



ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

**Επιθέσεις δικτύων σε πολυεπίπεδους και πολυσυχνотικούς γράφους
συνδεσιμότητας καταγραφών μαγνητοεγκεφαλογραφήματος από ασθενείς με
ήπιες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις**

Διπλωματική εργασία

Μαρία Ελένη Κουταλάκη

Επιβλέπων Καθηγητής: Μιχάλης Ζερβάκης

Χανιά, Νοέμβριος 2024



Technical University of Crete

School of Electrical and Computer Engineering

**Network attacks on multi-layer and multi-frequency functional connectivity graphs of
magnetoencephalographic recordings from patients with mild traumatic brain injuries**

Diploma Thesis

Maria Eleni Koutalaki

Supervisor: Professor Michalis Zervakis

Chania, November 2024

Περίληψη

Τα δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας περιγράφουν τις σχέσεις μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, οι οποίες συνεργάζονται για την εκτέλεση συγκεκριμένων λειτουργιών. Η έννοια των “επιθέσεων” στα δίκτυα αυτά αναφέρεται σε ελεγχόμενες παρεμβάσεις που γίνονται σε πειραματικό περιβάλλον, με στόχο τη μελέτη της ανθεκτικότητάς τους, και περιλαμβάνει τη μείωση των βαρών των συνδέσεων μεταξύ των περιοχών. Η παρούσα εργασία εξετάζει την επίδραση επιθέσεων σε δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας πάνω σε χρονοσειρές εγκεφαλικών πηγών από καταγραφές μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (ΜΕΓ) ατόμων με ήπιες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (mTBI). Η μελέτη εστιάζει στη δημιουργία και ανάλυση πολυεπίπεδων και πολυσυχνοτικών γράφων με στόχο να αναδείξει διαφορές μεταξύ εγκεφαλικών δικτύων σε άτομα με mTBI και σε φυσιολογικά άτομα. Χρησιμοποιείται το Amplitude Envelope Correlation (AEC) ως εκτιμητής συνδεσιμότητας για την δημιουργία των σχετικών δικτύων και η μέθοδος Orthogonal Minimum Spanning Tree (OMST) για τη μείωση των μη σημαντικών συνδέσεων δικτύου. Εξάγεται η οργάνωση Small-World των εγκεφαλικών δικτύων και εφαρμόζονται σενάρια στοχευμένων και τυχαίων επιθέσεων στους κόμβους του δικτύου, προκειμένου να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα και η αποδοτικότητα των εγκεφαλικών συνδέσεων. Η ανάλυση επιθέσεων έδειξε ότι τα δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας ατόμων με mTBI παρουσιάζουν αυξημένη ευπάθεια σε σχέση με τα δίκτυα φυσιολογικών ατόμων, τόσο σε τυχαίες όσο και σε στοχευμένες επιθέσεις στους κόμβους του δικτύου. Οι στοχευμένες επιθέσεις, ιδιαίτερα στις ζώνες συχνοτήτων α , β και $\gamma 2$, προκάλεσαν εμφανή μείωση της καθολικής αποδοτικότητας (GE) στους mTBI, υποδεικνύοντας αυξημένη ευαισθησία σε διαταραχές της συνδεσιμότητας. Τα ευρήματα της εργασίας συνεισφέρουν σημαντικά στην κατανόηση της δομικής και λειτουργικής ευαισθησίας του εγκεφάλου μετά από mTBI, παρέχοντας νέες ενδείξεις για την ανάγκη ενίσχυσης της ανθεκτικότητας των εγκεφαλικών συνδέσεων.

Λέξεις-κλειδιά: Μαγνητοεγκεφαλογράφημα (ΜΕΓ), ήπιες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (mTBI), ζώνες συχνοτήτων, Δίκτυο Small-World, Επιθέσεις

Abstract

Functional connectivity networks describe the relationships between different brain regions that work together to perform specific functions. The concept of "attacks" in these networks refers to controlled interventions conducted in experimental settings, aiming to study their resilience. These interventions involve reducing the weights of the connections between regions. The present study examines the impact of attacks on functional connectivity networks on brain source time series from magnetoencephalography (MEG) recordings of individuals with mild traumatic brain injury (mTBI). The study focuses on the creation and analysis of multi-layer and multi-frequency graphs to highlight differences between brain networks in individuals with mTBI and in healthy individuals. Amplitude Envelope Correlation (AEC) is used as a connectivity estimator for generating the relevant networks and the Orthogonal Minimum Spanning Tree (OMST) method is used to reduce non-significant network connections. The Small-World structure of brain networks is extracted, and scenarios of targeted and random attacks on network nodes are applied to assess the resilience and efficiency of brain connections. Attack analysis revealed that functional connectivity networks in individuals with mTBI show increased vulnerability compared to networks of healthy individuals, in both random and targeted network node attacks. Targeted attacks, particularly in the α , β , and γ_2 frequency bands, caused a notable reduction in global efficiency (GE) in mTBI individuals, indicating an increased sensitivity to connectivity disruptions. The findings of this study make a significant contribution to understanding the structural and functional sensitivity of the brain subsequent to mTBI, providing new evidence for the importance of enhancing the resilience of brain connections.

Keywords: Magnetoencephalography (MEG), mild traumatic brain injury (mTBI), frequency bands, Small-World Network, Attacks

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Μιχαήλ Ζερβάκη, για την καθοδήγηση και την υποστήριξη που μου έδειξε σε όλη τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Μιχαήλ Λαγουδάκη και την κ. Αικατερίνη Μανιά, για τον χρόνο που αφιέρωσαν, καθώς και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους, οι οποίες συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, επίσης, τον κ. Μάριο Αντωνακάκη, για τη βοήθεια και τις χρήσιμες παρατηρήσεις και συμβουλές του, οι οποίες συνέβαλαν σημαντικά στην εξέλιξη της έρευνάς μου.

Τέλος, θα ήθελα, να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για τη συνεχή στήριξη και την ενθάρρυνση που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια. Ευχαριστώ από καρδιάς τους φίλους μου και το αγόρι μου για την υποστήριξή τους και την κατανόησή τους σε κάθε βήμα αυτής της πορείας.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1.....	8
Εισαγωγή.....	8
1.1. Κίνητρα.....	8
1.2. Στόχοι εργασίας και καινοτομία.....	9
1.3. Δομή κεφαλαίων.....	10
Κεφάλαιο 2.....	11
Επιστημονικό Υπόβαθρο.....	11
2.1. Η γνώση του εγκεφάλου.....	11
2.2. Μαγνητοεγκεφαλογραφία.....	13
2.3. Η εγκεφαλική δραστηριότητα.....	14
2.4. Ήπια κρανιοεγκεφαλική κάκωση.....	16
2.5. Λειτουργική συνδεσιμότητα.....	17
2.5.1. Ορισμός.....	17
2.5.2. Γράφοι λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	18
2.6. Πολυεπίεδοι και πολυσυχνотικοί γράφοι.....	19
2.7. Εκτιμητής λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	20
2.8. Καθολική και τοπική αποδοτικότητα.....	21
Κεφάλαιο 3.....	23
Περιγραφή Μεθοδολογιών.....	23
3.1. Προεπεξεργασία δεδομένων και κατασκευή δικτύου.....	23
3.2.Υποκείμενα και χαρακτηριστικά δεδομένων.....	23
3.2.1. Προεπεξεργασία MEG και ανάλυση πηγών.....	25
3.3. Πίνακες γειτνίασης και φιλτράρισμα.....	26
3.4. Φιλτράρισμα ακμών.....	27
3.5. Εκτιμητής Small-world.....	29
3.6. Στρατηγική επίθεσης.....	31
Κεφάλαιο 4.....	32
Περιγραφή Αποτελεσμάτων.....	32
4.1. Γράφοι λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	32
4.2. Τοπική και καθολική αποδοτικότητα.....	33
4.2.1. Τοπική αποδοτικότητα.....	34
4.2.2. Καθολική αποδοτικότητα.....	35
4.3. Δίκτυο “Small-world”.....	36
4.4. Cluster coefficient.....	38
4.5. Αποτελέσματα Επιθέσεων.....	39
4.5.1. 25% Τυχαίες επιθέσεις.....	40
4.5.2. 50% Τυχαίες επιθέσεις.....	41
4.5.3. 25% Στοχευμένες επιθέσεις.....	42

4.5.4. 50% Στοχευμένες επιθέσεις.....	43
4.6. Γενικό συμπέρασμα.....	45
4.7. Προηγούμενες μελέτες.....	46
Κεφάλαιο 5.....	48
Μελλοντικές Βελτιστοποιήσεις.....	48
5.1. Με βάση τον όγκο δεδομένων.....	48
5.2. Με βάση τις μεθόδους ανάλυσης.....	49
5.2. Με βάση τις μεθόδους μηχανικής μάθησης.....	50
Βιβλιογραφία.....	51

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, με έμφαση στην μελέτη εγκεφαλικής δραστηριότητας ήπιων κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων (mild Traumatic Brain Injuries - mTBI), χρησιμοποιώντας καταγραφές μαγνητοεγκεφαλογραφήματος (MEΓ ή MEG). Γίνεται χρήση βασικών επιστημονικών εργαλείων και μεθόδων, όπως οι γράφοι λειτουργικής συνδεσιμότητας (functional connectivity graphs - FCGs), εστιάζοντας στους πολυεπίπεδους γράφους (multi-layer graphs) και τους πολυσυχνотικούς γράφους (multi-frequency graphs). Στην έρευνα χρησιμοποιείται επίσης η οργάνωση δικτύου Small-World για την εκτίμηση αποτελεσματικής διάδοσης πληροφορίας, με ελάχιστες συνδέσεις. Τέλος, πραγματοποιούνται σενάρια επιθέσεων σε δίκτυα συνδεσιμότητας, τόσο τυχαίων όσο και στοχευμένων, εξετάζοντας την ανθεκτικότητα και την αποδοτικότητα των εγκεφαλικών δικτύων.

1.1. Κίνητρα

Οι ήπιες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (mTBI) είναι ένα θέμα που έχει ερευνηθεί αρκετά, αλλά εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά κενά, κυρίως όσον αφορά τις μακροχρόνιες συνέπειες για τη λειτουργία του εγκεφάλου και τα συστήματα ακριβούς χωρικού και χρονικού εντοπισμού. Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνολογικές εξελίξεις στη νευροαπεικόνιση μας έχουν δώσει νέες, βαθύτερες γνώσεις για τον εγκέφαλο. Ανάμεσα σε αυτές, η MEΓ αναδεικνύεται ως ένα πολύτιμο εργαλείο για την καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας, με μεγάλη χρονική ακρίβεια. Παρ' όλα αυτά, η χρήση της MEΓ στην ανάλυση των επιπτώσεων της mTBI παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητη.

Η παρούσα έρευνα έχει σκοπό να εξετάσει επιθέσεις σε δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας σε εκτιμήσεις πηγών MEΓ, συγκρίνοντας φυσιολογικά άτομα, με άτομα με mTBI. Μέσα από αυτή τη σύγκριση, ελπίζουμε να αποκτήσουμε πληροφορίες και

αποτελέσματα που θα μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε καλύτερα τις επιπτώσεις της mTBI στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

1.2. Στόχοι εργασίας και καινοτομία

Το ΜΕΓ παρέχει υψηλής ποιότητας ανάλυση των καταγραφών του, διευκολύνοντας τη διαδικασία ανάλυσης μέσω εφαρμογής μεθόδων επεξεργασίας σήματος. Έπειτα από την επεξεργασία, προκύπτουν οι εκτιμήσεις πηγών από ΜΕΓ, οι οποίες αξιοποιούνται στην ερευνητική διαδικασία. Με τη χρήση, επίσης, μεθοδολογιών για την ανάλυση πολυσυχνοτικών δικτύων που βασίζονται στην επεξεργασία στατικών γράφων, εντοπίζονται τα χαρακτηριστικά που διαχωρίζουν τα άτομα με mTBI από τα υγιή άτομα (Normal). Η μελέτη υποστηρίζεται από ένα σχολαστικά επιμελημένο μέγεθος δείγματος, που περιλαμβάνει 22 φυσιολογικά άτομα και 22 άτομα με διάγνωση mTBI.

Ως μεθοδολογικό εργαλείο χρησιμοποιείται το Amplitude Envelope Correlation (AEC). Στο πλαίσιο της ανάλυσης συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, το AEC αποτελεί μέθοδο εκτίμησης της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου με βάση τις διαμορφώσεις πλάτους της νευρικής δραστηριότητας.

Η εργασία χρησιμοποιεί τη μεθοδολογία Orthogonal Minimum Spanning Tree (OMST) για να περιορίσει ασήμαντες λειτουργικές συνδέσεις. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τη διατήρηση των σημαντικών συνδέσεων, μειώνοντας την πολυπλοκότητα, καθώς ελαττώνονται οι επιρροές από τυχαίες ή άσχετες συνδέσεις.

Βασική διαδικασία αυτής της εργασίας είναι η εκτίμηση της οργάνωσης δικτύου Small-World, που πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας την *κεντρικότητα κατάταξης σελίδας* (*PageRank centrality*) ανά κατηγορία (Normal και mTBI) και ανά ζώνες συχνότητων (δ , θ , α , β , γ_1 , γ_2). Αυτοί οι κόμβοι, οι οποίοι λειτουργούν ως κεντρικοί κόμβοι του δικτύου, υποβάλλονται σε στοχευμένες επιθέσεις, με στόχο τη μείωση της λειτουργικής ισχύος των συνδέσεών τους, κατά προκαθορισμένα ποσοστά 25% και 50%. Στη συνέχεια, συγκρίνονται με τις τυχαίες επιθέσεις που πραγματοποιούνται στο αρχικό δίκτυο, κατά τα ίδια προκαθορισμένα ποσοστά, ώστε να εξεταστεί η διαφορά στη καθολική αποδοτικότητα του δικτύου και την ανθεκτικότητα των εγκεφαλικών δικτύων σε κάθε περίπτωση.

Μέσω αυτού του ολοκληρωμένου μεθοδολογικού πλαισίου, η παρούσα έρευνα στοχεύει στην ανάδειξη των χαρακτηριστικών που διαχωρίζουν τις δύο κατηγορίες (Normal και mTBI) και στην ανάλυση των επιπτώσεων των επιθέσεων στη λειτουργικότητα του εγκεφάλου.

1.3. Δομή κεφαλαίων

Το Κεφάλαιο 2 "**Επιστημονικό Υπόβαθρο**", προσφέρει μια λεπτομερή ανάλυση των σύγχρονων γνώσεων και μεθόδων σχετικά με τη λειτουργία του εγκεφάλου. Ξεκινώντας με τη βασική κατανόηση της ανατομίας και της δραστηριότητας του εγκεφάλου, προχωρά στην επεξήγηση της ΜΕΓ και του mTBI. Εξετάζει, επίσης, τη λειτουργική συνδεσιμότητα και τη μέθοδο ανάλυσής της, τον εκτιμητή λειτουργικής συνδεσιμότητας AEC, καθώς και την τοπική και καθολική αποδοτικότητα.

Το Κεφάλαιο 3, με τίτλο "**Περιγραφή Μεθοδολογιών**," εστιάζει στις διαδικασίες και τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση δεδομένων εγκεφαλικής δραστηριότητας και τη δημιουργία λειτουργικών δικτύων. Ξεκινά με την προεπεξεργασία των εκτιμήσεων πηγών από ΜΕΓ, περιγράφοντας τα βήματα που απαιτούνται για το φιλτράρισμα της πληροφορίας. Στη συνέχεια, αναλύει τη μέθοδο OMST, καθώς και τις εκτιμήσεις των χαρακτηριστικών SW που αφορούν τα εγκεφαλικά δίκτυα. Τέλος, εξετάζονται οι επιθέσεις που μπορεί να επηρεάσουν το δίκτυο, παρέχοντας μια συνολική εικόνα της μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται.

Το επίκεντρο του Κεφαλαίου 4, με τίτλο "**Ανάλυση Αποτελεσμάτων**" είναι η παρουσίαση και η ανάλυση αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την χρήση των παραπάνω μεθόδων. Τα αποτελέσματα συγκρίνονται και ερμηνεύονται σε ευθυγράμμιση με τους ερευνητικούς στόχους. Τέλος, το κεφάλαιο εξηγεί τις επιπτώσεις των αποτελεσμάτων στο ευρύτερο πλαίσιο της ανάλυσης του δικτύου.

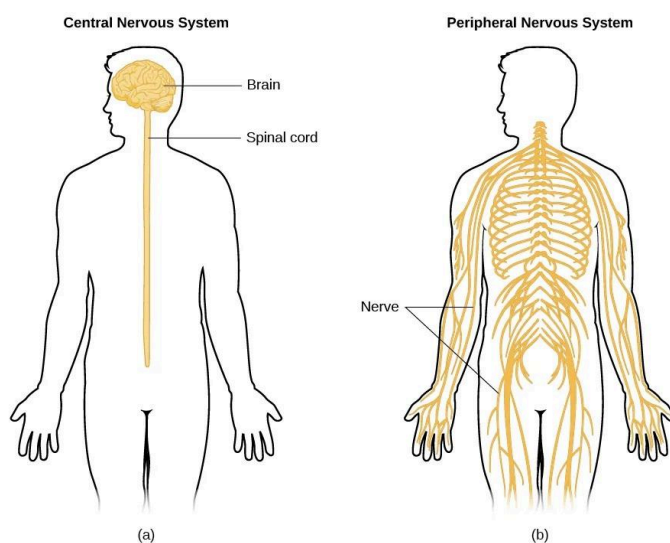
Το κεφάλαιο 5, με τίτλο "**Μελλοντικές Βελτιστοποιήσεις**" ασχολείται με τις επεκτάσεις, που μπορούν να γίνουν, με γνώμονα την παρούσα έρευνα, παραθέτοντας ερωτήματα και περιορισμούς που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Κεφάλαιο 2

Επιστημονικό Υπόβαθρο

2.1. Η γνώση του εγκεφάλου

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελεί το βασικότερο και μεγαλύτερο τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το νευρικό σύστημα του εγκεφάλου είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο που μεταδίδει πληροφορίες, οι οποίες απαιτούνται για τον έλεγχο των ενεργειών και των λειτουργιών του σώματος, μέσω διαφορετικών νευρικών ιστών. Μέσω της ερμηνείας των νευρικών ερεθισμάτων που παράγει αυτό το σύστημα επιτρέπει στο σώμα να κατανοεί και να ανταποκρίνεται στις αλλαγές του περιβάλλοντός του. Το νευρικό σύστημα μπορεί να χωριστεί σε δύο κύριες κατηγορίες με βάση την αρχιτεκτονική και τη λειτουργία:



Εικόνα 1. Το περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα από <https://pressbooks.openeducationalberta.ca/saitintropsychology/chapter/parts-of-the-nervous-system/>

και νωτιαία νεύρα.

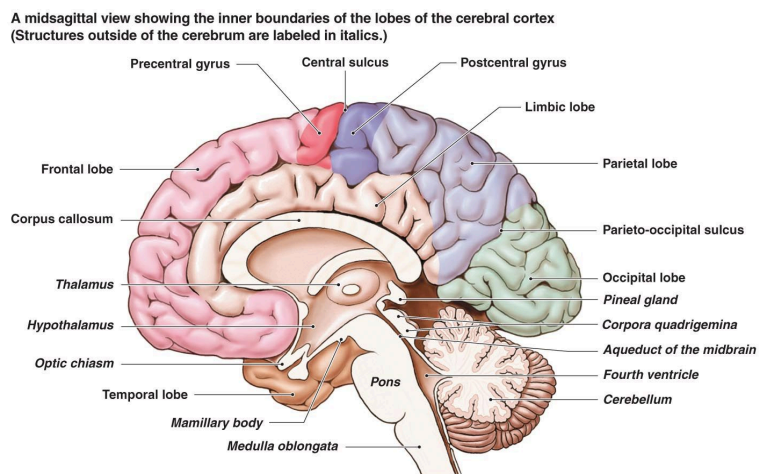
- Το *Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)*, που αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, οι οποίοι προστατεύονται από το κρανίο και τη σπονδυλική στήλη αντίστοιχα και αποτελούν τα κύρια κέντρα όπου γίνεται η διαπλοκή, η συσχέτιση και η ολοκλήρωση των νευρικών πληροφοριών.

- Το *Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ)*, το οποίο αποτελείται από τα εγκεφαλικά

Υπάρχουν πέντε τμήματα του εγκεφάλου που είναι ο τελικός εγκέφαλος με τα δύο ημισφαίρια, ο διάμεσος εγκέφαλος με τους οπτικούς θαλάμους, ο μέσος εγκέφαλος με το τετράδυμο και τα εγκεφαλικά σκέλη, ο οπίσθιος εγκέφαλος με τη γέφυρα και την παρεγκεφαλίδα και τέλος με τον έσχατο εγκέφαλο με τον προμήκη μυελό. Η διαίρεση του εγκεφάλου χωρίζεται σε τρία μέρη τα δύο ημισφαίρια, το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Ο τελικός εγκέφαλος είναι το μεγαλύτερο τμήμα του ΚΝΣ και αποτελείται από δύο ημισφαίρια, τους συνδέσμους των ημισφαιρίων και τις δύο πλάγιες κοιλίες. Το εξωτερικό τμήμα του εγκεφάλου, το οποίο είναι σημαντικό για τη μνήμη, την προσοχή, την αντίληψη και την επεξεργασία της γλώσσας, περιβάλλει αυτά τα ημισφαίρια και ονομάζεται φλοιός.

Παρατηρώντας τις σχισμές του φλοιού, κάθε ημισφαίριο αποτελείται από τέσσερις λοβούς:

- **Μετωπιαίος λοβός:**
βρίσκεται στο μπροστινό μέρος του εγκεφάλου και ελέγχει τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη, την προσοχή και τις κινητικές δεξιότητες.



Εικόνα 2. Η ανατομία του ανθρώπινου εγκεφάλου από <https://salienceneurorehab.com/brain>

- **Βρεγματικός λοβός:**
βρίσκεται πίσω από τον μετωπιαίο λοβό και είναι υπεύθυνος για την επεξεργασία και την ενσωμάτωση των αισθητηριακών ερεθισμάτων.
- **Κροταφικός λοβός:** εκτείνεται κατά μήκος της πλευράς του εγκεφάλου και είναι υπεύθυνος για τις αισθήσεις της όσφρησης και της γεύσης, την ακοή και τον σχηματισμό της μνήμης.
- **Ινιακός λοβός:** Βρίσκεται στο πίσω μέρος του εγκεφάλου και είναι υπεύθυνος για την οπτική επεξεργασία.

Το κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελείται από δύο κατηγορίες κυττάρων, τους νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα. Οι νευρώνες είναι τα βασικά κύτταρα του νευρικού συστήματος και μεταδίδουν το ερέθισμα με τη μορφή ηλεκτρικών παλμών.

Άλλα χαρακτηριστικά τους είναι ότι έχουν πολύ μεγάλο χρόνο ζωής, σταματούν να αυτοδιαϊρούνται από τη στιγμή που αρχίζουν να λειτουργούν στο νευρικό σύστημα και απαιτούν μεγάλη ποσότητα ενέργειας. Τα νευρογλοιακά κύτταρα έχουν υποστηρικτικό ρόλο και βοηθούν στη διατήρηση του περιβάλλοντος των νευρώνων.

2.2. Μαγνητοεγκεφαλογραφία

Η μαγνητοεγκεφαλογραφία (ΜΕΓ ή MEG) και η ηλεκτροεγκεφαλογραφία (ΗΕΓ ή EEG) είναι τεχνικές νευροαπεικόνισης, που προσφέρουν άμεσες μετρήσεις της δραστηριότητας του εγκεφάλου. Η ΜΕΓ είναι μια μη επεμβατική τεχνική που συνδυάζει εξαιρετική χρονική ανάλυση, επιτρέποντας την ανίχνευση νευρικών συμβάντων σε χιλιοστά του δευτερολέπτου και παράλληλα προσφέρει υψηλή χωρική ακρίβεια, εντοπίζοντας τις πηγές της νευρικής δραστηριότητας με ακρίβεια χιλιοστού. Αυτό είναι σημαντικό για την κατανόηση της εγκεφαλικής λειτουργίας και την ανίχνευση παθολογικών καταστάσεων (Leahy et al., 1998).



Εικόνα 3. Σύστημα καταγραφής ΜΕΓ από <https://www.radiologyinfo.org/en/info/meg>

Η μαγνητοεγκεφαλογραφία (ΜΕΓ) είναι μια μέθοδος που μετρά τα μαγνητικά πεδία τα οποία παράγονται από τη δραστηριότητα των νευρώνων του εγκεφάλου. Ο ασθενής τοποθετείται στην ειδική καρέκλα ώστε να παραμένει ακίνητος, και το κεφάλι του τοποθετείται μέσα σε ένα ειδικό κράνος, το οποίο περιέχει τις συσκευές καταγραφής. Η καταγραφή ΜΕΓ γίνεται χωρίς το κράνος να αγγίζει το κεφάλι του ασθενούς, διατηρώντας έτσι την ακεραιότητα του μαγνητικού πεδίου. Επίσης, αυτό το κράνος επιτρέπει την καταγραφή των σημάτων από πολλές περιοχές του εγκεφάλου με υψηλή ακρίβεια. Το μαγνητικό σήμα που καταγράφεται προκύπτει από τα ενδοκυτταρικά ρεύματα που δημιουργούνται από τη νευρική

διέγερση. Για την ακριβή μέτρηση των εγκεφαλικών σημάτων, η καταγραφή γίνεται σε μαγνητικά θωρακισμένα δωμάτια, κατασκευασμένα με ειδικά υλικά που αποτρέπουν εξωτερικά μαγνητικά πεδία. Τα θωρακισμένα δωμάτια εξασφαλίζουν ότι η καταγραφή είναι απαλλαγμένη από θορύβους που προέρχονται από ηλεκτρικές συσκευές ή μεταλλικά αντικείμενα. Αυτό είναι απαραίτητο για την αποφυγή παρεμβολών και τη διατήρηση της ποιότητας των δεδομένων ΜΕΓ.

Συνήθως, η ΜΕΓ συνδυάζεται με μαγνητική τομογραφία (MRI), σε μια διαδικασία που ονομάζεται απεικόνιση μαγνητικής πηγής (MSI). Ο συνδυασμός αυτών των δύο τεχνικών προσφέρει ταυτόχρονη ανατομική και λειτουργική απεικόνιση, παρέχοντας μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της εγκεφαλικής δραστηριότητας.

Η ΜΕΓ χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό επιληπτογενών ζωνών και όγκων, διευκολύνοντας τον προεγχειρητικό σχεδιασμό και τη βελτίωση των χειρουργικών επεμβάσεων. Παρακολουθεί την αποκατάσταση της εγκεφαλικής λειτουργίας μετά από εγκεφαλικά ή τραυματικές βλάβες και μελετά γνωστικές λειτουργίες, όπως η προσοχή και η μνήμη. Επίσης, συμβάλλει στη μελέτη νευροαναπτυξιακών διαταραχών, όπως ο αυτισμός και η ΔΕΠΥ, ανιχνεύοντας πρώιμες διαφοροποιήσεις. Συνολικά, αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την κατανόηση της εγκεφαλικής λειτουργίας και την ανάπτυξη νέων θεραπειών.

2.3. Η εγκεφαλική δραστηριότητα

Η εγκεφαλική δραστηριότητα και οι ηλεκτρομαγνητικές διαδικασίες της μπορούν να ανιχνευθούν από συσκευές ΜΕΓ και ΗΕΓ. Όταν οι νευρώνες ενεργοποιούνται, δημιουργούνται συναπτικά ρεύματα (synaptic currents) στους δένδριτες, τα οποία διαδίδονται μέσα από το σώμα και τον άξονα. Αυτά τα ρεύματα δημιουργούν ένα μαγνητικό πεδίο που μπορεί να μετρηθεί με συσκευές ΜΕΓ, καθώς και ένα ηλεκτρικό πεδίο στην επιφάνεια του κεφαλιού, μετρήσιμο με εξοπλισμό ΗΕΓ. Συνήθως, αυτά τα πεδία είναι κάτω από 100 Hz (Sanei και Chambers, 2007). Παρόλα αυτά, για να παραχθεί ένα αρκετά ισχυρό σήμα ώστε να καταγραφεί στο τριχωτό της κεφαλής, χρειάζεται η ταυτόχρονη ενεργοποίηση μεγάλων πληθυσμών νευρώνων (Sanei και Chambers, 2007).

Ο εγκεφαλικός φλοιός έχει την ικανότητα να παράγει ηλεκτρομαγνητική δραστηριότητα αυθόρμητα, η οποία αποτελείται από διάφορους ρυθμούς. Σημαντικό είναι ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο συγχρονισμός μεταξύ των κοντινών νευρώνων, τόσο αυξάνεται το πλάτος και μειώνεται η συχνότητα της δραστηριότητας που προκύπτει. Στους υγιείς ενήλικες, τα πλάτη και οι συχνότητες αυτών των σημάτων μεταβάλλονται ανάλογα με την κατάσταση, όπως η εγρήγορση ή ο ύπνος (Sanei και Chambers, 2007). Τα εγκεφαλικά κύματα χωρίζονται συνήθως σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητά τους: δ (0,5 Hz - 4 Hz), θ (4 Hz - 8 Hz), α (8 Hz - 13 Hz), β (13 Hz - 30 Hz) και γ (πάνω από 30 Hz).

- ❖ Τα κύματα δ (δ), τα οποία κυμαίνονται μεταξύ 0,5 Hz και 4 Hz, σχετίζονται κυρίως με τον βαθύ ύπνο, αν και μπορεί να παρατηρηθεί και σε καταστάσεις εγρήγορσης. Αυτή η δραστηριότητα ενδέχεται περιστασιακά να συγχέεται με σήματα που προέρχονται από τους μύες του λαιμού και της γνάθου (Sanei και Chambers, 2007)
- ❖ Τα κύματα θήτα (θ), τα οποία κυμαίνονται μεταξύ 4 και 8 Hz, συνδέονται με την “ασυνείδητη” πρόσβαση σε υλικό, τη δημιουργική έμπνευση και τον βαθύ διαλογισμό. Παιζουν κρίσιμο ρόλο στη βρεφική και παιδική ηλικία, ενώ η σημαντική δραστηριότητα θ σε ενήλικες μπορεί να σημαίνει ανωμαλίες (Sanei και Chambers, 2007).
- ❖ Τα κύματα άλφα (α), τα οποία κυμαίνονται στα 8 έως 13 Hz, εμφανίζονται κυρίως στο οπίσθιο μισό και την ινιακή περιοχή του εγκεφάλου. Τυπικά εκδηλώνονται ως ημιτονοειδή ή στρογγυλεμένα σήματα (Sanei and Chambers, 2007). Αυτός ο ρυθμός συνδέεται τόσο με τη χαλαρή- μη εστιασμένη- προσοχή όσο και με τη συγκέντρωση. Εμφανίζεται κυρίως όταν τα μάτια είναι κλειστά και έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι αντιπροσωπεύει ένα μοτίβο αναμονής ή σάρωσης που προέρχεται από οπτικές περιοχές του εγκεφάλου. Το άνοιγμα των ματιών, η αντιμετώπιση άγνωστων ήχων, το άγχος ή η προσοχή μειώνουν σημαντικά τη δραστηριότητα α (Sanei and Chambers, 2007).
- ❖ Τα κύματα βήτα (β), τα οποία κυμαίνονται μεταξύ 13 και 30 Hz, χαρακτηρίζουν την ενεργή σκέψη, την προσοχή και την επίλυση προβλημάτων στην κατάσταση εγρήγορσης (Sanei and Chambers, 2007). Συνήθως στις μετωπιαίες και κεντρικές

περιοχές των φυσιολογικών ενηλίκων, η β δραστηριότητα μπορεί επίσης να είναι αυξημένη γύρω από περιοχές όγκων (Sanei and Chambers, 2007).

- ❖ Τα κύματα γάμμα (γ), τα οποία είναι πάνω από 30 Hz, έχουν χαμηλό πλάτος και εμφανίζονται σπάνια. Η ανίχνευση αυτής της δραστηριότητας μπορεί να παρέχει επιβεβαίωση συγκεκριμένων εγκεφαλικών διαταραχών (Sanei and Chambers, 2007).

2.4. Ήπια κρανιοεγκεφαλική κάκωση

Οι ήπιες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (mTBI), αποτελούν την κυριότερη μορφή εγκεφαλικής βλάβης και ανήκει στο πιο ήπιο φάσμα των τραυματικών εγκεφαλικών κακώσεων (TBI). Χαρακτηρίζεται από παροδικές φυσιολογικές διαταραχές χωρίς τις μόνιμες νευρολογικές συνέπειες μιας διάσεισης (PCS). Οι μελετητές υποστηρίζουν ότι τυχόν γνωστικές ή συμπεριφορικές μεταβολές μετά τη PCS, εφόσον δεν υπάρχει μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα, δεν σημαίνουν μόνιμη νευροπαθολογία (Bigler, 2013). Αυτή η άποψη επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών με mTBI επιστρέφει στην προ-τραυματική κατάσταση, όπως μετράται από τις νευροψυχολογικές αξιολογήσεις.

Η επικρατούσα εξήγηση κλίνει προς τις παροδικές διαταραχές της νευρωνικής λειτουργίας, κάτι που εξηγείται με τα θετικά αποτελέσματα που παρατηρούνται σε μελέτες για το mTBI. Συνήθως, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν μια φευγαλέα μεταβολή της διανοητικής διαύγειας ή της συνείδησης, ακολουθούμενη από συμπτώματα μετά τη διάσειση (PCS)(Cassidy et al., 2004). Τέτοια συμπτώματα μπορεί να είναι πονοκέφαλοι, κόπωση και ζάλη, που εμφανίζονται αμέσως μετά τον τραυματισμό και διαρκούν για μερικές ημέρες (Boccaletti et al., 2006). Αν και η νόσηση συνήθως ανακάμπτει και το PCS μειώνεται εντός τριών μηνών για τους περισσότερους ασθενείς, έως και το ένα τέταρτο υπομένει επίμονο PCS, μακροχρόνιες βλάβες και περιστασιακά αναπηρία (Levin, 2009).

Ως εκ τούτου, ο ακριβής προσδιορισμός των μεταβολών, που προκαλούνται από mTBI, καθίσταται επιτακτική ανάγκη. Διάφορες γνωστικές λειτουργίες επηρεάζονται από το mTBI, όπως η προσοχή (De Monte et al., 2006- Vanderploeg et al., 2005), η μνήμη εργασίας (Vanderploeg et al., 2005), η επεισοδιακή μνήμη (Tsirka et al., 2011), η λεκτική μάθηση (De Monte et al., 2006- Ruff et al., 1989) και η οπτική μνήμη (Levin et al., 1987- Raskin, 2000- Ruff et al., 1989).

Οι συμβατικές μέθοδοι νευροαπεικόνισης, όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η αξονική τομογραφία (CT), έχουν περιορισμένη ευαισθησία στην ανίχνευση των φυσιολογικών αλλαγών που προκαλούνται από mTBI (Bigler and Orrison, 2004- Johnston et al., 2001- Kirkwood et al., 2006). Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις έχουν αποκαλύψει ότι ένα υποσύνολο ασθενών με mTBI παρουσιάζει κάτι περισσότερο από παροδικές φυσιολογικές διαταραχές, παρουσιάζοντας αναγνωρίσιμη νευροπαθολογία (Bigler and Maxwell, 2012- Kasahara et al., 2012- Kim et al., 2013- Lewine et al., 2007- Lipton et al., 2012- Matthews et al., 2012- Wada et al., 2012).

2.5. Λειτουργική συνδεσιμότητα

Οι έρευνες που ασχολούνται με τον ανθρώπινο εγκέφαλο, συμπεραίνουν ότι ο ανθρώπινος εγκεφαλικός φλοιός αποτελείται από κατανεμημένα δίκτυα νευρώνων που συνδέονται μεταξύ τους, σχηματίζοντας ένα εκτεταμένο φλοιώδες κύκλωμα που μοιάζει με διάταξη «ιστού» (Varela et al. 2001- Boccaletti et al. 2006- Schnitzler and Gross 2005- Carter, Shulman, and Corbetta 2012). Σε αυτό το πλαίσιο, οι συνδέσεις συνήθως χαρακτηρίζονται ως δομικές ή λειτουργικές. Σε αυτή την εργασία, η έμφαση θα δοθεί στις λειτουργικές συνδέσεις.

2.5.1. Ορισμός

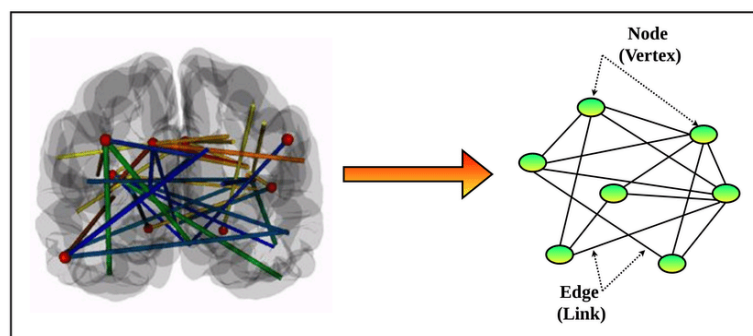
Η λειτουργική συνδεσιμότητα αναφέρεται στις στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ χωρικά διακριτών νευροφυσιολογικών περιοχών στον εγκέφαλο. Σε αντίθεση με τη δομική συνδεσιμότητα, που περιγράφει τις ανατομικές συνδέσεις μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών, η λειτουργική συνδεσιμότητα εστιάζει στις δυναμικές αλληλεπιδράσεις που εκτυλίσσονται με την πάροδο του χρόνου. Προσφέρει μια ποσοτική εκτίμηση της συνενεργοποίησης ή της συνδιακύμανσης της νευρωνικής δραστηριότητας ανάμεσα σε ξεχωριστές περιοχές του εγκεφάλου, παρέχοντας μια στατιστική εικόνα του τρόπου με τον οποίο αυτές οι περιοχές συνδέονται λειτουργικά. Η λειτουργική συνδεσιμότητα είναι θεμελιώδης για την κατασκευή και ανάλυση εγκεφαλικών δικτύων, βοηθώντας τους ερευνητές να κατανοήσουν τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις των νευρωνικών κυκλωμάτων και τον ρόλο τους στις γνωστικές λειτουργίες και τα αποτελέσματα της συμπεριφοράς.

2.5.2. Γράφοι λειτουργικής συνδεσιμότητας

Η λειτουργική συνδεσιμότητα χρησιμεύει ως η βασική λειτουργία για τη δημιουργία δικτύων εγκεφάλου. Οι κόμβοι των δικτύων εγκεφάλου αντιπροσωπεύουν διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου και οι ακμές αντιπροσωπεύουν λειτουργικές συνδέσεις μεταξύ αυτών των περιοχών.

Οι γράφοι λειτουργικής συνδεσιμότητας (Functional Connectivity Graphs - FCGs) είναι ισχυρά εργαλεία στον τομέα της νευροεπιστήμης και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργική οργάνωση και τη δυναμική του εγκεφάλου. Όταν λαμβάνονται από εκτιμήσεις πηγών MEG, βοηθούν τους ερευνητές να δουν πώς επικοινωνούν διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια διαφορετικών γνωστικών διεργασιών και επίσης σε διάφορες καταστάσεις, όπως φυσιολογικούς εγκεφάλους ή mTBI. Ένας γράφος που βασίζεται στη λειτουργική συνδεσιμότητα, μπορεί να μας βοηθήσει να αναπαραστήσουμε τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου από εκτιμήσεις πηγών από MEG. Δείχνει πόσο καλά τα μοτίβα δραστηριότητας σε μια περιοχή συσχετίζονται ή συνάδουν με αυτά σε μια άλλη περιοχή. Αυτή η μέθοδος είναι σημαντική, διότι επιτρέπει την αποκάλυψη της αρχιτεκτονικής δικτύου του εγκεφάλου που είναι καθοριστικής σημασίας για τη μελέτη των τυπικών γνωστικών λειτουργιών αλλά και νευρολογικών διαταραχών.

Οι μη κατευθυνόμενοι γράφοι αναγνωρίζονται ως ένα θεμελιώδες εργαλείο στην ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, παρέχοντας ένα μαθηματικό πλαίσιο για την απεικόνιση και κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαρθρωτικών και λειτουργικών περιοχών του εγκεφάλου.



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση μη κατευθυνόμενου γραφου πολύπλοκων δικτύων στον εγκέφαλο από https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-unweighted-undirected-graph-of-complex-networks-in-brain-Nodes_fig1_323712576

Στους μη κατευθυνόμενους γράφους, οι κόμβοι (*vertices*) αναπαριστούν συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές, ενώ οι ακμές (*edges*) δηλώνουν τις συνδέσεις μεταξύ αυτών των περιοχών, χωρίς κατεύθυνση (Εικόνα 4), υποδεικνύοντας τη συμμετρική φύση των αλληλεπιδράσεων (Rubinov & Sporns, 2010).

Οι FCGs μπορούν να διακριθούν σε δυναμικούς και στατικούς, ανάλογα με το εάν εξετάζουν τις μεταβαλλόμενες συνδέσεις του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια του χρόνου ή μια συνολική εκτίμηση της συνδεσιμότητας για μια δεδομένη χρονική περίοδο. Οι στατικοί γράφοι (*statics graphs*) αναπαριστούν τις σχέσεις και τις συνδέσεις σε μια χρονικά σταθερή κατάσταση, χωρίς να επηρεάζονται από δυναμικές αλλαγές στο χρόνο (Bassett & Bullmore, 2006). Αυτό σημαίνει ότι οι κόμβοι και οι ακμές παραμένουν σταθεροί κατά τη διάρκεια της ανάλυσης, επιτρέποντας τη μελέτη των σχέσεων σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο ή κατάσταση.

Η χρήση μη κατευθυνόμενων και στατικών γραφών αποδείχθηκε αποτελεσματική για την αναπαράσταση της λειτουργικής συνδεσιμότητας, καθώς προσφέρει μια απλή και σαφή εικόνα για τις αμοιβαίες σχέσεις μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, καθώς και στη συνολική δομή της συνδεσιμότητας (Wang et al., 2015).

2.6. Πολυεπίπεδοι και πολυσυχνотικοί γράφοι

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί προηγμένες αναλυτικές τεχνικές όπως πολυστρωματικοί και πολυσυχνотικοί γράφοι για τη έρευνα των εγκεφαλικών δικτύων. Αυτές οι προσεγγίσεις παρέχουν βαθύτερες γνώσεις σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου και τη λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου.

Οι πολυστρωματικοί γράφοι (*multi-layer graphs*), στην ανάλυση εκτιμήσεων πηγών από ΜΕΓ, αντιπροσωπεύουν δίκτυα εγκεφάλου, όπου κάθε στρώμα αντιστοιχεί σε διαφορετική ζώνη συχνότητας ή γνωστική κατάσταση. Αυτή η προηγμένη αναπαράσταση καταγράφει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου σε διάφορες ζώνες συχνότητας, επιτρέποντας στους ερευνητές να μελετήσουν πώς αλληλεπιδρούν και συγχρονίζονται διαφορετικά εγκεφαλικά δίκτυα κατά τη διάρκεια γνωστικών διεργασιών ή διαφορετικών καταστάσεων. Η κατασκευή πολυστρωματικών γραφών περιλαμβάνει την ενσωμάτωση πληροφοριών από πολλαπλές εγγραφές εκτιμήσεων πηγών από ΜΕΓ που

λαμβάνονται, είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά, κάτω από διαφορετικές πειραματικές συνθήκες. Αναλύοντας αυτούς πολυστρωματικούς γράφους, οι ερευνητές μπορούν να αποκαλύψουν την ιεραρχική οργάνωση και τη λειτουργική ολοκλήρωση του εγκεφάλου σε διαφορετικές ζώνες συχνότητων. Αυτή η προσέγγιση παρέχει μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για το πώς τα διαφορετικά επίπεδα νευρικής δραστηριότητας συμβάλλουν στις γνωστικές διαδικασίες.

Οι πολυσυχνотικοί γράφοι (multi-frequency graphs) επικεντρώνονται στην ανάλυση των δικτύων του εγκεφάλου σε μεμονωμένες ζώνες συχνότητων. Δημιουργώντας γράφους διαφορετικών ζωνών συχνότητων, γίνεται ευκολότερη η ανάλυση για τα μοτίβα συνδεσιμότητας σε συγκεκριμένες ζώνες και τη σχέση τους με γνωστικές διαδικασίες, εγκεφαλικές διαταραχές ή αναπτυξιακά στάδια.

Η μελέτη των δικτύων εγκεφάλου που χρησιμοποιούν εκτιμήσεις πηγών από ΜΕΓ και θεωρία γράφων έχει αποκτήσει σημαντική προσοχή από τη γνωστική νευροεπιστήμη. Οι ερευνητές χρησιμοποιούν αυτές τις τεχνικές για να διερευνήσουν τη λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου και τις μεταβολές του τόσο στους υγιείς όσο και στους ασθενείς.

2.7. Εκτιμητής λειτουργικής συνδεσιμότητας

Οι εκτιμητές λειτουργικής συνδεσιμότητας είναι απαραίτητοι για την κατανόηση του δικτύου λειτουργικών συνδέσεων στον εγκέφαλο. Οι εκτιμητές αυτοί αξιολογούν την ένταση και τα χαρακτηριστικά των συνδέσεων μεταξύ διαφόρων ομάδων νευρώνων, προσφέροντας κατανόηση της λειτουργικής δομής του εγκεφάλου. Μεταξύ των πολυάριθμων εκτιμητών που υπάρχουν, σε αυτή την εργασία θα ασχοληθούμε με το Amplitude Envelope Correlation (AEC).

Η Amplitude Envelope Correlation (AEC), ή στα ελληνικά συσχέτιση περιβάλλουσας πλάτους, αξιολογεί τη σχέση μεταξύ των περιβαλλουσών πλάτους δύο σημάτων. Τα σήματα φιλτράρονται συνήθως σε διακριτές περιοχές συχνότητων για να αναλυθούν οι μεταβολές του πλάτους. Η AEC επικεντρώνεται στις μεταβολές του πλάτους, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανάλυση δικτύων που περιλαμβάνουν μεταβολές ισχύος. Αυτή η προσέγγιση έχει υποστηριχθεί από έρευνες όπως αυτές των Brookes et al. (2011) και Hipp et al. (2012).

Ο πίνακας γειτνίασης χρησιμοποιώντας AEC δίνεται από τον τύπο:

$$A_{XY}^{AEC} = \left| \frac{\sum t(x(t)-\tilde{x})(y(t)-\tilde{y})}{\sum t(x(t)-\tilde{x})^2 \sum t(y(t)-\tilde{y})^2} \right|$$

όπως η συσχέτιση Pearson, αλλά τα x και y είναι τα πλάτη των αντίστοιχων σημάτων που υπολογίζονται χρησιμοποιώντας

$$amp(t) = \sqrt{x^2(t) + \tilde{x}^2(t)}, \text{ όπου } \tilde{x} \text{ είναι η μέση τιμή του ΜΕΓ του σήματος } x.$$

Η κατανόηση και η εφαρμογή του εκτιμητή AEC παρέχει βαθύτερη γνώση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, συμβάλλοντας στην αποσαφήνιση των μηχανισμών που διέπουν τις αλληλεπιδράσεις και στην κατανόηση των διεργασιών διαφόρων εγκεφαλικών καταστάσεων και παθήσεων.

2.8. Καθολική και τοπική αποδοτικότητα

Τα φιλτραρισμένα FCGs χαρακτηρίστηκαν με βάση τις γνωστές τοπολογικές μετρήσεις της καθολικής και τοπικής αποδοτικότητας, οι οποίες έχουν καθιερωθεί για σταθμισμένους γράφους και ορίζονται παρακάτω, με το N να αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό κόμβων στο δίκτυο.

Η καθολική αποδοτικότητα (*global efficiency-GE*) για ένα δίκτυο W με $N \times N$ κόμβους-περιοχές είναι το αντίστροφο του αρμονικού μέσου όρου του μήκους της συντομότερης διαδρομής μεταξύ κάθε ζεύγους κόμβων και αντικατοπτρίζει τη καθολική αποδοτικότητα της παράλληλης μεταφοράς πληροφοριών στο δίκτυο (Achard and Bullmore, 2007- Latora and Marchiori, 2001).

$$GE = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij})^{-1}}{N-1}$$

Η τοπική αποδοτικότητα (*local efficiency-LE*) νοείται ως ένα μέτρο ανοχής σφάλματος του δικτύου, καθώς δείχνει πόσο καλά οι υπο-γράφοι ανταλλάσσουν πληροφορίες όταν ένας συγκεκριμένος κόμβος εξαλείφεται (Achard and Bullmore, 2007). Συγκεκριμένα, σε κάθε κόμβο ανατίθεται το συντομότερο μήκος διαδρομής εντός του υπογράφου του G_i

$$LE = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} nodal_{LE_i} = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in G_i, j,h \neq i} (d_{jh})^{-1}}{k_i(k_i-1)}$$

όπου το k_i αντιστοιχεί στον συνολικό αριθμό των χωρικών γειτόνων του i -οστού κόμβου, ενώ το d δηλώνει το μήκος της συντομότερης διαδρομής.

Μια αναπαράσταση χαμηλής διάστασης χρησιμοποιήθηκε για να οπτικοποιηθούν πιθανές διαφορές μεταξύ των ατόμων ελέγχου και των ατόμων με ήπια τραυματική εγκεφαλική βλάβη (mTBI). Πρώτα, οι τιμές GE και LE εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας την απόσταση

Minkowski: $d_{st} = \sqrt[p]{\sum_{j=1}^N |X_{sj} - X_{tj}|^p}$

όπου p είναι μια θετική σταθερά.

Κεφάλαιο 3

Περιγραφή Μεθοδολογιών

3.1. Προεπεξεργασία δεδομένων και κατασκευή δικτύου

Σε αυτό το κεφάλαιο, εμβαθύνουμε στα κρίσιμα αρχικά βήματα της προεπεξεργασίας δεδομένων και της κατασκευής δικτύων, θέτοντας τις βάσεις για τις μετέπειτα αναλύσεις της λειτουργικής συνδεσιμότητας (FC) στα δίκτυα του εγκεφάλου. Ξεκινάμε περιγράφοντας τις τεχνικές προεπεξεργασίας που είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της ποιότητας και της αξιοπιστίας των δεδομένων.

3.2.Υποκείμενα και χαρακτηριστικά δεδομένων

Στην παρούσα έρευνα συμμετείχαν 22 δεξιόχειρες υγιείς συμμετέχοντες (Normal) (μέση ηλικία $29,25 \pm 9,1$ έτη) καθώς και 22 δεξιόχειρες με ήπιες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (mTBI) (μέση ηλικία $29,33 \pm 9,2$ έτη). Έγγραφη συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους συμμετέχοντες. Ειδικευμένοι κλινικοί ιατροί εξέτασαν και παρείχαν όλες τις σχετικές κλινικές λεπτομέρειες, οι οποίες συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Η ομάδα ελέγχου, που προήλθε από το αποθετήριο κανονιστικών δεδομένων του UTHSC-Houston, επιλέχθηκε ειδικά για να ταιριάζει με την ηλικία της ομάδας mTBI και δεν είχε ιστορικό τραυματισμών κεφαλής, σημαντικών οδοντιατρικών επεμβάσεων, κατάχρησης ουσιών, νευρολογικών ή ψυχιατρικών παθήσεων ή ασύμβατων εμφυτευμάτων για ΜΕΓ. Η μελέτη εγκρίθηκε από τα θεσμικά συμβούλια αξιολόγησης και τηρήθηκαν οι κατευθυντήριες γραμμές HIPAA.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία του υποκειμένου για την τρέχουσα ομάδα mTBI.

Subject	Age at injury	Gender	Auto Pedestrian - frontal	Auto Pedestrian - frontal Type	Auto Pedestrian - frontal_Location
1	21.7	M	Auto Pedestrian	Laceration - no sutures	Head
2	42.0	M	Motor Vehicle	Abrasion	Head
3	22.1	M	Motor Vehicle	Tenderness	Head
4	43.1	M	Motor Vehicle	Tenderness	Head
5	34.6	M	Fall Raised Surface	Abrasion	Head
6	42.3	F	Assault	Bruising	Head
7	20.3	M	Motor Vehicle	Bruising	Head
8	24.0	F	ATV	Laceration - no sutures	Head
9	24.9	M	Sports-related	Laceration - with sutures	Head
10	24.4	F	Motor Vehicle	Bruising	Head/Face
11	43.7	F	Motor Vehicle	Tenderness	Head
12	36.3	M	Blow to Head	Tenderness	Head
13	49.1	M	Motorcycle	Contusion	Head
14	43.3	F	Fall Standing	Laceration - no sutures	Head
15	23.3	F	Fall Standing	Laceration - with sutures	Head
16	33.4	M	Fall Raised Surface	Laceration - no sutures	Head
17	27.3	M	Auto Pedestrian	Tenderness	Head/Face
18	49.8	F	Fall Moving Object	Laceration - with sutures	Head
19	25.3	M	Fall	Abrasion	Head
20	27.7	M	Fall Moving Object	Abrasion	Head
21	20.5	M	Motor Vehicle	Bruising	Head

22	27.0	F	Auto Pedestrian	Bruising	Head
----	------	---	-----------------	----------	------

Η δεύτερη στήλη δείχνει την ηλικία κατά τον τραυματισμό του ατόμου. Η τρίτη στήλη παρουσιάζει το φύλλο. Η τέταρτη στήλη παρουσιάζει τον τρόπο του τραυματισμού. Η πέμπτη στήλη υποδεικνύει τον τύπο του τραυματισμού. Η έκτη στήλη δείχνει το μέρος του σώματος του τραυματισμού.

Οι συμμετέχοντες του mTBI προσλήφθηκαν από τρία κέντρα τραυμάτων στην ευρύτερη περιοχή του Χιούστον, στο πλαίσιο μιας ευρύτερης μελέτης (Zouridakis et al., 2012). Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες σε προηγούμενες δημοσιεύσεις (Zouridakis et al., 2012- Dimitriadis et al., 2015- Antonakakis et al., 2016- Antonakakis et al., 2018). Οι ασθενείς με mTBI χαρακτηρίστηκαν σύμφωνα με τα πρότυπα που έχουν τεθεί από το Αμερικανικό Συνέδριο Ιατρικής Αποκατάστασης (Kay et al., 1993) και το Υπουργείο Άμυνας (Assistant Secretary, 2007).

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν με τη χρήση συστήματος Magnes WH3600 με 248 αξονικά γραδιομέτρα (4D Neuroimaging Inc., San Diego, CA). Η καταγραφή διήρκεσε 10 λεπτά με ρυθμό δειγματοληψίας 1.017,25Hz, με ζωνοπερατό φίλτρο (Bandpass Filter) μεταξύ 0,1 και 200 Hz για την ελαχιστοποίηση του θορύβου. Δεν καταγράφηκε ξεχωριστή δραστηριότητα των ματιών ή της καρδιάς. Οι συμμετέχοντες κείτονταν σε ύπτια θέση με τα μάτια τους κλειστά κατά τη διάρκεια της συλλογής δεδομένων. Μετά την αφαίρεση της δραστηριότητας που μολύνθηκε από τεχνητά παράσιτα (Dimitriadis et al., 2015) και τη μετατροπή των δεδομένων σε προσεγγίσεις πεδίου επίπεδου βαθμωτού πεδίου με τη χρήση του Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011), περίπου 5 λεπτά καθαρών δεδομένων διατηρήθηκαν για την επακόλουθη ανάλυση.

3.2.1. Προεπεξεργασία ΜΕΓ και ανάλυση πηγών

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, η προεπεξεργασία των σημάτων ΜΕΓ προσαρμόστηκε από υπάρχουσες ερευνητικές μεθοδολογίες (Antonakakis et al., 2020). Η ελαχιστοποίηση των αντικειμένων επιτεύχθηκε μέσω διαφόρων τεχνικών, συμπεριλαμβανομένης της παρεμβολής καναλιού για τη διόρθωση της ελαττωματικής δραστηριότητας του καναλιού, του ψηφιακού φιλτραρίσματος για τη διατήρηση των

κρίσιμων συνιστωσών συχνότητας και της αφαίρεσης του λευκού θορύβου. Επιπλέον, τα οφθαλμικά και τα καρδιακά τεχνητά παράσιτα εξαλείφθηκαν με τη χρήση αλγορίθμων ανάλυσης ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA).

Για την ανάλυση των νευρικών πηγών, η μελέτη χρησιμοποίησε διαμόρφωση δέσμης (atlas-based beamforming) για τη διερεύνηση διαφόρων ζωνών συχνότητων. Οι ανατομικές περιοχές της μαγνητικής τομογραφίας τμηματοποιήθηκαν σε 90 διακριτές περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας τον άτλα *Automated Anatomical Labeling* (AAL) ως αναφορά. Χρησιμοποιήθηκε ένα σφαιρικό μοντέλο κεφαλής που περιλαμβάνει 5.061 πηγές, ώστε να περιέχει ολόκληρο τον εγκεφαλικό ιστό. Στη συνέχεια, οι ερευνητές ανακατασκεύασαν τη δραστηριότητα των πηγών MEG χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Linearly Constrained Minimum Norm Variance (LCMV).

Με αυτόν τον τρόπο, η ανάλυση των δεδομένων επικεντρώνεται σε 90 χαρακτηριστικά σήματα, που αντιπροσωπεύουν τη συνολική δραστηριότητα των αντίστοιχων ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου, διευκολύνοντας τη σύγκριση και τη στατιστική ανάλυση μεταξύ των διαφόρων ζωνών συχνότητων και καταστάσεων.

3.3. Πίνακες γειτνίασης και φιλτράρισμα

Η προεπεξεργασία δεδομένων περιλαμβάνει την εξαγωγή σχετικών χαρακτηριστικών και την εφαρμογή φίλτρων ζώνης διέλευσης για την απομόνωση ζωνών συχνότητων που ενδιαφέρουν. Αρχικά, οι εκτιμήσεις πηγών από MEG, για κάθε συμμετέχοντα, διαχωρίστηκαν στις στοχευμένες ζώνες συχνότητων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων σημάτων που αντιστοιχούν σε κάθε εύρος συχνότητων: δέλτα (δ , 0,5-4Hz), θήτα (θ , 4-8Hz), άλφα (α , 8-13Hz), βήτα (β , 13-30Hz), γάμμα1 (γ_1 , 30-55Hz) και γάμμα2 (γ_2 , 55-90Hz).

Το φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα φίλτρο διέλευσης ζώνης Butterworth και εφαρμόστηκε στα προ-επεξεργασμένα σήματα πηγών MEG για την απόκτηση των πιο χρήσιμων πληροφοριών για κάθε ζώνη και για κάθε άτομο. Ο μετασχηματισμός *Hilbert* χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του αναλυτικού σήματος των φιλτραρισμένων δεδομένων πηγών MEG. Αυτός ο μετασχηματισμός παρέχει τις στιγμιαίες πληροφορίες πλάτους και φάσης του σήματος, επιτρέποντας την εξαγωγή των περιβαλλουσών πλάτους. Ο

κώδικας που δημιουργήθηκε, εκτελεί σύνθετες αναλύσεις σε δεδομένα απεικόνισης εγκεφάλου για να διερευνήσει τη λειτουργική συνδεσιμότητα, τα μοτίβα συγχρονισμού και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συχνοτήτων σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου.

Μετά τη διαδικασία φιλτραρίσματος, προχωρήσαμε στη δημιουργία γράφων λειτουργικής συνδεσιμότητας. Οι γράφοι λειτουργικής συνδεσιμότητας, στην πραγματικότητα, αναπαρίστανται ως πίνακες γειτνίασης. Ένας πίνακας γειτνίασης $A = \{w_{ij}\}$ μπορεί να δημιουργηθεί για να αποθηκεύσει τους συντελεστές συνδεσιμότητας μεταξύ κάθε ζεύγους περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs). Σε αυτόν τον πίνακα $N \times N$, το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό των ROI και το w_{ij} δηλώνει τον συντελεστή συνδεσιμότητας ή το βάρος της σύνδεσης μεταξύ των ROI i και ROI j .

Οι πίνακες αυτοί δημιουργήθηκαν για κάθε ζώνη συχνοτήτων - δ , θ , α , β , γ_1 και γ_2 - και για τον εκτιμητή λειτουργικής συνδεσιμότητας, AEC. Αυτό επιτεύχθηκε με την εφαρμογή των αντίστοιχων υπολογιστικών τύπων του εκτιμητή AEC στα ζεύγη των φιλτραρισμένων σημάτων για κάθε συμμετέχοντα. Τα διαγώνια στοιχεία κάθε πίνακα έχουν οριστεί στο 0, ώστε να αποκλείονται οι αυτοσυνδέσεις και να εστιάζουμε μόνο στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών σημάτων.

Η AEC επιλέχθηκε για σύγκριση, καθώς έχει αποδειχθεί ότι δίνει τα πιο συνεπή αποτελέσματα μεταξύ των συμμετεχόντων (Colclough et al., 2016). Αυτή η μέθοδος ήταν επομένως το κατάλληλο σημείο αναφοράς για τη σύγκριση του αριθμού των ισχυρών συνδέσεων που εντοπίστηκαν.

3.4. Φιλτράρισμα ακμών

Κατανοούμε εύκολα, ότι με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να δημιουργηθούν σύνδεσμοι που είναι ψευδείς και είναι αποτέλεσμα του θορύβου στα εγκεφαλικά σήματα. Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, εφαρμόσαμε μια τεχνική φιλτραρίσματος ακμών που ονομάζεται *Orthogonal Minimum Spanning Trees (OMST)*.

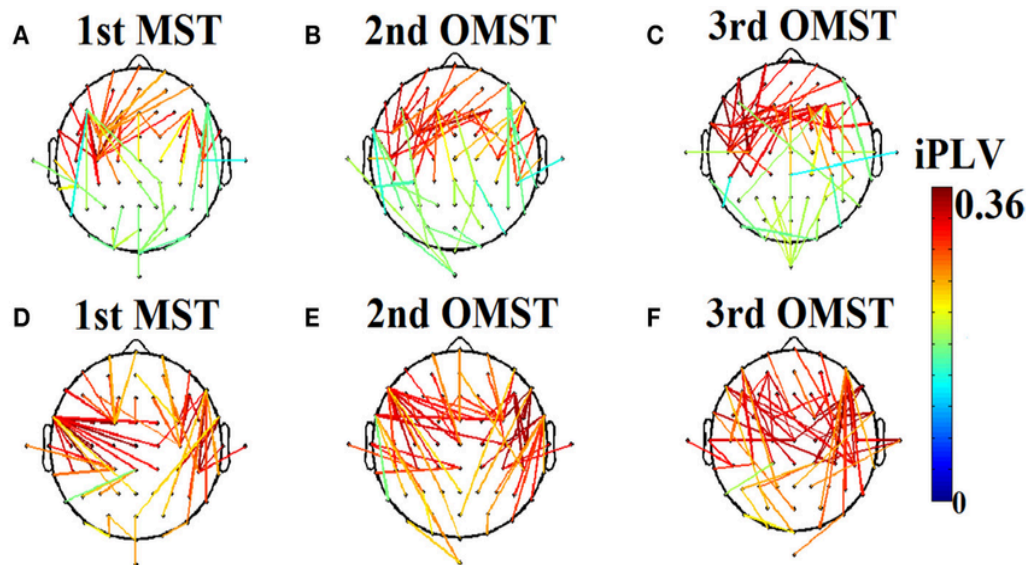
Τα *OMST* είναι μια επέκταση της προσέγγισης *Minimum Spanning Tree (MST)*, σχεδιασμένη να προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη δειγματοληψία των δικτύων του

εγκεφάλου. Ενώ τα MSTs παρέχουν μια αμερόληπτη μέθοδο για την απόκτηση αξιόπιστων μετρικών του δικτύου (Tewarie et al., 2014), μπορεί να είναι πολύ αραιά για μεγάλα δίκτυα εγκεφάλου, αποτυγχάνοντας ενδεχομένως να αποτυπώσουν την πραγματική τοπολογία και μειώνοντας τη διακριτή ικανότητα μεταξύ ομάδων (Dimitriadis et al., 2015- Antonakakis et al., 2016- Supekar et al., 2008- Brier et al., 2013- Khazaei et al., 2017).

Τα OMST αντιμετωπίζουν αυτόν τον περιορισμό με την κατασκευή πολλαπλών MST που είναι ορθογώνια μεταξύ τους, δηλαδή δεν έχουν κοινές ακμές. Η διαδικασία ξεκινά με ένα αρχικό MST που συνδέει όλους τους N κόμβους χρησιμοποιώντας $N-1$ ακμές. Αυτές οι ακμές στη συνέχεια μηδενίζονται και κατασκευάζεται ένα δεύτερο MST που είναι ορθογώνιο προς το πρώτο. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται, δημιουργώντας κάθε φορά ένα νέο MST που είναι ορθογώνιο σε όλα τα προηγούμενα MST. Γενικά, ένα m -MST θα είναι ορθογώνιο προς τα $(m-1)$ προηγούμενα MST και θα έχει ακριβώς $m \times (N-1)$ ακμές (Song et al., 2015).

Ο υπολογιστικός χρόνος για αυτή τη μέθοδο είναι $O(m \times (N + E) \times \log V)$. Οι OMST διατηρούν τα πλεονεκτήματα των MST, όπως η σύνδεση ολόκληρου του δικτύου με ελάχιστο κόστος χωρίς την εισαγωγή κύκλων, ενώ παρέχουν μια πιο πλούσια, πιο διαφοροποιημένη αναπαράσταση της τοπολογίας του δικτύου.

Η υλοποίηση που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα έρευνα ήταν παρόμοια με αυτή που χρησιμοποίησε ο Δημητριάδης στη δημοσίευσή του (Dimitriadis, Salis, Tarnanas and Linden, 2017). Το φιλτράρισμα των ακμών επιβλήθηκε μετά τη δημιουργία των δικτύων του εγκεφάλου, ώστε να εξαλειφθούν όσο το δυνατόν λιγότερες σημαντικές πληροφορίες.



Μια εφαρμογή του *Orthogonal Minimal Spanning Tree (OMST)* που εφαρμόζεται σε ένα στατικό λειτουργικό γράφημα συνδεσιμότητας (FCG) από ζώνες συχνότητων δ κατά την κατάσταση ανοιχτών ματιών (A-C) και κατάστασης κλειστών ματιών (D-F). <https://www.researchgate.net/figure/An-app>

Ουσιαστικά, κατά την εφαρμογή του φιλτραρίσματος ακμών μέσω του OMST, οι προκύπτοντες πίνακες γειτνίασης περιέχουν λιγότερες λεπτομέρειες, αλλά διατηρούν τις πιο ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των σημάτων. Η μέθοδος φιλτραρίσματος OMST εστιάζει στη διατήρηση των ισχυρότερων συνδέσεων μεταξύ των φιλτραρισμένων σημάτων, μια διαδικασία που πραγματοποιείται επαναληπτικά (στην προκειμένη περίπτωση 15 φορές).

3.5. Εκτιμητής Small-world

Το μοντέλο δικτύου μικρού κόσμου (Small-World, SW) είναι μια από τις πιο ευρέως παρατηρούμενες οργανωτικές δομές στα δίκτυα του εγκεφάλου και προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Watts και Strogatz το 1998. Χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό δύο βασικών στοιχείων: υψηλή ομαδοποίηση και μικρά μήκη διαδρομής. Αυτά τα χαρακτηριστικά επιτρέπουν τόσο την τοπική αποδοτικότητα όσο και την καθολική ενοποίηση της πληροφορίας.

Σε ένα δίκτυο μικρού κόσμου, οι κόμβοι που είναι συνδεδεμένοι μεταξύ τους τείνουν να έχουν πολλούς κοινούς γείτονες, υποδηλώνοντας έναν υψηλό συντελεστή ομαδοποίησης.

Παράλληλα, ο μέσος αριθμός βημάτων που απαιτούνται για να φτάσει κάποιος από έναν κόμβο σε οποιονδήποτε άλλο (δηλαδή το μικρό μήκος διαδρομής) παραμένει χαμηλός, ακόμη και σε μεγάλα δίκτυα. Αυτός ο μοναδικός συνδυασμός επιτρέπει την αποτελεσματική μεταφορά πληροφορίας τόσο εντός τοπικών ομάδων όσο και σε ολόκληρο το δίκτυο (Watts & Strogatz, 1998; Palva & Palva, 2011).

Στο πλαίσιο του εγκεφάλου, το μοντέλο SW έχει παρατηρηθεί μέσω διαφόρων μεθόδων νευροαπεικόνισης, όπως το fMRI, το EEG και το MEG (Palva & Palva, 2011; Dimitriadis et al., 2015). Τα εγκεφαλικά δίκτυα εμφανίζουν τις ιδιότητες μικρού κόσμου που είναι απαραίτητες για την αποτελεσματική γνωστική λειτουργία. Η υψηλή ομαδοποίηση επιτρέπει την εξειδικευμένη επεξεργασία σε τοπικές περιοχές, ενώ τα μικρά μήκη διαδρομής μεταξύ απομακρυσμένων περιοχών του εγκεφάλου εξασφαλίζουν ταχεία ενσωμάτωση πληροφοριών. Αυτή η ισορροπία διαχωρισμού και ολοκλήρωσης είναι σημαντική για τις γνωστικές διεργασίες, καθώς επιτρέπει σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου να συντονίζονται, ενώ ταυτόχρονα διατηρούν τις εξειδικευμένες λειτουργίες τους (Bullmore & Sporns, 2012).

Στη μελέτη μας εκτιμούμε την οργάνωση του δικτύου SW με βάση τη σταθμισμένη κατευθυνόμενη καθολική αποδοτικότητα (global efficiency-GE) και τη σταθμισμένη κατευθυνόμενη τοπική αποδοτικότητα (local-efficiency-LE). Μια οργάνωση δικτύου SW επιτυγχάνει τιμή καθολικής αποδοτικότητας (GE) μικρότερη από ένα τυχαίο δίκτυο, ενώ η τοπική αποδοτικότητα είναι υψηλότερη σε σύγκριση με ένα τυχαίο δίκτυο. Ο υπολογισμός του GERAND και του LERAND για το τυχαίο δίκτυο βασίζεται σε μια διαδικασία μετάθεσης (Dimitriadis et al., 2015) που διατηρεί την κατανομή της ισχύος προς τα έξω, αλλά όχι την κατανομή της ισχύος προς τα μέσα. Επαναλάβουμε αυτή τη διαδικασία 1000 φορές και υπολογίσαμε τον μέσο όρο για όλα τα τυχαία δίκτυα για να λάβουμε τα GERAND και LERAND. Στη συνέχεια υπολογίζονται οι δείκτες οργάνωσης του δικτύου SW $\gamma = LE / LERAND$ και $\lambda = GE / GERAND$ για το υπό μελέτη FCG και προκύπτει ο λόγος S , $Sratio = \gamma / \lambda$. Ο λόγος αυτός είναι μεγαλύτερος από 1 στα δίκτυα SW (Dimitriadis et al., 2015). Οι κόμβοι SW ανιχνεύονται χρησιμοποιώντας

$$Sratio > Srationavg + SrationSD$$

, όπου $S_{\text{stationavg}}$ είναι η μέση τιμή και $S_{\text{stationSD}}$ είναι η τυπική απόκλιση σε όλους τους αισθητήρες.

3.6. Στρατηγική επίθεσης

Η κατανόηση της ανθεκτικότητας των εγκεφαλικών δικτύων είναι κρίσιμη στο πλαίσιο της ήπιας κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (mTBI), καθώς τέτοιοι τραυματισμοί μπορούν να διαταράξουν τη φυσιολογική λειτουργική συνδεσιμότητα και να οδηγήσουν σε γνωστικές και συμπεριφορικές αλλαγές. Αυτή η μελέτη υιοθετεί μια συστηματική προσέγγιση για την προσομοίωση επιθέσεων σε δομές εγκεφαλικών δικτύων, χρησιμοποιώντας το μοντέλο μικρού κόσμου (SW). Τα δίκτυα SW έχει διαπιστωθεί ότι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη συνολική δομή του εγκεφάλου, επηρεάζοντας θετικά την αποδοτικότητα της συνδεσιμότητας και την ανταλλαγή πληροφοριών (Xu et al., 2010· Palva and Palva, 2011· van den Heuvel and Sporns, 2011· Dimitriadis et al., 2015).

Για τον εντοπισμό του μοντέλου που περιγράφει καλύτερα την τοπολογία της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, θα πρέπει να υιοθετηθεί μια «στρατηγική επίθεσης» (Gallos et al., 2006· van den Heuvel and Sporns, 2011). Η στρατηγική επίθεσης θα πρέπει να εστιάζει σε κόμβους SW, προκειμένου να αποκαλύπτεται η σημασία τους στη μεταφορά πληροφοριών σε ολόκληρο το δίκτυο. Ο ρόλος ενός κόμβου (ή ενός συνόλου κόμβων) στο επίπεδο της καθολικής αποδοτικότητας ενός δικτύου μπορεί να αξιολογηθεί εξετάζοντας τη ζημία που προκαλεί η επίθεση στον εν λόγω κόμβο, η οποία προσομοιώνεται ως μείωση των βαρών των συνδέσεων του (van den Heuvel and Sporns, 2011).

Διακρίνονται δύο μορφές επίθεσης: «στοχευμένη επίθεση» και «τυχαία επίθεση». Στη τυχαία επίθεση, επιλέγει τυχαία ένα υποσύνολο των συνδέσεων μεταξύ των κόμβων SW και του υπόλοιπου δικτύου, προκαλώντας 25% και 50% ζημιά στα βάρη των συνδέσεων. Στην στοχευμένη επίθεση, επιλέγει απευθείας συνδέσεις που σχετίζονται με κόμβους SW (TSW) και μειώνει το βάρος τους κατά 25% και 50%.

Συνοψίζοντας, σε κάθε στρατηγική, τα βάρη των συνδέσεων τους μειώθηκαν κατά 25 και 50%. Τέλος, συγκρίναμε την επίδραση της μείωσης του συνολικού % GE του δικτύου μετά από μια στοχευμένη επίθεση στις συνδέσεις SW και μετά από μια τυχαία επίθεση στις συνδέσεις κόμβων.

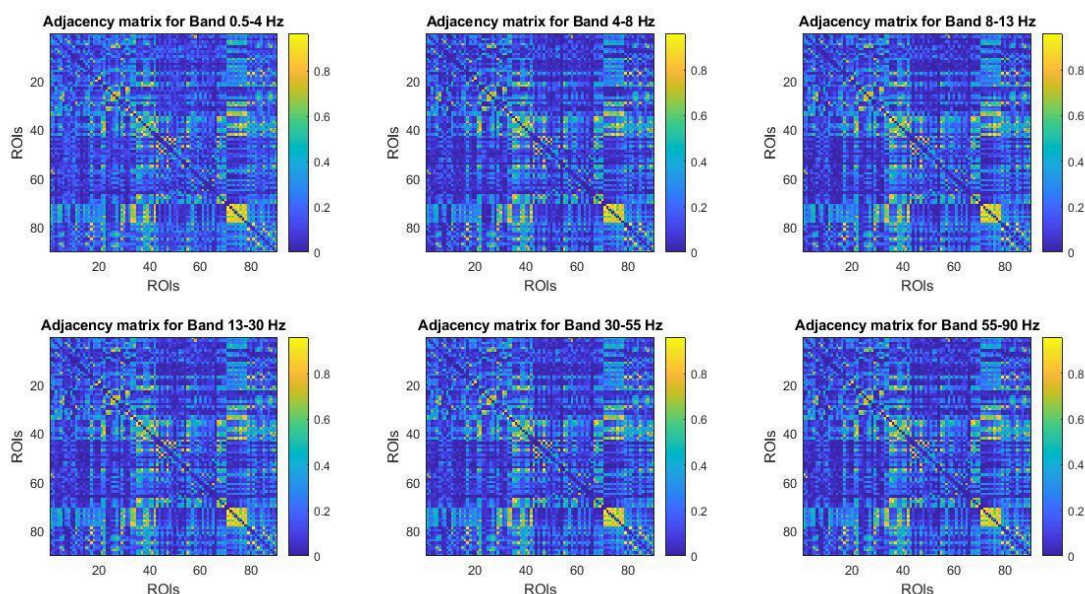
Κεφάλαιο 4

Περιγραφή Αποτελεσμάτων

Σε αυτό το κεφάλαιο θα ασχοληθούμε με την ανάλυση των αποτελεσμάτων, που προήλθαν μέσω των παραπάνω μεθοδολογιών. Έχοντας χρησιμοποιήσει ως εκτιμητή λειτουργικής συνδεσιμότητας το AEC, έχουμε τους γράφους λειτουργικής συνδεσιμότητας για κάθε συχνότητα και φιλτράροντας αυτούς μέσω του OMST, έχουμε στα χέρια μας τη τοπική (LE) και την καθολική αποδοτικότητα (GE).

4.1. Γράφοι λειτουργικής συνδεσιμότητας

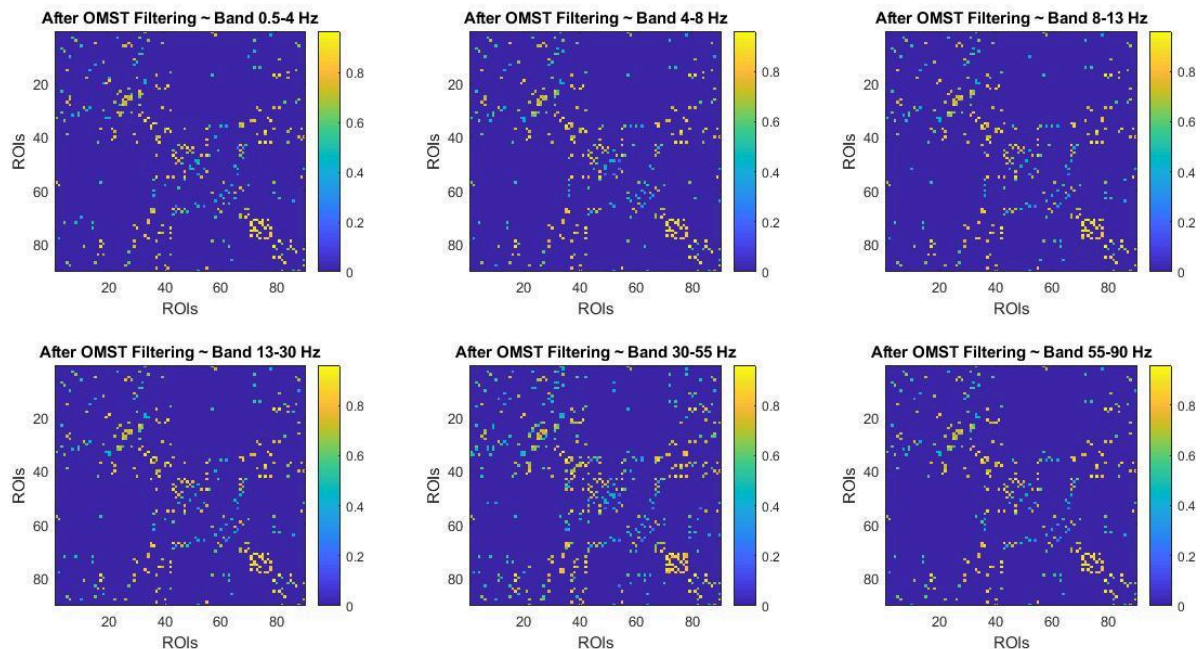
Οι παρακάτω εικόνες δείχνουν τους λειτουργικούς πίνακες συνδεσιμότητας ενός mTBI ατόμου, πριν και μετά την εφαρμογή του φιλτραρίσματος OMST, βάσει του AEC ως εκτιμητή λειτουργικής συνδεσιμότητας.



Εικόνα 5: Οι πίνακες γειτνίασης κάθε ζώνης συχνότητας, χρησιμοποιώντας το AEC ως εκτιμητή

Η παραπάνω εικόνα εμφανίζει πίνακες γειτνίασης για τις έξι ζώνες συχνότητας. Κάθε μήτρα αντιπροσωπεύει τη λειτουργική συνδεσιμότητα που βασίζεται σε AEC μεταξύ διαφορετικών Περιοχών Ενδιαφέροντος (ROIs) στον εγκέφαλο. Η πυκνή δομή σε αυτούς τους πίνακες αντανακλά ένα σύνθετο δίκτυο με πολυάριθμες συνδέσεις, όπου περιλαμβάνονται

τόσο ισχυροί όσο και ασθενείς συσχετισμοί. Τα χρώματα, που κυμαίνονται από το μπλε έως το κίτρινο, υποδεικνύουν διαφορετικές δυνάμεις συνδεσιμότητας, με το κίτρινο να αντιπροσωπεύει τις υψηλότερες συσχετίσεις.



Εικόνα 6: Οι γράφοι λειτουργικής συνδεσιμότητας μετά από φιλτράρισμα OMST για κάθε ζώνη συχνότητων ενός ατόμου mTBI

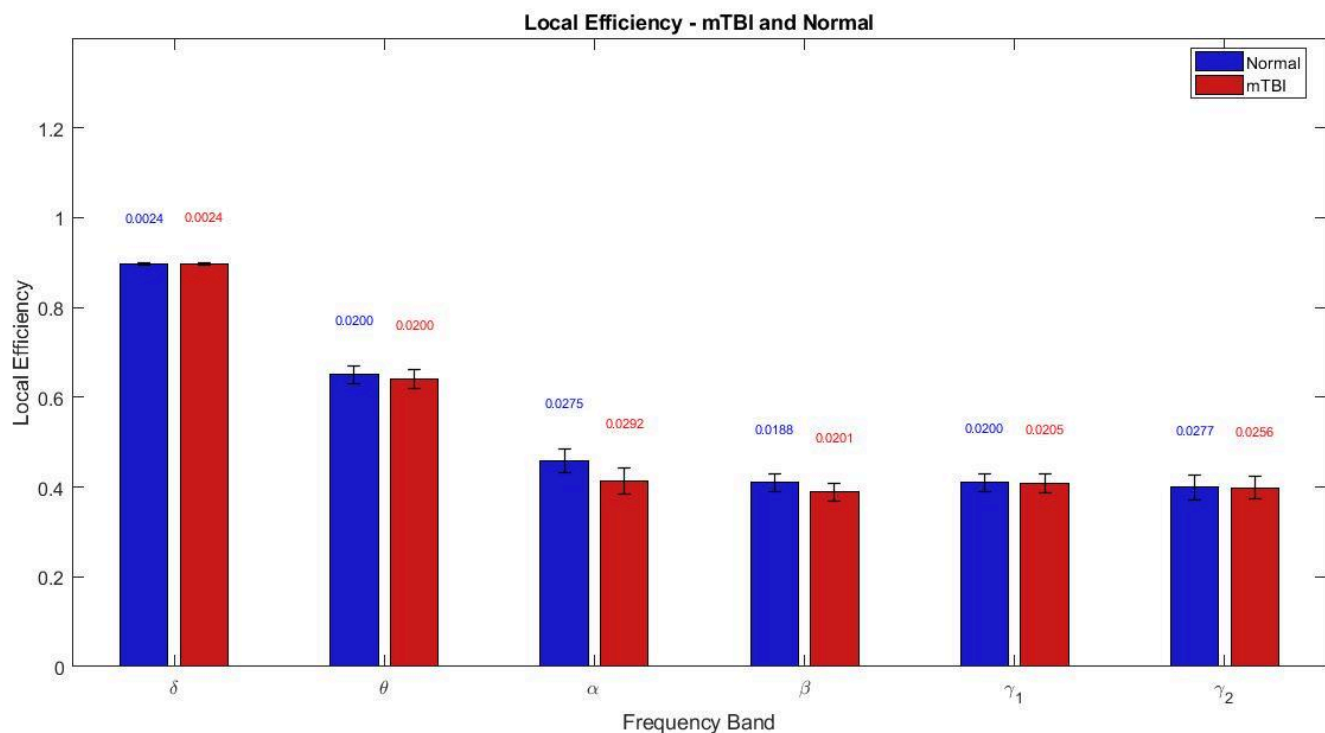
Η Εικόνα 6 δείχνει τις ίδιες έξι ζώνες συχνότητων μετά το φιλτράρισμα OMST. Οι παραπάνω χάρτες θερμότητας εμφανίζουν αυτούς τους φιλτραρισμένους πίνακες γειτνίασης για κάθε εύρος συχνότητων, χρησιμοποιώντας τον εκτιμητή AEC. Σε σύγκριση με τους αρχικούς πίνακες γειτνίασης, είναι προφανές ότι πολλές συνδέσεις που είχαν υπολογιστεί προηγουμένως έχουν μειωθεί σε μη συνδέσεις. Αυτό συμβαίνει επειδή η μέθοδος φιλτραρίσματος OMST εστιάζει στη διατήρηση των ισχυρότερων συνδέσμων μεταξύ των φιλτραρισμένων σημάτων, μια διαδικασία που πραγματοποιείται επαναλαμβανόμενα (σε αυτήν την περίπτωση, 15 φορές). Το παραπάνω είναι ένα παράδειγμα, για το πως είναι ένας γράφος λειτουργικής συνδεσιμότητας, καθώς και τι γίνεται στη διαδικασία του φιλτραρίσματος.

4.2. Τοπική και καθολική αποδοτικότητα

Έπειτα από την επεξεργασία πληροφοριών και το φιλτράρισμα του γράφων, υπολογίσαμε το LE και το GE για κάθε άτομο και έπειτα για κάθε κατηγορία (Normal και mTBI).

4.2.1. Τοπική αποδοτικότητα

Το παρακάτω διάγραμμα συγκρίνει το LE των mTBI με το LE των Normal σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων και ακολουθεί η ανάλυση των αποτελεσμάτων για αυτό το διάγραμμα.



Εικόνα 7: Τοπική συνδεσιμότητα για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνοτήτων. Οι γραμμές σφάλματος αντιπροσωπεύουν τις τιμές διακύμανσης για κάθε ζώνη και κατηγορία.

Στο παραπάνω διάγραμμα αναπαριστώνται οι τιμές του LE, τόσο των Normal (μπλε ράβδοι), όσο και των mTBI (κόκκινοι ράβδοι), για κάθε εύρος συχνοτήτων. Ταυτόχρονα, πάνω από κάθε μπάρα, παρουσιάζεται η μεταβλητότητα γύρω από τις μέσες συνολικές τιμές απόδοσης για κάθε ζώνη συχνοτήτων και ομάδα.

Πιο συγκεκριμένα στις ζώνες θ , α και β παρατηρούμε σχετική μείωση της LE στους mTBI σε σχέση με τους Normal. Μεγαλύτερη απόκλιση συναντάται στη ζώνη α , και ακολουθούν η β και η θ . Στις υπόλοιπες ζώνες συχνοτήτων, δεν υπάρχει κάποια αξιοσημείωτη διαφορά στη LE μεταξύ των δύο ομάδων.

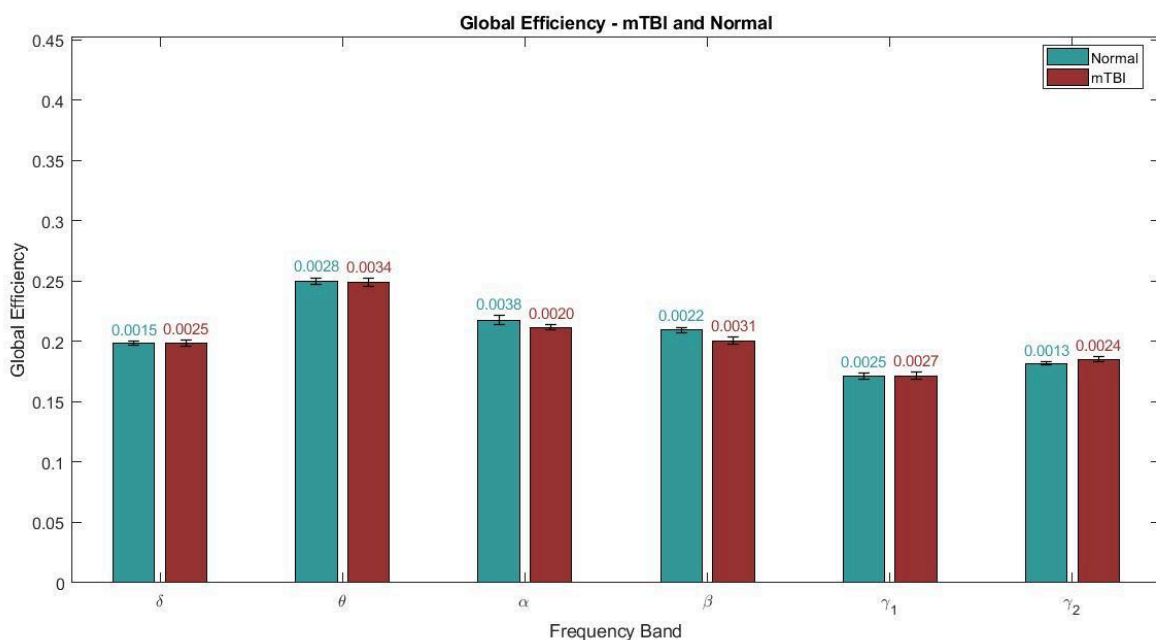
Σύμφωνα με τα παραπάνω, η ομάδα mTBI εμφανίζει σημαντικές μειώσεις στην τοπική αποδοτικότητα, ειδικά στις ζώνες θ , α και β , οι οποίες είναι απαραίτητες για τη

δραστηριότητα αργών κυμάτων και τον γνωστικό έλεγχο. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται, βρίσκονται στο αναμενόμενο εύρος τιμών GE, από ~0,4 έως ~0,9.

Όσον αφορά την μεταβλητότητα, η ομάδα mTBI παρουσιάζει ελαφρώς μεγαλύτερες τιμές διακύμανσης στη ζώνη άλφα, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη ποικιλομορφία στην απόκριση. Στις υπόλοιπες ζώνες, οι τιμές διακύμανσης είναι παρόμοιες μεταξύ των ομάδων, υποδεικνύοντας συγκρίσιμη σταθερότητα στην τοπική αποδοτικότητα.

4.2.2. Καθολική αποδοτικότητα

Η καθολική αποδοτικότητα μετράει το πόσο καλά μπορούν να ταξιδέψουν οι πληροφορίες σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Στο παρακάτω διάγραμμα αναπαριστώνται, αντίστοιχα με το διάγραμμα του LE, οι τιμές του GE, τόσο των Normal (κυανές ράβδοι), όσο και των mTBI (μπορντό ράβδοι), για κάθε εύρος συχνοτήτων.



Εικόνα 8: Καθολική συνδεσιμότητα για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνοτήτων
Οι γραμμές σφάλματος αντιπροσωπεύουν τις τιμές διακύμανσης για κάθε ζώνη και κατηγορία

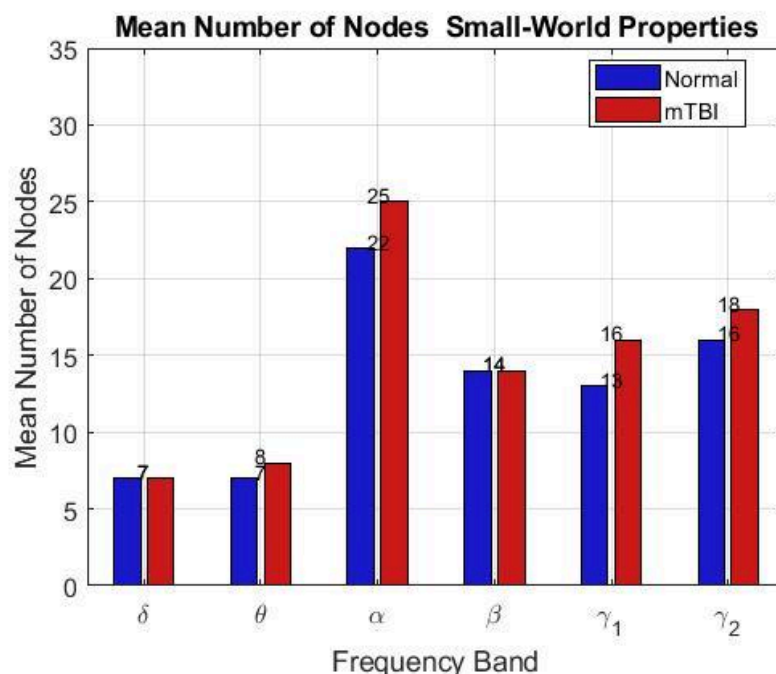
Παρατηρώντας το διάγραμμα, φαίνεται ότι και στο LE, η ζώνη α και β παρουσιάζουν μείωση του GE στους mTBI, σε σχέση με τους Normal. Επίσης, στη ζώνη θ , δεν παρατηρείται διαφορά στις δύο ομάδες, όπως και στη δ και γ_1 . Αντίθετα, στη ζώνη γ_2 , παρουσιάζεται ελάχιστη αύξηση του GE στους mTBI, σε σχέση με τους Normal.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, συμπεραίνεται ότι παρουσιάζουν ελάχιστες έως καθόλου σημαντικές διαφορές, υποδηλώνοντας ότι το mTBI δεν επηρεάζει σοβαρά την ενσωμάτωση του παγκόσμιου δικτύου εγκεφάλου σε αυτές τις ζώνες. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται, βρίσκονται στο αναμενόμενο εύρος τιμών GE, από ~0,15 έως ~0,25, το οποίο είναι σημαντικά χαμηλότερο από το LE.

Σχετικά με την μεταβλητότητα, παρατηρούνται μεγαλύτερες τιμές διακύμανσης στην mTBI ομάδα σε αρκετές ζώνες συχνότητων, όπως στη θ , β και γ_2 . Αυτό δείχνει ότι οι mTBI έχουν λιγότερο συνεπείς μετρήσεις σε αυτές τις ζώνες, πιθανώς λόγω της επίδρασης του τραυματισμού. Αντίθετα, οι Normal παρουσιάζουν μικρότερες τιμές διακύμανσης (θ , β , γ_2), υποδηλώνοντας πιο σταθερές τιμές γύρω από τη μέση τιμή. Επίσης, στην mTBI ομάδα η μικρότερη διακύμανση στην α ζώνη συχνότητων στην ομάδα mTBI υποδηλώνει ίσως μια πιο συνεπή ή σταθερή απόκριση στη συγκεκριμένη συχνότητα, σε σχέση με τις άλλες ζώνες.

4.3. Δίκτυο “Small-world”

Το παρακάτω διάγραμμα, απεικονίζει τον μέσο αριθμό κόμβων σε ένα δίκτυο μικρού κόσμου για διαφορετικές ζώνες συχνότητων (δ , θ , α , β , γ_1 , γ_2) για τις δύο ομάδες.

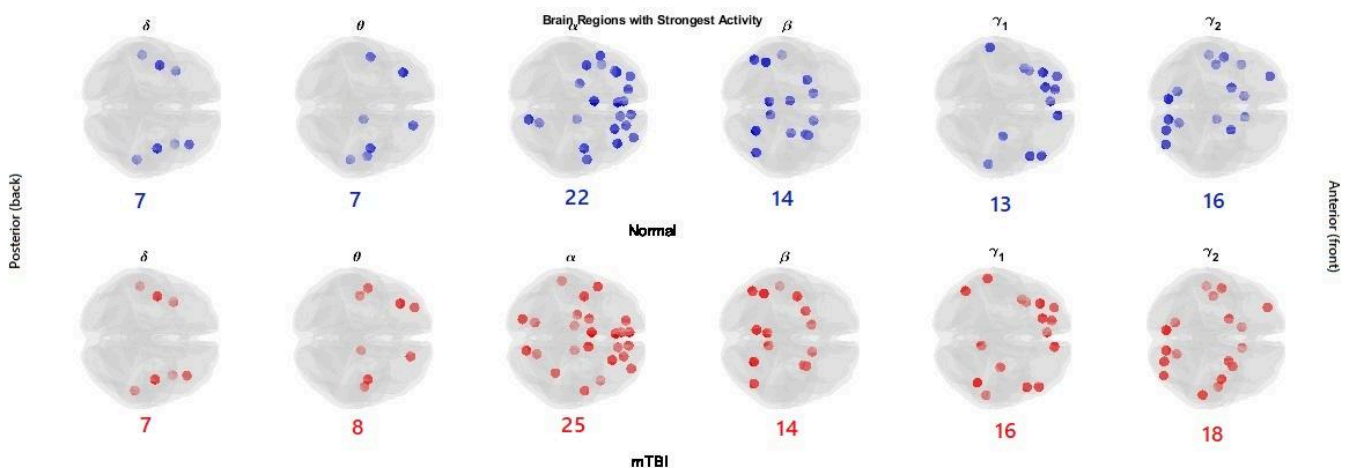


Εικόνα 9: Μέσος αριθμός των κόμβων του SW για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνότητων

Η ανάλυση των ιδιοτήτων του μικρού κόσμου αποκαλύπτει σημαντικές διαφορές στον μέσο αριθμό κόμβων σε διάφορες ζώνες συχνοτήτων μεταξύ της κανονικής και της ομάδας mTBI. Συγκεκριμένα, η ομάδα mTBI εμφάνισε αυξημένο μέσο αριθμό κόμβων στη ζώνη α. Σε άτομα με mTBI, ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν μια αύξηση του μικρού κόσμου, η οποία συχνά ερμηνεύεται ως μια μορφή αντισταθμιστικής αναδιοργάνωσης. Μετά τον τραυματισμό, ο εγκέφαλος μπορεί να προσαρμόσει τη δομή του δικτύου του για να διατηρήσει τη λειτουργικότητα παρά την τοπική βλάβη ή τη διακοπή της συνδεσιμότητας.

Η ανάλυση δείχνει ότι και οι δύο ομάδες εμφάνισαν παρόμοιο αριθμό κόμβων στις ζώνες βήτα και δέλτα. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ορισμένες γνωστικές διεργασίες μπορεί να παραμείνουν άθικτες, επιτρέποντας στα άτομα με mTBI να αποδίδουν σχετικά καλά σε συγκεκριμένες εργασίες παρά τις δομικές αλλαγές σε δίκτυα χαμηλότερης συχνότητας.

Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζεται η τοπολογία των παραπάνω περιοχών του Small-World στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Οι περιοχές αυτές έχουν ισχυρότερη δραστηριότητα σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων (δ , θ , α , β , γ_1 , γ_2), συγκρίνοντας τους Normal (μπλε) με τους mTBI (κόκκινα).



Εικόνα 10: Οι περιοχές που ανήκουν στο SW, καθώς και το πλήθος τους, για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνοτήτων

Με την παραπάνω αναπαράσταση, διακρίνονται οι περιοχές που ανήκουν στο SW για κάθε ομάδα και για κάθε ζώνη συχνοτήτων. Η εικόνα πράγματι αποκαλύπτει σημαντικές διαφορές τόσο στον αριθμό όσο και στη χωρική κατανομή των ενεργών κόμβων στις ζώνες

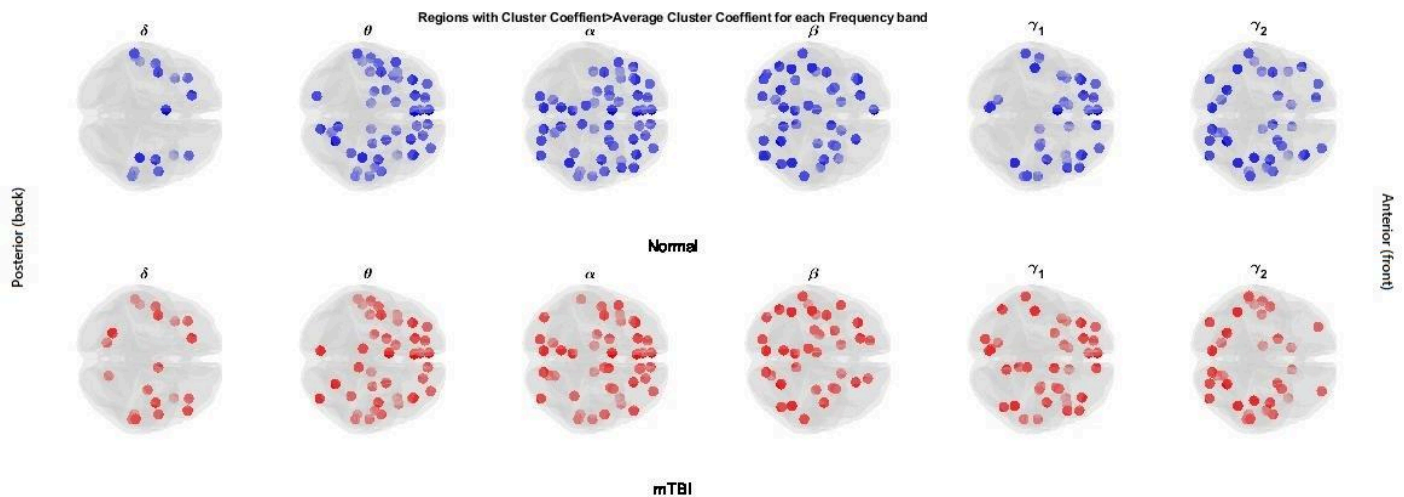
συχνοτήτων στις ομάδες κανονικής έναντι mTBI, γεγονός που υπογραμμίζει βασικές πτυχές της οργάνωσης του δικτύου του εγκεφάλου.

Σε υγιή άτομα (μπλε), οι ενεργές περιοχές είναι λιγότερες και πιο σταθερά τοποθετημένοι στις ζώνες συχνοτήτων, δείχνοντας ένα σταθερό και αποτελεσματικό μοτίβο συνδεσιμότητας. Αυτό υποστηρίζει ένα εξορθολογισμένο νευρωνικό δίκτυο, όπου κάθε ζώνη συχνοτήτων ενεργοποιεί συγκεκριμένες περιοχές που ταιριάζουν καλύτερα σε συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες. Μια τέτοια αποτελεσματική, εντοπισμένη ενεργοποίηση ευθυγραμμίζεται με την τοπολογία του μικρού κόσμου που χαρακτηρίζει έναν υγιή εγκέφαλο, εξισορροπώντας την καθολική και την τοπική αποδοτικότητα.

Αντίθετα, η ομάδα mTBI (κόκκινο) εμφανίζει μεγαλύτερο αριθμό ενεργών κόμβων στις ζώνες συχνοτήτων. Αυτό υποδηλώνει μια λιγότερο αποτελεσματική δομή δικτύου, με τον εγκέφαλο να αντισταθμίζει πιθανώς τα διαταραγμένα μονοπάτια ενεργοποιώντας πρόσθετες ή εναλλακτικές περιοχές. Η αυξημένη και διάσπαρτη κατανομή κόμβων υποδηλώνει μια αναδιοργάνωση στη συνδεσιμότητα, που ενδεχομένως οδηγεί σε λιγότερο εξειδικευμένα και πιο περιττά πρότυπα επεξεργασίας. Αυτή η διευρυμένη ενεργοποίηση, ειδικά σε ζώνες υψηλότερης συχνότητας, μπορεί να αντανάκλα μια προσπάθεια του εγκεφάλου να ξεπεράσει τα ελλείμματα. Αυτή η διακύμανση στον αριθμό και την τοποθέτηση κόμβων υπογραμμίζει τον αντίκτυπο του mTBI στα νευρωνικά δίκτυα, τονίζοντας πώς οι εγκεφαλικοί τραυματισμοί μπορούν να αλλάξουν την τοπολογία και την αποτελεσματικότητα της λειτουργίας του εγκεφάλου σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων.

4.4. Cluster coefficient

Το παρακάτω γράφημα συγκρίνει περιοχές με τον cluster coefficient (συντελεστής συστάδας) πάνω από το μέσο όρο, σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων μεταξύ κανονικών εγκεφάλων (μπλε) και εγκεφάλου mTBI (κάτω σειρά). Ο cluster coefficient είναι ένα μέτρο που δείχνει πόσο καλά συνδεδεμένοι είναι οι γείτονες ενός κόμβου μεταξύ τους, υποδεικνύοντας τοπική αποδοτικότητα ή διαχωρισμό εντός του δικτύου. Οι υψηλοί cluster coefficient υποδηλώνουν ότι οι τοπικές περιοχές είναι λειτουργικά οργανωμένες και ικανές να χειρίζονται αποτελεσματικά εξειδικευμένες εργασίες.



Εικόνα 11: Συντελεστής συστάδας για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνότητων

Στον φυσιολογικό εγκέφαλο, υπάρχει μια ευρεία κατανομή περιοχών με υψηλούς συντελεστές συστάδας σε όλες τις ζώνες συχνότητων. Αυτό δείχνει ότι, για τους φυσιολογικούς, οι τοπικές περιοχές είναι καλά συνδεδεμένες και οργανωμένες για διαδικασίες τόσο χαμηλής όσο και υψηλής συχνότητας. Αυτό το μοτίβο αντανακλά υψηλή τοπική αποδοτικότητα, που σημαίνει ότι το δίκτυο του εγκεφάλου είναι ικανό για εξειδικευμένη, εντοπισμένη επεξεργασία σε διαφορετικούς λειτουργικούς τομείς (π.χ. κινητικός έλεγχος, αισθητηριακή αντίληψη, γνωστικές εργασίες).

Όσον αφορά, τους mTBI, ο αριθμός των περιοχών με υψηλούς συντελεστές συστάδας είναι σε ζώνες υψηλότερης συχνότητας (θ , α , γ_2) ελάχιστα μειωμένος. Αυτή η μείωση στις περιοχές συντελεστών συμπλέγματος υποδηλώνει ότι η τοπική αποδοτικότητα ή η ικανότητα των περιοχών του εγκεφάλου να επεξεργάζονται αποτελεσματικά πληροφορίες εντός ενός τοπικού δικτύου, μειώνεται μετά το mTBI.

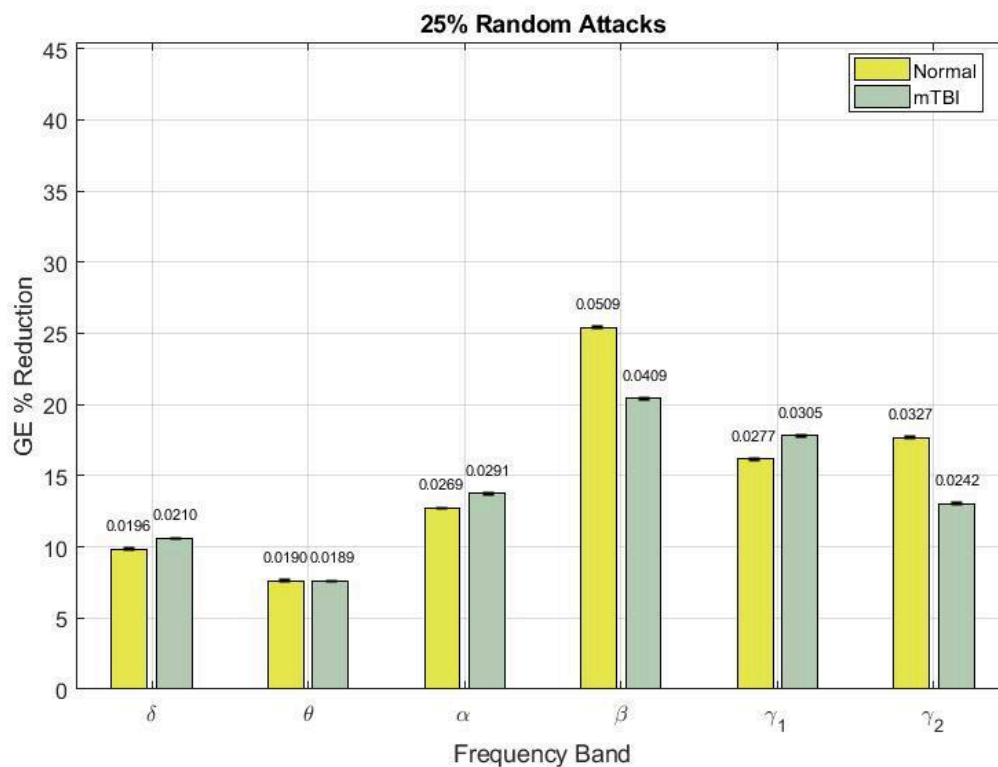
4.5. Αποτελέσματα Επιθέσεων

Στα παρακάτω γραφήματα παρουσιάζεται το αντίκτυπο τόσο των τυχαίων όσο και των στοχευμένων επιθέσεων στην καθολική αποδοτικότητα του εγκεφάλου, σε διάφορες ζώνες συχνότητων, σε άτομα με mTBI και φυσιολογικούς. Με την προσομοίωση επιθέσεων σε

δίκτυα, στοχεύεται η αξιολόγηση της ευπάθειας συγκεκριμένων ζωνών νευρικών συχνοτήτων σε επιθέσεις.

Οι τυχαίες επιθέσεις προσομοιώνουν μη ειδική, διάχυτη βλάβη στο δίκτυο του εγκεφάλου, ενώ οι στοχευμένες επιθέσεις προσομοιώνουν τη ζημιά στους κρίσιμους κόμβους για την αποτελεσματική λειτουργία του δικτύου.

4.5.1. 25% Τυχαίες επιθέσεις



Εικόνα 12: Τυχαία επίθεση κατά 25% για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνοτήτων. Οι γραμμές σφάλματος αντιπροσωπεύουν τις τιμές διακύμανσης για κάθε ζώνη και κατηγορία.

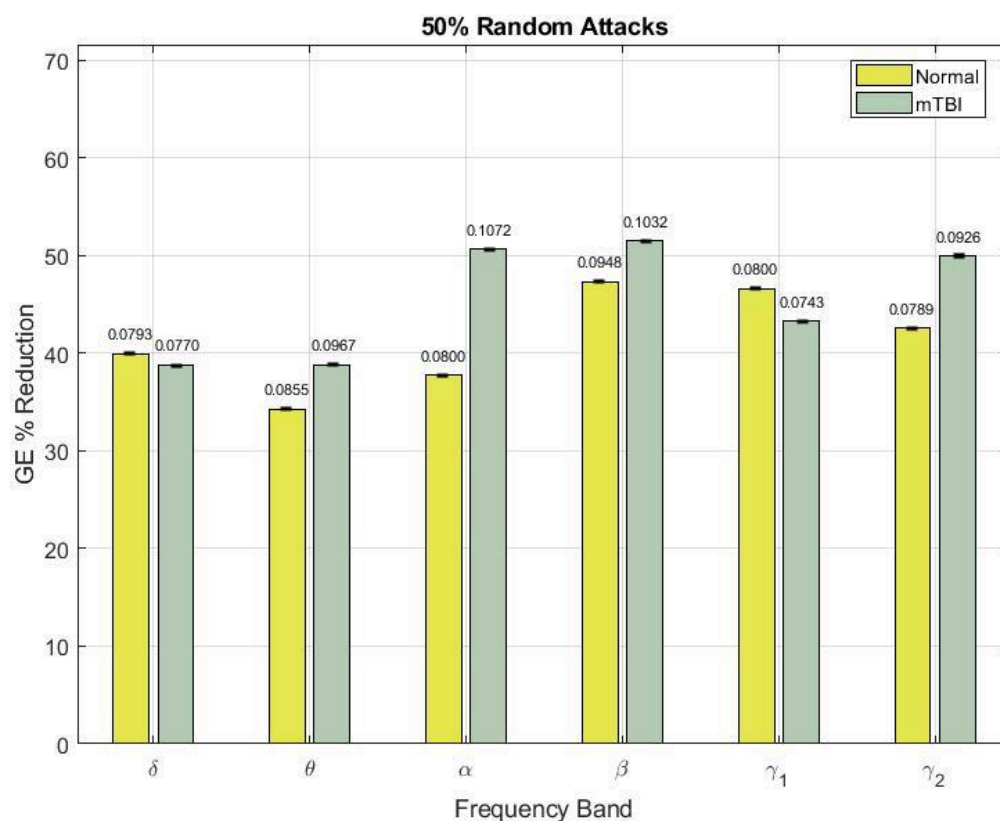
Στη τυχαία επίθεση 25%, μειώνεται ποσοστιαία κατά 25% η καθολική αποδοτικότητα του αρχικού δικτύου. Παρατηρείται ότι στις ζώνες δ , α και γ_1 έχουμε μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση του GE στους mTBI, σε σχέση με τους Normal. Αντίθετα, στις ζώνες συχνοτήτων β και γ_2 , ποσοστιαία μείωση του GE είναι μεγαλύτερη για τους Normal. Τα παραπάνω αποτελέσματα, ενδέχεται να αποδίδονται στο γεγονός ότι δεν υπάρχει σαφής γνώση σχετικά με το κατά πόσο οι τυχαία επιλεγείσες περιοχές περιλαμβάνουν υψηλό ποσοστό ισχυρών περιοχών (SW).

Στο διάγραμμα, οι τιμές διακύμανσης για κάθε ζώνη συχνοτήτων φαίνονται μέσω των γραμμών σφάλματος (error bars) που εκτείνονται πάνω και κάτω από τη μέση τιμή. Αυτές οι γραμμές δείχνουν τη διασπορά των δεδομένων γύρω από τη μέση τιμή για κάθε κατηγορία (Normal και mTBI).

Γενικά, οι τιμές διακύμανσης είναι μικρές, κάτι που υποδηλώνει σχετικά χαμηλή μεταβλητότητα στις μετρήσεις. Ωστόσο, παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των δύο κατηγοριών (Normal και mTBI) σε συγκεκριμένες ζώνες συχνοτήτων, ιδιαίτερα στη ζώνη β όπου η διαφορά είναι πιο έντονη.

4.5.2. 50% Τυχαίες επιθέσεις

Σε 50% τυχαία μείωση των βαρών των συνδέσεων, και οι δύο ομάδες παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση GE σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων, συγκριτικά με το 25%.



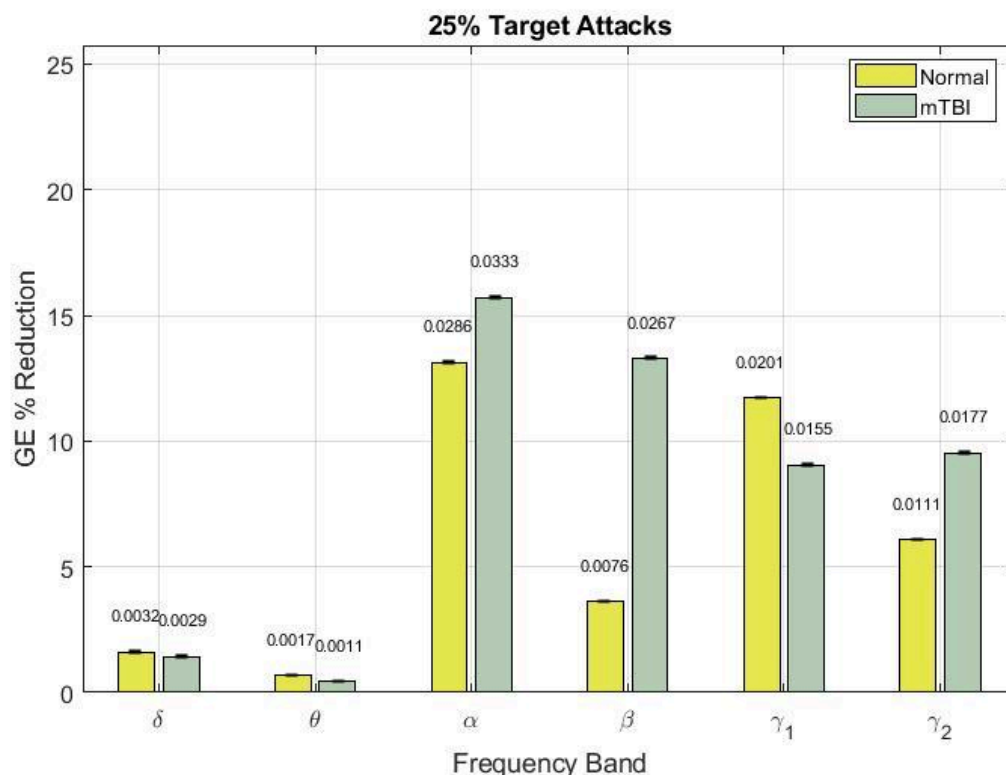
Εικόνα 13: Τυχαία επίθεση κατά 50% για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνοτήτων. Οι γραμμές σφάλματος αντιπροσωπεύουν τις τιμές διακύμανσης για κάθε ζώνη και κατηγορία.

Αυτό οφείλεται στο γεγονός, ότι στη τυχαία επίθεση 50%, μειώνεται ποσοστιαία κατά 50% την καθολική αποδοτικότητα του αρχικού δικτύου. Παρατηρείται ότι στις ζώνες δ και γ1 εμφανίζεται μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση του GE στους Normal, σε σχέση με τους mTBI. Αντίθετα, στις ζώνες συχνοτήτων θ, α, β και γ2, ποσοστιαία μείωση του GE είναι μεγαλύτερη για τους mTBI. Τα παραπάνω αποτελέσματα, μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι δεν γνωρίζουμε αν οι περιοχές που επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο, συμπεριλαμβάνουν μεγάλο ποσοστό ισχυρών περιοχών (SW).

Στο γράφημα αυτό, που αφορά 50% τυχαίες επιθέσεις, παρατηρούνται αυξημένες τιμές διακύμανσης σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων και για τις δύο ομάδες, κάτι που υποδεικνύει μεγαλύτερη αστάθεια στις αποκρίσεις καθώς αυξάνεται η «καταστροφή» του δικτύου.

4.5.3. 25% Στοχευμένες επιθέσεις

Με 25% στοχευμένη αφαίρεση κόμβου, οι μειώσεις GE είναι μικρότερες σε σύγκριση με τις τυχαίες επιθέσεις, αλλά οι ασθενείς με mTBI παρουσιάζουν σταθερά μεγαλύτερες μειώσεις, ιδιαίτερα στις ζώνες άλφα και βήτα.



Εικόνα 14 : Στοχευμένη επίθεση κατά 25% για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνότητων
Οι γραμμές σφάλματος αντιπροσωπεύουν την τυπική απόκλιση για κάθε ζώνη.

Σε ασθενείς με mTBI, υπάρχει σαφής μείωση της καθολικής αποδοτικότητας του δικτύου (GE%) στις ζώνες α, β και γ2. Οι πιο σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στις στοχευμένες επιθέσεις και στις ζώνες υψηλής συχνότητας, οι οποίες σχετίζονται με περίπλοκες γνωστικές διαδικασίες και ενσωμάτωση πληροφοριών. Αυτά τα ευρήματα αντικατοπτρίζουν τις ευπάθειες του παγκόσμιου δικτύου στο mTBI και μπορεί να εξηγήσουν τα γνωστικά και λειτουργικά ελλείμματα που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς.

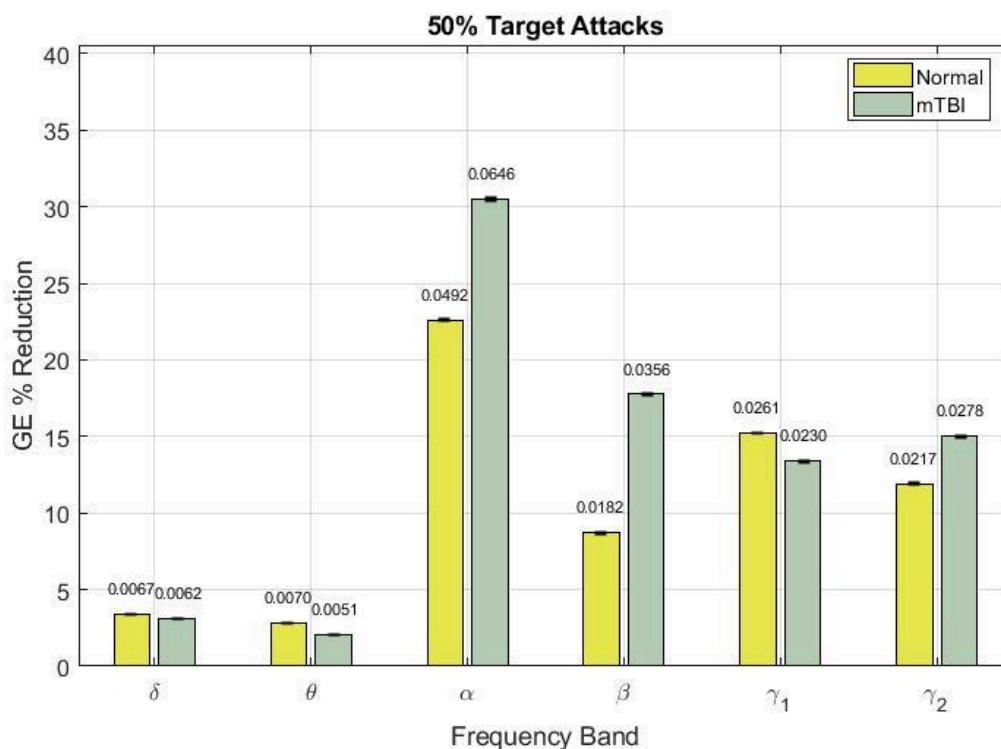
Πιο αναλυτικά, η ζώνη άλφα διαταράσσεται περισσότερο σε ασθενείς με mTBI (~3% περισσότερη ποσοστιαία μείωση). Αυτό υποδηλώνει ότι τα δίκτυα προσοχής των ασθενών με mTBI είναι πιο εύθραυστα και χάνουν την αποτελεσματικότητά τους πιο γρήγορα όταν στοχεύονται οι βασικοί κόμβοι.

Η ζώνη βήτα σε ασθενείς με mTBI εμφανίζει μεγάλη ποσοστιαία μείωση GE (~9% περισσότερο), υπογραμμίζοντας μεγαλύτερη ευπάθεια στα γνωστικά και κινητικά δίκτυα όταν επιτίθενται σε κρίσιμους κόμβους. Στη ζώνη γ2, η υψηλότερη ποσοστιαία μείωση GE (~3% περισσότερο) στο mTBI δείχνει ότι τα πολύπλοκα δίκτυα γνωστικής επεξεργασίας είναι λιγότερο ανθεκτικά όταν στοχεύονται.

Οι μεγαλύτερες τιμές διακύμανσης στην ομάδα mTBI, ιδιαίτερα στις μεσαίες και υψηλότερες συχνότητες, δείχνουν την ύπαρξη μεγαλύτερης ποικιλίας στις αποκρίσεις της mTBI ομάδας, κάτι που μπορεί να αποδίδεται σε ανισορροπίες που προκαλούνται από τραυματικές αλλαγές στο εγκεφαλικό δίκτυο.

4.5.4. 50% Στοχευμένες επιθέσεις

Η στόχευση του 50% των πιο κρίσιμων κόμβων έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις GE, ιδιαίτερα στη ζώνη άλφα για ασθενείς με mTBI, δείχνοντας την αυξημένη ευπάθεια τους σε αυτά τα συγκεκριμένα νευρωνικά δίκτυα.



Εικόνα 15 : Στοχευμένη επίθεση κατά 50% για κάθε ομάδα (Normal και mTBI) για κάθε ζώνη συχνότητας. Οι γραμμές σφάλματος αντιπροσωπεύουν τις τιμές διακύμανσης για κάθε ζώνη και κατηγορία

Πιο αναλυτικά, η ζώνη άλφα είναι μακράν η πιο επηρεασμένη στους ασθενείς με mTBI (~8% περισσότερη ποσοστιαία μείωση GE). Αυτή η σημαντική πτώση υποδηλώνει ότι τα δίκτυα επικοινωνίας μεγάλης εμβέλειας και ελέγχου προσοχής διακυβεύονται σοβαρά όταν δέχονται επίθεση σε κρίσιμους κόμβους, υποδηλώνοντας χαμηλότερη ολοκλήρωση και αποδοτικότητα δικτύου σε ασθενείς με mTBI. Στη ζώνη β, οι mTBI παρουσιάζουν μεγαλύτερη μείωση GE (~9% περισσότερη ποσοστιαία μείωση GE), υποδεικνύοντας ότι τα δίκτυα ελέγχου κίνησης και γνωστικής ρύθμισης είναι πολύ ευαίσθητα σε στοχευμένες επιθέσεις σε ασθενείς με mTBI. Η ζώνη γ_2 , παρουσιάζει μια αξιοσημείωτη διαφορά (~3% περισσότερη μείωση GE), υποδεικνύοντας ελλείμματα που σχετίζονται με το mTBI στην αποτελεσματικότητα του δικτύου υψηλής συχνότητας. Ενώ στις ζώνες δ, θ και γ_1 παρατηρείται πολύ μικρή ποσοστιαία διαφορά ανάμεσα στους mTBI και τους Normal, με τους δεύτερους να εμφανίζουν ελάχιστα μεγαλύτερη μείωση GE.

Παρόμοια με τις στοχευμένες επιθέσεις κατά 25%, οι μεγαλύτερες τιμές διακύμανσης στην ομάδα mTBI, ιδιαίτερα στις μεσαίες και υψηλότερες συχνότητες, δείχνουν την ύπαρξη μεγαλύτερης ποικιλίας στις αποκρίσεις της mTBI ομάδας, κάτι που μπορεί να αποδίδεται σε ανισορροπίες που προκαλούνται από τραυματικές αλλαγές στο εγκεφαλικό δίκτυο.

4.6. Γενικό συμπέρασμα

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση του mTBI στην τοπική και καθολική αποδοτικότητα του εγκεφάλου μέσω της ανάλυσης γράφων λειτουργικής συνδεσιμότητας, αποκαλύπτοντας διαφοροποιήσεις στη νευρωνική συνδεσιμότητα μεταξύ ατόμων με mTBI και Normal. Συγκεκριμένα, στις χαμηλότερες συχνότητες θήτα, άλφα και βήτα, η ομάδα με mTBI παρουσίασε σημαντικά μειωμένη τοπική αποδοτικότητα LE συγκριτικά με τους Normal, γεγονός που πιθανώς αντικατοπτρίζει διαταραχές στη γνωστική επεξεργασία και στη λειτουργία των αργών κυμάτων. Αντίστοιχα, η καθολική αποδοτικότητα GE, η οποία αντανακλά την ευκολία επικοινωνίας σε επίπεδο ολόκληρου εγκεφάλου, παρουσίασε επίσης μειώσεις στις ζώνες άλφα και βήτα για την ομάδα mTBI, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές στις υπόλοιπες συχνότητες. Αυτό αποδεικνύει ότι το mTBI ενδέχεται να επηρεάζει τη συνολική νευρωνική ενσωμάτωση σε συγκεκριμένες μόνο συχνότητες, κυρίως εκείνες που εμπλέκονται σε γνωστικές λειτουργίες.

Η ανάλυση της αρχιτεκτονικής «μικρού κόσμου» αποκάλυψε ενδιαφέροντα στοιχεία, ειδικά στη ζώνη άλφα, όπου παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός κόμβων στην ομάδα με mTBI, γεγονός που ενδέχεται να αντανακλά μηχανισμούς αντιστάθμισης που προσπαθεί να αναπτύξει ο εγκέφαλος μετά τον τραυματισμό για τη διατήρηση των γνωστικών λειτουργιών.

Επιπλέον, ο συντελεστής συμπλέγματος ήταν μειωμένος σε ορισμένες συχνότητες στους ασθενείς με mTBI, υποδηλώνοντας μειωμένη τοπική συνδεσιμότητα και οργάνωση, που μπορεί να συμβάλλει σε αναποτελεσματική επεξεργασία πληροφοριών και εξειδικευμένων λειτουργιών. Οι μικρές διαφορές στον αριθμό των κόμβων και στη συνδεσιμότητα σε ορισμένες συχνότητες υποδεικνύουν πως, παρόλο που η δομική συνδεσιμότητα διαταράσσεται, συγκεκριμένες γνωστικές διεργασίες διατηρούνται σε έναν βαθμό.

Τέλος, στην ανάλυση της ανθεκτικότητας του εγκεφαλικού δικτύου, τόσο οι τυχαίες όσο και οι στοχευμένες επιθέσεις στους κόμβους του δικτύου έδειξαν μεγαλύτερη ευπάθεια για τους ασθενείς με mTBI, ειδικά στη ζώνη άλφα και βήτα. Οι στοχευμένες επιθέσεις υποδεικνύουν ότι οι κρίσιμοι κόμβοι στις ζώνες συχνοτήτων άλφα, βήτα και γάμμα 2 εμφανίζουν μεγαλύτερες μειώσεις της GE στους mTBI, αποδεικνύοντας την αυξημένη ευαισθησία τους σε διαταραχές της συνδεσιμότητας.

Συνολικά, τα ευρήματα της μελέτης παρέχουν ισχυρά στοιχεία για δομικές και λειτουργικές διαταραχές στον εγκέφαλο μετά από mTBI, ενώ υποδεικνύουν την ανάγκη για στρατηγικές γνωστικής αποκατάστασης, οι οποίες θα επικεντρώνονται στη στήριξη συγκεκριμένων νευρωνικών δικτύων και συχνοτήτων.

4.7. Προηγούμενες μελέτες

Στην μεταπτυχιακή εργασία με τίτλο "Altered Rich-Club and Frequency-Dependent Subnetwork Organization in Mild Traumatic Brain Injury: A MEG Resting-State Study", εξετάζεται η ανθεκτικότητα των δικτύων Small-World σε συνθήκες μειωμένου βάρους και επιθέσεων στόχου σε ασθενείς με ήπιο τραυματικό εγκεφαλικό τραύμα (mTBI). Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι η μείωση της καθολικής αποδοτικότητας (%GE) στα SW δίκτυα παραμένει σχετικά περιορισμένη σε στοχευμένες επιθέσεις. Ωστόσο, η ανθεκτικότητα των δικτύων μειώνεται αισθητά σε τυχαίες επιθέσεις, όπου η %GE μπορεί να φτάσει έως και το 20% για μείωση βάρους κατά 50% και το 45% για μείωση κατά 100% (περίπου ίδια ποσοστά με την δική μας εργασία). Αυτή η έρευνα υποδεικνύει ότι τα SW δίκτυα διαθέτουν υψηλό επίπεδο ανθεκτικότητας, όμως εμφανίζουν αυξημένη ευπάθεια σε επιθέσεις που στοχεύουν σε κεντρικά σημεία του δικτύου. Η παρούσα μελέτη αξιοποιεί αυτά τα ευρήματα για να επεκτείνει τη διερεύνηση της δυναμικής των SW δικτύων υπό διαφορετικές επιθετικές συνθήκες και μειώσεις βάρους.

Η διατριβή με τίτλο *“Συσχέτιση μεταξύ τυποποιημένης αξιολόγησης βαθμολογιών διάσχισης και μικρού εγκεφάλου δικτύου σε ήπια τραυματική εγκεφαλική βλάβη”* παρουσιάζει μια διερεύνηση των αλλαγών στη συνδεσιμότητα του εγκεφαλικού δικτύου σε ασθενείς με MTBI. Στην εργασία αυτή παρατηρείται ότι οι ασθενείς mTBI εμφάνισαν υψηλότερους συντελεστές ομαδοποίησης και περισσότερους κόμβους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτές οι αλλαγές υποδηλώνουν ότι η αποτελεσματικότητα και η συνδεσιμότητα του δικτύου του εγκεφάλου βελτιώνονται σε ασθενείς με MTBI, κάτι που ερμηνεύεται ως μια μορφή αντιστάθμισης της λειτουργίας του εγκεφάλου. Παρά τον τραυματισμό, ο εγκέφαλος προσπαθεί να αναδιοργανωθεί, ενισχύοντας ορισμένους τομείς επικοινωνίας. Τόσο οι ασθενείς με MTBI όσο και τα άτομα ελέγχου έδειξαν σταθερά χαρακτηριστικά μικρού κόσμου, πράγμα που σημαίνει ότι τα δίκτυα του εγκεφάλου τους εξακολουθούν να εξισορροπούν αποτελεσματικά την τοπική και την καθολική συνδεσιμότητα.

Επίσης, η διατριβή με τίτλο “Λειτουργικές αλλαγές συνδεσιμότητας που ανιχνεύονται με μαγνητοεγκεφαλογραφία μετά από ήπια τραυματική εγκεφαλική βλάβη” παρουσιάζει ότι τα άτομα ελέγχου παρουσίασαν μια δομή δικτύου “μικρού κόσμου”, που χαρακτηρίζεται από ισχυρές τοπικές συνδέσεις και λιγότερες συνδέσεις μεγάλης εμβέλειας. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η ταξινόμηση μεταξύ ασθενών με mTBI και ασθενών ήταν πιο ακριβής στη ζώνη άλφα. Η λειτουργική συνδεσιμότητα στη ζώνη άλφα έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, υποδηλώνοντας ότι αυτή η ζώνη είναι ισχυρή υποψήφια για βιοδείκτες mTBI. Η μελέτη υποστηρίζει την υπόθεση ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα που βασίζεται σε ΜΕΓ μπορεί να παρέχει ακριβείς βιοδείκτες για τη διάγνωση του mTBI. Η ζώνη άλφα, ειδικότερα, ξεχώρισε για τις δυνατότητές της στη διάκριση μεταξύ υγιών ατόμων και εκείνων με mTBI.

Στην μελέτη με τίτλο *Ανωμαλίες μαγνητοεγκεφαλογραφίας σε ήπια τραυματική εγκεφαλική βλάβη ενηλίκων: Συστηματική ανασκόπηση* τις ανωμαλίες μαγνητοεγκεφαλογραφίας σε ενήλικες με ήπιο τραυματικό εγκεφαλικό τραύμα (mTBI), διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικές μειώσεις στην τοπική αποδοτικότητα (LE). Αυτές οι αλλαγές υποδηλώνουν διαταραχές στη γνωστική επεξεργασία, με συνέπεια την αποτελεσματικότητα των νευρωνικών δικτύων. Παράλληλα, η καθολική αποδοτικότητα (GE) του εγκεφάλου μειώθηκε σε συγκεκριμένες ζώνες συχνότητων. Επιπλέον, η ανάλυση της αρχιτεκτονικής των δικτύων «μικρού κόσμου» έδειξε ότι η ομάδα με mTBI εμφάνισε αυξημένο αριθμό κόμβων στη ζώνη άλφα, υποδεικνύοντας πιθανές αντισταθμιστικές προσαρμογές του εγκεφάλου. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τις σημαντικές δομικές και λειτουργικές αλλαγές που σχετίζονται με το mTBI, επισημαίνοντας την ανάγκη για στρατηγικές αποκατάστασης που θα στηρίζονται στη στήριξη συγκεκριμένων νευρωνικών δικτύων και συχνότητων.

Κεφάλαιο 5

Μελλοντικές Βελτιστοποιήσεις

Το κεφάλαιο αυτό επικεντρώνεται σε προτάσεις για μελλοντικές βελτιώσεις της παρούσας μελέτης, που μπορούν να ενισχύσουν τη στατιστική ακρίβεια των αποτελεσμάτων στην ανάλυση εκτιμήσεων πηγών από ΜΕΓ σε περιπτώσεις φυσιολογικών συμμετεχόντων και ασθενών με ελαφρά τραυματική εγκεφαλική βλάβη (mTBI).

5.1. Με βάση τον όγκο δεδομένων

Στα γραφήματα που προήλθαν από την ανάλυση των δεδομένων ΜΕΓ που συλλέχθηκαν από 22 φυσιολογικούς συμμετέχοντες και 22 άτομα που υπέστησαν ελαφρά τραυματική εγκεφαλική βλάβη (mTBI), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αυτή η έλλειψη στατιστικής διαφοράς είναι ένα κρίσιμο εύρημα που ενδέχεται να έχει πολλές αιτίες.

Μια πιθανή εξήγηση για την απουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών μπορεί να σχετίζεται με τη φύση των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν. Ειδικότερα, οι παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν την ποικιλία των μετρήσεων που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης και την ικανότητα των στατιστικών μεθόδων να ανιχνεύσουν υποκείμενες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, η μέθοδος συλλογής και ανάλυσης των δεδομένων μπορεί να έχει περιορίσει την ικανότητα εντοπισμού διαφορών στην εγκεφαλική δραστηριότητα που σχετίζονται με το mTBI.

Επιπλέον, ο περιορισμένος αριθμός συμμετεχόντων μπορεί να έχει επηρεάσει την στατιστική ισχύ της μελέτης. Όταν ο αριθμός των συμμετεχόντων είναι μικρός, οι πιθανότητες να ανιχνευθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μειώνονται, ανεξάρτητα από την πραγματική ύπαρξή τους. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε μελέτες που εξετάζουν σύνθετα φαινόμενα, όπως οι εγκεφαλικές λειτουργίες, όπου απαιτείται μια μεγαλύτερη και πιο ποικιλόμορφη δείγμα συμμετεχόντων για να γίνουν ασφαλή συμπεράσματα. Στην παρούσα εργασία, δεν έχουμε στατιστικά σημαντικές διαφορές και αυτό οφείλεται στα παραπάνω.

Ως εκ τούτου, μία από τις προτάσεις για τις μελλοντικές αναβαθμίσεις της εργασίας είναι η αύξηση του δείγματος των δεδομένων ΜΕΓ. Συγκεκριμένα, προτείνεται η αύξηση του αριθμού τόσο των φυσιολογικών συμμετεχόντων αλλά και εκείνων που έχουν υποστεί mTBI, για την ενίσχυση της στατιστικής ισχύς της μελέτης. Μια τέτοια ενίσχυση θα οδηγούσε σε πιο ασφαλή και αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με τις διαφορές στην εγκεφαλική δραστηριότητα μεταξύ των δύο ομάδων, συμβάλλοντας έτσι στην καλύτερη κατανόηση των επιδράσεων του mTBI στον εγκέφαλο.

5.2. Με βάση τις μεθόδους ανάλυσης

Στην παρούσα εργασία, η ανάλυση των δεδομένων μαγνητοεγκεφαλογραφίας βασίστηκε στη χρήση *στατικών γράφων* (λαμβάνει όλο το σήμα), όπου υπολογίστηκε το AEC για κάθε εύρος συχνοτήτων για κάθε άτομο. Αυτή η προσέγγιση επέτρεψε την εξέταση της συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου με βάση τη μέση λειτουργική συνδεσιμότητα καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής. Ωστόσο, οι στατικοί γράφοι δεν λαμβάνουν υπόψη τη χρονική εξέλιξη των εγκεφαλικών συνδέσεων και μπορεί να μην καταγράφουν με ακρίβεια τις δυναμικές μεταβολές που συμβαίνουν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Ως εκ τούτου, μία από τις σημαντικές μελλοντικές βελτιώσεις θα μπορούσε να είναι η μετάβαση από τους στατικούς στους χρονικά μεταβαλλόμενους γράφους, οι οποίοι θα αποτυπώνουν την εγκεφαλική συνδεσιμότητα σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες. Χρησιμοποιώντας τη δυναμική λειτουργική συνδεσιμότητα (dynamic functional connectivity), δίνεται η δυνατότητα υπολογισμού της συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου σε μικρά χρονικά διαστήματα, γεγονός που επιτρέπει την παρακολούθηση των αλλαγών στη συνδεσιμότητα σε πραγματικό χρόνο. Αυτή η προσέγγιση είναι πιο ρεαλιστική, καθώς οι εγκεφαλικές συνδέσεις δεν είναι σταθερές αλλά μεταβάλλονται συνεχώς.

Επιπλέον, η ανάλυση δυναμικών γράφων μπορεί να αναδείξει λεπτές διαφορές στις συνδεσιμότητες μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και αυτών με ελαφρά τραυματική εγκεφαλική βλάβη (mTBI), οι οποίες δεν ήταν ανιχνεύσιμες με τη χρήση των στατικών γραφών. Για παράδειγμα, τα άτομα με mTBI μπορεί να εμφανίζουν αστάθεια ή ανωμαλίες στις εγκεφαλικές συνδέσεις σε συγκεκριμένες χρονικές φάσεις, πράγμα που δεν είναι ορατό με

τους στατικούς γράφους, οι οποίοι παρέχουν μόνο ένα μέσο όρο των δεδομένων. Με τη χρήση χρονικά μεταβαλλόμενων γράφων, μπορεί να γίνει εντοπισμός των παραπάνω διακυμάνσεων και ενδεχομένως, αυτό να επιτρέψει την εξαγωγή ακριβέστερων και σαφέστερων συμπερασμάτων σχετικά με τις διαφορές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων.

5.2. Με βάση τις μεθόδους μηχανικής μάθησης

Η εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων μηχανικής μάθησης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ανάλυση των δεδομένων MEG μέσω τριών βασικών στρατηγικών. Πρώτον, η εξαγωγή χαρακτηριστικών περιλαμβάνει την προεπεξεργασία των δεδομένων και τη χρήση τεχνικών όπως η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA) και οι μέθοδοι βασισμένες σε Random Forests, XGboost κ.α. για την αναγνώριση κρίσιμων μοτίβων που σχετίζονται με την εγκεφαλική δραστηριότητα. Δεύτερον, η υβριδική χρήση διαφορετικών αλγορίθμων, όπως τα Random Forests και τα Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα, μπορεί να προσφέρει ανώτερη ακρίβεια μέσω της συνδυαστικής τους ικανότητας. Τέλος, η επαναλαμβανόμενη μάθηση θα επιτρέψει τη χρήση προεκπαιδευμένων μοντέλων που έχουν εκπαιδευτεί σε συναφείς εργασίες, μειώνοντας την ανάγκη για μεγάλο όγκο δεδομένων και επιταχύνοντας τη διαδικασία εκπαίδευσης, με αποτέλεσμα τη βελτιωμένη ακρίβεια στις προβλέψεις. Οι προτεινόμενες στρατηγικές αναμένονται να ενισχύσουν την κατανόηση των εγκεφαλικών μηχανισμών που σχετίζονται με την ελαφρά τραυματική εγκεφαλική βλάβη (mTBI) και να συμβάλλουν στη βελτίωση της κλινικής διάγνωσης και παρέμβασης.

Βιβλιογραφία

Stavros I. Dimitriadis, Christos Salis, Ioannis Tarnanas, David E. Linden (2017). *Topological Filtering of Dynamic Functional Brain Networks Unfolds Informative Chronnectomics: A Novel Data-Driven Thresholding Scheme Based on Orthogonal Minimal Spanning Trees (OMSTs)*. *Frontiers in Neuroinformatics*, Volume 11, Article 28. DOI: <https://doi.org/10.3389/fninf.2017.00028>

Marios Antonakakis, Stavros I. Dimitriadis, Michalis Zervakis, Andrew C. Papanicolaou, George Zouridakis (2020). *Aberrant Whole-Brain Transitions and Dynamics of Spontaneous Network Microstates in Mild Traumatic Brain Injury*. *NeuroImage: Clinical*, Volume 30, Article 102697. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102697>

Marios Antonakakis, Stavros I. Dimitriadis, Michalis Zervakis, Andrew C. Papanicolaou, George Zouridakis (2016). *Mining cross-frequency coupling microstates from resting state MEG: An application to mild traumatic brain injury*. *Proceedings of the 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 6042-6045. DOI: <https://doi.org/10.1109/embc.2016.7591975>

Sotiris Kavvouras (2023). *Magnetoencephalogram analysis of subjects with mild head injuries using multilevel connectivity networks and graph neural networks*. PhD Dissertation, Technical University of Crete (TUC). DOI: <https://doi.org/10.26233/heallink.tuc.99138>

Christopher M. Allen, Lloyd Halsey, Gogem Topcu, Lukas Rier, Lauren E. Gascoyne, John W. Scadding, Paul L. Furlong, Benjamin T. Dunkley, Roshan das Nair, Matthew J. Brookes, Nikos Evangelou (2021). *Magnetoencephalography abnormalities in adult mild traumatic brain injury: A systematic review*. *NeuroImage: Clinical*, Volume 30, Article 102697. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102697>

Cyrus Eierud, R. Cameron Craddock, Sean Fletcher, Manek Aulakh, Brooks King-Casas, Damon Kuehl, Stephen M. LaConte (2014). *Neuroimaging after mild traumatic brain injury: Review and meta-analysis*. *NeuroImage: Clinical*, Volume 4, 283-294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.009>

Yan Yan, Jian Song, Guozheng Xu, Shun Yao, Chenglong Cao, Chang Li, Guibao Peng, Hao Du (2017). *Correlation between standardized assessment of concussion scores and small-world brain network in mild traumatic brain injury*. *Journal of Clinical Neuroscience*, Volume 46, 81-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.010>

Yongxia Zhou (2016). Small world properties changes in mild traumatic brain injury. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Volume 44, Issue 2, 429-435. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.25548>

Megan Godfrey, Krish D. Singh (2021). Measuring robust functional connectivity from resting-state MEG using amplitude and entropy correlation across frequency bands and temporal scales. *NeuroImage*, Volume 225, Article 117551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117551>

Roland R. Lee, Mingxiong Huang (2014). Magnetoencephalography in the diagnosis of concussion. *Medical Principles and Practice*, Volume 23, Issue 6, 467-476. DOI: <https://doi.org/10.1159/000358768>

Lianyang Li, Mattia F. Pagnotta, Xianghong Arakaki, Thao Tran, David Strickland, Michael Harrington, George Zouridakis (2015). Brain activation profiles in mTBI: Evidence from combined resting-state EEG and MEG activity. *Proceedings of the 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 4079-4082. DOI: <https://doi.org/10.1109/embc.2015.7319994>

Jennifer Rizkallah, Hassan Amoud, Matteo Fraschini, Fabrice Wendling, Mahmoud Hassan (2020). Exploring the Correlation Between M/EEG Source-Space and fMRI Networks at Rest. Brain Topography, Volume 33, 653-665. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10548-020-00753-w>

Stavros I. Dimitriadis, George Zouridakis, Roozbeh Rezaie, Abbas Babajani-Feremi, Andrew C. Papanicolaou (2015). Functional connectivity changes detected with magnetoencephalography after mild traumatic brain injury. NeuroImage: Clinical, Volume 9, 519-531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.011>