

Τίτλος: «Επεξεργασία Δεδομένων Σακκαδικών Οφθαλμικών Κινήσεων»

Η παρούσα διατριβή αφορά την μελέτη ακολουθιών σακκαδικών κινήσεων των οφθαλμών, κατά τη διάρκεια ενεργούς οπτικής προσήλωσης, με βάση χαρακτηριστικά της κάθε σακκαδικής, με έμφαση στην μελέτη των χρονικών διαστημάτων που μεσολαβούν ανάμεσα σε δύο διαδοχικές σακκαδικές, συγκεκριμένα το χρονικό διάστημα από την έναρξη της σακκαδικής έως την έναρξη της επόμενης σακκαδικής (Inter-saccade interval – ISI). Οι σακκαδικές κινήσεις αποτελούν ένα πολύτιμο εργαλείο για τη νευροβιολογία. Πλήθος ερευνών έχουν ασχοληθεί με τη σύνδεση των χαρακτηριστικών των σακκαδικών με ψυχοπαθολογικούς παράγοντες [Curtis et al., 2001; Smyrnis et al., 2004; Gooding & Basso, 2008; Goto et al., 2010; Saleh et al., 2015; Xie et al., 2017].

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί η ύπαρξη διακριτών «καταστάσεων» των ISIs, π.χ. δύο καταστάσεων «σύντομων ISIs» και «μακρών ISIs», όπως έχει ήδη τεκμηριωθεί χρησιμοποιώντας ημι-Μαρκοβιανά μοντέλα (Semi-Markov Models) [Korda et al., 2016], με την βοήθεια Κρυφών Μαρκοβιανών Μοντέλων (Hidden Markov Model - HMM) [Rabiner, 1989; Johnson & Willsky, 2013]. Στη συγκεκριμένη διατριβή θα χρησιμοποιηθούν δεδομένα οφθαλμικών κινήσεων, που προέρχονται από τη βάση δεδομένων του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, η οποία περιέχει σήματα διαφόρων οφθαλμικών διαδικασιών σε 940 άτομα (υγιείς μάρτυρες) της Ελληνικής Πολεμικής Αεροπορίας, ηλικίας 18-25 ετών, ύστερα από γραπτή συναίνεσή τους. Ζητήθηκε από τους υγιείς μάρτυρες να μείνουν προσηλωμένοι σε ένα σταθερό σημείο για 50 δευτερόλεπτα σε τρία διαφορετικά πειράματα/δοκιμασίες: (Π1) προσήλωση σε έναν οπτικό στόχο, (Π2) προσήλωση σε ένα οπτικό στόχο ενώ εμφανίζονταν περιφερειακά στόχοι «διάσπασης» σε τυχαία χρονικά διαστήματα και (Π3) προσήλωση χωρίς στόχο (σε λευκή οθόνη). Οι οφθαλμικές κινήσεις καταγράφηκαν με υπέρυθρη κάμερα. Πριν από αυτές τις δοκιμασίες κάθε συμμετέχοντας υποβλήθηκε σε ψυχομετρικό τεστ [Smyrnis et al., 2004]. Σε επόμενη φάση θα διερευνηθούν τα μοντέλα HMM που αντιπροσωπεύουν βέλτιστα τις υποκείμενες διαδικασίες δημιουργίας σακκαδικών σε ομάδα ασθενών που έπασχαν από σχιζοφρένεια και ασθενών που έπασχαν από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Obsessive-Compulsive Disease – OCD). Η χρήση των HMM επιδιώκεται για την διαλεύκανση των υποκείμενων μηχανισμών διαφοροποίησης των καταστάσεων των ISIs, αλλά και άλλων παραμέτρων των σακκαδικών. Τα χαρακτηριστικά των παραπάνω καταστάσεων που θα υπολογιστούν αναμένεται να παράξουν πληροφορίες για την διαλεύκανση του μηχανισμού δημιουργίας των σακκαδικών σε κάθε πείραμα και τις διαδικασίες διατήρησης και διάσπασης προσοχής και προσήλωσης. Επιπλέον, θα γίνει αντίστοιχη μελέτη και για τις δύο ομάδες ασθενών (σχιζοφρενών και OCD). Επίσης, στηριζόμενοι σε «μακροσκοπικές» παραμέτρους των κατανομών των χαρακτηριστικών των σακκαδικών θα γίνει προσπάθεια αυτόματης αναγνώρισης της κατηγορίας του εξεταζόμενου (υγιής-ασθενής).

Μεθοδολογία έρευνας:

Η μεθοδολογία θα περιλαμβάνει κυρίως χρήση των εργαλείων των HMM, για τη μελέτη χαρακτηριστικών κάθε σακκαδικής όπως η διάρκειά της, η γωνιακή της απόκλιση, η μέγιστη ταχύτητα, η μέση ταχύτητα και το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο σακκαδικών (ISI). Η ανάλυση με HMM μπορεί να γίνει είτε με διακριτά σήματα είτε με συνεχή. Η ανάλυση με συνεχή σήματα υποθέτει ότι οι δύο ή περισσότερες καταστάσεις έχουν μια ικανοποιητικά διακριτή συνεχή

στατιστική κατανομή. Η πρότερη διερεύνηση για Μαρκοβιανά Μοντέλα [Korda et al., 2016] έδειξε ότι δεν υφίσταται μια τέτοια διαφοροποίηση και υπήρξε χαρακτηριστική δυσκολία στο να βρεθεί με ευσταθή τρόπο το κατώφλι μεταξύ των δύο καταστάσεων, που έγινε η υπόθεση ότι υπάρχουν σε κάθε πείραμα. Για αυτό προκρίνεται να γίνει η ανάλυση HMM με διακριτά σήματα, το οποίο σημαίνει ότι τα χαρακτηριστικά (π.χ. το ISI) που έχουν μια συνεχή τιμή θα πρέπει να κβαντιστούν με κάποια μέθοδο κβαντισμού. Η μελέτη θα ξεκινήσει τους υγιείς μάρτυρες, τα οποία θα χωριστούν τα σε δύο ομάδες, στην ομάδα υγιών μαρτύρων «ΕΚ», των οποίων τα δεδομένα θα χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση των HMM και στην ομάδα υγιών μαρτύρων «ΕΛ», των οποίων τα δεδομένα θα χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο των HMM. Για κάθε πείραμα θα εξάγουμε ένα μοντέλο ολικά βέλτιστο, με την έννοια της καλύτερης ταξινόμησης [Rabiner, 1989]. Το επόμενο βήμα θα είναι να υπολογίσουμε τα χαρακτηριστικά κάθε κατάστασης για κάθε πείραμα, υπολογίζοντας τις στατιστικές παραμέτρους της κατανομής των χαρακτηριστικών. Σε επόμενη φάση θα διερευνηθούν τα μοντέλα HMM που αντιπροσωπεύουν βέλτιστα τις υποκείμενες διαδικασίες δημιουργίας σακκαδικών σε ομάδα ασθενών που έπασχαν από σχιζοφρένεια και ασθενών που έπασχαν από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

Συνεισφορά και πρωτοτυπία:

Μια σειρά περιοχών στο φλοιό του εγκεφάλου εμπλέκονται στην διαδικασία διατήρησης της ενεργής προσήλωσης, ιδιαίτερα στον προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex - DLPFC). Εκτιμάται ότι ο προμετωπιαίος φλοιός λειτουργεί ως «εποπτική» περιοχή, παρεμποδίζοντας ενεργά τις ανεπιθύμητες παρεμβολές, όταν απαιτείται διατήρηση της προσήλωσης [Gooding, 1999]. Η δοκιμασία της ενεργής προσήλωσης, που χρησιμοποιήθηκε και στην παραγωγή των δεδομένων που η παρούσα διατριβή θα επεξεργαστεί, έχει χρησιμοποιηθεί για την μελέτη της συνεχούς οπτικής προσοχής τόσο σε υγιείς πληθυσμούς [Korda et al., 2016], όσο και σε πληθυσμούς ασθενών, π.χ. ασθενείς πάσχοντες από σχιζοφρένεια [Mialet & Pichot, 1981; Amador et al., 1991; Paus, 1991; Amador et al., 1995; Curtis et al., 2001; Smyrnis et al., 2009]. Όλες οι προηγούμενες μελέτες ενεργής οπτικής προσήλωσης σε υγιή άτομα και ασθενείς χρησιμοποίησαν την μέση συχνότητα σακκαδικών ως το μοναδικό μέτρο της απόδοσης στη δοκιμασία. Ένα ανοιχτό ερώτημα λοιπόν είναι αν οι παρεμβαλλόμενες σακκαδικές συμβαίνουν σε τυχαία διαστήματα κατά τη διάρκεια που το υποκείμενο προσπαθεί να διατηρήσει την ενεργή προσήλωση, ή αν υπάρχει ένα μη τυχαίο μοτίβο στην εμφάνισή τους, που υποδηλώνει μια διαδικασία διακοπής της συνεχούς οπτικής προσήλωσης και της οπτικής προσοχής. Κατά τη διάρκεια αυτής της ενεργής προσήλωσης, στη νοητική αναπαράσταση του οπτικού ερεθίσματος, μια σειρά από μετωπιαίες περιοχές ενεργοποιούνται, συμπεριλαμβανομένου του μετωπιαίου οφθαλμικού τομέα, του DLPFC και του συμπληρωματικού οφθαλμικού τομέα [Petit et al., 1995]. Οι ίδιες περιοχές γνωρίζουμε ότι συμμετέχουν στην συνεχόμενη προσοχή και την διαδικασία χωρικής μνήμης [Goldman-Rakic, 1988].

Βασικές υποθέσεις, στάδια και στόχοι:

Συνεπώς οι στόχοι και οι τα στάδια της παρούσας διατριβής θα είναι:

(1) Η μελέτη σημάτων από οφθαλμικές κινήσεις σε τρία πειράματα ενεργού προσήλωσης με χρήση εργαλείων HMM, ώστε να διερευνησουμε την ύπαρξη διακριτών καταστάσεων και,

μέσω της μελέτης των χαρακτηριστικών αυτών των καταστάσεων, να προκύψουν ενδείξεις για τη διαλεύκανση του μηχανισμού εμφάνισης σακκαδικών. Η χρήση των HMM επιδιώκεται ώστε να εκμεταλλευτούμε τις ιδιότητες των μοντέλων αυτών, που «αποκαλύπτουν» μη παρατηρήσιμες («κρυφές») καταστάσεις ενός δυναμικού φαινομένου, για την διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών διαφοροποίησης των (μη παρατηρήσιμων) καταστάσεων των σακκαδικών.

(2) Η μελέτη θα ξεκινήσει με υγιή άτομα, θα γίνει η αρχική υπόθεση ότι οι καταστάσεις των ISI για κάθε πείραμα είναι 2 και θα υπολογιστούν τα μοντέλα. Στη συνέχεια, αυξάνοντας σταδιακά τον αριθμό των καταστάσεων, θα επιλεγεί εκείνη η τριάδα μοντέλων HMM (ένα μοντέλο για κάθε πειραματική συνθήκη), η οποία θα έχει επιτύχει το μέγιστο ποσοστό ορθής ταξινόμησης. Από τα χαρακτηριστικά του μοντέλου (αριθμός καταστάσεων και σχετικές παραμέτρους) αναμένεται να εξαχθούν πληροφορίες για τον μηχανισμό διατήρησης και διάσπασης της ενεργής προσήλωσης. Η ίδια διαδικασία θα γίνει, όπως προαναφέρθηκε, σε δεύτερη φάση για σήματα ομάδων ασθενών.

(3) Επιπλέον, στηριζόμενοι σε «μακροσκοπικές» παραμέτρους των κατανομών των χαρακτηριστικών των σακκαδικών, θα γίνει προσπάθεια αυτόματης αναγνώρισης της κατηγορίας του εξεταζόμενου (υγιής-ασθενής με σχιζοφρένεια-ασθενής με OCD).

Λέξεις-Κλειδιά: Hidden Markov Model, Κρυφά Μαρκοβιανά Μοντέλα, ενεργός προσήλωση, σακκαδικές κινήσεις

Βιβλιογραφικές αναφορές:

- Amador X. F., H. A. Sackeim, S. Mukherjee και R. N. Halperin, "Specificity of smooth pursuit eye movement and visual fixation abnormalities in schizophrenia. Comparison to mania and normal controls", *Schizophrenia Research*, vol. 5, pp. 135-144, 1991.
- Amador X.F., Malaspina D., H. A. Sackeim, E. A. Coleman, C. A. Kaufmann, A. Hasan, J. M. Gorman, "Visual fixation and smooth pursuit eye movement abnormalities in patients with schizophrenia and their relatives," *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 7, pp. 197-206, 1995.
- Curtis C.E., Clayton E; Calkis, Monica E; Iacono, William G, "Saccadic disinhibition in schizophrenia patients and their first-degree biological relatives: a parametric study of the effects of increasing inhibitory load", *Experimental Brain Research*, vol. 137, pp. 228-236, 2001.
- Goldman-Rakic P. S., "Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex", *Annual Review of Neuroscience*, vol. 11, pp. 137-156, 1988.
- Gooding D. C., "The role of executive control in saccade generation", *Behavioral and Brain Sciences*, vol. 22, pp. 686-687, 1999.
- Gooding D.C. & M. A. Basso, "The tell-tale tasks: A review of saccadic research in psychiatric patient populations", *Brain Cognition*, vol. 68, pp. 371-390, 2008.
- Goto Y., K. Hatakeyama, T. Kitama, Y. Sato, H. Kanemura, K. Aoyagi, K. Sugita, M. Aihara, "Saccade eye movements as a quantitative measure of frontostriatal network in children with ADHD", *Brain and Development*, vol. 32, pp. 347-355, 2010.
- Johnson M. J. & A. S. Willsky, "Bayesian Nonparametric Hidden Semi-Markov Models", *Journal of Machine Learning Research*, vol. 14, pp. 673-701, 2013.
- Korda A. I., M. Koliaraki, P. A. Asvestas, G. K. Matsopoulos, E. M. Ventouras, P. Y. Ktonas, N.



- Smyrnis, "Discrete states of attention during active visual fixation revealed by markovian analysis of the time series of intrusive saccades", *Neuroscience*, vol. 339, pp. 385-395, 2016.
- Mialet J. P. & P. Pichot, "Eye-tracking patterns in schizophrenia. An analysis based on the incidence of saccades", *Archives of General Psychiatry*, vol. 38, pp. 183-186, 1981.
- Paus, T, "Two modes of central gaze fixation maintenance and oculomotor distractibility in schizophrenics", *Schizophrenia Research*, vol. 5, pp. 145-152, 1991.
- Petit L., N. Tzourio, C. Orssaud, U. Pietrzyk, A. Berthoz, B. Mazoyer, "Functional neuroanatomy of the human visual fixation system", *European Journal of Neuroscience*, vol. 7, pp. 169-174, 1995.
- Rabiner L. R., "A Tutorial on Hidden Markov Models and Selected Applications in Speech Recognition", *Proceedings of IEEE*, vol. 77, pp. 257-286, 1989.
- Saleh Y., H. J. Marcus, R. Iorga, R. Nouraei, R. H. Carpenter, D. Nandi, "Bedside saccadometry as an objective and quantitative measure of hemisphere-specific neurological function in patients undergoing cranial surgery", *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 22, pp. 280-285, 2015.
- Smyrnis N., E. Kattoulas, I. Evdokimidis, N. C. Stefanis, D. Avramopoulos, G. Pantes, C. Theleritis, C. N. Stefanis, "Active eye fixation performance in 940 young men: effects of IQ, schizotypy, anxiety and depression", *Experimental Brain Research*, vol. 156, pp. 1-10, 2004.
- Smyrnis N., T. Karantinos, I. Malogiannis, C. Theleritis, A. Mantas, N. C. Stefanis, J. Hatzimanolis, I. Evdokimidis, "Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients", *Psychiatry Research*, vol. 168, pp. 129-136, 2009.
- Xie Y., E. R. Anson, E. M. Simonsick, S. A. Studenski, Y. Agrawal, "Compensatory Saccades Are Associated With Physical Performance in Older Adults: Data From the Baltimore Longitudinal Study of Aging", *Otology & Neurotology*, vol. 38, pp. 373, 2017.