

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

Διπλωματική Εργασία

**Νευροπλαστικότητα μετά από Γνωστική Παρέμβαση BrainHQ
στην Πολλαπλή Σκλήρυνση**

Βασιλική Ξυλαγκουρέλη

Επιβλέπων καθηγητής: Αλκίνοος Αθανασίου

Θεσσαλονίκη, 2026



Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή/της φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο/η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του/της συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του/της συγγραφέα/δημιουργού. Ο/Η συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας με τίτλο «Νευροπλαστικότητα μετά από Γνωστική Παρέμβαση BrainHQ στην Πολλαπλή Σκλήρυνση», θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Δρ. Αλκίνοο Αθανασίου, για την καθοδήγηση, την επιστημονική του υποστήριξη και την πολύτιμη συμβολή του καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας. Η εμπιστοσύνη που μου έδειξε και οι εύστοχες παρατηρήσεις του υπήρξαν καθοριστικές για την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στο Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής και Ψηφιακής Καινοτομίας για την παροχή των ερευνητικών δεδομένων που αξιοποιήθηκαν στο πλαίσιο της εργασίας, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων (EEG) και των αποτελεσμάτων από τα γνωστικά τεστ, τα οποία αποτέλεσαν τη βάση για την πραγματοποίηση της παρούσας έρευνας. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Δρ. Χάρη Στυλιάδη, μεταδιδακτορικό ερευνητή Ιατρικής και Ηλεκτρολόγο Μηχανικό, για την πολύτιμη επιστημονική του υποστήριξη, καθώς και την Αλεξάνδρα Αναγνωστοπούλου, υποψήφια διδάκτορα, για τη συνεργασία, τη βοήθεια και τη διαθεσιμότητά της κατά τη διάρκεια της ερευνητικής διαδικασίας. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου προς την οικογένειά μου για την αμέριστη αγάπη, την υπομονή, την κατανόηση και τη συνεχή στήριξή της σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ευχαριστώ θερμά όλους όσους συνέβαλαν, άμεσα ή έμμεσα, στην ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

ACKNOWLEDGEMENTS

The MS-NEUROPLAST research project was supported by the Hellenic Foundation for Research and Innovation (H.F.R.I.) under the “2nd Call for H.F.R.I. Research Projects to support Post-Doctoral Researchers” (Project Number: 314).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία διερεύνησε πιθανές μεταβολές στις EEG μικροκαταστάσεις ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) μετά από παρέμβαση γνωστικής εκπαίδευσης μέσω της πλατφόρμας BrainHQ. Οι μικροκαταστάσεις αποτελούν σύντομα, σταθερά πρότυπα της εγκεφαλικής ηλεκτρικής δραστηριότητας και θεωρούνται δείκτες της λειτουργικής δυναμικής μεγάλων εγκεφαλικών δικτύων. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν καταγραφές ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG) κατά την κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια, πριν και μετά την παρέμβαση. Η προεπεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στο περιβάλλον EEGLAB της MATLAB και περιλάμβανε φιλτράρισμα, επαναδειγματοληψία, average reference, ICA για απομάκρυνση τεχνουργημάτων, καθώς και έλεγχο και παρεμβολή καναλιών κακής ποιότητας. Η ανάλυση μικροκαταστάσεων πραγματοποιήθηκε στο λογισμικό Cartool με μεθοδολογία clustering και backfitting. Εξετάστηκαν παράμετροι όπως η Global Explained Variance (GEV), η μέση διάρκεια, η συχνότητα εμφάνισης, η χρονική κάλυψη και οι πιθανότητες μεταβάσεων μεταξύ μικροκαταστάσεων μέσω αλυσίδων Markov. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περισσότερες παράμετροι των μικροκαταστάσεων δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μετά την παρέμβαση. Η συνολική GEV παρουσίασε μέση τιμή περίπου 57,46%, υποδεικνύοντας ικανοποιητική εξήγηση της διακύμανσης του EEG σήματος από το μοντέλο των πέντε μικροκαταστάσεων. Η μικροκατάσταση 4 παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή στην GEV πριν τη διόρθωση FDR, ενώ παρατηρήθηκαν επίσης τάσεις διαφοροποίησης στη συχνότητα εμφάνισης, στη χρονική κάλυψη και στις μεταβάσεις μεταξύ των μικροκαταστάσεων 4 και 5. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν παρέμειναν στατιστικά σημαντικά μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις. Συνολικά, τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η ανάλυση EEG μικροκαταστάσεων μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για τη διερεύνηση της λειτουργικής εγκεφαλικής δυναμικής και των πιθανών επιδράσεων γνωστικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Λέξεις-Κλειδιά: Πολλαπλή Σκλήρυνση, EEG, Νευροπλαστικότητα, Γνωστική Παρέμβαση, BrainHQ, Μικροκαταστάσεις EEG, Μετρικές Μικροκαταστάσεων.

ABSTRACT

The present master's thesis investigated potential changes in EEG microstates in patients with Multiple Sclerosis (MS) following a cognitive training intervention using the BrainHQ platform. EEG microstates are brief, quasi-stable patterns of brain electrical activity and are considered indicators of the functional dynamics of large-scale brain networks. For the analysis, resting-state electroencephalography (EEG) recordings with eyes closed were acquired before and after the intervention. Data preprocessing was conducted using the EEGLAB/MATLAB environment and included filtering, resampling, average referencing, Independent Component Analysis (ICA) for artifact removal, as well as identification and interpolation of poor-quality channels. Microstate analysis was performed using the Cartool software through clustering and backfitting methodologies. Parameters examined included Global Explained Variance (GEV), mean duration, occurrence rate, time coverage, and transition probabilities between microstates using Markov chain analysis. The results showed that most microstate parameters did not exhibit statistically significant changes following the intervention. The overall GEV demonstrated a mean value of approximately 57.46%, indicating a satisfactory explanation of EEG signal variance by the five-microstate model. Microstate 4 showed a statistically significant change in GEV prior to False Discovery Rate (FDR) correction. Trends toward differences were also observed in occurrence rate, time coverage, and transition probabilities between microstates 4 and 5. However, these findings did not remain statistically significant after correction for multiple comparisons. Overall, the findings suggest that EEG microstate analysis may constitute a useful tool for investigating functional brain dynamics and the potential effects of cognitive interventions in patients with Multiple Sclerosis.



Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Πίνακας Περιεχομένων.....	6
Κατάλογος Σχημάτων.....	10
Κατάλογος Πινάκων.....	12
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	14
Μέρος Α: Θεωρητικό Μέρος	
1 Εισαγωγή.....	17
2 Εγκέφαλος και Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	20
2.1 Εγκέφαλος.....	20
2.2 Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	21
2.2.1 Αιτιολογία.....	21
2.2.2 Δημογραφικά.....	23
2.2.3 Κλινική Εικόνα-Φαινότυποι.....	24
2.3 Βιολογικοί Μηχανισμοί και Δικτυακές Αλλοιώσεις	28
2.3.1 Παθογένεια στην Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	28
2.3.2 Λειτουργικές Δικτυακές Διαταραχές.....	29
2.4 Νευροπλαστικότητα.....	32



2.5 Νευροτροποποίηση.....	33
2.6 Γνωστική Παρέμβαση-BrainHQ.....	34
3 Εγκεφαλογράφημα και Εγκεφαλικά Δίκτυα.....	36
3.1 Εγκεφαλογράφημα.....	36
3.1.1 Νευρωνική Προέλευση Σημάτων EEG.....	36
3.1.2 Καταγραφή EEG.....	37
3.1.3 Πλεονεκτήματα & Μειονεκτήματα EEG.....	39
3.2 Εγκεφαλικά Δίκτυα στο Εγκεφαλογράφημα.....	40
3.2.1 Έννοια Εγκεφαλικών Δικτύων.....	40
3.2.2 Ανάλυση στο Επίπεδο του Τριχωτού της Κεφαλής.....	41
3.2.3 Ανάλυση σε Επίπεδο Πηγών.....	41
3.3 Μικροκαταστάσεις EEG.....	43
3.3.1 Έννοια Μικροκαταστάσεων.....	43
3.3.2 Κλάσεις Μικροκαταστάσεων.....	44
3.3.3 Παράμετροι Μικροκαταστάσεων.....	45
3.3.4 Μικροκαταστάσεις σε Διαφορετικές Καταστάσεις Εγκεφαλικής Λειτουργίας.....	46



3.4 Μικροκαταστάσεις EEG στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (Literature Review).....	49
Μέρος Β: Πρακτικό Μέρος	
4 Μεθοδολογία.....	52
4.1 Το Έργο MS-NEUROPLAST.....	52
4.2 Προεπεξεργασία Σημάτων Εγκεφαλογραφήματος.....	53
4.3 Εφαρμογή Χωρικού Φίλτρου (Spatial Filtering).....	59
4.4 Στάδιο 1: Ανάλυση σε επίπεδο ατόμου (Individual-level Segmentation).....	62
4.5 Στάδιο 2: Ανάλυση σε επίπεδο ομάδας (Group-Level).....	66
4.6 Στάδιο 3: Backfitting (Εφαρμογή των μικροκαταστάσεων στα δεδομένα).....	69
4.7 Στατιστική Ανάλυση.....	72
5 Αποτελέσματα.....	76
5.1 Περιορισμοί.....	76
5.2 Αποτελέσματα ανάλυσης Μικροκαταστάσεων.....	77
5.3 Αποτελέσματα Wilcoxon signed-rank test.....	84
5.4 Αποτελέσματα FDR.....	86
6. Αποτελέσματα Στατιστικής Ανάλυσης Γνωστικών Δοκιμασιών.....	88



7 Συζήτηση.....	93
Βιβλιογραφία.....	99
Παράρτημα Α.....	105
Παράρτημα Β.....	106
Παράρτημα Γ.....	108
Παράρτημα Δ.....	110
Παράρτημα Ε.....	113
Παράρτημα Ζ.....	117

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση υγιή νευρώνα και νευρώνα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Σχήμα 2. Γεωγραφική κατανομή συχνότητας της Πολλαπλής Σκλήρυνσης στην Ελλάδα.

Σχήμα 3. Σχηματική απεικόνιση της εξέλιξης της αναπηρίας στον χρόνο στους κύριους κλινικούς φαινοτύπους της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

Σχήμα 4. Σχηματική απεικόνιση του συστήματος τοποθέτησης ηλεκτροδίων EEG 10–20.

Σχήμα 5. Τρισδιάστατη απεικόνιση της χωρικής κατανομής ηλεκτροδίων EEG στο τριχωτό της κεφαλής (scalp), όπως οπτικοποιείται στο λογισμικό CARTOOL.

Σχήμα 6. Ζωνοπερατό Φίλτρο.

Σχήμα 7. Απεικόνιση της λειτουργίας του χωρικού φίλτρου στο Cartool.

Σχήμα 8. Σχηματική απεικόνιση της Global Field Power (GFP) ως συνάρτηση του χρόνου.

Σχήμα 9. Απεικόνιση των τιμών του μετα-κριτηρίου (MetaCrit) και του μέσου κριτηρίου (MeanCrit) για διαφορετικό αριθμό μικροκαταστάσεων.

Σχήμα 10. Τοπογραφικά πρότυπα πέντε μικροκαταστάσεων.

Σχήμα 11. Διάγραμμα των βημάτων της ανάλυσης μικροκαταστάσεων.

Σχήμα 12. Ρυθμίσεις Temporal Postprocessing στο Cartool κατά το στάδιο του Backfitting.

Σχήμα 13. Σύγκριση της μέσης ηλικίας μεταξύ υγιών μαρτύρων και ατόμων με ΠΣ.

Σχήμα 14. Σύγκριση των μέσων τιμών πριν και μετά την παρέμβαση σε γνωστικές, λειτουργικές και ψυχολογικές μεταβλητές.



Σχήμα 15. Σύγκριση των μέσων τιμών γνωστικών, λειτουργικών και ψυχολογικών δοκιμασιών μεταξύ υγιών μαρτύρων και ατόμων με ΠΣ.

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Οι τιμές της GEV για κάθε συμμετέχοντα.

Πίνακας 2. Μέσες τιμές της Global Explained Variance (GEV) για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 3. Μέσες τιμές της διάρκειας σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 4. Μέσες τιμές του ποσοστού της χρονικής κάλυψης σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 5. Μέσες τιμές συχνότητας εμφάνισης σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 6. Τυπικές αποκλίσεις της Global Explained Variance (GEV) για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 7. Τυπικές αποκλίσεις της διάρκειας σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 8. Τυπικές αποκλίσεις του ποσοστού της χρονικής κάλυψης σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 9. Τυπικές αποκλίσεις της συχνότητας εμφάνισης σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 10. Μέσες τιμές των πιθανοτήτων να συμβεί μια συγκεκριμένη μετάβαση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 11. Τυπικές αποκλίσεις των πιθανοτήτων να συμβεί μια συγκεκριμένη μετάβαση πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 12. Τιμές p της σύγκρισης της Global Explained Variance (GEV) και της μέσης διάρκειας (mean duration) μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση για κάθε μικροκατάσταση.

Πίνακας 13. Τιμές p της σύγκρισης της συχνότητας εμφάνισης (occurrence) και της χρονικής κάλυψης (time coverage) μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση για κάθε μικροκατάσταση.

Πίνακας 14. Τιμές p της σύγκρισης των πιθανοτήτων μετάβασης μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση για κάθε μικροκατάσταση.

Πίνακας 15. Αποτελέσματα του ελέγχου FDR για τη σύγκριση της Global Explained Variance (GEV), της μέσης διάρκειας, της συχνότητας εμφάνισης και της χρονικής κάλυψης των EEG μικροκαταστάσεων πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 16. Αποτελέσματα του ελέγχου FDR για τη σύγκριση των πιθανοτήτων μετάβασης μεταξύ των EEG μικροκαταστάσεων πριν και μετά την παρέμβαση.

Πίνακας 17. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση και των υγιών ατόμων, καθώς και οι τιμές p πριν και μετά τη διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων με τη μέθοδο FDR.

Πίνακας 18. Αποτελέσματα του ελέγχου FDR για τη σύγκριση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, της κόπωσης και της ψυχολογικής επιβάρυνσης σε άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση και υγιείς μάρτυρες.

Πίνακας 19. Αποτελέσματα του ελέγχου FDR για τη σύγκριση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, της κόπωσης και της ψυχολογικής επιβάρυνσης στα άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση πριν και μετά τη γνωστική παρέμβαση μέσω του BrainHQ.

Συντομογραφίες και Ακρωνύμια

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΠΝΣ: Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

ΠΣ: Πολλαπλή Σκλήρυνση

fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging (Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία)

rsFC: Resting-State Functional Connectivity (Λειτουργική Συνδεσιμότητα Κατάστασης
Ηρεμίας)

tACS: Transcranial Alternating Current Stimulation (Διακρανιακή Διέγερση
Εναλλασσόμενου Ρεύματος)

tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation (Διακρανιακή Διέγερση Συνεχούς
Ρεύματος)

tES: Transcranial Electrical Stimulation (Διακρανιακή Ηλεκτρική Διέγερση)

tRNS: Transcranial Random Noise Stimulation (Διακρανιακή Διέγερση Τυχαίου
Θορύβου)

AFO: Animals-Fruit-Objects

BVMT: Brief Visuospatial Memory Test

CR: Cognitive Rehabilitation (Γνωστική Αποκατάσταση)

DASS21: Depression, Anxiety and Stress Scale-21 Items

DMS: Default Mode Network (Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας)

DSB: Digit Span Backwards

DSF: Digit Span Forward

DST: Digit Span Total

ECN: Executive Control Network (Δίκτυο Εκτελεστικού Ελέγχου)

EEG: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

EOMS: Early-Onset Multiple Sclerosis (Πρώιμη Έναρξη Πολλαπλής Σκλήρυνσης)

FDR: False Discovery Rate

GEV: Global Explained Variance

GMD: Global Map Dissimilarity

GFP: Global Field Power

GVLTL: Greek Verbal Learning Test

ICA: Independent Component Analysis (Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών)

JSP: Joint Probability Matrix (Πίνακας Κοινών Πιθανοτήτων)

LFPs: Local Field Potentials

LOMS: Late-Onset Multiple Sclerosis (Όψιμη Έναρξη Πολλαπλής Σκλήρυνσης)

MMSE: Mini-Mental State Examination

MFIS: Modified Fatigue Impact Scale

MS: Multiple Sclerosis

NIBS: Non-Invasive Brain Stimulation (Μη Επεμβατική Εγκεφαλική Διέγερση)

PPMS: Primary Progressive Multiple Sclerosis (Πρωτοπαθής Εξελισσόμενη Πολλαπλή Σκλήρυνση)

PRMS: Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis (Προοδευτική Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση)

RIS: Radiologically Isolated Syndrome



RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση)

RSNs: Resting-State Networks (Δίκτυα Κατάστασης Ηρεμίας)

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis (Δευτεροπαθής εξελισσόμενη Πολλαπλή Σκλήρυνση)

TMS: Transcranial Magnetic Stimulation (Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση)

XSA: Chi-Sigma-Alpha

Μέρος Α: Θεωρητικό Μέρος

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί μία πολύπλοκη και ανεπαρκώς κατανοητή νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, στην οποία πολλά από τα θεμελιώδη ερωτήματα που αφορούν την αιτιολογία και την ατομική επιρρέπεια παραμένουν αναπάντητα. Πρόκειται για μία χρόνια, νευροφλεγμονώδη και πολυπαραγοντική διαταραχή, η οποία προσβάλλει κυρίως άτομα στην πρώιμη ενήλικη ζωή και επιφέρει σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργικότητα, στην κοινωνική και οικονομική κατάσταση και στη συνολική ποιότητα της ζωής των ασθενών. Το οικονομικό και κοινωνικό φορτίο της νόσου είναι ιδιαίτερα υψηλό και αυξάνεται προοδευτικά με την εξέλιξη της αναπηρίας.

Επιπλέον, κρίσιμα ζητήματα που σχετίζονται με την ΠΣ αφορούν την επίδραση της ηλικίας στην παθοφυσιολογία και στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, καθώς και στα κλινικά αποτελέσματα (Thompson et al., 2018). Στο πλαίσιο αυτό, η Πολλαπλή Σκλήρυνση (Multiple Sclerosis, MS) αναγνωρίζεται πλέον ως μία νόσος με σύνθετη παθογένεση, στην οποία αλληλεπιδρούν ανοσολογικοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, οδηγώντας σε δομικές και λειτουργικές διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Τα γνωστικά ελλείμματα μπορούν να εμφανιστούν ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου ακόμη και απουσία άλλων εμφανών νευρολογικών ελλειμμάτων, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της συστηματικής αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας από την αρχή της νόσου. Κατά τη διάγνωση της γνωστικής δυσλειτουργίας, οι κλινικοί οφείλουν να συνεκτιμούν παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν αρνητικά τη γνωστική επίδοση, όπως ψυχιατρικές συννοσηρότητες, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακευτικών αγωγών και άλλα συμπτώματα της ΠΣ.

Όπως και οι υπόλοιπες κλινικές εκδηλώσεις της ΠΣ, η γνωστική έκπτωση χαρακτηρίζεται από έντονη διακύμανση μεταξύ των ασθενών. Ειδικότερα, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η μάθηση και η μνήμη αναφέρονται συστηματικά ως οι συχνότερα

επηρεαζόμενες γνωστικές λειτουργίες, ενώ ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες και στην οπτική επεξεργασία παρατηρούνται επίσης, αλλά με μικρότερη συχνότητα.

Ισχυρότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη γνωστική εκπαίδευση σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Οι αποκαταστατικές προσεγγίσεις βασίζονται στην επαναλαμβανόμενη εκπαίδευση στοχευμένων γνωστικών λειτουργιών, όπως η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και η μνήμη εργασίας, και εφαρμόζονται μέσω ηλεκτρονικών δοκιμασιών είτε σε κλινικό περιβάλλον είτε κατ' οίκον μέσω εξ αποστάσεως καθοδηγούμενης εκπαίδευσης.

Μεταξύ των διαθέσιμων προγραμμάτων, το RehaCom είναι το πλέον μελετημένο σε πληθυσμούς με ΠΣ, παρουσιάζοντας οφέλη στην προσοχή, στη μνήμη και στις εκτελεστικές λειτουργίες, με διατήρηση των αποτελεσμάτων έως και δύο έτη μετά την παρέμβαση. Αντίστοιχα, το BrainHQ έχει δείξει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση, ιδιαίτερα σε τομείς όπως η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η μνήμη και η προσοχή. Τέλος, διερευνώνται συνδυαστικές παρεμβάσεις, όπως η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία, η διακρανιακή διέγερση με συνεχές ρεύμα και η άσκηση, με στόχο την ενίσχυση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων (Benedict et al., 2020).

Υπάρχουν πολυάριθμες τεχνικές και μέθοδοι για την κλινική διάγνωση, την πρόβλεψη, την παρακολούθηση και τη θεραπεία της ΠΣ. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην νευροαπεικόνιση και πιο συγκεκριμένα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), έχουν ενισχύσει σημαντικά την κατανόησή μας σχετικά με τη νευρωνική δυναμική που σχετίζεται με την ΠΣ. Το EEG αποτελεί μία μη επεμβατική τεχνική καταγραφής της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου με υψηλή χρονική ανάλυση και χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο σε κλινικά περιβάλλοντα για την αξιολόγηση νευρολογικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της ΠΣ.

Επιπλέον, η ανάλυση μικροκαταστάσεων EEG (EEG microstate analysis) έχει διερευνηθεί ως εργαλείο για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων των ασθενών με ΠΣ, αποκαλύπτοντας σημαντικές διαφοροποιήσεις στη νευρωνική δραστηριότητα που σχετίζονται με την νόσο.

Οι μικροκαταστάσεις αντιπροσωπεύουν σύντομα, ημισταθερά πρότυπα της εγκεφαλικής δραστηριότητας και θεωρούνται στιγμιαίες εκφράσεις λειτουργικών εγκεφαλικών δικτύων. Οι μεταβολές στις χρονικές παραμέτρους των μικροκαταστάσεων αντανακλούν διαταραχές της δυναμικής οργάνωσης των εγκεφαλικών δικτύων και σχετίζονται με γνωστικά συμπτώματα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (Baldini et al., 2023).

Στο Κεφάλαιο 2 παρουσιάζεται το θεωρητικό υπόβαθρο της παρούσας εργασίας. Αρχικά, αναλύονται βασικές έννοιες που αφορούν την οργάνωση και τη λειτουργία του εγκεφάλου, με έμφαση στη δικτυακή προσέγγιση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται η Πολλαπλή Σκλήρυνση ως προς την αιτιολογία, την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα και τους βασικούς φαινότυπους της νόσου. Ακολουθώς, εξετάζονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και οι λειτουργικές δικτυακές διαταραχές που σχετίζονται με τη νόσο, καθώς και οι έννοιες της νευροπλαστικότητας και της νευροτροποποίησης. Τέλος, παρουσιάζονται σύγχρονες προσεγγίσεις γνωστικής παρέμβασης, οι οποίες θεμελιώνουν το πλαίσιο της μεθοδολογίας που αναπτύσσεται στα επόμενα κεφάλαια.

Στο Κεφάλαιο 3 αναπτύσσεται το θεωρητικό και ερευνητικό υπόβαθρο που αφορά την ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG) και τη μελέτη των εγκεφαλικών δικτύων. Αρχικά, παρουσιάζονται οι βασικές αρχές του EEG και η συμβολή του στη διερεύνηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Στη συνέχεια, αναλύεται η έννοια των εγκεφαλικών δικτύων και η δικτυακή οργάνωση του εγκεφάλου, με έμφαση στη δυναμική τους φύση. Ακολουθεί εκτενής παρουσίαση της ανάλυσης μικροκαταστάσεων EEG, τόσο ως μεθόδου όσο και ως εργαλείου μελέτης της λειτουργικής οργάνωσης του εγκεφάλου σε διαφορετικές καταστάσεις. Τέλος, πραγματοποιείται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις μικροκαταστάσεις EEG στην Πολλαπλή Σκλήρυνση, αναδεικνύοντας τα κύρια ευρήματα και τα ερευνητικά κενά που δικαιολογούν τη μελέτη που ακολουθεί.

2 ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ – ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

2.1 ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

Η κατανόηση πολύπλοκων συστημάτων, όπως ο ανθρώπινος εγκέφαλος, προϋποθέτει την ανάλυση της αρχιτεκτονικής τους σε πολλαπλά επίπεδα οργάνωσης, από μεμονωμένους νευρώνες έως εγκεφαλικά δίκτυα μεγάλης κλίμακας. Η πληροφορία μεταδίδεται μέσω ηλεκτρικών παλμών (δυναμικών ενέργειας), οι οποίοι διαδίδονται μεταξύ νευρώνων μέσω συναπτικών συνδέσεων (Kulkarni & Bassett, 2025). Το νευρικό σύστημα διαιρείται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ). Το ΚΝΣ περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, ενώ το ΠΝΣ αποτελείται από τις υπόλοιπες νευρικές δομές.

Οι βασικές αρμοδιότητες του κεντρικού νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν τη λήψη, την επεξεργασία και την απόκριση σε αισθητηριακές πληροφορίες. Ο εγκέφαλος αποτελεί το κεντρικό όργανο του νευρικού συστήματος και είναι υπεύθυνος για την αισθητηριακή επεξεργασία, τον κινητικό έλεγχο, τη γνωστική λειτουργία, τη μνήμη και τη ρύθμιση της συμπεριφοράς. Ο εγκεφαλικός φλοιός, που αποτελείται από φαιά ουσία, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στις ανώτερες γνωστικές και εκτελεστικές λειτουργίες (Chafee & Heilbronner, 2022, Bahmani et al., 2019). Διακρίνεται σε τέσσερις λοβούς, οι οποίοι εξειδικεύονται στη ρύθμιση κινητικών, αισθητηριακών, οπτικών και ακουστικών λειτουργιών. Πέραν του φλοιού, υποφλοιώδεις δομές, όπως τα βασικά γάγγλια, ο θάλαμος και ο υποθάλαμος, συμβάλλουν στον συντονισμό της κίνησης, την επεξεργασία αισθητηριακών πληροφοριών και τη διατήρηση της ομοιόστασης. Το εγκεφαλικό στέλεχος και η παρεγκεφαλίδα υποστηρίζουν βασικές αυτόνομες λειτουργίες και τον ακριβή συντονισμό των κινήσεων, ενώ ο νωτιαίος μυελός λειτουργεί ως κύρια οδός επικοινωνίας μεταξύ εγκεφάλου και περιφερικού σώματος (Thau et al., 2022).

Στη σύγχρονη νευροεπιστήμη, η λειτουργία του εγκεφάλου προσεγγίζεται ως αναδυόμενο φαινόμενο που προκύπτει από τη δυναμική αλληλεπίδραση δομικά και λειτουργικά διασυνδεδεμένων νευρωνικών μονάδων, σε πολλαπλά επίπεδα οργάνωσης. Η νευρωνική δραστηριότητα δεν περιορίζεται στη λειτουργία μεμονωμένων δομών, αλλά εκφράζεται

μέσω συντονισμένων προτύπων ενεργοποίησης εντός και μεταξύ εκτεταμένων εγκεφαλικών περιοχών. Ως εκ τούτου, ο εγκέφαλος θεωρείται ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδρώντων περιοχών, του οποίου η οργάνωση και δυναμική μπορούν να μελετηθούν αποτελεσματικά με τη χρήση δικτυακών και υπολογιστικών προσεγγίσεων (Srivastava et al., 2022).

Παρότι γνωρίζουμε πολλά για το πώς λειτουργούν οι νευρώνες σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, εξακολουθεί να είναι δύσκολο να κατανοήσουμε πώς από αυτή τη δραστηριότητα προκύπτει η συνολική λειτουργία του εγκεφάλου. Η εγκεφαλική λειτουργία δεν βασίζεται στη δράση μεμονωμένων νευρώνων, αλλά στη συντονισμένη δραστηριότητα μεγάλων δικτύων. Η γνωστική νευροεπιστήμη επιχειρεί να συνδέσει αυτά τα επίπεδα, μελετώντας τη νόηση ως το ενδιάμεσο στάδιο μέσω του οποίου η εγκεφαλική δραστηριότητα μετατρέπεται σε συμπεριφορά και εμπειρία. (Blakemore et al., 2011).

Με βάση τα παραπάνω, η κατανόηση της νευροφυσιολογίας των γνωστικών λειτουργιών απαιτεί την προσέγγιση του εγκεφάλου ως πολυεπίπεδου συστήματος. Το θεωρητικό αυτό πλαίσιο είναι κρίσιμο για την ερμηνεία των γνωστικών διαταραχών που παρατηρούνται σε νευρολογικές παθήσεις, όπως η Πολλαπλή Σκλήρυνση.

2.2 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

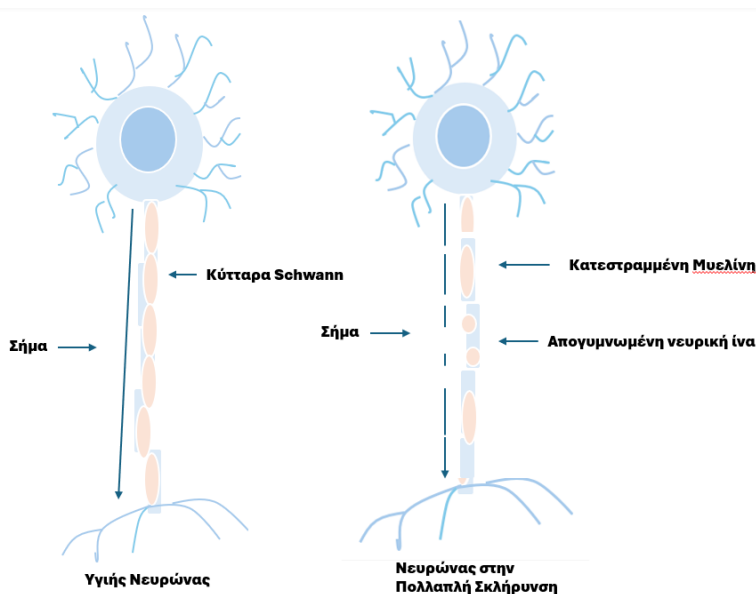
2.2.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (Multiple Sclerosis, MS) αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη, αυτοάνοση νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, η οποία οδηγεί σε απομυελίνωση και αξονική απώλεια τόσο στη λευκή όσο και στη φαιά ουσία, συμπεριλαμβανομένων περιοχών όπως ο εγκεφαλικός φλοιός, τα βασικά γάγγλια, το εγκεφαλικό στέλεχος, η παρεγκεφαλίδα, ο θάλαμος, καθώς και ο νωτιαίος μυελός (Lassmann, 2018; Sarica et al., 2015).

Η λειτουργική οργάνωση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στηρίζεται στη συντονισμένη δράση εξειδικευμένων δομών, οι οποίες συνεργάζονται για την εκτέλεση σύνθετων λειτουργιών.

Στην Πολλαπλή Σκλήρυνση, η απομυελίνωση και η νευροεκφύλιση διαταράσσουν τη διασύνδεση μεταξύ αυτών των δομών, με αποτέλεσμα την έκπτωση γνωστικών και κινητικών λειτουργιών. Οι αλλοιώσεις τόσο της φαιάς όσο και της λευκής ουσίας επηρεάζουν τη μετάδοση της πληροφορίας, ενώ οι μηχανισμοί νευροπλαστικότητας, παρότι επιτρέπουν λειτουργική αναδιοργάνωση, ενδέχεται να οδηγήσουν και σε μη προσαρμοστικές μεταβολές που επιβαρύνουν τη συνολική λειτουργία (Chiaravalloti et al., 2015). Συγκαταλέγεται στις σημαντικότερες αιτίες νευρολογικής αναπηρίας σε νεαρά άτομα, επηρεάζοντας ουσιαστικά την ποιότητα ζωής, την οικογενειακή και επαγγελματική λειτουργικότητα, καθώς και τις κοινωνικές δραστηριότητες (Lorenz et al., 2025; Mohammed, 2024).

Σύγχρονες μελέτες υποδεικνύουν ότι η νόσος προκύπτει από τον συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι δρουν από την πρώιμη ανάπτυξη έως τη νεαρή ενήλικη ζωή. Μεταξύ των παραγόντων που θεωρούνται ότι συμβάλλουν σημαντικά στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου συγκαταλέγονται η ανεπάρκεια βιταμίνης D, η εποχή γέννησης, το κάπνισμα και η έκθεση στον ιό Epstein–Barr (Haki et al., 2024).

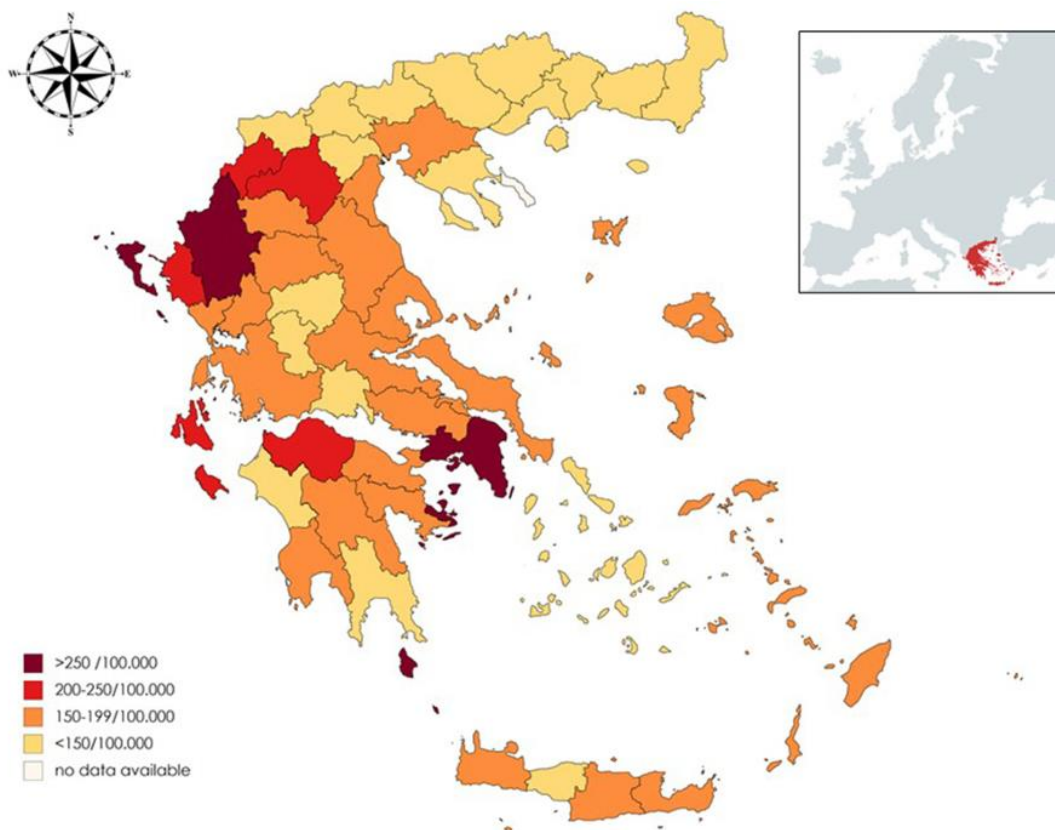


Σχήμα 1. Στον υγιή νευρώνα (αριστερά), ο άξονας περιβάλλεται από άθικτη μυελίνη, επιτρέποντας την ομαλή και ταχεία μετάδοση του νευρικού σήματος. Αντίθετα, στον νευρώνα που προσβάλλεται από Πολλαπλή Σκλήρυνση (δεξιά), η καταστροφή της μυελίνης οδηγεί σε έκθεση του άξονα, διαταραχή της αγωγιμότητας και ασυνέχεια του νευρικού σήματος.

2.2.2 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ

Η υψηλότερη επίπτωση της ΠΣ παρατηρείται στις ευρωπαϊκές χώρες και στην αμερικανική ήπειρο, με 111–300 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Αντίθετα, στην Ασία η επιδημιολογία μειώνεται σε περίπου 30 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, ενώ οι αφρικανικές χώρες και οι περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού παρουσιάζουν τα χαμηλότερα ποσοστά, περίπου 5 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (Lorenzut et al., 2025). Στην Ελλάδα, δεν ανιχνεύθηκε σαφής γεωγραφική διαβάθμιση ως προς το γεωγραφικό πλάτος, αν και παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη ετερογένεια μεταξύ των περιφερειών. Η Περιφέρεια Αττικής εμφάνισε την υψηλότερη επιδημιολογία σε άτομα με ΠΣ, 263 ανά 100.000 κατοίκους, εύρημα που ενδέχεται να σχετίζεται με το γεγονός ότι η Αθήνα, πρωτεύουσα και μεγαλύτερο αστικό κέντρο της χώρας, βρίσκεται στην περιοχή αυτή. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο πληθυσμός ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι αυξημένος σε αστικές περιοχές, ιδίως σε μεγάλες πόλεις. Υψηλά ποσοστά καταγράφηκαν επίσης στη Δυτική Ελλάδα, ενώ χαμηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στη Βόρεια Ελλάδα. Συνολικά, δεν υποστηρίζεται η ύπαρξη σαφούς διαβάθμισης βορρά νότου εντός μιας χώρας (Bakirtzis et al., 2020).

Όσον αφορά την ηλικιακή κατανομή, και στα δύο φύλα, τα άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση συγκαταλέγονται κυρίως στην ηλικιακή ομάδα 45 με 49 ετών. Επιπλέον, η έναρξη της ΠΣ πριν από την ηλικία των 18 ετών εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 2% και 4%, σύμφωνα με τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα. Η ΠΣ προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες, με αναλογία περίπου τρία προς ένα, συγκριτικά με τους άνδρες. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση εκτιμάται στα 32 έτη. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν μια μετατόπιση προς μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση της νόσου. Η όψιμη έναρξη της Πολλαπλής Σκλήρυνσης ορίζεται ως η διάγνωση της νόσου μετά την ηλικία των 50 ετών και πλέον αντιπροσωπεύει περίπου το 5% των περιπτώσεων (Lorenzut et al., 2025; Bakirtzis et al., 2020).



Σχήμα 2. Γεωγραφική κατανομή συχνότητας της Πολλαπλής Σκλήρυνσης στην Ελλάδα, εκφρασμένη ως αριθμός περιπτώσεων ανά 100.000 κατοίκους, ανά περιφερειακή ενότητα. Πηγή: Bakirtzis et al. (2020).

2.2.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της Πολλαπλής Σκλήρυνσης είναι ιδιαίτερα ετερογενείς και εξαρτώνται από τις περιοχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που προσβάλλονται. Μελέτες βασισμένες σε κλινικές βάσεις δεδομένων δείχνουν ότι τα άτομα που τελικά διαγιγνώσκονται με ΠΣ παρουσιάζουν αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας αρκετά έτη πριν από την επίσημη διάγνωση, για συμπτώματα όπως πόνος, αϋπνία, κόπωση, διαταραχές της διάθεσης, καθώς και μη ειδικά ουρολογικά και γαστρεντερικά συμπτώματα (Lorenzut et al., 2025).

Ορισμένα άτομα παρουσιάζουν χαρακτηριστικές βλάβες συμβατές με Πολλαπλή Σκλήρυνση στη Μαγνητική Τομογραφία, χωρίς την παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων. Η κατάσταση αυτή ορίζεται ως ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο

(Radiologically Isolated Syndrome, RIS). Τα άτομα με RIS εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα κεφαλαλγίας, γνωστικής κόπωσης και βραδύτερης κινητικότητας των άκρων. Επιπλέον, εντός χρονικού διαστήματος πέντε ετών, έως και το 50% αυτών των ατόμων διαγιγνώσκεται με σαφώς καθορισμένη ΠΣ. Η ταχεία εξέλιξη σε ΠΣ έχει συσχετιστεί με νεαρή ηλικία, προσβολή του νωτιαίου μυελού και παρουσία ενισχυόμενων βλαβών στη μαγνητική τομογραφία (Lorenzut et al., 2025).

Το Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (Clinically Isolated Syndrome, CIS) αντιπροσωπεύει ένα μεμονωμένο απομυελινωτικό επεισόδιο, το οποίο αφορά το πρώτο επεισόδιο συμπτωμάτων και το οποίο δεν πληροί πλήρως τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου (Mohammed, 2024; Lorenzut et al., 2025). Έως και το 85% των ατόμων με ΠΣ παρουσίασε CIS ως αρχική κλινική εκδήλωση της νόσου. Ο όρος CIS χρησιμοποιείται για επεισόδια οξείας ή υποξείας έναρξης, διάρκειας τουλάχιστον είκοσι τεσσάρων ωρών, τα οποία κορυφώνονται εντός τριών εβδομάδων, απουσία πυρετού ή λοίμωξης και χωρίς κλινικά χαρακτηριστικά εγκεφαλοπάθειας. Τα συμπτώματα του CIS αφορούν κυρίως το οπτικό νεύρο, το εγκεφαλικό στέλεχος την παρεγκεφαλίδα καθώς και τον νωτιαίο μυελό. Στους περισσότερους ασθενείς, το CIS εξελίσσεται τελικά σε ΠΣ, ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό παραμένει κλινικά σταθερό (Lorenzut et al., 2025).

Ο συχνότερος φαινότυπος της Πολλαπλής Σκλήρυνσης είναι η υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS), η οποία παρουσιάζεται με απρόβλεπτα, οξέα επεισόδια νευρολογικής επιδείνωσης, δηλαδή υποτροπές, τα οποία εναλλάσσονται με περιόδους σχετικής κλινικής σταθερότητας. Οι υποτροπές ορίζονται ως η εμφάνιση νέων νευρολογικών συμπτωμάτων, διάρκειας τουλάχιστον είκοσι τεσσάρων ωρών, τα οποία δεν σχετίζονται με λοιμώξεις. Το οπτικό νεύρο αποτελεί σημείο απομυελίνωσης, καθώς η οπτική νευρίτιδα αποτελεί συχνά την πρώτη κλινική εκδήλωση της ΠΣ. Η νόσος προσβάλλει, επίσης, τον νωτιαίο μυελό, προκαλώντας οξεία μυελίτιδα, η οποία εκδηλώνεται με ήπια έως σοβαρά αισθητικά ή κινητικά συμπτώματα καθώς και διαταραχές της ουροποιητικής και της σεξουαλικής λειτουργίας. Ο τύπος και η βαρύτητα της μυελίτιδας εξαρτώνται από την εντόπιση της μυελικής βλάβης και τον αριθμό των εστιών (Lorenzut et al., 2025; Mohammed, 2024).

Στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, η γνωστική κόπωση παρατηρείται σε έως και 40% των ασθενών (Lorenzut et al., 2025).

Πρόσφατα έχουν αναγνωριστεί διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά που διακρίνουν την πρόωμη έναρξη της ΠΣ (Early Onset Multiple Sclerosis, EOMS) από την όψιμη έναρξη (Late Onset Multiple Sclerosis, LOMS). Η EOMS εκδηλώνεται συχνότερα με οπτικές και αισθητικές διαταραχές, ενώ η LOMS παρουσιάζει κυρίως κινητικά και ουρολογικά συμπτώματα κατά την έναρξη, συχνά σε συνδυασμό με σπασμούς, κόπωση και τρόμο. Η συχνότητα των υποτροπών και η εμφάνιση βλαβών στη μαγνητική τομογραφία αποτελούν δείκτες ενεργότητας της νόσου (Lorenzut et al., 2025).

Η συχνότητα των υποτροπών τείνει να μειώνεται με την ηλικία, εμφανιζόμενη υψηλότερη σε νεότερα άτομα. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η μακροπρόθεσμη αναπηρία είναι ανεξάρτητη από τη συχνότητα των υποτροπών και σχετίζεται με αυξημένη εγκεφαλική ατροφία, ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου. Η γνωστική δυσλειτουργία εμφανίζεται σε όλα τα στάδια της νόσου και έχει περιγραφεί ακόμη και σε περιπτώσεις κλινικά ή ακτινολογικά μεμονωμένων συνδρόμων. Τα γνωστικά πεδία που προσβάλλονται συχνότερα είναι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η προσοχή, η λεκτική ευχέρεια, η οπτικοχωρική αντίληψη και η μνήμη εργασίας (Lorenzut et al., 2025; Mohammed, 2024).

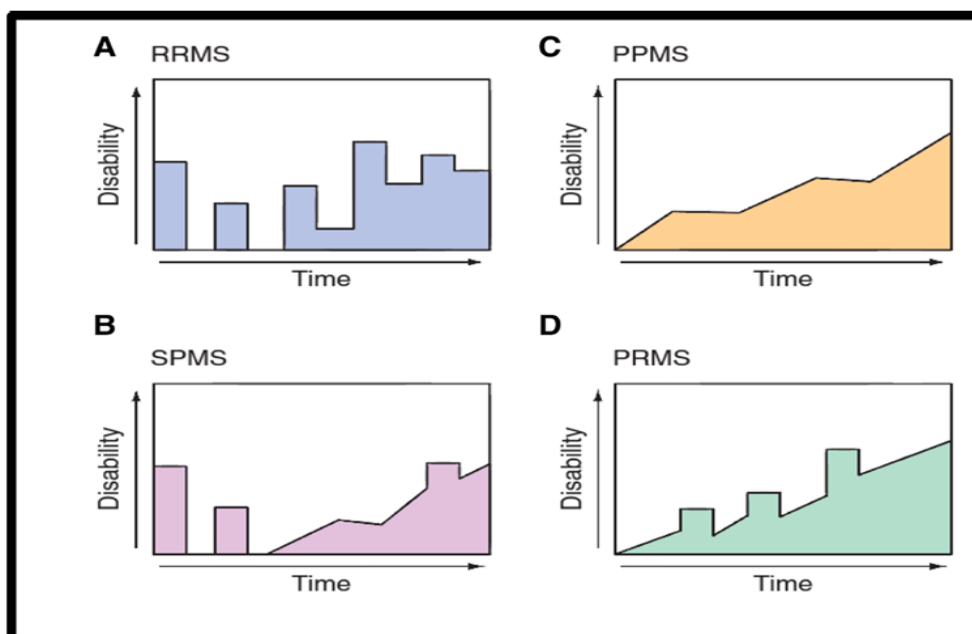
Η δευτεροπαθής εξελισσόμενη Πολλαπλή Σκλήρυνση (Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS) χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της αναπηρίας, χωρίς ενδείξεις νέας οξείας φλεγμονώδους δραστηριότητας, τόσο κατά τη νευρολογική εκτίμηση όσο και στη μαγνητική τομογραφία. Λόγω των διακυμάνσεων των συμπτωμάτων, η SPMS αξιολογείται συνήθως αρκετά έτη μετά την εγκατάσταση της χρόνιας επιδείνωσης της κλινικής εικόνας. Υφίσταται, ωστόσο, και η ενεργός SPMS, στην οποία οι κλινικές υποτροπές και οι νέες εστιακές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία συνυπάρχουν με τη χρόνια επιδείνωση της αναπηρίας (Lorenzut et al., 2025; Mohammed, 2024).

Πρόσφατες υποθέσεις υποστηρίζουν ότι η υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ και η δευτεροπαθώς προοδευτική ΠΣ δεν αποτελούν ξεχωριστές μορφές της νόσου, αλλά διαφορετικά στάδια της ίδιας παθοφυσιολογικής διαδικασίας (Lorenzut et al., 2025).

Η τρίτη μορφή είναι η προοδευτική υποτροπιάζουσα μορφή (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis, PRMS), η οποία χαρακτηρίζεται από συνεχή επιδείνωση της αναπηρίας με ταυτόχρονη εμφάνιση υποτροπών. Σύμφωνα με τη σύγχρονη ταξινόμηση, ο όρος PRMS δεν χρησιμοποιείται πλέον ως ξεχωριστή κλινική εικόνα, αλλά έχει ενσωματωθεί στο φάσμα της πρωτοπαθώς εξελισσόμενης Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Lorenzut et al., 2025).

Τέλος, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών 10–15% εμφανίζει πρωτοπαθώς εξελισσόμενη Πολλαπλή Σκλήρυνση (Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS) κατά τη διάγνωση, η οποία χαρακτηρίζεται από αργή αλλά σταθερή εξέλιξη της αναπηρίας, χωρίς σαφώς διακριτές υποτροπές, παρά τη χορήγηση θεραπευτικών παρεμβάσεων (Lorenzut et al., 2025; Mohammed, 2024).

Η διακύμανση στην φαινοτυπική έκφραση και στον χρόνο εμφάνισης της αναπηρίας μεταξύ των ασθενών ενδέχεται να εξηγείται από διαφορές στην ανθεκτικότητα του νευρικού συστήματος και στην επίδραση της ηλικίας (Lorenzut et al., 2025).



Σχήμα 3. Σχηματική απεικόνιση της εξέλιξης της αναπηρίας στον χρόνο στους κύριους κλινικούς φαινότυπους της Πολλαπλής Σκλήρυνσης: (Α) υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα (RRMS), (Β) δευτεροπαθώς εξελισσόμενη (SPMS), (C) πρωτοπαθώς εξελισσόμενη (PPMS) και (D) προοδευτική-υποτροπιάζουσα (PRMS). Οι απότομες αυξήσεις της καμπύλης αποτυπώνουν υποτροπές. Προσαρμογή από Haki et al. (2024).

2.3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ – ΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

2.3.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Κεντρικό στοιχείο της απομυελίνωσης είναι η καταστροφή και η απώλεια των ολιγοδενδροκυττάρων, δηλαδή των κυττάρων που σχηματίζουν και διατηρούν τη μυελίνη (Scheinok et al., 2024). Στην ΠΣ, η μυελίνη μπορεί να χαθεί ακόμη και πλήρως σε συγκεκριμένες περιοχές. Παρόλα αυτά, στους περισσότερους ασθενείς οι άξονες διατηρούνται αρχικά σε μεγάλο βαθμό, αν και η έκταση της αξονικής βλάβης ποικίλλει σημαντικά, τόσο μεταξύ διαφορετικών ασθενών, όσο και μεταξύ διαφορετικών βλαβών στον ίδιο ασθενή. Αυτή ακριβώς η μεταβλητότητα βοηθά να εξηγηθεί και η κλινική ετερογένεια της νόσου. Οι απομυελινωτικές βλάβες δεν εμφανίζονται τυχαία, αλλά αναπτύσσονται μέσα σε ένα πλαίσιο φλεγμονώδους αντίδρασης (Lassmann, 2018).

Η νόσος δεν περιορίζεται στη λευκή ουσία, καθώς απομυελινωτικές αλλοιώσεις εμφανίζονται και στη φαιά ουσία, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού φλοιού, γεγονός που σχετίζεται με γνωστικές διαταραχές. Οι βλάβες διακρίνονται σε ενεργές και ανενεργές, με βάση τη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Οι ενεργές βλάβες χαρακτηρίζονται από έντονη φλεγμονή, ενώ οι ανενεργές από χρόνια απομυελίνωση, αν και μπορεί να συνεχίζεται αξονική εκφύλιση που συμβάλλει στην προοδευτική αναπηρία (Haki et al., 2024; Lassmann, 2018).

Η φλεγμονώδης αντίδραση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης σχετίζεται κυρίως με το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα, με τα Τ-κύτταρα και ιδιαίτερα τα CD8+ να κυριαρχούν στις βλάβες. Η κατανομή των ανοσοκυττάρων διαφέρει ανά περιοχή, ενώ η έλλειψη ρυθμιστικών Τ-κυττάρων ευνοεί τη διατήρηση μιας χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης (Lassmann, 2018). Η ανοσολογική διαδικασία ξεκινά με παθολογική ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Μετά τον πολλαπλασιασμό τους, τα Τ-κύτταρα εισέρχονται στην κυκλοφορία, διαταράσσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διεισδύουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, πυροδοτώντας τη φλεγμονώδη αντίδραση, με τη μυελίνη να αποτελεί κύριο στόχο της ανοσολογικής επίθεσης (Lassmann, 2018; Haki et

al., 2024). Παράλληλα, ενεργοποιούνται τα Β-κύτταρα, τα οποία συνθέτουν αντισώματα έναντι των μορίων της μυελίνης (Haki et al., 2024). Η αξονική βλάβη διαταράσσει τη μετάδοση των νευρικών σημάτων και συμβάλλει άμεσα στην εξέλιξη των συμπτωμάτων της ΠΣ. Μπορεί να εμφανιστεί από τα πρώιμα στάδια και να συνεχιστεί παρά τη μείωση της φλεγμονής, οδηγώντας σε προοδευτική νευρολογική δυσλειτουργία.

Η νευροεκφύλιση δεν είναι ανεξάρτητη από τη φλεγμονή. Τα αυτοαντιδραστικά Τ-κύτταρα που στοχεύουν τη μυελίνη ενεργοποιούν φλεγμονώδεις μηχανισμούς, οι οποίοι, πέρα από την απομυελίνωση, σχετίζονται και με την νευροεκφύλιση (Lassmann, 2018; Haki et al., 2024; Scheinok et al., 2024). Μετά την είσοδό τους στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, τα Τ-κύτταρα απελευθερώνουν κυτταροκίνες και τοξικούς παράγοντες που αυξάνουν τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και προκαλούν άμεση βλάβη σε άξονες και νευρώνες. Παράλληλα, ενεργοποιούνται μηχανισμοί που αναστέλλουν τη μυελίνωση και την επαναμυελίνωση, ενισχύοντας τη χρόνια εξέλιξη της νόσου (Haki et al., 2024).

Συνολικά, η Πολλαπλή Σκλήρυνση μπορεί να κατανοηθεί ως μια νόσος όπου η ανοσολογική δυσλειτουργία πυροδοτεί την φλεγμονώδη απομυελίνωση, ενώ παράλληλα και με την πάροδο του χρόνου αναπτύσσονται μηχανισμοί αξονικής βλάβης και νευροεκφύλισης που συμβάλλουν στην προοδευτική αναπηρία. Η συνύπαρξη αυτών των δύο διεργασιών, φλεγμονή και νευροεκφύλιση, σε διαφορετικό βαθμό σε κάθε ασθενή και σε διαφορετικά στάδια, εξηγεί τόσο την ετερογένεια των συμπτωμάτων όσο και την ποικιλία στην πορεία της νόσου.

2.3.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση, και ιδιαίτερα με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή (RRMS), παρατηρούνται εκτεταμένες αλλοιώσεις στη λειτουργία των δικτύων κατάστασης ηρεμίας (resting-state networks, RSNs) (Baldini et al., 2023).

Τα resting-state networks (RSNs) αποτελούν δίκτυα λειτουργικά συζευγμένων εγκεφαλικών περιοχών (functionally coupled regions), τα οποία αναγνωρίζονται μέσω της

λειτουργικής συνδεσιμότητας κατά την κατάσταση ηρεμίας (resting-state functional connectivity) (Yeo et al., 2011).

Ειδικότερα, έχει καταγραφεί μειωμένη δραστηριότητα στο δίκτυο σημαντικότητας (salience network), το οποίο σχετίζεται με τη γενική αντίληψη της κόπωσης και εμπλέκεται σε ανώτερες γνωστικές διεργασίες, όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες και η αυτογνωσία (Baldini et al., 2024).

Το δίκτυο σημαντικότητας (Salience Network, SN) αποτελεί ένα εγκεφαλικό δίκτυο γενικού σκοπού, το οποίο ανιχνεύει εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα που είναι κρίσιμα για τη διατήρηση της ομοιόστασης και τον έλεγχο της συμπεριφοράς. Επιπλέον, διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στον συντονισμό και τη ρύθμιση της δραστηριότητας άλλων σημαντικών εγκεφαλικών δικτύων, όπως του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας (Default Mode Network, DMN) και του μετωποβρεγματικού ή κεντρικού εκτελεστικού δικτύου (Frontoparietal Network/Central Executive Network). (Zou et al., 2024; Yeo et al., 2011).

Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη λειτουργική δραστηριότητα σε περιοχές που αποδίδονται στο DMN (Baldini et al., 2023).

Μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state functional connectivity, rsFC) έχει αναφερθεί και σε άλλα βασικά RSNs, όπως το εκτελεστικό δίκτυο ελέγχου (executive control network, ECN). Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί αυξημένες λειτουργικές συνδέσεις σε επιμέρους περιοχές του ακουστικού και του οπτικού δικτύου (Baldini et al., 2023; Baldini et al., 2024).

Η χρονικά μεταβαλλόμενη λειτουργική συνδεσιμότητα ανέδειξε ότι οι δυναμικές αναδιοργανώσεις στα αισθητικοκινητικά δίκτυα, στο δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας και στο δίκτυο σημαντικότητας, συσχετίζονται με μεγαλύτερη ιστική βλάβη, αυξημένο βαθμό κλινικής αναπηρίας, παρουσία πόνου και μειωμένη γνωστική επίδοση (Baldini et al., 2023). Συνολικά, τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η νόσος χαρακτηρίζεται από



διαταραγμένη χρονική δυναμική των δικτύων κατάστασης ηρεμίας, αντανakλώντας
διεργασίες εγκεφαλικής αναδιοργάνωσης.

2.4. ΝΕΥΡΟΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Παρότι η Πολλαπλή Σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από νευροεκφυλιστικές διεργασίες, ο εγκέφαλος διατηρεί σε σημαντικό βαθμό την ικανότητα λειτουργικής προσαρμογής και αναδιοργάνωσης. Μέσω μηχανισμών νευροπλαστικότητας μπορεί να αντισταθμίζει μέρος της λειτουργικής απώλειας, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της νόσου. Ωστόσο, η αντισταθμιστική αυτή ικανότητα μειώνεται με την εξέλιξη της νόσου και συχνά δεν επαρκεί για τη μακροχρόνια διατήρηση της λειτουργικότητας των ασθενών.

Η νευροπλαστικότητα αναφέρεται στην ικανότητα του νευρικού συστήματος να τροποποιεί τη δομή και τη λειτουργία του ως απόκριση σε εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα. Στο πλαίσιο της ΠΣ, η διαδικασία αυτή αποκτά ιδιαίτερη σημασία, καθώς μπορεί να συμβάλει στη μερική αποκατάσταση ή στη διατήρηση της λειτουργίας παρά την παρουσία δομικής βλάβης (Yalachkov et al., 2025).

Αν και τα συμπτώματα της νόσου μπορούν σε μεγάλο βαθμό να αντιμετωπιστούν, οι θεραπευτικές στρατηγικές, τόσο μέσω φαρμακολογικών όσο και μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων, που οδηγούν σε αναστροφή της νευρολογικής αναπηρίας ή σε ουσιαστική πρόληψη της σταδιακής, ανεξάρτητης από υποτροπές επιδείνωσης, είναι ελάχιστες (Scheinok et al., 2024).

Παρεμβάσεις όπως η τηλεαποκατάσταση και η φωτοβιοτροποποίηση, καθώς και εφαρμογές τεχνικών μη επεμβατικής εγκεφαλικής διέγερσης, φαίνεται να είναι αποτελεσματικές ανεξάρτητα από τον βαθμό σωματικής αναπηρίας των ασθενών. Παράλληλα, μοριακοί παράγοντες όπως ο BDNF και η IL-22 φαίνεται να συμμετέχουν σε μηχανισμούς νευροπροστασίας και επαναμυελίνωσης (Scheinok et al., 2024; Yalachkov et al., 2025).

Τέλος, η σωματική άσκηση αναγνωρίζεται ως υποσχόμενη στρατηγική ενίσχυσης αντιφλεγμονωδών και νευροπροστατευτικών μηχανισμών, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται σε πρώιμα στάδια της νόσου (Yalachkov et al., 2025).

2.5 ΝΕΥΡΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

Αρκετές μελέτες σε άτομα με ΠΣ έχουν καταδείξει βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την εφαρμογή τεχνικών μη επεμβατικής εγκεφαλικής διέγερσης (Non-Invasive Brain Stimulation, NIBS) (Scheinok et al., 2024). Μεταξύ των τεχνικών μη επεμβατικής εγκεφαλικής διέγερσης, η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) χρησιμοποιείται εκτενώς τόσο για την αξιολόγηση της διεγερσιμότητας και της πλαστικότητας του εγκεφάλου όσο και για τη ρύθμιση των φλοιϊκών κυκλωμάτων. Συγκεκριμένα, η επαναλαμβανόμενη TMS (repetitive TMS, rTMS) έχει δείξει βελτίωση της αποκατάστασης της μυελίνης (Scheinok et al., 2024).

Η διακρανιακή διέγερση με συνεχές ρεύμα (transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) αποτελεί μία ακόμη ενδιαφέρουσα μη επεμβατική τεχνική νευροτροποποίησης που ρυθμίζει τη φλοιϊκή διεγερσιμότητα. Στην tDCS εφαρμόζεται χαμηλής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα στο τριχωτό της κεφαλής μέσω ηλεκτροδίων. Το ρεύμα αυτό μπορεί να επηρεάσει τη νευρωνική ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Οι επιδράσεις της στη διεγερσιμότητα του φλοιού διαφέρουν ανάλογα με την πολικότητα της διέγερσης, ανοδική ή καθοδική (Cruciani et al., 2024; Scheinok et al., 2024). Μία ακόμη τεχνική NIBS είναι η διακρανιακή διέγερση με εναλλασσόμενο ρεύμα (transcranial Alternative Current Stimulation, tACS). Ο απώτερος στόχος της tACS είναι η ενίσχυση της γνωστικής λειτουργίας μέσω της ενδυνάμωσης των συνδέσεων μεταξύ απομακρυσμένων εγκεφαλικών περιοχών (Scheinok et al., 2024).

Η διακρανιακή διέγερση με τυχαίο θόρυβο (tRNS) αποτελεί, επίσης, μια τεχνική διέγερσης με εναλλασσόμενο ρεύμα, στην οποία η συχνότητα της διέγερσης μεταβάλλεται συνεχώς εντός ενός ευρέος φάσματος ταλαντώσεων. Η τεχνική αυτή είναι σχετικά νεότερη σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μορφές διακρανιακής ηλεκτρικής διέγερσης (transcranial Electrical Stimulation, tES). Ωστόσο, η επίδραση της διέγερσης φαίνεται να σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την ένταση του εφαρμοζόμενου ερεθίσματος (Woods et al., 2016).

2.6 ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ – BrainHQ

Η γνωστική αποκατάσταση (Cognitive Rehabilitation, CR) έχει προταθεί ως μία δυναμική θεραπευτική επιλογή για άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση που παρουσιάζουν γνωστικά ελλείμματα. Η CR αποτελεί μια νευροσυμπεριφορική προσέγγιση, η οποία στοχεύει στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών (Vilou et al., 2020). Οι ερευνητικές μελέτες κάνουν συχνά χρήση υπολογιστικών προγραμμάτων, τα οποία σχεδιάζονται συνήθως από κλινικούς νευροψυχολόγους και ενσωματώνουν ποικίλες τεχνικές ή αξιοποιούν εξειδικευμένο λογισμικό για υπολογιστικά υποστηριζόμενη γνωστική αποκατάσταση, περιλαμβάνοντας πληθώρα δραστηριοτήτων για διαφορετικούς γνωστικούς τομείς.

Μία ευρέως χρησιμοποιούμενη πλατφόρμα υλοποίησης γνωστικής παρέμβασης είναι το BrainHQ (Vilou et al., 2020). Το BrainHQ αναπτύχθηκε από την εταιρεία Posit Science (Σαν Φρανσίσκο, Καλιφόρνια) (Knorman et al., 2024). Αποτελεί μία διαδικτυακή πλατφόρμα γνωστικής εκπαίδευσης βασισμένη στις αρχές της νευροπλαστικότητας. Η αποτελεσματικότητά του έχει διερευνηθεί σε μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των μελετών ACTIVE και IMPACT, οι οποίες ανέδειξαν βελτιώσεις σε γνωστικές λειτουργίες όπως η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η προσοχή και η μνήμη. Το πρόγραμμα παρέχει τη δυνατότητα στους κλινικούς να σχεδιάζουν εξατομικευμένα προγράμματα γνωστικής αποκατάστασης μέσω μιας ευρείας γκάμας εκπαιδευτικών ενοτήτων και βασίζεται σε γνώσεις σχετικά με τη νευρογένεση και τη νευροπλαστικότητα (Pressler et al., 2018; Vilou et al., 2020). Η επιλογή της συγκεκριμένης πλατφόρμας βασίζεται, αφενός, στη δυνατότητα παρακολούθησης της συμμετοχής των συμμετεχόντων και, αφετέρου, στην υποστήριξη εξ αποστάσεως γνωστικής εκπαίδευσης (Vilou et al., 2020).

Το BrainHQ παρέχει βασικά στοιχεία απαραίτητα για την επαγωγή της νευροπλαστικότητας, τα οποία περιλαμβάνουν την εντατική και προοδευτική εκπαίδευση του ακουστικού συστήματος, τη χρήση επεξεργασμένης ομιλίας, την παρακολούθηση της συμπεριφοράς, την εκπαίδευση της εργαζόμενης μνήμης, την προσεκτική ακρόαση καθώς



και την παροχή ανατροφοδότησης και ανταμοιβών απόκρισης (Pressler et al., 2018). Οι συμμετέχοντες που το χρησιμοποιούν εκτελούν γνωστικές δραστηριότητες συνεχώς αυξανόμενης δυσκολίας, οι οποίες προσαρμόζονται στο αρχικό επίπεδο γνωστικής δυσλειτουργίας και στον ρυθμό μάθησης κάθε συμμετέχοντα, και καθώς οι γνωστικές τους ικανότητες βελτιώνονται, οι δραστηριότητες καθίστανται προοδευτικά πιο απαιτητικές (Knopman et al., 2024).

3 ΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ & ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ

3.1 ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ (EEG)

3.1.1 ΝΕΥΡΩΝΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΣΗΜΑΤΩΝ EEG

Το EEG, δηλαδή το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, αποτελεί την καταγραφή των ηλεκτρικών πεδίων που παράγονται από τη νευρωνική δραστηριότητα του εγκεφάλου (Tran, 2022). Τα σήματα EEG περιγράφονται συνήθως με βάση ζώνες συχνοτήτων. Ωστόσο, για να χαρακτηριστεί μια EEG δραστηριότητα ως ταλάντωση, απαιτείται η ανίχνευση σαφούς φασματικής κορυφής, η οποία ορίζεται από τη συχνότητά της, το εύρος ζώνης και την ισχύ ή το πλάτος της (Lopes da Silva, 2013).

Η καταγραφή ανιχνεύσιμων ηλεκτρικών πεδίων στο τριχωτό της κεφαλής προϋποθέτει τη συλλογική και συγχρονισμένη ενεργοποίηση πληθυσμών νευρώνων που σχηματίζουν μια λειτουργική οντότητα, συνθήκη που ικανοποιείται κατεξοχήν από τους πυραμιδικούς νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού. (Buzsáki et al., 2012; Lopes da Silva, 2013).

Κατά την ενεργοποίηση των φλοιϊκών νευρώνων αναπτύσσονται ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια ρεύματα, η χωρική άθροιση των οποίων οδηγεί στη δημιουργία ανοικτών ηλεκτρικών πεδίων, ανιχνεύσιμων σε απόσταση. Τα πεδία αυτά εκφράζονται ως τοπικά δυναμικά πεδίου (Local Field Potentials, LFPs) και αποτελούν τα βασικά δομικά στοιχεία των σημάτων EEG (Lopes da Silva, 2013). Η πληροφοριακή αξία του καταγραφόμενου LFP εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χωρική σχέση μεταξύ του ηλεκτροδίου και της πηγής του ρεύματος, καθώς με την αύξηση της απόστασης το σήμα αποδυναμώνεται και υφίσταται αλλοίωση (Buzsáki et al., 2012).

Για να φτάσουν στο τριχωτό της κεφαλής, τα νευρωνικά σήματα που παράγονται στον φλοιό πρέπει να διαπεράσουν πολλαπλά στρώματα ιστών με διαφορετικές ηλεκτρικές ιδιότητες και πολύπλοκη γεωμετρία, όπως το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το κρανίο και το δέρμα. Ως αποτέλεσμα, το σήμα που καταγράφεται στο scalp αποτελεί μια εξασθενημένη

και μετασχηματισμένη απεικόνιση των φλοιϊκών πηγών, με την παραμόρφωση αυτή να επηρεάζει ιδιαίτερα το EEG (Lopes da Silva, 2013).

Συμπερασματικά, η φλοιϊκή δραστηριότητα προκύπτει από συγχρονισμένες συναθροίσεις νευρωνικών πληθυσμών και όχι από μεμονωμένους νευρώνες. Υπό αυτό το πρίσμα, τα σήματα EEG, μέσω των LFPs, αποτελούν έναν λειτουργικό σύνδεσμο μεταξύ της μικροσκοπικής εκφορτιστικής δραστηριότητας και της μακροσκοπικής καταγραφής στο τριχωτό της κεφαλής.

3.1.2 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ EEG

Τα σύγχρονα συστήματα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος χρησιμοποιούν πολυκαναλικά δίκτυα ηλεκτροδίων, τα οποία είναι σχεδιασμένα ώστε να εξασφαλίζουν σταθερή και αξιόπιστη καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Τα ηλεκτρόδια μπορεί να είναι υγρά ή ξηρά και συχνά διαθέτουν πολυακιδωτή δομή, η οποία διευκολύνει τη διατήρηση καλής επαφής με το δέρμα ακόμη και σε περιοχές με πυκνή τριχοφυΐα, χωρίς την ανάγκη εκτεταμένης προετοιμασίας (Fiedler et al., 2022).

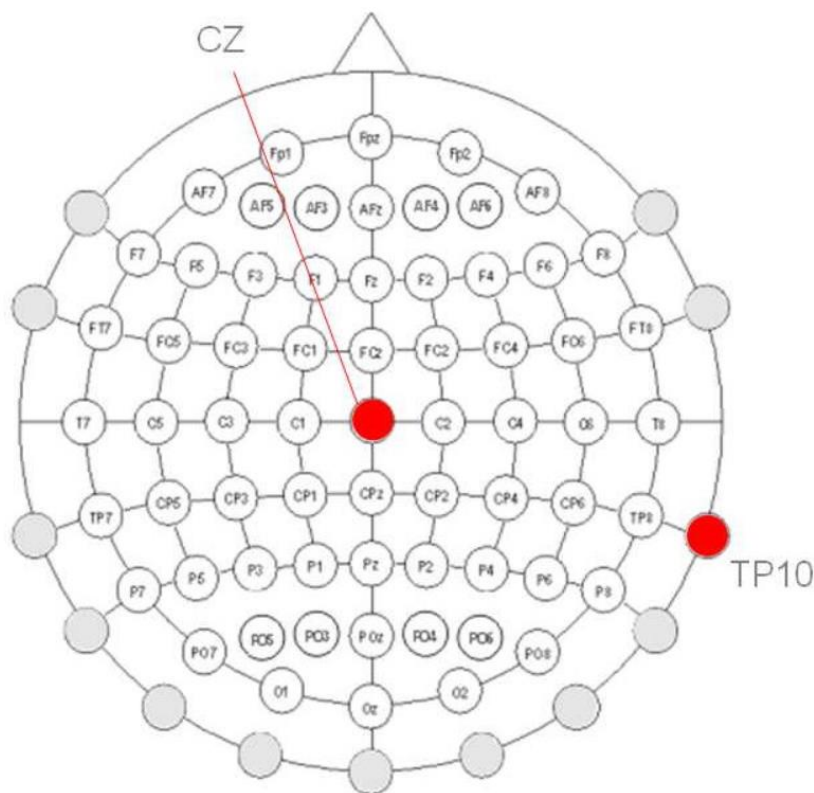
Τα υλικά κατασκευής περιλαμβάνουν συνήθως ημι-άκαμπτα πολυμερή υποστρώματα με αγωγίμες επιστρώσεις, όπως άργυρο/χλωριούχο άργυρο (Ag/AgCl), που προσφέρουν σταθερά ηλεκτροχημικά χαρακτηριστικά και υψηλή αγωγιμότητα (Fiedler et al., 2022; Xiang et al., 2024).

Το σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10–20 αποτελεί το διεθνώς καθιερωμένο πρότυπο για την καταγραφή EEG, εξασφαλίζοντας τυποποιημένη κατανομή των ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής (Macorig et al., 2021; Xiang et al., 2024).

Στα συστήματα υψηλής πυκνότητας (high-density EEG), τα ηλεκτρόδια κατανέμονται σε ισαπέχουσες θέσεις στην επιφάνεια της κεφαλής και ο αριθμός τους ανέρχεται συνήθως σε 256, επιτρέποντας την καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας με αυξημένη χωρική ανάλυση (Fiedler et al., 2022).

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα υψηλής πυκνότητας (HD-EEG) δύναται να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση μεταβολών στη δραστηριότητα του εγκεφαλικού φλοιού, ενώ τα δεδομένα καταγραφής μπορούν να υποβληθούν σε περαιτέρω επεξεργασία, επιτρέποντας τη δημιουργία χαρτών βιοηλεκτρικών δυναμικών, την αξιολόγηση μεταβολών στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ επιμέρους φλοιϊκών περιοχών, καθώς και την ανάλυση των εγκεφαλικών μικροκαταστάσεων (Buriel et al., 2020; Baldini et al., 2023).

Κατά την καταγραφή EEG, όλα τα κανάλια υπολογίζονται ως προς ένα κοινό ηλεκτρόδιο αναφοράς (common reference). Η απουσία σαφούς αναφοράς μπορεί να εισαγάγει σημαντικό επιπλέον θόρυβο στο σήμα. Δεν υπάρχει καθολικά βέλτιστο σημείο αναφοράς, ωστόσο τα δεδομένα EEG μπορούν να επαναυπολογιστούν εκ των υστέρων ως προς διαφορετική αναφορά ή συνδυασμό καναλιών (re-referencing), ανάλογα με τις απαιτήσεις της ανάλυσης (Fiedler et al., 2022; Delorme, n.d.).



Σχήμα 4. Σχηματική απεικόνιση του συστήματος τοποθέτησης ηλεκτροδίων EEG 10–20, με ένδειξη συχνά χρησιμοποιούμενων ηλεκτροδίων αναφοράς, όπως το Cz (κεντρική κορυφή) και ο δεξιός μαστοειδής TP10, τα οποία χρησιμοποιούνται κατά την καταγραφή ή την επανααναφορά (re-referencing) των σημάτων EEG (Delorme, n.d.).

3.1.3 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ – ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ EEG

Στα πλεονεκτήματα του EEG συγκαταλέγεται η εξαιρετικά υψηλή χρονική ανάλυση, η οποία επιτρέπει την καταγραφή της ταχείας χρονικής εξέλιξης της νευρωνικής δραστηριότητας, ενώ οι τεχνικές εντοπισμού πηγών αποσκοπούν στην εκτίμηση της χωρικής κατανομής των πηγών χωρίς απώλεια αυτού του χρονικού πλεονεκτήματος (Zhao et al., 2023).

Επιπλέον, το αυξημένο όφελος πληροφορίας, ιδιαίτερα σε συστήματα υψηλής πυκνότητας, που προκύπτει από την υψηλή χωρική ανάλυση του, έχει τεκμηριωθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, η χρήση πυκνότερης χωρικής δειγματοληψίας υποστηρίζει την ακρίβεια του εντοπισμού των εγκεφαλικών πηγών, βελτιώνει την ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας και διευκολύνει τη μελέτη της χρονικής δυναμικής του EEG (Fiedler et al., 2022).

Παρά τα παραπάνω πλεονεκτήματα, η EEG παρουσιάζει και χωρικούς περιορισμούς, οι οποίοι σχετίζονται με τη σχέση μεταξύ των νευρωνικών πηγών και των καταγεγραμμένων ηλεκτρικών πεδίων.

Η σχέση μεταξύ των νευρωνικών πηγών στον εγκέφαλο και των ηλεκτρικών πεδίων που καταγράφονται στο τριχωτό της κεφαλής περιγράφεται μέσω του πρόσθιου και του αντίστροφου προβλήματος, τα οποία αποτελούν βασικές έννοιες για την ερμηνεία των χωρικών περιορισμών της EEG.

Το πρόσθιο πρόβλημα (forward problem) αφορά τον υπολογισμό του ηλεκτρικού πεδίου στο τριχωτό της κεφαλής από γνωστές νευρωνικές πηγές και μπορεί να επιλυθεί με τη χρήση ρεαλιστικών μοντέλων της κεφαλής. Αντίθετα, το αντίστροφο πρόβλημα της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (inverse problem), δηλαδή η εκτίμηση των εγκεφαλικών πηγών από τα καταγεγραμμένα πεδία στο τριχωτό της κεφαλής, είναι κακώς ορισμένο και δεν διαθέτει μοναδική λύση, καθώς διαφορετικοί συνδυασμοί πηγών μπορούν να παράγουν το ίδιο ηλεκτρικό πρότυπο (Lopes da Silva, 2013).

3.2 ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ ΣΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑ

3.2.1 ΕΝΝΟΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ

Η μελέτη της εγκεφαλικής λειτουργίας έχει μετατοπιστεί τα τελευταία χρόνια από την αποκλειστική εστίαση σε μεμονωμένες εγκεφαλικές περιοχές προς μια δικτυακή θεώρηση της εγκεφαλικής οργάνωσης. Στο πλαίσιο αυτό, η έννοια των εγκεφαλικών δικτύων αναδείχθηκε ως βασικό εργαλείο για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οργανώνεται και λειτουργεί ο εγκέφαλος.

Ο εγκέφαλος οργανώνεται σε ομάδες περιοχών που συνδέονται πιο στενά μεταξύ τους και σχηματίζουν λειτουργικά υποδίκτυα, επιτρέποντας την εξειδικευμένη επεξεργασία της πληροφορίας χωρίς οι περιοχές να λειτουργούν απομονωμένα. Η αποτελεσματική εγκεφαλική λειτουργία βασίζεται στη συνεργασία μεταξύ αυτών των υποδικτύων, μέσω της οποίας πληροφορίες από απομακρυσμένες περιοχές συνδυάζονται και υποστηρίζουν σύνθετες γνωστικές λειτουργίες. Η συντονισμένη αυτή αλληλεπίδραση οδηγεί στη διαμόρφωση εγκεφαλικών δικτύων μεγάλης κλίμακας, όπου η κατανεμημένη εγκεφαλική δραστηριότητα ενοποιείται σε συνεκτικά λειτουργικά συστήματα (Wig, 2017).

Τα εγκεφαλικά δίκτυα μεγάλης κλίμακας αποτελούν το βασικό επίπεδο οργάνωσης της εγκεφαλικής λειτουργίας. Τα δίκτυα αυτά παρέχουν ένα κατάλληλο επίπεδο ανάλυσης, καθώς μπορούν να γενικευθούν μεταξύ διαφορετικών ατόμων, σε αντίθεση με χαμηλότερα επίπεδα οργάνωσης όπως ο μεμονωμένος νευρώνας ή το τοπικό κύκλωμα. Η λειτουργική τους σημασία τεκμηριώνεται από το γεγονός ότι ανιχνεύονται μέσω της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε κατάσταση ηρεμίας και αποτυπώνουν τον βασικό τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος οργανώνει και συντονίζει τη δραστηριότητά του, παρουσιάζοντας υψηλή αντιστοιχία με τη δραστηριότητα που παρατηρείται κατά την εκτέλεση γνωστικών έργων (Ji et al., 2019).

Η δικτυακή προσέγγιση επιτρέπει την κατανόηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας ως αποτέλεσμα δυναμικών αλληλεπιδράσεων, διευκολύνοντας τη μελέτη της συνδεσιμότητας με σύγχρονες νευροαπεικονιστικές και ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους.

3.2.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το EEG καταγράφει ηλεκτρικά δυναμικά στο τριχωτό της κεφαλής με υψηλή χρονική ανάλυση, αντανακλώνοντας τη νευρωνική δραστηριότητα με μη επεμβατικό τρόπο. Ωστόσο, η παρουσία των ενδιάμεσων ιστών μεταξύ εγκεφάλου και ηλεκτροδίων περιορίζει τη χωρική ανάλυση και δεν επιτρέπει άμεσες εξαγωγές συμπερασμάτων για την ακριβή προέλευση των σημάτων. Τα καταγεγραμμένα δυναμικά που προκύπτουν είναι ανιχνεύσιμα στο scalp μέσω ηλεκτροδίων (Brinkmann, 2024). Οι χωρικοί χάρτες αυτών των δυναμικών αποτελούν τις τοπογραφίες EEG.

Η χωρική θέση των καναλιών EEG δεν αντιστοιχεί με άμεσο ή απλό τρόπο στη θέση των υποκείμενων νευρωνικών πηγών. Περισσότερα του ενός κανάλια μπορούν να καταγράψουν τη δραστηριότητα της ίδιας υποκείμενης πηγής (Lai et al., 2018). Κατά συνέπεια, είναι αποδεκτό ότι η ανάλυση EEG σε επίπεδο τριχωτού της κεφαλής δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την υποκείμενη νευροανατομία. (Lai et al., 2018; Brinkmann, 2024).

Κατά συνέπεια, το EEG σε επίπεδο τριχωτού της κεφαλής αντανακλά κυρίως τη λειτουργική οργάνωση και τη δυναμική συνεργασία μεγάλων νευρωνικών πληθυσμών, παρά την ακριβή ανατομική εντόπιση των επιμέρους πηγών. Παρά τους εγγενείς αυτούς περιορισμούς, η scalp-level ανάλυση παραμένει ιδιαίτερα χρήσιμη, καθώς επιτρέπει τη μελέτη της χρονικής δυναμικής της εγκεφαλικής δραστηριότητας και τον χαρακτηρισμό χωρικών προτύπων που σχετίζονται με διαφορετικές λειτουργικές καταστάσεις του εγκεφάλου.

3.2.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΗΓΩΝ

Η απεικόνιση πηγών EEG (EEG source imaging, ESI) ή εντόπιση πηγών αποσκοπεί στον προσδιορισμό των ανατομικών θέσεων των πηγών των νευρωνικών σημάτων στον εγκέφαλο, μέσω της χρήσης ενός μοντέλου της κεφαλής και των ηλεκτρικών ιδιοτήτων του εγκεφάλου και των ενδιάμεσων ιστών (Brinkmann, 2024).

Καταγραφές EEG έχουν δείξει ότι η ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας μπορεί να συσχετιστεί με πρότυπα αιμοδυναμικής ενεργοποίησης (BOLD) καθιερωμένων δικτύων κατάστασης ηρεμίας. Συγκεκριμένα, η εγκεφαλική δραστηριότητα που καταγράφεται έχει συσχετιστεί με λειτουργικά δίκτυα όπως το ακουστικό, το οπτικό, το δίκτυο σημαντικότητας και το δίκτυο προσοχής, ενώ για τα δίκτυα αυτά έχουν περιγραφεί αντίστοιχες χωρικές κατανομές πηγών στον εγκέφαλο (Baldini et al., 2023).

Η φλοιϊκή χαρτογράφηση γίνεται πιο αξιόπιστη όταν η ανάλυση των πηγών περιορίζεται στον εγκεφαλικό φλοιό. Με αυτόν τον τρόπο, τα σήματα EEG αποδίδονται σε συγκεκριμένες φλοιϊκές περιοχές που είναι αρκετά μεγάλες ώστε να μπορούν ρεαλιστικά να παράγουν τη δραστηριότητα που καταγράφεται στο τριχωτό της κεφαλής, προσφέροντας έτσι μια πιο ακριβή και ανατομικά ρεαλιστική εικόνα της εγκεφαλικής λειτουργίας (Brinkmann, 2024).

Η συνολική λειτουργική συνδεσιμότητα που εκτιμάται από καταγραφές EEG παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου του τριχωτού της κεφαλής (scalp-level) και του επιπέδου των πηγών (source-level), ανεξάρτητα από το αν χρησιμοποιούνται μετρικές βασισμένες στο πλάτος ή στη φάση (Lai et al., 2018).

Συμπερασματικά, η ανάλυση στο επίπεδο του τριχωτού της κεφαλής παραμένει ιδιαίτερα χρήσιμη για τη μελέτη της δυναμικής της εγκεφαλικής δραστηριότητας, καθώς επιτρέπει την αξιόπιστη εκτίμηση της συνολικής λειτουργικής συνδεσιμότητας και τη διερεύνηση χρονικά ταχέων φαινομένων, όπως η εναλλαγή πρότυπων δραστηριότητας. Παρότι η ανάλυση στο επίπεδο των πηγών προσφέρει βελτιωμένη χωρική ακρίβεια, οι scalp-level προσεγγίσεις παρέχουν σταθερή και ερμηνεύσιμη πληροφορία για τη χρονική δυναμική των εγκεφαλικών δικτύων, καθιστώντας τες κατάλληλες για μελέτες resting-state και ανάλυση μικροκαταστάσεων.

3.3 ΜΙΚΡΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ EEG (MICROSTATES)

3.3.1 ΕΝΝΟΙΑ ΜΙΚΡΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Μία προηγμένη νευροφυσιολογική μέθοδος για τη μελέτη των χωρικών και χρονικών ιδιοτήτων των δικτύων κατάστασης ηρεμίας (resting-state networks, RSNs) με χρήση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος υψηλής πυκνότητας (high-density EEG, hdEEG) βασίζεται στην έννοια των EEG μικροκαταστάσεων (Baldini et al., 2024).

Η ευρέως φάσματος αυτόματη εγκεφαλική δραστηριότητα σε κατάσταση ηρεμίας μπορεί να περιγραφεί ως μία χρονική ακολουθία τοπογραφιών κατανομής του ηλεκτρικού δυναμικού στο τριχωτό της κεφαλής. Οι τοπογραφίες αυτές παραμένουν σχεδόν σταθερές για σύντομα χρονικά διαστήματα, της τάξης των 60–120 ms, πριν μεταβούν απότομα σε ένα διαφορετικό πρότυπο, το οποίο επίσης διατηρείται προσωρινά σταθερό (Baldini et al., 2024; Baldini et al., 2023; Metzger et al., 2024). Τα διακριτά αυτά χρονικά επεισόδια τοπογραφικής σταθερότητας ονομάζονται EEG μικροκαταστάσεις (microstates) και θεωρείται ότι αντανakλούν τη στιγμιαία κατάσταση της παγκόσμιας νευρωνικής δραστηριότητας. Κατά συνέπεια, οι μεταβολές στην τοπογραφία του δυναμικού πεδίου υποδηλώνουν αλλαγές στον συντονισμό και τη δυναμική οργάνωση της νευρωνικής δραστηριότητας με την πάροδο του χρόνου (Baldini et al., 2024). Τα επαναλαμβανόμενα αυτά πρότυπα εμφανίζουν χρονική διάρκεια που κυμαίνεται από χιλιοστά του δευτερολέπτου έως και δευτερόλεπτα, ανάλογα με το εξεταζόμενο πρωτόκολλο και τη μεθοδολογική προσέγγιση (Michel & Koenig, 2018).

Η ανάλυση μικροκαταστάσεων αποτελεί μία προσέγγιση βασισμένη στα δεδομένα για τον εντοπισμό των επαναλαμβανόμενων τοπογραφικών προτύπων του ηλεκτρικού δυναμικού στο τριχωτό της κεφαλής (Bagdasaron et al., 2024). Η μέθοδος περιλαμβάνει την κατηγοριοποίηση της τοπογραφίας του EEG σε διακριτές κλάσεις μικροκαταστάσεων, με τις μεταβάσεις μεταξύ τους να αποδίδονται σε μεταβολές στον συντονισμό της συναπτικής δραστηριότητας (Metzger et al., 2024). Επιπλέον, η ανάλυση αυτή μπορεί να εφαρμοστεί και μετά από φασματικό διαχωρισμό του EEG σε επιμέρους ζώνες συχνοτήτων (π.χ. θήτα,

άλφα, βήτα), επιτρέποντας τη μελέτη της χωροχρονικής δυναμικής των μικροκαταστάσεων εντός συγκεκριμένων φασμάτων και παρέχοντας πιο λεπτομερή πληροφόρηση για την πολυπλοκότητα των πολυκαναλικών καταγραφών EEG (Baldini et al., 2024).

Στο θεωρητικό αυτό πλαίσιο, οι μικροκαταστάσεις EEG θεωρούνται τα βασικά δομικά στοιχεία της εγκεφαλικής λειτουργίας και η ανάλυση μικροκαταστάσεων βασίζεται στη χρονική τμηματοποίηση (temporal segmentation) του EEG.

3.3.2 ΚΛΑΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί με συνέπεια τέσσερις κανονικές κλάσεις EEG μικροκαταστάσεων, οι οποίες συμβολίζονται ως A, B, C και D. Οι κλάσεις αυτές έχουν αναπαραχθεί σε μεγάλο εύρος μελετών και εμφανίζουν υψηλή χωρική ομοιότητα μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, ηλικιακών ομάδων, πειραματικών συνθηκών και παθολογικών καταστάσεων (Metzger et al., 2024). Σε πιο πρόσφατες μελέτες έχουν περιγραφεί και επιπλέον τοπογραφικοί χάρτες μικροκαταστάσεων, πέραν των τεσσάρων κανονικών κλάσεων (Baldini et al., 2023).

Σημαντικό πλεονέκτημα της ανάλυσης των μικροκαταστάσεων αποτελεί το γεγονός ότι οι εγκεφαλικές πηγές που σχετίζονται με κάθε μικροκατάσταση μπορούν να εκτιμηθούν μέσω τεχνικών εντοπισμού πηγών (source localization), επιτρέποντας τη συσχέτισή τους με συγκεκριμένα εγκεφαλικά δίκτυα και συμβάλλοντας στην κατανόηση της λειτουργικής τους σημασίας και της ενδεχόμενης σχέσης τους με τη συμπεριφορά (Bagdasarov et al., 2024; Metzger et al., 2024).

Η μικροκατάσταση κλάσης A έχει αρχικά συσχετιστεί με το ακουστικό δίκτυο, ενώ μεταγενέστερες μελέτες έχουν προτείνει ευρύτερη εμπλοκή σε αισθητηριακές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης και της οπτικής επεξεργασίας. Συνολικά, η κλάση A θεωρείται ότι αντανακλά τη δραστηριότητα αισθητηριακών δικτύων, με τις πηγές της να εντοπίζονται κυρίως σε περιοχές του κροταφικού λοβού (Baldini et al., 2023; Baldini et al., 2024; Metzger et al., 2024).

Η μικροκατάσταση κλάσης B θεωρείται ότι σχετίζεται κυρίως με το οπτικό δίκτυο και έχει συσχετιστεί με οπτικές λειτουργίες, με τις πηγές της να εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στον ινιακό λοβό (Baldini et al., 2023; Baldini et al., 2024; Metzger et al., 2024). Συνολικά, μαζί με τη μικροκατάσταση κλάσης A, η κλάση B φαίνεται να αντανακλά την ενεργοποίηση αισθητηριακών δικτύων (Metzger et al., 2024).

Η μικροκατάσταση κλάσης C έχει συσχετιστεί με υψηλότερης τάξης λειτουργικά δίκτυα, σε αντιδιαστολή με αισθητηριακά ή κινητικά δίκτυα. Αρχικά, η κλάση C συνδέθηκε με το δίκτυο σημαντικότητας (salience network), ωστόσο νεότερες εκτιμήσεις των υποκείμενων εγκεφαλικών πηγών έχουν δείξει συμμετοχή περιοχών του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας (default mode network, DMN), υποδηλώνοντας πιο σύνθετο λειτουργικό ρόλο (Baldini et al., 2023; Metzger et al., 2024).

Η μικροκατάσταση κλάσης D, όπως και η C, έχει συσχετιστεί με υψηλότερης τάξης λειτουργικά δίκτυα και συγκεκριμένα με το δίκτυο προσοχής (attention network). Κατά τη διάρκεια της παρατηρείται υψηλή συμβολή μετωποβρεγματικών περιοχών, καθώς και του πρόσθιου και οπίσθιου προσαγωγίου φλοιού, γεγονός που υποστηρίζει τον ρόλο της στη ρύθμιση της προσοχής και του γνωστικού ελέγχου (Baldini et al., 2023; Metzger et al., 2024).

3.3.3 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΙΚΡΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Στο πλαίσιο της ανάλυσης μικροκαταστάσεων, η εγκεφαλική δραστηριότητα περιγράφεται όχι μόνο ως προς τη χωρική κατανομή των μικροκαταστάσεων, αλλά και ως προς τις χρονικές τους ιδιότητες. Για τον σκοπό αυτό, έχουν καθιερωθεί συγκεκριμένες χρονικές παράμετροι, οι οποίες επιτρέπουν την ποσοτική αποτύπωση της διάρκειας, της συχνότητας εμφάνισης και της δυναμικής εναλλαγής των μικροκαταστάσεων στον χρόνο.

Η διάρκεια (duration) αποτελεί βασική χρονική παράμετρο της ανάλυσης και περιγράφει τον μέσο χρόνο, σε χιλιοστά του δευτερολέπτου (ms), κατά τον οποίο μία μικροκατάσταση παραμένει ενεργή πριν μεταβεί σε μία άλλη (Bagdasarov et al., 2024; Metzger et al., 2024).

Η συχνότητα εμφάνισης (frequency of occurrence) περιγράφει πόσο συχνά εμφανίζεται μία μικροκατάσταση κατά τη διάρκεια της καταγραφής EEG και εκφράζεται συνήθως ως αριθμός εμφανίσεων ανά λεπτό (occ./min) ή ανά δευτερόλεπτο (s^{-1}). Η παράμετρος αυτή ποσοτικοποιεί τον βαθμό στον οποίο μία μικροκατάσταση εκπροσωπείται στο EEG σήμα, ανεξάρτητα από τη διάρκεια κάθε επιμέρους εμφάνισής της (Bagdasarov et al., 2024; Baldini et al., 2024; Metzger et al., 2024).

Η χρονική κάλυψη (coverage) ορίζεται ως το ποσοστό του συνολικού χρόνου καταγραφής κατά το οποίο μία μικροκατάσταση είναι ενεργή. Η παράμετρος αυτή αποτυπώνει το κλάσμα του χρόνου που καταλαμβάνει κάθε μικροκατάσταση στο EEG σήμα και, μαζί με τη συνολική εξηγούμενη διακύμανση (GEV) και τη συχνότητα εμφάνισης (occurrence), ποσοτικοποιεί τον βαθμό στον οποίο οι μικροκαταστάσεις εκπροσωπούνται στη συνολική ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα (Bagdasarov et al., 2024; Metzger et al., 2024).

Η συνολική εξηγούμενη διακύμανση (Global Explained Variance, GEV) αποτελεί δείκτη του βαθμού στον οποίο κάθε μικροκατάσταση εξηγεί τη διακύμανση του EEG σήματος. Υψηλότερες τιμές GEV υποδηλώνουν ότι η συγκεκριμένη μικροκατάσταση αναπαριστά με μεγαλύτερη ακρίβεια και συνέπεια την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα στο σύνολο της καταγραφής (Baldini et al., 2024; Metzger et al., 2024).

Οι πιθανότητες μετάβασης (transition probabilities) υπολογίζονται από τη χρονική ακολουθία των μικροκαταστάσεων και ποσοτικοποιούν τη συχνότητα με την οποία μία μικροκατάσταση ακολουθείται από μία άλλη. Η παράμετρος αυτή αποτυπώνει τη δυναμική εναλλαγή μεταξύ διαφορετικών μικροκαταστάσεων στον χρόνο (Bagdasarov et al., 2024; Metzger et al., 2024).

3.3.4 ΜΙΚΡΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Οι EEG μικροκαταστάσεις μεταβάλλονται δυναμικά ανάλογα με τη λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου. Διαφορές στις χωρικές τοπογραφίες και στις χρονικές

παραμέτρους των microstates έχουν παρατηρηθεί μεταξύ καταστάσεων ηρεμίας, εκτέλεσης έργων και παθολογικών συνθηκών.

Η μελέτη της χρονικής δυναμικής του EEG σε κατάσταση ηρεμίας (resting state) επιτρέπει την ποσοτική αποτύπωση πολυδιάστατων λειτουργικών αλλαγών στη δραστηριότητα των εγκεφαλικών δικτύων. Σε κατάσταση ηρεμίας οι καταγραφές έχουν περιγραφεί με συνέπεια σε τέσσερις κανονικές κλάσεις EEG (A–D), οι οποίες έχουν συσχετιστεί με καθιερωμένα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας (resting-state networks, RSNs), όπως αυτά έχουν αναδειχθεί με fMRI. Οι μικροκαταστάσεις αυτές θεωρούνται θεμελιώδεις λειτουργικές καταστάσεις του εγκεφάλου σε ηρεμία και παρέχουν ένα πλαίσιο για τη μελέτη της δυναμικής οργάνωσης και του συντονισμού των εγκεφαλικών δικτύων στον χρόνο (Bagdasarov et al., 2024; Metzger et al., 2024).

Η μελέτη των EEG μικροκαταστάσεων κατά τη διάρκεια εκτέλεσης γνωστικών έργων έχει δείξει ότι οι χρονικές τους παράμετροι μεταβάλλονται ανάλογα με το γνωστικό φορτίο και το είδος της νοητικής διεργασίας (Metzger et al., 2024). Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη χρονική κάλυψη ορισμένων μικροκαταστάσεων σε εργασίες προσανατολισμένες στη νοητική απεικόνιση σε σύγκριση με εργασίες λεκτικοποίησης, υποδηλώνοντας διαφοροποιημένη εμπλοκή αισθητηριακών και γνωστικών δικτύων (Baldini et al., 2024). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι, κατά την εκτέλεση έργων, οι μεταβολές στη δυναμική των μικροκαταστάσεων μπορούν να αντανακλούν μη αποδοτικές ή μη προσαρμοστικές στρατηγικές επεξεργασίας, ιδίως σε κλινικούς πληθυσμούς.

Ως εκ τούτου, άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση παρουσιάζουν αλλοιωμένη χρονική δυναμική των EEG μικροκαταστάσεων σε κατάσταση ηρεμίας. Η αλλοίωση αυτή ερμηνεύεται ως ένδειξη διαταραγμένης λειτουργικής οργάνωσης των εγκεφαλικών δικτύων μεγάλης κλίμακας. Αυτό στηρίζει τη χρήση των μικροκαταστάσεων ως δείκτη παθολογίας (Baldini et al., 2023). Πέραν των τεσσάρων κανονικών κλάσεων EEG μικροκαταστάσεων, σε ασθενείς με ΠΣ έχουν περιγραφεί και επιπλέον, μη κανονικές μικροκαταστάσεις, οι οποίες είτε δεν εμφανίζονται είτε παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά σε υγιή άτομα. Η παρουσία των μικροκαταστάσεων αυτών έχει ερμηνευθεί ως ένδειξη λειτουργικής αναδιοργάνωσης των εγκεφαλικών δικτύων ή ως



αποτέλεσμα αντισταθμιστικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται λόγω της νόσου (Baldini et al., 2024).

3.4 ΜΙΚΡΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΕΕΓ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (LITERATURE REVIEW)

Το κύριο εύρημα της μελέτης των Gschwind et al. (2016), είναι ότι σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση παρατηρούνται αλλοιώσεις στα χρονικά χαρακτηριστικά σε δύο από τις τέσσερις κανονικές μικροκαταστάσεις. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς παρουσίασαν παρατεταμένη διάρκεια των μικροκαταστάσεων κλάσης A και B σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας, καθώς και μεγαλύτερη συνολική χρονική κάλυψη και υψηλότερη GEV. Επιπλέον, καταγράφηκε μειωμένη συχνότητα μικροκαταστάσεων μικρής διάρκειας και αυξημένη εμφάνιση μικροκαταστάσεων μεγαλύτερης διάρκειας, κυρίως για τις κλάσεις A και B, εύρημα που υποδηλώνει διαταραγμένη δυναμική μετάβασης από τις συγκεκριμένες μικροκαταστάσεις προς άλλες. Όσο αφορά την σύνδεση με τα κλινικά αποτελέσματα, η υψηλή διετής ετήσια συχνότητα υποτροπών προβλέφθηκε από μικρότερες διάρκειες της κλάσης B σε συνδυασμό με νεαρότερη ηλικία. Επιπλέον, η πρόβλεψη της διάρκειας της νόσου βελτιώθηκε κατά 10% με την προσθήκη της ηλικίας ως συν μεταβλητής, ενώ τα δύο τρίτα της εξηγούμενης διακύμανσης αποδίδονταν ήδη στη διάρκεια της κλάσης A.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Baldini et al. (2023), η ανάλυση EEG μικροκαταστάσεων σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση ανέδειξε εκτεταμένες αλλοιώσεις στη χρονική δυναμική των μικροκαταστάσεων, ακόμη και σε άτομα χωρίς εμφανή γνωστική έκπτωση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε βασικές παραμέτρους, όπως το GEV, η χρονική κάλυψη και η συχνότητα εμφάνισης, για τις κλάσεις A, B, D, E και F. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της χρονικής δυναμικής των αισθητηριακά σχετιζόμενων μικροκαταστάσεων, δηλαδή των κλάσεων A και B, καθώς και της E, η οποία σχετίζεται με το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας, ενώ παράλληλα καταγράφηκε μείωση της παρουσίας των γνωστικά σχετιζόμενων μικροκαταστάσεων, δηλαδή των κλάσεων D και F. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η μικροκατάσταση E ανιχνεύθηκε αποκλειστικά στους ασθενείς με ΠΣ, ενώ η F παρατηρήθηκε μόνο στους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, η μελέτη ανέδειξε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των μικροκαταστάσεων και κλινικών και γνωστικών παραμέτρων,

καθώς η διάρκεια της νόσου συσχετίστηκε θετικά με τη μέση διάρκεια της μικροκατάστασης κλάσης A. Παράλληλα, οι επιδόσεις στο τεστ Symbol Digit Modalities Test (SDMT), το οποίο αποτελεί ευαίσθητο δείκτη ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών στην ΠΣ, συσχετίστηκαν θετικά με το GEV, την χρονική κάλυψη και τη συχνότητα εμφάνισης της κλάσης A, ενώ οι παράμετροι αυτές αναδείχθηκαν και ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της γνωστικής επίδοσης. Τέλος, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης στο SDMT και της μικροκατάστασης κλάσης A, γεγονός που υποδηλώνει έναν πιθανό δείκτη μελλοντικής γνωστικής δυσλειτουργίας.

Τα ευρήματα αυτά έθεσαν τη βάση για τη διερεύνηση της σχέσης των EEG μικροκαταστάσεων με επιμέρους κλινικά συμπτώματα της ΠΣ, όπως η κόπωση, η οποία αποτελεί έναν από τους συχνότερους και πιο επιβαρυντικούς παράγοντες της νόσου.

Η μελέτη των Baldini et al. (2024) διερεύνησε τις μεταβολές των EEG μικροκαταστάσεων σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (RRMS), εστιάζοντας στη σχέση τους με την υποκειμενικά αντιλαμβανόμενη κόπωση, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω της κλίμακας Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σαφείς διαφοροποιήσεις στη χρονική δυναμική συγκεκριμένων μικροκαταστάσεων σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα κόπωσης σε σύγκριση με μη κουρασμένους ασθενείς και υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, οι κουρασμένοι ασθενείς με ΠΣ εμφάνισαν σημαντική μείωση στη χρονική δυναμική της μικροκατάστασης κλάσης F. Η μείωση αυτή παρατηρήθηκε τόσο σε όλο το σήμα όσο και στη ζώνη συχνοτήτων βήτα, επηρεάζοντας πολλαπλές χρονικές παραμέτρους. Η ανάλυση συσχετίσεων αποκάλυψε ισχυρή αρνητική σχέση μεταξύ της μικροκατάστασης κλάσης F και όλων των δεικτών κόπωσης του MFIS. Αντίθετα, η μικροκατάσταση κλάσης B παρουσίασε θετική συσχέτιση με τη γνωστική κόπωση, με τη συσχέτιση αυτή να είναι εντονότερη στις χαμηλές συχνότητες, συγκεκριμένα στις ζώνες δέλτα και θήτα. Η γνωστική κόπωση προβλέφθηκε από αυξημένη μέση διάρκεια της μικροκατάστασης κλάσης B στη ζώνη δέλτα, σε συνδυασμό με μειωμένη χρονική κάλυψη της μικροκατάστασης κλάσης F στη ζώνη βήτα. Αντίστοιχα, η σωματική κόπωση προβλέφθηκε από μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της μικροκατάστασης κλάσης F στη ζώνη βήτα. Συνολικά, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι



η κόπωση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση σχετίζεται με μια αναδιοργάνωση μεγάλων κλίμακας εγκεφαλικών δικτύων και ενδέχεται να αποτελούν ηλεκτροφυσιολογικούς δείκτες των υποκείμενων παθολογικών μηχανισμών της νόσου.

Μέρος Β: Υπολογιστικό Μέρος

4 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 ΤΟ ΕΡΓΟ MS-NEUROPLAST

Η παρούσα εργασία αξιοποιεί δεδομένα από το έργο MS-NEUROPLAST: «Πρόγνωση της γνωστικής έκπτωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση: εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας γνωστικής εκπαίδευσης που παρέχεται από ηλεκτρονικό υπολογιστή στη φλοιϊκή αναδιοργάνωση του εγκεφάλου» (Styliadis et al., 2025). Το έργο αυτό αποτελεί μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, η οποία ενσωματώνει καταγραφές ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG), νευροψυχολογικές και φυσικές αξιολογήσεις, αυτοαξιολογήσεις των ατόμων, καθώς και δεδομένα από καθημερινή παρακολούθηση της δραστηριότητας των συμμετεχόντων, καταγεγραμμένα από συσκευή fitbit. Η μελέτη διερευνά την επίδραση της γνωστικής εκπαίδευσης μέσω υπολογιστή στη γνωστική λειτουργία των ατόμων με ΠΣ, μέσω της νευροπλαστικότητας και της αναδιοργάνωσης των εγκεφαλικών δικτύων, ενώ παράλληλα εξετάζει πώς οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν την καθημερινή λειτουργικότητα και ποιοι παράγοντες διαμεσολαβούν την επίδραση της παρέμβασης στην ποιότητα ζωής, την κόπωση (Tsoukaki et al., 2026) και άλλες λειτουργικές εκβάσεις. ClinicalTrials.gov Identifier NCT04806568 (<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04806568>)

4.2 ΠΡΟΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΣΗΜΑΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ

Η προεπεξεργασία των δεδομένων EEG χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό MATLAB, έκδοση R2025b (MathWorks).

Τα βήματα που πραγματοποιήθηκαν στην προεπεξεργασία δεδομένων είναι τα παρακάτω.

1. Φόρτωση δεδομένων, καναλιών και αφαίρεση πολυγραφικών καναλιών.

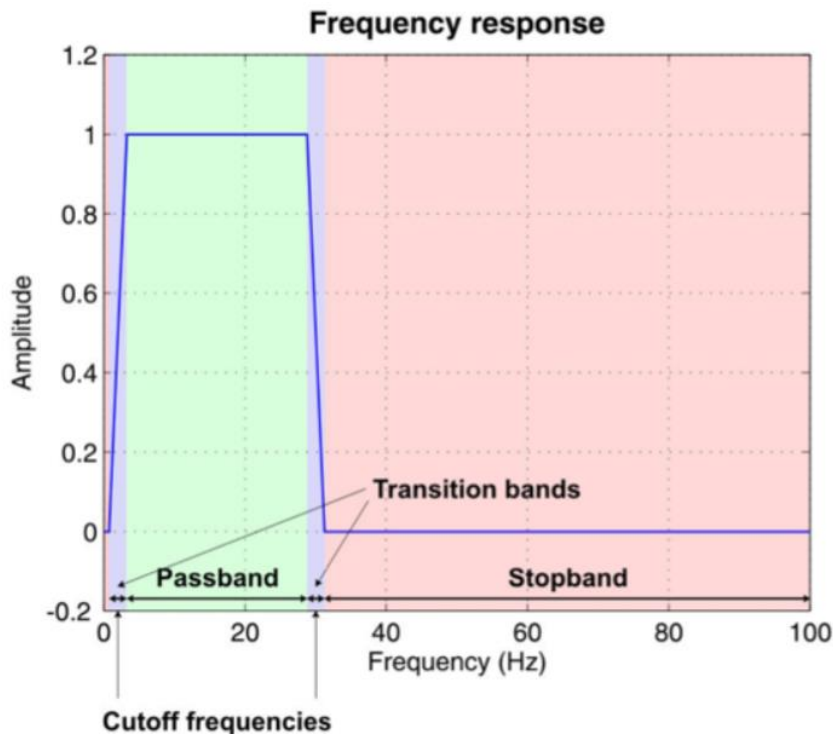
Αρχικά, φορτώθηκαν στο περιβάλλον του EEGLAB τα ακατέργαστα δεδομένα EEG. Στη συνέχεια εισήχθησαν οι πληροφορίες θέσης των ηλεκτροδίων (channel locations), ώστε να διασφαλιστεί η ορθή αντιστοίχιση των καναλιών με τις ανατομικές τους θέσεις στο τριχωτό της κεφαλής. Μετά τη φόρτωση των καναλιών, αφαιρέθηκαν τα πολυγραφικά (polygraphic) κανάλια, τα οποία αντιστοιχούσαν σε βοηθητικά σήματα και δεν καταγράφουν εγκεφαλική δραστηριότητα από το τριχωτό της κεφαλής. Η απομάκρυνση των συγκεκριμένων καναλιών κρίθηκε απαραίτητη, προκειμένου το σύνολο των δεδομένων να περιλαμβάνει αποκλειστικά EEG κανάλια και να διασφαλιστεί η εγκυρότητα των τοπογραφικών κατανομών του ηλεκτρικού πεδίου.

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε το φιλτράρισμα των δεδομένων EEG, όπως περιγράφεται στο επόμενο στάδιο της προεπεξεργασίας.

2. Φιλτράρισμα δεδομένων.

Πραγματοποιήθηκε φιλτράρισμα των δεδομένων EEG στο εύρος συχνοτήτων 1–40 Hz, εύρος που χρησιμοποιείται ευρέως στη βιβλιογραφία των EEG μικροκαταστάσεων και θεωρείται κατάλληλο τόσο για την απομάκρυνση αργών μετατοπίσεων της γραμμής βάσης όσο και για τον περιορισμό θορύβου υψηλών συχνοτήτων. Το συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων εξασφαλίζει τη διατήρηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας που είναι σχετική με την ανάλυση μικροκαταστάσεων, ενώ παράλληλα περιορίζει την επίδραση μη επιθυμητών συχνοτικών συνιστωσών (Bagdasarov et al., 2024).

Το φιλτράρισμα εφαρμόστηκε πριν την εκτέλεση της Ανεξάρτητης Ανάλυσης Συνιστωσών (Independent Component Analysis - ICA), καθώς έχειδειχθεί ότι κατάλληλα επιλεγμένα συχνοτικά όρια συμβάλλουν στη βελτιστοποίηση του διαχωρισμού ανεξάρτητων συνιστωσών και στη μείωση της επίδρασης θορύβου υψηλών συχνοτήτων, πρακτική που ακολουθείται και σε δημοσιευμένες μελέτες EEG μικροκαταστάσεων (Gaffrey Lab, 2024).



Σχήμα 6. Το πλάτος της μεταβατικής ζώνης (transition band) καθορίζεται με πρακτικούς κανόνες ώστε να επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικής απόρριψης ανεπιθύμητων συχνοτήτων και ελαχιστοποίησης χρονικών παραμορφώσεων. Συγκεκριμένα, για φίλτρα υψηλής διέλευσης ή για το κατώτερο όριο ζωνοπερατού φίλτρου όταν η συχνότητα αποκοπής είναι < 2 Hz προτείνεται μεταβατική ζώνη περίπου διπλάσια της συχνότητας αποκοπής (π.χ. high-pass 1 Hz έχουμε μετάβαση 1–3 Hz), ώστε να αποφεύγονται έντονες χρονικές παραμορφώσεις στις πολύ χαμηλές συχνότητες. Για φίλτρα χαμηλής διέλευσης, το πλάτος της μεταβατικής ζώνης ορίζεται στο 20–40% της συχνότητας αποκοπής (π.χ. low-pass 40 Hz → μετάβαση περίπου 40–55 Hz). Η κόκκινη περιοχή είναι η ζώνη απόρριψης (stop band). Το σχήμα παρουσιάζει την απόκριση συχνότητας ενός φίλτρου στη ζώνη διέλευσης του οποίου το πλάτος παραμένει περίπου μονάδα, υποδηλώνοντας ότι οι χαμηλές συχνότητες διατηρούνται. Στη ζώνη απόρριψης το πλάτος προσεγγίζει το μηδέν, ενώ η μεταβατική ζώνη απεικονίζει τη σταδιακή μείωση της απόκρισης, γεγονός που αντανακλά τον ρεαλιστικό χαρακτήρα του φίλτρου. Πηγή: Swartz Center for Computational Neuroscience (n.d.), Filtering, EEGLAB.

3. Ανεξάρτητη Ανάλυση Συνιστωσών (Independent Component Analysis – ICA).

Η Ανεξάρτητη Ανάλυση Συνιστωσών αποτελεί μέθοδο γραμμικής αποσύνθεσης, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στην ανάλυση δεδομένων EEG για τον διαχωρισμό εγκεφαλικών

και μη εγκεφαλικών πηγών δραστηριότητας. Η αποσύνθεση δεδομένων με ICA συνεπάγεται μία γραμμική αλλαγή βάσης, από τα δεδομένα που καταγράφονται σε μεμονωμένα κανάλια του τριχωτού της κεφαλής σε μία χωρικά μετασχηματισμένη βάση εικονικών καναλιών.

Η ICA βασίζεται στην υπόθεση ότι τα παρατηρούμενα EEG σήματα αποτελούν γραμμικό συνδυασμό στατιστικά ανεξάρτητων πηγών και μπορεί να περιγραφεί μαθηματικά ως:

$$U = WX$$

όπου X είναι ο πίνακας των καταγεγραμμένων δεδομένων EEG (κανάλια $\times$ χρόνος), U είναι ο πίνακας των χρονικών ενεργοποιήσεων των ανεξάρτητων συνιστωσών (συνιστώσες $\times$ χρόνος) και W είναι ο πίνακας διαχωρισμού της ICA (συνιστώσες $\times$ κανάλια).

Ο πίνακας W λειτουργεί ως σύνολο χωρικών φίλτρων, τα οποία εφαρμόζονται στο EEG σήμα με στόχο τον διαχωρισμό στατιστικά ανεξάρτητων πηγών δραστηριότητας. Οι πηγές αυτές μπορεί να αντιστοιχούν τόσο σε εγκεφαλική δραστηριότητα όσο και σε μη εγκεφαλικά σήματα, όπως οφθαλμικά, καρδιακά ή μυϊκά τεχνουργήματα.

Στα αρχικά δεδομένα EEG, κάθε κανάλι καταγράφει ένα μείγμα σημάτων που προέρχονται από διαφορετικές πηγές και καταλήγουν στο ηλεκτρόδιο. Μετά την αποσύνθεση με ICA, κάθε ανεξάρτητη συνιστώσα αντιπροσωπεύει τη χρονική εξέλιξη μίας επιμέρους πηγής, η οποία έχει διαχωριστεί από τα υπόλοιπα σήματα μέσω χωρικού φιλτραρίσματος.

Στην παρούσα μελέτη εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος extended infomax ICA, όπως υλοποιείται στο λογισμικό EEGLAB μέσω της συνάρτησης runica, ο οποίος αποτελεί την προεπιλεγμένη επιλογή (default) του λογισμικού και χρησιμοποιείται ευρέως στην ανάλυση δεδομένων EEG για τον διαχωρισμό εγκεφαλικών και μη εγκεφαλικών συνιστωσών (Bagdasarov et al., 2024; Swartz Center for Computational Neuroscience, n.d.).

Μετά την εφαρμογή της ICA, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση των ανεξάρτητων συνιστωσών με σκοπό τον εντοπισμό και την απομάκρυνση μη εγκεφαλικών συνιστωσών. Η επιλογή των συνιστωσών προς αφαίρεση βασίστηκε στην αυτόματη ταξινόμηση της πιθανής προέλευσης του σήματος, όπως αυτή παρέχεται από το περιβάλλον του EEGLAB.

Συγκεκριμένα, αφαιρέθηκαν ανεξάρτητες συνιστώσες οι οποίες δεν ταξινομούνταν ως εγκεφαλικές (brain) ή εμφάνιζαν υψηλή πιθανότητα (>95%) να ανήκουν στην κατηγορία “other”, υποδηλώνοντας μη εγκεφαλική προέλευση. Οι συνιστώσες αυτές θεωρήθηκαν ότι αντιστοιχούν σε τεχνουργήματα και η αφαίρεσή τους κρίθηκε απαραίτητη για τη βελτίωση της ποιότητας του EEG σήματος διασφαλίζοντας την αξιοπιστία των τοπογραφικών προτύπων που χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για την ανάλυση EEG μικροκαταστάσεων.

4. Αφαίρεση “θορυβωδών” ηλεκτροδίων.

Αρχικά, αναζητούνται ηλεκτρόδια που εμφανίζουν ασυνήθιστη διακύμανση. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό είναι εμφανές. Για τον σκοπό αυτό, εξετάζεται προσεκτικά η χρονική εξέλιξη των δεδομένων, μετακινώντας το παράθυρο απεικόνισης στον χρόνο και παρατηρώντας τη συμπεριφορά όλων των ηλεκτροδίων. Είναι δυνατή η προσαρμογή των ρυθμίσεων απεικόνισης (κλίμακα στους άξονες x και y) ώστε να διευκολυνθεί η ταχύτερη επισκόπηση των συνεχών δεδομένων. Για να χαρακτηριστεί ένα ηλεκτρόδιο ως «θορυβώδες», θα πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια:

- Η τάση του είναι εμφανώς διαφορετική και συνήθως μεγαλύτερη από αυτή των γειτονικών ηλεκτροδίων.
- Η απόκλιση δεν είναι παροδική αλλά επηρεάζει εκτεταμένα και συνεχή τμήματα των δεδομένων.

Αφού εντοπιστούν, τα θορυβώδη ηλεκτρόδια θα πρέπει να εξαιρεθούν από την περαιτέρω ανάλυση. Ωστόσο, δεν συνιστάται η οριστική διαγραφή τους (Silas & Jones, 2026).

5. Παρεμβολή “θορυβωδών” ηλεκτροδίων.

Τα θορυβώδη κανάλια δεν διαγράφηκαν οριστικά από το σύνολο δεδομένων, αλλά αποκαταστάθηκαν μέσω παρεμβολής (interpolation) των τιμών τους, με βάση τις τιμές των γειτονικών ηλεκτροδίων και τη χωρική τους θέση στο τριχωτό της κεφαλής. Η παρεμβολή πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της μεθόδου σφαιρικών splines (spherical spline interpolation), η οποία εκτιμά τις τιμές ενός καναλιού λαμβάνοντας υπόψη τη γεωμετρία της κεφαλής και τη χωρική κατανομή των ηλεκτροδίων. Με τον τρόπο αυτό, τα συγκεκριμένα ηλεκτρόδια μπορούσαν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούνται σε μεταγενέστερους υπολογισμούς, διατηρώντας τη συνοχή του EEG και την αξιοπιστία της τοπογραφικής ανάλυσης (Brunet et al., 2011; Silas & Jones, 2026; Bagdasarov et al., 2024).

6. Επαναναφορά σε μέση αναφορά (Average Reference).

Μετά την απομάκρυνση των θορυβωδών καναλιών και την παρεμβολή τους με σφαιρικές splines, τα δεδομένα επαναναφέρθηκαν σε μέση αναφορά (average reference) μέσω του λογισμικού EEGLAB. Στη διαδικασία αυτή, η τάση κάθε ηλεκτροδίου επαναυπολογίστηκε ως προς τον μέσο όρο όλων των ηλεκτροδίων του τριχωτού της κεφαλής σε κάθε χρονική στιγμή.

Η χρήση μέσης αναφοράς είναι ιδιαίτερα σημαντική σε τοπογραφικές αναλύσεις, καθώς εξασφαλίζει ότι οι χωρικές κατανομές του ηλεκτρικού πεδίου δεν εξαρτώνται από την αρχική επιλογή ηλεκτροδίου αναφοράς. Επιπλέον, η μέση αναφορά αποτελεί προϋπόθεση για τον ορθό υπολογισμό του Συνολική Ισχύς Πεδίου (Global Field Power – GFP) και του Μέτρο Συνολικής Τοπογραφικής Ανομοιότητας (Global Map Dissimilarity – GMD), μέτρα που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση EEG μικροκαταστάσεων (Brunet et al., 2011; Swartz Center for Computational Neuroscience, n.d.).

7. Επιλογή 2 λεπτών (2 min.) EEG χωρίς τεχνουργήματα.

Για κάθε συμμετέχοντα επιλέχθηκε τμήμα δύο λεπτών συνεχούς EEG κατάστασης ηρεμίας, το οποίο παρουσίαζε βέλτιστη ποιότητα σήματος, χωρίς εμφανή τεχνουργήματα ή συνεχείς αποκλίσεις μεταξύ καναλιών. Η επιλογή πραγματοποιήθηκε κατόπιν οπτικού ελέγχου της καταγραφής, μέσω του λογισμικού Python, και αποσκοπούσε στη διασφάλιση



αξιόπιστης τοπογραφικής ανάλυσης. Η χρήση καθαρών τμημάτων δεδομένων είναι ιδιαίτερα σημαντική στην ανάλυση μικροκαταστάσεων, καθώς η παρουσία θορύβου μπορεί να αλλοιώσει τα τοπογραφικά πρότυπα.

4.3 Εφαρμογή χωρικού φίλτρου (Spatial Filtering)

Πριν την εκτέλεση της ανάλυσης μικροκαταστάσεων, κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή ενός χωρικού φίλτρου (spatial filter) στα δεδομένα EEG. Το συγκεκριμένο φίλτρο, το οποίο αποτελεί χαρακτηριστικό εργαλείο του Cartool, συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση του λόγου σήματος προς θόρυβο (signal to noise ratio). Ειδικότερα, στοχεύει στην απομάκρυνση τοπογραφικών ακραίων τιμών (topographic outliers) και στην εξομάλυνση της χωρικής κατανομής των ηλεκτρικών δυναμικών (Bagdasarov et al., 2024).

Παρά τη διόρθωση αλλοιωμένων ηλεκτροδίων μέσω παρεμβολής (interpolation) και την απομάκρυνση ανεπιθύμητων συνιστωσών με τη χρήση ανάλυσης ανεξάρτητων συνιστωσών (ICA), είναι δυνατόν να παραμένουν παροδικές διαταραχές που επηρεάζουν μεμονωμένα ηλεκτρόδια για σύντομα χρονικά διαστήματα. Οι διαταραχές αυτές εμφανίζονται στους χάρτες δυναμικού ως απομονωμένες νησίδες μέσα στο τοπικό χωρικό τους περιβάλλον. Οι τοπικές ακραίες τιμές δεν επηρεάζουν μόνο τον εντοπισμό πηγών, αλλά μπορούν να αλλοιώσουν και τη μορφή των τοπογραφιών στο επίπεδο του τριχωτού της κεφαλής, οδηγώντας σε μη ρεαλιστικά χωρικά πρότυπα και επηρεάζοντας την αξιοπιστία της ανάλυσης μικροκαταστάσεων (Michel & Brunet, 2019).

Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, στο Cartool έχει αναπτυχθεί ένα χωρικό φίλτρο, το οποίο εφαρμόζεται στιγμιαία σε κάθε χρονικό σημείο. Το φίλτρο αυτό εξομαλύνει χωρικά τις τοπογραφίες, αφαιρώντας τις τοπικές ακραίες τιμές, ενώ παράλληλα διατηρεί αναλλοίωτα τα βασικά τοπογραφικά χαρακτηριστικά των δεδομένων.

Το χωρικό φίλτρο σχεδιάζεται ως εξής:

- Για κάθε ηλεκτρόδιο, προσδιορίζονται οι τιμές των 6 πλησιέστερων γειτόνων, καθώς και η τιμή του ίδιου του κεντρικού ηλεκτροδίου.
- Τα 7 αυτά δεδομένα ταξινομούνται.

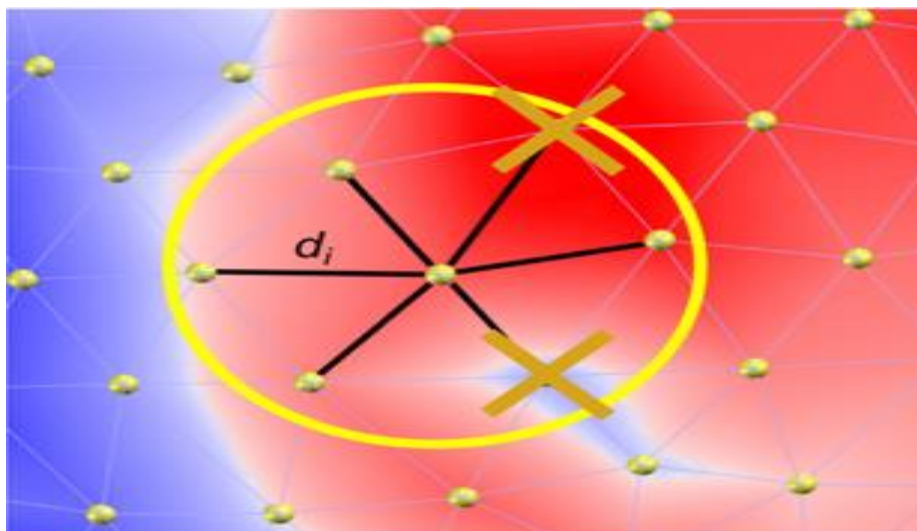
- Οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές αφαιρούνται, απορρίπτοντας το πρώτο και το τελευταίο στοιχείο της λίστας.
- Οι υπόλοιπες 5 τιμές στη συνέχεια υπολογίζονται ως σταθμισμένος μέσος όρος, με βάρη ανάλογα της αντίστροφης απόστασης από το κεντρικό ηλεκτρόδιο. Στο κεντρικό ηλεκτρόδιο αποδίδεται βάρος ίσο με 1.

Για κάθε ηλεκτρόδιο e :

$$SpatialFilter(e) = \frac{\sum_{i=1}^5 \frac{v_i}{d_i}}{\sum_{i=1}^5 \frac{1}{d_i}}$$

όπου v_i είναι οι 5 εναπομείνουσες τιμές τάσης από τους 6 πλησιέστερους γείτονες του ηλεκτροδίου e , μαζί με την κεντρική τιμή, και d_i η απόστασή τους από το κεντρικό ηλεκτρόδιο (Michel & Brunet, 2019).

*Για τα βήματα της εφαρμογής του Χωρικού Φίλτρου στο Cartool συμβουλευτείτε το Παράρτημα Α σελ. 87



Σχήμα 7. Απεικόνιση της λειτουργίας του χωρικού φίλτρου στο Cartool. Για κάθε ηλεκτρόδιο (κεντρικό σημείο), λαμβάνονται υπόψη οι έξι πλησιέστεροι γείτονες και η τιμή του ίδιου του ηλεκτροδίου. Οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές απορρίπτονται ως ακραίες, ενώ οι υπόλοιπες χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό ενός σταθμισμένου μέσου όρου με βάση την απόσταση. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η εξομάλυνση της τοπογραφίας χωρίς απώλεια των βασικών χωρικών χαρακτηριστικών. Πηγή: Michel & Brunet, 2019.

Στην παρούσα μελέτη αναλύθηκαν συνολικά 42 καταγραφές EEG, ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση, εκ των οποίων 21 πραγματοποιήθηκαν πριν και 21 μετά από τρίμηνη παρέμβαση γνωστικής εκπαίδευσης μέσω του προγράμματος BrainHQ. Το δείγμα αποτελούνταν από άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20 έως 50 ετών. Τα δεδομένα παραχωρήθηκαν από το Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής και Ψηφιακής Καινοτομίας, κατόπιν άδειας του Δρ. Χάρη Στυλιάδη, Μεταδιδακτορικού Ερευνητή.

Η ανάλυση μικροκαταστάσεων EEG πραγματοποιείται συνήθως σε τρία βασικά στάδια. Στο πρώτο στάδιο πραγματοποιείται ομαδοποίηση των τοπογραφιών EEG σε επίπεδο ατόμου, με στόχο τον εντοπισμό πιθανών προτύπων μικροκαταστάσεων. Στο δεύτερο στάδιο τα αποτελέσματα όλων των συμμετεχόντων συνδυάζονται, ώστε να προσδιοριστεί ένα κοινό σύνολο μικροκαταστάσεων σε επίπεδο ομάδας. Στο τρίτο στάδιο εφαρμόζεται η διαδικασία backfitting, κατά την οποία οι μικροκαταστάσεις που προέκυψαν από την ομαδική ανάλυση προσαρμόζονται στα αρχικά δεδομένα EEG κάθε συμμετέχοντα, επιτρέποντας τον υπολογισμό των χρονικών παραμέτρων των μικροκαταστάσεων και τη σύγκριση μεταξύ των συνθηκών της μελέτης.

4.4 Στάδιο 1: Ανάλυση σε επίπεδο ατόμου (Individual-level Segmentation)

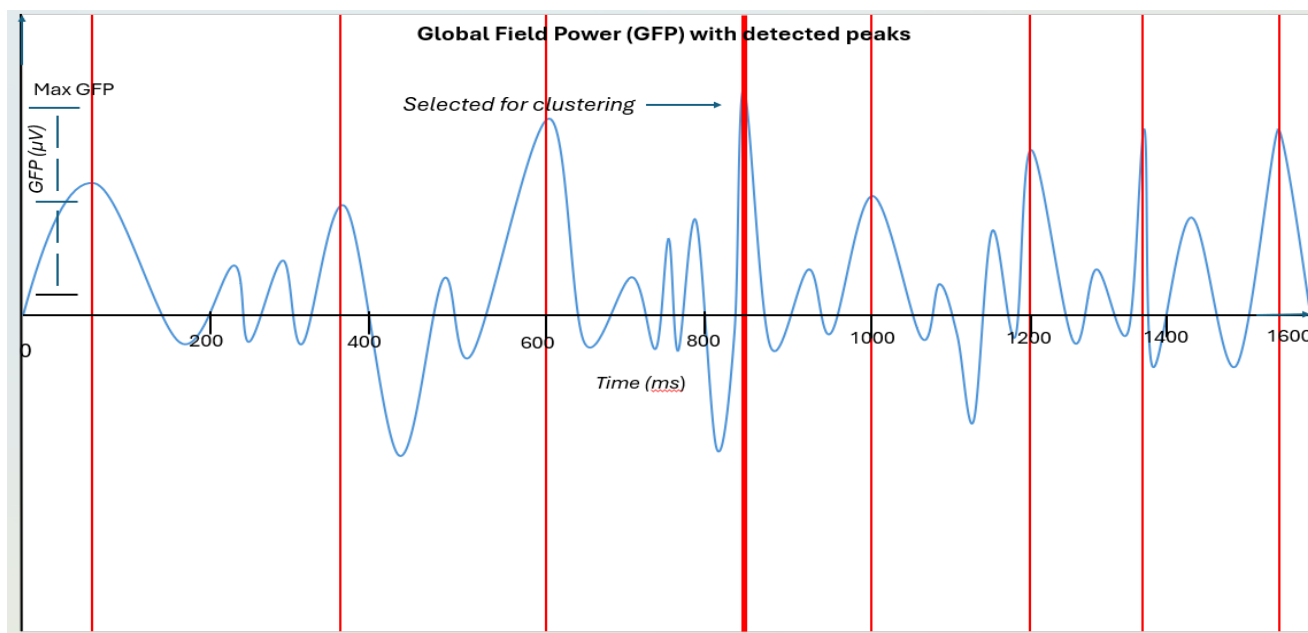
Στο πρώτο στάδιο της ανάλυσης μικροκαταστάσεων πραγματοποιήθηκε αρχικά η εξαγωγή πιθανών προτύπων μικροκαταστάσεων για κάθε καταγραφή EEG ξεχωριστά. Τα προεπεξεργασμένα δεδομένα EEG εισήχθησαν στο λογισμικό Cartool και αναλύθηκαν με τη μέθοδο k-means clustering, έναν αλγόριθμο ομαδοποίησης που εντοπίζει επαναλαμβανόμενα τοπογραφικά πρότυπα δραστηριότητας στον εγκεφαλικό φλοιό.

Η ανάλυση βασίστηκε μόνο στα χρονικά σημεία όπου εμφανίζονται κορυφές της Global Field Power (GFP). Η Global Field Power αποτελεί μέτρο της συνολικής έντασης της ηλεκτρικής δραστηριότητας στο τριχωτό της κεφαλής σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή και υπολογίζεται ως η τυπική απόκλιση των δυναμικών όλων των ηλεκτροδίων. Τα χρονικά σημεία στα οποία η GFP παρουσιάζει τοπικά μέγιστα (GFP peaks) αντιστοιχούν σε στιγμές όπου η τοπογραφία του ηλεκτρικού πεδίου είναι πιο σταθερή και έχει υψηλότερη σχέση σήματος προς θόρυβο (signal to noise ratio), γι' αυτό χρησιμοποιούνται συχνά στην ανάλυση μικροκαταστάσεων (Makowski et al., 2021).

Κατά την καταγραφή EEG, πολλαπλά ηλεκτρόδια τοποθετούνται στο κεφάλι και καταγράφουν το ηλεκτρικό δυναμικό που προκύπτει από τη νευρωνική δραστηριότητα. Σε κάθε χρονική στιγμή, οι καταγραφές όλων των ηλεκτροδίων σχηματίζουν έναν τοπογραφικό χάρτη, δηλαδή μια χωρική κατανομή τάσεων στο κεφάλι. Η GFP εκφράζει την ένταση αυτής της κατανομής και υπολογίζεται ως η τυπική απόκλιση των δυναμικών όλων των ηλεκτροδίων, αποτελώντας μέτρο της διασποράς τους. Υψηλές τιμές GFP υποδεικνύουν μεγαλύτερη διαφοροποίηση μεταξύ των ηλεκτροδίων και, συνεπώς, ισχυρότερο και πιο οργανωμένο ηλεκτρικό πεδίο (Brunet et al., 2011).

Αν απεικονιστεί η GFP ως συνάρτηση του χρόνου, προκύπτει μια καμπύλη με διαδοχικές κορυφές και κοιλάδες. Οι κορυφές αυτής της καμπύλης ονομάζονται GFP peaks και αντιστοιχούν στα χρονικά σημεία όπου η συνολική ηλεκτρική δραστηριότητα είναι πιο έντονη. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται κυρίως τα τοπογραφικά πρότυπα που αντιστοιχούν στα GFP peaks. Σε κάθε τέτοιο χρονικό σημείο το EEG μπορεί να

αναπαρασταθεί ως ένας τοπογραφικός χάρτης που περιγράφει την κατανομή των ηλεκτρικών δυναμικών σε όλα τα ηλεκτρόδια του τριχωτού της κεφαλής. Οι τοπογραφικοί αυτοί χάρτες συγκρίνονται μεταξύ τους και ο αλγόριθμος k-means προσπαθεί να τους ομαδοποιήσει σε σύνολα χαρτών με παρόμοια χωρική κατανομή δυναμικού, τα οποία αντιστοιχούν στις λεγόμενες μικροκαταστάσεις.



Σχήμα 8. Σχηματική απεικόνιση της Global Field Power (GFP) ως συνάρτηση του χρόνου. Οι κορυφές της καμπύλης (GFP peaks) επισημαίνονται με κόκκινες γραμμές και αντιστοιχούν σε χρονικές στιγμές μέγιστης χωρικής σταθερότητας του ηλεκτρικού πεδίου. Ένα αντιπροσωπευτικό peak επισημαίνεται ως επιλεγμένο για τη διαδικασία ομαδοποίησης στην ανάλυση μικροκαταστάσεων.

Για την ενίσχυση της αξιοπιστίας της ομαδοποίησης, στο στάδιο αυτό εφαρμόστηκε η μέθοδος του επαναδειγματοτισμού (resampling). Συγκεκριμένα, το πρόγραμμα δημιουργεί πολλαπλά υποσύνολα των δεδομένων (στην παρούσα μελέτη 50 επαναδειγματοληπτημένα σύνολα) και εκτελεί τη διαδικασία της ομαδοποίησης ξεχωριστά για καθένα από αυτά. Με τον τρόπο αυτό προκύπτουν πολλές εναλλακτικές λύσεις μικροκαταστάσεων για το ίδιο άτομο, μειώνοντας την επίδραση τυχαίου θορύβου ή διακυμάνσεων του σήματος. Για κάθε επανάληψη, το Cartool υπολογίζει διαφορετικά σύνολα μικροκαταστάσεων για διάφορους πιθανούς αριθμούς ομάδων (από 1 έως 15), δημιουργώντας τα αντίστοιχα αρχεία με τους τοπογραφικούς χάρτες και τα αποτελέσματα της ανάλυσης. Συνεπώς, το αποτέλεσμα του πρώτου σταδίου δεν αποτελούν το τελικό σύνολο μικροκαταστάσεων, αλλά ένα σύνολο

πιθανών λύσεων που θα αξιοποιηθούν στο επόμενο στάδιο, όπου πραγματοποιείται ομαδική ανάλυση για τον προσδιορισμό ενός κοινού και βέλτιστου συνόλου μικροκαταστάσεων σε επίπεδο ομάδας (Bagdasarov et al., 2024).

Στο πρώτο και δεύτερο στάδιο της ανάλυσης μικροκαταστάσεων, τα δεδομένα από όλες τις καταγραφές (πριν και μετά την παρέμβαση BrainHQ) αναλύθηκαν από κοινού, με στόχο την εξαγωγή ενός κοινού συνόλου μικροκαταστάσεων (microstate templates). Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει τον ορισμό κοινών τοπογραφικών προτύπων για όλα τα δεδομένα, καθιστώντας δυνατή τη σύγκριση των χρονικών χαρακτηριστικών των μικροκαταστάσεων μεταξύ των δύο συνθηκών.

Κατά συνέπεια, ολοκληρώνοντας το Στάδιο 1, λαμβάνουμε 1800 αρχεία .er τα οποία περιέχουν τα τοπογραφικά πρότυπα μικροκαταστάσεων που θα χρησιμοποιηθούν στο Στάδιο 2.

*Για τα βήματα της εφαρμογής του Σταδίου 1 στο Cartool συμβουλευτείτε το Παράρτημα Β σελ. 88

Αλγόριθμος k-Means

Το k-Means clustering αποτελεί έναν αλγόριθμο ομαδοποίησης, ο οποίος χρησιμοποιείται για την ομαδοποίηση τοπογραφικών προτύπων EEG σε διακριτές κατηγορίες, με στόχο τον εντοπισμό επαναλαμβανόμενων μοτίβων εγκεφαλικής δραστηριότητας (μικροκαταστάσεων). Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, ο αλγόριθμος εφαρμόζεται στα τοπογραφικά χαρτογραφήματα που εξάγονται από τα χρονικά σημεία μέγιστης Global Field Power (GFP peaks), με σκοπό την ομαδοποίησή τους σε k μικροκαταστάσεις, έτσι ώστε κάθε χάρτης να αντιστοιχεί στο πλησιέστερο κέντρο βαρύτητας της ομάδας του, δηλαδή ένα μέσο τοπογραφικό χάρτη που τα αντιπροσωπεύει όλα.

Οι ομάδες ορίζονται με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται η συνολική απόσταση των τοπογραφικών χαρτών από τα αντίστοιχα κέντρα τους, σύμφωνα με τη συνάρτηση:

$$J = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n \|x_i^{(j)} - c_j\|^2$$

Όπου:

- k είναι ο αριθμός των μικροκαταστάσεων.
- n είναι το σύνολο των τοπογραφικών χαρτών που ανήκουν στη μικροκατάσταση i .
- $x_i^{(j)}$ το i -οστό δεδομένο που ανήκει στην ομάδα j
- c_j το κέντρο βαρύτητας της ομάδας j .
- $\|x_i^{(j)} - c_j\|^2$ η τετραγωνική Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ του δεδομένου και του κέντρου.

Η εσωτερική συνάρτηση απόστασης εκφράζει το πόσο κοντά βρίσκεται κάθε τοπογραφικός χάρτης στο αντίστοιχο κέντρο της ομάδας του, ενώ το συνολικό άθροισμα αποτυπώνει τη συνοχή των ομάδων.

Στόχος του αλγορίθμου είναι η ελαχιστοποίηση της παραπάνω συνάρτησης, οδηγώντας σε ομάδες με υψηλή ομοιογένεια και σαφή διαχωρισμό μεταξύ τους. Μέσω αυτής της διαδικασίας, καθίσταται δυνατή η αναγνώριση σταθερών χωρικών προτύπων εγκεφαλικής δραστηριότητας, τα οποία αντιστοιχούν στις χαρακτηριστικές μικροκαταστάσεις του EEG (Proft, 2016).

Ο αλγόριθμος K-means απαιτεί τον εκ των προτέρων καθορισμό του αριθμού των ομάδων, ο οποίος στην παρούσα μελέτη αντιστοιχεί στον αριθμό των μικροκαταστάσεων. Η παράμετρος αυτή δεν προκύπτει αυτόματα από τον αλγόριθμο, αλλά επιλέγεται βάσει κριτηρίων αξιολόγησης και βιβλιογραφικών δεδομένων.

4.5 Στάδιο 2: Ανάλυση σε επίπεδο ομάδας (Group-Level)

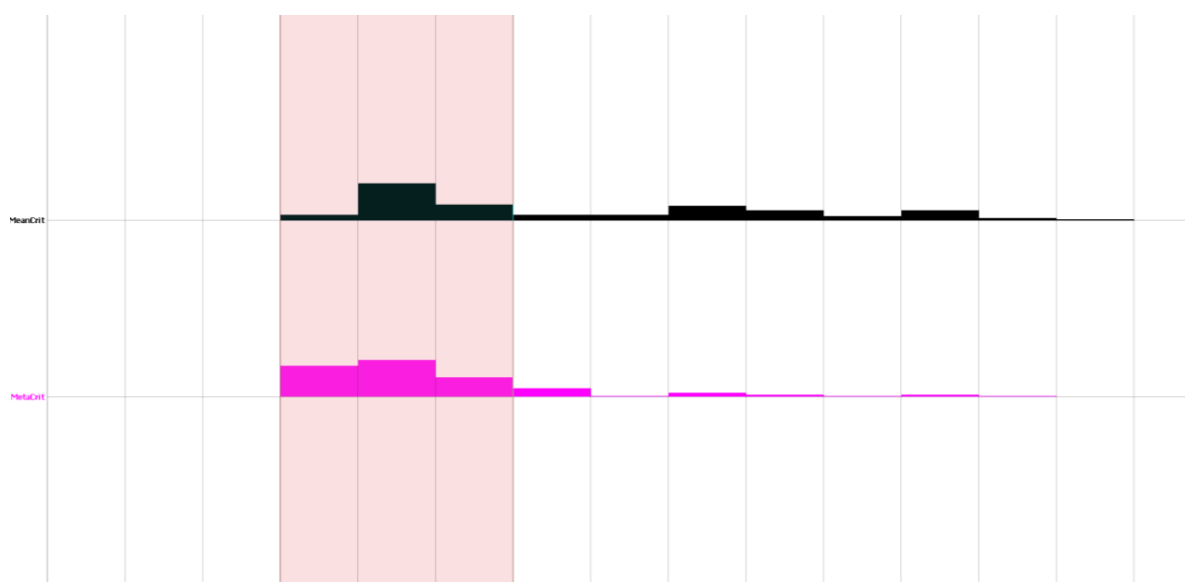
Στο δεύτερο στάδιο της ανάλυσης μικροκαταστάσεων πραγματοποιείται ομαδοποίηση σε επίπεδο ομάδας με στόχο τον προσδιορισμό ενός κοινού συνόλου τοπογραφικών προτύπων που να περιγράφει τη συνολική τοπογραφική διακύμανση των δεδομένων EEG. Στο στάδιο αυτό χρησιμοποιούνται όλα τα αποτελέσματα που προέκυψαν από το πρώτο στάδιο της ανάλυσης, δηλαδή τα αρχεία .ep που περιέχουν τις πιθανές λύσεις μικροκαταστάσεων για κάθε συμμετέχοντα. Οι λύσεις αυτές συνδυάζονται και αναλύονται προκειμένου να εντοπιστεί ένα κοινό σύνολο μικροκαταστάσεων, το οποίο εφαρμόζεται σε όλα τα άτομα του δείγματος και στις δύο συνθήκες (πριν και μετά την παρέμβαση).

Ο βέλτιστος αριθμός μικροκαταστάσεων προσδιορίζεται με βάση το meta-criterion (MetaCrit) καθώς και την οπτική αξιολόγηση των τοπογραφιών. Το σύνολο μικροκαταστάσεων που προκύπτει από το στάδιο αυτό χρησιμοποιείται στη συνέχεια στο τρίτο στάδιο της ανάλυσης (backfitting), όπου εφαρμόζεται στα αρχικά δεδομένα EEG κάθε συμμετέχοντα για την εξαγωγή των χρονικών παραμέτρων των μικροκαταστάσεων.

Στο Cartool χρησιμοποιούνται εννέα κριτήρια που αποτελούν τα πιο αξιόπιστα για την εκτίμηση του βέλτιστου αριθμού μικροκαταστάσεων, καθώς αξιολογούν διαφορετικές πτυχές της ποιότητας της ομαδοποίησης, όπως ο βαθμός διαχωρισμού μεταξύ των μικροκαταστάσεων, η συνοχή των δεδομένων μέσα σε κάθε μικροκατάσταση και οι σχέσεις μεταξύ αποστάσεων και ομαδοποίησης. Παρότι κάθε κριτήριο παρέχει χρήσιμη πληροφορία, κανένα δεν είναι απόλυτα αξιόπιστο σε όλες τις περιπτώσεις. Για τον λόγο αυτό, το Cartool δεν βασίζεται σε ένα μόνο κριτήριο, αλλά τα εκτελεί όλα και συνδυάζει τα αποτελέσματά τους σε έναν σύνθετο δείκτη, το λεγόμενο Meta-Criterion. Σε αυτό το πλαίσιο, κάθε κριτήριο καταλήγει στον αριθμό των μικροκαταστάσεων που θεωρεί βέλτιστο (δηλαδή το σημείο στο οποίο παρουσιάζει μέγιστη τιμή, καθώς όλα τα κριτήρια έχουν προσαρμοστεί ώστε το μέγιστο να αντιστοιχεί στη βέλτιστη λύση), και το Meta-Criterion υπολογίζεται ως η διάμεσος αυτών των τιμών. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται μια πιο σταθερή και αξιόπιστη εκτίμηση του βέλτιστου αριθμού, περιορίζοντας την επίδραση πιθανών σφαλμάτων μεμονωμένων κριτηρίων (Brunet, n.d.).

Ωστόσο, η τελική απόφαση δεν βασίζεται μόνο σε αυτήν την τιμή, αλλά λαμβάνει υπόψη και τη βιβλιογραφία, την εμπειρία του ερευνητή και τα χαρακτηριστικά των δεδομένων. Αν το meta-criterion εμφανίζει ένα σαφές μέγιστο, τότε αυτή η λύση θεωρείται συνήθως η καταλληλότερη. Αντίθετα, όταν εμφανίζονται περισσότερα από ένα τοπικά μέγιστα, είναι απαραίτητο να εξεταστούν οι διαφορετικές λύσεις και οι αντίστοιχες τοπογραφίες μικροκαταστάσεων πριν επιλεγεί η τελική (Bagdasarov et al., 2024).

Το μετα-κριτήριο (meta-criterion) παρουσίασε πολλαπλά τοπικά μέγιστα για λύσεις με 4 έως 6 μικροκαταστάσεις.

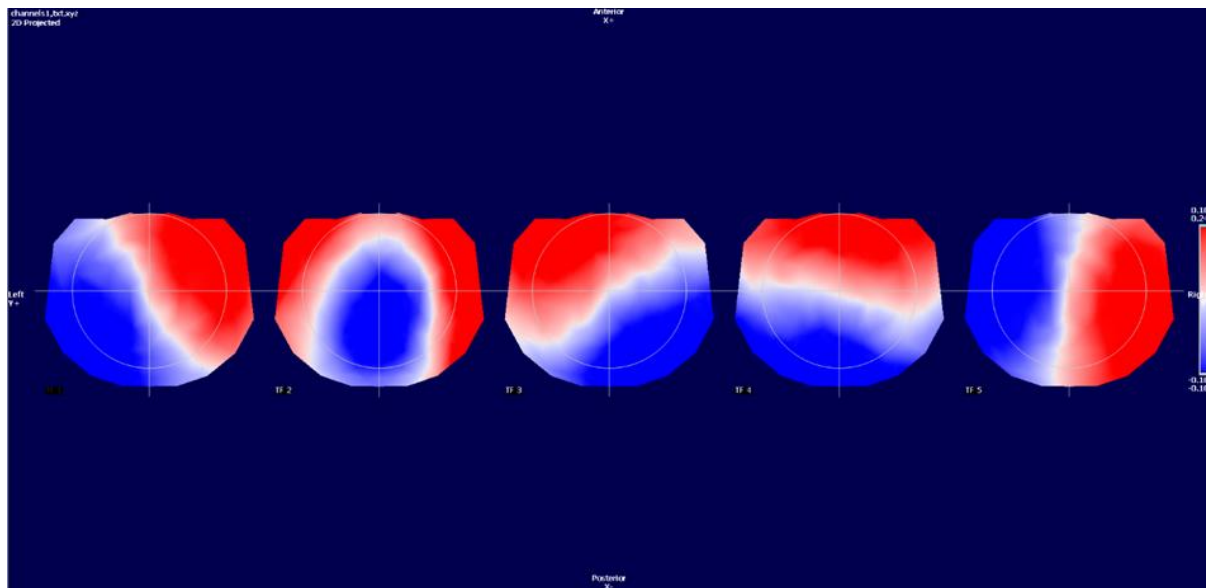


Σχήμα 9. Απεικόνιση των τιμών του μετα-κριτηρίου (MetaCrit) και του μέσου κριτηρίου (MeanCrit) για διαφορετικό αριθμό μικροκαταστάσεων (k) κατά το στάδιο ομαδοποίησης σε επίπεδο ομάδας. Το μετα-κριτήριο παρουσιάζει πολλαπλά τοπικά μέγιστα στην περιοχή $k = 4-6$ (σκιασμένη περιοχή), υποδεικνύοντας ότι αυτές οι λύσεις αποτελούν τις επικρατέστερες.

Η διαδικασία (Στάδιο 2) επαναλήφθηκε πολλαπλές φορές, προκειμένου να αξιολογηθεί η σταθερότητα των αποτελεσμάτων. Παρατηρήθηκε ότι, ανεξάρτητα από τον αριθμό επαναλήψεων, το μετα-κριτήριο υπέδειξε σταθερά λύσεις στο εύρος 4–6 μικροκαταστάσεων, με τη λύση των 5 να εμφανίζεται ως η επικρατέστερη. Η διακύμανση αυτή αποδίδεται στη χρήση επαναδειγματοληψίας (resampling) και στη στοχαστική φύση του αλγορίθμου k-means, που μπορεί να οδηγήσει σε μικρές διαφοροποιήσεις μεταξύ των εκτελέσεων. Ωστόσο, η λύση με 5 μικροκαταστάσεις παρουσίασε τη μεγαλύτερη τιμή του μετα-κριτηρίου στις περισσότερες επαναλήψεις και παρείχε τα πιο καθαρά και διακριτά

τοπογραφικά πρότυπα. Με βάση τα παραπάνω, καθώς και τη σχετική βιβλιογραφία, επιλέχθηκαν τελικά οι 5 μικροκαταστάσεις ως η καταλληλότερη λύση για την περαιτέρω ανάλυση.

*Για τα βήματα της εφαρμογής του Σταδίου 2 στο Cartool συμβουλευτείτε το Παράρτημα



Γ σελ. 90

Σχήμα 10. Τοπογραφικά πρότυπα των πέντε μικροκαταστάσεων που προέκυψαν από την ομαδοποίηση σε επίπεδο ομάδας (Στάδιο 2). Κάθε χάρτης απεικονίζει τη χωρική κατανομή του ηλεκτρικού δυναμικού στο τριχωτό της κεφαλής, με τα χρώματα να αντιστοιχούν σε θετικές (κόκκινο) και αρνητικές (μπλε) τιμές.

4.6 Στάδιο 3: Backfitting (Εφαρμογή των μικροκαταστάσεων στα δεδομένα)

Στο τρίτο στάδιο της ανάλυσης πραγματοποιήθηκε η διαδικασία backfitting, κατά την οποία το σύνολο μικροκαταστάσεων που προέκυψε από το στάδιο της ομαδικής ανάλυσης εφαρμόστηκε στα αρχικά δεδομένα EEG κάθε συμμετέχοντα. Για τον σκοπό της σύγκρισης μεταξύ των καταγραφών πριν και μετά την παρέμβαση, τα δεδομένα οργανώθηκαν σε δύο ομάδες, οι οποίες αντιστοιχούσαν στις καταγραφές πριν την παρέμβαση και μετά την παρέμβαση. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατός ο υπολογισμός των χρονικών παραμέτρων των μικροκαταστάσεων για κάθε ομάδα και η μετέπειτα σύγκριση των χαρακτηριστικών τους.

Συγκεκριμένα, κάθε χρονικό σημείο του EEG αντιστοιχίζεται στη μικροκατάσταση με την οποία παρουσιάζει τη μεγαλύτερη χωρική ομοιότητα, επιτρέποντας έτσι την περιγραφή της χρονικής εξέλιξης της εγκεφαλικής δραστηριότητας (Bagdasarov et al., 2024).

Μέσω αυτής της διαδικασίας προκύπτει μια χρονική ακολουθία μικροκαταστάσεων για κάθε άτομο, από την οποία εξάγονται βασικές χρονικές παράμετροι, όπως η μέση διάρκεια κάθε μικροκατάστασης, η συχνότητα εμφάνισής της, το ποσοστό του συνολικού χρόνου που καταλαμβάνει, καθώς και η συνολική διακύμανση που εξηγεί. Επιπλέον, υπολογίζονται οι πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των μικροκαταστάσεων, οι οποίες αποτυπώνουν τη δυναμική εναλλαγή των εγκεφαλικών καταστάσεων (Michel & Koenig, 2018; Bagdasarov et al., 2024).

Τα αποτελέσματα του backfitting επιτρέπουν τη σύγκριση της χρονικής συμπεριφοράς των μικροκαταστάσεων μεταξύ διαφορετικών συνθηκών ή ομάδων, παρέχοντας πληροφορίες για πιθανές αλλαγές στη λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου (Michel & Koenig, 2018).

Παρακάτω ακολουθούν κάποιες επισημάνσεις του Σταδίου 3.

1. Στη διαδικασία του Backfitting, τα δεδομένα οργανώθηκαν σε δύο ομάδες, όπου το Group 1 αντιστοιχούσε στις μετρήσεις πριν την παρέμβαση και το Group 2 στις

μετρήσεις μετά την παρέμβαση Δεδομένου ότι πρόκειται για σχεδιασμό εντός των ίδιων συμμετεχόντων, διασφαλίστηκε ότι υπήρχε αντιστοίχιση 1-1 μεταξύ των αρχείων των δύο ομάδων, με την ίδια ακριβώς σειρά μέσα στα Groups, ώστε κάθε αρχείο pre να αντιστοιχεί στο αντίστοιχο αρχείο post του ίδιου συμμετέχοντα. Η διατήρηση της ίδιας σειράς είναι απαραίτητη για τη σωστή αντιστοίχιση των δεδομένων στο λογισμικό Cartool.

2. Κατά το στάδιο του Temporal Smoothing εφαρμόστηκε χρονική εξομάλυνση και απόρριψη πολύ μικρών τμημάτων, ανεξάρτητα από τον αριθμό των μικροκαταστάσεων που είχε ήδη καθοριστεί στο προηγούμενο στάδιο της ανάλυσης. Η τιμή 32 επιλέχθηκε με βάση τη συχνότητα δειγματοληψίας των δεδομένων (1000 Hz), όπου κάθε δείγμα αντιστοιχεί σε 1 ms, και συνεπώς τα 32 δείγματα αντιστοιχούν σε χρονική διάρκεια 32 ms. Το όριο αυτό χρησιμοποιήθηκε ως ελάχιστη διάρκεια για τον ορισμό μιας έγκυρης μικροκατάστασης, έτσι ώστε θορυβώδεις καταστάσεις να απορρίπτονται και να ανακατανέμονται στις γειτονικές μικροκαταστάσεις. Η επιλογή αυτή είναι σύμφωνη με τις οδηγίες εφαρμογής του λογισμικού Cartool, καθώς τιμές της τάξης των 30 ms χρησιμοποιούνται ευρέως ως κατώφλι για τον διαχωρισμό σταθερών μικροκαταστάσεων από παροδικά φαινόμενα.
3. Κατά το στάδιο του backfitting επιλέχθηκαν συγκεκριμένες μεταβλητές για την ποσοτική περιγραφή των μικροκαταστάσεων, με στόχο τη διερεύνηση τόσο της ποιότητας προσαρμογής όσο και της χρονικής τους δυναμικής. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν το GEV και το Mean Correlation, τα οποία αποτυπώνουν τον βαθμό στον οποίο κάθε μικροκατάσταση εξηγεί και αντιστοιχεί στα δεδομένα EEG. Παράλληλα, για την περιγραφή της χρονικής συμπεριφοράς των μικροκαταστάσεων επιλέχθηκαν η Mean Duration, το Time Coverage και το Segment Count Density (Frequency of Occurrence), που εκφράζουν αντίστοιχα τη μέση διάρκεια, το ποσοστό χρόνου παρουσίας και τη συχνότητα εμφάνισης κάθε μικροκατάστασης. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν ο Number of TFs που αντιστοιχεί στον συνολικό αριθμό χρονικών σημείων όπου εμφανίζεται κάθε μικροκατάσταση, καθώς και το Mean GFP, το οποίο σχετίζεται με την ένταση της εγκεφαλικής δραστηριότητας κατά την παρουσία της. Οι συγκεκριμένες μεταβλητές



επιλέχθηκαν καθώς αποτελούν τους πιο αντιπροσωπευτικούς δείκτες για την ανάλυση και σύγκριση των μικροκαταστάσεων μεταξύ των εξεταζόμενων συνθηκών. Επιπλέον, υπολογίστηκαν οι πιθανότητες μετάβασης μεταξύ τους μέσω αλυσίδων Markov. Η ανάλυση αυτή δείχνει πόσο συχνά μια μικροκατάσταση ακολουθείται από μια άλλη, δηλαδή πώς εναλλάσσονται οι μικροκαταστάσεις στον χρόνο.

*Για τα βήματα της εφαρμογής του Σταδίου 2 στο Cartool συμβουλευτείτε το Παράρτημα Δ σελ. 92

4.7 Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon signed-rank test, καθώς οι συγκρίσεις αφορούσαν εξαρτημένα δείγματα, δηλαδή τις ίδιες καταγραφές εγκεφαλογραφημάτων πριν και μετά την παρέμβαση. Η επιλογή μη παραμετρικού ελέγχου κρίθηκε κατάλληλη λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος και της μη διασφαλισμένης κανονικότητας των δεδομένων.

Η ανάλυση εφαρμόστηκε αρχικά στις βασικές παραμέτρους των μικροκαταστάσεων, συγκεκριμένα στη διάρκεια (mean duration), στη συχνότητα εμφάνισης (occurrence/segmentation density), στο ποσοστό χρονικής κάλυψης (time coverage) και στο Global Explained Variance (GEV), για κάθε μικροκατάσταση ξεχωριστά.

Επιπλέον, εξετάστηκαν οι πιθανότητες μετάβασης μεταξύ μικροκαταστάσεων μέσω ανάλυσης αλυσίδων Markov. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι παρατηρούμενες πιθανότητες μετάβασης (observed transition probabilities) του μοντέλου Joint Sequence Probabilities (JSP), οι οποίες συγκρίθηκαν μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση με τον ίδιο στατιστικό έλεγχο.

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού στατιστικών συγκρίσεων, εφαρμόστηκε διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις με τη μέθοδο False Discovery Rate (FDR), ξεχωριστά για κάθε κατηγορία ανάλυσης (παραμέτροι μικροκαταστάσεων και πιθανότητες μετάβασης). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$.

Wilcoxon Signed-Rank Test

Ο έλεγχος Wilcoxon Signed-Rank είναι ένας μη παραμετρικός στατιστικός έλεγχος για συζευγμένα δείγματα. Όπως και άλλοι μη παραμετρικοί έλεγχοι, δεν απαιτεί την υπόθεση κανονικής κατανομής των δεδομένων, και συγκεκριμένα δεν προϋποθέτει κανονικότητα των διαφορών μεταξύ των παρατηρήσεων.

Τα δεδομένα οργανώνονται σε ζεύγη, τα οποία συνήθως αντιστοιχούν στα ίδια άτομα υπό δύο διαφορετικές συνθήκες. Ο έλεγχος βασίζεται στην κατάταξη των διαφορών μεταξύ των δύο συνθηκών και συγκρίνει τα αθροίσματα των σειρών κατάταξης των θετικών και των αρνητικών διαφορών.

Η μηδενική υπόθεση H_0 του ελέγχου είναι ότι η διάμεσος των διαφορών μεταξύ των δύο συνθηκών είναι ίση με μηδέν, ενώ η εναλλακτική υπόθεση H_1 είναι ότι η διάμεσος των διαφορών διαφέρει από το μηδέν. Με άλλα λόγια, ο έλεγχος εξετάζει αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συζευγμένων μετρήσεων.

Επιπλέον, ο έλεγχος μπορεί να ερμηνευτεί ως σύγκριση της πιθανότητας μία τυχαία τιμή από τη μία συνθήκη να είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη τιμή της άλλης συνθήκης. Όταν οι κατανομές έχουν παρόμοιο σχήμα, η σύγκριση προσεγγίζει τη σύγκριση των διαμέσων, ενώ σε συμμετρικές κατανομές μπορεί να προσεγγίσει τη σύγκριση των μέσων τιμών (Statistics Kingdom, n.d.).

Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για μη παραμετρικό έλεγχο, απαιτούνται ορισμένες βασικές προϋποθέσεις οι οποίες είναι:

1. Η ύπαρξη εξάρτησης μεταξύ των δύο ομάδων (paired δεδομένα).
2. Η ανεξαρτησία των παρατηρήσεων εντός κάθε ομάδα.
3. Η τυχαία δειγματοληψία.
4. Τα δεδομένα πρέπει να μπορούν να ταξινομηθούν ή να εκφράζονται σε συνεχόμενη κλίμακα.

Οι προϋποθέσεις εφαρμογής του ελέγχου Wilcoxon θεωρούνται ότι ικανοποιούνται, καθώς τα δεδομένα αφορούν εξαρτημένα δείγματα (ίδιοι συμμετέχοντες πριν και μετά την παρέμβαση), οι παρατηρήσεις είναι ανεξάρτητες μεταξύ των συμμετεχόντων και οι μεταβλητές είναι συνεχείς, επιτρέποντας την κατάταξή τους. Το δείγμα θεωρείται ότι προσεγγίζει την ομάδα στην οποία αναφέρονται τα αποτελέσματα της μελέτης, με ορισμένους περιορισμούς ως προς την επιλογή των συμμετεχόντων. Ο έλεγχος Wilcoxon υλοποιήθηκε μέσω της βιβλιοθήκης SciPy στην Python.

Διόρθωση Πολλαπλών Συγκρίσεων - False Discovery Rate (FDR)

Ο ρυθμός ψευδών ανακαλύψεων (FDR) αποτελεί ένα μέτρο ελέγχου των σφαλμάτων τύπου I, δηλαδή των περιπτώσεων στις οποίες απορρίπτεται λανθασμένα η μηδενική υπόθεση και προκύπτει ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Πιο συγκεκριμένα, το FDR εκφράζει το αναμενόμενο ποσοστό των λανθασμένα σημαντικών αποτελεσμάτων επί του συνόλου των στατιστικά σημαντικών ευρημάτων.

Η μέθοδος Bonferroni στοχεύει επίσης στον ίδιο έλεγχο, μειώνοντας σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή είναι ιδιαίτερα αυστηρή και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια πραγματικών διαφορών, μειώνοντας τη στατιστική ισχύ της ανάλυσης.

Για τον λόγο αυτό, σε περιπτώσεις όπου πραγματοποιείται μεγάλος αριθμός συγκρίσεων, προτιμάται η μέθοδος FDR, η οποία ελέγχει το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων αντί να επιχειρεί την πλήρη αποφυγή τους. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται καλύτερη ισορροπία μεταξύ σφαλμάτων τύπου I και στατιστικής ισχύος.

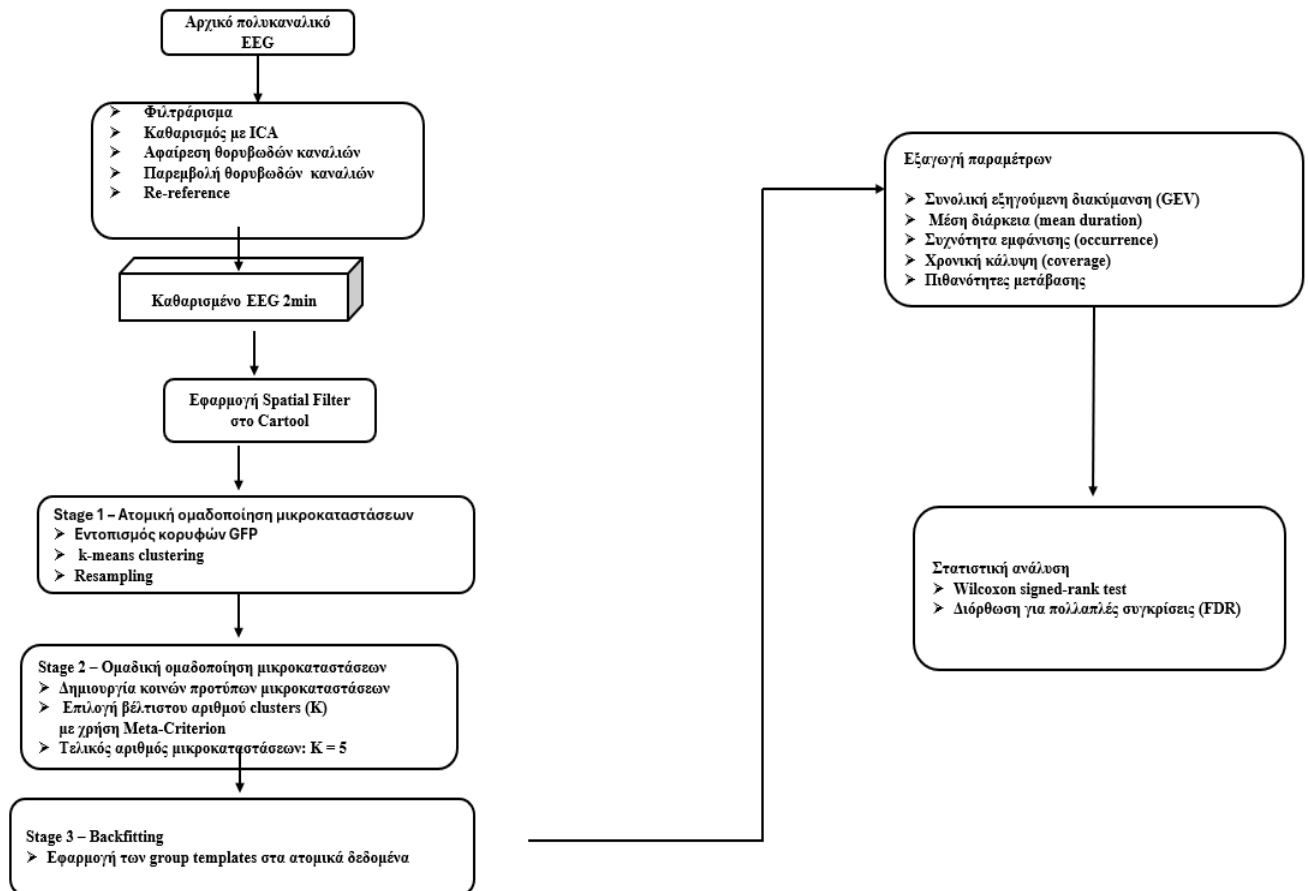
Μαθηματικά, ο ρυθμός ψευδών ανακαλύψεων μπορεί να εκφραστεί ως:

$$FDR = E(V/R | R > 0) \cdot P(R > 0)$$

όπου V είναι ο αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και R ο συνολικός αριθμός των απορριφθεισών υποθέσεων. Εν κατακλείδι, το FDR αντιπροσωπεύει το ποσοστό των λανθασμένων ευρημάτων μεταξύ όλων των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων.

Η ανάγκη εφαρμογής διορθώσεων όπως το FDR προκύπτει από το πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων. Όταν πραγματοποιείται μεγάλος αριθμός στατιστικών ελέγχων, αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα εμφάνισης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων λόγω τύχης. Συνεπώς, ακόμη και όταν δεν υπάρχει πραγματική επίδραση, είναι πιθανό να προκύψουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα εάν επαναληφθεί επαρκώς μεγάλος αριθμός δοκιμών.

Στο πλαίσιο αυτό, η προσέγγιση FDR εφαρμόζεται προκειμένου να περιοριστεί η επίδραση αυτών των τυχαίων ευρημάτων και να εξασφαλιστεί ότι το ποσοστό των λανθασμένων συμπερασμάτων παραμένει σε αποδεκτά επίπεδα (Glen, n.d.).



Σχήμα 11. Διάγραμμα των βημάτων της ανάλυσης μικροκαταστάσεων.

5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Περιορισμοί

Μετά την ολοκλήρωση της προεπεξεργασίας των δεδομένων και την εφαρμογή των δύο πρώτων σταδίων της ανάλυσης μικροκαταστάσεων, παρατηρήθηκε ότι οι παραγόμενοι τοπογραφικοί χάρτες δεν παρουσίαζαν την αναμενόμενη χωρική κατανομή. Συγκεκριμένα, σε αρκετές περιπτώσεις οι τοπογραφίες εμφανίζονταν υπερβολικά ομοιόμορφες, με επικράτηση μίας μόνο πολικότητας (π.χ. σχεδόν εξ ολοκλήρου μπλε ή κόκκινες), γεγονός που υποδήλωνε πιθανή αλλοίωση της χωρικής πληροφορίας.

Για τη διερεύνηση του φαινομένου πραγματοποιήθηκε επιπλέον έλεγχος των δεδομένων μέσω της Python, με στόχο την επιβεβαίωση και την εκ νέου εφαρμογή του average reference στα δεδομένα EEG. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι σε 3 (πριν και μετά παρέμβασης) από τα αρχεία η διαδικασία επανααναφοράς δεν εφαρμόστηκε επιτυχώς, καθώς κατά την επεξεργασία εμφανίστηκαν προειδοποιητικά μηνύματα, τα οποία υποδήλωναν πιθανά προβλήματα στα των δεδομένων.

Δεδομένης της σημασίας της σωστής εφαρμογής του average reference για την αξιόπιστη εξαγωγή μικροκαταστάσεων, τα συγκεκριμένα αρχεία αποκλείστηκαν από την περαιτέρω ανάλυση. Ως εκ τούτου, η τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε 18 καταγραφές EEG πριν και 18 μετά την παρέμβαση.

Η μη ορθή εφαρμογή του average reference αποτελεί μία από τις πιο συχνές αιτίες αλλοίωσης των χαρτών μικροκαταστάσεων, καθώς οι τοπογραφικοί χάρτες βασίζονται στη χωρική κατανομή των δυναμικών στο τριχωτό της κεφαλής και προϋποθέτουν δεδομένα σε average reference. Όταν το σήμα διατηρεί διαφορετική αναφορά η τοπογραφία μπορεί να παραμορφωθεί, οδηγώντας σε μη ρεαλιστικούς και υπερβολικά ομοιόμορφους χάρτες, όπως αυτοί που παρατηρήθηκαν στην παρούσα ανάλυση.

5.2 Αποτελέσματα Ανάλυσης Μικροκαταστάσεων

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην παρούσα ενότητα προέκυψαν από τη διαδικασία backfitting (Στάδιο 3), κατά την οποία τα πρότυπα των μικροκαταστάσεων εφαρμόστηκαν σε κάθε συμμετέχοντα. Παρουσιάζονται αρχικά τα περιγραφικά στατιστικά των παραμέτρων των μικροκαταστάσεων και στη συνέχεια τα αποτελέσματα των συγκρίσεων μεταξύ των μετρήσεων πριν και μετά την παρέμβαση.

Η Global Explained Variance (GEV) υπολογίστηκε τόσο σε επίπεδο συμμετέχοντα όσο και σε επίπεδο μικροκαταστάσεων. Συγκεκριμένα, για κάθε συμμετέχοντα υπολογίστηκε μία συνολική τιμή GEV, η οποία αντιπροσωπεύει το ποσοστό της διακύμανσης του EEG σήματος που εξηγείται από το σύνολο των μικροκαταστάσεων, χρησιμοποιώντας το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων (πριν και μετά την παρέμβαση). Οι τιμές της συνολικής GEV κυμάνθηκαν από 33.09% έως 69.58%, με μέση τιμή 57.46%. Οι επιμέρους τιμές για κάθε συμμετέχοντα παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

1	60,97
2	65,56
3	59,82
4	55,28
5	65,59
6	54,37
7	62,44
8	64,16
9	55,8
10	33,09
11	52,39
12	59,07
13	64,59
14	54,79
15	51,68
16	69,58
17	52,14
18	52,9
ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ GEV	57,45666667

Πίνακας 1. Οι τιμές της GEV για κάθε συμμετέχοντα.

Επιπλέον, η GEV υπολογίστηκε ξεχωριστά για κάθε μικροκατάσταση, επιτρέποντας την εκτίμηση της συμβολής κάθε μικροκατάστασης στη συνολική διακύμανση του σήματος. Οι μέσες τιμές της GEV για κάθε μικροκατάσταση, πριν και μετά την παρέμβαση, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

	Μέση τιμή GEV πριν την παρέμβαση	Μέση τιμή GEV μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	0.04733844444444445	0.06890561111111111
Μικροκατάσταση 2	0.5188036111111111	0.5266911666666667
Μικροκατάσταση 3	0.08194749999999999	0.0697555
Μικροκατάσταση 4	0.08240472222222223	0.08240472222222223
Μικροκατάσταση 5	0.03367094444444445	0.050606

Πίνακας 2. Μέσες τιμές της Global Explained Variance (GEV) για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Για την αξιολόγηση των χρονικών χαρακτηριστικών των μικροκαταστάσεων, υπολογίστηκαν η μέση διάρκεια, το ποσοστό χρονικής κάλυψης και η συχνότητα εμφάνισης για κάθε μικροκατάσταση. Οι τιμές αυτές υπολογίστηκαν σε επίπεδο συμμετέχοντα και στη συνέχεια προέκυψαν οι μέσοι όροι σε επίπεδο ομάδας για τις συνθήκες πριν και μετά την παρέμβαση. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατή η σύγκριση των βασικών δυναμικών χαρακτηριστικών των μικροκαταστάσεων μεταξύ των δύο χρονικών σημείων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

	Μέσες τιμές διάρκειας μικροκαταστάσεων πριν την παρέμβαση	Μέσες τιμές διάρκειας μικροκαταστάσεων μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	815,562	8,295545955555550
Μικροκατάσταση 2	5,930173222222220	63,191010777777700
Μικροκατάσταση 3	9,795110877777770	8,118294722222220
Μικροκατάσταση 4	9,221729305555550	9,530506316666660
Μικροκατάσταση 5	8,026692305555550	8,037563444444440

Πίνακας 3. Μέσες τιμές της διάρκειας σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

	Μέσες τιμές ποσοστού χρονικής κάλυψης μικροκαταστάσεων πριν την παρέμβαση	Μέσες τιμές ποσοστού χρονικής κάλυψης μικροκαταστάσεων μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	20,779465611111100	2,350806461111110
Μικροκατάσταση 2	4,167157388888880	3,812756444444440
Μικροκατάσταση 3	28,715708555555500	21,398665333333300
Μικροκατάσταση 4	29,571387999999900	3,314821583333330
Μικροκατάσταση 5	16,766280444444400	18,132298000000000

Πίνακας 4. Μέσες τιμές του ποσοστού της χρονικής κάλυψης σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

	Μέσες τιμές συχνότητας εμφάνισης της μικροκατάστασης πριν την παρέμβαση	Μέσες τιμές συχνότητας εμφάνισης της μικροκατάστασης μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	2,067826833333330	2,350067944444440
Μικροκατάσταση 2	0,518803611111111	0,526691166666667
Μικροκατάσταση 3	2,324186444444440	2,138522888888880
Μικροκατάσταση 4	24,968557777777700	2,717461444444440
Μικροκατάσταση 5	17,187077777777700	1,838970277777770

Πίνακας 5. Μέσες τιμές συχνότητας εμφάνισης σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι τυπικές αποκλίσεις (SD) των παραμέτρων των μικροκαταστάσεων για τις συνθήκες πριν και μετά την παρέμβαση. Η τυπική απόκλιση αποτελεί μέτρο διασποράς των δεδομένων και δείχνει τον βαθμό μεταβλητότητας των τιμών γύρω από τη μέση τιμή. Μεγαλύτερες τιμές αυτής υποδηλώνουν μεγαλύτερη διαφοροποίηση μεταξύ των συμμετεχόντων, ενώ μικρότερες τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερη ομοιογένεια των δεδομένων.

	Τυπική απόκλιση GEV πριν την παρέμβαση	Τυπική απόκλιση GEV μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	0,026875905	0,02738321
Μικροκατάσταση 2	0,006508504	0,008410567
Μικροκατάσταση 3	0,089427827	0,046961587
Μικροκατάσταση 4	0,048853383	0,061104153
Μικροκατάσταση 5	0,023280113	0,060843085

Πίνακας 6. Τυπικές αποκλίσεις της Global Explained Variance (GEV) για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

	Τυπική απόκλιση διάρκειας μικροκαταστάσεων πριν την παρέμβαση	Τυπική απόκλιση διάρκειας μικροκαταστάσεων μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	16007837,49	9025096,047
Μικροκατάσταση 2	26218943,24	6917151,3
Μικροκατάσταση 3	39198757,68	10913143,8
Μικροκατάσταση 4	15263859,59	14924307,49
Μικροκατάσταση 5	17617831,35	25078797,74

Πίνακας 7. Τυπικές αποκλίσεις της διάρκειας σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

	Τυπική απόκλιση ποσοστού χρονικής κάλυψης μικροκαταστάσεων πριν την παρέμβαση	Τυπική απόκλιση ποσοστού χρονικής κάλυψης μικροκαταστάσεων μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	907963,183	631474,3533
Μικροκατάσταση 2	575335,2348	552342,9147
Μικροκατάσταση 3	754351,7358	747637,153
Μικροκατάσταση 4	1103639,824	714436,0782
Μικροκατάσταση 5	652162,9245	606350,8188

Πίνακας 8. Τυπικές αποκλίσεις του ποσοστού της χρονικής κάλυψης σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

	Τυπική απόκλιση συχνότητας εμφάνισης της μικροκατάστασης πριν την παρέμβαση	Τυπική απόκλιση συχνότητας εμφάνισης της μικροκατάστασης μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	10608512,64	9285361,127
Μικροκατάσταση 2	4762585,832	4097320,424
Μικροκατάσταση 3	16868515,71	9204383,65
Μικροκατάσταση 4	12301902,55	10836972,83
Μικροκατάσταση 5	9967901,033	13528498,55

Πίνακας 9. Τυπικές αποκλίσεις της συχνότητας εμφάνισης σε ms για κάθε μικροκατάσταση πριν και μετά την παρέμβαση.

Οι πιθανότητες μετάβασης μεταξύ μικροκαταστάσεων υπολογίστηκαν με σκοπό τη διερεύνηση της δυναμικής εναλλαγής των εγκεφαλικών καταστάσεων κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Οι μεταβάσεις αυτές αντανακλούν την πιθανότητα μετάβασης από μία μικροκατάσταση σε μία άλλη, παρέχοντας πληροφορίες για τη χρονική οργάνωση της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Στην παρούσα ανάλυση, εκτός από τις μεταβάσεις μεταξύ των πέντε κύριων μικροκαταστάσεων, παρατηρήθηκαν και μεταβάσεις που περιλάμβαναν την κατηγορία “Unlabeled”. Οι τελευταίες αντιστοιχούν σε χρονικά σημεία τα οποία δεν ταξινομήθηκαν σε κάποια από τις πέντε μικροκαταστάσεις, πιθανώς λόγω χαμηλής συσχέτισης με τα πρότυπα. Για τον λόγο αυτό, οι μεταβάσεις που περιλαμβάνουν την κατηγορία αυτή δεν αποτελούν κύριο αντικείμενο της ανάλυσης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μεταβάσεις από μία μικροκατάσταση προς την ίδια (π.χ. 1→1) δεν υπολογίζονται ως μεταβάσεις, καθώς αντιστοιχούν σε παραμονή στην ίδια κατάσταση και εκφράζονται μέσω της διάρκειας. Συνεπώς, η ανάλυση επικεντρώνεται αποκλειστικά στις μεταβάσεις μεταξύ διαφορετικών μικροκαταστάσεων.

Παρακάτω ακολουθούν οι μέσες τιμές των πιθανοτήτων μετάβασης μεταξύ των μικροκαταστάσεων καθώς και οι αντίστοιχες τυπικές αποκλίσεις,

Μεταβάσεις	Μέση τιμή της πιθανότητας να συμβεί μια συγκεκριμένη μετάβαση πριν την παρέμβαση	Μέση τιμή της πιθανότητας να συμβεί μια συγκεκριμένη μετάβαση μετά την παρέμβαση
1→2	0,011887556	0,010125278
1→3	0,051489556	0,053175056
1→4	0,078270833	0,101161722
1→5	0,046831167	0,077500333
2→1	0,009771444	0,010989778
2→3	0,019705333	0,013253111
2→4	0,013789722	0,017450722
2→5	0,011695	0,009269167
3→1	0,049808833	0,052588167
3→2	0,018889056	0,013978778
3→4	0,101782389	0,096874056
3→5	0,068346056	0,0509785
4→1	0,080199111	0,101037111
4→2	0,013049444	0,018227556
4→3	0,103261389	0,099449167
4→5	0,042567389	0,053485444
5→1	0,047751	0,077892722
5→2	0,010896	0,008603556
5→3	0,064803778	0,048136056
5→4	0,045104556	0,056011833

Πίνακας 10. Μέσες τιμές των πιθανοτήτων να συμβεί μια συγκεκριμένη μετάβαση πριν και μετά την παρέμβαση.

Μεταβάσεις	Τυπικές αποκλίσεις των πιθανοτήτων να συμβεί μια συγκεκριμένη μετάβαση πριν την παρέμβαση	Τυπικές αποκλίσεις των πιθανοτήτων να συμβεί μια συγκεκριμένη μετάβαση μετά την παρέμβαση
1→2	0,013787508	0,008744962
1→3	0,015862594	0,013987572
1→4	0,043563831	0,045404089
1→5	0,022638665	0,077714553
2→1	0,011348803	0,009894024
2→3	0,033056729	0,013344658
2→4	0,016017404	0,01759393
2→5	0,013051051	0,007651651
3→1	0,01587112	0,01345048
3→2	0,034553172	0,013801118
3→4	0,054133726	0,045182776
3→5	0,043942942	0,017616113
4→1	0,043924915	0,046406334
4→2	0,014839943	0,018028382
4→3	0,057355042	0,04853777
4→5	0,017252023	0,016051246
5→1	0,023495912	0,077251071
5→2	0,01225321	0,00644326
5→3	0,04459049	0,014648645
5→4	0,016566443	0,015630968

Πίνακας 11. Τυπικές αποκλίσεις των πιθανοτήτων να συμβεί μια συγκεκριμένη μετάβαση πριν και μετά την παρέμβαση

5.3 Αποτελέσματα Wilcoxon signed-rank test

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για τις εξεταζόμενες μεταβλητές παρουσιάζονται αναλυτικά στους παρακάτω πίνακες.

	Τιμές p της σύγκρισης των τιμών GEV μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση	Τιμές p της σύγκρισης των τιμών Μέσης Διάρκειας μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	0.05385589599609375	1.0
Μικροκατάσταση 2	0.7660293579101562	0.8985748291015625
Μικροκατάσταση 3	0.7987060546875	0.06653594970703125
Μικροκατάσταση 4	0.0055999755859375	0.32472991943359375
Μικροκατάσταση 5	0.32472991943359375	0.9661178588867188

Πίνακας 12. Τιμές p της σύγκρισης της Global Explained Variance (GEV) και της μέσης διάρκειας (mean duration) μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση για κάθε μικροκατάσταση.

	Τιμές p της σύγκρισης των τιμών Συχνότητας Εμφάνισης μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση	Τιμές p της σύγκρισης των τιμών Χρονικής Κάλυψης μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση
Μικροκατάσταση 1	0.7987060546875	0.7987060546875
Μικροκατάσταση 2	0.9661178588867188	0.932281494140625
Μικροκατάσταση 3	0.6396942138671875	0.19638824462890625
Μικροκατάσταση 4	0.08142852783203125	0.08142852783203125
Μικροκατάσταση 5	0.7987060546875	0.8985748291015625

Πίνακας 13. Τιμές p της σύγκρισης της συχνότητας εμφάνισης (occurrence) και της χρονικής κάλυψης (time coverage) μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση για κάθε μικροκατάσταση.

Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μόνο στη μικροκατάσταση 4, σύμφωνα με τον έλεγχο Wilcoxon signed-rank, η οποία έχει επισημανθεί με κόκκινο χρώμα, ενώ για τις υπόλοιπες μικροκαταστάσεις δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$).

Στη συνέχεια, εξετάστηκαν οι πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των μικροκαταστάσεων. Για κάθε μετάβαση υπολογίστηκαν οι τιμές p με τη χρήση του ελέγχου Wilcoxon signed-rank, προκειμένου να διερευνηθούν πιθανές διαφορές μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται παρακάτω.

Μεταβάσεις	Τιμές p της σύγκρισης των τιμών Πιθανοτήτων Μετάβασης μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση
5→4	0,0182
4→5	0,0237
1→4	0,0599
4→2	0,0894
4→1	0,1415
3→5	0,1964
1→5	0,2462
5→3	0,2645
2→4	0,3692
5→1	0,3692
2→1	0,4171
3→2	0,554
2→5	0,5862
3→4	0,6397
4→3	0,6705
5→2	0,7337
1→3	0,8986
3→1	0,8986
1→2	0,8986
2→3	0,9811

Πίνακας 14. Τιμές p της σύγκρισης των πιθανοτήτων μετάβασης μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση για κάθε μικροκατάσταση.

Όπως φαίνεται παραπάνω, στατιστικά σημαντικές διαφορές σύμφωνα με τον έλεγχο Wilcoxon signed-rank παρατηρήθηκαν μόνο για τις μεταβάσεις 5→4 και 4→5, οι οποίες επισημαίνονται με κόκκινο χρώμα.

5.4 Αποτελέσματα FDR

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής του ελέγχου πολλαπλών συγκρίσεων.

Μικροκατάσταση	Μετρική	p-value	p < 0, 05	Σημαντικότητα FDR
1	GEV	0,053855896	FALSE	FALSE
2	GEV	0,766029358	FALSE	FALSE
3	GEV	0,798706055	FALSE	FALSE
4	GEV	0,005599976	TRUE	FALSE
5	GEV	0,324729919	FALSE	FALSE
1	Μέση Διάρκεια	1	FALSE	FALSE
2	Μέση Διάρκεια	0,898574829	FALSE	FALSE
3	Μέση Διάρκεια	0,06653595	FALSE	FALSE
4	Μέση Διάρκεια	0,324729919	FALSE	FALSE
5	Μέση Διάρκεια	0,966117859	FALSE	FALSE
1	Συχνότητα Εμφάνισης	0,798706055	FALSE	FALSE
2	Συχνότητα Εμφάνισης	0,798706055	FALSE	FALSE
3	Συχνότητα Εμφάνισης	0,639694214	FALSE	FALSE
4	Συχνότητα Εμφάνισης	0,073684692	FALSE	FALSE
5	Συχνότητα Εμφάνισης	0,898574829	FALSE	FALSE
1	Χρονική Κάλυψη	0,798706055	FALSE	FALSE
2	Χρονική Κάλυψη	0,932281494	FALSE	FALSE
3	Χρονική Κάλυψη	0,196388245	FALSE	FALSE
4	Χρονική Κάλυψη	0,081428528	FALSE	FALSE
5	Χρονική Κάλυψη	0,898574829	FALSE	FALSE

Πίνακας 15. Αποτελέσματα του ελέγχου FDR για τη σύγκριση της Global Explained Variance (GEV), της μέσης διάρκειας, της συχνότητας εμφάνισης και της χρονικής κάλυψης των EEG μικροκαταστάσεων πριν και μετά την παρέμβαση.

Μετάβαση	p-value	p < 0, 05	Σημαντικότητα FDR
1 → 2	0,898574829	FALSE	FALSE
1 → 3	0,898574829	FALSE	FALSE

1 → 4	0,059936523	FALSE	FALSE
1 → 5	0,246208191	FALSE	FALSE
2 → 1	0,417114258	FALSE	FALSE
2 → 3	0,981116591	FALSE	FALSE
2 → 4	0,369216919	FALSE	FALSE
2 → 5	0,586174344	FALSE	FALSE
3 → 1	0,898574829	FALSE	FALSE
3 → 2	0,554033858	FALSE	FALSE
3 → 4	0,639694214	FALSE	FALSE
3 → 5	0,196388245	FALSE	FALSE
4 → 1	0,141517639	FALSE	FALSE
4 → 2	0,089382276	FALSE	FALSE
4 → 3	0,670524597	FALSE	FALSE
4 → 5	0,023674011	TRUE	FALSE
5 → 1	0,369216919	FALSE	FALSE
5 → 2	0,733726501	FALSE	FALSE
5 → 3	0,264526367	FALSE	FALSE
5 → 4	0,018234253	TRUE	FALSE

Πίνακας 16. Αποτελέσματα του ελέγχου FDR για τη σύγκριση των πιθανοτήτων μετάβασης μεταξύ των EEG μικροκαταστάσεων πριν και μετά την παρέμβαση.

6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Στην αρχική φάση της ανάλυσης πραγματοποιήθηκε σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση και των υγιών ατόμων. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν η ηλικία και το φύλο των συμμετεχόντων. Η σύγκριση της ηλικίας πραγματοποιήθηκε με τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann–Whitney U, ενώ για το φύλο χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Chi-square Test. Επιπλέον, εφαρμόστηκε διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων με τη μέθοδο FDR. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία μεταξύ των ομάδων, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη γλώσσα προγραμματισμού Python.

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά	Μέσες τιμές ομάδας Υγιών ατόμων	Μέσες τιμές ομάδας ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση πριν από το BrainHQ	p-value	FDR p-value
Ηλικία	39,14	45,69	0,0114	0,0114
Φύλλο	39Θ / 17Α	26Θ / 6Α	0,3473	

Πίνακας 17. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση και των υγιών ατόμων, καθώς και οι τιμές p πριν και μετά τη διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων με τη μέθοδο FDR.

Πραγματοποιήθηκε επιπλέον στατιστική ανάλυση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, της κόπωσης και της ψυχολογικής επιβάρυνσης μεταξύ των ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση πριν από τη γνωστική παρέμβαση και των υγιών μαρτύρων. Οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann–Whitney U, ενώ εφαρμόστηκε διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων με τη μέθοδο FDR.

Παρακάτω δίνεται ο πίνακας με τις μέσες τιμές των δύο ομάδων για κάθε γνωστικό τεστ και οι τιμές p-value πριν και μετά από την γνωστική παρέμβαση BrainHQ.

Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη αξιολόγησαν διαφορετικούς τομείς της γνωστικής λειτουργίας, καθώς και δείκτες κόπωσης

και ψυχολογικής επιβάρυνσης. Συγκεκριμένα, η δοκιμασία Mini-Mental State Examination (MMSE) αξιολογεί τη συνολική γνωστική λειτουργία, ενώ οι Greek Verbal Learning Test (GVLТ) και Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) αξιολογούν τη λεκτική και την οπτικοχωρική μνήμη αντίστοιχα. Η δοκιμασία Symbol Digit Modalities Test (SDMT) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών. Οι δοκιμασίες Chi-Sigma-Alpha (XSA) και Animals-Fruit-Objects (AFO) αξιολογούν τη φωνητική και τη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια αντίστοιχα. Οι υποδοκιμασίες Digit Span Forward (DSF) και Digit Span Backwards (DSB) αξιολογούν τη βραχύχρονη μνήμη, την προσοχή και τη εκτελεστική μνήμη, ενώ η συνολική βαθμολογία Digit Span Total (DST) αντανακλά λειτουργίες όπως η προσοχή, η λεκτική μνήμη και οι εκτελεστικές λειτουργίες. Επιπλέον, η κλίμακα Depression, Anxiety and Stress Scale-21 Items (DASS21) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ψυχολογικής επιβάρυνσης, ενώ η Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) αξιολόγησε τα επίπεδα κόπωσης των συμμετεχόντων (Styliadis et al., 2024).

Γνωστικά Τεστ	Μέσες τιμές ομάδας Υγιών ατόμων	Μέσες τιμές ομάδας ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση πριν από το BrainHQ	p-value	FDR p-value
MMSE	29,48	28,72	0,0006	0,0007
GVLТ	61,91	50,88	0	0
BVMT	27,62	23,53	0,0027	0,0029
SDMT	61,34	49,97	0,0001	0,0001
XSA	40,8	32,75	0,0001	0,0001
AFO	64,43	56,25	0,0005	0,0007
DSF	11,54	8,53	0	0
DSB	11,55	7,72	0	0
DST	29,52	24,94	0	0
MFIS	23,62	37,25	0,0002	0,0003
DASS21	8,98	19,12	0,0002	0,0003

Πίνακας 18. Μέσες τιμές των νευροψυχολογικών δεικτών, της κόπωσης και της ψυχολογικής επιβάρυνσης σε άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση και υγιείς μάρτυρες, καθώς και οι τιμές p πριν και μετά τη διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων με τη μέθοδο FDR.

Στη συνέχεια γίνεται η ανάλυση των ίδιων γνωστικών τεστ στα άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση πριν και μετά τη γνωστική παρέμβαση μέσω του BrainHQ. Για τη σύγκριση των επιδόσεων πριν και μετά την παρέμβαση χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon signed-rank, καθώς πρόκειται για εξαρτημένα δείγματα από τα ίδια άτομα. Επιπλέον, εφαρμόστηκε διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων με τη μέθοδο FDR, με στόχο τον περιορισμό του κινδύνου ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των νευροψυχολογικών δοκιμασιών πριν και μετά τη γνωστική παρέμβαση, καθώς και οι τιμές p πριν και μετά τη διόρθωση FDR.

Γνωστικά Τεστ	Μέσες τιμές ομάδας πριν το BrainHQ	Μέσες τιμές ομάδας μετά το BrainHQ	p-value	FDR p-value
MMSE	28,72	28,97	0,2585	0,3562
GVLТ	50,88	52,62	0,2798	0,3562
BVMT	23,53	23,44	0,8882	0,8882
SDMT	49,97	52,19	0,2764	0,3562
XSA	32,75	36,62	0,0394	0,069
AFO	56,25	54,72	0,5628	0,6061
DSF	8,62	11,03	0,0001	0,0002
DSB	7,57	10,54	0	0
DST	24,71	11,04	0	0
DASS21	19,12	6,12	0	0
MFIS	37,25	17,31	0	0

Πίνακας 19. Μέσες τιμές των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, της κόπωσης και της ψυχολογικής επιβάρυνσης στα άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση πριν και μετά τη γνωστική παρέμβαση μέσω του BrainHQ, καθώς και οι τιμές p πριν και μετά τη διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων με τη μέθοδο FDR.

Mann-Whitney U Test

Η δοκιμασία Mann–Whitney U (μερικές φορές αναφέρεται και ως Wilcoxon rank-sum test) χρησιμοποιείται για τη σύγκριση διαφορών μεταξύ δύο ανεξάρτητων δειγμάτων, όταν

οι κατανομές των δεδομένων δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό ($n < 30$).

Προϋποθέσεις:

1. Η μεταβλητή που αναλύεται πρέπει να είναι συνεχής ή διατακτική. Στην περίπτωση μας η ηλικία είναι συνεχής μεταβλητή.
2. Όλες οι παρατηρήσεις των δύο ομάδων πρέπει να είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους.
3. Οι κατανομές των δύο ομάδων θα πρέπει να έχουν περίπου παρόμοιο σχήμα.

Η εφαρμογή της δοκιμασίας Mann–Whitney U ακολουθεί τα βασικά βήματα ελέγχου υποθέσεων. Αρχικά διατυπώνονται η μηδενική υπόθεση H_0 , σύμφωνα με την οποία οι δύο πληθυσμοί θεωρούνται ίσοι, και η εναλλακτική υπόθεση H_1 , σύμφωνα με την οποία οι δύο πληθυσμοί διαφέρουν μεταξύ τους. Στη συνέχεια επιλέγεται το επίπεδο σημαντικότητας α , συνήθως 0.05. Έπειτα υπολογίζεται η στατιστική δοκιμασίας U, η οποία είναι η μικρότερη τιμή μεταξύ των U_1 και U_2 , όπου

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - R_1 \text{ και } U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2+1)}{2} - R_2$$

και βασίζεται στα μεγέθη των δύο δειγμάτων και στα αθροίσματα των ranks των παρατηρήσεων κάθε ομάδας. Με βάση την τιμή της στατιστικής U και το επιλεγμένο επίπεδο σημαντικότητας αποφασίζεται αν θα απορριφθεί ή όχι η μηδενική υπόθεση.

Chi-Square Test

Η δοκιμασία Chi-Square Test of Independence (χ^2) είναι μία μη παραμετρική στατιστική δοκιμασία που χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί αν δύο κατηγορικές μεταβλητές σχετίζονται σημαντικά μεταξύ τους. Η δοκιμασία συγκρίνει τις παρατηρούμενες συχνότητες κάθε κατηγορίας με τις αναμενόμενες συχνότητες που θα προκύπταν αν δεν υπήρχε σχέση μεταξύ των μεταβλητών.

Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας παρέχει:

- τη στατιστική τιμή Chi-Square (χ^2),
- και το p-value,

τα οποία δείχνουν αν οι παρατηρούμενες διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές.

Η στατιστική τιμή της δοκιμασίας υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\chi^2 = \sum \left(\frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \right)$$

Όπου, O_i είναι οι παρατηρούμενες συχνότητες και E_i είναι οι αναμενόμενες συχνότητες.

Η εφαρμογή της δοκιμασίας περιλαμβάνει τη διατύπωση της μηδενικής υπόθεσης H_0 , σύμφωνα με την οποία οι δύο μεταβλητές είναι ανεξάρτητες, και της εναλλακτικής υπόθεσης H_1 , σύμφωνα με την οποία υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους. Στη συνέχεια υπολογίζεται η στατιστική τιμή χ^2 και το αντίστοιχο p-value, βάσει των οποίων αποφασίζεται αν θα απορριφθεί ή όχι η μηδενική υπόθεση.

7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση πιθανών μεταβολών στις EEG μικροκαταστάσεις ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση μετά από παρέμβαση γνωστικής εκπαίδευσης μέσω του BrainHQ. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε ανάλυση EEG μικροκαταστάσεων σε καταστάσεις ηρεμίας πριν και μετά την παρέμβαση, με χρήση της μεθοδολογίας clustering και backfitting στο λογισμικό Cartool. Εξετάστηκαν παράμετροι όπως η Global Explained Variance (GEV), η μέση διάρκεια, η συχνότητα εμφάνισης, η χρονική κάλυψη και οι πιθανότητες μεταβάσεων μεταξύ μικροκαταστάσεων.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περισσότερες παράμετροι των μικροκαταστάσεων δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μετά την παρέμβαση. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν επιμέρους αλλαγές σε συγκεκριμένες μικροκαταστάσεις και μεταβάσεις, γεγονός που ενδέχεται να υποδηλώνει διαφοροποιήσεις στη δυναμική των λειτουργικών εγκεφαλικών δικτύων μετά τη γνωστική εκπαίδευση.

Οι συνολικές τιμές GEV παρουσίασαν σχετική διακύμανση μεταξύ των συμμετεχόντων, με μέσο όρο περίπου 57,46%. Οι τιμές αυτές υποδηλώνουν ότι οι εξαγόμενες μικροκαταστάσεις κατάφεραν να εξηγήσουν ικανοποιητικό ποσοστό της συνολικής διακύμανσης του EEG σήματος. Η παρατηρούμενη μεταβλητότητα μεταξύ των συμμετεχόντων είναι αναμενόμενη, καθώς οι EEG μικροκαταστάσεις επηρεάζονται από ατομικές διαφοροποιήσεις στη λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου, αλλά και από παράγοντες όπως η ποιότητα του σήματος και η νευροφυσιολογική ετερογένεια της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

Ενώ οι περισσότεροι συμμετέχοντες εμφάνισαν τιμές περίπου μεταξύ 50–65%, ένας συμμετέχοντας παρουσίασε αισθητά χαμηλότερη τιμή (33%), γεγονός που ενδέχεται να υποδηλώνει μεγαλύτερο θόρυβο στο EEG σήμα ή μικρότερη προσαρμογή των δεδομένων του στα πρότυπα μικροκαταστάσεων που προέκυψαν από την ομαδική ανάλυση. Παρότι ορισμένοι συμμετέχοντες παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές GEV, το συνολικό επίπεδο εξήγησης της διακύμανσης του EEG κρίνεται επαρκές για ανάλυση μικροκαταστάσεων, σύμφωνα με αντίστοιχες μελέτες της βιβλιογραφίας.

Το εύρημα αυτό υποστηρίζει ότι το μοντέλο των πέντε μικροκαταστάσεων περιέγραψε ικανοποιητικά τη χωροχρονική δυναμική του EEG σήματος στο συγκεκριμένο δείγμα.

Η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε ιδιαίτερα στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές των παραμέτρων. Παρ' όλα αυτά η μικροκατάσταση 4 παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά στην GEV πριν τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις ($p < 0.05$). Ωστόσο, η σημαντικότητα αυτή δεν διατηρήθηκε μετά την εφαρμογή διόρθωσης FDR, γεγονός που υποδηλώνει ότι το αποτέλεσμα θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή. Η παρατηρούμενη μεταβολή ενδέχεται να υποδηλώνει πιθανές διαφοροποιήσεις στη λειτουργική δυναμική της συγκεκριμένης μικροκατάστασης μετά την παρέμβαση. Η μικροκατάσταση 4 έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με δίκτυα προσοχής και εκτελεστικού ελέγχου, επομένως πιθανές αλλαγές στην GEV θα μπορούσαν να αντανακλούν τροποποιήσεις σε γνωστικές διεργασίες που σχετίζονται με την παρέμβαση BrainHQ. Η απώλεια της στατιστικής σημαντικότητας μετά τη διόρθωση FDR ενδέχεται να σχετίζεται με το μικρό μέγεθος δείγματος και τον μεγάλο αριθμό πολλαπλών συγκρίσεων, παράγοντες που μειώνουν τη στατιστική ισχύ της ανάλυσης.

Παράλληλα, η μικροκατάσταση 2 παρουσίασε ιδιαίτερα υψηλή τιμή GEV συγκριτικά με τις υπόλοιπες μικροκαταστάσεις, υποδηλώνοντας αυξημένη συμβολή της συγκεκριμένης μικροκατάστασης στη συνολική διακύμανση του EEG σήματος. Το εύρημα αυτό ενδέχεται να αντανακλά μεγαλύτερη επικράτηση του αντίστοιχου λειτουργικού εγκεφαλικού δικτύου κατά την κατάσταση ηρεμίας.

Η στατιστική ανάλυση της μέσης διάρκειας των μικροκαταστάσεων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση ($p > 0.05$). Παρότι η μικροκατάσταση 3 παρουσίασε τιμή p κοντά στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0.067$), το αποτέλεσμα αυτό δεν μπορεί να θεωρηθεί στατιστικά σημαντικό και θα πρέπει να ερμηνευθεί με επιφύλαξη.

Η στατιστική ανάλυση της συχνότητας εμφάνισης και της χρονικής κάλυψης των μικροκαταστάσεων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συνθηκών πριν και μετά την παρέμβαση ($p > 0.05$). Οι περισσότερες μικροκαταστάσεις παρουσίασαν

παρόμοιες τιμές πριν και μετά την παρέμβαση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η συνολική δυναμική εμφάνισης και κυριαρχίας των μικροκαταστάσεων παρέμεινε σχετικά σταθερή. Η μικροκατάσταση 4 παρουσίασε τιμές p κοντά στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τόσο για τη συχνότητα εμφάνισης όσο και για τη χρονική κάλυψη ($p = 0.081$), χωρίς όμως τα αποτελέσματα να θεωρούνται στατιστικά σημαντικά. Το εύρημα αυτό ενδέχεται να υποδηλώνει πιθανή τάση διαφοροποίησης της συμμετοχής της συγκεκριμένης μικροκατάστασης μετά την παρέμβαση, η οποία θα μπορούσε να διερευνηθεί περαιτέρω σε μεγαλύτερο δείγμα συμμετεχόντων.

Η ανάλυση των πιθανοτήτων μετάβασης ανέδειξε στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις μεταβάσεις μεταξύ των μικροκαταστάσεων 4 και 5 μετά την παρέμβαση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές τόσο στη μετάβαση $4 \rightarrow 5$ ($p = 0.018$) όσο και στη μετάβαση $4 \rightarrow 5$ ($p = 0.024$). Οι διαφορές αυτές δεν παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μετά την εφαρμογή της διόρθωσης FDR για πολλαπλές συγκρίσεις. Επομένως, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η ανάλυση EEG μικροκαταστάσεων μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τη δυναμική των λειτουργικών εγκεφαλικών δικτύων στην Πολλαπλή Σκλήρυνση και τις πιθανές επιδράσεις της γνωστικής παρέμβασης μέσω του BrainHQ. Παρότι οι περισσότερες μεταβολές στις παραμέτρους των μικροκαταστάσεων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μετά τη διόρθωση FDR, παρατηρήθηκαν ορισμένες τάσεις διαφοροποίησης, κυρίως στη μικροκατάσταση 4 και στις μεταβάσεις μεταξύ των μικροκαταστάσεων 4 και 5.

Τα ευρήματα αυτά ενδέχεται να υποδηλώνουν πιθανές αλλαγές στη λειτουργική οργάνωση και στη χρονική δυναμική των εγκεφαλικών δικτύων μετά την παρέμβαση, ιδιαίτερα σε μηχανισμούς που σχετίζονται με τη γνωστική επεξεργασία και τον εκτελεστικό έλεγχο. Ωστόσο, η απουσία στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων μετά τις διορθώσεις πολλαπλών συγκρίσεων υποδεικνύει ότι τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.

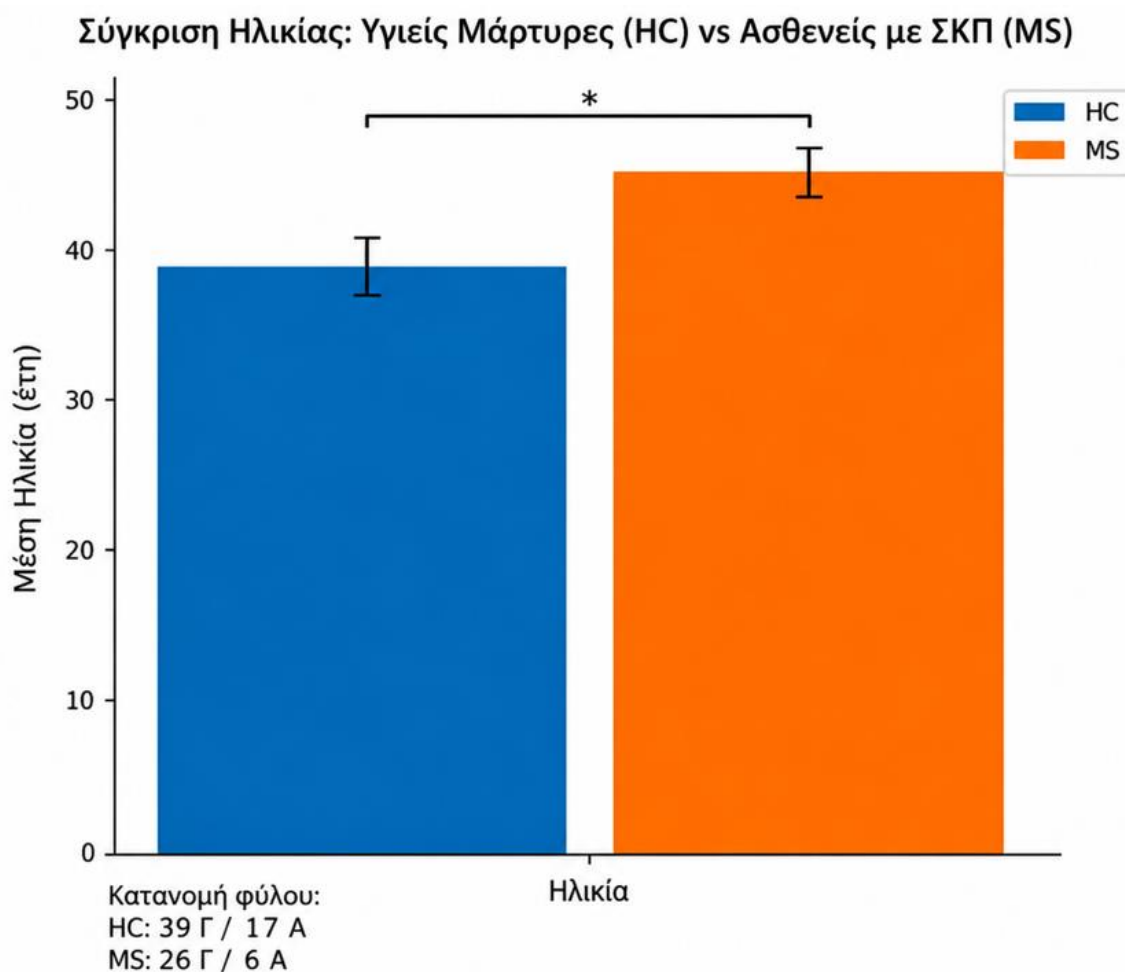
Επιπλέον, η παρατηρούμενη ατομική μεταβλητότητα στις τιμές GEV αναδεικνύει την ετερογένεια που χαρακτηρίζει τόσο τις EEG μικροκαταστάσεις όσο και την ίδια την Πολλαπλή Σκλήρυνση ως νευρολογική διαταραχή. Παρά τους περιορισμούς της μελέτης, όπως το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος και η περιορισμένη διάρκεια των EEG καταγραφών, η παρούσα εργασία υποστηρίζει τη χρησιμότητα των EEG μικροκαταστάσεων ως εργαλείου διερεύνησης της λειτουργικής εγκεφαλικής δυναμικής και παρέχει βάση για μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα και συνδυασμό νευροφυσιολογικών και κλινικών δεδομένων.

Τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών δοκιμασιών έδειξαν ότι η γνωστική παρέμβαση μέσω του BrainHQ οδήγησε σε βελτίωση δεικτών που σχετίζονται κυρίως με την προσοχή, τη μνήμη εργασίας και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις δοκιμασίες DSF, DSB και DST μετά τη διόρθωση FDR, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή ενίσχυση γνωστικών λειτουργιών που συχνά επηρεάζονται στην Πολλαπλή Σκλήρυνση. Παράλληλα, σημαντική μείωση παρατηρήθηκε και στους δείκτες κόπωσης MFIS και ψυχολογικής επιβάρυνσης DASS21, υποδεικνύοντας ότι η παρέμβαση ενδέχεται να είχε θετική επίδραση όχι μόνο στη γνωστική λειτουργία αλλά και στη συνολική λειτουργική και ψυχολογική κατάσταση των συμμετεχόντων.

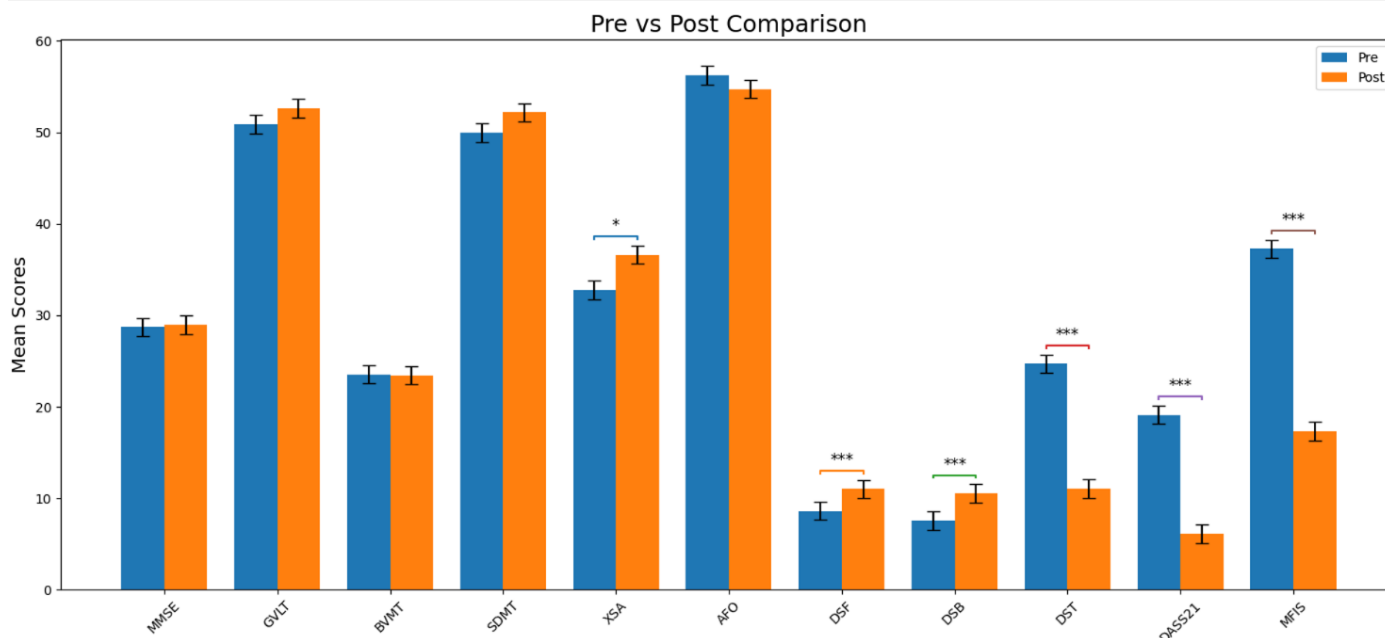
Τα παραπάνω ευρήματα ενδέχεται να σχετίζονται και με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις EEG μικροκαταστάσεις, καθώς οι μικροκαταστάσεις θεωρείται ότι αντανακλούν τη δυναμική λειτουργία μεγάλων εγκεφαλικών δικτύων. Επομένως, οι γνωστικές βελτιώσεις που καταγράφηκαν μετά την παρέμβαση πιθανόν να αντικατοπτρίζουν υποκείμενους μηχανισμούς νευροπλαστικότητας και λειτουργικής αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου. Παρότι ορισμένες δοκιμασίες, όπως οι SDMT, GVLΤ και BVMT, δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μετά τη διόρθωση FDR, παρατηρήθηκαν τάσεις βελτίωσης, οι οποίες ενδέχεται να σχετίζονται με το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος ή τη διάρκεια της παρέμβασης.

Επιπλέον, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ατόμων με ΠΣ και των υγιών μαρτύρων ως προς την ηλικία ενδέχεται να επηρεάζουν τις γνωστικές επιδόσεις και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αντίθετα, δεν

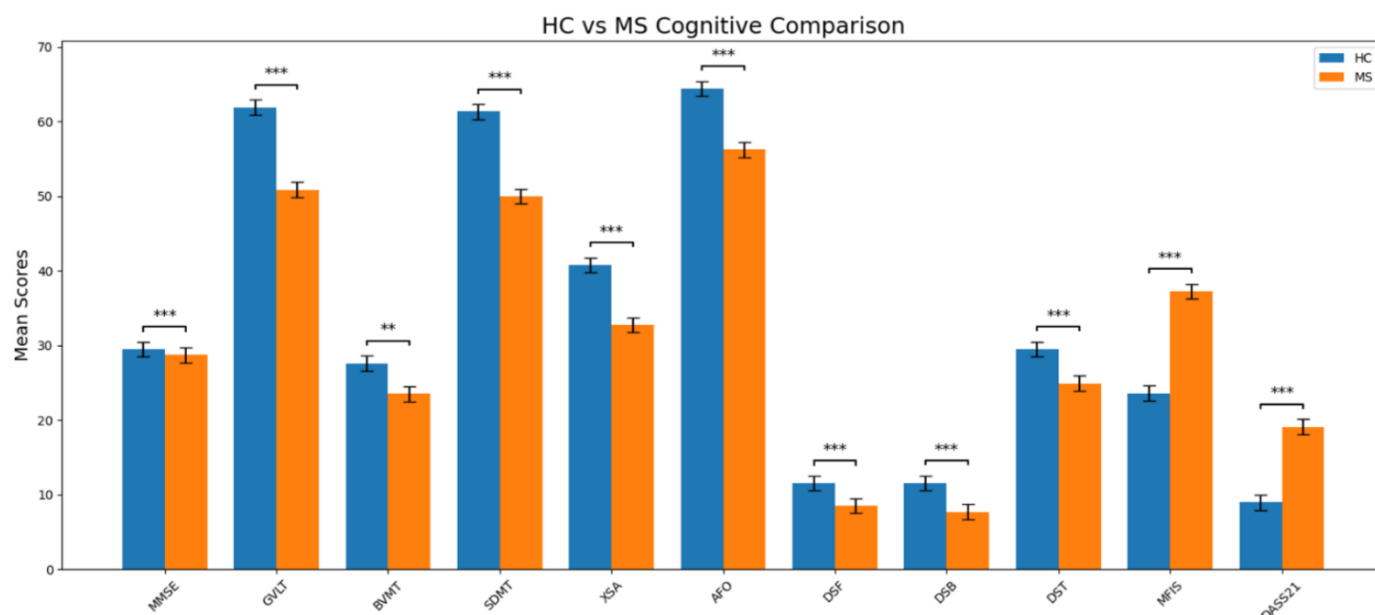
παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο μεταξύ των δύο ομάδων, γεγονός που ενισχύει την ομοιογένεια του δείγματος και μειώνει την πιθανότητα το φύλο να λειτουργεί ως συσχετικός παράγοντας στις συγκρίσεις. Συνολικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η γνωστική εκπαίδευση μέσω του BrainHQ μπορεί να συμβάλλει σε λειτουργικές γνωστικές βελτιώσεις σε άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση, πιθανώς μέσω μηχανισμών νευροπλαστικότητας που αντανακλώνται και στη δυναμική των EEG μικροκαταστάσεων.



Σχήμα 13. Σύγκριση της μέσης ηλικίας μεταξύ υγιών μαρτύρων (HC) και ατόμων με ΠΣ. Οι ασθενείς με ΠΣ παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη μέση ηλικία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ($p = 0,0114$). Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Η κατανομή φύλου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.



Σχήμα 14. Σύγκριση των μέσων τιμών πριν (Pre) και μετά (Post) την παρέμβαση σε γνωστικές, λειτουργικές και ψυχολογικές μεταβλητές. Οι μπλε ράβδοι αντιπροσωπεύουν τις τιμές πριν την παρέμβαση, ενώ οι πορτοκαλί ράβδοι τις τιμές μετά την παρέμβαση. Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στις δοκιμασίες XSA ($p < 0,05$), DSF ($p < 0,001$), DSB ($p < 0,001$), καθώς και στις κλίμακες DST, DASS21 και MFIS ($p < 0,001$). Τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας σημειώνονται ως εξής: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.



Σχήμα 15. Σύγκριση των μέσων τιμών γνωστικών, λειτουργικών και ψυχολογικών δοκιμασιών μεταξύ υγιών μαρτύρων και ατόμων με ΠΣ. Οι μπλε ράβδοι αντιπροσωπεύουν την ομάδα των υγιών μαρτύρων, ενώ οι πορτοκαλί ράβδοι την ομάδα των ασθενών με ΠΣ. Οι ράβδοι σφάλματος αντιπροσωπεύουν το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Οι ασθενείς με ΠΣ παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις στις δοκιμασίες MMSE, GVLIT, BVMT, SDMT, XSA, AFO, DSF, DSB και DST σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Αντίθετα, υψηλότερες βαθμολογίες παρατηρήθηκαν στις κλίμακες MFIS και DASS21, υποδεικνύοντας αυξημένη κόπωση και ψυχολογική επιβάρυνση στην ομάδα με ΠΣ. Τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας σημειώνονται ως εξής: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bagdasarov, A., Brunet, D., Michel, C. M., & Gaffrey, M. S. (2024). *Microstate analysis of continuous infant EEG: Tutorial and reliability*. Brain Topography, 37, 496–513. <https://doi.org/10.1007/s10548-024-01043-5>
2. Bahmani, Z., Clark, K., Merrikhi, Y., Mueller, A., Pettine, W., Vanegas, M. I., Moore, T., & Noudoost, B. (2019). *Prefrontal contributions to attention and working memory*. Current Topics in Behavioral Neurosciences, 41, 129–153. https://doi.org/10.1007/7854_2018_74
3. Bakirtzis, C., Grigoriadou, E., Boziki, M. K., Kesidou, E., Siafis, S., Moysiadis, T., Tsakona, D., Thireos, E., Nikolaidis, I., Pourzitaki, C., Kouvelas, D., Papazisis, G., Tsalikakis, D., & Grigoriadis, N. (2020). *The administrative prevalence of multiple sclerosis in Greece on the basis of a nationwide prescription database*. Frontiers in Neurology, 11, Article 1012. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01012>
4. Baldini, S., Morelli, M. E., Sartori, A., Pasquin, F., Dinoto, A., Bratina, A., Bosco, A., & Manganotti, P. (2023). *Microstates in multiple sclerosis: An electrophysiological signature of altered large-scale networks functioning?* Brain Communications, 5(1), fcac255. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac255>
5. Baldini, S., Sartori, A., Rossi, L., Favero, A., Pasquin, F., Dinoto, A., Bratina, A., Bosco, A., & Manganotti, P. (2024). *Fatigue in multiple sclerosis: A resting-state EEG microstate study*. Brain Topography, 37, 1203–1216. <https://doi.org/10.1007/s10548-024-00993-9>
6. Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). *Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues*. The Lancet Neurology, 19(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
7. Blakemore, S.-J., Dahl, R. E., Frith, U., & Pine, D. S. (2011). *Developmental cognitive neuroscience*. Developmental Cognitive Neuroscience, 1(1), 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.08.003>
8. Brinkmann, B. H. (2024). *Technical considerations in EEG source imaging*. Journal of Clinical Neurophysiology, 41(1), 2–7. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000001029>
9. Brunet, D. (n.d.). *Cartool reference guide: Microstates segmentation*. Retrieved April 8, 2026, from <https://denisbrunet.github.io/Cartool/ReferenceGuide/microstates-segmentation.html>
10. Brunet, D., Murray, M. M., & Michel, C. M. (2011). *Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL*. Computational Intelligence and Neuroscience, 2011, Article 813870. <https://doi.org/10.1155/2011/813870>

11. Buril, J., Burilova, P., Pokorna, A., & Balaz, M. (2020). *Use of high-density EEG in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation*. Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic, 164(4), 366–370. <https://doi.org/10.5507/bp.2020.042>
12. Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). *The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes*. Nature Reviews Neuroscience, 13(6), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
13. Chafee, M. V., & Heilbronner, S. R. (2022). *Prefrontal cortex*. Current Biology, 32(8), R346–R351. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.071>
14. Chiaravalloti, N. D., Genova, H. M., & DeLuca, J. (2015). *Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: The role of plasticity*. Frontiers in Neurology, 6, 67. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00067>
15. Cruciani, A., Pilato, F., Santoro, F., Motolese, F., Pozzilli, V., Celani, L. M., Todisco, A., Pantuliano, M. C., Tortorella, C., Haggiag, S., Di Lazzaro, V., Ruggieri, S., Capone, F., & Gasperini, C. (2024). *Neurophysiological methods for assessing and treating cognitive impairment in multiple sclerosis: A scoping review of the literature*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 91, Article 105892. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105892>
16. Delorme, A. (n.d.). *Background on EEG references*. EEGLAB Wiki. Retrieved January 2026, from https://eeglab.org/tutorials/ConceptsGuide/rereferencing_background.html
17. Fiedler, P., Fonseca, C., Supriyanto, E., Zanol, F., & Haueisen, J. (2022). *A high-density 256-channel cap for dry electroencephalography*. Human Brain Mapping, 43(4), 1295–1308. <https://doi.org/10.1002/hbm.25721>
18. Gaffrey Lab. (2024, July 16). *Data preprocessing*. In *EEG microstate analysis tutorial*. GitHub. <https://github.com/gaffreylab/EEG-Microstate-Analysis-Tutorial/wiki/Data-Preprocessing>
19. Glen, S. (n.d.). *False discovery rate: Simple definition, adjusting for FDR*. Statistics How To. Retrieved April 16, 2026, from <https://www.statisticshowto.com/false-discovery-rate/>
20. Gschwind, M., Hardmeier, M., Van De Ville, D., Tomescu, M. I., Penner, I.-K., Naegelin, Y., Fuhr, P., Michel, C. M., & Seeck, M. (2016). *Fluctuations of spontaneous EEG topographies predict disease state in relapsing-remitting multiple sclerosis*. NeuroImage: Clinical, 12, 466–477. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.008>
21. Haki, M., AL-Biati, H. A., Al-Tameemi, Z. S., Ali, I. S., & Al-hussaniy, H. A. (2024). *Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment*. Medicine, 103(8), e37297. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037297>

22. Ji, J. L., Spronk, M., Kulkarni, K., Repovš, G., Anticevic, A., & Cole, M. W. (2019). *Mapping the human brain's cortical-subcortical functional network organization*. *NeuroImage*, 185, 35–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.006>
23. Knopman, D. S., Laskowitz, D. T., Koltai, D. C., Charvet, L. E., Becker, J. H., Federman, A. D., Wisnivesky, J., Mahncke, H., Van Vleet, T. M., Bateman, L., Kim, D.-Y., O'Steen, A., James, M., Silverstein, A., Lokhnygina, Y., Rich, J., Feger, B. J., & Zimmerman, K. O. (2024). *RECOVER-NEURO: Study protocol for a multi-center, multi-arm, phase 2, randomized, active comparator trial evaluating three interventions for cognitive dysfunction in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)*. *Trials*, 25(1), Article 326. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08156-z>
24. Kulkarni, S., & Bassett, D. S. (2025). *Toward principles of brain network organization and function*. *Annual Review of Biophysics*, 54(1), 353–378. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-030722-110624>
25. Lai, M., Demuru, M., Hillebrand, A., & Fraschini, M. (2018). *A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks*. *Scientific Reports*, 8, 12269. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30869-w>
26. Lassmann, H. (2018). *Multiple sclerosis pathology*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3), a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>
27. Lopes da Silva, F. (2013). *EEG and MEG: Relevance to neuroscience*. *Neuron*, 80(5), 1112–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>
28. Lorenzut, S., Del Negro, I., Spadea, L., Salati, C., Pauletto, G., Musa, M., Verriello, L., Gagliano, C., & Zeppieri, M. (2025). *Exploring the pathophysiology, diagnosis, and treatment options of multiple sclerosis*. *Journal of Integrative Neuroscience*, 24(1), Article 25081. <https://doi.org/10.31083/JIN25081>
29. Macorig, G., Crespel, A., Nilo, A., Tang, N. P. L., Valente, M., Gigli, G. L., & Gélisse, P. (2021). *Benign EEG variants in the sleep-wake cycle: A prospective observational study using the 10–20 system and additional electrodes*. *Neurophysiologie Clinique*, 51(3), 233–242. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.03.006>
30. Makowski, D., Pham, T., Lau, Z. J., Brammer, J. C., Lespinasse, F., Pham, H., Schölzel, C., & Chen, S. A. (2021). *NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing*. *EEG microstates tutorial*. https://neuropsychology.github.io/NeuroKit/examples/eeeg_microstates/eeeg_microstates.html
31. Metzger, M., Dukic, S., McMackin, R., Giglia, E., Mitchell, M., Bista, S., Costello, E., Peelo, C., Tadjine, Y., Sirenko, V., Plaitano, S., Coffey, A., McManus, L., Farnell Sharp, A., Mehra, P., Heverin, M., Bede, P., Muthuraman, M., Pender, N., Hardiman, O., & Nasserolelami, B. (2024). *Functional network dynamics revealed*

- by EEG microstates reflect cognitive decline in amyotrophic lateral sclerosis. *Human Brain Mapping*, 45, e26536. <https://doi.org/10.1002/hbm.26536>
32. Michel, C. M., & Brunet, D. (2019). *EEG source imaging: A practical review of the analysis steps*. *Frontiers in Neurology*, 10, 325. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00325>
 33. Michel, C. M., & Koenig, T. (2018). *EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review*. *NeuroImage*, 180, 577–593. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>
 34. Mohammed, E. M. A. (2024). *Understanding multiple sclerosis pathophysiology and current disease-modifying therapies: A review of unaddressed aspects*. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 29(11), Article 386. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2911386>
 35. Pressler, S. J., Giordani, B., Titler, M., Gradus-Pizlo, I., Smith, D., Dorsey, S. G., Gao, S., & Jung, M. (2018). *Design and rationale of the cognitive intervention to improve memory in heart failure patients study*. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 33(4), 344–355. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000463>
 36. Proft. (2016, June 18). *Exploring K-means clustering analysis in R*. <https://en.proft.me/2016/06/18/exploring-k-means-clustering-analysis-r/>
 37. Styliadis, C., Nikolaidis, I., Zilidou, V., Billis, A., et al. (2025). *Advancing precision in cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: Protocol for a two-arm, parallel-group, single blind assessor, randomised by stratification controlled trial investigating computerised cognitive training effects on cortical organisation, cognition and daily function (MS-NEUROPLAST)* [Preprint]. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5369347/v1>
 38. Thau, L., Reddy, V., & Singh, P. (2022). *Anatomy, central nervous system*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
 39. Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). *Multiple sclerosis*. *The Lancet*, 391(10130), 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
 40. Tran, Y. (2022). *EEG signal processing for biomedical applications*. *Sensors*, 22(24), 9754. <https://doi.org/10.3390/s22249754>
 41. Tsoukaki, N., Anagnostopoulou, A., Kartsidis, P. E., Karagianni, M., Liozidou, A., Nikolaidis, I., Grigoriadis, N., Bamidis, P. D., & Styliadis, C. (2026). *Subjective mental fatigue mediates the relationship between information processing speed and verbal memory deficits in multiple sclerosis*. *Scientific Reports*, 16, Article 7560. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-7560-x>
 42. Sarica, A., Cerasa, A., & Quattrone, A. (2015). *The neurocognitive profile of the cerebellum in multiple sclerosis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(6), 12185–12198. <https://doi.org/10.3390/ijms160612185>

43. Scheinok, T. J., D’Haeseleer, M., Van Schependom, J., Nagels, G., & De Bundel, D. (2024). *Neuronal activity and NIBS in developmental myelination and remyelination – Current state of knowledge*. Progress in Neurobiology, 232, 102546. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2023.102459>
44. Silas, J., & Jones, A. (2026, January 14). *Interpolation*. EEG Analysis. <https://jonsilas.github.io/EEGanalysis/07-interpolation.html>
45. Srivastava, P., Fotiadis, P., Parkes, L., & Bassett, D. S. (2022). *The expanding horizons of network neuroscience: From description to prediction and control*. NeuroImage, 258, 119250. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119250>
46. Statistics Kingdom. (n.d.). *Wilcoxon signed-rank test calculator*. Retrieved April 16, 2026, from https://www.statskingdom.com/175wilcoxon_signed_ranks.html
47. Styliadis, C., Nikolaidis, I., Zilidou, V., Billis, A., Karagianni, M., Kartsidis, P. E., Anagnostopoulou, A., Liozidou, A., Poghosyan, V., Grigoriadis, N., & Bamidis, P. D. (2024). *Advancing precision in cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: Protocol for a two-arm, parallel group, single blind assessor, randomised by stratification controlled trial investigating computerised cognitive training effects on cortical organisation, cognition and daily function (MS NEUROPLAST)*. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5369347/v1>
48. Swartz Center for Computational Neuroscience. (n.d.). *Background on independent component analysis applied to EEG*. EEGLAB. https://eeglab.org/tutorials/ConceptsGuide/ICA_background.html
49. Swartz Center for Computational Neuroscience. (n.d.). *Filtering*. EEGLAB. https://eeglab.org/tutorials/05_Preprocess/Filtering.html
50. Swartz Center for Computational Neuroscience. (n.d.). *Independent component analysis for artifact removal*. EEGLAB. https://eeglab.org/tutorials/06_RejectArtifacts/RunICA.html
51. Swartz Center for Computational Neuroscience. (n.d.). *Re-referencing the data*. EEGLAB. https://eeglab.org/tutorials/05_Preprocess/rereferencing.html
https://eeglab.org/tutorials/06_RejectArtifacts/independent_component_analysis.html
52. Vilou, I., Bakirtzis, C., Artemiadis, A., Ioannidis, P., Papadimitriou, M., Konstantinopoulou, E., Aretouli, E., Messinis, L., Nasios, G., Dardiotis, E., Kosmidis, M. H., & Grigoriadis, N. (2020). *Computerized cognitive rehabilitation for treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: An explorative study*. Journal of Integrative Neuroscience, 19(2), 335–344. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.02.35>
53. Wig, G. S. (2017). *Segregated systems of human brain networks*. Trends in Cognitive Sciences, 21(12), 981–996. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.09.006>
54. Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H.,

- Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). *A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools*. Clinical Neurophysiology, 127(2), 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
55. Xiang, C., Fan, X., Bai, D., Lv, K., & Lei, X. (2024). *A resting-state EEG dataset for sleep deprivation*. Scientific Data, 11(1), 427. <https://doi.org/10.1038/s41597-024-03268-2>
56. Yalachkov, Y., Karimi-Abdolrezaee, S., & Tavazzi, E. (2025). *Editorial: Neuroplasticity in multiple sclerosis*. Frontiers in Neurology, 16, Article 1550152. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1550152>
57. Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). *The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity*. Journal of Neurophysiology, 106(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
58. Zhao, F., Wang, S., Qian, L., Xu, M., Wu, K., Kakkos, I., Guan, C., & Sun, Y. (2023). *μ-STAR: A novel framework for spatio-temporal M/EEG source imaging optimized by microstates*. NeuroImage, 282, 120372. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120372>
59. Zou, A., Ji, J., Lei, M., Liu, J., & Song, Y. (2024). *Exploring brain effective connectivity networks through spatiotemporal graph convolutional models*. IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems, 35(6), 7871–7883. <https://doi.org/10.1109/TNNLS.2022.3221617>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Εφαρμογή Χωρικού Φίλτρου στο Cartool (Spatial Filtering).

Στο παρόν παράρτημα παρουσιάζονται αναλυτικά τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την εκτέλεση της εφαρμογής του Χωρικού Φίλτρου στο λογισμικό Cartool.

Βήματα Εκτέλεσης:

1. Από το βασικό μενού του Cartool επιλέχθηκε: **Tools** → **EEG and Tracks** → **Exporting / Reprocessing Tracks**
2. Στο παράθυρο που εμφανίζεται, επιλέχθηκε η επιλογή **Other Filters**.
3. Στην ενότητα φίλτρων, επιλέχθηκε το **Spatial Filter (using XYZ file)**.
4. Στην επιλογή **Browse** φορτώθηκε το αρχείο με τις θέσεις των ηλεκτροδίων (channel locations file, xyz).
5. Στο κάτω μέρος του παραθύρου εισήχθη η συχνότητα δειγματοληψίας των δεδομένων (στην παρούσα μελέτη: **250 Hz**).
6. Επιλέχθηκε **OK** για επιβεβαίωση των ρυθμίσεων.
7. Τροποποιήθηκε το πεδίο **Filename Infix** (σε SpatialFilter) ώστε να διακρίνονται τα φιλτραρισμένα αρχεία.
8. Επιλέχθηκε **Batch Process** και στη συνέχεια φορτώθηκαν όλα τα αρχεία EEG προς επεξεργασία.

Το χωρικό φίλτρο εφαρμόζεται μόνο μία φορά πριν την ανάλυση μικροκαταστάσεων και δεν επαναλαμβάνεται σε μεταγενέστερα στάδια, ώστε να αποφευχθεί υπερβολική εξομάλυνση των δεδομένων. Τα αρχεία EEG που προέκυψαν μετά την εφαρμογή του χωρικού φίλτρου χρησιμοποιήθηκαν ως είσοδος για τα επόμενα στάδια της ανάλυσης μικροκαταστάσεων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Διαδικασία ανάλυσης μικροκαταστάσεων στο Cartool (Στάδιο 1– Individual Clustering).

Στο παρόν παράρτημα παρουσιάζονται αναλυτικά τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την εκτέλεση του πρώτου σταδίου της ανάλυσης μικροκαταστάσεων (individual-level segmentation) στο λογισμικό Cartool.

Βήματα εκτέλεσης:

1. Από το βασικό μενού του Cartool επιλέχθηκε: **Tools → EEG and Tracks → Segmentation of EEG files**
2. Στο αναπτυσσόμενο μενού *File Presets* επιλέχθηκε: **Resting / First Stage on Individual(s) / Resampling**, καθώς η επιλογή αυτή ενισχύει τη σταθερότητα των αποτελεσμάτων του αλγορίθμου K-means μέσω επαναδειγματοληψίας.
3. Στην ενότητα *Segmenting Groups of Files*, επιλέχθηκε **Add New Group of Files** και εισάγετε τα προεπεξεργασμένα και χωρικά φιλτραρισμένα αρχεία EEG για όλους τους συμμετέχοντες.
4. Στην ενότητα *Epochs*, ορίστηκε η παράμετρος **Resampled Epochs** σε 50, ώστε να εφαρμοστεί η διαδικασία επαναδειγματοληψίας και να αυξηθεί η αξιοπιστία της ομαδοποίησης. Στη συνέχεια, ρυθμίστηκε ο αριθμός των **Time Frames (TF)** σε 10000 έτσι ώστε να καλύπτεται τουλάχιστον το 95% των δεδομένων, με στόχο κάλυψη έως και 99.9%. Τα Time Frames αντιστοιχούν στα επιμέρους χρονικά σημεία του EEG σήματος (δηλαδή στους τοπογραφικούς χάρτες), και η επιλογή υψηλής κάλυψης διασφαλίζει ότι η ανάλυση βασίζεται στο μεγαλύτερο και πιο αντιπροσωπευτικό μέρος του σήματος.
5. Στην ενότητα *Files Options*, επιλέχθηκε **Browse** και ορίστηκε η διαδρομή αποθήκευσης των αποτελεσμάτων.

6. **Next** για μετάβαση στις ρυθμίσεις υπολογισμού.
7. Στο μενού *Computation Presets*, επιλέχθηκε: **EEG / Surface / Rest. States / Individuals / K-Means (recommended)**. Η επιλογή αυτή εξάγει τοπογραφικούς χάρτες **μόνο** στα χρονικά σημεία όπου εμφανίζονται κορυφές της **Global Field Power (GFP peaks)**, δηλαδή στα σημεία με τη μεγαλύτερη αναλογία σήματος προς θόρυβο.
8. Εκτελέστηκε η διαδικασία επιλέγοντας **Process**.
9. Μετά την ολοκλήρωση της ανάλυσης, δημιουργήθηκε ένας φάκελος αποτελεσμάτων που περιλαμβάνει τα ακόλουθα αρχεία για κάθε επαναδειγματοληπτημένο epoch και για κάθε συμμετέχοντα:
 - **.ep**: περιέχει τα τοπογραφικά πρότυπα μικροκαταστάσεων
 - **.vrb**: περιέχει πληροφορίες εκτέλεσης της ανάλυσης
 - **.data**: περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τον βέλτιστο αριθμό μικροκαταστάσεων
 - **.mrk**: περιέχει markers (δεν χρησιμοποιείται περαιτέρω στην ανάλυση)

Τα παραπάνω αρχεία χρησιμοποιούνται στο επόμενο στάδιο της διαδικασίας (Stage 2), όπου πραγματοποιείται ομαδική ομαδοποίηση (grand clustering) για τον προσδιορισμό ενός κοινού συνόλου μικροκαταστάσεων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Διαδικασία ανάλυσης μικροκαταστάσεων στο Cartool (Στάδιο 2 – Group Clustering).

Στο παρόν παράρτημα παρουσιάζονται αναλυτικά τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την εκτέλεση του δεύτερου σταδίου της ανάλυσης μικροκαταστάσεων (group - level segmentation) στο λογισμικό Cartool.

Βήματα στο Cartool:

1. Στο λογισμικό Cartool στο μενού: **Tools** → **EEG and Tracks** → **Segmentation of EEG files**.
2. Στο αναπτυσσόμενο μενού **File Presets**, επιλέχθηκε η επιλογή: **Resting / Second Stage on Group(s) / Resampling**.
3. Στην ενότητα **Segmenting Groups of Files**, επιλέχθηκε **Add New Group of Files** και φορτώθηκαν όλα τα αρχεία δεδομένων με κατάληξη **.ep** που δημιουργήθηκαν στο πρώτο στάδιο της ανάλυσης.
4. Στην ενότητα **Epochs**, δίπλα από την επιλογή **Resampled Epochs**, ορίστηκαν οι παράμετροι:
 - Epochs = 100
 - Time Frames (TF) = 1000

Οι τιμές αυτές επιτρέπουν την κάλυψη σχεδόν του συνόλου των δεδομένων (περίπου **99.9% Data Coverage**).

5. Στην ενότητα **Files Options**, **Browse** και επιλέχθηκε η διαδρομή όπου θα αποθηκευτούν τα αποτελέσματα του δεύτερου σταδίου.
6. **Next** για συνέχεια στο επόμενο παράθυρο.
7. Στο μενού **Computation Presets**, επιλέχθηκε: **EEG / Surface / Rest. States / Grand Clust. / K-Means**. Η επιλογή αυτή εκτελεί ομαδοποίηση σε επίπεδο ομάδας χρησιμοποιώντας όλα τα δεδομένα που δημιουργήθηκαν στο πρώτο στάδιο.

8. Εκτέλεση διαδικασίας πατώντας **Process**.
9. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας δημιουργείται ένας φάκελος αποτελεσμάτων που περιλαμβάνει:
 - έναν φάκελο **Resampling**,
 - ένα αρχείο **.data**,
 - και πολλαπλά αρχεία **.ep**.

Το αρχείο **.data** περιέχει πληροφορίες σχετικά με τον βέλτιστο αριθμό μικροκαταστάσεων, όπως προκύπτει από το **meta-criterion (MetaCrit)**. Με βάση το κριτήριο αυτό επιλέγεται ο αριθμός των μικροκαταστάσεων που εξηγεί καλύτερα τη συνολική τοπογραφική διακύμανση των δεδομένων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ

Διαδικασία ανάλυσης μικροκαταστάσεων στο Cartool (Στάδιο 3 – Backfitting).

Στο παρόν παράρτημα παρουσιάζονται αναλυτικά τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την εκτέλεση του τρίτου σταδίου της ανάλυσης μικροκαταστάσεων (backfitting) στο λογισμικό Cartool.

Βήματα στο Cartool:

1. Στο μενού: **Tools** → **EEG and Tracks** → **Fitting templates to EEG files**
2. Στην ενότητα **Template to Fit**, επιλέχθηκε: **Fit with Templates from File** και φορτώθηκε το αρχείο **.ep** που περιέχει το βέλτιστο σύνολο μικροκαταστάσεων από το Στάδιο 2 (π.χ. το αρχείο που αντιστοιχεί στις 5 μικροκαταστάσεις).
3. Στην ενότητα **Groups of Files to be Fitted**, επιλέχθηκε: **Add New Group of Files** και φορτώθηκαν τα αρχικά χωρικά φιλτραρισμένα αρχεία EEG των συμμετεχόντων. Για τον σκοπό της σύγκρισης, τα αρχεία οργανώθηκαν σε δύο ομάδες, οι οποίες αντιστοιχούσαν στις καταγραφές πριν την παρέμβαση και μετά την παρέμβαση.
4. Στην ενότητα **Epochs to fit** δεν πραγματοποιήθηκε καμία αλλαγή.
5. Στην ενότητα **Output Options**, επιλέχθηκε η διαδρομή αποθήκευσης των αποτελεσμάτων του Σταδίου 3.
6. **Next.**
7. Στο αναπτυσσόμενο μενού **File Presets**, επιλέχθηκε: **EEG / Surface / Spontaneous**. Η επιλογή αυτή εφαρμόζει τις μικροκαταστάσεις σε όλα τα χρονικά σημεία του EEG και όχι μόνο στα GFP peaks.
8. Στην ενότητα **Data Preprocessing**, απενεργοποιήθηκε της επιλογής **Spatial Filter using XYZ file**, καθώς το χωρικό φίλτρο είχε ήδη εφαρμοστεί κατά την προεπεξεργασία των δεδομένων.
9. Στην ενότητα **Temporal Postprocessing**, ενεργοποιήθηκε το **Segments Temporal Smoothing** και **Rejecting Small Segments**. Η επιλογή αυτή επιτρέπει την

- εξάλειψη πολύ μικρών χρονικών τμημάτων μικροκαταστάσεων που πιθανόν να οφείλονται σε θόρυβο του σήματος.
10. Στην ενότητα **Variables to Extract**, επιλέχθηκαν οι ακόλουθες χρονικές παραμέτρους μικροκαταστάσεων:
- Global Explained Variance (GEV)
 - Mean Duration
 - Time Coverage
 - Segment Count Density (Frequency of Occurrence)
11. Στην ενότητα **Markov Chains**, επιλέχθηκαν **Joint States Probabilities & Transition Matrices** ώστε να υπολογιστούν οι πιθανότητες μετάβασης μεταξύ των μικροκαταστάσεων.
12. **Process** για την εκτέλεση της διαδικασίας.

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας δημιουργείται ένας φάκελος αποτελεσμάτων που περιλαμβάνει:

- **Data Clusters folder**, ο οποίος περιέχει αρχεία που αντιστοιχούν στα χρονικά σημεία κάθε μικροκατάστασης για κάθε συμμετέχοντα
- **Markov Chains folder**, που περιέχει τις πιθανότητες μετάβασης μεταξύ μικροκαταστάσεων
- ένα αρχείο **.csv**, το οποίο περιέχει τις τιμές όλων των χρονικών παραμέτρων μικροκαταστάσεων για κάθε συμμετέχοντα
- ένα αρχείο **.ep**, το οποίο περιέχει το σύνολο μικροκαταστάσεων που προέκυψε στο Στάδιο 2
- ένα αρχείο **.vrb**, το οποίο περιέχει πληροφορίες σχετικά με τις παραμέτρους της ανάλυσης

Back-Fitting Template Maps

Files Labeling Results

Presets: EEG / Surface / Spontaneous

(1) Data Preprocessing

Spatial Filter, using XYZ file: Browse

Data Level Normalization: None Background GFP

Excluding Bad Epochs: Automatic At Markers: art

(2) Labeling Parameters

Data Type: Only Positive Signed Vectorial

Data Reference: No Ref. Average Ref.

Maps / Patterns Polarity: Ignore Account

To avoid missing values: Use a Non-Competitive Fitting

Labeling at Low Correlations: No Labeling if Below: 50 [-100..100] %

(3) Temporal Postprocessing

Segments Temporal Smoothing Window Half Size: 32 Strength (Besag factor): 20

ReJecting Small Segments Shorter than or equal to: 32 TFs

<< Previous Next >> Process Cancel Help

Σχήμα 12. Ρυθμίσεις Temporal Postprocessing στο Cartool κατά το στάδιο του Backfitting. Ενεργοποιήθηκε η χρονική εξομάλυνση (Temporal Smoothing) και η απόρριψη μικρών τμημάτων (Rejecting Small Segments).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε

Στο παρόν παράρτημα παρατίθενται οι κώδικες Python που χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Οι κώδικες αφορούν την επεξεργασία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης μικροκαταστάσεων EEG, την εφαρμογή του μη παραμετρικού ελέγχου Wilcoxon signed-test για τη σύγκριση των τιμών παραμέτρων πριν και μετά την παρέμβαση, καθώς και τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις με τη μέθοδο False Discovery Rate (FDR).

```
# Βιβλιοθήκες
import pandas as pd
import re

from scipy.stats import wilcoxon
from statsmodels.stats.multitest import multipletests

# Φόρτιση δεδομένων

group1 = pd.read_csv("Group1.csv")
group2 = pd.read_csv("Group2.csv")

# Συνάρτηση μετατροπής αριθμητικών τιμών
def convert_values(series):
    cleaned = []

    for value in series.astype(str):
        value = value.strip()

        if value.count(".") > 1:
            value = value.replace(".", "")

        cleaned.append(value)

    return pd.to_numeric(cleaned, errors="coerce")

# Ενοποίηση δεδομένων PRE και POST
data = group1.merge(group2, on="Subject", how="inner")
```

```
# Wilcoxon signed-rank test
results = []

for column_pre in group1.columns:

    if "Map" in column_pre:

        column_post = column_pre.replace(
            "Group1",
            "Group2"
        )

        paired = data[
            ["Subject", column_pre, column_post]
        ].dropna()

        pre_values = convert_values(
            paired[column_pre]
        )

        post_values = convert_values(
            paired[column_post]
        )

        stat, p = wilcoxon(
            pre_values,
            post_values
        )

        results.append({

            "Variable": column_pre,

            "Mean_PRE": pre_values.mean(),
            "SD_PRE": pre_values.std(),

            "Mean_POST": post_values.mean(),
            "SD_POST": post_values.std(),

            "Wilcoxon_statistic": stat,
            "p_value": p
        })
```

```
# Δημιουργία πίνακα αποτελεσμάτων

results_df = pd.DataFrame(results)
# Διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων (FDR)

valid = results_df["p_value"].notna()

reject, p_fdr, _, _ = multipletests(
    results_df.loc[valid, "p_value"],
    alpha=0.05,
    method="fdr_bh"
)

results_df.loc[valid, "p_FDR"] = p_fdr
results_df.loc[valid, "Significant_FDR"] = reject

# Ταξινόμηση αποτελεσμάτων

results_df = results_df.sort_values(
    by=["Metric", "Microstate"])

# Εμφάνιση αποτελεσμάτων
print(results_df)
```

Ο παρακάτω κώδικας χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των πιθανοτήτων μετάβασης μεταξύ των EEG μικροκαταστάσεων. Για κάθε μετάβαση εφαρμόστηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon signed-test μεταξύ των τιμών πριν και μετά την παρέμβαση. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε διόρθωση FDR για τον έλεγχο των πολλαπλών συγκρίσεων.

```
# Βιβλιοθήκες
import pandas as pd

from scipy.stats import wilcoxon
from statsmodels.stats.multitest import multipletests

# Φόρτιση δεδομένων
df = pd.read_csv(
    "Markov_Transitions.csv",
    sep=";"
)
```

```
# Wilcoxon test
results = []

for col_pre in df.columns:

    if col_pre.startswith("Group1_"):

        col_post = col_pre.replace(
            "Group1_",
            "Group2_"
        )

        pre = pd.to_numeric(
            df[col_pre],
            errors="coerce"
        )

        post = pd.to_numeric(
            df[col_post],
            errors="coerce"
        )

        stat, p = wilcoxon(pre, post)

        results.append({

            "Transition": col_pre,

            "Mean_PRE": pre.mean(),
            "Mean_POST": post.mean(),

            "p_value": p
        })

# Αποτελέσματα
results_df = pd.DataFrame(results)

# FDR correction
results_df["p_FDR"] = multipletests(

    results_df["p_value"],

    method="fdr_bh")[1]
print(results_df)
```

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ζ

Στο παρόν παράρτημα παρατίθενται οι κώδικες Python που χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική ανάλυση των δημογραφικών και γνωστικών δοκιμασιών. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις μεταξύ υγιών ατόμων χωρίς Πολλαπλή Σκλήρυνση και ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση πριν από την παρέμβαση BrainHQ, ως προς το φύλο, την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης και τις γνωστικές δοκιμασίες. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν συζευγμένες συγκρίσεις στα άτομα με Πολλαπλή Σκλήρυνση πριν και μετά την παρέμβαση BrainHQ, με σκοπό τη διερεύνηση πιθανών μεταβολών στις γνωστικές επιδόσεις.

```
from scipy.stats import ttest_ind, chi2_contingency, wilcoxon
from statsmodels.stats.multitest import multipletests

hc = pd.read_excel("HC.xlsx")
ms = pd.read_excel("MS.xlsx")
# 1. HC vs MS πριν BrainHQ
# Φύλο
table = pd.crosstab(hc["Sex"], ms["Sex"])
chi2, p, dof, expected = chi2_contingency(table)
print("Φύλο HC vs MS pre: p =", p)

# Ηλικία
t, p = ttest_ind(hc["Age"], ms["Age_pre"], nan_policy="omit")
print("Ηλικία HC vs MS pre: p =", p)
# Γνωστικά τεστ
tests = ["MMSE", "GVLT", "BVMT", "SDMT", "XSA", "AFO", "DSF", "DSB", "DSS", "DST"]

p_values = []

for test in tests:
    t, p = ttest_ind(hc[test], ms[test + "_pre"], nan_policy="omit")
    p_values.append(p)
    print(test, "p =", p)

# FDR
fdr = multipletests(p_values, method="fdr_bh")[1]

print("FDR αποτελέσματα")
for test, p_fdr in zip(tests, fdr):
    print(test, "FDR p =", p_fdr)
```

```
# 2. MS pre vs post BrainHQ

p_values = []
for test in tests:
    pre = ms[test + "_pre"]
    post = ms[test + "_post"]

    stat, p = wilcoxon(pre, post)
    p_values.append(p)

    print(test, "pre-post p =", p)
# FDR
fdr = multipletests(p_values, method="fdr_bh")[1]
print("FDR αποτελέσματα pre-post")
for test, p_fdr in zip(tests, fdr):
    print(test, "FDR p =", p_fdr)
```