ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΡΟΝΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

Τομέας Τηλεπικοινωνιών

«Μελέτη συσχέτισης της ενεργοποίησης πριν και μετά το ερέθισμα σε προκλητά δυναμικά και εφαρμογές στη διάγνωση της νόσου Alzheimer »

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πετάης Μιχαήλ

***Επιβλέπων*: Καθ. Μιχάλης Ζερβάκης**

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

.....	.....	.....
Καθ. Ζερβάκης Μ.	Καθ. Λιάβας Α.	Καθ. Καλαϊτζάκης Κ.

Χανιά, Ιανουάριος 2009

Μια εργασία που αφορά την ανάλυση του Ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος και πως αυτή διαφοροποιείται από τα υγιή άτομα, στα άτομα φορείς της νόσου Alzheimer.

Phan Luu

Electrical Geodesis, Inc

Copyright © Πετάης Μιχαήλ, 2008

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

.....

Πετάης Μιχαήλ,

Διπλωματούχος Ηλεκτρονικός Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Πολυτεχνείου Κρήτης.

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ..... V

ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... VII

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....IX

ΜΕΡΟΣ Α: ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

1

Εγκέφαλος και Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα-ΗΕΓ (Electroencephalography - EEG)

1.1. Εισαγωγή..... - 1 -

1.2. Ιστορικά Στοιχεία..... - 1 -

1.3. Στοιχεία εγκεφαλικής νευροφυσιολογίας ..... - 2 -

1.4. Η λειτουργία του Ηλεκτροεγκεφαλογράφου(ΗΕΓ)..... - 6 -

1.5. Οι ρυθμοί του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος. ..... - 8 -

1.6. Τεχνικά σφάλματα κατά τη λήψη Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (Artifacts) ..... - 12 -

1.6.1. Βασικοί τύποι τεχνικών σφαλμάτων..... - 12 -

1.6.2. Πηγές των κυριότερων τεχνικών σφαλμάτων και τρόποι αντιμετώπισής τους- 13 -

1.7. Συνεισφορά εργασίας..... - 15 -

ΜΕΡΟΣ Β: ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΣΗΜΑΤΟΣ

2

Εισαγωγικές έννοιες ..... - 21 -

2.1. Μοντέλο ..... - 21 -

2.2. Στοχαστικό μοντέλο..... - 21 -

2.3. Η έννοια του τυχαίου δείγματος ..... - 22 -

2.4. Βαθμοί Ελευθερίας μοντέλου και καταλοίπων (Degrees of Freedom - df) ..... - 23 -

2.5. Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων (Least Squares Method) ..... - 24 -

2.6. Ο εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων ..... - 25 -

2.7. Συσχέτιση & Παλινδρόμηση (Correlation & Regression) ..... - 27 -

2.7.1. Συσχέτιση δύο τ.μ ..... - 28 -

2.7.2. Ο συντελεστής συσχέτισης ρ (correlation coefficient $\rho = \hat{r} \equiv r$) ..... - 28 -

2.7.3. Σημειακή εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης ρ ..... - 29 -

2.7.4. Απλή Γραμμική Παλινδρόμηση (Simple Linear Regression) ..... - 31 -

2.7.5. Το πρόβλημα της γραμμικής παλινδρόμησης ..... - 32 -

2.7.6. Σημειακή εκτίμηση των παραμέτρων της γραμμικής παλινδρόμησης..... - 33 -

2.7.7. Σχέση του συντελεστή συσχέτισης r και παλινδρόμησης b ..... - 36 -

2.7.8. Η ερμηνευτική ικανότητα του μοντέλου-ένας άλλος τρόπος εκτίμησης του ..... συντελεστή προσδιορισμού (R^2) ..... - 37 -

2.8. Το Πρόβλημα του Τυφλού Διαχωρισμού Πηγών (BSS) και η Μέθοδος Ανάλυσης σε Ανεξάρτητες Συνιστώσες (ICA) ..... - 40 -

2.8.1. Αποθορυβοποίηση ΗΕΓ με χρήση Ανάλυσης Ανεξαρτήτων Συνιστωσών..... - 40 -

3

Περιγραφή των μεθόδων εξαγωγής των συνιστωσών P300 και N200 που χρησιμοποιήθηκαν

3.1. Τα Προκλητά δυναμικά του εγκεφάλου (Evoked Response Potentials-ERP) ..... - 45 -

3.2. Κατηγορίες των Προκλητών Δυναμικών ..... - 45 -

3.3. ICA-SINGLE TRIALS: “The analysis of Evoked Potentials Summary», Jervis B.W, and Belal S.Y, April 2006”..... - 54 -

3.4. ICA-CONSTRAINED TRIALS: ”Separation and Localization of auditory and visual R300 sources and their subcomponents Using Constrained Blind Source Separation”, Loukianos Spyrou, Min Jing, Saeid Sanei, Alex Sumich”. ..... - 61 -

3.5. ICA-CONCATENATED TRIALS ..... - 65 -

ΜΕΡΟΣ Γ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4

Μεταβαίνοντας από τη θεωρία στην πράξη

4.1. Τα πραγματικά, χωρίς επεξεργασία δεδομένα: “Real Data” ..... - 71 -

4.2. Πειραματική Διαδικασία ..... - 72 -

4.2.1. Βήμα 1: Διαχωρισμός του άλφα ρυθμού κατά την pre-stimulus περίοδο του ΗΕΓ σήματος και μέτρηση της RMS ενέργειας του. ..... - 73 -

4.2.2. Βήμα 2: Εντοπισμός των κορυφών P300 και N200 και μέτρηση των ..... χαρακτηριστικών amplitude και latency ..... - 74 -

4.2.3. Βήμα 3: Επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Υπολογισμός ευθείας παλινδρόμησης και συντελεστή συσχέτισης (correlation coefficient) ..... - 75 -

4.2.4. Βήμα 4: Εξαγωγή συμπερασμάτων με τη χρήση της συνάρτησης t-test ..... - 77 -

4.3. Αποτελέσματα ..... - 81 -

4.3.1. Alpha energy VS P300 ..... - 82 -

4.3.2. Alpha energy VS N200 ..... - 102 -

5

Παρατηρήσεις-Συμπεράσματα-Μελλοντική εργασία

Πίνακας 5.1: Alpha energy & P300 ..... - 120 -

Συμπεράσματα Πίνακα 5.1…….- 134 -

Πίνακας 5.2: Alpha energy & N200 ..... - 124 -

Συμπεράσματα Πίνακα 5.2……..- 137 -

Μελλοντική Εργασία……..……- 138 -

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ..... - 129 -

A

Το πολλαπλό Μοντέλο Παλινδρόμησης (Multiple Regression Model)

A.1. Εισαγωγή.....- 133 -

A.2. Το γραμμικό μοντέλο με μήτρες.....- 134 -

A.3. Η εκτίμηση των παραμέτρων με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Squares Method) .....- 135 -

A.4 Ο συντελεστής πολλαπλού προσδιορισμού και πολλαπλής συσχέτισης.....- 136 -

B

Ακραία σημεία των δεδομένων (Irregularities - Outliers)

B.1 Εισαγωγή.....- 137 -

B.2 Πηγές ακραίων σημείων (Source of Irregularities).....- 138 -

B.3 Τύποι ακραίων σημείων (Types of Extreme Case) ([7] page 344).....- 138 -

B.4 Ανίχνευση ακραίων σημείων (Detecting irregularities).....- 141 -

B.5 Ο αλγόριθμος εντοπισμού και αφαίρεσης των ακρότατων τιμών σε ψευδοκώδικα..- 144 -

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....- 145 -

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους με βοήθησαν και με στήριξαν καθόλη τη διάρκεια των προπτυχιακών μου σπουδών, ο κάθε ένας βέβαια με το δικό του μοναδικό τρόπο.

Πιο συγκεκριμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την δυνατότητα που μου προσέφερε να φτάσω σήμερα μέχρι εδώ.

Τους φίλους μου, που καταρχήν με δέχτηκαν σαν φίλο, καθώς και για όλες τις αναμνήσεις και τις ωραίες στιγμές που περάσαμε μαζί. Ειδικές ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στον φίλο και συμφοιτητή μου Δημήτρη Παπαϊλιόπουλο, για την καλοπροαίρετη βοήθεια που μου προσέφερε σε κάποια τηλεπικοινωνιακά ζητήματα.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου κύριο Ζερβάκη Μιχάλη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αλλά, και την ευκαιρία που μου έδωσε αναθέτοντας μου ένα θέμα του τομέα της Βιοϊατρικής, τομέας με τον οποίο ζήτησα και ήθελα πάρα πολύ να ασχοληθώ. Να ευχαριστήσω επίσης τον μεταπτυχιακό φοιτητή του τμήματος Κώστα Μιχαλόπουλο, τόσο για τις συμβουλές όσο και για την ωραία συνεργασία που είχαμε όλο αυτό τον καιρό.

Κλείνοντας θα ήθελα να αφιερώσω εξολοκλήρου την διπλωματική εργασία μου, στην γυναίκα μου Κυριακή και στα δύο αξιολάτρευτά μου παλικάρια Αντρέα και Κωνσταντίνο για τα αξέχαστα, γεμάτα ζωντάνια και χαρά διαλείμματα που μοιραστήκαμε, στις λύπες και στις χαρές που μας έκαναν πιο δυνατούς.

Κυριακή σε ευχαριστώ.

Οι μνήμες ποτέ δεν σβήνουν....
στον πατέρα μου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από έρευνες που έχουν γίνει στο παρελθόν, είναι γνωστή η επιρροή του ρυθμού άλφα (alpha band) στις διάφορες συνιστώσες του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος που προκαλούνται μετά από κάποιο εξωτερικό ερέθισμα. Το εξωτερικό ερέθισμα – πείραμα - στο οποίο έλαβαν μέρος τα άτομα στην εργασία αυτή ονομάζεται ***auditory oddball task***. Στο πείραμα αυτό τα άτομα ακούνε κάποιο ήχο συγκεκριμένης συχνότητας και πατάνε ένα διακόπτη. Οι χρόνοι έναρξης του ήχου και πατήματος του διακόπτη καταγράφονται ταυτόχρονα με την εγκεφαλική δραστηριότητα καθόλη τη διάρκεια του πειράματος το οποίο επαναλαμβάνεται πάρα πολλές φορές. Κάθε φορά που επαναλαμβάνεται το πείραμα αυτό καλείται και μια εποχή (epoch) ή μια δοκιμή (trial). Αυτή η μελέτη πραγματεύεται την συσχέτιση μεταξύ του δεκαδικού λογάριθμου (Log10) της RMS ενέργειας της άλφα μπάντας που εκτιμάται πριν από το ακουστικό αυτό ερέθισμα (pre-stimulus period), σε σχέση με το χρόνο εμφάνισης (latency) και το πλάτος (amplitude) των κορυφών P300 (θετική κορυφή που εμφανίζεται περίπου στα 300ms μετά το ερέθισμα) και N200 (αρνητική κορυφή που εμφανίζεται περίπου στα 200 ms μετά το ερέθισμα) σε ενήλικα άτομα με η χωρίς την νόσο Alzheimer. Εστιάζουμε την προσοχή μας στο ηλεκτροεγκεφαλικό σήμα που καταγράφεται από το ηλεκτρόδιο Cz στο οποίο κατευθυνθήκαμε βασισμένοι σε προηγούμενες σχετικές μελέτες. Για την εξαγωγή των συνιστωσών P300 και N200 χρησιμοποιούνται τέσσερις μέθοδοι. Η δύο πρώτες προέρχονται από το πανεπιστήμιο του *Sheffield*, ενώ οι άλλες δύο από το πανεπιστήμιο του *Cardiff* και το *Πολυτεχνείο Κρήτης*. Η πρώτη μέθοδος του πανεπιστημίου του *Sheffield* καλείται **'ICA-single trials all components'** ενώ η δεύτερη χωρίζει τα δεδομένα σε δύο σύνολα **'ICA-single trials positive components'** και **'ICA-single trials negative components'**. Η μέθοδος η οποία προέρχεται από το πανεπιστήμιο του *Cardiff* καλείτε **'ICA-constrained trials'** και η μέθοδος που προέρχεται από το *Πολυτεχνείο Κρήτης* καλείτε **'ICA-concatenated trials'**. Η μελέτη γίνεται τόσο στο αρχικό ηλεκτροεγκεφαλικό σήμα (without processing) που καταγράφεται από το ηλεκτρόδιο Cz (without processing) τόσο και στις συνιστώσες P300 και N200 που εξάγονται από την κάθε μέθοδο. Η συνεισφορά της εργασίας στην ευρύτερη επιστημονική κοινότητα, είναι τα αποτελέσματα που εξάγονται όσον αφορά την συσχέτιση του δεκαδικού λογάριθμου της RMS ενέργειας με το latency και amplitude των κορυφών P300 και N200 όχι απλός για το μέσο όρο των δοκιμών του πειράματος που λαμβάνουμε για κάθε άτομο (average response analysis) το οποίο έχει γίνει στο παρελθόν και που επαναλαμβάνεται και στην εργασία αυτή, αλλά για κάθε δοκιμή του πειράματος σε κάθε

άτομο (single trials analysis). Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την εργασία αυτή δείχνουν πως η ενέργεια (σε dB) του ρυθμού άλφα έχει μεγάλη συσχέτιση με το amplitude τόσο των συνιστωσών P300 όσο και των συνιστωσών N200 όπου αυτές εξάγονται. Αυτό είναι κάτι το οποίο ισχύει και σε ασθενής που φέρουν τη νόσο αλλά και σε υγιής ασθενής. Βέβαια, το πόσο ισχυρή εμφανίζεται αυτή η σχέση, από μέθοδο σε μέθοδο διαφέρει. Κρίνοντας τις μεθόδους από το βαθμό συσχέτισης καθώς και από την διαύγεια των αποτελεσμάτων που μας έδωσαν, πρώτη κατατάσσουμε την μέθοδο 'ICA-single trials positive components' για τα P300 και 'ICA-single trials negative components' για τα N200, έπειτα ακολουθεί η μέθοδος 'ICA-concatenated trials' από την οποία εξάγουμε ουσιαστικά τις κυριότερες συνιστώσες που απαρτίζουν το σήμα και στις οποίες ανιχνεύουμε τόσο P300 όσο και N200 και τελευταία ακολουθεί η μέθοδος 'ICA-constrained trials' από την οποία πήραμε συνιστώσες μονάχα για το συστατικό P300. Οι διαφορές μεταξύ των υγιών ασθενών από τους ασθενής που φέρουν τη νόσο, εστιάζονται κυρίως στο χρόνο εμφάνισης (latency) των κορυφώσεων P300 και N200, όπου, τα μεν P300 εμφανίζονται 30ms κατά μέσο όρο αργότερα στους ασθενής με Alzheimer, τα δε N200 εμφανίζονται 17ms κατά μέσο όρο αργότερα στους μη έχοντας την ασθένεια. Επιπροσθέτως παρατηρείτε και μια μικρή διαφορά ως προς την ενέργεια του άλφα ρυθμού στα συστατικά N200, όπου στους ασθενείς που δεν φέρουν την νόσο είναι κατά μέσο όρο 1.8dB μεγαλύτερη.

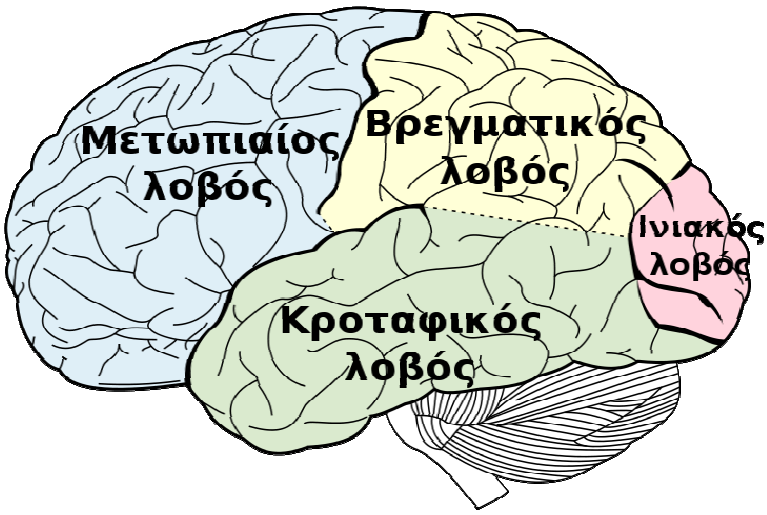
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Alzheimer

Αυτή η μέχρι σήμερα αθεράπευτη νόσος, φέρει το όνομά της από τον γερμανό ψυχίατρο Alois Alzheimer ο οποίος πρώτος περιέγραψε την ασθένεια το 1906. Τον τελευταίο αιώνα μετά το ενδιαφέρον που έδειξε για την πάθηση αυτή ο Dr.Alzheimer, η επιστημονική κοινότητα έκανε και συνεχίζει να κάνει πολλές ανακαλύψεις σχετικά με την νόσο αυτή. Σε γενικές γραμμές η διάγνωση της νόσου γίνεται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και σε άτομα νεαρότερης ηλικίας έως και 30 ετών. Το 2006 στατιστικές μελέτες οι οποίες έγιναν, έδειξαν πως 26.6 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως είναι φορείς αυτή της ανίατης θανατηφόρας νόσου ενώ, μέχρι το 2050 αναμένεται αυτό το νούμερο να τετραπλασιαστεί. [70,72]

Η νόσος του Alzheimer είναι μια διαταραχή του εγκεφάλου και αποτελεί την πιο κοινή μορφή παραφροσύνης στις μέρες μας. Ξεκινά από την περιοχή του κροταφικού λοβού και σταδιακά επεκτείνεται προς τον βρεγματικό λοβό και στη συνέχεια στον μετωπιαίο λοβό (σχήμα 1),

Σχήμα 1: *Οι λοβοί του εγκεφάλου (*el.wikipedia.org*)*

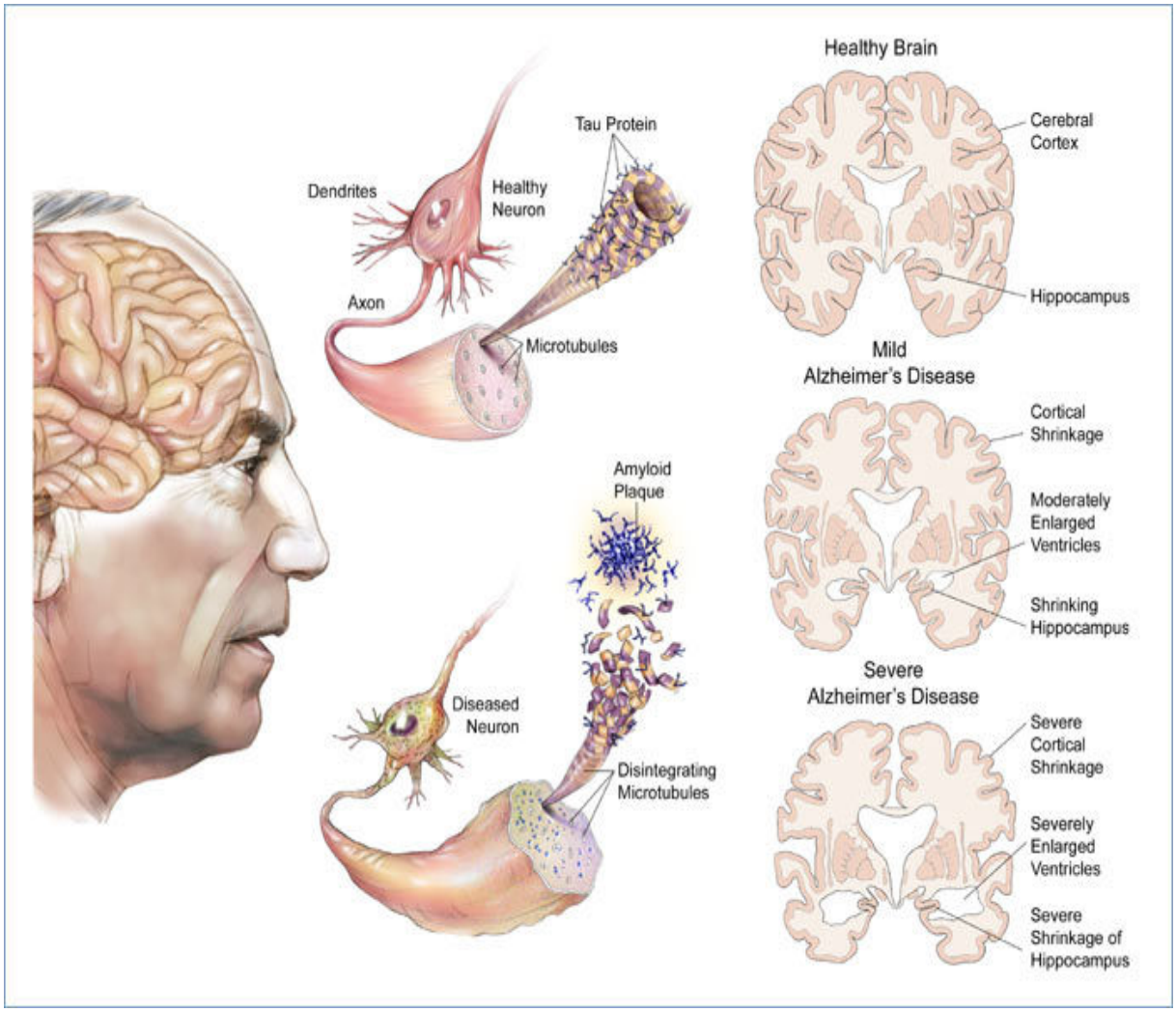


ενώ στο πέρασμα της καταστρέφονται τα νευρικά κύτταρα καθώς και οι συνδέσεις μεταξύ τους (σχήμα 2). Για την καταστροφή τόσο των νευρικών κυττάρων όσο και των συνδέσεων που υπάρχουν μεταξύ τους αλλά και γενικότερα για την εμφάνιση της νόσου του Alzheimer, υπεύθυνη είναι πρωτεΐνη β-αμυλοειδές και η τ-πρωτεΐνη οι οποίες συγκεντρώνονται σε μεγάλες ποσότητες στον ιππόκαμπο και στο φλοιό του εγκεφάλου. Η συνύπαρξη πρωτεΐνης β-αμυλοειδούς, τ-πρωτείνης και νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου είναι καταστροφική. Το β-αμυλοειδές εναποτίθεται κυρίως ανάμεσα στους νευρώνες δημιουργώντας τις χαρακτηριστικές πλάκες που εμφανίζονται στον εγκέφαλο των ασθενών με Αλτσχάιμερ καταστρέφοντας έτσι τις περιοχές των συνάψεων. Μπορεί να εμφανιστεί επίσης μέσα στα αγγεία αλλά και μέσα στα ίδια τα νευρικά κύτταρα, με γενικότερες καταστροφές στον εγκέφαλο και στην κυτταρική του δομή. Παράλληλα, η τ-πρωτεΐνη αρχίζει να εμφανίζει υπερφωσφορυλίωση, να λαμβάνει δηλαδή παραπάνω μόρια φωσφόρου από όσα συνήθως έχει. Έτσι, ενώ αποτελεί πολύ χρήσιμη πρωτεΐνη προκειμένου να διατηρείται η δομή των νευρικών κυττάρων σε φυσιολογική κατάσταση, όταν υπερφωσφορυλιώνεται «χαλάει» τη δομή των μικροσωληναρίων που υπάρχουν εντός των νευρικών κυττάρων με αποτέλεσμα να μην υπάρχει δυνατότητα κίνησης των διαφόρων ιόντων και πρωτεϊνών μέσα στα κύτταρα και αυτά τελικώς να πεθαίνουν. [70,72]

Αποτέλεσμα της καταστροφής αυτής είναι ο πάσχων να χάνει ημέρα με την ημέρα βασικές ικανότητες όπως η μνήμη, η σκέψη, η ομιλία, ο προσανατολισμός, η κρίση, ο έλεγχος της συμπεριφοράς και των αναστολών, επηρεάζοντας έτσι σοβαρά την εργασία, τα ενδιαφέροντα και την κοινωνική του ζωή. [74]

Το να αντιληφθούμε ότι κάποιος φέρει την νόσο του Alzheimer δεν είναι καθόλου εύκολο αφού η ασθένεια προσβάλλει τον ασθενή σταδιακά ενώ, η επιδείνωση της δεν γίνεται με γοργούς ρυθμούς. Σε γενικές γραμμές τα στάδια της νόσου σε σχέση με την μετάλλαξη της μορφής του εγκεφάλου είναι τρία και φαίνονται στο σχήμα 2 που ακολουθεί. Σε κάθε επόμενο στάδιο της νόσου παρατηρούμε όλο και μεγαλύτερη συρρίκνωση του εγκεφαλικού φλοιού και του ιππόκαμπου ο οποίος αποκολλάτε ολοένα και περισσότερο από την αρχική του θέση.

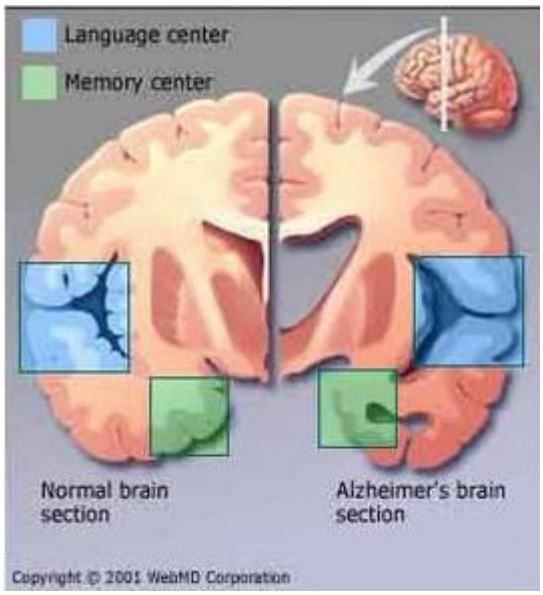
Σχήμα 2: *Καταστροφή νευρικών κυττάρων και συνάψεων καθώς και τα στάδια της νόσου (www.freewebs.com)*



Όπως ήδη γνωρίζουμε οι περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται κυρίως, είναι αυτές που σχετίζονται με την μνήμη και την ομιλία. Για να αντιληφθούμε καλύτερα την θέση των «επίμαχων» αυτών σημείων καθώς και την αλλοίωση που αυτά υφίστανται με την εξέλιξη της νόσου, τα σχήματα 3 και 4 ακολουθούν.

Σχήμα 3: *Ιππόκαμπος (www.freewebs.com)*

Σχήμα 4: *κέντρα μνήμης και ομιλίας (medgreece.gr)*



Συντονισμένες προσπάθειες ερευνητών ανά τον κόσμο δίνουν ελπίδα για «σύλληψη» και οριστική «καταδίκη» των αιτιών της νόσου του Alzheimer για την οποία ακόμα δεν έχει βρεθεί οριστική θεραπεία. Ήδη σήμερα τέσσερις θεραπείες κυκλοφορούν στη χώρα μας οι οποίες αρχικώς βελτιώνουν και στη συνέχεια σταθεροποιούν ως και για δύο χρόνια, σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία, την κατάσταση των ασθενών. Εφαρμόζονται παράλληλα και πολλές μη φαρμακευτικές θεραπευτικές μέθοδοι, οι οποίες αφορούν ασκήσεις μνήμης, προσοχής, λόγου, σώματος αλλά και διατήρησης της καλής ψυχικής υγείας, με τις οποίες παρατηρείται κάποια σταθεροποίηση της κατάστασης των ασθενών. [70,72]

Έχει ανακαλυφθεί ότι υπάρχει κληρονομική προδιάθεση για εμφάνιση της νόσου Αλτσχάιμερ. Υπάρχουν περίπου 200 μεταλλάξεις που αν κάποιος φέρει μία από αυτές σε ένα από τα χρωμοσώματα 1, 14 ή 21, τότε είναι σίγουρο ότι θα εμφανίσει Αλτσχάιμερ. Ωστόσο αυτές οι περιπτώσεις δεν αποτελούν ποσοστό μεγαλύτερο του 5% επί του συνόλου των κρουσμάτων. «Για το υπόλοιπο 95% των περιπτώσεων δεν έχουν ακόμη βρεθεί τα αίτια. Οι επιστημονική κοινότητα μέσα από τις έρευνες και τα συμπεράσματα που έχουν εξαχθεί μέχρι σήμερα εξεφράζει την αντίληψη ότι πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο η οποία οφείλεται τόσο σε γενετικά όσο και σε περιβαλλοντικά αίτια». [70]

Παλαιότερες μελέτες

Παλαιότερες μελέτες που έγιναν παρουσίασαν συσχέτιση ανάμεσα στις διάφορες μπάντες συχνοτήτων του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος που παρατηρούνται πριν από κάποιο ανώδυνο ακουστικό ή οπτικό ερέθισμα και των συνιστωσών του ERP, το οποίο είτε εξάχθηκε από το μέσο όρο όλων των δοκιμών ενός ατόμου (Barlow, 1960; Basar et al, 1984,1992,1998; Jasikuaitis and Hakerem, 1988; Kooi and Bagchi, 1964; Mecklinger et al, 1992; Robin et al, 1965) είτε για κάθε δοκιμή χωριστά (Barry et al., 2000; Basar and Stampfer, 1985; Basar et al., 1989; Brandt, 1997; Brandt and Jansen, 1991; Brandt et al., 1991; Jasikuaitisand Hakerem, 1998; Price, 1997; Rahn and Basar, 1993).

Διαχωρισμός της κάθε μπάντας του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος:

Σε πολλές εργασίες, για να αποσπαστεί η σχετική πληροφορία για μια ή περισσότερες από τις μπάντες (άλφα, θήτα, γάμμα, κ.λ.π) που παρατηρούνται στο ηλεκτροεγκεφαλικό σήμα (πλάτος, ισχύς, φάση, κυμματομορφή γενικότερα) πριν ή μετά από κάποιο ανώδυνο εξωτερικό ερέθισμα, χρησιμοποιήθηκαν χαμηλοπερατά φίλτρα (bandpass filter) (Barry et al. 2000; Brandt, 1997; Haig and Gordon, 1998a,b), ενώ σε κάποιες άλλες συμπεριλαμβανομένου και της εργασίας αυτής, χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές σχετικές με τον μετασχηματισμό Φουριέ (FFTs: Fast Fourier Transform) (Brandt and Jansen, 1991).

Γιατί επιλέξαμε την άλφα μπάντα σε σχέση με τα συστατικά P300 και N200?

Ίσως η συχνότητα που να έχει μελετηθεί περισσότερο γύρω από αυτό το αντικείμενο να είναι η άλφα μπάντα. Για παράδειγμα ο Barry και η ομάδα του το 2000, συμπέραναν ότι τα πλάτη τόσο των κορυφών N1P2 όσο και των κορυφών N2P3 τα οποία εξάγονται μέσο ενός ανώδυνου ακουστικού ερεθίσματος (auditory oddball paradigm), είναι ευθέως ανάλογα με το πλάτος της άλφα μπάντας που παρατηρείται πριν από το ερέθισμα – αυτές οι συνιστώσες είναι μεγαλύτερες όταν το ερέθισμα εμφανίζεται τη στιγμή που η άλφα μπάντα έχει υψηλό πλάτος. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν προηγούμενες ανακαλύψεις που έγιναν από την ομάδα του Brandt στις συνιστώσες N1P2 και από τους Jasikuaitis και Hakerem το 1998 με τη συνιστώσα P300.

Οι ταλαντώσεις ειδικά στην άλφα μπάντα που παρατηρούνται πριν το ερέθισμα επηρεάζουν το πλάτος των EPs ή των ERPs. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι όσο μικρότερη είναι η ενέργεια της άλφα μπάντας, τόσο μεγαλύτερο είναι το πλάτος των EPs ή των ERPs [14,17,38]. Το ίδιο επιβεβαιώθηκε ότι ισχύει και για την θήτα μπάντα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι αυτό δεν ισχύει όταν το εξωτερικό ερέθισμα είναι συσχετισμένο με συγκεκριμένες απαιτήσεις της προσοχής μας. Έχει αποδειχτεί ότι μια θετική συσχέτιση υπάρχει μεταξύ της ισχύς της άλφα μπάντας που παρατηρείται πριν από το ερέθισμα σε σχέση με το πλάτος της συνιστώσας N100 (negative at ~100ms) και P300 (positive at ~300ms) των ERPs που είναι συσχετισμένα με την αντίληψη της αίσθησης ενός «ξένου» ερεθίσματος (Intriligator and Polich, 1995, Basar et al., 1984, 1989, Jasikuaitis and Hakerem, 1988). [17]

Η σημαντική σχέση μεταξύ του πλάτους των άλφα ταλαντώσεων προ-ερεθίσματος σε σχέση με το πλάτος των EPs ή των ERPs δεν είναι κάτι που πρέπει να μας προκαλεί έκπληξη. Οι άλφα ταλαντώσεις επιδρούν στην ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητα στα άτομα κατά την χαλάρωση και απεικονίζουν χαρακτηριστικά της κατάστασης του εγκεφάλου τα οποία είναι σημαντικά σε σχέση με την διαδοχική επεξεργασία της πληροφορίας στον εγκεφαλικό φλοιό. Οι ρυθμοί άλφα είναι ισχυρά συσχετισμένοι με το επίπεδο προσοχής και την επεξεργασία της πληροφορίας που υπάρχει στον εγκεφαλικό φλοιό. Έχει επίσης αποδειχτεί, ότι μεταβάλλονται με διεργασίες σχετικές με αίσθηση, κίνηση και γνώση. Για αυτό λοιπόν το λόγο αύξηση ή μείωση της ισχύς της άλφα μπάντας φέρει ως αποτέλεσμα ενεργοποίηση ή αναστολή των αισθητήρων που είναι υπεύθυνοι για το συγκεκριμένο ερέθισμα. Αυτές οι ταλαντώσεις συνήθως κυμαίνονται από τα 6 μέχρι τα 13Hz και έχουν συσχετιστεί με διαφορετικές συναρτησιακές έννοιες σαν συνάρτηση υποσυχνοτήτων. Σε κάποιες μελέτες η άλφα μπάντα χωρίζεται σε 3 υποκατηγορίες: slow alpha1: 6-8.5Hz, normal alpha2: 8.5-10.5Hz, fast alpha3:10.5-13Hz ενώ σε κάποιες άλλες απλά σε δύο: slow alpha1: 7-10Hz, fast alpha2:10-13Hz ή slow alpha1: 8-10Hz, fast alpha2:10-12Hz. [17]

Το πλάτος των άλφα ταλαντώσεων χαμηλής συχνότητας (slow alpha 8-10Hz) έχει συσχετιστεί με την εστίαση της προσοχής, σε αντίθεση με το πλάτος των άλφα ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας (fast alpha 10-12Hz) το οποίο έχει συσχετιστεί με την κατανομή των γνωστικών μέσον σε συγκεκριμένες αισθητήριες μονάδες. Γενικότερα όσο μικρότερο είναι το

πλάτος των άλφα ρυθμών, τόσο καλύτερα μεταδίδεται η πληροφορία διαμέσου των αισθητοκινητήρων που υπάρχουν στον φλοιό του θαλάμου και τον εγκεφαλικό φλοιό.[1]

Κάποιοι άλλοι ερευνητές όπως ο Lesevre (1967) και οι Jansen and Brandt (1991) έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της γωνίας της φάσης της άλφα μπάντας την στιγμή του ερεθίσματος και της κορύφωσης του ERP που προκύπτει. Ένα σύνολο από συγγραφείς επίσης είχε περιγράψει παλαιότερα της επιδράσεις που έχει η άλφα μπάντα που παρατηρείται πριν το ερέθισμα πάνω στο ERP. Ακόμα ο ερευνητής Stampfer to 1988 είχε αναφέρει την αύξηση της ευθυγράμμισης στην φάση της άλφα κυμματομορφής με την χρονική στιγμή της έναρξης του ερεθίσματος, αλλά δεν συσχέτισε την αύξηση αυτή με την μέση τιμή του πλάτους των κυματώσεων που προέκυπταν. Η συσχέτιση έγινε αργότερα από τους Jansen and Brandt το 1991 αλλά με ένα οπτικό ερέθισμα αντί για ένα ακουστικό.

Το συστατικό P300 του ERP έχει επίσης σχετιστεί με διεργασίες σχετικές με την προσοχή και την μνήμη, μιας και το πλάτος του P300 αντανακλά την τοποθεσία των πηγών της προσοχής κατά τη διάρκεια επεξεργασίας της πληροφορίας .

Συγκεκριμένα για τους πάσχοντες από την ασθένεια του Alzheimer, ο Barry και η ομάδα του το έτος 2003b, έδειξε ότι το ERP με την μεγαλύτερη συσχέτιση στη ασθένεια αυτή είναι μια μεταγενέστερη, μειωμένη, σε πλάτος κορύφωση του συστατικού P300, κατά τη διάρκεια ενός ακουστικού, ανώδυνου ερεθίσματος (auditory oddball task). Άλλες, σχετικές επίσης μελέτες που έγιναν από τους Johnstone and Barry το 1996, τον Kemner και την ομάδα του το 1998, και τον Lazzaro και την ομάδα του το έτος 2001 υποστηρίζουν την παρατήρηση αυτή. Ωστόσο αυτή η ανακάλυψη δεν αναφέρεται συγκεκριμένα για τους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Alzheimer αλλά, προκύπτει από μια σειρά δυσλειτουργιών κατά το στάδιο της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας όπως έδειξε ο Frank και η ομάδα του το 1994 και οι Jeon και Polich το 2003.

---

[1] The amplitude of slow-frequency (8-10 Hz) alpha oscillations was related to attentional focus, whereas the amplitude of fast-frequency (10-12 Hz) alpha oscillations was related to cognitive resource allocation on specific sensory modalities. In general, lower is the amplitude of alpha rhythms, better is the information transfer ("gating") through sensorimotor thalamo-cortical and cortico-cortical pathways.

Επιπροσθέτως ο Basar και η ομάδα του το 1984 συμπέραναν πως το συστατικό N100 είναι συσχετισμένο με την δραστηριότητα της άλφα μπάντας και ... κορυφώσεις που εμφανίζονταν πέρα των 300ms είναι συσχετισμένες με την δραστηριότητα των θήτα και δέλτα συχνοτήτων. Επίσης, ο Basar και ο Stampfer το 1985 ανέφεραν πως οι διαδοχικές κορυφώσεις της άλφα μπάντας, φαίνεται να επηρεάζουν κατά μεγάλο ποσοστό την χρονική στιγμή εμφάνισης του συστατικού N100.

Γιατί η μελέτη του μέσου όρου δεν είναι αξιόπιστη

Οι ατέλειες της μελέτης του μέσου όρου είναι κάτι το διαισθητικά αλλά και μαθηματικά εμφανές. Συνήθως, τα δυναμικά που προκαλούνται από κάποιο συμβάν (Event-related potentials ERPs) έχουν παρατηρηθεί από το μέσο όρο που εξάγεται από όλες τις δοκιμές ενός ατόμου σε ένα συγκεκριμένο πείραμα, δηλαδή από τον μέσο όρο των αποκρίσεων του σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα. Το ERP παράγεται σε συνδυασμό με το συνεχές ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ-EEG), το οποίο εκλαμβάνεται από τους ερευνητές ως θόρυβος μη συσχετιζόμενος με το ερέθισμα (neural activity unrelated to the event), και ο οποίος αποτελεί ένα πρόβλημα το οποίο ελαχιστοποιείται κατά την διεξαγωγή του μέσου όρου.

Ωστόσο, πριν από τρείς δεκαετίες περίπου ο ερευνητής Basar (1980) δήλωσε ξεκάθαρα πως η ιδιαιτερότητα της αυτοταλάντωσης του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος δεν πρέπει να αγνοείτε παίρνοντας απλός το μέσο όρο από την αυτοφυή ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητα και να την αμφισβητούμε ή να την συζητούμε γενικότερα σαν και είναι σημαντικό στα φυσικά συστήματα να επαληθεύουμε ή να αποδεικνύουμε τις προϋποθέσεις του συστήματος την στιγμή της διέγερσης, αυτό πρέπει να γίνει με δυναμική ανάλυση των ERPs [2].

Η εξαγωγή του μέσου όρου γενικά, χρησιμοποιείται για να αυξάνεται ο λόγος του σήματος ως προς το θόρυβο (SNR: signal to noise ratio) της πολύ μικρής σχετικής με το ερέθισμα απόκρισης που εμφανίζεται και που είναι κρυμμένη-αναμειγμένη με την υπόλοιπη

---

[2] … the self-oscillatory character of the brain`s electrical activity should not be ignored by simply averaging out the spontaneous EEG activity, and argued that, just as it is important in physical systems to establish the conditions of the system at the time of excitation, this should be done with the dynamic analysis of ERPs.

ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητα (background EEG activity). Το πρόβλημα έγκειται στο γεγονός ότι το τελικό ERP είναι απλός ένας μέσος όρος ο οποίος υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να μην αντιπροσωπεύει στην πραγματικότητα καμία μεμονωμένη απόκριση (single trial) [3]. Υπάρχουν όλο και περισσότερες καταθέσεις που υποστηρίζουν ότι η μελέτη του μέσου όρου δεν μας δίνει καλή εκτίμηση όσον αφορά την απόκριση από δοκιμή σε δοκιμή η οποία απόκριση εμφανίζεται να είναι εξαιρετικά μεταβλητή (Anderson et al., 1991; Basar, 1980; Ford et al., 1994; Stampfer and Basar, 1985). Οι επισημάνσεις αυτές πάνω στις συνηθισμένες μεθόδους εξαγωγής των ERPs οδήγησαν τους ερευνητές στην εξερεύνηση νέων μεθόδων εξέτασης και ερμήνευσης των ERPs.

Συσχέτιση αποτελεσμάτων

Σχετικά αποτελέσματα από προηγούμενες μελέτες τα οποία περιμένουμε να παρατηρήσουμε και στην εργασία αυτή:

- Το πλάτος των ERPs είναι μικρότερο στους ασθενείς με Alzheimer (Alexander et al, 2008).
- Οι ασθενείς με Alzheimer έχουν μικρότερη δραστηριότητα στο συστατικό P300 κατά τη διάρκεια ενός ανώδυνου ακουστικού ερεθίσματος (Alexander et al, 2008).
- Γενικά οι ασθενείς με Alzheimer παρουσίασαν μικρότερη δραστηριότητα στις κυματομορφές του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος. Αυτές οι μικρότερες σε δραστηριότητα κυματώσεις κατά τη διάρκεια ενός ανώδυνου ακουστικού ερεθίσματος αποδείχτηκε ότι συσχετίζονται με μικρότερα πλάτη των συστατικών P300 στα υγιή άτομα (Alexander et al, 2008). Για αυτό λοιπόν το λόγο, η μικρότερη αυτή δραστηριότητα που παρατηρείτε, μπορεί να σχετιστεί με προηγούμενες ανακαλύψεις

[3] Averaging is generally used to increase the signal: noise ratio of the small stimulus-related response hidden in the background EEG activity. The problem is that the resultant ERP is simply an average, which may not be truly representative of the actual response from any single event. There is increasing evidence to suggest that the average does not provide a good estimate of the trial-to-trial response, which appears to be highly variable (Anderson et al., 1991; Basar, 1980; Ford et al., 1994; Stampfer and Basar, 1985).

όπου παρατηρήθηκε μείωση του συστατικού P300 κατά τη διάρκεια ενός ανώδυνου ακουστικού ερεθίσματος (Johnstone and Barry, 1996; Kemner et al., 1998; Lazzaro et al., 2001).

- Το πλάτος του συστατικού P300 αυξάνεται με την αύξηση της δραστηριότητας της φασματικής ισχύος του ρυθμού άλφα (Yordanova J., Kolev V., Polich J., 2001).
- Ο χρόνος εμφάνισης του συστατικού P300 είναι συσχετισμένος με την συχνότητα του άλφα ρυθμού (Intriligator & Polich, 1994, 1995; Polich 1997b).
- Το συστατικό P300 έχει αναφερθεί από τους Donchin and Coles το 1988 ότι είναι συναρτησιακά συσχετισμένο με τις ταλαντώσεις του ρυθμού άλφα.
- Κατά την διαδικασία ενός ανώδυνου ακουστικού ερεθίσματος, οι Intriligator και Polich το 1995, ανέφεραν πως μεγαλύτερη ισχύς του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος αντιστοιχεί σε μεγαλύτερα πλάτη των συστατικών P300 και N100 ειδικά στην άλφα μπάντα.

Σημαντικότητα

Τα αποτελέσματα μας βοηθούν να κατανοήσουμε τη γέννηση του ERP, υποδεικνύοντάς μας έτσι τη σημαντικότητα της δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της στιγμιαίας δραστηριότητας του ΗΕΓ και της επεξεργασίας του ερεθίσματος που απεικονίζεται στο ERP και πως αυτή διαφοροποιείται από τα υγιή άτομα, στα άτομα που είναι φορείς της νόσου του Alzheimer.

ΜΕΡΟΣ Α

ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

1

Εγκέφαλος και Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα-ΗΕΓ (Electroencephalography - EEG)

1.1. Εισαγωγή

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελεί χωρίς αμφιβολία, το πλέον πολύπλοκο δημιούργημα της φύσης. Προϊόν βιολογικής εξέλιξης εκατομμυρίων ετών, αυτή η μικρή μάζα της τάξεως του 1,5Kg εμπεριέχει ένα εξαιρετικά πολυσύνθετο δίκτυο κυττάρων, οι λειτουργίες του οποίου είναι υπεύθυνες για τη λειτουργία των σκέψεων, της μνήμης, τον έλεγχο των δραστηριοτήτων του σώματος και των συναισθημάτων. Αυτό το έργο επιτελείται από τους περίπου 10^{10} νευρώνες του εγκεφάλου, οι οποίοι συναντιούνται μεταξύ τους σε 10^{14} ως 10^{15} σημεία. Η συνολική ανωτερότητα του εγκεφάλου, ως προς οποιαδήποτε υπολογιστική μηχανή έχει κατασκευαστεί ως σήμερα είναι προφανής. Η έρευνα για την κατανόηση των μηχανισμών λειτουργίας του αποτελεί τιτάνιο έργο και μέχρι σήμερα το ποσοστό της άγνοιάς μας είναι συντριπτικά μεγαλύτερο από την ποσότητα των γνώσεων που αποκτήθηκαν εδώ τα τελευταία 150 χρόνια. Χωρίς υπερβολή, το πεδίο φαίνεται απέραντο και η πρόοδος των ανακαλύψεων της τελευταίας τριακονταετίας μας ωθεί σε νέες ανεξερεύνητες περιοχές.[65]

1.2. Ιστορικά Στοιχεία

Στην περίπτωση του νευρικού συστήματος, στο οποίο ο εγκέφαλος ανήκει, η ιατρική έρευνα από πολύ νωρίς συνδέθηκε με τη μελέτη των ηλεκτρικών φαινομένων που εμφανίζονται κατά τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων. Το 1791 ο Galvani δημοσίευσε την ιδέα ότι τα «νεύρα» περιέχουν μία εγγενή μορφή ηλεκτρισμού. Το 1848 ο Du Bois - Reymond ανακάλυψε ότι η δραστηριότητα των περιφερειακών νεύρων συνοδευόταν από μετρήσιμες μεταβολές του ηλεκτρικού δυναμικού. Αυτό έδωσε ώθηση στην επιστημονική

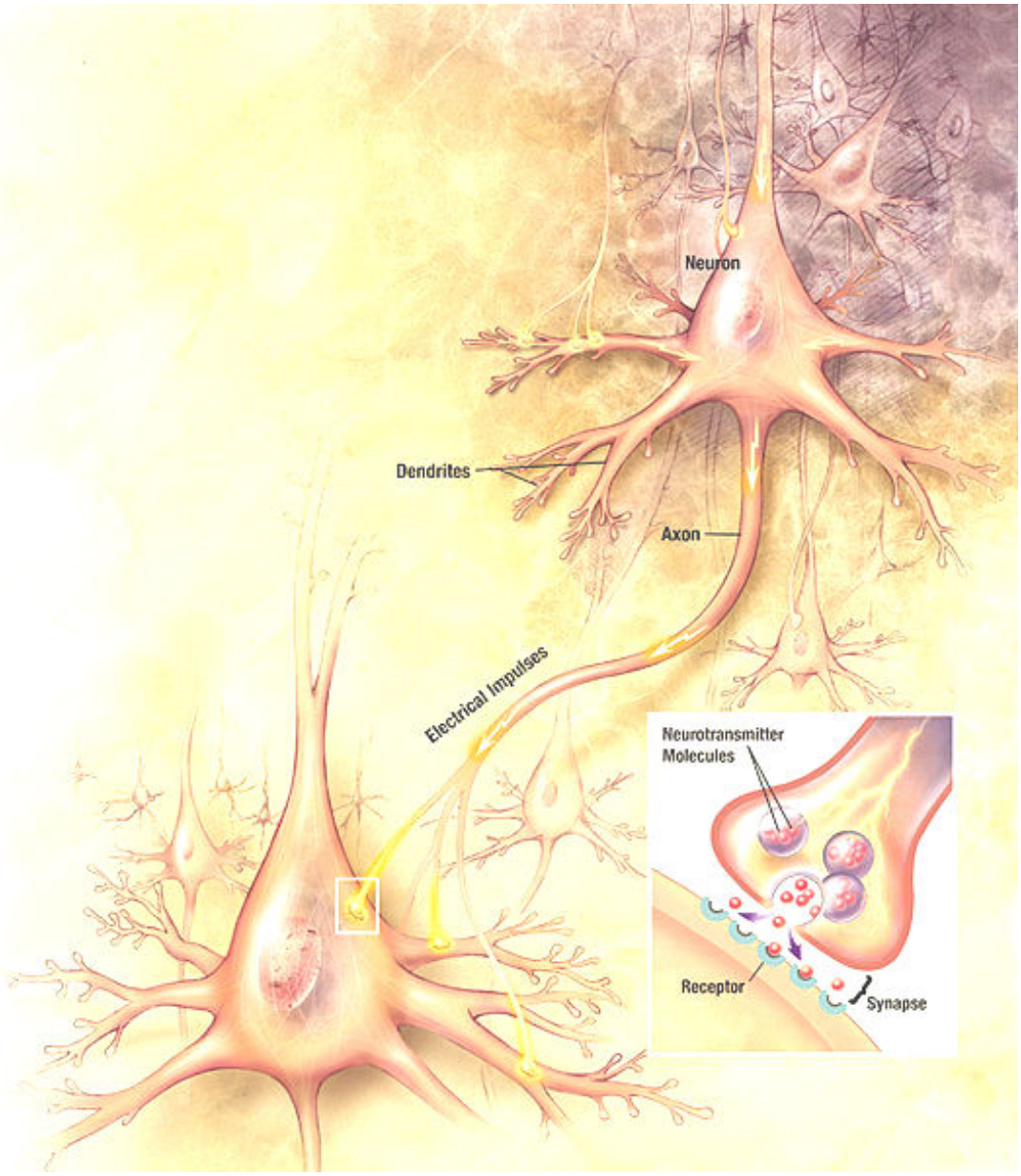
κοινότητα να ερευνήσει για μεταβολές της ηλεκτρικής δραστηριότητας οι οποίες θα οφείλονταν στο νευρικό σύστημα και θα ήταν ενδεικτικές της λειτουργίας του. Ήδη, το 1877 ο R.Catton είχε δείξει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ εξωτερικών ερεθισμάτων και ηλεκτρικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο κουνελιών και πιθήκων. Ανέφερε μάλιστα ότι ήταν δυνατή η καταγραφή ασθενών ρευμάτων από ηλεκτρόδια στη δερματική επιφάνεια του κεφαλιού τους. Η πρώτη εμπεριστατωμένη αναφορά για τη μέτρηση διαφορών δυναμικού από την εξωτερική επιφάνεια του ανθρώπινου κεφαλιού προέρχεται από τον Hans Berger το 1929, γεγονός το οποίο οριοθετεί την έναρξη της μελέτης των λειτουργιών του εγκεφάλου μέσω του Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ).[65]

1.3. Στοιχεία εγκεφαλικής νευροφυσιολογίας

Στην ενότητα αυτή γίνεται μια απλή επισκόπηση όσον αναφορά τον τρόπο λειτουργίας του εγκεφάλου, που σκοπό έχει να αντιληφθεί ο αναγνώστης την πηγή των δεδομένων αυτής της εργασίας (δυναμικά πεδία που δημιουργούνται) έστω και αμυδρά, αφού, η αναλυτική παρουσίαση της εγκεφαλικής νευροφυσιολογίας δεν είναι στα πλαίσια της εργασίας αυτής.

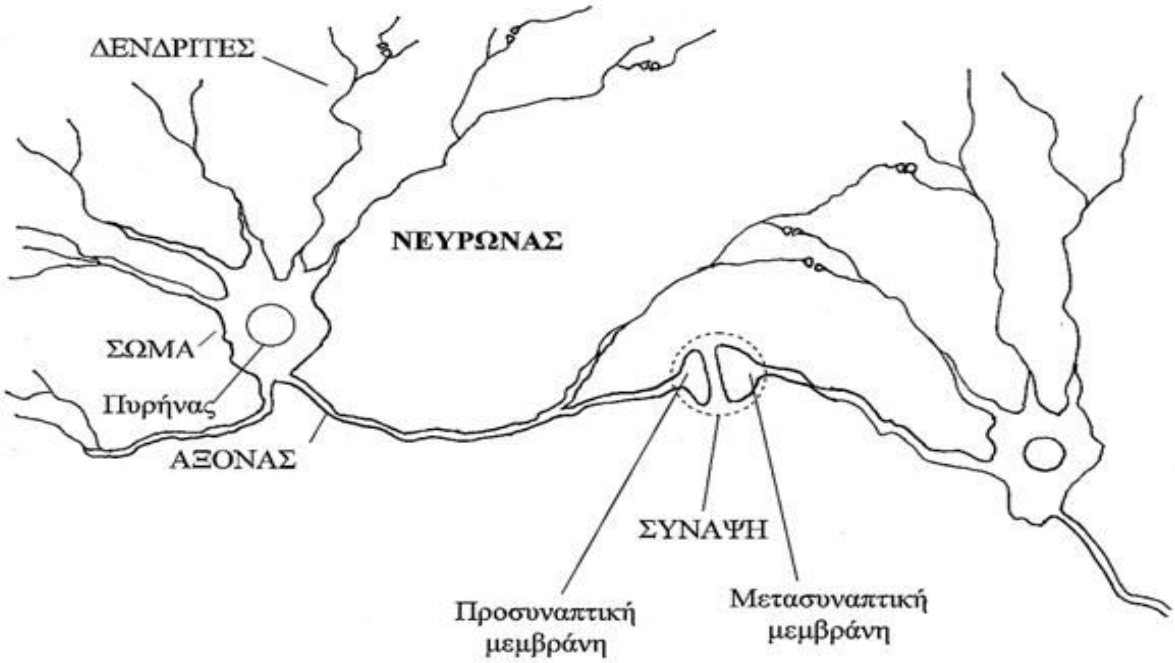
Στο σχήμα 1.3.1 και 1.3.2 που ακολουθεί, φαίνονται τα βασικά στοιχεία των νευρώνων-νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου με τους δενδρίτες, τους άξονες και τις συνάψεις. Όπως προανέφερα δεν θα αναλύσουμε λεπτομερώς την εργασία του κάθε τμήματος στον νευρώνα, ενώ την προσοχή μας θα εστιάσουμε στον τρόπο με τον οποίο δημιουργούνται διαφορές δυναμικού τις οποίες εμείς μετράμε και έπειτα επεξεργαζόμαστε.

Σχήμα 1.3.1: *Σχηματική αναπαράσταση νευρώνων (*www.nia.nih.gov*)*



Ένας νευρώνας, αποτελείται από το σώμα, τον πυρήνα, τον άξονα τους δενδρίτες και την προ/μετά συναπτική μεμβράνη. Η γενικότερη λειτουργία του νευρώνα έχει να κάνει με την μετάδοση ηλεκτρικών σημάτων. Τα ηλεκτρικά αυτά σήματα είναι αέναα και δεν διακόπτονται ακόμα και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Πηγή τους μπορεί να είναι οποιαδήποτε εργασία του ανθρώπινου σώματος απαιτεί σκέψη, δηλαδή τα πάντα. Με οτιδήποτε κάνουμε, σκεφτόμαστε, ονειρευόμαστε, στέλνουμε ηλεκτρικά σήματα τα οποία ταξιδεύουν από τον ένα νευρώνα στον άλλο με ηλεκτροχημικές επιδράσεις, με σκοπό την εκτέλεση κάποιας εντολής.

Σχήμα 1.3.2: *Σχηματική αναπαράσταση νευρώνων και το σημείο της σύναψης [63]*

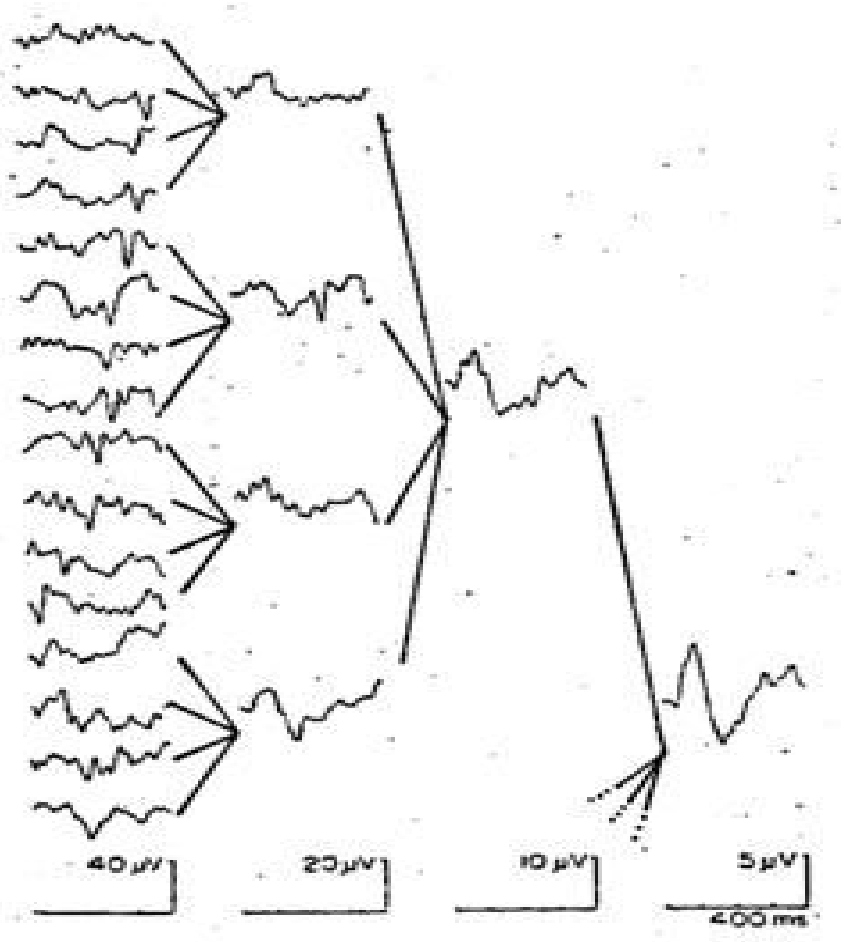


Τα ηλεκτρικά σήματα που δημιουργούνται μεταδίδονται από τον ένα νευρώνα στον άλλο διαμέσου της μεμβράνης που περικλείει τον κάθε νευρώνα, στο σημείο της σύναψης. Οι δενδρίτες συλλέγουν τα ηλεκτρικά σήματα που μπορεί να προέρχονται από γειτονικούς ή απομακρυσμένους νευρώνες, τα στέλνουν στο σώμα του νευρώνα όπου και «αθροίζονται». Έπειτα, μέσο του νευροάξονα, οδηγούνται στην προσυναπτική μεμβράνη και από εκεί διαμέσου της μεμβράνης που χωρίζει την προ-συναπτική μεμβράνη με την μετά-συναπτική μεμβράνη, μεταβαίνουν με την βοήθεια ηλεκτροχημικών επιδράσεων προς την μετά-συναπτική μεμβράνη. Ηλεκτρικά σήματα επίσης μεταβαίνουν από νευρώνα σε νευρώνα και διαμέσο συνάψεων που αναπτύσσονται μεταξύ δενδριτών διαφορετικών νευρώνων όπως φαίνεται και στο σχήμα.

Σε κάθε περιοχή του εγκεφάλου στην οποία εμείς εφάπτουμε ένα ηλεκτρόδιο, απαντώνται εκατομμύρια νευρώνες. Κάθε ηλεκτρόδιο δηλαδή, καταγράφει όχι μόνο τις ηλεκτροχημικές αλλαγές (οι οποίες τελικά προκαλούν τις διαφορές δυναμικού τις οποίες εμείς μετράμε) για ένα μόνο νευρώνα αλλά για πάρα πολλούς. Ο ηλεκτροεγκεφαλογράφος λοιπόν από ένα

ηλεκτρόδιο, παίρνει ένα μέσο όρο της συνολικής δραστηριότητας της περιοχής στην οποία εφάπτεται όπως φαίνεται και στο σχήμα 1.3.3. Αυτός ο μέσος όρος ανά περιοχή που ανιχνεύεται από κάθε ένα ηλεκτρόδιο-απαγωγή, είναι αυτό που ονομάζουμε εγκεφαλική λειτουργία ή εγκεφαλική δραστηριότητα και είναι αυτό ακριβώς που έχουν στα χέρια τους όλοι οι επιστήμονες που ερευνούν αυτή τη γνωστική περιοχή.

Σχήμα 1.3.3: *Η εξαγωγή του μέσου όρου. Η τελική καμπύλη δεξιά προκύπτει ως μέσος όρος 64 καταγραφών δυναμικού από την ίδια απαγωγή-ηλεκτρόδιο. Σε κάθε επίπεδο επεξεργασίας η κλίμακα του πλάτους του δυναμικού μεταβάλλεται* [63]

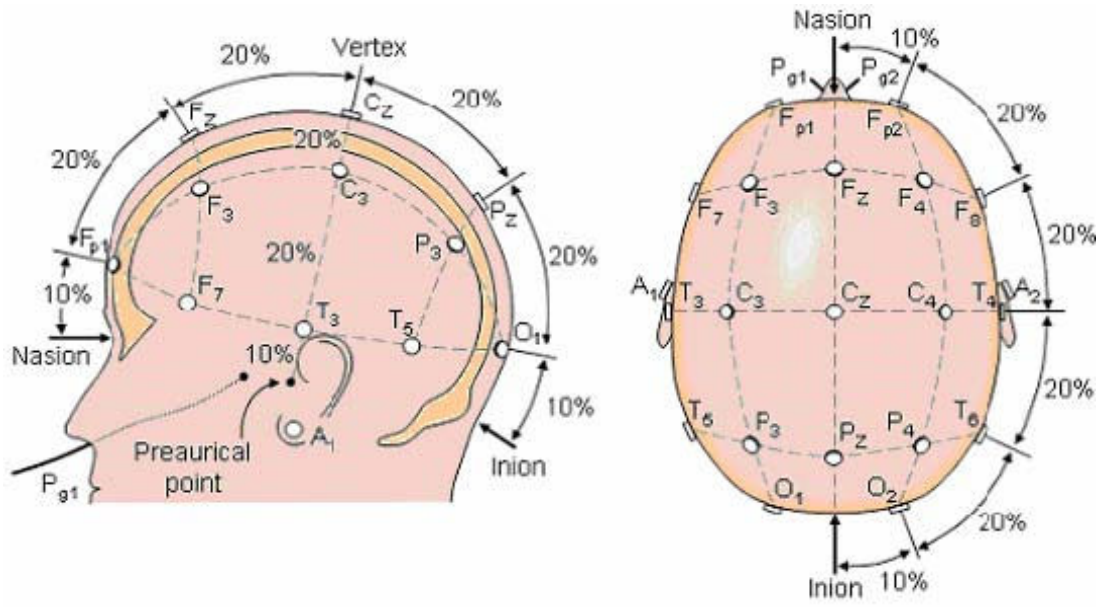


1.4. Η λειτουργία του Ηλεκτροεγκεφαλογράφου(ΗΕΓ)

Η όλη λειτουργία του ηλεκτροεγκεφαλογράφου όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο, έγκειται στην καταγραφή των διαφορών δυναμικού που παρατηρούνται σε διάφορα σημεία στην εξωτερική μεμβράνη του εγκεφάλου ως προς ένα ή περισσότερα σημεία αναφοράς. Τα ηλεκτρικά σήματα που απαντώνται σε ένα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δεν ξεπερνούν τα 100μV για αυτό και πρώτο μέλημα είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ενίσχυσή τους. Η διαφορά δυναμικού μετράτε με τη χρήση ηλεκτροδίων τα οποία προσαρμόζονται όλα μαζί σε μια μεμβράνη η οποία ονομάζεται σκούφος ηλεκτροδίων.[53,54]

Το σχήμα που ακολουθεί μας δείχνει τις θέσεις στην επιφάνεια του κρανίου στις οποίες τοποθετούνται τα ηλεκτρόδια και οι οποίες καθορίζονται από συγκεκριμένες τυποποιήσεις. Την πιο ευρέως διαδεδομένη τέτοια τυποποίηση αποτελεί το «Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20» (10-20 International System of Electrode Placement) που επινοήθηκε από τον Herbet H.Jasper, το 1958. Το σύστημα αυτό υποδεικνύει τις θέσεις 21 ηλεκτροδίων όπως ακριβώς φαίνεται στο σχήμα 1.4.1. [53,54]

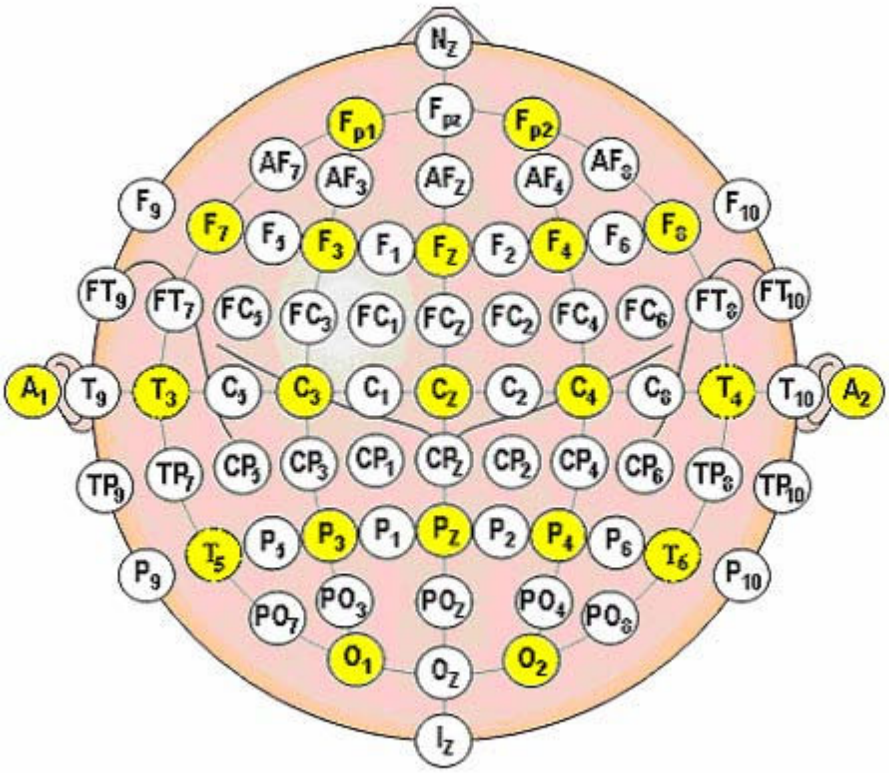
Σχήμα 1.4.1: *«Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20»* [53,55]



Η ονομασία του πιο πάνω προτύπου, οφείλεται στην επιλογή του 20% της αποστάσεως μεταξύ των δύο αυτιών ως την απόσταση ανάμεσα σε δύο οποιαδήποτε ηλεκτρόδια και επίσης στην επιλογή του 10% της αποστάσεως μεταξύ των δύο αυτιών ως την απόσταση από το αυτί στο κοντινότερο προς αυτό ηλεκτρόδιό του. Με αυτό τον τρόπο οι θέσεις των ηλεκτροδίων προσαρμόζονται ανάλογα με τις διαστάσεις του κρανίου του υπό εξέταση ατόμου.[53,54]

Εκτός από τα 21 βασικά ηλεκτρόδια του «Διεθνές Συστήματος Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20», υπάρχει και το «Εκτεταμένο Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20» (Extended 10-20 International System of Electrode Placement) το οποίο προτάθηκε από τους GE Chatrian, E Lettich, PL Nelson και εκδόθηκε το 1991 από την AES (American Electroencephalographic Society) και το οποίο υποδεικνύει τις θέσεις 54 δευτερευόντων ηλεκτροδίων. Στο σχήμα 1.4.2 που ακολουθεί τα «βασικά» 21 ηλεκτρόδια σημειώνονται με σκούρο (κίτρινο) χρώμα ενώ τα 54 «δευτερεύοντα» με λευκό.[55]

Σχήμα 1.4.2: *«Εκτεταμένο Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20»* [53,55]



Από τα ηλεκτρόδια λαμβάνουμε τις διαφορές δυναμικού που δημιουργούνται και τις μετατρέπουμε σε ηλεκτρικό αναλογικό σήμα, το οποίο με τη σειρά του ψηφιοποιείται για περαιτέρω επεξεργασία με τη χρήση του ηλεκτρονικού υπολογιστή. Κύριο χαρακτηριστικό του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος είναι οι διάφορες μπάντες συχνοτήτων από τις οποίες αυτό απαρτίζεται ή αλλιώς ρυθμοί.

1.5. Οι ρυθμοί του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος.

Η διάκριση του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος σε ρυθμούς, είναι ανάλογη με τις διαφορές δυναμικού συναρτήση του χρόνου που παρατηρούνται σε ένα ηλεκτροεγκεφαλικό σήμα. Συνολικά λοιπόν διακρίνονται κυρίως 5 τέτοιες κατηγορίες ρυθμών οι οποίες παρουσιάζονται στον πίνακα 1.5, ενώ οι κυματώσεις τους φαίνονται στο σχήμα 1.5 που ακολουθεί.

Πίνακας 1.5: Οι κυριότεροι ρυθμοί

Ρυθμός	**Συχνότητες (Hz)**	**Πλάτος (mV)**
Δέλτα (delta)	0,5-3,5	Έως 100-200
Θήτα (theta)	4-7,5	< 30
Άλφα (alpha)	8-13	30-50
Βήτα (beta)	13-30	< 20
Γάμμα (gamma)	26-100	50-100

.

Σχήμα 1.5: *Οι κυματώσεις των ρυθμών του εγκεφάλου.*
(http://en.wikipedia.org/wiki/Electroencephalography)

Ο κάθε ρυθμός των κυματώσεων που παρατηρείται γενικά σχετίζεται άμεσα με την ηλικία, την κατάσταση (ύπνωση, χαλάρωση, κ.λ.π) καθώς και με πιθανές παθήσεις του ατόμου από το οποίο λαμβάνεται το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.

Για παράδειγμα ο ρυθμός άλφα (alpha rhythm) εμφανίζεται σε περίπου 75% των ενηλίκων. Το κλείσιμο (αντίστοιχα άνοιγμα) των ματιών προκαλεί αύξηση (αντίστοιχα μείωση) του άλφα ρυθμού. Αντίθετα, μείωση της δραστηριότητας άλφα έχει συσχετισθεί με αισθητηριακό ερεθισμό ή πνευματική δραστηριότητα. Ο ρυθμός αυτός πήρε το όνομα άλφα γιατί ήταν ο πρώτος ο οποίος μελετήθηκε, ήδη από τον Berger. Ο βήτα (beta rhythm) ρυθμός, ο δεύτερος ο οποίος μελετήθηκε, είναι ο κυρίαρχος ρυθμός που εμφανίζεται κατά τη φάση πλήρους εγρήγορσης ενός φυσιολογικού ατόμου. Ο ρυθμός δέλτα (delta rhythm) συσχετίζεται με τον ύπνο στον φυσιολογικό άνθρωπο και είναι επίσης κύριος ρυθμός στα νεογέννητα έως το δεύτερο έτος της ηλικίας. Ο ρυθμός θήτα (theta rhythm) φαίνεται να συνδέεται με μηχανισμούς καταστολής, είτε στην είσοδο σε φάση χαλάρωσης, είτε σε συνδυασμό με τον β ρυθμό σε φάσεις αυξημένης προσοχής. Ο ρυθμός γάμμα (gamma rhythm) λόγο των ιδιαιτεροτήτων του φιλτραρίσματος από το κρανίο και από το δέρμα αυτού, μπορεί να ανιχνευθεί μόνο σε ένα καρδιογράφημα ή πιθανών και σε ένα μαγνητοεγκεφαλογράφημα για αυτό και πολλοί ερευνητές δεν τον θεωρούν ως ξεχωριστή κατηγορία ρυθμού αλλά τον εντάσσουν στο ρυθμό βήτα. Είναι επίσης συσχετισμένος με την αντίληψη (perception) και την αίσθηση (consciousness). Ερευνητές έδειξαν επίσης ότι ο γάμμα ρυθμός εμφανίζεται όταν κάποιος είναι ξύπνιος και όταν κατά την περίοδο του ύπνου παρατηρείται γρήγορη δραστηριότητα της κίνησης των ματιών. [61,65]

Πιο κάτω παρουσιάζονται συνοπτικά το εύρος συχνοτήτων (Hz) καθώς και το εύρος πλάτους του σήματος (mV, μV, mm) που παρατηρούνται στην λήψη εγκεφαλογραφήματος σε σχέση με το ηλεκτρομυογράφημα, το καρδιογράφημα την πίεση του αίματος και τους κτύπους της καρδιάς

- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα-ΗΕΓ (Electroencephalogram-EEG)
  - Εύρος Συχνοτήτων: dc-100 Hz (0.5-60 Hz)
  - Εύρος σήματος: 15-100 mV
- Ηλεκτρομυογράφημα-ΗΜΓ (Electromyogram-EMG)
  - Εύρος Συχνοτήτων: 10-200 Hz
  - Εύρος σήματος: συναρτήση της δραστηριότητας των μυών και του ηλεκτροδίου που τοποθετείται
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα-ΗΚΓ (Electrocardiogram-ECG)
  - Εύρος Συχνοτήτων: 0.05-100 Hz
  - Εύρος σήματος: 10μV (έμβρυο), 5μV (ενήλικας)
- Ρυθμοί της καρδιάς (Heart reat):
  - Εύρος συχνοτήτων: 45-200 κτύποι/λεπτό (beats/min)
- Πίεση του αίματος (Blood pressure)
  - Εύρος Συχνοτήτων: dc-200 Hz (dc-60 Hz)
  - Εύρος σήματος: 40-300 mm Hg (αρτηρία), 0-15mm Hg (φλέβα)

Λόγω της πολύ μικρής έντασης του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος καθώς και της πολύπλοκης λειτουργίας του εγκεφάλου, το ηλεκτροεγκεφαλικό σήμα επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό τόσο από το θόρυβο (περιβάλλον, μηχανήματα) όσο και από άλλες διεργασίες που γίνονται στον εγκέφαλο (κίνηση ματιών, σύσπαση μυών, κ.λ.π) κατά την περίοδο λήψης του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Αυτές λοιπόν οι παράπλευρες-μη επιθυμητές διαδικασίες, καλούνται τεχνικά σφάλματα ή κοινός **"artifacts".** Το γεγονός της παρουσίας των artifacts κάνει πολύ δύσκολη τη μελέτη μιας συγκεκριμένης περιοχής του εγκεφάλου και είναι ένα θέμα το οποίο παρουσιάζεται στην επόμενη ενότητα.

1.6. Τεχνικά σφάλματα κατά τη λήψη Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (Artifacts)

Ως τεχνικό σφάλμα (artifact) ορίζεται κάθε μη εγκεφαλική δραστηριότητα, που επιδρά στην καταγραφή του εγκεφαλογραφήματος. Τα πιο χαρακτηριστικά τεχνικά σφάλματα αποτελούν το άνοιγμα/κλείσιμο των βλεφάρων, η οφθαλμική κίνηση, οι μυϊκές συσπάσεις, οι παλμοί της καρδιάς και ο θόρυβος συχνότητας 50 Hz, του δικτύου διανομής ηλεκτρικής ενέργειας.

1.6.1. Βασικοί τύποι τεχνικών σφαλμάτων

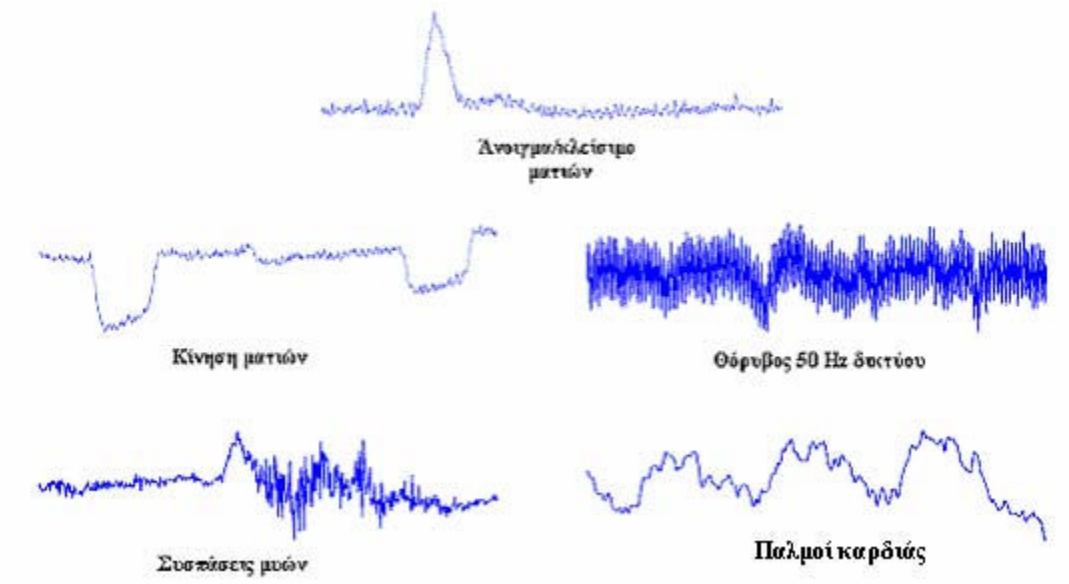
Τα τεχνικά σφάλματα λοιπόν που προσδίδουν ένα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι πάρα πολλά και ποικίλουν ως προς τη μορφή, τον τρόπο και τις συνθήκες οι οποίες προϋπάρχουν στο περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής. Οι κυματομορφές των βασικών τεχνικών σφαλμάτων απεικονίζονται στο σχήμα 1.6.1

Ένα ερώτημα που πρέπει να απαντήσουμε σε αυτό το σημείο, είναι το γιατί τα τεχνικά αυτά σφάλματα μας προβληματίζουν. Τα τεχνικά σφάλματα λοιπόν θεωρούνται πρόβλημα σε μια ηλεκτροεγκεφαλογραφική μελέτη διότι:

- Έχουν μεγάλη συσχέτιση με το σήμα, έτσι ώστε και λίγα να έχουμε, παρατηρείται μείωση του σηματοθορυβικού λόγου (SNR), γεγονός βέβαια που εξαρτάται από τον αριθμό που έχουμε επαναλάβει την συγκεκριμένη πειραματική διαδικασία (κάθε επανάληψη της πειραματικής διαδικασίας καλείται μια εποχή (epoch) ή μια δοκιμή (trial) ορισμοί που αναλύονται στη συνέχεια) ανά ασθενή (όσο πιο λίγα trials τόσο μεγαλύτερη μείωση του SNR).

- Μερικά από τα artifacts μπορεί να είναι συστηματικά, είτε να εμφανίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό όταν ο ασθενής βρίσκεται σε μια κατάσταση από ότι σε μια άλλη. Παράδειγμα επ'αυτού αποτελεί το ανοιγοκλείσιμο των βλεφάρων σε διαφορετικά οπτικά ερεθίσματα.

Σχήμα 1.6.1: *Κυματομορφές των κυριότερων τεχνικών σφαλμάτων (artifacts).* [55,58]



1.6.2. Πηγές των κυριότερων τεχνικών σφαλμάτων και τρόποι αντιμετώπισής τους.

Κάθε ένας από τους κυριότερους τύπους τεχνικών σφαλμάτων που έχουν παρουσιαστεί στην προηγούμενη ενότητα, έχει διαφορετική πηγή προέλευσης και διαφορετικό τρόπο αντιμετώπισης. Αναλυτικότερα έχουμε τα εξής:

Κίνηση του οφθαλμικού βολβού: Μπορεί να ανιχνευθεί και στα πιο απόμακρα ως προς το μάτι ηλεκτρόδια λόγο του υψηλού πλάτους του σήματος που παράγεται. Είναι πολύ συχνό φαινόμενο και προκαλείται από τον επαναπροσανατολισμό του χοριοαμφιβληστροειδούς διπόλου. Ο οφθαλμικός λοβός μπορεί να κινείτε είτε οριζόντια είτε κάθετα και έτσι έχουμε το οριζόντιο ήλεκτρο-οφθαλμογράφημα (Vertical Electro-Oculo-Gram VEOG) και το κάθετο ήλεκτρο-οφθαλμογράφημα (Horizontal Electro-Oculo-Gram HEOG). Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπισή του είναι η μέθοδος των ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis-ICA). Αναλυτική παρουσίαση της μεθόδου γίνεται στο Μέρος Β, παράγραφος 2.8. [55,65]

Ανοιγοκλείσιμο των βλεφάρων: Όπως και η κίνηση του οφθαλμικού βολβού, έτσι και το ανοιγοκλείσιμο των βλεφάρων, μπορεί να ανιχνευθεί στα πιο απομακρυσμένα ως προς το μάτι ηλεκτρόδια. Η επίδραση του δεν ξεπερνά βέβαια εκείνη της κίνησης του οφθαλμικού

βολβού αλλά δεν παύει να είναι ένα συχνό και έντονο φαινόμενο. Για την αντιμετώπιση του χρησιμοποιείται η μέθοδος ICA. [55,65]

Μυϊκές συσπάσεις: Ανάλογα με την θέση των μυών που προκαλούν το τεχνικό αυτό σφάλμα, είναι και η θέση των ηλεκτροδίων στα οποία μπορούμε να το ανιχνεύσουμε. Συνήθως πρόκειτε για μυϊκές συσπάσεις των μυών του αυχένα και του προσώπου. Η συχνότητα τους ποικίλει, αν και συνήθως είναι πολύ ψηλή με αποτέλεσμα να μπορούν να εξαλειφτούν με τη χρήση χαμηλοπερατού φίλτρου στο στάδιο της ενίσχυσης του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος. [55,65]

Συσπάσεις καρδιάς: Προφανώς πρόκειται για καταγραφή σήματος το οποίο προκαλείτε από τη ρυθμική - ανάλογα με την πίεση της καρδιάς – συστολή και διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, τα οποία βρίσκονται κοντά ή ακριβώς από κάτω από τα ηλεκτρόδια καταγραφής του εγκεφαλικού σήματος. Το τεχνικό αυτό σφάλμα παράγει σήμα συχνότητας 1.2Hz και για την αντιμετώπισή του χρησιμοποιείται η μέθοδος ICA. [55,65]

Θόρυβος δικτύου ηλεκτρικής ενέργειας: Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το δίκτυο ηλεκτρικής ενέργειας προσδίδει θόρυβο κατά την καταγραφή του εγκεφαλικού σήματος συχνότητας, μέχρι και 50Hz. Αν ο θόρυβος τυγχάνει να έχει χαμηλή συχνότητα, η αφαίρεση του κατά το στάδιο της ενίσχυσης του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος δεν είναι εφικτή αφού οι πιθανότητες για αφαίρεση χρήσιμης πληροφορίας είναι πολύ πιθανή. Διαφορετικά αν ο θόρυβος έχει την μέγιστη συχνότητα των 50Hz, τότε με ένα χαμηλοπερατό φίλτρο κατά το στάδιο της ενίσχυσης του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος μπορεί να εξαλειφτεί. [55,65]

Κατά την καταγραφή λοιπόν του εγκεφαλογραφήματος, το οποίο γίνεται συνήθως για ερευνητικούς σκοπούς, τα άτομα που υπόκεινται σε αυτή τη διαδικασία (**subjects**), λαμβάνουν μέρος ενεργά, στα πλαίσια της διεξαγωγής ενός πειράματος. Ένα από τα πειράματα στο οποίο βασίστηκε και η παρούσα εργασία [1], είναι η καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας πριν και μετά από ένα ακουστικό ερέθισμα. Δηλαδή, καταγράφεται το εγκεφαλογράφημα του κάθε subject για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα έστω 1000ms, πριν από το ακουστικό αυτό ερέθισμα. Ακριβώς μετά από τα 1000ms (**onset**), το κάθε subject ακούει ένα συγκεκριμένο ήχο (stimulus), και πατάει ένα κουμπί. Συνεχίζεται η καταγραφή του εγκεφαλογραφήματος έστω για τα επόμενα 1500ms. Η προηγούμενη διαδικασία επαναλαμβάνεται πολλές φορές για κάθε subject. Η κάθε φορά που εκτελείτε το πείραμα ονομάζεται και μια εποχή (**epoch**) ή μια δοκιμή (**trial**). Το πάτημα του κουμπιού, συνήθως, σκοπό έχει, την απόρριψη των δοκιμών με καθυστερημένο χρόνο απόκρισης.

Δηλαδή, αν σε μια δοκιμή το subject πάτησε το κουμπί, σε χρόνο μεγαλύτερο από ένα συγκεκριμένο όριο (το όριο τίθεται από τον ερευνητή ανάλογα με το ερευνητικό πεδίο), τότε η δοκιμή αυτή δεν συμμετέχει στην περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων. Συνοψίζοντας της χρονικές περιόδους καθώς και τις νέες ορολογίες για το παράδειγμά μας έχουμε:

- 1000ms, περίοδος πριν από το ακουστικό ερέθισμα (**pre-stimulus period**)
- 1500ms, περίοδος μετά από το ακουστικό ερέθισμα (**post-stimulus period**)
- **Stimulus onset** ή απλός **onset**, η χρονική στιγμή που εμφανίζεται το ερέθισμα. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα είναι τα 1000ms
- **epoch/trial**, η συνολική διάρκεια του πειράματος. Εδώ 2500ms (1000ms+1500ms)
- **stimulus**, το ερέθισμα στο οποίο υπόκεινται τα subjects. Εδώ ακουστικό.
- **event**, ο χρόνος στον οποίο ξεκινά μια καινούργια εποχή (π.χ. η πρώτη εποχή ξεκινά στα 0ms η δεύτερη στα 2500ms η Τρίτη στα 5000ms κ.ο.κ)

Αυτό λοιπόν που ενδιαφέρει κυρίως τους ερευνητές είναι η εμφάνιση κάποιων απότομων κορυφών (θετικών και αρνητικών) κατά την post-stimulus περίοδο. Αυτές οι κορυφές ονομάζονται ***Βιωματικά Δυναμικά (Event Related Potentials - ERP)*** αν προκαλούνται από κάποιο φυσικό εξωτερικό ή εσωτερικό ερέθισμα ενώ ονομάζονται ***Προκλητά Δυναμικά (Evoked Response Potentials - ERP)*** αν προκαλούνται εσκεμμένα, από κάποιο συγκεκριμένο ερέθισμα στα πλαίσια μιας πειραματικής διαδικασίας (όπως το ακουστικό ερέθισμα στο πιο πάνω παράδειγμα). Τα προκλητά δυναμικά είναι αυτά που κεντρίζουν κυρίως το ενδιαφέρον των περισσοτέρων επιστημόνων και θα μας απασχολήσουν στο επόμενο κεφάλαιο.

1.7. Συνεισφορά εργασίας

Στην εργασία αυτή μελετάμε την συσχέτιση που έχει η RMS ενέργεια της άλφα μπάντας που παρατηρείται πριν το ερέθισμα σε σχέση με το amplitude και latency των κορυφών P300 και N200 που εμφανίζονται μετά το ερέθισμα. Ο διαχωρισμός των συστατικών P300 και N200 από το ηλεκτροεγκεφαλικό σήμα γίνεται με την χρήση τριών μεθόδων οι οποίες παρουσιάζονται αργότερα στις παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5.

ΜΕΡΟΣ Β

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΣΗΜΑΤΟΣ

2

Εισαγωγικές έννοιες

2.1. Μοντέλο

Στα πλαίσια μια επιστημονικής ανάλυσης συχνά μας ενδιαφέρει να προσδιορίσουμε τη σχέση που συνδέει μια μεταβλητή, έστω Y, με μια η περισσότερες άλλες, έστω τις X_1, X_2,..., X_K. Στην περίπτωση αυτή λέμε ότι θέλουμε να προσδιορίσουμε ένα μοντέλο το οποίο να ερμηνεύει τη συμπεριφορά της Y με βάση τη συμπεριφορά των X_j, j=1,…,κ. Γενικά το μοντέλο η υπόδειγμα είναι ένας μαθηματικός τύπος ο οποίος παρουσιάζει απλουστευτικά σχέσεις που στην πραγματικότητα μπορεί να είναι πολύπλοκες.

Όταν η ανάλυση είναι θεωρητική το μοντέλο μπορεί να είναι **προσδιοριστικό** *(deterministic)* δηλαδή να ορίζει πλήρως την Y αν είναι γνωστή η X. Έτσι για παράδειγμα το μοντέλο

$$\mathrm{Y} = b_0 + b_1 X \tag{2.1.1}$$

την οποία μπορεί να δούμε και ως Y=α+bX.

θα μπορούσε να προσδιορίζει μια τιμή για την κατανάλωση Y ενός ατόμου όταν το εισόδημα του είναι X. Τα b_0 και b_1 είναι οι παράμετροι του μοντέλου και μπορεί να είναι οποιεσδήποτε σταθερές. [52]

2.2. Στοχαστικό μοντέλο

Σε μια εφαρμοσμένη έρευνα δεν μπορούμε να αγνοήσουμε το γεγονός ότι ένας προσδιοριστικός μαθηματικός τύπος σχεδόν πάντα αδυνατεί να ερμηνεύσει όλη τη μεταβλητότητα η οποία παρατηρείται στην Y. Υπάρχει και μια **απρόβλεπτη** *(unpredictable) ή* ***κατάλοιπη*** *(residual) μεταβλητότητα που ονομάζεται* ***σφάλμα*** *(Error)* και έχει ως αποτέλεσμα

η Y να είναι μια τυχαία μεταβλητή. Ένα μοντέλο στο οποίο παίρνεται υπόψη και η τυχαιότητα μιας παρατηρούμενης μεταβλητής ονομάζεται **στοχαστικό ή στατιστικό μοντέλο** *(stochastic or statistical model).* Έτσι π.χ. αν το μοντέλο (2.1.1) φιλοδοξεί να περιγράψει την παρατηρούμενη συμπεριφορά μιας καταναλωτικής μονάδας (ατόμου, οικογένειας. Κ.λ.π) θα πρέπει να πάρει τη μορφή

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + \varepsilon \qquad (2.2.1)$$

όπου ε ένας τυχαίος όρος, αποτέλεσμα της δράσης όλων των παραγόντων οι οποίοι προσδιορίζουν την κατανάλωση, εκτός από το εισόδημα. [52]

2.3. Η έννοια του τυχαίου δείγματος

Έστω Y το βάρος αυτόματα συσκευαζόμενου προϊόντος και $Y \sim (b, \sigma^2)$ που διαβάζεται " η Y είναι τυχαία μεταβλητή (τ.μ) με μέση τιμή b και διασπορά σ^2 ". Γενικά, έστω $Y_1,...,Y_n$ οι παρατηρήσεις του βάρους σε n προϊόντα που παίρνονται με τρόπο τυχαίο από το σύνολο. Οι $Y_1,...,Y_n$ είναι τ.μ που έχουν την ίδια κατανομή πιθανοτήτων με την Y, είναι δηλαδή ισόνομες. Αν είναι και ανεξάρτητες τότε ονομάζονται **απλό τυχαίο δείγμα** *(simple random sample)* από την Y. Η όμοια κατανομή των Y_i ονομάζεται **κατανομή πληθυσμού** *(population distribution)* και τα b, σ^2 ονομάζονται **παράμετροι πληθυσμού** *(population parameters)* ή απλώς **παράμετροι.**

Στην ανάλυση παλινδρόμησης η έννοια του τυχαίου δείγματος διευρύνεται αφού οι παρατηρήσεις $Y_1,...,Y_n$ είναι ανεξάρτητες και ισόνομες αλλά η μέση τιμή τους μεταβάλλεται, στο μεν απλό μοντέλο ως συνάρτηση της ερμηνευτικής μεταβλητής στο δε πολλαπλό ως συνάρτηση δύο η περισσοτέρων ερμηνευτικών μεταβλητών.

Ακολουθούν οι τρείς γενικές μορφές μοντέλου για τις τ.μ $Y_1,...,Y_n$.

$$\begin{aligned} &\alpha.\ Y_i = b_0 + \varepsilon_i \\ &\beta.\ Y_i = b_0 + b_1 X_i + \varepsilon_i \\ &\gamma.\ Y_i = b_0 + b_1 X_{1i} + ... + b_\kappa X_{\kappa i} + \varepsilon_i \qquad i = 1,...,n \end{aligned} \qquad (2.3.1)$$

Το α μοντέλο ονομάζεται **βασικό** και περιγράφει μια διαδικασία παραγωγής απλού τυχαίου δείγματος. Το β μοντέλο ονομάζεται **απλό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης** ενώ το γ ονομάζεται **πολλαπλό ή πολυμεταβλητό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης**. [52]

2.4. Βαθμοί Ελευθερίας μοντέλου και καταλοίπων (Degrees of Freedom - df) ([7] page 115)

Έχοντας στο μυαλό το μοντέλο (β) της προηγούμενης παραγράφου θα προσπαθήσουμε να εξηγήσουμε την έννοια των βαθμών ελευθερίας. Μια ευθεία λοιπόν γραμμή, καθορίζεται από δύο σταθερές – το σημείο έναρξης b_0 από το άξονα των Y και από την b_1 που είναι η κλίση της ευθείας. Επιλέγοντας αυτές τις δύο σταθερές μπορούμε να κατευθύνουμε την ευθεία αυτή όπου εμείς επιθυμούμε. Γνωρίζουμε ότι αν ένα δείγμα έχει μονάχα δύο περιπτώσεις, έτσι ώστε το σημειακό του διάγραμμα να αποτελείται μοναχά από δύο τελείες, τότε τα b_0 και b_1 μπορούν να επιλεγούν έτσι ώστε να περνούν ακριβώς πάνω από τα δύο αυτά σημεία. Είμαστε ελεύθεροι να επιλέξουμε οποιεσδήποτε τιμές για αυτές τις δύο σταθερές και άρα έχουμε *2 βαθμούς ελευθερίας*.

Για το μοντέλο με τρείς σταθερές b_0, b_1 και b_2 που είναι η πιο απλή εκδοχή του μοντέλου (γ), επιλέγοντας κατάλληλες τιμές για αυτές τις σταθερές, μπορούμε να κάνουμε το επίπεδο που σχηματίζεται στον τρισδιάστατο αυτό χώρο να περνάει ακριβώς πάνω από οποιονδήποτε συνδυασμό των τριών μεταβλητών $X1_i$, $X2_i$ και Y_i. Για αυτό λοιπόν το λόγο έχουμε *3 βαθμούς ελευθερίας*.

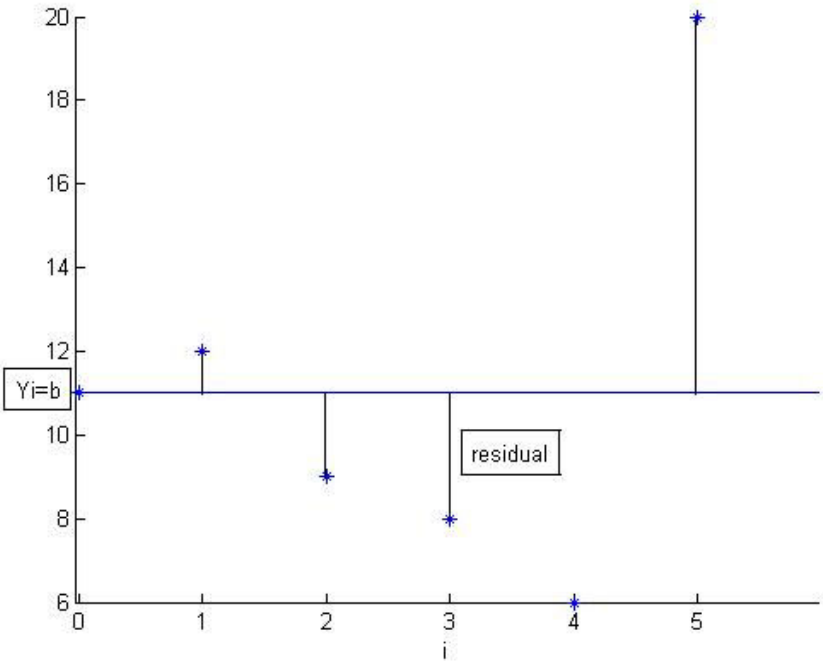
Γενικεύοντας τα παραπάνω μπορούμε να πούμε το εξής: σε ένα μοντέλο παλινδρόμησης με οποιονδήποτε αριθμό ανεξάρτητων μεταβλητών *(regressors)* P, έχουμε 1 βαθμό ελευθερίας για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή και ακόμα ένα βαθμό ελευθερίας για την επιπλέον μεταβλητή b_0, δηλαδή συνολικά έχουμε P+1 βαθμούς ελευθερίας.

Όταν ο αριθμός των δειγμάτων N είναι ίσος με P+1 γνωρίζουμε εκ των προτέρων ότι το μοντέλο θα έχει τέλεια προσαρμογή στα δεδομένα μας. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των δειγμάτων N τόσο καλύτερα μπορούμε να εκτιμήσουμε την προσαρμογή του μοντέλου στον πληθυσμό. Αυτό συμβαίνει γιατί αν τα δείγματα μας N είναι μονάχα P+1 τότε το μοντέλο αυτό λόγο της τέλειας προσαρμογής του στα δεδομένα δεν μας λέει απολύτως τίποτα για την προσαρμογή του στον πληθυσμό των δεδομένων. Για αυτό λοιπόν το λόγο η ποσότητα N - (P + 1) ή N – P – 1 δηλώνει τον αριθμό των δειγμάτων που στην πραγματικότητα είναι διαθέσιμα για να εκτιμήσουμε το ποσοστό προσαρμοστικότητας του μοντέλου στον πληθυσμό. [52]

2.5. Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων (Least Squares Method)

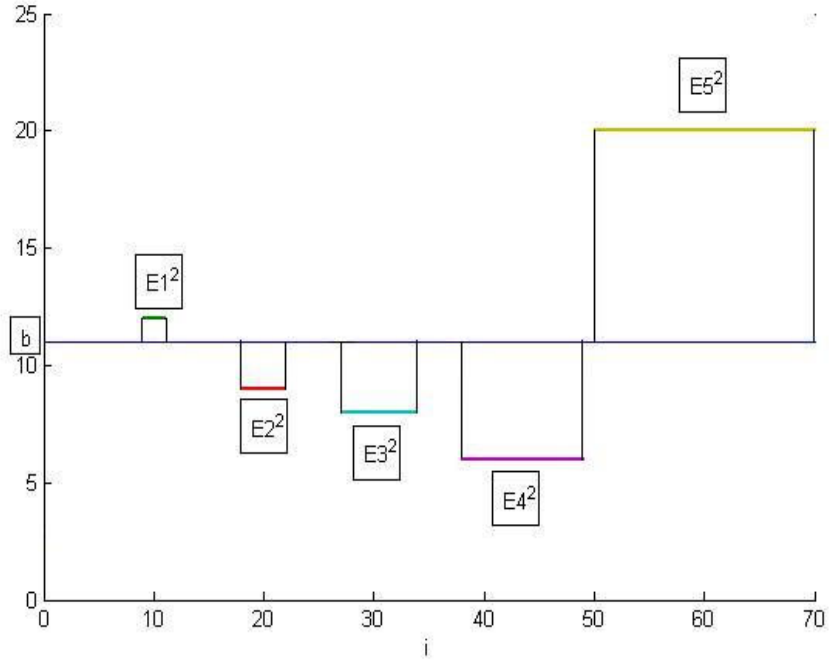
Έστω Y_i με i=1,…,5 οι παρατηρήσεις της μεταβλητής Y οι οποίες υποθέτουμε ότι έχουν παραχθεί από το βασικό μοντέλο $Y_i = b_0 + \varepsilon_i$ με $\varepsilon_i \sim IDN(0,\sigma^2)$ (κάθε ε_i κατανέμεται ανεξάρτητα και κανονικά με μέση τιμή 0 και διακύμανση σ^2). Η μέση τιμή b_0 θεωρείτε άγνωστη και θα εκτιμηθεί από τα δεδομένα. Αν λοιπόν έστω $\hat{b}$ αυτή η εκτίμηση τότε η διαφορά $Y_i - \hat{b}$ μας δίνει μια εκτίμηση της τιμής του διαταρακτικού όρου $\hat{\varepsilon}_i$ για κάθε μεταβλητή Y_i.

$$\hat{\varepsilon}_i = Y_i - \hat{b}, \qquad i = 1,...,5 . \tag{2.5.1}$$



(α)

Η μέθοδος λοιπόν των ελαχίστων τετραγώνων στόχο έχει να βρει την κατάλληλη τιμή του ύψους $\hat{b}$ έτσι ώστε το άθροισμα των τετραγώνων των καταλοίπων $\hat{\varepsilon}_i$ να είναι το ελάχιστο. Δηλαδή η συνολική επιφάνεια που καλύπτουν τα τετράγωνα του σχήματος (β).



(β)

Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων καταλήγει να απαλείφει περισσότερο τα μεγάλα σφάλματα, δηλαδή τείνει να μειώνει σε μεγαλύτερο ποσοστό την απόσταση της ευθείας από αυτά. Αυτό μπορούμε να το δούμε όταν στο σχήμα (α) αθροίσουμε το μήκος των καθέτων-κατάλοιπων $\hat{\varepsilon}_i$, όπου παρατηρούμε πως ένα σφάλμα π.χ. μήκους 5 μονάδων ισοδυναμεί με δύο σφάλματα μήκους 2 και 3 μονάδων αντίστοιχα. Όμως, αθροίζοντας τα τετράγωνα των καθέτων $\hat{\varepsilon}_i$ όπως φαίνεται στο σχήμα (β), το σφάλμα των 5 μονάδων συμβάλλει κατά 5^2=25 ενώ τα σφάλματα των 2 και $3^{\omega\nu}$ μονάδων κατά 2^2+3^2=13 μονάδες. [52]

2.6. Ο εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων

Με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων εκτιμούμε τη μέση τιμή του βασικού μοντέλου με τον τύπο:

$$\hat{b} = \sum_{i=1}^{n} Y_i / n \qquad (2.6.1)$$

Ο τύπος αυτός ορίζει έναν **εκτιμητή** *(Estimator)* δηλαδή μια τυχαία μεταβλητή, συναρτήση των τιμών του δείγματος. Η κατανομή πιθανοτήτων του $\hat{b}$ ονομάζεται **κατανομή δειγματοληψίας του εκτιμητή ελαχίστων τετραγώνων** *(Sample Distribution of Least Squares Estimator).*

Ο όρος εκτιμητής θα πρέπει να εννοηθεί ως κανόνας εκτίμησης, ο οποίος μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε δείγμα δεδομένων. Η τιμή του σε ορισμένο δείγμα ονομάζεται **εκτίμηση** *(Estimate)*. Αν εφαρμόσουμε τον κανόνα αυτό σε επαναληπτικές λήψεις δείγματος n παρατηρήσεων θα πάρουμε ένα σύνολο εκτιμήσεων $\hat{b}$ -μια από κάθε δείγμα. Η κατανομή των σχετικών συχνοτήτων των τιμών αυτών, βασισμένη σε μεγάλο βαθμό δειγμάτων θα είναι κατά προσέγγιση η κατανομή δειγματοληψίας του $\hat{b}$.

Να προσθέσουμε ότι με κάθε αύξηση του μεγέθους του δείγματος η ακρίβεια της εκτίμησης αυξάνει γεγονός που εύκολα φαίνεται αν πάμε να υπολογίσουμε την διασπορά της $\hat{b}$ ως εξής:

$$\begin{aligned}
\operatorname{var}(\hat{b}) &= \operatorname{var}\left(\sum_{i=1}^{n} Y_i / n\right) \\
&= \operatorname{var}\left(\frac{1}{n}Y_1 + \frac{1}{n}Y_2 + \ldots + \frac{1}{n}Y_n\right) \\
&= \frac{1}{n^2}\operatorname{var}(Y_1) + \frac{1}{n^2}\operatorname{var}(Y_2) + \ldots + \frac{1}{n^2}\operatorname{var}(Y_n) \\
&= \frac{1}{n^2} n\sigma^2 = \frac{\sigma^2}{n}
\end{aligned} \tag{2.6.2}$$

Για δεδομένο n πρέπει να επισημάνουμε ότι ο εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων, έχει, συγκρινόμενος με άλλους εκτιμητές καλύτερη συμπεριφορά. Ο εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων είναι **γραμμικός** *(linear)*, δηλαδή γράφεται ως γραμμικός συνδυασμός των παρατηρήσεων του δείγματος. Μπορεί να αποδειχτεί ότι, από όλους τους γραμμικούς αμερόληπτους (αμερόληπτος καλείτε ένας εκτιμητής όταν μια εκτίμησης που κάνει ισούται με την μέση τιμή διαδοχικών εκτιμήσεων της) εκτιμητές, ο εκτιμητής ελαχίστων τετραγώνων έχει τη μικρότερη διακύμανση, είναι δηλαδή **άριστος** *(best)*. [52]

2.7. Συσχέτιση & Παλινδρόμηση (Correlation & Regression)

Μελετάμε τη σχέση δύο μεταβλητών Χ και Υ:

1. πως μια τ.μ μεταβάλλεται όταν αλλάζει μια άλλη μεταβλητή (correlation).

2. τη συναρτησιακή σχέση εξάρτησης μιας τ.μ Υ ως προς μια άλλη μεταβλητή Χ.

Η τελευταία σχέση είναι πιθανοκρατική κι ορίζεται με την κατανομή της Υ για κάθε τιμή της Χ. Συνήθως η μεταβολή αφορά μόνο τη μέση τιμή (και σπανιότερα και τη διασπορά), γι αυτό κι η περιγραφή της κατανομής της Υ ως προς τη Χ περιορίζεται στη δεσμευμένη μέση τιμή Ε(Υ/Χ) και γίνεται με τη λεγόμενη ανάλυση παλινδρόμησης. ***Η μέθοδος που εφαρμόζεται αφορά την εκτίμηση μονάχα της γραμμικής παλινδρόμησης, δηλαδή θα κάνουμε εκτίμηση της γραμμικής σχέσης για τη μέση τιμή Ε(Υ/Χ) ως προς μια τ.μ Χ.*** Η γραμμική σχέση είναι μια ***υπόθεση*** που κάνουμε για την κατανομή των δεδομένων μας στο δυσδιάστατο χώρο και η οποία, όπως θα δούμε αργότερα, με την κανονικοποίηση των τιμών τόσο της RMS ενέργειας της άλφα μπάντας σε dB, όσο και του amplitude και latency των κορυφών P300 και N200 με τον δεκαδικό λογάριθμο, ισχύει. Δηλαδή τα δεδομένα μας συγκεντρώνονται γύρω από μια εξίσωση ευθείας και όχι γύρω από μια πολυωνυμική εξίσωση.

Στο τέλος αυτής της μελέτης θα έχουμε εξάγει δύο συντελεστές που θα μας περιγράφουν πλήρως τη σχέση μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών:

α. το συντελεστή συσχέτισης **r** (correlation coefficient) ο οποίος μας δείχνει πως μια μεταβλητή μεταβάλλεται ως προς μια άλλη.

β. το συντελεστή προσδιορισμού **d** (determination coefficient) ο οποίος εκφράζει το ποσοστό μεταβλητότητας των τιμών της Υ που υπολογίζεται από τη Χ και αντίστροφα.

καθώς επίσης και τους συντελεστές της ευθείας της γραμμικής παλινδρόμησης που εκφράζει τη σχέση των δύο αυτών μεταβλητών Α και Β. Υ=Α+Β.Χ

2.7.1. Συσχέτιση δύο τ.μ

Δύο τ.μ X και Y μπορεί να συσχετίζονται με κάποιο τρόπο. Αυτό συμβαίνει όταν επηρεάζει η μια την άλλη, ή αν δεν αλληλοεπηρεάζονται όταν επηρεάζονται και οι δύο από μια άλλη μεταβλητή.

2.7.2. Ο συντελεστής συσχέτισης ρ (correlation coefficient $\rho = \hat{r} \equiv r$)

Ο βαθμός της γραμμικής συσχέτισης δύο τ.μ X και Y με διασπορά σ_X^2 και σ_Y^2 αντίστοιχα και συνδιασπορά σ_{XY} = Cov(X,Y) = E(X,Y) – E(X)E(Y), μετριέται με το **συντελεστή συσχέτισης** (correlation coefficient) **ρ** που ορίζεται ως

$$\rho = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y}. \qquad (2.7.2.1)$$

Ο συντελεστής συσχέτισης $\boldsymbol{\rho}$, όπως και η συνδιασπορά $\boldsymbol{\sigma_{XY}}$, εκφράζει το βαθμό και τον τρόπο που οι δύο μεταβλητές συσχετίζονται, δηλαδή πως η μια μεταβλητή μεταβάλλεται ως προς την άλλη. Η $\boldsymbol{\sigma_{XY}}$ παίρνει τιμές που εξαρτώνται από το πεδίο τιμών των X και Y ενώ ο συντελεστής $\boldsymbol{\rho}$ παίρνει τιμές στο διάστημα [-1 1]. Οι χαρακτηριστικές τιμές του $\boldsymbol{\rho}$ ερμηνεύονται ως εξής:

- ρ=1 : υπάρχει τέλεια θετική συσχέτιση μεταξύ των X και Y
- ρ=0 : δεν υπάρχει καμία (γραμμική) συσχέτιση μεταξύ των X και Y
- ρ=-1 : υπάρχει τέλεια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των X και Y

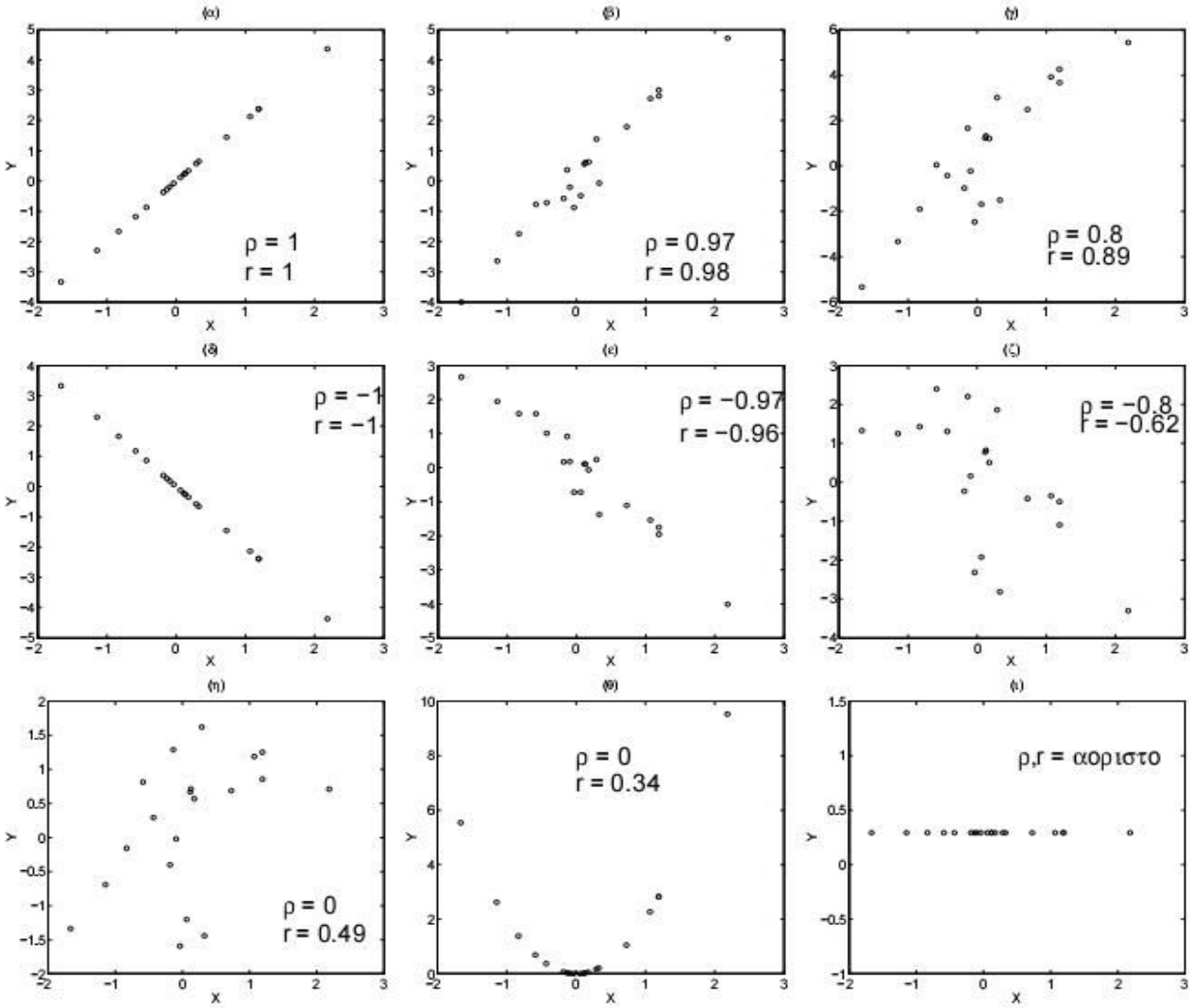
Όταν ρ=± 1 η σχέση είναι αιτιοκρατική κι όχι πιθανοκρατική γιατί γνωρίζοντας την τιμή της μιας τ.μ γνωρίζουμε και την τιμή της άλλης τ.μ ακριβώς. Όταν ο συντελεστής συσχέτισης είναι κοντά στο -1 ή 1 η γραμμική συσχέτιση των δύο τ.μ μεταβλητών είναι ισχυρή (συνήθως χαρακτηρίζονται ισχυρές οι συσχετίσεις όταν $|\rho| \geq 0.9$) ενώ όταν είναι κοντά στο μηδέν οι τ.μ είναι πρακτικά ασυσχέτιστες.

Όπως φαίνεται από τον ορισμό στη σχέση (1.1), ο συντελεστής συσχέτισης ρ δεν εξαρτάται από τη μονάδα μέτρησης των X και Y και είναι συμμετρικός ως προς τις X και Y. [52,66,71]

2.7.3. Σημειακή εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης ρ

Όταν έχουμε παρατηρήσεις των δύο τ.μ Χ και Υ κατά ζεύγη $(\chi_1, y_1),\ldots, (\chi_n, y_n)$, μπορούμε να εκτιμήσουμε τη συσχέτιση τους ποιοτικά από το **διάγραμμα διασποράς** (scatter diagram), που είναι η απεικόνιση των σημείων (χ_ι, y_ι), ι=1,.....n, σε καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων. Στο παρακάτω παρουσιάζονται τυπικά διαγράμματα διασποράς για ισχυρές κι ασθενείς συσχετίσεις δύο τ.μ. Χ και Υ. Σε κάθε σχήμα δίνεται η πραγματική τιμή του συντελεστή συσχέτισης ρ και η δειγματική του τιμή r.

***Σχήμα 2.7.3.1**: Συσχέτιση δύο Τ.Μ* [64]



Παρατηρήσεις σχήματος 2.7.3.1 [64]

διάγραμμα	**ρ**	**r**	**συσχέτιση**
α	1	1	θετική, τέλεια
β	0.97	0.98	θετική, ισχυρή
γ	0.8	0.89	θετική, λιγότερο ισχυρή
δ	-1	-1	θετική, τέλεια
ε	-0.97	-0.96	θετική, ισχυρή
ζ	-0.8	-0.62	θετική, λιγότερο ισχυρή
η	0	0.49	ρ=0 διότι ανεξάρτητες τ.μ
θ	0	0.34	ρ=0 διότι μη ανεξάρτητες τ.μ που σχετίζονται μη γραμμικά
ι	αόριστο	αόριστο	αόριστος συντελεστής συσχέτισης διότι η Y είναι σταθερή (σ_y=0 στη σχέση 2.7.2.1)

Η σημειακή εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης ρ του πληθυσμού από το δείγμα των n ζευγαρωτών παρατηρήσεων των X και Y γίνεται με την αντικατάσταση στη σχέση (2.7.2.1) της συνδιασποράς $\sigma_{X\Psi}$ και των διασπορών σ_X^2 και σ_Ψ^2 από τις αντίστοιχες εκτιμήσεις από το δείγμα.

$$\hat{p} \equiv r = \frac{S\,x\,y}{S\,x\,S\,y} \qquad (2.7.3.1)$$

Οι αμερόληπτες εκτιμήτριες S_{XY}, S_X^2 και S_Y^2 δίνονται ως

$$S_{XY} = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) = \frac{1}{n-1}(\sum_{i=1}^{n} x_i y_i - n.\bar{x}\,\bar{y}) \qquad (2.7.3.2)$$

$$S_X^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{n-1}(\sum_{i=1}^{n} x_i - n\,\bar{x}^2) \qquad (2.7.3.3)$$

Όπου $\bar{x}$ και $\bar{y}$ είναι οι δειγματικές μέσες τιμές των X και Y. Από τα παραπάνω προκύπτει η έκφραση της εκτιμήτριας r

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i y_i - n.\bar{x}\,\bar{y}}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^{n}(x_i^2 - n\,\bar{x}^2)\right)\left(\sum_{i=1}^{n}(y_i^2 - n\,\bar{y}^2)\right)}}. \qquad (2.7.3.4)$$

Είναι προφανές ότι η παραπάνω σχέση για το r δεν αλλάζει αν θεωρήσουμε τις μεροληπτικές εκτιμήτριες των σ_{XY}, σ_X *και* σ_Y .

*<u>Σημείωση</u>: Αν το δείγμα **n** είναι μικρό τότε η τιμή τότε η τιμή του **r** δεν είναι πάντα κοντά στην πραγματική τιμή **ρ** πράγμα που παρατηρείται στα διαγράμματα (η),(θ) και (ζ)) του σχήματος 2.7.3.1. Η εκτίμηση r του συντελεστή συσχέτισης μπορεί να αλλάξει σημαντικά με την πρόσθεση ή αφαίρεση λίγων ζευγών παρατηρήσεων αν το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό.*

Ένας άλλος τρόπος έκφρασης της συσχέτισης δύο τ.μ είναι ο υπολογισμός της ποσότητας $100*r^2$ % που ονομάζεται **συντελεστής προσδιορισμού** (coefficient of determination). Ο συντελεστής προσδιορισμού δίνει το ποσοστό μεταβλητότητας των τιμών της Y που υπολογίζεται από τη X και είναι ένας χρήσιμος τρόπος να συνοψίσουμε τη συσχέτιση δύο τ.μ. [52]

2.7.4. Απλή Γραμμική Παλινδρόμηση (Simple Linear Regression)

Στη συσχέτιση που μελετήσαμε πιο πάνω μετρήσαμε με το συντελεστή συσχέτισης τη γραμμική συσχέτιση δύο τ.μ X και Y. Στην παλινδρόμηση που θα μελετήσουμε σε αυτή την

παράγραφο, θα σχεδιάσουμε την εξάρτηση της εξαρτημένης τ.μ Y από την ανεξάρτητη μεταβλητή X.

2.7.5. Το πρόβλημα της γραμμικής παλινδρόμησης

Στη γραμμική παλινδρόμηση στόχος είναι ο υπολογισμός των παραμέτρων μιας συνάρτησης η οποία σκοπό έχει να εκφράσει τη σχέση μεταξύ εξαρτημένης και ανεξάρτητης μεταβλητής. Η συνάρτηση αυτή μπορεί να είναι είτε της μορφής

$$Y = \alpha + b.X \qquad (2.7.5.1)$$

οπότε πλέον μιλάμε για ευθεία, είτε είναι πολυωνυμικής μορφής

$$Y = \alpha_1 + b_1.X^1 + b_2.X^2 \ldots + b_n X^n \qquad (2.7.5.2)$$

όπου παράγεται μια καμπύλη.

Στη δική μας περίπτωση χρησιμοποιούμε μέθοδο απλής γραμμικής παλινδρόμησης, ψάχνοντας έτσι την ευθεία που εκφράζει τη σχέση της εξαρτημένης τ.μ Y και της ανεξάρτητης μεταβλητής X. Η σχέση αυτή λέγεται **γραμμική παλινδρόμηση της Y στη X** (linear regression) όπου οι τιμές της Y για κάθε τιμή X = x παλινδρομούνται γύρω από το σημείο Y = E(Y/X = x) της ευθείας Y = α + b.X, δηλαδή οι τιμές της Y για κάθε τιμή της X βρίσκονται πάνω και κάτω από αυτή την ευθεία. Αυτές βέβαια οι τιμές δεν είναι οι πραγματικές τιμές της τ.μ Y αλλά, όπως έχω αναφέρει πιο πάνω, είναι μια εκτίμηση της μέσης τιμής της (Y = E(Y/X = x)). Υποθέτουμε ουσιαστικά ότι:

$$E(Y / X = x) = a + bx \qquad (2.7.5.3)$$

Της πραγματικές τιμές y_ι της τ.μ Y μπορούμε να τις υπολογίσουμε κάτω από την υπόθεση της γραμμικής παλινδρόμησης ως:

$$y_i = a + bx_i + \varepsilon_\iota \qquad (2.7.5.4)$$

με ε_ι την τ.μ η οποία ονομάζεται **σφάλμα παλινδρόμησης** (regression error) και ορίζεται ως η διαφορά της y_ι από τη δεσμευμένη μέση τιμή E(Y/X = x).

- Ο σταθερός όρος α είναι η τιμή του Ψ για x = 0 και
- Ο συντελεστής b του Χ είναι η κλίση της ευθείας ή αλλιώς ο **συντελεστής παλινδρόμησης** (regression coefficient)

Πολλές παραπλήσιες ευθείες Υι = α + b.Χι μπορούν να σχηματιστούν που να προσεγγίζουν την υποτιθέμενη γραμμική εξάρτηση της ανεξάρτητης μεταβλητής (α.μ) Χ από την εξαρτημένη μεταβλητή

(ε.μ) Υ. Καταλληλότερη όμως θεωρείτε η ευθεία που έχει για κάθε τιμή της τ.μ Υ, την μικρότερη απόσταση από αυτή, δηλαδή το μικρότερο ε_{ι}.

Η εκτίμηση λοιπόν των παραμέτρων α και b κάτω από το πρίσμα αυτό, είναι πολύ σημαντική και πολύπλοκη διαδικασία. Τη λύση σε αυτό το πρόβλημα έρχεται να δώσει η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων. [52]

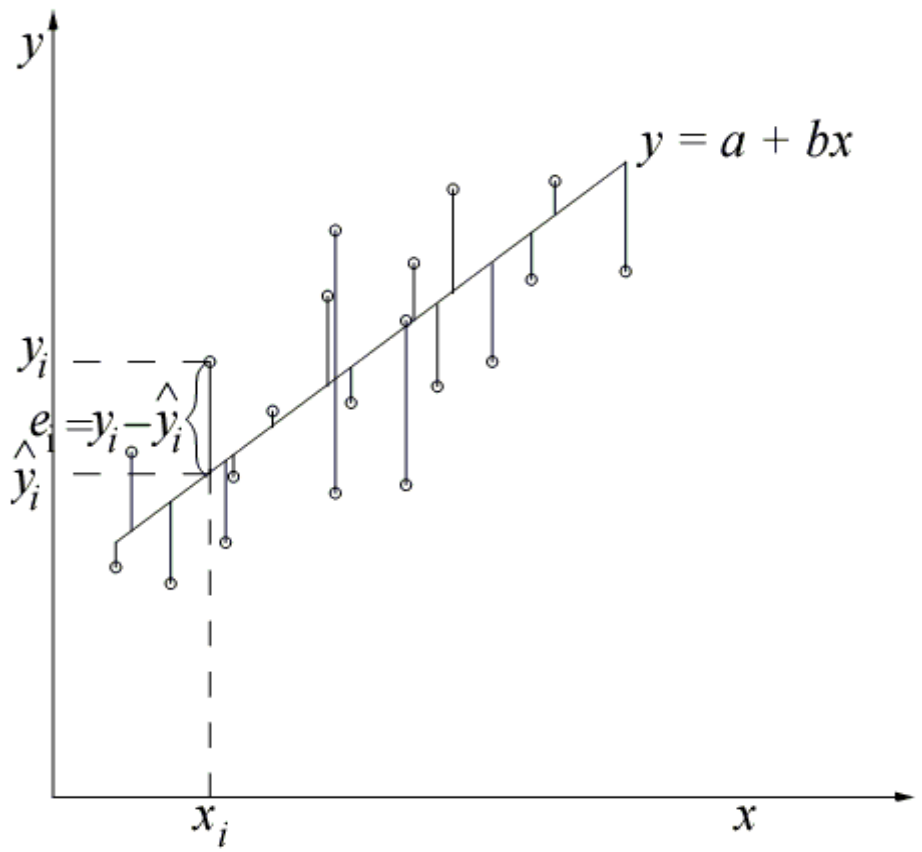
2.7.6. Σημειακή εκτίμηση των παραμέτρων της γραμμικής παλινδρόμησης

Με τις υποθέσεις λοιπόν που ορίστηκαν παραπάνω όλο το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στον υπολογισμό των συντελεστών α και b για να μας γίνει πλέον γνωστή η ευθεία της παλινδρόμησης, καθώς και της διασποράς σ^2 για να γνωρίζουμε το βαθμό μεταβλητότητας γύρω από την ευθεία αυτή.

<u>Εκτίμηση των παραμέτρων της ευθείας ελαχίστων τετραγώνων</u>

Η εκτίμηση των παραμέτρων α και b γίνεται με τη μέθοδο των **ελαχίστων τετραγώνων** (method of list squares). Η μέθοδος λέγεται έτσι γιατί βρίσκει την ευθεία παλινδρόμησης με παραμέτρους **α και b** έτσι ώστε το άθροισμα των τετραγώνων των κατακόρυφων αποστάσεων των σημείων από την ευθεία να είναι το ελάχιστο (βλ. σχ. 2.7.6.1).

Σχήμα 2.7.6.1: *data points, least squares line and residuals* [64]



Οι εκτιμήσεις των **α και b** δίνονται με την ελαχιστοποίηση του αθροίσματος των τετραγώνων των σφαλμάτων

$$\min_{a,\beta} \sum_{\iota=1}^{n} \varepsilon_\iota^2 \qquad ή \qquad \min_{a,\beta} \sum_{\iota=1}^{n} (y_i - a - bx_i)^2 \tag{2.7.6.1}$$

Για να λύσουμε αυτό το πρόβλημα θέτουμε τις μερικές παραγώγους ως προς τα **α και b** ίσες με το μηδέν και καταλήγουμε στο σύστημα δύο εξισώσεων με δύο αγνώστους

$$\min \sum_{i=1}^{n} (Y_i - a - bX_i)^2 \xrightarrow{\frac{d}{db_0}=0, \frac{d}{db_1}=0} \begin{array}{l} 2\sum_{i=1}^{n} (Y_i - \hat{a} - \hat{b}X_i) = 0 \\ 2\sum_{i=1}^{n} X_i (Y_i - \hat{a} - \hat{b}X_i) = 0 \end{array} \tag{2.7.6.2}$$

$$\hat{a} = \bar{Y} - \hat{b}\bar{X}_i$$

$$\hat{b} = \frac{\sum_{i=1}^{n} (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^{n} (X_i - \bar{X})^2} \quad ή \quad \hat{b} = \frac{Sxy}{Sx^2} \tag{2.7.6.3}$$

όπου S_{XY} και S_X^2 είναι η δειγματική συνδιασπορά των X και Y και η δειγματική διασπορά της X που ορίστηκαν στις σχέσεις (2.7.3.2) και (2.7.3.3) αντίστοιχα. Τα **α και b** ορίζουν την ευθεία $\hat{y}$ = α + b.x, η οποία καλείτε ***ευθεία ελαχίστων τετραγώνων.*** [50,52,64,]

<u>Εκτίμηση της διασποράς των σφαλμάτων παλινδρόμησης</u>

Έχοντας ποια στην κατοχή μας την ευθεία ελαχίστων τετραγώνων μπορούμε για κάθε τιμή xi της ανεξάρτητης μεταβλητής X, να εκτιμήσουμε μια τιμή yi για την εξαρτημένη μεταβλητή Y. Η διαφορά εκτιμώμενης και πραγματικής τιμής yi, ορίζεται ως ***σφάλμα ελαχίστων τετραγώνων*** ή ***υπόλοιπο (residual)*** που πρακτικά είναι η κατακόρυφη απόσταση της πραγματικής τιμής από την ευθεία ελαχίστων τετραγώνων και καθορίζεται από την εξίσωση $e_i = y_i - \hat{y}_i$ (estimated).

Το υπόλοιπο e_ι είναι η εκτίμηση του σφάλματος παλινδρόμησης ε_ι αντικαθιστώντας απλά τις παραμέτρους παλινδρόμησης α και β με τις εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων *α και β* στον ορισμό του σφάλματος $\varepsilon_\iota = y_\iota - \alpha + b.X_\iota$. Άρα η εκτίμηση της διασποράς σ^2 του σφάλματος δίνεται από τη δειγματική διασπορά S^2 των υπολοίπων e_ι

$$s^2 = \frac{1}{n-2}\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)^2, \qquad (2.7.6.4)$$

όπου διαιρούμε με n-2 γιατί από τους βαθμούς ελευθερίας n του μεγέθους του δείγματος αφαιρούμε 2 για τις δύο παραμέτρους που έχουν ήδη εκτιμηθεί. Η δειγματική διασπορά s^2 που ονομάζεται και **μέσο τετραγωνικό σφάλμα *(mean square error)*** μπορεί να εκφραστεί ως προς τις δειγματικές διασπορές των X και Y και της συνδιασποράς τους, αν αντικαταστήσουμε τις εκφράσεις των **α και b** από την εξίσωση (2.7.6.3) στην παραπάνω σχέση (όπου θέτουμε $\hat{y}_i = a + bx_i$)

$$s^2 = \frac{n-1}{n-2}(S_Y{}^2 - b^2 S_X{}^2) \qquad (2.7.6.5)$$

όπου και πάλι υποθέτουμε τις αμερόληπτες γεννήτριες για τις διασπορές. [50,52,64]

<u>Το τυπικό σφάλμα των</u> $\hat{b}_0$ **και** $\hat{b}_1$

Έχοντας υπολογίσει το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης s=$\sqrt{s^2}$ μπορούμε να υπολογίσουμε το τυπικό σφάλμα των $\hat{b}_0$ και $\hat{b}_1$ από τους τύπους:

$$s_{\hat{b}_0} = s\sqrt{\frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{\sum_{i=1}^{n}(X_i - \bar{X})^2}} \qquad (2.7.6.6)$$

και

$$s_{\hat{b}_1} = s\sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^{n}(X_i - \bar{X})^2}} \qquad (2.7.6.7)$$

2.7.7. Σχέση του συντελεστή συσχέτισης r και παλινδρόμησης b

Τόσο το **r** όσο και το **b** εκφράζουν ποιοτικά τη γραμμική συσχέτιση των μεταβλητών X και Y, με τη διαφορά ότι το b εξαρτάται από τη μονάδα μέτρησης των X και Y ενώ το r παίρνει τιμές στο διάστημα [-1,1].

Συνδυάζοντας λοιπόν τους τύπους $r = \frac{s_{XY}}{s_X s_Y}$ και $b = \frac{s_{XY}}{s_X^2}$ παίρνουμε

$$r = b\frac{s_X}{s_Y} \qquad ή \qquad b = r\frac{s_Y}{s_X} \qquad (2.7.7.1)$$

Σχέσεις από τις οποίες εξάγουμε ενδιαφέροντα συμπεράσματα:

συσχέτιση X-Y	**=>**	**r**	**=>**	**κλίση ευθείας b**
Θετική		>0		>0
Αρνητική		<0		<0
Καμία		=0		=0

Επίσης μπορούμε να εξάγουμε το συντελεστή προσδιορισμού $\mathbf{r^2}$ ως προς τη δειγματική διασπορά του σφάλματος S^2 και αντίστροφα

$$s^2 = \frac{n-1}{n-2} S_Y{}^2 (1 - r^2) \qquad (2.7.7.2)$$

Η παραπάνω σχέση δηλώνει πως όσο μεγαλύτερο είναι το $\boldsymbol{r^2}$ *(ή το* $|r|$ *) τόσο μικρότερη είναι η διασπορά του σφάλματος της παλινδρόμησης, δηλαδή τόσο καλύτερη η πρόβλεψη που βασίζεται στην ευθεία παλινδρόμησης .*[52,64]

2.7.8. Η ερμηνευτική ικανότητα του μοντέλου-ένας άλλος τρόπος εκτίμησης του συντελεστή προσδιορισμού (R^2)

Στο τμήμα αυτό θα παρουσιάσουμε ένα μέτρο της ικανότητας του μοντέλου να ερμηνεύσει τη συνολική μεταβλητότητα των παρατηρήσεων Y_ι γύρω από τη μέση τιμή τους. Κάθε παρατήρηση Y_ι μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$Y_i = \hat{Y}_i + \hat{\varepsilon}_\iota \qquad \iota = 1, \ldots, n \qquad (2.7.8.1)$$

η οποία ισούται με

$$Y_i - \bar{Y} = \hat{Y}_i - \bar{Y} + (Y_i - \hat{Y}_i) \qquad \iota = 1, \ldots, n \qquad (2.7.8.2)$$

υψώνοντας τις δύο πλευρές στο τετράγωνο και αθροίζοντας για όλες τις τιμές του **ι** τότε παίρνουμε

$$\Sigma(Y_i - \bar{Y})^2 = \Sigma(\hat{Y}_i - \bar{Y})^2 + \Sigma(Y_i - \hat{Y}_i)^2 \qquad (2.7.8.3)$$

Τώρα αν θέσουμε:

$$\Sigma(Y_i - \bar{Y})^2 = SST = \text{Ολικό Άθροισμα Τετραγώνων}$$
$$(Total\ Sum\ of\ Squares)$$
$$\Sigma(\hat{Y}_i - \bar{Y})^2 = SSR = \text{Άθροισμα Τετραγώνων Παλινδρόμησης}$$
$$(\text{Re}gression\ Sum\ of\ Squares)$$
$$\Sigma(Y_i - \hat{Y}_i)^2 = SSE = \text{Άθροισμα Τετραγώνων των Σφαλμάτων}$$
$$(Error\ Sum\ of\ Squares)$$

Τότε η (2.7.8.3) γράφεται

$$SST = SSR + SSE \qquad (2.7.8.4)$$

Επομένως ο όρος **SST** είναι ένα συνολικό μέτρο σφάλματος όταν για την εκτίμηση των τιμών Y_i χρησιμοποιείται ο αριθμητικός τους μέσος. Ο όρος **SSE** είναι το αντίστοιχο μέτρο όταν χρησιμοποιείται το απλό μοντέλο παλινδρόμησης. Η διαφορά **SST-SSE** είναι η μείωση του σφάλματος εκτίμησης που επιτυγχάνεται με το μοντέλο παλινδρόμησης. Η **ποσοστιαία μείωση του σφάλματος** *(Percent Reduction Error)*, δηλαδή

$$PRE = \frac{SST - SSE}{SST} \qquad (2.7.8.5)$$

Ονομάζεται **συντελεστής προσδιορισμού** *(Coefficient of Determination)* και συμβολίζεται με $\mathbf{R^2}$ ή $\mathbf{r^2}$

$$R^2 = PRE = \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{SSE}{SST} \qquad (2.7.8.6)$$

Σημειώνεται ότι ο όρος **SST** είναι ένα μέτρο της συνολικής μεταβλητότητας των παρατηρήσεων Y_i γύρω από τη μέση τιμή τους ενώ ο όρος **SSE** ένα μέτρο της συνολικής μεταβλητότητας των Y_i γύρω από την ευθεία ελαχίστων τετραγώνων. Επομένως, ο συντελεστής $\mathbf{R^2}$ ερμηνεύεται ισοδύναμα, ως το ποσοστό της μεταβλητότητας των Y_i γύρω από τη μέση τιμή τους το οποίο ερμηνεύεται από το εκτιμηθέν μοντέλο παλινδρόμησης.

Από τον ορισμό αυτό προκύπτει ότι ισχύει

$$0 \leq R^2 \leq 1$$

Όσο ο όρος **SSR** είναι μεγαλύτερος από τον **SSE,** ή, ισοδύναμα, όσο πιο κοντά στη μονάδα είναι ο συντελεστής $\mathbf{R^2}$, τόσο μεγαλύτερη συγκριτικά είναι η ερμηνευτική ικανότητα του μοντέλου παλινδρόμησης. [52,64]

2.8. Το Πρόβλημα του Τυφλού Διαχωρισμού Πηγών (BSS) και η Μέθοδος Ανάλυσης σε Ανεξάρτητες Συνιστώσες (ICA)

Σκοπός αυτής της ενότητας είναι να εξηγήσει τη χρήση και εφαρμογή του αλγορίθμου Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συνιστωσών (Independent Component Analysis – ICA), στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) που στόχο είχε την αποθορυβοποίηση του ΗΕΓ (απομάκρυνση artifacts όπως αυτά που προκαλούνται κυρίως από το άνοιγμα/κλείσιμο βλεφάρων και από τις διάφορες μυϊκές συσπάσεις). Η αποθορυβοποίηση του ΗΕΓ επιφάνειας είναι πολύ σημαντικό βήμα προεπεξεργασίας για την περαιτέρω ανάλυσή του, καθώς τα artifacts, που υπάρχουν σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό στο ΗΕΓ επιφάνειας σε σχέση με το εν βάθος ΗΕΓ, μπορούν να αλλοιώσουν ιδιαίτερα το αποτέλεσμα της εξαγωγής ποσοτικών χαρακτηριστικών από αυτό.

2.8.1. Αποθορυβοποίηση ΗΕΓ με χρήση Ανάλυσης Ανεξαρτήτων Συνιστωσών.

Η ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis - ICA) έγινε γνωστή ως η μέθοδος, που κατόρθωσε να επιλύσει ένα από τα πλέον δημοφιλή προβλήματα της επιστήμης της Ακουστικής, του προβλήματος διαχωρισμού των σημάτων ομιλίας, που καταγράφονται σε μικρόφωνα, στα συστατικά τους (cocktail-party problem). Συγγενικό του προβλήματος αυτού είναι το πρόβλημα του τυφλού διαχωρισμού πηγών (Blind Source Separation - BSS). Ο τυφλός διαχωρισμός πηγών (Blind Source Separation, BSS), είναι μια τεχνική κατά την οποία, από ένα μεγάλο σύνολο μετρήσεων εξάγονται ανεξάρτητες πηγές. Το μοντέλο αυτών των πηγών θεωρείτε ότι παρήγαγε τις καταγραφές που πήραμε από τις μετρήσεις που δώσαμε ως είσοδο στη μέθοδο. Η λέξη «τυφλός» οφείλεται στο ότι η μόνη πληροφορία που εισάγεται στον αλγόριθμο είναι οι πραγματικές μετρήσεις του πειράματος. Παρά το γεγονός ότι αν γνωρίζουμε την δραστηριότητα στο εσωτερικό του εγκεφάλου μπορούμε να προβλέψουμε την έξοδο στα ηλεκτρόδιο καταγραφής, το αντίθετο δεν ισχύει. Η καταγραφές στο ΗΕΓ προέρχονται από πολλές πηγές ταυτόχρονα. Το πρόβλημα εύρεσης των πηγών που διαμόρφωσαν την καταγραφόμενη κυματομορφή θεωρείτε αντίστροφο, και αυτές τις πηγές ερχόμαστε να εντοπίσουμε με BSS αλγορίθμους όπως ο Infomax, ο οποίος διαχωρίζει τις πηγές μεγιστοποιώντας την μεταξύ τους εντροπία, οπότε ελαχιστοποιεί την

κοινή τους πληροφορία (η εντροπία γενικά, θεωρείται ότι εκφράζει μέτρο της αταξίας ενός συστήματος. Για παράδειγμα τα σωματίδια που συγκροτούν ένα αχλάδι ή ένα σιδερένιο κρίκο βρίσκονται σε μια διάταξη στο χώρο λίγο πολύ κανονική. Όταν όμως αρχίζει να σαπίζει το αχλάδι ή να σκουριάζει ο κρίκος η διάταξη αυτή των σωματιδίων βαθμιαία αρχίζει να αποδιοργανώνεται και έτσι η εντροπία του συστήματος έκαστου των αντικειμένων να αυξάνει). Η μέθοδος BSS στηρίζεται στην υπόθεση ότι το πλήθος των ανεξαρτήτων πηγών είναι ίσο με το πλήθος των καναλιών που καταγράφουν τις μετρήσεις μας. Η έξοδος μιας τέτοιας τυφλής μεθόδου συνίσταται σε ένα πίνακα A (unmixing matrix) ο οποίος αν πολλαπλασιαστεί με την είσοδο X (started EEG) θα μας δώσει τις εκτιμώμενες πηγές ICs (sources). Έτσι κάθε στήλη του πίνακα αντιστοιχεί σε μια τοπογραφία του σήματος από τη συγκεκριμένη επανάληψη του πειράματος. Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε ότι ο τυφλός διαχωρισμός πηγών είναι ένα εργαλείο για εξαγωγή τοπογραφιών σημάτων στο πεδίο των ηλεκτροδίων. [56]

Σύμφωνα λοιπόν με το BSS, m χρονικά σήματα $x_1(t)$, $x_2(t)$, …, $x_m(t)$, τα οποία ονομάζονται σήματα-απαγωγές (channels) ή σήματα-μίγματα (mixtures), προκύπτουν από m γραμμικούς συνδυασμούς n χρονικών σημάτων $s_1(t)$, $s_2(t)$,…, $s_n(t)$, τα οποία ονομάζονται σήματα-πηγές (sources) ή σήματα συνιστώσες (components). Με άλλα λόγια θα μπορούσαμε να πούμε πως κάθε ανεξάρτητη συνιστώσα που παράγεται μετά από την εφαρμογή της μεθόδου ICA, είναι ένας γραμμικός μετασχηματισμός των πραγματικών-αρχικών δεδομένων-σημάτων. Δηλαδή έχει στοιχεία-δεδομένα από τα σήματα όλων των καναλιών-ηλεκτροδίων. [55]

Προς κατανόηση της μεθόδου ICA ακολουθεί μια αυστηρή μαθηματική προσέγγιση (Jutten and Herault, 1991; Comon, 1994), βασισμένη στο πρόβλημα του τυφλού διαχωρισμού που αναφέρθηκε πιο πάνω. Ας υποθέσουμε λοιπόν ότι παρατηρούμε m γραμμικά σήματα-μίγματα τα οποία παράγονται από m σήματα συνιστώσες

$$x_i(t) = a_{i1.}s_1 + a_{i2.}s_2 + ... + a_{in.}s_n, \qquad \text{με } i=1,2,\ldots,\text{m και } a_{i1}, a_{i2}, ..., a_{in} \varepsilon R \qquad (2.8.1.1)$$

Τα σήματα-απαγωγές $x_1(t)$, $x_2(t)$,…, $x_m(t)$ γίνονται γνωστά μέσω μετρήσεων. Αντίθετα, τόσο τα σήματα-συνιστώσες $s_1(t)$, $s_2(t)$,…, $s_m(t)$, όσο και οι συντελεστές α_{i1}, α_{i2},…, α_{im} αποτελούν ποσότητες άγνωστες. Στόχος της μεθόδου ICA και ταυτόχρονη λύση του προβλήματος BSS αποτελεί η ανακατασκευή των σημάτων-συνιστωσών, χρησιμοποιώντας μόνο τη γνώση των

σημάτων-απαγωγών και κάνοντας κάποιες βασικές υποθέσεις. Η πιο πάνω σχέση μπορεί να εκφραστεί και ως ένας γραμμικός μετασχηματισμός:

$$x(t) = A.s(t) \tag{2.8.2.2}$$

όπου x(t) το διάνυσμα στήλη με στοιχεία τα σήματα-απαγωγές, δηλαδή $x(t)=[x_1(t), x_2(t), \ldots, x_\mu(t)]^T$, A ο πίνακας του γραμμικού μετασχηματισμού διαστάσεων nxm ($n \leq m$) και s(t) το διάνυσμα στήλη με στοιχεία τα σήματα συνιστώσες, δηλαδή $s(t)=[s_1(t), s_2(t), \ldots, s_m(t)]^T$. Με δεδομένη την αντιστρεψιμότητα του πίνακα A, ο αντίστροφος γραμμικός μετασχηματισμός της πιο πάνω σχέσης, εκφράζει το διάνυσμα των συνιστωσών, συναρτήση του διανύσματος των απαγωγών:

$$s(t) = W.x(t) \tag{2.8.2.3}$$

όπου W ο πίνακας του αντίστροφου γραμμικού μετασχηματισμού διαστάσεων mxn ($n \leq m$). Δηλαδή $W = A^{-1}$.

Με τη νέα αυτή μορφή της αρχικής σχέσης είναι φανερό πως σκοπός της μεθόδου ICA είναι η κατασκευή, με βάση πάντα μόνο τη γνώση του διανύσματος των απαγωγών x(t), ενός πίνακα $\hat{W}$, ο οποίος να προσεγγίζει όσο το δυνατόν περισσότερο, τον θεωρητικό πίνακα του αντίστροφου μετασχηματισμού W. Το διάνυσμα που θα προκύψει από τον πολλαπλασιασμό αυτού του πίνακα $\hat{W}$ με το διάνυσμα των απαγωγών x(t) θα είναι το διάνυσμα των ανακατασκευασμένων συνιστωσών $\hat{s}(t)$. [55]

$$\hat{s}(t) = \hat{W}.x(t) \tag{2.8.2.4}$$

Πιο απλά:

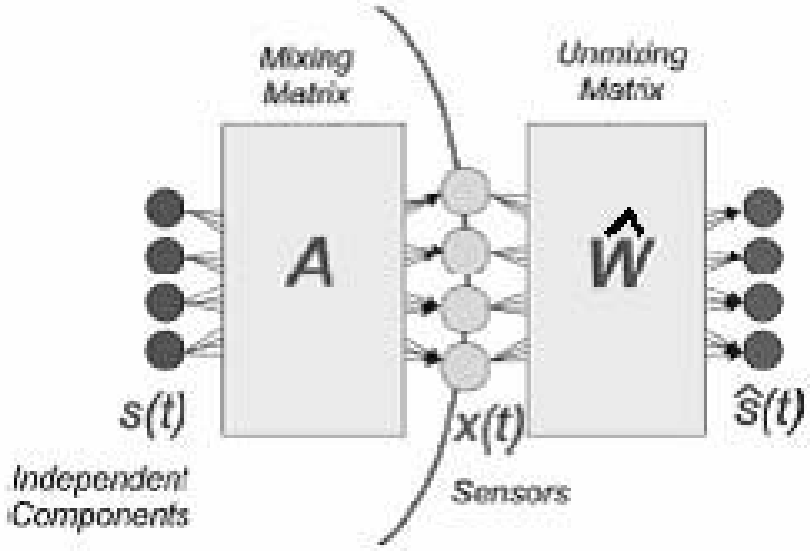
$X_i(t)$: real without processing data τα οποία θεωρούμε ότι προέρχονται από κάποιο γραμμικό μετασχηματισμό των πηγών του εγκεφάλου $S_i(t)$. Όπου i ο αριθμός των ηλεκτροδίων και κατ'επέκταση των πηγών του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος. Στην πραγματικότητα οι πηγές είναι περισσότερες αλλά δεν μπορούμε να κάνουμε κάτι για αυτό. [55]

Έτσι λοιπόν έχουμε:

$$Xi(t) = A.Si(t) \xleftrightarrow{A^{-1}} A^{-1}.Xi(t) = A^{-1}.A.Si(t) \Leftrightarrow Si(t) = A^{-1}.Xi(t)$$

Όλη λοιπόν η προσπάθεια έγκειται στον υπολογισμό του πίνακα A^{-1} που στο πιο κάτω σχήμα συμβολίζεται με $\hat{W}$.

Σχήμα 2.8.2.1: *Σχηματικό διάγραμμα της μεθόδου ICA.* [55]



<u>Προϋποθέσεις της μεθόδου ICA</u>

Η μέθοδος των ανεξαρτήτων συνιστωσών μπορεί να εφαρμοστεί κάτω υπό κάποιες προϋποθέσεις:

- ΓΡΑΜΜΙΚΟΤΗΤΑ: Η σχέση σημάτων εισόδου (started EEG) και εξόδου (sources-ICs) υποτίθεται γραμμική.
- ΑΝΥΠΑΡΞΙΑ ΘΟΡΥΒΟΥ: Ο θόρυβος θεωρείται αμελητέος.
- ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΕΣ ΠΗΓΕΣ-ΕΞΟΔΟΙ: αυτό δεν είναι μια απλή προϋπόθεση αλλά και το κριτήριο με το οποίο γίνεται η επιλογή των πηγών από τον αλγόριθμο Infomax που σκοπό έχει: (α) την μεγιστοποίηση της πληροφορίας από τις εισόδους στις εξόδους και (β) την μεγιστοποίηση της ανεξαρτησίας των εξόδων.
- Ο πίνακας Α *ή* $\hat{W}$ του μετασχηματισμού ΕΙΝΑΙ ΤΕΤΡΑΓΩΝΙΚΟΣ: στην πραγματικότητα ο αριθμός των πηγών-ICs που προκύπτουν από τον αλγόριθμο ICA είναι μικρότερος από τον αριθμό των σημάτων εισόδου. Στην μέθοδο ICA θεωρείτε ίσος.

- Τα στατιστικά μεγέθη του πίνακα Α δε μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου. Αυτό σημαίνει πως οι φυσικές ιδιότητες των πηγών που μετρούνται μέσο των ηλεκτροδίων δεν αλλάζουν ως προς το χρόνο. Αυτό ισχύει για το ΗΕΓ εκφράζοντας τη φυσική δομή του εγκεφάλου, αλλά δεν ισχύει για το καρδιογράφημα όπου η θέση των ηλεκτροδίων αλλάζει λόγο της αναπνοής.

Περιορισμοί της μεθόδου ICA στο ΗΕΓ

Κατά την εφαρμογή της μεθόδου ICA σε δεδομένα ΗΕΓ, προκύπτουν κάποιοι περιορισμοί στις στατιστικές ιδιότητες των ανεξαρτήτων συνιστωσών (ICs)-πηγών, οι οποίοι «εμποδίζουν» τα αποτελέσματα να προσομοιώσουν πλήρως τη φυσική λειτουργία-ιδιότητες της λειτουργίας του εγκεφάλου:

1. Ο υπολογισμός της διακύμανσης και του προσήμου των εκτιμώμενων πηγών (ICs) δεν είναι δυνατός, με αποτέλεσμα να μην μπορούμε να προσδιορίσουμε τις ενέργειες τους. Αυτό αντιμετωπίζεται με κανονικοποίηση της διακύμανσης των ICs στην μονάδα ενώ η ασάφεια του προσήμου θεωρείτε αμελητέα. Αποτέλεσμα αυτού είναι οι στήλες του πίνακα γραμμικού μετασχηματισμού Α, να εκφράζουν πλέον την επίδραση κάθε συνιστώσας στο αρχικό ΗΕΓ σήμα εισόδου (started EEG).

2. Η ταξινόμηση των συνιστωσών δεν είναι δυνατή, δηλαδή, δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε τη σειρά τους. Αυτό αντιμετωπίζεται ταξινομώντας τις ανεξάρτητες συνιστώσες βάση της RMS ισχύς τους.

3

Περιγραφή των μεθόδων εξαγωγής των συνιστωσών P300 και N200 που χρησιμοποιήθηκαν.

3.1. Τα Προκλητά δυναμικά του εγκεφάλου (Evoked Response Potentials-ERP)

Τα τελευταία είκοσι έτη παρουσιάζεται αυξημένο ενδιαφέρον για τη μελέτη των εγκεφαλικών διαδικασιών οι οποίες προκαλούνται από συγκεκριμένα γεγονότα. Ονομάζουμε Βιωματικά Δυναμικά - ΒΔ (Event Related Potentials - ERP), τις διαφορές δυναμικού που μετρούμε, συνήθως στη δερματική επιφάνεια του κεφαλιού, οι οποίες προκαλούνται ως προετοιμασία ή ως απόκριση σε συγκεκριμένο γεγονός, το οποίο συμβαίνει είτε στον εξωτερικό φυσικό κόσμο, είτε λαμβάνει χώρα ως ψυχολογική διαδικασία. Τα διακρίνουμε σε Προκλητά Δυναμικά - ΠΔ (Evoked Potentials - EP), όταν το ερέθισμα, το γεγονός, προέρχεται απ' τον εξωτερικό κόσμο, και σε Εκπεμπόμενα Δυναμικά (Emitted Potentials) όταν σχετίζονται με μία ψυχολογική διαδικασία.

3.2. Κατηγορίες των Προκλητών Δυναμικών

Εφόσον τα ΠΔ αντικατοπτρίζουν εγκεφαλική δραστηριότητα σχετιζόμενη με ένα εξωτερικό ερέθισμα, είναι αυτά τα οποία μπορούμε να μελετήσουμε μέσω προδιαγεγραμμένων πειραματικών διαδικασιών στο εργαστήριο. Υπάρχουν τρεις κυρίως κατηγορίες ΠΔ ανάλογα με το είδος του εξωτερικού ερεθίσματος που τα προκαλεί:

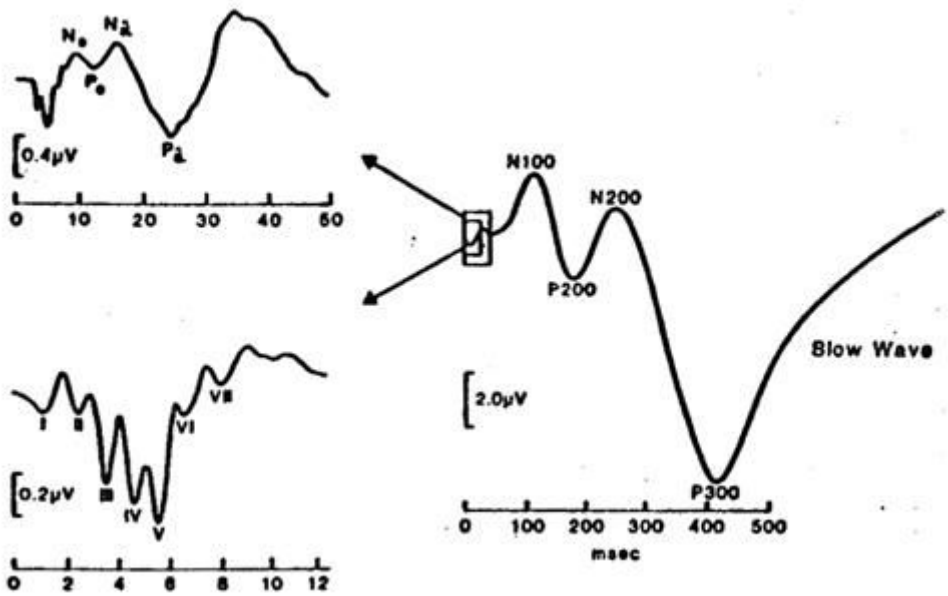
Οπτικά προκλητά δυναμικά (Visual Evoked Potentials - VEP): Προκαλούνται από οπτικό ερεθισμό, όπως εμφάνιση μιας συγκεκριμένης εικόνας, αλλαγή χρωμάτων, λάμψεις κ.ά.

Ακουστικά προκλητά δυναμικά (Auditory Evoked Potentials - AEP): Προκαλούνται από ακουστικό ερεθισμό, δηλ. ήχους, λέξεις, τόνους διαφόρων συχνοτήτων και έντασης.

Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (Somatosensory Evoked Potentials - SEP): Προκαλούνται όταν ένα μικρής διάρκειας και έντασης ηλεκτρικό ρεύμα ερεθίσει κάποιο συγκεκριμένο νεύρο.

Τα ΠΔ μπορούν επίσης να χαρακτηριστούν σε σχέση με το χρόνο εμφάνισής τους μετά από το εκλυτικό γεγονός (**λανθάνων χρόνος - latency**). Στην περίπτωση των ακουστικών προκλητών δυναμικών υπάρχει π.χ. η διάκριση σε πρώιμα (early, fast), μέσα (middle) και αργά ή ύστερα (late) δυναμικά, που αντιστοιχούν περίπου στα χρονικά διαστήματα 2 ως 12 msec, 12 ως 50 msec και 50 ως 800 msec από τη στιγμή που χορηγείται ο εξωτερικός ερεθισμός (σχήμα 3.2.1). Αξίζει να παρατηρήσουμε ότι αυξανομένου του λανθάνοντος χρόνου (**latency**) μειώνεται η συχνότητα των κυματομορφών και αυξάνεται το πλάτος (**amplitude**) τους. Προσεγγιστικά μπορούμε να πούμε ότι στα πρώιμα δυναμικά έχουμε πλάτη της τάξης του 0,1 ως 0,5μV και συχνότητας 100 ως 1000Hz ενώ στα ύστερα δυναμικά παρατηρούνται συχνότητες 0,1Hz (σχεδόν DC) ως 5Hz και πλάτη από 1 ως 20 μV. Τα χαρακτηριστικά αυτά οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στον τόπο έκλυσης των αντίστοιχων δυναμικών. Τα πρώιμα σχετίζονται με τη διαβίβαση των νευρωνικών ώσεων κατά μήκος του ακουστικού ή οπτικού νεύρου για ακουστικά ή οπτικά προκλητά δυναμικά και κατά μήκος της σωματοαισθητικής οδού για τα σωματοαισθητικά. Αντίθετα, τα ύστερα δυναμικά αντανακλούν την εγκεφαλική δραστηριότητα περιοχών του φλοιού ως αντίδραση στην άφιξη της εξωτερικής πληροφορίας. [53,54,55,65]

Σχήμα 3.2.1: *Σχηματική αναπαράσταση ΠΔ τα οποία προκαλούνται από ηχητικούς ερεθισμούς. Κάτω αριστερά δείχνονται τα πρώιμα δυναμικά, άνω αριστερά τα μέσα και στο κυρίως γράφημα, δεξιά, τα ύστερα δυναμικά.*[65]



Επιπλέον, μπορούμε να χωρίσουμε τα ΠΔ σε ενδογενή και εξωγενή. Τα εξωγενή σχετίζονται άμεσα με τη φύση του εκλυτικού ερεθίσματος δηλ. την ένταση, τη συχνότητά του κ.τ.λ. και την ακεραιότητα των αισθητικών οδών. Τα ενδογενή ΠΔ εξαρτώνται ουσιαστικά από την ψυχολογική κατάσταση του ατόμου και τα ψυχολογικά γνωρίσματα του απλού ή συμπλόκου ερεθίσματος, π.χ. αν το ερέθισμα είναι γνωστό ή άγνωστο, αν προκαλεί δυσφορία ή ευχαρίστηση, αν είναι σημασιολογικά ορθό ή λάθος, ενδιαφέρον ή αδιάφορο κ.ο.κ.. Ο λανθάνων χρόνος εμφάνισής τους σε σχέση με το εκλυτικό ερέθισμα βρίσκεται συνήθως ανάμεσα στα 100 και 500 msec. [65]

Πρέπει να τονιστεί ότι πέραν της διάκρισης ανάλογα με το είδος του ερεθίσματος, οι υπόλοιπες διακρίσεις των προκλητών δυναμικών δεν είναι απόλυτα σαφείς και μεταβάλλονται καθώς προχωρά η ιατρική έρευνα.

Η μελέτη των κυματομορφών των ΒΔ διεξάγεται στηριζόμενη κυρίως στα λεγόμενα συστατικά (components) του βιωματικού κύματος δυναμικού. Τα συστατικά είναι μερικές κυματομορφές του συνολικού σήματος, τμήματά του, τα οποία καθορίζονται βάση

κορυφώσεων (αρνητικών ή θετικών) του πλάτους του δυναμικού, της χρονικής στιγμής στην οποία κατά προσέγγιση λαμβάνει χώρα η κορύφωση, καθώς και του χρονικού εύρους το οποίο καταλαμβάνει η μερική κυματομορφή που περιέχει τη συγκεκριμένη κορύφωση. Το πλάτος του συστατικού συνήθως μετράται με αναφορά την ισοηλεκτρική γραμμή (=0 Volts) ή το επίπεδο δυναμικού στην έναρξη της διαδικασίας μέτρησης ή κάποια άλλη προγενέστερη κορύφωση. Οι χρόνοι, ως συνήθως, εκφράζονται με απαρχή τη χρονική στιγμή που λαμβάνει χώρα το εκλυτικό γεγονός του συνολικού ΒΔ. Ενδιαφέρον ακόμα παρουσιάζει το εμβαδόν που περικλείεται από τη γραμμή αναφοράς του δυναμικού και τη μερική κυματομορφή δυναμικού του συστατικού, ιδίως όταν δεν υπάρχει κάποια σαφώς διαχωρισμένη κορύφωση, αλλά ένα μάλλον συνεχές «προφίλ» συγκεκριμένης πολικότητας με οριοθετημένα χρονικά όρια. [65]

Στην περίπτωση των ακουστικών προκλητών δυναμικών έχουν χαρακτηριστεί οι μερικές κυματομορφές ως εξής:

α) Για τα πρώιμα δυναμικά, 2-12msec από τη στιγμή που λαμβάνει χώρα το ακουστικό ερέθισμα, επτά διαδοχικές κορυφώσεις αριθμούμενες από το I ως το VII.

β) Για τα μέσου χρόνου δυναμικά (12-50msec) υπάρχουν τα συστατικά N_o, P_o, N_a, P_a, N_b. Οι κορυφώσεις N_o, P_o, λαμβάνουν χώρα πριν τα 20 msec οι δε N_a, P_o, N_b, περίπου στα 20, 30 και 40 msec αντίστοιχα.

γ) Για τα ύστερα δυναμικά (50msec και πέρα) αναφέρονται τα συστατικά N_{100}, P_{200}, N_{200}, P_{300}, N_{400}, όπου *N* ή *P* σημαίνει αρνητική ή θετική κορύφωση και ο δείκτης αναφέρεται στον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης, κατά προσέγγιση, του μεγίστου, σε msec Τα συστατικά που εμφανίζονται πριν από τα 100 msec συνήθως ανήκουν στα εξωγενή δυναμικά, για κάθε είδους ερεθισμό που εκλύει το ΠΔ. Όπως προαναφέρθηκε σχετίζονται με την ακεραιότητα των αισθητικών οδών και γι' αυτό έχουν μεγάλο ενδιαφέρον και κλινικές εφαρμογές στη Νευρολογία. Χρησιμεύουν στη διάγνωση νευρολογικών νόσων, π.χ. απόμυελινικές ασθένειες, εγκεφαλικοί όγκοι κ.ά., ειδικότερα δε, τα ακουστικά δυναμικά σε ασθένειες σχετιζόμενες με τον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και τα οπτικά ΠΔ μονίμου καταστάσεως στη σκλήρυνση κατά πλάκες. Επίσης, τα ακουστικά ΠΔ επιτρέπουν τη μη επεμβατική διάγνωση ελαττωμάτων ακοής από μη συνεργάσιμα άτομα. Τέλος, τα σωματοαισθητικά δυναμικά χρησιμοποιούνται ευρέως σε νευρολογικές επεμβάσεις για τον έλεγχο των αντίστοιχων αισθητικών οδών και τις εγκεφαλικές απολήξεις τους. [53,65]

Τα ενδογενή ΠΔ συμπίπτουν εν πολλοίς με τα πέραν των 70 msec μετρούμενα δυναμικά. Αυτά τα δυναμικά έχουν άμεση σχέση με τα διάφορα στάδια νοητικής επεξεργασίας των

εξωτερικών ερεθισμών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα – ΚΝΣ (αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό). Μέσω της μελέτης των δυναμικών αυτών, τόσο στο φαινομενολογικό επίπεδο όσο και στο βαθύτερο αιτιακό επίπεδο, κατακτά η ιατρική έρευνα νέες γνώσεις σε σχέση με τις εξαιρετικά πολύπλοκες και «δυσπρόσιτες» γνωσιακές διαδικασίες του ανθρώπινου εγκεφάλου. Οι δυσκολίες που συνεπάγεται αυτή η μελέτη εξηγούν το σχετικά πρώιμο στάδιο στο οποίο βρίσκεται η έρευνα και η κλινική εφαρμογή των μεθόδων των ΒΔ στην Ψυχιατρική. Η εξαγωγή χρήσιμων πληροφοριών είναι μια μακρόχρονη και επίπονη διαδικασία. Κατ' αρχήν πρέπει να «ανακαλυφθεί» το συστατικό. Αυτό σημαίνει να παρατηρηθεί κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, μέσω μιας καλά ελεγχόμενης πειραματικής διαδικασίας χορήγησης του ερεθισμού, η κορύφωση στη συνολική κυματομορφή. Πρέπει να έχει κάποιο περιορισμένο εύρος χρονικό, και το κυριότερο να είναι επαναλήψιμη η παρατήρησή της υπό αμετάβλητες συνθήκες. Για τα περισσότερα ενδογενή συστατικά των ΠΔ αυτή η ανακάλυψη συνέβη στις δεκαετίες του 1960 και του 1970, αλλά συνεχίζεται ακόμη. Ήδη σ' αυτό το πρώτο στάδιο ανακύπτουν βασικά ζητήματα μεθοδολογίας:

α) Πώς είμαστε βέβαιοι ότι δύο κορυφώσεις, που διαφέρουν χρονικά μεταξύ τους, ανήκουν στο ίδιο συστατικό, ακόμη και υπό διαφορετικές συνθήκες ερεθισμού; Σε αυτή την περίπτωση η εποπτεία που παρέχουν χάρτες κατανομής των δυναμικών στην επιφάνεια του κεφαλιού μπορεί να βοηθήσει στη διαδικασία της κατηγοριοποίησης.

β) Πότε παύει η δράση ενός συστατικού, ή αλλιώς, πότε αλληλοκαλύπτονται μερικώς δύο διαδοχικά συστατικά; Επιπλέον, η χρήση προχωρημένων ψηφιακών τεχνικών μέτρησης επιτρέπει τη λεπτομερέστερη μελέτη τους, με αποτέλεσμα πολλές φορές συστατικά να χωρίζονται σε «υποσυστατικά» κ.ο.κ.

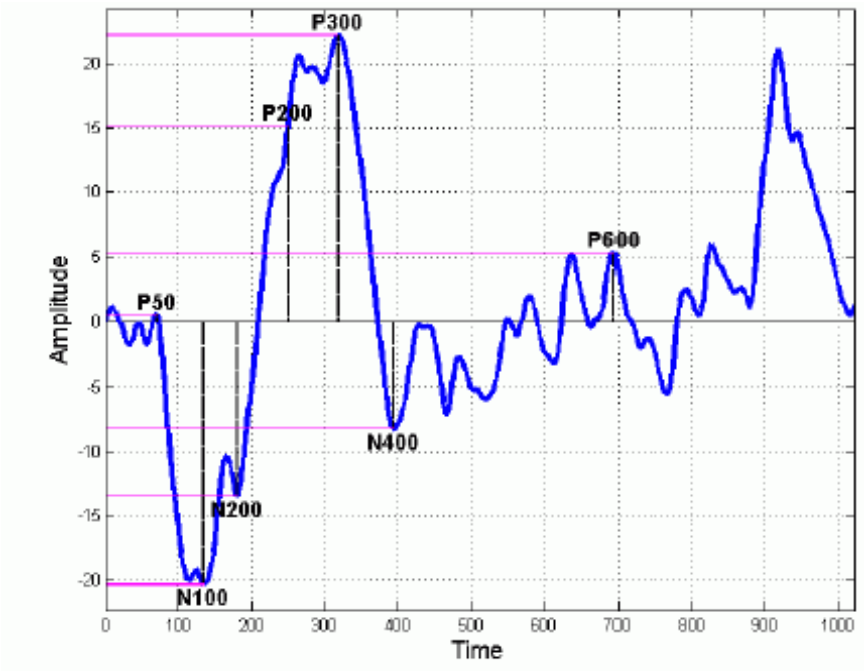
Εφόσον καθοριστεί η ύπαρξη ενός συστατικού ακολουθεί η χρήση πειραματικών διαδικασιών για τον καθορισμό της λειτουργικής σημασίας του συστατικού. Συλλέγεται πλήθος πληροφοριών για παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το πλάτος, το χρόνο εμφάνισης, το συνολικό χρονικό εύρος του συστατικού κ.λπ. Αυτοί οι παράγοντες είναι συνήθως χαρακτηριστικά του ερεθίσματος που χορηγείται στον εξεταζόμενο, και εφόσον ασχολούμαστε με ενδογενή συστατικά, αφορούν κατά κύριο λόγο ψυχολογικά γνωρίσματα του ερεθίσματος, όπως σπανιότητα, σημαντικότητα, νοηματική πολυπλοκότητα, σχέση με προκαθορισμένες εργασίες και στόχους κ.ά. Καθώς οι πληροφορίες αυτού του είδους αυξάνονται, μπορεί να προχωρήσει ο ερευνητής στη διαμόρφωση μιας θεωρίας για την εξήγηση των νοητικών λειτουργιών, τις οποίες το συστατικό του ΠΔ, ή μία ομάδα συστατικών, αντικατοπτρίζει. Η διατυπωμένη θεώρηση ελέγχεται κατόπιν ως προς τη

συνέπειά της σε σχέση με νέες πειραματικές διαδικασίες, που καλούνται να επιβεβαιώσουν ή να απορρίψουν προβλέψεις, οι οποίες στηρίζονται στη θεωρία για τα χαρακτηριστικά του συστατικού. Τεκμηριώνεται κατ' αυτόν τον τρόπο η δυνατότητα χρήσης των διαφόρων συστατικών του ΠΔ ως δείκτες συγκεκριμένων ψυχικών λειτουργιών. Από τα παραπάνω είναι ήδη φανερή η δυσκολία, η βραδύτητα και η αβεβαιότητα που περικλείουν αυτού του είδους οι έρευνες. [53,65]

Ιδιαίτερα στην περίπτωση της Ψυχιατρικής, τα αντικειμενικά κριτήρια για τη μελέτη των ψυχικών διαδικασιών, τη διάγνωση των παθολογικών καταστάσεων και την αποτίμηση των μεθόδων θεραπείας αποτελούν πρώτιστη ανάγκη. Σε αυτή την προσπάθεια συμβάλλουν ψυχομετρικές μέθοδοι, βιοχημικές μετρήσεις και ψυχοενδοκρινολογικές παρατηρήσεις. Τα ΠΔ, ως μετρήσιμες ποσότητες που εξάγονται κάτω από αυστηρά ελεγχόμενες πειραματικές συνθήκες, προσφέρονται ως σημαντικός παράγοντας στην προώθηση της ψυχιατρικής έρευνας και κλινικής εφαρμογής, τόσο στις διαγνωστικές διαδικασίες όσο και στην ψυχοφαρμακολογία. Σε αυτή την κατεύθυνση γίνεται προσπάθεια να μελετηθούν οι διαφορές που παρουσιάζουν άρρωστοι σε σχέση με υγιείς, όσον αφορά χαρακτηριστικά συστατικών των ΠΔ, όπως π.χ. πλάτος του N_{100} και του P_{300}, καθυστέρηση του P_{300}, μεταβολή των χρονικών διαστημάτων ανάμεσα στις κορυφώσεις των N_{100} και P_{200} κ.ά. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον φαίνεται να παρουσιάζεται για τη μελέτη της σχιζοφρένειας, της κατάθλιψης, της άνοιας, των ψυχαναγκαστικών νευρώσεων, των συνεπειών του γήρατος κ.ά. Οι κλινικές έρευνες για την εξαγωγή διαγνωστικών κριτηρίων και της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής προχωρούν παράλληλα με θεωρητικότερες αναζητήσεις σχετικά με την ανακάλυψη μηχανισμών που προκαλούν ψυχοπαθολογικά φαινόμενα, όπως αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να αντικατοπτριστούν στα συστατικά των ΠΔ. [53,65]

Παρακάτω παρουσιάζονται εκτιμήσεις για τα χαρακτηριστικά των κορυφώσεων της χρονοσειράς των προκλητών δυναμικών, όπως εκείνα έχουν καθιερωθεί στη βιβλιογραφία.

Σχήμα 3.2.2: *Καταγραφή Προκλητών Δυναμικών.* [53]



P50: Εμφανίζεται συνήθως με το ανώδυνο ακουστικό πείραμα του επαναλαμβανόμενου "click" (Test-click) ή με το τεστ κατάστασης (Conditioning test). Περιγράφει τη θετική κορύφωση του μετρούμενου δυναμικού που εντοπίζεται στο χρονικό παράθυρο από 20 ως 80 msec μετά το ερέθισμα. Φαίνεται πως είναι κληρονομικό στους ανθρώπους και για τον λόγο αυτό θεωρείται σαν ένα γενετικό χαρακτηριστικό το οποίο μπορεί να εξαλειφτεί με φαρμακολογική θεραπεία. Θεωρείτε επίσης δείκτης πρώιμων πτυχών προσοχής. [53,54,57,65]

N100: Εμφανίζεται συνήθως σε σύντομης χρονικής διάρκειας (ασθενής με διαταραχές), ακίνδυνα ακουστικά πειράματα διπλού κλικ (Auditory double-click task). Πρόκειται για την αρνητική κορύφωση του μετρούμενου δυναμικού που εντοπίζεται στο χρονικό παράθυρο 90 ως 150 msec μετά την παρουσίαση του ερεθίσματος. Συνδέεται με τη λειτουργία της προσοχής και την επιλογή πληροφοριών. Επίσης σχετίζεται με την εγρήγορση του αισθητικού συστήματος (οπτικό, ακουστικό, κλπ) που αντιδρά στο εκάστοτε ερέθισμα, ενώ επηρεάζεται και από εξωτερικούς παράγοντες, όπως η ένταση, η διάρκεια ή η συχνότητα του ερεθίσματος. Ο λανθάνων χρόνος (latency) αντικατοπτρίζει την ταχύτητα κινητοποίησης της προσοχής, ενώ το μέγιστο πλάτος (amplitude) αντικατοπτρίζει την ικανότητα ή χωρητικότητα της προσοχής. [53,54,57,65]

P200: Εμφανίζεται συνήθως κατά τη διεξαγωγή πειραμάτων με ανώδυνα ακουστικά ερεθίσματα όπως τα πειράματα "Auditory double-click task" και "Auditory oddball task". Περιγράφει τη θετική κορύφωση του μετρούμενου δυναμικού που εντοπίζεται από 140 ως 250 msec μετά το ερέθισμα. Αποτελεί ένα μέτρο για την επικέντρωση της προσοχής του ατόμου. [53,54,65]

N200: Εμφανίζεται τόσο σε πειράματα με ανώδυνα ακουστικά ερεθίσματα όσο και σε πειράματα με οπτικά ερεθίσματα "Auditory and Visual oddball task". Περιγράφει την αρνητική κορύφωση του μετρούμενου δυναμικού που εντοπίζεται από 180 ως 300msec μετά το ερέθισμα. Αντικατοπτρίζει τις επιδόσεις των νευρωνικών κυκλωμάτων που υπόκεινται στο φαινόμενο της αντίδρασης του προσανατολισμού σε επίπεδο Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. [53,54,65]

P300: Εμφανίζεται τόσο σε πειράματα με ανώδυνα ακουστικά ερεθίσματα όσο και σε πειράματα με οπτικά ερεθίσματα "Auditory and Visual oddball task". Περιγράφει τη θετική κορύφωση του μετρούμενου δυναμικού που εντοπίζεται από 220 ως 500 msec μετά το ερέθισμα. Αντικατοπτρίζει τη νευρωνική δραστηριότητα η οποία υπόκειται των διεργασιών που συναρτώνται με τον επιμερισμό προσοχής για την κινητοποίηση των προγραμμάτων δράσης. Επιπλέον σχετίζεται συχνά με μια εκ τον υστέρων ανάμνηση ενός ερεθίσματος. Μπορεί δηλαδή να εμφανισθεί και κατά τη διάρκεια του κατάλληλου ερεθίσματος αλλά και αφότου έχει περάσει κάποιο χρονικό διάστημα και επαναφέρει στη μνήμη του τη διαδικασία του ερεθίσματος. Το P300 εμφανίζεται σε περιπτώσεις όπου κάποιος πρέπει να πάρει μια απόφαση για κάποιο ζήτημα. Δεν έχει σημασία ποιο είναι το ζήτημα ή ποιος είναι ο βαθμός της σημαντικότητάς του. Επίσης, εμφάνισή του παρατηρείται και σε περιπτώσεις όπου ο εγκέφαλος καλείται να χρησιμοποιήσει την προσωρινή του μνήμη (short-term memory) και να ανακαλέσει πρόσφατες αναμνήσεις, εξού και η συσχέτιση του με τη νόσο Alzheimer. Ο λανθάνων χρόνος εμφάνισής του φαίνεται να αντανακλά το απαραίτητο χρονικό διάστημα για να πάρει ο εξεταζόμενος μια απόφαση για το ερέθισμα. Το πλάτος του P300 επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται η ποσότητα της πληροφορίας που εμπεριέχεται στον ερέθισμα, η υποκειμενική εκτίμηση της απιθανότητας εμφάνισης του ερεθίσματος και το νόημα του ερεθίσματος όσον αφορά την πολυπλοκότητα, την αξία του και τη δυσκολία της αποστολής με την οποία αυτό συνδέεται. [53,54,57,65]

N400: Συνδέεται δηλαδή με ερεθίσματα που σχετίζονται με αυθόρμητες παρατηρήσεις όπως είναι η συνειδητοποίηση της ύπαρξης μιας λάθος λέξης σε μια πρόταση. Το N400 δεν εμφανίζεται μόνο σε εννοιολογικές ανωμαλίες μόνο με λέξεις όπως πίστευαν μέχρι το 1992, όταν οι Nigam, Hoffman και Simons απέδειξαν ότι εμφανίζεται και σε εννοιολογικές ανωμαλίες οι οποίες όμως προέρχονται από εικόνες. Το N400 δεν εμφανίζεται σε φυσικές παρεκκλίσεις, όπως σωματική ανομοιογένεια (εδώ εμφανίζεται το P300), σε συντακτικές ανωμαλίες στις φράσεις, σε μουσικές ανωμαλίες όπως παράσιτα και ατονίες, σε μαθηματικά λάθη, σε αλφαβητικά λάθη και σε δυσαρμονία σε γεωμετρικά σχήματα. Πρόκειται για την αρνητική κορύφωση του μετρούμενου δυναμικού η οποία λαμβάνει χώρα από 280 ως 500 msec μετά το ερέθισμα. Αντικατοπτρίζει τη λειτουργία των νευρωνικών κυκλωμάτων που υπηρετούν και εκφράζουν την 'συντακτική' διάσταση της εκάστοτε απάντησης του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Συμβάλλει στην εξέταση μηχανισμών που σχετίζονται με τη γλώσσα και το εννοιολογικό – συντακτικό της περιεχόμενο. [53,54,57,65]

3.3. ICA-SINGLE TRIALS: *"The analysis of Evoked Potentials Summary», Jervis B.W, and Belal S.Y, April 2006".*

Ο σκοπός αυτής της μεθόδου είναι η εξαγωγή των συνιστωσών των προκλητών δυναμικών, οι οποίες είναι ανεξάρτητες χωροταξικά και χρονικά και που είναι κοινές για όλες τις δοκιμές σε όλα τα κανάλια.

Η κεντρική ιδέα είναι πως μετά από την ομαδοποίηση των ανεξαρτήτων συστατικών, τα συστατικά αυτά της κάθε ομάδας πρέπει θεωρητικά να έχουν, μια κοινή τοπογραφία.

Πιο κάτω παρουσιάζονται δύο μέθοδοι για εξαγωγή και ομαδοποίηση των ανεξαρτήτων συστατικών.

***Μέθοδος 1*: ICA-single trials all components**

Εφαρμογή μεθόδου ICA

↓

Επιλογή των συνιστωσών εκείνων , για τις οποίες η κορύφωση της προβολής τους στο Cz ηλεκτρόδιο είναι μεγαλύτερη στο διάστημα [t1=586 t2=1036]

↓

Απόρριψη artifactual πηγών με την τεχνική "zero-crossings"

↓

Primary Clustering: ομαδοποιούμε τις συνιστώσες, σύμφωνα με την απόλυτη τιμή της μεγαλύτερης κορύφωσης (peak) και του λανθάνοντα χρόνου (latency), στον οποίο αυτή εμφανίζεται. Από αυτές επιλέγουμε εκείνες , που εμφανίζουν peak γύρω από το επιθυμητό latency. (cluster)

↓

Secondary Clustering: υπολογίσουμε τη συσχέτιση των στηλών του mixing matrix **(W)** και τοποθετούμε στο ίδιο subcluster τις πηγές που συσχετίζονται σημαντικά. Έτσι πηγές που προέρχονται από την ίδια τοποθεσία (ιππόκαμπος-Cz κανάλι) μπαίνουν στην ίδια ομάδα.

↓

Επιλογή του cluster που ικανοποιεί περισσότερο τις απαιτήσεις μας. Για παράδειγμα στο P300, θέλουμε latency=300ms και τοπογράφηση στην περιοχή του καναλιού Cz - περιοχή του ιππόκαμπου.

↓

Κάνουμε back-project των πηγών-συνιστωσών (ICs) του cluster και παρατηρούμε τα ERPs που προκύπτουν στην εκτίμηση του ΗΕΓ σήματος. Μετράμε latency, amplitude και RMS alpha energy σε αυτά.

Επιλογή των Components

Το πρώτο βήμα της μεθόδου έγκειται στην εφαρμογή της μεθόδου ICA σε κάθε μεμονωμένη δοκιμή (over single trial). Η μέθοδος ICA μας επιστρέφει ένα τετραγωνικό πίνακα βαρών **A** ("unmixing matrix") οι διαστάσεις του οποίου είναι **Αριθμός ηλεκτροδίωνΧΑριθμός ηλεκτροδίων** (στη δική μας περίπτωση [27x27]) και ένα άλλο πίνακα **ICs** ("activation matrix") οι διαστάσεις του οποίου είναι **Αριθμός ηλεκτροδίων Χ Δείγματα ΗΕ σήματος** (στη δική μας περίπτωση [27x1300]) και ο οποίος περιέχει τις ανεξάρτητες συνιστώσες–πηγές (ICs). Από τον πίνακα **A** μπορούμε να εκτιμήσουμε τον πίνακα $\mathbf{W=A^{-1}}$ (mixing matrix), Να αναφέρω πως το αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού **WxA** μας επιστρέφει μια εκτίμηση του αρχικού ανεπεξέργαστου ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος. Στη συνέχεια, επιλέχθηκαν όσες ενεργοποιήσεις είχαν μέγιστη προβολή σε ένα συγκεκριμένο ηλεκτρόδιο το οποίο στη δική μας περίπτωση είναι το Cz (electrode 26), μέσα σε ένα προκαθορισμένο διάστημα [t1 t2] οπού στη δική μας περίπτωση αυτό αντιστοιχεί σε t1=586ms, χρόνος ο οποίος αντιστοιχεί στο ερέθισμα (onset) και t2=1036ms. Αυτό μας λέει ότι η μέθοδος εφαρμόζεται στα πρώτα 450ms μετά το ερέθισμα, διάστημα που μας δίνει την ικανότητα να μελετήσουμε τόσο τις κορυφώσεις στα P300 όσο και στα N200.

Τα συστατικά για τα οποία ο πίνακας **A** ικανοποιεί τα πιο κάτω κριτήρια απορρίπτονται από την ανάλυση:

1. Ο πίνακας **A** δεν είναι τετραγωνικός.
2. Η διαστάσεις του πίνακας **A** δεν ισούνται με τον αριθμό των ηλεκτροδίων.

Τα artefact components αναγνωρίζονται και αφαιρούνται χρησιμοποιώντας την πιο κάτω μεθοδολογία. Φάνηκε ότι τα artifact components έχουν μεγάλο αριθμό διασταυρώσεων για Y=0 (zero crossings) όταν αφαιρέσουμε το μέσο όρο από αυτά. Για αυτό το λόγο τα συστατικά τα οποία ικανοποιούν το πιο κάτω είναι αδιαμφισβήτητα artefacts:

μ and σ =
Mean and standard deviation of number of zero crossings for all the activations.

For each activation:
If ***number of zero crossings*** $> \mu + \sigma$,
Then: *the component is artefact*
Else
the component is not artefact
End

Κάτι το οποίο πρέπει να αναφέρουμε σε αυτό το σημείο είναι πως η πιο πάνω μέθοδος, δεν αφαιρεί 100% του αριθμού των artefacts αλλά είναι ένας φθηνός τρόπος ο οποίος αφαιρεί τα σημαντικά artefact components από την ανάλυση, σε αντίθεση με την αφαίρεση των artefact components η οποία γίνεται με το μάτι και που αποτελεί μια κουραστική και χρονοβόρα διαδικασία. Επιπλέον ομαδοποιώντας τα components σε επόμενο στάδιο ολοκληρώνουμε την διαδικασία διαχωρισμού τους.

Επιλογή χαρακτηριστικών

Από τα components που επιλέχθεισαν πιο πάνω, πήραμε τα πιο κάτω χαρακτηριστικά

- Απόλυτες τιμές των θετικών και αρνητικών κορυφών των συστατικών μέσα στο διάστημα [t1 t2].
- Το χρόνο εμφάνισης των κορυφών μετά το ερέθισμα (Latencies of the peaks)
- Τις στήλες του σχετικού πίνακα **W** οι οποίες μας δείχνουν την τοπογραφίας της κάθε εκτιμώμενης πηγής.

Ομαδοποίηση - Clustering

Η διαδικασία της ομαδοποίησης εκτελείται σε δυο στάδια:

Primary Clustering: τα συστατικά ταξινομούνται σε clusters βάση των latencies και των peaks τους. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι από αυτό θα προκύψουν ομαδοποίησης με ασταθή-μεταβλητή τοπογράφηση.

Secondary Clustering: τα primary clusters ομαδοποιούνται βάση των στηλών του αντίστοιχου πίνακα **W.** (Σε αυτό το στάδιο τα clusters που προκύπτουν ονομάζονται GROUPS). Με την δεύτερη αυτή ομαδοποίηση πετυχαίνουμε ταξινόμηση των πηγών βάση της τοπογράφησης-θέσης τους στον εγκέφαλο. Πηγές που πηγάζουν από το ίδιο σημείο τοποθετούνται στο ίδιο GROUP.

Ακολουθώντας και τα δύο αυτά στάδια σίγουρα τα components θα έχουν ομαδοποιηθεί βάση των latencies τους και των τοπογραφήσεων τους.

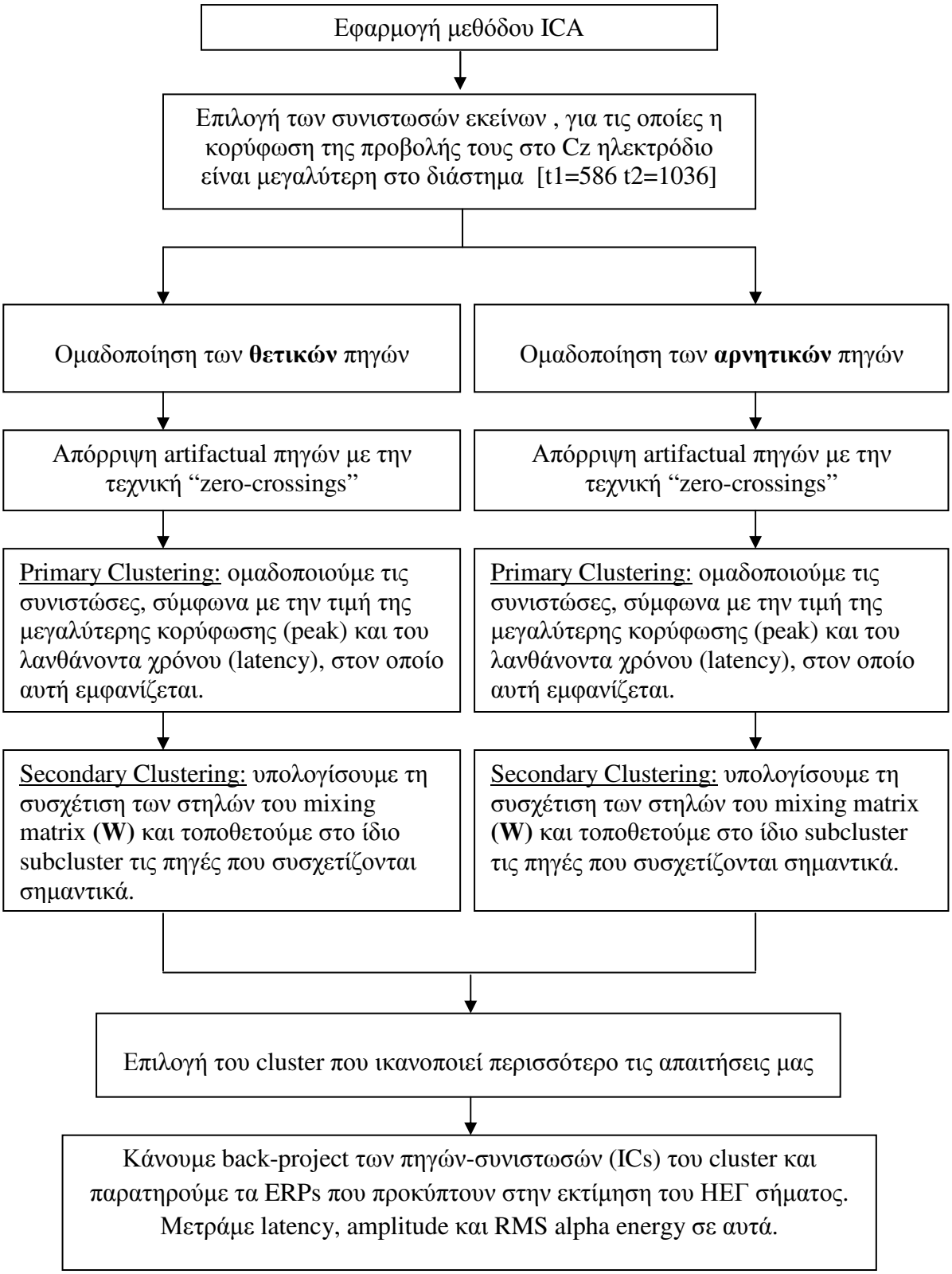
Αυτή η μέθοδος δεν διακρίνει μεταξύ θετικών και αρνητικών components, παρά μόνο μετρά την απόλυτη τιμή των κορυφώσεων με τα latencies τους.

Ομαδοποίηση των components βάση των συσχετίσεων των στηλών του πίνακα W (“mixing matrix”)

Για κάθε primary cluster, υπολογίζεται ο πίνακας συσχετίσεων των στηλών του πίνακα **W.** Τα components τα οποία έχουν σημαντική συσχέτιση ($p<0.05$), ομαδοποιούνται ώστε να έχουν κοινές τοπογραφήσεις. Κάνοντας το αυτό, οι ομάδες που προκύπτουν έχουν ταυτόχρονα τόσο κοινά latencies όσο και κοινές τοπογραφήσεις (πηγές που ανιχνεύονται από το ίδιο σημείο του εγκεφάλου. Για παράδειγμα πηγές με κορύφωση στα 300ms μετά το ερέθισμα και που να προέρχονται από την περιοχή του ιππόκαμπου-κανάλι Cz).

Η πιο πάνω μέθοδος αναφέρεται κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων ως **“ICA-single trials all components”**. Σε αυτή τη μέθοδο συγκρίνουμε την RMS ενέργεια της άλφα μπάντας με το latency και amplitude των κορυφών P300 και N200 που ανιχνεύονται τόσο για τις average κυματομορφές που προκύπτουν από τα components του group αυτού όσο και για τα single trials.

Μέθοδος 2η: ICA-single trials positive/negative components

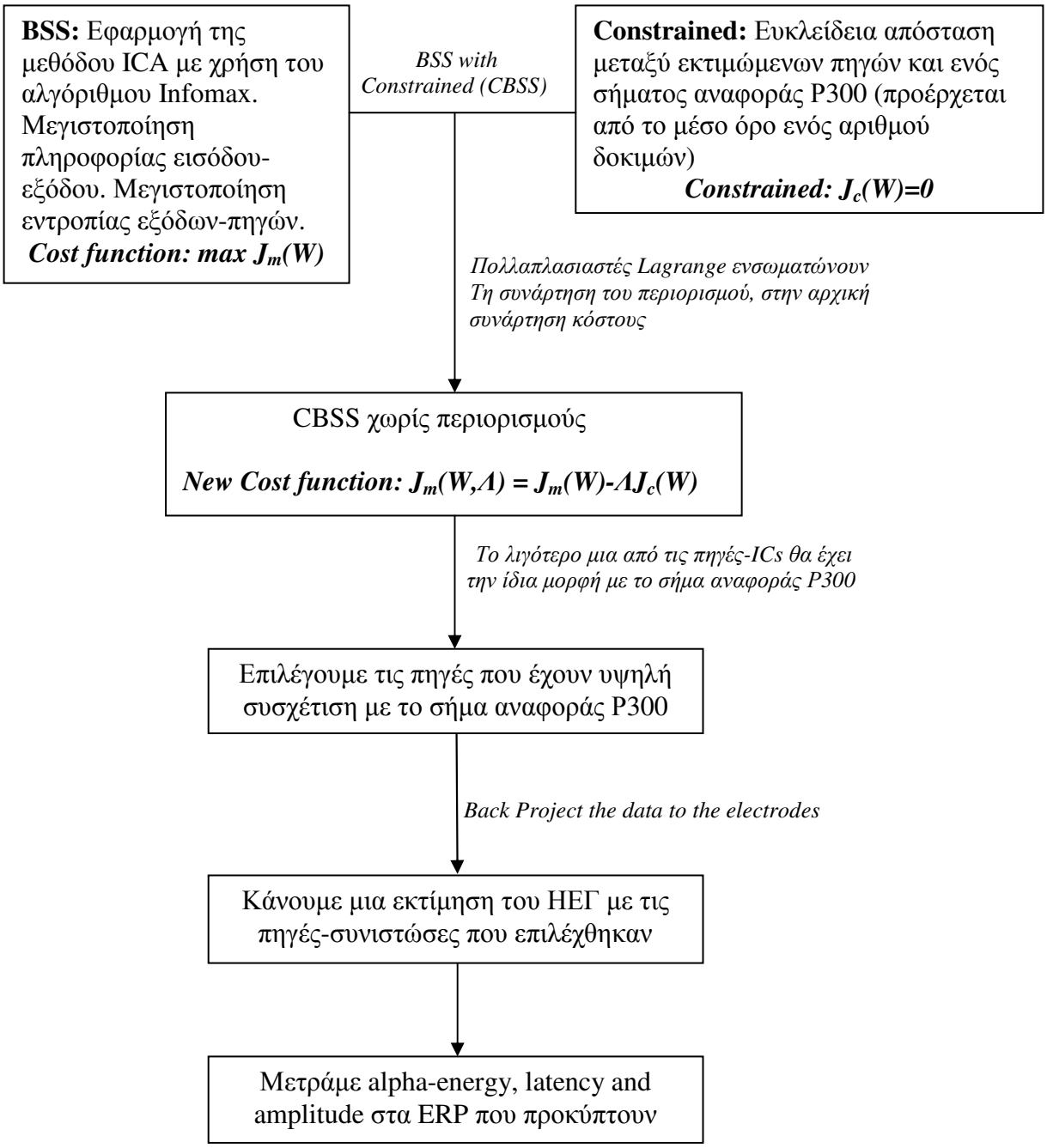


Σε αυτή τη μέθοδο διαχωρίζουμε τις θετικές από τις αρνητικές προβολές (projections) σε ένα συγκεκριμένο ηλεκτρόδιο (στη δικιά μάς περίπτωση Cz), και ασχολούμαστε με το κάθε group ξεχωριστά. Αυτό σημαίνει πως το πρώτο σετ από χαρακτηριστικά θα περιλαμβάνει τις πραγματικές τιμές των peaks και των latencies αντί της απόλυτης τους τιμής. Τα υπόλοιπα βήματα παραμένουν κοινά με την 1η μεθοδολογία.

Το αριστερά μονοπάτι της πιο πάνω μεθόδου, αναφέρεται κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων ως **"ICA-single trials positive components"** και αφορά την ομαδοποίηση των θετικών components και κατά την οποία συγκρίνουμε την RMS ενέργεια της άλφα μπάντας με το latency και amplitude των κορυφών P300 τόσο για τις average κυματομορφές που προκύπτουν από τα components του group αυτού όσο και για τα single trials.

Το δεξί μονοπάτι της πιο πάνω μεθόδου, αναφέρεται κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων ως **"ICA-single trials negative components"** και αφορά την ομαδοποίηση των αρνητικών components. Σε αυτό το μέρος της μεθόδου συγκρίνουμε την RMS ενέργεια της άλφα μπάντας με το latency και amplitude των κορυφών N200 τόσο για τις average κυματομορφές που προκύπτουν από τα components του group αυτού όσο και για τα single trials.

3.4. ICA-CONSTRAINED TRIALS: *"Separation and Localization of auditory and visual R300 sources and their subcomponents Using Constrained Blind Source Separation", Loukianos Spyrou, Min Jing, Saeid Sanei, Alex Sumich".*



Σε αυτή τη μέθοδο για τον εντοπισμό και τον διαχωρισμό των πηγών του συστατικού P300 μέσα στον εγκέφαλο, προτείνεται ένας αλγόριθμος τυφλού διαχωρισμού πηγών (CBSS) με περιορισμό. Ο αλγόριθμος αυτός είναι μια προέκταση του αλγόριθμου Infomax και είναι βασισμένος στην ελαχιστοποίηση της κοινής πληροφορίας. Ο περιορισμός που χρησιμοποιείται για τον αλγόριθμο αυτό, είναι ένα πρότυπο του συστατικού P300. Η κυμματομορφή του P300 που χρησιμοποιείται, εξαναγκάζει τον unmixing matrix (**A**) να διαχωρίσει τις πηγές τόσο για τα ακουστικά όσο και για τα οπτικά P300 που προκύπτουν από τα σχετικά ερεθίσματα.

Αν και η λογική του αλγορίθμου BSS έχει αναλυθεί στην παράγραφο 2.8, μια συνοπτική παρουσίαση του αλγορίθμου BSS που χρησιμοποιείται ακολουθεί, ώστε να υπάρχει καλύτερη ροή στην εξήγηση της μεθόδου.

Δηλώνουμε τα σήματα που παίρνουμε από τον ηλεκτροεγκεφαλογράφο ως εξής

$$x(t) = [x_1(t), x_2(t), ... x_n(t)]^T \text{ όπου } x \in R^n \tag{3.4.1}$$

και τις άγνωστες ανεξάρτητες πηγές ως

$$s(t) = [s_1(t), s_2(t), ... s_m(t)]^T \text{ όπου } s \in R^m \tag{4.4.2}$$

$$x(t) = As(t) \tag{4.4.3}$$

Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιείται ο πίνακας $\mathbf{W=A^{-1}}$ για να εκτιμηθούν έμμεσα οι πηγές του λαμβανόμενου ΗΕΓ σήματος.

$$y(t) = \hat{s}(t) = W.x(t) \tag{3.4.4}$$

και

$$y(t) = [y_1(t), y_2(t), ... y_m(t)]^T \text{ με } y \in R^m \tag{3.4.5}$$

Όπου $A \in R^{nxm}$ και $W \in R^{nxm}$ είναι άγνωστοι σταθεροί mixing και unmixing πίνακες αντίστοιχα και $(.)^T$ συμβολίζει ανάστροφο διάνυσμα.

Υπάρχουν δύο κυρίως προβλήματα της μεθόδου ICA. Το πρώτο ("scaling problem") έγκειται στο ότι οι εκτιμώμενες πηγές μπορεί να είναι μια κλιμακωτή «έκδοση» των πραγματικών πηγών (ενδεχομένως με μια αλλαγή ημιτόνου) και είναι κάτι το οποίο μπορεί να μετριαστεί με μια κανονικοποίηση βασισμένη στις γεωμετρικές διαστάσεις της κεφαλής. Το δεύτερο ("permutation problem") πρόβλημα είναι το ότι δεν μπορούμε να ξέρουμε τη σειρά των πηγών και είναι ένα αμελητέο πρόβλημα στη συγκεκριμένη εφαρμογή.

Ο Infomax αλγόριθμος, χρησιμοποιήθηκε ως συνάρτηση κόστους μιας και αναφέρθηκε παλαιότερα ότι έχει επιδράσεις στον διαχωρισμό των ΗΕΓ σημάτων. Ο Infomax αλγόριθμος στοχεύει στην μεγιστοποίηση της πληροφορίας που μεταφέρεται από τα σήματα εισόδου (καταγραφόμενο ΗΕΓ στην δικιά μας περίπτωση) στα σήματα εξόδου (μη-γραμμικοί μετασχηματισμοί των πηγών του εγκεφάλου στη δικιά μας περίπτωση) ενός τεχνητού νευρωνικού δικτύου – ΤΝΔ (ΤΝΔ είναι ένα μαθηματικό μοντέλο για την επεξεργασία πληροφορίας που προσεγγίζει την υπολογιστική και αναπαραστατική δυνατότητα μέσω συνάψεων. Πρακτικά, ένα νευρωνικό δίκτυο βελτιστοποιεί μία συνάρτηση, σύμφωνα με κάποιους περιορισμούς). Έχει αποδειχτεί ότι αν οι μη-γραμμικές συναρτήσεις επιλεγούν κατάλληλα, τότε η μεγιστοποίηση της ροής της πληροφορίας έχει ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της εξάρτησης μεταξύ των εκτιμώμενων πηγών. Η Infomax συνάρτηση κόστους έχει ως εξής:

$$J_m(W) = I(z, x) = H(z) - H(z / x) \tag{3.4.6}$$

Όπου $z \in R^{nx1}$ και αντιπροσωπεύει την έξοδο του νευρωνικού δικτύου (πηγές εγκεφάλου), x είναι η είσοδος του νευρωνικού δικτύου, $I(z,x)$ είναι η πληροφορία μεταξύ εισόδου και εξόδου του ΤΝΔ και την οποία θέλουμε να μεγιστοποιήσουμε, $H(z)$ είναι η εντροπία της εξόδου την οποία θέλουμε να μεγιστοποιήσουμε και $H(z \mid x)$ είναι η υποθετική εντροπία της εξόδου για γνωστή είσοδο.

Η μέθοδος ICA η οποία χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο Infomax που μόλις περιγράψαμε, σε γενικές γραμμές δεν παράγει μοναδικές εξόδους και έτσι σκοπός της μεθόδου αυτής είναι η κατασκευή ενός αλγορίθμου που να εξασφαλίζει πως η επιθυμητή κυμματομορφή του συστατικού P300 θα είναι μια από τις εκτιμώμενες πηγές που παράγει το ΤΝΔ. Αυτό επιτυγχάνεται θέτοντας ένα περιορισμό στον αυθεντικό αλγόριθμο που μόλις συνοπτικά περιγράψαμε. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται πολλαπλασιαστές Lagrange ενσωματώνοντας έτσι τη συνάρτηση που αντιπροσωπεύει τον περιορισμό στην αρχική

συνάρτηση κόστους, μετατρέποντας έτσι το πρόβλημα από «πρόβλημα με περιορισμούς» σε ένα πρόβλημα «χωρίς περιορισμούς». Ο περιορισμός λοιπόν που έχει επιλεγεί στη μέθοδο αυτή, είναι η Euclidean distance (η Ευκλείδεια απόσταση εκφράζει το ποσοστό ομοιότητας μεταξύ δύο μεταβλητών. Στην περίπτωση μας η μια είναι το reference P300 σήμα και η άλλη είναι κάθε φορά μια από τις εκτιμώμενες πηγές από το ΤΝΔ. Η σχέση που εκφράζει την ευκλείδειο απόσταση είναι $d(x,y)=\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(X_i-Y_i)^2}$). Η reference κυμματομορφή προκύπτει από την εξαγωγή του μέσου όρου χρησιμοποιώντας ένα αριθμό από trials.

Το πρόβλημα με περιορισμούς μπορεί να γραφτεί:

$$\max J_m(W) \text{ υπό την προϋπόθεση } Jc(W)=0$$

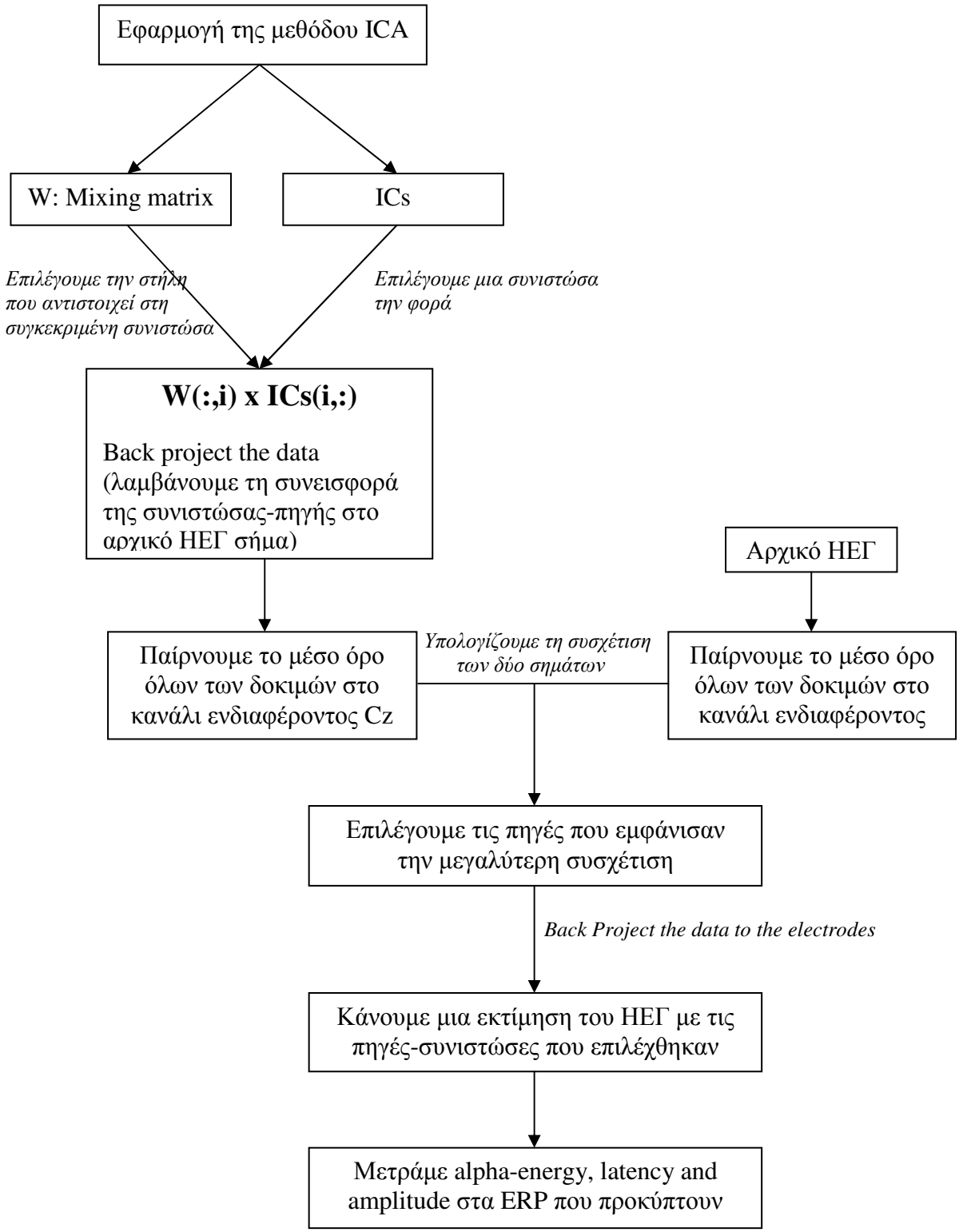
J_m είναι η συνάρτηση κόστους του Infomax αλγόριθμου και J_c είναι η συνάρτηση κόστους του περιορισμού. Η νέα συνάρτηση κόστους του CBSS J αλγόριθμου προκύπτει από την σχέση:

$$J(W,\Lambda)=J_m(W)-\Lambda J_c(W) \tag{3.4.7}$$

όπου Λ είναι ο πίνακας των πολλαπλασιαστών Lagrange, και από την οποία το πρόβλημα με περιορισμούς ανέρχεται σε ένα χωρίς περιορισμούς.

Η εργασία αυτή λοιπόν στοχεύει στον διαχωρισμό του μείγματος των ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων, με τέτοιο τρόπο ώστε το επιθυμητό P300 σήμα, να είναι ένα από τις ανεξάρτητες συνιστώσες. Ο Infomax BSS αλγόριθμος είναι βασισμένος στην ελαχιστοποίηση της κοινής πληροφορίας ή την μεγιστοποίηση της εντροπίας που όπως έχουμε ήδη αναφέρει εκφράζει την αταξία ενός συστήματος, άρα όσο πιο μεγάλη τόσο ελαχιστοποιείται η κοινή πληροφορία των ICs.

3.5. ICA-CONCATENATED TRIALS



Εφαρμόζεται ο BSS αλγόριθμος "Infomax" πάνω σε όλες τις δοκιμές του πειράματος του κάθε ατόμου (concatenated single trials) και έτσι λαμβάνουμε 27 (όσες και τα ηλεκτρόδια - κανάλια) ανεξάρτητες συνιστώσες.

Κάθε ανεξάρτητη συνιστώσα προβάλλεται (back-project) πίσω στα ηλεκτρόδια (mixing matrix W(:,…)*ICs(…,:)) και από το αποτέλεσμα που προκύπτει λαμβάνεται ο μέσος όρος. Επειδή σε αυτή τη μελέτη μας ενδιαφέρει μόνο το ηλεκτρόδιο Cz, κοιτάμε μονάχα τον μέσο όρο που προκύπτει από αυτό το ηλεκτρόδιο και τον συγκρίνουμε με τον μέσο όρο που προκύπτει από τα αρχικά δεδομένα επίσης στο ηλεκτρόδιο Cz. Έπειτα μετράμε το ποσοστό συσχέτισης των δύο average κυματομορφών στο διάστημα που μας ενδιαφέρει (πρώτα 450ms μετά το ερέθισμα). Οι συνιστώσες με την σημαντικότερη συσχέτιση φυλάγονται σε πίνακες, ένας για το κάθε άτομο. Έπειτα ανακατασκευάζουμε το σήμα στο ηλεκτρόδιο Cz μόνο με τα ica components που έχουν επιλεγεί από τον αλγόριθμο και στο σήμα που λαμβάνουμε, το οποίο περιέχει ξεχωριστά όλα τα trials για το κάθε άτομο, εντοπίζουμε latency και amplitude των κορυφών P300 και N200 τα οποία συγκρίνουμε όσον αφορά τη συσχέτιση με την RMS ενέργεια της άλφα μπάντας που εκτιμάται πριν από το ερέθισμα. Με αυτό τον τρόπο ουσιαστικά πετυχαίνουμε ανακατασκευή του σήματος μονάχα με τις χρήσιμές συνιστώσες-πηγές που το απαρτίζουν και απαλείφοντας ταυτόχρονα τις πηγές οι οποίες μας δίνουν artefact components.

Ένα πρώτο μειονέκτημα της μεθόδου έγκειται στο ότι για ένα ασθενή με τη νόσο Alzheimer και ένα υγιή ασθενή, δεν μπορέσαμε να βρούμε σε ποια components συγκεντρώνεται κυρίως η δραστηριότητα του ERP, καθώς η average κυμματομορφή δεν έδειχνε κάποια προφανή κορύφωση του συστατικού P300. Ένα δεύτερο μειονέκτημα είναι και το γεγονός ότι δεν μπορούμε να αναφερθούμε σε συγκεκριμένα τμήματα του ERP όπως για παράδειγμα του N200 και P300 παρά μονάχα σε ολόκληρη την κυμματομορφή στο διάστημα ενδιαφέροντος.

Η πιο πάνω μέθοδος, αναφέρεται κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων ως **"ICA-concatenated trials"** και αφορά την σύγκριση της RMS ενέργειας της άλφα μπάντας με το latency και amplitude των κορυφών P300 και N200, τόσο για τις average κυματομορφές που προκύπτουν, όσο και για τα single trials.

ΜΕΡΟΣ Γ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4

Μεταβαίνοντας από τη θεωρία στην πράξη

4.1. Τα πραγματικά, χωρίς επεξεργασία δεδομένα: "Real Data"

Πριν προβούμε σε μια πιο αναλυτική περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για εξαγωγή των συστατικών του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος που ενδιαφέρουν στην εργασία αυτή, θα αναφέρουμε από που και πως πήραμε τα αρχικά δεδομένα στα οποία αυτές οι μέθοδοι εφαρμόστηκαν.

Εννέα υγιή άτομα λοιπόν και εννέα πάσχοντες από την ασθένεια Alzheimer έλαβαν μέρος σε αυτή την πειραματική διαδικασία. Το σύνολο των υγιές ατόμων αποτελείτε από 6 άνδρες και 3 γυναίκες οι οποίοι δεν έχουν κανένα ιστορικό νευρολογικής ή ψυχιατρικής ανωμαλίας και είναι μεταξύ 37 και 74 χρονών. Το σύνολο των ασθενών που είναι φορείς της νόσου Alzheimer, αποτελείτε από 2 άνδρες και 7 γυναίκες, οι ηλικίες των οποίων κυμαίνονται από 57 μέχρι 88 χρονών. Στο σύνολο των ασθενών που είναι φορείς της νόσου, οι καταγραφές έγιναν μετά από τη διάγνωση της νόσου και σε μερικές περιπτώσεις μετά από την υποβολή των ασθενών σε θεραπευτική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς έχουν υψηλή εκπαίδευση και διαγνώστηκαν με παραφροσύνη - γεροντική άνοια – του τύπου Alzheimer σε αρχικό στάδιο με εύκολα τεστ και με εξαγωγή μέσων όρων διαφόρων ψυχομετρικών εξετάσεων καθώς και με την μέθοδο της «Εγκεφαλικής Τομογραφίας».

Οι καταγραφές του ηλεκτροεγκεφαλικού σήματος έγιναν από 27 ηλεκτρόδια – κανάλια - του εγκεφάλου τα οποία τοποθετήθηκαν έτσι ώστε να ισαπέχουν μεταξύ τους και επίσης να καλύπτουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερη επιφάνεια του κεφαλιού. Τα ηλεκτρόδια που συνδέθηκαν κοντά στα αυτιά χρησιμοποιήθηκαν ως ηλεκτρόδια αναφοράς και το ηλεκτρόδιο

που αντιστοιχεί στη θέση AFz χρησιμοποιήθηκε σαν γείωση. Τα σήματα δειγματοληπτήθηκαν ψηφιακά στα 1024Hz με ένα υψηπερατό φίλτρο cut-off συχνότητας 0.016Hz, με ένα χαμηλοπερατό φίλτρο cut-off συχνότητας 60Hz και με ένα "notch" φίλτρο στα 50Hz για να διώξει την επιβλαβή συμβολή των ηλεκτρικών αγωγών. Η διαδικασία στην οποία υποβλήθηκαν οι εξεταζόμενοι ονομάζεται "auditory oddball task" και αφορά την απόκριση των ασθενών σε ένα ανώδυνο ακουστικό ερέθισμα. Ο ήχος στον οποίο υποβλήθηκαν οι ασθενείς και που έπρεπε να αντιδράσουν (target tones) είχε συχνότητα 2-KHz, αποτέλεσε το 20% των φορών και ακούστηκε 40 φορές, ενώ ο ήχος στον οποίο δεν έπρεπε να αντιδράσουν (non target tones) είχε συχνότητα 1-KHz, ακούστηκε 160 φορές και αποτέλεσε το 80% των ερεθισμάτων. Η σειρά με την οποία ακούστηκαν target και non target τόνοι ήταν τυχαία και η απόκριση των ασθενών στους target tones ήταν το πάτημα ενός κουμπιού. Οι ασθενείς είχαν τα μάτια τους κλειστά και βρίσκονταν σε κατάσταση χαλάρωσης. Το πείραμα έγινε κυρίως για εξαγωγή των συστατικών P300 αλλά, δύο εκ των μεθόδων εξαγωγής τού συστατικού P300 που ακολουθούν ("ICA-single trials" και "ICA-concatenated trials"), παρατηρήθηκε και η συνιστώσα N200 η οποία επίσης εξετάστηκε.

4.2. Πειραματική Διαδικασία

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται μια αναλυτική παρουσίαση της μεθοδολογίας και του τρόπου με τον οποίο προσεγγίσαμε την εργασία αυτή. Τα βήματα που ακολουθούν αφορούν τόσο τα Real - χωρίς καμία επεξεργασία δεδομένα - όσο και τα δεδομένα που πήραμε από τις τρείς μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των συνιστωσών P300 και N200. Επιπροσθέτως, λόγο του ότι τα βήματα τόσο για την επεξεργασία των Average κυματομορφών όσο και για την επεξεργασία πάνω στα Single Trials είναι σε γενικές γραμμές όμοια, όπου αυτά διαφοροποιούνται, οι σχετικές διευκρινήσεις θα δίνονται είτε σε παρένθεση, είτε σαν υποσημείωση στο τέλος της αντίστοιχης σελίδας.

4.2.1. Βήμα 1: Διαχωρισμός του άλφα ρυθμού κατά την pre-stimulus περίοδο του ΗΕΓ σήματος και μέτρηση της RMS ενέργειας του.

Σε αυτό το βήμα της επεξεργασίας θέλουμε να εντοπίσουμε το σημείο (δείγμα) όπου εφαρμόζεται το ερέθισμα (onset) και έπειτα να μετρήσουμε την ενέργεια του άλφα ρυθμού που παρατηρείται πριν από αυτό (pre-stimulus period). Για το σκοπό αυτό προτιμήσαμε να χρησιμοποιήσουμε το διακριτό μετασχηματισμό Φουριέ με τη συνάρτηση FFT του Matlab. Το σημείο onset λοιπόν το οποίο ξέραμε (από την λήψη του ΗΕΓ σήματος) ότι είναι στα 586ms αντιστοιχεί στο sample (δείγμα) 600. Αυτό εύκολα μπορούμε να το βρούμε με την μέθοδο των τριών από τη στιγμή που γνωρίζουμε και την Fs (συχνότητα δειγματοληψίας ίση με 1024Hz):

Στο 1000° msec	έχουμε	το 1024° δείγμα,
Στο 586° msec	έχουμε…	το $586*1024/1000 \approx 600^{o}$ δείγμα

Έπειτα παίρνουμε τα πρώτα 1024 δείγματα του σήματος (όλο το σήμα είναι 1300 δείγματα), και εφαρμόζουμε FFT στο σήμα που προκύπτει. Έτσι στο αποτέλεσμα που προκύπτει (το σήμα στο πεδίο των συχνοτήτων δηλαδή) κάθε δείγμα αντιστοιχεί και σε ένα Hz. Το εύρος συχνοτήτων που μας ενδιαφέρει είναι αυτό του άλφα ρυθμού και θεωρούμε (όπως έχω προαναφέρει στην εισαγωγή δεν παίρνουν όλοι οι ερευνητές το ίδιο εύρος για την άλφα μπάντα: 7-12Hz, 7-14Hz, 8-12Hz, 8-13Hz κ.λ.π) ότι κυμαίνεται από τα 8-13Hz. Έτσι λοιπόν στο σήμα που προκύπτει από τον DFT, μηδενίζουμε όλα τα δείγματα, εκτός από τα δείγματα 8-13 τόσο από την αρχή όσο και από το τέλος του σήματος αφού ο DFT έχει δύο συνιστώσες. Στη συνέχεια κάνουμε IDFT (αντίστροφο μετασχηματισμό Φουριέ) με τη συνάρτηση IFFT του Matlab και με αυτό το τρόπο λαμβάνουμε τον άλφα ρυθμό στα πρώτα 1024 δείγματα του αρχικού μας σήματος. Στο επόμενο βήμα λοιπόν περιοριζόμαστε στα δείγματα 1-600 (pre-stimulus period) του σήματος που λαμβάνουμε από τον IDFT, και υπολογίζουμε την RMS ενέργεια με τον τύπο:

$$RMS_alpha_energy = \sqrt{\left(\sum_{i=1}^{n} |X_n|^2\right) / N} \qquad (4.2.1.1)$$

Όπου signal το σήμα που λαμβάνουμε από τον IDFT και N το πλήθος των δειγμάτων αυτού του σήματος.

Στη συνέχεια, μετατρέπουμε την RMS ενέργεια του άλφα ρυθμού σε dB, υπολογίζοντας τον δεκαδικό λογάριθμο της και πολλαπλασιάζοντας τον επί 20. Δηλαδή

$$RMS_alpha_energy(dB) = 20 * LOG_{10}\left(\sqrt{\left(\sum_{i=1}^{n} |X_n|^2\right) / N}\right) \qquad (4.2.1.2)$$

4.2.2. Βήμα 2: Εντοπισμός των κορυφών P300 και N200 και μέτρηση των χαρακτηριστικών amplitude και latency

Πρώτιστος, πρέπει να θέσουμε τα όρια μέσα στα οποία ψάχνουμε τόσο για το P300 όσο και το N200, ούτως ώστε να ψάχνουμε για μέγιστη θετική κορυφή και μια μέγιστη αρνητική κορυφή αντίστοιχα, εκεί που περιμένουμε αυτή να εμφανιστεί. Ψάχνουμε λοιπόν για P300 από τα 213ms (δείγμα 219) μέχρι τα 513ms (δείγμα 526) και για N200 από τα 63ms (δείγμα 65) μέχρι τα 263ms (δείγμα 270). Αφού έχουμε αποφασίσει τα όρια αυτά, στη συνέχεια, με τη χρήση αλγορίθμου, εντοπίζουμε όλες τις θετικές και τις αρνητικές κορυφές του σήματος μέσα στο εύρος ενδιαφέροντος. Ο αλγόριθμος ουσιαστικά υπολογίζει σε κάθε σημείο την κλίση της κυμματομορφής και όταν αυτή αλλάζει σημαίνει ότι έχουμε μια κορύφωση. Αν δηλαδή η κλίση από θετική γίνει αρνητική πρόκειτε για μια θετική κορύφωση ενώ ισχύει το αντίθετο όταν πρόκειτε για μια αρνητική κορύφωση. Η θετική κορύφωση συμβολίζεται με ‘1’ ενώ η αρνητική με ‘-1’. Με ‘0’ συμβολίζεται η κατάσταση όπου δεν παρατηρείται αλλαγή. Για παράδειγμα έχουμε το σήμα ‘X’ δέκα δειγμάτων στο οποίο προσπαθούμε να εντοπίσουμε τις κορυφές (θετικές και αρνητικές) και το άδειο διάνυσμα ‘peaks’ επίσης 10 θέσεων, στο οποίο θα αποθηκεύσουμε τις καταστάσεις ‘-1’, ’1’ και ’0’. Το πρώτο και τελευταίο δείγμα του ‘X’ δεν μπορούν να έχουν κλίση, οπότε peaks(1)=0, και peaks(10)=0. Ας θεωρήσουμε λοιπόν ότι στο 2° και 3° δείγμα του ‘X’ η κλίση είναι θετική, στο 4°, 5° και 6° αρνητική και στο 7°, 8°, και 9° πάλι θετική. Αυτό θα μας δώσει ένα διάνυσμα ‘peaks’ το οποίο θα έχει αρχικοποιηθεί ως εξής: peaks = [0 1 0 -1 0 0 1 0 0 0]. Στη συνέχεια, ψάχνουμε πιο από όλα τα ‘1’ (η θέση του στο διάνυσμα ‘peaks’ είναι και η θέση στο σήμα ‘X’) έχει το μεγαλύτερο amplitude και μόλις αυτό εντοπιστεί, υπολογίζουμε και το latency του σε millisecond. Ο υπολογισμός του latency είναι ουσιαστικά η θέση του ‘1’ με το μεγαλύτερο amplitude στο διάνυσμα ‘peaks’ (ή στο σήμα ‘X’) την οποία μετατρέπουμε σε millisecond με τη μέθοδο των τριών που αναφέρθηκε πιο πριν. Δηλαδή, αν έστω η μέγιστη θετική κορυφή εμφανίζεται στον 2° άσσο,

δηλαδή στο 7° δείγμα του σήματος και αν έστω η συχνότητα δειγματοληψίας ισούται με 1024, τότε το latency ισούται με 7*1024/1000 το οποίο προκύπτει 6.83ms. Επίσης από την τιμή του amplitude που μετράμε, αφαιρούμε την μέση τιμή του σήματος κατά την pre-stimulus περίοδο, κάτι το οποίο μπορεί να θεωρηθεί ως κανονικοποίηση ή μια πιο ρεαλιστική εκτίμηση του amplitude. Αυτό επίσης μας εξυπηρετεί και στο εξής: αν το σήμα – συνιστώσα P300 - βρίσκεται (ως προς τον άξονα των Y) κάτω από το '0', είναι δηλαδή ολόκληρο αρνητικό, τότε με αυτό τον τρόπο λαμβάνουμε θετική τιμή για το amplitude το οποίο είναι και το σωστό.

Όλη η πιο πάνω διαδικασία και ο τρόπος σκέψης ισχύει και για την περίπτωση των συνιστωσών N200 με την μόνη διαφορά ότι για να εντοπίσουμε την μέγιστη αρνητική κορυφή, ψάχνουμε τα '-1' και όχι τα '1'. Γενικά, όλες οι επεξηγήσεις και τα παραδείγματα που ακολουθούν, θα αναφέρονται μονάχα στο συστατικό P300 μιας και η αντιστοίχηση με την μεθοδολογία που ακολουθήσαμε για το N200 μπορεί να γίνει πολύ εύκολα.

4.2.3. Βήμα 3: Επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Υπολογισμός ευθείας παλινδρόμησης και συντελεστή συσχέτισης (correlation coefficient)

Η υπολογιζόμενη λοιπόν RMS ενέργεια της άλφα μπάντας,, συγκρίνεται όσον αφορά το βαθμό συσχέτισής της με το amplitude και το latency των κορυφών P300 και N200 στο κανάλι Cz κατά την post-stimulus περίοδο.

Έτσι λοιπόν το πρώτο που έχουμε να κάνουμε είναι να δούμε, αν από το διάγραμμα διασποράς, προκύπτει κάποια σχέση που να συνδέει χονδρικά τις X_i (latency ή amplitude) και Y_i (*20*LOG$_{10}$(RMS alpha energy)*). Αν η σχέση αυτή δεν είναι γραμμική (κάτι το οποίο θέλουμε για λόγους απλότητας), τότε θα πρέπει να βρούμε ένα μετασχηματισμό των τιμών της X_i ή (και) των τιμών της Y_i έτσι ώστε να προκύψει αυτή η γραμμική σχέση. Τελικά με μια πρώτη ματιά η σχέση μεταξύ Y_i και X_i, δεν προέκυψε γραμμική και για το σκοπό αυτό έχουν δοκιμαστεί οι συναρτήσεις των Y_i, $1/ Y_i$, $Y_i^{\ 2}$, $LOG_{10}(Y_i)$ με κάθε μια από τις αντίστοιχες συναρτήσεις των X_i . Τελικά το επιθυμητό αποτέλεσμα το πήραμε με τον δεκαδικό λογάριθμο της Y_i και μόνο. Τα τελικά δηλαδή ζευγάρια τιμών που χρησιμοποιήθηκαν σε όλους τους μετέπειτα υπολογισμούς της στατικής μας ανάλυσης είναι:

$$Y = 20 * LOG_{10}(RMS\ alpha\ energy) \quad \kappa\alpha\iota$$

$$X = LOG_{10}(latency) \quad , \quad X = LOG_{10}(amplitude)$$

Σημείωση: *το βήμα που ακολουθεί θα έπρεπε να εξηγεί πως έχουμε χειριστεί τις ακραίες τιμές που έχουμε στον πληθυσμό των δειγμάτων μας. Λόγο του ότι οι τιμές που εμφανίζονται ως ακραίες μετά από την κανονικοποίηση της κατανομής των τιμών με τον δεκαδικό λογάριθμο (Juliana Yordanova et al., 2001) - LOG_{10}(latency) και LOG_{10}(amplitude) - είναι ελάχιστες σε ποσοστό μικρότερο του 5% επί του συνόλου δεν υπάρχει λόγος να αφαιρεθούν. Έτσι, σε τελικό στάδιο δεν χρησιμοποιούμε κάποια μέθοδο εντοπισμού και αφαίρεσης των outliers, αν και στα πλαίσια της εργασίας αυτής, έχει εξεταστεί και υλοποιηθεί σε αλγόριθμο το κριτήριο της απόστασης Cook (Cooks distance). Το σχετικό κεφάλαιο για τις ακρότατες τιμές καθώς και ο ψευδοκώδικας της μοντελοποίησης του κριτηρίου της απόστασης Cook παρατίθεται στο Παράρτημα που βρίσκεται στο τέλος της εργασίας αυτής.*

Υπολογισμός ευθείας παλινδρόμησης:

Ο υπολογισμός της ευθείας παλινδρόμησης γίνεται με τον τρόπο που περιγράφεται στο κεφάλαιο 5. Συνοψίζοντας λοιπόν, η διαδικασία έχει ως εξής:

Η σημειακή εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης ρ του πληθυσμού από το δείγμα των n ζευγαρωτών παρατηρήσεων των X και Y γίνεται με την αντικατάσταση στη σχέση (4.1) της συνδιασποράς $\sigma_{X\Psi}$ και των διασπορών σ_X^2 και σ_Ψ^2 από τις αντίστοιχες εκτιμήσεις από το δείγμα.

$$\hat{p} \equiv r = \frac{S\,x\,y}{S\,x\,S\,y} \tag{4.2.3.1}$$

Οι αμερόληπτες εκτιμήτριες S_{XY}, S_X^2 και S_Y^2 δίνονται ως

$$S_{XY} = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) = \frac{1}{n-1}(\sum_{i=1}^{n} x_i y_i - n.\bar{x}\,\bar{y}) \tag{4.2.3.2}$$

$$S_X^{\ 2} = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{n-1}(\sum_{i=1}^{n} x_i - n\,\bar{x}^2) \tag{4.2.3.3}$$

Όπου $\bar{x}$ και $\bar{y}$ είναι οι δειγματικές μέσες τιμές των X και Y. Από τα παραπάνω προκύπτει η έκφραση της εκτιμήτριας r

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i y_i - n.\bar{x}\,\bar{y}}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^{n}(x_i^2 - n\bar{x}^2)\right)\left(\sum_{i=1}^{n}(y_i^2 - n\bar{y}^2)\right)}}. \qquad (4.2.3.4)$$

Συνδυάζοντας λοιπόν τους τύπους $r = \frac{s_{XY}}{s_X s_Y}$ και $b = \frac{s_{XY}}{s_X^2}$ παίρνουμε

$$r = b\frac{s_X}{s_Y} \quad ή \quad b = r\frac{s_Y}{s_X} \quad και \quad a = \bar{y} - b\bar{x} \qquad (4.2.3.5)$$

όπου S_{XY} και S_X^2 είναι η δειγματική συνδιασπορά των X και Y και η δειγματική διασπορά της X που ορίστηκαν στις σχέσεις (1.3) και (1.4) αντίστοιχα. Τα **α και b** ορίζουν την ευθεία $\hat{y} = a + bx$, η οποία καλείτε ***ευθεία ελαχίστων τετραγώνων.***

4.2.4. Βήμα 4: Εξαγωγή συμπερασμάτων με τη χρήση της συνάρτησης t-test, t-test2

Αν και τα συμπεράσματα μας βασίστηκαν κυρίως στα αποτελέσματα που μας επέστρεψε η συνάρτηση t-test2, ακολουθεί πρώτα η παρουσίαση της συνάρτησης t-test και έπειτα με μια αναγωγή θα εξηγήσουμε την χρήση της συνάρτησης t-test2.

Η συνάρτηση t-test του Matlab είναι ένας τρόπος να εκτιμήσουμε τη μέση τιμή για μια κανονική μεταβλητή (μεταβλητή που ακολουθεί την κανονική-Gaussian κατανομή) της οποίας η διασπορά είναι άγνωστη. Στην περίπτωση μας, τόσο στον άξονα X (latency ή amplitude) όσο και στον άξονα Y (ενέργεια άλφα ρυθμού) περιμένουμε τα δεδομένα μας να ακολουθούν μια Gaussian κατανομή μιας και προκύπτουν από μια φυσική τυχαιότητα και άρα οι περισσότερες παρατηρήσεις μας συγκεντρώνονται γύρω από μια τιμή. Οτιδήποτε διαφορετικό θα ήτανε αφύσικο. Η συνάρτηση t-test λοιπόν, χρησιμοποιείται όταν η διασπορά των δεδομένων μας είναι άγνωστη και για την επίλυση της χρησιμοποιεί το t-statistic με

$t = \frac{\bar{x} - m}{s / \sqrt{n}}$, όπου $\bar{x}$ είναι η δειγματική μέση τιμή, m είναι η μέση τιμή που θέλουμε να ελέγξουμε, s είναι η δειγματική τυπική απόκλιση, και n ο αριθμός των παρατηρήσεων μας. Πρακτικά η συνάρτηση βρίσκει ένα διάστημα εμπιστοσύνης, του οποίου η εγκυρότητα εκφράζεται με το επί τοις εκατό ποσοστό το οποίο εμείς επιλέγουμε. Το default ποσοστό ισούται με 5% και μας λέει πως η πιθανότητα, η μέση τιμή να βρίσκεται στο διάστημα εμπιστοσύνης που μας επιστρέφει η συνάρτηση ισούται με 95%. Έτσι δίνουμε σαν είσοδο στη συνάρτηση μονάχα το διάνυσμα των παρατηρήσεων μας και αυτή μας επιστρέφει ένα διάστημα εμπιστοσύνης. Σε αυτό το διάστημα εμπιστοσύνης βρίσκουμε τη μέση τιμή και θεωρούμε ότι αυτή είναι η μέση τιμή όλων των παρατηρήσεων της συγκεκριμένης κανονικής μεταβλητής. Επιπλέον μπορούμε να εισάγουμε και πιθανή μέση τιμή στη συνάρτηση την οποία και θα εξετάσει κατά πόσο είναι αληθείς βασισμένη και πάλι στο ποσοστό εγκυρότητας. Η default μέση τιμή την οποία εξετάζει η συνάρτηση είναι ίση με ‘0’. Για καλύτερη κατανόηση, μια εφαρμογή της συνάρτησης t-test παρουσιάζεται όπως έχει χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή των συμπερασμάτων στα πραγματικά χωρίς επεξεργασία δεδομένα (‘Real data’):

- Κλίση της συνάρτησης: Σαν είσοδο βάζουμε τα latencies των ασθενών με Alzheimer.

  [h, p, ci] = ttest(ad_latenciesP300)

- Αποτελέσματα που επιστρέφονται:

  h = 1, όταν h=1 θέλει να μας πει πως η μέση τιμή της Gaussian κατανομής των παρατηρήσεων μας δεν ισούται με ‘0’. Το αντίθετο ισχύει για h=0.

  p ≈ 0, το p ουσιαστικά μας λέει πόση πιθανότητα υπάρχει να έχουμε πάρει σωστό διάστημα εμπιστοσύνης. Όσο το ρ τείνει στο ‘0’, η υπόθεση να έχουν μέση τιμή ‘0’ τα δεδομένα μας απορρίπτεται περισσότερο και η εγκυρότητα του διαστήματος εμπιστοσύνης μεγαλώνει

  ci =

  2.5392 => 10^2.5392 = 346.10ms
  2.5627 => 10^2.5627 = 365.34ms

ci, είναι το διάστημα εμπιστοσύνης που μας επιστρέφει η συνάρτηση. Έτσι από αυτό μπορούμε να υπολογίσουμε την μέση τιμή του πληθυσμού μας όπως φαίνεται πιο κάτω:

(ci1 + ci2) / 2 = 2.551 => 10^2.5510 = 355.63ms

- Επαναλαμβάνουμε τα πιο πάνω βήματα για τους υγιής ασθενής και παίρνουμε τα εξής αποτελέσματα:

  h = 1, p ≈ 0,

  ci =

  2.5152 => 10^2.5152=327.49ms

  2.5356 => 10^2.5356=343.24ms

  Από όπου η μέση τιμή του πληθυσμού προκύπτει:

  (ci1+ci2)/2=2.5254 => 10^2.5254=335.27ms

Έτσι, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η κορυφή P300 εμφανίζεται περίπου 20ms (355.63-335.27) αργότερα στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer.

<u>Η συνάρτηση t-test2</u>:

Οι δύο κλίσεις της συνάρτησης ttest που χρειαζόμαστε για να εξάγουμε τα διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών για Alzheimer και Normal αντίστοιχα ώστε να υπολογίσουμε την διαφορά τους, μπορούν να συμπτυχθούν σε ένα, με την χρήση της συνάρτησης t-test2. Η συνάρτηση t-test2 στην περίπτωση μας, παίρνει σαν όρισμα δύο σύνολα παρατηρήσεων (π.χ. latency P300 alzheimer και latency P300 normal) και επιστρέφει ένα διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής τους. Επίσης για h=0 σημαίνει πως τα σύνολα των παρατηρήσεων δεν είναι διαχωρίσιμα, ενώ για h=1 υπάρχει διαφορά. Ακολουθεί ένα παράδειγμα για τα ίδια δεδομένα που χρησιμοποιήσαμε και την συνάρτηση ttest:

- Κλίση της συνάρτησης: Σαν είσοδο βάζουμε τα P300 latencies των ασθενών με Alzheimer και Normal.

  [h, p, ci] = ttest2(ad_latenciesP300, normal_latenciesR300)

- Αποτελέσματα που επιστρέφονται:

  h = 1, p ≈ 0, να επαναλάβουμε πως το p ουσιαστικά μας λέει πόση πιθανότητα υπάρχει να μην έχουμε πάρει σωστό διάστημα εμπιστοσύνης. Όσο το ρ τείνει στο '0', η υπόθεση να έχουν μέση τιμή '0' τα δεδομένα μας απορρίπτεται περισσότερο και η εγκυρότητα του διαστήματος εμπιστοσύνης μεγαλώνει. Αυτό φαίνεται και από τα αποτελέσματα στον κάθε πίνακα όπου για h=0, το ρ είναι πολύ μεγαλύτερο από ότι για h=1.

  ci = [9.4 33.2]

  Από όπου η μέση τιμή του πληθυσμού προκύπτει:

  9.4+(ci1+ci2)/2=21.3ms

Έτσι, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η κορυφή P300 εμφανίζεται περίπου 21.3ms αργότερα στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Συμπέρασμα που δεν απέχει πολύ από αυτό που εξάγαμε με τη χρήση της συνάρτησης ttest.

<u>Σημείωση</u>*: Προτιμάμε τον υπολογισμό της διαφοράς της μέσης τιμής των πληθυσμών με το εργαλείο t-test και όχι με τον συνηθισμένο τύπο* $m = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} X_i$, *όπου m η μέση τιμή που ψάχνουμε, n ο αριθμός των παρατηρήσεων και* X_i *η τιμή της κάθε παρατήρησης. Αυτό συμβαίνει γιατί αν χρησιμοποιούσαμε τον απλό αυτό τύπο θα έπρεπε να είχαμε κάνει την θεώρηση πως οι παρατηρήσεις της προς εξέταση μεταβλητής είναι ισοπίθανες. Εμείς δεν θέλουμε να κάνουμε μια τέτοια θεώρηση διότι κάποιες από τις τιμές που παρατηρούμε είναι ακρότατες και έτσι με τη χρήση της συνάρτησης t-test2 αυτές συντελούν πολύ λιγότερο στον υπολογισμό του διαστήματος εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής των δύο πληθυσμών. Με άλλα λόγια, η συνάρτηση t-test2 υπολογίζει το διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής των πληθυσμών των παρατηρήσεων μας, βασισμένη κυρίως στα σύνολα των παρατηρήσεων που βρίσκονται κοντά η μια στην άλλη, ενώ λιγότερο βασίζεται στις παρατηρήσεις που απέχουν από αυτά τα σύνολα. Παρόμοια ισχύουν και για την συνάρτηση t-test.*

4.3. Αποτελέσματα

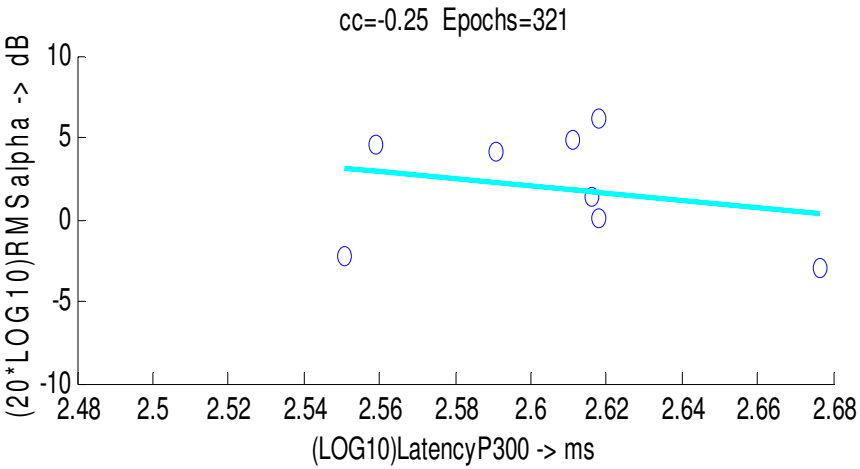
Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζουμε τις τελικές γραφικές παραστάσεις που εξήχθησαν από την εργασία αυτή. Πρώτα παρουσιάζουμε τα γραφήματα από τα πραγματικά, χωρίς επεξεργασία δεδομένα ("Real data") και έπειτα ακολουθούν τα γραφήματα της κάθε μεθοδολογίας. Οι συγκρίσεις που γίνονται, εστιάζονται στην εύρεση διαφορών μεταξύ υγιών ασθενών ("Normal") και ασθενών φορείς της νόσου ("Alzheimers") που μπορούμε να εξάγουμε για την κάθε μέθοδο. Συγκρίνουμε επίσης τις μεθόδους μεταξύ τους, σε σχέση με την «διαύγεια» των αποτελεσμάτων που παίρνουμε από αυτές. Τα στατιστικά αποτελέσματα για την κάθε μέθοδο λαμβάνονται με τη χρήση της συνάρτησης t-test και t-test2 του εργαλείου Matlab. Τα συμπεράσματα μας βασίζονται κυρίως στα αποτελέσματα της συνάρτησης ttest2, ενώ τα αποτελέσματα της συνάρτησης ttest έχουν βρεθεί για μεγαλύτερη πληρότητα των αποτελεσμάτων. Ο συντελεστής συσχέτισης υπολογίζεται όπως έχει περιγραφεί στο κεφάλαιο 5 με την μέθοδο της απλής παλινδρόμησης. Τα στατιστικά αποτελέσματα της κάθε μεθόδου που προκύπτουν συγκεντρώνονται σε πίνακα μετά από τα γραφήματα της κάθε μεθόδου και έπειτα όλα μαζί και κοινό πίνακα για καλύτερη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Οι σχετικοί συγκεντρωτικοί πίνακες παρουσιάζονται και αναλύονται εκτενώς στο κεφάλαιο 5.

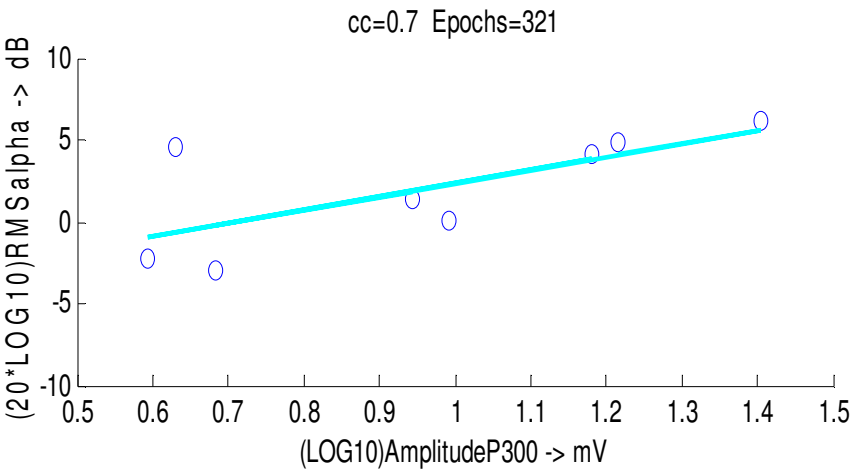
Σημείωση: *Η συνάρτηση t-test και t-test2 του Matlab χρησιμοποιείται μόνο στα single trials λόγω του επαρκούς πλήθους των δειγμάτων. Η συνάρτηση t-test μας επιστρέφει ένα διάνυσμα εμπιστοσύνης της μέσης τιμής των παρατηρήσεων ενώ η συνάρτηση t-test2 μας επιστρέφει ένα διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής των δύο συνόλων των παρατηρήσεων (Alzheimer vs Normal). Επειδή οι άξονες μας είναι σε λογαριθμική κλίμακα, για να πάρουμε την πραγματική τιμή της μέσης τιμής, πρώτα πρέπει να απαλείψουμε τον δεκαδικό λογάριθμο και έπειτα να μετατρέψουμε το sample της μέσης τιμής σε millisecond ή milivolt αντίστοιχα αν πρόκειτε για την τιμή του χρόνου εμφάνισης των κορυφών (latency)ή του πλάτους (amplitude).*

4.3.1. Alpha energy VS P300

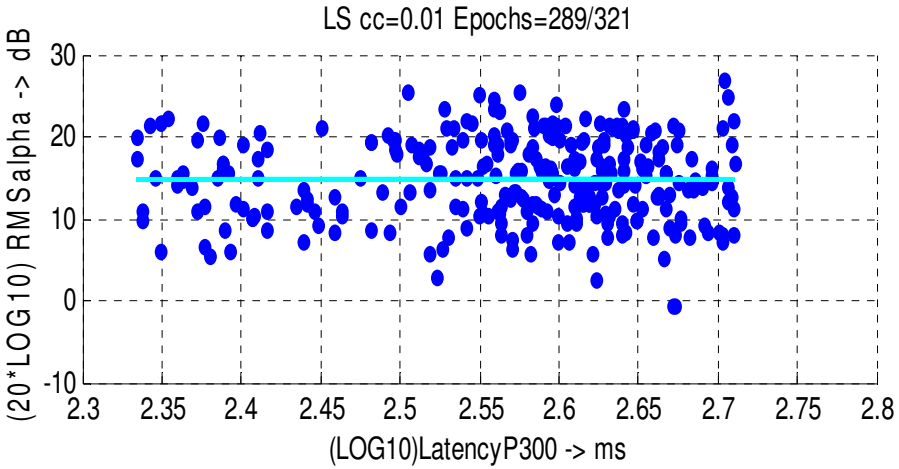
Real Data

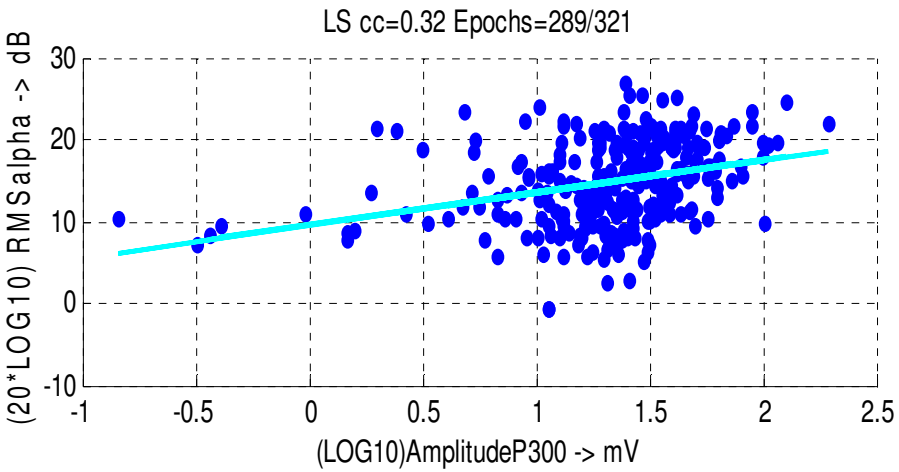
Alzheimers average trials



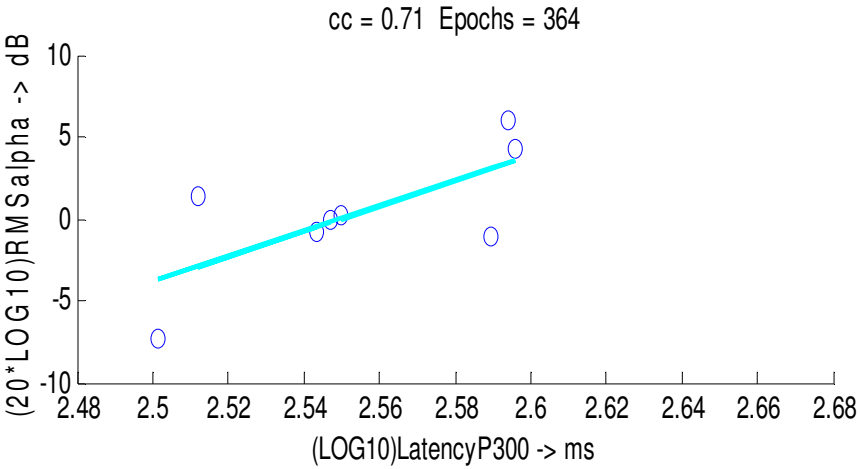


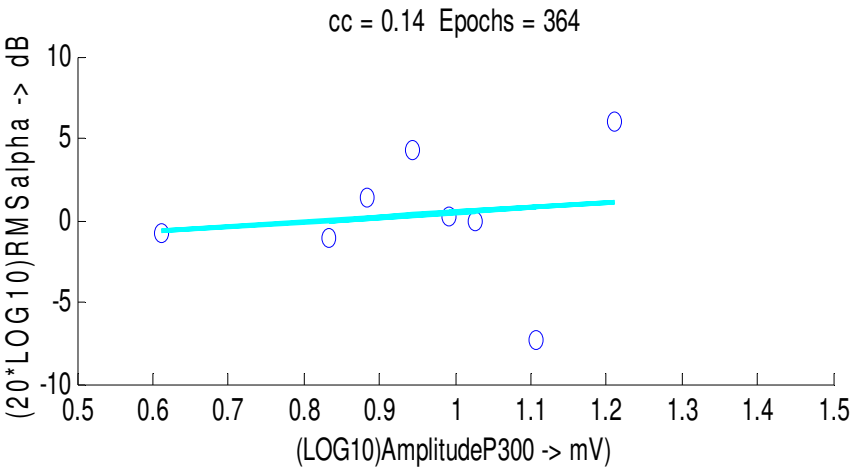
Alzheimers single trials



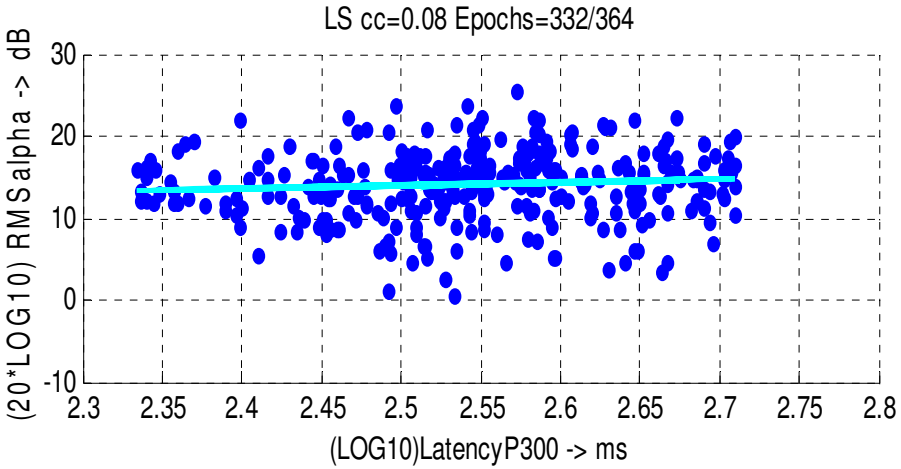


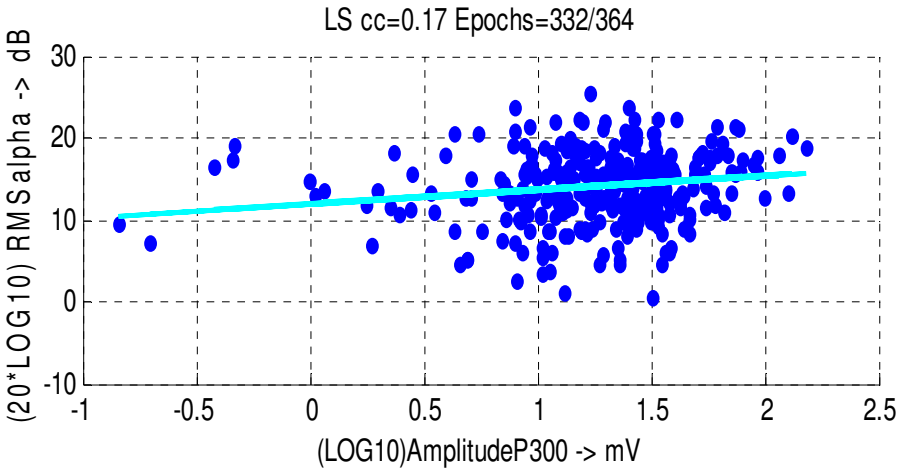
Normal average trials





Normal single trials





Πίνακας 4.3.1α

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[14.2273 15.4013]	14.8	[13.6850 14.5918]	14.1	h=0, p=0.07, [-0.05 1.41]
Latency P300 (ms)	[351.5 370.2]	361	[333.73 349.06]	341	h=1, p=0, [9.4 33.2]
Amplitude P300 (mV)	[18.25 22.68]	20.46	[16.3 20.05]	18.2	h=0, p=0.15, [-0.9 5.97]

Συμπεράσματα

Είναι εμφανές από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) πως οι Alzheimer διαχωρίζονται από τους Normal μονάχα ως προς το χρόνο εμφάνισης του συστατικού P300 (h=1). Η διαφορά αυτή βρίσκεται στο διάστημα εμπιστοσύνης [9.4 33.2] με πιθανότητα 95%. Το διάστημα αυτό ουσιαστικά μας λέει πως η διαφορά των μέσων τιμών των παρατηρήσεων βρίσκεται 95% σε αυτό το διάστημα. Εκτιμώντας το μέσο του διαστήματος αυτού έχουμε αποτέλεσμα 21.3ms. Έτσι μπορούμε να πούμε πως το συστατικό P300 εμφανίζεται 21.3ms γρηγορότερα στους Normal από ότι στους Alzheimer. Η πιθανότητα είναι 95% για όλα τα αποτελέσματα και έτσι δεν θα επαναληφθεί στη συνέχεια.

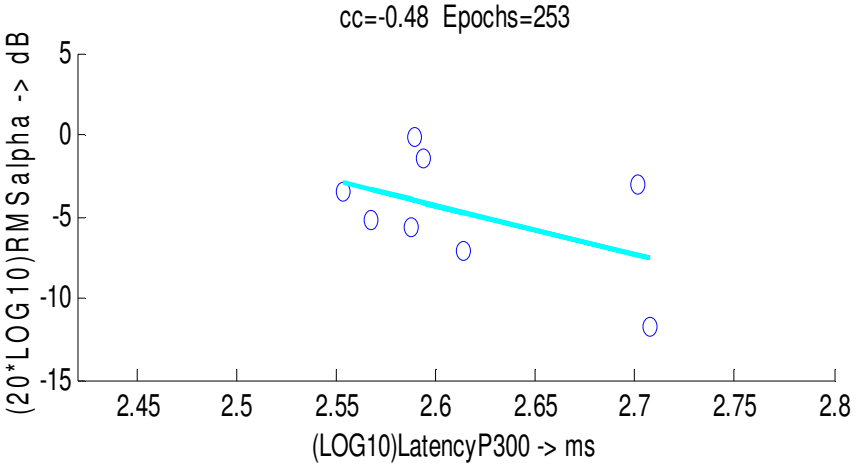
Οι συντελεστές συσχέτισης επίσης μας δείχνουν μηδενική συσχέτιση της ενέργειας του άλφα ρυθμού ως προς το latency τόσο σε Alzheimer όσο και σε Normal ενώ, ως προς το amplitude εμφανίζεται και στις δύο ομάδες μια θετική συσχέτιση, με την ομάδα των Alzheimer να παρουσιάζει ψηλότερα ποσοστά 32% έναντι 17%.

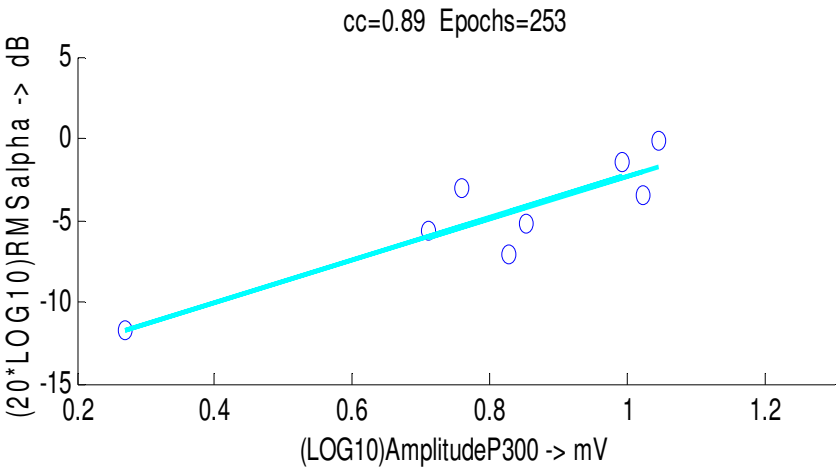
Αντίθετα, τα average response που προκύπτουν, μας δείχνουν στους μεν Alzheimer μια αρνητική συσχέτιση -25% άλφα ενέργειας-latency P300, στους δε Normal μια ισχυρή θετική 71%. Το αντίθετο βέβαια συμβαίνει με την περίπτωση του amplitude όπου τα average response συμφωνούν με τα single trials ως προς την φορά της συσχέτισης και όχι ως προς το ποσοστό.

***<u>Σημείωση</u>**: Προφανώς δεν μπορούμε να βασίσουμε τις παρατηρήσεις μας στα average response για τους ευνόητους λόγους που αναφέραμε στην εισαγωγή καθώς επίσης και για την κακή προσαρμογή που έχει η εκτιμηθήσα ευθεία παλινδρόμησης όταν έχουμε λίγες παρατηρήσεις στη διάθεσή μας (το ίδιο ισχύει και για τον συντελεστή συσχέτισης). Τα σχόλια αυτά ισχύουν για όλες τις μεθόδους για αυτό και δεν θα τα επαναλάβουμε στη συνέχεια.*

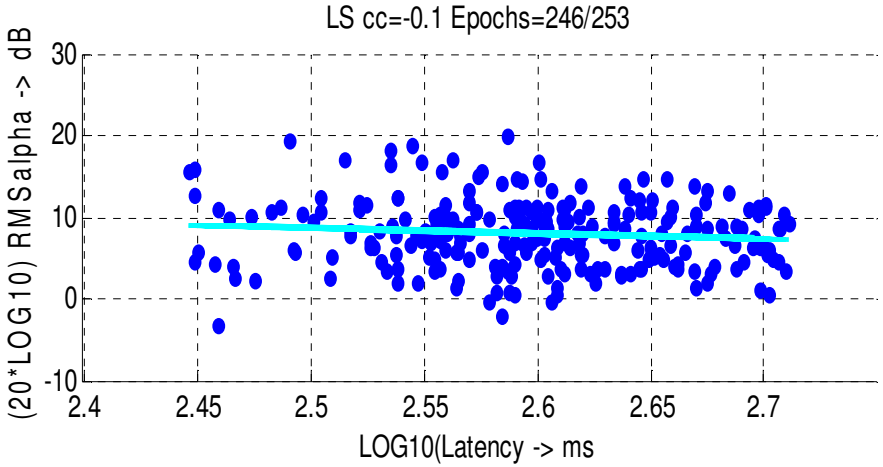
ICA-concatenated trials

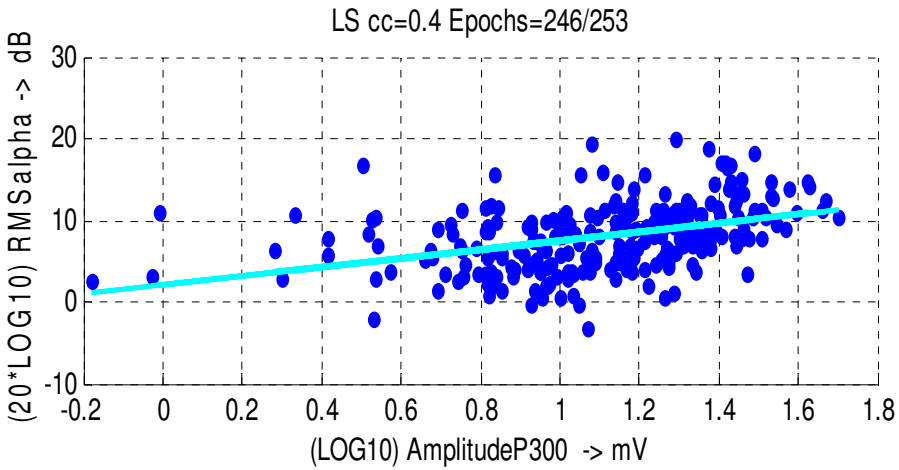
Alzheimer average trials



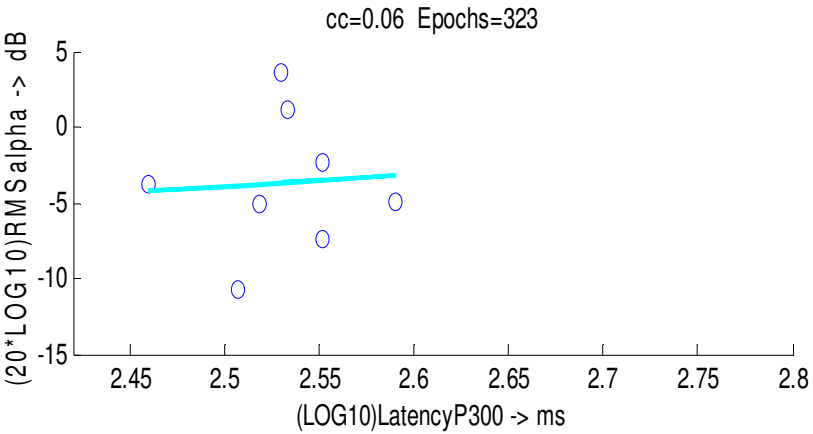


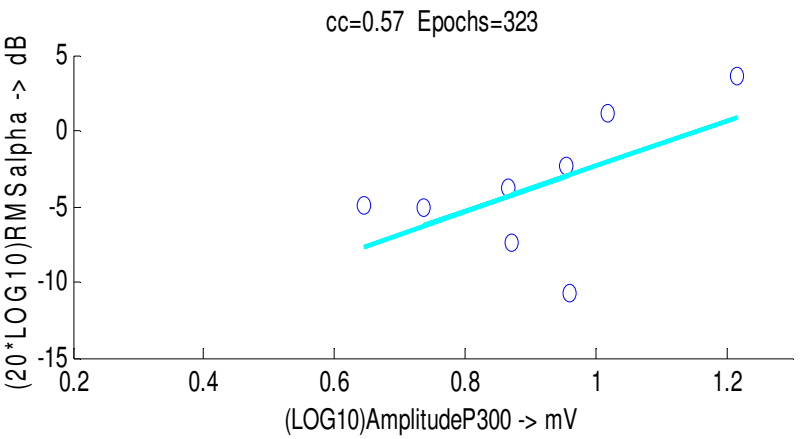
Alzheimers single trials



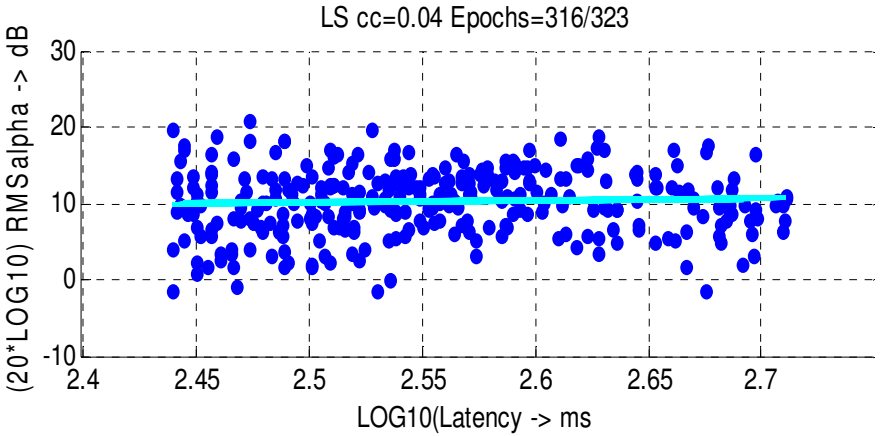


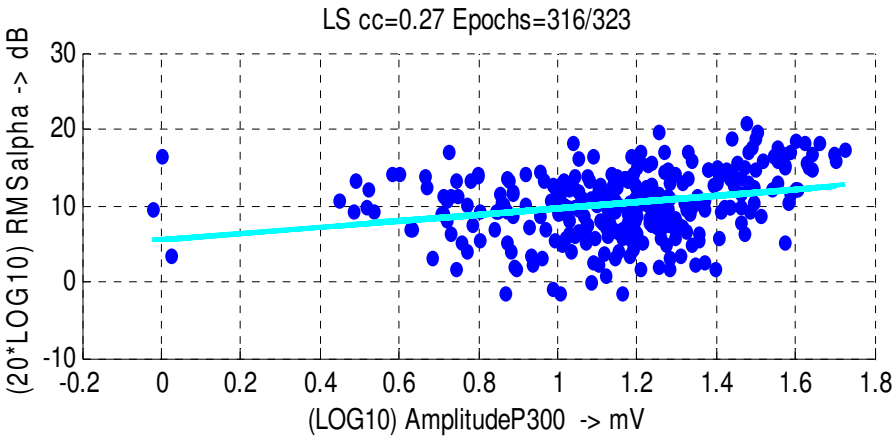
Normal average trials





Normal single trials





Πίνακας 4.3.1β

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[7.5250 8.5687]	8.05	[9.7838 10.7312]	10.26	h=1, p=0, [1.5 2.9]
Latency P300 (ms)	[378.8 393.0]	385.9	[343.4 356.53]	349.9	h=1, p=0, [25.5 45.9]
Amplitude P300 (mV)	[11.25 13.44]	12.35	[13 14.97]	14	h=0, p=0.06, [0.05 3.16]

Συμπεράσματα

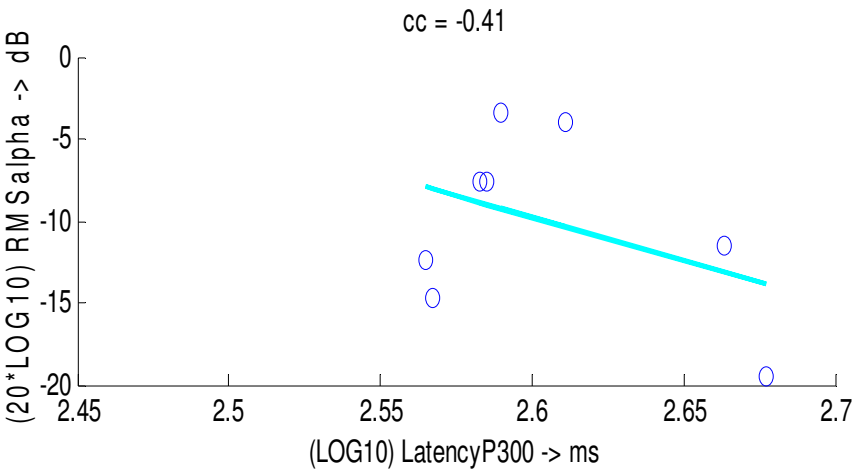
Από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) φαίνεται πως οι Alzheimer διαχωρίζονται από τους Normal ως προς το χρόνο εμφάνισης του συστατικού P300 (h=1) και ως προς την ενέργεια της άλφα μπάντας (h=1). Η διαφορά στο χρόνο εμφάνισης βρίσκεται στο διάστημα εμπιστοσύνης [25.5 45.9] του οποίου ο μέσος ισούται με 35.7ms ενώ για την ενέργεια της άλφα μπάντας στο διάστημα [1.5 2.9] του οποίου ο μέσος ισούται με 2.2dB. Έτσι μπορούμε να πούμε πως το συστατικό P300 εμφανίζεται 35.7ms γρηγορότερα στους Normal από ότι στους Alzheimer και ότι η ενέργεια του άλφα ρυθμού είναι κατά 2.2dB μεγαλύτερη στους Normal από ότι στους Alzheimer.

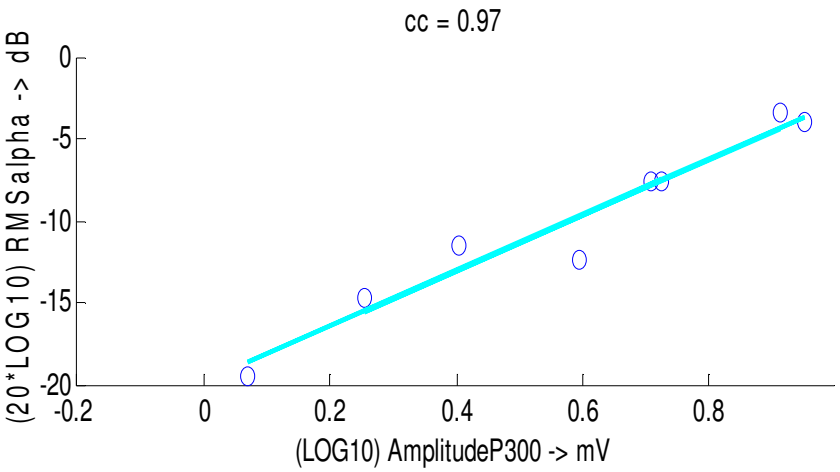
Οι συντελεστές συσχέτισης επίσης των single trials μας δείχνουν μηδενική συσχέτιση της ενέργειας του άλφα ρυθμού ως προς το latency τόσο σε Alzheimer όσο και σε Normal ενώ, ως προς το amplitude εμφανίζεται και στις δύο ομάδες μια θετική συσχέτιση, με την ομάδα των Alzheimer να παρουσιάζει ψηλότερα ποσοστά 40% έναντι 27%.

Αντίθετα, τα average response που προκύπτουν, μας δείχνουν στους μεν Alzheimer μια έντονη αρνητική συσχέτιση -48% άλφα ενέργειας-latency P300, στους δε Normal συμφωνούν με τα single trials. Το αντίθετο βέβαια συμβαίνει με την περίπτωση του amplitude όπου τα average response συμφωνούν με τα single trials ως προς την φορά της συσχέτισης και όχι ως προς το ποσοστό, αφού στα average response είναι πολύ μεγαλύτερο.

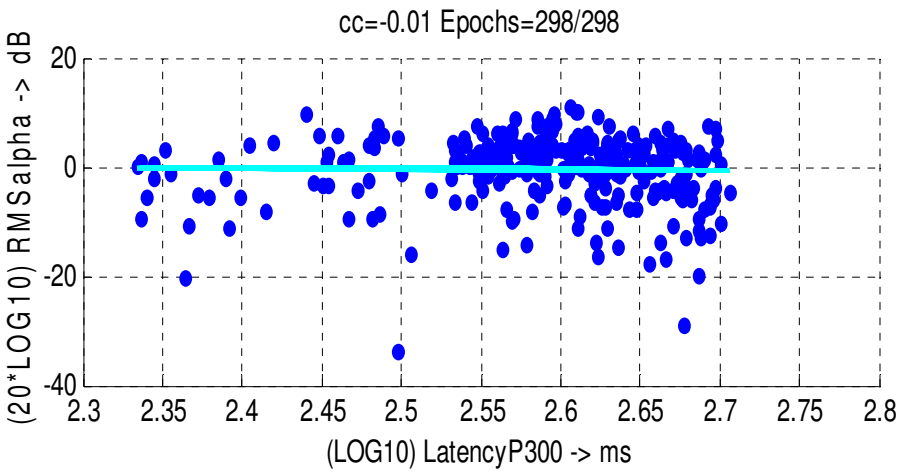
ICA-single trials all components

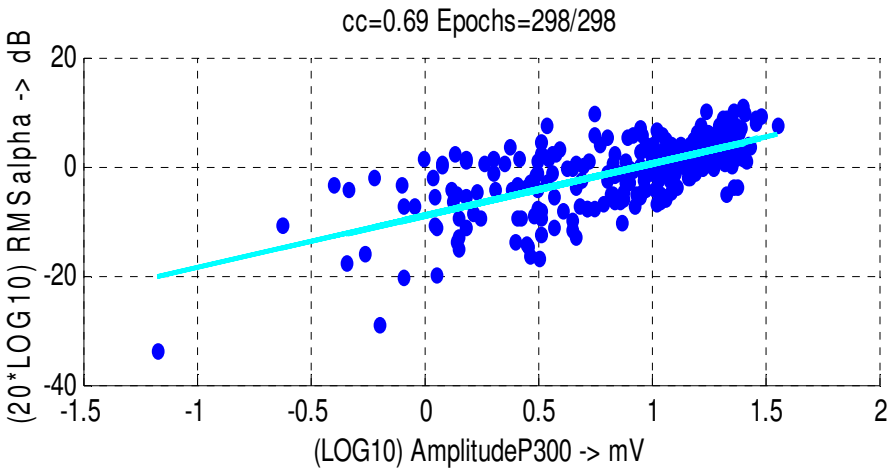
Alzheimer average trials



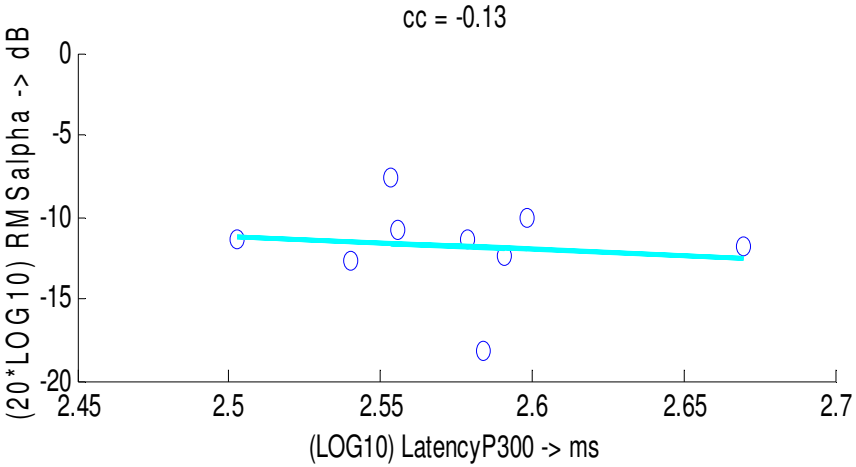


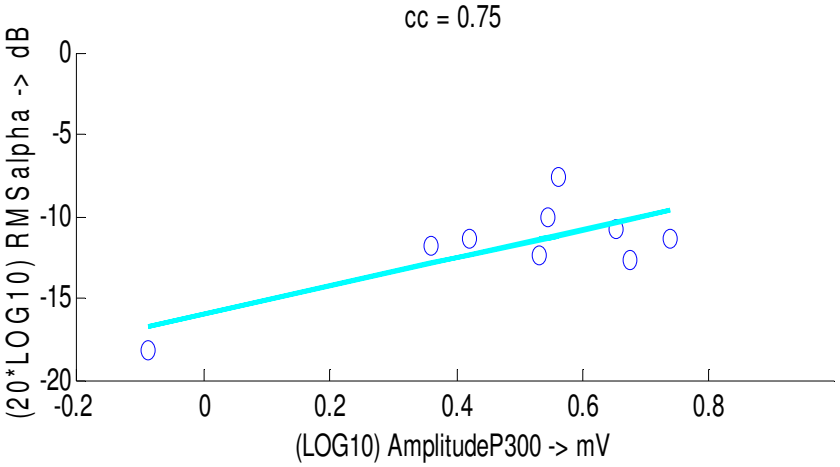
Alzheimers single trials



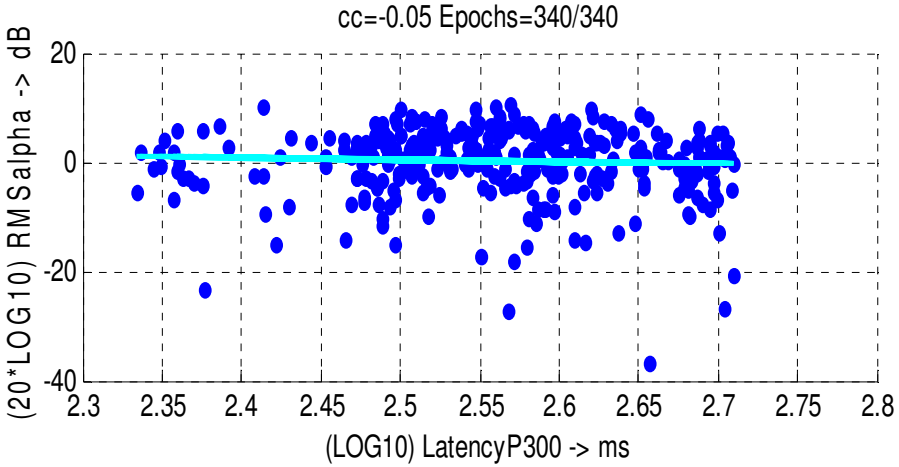


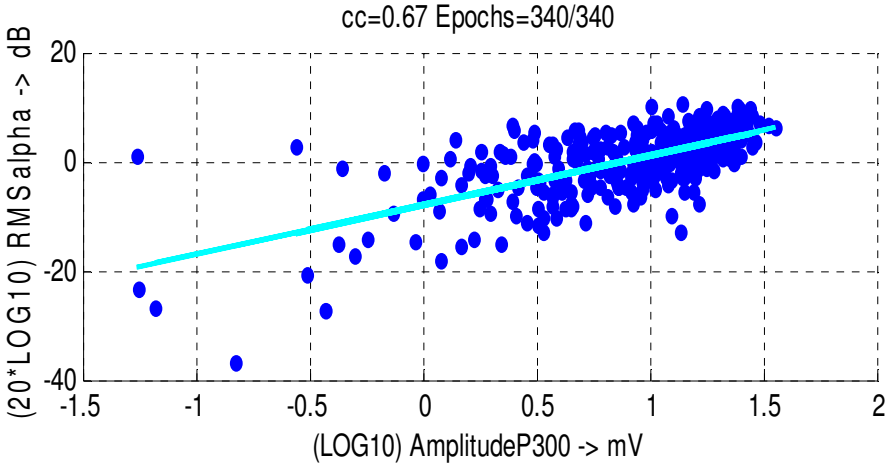
Normal average trials





Normal single trials





Πίνακας 4.3.1γ

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[-1.1564 0.2736]	-0.44	[-0.4687 0.8814]	0.21	h=0, p=0.2, [-0.33 1.63]
Latency P300 (ms)	[369.1 385.2]	377.14	[348 364]	356	h=1, p=0, [10.1 31.8]
Amplitude P300 (mV)	[6.96 8.83]	7.9	[6.9 8.7]	7.8	h=0, p=0.83, [-1.08 1.33]

Συμπεράσματα

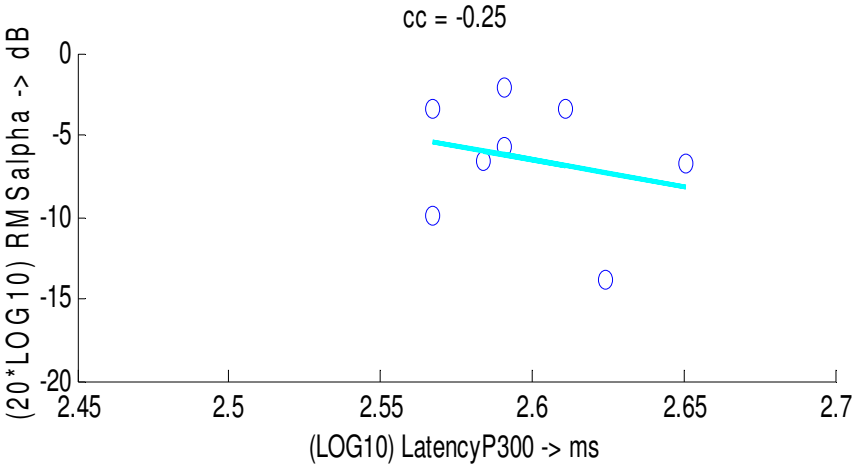
Από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) φαίνεται πως οι Alzheimer διαχωρίζονται από τους Normal μόνο ως προς το χρόνο εμφάνισης του συστατικού P300 (h=1). Η διαφορά αυτή βρίσκεται στο διάστημα εμπιστοσύνης [10.1 31.8] του οποίου ο μέσος ισούται περίπου με 21ms. Έτσι μπορούμε να πούμε πως το συστατικό P300 εμφανίζεται 21ms γρηγορότερα στους Normal από ότι στους Alzheimer.

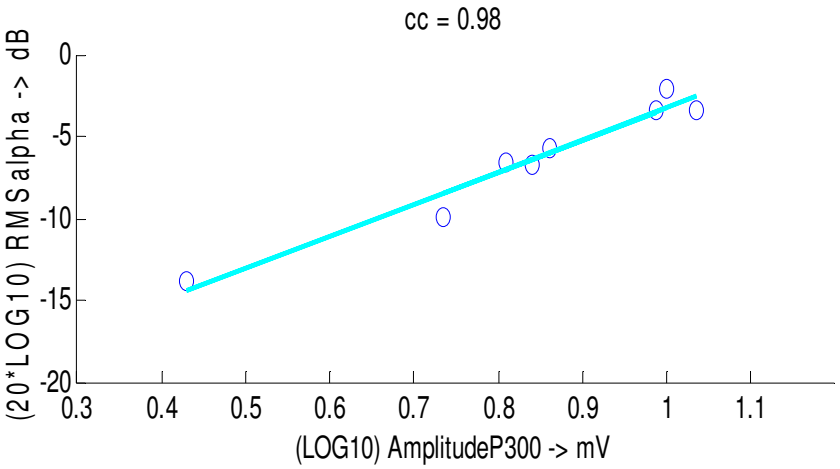
Οι συντελεστές συσχέτισης επίσης των single trials μας δείχνουν μηδενική συσχέτιση της ενέργειας του άλφα ρυθμού ως προς το latency τόσο σε Alzheimer όσο και σε Normal ενώ, ως προς το amplitude εμφανίζεται και στις δύο ομάδες μια θετική ισοδύναμη συσχέτιση.

Τα σχετικά συμπεράσματα για τα average response συμπίπτουν με αυτά της προηγούμενης μεθόδου.

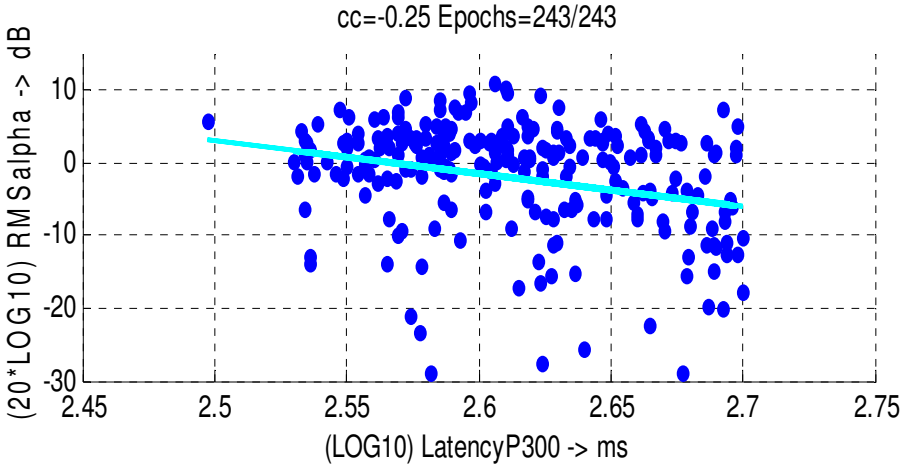
ICA-single trials positive components

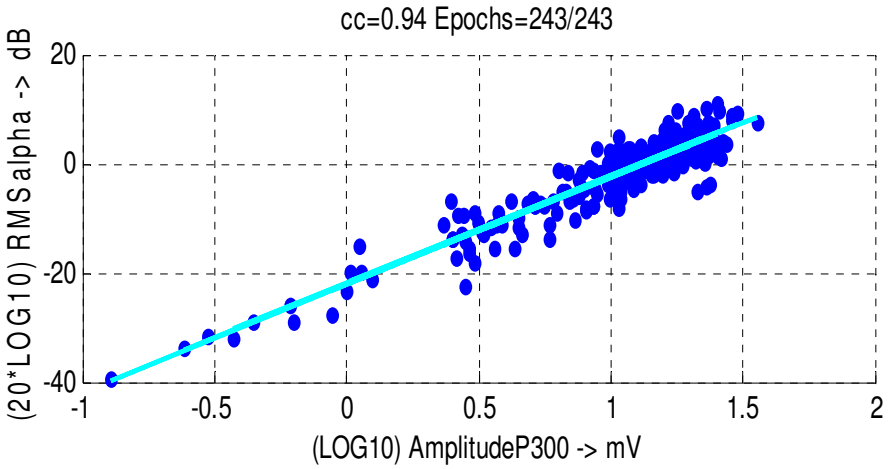
Alzheimer average trials



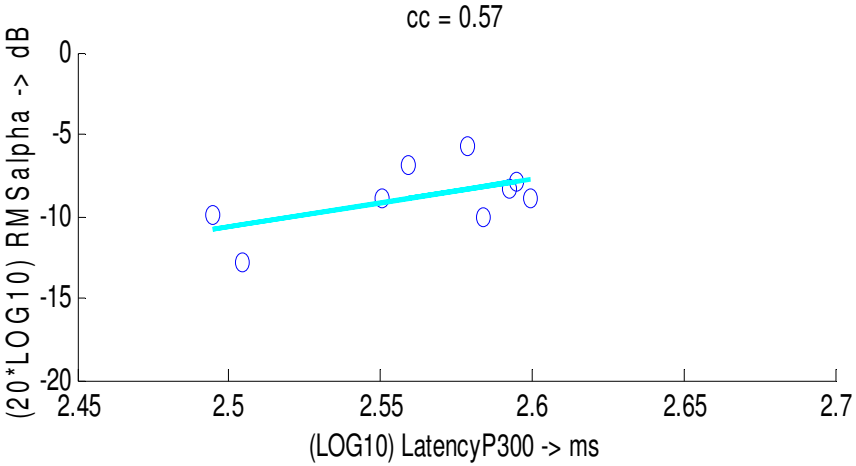


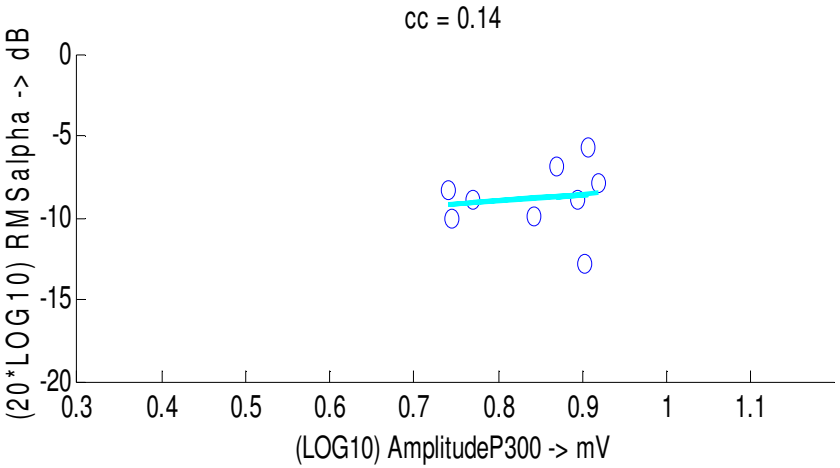
Alzheimers single trials



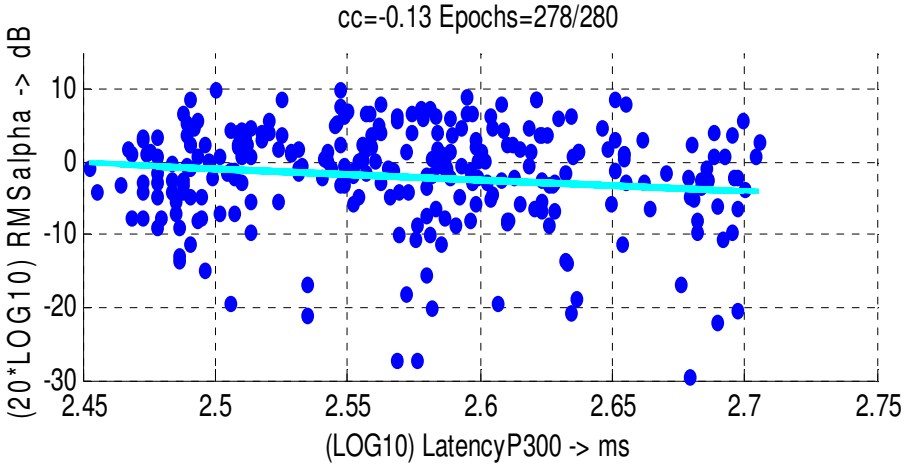


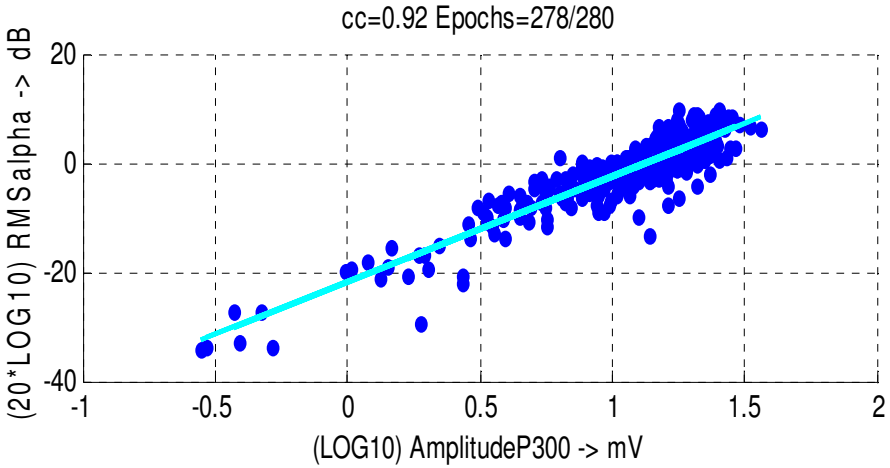
Normal average trials





Normal single trials





Πίνακας 4.3.1δ

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[-3.1908 -1.0470]	-2.12	[-3.0611 -1.2117]	-2.14	h=0, p=0.98, [-1.39 1.42]
Latency P300 (ms)	[394.8 405.7]	400.3	[358.8 372]	365.3	h=1, p=0, [24.7 42.8]
Amplitude P300 (mV)	[9.11 11.54]	10.1	[9.16 11.22]	10.2	h=0, p=0.81, [-1.1 1.4]

Συμπεράσματα

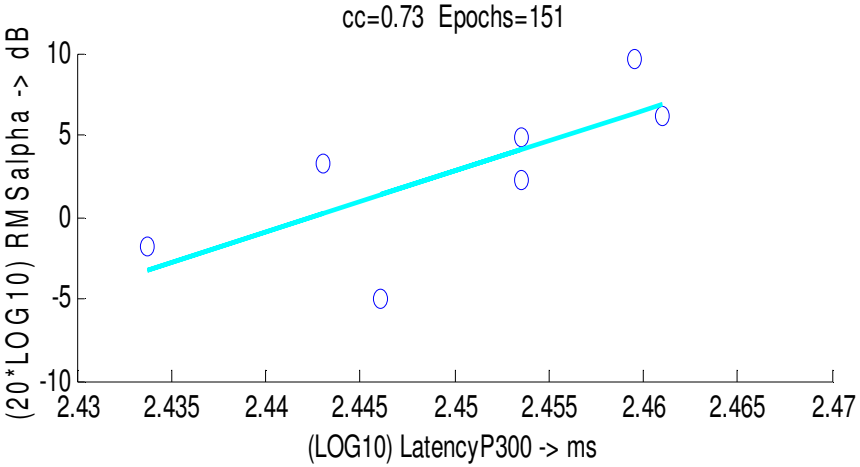
Από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) φαίνεται πως οι Alzheimer διαχωρίζονται από τους Normal μόνο ως προς το χρόνο εμφάνισης του συστατικού P300 (h=1). Η διαφορά αυτή βρίσκεται στο διάστημα εμπιστοσύνης [24.7 42.8] του οποίου ο μέσος ισούται με 33.75ms. Έτσι μπορούμε να πούμε πως το συστατικό P300 εμφανίζεται 33.75ms γρηγορότερα στους Normal από ότι στους Alzheimer.

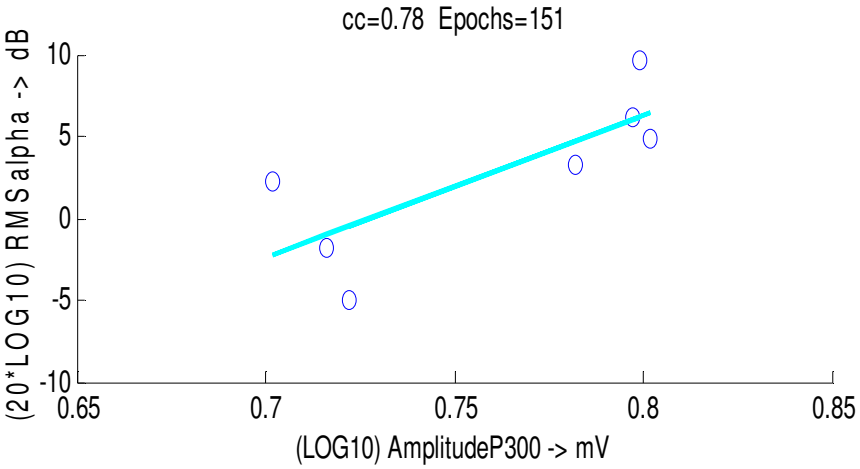
Οι συντελεστές συσχέτισης επίσης των single trials μας δείχνουν αρνητική συσχέτιση της ενέργειας του άλφα ρυθμού ως προς το latency τόσο σε Alzheimer όσο και σε Normal με τους Alzheimer να υπερέχουν -25% έναντι -13% ενώ, ως προς το amplitude εμφανίζεται και στις δύο ομάδες μια ισχυρή, ίση, θετική συσχέτιση της τάξεως του 92% και 94%.

Αντίθετα, τα average response που προκύπτουν, στους μεν Alzheimer συμφωνούν με τα single trials, στους δε Normal εμφανίζεται μεγάλη θετική συσχέτιση 57% μεταξύ άλφα ενέργειας και Latency P300. Όσον αφορά την περίπτωση του amplitude, στους μεν Alzheimer τα average response συμφωνούν με τα single trials, στους δε Normal όχι.

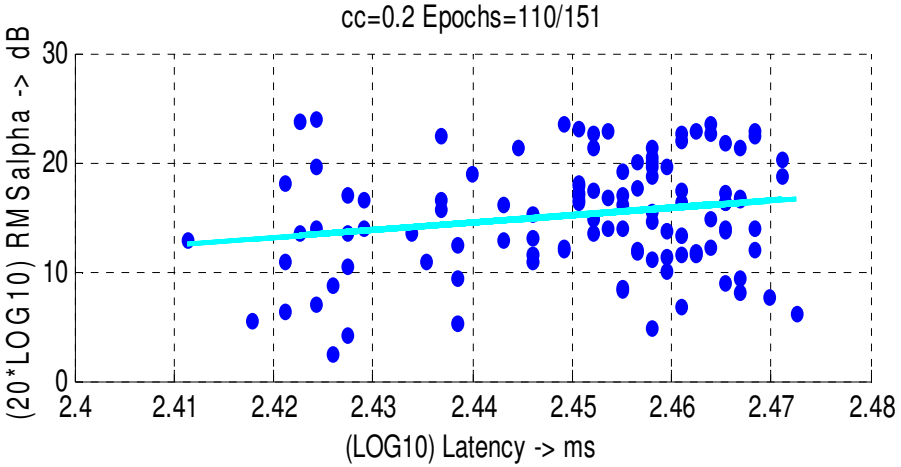
ICA-constrained trials

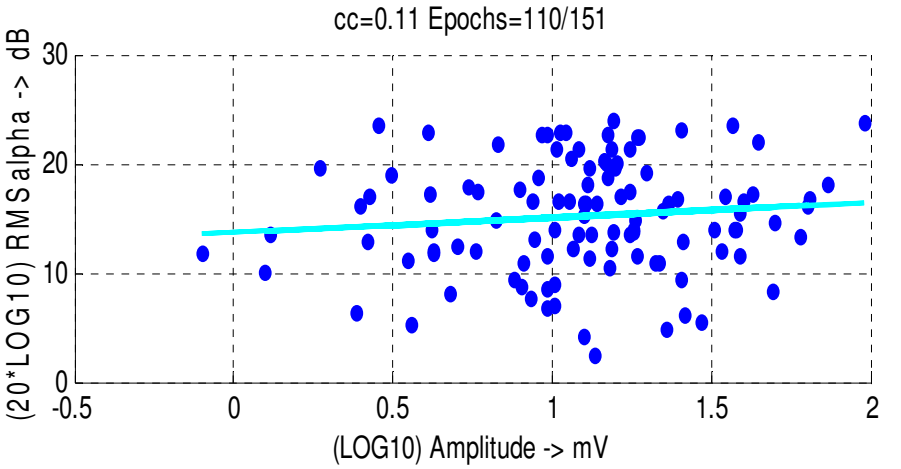
Alzheimer average trials



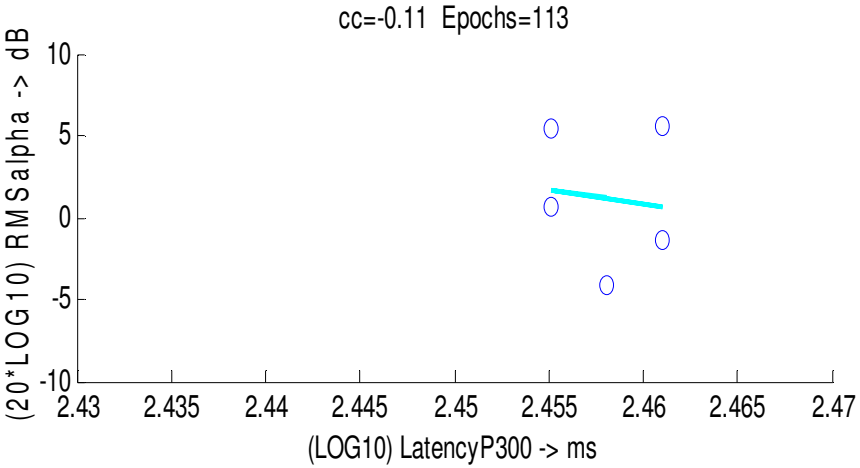


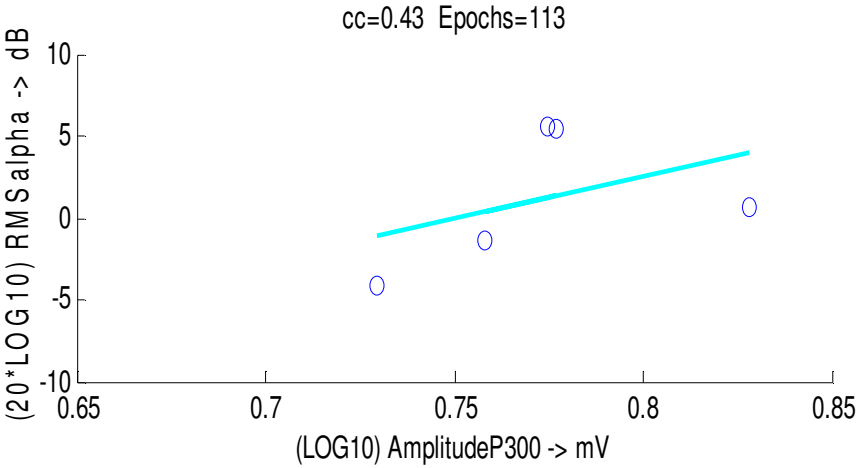
Alzheimers single trials



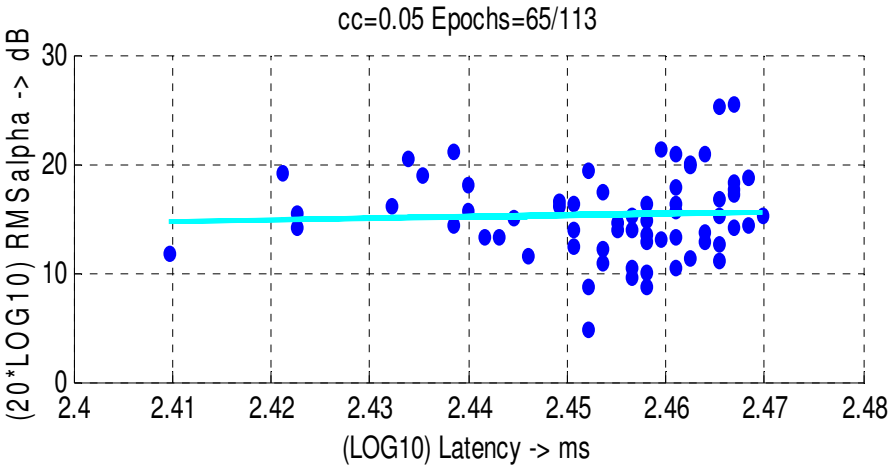


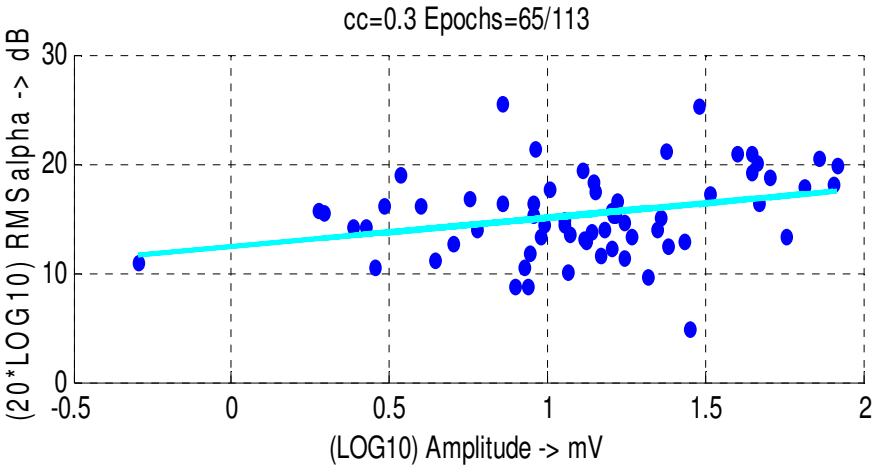
Normal average trials





Normal single trials





Πίνακας 4.3.1ε

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[14.2215 16.1593]	15.19	[14.9028 16.6253]	15.76	h=0, p=0.84, [-1.5 1.31]
Latency P300 (ms)	[273.8 277.4]	275.6	[275.7 279]	277.35	h=0, p=0.44, [-7.48 3.3]
Amplitude P300 (mV)	[10.43 14.73]	12.3	[9.78 13.85]	11.8	h=0, p=0.16, [-4.84 0.83]

Συμπεράσματα

Από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) φαίνεται πως δεν μπορούμε να διακρίνουμε κάποιο χαρακτηριστικό που να διαφέρει από τους Alzheimer στους Normal (h=0).

Όσον αφορά τους συντελεστές συσχέτισης από την ανάλυση των single trials, παρατηρούμε στους μεν Alzheimer μια πολύ μικρή θετική συσχέτιση 20% άλφα ενέργειας - latency P300, στους δε Normal μια μηδενική συσχέτιση. Όσον αφορά τις συσχετίσεις των amplitude με την ενέργεια της άλφα μπάντας, βλέπουμε πολύ μικρές συσχετίσεις με τους Normal να υπερέχουν με ποσοστό 30% έναντι 11%.

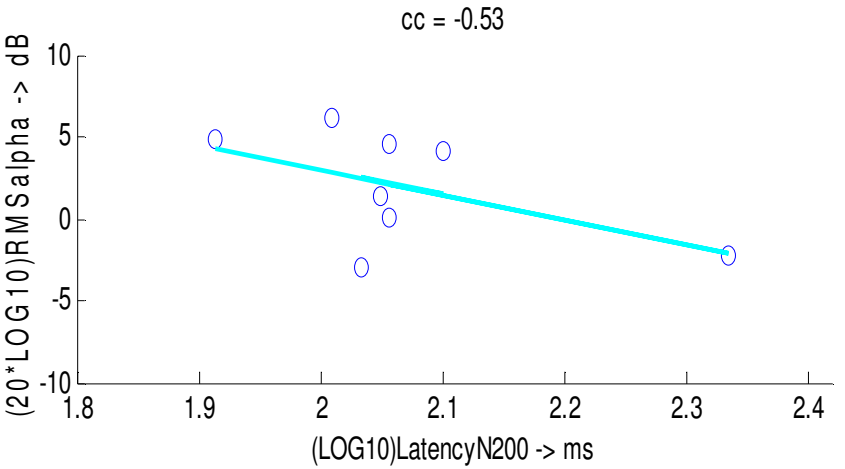
Τα average response που προκύπτουν, μας δείχνουν στους μεν Alzheimer μια έντονη θετική συσχέτιση 73% άλφα ενέργειας-latency P300, στους δε Normal μια μικρή αρνητική -11%. Όσον αφορά τη σχέση άλφα ενέργειας- amplitude P300, τα average response συμφωνούν με τα single trials ως προς την φορά της συσχέτισης και όχι ως προς το ποσοστό, αφού στα average response είναι πολύ μεγαλύτερο.

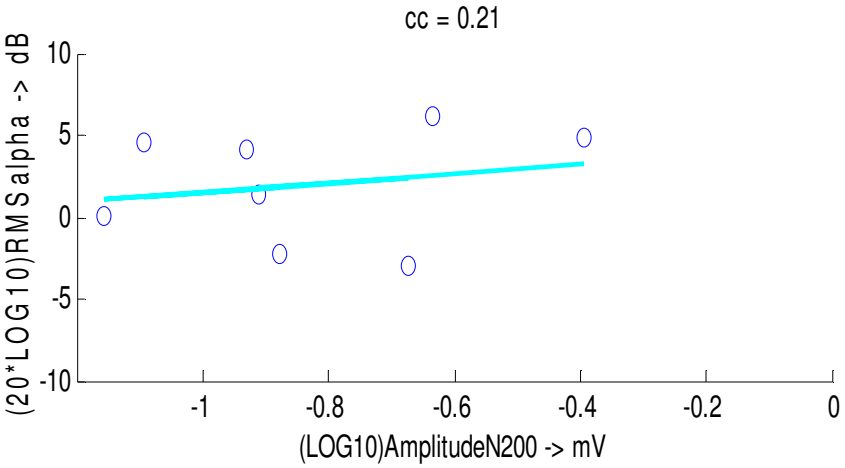
Η μέθοδος αυτή δεν είναι μια μέθοδος στην οποία μπορούμε να στηρίξουμε τα συμπεράσματα μας λόγο του μικρού αριθμού δοκιμών που μας μένουν, γεγονός που οφείλεται στα κακά αποτελέσματα που πήραμε από την μέθοδο αυτή.

4.3.2. Alpha energy VS N200

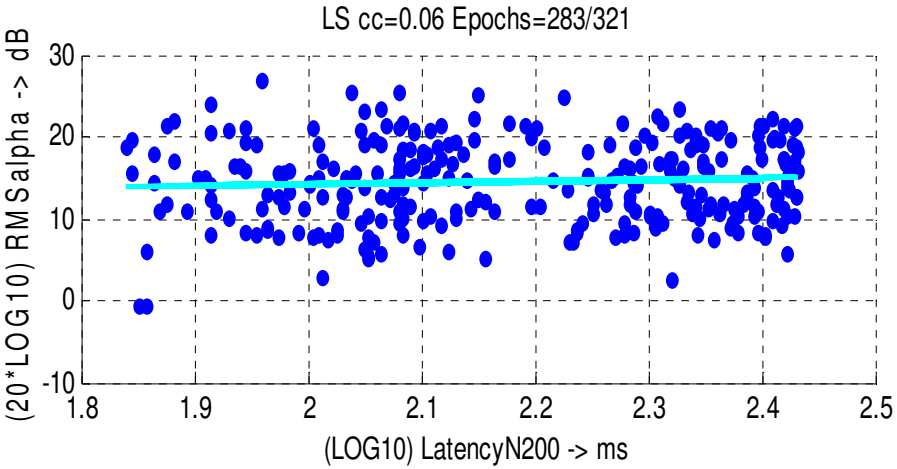
Real Data

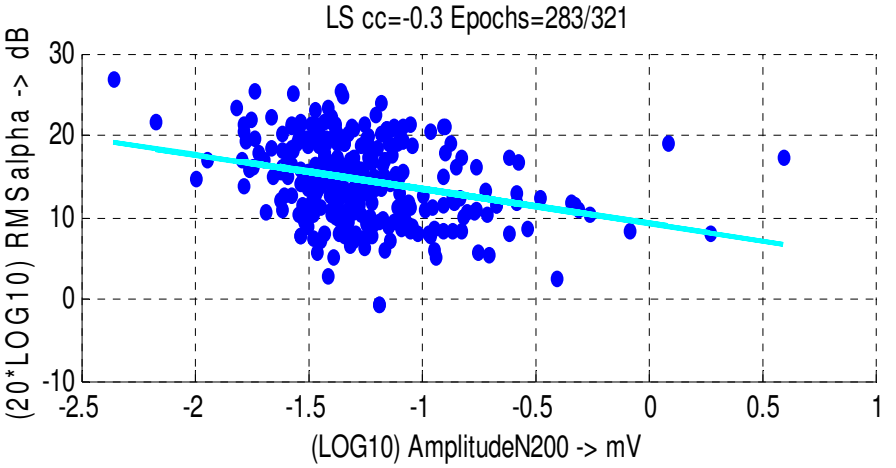
Alzheimer average trials



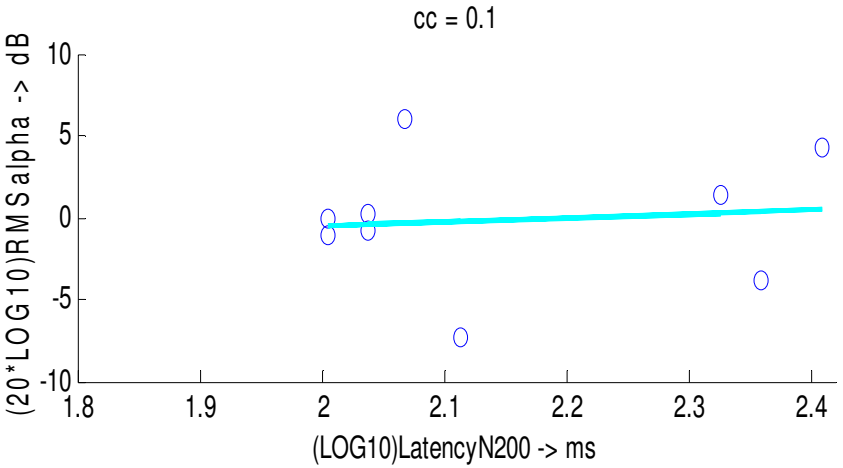


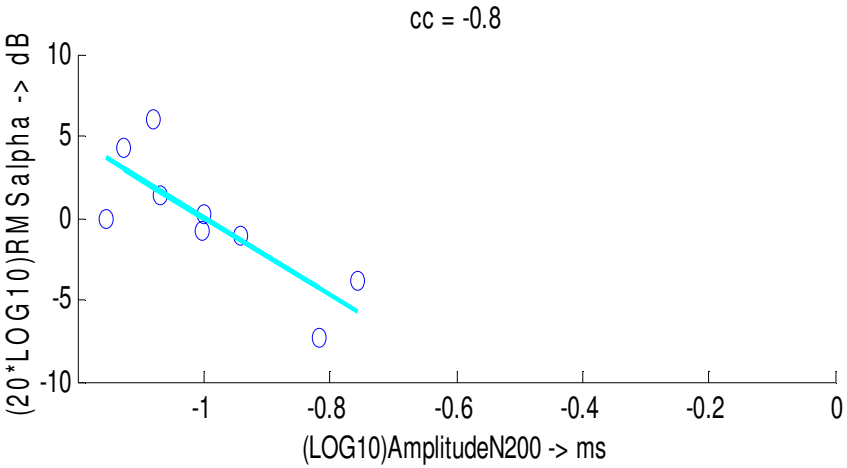
Alzheimer single trials



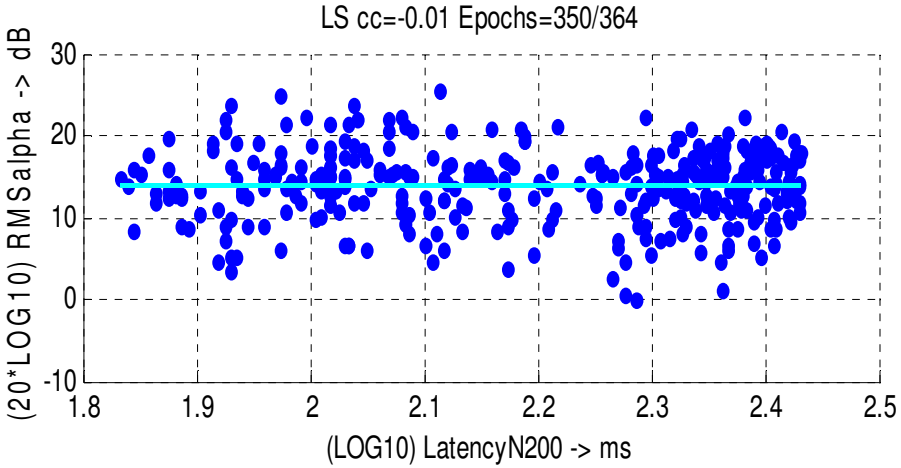


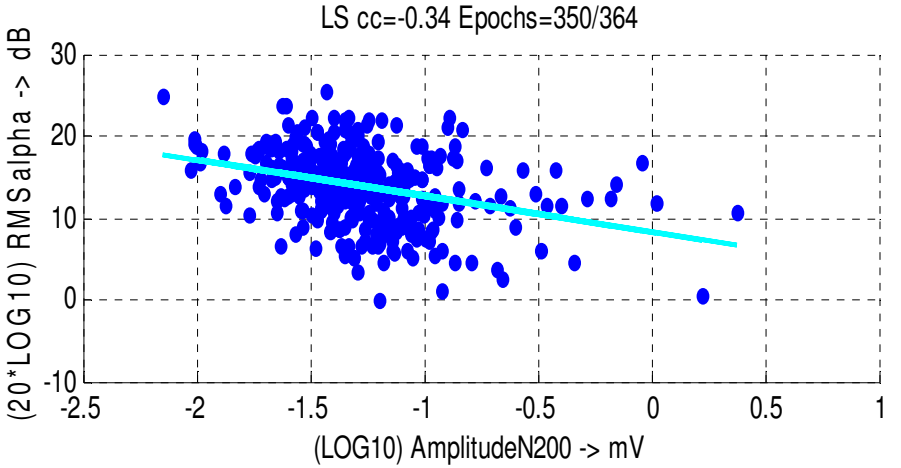
Normal average trials





Normal single trials





Πίνακας 4.3.2α

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[13.9528 15.1222]	14.53	[13.4978 14.4217]	13.96	h=0, p=0.12, [-0.16 1.3]
Latency N200 (ms)	[141.8 155.7]	148.75	[147.1 160.4]	153.75	h=0, p=0.23, [-15.96 3.9]
Amplitude N200 (mV)	[-19.5 -16.1]	-17.8	[-20.4 -17.3]	-18.85	h=0, p=0.44, [-0.02 0.05]

Συμπεράσματα

Από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) φαίνεται πως δεν μπορούμε να διακρίνουμε κάποιο χαρακτηριστικό που να διαφέρει από τους Alzheimer στους Normal (h=0).

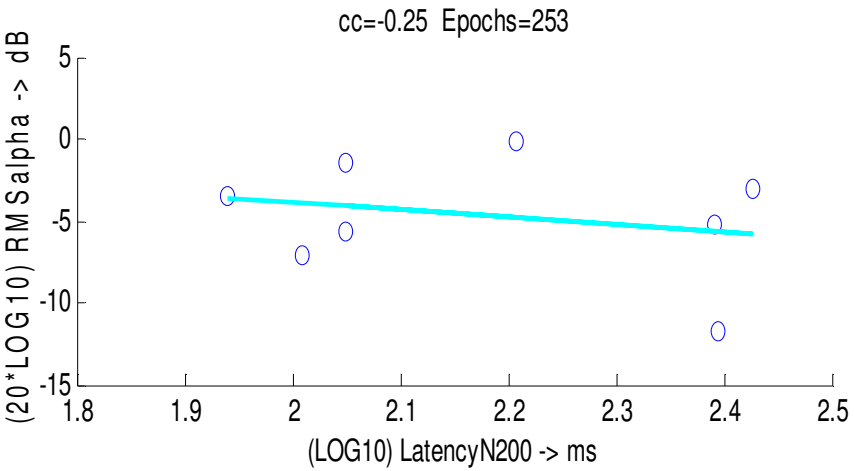
Όσον αφορά τους συντελεστές συσχέτισης από την ανάλυση των single trials, παρατηρούμε μια μηδενική συσχέτιση άλφα ενέργειας-latency P300, τόσο στους Alzheimer όσο και στους Normal. Όσον αφορά τις συσχετίσεις των amplitude με την ενέργεια της άλφα μπάντας, βλέπουμε μικρές ίσες συσχετίσεις σε Normal και Alzheimer με ποσοστά -34% και -30% αντίστοιχα.

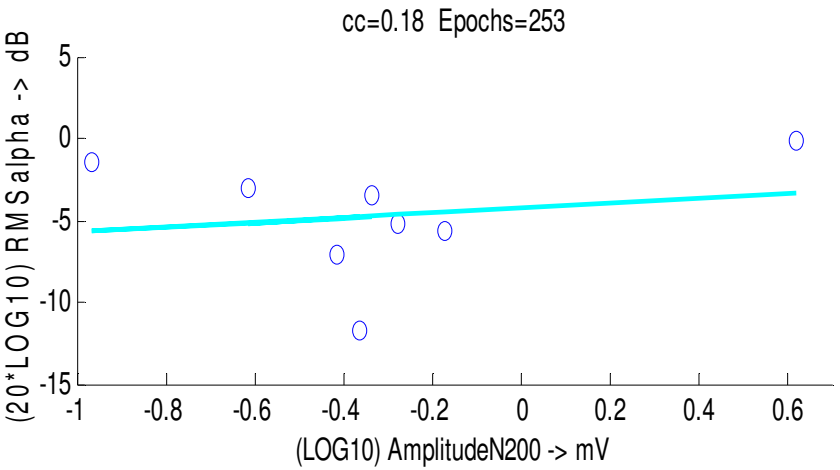
Αντίθετα, τα average response που προκύπτουν, μας δείχνουν στους μεν Alzheimer μια έντονη αρνητική συσχέτιση -53% άλφα ενέργειας-latency P300, στους δε Normal συμφωνούν με τα single trials. Στην περίπτωση του amplitude στους Normal βλέπουμε πως τα average response συμφωνούν με τα single trials ως προς την φορά της συσχέτισης και όχι ως προς το ποσοστό, αφού στα average response είναι πολύ μεγαλύτερο -80% έναντι -34%. Το ίδιο δεν συμβαίνει για τον πληθυσμό των Alzheimer όπου average και single trials response διαφοροποιούνται, 21% έναντι -30%.

***<u>Σημείωση</u>**: Η αρνητική συσχέτιση άλφα ενέργειας-amplitude κατά την επεξεργασία των συστατικών N200 δεν σημαίνει πως όσο μειώνεται η RMS ενέργεια της άλφα μπάντας τόσο το πλάτος του συστατικού N200 μικραίνει. Αυτό δεν μπορούμε να το πούμε διότι θεωρούμε αύξηση του πλάτους κατά απόλυτο τιμή. Για παράδειγμα μεγαλύτερο είναι η τιμή του πλάτους -15 και όχι το -5. Οι άξονες επίσης δεν πρέπει να μας μπερδεύουν. Για να υπολογίσουμε τον λογάριθμο των amplitudes του N200, έπρεπε πρώτα να υπολογίσουμε την απόλυτη του τιμή και μετά να υπολογίσουμε τον λογάριθμο. Έτσι, για τιμές του amplitude (όπως φαίνεται στους άξονες των γραφημάτων) μικρότερες του '0', το πλάτος του N200 υπολογίζεται ως εξής: -(10^^{amplitude}). Για παράδειγμα η τιμή -1.5 στους άξονες αντιστοιχεί σε πλάτος ίσο με –(10^^{1,5}) = -31.6mV. Επιπροσθέτως, για τιμές μεγαλύτερες του '0' έχουμε πολύ μικρά πλάτη του N200 και υπολογίζονται από τον τύπο -(10^$^{-amplitude}$). Για παράδειγμα η τιμή 0.5 στους άξονες αντιστοιχεί σε πλάτος ίσο με –(10^$^{-1,5}$) = -0.31mV.*

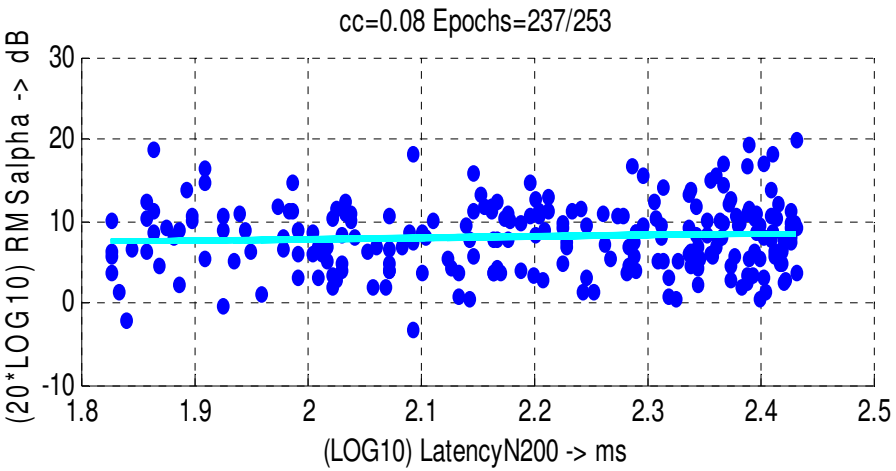
ICA-concatenated trials

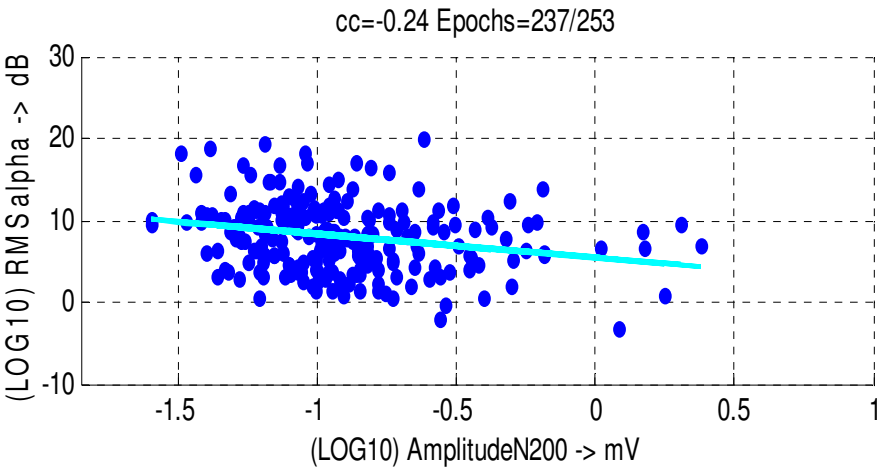
Alzheimer average trials



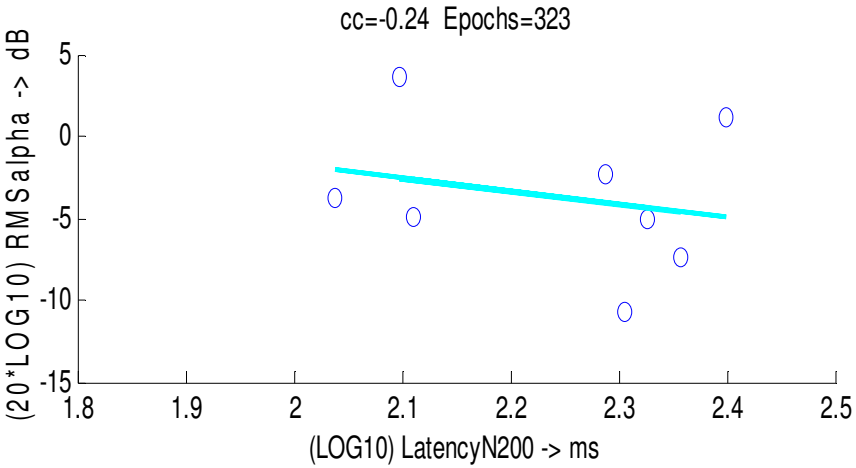


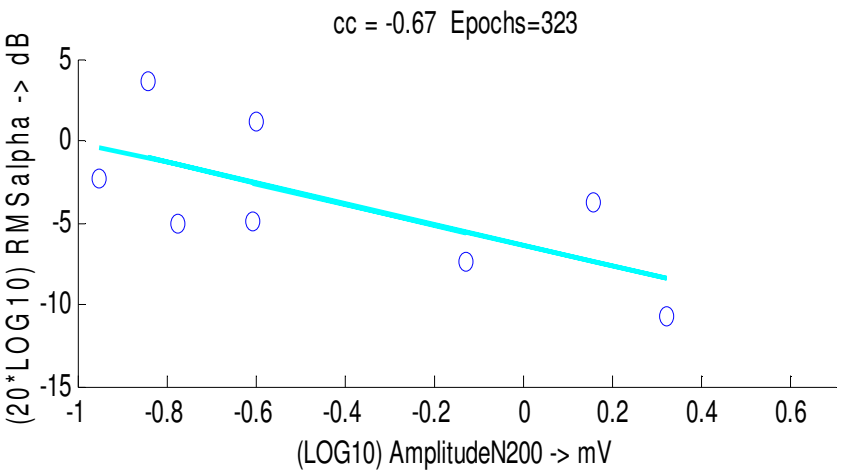
Alzheimer single trials



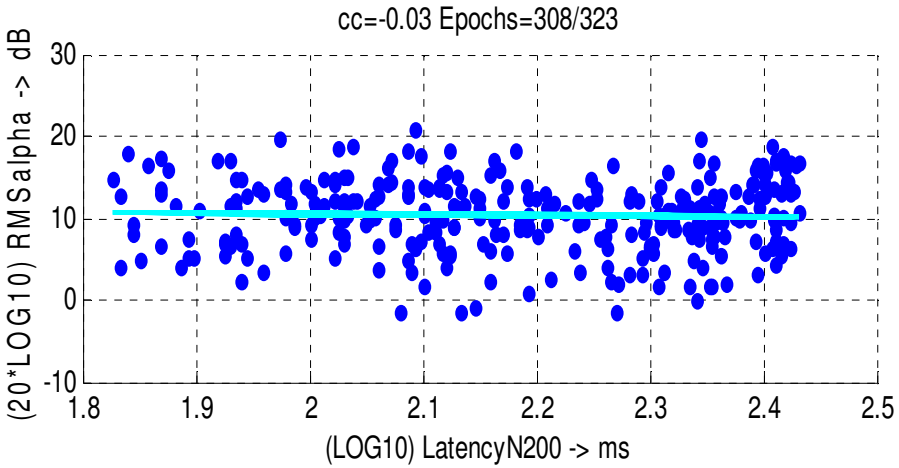


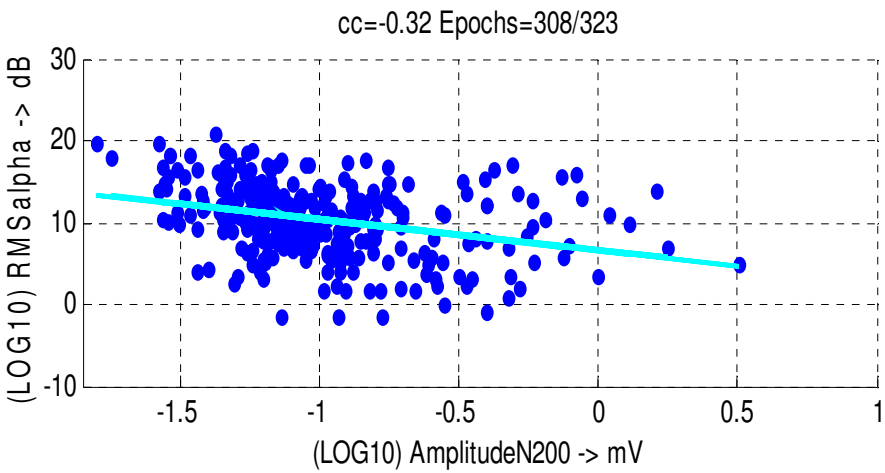
Normal average trials





Normal single trials





Πίνακας 4.3.2β

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[7.5612 8.6301]	8.1	[9.9001 10.8664]	10.4	h=1, p=0, [1.57 3.01]
Latency N200 (ms)	[146 162.6]	154.3	[143.1 156.2]	149.65	h=0, p=0.22, [-4 17]
Amplitude N200 (mV)	[-8.9 -7.3]	-8.1	[-10.7 -8.8]	-9.75	h=0, p=0.32, [-0.02 0.07]

Συμπεράσματα

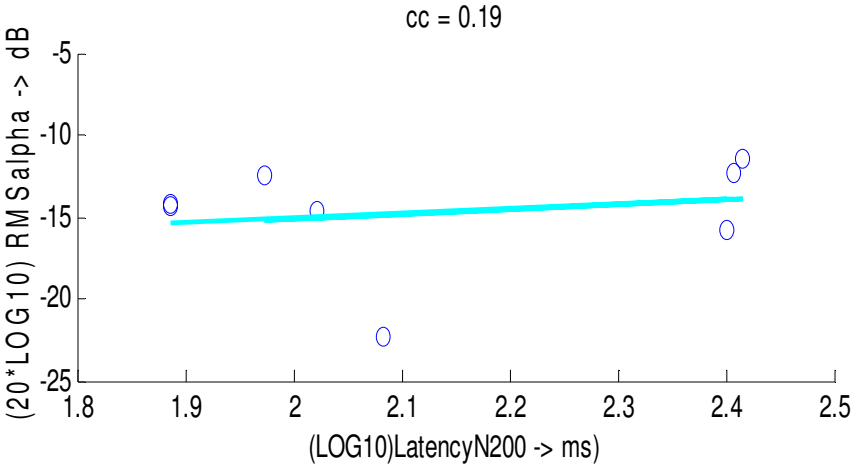
Από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) φαίνεται πως οι Alzheimer διαχωρίζονται από τους Normal στο συστατικό N200, ως προς την ενέργεια της άλφα μπάντας (h=1). Η διαφορά της ενέργειας της άλφα μπάντας βρίσκεται στο διάστημα [1.57 3.01] του οποίου ο μέσος ισούται με 2.29dB. Έτσι μπορούμε να πούμε πως η ενέργεια του άλφα ρυθμού είναι κατά 2.29dB μεγαλύτερη στους Normal από ότι στους Alzheimer.

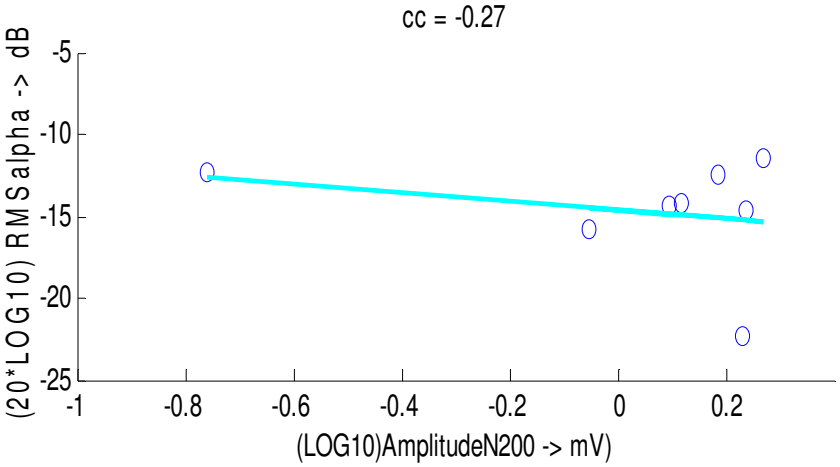
Όσον αφορά τους συντελεστές συσχέτισης από την ανάλυση των single trials, παρατηρούμε μια μηδενική συσχέτιση άλφα ενέργειας-latency P300, τόσο στους Alzheimer όσο και στους Normal. Όσον αφορά τις συσχετίσεις των amplitude με την ενέργεια της άλφα μπάντας, βλέπουμε μικρές περίπου ίσες συσχετίσεις σε Normal και Alzheimer με ποσοστά -32% έναντι -24%.

Αντίθετα, τα average response που προκύπτουν, μας δείχνουν τόσο σε Alzheimer όσο και σε Normal μια μικρή αρνητική συσχέτιση -25% και -24%, άλφα ενέργειας-latency P300. Στην περίπτωση του amplitude παρατηρούμε το ίδιο φαινόμενο όπως και στην προηγούμενη μέθοδο όπου, στους Normal τα average response συμφωνούν με τα single trials ως προς την φορά της συσχέτισης αλλά όχι ως προς το ποσοστό, αφού στα average response είναι πολύ μεγαλύτερο -67% έναντι -32%. Επίσης στον πληθυσμό των Alzheimer όπως και προηγουμένως τα average και single trials response διαφοροποιούνται, 18% έναντι -24%.

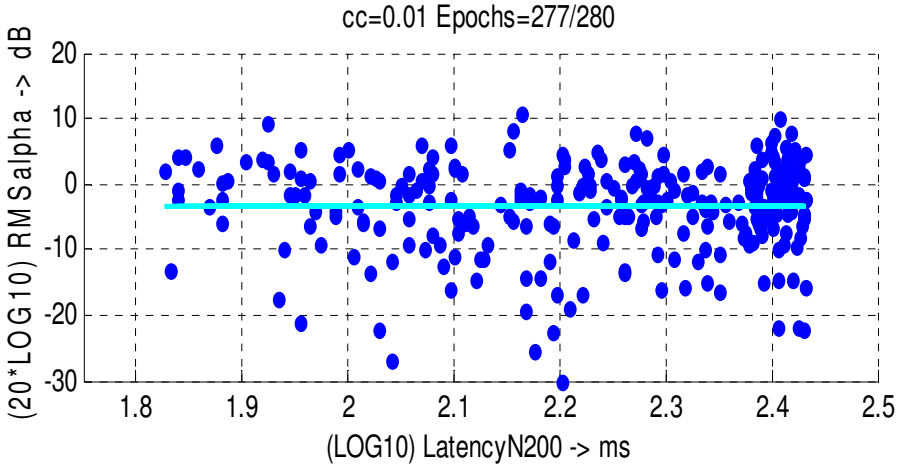
ICA-single trials all components

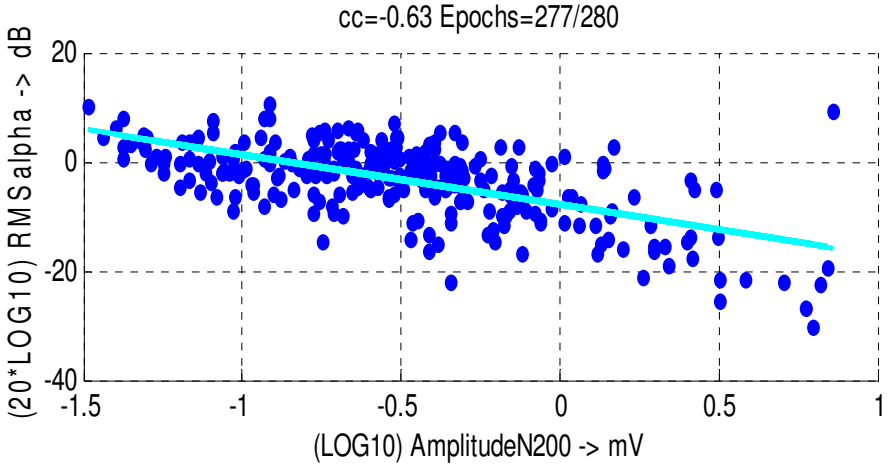
Alzheimer average trials



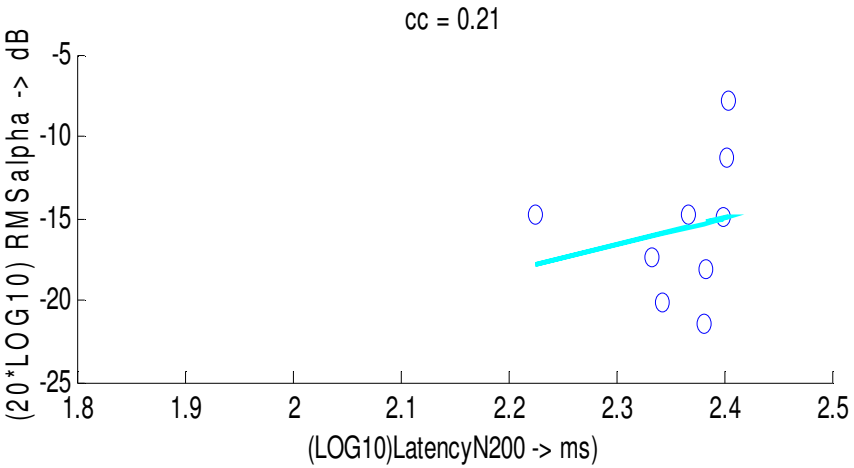


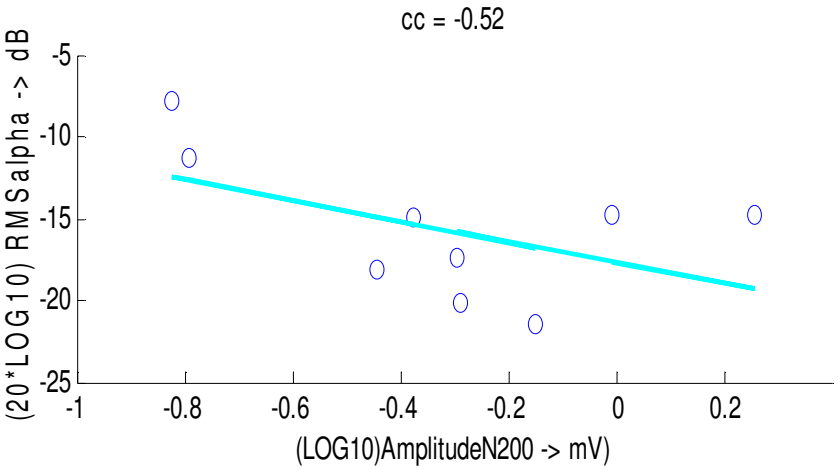
Alzheimer single trials



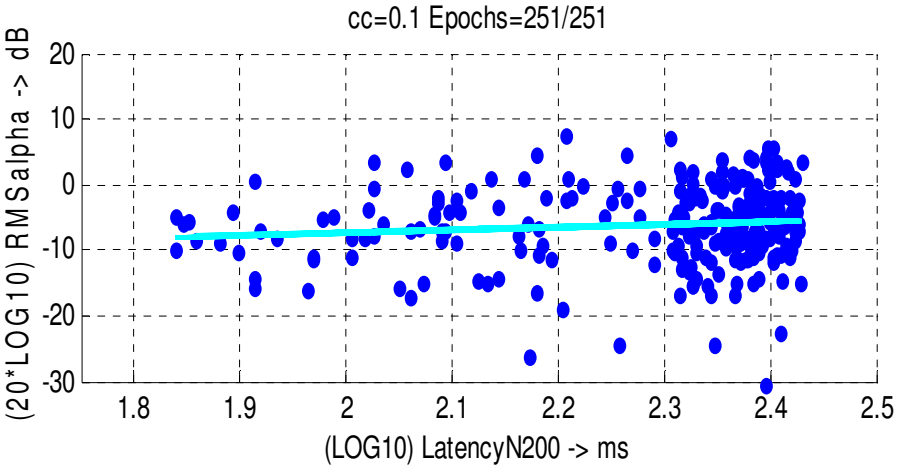


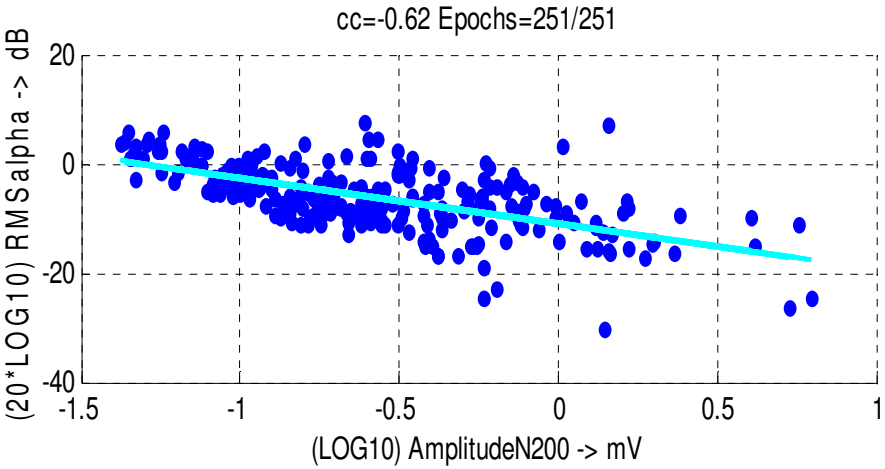
Normal average trials





Normal single trials





Πίνακας 4.3.2γ

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[-6.5999 -5.1374]	-5.87	[-5.1045 -3.1546]	-4.13	h=1, p=0, [1.8 4]
Latency N200 (ms)	[176 191.4]	183.7	[214.3 226.9]	220.6	h=1, p=0, [9 30]
Amplitude N200 (mV)	[-4 -3.1]	-3.55	[-8.8 -6.8]	-7.8	h=0, p=0.08, [-0.02 0.3]

Συμπεράσματα

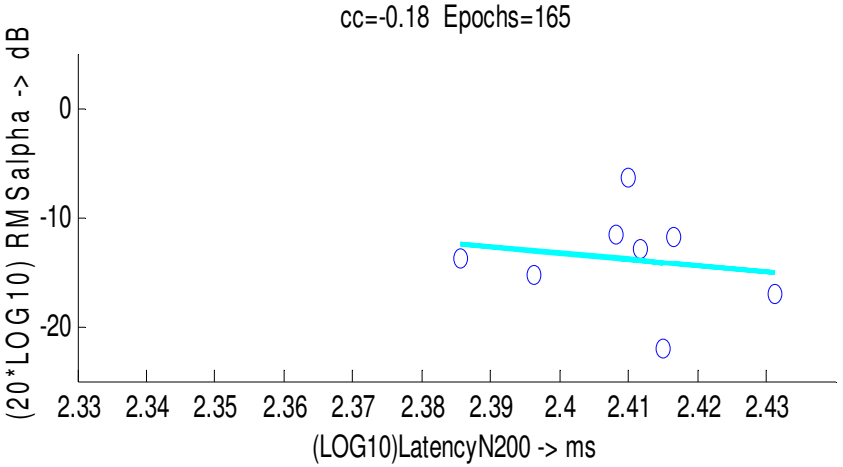
Από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) φαίνεται πως οι Alzheimer διαχωρίζονται από τους Normal ως προς το χρόνο εμφάνισης του συστατικού N200 (h=1) και ως προς την ενέργεια της άλφα μπάντας (h=1). Η διαφορά στο χρόνο εμφάνισης βρίσκεται στο διάστημα εμπιστοσύνης [9 30] του οποίου ο μέσος ισούται με 19.5ms ενώ για την ενέργεια της άλφα μπάντας στο διάστημα [1.8 4] του οποίου ο μέσος ισούται με 2.9dB. Έτσι μπορούμε να πούμε πως το συστατικό N200 εμφανίζεται 19.5ms γρηγορότερα στους Alzheimer από ότι στους Normal και ότι η ενέργεια του άλφα ρυθμού είναι κατά 2.9dB μεγαλύτερη στους Normal από ότι στους Alzheimer.

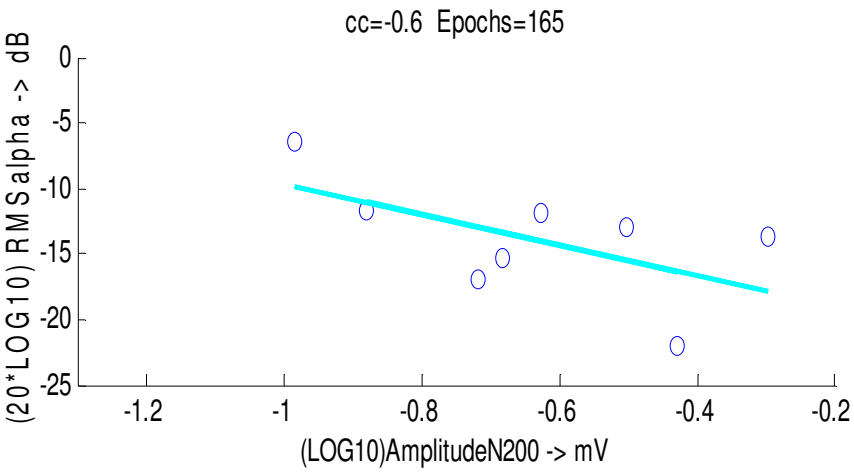
Όσον αφορά τους συντελεστές συσχέτισης από την ανάλυση των single trials, παρατηρούμε μια μηδενική συσχέτιση άλφα ενέργειας-latency P300, τόσο στους Alzheimer όσο και στους Normal. Όσον αφορά τις συσχετίσεις των amplitude με την ενέργεια της άλφα μπάντας, βλέπουμε μεγάλες ίσες συσχετίσεις σε Normal και Alzheimer με ποσοστά -62% έναντι -63%.

Αντίθετα, τα average response που προκύπτουν, μας δείχνουν τόσο σε Alzheimer όσο και σε Normal μια μικρή θετική συσχέτιση 19% και 21%, άλφα ενέργειας-latency P300. Στην περίπτωση του amplitude παρατηρούμε πως average και single trials response συμφωνούν ως προς την φορά της συσχέτισης αλλά όχι ως προς το ποσοστό. Αυτό ισχύει και στους δύο πληθυσμούς ατόμων.

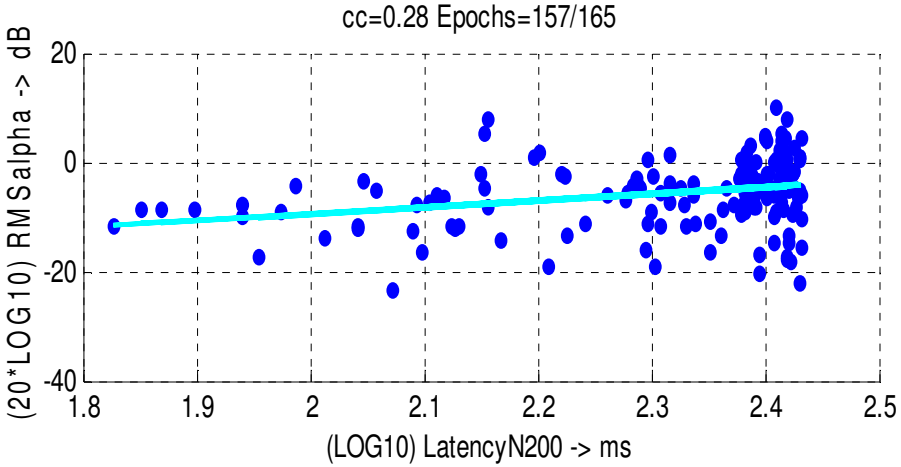
ICA-single trials negative components

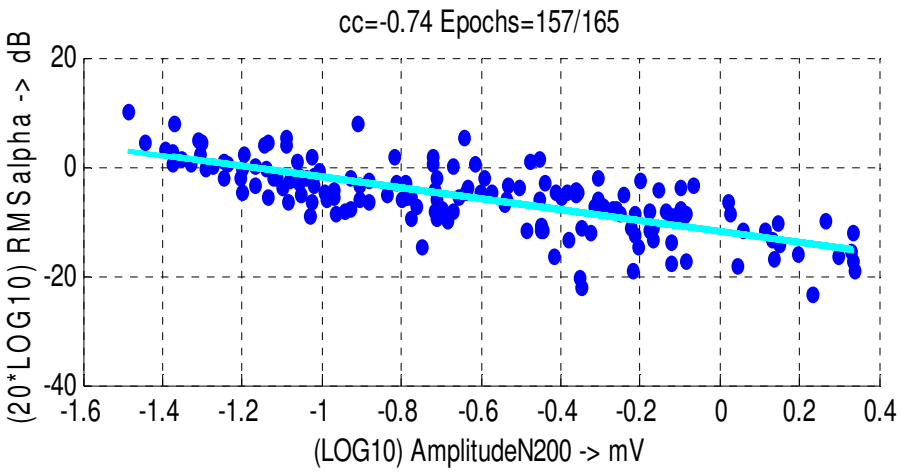
Alzheimer average trials



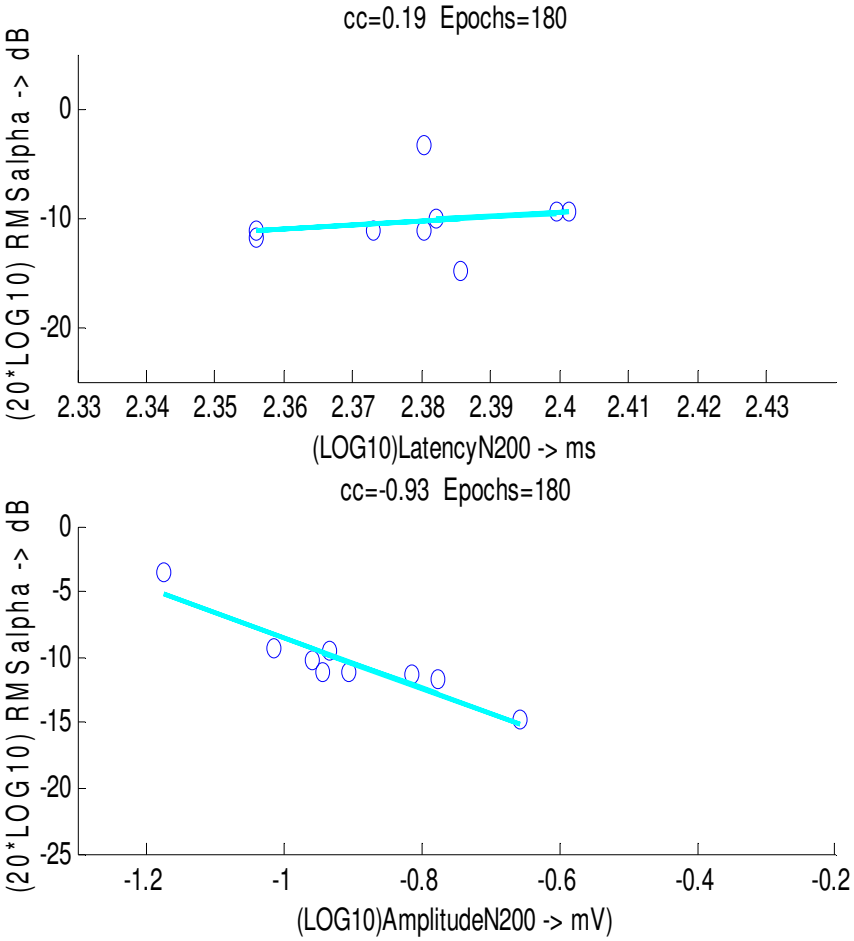


Alzheimer single trials

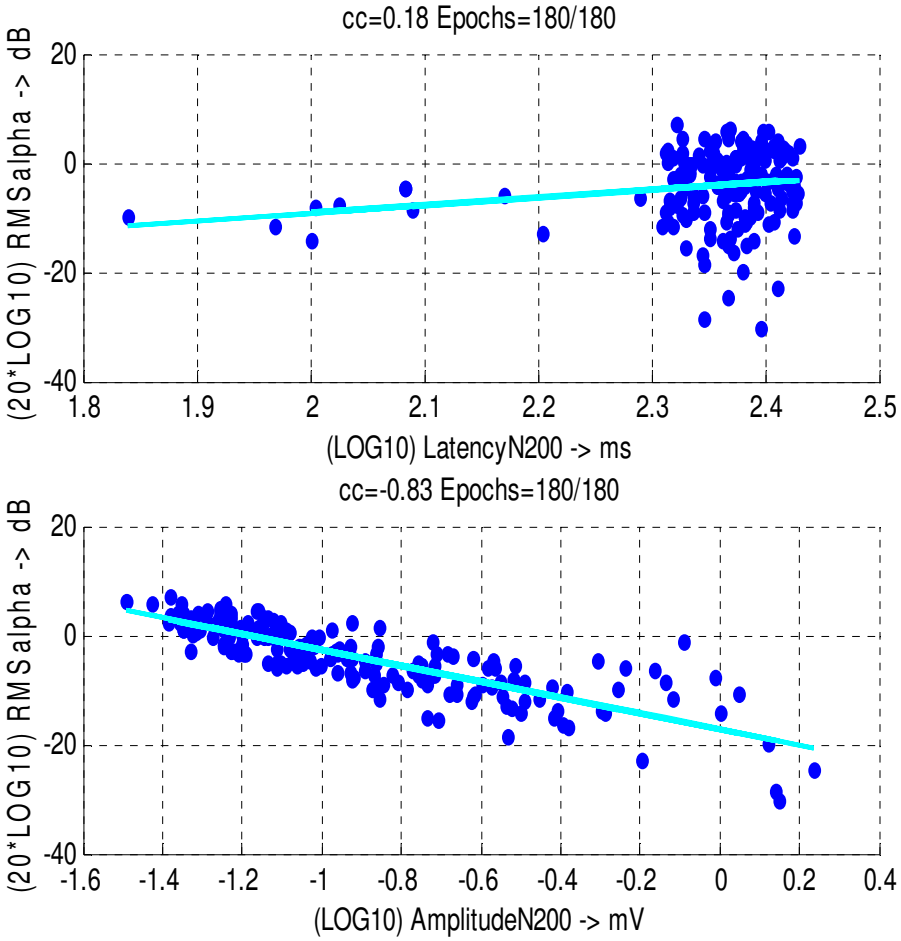




Normal average trials



Normal single trials



Πίνακας 4.3.2δ

Χαρακτηριστικά	**Alzheimers**		**Normals**		**Alzheimers VS Normals**
	Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης (ttest)***	***Μέση τιμή***	***Διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς της μέσης τιμής (ttest2)***
RMS ενέργεια άλφα ρυθμού (dB)	[-6.6540 -4.6488]	-5.65	[-5.1045 -3.1546]	-4.13	h=1, p=0.03, [0.12 2.9]
Latency N200 (ms)	[190.1 211.4]	200.7	[214.2 226.9]	220.55	h=1, p=0.005, [4.2 23.9]
Amplitude N200 (mV)	[-4.8 -3.4]	-4.1	[-8.8 -6.8]	-7.8	h=1, p=0, [0.14 0.3]

Συμπεράσματα

Από τα αποτελέσματα της τελευταίας στήλης του πίνακα (ttest2) φαίνεται πως οι Alzheimer διαχωρίζονται από τους Normal ως προς όλα τα χαρακτηριστικά. Η διαφορά στο χρόνο εμφάνισης βρίσκεται στο διάστημα εμπιστοσύνης [4.2 23.9] του οποίου ο μέσος ισούται με 14.05ms, της ενέργειας της άλφα μπάντας στο διάστημα [0.12 2.9] του οποίου ο μέσος ισούται με 1.5dB και του πλάτους στο διάστημα [0.14 0.3] του οποίου ο μέσος ισούται με 0.22mV. Έτσι μπορούμε να πούμε πως το συστατικό N200 εμφανίζεται 14.05ms γρηγορότερα στους Alzheimer από ότι στους Normal, ότι η ενέργεια του άλφα ρυθμού είναι κατά 1.5dB μεγαλύτερη στους Normal από ότι στους Alzheimer και πως το πλάτος της κορυφής του N200 είναι κατά 0.22mV μεγαλύτερο (κατά απόλυτο τιμή) στους Normal από ότι στους Alzheimer.

Όσον αφορά τους συντελεστές συσχέτισης από την ανάλυση των single trials, παρατηρούμε μια μικρή θετική συσχέτιση άλφα ενέργειας-latency P300, τόσο στους Alzheimer όσο και στους Normal με ποσοστά 28% και 18% αντίστοιχα. Όσον αφορά τις συσχετίσεις των amplitude με την ενέργεια της άλφα μπάντας, βλέπουμε ισχυρές περίπου ίσες συσχετίσεις σε Normal και Alzheimer με ποσοστά -83% έναντι -74%.

Αντίθετα, τα average response που προκύπτουν, μας δείχνουν στον πληθυσμό των Alzheimer μια μικρή αρνητική συσχέτιση -18% ενώ μια μικρή θετική συσχέτιση 19% εμφανίζεται στην ομάδα των Normal μεταξύ άλφα ενέργειας-latency P300. Στην περίπτωση του amplitude παρατηρούμε το ίδιο φαινόμενο όπως και στην προηγούμενη μέθοδο όπου, average και single trials response συμφωνούν ως προς την φορά της συσχέτισης αλλά όχι ως προς το ποσοστό. Αυτό συμβαίνει και στους δύο πληθυσμούς ατόμων.

5

Παρατηρήσεις-Συμπεράσματα-Μελλοντική εργασία

Οι πίνακες που ακολουθούν εξυπηρετούν σε μια πιο συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων για καλύτερη εξαγωγή των συμπερασμάτων. Στον πρώτο πίνακα (Πίνακας 5.1) έχουν καταχωρηθεί όσα αποτελέσματα σχετίζονται με την σχέση της ενέργειας του άλφα ρυθμού ως προς το συστατικό P300. Φαίνονται οι μέσες τιμές και οι συντελεστές συσχέτισης που εξήχθησαν από την κάθε μεθοδολογία καθώς και από τα πραγματικά χωρίς επεξεργασία δεδομένα. Παράλληλα στον δεύτερο πίνακα (Πίνακας 5.2) φαίνονται οι αντίστοιχες μετρήσεις για την σχέση της ενέργειας του άλφα ρυθμού με το συστατικό N200. Στους πίνακες έχουν καταχωρηθεί μονάχα τα αποτελέσματα από τα οποία βρέθηκε (με τη χρήση του στατιστικού ttest) κάποια διαφοροποίηση από τους Alzheimer στους Normal. Μετά από τον κάθε πίνακα ακολουθούν τα όποια συμπεράσματα μπορούμε να εξάγουμε από αυτόν.

Σημείωση: *ο σχολιασμός των αποτελεσμάτων ως προς τα average response που έγινε στο προηγούμενο κεφάλαιο για λόγους πληρότητας, δεν θα μας απασχολήσει περαιτέρω στο κεφάλαιο αυτό. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει στη εισαγωγή και έχει επίσης αποδειχτεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, δεν μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα που να ευσταθούν μελετώντας μονάχα τον μέσο όρο όλων των δοκιμών του πειράματος.*

Πίνακας 5.1: Alpha energy & P300

Methods and Characteristics		**ALZHEIMER**	**NORMAL**	***Difference between Alzheimer & Normal***	
REAL DATA				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	14.81	14.14	0.67	-
	Latency ms	361	341	20	21.3
	Amplitude mV	20.5	18.2	2.3	-
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	-0.25	0.71	0.96	
	Alpha VS Latency (single trials)	0.04	0.08	0.04	
	Alpha VS Amplitude (average response)	0.7	0.14	0.56	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	0.27	0.17	0.10	
ICA-concatenated trials				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	8.05	10.26	2.2	2.2
	Latency ms	386	350	36	35.7
	Amplitude mV	12.35	14	1.7	-
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	-0.48	0.06	0.54	
	Alpha VS Latency (single trials)	-0.10	0.04	0.14	
	Alpha VS Amplitude (average response)	0.89	0.57	0.32	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	0.40	0.27	0.13	

Methods and Characteristics		**ALZHEIMER**	**NORMAL**	***Difference between Alzheimer & Normal***	
ICA-single trials all components				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	-0.44	0.21	0.63	-
	Latency ms	377	356	21	21
	Amplitude mV	7.9	7.8	0.1	-
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	-0.41	-0.13	0.28	
	Alpha VS Latency (single trials)	0.01	-0.05	0.06	
	Alpha VS Amplitude (average response)	0.97	0.75	0.22	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	0.69	0.67	0.02	
ICA-single trials positive components				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	-2.12	-2.14	0	-
	Latency ms	400	365	35	33.75
	Amplitude mV	10.1	10.2	0	-
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	-0.25	0.57	0.82	
	Alpha VS Latency (single trials)	-0.25	0.13	0.38	
	Alpha VS Amplitude (average response)	0.98	0.14	0.84	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	0.94	0.92	0.02	

Methods and Characteristics		**ALZHEIMER**	**NORMAL**	***Difference between Alzheimer & Normal***	
ICA-constrained trials				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	15.19	15.76	0.6	-
	Latency ms	275.6	277.35	2	-
	Amplitude mV	12.3	11.8	0.5	-
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	0.73	-0.11	0.84	
	Alpha VS Latency (single trials)	0.20	0.08	0.12	
	Alpha VS Amplitude (average response)	0.78	0.43	0.35	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	0.11	0.16	0.05	

Συμπεράσματα Πίνακα 5.1: Alpha energy VS P300

- Κοιτάζοντας το μέσο όρο του διαστήματος εμπιστοσύνης των μέσων τιμών των δύο πληθυσμών (ttest2) ως προς το χρόνο εμφάνισης (latency) του P300, το κοινό που παρατηρείται σε όλες τις μεθόδους είναι μια καθυστέρηση στο χρόνο εμφάνισης του συστατικού P300 στους ασθενείς με Alzheimer. Διαφορές ίσες με 21.3, 35.7, 21 και 33.75 millisecond παρατηρούνται ενώ εξαίρεση αποτελεί η μέθοδος "ICA-constrained trials" . Βέβαια, αυτή δεν είναι μια μέθοδος στην οποία μπορούμε να βασιστούμε, λόγο των λίγων δεδομένων που τελικά καταλήξαμε να έχουμε κοιτάζοντας μια προς μια τις εξαγόμενες P300 συνιστώσες του κάθε ατόμου και κρατώντας μόνο τις σωστές.

- Κοιτάζοντας και πάλι τα αποτελέσματα της συνάρτησης ttest2 για το amplitude και την ενέργεια της άλφα μπάντας, παρατηρούμε πως δεν υπάρχουν σταθερές διαφοροποιήσεις που να ξεχωρίζουν τους ασθενείς με Alzheimer από τους Normal ασθενείς.

- Κοιτάζοντας τους συντελεστές συσχέτισης της ενέργειας του άλφα ρυθμού με το Latency, φαίνεται να μην υπάρχει κάποια σταθερή συσχέτιση. Αυτό βέβαια δεν μας ξενίζει μιας και δεν έχει παρατηρηθεί μια τέτοια συσχέτιση στο παρελθόν. Ίσως αν διαχωρίζαμε τον άλφα ρυθμό σε άλφα αργό (8-10.5Hz) και άλφα γρήγορο (10.5-13Hz) να παίρναμε κάποια συσχέτιση. Κάποιοι άλλοι ερευνητές παρατήρησαν ότι αύξηση της ενέργειας του αργού άλφα ρυθμού συσχετίζεται με αύξηση του χρόνου εμφάνισης του συστατικού P300 ενώ το αντίθετο συμβαίνει με αύξηση της ενέργειας του γρήγορου άλφα ρυθμού.

- Κοιτάζοντας τους συντελεστές συσχέτισης της ενέργειας του άλφα ρυθμού με το amplitude του P300, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια μεγάλη, θετική συσχέτιση που τα συνδέει. Αυτό φαίνεται σε όλες τις μεθόδους, τόσο στα average response όσο και στα single trials response. Βέβαια δεν υπάρχει μια σταθερή διαφοροποίηση αυτού του χαρακτηριστικού ώστε να το καθιστά ικανό κριτήριο για διαχωρισμό των δύο ομάδων.

Σημείωση: *παρατηρούμε πως σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα της συνάρτησης ttest είναι όμοια με αυτά της συνάρτησης ttest2. Τα συμπεράσματα διαφοροποιούνται μόνο όταν η διαφορά των μέσων τιμών των πληθυσμών δεν είναι ξεκάθαρη. Αυτό επίσης μας ωθεί στον σχολιασμό των αποτελεσμάτων της συνάρτησης ttest2 αντί της ttest.*

Πίνακας 5.2: Alpha energy & N200

Methods and Characteristics		**ALZHEIMER**	**NORMAL**	***Difference between Alzheimer & Normal***	
REAL DATA				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	14.53	13.96	0.55	-
	Latency ms	148.8	153.8	5	-
	Amplitude mV	-17.8	-18.9	1.1	-
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	-0.53	0.01	0.54	
	Alpha VS Latency (single trials)	0.06	-0.01	0.07	
	Alpha VS Amplitude (average response)	0.21	-0.80	1.01	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	-0.30	-0.34	0.04	
ICA-concatenated trials				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	8.1	10.4	2.3	2.29
	Latency ms	154.3	149.6	5	-
	Amplitude mV	-8.1	-9.8	1.3	-
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	-0.25	-0.24	0.01	
	Alpha VS Latency (single trials)	0.08	-0.03	0.11	
	Alpha VS Amplitude (average response)	0.18	-0.67	0.85	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	-0.24	-0.32	0.08	

Methods and Characteristics		**ALZHEIMER**	**NORMAL**	***Difference between Alzheimer & Normal***	
ICA-single trials all components				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	-5.87	-4.13	1.6	2.9
	Latency ms	183.7	220.6	37	19.5
	Amplitude mV	-3.55	-7.8	4.35	-
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	0.19	0.21	0.02	
	Alpha VS Latency (single trials)	0.01	0.07	0.06	
	Alpha VS Amplitude (average response)	-0.27	-0.52	0.25	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	-0.63	-0.59	1.22	
ICA-single trials negative components				Ttest	Ttest2
Mean Values	Alpha energy dB	-5.65	-4.13	1.5	1.5
	Latency ms	200.7	220.6	20	14.05
	Amplitude mV	-4	-7.8	4	0.22
				Correlation diff.	
Correlation coeff.	Alpha VS Latency (average response)	-0.18	0.19	0.37	
	Alpha VS Latency (single trials)	0.28	0.18	0.10	
	Alpha VS Amplitude (average response)	-0.60	-0.93	0.33	
	Alpha VS Amplitude (single trials)	-0.74	-0.83	0.09	

Συμπεράσματα Πίνακα 5.2: Alpha energy VS N200

- Κοιτάζοντας το μέσο όρο του διαστήματος εμπιστοσύνης των μέσων τιμών των δύο πληθυσμών (ttest2) ως προς το χρόνο εμφάνισης (latency) του N200, παρατηρούμε πως στις μεθόδους "ICA-single trials all components" και "ICA-single trials negative components", στους ασθενείς που είναι φορείς της νόσου εμφανίζεται πιο γρήγορα κατά 19.5 και 14 millisecond αντίστοιχα. Αυτά είναι αποτελέσματα στα οποία μπορούμε να στηριχτούμε παρόλο που δεν εμφανίζονται στις άλλες δύο μεθόδους, λόγο της επεξεργασίας που γίνεται κατά τον εντοπισμό και εξαγωγή των πηγών του ΗΕΓ σήματος, η οποία προσδίδει μεγάλη αξιοπιστία στα αποτελέσματα των δύο αυτών μεθόδων.

- Κοιτάζοντας τα αποτελέσματα της συνάρτησης ttest2 για την ενέργεια της άλφα μπάντας, παρατηρούμε πως σε όλες τις μεθόδους με εξαίρεση τα "Real data", η ενέργεια του άλφα ρυθμού είναι κατά μέσο όρο 1.8dB μεγαλύτερη στους Normal από ότι στους Alzheimer. Η περίπτωση αυτή πρέπει να επανεξεταστεί με περισσότερα δεδομένα διότι ίσως αποτελεί κριτήριο διαχωρισμού των δύο πληθυσμών.

- Κοιτάζοντας τις μέσες τιμές του amplitude των συνιστωσών N200 παρατηρούμε πως ενώ από τα αποτελέσματα της συνάρτησης ttest2 δεν μπορούμε να πούμε κάτι, βλέποντας τα αποτελέσματα της συνάρτησης ttest παρατηρούμε πως στους Normal αυτό το πλάτος είναι σε όλες τις μεθόδους πιο μεγάλο κατά απόλυτο τιμή από 1 έως 4,5mV περίπου.

- Κοιτάζοντας τους συντελεστές συσχέτισης της ενέργειας του άλφα ρυθμού με το Latency, φαίνεται να μην υπάρχει κάποια σταθερή συσχέτιση που να μας οδηγεί σε διαχωρισμό του πληθυσμού των ατόμων.

- Κοιτάζοντας τους συντελεστές συσχέτισης της ενέργειας του άλφα ρυθμού με το πλάτος του N200, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια σταθερή, μεγάλη, αρνητική συσχέτιση που τα συνδέει. Αυτό φαίνεται σε όλες τις μεθόδους, σταθερά στα single trials response (τα average responses είναι ασταθές αλλά δεν βασιζόμαστε σε αυτά). Δυστυχώς σε αυτό το πεδίο, δεν φαίνεται να υπάρχει κάτι που να διαχωρίζει τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer από τους υγιής ασθενείς.

Σημείωση: *Για τυχόν μπέρδεμα όσον αφορά την αρνητική συσχέτιση άλφα ενέργειας-πλάτος N200, ανατρέξτε στην σημείωση τις σελίδας 105*

Μελλοντική εργασία

Βασισμένοι στα διάφορα ερευνητικά άρθρα γύρω από τον τομέα αυτό οδηγούμαστε στο να εξετάσουμε την συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της pre-stimulus ενέργειας που παρατηρείτε στην alpha, theta και delta μπάντα του εγκεφάλου με το latency και amplitude των κορυφώσεων του συστατικού P300 και N200 καθώς και συνδυασμό αυτών. Επίσης μας παρατείνουν στο διαχωρισμό του άλφα ρυθμού σε αργό άλφα και γρήγορο άλφα και μελέτη των συσχετίσεων που προκύπτουν από κάθε υπο-μπάντα του άλφα ρυθμού ξεχωριστά..

Η μελλοντική εργασία όπως εναποτίθεται στα αντίστοιχα ερευνητικά άρθρα:

1. As the P300 component increased in amplitude across conditions, delta and theta power increased, and both frequency bands slowed. (Spencer Kevin M. and John Polich. "Poststimulus EEG spectral analysis and P300: Attention, task, and probability").
2. Basar-Eroglu et al. (1992) and Demiralp and Basar (1992) explored this further, noting that delta and alpha activity seemed important in relation to late ERP components in the oddball task (presumably the P300) while theta activity appeared important in relation to early components (presumably the N1, N2, P2 or N1P2 complex) in a stimulus omission study [5].
3. … have found that activity in the delta, theta and alpha EEG frequency ranges affect ERP components… [47]
4. Spenser and Polich (1999) reported that, as attentional requirements increased through different tasks, alpha1 and alpha2 power and mean frequency also increased…. Furthermore a positive correlation between alpha frequency and intelligence test scores have been described, where higher alpha frequency and alpha peak frequency were found in subjects with higher intelligence scores. [40]
5. Actually, slow and fast alpha frequencies seem to respond differently during information processing … [40]
6. Polich at 1997… P300 latency correlated positively with early alpha and negatively with late alpha frequencies. [40]
7. … P300 showed a P300b like distribution, with higher values in parietal leads than in frontal or central ones… [40]
8. … shows that 1Hz mean wave activity for auditory Oddball target trials was significantly correlated with P300 amplitudes at Pz. [2]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Α. Το πολλαπλό Μοντέλο Παλινδρόμησης (Multiple Regression Model)

Β. Ακραία σημεία των δεδομένων (Irregularities - Outliers)

A

Το πολλαπλό Μοντέλο Παλινδρόμησης (Multiple Regression Model)

A.1. Εισαγωγή

Αν και στη εργασία αυτή δεν χρησιμοποιείται το πολλαπλό μοντέλο παλινδρόμησης, το κεφάλαιο αυτό προστέθηκε για δύο λόγους. Ο πρώτος και σημαντικότερος είναι πως για την εύρεση των bo, b1 και του συντελεστή συσχέτισης r, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το μοντέλο επίλυσης που προτείνεται για την πολλαπλή παλινδρόμηση με μοναδικό μειονέκτημα την ανυπαρξία του αρνητικού προσήμου όταν πρόκειτε για αρνητική συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών. Ο δεύτερος αποσκοπεί σε μια πληρέστερη περιγραφή του αντικειμένου αυτού, ώστε το χειρόγραφο αυτό να είναι όσο το δυνατόν πιο πλήρες.

Το απλό μοντέλο της ενότητας 5, γενικεύεται στο **πολλαπλό ή πολυμεταβλητό γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης** *(multiple or multivariable linear regression model)* στο οποίο η μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής Y είναι γραμμική συνάρτηση των ερμηνευτικών μεταβλητών $X_1,...X_k$. Έτσι σε κάθε δείγμα n παρατηρήσεων της Y αντιστοιχεί το nxκ σύστημα εξισώσεων:

$$Y_i = b_0 + b_1 X_{1i} + ... + b_\kappa X_{\kappa i} + \varepsilon_\iota \qquad \iota = 1,...,n \tag{A.1.1}$$

όπου X_{ij}, i=1,…,κ, j=1,…,n είναι η i-τιμή της ερμηνευτικής μεταβλητής X_j και ε_i ο όρος σφάλματος που αντιστοιχεί στην παρατήρηση Y_i.

Στην ανάλυση παλινδρόμησης η εξαρτημένη ονομάζεται και **μεταβλητή ανταπόκρισης** *(response variable).* Επειδή η συνάρτηση πολλαπλής παλινδρόμησης ορίζει ένα επίπεδο ή επιφάνεια, το γράφημα της ονομάζεται και **επιφάνεια ανταπόκρισης** (*response surface*).

Το διάνυσμα των τιμών $(X_{1i},...,X_{ki})$ στις οποίες παρατηρείται η Y_ι ονομάζεται το **i-σημείο σχεδιασμού** *(design point).* Μια τιμή Y_ι μαζί με το αντίστοιχο σημείο σχεδιασμού σημειώνονται ως $(X_{1i},...,X_{ki},Y_i)$ και αναφέρεται ως το **i-σημείο των δεδομένων** *(data point)* ή **περίπτωση** *(case).* Η εκτίμηση των αγνώστων παραμέτρων $\hat{b}_0,\hat{b}_1,...,\hat{b}_\kappa$ του μοντέλου θα γίνει από ένα σύνολο (n>κ) περιπτώσεων που θα αναφέρεται ως **δείγμα δεδομένων** *(data sample).* [52]

Α.2 Το γραμμικό μοντέλο με μήτρες

Αν ορίσουμε τις μήτρες:

$$Y=\begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ ... \\ Y_n \end{bmatrix} \quad X=\begin{bmatrix} 1 & X_{11} & ... & X_{\kappa 1} \\ 1 & X_{12} & ... & X_{\kappa 2} \\ ... & ... & ... & ... \\ 1 & X_{1n} & ... & X_{\kappa n} \end{bmatrix} \quad b=\begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ ... \\ b_n \end{bmatrix} \quad \varepsilon=\begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ ... \\ \varepsilon_n \end{bmatrix} \tag{A.2.1}$$

Τότε το μοντέλο 4.1.1 γράφεται ως εξής:

$$Y = Xb + \varepsilon \tag{A.2.2}$$

Η μορφή αυτού του γραμμικού μοντέλου είναι γενική, για οποιοδήποτε κ και n. Σημειώνεται ότι η μήτρα **X** ονομάζεται μήτρα σχεδιασμού *(design matrix).*

Α.3 Η εκτίμηση των παραμέτρων με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Squares Method)

Χρησιμοποιώντας το συμβολισμό των μητρών που δόθηκε προηγουμένως και σημειώνοντας ακόμη:

$$X^{\mathrm{T}} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1n} \\ X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ X_{\kappa 1} & X_{\kappa 2} & \dots & X_{\kappa n} \end{bmatrix} \qquad b = \begin{bmatrix} \hat{b}_0 \\ \hat{b}_1 \\ \dots \\ \hat{b}_n \end{bmatrix} \tag{A.3.1}$$

γράφουμε το σύστημα των κανονικών εξισώσεων σε συμπαγή μορφή ως εξής:

$$\underset{(\kappa\, x\, n)(n\, x\, 1)}{X^T Y} = \underset{(\kappa\, x\, n)(n\, x\, \kappa)(\kappa\, x\, 1)}{(X^T X)\,\hat{b}} \tag{A.3.2}$$

και τη λύση του ως εξής:

$$\hat{b} = (X^T X)^{-1} X^{'} Y \tag{A.3.3}$$

Να σημειωθεί ότι η λύση του συστήματος των κανονικών εξισώσεων , δηλαδή το διάνυσμα που ορίζεται από την (4.3.4) υπάρχει αν και μόνον αν η μήτρα $X^T X$ είναι μη ιδιάζουσα δηλαδή έχει αντίστροφη. Αυτό εξασφαλίζεται όταν οι κ+1 στήλες της μήτρας Χ είναι γραμμικώς ανεξάρτητες. [52]

Α.4 Ο συντελεστής πολλαπλού προσδιορισμού R^2 και πολλαπλής συσχέτισης $r_{Y\hat{Y}} = \sqrt{R^2}$

Για το πολλαπλό μοντέλο παλινδρόμησης οι ποσότητες **SSE, SST,** και **SSR** υπολογίζονται από τους εξής τύπους:

$$SSR = \hat{b}^T X^T Y - n\bar{Y}^2 \tag{A.4.1a}$$

$$SSE = Y^T Y - \hat{b}^T X^T Y \tag{A.4.1b}$$

$$SST = Y^T Y - n\bar{Y}^2 \tag{A.4.1c}$$

Στο πολλαπλό μοντέλο παλινδρόμησης ο συντελεστής $\mathbf{R^2}$ ονομάζεται **συντελεστής πολλαπλού προσδιορισμού** *(multiple determination coefficient)* και ορίζεται όπως και στο απλό μοντέλο παλινδρόμησης δηλαδή ως εξής:

$$R^2 = PRE = \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{SSE}{SST} \tag{A.4.2a}$$

Δηλαδή ο συντελεστής $\mathbf{R^2}$ είναι η ποσοστιαία μείωση του συνολικού τετραγωνικού σφάλματος των παρατηρήσεων Y_i η οποία οφείλεται στην εισαγωγή των μεταβλητών $X_1, \ldots X_k$ στο μοντέλο. [52]

Η θετική τετραγωνική ρίζα του R^2 ονομάζεται **συντελεστής πολλαπλής συσχέτισης** *(multiple correlation coefficient)*

$$r_{Y\hat{Y}} = \sqrt{R^2} \tag{A.4.2b}$$

B

Ακραία σημεία των δεδομένων (Irregularities - Outliers)

B.1 Εισαγωγή

Ένα σημείο των δεδομένων το οποίο είναι ασυνήθιστο σε σχέση με τα υπόλοιπα ονομάζεται ακραίο *(outlier)*. Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων είναι πολύ ευαίσθητη στα ακραία σημεία. Έτσι, είναι δυνατόν οι εκτιμήσεις στις οποίες καταλήγει και τα συνακόλουθα συμπεράσματα να διαμορφώνονται από μερικά σημεία και άρα να είναι λανθασμένα.

Πριν εφαρμόσουμε λοιπόν τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων είναι απαραίτητο να ελέγξουμε αν στα δεδομένα υπάρχουν ακραία σημεία και αν ναι να ερευνήσουμε που οφείλονται και αναλόγως, να τα αντιμετωπίσουμε. Σε αυτό το σημείο να επαναλάβω πως ***απαραίτητη προϋπόθεση*** ώστε να μπορούν να εφαρμοστούν σωστά οι τεχνικές που ακολουθούν, είναι το γεγονός ότι τα δεδομένα μας κατανέμονται γύρω από μια ευθεία. Αυτό σημαίνει πως ακραία σημεία θεωρούνται αυτά που απέχουν περισσότερο από την ευθεία αυτή. Αυτό βέβαια δεν σημαίνει ότι είναι και σωστό, από τη στιγμή που τα σημεία που αφαιρούνται και θεωρούνται ακραία από τα μαθηματικά μοντέλα, ίσως να θεωρούνται φυσιολογικά από τα μοντέλα της φύσης. Αυτό στην δική μας περίπτωση δεν μας ανησυχεί μιας και η υπόθεση περί κατανομής των σημείων μας γύρω από μια ευθεία ισχύει και επιβεβαιώνουμε πως τόσο με μαθηματικά όσο και με φυσικά κριτήρια οι τιμές που τελικά θεωρούνται ως ακραίες και αφαιρούνται συμπίπτουν.

Β.2 Πηγές ακραίων σημείων (Source of Irregularities)[52]

Μια η περισσότερες ακραίες τιμές μπορεί να οφείλονται:

- Σε λάθος κατά τη συλλογή και, συνηθέστερα, την μεταβίβαση των δεδομένων.
- Στην ανομοιογένεια των στοιχείων του δείγματος στα οποία εφαρμόζει το ίδιο μοντέλο. Τα ακραία σημεία αυτής της κατηγορίας είτε απλώς αφαιρούνται είτε εξετάζονται περαιτέρω γιατί μπορεί να περιέχουν πολύτιμες πληροφορίες και η επιλογή της στρατηγικής εξαρτάται από το πρόβλημα. Τέλος τα ακραία σημεία μπορεί να οφείλονται στο ότι
- Η κατανομή των σφαλμάτων έχει πυκνές ουρές οπότε οι ακραίες τιμές προκύπτουν με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι περιμένουμε στην κανονική κατανομή. Στην περίπτωση αυτή αν εφαρμόσουμε στις εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων την συμπερασματική που βασίζεται στην υπόθεση της κανονικότητας των σφαλμάτων μπορεί να οδηγηθούμε σε τελείως λάθος συμπεράσματα. Σε ένα τέτοιο πρόβλημα είναι προτιμότερο να εφαρμόζεται μια από τις μη παραμετρικές ή στιβαρές (robust) μεθόδους παλινδρόμησης.

Β.3 Τύποι ακραίων σημείων (Types of Extreme Case) [49,50,51]

Μια περίπτωση μπορεί να είναι ακραία ή όπως αλλιώς θα μπορούσαμε να την αποκαλέσουμε αξιοπρόσεκτη, με τρείς διαφορετικούς τρόπους: α) με βάση την απόσταση της από την επιφάνεια παλινδρόμησης (distance case), β) από το μοχλό της ή αλλιώς από την δύναμη της να κινεί την επιφάνεια παλινδρόμησης (leverage case) και γ) από την συνολική της επιρροή , ή διαφορετικά από την ουσιώδη-πραγματική επιρροή που ασκεί πάνω στην επιφάνεια παλινδρόμησης (influence case).

Στην distance case περίπτωση η καταλληλότερη ποσότητα μέτρησης είναι το υπόλοιπο (residual), δηλαδή η διαφορά της πραγματικής από την εκτιμώμενη τιμή της παρατήρησης. Στην leverage case περίπτωση μετράμε το κατά πόσο είναι ασυνήθιστη μια παρατήρηση από

τα δείγματα της/των ανεξάρτητης/ων μεταβλητής/ών (regressor/s)[4] που την προσδιορίζουν. Για παράδειγμα να είσαι 55 χρονών ή να είσαι έγκυος είναι και τα δύο μη ασυνήθιστα, αλλά αν η εγκυμοσύνη και η ηλικία αποτελούσαν το ρόλο των ανεξάρτητων μεταβλητών (regressors) σε μια ανάλυση, τότε μια γυναίκα 55 χρονών και έγκυος είναι μια ασυνήθιστη παρατήρηση, δηλαδή μια παρατήρηση υψηλής μόχλευσης. Οι τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής Y δεν έχουν καμία επίδραση στο ποσοστό μόχλευσης μιας παρατήρησης εφόσον το ποσοστό αυτό υπολογίζεται αποκλειστικά από τις καταχωρήσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών (regressors).

Αν για παράδειγμα η ι-οστή παρατήρηση είναι πολύ κοντά στην επιφάνεια παλινδρόμησης, τότε μπορεί να έχει χαμηλή συνολική επιρροή (low in influence) ενώ ταυτόχρονα να είναι υψηλής μόχλευσης (high in leverage), από τη στιγμή που διαγράφοντας της παρατήρηση αυτή, η επιφάνεια παλινδρόμησης δεν μετακινείται αρκετά. Το καλύτερο μέτρο για την συνολική επιρροή μιας παρατήρησης εισηγήθηκε από τον Cook (1977). Είναι ανάλογο με το άθροισμα των τετραγώνων των αλλαγών στις εκτιμώμενες τιμές των παρατηρήσεων $\hat{Y}$ όταν η ι-οστή παρατήρηση διαγράφεται από τα δείγματα. Για αυτό το λόγο λοιπόν η απόσταση του Cook (Cook distance) είναι ένα μέτρο της συνολικής μετακίνησης της επιφάνειας παλινδρόμησης όταν η ι-οστή παρατήρηση διαγράφεται από τα δείγματα. Μια παρατήρηση έχει μεγάλη επιρροή (high in influence) μόνο αν έχει και μεγάλο υπόλοιπο (high in distance) αλλά και να είναι υψηλής μόχλευσης (high in leverage)[5].

Η διάκριση μεταξύ απόστασης (distance), μόχλευσης (leverage) και επιρροής (influence), γίνεται ευκολότερα κατανοητή στην απλή παλινδρόμηση. Στο σχήμα Β.3.1 που ακολουθεί η γραμμή παλινδρόμησης είναι η κόκκινη συνεχές γραμμή. Από τις 15 περιπτώσεις-παρατηρήσεις, η παρατήρηση '1' είναι μια περίπτωση υψηλής μόχλευσης (high in leverage), από τη στιγμή που απέχει περισσότερο από τη μέση τιμή της ανεξάρτητης μεταβλητής X (regressor). Η παρατήρηση '2' είναι μια περίπτωση μεγάλης απόστασης (high in distance) αφού απέχει περισσότερο από την ευθεία παλινδρόμησης. Η παρατήρηση '3' είναι η

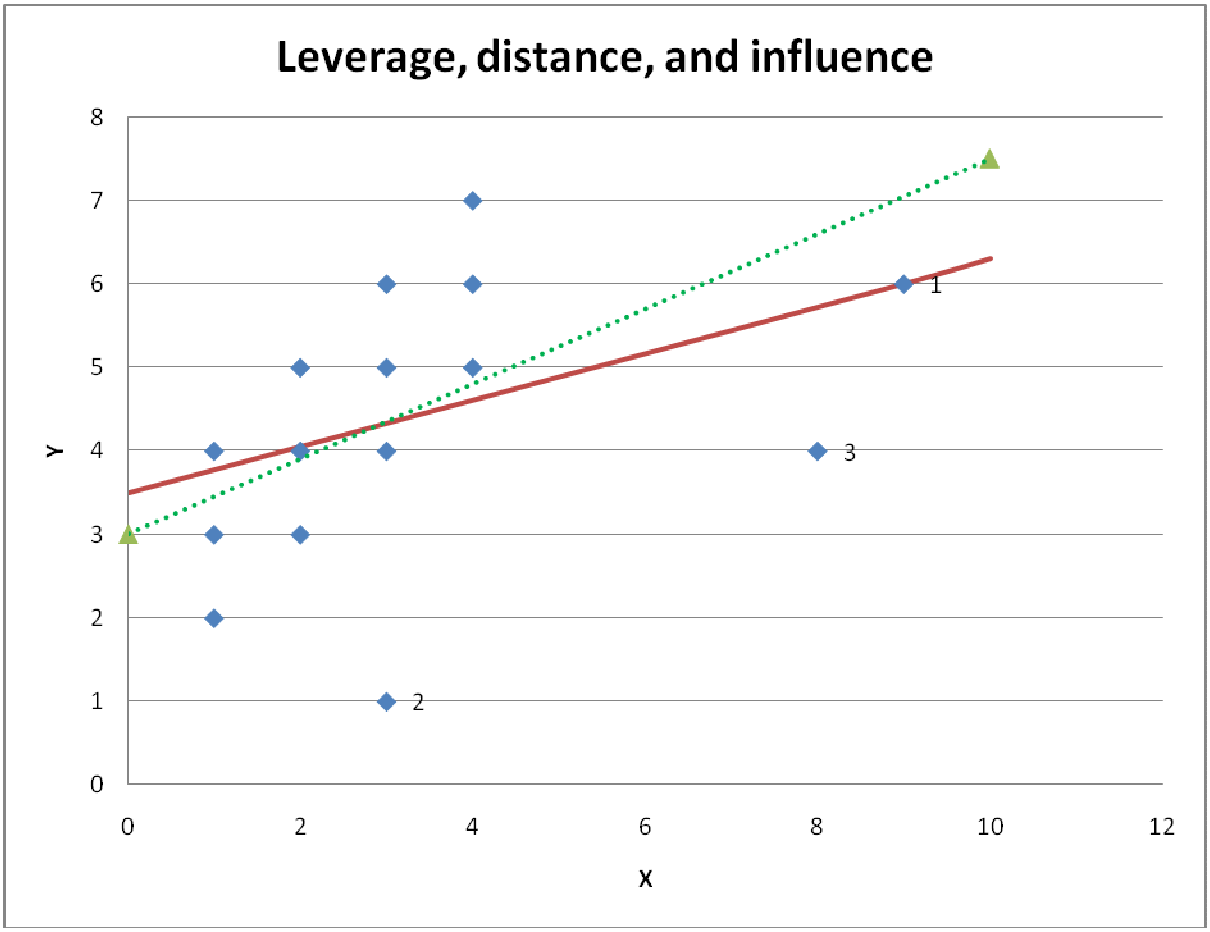
---

[4] The best-known measure of leverage is denoted h_i, which measures the "atypicalness" of case *i*`s pattern of regressor scores.

[5] Thus Cook distance is a measure of the amount the whole regression plane moves when case i is deleted from the sample. A case can have high influence only if it is high on both distance and leverage.

περίπτωση υψηλής επιρροής αφού είναι η μοναδική που είναι μεγάλη και σε απόσταση από την ευθεία αλλά και απέχει περισσότερο από την μέση τιμή των καταχωρήσεων της ανεξάρτητης μεταβλητής Χ. Η πράσινη διακεκομμένη γραμμή μας δείχνει που θα πέσει η ευθεία παλινδρόμησης αν από τις παρατηρήσεις αφαιρεθεί η περίπτωση '3'.

Σχήμα Β.3.1: *Μόχλευση (leverage), απόσταση (distance) και επιρροή (influence)*



B.4 Ανίχνευση ακραίων σημείων (Detecting irregularities)[52]

Έστω ότι εκτιμούμε ένα μοντέλο παλινδρόμησης με κ ερμηνευτικές μεταβλητές, χρησιμοποιώντας τα δειγματικά σημεία $(X_{1i},...,X_{ki},Y_i)$ $i=1,...n.$. Ένα σημείο, έστω το $(X_{1\lambda},...,X_{k\lambda},Y_\lambda)$ μπορεί να είναι ακραίο με ένα από τους ακόλουθους τρόπους:

1. Η τιμή της παρατήρησης Y_λ είναι ασυνήθιστη σε σχέση με τις υπόλοιπες.
2. Το σημείο σχεδιασμού $(X_{1\lambda},...,X_{k\lambda})$ είναι ασυνήθιστο σε σχέση με τα υπόλοιπα.
3. Το σημείο σχεδιασμού $(X_{1\lambda},...,X_{k\lambda},Y_\lambda)$ συμβάλλει σημαντικά στις τιμές των εκτιμήσεων $\hat{b}_0,\hat{b}_1,...,\hat{b}$ έτσι ώστε αυτές να αλλάξουν σημαντικά αν το σημείο αυτό παραληφθεί.

1. <u>Ασυνήθιστη τιμή της παρατήρησης Y_λ</u>

Μια τιμή Y_λ πολύ μεγαλύτερη ή πολύ μικρότερη από τις υπόλοιπες είναι δυνατόν να έχει μεγάλο OLS κατάλοιπο (ονομάζουμε OLS τα κατάλοιπα που προκύπτουν από την μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων που στην αγγλική καλείται 'Ordinary Least Squares'). Συνηθέστερα όμως μια τέτοια τιμή συμβάλλει τόσο στον υπολογισμό των παραμέτρων του μοντέλου ώστε το αντίστοιχο κατάλοιπο να είναι μικρό. Επομένως η ανίχνευση των OLS κατάλοιπων δεν είναι ασφαλής για την ανίχνευση τέτοιων ακραίων τιμών. Μπορούμε όμως να δούμε αν μια τιμή Y_λ είναι ασυνήθιστη αν εκτιμήσουμε το μοντέλο με όλες τις άλλες παρατηρήσεις εκτός απ`αυτό και υπολογίσουμε το κατάλοιπο της $Y_\lambda$ απ`αυτό το μοντέλο.

2. <u>Ασυνήθιστο σημείο σχεδιασμού</u>

Έστω X η (nxκ) μήτρα σχεδιασμού. Θυμίζουμε η j στήλη της X είναι το διάνυσμα των τιμών της ερμηνευτικής μεταβλητής X_j ενώ η i-γραμμή της X είναι το διάνυσμα των i-οστών τιμών

των ερμηνευτικών μεταβλητών X_1, X_2,..... X_K στις οποίες παρατηρείται η εξαρτημένη δηλαδή είναι το i-οστό σημείο σχεδιασμού.

Η ακρότητα ενός σημείου σχεδιασμού ορίζεται με βάση την μήτρα πρόβλεψης $\mathbf{P=X(X'X)^TX'}$ για την οποία ισχύει :

$$\hat{Y} = PY \Leftrightarrow$$
$$\hat{Y}_i = \sum_{i=1}^{n} p_{ij}Y_j = p_{ii}Y_i + \sum_{i\neq 1}^{n} p_{ij}Y_j \qquad i = 1,\ldots.n \tag{B.4.1}$$

Ο τύπος αυτός είναι ενδιαφέρων γιατί εκφράζει την εκτίμηση $\hat{Y}_i$ ως σταθμισμένο άθροισμα όλων των παρατηρήσεων Y_1,...,Y_n με συντελεστές στάθμισης που εξαρτώνται αποκλειστικά από τη μήτρα σχεδιασμού. Από τα πιο πάνω λοιπόν προκύπτει ο τύπος:

$$p_{ii} = \frac{1}{n} + \frac{(X_i - \bar{X})^2}{\sum_{i=1}^{n}(X_i - \bar{X})^2} \tag{B.4.2}$$

Επομένως ο συντελεστής p_{ii} θα είναι μεγάλος αν η τιμή X_i είναι ασυνήθιστη δηλαδή η τετραγωνική της απόκλιση από το μέσο όρο αποτελεί σημαντικό ποσοστό του αθροίσματος όλων των τετραγωνικών αποκλίσεων. Οι τιμές p_{ii} που δείχνουν πόσο συμβάλλει κάθε παρατήρηση Y_i στην εκτίμηση της ονομάζονται **μοχλοί** *(leverages)* και μια παρατήρηση Y_i με μεγάλο p_{ii} ονομάζεται **παρατήρηση υψηλής μόχλευσης** *(high leverages observation).*

Αποδεικνύεται ότι η εκτίμηση $\hat{Y}_i$ προσδιορίζεται αποκλειστικά από την παρατήρηση Y_i ενώ όσο μεγαλύτερη η τιμή p_{ii} σε σχέση με τις υπόλοιπες τόσο σημαντικότερη η οριακή συμβολή της Y_i στον προσδιορισμό της $\hat{Y}_i$. Επειδή ο μέσος όρος των p_{ii} ισούται με (κ+1)/n οι Velleman-Welsch (1981) προτείνουν να θεωρείται ασυνήθιστη και άρα να εξετάζεται με προσοχή κάθε παρατήρηση η οποία έχει μοχλό μεγαλύτερο 2 ή 3 φορές αυτόν τον μέσο όρο.

3. Ασυνήθιστη επίδραση ενός δειγματικού σημείου στο μοντέλο

Για να δούμε αν ένα σημείο, έστω το ($X_{1\lambda}$, $X_{2\lambda}$,..., $X_{K\lambda}$, Y_λ) επηρεάζει σοβαρά το εκτιμηθέν μοντέλο και τις οριζόμενες από αυτό εκτιμήσεις των παρατηρήσεων Y_1,...,Y_n θα πρέπει να

εξετάσουμε τις διαφορές που προκαλούνται στις εκτιμήσεις $\hat{Y}_1,...,\hat{Y}_n$ από την αφαίρεση του σημείου αυτού από τα δεδομένα. Ένα μέτρο της επίδρασης του σημείου αυτού στο εκτιμηθέν μοντέλο που χρησιμοποιείται συχνά είναι η απόσταση του Cook η οποία ορίζεται ως εξής:

$$C_\lambda^{\ 2} = \frac{\sum_{i=1}^{n} (\hat{Y}_i - \hat{Y}_{1[\lambda]})^2}{(\kappa)s^2} \tag{B.4.3}$$

Αποδεικνύεται ότι η απόσταση του Cook υπολογίζεται ισοδύναμα με τον ακόλουθο τύπο ο οποίος συνεπάγεται μικρότερο υπολογιστικό βάρος:

$$C_\lambda^{\ 2} = \left[\frac{p_{\lambda\lambda}}{(1-p_{\lambda\lambda})}\right]\frac{\hat{\varepsilon}_\lambda^2}{(\kappa)s^2} \tag{B.4.4}$$

όπου $\hat{\varepsilon}_\lambda^2$ το OLS κατάλοιπο της παρατήρησης Y_λ, $p_{\lambda\lambda}$ ο μοχλός της και s το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης του μοντέλου με τα n δειγματικά σημεία. Από τον τύπο αυτόν προκύπτει ότι τα σημεία με μεγάλη απόσταση του Cook είναι αυτά που έχουν μεγάλο OLS κατάλοιπο με μεγάλο μοχλό. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι η απόσταση του Cook ως μέτρο της ακρότητας ενός σημείου, μετρά συγχρόνως την ακρότητα της παρατήρησης Y_i και την ακρότητα του σημείου σχεδιασμού όπως δίνεται από τον μοχλό p_{ii} .

Β.5 Ο αλγόριθμος εντοπισμού και αφαίρεσης των ακρότατων τιμών σε ψευδοκώδικα

```
[ estY cook] = calculate_cook_distances(X, Y, P);
[a,b]=max(cook); iteration=25;  threshold=1;

IF there is cook distance bigger than 1 then
        FOR q=1:iteration,
                new_X=X without X(b)
                new_Y=Y without Y(b)
                [ estY cook] = calculate_cook_distances(new_X, new_Y, P);
                [a,b]=max(cook);
                IF there is cook distance bigger than 1
                        then continue to the next iteration
                ELSE
                        break the loop
                end
        end
end
Function: calculate_cook_distances(X, Y, P)
{
        P=1;    %P is the number of regressors
        [ bo b1]=calculate_bo_b1(X, Y);
        estY=bo+b1*X;
        s=((sum((abs(Y)-abs(estY)).^2))/(N-P-1));

        for i=1:N,
                new_X=X without X(i)
                new_Y=Y without Y(i)
                [ bo b1]=calculate_bo_b1(n_x, n_y);
                New_estY = bo+b1*new_X;
                cook(i,1)=sqrt(sum((abs(estY)-abs(estY1)).^2)/(P*s));
        end
}
```

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Δημοσιεύσεις:

1. Anderer P, Semlitch HV, Saletu B. "Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes". Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1996; 99, 458-72.

2. Alexander David M., Hermens Daniel F., Keage Hannah A.D., Clark Richard C., Williams Leanne M., Kohn Michael R., Clarke Simon D., Lamb Chris, Gordon Evian. "Event-related wave activity in the EEG provides new marker of ADHD". Clin Neurophysiol. 2008; 119, 163-179.

3. Barlow J.S. "Rythmic activity induced by photic stimulation in relation to intrinsic alpha activity of the brain in man". Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1960; 317-326.

4. Barry R.J., Kirkaikul, S., Hodder, D. "EEG alpha activity and the ERP to target stimuli in an auditory oddball paradigm". Int. J. Psychophysiol. 2000; 39, 39-50.

5. Barry R, de Pascalis V, Hodder D, Clarke A, Johnstone S. "Preferred EEG brain states at stimulus onset in a fixed inter-stimulus interval auditory oddball task, and their effects on ERP components". IntJ Psychophysiol 2003; 47, 187–198.

6. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. "A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials". Clin Neurophysiol 2003b; 114, 184-98.

7. Barry R, Rushby J, Johnstone S, Clarke A, Croft R, Lawrence C. "Event-Related potentials in the auditory oddball as a function of EEG alpha phase at stimulus onset". Clinical Neurophysiology 2004; 115, 2593-2601

8. Basar E., Basar C.-Eroglu, Rosen B., Schutt A. "A new approach to endogenous event-related potentials in man: relation between EEG and P300-wave". Int. J. Neurosci. 1984; 1-21.

9. Basar E., Rahn E., Demiralp T., Schurmann M. "Spontaneous EEG theta activity controls frontal visual evoked potential amplitudes". Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1998; 108, 101-109.

10. Basar C.-Eroglu, Basar E., Demiralp T., Schurmann M. “P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels”. A review, Int. J. Psychophysiol. 1992; 161-179.

11. Basar E, Stampfer H. “Important association among EEG-dynamics, event-related potentials, short-term memory and learning”. Int J Neurosci 1985; 26,161-80.

12. Basar-Eroglu C, Basar E, Demiralp T, Schurmann M. “P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review”. Int. J. Psychophysiol. 1992; 13,161-79.

13. Brandt M. “Visual and auditory evoked phase resseting of the alpha EEG”. Int J Psychophysiol 1997; 26,285-98.

14. Brandt M, Jansen B. “The relationship between pre-stimulus alpha amplitude and visual evoked potential amplitude”. Int J Neurosci 1991; 61,261-8.

15. Brandt M, Jansen B, Carbonari J. “Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response”. EEG Clin Neurol 1991; 80,241-50.

16. Brandt M.E., Jansen B.H. “The relationship between prestimulus-alpha amplitude and visual evoked potential amplitude”. Int. J. Neurosci. 1991 61, 261-268.

17. Ciganek L. “The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man”. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1961; 13, 165-172.

18. Claudio Babilony, Claudio Del Percio, Alfredo Brancucci, Paolo Capotosto, Domenica Le Pera, Nicola Marzano, Massimiliano Valeriani, Gian Luca Romani, Lars Arendt-Nielsen, Paolo Maria Rossini. “Pre-stimulus alpha power affects vertex N2-P2 potentials evoked by noxious stimuli”. Brain Research Bulletin 2008; 75, 581-590.

19. Courchense E. “Event-related brain potentials: comparison between children and adults”. Science 1977; 197(4303), 589-92.

20. Frank Y, Seiden JA, Napolitano B. “Event-related potentials to an ‘oddball’ auditory paradigm in children with learning disabilities with or without attention deficit hyperactivity disorder”. Clin EEG. 1994; 25(4), 136-41.

21. Gruber WR, Klimesch W, Sauseng P, Doppelmayr M. “Alpha phase synchronization predicts P1 and N1 latency and amplitude size”. Cereb cortex. 2005; 15, 371-7.

22. Haig A, Gordon E. “EEG alpha phase at stimulus onset sifnificantly affects the amplitude of the P3 ERP component”. Int J Neurosci. 1998a; 93, 101-16.

23. Haig A, Gordon E. “Prestimulus EEG alpha phase sychronicity influences N100 amplitude and reaction time”. Psychophysiol. 1988; 25, 316-29.

24. Intriligator J., Polish J. “On the relationship between EEG and ERP variability”. Int. J. Psychophysiol. 1995; 20, 59-74.

25. Jackson Colleen E., Snyder Peter J. “Electroencephalography and event-related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer`s disease”. Alzheimer`s & Dementia. 2008; 4, S137-S143.

26. Jansen BH, Brand M. “The effect of the phase of prestimulus alpha activity on the averaged visual evoked response”. EEG Clin Neurophysiol. 1991; 80, 241-50.

27. Jasikuaitis P, Hakerem G. “The effect of prestimulus alpha activity on the P300. Psychophysiol. 1998; 25, 157-65”.

28. Joseph Sergeant, Reint Geuze, Wim van Winsum, “Event-Related Desynchronization and P300”, Clinical Psychology. 1987; 24, 272-277.

29. Johnstone SJ, Barry RJ. “Auditory event-related potentials to a two-tone discrimination paradigm in attention deficit hyperactivity disorder”. Psychiatry Res. 1996; 64, 179-92.

30. Kemner C, Verbaten MN, Koelega HS, Camfferman G, van Engeland H. “Are abnormal event-related potentials specific to children with ADHD? A comparison with two clinical groups”. Percent Mot Skills. 1998; 87, 1083-90.

31. Klimesch W. “EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis”. Brain Res Rev. 1999; 29(2-3), 169-95.

32. Kooi K.A, Bagchi B.K. “Observations on early components of visual evoked response and occipital rhythms”. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1964; 17, 638-643.

33. Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, Mears R, Clarke S. “The modulation of late component event related potentials by pre-stimulus EEG theta activity in ADHD”. Int. J. Neurosci. 2001; 107, 247-64.

34. Loukianos Spyrou, Saeid Sanei, and Alex Sumich. “Separation and Localisation of P300 sources and Their Subcomponents Using Constrained Blind Source Separation”. Institute of Psychiatry, King’s College Hospital, Denmark Hill, London, UK. 2007; 10.1155, 82912

35. Mecklinger A., Kramer A.F., Strayer D.L. “Event related potentials and EEG components in a semantic memory search task”. Psychophysiol. 1992; 29(1), 104-119.

36. Polich, J. (1997b). “On the relationship between EEG and P300: Individual differences, aging, and ultradian rhythms”. Int. J. of Psychophysiol. 26, 299-317.

37. Price G. “The effect of prestimulus alpha activity on the auditory P300 paradigm: a prospective study”. Brain Topogr. 1997; 9, 169-76.

38. Rahn E, Basar E. “Enhancement of visual evoked potentials by stimulation during low prestimulus EEG states”. Int J Neurosci. 1993; 72, 123-36.

39. Ramos-Loyo J., Gonzalez-Garrido A. Amezcua C., Guevara A.M. “Relationship between resting alpha activity and the ERPs obtain during a highly demanding selective attention task”. Int. J. of Psychophysiol. 2004; 54, 251-262.

40. Raij T.T., Vartiainen N.V., Jousmaki V., Hari R. “Effects of interstimulus interval on cortical responses to painful laser stimulation”. J. Clin. Neurophysiol. 2003; 20, 73-79.

41. Robin E.A., Grisell J.L., Gudobba R.D., Zachary G. “Relationship of EEG background rhythms to photic evoked responses”. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1965; 19, 301-304.

42. Spencer Kevin M., Polich J. “Poststimulus EEG spectral analysis and P300: Attention, task, and probability”. Psychophysiol. 1999; 36, 220-232.

43. Sauseng P, Klimesch W, Gruber W, Doppelmayr M, Stadler W, Schabus M. “The interplay between theta and alpha oscillations in the human electroencephalogram reflects the transfer of information between the memory systems”. Neurosci Lett. 2002; 324;121-4.

44. Stampfer, H.G. "An analysis of preparation and response activity in P300 experiments in humans". In: E.Basar and T. Melnechuk (Eds.), Dynamics of sensory and cognitive processing by the brain (1st edition). Springer – Verlag, Berlin. 1988; 276-286.

45. Yordanova J., Kolev V., Polich J. "P300 and alpha event-related desynchronization (ERD)". Psychophysiol. 2001; 38, 143-152.

Βιβλία:

46. Arnaud Delorme, Toby Fernsler, Hillit Serby, and Scott Makeig., "EEGLAB Tutorial". Copyright University of San Diego California 2006.

47. Basar E. EEG brain dynamics. "Relation between EEG and brain evoked potentials". Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1980

48. Basar E, Basar-Eroglu C, Rosen B, Schutt A. "The EEG is a quasi-deterministic signal anticipating sensory-cognitive tasks". In: Basar E, Bullock T, editors. Brain dynamics. Berlin: Springer; 1989.

49. Belsley David A., Kuh Edwin, Welsch Roy E. "REGRESSION DIAGNOSTICS: identifying influential data and sources of collinearity". Wiley series in probability and mathematical statistics. United States of America 1976.

50. Darlington Richard B. "REGRESSION AND LINEAR MODELS", United States of America 1990.

51. Rao C. Radhakrishna, Toutenburg Helge. "Linear Models: Least Squares and Alternatives". Springer-Verlag New York, Inc. 1995.

52. Ζαχαροπούλου Χρυσούλα, *«Παλινδρόμηση – συσχέτιση: Θεωρία και πράξη»,* Θεσσαλονίκη 1995

Διπλωματικές-Μεταπτυχιακές εργασίες:

53. Μαρία Β. Λάμπρου, Καθ. Χρήστος Ν. Καψάλης, «Επεξεργασία σημάτων Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος με χρήση Wavelets υπό την επίδραση Ηλεκτρομαγνητικής Ακτινοβολίας». Διπλωματική Εργασία. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. Αθήνα 2008.

54. Μαρκάκη Βασιλική, Καθ. Ν. Ουζούνογλου, «Σχεδίαση και Ανάπτυξη Επικοινωνίας Ανθρώπου με Η/Υ με Μέτρηση Προκλητών Δυναμικών σε Πραγματικό Χρόνο». Διπλωματική Εργασία. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. Αθήνα 2008.

55. Χρήστος Π. Χαντζής, Καθ. Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα., «Εφαρμογή της μεθόδου Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συνιστωσών (ICA) σε Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) Επιληψίας». Διπλωματική εργασία. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. Αθήνα 2006.

56. Χρυσούλα Λιθάρη, Καθ. Γ.Κ. Κωστόπουλος, Τμήμα Ιατρικής. «Ανάλυση Μαγνητοεγκεφαλογραφήματος με τεχνικές τυφλού διαχωρισμού σημάτων». Μεταπτυχιακή Εργασία. Πανεπιστήμιο Πατρών. Πάτρα 2008.

57. Ελευθέριος Α. Ζεϊντάν, Καθ. Χρήστος Ν. Καψάλης, «Συσχετισμός των προκλητών δυναμικών (P50, P300, P600, N200, N100, N400) με ψυχοσωματικές αντιδράσεις και έρευνα για τις πρόσφατες μελέτες που αφορούν στην επίδραση ακτινοβολίας κεραιών κινητών τηλεφώνων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (900-1800MHz)». Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. Αθήνα 2005.

Άλλες πηγές:

58. Elle Lau. “ARTIFACT REJECTION In cognitive electrophysiological experiments Based on Luck 2005”. 5th year of grad student of U. Maryland Linguistics. ling.umd.edu/~ellenlau/ARTIFACT_REJECTION.ppt

59. J.N.Knight. “Signal fraction analysis and artifact removal in EEG”. Colorado State University, 2003. www.cs.colostate.edu/eeg/publications/natethesis.pdf

60. Phan Luu. “Recognizing Artifacts”. Electrical Geodesics, Inc

61. Wikipedia, «Νευρώνας». http://el.wikipedia.org/wiki/νευρώνας

62. Wikipedia, “Electroencephalography”. http://en.wikipedia.org/wiki/Electroencefalography

63. Wikipedia, “Alzheimer`s disease”. http://en.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s_disease

64. Wikipedia, “Hippocampus”. http://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus

65. Επ. Καθηγητής Γιώργος Ζιούτας, Επ. Καθηγητής Δημήτρης Κουγιουμτζής http://users.auth.gr/~dkugiu/Teach/CivilEngineer/regression.pdf

66. Καθ. Δημήτρης Κουτσουρής, Δρ. Ερρίκος Βεντούρας, «Φυσιολογία εγκεφάλου και Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα». Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. http://biomed.ntua.gr/Εκπαίδευση/Προπτυχιακά/ΕισαγωγήστηΒιοϊατρικήΤεχνολογία/tabid/113/Default.aspx

67. Καθ. Δημήτρης Κουγιουμτζής. «Στατιστική για Πολιτικούς Μηχανικούς 2008/2009». http://users.auth.gr/~dkugiu/Teach/CivilEngineer/index.html#notes

68. Κυριαζής Βαϊτσης, «Μαθησιακές Δυσκολίες». Υπεύθυνος Μηχανογράφησης του Τμήματος Ειδικής Αγωγής και συνεργάτης του Εργαστηρίου Νευροψυχολογίας. http://www.sed.uth.gr/kiriazis/publications.htm

69. Λάγια Πολυχρονάκη, Καθ. Κωνσταντίνα Νικήτα. Εργαστήριο Βϊοιατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας. http://www.biosim.ntua.gr/GreekSite/grbioelergas.htm

70. Καθ. Νικολέττα Νικολάου. «Ψηφιακή Επεξεργασία Σημάτων». Πανεπιστήμιο Κύπρου. http://www.ece.ucy.ac.cy/courses/ece429/

71. Τσώλη Θεοδώρα.’Το Βήμα online’. «Παλεύοντας με το Αλτσχάϊμερ». http://tovima.dolnet.gr/print_article.php?e=B&f=14885&m=H02&aa=1

72. Καθ. Φοκιανός Κωνσταντίνος. «Μέθοδοι Παλινδρόμησης».
http://www.ucy.ac.cy/~fokianos/mas253/mas2531welcome.htm

73. Ιατρική και Ποιητική. http://night-flights.pblogs.gr/tags/altschaimer-gr.html

74. Alzheimer`s association. http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp

75. Ινστιτούτο βιολογίας του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος.
http://bio.demokritos.gr/media/alzheimer_disease.htm

76. Καθ. Κωνσταντίνος Πιτρής. «Νευροφυσιολογία και Αισθήσεις». Πανεπιστήμιο Κύπρου.
http://www.eng.ucy.ac.cy/cpitris/courses/ECE471/presentations/index.html