



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

**ΜΕΛΕΤΗ fMRI ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ  
ΑΝΑΛΥΣΗΣ**

Διπλωματική Εργασία

Άννα Μήτσιου

Επιβλέπουσα: Παναγιώτα Τσομπανοπούλου

Φεβρουάριος 2022





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

**ΜΕΛΕΤΗ fMRI ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ  
ΑΝΑΛΥΣΗΣ**

Διπλωματική Εργασία

Άννα Μήτσιου

Επιβλέπουσα: Παναγιώτα Τσομπανοπούλου

Φεβρουάριος 2022





**UNIVERSITY OF THESSALY**

**SCHOOL OF ENGINEERING**

**DEPARTMENT OF ELECTRICAL AND COMPUTER ENGINEERING**

**fMRI DATA STUDY WITH STATISTICAL ANALYSIS METHODS**

Diploma Thesis

Anna Mitsiou

Supervisor: Panagiota Tsompanopoulou

February 2022



Εγκρίνεται από την Επιτροπή Εξέτασης:

Επιβλέπουσα

**Παναγιώτα Τσομπανοπούλου**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και  
Μηχανικών Υπολογιστών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μέλος

**Μιχαήλ Βασιλακόπουλος**

Καθηγητής, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών  
Υπολογιστών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μέλος

**Αθανάσιος Φεύγας**

Ε.ΔΙ.Π., Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών  
Υπολογιστών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας





**ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ ΠΕΡΙ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΩΝ  
ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ**

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ρητά ότι η παρούσα διπλωματική εργασία, καθώς και τα ηλεκτρονικά αρχεία και πηγαίοι κώδικες που αναπτύχθηκαν ή τροποποιήθηκαν στα πλαίσια αυτής της εργασίας, αποτελούν αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλουν οποιασδήποτε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχουν έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης. Τα σημεία όπου έχω χρησιμοποιήσει ιδέες, κείμενο, αρχεία ή/και πηγές άλλων συγγραφέων αναφέρονται ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή. Δηλώνω επίσης ότι τα αποτελέσματα της εργασίας δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για την απόκτηση άλλου πτυχίου. Αναλαμβάνω πλήρως, ατομικά και προσωπικά, όλες τις νομικές και διοικητικές συνέπειες που δύναται να προκύψουν στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής.

Η Δηλούσα

Άννα Μήτσιου



## **DISCLAIMER ON ACADEMIC ETHICS AND INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS**

Being fully aware of the implications of copyright laws, I expressly state that this diploma thesis, as well as the electronic files and source codes developed or modified in the course of this thesis, are solely the product of my personal work and do not infringe any rights of intellectual property, personality and personal data of third parties, do not contain work / contributions of third parties for which the permission of the authors / beneficiaries is required and are not a product of partial or complete plagiarism, while the sources used are limited to the bibliographic references only and meet the rules of scientific citing. The points where I have used ideas, text, files and / or sources of other authors are clearly mentioned in the text with the appropriate citation and the relevant complete reference is included in the bibliographic references section. I also declare that the results of the work have not been used to obtain another degree. I fully, individually and personally undertake all legal and administrative consequences that may arise in the event that it is proven, in the course of time, that this thesis or part of it does not belong to me because it is a product of plagiarism.

The Declarant

Anna Mitsiou

*Στην μαμά μου  
και τον μπαμπά μου.*

## Ευχαριστίες

Το ταξίδι μέχρι αυτή τη στιγμή ήταν πολύ μεγάλο. Όπως κάθε ταξίδι έτσι κι αυτό είχε πολλές αποτυχίες και επιτυχίες, χαρές και λύπες. Αυτή η εργασία είναι αφιερωμένη σε αυτούς που την αξίζουν περισσότερο, τους γονείς μου. Επιτρέπω στη μητέρα μου να πάρει διπλή τη χαρά και για εκείνον που λείπει. Ευτυχώς, πέρα από τους γονείς, «συμφοιτητές» μου είχα και τα αδέρφια μου. Επίσης, δε θα έφτανα μέχρι εδώ αν δεν είχα δίπλα μου και ανθρώπους όπως η Φιλιώ και ο Σπύρος με την ατελείωτη υπομονή και τη μοναδική στήριξη. Επίσης ευχαριστώ την Ανατολή, τον Μπάμπη, τον Τσε, τον Έκτορα, τον Μπιλ, τη Σοφία, την Άλεξ, τη Μαλαμίτσα, την Έλλη, τη Βίκυ για την υπέροχη παρέα τους σε αυτό το ταξίδι. Σήμερα, ωστόσο, δεν θα ήμουν σε αυτή τη θέση αν δεν υπήρχε ο κ. Κοντακιώτης.

Το μεγαλύτερο ευχαριστώ αξίζει στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κ. Τσομπανοπούλου, όπου πίστεψε σε εμένα, υπήρξε μέντοράς μου και αιτία για να συνεχίσω να προσπαθώ όταν κουραζόμουν. Την αμέριστη ευγνωμοσύνη μου και ήταν τιμή μου που συνεργάστηκα με την κ. Τσομπανοπούλου, μια αξιόλογη επιστήμονα και έναν υπέροχο άνθρωπο που με έκανε να πιστέψω σε εμένα και να αγαπήσω το αντικείμενο σπουδών.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στους κυρίους Αθανάσιο Φεύγα και Μιχαήλ Βασιλακόπουλο που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας.



## ΜΕΛΕΤΗ fMRI ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Άννα Μήτσιου

### Περίληψη

Ως Ηλεκτρολόγοι Μηχανικοί και Μηχανικοί Υπολογιστών, έχουμε την ευκαιρία και το πλεονέκτημα να εντρυφήσουμε σχεδόν σε όλους τους κλάδους μέσα από το δικό μας πρίσμα. Οι κλάδοι με τους οποίους ασχολείται η παρούσα διπλωματική είναι αυτοί των νευροεπιστημών, της ψυχιατρικής και της διαχείρισης δεδομένων. Η κατάθλιψη είναι μια ψυχική διαταραχή που ανήκει στις πιο συνηθισμένες πλέον και η επίδραση της στον εγκέφαλο είναι κάτι που κινεί την περιέργεια για εξερεύνηση. Έτσι, η παρούσα εργασία αναφέρεται στη στατιστική ανάλυση δεδομένων που προκύπτουν από λειτουργικές μαγνητικές εγκεφάλου. Μέσα από αυτή τη διπλωματική διεισδύουμε στη μαγνητική τομογραφία, στην κατάθλιψη καθώς και στον τρόπο που λαμβάνουμε και διαχειριζόμαστε τα δεδομένα μέσα από στατιστικές μεθόδους που υπάρχουν.

### Λέξεις-κλειδιά:

Λειτουργική Μαγνητική Απεικόνιση, fMRI, Μαγνητικός Συντονισμός, BOLD, Αποθορυβοποίηση, Προ-επεξεργασία, Δεδομένα, Στατιστική Ανάλυση, ΓΓΜ, Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών, PCA, Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών, ICA, Εγκέφαλος, Κατάθλιψη, Μουσική, Ερέθισμα.





# **fMRI DATA STUDY WITH STATISTICAL ANALYSIS METHODS**

Anna Mitsiou

## **Abstract**

As Electrical and Computer Engineers, we have the opportunity and the advantage to immerse ourselves in almost all industries through our own prism. The disciplines in which the present diploma deals are those of neuroscience, psychiatry and data science. Depression is one of the most common mental disorders and its effect on the brain is something that arouses curiosity for exploration. Thus, the present work deals with the statistical methods of data. The data are provided from functional magnetic resonance imaging (fMRI) scans. Through this diploma we penetrate the MRI and the disease itself as well as the way we receive and manage the data through the existing statistical analysis methods.

## **Keywords:**

fMRI, Magnetic Resonance, BOLD, Noise Reduction, Preprocessing, Statistical Analysis, data, GLM, PCA, ICA, Brain, Depression, Music, Stimuli.



## Πίνακας περιεχομένων

<i>Ευχαριστίες</i> .....	<i>xiii</i>
<i>Περίληψη</i> .....	<i>xv</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xvii</i>
<i>Πίνακας περιεχομένων</i> .....	<i>xix</i>
<i>Κατάλογος εικόνων</i> .....	<i>xxi</i>
<i>Κατάλογος εξισώσεων</i> .....	<i>xxiii</i>
<i>Κατάλογος πινάκων</i> .....	<i>xxv</i>
<i>Συνομογραφίες</i> .....	<i>xxvii</i>
<i>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή</i> .....	<i>1</i>
<i>Κεφάλαιο 2 Μαγνητική Τομογραφία</i> .....	<i>5</i>
2.1 Εισαγωγή.....	5
2.2 Η Φυσική πίσω από τη Μαγνητική Απεικόνιση .....	5
2.3 Τρόπος λειτουργίας .....	10
2.4 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα της Μαγνητικής Απεικόνισης .....	13
2.4.1 Πλεονεκτήματα.....	13
2.4.2 Μειονεκτήματα.....	14
2.5 Εισαγωγή στη Λειτουργική Μαγνητική Απεικόνιση (fMRI) .....	14
2.6 Το μέλλον των fMRI .....	18
<i>Κεφάλαιο 3 Δεδομένα και Διαχείριση</i> .....	<i>21</i>
3.1 Εισαγωγή.....	21
3.2 Λήψη Δεδομένων .....	21
3.3 Θόρυβος.....	24
3.4 Αποθρομβοποίηση .....	26
3.4.1 Pre-Processing.....	27
<i>Κεφάλαιο 4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων</i> .....	<i>31</i>

<b>4.1 Εισαγωγή.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2 Μέθοδοι Στατιστικής Ανάλυσης για fMRI Δεδομένα .....</b>	<b>33</b>
4.2.1 Γενικό Γραμμικό Μοντέλο .....	34
4.2.2 Η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών .....	36
4.2.3 Η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών .....	39
<b>Κεφάλαιο 5 Βιολογία Εγκεφάλου και Κατάθλιψη.....</b>	<b>43</b>
<b>5.1 Εισαγωγή.....</b>	<b>43</b>
<b>5.2 Τμήματα του Εγκεφάλου που Επηρεάζονται από την Κατάθλιψη .....</b>	<b>44</b>
<b>5.3 Βιολογία Εγκεφάλου.....</b>	<b>47</b>
<b>5.4 Η επίδραση των γονιδίων στη διάθεση και την κατάθλιψη.....</b>	<b>50</b>
<b>5.5 Άγχος και Κατάθλιψη.....</b>	<b>51</b>
5.5.1 Πρώιμες απώλειες και τραύματα .....	53
5.5.2 Ιατρικά προβλήματα .....	54
5.5.3 Φάρμακα για την κατάθλιψη .....	55
<b>Κεφάλαιο 6 Πείραμα με Μουσικά και Μη Ερεθίσματα .....</b>	<b>57</b>
<b>6.1 Εισαγωγή.....</b>	<b>57</b>
<b>6.2 Περιγραφή πειράματος .....</b>	<b>58</b>
<b>6.3 Μέθοδοι και Υλικά.....</b>	<b>60</b>
6.3.1 Συμμετέχοντες .....	60
6.3.2 Υλικά .....	60
6.3.3 Διαδικασία .....	61
<b>6.4 Στατιστική ανάλυση .....</b>	<b>61</b>
<b>6.5 Αποτελέσματα και Συμπεράσματα.....</b>	<b>62</b>
<b>Κεφάλαιο 7 Συζήτηση.....</b>	<b>65</b>
<b>7.1 Μελλοντικοί Στόχοι.....</b>	<b>66</b>

## Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1 Περιστρεφόμενος πυρήνας και διάταξη ράβδου με μαγνητικό πεδίο .....	6
Εικόνα 2 Οι βασικές αρχές της πυρηνικής μαγνητικής τομογραφίας και η επίδραση των ραδιοκυμάτων. ....	7
Εικόνα 3 Ο μαγνητικός τομογράφος.....	11
Εικόνα 4 Οι τυπικές τομές των μαγνητικών τομογραφιών.....	12
Εικόνα 5 Φάσμα συχνοτήτων.....	13
Εικόνα 6 Στατιστικοί χάρτες που δείχνουν ενεργοποιημένα voxels .....	16
Εικόνα 7 Ομοιόμορφη δειγματοληψία σε ένα πλέγμα και ο αντίστροφος Fourier.....	24
Εικόνα 8 Η διαδικασία επεξεργασίας δεδομένων fMRI. ....	29
Εικόνα 9 Επεξεργασία δεδομένων fMRI δύο σταδίων. ....	32
Εικόνα 10 Η χρονική πορεία του ερεθίσματος και η συνέλιξη του HRF με τη χρονική πορεία του ερεθίσματος .....	35
Εικόνα 11 Η εφαρμογή της μεθόδου PCA.....	37
Εικόνα 12 Λειτουργία της μεθόδου PCA.....	38
Εικόνα 13 Σύγκριση μεταξύ μεθόδων. ....	41
Εικόνα 14 Περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται από την κατάθλιψη. ....	46
Εικόνα 15 Δομή νευρικού κυττάρου .....	48
Εικόνα 16 Παράδειγμα ερεθισμάτων κατά τη διάρκεια του πειράματος. ....	60
Εικόνα 17 Τα γραφήματα δείχνουν τη μέση ενεργοποίηση.....	63
Εικόνα 18 Αποτελέσματα fMRI—Ομαδοποίηση ανά τύπο ερεθίσματος.....	64



## Κατάλογος εξισώσεων

Γενικός τύπος περιγραφής συμπεριφοράς σωματιδίου σε μαγνητικό πεδίο , (1) .....	6
Η εξίσωση Larmor , (2) .....	9
Μέτρηση του σήματος MR στο j χρονικό σημείο , (3) .....	21
Γενικό Γραμμικό Μοντέλο , (4).....	34
Εύρεση συμμεταβλητών , (5) .....	35
Μοντέλο Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συντελεστών, (6) .....	40
Εύρεση Πίνακα Ανάμειξης, (7) .....	40





## **Κατάλογος πινάκων**

Πίνακας 1 Καθιερωμένες κλινικές εφαρμογές της fMRI .....	19
--	----



## Συντομογραφίες

ACC	Anterior cingulate cortex / πρόσθιος περιφερικός φλοιός
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone / Αδρενοκορτικοτρόπος ή Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη
AFNI	Analysis of Functional NeuroImages
BAI	Beck Anxiety Inventory
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent / εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης
CRH	corticotropin releasing hormone / κορτικοτροπίνη ή Κορτικοεκλυτίνη
dACC	Dorsal anterior cingulate cortex / Ραχιαίος πρόσθιος κυκλικός φλοιός
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Ιατρικό Εγχειρίδιο Διαταραχών
FFT	Fast Fourier Transformation - Γρήγορος Μετασχηματισμός Fourier
fMRI	functional Magnetic Reasoning Imaging / λειτουργική Μαγνητική Απεικόνιση
GABA	Gamma-aminobutyric acid / γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ
GLM	General Linear Model / Γενικού Γραμμικού Μοντέλου
HDR	calculated HemoDynamic Response
IADS	International Affective Digital Sound / Διεθνούς Συναισθηματικού Ψηφιακού Ήχου
ICA	Independent Components Analysis / Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών
MDD	Major Depression Disorder / μείζονα καταθλιπτική διαταραχή
MR	Magnetic Resonance / Μαγνητικός Συντονισμός
NAc	Nucleus Accumbens / Επικλινής Πυρήνας
ND	Never Depressed / Χωρίς Κατάθλιψη
PCA	Principal Components Analysis / Η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών
PET	Positron Emission Tomography / Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
rACC	rostral Anterior Cingulate Cortex / ραμφοειδής πρόσθιος φλοιός

RF RadioFrequency / Ραδιοσυχνότητα

sgACC subgenual Anterior Cingulate Cortex

SPM Statistical parametric mapping / Στατιστική Παραμετρική Χαρτογράφηση

SVD Singular Value Decomposition / Ανάλυση σε Ιδιάζουσες Τιμές

vACC ventral Anterior Cingulate Cortex / κοιλιακού πρόσθιου φλοιού

vmPFC ventromedial PreFrontal Cortex / Μεσοκοιλιακό Προμετωπιαίο Φλοιό

ΓΓΜ Γενικό Γραμμικό Μοντέλο

ΥΑΑ Υπολογισμένη Αιμοδυναμική Απόκριση

## Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Ως Ηλεκτρολόγοι Μηχανικοί και Μηχανικοί Υπολογιστών, έχουμε την ευκαιρία και το πλεονέκτημα να εντρυφήσουμε σχεδόν σε όλους τους κλάδους μέσα από το δικό μας πρίσμα. Δεδομένου του προηγούμενου, η παρούσα εργασία καταπιάνεται με διάφορους άλλους τομείς όπως αυτοί της φυσικής, των νευροεπιστημών, της ψυχιατρικής και της διαχείρισης και ανάλυσης δεδομένων. Όλοι οι παραπάνω τομείς συνδέονται μέσω των λειτουργικών μαγνητικών τομογραφιών εγκεφάλου, καθώς μέσα από την συγκεκριμένη απεικόνιση η ψυχιατρική και η νευρολογία καταφέρνει να καταλήξει σε πορίσματα για τις νευρο-συμπεριφορικές διαταραχές [1] καθώς και το νευρολογικό και βιολογικό τους αντίκρισμα στον εγκέφαλο. Φυσικά κάτι τέτοιο δε θα ήταν εφικτό χωρίς τις δυνατότητες που μας δίνει η επιστήμη της στατιστικής. Σε ερευνητικό επίπεδο, η στατιστική ανάλυση των δεδομένων μπορεί να βοηθήσει στη εξερεύνηση των αιτιών και των αποτελεσμάτων των ψυχιατρικών νόσων καθώς και στην πρόβλεψη αυτών.

Πριν από 30 περίπου χρόνια συστήθηκε στην επιστημονική κοινότητα η λειτουργική μαγνητική απεικόνιση (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) και αυτό ήταν που έδωσε άλλη τροπή στην εξέλιξη των νευρο-επιστημών. Ολοένα και περισσότεροι επιστήμονες ασχολούνται με τον συγκεκριμένο κλάδο. Όπως αναφέρει στο άρθρο του ο N. Logothetis [2] στο περιοδικό Nature, έως και το 2008, που γράφτηκε το άρθρο, είχαν γραφτεί 19,000 άρθρα. Δεδομένου ότι το 1991, όποτε και ξεκίνησε να γίνεται γνωστή η μέθοδος fMRI στον επιστημονικό κόσμο, είχαν γραφτεί 4 άρθρα. Έκτοτε, ολοένα και περισσότεροι επιστήμονες ξεκίνησαν να ασχολούνται με τη μέθοδο αυτή καθώς και να εφαρμόζουν διάφορες στατιστικές μεθόδους ανάλυσης με σκοπό την επεξεργασία των δεδομένων, καθώς και την εξαγωγή και διαχείριση αποτελεσμάτων. [2]

Ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια με την απήχηση του κλάδου της επιστήμης δεδομένων (data science), πολλοί μαθηματικοί (και όχι μόνο) ασχολήθηκαν με τις ήδη γνωστές στατιστικές μεθόδους και αλγόριθμους μέσω της μηχανικής μάθησης (machine learning) ώστε να τα εφαρμόσουν σε μεγάλους όγκους δεδομένων όπως αυτά των fMRI. Οι αλγόριθμοι αυτοί είναι ακριβείς πάνω από 70%, τουλάχιστον στην ανίχνευση και τον προσδιορισμό της κατάθλιψης. [3].

Ξεκινώντας, ο αναγνώστης το 2<sup>ο</sup> Κεφάλαιο αρχίζει να εξοικειώνεται με τις θεμελιώδεις έννοιες της Φυσικής σε υποατομικό επίπεδο αλλά και πώς τα άτομα αντιδρούν στο μαγνητικό πεδίο. Με αυτόν τον τρόπο χτίζεται η βασική γνώση γύρω από τη μαγνητική απεικόνιση. Στη συνέχεια αυτό εξελίσσεται και παρουσιάζεται η έννοια, η χρήση και το μέλλον των λειτουργικών μαγνητικών απεικονίσεων (fMRI) , με τις οποίες θα ασχοληθούμε και στη συνέχεια.

Στο 3ο κεφάλαιο καταπιανόμαστε με τα δεδομένα, αυτά δηλαδή που εξάγονται από τη μαγνητική τομογραφία και πως αυτά από χρονοσειρές καταλήγουν τρισδιάστατες εικόνες. Στη διαδικασία της μετατροπής αυτής από σήμα σε εικόνα χρειάζεται να «φιλτράρουμε» τα δεδομένα, καθώς λόγω του χρόνου που παίρνει η συγκεκριμένη διαδικασία (δηλ. η fMRI) αλλά και λόγω άλλων παραγόντων που εξετάζονται στο κεφάλαιο αυτό, τα αποτελέσματα περιέχουν θόρυβο. Η διαδικασία που ακολουθείται για δεδομένα fMRI είναι σχεδόν συγκεκριμένη και περιγράφεται περιληπτικά στο κεφάλαιο εκείνο καθώς και το πως φέρνουμε τα δεδομένα στη μορφή που θέλουμε.

Έπειτα, αφού αποθορυβοποιούνται και μετατρέπονται τα δεδομένα σε μορφή ιδανική για ανάλυση, χρησιμοποιούμε βασικές μεθόδους στατιστικής ανάλυσης για τη διαχείριση τους και για την προβολή αποτελεσμάτων. Οι πιο βασικές μέθοδοι αναλύονται παρακάτω. Φυσικά οι μέθοδοι είναι πολλές και συνεχώς δημιουργούνται καινούριες, όμως η πλειοψηφία τους βασίζεται στη Γενική Γραμμική Ανάλυση, ως μονομεταβλητή μέθοδο και στις πολυμεταβλητές μεθόδους της Ανάλυσης σε Κύριες Συνιστώσες και της Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συνιστωσών.

Έπειτα τα παραπάνω κεφάλαια ενώνονται νοηματικά με μια από τις πιο συνήθεις διαταραχές, την Κατάθλιψη. Στο 5<sup>ο</sup> κεφάλαιο, λοιπόν, αναλύεται η ψυχική αυτή διαταραχή μαθαίνοντας αρχικά την ανατομία του εγκεφάλου και περνώντας στο τι είναι η κατάθλιψη, πως επηρεάζει το άτομο καθώς και ποια τμήματα του εγκεφάλου επηρεάζονται περισσότερο στην διαταραχή αυτή.

Το παραπάνω κεφάλαιο είναι χρήσιμο ώστε να έχουμε τις απαραίτητες γνώσεις ώστε να κατανοήσουμε το επόμενο κεφάλαιο. Στο 6<sup>ο</sup> κεφάλαιο ένα πείραμα για το πως τα μουσικά ερεθίσματα δρουν σε άτομα με και χωρίς κατάθλιψη. Ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον πείραμα του οποίου τα αποτελέσματα είναι βάση για το «πάντρεμα» και άλλων κλάδων με τις

νευροεπιστήμες όπως για παράδειγμα η μουσική ή η ακουστική. Στο πείραμα αυτό μελετάμε τη δομή του, τη στατιστική μέθοδο που ακολουθήθηκε καθώς και τα συμπεράσματα.

Τέλος, στο τελευταίο κεφάλαιο, υπάρχει μια συζήτηση για το θέμα της εργασίας καθώς και μελλοντικοί στόχοι.





## Κεφάλαιο 2 Μαγνητική Τομογραφία

### 2.1 Εισαγωγή

Το παρόν κεφάλαιο αποσκοπεί στην κάλυψη βασικών εννοιών και αρχών λειτουργίας της μαγνητικής τομογραφίας καθώς και η παρουσίαση της ορολογίας που χρησιμοποιείται σε αυτή.

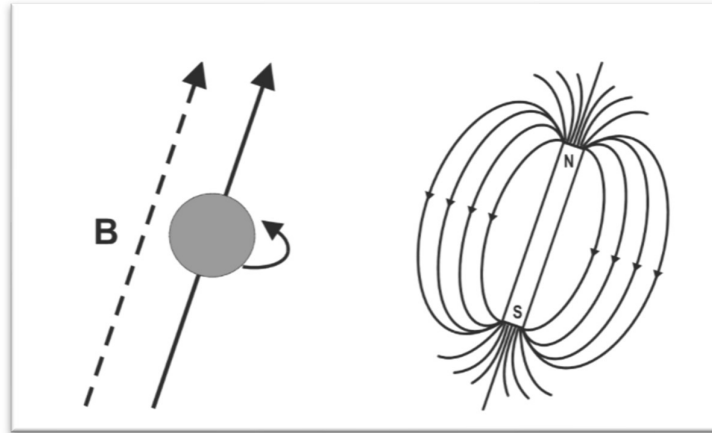
### 2.2 Η Φυσική πίσω από τη Μαγνητική Απεικόνιση

Ο μαγνητικός συντονισμός (MR) βασίζεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ ενός εφαρμοσμένου μαγνητικού πεδίου και ενός πυρήνα που διαθέτει στροφική ικανότητα (σπιν). Ο πιο ορθός όρος που μπορεί να χρησιμοποιείται για την περιγραφή της τεχνικής αυτής είναι «πυρηνική μαγνητική τομογραφία» γιατί βασίζεται στη συμπεριφορά των ατόμων των πυρήνων σε μαγνητικό πεδίο. [4]

Τα άτομα αποτελούνται από τρία θεμελιώδη σωματίδια: α) πρωτόνια- τα οποία διαθέτουν θετικό φορτίο, β) νετρόνια τα οποία διαθέτουν ουδέτερο φορτίο και γ) ηλεκτρόνια- τα οποία έχουν αρνητικό φορτίο. Τα πρωτόνια και τα νετρόνια βρίσκονται στον πυρήνα ενός ατόμου, ενώ τα ηλεκτρόνια βρίσκονται σε κελύφη ή τροχιακά που περιβάλλουν τον πυρήνα. Οι χαρακτηριστικές χημικές αντιδράσεις των στοιχείων εξαρτώνται από τον συγκεκριμένο αριθμό καθενός από αυτά τα σωματίδια. Οι ιδιότητες που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για την κατηγοριοποίηση στοιχείων είναι ο ατομικός αριθμός και το ατομικό βάρος. Ο ατομικός αριθμός είναι ο αριθμός των πρωτονίων στον πυρήνα και είναι ο κύριος δείκτης που χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση μεταξύ των ατόμων. Όλα τα άτομα ενός στοιχείου έχουν τον ίδιο ατομικό αριθμό. Το ατομικό βάρος είναι το άθροισμα του αριθμού των πρωτονίων και του αριθμού των νετρονίων. Άτομα με τον ίδιο ατομικό αριθμό αλλά διαφορετικά ατομικά βάρη ονομάζονται ισότοπα. [5]

Μια τρίτη ιδιότητα του πυρήνα είναι η γωνιακή ταχύτητα περιστροφής ή εγγενής περιστροφή. Ο πυρήνας μπορεί να θεωρηθεί ότι περιστρέφεται συνεχώς γύρω από έναν άξονα με σταθερό ρυθμό ή ταχύτητα. Αυτός ο άξονας αυτο-περιστροφής είναι κάθετος προς την κατεύθυνση περιστροφής (Εικόνα 1). Ένας περιορισμένος αριθμός τιμών για τη μεταβλητή της περιστροφής (σπιν) βρίσκεται στη φύση, συμβολίζεται ως  $I$  και

ποσοτικοποιείται σε ορισμένες διακριτές τιμές. Αυτές οι τιμές εξαρτώνται από τον ατομικό αριθμό και το ατομικό βάρος του εκάστοτε πυρήνα. Υπάρχουν τρεις ομάδες τιμών για το  $I$ : μηδενικές, ημι-ακέραιες τιμές και ακέραιες τιμές. [4]



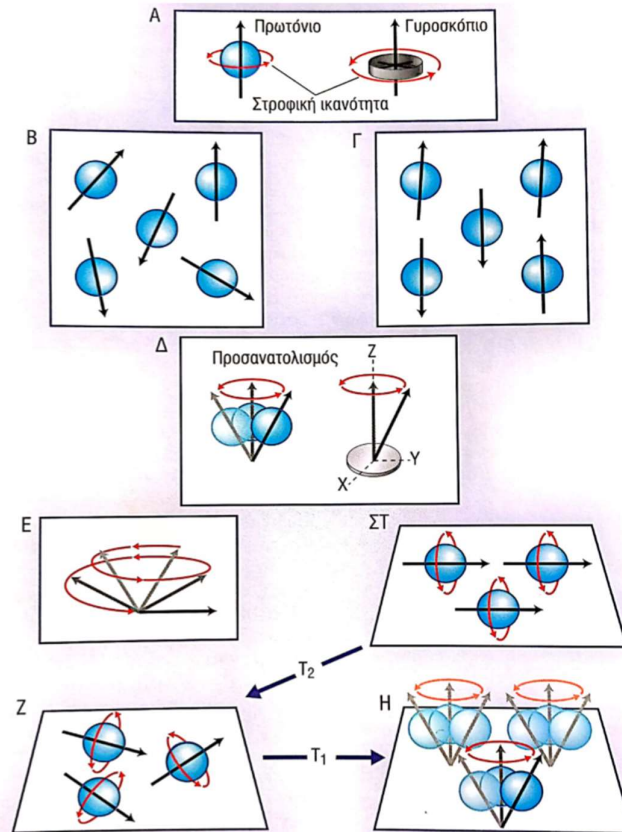
Εικόνα 1 Περιστρεφόμενος πυρήνας και διάταξη ράβδου με μαγνητικό πεδίο. Ένας περιστρεφόμενος πυρήνας με θετικό φορτίο παράγει ένα μαγνητικό πεδίο γνωστή ως μαγνητική ροπή προσανατολισμένη παράλληλα με τον άξονα περιστροφής (αριστερή πλευρά της εικόνας)

Ένας πυρήνας δεν έχει περιστροφή ( $I = 0$ ) εάν έχει ζυγό ατομικό βάρος και ζυγό ατομικό αριθμό. Ένας τέτοιος πυρήνας δεν αλληλεπιδρά με εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και δεν μπορεί να μελετηθεί χρησιμοποιώντας μαγνητική απεικόνιση(MR). Ένας πυρήνας έχει ακέραια τιμή για το  $I$  (π.χ., 1, 2, 3) εάν έχει ομοιόμορφο ατομικό βάρος και μονό ατομικό αριθμό. Ένας πυρήνας έχει ημι-ακέραια τιμή για το  $I$  (π.χ., 1/2, 3/2, 5/2) εάν έχει μονό ατομικό βάρος.

Σε αυτό το κεφάλαιο αναφέρεται συχνά η λέξη σπιν, άρα θεωρείται σκόπιμο να περιγραφεί η έννοια του όρου αυτού. Η περιστροφική ικανότητα (σπιν) είναι μια θεμελιώδης ιδιότητα της φύσης, όπως το ηλεκτρικό φορτίο ή η μάζα. Το σπιν έρχεται σε πολλαπλάσια του 1/2 και μπορεί να είναι + ή -. Τα πρωτόνια, τα ηλεκτρόνια και τα νετρόνια διαθέτουν σπιν. Μεμονωμένα, μη ζευγαρωμένα ηλεκτρόνια, πρωτόνια και νετρόνια έχουν το καθένα περιστροφή 1/2. Όταν τοποθετείται σε μαγνητικό πεδίο ισχύος  $B$ , ένα σωματίδιο με καθαρή περιστροφή μπορεί να απορροφήσει ένα φωτόνιο, συχνότητας  $\nu$ . Η συχνότητα  $\nu$  εξαρτάται από τη γυρομαγνητική αναλογία,  $\gamma$  του σωματιδίου. [4]

Γενικός τύπος περιγραφής της παραπάνω συμπεριφοράς :  $\nu = \gamma B$  (1)

Για το υδρογόνο :  $\gamma = 42.58 \text{ MHz} / T$ .



Εικόνα 2 Οι βασικές αρχές της πυρηνικής μαγνητικής τομογραφίας και η επίδραση των ραδιοκυμάτων. [5]

Στην Εικόνα 2, συνοψίζονται οι βασικές αρχές της πυρηνικής μαγνητικής τομογραφίας και η επίδραση των ραδιοκυμάτων. (Α) Το πρωτόνιο ενός πυρήνα υδρογόνου βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση με στροφική ικανότητα που προσομοιάζει με την κίνηση ενός περιστρεφόμενου γυροσκοπίου. (Β) Σε φάση ηρεμίας, ο προσανατολισμός των αξόνων των περιστρεφόμενων πρωτονίων είναι τυχαίος. (Γ) Μέσα σε μαγνητικό πεδίο όλοι οι άξονες προσανατολίζονται στον κατακόρυφο άξονα z. Οι περισσότεροι άξονες είναι παράλληλοι και ελάχιστοι αντιπαράλληλοι. (Δ) Ταυτόχρονα, τα πρωτόνια περιστρέφονται και γύρω από τον κατακόρυφο άξονα όπως το περιστρεφόμενο γυροσκόπιο. Προσανατολίζονται με τον τρόπο αυτό σε μία ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ του άξονα z του μαγνητικού πεδίου και των αξόνων x-y, που είναι κάθετοι στον άξονα z. (Ε) Η εφαρμογή διεγερτικών ραδιοσημάτων κάθετα προς τον άξονα του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου προκαλεί ελικοειδή περιστροφή του πρωτονίου στο επίπεδο x-y. (ΣΤ) Όσο χρονικό διάστημα διαρκεί η επίδραση των ραδιοσημάτων, οι πυρήνες είναι προσανατολισμένοι. (Ζ) Η διακοπή της εφαρμογής των ραδιοσημάτων προκαλεί τον

άμεσο αποπροσανατολισμό των πυρήνων με βραχύ χρόνο χάλασης  $T_2$ . (H) Ο ελικοειδής προσανατολισμός ανακτάται υπό την επίδραση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου με μεγαλύτερο χρόνο χάλασης  $T_1$ .

Ο λόγος που εξετάζονται τα παραπάνω είναι για το παρακάτω παράδειγμα. [4] Ο πυρήνας του υδρογόνου, που αποτελείται από ένα μόνο πρωτόνιο, είναι μια φυσική επιλογή για την ανίχνευση του σώματος χρησιμοποιώντας τεχνικές μαγνητικής απεικόνισης (MR) για διάφορους λόγους, όπως ότι έχει περιστροφή  $1/2$  και είναι το πιο άφθονο ισότοπο για υδρογόνο. Τέλος, το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από ιστούς που περιέχουν κυρίως νερό και λίπος όπου και οι δύο περιέχουν υδρογόνο λόγω του ποσοστού ύδατος στα προκείμενα. Όπως ήδη έχει επισημανθεί, όλοι οι πυρήνες που διαθέτουν περιστροφική ικανότητα (σπιν) μπορούν να μελετηθούν για την αντίδρασή τους σε μαγνητικό πεδίο. Ωστόσο θα χρειαζόταν γνώση κβαντικών μαθηματικών, κάτι το οποίο δε θεωρείται σκόπιμο προς στιγμήν. Στην μαγνητική τομογραφία μας ενδιαφέρουν οι πυρήνες του υδρογόνου κυρίως, ως εκ τούτου θα ασχοληθούμε μόνο με το υδρογόνο. [4]

Άλλος ένας λόγος που ασχολούμαστε με το υδρογόνο είναι γιατί είναι το πιο άφθονο άτομο στο σώμα με τη μορφή νερού ( $H_2O$ ). Τα άτομα υδρογόνου που αποτελούνται από ένα μοναχικό, μη ζευγαρωμένο πρωτόνιο λειτουργούν ως μαγνητικά δίπολα. Αυτά τα μαγνητικά δίπολα, απουσία εξωτερικής επιρροής, είναι τυχαία προσανατολισμένα και ως εκ τούτου έχουν μηδενικό καθαρό μαγνητισμό. Όταν εφαρμόζεται ένα μαγνητικό πεδίο, όλοι οι άξονες των πυρήνων υδρογόνου προσαρμόζονται βάσει της κατεύθυνσης του πεδίου, με αποτέλεσμα είτε να ακολουθούν οι άξονες να ακολουθούν τη φορά του πεδίου και ο τελευταίος να είναι παράλληλος με της μαγνητικές γραμμές, είτε να είναι αντι-παράλληλα, δηλαδή αντίθετα με τη φορά των μαγνητικών γραμμών. Αυτοί οι προσανατολισμοί αντιστοιχούν σε κατάσταση χαμηλής σε ενέργεια και σε κατάσταση υψηλής σε ενέργεια - για το δίπολο, αντίστοιχα. Οι πυρήνες μπορούν να μεταβούν από τη μία ενεργειακή κατάσταση στην άλλη απορροφώντας ή απελευθερώνοντας ορισμένη ποσότητα ενέργειας. Αυτή η ενέργεια μπορεί να εξωτερικευτεί ή να αποκομίσει με τη μορφή ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας που κατατάσσετε στο τμήμα RF (RadioFrequency – Ραδιοσυχνότητας) του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Η μετάβαση από το ένα ενεργειακό επίπεδο στο άλλο ονομάζεται συντονισμός. [6]

Όταν εφαρμόζεται ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, οι πόλοι δεν ευθυγραμμίζονται ακριβώς με την κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου. Οι άξονες των περιστρεφόμενων πρωτονίων ταλαντεύονται ή μεταπίπτουν με μια μικρή κλίση από μια θέση που ήταν παράλληλη με τη ροή του εξωτερικού μαγνήτη. Αυτή η κλίση ή ταλάντευση ονομάζεται μετάπτωση. Ο ρυθμός ή η συχνότητα της μετάπτωσης ονομάζεται συχνότητα Larmor, η οποία είναι ανάλογη με την ισχύ του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου. Η συχνότητα Larmor του υδρογόνου είναι 42,58 MHz σε μαγνητικό πεδίο 1 Tesla, όπου ένα Tesla είναι 10.000 φορές το μαγνητικό πεδίο της γης. Οι εντάσεις μαγνητικού πεδίου που χρησιμοποιούνται για απεικόνιση MR κυμαίνονται από 0,1 έως 4,0T. [4]

Η εξίσωση Larmor εκφράζεται ως :

$$F = r B, \quad (2)$$

όπου  $F$  είναι η συχνότητα συντονισμού,  $r$  είναι η γυρομαγνητική αναλογία και το  $B$  το μαγνητικό πεδίο που εφαρμόζεται.

Συνοψίζοντας, όταν οι πυρήνες υποβάλλονται στη ροή ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, προκύπτουν δύο ενεργειακές καταστάσεις: Spin-up: που είναι προς την κατεύθυνση του πεδίου και spin-down: προς την αντίθετη κατεύθυνση του πεδίου. Με την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου τα δίπολα προσανατολίζονται κατά μήκος της διεύθυνσης του κατακόρυφου άξονα ( $z$ ) του μαγνητικού πεδίου.

Για όσο περισσότερο χρονικό διάστημα εφαρμόζεται ο παλμός RF (ραδιοσυχνότητας), τόσο μεγαλύτερη είναι η γωνία στροφής. Εάν ο παλμός είναι επαρκούς διάρκειας, θα περιστρέψει το διάνυσμα μαγνήτισης του καθαρού ιστού σε ένα εγκάρσιο επίπεδο (επίπεδο XY), το οποίο είναι κάθετο στη διαμήκη ευθυγράμμιση (άξονας Z) και θα προκαλέσει την φάση όλων των πρωτονίων. Εκείνη την ακριβή στιγμή, προκαλείται μέγιστο σήμα ραδιοσυχνότητας (RF) σε ένα πηνίο-δέκτη. Αυτό το σήμα εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία υδρογόνου και από τον βαθμό στον οποίο το υδρογόνο δεσμεύεται μέσα σε ένα μόριο. Για παράδειγμα στα οστά, λόγω του ότι οι δεσμοί μεταξύ των ατόμων υδρογόνου είναι στενοί, δεν ευθυγραμμίζονται με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και δεν παράγουν σήμα το οποίο να μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε.

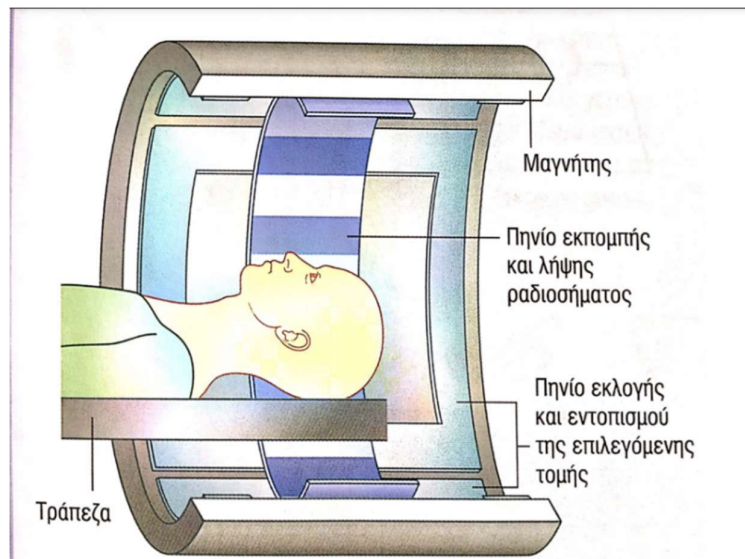
Ως εκ τούτου, εύκολα συμπεραίνουμε ότι σε μαλακούς ιστούς και υγρά - λόγω των χαλαρών ατομικών δεσμών ή των κινητών ατόμων υδρογόνου, το ραδιοσήμα εγείρει και ευθυγραμμίζει τα άτομα, το οποίο προσφέρει ανιχνεύσιμο σήμα από τα άτομα Η. Όταν τα ραδιοκύματα (παλμός RF) απενεργοποιούνται, συμβαίνουν ταυτόχρονα 2 συμβάντα:

- Η ακτινοβολία της ενέργειας και η επιστροφή των πυρήνων στην αρχική τους κατάσταση περιστροφής σε χαμηλότερη ενέργεια. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται χαλάρωση και η απώλεια ενέργειας ανιχνεύεται ως σήμα, το οποίο ονομάζεται ελεύθερη επαγωγική απόσβεση (free induction decay).
- Οι πυρήνες σε εγκάρσια ευθυγράμμιση αρχίζουν να ευθυγραμμίζονται με το κύριο μαγνητικό πεδίο και τις περιοχές καθαρού μαγνητισμού στον αρχικό διαμήκη προσανατολισμό. Αυτή η σχέση επιτυγχάνεται με μεταφορά ενέργειας από μεμονωμένους πυρήνες υδρογόνου (σπιν) στα γύρω μόρια [4]

### 2.3 Τρόπος λειτουργίας

Ο κυλινδρικός εξωτερικός μαγνήτης του μαγνητικού τομογράφου είναι ιδιαίτερα ισχυρός. Με το παραπάνω εννοείται ικανός ακόμη και για την άρση του βάρους πολλών αυτοκινήτων ταυτόχρονα. Όταν τα πρωτόνια βρίσκονται εντός του μαγνητικού πεδίου προσανατολίζονται με τέτοιο τρόπο ώστε η περιστροφή τους γύρω από τον άξονα z να γίνεται ελικοειδής.

Τα πηνία εκπομπής των ραδιοσημάτων τοποθετούνται κάθετα προς τον άξονα z του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου η επίδραση των οποίων, ραδιοσημάτων, προκαλεί την ελικοειδή περιστροφή των πρωτονίων ως προς το επίπεδο x-y που καταλήγει στον ίδιο προσανατολισμό όλων των πρωτονίων. Η διακοπή της εκπομπής των ραδιοσημάτων προκαλεί τον αποπροσανατολισμό των πρωτονίων ως προς το επίπεδο x-y και τελικά την επαναφορά τους στον αρχικό κατακόρυφο άξονα, δηλαδή σε φάση χάλασης ή χαλάρωσης. Η διεργασία αυτή απαιτεί χρόνο που ονομάζεται σταθερά χρόνου T2. Ο εξωτερικός μαγνήτης τότε ανακτά την ελικοειδή περιστροφική κίνηση γύρω από τον άξονα z. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται στην περίπτωση αυτή ονομάζεται σταθερά χρόνου T1. [4] [5]



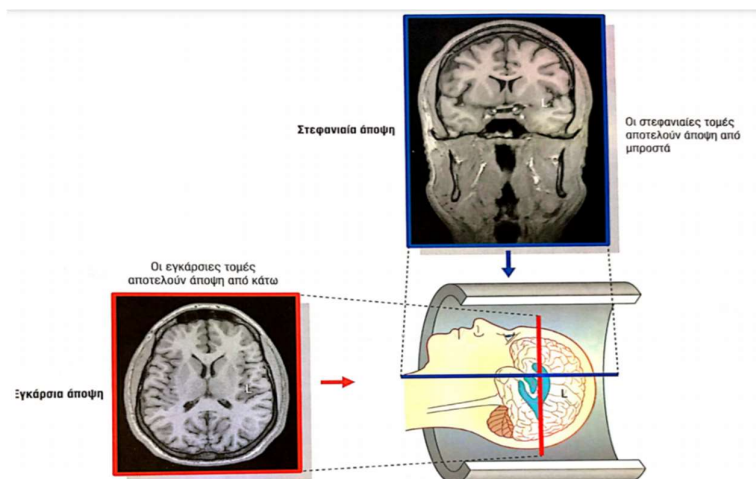
Εικόνα 3 Ο μαγνητικός τομογράφος. Εξωτερικά βρίσκεται ο μαγνήτης και εσωτερικά το πηνίο εκπομπής και λήψης των ραδιοσημάτων. Μεταξύ αυτών εντοπίζονται τα πηνία εκλογής και εντοπισμού της επιλεγόμενης τομής. [5]

Λόγω της περιστροφικής κίνησης οι πυρήνες συμπεριφέρονται σαν μικροί μαγνήτες και όταν περιβάλλονται από πηνία επάγουν την παραγωγή ενός ρεύματος στο πηνίο το οποίο μπορεί να μετρηθεί. Επομένως το πηνίο εκπομπής αποτελεί ταυτόχρονα και το πηνίο λήψης των ραδιοσημάτων (Εικόνα 3).

Οι αρχές που προαναφέρθηκαν είναι βασικές για τη λειτουργία του μαγνητικού τομογράφου. Όμως για τη δημιουργία της εικόνας απαιτείται η ανάλυση στο χώρο του ανιχνευόμενου σήματος. Αυτό επιτυγχάνεται με τα πηνία εκλογής και εντοπισμού της επιλεγμένης τομής. Η εφαρμογή και δεύτερου μαγνητικού πεδίου, κάθετα προς το πεδίο του κύριου μαγνήτη, διαταράσσει τη συχνότητα συντονισμού κατά μήκος του νέου πεδίου και τα πρωτόνια με τη μεγαλύτερη στροφική ικανότητα βρίσκονται στο ένα άκρο ενώ τα πρωτόνια με τη μικρότερη στροφική ικανότητα στο άλλο άκρο. Ο μαγνητικός τομογράφος περιέχει τρία πηνία εκλογής και εντοπισμού της επιλεγμένης τομής όπου το καθένα εντοπίζεται στα τρία επίπεδα του χώρου. Τα τρία πηνία ενεργοποιούνται διαδοχικά και επιτρέπουν την τρισδιάστατη ανίχνευση των σημάτων των ιστών. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ο καταμερισμός του ανθρώπινου σώματος σε τομές όπου ανιχνεύεται το σήμα που εκπέμπεται από διαφορετικά σημεία σε επιλεγμένα επίπεδα. Ακολουθεί η ανασύνθεση της εικόνας με την προσθήκη του καθενός σημείου.

Οι διαφορετικές πυκνότητες τις μαγνητικές τομογραφίες αντανακλούν τη διαφορετική φάση αποπροσανατολισμού και χάλασης στις οποίες βρίσκονται τα πρωτόνια στα διαφορετικά σημεία. Τα πρωτόνια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού για παράδειγμα συντονίζονται ελεύθερα στη μέγιστη συχνότητα ενώ τα πρωτόνια της λευκής ουσίας δεν συντονίζονται ελεύθερα λόγω της καθήλωσης τους στα λιπιδικά μόρια. Η φαιά ουσία (gray matter) έχει ενδιάμεση συχνότητα συντονισμού διότι ορισμένα πρωτόνια συντονίζονται ελεύθερα ενώ άλλα περιορίζονται από λιπιδικά μόρια. Τα εξωτερικά ραδιοσήματα προσαρμόζονται έτσι ώστε να ανιχνεύουν τις διαφορές αυτές. Σχεδόν όλες οι τομογραφίες που απεικονίζονται στα συγγράμματα είναι T1 ακολουθίες που ενισχύουν το χαμηλό σήμα που παράγεται από τα ελεύθερα πρωτόνια κατά τη φάση της χάλασης. Σε αυτό οφείλονται οι διαφορετικές πυκνότητες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού της φαιάς και της λευκής ουσίας με τη λευκή ουσία να εμφανίζει τη μεγαλύτερη πυκνότητα. Τα αντίθετα ισχύουν για τις T2 ακολουθίες. Η T2 ακολουθίες χρησιμοποιούνται κυρίως για την ανίχνευση βλαβών στη λευκή ουσία. Για παράδειγμα, απεικονίζεται η αύξηση των ελεύθερων πρωτονίων που οφείλεται στην πνευματική απώλεια του ελύτρου της μυελίνης στη σκλήρυνση κατά πλάκας ή στο τοπικό οίδημα του εγκεφαλικού ιστού μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. [4] [5]

Στην Εικόνα 4 υπάρχουν οι διαφορετικές λήψεις που παρέχονται στην μαγνητική τομογραφία ώστε να δημιουργήσουν την τρισδιάστατη απεικόνιση. Υπάρχουν η στεφανιαία, η εγκάρσια (ή οβελιαία) και η πλάγια λήψη.



Εικόνα 4 Οι τυπικές τομές των μαγνητικών τομογραφιών. Η στεφανιαία τομή αποτελεί άποψη από μπροστά. Η εγκάρσια τομή αποτελεί άποψη από κάτω. [5]

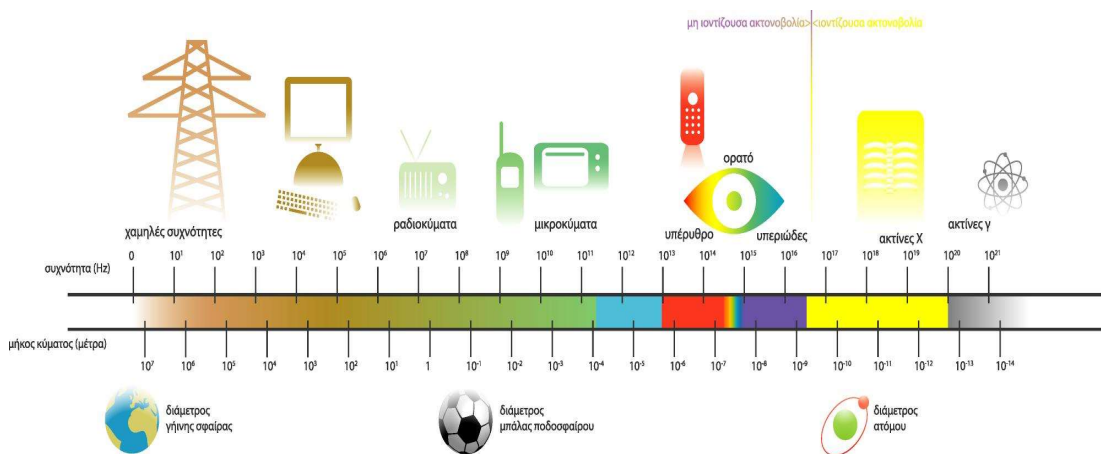


## 2.4 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα της Μαγνητικής Απεικόνισης

### 2.4.1 Πλεονεκτήματα

Η μαγνητική τομογραφία, όπως έχει αναλυθεί παραπάνω, διεξάγεται χωρίς χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας. Οι παλμοί ραδιοσυχνοτήτων που χρησιμοποιούνται στη μαγνητική τομογραφία δεν προκαλούν ιονισμό και δεν έχουν επιβλαβείς επιπτώσεις. Ως εκ τούτου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες που τεκνοποιούν και παιδιά. Λόγω του παραπάνω αλλά και λόγω του τρόπου διεξαγωγής της, δεν είναι μια επεμβατική μέθοδος διάγνωσης. Με τον όρο επεμβατική θα μπορούσαμε να χαρακτηρίσουμε, ως παράδειγμα, την βιοψία.

Επίσης βασικό πλεονέκτημα της μαγνητικής τομογραφίας αποτελεί η ανάλυση αντίθεσης. Το παραπάνω είναι η δυνατότητα της επεξεργασίας εικόνας να διακρίνει τον έναν παρακείμενο μαλακό ιστό από τον άλλον, πιθανότατα γειτονικό ιστό, καθώς κατά τη διεξαγωγή της τομογραφίας μπορεί να σημειωθεί η αντίθεση μεταξύ διαφορετικών ιστών αλλάζοντας το μοτίβο των παλμών ραδιοσυχνοτήτων.



Εικόνα 5 Φάσμα συχνοτήτων.

Πηγή:[https://www.eett.gr/opencms/opencms/EETT/Electronic\\_Communications/Antennas\\_EMR/health/EMRadiation/EMRadiation/](https://www.eett.gr/opencms/opencms/EETT/Electronic_Communications/Antennas_EMR/health/EMRadiation/EMRadiation/)

Στο ίδιο περίπου χώρο τομογραφιών υπάγονται η αξονική τομογραφία και η ακτινογραφία. Ωστόσο, στη μαγνητική τομογραφία μπορούμε να αποκτήσουμε άμεση, οβελιαία, στεφανιαία και πλάγια εικόνα η οποία είναι αδύνατη με ακτινογραφία και αξονική τομογραφία. Για τη εφαρμογή των παραπάνω τομογραφιών γίνεται χρήση σημάτων συχνοτήτων, οι οποίες ανήκουν σε άλλο μέρος του φάσματος συχνοτήτων. Το

φάσμα συχνοτήτων το διακρίνουμε στην Εικόνα 5. Για τις συχνότητες των τομογραφιών και των ακτινογραφιών, αποδεικνύεται πως η χρόνια έκθεση σε αυτές, μπορεί να προκαλέσει βλάβες στην υγεία του ασθενούς. Εντούτοις, δεν έχει αποδειχθεί ακόμη καμία αρνητική επίδραση για την μαγνητική τομογραφία.

Τέλος, η μαγνητική τομογραφία ενδείκνυται έναντι των υπολοίπων γιατί μπορεί να γίνει χειρισμός της εικόνας καθώς και γιατί οι εικόνες αυτές είναι απόλυτα χρήσιμες στον προσδιορισμό της ενδομυελικής διασποράς. [5] [4]

#### 2.4.2 Μειονεκτήματα

Το πρώτο μειονέκτημα που αξίζει να σημειωθεί, καθώς αποτελεί τροχοπέδη για κάποιο μερίδιο του πληθυσμού και αυτό είναι η κλειστοφοβία, δηλαδή ο φόβος του ατόμου να βρίσκεται σε περιορισμένο χώρο και στην προκείμενη περίπτωση θα πρέπει να μείνει εντός του τομογράφου έως και για 1 ώρα.

Όπως έχει επισημανθεί, για την πραγματοποίηση της τομογραφίας, το σώμα υποβάλλεται σε ισχυρή μαγνητική ακτινοβολία. Λόγω του παραπάνω, ασθενείς με εμφυτεύματα ηλεκτρικά, μαγνητικά ή μηχανικά ενεργοποιημένα, όπως καρδιακούς βηματοδότες, εμφυτευμένους απινιδωτές και ορισμένες τεχνητές καρδιακές βαλβίδες μπορεί να μην είναι σε θέση να έχουν μαγνητική τομογραφία με ασφάλεια. Επίσης, η εικόνα μαγνητικής τομογραφίας παραμορφώνεται από μέταλλο, έτσι η εικόνα παραμορφώνεται σε ασθενείς με χειρουργικά κλιπ ή στεντ, για παράδειγμα.

Η συνεργασία του ασθενούς απαιτείται καθ' όλη τη διάρκεια της σάρωσης διότι είναι μια αρκετά χρονοβόρα διαδικασία. Όπως στις περιοχές των οστών όπου δεν δίνουν σήμα ραδιοσυχνότητας, αλλά ένα αμυδρό σήμα λαμβάνεται μόνο από το μυελό των οστών και ακόμη και αυτό το σήμα απαιτεί αρκετό χρόνο σάρωσης. Το παραπάνω αναφέρεται ως μειονέκτημα διότι σε συνδυασμό με τον κλειστό χώρο και τον έντονο θόρυβο, δεν είναι ευχάριστο για τον εξεταζόμενο. [5] [4]

### 2.5 Εισαγωγή στη Λειτουργική Μαγνητική Απεικόνιση (fMRI)

Μετά την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας της μαγνητικής τομογραφίας ως εξέταση, ακολουθεί η σύνδεση με το βασικό εργαλείο που χρησιμοποιείται στην προκείμενη εργασία.

Όταν ο εγκέφαλος ενεργοποιείται ανταποκρινόμενος σε κάποια συγκεκριμένη εργασία ή ερέθισμα, ο ρυθμός της ροής αίματος στις περιοχές που εμπλέκονται στο έργο ή επηρεάζονται από το ερέθισμα, έχει αυξητική τάση. Αλλάζει επίσης ο μεταβολισμός των νευρώνων στις πληγείσες περιοχές, καθώς αυξάνεται ο ρυθμός πυροδότησής τους. Η αύξηση του μεταβολισμού, έχει ως αποτέλεσμα περισσότερο οξυγονωμένο αίμα να φτάνει στις εμπλεκόμενες περιοχές. Ωστόσο, οι ενεργοί νευρώνες δεν απαιτούν πολύ περισσότερο οξυγόνο από τους αδρανείς και ως εκ τούτου υπάρχει αύξηση στα επίπεδα οξυγόνου, όχι των ίδιων των νευρώνων, αλλά μάλλον των εγγύς αγγείων. Η αύξηση της μεταβολικής ζήτησης των ενεργών νευρώνων και όχι η δραστηριότητα των νευρώνων καθαυτή, είναι αυτό που μετριέται με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional MRI – fMRI). [1]

Οι αλλαγές στην αναλογία οξυγονωμένου προς αποξυγονωμένο αίμα μετρώνται μέσω της αιμοδυναμικής απόκρισης, η εκτίμηση και ο χαρακτηρισμός της οποίας αποτελεί το επίκεντρο πολλών στατιστικών ερευνών στη fMRI. Με την παρουσίαση του ερεθίσματος, υπάρχει καθυστέρηση περίπου 2 δευτερολέπτων πριν παρατηρηθεί οποιαδήποτε αλλαγή, καθώς το αίμα μεταφέρεται στη σχετική περιοχή. Η σταδιακή αύξηση της απόκρισης κορυφώνεται περίπου στα 6 δευτερόλεπτα μετά το ερέθισμα. Εάν δεν υπάρχει περαιτέρω διέγερση, το HRF αρχίζει να αποσυντίθεται αργά, επιστρέφοντας στα βασικά επίπεδα. Συχνά παρατηρείται μια «βουτιά» κάτω από την αρχική τιμή πριν από την πλήρη επαναφορά. Χρειάζονται περίπου 15 έως 20 δευτερόλεπτα για να επιστρέψει το υποκείμενο στα βασικά επίπεδα, ανάλογα με την πειραματική εργασία. [2]

Ο μαγνητικός συντονισμός εισάγεται σε αυτήν την περιγραφή επειδή το αίμα περιέχει σίδηρο, το οποίο είναι παραμαγνητικό. Ένα παραμαγνητικό υλικό έχει την ιδιότητα ότι όταν τοποθετείται σε ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο, τα άτομα σε αυτό το υλικό προσπαθούν να ευθυγραμμιστούν με το πεδίο, αυξάνοντας έτσι τη δύναμη του πεδίου. Με άλλα λόγια, το παραμαγνητικό υλικό γίνεται μαγνήτης, αρκεί να υπάρχει το πεδίο (στο δικό μας πλαίσιο, όσο το υποκείμενο βρίσκεται μέσα στο σαρωτή).

Όπως φαίνεται από τον Pauling [7], οι μαγνητικές ιδιότητες του οξυγονωμένου και αποξυγονωμένου αίματος διαφέρουν. Το αποξυγονωμένο αίμα είναι πιο παραμαγνητικό από το οξυγονωμένο αίμα. Αυτό επηρεάζει το MR σήμα μέσω του φαινομένου εξάρτησης

από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος [Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)], αφού οι αλλαγές στην οξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης θα προκαλέσουν αλλαγές στο τοπικό μαγνητικό πεδίο που εφαρμόζεται στο σώμα.

Πιο συγκεκριμένα, το αποξυγονωμένο αίμα έχει μαγνητική ευαισθησία που είναι 20% μεγαλύτερη από αυτή του οξυγονωμένου αίματος. Η μαγνητική ευαισθησία είναι ένα μέτρο της έντασης της μαγνήτισης μιας ουσίας όταν τοποθετείται σε ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο ή, σκεπτόμενος με άλλο τρόπο, την παραμόρφωση που προκαλείται στο πεδίο με την εισαγωγή της ουσίας. Το αποτέλεσμα της εισαγωγής μιας ουσίας με μαγνητική ευαισθησία σε ένα μαγνητικό πεδίο είναι μια αποσύνθεση της εγκάρσιας μαγνήτισης, η οποία σχετίζεται με τους χρόνους T2 και T2\*. [2]



Εικόνα 6 Στατιστικοί χάρτες που δείχνουν ενεργοποιημένα voxels. [8]

Σε ένα ουσιαστικό έργο, ο Thulborn το 1982 έδειξε ότι ο ρυθμός χαλάρωσης T2 του αίματος σχετίζεται, μέσω εκθετικής σχέσης, με το ποσοστό της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Καθώς η ισχύς του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου αυξάνεται, επιπλέον, αυξάνεται και αυτό το BOLD αποτέλεσμα. Σε χαμηλά πεδία (λιγότερο από 0,5T), δεν υπάρχει μεγάλη διαφορά στους χρόνους εγκάρσιας χαλάρωσης για οξυγονωμένο και αποξυγονωμένο αίμα. Ως εκ τούτου, τα υψηλά πεδία (δηλαδή 1,5T και άνω) είναι απαραίτητα για το BOLD fMRI (Εικόνα 6). Επίσης, κρίσιμης σημασίας για την ανάπτυξη της fMRI ως τεχνικής απεικόνισης, είναι να προσδιοριστεί το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος

απευθείας από το σήμα MR του αίματος. Ωστόσο, μετά την αποξυγόνωση του αίματος, αυξάνεται η μαγνητική ευαισθησία των αιμοφόρων αγγείων (σε σχέση με τον περιβάλλοντα ιστό στον εγκέφαλο). Η επίδραση αυτού είναι διπλή: πρώτον, δημιουργούνται τοπικές κλίσεις πεδίου και δεύτερον, το T2 στο νερό των ιστών γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία μειώνεται.

Το συμπέρασμα των πρώτων πειραμάτων είναι ότι, καθώς αλλάζει η συγκέντρωση οξυγονωμένου αίματος στην περιοχή ενός νευρώνα, το μετρούμενο σήμα MR θα πρέπει να επηρεαστεί. Και, η απεικόνιση MR είναι πράγματι αρκετά ευαίσθητη για να ανιχνεύσει αυτές τις αλλαγές, οι οποίες προκαλούνται από τη λειτουργία του εγκεφάλου, αν και υπάρχει ακόμα αβεβαιότητα γύρω από τους ακριβείς μηχανισμούς και τις συνδέσεις ανάμεσα στις διάφορες διαδικασίες. Βασικά, η fMRI δεν μετρά την εγκεφαλική δραστηριότητα άμεσα, αλλά μάλλον συσχετίζει τη δραστηριότητα του εγκεφάλου. [9]

Συνοψίζοντας, συμπεραίνουμε πως ενεργοποίηση μιας περιοχής του εγκεφάλου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της οξυγόνωσης. Η παροχή αίματος στην ενεργοποιημένη περιοχή είναι μεγαλύτερη από τις ανάγκες των κυττάρων σε οξυγόνο, με αποτέλεσμα την τοπική ελάττωση της συγκέντρωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης. Η δεοξυαιμοσφαιρίνη όμως έχει παραμαγνητικές ιδιότητες και η μεταβολή αυτή στη συγκέντρωσή της προκαλεί αλλαγές στο μαγνητικό πεδίο, που με τη χορήγηση μαγνητικού παλμού από τον μαγνητικό τομογράφο οδηγεί στη δημιουργία του σήματος του μαγνητικού συντονισμού. Για τον λόγο αυτόν, το σήμα χαρακτηρίζεται ως εξαρτώμενο από τον βαθμό οξυγόνωσης του αίματος (blood oxygenation level dependent, BOLD). Λίγο αργότερα, το 1992, η μέθοδος BOLD-fMRI εφαρμόστηκε με επιτυχία από τρεις διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, σε αντίστοιχα πειράματα χαρτογράφησης της ανθρώπινης εγκεφαλικής λειτουργίας. [9]

Η απεικόνιση που λαμβάνεται με τη μέθοδο BOLD-fMRI θεωρείται ότι αποτελεί ανάλογο της νευρωνικής δραστηριότητας στη λειτουργούσα περιοχή και ακολουθεί τη φυσιολογία της προκλητής (από τη νευρωνική δραστηριότητα) αιμοδυναμικής απάντησης. Στα πλαίσια αυτά η χρονική ανάλυση που προσφέρει φτάνει τα λίγα δευτερόλεπτα, καθώς η μέγιστη αιμοδυναμική απάντηση εμφανίζεται 5-8 sec μετά τη νευρωνική δραστηριότητα, ενώ η χωρική ανάλυση που προσφέρει είναι της τάξεως των 2-5 mm. [10]

Οι μελέτες fMRI δεν μπορούν να υπολογίσουν την απόλυτη νευρωνική δραστηριότητα βασιζόμενες στην αιμοδυναμική απάντηση που αυτή προκαλεί. Αυτό που μπορούν να μετρήσουν είναι σχετικές μεταβολές στο επίπεδο οξυγονώσεως της αιμοσφαιρίνης και στην αιμοδυναμική δραστηριότητα, συνεπώς και στη νευρωνική δραστηριότητα. Για να μετρηθούν όμως σχετικές μεταβολές, είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός δύο καταστάσεων που θα συγκριθούν μεταξύ τους, για να προκύψει η διαφορά. Ο σχεδιασμός αυτός στηρίζεται στη μέθοδο της αφαίρεσης. [10]

## 2.6 Το μέλλον των fMRI

Όπως κάθε τεχνολογία, έτσι και οι μαγνητική τομογραφία (λειτουργική ή μη) έχει ως στόχο να αναπτύσσεται και να εμπλουτίζεται. Για τις fMRI και MRI, στόχος είναι να λαμβάνονται εικόνες-«λήψεις» σε πιο κοντινές αποστάσεις, δηλαδή ανά 1 χιλιοστό ή και ακόμη μικρότερα διαστήματα. Φυσικά κάτι τέτοιο θα πολλαπλασίαζε τον όγκο των δεδομένων μιας μαγνητικής απεικόνισης, όμως η απεικόνιση που θα προσφέρεται αναμένεται να είναι πιο λεπτομερής, ωστόσο κρίνεται απαραίτητη η εξέλιξη αυτή για τη μελέτη σύνθετων λειτουργιών που εκτελεί ο εγκέφαλος όπως η ομιλία ή η λειτουργία της μνήμης. Πιο λεπτομερής απεικόνιση, σημαίνει πως δίνεται η ευκαιρία για εξερεύνηση σε μεγαλύτερο βάθος και για νέους ορίζοντες για τις νευροεπιστήμες και όχι μόνο. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να είναι «σαν να προσπαθεί κάποιος να διαβάσει εφημερίδα με μεγεθυντικό φακό» όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο Ν.Κ. Logothetis. [2]

Ο Ιωάννης Tsougos στο βιβλίο του «Advanced MR Neuroimaging» [1] συνοψίζει το μέλλον των λειτουργικών μαγνητικών τομογραφιών στον παρακάτω πίνακα:

Καθιερωμένες κλινικές εφαρμογές του fMRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Προ-χειρουργική χαρτογράφηση νευροχειρουργικών προσεγγίσεων</li> <li>• Πλευροποίηση για χειρουργική επιληψίας κροταφικού λοβού</li> <li>• Χαρτογράφηση των εστιών σε ασθενείς με εστιακή επιληψία</li> <li>• fMRI σε κατάσταση ηρεμίας για γνωστική εξασθένηση</li> <li>• Μετεγχειρητική αξιολόγηση εγκεφάλου</li> <li>• Μελέτη νευρολογικών διαταραχών</li> </ul>
Κλινικές εφαρμογές στο εγγύς μέλλον του fMRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αξιολόγηση της πλαστικότητας του εγκεφάλου στο εγκεφαλικό</li> <li>• Φαρμακολογική fMRI</li> <li>• Πρόβλεψη των οφελών των ασθενών</li> <li>• Αξιολόγηση και διαχείριση χρόνιου πόνου</li> </ul>

---

Μελλοντικές κλινικές εφαρμογές του

fMRI

- fMRI σε πραγματικό χρόνο
- Ανάπτυξη και αξιολόγηση νέων θεραπευτικών στρατηγικών

---

Πίνακας 1 Καθιερωμένες κλινικές εφαρμογές της fMRI, που αναμένεται να καθιερωθούν σύντομα, και αυτές που αναμένεται να εμφανιστούν στο εγγύς μέλλον





## Κεφάλαιο 3 Δεδομένα και Διαχείριση

### 3.1 Εισαγωγή

Σε αυτό το σημείο θεωρείται δόκιμο να γίνει ανακεφαλαίωση όσων αναφέρθηκαν με σκοπό, ωστόσο, να εστιάσουμε στα δεδομένα πιο τεχνικά και να αναλυθεί ο τύπος των δεδομένων που προσλαμβάνουμε καθώς και η διαδικασία που ακολουθείται ώστε να είναι έτοιμα προς διαχείριση.

### 3.2 Λήψη Δεδομένων

Για την κατασκευή μιας εικόνας, το υποκείμενο τοποθετείται στο πεδίο ενός μεγάλου ηλεκτρομαγνήτη. Με τη λέξη υποκείμενο γίνεται αναφορά στο εκάστοτε εξεταζόμενο άτομο. Ο μαγνήτης έχει ένα πολύ ισχυρό μαγνητικό πεδίο, συνήθως μεταξύ 1,5-7,0T, το οποίο ευθυγραμμίζει τα άτομα υδρογόνου στον εγκέφαλο. Σε ένα κομμάτι/ slice του εγκεφάλου, ένας παλμός ραδιοσυχνότητας χρησιμοποιείται για να ανατρέψει/ επηρεάσει τους ευθυγραμμισμένους πυρήνες. [11] Με την αφαίρεση αυτού του παλμού, οι πυρήνες τείνουν να επιστρέψουν στις αρχικές ευθυγραμμισμένες θέσεις τους και να επάγουν ρεύμα σε ένα πηνίο-δέκτη. Αυτό το ρεύμα παρέχει το βασικό σήμα MR. Χρησιμοποιείται ένα σύστημα πηνίων διαβάθμισης για τον διαδοχικό έλεγχο της χωρικής ανομοιογένειας του μαγνητικού πεδίου, έτσι ώστε κάθε μέτρηση του σήματος να μπορεί να εκφραστεί περίπου ως ο μετασχηματισμός Fourier της πυκνότητας σπιν σε ένα μόνο σημείο στο πεδίο συχνότητας ή του k-χώρου όπως συνήθως αποκαλείται στο πεδίο. Μαθηματικά, η μέτρηση του σήματος MR στο j χρονικό σημείο μιας περιόδου ανάγνωσης, μπορεί να γραφτεί ως επι-επιφάνειο ολοκλήρωμα (διπλό)

$$S(t_j) \approx \iint_{x,y} M(x,y) \cdot e^{(-2\pi i(k_x(t_j)x + k_y(t_j)y))} dx dy, \quad (3)$$

όπου  $M(x,y)$ , η πυκνότητα σπιν στο σημείο  $(x,y)$  και  $(k_x(t_j), k_y(t_j))$  είναι το σημείο στο πεδίο συχνότητας (k-χώρος), το οποίο σημείο βρίσκεται με μετασχηματισμό Fourier τη χρονική στιγμή  $t_j$ . [11]

Εδώ  $t_j = j\Delta_t$  είναι ο χρόνος της j μέτρησης, ο οποίος εξαρτάται από το εύρος ζώνης δειγματοληψίας του σαρωτή, συνήθως παίρνει τιμές στην περιοχή 250-1000  $\mu$ s.

Για την ανακατασκευή μιας μεμονωμένης εικόνας μαγνητικής τομογραφίας, πρέπει να συγκεντρωθεί ένας μεγάλος αριθμός μεμονωμένων μετρήσεων  $k$ -χώρου, ο ακριβής αριθμός των οποίων, εξαρτάται από την επιθυμητή ανάλυση εικόνας. Για παράδειγμα, για την πλήρη ανακατασκευή μιας εικόνας  $64 \times 64$ , απαιτούνται συνολικά 4096 ξεχωριστές μετρήσεις, καθεμία από τις οποίες δειγματοληπτείται σε μια μοναδική συντεταγμένη  $k$ -χώρου. [12] Η δειγματοληψία κάθε σημείου συνεπάγεται χρονικό κόστος και επομένως ο χρόνος που χρειάζεται για την απόκτηση μιας εικόνας σχετίζεται άμεσα με τη χωρική του ανάλυση. Υπάρχει μια ποικιλία προσεγγίσεων για τη δειγματοληψία των δεδομένων.

Τα ακατέργαστα δεδομένα τυπικά παρεμβάλλονται σε ένα καρτεσιανό πλέγμα στο  $k$ -space (πεδίο συχνότητας) και στη συνέχεια εφαρμόζεται ο γρήγορος μετασχηματισμός Fourier (Fast Fourier Transformation – FFT) για την ανακατασκευή της εικόνας.

Ενώ η περιγραφή μέχρι στιγμής έχει επικεντρωθεί στη δειγματοληψία μιας μόνο δισδιάστατης (2D) εικόνας – «φέτας» του εγκεφάλου, οι περισσότερες μελέτες απαιτούν την απόκτηση ενός πλήρους τρισδιάστατου όγκου του εγκεφάλου. Η τυπική προσέγγιση προς την τρισδιάστατη απεικόνιση για την απόκτηση μιας στοίβας γειτονικών τομών (π.χ., 20-30) σε γρήγορη διαδοχή. Δεδομένου ότι οι πυρήνες πρέπει να διεγερθούν εκ νέου πριν από τη δειγματοληψία μιας νέας φέτας, αυτό θέτει περιορισμούς στον χρόνο που απαιτείται για την απόκτηση μιας πλήρους απεικόνισης εγκεφάλου. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μεθοδολογία, απαιτούνται περίπου 2 δευτερόλεπτα για τη λήψη μιας πλήρους απεικόνισης εγκεφάλου διαστάσεων  $64 \times 64 \times 30$ . Εναλλακτικά, είναι δυνατόν να σχεδιαστεί μια τροχιά δειγματοληψίας που να παίρνει απευθείας σημεία στον τρισδιάστατο  $k$ -χώρο. Παρόλο που αυτή η προσέγγιση θα επέτρεπε δυνητικά τη δειγματοληψία του ίδιου αριθμού σημείων του  $k$ -χώρου με ταχύτερο ρυθμό, η προσέγγιση των στοιβαγμένων τομών παραμένει κυρίαρχη. Ωστόσο, με την αύξηση της υπολογιστικής ισχύος και τη βελτίωση του υλικού, η τρισδιάστατη δειγματοληψία θα προσελκύσει μεγαλύτερη προσοχή. [13]

Μια από τις πιο βασικές ορολογίες που θα χρησιμοποιούμε στην περιγραφή και κατανόηση των σημάτων που λαμβάνουμε και τα μετατρέπουμε σε εικόνα είναι το voxel και το  $k$ -space που έχουμε ήδη αναφέρει. Ο χώρος- $k$  είναι ο χώρος στο πεδίο της συχνότητας, όπου και λαμβάνουμε τα ακατέργαστα σήματα. Έπειτα, το voxel είναι ο όγκος

του εξεταζόμενου τμήματος, ο οποίος αναπαρίσταται στην τελική εικόνα με ένα συγκεκριμένο pixel. Με άλλα λόγια, το voxel είναι ένα παραλληλόγραμμο του οποίου οι δύο πλευρές έχουν το μέγεθος του pixel της εικόνας της συγκεκριμένης εξέτασης και η τρίτη πλευρά έχει μέγεθος ίσο με το πάχος τομής. Στα τρισδιάστατα γραφικά υπολογιστών, ένα voxel αντιπροσωπεύει μια τιμή σε ένα κανονικό πλέγμα σε τρισδιάστατο χώρο. Όπως και με τα pixel σε ένα δισδιάστατο bit, τα ίδια τα voxels συνήθως δεν έχουν τη θέση τους κωδικοποιημένη ρητά με τις τιμές τους. [13]

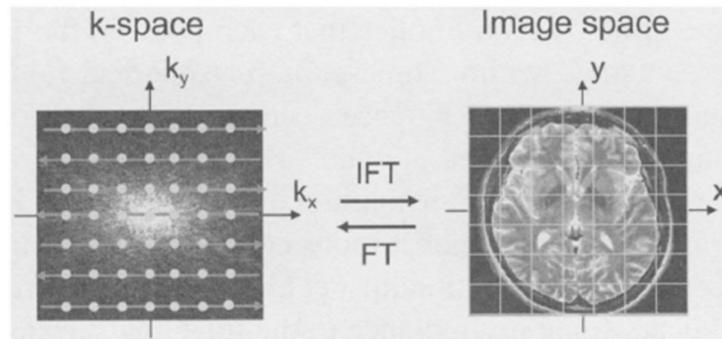
Μια μαγνητική απεικόνιση (η ίδια η εικόνα) αποτελείται από έναν αριθμό voxels. Το μέγεθος ενός voxel είναι η χωρική ανάλυση της εικόνας. Ένα voxel είναι μια τρισδιάστατη (3D) μονάδα της εικόνας με μοναδική τιμή, όπως ακριβώς στις ψηφιακές φωτογραφίες το pixel είναι η δυσδιάστατη (2D) μονάδα της εικόνας με μοναδική τιμή.

Μετά από όλα αυτά, δεν έχουμε ακόμη μια εικόνα ενός εγκεφάλου που να είναι αναγνωρίσιμη. Αυτό συμβαίνει επειδή τα δεδομένα συλλέγονται στο χώρο Fourier, γνωστό ως  $k$ -space στη βιβλιογραφία της μαγνητικής τομογραφίας. Το επόμενο βήμα στο ταξίδι μας είναι η κατανόηση των δεδομένων στον χώρο  $k$ , πώς σχετίζονται με τα δεδομένα στον "χώρο εικόνας" και πώς να μεταβούμε από τον πρώτο στον δεύτερο (Εικόνα 7). Γενικά, η στατιστική ανάλυση πραγματοποιείται στο χώρο της εικόνας, όχι στο χώρο  $k$ , αν και κάποια προ-επεξεργασία μπορεί να γίνει στο χώρο  $k$ . Ο άξονας  $y$  αντιστοιχεί στην κωδικοποίηση φάσης και ο άξονας  $x$  στην κωδικοποίηση συχνότητας. Κατά σύμβαση, το σήμα που λαμβάνεται χωρίς κλίση κωδικοποίησης φάσης τοποθετείται στο κέντρο του χώρου  $k$ . Καθώς κινούμαστε κατά μήκος του άξονα  $y$ , η κλίση κωδικοποίησης φάσης αυξάνεται. Όταν εφαρμόζονται οι κλίσεις  $G_x$ , παίρνουμε δείγμα από μια σειρά στον  $k$ -χώρο για μια δεδομένη φάση. Καθώς το κάνουμε αυτό για κάθε φάση με τη σειρά, συμπληρώνουμε έναν «πίνακα δεδομένων» από τιμές  $k$ -χώρου που αντιστοιχούν σε αλλαγές τόσο στη συχνότητα όσο και στη φάση σε μια επιλεγμένη «φέτα». [14]

Το κέντρο του χώρου  $k$  περιέχει το ισχυρότερο σήμα. Καθώς απομακρυνόμαστε προς την περιφέρεια προς οποιαδήποτε κατεύθυνση, το σήμα γίνεται ασθενέστερο.

Στην πραγματικότητα, το σήμα στο ακριβές κέντρο του  $k$ -χώρου υπερκαλύπτει το υπόλοιπο καταγεγραμμένο σήμα και η επίδρασή του πρέπει να αφαιρεθεί προκειμένου ο μετασχηματισμός Fourier να οδηγήσει σε μια εικόνα που μοιάζει με εγκεφαλο. Παρόλο

που το σήμα στην περιφέρεια του k-χώρου είναι ασθενέστερο από εκείνο στο κέντρο, δεν μπορεί να αγνοηθεί. Οι πληροφορίες σχετικά με τις λεπτές λεπτομέρειες της εικόνας περιέχονται στις άκρες του k-χώρου και η αγνόησή τους οδηγεί σε θολές ανακατασκευασμένες εικόνες εγκεφάλου. [11]



Εικόνα 7 Ομοιόμορφη δειγματοληψία σε ένα πλέγμα (αριστερά). Ο αντίστροφος Fourier επιτρέπει στα δεδομένα να μετατραπούν σε εικόνα, όπου πραγματοποιείται ανάλυση δεδομένων (δεξιά). [11]

### 3.3 Θόρυβος

Μία από τις αξιοσημείωτες, αλλά και εκπληκτικές πτυχές της μαγνητικής τομογραφίας για τους νέους στατιστικούς ερευνητές είναι ότι τα δεδομένα είναι πολύ θορυβώδη. Με αυτό εννοούμε τόσο ότι τα δεδομένα είναι επιρρεπή σε θόρυβο από μια μεγάλη ποικιλία πηγών, τις οποίες θα εξετάσουμε παρακάτω, όσο και ότι το σήμα BOLD δεν αποτελεί παρά ένα μικρό μέρος του συνολικού μετρούμενου σήματος MR. Ως εκ τούτου, είναι ζωτικής σημασίας, πριν από οποιαδήποτε επίσημη στατιστική ανάλυση, να απομονωθεί το σήμα. Ευτυχώς, ο θόρυβος στη μαγνητική τομογραφία είναι κατανοητός και υπάρχουν τυποποιημένες μέθοδοι και εργαλεία για την προ-επεξεργασία των δεδομένων. Τέλος, θα μπορούσαμε να πούμε πως η ανάλυση δεδομένων fMRI είναι ένα πρόβλημα ανάλυσης χρονοσειρών τεραστίων διαστάσεων.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι κύριες πηγές θορύβου που προκαλούν ανησυχία στην fMRI, και περιγράφει τις προσεγγίσεις για την προ-επεξεργασία.

Ο θόρυβος στα δεδομένα fMRI μπορεί να κατηγοριοποιηθεί χονδρικά σε τρεις ομάδες: θερμικός θόρυβος, θόρυβος συστήματος και θόρυβος που σχετίζεται με υποκείμενο και εργασία. Οι δύο πρώτοι τύποι θορύβου σχετίζονται με τις ιδιότητες του σαρωτή και είναι

εγγενείς στη διαδικασία απεικόνισης. Ο τρίτος τύπος προέρχεται από το αναπόφευκτο γεγονός ότι τα πειραματικά υποκείμενα είναι ανθρώπινα και ως εκ τούτου θα αναπνέουν και θα κινούνται ενώ βρίσκονται στο σαρωτή. Και οι δύο αυτές δραστηριότητες, μεταξύ άλλων, έχουν ως αποτέλεσμα την εισαγωγή θορύβου στην εικόνα. [13] [1]

Θερμικός θόρυβος: Ο θερμικός θόρυβος είναι ένα εγγενές μέρος της απεικόνισης. Αντανακλά αλλαγές στην ισχύ του σήματος MR κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας απεικόνισης, που προκαλούνται από τη θερμική κίνηση των ηλεκτρονίων στον ιστό που λαμβάνεται δείγμα και στα ηλεκτρονικά στοιχεία του σαρωτή. Η θερμική κίνηση εμφανίζεται όταν τα ηλεκτρόνια συγκρούονται με άτομα, για παράδειγμα, στο υλικό του σαρωτή. Καθώς η θερμοκρασία του συστήματος αυξάνεται, ο ρυθμός των συγκρούσεων αυξάνεται, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη παραμόρφωση του σήματος. Θεωρητικά, λοιπόν, θα ήταν δυνατό να εξαλειφθεί ο θερμικός θόρυβος μειώνοντας τη θερμοκρασία στο σύστημα MR στο σύνολό του.

Θόρυβος Συστήματος: Ο θόρυβος συστήματος δημιουργείται από διακυμάνσεις στη λειτουργία του υλικού μαγνητικής απεικόνισης, δηλαδή θόρυβος που προέρχεται από το ίδιο το σύστημα. Δύο κοινές αιτίες του θορύβου του συστήματος είναι οι ανομοιογένειες στο στατικό μαγνητικό πεδίο και οι αστάθειες στα πεδία κλίσης. Τα προβλήματα με τα πηνία ραδιοσυχνότητας αποτελούν επίσης πηγή θορύβου του συστήματος. Μια σημαντική μορφή θορύβου συστήματος είναι η μετατόπιση στο σήμα, όπου κατά τη διάρκεια ενός πειράματος, η ένταση του σήματος σε οποιοδήποτε δεδομένο όγκο (voxel) αλλάζει σταδιακά και συστηματικά.

Θόρυβος σχετικός με υποκείμενο και εργασία: Ενώ βρίσκεται στο σαρωτή, το υποκείμενο λαμβάνει οδηγίες να παραμείνει απόλυτα ακίνητο. Ο λόγος για αυτό σχετίζεται με τον τρόπο με τον οποίο αποκτώνται τα δεδομένα, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί, μια σειρά από παλμούς ραδιοσυχνότητας (RF) στέλνονται μέσω του ιστού, με στόχο τον εντοπισμό της δραστηριότητας. Εάν το υποκείμενο μετακινηθεί, η ενεργοποίηση από μια τοποθεσία θα μολυνθεί με την ενεργοποίηση από κοντινές τοποθεσίες, με αποτέλεσμα την αλλοίωση του σήματος. Μια τυπική συνεδρία σάρωσης fMRI μπορεί να διαρκέσει έως και μία ώρα και είναι πολύ δύσκολο να παραμείνει κάποιος ακίνητος για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα. Ως αποτέλεσμα, η κίνηση της κεφαλής είναι μια κύρια πηγή του θορύβου στα

δεδομένα fMRI. Τα δεδομένα που έχουν καταστραφεί από υπερβολική κίνηση του κεφαλιού συχνά απορρίπτονται. Αν και αυτό μπορεί να περιλαμβάνει μόνο την εξάλειψη των σαρώσεων που είναι πολύ θορυβώδεις, σε ορισμένες ακραίες περιπτώσεις όλα τα δεδομένα από ένα μόνο θέμα απορρίπτονται. Δεδομένου ότι πολλές μελέτες fMRI περιλαμβάνουν μικρό αριθμό υποκειμένων, η απόρριψη έστω και ενός είναι πολύ μεγάλη σπάταλη. [1]

### **3.4 Αποθορυβοποίηση**

Υπάρχουν δύο κύριες προσεγγίσεις για τον χειρισμό του θορύβου που είναι εγγενής στα δεδομένα fMRI και αυτές συνήθως ακολουθούνται παράλληλα. Η πρώτη προσέγγιση είναι η πρόληψη του θορύβου, στο βαθμό που αυτό είναι δυνατό, με κατάλληλο χειρισμό του περιβάλλοντος. Σαφώς, δεν μπορεί να προσεγγιστεί όλος ο θόρυβος με αυτόν τον τρόπο, και ακόμη και τα είδη θορύβου που μπορούν δεν θα εξαλειφθούν απαραίτητα.

Η δεύτερη προσέγγιση περιλαμβάνει επομένως την εκτίμηση και την αφαίρεση των διαφόρων πηγών θορύβου από το καταγεγραμμένο σήμα, μια διαδικασία που είναι γνωστή ως προ-επεξεργασία.

Ο θόρυβος που σχετίζεται με το υποκείμενο και την εργασία είναι οι πρωταρχικοί στόχοι όταν γίνεται χειρισμός του περιβάλλοντος σάρωσης. Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί ιδιαίτερα στην κίνηση του κεφαλιού, καθώς αυτή είναι μια από τις κύριες πηγές θορύβου fMRI γενικά. Είναι σύνηθες, για παράδειγμα, να γεμίζεται το εσωτερικό του μαγνήτη γύρω από το κεφάλι με μαξιλάρια ή αφρώδες υλικό για να δυσκολεύεται το υποκείμενο να κινηθεί απότομα και σε μεγάλο βαθμό. Τα υποκείμενα μπορούν να περάσουν από εκπαίδευση πριν από το πείραμα, είτε σε προσομοιωμένο είτε σε πραγματικό σαρωτή, για να προσαρμοστούν στο περιβάλλον και να μάθουν πώς να ελαχιστοποιούν την κίνηση του κεφαλιού. Οι μάσκες και τα γύψινα καλούπια κεφαλής που διαμορφώνονται στο κεφάλι και το πρόσωπο του ατόμου και στη συνέχεια βιδώνονται στη θέση τους, είναι ένα αποτελεσματικό μέσο μείωσης της κίνησης, αλλά ορισμένα άτομα τα βρίσκουν άβολα και τους προκαλούν άγχος [15]. Επίσης σε ευρεία χρήση είναι οι ράβδοι δαγκώματος, στις οποίες το άτομο δαγκώνει ένα οδοντικό καλούπι καθ' όλη τη διάρκεια της συνεδρίας σάρωσης. Τα υποκείμενα μπορεί επίσης να βρουν τις ράβδους δαγκώματος μη ανεκτές, αλλά είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος αποτροπής της κίνησης του κεφαλιού.

Μια πιο «φιλική προς το χρήστη» διαδικασία για τη μείωση της κίνησης του κεφαλιού είναι ένα σύστημα οπτικής ανάδρασης. Ένα γείσο είναι τοποθετημένο στο πηνίο ραδιοσυχνότητας στην οπτική γωνία του υποκειμένου. Μια οθόνη μέσα στο γείσο παρέχει στο υποκείμενο οπτική ανάδραση σχετικά με τη θέση του κεφαλιού, έτσι ώστε, εάν συμβεί κίνηση, το υποκείμενο να μπορεί να το δει και να ευθυγραμμιστεί εκ νέου. Μια μικρής κλίμακας μελέτη σε έξι υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η οπτική ανατροφοδότηση είναι χρήσιμη για τη μείωση της κίνησης του κεφαλιού. Επιπλέον, αν και το σύστημα ανάδρασης είναι οπτικό, προφανώς δεν παρεμβαίνει σημαντικά στην ενεργοποίηση που προκύπτει από εργασίες οπτικής επεξεργασίας. [1]

Ο χειρισμός του περιβάλλοντος χρησιμοποιείται επίσης για τη μείωση του θορύβου του σαρωτή περιβάλλοντος. Ο ακουστικός θόρυβος μπορεί να μειωθεί ρυθμίζοντας το χρονισμό λήψης εικόνας, χρησιμοποιώντας ακολουθίες παλμών που παράγουν λιγότερο θόρυβο και βελτιώνοντας το υλικό του σαρωτή. Το πιο συνηθισμένο, ωστόσο, είναι η μείωση του θορύβου μέσω της χρήσης ωτοασπίδων, κρανών, μαξιλαριών αναρρόφησης ή άλλων συσκευών για τη φίμωση του ήχου. Άλλη μια μέθοδος είναι η «ενεργητική μείωση» ήχου στην οποία ο θόρυβος εξαλείφεται μέσω της εφαρμογής ενός ήχου που είναι ακριβώς το αντίστροφο του αρχικού θορύβου. Οι δύο προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί, αν και για τεχνικούς λόγους η ενεργός μείωση δεν φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματική για το fMRI. Η παθητική μείωση είναι φθηνή, αποτελεσματική και πιθανώς η πιο εύκολη μέθοδος που είναι διαθέσιμη αυτή τη στιγμή για τη μείωση του ακουστικού θορύβου fMRI.

#### 3.4.1 Pre-Processing

Δεν μπορούν όλοι οι θόρυβοι να αφαιρεθούν με προσεκτικό έλεγχο του περιβάλλοντος απεικόνισης. Αντίθετα, είναι πάντα απαραίτητο να εκτελείται κάποια προ-επεξεργασία ή καθαρισμός των δεδομένων, πριν από τη στατιστική ανάλυση. Υπάρχουν πολλά και διαφορετικά πακέτα λογισμικού που το επιτυγχάνουν αυτό με διαφορετικούς τρόπους. Ακόμη και διαφορετικά εργαστήρια που χρησιμοποιούν το ίδιο λογισμικό προ-επεξεργάζονται τα δεδομένα τους διαφορετικά. Μέσα στην προ-επεξεργασία, ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα κοινά σημεία. Η διόρθωση κίνησης, για παράδειγμα, πραγματοποιείται σχεδόν πάντα, αν και οι λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο εκτίμησης του όγκου της κίνησης και τον τρόπο με τον οποίο εξαλείφονται τα αποτελέσματά της,

ενδέχεται να διαφέρουν. Ορισμένα στάδια προ-επεξεργασίας εκτελούνται σε k-space, άλλα εφαρμόζονται μετά την ανακατασκευή εικόνας.

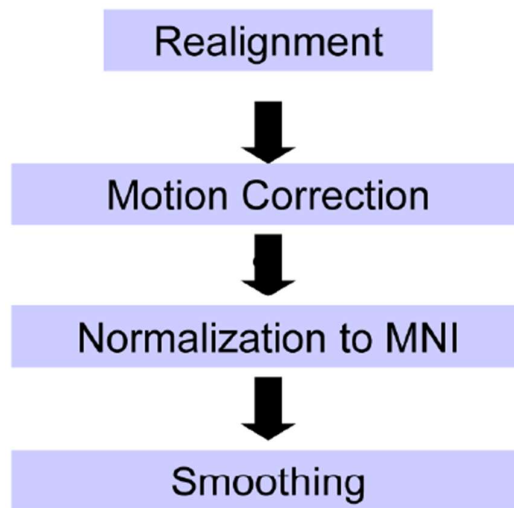
Σε ένα τυπικό πείραμα fMRI σε έναν σύγχρονο σαρωτή 3T, ολόκληρος ο εγκέφαλος σαρώνεται σε λίγα δευτερόλεπτα, αποκτώντας ένα σύνολο (περίπου 40) «λειτουργικών» εικόνων ή «σαρώσεων». Αυτά τα δεδομένα αναφέρονται συνήθως ως λειτουργικός όγκος. Κατά τη διάρκεια ενός πειράματος, το υποκείμενο συνήθως εκτελεί ορισμένες εργασίες ακολουθώντας ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο και συνήθως καταγράφονται περίπου 100 τόμοι. Κάθε ένας από αυτούς τους τόμους αποτελείται από μεμονωμένα κυβοειδή που ονομάζονται voxels (δείτε την προηγούμενη ενότητα), συμπεριλαμβανομένων όλων των απαραίτητων πληροφοριών. Λαμβάνεται υπόψη ότι ο όγκος των ακατέργαστων δεδομένων μπορεί να φτάσει τα 500 MB ανά εξεταζόμενο ανά συνεδρία, πράγμα που σημαίνει έως και αρκετά gigabyte ανά ημέρα κλινικής ρουτίνας. Μόλις ληφθούν τα δεδομένα ενός μεμονωμένου υποκειμένου, αυτό το σύνολο δεδομένων θα πρέπει να προετοιμαστεί για στατιστική ανάλυση, καθώς ο στόχος της fMRI είναι να εντοπίσει τις περιοχές του εγκεφάλου όπου το σήμα που ανιχνεύεται είναι σημαντικά μεγαλύτερο από το θόρυβο. Στην

Η ανάλυση δεδομένων εκτελείται επί του παρόντος σε διάφορα πακέτα λογισμικού που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία, την ανάλυση και την εμφάνιση δεδομένων fMRI. Στα πακέτα λογισμικού και τις εφαρμογές συμπεριλαμβάνονται η βιβλιοθήκη λογισμικού FMRIB από την ομάδα της Οξφόρδης, το λογισμικό AFNI (Analysis of Functional NeuroImages) από το Παγκόσμιο Ινστιτούτο Υγείας (National Institutes of Health-NIH), Statistical Parametric Mapping από την ομάδα του Πανεπιστημίου του Λονδίνου ( UCL - University of London) και άλλα.

Πριν από τη στατιστική ανάλυση και την ανίχνευση σήματος, είναι απαραίτητο να βελτιωθεί η ποιότητα του σήματος με προ-επεξεργασία των ακατέργαστων δεδομένων που λαμβάνονται από τον σαρωτή μαγνητικής τομογραφίας, συμπεριλαμβανομένης της ανίχνευσης τεχνουργημάτων, της διόρθωσης γραμμής βάσης, της διόρθωσης κίνησης και της αποκατάστασης εικόνας. Το βήμα προ-επεξεργασίας εφαρμόζει διαφορετικές τεχνικές επεξεργασίας εικόνας και σήματος για τη μείωση του θορύβου και των σφαλμάτων των



ακατέργαστων δεδομένων fMRI. Τα βήματα προ-επεξεργασίας εφαρμόζονται μεμονωμένα σε συγκεκριμένη σειρά στα δεδομένα fMRI. [13]



Εικόνα 8 Η διαδικασία επεξεργασίας δεδομένων fMRI. [13]

Η γενική ιδέα της επεξεργασίας σήματος fMRI απεικονίζεται στην Εικόνα 8. Η διαδικασία ξεκινά με τη συνένωση της προβλεπόμενης καμπύλης δραστηριότητας του πειράματος fMRI, με μια συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF), παράγοντας τη λεγόμενη προβλεπόμενη απόκριση. Κάθε voxel περιέχει ένα χρονικά μεταβαλλόμενο σήμα BOLD. Τα σήματα που ταιριάζουν με την προβλεπόμενη απόκριση (δηλαδή, η μοντελοποιημένη αλλαγή στο σήμα BOLD) αναγνωρίζονται ως ενεργοποίηση που σχετίζεται με ερέθισμα και μπορούν να υποβληθούν σε επεξεργασία για στατιστική ανάλυση. Ωστόσο, η προαναφερθείσα γενική προσέγγιση περιλαμβάνει πολλά άλλα στάδια προεπεξεργασίας. Η απόκριση δημιουργεί αρχικά έναν τρισδιάστατο όγκο του εγκεφάλου του υποκειμένου σε κάθε προγραμματισμένο χρόνο επανάληψης (TR). Στη συνέχεια, δημιουργείται ένας πίνακας τιμών έντασης voxel, μία τιμή ανά voxel σε κάθε σάρωση. Το επόμενο βήμα είναι να ξεδιπλωθεί η τρισδιάστατη δομή σε μια ενιαία γραμμή με την κατάλληλη διάταξη των voxels. Τέλος, όλοι οι τόμοι συνδυάζονται για να σχηματίσουν έναν 4D τόμο (αλλιώς γνωστός ως "run"). Αυτός ο 4D τόμος, ή εκτέλεση, μπορεί να θεωρηθεί το σημείο εκκίνησης για ανάλυση. Το πρώτο μέρος αυτής της ανάλυσης αναφέρεται συνήθως ως προ-επεξεργασία fMRI.



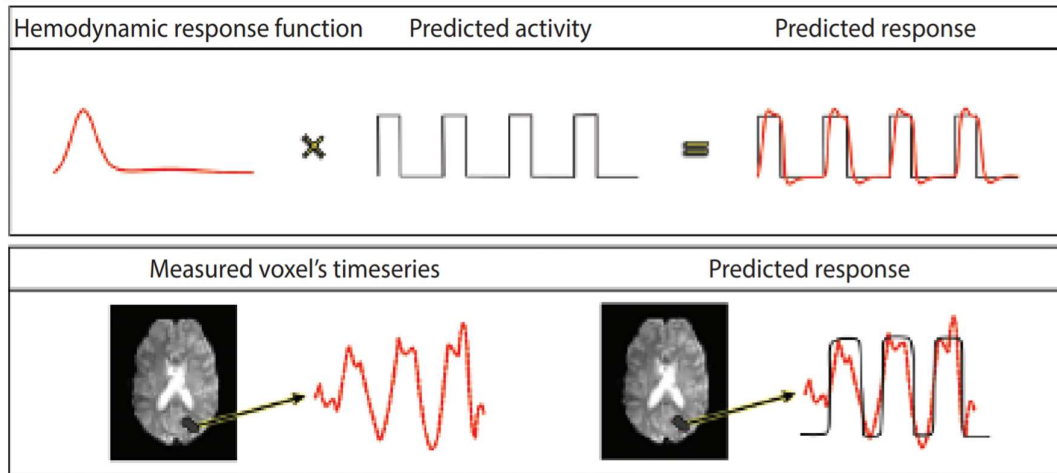
## Κεφάλαιο 4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων

### 4.1 Εισαγωγή

Ο βασικός στόχος της fMRI είναι να εντοπίσει τις περιοχές του εγκεφάλου που παρουσιάζουν διαφορετικές αποκρίσεις σε συγκεκριμένα ερεθίσματα ή εργασίες σε σύγκριση με συνθήκες ελέγχου ή ανάπαυσης. Η παρουσία φυσιολογικού θορύβου, παραμορφώσεων και η φύση του ίδιου του σήματος, η οποία είναι αρκετά αδύναμη, καθιστά την αναγνώριση της απόκρισης μια πρόκληση. Η στατιστική ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα ισχυρό εργαλείο για τη διαφοροποίηση των απαντήσεων από τις διακυμάνσεις, προστατεύοντας έτσι από λανθασμένα αποτελέσματα και εσφαλμένες υποθέσεις. Αυτό μπορεί να είναι απλή ανάλυση συσχέτισης ή πιο προηγμένη μοντελοποίηση της αναμενόμενης αιμοδυναμικής απόκρισης στη διέγερση. Μπορούν να εφαρμοστούν αρκετές πιθανές στατιστικές διορθώσεις, παράγοντας έναν στατιστικό χάρτη που υποδεικνύει τα σημεία ενεργοποίησης του εγκεφάλου μόνο ως απόκριση στο ερέθισμα.

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη στατιστική ανάλυση δεδομένων fMRI. Ωστόσο, η πιο κοινή προσέγγιση είναι να εξετάζουμε κάθε voxel ξεχωριστά στο πλαίσιο του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου (General Linear Model-GLM) προσαρμόζοντας τα δεδομένα σε ένα παράγωγο μοντέλο. Το ΓΓΜ είναι μαθηματικά πανομοιότυπο με μια ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, αλλά είναι κατάλληλο τόσο για πολλαπλές ποιοτικές όσο και για πολλαπλές ποσοτικές μεταβλητές. [13]

Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, η Υπολογισμένη Αιμοδυναμική Απόκριση (YAA, Calculated Hemodynamic Response - HDR) σε κάθε χρονικό σημείο είναι ίση με τα κλιμακούμενα και αθροιστικά συμβάντα που είναι ενεργά σε αυτό το σημείο. Στη συνέχεια, δημιουργείται ένας πίνακας σχεδίασης που καθορίζει τα ενεργά συμβάντα ανά χρονικό σημείο. Ο πίνακας σχεδίασης και το σχήμα του YAA χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία της προβλεπόμενης απόκρισης voxel σε κάθε χρονικό σημείο χρησιμοποιώντας τη μαθηματική διαδικασία συνέλιξης, όπως αυτή περιγράφεται στην Εικόνα 9.



Εικόνα 9 Επεξεργασία δεδομένων fMRI δύο σταδίων. Πρώτο βήμα: Συνέλιξη της καμπύλης προβλεπόμενης δραστηριότητας του πειράματος fMRI με μια συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (HRF), παράγοντας τη λεγόμενη προβλεπόμενη απόκριση. Δεύτερο βήμα: Τα σήματα BOLD που ταιριάζουν με την προβλεπόμενη απόκριση (δηλαδή η μοντελοποιημένη αλλαγή στο σήμα BOLD) αναγνωρίζονται ως ενεργοποίηση που σχετίζεται με ερέθισμα. [1]

Σε αυτό το βασικό μοντέλο, η υπολογισμένη και η προβλεπόμενη ΥΑΑ εισάγονται σε μια διαδικασία κλιμάκωσης χρησιμοποιώντας στάθμιση για κάθε συμβάν χωρίς μείωση θορύβου. Στη συνέχεια δημιουργείται ένα σύνολο γραμμικών εξισώσεων με περισσότερες εξισώσεις από αγνώστους, δίνοντας μια ακριβή λύση.

Κατά την τελευταία δεκαετία, έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην ανίχνευση της εγκεφαλικής δραστηριότητας, καθώς και πρόοδοι όσον αφορά την ακρίβεια της ανάλυσης στατιστικών δεδομένων.

Στα στάδια προεπεξεργασίας, η ποιότητα των εικόνων fMRI βελτιώνεται. Στη συνέχεια, επιχειρείται στατιστική ανάλυση για τον προσδιορισμό των voxels που ενεργοποιούνται από τη διέγερση. Οι περισσότερες μελέτες fMRI εδράζονται στη συσχέτιση της λειτουργίας της αιμοδυναμικής απόκρισης με τη διέγερση. Η ενεργοποίηση ορίζει τις τοπικές μεταβολές της έντασης στις εικόνες. Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να ομαδοποιηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις μονομεταβλητές μεθόδους (μέθοδοι ελέγχου υποθέσεων) και τις πολυμεταβλητές μεθόδους (διερευνητικές μέθοδοι).

Οι μονομεταβλητές μέθοδοι προσπαθούν να καθορίσουν ποια voxels μπορούν να χαρακτηριστούν ως ενεργοποιημένα δεδομένου ενός μοντέλου σήματος. Αυτό επιτρέπει

την παραμετροποίηση της απόκρισης και στη συνέχεια την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου. Οι μονομεταβλητές μέθοδοι χρησιμοποιούνται ευρέως για την ανάλυση εγκεφαλικών εικόνων που λαμβάνονται από απεικόνιση fMRI. Σε αυτές τις μεθόδους, η εκτίμηση του σήματος και η παρουσία ή η απουσία ενεργοποίησης, ορίζονται από το στατιστικό τεστ. Μία από τις τυπικές μεθόδους είναι η στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση (Statistical parametric mapping - SPM), η οποία βασίζεται στην υπόθεση της γραμμικής συσχέτισης μεταξύ των νευροδραστηριοτήτων και των εργασιών. [11]

Οι πολυμεταβλητές μέθοδοι εφαρμόζονται επίσης στην ανάλυση δεδομένων fMRI, οι οποίες εξάγουν πληροφορίες από το σύνολο των δεδομένων, συχνά χωρίς προηγούμενη γνώση των πειραματικών συνθηκών.

Χρησιμοποιούν ορισμένες δομικές ιδιότητες, όπως η αποσυσχέτιση, η ανεξαρτησία, τα μέτρα ομοιότητας, που μπορούν να διακρίνουν μεταξύ των χαρακτηριστικών ενδιαφέροντος που υπάρχουν στα δεδομένα. Σε αντίθεση με τις μονομεταβλητές μεθόδους που πραγματοποιούν στατιστική ανάλυση κατά voxel, οι πολυμεταβλητές μέθοδοι παρέχουν στατιστικά συμπεράσματα για ολόκληρο τον εγκέφαλο, ώστε να περιγράψουν τις εγκεφαλικές αποκρίσεις με όρους χωρικών μοτίβων. Ένα ευρύ φάσμα πολυμεταβλητών στατιστικών μεθόδων χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο για την ανάλυση των χρονοσειρών fMRI. Τα δεδομένα fMRI είναι ουσιαστικά πολυμεταβλητά στη φύση τους, δεδομένου ότι σε κάθε σάρωση επηρεάζονται πληροφορίες για χιλιάδες θέσεις μέτρησης (voxels). Οι εν λόγω μέθοδοι αποσκοπούν στη σύνοψη των χωρικών και χρονικών δομών των δεδομένων. Οι περισσότερες από αυτές τις τεχνικές βασίζονται στη Singular Value Decomposition (SVD), η οποία προϋποθέτει διαχωρισιμότητα μεταξύ χρόνου και χώρου. Καθώς η κατανομή των περιοχών του εγκεφάλου εμπλέκεται σε μια εργασία, φαίνεται ότι είναι επιθυμητό να χρησιμοποιηθούν οι χωρικά κατανεμημένες πληροφορίες από διαφορετικές περιοχές για την κατανόηση μιας λειτουργίας του εγκεφάλου. Έτσι, οι πολυμεταβλητές προσεγγίσεις φαίνεται να είναι ενδιαφέρουσες σε αυτή την περίπτωση για την εξέταση των χωρικά κατανεμημένων πληροφοριών. [11]

## **4.2 Μέθοδοι Στατιστικής Ανάλυσης για fMRI Δεδομένα**

Σε αυτό το κεφάλαιο, εξετάζουμε μερικά από τα βασικά στοιχεία της στατιστικής ανάλυσης δεδομένων fMRI. Ο στόχος είναι να μελετηθούν οι κυρίαρχες θεμελιώδεις

προσεγγίσεις στη διαδικασία της ανάλυσης δεδομένων, ώστε να μπορέσουμε να κατανοήσουμε τις πιο προηγμένες στατιστικά και εννοιολογικά μεθοδολογίες που αναπτύσσονται αυτήν τη στιγμή.

#### 4.2.1 Γενικό Γραμμικό Μοντέλο

Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο βρίσκεται στη βάση της πιο παραδοσιακής στατιστικής ανάλυσης δεδομένων fMRI. Λόγω της πανταχού παρουσίας του στη βιβλιογραφία fMRI, αρμόζει να μελετήσουμε αυτό το μοντέλο προσεκτικά. Η μορφή του γενικού γραμμικού μοντέλου είναι, φυσικά, γνωστή στους στατιστικολόγους αλλά και στην ευρεία κοινότητα επιστημονική και μη, γραμμένη σε μορφή:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \quad (4)$$

όπου  $Y$  είναι η απόκριση,  $X$  ο πίνακας των προβλέψεων (εισόδου),  $\beta$  οι άγνωστοι συντελεστές των προβλέψεων (του πίνακα εισόδου) και το  $\varepsilon$  σφάλμα, που συνήθως θεωρείται ότι κατανέμεται κανονικά με μέση τιμή 0 και διασπορά  $\sigma^2$ . Στο πλαίσιο του fMRI, το  $Y$  θα είναι γενικά ένας πίνακας που αντιπροσωπεύει τις χρονικές πορείες όλων των voxels (επομένως, θα έχει διάσταση  $t$  σειρών και  $n$  στηλών, ας πούμε, μία στήλη για κάθε voxel και μία γραμμή για κάθε χρονικό σημείο), το  $X$  θα είναι ένας πίνακας σχεδιασμού που αντικατοπτρίζει τα ερεθίσματα που παρουσιάζονται σε κάθε χρονική στιγμή και μπορεί να έχει σταθερή ή μη σταθερή διακύμανση, καθώς και όρους μη μηδενικής συν-διακύμανσης. Ο πίνακας σχεδίασης παρουσιάζεται συχνά γραφικά. Στην πιο βασική έκφραση του γενικού γραμμικού μοντέλου, κάθε voxel και κάθε χρονικό σημείο θεωρείται ότι είναι ανεξάρτητο από τα άλλα και η διασπορά  $\sigma^2$  θεωρείται σταθερή, επομένως οι εκτιμήσεις του  $\beta$  μπορούν να ληφθούν μέσω της γνωστής μεθόδου των Ελαχίστων Τετραγώνων.

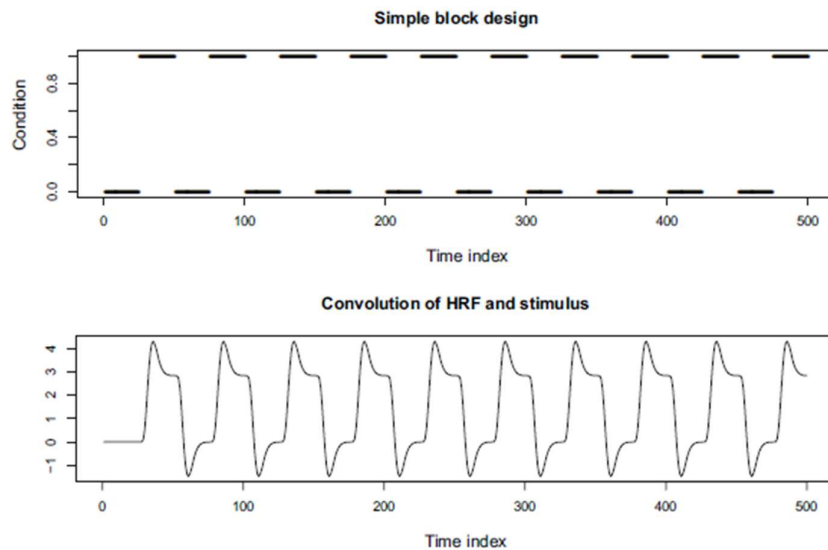
Ο πίνακας σχεδίασης συνήθως εμπεριέχει ποικιλία τύπων μεταβλητών που κινούν το ενδιαφέρον. Για αρχή, υπάρχουν οι παράγοντες που περιγράφουν την πειραματική σχεδίαση, που είναι δυαδικές μεταβλητές και χρησιμοποιούνται για τη σχεδίαση στοιχειώδους μπλοκ σε απλά πειράματα. Έπειτα, υπάρχουν και οι πιο περίπλοκες μεταβλητές για πιο εκτεταμένους σχεδιασμούς μπλοκ (πολλαπλές εργασίες) που κυρίως χρησιμοποιούνται για τη σχεδίαση περίπλοκων πειραμάτων.

Συνήθως ο πίνακας  $X$ , ως πίνακας εισόδου, θα περιλαμβάνει επίσης προβλεπόμενες αιμοδυναμικές αποκρίσεις, οι οποίες λαμβάνονται με τη συνέλιξη της χρονικής πορείας του ερεθίσματος με ένα μοντέλο για το συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (hemodynamic response function-HRF). Αυτή η συνέλιξη λαμβάνει υπόψη το γεγονός ότι η απόκριση BOLD δεν ξεκινά αμέσως μετά την εφαρμογή του ερεθίσματος και φέρνει στην ανάλυση άλλες σχετικές ιδιότητες της αιμοδυναμικής απόκρισης. Επίσης, η συνέλιξη αυτή φέρνει ως αποτέλεσμα την εξομάλυνση της χρονοσειράς που αποτελεί το ερέθισμα.

Οι συμμεταβλητές που προαναφέρθηκαν μπορούν να οριστούν ως:

$$x(t) = \int_0^{\infty} h(u)s(t - u)du, \quad (5)$$

όπου  $h(\cdot)$  είναι το μοντέλο για τη συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης (hemodynamic response function-HRF) και  $s(t - \cdot)$  η χρονοσειρά του ερεθίσματος. Η τιμή της συμμεταβλητής στην  $i$ -στή σάρωση είναι  $x(t_i)$ , με  $t_i$  τον χρόνο λήψης της εικόνας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συνέλιξη έχει ως αποτέλεσμα να αλλοιώνει τη χρονική πορεία του ερεθίσματος ώστε να εξομαλύνονται οι μεταβάσεις, όπως μπορεί να παρατηρηθεί στην Εικόνα 10.



Εικόνα 10 Στο επάνω μέρος, η χρονική πορεία του ερεθίσματος ενός μπλοκ δύο συνθηκών, με το 0 να αντιπροσωπεύει τη ηρεμία και το 1 την εργασία. Στο κάτω μέρος, η συνέλιξη του HRF με τη χρονική πορεία του ερεθίσματος, η οποία χρησιμοποιείται ως ανεξάρτητη μεταβλητή στο γενικό γραμμικό μοντέλο. [16]

Το γενικό γραμμικό μοντέλο είναι μια επέκταση τις απλούστερης ανάλυσης για να επιτρέψει τη συμπερίληψη πρόσθετων μεταβλητών. Ειδικότερα, όταν χρησιμοποιείται το βασικό γενικό γραμμικό μοντέλο κάνει αυτές τις παραδοχές:

Κάθε voxel είναι ανεξάρτητο. Το μαθηματικό μοντέλο δεν χρησιμοποιεί συσχετίσεις χώρου (χωρικές), ενώ είναι λογικό να υποθέσουμε ότι τα γειτονικά voxels θα έχουν αρκετά παρόμοιες συμπεριφορές. Ως εκ τούτου, η ανάλυση δεδομένων fMRI τείνει να είναι μονομεταβλητή, παρόλο που τα ίδια τα δεδομένα είναι σε μεγάλο βαθμό πολυμεταβλητά.

Τα χρονικά σημεία είναι ανεξάρτητα. Στην πράξη αυτή είναι μια εντελώς μη ρεαλιστική υπόθεση. Αν και δεν είναι σαφές πόσο μεγάλη επίδραση έχει η απόκριση κάποια χρονική στιγμή  $t_1$  στις επόμενες αποκρίσεις, ούτε πόσο επηρεάζεται η απόκριση τη στιγμή  $t_1$  από προηγούμενες αποκρίσεις, τέτοια αποτελέσματα είναι σίγουρα παρόντα.

Η διασπορά σφάλματος σε κάθε χρονική στιγμή είναι η ίδια.

Για κάθε voxel στον εγκέφαλο μπορεί να εφαρμόζεται το ίδιο μαθηματικό μοντέλο. Ενώ οι εκτιμήσεις  $\beta$  θα διαφέρουν από μέρος σε μέρος του εγκεφάλου, καθώς προέρχονται ανεξάρτητα από κάθε voxel, η υπόθεση είναι ότι ένα μοντέλο ταιριάζει παντού. Αυτή η παραδοχή λειτουργεί επικουρικά στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. [16]

Θεωρούμε δεδομένο ότι οι παραπάνω παραδοχές είναι μη ρεαλιστικές και στην πράξη παραβιάζονται. Για αυτό το λόγο, η στατιστική έρευνα των fMRI εστιάζει στη βελτίωση και την επέκταση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου καθώς και σε εναλλακτικές μεθόδους ανάλυσης.

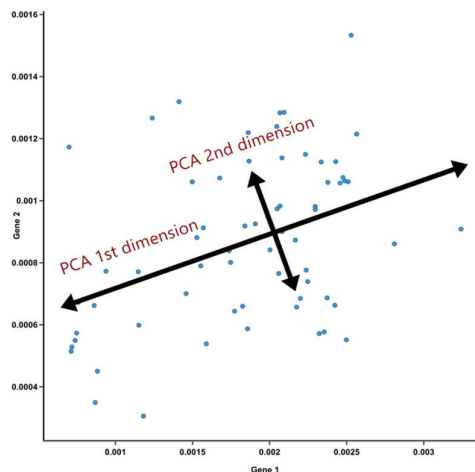
#### 4.2.2 Η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών

Η ανάλυση κύριων συνιστωσών (Principal Components Analysis – PCA) είναι μια από τις πιο γνωστές μεθόδους για την αποσύνθεση πινάκων. Η PCA χρησιμοποιείται σε δύο στόχους: τη συρρίκνωση των δεδομένων και την ερμηνεία τους. Η PCA είναι μια στατιστική μέθοδος για τον προσδιορισμό ενός συνόλου συνιστωσών για την επανέκφραση ενός συνόλου δεδομένων που είναι ασυσχέτιστες ή ορθογώνιες μεταξύ τους. Η πρώτη κύρια συνιστώσα αντιστοιχεί στον γραμμικό συνδυασμό των μεταβλητών στην κατεύθυνση που έχει τη μεγαλύτερη διακύμανση. Η δεύτερη κύρια συνιστώσα είναι ο γραμμικός συνδυασμός που αντιπροσωπεύει την αμέσως μεγαλύτερη διακύμανση και είναι



ασυσχέτιστη (ορθογώνια) με την πρώτη κύρια συνιστώσα, προς την ανάλογη κατεύθυνση. Περαιτέρω συνιστώσες είναι οι γραμμικοί συνδυασμοί που μεγιστοποιούν τη μεταβλητότητα και είναι ορθογώνιοι με όλους τους προηγούμενους. Ο αριθμός των συνιστωσών είναι το ελάχιστο του αριθμού των διαστάσεων ή των παρατηρήσεων. Στα δεδομένα fMRI, υπάρχουν πολύ περισσότερες διαστάσεις (voxels) από τις παρατηρήσεις (χρονικές στιγμές ή υποκείμενα).

Για να εκτελεσθεί PCA σε δεδομένα fMRI, τα δεδομένα πρέπει να αναδιαταχθούν σε ένα δισδιάστατο πίνακα, με voxel ως στήλες και χρονικά σημεία ως σειρές. Όταν η PCA εφαρμόζεται σε δεδομένα fMRI, θα παρέχει ένα σύνολο στοιχείων που έχουν μια τιμή για κάθε χρονικό σημείο. Κάθε στοιχείο καθορίζει τη συμβολή ενός voxel στα δεδομένα. Η PCA των δεδομένων fMRI πραγματοποιείται συχνά μέσω μιας τεχνικής αποσύνθεσης ιδιαζουσών τιμών (singular value decomposition-SVD) μετά το κεντράρισμα του συνόλου δεδομένων. Το SVD απλώς αποσυνθέτει το σύνολο δεδομένων σε αμοιβαία ορθογώνια χωρικά και χρονικά στοιχεία. [13]



Εικόνα 11 Η εφαρμογή της μεθόδου PCA. Πηγή:

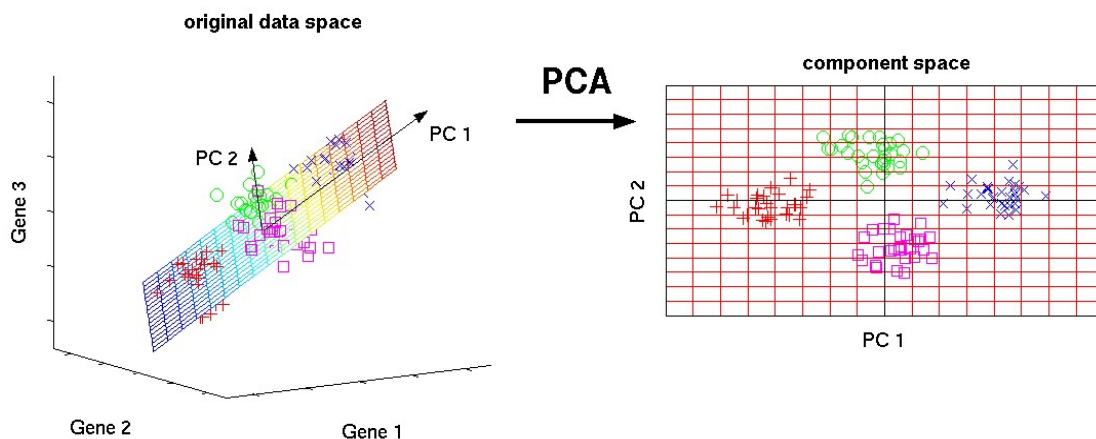
<https://blog.bioturing.com/2018/06/14/principal-component-analysis-explained-simply/>

Αναφερόμενοι στην PCA, ωστόσο, θα βοηθούσε η διαισθητική σύνδεση για την καλύτερη κατανόηση. Έστω ένα γνωστό σύνολο δεδομένων  $\{x,y\}$  της Εικόνας 11. Θεωρείται  $u$  η διεύθυνση στην οποία υπάρχει η μεγαλύτερη διασπορά (1<sup>st</sup> dimension). Έπειτα, θεωρείται  $v$  η επόμενη διεύθυνση στην οποία υπάρχει η αμέσως μεγαλύτερη διασπορά

(2<sup>nd</sup> dimension). Άρα η PCA = {u,v} πλέον. Έτσι εγκαθιδρύεται το νέο σύστημα συντεταγμένων που αναπαριστά με πιο πυκνό τρόπο τα «αρχικά» δεδομένα.

Η Εικόνα 12 θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της μεθόδου καθώς απεικονίζει την εφαρμογή της PCA. Κατά τη χρήση της μεθόδου, απεικονίζεται η μεταφορά από τον τρισδιάστατο στον δυσδιάστατο χώρο.

Για την εύρεση του νέου συστήματος συντεταγμένων (οι άξονες), θα πρέπει αρχικά η μέση τιμή της κάθε μεταβλητής αφαιρεθεί από το σύνολο δεδομένων. Το συγκεκριμένο στάδιο θεωρείται κρίσιμης σημασίας για την εφαρμογή της μεθόδου των Κύριων Συνιστωσών, καθώς με αυτό εξασφαλίζεται ότι η πρώτη κύρια συνιστώσα περιγράφει την κατεύθυνση της μέγιστης διακύμανσης. Έπειτα, σειρά έχει ο υπολογισμός του πίνακα συνδιασποράς των δεδομένων. Ακολούθως, σειρά υπολογισμού έχουν οι ιδιοτιμές και τα ιδιοδιανύσματα του πίνακα συνδιασποράς. Από το σύνολο ιδιοδιανυσμάτων καταλήγουμε σε αυτά που είναι ορθογώνια μεταξύ τους όπως επίσης και με μέτρο 1 (μοναδιαία). Ή διαφορετικά, ορθοκανονικά. Στη συνέχεια, μπορούμε αν ερμηνεύσουμε κάθε ένα ιδιοδιάνυσμα ως έναν άξονα ενός ελλειπτικού σχήματος μπορεί να προσαρμοστεί στα δεδομένα. Κάθε ιδιοδιάνυσμα αντιπροσωπεύει το ποσοστό διακύμανσης, το οποίο για να υπολογιστεί, θα πρέπει να διαιρεθεί η ιδιοτιμή του κάθε ιδιοδιανύσματος με το άθροισμα όλων των ιδιοτιμών. [11]



Εικόνα 12 Λειτουργία της μεθόδου PCA.

Πηγή: <https://medium.com/@jamesim2077/introduction-to-pca-principal-component-analysis-c26dff2a857>

Η συγκεκριμένη μέθοδος (PCA) είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη για την στατιστική ανάλυση δεδομένων fMRI είτε πρόκειται για ένα υποκείμενο, είτε για ομάδα υποκειμένων (group analysis). Τα δεδομένα κάθε υποκειμένου που έχουν ήδη υποστεί προ-επεξεργασία, αποθηκεύονται σε πίνακα δύο διαστάσεων μεγέθους  $M \times V$ , όπου  $M$  είναι το πλήθος των σαρώσεων και  $V$  το πλήθος voxels. (Κάθε 3D σάρωση του εγκεφάλου έχει ήδη μετατραπεί σε διάνυσμα.) Είναι απολύτως λογικό στην πλειονότητα των φορών, το  $V$  να είναι μεγαλύτερο από το  $M$ . Όπως ήδη έχει αναφερθεί στην αρχική περιγραφή της μεθόδου, η PCA χρησιμοποιείται συχνά για την σύμπτυξη των δεδομένων είτε σε χωρική διάσταση μειώνοντας τα voxels της κάθε χρονοσειράς, είτε σε χρονική διάσταση, με ελάττωση στο  $M$  (πλήθος σαρώσεων) όπου και περιγράφεται το κάθε voxel. Πολλές φορές η PCA εφαρμόζεται ως μια αρχική μέθοδος για την μείωση των δεδομένων και στη συνέχεια εφαρμόζονται και άλλες στατιστικές μέθοδοι, κάποιες από τις οποίες θα αναλυθούν και παρακάτω.

#### 4.2.3 Η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών

Η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (Independent Components Analysis – ICA) είναι ίσως η πιο γνωστή, πολυμεταβλητή μέθοδος που χρησιμοποιείται για την στατιστική ανάλυση των fMRI δεδομένων. Δύο είναι οι προσεγγίσεις που υπάρχουν για τη χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου:

- η χωρική (spatial) ICA
- η χρονική (temporal) ICA

Με τη χωρική να είναι εκείνη που χρησιμοποιείται πιο συχνά. Από την εισαγωγή του ICA για ανάλυση fMRI, η επιλογή της χωρικής ή χρονικής ανεξαρτησίας ήταν αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, οι δύο επιλογές είναι απλώς δύο διαφορετικές υποθέσεις μοντελοποίησης. [16]

Η ICA είναι μια στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ανακάλυψη κρυφών παραγόντων (πηγών ή χαρακτηριστικών) από ένα σύνολο μετρήσεων ή παρατηρούμενων δεδομένων, έτσι ώστε οι πηγές να είναι μέγιστα ανεξάρτητες. Για την ανάλυση των fMRI δεδομένων ως πηγές θεωρούνται τα μέρη του εγκεφάλου στα οποία χωρίζεται και είναι αυτά των οποίων ανιχνεύουμε την πυροδότηση. Τυπικά, προϋποθέτει ένα παραγωγικό μοντέλο όπου οι παρατηρήσεις θεωρούνται γραμμικά μίγματα ανεξάρτητων πηγών, (σε αντίθεση με την ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA), η οποία αποσυγκροτεί μόνο τα

δεδομένα), η ICA εργάζεται με στατιστικές μεταβλητές ανώτερης τάξης για να επιτύχει ανεξαρτησία. Η μη-συσχέτιση είναι μόνο εν μέρει στην ανεξαρτησία, εάν δύο τυχαίες μεταβλητές είναι ανεξάρτητες είναι ασυσχέτιστες, ωστόσο δεν είναι όλες οι ασυσχέτιστες τυχαίες μεταβλητές ανεξάρτητες. Ένα διαισθητικό παράδειγμα ICA μπορεί να δοθεί από ένα διάγραμμα διασποράς δύο ανεξάρτητων σημάτων  $s_1$  και  $s_2$ . [17]

Η Εικόνα 13 στο α μέρος, δείχνει τις προβολές για PCA και ICA, αντίστοιχα, για ένα γραμμικό μείγμα  $s_1$  και  $s_2$  και στη δεξιά πλευρά, δείχνει ένα διάγραμμα των δύο ανεξάρτητων σημάτων ( $s_1, s_2$ ) σε ένα διάγραμμα διασποράς. Η PCA βρίσκει τα ορθογώνια διανύσματα  $u_1, u_2$ , αλλά δεν μπορεί να προσδιορίσει τα ανεξάρτητα διανύσματα. Αντίθετα, η ICA είναι σε θέση να βρει τα ανεξάρτητα διανύσματα  $a_1, a_2$  των γραμμικά αναμειγμένων σημάτων ( $s_1, s_2$ ), και έτσι είναι σε θέση να αποκαταστήσει τις αρχικές πηγές. Ένα τυπικό μοντέλο ICA υποθέτει ότι τα σήματα των πηγών δεν είναι παρατηρήσιμα, στατιστικά ανεξάρτητα και μη Γκαουσιανά, με άγνωστη, αλλά γραμμική διαδικασία ανάμειξης. Θεωρήστε ένα παρατηρούμενο  $M$ -διάστατο τυχαίο διάνυσμα που συμβολίζεται με  $x = [x_1, x_2, \dots, x_M]^T$ , το οποίο παράγεται από το μοντέλο ICA:

$$x = As, \quad (6)$$

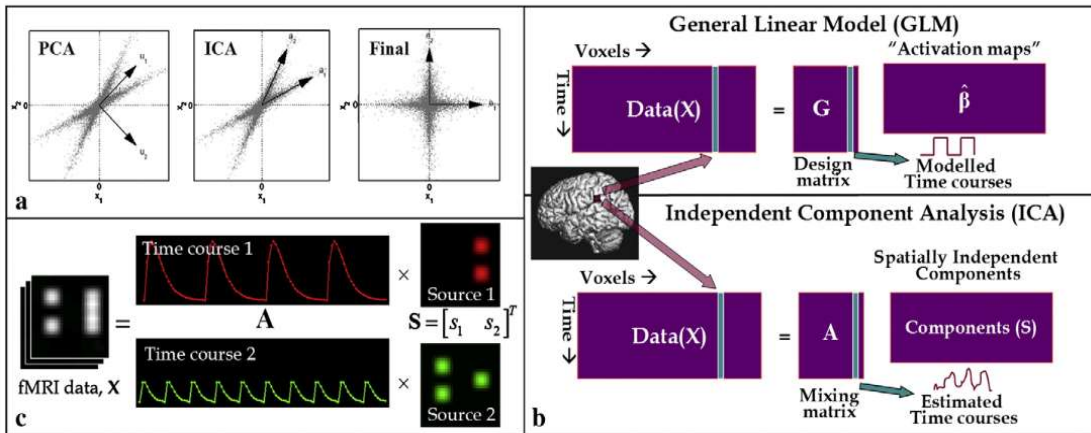
όπου  $s = [s_1, s_2, \dots, s_N]^T$  είναι ένα  $N$ -διάστατο διάνυσμα του οποίου τα στοιχεία είναι οι τυχαίες μεταβλητές που αναφέρονται στις ανεξάρτητες πηγές και  $A_{M \times N}$  είναι ένας άγνωστος πίνακας ανάμειξης. Συνήθως  $M \geq N$ , έτσι ώστε ο  $A$  να είναι συνήθως πλήρους τάξης. Ο στόχος της ICA είναι να εκτιμηθεί ένας πίνακας ανάμειξης  $W_{N \times M}$  έτσι ώστε το  $y$  να δίνεται από τη σχέση:

$$y = Wx, \quad (7)$$

είναι μια καλή προσέγγιση των «πραγματικών» πηγών:  $s$ .

Δεδομένου ότι για την επίτευξη της ICA απαιτείται στατιστική πληροφορία υψηλότερη από τη δεύτερη τάξη, μπορεί είτε να παραχθεί με τη χρήση μη γραμμικών συναρτήσεων είτε να υπολογιστεί ρητά. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούν μη γραμμικές συναρτήσεις για την παραγωγή στατιστικών στοιχείων υψηλότερης τάξης ήταν οι πιο δημοφιλείς προσεγγίσεις ICA και υπάρχει ένας αριθμός αλγορίθμων που έχουν προκύψει με βάση την εκτίμηση της μέγιστης πιθανοφάνειας, τη μεγιστοποίηση της μεταφοράς πληροφορίας,

την ελαχιστοποίηση της αμοιβαίας πληροφορίας και τη μεγιστοποίηση της μη γκαουσιανής ιδιότητας. Οι τρεις πρώτες προσεγγίσεις είναι ισοδύναμες μεταξύ τους και συμπίπτουν με τη μεγιστοποίηση της μη-γκαουσιανής (non-Gaussianity) ιδιότητας όταν ο πίνακας αφαίρεσης μίξης  $W$  περιορίζεται να είναι ορθογώνιος. Οι αλγόριθμοι που προέρχονται από αυτές τις συνθέσεις έχουν βέλτιστες ιδιότητες μεγάλου δείγματος με την έννοια της μέγιστης πιθανότητας όταν η μη γραμμικότητα σε κάθε αλγόριθμο επιλέγεται για να ταιριάζει με την πυκνότητα της πηγής.



Εικόνα 13 Σύγκριση μεταξύ μεθόδων. [17]

Η Εικόνα 13 περιέχει συνοπτικά όλες τις πληροφορίες που χρειαζόμαστε ώστε να αντιληφθούμε καλύτερα τη μέθοδο και πως λειτουργεί. Στο (a) μέρος, όπως έχει αναφερθεί, περιγράφεται η διαφορά των δύο πολυμεταβλητών μεθόδων που μελετάμε στην παρούσα εργασία. Η ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) προσδιορίζει ορθογώνιες κατευθύνσεις που καταγράφουν τη μεγαλύτερη διακύμανση (στατιστική δεύτερης τάξης) ενώ η ICA βρίσκει μέγιστα ανεξάρτητες κατευθύνσεις χρησιμοποιώντας στατιστικά υψηλότερης τάξης. Περνώντας στο (b) μέρος της Εικόνας 13, παρατηρούμε τη σύγκριση ανάμεσα στην GLM και την χωρική ICA για δεδομένα fMRI, όπου το GLM απαιτεί την προδιαγραφή του χρονικού μοντέλου στον πίνακα σχεδίασης. Σε αντίθεση με το GLM, το ICA εκτιμά τις χρονικές πορείες από τα δεδομένα μεγιστοποιώντας την ανεξαρτησία μεταξύ των εικόνων των στοιχείων. Τέλος, στο μέρος (c) υπάρχει η απεικόνιση της χωρικής ICA σε fMRI δεδομένα. Τα δεδομένα fMRI υποτίθεται ότι αποτελούνται από γραμμικά μικτές πηγές, οι οποίες εξάγονται μέσω ICA μαζί με τις αντίστοιχες χρονικές πορείες τους.

Θα μπορούσαμε να εμβαθύνουμε πολύ στη συγκεκριμένη μέθοδο καθώς μαζί με τις προηγούμενες δύο μεθόδους που ασχοληθήκαμε, αποτελούν τη βάση των νέων μεθόδων για τη στατιστική ανάλυση δεδομένων καθώς εφαρμόζονται, είτε συνδυαστικά είτε οι νέες μέθοδοι είναι εμπνευσμένες από εκείνες. Σε κάθε περίπτωση, επιβάλλεται να δούμε πως συνδέονται όλα τα παραπάνω με το πείραμα που θα αναλυθεί στη συνέχεια. [17]

## Κεφάλαιο 5 Βιολογία Εγκεφάλου και Κατάθλιψη

### 5.1 Εισαγωγή

Η θέση των fMRI σε αυτή την εργασία είναι καίριας σημασίας, καθώς όπως θα παρουσιαστεί και παρακάτω, είναι τα δεδομένα τα οποία χρησιμοποιούνται στο πείραμα που εξετάζεται και αναλύεται.

Όπως έχει ήδη επισημανθεί, η λειτουργική μαγνητική τομογραφία «ρίχνει φως» στην ανατομία ψυχιατρικών νόσων, καθώς εξετάζεται ο νευρολογικός τους αντίκτυπος στον ασθενή. Αρκετές από τις ψυχικές διαταραχές και τις νευρολογικές παθήσεις προκαλούν εκφυλισμούς του εγκεφάλου, ενώ σε άλλες περιπτώσεις κάποιοι εκφυλισμοί στον εγκέφαλο οδηγούν σε παθήσεις. Το εύρος των παθήσεων είναι μεγάλο, όπως και το ενδιαφέρον για την εξερεύνησή τους, όμως στην προκείμενη εργασία στο επίκεντρο είναι η κατάθλιψη. [18]

Η φύση και η έκταση της γνωστικής δυσλειτουργίας που βιώνουν τα άτομα με κατάθλιψη σχετίζεται με διάφορες πτυχές της κλινικής τους εμφάνισης. Για παράδειγμα, ο αριθμός των καταθλιπτικών επεισοδίων μπορεί να σχετίζεται με ελλείμματα λεκτικής μνήμης, συνδέοντας τον αντίκτυπο της κατάθλιψης με προοδευτική εγκεφαλική δυσλειτουργία και ανατομικές αλλαγές. Επιπλέον, πτυχές της νοητικής ευελιξίας και προσοχής, όπως οι ψυχοκινητικές και εκτελεστικές λειτουργίες, έχουν αποδειχθεί ότι είναι μειωμένες σε άτομα που πάσχουν από καταθλιπτικές διαταραχές.

Όσο για τους άλλους ασθενείς με ψυχιατρικές ασθένειες, οποιαδήποτε διερεύνηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας που συσχετίζεται με την απόδοση της εργασίας πρέπει να λαμβάνει υπόψη πιθανά ελλείμματα απόδοσης.

Οι μελέτες νευρο-απεικόνισης ασθενών με καταθλιπτική διαταραχή συχνά αναφέρουν ασυνήθιστα αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με το συναίσθημα και υπολειτουργία σε περιοχές που σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία. Να επισημανθεί πως ως γνωστική λειτουργία ορίζεται ως η διαδικασία λήψης, επεξεργασίας, αποθήκευσης και χρήσης πληροφοριών.

Υγιείς άνθρωποι και ζώα ενεργοποιούν την κοιλιακή προμετωπιαία περιοχή κατά τη διάρκεια πειραματικών παραδειγμάτων που σχετίζονται με τη συναισθηματική εμπειρία, ή την ραχιαία πλάγια περιοχή κατά τη διάρκεια γνωστικών και κινητικών εργασιών.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ γνωστικών και συναισθηματικών πτυχών της εγκεφαλικής δραστηριότητας έχει ενδιαφέρον. Στους πάσχοντες από καταθλιπτική διαταραχή παρατηρείται γνωστική εξασθένηση, δηλαδή δυσκολία στις γνωσιακές λειτουργίες και είναι πιθανώς ένας από τους κρίσιμους παράγοντες που επηρεάζουν την κανονική λειτουργία του εγκεφάλου. Η δυσκολία διεκπεραίωσης γνωστικών λειτουργιών που εμποδίζει αυτούς τους ασθενείς να συμμετέχουν σε κανονική εργασιακή δραστηριότητα, εμποδίζει την αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με άλλα άτομα, συμπεριλαμβανομένων των ψυχοθεραπευτών τους. Αυτό είναι ένα πολύ σημαντικό οικονομικό ζήτημα, λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα της κατάθλιψης στον εργαζόμενο πληθυσμό και τη σχετική σημασία της ως αιτία απουσίας από την εργασία.

Η λαϊκή παράδοση συνδέει τα συναισθήματα με την καρδιά. Η επιστήμη, ωστόσο, έχει αντίθετη άποψη και προσδιορίζει ως έδρα των συναισθημάτων τον εγκέφαλο μιας και η ρύθμιση της διάθεσης γίνεται από ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Οι ερευνητές πιστεύουν ότι οι συνδέσεις των νευρικών κυττάρων, η ανάπτυξη τους και η λειτουργία των νευρικών κυκλωμάτων έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην κατάθλιψη. Τα παραπάνω, έχουν πιο σημαντικό ρόλο στην νόσο, παρά τα επίπεδα συγκεκριμένων χημικών ουσιών του εγκεφάλου. Ωστόσο, η κατανόησή τους για τα νευρολογικά ερείσματα της διάθεσης είναι ελλιπής.

## **5.2 Τμήματα του Εγκεφάλου που Επηρεάζονται από την Κατάθλιψη**

Στο παρόν κεφάλαιο, μελετώνται πιο αναλυτικά τα μέρη του εγκεφάλου που επηρεάζονται από την κατάθλιψη και πως αυτό συμβαίνει. Έρευνες δείχνουν ότι ο υπόκαμπος είναι μικρότερος σε ορισμένα άτομα με κατάθλιψη. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη fMRI που δημοσιεύτηκε στο The Journal of Neuroscience, οι ερευνητές μελέτησαν 24 γυναίκες που είχαν ιστορικό κατάθλιψης. Κατά μέσο όρο, ο υπόκαμπος ήταν 9% έως 13% μικρότερος στις καταθλιπτικές γυναίκες σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν κατάθλιψη. Όσο περισσότερες κρίσεις κατάθλιψης είχε μια γυναίκα, τόσο μικρότερος ήταν ο υπόκαμπος. Το στρες, το οποίο παίζει ρόλο στην κατάθλιψη, μπορεί να είναι



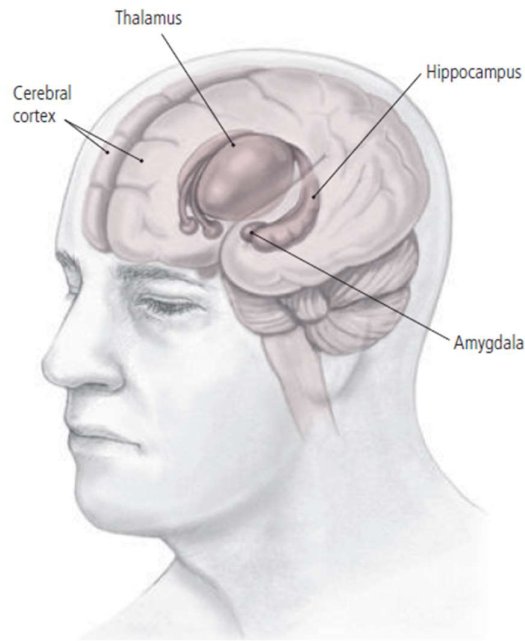
βασικός παράγοντας, καθώς οι ειδικοί πιστεύουν ότι το στρες μπορεί να καταστέλλει την παραγωγή νέων νευρώνων (νευρικά κύτταρα) στον υπόκαμπο. [19]

Οι ερευνητές διερευνούν πιθανούς δεσμούς μεταξύ της περιορισμένης παραγωγής νέων νευρώνων στον υπόκαμπο και της χαμηλής διάθεσης (low moods). Ένα ενδιαφέρον γεγονός σχετικά με τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα υποστηρίζει αυτή τη θεωρία. Αυτά τα φάρμακα ενισχύουν αμέσως τη συγκέντρωση των χημικών αγγελιοφόρων στον εγκέφαλο (νευροδιαβιβαστές). Ωστόσο, οι άνθρωποι που τα λαμβάνουν συνήθως δεν αρχίζουν να αισθάνονται καλύτερα παρά μόνο μετά από αρκετές εβδομάδες. Οι ειδικοί αναρωτιούνται εδώ και καιρό γιατί, αν η κατάθλιψη οφειλόταν κυρίως σε χαμηλά επίπεδα νευροδιαβιβαστών, οι άνθρωποι δεν αισθάνονται καλύτερα μόλις αυξηθούν τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών. [20]

Η απάντηση μπορεί να είναι ότι η διάθεση βελτιώνεται μόνο καθώς τα νεύρα μεγαλώνουν και δημιουργούν νέες συνδέσεις, μια διαδικασία που διαρκεί εβδομάδες. Στην πραγματικότητα, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα υποκινούν την ανάπτυξη και την ενίσχυση της διακλάδωσης των νευρικών κυττάρων στον υπόκαμπο. Έτσι, η θεωρία υποστηρίζει ότι η πραγματική αξία αυτών των φαρμάκων μπορεί να είναι στη δημιουργία νέων νευρώνων (μια διαδικασία που ονομάζεται νευρογένεση), στην ενίσχυση των συνδέσεων των νευρικών κυττάρων και στη βελτίωση της ανταλλαγής πληροφοριών μεταξύ των νευρικών κυκλωμάτων. Εάν συμβαίνει αυτό, θα μπορούσαν να αναπτυχθούν φάρμακα για την κατάθλιψη που προάγουν ειδικά τη νευρογένεση, με την ελπίδα ότι οι ασθενείς θα έβλεπαν ταχύτερα αποτελέσματα από ό,τι με τις τρέχουσες θεραπείες. Η Εικόνα 14 θα βοηθήσει να καταλάβουμε που βρίσκεται η κάθε εμπλεκόμενη περιοχή που θα αναφέρεται παρακάτω.

Αμυγδαλή: Η αμυγδαλή ανήκει στο μεταιχμιακό σύστημα, μια σειρά δομών στο βάθος του εγκεφάλου που σχετίζεται με συναισθήματα όπως ο θυμός, η ευχαρίστηση, η λύπη, ο φόβος και η σεξουαλική διέγερση. Η αμυγδαλή ενεργοποιείται όταν ένα άτομο ανακαλεί συναισθηματικά φορτισμένες αναμνήσεις, όπως μια τρομακτική κατάσταση. Η δραστηριότητα στην αμυγδαλή είναι υψηλότερη όταν ένα άτομο είναι λυπημένο ή κλινικά καταθλιπτικό. Αυτή η αυξημένη δραστηριότητα συνεχίζεται ακόμη και μετά την ανάρρωση από την κατάθλιψη.

Θάλαμος: Ο θάλαμος λαμβάνει τις περισσότερες αισθητηριακές πληροφορίες και τις μεταδίδει στο κατάλληλο μέρος του εγκεφαλικού φλοιού, το οποίο κατευθύνει λειτουργίες υψηλού επιπέδου όπως ομιλία, αντιδράσεις συμπεριφοράς, κίνηση, σκέψη και μάθηση. Ορισμένες έρευνες υποδεικνύουν ότι η διπολική διαταραχή μπορεί να οφείλεται σε προβλήματα στον θάλαμο, ο οποίος βοηθά στη σύνδεση των αισθητηριακών δεδομένων με ευχάριστα και δυσάρεστα συναισθήματα.



Εικόνα 14 Περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται από την κατάθλιψη. [20]

Ιππόκαμπος: Ο ιππόκαμπος είναι μέρος του μεταιχμιακού συστήματος και έχει κεντρικό ρόλο στην επεξεργασία της μακροπρόθεσμης μνήμης και της ανάμνησης. Είναι αυτό το τμήμα του εγκεφάλου που καταγράφει και «αρχειοθετεί» τον φόβο, όπως για παράδειγμα όταν ένα άτομο έρχεται αντιμέτωπο με έναν σκύλο με επιθετική συμπεριφορά που γαβγίζει. Ακόμη και η ανάμνηση μιας τέτοιας εμπειρίας μπορεί να κάνει το άτομο να είναι επιφυλακτικό με τα σκυλιά που θα συναντήσει μεταγενέστερα. Ο ιππόκαμπος είναι μικρότερος σε ορισμένα άτομα με κατάθλιψη και έρευνες δείχνουν ότι η συνεχής έκθεση στην κορτιζόλη, γνωστή και ως ορμόνη του στρες, βλάπτει την ανάπτυξη των νευρικών κυττάρων στο συγκεκριμένο τμήμα του εγκεφάλου. [21]

Ο απώτερος στόχος στη θεραπεία της βιολογίας της κατάθλιψης είναι η βελτίωση της ικανότητας του εγκεφάλου να ρυθμίζει τη διάθεση. Οι νευροδιαβιβαστές συμμετέχουν

βαθιά στο πώς επικοινωνούν τα νευρικά κύτταρα μεταξύ τους και είναι ένα συστατικό της λειτουργίας του εγκεφάλου που μπορεί συχνά να επηρεαστεί για καλούς σκοπούς.

Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες που μεταδίδουν μηνύματα από νευρώνα σε νευρώνα. Ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο τείνει να αυξάνει τη συγκέντρωση αυτών των ουσιών στα κενά μεταξύ των νευρώνων (τις συνάψεις). Σε πολλές περιπτώσεις, αυτή η μετατόπιση φαίνεται να δίνει στο σύστημα αρκετή ώθηση ώστε ο εγκέφαλος να μπορεί να κάνει τη δουλειά του καλύτερα.

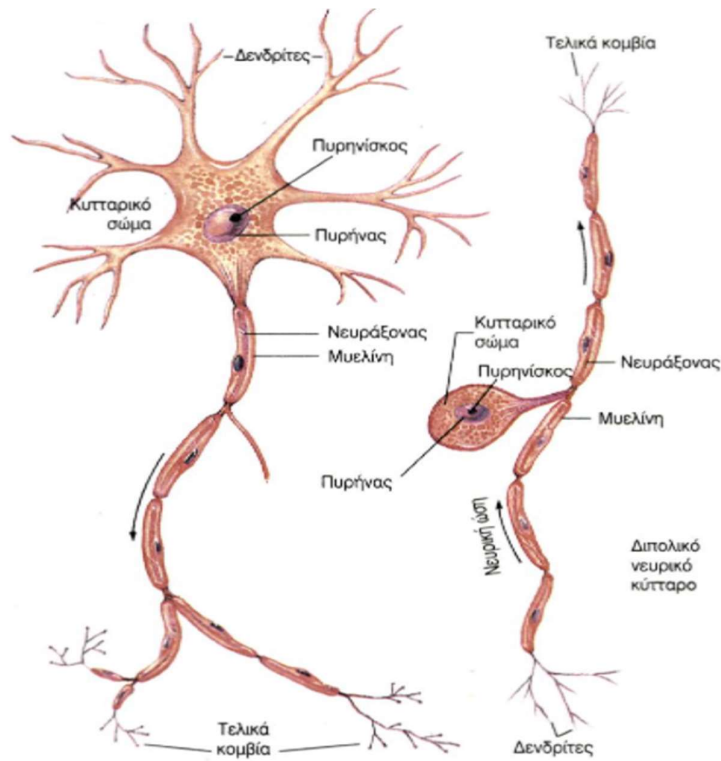
### **5.3 Βιολογία Εγκεφάλου**

Κάθε κύτταρο στο σώμα έχει την ικανότητα να στέλνει και να λαμβάνει σήματα. Οι νευρώνες είναι κύτταρα ειδικά σχεδιασμένα για αυτή τη λειτουργία της ανταλλαγής σημάτων. Κάθε νευρώνας έχει ένα κυτταρικό σώμα που περιέχει τις δομές που χρειάζεται κάθε κύτταρο για να ευδοκιμήσει. Από το σώμα του κυττάρου εκτείνονται κοντές, διακλαδισμένες ίνες που ονομάζονται δενδρίτες και μια μακρύτερη, πιο εμφανής ίνα που ονομάζεται άξονας (Εικόνα 15).

Η επικοινωνία εντός και μεταξύ των νευρώνων πραγματοποιείται από ένα συνδιασμό ηλεκτρικών και χημικών σημάτων. Μόλις ενεργοποιείται ένας νευρώνας, ένα ηλεκτρικό σήμα περνά από το σώμα του κυττάρου κάτω από τον άξονα στο άκρο του (γνωστό ως τερματικό άξονα), όπου αποθηκεύονται οι χημικοί αγγελιοφόροι που ονομάζονται νευροδιαβιβαστές. Το σήμα απελευθερώνει ορισμένους νευροδιαβιβαστές στο χώρο μεταξύ αυτού του νευρώνα και του δενδρίτη ενός γειτονικού νευρώνα. Αυτός ο χώρος ονομάζεται σύναψη. Καθώς η συγκέντρωση ενός νευροδιαβιβαστή αυξάνεται στη σύναψη, τα μόρια νευροδιαβιβαστών αρχίζουν να συνδέονται με υποδοχείς που είναι ενσωματωμένοι στις μεμβράνες των δύο νευρώνων. [5]

Η αποκοπή ενός νευροδιαβιβαστή από έναν νευρώνα μπορεί να ενεργοποιήσει ή να αναστείλει έναν δεύτερο νευρώνα. Εάν το σήμα είναι ενεργοποιημένο ή διεγερτικό, το μήνυμα συνεχίζει να περνά μακρύτερα κατά μήκος αυτής της συγκεκριμένης νευρικής οδού. Εάν είναι ανασταλτικό, το σήμα θα κατασταλεί. Ο νευροδιαβιβαστής επηρεάζει επίσης τον νευρώνα που τον απελευθέρωσε. Μόλις ο πρώτος νευρώνας απελευθερώσει μια ορισμένη ποσότητα της χημικής ουσίας, ένας μηχανισμός ανάδρασης (που ελέγχεται

από τους υποδοχείς αυτού του νευρώνα) δίνει εντολή στον νευρώνα να σταματήσει να αντλεί τον νευροδιαβιβαστή και να αρχίσει να τον επαναφέρει στο κύτταρο. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται επαναρρόφηση ή επαναπρόσληψη. Τα ένζυμα διασπούν τα υπόλοιπα μόρια νευροδιαβιβαστών σε μικρότερα σωματίδια. [20]



Εικόνα 15 Δομή νευρικού κυττάρου. Πηγή: Βιβλίο Βιολογίας Α' Λυκείου.

Όταν το νευρικό σύστημα παραπαίει, τα εγκεφαλικά κύτταρα παράγουν συνήθως επίπεδα νευροδιαβιβαστών ώστε να κρατούν τις αισθήσεις, τη μάθηση, την κίνηση και τη διάθεση σε επιτρεπόμενα επίπεδα. Όμως, σε μερικούς ανθρώπους που έχουν σοβαρή κατάθλιψη ή μανία, τα πολύπλοκα συστήματα που το επιτυγχάνουν αυτό δεν λειτουργούν σωστά. Για παράδειγμα, οι υποδοχείς μπορεί να είναι υπερευαίσθητοι ή μη ευαίσθητοι σε έναν συγκεκριμένο νευροδιαβιβαστή. Το προηγούμενο έχει ως αποτέλεσμα η απόκρισή τους στην απελευθέρωσή του να είναι υπερβολική ή ανεπαρκής ή ένα μήνυμα μπορεί να εξασθενήσει εάν το αρχικό κύτταρο αντλεί πολύ λίγο νευροδιαβιβαστή. Άλλη μια περίπτωση είναι πως εάν μια υπερβολικά αποτελεσματική επαναπρόσληψη απορροφά πάρα πολύ πριν τα μόρια έχουν την ευκαιρία να συνδεθούν με τους υποδοχείς άλλων

νευρώνων. Οποιοδήποτε από αυτά τα σφάλματα συστήματος θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά τη διάθεση.

Οι επιστήμονες έχουν εντοπίσει πολλούς διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές. Ακολουθεί μια περιγραφή μερικών που πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην κατάθλιψη:

- Η ακετυλοχολίνη ενισχύει τη μνήμη και εμπλέκεται στη μάθηση και την ανάκληση.
- Η σεροτονίνη βοηθά στη ρύθμιση του ύπνου, της όρεξης και της διάθεσης και αναστέλλει τον πόνο. Η έρευνα υποστηρίζει την ιδέα ότι ορισμένα άτομα με κατάθλιψη έχουν μειωμένη μετάδοση σεροτονίνης. Τα χαμηλά επίπεδα ενός υποπροϊόντος σεροτονίνης έχουν συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο αυτοκτονίας.
- Η νορεπινεφρίνη συστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία, αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση. Μπορεί να προκαλέσει άγχος και να εμπλέκεται σε ορισμένους τύπους κατάθλιψης. Φαίνεται επίσης να βοηθά στον καθορισμό των κινήτρων και της ανταμοιβής.
- Η ντοπαμίνη είναι απαραίτητη για την κίνηση. Επηρεάζει επίσης τα κίνητρα και παίζει ρόλο στον τρόπο με τον οποίο ένα άτομο αντιλαμβάνεται την πραγματικότητα. Τα προβλήματα στη μετάδοση της ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με ψύχωση, μια σοβαρή μορφή διαστρεβλωμένης σκέψης που χαρακτηρίζεται από παραισθήσεις ή παραισθήσεις. Συμμετέχει επίσης στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, επομένως θεωρείται ότι παίζει ρόλο στην κατάχρηση ουσιών.
- Το γλουταμινικό είναι ένα μικρό μόριο που πιστεύεται ότι δρα ως διεγερτικός νευροδιαβιβαστής και παίζει ρόλο στη διπολική διαταραχή και τη σχιζοφρένεια. Το ανθρακικό λίθιο, ένας πολύ γνωστός σταθεροποιητής της διάθεσης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής, βοηθά στην πρόληψη της βλάβης στους νευρώνες στον εγκέφαλο των αρουραίων που εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα γλουταμινικού. Άλλες έρευνες σε ζώα δείχνουν ότι το λίθιο μπορεί να σταθεροποιήσει την επαναπρόσληψη γλουταμινικού, ένας μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει πώς το φάρμακο εξομαλύνει τα υψηλά επίπεδα μανίας και τα χαμηλά επίπεδα της κατάθλιψης μακροπρόθεσμα.
- Το γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (Gamma-aminobutyric acid - GABA) είναι ένα αμινοξύ που οι ερευνητές πιστεύουν ότι δρα ως ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής. Θεωρείται ότι βοηθά στην καταστολή του άγχους. [20] [22]

## 5.4 Η επίδραση των γονιδίων στη διάθεση και την κατάθλιψη

Κάθε μέρος του σώματός μας, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου μας, ελέγχεται από γονίδια. Τα γονίδια παράγουν πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε βιολογικές διεργασίες. Σε όλη τη διάρκεια της ζωής, διαφορετικά γονίδια ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται, έτσι ώστε —στην καλύτερη περίπτωση— να παράγουν τις σωστές πρωτεΐνες την κατάλληλη στιγμή. Αλλά αν τα γονίδια το κάνουν λάθος, μπορούν να αλλάξουν τη βιολογία μας με τρόπο που έχει ως αποτέλεσμα η διάθεσή μας να γίνει ασταθής. Σε ένα άτομο που είναι γενετικά ευάλωτο στην κατάθλιψη, οποιοδήποτε άγχος (για παράδειγμα μια χαμένη προθεσμία στην εργασία ή μια ιατρική ασθένεια) μπορεί στη συνέχεια να ωθήσει αυτό το σύστημα εκτός ισορροπίας.

Τη διάθεσή μας μπορούν να επηρεάσουν δεκάδες γονίδια. Όπως τα γενετικά μας χαρακτηριστικά διαφέρουν, το ίδιο συμβαίνει και με την κατάθλιψη. Η ελπίδα είναι ότι καθώς οι ερευνητές εντοπίζουν τα γονίδια που εμπλέκονται στις διαταραχές της διάθεσης και κατανοούν καλύτερα τις λειτουργίες τους, η θεραπεία της κατάθλιψης μπορεί να γίνει πιο εξατομικευμένη και πιο επιτυχημένη. Οι ασθενείς θα λάμβαναν την καλύτερη φαρμακευτική αγωγή για τον τύπο της κατάθλιψής τους.

Ένας άλλος στόχος της γονιδιακής έρευνας, φυσικά, είναι να κατανοήσουμε πώς ακριβώς η βιολογία καθιστά ορισμένους ανθρώπους ευάλωτους στην κατάθλιψη. Για παράδειγμα, πολλά γονίδια επηρεάζουν την απόκριση στο στρες, αφήνοντάς μας περισσότερο ή λιγότερο πιθανό να πάθουμε κατάθλιψη ως απάντηση σε προβλήματα.

Για να γίνει πιο εύκολο να κατανοηθεί η δύναμη των γονιδίων και της γενετικής είναι αναγκαίο να εστιάσουμε στην οικογένεια. Η πιο ισχυρή απόδειξη για αυτό προέρχεται από έρευνα για τη διπολική διαταραχή, όπου αρκετοί από τα άτομα με διπολική διαταραχή έχουν συγγενικό πρόσωπο με παρόμοιο μοτίβο μεταβολών στη διάθεση λόγω της νόσου. Μελέτες πανομοιότυπων διδύμων, που μοιράζονται ένα γενετικό σχέδιο, δείχνουν ότι εάν το ένα δίδυμο έχει διπολική διαταραχή, το άλλο έχει επίσης 60% έως 80% πιθανότητα να την αναπτύξει. Αυτοί οι αριθμοί δεν ισχύουν για τα αδελφικά δίδυμα, τα οποία —όπως και άλλα βιολογικά αδέρφια— μοιράζονται μόνο περίπου τα μισά από τα γονίδιά τους. Εάν το ένα δίδυμο έχει διπολική διαταραχή, το άλλο έχει 20% πιθανότητα να την αναπτύξει κι εκείνο. [23] [24]

Η μείζον κατάθλιψη είναι η κύρια μορφή κατάθλιψης με την οποία ασχολούμαστε στην παρούσα εργασία. Τα υπόλοιπα είδη κατάθλιψης που συναντώνται συχνότερα είναι η επιλόχειος ή περιγεννητική, η χρόνια, η εποχική, η αντιδραστική, η άτυπη και η προεμμηνόρυσιακή δυσφορική διαταραχή. [20]

Όπως είδαμε υπάρχουν πολλές μορφές κατάθλιψης, ωστόσο τα στοιχεία που έχουν συλλεχθεί για τις υπόλοιπες μορφές εκτός της μείζονος κατάθλιψης δεν είναι τόσο πολλά. Το παραπάνω γεγονός σημαίνει ότι δεν μπορεί να υποστηριχθεί μια γενική θεωρία που να υποστηρίζει την κληρονομικότητα ως παράγοντα και στις υπόλοιπες μορφές κατάθλιψης. Όσον αφορά την μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, τα στοιχεία δείχνουν πως ένα άτομο έχει αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση της συγκεκριμένης διαταραχής, με ποσοστό από 1,5% έως 3%, εάν υπάρχει συγγενής πρώτου βαθμού που έπασχε από αυτή. Το παραπάνω ποσοστό προκύπτει συγκριτικά με ένα άτομο χωρίς οικογενειακό ιστορικό στην πάθηση.

Ένας σημαντικός στόχος της γενετικής έρευνας -και αυτό ισχύει σε όλη την ιατρική- είναι να μάθουμε τη συγκεκριμένη λειτουργία κάθε γονιδίου. Αυτού του είδους οι πληροφορίες θα μας βοηθήσουν να καταλάβουμε πώς η αλληλεπίδραση της βιολογίας και του περιβάλλοντος οδηγεί σε κατάθλιψη σε μερικούς ανθρώπους ενώ σε άλλους όχι.

## **5.5 Άγχος και Κατάθλιψη**

Το άγχος παίζει σημαντικό ρόλο στην κατάθλιψη. Όπως εξηγήθηκε προηγουμένως, η γενετική σύνθεση επηρεάζει την ευαισθησία του ατόμου σε αγχωτικά γεγονότα. Όταν η βιολογία, τα γονίδια και οι καταστάσεις που προκαλούν άγχος συνδυάζονται, μπορεί να έχουν ως απόρροια την εμφάνιση καταθλιπτικής διαταραχής. [23]

Το άγχος, ως παράγοντας της καθημερινότητας, έχει τις δικές του φυσιολογικές συνέπειες καθώς προκαλεί μια σειρά αλυσιδωτών χημικών αντιδράσεων και αποκρίσεων στο σώμα. Εάν το άγχος είναι βραχύβιο, το σώμα επιστρέφει συνήθως στο φυσιολογική κατάσταση. Αν όμως το άγχος είναι χρόνια ή το σώμα αντιδρά και «κολλά» όταν βρίσκεται σε υπερβολική πίεση, οι αλλαγές στον εγκέφαλο και το σώμα μπορεί να είναι μακροχρόνιες ή ακόμη και μόνιμες.

Το άγχος μπορεί να οριστεί ως μια αυτόματη φυσική απόκριση σε οποιοδήποτε ερέθισμα που απαιτεί από το άτομο να προσαρμοστεί στην εκάστοτε αλλαγή. Κάθε πραγματική ή

αντιληπτή απειλή για το σώμα πυροδοτεί έναν «καταρράκτη» ορμονών του στρες που προκαλούν φυσιολογικές αλλαγές. Συνήθεις απόρροιες: η καρδιά αλλάζει τους χτύπους, οι μύες εντείνονται, η αναπνοή επιταχύνεται και εμφανίζονται σφαιρίδια ιδρώτα. Αυτό είναι γνωστό ως αντίδραση στο στρες.

Η απόκριση στο στρες ξεκινά με ένα σήμα από το μέρος του εγκεφάλου γνωστό ως υποθάλαμος. Ο υποθάλαμος ενώνει την υπόφυση και τα επινεφρίδια για να σχηματίσει ένα τρίο γνωστό ως άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), ο οποίος διέπει μια πληθώρα ορμονικών δραστηριοτήτων στο σώμα και μπορεί να παίζει ρόλο και στην κατάθλιψη.

Όταν εμφανίζεται μια σωματική ή συναισθηματική απειλή, ο υποθάλαμος εκκρίνει την ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH), η οποία έχει την ιδιότητα να διεγείρει το σώμα. Οι ορμόνες είναι πολύπλοκες χημικές ουσίες που μεταφέρουν μηνύματα σε όργανα ή ομάδες κυττάρων σε όλο το σώμα και προκαλούν ορισμένες αποκρίσεις. Η κορτικοτροπίνη ακολουθεί μια οδό προς την υπόφυση, όπου διεγείρει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδικής ορμόνης (ACTH), η οποία πάλλεται και εμπεριέχεται στην κυκλοφορία του αίματός σας. Όταν η ACTH φτάσει στα επινεφρίδια, προκαλεί την απελευθέρωση κορτιζόλης.

Η ενίσχυση της κορτιζόλης προετοιμάζει το σώμα να πολεμήσει ή να φύγει. Η καρδιά χτυπά πιο γρήγορα - έως και πέντε φορές πιο γρήγορα από το κανονικό - και η αρτηριακή σας πίεση αυξάνεται. Η αναπνοή επιταχύνεται καθώς το σώμα παίρνει επιπλέον οξυγόνο. Οι αισθήσεις, όπως η όραση και η ακοή, εντείνονται και κάνουν το άτομο πιο προσεκτικό.

Η κορτικοτροπίνη (CRH) επηρεάζει επίσης τον εγκεφαλικό φλοιό, μέρος της αμυγδαλής και το εγκεφαλικό στέλεχος. Θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον συντονισμό των σκέψεων και των συμπεριφορών, των συναισθηματικών αντιδράσεων και των ακούσιων αντιδράσεων. Δουλεύοντας κατά μήκος μιας ποικιλίας νευρικών οδών, επηρεάζει τη συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών σε όλο τον εγκέφαλο. Επομένως, οι διαταραχές στα ορμονικά συστήματα μπορεί να επηρεάσουν τους νευροδιαβιβαστές και το αντίστροφο.

Κανονικά, ένας βρόχος ανάδρασης επιτρέπει στο σώμα να απενεργοποιήσει τις άμυνες «μάχης ή φυγής» όταν η απειλή περάσει. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ωστόσο, οι πύλες δεν



κλείνουν ποτέ σωστά και τα επίπεδα κορτιζόλης αυξάνονται πολύ συχνά ή απλώς παραμένουν υψηλά. Αυτό μπορεί να συμβάλει σε προβλήματα όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η καταστολή του ανοσοποιητικού, το άσθμα και πιθανώς η κατάθλιψη.

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα που έχουν κατάθλιψη ή έχουν δυσθυμία έχουν συνήθως αυξημένα επίπεδα CRH. Είναι γνωστό ότι τα αντικαταθλιπτικά και η ηλεκτροσπασμοθεραπεία μειώνουν αυτά τα υψηλά επίπεδα CRH. Καθώς τα επίπεδα της CRH επανέρχονται στο φυσιολογικό, τα καταθλιπτικά συμπτώματα υποχωρούν. Η έρευνα δείχνει επίσης ότι το τραύμα κατά την παιδική ηλικία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη λειτουργία του CRH και του άξονα HPA καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.

#### 5.5.1 Πρώιμες απώλειες και τραύματα

Υπάρχουν γεγονότα που χαράσσονται τόσο βαθιά στο άτομο μπορεί να έχουν μόνιμες συνέπειες, είτε σωματικές είτε συναισθηματικές. Έρευνες αναδεικνύουν ότι οι πρώιμες απώλειες και τα συναισθηματικά τραύματα μπορεί να κάνουν τα άτομα πιο ευάλωτα στην κατάθλιψη αργότερα στη ζωή τους.

Οι πρώιμες απώλειες, όπως ο θάνατος ενός γονέα ή η έλλειψη στοργής ενός αγαπημένου προσώπου, μπορεί να έχουν αντίκτυπο σε όλη τη ζωή ενός ατόμου, οδηγώντας το στην κατάθλιψη. Το πρώτο βήμα που θα πρέπει να κάνει το άτομο είναι να προσπαθήσει να κατανοήσει την πηγή του προβλήματος, ειδάλλως δεν είναι εύκολο να ξεπεράσει την κατάθλιψη.

Τα τραύματα είναι καταστάσεις που μπορεί επίσης να είναι ανεξίτηλα χαραγμένες ως αναμνήσεις. Μια ενδιαφέρουσα μελέτη στο *Journal of the American Medical Association* που έγινε ανάμεσα σε γυναίκες που είχαν κακοποιηθεί ως παιδιά και σε γυναίκες που δεν τους είχε συμβεί. Το αποτέλεσμα αυτής της έρευνας παρουσίασε ότι οι γυναίκες που ως παιδιά είχαν δεχθεί σεξουαλική ή σωματική κακοποίηση είχαν πιο ακραίες αντιδράσεις στο στρες εν συγκρίσει με τις γυναίκες που δεν είχαν δεχθεί κακοποίηση. Οι γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα των ορμονών του στρες (Αδρενοκορτικοτρόπος, κορτιζόλη) και είχαν πολλούς περισσότερους χτύπους καρδιάς κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μιας εργασίας υπό πίεση ή υπό άγχος. Παράδειγμα τέτοιων εργασιών είναι η λύση μαθηματικών εξισώσεων ή η ομιλία μπροστά σε κοινό.

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι το πρώιμο τραύμα προκαλεί ανεπαίσθητες αλλαγές στη λειτουργία του εγκεφάλου που ευθύνονται για συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους. Οι βασικές περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην απόκριση στο στρες μπορεί να αλλοιωθούν σε χημικό ή κυτταρικό επίπεδο. Οι αλλαγές μπορεί να περιλαμβάνουν διακυμάνσεις στη συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών ή βλάβη στα νευρικά κύτταρα. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί η σχέση μεταξύ του εγκεφάλου, του ψυχολογικού τραύματος και της κατάθλιψης.

#### 5.5.2 Ιατρικά προβλήματα

Ορισμένα ιατρικά προβλήματα συνδέονται με μόνιμες αλλά καιρίας σημασίας διαταραχές διάθεσης. Στην πραγματικότητα, φάρμακα ή λοιπές ιατρικές παθήσεις μπορεί να βρίσκονται στη ρίζα της καταθλιπτικής διαταραχής σε ποσοστό 10%-15%.

Μεταξύ των πιο γνωστών υπόπτων για την εμφάνιση καταθλιπτικής διαταραχής είναι δύο ανισορροπίες θυρεοειδικών ορμονών. Η περίσσεια θυρεοειδικής ορμόνης (υπερθυρεοειδισμός) μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα μανίας. Από την άλλη πλευρά, ο υποθυρεοειδισμός, μια κατάσταση κατά την οποία το σώμα σας παράγει πολύ λίγη θυρεοειδική ορμόνη, συχνά οδηγεί σε ψυχολογική εξάντληση.

Οι καρδιακές παθήσεις έχουν επίσης συνδεθεί με την κατάθλιψη, με έως και τους μισούς από τους επιζώντες καρδιακής προσβολής να αναφέρουν ότι αισθάνονται μελαγχολία. Η κατάθλιψη μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στους καρδιοπαθείς καθώς έχει συνδεθεί με βραδύτερη ανάρρωση, μελλοντικά καρδιαγγειακά προβλήματα και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου μέσα σε περίπου έξι μήνες.

Οι ακόλουθες ιατρικές καταστάσεις έχουν επίσης συσχετιστεί με κατάθλιψη και άλλες διαταραχές της διάθεσης:

- Εκφυλιστικές νευρολογικές καταστάσεις, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος του Πάρκινσον, η νόσος του Αλτσχάιμερ και η νόσος του Χάντινγκτον
- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Ορισμένες διατροφικές ελλείψεις, όπως η έλλειψη βιταμίνης B12

- Άλλες ενδοκρινικές διαταραχές, όπως προβλήματα με τους παραθυροειδείς ή τα επινεφρίδια που τους αναγκάζουν να παράγουν πολύ λίγη ή υπερβολική ποσότητα συγκεκριμένων ορμονών
- Ορισμένες ασθένειες του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως ο λύκος
- Ορισμένοι ιοί και άλλες λοιμώξεις, όπως η μονοπυρήνωση, η ηπατίτιδα και ο HIV
- Καρκίνος
- Στυτική δυσλειτουργία

Όταν εξετάζεται τη σύνδεση μεταξύ προβλημάτων υγείας και κατάθλιψης, ένα σημαντικό ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι ποιο ήρθε πρώτο, η ιατρική κατάσταση ή οι αλλαγές στη διάθεση. Είναι προφανές ότι το άγχος από κάποιες ασθένειες μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη. Σε άλλες περιπτώσεις, η κατάθλιψη προηγείται της ιατρικής ασθένειας και μπορεί ακόμη και να συμβάλει σε αυτήν. Για να διαπιστώσει εάν οι αλλαγές στη διάθεση εμφανίστηκαν μόνες τους ή ως αποτέλεσμα της ιατρικής ασθένειας, ένας γιατρός εξετάζει προσεκτικά το ιατρικό ιστορικό ενός ατόμου σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα μιας φυσικής εξέτασης.

Εάν η κατάθλιψη ή η μανία πηγάζει από ένα υποκείμενο ιατρικό πρόβλημα, οι αλλαγές στη διάθεση θα πρέπει να εξαφανιστούν μετά τη θεραπεία της ιατρικής κατάστασης. Εάν έχετε υποθυρεοειδισμό, για παράδειγμα, ο λήθαργος και η κατάθλιψη συχνά υποχωρούν μόλις η θεραπεία ρυθμίσει το επίπεδο της θυρεοειδικής ορμόνης στο αίμα σας. Σε πολλές περιπτώσεις, ωστόσο, η κατάθλιψη είναι ένα ανεξάρτητο πρόβλημα, πράγμα που σημαίνει ότι για να είναι επιτυχής, η θεραπεία πρέπει να αντιμετωπίζει άμεσα την κατάθλιψη.

### 5.5.3 Φάρμακα για την κατάθλιψη

Μερικές φορές, τα συμπτώματα της κατάθλιψης ή της μανίας είναι παρενέργεια ορισμένων φαρμάκων, όπως τα στεροειδή ή τα φάρμακα για την αρτηριακή πίεση.

Τα ακόλουθα σχετικά με τα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν την κατάθλιψη και τη διάθεση:

- ✓ Οι ερευνητές διαφωνούν σχετικά με το εάν μερικά από αυτά τα φάρμακα - όπως τα αντισυλληπτικά χάπια ή η προπρανολόλη - επηρεάζουν τη διάθεση αρκετά ώστε να είναι ένας σημαντικός παράγοντας.

- ✓ Τα περισσότερα άτομα που λαμβάνουν τα φάρμακα που αναφέρονται δεν θα παρουσιάσουν αλλαγές στη διάθεση, αν και το οικογενειακό ή προσωπικό ιστορικό κατάθλιψης μπορεί να σας κάνει πιο ευάλωτους σε μια τέτοια αλλαγή.
- ✓ Μερικά από τα φάρμακα προκαλούν συμπτώματα όπως αδιαθεσία (ένα γενικό αίσθημα αδιαθεσίας ή δυσφορίας) ή απώλεια όρεξης που μπορεί να εκληφθεί εσφαλμένα με κατάθλιψη.
- ✓ Ακόμα και με λήψη ενός από τα παραπάνω φάρμακα, η κατάθλιψη μπορεί να πηγάζει από άλλες πηγές.

Στο προηγούμενο κεφάλαιο εντυφήσαμε στην κατάθλιψη, στα αίτια και τα αποτελέσματα της. Ωστόσο, σε αυτό το κεφάλαιο ασχολούμαστε περισσότερο με τον κλάδο των Μηχανικών Η/Υ.

Όπως έχει αναφερθεί, στην παρούσα διπλωματική χρησιμοποιήθηκε data set από πείραμα που διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο του Κάνσας και μελετήθηκε η διαφορά εγκεφαλικών αντιδράσεων σε άτομα με και χωρίς κατάθλιψη όταν εκτίθενται σε διάφορα μουσικά και μη ερεθίσματα.

Παρακάτω παρουσιάζεται η σχετική έρευνα καθώς και τα αποτελέσματα και συμπεράσματα αυτής. Επίσης παρουσιάζονται τα δεδομένα που συλλέχθηκαν καθώς και ο τρόπος που η ερευνητική ομάδα τα διαχειρίστηκε ώστε να καταλήξει στα συμπεράσματα της.

## Κεφάλαιο 6 Πείραμα με Μουσικά και Μη Ερεθίσματα

### 6.1 Εισαγωγή

Η μουσική χρησιμοποιείται συχνά για τη ρύθμιση των συναισθημάτων και η ακρόαση ευχάριστη μουσικής ενεργοποιεί το ντοπαμινεργικό σύστημα στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου περιφερικού φλοιού (ACC). Ο τελευταίος, μαζί με το ραβδωτό σώμα αποτελούν μέρος του συναισθηματικού νευρικού κυκλώματος που εμπλέκεται στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Major Depression Disorder - MDD). Η παρούσα μελέτη χρησιμοποιεί λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) και ένα παράδειγμα συναισθηματικών μη μουσικών και μουσικών ερεθισμάτων για να εξετάσει πώς η νευρική επεξεργασία των συναισθηματικά προκλητικών ακουστικών ερεθισμάτων μεταβάλλεται εντός του ACC και του ραβδωτού σώματος στην κατάθλιψη. [25]

Το παρόν πείραμα σχεδιάστηκε, εκτελέστηκε και αναλύθηκε από την ομάδα των Rebecca J. Lepping, Ruth Ann Atchle, Evangelia Chrysikou, Laura E. Martin et al. στο Πανεπιστήμιο του Κάνσας. Στην ομάδα αυτή εντάχθηκαν άτομα από διάφορα τμήματα όπως αυτό της Ιατρικής Απεικόνισης, της Ψυχολογίας, της Μουσικής εκπαίδευσης και των Νευροεπιστημών. Στο πείραμα αυτό, συγκεντρώθηκαν 19 πάσχοντες από κατάθλιψη (MDD) και 20 συμμετέχοντες ελέγχου που δεν είχαν ποτέ κατάθλιψη (never depressed - ND). Τα υποκείμενα άκουσαν τυποποιημένα θετικά και αρνητικά συναισθηματικά μουσικά και μη μουσικά ερεθίσματα κατά τη σάρωση fMRI. Μετά τη σάρωση έδωσαν υποκειμενικές αξιολογήσεις δραστηριότητας και διέγερσης συμπληρώνοντας ένα ερωτηματολόγιο.

Το πείραμα παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, ιδιαίτερα στα αποτελέσματά του καθώς η επιρροή των μουσικών και μη ερεθισμάτων είναι φανερό και καταλήγει σε ένα γενικό και καθοριστικό συμπέρασμα, ότι τα αρνητικά ακουστικά ερεθίσματα επηρεάζουν αρνητικά τα άτομα με κατάθλιψη. Όμως αν μελετηθεί πρώτα το πείραμα και στο τέλος θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα.

## 6.2 Περιγραφή πειράματος

Η ρύθμιση των συναισθημάτων είναι μια σημαντική δεξιότητα για τη συναισθηματική υγεία και ευεξία. Η μουσική είναι ένας ισχυρός επαγωγέας συναισθημάτων και συχνά χρησιμοποιείται ως εργαλείο για τη ρύθμιση της συναισθηματικής κατάστασης. Άλλη μια χρήση της μουσικής είναι για το χειρισμό της διάθεσης σε κλινικά και εργαστηριακά περιβάλλοντα, καθώς και για την αλλαγή της διάθεσης στον πληθυσμό γενικότερα αλλά και ως στρατηγική αντιμετώπισης ειδικά στην κατάθλιψη. Οι φοιτητές που διαγνώστηκαν με κατάθλιψη και συμμετέχουν στο πείραμα αναφέρουν ότι χρησιμοποιούν μουσική για να μειώσουν το άγχος.

Μελέτες που εξετάζουν ευχάριστες μουσικές εμπειρίες έχουν συσχετίσει την απόλαυση της μουσικής με την ενεργοποίηση στο κοιλιακό ραβδωτο στρώμα και στην κοιλιακή καλυπτήρια περιοχή του εγκεφάλου, συγκεκριμένα στον επικλινή πυρήνα (NAc – Nucleus Accumbens). Η ακρόαση μουσικής μπορεί να λαμβάνεται ως επιβράβευση, επειδή μεσολαβεί στην απελευθέρωση ντοπαμίνης, έναν νευροδιαβιβαστή ανταμοιβής, μέσω του κοιλιακού καλυπτρικού δικτύου και του επικλινή πυρήνα (NAc). Στοιχεία που αποδεικνύουν άμεσα την απελευθέρωση ντοπαμίνης κατά τη διάρκεια ακρόασης μουσικής, βρέθηκαν πρόσφατα χρησιμοποιώντας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI).

Τα άτομα χωρίς καταθλιπτική διαταραχή εμφανίζουν, συνήθως, θετική προκατάληψη στις γνωστικές διαδικασίες τους, διαθέτουν περισσότερους πόρους προσοχής και τείνουν να θυμούνται θετικές παρά αρνητικές πληροφορίες. Ενώ η θετική προκατάληψη είναι τυπική, τα άτομα με κατάθλιψη δείχνουν μια γενική προκατάληψη προς τις αρνητικές πληροφορίες. Η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από δυσκολίες στη ρύθμιση των συναισθημάτων, οδηγώντας σε παρατεταμένο αρνητικό συναίσθημα και μειωμένη ανταπόκριση σε δραστηριότητες που απολάμβαναν προηγουμένως. Τα αρνητικά συναισθήματα μπορούν να προκύπτουν ως αποτέλεσμα της επιρρέπειας σε αρνητικές συναισθηματικές κλίσεις, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων αρνητικών γνωστικών διαδικασιών (προληπτικές τάσεις, στοχαστικός αναμνηρικός, αρνητικός αυτό-προσδιορισμός) που προέρχονται από διαταραγμένη εγκεφαλική δραστηριότητα.

Οι αρνητικές λέξεις επεξεργάζονται πιο εύκολα από άτομα με κατάθλιψη, όπως αποδεικνύεται από τους βραχύτερους χρόνους αντίδρασης και οι απαντήσεις σε θετικές λέξεις δεν προκαλούν ιδιαίτερη αντίδραση σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες ελέγχου. Ως συμμετέχοντες ελέγχου χαρακτηρίζονται οι συμμετέχοντες χωρίς καταθλιπτική διαταραχή (ND). Ωστόσο, η αρνητική δράση που παρατηρείται στο άκουσμα των αρνητικών λέξεων, μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε μη γλωσσικές ακουστικές πληροφορίες, όπως η μουσική. Εάν τα άτομα με κατάθλιψη δείχνουν μεροληψία για αρνητικά μουσικά ερεθίσματα – δηλαδή αυξανόμενες εγκεφαλικές αποκρίσεις ή περισσότερες αρνητικές βαθμολογίες σε συνδυασμό με τους συμμετέχοντες ελέγχου - θα ήταν απόδειξη ότι η κατάθλιψη συνεπάγεται γενική υπερευαίσθησία σε αρνητικές πληροφορίες που δεν περιορίζονται στο λεκτικό φάσμα. Οι συμμετέχοντες με MDD δείχνουν μειωμένες αντιδράσεις στο μεσοκοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό (ventromedial Prefrontal Cortex- vmPFC) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες ελέγχου, στο άκουσμα της αγαπημένης τους μουσικής, παρά τις βαθμολογίες απόλαυσης που βάλανε και οι δύο ομάδες, οι οποίες βαθμολογίες ήταν υψηλές.

Σύμφωνα με το Ορθολογικό Επιστημονικό Μεσολαβητικό Μοντέλο Μουσικοθεραπείας του Thaut, οι μη μουσικοί στόχοι της μουσικοθεραπείας επιτυγχάνονται μέσω της δράσης της μουσικής στις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με μη μουσικούς τομείς λειτουργίας. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να διασαφηνιστεί πως οι υποκείμενοι νευρικοί μηχανισμοί μπορεί να διαφέρουν για αυτούς τους δύο τύπους ερεθισμάτων, λεκτικά και μουσικά ερεθίσματα.

Ένα μεγάλο σύνολο ερευνών έχει εντοπίσει τον πρόσθιο φλοιό προσαγωγίου (anterior cingulate cortex - ACC) ως μια πρωτογενή περιοχή που εμπλέκεται στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD). Ο πρόσθιος φλοιός προσαγωγίου εμπλέκεται τόσο σε θετικά όσο και σε αρνητικά συναισθηματικά συστήματα καθώς λαμβάνει προβολές από ντοπαμινεργικούς νευρώνες στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και από γνωστική εισαγωγή από πάνω προς τα κάτω στον προμετωπιαίο φλοιό. Χρησιμεύει ως μεσολαβητής μεταξύ αισθητηριακών εισόδων μέσω του θαλάμου και εκτίμησης μέσω του προμετωπιαίου φλοιού και συμμετέχει στην παρακολούθηση για πολύ σημαντικές πληροφορίες. Εξαιτίας αυτού, το ACC εξυπηρετεί μια κρίσιμη λειτουργία στην εναλλαγή εργασιών, τον γνωστικό έλεγχο και τη συναισθηματική ενίσχυση και καταστολή.

## 6.3 Μέθοδοι και Υλικά

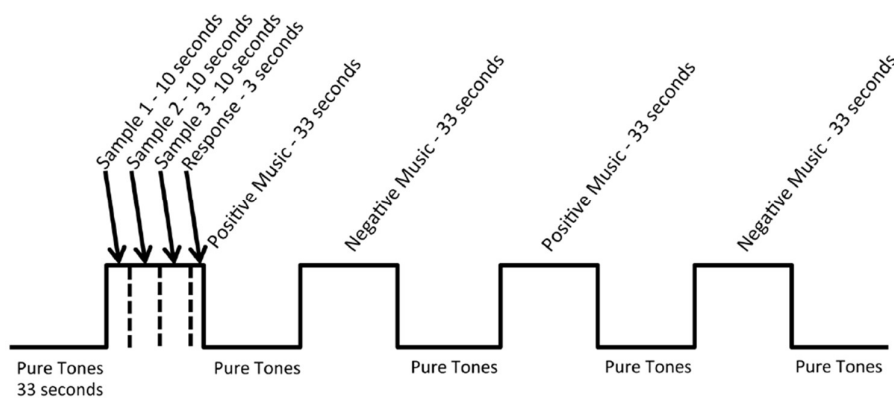
### 6.3.1 Συμμετέχοντες

Μη-Καταθλιπτικοί συμμετέχοντες: Οι ηλικίες των συμμετεχόντων κυμαίνονται μεταξύ 18-59 ετών, χωρίς ιστορικό κατάθλιψης ή άλλης ψυχιατρικής διαταραχής, που προσδιορίστηκε με τη χορήγηση της δομημένης κλινικής συνέντευξης για διαταραχές εγγεγραμμένες στο Ιατρικό Εγχειρίδιο Διαταραχών (DSM).

Καταθλιπτικοί συμμετέχοντες: Οι ηλικίες των συμμετεχόντων με κατάθλιψη, επίσης, κυμαίνονται μεταξύ 18-59 ετών. Όλοι οι συμμετέχοντες βίωναν ένα τρέχον καταθλιπτικό επεισόδιο τη στιγμή της σάρωσης όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα των σαρώσεων, επομένως, πιστεύουμε ότι οι μετρήσεις που λαμβάνονται από αυτό το δείγμα είναι αντιπροσωπευτικές της εμπειρίας κλινικά σημαντικών συμπτωμάτων κατάθλιψης που δεν έχουν βελτιωθεί από την τρέχουσα ή την προηγούμενη θεραπεία των συμμετεχόντων. Οι συμμετέχοντες δεν είχαν τρέχοντα ή προηγούμενα μανιακά επεισόδια, καμία αγχώδη διαταραχή και καμία τρέχουσα κατάχρηση ή εξάρτηση από το αλκοόλ.

### 6.3.2 Υλικά

Ερέθισμα: Συναισθηματικά υποβλητικά θετικά και αρνητικά μουσικά παραδείγματα από τη δυτική καλλιτεχνική μουσική και θετικά και αρνητικά μη μουσικά ερεθίσματα που επιλέχθηκαν από το σετ Διεθνούς Συναισθηματικού Ψηφιακού Ήχου (IADS) αναγνωρίστηκαν και επικυρώθηκαν μέσω μιας ξεχωριστής μελέτης αξιολόγησης με την οποία δεν θα ασχοληθούμε. Τα ηχητικά κλιπ πέρασαν από στάδια αξιολογήσεων ώστε να καταλήξουν στα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν (Εικόνα 16).



Εικόνα 16 Παράδειγμα ερεθισμάτων κατά τη διάρκεια του πειράματος. [26]



Ερωτηματολόγια: Στην πλειονότητα των πειραμάτων με fMRI δεδομένα, είναι αναγκαία η συμπλήρωση ερωτηματολογίου. Αυτό συμβαίνει διότι δεν πρόκειται για μελέτες που παρατηρούνται μόνο τα βιολογικά-φυσικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου αλλά και η συναισθηματική κατάσταση, η οποία αξιολογείται από τα εκάστοτε ερωτηματολόγια. Στο προκείμενο πείραμα, αξιολογήθηκε ο παράγοντας του άγχους με το Beck Anxiety Inventory (BAI). Αυτό το ερωτηματολόγιο απαρτίζεται από είκοσι μία ερωτήσεων αξιολογεί τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων άγχους την προηγούμενη εβδομάδα.

### 6.3.3 Διαδικασία

Μέθοδος fMRI: Το πείραμα έγινε σε μαγνητικό τομογράφο 3T. Για την πρόληψη θορύβου, τα κεφάλια των συμμετεχόντων ήταν ακινητοποιημένα με μαξιλάρια. Ακολουθώντας αυτοματοποιημένες διαδικασίες λήψης εικόνων ανίχνευσης για τη βελτιστοποίηση της ομοιογένειας πεδίου, ολοκληρώθηκε μια δομική σάρωση.

Προ-επεξεργασία: Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το AFNI (Analysis of Functional NeuroImages), ένα λογισμικό για το οποίο στο Παράρτημα υπάρχει η αναλυτική περιγραφή του και η χρήση του. Τα βήματα προεπεξεργασίας περιελάμβαναν τριγωνική διόρθωση κίνησης 3D, 3D χωρική εξομάλυνση στα 4 mm με φίλτρο Gauss και προσωρινή εξομάλυνση φίλτρου υψηλής διέλευσης. Οι εικόνες πέρασαν τη δειγματοληψία ξανά σε ανάλυση voxel 2,5 mm<sup>3</sup>.

## 6.4 Στατιστική ανάλυση

Οι χάρτες ενεργοποίησης αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας στατιστικές παραμετρικές μεθόδους που περιέχονται στο λογισμικό AFNI. Οι στατιστικές αντιθέσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης με το γενικό γραμμικό μοντέλο (GLM). Η μέθοδος της παλινδρόμησης, γενικότερα, χρησιμοποιείται ώστε να γίνει πρόβλεψη των τιμών μιας μεταβλητής μέσω της σχέσης της με μια άλλη μεταβλητή. Με την ανάλυση παλινδρόμησης, όπως χρησιμοποιείται και εδώ, εξετάζουμε τη σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών ώστε να καταλήξουμε στην πρόβλεψη όπως προαναφέρθηκε. Σε κάθε πρόβλημα παλινδρόμησης διακρίνονται δύο είδη μεταβλητών: οι ανεξάρτητες ή ερμηνευτικές και οι εξαρτημένες ή απόκρισης. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που αναπαριστούν τις πειραματικές συνθήκες ενδιαφέροντος,

μοντελοποιούνται με ένα φίλτρο αιμοδυναμικής απόκρισης και εισάγονται σε αλληπάλληλες παλινδρομήσεις χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο δύο σταδίων.

Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε (AFNI) χρησιμοποιεί δικές του εντολές και συναρτήσεις που κάνουν την επεξεργασία των δεδομένων πολύ πιο γρήγορη, περιορίζοντας όμως τις μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, στις διαθέσιμες.

Αφού συλλεχθούν τα δεδομένα, η μέθοδος ομαδοποίησης (clustering) που ακολουθήθηκε για την εκμαίευση αποτελεσμάτων είναι η Ανάλυση Συνδιακύμανσης (Analysis of Covariance, ANCOVA). Η ANCOVA συνδυάζει την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) με την παλινδρομική ανάλυση. Το πως λειτουργεί θα περιγραφεί συνοπτικά αναφέροντας πως σε πρώτο στάδιο ελέγχεται η επίδραση των συμμεταβλητών στην πρόβλεψη τιμών για τις εξαρτημένες μεταβλητές.

Τα βήματα που ακολουθούνται είναι: [26]

- Εκτέλεση μιας παλινδρόμησης μεταξύ των ανεξάρτητων και εξαρτημένων μεταβλητών.
- Προσδιορίζονται οι τιμές των αποτελεσμάτων.
- Εκτέλεση μιας ANOVA στο υπολιπόν data set.

Η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιείται κυρίως για διόρθωση των μέσων όρων εξαρτημένης μεταβλητής ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες, ανάλογα με την επίδραση της συμμεταβλητής στην εξαρτημένη μεταβλητή. [26] Από την παραπάνω μέθοδο προέκυψαν τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα για τα άτομα με και χωρίς κατάθλιψη.

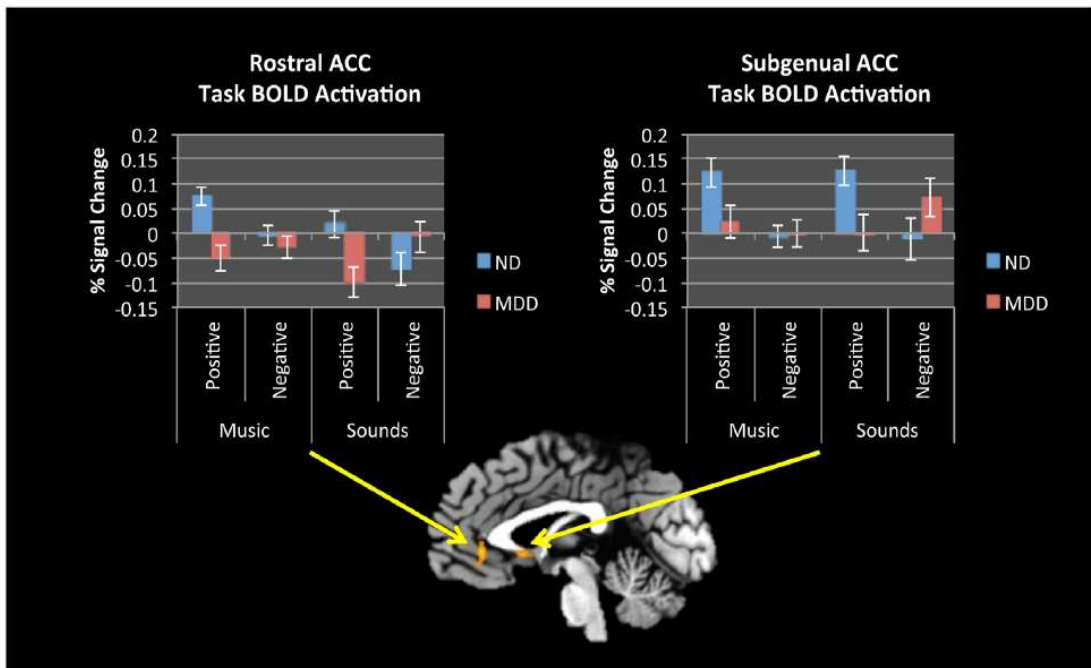
## **6.5 Αποτελέσματα και Συμπεράσματα**

Το πείραμα που παρακολουθήσαμε έδωσε απαντήσεις σε ερωτήματα που δεν είχαν ακόμη απαντηθεί. Μετά την εφαρμογή λοιπόν της ANCOVA προκύπτουν οι πίνακες συγκρίσεων ανάμεσα στα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί.

Συγκρίνοντας όλα τα θετικά με όλα τα αρνητικά ερεθίσματα (μουσικά και μη), βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων MDD και ND στον ραμφοειδή πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (rostral Anterior Cingulate Cortex – rACC), μέρος του εγκεφάλου με ρόλο στην επεξεργασία συναισθημάτων και ρύθμιση συμπεριφοράς. Οι συμμετέχοντες ND

φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη ενεργοποίηση (σε σύγκριση με τη φάση χάλασης), σε θετικά ερεθίσματα και να μειώνεται η ενεργοποίηση (σε σύγκριση με τη φάση χάλασης) σε όλα τα αρνητικά ερεθίσματα. Αντίθετα, οι συμμετέχοντες με κατάθλιψη δεν έδειξαν διαφορά από την φάση χάλασης και με αρνητική διέγερση, όμως σημειώθηκε σημαντική μείωση όταν ήταν εκτεθειμένοι σε θετικά ερεθίσματα (Εικόνα 16).

Υπήρχε επίσης μια σημαντική διαφορά της ομάδας στο sgACC (όπου συμβάλει στη ρύθμιση των συναισθημάτων), με τους συμμετέχοντες με ND να αυξάνουν την ενεργοποίηση από την έναρξη για θετικά ερεθίσματα χωρίς διαφορά από την αρχική σε αρνητικά ερεθίσματα, ενώ οι συμμετέχοντες με κατάθλιψη εμφάνισαν το αντίθετο μοτίβο. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην ομάδα στο ραβδωτό σώμα (Εικόνα 17).

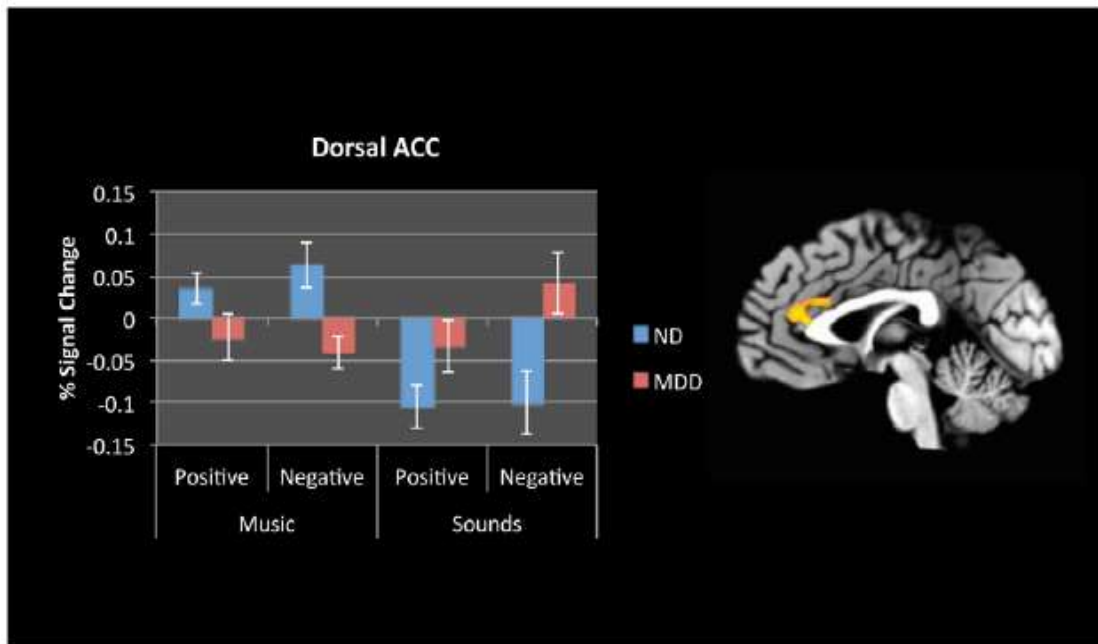


Εικόνα 17 Τα γραφήματα δείχνουν τη μέση ενεργοποίηση σε ολόκληρο το σύμπλεγμα. Οι γραμμές σφαλμάτων υποδηλώνουν τυπικό σφάλμα. [26]

Έπειτα, η επόμενη σύγκριση γίνεται στις ομάδες αλλά με βάση την ενεργοποίησή τους ανάλογα με τον τύπο των ερεθισμάτων. Οι συμμετέχοντες ND έδειξαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση στο ραχιαίο πρόσθιο φλοιό (dorsal Anterior Cingulate Cortex – dACC) (μέρος του εγκεφάλου που συντρέπει στο γνωστικό και κινητικό έλεγχο) σε μουσικά ερεθίσματα έναντι των μη μουσικών ερεθισμάτων. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες με κατάθλιψη είχαν

μεγαλύτερη ενεργοποίηση σε μη μουσικά ερεθίσματα σε σύγκριση με την αντίδραση σε μουσικά ερεθίσματα, με σχετικά μεγαλύτερη ενεργοποίηση σε αρνητικά μη μουσικά ερεθίσματα, λιγότερη ενεργοποίηση σε θετικά μη μουσικά ερεθίσματα, μετά θετική μουσική και τέλος αρνητική μουσική. (Εικόνα 17)

Και τέλος, η περιοχή του εγκεφάλου του κοιλιακού πρόσθιου φλοιού (ventral Anterior Cingulate Cortex – vACC) (μέρος του εγκεφάλου που αναλαμβάνει τις σύνθετες γνωστικές λειτουργίες, όπως η ενσυναίσθηση, ο έλεγχος των παρορμήσεων, το συναίσθημα και η λήψη αποφάσεων) έδειξε μεγαλύτερη ενεργοποίηση και στα δύο γκρουπ συμμετεχόντων όταν επρόκειτο για μουσικά ερεθίσματα. Οι συμμετέχοντες ND είχαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση σε θετικά έναντι αρνητικών μη μουσικών ερεθισμάτων, ενώ οι συμμετέχοντες MDD είχαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση σε αρνητικά έναντι θετικών μη μουσικών ερεθισμάτων (Εικόνα 18).



Εικόνα 18 Αποτελέσματα fMRI—Ομαδοποίηση ανά τύπο ερεθίσματος. [26]

Όλα τα παραπάνω συνοψίζονται στις εικόνες 17 και 18 ωστόσο στο επόμενο και τελευταίο κεφάλαιο συζητούνται τα συμπεράσματα συνοπτικά και παρουσιάζεται και μια άλλη οπτική για το συγκεκριμένο πείραμα καθώς και μελλοντικοί στόχοι.

## Κεφάλαιο 7 Συζήτηση

Το πείραμα του Πανεπιστημίου του Κάνσας που παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο δίνει μια ξεκάθαρη εικόνα των αντιδράσεων ατόμων με και χωρίς κατάθλιψη, σε μουσικά και μη ερεθίσματα. Η παραπάνω έρευνα συνδράμει στην κατανόηση και ίσως αργότερα της αντιμετώπισης της κατάθλιψης η οποία είναι ανθεκτική στη θεραπεία καθώς συνδέει τη διέγερση του sgACC με την αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Αν και η ενεργοποίηση που βρέθηκε σε αυτή τη μελέτη εκτείνεται πέρα από το sgACC, τότε ολόκληρο το ACC λαμβάνει προβολές από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του μεσεγκεφάλου (κοιλιακές περιοχές) και εμπλέκεται στη συναισθηματική λειτουργία στην κατάθλιψη. [26]

Στον απόηχο της εργασίας αυτής δόκιμο θα ήταν να ανακεφαλαιωθεί το βασικό συμπέρασμα του πειράματος, δηλαδή ότι τα άτομα με κατάθλιψη έδειξαν τόσο μια υποενεργοποίηση προς τα θετικά όσο και μια υπερενεργοποίηση προς τα αρνητικά ερεθίσματα.

Άλλο ένα συμπέρασμα είναι πως, σε υγιείς συμμετέχοντες, τα θετικά ακουστικά ερεθίσματα ενεργοποίησαν περιοχές του εγκεφάλου που επεξεργάζονται ανταμοιβή που εμπλέκονται στην κατάθλιψη. Είναι επίσης πιθανό τόσο η αρχική συναισθηματική απόκριση σε ένα ερέθισμα όσο και η αδυναμία διατήρησης της ενεργοποίησης του θετικού συναισθηματικού νευρικού κυκλώματος να οδηγήσουν σε επίμονη κατάθλιψη.

Όσων αφορά τις στατιστικές μεθόδους, σε άλλη περίπτωση προτείνεται η χρήση πιο σύνθετων πολυμεταβλητών μεθόδων στατιστικής ανάλυσης καθώς και διαφορετικοί αλγόριθμοι clustering. [26]

Το πιο σημαντικό κομμάτι όμως της παρούσας εργασίας είναι η γενική εμπλοκή της επιστημονικής προσέγγισης του θέματος της διπλωματικής, μπορεί να έχει αντίκτυπο σε μια τόσο κοινή πλέον νόσο όσο αυτή της κατάθλιψης. Δηλαδή πέραν του τεχνικού μέρους, υπάρχει και το ανθρωπιστικό μέρος. Αποτελέσματα σαν αυτά του παραπάνω πειράματος όσο και άλλων μελετών για τη συναισθηματική ανταπόκριση στην Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, μπορεί να οδηγήσουν σε πιο αποτελεσματικές και στοχευμένες θεραπείες. [21]

## 7.1 Μελλοντικοί Στόχοι

Η ανάλυση δεδομένων είναι κάτι που τα τελευταία χρόνια απασχολεί όλες τις επιστήμες όλων των κλάδων. Για τον παραπάνω λόγο, ο κλάδος των Μηχανικών Υπολογιστών έχει γίνει τόσο περιζήτητος, καθώς και άλλοι τεχνολογικοί τομείς οδηγούν μηχανικούς και επιστήμονες να ασχοληθούν ολοένα και περισσότερο με τη συλλογή, διαχείριση, ανάλυση, στατιστική δεδομένων (big data, data science, data analysis, statistical analysis etc). Έτσι και ο συνδυασμός του τεχνολογικού κλάδου με την ιατρική και τη βιολογία θα μπορούσε να αποφέρει επαναστατικά αποτελέσματα και πρόοδο και για τους δύο τομείς.

Σε μελλοντική ενασχόληση, θα ήταν δόκιμο να γραφεί αλγόριθμος που μπορεί να κάνει αναλόγως το classification ή το clustering σε δεδομένα fMRI. Οι γλώσσες που ενδείκνυνται για τη δημιουργία κώδικα αυτής της χρησιμότητας θα ήταν είτε το περιβάλλον της Matlab λόγω της μαθηματικής φύσεως του και των δυνατοτήτων του, είτε η Python λόγω της ευελιξίας που παρέχει. Εκ των δύο προαναφερθέντων μέσων θα ήταν προτιμότερη η Python, διότι η χρήση της μπορεί να γίνει ελεύθερα και χωρίς πληρωμή, πράγμα που επιτρέπει σε οποιονδήποτε θέλει να ασχοληθεί να μπορεί να έχει πρόσβαση στη χρήση της γλώσσας. Άλλο ένα χαρακτηριστικό είναι πως επειδή είναι open source μπορεί να συμβάλουν όλοι στο να αναπτύσσεται η γλώσσα με νέες μεθόδους, βιβλιοθήκες κτλ της επιτρέπουν την μεγάλη αύξηση των ανθρώπων που προτιμούν να χρησιμοποιούν Python σε όλο και περισσότερες διαφορετικές εφαρμογές.

Συνοψίζοντας, στους μελλοντικούς στόχους προσθέτω την υλοποίηση πειράματος με δεδομένα fMRI στα πλαίσια διδακτορικής διατριβής που θα περιλαμβάνει την ανάπτυξη μεθόδων στατιστικής ανάλυσης. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος των τόσων δυνατοτήτων έχει πολλά ακόμη ανεξερεύνητα κομμάτια. Οι μελλοντικοί στόχοι λοιπόν επικεντρώνονται στον συνδυασμό των προπτυχιακών μου γνώσεων με το ενδιαφέρον μου για την κατανόηση του εγκεφάλου και των δυνατοτήτων του.

## Βιβλιογραφία

- [1] I. Tsougos, *Advanced MR Neuroimaging: From Theory to Clinical Practice (Series in Medical Physics and Biomedical Engineering)*., CRC Press, 2018.
- [2] N. K. Logothetis, «What We Can Do and What We Cannot Do with fMRI.,» *Nature*, τόμ. 453, αρ. Reviews, p. pp. 869–78, 2008.
- [3] J. R. Sato και e. al., «Machine Learning Algorithm Accurately Detects fMRI Signature of Vulnerability to Major Depression.,» *Psychiatry Research, Elsevier*, τόμ. 233, αρ. Neuroimaging, p. 289–91, 2015.
- [4] G. Katti, S. A. Ara και A. Shireen, «Magnetic Resonance Imaging (MRI) – A Review,» *INTERNATIONAL JOURNAL OF DENTAL CLINICS*, τόμ. 3, pp. 65-70, 2011.
- [5] T. M. J. FitzGerald, G. Gruener και E. Mtui, *Κλινική νευροανατομία και νευροεπιστήμες*, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, 2011.
- [6] M. A. Brown και R. C. Semelka, *MRI Basic Principles and Applications*, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2003.
- [7] L. Pauling και C. D. Coryell, «The magnetic properties and structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin,» *CHEMISTRY: PAULING AND CORYELL*, τόμ. 22, αρ. Chemistry, pp. 210-216, 1936.
- [8] M. Beauregard, Jean-Maxime, S. Bergman, Y. Arzoumanian, G. Beaudoin, P. Bourgouin και E. Stip, «The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm,» *Clinical Neuroscience*, τόμ. 9, p. 3253–3258, 1998.
- [9] A. M. Blamire, S. Ogawa, K. Ugurbil, G. McCarthy, J. M. Ellermann, F. Hyder, Z. Rattner και R. G. Shulman, «Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging.,» *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, τόμ. 89, αρ. Neurobiology, pp. 11069-11073, 1992.
- [10] N. Σμυρνής, Ι. Μαλογιάννης, Ι. Ευδοκίμης, Μ. Παπαθανασίου, Α. Μαντάς, Π. Μπαράς, Δ. Κελέκης και Γ. Χριστοδούλου, «Ανάπτυξη μεθόδου της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας.,» *Ψυχιατρική*, τόμ. 16, αρ. Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία στην Ελλάδα, pp. 328-340, 2005.
- [11] M. A. Lindquist, «The Statistical Analysis of fMRI Data,» *Statistical Science*, τόμ. 23, pp. 439-464, 2008.

- [12] K. Friston, P. Jezzard και Turner, «Analysis of Functional MRI Time-Series,» *Human Brain Mapping*, τόμ. 1, pp. 153-171, 1994.
- [13] M. Behroozi, M. R. Daliri και H. Boyaci, «Statistical Analysis Methods for the fMRI Data,» *Basic and Clinical Neuroscience*, τόμ. 2, pp. 67-74, 2011.
- [14] K. J. Worsley, C. H. Liao, V. P. J. Aston, G. H. Duncan, F. Morales και A. C. Evans, «A General Statistical Analysis for fMRI Data,» *NeuroImage*, τόμ. 15, pp. 1-15, 2002.
- [15] R. L. Savoy, «History and Future Directions of human brain mapping and functional neuroimaging,» *Acta Psychologica, Elsevier*, τόμ. 107, αρ. Acta Psychologica, pp. 9-42, 2001.
- [16] N. A. Lazar, *The Statistical Analysis of Functional MRI Data*, New York: Springer, 2008.
- [17] M. J. McKeown, L. K. Hansen και T. J. Sejnowski, «Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise?,» *Current Opinion in Neurobiology*, τόμ. 13, αρ. 5, pp. 620-629, 2003.
- [18] V. D. Calhoun, J. Liu και T. Adali, «A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data,» *NeuroImage*, τόμ. 45, αρ. 1, pp. S163-S172, 2009.
- [19] D. J. Heeger και D. Ress, «What does fMRI tell us about neuronal activity?,» *NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE*, τόμ. 3, pp. 142-151, 2002.
- [20] A. M. Milne, M. Glenda M. MacQueen και G. B. Hall, «Abnormal hippocampal activation in patients with extensive history of major depression: an fMRI study,» *J Psychiatry Neurosci*, τόμ. 37, αρ. 1, pp. 28-36, 2012.
- [21] F. Coltrera, C. Junge και K. Leinwand, «Understanding Depression,» Harvard Medical School, Boston, 2008.
- [22] D. F. Swaab, A.-M. Bao και P. J. Lucassen, «The stress system in the human brain indepression and neurodegeneration,» *Ageing Research Reviews*, τόμ. 4, p. 141–194, 2005.
- [23] A.-M. Bao και D. F. Swaab, «The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center,» *IBRO Reports*, τόμ. 6, p. 45–53, 2019.
- [24] A. P. Association, *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*, Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.



- [25] S. L, F. C, B. M, A. CA και B. P., «Twin studies for the investigation of the relationships between genetic factors and brain abnormalities in bipolar disorder.,» *Epidemiol Psychiatr Sci.*, τόμ. 6, pp. 515-520, 2016.
- [26] R. J. Lepping, R. A. Atchley, E. Chrysikou, L. E. Martin, A. A. Clair, R. E. Ingram, W. K. Simmons και C. R. Savage, «Neural Processing of Emotional Musical and Nonmusical Stimuli in Depression,» *PLoS ONE*, τόμ. 11, αρ. 6, 2016.
- [27] S. SENN, «Testing for baselines balance in clinical trials,» *STATISTICS IN MEDICINE*, τόμ. 13, pp. 1715-1726, 1994.