



ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ στα
ΠΟΛΥΠΛΟΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ και ΔΙΚΤΥΑ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΓΕΩΛΟΓΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος Εργασίας

Αξιολόγηση μέτρων δικτύου συνδεσιμότητας σε EEG

Μεταξοπούλου Νικολέτα

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κουγιουμτζής Δημήτρης, Καθηγητής, Τμήμα
Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Η/Υ,
Α.Π.Θ**

Θεσσαλονίκη , Δεκέμβριος 2019





ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ στα
ΠΟΛΥΠΛΟΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ και ΔΙΚΤΥΑ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΓΕΩΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος Εργασίας

**Αξιολόγηση μέτρων συνδεσιμότητας στο σχηματισμό δικτύων από
ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα**

Μεταξοπούλου Νικολέτα

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κουγιουμτζής Δημήτρης, Καθηγητής, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών
και Μηχανικών Η/Υ, Α.Π.Θ**

Εγκρίθηκε από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή την 28η Ιανουαρίου 2019.

Κουγιουμτζής Δημήτρης,
Καθηγητής, Τμήμα
Ηλεκτρολόγων Μηχανικών
και Μηχανικών Η/Υ,
Α.Π.Θ

Αντωνίου Ιωάννης,
Καθηγητής, Τμήμα
Μαθηματικών, Α.Π.Θ.

Μπαμίδης Παναγιώτης,
Αναπληρωτής Καθηγητής,
Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ.

.....

.....

.....

Θεσσαλονίκη , Δεκέμβριος 2019



.....

Μεταξοπούλου Νικολέτα

Πτυχιούχος Μαθηματικός Α.Π.Θ.

Copyright © Μεταξοπούλου Νικολέτα, 2019

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

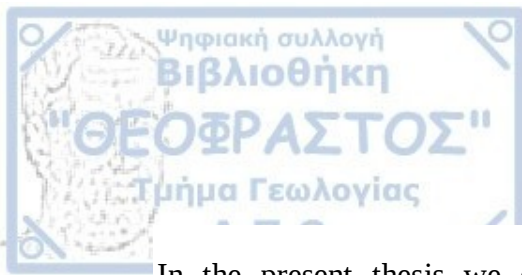
Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι εκφράζουν τις επίσημες θέσεις του Α.Π.Θ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματευόμαστε την αξιολόγηση των μέτρων συνδεσιμότητας σε ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα (EEG). Στο πρώτο μέρος της εργασίας γίνεται μία εισαγωγή στα πολύπλοκα δίκτυα και πιο συγκεκριμένα στα δίκτυα συσχέτισης τα οποία προέρχονται από πολυμεταβλητές χρονοσειρές. Στο δεύτερο μέρος αναλύουμε τις μεθόδους που χρησιμοποιήσαμε στα πειράματά μας όπως το GCI, το CGCI, το Cross-correlation και το Partial Cross-correlation, καθώς και επίσης τα μέτρα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου Cluster Coefficient, Network Degree, Network Strength. Στο τρίτο κομμάτι της εργασίας αναφέρουμε τις δύο παθογένειες του εγκεφάλου ως προς τις οποίες εξετάζουμε την ευαισθησία των παραπάνω αλγορίθμων, την επιληψία και τη νόσο του Πάρκινσον. Στο τέταρτο μέρος παρουσιάζουμε αναλυτικά τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, τον πειραματικό σχεδιασμό, όπως επίσης τα αποτελέσματα των πειραμάτων που διενεργήσαμε. Τέλος, στο τελευταίο μέρος αναφέρουμε τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την παραπάνω μελέτη.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ

πολυμεταβλητές χρονοσειρές, δίκτυα συσχέτισης, αιτιότητα κατά Grange, συνδεσιμότητα εγκεφάλου, επιληψία, Πάρκινσον



ABSTRACT

In the present thesis we deal with the evaluation of connectivity measures in electroencephalograms (EEGs). The first part of the work introduces the complex networks, and in particular correlation networks that come from multivariable time series. In the second part we analyze the methods we used in our experiments such as GCI, CGCI, Cross-correlation and Partial Cross-correlation as well as brain connectivity measures Cluster Coefficient, Network Degree, Network Strength. In the third part of the paper we discuss the two pathogens of the brain in which we examine the sensitivity of the above algorithms, epilepsy and Parkinson's disease. In the fourth part we present in detail the data used, the experimental design, such as also the results of our experiments. Finally, in the last section we report the conclusions drawn from the above study.

KEY WORDS

Multivariate time series, correlation connectivity networks, brain connectivity,



Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Πολύπλοκα συστήματα και δίκτυα του τμήματος Μαθηματικών.

Πριν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους από τους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην υλοποίησή της.

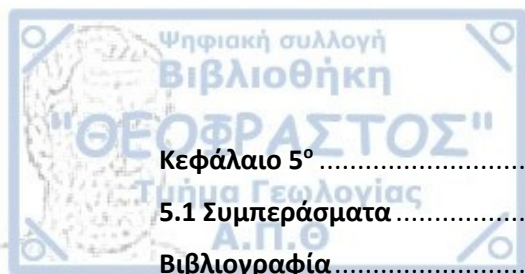
Πρώτο από όλους θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή, κύριο Δημήτρη Κουγιουμτζή για την πολύτιμη καθοδήγηση, εμπιστοσύνη και εκτίμηση που μου έδειξε.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής εργασίας.

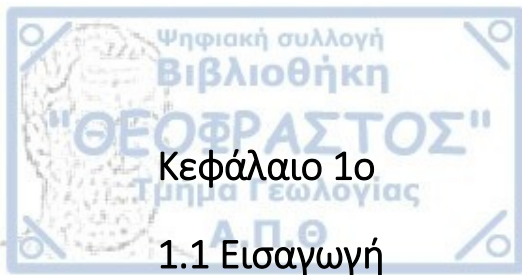
Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Πέτρο και Δ, που με υπομονή και κουράγιο πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της



ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
Κεφάλαιο 1ο	10
1.1 Εισαγωγή	10
1.1.1 Δίκτυα	10
1.1.2 ΔΙΚΤΥΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ	11
Κεφάλαιο 2ο	13
Συνδεσιμότητα δικτύων σε χρονοσειρές και μέτρα συνδεσιμότητας	13
2.1 Εισαγωγή	13
2.2 Μέτρα Συνδεσιμότητας	14
2.2.1 Αιτιότητα κατά Granger	14
2.2.2 Δείκτης αιτιότητας κατά Granger (Granger Causality Index (GCI))	14
2.2.3 Υπό συνθήκη δείκτης αιτιότητας κατά Granger (Conditional Granger Causality Index (CGCI))	16
2.2.4 Διασυσχέτιση (Cross-correlation)	17
2.2.5 Μερική διασυσχέτιση (Partial Cross-correlation)	18
2.3 Μέτρα δικτύου	19
2.3.1 Συντελεστής Συσταδοποίησης	19
2.3.2 Μέσος Βαθμός Δικτύου (average degree)	20
2.3.3 Ισχύς Δικτύου (network strength)	21
Κεφάλαιο 3	22
Ανάλυση της παθογένειας του εγκεφάλου για την επιληψία και τη νόσο του Πάρκινσον	22
3.1 Επιληψία	22
3.1.1 Συμπτώματα	22
3.2 Η νόσος του Πάρκινσον	23
3.3 Διαταραχές εγκεφάλου και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα	25
Κεφάλαιο 4ο	26
Εφαρμογή σε πραγματικά ιατρικά δεδομένα EEG	26
4.1 Επιληπτικά δεδομένα	26
4.1.1 Δεδομένα Chb08_02	27
4.1.2 Δεδομένα Chb08_05	31
4.2 Δεδομένα Parkinson	35
4.2.1 Δεδομένα Parkinson Ασθενής 1 ^{ος}	36
4.2.2 Δεδομένα Parkinson Ασθενής 2 ^{ος}	39



Κεφάλαιο 5°	43
5.1 Συμπεράσματα	43
Βιβλιογραφία	45



Κεφάλαιο 1ο

1.1 Εισαγωγή

Καθώς η επιστήμη της ιατρικής εξελίσσεται με την πάροδο των χρόνων διαπιστώνεται ολοένα και περισσότερο η ανάγκη συμβολής των υπόλοιπων επιστημών. Για την επίλυση πολύπλοκων προβλημάτων είναι πολύ σημαντική η συνεισφορά της μίας επιστήμης στην άλλη καθώς η εξέλιξη τους βασίζεται στη διεπιστημονικότητα. Έτσι στις νευροεπιστήμες καθοριστικό ρόλο έχει η συνεισφορά των υπολοίπων θετικών επιστημών και επίσης της τεχνολογίας .

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελεί ένα πολύπλοκο σύστημα περιέχοντας περιοχές που συνδέονται μεταξύ τους. Μεταξύ των διάφορων μεθόδων για τη μελέτη του εγκεφάλου, η θεωρία των γράφων είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Αναφερόμενοι στον τομέα της θεωρίας γράφων και της θεωρίας δικτύων, ως κόμβους θεωρούμε τις περιοχές του εγκεφάλου και ως συνδέσεις (κατευθυνόμενες / μη κατευθυνόμενες και σταθμισμένες / μη σταθμισμένες) χρησιμοποιούνται ορισμένα στατιστικά μέτρα σύνδεσης.[9]

Ο υπολογισμός δικτύων και η εφαρμογή στατιστικών μέσων καθίσταται απαραίτητη. Συγκεκριμένα, στον τομέα της ανάλυσης του εγκεφάλου και στην μελέτη της συμπεριφοράς του κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Μέσω των ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων μπορούμε να πάρουμε δεδομένα για την μελέτη της συμπεριφοράς του εγκεφάλου και επιλέγοντας κατάλληλες μεθόδους να υπολογίσουμε δίκτυα και στη συνέχεια να τα μελετήσουμε.

1.1.1 Δίκτυα

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των πολύπλοκων συστημάτων πραγματοποιείται με την απεικόνιση σε δίκτυα, όπου βοηθάει στην ευκολότερη διαχείριση τους με σκοπό την κατανόηση της συνολικής λειτουργίας τους μέσω της διερεύνησης των σχέσεων των συνδεόμενων τμημάτων τους. Το δίκτυο μπορεί να εντοπίσει ιδιότητες,

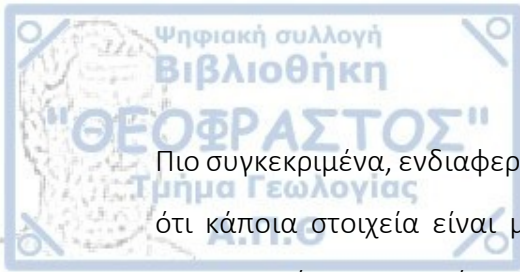
χαρακτηριστικά και να παρέχει την απαιτούμενη πληροφόρηση. Ένα δίκτυο, στην απλούστερη μορφή του είναι ένα σύνολο σημείων που ενώνονται μεταξύ τους με γραμμές με τα σημεία να ονομάζονται κορυφές ή κόμβοι και οι συνδετικές γραμμές ονομάζονται ακμές ή απλά συνδέσεις. Ένας εναλλακτικός τρόπος να περιγραφεί το δίκτυο είναι ο πίνακας γειτνίασης (adjacency matrix), ο οποίος είναι ένας $n \times n$ πίνακας, όπου n το πλήθος των κόμβων του γραφήματος. Τα δίκτυα χωρίζονται σε αρκετές κατηγορίες όπως κατευθυνόμενα και μη-κατευθυνόμενα, με βάρη και χωρίς βάρη.

1.1.2 ΔΙΚΤΥΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ

Τα δίκτυα συσχέτισης και αιτιότητας έχουν γίνει ένα σημαντικό εργαλείο για τη στατιστική ανάλυση πολύπλοκων πολυμεταβλητών συνόλων δεδομένων, τα οποία όλο και περισσότερο χρησιμοποιούνται σε πολλούς επιστημονικούς τομείς. Αυτά μας δίνουν μία γραφική αναπαράσταση των σχέσεων μεταξύ μεταβλητών ή διαδικασιών με τη βοήθεια γράφων. Τα δίκτυα αυτά αποτελούνται από κόμβους και ακμές. Οι κόμβοι-κορυφές αντιστοιχούν στις μεταβλητές που έχει το σύστημα που εξετάζουμε, ενώ οι ακμές αντιστοιχούν απευθείας στην αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των μεταβλητών ή διαδικασιών. Η αλληλεπίδραση αυτή είναι πιθανοκρατική. Δηλαδή, μπορούμε να εξετάσουμε με τη βοήθεια αυτών των μοντέλων την συσχέτιση π.χ. δύο διαδικασιών.

Τα μοντέλα αυτά μπορούν να προσαρμοσθούν σε οποιαδήποτε κατανομή, όμως σε αυτό το σημείο επιλέγουμε τα δεδομένα μας να ακολουθούν την κανονική κατανομή, δίνοντας έτσι νόημα στις αυτοπαλινδρομούμενες (AR) διαδικασίες. Θα εφαρμόσουμε τα μοντέλα αυτά σε πολυμεταβλητές διαδικασίες, δηλαδή πολυμεταβλητές χρονοσειρές.

Οι μεταβλητές αυτές, οι οποίες ακολουθούν κανονική κατανομή, περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό μίας δομής της μέσης τιμής και του πίνακα των συνδιασπορών Σ .

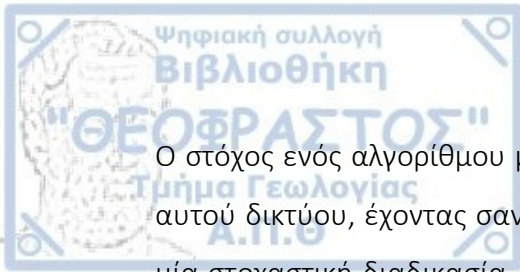


Πιο συγκεκριμένα, ενδιαφερόμαστε για τη δομή του πίνακα Σ^{-1} στον οποίο υποτίθεται ότι κάποια στοιχεία είναι μηδέν και θα δείξουμε πώς αυτά τα μηδενικά του Σ^{-1} αντιστοιχούν στην υπό συνθήκη σχέση ανεξαρτησίας δύο τυχαίων μεταβλητών, δεδομένου των υπολοίπων στοιχείων της διαδικασίας. Μία τέτοια διαδικασία μπορεί να αναπαρασταθεί σε ένα δίκτυο, όπου οι τυχαίες μεταβλητές είναι κόμβοι-κορυφές και η έλλειψη συνδέσεων μεταξύ των κόμβων μας υποδεικνύει ανεξαρτησία.

Συνδεσιμότητα δικτύων σε χρονοσειρές και μέτρα συνδεσιμότητας

2.1 Εισαγωγή

Στην ενότητα αυτή μελετάμε τη μοντελοποίηση και τον χαρακτηρισμό των αιτιωδών σχέσεων μεταξύ των χαρακτηριστικών-μεταβλητών $x_1, \dots, x_p$. Ένα δίκτυο αιτιωδών σχέσεων μεταξύ διάφορων μεταβλητών ορίζεται ως ένα κατευθυνόμενο γράφημα, στο οποίο κάθε ακμή έχει την ένδειξη κάποιου φυσικού αριθμού που καλείται υστέρηση ακμής. Η σημασιολογία ενός τέτοιου δικτύου είναι παρόμοια με εκείνη των δημοφιλών Μπαϋσιανών δικτύων, με την παραδοχή ότι κάθε ακμή συνεπάγεται με αιτιώδη συνάφεια, αναλογικά με την ερμηνεία μίας ακμής σε ένα αιτιώδες δίκτυο (Causal network). Στα Μπαϋσιανά δίκτυα η έλλειψη ακμής σηματοδοτεί την υπό συνθήκη ανεξαρτησία μεταξύ δύο μεταβλητών δεδομένου ενός άλλου συνόλου από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά. Έχοντας υπόψιν ένα αιτιώδες δίκτυο, συνδέουμε μία στοχαστική διαδικασία σε σχέση με αυτό. Η στοχαστική διαδικασία παραγωγής (στοχαστικών) δεδομένων ενός αιτιώδους δικτύου ορίζεται από ένα αντίστοιχο γραφικό μοντέλο (Μπασιανού δικτύου) των μεταβλητών που μελετάμε σύμφωνα με τον παρακάτω τρόπο: εάν η υστέρηση που σχετίζεται με την ακμή x_i, x_j είναι k , τότε θέτουμε μία κατευθυνόμενη ακμή $x_i^{T-k} \rightarrow x_j^T$. Σε όλα τα πειράματά μας, υποθέτουμε ότι είναι γραμμικά Γκαουσιανά μοντέλα. Ομοίως μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αρχική κατανομή είναι ένα γραμμικός συνδυασμός των Γκαουσιανών αυτών μοντέλων. Με αυτές τις υποθέσεις, τα στοχαστικά μοντέλα που σχετίζονται με αιτιώδη δίκτυα είναι επίσης ισοδύναμα με τα αυτοπαλινδρομούμενα VAR μοντέλα. Ωστόσο είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η έννοια αυτή θα μπορούσε να έχει νόημα για ένα ευρύτερο φάσμα κλάσεων μοντέλων.



Ο στόχος ενός αλγορίθμου μοντελοποίησης είναι να βρούμε τη δομή του αιτιώδους αυτού δικτύου, έχοντας σαν είσοδο δεδομένα χρονοσειρών τα οποία παράγονται με μία στοχαστική διαδικασία. Εδώ η δομή ενός αιτιώδους δικτύου αναφέρεται σε ένα κατευθυνόμενο γράφημα πάνω στο σύνολο των μεταβλητών που μελετάμε. [28]

2.2 Μέτρα Συνδεσιμότητας

Για την δημιουργία των δικτύων χρησιμοποιήθηκαν τα μέτρα αιτιότητας GCI (Granger Causality Index) και CGCI (Conditional Granger Causality Index), η διασυσχέτιση (Cross-correlation), καθώς και η μερική διασυσχέτιση (Partial-Cross-Correlation) τα οποία περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

2.2.1 Αιτιότητα κατά Granger

Η αιτιότητα κατά Granger χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του κατά πόσο μία χρονοσειρά είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη μιας άλλης. [20]

Ορισμός: Μία μεταβλητή X προκαλεί κατά Granger μία άλλη μεταβλητή Y , όταν το μοτίβο της X εμφανίζεται στην Y μετά από κάποια υστέρηση. Έτσι, οι παλιές τιμές της X μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη των μελλοντικών τιμών της Y .

2.2.2 Δείκτης αιτιότητας κατά Granger (Granger Causality Index (GCI))

Έστω μία χρονοσειρά $\{X_t, Y_t\}_{t=1}^n$, όπου X τα δεδομένα και Y η απόκριση του συστήματος.



Έχουμε ένα περιορισμένο αυτοπαλινδρόμουμένο AR μοντέλο (Restricted) , όπου η X απουσιάζει από το μοντέλο. Έτσι το μοντέλο διατυπώνεται ως εξής:

$$Y_t = \sum_{i=1}^p a_i Y_{t-i} + e_{R,t} ,$$

όπου a_i οι συντελεστές του μοντέλου και $e_{R,t}$ το σφάλμα προσαρμογής του περιορισμένου μοντέλου.

Επίσης θεωρούμε ένα μη περιορισμένο AR μοντέλο (Unrestricted), όπου η X είναι παρούσα στο μοντέλο αυτό και το οποίο διατυπώνεται σύμφωνα με τα παρακάτω:

$$Y_t = \sum_{i=1}^p a_i Y_{t-i} + \sum_{i=1}^p b_i X_{t-i} + e_{U,t} ,$$

όπου a_i και b_i οι συντελεστές του μοντέλου και $e_{U,t}$ το σφάλμα προσαρμογής του μη περιορισμένου μοντέλου.

Έτσι από τα παραπάνω προκύπτει ο δείκτης αιτιότητας κατά Granger (GCI). Επομένως, θα έχουμε:

$$GCI_{X \rightarrow Y} = \ln \frac{Var\left(\hat{e}_{R,t}\right)}{Var\left(\hat{e}_{U,t}\right)}$$

Εάν $GCI_{X \rightarrow Y} > 0$, τότε η X αιτιάζει τη Y και στη συνέχεια πραγματοποιείται ένας έλεγχος σημαντικότητας πάνω στον δείκτη αιτιότητας για να ελεγχθεί εάν το αποτέλεσμα που βρέθηκε είναι στατιστικά σημαντικό.

Στην περίπτωση που η X δεν προκαλεί κατά Granger την Y , τότε η συνεισφορά των υστερήσεων της X στο μη περιορισμένο μοντέλο θα πρέπει να είναι μη σημαντική, άρα και οι όροι της X είναι μη στατιστικά σημαντικοί.



Έτσι πραγματοποιείται ο παρακάτω έλεγχος υπόθεσης :

$$H_0 : b_i = 0, \forall i = 1, \dots, p$$

$$H_1 : b_i \neq 0, \forall i = 1, \dots, p$$

$$F = \frac{(SSE^R - SSE^U) / p}{SSE^U / ndf}$$

Όπου F Snedecor-Fisher test (F-test), SSE είναι το άθροισμα τετραγωνικού σφάλματος, ndf είναι οι βαθμοί ελευθερίας, n-p είναι ο αριθμός των εξισώσεων και 2p ο αριθμός των συντελεστών στο μοντέλο. [29]

2.2.3 Υπό συνθήκη δείκτης αιτιότητας κατά Granger (Conditional Granger Causality Index (CGCI))

Έστω μια K πολυμεταβλητή χρονοσειρά $\{X_t, Y_t\}_{t=1}^n$ και $\{Z_t\}_{t=1}^n = \{z_{1,t}, z_{2,t}, \dots, z_{k-2,t}\}_{t=1}^n$, όπου X είναι τα δεδομένα και Z οι υπό συνθήκη όροι $Z = \{z_1, z_2, \dots, z_{k-2}\}$.

Αρχικά παίρνουμε το περιορισμένο AR μοντέλο, στο οποίο έχουμε την απουσία της X και το οποίο ορίζεται σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$Y_t = \sum_{i=1}^p a_i Y_{t-i} + \sum_{i=1}^p A_i z_{t-i} + e_{R,t}$$

Στην συνέχεια παίρνουμε το μη περιορισμένο AR μοντέλο το οποίο ορίζεται ως εξής:

$$Y_t = \sum_{i=1}^p a_i Y_{t-i} + \sum_{i=1}^p b_i X_{t-i} + \sum_{i=1}^p A_i Z_{t-i} + e_{U,t},$$

όπου a_i, b_i και A_i οι συντελεστές του μοντέλου και $e_{U,t}$ το σφάλμα προσαρμογής του μη περιορισμένου μοντέλου.

Έτσι λοιπόν, σύμφωνα με τα παραπάνω προκύπτει ο υπό συνθήκη δείκτης αιτιότητας κατά Granger (CGCI)

$$CGCI_{X \rightarrow Y/Z} = \ln \frac{Var(\hat{e}_{R,t})}{Var(\hat{e}_{U,t})}.$$

Εάν $CGCI_{X \rightarrow Y/Z} > 0$, τότε πραγματοποιούμε τον ίδιο στατιστικό έλεγχο σημαντικότητας όμοια με την προηγούμενη παράγραφο. [29]

2.2.4 Διασυσχέτιση (Cross-correlation)

Στην επεξεργασία σήματος, η συσχέτιση είναι ένα μέτρο ομοιότητας δύο σειρών ως συνάρτηση της χρονικής μετατόπισης της μίας σε σχέση με την άλλη.

Έστω μία χρονοσειρά $\{X_t, Y_t\}_{t=1}^n$. Η εκτίμηση της διασυσχέτισης είναι

$$r_{XY} = r(X_t, Y_{t+\tau}) = \frac{C_{XY}(\tau)}{C_{XY}(0)} = \frac{C_{XY}(\tau)}{S_X S_Y}$$

, όπου S_X και S_Y οι δειγματικές τυπικές αποκλίσεις των X και Y , $C_{XY}(\tau)$ η

συνδιασπορά για υστέρηση τ , με $|r_{XY}(\tau)| \leq 1$ και $r_{XY}(\tau) = r_{YX}(-\tau)$ αλλά

$$r_{XY}(\tau) \neq r_{YX}(\tau).$$

Στην περίπτωση που $r_{XY}(\tau) \neq 0$, τότε θα λέμε ότι οι διαδικασίες X_t και Y_t συσχετίζονται γραμμικά, επομένως τα συστήματα X και Y είναι γραμμικά συσχετισμένα $X \sim Y$.

Η γραμμική αυτή συσχέτιση σηματοδοτεί και τη γραμμική συσχέτιση μεταξύ των διαδικασιών X_t και Y_t . Ενώ αν $r_{XY}(-\tau) \neq 0$, τότε η Y επιδρά πάνω στη X , δηλαδή $Y \rightarrow X$.

Τέλος, πραγματοποιείται και σε αυτή την περίπτωση ένας στατιστικός έλεγχος σημαντικότητας, για να διαπιστωθεί εάν ο εκάστοτε δείκτης είναι στατιστικά σημαντικός.

2.2.5 Μερική διασυσχέτιση (Partial Cross-correlation)

Στη θεωρία των πιθανοτήτων και στη στατιστική, η μερική συσχέτιση (partial cross correlation) μετράει το βαθμό συσχέτισης μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών.

Η μερική διασυσχέτιση μεταξύ των X και Y δίνεται από ένα σύνολο n μεταβλητών $Z = \{z_1, z_2, \dots, z_n\}$ γράφοντας $\rho_{XY/Z}$ η οποία είναι η συσχέτιση μεταξύ των υπολοίπων e_X και e_Y της γραμμικής παλινδρόμησης της X πάνω στη Z και της Y πάνω στη Z αντίστοιχα.

Έτσι για τον υπολογισμό της μερικής διασυσχέτισης κάνουμε χρήση του παρακάτω τύπου:

$$\rho_{XY/Z} = \frac{\rho_{XY} - \rho_{XZ}\rho_{ZY}}{\sqrt{1 - \rho_{XZ}^2} \sqrt{1 - \rho_{ZY}^2}}$$

Τέλος, και σε αυτή την περίπτωση πραγματοποιείται ο ίδιος στατιστικός έλεγχος, για κάθε δείκτη μερικής διασυσχέτισης που προκύπτει όμοια με τις άλλες τρεις μεθόδους που αναλύσαμε. [8]

2.3 Μέτρα δικτύου

Σε αυτή την παράγραφο περιγράφονται τα μέτρα δικτύου που θα χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εφαρμογή, όπως ο συντελεστής συσταδοποίησης (clustering coefficient), ο μέσος βαθμός (degree) και η μέση ισχύς (strength). Για τα συγκεκριμένα μέτρα χρησιμοποιήθηκε το Brain Connectivity Toolbox (BCT) της Matlab. Οι δύο πρώτοι τύποι μέτρων αφορούν δίκτυα χωρίς βάρη, ενώ ο τελευταίος αφορά δίκτυα με βάρη.[21]

2.3.1 Συντελεστής Συσταδοποίησης

Ο συντελεστής συσταδοποίησης είναι ένα μέτρο που δείχνει σε τι ποσοστό οι γειτονικοί κόμβοι ενός κόμβου συνδέονται και αυτοί μεταξύ τους.

Με πιο απλά λόγια μας δείχνει πόσο καλά συνδέεται η γειτονιά του κόμβου. Ο συντελεστής συσταδοποίησης για τον i υπολογίζεται από τον τύπο

$$C_i = \frac{1}{k_i(k_i - 1)} \sum_{j=1}^n \sum_{p=1}^n a_{ij} a_{jp} a_{pi}$$

Ο συντελεστής συσταδοποίησης για όλο το δίκτυο είναι η μέση τιμή των συντελεστών των κόμβων

$$C = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C_i$$

Είναι προφανές από τον τύπο υπολογισμού του συντελεστή ότι στην περίπτωση απομακρυσμένων κόμβων, δηλαδή όταν $k_i \leq 1$, έχουμε απροσδιοριστία. Αυτό το πρόβλημα μπορεί να αντιμετωπιστεί με δύο τρόπους. Είτε να θέσουμε το συντελεστή C_i για τους προβληματικούς κόμβους ίσο με το μηδέν, είτε να αγνοήσουμε τους προβληματικούς κόμβους και να τους αφαιρέσουμε από τον παρονομαστή.

Για αυτές τις δύο περιπτώσεις ο συντελεστής του κόμβου C_i υπολογίζεται ως εξής:



$$C_i' = \begin{cases} C_i, k_i \\ 0, k_i \leq 1 \end{cases}$$

Στην πρώτη από τις δύο περιπτώσεις, ο συντελεστής συσταδοποίησης δίνεται από τον τύπο

$$C_1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C_i'$$

Ενώ στη δεύτερη περίπτωση παίρνουμε τον τύπο:

$$C_2 = \frac{1}{n - n'} \sum_{i=1}^n C_i'$$

όπου n_i το πλήθος των προβληματικών κόμβων.[21]

2.3.2 Μέσος Βαθμός Δικτύου (average degree)

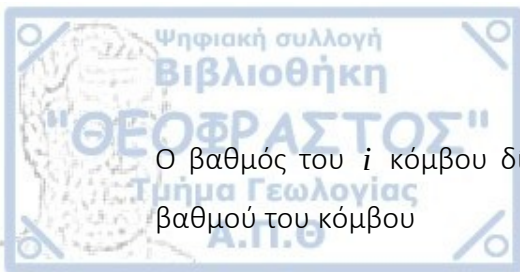
Στα κατευθυνόμενα δίκτυα κάθε κόμβος έχει δύο βαθμούς. Τον μέσα-βαθμό και τον έξω βαθμό. Ο υπολογισμός των βαθμών αυτών για κάθε κόμβο σε ένα δίκτυο γίνεται εύκολα με τη βοήθεια του πίνακα γειτνίασης ως εξής

Για τον μέσα-βαθμό του i κόμβου, παίρνουμε το άθροισμα των στοιχείων της i στήλης του πίνακα γειτνίασης

$$k_i^{in} = \sum_{j=1}^n a_{ij}$$

Αντίστοιχα για τον έξω-βαθμό του i κόμβου παίρνουμε το άθροισμα των στοιχείων της i γραμμής του πίνακα

$$k_i^{out} = \sum_{i=1}^n a_{ij}$$



Ο βαθμός του i κόμβου δίνεται από το άθροισμα του μέσα βαθμού και του έξω βαθμού του κόμβου

$$k_i = k_i^{in} + k_i^{out}$$

Τέλος, για το μέσο βαθμό του δικτύου παίρνουμε τη μέση τιμή των παραπάνω παρατηρήσεων

$$\bar{k} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n k_i . [21]$$

2.3.3 Ισχύς Δικτύου (network strength)

Ισχύς ενός κόμβου ορίζεται ως το άθροισμα των βαρών των συνδέσεων που συνδέονται στον κόμβο. Η εσωτερική ισχύς είναι το άθροισμα των βαρών των συνδέσεων που εισέρχονται στον κόμβο

$$str_j^{in} = \sum_{j=1}^n ADJ_j$$

ενώ εξωτερική ισχύς είναι το άθροισμα των βαρών των συνδέσεων που εξέρχονται από τον κόμβο $str_i^{out} = \sum_{i=1}^n ADJ_i$, όπου ADJ πίνακας γειτνίασης του δικτύου με βάρη. Η

συνολική ισχύς είναι το άθροισμα $strength = str_i^{in} + str_j^{out}$. [21]

Κεφάλαιο 3

Ανάλυση της παθογένειας του εγκεφάλου για την επιληψία και τη νόσο του Πάρκινσον

3.1 Επιληψία

Η επιληψία είναι μια διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (νευρολογική διαταραχή), στην οποία διαταράσσεται η δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο, προκαλώντας σπασμούς, ή ασυνήθιστη συμπεριφορά, αισθήσεις και μερικές φορές απώλεια συνείδησης.

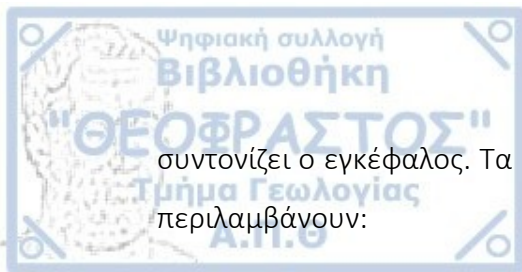
Τα συμπτώματα στην επιληψία μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά από άτομο σε άτομο. Μερικοί άνθρωποι με επιληψία μοιάζουν απλά σαν να κοιτάζουν στο κενό για μερικά δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης, ενώ άλλοι έχουν επαναλαμβανόμενες συσπάσεις σε χέρια και πόδια.

Σχεδόν το 10% όλων των ανθρώπων μπορεί σε κάποια φάση της ζωής του να έχει μια μοναδική κρίση. Ωστόσο, μια και μόνο επιληπτική κρίση δεν σημαίνει ότι έχετε επιληψία. Απαιτούνται τουλάχιστον δύο απρόκλητες επιληπτικές κρίσεις για να γίνει μια σχετική διάγνωση.

Ακόμη και οι ήπιες επιληπτικές κρίσεις μπορεί να απαιτούν θεραπεία, διότι μπορεί να αποδειχτούν επικίνδυνες κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων, όπως η οδήγηση, ή το κολύμπι. Η θεραπεία με φάρμακα, ή μερικές φορές η χειρουργική επέμβαση, μπορεί θέσει υπό έλεγχο τους σπασμούς στο 80% των ατόμων με επιληψία. Μερικά παιδιά με επιληψία μπορεί επίσης να ξεπεράσουν την κατάστασή τους με το πέρασμα του χρόνου.

3.1.1 Συμπτώματα

Επειδή η επιληψία προκαλείται από μη φυσιολογική δραστηριότητα των κυττάρων του εγκεφάλου, οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να επηρεάσουν σχεδόν κάθε διαδικασία



συντονίζει ο εγκέφαλος. Τα συμπτώματα μιας επιληπτικής κρίσης, λοιπόν, μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Προσωρινή σύγχυση
- Βλέμμα στο κενό
- Ανεξέλεγκτες και σπασμωδικές κινήσεις των χεριών και των ποδιών
- Απώλεια της συνείδησης
- Ψυχικά συμπτώματα

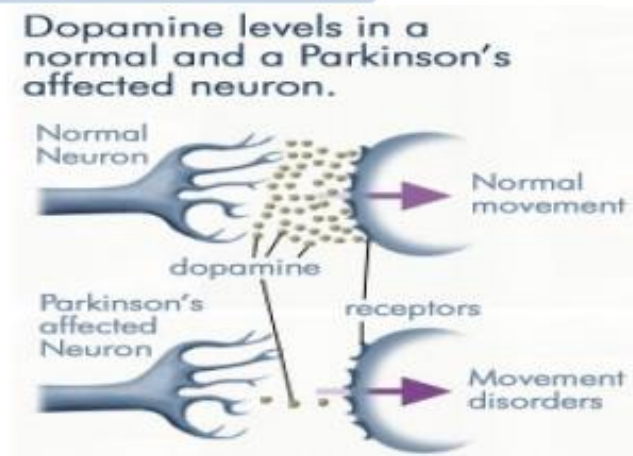
Τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με το είδος της κατάσχεσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα άτομο με επιληψία τείνει να εκδηλώνει τα ίδια συμπτώματα σε κάθε επεισόδιο. Σε γενικές γραμμές τα συμπτώματα της επιληψίας διαχωρίζονται σε εστιακά και γενικευμένα. [27]

3.2 Η νόσος του Πάρκινσον

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ), γνωστή και ως ιδιοπαθής ή πρωτοπαθής παρκινσονισμός ή τρομώδης παράλυση, πήρε το όνομα της από τον Άγγλο γιατρό James Parkinson που δημοσίευσε την πρώτη περιγραφή της νόσου στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1817. Είναι η δεύτερη συχνότερη εκφυλιστική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία επικρατεί σε ποσοστό 1% σε άτομα άνω των 60 ετών ενώ το 4% των ατόμων με Πάρκινσον διαγνώζονται πριν την ηλικία των 50 ετών. Ωστόσο μπορεί να εμφανιστεί και σε νέους ενήλικες, είναι όμως πολύ σπάνια στα παιδιά και προσβάλλει τόσο το ανδρικό όσο και το γυναικείο φύλο.[10]

Ο «θάνατος» των ντοπαμινεργικών κυττάρων της μέλανας ουσίας (το στρώμα φαιάς ουσίας που διαχωρίζει την καλύπτρα του μεσεγκεφάλου από το εγκεφαλικό στέλεχος)

έχουν ως αποτέλεσμα τα κινητικά συμπτώματα της νόσου. Αυτό συμβαίνει διότι η ντοπαμίνη είναι απαραίτητη για τα νευρικά κύτταρα καθώς την χρησιμοποιούν σαν



Εικόνα 1: Επίπεδα ντοπαμίνης σε φυσιολογικό και παρκινσονικό εγκέφαλο

νευροδιαβιβαστή («νευροχημική» ουσία) για τον έλεγχο της μυϊκής κίνησης. Επομένως η νόσος του Parkinson εμφανίζεται όταν τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου που φτιάχνουν ντοπαμίνη σταδιακά καταστρέφονται με αποτέλεσμα την ανικανότητα αποστολής φυσιολογικών μηνυμάτων. Αυτό με τη σειρά του

προκαλεί την απώλεια μυϊκής λειτουργίας. Η βλάβη αυτή χειροτερεύει με την πάροδο του χρόνου. Το αίτιο που προκαλεί αυτή την καταστροφή δεν είναι γνωστό. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό της νόσου Parkinson είναι τα σωμάτια Lewy, τα οποία σχηματίζονται από τη συσσώρευση της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνη και βρίσκονται στους νευρώνες. Η κατανομή των σωματίων αυτών ποικίλει από ασθενή σε ασθενή. Έτσι οι δύο αυτοί παράγοντες, τα σωμάτια Lewy και η ανεπαρκής παραγωγή και λειτουργία της ντοπαμίνης προκαλούν τα συμπτώματα της νόσου [11].

3.2.1 Αντιμετώπιση της νόσου

Μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί κάποια θεραπεία που να θεραπεύει την αιτία της νόσου. Υπάρχουν ωστόσο αρκετά φάρμακα που βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, επιφέροντας προσωρινή ανακούφιση από τα συμπτώματα.

Η φαρμακευτική θεραπεία βασίζεται στην αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στον εγκέφαλο με τη λήψη χαπιών καθώς επίσης ιδιαίτερα σημαντική είναι και η υποστήριξη της κινητικότητας με φυσιοθεραπείες. Στον περιορισμό των συμπτωμάτων βοηθάει επίσης, η υγιεινή διατροφή, η ξεκούραση και η αποφυγή συναισθηματικών εντάσεων. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη θεραπεία υπάρχει

επίσης η δυνατότητα χειρουργικής διέγερσης συγκεκριμένων κινητικών περιοχών του εγκεφάλου με τη χρήση ειδικού βηματοδότη (DBS-Deep Brain Stimulation). Τέλος σε πειραματικό στάδιο παραμένει η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων με στόχο την αύξηση της παραγωγής ντοπαμίνης [11],[12].

3.3 Διαταραχές εγκεφάλου και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Η έννοια της αιτιότητας κατά Granger έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για την εκμάθηση μοντέλων δικτύων συσχέτισης για διάφορα συστήματα, όπως για παράδειγμα το γονιδιακό δίκτυο, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) ή λειτουργία της μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) και σε πολλές άλλες εφαρμογές. [22],[23],[24],[25]

Ένας κοινός στόχος των εργασιών αυτών είναι να προσαρμόσουν ένα αυτοπαλινδρομούμενο μοντέλο σε μία συγκεκριμένη χρονοσειρά και να αξιολογηθούν οι μηδενικές εισοδοι στους εκτιμώμενους AR συντελεστές, οι οποίοι τελικά μας αποκαλύπτουν τη δομή αλληλεπίδρασης των μεταβλητών. Στο επόμενο κεφάλαιο λοιπόν θα μελετήσουμε το πρόβλημα εκτίμησης στην εκμάθηση της τοπολογίας των δικτύων συνδεσιμότητας με τη χρήση των μεθόδων GCI, CGCI, cross-corellation και partial-cross-corellation.

Κεφάλαιο 4^ο

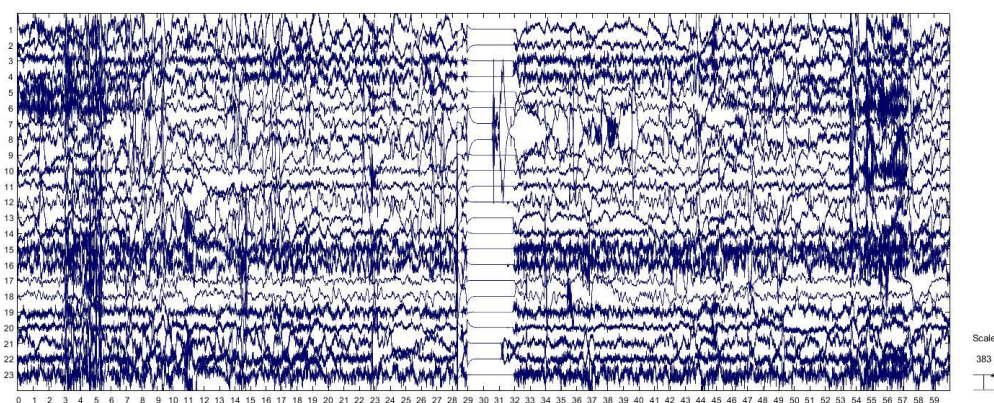
Εφαρμογή σε πραγματικά ιατρικά δεδομένα EEG

4.1 Επιληπτικά δεδομένα

Σε αυτή την παράγραφο πραγματοποιείται εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων σε πραγματικά δεδομένα. Σε αυτή τη μελέτη τα δεδομένα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG) ελήφθησαν από τη δημόσια διαθέσιμη βάση δεδομένων CHB-MIT <http://physionet.org> και περιλαμβάνουν δύο πολυκάναλες εξωκρανικές καταγραφές (scalp) EEG μίας επιληπτικής κρίσης από δύο ασθενείς (φύλο: αρσενικό, ηλικία: 3.5) . Το όνομα του αρχείου είναι chb08_02 και chb08_05 αντίστοιχα. Τα επεισόδια αυτά επιλέχθηκαν τυχαία και σύμφωνα με το κριτήριο της επαρκούς διάρκειας της επιληπτικής περιόδου, προκειμένου να επιτευχθούν έγκυρα στατιστικά αποτελέσματα. Τα σήματα EEG προέρχονται από 22 κανάλια που χρησιμοποιούν μία διπολική εγκατάσταση και αρχικά πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία στα 256 Hz και μειώνοντας στα 100 Hz (το κανάλι T8-P8 εμφανίζεται δύο φορές ως κανάλι αριθμός 15 και αριθμός 23 και το ένα έχει τεθεί εκτός, όπως επίσης και το κανάλι T7-P7 ως αριθμός 3 και 19 με το ένα να έχει τεθεί εκτός) . Η έναρξη και το τέλος των επιληπτικών κρίσεων επισημάνθηκε από ειδικό ιατρό. Η διάρκεια των κρίσεων του κάθε επεισοδίου σε καθένα από τα δύο ξεχωριστά σύνολα δεδομένων είναι 4s. . Η διάρκεια των δύο παραπάνω καταγραφών είναι εξήντα δευτερόλεπτα. Τα EEG σήματα προ-κρίσης και κατά τη διάρκεια της κρίσης χωρίστηκαν σε μη επικαλυπτόμενα τμήματα των 1s} (256 σημεία δεδομένων) και υπολογίστηκαν τα μέτρα του GCI, CGCI και Cross-correlation και partial cross-correlation σε κάθε τμήμα του EEG και κάθε ζεύγος καναλιών. Επίσης, υπολογίστηκαν και τα μέτρα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου τα οποία αναφέρθηκαν και στο δεύτερο κεφάλαιο και για τα οποία πραγματοποιήθηκε ένας έλεγχος υπόθεσης Anova για τους μέσους όρους του κάθε μέτρου συνδεσιμότητας έτσι ώστε να εξετάσουμε εάν κάθε ένα από τους παραπάνω τέσσερεις αλγορίθμους υπολογισμού δικτύου αντιλαμβάνεται τις διαφορές μεταξύ των διαφορετικών καταστάσεων του εγκεφάλου, δηλαδή πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της επιληπτικής κρίσης.

4.1.1 Δεδομένα Chb08_02

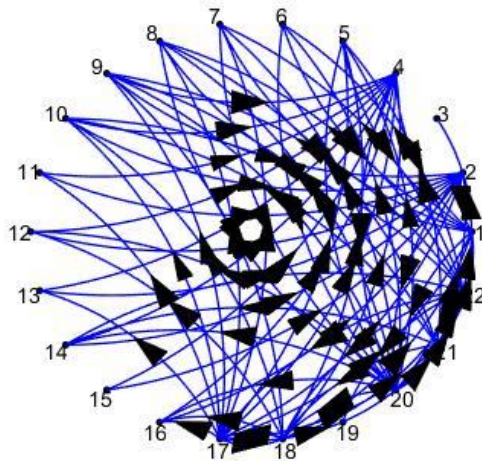
Σε αυτή την παράγραφο χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα Chb08_02 και στο διάγραμμα 4.1 παρουσιάζεται ένα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, στο οποίο μπορούμε να παρατηρήσουμε μία επιληπτική κρίση, η οποία ξεκινά στο 28^ο δευτερόλεπτο και τελειώνει στο 32^ο.



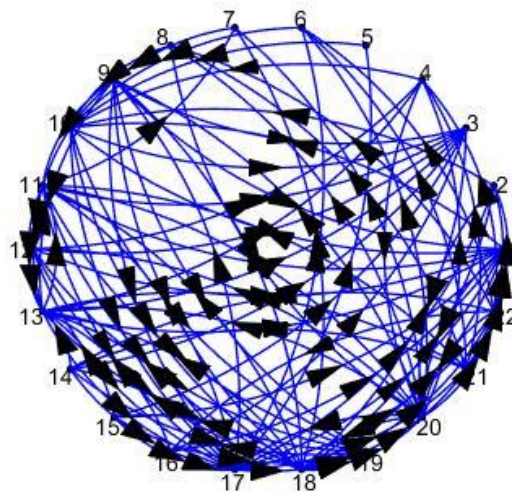
Διάγραμμα 4.1 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα EEG

Στα παρακάτω διαγράμματα 4.2 και 4.3 παρατηρούμε την απεικόνιση του δικτύου συνδεσιμότητας του εγκεφάλου πριν και κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης, τα οποία δημιουργήθηκαν από το βέλτιστο μέτρο συνδεσιμότητας το CGCI όπως θα δούμε και παρακάτω. Ο πίνακας γειτνίασης δημιουργήθηκε θεωρώντας ότι υπάρχει σύνδεση στις στατιστικά σημαντικές p -τιμές. Στα δίκτυα αυτά διαισθητικά μπορούμε

να διακρίνουμε διαφορές ως προς την κατανομή των συνδέσεων στο κάθε δίκτυο.



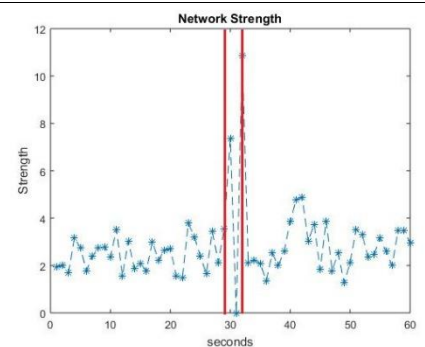
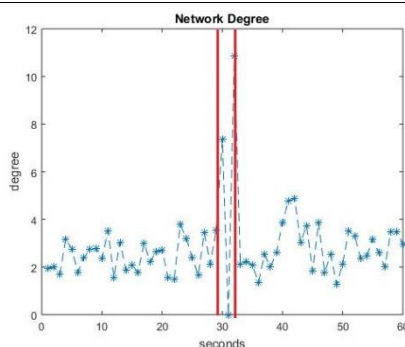
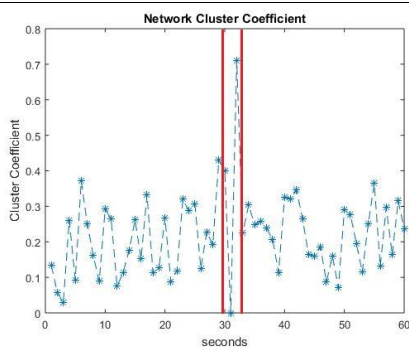
Διάγραμμα 4.2 Δίκτυο εγκεφάλου πριν την κρίση



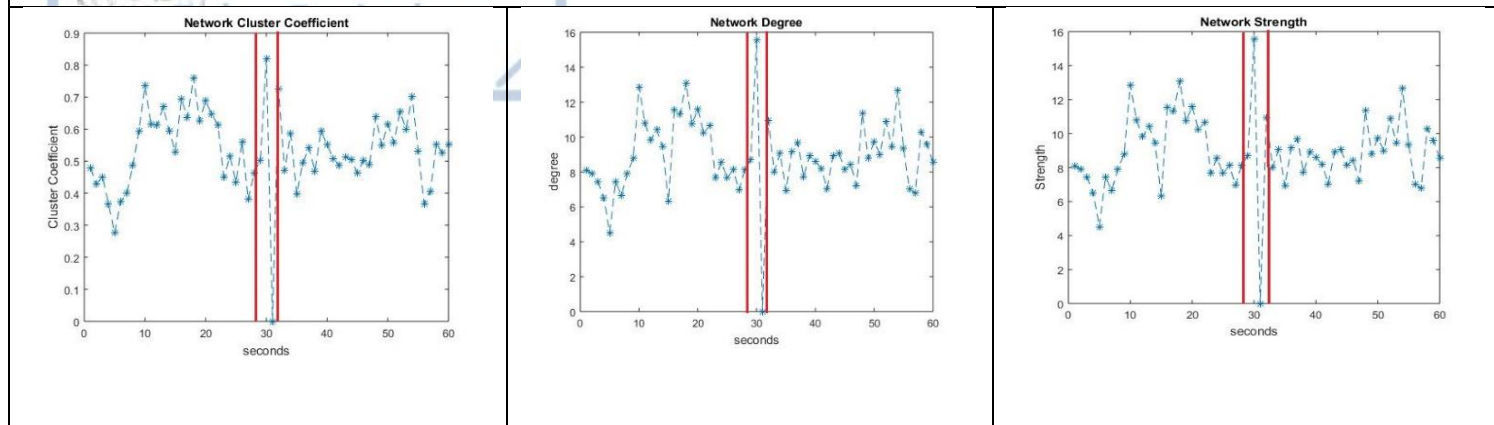
Διάγραμμα 4.2 Δίκτυο εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της κρίσης

Πέρα από τη διαισθητική προσέγγιση πραγματοποιήθηκαν πειράματα κάνοντας χρήση των τεσσάρων μεθόδων που βλέπουμε, λαμβάνοντας υπόψιν κάποια μέτρα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, όπως είναι ο συντελεστής συσταδοποίησης, ο βαθμός του δικτύου και η δύναμη του δικτύου. Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε κατά τη διάρκεια τη επιληπτικής κρίσης, όπου η αρχή και το τέλος της έχει επισημανθεί με κόκκινη, συμβαίνει ένα ακραίο γεγονός, το οποίο γίνεται αντιληπτό και από τις τέσσερις μεθόδους που χρησιμοποιήσαμε.

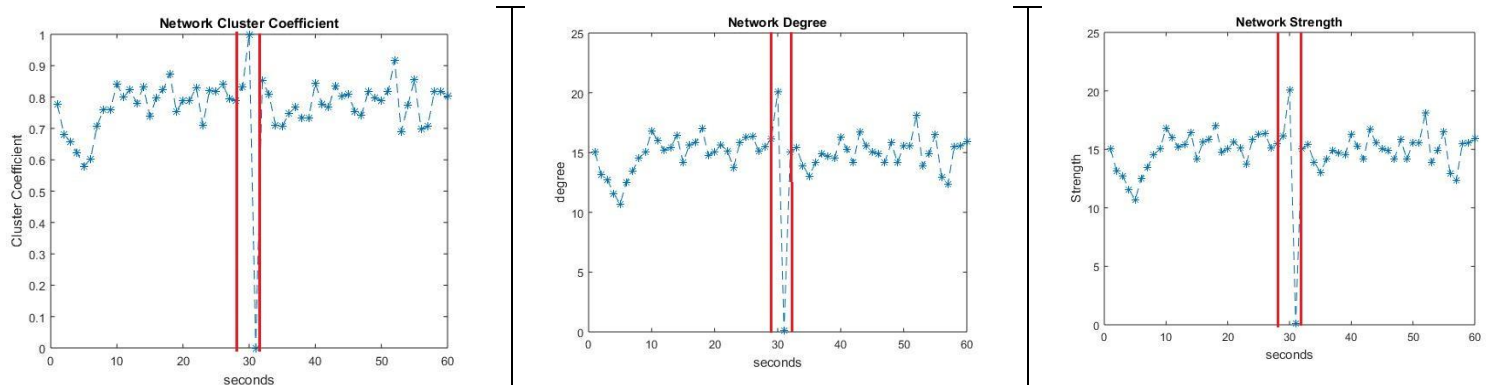
CGCI



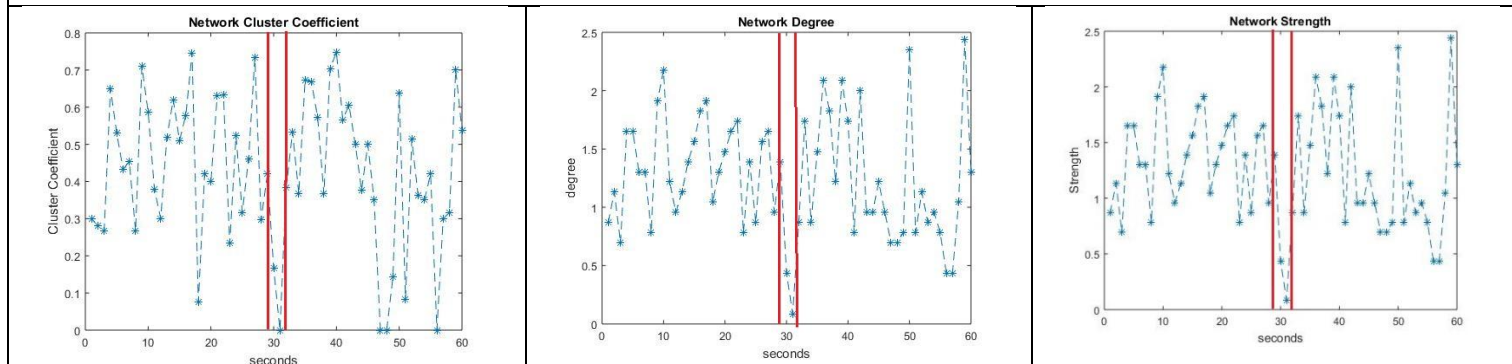
GCI



Cross-correlation



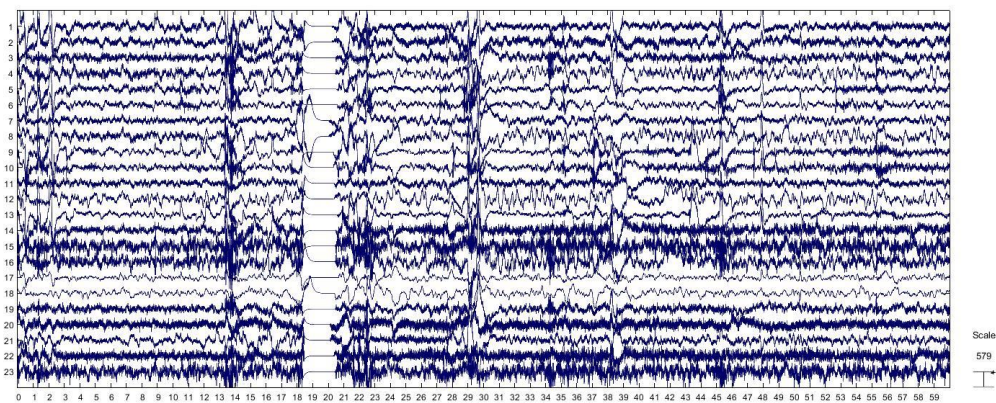
Partial Cross-correlation



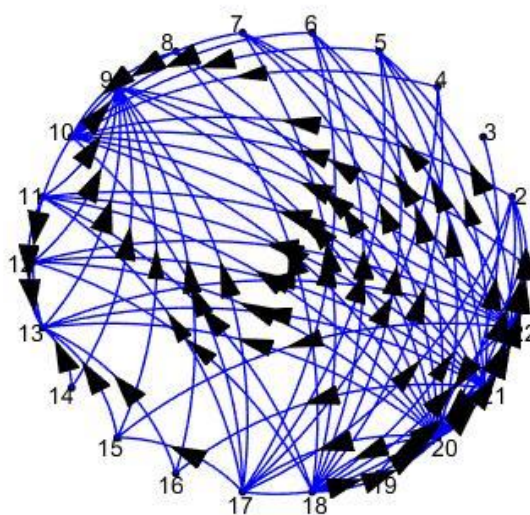
Τέλος, πραγματοποιήσαμε ένα στατιστικό έλεγχο σημαντικότητας και συγκεκριμένα έλεγχο Ανονα για να διαπιστωθεί αν όντως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά

			chb08_02			
Cluster Coefficient						
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0,917986	0,005596	0,257422942	0,154992735		
Network Strength						
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0,983457	0,000412	0,265107123	0,063170398		
Network Degree						
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0,983457	0,000412	0,265107123	0,063170398		

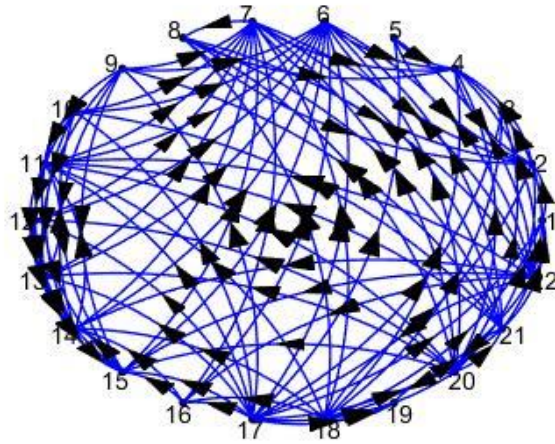
Σε αυτή την παράγραφο χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα Chb08_05 και στο διάγραμμα 4.1 παρουσιάζεται ένα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, στο οποίο μπορούμε να παρατηρήσουμε μία επιληπτική κρίση διάρκειας τεσσάρων δευτερολέπτων και η οποία ξεκινά στο 18^ο δευτερόλεπτο και σταματά στο 22^ο.



Διάγραμμα 4.4 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα EEG

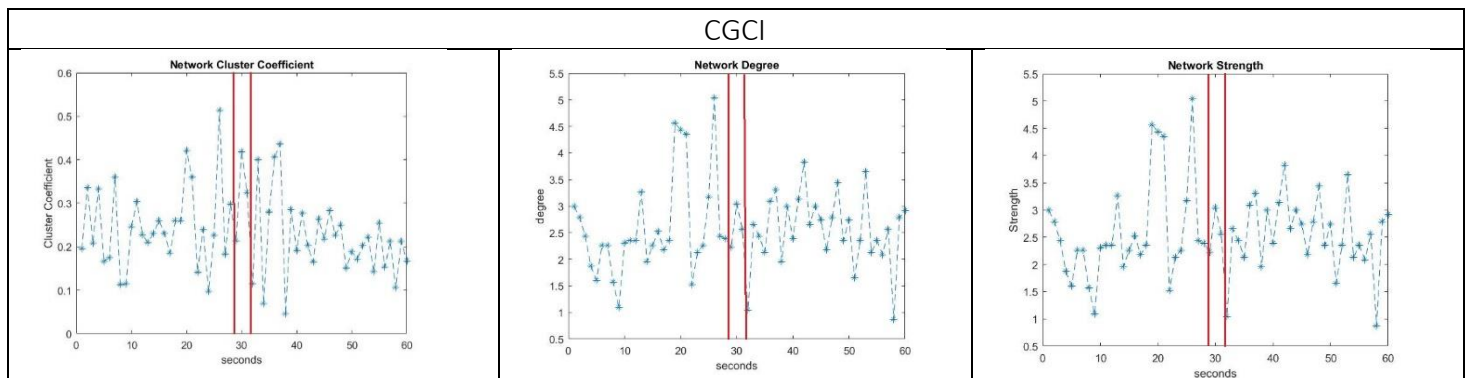


Διάγραμμα 4.5 Δίκτυο πριν την κρίση

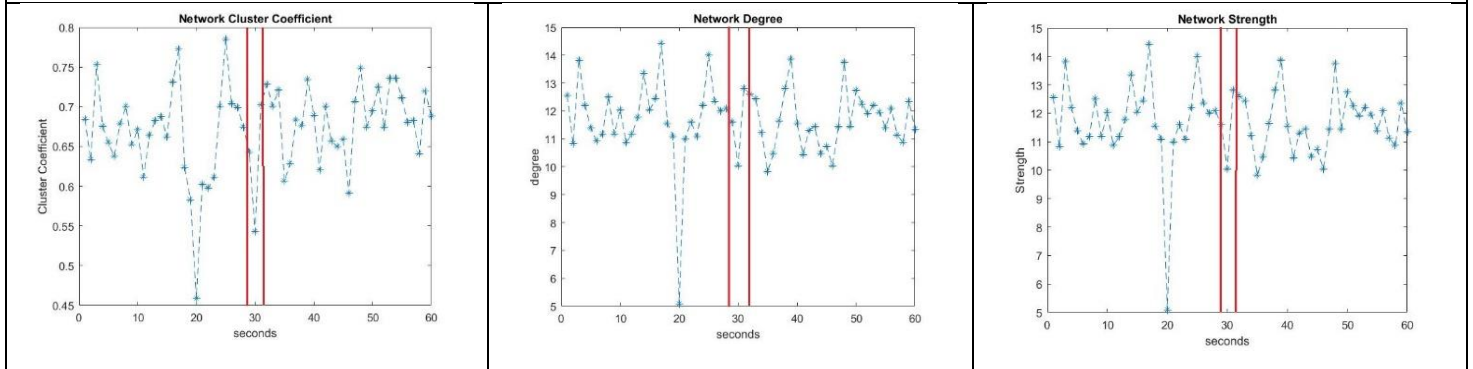


Διάγραμμα 4.6 Δίκτυο μετά την κρίση

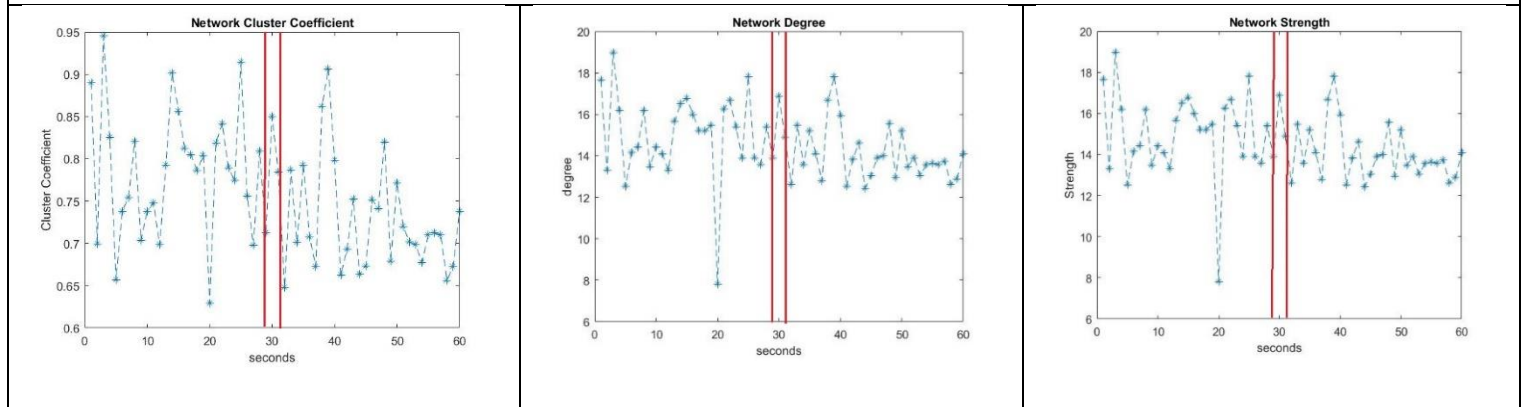
Επίσης και σε αυτή την περίπτωση πραγματοποιήθηκαν πειράματα κάνοντας χρήση των τεσσάρων μεθόδων που βλέπουμε, λαμβάνοντας υπόψιν κάποια μέτρα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε κατά τη διάρκεια τη επιληπτικής κρίσης, όπου η αρχή και το τέλος της έχει επισημανθεί με κόκκινη, συμβαίνει ένα ακραίο γεγονός, το οποίο γίνεται αντιληπτό και από τις τέσσερις μεθόδους που χρησιμοποιήσαμε.



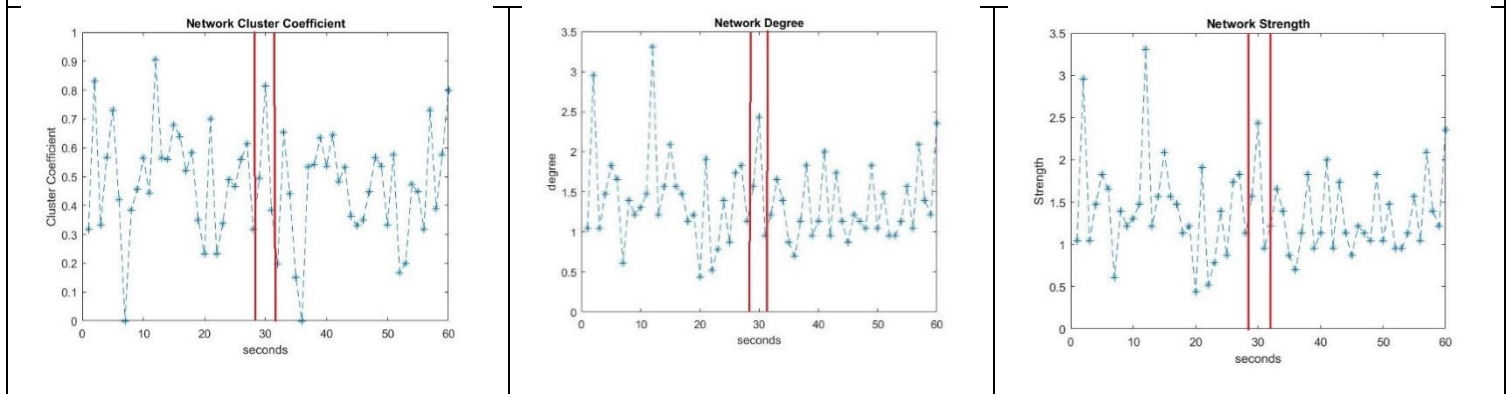
GCI



Cross-correlation



Partial Cross-correlation



Τέλος, πραγματοποιήσαμε ένα στατιστικό έλεγχο σημαντικότητας και συγκεκριμένα έλεγχο Ανομα για να διαπιστωθεί αν όντως υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών καταστάσεων του εγκεφάλου πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της επιληπτικής κρίσης. Έτσι λοιπόν, από τον παρακάτω πίνακα παρατηρούμε ότι για το CGCI αντιλαμβάνεται διαφορές και για τα τρία μέτρα συνδεσιμότητας, ενώ η μερική διασυσχέτιση για τα τελευταία δύο μέτρα. Ο GCI και η διασυσχέτιση δεν μπορούν να αντιληφθούν διαφορές για κανένα από τα μέτρα συνδεσιμότητας. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και στα πειράματα που διενεργήσαμε και στο προηγούμενο σύνολο δεδομένων chb08_02.

			chb08_05			
			Cluster Coefficient			
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0,917986	0,005596	0,257422942	0,154992735		
			Network Strength			
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0,983457	0,000412	0,265107123	0,063170398		
			Network Degree			
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0,983457	0,000412	0,265107123	0,050288187		

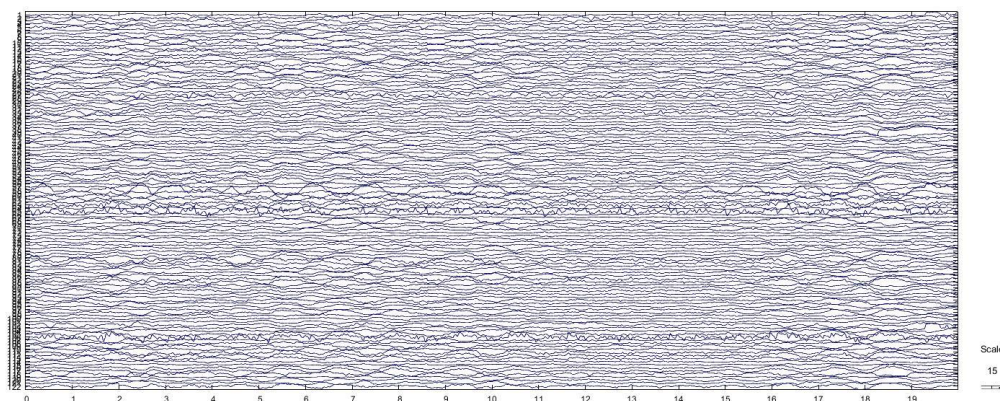
4.2 Δεδομένα Parkinson

Σε αυτή την παράγραφο παρουσιάζονται τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στα πειράματα, τα οποία ήταν τέσσερα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα σε κατάσταση ηρεμίας και μετά από άσκηση αντίστοιχα. Τα πειράματα αυτά πραγματοποιήθηκαν για δύο διαφορετικούς ασθενείς διάρκειας 40 δευτερολέπτων σε μη επικαλυπτόμενα παράθυρα 122 καναλιών, υπολογίστηκαν τα μέτρα του GCI, CGCI και Cross-correlation και partial cross-correlation σε κάθε τμήμα του EEG και κάθε ζεύγος καναλιών. Έτσι προέκυψαν πίνακες συσχετίσεων και πίνακες με p-values που όριζαν τις στατιστικά

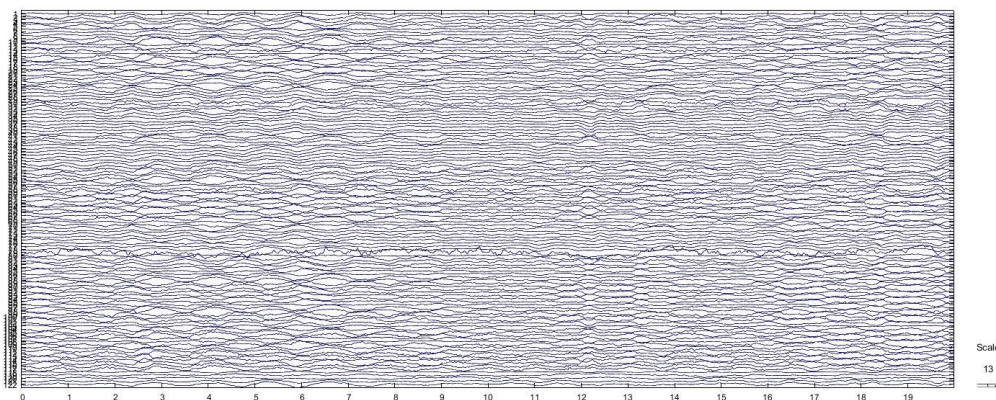
σημαντικές σχέσεις (συνδέσεις) μεταξύ των καναλιών (κόμβων). Ο πίνακας των p -values χρησιμοποιήθηκε για να υπολογιστεί το δίκτυο κρατώντας p -values που έδιναν στατιστικά σημαντικές τιμές. Υπολογίστηκαν πίνακες γειτνίασης κρατώντας ως συνδέσεις τα p -values που είναι κάτω από 0,005 ($p < 0,005$). Όπου ήταν μικρότερες τιμές από 0,005 ο πίνακας συνδέσεων είχαν 1 και οπουδήποτε αλλού 0. Στην συνέχεια υπολογίστηκαν τα μέτρα συνδεσιμότητας του εγκεφάλου που αναφέραμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο. Τέλος, πραγματοποιήθηκε ένας έλεγχος υπόθεσης (t -test) που αφορά το μέσο όρο των παραπάνω μέτρων για να διαπιστωθεί, εάν ο κάθε αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του δικτύου αντιλαμβάνεται διαφορές από τη μία κατάσταση στην άλλη, στην προκειμένη περίπτωση από την κατάσταση ηρεμίας του ασθενή στην κατάσταση που επικρατεί μετά από άσκηση.

4.2.1 Δεδομένα Parkinson Ασθενής 1^{ος}

Σε αυτή την παράγραφο πήραμε ένα σύνολο δεδομένων από έναν ασθενή ο οποίος πάσχει από τη νόσο του Πάρκινσον και στα διαγράμματα 4.7 και 4.8 μπορούμε να παρατηρήσουμε το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα που προέκυψε πριν την άσκηση και μετά την άσκηση στην οποία υποβλήθηκε ο ασθενής. Διαισθητικά δεν μπορούμε να παρατηρήσουμε κάποια διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων, σε αντίθεση με την επιληπτική κρίση που είδαμε προηγουμένως.

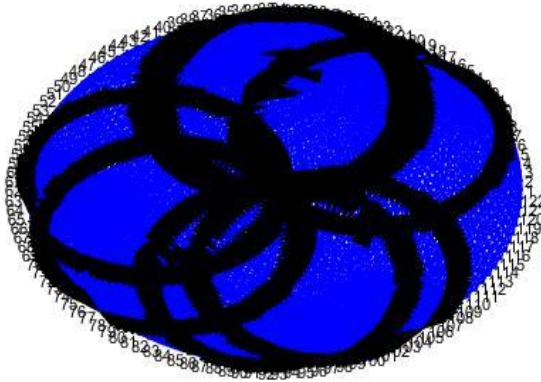


Διάγραμμα 4.7 EEG πριν την άσκηση

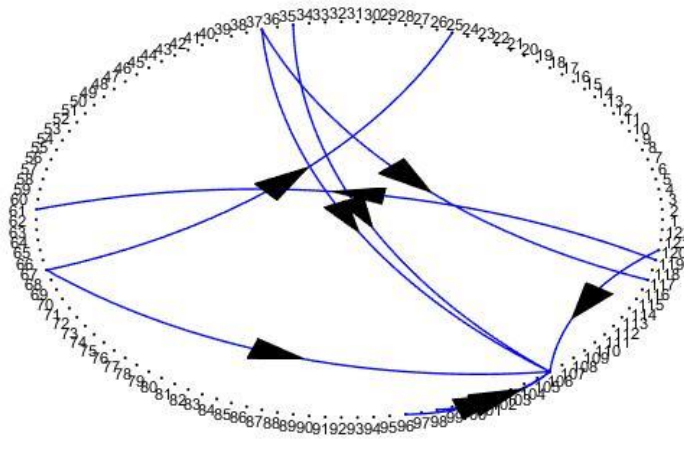


Διάγραμμα 4.8 EEG μετά την άσκηση

Στα διαγράμματα 4.9 και 4.10 μπορούμε να παρατηρήσουμε τη μεταβολή του δικτύου του εγκεφάλου στους ασθενείς πριν και μετά την άσκηση στην οποία υποβλήθηκαν, και στα οποία διαφαίνονται σημαντικές διαφορές. Τα παρακάτω δίκτυα υπολογίστηκαν με τη βοήθεια του CGCI, το οποίο όπως θα δούμε παρακάτω προκύπτει ως βέλτιστο μέτρο συνδεσιμότητας.



Διάγραμμα 4.9 Δίκτυο πριν την άσκηση



Διάγραμμα 4.10 Δίκτυο μετά την άσκηση

Όμως, για την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων απαιτείται η στατιστική αξιολόγηση των μεθόδων που χρησιμοποιήσαμε για την κατασκευή των δικτύων συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Έτσι λοιπόν, πραγματοποιήσαμε ένα στατιστικό έλεγχο

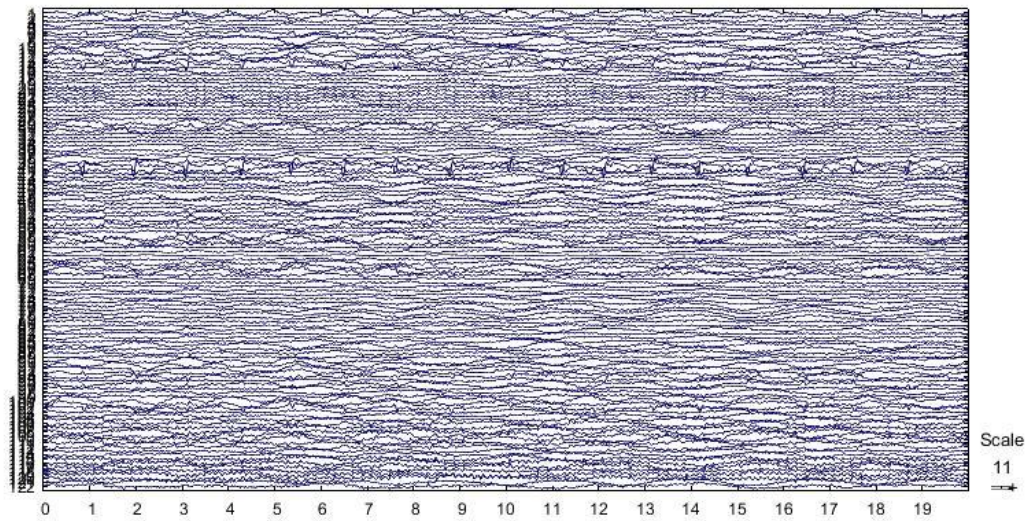
σημαντικότητας και συγκεκριμένα (t-test) για να συγκρίνουμε τους μέσους όρους των μέτρων συνδεσιμότητας που χρησιμοποιεί η κάθε μέθοδος, για να εξετάσουμε αν ο αλγόριθμος αντιλαμβάνεται διαφορές μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων, δηλαδή πριν και μετά την άσκηση του ασθενούς.

Παρατηρούμε από τον παρακάτω πίνακα ότι μόνο το CGCI αντιλαμβάνεται διαφορές μεταξύ των δύο καταστάσεων και αυτό για τα μέτρα βαθμό και δύναμη του δικτύου. Οι υπόλοιποι τρεις αλγόριθμοι δεν αντιλαμβάνονται καμία διαφορά για κανένα από τα τρία μέτρα, αφού δεν εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές.

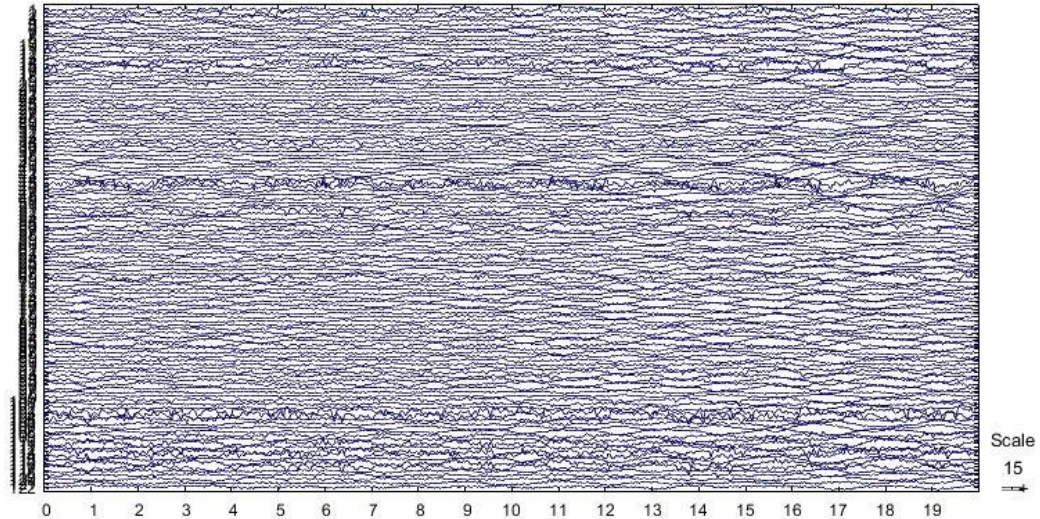
Parkinson Dataset 1						
Cluster Coefficient						
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0.2492	0.1017	0.1716	0.5175		
Network Strength						
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0.9763	0.03	0.3531	0.2389		
Network Degree						
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation		
p-value	0.9763	0.03	0.3531	0.2389		

4.2.2 Δεδομένα Parkinson Ασθενής 2^{ος}

Σε αυτή την παράγραφο πήραμε ένα σύνολο δεδομένων από ένα ασθενή ο οποίος πάσχει από τη νόσο του Πάρκινσον και στα διαγράμματα 4.11 και 4.12 μπορούμε να παρατηρήσουμε το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα που προέκυψε πριν την άσκηση και μετά την άσκηση στην οποία υποβλήθηκε ο ασθενής. Διαισθητικά δεν μπορούμε να παρατηρήσουμε κάποια διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων και σε αυτή την περίπτωση, σε αντίθεση με την επιληπτική κρίση που είδαμε προηγουμένως.

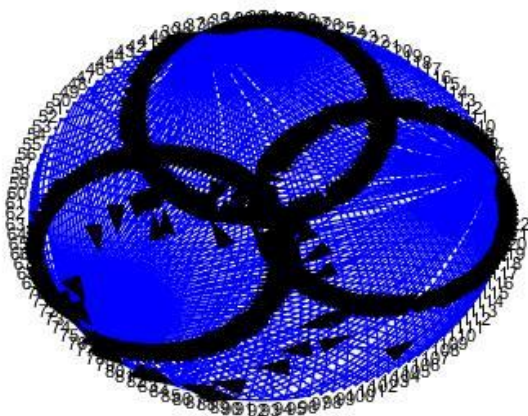


Διάγραμμα 4.11 EEG πριν την άσκηση

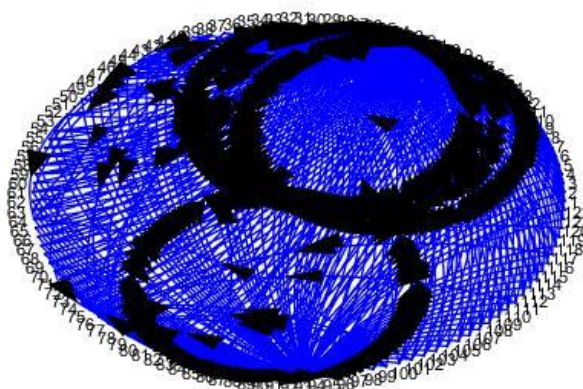


Διάγραμμα 4.12 EEG μετά την άσκηση

Στα διαγράμματα 4.13 και 4.14 μπορούμε να παρατηρήσουμε τη μεταβολή του δικτύου του εγκεφάλου στους ασθενείς πριν και μετά την άσκηση στην οποία υποβλήθηκαν, και στα οποία διαφαίνονται σημαντικές διαφορές.



Διάγραμμα 4.13 Δίκτυο πριν την άσκηση



Διάγραμμα 4.14 Δίκτυο μετά την άσκηση

Έτσι λοιπόν, και σε αυτή την περίπτωση, πραγματοποιήσαμε ένα στατιστικό έλεγχο σημαντικότητας και συγκεκριμένα (t-test) για να συγκρίνουμε τους μέσους όρους των μέτρων συνδεσιμότητας που χρησιμοποιεί η κάθε μέθοδος, για να εξετάσουμε αν ο αλγόριθμος αντιλαμβάνεται διαφορές μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων, δηλαδή πριν και μετά την άσκηση του ασθενούς.

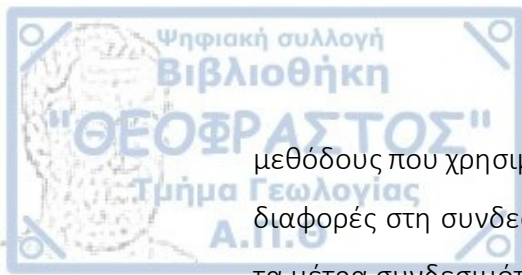
Παρατηρούμε από τον παρακάτω πίνακα ότι μόνο το CGCI αντιλαμβάνεται διαφορές μεταξύ των δύο καταστάσεων και αυτό για τα μέτρα βαθμό και δύναμη του δικτύου. Οι υπόλοιποι τρεις αλγόριθμοι δεν αντιλαμβάνονται καμία διαφορά για κανένα από τα τρία μέτρα, αφού δεν εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και στα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν και στο προηγούμενο σύνολο δεδομένων.

Parkinson Dataset 2					
Cluster Coefficient					
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation	
p-value	4,43E+05	0.1895	0.1754	0.5197	
Network Strength					
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation	
p-value	3,00E+06	0.0013	0.2634	0.3907	
Network Degree					
	GCI	CGCI	Cross-Correlation	Partial Cross-correlation	
p-value	3,00E+06	0.0013	0.2634	0.3907	

5.1 Συμπεράσματα

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφέρουμε κάποια συμπεράσματα τα οποία προκύπτουν από τα πειράματα που διενεργήθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο για κάθε ένα από τα πολυμεταβλητά σύνολα δεδομένων, εκ των οποίων τα δύο προήλθαν από επιληπτικούς ασθενείς, ενώ τα άλλα δύο από ασθενείς που πάσχουν από την νόσο του Πάρκινσον. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση των μέτρων συνδεσιμότητας που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο δύο.

- Στο πρώτο σύνολο δεδομένων chb08_02 που αφορά ασθενείς με επιληψία παρατηρήθηκε ότι η μέθοδος CGCI είναι ικανή να αντιληφθεί τις διαφορές μεταξύ των διαφορετικών καταστάσεων του εγκεφαλογραφήματος πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της επιληπτικής κρίσης, άρα και τις διαφορές στη δομή του δικτύου συνδεσιμότητας του εγκεφάλου με τη συμβολή και των τριών μέτρων συνδεσιμότητας που χρησιμοποιήθηκαν, συντελεστής συσταδοποίησης, βαθμός δικτύου και δύναμη δικτύου αντίστοιχα. Οι υπόλοιπες τρεις μέθοδοι όπως ο δείκτης αιτιότητας κατά Granger (GCI), η διασυσχέτιση (Cross-correlation) και η μερική διασυσχέτιση (Partial Cross-correlation) δεν μπορούν να αντιληφθούν καμία στατιστικώς σημαντική μεταβολή του δικτύου για κανένα από τα τρία μέτρα συνδεσιμότητας.
- Στο δεύτερο σύνολο δεδομένων chb08_05 που χρησιμοποιήσαμε το οποίο και αυτό αφορά ασθενείς με επιληψία, μπορούμε να εξάγουμε ακριβώς τα ίδια συμπεράσματα με τα παραπάνω. Δηλαδή, σε αντίθεση με τις τρεις υπόλοιπες μεθόδους, μόνο ο CGCI είναι ικανός να αντιληφθεί στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη δομή των δικτύων του εγκεφάλου, που αντιπροσωπεύουν τις διαφορετικές καταστάσεις που βρίσκεται ο ανθρώπινος εγκέφαλος.
- Στο τρίτο και τέταρτο σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν τα οποία αφορούν τον πρώτο και τον δεύτερο ασθενή που πάσχει από τη νόσο του Πάρκινσον, μπορούμε να εξάγουμε το συμπέρασμα ότι από τις τέσσερις



μεθόδους που χρησιμοποιήσαμε μόνο η μέθοδος CGCI μπόρεσε να αντιληφθεί διαφορές στη συνδεσιμότητα των δικτύων του εγκεφάλου και αυτό μόνο για τα μέτρα συνδεσιμότητας βαθμός του δικτύου και δύναμη του δικτύου.

Τέλος, όλα τα παραπάνω συμπεράσματα που εξήγαμε σχετικά με το αν ο κάθε αλγόριθμος αντιλαμβάνεται διαφορές στην αιτιώδη δομή του δικτύου για διαφορετική κατάσταση του εγκεφάλου όσον αφορά τα δεδομένα από ασθενείς με τη νόσο του Πάρκινσον είναι πιθανό για τα αποτελέσματα αυτά να μην ευθύνεται η έλλειψη ή μη ευαισθησίας του κάθε αλγορίθμου, αλλά μπορεί στην πραγματικότητα η άσκηση των ασθενών να μην επηρεάζει θετικά ή αρνητικά την εξέλιξη της νόσου.

1. A. Papana, D. Kugiumtzis, P.G. Larsson, "Detection of Direct Causal Effects and Application in the Analysis of Electroencephalograms from Patients with Epilepsy", International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol. 22, No. 9, 1250222, 2012
2. A. Papana, D. Kugiumtzis, P.G. Larsson, "Reducing the Bias of Causality Measures", Physical Review E, Vol 83, 036207, 2011
3. D. Kugiumtzis, I. Vlachos, A. Papana and P.G. Larsson, "Assessment of Measures of Scalar Time Series Analysis in Discriminating Preictal States", International Journal of Bioelectromagnetism, Vol 9, No 3, pp 134-145, 2007
4. E. Siggiridou, Ch. Koutlis, A. Tsimpliris, D. Kugiumtzis, "Evaluation of Granger Causality Measures for Constructing Networks from Multivariate Time Series", Entropy, Vol 21 (11): 1080, 2019
5. D. Kugiumtzis, Ch. Koutlis, A. Tsimpliris, V. K. Kimiskidis, "Dynamics of Epileptiform Discharges Induced by Transcranial Magnetic Stimulation in Genetic Generalized Epilepsy", International Journal of Neural Systems, Vol 27(7), 1750037, 2017.
6. C. Koutlis, D. Kugiumtzis, "Discrimination of Coupling Structures using Causality Networks from Multivariate Time Series", Chaos, 26, 093120, 2016.
7. E. Siggiridou, D. Kugiumtzis and V. K. Kimiskidis, "Correlation Networks for Identifying Changes in Brain Connectivity during Epileptiform Discharges and Transcranial Magnetic Stimulation", Sensors, Vol 14, 12585-12597, doi:10.3390/s140712585, 2014
8. D. Chorozoglou, D. Kugiumtzis, "Testing the randomness of correlation networks from multivariate time series", Journal of Complex Networks, cny020, 2018
9. Konstantinidis EI, Billis AS, Mouzakidis CA, Zilidou VI, Antoniou PE, Bamidis PD. Design, Implementation, and Wide Pilot Deployment of FitForAll: An Easy to use Exergaming Platform Improving Physical Fitness and Life Quality of Senior Citizens.
10. Joshua M. Shulman, Philip L. De Jager, and Mel B. Feany. Parkinson's Disease: Genetics and Pathogenesis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease . Τόμ. 193-222.
11. Αντώνιος, Κερασνούδης. Νόσος του Πάρκινσον: Συμπτώματα και αντιμετώπιση. <http://www.iatronet.gr/ygeia/nevrologia/article/26451/nosos-toy-parkinson-symptwmata-kai-antimetwpisi.html>. [Ηλεκτρονικό]
12. E A C Pereira, T Z Aziz. Parkinson's disease and primate research: past, present, and future.
13. Shoeb, Ali. (2010). Application of machine learning to epileptic seizure onset detection and treatment.
14. Diebold, Francis X. (2001). Elements of Forecasting (2nd ed.). Cincinnati: South Western. p. 254. ISBN 978-0-324-02393-0.
15. Granger, Clive W. J (2004). "Time Series Analysis, Cointegration, and Applications" (PDF). American Economic Review. 94 (3):

16. Eichler, Michael (2012). "Causal Inference in Time Series Analysis" (PDF). In Berzuini, Carlo (ed.). *Causality : statistical perspectives and applications* (3rd ed.). Hoboken, N.J.: Wiley. pp. 327–352. ISBN 978-0470665565.
17. Seth, Anil (2007). "Granger causality". *Scholarpedia*. 2 (7): 1667. Bibcode:2007SchpJ...2.1667S. doi:10.4249/scholarpedia.1667.
18. A. Pankratz, *Forecasting with Dynamic Regression Models*. New York: Wiley, 1991.
19. P. T. Brandt and J. T. Williams, *Multiple Time Series Models*. Sage Publications, 2007, ch. 2, pp. 32–34
20. Granger, C. W. J. (1969). "Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods". *Econometrica*.
21. Mikail Rubinov, Olaf Sporns, Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations, *NeuroImage*, Volume 52, Issue 3, 2010, Pages 1059-1069, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381190901074X>)
22. Sumanta Basu. Modeling and estimation of high-dimensional vector autoregressions. PhD thesis, The University of Michigan, 2014.
23. Yuejia He, Yiyuan She, and Dapeng Wu. Stationary-sparse causality network learning. *Journal of Machine Learning Research*, 14(1):3073{3104, 2013.
24. Ali Shojaie and George Michailidis. Discovering graphical granger causality using the truncating lasso penalty. *Bioinformatics*, 26(18):i517{i523, 2010.
25. Jitkomut Songsiri. Sparse autoregressive model estimation for learning granger causality in time series. In *Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP), 2013 IEEE International Conference on*, pages 3198{3202. IEEE, 2013.
26. Jitkomut Songsiri. Learning multiple granger graphical models via group fused lasso. In *Control Conference (ASCC), 2015 10th Asian*, pages 1{6. IEEE, 2015.
27. WHO. Taeniasis/cysticercosis fact sheet [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 ([http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs376/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs376/en/), accessed 15 April 2019
28. Jitkomut Songsiri. Graphical Models of Time Series: Parameter Estimation and Topology Selection. PhD thesis, University of California Los Angeles, 2010.
29. Francis, Bill B.; Mougoue, Mbodja; Panchenko, Valentyn (2010). "Is there a Symmetric Nonlinear Causal Relationship between Large and Small Firms?" (PDF). *Journal of Empirical Finance*. 17 (1): 23–28. doi:10.1016/j.jempfin.2009.08.003