53, 58, 59, 64, 65, 67, 68, 72, 73, 74, 75, 79, 84, 85, 86, 87, 89, 95, 99, 100, 102, 111, 114, 119, 126, 127, 133, 134, 137, 138, 146, 150, 151, 154, 155, 158, 159, 163, 164, 172, 174, 178, 181, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 197, 199, 200, 215
 λειτουργικός διαχωρισμός, 64
 λευκή ουσία, 49, 67

M

μαγνητική ροπή, 38, 39, 40, 51
 μαγνητικό πεδίο, 38, 39, 40, 41, 43, 46, 51
 μαγνητικός συντονισμός, 38, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52
 μαγνητικού πεδίου, 39, 40, 41, 44, 46, 51
 μέγιστη τιμή, 170
 μεθοδολογίες απεικόνισης, 23
 μέθοδος κυλιόμενου παραθύρου, V, VI, 24, 25, 26, 73, 74, 75, 79, 83, 85, 92, 99, 101, 112, 113, 119, 126, 150, 151, 155, 158, 159, 163, 164, 184, 188, 190, 191, 197, 199, 200, 201
 μέθοδος συρρίκνωσης Ledoit-Wolf, 127
 μέθοδος χρόνου-συχνότητας, 26, 164, 187, 196
 μερική συσχέτιση Pearson, 126
 μερική συσχέτιση Spearman, 127, 128
 μεσεγκέφαλος, 34
 μέση τιμή, 67, 92, 95, 109, 126, 127, 151, 170, 174
 μεσολόβιο, 34
 μετάπτωση, 39, 40, 42, 43, 46
 μετασχηματισμός Fourier, 47, 67
 μετασχηματισμός κυματιδίων, V, VI, 24, 73, 136, 154, 163, 164, 166, 188, 191, 196, 200
 μετατόπιση παραθύρου, VI, 26, 74, 164, 188
 μετρική λειτουργικής συνδεσιμότητας, 24, 26, 67, 75, 79, 85, 87, 89, 95, 99, 100, 119, 126, 133, 138, 149, 150, 151, 154, 155, 158, 159, 164, 188, 197, 199, 200, 215
 μετρική στατιστικού ελέγχου, 182, 187, 190
 μηδενική κατανομή, 109, 135, 157, 171, 227
 μήκος κύματος, V, 172, 174, 178, 181, 187, 189, 190
 μήκος παραθύρου, VI, 26, 74, 99, 105, 109, 119, 131, 135, 138, 141, 150, 151, 155, 164, 188, 197, 200, 201, 205
 μήτρα συνδεσιμότητας, 68, 69, 71

N

νετρόνια, 38
 νευρικό σύστημα, 25, 29, 72
 νευρο-απεικόνιση, 23, 48, 49, 64, 73

νωτιαίος μυελός, 29, 30, 32, 34

O

ογκοστοιχείο, 50, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 80
 οξυγόνωση του αίματος, 49, 51, 52
 οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου, 34

Π

παραθυροποιημένες τιμές μετρικών, 85, 88, 89, 92, 95, 131, 132, 133, 134, 146, 151, 152
 παράμετροι λήψης, 120, 164
 παρεγκεφαλίδα, 34, 190
 παρουσία δυναμικής λειτουργικής συνδεσιμότητας, 25, 80, 154, 171
 πεδία κλίσης, 46, 47, 48, 80
 πεδίο χρόνου-συχνότητας, 154, 163, 166, 167, 181, 188, 201
 περιφερικό νευρικό σύστημα, 29
 πολικά ιστογράμματα, 245
 πολλαπλασιασμός των χρονικών παραγώγων, 74, 129
 προ-επεξεργασία, 25, 29, 35, 56, 59, 60, 63, 79, 80, 91, 101, 111, 114, 120, 164, 199, 200
 πρόσθιος εγκέφαλος, 34
 πρότυπα λειτουργικής συνδεσιμότητας, 26, 163, 164, 172, 174, 178, 181, 189, 197, 200
 πρωτόνιο, 38, 39, 40, 41, 51
 πυρήνες υδρογόνου, 38
 πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός, 38

Σ

σήμα μαγνητικού συντονισμού, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 51, 52
 σηματο-θορυβικός λόγος, 57
 στασιμότητα, V, 23, 73
 στατική ετερο-συσχέτιση, 84, 123, 156, 193
 στατική λειτουργική συνδεσιμότητα, 171, 189, 191, 193
 στατιστική συμπερασματολογία, V
 σταυρός σταθεροποίησης, 59
 στροφορμή, 38, 39, 40

συγχρονισμός, 169, 176, 181, 190
συγχρονισμού, 172, 176, 187, 189
συνάρτηση παραθύρου, V, VI, 24, 25, 79, 85,
90, 98, 101, 104, 106, 109, 112, 113, 164, 188
συνάφεια, V, VI, 42, 43, 72, 136, 154, 163, 167,
168, 169, 172, 174, 181, 189, 191
συνάφεια μετασχηματισμού κυματιδίων, 154,
167
συνολική μαγνήτιση, 41, 42, 44, 45
συντελεστής μεταβολής, 170
συντελεστής συσχέτισης, 65
συντελεστής συσχέτισης Pearson, 69
σύστημα spin, 38
συσχέτιση Kendall, 128
συσχέτιση Spearman, 127
συχνότητα, V, VI, 24, 26, 38, 39, 41, 42, 43, 46,
48, 51, 60, 61, 67, 73, 80, 84, 100, 102, 103,
114, 129, 136, 152, 154, 158, 163, 166, 167,
168, 172, 174, 176, 181, 187, 188, 189, 190,
191, 195, 196, 199, 200, 201
συχνότητα Larmor, 39, 41, 42
συχνότητα αποκοπής, 61, 80
σχετική φάση, 136, 167, 168, 172, 176, 178,
181, 187, 188, 189, 190, 245

T

τηλεγκέφαλος, 34
τυπική απόκλιση, 126, 127, 170

τυποποιημένος χώρος, 62
τύπος παραθύρου, 26, 92, 188, 197, 200

Υ

υποθάλαμος, 34
υποκατάστατα (surrogate) δεδομένα, V, VI, 26,
76, 84, 85, 88, 89, 92, 95, 99, 100, 102, 106,
109, 119, 120, 122, 123, 150, 153, 155, 156,
157, 159, 164, 166, 170, 171, 180, 181, 187,
190, 193, 194, 196, 215
υψιπερατό (χρονικό) φιλτραρίσμα, 61

Φ

φαιά ουσία, 35, 49, 67
φάσμα κυματιδίων, 163
φασματική πυκνότητα ισχύος, 123, 156, 193

Χ

χαλάρωση spin, 42
χαλάρωση T2*, 43
χαλάρωση T2, 42, 43, 45
χάρτης Brodmann, 35
χρόνος επανάληψης, 56, 57, 60, 74
χωρική εξομάλυνση, 58, 60, 80
χωρική ευθυγράμμιση, 59

Διεθνή Περιοδικά

- **Savva, AD**, Kassinopoulos, M, Smyrnis, N, Matsopoulos, GK and Mitsis, GD. Effects of Motion Related Outliers in Dynamic Functional Connectivity Using the Sliding Window Method. *Journal of Neuroscience Methods*. *Under Review*.
- **Savva, AD**, Mitsis, GD, Matsopoulos, GK. Assessment of dynamic functional connectivity in resting-state fMRI using the sliding window technique. *Brain Behav*. 2019; 9:e01255. <https://doi.org/10.1002/brb3.1255>
- Papakosta TK, **Savva AD**, Economopoulos TL, Matsopoulos GK, Gröndal HG. An automatic panoramic image reconstruction scheme from dental computed tomography images. *Dentomaxillofac Radiol* 2017; 46: 20160225.
- **Savva, A.D.**, Economopoulos, T.L., Matsopoulos, G.K., Geometry-based vs. intensity-based medical image registration: A comparative study on 3D CT data, *Computers in Biology and Medicine* Vol. 69, 2016, pp 120-133.

Κεφάλαια σε Βιβλία

- **Antonis D. Savva**, Aikaterini S. Karampasi and George K. Matsopoulos, Deriving Resting State fMRI Biomarkers for Classification of Autism Spectrum Disorder, Editors: Undurti Das, Neophytos Papaneophytou, Tatyana El-Kour, *Autism 360°*, Academic Press, 2019, In press, (ISBN 9780128184660).

Διεθνή Συνέδρια

- **Antonis D. Savva**, Georgios D. Mitsis and George K. Matsopoulos, Evaluation of Metrics for Assessing Dynamic Functional Connectivity Using the Sliding Window, Sixth Biennial Conference on Brain Connectivity, Montreal, Quebec, Canada, 26-28 September, 2018.
- **Antonis D. Savva**, Aikaterini S. Karampasi, George K. Matsopoulos, Deriving Resting State fMRI Biomarkers for Classification of Autism Spectrum Disorder, 2nd Annual Cyprus International Conference on Autism Treatment & Research, Limassol, Cyprus, 17-21 November 2017.
- Aikaterini S. Karampasi, **Antonis D. Savva**, George K. Matsopoulos, Classification of Autism Spectrum Disorder Based on Multiple Brain Networks, 2nd Annual Cyprus International Conference on Autism Treatment & Research, Limassol, Cyprus, 17-21 November 2017.
- George Matsopoulos, **Antonis Savva**, Theodore Economopoulos, Irene Karanasiou, Alignment of 3D Medical Data Using A New Geometrical Descriptor, International Bioengineering Conference (BIOENG), Istanbul, Turkey, 25-26 November, 2015.
- **A. Savva**, S. Kostopoulos, P. Asvestas, N.A. Livanos, D. Cavouras, A Graphical User Interface for Mapping and Modeling of a Single-Channel Passive Microwave Radiometry Imaging, International Conference on Bio-Medical Instrumentation and related

Engineering and Physical Sciences (BIOMEP 2015), Technological Educational Institute of Athens, 18-20 June 2015.

- S. A. Kostopoulos, **A. D. Savva**, P. A. Asvestas, C. D. Nikolopoulos, C. N. Capsalis, and D. A. Cavouras, Early breast cancer detection method based on a simulation study of single-channel passive microwave radiometry imaging, International Conference on Mathematical Modeling in Physical Sciences, Mykonos, Greece, 5-8 June, 2015.

Πανελλήνια Συνέδρια

- **A.D. Savva**, S.A. Kostopoulos, P.A. Asvestas, C.D. Nikolopoulos, C.N. Capsalis, and D.A. Cavouras, Breast Tumor Presence And Site Detection Employing Passive Microwave Radiometry Imaging, 6th Panhellenic Conference of Biomedical Engineering, Athens, 6-8 May, 2015.