

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΗΡΑΚΛΕΙΤΟΣ**

Εκτίμηση των διαφορών στην εγκεφαλική λειτουργία των σχιζοφρενών σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, με χρήση συνδυασμού μεθόδων γραμμικής και μη-γραμμικής ανάλυσης, κατά τη διάρκεια γνωσιακής πρόκλησης.

Διδακτορική διατριβή
της

Έλλης Α. Παχού
Ψυχιάτρου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στο ερευνητικό Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Κρήτης και χρηματοδοτήθηκε από το πρόγραμμα «Ηράκλειτος: Υποτροφίες έρευνας με προτεραιότητα στη βασική έρευνα».

Την επίβλεψη της διατριβής είχε ο αναπληρωτής καθηγητής Κλινικής Νευροφυσιολογίας κ. Ιωσήφ Μιχελογιάννης. Τον ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση του, καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή Παναγιώτη Σίμο για τις σημαντικές του υποδείξεις, που βοήθησαν στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων και την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής, καθώς και τον επίκ. καθηγητή Παναγιώτη Μπίτσιο για την σημαντική και πολύπλευρη βοήθεια που προσέφερε από το ξεκίνημα έως την ολοκλήρωση της προσπάθειας αυτής. Ευχαριστώ το φίλο και συνεργάτη Μιχάλη Βούρκα, η βοήθεια του οποίου υπήρξε καθοριστική για την εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Πολύ σημαντική για εμένα υπήρξε η συνεργασία με την Χριστίνα Φραγκούλη, τον Cristian Carmeli, τον Stefan Olofsson και τον Bao-Lan Huyhh από το School of Computer and Communication Sciences του Ecole Polytechnique Federale de Lausanne.

Ευχαριστώ τέλος, θερμά, όλους όσους με βοήθησαν, διαθέτοντας τον χρόνο τους προκειμένου να συμμετέχουν στα πειράματά μου και ιδιαίτερα ευχαριστώ τους εθελοντές που συμμετείχαν στην ομάδα των πασχόντων. Η συνεργασία μαζί τους ήταν η πιο ευχάριστη και ταυτόχρονα η πιο αποκαλυπτική εμπειρία, στην πορεία αυτή. Τη διατριβή αφιερώνω στην Έλλη Χατζόγλου- Ιωάννου, τη γιαγιά μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ενεργός μνήμη	σελ. 5
1.1 Εισαγωγή στην ενεργό μνήμη.	σελ. 5
1.2 Το μοντέλο ενεργού μνήμης του Baddeley	σελ. 6
1.3 Επεκτάσεις του μοντέλου και ερευνητικές εφαρμογές	σελ. 9
1.4 Ενεργός μνήμη και σχιζοφρένεια	σελ. 11
1.5 Βιβλιογραφία	σελ. 15
2. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και Νευροψυχολογική έρευνα.	σελ. 23
2.1 Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα	σελ. 23
2.2 Δυναμικά συστήματα.	σελ. 25
2.3 Η ανάλυση του ΗΕΓ σήματος με γραμμικές μεθόδους	σελ. 26
2.4 Συνεισφορά γραμμικών αναλύσεων του ΗΕΓ στην έρευνα για τη σχιζοφρένεια	σελ. 29
2.5 Μη γραμμικές μέθοδοι ανάλυσης του ΗΕΓ σήματος	σελ. 32
2.6 Συνεισφορά μη-γραμμικών αναλύσεων του ΗΕΓ στην έρευνα για τη σχιζοφρένεια.	σελ. 36
2.7. Βιβλιογραφία	σελ. 38

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός	σελ. 44
2. Υλικό	σελ. 47
3. Μέθοδος	σελ. 51
3.1 Κλινική αξιολόγηση- Ψυχομετρία	σελ. 51
3.2 Δοκιμασία ενεργού μνήμης	σελ. 54
3.3 Καταγραφές ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος	σελ. 56
3.4 Σχεδιασμός της μελέτης	σελ. 58
3.4.α Ομάδα ασθενών	σελ. 58
3.4.β. Ομάδα εξομοιωμένων μαρτύρων	σελ. 59
3.4.γ. Ομάδα επίλεκτων μαρτύρων	σελ. 59
3.5 Στατιστική ανάλυση δημογραφικών μεταβλητών και αποτελεσμάτων των νευροψυχολογικών δοκιμασιών.	σελ. 60
4. Γενικά Αποτελέσματα	σελ. 60
4.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος	σελ. 61
4.2 Αποτελέσματα ψυχομετρικών δοκιμασιών	σελ. 62
4.3 Αποτελέσματα στη δοκιμασία ενεργού μνήμης	σελ. 62
5. Ειδικά αποτελέσματα	σελ. 63
5.1 Αναλύσεις σε συνεργασία με το E.P.F.L. 1. Αδρή διερεύνηση της λειτουργικής συνδετικότητας (functional connectivity) με τη μέθοδο των γράφων. Χρήση αποκλειστικά γραμμικού μεγέθους (συνάφεια – coherence).	σελ. 63
5.1.α. Στόχος	σελ. 63
5.1.β Υπόβαθρο	σελ. 63

5.1.γ. Στοιχεία θεωρίας των γράφων (α).- μέθοδος	σελ.65
5.1.δ. Αποτελέσματα	σελ.70
5.1.ε. Συζήτηση	σελ.82
5.2. Χαρακτηρισμός γράφων των δύο ομάδων μαρτύρων. Αναζήτηση ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου. Χρήση μεγέθους ευαίσθητου τόσο σε γραμμικές όσο και σε μη-γραμμικές παραμέτρους του σήματος.	σελ.84
5.2.α. Στόχος	σελ.84
5.2.β. Υπόβαθρο	σελ.85
5.2.γ. Στοιχεία θεωρίας των γράφων (γ).- Μέθοδος	σελ.85
5.2.δ. Αποτελέσματα	σελ.90
5.2.ε. Συζήτηση	σελ.93
5.3. Χαρακτηρισμός γράφων της ομάδας των ασθενών και σύγκριση με την ομάδα επίλεκτων μαρτύρων. Αναζήτηση ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου. Χρήση μεγέθους ευαίσθητου τόσο σε γραμμικές όσο και σε μη-γραμμικές παραμέτρους του σήματος.	σελ.94
5.3.α. Στόχος	σελ.94
5.3.β. Μέθοδος	σελ.95
5.3.γ. Αποτελέσματα	σελ.95
5.3.δ Συζήτηση	σελ.99
5.4. Χαρακτηρισμός γράφων της ομάδας των ασθενών και σύγκριση με την ομάδα επίλεκτων μαρτύρων. Σύγκριση χαρακτηριστικών παραμέτρων των γράφων. Χρήση αποκλειστικά γραμμικού μεγέθους.	σελ.101
5.4.α. Στόχος	σελ.101
5.4.β. Μέθοδος	σελ.101
5.4.γ. Αποτελέσματα φάσματος ισχύος (PS, power spectrum)	σελ.103
5.4.δ. Αποτελέσματα σύγκρισης παραμέτρων των γράφων.	σελ.105
5.4.ε. Πίνακες ειδικού μέρους	σελ.108
5.4. στ. Βιβλιογραφία	σελ.118
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ.123
6.α. Βιβλιογραφία	σελ.128
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ.129
7.α. Βιβλιογραφία	σελ.130
8. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ - ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ-ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ	σελ.145
8.1. Χαρακτηρισμός των γράφων των ομάδων με βάση τα δίκτυα ροής. Χρήση συνδυασμού μεγεθών συνάφειας και μερικής συνάφειας.	σελ.146
8.1.α Στοιχεία θεωρίας των γράφων. – Μέθοδος	σελ.146
8.1.β Χρήση συνδυασμού μεγεθών συνάφειας και μερικής συνάφειας.	σελ.147
8.1.γ. Αποτελέσματα συνάφειας	σελ.148
8.1.δ Αποτελέσματα μέγιστης ροής μεταξύ κόμβων.	σελ.155
8.1.ε. Συμπεράσματα	σελ.162
8.2. Βιβλιογραφία	σελ.164
9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ.165
10. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ.169

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ενεργός μνήμη

1.1 Εισαγωγή στην ενεργό μνήμη.

Η επιστήμη της Νευροψυχολογίας αποτελεί μια απόπειρα να ειπωθεί και επομένως να γίνει «γλώσσα», αυτό που για χρόνια υπήρξε ένα κενό μεταξύ δύο σημασιών, του νου από τη μια και του εγκεφάλου, ως έδρα των νοητικών λειτουργιών από την άλλη.

Στη γλώσσα της νευροψυχολογίας λοιπόν, η έννοια «λειτουργία» μπορεί να συλληφθεί ως μια ομάδα αλγορίθμων, απαραίτητων για την εμφάνιση απτών αποδείξεων της ύπαρξης της λειτουργίας, συμπεριφορικών φαινομένων δηλαδή που την προϋποθέτουν. Στη μελέτη αυτή, ο όρος ενεργός μνήμη θα αναφέρεται σε μια τέτοια λειτουργία, τα αποτελέσματα της οποίας συνιστούν ένα είδος μνήμης απαραίτητο για τις πιο απλές (τα ρέστα του περιπτέρου) έως τις πιο πολύπλοκες (φιλοσοφική αναζήτηση) απαιτήσεις του περιβάλλοντός μας.

Ενεργός μνήμη ονομάζεται εκείνος ο γνωσιακός μηχανισμός που επιτρέπει τη βραχύβια διατήρηση, καθώς και τον χειρισμό, σχετικά μικρού αριθμού πληροφοριών, που δεν είναι πια προσβάσιμες στο εξωτερικό περιβάλλον, με τη μορφή άμεσα προσβάσιμων, «ενεργών», εγγραμμάτων (Baddeley, 1992). Κατά την νοητική επεξεργασία ενός μαθηματικού υπολογισμού, την επίλυση ενός καθημερινού προβλήματος, την οργάνωση μιας σύνθετης δράσης ή και την κατανόηση ακόμα του λόγου, απαιτείται η διατήρηση, προς περαιτέρω χρήση, ενδιάμεσων πορισμάτων και υπολογιστικών βημάτων. Το κριτήριο της παροδικότητας είναι αυτό που διακρίνει την ενεργό μνήμη από τους υπόλοιπους τύπους μνήμης στους οποίους η πληροφορία διατηρείται για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους (Goldman-Rakic, 1994,).

Οι Atkinson και Shiffrin, το 1968 πρότειναν ένα μοντέλο βραχύχρονης μνήμης, το οποίο προϋπέθετε ότι η πληροφορία του περιβάλλοντος περνά μέσα από μια σειρά βραχύβιων αισθητικών μνημών, πριν τα δεδομένα της αντίληψης εισέλθουν στη βραχύχρονη ή τη μακρόχρονη μνήμη. Το μοντέλο αυτό περιγράφει τη

βραχύβια μνήμη σαν ένα στενό διάδρομο, μέσα από τον οποίο πρέπει να διέλθει η πληροφορία προκειμένου να καταγραφεί στη μακρόχρονη μνήμη αλλά και προκειμένου να γίνει η επεξεργασία και η ανάκλησή της.

Η λειτουργία της ενεργού μνήμης, αντιδιαστελλόμενη προς την, προγενέστερη στη βιβλιογραφία, λειτουργία της βραχύχρονης μνήμης, εμπεριέχει αλγόριθμους για μεγιστοποίηση του ρυθμού κωδικοποίησης και ανάκλησης, ξεπερνώντας έτσι τον διάσημο περιορισμό του Miller (1956) των επτά \pm 2, καθώς και αλγόριθμους για την παντός τύπου επεξεργασία των εγγραμμάτων που διατηρούνται.

1.2 Το μοντέλο ενεργού μνήμης του Baddeley

Αναλύοντας νευροψυχολογικά δεδομένα, οι Baddeley και Hitch (1986) περίπου είκοσι χρόνια αργότερα, πρότειναν να αντικατασταθεί το στοιχειώδες μοντέλο των Atkinson και Shiffrin από ένα μοντέλο τριών υποσυστημάτων, σε διαφορετικούς ρόλους.

Τα δύο υποσυστήματα από αυτά είναι αποθήκες προσωρινής διατήρησης και επεξεργασίας στοιχείων και παρέχουν και τον κώδικα αυτού που πρόκειται να εισέλθει προς επεξεργασία. Ένα υποσύστημα που οι Baddeley και Hitch ονόμασαν «*φωνολογική αγκύλη (phonological loop)*» περιέχει τον κώδικα και πραγματοποιεί την βραχύβια διατήρηση και επεξεργασία των γλωσσικών σημάτων και ένα άλλο το οποίο κάνει τα αντίστοιχα για τα οπτικό-χωρικά σήματα, το «*οπτικοχωρικό πρόχειρο (visuospatial sketchpad)*».

Το τρίτο υποσύστημα, γνωστό ως *επιτελική υπομονάδα (central executive)* είναι κατά κάποιον τρόπο η κεντρική εκτελεστική υπομονάδα (executive subunit) που θα διανείμει κατάλληλα τα πεπερασμένα αποθέματα της προσοχής. Ελέγχει μεταξύ άλλων το ποιες πληροφορίες θα εισέλθουν στα προηγούμενα 2 επικουρικά υποσυστήματα, έτσι ώστε να υπάρξει το καλύτερο δυνατό συμπεριφορικό αποτέλεσμα, ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού που καθορίζονται από τον εκάστοτε συνδυασμό της εξωτερικής συγκυρίας και του πλάνου δράσης του οργανισμού. Στις λειτουργίες του περιλαμβάνονται η αναστολή των μη σχετικών πληροφοριών, ο συγχρονισμός και η ιεράρχηση ανταγωνιστικών ως προς τα αποθέματα της προσοχής, παράλληλων, γνωσιακών διεργασιών, η ενεργητική

διατήρηση και επεξεργασία των πληροφοριών που εισήλθαν στα επικουρικά υποσυστήματα καθώς και η ενεργοποίηση αναπαραστάσεων στη μακρόχρονη μνήμη (Baddeley, 1986, 1996, 2001).

Κάθε ένα από τα επικουρικά υποσυστήματα διαθέτει τουλάχιστον μια διεργασία και το μηχανισμό της, τέτοια που να πραγματοποιεί τη διατήρηση των μνημονικών εγγραμμάτων καθ όλη τη διάρκεια του διαστήματος έως την εκδήλωση της συμπεριφορικής αντίδρασης. Η διεργασία αυτή του υποσυστήματος της φωνολογικής αγκύλης πραγματοποιεί τη σιωπηλή επανάληψη των φωνημάτων που επιλέγονται ως σημαντικά από την επιτελική υπομονάδα, τα οποία μπορεί να αντιπροσωπεύουν είτε λεκτικά ερεθίσματα είτε οπτικά που να λεκτικοποιούνται με κάποιο κώδικα. Σύμφωνα με τον Baddeley, η φωνολογική αγκύλη αναπτύχθηκε στη βάση διεργασιών σχετικών με την κατανόηση του λόγου (φωνολογική αποθήκη) και με την παραγωγή λόγου (σιωπηλή επανάληψη). Η φωνολογική αγκύλη είναι, στο μοντέλο του Baddeley, το πιο ανεπτυγμένο υποσύστημα και συγκεντρώνει τις περισσότερες απεικονιστικές μελέτες. Η ανατομική περιοχή που ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της σιωπηλής επανάληψης είναι η περιοχή Broca. Με μεθόδους αφαίρεσης σημάτων κατάλληλων δοκιμασιών ελέγχου, έχουν εντοπιστεί στον οπίσθιο βρεγματικό φλοιό (υπερχείλειος έλικα) οι περιοχές ενεργοποίησης που αντιστοιχούν στη φωνολογική αποθήκη.

Το μοντέλο της φωνολογικής αγκύλης, όπως περιγράφηκε αρχικά, εξηγεί τα ακόλουθα φαινόμενα:

- Επιδράσεις φωνολογικής συγγένειας: αντικείμενα μνημονικής επεξεργασίας όπως γράμματα ή λέξεις με φωνολογική συγγένεια (π.χ. Μ, Ν ή μπάλα, σκάλα) είναι δυσκολότερο να ανακληθούν με ακρίβεια, συγκρινόμενα με αντίστοιχα αντικείμενα χωρίς φωνολογική συγγένεια.
- Επιδράσεις μεγέθους λέξης: έχει διαπιστωθεί ότι μεγάλες λέξεις είναι δυσχερέστερο να ανακληθούν από ότι σύντομες δισύλλαβες λέξεις. Αυτό αποδίδεται στον μεγαλύτερο χρόνο που απαιτούν οι πολυσύλλαβες λέξεις κατά τη διάρκεια της σιωπηλής επανάληψης.
- Την επίδραση της καταστολής της επανάληψης: κατά τη διάρκεια καταστολής της σιωπηλής επανάληψης με χρήση κάποιας διασπαστικής για την προσοχή δοκιμασίας (όπως η επανάληψη άσχετων με την προς

απομνημόνευση δοκιμασία λέξεων) παραβλάπτεται σημαντικά η λειτουργία της ενεργού μνήμης όπως αυτή μετράται με την επίδοση στη δοκιμασία ενεργού μνήμης.

- Νευροψυχολογικές ενδείξεις από ασθενείς με δυσλειτουργία στη βραχύχρονη μνήμη, οι οποίοι συμπεριφέρονται σαν να υπάρχει βλάβη στη φωνολογική αποθήκη. Αντίθετα η σιωπηλή επανάληψη μοιάζει να μη λειτουργεί σε αφασικούς ασθενείς με δυσπραξία οι οποίοι δεν μπορούν να θέσουν σε λειτουργία τους κινητικούς κώδικες της σιωπηλής επανάληψης.

Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές (Awh και Jonides, 1998) η αντίστοιχη λειτουργία που διατηρεί τα δεδομένα του “οπτικοχωρικού προχείρου” το επιτυγχάνει μέσω επαναληπτικής επανεστίασης της προσοχής στις πληροφορίες που αφορούν το χώρο, διεργασία περισσότερο εργώδης για το σύστημα της ενεργού μνήμης από την αντίστοιχη διαδικασία της σιωπηλής επανάληψης φωνολογικού υλικού. Το ανατομικό υπόστρωμα της λειτουργίας αυτής φαίνεται να είναι το ίδιο με αυτό που εξυπηρετεί την εστίαση της προσοχής σε σημεία του χώρου, συμπεριλαμβανομένου του δεξιού οπίσθιου βρεγματικού φλοιού, τα πρόσθια οφθαλμικά πεδία [frontal eye fields (FEF)] και τα επικουρικά οφθαλμικά πεδία [supplementary eye fields (SEF)] (Barch, 2008).

Στην αρχική αυτή μορφή του, το μοντέλο του Baddeley, δεν μπορούσε να εξηγήσει επαρκώς μια σειρά κλινικών και ερευνητικών παρατηρήσεων, όπως η μικρότερη από την αναμενόμενη επίδραση της καταστολής της σιωπηλής επανάληψης στην ανάκληση οπτικών ερεθισμάτων, της διατήρησης της ικανότητας ανάκλησης ψηφίων που παρουσιάζονται οπτικά, σε ασθενείς με δυνατότητα συγκράτησης ενός μόνο ψηφίου ακουστικά χορηγούμενου, την ικανότητα διατήρησης και ανάκλησης πολύ μεγάλου αριθμού δεδομένων όταν αυτά συμπίεζονται σε λιγότερες αριθμητικά μονάδες με εννοιολογική συνάφεια εντός της κάθε μιας (γεγονός που προϋποθέτει την παρέμβαση μηχανισμών μακρόχρονης μνήμης).

Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην ανάγκη εμπλουτισμού του αρχικού μοντέλου με ένα ακόμα υποσύστημα, ικανό να συνδυάζει πληροφορίες από τα υποσυστήματα του αρχικού μοντέλου, αλλά και από την μακρόχρονη μνήμη διατηρώντας τις σε μια μορφή βραχύβιας αναπαράστασης ως απαρτιωμένες

ενότητες και όχι ως σωρεία ανεξάρτητων χαρακτηριστικών (Baddeley, 2000). Το υποσύστημα αυτό, που ονομάστηκε *προσωρινή αποθήκη επεισοδιακής μνήμης*, βρίσκεται επίσης κάτω από τον έλεγχο της επιτελικής υπομονάδας, η οποία μπορεί να χειριστεί και να τροποποιήσει τα δεδομένα του με τον ίδιο τρόπο που χειρίζεται και τροποποιεί τα δεδομένα των άλλων υποσυστημάτων. Αποτελεί μια επιφάνεια αλληλεπίδρασης αρκετών υποσυστημάτων με διαφορετικούς μεταξύ τους κώδικες, γεγονός που προϋποθέτει τη χρήση ενός υπερ-κώδικα, ικανού να εξυπηρετήσει τις ανάγκες ενός πολυδιάστατου «ψυχολογικού παρόντος». Το υποσύστημα αυτό τροφοδοτεί και είναι σε θέση να ανακαλέσει δεδομένα από τη μακρόχρονη επεισοδιακή μνήμη, αλλά δεν είναι ταυτόσημο με αυτή, αφού διατηρείται σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη της μακρόχρονης μνήμης.

1.3 Επεκτάσεις του μοντέλου και ερευνητικές εφαρμογές

Το μοντέλο της λειτουργίας της ενεργού μνήμης, προσέφερε και προσφέρει μια σημαντική δυνατότητα διατύπωσης και ελέγχου ερευνητικών υποθέσεων σε μια πληθώρα παλαιότερων και νεότερων ερευνητικών πεδίων που ασχολούνται με τα φαινόμενα της μνήμης. Οπωσδήποτε η αρχική σύλληψη του μοντέλου από τον Baddeley, έχει επεκταθεί και εμπλουτιστεί αρκετά, ώστε το προτεινόμενο μοντέλο, μεταξύ άλλων, να επιτρέπει την ανάδυση της σκέψης, δηλαδή της απαρτίωσης πληροφοριών με ποικίλη κωδικοποίηση, προερχόμενων είτε από το εξωτερικό είτε από το εσωτερικό περιβάλλον.

Είναι προφανές ότι η ακεραιότητα του συστήματος της ενεργού μνήμης είναι αναγκαία, αλλά όχι ικανή προϋπόθεση προκειμένου να απαρτιωθεί η ακατάπαυστη ροή της πληροφορίας γύρω μας και μέσα μας, σε αυτό το συνεχές που αποτελεί το σύνολο των τρεχόντων βιωμάτων μας, το «ψυχολογικό παρόν» (Παπανικολάου, 2006). Η διατήρηση των αντιληπτικών ερεθισμάτων σε ένα χώρο εργασίας άμεσα προσβάσιμο, της σύνδεσής τους με τα μνημονικά δεδομένα αλλά και της νοηματοδότησης τους σε σχέση με τα προηγούμενα, καθώς εισέρχονται συνεχώς νέα ερεθίσματα στο χώρο της αντίληψης, είναι στοιχείο απαραίτητο για την κατασκευή του ψυχολογικού παρόντος. Εκτός από τη διατήρηση σε προσβασιμότητα, η ενεργός μνήμη συνεισφέρει στο ψυχολογικό παρόν τη δυνατότητα συμπύκνωσης της εισερχόμενης πληροφορίας, έτσι ώστε να αφήνει

χώρο για τα νέα δεδομένα της αντίληψης. Με την απρόσκοπτη λειτουργία της ενεργού μνήμης ικανοποιείται η διαρκής ανάγκη νοηματοδότησης, όχι απαραίτητα συνεχών στο χρόνο δεδομένων και ο προγραμματισμός και η επιλογή προσαρμοστικών δράσεων.

Φυσικά δεν υπάρχουν ακόμη νευροψυχολογικά εργαλεία ικανά να θέσουν κάτω από το ερευνητικό παράθυρο φαινόμενα όπως το ψυχολογικό παρόν ή την εστίαση της προσοχής και την ενεργοποίηση της σκέψης επί των παντός τύπου ψυχικών βιωμάτων που τίθενται σε παράλληλη επεξεργασία και απαρτίωση κάθε στιγμή του καθημερινού χρόνου- εικόνες, αναμνήσεις, επιθυμίες, προσδοκίες, φόβους κ.α. Αυτό που μπορεί να γίνει αντικείμενο έρευνας επί του παρόντος, είναι μια σειρά νευροψυχολογικών δοκιμασιών των οποίων η ενδεδειγμένη μέχρι σήμερα μελέτη να έχει αποδείξει ότι βασίζονται σε διεργασίες εμπίπτουσες στην αρμοδιότητα της λειτουργίας της ενεργού μνήμης. Η καταλληλότητα τέτοιων δοκιμασιών κρίνεται και από τα αποτελέσματά τους σε ομάδες κλινικών πληθυσμών που έχουν αποδεδειγμένες δυσλειτουργίες της ενεργού μνήμης.

Η εμπλοκή του προμετωπιαίου φλοιού σε δοκιμασίες ενεργού μνήμης, με τις μελέτες των Joaquín Fuster και Garret Alexander (1971) αρχικά και των Patricia Goldman-Rakic και Charles Bruce στη συνέχεια (1996), ήταν η πρώτη σύνδεση μεταξύ παρατηρήσιμων μεταβολών του βιολογικού υποστρώματος και φαινομένων ενεργού μνήμης. Το γεγονός αυτό, καθώς και η εμπλοκή προκινητικών περιοχών σε όλες τις μελέτες απεικόνισης κυκλωμάτων ενεργού μνήμης, οδήγησε σε ένα μονοπώλιο του ερευνητικού ενδιαφέροντος γύρω από τις περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και την εμπλοκή τους στη λειτουργία της ενεργού μνήμης.

Παρά τον αρχικό, απλουστευτικό ενθουσιασμό γύρω από το ρόλο του προμετωπιαίου σε φαινόμενα ενεργού μνήμης, ο προμετωπιαίος φλοιός δεν αποτελεί το αποκλειστικό νευρωνικό υπόστρωμα της λειτουργίας αυτής. Ο μεγαλύτερος αριθμός απεικονιστικών μελετών που στόχευσε στην ανάδειξη των ενεργοποιήσεων κατά τη διάρκεια δοκιμασιών ενεργού μνήμης, υποδεικνύει ένα πολύ εκτεταμένο φλοιϊκό δίκτυο που δεν περιορίζεται στους μετωπιαίους λοβούς (Allain et al., 2001; Andres P, 2003; Andres & Van der Linden, 2001; Baddeley et al., 1997; Carpenter et al. 2000; Garavan et al., 2000). Αντίθετα, κάθε δοκιμασία ενεργού μνήμης προκαλεί την προσωρινή ενεργοποίηση ενός εκτεταμένου δικτύου

μεγάλης κλίμακας που περιλαμβάνει φλοιϊκές και υποφλοιώδεις περιοχές (Mesulam, 1998; Smith and Jonides, 1998). Κάθε μια από τις περιοχές αυτές έχει κάποιου βαθμού λειτουργική εξειδίκευση (Chafee and Goldman-Rakic, 2000; Goldman-Rakic, 1996; Quintana and Fuster, 1999), ενώ οι περισσότερες διεργασίες εξυπηρετούνται από διαφορετικές περιοχές που εμπλέκονται σε διαφορετικό βαθμό (O'Reilly et al., 1999). Οι προμετωπιαίες ενεργοποιήσεις πιθανά συνδέονται με την ενεργοποίηση κινητικών μνημών απαραίτητων για την εκδήλωση απάντησης. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, είναι επίσης πιθανό να διασφαλίζεται μέσω διασυνδέσεων του προμετωπιαίου με τον οπίσθιο φλοιό, η διατήρηση σε άμεση διαθεσιμότητα των νεοεισερχόμενων αισθητικών δεδομένων καθώς και των παλαιότερα εγγεγραμμένων που απαιτούνται για τη συμπεριφορική απάντηση (Fuster JM., 2000).

1.4 Ενεργός μνήμη και σχιζοφρένεια

Τα γνωσιακά ελλείμματα πασχόντων από σχιζοφρένεια και ιδιαίτερα η έκπτωση της λειτουργίας της προσοχής, αναφέρονται ήδη στις παρατηρήσεις του Kraepelin και αποκτούν έμφαση από τον Bleuler στην περιγραφή της «ομάδας των σχιζοφρενικών». Αργότερα, η επικράτηση του ψυχαναλυτικού μοντέλου τις τοποθετεί στο περιθώριο του ερευνητικού ενδιαφέροντος, ενώ μετά την εφαρμογή των απεικονιστικών μεθόδων στην έρευνα, αλλά και τις γνώσεις που προσέφερε η ταχέως αναπτυσσόμενη επιστήμη της νευροψυχολογίας, η γνωσιακή δυσλειτουργία αναδείχθηκε ως ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Nuechterlein and Dawson, 1984; Wobrock, 2008). Τα γνωσιακά ελλείμματα, ανιχνεύονται στους πάσχοντες και μετά την ύφεση των οξέων παραγωγικών συμπτωμάτων της νόσου (Addington & Addington, 1993; Harvey et al., 1990; Abraham Reichenberg, 2007) και σε μικρότερο βαθμό, ανιχνεύονται σε μη-νοσούντες συγγενείς πασχόντων (Cannon et al., 1994, 2000; Faraone et al., 1996; Goldberg et al., 1990; Goldberg et al., 1995; Keefe et al., 1994; Kremen et al., 1994). Επιπλέον προτάθηκε ότι η ποικιλόμορφη πορεία και πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από τα νευροψυχολογικά ελλείμματα που αυτή συνεπάγεται και όχι από τα θορυβώδη κλινικά της συμπτώματα (Elvevag και Goldberg, 2000). Περαιτέρω, το μεγαλύτερο ίσως μέρος των χαρακτηριστικών παραγωγικών

συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (παραληρήματα και ψευδαισθήσεις) μπορούν να ερμηνευτούν υπό το πρίσμα της διαταραγμένης επίγνωσης και συνείδησης του εαυτού και του περιγύρου που επιφέρει η έκπτωση των ανώτερων λειτουργιών, εν μέρη μέσω κατακερματισμού του ψυχολογικού παρόντος.

Η διαταραχή της ικανότητας διάκρισης μεταξύ εσωτερικού και εξωτερικού τόπου εκτύλιξης των βιωμάτων της συνειδητότητας οδηγεί στα χαρακτηριστικά για τη σχιζοφρένεια συμπτώματα των ηχηρών σκέψεων και της ηχούς της σκέψης, καθώς και της εκπομπής και αναμετάδοσης των σκέψεων των ασθενών. Η διαταραχή στην άλλη, θεμελιώδη για τη συνείδηση, ικανότητα διάκρισης μεταξύ ίδιου και αλλότριου, υποβόσκει των, επίσης χαρακτηριστικών για τη νόσο, βιωμάτων επίδρασης/ παθητικότητας, του βιώματος σχολιασμού των σκέψεων και πράξεων, αλλά και ακόμα των ποικίλων ψευδαισθήσεων, αφού ενώ πρόκειται για προϊόντα του ψυχισμού των ασθενών εντούτοις βιώνονται ως προϊόντα δράσης αλλότριων παραγόντων. (Ουλής Π., 2006)

Οι δυσκολίες των ασθενών και των βιολογικών συγγενών τους αφορούν σε πληθώρα ανώτερων λειτουργιών, όπως η προσοχή, η σκέψη, η γλώσσα, η ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας, η επεισοδιακή και η ενεργός μνήμη. Η έκπτωση των ανώτερων λειτουργιών απεικονίζεται στην έκπτωση αδρών δεικτών νοημοσύνης όπως το νοητικό ηλικίο IQ (Laws KR and Kondel TK, 1998; Fioravanti et al., 2005; Dickinson et al., 2007).

Η πρώτη ανακοίνωση δυσλειτουργίας της οπτικο-χωρικής ενεργού μνήμης πασχόντων από σχιζοφρένεια, από τους Park & Holzman το 1992, έδωσε το έναυσμα για μια πληθώρα μελετών που ανέδειξαν τη δυσλειτουργούσα ενεργό μνήμη ως κατέχουσα πυρηνικό ρόλο στη νευροψυχολογική έκπτωση των πασχόντων.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική δυσλειτουργία σε μεγάλη γκάμα δοκιμασιών ενεργού μνήμης (Pukrop et al, 2003), υστερώντας έναντι εθελοντών σε δοκιμασίες που βασίζονται στην επιτελική υπομονάδα της ενεργού μνήμης, σε δοκιμασίες που απαιτούν μεγαλύτερη συμπύεση της πληροφορίας που διατηρείται στην ενεργό μνήμη με μορφή άμεσα προσβάσιμων εγγραμμάτων, καθώς και σε δοκιμασίες που απαιτούν την κατανομή των αποθεμάτων της προσοχής σε περισσότερες από μία παράλληλες νοητικές διεργασίες. Δυσλειτουργίες κατά την

καταγραφή-κωδικοποίηση της πληροφορίας φαίνεται να ευθύνονται για την ελλειμματική επίδοση των ασθενών, τόσο στη λεκτική όσο και στην οπτικο-χωρική ενεργό μνήμη. Η δυσλειτουργία αυτή έχει αποδοθεί τόσο στη βραδύτητα σχηματισμού των εσωτερικών αναπαραστάσεων Lee και Park (2005), όσο και σε διαταραχές της προσοχής, (Adler et al., 1998; Braver et al., 1999). Σε μελέτες ενεργού μνήμης πασχόντων όπου η καταγραφή-κωδικοποίηση της πληροφορίας διατηρείται αλώβητη, η επίδοση των ασθενών παραμένει κατώτερη των μαρτύρων (Tek et al., 2002). Τόσο η διατήρηση όσο και η ανάκληση της πληροφορίας από την ενεργό μνήμη έχουν επίσης αποδειχθεί ελλειμματικές μέσα από μελέτες σύγκρισης ασθενών και μαρτύρων (Lee and Park, 2005). Η έκπτωση της λειτουργίας της ενεργού μνήμης στους πάσχοντες από σχιζοφρένεια, φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το είδος της πληροφορίας που εισέρχεται στο σύστημα, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις εντονότερης δυσλειτουργίας κατά την επεξεργασία κάποιου τύπου πληροφορίας έναντι των υπόλοιπων τύπων (Gooding DC & Tallent KA, 2004; Kim et al., 2004).

Στις πολύ περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες ενεργού μνήμης στη σχιζοφρένεια με λειτουργική μαγνητική τομογραφία, το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάζεται στις ενεργοποιήσεις των προμετωπιαίων περιοχών. Στις πρώτες από αυτές τις μελέτες, υπήρξε ενθουσιασμός γύρω από την αρχική εντύπωση σταθερά παρατηρούμενων ασθενέστερων ενεργοποιήσεων των προμετωπιαίων περιοχών (hypofrontality) στις ομάδες των πασχόντων από σχιζοφρένεια σε σχέση με μάρτυρες, τόσο κατά τη διάρκεια ηρεμίας, (Ingvar DH and Franzen G, 1974), όσο και σε μια ποικιλία δοκιμασιών ενεργού μνήμης (Weinberger et al., 1986; Callicott et al., 1998; Carter et al. 1998; Fletcher et al., 1998; Stevens et al., 1998; Perlstein et al., 2001, 2003), όπως το Wisconsin Card-Sorting Task (Weinberger et al., 1986), το Tower of London (Andreasen et al., 1992), το n-back task (Carter et al., 1998; Perlstein et al. 2001, 2003), καθώς και το verbal fluency task (Yurgelun-Todd et al., 1996)

Ανάλογα ευρήματα παρουσίασαν και μελέτες που ασχολήθηκαν με ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ αγωγή, καθώς και μελέτες ασθενών που είχαν διακόψει την αγωγή προ της μελέτης (Parellada et al. 1994, 1998; Andreasen et al. 1997; Biver et al. 1995). Στις αρχικές αυτές μελέτες η hypofrontality, φάνηκε να σχετίζεται

με τη χαμηλότερη επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες, σε σχέση με τους εξομοιωμένους μορφωτικά μάρτυρες, τις διαταραχές προσοχής που περιγράφονται συχνά στα πλαίσια του σχιζοφρενικού συνδρόμου, και το μειωμένο κίνητρο, στα πλαίσια «αρνητικών» συμπτωμάτων των ασθενών (Frith et al. 1995, Gur and Gur 1995). Σειρά μελετών που επιδίωξαν η επίδοση των ασθενών να είναι καλύτερη από αυτή που ορίζει το όριο της τυχειότητας, ή και να είναι εξομοιωμένη με την επίδοση των μαρτύρων, ανακοίνωσαν μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις ενεργοποιήσεις του προμετωπιαίου λοβού (Curtis et al. 1999, Honey et al. 2002), ή και εντονότερη ενεργοποίηση στις ομάδες των πασχόντων (Stevens et al. 1998, Manoach et al. 1999, 2000, Callicott et al. 2000, 2003, Thermenos et al. 2005), γεγονός που καταμαρτυρά μειωμένη μετωπιαία αποτελεσματικότητα στους ασθενείς . Ανάλογα ευρήματα, αυξημένης προμετωπιαίας δραστηριότητας, ανακοίνωσαν και ερευνητικές ομάδες που ασχολήθηκαν με υγιείς, πρώτου βαθμού συγγενείς πασχόντων, συγκρίνοντάς τους με υγιείς μάρτυρες χωρίς οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας (Thermenos et al. 2004, Callicott et al. 2003, Spence et al. 2000).

Αρκετοί μελετητές υποστηρίζουν ότι η ασθενέστερη ενεργοποίηση περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού συναντάται σε ασθενείς με μεγάλη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, ενώ ασθενείς με σχετικά διατηρημένες γνωστικές δεξιότητες παρουσιάζουν εντονότερη προμετωπιαία ενεργοποίηση από εθελοντές (Callicott et al., 2000; Perlstein et al., 2001; Ragland et al., 1998; Ramsey et al., 2002). Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση οι Manoach και συνεργάτες αποδίδουν την ετερογένεια των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών σε διαφορές στην επίδοση των ομάδων που μελετήθηκαν, σε παραμέτρους που αφορούν την ίδια τη φύση της νόσου, καθώς και σε τεχνικά χαρακτηριστικά των απεικονιστικών μελετών (Manoach et al. 2003)

1.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A.D. Baddeley, S. Della Sala, C. Papagno and H. Spinnler , Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology* **11** (1997), pp. 187–194.
2. Addington J, Addington D. (1993). Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* Jan;18(1):18-23.
3. Andrés P. (2003). Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex.* Sep-Dec;39(4-5):871-95. Review.
4. Fuster JM (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, Physiology, and Neurophysiology OF the frontal lobe*, 3rd ed. Philadelphia/ New York: Lippincott-Raven
5. Fuster JM. (2000). Cortical dynamics of memory. *Int J Psychophysiol.* Mar;35(2-3):155-64. Review.
6. Garavan H, Ross TJ, Li SJ, Stein EA. (2000). A parametric manipulation of central executive functioning. *Cereb Cortex.* Jun;10(6):585-92.
7. O'Reilly RC, Braver TS, Cohen JD (1999) A biologically based computational model of working memory. In: *Models of working memory: mechanisms of active maintenance and executive control* (Miyake A, Shah P, eds), pp. 375–411. New York: Cambridge University Press.
8. Quintana J, Fuster JM. (1999). From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex.* Apr-May;9(3):213-21. Review.
9. Abraham Reichenberg, Philip D. Harvey (2007). Neuropsychological Impairments in Schizophrenia: Integration of Performance-Based and Brain Imaging Findings. *Psychological Bulletin*, Vol. 133, No 5, 833-858
10. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R. (1998). Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull.* 24(2):189-202. Review.

11. Allain P, Etcharry-Bouyx F, Le Gall D. (2001) A case study of selective impairment of the central executive component of working memory after a focal frontal lobe damage. *Brain Cogn.* 2001 Feb;45(1):21-43.
12. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. (1997). Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet.* Jun 14;349(9067):1730-4.
13. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry.* Dec;49(12):943-58.
14. Atkinson RC and Shiffrin RF. The control of short term memory (1971). *Sci Am.* Aug;225(2):82-90.
15. Baddeley A (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4:417-423
16. Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working memory. In: *Recent advances in learning and motivation*, vol VIII (Bower G, ed) pp.47-90. New York : Academic Press.
17. Baddeley, A.D. (1986) *Working Memory*. Oxford University Press, New York.
18. Baddeley, A.D. (1992) *Science* 225, 556-559
19. Biver F, Goldman S, Luxen A, Delvenne V, De Maertelaer V, De La Fuente J, Mendlewicz J, Lotstra F. (1995). Altered frontostriatal relationship in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* Sep 29;61(3):161-71.
20. Braver TS, Barch DM, Cohen JD. (1999). Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry.* Aug 1;46(3):312-28. Review.
21. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex.* Nov;10(11):1078-92.

22. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*. Dec;160(12):2209-15.
23. Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K, Bertolino A, Knable MB, Coppola R, Goldberg T, van Gelderen P, Mattay VS, Frank JA, Moonen CT, Weinberger DR. (1998). Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. Mar;18(3):186-96.
24. Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull*. 26(2):379-93.
25. Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, Moberg P, Price RA. (1994). Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. Aug;51(8):651-61.
26. Carpenter PA, Just MA, Reichle ED. *Curr Opin Neurobiol*. (2000) Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. Apr;10(2):195-9. Review.
27. Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Sep;155(9):1285-7.
28. Chafee MV, Goldman-Rakic PS. (2000). Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *J Neurophysiol*. Mar;83(3):1550-66.
29. Curtis VA, Bullmore ET, Morris RG, Brammer MJ, Williams SC, Simmons A, Sharma T, Murray RM, McGuire PK. (1999). Attenuated frontal activation in schizophrenia may be task dependent. *Schizophr Res*. May 4;37(1):35-44.
30. Dickinson D, Bellack AS, Gold JM. (2007). Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull*. Sep;33(5):1213-20.
31. Elvevåg B, Goldberg TE. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol*. 14(1):1-21. Review.

32. Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Toomey R, Lyons MJ, Tsuang MT. (1996). Neuropsychological functioning among the elderly nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res.* Jul;21(1):27-31.
33. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* Jun;15(2):73-95.
34. Fletcher PC, McKenna PJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ. (1998). Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry.* Nov;55(11):1001-8.
35. Frith CD. (1995). The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* Sep;10 Suppl 3:87-98. Review
36. Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Weinberger DR. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* Nov;47(11):1066-72.
37. Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Ragland RD, Taylor E, Weinberger DR. (1995). Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res.* Sep;17(1):77-84.
38. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia.(1994). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 6(4):348-57. Review.
39. Goldman-Rakic, P. S. (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 13473–13480.
40. Gooding DC, Tallent KA. (2004). Nonverbal working memory deficits in schizophrenia patients: evidence of a supramodal executive processing deficit. *Schizophr Res.* Jun 1;68(2-3):189-201.
41. Gur RC, Gur RE. (1995). Hypofrontality in schizophrenia: RIP. *Lancet.* Jun 3;345(8962):1383-4. Review.

42. Harvey PD, Keefe RS, Moskowitz J, Putnam KM, Mohs RC, Davis KL. (1990). Attentional markers of vulnerability to schizophrenia: performance of medicated and unmedicated patients and normals. *Psychiatry Res.* Aug;33(2):179-88.
43. Heinrichs RW, Zakzanis KK. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* Jul;12(3):426-45.
44. Honey GD, Bullmore ET, Sharma T. (2002). De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res.* Jan 1;53(1-2):45-56.
45. Ingvar DH, Franzén G. (1974). Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet.* Dec 21;2(7895):1484-6. No abstract available.
46. Is working memory still working? (2001) Baddeley MD. *Am. Psychol.* Nov; 56 (11): 851-64.
47. Keefe RS, Silverman JM, Roitman SE, Harvey PD, Duncan MA, Alroy D, Siever LJ, Davis KL, Mohs RC.(1994). Performance of nonpsychotic relatives of schizophrenic patients on cognitive tests. *Psychiatry Res.* Jul;53(1):1-12.
48. Kim J, Glahn DC, Nuechterlein KH, Cannon TD.(2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophr Res.* Jun 1;68(2-3):173-87.
49. Laws KR, Kondel TK. (1998). Variability in cognitive deterioration in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* Feb;172:187-8.
50. Lee J, Park S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol.* Nov;114(4):599-611.
51. Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Rauch SL. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry.* Jul 15;48(2):99-109.
52. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Warach S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry.* May 1;45(9):1128-37.

53. Manoach DS. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res.* Apr 1;60(2-3):285-98. Review.
54. Mesulam MM. (1998). From sensation to cognition. *Brain.* Jun;121 (Pt 6):1013-52. Review.
55. Nuechterlein KH, Dawson ME. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull.* 10(2):160-203.
56. P. Andrès and M. Van der Linden , (2001). Supervisory attentional system in patients with focal frontal lesions. *J Clin Exp Neuropsychol* **23** , pp. 225–239
57. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomeña F, Catarineu S, González-Monclús E. (1998). The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry.* Oct 15;44(8):787-90.
58. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomeña F, González-Monclús E, Setoain J. (1994). Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res.* Sep;55(3):131-9.
59. Park S, Holzman PS. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry.* Dec;49(12):975-82.
60. Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* Jan 1;53(1):25-38.
61. Pukrop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bertsch A, Klosterkötter J. (2003). Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res.* Aug 1;62(3):259-68.
62. Ragland JD, Gur RC, Glahn DC, Censits DM, Smith RJ, Lazarev MG, Alavi A, Gur RE. (1998). Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology.* Jul;12(3):399-413.

63. Ramsey NF, Koning HA, Welles P, Cahn W, van der Linden JA, Kahn RS. (2002). Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain*. Aug;125(Pt 8):1793-807.
64. Rehearsal in spatial working memory. (1998) Awh E, Jonides J, Reuter-Lorenz PA. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. Jun;24(3):780-90.
65. Smith EE, Jonides J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 29;95(20):12061-8. Review.
66. Spence SA, Liddle PF, Stefan MD, Hellewell JS, Sharma T, Friston KJ, Hirsch SR, Frith CD, Murray RM, Deakin JF, Grasby PM. (2000). Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *Br J Psychiatry*. Jan;176:52-60.
67. Stevens AA, Goldman-Rakic PS, Gore JC, Fulbright RK, Wexler BE. (1998). Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. Dec;55(12):1097-103.
68. Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW. (2002). Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. Feb;59(2):146-53
69. *The amnesias Aclinical textbook of memory disorders*. Papanicolaou A. Oxford University Press 2006
70. *The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia*. (2008) Deanna M. Barch and Ed Smith. *Biol Psychiatry*. Jul 1;64(1):11-7.
71. *The fractionation of working memory* (1996). Baddeley A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov 26;93(24):13468-72. Review
72. Thermenos HW, Goldstein JM, Buka SL, Poldrack RA, Koch JK, Tsuang MT, Seidman LJ. (2005). The effect of working memory performance on functional MRI in schizophrenia. *Schizophr Res*. May 1;74(2-3):179-94.

73. Thermenos HW, Seidman LJ, Breiter H, Goldstein JM, Goodman JM, Poldrack R, Faraone SV, Tsuang MT. (2004). Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biol Psychiatry*. Mar 1;55(5):490-500.
74. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*. Feb;43(2):114-24.
75. Wobrock T, Ecker UK, Scherk H, Schneider-Axmann T, Falkai P, Gruber O. (2008). Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. Jan 29:1-10.
76. Yurgelun-Todd DA, Waternaux CM, Cohen BM, Gruber SA, English CD, Renshaw PF. Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *Am J Psychiatry*. Feb;153(2):200-5.
77. Ουλής Παναγιώτης (2006). Εγχειρίδιο Κλινικής Ψυχοπαθολογίας. Εκδόσεις: Βήτα Ιατρικές Εκδόσεις.

2. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και Νευροψυχολογική έρευνα.

2.1 Το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Τον 18^ο αιώνα ο Άγγλος Caton παρατήρησε ότι ο εγκέφαλος έχει 'ηλεκτρικούς χυμούς'. Η πρώτη καταγραφή του ηλεκτρικού πεδίου του ανθρώπινου εγκεφάλου έγινε από τον Γερμανό νευροψυχίατρο H.Berger το 1924 ο οποίος έδωσε στην καταγραφή αυτή το όνομα *Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα* (ΗΕΓ). Το 1929, ο ίδιος ανακοίνωσε μείωση του πλάτους (amplitude) του βασικού ρυθμού του ΗΕΓ (α ρυθμός) κατά τη διάρκεια νοερών μαθηματικών υπολογισμών.

Το πλέον διαδεδομένο είδος ΗΕΓ στην ιατρική πρακτική στις μέρες μας, κυρίως λόγω της μη επεμβατικής φύσης του, είναι το επιφανειακό ΗΕΓ. Για τον ίδιο λόγο είναι αρκετά δημοφιλής και η χρήση του για ερευνητικούς σκοπούς, αν και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούν ηλεκτρόδια κατευθείαν στην επιφάνεια του φλοιού πλεονεκτούν σημαντικά όσον αφορά στην ποιότητα του σήματος. Το επιφανειακό ΗΕΓ εκμεταλλεύεται το γεγονός ότι τα ρεύματα που παράγονται από την εγκεφαλική δραστηριότητα διαχέονται από τα σημεία δημιουργίας τους ως την εξωτερική δερματική επιφάνεια, καθώς ο εγκεφαλικός ιστός, οι μήνιγγες, το κρανίο και το δέρμα άγουν το ηλεκτρικό ρεύμα. Το ΗΕΓ μετρά τα δυναμικά και τις διαφορές δυναμικού που αναπτύσσονται στην επιφάνεια του κρανίου, όπως αυτές καταγράφονται από ηλεκτρόδια επιφανείας, σταθερά προσαρμοσμένα στο δέρμα του κρανίου, με χρήση αγωγίμης αλοιφής έτσι ώστε να επιτυγχάνεται χαμηλή αντίσταση για τη ροή του ρεύματος.

Για την επιλογή των θέσεων του κάθε ηλεκτροδίου πάνω στο κεφάλι έχουν δημιουργηθεί διάφορα πρότυπα, το δημοφιλέστερο εκ των οποίων είναι το διεθνές σύστημα 10-20 που ακολουθήθηκε και στις καταγραφές της παρούσας μελέτης. Η ονομασία του συστήματος οφείλεται στην επιλογή του 20% της αποστάσεως μεταξύ των δύο αυτιών ως την απόσταση ανάμεσα σε δύο οποιαδήποτε ηλεκτρόδια και στην επιλογή του 10% της αποστάσεως μεταξύ των δύο αυτιών ως την απόσταση από το αυτί στο κοντινότερο προς αυτό ηλεκτρόδιο του. Με τον τρόπο αυτό οι θέσεις των ηλεκτροδίων προσαρμόζονται ανάλογα με τις διαστάσεις του κρανίου του εξεταζόμενου.

Όλα τα σήματα που οδηγούνται στη συσκευή του ηλεκτροεγκεφαλογράφου είναι η διαφορά μεταξύ των δυναμικών που ανά πάσα στιγμή παρουσιάζουν δύο ηλεκτρόδια μεταξύ τους. Ηλεκτρόδια που βρίσκονται πάνω από εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες ενδέχεται να παρουσιάσουν δραστηριότητα λέγεται ότι αντιστοιχούν σε ενεργά σημεία. Αντίθετα, ηλεκτρόδια τοποθετημένα πάνω από περιοχές που θεωρείται ότι δεν έχουν σχέση με εγκεφαλική λειτουργία λέγεται ότι αντιστοιχούν σε ανενεργά σημεία.

Στις καταγραφές που έγιναν στα πλαίσια της διατριβής το μετρούμενο σήμα προκύπτει ως διαφορά δυναμικού ενός ηλεκτροδίου ενεργού περιοχής και ενός ηλεκτροδίου ανενεργού περιοχής (μονοπολικές μετρήσεις). Το ηλεκτρόδιο ανενεργού περιοχής είναι κοινό για όλες τις μετρήσεις και αποτελεί το σημείο αναφοράς, το οποίο ιδανικά δεν επηρεάζεται από εγκεφαλικά ρεύματα. Στα πειράματά μας ως ηλεκτρόδιο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρόδιο συνδέον δύο ηλεκτρόδια από τους λοβούς των αυτιών. Οι λοβοί, εξ' αιτίας του γεγονότος ότι διαπερνούνται από μικρό αριθμό νεύρων και έχουν χαμηλή αιμάτωση, εμφανίζουν ιδιαίτερα σταθερό και χαμηλό δυναμικό. Με τη μέθοδο αυτή έχουμε μια ολοκληρωμένη και ταυτόχρονη πληροφόρηση, από όλα τα ηλεκτρόδια των ενεργών περιοχών, σχετικά με κάθε ηλεκτρομαγνητική δραστηριότητα που φτάνει στην εξωτερική δερματική επιφάνεια του κεφαλιού.

Οι διαφορές δυναμικού που τελικά επιλέγουμε να μετρήσουμε οδηγούνται στο τμήμα της ενισχυτικής διάταξης του ηλεκτροεγκεφαλογράφου, η οποία περιέχει και διατάξεις φιλτραρίσματος του σήματος. Εκεί κάθε σήμα που ανιχνεύεται, ενισχύεται με την ελαχίστη παραμόρφωση, ώστε να μπορεί να μετρηθεί με ευχέρεια. Εμείς χρησιμοποιήσαμε αναλογικούς ενισχυτές αρίστης ποιότητας, 'CONTACT Precision Instruments'. Τα ηλεκτρικά σήματα που εμφανίζονται στην εξωτερική δερματική επιφάνεια του ανθρώπινου κρανίου είναι εξαιρετικά ασθενή. Συγκεκριμένα κυμαίνονται από περίπου 1μV έως και 100μV. Συνεπώς κρίνεται απαραίτητη η, όσο το δυνατόν μεγαλύτερη, ενίσχυσή τους. Συντελεστές ενίσχυσης περίπου 30000 είναι συνηθισμένοι. Η πρώτη βαθμίδα ενίσχυσης πρέπει να αποτελείται από ενισχυτές χαμηλού θορύβου.

Κατόπιν, τα αναλογικά σήματα οδηγούνται σε μετατροπέα αναλογικού σήματος σε ψηφιακό. Στη συνέχεια, ηλεκτρονικός υπολογιστής λαμβάνει τα ψηφιακά δεδομένα

των μετρήσεων και παρέχει τη δυνατότητα της ψηφιακής επεξεργασίας και ανάλυσης του σήματος σε μετέπειτα χρόνο, εφόσον αποθηκευτεί το σήμα στο δίσκο του υπολογιστή. Στην περίπτωση του ψηφιακού ΗΕΓ, ο χώρος των μετρήσεων είναι απαραίτητο να προστατεύεται από ηλεκτρομαγνητικές παρεμβολές. Για το λόγο αυτό οι καταγραφές της μελέτης πραγματοποιήθηκαν σε κλωβό Faraday.

2.2 Δυναμικά συστήματα.

Δυναμικό σύστημα είναι ένα μοντέλο που καθορίζει την εξέλιξη ενός συστήματος, δεδομένης μόνο της αρχικής κατάστασης του συστήματος αυτού. Ένα δυναμικό σύστημα δηλαδή, διαθέτει μνήμη, που σημαίνει ότι η παρούσα κατάστασή του είναι μια συνάρτηση της προηγούμενης κατάστασης.

Ένα δυναμικό σύστημα μπορεί να είναι αιτιατό (ντετερμινιστικό) εάν οι εξισώσεις της κίνησης δεν περιέχουν θόρυβο, και στοχαστικό ειδιάλλως. Περαιτέρω, τα δυναμικά συστήματα μπορούν να διακριθούν σε γραμμικά και μη-γραμμικά, με γραμμικά να είναι αυτά των οποίων η δυναμική τους περιγράφεται αποκλειστικά από γραμμικές εξισώσεις. Σε ένα γραμμικό δυναμικό σύστημα ασθενείς αιτίες έχουν και ασθενή αποτελέσματα. Οι περισσότερες πραγματικές δυναμικές διαδικασίες φαίνονται λιγότερο ή περισσότερο τυχαίες (στοχαστικές) όταν μετριοούνται σε χρονοσειρές. Το ΗΕΓ είναι, επίσης, ένα πολύπλοκο σήμα με στοχαστικές (τυχαίων σημάτων) και ντετερμινιστικές (αιτιατών σημάτων) ιδιότητες.

Οι στοχαστικές διαδικασίες μπορούν να περιγραφούν επαρκώς από τα γραμμικά μοντέλα, με μεγέθη όπως ο μέσος όρος, η διασπορά και η αυτοσυσχέτιση. Τα μοντέλα γραμμικών δυναμικών συστημάτων αποδείχθηκαν στην πορεία του χρόνου αρκετά ικανοποιητικά για την ανάλυση ΗΕΓ σήματος, γεγονός που επιβεβαιώνεται από την επιβίωσή τους στην έρευνα επί 70 ολόκληρα χρόνια.

Η αμφισβήτηση της άποψης ότι το ΗΕΓ σήμα προέρχεται από ένα αμιγώς στοχαστικό σύστημα και η διατύπωση της υπόθεσης ότι η μη-γραμμική ανάλυση των χρονοσειρών ΗΕΓ δίνει ενδείξεις χαοτικής δυναμικής, έδωσε ώθηση στις αναλύσεις με κατάλληλα μεγέθη μη-γραμμικών συστημάτων. Οι αναλύσεις αυτές φιλοδοξούν να προσθέσουν πληροφορία για τη φύση της διαδικασίας που παράγει το σήμα, την οποία τα γραμμικά μοντέλα δεν επαρκούν για να αναδείξουν.

Η ιδιομορφία της ανάλυσης βιολογικών σημάτων, έναντι των θεωρητικών-μαθηματικών προσεγγίσεων που μετέρχεται, είναι ότι με «υλικό» τις παρατηρήσεις που καταγράφονται επιχειρούμε να καταλάβουμε τις ιδιότητες του συστήματος που παράγει τις παρατηρήσεις αυτές, μη έχοντας ως δεδομένο τη δυναμική της υποκείμενης διαδικασίας.

2.3 Η ανάλυση του ΗΕΓ σήματος με γραμμικές μεθόδους.

Οι δύο βασικές προσεγγίσεις στην ανάλυση χρονοσειρών είναι η ανάλυση στο πεδίο του χρόνου (φιλτράρισμα, αυτοσυσχέτιση κλπ) και η ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων (υπολογισμός φασματικής συχνότητας).

Η κλασική φασματική ανάλυση ανήκει στην κατηγορία των μη-παραμετρικών μεθόδων ανάλυσης του ΗΕΓ, οι οποίες δεν προϋποθέτουν συγκεκριμένο μοντέλο για τη γένεση του σήματος και η εκτίμηση του φάσματος ισχύος γίνεται απευθείας από τη χρονοσειρά (σήμα). Η άλλη κατηγορία μεθόδων ανάλυσης περιλαμβάνει τις παραμετρικές αναλύσεις, οι οποίες προϋποθέτουν ότι το ΗΕΓ σήμα παράγεται από καθορισμένο μοντέλο (φιλτραρισμένος θόρυβος) και η εκτίμηση του φάσματος ισχύος γίνεται μέσα από την εκτίμηση των παραμέτρων του γραμμικού μοντέλου που προσαρμόζεται στη χρονοσειρά.

Η κλασική φασματική ανάλυση είναι η πλέον κλασική μέθοδος στη βιβλιογραφία για την ανάλυση χρονοσειρών ΗΕΓ. Η ανάλυση χρονοσειρών στο πεδίο των συχνοτήτων είναι συμπληρωματική της ανάλυσης στο πεδίο του χρόνου, αλλά μπορεί να διερευνήσει χαρακτηριστικά που δεν εντοπίζονται εύκολα με την ανάλυση στο πεδίο του χρόνου. Αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν κυρίως σχέση με περιοδικότητες που συνυπάρχουν στη χρονοσειρά.

Στη φασματική ανάλυση το σήμα μετατρέπεται από το πεδίο του χρόνου στο πεδίο των συχνοτήτων, με χρήση του μετασχηματισμού Fourier. Σειρά Fourier είναι το άθροισμα των αρμονικών συναρτήσεων στις οποίες μπορεί να αναπτυχθεί κάθε περιοδική συνάρτηση. Ο μετασχηματισμός Fourier αποτελεί γενίκευση του αναπτύγματος Fourier για ανάλυση μη-περιοδικών συναρτήσεων. Το αποτέλεσμα του μετασχηματισμού είναι μια σειρά μιγαδικών αριθμών που δείχνουν πόσο (1) συγκεκριμένες συχνότητες συμβάλλουν στο σήμα (πραγματικό μέρος) και (2) τις φάσεις των ταλαντώσεων (φανταστικό μέρος). Ο αντίστροφος μετασχηματισμός

Fourier μας δίνει πάλι την αρχική συνάρτηση από τη μετασχηματισμένη συνάρτηση. Ο FFT (fast Fourier transform) και ο DFT (discrete Fourier transform) επεκτείνουν την εφαρμογή της ανάλυσης Fourier σε διακριτά (μη-συνεχή και μη-τμηματικά συνεχή) δεδομένα.

Το φάσμα πυκνότητας ισχύος (spectral power density) είναι το μέτρο του τετραγώνου του μετασχηματισμού Fourier και περιγράφει την κατανομή της ισχύος του σήματος στο χώρο των συχνοτήτων. Το power spectrum δείχνει την ισχύ κάθε φασματικής συνιστώσας της κυματομορφής. Η κάθε χρονοσειρά αναπαριστάται ως το άθροισμα στοιχειωδών αρμονικών συναρτήσεων.

Το cross spectrum function είναι το αντίστοιχο μέγεθος στο πεδίο των συχνοτήτων, της cross-correlation με την οποία μετράται ο βαθμός συσχέτισης δύο χρονοσειρών στο πεδίο του χρόνου. Το cross power spectrum, κανονικοποιημένο με τα ιδιοφάσματα (autospectra) κάθε συνάρτησης αποδίδει το μέγεθος της συνάφειας (coherence). Η συνάφεια είναι το μέγεθος που αποδίδει το κατά πόσο δυο σήματα μοιάζουν στο πεδίο των συχνοτήτων.

Για δύο σήματα a και b η Coherence τους K δίνεται από τον τύπο:

$$K_{ab}^2(f) = \frac{S_{ab}^2(f)}{S_{aa}(f)S_{bb}(f)}$$

όπου s_{ab}^2 είναι το cross power spectrum των χρονοσειρών a και b και s_{aa} και s_{bb} τα autospectra κάθε χρονοσειράς. Η συνάφεια είναι κανονικοποιημένο μέγεθος και οι τιμές της κυμαίνονται από 0 (καμία συσχέτιση των χρονοσειρών) έως 1 (απόλυτη συσχέτιση με σταθερές αλλαγές φάσης). Στη συνήθη πρακτική για λόγους που εξυπηρετούν τον καλύτερο υπολογισμό του φάσματος, η χρονοσειρά χωρίζεται σε τμήματα (στις αναλύσεις μας σε τμήματα των 2 δευτερολέπτων). Στη συνέχεια λαμβάνονται οι μέσοι όροι των τμημάτων.

Η στασιμότητα του σήματος είναι προϋπόθεση για τη νομιμοποίηση της χρήσης των παραπάνω εργαλείων ανάλυσης του σήματος. Στάσιμη ορίζεται μια χρονοσειρά όταν δεν υπάρχει συστηματική αλλαγή του μέσου όρου και της διασποράς στο χρόνο. Η στασιμότητα μπορεί να ισχύει μόνο για μικρά τμήματα ΗΕΓ σήματος.

Η FT παρέχει την πληροφορία εάν ένας συγκεκριμένος ρυθμός εμφανίζεται στο τμήμα του σήματος που αναλύεται. Εντούτοις δεν παρέχει πληροφορίες για το πώς το περιεχόμενο των συχνοτήτων μεταβάλλεται με το χρόνο μέσα στο αναλυόμενο τμήμα.

Οι κλασικές φασματικές αναλύσεις πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψη τα προβλήματα της φασματικής διαρροής (της μετατόπισης ισχύος του σήματος σε γειτονικές συχνότητες) και του φαινομένου δειγματοληψίας φάσματος κατά την εφαρμογή του DFT, που αντιμετωπίζεται με χρήση κατάλληλων παραθύρων.

Η χρήση του μεγέθους της συνάφειας έχει ορισμένα πρόσθετα μειονεκτήματα που έχουν παρουσιαστεί εκτενώς στη βιβλιογραφία. Οι τιμές της συνάφειας επηρεάζονται από την επίδραση του ηλεκτροδίου αναφοράς (Fein et al. 1988) και υπόκεινται στο σφάλμα της απευθείας διάδοσης των ηλεκτρικών πεδίων από τις περιοχές των νευρωνικών πηγών τους σε γειτονικά ή και απομακρυσμένα ηλεκτρόδια (Nunez et al. 1997). Επιπλέον το μέγεθος της συνάφειας δεν υποδεικνύει την κατεύθυνση της συσχέτισης μεταξύ δύο σημάτων. Δεν μπορεί, δηλαδή, να μας δείξει ποιο σήμα επηρεάζει το άλλο παρά μόνο αν υπάρχει, και σε τι βαθμό, σχέση μεταξύ των δυο σημάτων. Το άλλο σημαντικό μειονέκτημα της αναλυτικής μεθόδου που χρησιμοποιεί τη συνάφεια αφορά το πόσο επηρεάζει ένα σήμα ένα άλλο και αναφέρεται στο ότι το μέγεθος αυτό δεν μπορεί να αναγνωρίσει εάν το σήμα επηρεάζεται άμεσα από το άλλο ή διαμέσου κάποιου άλλου σήματος. Όταν φυσικά έχουμε να συγκρίνουμε δυο απλά σήματα ο παραπάνω προβληματισμός δεν έχει νόημα όμως στην περίπτωση του ΗΕΓ είναι πάρα πολύ σημαντικός, δεδομένης της συσχέτισης που αναμφίβολα υπάρχει μεταξύ όλων των σημάτων που παίρνουμε από τα ηλεκτρόδια. Έτσι προκύπτει η ανάγκη να γνωρίζουμε ποιο σήμα ηλεκτροδίου επηρεάζει άμεσα κάποιο άλλο και ποιο έμμεσα ,δηλαδή μέσω κάποιου τρίτου σήματος ηλεκτροδίου. Αυτό το κενό έρχεται να καλύψει ως μέγεθος η Μερική Συνάφεια (Partial coherence). Η μερική συνάφεια είναι ένα μέτρο που μπορεί να ξεχωρίσει τις άμεσες διασυνδέσεις. Μπορεί, δηλαδή, να υπολογίσει την συσχέτιση δυο σημάτων αφού προηγουμένως έχει αφαιρεθεί η επιρροή όλων των υπολοίπων σε ένα πολυμεταβλητό σύστημα.

2.4 Συνεισφορά γραμμικών αναλύσεων του ΗΕΓ στην έρευνα για τη σχιζοφρένεια.

Οι πρώτες μελέτες που ασχολήθηκαν με πάσχοντες από σχιζοφρένεια υπολογίζοντας το γραμμικό μέγεθος της συνάφειας (coherence) τόσο μεταξύ ηλεκτροδίων του κάθε ημισφαιρίου (ενδο-ημισφαιρική συνάφεια), όσο και μεταξύ ηλεκτροδίων των δυο ημισφαιρίων (δια-ημισφαιρική συνάφεια), παρουσίαζαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Μειωμένες τιμές της συνάφειας σε πάσχοντες περιγράφηκαν από τους Flor-Henry and Koles (1984), Hoffmann et al. (1991), Micheloyiannis et al. (1991). Ανάλογα ευρήματα κατά την ηρεμία ανακοινώθηκαν και από τους Tauscher et al (1998) με σημαντικά χαμηλότερες τιμές συνάφειας μεταξύ γειτονικών μετωπιαίων ηλεκτροδίων, σε μια ομάδα 16 ασθενών που δεν λάμβαναν αγωγή κατά την περίοδο της μελέτης. Στην μελέτη τους δεν παρατηρήθηκαν διαφορές πλάτους (amplitude) σε καμία συχνότητα. Οι Yeragani et al. (2006), σε μια μελέτη στην οποία ανέλυσαν ΗΕΓ εγρήγορσης, καθώς και τμήματα ΗΕΓ ύπνου REM και non-REM από ασθενείς κατά το πρώτο επεισόδιο της νόσου και προ της χορήγησης αγωγής, ανακοίνωσαν μειωμένη συνάφεια μεταξύ ενός δεξιού μετωπιαίου (F4) και ενός δεξιού κεντρικού ηλεκτροδίου (C4), τόσο στη βήτα, όσο και στη γάμα συχνότητα, μόνο κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και όχι κατά τον ύπνο.

Παράλληλα, άλλες ερευνητικές ομάδες ανακοίνωναν αυξημένες τιμές συνάφειας σε ομάδες πασχόντων. Οι Giannitrapani et al. (1979), ανακοίνωσαν αυξημένες τιμές συνάφειας μεταξύ ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων, στην ανώτερη βήτα συχνότητα.

Οι Ford et al. (1986), χρησιμοποιώντας διπολικές καταγραφές, ανακοίνωσαν υψηλότερες τιμές ενδο-ημισφαιρικής και δια-ημισφαιρικής συνάφειας για τους πάσχοντες στις συχνότητες θήτα και άλφα. Οι Merrin et al. (1989) είχαν ανάλογα ευρήματα χρησιμοποιώντας επίσης διπολικές καταγραφές κατά τη διάρκεια ηρεμίας με κλειστά μάτια, αλλά μόνο στη συχνότητα θήτα. Οι Nagase et al. (1992), ανακοίνωσαν αυξημένες τιμές δια-ημισφαιρικής συνάφειας στους πάσχοντες, κατά τη διάρκεια καταγραφών σε ηρεμία με κλειστά μάτια, που αφορούσε στις κροταφικές και ινιακές περιοχές, στις συχνότητες δέλτα και βήτα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες ανάλυσης ΗΕΓ που ασχολήθηκαν με τους κλινικά υγιείς συγγενείς πρώτου βαθμού πασχόντων από σχιζοφρένεια.

Η μελέτη των Klaus Mann (1997), κατά τη διάρκεια ηρεμίας, ανακοίνωσε σημαντικά υψηλότερες τιμές συνάφειας ενδο-ημισφαιρικών ηλεκτροδίων, σε ασθενείς που είχαν διακόψει την αγωγή και ανάλογο εύρημα μικρότερης σημαντικότητας σε πρώτου βαθμού συγγενείς τους.

Σε μια μελέτη των Winterer et al. (2001) όπου χρησιμοποιήθηκαν και πάλι καταγραφές κατά τη διάρκεια ηρεμίας, ανακοινώθηκε ότι οι υγιείς πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών παρουσίασαν μια τάση φλοιϊκής υπερ-ενεργοποίησης στη συχνότητα βήτα. Αντίθετα οι πάσχοντες της ίδιας μελέτης παρουσίασαν φλοιϊκή υπό-ενεργοποίηση (μειωμένες τιμές συνάφειας), παράλληλα με μια τάση αύξησης της βήτα συχνότητας. Το εύρημα της αυξημένης βήτα συχνότητας στους πάσχοντες είχε προηγουμένως ανακοινωθεί και σε μελέτες άλλων ερευνητικών ομάδων (karson et al, 1998; Herrmann and Winterer, 1996; Winterer et al, 2000). Στην ίδια μελέτη των Winterer et al. (2001), διαπιστώθηκε επίσης μειωμένη συνάφεια τόσο στους ασθενείς, όσο και στους συγγενείς τους, στις κροταφικές περιοχές.

Η πλειοψηφία των προαναφερθέντων μελετών χρησιμοποίησε ΗΕΓ καταγραφές κατά τη διάρκεια ηρεμίας, δεδομένης της δυσκολίας πραγματοποίησης γνωσιακών δοκιμασιών παράλληλα με τις καταγραφές σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια. Ένα άμεσο αποτέλεσμα της επιλογής αυτής είναι η δυνατότητα μελέτης ενός μεγάλου φάσματος κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και ιδιαίτερα η δυνατότητα μελέτης ασθενών με σοβαρή γνωσιακή αποδιοργάνωση ή σοβαρή μορφή εκδηλώσεων του αρνητικού συνδρόμου της νόσου. Εντούτοις η μελέτη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια ηρεμίας εγείρει μια σειρά ενστάσεων και ερωτημάτων που δεν έχουν προφανή απάντηση. Αρχικά η ίδια η επιδίωξη μιας κατά το δυνατόν ομοιογενούς συνθήκης για όλους τους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια των καταγραφών δεν μπορεί να διασφαλιστεί από την απουσία προαποφασισμένης και συγκεκριμένης νοητικής δραστηριότητας, αφού δεν υπάρχει η συνθήκη μη-εργασίας για τον εγκέφαλο, όπως θα οριζόταν μια κατάσταση πλήρους απουσίας νοητικών αναπαραστάσεων.

Επιπλέον είναι αμφίβολο κατά πόσο η δυσλειτουργία του νευρωνικού υποστρώματος στη σχιζοφρένεια αντικατοπτρίζεται επιτυχώς ή και πλήρως στην κατάσταση μείωσης, κατά το δυνατόν, των εξωτερικών ερεθισμάτων και των απαιτήσεων του περιβάλλοντος για επεξεργασία δεδομένων. Προοπτικές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα λειτουργικά ελλείμματα των πασχόντων αποκαλύπτονται συχνά σε συνθήκες σχετικά υψηλών απαιτήσεων λειτουργίας ακόμη και χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση των οξέων συμπτωμάτων της νόσου. Η γενετική της νόσου παρέχει το δεδομένο ότι πρόκειται για μια κατά το ήμισυ γονιδιακά μεταβιβαζόμενη διαταραχή της οποίας η εκδήλωση εξαρτάται από την αλληλοδιαπλοκή γονιδίων και περιβάλλοντος. Με τη σημαντική συνεισφορά μελετητών όπως ο Karl J. Friston (1999), έχει υιοθετηθεί από σημαντικό μέρος της ερευνητικής κοινότητας, η άποψη ότι η σχιζοφρένεια είναι, κατά μείζονα λόγο, μια διαταραχή της εξαρτώμενης από την εμπειρία, πλαστικότητας των συνάψεων.

Οι ΗΕΓ μελέτες πασχόντων από σχιζοφρένεια κατά τη διάρκεια γνωσιακών δοκιμασιών ήταν αρχικά ελάχιστες, αλλά μονοπωλούν το ερευνητικό ενδιαφέρον στο πεδίο αυτό την τελευταία δεκαετία. Οι Norman et al. (1997), ανακοίνωσαν μειωμένη μέτωπο-κροταφική συνάφεια στην συχνότητα άλφα, σε αριστερά ηλεκτρόδια κατά τη διάρκεια μαθηματικών υπολογισμών (mathematical task). Το εύρημα αυτό αφορούσε άνδρες ασθενείς με έντονη παραγωγική συμπτωματολογία (reality distortion syndrome). Οι Morrison-Stewart et al. (1991) ανακοίνωσαν ότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς που μελέτησαν αδυνατούσαν να αυξήσουν τη συνάφεια στο βαθμό που το επιτύγχαναν οι εθελοντές της μελέτης, κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας ενεργοποίησης του αριστερού ημισφαιρίου (continuous calculation task). Οι Ford et al, (2002) μελέτησαν με προκλητά δυναμικά ομάδα σθενών κατά τη διάρκεια ομιλίας και ακρόασης της φωνής τους και ανακοίνωσαν ότι οι ασθενείς απέτυχαν να αυξήσουν της συνάφεια κατά τη διάρκεια της ακρόασης, μεταξύ μετωπιαίων και κροταφικών περιοχών, ιδίως αριστερά και σε ασθενείς με ακουστικές ψευδαισθήσεις μεγαλύτερης βαρύτητας. Οι Sriharan et al. (2004) ανακοίνωσαν σημαντικά υψηλότερες τιμές συνάφειας μεταξύ αριστερών και δεξιών κροταφικών ηλεκτροδίων σε ασθενείς που παρουσιάζουν ακουστικές ψευδαισθήσεις, έναντι ασθενών που δεν παρουσιάζουν το σύμπτωμα αυτό.

2.5 Μη γραμμικές μέθοδοι ανάλυσης του ΗΕΓ σήματος.

Η κλασσική στατιστική προσέγγιση στην ανάλυση του ΗΕΓ σήματος περιορίζεται στην εκτίμηση κύριων τάσεων και συχνοτήτων που συνήθως δε βοηθά στην κατανόηση της φύσης του υποκείμενου μηχανισμού και αφήνει ανερμήνευτο ως 'υπόλοιπο' (residual) ένα μεγάλο κομμάτι της πληροφορίας που δίνει η χρονοσειρά για το υποκείμενο σύστημα. Η μη-γραμμική ανάλυση χρονοσειρών επιδιώκει να εξηγήσει αυτό το κομμάτι πληροφορίας.

Το 1963, υπήρξε μια χρονιά σταθμός στην ιστορία της μη-γραμμικής ανάλυσης, αφού η συμπυκνωτικά ταυτόχρονη ανακοίνωση σε δύο επιστημονικά άρθρα, απεριοδικής κίνησης (τροχιάς) από μαθηματικές εξισώσεις στο πρώτο άρθρο και από παρατήρηση προσομοιωμένης ροής αερίων στο δεύτερο, επέτρεψε την ανάπτυξη και καθιέρωση της καινούριας κλάσης των δυναμικών συστημάτων που αποδίδεται με το όνομα "χάος". Έκτοτε, νέες μέθοδοι βασισμένες στις ιδιότητες των μη-γραμμικών δυναμικών συστημάτων χρησιμοποιούνται στη διερεύνηση παρατηρούμενων δυναμικών διαδικασιών, που γίνεται με τη μέτρηση χρονοσειρών. Επίσης, αυτή η νέα κατεύθυνση στην ανάλυση χρονοσειρών εμπλουτίστηκε με στοιχεία από άλλα γνωστικά αντικείμενα, κυρίως της στατιστικής, και αποτελεί τη διεπιστημονική περιοχή που λέγεται μη-γραμμική ανάλυση χρονοσειρών.

Οι πρώτες μη-γραμμικές αναλύσεις ΗΕΓ σήματος, εμφανίστηκαν το 1985, όταν οι Rapp et al. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα τους περί αναλύσεων «χάους» σε καταγραφές αυτόματης δραστηριότητας των νευρώνων στον κινητικό φλοιό πιθήκων και οι Babloyantz et al., (1985), ανακοίνωσαν τις πρώτες μελέτες με correlation dimension σε καταγραφές ύπνου υγιών εθελοντών.

Στην αρχική αυτή περίοδο της μη-γραμμικής ανάλυσης χρονοσειρών ο κύριος σκοπός ήταν η διερεύνηση του χάους σε παρατηρούμενες διαδικασίες, εκτιμώντας από τις χρονοσειρές θεωρητικά καθορισμένες αναλλοίωτες ιδιότητες των μη-γραμμικών δυναμικών συστημάτων και αξιολογώντας από τις μετρήσεις αυτές την ύπαρξη ενδείξεων πιθανής ύπαρξης ντετερμινιστικού χάους στην υπό μελέτη χρονοσειρά και το σύστημα που την παράγει. Τέτοιες ιδιότητες, ή αναλλοίωτες μετρήσεις (invariant measures) όπως ονομάζονται λόγω της μη μεταβολής τους με το χρόνο, είναι η τοπολογική και μορφοκλασματική (fractal) διάσταση του ελκυστή (attractor), δηλαδή της ασυμπτωτικής τροχιάς που παράγεται από ένα δυναμικό

σύστημα, ο μέγιστος εκθέτης Lyapunov που μετράει την απόκλιση κοντινών τροχιών, και ο χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης του συστήματος (Κουγιουμτζής Δημήτρης Πολυτεχνική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, e-lectures).

Στις αρχές του '90, ο ενθουσιασμός της επικράτησης του χάους σε πολλά φυσικά φαινόμενα κόπασε, καθώς η εγκυρότητα των εκτιμήσεων που υποδεικνύουν χαοτική συμπεριφορά άρχισε να αμφισβητείται. Σε αυτό συνηγόρησε κυρίως η εύρεση ενός αντιπαραδείγματος, δηλαδή βρέθηκαν κάποιες κλάσεις γραμμικών στοχαστικών δυναμικών συστημάτων που μπορούν να μιμηθούν χαοτική συμπεριφορά, με την έννοια ότι οι εκτιμήσεις αναλλοίωτων μέτρων σε αυτά τα συστήματα είναι συνεπείς με την υπόθεση του χάους. Στο θέμα αυτό ήρθε να δώσει λύση ένας κατάλληλος στατιστικός έλεγχος, ο έλεγχος υποκατάστατων δεδομένων για μη-γραμμικότητα (surrogate data test for nonlinearity). Ο έλεγχος αυτός δημιουργήθηκε για να διακρίνει τη γραμμική στοχαστικότητα από τη μη-γραμμική αιτιοκρατική δυναμική (η οποία περιλαμβάνει και το χάος). Η αναζήτηση ντετερμινιστικού χάους σε πραγματικά δεδομένα πλέον έπρεπε να ακολουθήσει την απόρριψη της υπόθεσης για γραμμικό στοχαστικό σύστημα, ανοίγοντας έτσι το δρόμο στη μη-γραμμική δυναμική ως το μόνο εναλλακτικό μηχανισμό για την υπό εξέταση χρονοσειρά. Οι εξελίξεις αυτές έκαναν τον αρχικό ενθουσιασμό για ύπαρξη χάους σε ένα ευρύτατο φάσμα πραγματικών δεδομένων και διαδικασιών να κοπάσει και επέτρεψε προοδευτικά τη μη δογματική χρήση μη-γραμμικών εργαλείων ανάλυσης, που στοχεύουν στην πρόβλεψη, τον έλεγχο και το συγχρονισμό, προσαρμοσμένων για χρήση σε μη-στάσιμα σήματα με μεγάλο ποσοστό θορύβου, όπως το ΗΕΓ σήμα .

Αν κι έχουν γίνει πολλές εργασίες για τη σωστή εφαρμογή των μη-γραμμικών μεθόδων σε πραγματικά δεδομένα, γενικά δεν υπάρχει συγκεκριμένη μεθοδολογία για την εξασφάλιση της ορθότητας της μη-γραμμικής ανάλυσης και υπάρχουν ακόμα ανοιχτά προβλήματα στην εφαρμογή της σε πραγματικές χρονοσειρές.

Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί πολλοί, διαφορετικοί μεταξύ τους, αλγόριθμοι μη-γραμμικής δυναμικής, που άλλοτε στοχεύουν στην αποκάλυψη ντετερμινιστικών ιδιοτήτων του συστήματος που παράγει τις χρονοσειρές και άλλοτε στην περιγραφή μη-γραμμικών αλληλεπιδράσεων

(συγχρονισμού) μεταξύ δύο ή περισσότερων χρονοσειρών. Στο θεωρητικό πεδίο της μη-γραμμικής δυναμικής ο συγχρονισμός αναφέρεται στη διαδικασία κατά την οποία δύο ή περισσότερα συστήματα προσαρμόζουν μια ιδιότητα της κίνησής τους προς μια κοινή συμπεριφορά, λόγω σύζευξης (coupling) ή εξαναγκασμού (forcing) (Boccaletti et al., 2001).

Η χρήση των αλγορίθμων συγχρονισμού, στην ανάλυση του ΗΕΓ σήματος, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα στο βαθμό που μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για την φύση των λειτουργικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ δυναμικών υποσυστημάτων του φλοιού και την διαταραχή των αλληλεπιδράσεων αυτών σε παθολογικές καταστάσεις. Στα μεγέθη που περιγράφουν συγχρονισμό περιλαμβάνονται μεγέθη πλήρους συγχρονισμού (τα συστήματα κινούνται πάνω στην ίδια τροχιά), συγχρονισμού φάσης (περιγράφει συγχρονισμό της φάσης αλλά όχι του amplitude των σημάτων), γενικευμένου συγχρονισμού (δηλώνει ότι υπάρχει μια προβλέψιμη σχέση μεταξύ των συστημάτων, χωρίς απόλυτο συγχρονισμό ή συγχρονισμό φάσης).

Μετά την διάδοση και εκτεταμένη εφαρμογή του ελέγχου υποκατάστατων δεδομένων για μη-γραμμικότητα (surrogate data test for nonlinearity) σε μη-γραμμικές μελέτες, μεγάλη σειρά μελετών ανέδειξε ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις χάους χαμηλής διαστατικότητας στις ΗΕΓ καταγραφές (Palus M, 1996; Pritchard et al., 1995; Theiler and Rapp, 1996). Παράλληλα, μια σειρά πρόσφατων μελετών στις οποίες εφαρμόστηκαν οι κατάλληλοι έλεγχοι, υποστηρίζουν ότι μη-γραμμικές διεργασίες συμβάλλουν ασθενώς, πλην όμως σημαντικά στο ΗΕΓ που καταγράφεται από υγιείς εθελοντές [Rombouts et al. (1995), Pezard et al.(1996), Stam et al. (1999), Breakspear (2002)]. Τμήματα καταγραφών με σημαντικές μη-γραμμικές αλληλεπιδράσεις παρουσιάζονταν σπάνια και χαρακτηριζόταν από πιο κανονικό άλφα ρυθμό με οξεία κορυφή στη φασματική ισχύ (Breakspear, 2002). Με ταυτόχρονες ΗΕΓ και ΜΕΓ καταγραφές οι Stam et al., (2003), κατέδειξαν ότι οι αλληλεπιδράσεις αυτές ήταν σαφέστερες στις καταγραφές από μάγνητο-εγκεφαλογράφο.

Οι Anokhin et al., (1996) περιέγραψαν αύξηση της dimension του ΗΕΓ, στις μετωπιαίες κυρίως περιοχές, με την πάροδο της ηλικίας, γεγονός που απέδωσαν στην αύξηση με την ηλικία του αριθμού των ανεξάρτητων συγχρονικών δικτύων στις

περιοχές αυτές. Μια μελέτη των Meyer-Lindenberg, (1996) με καταγραφές ΗΕΓ ηρεμίας σε 54 παιδιά και 12 ενήλικες, επιβεβαίωσε την αύξηση της correlation dimension με την ηλικία.

Οι Aftanas και συνεργάτες, παρουσίασαν μια μεγάλη σειρά μη-γραμμικών μελετών σε σχέση με τη συναισθηματικότητα και τις σχετιζόμενες με αυτή αλλαγές στην οργάνωση της εγκεφαλικής δραστηριότητας (Aftanas et al., 1994, 1997a,b, 1998, 2002).

Μια σειρά μελετών μη-γραμμικής ανάλυσης ασχολήθηκε με τη μελέτη γνωσιακής πρόκλησης σε υγιείς εθελοντές και ανακοίνωσε αύξηση της correlation dimension και άλλων ανάλογων μεγεθών πολυπλοκότητας κατά τη διάρκεια διενέργειας των γνωσιακών δοκιμασιών (Bizas et al., 1999; Meyer-Lindenberg, 1998; Micheloyannis et al., 1998, 2002; Molle et al., 1995; Stam et al., 1996; Tomberg C, 1999).

Η συσχέτιση μη-γραμμικών μεγεθών με το νοητικό πηλίκιο, περιλαμβάνει μελέτες που βρίσκουν αρνητική συσχέτιση της dimension με το IQ (Anokhin et al., 1999), ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν ευθεία σχέση (Lutzenberger et al., 1992).

Οι παραπάνω μελέτες ασχολούνται κυρίως με τη dimensional complexity, δηλαδή με τοπικά μεγέθη μέτρησης πολυπλοκότητας και ανίχνευσης χαοτικής δυναμικής. Η αυξημένη dimensional complexity ερμηνεύεται ως αυξημένου βαθμού ανεξαρτησία των λειτουργικών δικτύων, ένα επίπεδο κάτω από αυτό που ορίζει η μέθοδος καταγραφής (ένα επίπεδο κάτω των δυναμικών πεδίου καθ'ενός ηλεκτροδίου στην περίπτωση των μελετών αυτών), περιπλέκοντας την κατανόηση των αποτελεσμάτων τέτοιων μεγεθών.

Τα μεγέθη που εστιάζουν στην περιγραφή μη-γραμμικών αλληλεπιδράσεων (συγχρονισμού) μεταξύ δύο ή περισσότερων χρονοσειρών, επιτρέπουν μεγαλύτερη κατανόηση και περισσότερο ευθείες ερμηνείες στοχεύοντας να αναδείξουν κατά πόσο τα μη-γραμμικά φαινόμενα όπως το επίπεδο της synchronization μεταξύ δικτύων νευρώνων συνεισφέρουν στη διαμόρφωση «καταστάσεων» του εγκεφάλου (brain states).

Με τη χρήση ενός μη-γραμμικού μεγέθους σύζευξης, της mutual dimension, οι Meyer-Lindenberg, et al (1998), έδειξαν αύξηση της σύζευξης μεταξύ κροταφικών και δεξιών μετωπιαίων περιοχών κατά τη διάρκεια νοητικών υπολογισμών.

2.6 Συνεισφορά μη-γραμμικών αναλύσεων του ΗΕΓ στην έρευνα για τη σχιζοφρένεια.

Η πλειοψηφία των μελετών που χρησιμοποίησαν μη-γραμμικές αναλύσεις στο πεδίο μελέτης της σχιζοφρένειας, εστίασαν στο ερώτημα κατά πόσο η νόσος χαρακτηρίζεται από περίσσεια ή ένδεια δυναμικής πολυπλοκότητας υπό το πρίσμα της υποδεέστερης λειτουργικής συνδετικότητας του πάσχοντος εγκεφάλου. Η διατύπωση του ερωτήματος αυτού ήταν ενταγμένη στο ερευνητικό κλίμα της εποχής κατά την οποία το πεδίο της έρευνας με εργαλείο τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία ανθούσε γύρω από το ερώτημα της αυξημένης ή μειωμένης ενεργοποίησης του φλοιού σε ομάδες πασχόντων.

Μειωμένη πολυπλοκότητα, με όρους μικρότερης correlation dimension και μικρότερου Lyapunov exponent, ανακοινώθηκε από τους Jeong et al., (1998) που ανακοίνωσαν μειωμένη correlation dimension σε μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές σε 13 ασθενείς υπό αγωγή με τυπικά νευροληπτικά, τους Kim et al., (2000) που ανακοίνωσαν μικρότερο first-Lyapunov exponent μετωπιαία σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια συγκριτικά με εθελοντές, τους Hoffman et al. (1996) οι οποίοι ανακοίνωσαν επίσης μειωμένη correlation dimension σε 12 ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συνάδουν με την υπόθεση της υπό-μετωπιαίας αντίδρασης ασθενών σε μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας.

Παράλληλα, άλλες ομάδες ανακοίνωσαν αυξήσεις των ίδιων μεγεθών (Koukkou et al., 1993; Saito et al., 1998). Οι Kirsch et al. (2000) ανακοίνωσαν ότι κατά τη διάρκεια γνωσιακής πρόκλησης παρατήρησαν μείωση της correlation dimension σε υγιείς εθελοντές ενώ το εύρημα αυτό απουσίαζε σε ομάδα σθενών. Συνολικά οι μέχρι σήμερα μελέτες φαίνεται να συγκλίνουν σε διαταραχές που αφορούν κυρίως τις μετωπιαίες περιοχές και ιδιαίτερα του αριστερού ημισφαιρίου (Breakspear et al., 2003; Jeong et al., 1998; Kim et al., 2000; Lee et al., 2001). Πρέπει, εντούτοις, να σημειωθεί ότι ελάχιστες (Lee et al., 2001) από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν τη μέθοδο ελέγχου υποκατάστατων δεδομένων για μη-γραμμικότητα (surrogate data test for nonlinearity) προκειμένου να διαπιστωθεί

πρώτα η μη γραμμική δομή των δεδομένων και να αποκλειστεί η γραμμική στοχαστική φύση του σήματος που θα έδινε ψευδείς ενδείξεις μη-γραμμικότητας.

Στη μελέτη των Lee et al., (2001) στην οποία μετείχαν 18 ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή, ανακοινώθηκε βάση του ελέγχου υποκατάστατων δεδομένων για μη-γραμμικότητα, ότι μπορούσε να απορριφθεί η υπόθεση γραμμικής στοχαστικότητας του σήματος. Στη μελέτη αυτή ανακοινώθηκε σημαντικά χαμηλότερη correlation dimension στην ομάδα των ασθενών έναντι της ομάδας των εθελοντών.

Οι Breakspear et al. (2003), μελέτησαν τις μεταβολές των μη-γραμμικών αλληλεπιδράσεων σε μια ομάδα 40 ασθενών και ισάριθμων μαρτύρων και ανακοίνωσαν ότι δεν υπήρξαν ενδείξεις γενικευμένης απώλειας της σύζευξης (coupling) μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου, αλλά η σύζευξη φάνηκε να γίνεται σε μεγαλύτερα clusters στους ασθενείς και ιδιαίτερα στις περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου. Δηλαδή στην ομάδα των ασθενών η έκφραση μη-γραμμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ οποιωνδήποτε δύο περιοχών ήταν πιο σπάνιο να απαντηθεί ως ανεξάρτητο γεγονός και πιο πιθανό να συνοδεύεται από την εμφάνιση μη-γραμμικών αλληλεπιδράσεων σε πολλές περιοχές ταυτόχρονα.

2.7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aftanas LI, Golocheikine SA. (2002). Non-linear dynamic complexity of the human EEG during meditation. *Neurosci Lett.* Sep 20;330(2):143-6.
2. Aftanas LI, Koshkarov VI, Mordvintsev YN, Pokrovskaja VL. (1994). Dimensional analysis of human EEG during experimental affective experience. *Int J Psychophysiol.* Oct;18(1):67-70.
3. Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, Pokrovskaja VL, Popov SA, Makhnev VP. (1997). Non-linear analysis of emotion EEG: calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent. *Neurosci Lett.* Apr 18;226(1):13-6.
4. Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, Popov SA, Makhnev VP. (1997). Nonlinear forecasting measurements of the human EEG during evoked emotions. *Brain Topogr.* Winter;10(2):155-62.
5. Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, Popov SA. (1998). Non-linear dynamical coupling between different brain areas during evoked emotions: an EEG investigation. *Biol Psychol.* Jun;48(2):121-38.
6. Anokhin AP, Birbaumer N, Lutzenberger W, Nikolaev A, Vogel F. (1996). Age increases brain complexity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Jul;99(1):63-8.
7. Anokhin AP, Lutzenberger W, Birbaumer N. (1999). Spatiotemporal organization of brain dynamics and intelligence: an EEG study in adolescents. *Int J Psychophysiol.* Sep;33(3):259-73.
8. Babloyantz A., Salazar JM., Nicolis, C. (1985). Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. *Phys. Lett.* 111A: 152-156.
9. Bizas E, Simos PG, Stam CJ, Arvanitis S, Terzakis D, Micheloyannis S. (1999). EEG correlates of cerebral engagement in reading tasks. *Brain Topogr.* Winter;12(2):99-105.
10. Boccaletti S, Pecora LM, Pelaez A. (2001). Unifying framework for synchronization of coupled dynamical systems. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* Jun;63(6 Pt 2):066219.

11. Breakspear M, Terry J. (2002). Detection and description of nonlinear interdependence in normal multichannel human EEG. *Clinical Neurophysiology* 113:735–753.
12. Breakspear M, Terry JR, Friston KJ, Harris AW, Williams LM, Brown K, Brennan J, Gordon E. (2003). A disturbance of nonlinear interdependence in scalp EEG of subjects with first episode schizophrenia. *Neuroimage*. Sep;20(1):466-78.
13. Fein G, Raz J, Brown FF, Merrin EL. (1988). Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Jun;69(6):581-4.
14. Flor-Henry P, Koles ZJ. (1984). Statistical quantitative EEG studies of depression, mania, schizophrenia and normals. *Biol Psychol*. Dec;19(3-4):257-79.
15. Ford JM, Mathalon DH, Whitfield S, Faustman WO, Roth WT. (2002). Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. Mar 15;51(6):485-92.
16. Ford MR, Goethe JW, Dekker DK. (1986). EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects. *Biol Psychiatry*. Oct;21(12):1175-88.
17. Friston KJ. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 395:68-79. Review.
18. Giannitrapani D. (1979). Spatial organization of the EEG in normal and schizophrenic subjects. *Giannitrapani D. Electromyogr Clin Neurophysiol*. Jan-Mar;19(1-2):125-45.
19. Herrmann WM, Winterer G. (1996). [Electroencephalography in psychiatry--current status and outlook]. *Nervenarzt*. May;67(5):348-59. Review. German.
20. Hoffman RE, Buchsbaum MS, Escobar MD, Makuch RW, Nuechterlein KH, Guich SM. (1991). EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual activation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Spring;3(2):169-75.

21. Hoffmann RE, Buchsbaum MS, Jensen RV, Guich SM, Tsai K, Nuechterlein KH. (1996). Dimensional complexity of EEG waveforms in neuroleptic-free schizophrenic patients and normal control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Fall;8(4):436-41.
22. Jeong J, Kim DJ, Chae JH, Kim SY, Ko HJ, Paik IH. (1998). Nonlinear analysis of the EEG of schizophrenics with optimal embedding dimension. *Med Eng Phys*. Nov-Dec;20(9):669-76.
23. Karson CN, Coppola R, Daniel DG, Weinberger DR. (1988). Computerized EEG in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 14(2):193-7. Erratum in: *Schizophr Bull* 1988;14(4):494.
24. Kim DJ, Jeong J, Chae JH, Park S, Yong Kim S, Jin Go H, Paik IH, Kim KS, Choi B. (2000). An estimation of the first positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. May 15;98(3):177-89.
25. Kirsch P, Besthorn C, Klein S, Rindfleisch J, Olbrich R. (2000). The dimensional complexity of the EEG during cognitive tasks reflects the impaired information processing in schizophrenic patients. *Int J Psychophysiol*. Jun;36(3):237-46.
26. Koukkou M, Lehmann D, Wackermann J, Dvorak I, Henggeler B. (1993). Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia. *Biol Psychiatry*. Mar 15;33(6):397-407.
27. Lee YJ, Zhu YS, Xu YH, Shen MF, Zhang HX, Thakor NV. (2001). Detection of non-linearity in the EEG of schizophrenic patients. *Clin Neurophysiol*. Jul;112(7):1288-94.
28. Lorenz E.N. (1963). "Deterministic Nonperiodic Flow", *Journal of Atmospheric Sciences*, Vol 20, pp 130, 1963
29. Lutzenberger W, Birbaumer N, Flor H, Rockstroh B, Elbert T. (1992). Dimensional analysis of the human EEG and intelligence. *Neurosci Lett*. Aug 31;143(1-2):10-4.
30. Mann K, Maier W, Franke P, Röschke J, Gänsicke M. (1997). Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. Oct 15;42(8):655-63.
31. Merrin EL, Floyd TC, Fein G. (1989). EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. Jan;25(1):60-6.

32. Meyer-Lindenberg A, Bauer U, Krieger S, Lis S, Vehmeyer K, Schüler G, Gallhofer B. (1998).
The topography of non-linear cortical dynamics at rest, in mental calculation and moving shape perception. *Brain Topogr.* Summer;10(4):291-9.
33. Meyer-Lindenberg A. (1996). The evolution of complexity in human brain development: an EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Nov;99(5):405-11.
34. Michelogiannis S, Paritsis N, Trikas P. (1991). EEG coherence during hemispheric activation in schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 241(1):31-4.
35. Micheloyannis S, Arvanitis S, Papanikolaou E, Stam CJ. (1998). Electroencephalographic signal analysis and desynchronization effect caused by two differing mental arithmetic skills. *Clin Electroencephalogr.* Jan;29(1):10-5.
36. Micheloyannis S, Papanikolaou E, Bizas E, Stam CJ, Simos PG. (2002). Ongoing electroencephalographic signal study of simple arithmetic using linear and non-linear measures. *Int J Psychophysiol.* Jun;44(3):231-8.
37. Mölle M, Marshall L, Lutzenberger W, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J. (1996). Enhanced dynamic complexity in the human EEG during creative thinking. *Neurosci Lett.* Apr 12;208(1):61-4.
38. Morrison-Stewart SL, Williamson PC, Corning WC, Kutcher SP, Merskey H. (1991). Coherence on electroencephalography and aberrant functional organisation of the brain in schizophrenic patients during activation tasks. *Br J Psychiatry.* Nov;159:636-44.
39. Nagase Y, Okubo Y, Matsuura M, Kojima T, Toru M. (1992). EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol Psychiatry.* Dec 1;32(11):1028-34.
Neurosci Lett. Mar 26;263(2-3):177-80.
40. Norman RM, Malla AK, Williamson PC, Morrison-Stewart SL, Helmes E, Cortese L. (1997). EEG coherence and syndromes in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* May;170:411-5.

41. Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, Cadusch PJ. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Nov;103(5):499-515. Review
42. Palus M. (1996). Nonlinearity in normal human EEG: cycles, temporal asymmetry, nonstationarity and randomness, not chaos. *Biol Cybern.* Nov;75(5):389-96.
43. Pezard L, Martinerie J, Muller-Gerking J, Varela F, Renault B. (1996). Entropy quantification of human brain spatio-temporal dynamics. *Physica D* 96:344–354.
44. Pritchard WS, Duke DW. (1995). Measuring "chaos" in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation. *Brain Cogn.* Apr;27(3):353-97. Review.
45. Rapp PE, Zimmerman ID, Albano AM, deGuzman GC, Greenbaun NN (1985). Dynamics of spontaneous neural activity in the simian motor cortex: the dimension of chaotic neurons. *Phys Lett 1 IOA:* 335-338.
46. Rombouts S, Keunen R, Stam CJ. (1995). Investigation of nonlinear structure in multichannel EEG. *Physics Letters 202A:* 352–358.
47. Saito N, Kuginuki T, Yagyu T, Kinoshita T, Koenig T, Pascual-Marqui RD, Kochi K, Wackermann J, Lehmann D. (1998). Global, regional, and local measures of complexity of multichannel electroencephalography in acute, neuroleptic-naive, first-break schizophrenics. *Biol Psychiatry.* Jun 1;43(11):794-802.
48. Smale S.. (1963). "Diffeomorphisms with Many Periodic Points", *Differential and Combinatorial Topology*, editors: S.S. Cairns, Princeton University Press, pp 63-80
49. Sriitharan A, Line P, Sergejew A, Silberstein R, Egan G, Copolov D. (2005). EEG coherence measures during auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res.* Sep 15;136(2-3):189-200.
50. Stam CJ, Breakspear M, van Cappellen van Walsum AM, van Dijk BW. (2003). Nonlinear synchronization in EEG and whole-head MEG recordings of healthy subjects. *Hum Brain Mapp.* Jun;19(2):63-78.

51. Stam CJ, Pijn J, Suffczynski P, Lopes da Silva F. (1999). Dynamics of the alpha rhythm: evidence for non-linearity? *Clinical Neurophysiology* 110:1801–1813.
52. Stam CJ, van Woerkom TC, Pritchard WS. (1996). Use of non-linear EEG measures to characterize EEG changes during mental activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Sep;99(3):214-24.
53. Tauscher J, Fischer P, Neumeister A, Rappelsberger P, Kasper S. (1998). Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* Sep 15;44(6):438-47.
54. Theiler J, Rapp PE. (1996). Re-examination of the evidence for low-dimensional, nonlinear structure in the human electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Mar;98(3):213-22.
55. Tomberg C. (1999). Focal enhancement of chaotic strange attractor dimension in the left semantic (Wernicke) human cortex during reading without concomitant change in vigilance level.
56. Winterer G, Egan MF, Rädler T, Hyde T, Coppola R, Weinberger DR. (2001). An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* Apr 15;49(1-2):129-43.
57. Winterer G, Ziller M, Dorn H, Frick K, Mulert C, Wuebben Y, Herrmann WM. (2000). Frontal dysfunction in schizophrenia--a new electrophysiological classifier for research and clinical applications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 250(4):207-14.
58. Yeragani VK, Cashmere D, Miewald J, Tancer M, Keshavan MS. (2006). Decreased coherence in higher frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal EEG in patients with schizophrenia: A preliminary report. *Psychiatry Res.* Jan 30;141(1):53-60.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Οι διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών θεωρούνται πια ένα από τα βασικά γνωρίσματα της σχιζοφρένειας. Αν και η γνωσιακή δυσλειτουργία είναι λιγότερο θορυβώδης ψυχοπαθολογική εκδήλωση από αυτές των παραληρημάτων και των ψευδαισθητικών βιωμάτων, εντούτοις είναι ανιχνεύσιμη και κατά την πρόδρομη φάση της νόσου (Jones, P et al, 1994; Kremen et al. 1994; Reichenberg et al. 2002; Simon et al. 2007), διατηρείται καθ' όλη την πορεία της (Park et al, 1999) και είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης της λειτουργικότητας και των δυνατοτήτων επανένταξης των ασθενών (Nemeroff, 2002). Επιπλέον η γνωσιακή δυσλειτουργία είναι ανιχνεύσιμη στους μη-νοσούντες συγγενείς των ασθενών (Park et al.1995; Callicott et al. 2003; Barrantes-Vidal et al. 2007; Conklin et al. 2005; Cannon et al. 2000; Delawalla et al. 2008; Karlsgoldt et al. 2007), γεγονός που την καθιστά πολύτιμο υποψήφιο ενδοφαινότυπο της σχιζοφρένειας.

Τα γνωσιακά ελλείμματα των σχιζοφρενών έχουν κατά καιρούς προσεγγιστεί από διαφορετικά θεωρητικά μοντέλα, είτε ως έκφραση κάποιας διάχυτης και γενικευμένης εγκεφαλικής δυσλειτουργίας, είτε ως συνέπειες ενός περισσότερο περιγεγραμμένου πυρήνα βλαβών που αφορά σε κάποιες, αλλά όχι σε όλες τις ανώτερες λειτουργίες. Στα πλαίσια μιας τέτοιας θεώρησης αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει ότι η δυσλειτουργούσα μνήμη εργασίας βρίσκεται στον πυρήνα των γνωστικών ελλειμμάτων, υπονομεύοντας την καθοδήγηση της συμπεριφοράς με βάση παγιωμένα σχήματα και αναπαραστάσεις (Cohen et al. 1996, Sawaguchi and Goldman-Rakic 1991).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο εμπλουτισμός της ήδη υπάρχουσας βιβλιογραφίας σε σχέση με το χαρακτηρισμό και τη σύγκριση των κανονικοτήτων (patterns) των εγκεφαλικών ενεργοποιήσεων κατά τη διάρκεια φόρτου της ενεργού μνήμης σε ασθενείς, πάσχοντες από σχιζοφρένεια και υγιείς μάρτυρες.

Η μελέτη των ενεργοποιήσεων με τη χρήση των ΗΕΓ σημάτων μπορεί να λειτουργήσει συμπληρωματικά στις μελέτες που γίνονται με λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI), αφού οι πληροφορίες, που τα εν λόγω σήματα παρέχουν, προέρχονται από την ίδια τη νευρωνική δραστηριότητα στον πραγματικό χρόνο που αυτή συμβαίνει αυτή και όχι από τον «απόηχο» της εν λόγω δραστηριότητας, όπως αυτό συμβαίνει στην fMRI.

Σήμερα είναι πια διαθέσιμος ένας τεράστιος όγκος δημοσιεύσεων που αναφέρονται σε μελέτες σύγκρισης ασθενών και μαρτύρων κατά τη διάρκεια δοκιμασιών ενεργού μνήμης, με διάφορες ερευνητικές μεθοδολογίες και μεταξύ αυτών με πολυπληθέστερες τις μελέτες με λειτουργική μαγνητική τομογραφία. Εντούτοις, παραμένει χαρακτηριστική η απουσία μελετών σε υγιείς πληθυσμούς με διαφορετική δεξιότητα και επιδόσεις στις δοκιμασίες ενεργού μνήμης και κυρίως, η απουσία μελετών που στόχο θα είχαν να διερευνήσουν σε υγιείς εθελοντές τη συμπεριφορά του νευρωνικού υποστρώματος της ενεργού μνήμης καθ' όλο το φάσμα μεταβολών της απόδοσης τους (έως το σημείο όπου οι ικανότεροι των μαρτύρων καλούνται να εκτελέσουν δοκιμασίες που ξεπερνούν το όριο της μέγιστης δυσκολίας που μπορούν να χειριστούν). Η έλλειψη τέτοιων μελετών δυσχεραίνει σημαντικά την ερμηνεία των ευρημάτων που προκύπτουν από μελέτες σε ομάδες πασχόντων.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει κατά πόσο μπορούμε, χρησιμοποιώντας το ΗΕΓ σήμα, ηλεκτροδίων τοποθετημένων στην επιφάνεια του κρανίου, να αναδείξουμε διαφορές κατά τη διάρκεια δοκιμασίας με μεγάλες απαιτήσεις από τη λειτουργία της ενεργού μνήμης, μεταξύ πασχόντων από σχιζοφρένεια και υγιών εθελοντών. Περαιτέρω υποθέσεις για τη φύση της διαταραχής, προϋποθέτουν πως έχει διασφαλιστεί ότι οι παρατηρούμενες διαφορές αποδίδονται στη νόσο και όχι σε άλλους παράγοντες που επηρεάζουν τη φλοιϊκή ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της έντονης λειτουργίας της ενεργού μνήμης. Η καθιερωμένη πρακτική για την αντιμετώπιση αυτής της δυσκολίας, κατά το σχεδιασμό μελετών, είναι η επιλογή μιας ομάδας ελέγχου υγιών εθελοντών εξομοιωμένων προς την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και φυσικά την επίδοση στη χορηγούμενη δοκιμασία σε ότι αφορά τόσο στην ακρίβεια όσο και στο λανθάνοντα χρόνο της απάντησης. Με δεδομένο ότι η επίδοση σε δοκιμασίες ενεργού μνήμης,

πάσχοντων από σχιζοφρένεια είναι αποδεδειγμένα πτωχή, για λόγους που σχετίζονται με τη φύση της νόσου, η αναγκαστική επιλογή εξομοιωμένων σε επίδοση μαρτύρων οδηγεί στη επιλογή ενός πολύ περιορισμένου δείγματος του γενικού πληθυσμού, με ποικίλης αιτιολογίας δυσκολίες σε συνθήκες απαίτησης υψηλής επίδοσης της ενεργού μνήμης. Αν και η σύγκριση με εξομοιωμένους σε επίδοση πληθυσμούς είναι απαραίτητη, εντούτοις δεν μπορεί από μόνη της να φωτίσει το στοιχείο εκείνο που διαφοροποιεί τους πάσχοντες από σχιζοφρένεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Οι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία μελέτες που ασχολήθηκαν με τις διαφορές στη φλοιϊκή ενεργοποίηση εθελοντών με διαφορετικό νοητικό πηλίκιο, κατά τη διάρκεια δοκιμασιών γνωσιακής πρόκλησης, παρουσιάζουν ευρήματα που διαφοροποιούν τις ομάδες με διαφορετικά IQ. Ωστόσο, δεν καταλήγουν σε κάποιο κοινό «ίχνος» που να αντιστοιχεί σε ευχερέστερη επεξεργασία και καλύτερη επίδοση σε δοκιμασίες ενεργού μνήμης.

Οι Neubauer et al (1995,2002) και Jausovec et al (2000), ανακοίνωσαν μικρότερα ERD (event related desynchronization) και επομένως μικρότερης έκτασης φλοιϊκές ενεργοποιήσεις σε πιο ικανούς εθελοντές σε σχέση με λιγότερο ικανούς, κατά την εκτέλεση μιας σειράς δοκιμασιών μνήμης. Αντίθετα αποτελέσματα (μεγαλύτερα ERD σε εθελοντές με υψηλότερους δείκτες IQ) έχουν ανακοινωθεί από τους Klimesch et al. (1993,1997). Παράλληλα οι Haier et al (2004) ανακοίνωσαν αρχικά με μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων, ασθενέστερες ενεργοποιήσεις σε εθελοντές με υψηλό IQ σε σχέση με εθελοντές χαμηλότερου IQ. Φαίνεται λοιπόν δύσκολο να διατυπώσει κανείς υποθέσεις γύρω από το νόημα διαφορετικών ενεργοποιήσεων μεταξύ ασθενών και εξομοιωμένων μαρτύρων, μη γνωρίζοντας εάν οι διαφορές αυτές συνεχίζουν να υπάρχουν όταν οι ασθενείς συγκριθούν με ομάδες υγιούς πληθυσμού με διαφορετικό προφίλ επιδόσεων στην υπό μελέτη δοκιμασία.

Με βάση τα παραπάνω, κρίθηκε απαραίτητη η μελέτη μιας επιπλέον ομάδας ελέγχου με νοητικό πηλίκιο και δεξιότητα στην υπό μελέτη δοκιμασία σαφώς ανώτερη αυτής των ασθενών και των εξομοιωμένων μαρτύρων τους, αφού και οι δύο αυτές ομάδες χαρακτηρίζονται από χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και περιορισμένη δεξιότητα στις δοκιμασίες ενεργού μνήμης. Τα ερωτήματα που

στοχεύαμε να απαντήσουμε είναι τα εξής: α) Παρατηρούνται διαφορές μεταξύ ασθενών και εξομοιωμένων μαρτύρων που εκτελούν με την ίδια επιτυχία μια δοκιμασία ενεργού μνήμης; β) Μπορεί να υποστηριχθεί ότι οι διαφορές αυτές σχετίζονται με τη νόσο και όχι με παράγοντες που διαφοροποιούν ομάδες υγιών εθελοντών με διαφορετική δεξιότητα στη δοκιμασία; Προκειμένου να προσεγγίσουμε το ερώτημα αυτό υποχρεωθήκαμε να θέσουμε δύο υποερωτήματα: Υπάρχουν διαφορές μεταξύ ,λιγότερο και περισσότερο ικανών στη δοκιμασία, υγιών εθελοντών και αν ναι, διατηρούνται διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων όταν οι μάρτυρες ανήκουν σε πληθυσμό με μεγαλύτερη δεξιότητα από αυτή των εξομοιωμένων μαρτύρων;

Η διερεύνηση των κανονικοτήτων (patterns) των εγκεφαλικών ενεργοποιήσεων σε ομάδες υγιών με διαφορετικό νοητικό πηλίκιο, καθώς και η χρησιμοποίηση των αποτελεσμάτων αυτών για εξαγωγή συμπερασμάτων σε σχέση με τη σχιζοφρένεια, είναι πρωτότυπη εργασία που φιλοδοξεί να προσθέσει κάποια δεδομένα σε ένα διαπιστωμένο κενό της διεθνούς βιβλιογραφίας.

2. ΥΛΙΚΟ

Το υλικό της μελέτης αυτής αποτέλεσαν τρεις ομάδες ατόμων. Η ομάδα των ασθενών με διάγνωση σχιζοφρένειας ή σχιζοφρενικόμορφης διαταραχής, η ομάδα των υγιών μαρτύρων με επίπεδο μορφώσεως ανάλογο αυτού των ασθενών (εξομοιωμένοι μάρτυρες) και η ομάδα των υγιών μαρτύρων με υψηλές αποδώσεις στη δοκιμασία ενεργού μνήμης που μελετήθηκε (επίλεκτοι μάρτυρες). Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, παραπέμφθηκαν από τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου και από τα τακτικά ιατρεία του Κέντρου Ψυχικής Υγείας του νομού. Συμμετείχαν μόνο ασθενείς για τους οποίους υπήρχε σύμφωνη γνώμη δύο ψυχιάτρων (του θεράποντος και ενός εκ των ερευνητών) ως προς τη διάγνωση. Όλοι οι ασθενείς επιλέχθηκαν ώστε οι εξάρσεις της νόσου να χαρακτηρίζονται από συμπτώματα παραγωγικής τάξης (ψευδαισθήσεις ή/ και παραλήρημα) ενώ, τα ελεύθερα οξέων συμπτωμάτων μεσοδιαστήματα, να επιτρέπουν επάνοδο των γνωστικών λειτουργιών τέτοια ώστε ο

ασθενής να είναι σε θέση να ολοκληρώσει με μικρό αριθμό λαθών την ανίχνευση όμοιων γραμμάτων έως και δύο θέσεις πίσω (2-πίσω). Το κριτήριο της ικανής απόδοσης στη δοκιμασία, έθεσε εκ των προτέρων εκτός της παρούσας μελέτης τους ασθενείς των οποίων η πορεία της νόσου περιγράφεται από τους παλαιούς διαγνωστικούς τύπους της κατατονίας, της αποδιοργανωτικής σχιζοφρένειας και της αδιαφοροποίητης σχιζοφρένειας, στοχεύοντας εκ των προτέρων στον παρανοειδή κλινικό τύπο της νόσου του οποίου η πορεία σέβεται περισσότερο τις γνωστικές λειτουργίες. Κατά την πιο σύγχρονη ταξινόμηση των σχιζοφρενικών συνδρόμων (Liddle and Morris, 1991) με βάση νευροψυχολογικά δεδομένα, οι τύποι που αποκλείστηκαν από τη μελέτη είναι το σύνδρομο με προεξάρχουσα αποδιοργάνωση (disorganization syndrome) και ενδεχομένως το σύνδρομο με προεξάρχουσα ψυχοκινητική επιβράδυνση (psychomotor poverty syndrome), ενώ επιδιώχθηκε η συμμετοχή πασχόντων με προεξάρχοντα παραγωγικά συμπτώματα (reality distortion syndrome). Προϋπόθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν η απουσία υποτροπής για ένα εξάμηνο προ της συμμετοχής, καθώς και η απουσία αλλαγών στις δόσεις και το είδος των χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων επί 4 μήνες προ της συμμετοχής.

Το κριτήριο ικανής απόδοσης στη δοκιμασία εφαρμόστηκε και για την επιλογή των εξομοιωμένων μαρτύρων, ενώ στην ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων εφαρμόστηκε ένα πιο αυστηρό κριτήριο απόδοσης που απαιτούσε την επιτυχή ανίχνευση όμοιων γραμμάτων έως και τρεις θέσεις πίσω (3-πίσω).

Κριτήρια επιλογής των ασθενών

α) Να είναι ηλικίας 20-45 ετών.

β) Να πληρούνται τα κριτήρια του DSM IV-TR (APA 2000) για σχιζοφρένεια ή σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή με την σύμφωνη γνώμη δύο ειδικευμένων ψυχιάτρων (του θεράποντος και ενός εκ των ερευνητών). Ο αριθμός των προηγούμενων επεισοδίων της νόσου και η αναγκαιότητα νοσηλείας στο παρελθόν δεν συνιστούσαν κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών.

γ) Να μεσολαβούν τουλάχιστον 6 μήνες από την τελευταία υποτροπή της νόσου και

4 μήνες από την ανάγκη τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής. Ο ασθενής να κρίνεται ως σταθεροποιημένος από τον θεράποντα ψυχίατρο.

δ) Να έχει αποκλειστεί, μέσω κλινικο-εργαστηριακού ελέγχου κατά την έναρξη της νόσου, η συμμετοχή άλλων διαγνώσιμων οργανικών συντελεστών στην κλινική εικόνα.

ε) Να μην υπάρχει ιστορικό σοβαρής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, νευρολογικής ή συστηματικής νόσου και κατάχρησης ουσιών κατά τα τελευταία δύο χρόνια. Να μην υπάρχει ιστορικό ηλεκτροσπασμοθεραπείας.

στ) Να πληρείται το κριτήριο της ικανής απόδοσης στη δοκιμασία, δηλαδή να είναι σε θέση να ολοκληρώσει με μικρό αριθμό λαθών την ανίχνευση όμοιων γραμμάτων έως και δύο θέσεις πίσω (2-πίσω).

ζ) Να συγκατατίθεται στη συμμετοχή του στην μελέτη κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης για τη διαδικασία και τους στόχους της.

Κριτήρια επιλογής εξομοιωμένων μαρτύρων

α) Να είναι ηλικίας 20-45 ετών.

β) Να υπάρχει ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό για ψυχική νόσο και ελεύθερο οικογενειακό αναμνηστικό για σχιζοφρένεια ή άλλη μείζονα ψυχική διαταραχή εκτός των αγχωδών διαταραχών και της κατάχρησης ουσιών.

γ) Να μην υπάρχει ιστορικό σοβαρής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, νευρολογικής ή συστηματικής νόσου και κατάχρησης ουσιών κατά τα τελευταία δύο χρόνια. Να μη λαμβάνεται καμία φαρμακευτική αγωγή.

δ) Να είναι κατά το δυνατόν ταιριασμένοι με τους ασθενείς σε φύλο και έτη μορφώσεως.

ε) Να πληρείται το κριτήριο της ικανής απόδοσης στη δοκιμασία, δηλαδή να είναι σε θέση να ολοκληρώσει με μικρό αριθμό λαθών την ανίχνευση όμοιων γραμμάτων έως και δύο θέσεις πίσω (2-πίσω).

ζ) Να συγκατατίθεται στη συμμετοχή του στην μελέτη κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης για τη διαδικασία και τους στόχους της.

Κριτήρια επιλογής επίλεκτων μαρτύρων

α) Να είναι ηλικίας 20-45 ετών.

β) Να υπάρχει ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό για ψυχική νόσο και ελεύθερο οικογενειακό αναμνηστικό για σχιζοφρένεια ή άλλη μείζονα ψυχική διαταραχή εκτός των αγχωδών διαταραχών και της κατάχρησης ουσιών.

γ) Να μην υπάρχει ιστορικό σοβαρής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, νευρολογικής ή συστηματικής νόσου και κατάχρησης ουσιών κατά τα τελευταία δύο χρόνια. Να μη λαμβάνεται καμία φαρμακευτική αγωγή.

δ) Να είναι κατά το δυνατόν ταιριασμένοι με τους ασθενείς ως προς το φύλο.

ε) Να πληρείται το κριτήριο της βέλτιστης απόδοσης στη δοκιμασία, δηλαδή να είναι σε θέση να ολοκληρώσει με μικρό αριθμό λαθών την ανίχνευση όμοιων γραμμάτων έως και τρεις θέσεις πίσω (3-πίσω).

ζ) Να συγκατατίθεται στη συμμετοχή του στην μελέτη κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης για τη διαδικασία και τους στόχους της.

3. ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1 Κλινική αξιολόγηση- Ψυχομετρία

Για την επιλογή και εκτίμηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν:

1. Η «κλίμακα Εκτίμησης Αρνητικών Συμπτωμάτων (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) ». Η παραπάνω κλίμακα δημοσιεύθηκε το 1981 από την Andreasen μετά από πολυετή μελέτη σχιζοφρενικών ασθενών, με στόχο την καλύτερη αξιολόγηση των αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Αποτελείται από πέντε κύκλους συμπτωμάτων που καθένας τους απαρτίζει και μια υποκλίμακα της SANS (αλογία, επιπέδωση του συναισθήματος, αβουλησία-απάθεια, ανηδονία-αντικοινωνικότητα και διαταραχές της προσοχής). Κάθε υποκλίμακα περιλαμβάνει διαφορετικό αριθμό σχετικών συμπτωμάτων τα οποία βαθμολογούνται βάσει μιας κλίμακας βαρύτητας έξι σημείων (0-5) και παίρνει μια ολική βαθμολογία. Η συνολική βαθμολογία της SANS εξάγεται από το άθροισμα των πέντε επιμέρους υποκλιμάκων. Συνολικά τα συμπτώματα που εμπεριέχονται σε ολόκληρη την κλίμακα είναι 30. Η SANS παρέχει διάφορους τύπους βαθμολογιών. Η σφαιρική εκτίμηση για καθένα από τα πέντε βασικά συμπτώματα αποτελεί τον κυριότερο δείκτη της σοβαρότητας κάθε βασικού αρνητικού συμπτώματος. Επιπλέον παρέχεται η βαθμολογία της κάθε υποκλίμακας όπως αυτές αναφέρονται παραπάνω. Τέλος το άθροισμα της βαθμολογίας όλων των υποκλιμάκων αποτελεί τη συνολική βαθμολογία της αρνητικής κλίμακας.

2. Η «κλίμακα Εκτίμησης Θετικών Συμπτωμάτων (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS)» της Andreasen, στοχεύει στην αξιολόγηση των θετικών συμπτωμάτων που παρουσιάζουν οι πάσχοντες από σχιζοφρένεια και αποτελείται από πέντε υποκλίμακες (ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες, παράξενη συμπεριφορά, θετική-δομική διαταραχή σκέψης και απροσφορότητα του συναισθήματος). Όπως και στην προηγούμενη κλίμακα έτσι και σε αυτή, η κάθε υποκλίμακα βαθμολογείται βάσει μιας κλίμακας βαρύτητας έξι σημείων (0-5) και παίρνει μια ολική βαθμολογία. Εξαιρεση αποτελεί η υποκλίμακα βαθμολόγησης της απροσφορότητας του συναισθήματος, η οποία αποτελείται από ένα και μοναδικό

σύμπτωμα. Η συνολική βαθμολογία της SAPS εξάγεται από το άθροισμα των τεσσάρων επιμέρους υποκλιμάκων και του συμπτώματος της απροσφορότητας του συναισθήματος. Συνολικά τα συμπτώματα που εμπεριέχονται σε ολόκληρη την κλίμακα είναι 35.

Για την επιλογή και εκτίμηση των μαρτύρων χρησιμοποιήθηκαν:

1. Το «Mini International Neuropsychiatric Interview» το οποίο είναι ένα δομημένο διαγνωστικό ερωτηματολόγιο μικρής διάρκειας που ερευνά κατά τυποποιημένο τρόπο τα απαραίτητα κριτήρια για τον καθορισμό της πρωταρχικής διάγνωσης σύμφωνα με τον άξονα I του DSM IV. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η Ελληνική προσαρμογή του ερωτηματολογίου από την καθηγήτρια Ψυχιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών, κ. Σ. Μπεράτη.

Στο σύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε:

1. Φυλλάδιο γενικών πληροφοριών με τα στοιχεία του κάθε συμμετέχοντος (ονοματεπώνυμο, τηλέφωνο επικοινωνίας, ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, επίπεδο γονεϊκής εκπαίδευσης, κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, τρέχουσα λήψη φαρμάκων, ιστορικό σωματικών νοσημάτων-θεραπειών, χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, θετικό οικογενειακό ιστορικό για ψυχική νόσο)
2. Ερωτηματολόγιο εκτίμησης επικρατούντος ημισφαιρίου (Edinburgh Handedness Inventory) αποτελούμενο από 10 ερωτήσεις σχετικές με την ημισφαιρική προτίμηση όπως αυτή εκδηλώνεται μέσα από την προτίμηση του αριστερού ή του δεξιού χεριού σε καθημερινές δραστηριότητες, αλλά και την δυνατότητα εναλλακτικής χρήσης του μη-προτιμητέου χεριού σε κάποιες από αυτές.
3. Οι δοκιμασίες εκτίμησης λεκτικού νοητικού πηλίκου ενηλίκων του Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS). Πρόκειται για τις 6 υποδοκιμασίες του WAIS από τις οποίες γίνεται μια σφαιρική αξιολόγηση των λεκτικών γνωσιακών λειτουργιών και προκύπτει ο δείκτης νοημοσύνης για τις λεκτικές ικανότητες (verbal IQ). Οι υποδοκιμασίες αυτές αξιολογούν μέσω ερωταπαντήσεων και καθοδηγούμενης βαθμολόγησης, τη γνώση, την έκφραση και την κατανόηση των λέξεων (λεξιλόγιο),

τη σύνθεση σε αφηρημένο επίπεδο και την ανεύρεση σχέσεων μεταξύ αντικειμένων (ομοιότητες), τον αριθμητικό συλλογισμό (αριθμητική), την άμεση μνήμη που εξυπηρετεί την ακουστική αντίληψη και την οργάνωση ακουστικών προτάσεων (μνήμη αριθμών), τις γενικές γνώσεις του ατόμου (πληροφορίες) και τις πρακτικές γνώσεις και την κοινωνική ωριμότητα (κατανόηση).

4. Η υποκλίμακα κωδικοποίησης συμβόλων (Digit Symbol) που ανήκει στις δοκιμασίες εκτίμησης πρακτικού νοητικού πηλίκου ενηλίκων του Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS) και εκτιμά την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας (processing speed)

5. Η δοκιμασία μετωπιαίας λειτουργίας Stroop test, για την περάτωση της οποίας απαιτείται η συνεργασία τριών εκτελεστικών λειτουργιών, της αναστολής της απάντησης, του διαχωρισμού της παρεμβαλλόμενης πληροφορίας και της επιλογής της κατάλληλης απόκρισης. Η δοκιμασία δίνεται σε τρία στάδια. Στο πρώτο από αυτά ο εξεταζόμενος καλείται να αναγνώσει μεγαλόφωνα, όσο πιο γρήγορα μπορεί μέσα σε 45 δευτερόλεπτα, τα ονόματα τριών χρωμάτων που είναι γραμμένα σε 5 στήλες των 20 λημμάτων, με μαύρο μελάνι (πχ ΜΠΛΕ ΚΟΚΚΙΝΟ). Ο αριθμός των λέξεων που θα διαβάσει σωστά σε αυτό το σκέλος παρέχει την επίδοση του εξεταζομένου στο Word Test (WT). Στη δεύτερη δοκιμασία ο εξεταζόμενος καλείται να αναγνωρίσει μεγαλόφωνα και πάλι με τη μέγιστη δυνατή ταχύτητα που μπορεί να επιτύχει μέσα σε 45 δευτερόλεπτα το χρώμα με το οποίο είναι τυπωμένες αλληλουχίες όμοιων γραμμάτων (τα χρώματα που χρησιμοποιούνται στην εκτύπωση είναι τα τρία χρώματα της πρώτης δοκιμασίας και οι αλληλουχίες είναι τοποθετημένες σε ίδια διάταξη με τις λέξεις της πρώτης δοκιμασίας, πχ (XXXX XXXX). Ο αριθμός των χρωμάτων που θα αναγνωρίσει σωστά σε αυτό το σκέλος συνιστά την επίδοσή του στο Color Test (CT). Τέλος, στην τρίτη δοκιμασία, ο εξεταζόμενος καλείται να αναγνωρίσει μεγαλόφωνα το χρώμα με το οποίο είναι γραμμένες λέξεις που αποτελούν ονομασίες των τριών παραπάνω χρωμάτων. Στη δοκιμασία αυτή ο εξεταζόμενος πρέπει να αγνοήσει το νόημα της λέξης προκειμένου να αναγνωρίσει ορθά το χρώμα με το οποίο είναι γραμμένη και το οποίο του ζητείται (πχ ΚΟΚΚΙΝΟ ΜΠΛΕ). Ο αριθμός των χρωμάτων που θα αναγνωρίσει σωστά στο τελευταίο αυτό σκέλος της δοκιμασίας αναπαριστά την επίδοση στο Word Color Test

(WCT). Από τους παραπάνω χρόνους προκύπτει ο δείκτης παρεμβολής (interference score) από τον τύπο:

$$WCT = [(WT * CT) / (WT + CT)]$$

6. Μια τροποποιημένη παραλλαγή της δοκιμασίας ενεργού μνήμης ν-πίσω(μνημονική ανάκληση ν προηγούμενως παρουσιασθέντων λημμάτων, n-back).

3.2 Δοκιμασία ενεργού μνήμης

Το ηλεκτροεγκεφαλικό (ΗΕΓ) σήμα που καταγραφές του αναλύθηκαν στη μελέτη αυτή, είναι το αποτέλεσμα ταυτόχρονης ενεργοποίησης μεγάλου αριθμού γειτονικών συνάψεων, πυραμιδικών κυττάρων του φλοιού. Η προς μελέτη λοιπόν δοκιμασία θα έπρεπε αποδεδειγμένα να προκαλεί ισχυρές φλοιϊκές ενεργοποιήσεις. Η ενεργοποίηση εκτεταμένων φλοιϊκών δικτύων κατά τη δοκιμασία ν-πίσω διαθέτει ισχυρή βιβλιογραφική τεκμηρίωση (Nyberg et al., 2003, Nystrom et al. 2000, Honey et al. 1999).

Η δοκιμασία ενεργού μνήμης που χρησιμοποιήθηκε (ν-πίσω), είναι μια τροποποιημένη εκδοχή της δοκιμασίας ενεργού μνήμης n-back που περιγράφηκε αρχικά από τους Cohen et al. (1994). Η δοκιμασία n-back είναι μια δοκιμασία λεκτικής μνήμης που επιτυγχάνει παραμετρική αύξηση του φορτίου της ενεργού λεκτικής μνήμης, απαιτώντας την ταυτοποίηση κάθε ερεθίσματος συγκριτικά με αυτό που παρουσιάστηκε 1 έως 3 ερεθίσματα πίσω. Στη συνθήκη 1-πίσω ο στόχος ήταν κάθε ερέθισμα όμοιο με αυτό που παρουσιάστηκε 1 θέση πριν. Αντίστοιχα στις συνθήκες 2 και 3-πίσω ο στόχος ήταν κάθε ερέθισμα όμοιο με αυτό που παρουσιάστηκε 2 ή 3 θέσεις προηγούμενως αντίστοιχα. Η συγκεκριμένη δοκιμασία επιλέχθηκε στη βάση της πολύ ευρείας χρήσης της, σε διάφορες παραλλαγές, στη βιβλιογραφία που αφορά σε μελέτες ενεργού μνήμης σε σχιζοφρενείς. Επιπλέον η δοκιμασία αυτή είχε το πλεονέκτημα ότι εξυπηρετούσε την συλλογή δεδομένων από ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή (ΗΕΓ) αυτόματης δραστηριότητας, αφού επιτυγχάνει ομογενοποιημένη κατανομή των διαδικασιών της κωδικοποίησης, διατήρησης και ανάκλησης κατά τη διάρκεια της.

Στα ΗΕΓ αυτόματης δραστηριότητας που καταγράφονται κατά τη διάρκεια συγκεκριμένης δοκιμασίας, η πολυπλοκότητα της δοκιμασίας αυτής εισάγει παραμέτρους που σχετίζονται με το επίπεδο συγκέντρωσης του εξεταζόμενου και την «επιμόλυνση» των καταγραφών με σήματα που εμφανίζονται σε καταστάσεις έλλειψης συγκέντρωσης. Σε αρκετές δημοσιευμένες μελέτες η σχετικά χαμηλή απόδοση των συμμετεχόντων σε δοκιμασίες ενεργού μνήμης με άλλα εργαλεία, θέτει το ερώτημα κατά πόσο η νευρωνική δραστηριότητα που καταγράφεται αντιστοιχεί σε χρονικές περιόδους απεμπλοκής του εξεταζόμενου από τη διαδικασία. Η συγκεκριμένη δοκιμασία παρουσιάζει το πλεονέκτημα της υψηλής απαίτησης σε αποθέματα προσοχής ενώ η καλή απόδοση σε αυτή προϋποθέτει τη συνεχή καταγραφή και ενημέρωση των δεδομένων. Η βραχεία απεμπλοκή από τη διαδικασία συνήθως ακολουθείται από όσα συνεχόμενα λάθη υποδεικνύει ο αριθμός των θέσεων στην αλληλουχία που καλείται ο εξεταζόμενος να συγκρατεί και να ενημερώνει σε κάθε επίπεδο δυσκολίας. Έτσι διασφαλίζει την απερίσπαστη εμπλοκή του εξεταζόμενου κατά τη διάρκεια χορήγησης, τουλάχιστον όταν η επίδοση στο τεστ ήταν ικανοποιητική. Μεγάλη έμφαση δόθηκε στην επιλογή μιας δοκιμασίας ενεργού μνήμης με αυτά τα χαρακτηριστικά αφού οι διαφορές στην οργάνωση της εγκεφαλικής δραστηριότητας ασθενών και μαρτύρων θα ήταν αδύνατον να ερμηνευτούν υπό το πρίσμα συχνών περιόδων απεμπλοκής από τη δοκιμασία. Κάθε ερέθισμα παρέμενε στην οθόνη έως ότου να δοθεί απάντηση, ενώ μεταξύ των ερεθισμάτων παρεμβαλλόταν η προβολή στην οθόνη επί 500 msec ενός κεντρικά τοποθετημένου αστεριού, προκειμένου να μειωθούν οι κινήσεις των ματιών.

Τα ερεθίσματα προέρχονταν από μια σταθερή προεπιλεγμένη σειρά από σύμφωνα που προβάλλονταν, ένα κάθε φορά, στην οθόνη ενός φορητού υπολογιστή και οι συμμετέχοντες έπρεπε να απαντήσουν, πατώντας το ένα κουμπί του ποντικιού όταν παρουσιαζόταν στόχος και το άλλο όταν το ερέθισμα δεν ήταν στόχος. Οι μισοί από τους συμμετέχοντες απαντούσαν στους στόχους με το δεξί κουμπί του ποντικιού και οι άλλοι μισοί με το αριστερό, χρησιμοποιώντας το αντίστοιχο χέρι για την απάντηση. Για κάθε επίπεδο δυσκολίας χορηγούνταν 3 σειρές αποτελούμενες η κάθε μία από 18 ερεθίσματα. Κάθε μια από αυτές τις σειρές περιείχε σταθερό αριθμό στόχων (33%) και σταθερό αριθμό «παγίδων»,

δηλαδή ερεθισμάτων που θα ήταν στόχοι στη συνθήκη 2-πίσω ενώ η τρέχουσα συνθήκη ήταν 1-πίσω. Η χρήση 3 σειρών για κάθε επίπεδο δυσκολίας κατά τη διάρκεια των καταγραφών επέτρεψε την επιλογή, για περαιτέρω ανάλυση, κομματιών ΗΕΓ που προερχόταν από σειρές με υψηλά ποσοστά ανεύρεσης στόχων χωρίς παρατεταμένους χρόνους αντίδρασης.

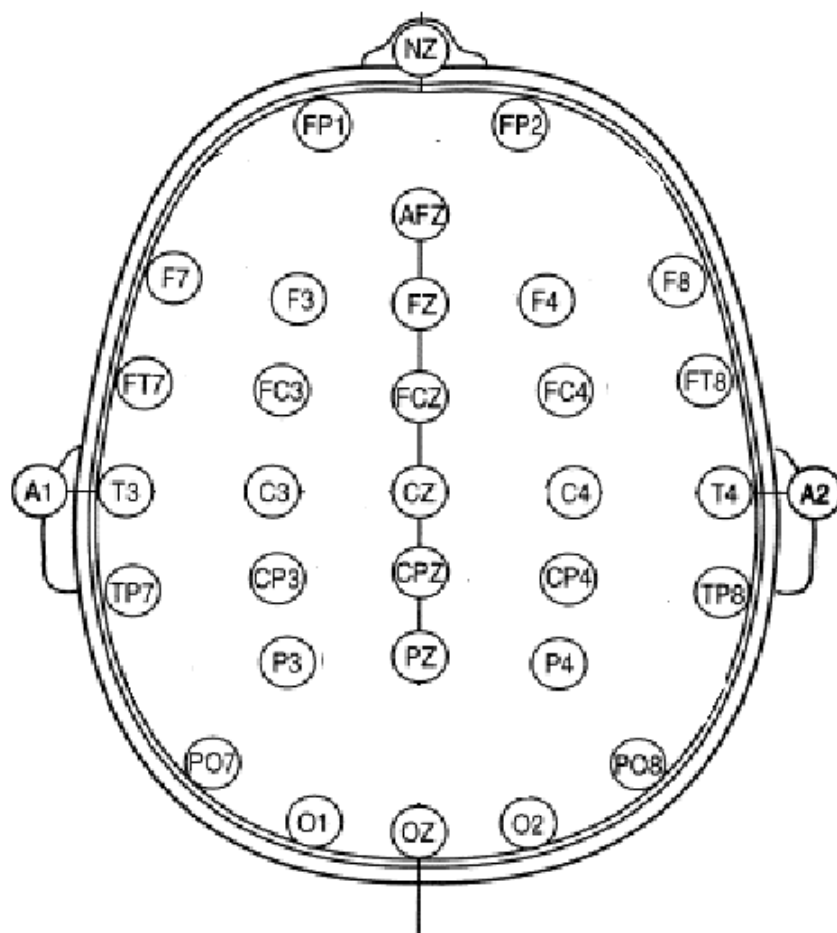
Η σειρά παρουσίασης του κάθε επιπέδου δυσκολίας τυχαιοποιήθηκε μεταξύ των εξεταζομένων προκειμένου να αποφευχθούν φαινόμενα μάθησης.

Ως δοκιμασία μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε μια πανομοιότυπη σειρά με αυτές της δοκιμασίας ενεργού μνήμης, με οδηγία, στόχοι να θεωρούνται τα υπογραμμισμένα σύμφωνα που προβάλλονταν μεταξύ άλλων χωρίς υπογράμμιση. Ο αριθμός των ερεθισμάτων, η ταχύτητα προβολής τους καθώς και ο αριθμός των στόχων σε κάθε σειρά ήταν πανομοιότυπα με αυτά που χρησιμοποιήθηκαν στις δοκιμασίες 1,2 και 3-πίσω. Καταγράφηκε, τέλος, μια επιπλέον δοκιμασία ελέγχου με τους εξεταζόμενους σε ηρεμία με τα μάτια προσηλωμένα σε μια κουκίδα που προβαλλόταν στην οθόνη του υπολογιστή. Στην ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων χορηγήθηκε και μια τροποποιημένη δοκιμασία 3-πίσω αποτελούμενη από τρία μόνο σύμφωνα με κάποια ηχητική και μορφική συγγένεια (M, N, Z) τα οποία εναλλάσσονταν μεταξύ τους με στόχο να μετριάσουν την επίδοση αυτής της ομάδας στα επίπεδα που οι άλλες δύο ομάδες της μελέτης επιτύγχαναν στο επίπεδο δυσκολίας 3-πίσω.

3.3 Καταγραφές ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος

Κατά τη διάρκεια των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών, οι ασθενείς ήταν καθισμένοι άνετα σε ένα χώρο κατάλληλα φωτισμένο, ηχητικά και ηλεκτρικά απομονωμένο. Τα ερεθίσματα που χρησιμοποιήσαμε στη δοκιμασία της ενεργού μνήμης κατά τη διάρκεια των καταγραφών, ήταν κεφαλαία γράμματα του Ελληνικού αλφαβήτου, τα οποία προβάλλονταν στο κέντρο μιας οθόνης φορητού υπολογιστή, τοποθετημένου σε απόσταση περίπου 80 εκ. από το κεφάλι του εξεταζόμενου. Για τους συμμετέχοντες της ομάδας των ασθενών και των εξομοιωμένων μαρτύρων, οι καταγραφές έγιναν κατά τη διάρκεια χορήγησης δύο δοκιμασιών ελέγχου και τριών δοκιμασιών ενεργού μνήμης, ενώ στην ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων οι δοκιμασίες ενεργού μνήμης που χρησιμοποιήθηκαν στις καταγραφές ήταν τέσσερις.

Στη συνέχεια και για κάθε επίπεδο δυσκολίας, καθώς και για τις καταστάσεις ελέγχου, έγινε επιλογή ενός τμήματος ΗΕΓ κατά το δυνατόν ελεύθερου από παράσιτα, διάρκειας 8 δευτερολέπτων, το οποίο για κάθε επίπεδο δυσκολίας προερχόταν από τη σειρά με την καλύτερη απόδοση και με μικρούς χρόνους απάντησης. Τα ΗΕΓ αυτά τμήματα αναλύονταν στη συνέχεια με λογισμικό του εργαστηρίου προκειμένου να εξαχθούν τα μεγέθη εκτίμησης των φλοιϊκών ενεργοποιήσεων για κάθε μια από τις ΗΕΓ μπάντες συχνοτήτων θήτα (4-8 Hz), άλφα1 (8-10 Hz), άλφα2 (10-13 Hz), βήτα (13-30 Hz), γάμα1 (30-45 Hz) και γάμα2 (45-90 Hz). Η καταγραφή των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών σημάτων έγινε από 31 ή/αλλού 28 ηλεκτρόδια επιφανείας, σύμφωνα με το διεθνές σύστημα 10/20, τοποθετημένα πάνω σε σκούφο (FP2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, P8, CZ, PZ, FC4, FT8, CP4, TP8, CPZ, FP1, F3, C3, P3, O1, F7, T3, P7, AFZ, FZ, FC3, FT7, CP3, TP7, FCZ και OZ, ως ηλεκτρόδιο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρόδιο συνδέον δύο ηλεκτρόδια από τα λοβία των αυτιών).



Σχήμα 1. Διάγραμμα διάταξης ηλεκτροδίων της μελέτης.

Το σήμα αρχικά ενισχύεται και καταγράφεται σε χαρτί για οπτικό έλεγχο. Ένα κατωπερατό φίλτρο στα 200 Hz αποκόπτει τις υψηλές συχνότητες ενώ ένα υψιπερατό φίλτρο στα 0.1 Hz αποκόπτει τις ανεπιθύμητες χαμηλές συχνότητες. Επιπλέον επεξεργασία του φιλτραρισμένου αναλογικού σήματος είναι αναγκαία και για αυτό το σήμα καταγράφεται σε ψηφιακό μέσο αποθήκευσης, αφού προηγουμένως έχει μετατραπεί σε ψηφιακό από ένα αναλογικό-ψηφιακό μετατροπέα 12 Bit (A/D converter) Η συχνότητα δειγματοληψίας του μετατροπέα σε ψηφιακό είναι 500 Hz, αποτρέποντας φαινόμενα aliasing αφού η μέγιστη συχνότητα που χρησιμοποιήσαμε ήταν τα 95 Hz. Το ψηφιοποιημένο σήμα, αφού πρώτα ελεγχθεί και απαλλαχθεί από παράσιτα τροφοδοτεί τις περαιτέρω αναλύσεις. Οι οριζόντιες και κάθετες οφθαλμικές κινήσεις καθώς και οι βλεφαρισμοί ελέγχθηκαν μέσω καταγραφών από ηλεκτρόδια τοποθετημένα πάνω από την υπερκόγχιο αύλακα και τον πλάγιο κανθό.

3.4 Σχεδιασμός της μελέτης

3.4.α Ομάδα ασθενών

Παραπομπή από ειδικευμένο ψυχίατρο των τακτικών εξωτερικών ιατρείων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου ή των τακτικών ιατρείων του Κέντρου Ψυχικής Υγείας του νομού. Λεπτομερής ενημέρωση για τους στόχους και τη διαδικασία της έρευνας και λήψη συγκατάθεσης για τη συμμετοχή σε αυτή. Εξέταση του υποψηφίου από δεύτερο ψυχίατρο, μέλος της ερευνητικής ομάδας και ανασκόπηση του ιατρικού φακέλου του ασθενούς όποτε αυτό ήταν δυνατό. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης από τον δεύτερο ψυχίατρο γινόταν και η συμπλήρωση των κλιμάκων εκτίμησης αρνητικών και θετικών συμπτωμάτων (SANS, SAPS). Η διαδικασία ολοκληρωνόταν πλήρως μέσα σε δύο ή τρεις συνεχόμενες ημέρες. Την πρώτη ημέρα γινόταν μια σύντομη και πανομοιότυπη για όλους τους συμμετέχοντες εκπαίδευση στη χορήγηση της δοκιμασίας ενεργού μνήμης και η διαδικασία προχωρούσε εφόσον ο εκάστοτε εξεταζόμενος ήταν σε θέση να συμπληρώσει το επίπεδο δυσκολίας 2-πίσω με ικανοποιητική απόδοση (ανίχνευση τουλάχιστον 4

από τους 6 στόχους με συνολικό αριθμό λαθών μικρότερο από 4 στα 18 ερεθίσματα). Την πρώτη αυτή μέρα γινόταν η συμπλήρωση του φυλλαδίου των γενικών πληροφοριών, του ερωτηματολογίου εκτίμησης του επικρατούντος ημισφαιρίου, οι δοκιμασίες εκτίμησης του λεκτικού νοητικού πηλίκου ενηλίκων του Weschler, η υποκλίμακα κωδικοποίησης συμβόλων (Digit Symbol) και η δοκιμασία μετωπιαίας λειτουργίας Stroop test. Σε κάποιους από τους εξεταζόμενους η εξέταση από τον ψυχίατρο της ερευνητικής ομάδας και η συμπλήρωση των ψυχομετρικών δοκιμασιών απαίτησε δύο ημέρες για την ολοκλήρωσή της. Την τελευταία ημέρα της διαδικασίας πραγματοποιούνταν οι καταγραφές του ΗΕΓ ταυτόχρονα με τη χορήγηση της δοκιμασίας ενεργού μνήμης.

3.4.β. Ομάδα εξομοιωμένων μαρτύρων.

Μετά την παραπομπή και την λήψη συγκατάθεσης για τη συμμετοχή στη μελέτη, γινόταν η συμπλήρωση του Mini International Neuropsychiatric Interview για αποκλεισμό ψυχικής νόσου. Η συμπλήρωση των ψυχομετρικών δοκιμασιών, η προεργασία στη δοκιμασία ενεργού μνήμης και οι ΗΕΓ καταγραφές γινόταν όπως και στην ομάδα των ασθενών.

3.4.γ. Ομάδα επίλεκτων μαρτύρων.

Η διαδικασία ήταν πανομοιότυπη με την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων με τη διαφορά ότι κατά την προεργασία με τη δοκιμασία ενεργού μνήμης επιλέχθηκαν άτομα που μπορούσαν να συμπληρώσουν με ικανοποιητική απόδοση το επίπεδο δυσκολίας 3-πίσω. Κατά τη διάρκεια των ΗΕΓ καταγραφών στην ομάδα αυτή χορηγήθηκε ένα επιπλέον επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά και κατασκευάστηκε από την υποψήφια διδάκτορα. Πρόκειται για μια τροποποιημένη δοκιμασία 3-πίσω αποτελούμενη από τρία μόνο σύμφωνα με σχετική ηχητική και μορφική συγγένεια (M, N, Z) που εναλλάσσονταν μεταξύ τους, με στόχο να μετριάσουν την επίδοση αυτής της ομάδας αυξάνοντας τον φόρτο της δοκιμασίας ενεργού μνήμης χωρίς να επηρεαστούν οι υπόλοιπες παράμετροι της δοκιμασίας. Σε αυτό το επίπεδο δυσκολίας το κριτήριο της ικανούς απόδοσης τροποποιήθηκε ως εξής: ανίχνευση τουλάχιστον 4 από τους 6 στόχους με συνολικό αριθμό λαθών έως 5 στα 18 ερεθίσματα. Σε όσους από τους συμμετέχοντες αυτής της ομάδας διατηρήθηκε η επίδοση στα υψηλά επίπεδα του

προηγούμενου κριτηρίου κρατήθηκαν οι καταγραφές αυτές ξεχωριστά για περαιτέρω αναλύσεις στο μέλλον.

3.5 Στατιστική ανάλυση δημογραφικών μεταβλητών και αποτελεσμάτων των νευροψυχολογικών δοκιμασιών .

Η σύγκριση των βασικών δημογραφικών μεταβλητών για τις τρεις ομάδες της μελέτης (ηλικία, έτη μόρφωσης) έγινε με τη χρήση της παραμετρικής στατιστικής δοκιμασίας t-test. Η σύγκριση της απόδοσης των ομάδων τόσο στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που προηγήθηκαν των ΗΕΓ καταγραφών, όσο και στην δοκιμασία ενεργού μνήμης που έγινε παράλληλα με τις ΗΕΓ καταγραφές (ποσοστό λανθασμένων απαντήσεων και χρόνοι αντίδρασης) πραγματοποιήθηκε με Mann-Whitney όπου η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov ήταν σημαντική, είτε με t-test ειδάλλως.

4. ΓΕΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο αρχικό δείγμα της μελέτης συμπεριελήφθησαν 29 ασθενείς, από τους οποίους 7 δεν πληρούσαν το κριτήριο της ικανοποιητικής απόδοσης στο επίπεδο δυσκολίας 2-πίσω και 3 έδωσαν ΗΕΓ καταγραφές με πολλά μυϊκά παράσιτα. Το τελικό δείγμα των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη αποτελούνταν από 20 άτομα. Ένας από τους ασθενείς του τελικού δείγματος βρέθηκε να πάσχει από δυσχρωματοψία και εξαιρέθηκε από τη δοκιμασία Stroop test.

Στην αρχική ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων επιστρατεύτηκαν 35 άτομα. Δύο από αυτά βρέθηκαν να έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ψυχική νόσο και αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οκτώ από τους εξομοιωμένους μάρτυρες δεν πληρούσαν το κριτήριο της ικανοποιητικής απόδοσης στο επίπεδο δυσκολίας 2-πίσω και 5 έδωσαν ΗΕΓ καταγραφές με πολλά μυϊκά παράσιτα. Το τελικό δείγμα των εξομοιωμένων μαρτύρων που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη αποτελούνταν

από 20 άτομα.

Στην ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων το βασικό κριτήριο συμμετοχής ήταν η υψηλή απόδοση στη δοκιμασία της ενεργού μνήμης. Από τους 34 αρχικούς συμμετέχοντες στη μελέτη 8 άτομα δεν πληρούσαν το κριτήριο της ικανής απόδοσης στις δοκιμασίες που δόθηκαν παράλληλα με τις καταγραφές και 6 έδωσαν ΗΕΓ καταγραφές με πολλά μυϊκά παράσιτα και αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

4.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Το τελικό δείγμα των πασχόντων από σχιζοφρένεια (N=20) περιελάμβανε 15 άνδρες και 5 γυναίκες, 2 εκ των οποίων ήταν αριστερόχειρες. Ο μέσος όρος ηλικίας της ομάδας αυτής ήταν 32.45 ± 6.3 έτη και μέσος αριθμός ετών εκπαίδευσης 11.4 ± 2.99 έτη. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 10.05 ± 5.8 έτη και η μέση ηλικία έναρξης τα 22.4 ± 3.9 έτη. Ο μέσος αριθμός νοσηλειών έφτανε τις 2.5 νοσηλείες. Ένδεκα ασθενείς βρισκόταν σε αγωγή με άτυπα αντιψυχωσικά σκευάσματα, 6 λάμβαναν τυπικά αντιψυχωσικά, 2 βρισκόταν υπό μεικτή αγωγή και 1 δεν λάμβανε αγωγή κατά την περίοδο της μελέτης κατόπιν σύστασης του θεράποντος ψυχιάτρου. Η μέση χορηγούμενη δόση, εκφρασμένη σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης, ήταν 692 mg.

Το δείγμα των εξομοιωμένων μαρτύρων (N=20) περιλάμβανε 15 άνδρες και 5 γυναίκες, ενώ 3 από τους μάρτυρες αυτούς ήταν αριστερόχειρες. Ο μέσος όρος ηλικίας της ομάδας αυτής ήταν 31.9 ± 4.8 έτη και μέσος αριθμός ετών εκπαίδευσης 11.95 ± 3.28 έτη.

Το δείγμα των επίλεκτων μαρτύρων (N=20) περιλάμβανε 15 άνδρες και 5 γυναίκες, ενώ 1 μόνο από τους μάρτυρες αυτούς ήταν αριστερόχειρας. Ο μέσος όρος ηλικίας της ομάδας αυτής ήταν 27.48 ± 3.9 έτη και μέσος αριθμός ετών εκπαίδευσης 18.32 ± 2.51 έτη.

Η σύγκριση των μέσων τιμών των τριών αυτών ομάδων με την παραμετρική στατιστική δοκιμασία t-test έδειξε ότι η ομάδα των ασθενών και η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς την ηλικία ($p=0.76$) και τα έτη μορφώσεως ($p=0.58$). Αντίθετα η ομάδα των ασθενών διέφερε από την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων τόσο ως προς την ηλικία ($p=0.005$), όσο και ως προς τα έτη μορφώσεως ($p<0.001$).

4.2 Αποτελέσματα ψυχομετρικών δοκιμασιών

Τα αποτελέσματα του νευροψυχιατρικού ελέγχου, που προηγήθηκε των καταγραφών, για τις τρεις ομάδες της μελέτης περιγράφονται στους πίνακες 2,3 και 4. Όπως προέκυψε από τη στατιστική διερεύνηση με την μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney test, η ομάδα των ασθενών και η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων διέφεραν στατιστικά σημαντικά στα αποτελέσματα της υποκλίμακας κωδικοποίησης συμβόλων (Digit Symbol test) που ανήκει στις δοκιμασίες εκτίμησης πρακτικού νοητικού πηλίκου ενηλίκων του WAIS και εκτιμά την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας (processing speed). Ο μέσος όρος βαθμολογίας στη δοκιμασία για την ομάδα των ασθενών ήταν 40.75 (10.50), ενώ για την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων ήταν 51.65 (14.25) με το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας να είναι $p=0.013$. Επίσης η ομάδα των ασθενών είχε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο λεκτικό νοητικό πηλίκο (Verbal IQ score) από την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων με μέσους όρους 99.65 (10.79) και 110.6 (11.07) αντίστοιχα, ($p=0.004$). Στις υπόλοιπες δοκιμασίες που χορηγήθηκαν οι δύο αυτές ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά. Όπως φαίνεται από τους ίδιους πίνακες τόσο η ομάδα των ασθενών, όσο και η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων διέφεραν σημαντικά σε όλες τις δοκιμασίες που χορηγήθηκαν από την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων.

4.3 Αποτελέσματα στη δοκιμασία ενεργού μνήμης

Τα αποτελέσματα στους διάφορους βαθμούς δυσκολίας της δοκιμασίας ενεργού μνήμης ν-πίσω, που δόθηκε ταυτόχρονα με τις ΗΕΓ καταγραφές, για τις τρεις ομάδες της μελέτης περιγράφονται στους πίνακες 5,6 και 7 όπως προέκυψαν από τη στατιστική διερεύνηση με Mann-Whitney test. Στον πίνακα 6 φαίνεται ότι η ομάδα των ασθενών δε διέφερε σημαντικά σε καμία παράμετρο της απόδοσης (ποσοστό λαθών και χρόνος απάντησης) και σε κανένα επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας από την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων (εκτός του ποσοστού λαθών στη δοκιμασία 1-πίσω). Αντίθετα η ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων διέφερε σημαντικά από την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων, στο ποσοστό λαθών στη δοκιμασία 2-πίσω ($p<0.001$) και στη δοκιμασία 3-πίσω

($p < 0.001$), αλλά και στο χρόνο απάντησης στη δοκιμασία 1-πίσω ($p = 0.013$), στη δοκιμασία 2-πίσω ($p = 0.016$) και στη δοκιμασία 3-πίσω ($p = 0.001$). Η ομάδα των ασθενών διέφερε επίσης σημαντικά από την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων στο ποσοστό λαθών κατά τις δοκιμασίες 1-πίσω ($p = 0.003$), 2-πίσω ($p < 0.001$) και 3-πίσω ($p < 0.001$), αλλά και στους χρόνους απάντησης κατά τη δοκιμασία ελέγχου ($p = 0.007$) και τις δοκιμασίες 1-πίσω ($p = 0.005$) και 3-πίσω ($p = 0.016$). Σημειώνεται εντούτοις ότι από την ομάδα των ασθενών μόνο οι μισοί συμμετείχαν στη δοκιμασία 3-πίσω, ενώ από τους εξομοιωμένους μάρτυρες συμμετείχαν τα 18 από τους 20.

5. Ειδικά αποτελέσματα

5.1 Αδρή διερεύνηση της λειτουργικής συνδετικότητας (functional connectivity) με τη μέθοδο των γράφων. Χρήση αποκλειστικά γραμμικού μεγέθους (συνάφεια – coherence). (συνεργασία με το Ecole Polytechnique de Lausanne)

5.1.α. Στόχος

Προκειμένου να διερευνήσουμε τη λειτουργική συνδετικότητα (functional connectivity) σε κάθε μία από τις τρεις ομάδες και να μελετήσουμε στη συνέχεια τις διαφορές που αυτή παρουσιάζει μεταξύ των ομάδων, χρησιμοποιήσαμε τα εργαλεία που παρέχει η θεωρία των γράφων.

5.1.β Υπόβαθρο

Οι δύο βασικές αρχές της ανατομικής και λειτουργικής οργάνωσης των φλοιϊκών συνδέσεων στα θηλαστικά είναι αυτές του διαχωρισμού (segregation) και της ολοκλήρωσης (integration). Οι απαιτήσεις του περιβάλλοντος του νευρικού συστήματος επιβάλλουν την ταχεία και αξιόπιστη εξαγωγή σημαντικών πληροφοριών από τα αισθητικά ερεθίσματα, που επιτυγχάνεται με τον λειτουργικό διαχωρισμό ομάδων νευρώνων οι οποίες συχνά οργανώνονται σε διακριτούς νευρωνικούς πληθυσμούς (ομάδες ή στήλες) ή περιοχές του φλοιού.

Ο λειτουργικός διαχωρισμός επιτρέπει την εξαγωγή μεγάλου ποσού πληροφορίας από τα εισερχόμενα ερεθίσματα και ευνοεί την ανάλυση των

εισερχόμενων ερεθισμάτων σε ανεξάρτητες κύριες συνιστώσες, που τελικά αναπαριστώνται με την ενεργοποίηση εξειδικευμένων νευρωνικών ομάδων.

Οι περισσότερες λειτουργίες στον εγκέφαλο απαιτούν τη συνδυασμένη δράση ομάδων νευρώνων διαφορετικών περιοχών (Bressler et al 1995; Srinivasan et al 1999). Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι αντίληψη και οι ανώτερες λειτουργίες σχετίζονται με εξειδικευμένα και δυναμικά (βραχύβια) μοτίβα χρονικής συσχέτισης μεταξύ διεσπαρμένων περιοχών μέσα στο φλοιό (Varela et al 2001). Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν δείξει επανειλημμένα ότι όλες οι ανώτερες λειτουργίες όπως η αναγνώριση αντικειμένων, η κωδικοποίηση και η ανάκληση των μνημονικών εγγραμμάτων, η μνήμη εργασίας, ο σχεδιασμός της κίνησης κ.α. είναι το αποτέλεσμα συγχρονικής δραστηριότητας μεγάλης κλίμακας νευρωνικών κυκλωμάτων. Έτσι, ελάχιστες, εάν υπάρχουν, είναι οι περιοχές εκείνες του νευρικού συστήματος που διαθέτουν το σύνολο της πληροφορίας που απαιτείται για την περαίωση μιας λειτουργίας (Kandel 2000).

Σύμφωνα με το κυρίαρχο θεωρητικό ρεύμα, η λειτουργική ολοκλήρωση εξυπηρετείται από μια μορφή κωδικοποίησης που στηρίζεται σε χρονικές σχέσεις κατά την ενεργοποίηση απομακρυσμένων περιοχών και με αυτόν τον τρόπο οδηγεί στη δημιουργία, αμοιβαίας μεταξύ των νευρωνικών ομάδων, πληροφορίας. (Sprogs et al. 2000).

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης πρόκλησης του εγκεφάλου σε μια αυξημένου φόρτου ανώτερη γνωσιακή λειτουργία, όπως η δοκιμασία ενεργού μνήμης που χορηγήθηκε, είναι δόκιμο να υποστηριχθεί ότι η κάθε φλοιϊκή περιοχή που συμμετέχει συνδέεται με ένα πεπερασμένο και συγκεκριμένο αριθμό άλλων φλοιϊκών περιοχών. Εντός της κάθε περιοχής, οι νευρώνες συνδέονται με γειτονικούς και απομακρυσμένους νευρώνες, δημιουργώντας τοπικά κυκλώματα και απομακρυσμένες φλοιό-φλοιϊκές συνδέσεις.

Το άθροισμα όλων των συνδέσεων – συνάψεων, που διατρέχει όλα τα επίπεδα οργάνωσης και συνδέει τις νευρωνικές μονάδες σε κάθε χρονική στιγμή, αναπαριστάται με την ανατομική συνδετικότητα (anatomical connectivity). Κάθε μελέτη που εστιάζει στην ανατομική συνδετικότητα περιοχών του εγκεφάλου, περιορίζεται από την χωρική κλίμακα στην οποία αυτή πραγματοποιείται. Τέτοιες αναλύσεις, στο επίπεδο τοπικών κυκλωμάτων εστιάζουν στις συνάψεις μεταξύ

γειτονικών νευρώνων. Αντίστοιχα αναλύσεις ανατομικής συνδετικότητας στο επίπεδο συνδέσεων μεγάλης κλίμακας, εστιάζουν στις οδούς που συνδέουν απομακρυσμένες και εξειδικευμένες περιοχές του εγκεφάλου.

Η δομική οργάνωση των φλοιϊκών συνδέσεων επιτρέπει την ανάδυση μεγάλης κλίμακας δικτύων αποτελούμενων από περιοχές που συν-ενεργοποιούνται και οργανώνονται σε καταστάσεις συνάφειας. Το μοτίβο της χρονικής συσχέτισης (ή καλύτερα οι αποκλίσεις από τη στατιστική ανεξαρτησία) κατά την ενεργοποίηση απομακρυσμένων νευρωνικών μονάδων αποτελούν τη λειτουργική συνδετικότητα (functional connectivity) του συστήματος, (Friston 1994, 1997), που συχνά μετράται ως covariance (συμεταβλητότητα), correlation (συσχέτιση) ή φασματική συνάφεια (spectral coherence). Η λειτουργική συνδετικότητα εξαρτάται από το χρόνο και μετρά στατιστική ανεξαρτησία χωρίς σαφή αναφορά σε αιτιακές σχέσεις.

Στο επίπεδο των συνάψεων υπάρχει χάρτης ένας προς έναν, μεταξύ ανατομικής και λειτουργικής συνδετικότητας, ενώ η απουσία ανατομικής οδού αποκλείει την ύπαρξη άμεσης λειτουργικής διασύνδεσης, βάζοντας σημαντικούς περιορισμούς στα μοντέλα που περιγράφουν τη λειτουργική συνδετικότητα. Ταυτόχρονα οι λειτουργικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να ευοδώσουν την ανάπτυξη ανατομικών συνδέσεων, είτε άμεσα, μέσω της εξαρτώμενης από την εμπειρία πλαστικότητας των συνάψεων, είτε έμμεσα και μακροπρόθεσμα μέσα από τη διαδικασία της επιλογής του καλύτερα προσαρμοσμένου ανατομικού υποστρώματος.

5.1.γ. Στοιχεία θεωρίας των γράφων (α).- μέθοδος

Οι γράφοι περιγράφουν δίκτυα που αποτελούνται από κόμβους (nodes ή vertices) οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους με ακμές (edges). Απλουστευμένα, κάθε γράφος είναι μια αδρή αναπαράσταση ενός δικτύου, το οποίο περιγράφεται από ένα αριθμό κόμβων και ένα αριθμό συνδέσεων μεταξύ αυτών των κόμβων. Κάθε *ακμή* θεωρούμε ότι καταλήγει σε δύο τερματικά σημεία v , u και συνεπάγεται πως οι v και u είναι γειτονικά σημεία στον G .

Ένας γράφος G ορίζεται μαθηματικά ως ένα διατεταγμένο δίκτυο $G=(V,E)$ όπου το V υποδεικνύει τον αριθμό των κόμβων του και το E τον αριθμό των ακμών του.

Τάξη (order n) ενός γράφου G είναι ο αριθμός των κόμβων του γράφου G .

$$n=|V|$$

Μέγεθος (size m) ενός γράφου G είναι ο αριθμός των ακμών του G . $m=|E|$

αν $n=0$ κενός (empty) γράφος

αν $n=1$ τετριμμένος (trivial) γράφος

Βρόχος: ακμή με ταυτόσημες κορυφές-κόμβους

Παράλληλες ακμές: ενώνουν το ίδιο ζεύγος κόμβων

Απλός γράφος: δεν περιλαμβάνει βρόχους ή παράλληλες ακμές

Αν είναι δυνατόν οι κόμβοι ενός γράφου G να επιμερισθούν σε δύο υποσύνολα V_1 και V_2 , έτσι ώστε κάθε ακμή του G να προσπίπτει σε ένα κόμβο του V_1 και ένα του V_2 , τότε ο γράφος G ονομάζεται διμερής ή διγράφος, ενώ τα V_1 και V_2 ονομάζονται μερικά σύνολα.

Για τους κατευθυνόμενους γράφους ισχύει ότι κάθε ακμή είναι ένα διατεταγμένο ζεύγος από δύο κόμβους, δηλαδή για κάθε ακμή θα πρέπει να δηλώνεται η κατεύθυνσή της.

Πλήρης γράφος ονομάζεται ο γράφος του οποίου κάθε ζεύγος κόμβων αποτελεί ακμή. Πλήρης γράφος τάξης 3 π.χ. είναι ένα τρίγωνο.

Ένας κόμβος v , έχει βαθμό (degree) που αντιστοιχεί στον αριθμό των γειτόνων του v (γειτονες είναι οι υπόλοιποι κόμβοι του G με τους οποίους συνδέεται ο v), δηλαδή στο άθροισμα των ακμών που φτάνουν και φεύγουν από τον κόμβο v .

Ο βαθμός (degree) ενός γράφου ποσοτικοποιεί με σφαιρικό τρόπο αυτό που περιγράφει τοπικά ο βαθμός κάθε κόμβου. Περιγράφεται από το μέσο αριθμό των συνδέσεων ανά κόμβο.

Ένας κόμβος μηδενικού βαθμού είναι απομονωμένος.

Εάν όλοι οι κόμβοι του G έχουν τον ίδιο βαθμό k τότε ο γράφος G λέγεται k -τακτικός,

(ένας κύβος είναι ένας 3-τακτικός γράφος).

Ο μέγιστος βαθμός ενός γράφου G είναι ο μέγιστος μεταξύ των βαθμών των κόμβων του γράφου G .

Η πιθανότητα $p(k)$ ένας τυχαίος κόμβος του G να έχει βαθμό (degree) k δίνεται από την κατανομή των βαθμών του G . Αυτή είναι ένα γράφημα της $p(k)$ ως προς το k . Η κατανομή των βαθμών ενός γράφου μπορεί να έχει πολλές διαφορετικές μορφές (Gaussian, Poisson, binomial, exponential, power law). Η κατανομή των βαθμών ενός γράφου είναι σημαντικός παράγοντας των ιδιοτήτων του δικτύου που περιγράφει ο γράφος.

Δύο κόμβοι ονομάζονται συνδεδεμένοι αν υπάρχει κάποιο μονοπάτι από τον ένα κόμβο στον άλλο.

Συνδεδεμένος γράφος είναι ο γράφος G για τον οποίο δύο οποιοδήποτε κόμβοι είναι συνδεδεμένοι στον G .

Ο γράφος G λέγεται k -συνδεδεμένος όταν δεν υπάρχει κανένα ζεύγος κόμβων του G που να χωρίζεται με λιγότερες από k ακμές. Ο μεγαλύτερος ακέραιος αριθμός k , τέτοιος ώστε ο G να είναι k -συνδεδεμένος, είναι η connectivity του G .

Πίνακας γειτνίασης (adjacency matrix) του γράφου $G=(V,E)$ είναι ένας πίνακας με n γραμμές και n στήλες (n = τάξη του G =αριθμός κόμβων) του οποίου τα δεδομένα για κάθε ζεύγος κόμβων του πίνακα $n \times n$ είναι

$$a_{ij} := \begin{cases} 1 & \text{εάν η ακμή } (v_1, v_2) \text{ ανήκει στο } E, \\ 0 & \text{σε οποιαδήποτε άλλη περίπτωση} \end{cases}$$

Μια διαδρομή μήκους k είναι μια ακολουθία $v_0, e_1, v_1, e_2, \dots, e_k, v_k$ από εναλλασσόμενες κορυφές και ακμές τέτοια ώστε η ακμή e_i να προσπίπτει στους κόμβους v_{i-1}, v_i για κάθε $i, 1 \leq i \leq k$. Σε μια διαδρομή επαναλαμβάνονται τόσο κόμβοι όσο και ακμές.

Μονοπάτι είναι μια διαδρομή στην οποία κάθε κόμβος δεν εμφανίζεται πάνω από μία φορά και επομένως δεν υπάρχουν και επαναλαμβανόμενες ακμές (δεν τέμνεται με τον εαυτό του και δεν περιέχει βρόχους). Διαφορετικά, μονοπάτι είναι ένας γράφος $P = (V, E)$ όπου κανείς ταξιδεύει από τον πρώτο κόμβο (x) του V στον τελευταίο (y) χρησιμοποιώντας τις ακμές του E . Το μήκος του μονοπατιού είναι ίσο προς τον αριθμό των ακμών που θα συναντήσει κανείς ταξιδεύοντας από το x στο y . Για να βρούμε την ελάχιστη διαδρομή μεταξύ δυο κόμβων v και u πρέπει να βρούμε εκείνο το $(v - u)$ μονοπάτι που έχει το ελάχιστο δυνατό αριθμό ακμών από όλα τα $(v - u)$ μονοπάτια. Ένα τέτοιο μονοπάτι καλείται βραχύτατο μονοπάτι.

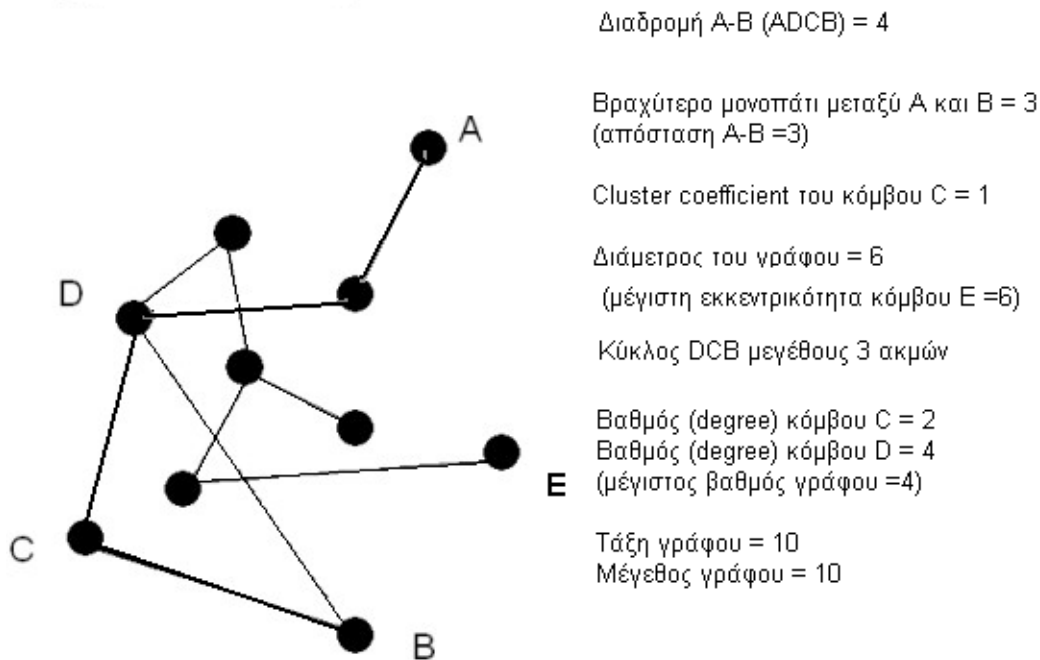
Στο γράφο G η απόσταση d μεταξύ δύο κόμβων v, u είναι το μήκος του συντομότερου μονοπατιού από το v στο u .

Πίνακας απόστασης (distance matrix) του γράφου $G=(V,E)$ είναι ένας πίνακας με n γραμμές και n στήλες (n = αριθμός κόμβων) του οποίου τα δεδομένα d_{ij} για κάθε ζεύγος κόμβων του πίνακα $n \times n$ είναι η απόσταση d μεταξύ του i και του j . Ο μέσος όρος όλων των τιμών του πίνακα απόστασης του γράφου G , λέγεται χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού του G (ο μέσος όρος του μήκους όλων των βραχύτατων μονοπατιών του G).

Κύκλος είναι ένα μονοπάτι v_1, v_2, \dots έως v_n κόμβων, όπου $v_n v_1$ είναι κόμβος του γράφου.

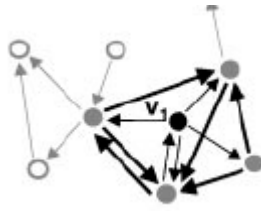
Εκκεντρικότητα του κόμβου v σε ένα γράφο G είναι το μέγιστο των αποστάσεων από τον κόμβο v στους άλλους κόμβους του γράφου.

Διάμετρος ενός γράφου είναι η μέγιστη εκκεντρικότητα κόμβου του γράφου, δηλαδή η μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ δυο οποιονδήποτε κόμβων του G . Ο μέσος όρος των διαμέτρων μεταξύ όλων των κόμβων του G δίνει τη διάμετρο του G . Η μικρή διάμετρος χαρακτηρίζει πολύπλοκα δίκτυα με υψηλή οργάνωση αφού καλύπτει την προϋπόθεση της «εύκολης» προσβασιμότητας κάθε κόμβου του γράφου από κάθε άλλον.



Σχήμα 2. Χαρακτηριστικά μεγέθη των γράφων.

Ο δείκτης συρροής *cluster index* ή *cluster coefficient* ενός κόμβου, ορίζεται ως το πηλίκο των συνδέσεων που πράγματι υπάρχουν μεταξύ των γειτόνων του κόμβου προς τον μέγιστο αριθμό των συνδέσεων που θα μπορούσαν να υπάρχουν. Για να υπολογιστεί ο δείκτης συρροής (cluster coefficient C) ενός κόμβου v πρέπει να εντοπιστούν οι γείτονες κόμβοι του v . Το cluster coefficient C είναι ο λόγος του αριθμού των ακμών που υπάρχουν μεταξύ των γειτόνων του v και του μέγιστου δυνατού αριθμού ακμών μεταξύ των γειτόνων του v . Η τιμή του κυμαίνεται από 0 έως 1. Το cluster coefficient C ενός γράφου G είναι ένα μέτρο της τοπικής συνδετικότητας του γράφου και για τον υπολογισμό του αρχικά υπολογίζονται όλα τα cluster coefficient των κόμβων του G και στη συνέχεια λαμβάνεται ο μέσος όρος. Μεγαλύτερα C χαρακτηρίζουν καλύτερα οργανωμένους γράφους, με ιδιότητες πολύπλοκων δικτύων.



Σχήμα 3. Δείκτης συρροής (κατευθυνόμενος γράφος)

Αριθμός ακμών μεταξύ των γειτόνων του $V_1 = 6$

Μέγιστος δυνατός αριθμός ακμών μεταξύ των γειτόνων του $V_1 = 12$

Δείκτης συρροής (Cluster index) $V_1 = 6/12 = 0.5$

Το χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού (*path length L*) ενός γράφου, είναι ο μέσος όρος του μήκους όλων των συντομότερων δυνατών μονοπατιών που ενώνουν ανά ζεύγη τους κόμβους του γράφου. Το μήκος του μονοπατιού ορίζεται από τον αριθμό των διακριτών κατευθυνόμενων ή μη ακμών που περιέχει. Το μήκος του βραχυτάτου μονοπατιού από τον i στον j λέγεται και απόσταση d_{ij} . Όλες οι αποστάσεις d_{ij} συνθέτουν τον πίνακα απόστασης (distance matrix) του γράφου. Το χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού είναι ενδεικτικό του τρόπου της συνολικής συνδετικότητας του γράφου. Μικρότερα μήκη μονοπατιών χαρακτηρίζουν καλύτερα οργανωμένους γράφους, με ιδιότητες πολύπλοκων δικτύων.

5.1.δ. Αποτελέσματα

Προκειμένου να αναλύσουμε τα αποτελέσματά μας με τα θεωρητικά εργαλεία που παρέχει η θεωρία των γράφων, θεωρούμε τα ενεργοποιημένα φλοιϊκά κυκλώματα ως γράφους με n κόμβους οι οποίοι συνδέονται με k ακμές.

Η χρησιμοποίηση των εργαλείων της θεωρίας των γράφων προϋποθέτει ότι η δραστηριότητα του υπό μελέτη δικτύου μπορεί να περιγραφεί ως πολυδιαστατικό, Γκαουσιανό, στοχαστικό σήμα και ότι το δίκτυο συμπεριφέρεται σαν γραμμικό σύστημα. Η τελευταία προϋπόθεση επιτρέπει να αναπαραστήσουμε τη λειτουργική συνδεσιμότητα του δικτύου με τον πίνακα συμμεταβλητότητας (covariance matrix) δίνοντας μας τη δυνατότητα να μελετήσουμε τη λειτουργική συνδεσιμότητα μεγάλου αριθμού περιπτώσεων.

Έχοντας ως υλικό, για να πραγματοποιήσουμε τις αναλύσεις μας, το μέγεθος της συνάφειας (coherence) όπως αυτό καταγράφηκε για τα 28 ηλεκτρόδια της μελέτης (κόμβοι) ανά ζεύγη, μπορούσαμε να κατασκευάσουμε πίνακες συσχέτισης (correlation matrices) οι οποίοι έπρεπε να μετατραπούν σε πίνακες γεινίασης (adjacency matrices) . Αυτό έγινε εφικτό ορίζοντας έναν ουδό T ο οποίος ανάλογα με την τιμή της συνάφειας για κάθε συντεταγμένη του πίνακα, θα αποφάσιζε εάν υπήρχε ακμή ή όχι. Ο ουδός ορίστηκε για τις πρώτες αυτές συγκρίσεις αυθαίρετα λαμβάνοντας ως τέτοιο μια πολύ μικρή (0.2) και μια σημαντικά μεγάλη (0.7) τιμή της συνάφειας. Πολύ μικρές τιμές της συνάφειας (της τάξης του 0.2) δεν μπορεί να υποστηριχθεί ότι προέρχονται από χρονοσειρές με στατιστική εξάρτηση. Εντούτοις, μικρές τιμές του ουδού T , επιτρέπουν την κατασκευή και μελέτη γράφων με μεγάλο αριθμό συνδέσεων, ικανών να υποστηρίζουν ιδιότητες πολύπλοκων δικτύων.

Αντίθετα, μεγάλες τιμές της συνάφειας (0.7) έχουν νευροφυσιολογικό νόημα, αφού μπορεί να υποστηριχθεί ότι τα σήματα που περιγράφονται από τις χρονοσειρές με τέτοιες τιμές συνάφειας, έχουν στατιστική συσχέτιση. Οι γράφοι που κατασκευάζονται με ουδό υψηλές τιμές της συνάφειας είναι περισσότερο αποσυνδεδεμένοι, γεγονός που επηρεάζει άμεσα τα περισσότερα μεγέθη περιγραφής των γράφων και οδηγεί στη κατασκευή γράφων χαμηλής πολυπλοκότητας. Για τις αναλύσεις του μήκους μονοπατιού και προκειμένου να επιστευσθεί η διάρκεια των αναλύσεων, έπρεπε να οριστεί ένα μέγιστο μήκος μονοπατιού μέχρι το οποίο θα προχωρήσει η αναζήτηση, το οποίο ορίστηκε στις 4 ακμές.

Τα μεγέθη που επιχειρήσαμε να αναλύσουμε σε αυτήν την πρώτη ματιά στα δεδομένα μας ήταν:

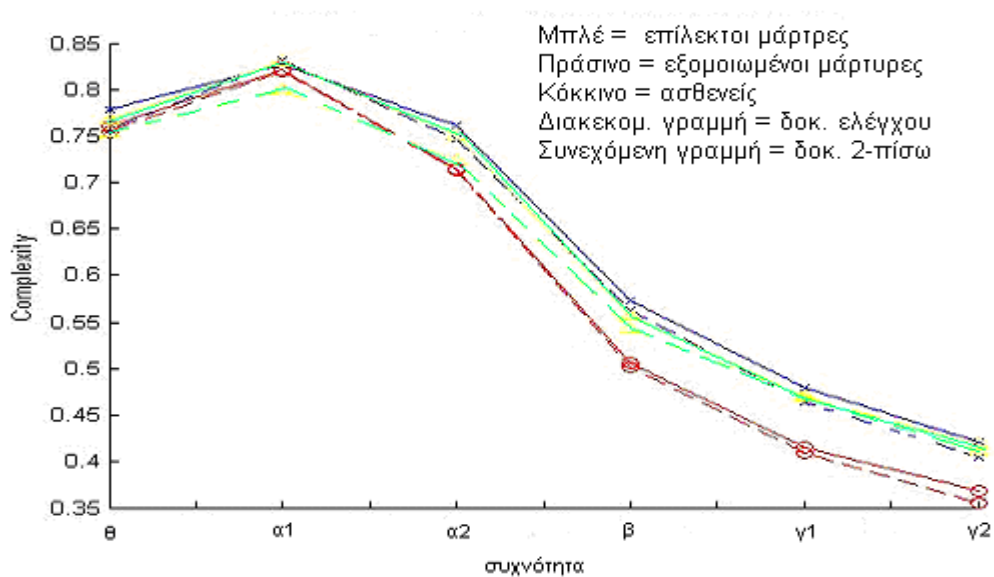
- Η πολυπλοκότητα (complexity). Οι Sporns, Tononi και Edelman (1994, 1998, 2000) έχουν διατυπώσει δύο, ανάλογους, αλλά όχι μαθηματικά ισοδύναμους ορισμούς της πολυπλοκότητας ενός συστήματος. Η νευρωνική πολυπλοκότητα (neural complexity, C_N) ορίζει το μέγεθος αυτό με όρους μέσης εντροπίας, ενώ ο δεύτερος μαθηματικός τύπος ορίζει το ίδιο μέγεθος με όρους μέσης αμοιβαίας πληροφορίας δηλαδή, μέσης ολοκλήρωσης του συστήματος. Ο δεύτερος αυτός ορισμός συλλαμβάνει το κατά πόσο ένα σύστημα είναι λειτουργικά διαχωρισμένο (μικρά υποσύνολα του συστήματος

τείνουν να συμπεριφέρονται ανεξάρτητα) και λειτουργικά ολοκληρωμένο (μεγάλα υποσύνολα τείνουν να συμπεριφέρονται με χρονική συνάφεια). Η πολυπλοκότητα ορίζεται ως η ταυτόχρονη έκφραση υψηλού λειτουργικού διαχωρισμού και υψηλής λειτουργικής ολοκλήρωσης. Τα δύο παραπλήσια αυτά μεγέθη παίρνουν μηδενικές τιμές για συστήματα που αποτελούνται από αποσυνδεδεμένα δομικά στοιχεία, χαμηλές τιμές για συστήματα που αποτελούνται από στοιχεία μη-διαφοροποιημένα μεταξύ τους και υψηλές τιμές για συστήματα που εκφράζουν ταυτόχρονα υψηλούς βαθμούς διαφοροποίησης και ολοκλήρωσης. Εργασίες των ίδιων ερευνητών (2000b) ανέδειξαν ότι τα συστήματα με υψηλές τιμές πολυπλοκότητας έχουν δομή με ιδιότητες δικτύων μικρόκοσμου (SWN properties).

- Ο αριθμός των δυνατών μονοπατιών κάθε γράφου με μέγιστο μήκος έως 4 ακμές.
- Η πιθανότητα κύκλων 3 ακμών. Το μέγεθος αυτό ορίζεται ως η πιθανότητα τα μονοπάτια μεγέθους 2 ακμών να μπορούν να συμπληρωθούν ως κύκλοι 3 ακμών.
- Η διάμετρος του κάθε γράφου που είναι η μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ δυο οποιονδήποτε κόμβων του.
- Ο δείκτης συρροής (cluster coefficient) δηλαδή ο μέσος όρος (για όλους τους κόμβους κάθε γράφου) του πηλίκου των συνδέσεων που πράγματι υπάρχουν μεταξύ των γειτόνων κάθε κόμβου, προς τον μέγιστο αριθμό των δυνατών τέτοιων συνδέσεων.

1. Πολυπλοκότητα

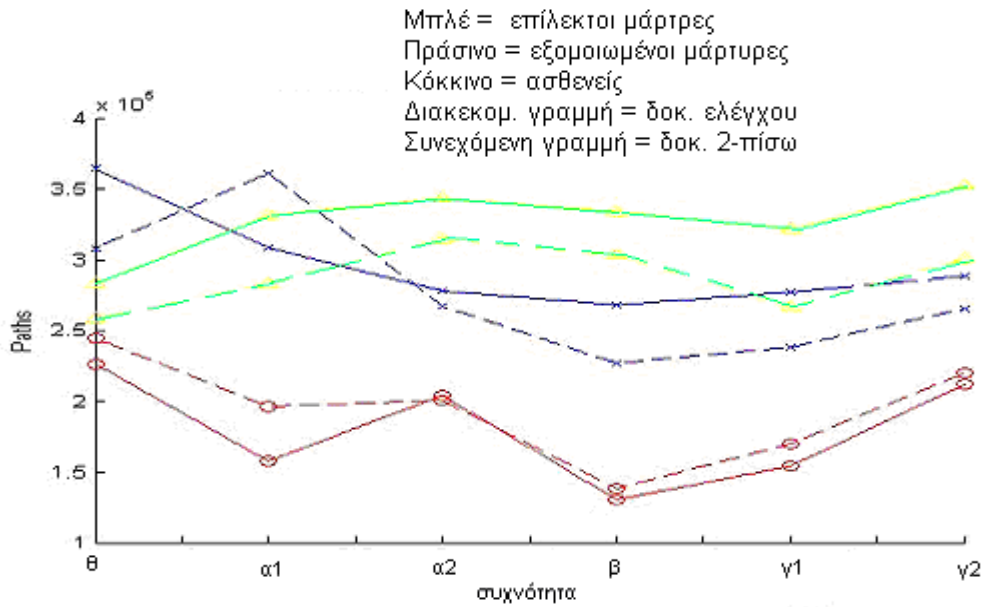
ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ



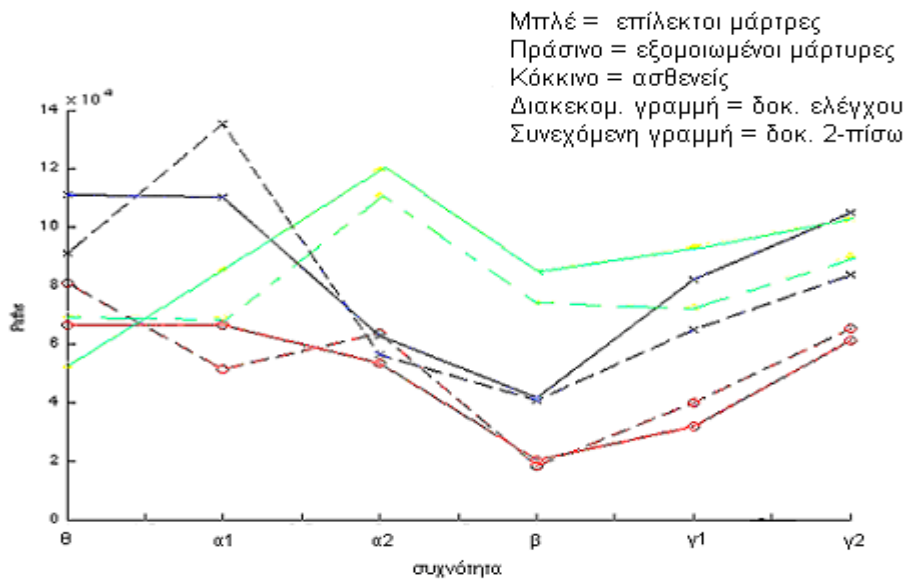
Η complexity φαίνεται να είναι στις περισσότερες υψηλές ΗΕΓ συχνότητες (β , γ_1 , γ_2) χαμηλότερη για την ομάδα των ασθενών, έναντι των δύο ομάδων υγιών εθελοντών. Επιπλέον συγκρίνοντας την complexity για κάθε ομάδα ξεχωριστά, φαίνεται οι τιμές της να είναι σταθερά μικρότερες στη δοκιμασία 2-πίσω από ότι στη δοκιμασία ελέγχου, αν και οι διαφορές αυτές φαίνονται μικρές ποσοτικά.

2. Μέγιστος αριθμός δυνατών μονοπατιών με μήκος έως 4 ακμές.

T=0.2



T=0.7

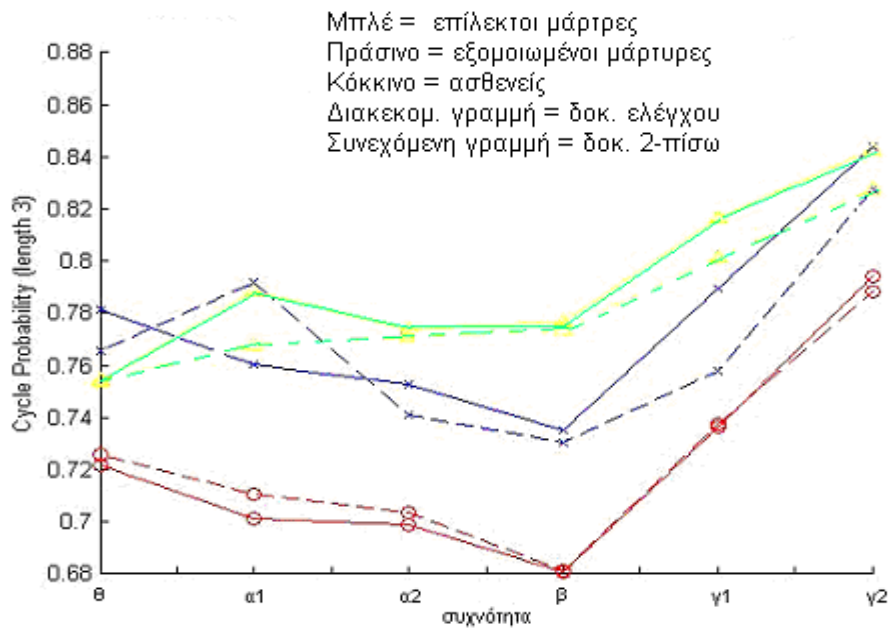


Για $T=0.2$, η ομάδα των ασθενών φαίνεται να έχει αρκετά μικρότερο αριθμό δυνατών μονοπατιών μήκους έως 4, από τις δύο άλλες ομάδες, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ενός λιγότερο καλά συνδεδεμένου γράφου για την ομάδα αυτή. Παρατηρείται για τους μάρτυρες (με εξαίρεση την ομάδα E.M., στην συχνότητα α_1) αύξηση του αριθμού μονοπατιών μήκους έως 4 στην δοκιμασία μνήμης σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου. Το αντίθετο παρατηρείται για την ομάδα των ασθενών.

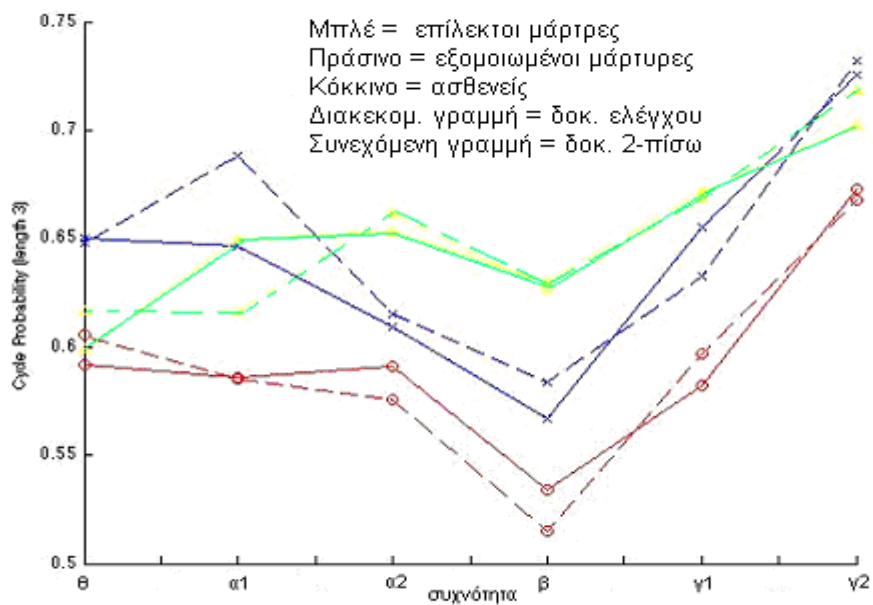
Για $T=0.7$, ο αριθμός των μονοπατιών μήκους έως 4 μειώνεται για όλες τις ομάδες, όπως ήταν αναμενόμενο αφού ο γράφος γίνεται λιγότερο συνδεδεμένος. Η ομάδα των ασθενών έχει και πάλι μικρότερο αριθμό δυνατών μονοπατιών, μήκους έως 4, από τις δύο άλλες ομάδες, ειδικά στις υψηλές συχνότητες, αν και για υψηλότερες τιμές του ουδού οι διαφορές μεταξύ των ομάδων είναι λιγότερο εμφανείς. Όπως και για μικρότερες τιμές του ουδού, έτσι και εδώ, η ομάδα των ασθενών δεν επιτυγχάνει αύξηση του αριθμού μικρών μονοπατιών από την κατάσταση ελέγχου στην κατάσταση ενεργοποίησης.

3. Πιθανότητα κύκλων τριών ακμών.

ΚΥΚΛΟΙ $T=0.2$



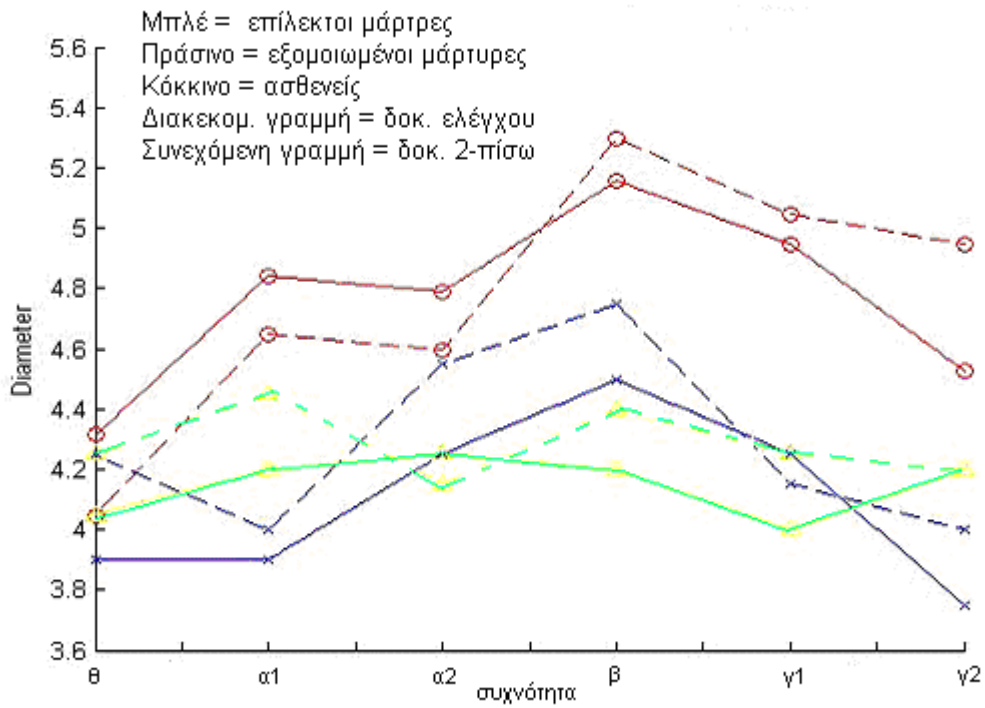
$T=0.7$



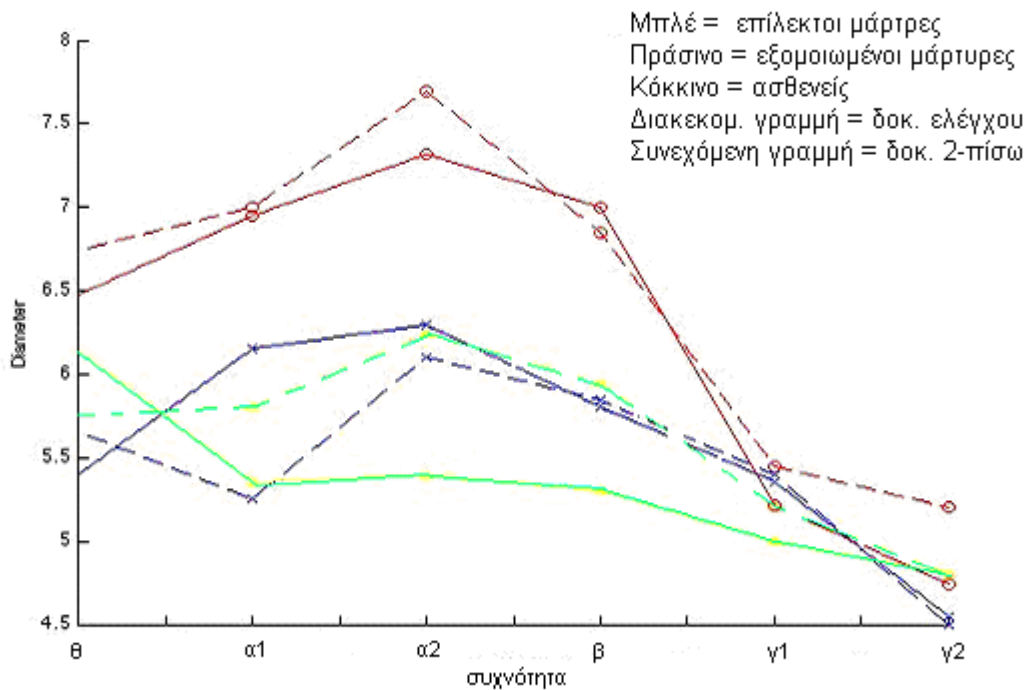
Μεγαλύτερη πιθανότητα κύκλων 3 ακμών, υποδεικνύει μεγαλύτερη πολυπλοκότητα του υπό εξέταση γράφου. Η ομάδα των σχιζοφρενών φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικά μικρότερη πιθανότητα κύκλων συγκρινόμενη με τις δύο ομάδες μαρτύρων τόσο για χαμηλές όσο και για υψηλές τιμές του ουδού T. Παρατηρείται για χαμηλές τιμές του ουδού T ότι οι μάρτυρες (με εξαίρεση την ομάδα E.M., στην συχνότητα α1) παρουσιάζουν αύξηση της πιθανότητας κύκλου στην δοκιμασία μνήμης σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου. Το αντίθετο παρατηρείται για την ομάδα των ασθενών και η διαφορά αυτή δεν διατηρείται για υψηλότερες τιμές του ουδού που αποδίδουν περισσότερο αποσυνδεδεμένους γράφους.

4. Διάμετρος

ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ T=0.2



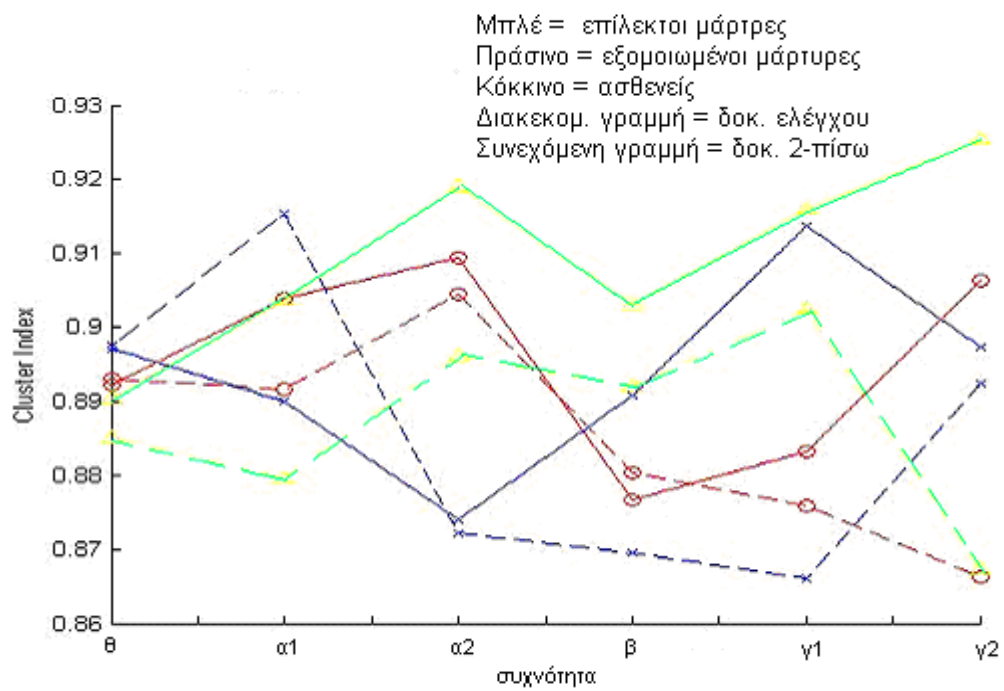
T=0.7



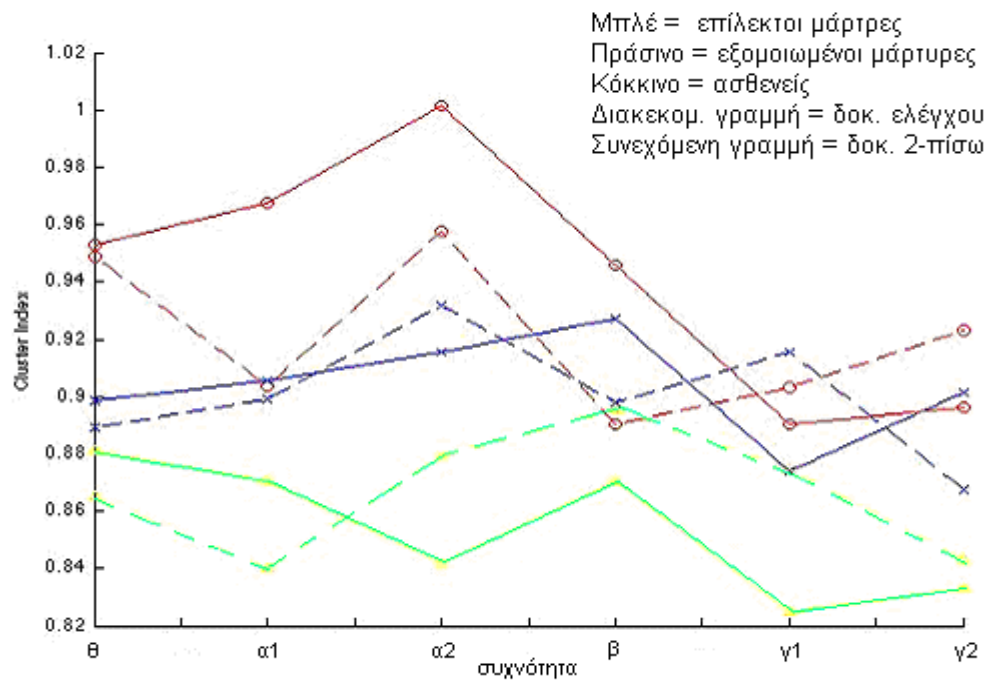
Η διάμετρος του γράφου φαίνεται αρκετά μεγαλύτερη για την ομάδα των ασθενών συγκρινόμενη με τις διαμέτρους των γράφων που αντιπροσωπεύουν τις δύο ομάδες μαρτύρων. Για χαμηλές τιμές του ουδού T η διαφορά αυτή είναι εμφανέστερη στις υψηλές συχνότητες (β , γ_1 , γ_2), ενώ για μεγαλύτερες τιμές του ουδού η διαφορά αυτή είναι εμφανέστερη στις χαμηλές συχνότητες (θ , α_1 , α_2 και β). Δηλαδή, στις χαμηλές συχνότητες η ομάδα των πασχόντων παρουσιάζει αποσυνδεδεμένους γράφους μόνο για υψηλές τιμές της συνάφειας, ενώ η επιλογή ενός χαμηλού ουδού δεν είναι κατάλληλη για να αναδείξει διαφορές συνδετικότητας του γράφου στις συχνότητες αυτές. Το αντίθετο διαπιστώνεται για τις υψηλές συχνότητες (β , γ_1, γ_2) στις οποίες οι ομάδες παρουσιάζουν γράφους με διαφορές συνδεσμικότητας μόνο για χαμηλές τιμές του ουδού T . Η μεγαλύτερη διάμετρος υποδεικνύει έναν λιγότερο καλά οργανωμένο γράφο και όπως είναι αναμενόμενο μεγαλύτερες τιμές του T οδηγούν σε μεγαλύτερες τιμές της διαμέτρου του γράφου.

5. Δείκτης Συρροής (Cluster Index)

T= 0.2



T=0.7



Το μέγεθος αυτό και ειδικά για χαμηλές τιμές του ουδού, δεν διαχωρίζει την ομάδα των ασθενών από τις ομάδες των μαρτύρων, ενώ οι σχετικές διαφορές του μεγέθους μεταξύ των ομάδων διαφέρουν πολύ ανάλογα με την υπό μελέτη συχνότητα.

Περισσότερο ομαλή είναι η συμπεριφορά της ομάδας των εξομοιωμένων μαρτύρων, για χαμηλές τιμές του ουδού, η οποία παρουσιάζει τις υψηλότερες τιμές σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες και φαίνεται να αυξάνει τις τιμές από τη δοκιμασία ελέγχου στη δοκιμασία 2-πίσω.

Αντίθετα αποτελέσματα δίνει το γράφημα που αντιστοιχεί σε υψηλότερες τιμές του T, με την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων να έχει τις χαμηλότερες τιμές από τις άλλες δύο ομάδες και την ομάδα των ασθενών να παρουσιάζει μεγαλύτερες τιμές από τις ομάδες των μαρτύρων και ιδιαίτερα στη συνθήκη της ενεργού μνήμης.

5.1.ε. Συζήτηση.

Σε αυτή την πρώτη φάση ανάλυσης και επεξεργασίας των δεδομένων μας θελήσαμε να δούμε κατά πόσο τα εργαλεία της θεωρίας των γράφων μπορούν να εντοπίσουν διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης. Ιδιαίτερα μας ενδιέφεραν τα μεγέθη εκείνα που μπορούσαν να διαφοροποιήσουν την ομάδα των ασθενών από τις δύο ομάδες των μαρτύρων, αφού αυτά τα μεγέθη ήταν υποψήφια να σχετίζονται με διαταραχές της συνδετικότητας χαρακτηριστικές για τη σχιζοφρένεια.

Τα περισσότερα από τα μεγέθη που παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο αυτό (αριθμός μονοπατιών, πιθανότητα κύκλων και διάμετρος) φαινόταν να διακρίνουν την ομάδα των ασθενών από τις ομάδες των μαρτύρων. Εξαίρεση αποτέλεσε ο δείκτης συρροής (cluster index). Η αναμενόμενη αύξηση της πολυπλοκότητας των γράφων από την δοκιμασία ελέγχου στη δοκιμασία 2-πίσω, διαπιστώθηκε στα περισσότερα από τα μεγέθη που χρησιμοποιήθηκαν (εκτός του cluster index) και στις περισσότερες συχνότητες (εξαίρεση η α_1), σε ότι αφορά στις δύο ομάδες μαρτύρων, ενώ η ομάδα των ασθενών παρουσίαζε αντίθετες τάσεις.

Μια, επίσης σημαντική, πρώτη παρατήρηση που προέκυψε από τα δεδομένα αυτά ήταν ότι κάποια από αυτά τα μεγέθη (αριθμός μονοπατιών, πιθανότητα κύκλων, διάμετρος) και κυρίως στις μεσαίες ΗΕΓ συχνότητες (α_2 , β , γ_1) φαινόταν να υποδεικνύουν μεγαλύτερη πολυπλοκότητα των γράφων που αντιστοιχούν στην ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων από τους γράφους που αντιστοιχούν στην ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων. Η παρατήρηση αυτή αφορά στις περισσότερες των περιπτώσεων τόσο στην δοκιμασία ενεργού μνήμης, όσο και στη δοκιμασία ελέγχου. Τονίζεται ότι η δοκιμασία ελέγχου που χρησιμοποιήσαμε δεν ήταν σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά απαιτούσε την εστίαση της προσοχής για την ιλογή προαποφασισμένου στόχου.

Η πρώτη αυτή ματιά πάνω στα δεδομένα μας ήταν κυρίως διερευνητικής φύσης και στηρίχθηκε σε κάποιες αυθαίρετες συμβάσεις. Η σημαντικότερη από αυτές ήταν η αυθαίρετη επιλογή του ουδού T, βάση του οποίου περάσαμε από τον πίνακα της συνάφειας στον πίνακα γειτνίασης κάθε γράφου (δηλ. το όριο της συνάφειας μεταξύ δύο κόμβων πάνω από το οποίο θεωρήσαμε ότι αυτοί οι κόμβοι είναι συνδεδεμένοι με ακμή). Για το λόγο αυτό τα αποτελέσματα αυτά δεν

αναλύθηκαν περαιτέρω προκειμένου να ανιχνευθούν οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Η επιλογή διαφορετικών τιμών του ουδού T , έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφορετικών γράφων. Ο δημιουργούμενος γράφος εξαρτάται από την τιμή που δίδουμε στο T , ενώ η ερμηνεία των αποτελεσμάτων που δίνουν τα μεγέθη που περιγράφουν τη συνδετικότητα των γράφων εξαρτάται επίσης από τη συχνότητα των ΗΕΓ σημάτων που χρησιμοποιούμε. Οι συχνότητες έχουν διαφορετική λειτουργική σημασία και έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφορετικών ΗΕΓ συχνοτήτων. Επίσης, οι διάφορες συχνότητες, αποκτούν διαφορετικό νόημα ανάλογα με τη λειτουργία που επιτελείται, την απόσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων, καθώς και τους λοβούς που συμμετέχουν σε κάποια λειτουργία. Αυτές οι παράμετροι επηρεάζουν τους γράφους που θα σχηματιστούν και τα μεγέθη συνδετικότητας που θα εκτιμηθούν. Ανάλογα με την εκάστοτε τιμή του ουδού που επιλέγεται για την κατασκευή του γράφου μπορεί να δημιουργηθούν γράφοι με συνδέσεις που δεν υφίστανται στην πραγματικότητα και/ ή να χαθούν συνδέσεις που υφίστανται. Έτσι αν πάρουμε γράφους με όλες τις δυνατές τιμές του T (από 0 έως 1, όπως κυμαίνεται η coherence), το πρόβλημα αυτό θα υπάρχει σε άλλοτε άλλον βαθμό και θα επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο τις διάφορες συχνότητες. Θέλοντας να αποκτήσουμε μια εικόνα για την οργάνωση και τα χαρακτηριστικά των γράφων χρησιμοποιώντας την Coherence, πήραμε μια χαμηλή τιμή δηλ $T=0,2$ και μια σχετικά υψηλή τιμή δηλ $T=0,7$. Στις χαμηλές τιμές δεν είναι αναμενόμενο να απολεσθούν υπάρχουσες συνδέσεις ενώ πολύ πιθανό να εμφανισθούν συσχετίσεις που να δηλώνουν διασυνδέσεις που στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν. Οι παράμετροι που θα εκτιμηθούν θα συμπεριλάβουν τις υπάρχουσες συνδέσεις (δηλαδή δεν θα χαθεί πληροφορία), αλλά θα προστεθούν και ακμές από συνδέσεις που δεν υπάρχουν (ψευδείς συσχετίσεις). Για τις υψηλές τιμές του T , διακινδυνεύουμε την απώλεια πληροφορίας με τη μορφή συνδέσεων που, ενώ υπάρχουν, απαλείφονται λόγω των υψηλών τιμών του ουδού. Εντούτοις για υψηλές τιμές του ουδού, οι πιο ισχυρές συνδέσεις διατηρούνται και συμμετέχουν στην κατασκευή του γράφου.

Η σύγκριση γράφων των τριών ομάδων της μελέτης που γίνεται πάντοτε για ίδιες τιμές του T σε διαφορετικές καταστάσεις, μπορούν να δώσουν σημαντικές και

αξιόπιστες εκτιμήσεις για την ύπαρξη τυχόν διαφορών στη συνδετικότητα μεταξύ των ομάδων. Οι γράφοι με τις δύο αυτές τιμές είναι βοηθητικοί για την διατύπωση κάποιων αρχικών υποθέσεων και για περαιτέρω εκτιμήσεις.

5.2. Χαρακτηρισμός γράφων των δύο ομάδων μαρτύρων. Αναζήτηση ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου. Χρήση μεγέθους ευαίσθητου τόσο σε γραμμικές όσο και σε μη-γραμμικές παραμέτρους του σήματος.

5.2.α. Στόχος

Στην πρώτη αυτή δημοσίευση του υλικού της διατριβής ασχοληθήκαμε με τη σύγκριση του τρόπου με τον οποίο οργανώνεται η εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του 2-πίσω επιπέδου δυσκολίας, καθώς και κατά τη δοκιμασία ελέγχου σε ηρεμία, μεταξύ των δύο ομάδων υγιών εθελοντών που διέφεραν μεταξύ τους ως προς την απόδοση στη δοκιμασία ενεργού μνήμης και ως προς τα έτη μορφώσεως.

Τα μεγέθη της θεωρίας των γράφων, που παρουσιάστηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, υποδείκνυαν ότι η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων της μελέτης παρουσίαζε μεγαλύτερη πολυπλοκότητα των γράφων της, από την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων. Η παρατήρηση αυτή αφορούσε τόσο τη δοκιμασία 2-πίσω, όσο και τη δοκιμασία ελέγχου, η οποία στις προηγούμενες αναλύσεις ήταν μια δοκιμασία επιλογής προαποφασισμένου στόχου, που απαιτούσε την προσοχή του εξεταζόμενου, χωρίς να επιστρατεύει διαδικασίες ενεργού μνήμης.

Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι η δοκιμασία ελέγχου-ενεργοποίησης ήταν η μόνη δοκιμασία στην οποία η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων είχε καλύτερη απόδοση από την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων (αν και η διαφορά ήταν μικρή και μη σημαντική στατιστικά). Δεδομένου ότι σε καμία άλλη δοκιμασία δεν υπήρξε διαφορά με αυτή την κατεύθυνση, φαίνεται ότι η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων αφιέρωσε μεγαλύτερα αποθέματα προσοχής από την ομάδα των πιο ικανών μαρτύρων, αντιμετώπισε δηλαδή τη δοκιμασία σαν να ήταν πιο δύσκολη γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τους μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης της ομάδας αυτής. Είναι λοιπόν πιθανό η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων (που παρουσίαζε δείκτες λεκτικής νοημοσύνης χαμηλότερους του μέσου όρου του γενικού πληθυσμού) να αντιμετώπισε τη δοκιμασία αυτή επιστρατεύοντας διαδικασίες

ενεργού μνήμης. Με βάση την παρατήρηση αυτή θεωρήσαμε ότι η δοκιμασία αυτή δεν ήταν η πλέον κατάλληλη δοκιμασία ελέγχου για τη σύγκριση των δύο αυτών ομάδων και στις αναλύσεις που ακολούθησαν χρησιμοποιήσαμε μια άλλη δοκιμασία ελέγχου, κατά την οποία οι εξεταζόμενοι ήταν ήρεμοι με τα μάτια προσηλωμένα σε μια σταθερή κουκίδα στο κέντρο της οθόνης του υπολογιστή. Στη συνέχεια του κειμένου αυτή η δοκιμασία ελέγχου θα ονομάζεται δοκιμασία ελέγχου-ηρεμίας.

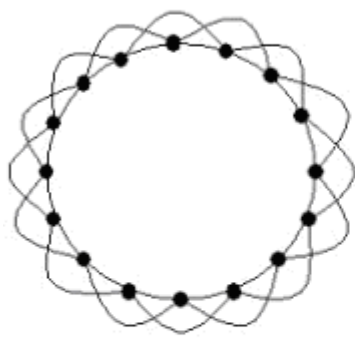
Επιπλέον σε αυτή τη φάση της μελέτης χρησιμοποιήσαμε αντί για ένα αποκλειστικά γραμμικό μέγεθος (όπως αυτό της συνάφειας), ένα μέγεθος ευαίσθητο τόσο στο γραμμικό, όσο και στο μη-γραμμικό συγχρονισμό μεταξύ των σημάτων. Το μέγεθος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η Synchronization likelihood που έχει περιγραφεί από τους CJ Stam, (2002). Η Synchronization likelihood είναι ένας κανονικοποιημένος δείκτης που παίρνει τιμές στο διάστημα $[0, 1]$ και δείχνει το βαθμό συγχρονισμού πλάτους δύο χρονοσειρών.

5.2.β. Υπόβαθρο

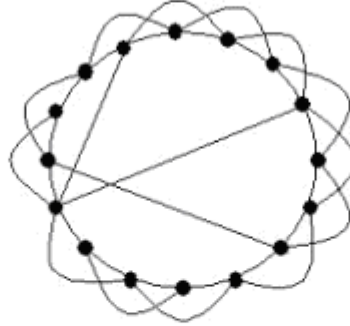
Μελέτες μεταβολισμού γλυκόζης με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έδειξαν ότι η βελτιστοποίηση της νευρωνικής αποδοτικότητας αντικατοπτρίζεται σε χαμηλότερη και πιο εστιασμένη φλοιϊκή ενεργοποίηση (R.J. Haier et al, 1988, 1992). Η υπόθεση της νευρωνικής αποδοτικότητας ή “neural efficiency hypothesis”, όπως ονομάστηκε, υποστηρίχθηκε στη συνέχεια από μεγάλο αριθμό μελετών με διαφορετικές μεθοδολογίες, συμπεριλαμβανομένων μελετών με ΗΕΓ σήμα (M. Doppelmayr, 2005; R.H. Graber, 2004; Lamm et al, 1999; Neubauer et al, 2003, 2005, 2004). Με βάση την υπόθεση αυτή, οι πιο ικανοί εξεταζόμενοι αναμένεται να επιστρατεύσουν λιγότερο έντονη φλοιϊκή ενεργοποίηση για να επιτύχουν σε κάποια δοκιμασία, συγκρινόμενοι με μια ομάδα λιγότερο ικανή να αντεπεξέλθει της ίδιας δοκιμασίας.

5.2.γ. Στοιχεία θεωρίας των γράφων (γ).- Μέθοδος

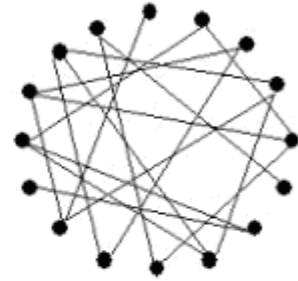
Η κατανομή του βαθμού των κόμβων, ο δείκτης συρροής και το χαρακτηριστικό (ελάχιστο) μήκος μονοπατιού είναι τα βασικότερα μεγέθη της θεωρίας των γράφων. Βάση αυτών των μεγεθών μπορούμε να διακρίνουμε τέσσερις τύπους δικτύων που παρουσιάζονται στη συνέχεια.



κανονικός γράφος



γράφος μικρόκοσμου



τυχαίος γράφος

Σχήμα 4. Τοπολογία γράφων

After Stam and Reijneveld (Nonlinear Biomedical Physics 2007 1:3)

1. *Κανονικά (ordered) δίκτυα* είναι οι δίκτυα των οποίων όλοι οι κόμβοι έχουν τον ίδιο βαθμό k . Οι γράφοι αυτοί έχουν μεγάλους δείκτες συρροής (cluster coefficients) και επίσης πολύ μεγάλα ελάχιστα μήκη μονοπατιού.

2. *Τυχαία (random) δίκτυα* είναι τα δίκτυα στα οποία η κάθε ακμή έχει σταθερή και ίδια πιθανότητα να υπάρχει ή να μην υπάρχει. Οι βαθμοί των κόμβων τυχαίων δικτύων ακολουθούν κατανομή Poisson όταν ο αριθμός των κόμβων τείνει στο άπειρο. Τέτοιοι γράφοι έχουν μικρούς δείκτες συρροής και το μικρότερο δυνατό μήκος μονοπατιού.

Τα περισσότερα πραγματικά δίκτυα που μελετήθηκαν, όπως τα κοινωνικά, τα βιολογικά και τα τεχνολογικά δίκτυα, περιγράφονται από γράφους που δεν είναι ούτε κανονικοί, ούτε καθαρά τυχαίοι. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε αφού οι κανονικοί και οι τυχαίοι γράφοι δεν πληρούν τις προϋποθέσεις οργάνωσης που ανέδειξε η συστηματική μελέτη των πολύπλοκων δικτύων [υπερνομοθετικής ισχύος (power law) κατανομή κόμβων, υψηλή τοπική συνδεσιμότητα, προτίμηση συνδέσεων μεταξύ γειτονικών κόμβων και ιεραρχική οργάνωση]

Οι δύο πιο καλά μελετημένες τάξεις πολύπλοκων δικτύων αντιστοιχούν σε δίκτυα ελεύθερης κλίμακας και δίκτυα μικρόκοσμου.

3. *Δίκτυα ελεύθερης κλίμακας* (scale – free network) είναι ένα είδος πολύπλοκου δικτύου που ακολουθεί κατανομή υπερνομοθετικής ισχύος (power law distribution) όσον αφορά την κατανομή των συνδέσεων ανάμεσα στους κόμβους του. Δηλαδή λίγοι κόμβοι, οι οποίοι ονομάζονται κύριοι κόμβοι (hubs), παρουσιάζουν υψηλή συνδεσιμότητα ενώ η πλειοψηφία τους, που ονομάζονται δευτερεύοντες κόμβοι ή απλά κόμβοι (nodes), παρουσιάζει χαμηλή. Δεν υπάρχει κάποιος καθορισμένος ουδός πάνω από τον οποίο ένας κόμβος θεωρείται κύριος, αφού εάν υπήρχε τότε το δίκτυο δεν θα ονομαζόταν ελεύθερης κλίμακας. Ο όρος υπονοεί ότι κάποιοι κόμβοι του δικτύου έχουν βαθμούς πολλές τάξεις μεγέθους μεγαλύτερους από ότι ο μέσος όρος των κόμβων του. Ένα δίκτυο ελεύθερης κλίμακας διασφαλίζει ότι ένας τυχαίος κόμβος έχει μικρή επίδραση στην ακεραιότητα του συστήματος. Τα δίκτυα ελεύθερης κλίμακας είναι, λοιπόν, πολύ ανθεκτικοί στην τυχαία διαγραφή κόμβων, αλλά είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε στοχευμένες επιθέσεις πάνω στους κύριους κόμβους.



Σχήμα 5.

Γράφος ελεύθερης κλίμακας (scale-free)

4. *Δίκτυα μικρόκοσμου* (small-world) είναι τα δίκτυα που χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά μικρά μονοπάτια που συνδέουν ζευγάρια κόμβων μέσα σε πολύ μεγάλα δίκτυα. Ένα δίκτυο μικρόκοσμου μπορεί να το φανταστεί κανείς σαν ένα κανονικό δίκτυο στο οποίο ένας μικρός αριθμός ακμών επανασυνδέθηκε με τυχαίο τρόπο. Αυτά τα δίκτυα χαρακτηρίζονται από αθροίσματα κόμβων που βρίσκονται μέσα σε γειτονιές με πολύ μεγάλη συνδεσιμότητα, ενώ διατηρούν παράλληλα πολύ μικρές

αποστάσεις μεταξύ των κόμβων σε όλο το δίκτυο. Με άλλα λόγια σε ένα τέτοιο δίκτυο, οι περισσότεροι κόμβοι δεν είναι γείτονες, αλλά μπορεί κανείς να πάει από τον ένα κόμβο στον άλλο με ένα σχετικά μικρό μονοπάτι. Οι γράφοι μικρόκοσμου έχουν λοιπόν μεγάλα cluster index και μικρά μήκη μονοπατιών. Τέτοιοι γράφοι έχουν ανακαλυφθεί σε πολύ μεγάλο αριθμό φυσικών φαινομένων. Π.χ. δίκτυα, που αποτελούνται από πρωτεΐνες- κόμβους και ακμές που υποδεικνύουν ότι οι πρωτεΐνες αυτές αλληλεπιδρούν, αποτελούν δίκτυα μικρόκοσμου. Ακόμα δίκτυα γονιδίων, δρόμων, τηλεφώνων και κοινωνικών σχέσεων, έχουν ιδιότητες δικτύων μικρόκοσμου. Τέτοιοι γράφοι αντιπροσωπεύουν την καλύτερη δυνατή λειτουργική οργάνωση στον εγκέφαλο, όπως υποδεικνύουν μελέτες ανατομικής και λειτουργικής συνδετικότητας. Συνδυάζουν ισχυρές τοπικές συνδέσεις (μεγάλα cluster indexes) και μεγάλη ευκολία μεταβίβασης ερεθισμάτων σε απομακρυσμένες περιοχές (μικρά μήκη μονοπατιών).

Στη μελέτη που ακολουθεί διερευνήσαμε κατά πόσο, σύμφωνα με την υπόθεση της νευρωνικής αποδοτικότητας (neural efficiency hypothesis), οι γράφοι της ομάδας των λιγότερο ικανών ταιριασμένων μαρτύρων παρουσίαζαν πιο χαρακτηριστική οργάνωση δικτύων μικρόκοσμου, από την ικανότερη ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων.

Αρχικά υπολογίστηκε ο πίνακας 28×28 όλων των πιθανών ζευγών ηλεκτροδίων (378) που παρείχε την τιμή της synchronization likelihood (SL) μεταξύ των ζευγαριών αυτών, για κάθε ομάδα και για κάθε μια από τις εγκεφαλογραφικές συχνότητες (θ έως $\gamma 2$). Για την κατασκευή των πινάκων γειτνίασης (adjacency matrices) έπρεπε να οριστεί, όπως και προηγουμένως ένας ουδός T . Είναι προφανές ότι για μεγαλύτερα T , μειώνεται ο αριθμός ακμών του γράφου και επομένως και ο βαθμός των κόμβων του. Δεδομένης της απουσίας μεθόδου προσδιορισμού του ουδού T , στις αναλύσεις που ακολουθούν αρχικά διερευνήσαμε ένα εύρος τιμών του T από 0.01 έως 0.05, με σταδιακή αύξηση κατά 0.001, επαναλαμβάνοντας τις αναλύσεις για κάθε μια από τις τιμές αυτές του T .

Τα περισσότερα μεγέθη της graph theory (όπως το clustering coefficient και το characteristic path length) επηρεάζονται από το μέγεθος του γράφου, δηλαδή τον αριθμό των ακμών του. Ακόμη και μικρές διαφορές μεταξύ των ομάδων στο μέσο όρο της SL, θα οδηγούσε σε γράφους με λιγότερες ακμές, λιγότερο δηλαδή

συνδεδεμένους και με λιγότερο έντονη SWN (Small World Network) οργάνωση για την ομάδα με το μικρότερο μέσο όρο SL. Επιλέγοντας κάθε φορά τον ουδό T τέτοιον ώστε να οδηγεί σε προκαθορισμένο και σταθερό για όλες τις ομάδες μέσο βαθμό k , συγκρίνουμε γράφους ίδιου μεγέθους και οι διαφορές που παραμένουν στα χαρακτηριστικά των γράφων σχετίζονται μόνο με διαφορές στην οργάνωση τους. Υπολογίσαμε λοιπόν, επιπλέον, τα μεγέθη C και L για διαδοχικές τιμές του $k=4,5$ και 6. Οι τιμές αυτές του k προέκυψαν από την αρχική διερεύνηση για προκαθορισμένο εύρος τιμών του T, όταν αναζητήσαμε τις περιοχές τιμών του T που έδιναν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων και τους μέσους βαθμούς (k) των γράφων που αντιστοιχούσαν στις τιμές αυτές του ουδού T.

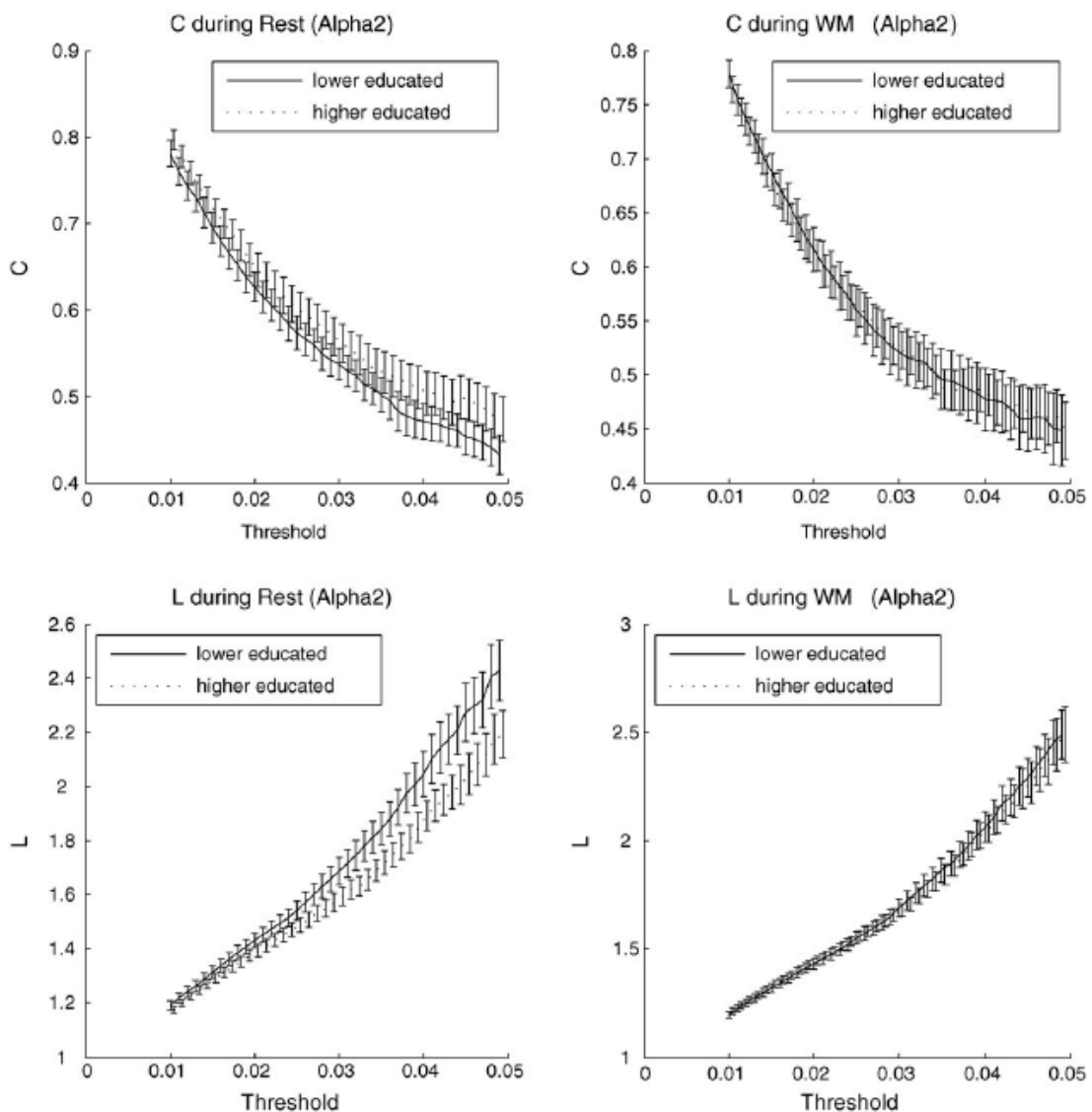
Το επόμενο βήμα είναι να συγκριθούν οι τιμές C και L που προέκυψαν για σταθερό βαθμό k με αυτές που αναμένονται για τυχαία (random) και κανονικά (ordered) δίκτυα. Η κατανομή του βαθμού των κόμβων ενός γράφου [δηλαδή η πιθανότητα ότι ένας τυχαία επιλεγμένος κόμβος v του γράφου θα έχει βαθμό (degree) k] είναι καθοριστικός παράγοντας των ιδιοτήτων του δικτύου. Οι συγκρίσεις μεταξύ δικτύων οφείλουν να πραγματοποιούνται σε δίκτυα με παρόμοια κατανομή βαθμού κόμβων, αφού όλα τα μεγέθη της graph theory είναι ευαίσθητα στην παράμετρο αυτή. Τα δίκτυα που περιγράφονται από τη θεωρία και τα προτεινόμενα μεγέθη που τα αφορούν, προϋποθέτουν ότι η κατανομή των βαθμών των κόμβων των γράφων που περιγράφουν είναι κανονική. Διαφορές των κατανομών του μέσου βαθμού (mean degree) μεταξύ των ομάδων θα επηρέαζαν σημαντικά όλα τα μεγέθη των γράφων. Εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι κατανομή των γράφων που προκύπτουν από τις καταγραφές ΗΕΓ ή άλλων βίο-σημάτων είναι κανονική, έχει προταθεί από τους Sporns and Zwi (2004) η σύγκριση με πειραματικά προερχόμενους τυχαίους (random) και κανονικούς (ordered) γράφους στους οποίους διατηρείται η κατανομή βαθμού. Η μέθοδος αυτή έχει εφαρμοστεί σε ανάλογες μελέτες που ασχολήθηκαν με τη λειτουργική συνδεσμικότητα στη νόσο Alzheimer (C.J.Stam et al. 2007). Οι τιμές C_s και L_s είναι οι τιμές C και L για το μέσο όρο 50 τυχαίων και κανονικών γράφων αναφοράς με ίδιο degree k (4,5,6). Οι τυχαίοι γράφοι με ίδιο αριθμό κόμβων αλλά και με ίδια κατανομή βαθμού (degree distribution) πάρθηκαν από πειραματικά προερχόμενους γράφους, όπως περιγράφεται από τους Sporns και Zwi 2004.

Η αδρή σύγκριση των τιμών της synchronization likelihood κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών ελέγχου και των δοκιμασιών ενεργού μνήμης (μια μέση τιμή για όλα τα ζευγάρια ηλεκτροδίων κάθε ομάδας) έγινε με student t-test.

Ο αρχικός έλεγχος των χαρακτηριστικών παραμέτρων των γράφων, για κάθε μια από τις τιμές του T ενός προκαθορισμένου εύρους τιμών (0.01 έως 0.05, με σταδιακή αύξηση κατά 0.001) στις ΗΕΓ συχνότητες έγινε επίσης με t-test. Για τις αναλύσεις στις οποίες διατηρείται σταθερός ο μέσος βαθμός (k) των γράφων των ομάδων, οι χαρακτηριστικές παράμετροι των γράφων (cluster coefficient C, characteristic path length L, πηλίκο S) συγκρίθηκαν με ανάλυση διακύμανσης (repeated measures ANOVA) με τη συνθήκη ως μεταβλητή repeated measures και την ομάδα ως between subject factor. Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ των μέσων όρων κάθε ομάδας, για κάθε χαρακτηριστικό μέγεθος, ανά συνθήκη και για κάθε ΗΕΓ συχνότητα ξεχωριστά. Όπου η ανάλυση αυτή υπεδείκνυε σημαντικό interaction προχωρήσαμε σε διερεύνηση των simple effects. Δηλαδή υπολογίστηκε το effect του factor group για κάθε επίπεδο του factor task. Στη συγκεκριμένη περίπτωση κάθε simple effect ισοδυναμεί με paired t-test.

5.2.δ. Αποτελέσματα

Η μέση τιμή της SL για όλα τα ζευγάρια ηλεκτροδίων και σε κάθε μια από τις ΗΕΓ συχνότητες, δεν έδωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στις τιμές C και L όπως αυτές υπολογίστηκαν για διαδοχικές τιμές του T (0.01, 0.011, ..., 0.05). Διαφορές μεταξύ των ομάδων, που όμως δεν έφτασαν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας, έτειναν προς μικρότερες τιμές C και μεγαλύτερες τιμές L για την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων, στην α2 συχνότητα, για μεσαίες και μεγαλύτερες τιμές του T, κατά την κατάσταση ηρεμίας. Ανάλογες αν και μικρότερες διαφορές που επίσης δεν έφτασαν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας αποκαλύφθηκαν και στις υπόλοιπες ΗΕΓ συχνότητες.



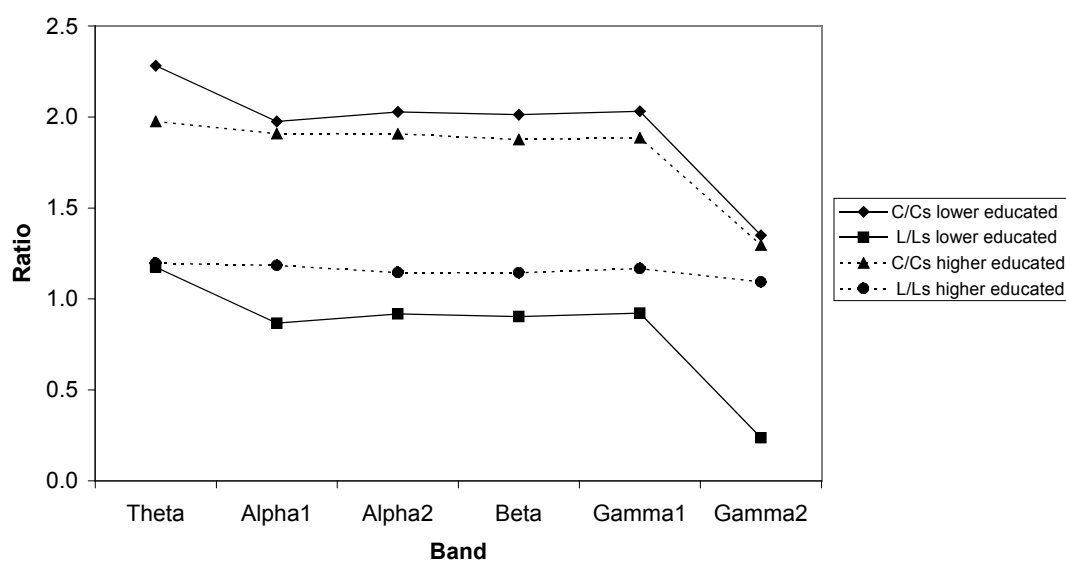
Εικ. 1. Μέσες τιμές C και L στη συχνότητα α_2 . Μέση τιμή του cluster coefficient (C) και του characteristic path length (L) στην συχνότητα α_2 , κατά τη διάρκεια ηρεμίας και δοκιμασίας ενεργού μνήμης, για διαφορετικές τιμές του ουδού T (0.01-0.05). Οι κάθετοι αντιπροσωπεύουν το standard error of mean. Αυξανόμενων των τιμών του T, μειώνονται οι τιμές του C και αυξάνονται οι τιμές του L, εξαιτίας του ότι μειώνεται ο αριθμός των ακμών των γράφων. Για ενδιάμεσες και κυρίως για υψηλότερες τιμές του T, το C, ιδίως στην ηρεμία, είναι μικρότερο για τους εξομοιωμένους μάρτυρες. Το L για τις ίδιες τιμές του T είναι υψηλότερο κατά την ηρεμία για τους εξομοιωμένους μάρτυρες. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Στη συνέχεια των αναλύσεων και προκειμένου να απομακρυνθεί η επίδραση συστηματικών διαφορών των μέσων τιμών στις τιμές SL μεταξύ των δύο ομάδων, υπολογίσαμε ξανά τα μεγέθη C και L επιλέγοντας τον ουδό T τέτοιο ώστε να οδηγεί σε ίδιο μέσο βαθμό (mean degree) k για τους γράφους κάθε ομάδας.

Το επόμενο βήμα ήταν ο υπολογισμός των πηλίκων C/C_s και L/L_s . Τιμές των λόγων αυτών κοντινές στην τιμή 1 υποδεικνύουν τυχαία (random) δίκτυα. Ταυτόχρονες τιμές C/C_s και L/L_s σημαντικά μεγαλύτερες από 1 υποδεικνύουν κανονικά (ordered) δίκτυα. Η SWN οργάνωση προϋποθέτει τιμές C/C_s σημαντικά μεγαλύτερες του 1 και τιμές L/L_s κοντά στο 1.

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν για διαδοχικές τιμές του $k=4,5$ και 6.

Τα πιο σημαντικά ευρήματα αυτής της μελέτης φάνηκαν για $k=5$, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



Εικ.2 Λόγοι των C/C_s και L/L_s κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας 2-πίσω στις δύο ομάδες της μελέτης για γράφους «κανονικοποιημένους» με βαθμό $k=5$. Στις συχνότητες θ , α_1 , α_2 , β και γ_1 και οι δύο ομάδες παρουσιάζουν χαμηλές τιμές του λόγου L/L_s (κοντά στο 1) και υψηλές τιμές του λόγου C/C_s (κοντά στη τιμή 2). Η διαφορά των λόγων αυτών είναι εμφανέστερη στην ομάδα των εθελοντών με χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία. Προκειμένου να καταστήσουμε πιο εμφανή τη διαφορά αυτή μεταξύ των ομάδων

αφαιρέσαμε το λόγο L/L_{-s} από το λόγο C/C_{-s} , ξεχωριστά για κάθε ομάδα και για κάθε μια από τις ΗΕΓ συχνότητες. Οι τιμές που προέκυψαν ήταν στατιστικά σημαντικές (οι ενδείξεις SWN οργάνωσης ήταν μικρότερες για τους περισσότερο μορφωμένους και ικανούς εθελοντές, σε ολόκληρο σχεδόν το φάσμα των ΗΕΓ συχνοτήτων που μελετήθηκαν.

Η σύγκριση με ανάλυση διακύμανσης (repeated measures ANOVA) έδειξε ότι η διαφορά του λόγου C/C_{-s} μείον τον λόγο L/L_{-s} ήταν σημαντική στατιστικά μεταξύ των δύο ομάδων, για τη θ , την α_1 , την α_2 , τη βήτα και τη γ_1 συχνότητα, μόνο για την δοκιμασία μνήμης και όχι για τη δοκιμασία ελέγχου. Όπως φαίνεται από την εικόνα, περισσότερο χαρακτηριστική SWN οργάνωση (υψηλότερα C/C_{-s} και χαμηλότερα L/L_{-s}) παρατηρείται στην ομάδα των εξομοιωμένων και λιγότερο ικανών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας μνήμης, οι γράφοι των λιγότερο ικανών μαρτύρων, στις περισσότερες ΗΕΓ συχνότητες, δείχνουν υψηλότερη οργάνωση από αυτή των επίλεκτων μαρτύρων, αποτέλεσμα που υποστηρίζει την υπόθεση της νευρωνικής αποδοτικότητας στο δείγμα της μελέτης.

5.2.ε. Συζήτηση

Η οργάνωση πολύπλοκων συστημάτων σε δίκτυα με ιδιότητες δικτύων μικρόκοσμου, (ανεξάρτητα του εάν αυτά είναι ή όχι δίκτυα scale-free), θεωρείται ότι βελτιστοποιεί την αποδοτικότητα των συστημάτων αυτών. Το λειτουργικό σύστημα της ενεργού μνήμης, που επιλέχθηκε ως νευρο-ψυχολογική δοκιμασία στη μελέτη αυτή, είναι ένα σύστημα με πεπερασμένη χωρητικότητα. Κλιμακώνοντας το βαθμό δυσκολίας της δοκιμασίας που χρησιμοποιήσαμε, ακόμα και οι επίλεκτοι μάρτυρες δεν κατόρθωσαν να ανταποκριθούν επιτυχώς στο μεγαλύτερο βαθμό δυσκολίας που χορηγήθηκε. Η ενεργός μνήμη σχετίζεται και με άλλες γνωσιακές ικανότητες, όπως ο δείκτης νοημοσύνης και έχει επανειλημμένα χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της υπόθεσης της νευρωνικής αποδοτικότητας (neural efficiency hypothesis, NEH).

Το 2-πίσω επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας n-πίσω (n-back) που αναλύθηκε στη μελέτη αυτή, αποδείχθηκε εντός των δυνατοτήτων του συστήματος της ενεργού μνήμης και για τις δύο ομάδες, αν και όπως ήταν αναμενόμενο η απόδοσή τους διέφερε σημαντικά. Η επιλογή της συγκεκριμένης δοκιμασίας έγινε με βάση το δεδομένο ότι πρόκειται για μια δοκιμασία που έχει επανειλημμένα

αποδειχθεί ότι εμπλέκει απομακρυσμένες μεταξύ τους φλοιϊκές περιοχές και δίκτυα που εξυπηρετούν την επικοινωνία απομακρυσμένων περιοχών εκφράζουν ιδιότητες δικτύων μικρόκοσμου.

Η ομάδα με τα λιγότερα έτη εκπαίδευσης, το χαμηλότερο δείκτη λεκτικής νοημοσύνης και τη χειρότερη απόδοση στη δοκιμασία, παρουσίασε γράφους με εντονότερη οργάνωση δικτύων μικρόκοσμου, ενώ η μεγαλύτερη επεξεργαστική ικανότητα της ενεργού μνήμης στην ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων, εκφράστηκε με ασθενέστερη SWN οργάνωση. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελετών fMRI και προκλητών δυναμικών (Rynga et al, 2002; Graber et al, 2004) που μελετούν τη συγχρονική δραστηριότητα νευρωνικών πληθυσμών. Τέτοια συγχρονική δραστηριότητα νευρωνικών ομάδων έχει φανεί απαραίτητη σε διαδικασίες που αφορούν την αντίληψη και τις γνωστικές λειτουργίες. Η εντονότερη SWN οργάνωση στην ομάδα των λιγότερο ικανών μαρτύρων μπορεί να θεωρηθεί ως το «ίχνος» της απαίτησης για βελτιστοποίηση της οργάνωσης του δικτύου στο οποίο βασίζεται η ενεργός μνήμη, προκειμένου να διατηρηθεί η απόδοση στη δοκιμασία.

5.3. Χαρακτηρισμός γράφων της ομάδας των ασθενών και σύγκριση με την ομάδα επίλεκτων μαρτύρων. Αναζήτηση ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου. Χρήση μεγέθους ευαίσθητου τόσο σε γραμμικές όσο και σε μη-γραμμικές παραμέτρους του σήματος.

5.3.α. Στόχος

Τα δεδομένα της προηγούμενης μελέτης, όπου συγκρίθηκαν μεταξύ τους οι δύο ομάδες των μαρτύρων, έδειχναν ότι η λιγότερο ικανή εξ' αυτών παρουσίαζε γράφους με εντονότερη οργάνωση δικτύων μικρόκοσμου. Οι πρώτες, διερευνητικής φύσης, αναλύσεις των γραμμικών μεγεθών (coherence) που παρουσιάστηκαν στο Κεφ.5.1. και ιδιαίτερα η σύγκριση του αριθμού μονοπατιών και των διαμέτρων των γράφων των τριών ομάδων, έδειχναν ότι ομάδα των ασθενών έχει λιγότερα μικρά μονοπάτια και μεγαλύτερη διάμετρο γράφου από τις δύο ομάδες των μαρτύρων. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων, που είχε επιλεγεί ώστε να έχει το ίδιο μορφωτικό επίπεδο και την ίδια ηλικία με την ομάδα των ασθενών και η οποία είχε μη σημαντικές στατιστικά διαφορές από τους ασθενείς στις επιδόσεις της κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης, δεν ήταν η καταλληλότερη για

περαιτέρω συγκρίσεις με την ομάδα των πασχόντων.

Θέλοντας λοιπόν να συγκρίνουμε εάν υπάρχουν διαφορές μεταξύ υγιών εθελοντών και πασχόντων από σχιζοφρένεια, στον τρόπο με τον οποίο οργανώνεται η εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια έντονης λειτουργίας της ενεργού μνήμης, καθώς και κατά τη δοκιμασία ελέγχου σε ηρεμία, έπρεπε, συνεχίζοντας πάνω στα ευρήματα της προηγούμενης δημοσίευσης, να συγκρίνουμε την ομάδα των ασθενών όχι με τους εξομοιωμένους μάρτυρες (με τους οποίους οι διαφορές φαινόταν ούτως ή άλλως πολύ μεγάλες), αλλά με την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων.

5.3.β. Μέθοδος

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήσαμε είναι η ίδια με αυτή που παρουσιάστηκε στην παράγραφο 5.2.γ

Η σύγκριση των τιμών της SL, μεταξύ των δύο ομάδων (μια τιμή για όλα τα ηλεκτρόδια, μέσος όρος των μελών κάθε ομάδας), καθώς και ο αρχικός έλεγχος των χαρακτηριστικών παραμέτρων των γράφων, για κάθε μια από τις τιμές του T ενός προκαθορισμένου εύρους τιμών (0.01 έως 0.05, με σταδιακή αύξηση κατά 0.001) στην α_2 συχνότητα έγινε με student t-test.

Για τις αναλύσεις στις οποίες διατηρείται σταθερός ο μέσος βαθμός (k) των γράφων των ομάδων, οι χαρακτηριστικές παράμετροι των γράφων (cluster coefficient C, characteristic path length L, πηλίκο S) οι συγκρίσεις των πηλίκων C_p/C_p-s και L_p/L_p-s μεταξύ των δύο ομάδων έγιναν με Fisher's test.

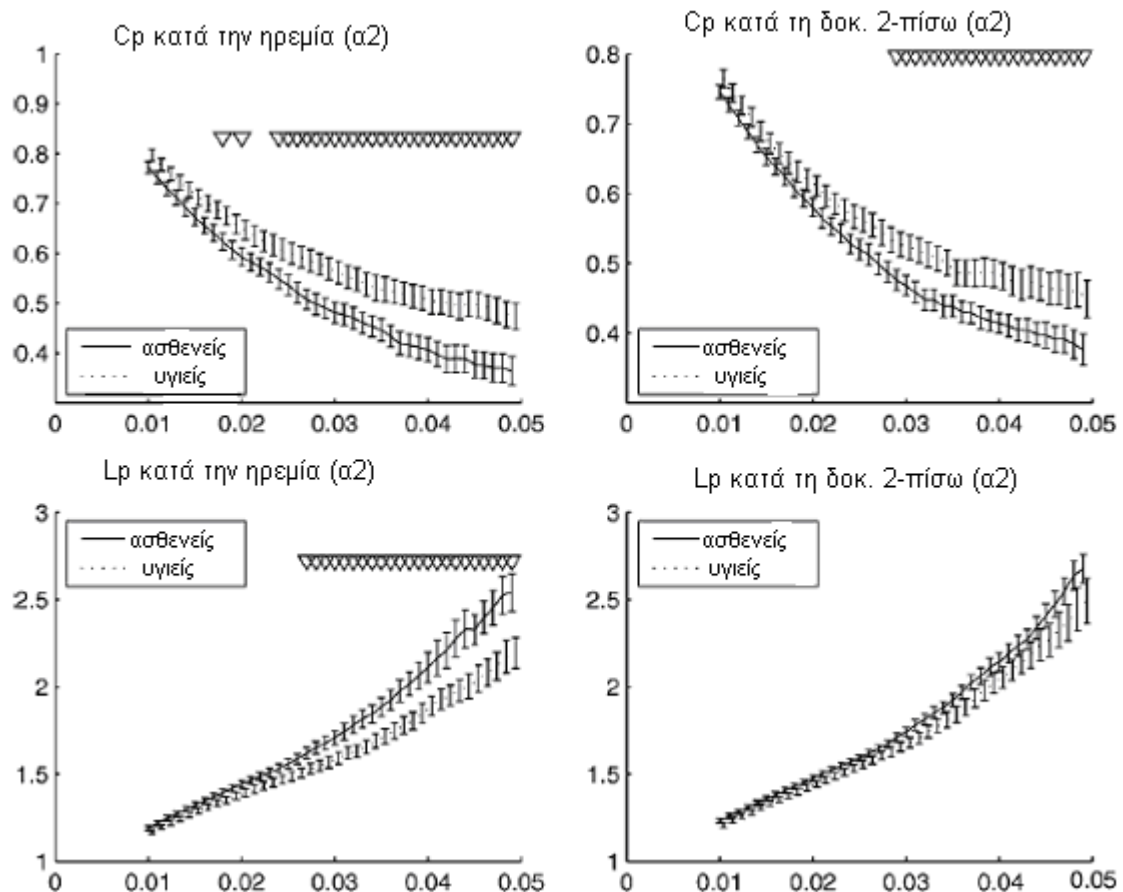
Τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών δοκιμασιών ελέγχθηκαν με Man-Whitney test. Η συσχέτιση μεταξύ των δόσεων των χορηγούμενων αντιψυχωσικών φαρμάκων (εκφρασμένα σε ισοδύναμες δόσεις χλωροπρομαζίνης) και των τιμών της SL καθώς και των παραμέτρων των γράφων διερευνήθηκαν με Pearson's correlation coefficient.

5.3.γ. Αποτελέσματα

Τα μεγέθη που επιλέξαμε για τη σύγκριση των γράφων (μέση τιμή δείκτη συρροής C_p για όλα τα μέλη της ομάδας και μέση τιμή L_p για όλα τα μέλη της ομάδας), έδωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, στις συχνότητες α_1 , α_2 , β_1 και γ_1 , τόσο κατά την ηρεμία, όσο και κατά τη δοκιμασία

ενεργού μνήμης.

Συγκεκριμένα στη συχνότητα $\alpha 2$, η ομάδα των ασθενών παρουσίασε σημαντικά μικρότερα cluster coefficient C_p , τόσο στη δοκιμασία ελέγχου-ηρεμίας, όσο και στη δοκιμασία μνήμης για μια σειρά ουδών T (T από 0.025 έως 0.05 για τη δοκιμασία ελέγχου-ηρεμίας και από 0.03 έως 0.05 για τη δοκιμασία μνήμης 2-πίσω). Το βραχύτατο μήκος μονοπατιού L_p στην $\alpha 2$ συχνότητα και μόνο κατά τη δοκιμασία ελέγχου-ηρεμίας, ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των πασχόντων για μια σειρά ουδών (T) από 0.025 έως 0.05. Το εύρημα δεν υπήρχε κατά τη δοκιμασία μνήμης. Δεν αποκαλύφθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δόσεων των χορηγούμενων φαρμάκων στους ασθενείς και των τιμών της SL στην συχνότητα $\alpha 2$ και σε καμία από τις δύο δοκιμασίες.



Εικ.3 Μέσες τιμές Cluster coefficient (C_p) και characteristic path length (L_p) στη συχνότητα $\alpha 2$, κατά την ηρεμία και κατά τη δοκιμασία 2-πίσω, για διαφορετικές τιμές του ουδού T (0.01 – 0.05). Οι κάθετοι (bars) αντιπροσωπεύουν το standard error of mean, ενώ τα τριγωνάκια

αποκαλύπτουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές (t- test, $p < 0.05$) μεταξύ των ομάδων. Για αυξανόμενες τιμές του ουδού μειώνονται οι τιμές του C_p λόγω της απαλειφής περισσότερων ακμών. Αντίθετα για αυξανόμενες τιμές του T μεγαλώνει το L_p αφού ο γράφος γίνεται λιγότερο συνδεδεμένος.

Όπως έδειξε ο έλεγχος με t-test, η μέση τιμή της SL δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Προκειμένου να ελέγξουμε για την επίδραση συστηματικών διαφορών των ομάδων στις μέσες τιμές της SL , επαναλάβουμε τις αναλύσεις, όπως και στην προηγούμενη δημοσίευση, για σταθερό βαθμό κόμβου k (4,5 και 6). Τα μεγέθη C_p και L_p που προέκυψαν από τις καταγραφές, χρησιμοποιήθηκαν για να κατασκευαστούν οι λόγοι C_p / C_{p-S} και L_p / L_{p-S} για διαδοχικές τιμές του $k= 4,5$ και 6. C_{p-S} και L_{p-S} είναι οι τιμές C_p και L_p για το μέσο όρο 50 τυχαίων γράφων αναφοράς με ίδια k . Οι τυχαίοι γράφοι με ίδιο αριθμό κόμβων και κατανομή βαθμού αυτών, πάρθηκαν από πειραματικά προερχόμενους γράφους.

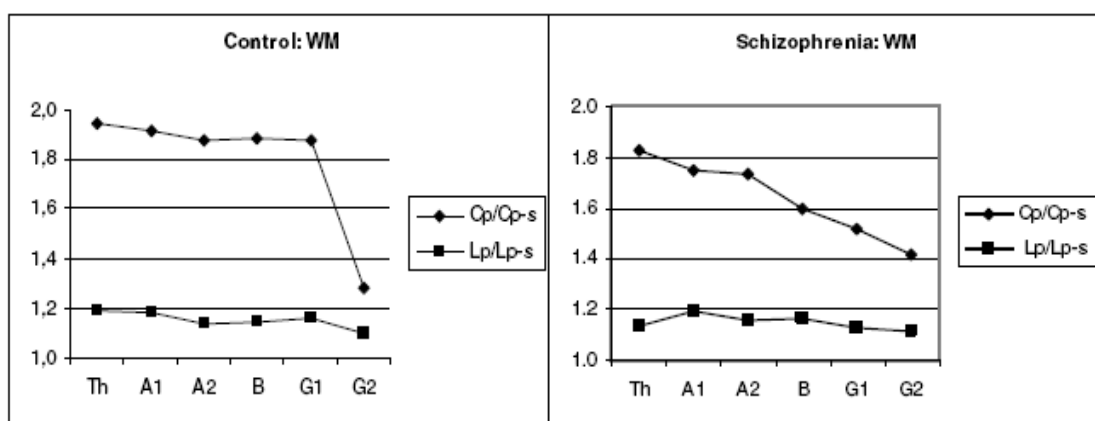
Τα πιο εντυπωσιακά ευρήματα της ανάλυσης αυτής φάνηκαν για $k=5$. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των λόγων C_p / C_{p-S} και L_p / L_{p-S} , ενδεικτική οργάνωσης δικτύων μικρόκοσμου, αποκαλύφθηκε για αυτήν την τιμή του k , μόνο στην ομάδα των υγιών εθελοντών και κατά τη δοκιμασία μνήμης στις συχνότητες $\alpha_1, \alpha_2, \beta$ και γ_1 .

Πίνακας 1. Μέσες τιμές C_p / C_{p-S} και L_p / L_{p-S} , κατά τη δοκιμασία μνήμης, για $k=5$

Συχνότητα	Δ. Μνήμης, υγιείς	Δ. Μνήμης, υγιείς	Δ. Μνήμης, ασθενείς	Δ. Μνήμης, ασθενείς
	C_p / C_{p-S}	L_p / L_{p-S}	C_p / C_{p-S}	L_p / L_{p-S}
θ	1.948	1.188	1.824	1.134
α_1	1.916	1.186	1.749	1.192
α_2	1.877	1.139	1.732	1.160
β	1.882	1.145	1.599	1.164
γ_1	1.881	1.164	1.521	1.132
γ_2	1.281	1.100	1.417	1.118

Πιν.1 Οι τονισμένοι χαρακτήρες εντοπίζουν την ύπαρξη μεγάλης διαφοράς των λόγων C_P/ C_{P-S} και L_P/ L_{P-S} , ενδεικτικής SNW οργάνωσης. Τέτοιες μεγάλες διαφορές κατά τη δοκιμασία μνήμης, εμφανείς στην ομάδα των υγιών και όχι στην ομάδα των ασθενών, αφορούσαν στις συχνότητες α_1 , α_2 , β και γ_1 . Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων των λόγων C_P/ C_{P-S} και L_P/ L_{P-S} ήταν στατιστικά σημαντικές στις συχνότητες α_1 , α_2 , β και γ_1 .

Όπως φαίνεται από την παρακάτω γραφική αναπαράσταση των τιμών του πίνακα, η ομάδα των υγιών παρουσιάζει μικρές τιμές του λόγου L_P/ L_{P-S} (~1) και ταυτόχρονα υψηλές τιμές του λόγου C_P/ C_{P-S} (~2), εύρημα που αποτελεί ένδειξη οργάνωσης δικτύων μικρόκοσμου. Το εύρημα αυτό αφορά τις συχνότητες θ , α_1, α_2 , β και γ_1 και αναφέρεται στη δοκιμασία μνήμης. Η ομάδα των πασχόντων από σχιζοφρένεια παρουσιάζει τέτοια οργάνωση μόνο στη συχνότητα θ . Προκειμένου να καταστήσουμε πιο εμφανείς τις διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αφαιρέσαμε το λόγο L_P/ L_{P-S} από το λόγο C_P/ C_{P-S} , για κάθε ομάδα και κάθε μια από τις συχνότητες. Οι τιμές που προέκυψαν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.



Εικ.4 Οι λόγοι C_P/ C_{P-S} και L_P/ L_{P-S} κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας 2-πίσω, όπως παρουσιάστηκαν στον πίνακα XX. Στις συχνότητες θ , α_1 , α_2 , β και γ_1 η ομάδα ελέγχου δίνει χαμηλές τιμές του λόγου L_P/ L_{P-S} , κοντά στην τιμή 1 και ταυτόχρονα υψηλές τιμές του λόγου

C_P/ C_{P-S} , κοντά στην τιμή 2. Αυτό είναι μια ένδειξη SNW οργάνωσης του δικτύου. Η ομάδα των ασθενών δίνει ανάλογα αποτελέσματα μόνο στη συχνότητα θ .

5.3.δ Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή συγκρίναμε με μεγέθη προερχόμενα από τη θεωρία των γράφων, κατά την ηρεμία και κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας ενεργού μνήμης, μια ομάδα πασχόντων από σχιζοφρένεια με διατηρημένη την απόδοση σε δοκιμασίες ενεργού μνήμης, με μια ομάδα υγιών εθελοντών που είχε σημαντικά περισσότερα έτη εκπαίδευσης και σημαντικά καλύτερες επιδόσεις στη δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε. Σε προηγούμενη μελέτη είχαμε συγκρίνει την ομάδα των ικανότερων εθελοντών που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτό το δείγμα, με μια ομάδα επίσης υγιών εθελοντών εξομοιωμένων με την ομάδα των ασθενών της παρούσας μελέτης, ως προς τα έτη μόρφωσης και την απόδοση στη δοκιμασία ενεργού μνήμης που χρησιμοποιήθηκε. Η ομάδα των λιγότερο ικανών και εκπαιδευμένων μαρτύρων φάνηκε να εκφράζει εντονότερες ενδείξεις οργάνωσης δικτύων μικρόκοσμου κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης από την ομάδα των περισσότερο ικανών μαρτύρων. Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η ομάδα των ασθενών συγκρινόμενη με τους επίλεκτους μάρτυρες παρουσιάζει ασθενέστερη οργάνωση δικτύων μικρόκοσμου, κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης και στις συχνότητες $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma_1$. Συμπερασματικά λοιπόν προκύπτει ότι η ομάδα των ασθενών έχει προφανώς ασθενέστερες ενδείξεις SWN οργάνωσης και από την ομάδα των εξομοιωμένων προς αυτή μαρτύρων.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενδεικτικά μιας μερικής αποδιοργάνωσης του λειτουργικού δικτύου της ενεργού μνήμης της ομάδας των πασχόντων από σχιζοφρένεια, η οποία υποβόσκει παρά την ικανοποιητική απόδοση των ασθενών στη δοκιμασία ενεργού μνήμης, παρά δηλαδή το φαινόμενο μιας ικανοποιητικής απόδοσης στη συγκεκριμένη δοκιμασία. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με την υπόθεση της μερικής λειτουργικής αποσύνδεσης (partial functional disconnection) των δικτύων των νευρώνων στη σχιζοφρένεια. Ο όρος λειτουργική συνδετικότητα (functional connectivity) εκφράζει τη συγχρονική δραστηριότητα νευρωνικών ομάδων που απαιτείται για την αντίληψη και τις άλλες ανώτερες λειτουργίες (Lee et al., 2003; Strelets et al., 2002; Symond et al., 2005). Τα ευρήματά μας είναι ενδεικτικά διαταραχής στην οργάνωση των νευρωνικών αυτών ομάδων, στις μεσαίες

και υψηλότερες συχνότητες, σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων που παρουσιάστηκαν και αφορούσαν στις παραμέτρους Cr και Lp των γράφων, καθώς και η εξασθένηση των ιδιοτήτων SWN δικτύων στην ομάδα των ασθενών και ειδικά στη δοκιμασία ενεργού μνήμης, είναι ενδεικτικές αυτής της αποδιοργάνωσης.

Τα παραπάνω ευρήματα που αφορούν την ομάδα των ασθενών θα μπορούσαν να αποδοθούν στην λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Εντούτοις τόσο τα τυπικά νευροληπτικά σκευάσματα, όσο και τα νεότερα άτυπα, έχει φανεί ότι δρουν στην κατεύθυνση της «επιδιόρθωσης» της functional connectivity (Cerdán et al., 2005). Βελτίωση στην απόδοση των ασθενών σε νεύρο-ψυχολογικές δοκιμασίες έχει αναφερθεί σχετιζόμενη με τη λήψη αντιψυχωσικής αγωγής (Breakspear et al., 2003; Cerdán et al., 2005; Schloesser et al., 2005).

Η έλλειψη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των δόσεων των χορηγούμενων σκευασμάτων (εκφρασμένων σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης) και των τιμών της SL, του Cr και του Lp συνηγορεί εναντίον μιας άμεσης επίδρασης των φαρμάκων που λάμβανε η ομάδα των ασθενών στις διαφορές που προέκυψαν μεταξύ των ομάδων.

Η χρήση των ΗΕΓ καταγραφών από την επιφάνεια του κρανίου έχει αρκετά μειονεκτήματα συμπεριλαμβανομένης της μικρής διακριτικής ικανότητας της μεθόδου στο χώρο και του προβλήματος της επίδρασης του ηλεκτροδίου αναφοράς. Επιπλέον περιοχές του εγκεφάλου που δεδομένα συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του συστήματος της ενεργού μνήμης (όπως ο ιππόκαμπος) δεν είναι προσιτά στη συγκεκριμένη μέθοδο καταγραφών. Κάποιες πληροφορίες για τις περιοχές αυτές λαμβάνονται έμμεσα, από άλλες περιοχές που επηρεάζονται λειτουργικά. Στις μελέτες που παρουσιάστηκαν μας ενδιαφέρει κυρίως η σύγκριση μεταξύ των ομάδων, με όλες τις συνθήκες που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα σταθερές για όλες τις ομάδες. Με τον τρόπο αυτό περιορίζονται σημαντικά οι παράγοντες αναξιοπιστίας που υπεισέρχονται σε ανάλογες μελέτες.

5.4. Χαρακτηρισμός γράφων της ομάδας των ασθενών και σύγκριση με την ομάδα επίλεκτων μαρτύρων. Σύγκριση χαρακτηριστικών παραμέτρων των γράφων. Χρήση αποκλειστικά γραμμικού μεγέθους.

5.4.α. Στόχος

Στην τελευταία αυτή δημοσίευση επιδιώξαμε να επαναλάβουμε την προηγούμενη σύγκριση μεταξύ ασθενών και επίλεκτων μαρτύρων, χρησιμοποιώντας όμως για την κατασκευή των γράφων ένα αποκλειστικά γραμμικό μέγεθος, τη συνάφεια (coherence).

5.4.β. Μέθοδος

Η μεθοδολογία που ακολουθήσαμε σε αυτή τη δημοσίευση, διαφέρει από αυτή των προηγούμενων κεφαλαίων κατά το ότι για την κατασκευή των γράφων χρησιμοποιήθηκε το αποκλειστικά γραμμικό μέγεθος της coherence, που προέρχεται από τις αναλύσεις με βάση τη φασματική δομή του σήματος. Βασική προϋπόθεση των μεθόδων αυτών είναι η χρονική στασιμότητα των βασικών χαρακτηριστικών του αναλυόμενου σήματος.

Αρχικά το ψηφιοποιημένο σήμα μετασχηματίστηκε κατά Fourier χρησιμοποιώντας τον ταχύ μετασχηματισμό Fourier και υπολογίστηκε το φάσμα ισχύος για κάθε ένα από τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη. Στη συνέχεια υπολογίσαμε τις μέσες τιμές της coherence για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων, οι οποίες τροφοδότησαν ένα πίνακα 30 x 30 (ηλεκτρόδια) για κάθε μια από τις ΗΕΓ συχνότητες. Από τους πίνακες αυτούς προέκυψαν οι πίνακες γειννίας (adjacency matrices) με τη χρήση ενός ουδού T , έτσι ώστε τιμές της coherence μεγαλύτερες του ουδού να δίνουν γένεση στις ακμές του εκάστοτε γράφου. Όπως και στις προηγούμενες αναλύσεις, επιλέξαμε κάθε φορά τον ουδό T τέτοιοι ώστε να οδηγεί σε προκαθορισμένο και σταθερό για όλες τις ομάδες βαθμό k , επιδιώκοντας οι διαφορές που παραμένουν στα χαρακτηριστικά των γράφων να σχετίζονται μόνο με διαφορές στην οργάνωση τους και να μην επηρεάζονται από τη διαφορά των ομάδων στις μέσες τιμές της coherence. Επιλέχθηκε η τιμή του $K=5$, που χρησιμοποιήθηκε και στις προηγούμενες αναλύσεις με τη μέθοδο αυτή και υπολογίστηκε η τιμή του ουδού T που αντιστοιχούσε σε γράφους με μέσο βαθμό 5. Στους γράφους που προέκυψαν υπολογίσαμε τα μεγέθη C (clustering coefficient)

και L (characteristic path length) από τα οποία εξαρτάται ο βαθμός της SWN οργάνωσης.

Στη δημοσίευση αυτή ως δοκιμασία ελέγχου χρησιμοποιήσαμε τη δοκιμασία επιλογής προαποφασισμένου στόχου όπως στις αναλύσεις του Κεφ. 5.1 Η επιλογή αυτής της δοκιμασίας ως δοκιμασία ελέγχου, έναντι της δοκιμασίας σε ηρεμία που χρησιμοποιήσαμε στις προηγούμενες δημοσιεύσεις έγινε προκειμένου να διευκολυνθεί η σύγκριση των αποτελεσμάτων με αυτά του Κεφ. 5.1, όπου επίσης είχε χρησιμοποιηθεί το μέγεθος της συνάφειας για την κατασκευή των γράφων.

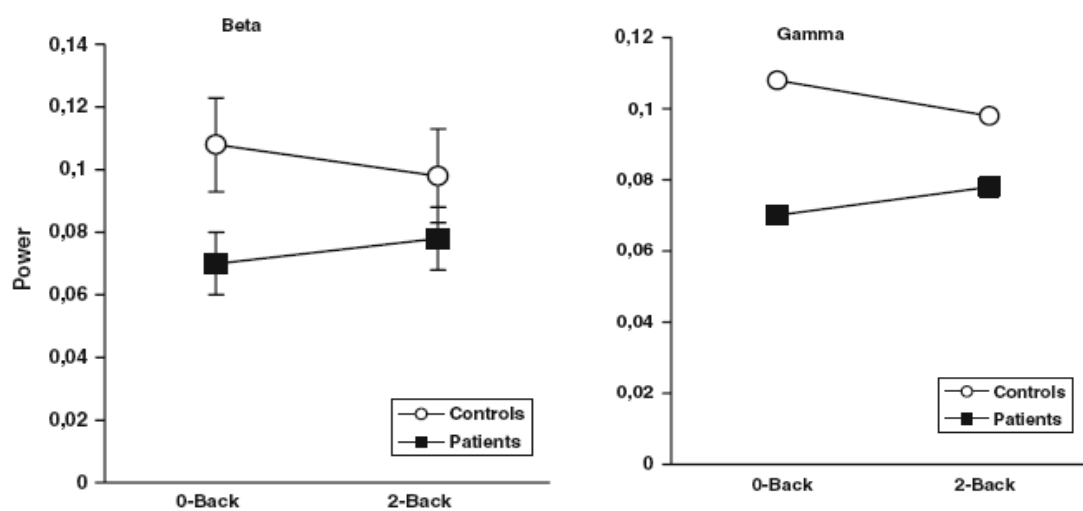
Για τη στατιστική ανάλυση, το φάσμα ισχύος (power spectrum, PS) υπολογίστηκε βάση του μέσου όρου για όλα τα ηλεκτρόδια, για κάθε λοβό (μετωπιαίο, κροταφικό, κεντρικό, βρεγματικό και ινιακό). Πραγματοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης (repeated measures ANOVA) με παράγοντες διακύμανσης εντός της κάθε ομάδας (within subject factors) το λοβό, το ημισφαίριο, και την συνθήκη (ηρεμίας, ενεργού μνήμης) και ως παράγοντες διακύμανσης μεταξύ των ομάδων (between subject factor) την ομάδα (ασθενείς, εθελοντές). Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 16, ξεχωριστά για κάθε ΗΕΓ συχνότητα.

Ξεχωριστά, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις διακύμανσης, (ANOVAs) με τη συνθήκη ως μεταβλητή repeated measures και την ομάδα ως between subject factor, για κάθε μία από τις χαρακτηριστικές παραμέτρους των γράφων (cluster coefficient C, characteristic path length L). Για τον έλεγχο της αυξημένης πιθανότητας στατιστικού σφάλματος τύπου I χρησιμοποιήθηκε μία σειρά από ιεραρχικά σχεδιασμένες αναλύσεις διακύμανσης, αποφεύγοντας έτσι την πραγματοποίηση μεγάλου αριθμού κατά ζεύγη συγκρίσεων. Στην αντίθετη περίπτωση θα καταφεύγαμε σε αναίτια μείωση της στατιστικής ισχύος της διαδικασίας πραγματοποιώντας υπερβολική διόρθωση του κριτηρίου σημαντικότητας

5.4.γ. Αποτελέσματα φάσματος ισχύος (PS, power spectrum)

Η ομάδα των ασθενών επέδειξε κατά μέσο όρο χαμηλότερες τιμές φάσματος ισχύος (lower global power) από την ομάδα των μαρτύρων, στις συχνότητες β και γ1, κυρίως στην δοκιμασία ελέγχου.

Γράφημα Condition x Group interactions

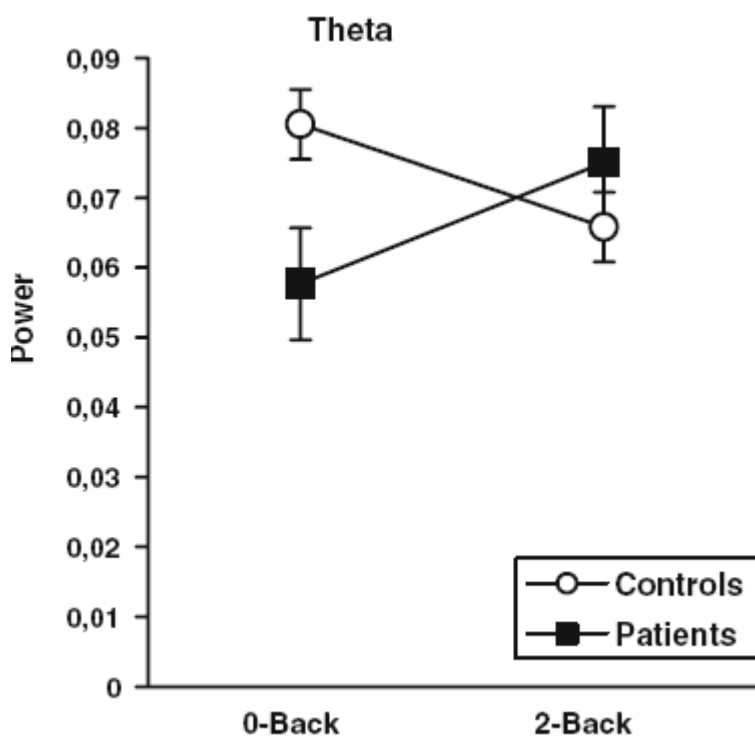


Εικ. 5. Μέσες τιμές φάσματος ισχύος (PS) για όλα τα ηλεκτρόδια, στις συχνότητες β (αριστερό γράφημα) και γ (δεξί γράφημα) που απεικονίζει τα σημαντικά Condition x Group interactions. Οι κατακόρυφες γραμμές αναπαριστούν standard error values.

Στις συχνότητες β και γ1 βρέθηκε σημαντικό Group x Condition interaction ($F[1,38] = 4.64, P < 0.038$ και $F[1,38] = 4.60, P < 0.038$, αντίστοιχα) προερχόμενο από main effect of group στη συνθήκη ελέγχου ($F[1, 38] = 7.15, P < 0.01$ και $F[1, 38] = 7.94, P < 0.008$) αντίστοιχα. Ακολούθησαν repeated measures ANOVAs, για κάθε ομάδα χωριστά, οι οποίες έδειξαν σημαντικές condition x lobe συσχετίσεις, μόνο για την ομάδα των ασθενών (βήτα συχνότητα $F[4,76] = 3.38, P < 0.01$ και γ1: $F[4,76] = 4.17, P < 0.004$). Η ανάλυση των simple main effects έδειξε ότι η ομάδα των ασθενών παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερες τιμές φάσματος ισχύος από τους μάρτυρες, αμφίπλευρα στις μετωπιαίες περιοχές, στη συχνότητα β, [$F(1, 19) = 5.22, P < 0.034$] και αμφίπλευρα στις κροταφικές περιοχές στη συχνότητα γ1, [$F(1, 19)$

=7.60, $P < 0.013$]. Συμπερασματικά η ομάδα των ασθενών παρουσίασε σημαντικά μειωμένες τιμές PS στην κατάσταση ελέγχου, σε σχέση με μάρτυρες, αμφίπλευρα μετωπιαία στη συχνότητα β και αμφίπλευρα κροταφικά στη συχνότητα $\gamma 1$. Σημαντικό Group x lobe interaction ($F(4, 152) = 2.87$, $P < 0.025$) στη θ συχνότητα, ανέδειξε χαμηλότερες τιμές φάσματος ισχύος για την ομάδα των ασθενών, αμφίπλευρα μετωπιαία. Επιπλέον ANOVAs που έγιναν για κάθε λοβό χωριστά έδειξαν condition x group simple interaction effect στις μετωπιαίες περιοχές, με τους ασθενείς να αυξάνουν τις τιμές του PS, από την δοκιμασία ελέγχου στη δοκιμασία μνήμης, στη θ συχνότητα και τους μάρτυρες να τις μειώνουν ($F(1, 38) = 4.74$, $P < 0.036$).

Γράφημα Condition x Group interactions (mean PS for bilateral frontal sites)



Εικ. 6. Μέσες τιμές φάσματος ισχύος (PS) στη συχνότητα θ , που προέρχεται από τα μετωπιαία ηλεκτρόδια αμφίπλευρα. Απεικονίζονται τα σημαντικά Condition x Group interactions. Οι κατακόρυφες γραμμές αναπαριστούν standard error values.

Όπως φαίνεται από το γράφημα, η ομάδα των ασθενών παρουσιάζει μια σημαντική αύξηση στην ισχύ της συχνότητας θ , από την κατάσταση ελέγχου στην κατάσταση μνήμης [$F(1, 19) = 4.36, P < 0.05$], ενώ η ομάδα των μαρτύρων δείχνει αντίστροφη τάση που δεν φτάνει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας.

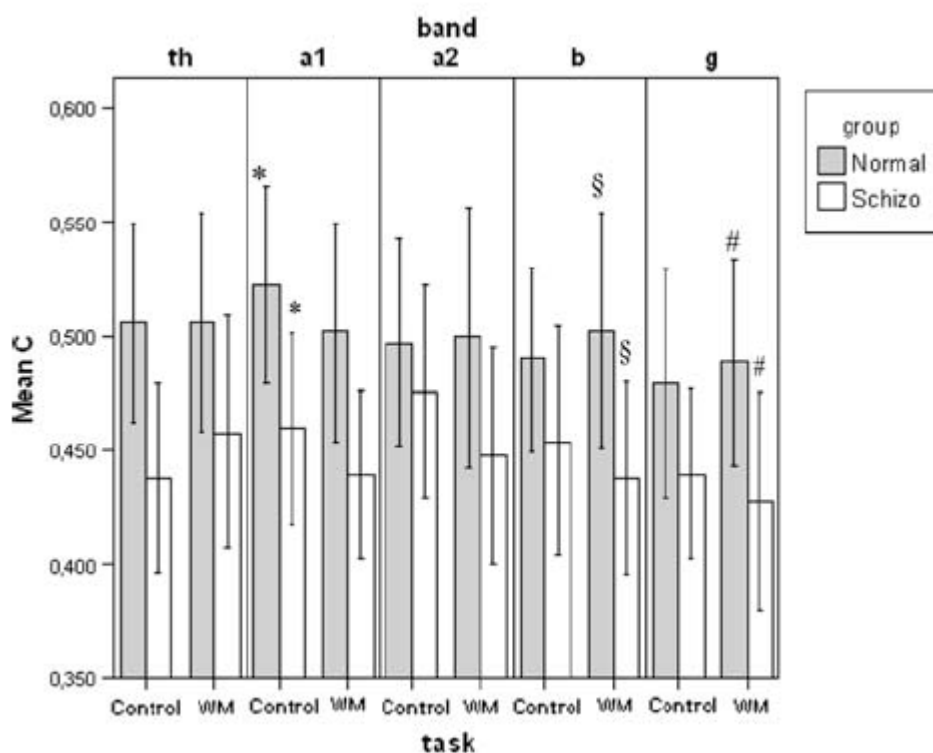
5.4.δ. Αποτελέσματα σύγκρισης παραμέτρων των γράφων.

1. Παράμετρος C (clustering coefficient)

Στη συχνότητα α_1 , στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (significant main effect of group) προέκυψε για την παράμετρο C (clustering coefficient) ($F[1,38] = 5.34, P < 0.027$).

Στη συχνότητα β παρατηρήθηκε σημαντικό group x condition interaction, για την παράμετρο C ($F[1,38] = 6.49, P < 0.015$), με την ομάδα των μαρτύρων να είναι αυτή που βελτιστοποιεί την οργάνωση του γράφου κατά τη δοκιμασία μνήμης σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου. Διαφορές μεταξύ των ομάδων (simple main effects of group) ήταν στατιστικά σημαντικές κατά τη δοκιμασία μνήμης ($F[1,38] = 7.29, P < 0.01$).

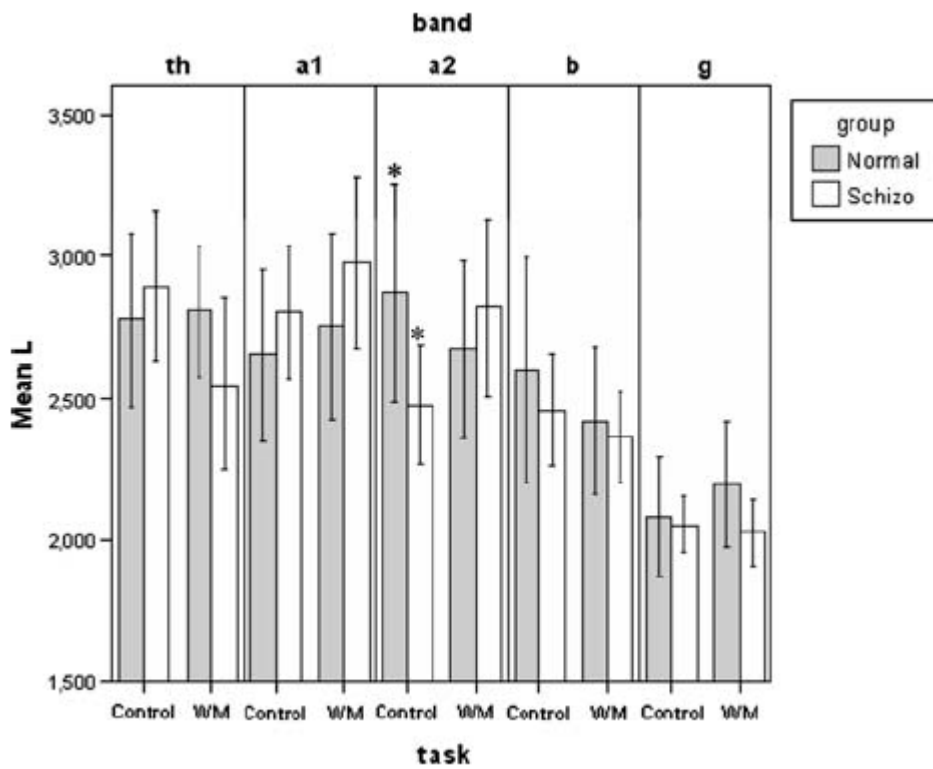
Στη συχνότητα γ , παρατηρήθηκε για την παράμετρο C, σημαντικό (group x condition interaction $F[1,38] = 6.49, P < 0.015$), με το ίδιο μοτίβο όπως και προηγουμένως, δηλαδή τους μάρτυρες, αντίθετα από τους πάσχοντες, να μειώνουν το C από τη δοκιμασία ελέγχου στη δοκιμασία μνήμης. Πάλι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων (simple main effects of group) ήταν στατιστικά σημαντικές κατά τη δοκιμασία μνήμης ($F[1,38] = 9.29, P < 0.004$).



Εικ. 7. Μέσες τιμές (\pm διάστημα εμπιστοσύνης) της παραμέτρου C (clustering coefficient), σε πάσχοντες και μάρτυρες, κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ελέγχου (control) και δοκιμασίας 2-πίσω (WM). Τα σύμβολα υποδεικνύουν τους μέσους όρους που διέφεραν σημαντικά.

2. Παράμετρος L (μέσο μήκος βραχύτατου μονοπατιού – mean shortest path length)

Σημαντικές διαφορές για την παράμετρο L (μέσο μήκος βραχύτατου μονοπατιού) αποκαλύφθηκαν για τη συχνότητα a2, (group x condition interaction $F[1,38] = 6.10$, $P < 0.018$). Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι οι πάσχοντες αυξάνουν το L από τη δοκιμασία ελέγχου στη δοκιμασία μνήμης ενώ οι μάρτυρες μειώνουν το L, επιδεικνύοντας για την ομάδα των μαρτύρων βελτιστοποίηση της οργάνωσης του αντίστοιχου γράφου κατά τη δοκιμασία μνήμης, αντίθετα από την ομάδα των ασθενών. Διαφορές μεταξύ των ομάδων (simple main effects of group) ήταν στατιστικά σημαντικές μόνο κατά τη δοκιμασία ελέγχου. ($F[1,38] = 5.84$, $P < 0.02$).



Εικ.8. Μέσες τιμές (\pm διάστημα εμπιστοσύνης) της παραμέτρου L (μέσο μήκος βραχύτατου μονοπατιού – mean shortest path length), σε πάσχοντες και μάρτυρες, κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ελέγχου (control) και δοκιμασίας 2-πίσω (WM). Τα σύμβολα υποδεικνύουν τους μέσους όρους που διέφεραν σημαντικά.

5.4.ε. ΠΙΝΑΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Ψυχομετρικές Δοκιμασίες.

Πίνακας 2. Σύγκριση εξομοιωμένων και επίλεκτων μαρτύρων.

	Εξομοιωμένοι μάρτυρες	Επίλεκτοι μάρτυρες	Kolmogorov- Smirnov Z and significance level	Mann- Whitney p
Digit span F	5.85 (1.22)	6.65 (1.22) *	1.423 0.035	0.02
Digit span B	4.55 (1.31)	5.9 (1.37) *	1.423 0.035	0.003
Digit symbol	51.65 (14.25)	62.95 (9.08) *	1.423 0.035	0.005
Stroop WCT	41.45 (8.21)	53.4 (11.39) *	1.739 0.005	0.001
Stroop Interference	-1.57 (5.75)	6.95 (8.58) *	1.739 0.005	0.001
Verbal IQ	110.6 (11.07)	129.85 (8.12)*	2.372 0.000	0.000

Ψυχομετρικές Δοκιμασίες

Πίνακας 3. Σύγκριση εξομοιωμένων μαρτύρων και ασθενών.

	Ομάδα ασθενών	Εξομοιωμένοι μάρτυρες	Kolmogorov-Smirnov Z and significance level	Mann-Whitney p	t-test p
Digit span F	5.25 (0.63)	5.85 (1.22)	0.79 0.56	0.087	0.06
Digit span B	3.85 (1.30)	4.55 (1.31)	0.94 0.32	0.059	0.1
Digit symbol	40.75 (10.50)	51.65 (14.25)*	1.42 0.035	0.013	
Stroop WCT	33.73 (9.01)	41.45 (8.21)*	1.17 0.12	0.014	0.008
Stroop Interference	-2.10 (7.91)	-1.57 (5.75)	0.56 0.91	0.715	0.8
Verbal IQ	99.65 (10.79)	110.6 (11.07)*	1.42 0.035	0.004	

Ψυχομετρικές Δοκιμασίες

Πίνακας 4. Σύγκριση ασθενών και επίλεκτων μαρτύρων.

	Ομάδα ασθενών	Επίλεκτοι μάρτυρες	Kolmogorov-Smirnov Z and significance level	Mann-Whitney p
Digit span F	5.25 (0.63)	6.65 (1.22) *	-3.77 0.00	0.00
Digit span B	3.85 (1.30)	5.9 (1.37) *	-3.96 0.00	0.00
Digit symbol	40.75 (10.50)	62.95 (9.08) *	-4.76 0.00	0.00
Stroop WCT	33.73 (9.01)	53.4 (11.39) *	-4.48 0.00	0.00
Stroop Interference	-2.10 (7.91)	6.95 (8.58) *	-2.89 0.00	0.004
Verbal IQ	99.65 (10.79)	129.85 (8.12) *	-5.35 0.00	0.00

Δοκιμασία ν-πίσω

Πίνακας 5. Σύγκριση εξομοιωμένων και επίλεκτων μαρτύρων.

	Εξομοιωμένοι μάρτυρες	Επίλεκτοι μάρτυρες	Kolmogorov- Smirnov Z and significance	Mann- Whitney ρ	t-test p
Δ. Ελέγχου ποσοστό λαθών	1.66 (2.60)	1.94 (2.7)	0.15 1.0	0.739	0.744
1-πίσω ποσοστό λαθών	0.00 (0.0)	0.00 (0.0)	0.00 1.0	1	1
2-πίσω ποσοστό λαθών	4.37 (5.00)	0.00 (0.0) *	1.58 0.013	0.000	
3-πίσω ποσοστό λαθών	13.7 (6.25)	3.66 (4.03)*	2.07 0.00	0.000	
n3-πίσω ποσοστό λαθών		12.98 (9.55)			
Δ. Ελέγχου Χρόνος αντίδρασης	835.03 (283.76)	695.80 (118.76)	1.26 0.082	0.117	0.05
1-πίσω Χρόνος αντίδρασης	811.15 (191.94)	694.04 (121.11) *	1.58 0.013	0.013	

2-πίσω Χρόνος αντίδρασης	1405.99 (610.11)	1043.20 (244.6)*	1.26 0.082	0.016	0.018
3-πίσω Χρόνος αντίδρασης	1885.21 (858.59)	1211.47 (402.05) *	1.60 0.011	0.001	
n3-πίσω Χρόνος αντίδρασης		1396.89 (388.85)			

Δοκιμασία ν-πίσω

Πίνακας 6. Σύγκριση εξομοιωμένων μαρτύρων και ασθενών.

	Ομάδα ασθενών	Εξομοιωμένοι μάρτυρες	Kolmogorov-Smirnov Z and significance level	Mann-Whitney p	t-test p
Δ. Ελέγχου ποσοστό λαθών	1.66 (3.17)	1.66 (2.60)	0.158 1.0	0.807	1
1-πίσω ποσοστό λαθών	2.05 (2.87)	0.00 (0.0)*	1.10 0.17	0.004	0.003
2-πίσω ποσοστό λαθών	7.23 (6.67)	4.37 (5.00)	0.57 0.89	0.180	0.137
3-πίσω ποσοστό λαθών	13.33 (7.02)	13.7 (6.25)	0.11 1.0	0.939	0.887
n3-πίσω ποσοστό λαθών					
Δ. Ελέγχου Χρόνος αντίδρασης	921.75 (264.06)	835.03 (283.76)	0.94 0.32	0.213	0.323
1-πίσω Χρόνος αντίδρασης	1004.45 (371.49)	811.15 (191.94)	1.26 0.08	0.152	0.046

2-πίσω Χρόνος αντίδρασης	1434.99 (697.69)	1405.99 (610.11)	0.54	0.93	0.822	0.891
3-πίσω Χρόνος αντίδρασης	2390.62 (1349.37)	1885.21 (858.59)	0.84	0.47	0.502	0.235
n3-πίσω Χρόνος αντίδρασης						

Δοκιμασία ν-πίσω

Πίνακας 7. Σύγκριση ασθενών και επίλεκτων μαρτύρων.

	Ομάδα ασθενών	Επίλεκτοι μάρτυρες	Kolmogorov- Smirnov Z and significance level	Mann- Whitney ρ	t-test p
Δ. Ελέγχου ποσοστό λαθών	1.66 (3.17)	1.94 (2.7)	0.31 1.0	0.576	0.768
1-πίσω ποσοστό λαθών	2.05 (2.87)	0.00 (0.0)*	1.10 0.17	0.004	0.003
2-πίσω ποσοστό λαθών	7.23 (6.67)	0.00 (0.0) *	2.1 0.00	0.00	

3-πίσω ποσοστό λαθών	13.33 (7.02)	3.66 (4.03) *	1.67 0.00	0.001	
n3-πίσω ποσοστό λαθών		12.98 (9.55)			
Δ. Ελέγχου Χρόνος αντίδρασης	921.75 (264.06)	695.80 (118.76) *	1.42 0.035	0.007	
1-πίσω Χρόνος αντίδρασης	1004.45 (371.49)	694.04 (121.11) *	1.58 0.013	0.005	
2-πίσω Χρόνος αντίδρασης	1434.99 (697.69)	1043.20 (244.6)*	1.17 0.12	0.064	0.001
3-πίσω Χρόνος αντίδρασης	2390.62 (1349.37)	1211.47 (402.05) *	1.42 0.035	0.016	
n3-πίσω Χρόνος αντίδρασης		1396.89 (388.85)			

Πίνακας 8. Σύνολο καταγραφών της μελέτης

Ομάδες	Σχιζοφρενείς	Εξομοιωμένοι μάρτυρες	Επίλεκτοι μάρτυρες
Δοκ. Ελέγχου 1 (ηρεμίας) R1	20	20	20
Δοκ. Ελέγχου 2 (ενεργοποίησης) R2	20	20	20
Δοκ. 1-πίσω 1-back	20	20	20
Δοκ. 2-πίσω 2-back	20	20	20
Δοκ. 3-πίσω 3-back	10	18	20
Δοκ. n3-πίσω n3-back	-	-	19**

Πίνακας 8.

Κριτήριο ικανής απόδοσης για 1,2 και 3-πίσω: ανίχνευση τουλάχιστον 4 από τους 6 στόχους με συνολικό αριθμό λαθών μικρότερο από 4 στα 18 ερεθίσματα.

Κριτήριο ικανής απόδοσης για n3-πίσω: ανίχνευση τουλάχιστον 4 από τους 6 στόχους με συνολικό αριθμό λαθών έως 5 στα 18 ερεθίσματα.

* Γκρι επισήμανση της κατεύθυνσης των συγκρίσεων στην οποία κινήθηκαν οι έως τώρα δημοσιεύσεις που αφορούν στην παρούσα διατριβή

** Ένας επίλεκτος μάρτυρας με απόδοση 3 από τους 6 στόχους. Αποκλείστηκε από το δείγμα n3-πίσω.

Πίνακας 9. Καταγραφές δημοσιεύσεων

Δοκιμασία 2-πίσω

	ασθενείς	Εξομοιωμένοι μάρτυρες	Επίλεκτοι μάρτυρες
Αριθμός ατόμων	20	20	20
Ποσοστό λαθών	7.23 (6.67)	4.37 (5.00)	0.00 (0.0) *
Χρόνος απάντ.	1434.99 (697.69)	1405.99 (610.11)	1043.20 (244.6)*

Δοκιμασία ελέγχου (ενεργοποίησης)

	ασθενείς	Εξομοιωμένοι μάρτυρες	Επίλεκτοι μάρτυρες
Αριθμός ατόμων	20	20	20
Ποσοστό λαθών	1.66 (3.17)	1.66 (2.60)	1.94 (2.7)
Χρόνος απάντ.	921.75 (264.06)*	835.03 (283.76)	695.80 (118.76)*

5.4.σΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A.C. Neubauer, A. Fink, D.G. Schrausser. (2002). Intelligence and neural efficiency: the influence of task content and sex on the brain–IQ relationship, *Intelligence* 30 515–536.
2. A.C. Neubauer, H.H. Freudenthaler, G. Pfurtscheller.(1995) Intelligence and spatio-temporal patterns of event-related desynchronization, *Intelligence* 20 249–267.
3. Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S, Fatjó-Vilas M, Guitart M, Miret S, Valero S, Fañanás L. (2007). Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Res. Sep;95(1-3):70-5*. Epub 2007 Jul 12.
4. Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, Bertolino A, Bone AD, Verchinski B, Weinberger DR. (2003). Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry. Apr;160(4):709-19*.
5. Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull. 26(2):379-93*.
6. Cohen JD, Braver TS, O'Reilly RC. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.Oct 29;351(1346):1515-27*. Review.
7. Cohen, J., Forman, S., Braver, T., Casey, B., Servan-Schreiber, D., Noll, D. (1994). Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with fMRI. *Human Brain Mapping* 1, pp. 293-304
8. Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia. 43(6):930-42*.
9. Delawalla Z, Csernansky JG, Barch DM (2008) Prefrontal cortex function in nonpsychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 63:490–497
10. Honey GD, Bullmore ET, Sharma T. (2002). De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res. Jan 1;53(1-2):45-56*.

11. Jausovec N, Jausovec K. (2000). Differences in event-related and induced brain oscillations in the theta and alpha frequency bands related to human intelligence. *Neurosci Lett.* Nov 3;293(3):191-4.
12. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet.* Nov 19;344(8934):1398-402.
13. Karlsgodt KH, Glahn DC, van Erp TG, Therman S, Huttunen M, Manninen M, Kaprio J, Cohen MS, Lönqvist J, Cannon TD. (2007). The relationship between performance and fMRI signal during working memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects. *Schizophr Res.* Jan;89(1-3):191-7. Epub 2006 Oct 5.
14. Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT, Faraone SV. (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophr Bull* 20:103–119
15. Liddle PF, Morris DL. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry.* Mar;158:340-5.
16. Neuropsychopharmacology-The fifth generation of progress. Edited by K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, C. Nemeroff. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, 2002.
17. Nyberg L, Forkstam C, Petersson KM, Cabeza R, Ingvar M. (2002). Brain imaging of human memory systems: between-systems similarities and within-system differences. *Brain Res Cogn Brain Res.* Apr;13(2):281-92.
18. Nystrom LE, Braver TS, Sabb FW, Delgado MR, Noll DC, Cohen JD. (2000). Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage.* May;11(5 Pt 1):424-46.
19. Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS. (1995). Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* Oct;52(10):821-8.
20. Park S, Püschel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D. (1999). Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biol Psychiatry.* Aug 1;46(3):392-400.
21. R.J. Haier, R.E. Jung, R.A. Yeo, K. Head, M.T. Alkire. (2004). Structural brain variation and general intelligence, *Neuroimage* 23 (1) 425–433.
22. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Mark

M, Caspi A, Schmeidler J, Mordechai M, Kaplan Z, Davidson M. (2002). A population based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159:2027–2035

23. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. (1991) D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*. Feb 22;251(4996):947-50.
 24. Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, Arbach D, Gruber K, Dvorsky DN, Roth B, Isler E, Zimmer A, Umbricht D. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull* 33:761–771
 25. W. Klimesch, H. Schimke, G. Pfurtscheller.(1993). Alpha frequency, cognitive load and memory performance, *Brain Topogr.* 5 (3) 241–251.
- Δημοσιεύσεις
26. A.C. Neubauer, A. Fink. (2003). Fluid intelligence and neural efficiency: effects of task complexity and sex, *Pers. Individ. Differences* 35 811–827.
 27. A.C. Neubauer, R.H. Grabner, A. Fink, C. Neuper. (2005). Intelligence and neural efficiency: further evidence of the influence of task content and sex on the brain-IQ relationship, *Cogn. Brain Res.* 25 217–225.
 28. A.C. Neubauer, R.H. Grabner, H.H. Freudenthaler, J.F. Beckmann, J. Guthke. (2004). Intelligence and individual differences in becoming neurally efficient, *Acta Psychologica* 116 55–74.
 29. B. Rypma, J.S. Berger, M. D’Esposito. (2002). The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J. Cogn. Neurosci.* 14 721–731.
 30. Breakspear, M., Terry, J.R., Friston, K.J., Harris, A.W.F., Williams, L.M., Brown, K., Brennan, J., Gordon, E. (2003). A disturbance of nonlinear interdependence in scalp EEG of subjects with first episode schizophrenia. *NeuroImage* 20, 466–478.
 31. Bressler SL. (1995). Large-scale cortical networks and cognition. *Brain Res Brain Res Rev.* Mar;20(3):288-304. Review
 32. C. Lamm, H. Bauer, O. Vitouch, R. Gstaettner. (1999). Differences in the ability to process a visuo-spatial task are reflected in event-related slow cortical potentials of human subjects. *Neurosci. Lett.* 269 137–140.

33. C.J. Stam, B.F. Jones, G. Nolte, M. Breakspear, Ph. Scheltens. (2007). Smallworld networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*. Jan;17(1):92-9.
34. C.J. Stam, B.W. Dijk. (2002). Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets, *Physica D* 19 562–574.
35. Cerdán, L.F., Guevara, M.A., Sanz, A., Amezcua, C., Ramos-Loyo, J. (2005). Brain electrical activity changes in treatment refractory schizophrenics after olanzapine treatment. *Int. J. Psychophysiol.* 56, 237–247.
36. Friston, K.J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* 2, 56-78.
37. Friston, K.J. (1997). Imaging cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences* 1, 21-27.
38. Kandel Schwartz Jessell (2000). *Principles of Neural Science*. Fourth Edition.
39. Lee, K.H., Williams, L.M., Breakspear, M., Gordon, E.(2003). Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 41, 57–78.
40. M. Doppelmayr, W. Klimesch, P. Sauseng, K. Hoedlmoser, W. Stadler, S. Hanslmayr.(2005). Intelligence related differences in EEG-bandpower, *Neurosci.Lett.* 381 309–313.
41. O. Sporns, J.D. Zwi, The small world of the cerebral cortex. (2004). *Neuroinformatics* 2 145–162.
42. R.H. Graber, A. Fink, A. Stipacek, C. Neuper, A.C. Neubauer. (2004). Intelligence and working memory systems: evidence of neural efficiency in alpha band ERD. *Cogn. Brain Res.* 20 212–225.
43. R.J. Haier, B.V. Sieger, C. Tang, L. Abel, M.S. Buchsbaum. (1992). Intelligence and changes in regional cerebral glucose metabolic rate following learning, *Intelligence* 16 415–426.
44. R.J. Haier, B.V. Sieger, K.H. Nuechterlein, E. Hazlett, J.C. Wu, J. Paek, H.L. Browning, M.S. Buchsbaum. (1988). Cortical glucose metabolic rate correlates of abstract reasoning and attention studied with positron emission tomography, *Intelligence* 12 199–217.
45. Schloesser, R., Wagner, G., Koehler, S., Sauer, H. (2005). Schizophrenia as a disconnection syndrome. Studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modelling.

Radiologe 45, 137–143.

46. Sporns O, Tononi G, Edelman GM. (2000). Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Netw.* Oct-Nov;13(8-9):909-22. Review.
47. Sporns O, Tononi G, Edelman GM. (2000b). Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices. *Cereb Cortex.* Feb;10(2):127-41.
48. Srinivasan R, Russell DP, Edelman GM, Tononi G. (1999). Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception. *J Neurosci.* Jul 1;19(13):5435-48.
49. Strelets, V.B., Novototsky-Vlasov, V.Y., Golikova, J.V. (2002). Cortical connectivity in high frequency beta-rhythm in schizophrenics with positive and negative symptoms. *Int. J. Psychophysiol.* 44, 101–115.
50. Symond, M.P., Symond, M.B., Harris, A.W., Gordon, E., Williams, L.M. (2005). “Gamma synchrony” in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? *Am. J. Psychiatry* 162, 459–465.
51. Tononi G, Edelman GM, Sporns O. (1998). Complexity and coherency: Integrating information in the brain. *Trends Cogn Sci*, 2:474-84.
52. Tononi G, Sporns O, Edelman GM. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* May 24;91(11):5033-7.
53. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci.* Apr;2(4):229-39. Review.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρχική υπόθεση που δίνει γένεση στο θεωρητικό πλαίσιο αναλύσεων ανάλογων με αυτών που παρουσιάστηκαν, είναι ότι η αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιοχών του φλοιού αντικατοπτρίζουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ δυναμικών συστημάτων.

Η δεύτερη βασική υπόθεση στην οποία βασίζονται οι αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν είναι ότι, η στατιστική ανεξαρτησία μεταξύ χρονοσειρών ΗΕΓ αντικατοπτρίζει τη λειτουργική αλληλεπίδραση μεταξύ περιοχών του φλοιού του εγκεφάλου. Η περιγραφή των λειτουργικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ περιοχών του φλοιού που γίνεται μέσω του ελέγχου για στατιστική ανεξαρτησία, υπολογίζοντας μεγέθη όπως η συμεταβλητότητα (covariance), η συσχέτιση (correlation), ή η φασματική συνάφεια (spectral coherence), έχει επικρατήσει στη βιβλιογραφία με τον όρο «λειτουργική συνδετικότητα» (functional connectivity) (Sporns et al 2004).

Οι Tononi et al (1994), πρότειναν για τη μελέτη των πολύπλοκων συστημάτων όπως τα νευρωνικά κυκλώματα και ο εγκέφαλος, την εφαρμογή εργαλείων από το θεωρητικό πλαίσιο της information theory. Οι ερευνητές αυτοί πρότειναν ότι η βέλτιστη λειτουργία πολύπλοκων συστημάτων αντικατοπτρίζεται σε μια κατάλληλη ισορροπία μεταξύ λειτουργικού διαχωρισμού σε τοπικό επίπεδο (μικρά υποσύνολα του συστήματος τείνουν να συμπεριφέρονται ανεξάρτητα) και σφαιρικής ολοκλήρωσης (μεγάλα υποσύνολα τείνουν να συμπεριφέρονται με χρονική συνάφεια). Το μέγεθος της neural complexity C_N που δημοσίευσαν το 1994 είναι μέγεθος ευαίσθητο στην κρίσιμη ισορροπία μεταξύ διαχωρισμού και ολοκλήρωσης. Εκτεταμένες προσομοιώσεις σε H/Y που πραγματοποιήθηκαν από τους ίδιους ερευνητές, έδειξαν ότι η προσπάθεια βελτιστοποίησης ιδιοτήτων όπως η πολυπλοκότητα, ο βαθμός ολοκλήρωσης του συστήματος, και η εντροπία του, καταλήγει σε σταθερά, χαρακτηριστικά μοτίβα ανατομικής συνδετικότητας. Δίκτυα που εμφανίζουν πολύπλοκη δυναμική, χαρακτηρίζονται από πυκνές τοπικές συνδέσεις, αλλά και απομακρυσμένες συνδέσεις που διασφαλίζουν την ολοκλήρωση του συστήματος.

Στις μελέτες που παρουσιάστηκαν στα πλαίσια της διατριβής αυτής χρησιμοποιήσαμε εργαλεία, προερχόμενα από τη θεωρία των γράφων (graph

theory), προκειμένου να εξάγουμε πληροφορίες από βιοηλεκτρικά σήματα. Η θεωρία των γράφων παρέχει έναν εναλλακτικό τρόπο μελέτης πολύπλοκων συστημάτων με σημαντική συνεισφορά στην μελέτη και κατανόηση μη-βιολογικών δικτύων υψηλής πολυπλοκότητας όπως το web δίκτυο. Σύμφωνα με τη θεωρία, κάθε δίκτυο μπορεί να αναπαρασταθεί με ένα γράφο του οποίου η περιγραφή απλοποιείται σε κόμβους (nodes) και ακμές (edges).

Το σήμα που αποτελεί το υλικό των αναλύσεων που παρουσιάστηκαν, προέρχεται από καταγραφές 28 ηλεκτροδίων τοποθετημένων στην επιφάνεια του κρανίου και διαμοιρασμένων έτσι ώστε να αντιπροσωπεύονται αδρά όλες οι προσιτές, στη μέθοδο καταγραφής, περιοχές του φλοιού. Επομένως οι γράφοι που μελετήσαμε, στους οποίους κάθε κόμβος αντιστοιχεί και σε ένα ηλεκτρόδιο, μας δίνουν μια εικόνα του φλοιού ως ένα γράφο 28 κόμβων στον οποίο, το εκάστοτε μέγεθος ανάλυσης δύο ταυτόχρονων χρονοσειρών που χρησιμοποιήσαμε μας δίνει την πληροφορία για το εάν δύο κόμβοι είναι «λειτουργικά γειτονικοί» στον γράφο.

Η δοκιμασία ενεργοποίησης που επιλέξαμε (το 2-πίσω επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας ενεργού μνήμης n -πίσω, με οπτικά ερεθίσματα) είναι μια δοκιμασία που εμπλέκει ένα μεγάλης κλίμακας φλοιϊκό δίκτυο, το οποίο εκτείνεται σε όλες τις περιοχές από την επιφάνεια των οποίων προέρχονται τα σήματα που καταγράφηκαν. Συγκρίνοντας γράφους δύο ομάδων της μελέτης συγκρίνουμε λοιπόν δύο γράφους *a priori* ίδιας τάξης (γράφους με 28 κόμβους έκαστος). Επίσης, οι γράφοι που μελετήσαμε ήταν μη-κατευθυνόμενοι (undirected), με ακμές ίδιου «βάρους» (unweighted graphs).

Οι διαφορές στην οργάνωση των δικτύων, που αντιστοιχούσαν στις τρεις ομάδες του δείγματος, μελετήθηκαν αρχικά αδρά, με 3 διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις.

1. Αδρή σύγκριση των ομάδων κατά το πλέον κλασσικό μέγεθος της information theory, “πολυπλοκότητα” (complexity), που παρουσιάστηκε από τους Tononi, Sporns et al και προσπαθεί να αναδείξει την οργάνωση εκείνη που είναι σε θέση να υποστηρίξει τη βέλτιστη ισορροπία μεταξύ του λειτουργικού διαχωρισμού και της ολοκλήρωσης στη λειτουργία των

νευρικών κυκλωμάτων του εγκεφάλου, θεωρώντας τα ως αλληλεπιδρώντα δυναμικά συστήματα.

2. Αδρή σύγκριση των ομάδων με βάση ορισμένα, κλασσικά στη θεωρία των γράφων, μεγέθη συνδετικότητας (connectivity measures), όπως ο αριθμός μονοπατιών μεγέθους έως 4 ακμές, η πιθανότητα ύπαρξης κύκλων $3^{ωv}$ ακμών, η μέγιστη διάμετρος των γράφων και το cluster coefficient που αναδεικνύει το βαθμό τοπικής συνδετικότητας του γράφου. Τα μεγέθη αυτά υπολογίστηκαν για γράφους των οποίων οι ακμές αντιστοιχούσαν σε τιμές της συνάφειας (coherence) και τα μεγέθη συνδεσμικότητας υπολογίστηκαν για δύο σημαντικά διαφορετικές τιμές συνάφειας (0.2 και 0.7).
3. Σύγκριση του βαθμού της SWN οργάνωσης που επιδεικνύουν οι κανονικοποιημένοι γράφοι [γράφοι με μέσο βαθμό (degree) k σταθερό] των ομάδων της μελέτης, για γράφους των οποίων οι ακμές προκύπτουν α) από το μέγεθος της συνάφειας και β) από το μέγεθος της synchronization likelihood.

Η τελευταία κατεύθυνση, της διερεύνησης του βαθμού στον οποίο οι τρεις διαφορετικές ομάδες της μελέτης επιδεικνύουν ιδιότητες δικτύων μικρόκοσμου, επιλέχθηκε ως ο κύριος μεθοδολογικός άξονας της διατριβής.

Το υλικό που παρουσιάστηκε στα πλαίσια της διατριβής, προέρχεται από τρεις ομάδες των 20 ατόμων. Οι δύο ομάδες αποτελούνταν από υγιείς εθελοντές, ενώ η τρίτη ομάδα από πάσχοντες από σχιζοφρένεια, με σταθεροποιημένη κλινική εικόνα και αγωγή, οι οποίοι ήταν σε θέση να συμπληρώσουν το 2-πίσω επίπεδο δυσκολίας της ενεργού μνήμης με μικρό ποσοστό λαθών. Η πρώτη ομάδα υγιών εθελοντών ήταν εξομοιωμένη με την ομάδα των πασχόντων ως προς το μορφωτικό επίπεδο, την ηλικία και το φύλο και η επίδοσή της στη δοκιμασία ενεργού μνήμης που χρησιμοποιήθηκε δεν διέφερε σημαντικά από την αντίστοιχη επίδοση της ομάδας των ασθενών. Η δεύτερη ομάδα υγιών εθελοντών επιλέχθηκε με βάση ένα κριτήριο πολύ υψηλής επίδοσης στη δοκιμασία ενεργού μνήμης και είχε πολύ υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο από την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων και των ασθενών. Η ομάδα αυτή είχε σημαντικά μικρότερο μέσο όρο ηλικίας από τις δύο άλλες ομάδες της μελέτης και αναμενόμενα συμπλήρωσε τη δοκιμασία ενεργού μνήμης χωρίς λάθη και σε πολύ μικρότερους χρόνους απάντησης από τους

αντίστοιχους των δύο άλλων ομάδων. Παρά τη σημαντική διαφορά στους μέσους όρους της ηλικίας που παρουσίασε η ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων (27, 48 έτη έναντι 31.9 ετών για την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων και 32.45 έτη για την ομάδα των ασθενών) το ηλικιακό φάσμα μέσα στο οποίο κινούνται και οι τρεις ομάδες δεν είναι τέτοιο που να δικαιολογεί σημαντικές μεταβολές των ΗΕΓ σημάτων που καταγράφονται.

Η αρχική διερεύνηση των μεγεθών συνδετικότητας (connectivity measures: αριθμός μονοπατιών μεγέθους έως 4 ακμές, πιθανότητα ύπαρξης κύκλων $3^{ωv}$ ακμών, μέγιστη διάμετρος των γράφων και cluster coefficient) που υπολογίστηκαν για γράφους των οποίων οι ακμές αντιστοιχούσαν σε δύο αυθαίρετα προεπιλεγμένες τιμές συνάφειας (coherence 0.2 και 0.7), έδειξαν ότι τα μεγέθη που σχετίζονται με τη σφαιρική οργάνωση του γράφου (αριθμός μονοπατιών, διάμετρος) καθώς και η πιθανότητα κύκλων 3 ακμών, υποδεικνύουν στις μεσαίες ΗΕΓ συχνότητες (α_2 , β , γ_1) μεγαλύτερη πολυπλοκότητα των γράφων που αντιστοιχούν στην ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων από τους γράφους που αντιστοιχούν στην ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων. Προκειμένου να διερευνήσουμε την αξιοπιστία αυτής της παρατήρησης συγκρίναμε τους γράφους των δύο ομάδων υγιών εθελοντών, αφού πρώτα τους μετατρέψαμε σε γράφους ίδιου μεγέθους και ίδιου, σταθερού μέσου βαθμού κόμβων (mean degree, $k = 4,5,6$). Η μέθοδος αυτή έχει επανειλημμένα χρησιμοποιηθεί στη σχετική βιβλιογραφία προκειμένου να διερευνηθεί η ύπαρξη ιδιοτήτων τύπου μικρόκοσμου σε μελέτες βίο-σημάτων Stam 2004, 2007; Bartolomei et al 2006; Ferri et al 2007 Ponten 2007.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η ομάδα των λιγότερο εκπαιδευμένων και ικανών στη δοκιμασία μαρτύρων παρουσίαζε γράφους με ισχυρότερες ενδείξεις SWN οργάνωσης, στις συχνότητες θ , α_1 , α_2 , β και γ_1 . Το εύρημα στις αναλύσεις αυτές ήταν σημαντικό μόνο για την δοκιμασία μνήμης και όχι για τη δοκιμασία ελέγχου.

Η γραφική αναπαράσταση του μεγέθους της πολυπλοκότητας (complexity) για τα δεδομένα της συνάφειας (coherence) μεταξύ των ηλεκτροδίων, για κάθε μια από τις ομάδες που μελετήσαμε και για την δοκιμασία ελέγχου και την δοκιμασία ενεργού μνήμης, έδειξε αδρά μειωμένη πολυπλοκότητα για την ομάδα των πασχόντων στις συχνότητες β , γ_1 και γ_2 . Παράλληλα, αρχική περιγραφική

προσέγγιση των μεγεθών των γράφων που επιχειρήσαμε έδειχνε επιπλέον ότι η ομάδα των ασθενών παρουσίαζε σε όλα τα μεγέθη πλην του cluster coefficient ενδείξεις λιγότερο ικανοποιητικά οργανωμένων γράφων σχεδόν σε όλες τις ΗΕΓ συχνότητες, τόσο κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης όσο και κατά τη δοκιμασία ελέγχου και από τις δύο ομάδες μαρτύρων που χρησιμοποιήθηκαν. Το εύρημα αυτό αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον δεδομένης της σημαντικής απόκλισης σε μια ποικιλία κλινικών παραμέτρων (όλες τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, στη λεκτική κλίμακα του IQ test, στην ακρίβεια και την ταχύτητα κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης) της ομάδας των επίλεκτων μαρτύρων σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες. Με βάση τα αποτελέσματα που προέκυψαν, η ομάδα των περισσότερο ικανών μαρτύρων επιλέχθηκε για σύγκριση με την ισάριθμη ομάδα πασχόντων από σχιζοφρένεια, δεδομένου ότι αυτές ήταν οι δύο ομάδες με τις ασθενέστερες ενδείξεις SWN οργάνωσης.

Όπως και προηγουμένως συγκρίναμε τους γράφους της ομάδας των ασθενών με αυτούς της ομάδας των επίλεκτων μαρτύρων, αφού πρώτα τους μετατρέψαμε σε γράφους ίδιου μεγέθους και ίδιου σταθερού μέσου βαθμού κόμβων (degree, $k=4,5,6$). Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των λόγων C_P / C_{P-S} και L_P / L_{P-S} , ενδεικτική οργάνωσης δικτύων μικρόκοσμου, αποκαλύφθηκε για τιμή του $k=5$, μόνο στην ομάδα των υγιών εθελοντών και μόνο κατά τη δοκιμασία μνήμης στις συχνότητες $\alpha_1, \alpha_2, \beta$ και γ_1 .

Μπορεί λοιπόν να υποστηριχθεί, με βάση τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν, ότι η ομάδα των πασχόντων από σχιζοφρένεια παρουσιάζει, κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης 2-πίσω, γράφους με ασθενέστερες ενδείξεις οργάνωσης δικτύων μικρόκοσμου, συγκρινόμενη με ομάδες υγιών εθελοντών. Η διαφορά αυτή προκύπτει ανεξαρτήτως του μορφωτικού επιπέδου, της ακρίβειας και της ταχύτητας απάντησης στη δοκιμασία και ανεξαρτήτως των γνωσιακών αποθεμάτων όπως αυτά αντικατοπτρίζονται στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που παρουσιάστηκαν.

Ακολουθώντας την ίδια μεθοδολογία, αλλά επιλέγοντας το μέγεθος της συνάφειας (coherence) για την κατασκευή των γράφων, συγκρίναμε την ομάδα των ασθενών με την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων, ως προς τα χαρακτηριστικά μεγέθη των γράφων, clustering coefficient (C) και characteristic path length (L). Ως προς το clustering coefficient (C) διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στις

συχνότητες α_1 , β και γ . Στην α_1 συχνότητα οι ασθενείς παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές του C συγκρινόμενοι με τους μάρτυρες κατά τη δοκιμασία ελέγχου.

Στις συχνότητες β και γ οι ασθενείς φάνηκε ότι μειώνουν το C από την κατάσταση ελέγχου στην κατάσταση ενεργού μνήμης, αντίθετα από τους μάρτυρες, καθιστώντας τη διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς την παράμετρο αυτή σημαντική μόνο στην κατάσταση ενεργού μνήμης. Δηλαδή, η ομάδα των ασθενών φαίνεται ότι δεν κατορθώνει να αυξήσει την τοπική συνδεσιμότητα του νευρωνικού δικτύου που περιγράφει ο γράφος, από τη συνθήκη ελέγχου στην πιο απαιτητική συνθήκη της ενεργού μνήμης, ενώ η ομάδα των μαρτύρων αυξάνει την τοπική συνδεσιμότητα στην πιο απαιτητική συνθήκη.

Ως προς την παράμετρο L, ενδεικτική της συνολικής οργάνωσης του γράφου, διαφορές μεταξύ των ομάδων παρουσιάστηκαν μόνο στη συχνότητα α_2 , στην οποία οι πάσχοντες αυξάνουν το L από τη δοκιμασία ελέγχου στη δοκιμασία μνήμης ενώ οι μάρτυρες μειώνουν το L, επιδεικνύοντας για την ομάδα των μαρτύρων βελτιστοποίηση της οργάνωσης του αντίστοιχου γράφου κατά τη δοκιμασία μνήμης, αντίθετα από την ομάδα των ασθενών. Διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές στη συχνότητα α_2 , μόνο κατά τη δοκιμασία ελέγχου στην οποία οι πάσχοντες παρουσίαζαν γράφους με σημαντικά μικρότερο χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων.

6.α. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. Trends Cogn Sci. Sep;8(9):418-25. Review.
2. Tononi G, Sporns O, Edelman GM. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A. May 24;91(11):5033-7.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στα προηγούμενα κεφάλαια παρουσιάστηκαν οι αναλύσεις γραμμικών και μη-γραμμικών μεγεθών, κατάλληλων για τη διερεύνηση της λειτουργικής συνδετικότητας (functional connectivity), σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, με χρήση μεθόδων ανάλυσης χρονοσειρών και εφαρμογή μεγεθών προερχόμενων από την θεωρία των γράφων.

Αν και στο χώρο της εξελισσόμενης γνωσιακής ψυχολογίας, η προσπάθεια διερεύνησης ομάδων νευρώνων με λειτουργική εξειδίκευση αποτέλεσε το κυρίαρχο παράδειγμα (Gazzaniga, 2000; Fuster, 2000), παράλληλα αναπτύσσονταν πάντοτε προσπάθειες καταγραφής σημάτων από περισσότερες ταυτόχρονα περιοχές του εγκεφάλου και ανάλυσης των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των σημάτων αυτών. Σε όλες τις περιπτώσεις μια τέτοια μεθοδολογία προϋποθέτει τον υπολογισμό της συμμεταβολής (covariance) ή της συσχέτισης (correlation) μεταξύ των ταυτόχρονα καταγραφόμενων σημάτων. Μέσα από τις ερευνητικές αυτές προσπάθειες (Aertsen and Preissl, 1991) αναδύθηκαν οι, εξαρτώμενες από το χρόνο, έννοιες της λειτουργικής συνδετικότητας (functional connectivity) και της δραστηκής συνδετικότητας (effective connectivity). Ως λειτουργική συνδετικότητα (functional connectivity), ορίστηκε το μοτίβο της χρονικής συσχέτισης (ή καλύτερα οι αποκλίσεις από τη στατιστική ανεξαρτησία) κατά την ενεργοποίηση απομακρυσμένων νευρωνικών μονάδων και κατά αυτό είναι ανεξάρτητη από το μοντέλο που γεννά τα καταγραφόμενα σήματα, χωρίς αναφορά σε αιτιακές σχέσεις, ενώ η δραστηκή συνδετικότητα (effective connectivity) περιγράφει αιτιακές σχέσεις κατά την αλληλεπίδραση ομάδων νευρώνων.

Η σχετική βιβλιογραφία που αναπτύχθηκε πάνω στις έννοιες αυτές και την εφαρμογή τους σε δεδομένα καταγραφών υγιών εθελοντών, αλλά και πασχόντων από νοσήματα που διαταράσσουν τη λειτουργία των εγκεφαλικών κυκλωμάτων, είναι εξαιρετικά πλούσια και περιλαμβάνει ποικιλία μεθόδων καταγραφής των δυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των νευρωνικών ομάδων.

Αρκετές μελέτες που ασχολήθηκαν, με βάση το θεωρητικό αυτό πλαίσιο, με τη σχιζοφρένεια παρέχουν ενδείξεις υπέρ της υπόθεσης ότι η σχιζοφρένεια είναι ένα σύνδρομο που συνεπάγεται τη μερική λειτουργική αποσύνδεση μεταξύ

απομακρυσμένων ομάδων νευρώνων. Οι δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ εξειδικευμένων ομάδων νευρώνων είναι το πιθανότερο βιολογικό υπόστρωμα που εξυπηρετεί την ενοποίηση των στοιχειωδών γνωσιακών λειτουργιών σε ένα απαρτιωμένο ψυχολογικό παρόν. Η διαταραχή των αλληλεπιδράσεων αυτών έχει ενοχοποιηθεί για την γνωσιακή αποδιοργάνωση των πασχόντων (Andreasen, (1999); Friston and Frith, (1995); Lee et al., (2003); Peled, (1999, 2001) καθώς για την αποδιοργάνωση που προκαλεί η σχιζοφρένεια σε συμπεριφορικό επίπεδο (Williams et al., 1999).

Σε ανατομικό- δομικό επίπεδο, αποσύνδεση σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια έχει ανακοινωθεί από τους Brambilla et al. (2005), Burns et al. (2003), Bullmore et al. (1997), Woodruff et al. (1997).

Λειτουργική αποσύνδεση περιοχών εντός του μετωπιαίου φλοιού και μεταξύ μετωπιαίων και κροταφικών περιοχών σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, έχει ανακοινωθεί κατ' επανάληψη από νευροαπεικονιστικές μελέτες (fMRI , PET) από τους Friston and Frith 1995, Friston et al. 1996, Lawrie et al. 2002, Meyer-Lindenberg et al. 2005, Andreasen et al., 1998; Tan et al., 2006; Foucher et al, 2005; Milteman et al, 2005, ενώ άλλες ερευνητικές ομάδες επιχείρησαν και έδειξαν τη σύνδεση της βαρύτητας της αποσύνδεσης με την κλινική εικόνα πασχόντων (Higashima M et al, 2006; Lawrie SM et al, 2002; Kim et al, 2005).

Οι Liang M, Zhou Y et al, (2006), χρησιμοποιώντας καταγραφές fMRI κατά τη διάρκεια ηρεμίας, υποστήριξαν ότι η λειτουργική αποσύνδεση αφορά διάχυτα τις περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου πασχόντων και δεν είναι εντοπισμένη σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές.

Χρησιμοποιώντας ΗΕΓ καταγραφές οι Lee et al. 2003, Spencer et al. 2004, Symond et al. 2005 έδειξαν λειτουργική αποσύνδεση μέσω αποσυγχρονισμού στη συχνότητα γ και ανάλογα ευρήματα έχουν ανακοινωθεί από τους Strelets VB et al. (2002) για τη β συχνότητα.

Σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών μέσα σε μικροκυκλώματα του μετωπιαίου λοβού πασχόντων από σχιζοφρένεια, λειτουργική αποσύνδεση σε έχει ανακοινωθεί από τους Winterer et al. (2006), ενώ η ίδια ομάδα έχει ανακοινώσει ανάλογα ευρήματα σε πρώτου βαθμού συγγενείς πασχόντων Winterer G, Coppola R et al, (2003).

Τα αποτελέσματα των μελετών που παρουσιάστηκαν στα πλαίσια της διατριβής, υποστηρίζουν την υπόθεση της functional disconnection, κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ενεργού μνήμης, σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια που ήταν σε θέση να συμπληρώσουν επιτυχώς τη δοκιμασία αυτή. Υποστηρίζουν επιπλέον ότι η αποσύνδεση σε λειτουργικό επίπεδο παραμένει ανεξαρτήτως των γνωσιακών χαρακτηριστικών των μαρτύρων που συγκρίνονται με τους πάσχοντες. Πράγματι, η αδρή σύγκριση των τριών ομάδων λαμβάνοντας ως ουδό T δυο ακραίες τιμές συνάφειας (Κεφ. 5.1) ανέδειξε μεγαλύτερες ακόμη διαφορές μεταξύ πασχόντων και ομάδας μαρτύρων εξομοιωμένης ως προς τις γνωσιακές δεξιότητες με τους πάσχοντες. Η ομάδα αυτή, που βρισκόταν μπροστά σε ένα φόρτο πληροφορίας στα όρια της διαχειριστικής της ικανότητας στον οποίο όμως κατάφερε να αντεπεξέλθει, παρουσίασε εντονότερες ενδείξεις οργάνωσης χαρακτηριστικής πολύπλοκων SWN δικτύων, συγκρινόμενη με τις δύο άλλες ομάδες της μελέτης. Αντίθετα, η ομάδα των ασθενών παρουσίασε την ασθενέστερη SWN οργάνωση από τις τρεις ομάδες παρ' όλο που η κλινική επίδοση των ασθενών στη δοκιμασία ενεργού μνήμης δεν διέφερε στατιστικά με αυτή των εξομοιωμένων μαρτύρων.

Παρά το ότι οι παραπάνω ερευνητικές μεθοδολογίες, διαφέρουν μεταξύ τους σε μια μεγάλη ποικιλία παραμέτρων όπως α) η χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα της εκάστοτε μεθόδου, β) ο σχεδιασμός της εκάστοτε μελέτης και γ) το επίπεδο περιγραφής του φαινομένου που είναι προσιτό σε κάθε μια από τις μεθόδους αυτές, συμφωνούν ως προς τις ενδείξεις μερικής λειτουργικής αποσύνδεσης στην σχιζοφρένεια. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι δεν είναι γνωστός ο τρόπος με τον οποίο σχετίζονται μεταξύ τους οι πραγματικές πηγές της δραστηριότητας που καταγράφεται με τις βασικές μεθόδους καταγραφής βιοσημάτων (HEΓ και fMRI), δε φαίνεται επί του παρόντος δυνατή η ενοποίηση όλων των ευρημάτων περί λειτουργικής συνδετικότητας (functional connectivity), μελετών που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία.

Τα επίπεδα περιγραφής στα οποία κινείται η έρευνα του πεδίου αυτού είναι τουλάχιστον τρία: το επίπεδο των νευρώνων και των συνάψεών τους (μικροκλίμακα), νευρωνικοί πληθυσμοί και ομάδες (ενδιάμεση κλίμακα) και οι ανατομικά διακριτές περιοχές του εγκεφάλου με τα αντίστοιχα δια-περιοχικά μονοπάτια που τις συνδέουν (μάκρο-κλίμακα). Η παρούσα μελέτη, υπό τον περιορισμό της πολύ

μικρής χωρικής διακριτικής δυνατότητας του ΗΕΓ, ασχολείται υποχρεωτικά με το τρίτο από τα προαναφερθέντα επίπεδα.

Η πρώτη δημοσίευση που ανακοίνωσε την ύπαρξη ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου σε πραγματικό νευρικό σύστημα συνέπεσε να είναι και η πρώτη εφαρμογή των θεωρητικών εργαλείων της graph theory στη νευροφυσιολογική έρευνα. Οι Watts και Strogatz (1998 Nature) μελετώντας την ανατομική συνδεσιμότητα στο πλήρως χαρτογραφημένο νευρικό σύστημα της *C. elegans* ανακοίνωσαν ότι ο γράφος του δικτύου αυτού παρουσίαζε cluster coefficient $C=0.28$ (τυχαίου δικτύου = 0.05) και characteristic path length $L=2.65$ (τυχαίου δικτύου = 2.25), μεγέθη ενδεικτικά δικτύων μικρόκοσμου.

Η επιβεβαίωση ανάλογης οργάνωσης των φλοιό-φλοιϊκών συνδέσεων πρωτευόντων και θηλαστικών, ακολούθησε από τους Hilgetag et al (2000) οι οποίοι ανέδειξαν ότι οι συνδέσεις αυτές διέπονταν από ιεραρχική οργάνωση με πυκνά συνδεδεμένα τοπικά δίκτυα. Τα χαρακτηριστικά μήκη μονοπατιού που ανακοίνωσαν ήταν μόλις μεγαλύτερα από αυτά τυχαίων δικτύων, ενώ τα cluster coefficients ήταν διπλάσια των αντίστοιχων τυχαίων δικτύων. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι συγγραφείς ανακοίνωσαν ότι η φλοιϊκή συνδεσιμότητα διέπεται από ιδιότητες πολύπλοκων δικτύων μικρόκοσμου. Ανάλογα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν από τους Sporns και Zwi (2004) που μελέτησαν τον φλοιό πρωτευόντων και θηλαστικών και συμπέραναν ότι η αρχιτεκτονική δικτύων τύπου μικρόκοσμου πρέπει να έχει κομβικό ρόλο στην επεξεργασία και διάδοση της πληροφορίας στον εγκέφαλο.

Οι Humphries et al (2006) ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν και επιβεβαίωσαν την ύπαρξη ιδιοτήτων δικτύου μικρόκοσμου, σε ανατομικά δεδομένα για το δικτυωτό σχηματισμό του στελέχους, ανακοινώνοντας υψηλές τιμές του λόγου $S = (C_p/C_p-s)/(L_p/L_p-s)$. Οι ίδιοι ερευνητές διερεύνησαν το ενδεχόμενο ύπαρξης ιδιοτήτων δικτύων scale-free με αρνητικά αποτελέσματα.

Παράλληλα με τις αυξανόμενες ενδείξεις SWN συνδετικότητας σε ανατομικό επίπεδο για πραγματικά ανατομικά δίκτυα, παρουσιάστηκαν ανάλογες μεθοδολογικά μελέτες που αφορούν σε λειτουργικά δίκτυα προερχόμενα από καταγραφές στον ανθρώπινο εγκέφαλο και χρησιμοποιούν δεδομένα fMRI, MEG και ΗΕΓ σημάτων.

Μελέτες από όλα τα πεδία αυτά, μέχρι σήμερα φαίνεται να συμφωνούν στη διαπίστωση ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου, τόσο σε ανατομικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο, επισημαίνοντας έναν «τοπολογικό ισομορφισμό» μεταξύ των ανατομικών και των λειτουργικών δικτύων που προκύπτουν από ερευνητικά δεδομένα (Basset et al, 2008).

Μελέτες (Salvador et al, (2005); Achard S et al. 2006) που ανέλυσαν, με εργαλεία της θεωρίας των γράφων, δεδομένα από BOLD χρονοσειρές εθελοντών έδειξαν γράφους με clustering coefficient 0.25 (random network: 0.12) characteristic path length 0.82 (random network: 2.58). Ο λόγος C/C_s ήταν 2.08 και ο λόγος L/L_s ήταν 1.09, ενδεικτικοί ενός λειτουργικού δικτύου, σε κατάσταση ηρεμίας, οργανωμένου με ιδιότητες δικτύων μικρόκοσμου. Επιπλέον αναλύσεις του ίδιου υλικού με wavelet analysis αποκάλυψε μια πολύ μεγάλη ομάδα κόμβων να συμμετέχει στην κατασκευή ενός μόνο γιγάντιου cluster κόμβων. Στο γράφο αυτό οι πιο συνδεδεμένοι κόμβοι αντιστοιχούσαν στις, πιο πρόσφατες εξελικτικά, συνειρμικές περιοχές. Οι συγγραφείς ανακοίνωσαν τον λόγο $(C/C_s) / (L/L_s) = 2.08$, ενδεικτικό ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου.

Η πρώτη, όμως, χρονολογικά εφαρμογή ανάλογης μεθοδολογίας σε βιολογικά σήματα έγινε το 2004 από τους C.J.Stam et al, οι οποίοι μελέτησαν δεδομένα μαγνητοεγκεφαλογραφικών καταγραφών 5 υγιών εθελοντών κατά την ηρεμία, με γράφους των οποίων οι ακμές προήλθαν από τις τιμές της synchronization likelihood (για degree $k=15$ σε γράφους τάξης 126 κόμβων) και ανακοίνωσαν ιδιότητες δικτύων μικρόκοσμου για τις χαμηλές (<8) και τις υψηλές (>30) συχνότητες. Στις ενδιάμεσες συχνότητες οι γράφοι προσομοίαζαν περισσότερο σε κανονικά δίκτυα (ταυτόχρονα υψηλά C και L).

Οι Bassett et al, 2006 ανέλυσαν επίσης δεδομένα μαγνητοεγκεφαλογραφικών καταγραφών υγιών εθελοντών, τόσο κατά την ηρεμία, όσο και κατά τη διάρκεια μιας απλής κινητικής δοκιμασίας. Χρησιμοποιώντας αρκετά μεγαλύτερο δείγμα εθελοντών από την προηγούμενη ερευνητική ομάδα (22 εθελοντές) και διαφορετικό μέγεθος γεννήτορα των ακμών (wavelet coefficient), ανακοίνωσαν ιδιότητες δικτύων μικρόκοσμου για όλες τις συχνότητες με το λόγο $S = (C_p/C_{p-s}) / (L_p/L_{p-s})$ να κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 1.7 και 2. Κατά τη διάρκεια της απλής κινητικής δοκιμασίας παρατηρήθηκαν μικρές διαφορές στην τοπολογία του δικτύου που

αφορούσαν κυρίως την ανάδυση απομακρυσμένων αλληλεπιδράσεων μεταξύ μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών στις συχνότητες βήτα και γάμα.

Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της διατριβής επιβεβαιώνουν την ύπαρξη ενδείξεων ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου στο λειτουργικό δίκτυο που αφορά υγιείς πληθυσμούς και επιπλέον υποδεικνύουν μια σχέση μεταξύ των ιδιοτήτων SWN και του σχετικού βαθμού δυσκολίας που συνεπάγεται η εκάστοτε δοκιμασία για τα κυκλώματα της ενεργού μνήμης. Μεγαλύτερη δυσκολία συνεπάγεται εντονότερη SWN οργάνωση, όσο τουλάχιστον η επίδοση παραμένει ικανοποιητική. Το εύρημα αυτό συνάδει με την υπόθεση ότι η SWN οργάνωση αντικατοπτρίζει την ανάγκη για την επίτευξη της βέλτιστης ισορροπίας μεταξύ τοπικής και απαρτιωμένης επεξεργασίας από τον εγκέφαλο (Kaiser and Hilgetag, 2006).

Τα αποτελέσματα προαναφερθέντων μελετών σε διαφορετικά δείγματα του πληθυσμού και με διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις, ως προς τη διερεύνηση ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα, όπου $\gamma = C_p/C_p-s$, $\lambda = L_p/L_p-s$:

		γ	λ
Yong Liu et al. (2008) ¹	εθελοντές σχιζοφρενείς	1.57 1.51	1.02 1.02
Hilgetag et al. (2000)	εθελοντές	1.58	1.07
Stam et al. (2004) ²	εθελοντές	1.89	1.19
Salvador et al. (2005)	εθελοντές	2.08	1.09
Archard et al. (2006) ³	εθελοντές	2.38	1.08
Stam et al. (2007) ⁴	ασθενείς AD εθελοντές	1.6 1.58	1.12 1.07
Παρούσα μελέτη ⁵	εθελοντές σχιζοφρενείς	1.88 1.6	1.14 1.64

Πίνακας 10. Συγκριτικά αποτελέσματα

1. Δεδομένα fMRI Για $k = 10.9$ ($N=90$)
2. Δεδομένα για τη γ συχνότητα ΗΕΓ σήματος. Για $k = 20$
3. Το μέσο C_p και L_p υπολογίστηκαν από δεδομένα fMRI, κατά την ηρεμία για 0.03-0.06 Hz.

4. Δεδομένα για τη β συχνότητα ΗΕΓ σήματος. Για $k=3$ και $N=21$

5. Δεδομένα για τη β συχνότητα ΗΕΓ σήματος κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης.

Για $k=5$ και $N=28$

(τροποποιημένο από τους Yong Liu et al, 2008)

Τα αποτελέσματα του πίνακα δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα αφού, μεταξύ άλλων, αναφέρονται σε γράφους διαφορετικής τάξης (N) και διαφορετικού μέσου βαθμού (degree k). Εντούτοις συμφωνούν στη διαπίστωση ιδιοτήτων SWN σε υγιείς εθελοντές και σε κατάρρευση της οργάνωσης αυτής σε καταστάσεις που προσβάλλουν την εγκεφαλική λειτουργία, όπως η σχιζοφρένεια και η άνοια τύπου Alzheimer.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη με ανάλογη μεθοδολογία στο πεδίο έρευνας της σχιζοφρένειας και υποστηρίζει την απώλεια της SWN οργάνωσης στο φλοιό πασχόντων, κατά τη διάρκεια επιτυχούς κλινικά εργασίας της ενεργού μνήμης. Σε μελέτη των (Rubinov et al. 2007) που έπεται των μελετών που παρουσιάστηκαν εδώ, τα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν επιβεβαίωσαν εν μέρη τα ευρήματά της εργασίας αυτής. Η ομάδα αυτή μελέτησε 40 πάσχοντες από σχιζοφρένεια κατά το πρώτο επεισόδιο της νόσου και σε κατάσταση ηρεμίας, κατασκευάζοντας γράφους των οποίων οι κόμβοι αναπαριστούσαν συσχετίσεις μεταξύ δύο φλοιϊκών περιοχών (first order connectivities) και οι ακμές αναπαριστούσαν σχέσεις μεταξύ των συσχετίσεων αυτών (second order connectivities). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής (μη-άμεσα συγκρίσιμα με τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στις μελέτες που παρουσιάστηκαν) υποδεικνύουν μικρότερες τιμές clustering, μικρότερα χαρακτηριστικά μήκη μονοπατιού και πιο έκκεντρη εμφάνιση των κύριων κόμβων σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια. Στην ίδια κατεύθυνση οι Liu Y et al, (2008) ανακοίνωσαν απώλεια της SWN οργάνωσης διάχυτα στον εγκέφαλο πασχόντων, ο βαθμός της οποίας συσχετίστηκε με τη διάρκεια της νόσου Αντίθετα, διατήρηση της SWN οργάνωσης στο φλοιό πασχόντων, ανακοίνωσαν οι Bassett et al. (2008), παράλληλα με απώλεια των μετωπιαίων και εμφάνιση μη-μετωπιαίων κεντρικών κόμβων.

Υπό το πρίσμα των καινούριων μεθοδολογιών, είναι δυνατόν να διερευνηθούν κάποιες αρχικές ερευνητικές υποθέσεις, όπως αυτή που υποστηρίζει

οτι σε υγιείς πληθυσμούς οι ταυτόχρονα ενεργοποιημένοι κόμβοι σχηματίζουν πάντοτε ένα συνδεδεμένο γράφο (δηλαδή ένα γράφο στον οποίο κάθε κόμβος είναι προσβάσιμος από κάθε άλλον), ενώ τα σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από λειτουργική αποσύνδεση (όπως η σχιζοφρένεια και τα ανοϊκά σύνδρομα) χαρακτηρίζονται από αποσυνδεδεμένους παράλληλους φλοιϊκούς γράφους (Gomez and Lopez, 1999).

Η σχετικά πρόσφατη εμφάνιση ανάλογων μελετών στη βιβλιογραφία, αφήνει ερωτήματα προς μελλοντική διερεύνηση. Τα θεωρητικά εργαλεία των εφαρμοσμένων μαθηματικών δίνουν τη δυνατότητα περαιτέρω διερεύνησης της διαταραγμένης οργάνωσης και αλληλεπίδρασης των νευρωνικών πληθυσμών που σχετίζονται με τη νόσο. Πρωτίστως φαίνεται ενδιαφέρον το ερώτημα που αφορά στο ποια είναι τα μεγέθη εκείνα περιγραφής των γράφων που επηρεάζονται περισσότερο από τη συγκεκριμένη νόσο και ποια είναι η ενδεχόμενη συσχέτισή τους με τη διάρκεια της νόσου και την λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Μεγέθη περιγραφής των γράφων ευαίσθητα στην ετερογένεια της ισχύος των αλληλεπιδράσεων και των συσχετίσεων που αυτή η ετερογένεια παρουσιάζει με την τοπολογία του υπό μελέτη δικτύου, θα μπορούσαν να διερευνηθούν κατά πόσο παρατηρούνται διαφορετικά πρότυπα αποσύνδεσης στις διαφορετικές κλινικές εικόνες που συσσωρεύονται υπό τη διάγνωση του σχιζοφρενικού συνδρόμου.

Η κλινική ομάδα που χρησιμοποιήσαμε στις μελέτες αυτές ήταν μια ομάδα ασθενών που σε καμία περίπτωση δεν είναι αντιπροσωπευτική του συνόλου των κλινικών εικόνων που δικαιολογούν τη διάγνωση της σχιζοφρένειας. Αντίθετα χρησιμοποιήσαμε μια ομάδα ασθενών με σημαντικά διατηρημένη τη λειτουργία της ενεργού μνήμης, σε βαθμό ώστε να αποδίδουν ικανοποιητικά στο 2-πίσω επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας ν-πίσω, επίπεδο που θεωρείται στα ανώτερα όρια της δυνατότητας του μέσου όρου εθελοντών που συμπληρώνουν τη δοκιμασία. Η προϋπόθεση αυτή, που θεωρήθηκε απαραίτητη προκειμένου να έχουμε «καθαρά δείγματα γραφής» της υπό μελέτη λειτουργίας (της ενεργού μνήμης), απέκλεισε από το δείγμα των ασθενών μας, πάσχοντες με προεξάρχουσα την αρνητική συμπτωματολογία του κλινικού συνδρόμου της σχιζοφρένειας.

Στο δείγμα των ασθενών που περιγράφηκε παραπάνω, δεν ξεχώρισαν σαφώς κάποια μεγέθη περιγραφής των γράφων που να διατηρούνται ανάλογα

αυτών που παρουσιάζουν οι ομάδες εθελοντών.

Η κατασκευή των γράφων με βάση την συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων, πραγματοποιήθηκε κατά την αρχική προσέγγιση των δεδομένων μας με βάση προεπιλεγμένες τιμές του ουδού T (0.2 και 0.7). Αν και τα δεδομένα αυτά δεν ελέγχθηκαν ως προς τη στατιστική σημαντικότητα, εντούτοις υποδείκνυαν ότι η ομάδα των ασθενών διέφερε από τις δύο ομάδες των μαρτύρων κυρίως ως προς τα μεγέθη που αναδεικνύουν τη σφαιρική οργάνωση του γράφου (αριθμός μονοπατιών μεγέθους έως 4 ακμές και διάμετρος του γράφου) ενώ δεν διέφεραν ως προς το μέγεθος τοπικής συνδεσιμότητας (clustering coefficient, C). Ένα τέτοιο εύρημα θα υποδείκνυε ότι στην υπό μελέτη νόσο προσβάλλονται κατά κύριο λόγο οι σχετικά σπανιότερες απομακρυσμένες φλοιό-φλοιϊκές συνδέσεις, ενώ διατηρούνται οι συνδέσεις μεταξύ γειτονικών κόμβων. Η απουσία ευρημάτων στο δείκτη συρροής (clustering coefficient, C) είναι πιθανό να οφείλεται στο ότι για προεπιλεγμένες τιμές του ουδού T , οι διαφορές μεταξύ των γράφων των ομάδων μπορεί να αναδειχθούν μόνο εφ' όσον οι συγκρινόμενες ομάδες παρουσιάζουν διαφορές στη συνδεσιμότητα για τις προεπιλεγμένες αυτές τιμές. Είναι δηλαδή πιθανό κάποια ενδιάμεση τιμή του ουδού της συνάφειας (μεταξύ των τιμών 0.2 και 0.7), ή τιμή μεγαλύτερη του 0.7, να αναδεικνύει διαφορές στους γράφους των ομάδων και ως προς το μέγεθος C .

Οι γράφοι που κατασκευάστηκαν με βάση τη synchronization likelihood για ένα μεγάλο σχετικά εύρος τιμών του T , ανέδειξαν στην α_2 συχνότητα σημαντικά μικρότερα C_p για την ομάδα των ασθενών, ενώ μικρότερα χαρακτηριστικά μήκη μονοπατιού L_p , στην ίδια συχνότητα ήταν σημαντικά μόνο για την κατάσταση ελέγχου-ηρεμίας. Στην ίδια μελέτη για γράφους κατασκευασμένους με σταθερό μέσο degree $k=5$, το L_p ήταν αυξημένο στην ομάδα των ασθενών στις μεσαίες μόνο συχνότητες (α_2 και β), ενώ οι διαφορές του C_p ήταν εμφανέστερες και αφορούσαν περισσότερες συχνότητες.

Ανάλογες ενδείξεις φάνηκαν για γράφους κατασκευασμένους με βάση το μέγεθος της συνάφειας, με σταθερό μέσο degree $k=5$, στους οποίους και πάλι εντονότερη ήταν η διαταραγμένη τοπική συνδεσιμότητα του γράφου της ομάδας των ασθενών και όχι το χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού, που είναι ενδεικτικό της σφαιρικής οργάνωσης και είναι ανάλογο της διαμέτρου του γράφου και του αριθμού

βραχέων μονοπατιών. Επομένως από τα δεδομένα που χρησιμοποιήσαμε δεν προκύπτουν σαφείς ενδείξεις για την ακριβή περιγραφή του προτύπου της αποσύνδεσης που παρουσιάζουν οι πάσχοντες.

Τα αποτελέσματα των μελετών που παρουσιάστηκαν δικαιολογούν το συμπέρασμα ότι κατά την ενεργοποίηση των φλοιϊκών κυκλωμάτων της ενεργού μνήμης σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια, η οργάνωση του πολύπλοκου δικτύου νευρώνων που σχηματίζεται στο φλοιό, είναι λιγότερο χαρακτηριστική δικτύων μικρόκοσμου από την αντίστοιχη εθελοντών, εύρημα που αφορά σε μεγάλο εύρος ΗΕΓ συχνοτήτων. Το εύρος των συχνοτήτων στο οποίο αναδεικνύονται διαφορές μεταξύ των ομάδων διαφέρει λίγο ανάλογα με τη μεθοδολογία κατασκευής και τη μέθοδο περιγραφής των γράφων που χρησιμοποιήθηκαν στην παραπάνω παρουσίαση. Ενδιαφέρον προκαλεί η παρατήρηση ότι η συχνότητα θ ήταν α) η λιγότερο χρήσιμη συχνότητα για τη διαφοροποίηση των ομάδων στα γραφήματα της πρώτης, αδρής επισκόπησης των δεδομένων μας για γράφους που κατασκευάστηκαν με προεπιλεγμένο ουδό T και μέγεθος –ακμή τη συνάφεια, β) συχνότητα που δεν έδωσε διαφορές στα χαρακτηριστικά μεγέθη των γράφων για γράφους κατασκευασμένους με σταθερό $\text{degree } k=5$ και μέγεθος επίσης τη συνάφεια, καθώς και γ) η μοναδική συχνότητα στην οποία η ομάδα των ασθενών ανέδειξε ισχυρή οργάνωση δικτύων μικρόκοσμου, για γράφους κατασκευασμένους με σταθερό $\text{degree } k=5$ και μέγεθος τη *synchronization likelihood*.

Η σχετική διατήρηση της SWN οργάνωσης στη συχνότητα θ στο δείγμα των ασθενών μας θα μπορούσε να δικαιολογηθεί λόγω του κριτηρίου της υψηλής λειτουργικότητας κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης που εφαρμόσαμε κατά την επιλογή των ασθενών. Πράγματι η θ συχνότητα είναι η κυρίαρχη συχνότητα που καταγράφεται στις μετωπιαίες περιοχές κατά τη συμπλήρωση δοκιμασιών ενεργού μνήμης και ο συγχρονισμός στη συχνότητα αυτή έχει φανεί να αυξάνει με το επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας (Mizuhara H et al. (2004); Sauseng et al. (2004); Asada et al. (1999); Jensen and Tesche, (2002)). Πρόσφατη μελέτη ανάλυσης ΗΕΓ σήματος, υποστηρίζει ότι ο συγχρονισμός φάσης στη θ συχνότητα, συντονίζει το κύκλωμα της επιτελικής υπομονάδας της ενεργού μνήμης (Mizuhara and Yamauchi, 2007).

Αντίθετα προς τη θ συχνότητα, η συχνότητα β ήταν χρήσιμη στη διάκριση των

ασθενών από τις ομάδες των μαρτύρων με κάθε μια από τις μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν. Τα ευρήματα που αφορούν τη συχνότητα β (14-30 Hz) είναι ιδιαίτερα ασφαλή σε μελέτες ΗΕΓ αφού στη συχνότητα αυτή δεν παρεισφύουν υψίσυχνα (μυϊκά) και βραδέα (οφθαλμικά) παράσιτα. Ενδιαφέρον προκαλεί ότι οι C.J.Stam et al (2007) ανακοίνωσαν απώλεια των SWN ιδιοτήτων σε πάσχοντες από νόσο Alzheimer στην ίδια αυτή ΗΕΓ συχνότητα. Ο συγχρονισμός στη β συχνότητα έχει προταθεί ως ο μηχανισμός εκείνος που συντονίζει λειτουργικά τις κινητικές και αισθητικές περιοχές του φλοιού (Brovelli et al, 2004) και η ανάδειξη διαφορών μεταξύ πασχόντων και μαρτύρων στις μελέτες που παρουσιάστηκαν είναι ενδεχόμενο να αναδείχθηκαν εξαιτίας των απαιτήσεων της δοκιμασίας που επιλέχθηκε για κινητική απόκριση.

7.α. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci.* Jan 4;26(1):63-72.
2. Aertsen, A. and Preissl, H. (1991). Dynamics of activity and connectivity in physiological neuronal networks. In: Schuster, H.G., Editor, , 1991. *Non Linear Dynamics and Neuronal Networks*, VCH, New York, pp. 281–302.
3. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry.* Oct 1;46(7):908-20. Review.
4. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull.* 24(2):203-18. Review.
5. Asada H, Fukuda Y, Tsunoda S, Yamaguchi M, Tonoike M. (1999). Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. *Neurosci Lett.* Oct 15;274(1):29-32.
6. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. (2008). Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci.* Sep 10;28(37):9239-48.
7. Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Achard S, Duke T, Bullmore E. (2006). Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 19;103(51):19518-23.
8. Brambilla, P., Cerini, R., Gasparini, A., Versace, A., Andreone, N., Vittorini, E., Barbui, C., Pelizza, L., Nose, M., Barcocco, L., Marrella, G., Gregis, M., Tournikioti, K., David, A.S., Keshavan, M.S., Tansella, M. (2005). Investigation of corpus callosum in schizophrenia with diffusion imaging. *Schizophr. Res.* 75, S0920–S9964.
9. Brovelli A, Ding M, Ledberg A, Chen Y, Nakamura R, Bressler SL. (2004). Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jun 29;101(26):9849-54.

10. Bullmore ET, Frangou S, Murray RM. (1997). The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophr Res.* Dec 19;28(2-3):143-56.
11. Burns, J., Job,D., Bastin,M.E.,Whalley, H.,Macgillivray, T., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. (2003). Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br. J. Psychiatry* 182, 439–443.
12. Foucher, J.R., Vidailhet, P., Chanraud, S., Gounot, D., Grucker, D., Pins, D., Damsa, C., Danion, J.-M. (2005) . Functional integration in schizophrenics: too little or too much? Preliminary results on fMRI data. *NeuroImage* 26, 374–388.
13. Friston KJ, Frith CD. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci.* 3(2):89-97. Review.
14. Friston KJ. (1996). Theoretical neurobiology and schizophrenia. *Br Med Bull.* Jul;52(3):644-55.
15. Fuster J.M. (2000). The module: crisis of a paradigm (Review of *The New Cognitive Neurosciences*, 2nd ed., edited by M.S. Gazzaniga). *Neuron* 26, 51–53
16. Gazzaniga, M.S. (2000). *The New Cognitive Neurosciences*, MIT Press, Cambridge.
17. Gomez JF, Lopera FJ. (1999). A topological hypothesis for the functional connections of the cortex. A principle of the cortical graphs' based on the neuroimaging. *Med Hypotheses.* Sep;53(3):263-6.
18. Higashima M, Takeda T, Kikuchi M, Nagasawa T, Koshino Y. (2006). Functional connectivity between hemispheres and schizophrenic symptoms: a longitudinal study of interhemispheric EEG coherence in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Clin EEG Neurosci.* Jan;37(1):10-5.
19. Hilgetag CC, Burns GA, O'Neill MA, Scannell JW, Young MP. (2000). Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey and the cat. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* Jan 29;355(1393):91-110.
20. Humphries MD, Gurney K, Prescott TJ. (2006). The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network. *Proc Biol Sci.* Feb 22;273(1585):503-11.

21. Jensen O, Tesche CD. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci.* Apr;15(8):1395-9.
22. Kaiser M, Hilgetag CC. (2006). Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS Comput Biol.* Jul 21;2(7):e95. Epub 2006 Jun 8.
23. Kim, J.J., Ho Seok, J., Park, H.J., Soo Lee, D., Chul Lee, M., Soo Kwon, J. (2005). Functional disconnection of the semantic networks in schizophrenia. *NeuroReport* 15, 355–359.
24. Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry.* Jun 15;51(12):1008-11.
25. Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry.* Jun 15;51(12):1008-11.
26. Lee KH, Williams LM, Breakspear M, Gordon E. (2003). Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* Jan;41(1):57-78. Review.
27. Lee, K.H., Williams, L.M., Breakspear, M., Gordon, E. (2003). Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 41, 57–78.
28. Liang M, Zhou Y, Jiang T, Liu Z, Tian L, Liu H, Hao Y. (2006). Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport.* Feb 6;17(2):209-13.
29. Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, Yu C, Liu H, Liu Z, Jiang T. (2008). Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain.* Apr;131(Pt 4):945-61.
30. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, Berman KF. (2005). Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* Apr;62(4):379-86.

31. Mitelman, S.A., Byne, W., Kemether, E.M., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S. (2005). Metabolic disconnection between the mediodorsal nucleus of the thalamus and cortical Brodmann's areas of the left hemisphere in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 162, 1733–1735.
32. Mizuhara H, Wang LQ, Kobayashi K, Yamaguchi Y. (2004). A long-range cortical network emerging with theta oscillation in a mental task. *Neuroreport*. Jun 7;15(8):1233-8.
33. Mizuhara H, Yamaguchi Y. (2007). Human cortical circuits for central executive function emerge by theta phase synchronization. *Neuroimage*. May 15;36(1):232-44.
34. Peled A, Geva AB, Kremen WS, Blankfeld HM, Esfandiartard R, Nordahl TE. (2001). Functional connectivity and working memory in schizophrenia: an EEG study. *Int J Neurosci*. Jan;106(1-2):47-61.
35. Peled A. (1999). Multiple constraint organization in the brain: a theory for schizophrenia. *Brain Res Bull*. Jul 1;49(4):245-50. Review.
36. Rubinov M, Knock SA, Stam CJ, Micheloyannis S, Harris AW, Williams LM, Breakspear M. (2007). Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. Dec 10
37. Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E. (2005). Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*. Sep;15(9):1332-42. Epub 2005 Jan 5.
38. Sauseng P, Klimesch W, Doppelmayr M, Hanslmayr S, Schabus M, Gruber WR. (2004). Theta coupling in the human electroencephalogram during a working memory task. *Neurosci Lett*. Jan 9;354(2):123-6.
39. Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, Shenton ME, McCarley RW. (2004). Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 7;101(49):17288-93.
40. Sporns O, Zwi JD. (2004). The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*. 2(2):145-62. Review.

41. Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. (2007). Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. Jan;17(1):92-9.
42. Stam CJ. (2004). Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? *Neurosci Lett*. Jan 23;355(1-2):25-8.
43. Strelets, V.B., Novototsky-Vlasov, V.Y., Golikova, J.V. (2002). Cortical connectivity in high frequency beta-rhythm in schizophrenics with positive and negative symptoms. *Int. J. Psychophysiol*. 44, 101–115.
44. Symond M.P., Symond M.B., Harris A.W., Gordon, E., Williams, L.M. (2005). "Gamma synchrony" in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? *Am. J. Psychiatry* 162, 459–465.
45. Tan HY, Sust S, Buckholtz JW, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Egan MF, Weinberger DR, Callicott JH. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Nov;163(11):1969-77.
46. Watts DJ, Strogatz SH. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*. Jun 4;393(6684):440-2.
47. Williams LM, Loughland CM, Gordon E, Davidson D. (1999). Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? *Schizophr Res*. Dec 21;40(3):189-99.
48. Winterer G, Coppola R, Egan MF, Goldberg TE, Weinberger DR. (2003). Functional and effective frontotemporal connectivity and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. Dec 1;54(11):1181-92.
49. Winterer G. (2006). Cortical microcircuits in schizophrenia--the dopamine hypothesis revisited. *Pharmacopsychiatry*. Feb;39 Suppl 1:S68-71.
50. Woodruff PW, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rushe T, Howard RJ, Graves M, Bullmore ET, Murray RM. (1997). Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto-temporal dissociation. *Psychol Med*. Nov;27(6):1257-66.

8. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ - ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ-ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Η εφαρμογή μεγεθών από τη θεωρία των γράφων στη διερεύνηση του τρόπου οργάνωσης του πολύπλοκου δικτύου νευρώνων του εγκεφάλου και η περαιτέρω εφαρμογή των μεθόδων αυτών στην παθοφυσιολογία νοσημάτων ή και καταστάσεων που επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου, βρίσκονται ακόμα σε ένα πρώιμο στάδιο και έχουν να αντιμετωπίσουν αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα. Υπάρχει ακόμα αρκετή ασάφεια σχετικά με την μέθοδο εκείνη που πρέπει να χρησιμοποιείται προκειμένου να κατασκευαστούν από τα δεδομένα των διαφόρων καταγραφών (EEG, MEG, fMRI) οι αντίστοιχοι γράφοι.

Αν και η χρήση μη-κατευθυνόμενων (undirected) γράφων είναι πιο απλή στην εφαρμογή της, εντούτοις δεν είναι βέβαιο ότι είναι και ο καταλληλότερος τρόπος απεικόνισης του πολύπλοκου δικτύου νευρώνων που απαρτίζει τον εγκέφαλο, μια και είναι κοινός τόπος ότι η διάδοση της πληροφορίας από τον ένα νευρώνα στον άλλο μέσα στον εγκέφαλο έχει κατεύθυνση.

Το σημαντικότερο, ίσως, μεθοδολογικό πρόβλημα που πρέπει να επιλυθεί κατά την εφαρμογή μεγεθών από τη θεωρία των γράφων είναι η αυθαίρετη επιλογή ενός ουδού T , τέτοιου ώστε για τιμές μεγαλύτερες του ουδού να αντιστοιχεί ακμή που συνδέει δύο κόμβους στον υπό κατασκευή γράφο. Η μέθοδος αυτή έχει σημαντικά μειονεκτήματα συμπεριλαμβανομένου ότι αναδεικνύει διαφορές μόνο όταν ο ένας εκ των δύο συγκρινόμενων γράφων γίνεται περισσότερο αποσυνδεδεμένος στην τιμή του T που επιλέχθηκε. Η κατασκευή γράφων για μια μεγάλη σειρά τιμών του ουδού T , που θα μπορούσε να παρέχει ένα ευρύτερο παράθυρο διερεύνησης, δημιουργεί προβλήματα στον έλεγχο για στατιστική σημαντικότητα εξ' αιτίας του μεγάλου αριθμού συγκρίσεων που πρέπει να πραγματοποιηθούν.

Εναλλακτικά προς τη μέθοδο προεπιλεγμένου ουδού T , έχει προταθεί η χρήση γράφων με ακμές που χαρακτηρίζονται από διαφορετική χωρητικότητα (weighted graphs). Η μεθοδολογία που πρέπει να ακολουθηθεί για την κατασκευή τέτοιων γράφων είναι ακόμα ασαφής και τα μεγέθη που διατίθενται για τη μελέτη τους, λίγα (Latora and Marchiori, 2001; Crucitti et al., 2003; Newman, 2004; Park et

al., 2004; Barrat et al., 2004; Barthelemy et al., 2005; Onnela et al., 2005).

Στα πλαίσια αυτά προσπαθήσαμε να αναλύσουμε τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν προηγουμένως αποφεύγοντας να χρησιμοποιήσουμε αυθαίρετα οποιοδήποτε ουδό T και τον αντίστοιχο πίνακα γεινίασης που θα ορίζουν το εάν υπάρχει ή όχι μια ακμή μεταξύ δυο κόμβων. Προκειμένου να προσεγγίσουμε αυτό το πρόβλημα στο κεφάλαιο που ακολουθεί θα περιγράψουμε πως επιχειρήσαμε να περιγράψουμε κάθε ακμή του γράφου με όρους χωρητικότητας c , αντικαθιστώντας τον ουδό T .

8.1. Χαρακτηρισμός των γράφων των ομάδων με βάση τα δίκτυα ροής. Χρήση συνδυασμού μεγεθών συνάφειας και μερικής συνάφειας. (συνεργασία με το Ecole polytechnique Federale de Lausanne)

8.1.α. Στοιχεία θεωρίας των γράφων. - Μέθοδος

Δίκτυο ροής (G, c, s, t) είναι ένας κατευθυνόμενος γράφος $G=(V, E)$ με πηγή τον κόμβο s και προορισμό τον κόμβο t και με χωρητικότητα $c: E \rightarrow \mathbb{R}_{>0}$ τέτοιο ώστε:

1. για κάθε e που ανήκει στο E , ισχύει $f(e) \leq c(e)$ περιορισμός χωρητικότητας δηλ. η τιμή της ροής σε κάθε ακμή δεν μπορεί να ξεπερνάει τη χωρητικότητα c .
2. για κάθε v που ανήκει στο V εκτός από το s και το t , ισχύει η διατήρηση της ροής, δηλαδή ό,τι εισέρχεται στον κάθε κόμβο, εξέρχεται και από αυτόν.

Ροή λοιπόν ενός γράφου είναι μια συνάρτηση που δίνει πραγματικές τιμές σε κάθε ακμή του γράφου, κάτω από τις δύο ανωτέρω προϋποθέσεις.

Η μέγιστη ροή θα μας δείξει πόση πληροφορία μπορεί να μεταφερθεί από τον ένα κόμβο στον άλλο. Για την αναζήτηση της μέγιστης ροής του γράφου χρησιμοποιείται το θεώρημα ελάχιστης τομής- μέγιστης ροής Ford- Fulkerson.

Τομή του γράφου $G=(V, E)$ με πηγή τον κόμβο s και προορισμό τον κόμβο t , είναι οποιοδήποτε σύνολο ακμών που μπορεί να απαλειφθεί έτσι ώστε να μην υπάρχει μονοπάτι που να συνδέει τον κόμβο s με τον κόμβο t . Η τιμή της είναι ίση με τη μέση χωρητικότητα c των ακμών που απαλείφονται. Βάσει του θεωρήματος Ford- Fulkerson η μέγιστη ροή του γράφου είναι ίση προς την ελάχιστη τομή του.

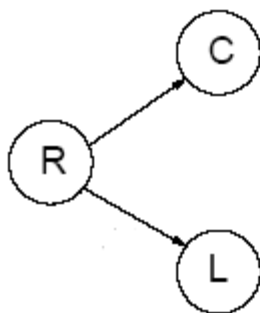
Η μελέτη των γράφων ως δίκτυα ροής επιτρέπει την παράκαμψη της χρήσης ενός αυθαίρετου ουδού T , βάση του οποίου θα προκύψουν οι πίνακες γεινίασης που

περιγράφουν το γράφο.

8.1. β Χρήση συνδυασμού μεγεθών συνάφειας και μερικής συνάφειας.

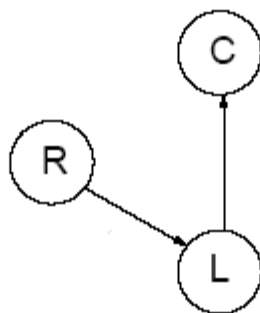
Το μέγεθος της συνάφειας παρουσιάζει ένα σημαντικό μειονέκτημα σχετικά με το πόσο επηρεάζει ένα σήμα ένα άλλο, δηλαδή δεν μπορεί να αναγνωρίσει εάν το σήμα επηρεάζεται άμεσα από το άλλο ή διαμέσου τρίτου σήματος. Το ΗΕΓ, είναι πολυμεταβλητό μοντέλο και αναμφίβολα υπάρχει συσχέτιση μεταξύ όλων των σημάτων που παίρνουμε από τα ηλεκτρόδια. Έτσι πρέπει να ξέρουμε ποιο σήμα ηλεκτροδίου επηρεάζει άμεσα κάποιο άλλο και ποιο έμμεσα ,δηλαδή μέσω κάποιου τρίτου σήματος ηλεκτροδίου. Το μέγεθος που επιτρέπει τον υπολογισμό της συσχέτισης δύο σημάτων, αφού προηγουμένως έχει αφαιρεθεί η επιρροή όλων των υπολοίπων, σε ένα πολυμεταβλητό σύστημα, είναι το μέγεθος της μερικής συνάφειας (partial coherence). Η μερική συνάφεια είναι ένα μέτρο που επιτρέπει τον προσδιορισμό του πόσο αλληλοεπηρεάζονται άμεσα δυο σήματα σε ένα σύστημα με πολλές εισόδους. Δηλαδή, μπορεί και ξεχωρίζει τις άμεσες διασυνδέσεις.

Ας υποθέσουμε τις τρεις παρακάτω απεικονιζόμενες, περιπτώσεις συνδετικότητας μεταξύ κόμβων:



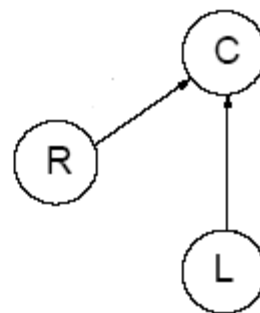
α.

«κοινή πηγή»



β.

«αλυσίδα»



γ.

«κοινό παιδί»

Σχήμα 6. Περιπτώσεις συνδετικότητας μεταξύ ηλεκτροδίων.

Στις περιπτώσεις α. και β. η τιμή της μερικής συνάφειας μεταξύ C και L στην περίπτωση α. και R και C στην περίπτωση β. θα αποκαλύψει ότι οι κόμβοι δεν είναι ευθέως συνδεδεμένοι. Στις περιπτώσεις αυτές η τιμή της μερικής συνάφειας είναι μικρότερη από την τιμή της συνάφειας και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί έναντι αυτής.

Στην περίπτωση γ. η τιμή της μερικής συνάφειας δίνει παραπλανητικά αποτελέσματα υποστηρίζοντας συσχέτιση μεταξύ των R και L. Στο παράδειγμα αυτό η τιμή της συνάφειας θα είναι μικρότερη από αυτή της μερικής συνάφειας και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί έναντι της μερικής συνάφειας.

Έτσι στις αναλύσεις που ακολουθούν η χωρητικότητα των ακμών υπολογίστηκε βάση της συνάφειας ή της μερικής συνάφειας χρησιμοποιώντας κάθε φορά το μέγεθος που είχε τη χαμηλότερη τιμή.

8.1.γ. Αποτελέσματα συνάφειας

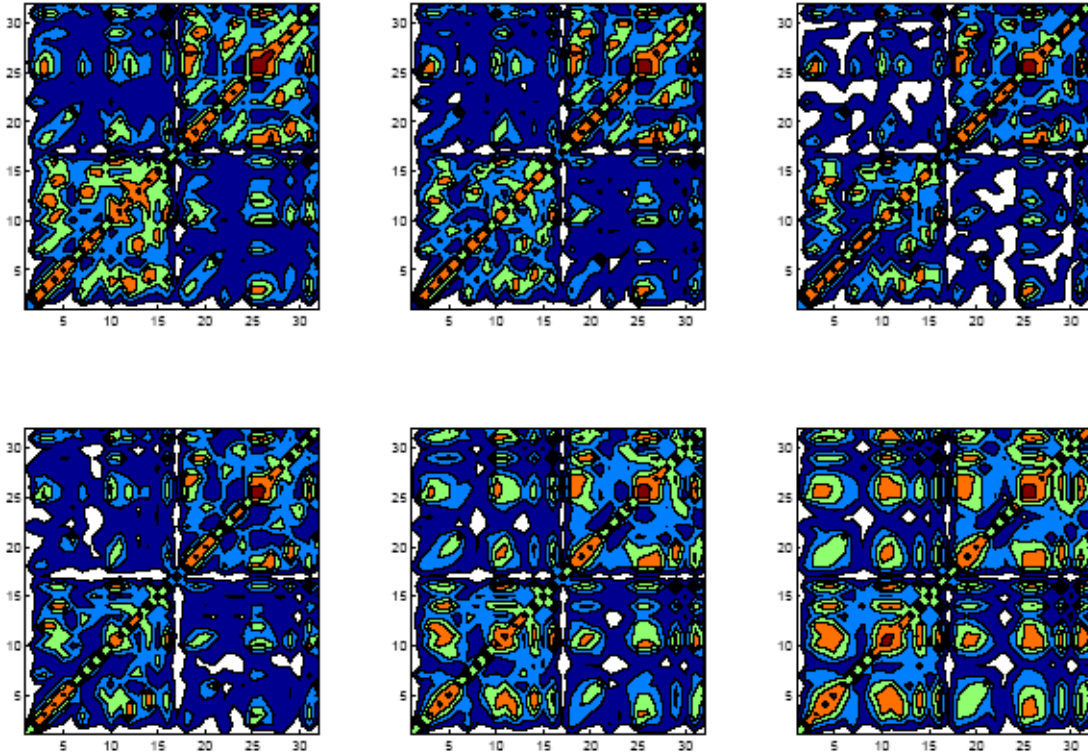
Προκειμένου να οπτικοποιήσουμε τα αποτελέσματα της συνάφειας (της μικρότερης τιμής μεταξύ συνάφειας και μερικής συνάφειας) χρησιμοποιήσαμε ένα χρωματικό κώδικα όπου

- βαθύ μπλε= 0.1
- ανοιχτό μπλε= 0.3
- πράσινο= 0.5
- πορτοκαλί= 0.7
- κόκκινο= 0.9

όπου οι τιμές είναι τιμές συνάφειας είτε μερικής συνάφειας μεταξύ των ηλεκτροδίων.

α. Συνάφεια/ Μερική συνάφεια μεταξύ ηλεκτροδίων - ομάδα επίλεκτων μαρτύρων

Δοκιμασία ελέγχου



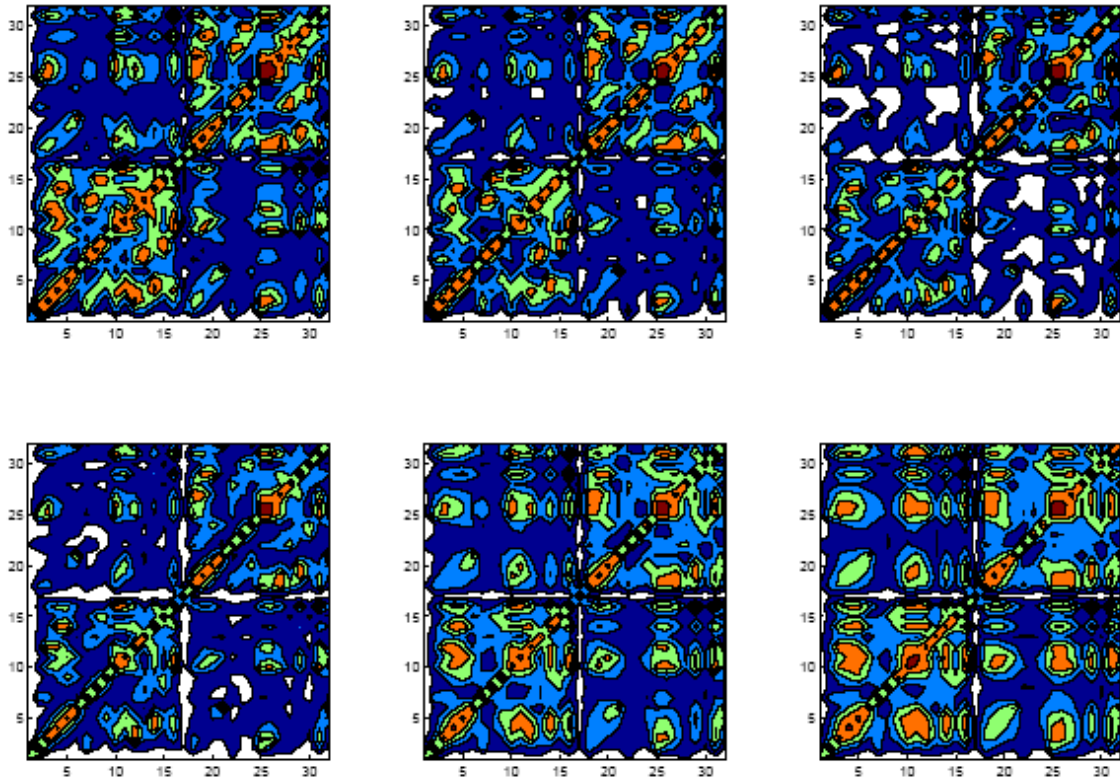
2-15 ηλεκτρόδια δεξιού ημισφαιρίου, 17-30 ηλεκτρόδια αριστερού ημισφαιρίου
 Επίπεδο χρωματικό: διαβαθμίσεις της συνάφειας.
 Διαγώνιος: κάθε ηλεκτρόδιο με τον εαυτό του

Σειρά παρουσίασης συχνοτήτων:

θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$
β	$\gamma 1$	$\gamma 2$

συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του αριστερού ημισφαιρίου
συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του δεξιού ημισφαιρίου	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων

δοκιμασία 2-πίσω



2-15 ηλεκτρόδια δεξιού ημισφαιρίου, 17-30 ηλεκτρόδια αριστερού ημισφαιρίου

Επίπεδο χρωματικό: διαβαθμίσεις της συνάφειας.

Διαγώνιος: κάθε ηλεκτρόδιο με τον εαυτό του.

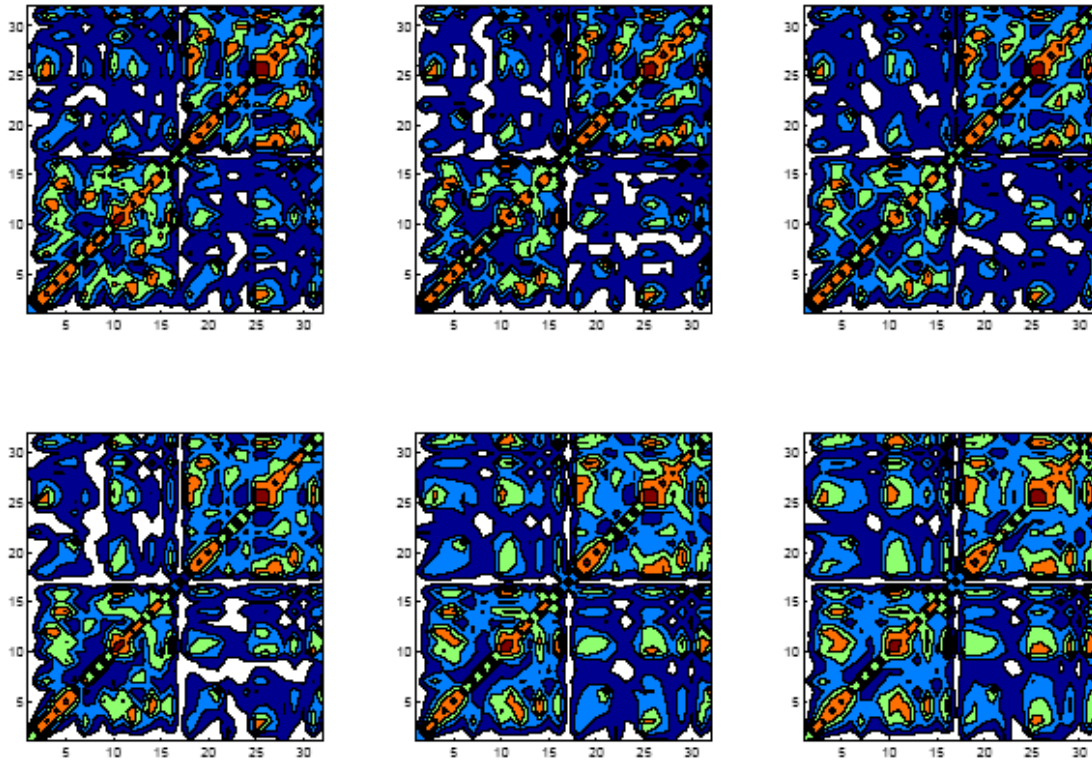
Σειρά παρουσίασης συχνοτήτων:

θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$
β	$\gamma 1$	$\gamma 2$

συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του αριστερού ημισφαιρίου
συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του δεξιού ημισφαιρίου	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων

β. Συνάφεια μεταξύ ηλεκτροδίων ομάδα εξομοιωμένων μαρτύρων

δοκιμασία ελέγχου

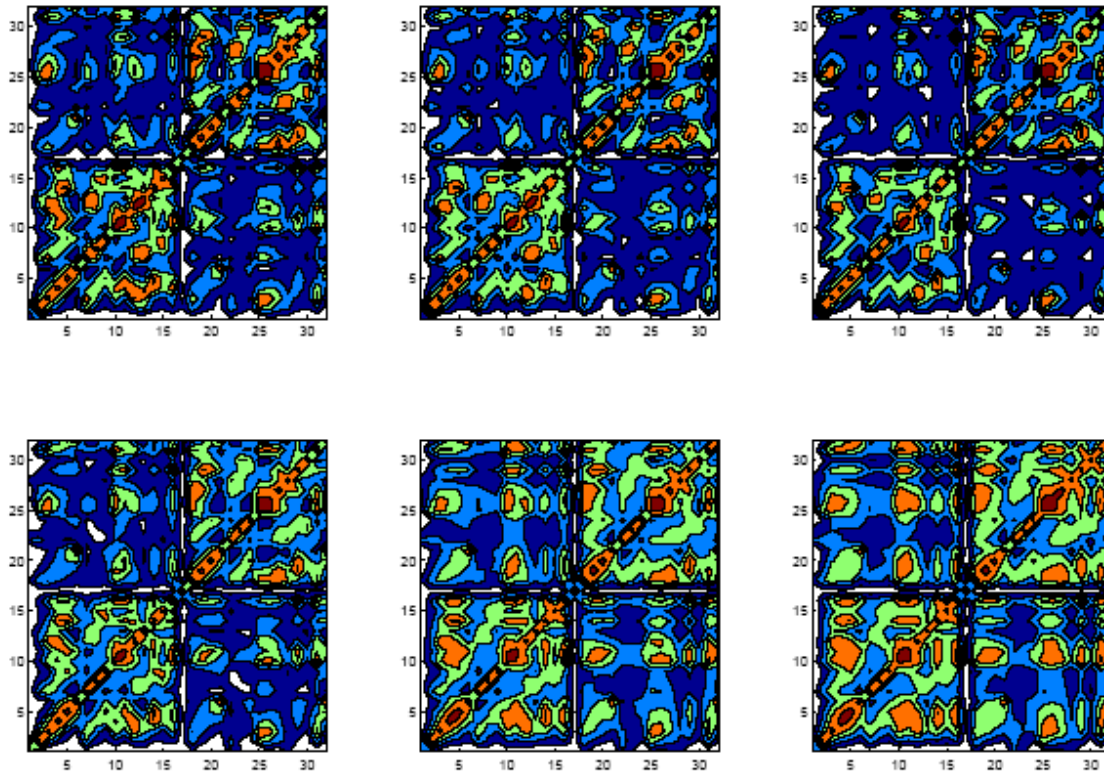


2-15 ηλεκτρόδια δεξιού ημισφαιρίου, 17-30 ηλεκτρόδια αριστερού ημισφαιρίου
 Επίπεδο χρωματικό: διαβαθμίσεις της συνάφειας. Διαγώνιος: κάθε ηλεκτρόδιο με τον εαυτό του . Σειρά παρουσίασης συχνότητων:

θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$
β	$\gamma 1$	$\gamma 2$

συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του αριστερού ημισφαιρίου
συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του δεξιού ημισφαιρίου	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων

δοκιμασία 2-πίσω



2-15 ηλεκτρόδια δεξιού ημισφαιρίου, 17-30 ηλεκτρόδια αριστερού ημισφαιρίου

Επίπεδο χρωματικό: διαβαθμίσεις της συνάφειας.

Διαγώνιος: κάθε ηλεκτρόδιο με τον εαυτό του

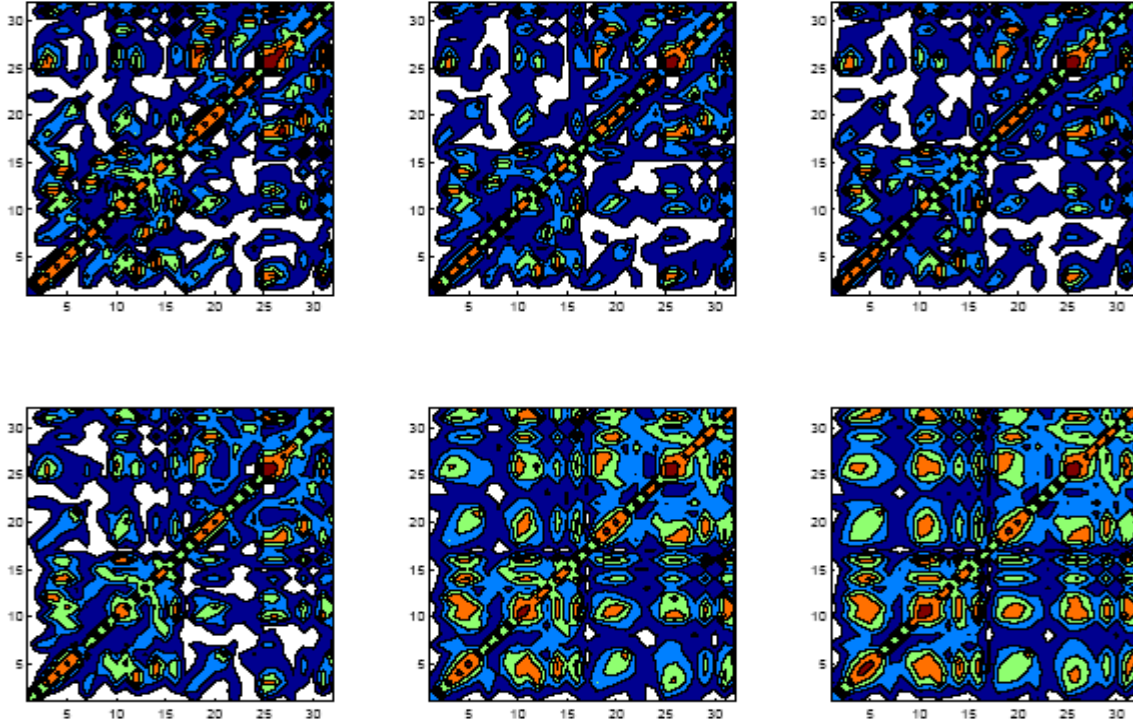
Σειρά παρουσίασης συχνοτήτων:

θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$
β	$\gamma 1$	$\gamma 2$

συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του αριστερού ημισφαιρίου
συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του δεξιού ημισφαιρίου	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων

γ. Συνάφεια μεταξύ ηλεκτροδίων ομάδα ασθενών

δοκιμασία ελέγχου



2-15 ηλεκτρόδια δεξιού ημισφαιρίου, 17-30 ηλεκτρόδια αριστερού ημισφαιρίου

Επίπεδο χρωματικό: διαβαθμίσεις της συνάφειας.

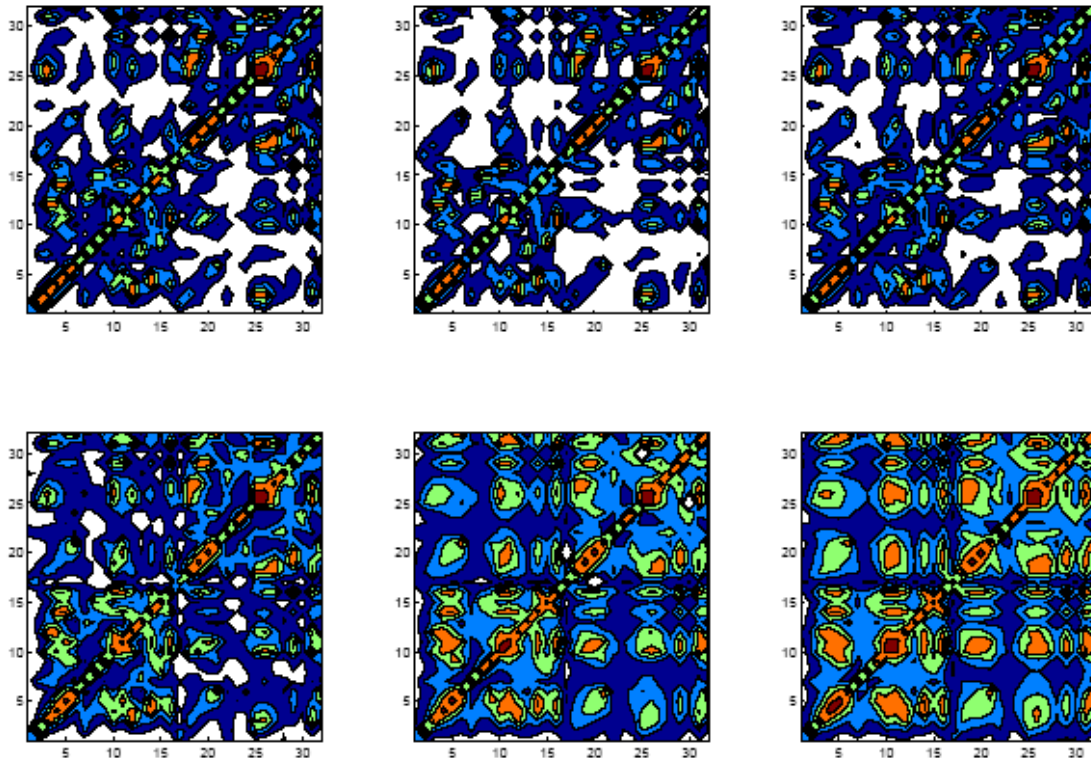
Διαγώνιος: κάθε ηλεκτρόδιο με τον εαυτό του

Σειρά παρουσίασης συχνοτήτων:

θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$
β	$\gamma 1$	$\gamma 2$

συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του αριστερού ημισφαιρίου
συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του δεξιού ημισφαιρίου	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων

δοκιμασία 2-πίσω



2-15 ηλεκτρόδια δεξιού ημισφαιρίου, 17-30 ηλεκτρόδια αριστερού ημισφαιρίου

Επίπεδο χρωματικό: διαβαθμίσεις της συνάφειας.

Διαγώνιος: κάθε ηλεκτρόδιο με τον εαυτό του

Σειρά παρουσίασης συχνοτήτων:

θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$
β	$\gamma 1$	$\gamma 2$

συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του αριστερού ημισφαιρίου
συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων του δεξιού ημισφαιρίου	συνάφεια μεταξύ των ηλεκτροδίων των δύο ημισφαιρίων

Οι παραπάνω πίνακες δίνουν τις τιμές της μικρότερης μεταξύ της συνάφειας και της μερικής συνάφειας για κάθε ομάδα, χρησιμοποιώντας τους μέσους όρους όλων των μελών της ομάδας για κάθε ζεύγος ηλεκτροδίων.

Από την απλή οπτική παρατήρηση των χρωματικών πινάκων που παρουσιάστηκαν μπορούν να γίνουν ορισμένες παρατηρήσεις:

1. Σε όλες τις ομάδες και για όλες τις συχνότητες και καταστάσεις που μελετήθηκαν φαίνεται ότι τα ζεύγη των ηλεκτροδίων που παρουσιάζουν σημαντικές τιμές συνάφειας είναι κυρίως τα ζεύγη ηλεκτροδίων του ίδιου ημισφαιρίου. Αντίθετα για τα περισσότερα δια-ημισφαιρικά ζεύγη οι τιμές συνάφειας ήταν κάτω του 0.5.
2. Οι πορτοκαλί περιοχές που αντιστοιχούν σε ζεύγη ηλεκτροδίων με τιμές συνάφειας άνω του 0.7 βρίσκονται πάντα μέσα σε νησίδες προοδευτικά μειούμενων τιμών συνάφειας. Δεν υπάρχουν δηλαδή μεμονωμένα ζεύγη ηλεκτροδίων που αλληλεπιδρούν μέσα σε μια περιοχή ηλεκτροδίων που παρουσιάζονται ως ανεξάρτητα.
3. Στις υψηλότερες συχνότητες ($\gamma 1$ και $\gamma 2$) οι πορτοκαλί περιοχές είναι σημαντικά μεγαλύτερες από ότι στις υπόλοιπες συχνότητες δηλαδή περισσότερα ζεύγη γειτονικών ηλεκτροδίων φαίνεται να καταγράφουν συσχετιζόμενες χρονοσειρές.
4. Στην ομάδα των ασθενών και ιδιαίτερα στη συνθήκη ενεργού μνήμης, οι συσχετίσεις των δια-ημισφαιρικών και ενδο-ημισφαιρικών ηλεκτροδίων παρουσιάζονται ασθενέστερες από αυτές των μαρτύρων, στις συχνότητες θ και $\alpha 1$.

Οι τιμές της συνάφειας, που παρουσιάστηκαν αδρά και σχηματικά με τους παραπάνω πίνακες, χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια προκειμένου να προχωρήσουμε στο επόμενο βήμα που ήταν ο υπολογισμός της μέγιστης ροής μεταξύ των κόμβων.

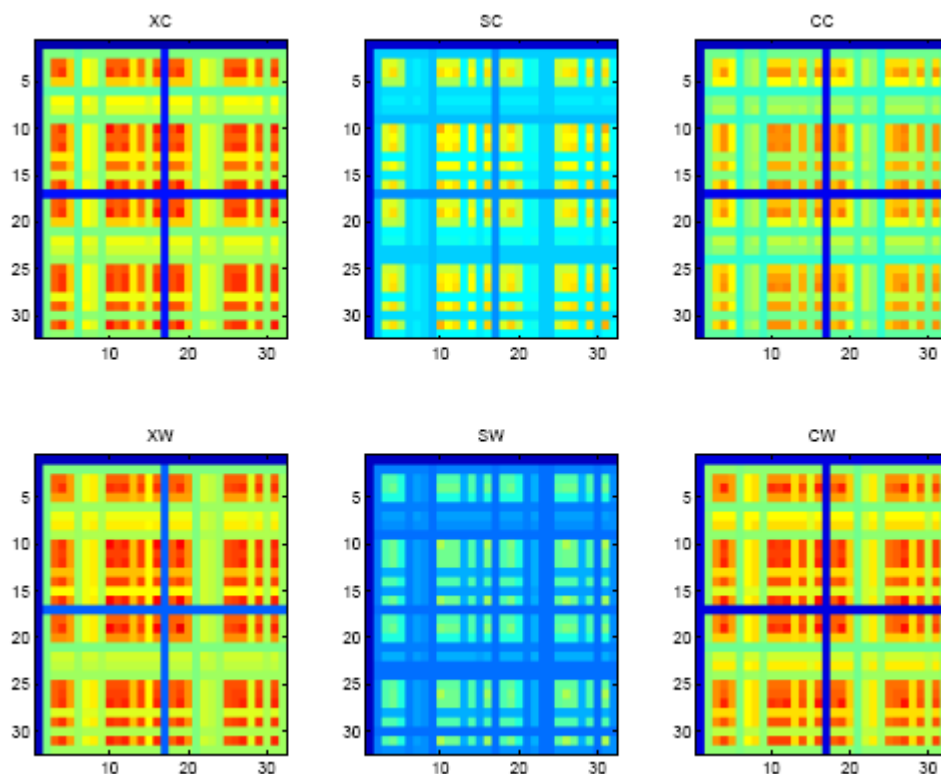
8.1.δ Αποτελέσματα μέγιστης ροής μεταξύ κόμβων.

Με βάση τις τιμές της μερικής συνάφειας και της συνάφειας, υπολογίστηκε όπως εξηγείται σε προηγούμενη παράγραφο, η τιμή της μέγιστης ροής για τους

τρεις γράφους που αντιστοιχούν σε κάθε μια από τις τρεις ομάδες της μελέτης. Για τον υπολογισμό της μέγιστης ροής μεταξύ δύο κόμβων χρησιμοποιήθηκαν όλα τα δυνατά ζεύγη ηλεκτροδίων λαμβάνοντας κάθε διατεταγμένο ζεύγος ηλεκτροδίων ως ζεύγος (s,t).

Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης παρουσιάζονται σχηματικά στη συνέχεια:

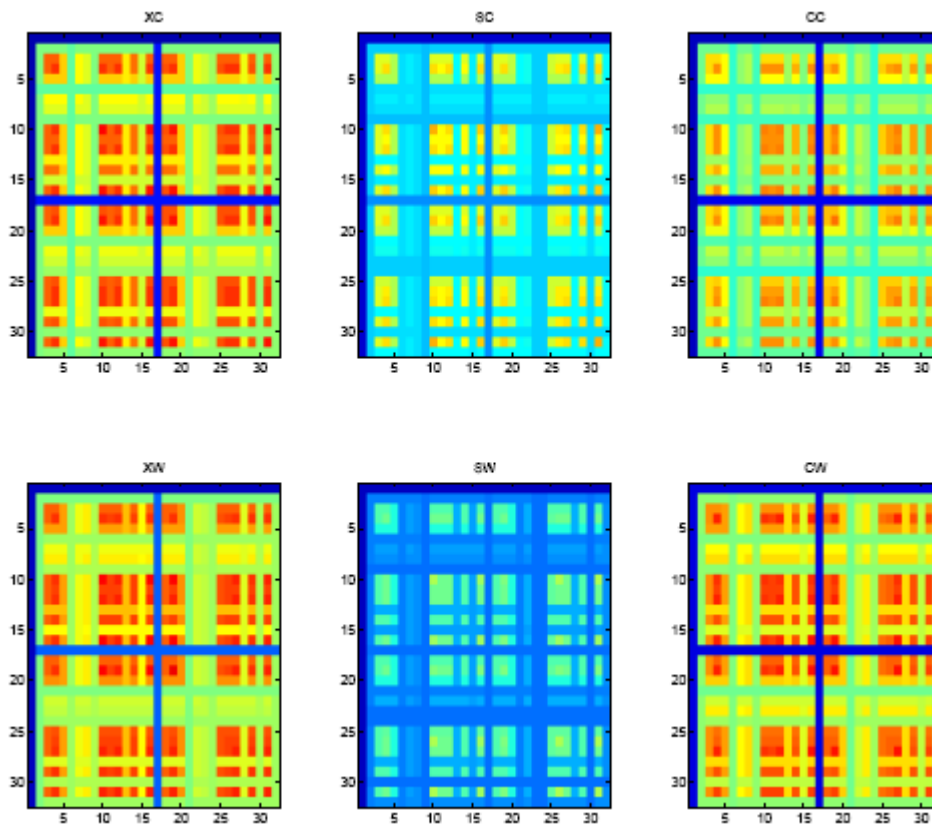
1. συχνότητα θ



Μέση μέγιστη ροή στην συχνότητα θ , για τις τρεις ομάδες (X: επίλεκτοι μάρτυρες, C: ταιριασμένοι μάρτυρες S: ασθενείς) στις δύο καταστάσεις (C: δοκ. Ελέγχου, W: δοκ. 2-πίσω)

Όσο μεγαλύτερη η μέγιστη ροή από τον ένα κόμβο στον άλλο, τόσο θερμότερο το χρώμα παρουσίασης στον πίνακα.

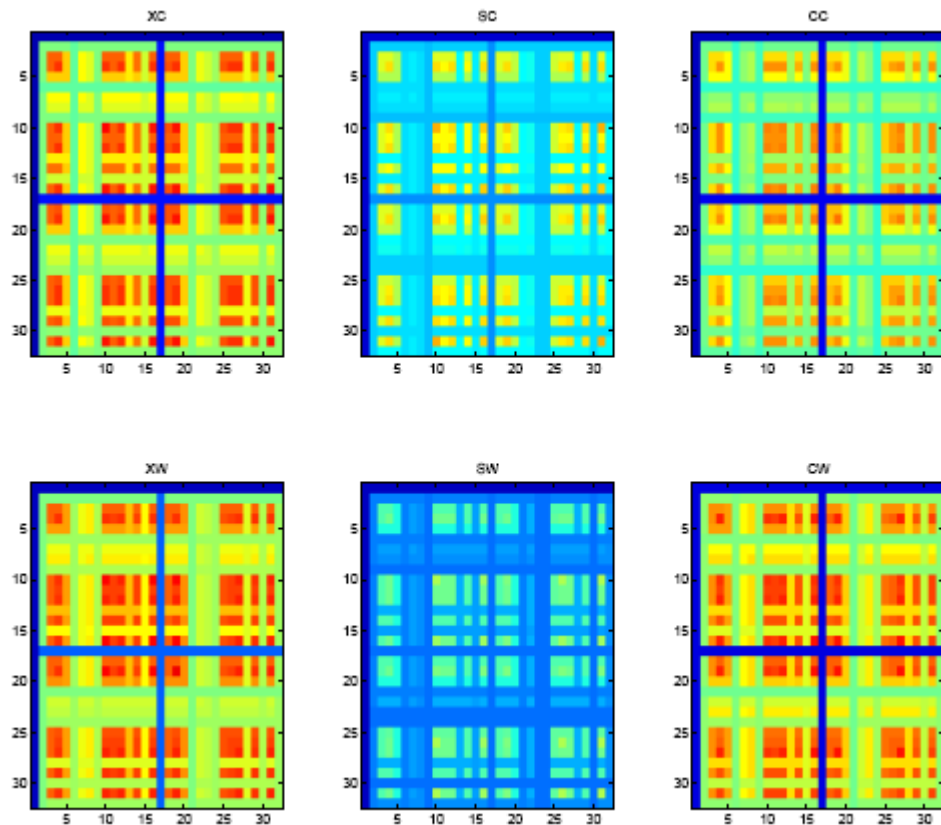
2. συχνότητα α1



Μέση μέγιστη ροή στην συχνότητα α_1 , για τις τρεις ομάδες (X: επίλεκτοι μάρτυρες, C: ταιριασμένοι μάρτυρες S: ασθενείς) στις δύο καταστάσεις (C: δοκ. Ελέγχου, W: δοκ. 2-πίσω)

Όσο μεγαλύτερη η μέγιστη ροή από τον ένα κόμβο στον άλλο, τόσο θερμότερο το χρώμα παρουσίασης στον πίνακα.

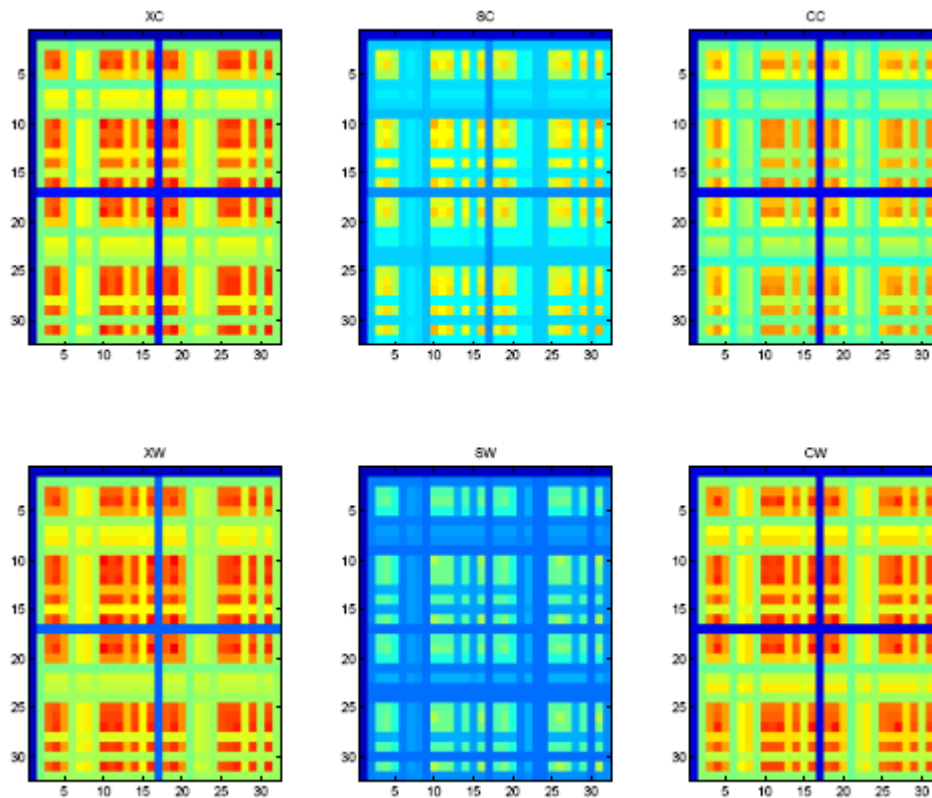
3. συχνότητα α_2



Μέση μέγιστη ροή στην συχνότητα α_2 , για τις τρεις ομάδες (X: επίλεκτοι μάρτυρες, C: ταιριασμένοι μάρτυρες S: ασθενείς) στις δύο καταστάσεις (C: δοκ. Ελέγχου, W: δοκ. 2-πίσω)

Όσο μεγαλύτερη η μέγιστη ροή από τον ένα κόμβο στον άλλο, τόσο θερμότερο το χρώμα παρουσίασης στον πίνακα.

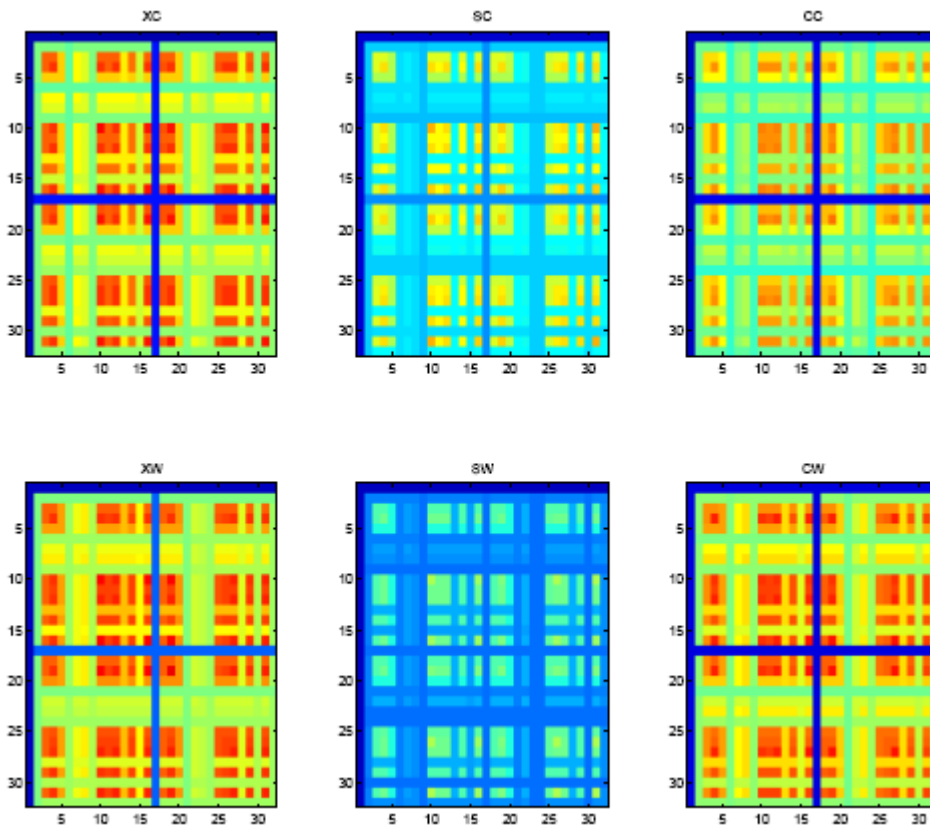
4. συχνότητα β



Μέση μέγιστη ροή στην συχνότητα β , για τις τρεις ομάδες (X: επίλεκτοι μάρτυρες, C: ταιριασμένοι μάρτυρες S: ασθενείς) στις δύο καταστάσεις (C: δοκ. Ελέγχου, W: δοκ. 2-πίσω)

Όσο μεγαλύτερη η μέγιστη ροή από τον ένα κόμβο στον άλλο, τόσο θερμότερο το χρώμα παρουσίασης στον πίνακα.

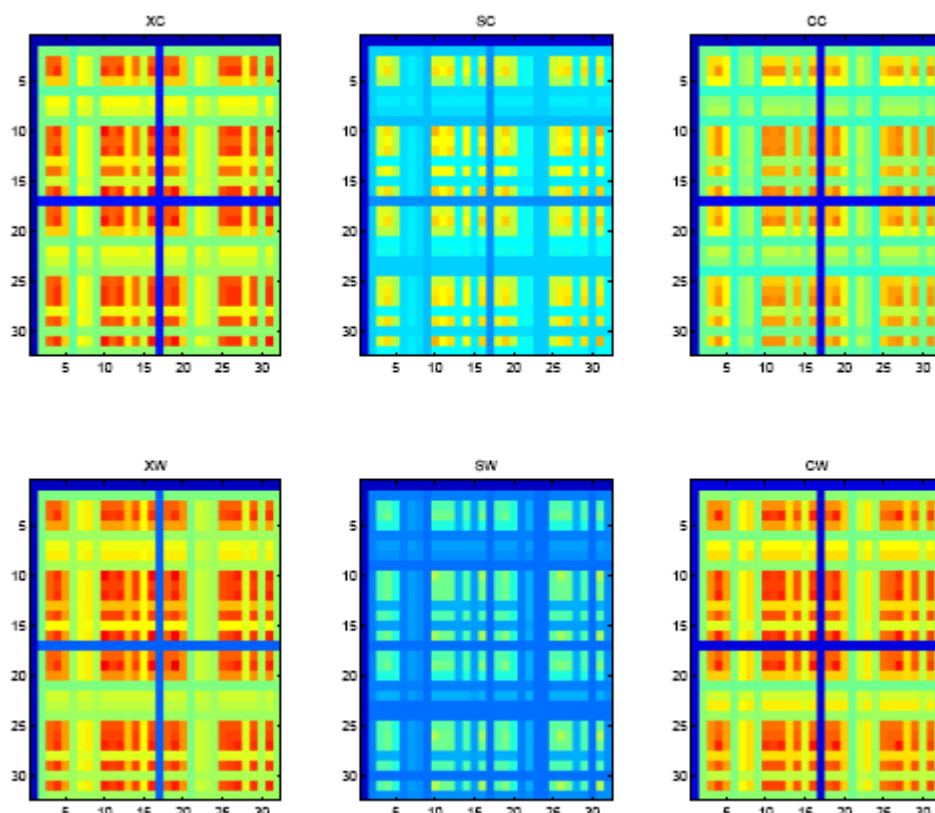
5. συχνότητα γ_1



Μέση μέγιστη ροή στην συχνότητα γ_1 , για τις τρεις ομάδες (X: επίλεκτοι μάρτυρες, C: ταιριασμένοι μάρτυρες S: ασθενείς) στις δύο καταστάσεις (C: δοκ. Ελέγχου, W: δοκ. 2-πίσω)

Όσο μεγαλύτερη η μέγιστη ροή από τον ένα κόμβο στον άλλο, τόσο θερμότερο το χρώμα παρουσίασης στον πίνακα.

6. συχνότητα γ_2



Μέση μέγιστη ροή στην συχνότητα γ_2 , για τις τρεις ομάδες (X: επίλεκτοι μάρτυρες, C: ταιριασμένοι μάρτυρες S: ασθενείς) στις δύο καταστάσεις (C: δοκ. Ελέγχου, W: δοκ. 2-πίσω)

Όσο μεγαλύτερη η μέγιστη ροή από τον ένα κόμβο στον άλλο, τόσο θερμότερο το χρώμα παρουσίασης στον πίνακα.

8.1.ε Συμπεράσματα

Στους πίνακες, που απεικονίζουν τη μέγιστη ροή μεταξύ των κόμβων των γράφων, παρατηρήσαμε ότι σε όλες τις συχνότητες, οι ασθενείς δείχνουν να έχουν μικρότερη μέγιστη ροή μεταξύ των κόμβων τους σε σχέση με τις δύο ομάδες των μαρτύρων. Η ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων φαίνεται να μην αυξάνει σημαντικά τη μέγιστη ροή από την κατάσταση ελέγχου στην κατάσταση ενεργού μνήμης, ενώ αντίθετα η ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων, η οποία χρειαζόταν να καταβάλει

μεγαλύτερη προσπάθεια για να επιτύχει στη δοκιμασία δύο-πίσω, φαίνεται να αυξάνει τη μέγιστη ροή από το ένα ηλεκτρόδιο στο άλλο στην δοκιμασία ενεργού μνήμης σε σχέση με τη δοκιμασία ελέγχου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι μόνο η ομάδα των ασθενών παρουσιάζει χαμηλότερη μέγιστη ροή μεταξύ των κόμβων, από αυτή που η ίδια ομάδα παρουσιάζει στη κατάσταση ελέγχου.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στις αναλύσεις αυτές είναι πρωτότυπος τρόπος αποφυγής αυθαίρετου ορισμού ενός συγκεκριμένου ουδού T, βάση του οποίου θα μετασχηματίζεται ο πίνακας συνάφειας σε πίνακα γεινίασης, προκειμένου να παραχθούν οι γράφοι για κάθε κατάσταση και ομάδα. Τα αποτελέσματα της φαίνονται ιδιαίτερα ενδιαφέροντα και προγραμματίζεται η στατιστική επεξεργασία τους για εντοπισμό των σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων και την ανίχνευση δικτύων κόμβων που εμφανίζουν κοινή συμπεριφορά.

8.2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Latora V, Marchiori M. (2001). Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*. Nov 5;87(19):198701.
2. Crucitti P, Latora V, Marchiori M, Rapisarda A. (2003). Efficiency of scale-free networks: error and attack tolerance. *Physica A*, 320:622-642
3. Newman ME, Girvan M. (2004). Finding and evaluating community structure in networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. Feb;69(2 Pt 2):026113.
4. Park K, Lai YC, Ye N. (2004). Characterization of weighted complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. Aug;70(2 Pt 2):026109.
5. Barrat A, Barthélemy M, Pastor-Satorras R, Vespignani A. (2004). The architecture of complex weighted networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Mar 16;101(11):3747-52.
6. Barthelemy M, Barrat A, Pastor-Satorras R, Vespignani A. (2005). Characterization and modelling of weighted networks. *Physica A*, 346:34-43
7. Onnela JP, Saramäki J, Kertész J, Kaski K. (2005). Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. Jun;71(6 Pt 2):065103

9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της λειτουργικής συνδετικότητας στη σχιζοφρένεια, κατά τη διάρκεια λειτουργίας της ενεργού μνήμης, με χρήση μεθόδων ανάλυσης χρονοσειρών (γραμμικών και μη-γραμμικών) και εργαλείων προερχόμενων από τη θεωρία των γράφων. Η προσέγγιση του ερωτήματος επιχειρήθηκε με την ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών, τόσο κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ενεργού μνήμης (δύο-πίσω επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας ν-πίσω), όσο και κατά τη διάρκεια δύο δοκιμασιών ελέγχου (ενεργοποίησης και ηρεμίας).

Ειδικότερα, επιχειρήθηκε να δοθούν απαντήσεις στα ακόλουθα ερωτήματα:

α) Διαπιστώνεται διαταραχή της λειτουργικής συνδετικότητας στο φλοιϊκό δίκτυο πασχόντων από σχιζοφρένεια, όπως αυτή εκφράζεται με διάρρηξη της τοπολογίας δικτύων μικρόκοσμου; β) Τυχόν υπάρχουσες διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, στην έκφραση ιδιοτήτων δικτύων μικρόκοσμου, οφείλονται στη νόσο ή σε διαφορές επίδοσης στη δοκιμασία και τελικά σε διαφορές στο δείκτη λεκτικής ευφυΐας;

Υλικό και Μέθοδος: αναλύσαμε ΗΕΓ δεδομένα από: μια ομάδα 20 πασχόντων από σχιζοφρένεια οι οποίοι είχαν ικανοποιητική επίδοση στη δοκιμασία ενεργού μνήμης, μια ομάδα 20 μαρτύρων εξομοιωμένων προς τους ασθενείς ως προς το φύλο, την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης και μια ομάδα 20 μαρτύρων με πολύ υψηλή επίδοση στη δοκιμασία ενεργού μνήμης.

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα ερωτηματολόγια και κλίμακες:

Ομάδα σχιζοφρενών: α) κλίμακα Εκτίμησης Αρνητικών Συμπτωμάτων SANS, β) κλίμακα Εκτίμησης Θετικών Συμπτωμάτων SAPS.

Ομάδες μαρτύρων: α) Mini International Neuropsychiatric Interview

Όλοι: α) Φυλλάδιο γενικών πληροφοριών με τα στοιχεία του κάθε συμμετέχοντος β) Ερωτηματολόγιο εκτίμησης επικρατούντος ημισφαιρίου (Edinburgh Handedness Inventory), γ) Οι δοκιμασίες εκτίμησης λεκτικού νοητικού πηλίκου ενηλίκων, Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS). δ) Η υποκλίμακα κωδικοποίησης συμβόλων (Digit Symbol) του WAIS ε) Η δοκιμασία μετωπιαίας λειτουργίας Stroop test στ) Μια τροποποιημένη παραλλαγή της δοκιμασίας ενεργού μνήμης ν-πίσω(μνημονική ανάκληση και σύγκριση ν προηγουμένως παρουσιασθέντων

λημμάτων, n-back).

Αρχικά υπολογίστηκαν: το αποκλειστικά γραμμικό μέγεθος της συνάφειας (coherence) και το μη-αποκλειστικά γραμμικό μέγεθος της synchronization likelihood, για κάθε ζεύγος που σχηματιζόταν από τα 28 ηλεκτρόδια της μελέτης (πίνακας 28x28). Στη συνέχεια σχηματίστηκαν οι πίνακες γειννίασης για κάθε μία τιμή προερχόμενη από ένα αυθαίρετα προκαθορισμένο εύρος τιμών, του ουδού T. Η προσέγγιση αυτή μας επέτρεψε να καθορίσουμε σε ποιές τιμές του μέσου βαθμού του γράφου (degree k) αναδεικνύονταν εντονότερες διαφορές στην οργάνωση των δικτύων των τριών ομάδων. Στη συνέχεια υπολογίσαμε ορισμένα χαρακτηριστικά μεγέθη των γράφων (δείκτης συρροής C και χαρακτηριστικό μήκος βραχύτατου μονοπατιού L) για γράφους με ίδιο μέσο βαθμό (degree k) για όλες τις ομάδες. Το τελευταίο βήμα ήταν να υπολογίσουμε πόσο απείχαν οι τιμές των χαρακτηριστικών μεγεθών, που υπολογίσαμε προηγουμένως, από τις τιμές που προκύπτουν από 50 τυχαίους γράφους με ίδια κατανομή βαθμού με τους γράφους της μελέτης.

Αρχικά συγκρίναμε τις δύο ομάδες μαρτύρων κατασκευάζοντας τους γράφους με τις τιμές της synchronization likelihood. Το επόμενο βήμα ήταν να συγκρίνουμε με την ομάδα των ασθενών, εκείνη την ομάδα μαρτύρων με τις ασθενέστερες ιδιότητες SWN δικτύων, η οποία προέκυψε από την πρώτη σύγκριση. Τέλος συγκρίναμε ως προς τις χαρακτηριστικές παραμέτρους των γράφων την ομάδα των ασθενών με την κατάλληλη ομάδα μαρτύρων, κατασκευάζοντας τους γράφους με βάση το μέγεθος της συνάφειας (coherence).

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με ανάλυση διακύμανσης (repeated measures ANOVA) για τις χαρακτηριστικές παραμέτρους των γράφων (cluster coefficient C, characteristic path length L). Η σύγκριση των βασικών δημογραφικών μεταβλητών για τις τρεις ομάδες της μελέτης έγινε με τη χρήση t-test. Η σύγκριση της απόδοσης των ομάδων τόσο στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που προηγήθηκαν των ΗΕΓ καταγραφών, όσο και στην δοκιμασία ενεργού μνήμης που έγινε παράλληλα με τις ΗΕΓ καταγραφές, πραγματοποιήθηκε είτε με Mann-Whitney, είτε με t-test.

Αποτελέσματα: η ομάδα των ασθενών, συγκρινόμενη με την ομάδα των εξομοιωμένων μαρτύρων, παρουσίασε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη επίδοση

στην υποκλίμακα κωδικοποίησης συμβόλων (Digit Symbol test) και στο λεκτικό νοητικό πηλίκιο (Verbal IQ score) ($p=0.004$ and $p=0.013$ αντίστοιχα). Στις υπόλοιπες δοκιμασίες που χορηγήθηκαν οι δύο αυτές ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά. Η ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων είχε σημαντικά καλύτερες επιδόσεις και από τις δύο άλλες ομάδες της μελέτης, σε όλες τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χορηγήθηκαν. Κατά τη δοκιμασία 2-πίσω οι ασθενείς δεν διέφεραν από τους εξομοιωμένους μάρτυρες, ούτε ως προς την επίδοση, ούτε ως προς τους χρόνους αντίδρασης, ενώ οι επίλεκτοι μάρτυρες διέφεραν από τις δύο άλλες ομάδες και στις δύο αυτές παραμέτρους.

Η σύγκριση των δύο ομάδων μαρτύρων έδειξε ότι οι εξομοιωμένοι μάρτυρες παρουσίασαν εντονότερες ενδείξεις SWN οργάνωσης σε σύγκριση με την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ενεργού μνήμης 2-πίσω και στις συχνότητες θ , $\alpha 1$, $\alpha 2$, β και $\gamma 1$. Το εύρημα αυτό δεν υπήρχε στη δοκιμασία ελέγχου-ηρεμίας. Η επόμενη σύγκριση της ομάδας των ασθενών με την ομάδα των επίλεκτων μαρτύρων ανέδειξε SWN οργάνωση μόνο στην ομάδα των μαρτύρων, κατά τη διάρκεια ενεργού μνήμης στις συχνότητες $\alpha 1$, $\alpha 2$, β και $\gamma 1$. Η ομάδα των ασθενών παρουσίασε SWN ιδιότητες μόνο στη συχνότητα θ , ενώ καμία από τις ομάδες δεν παρουσίασε τέτοια οργάνωση στη συχνότητα $\gamma 2$.

Στην τρίτη δημοσίευση συγκρίναμε τις χαρακτηριστικές παραμέτρους των γράφων μεταξύ ασθενών και επίλεκτων μαρτύρων. Ο μέσος δείκτης συρροής (mean Cp) ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των ομάδων στη συχνότητα $\alpha 1$, κατά τη δοκιμασία ελέγχου και όχι κατά την δοκιμασία ενεργού μνήμης. Επιπλέον, στις συχνότητες β και $\gamma 1$, η ομάδα των μαρτύρων βελτιστοποιούσε την οργάνωση του γράφου από τη δοκιμασία ελέγχου στη δοκιμασία ενεργού μνήμης (αυξάνοντας το δείκτη συρροής) ενώ η ομάδα των ασθενών δεν επέδειξε αντίστοιχη συμπεριφορά. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων (simple main effects of group) ήταν σημαντική μόνο κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης. Σε ότι αφορά στο χαρακτηριστικό μήκος βραχύτατου μονοπατιού (L), αποκαλύφθηκαν διαφορές στη συχνότητα $\alpha 2$. Πάλι η ομάδα των μαρτύρων βελτιστοποιούσε την οργάνωση του δικτύου από τη δοκιμασία ελέγχου στη δοκιμασία ενεργού μνήμης (μειώνοντας το L), ενώ η ομάδα των ασθενών δεν παρουσίασε ανάλογα ευρήματα. Σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων αποκαλύπτονταν μόνο κατά τη δοκιμασία ελέγχου στην οποία

οι ασθενείς είχαν καλύτερη οργάνωση του γράφου με μικρότερα L. Η διαφορά αυτή δεν εξακολουθούσε να υπάρχει κατά τη δοκιμασία ενεργού μνήμης.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη διεθνώς που χρησιμοποίησε μεγέθη της θεωρίας των γράφων σε καταγραφές ΗΕΓ προκειμένου να μελετήσει την οργάνωση των φλοιϊκών δικτύων σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια.

Τα βασικά συμπεράσματα είναι τα ακόλουθα: α) η ομάδα των μαρτύρων με τη χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία ενεργού μνήμης και τους χαμηλότερους δείκτες λεκτικής νοημοσύνης, έδειξε εντονότερη οργάνωση δικτύων SWN, συγκρινόμενη με μια ομάδα μαρτύρων πολύ υψηλής επίδοσης στη δοκιμασία, με πολύ υψηλότερους δείκτες λεκτικής νοημοσύνης. Το εύρημα αυτό συνάδει με την «υπόθεση της νευρωνικής αποδοτικότητας». β) Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ενεργού μνήμης η λειτουργική συνδετικότητα στο φλοιό μαρτύρων εκφράζει ιδιότητες SWN οργάνωσης, ενώ τέτοιες ιδιότητες δεν απαντώνται σε ισάριθμο δείγμα πασχόντων από σχιζοφρένεια του οποίου η επίδοση στη δοκιμασία ήταν ικανοποιητική. Η κατάρρευση της βέλτιστης οργάνωσης της λειτουργικής συνδετικότητας στο φλοιό των ασθενών δεν είναι επιφαινόμενο του αυξημένου φόρτου που η δοκιμασία αυτή προκαλεί σε ανεκπαίδευτους υγιείς πληθυσμούς και δεν είναι εύκολο να αποδωθεί στο δείκτη νοημοσύνης της ομάδας των πασχόντων .

10. SUMMARY

Objective: Aim of the present study was the investigation of functional connectivity during working memory in schizophrenic subjects by means of time series analysis (linear and non-linear) and theoretical graph measures. This was attempted through analysis of EEG recordings during a working memory task, (the 2-back level of the n-back task), as well as during two control tasks. The specific questions addressed were: a) Does cortical connectivity, in schizophrenics with relatively preserved working memory functions, express small-world properties up to the extent that control subjects do? b) Are differences in SWN properties due to schizophrenia or to differences in working memory performance and working memory system efficiency?

Materials-Methods: we analyzed EEG data from a group of 20 schizophrenic subjects with relatively preserved working memory performance, a group of 20 control subjects matched to the schizophrenics for age, sex and years of education and a group of 20 controls with maximal performance on the working memory task used.

The questionnaires and scales administered were the following:

Schizophrenic subjects: a) Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS, b) Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS.

Controls: a) Mini International Neuropsychiatric Interview

All: a) General and demographic information sheet, b) Edinburgh Handedness Inventory, c) verbal scales of Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS), d) Digit Symbol subtest of WAIS practical scale, e) Stroop test and f) a modified version of the n-back task. Either coherence, or synchronization likelihood was computed for every pair formed by the 28 scalp electrodes (28x28 matrix) and a corresponding adjacency matrix was extracted for a spectrum of pre specified threshold values.

This type of analysis allowed us to define the values of mean degree k for which the groups differed the most. We, then, computed the characteristic graph measures (clustering coefficient C and characteristic path length L) of the corresponding graphs for fixed degree k , separately for each study group. The last step was to compare the characteristic graph values to those computed for 50 random graphs

with the same degree distribution. We initially compared the two control groups. Using matrices with synchronization likelihood values, we compared the group with the weaker SWN properties to the schizophrenia group. At last we compared the characteristic graph measures of schizophrenics and controls, for fixed degree k values, while using matrices with coherence values.

For the statistical analysis of data we used repeated measures ANOVA (for comparisons of the characteristic graph measures), t-tests for the demographic measures comparisons and Mann-Whitney tests for neuropsychological measures comparisons. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: Schizophrenic patients had significantly different verbal *IQ scores* and *Digit symbol* scores from matched controls ($p=0.004$ and $p=0.013$ respectively). Expert controls had significantly different scores from the other two groups in every neuropsychological test used, as expected. During the 2-back task, patients did not differ from matched controls regarding performance and reaction times, while expert controls differed from the other two groups regarding both parameters. Comparing the two control groups we found that the matched control group showed stronger SWN properties than the expert group, during the 2-back working memory task and not during rest, regarding θ , α_1 , α_2 , β and γ_1 bands. Comparisons of the schizophrenia group and the expert group revealed SWN properties only for the control group and during working memory in α_1 , α_2 , β and γ_1 frequency bands. The schizophrenia group showed SWN properties only in the θ band, while none of the groups showed such properties in γ_2 band. In the third paper published we compared characteristic graph measures between the schizophrenia group and the expert group. We found mean Clustering coefficient (mean C) significantly different between groups in the α_1 band during control condition (identification of pre specified target) and not during working memory. Additionally, in the β and the γ_1 frequency bands the control group optimized C values, from control to working memory condition, while the patient group failed to do so. Simple main effects of group were significant during working memory in the same frequency bands. Regarding characteristic path length (L) differences were revealed in the α_2 frequency band. Again controls optimized L values from control to working memory condition, while the patient group failed to do so. Simple main effects of group were

significant only during control condition with the schizophrenia group expressing more optimal organization (shorter path length) during the control condition, a situation reversed during working memory.

Conclusions: The present study is the first ever published using graph theory measures extracted from scalp EEG recordings to study the organization of cortical networks in schizophrenia. The main conclusions are the following: a) the control group with the significantly lower working memory performance and lower verbal IQ scores showed more optimal organization of cortical networks (revealed by stronger SWN properties) during a working memory task than a group of high performers, with significantly greater verbal IQ scores. This finding supports the neural efficiency hypothesis. b) During working memory, healthy subjects exhibit small-world properties while such properties are not present in a schizophrenia group which succeeded in the working memory task tested. This disruption of the optimal spatial pattern of cortical functional connectivity in schizophrenia is not an epiphenomenon of relative difficulties in coping with working memory procedures due to general intelligence level.