



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη υπολογιστικών και μαθηματικών μοντέλων
βιολογικών νευρώνων για τη μελέτη και τον έλεγχο της
παθοφυσιολογίας της κίνησης**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Κωνσταντίνου Π. Μιχμίζου

Διπλωματούχου Μηχανικού Η/Υ & Πληροφορικής Πανεπιστημίου Πατρών
M.Eng. (Biomedical Engineering), McGill University, Montreal, Canada

Αθήνα, Μάιος 2011



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανάπτυξη υπολογιστικών και μαθηματικών μοντέλων βιολογικών νευρώνων για τη μελέτη και τον έλεγχο της παθοφυσιολογίας της κίνησης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Κωνσταντίνου Π. Μιχμίζου

Διπλωματούχου Μηχανικού Η/Υ & Πληροφορικής Πανεπιστημίου Πατρών
M.Eng. (Biomedical Engineering), McGill University, Montreal, Canada

Συμβουλευτική Επιτροπή : Καθ. Κωνσταντίνα Νικήτα (επιβλέπουσα)

Καθ. Νικόλαος Ουζούνογλου

Καθ. Δημήτριος Κουτσούρης

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την 5^η Μαΐου 2011

.....
Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια ΕΜΠ

.....
Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Ανδρέας Γεώργιος Σταφυλοπάτης
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Γεώργιος Ματσόπουλος
Επικ. Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Δημήτριος Φωτιάδης
Καθηγητής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων

.....
Κωνσταντίνος Σιέττος
Επικ. Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Κωνσταντίνος Π. Μιχμίζος

Διδάκτωρ Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Κωνσταντίνος Π. Μιχμίζος, 2011.

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 ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

*Στη σύζυγό μου, Ευτοχία
& τον Πολυδωράκο μας
Στον πατέρα μου, Πολύδωρο*

Ευχαριστίες

Υπάρχουν φιγούρες στη ζωή μας που ξεπροβάλουν μέσα από τη σκιά -μας- κοιτούν στο Πρόσωπο κι επιστρέφουν στις δικές τους ζωές. Ακόμη και όταν η επαφή είναι σύντομη, προλαβαίνουν και χαράζουν το δρόμο μας σε κάποιες από τις δικές τους διαδρομές. Η παρούσα διατριβή είναι το αποτέλεσμα της κοπιαστικής προσφοράς πολλών ανθρώπων, τους πιο έντονα εμπλεκόμενους από τους οποίους, θέλω να ευχαριστήσω σε αυτό το κείμενο.

Την επιβλέπουσα της διατριβής μου, καθηγήτρια Κωνσταντίνα Σπ. Νικήτα, ευχαριστώ γιατί αρχικά με εμπιστεύθηκε, στη συνέχεια με στήριξε και μέχρι και την τελευταία στιγμή με βοήθησε. Την ευχαριστώ γιατί, με καθημερινό μόχθο, δημιούργησε και αναπτύσσει ένα χώρο όπου οι ευκαιρίες έρευνας τοποθετούνται, με σύνεση, μέσα στις ξεχωριστές δυνατότητες του καθενός. Την ευχαριστώ γιατί, παρά τον κόπο και την ένταση, πάντοτε αντιμετωπίζει όλα τα θέματα που ενσκήπτουν, συνδυάζοντας το δυναμισμό με την ηρεμία, την υπομονή και την καρτερική σοφία. Από τον πρώτο χρόνο των δυσκολιών της επανασύνδεσής μου με την ελληνική πραγματικότητα μέχρι τον τελευταίο της ανάγκης σωστών επιλογών αξιοποίησης των μέχρι στιγμής προσπαθειών μου, έλαβε σιωπηλά την ταπεινή θέση του μετοίκου στη χώρα των προθέσεών μου μπολιάζοντάς τες με τη δική της αρχοντιά. Και τέλος την ευχαριστώ γιατί κοντά της έμαθα να θέτω σωστά ερωτήματα, να εκφράζομαι ουσιαστικά, επιστημονικά. Η συμπυκνωμένη προσφορά της θα χαρακτηρίσει καίρια την μετέπειτα πορεία μου - για αυτό είμαι ευτυχής.

Τη σύζυγό μου, Ευτυχία, την ευχαριστώ γιατί από εκείνη, μεταξύ άλλων, μαθαίνω ότι μπορώ να κάνω τα πράγματα καλά ακόμα και όταν δεν τα κάνω σύνθετα. Εξάλλου, είναι άτοπο να την ευχαριστήσω για ένα έργο στο οποίο η ίδια συμμετείχε σχεδόν από την αρχή του. Όχι μόνο άμεσα, με τις παρατηρήσεις της επί του τελικού κειμένου, αλλά κυρίως έμμεσα, χάριν της υπομονής της και της αυτόματης παραίτησής της από πολλά που είχε μάθει καλά-καλά εις όφελος μιας βαθιάς ή εντατικής ανάγκης να γίνουν κάποια άλλα που δεν ήξερε καλά-καλά.

Ευχαριστώ τους γονείς μου που μου 'μαθαν ότι οφείλω να είμαι ευλαβής με τη ζωή μου. Την ιερή σκιά της μητέρας μου που, σβήνοντας στα φώτα ενός νοσοκομείου, φωτίζει μέσα μου τη θέληση να περιελίσσω τις προσπάθειές μου γύρω από το χώρο της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας. Στην εντεκάχρονη πορεία, σιωπηλός, άοκνος βοηθός, υπήρξε ο πατέρας μου, Πολύδωρος, για αυτό και νιώθω την ανάγκη να αφιερώσω και σε εκείνον τη διδακτορική διατριβή μου, ως ελάχιστο ευχαριστώ γιατί θυσίασε τις επιθυμίες του στο βωμό των επιδιώξεων των τριών παιδιών του, μαθαίνοντάς μας ότι ήρωας δεν είναι αυτός που δημιουργεί γύρω του θύματα αλλά εκείνος που οικιοθελώς γίνεται θύμα. Ευχαριστώ την αδερφή μου, Δέσποινα, γιατί κουβάλησε τις έγνοιες μου για αρκετά χρόνια, τόσο καλά, που στο τέλος πίστευα ότι ήταν υποχρεωμένη να το κάνει, αλλά και τον αδερφό μου,

Δημήτρη, γιατί ήταν ο πρώτος που μου έμαθε ότι είναι δυνατόν κάποιος να ξεφύγει της έλξης του μέσου όρου.

Μέρος των ευχαριστιών ανήκει στα σεβαστά μέλη της επαμελούς επιτροπής κρίσης της διατριβής αλλά και τον Καθηγητή του Πανεπιστημίου Πατρών, κ. Κωνσταντίνο Μπερμπερίδη που μου έδωσε το προνόμιο να βαδίσω μαζί του τα πρώτα μου βήματα, εντάσσοντάς με στο χώρο της Βιοϊατρικής.

Ευχαριστώ τον Dr. Gabriel Kreiman, Επικ. Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Harvard, ο οποίος συνέβαλε στην αρτιότερη αξιολόγηση των μοντέλων, καθώς και τον Dr. Peter J. Magill, κύριο ερευνητή του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης, για τη περαιτέρω θεμελίωση της φυσιολογικής διασύνδεσης των δυναμικών τοπικού με την αθροιστική είσοδο ενός νευρώνα.

Είναι χρέος και τιμή μου να ευχαριστήσω το Κοινωφελές Ίδρυμα «Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης» το οποίο με στήριξε οικονομικά και ηθικά σε μεγάλο μέρος των μεταπτυχιακών και διδακτορικών σπουδών.

Τέλος, ευχαριστώ όλους όσους με δίδαξαν, μέσα και έξω από τα αμφιθέατρα.

Έγραφα στην Αθήνα

Την 11^η Απριλίου 2011

Κωνσταντίνος Π. Μιχμίζος

Οι βασικοί πυρήνες είναι μια συλλογή διασυνδεδεμένων υποφλοιικών πυρήνων που εμπλέκονται στις κινητικές, τις συνειρμικές και τις μεταιχμιακές διεργασίες. Ο υποθαλαμικός πυρήνας αποτελεί τη μόνη ευοδωτική δομή των βασικών πυρήνων. Δεδομένης της κεντρικής θέσης του συγκεκριμένου πυρήνα και του επηρεασμού της λειτουργίας πολλών άλλων βασικών πυρήνων, πιστεύεται ότι διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην επεξεργασία της πληροφορίας εντός των βασικών γαγγλίων.

Στην παρούσα διατριβή, τεχνικές υπολογιστικής νευροεπιστήμης συνθέτουν ένα πλαίσιο έρευνας της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων και της δράσης της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου, σε κυτταρικό επίπεδο. Ενδοπυρηνικές μικροηλεκτροδιακές καταγραφές ασθενών με νόσο Parkinson που υπόκεινται στην εγχειρητική τοποθέτηση ενός εν τω βάθει διεγέρτη χρησιμοποιούνται για την απόκτηση των δυναμικών τοπικού πεδίου (ΔΤΠ) της περιοχής περίξ του ηλεκτροδίου. Αναπτύσσονται μοντέλα του υποθαλαμικού πυρήνα, το καθένα εκ των οποίων αναφέρεται σε διαφορετικά λειτουργικά επίπεδα των δομών του εγκεφάλου και είναι εμπνευσμένο από τη φυσιολογία του νευρώνα. Συγκεκριμένα, μοντέλα Hammerstein-Wiener (H-W), Izhikevich καθώς και μαθηματικά μοντέλα, τα οποία δέχονται, για πρώτη φορά, ως είσοδο τα ΔΤΠ, προβλέπουν τη νευρωνική δραστηριότητα ενός νευρώνα και ενός δικτύου από νευρώνες.

Προκειμένου να διερευνηθούν οι διάφορες όψεις της επεξεργασίας της πληροφορίας, τα μοντέλα σχεδιάζονται και ελέγχονται ως προς τη δυνατότητα πρόβλεψης διαφόρων μορφών της νευρωνικής δραστηριότητας, τα κυριότερα των οποίων είναι ο χρονισμός των δυναμικών ενέργειας (ΔΕ), ο ρυθμός νευρωνικών εκπολώσεων και τα μεσοδιαστήματα των δυναμικών ενέργειας. Μέσα από την ολοκλήρωση των αποτελεσμάτων της πολλαπλής μοντελοποίησης, συντελείται μια συνεκτική ματιά των δυνατοτήτων επεξεργασίας του υποθαλαμικού πυρήνα. Τα μοντέλα είναι σε θέση να προσομοιώσουν όλες τις μορφές της νευρωνικής δραστηριότητας του υποθαλαμικού πυρήνα, η οποία εκτείνεται από την παρουσία ενός ΔΕ μέχρι την αρχή και το τέλος μιας ριπής από ΔΕ. Μια τέτοια ριπή θεωρείται ότι λειτουργεί ως “σήμα αναστολής” των πυρήνων-στόχων των βασικών γαγγλίων.

Τα μοντέλα χρησιμοποιούνται και ως περιβάλλον προσομοίωσης της δράσης της εν τω βάθει διέγερσης σε κυτταρικό επίπεδο. Δύο νέες προσεγγίσεις αναπτύσσονται προς το σκοπό αυτό. Σύμφωνα με την πρώτη, ένας παλμός εν τω βάθει διέγερσης εγκεφάλου υπερτίθεται στην είσοδο των μοντέλων Izhikevich ενώ σύμφωνα με τη δεύτερη, προσομοιώνεται η μείωση της ενέργειας στη βήτα συχνότητα των ΔΤΠ που οδηγούν τα μοντέλα H-W. Τα αποτελέσματα των δύο ξεχωριστών προσομοιώσεων ταυτίζονται μεταξύ τους και επιτρέπουν την υιοθέτηση της μιας εκ των δύο βασικών θεωριών δράσης της εν τω

βάθει διέγερσης σύμφωνα με την οποία “καλύπτεται” η παθολογική δραστηριότητα του υποθαλαμικού πυρήνα μέσω της μεταβολής της ακολουθίας ΔΕ που χαρακτηρίζει τη νόσο Parkinson.

Λέξεις Κλειδιά

Δυναμικά τοπικού πεδίου, νευρωνική δραστηριότητα, εν τω βάθει διέγερση εγκεφάλου, μη-γραμμική μοντελοποίηση, μαθηματική μοντελοποίηση, υποθαλαμικός πυρήνας, κίνηση

The basal ganglia are a collection of interconnected subcortical nuclei which have been implicated in motor, cognitive and limbic functions. The subthalamic nucleus (STN) is the sole excitatory structure within the basal ganglia. Given its central position influencing many basal ganglia nuclei, it is likely to play an important role in the processing that is performed by the basal ganglia.

In this thesis, computational neuroscience techniques produce a framework within which the function of STN neurons and the effect of deep brain stimulation (DBS), on cellular level, are investigated. Intranuclear microelectrode recordings (MERs) are received from Parkinson's disease (PD) patients undergoing DBS implantation procedure. MERs are processed to acquire the local field potentials (LFPs) of the neural area adjacent to the electrode. Models of the STN, each looking at different functional levels of the brain and derived directly from the physiology of the neuron, are developed. Specifically, LFP-driven Hammerstein-Wiener (H-W), modified Izhikevich and mathematical models are used, for the first time, to predict the neural activity of a neuron and a network of neurons.

In order to explore the multiple facets of processing that may be occurring, models are designed and verified to capture aspects of the STN neural activity such as the timing of each spike, the spiking rhythm and the interspike intervals, among others. Through the integration of the results obtained from the models, a coherent view of the processing of the STN is modeled. The models are able to simulate all aspects of a subthalamic nucleus cell spike activity, ranging from the presence of a single spike to the onsets and offsets of pulses of spikes, believed to act as the "braking mechanism" on the basal ganglia target nuclei.

The models then act as the test bed for verifying the various hypotheses been proposed for the effect of DBS on the cellular level. Two novel approaches are presented. The first one introduces the DBS pulse in the Izhikevich model and the second simulates the attenuation of the beta band of the LFPs that drive the H-W models. Simulation results allow the adoption of the current hypothesis that DBS masks the pathological firing by altering the firing pattern of STN neurons, believed to characterize PD.

Key Words

Local field potentials, neural activity, deep brain stimulation, nonlinear modeling, mathematical modeling, subthalamic nucleus, motion

Συντομογραφίες

D1	: υποδοχέας ντοπαμίνης τύπου-1
D2	: υποδοχέας ντοπαμίνης τύπου-2
DBS	: deep brain stimulation (εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση)
GABA	: γ-amino-butyric acid (γ-αμινο-βουτυρικό οξύ)
GPe	: globus pallidus external (εξωτερική μοίρα ωχράς σφαίρας)
GPi	: globus pallidus internal (εσωτερική μοίρα ωχράς σφαίρας)
H-W	: Hammerstein – Wiener (model)
MER	: microelectrode recording (μικροηλεκτροδιακή καταγραφή)
PPN	: pedunculopontine nucleus (σκελο-γεφυρικός πυρήνας)
SNc	: substantia nigra pars compacta (συμπαγής μοίρα μέλαινας ουσίας)
SNr	: substantia nigra pars reticulata (δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας)
SRM	: spike-response model
STN	: subthalamic nucleus (υποθαλαμικός πυρήνας)
STR	: striatum (ραβδωτό σώμα)
ΑΜΔ	: ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (inhibitory post-synaptic potential – IPSP)
ΑΚΣ	: ανάλυση σε κυρίαρχες συνιστώσες (principal component analysis – PCA)
ΑΝΣ	: αυτόνομο νευρικό σύστημα
ΑΣΚ	: αθροιστική συνάρτηση κατανομής (cumulative distribution function -CDF)
ΔΕ	: δυναμικό ενέργειας (action potential – AP)
ΔΤΠ	: δυναμικό τοπικού πεδίου (local field potential – LFP)
ΕΜΔ	: ευοδωτικό μετασυναπτικό δυναμικό (excitatory post-synaptic potential –EPSP)
ΚΝΣ	: κεντρικό νευρικό σύστημα
ΜΔΕ	: μεσοδιάστημα εκφορτίσεων (interspike interval – ISI)
ΜΤΣ	: μέσο τετραγωνικό σφάλμα (mean squared error - MSE)
ΠΝΣ	: περιφερικό νευρικό σύστημα
ΣΝΣ	: σωματικό νευρικό σύστημα

Περιεχόμενα

κεφάλαιο 1	15
Εισαγωγή	15
κεφάλαιο 2	19
Στοιχεία φυσιολογίας κεντρικού νευρικού συστήματος και νευρωνική σηματοδότηση	19
2.1 Νευρικός ιστός.....	19
2.1.1 Δομή των νευρώνων	20
2.1.2 Λειτουργικές τάξεις των νευρώνων	21
2.2 Δυναμικά μεμβράνης νευρώνων	23
2.2.1 Βασικά στοιχεία ηλεκτρισμού.....	23
2.2.2 Δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης	24
2.2.3 Δυναμικό ενέργειας	25
2.2.4 Μετασυναπτικό δυναμικό	26
2.2.5 Συναπτική ολοκλήρωση	29
2.3 Δομή του νευρικού συστήματος	30
2.3.1 Το περιφερικό νευρικό σύστημα	31
2.3.2 Το κεντρικό νευρικό σύστημα	32
2.4 Βιβλιογραφία	34
κεφάλαιο 3	35
Συνδεσμολογία βασικών γαγγλίων εγκεφάλου	35
3.1 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας.....	35

3.1.1 Βασικά γάγγλια	35
3.1.2 Υποθαλαμικός πυρήνας	38
3.2 Ρόλος των βασικών γαγγλίων στην κίνηση.....	40
3.3 Ποιοτικά μοντέλα συνδεσιμότητας βασικών γαγγλίων τύπου μονοπατιών.....	41
3.3.1 Κλασικό μοντέλο άμεσου - έμμεσου μονοπατιού	41
3.3.2 Υπερ-άμεσο μονοπάτι και άλλες σύγχρονες προσθήκες.....	42
3.3.3 Ρόλος των κυκλωμάτων του μοντέλου μονοπατιών στην κίνηση.....	44
3.3.4 Ο ρόλος της ντοπαμίνης στο άμεσο και έμμεσο μονοπάτι.....	46
3.3.5 Σύνοψη	46
3.4 Παθοφυσιολογία των βασικών γαγγλίων	46
3.5 Βιβλιογραφία.....	48
κεφάλαιο 4	51
Βασικά μοντέλα βιολογικών νευρώνων και νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα.....	51
4.1 Γενικά μοντέλα νευρώνων	51
4.1.1 Μοντέλο Hodgkin-Huxley.....	51
4.1.2 Μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης	53
4.1.3 Μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης με απώλειες.....	54
4.1.4 Άλλα μοντέλα βασιζόμενα στο απλό μοντέλο ολοκλήρωσης & πυροδότησης	55
4.1.5 Μοντέλο απόκρισης δυναμικού ενεργείας	56
4.1.6 Μοντέλο Fitzhugh-Nagumo	57
4.1.7 Μοντέλο Hindmarsh-Rose.....	58
4.1.8 Μοντέλο Morris-Lecar	58
4.1.9 Μοντέλο Izhikevich	59
4.2 Μοντέλα νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα.....	59
4.2.1 Μοντέλο Otsuka	60
4.2.2 Μοντέλο Terman and Rubin.....	62
4.3 Βιβλιογραφία.....	64
κεφάλαιο 5	65
Χειρουργική νευροτροποίηση της νόσου Parkinson.....	65

5.1	Επίδραση της νόσου Parkinson στα μονοπάτια των βασικών γαγγλίων	66
5.2	Ιστορική ανασκόπηση της στερεοτακτικής νευροχειρουργικής	67
5.3	Χειρουργική νευροτροποίηση	69
5.3.1	Κριτήρια επιλογής ασθενών	69
5.3.2	Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών	73
5.4	Χαρακτηριστικά νευροδιέγερσης βασικών γαγγλίων στη νόσο Parkinson.....	76
5.4.1	Επιλογή του πυρήνα στόχου	76
5.4.2	Στερεοτακτική στόχευση.....	76
5.4.3	Ηλεκτροφυσιολογική χαρτογράφηση.....	77
5.4.4	Τελική θέση εμφύτευσης ηλεκτροδίου νευροδιέγερσης	79
5.4.5	Παραμετροποίηση νευροδιεγέρτη.....	80
5.5	Επίδραση της νευροδιέγερσης στη φυσιολογία του νευρικού ιστού	81
5.6	Υποθέσεις για το μηχανισμό δράσης της νευροδιέγερσης.....	82
5.7	Μοντέλα επιβεβαίωσης ή αναιρέσης βασικών υποθέσεων νευροτροποίησης	84
5.7	Βιβλιογραφία	86
κεφάλαιο 6		91
Ανάπτυξη μεθοδολογίας επεξεργασίας και ανάλυσης μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τη χρήση δυναμικών τοπικού πεδίου σε μοντέλα πρόβλεψης των δυναμικών ενέργειας		91
6.1	Φυσιολογική βάση μοντελοποίησης	91
6.1.1	Τα δυναμικά τοπικού πεδίου ως αθροιστική είσοδος της νευρωνικής περιοχής	92
6.1.2	Τα δυναμικά ενέργειας ως έξοδος της νευρωνικής περιοχής.....	95
6.1.3	Τα δυναμικά ενέργειας ως διαδικασία σημείου	96
6.2	Μεθοδολογία διαχείρισης δεδομένων	97
6.2.1	Εξωκυτταρικές καταγραφές μικροηλεκτροδίων	97
6.2.2	Επεξεργασία δεδομένων	99
6.2.3	Ανάλυση δεδομένων	101
6.3	Μετρικές αξιολόγησης μοντέλων	102
6.3.1	Πρόβλεψη χρόνου πυροδότησης δυναμικών ενέργειας	103
6.3.2	Πρόβλεψη ρυθμού πυροδότησης δυναμικών ενέργειας	106
6.4	Σύνοψη	106

6.5	Βιβλιογραφία.....	107
κεφάλαιο 7.....		111
Ανάπτυξη μη-γραμμικών μοντέλων νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα με χρήση δυναμικών τοπικού πεδίου.....		111
7.1	Φυσιολογική αιτιολόγηση μοντέλου	111
7.2	Μοντέλο Hammerstein-Wiener (H-W)	112
7.3	Εκπαίδευση μοντέλου H-W	113
7.4	Μοντέλα πρόβλεψης δυναμικών ενέργειας	118
7.5	Αποτελέσματα.....	121
7.5.1	Καταγραφές ενός νευρώνα	125
7.5.2	Καταγραφές πολλαπλών νευρώνων.....	127
7.5.3	Συγκεντρωτικά αποτελέσματα	130
7.6	Συζήτηση	134
7.7	Βιβλιογραφία.....	137
κεφάλαιο 8.....		139
Ανάπτυξη και τροποποίηση μοντέλων Izhikevich νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα με χρήση δυναμικών τοπικού πεδίου		139
8.1	Μαθηματική περιγραφή γενικού μοντέλου Izhikevich.....	139
8.1.1	Ο ρόλος των παραμέτρων a, b, c , και d στην προσομοίωση προτύπων δυναμικών ενέργειας.....	140
8.2	Χρήση μοντέλου Izhikevich για προσομοίωση νευρωνικής δραστηριότητας.....	141
8.2.1	Μοντέλο νευρώνα Izhikevich υποθαλαμικού πυρήνα	141
8.3	Μετατροπή ΔΤΠ σε ρεύμα εισόδου για το μοντέλο Izhikevich	145
8.4	Αποτελέσματα.....	147
8.5	Συζήτηση	150
8.6	Βιβλιογραφία.....	150
κεφάλαιο 9.....		151

Ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα με χρήση δυναμικών τοπικού πεδίου..... 151

9.1	Μαθηματικά μοντέλα αναπαράστασης της συναπτικής αλληλεπίδρασης νευρώνων	151
9.2	Μοντέλο συνάρτησης άλφα	153
9.3	Μοντέλο διεκθετικής συνάρτησης.....	156
9.4	Συζήτηση	157
9.5	Βιβλιογραφία	158

κεφάλαιο 10..... 159

Προσομοίωση νευροτροποποίησης βασικών γαγγλίων με χρήση μη-γραμμικών και Izhikevich μοντέλων..... 159

10.1	Εισαγωγή.....	159
10.2	Υπέρθωση παλμού νευροδιέγερσης σε μοντέλο Izhikevich νευρώνα υποθαλαμικού πυρήνα.....	160
10.2.1	Μεθοδολογία μοντελοποίησης.....	160
10.2.2	Προσομοίωση νευρωνικής δραστηριότητας	161
10.2.3	Επίδραση παραμέτρων νευροδιέγερσης στη νευρωνική δραστηριότητα	162
10.3	Μείωση β-συχνότητας στα δυναμικά τοπικού πεδίου οδήγησης των H-W μοντέλων	164
10.4	Συζήτηση	168
10.5	Βιβλιογραφία	169

κεφάλαιο 11..... 171

Σύνοψη ερευνητικής συνεισφοράς και προτεινόμενες επεκτάσεις 171

11.1	Συνεισφορά της διατριβής.....	171
11.2	Προεκτάσεις διατριβής.....	173
11.3	Δημοσιεύσεις σχετικές με τη διατριβή.....	174
11.3.1	Συνέδρια με κριτές.....	174
11.3.2	Διεθνή περιοδικά με κριτές.....	175
11.3.3	Κεφάλαιο Βιβλίου	175

11.3.4 Άλλες δημοσιεύσεις..... 175

Υπότιτλοι Εικόνων

Εικόνα 1.1 (επάνω σκέλος) Τυχαία ακολουθία από δυναμικά ενέργειας που φτάνουν σε κύριους δενδρίτες του νευρώνα (κάτω σκέλος) Ύπαρξη ριπής από δυναμικά ενέργειας που φτάνουν χρονικά συσχετισμένα σε δενδρίτες του νευρώνα. Τα δυναμικά ενέργειας προέρχονται από διάφορους νευρώνες οι οποίοι επικοινωνούν με το νευρώνα αναφοράς 16

Εικόνα 2.1 Διαγραμματική αναπαράσταση ενός νευρώνα. Η εγκοπή στον νευράξονα υποδηλώνει ότι οι άξονες μπορούν να εκτείνονται σε μεγάλες αποστάσεις και να είναι 5,000 έως 10,000 φορές μακρύτεροι από το μήκος του σώματος του νευρικού κυττάρου. Ο νευρώνας που απεικονίζεται είναι ένας κοινού τύπου νευρώνας, ωστόσο υπάρχει ένα πλήθος μορφολογιών για τους νευρώνες, ένας εκ των οποίων δεν διαθέτει άξονα. Ένας νευρώνας προσυναπτικός σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο μπορεί να είναι μετασυναπτικός σε κάποιο άλλο. Υπάρχουν τρεις τάξεις των νευρώνων: διεγερτικοί, ανασταλτικοί και διάμεσοι (δεν απεικονίζονται οι τελευταίοι)..... 22

Εικόνα 2.2 Η κυτταρική μεμβράνη 25

Εικόνα 2.3 Το δυναμικό ενέργειας 26

Εικόνα 2.4 Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή στη συναπτική σχισμή και δημιουργία μετασυναπτικού δυναμικού 28

Εικόνα 2.5 Διεγερτικό και ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό 29

Εικόνα 2.6 Χωρική και χρονική άθροιση μετασυναπτικών δυναμικών 30

Εικόνα 2.7 Οργάνωση του νευρικού συστήματος 31

Εικόνα 2.8 Υποδιαιρέσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Τροποποίηση από [2]) . 33

Εικόνα 3.1 Τα βασικά γάγγλια (δεξιά) & γειτονικοί πυρήνες (αριστερά) 36

Εικόνα 3.2 Τμήματα του ραβδωτού σώματος 37

Εικόνα 3.3 Τοπογραφική οργάνωση των πυρήνων των βασικών γαγγλίων στο κινητικό κύκλωμα..... 38

Εικόνα 3.4 Συνδέσεις των πυρήνων των βασικών γαγγλίων 39

Εικόνα 3.5	Τοπογραφική οργάνωση του υποθαλαμικού πυρήνα	40
Εικόνα 3.6	Κλασικό μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού	43
Εικόνα 3.7	Προσθήκη υπεράμεσου μονοπατιού στο κλασικό μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού.....	44
Εικόνα 3.8	Επιπλέον προσθήκες στο κλασικό μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού	45
Εικόνα 3.9	Συνοπτική παρουσίαση των μονοπατιών τα οποία ελέγχονται από πυρήνες των βασικών γαγγλίων. Οι πλατιές γραμμές αναπαριστούν τις βασικές συνδέσεις και οι λεπτές γραμμές αναπαριστούν τις δευτερεύουσες συνδέσεις ή αυτές που δεν έχουν ακόμη σαφώς οριστεί. Με κόκκινο, μπλε και πράσινο αναπαριστώνται οι συνδέσεις στις οποίες ο βασικός νευροδιαβιβαστής είναι η γλουταμίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), και η ντοπαμίνη, αντιστοίχα. Με μαύρες γραμμές αναπαριστώνται οι συνδέσεις στις οποίες δεν έχει σαφώς καθορισθεί το είδος του νευροδιαβιβαστή.....	47
Εικόνα 4.1	Ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα του μοντέλου Hodgkin-Huxley.....	53
Εικόνα 4.2	Σχηματικό διάγραμμα μοντέλου ολοκλήρωσης & πυροδότησης με απώλειες...	55
Εικόνα 4.3	Γραφική ερμηνεία των συναρτήσεων κ, θ, η	58
Εικόνα 4.4	Σύγκριση των υπολογιστικών ιδιοτήτων των βασικών βιολογικών μοντέλων νευρώνων.....	60
Εικόνα 4.5	Εκφορτιστική δραστηριότητα συχνότητας περίπου 5 Hz, που αναπαράγει το μοντέλο Otsuka, χωρίς την επίδραση εξωτερικής διέγερσης	61
Εικόνα 4.6	Αναπαραγωγή του δυναμικού plateau από το μοντέλο Otsuka.....	61
Εικόνα 4.7	Αναπαραγωγή της εκφόρτισης ριπής από το μοντέλο Otsuka.....	62
Εικόνα 4.8	Εκφορτιστική δραστηριότητα συχνότητας περίπου 3 Hz που αναπαράγει το μοντέλο Terman and Rubin, χωρίς την επίδραση εξωτερικής διέγερσης.....	64
Εικόνα 4.9	Αναπαραγωγή εκφόρτισης ριπής από το μοντέλο Terman & Rubin	64
Εικόνα 5.1	Ερμηνεία της νόσου Parkinson με βάση το μοντέλο μονοπατιών. Το έντονο μαύρο χρώμα συνδέεται με υπερδιέγερση ενώ το ωχρό γκρι με την μερική αναστολή της δράσης που περνά από το μονοπάτι	67
Εικόνα 5.2	Αλλαγές στο μοτίβο και το ρυθμό της εκφορτιστικής δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων στη νόσο Parkinson.....	68
Εικόνα 5.3	Σχηματική αναπαράσταση τοποθέτησης συσκευής DBS εντός του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενή με νόσο Parkinson.....	70

Εικόνα 6.1 Διάταξη Ben Gun.....	98
Εικόνα 6.2 Παράλληλο φιλτράρισμα καταγραφών για την απόκτηση ΔΤΠ και σήματος ΔΕ	100
Εικόνα 6.3 Ομαδοποιημένος χώρος βασικών συνιστωσών (Clustered PCA Feature Space) για 1134 ΔΕ μιας τοπικής εξωκυτταρικής καταγραφής εντός του STN ασθενούς με νόσο Parkinson (Ασθενής 2, Δεξιός STN, κεντρικό ηλεκτρόδιο, 0 mm μακριά από τη θέση τοποθέτησης του ηλεκτροδίου διέγερσης, όνομα καταγραφής D81plus0) (B)-(Δ) Οι τρεις ομάδες (clusters) που αναπαριστούν τα τρία διαφορετικά ΔΕ που ανιχνεύονται από τρεις νευρώνες	102
Εικόνα 6.4 (A) Μέρος της καταγραφής ενός νευρώνα (Ασθενής 1, αριστερός STN, lateral ηλεκτρόδιο, +1.0 mm κάτω από τον θεωρητικό στόχο). (B) Το σήμα ΔΤΠ (Γ) Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση μη-επικαλυπτόμενων τμημάτων διάρκειας 1 s του παραπάνω σήματος.....	103
Εικόνα 6.5 Σχηματική διάταξη γενικής μεθοδολογίας μοντελοποίησης για καταγραφές ενός νευρώνα. Το μοντέλο δέχεται ως εισόδο του τα δυναμικά τοπικού πεδίου (ΔΤΠs) και παράγει στην έξοδο του μια ακολουθία ΔΕ. Η ίδια γενική μεθοδολογία ισχύει και για τις καταγραφές όπου ΔΕ από περισσότερους από ένα νευρώνες ανιχνεύονται.....	107
Εικόνα 7.1 Σχηματική διάταξη μοντέλου Hammerstein-Wiener.....	112
Εικόνα 7.2 Υπέρθυση του συνόλου των ΔΤΠ δειγμάτων πριν το ΔΕ από μια τυπική καταγραφή. (B) Μέσο ΔΤΠ σήμα (γκρι καμπύλη) και σήμα ΔΕ (πριν κβαντιστεί σε δυαδικό) όπου φαίνεται η αιχμή του στη χρονική στιγμή 4.1 ms.....	114
Εικόνα 7.3 Γενικό Διάγραμμα εκπαίδευσης μοντέλου από ενδοπυρηνική καταγραφή	116
Εικόνα 7.4 (A) Διάγραμμα Χρονισμού των ΔΕ για την πρώτη εξαντλητική μέθοδο αναζήτησης του βέλτιστου μοντέλου. Κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε μοντέλο M_X^Y , όπου X ο αριθμός των πόλων και Y των μηδενικών. Ο πίνακας A χρησιμοποιείται για την ποσοτική αξιολόγηση των μοντέλων. Τα μοντέλα με έντονο το συντελεστή συσχέτισης είχαν την καλύτερη οπτική αξιολόγηση. (B) Ομοίως με A, για τη δεύτερη εξαντλητική μέθοδο εύρεσης βέλτιστου μοντέλου ανάμεσα στα μοντέλα N_X^Y , όπου X ο αριθμός των γραμμικών τμημάτων εισόδου και Y ο αριθμός των γραμμικών τμημάτων εξόδου.....	117
Εικόνα 7.5 Σχηματική αναπαράσταση μοντέλων από τρεις καταγραφές από τον Ασθενή 1. Στην πρώτη στήλη βρίσκονται οι μη-γραμμικές συναρτήσεις εισόδου, στη δεύτερη η γραμμική συνάρτηση και στην τρίτη η μη-γραμμική συνάρτηση εξόδου.....	122
Εικόνα 7.6 Σχηματική αναπαράσταση μοντέλων από τρεις καταγραφές από τον Ασθενή 2. Στην πρώτη στήλη βρίσκονται οι μη-γραμμικές συναρτήσεις εισόδου, στη δεύτερη η γραμμική συνάρτηση και στην τρίτη η μη-γραμμική συνάρτηση εξόδου.....	123

Εικόνα 7.7 Σχηματική αναπαράσταση μοντέλων από τρεις καταγραφές από τον Ασθενή 1. Στην πρώτη στήλη βρίσκονται οι μη-γραμμικές συναρτήσεις εισόδου, στη δεύτερη η γραμμική συνάρτηση και στην τρίτη η μη-γραμμική συνάρτηση εξόδου..... 124

Εικόνα 7.8 Παράδειγμα μοντελοποίησης καταγραφής ενός νευρώνα. Ασθενής 3, αριστερός STN, ηλεκτρόδιο lateral, 1.5 μm πριν το θεωρητικό στόχο (D75min15) (A) Το μέρος της καταγραφής που γίνεται η ποσοτική αξιολόγηση του μοντέλου. Οι αιχμές των ΔΕ του νευρώνα είναι σημειωμένα με αστερίσκο. (B) Τμήμα 90 ms από το ΔΤΠ εκπαίδευσης. Τέσσερα παράθυρα του ΔΤΠ είναι εμφανή. (Γ) Το αντίστοιχο τμήμα 90 ms από το σήμα των ΔΕ με τα παράθυρα εκπαίδευσης κατάλληλα τοποθετημένα. (Δ) - (ΣΤ) Η μη-γραμμική συνάρτηση εισόδου, η συνάρτηση απόκρισης του γραμμικού τμήματος, και η μη-γραμμική συνάρτηση εξόδου του βέλτιστου μοντέλου. (Ζ) Η έξοδος του μοντέλου. Σημειωμένες είναι οι θεωρούμενες ως αιχμές των προβλεπόμενων ΔΕ (H) Διάγραμμα χρονισμού για την πρόβλεψη με βάση μοντέλο που δημιουργείται από το ίδιο ηλεκτρόδιο (H) Οι προβλέψεις των μοντέλων που εκπαιδεύονται από ΔΤΠ που λαμβάνονται από τα αμέσως γειτονικά ηλεκτρόδια..... 126

Εικόνα 7.9 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μοντέλων καταγραφών ενός νευρώνα (A) Διάγραμμα ΑΣΚ (B) Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των λανθασμένων προβλέψεων ΔΕ (Γ) Συνάρτηση συνάφειας για πρόβλεψη ρυθμού (Δ) Συντελεστής συσχέτισης για διάφορες τιμές της τυπικής απόκλισης της Γκαουσιανής καμπύλης που συνελίσσεται με το δυαδικό σήμα. (E) ΜΔΕ τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά. Η διάστικτη γραμμή αναφέρεται στη πρόβλεψη και η συνεχής στην καταγραφή. 128

Εικόνα 7.10 Παράδειγμα μοντελοποίησης καταγραφής δύο νευρώνων. Ασθενής 3, αριστερός STN, ηλεκτρόδιο posterior, 1.5 mm πριν το θεωρητικό στόχο (A) Καταγραφή (B) Ομαδοποίηση K-μέσων και ανάλυση κυριάρχων συνιστωσών (Γ) -(Δ) Ομάδες ΔΕ (E) Διάγραμμα χρονισμού καταγραφόμενων και προβλεπόμενων ΔΕ (ΣΤ) Απεικόνιση ΑΣΚ (Ζ) Απεικόνιση ΜΔΕ (H) - (ΙΑ) Μοντελοποίηση ίδιας καταγραφής με εκπαίδευση μοντέλου από ζεύγη μόνο της Ομάδας 1..... 129

Εικόνα 7.11 Στατιστική κάππα (αριστερά) και γινόμενο $S_1 \cdot S_2$ (δεξιά) ανά μοντέλο..... 131

Εικόνα 7.12 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα πρόβλεψης ρυθμού (A) Σύγκριση ΜΤΣ των σε σειρά ΜΔΕ του συνόλου των μοντέλων από καταγραφές ενός και πολλαπλών νευρώνων (B) ΜΤΣ ρυθμού ΔΕ μοντέλων καταγραφών ενός νευρώνα. Η διάστικτη γραμμή αναπαριστά τον μέσο όρο των ΜΤΣ (Γ) ομοίως, για μοντέλα καταγραφών πολλαπλών νευρώνων..... 132

Εικόνα 7.13 (A) Καταγραφή ενός νευρώνα και πρόβλεψη των ΔΕ του Ασθενής 1, αριστερός STN, κεντρικό ηλεκτρόδιο, 1.0 mm μετά το θεωρητικό στόχο (S1-D75plus10). (B) Πρόβλεψη ρυθμού (Γ) Καμπύλη συνάφειας και εύρεση σημείου 3 db (Δ) Ομαδοποίηση σημείων 3 db ανά αριθμό νευρώνων..... 133

Εικόνα 7.14 Εκτίμηση αθροιστικής κατανομής για τα υπόλοιπα ρυθμού από μοντέλα τριών υποθαλαμικών πυρήνων. (Α) Υπόλοιπα από 8 καταγραφές, Ασθενής 1, αριστερός STN, διάστημα 0.02 s, (Β) Υπόλοιπα από 11 καταγραφές, Ασθενής 1, δεξιός STN, διάστημα 0.1 s, (Γ) Υπόλοιπα από 8 καταγραφές, Ασθενής 2, δεξιός STN, διάστημα 0.2 s.	134
Εικόνα 8.1 Πρότυπα ΔΕ που αναπαράγονται από το μοντέλο Izhikevich για τιμές παραμέτρων a , b , c , και d όπως απεικονίζονται στον πίνακα 4.	143
Εικόνα 8.2 Αναπαραγωγή προτύπου ΔΕ που απαντάται σε προβλητικούς νευρώνες υποθαλαμικού πυρήνα	144
Εικόνα 8.3 Αναπαραγωγή προτύπου ΔΕ που απαντάται σε προβλητικούς νευρώνες υποθαλαμικού πυρήνα μετά από αύξηση του πλάτους αποπολωτικού ρεύματος εισόδου	145
Εικόνα 8.4 Πρόβλεψη των ΔΕ από ΔΤΠ καταγραφής ενός νευρώνα (καταγραφή S3-D75min15) Επάνω σκέλος: Καταγραφή (αριστερά) και έξοδος του μοντέλου Izhikevich (δεξιά) Κάτω σκέλος: (αριστερά) πρόβλεψη του ρυθμού ΔΕ. Ο καταγραφόμενος ρυθμός, σε αποστάσεις 50 ms, είναι με συνεχή γραμμή. Η πρόβλεψη του ρυθμού απεικονίζεται με διάστικτη γραμμή. (κέντρο) Η εκτιμώμενη ΑΣΚ. Απεικονίζονται επίσης η γραμμή των 45° καθώς και το όριο εμπιστοσύνης του 95% (δεξιά) Η καμπύλη του συντελεστή συσχέτισης, όπως διαμορφώνεται για διάφορες τιμές της διασποράς σ της καμπύλης Gauss.	147
Εικόνα 8.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης για καταγραφές ενός νευρώνα από τρεις ασθενείς. Δεξιά του ονόματος της καταγραφής, και εντός της παρένθεσης, φαίνεται η τιμή της παραμέτρου κ χρησιμοποιήθηκε κατά την μετατροπή των ΔΤΠ σε ρεύμα εισόδου.....	148
Εικόνα 9.1 Μαθηματικές συναρτήσεις μοντελοποίησης της πτώσης του μετασυναπτικού δυναμικού μεμβράνης μετά την επίδραση ενός προσυναπτικού ΔΕ. (αριστερά) απλή εκθετική συνάρτηση, (μέσο) συνάρτηση άλφα, (δεξιά) διεκθετική συνάρτηση	152
Εικόνα 9.2 Φυσιολογική βάση μαθηματικών μοντέλων μείωσης των ΔΤΠ. Χωρική και χρονική άθροιση των μετασυναπτικών δενδριτικών δυναμικών ως συνέπεια προσυναπτικών ΔΕ	153
Εικόνα 9.3 Πρόβλεψη ΔΕ από ΔΤΠ με χρήση συνάρτησης άλφα. Διάγραμμα χρονισμού ΔΕ για (Α) καταγραφή και (Β) πρόβλεψη. (Γ)-(Δ) όπως και πριν για μεγέθυνση στο χρόνο. (Ε) Προβλεπόμενος και καταγεγραμμένος ρυθμός	154
Εικόνα 9.4 Πρόβλεψη ριπών ΔΕ από ΔΤΠ με χρήση συνάρτησης άλφα. Διάγραμμα χρονισμού ΔΕ για (Α) καταγραφή και (Β) πρόβλεψη. (Γ)-(Δ) όπως και πριν για μεγέθυνση στο χρόνο. (Ε) Προβλεπόμενος και καταγεγραμμένος ρυθμός.	155
Εικόνα 9.5 Πρόβλεψη ριπών ΔΕ από ΔΤΠ με χρήση διεκθετικής συνάρτησης. Καταγραφικά δεδομένα ΔΕ για (Α) καταγραφή και (Β) πρόβλεψη. (Γ)-(Δ) όπως και πριν για μεγέθυνση στο χρόνο. (Ε) Προβλεπόμενος και καταγεγραμμένος ρυθμός.....	157

Εικόνα 10.1 (άνω σκέλος) Καταγραφή εντός του υποθαλαμικού πυρήνα (αριστερά) και πρόβλεψη του μοντέλου Izhikevich με παραμέτρους τονικού νευρώνα (δεξιά). (κάτω σκέλος) Σύγκριση ρυθμού (αριστερά), ΑΣΚ (μέσο) και ΜΔΕ (δεξιά). 160

Εικόνα 10.2 (άνω σκέλος) Καταγραφή εντός του υποθαλαμικού πυρήνα (αριστερά) και πρόβλεψη του μοντέλου Izhikevich με παραμέτρους νευρώνα υποθαλαμικού πυρήνα (δεξιά). (κάτω σκέλος) Σύγκριση ρυθμού (αριστερά), ΑΣΚ (μέσο) και ΜΔΕ (δεξιά). 161

Εικόνα 10.3 Εκτίμηση του μέσου ρυθμού ΔΕ ως συνάρτηση των (Α) συχνότητας, (Β) εύρους, και (Γ) πλάτους παλμού εν τω βάθει διέγερσης. Το σύνολο του εύρους των κλινικών τιμών χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη των παραμέτρων. Η έντονα μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στο μοντέλο του πρώτου νευρώνα (Εικόνα 10.1) και η γκρι γραμμή σε αυτό του δεύτερου νευρώνα (Εικόνα 10.2)..... 163

Εικόνα 10.4 Προσομοίωση κατάστασης ON DBS σε δύο μοντέλα νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα. (Α) Η πρόβλεψη της δραστηριότητας ΔΕ για τον πρώτο νευρώνα και (Β) η αντιστοιχη πρόβλεψη για το δεύτερο νευρώνα, όταν υπερτίθεται σήμα εν τω βάθει διέγερσης στα ΔΤΠ που οδηγούν τα μοντέλα Izhikevich. (Γ) Ο προβλεπόμενος ρυθμός (σε διάστικτη γκρι γραμμή) σε ON DBS κατάσταση σε σύγκριση με τον προβλεπόμενο ρυθμό (σε μαύρη γραμμή) σε OFF DBS κατάσταση, για τον πρώτο νευρώνα (Δ) Ομοίως, για το δεύτερο νευρώνα 164

Εικόνα 10.5 Προσομοίωση κατάστασης ON DBS σε μοντέλα νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα τύπου H-W. Δεδομένα από ασθενή 1 (S1-D72plus0) (επάνω σκέλος) Καταγραφόμενος ρυθμός (κάτω σκέλος) Προσομοίωση κατάστασης OFF DBS (είσοδος ΔΤΠ που λαμβάνεται από την καταγραφή) και ON DBS (είσοδος ΔΤΠ μετά από μηδενισμό της ενέργειας στη βήτα συχνότητα)..... 166

Εικόνα 10.6 Προσομοίωση κατάστασης ON DBS σε μοντέλα νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα τύπου H-W. Δεδομένα από ασθενή 1 (S1-D75min05) (επάνω σκέλος) Καταγραφόμενος ρυθμός (κάτω σκέλος) Προσομοίωση κατάστασης OFF DBS (είσοδος ΔΤΠ που λαμβάνεται από την καταγραφή) και ON DBS (είσοδος ΔΤΠ μετά από μηδενισμό της ενέργειας στη βήτα συχνότητα)..... 167

Υπέρτιτλοι Πινάκων

Πίνακας 1 Τελικές θέσεις τοποθέτησης νευροδιεγέρτη ανά ασθενή.....	118
Πίνακας 2 Παραμετροποίηση μοντέλου H-W για καταγραφές ενός νευρώνα.....	119
Πίνακας 3 Παραμετροποίηση μοντέλου H-W για καταγραφές πολλαπλών νευρώνων. Οι κατάγραφές που επισημαίνονται με αστερίσκο αναφέρονται σε δύο ξεχωριστές καταγραφές στο ίδιο βάθος.....	120
Πίνακας 4 Τιμές των παραμέτρων a , b , c και d για την αναπαραγωγή διάφορων εκφορτιστικών μοτίβων με το μοντέλο Izhikevich [1].....	142
Πίνακας 5 Συγκριτικά αποτελέσματα ΜΤΣ ρυθμού για μοντέλα Izhikevich διαφόρων τύπων νευρώνα με βάση τα ΔΤΠ που λαμβάνονται από την καταγραφή S3-D75min15...	149

κεφάλαιο 1

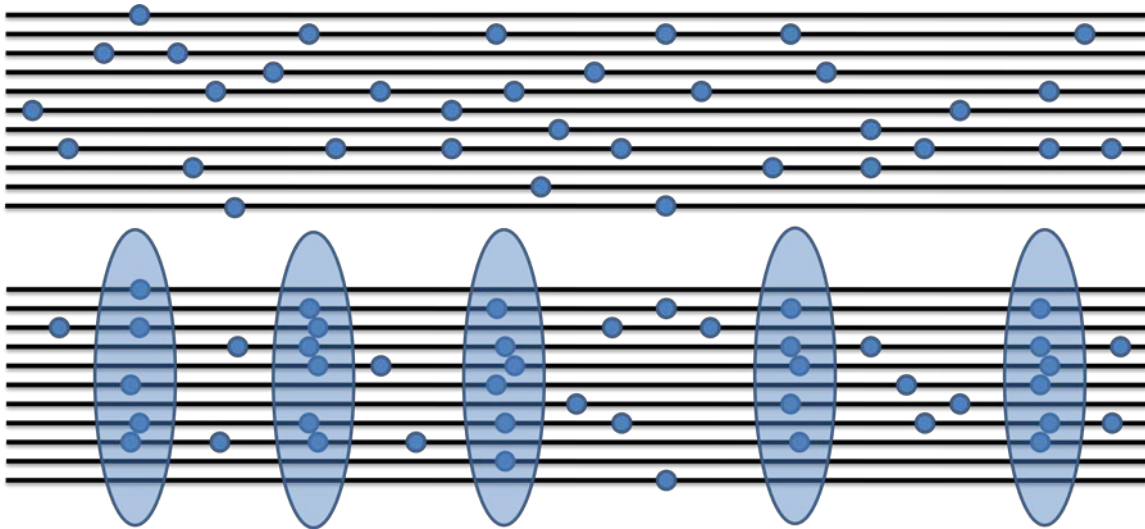
Εισαγωγή

ΕΑΝ μπορούσαμε να καταγράψουμε ταυτόχρονα τη δραστηριότητα ενός αριθμού από συνάψεις στα τελικά άκρα των δενδριτών ενός νευρώνα και να απεικονίσουμε τα δυναμικά ενέργειας που φτάνουν στο νευρώνα μέσω αυτών των συνάψεων, κατά τον περισσότερο χρόνο θα λαμβάναμε μια καταγραφή αντίστοιχη με το πρότυπο που φαίνεται στο άνω σκέλος της Εικόνας 1.1. Με λίγα λόγια, οι ακολουθίες των δυναμικών ενέργειας που φτάνουν στο νευρώνα είναι κατά κανόνα τυχαίες και ανεξάρτητες μεταξύ τους. Σπάνια, λαμβάνει χώρα ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον φαινόμενο του οποίου το πρότυπο απεικονίζεται στο κάτω σκέλος της Εικόνας 1.1. Για κάποιες σύντομες χρονικές στιγμές, κάποιες από τις συνήθως ασυσχέτιστες ακολουθίες των καταγραφόμενων δυναμικών ενέργειας ξαφνικά συσχετίζονται ισχυρά στο χρόνο.

Αυτές οι επαναλαμβανόμενες ριπές από δυναμικά ενέργειας εύκολα διακρίνονται από τη συνηθισμένη τυχαία πυροδότηση δυναμικών ενέργειας όχι μόνο από τα καταγραφικά μέσα αλλά και από τον ίδιο τον νευρώνα, καθώς, εάν είναι επαρκείς, προκαλούν σημαντικές διαφοροποιήσεις στο δυναμικό της μεμβράνης. Σύμφωνα με την πλέον σύγχρονη θεώρηση της σηματοδότησης των νευρώνων, τη βασική μονάδα πληροφορίας αποτελούν αυτές ακριβώς οι ριπές των δυναμικών ενέργειας που φτάνουν στους δενδρίτες ενός νευρώνα ενώ η ύπαρξη των τυχαίων ακολουθιών από δυναμικά ενέργειας μπορεί απλά να θεωρηθεί ως θόρυβος.

Το τελευταίο θα πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα καθώς η νέα αυτή παρατήρηση αντιτίθεται στην επικρατούσα άποψη των θεωρητικών του εγκεφάλου, οι οποίοι, μέχρι και σήμερα, βασίζουν το σύνολο των περιγραφών τους στο μέσο ρυθμό των δυναμικών ενέργειας των νευρώνων, ως συνάρτηση του χρόνου. Η κύρια διαφορά μεταξύ της επικρατούσας και της νέας υπόθεσης είναι ότι η εξέταση μόνο των μέσων ρυθμών δυναμικών ενέργειας ισοδυναμεί με την προσέγγιση της ροής της πληροφορίας με τη χρησιμοποίηση του προτύπου του επάνω σκέλους της Εικόνας 1.1. Έτσι όμως χάνεται εντελώς η πληροφορία για τις περιστασιακές ριπές δυναμικών ενέργειας και μαζί με αυτή και το βασικότερο στοιχείο επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων.

Η βασική μονάδα πληροφορίας που ρέει στα μονοπάτια του εγκεφάλου θεωρείται πλέον ότι είναι τοπικά προσβάσιμη από όλους τους νευρώνες μιας περιοχής από την οποία



Εικόνα 1.1 (επάνω σκέλος) Τυχαία ακολουθία από δυναμικά ενέργειας που φτάνουν σε κύριους δενδρίτες του νευρώνα (κάτω σκέλος) Ύπαρξη ριπής από δυναμικά ενέργειας που φτάνουν χρονικά συσχετισμένα σε δενδρίτες του νευρώνα. Τα δυναμικά ενέργειας προέρχονται από διάφορους νευρώνες οι οποίοι επικοινωνούν με το νευρώνα αναφοράς

διέρχεται. Κανένα μέρος του εγκεφαλικού ιστού δεν μπορεί να επηρεάσει την πληροφορία εάν δεν έχει κάποιου είδους τοπική πρόσβαση σε αυτή.

Η νέα υπόθεση δημιουργεί μια τεράστια ευκαιρία διαφορετικών προσεγγίσεων της ροής της πληροφορίας δια μέσου των νευρώνων, καθώς, μόλις η ανάλυση επικεντρωθεί στις ριπές των δυναμικών ενέργειας, οι περισσότερες υπολογιστικές και μαθηματικές μοντελοποιήσεις οι οποίες λαμβάνουν υπ' όψιν τους μεταβαλλόμενους στο χρόνο ρυθμούς των δυναμικών ενεργείας, καθίστανται άχρηστες. Αντίθετα, νέες προσπάθειες πρέπει να επικεντρωθούν προς το σκοπό της κατανόησης του τρόπου δημιουργίας των ριπών αυτών, της πληροφορίας που εισάγεται μέσα τους, καθώς και αν τελικά φτάνουν στους νευρώνες για τους οποίους προορίζονται.

Κυρίως όμως, αυτή η νέα υπόθεση της γλώσσας των νευρώνων μετατρέπει τα περισσότερα από τα σημαντικά νευροφυσιολογικά ερωτήματα που εκτείνονται από τον τρόπο δημιουργίας των ριπών μέχρι το πώς και ποια πληροφορία εισάγεται μέσα τους, σε ενδιαφέροντα προβλήματα της μηχανικής και της επιστήμης των υπολογιστών.

Αξιοποιώντας μικροηλεκτροδιακές καταγραφές από ενδοκρανιακές καταγραφές ασθενών με νόσο του Parkinson κατά τη διαδικασία της τοποθέτησης νευροδιεγέρτη για εν τω βάθει διέγερση των βασικών πυρήνων του εγκεφάλου, η διατριβή ενσωματώνει, για πρώτη φορά, τη θεώρηση των ριπών ως τη βασική μονάδα πληροφορίας σε νευροφυσιολογικά μοντέλα πρόβλεψης της δραστηριότητας ενός νευρώνα και ενός τοπικού δικτύου από νευρώνες που ανήκουν στον υποθαλαμικό πυρήνα. Οι ριπές, όπως καταγράφονται αθροιστικά στα δυναμικά τοπικού πεδίου που εξάγονται από τις μικροηλεκτροδιακές καταγραφές,

χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση μη-γραμμικών μοντέλων, τροποποιημένων μοντέλων Izhikevich καθώς και μαθηματικών μοντέλων.

Έτσι, αποδεικνύεται για πρώτη φορά η διασύνδεση των δυναμικών τοπικού πεδίου με τα δυναμικά ενέργειας ενώ επιπρόσθετα, τα μοντέλα που αναπτύσσονται, αξιοποιούνται και προς το σκοπό της κατανόησης της επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης στη παθολογική δραστηριότητα των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα κατά τη νόσο του Parkinson. Συγκεκριμένα, αποδεικνύεται ότι, παρουσία του σήματος της νευροδιέγερσης, το παθολογικό μοτίβο της πυροδότησης των δυναμικών ενεργείας κατά ρυπιάς μετατρέπεται σε μοτίβο υψηλότερου και σταθερότερου ως προς το χρόνο ρυθμού πυροδότησης δυναμικών ενεργείας. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει τη μία εκ των δυο πιο ισχυρών υποθέσεων με τις οποίες μελετάται η επίδραση της εν τω βάθει διέγερσης στη μείωση των κινητικών συμπτωμάτων ασθενειών όπως η νόσος του Parkinson.

Στο **δεύτερο κεφάλαιο** της διατριβής, παρουσιάζονται σύντομα τα βασικά ζητήματα της ροής της πληροφορίας εντός του νευρώνα. Στο **τρίτο κεφάλαιο** εξετάζεται η ροή της πληροφορίας στο σύνολο των δομών του εγκεφάλου που συναπαρτίζουν τα βασικά γάγγλια. Στο **τέταρτο κεφάλαιο** παρουσιάζονται συνοπτικά τα κύρια μοντέλα νευρώνων που έχουν αναπτυχθεί. Στο **πέμπτο κεφάλαιο** αναλύεται η επίδραση της νόσου του Parkinson στα μονοπάτια πληροφορίας εντός των βασικών γαγγλίων και οι βασικές υποθέσεις για την επίδραση της εν τω βάθει διέγερσης στην μείωση των συμπτωμάτων της νόσου. Στο **έκτο κεφάλαιο** αναλύονται τα βασικά στοιχεία της μεθοδολογίας ενσωμάτωσης των δυναμικών τοπικού πεδίου σε μοντέλα νευροφυσιολογικής λειτουργίας ενώ επίσης περιγράφονται και οι μέθοδοι που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της διατριβής για την αξιολόγηση των μοντέλων. Στο **έβδομο κεφάλαιο** παρουσιάζεται η ανάπτυξη μιας βασικής οικογένειας μη-γραμμικών εν σειρά μοντέλων, των μοντέλων Hammerstein-Wiener, τα οποία σήκωσαν και το μεγαλύτερο μερίδιο των νευροφυσιολογικών ερωτημάτων της διατριβής. Στο **όγδοο κεφάλαιο** παρουσιάζεται η τροποποίηση των μοντέλων Izhikevich ώστε να ενσωματώνουν τα δυναμικά τοπικού πεδίου στην είσοδό τους και η αξιολόγηση της πρόγνωσης των δυναμικών ενέργειας. Στο **ένατο κεφάλαιο** παρουσιάζονται βασικά μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούν τη διεκθετική συνάρτηση ή τη συνάρτηση άλφα, για την περιγραφή της πτώσης δυναμικού η οποία συμβαίνει κατά την πορεία των αργών δυναμικών από τους δενδρίτες μέχρι το σώμα και τον εκφυτικό κώνο του νευρώνα. Στο **δέκατο κεφάλαιο** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της εξομοίωσης της επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου στη δραστηριότητα νευρώνων από ασθενείς της νόσου Parkinson με χρήση δύο πρότυπων μεθόδων μοντελοποίησης του παλμού διέγερσης. Στο **ενδέκατο κεφάλαιο** παρουσιάζονται συνοπτικά τα συμπεράσματα της διατριβής ενώ προτείνονται και ενδιαφέρουσες προεκτάσεις της συνολικής εργασίας επικεντρωμένες σε θέματα που εμφανίζουν έντονα ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον.

Στοιχεία φυσιολογίας κεντρικού νευρικού συστήματος και νευρωνική σηματοδότηση

Το νευρικό σύστημα αποτελείται από τρισεκατομμύρια νευρικών κυττάρων καταναμεημένα σε δίκτυα που καταλαμβάνουν τον εγκέφαλο, τη σπονδυλική στήλη και την περιφέρεια του σώματος. Τα κύτταρα αυτά, επικοινωνώντας μεταξύ τους με ηλεκτρικά και χημικά σήματα, συμβάλλουν στη διατήρηση της *ομοιόστασης* μέσω του συντονισμού των λειτουργιών των εσωτερικών οργάνων, της μεταφοράς των αισθητηριακών σημάτων και τον έλεγχο των κινήσεων. Στην πολύπλεξη των νευρικών κυττάρων οφείλεται και η θαυμάσιη όσο και μυστηριώδης πολυπλοκότητα που συναντούμε στη μελέτη του εγκεφάλου. Στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής, θα παρουσιαστούν σύντομα η δομή ενός νευρικού κυττάρου, οι χημικοί και ηλεκτρικοί μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η νευρωνική λειτουργία, η βασική οργάνωση καθώς και τα κυριότερα μέρη του νευρικού συστήματος.

2.1 Νευρικός ιστός

Αν και οι διάφορες δομές του νευρικού συστήματος είναι στενά συσχετισμένες μεταξύ τους, για ευκολία συνήθως διαφοροποιούνται σε δύο επιμέρους κατηγορίες: (1) στο **κεντρικό νευρικό σύστημα** (ΚΝΣ), στο οποίο ανήκουν ο εγκέφαλος και η σπονδυλική στήλη, και (2) το **περιφερικό νευρικό σύστημα** (ΠΝΣ), το οποίο συναποτελείται από νεύρα που ενώνουν τον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική στήλη με τους μύες του σώματος, τους αδένες και τα αισθητήρια όργανα.

Η βασική μονάδα του νευρικού συστήματος είναι το νευρικό κύτταρο, ή **νευρώνας**. Οι νευρώνες λειτουργούν με την παραγωγή *ηλεκτρικών σημάτων* τα οποία κινούνται από το ένα μέρος του κυττάρου προς το άλλο ή προς γειτονικά κύτταρα. Στους περισσότερους νευρώνες, το ηλεκτρικό σήμα που χρησιμοποιείται στην επικοινωνία με άλλα κύτταρα προκαλεί την απελευθέρωση χημικών αγγελιαφόρων - των **νευροδιαβιβαστών**. Οι νευρώνες δηλαδή, όπως θα αναλυθεί στην παράγραφο 2.2.5, λειτουργούν ως **ολοκληρωτές** καθώς η έξοδός τους εξαρτάται από το άθροισμα των εισόδων που δέχονται από χιλιάδες ή εκατοντάδες χιλιάδες άλλων νευρώνων που βρίσκονται σε άμεση ή έμμεση επαφή μαζί τους.

2.1.1 Δομή των νευρώνων

Οι νευρώνες απαντώνται σε πλήθος μεγεθών και σχημάτων, ωστόσο όλοι τους έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά τα οποία και τους επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ τους. Ένα σύνηθες νευρικό κύτταρο έχει τέσσερις μορφολογικά καθορισμένες περιοχές: το κυτταρικό σώμα, τους δενδρίτες, το νευράξονα και τα προσυναπτικά τελικά κομβία. Καθεμία από τις περιοχές αυτές έχει ιδιαίτερη αποστολή στην παραγωγή των σημάτων επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων. Αναλυτικά, ένα νευρικό κύτταρο αποτελείται από:

α) το **σώμα**, το μεγαλύτερο κεντρικό τμήμα του κυττάρου μεταξύ των δενδριτών και του νευράξονα. Στο σώμα υπάρχουν ο πυρήνας του νευρώνα και τα ριβοσώματα και εκεί βρίσκεται η γενετική πληροφορία αλλά και η τεχνογνωσία για τη σύνθεση των πρωτεϊνών,

β) τους **δενδρίτες**, σχετικά κοντές διακλαδιζόμενες κυτταρικές προεξοχές ή αποφυάδες. Οι δενδρίτες (αλλά και το σώμα) λαμβάνουν τα περισσότερα από τα σήματα εισόδου από τους άλλους νευρώνες. Κάποιοι από τους νευρώνες μπορεί να έχουν μέχρι και 400,000 δενδρίτες [1],

γ) τον **νευράξονα**, που ονομάζεται και νευρίτης ή απλά άξονας, μια λεπτή ίνα που μπορεί να είναι μέχρι και δεκάδες χιλιάδες φορές μεγαλύτερη σε μήκος από τη διάμετρο του σώματος. Αυτή η δομή μεταφέρει τα νευρικά σήματα από το νευρώνα και μπορεί να έχει μήκος από μερικά μm μέχρι και 1 m όταν για παράδειγμα συνδέει τη βάση της σπονδυλικής στήλης με τα δάχτυλα των ποδιών. Κάθε νευρώνας διαθέτει μόνο έναν άξονα, αλλά αυτός ο άξονας μπορεί να διακλαδίζεται έντονα, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η σχεδόν ταυτόχρονη επικοινωνία με πολλά κύτταρα. Οι διακλαδώσεις που μπορεί να έχει ο κύριος άξονας ονομάζονται **εκβλαστήσεις**. Εκεί που τελειώνει ο άξονας υπάρχουν σημαντικά στοιχεία, τα **συναπτικά τελικά κομβία**, που χρειάζονται για τη μεταφορά των πληροφοριών προς τους δενδρίτες άλλων νευρώνων. Κοντά στα άκρα τους, τόσο ο κύριος άξονας όσο και οι εκβλαστήσεις υπόκεινται σε περαιτέρω διακλαδώσεις. Όσο πιο μεγάλος είναι ο βαθμός διακλάδωσης ενός άξονα και των εκβλαστήσεών του, τόσο μεγαλύτερη είναι η σφαίρα επιρροής του κυττάρου [1].

Κάθε κλάδος καταλήγει σε μια **απόληξη άξονα** η οποία είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών από τον άξονα. Οι χημικοί αυτοί αγγελιαφόροι διαχέονται στο εξωκυττάριο κενό προς το κύτταρο που βρίσκεται στην απέναντι μεριά της απόληξης. Εναλλακτικά, κάποιοι νευρώνες απελευθερώνουν τους χημικούς αγγελιαφόρους τους από μια σειρά από εξογκωμένες περιοχές στον άξονά τους. Οι μεγάλοι νευράξονες περιβάλλονται από ένα λιπώδες μονωτικό έλυτρο, που ονομάζεται **έλυτρο μυελίνης**. Έτσι επιτυγχάνεται ταχύτερη αγωγή των δυναμικών ενέργειας (ΔΕ) που περιγράφονται στη συνέχεια. Το έλυτρο αυτό διακόπτεται ανά τακτά διαστήματα, όπου ο νευράξονας έρχεται σε απευθείας επαφή με το εξωκυττάριο υγρό. Οι θέσεις αυτές ονομάζονται **κόμβοι Ranvier** και σε αυτές αναγεννάται το ΔΕ.

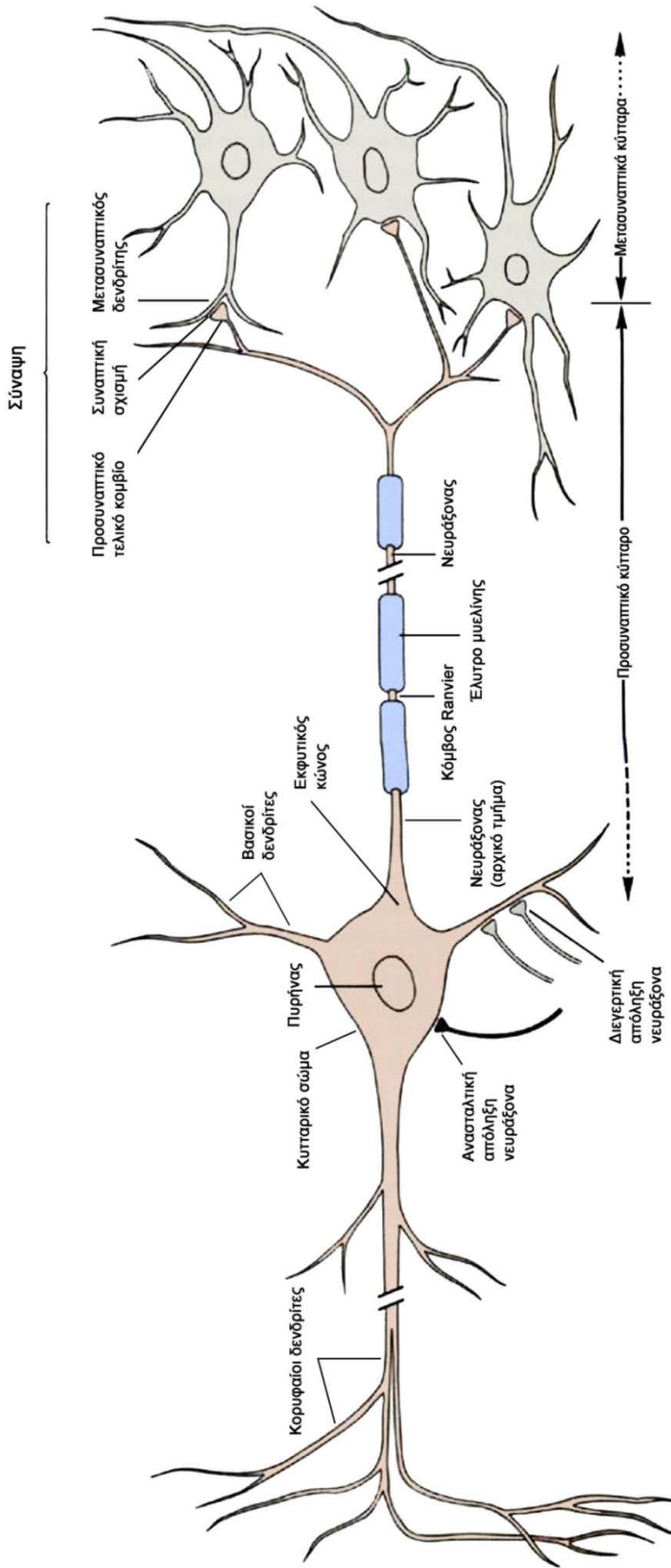
Κοντά στη απόληξή του ο νευράξονας διαιρείται σε λεπτούς κλάδους, που έρχονται σε λειτουργική επαφή με άλλους νευρώνες. Το σημείο επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων ονομάζεται **σύναψη**. Το κύτταρο που διαβιβάζει το σήμα λέγεται **προσυναπτικό κύτταρο**, ενώ εκείνο που δέχεται το σήμα λέγεται **μετασυναπτικό κύτταρο**. Οι εξειδικευμένες διογκώσεις των νευραξονικών κλάδων στο προσυναπτικό κύτταρο, δηλαδή τα συναπτικά τελικά κομβία, λειτουργούν ως θέσεις διαβίβασης της πληροφορίας. Τα τελικά κομβία, ανατομικά, δεν επικοινωνούν με το μετασυναπτικό κύτταρο, αλλά τα δύο κύτταρα χωρίζονται μεταξύ τους στη σύναψη με ένα διάστημα, το οποίο ονομάζεται **συναπτική σχισμή** και έχει πλάτος 20 – 30 nm [1]. Συνήθως οι νευράξονες προσυναπτικών κυττάρων καταλήγουν σε συνάψεις στους δενδρίτες ενός μετασυναπτικού κυττάρου, αλλά η επικοινωνία μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί και στο κυτταρικό σώμα ή ακόμα και στο αρχικό ή τελικό τμήμα του νευράξονα του μετασυναπτικού νευρώνα. Ένας τυπικός νευρώνας και τα επιμέρους χαρακτηριστικά του απεικονίζονται στην Εικόνα 2.1.

Τα συναπτικά τελικά κομβία περιέχουν κυστίδια με χημικές ουσίες που ονομάζονται **νευροδιαβιβαστές**. Ανάλογα με το είδος της στον εκάστοτε νευρώνα, η νευροδιαβιβαστική αυτή ουσία, όταν απελευθερωθεί στη συναπτική σχισμή προκαλεί (μέσω συγκεκριμένης διαδικασίας) είτε διέγερση είτε αναστολή της αντίστοιχης περιοχής του μετασυναπτικού κυττάρου. Κάθε νευρώνας έχει έναν μόνο τύπο νευροδιαβιβαστή σε όλες τις νευρικές απολήξεις του [2]. Οι πιο σημαντικοί νευροδιαβιβαστές είναι το γλουταμικό, η ακετυλοχολίνη, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Πολλές φορές οι νευρώνες χαρακτηρίζονται με βάση το νευροδιαβιβαστή που εκλύουν. Για παράδειγμα, αν ο νευροδιαβιβαστής είναι η ντοπαμίνη, ο νευρώνας χαρακτηρίζεται **ντοπαμινεργικός**.

2.1.2 Λειτουργικές τάξεις των νευρώνων

Οι νευρώνες διαχωρίζονται σε τρεις λειτουργικές τάξεις: τους προσαγωγούς, τους απαγωγούς και τους διάμεσους νευρώνες. Οι **προσαγωγοί νευρώνες** είναι νευρώνες που μεταφέρουν τα ερεθίσματα από περιφερικούς ιστούς και όργανα προς το ΚΝΣ. Οι **απαγωγοί νευρώνες** μεταφέρουν την πληροφορία από το ΚΝΣ προς την περιφέρεια του σώματος, σε κύτταρα του σώματος όπως μυϊκά, αδενικά ή άλλου είδους νευρικά κύτταρα. Οι **διάμεσοι νευρώνες** ενώνουν τους νευρώνες που βρίσκονται εντός του ΚΝΣ. Με έναν απλό υπολογισμό, για κάθε ένα προσαγωγό νευρώνα υπάρχουν 10 απαγωγείς νευρώνες και 200,000 διάμεσοι νευρώνες [1]. Επομένως, η πλειοψηφία των νευρώνων ανήκει στους διαμέσους.

Στα περιφερικά άκρα των προσαγωγών νευρώνων, τα άκρα δηλαδή που βρίσκονται κατά το δυνατόν μακρύτερα από το ΚΝΣ, βρίσκονται οι **αισθητηριακοί αποδέκτες**, οι οποίοι απαντούν στις διάφορες φυσικές ή χημικές αλλαγές του περιβάλλοντός τους με την παραγωγή ηλεκτρικών σημάτων από τον νευρώνα. Η περιοχή του αποδέκτη μπορεί να είναι ένα εξειδικευμένο τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης ή ένα ξεχωριστό κύτταρο που



Εικόνα 2.1 Διαγραμματική αναπαράσταση ενός νευρώνα. Η εγκοπή στον νευράξονα υποδηλώνει ότι οι άξονες μπορούν να εκτείνονται σε μεγάλες αποστάσεις και να είναι 5,000 έως 10,000 φορές μακρύτεροι από το μήκος του σώματος του νευρικού κυττάρου. Ο νευρώνας που απεικονίζεται είναι ένας κοινός τύπος νευρώνας, ωστόσο υπάρχει ένα πλήθος μορφολογιών για τους νευρώνες, ένας εκ των οποίων δεν διαθέτει άξονα. Ένας νευρώνας προσυναπτικός σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο μπορεί να είναι μετασυναπτικός σε κάποιο άλλο. Υπάρχουν τρεις τάξεις των νευρώνων: διεγερτικοί, ανασταλτικοί και διάμεσοι (δεν απεικονίζονται οι τελευταίοι)

βρίσκεται σε στενή διασύνδεση με την απώληξη του νευρώνα. Έτσι, οι προσαγωγείς νευρώνες μεταφέρουν ηλεκτρικά σήματα από τους αποδέκτες προς τον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική στήλη.

Γενικά, τα σώματα και οι δενδρίτες των απαγωγών νευρώνων βρίσκονται εντός του ΚΝΣ και οι άξονές τους εκτείνονται προς την περιφέρεια (μια εξαίρεση αυτού του κανόνα συμβαίνει στους εντερικούς νευρώνες, ωστόσο η ανάπτυξη του θέματος δεν καλύπτει τους σκοπούς της παρούσας διατριβής.) Σύνολα από απαγωγούς και προσαγωγούς νευρώνες δημιουργούν τα **νεύρα** του ΠΝΣ.

Οι διάμεσοι νευρώνες βρίσκονται εξολοκλήρου εντός του ΚΝΣ. Έχουν ένα ευρύ φάσμα από φυσιολογικές ιδιότητες, σχήματα και λειτουργίες. Ο αριθμός των διάμεσων νευρώνων που παρεμβάλλεται μεταξύ συγκεκριμένων προσαγωγών και απαγωγών νευρώνων εξαρτάται από την πολυπλοκότητα της λειτουργίας που ελέγχεται. Για παράδειγμα, το αντανακλαστικό του γονάτου δεν απαιτεί κανέναν διάμεσο νευρώνα (οι προσαγωγοί νευρώνες επιδρούν απευθείας στους απαγωγούς νευρώνες) ενώ η λειτουργία της αντίληψης μιας μελωδίας ή μιας μυρωδιάς και της ανάκτησης στη μνήμη ενός προσώπου είναι προφανές ότι απαιτεί τη μεσολάβηση εκατομμυρίων νευρώνων. Οι διάμεσοι νευρώνες, τέλος, μπορούν να λειτουργήσουν ως μεταβλητές σημάτων ή ως σήματα επίτρεψης. Για παράδειγμα, μία ευοδωτική είσοδος μπορεί να μετατραπεί σε μια ανασταλτική έξοδο ή απλά να εξουδετερωθεί (ανασταλεί.)

2.2 Δυναμικά μεμβράνης νευρώνων

2.2.1 Βασικά στοιχεία ηλεκτρισμού

Τα κύρια στοιχεία του εξωκυττάριου υγρού είναι τα ιόντα νατρίου και χλωρίου. Το ενδοκυττάριο υγρό περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις ιόντων καλίου και ιοντισμένα μη διαχεόμενα μόρια, κυρίως πρωτεΐνες με αρνητικά φορτισμένες αλυσίδες και συμπλέγματα φωσφορικών αλάτων. Τα ηλεκτρικά φαινόμενα τα οποία προκύπτουν από την κατανομή στο χώρο αυτών των φορτισμένων σωματιδίων ως προς την κυτταρική μεμβράνη του νευρώνα παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην *άθροιση της πληροφορίας* και τη *διακοπταρική επικοινωνία*, που αποτελούν τις δύο κύριες λειτουργίες του νευρώνα.

Ηλεκτρικά φορτία που έχουν διαχωριστεί με τη βοήθεια κάποιου μέσου (στην περίπτωση του νευρώνα, το μέσο είναι η κυτταρική μεμβράνη) εμφανίζουν τη δυναμική να παράξουν έργο εάν τους επιτραπεί να ενωθούν. Η δυναμική αυτή ονομάζεται **ηλεκτρικό δυναμικό**, ή, ακριβώς επειδή αυτή η δυναμική καθορίζεται από το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ των ποσοτήτων των φορτισμένων σωματιδίων που διαχωρίζονται από την μεμβράνη, ονομάζεται και **διαφορά δυναμικού** ή απλά **δυναμικό**. Καθώς το συνολικό φορτίο που μπορεί να διαχωριστεί σε βιολογικά συστήματα είναι κατά κανόνα πολύ μικρό, οι διαφορές δυναμικού είναι και αυτές μικρές και μετρώνται σε mV ή ακόμα και σε μ V.

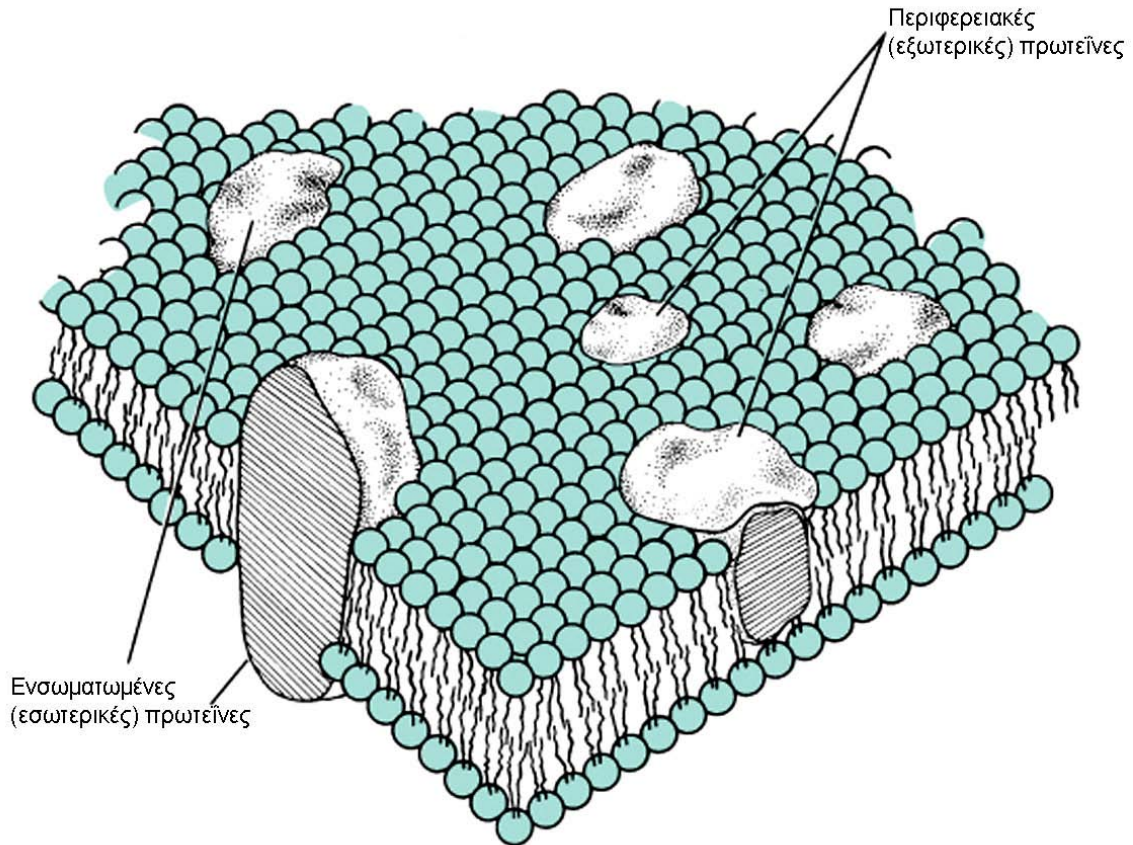
2.2.2 Δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης

Η κυτταρική μεμβράνη (Εικόνα 2.2) αποτελείται από μία διπλοστοιβάδα λιπιδίων, η οποία είναι αδιαπέραστη από τα περισσότερα βιολογικώς ενεργά κύτταρα και ιόντα. Μέσα στο διπλό αυτό στρώμα λιπιδίων υπάρχουν τοποθετημένες εγκάρσια πρωτεΐνες, οι οποίες είναι διαπερατές επιλεκτικά σε ουσίες και ιόντα, και είναι στην ουσία υπεύθυνες για τη λειτουργική δραστηριότητα της μεμβράνης. Κάποιες από αυτές λειτουργούν ως πρωτεΐνες μεμβρανικής μεταφοράς: είτε (α) ως μεταφορείς διαλυτών μορίων (πρωτεΐνες-φορείς), είτε (β) ως δίοδοι ιόντων (πρωτεΐνες-διάυλοι ή κανάλια). Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν μεγάλη σημασία για τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων [3]. Οι πρωτεΐνες-φορείς επιτελούν είτε ενεργό μεταφορά (με κατανάλωση ενέργειας) ή παθητική μεταφορά (χωρίς κατανάλωση ενέργειας) διαλυτών μορίων κατά την κατεύθυνση της ηλεκτροχημικής τους βαθμίδωσης. Οι πρωτεΐνες-διάυλοι επιτελούν παθητική μεταφορά ιόντων, αλλά ελέγχονται είτε από την τιμή του δυναμικού μεμβράνης (τάση-ελεγχόμενοι διάυλοι), είτε από την προσκόλληση σε αυτές κάποιου μορίου-προσδέτη (προσδετο-ελεγχόμενοι διάυλοι), είτε από συγκεκριμένη μηχανική δύναμη που τους ασκείται (μηχανο-ενεργοποιούμενοι διάυλοι).

Όλα τα κύτταρα σε συνθήκες ηρεμίας παρουσιάζουν μια διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο πλευρών που σχηματίζονται από την κυτταρική μεμβράνη τους, κατά την οποία το εσωτερικό του κυττάρου βρίσκεται αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωτερικό. Το δυναμικό αυτό ονομάζεται **δυναμικό ηρεμίας** και οφείλεται κυρίως σε μία πρωτεΐνη-φορέα, που ονομάζεται **αντλία καλίου-νατρίου** (αντλία K^+-Na^+). Η αντλία αυτή, με κατανάλωση ενέργειας (διάσπαση μορίων τριφωσφορικής αδενοσίνης - ATP) μεταφέρει σε κάθε κύκλο λειτουργίας της τρία ιόντα Na^+ έξω από το κύτταρο και δύο ιόντα K^+ μέσα στο κύτταρο. Έτσι, σε κατάσταση ηρεμίας, η συγκέντρωση ιόντων Na^+ είναι μεγαλύτερη εκτός του κυττάρου, ενώ η συγκέντρωση ιόντων K^+ είναι μεγαλύτερη εντός αυτού, και παράλληλα η συγκέντρωση αρνητικών ιόντων (κυρίως Cl^-) είναι μεγαλύτερη εντός του νευρώνα.

Κατά σύμβαση, στο εξωκυττάριο υγρό αποδίδεται δυναμικό ίσο με μηδέν και το πρόσημο (θετικό ή αρνητικό) του δυναμικού της μεμβράνης ορίζεται από το πρόσημο του επιπλέον φορτίου στο εσωτερικό του κυττάρου. Το πλάτος του δυναμικού ηρεμίας κυμαίνεται μεταξύ -100 mV και -5 mV , εξαρτώμενο από τον τύπο του κυττάρου. Στους νευρώνες, βρίσκεται συνήθως στην περιοχή μεταξύ -90 mV και -40 mV . Το μέγεθος του δυναμικού ηρεμίας εξαρτάται από δύο παράγοντες: (1) τις διαφορές στις συγκεντρώσεις συγκεκριμένων ιόντων μεταξύ του ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου υγρού και (2) τις διαφορές στην διαπερατότητα των μεμβρανών σε διαφορετικά ιόντα, που σχετίζεται με τον αριθμό των ανοικτών καναλιών ιόντων στην μεμβράνη.

Οι όροι *αποπόλωση*, *επαναπόλωση* και *υπερπόλωση* χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της κατεύθυνσης της αλλαγής του δυναμικού της μεμβράνης σε σχέση με το δυναμικό ηρεμίας. Το δυναμικό ηρεμίας λέμε ότι είναι πολωμένο για να δηλώσουμε τη διαφορά στη

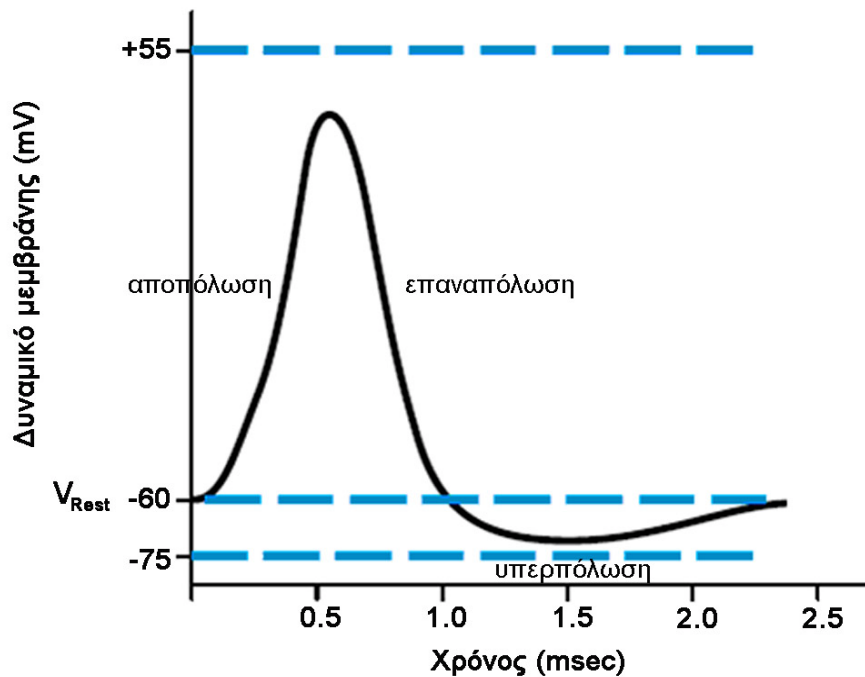


Εικόνα 2.2 Η κυτταρική μεμβράνη

συγκέντρωση των φορτίων στις δύο πλευρές της μεμβράνης. Η μεμβράνη **αποπολώνεται** όταν το δυναμικό γίνεται λιγότερο αρνητικό (κοντά στο μηδέν) σε σχέση με το επίπεδο ηρεμίας. Όταν το δυναμικό της μεμβράνης επιστρέφει στο δυναμικό ηρεμίας της, τότε λέμε ότι η μεμβράνη **επαναπολώνεται**. Η μεμβράνη **υπεροπολώνεται** όταν το δυναμικό είναι περισσότερο αρνητικό σε σχέση με το επίπεδο ηρεμίας. Οι αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης χρησιμοποιούνται από τον νευρώνα ως σήματα και συμβαίνουν εξαιτίας των αλλαγών στις τιμές της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης σε διάφορα ιόντα. Μερικά κανάλια στη μεμβράνη είναι ανοιχτά ή κλειστά και ελέγχονται με βάση κάποιο μηχανικό, ηλεκτρικό ή και χημικό ερέθισμα, όπως αναλύεται στην ενότητα 2.2.4.

2.2.3 Δυναμικό ενέργειας

Όταν το σώμα του νευρώνα (συνηθέστερα ο εκφυτικός κώνος του νευράξονα) οδηγηθεί σε αποπόλωση, ως συνέπεια του αθροίσματος των διεγέρσεων που καταφθάνουν από τους δενδρίτες, και το δυναμικό πάρει τιμές μεγαλύτερες ενός κατώφλιου, τότε δημιουργείται το **δυναμικό ενέργειας** (ΔΕ). Το κατώφλι αυτό έχει συχνά τιμή περίπου -50 mV, η οποία όμως ποικίλει ανάλογα με το είδος του νευρώνα, την πρότερη κατάσταση αυτού και το ακριβές σημείο εκκίνησης της αιχμής. Αρχικά εμφανίζεται μια απότομη, σχεδόν κατακόρυφη αύξηση του δυναμικού της μεμβράνης έως περίπου τα $+30$ mV (αιχμή) με



Εικόνα 2.3 Το δυναμικό ενέργειας

επακόλουθη ταχεία επιστροφή στην κατάσταση ηρεμίας, αφού προηγούμενα διέλθει από σύντομη κατάσταση υπερπόλωσης (Εικόνα 2.3). Αυτή η κρουστικής μορφής ώση, διαδίδεται κατά μήκος του νευράξονα προς τις τελικές απολήξεις χωρίς παραμόρφωση, με ταχύτητες 1-100 m/s, αναπαράγοντας τον κύκλο αποπόλωση - επαναπόλωση - υπερπόλωση - επιστροφή στο δυναμικό ηρεμίας και τη συνακόλουθη ρευματική ροή διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης.

Η μορφή του ΔΕ είναι σχεδόν ταυτόσημη για κάθε είδος νευρώνα. Το ΔΕ είναι μια ώση του τύπου «όλο ή ουδέν» και αναγεννάται κατά μήκος της νευρικής ίνας, με ένα πολύ συγκεκριμένου μοριακό μηχανισμό, στον οποίο συμμετέχουν οι διάυλοι ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης. Συνεπώς το εύρος του ΔΕ παραμένει σταθερό κατά τη διάδοσή του. Το μόνο που μεταβάλλεται είναι το ακριβές χρονικό σημείο εμφάνισης αυτού. Ως εκ τούτου, η πληροφορία που μεταφέρεται με το ΔΕ καθορίζεται από τη χρονική στιγμή και τον ολικό αριθμό των ΔΕ, από το χρονικό πρότυπο και τη μέση τιμή του ρυθμού δημιουργίας των αιχμών, και προφανώς από την οδό του εγκεφάλου στην οποία οδεύει το σήμα.

2.2.4 Μετασυναπτικό δυναμικό

Υπάρχουν δύο ειδών συνάψεις: οι **ηλεκτρικές** και οι **χημικές**. Στις ηλεκτρικές συνάψεις, οι κυτταρικές μεμβράνες των προ- και μετασυναπτικών νευρώνων ενώνονται δημιουργώντας μία οπή μέσα από την οποία περνούν τα ιόντα και μικρά μόρια. Η ένωση αυτή επιτρέπει στα τοπικά ρεύματα¹ που δημιουργούνται από τα ΔΕ να περνούν απευθείας από τον ένα νευρώνα στο γειτονικό του, ανεξαρτήτως κατεύθυνσης. Η κίνηση αυτή των ιόντων

¹ Ως **ρεύμα** ορίζεται η κίνηση των ιόντων που προκαλείται από τη διαφορά δυναμικού.

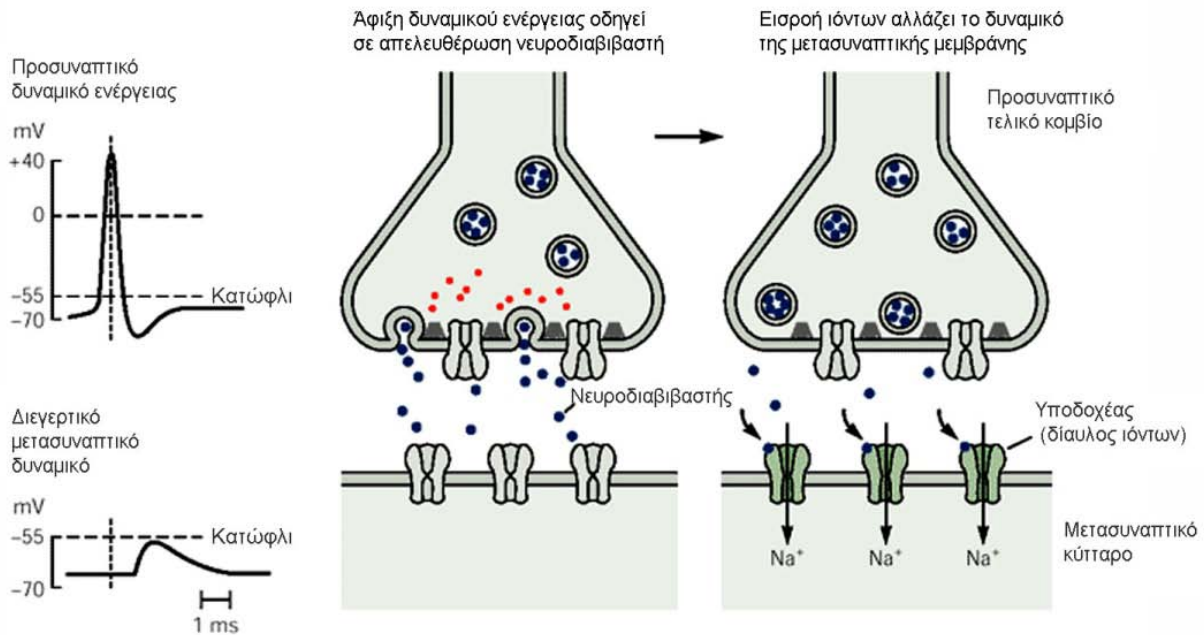
προκαλεί την αποπόλωση της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα κάτω από το κατώφλι και έτσι η διάδοση του ΔΕ συνεχίζεται απρόσκοπτα. Αυτού του είδους η επικοινωνία μεταξύ κυττάρων είναι εξαιρετικά ταχεία. Για αυτό και χρησιμοποιείται σε μέρη του σώματος όπου απαιτείται η ευρεία και (σχεδόν) ταυτόχρονη μεταφορά μιας πληροφορίας όπως στους καρδιακούς μύες (για την ταυτόχρονη σύσπασή τους με σκοπό την εξώθηση του αίματος από τις κοιλίες της καρδιάς). Οι ηλεκτρικές συνάψεις, όμως, απαντώνται σπάνια στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών και δεν θα απασχολήσουν περαιτέρω την παρούσα διατριβή.

Η Εικόνα 2.4 δείχνει τη βασική δομή μιας τυπικής χημικής σύναψης. Ο άξονας του προσυναπτικού νευρώνα καταλήγει σε μια μικρή διόγκωση, το συναπτικό κομβίο, μέσα στο οποίο βρίσκονται τα **συναπτικά κυστίδια** που περιέχουν τους νευροδιαβιβαστές και τους απελευθερώνουν μέσω συγκεκριμένης ακολουθίας μοριακών διαδικασιών. Ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται, διαχέεται γρήγορα μέσα στη σχισμή και προσδένεται σε πρωτεΐνες-διαύλους, που ονομάζονται **υποδοχείς** και είναι συγκεντρωμένες στη μετασυναπτική μεμβράνη.

Η μετασυναπτική μεμβράνη που βρίσκεται από την αντίπερα όχθη της συναπτικής σχισμής διαθέτει εσωτερικά και εξωτερικά πρωτεΐνες σε μεγάλη πυκνότητα που σχηματίζουν μια περιοχή η οποία ονομάζεται μετασυναπτική πυκνότητα. Η συναπτική σχισμή που ξεχωρίζει το προσυναπτικό από το μετασυναπτικό νευρώνα χρησιμεύει και στην μη επίτρεψη του προσυναπτικού ρεύματος να περάσει απευθείας στο μετασυναπτικό νευρώνα. Αντί αυτού, το σήμα μεταδίδεται με την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή από το συναπτικό κομβίο του προσυναπτικού νευρώνα. Η πρόσδεση του νευροδιαβιβαστή στον υποδοχέα του, αλλάζει το δυναμικό μεμβράνης του μετασυναπτικού κυττάρου, μέσω εισροής ιόντων διαμέσου αυτής (Εικόνα 2.4).

Μερικές φορές, περισσότεροι του ενός νευροδιαβιβαστές απελευθερώνονται ταυτόχρονα και σε αυτή την περίπτωση η δεύτερη χημική ουσία ονομάζεται **συνδιαβιβαστής**. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ο κάθε νευροδιαβιβαστής προσλαμβάνεται από διαφορετικό υποδοχέα στο μετασυναπτικό κύτταρο [1]. Καθώς, όπως συμβαίνει συνήθως, ο νευροδιαβιβαστής βρίσκεται αποθηκευμένος στο προσυναπτικό μέρος της συναπτικής σχισμής ενώ οι υποδοχείς τους βρίσκονται στο μετασυναπτικό μέρος, οι περισσότερες χημικές συνάψεις λειτουργούν μόνο προς τη μία κατεύθυνση.

Μόλις απελευθερωθούν από τα τελικά κομβία του προσυναπτικού νευρώνα, οι νευροδιαβιβαστές (ή συνδιαβιβαστές εάν αυτοί υπάρχουν) διαχέονται στην συναπτική σχισμή. Ένα μέρος αυτών των μορίων προσδένουν στους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των μετασυναπτικών νευρώνων. Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς μπορεί να διαθέτουν ένα διάυλο ιόντων ή μπορεί να επιδρούν έμμεσα, μέσω μιας πρωτεΐνης G, σε διαφορετικούς διαύλους ιόντων. Σε κάθε περίπτωση, το αποτέλεσμα της πρόσδεσης του



Εικόνα 2.4 Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή στη συναπτική σχισμή και δημιουργία μετασυναπτικού δυναμικού

νευροδιαβιβαστή σε έναν υποδοχέα είναι το άνοιγμα ή το κλείσιμο ενός συγκεκριμένου διαύλου ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα. Εξαιτίας της αλληλουχίας των συμβάντων που απαιτούνται, υπάρχει μια μικρή **συναπτική καθυστέρηση** - διάρκειας περίπου 0.2 s - μεταξύ της χρονικής στιγμής που φτάνει ένα ΔΕ στο προσυναπτικό τελικό κομβίο και την μεταβολή του δυναμικού στη μεμβράνη του μετασυναπτικού κυττάρου [1].

28

Υπάρχουν δύο ειδών χημικές συνάψεις - οι ευοδωτικές και οι ανασταλτικές - οι οποίες διαχωρίζονται από την επίδραση των νευροδιαβιβαστών στον μετασυναπτικό νευρώνα. Σε μια **ευοδωτική σύναψη**, η μετασυναπτική απόκριση στη διάχυση του νευροδιαβιβαστή είναι η αποπόλωση (Εικόνα 2.5), δηλαδή το χαμήλωμα της διαφοράς δυναμικού της μεμβράνης προς το κατώφλι πυροδότησης του δυναμικού ενεργείας. Η συνήθης επίδραση ενός ενεργοποιημένου υποδοχέα σε μια τέτοια σύναψη είναι το άνοιγμα μετασυναπτικών διαύλων ιόντων που είναι διαπερατά από ιόντα νατρίου, καλίου και άλλων μικρών θετικά φορτισμένων ιόντων. Η διαφορά δυναμικού ονομάζεται **ευοδωτικό μετασυναπτικό δυναμικό** (ΕΜΔ) (excitatory postsynaptic potential - EPSP.)

Σε μια **ανασταλτική σύναψη**, η διαφορά δυναμικού στο μετασυναπτικό νευρώνα χαρακτηρίζεται από μια υπερπολωτική συμπεριφορά (Εικόνα 2.5) που ονομάζεται **ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό** (ΑΜΔ) (inhibitory postsynaptic potential - IPSP). Εναλλακτικά, μπορεί να μην υπάρξει ΑΜΔ αλλά μια περαιτέρω **σταθεροποίηση** του δυναμικού της μεμβράνης σε μια δεδομένη τιμή. Σε κάθε περίπτωση, η ενεργοποίηση μιας ανασταλτικής σύναψης μειώνει την πιθανότητα ότι το μετασυναπτικό κύτταρο θα αποπολωθεί ξεπερνώντας το κατώφλι και έτσι θα προκληθεί ένα ΔΕ. Σε μια ανασταλτική

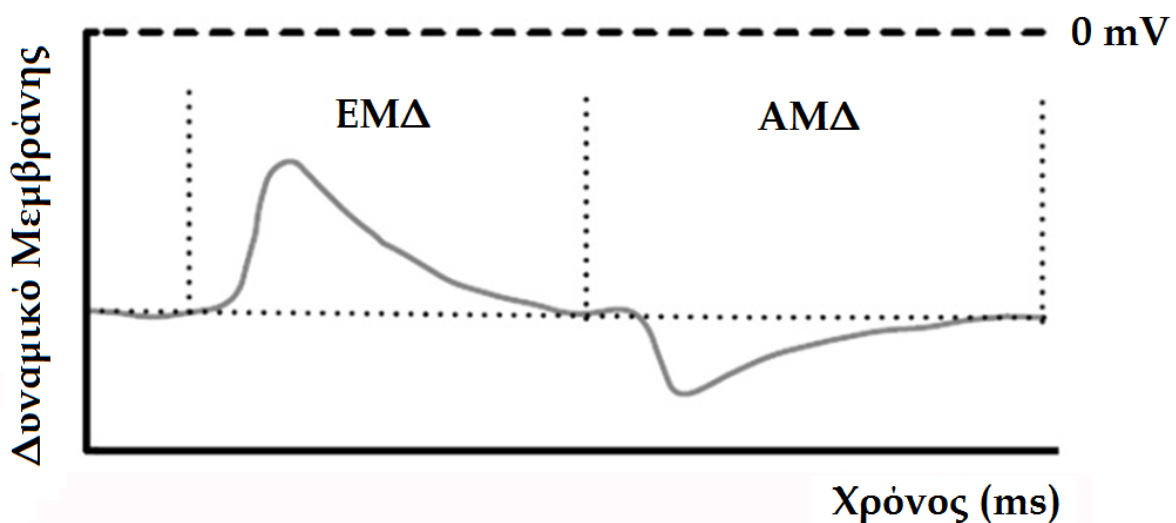
σύναψη, οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς της μετασυναπτικής κυτταρικής μεμβράνης επιτρέπουν τη διέλευση ιόντων χλωρίου ή καλίου. Τα ιόντα νατρίου δεν επηρεάζονται από τις εν λόγω συνάψεις.

Γενικά, το δυναμικό αυτό που εμφανίζεται στη μετασυναπτική μεμβράνη ονομάζεται **μετασυναπτικό δυναμικό** (post synaptic potential - PSP) και έχει λιγότερο απότομη μορφή και μικρότερο πλάτος σε σχέση με το ΔΕ.

2.2.5 Συναπτική ολοκλήρωση

Στους περισσότερους νευρώνες, ένα ευοδωτικό συναπτικό γεγονός από μόνο του δεν είναι αρκετό για να αποπολωθεί η μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα κάτω από το κατώφλι πυροδότησης του δυναμικού ενεργείας. Για παράδειγμα, ένα ΕΜΔ μπορεί να είναι μόνο 0.5 mV, ενώ χρειάζονται περίπου 15 mV προκειμένου να αποπολωθεί η κυτταρική μεμβράνη κάτω του κατωφλίου πυροδότησης (Εικόνα 2.6Α-Β). Με δεδομένο αυτό, γίνεται κατανοητό ότι ένα ΔΕ μπορεί να πυροδοτηθεί μόνο υπό τον συνδυασμό των επιδράσεων περισσότερων της μιας ευοδωτικών συνάψεων.

Από τις χιλιάδες των συνάψεων ενός νευρώνα, είναι πολύ πιθανό εκατοντάδες να είναι ενεργές ταυτόχρονα ή τόσο κοντά στο χρόνο που να μπορούμε να πούμε ότι οι επιδράσεις τους μπορούν να προστεθούν. Το δυναμικό της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα, δηλαδή, είναι το αποτέλεσμα του συνόλου της συναπτικής δραστηριότητας σε κάθε χρονική στιγμή. Η αποπόλωση της μεμβράνης προς το κατώφλι πυροδότησης λαμβάνει χώρα όταν κυριαρχούν οι ευοδωτικές συνάψεις ενώ είτε η υπερπόλωση ή η σταθεροποίηση του δυναμικού της μεμβράνης πραγματοποιούνται κατά τις χρονικές στιγμές εκείνες κατά τις οποίες οι ανασταλτικές εισοδοι στον νευρώνα υπερτερούν. Τα μετασυναπτικά δυναμικά από το σύνολο των συνάψεων του κυττάρου οδεύουν, εξασθενώντας σε πλάτος, προς το κυτταρικό σώμα και στιγμιαία άθροιση (χωρο-χρονική) (Εικόνα 2.6Γ) αυτών στον εκφυτικό

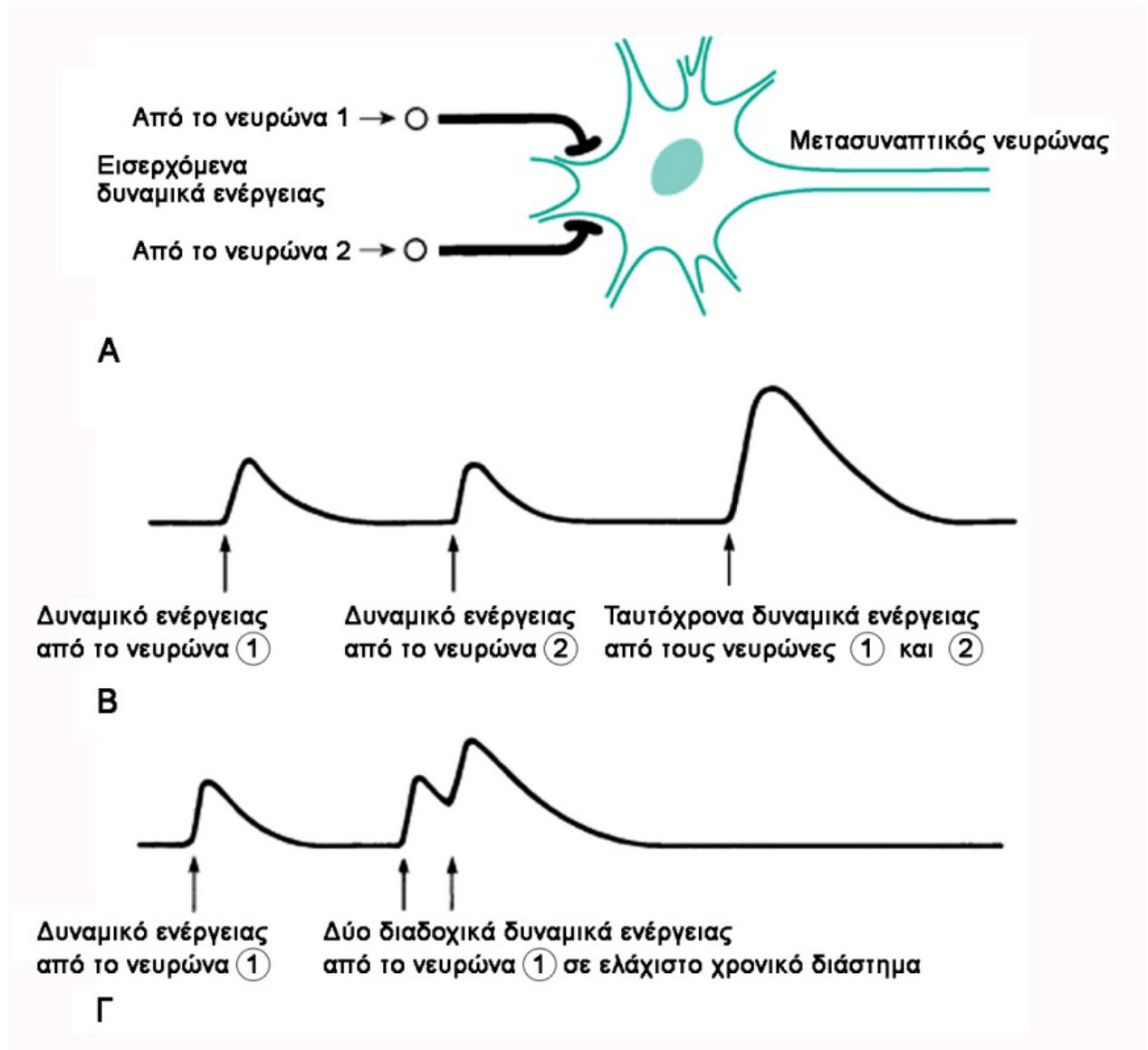


Εικόνα 2.5 Διεγερτικό και ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό

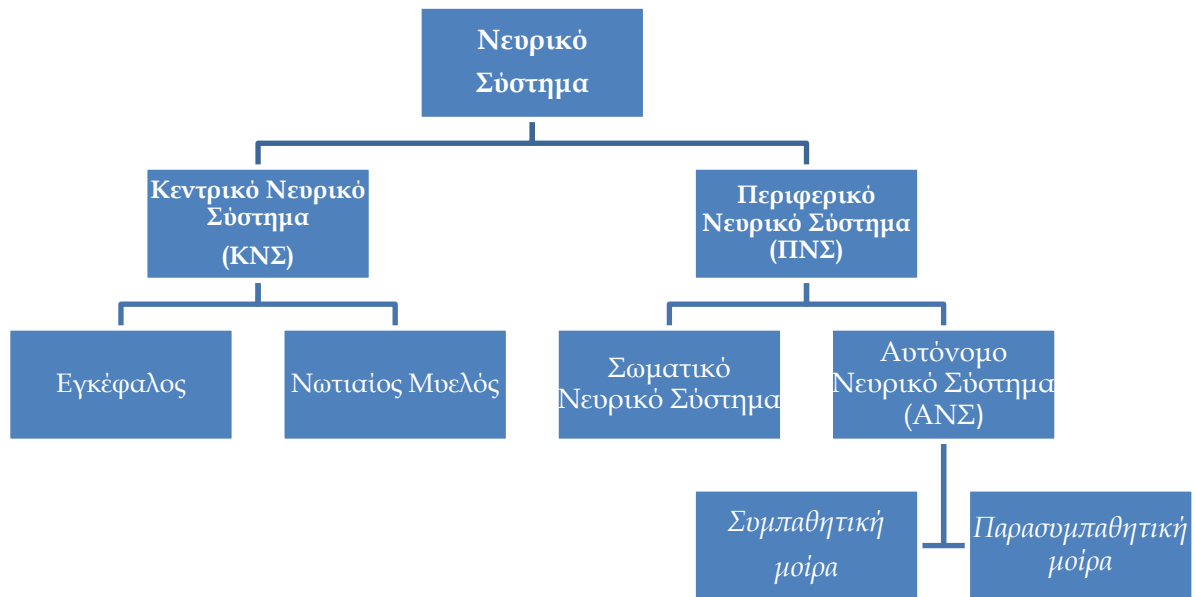
κόνιο θα ορίσει, κατόπιν υπέρβασης του κατωφλίου δυναμικού, τη δημιουργία ΔΕ στο νευράξονα του μετασυναπτικού κυττάρου.

2.3 Δομή του νευρικού συστήματος

Στο τελευταίο μέρος του πρώτου κεφαλαίου παρουσιάζεται η ανατομία και οι γενικές λειτουργίες των βασικών δομών του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Η ανατομική και λειτουργική οργάνωση του νευρικού συστήματος, σε αδρές γραμμές, φαίνεται στην Εικόνα 2.7. Λειτουργικά, το νευρικό σύστημα διαιρείται στο **σωματικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ)**, το οποίο νευρώνει τους σκελετικούς μύς, και το **αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ)**, που νευρώνει τους λείους μύς, τον καρδιακό μυ και τους αδένες. Το σωματικό νευρικό σύστημα ελέγχει τις συνειδητές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού, όπως οι κινήσεις των άκρων, η στροφή του κορμού, η ομιλία κ.τ.λ. Το ΑΝΣ



Εικόνα 2.6 Χωρική και χρονική άθροιση μετασυναπτικών δυναμικών



Εικόνα 2.7 Οργάνωση του νευρικού συστήματος

δρα χωρίς την άμεση συμμετοχή της συνείδησης και είναι υπεύθυνο για την ισορροπία στο εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού (διατήρηση του *milieu intérieur*). Ρυθμίζει πολλές φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως η εφίδρωση, η διάμετρος των αγγείων, οι γαστρεντερικές εκκρίσεις, ο βασικός μεταβολισμός, η θερμοκρασία του σώματος, οι εκκρίσεις του παγκρέατος κ.α. (Καθώς η πλειονότητα των λείων μυών βρίσκεται στα σπλάγχνα, συχνά διακρίνουμε το *σπλαγχνικό νευρικό σύστημα*, ως τη βασική συνιστώσα του ΑΝΣ).

Οι κατηγορίες, που προκύπτουν από τον παραπάνω ανατομικό και λειτουργικό διαχωρισμό, μεταξύ τους επικαλύπτονται. Έτσι, τα κέντρα ελέγχου του ΑΝΣ βρίσκονται εντός του ΚΝΣ (στον εγκέφαλο), ενώ οι νευρικές ίνες του ΑΝΣ, που διαχωρίζονται σε *συμπαθητικές* και *παρασυμπαθητικές* ίνες, ανήκουν στο ΠΝΣ [1].

2.3.1 Το περιφερικό νευρικό σύστημα

Τα περισσότερα περιφερικά νεύρα αποτελούνται από κινητικούς και αισθητικούς νευρώνες και χαρακτηρίζονται ως «μικτά» νεύρα. Ωστόσο, ορισμένα εγκεφαλικά νεύρα συνίστανται είτε μόνο από αισθητικούς νευρώνες (αισθητικά ή προσαγωγά νεύρα – κεντρομόλες οδοί), είτε μόνο από κινητικούς νευρώνες (κινητικά ή απαγωγά νεύρα – φυγόκεντρες οδοί). Τα αισθητικά νεύρα μεταφέρουν πληροφορίες από την περιφέρεια προς το ΚΝΣ και εξυπηρετούν τις ειδικές αισθήσεις, όπως τη γεύση, την οσμή, την όραση και την ακοή. Τα κινητικά νεύρα άγουν ηλεκτρικούς παλμούς (νευρικές ώσεις) από το ΚΝΣ προς τους μύς ή τους αδένες, δίνοντας εντολή για συστολή ή έκκριση αντίστοιχα.

Υπάρχουν 12 ζεύγη εγκεφαλικών νεύρων (εγκεφαλικές συζυγίες), τα οποία είναι είτε αισθητικά, είτε κινητικά, είτε μικτά, και 31 ζεύγη νωτιαίων νεύρων (8 αυχενικά, 12 θωρακικά, 5 οσφυϊκά, 5 ιερά και 1 κοκκυγικό), τα οποία είναι όλα μικτά [2].

Στο ΠΝΣ, τα κοτταρικά σώματα είναι συγκεντρωμένα σε δομές που ονομάζονται **γάγγλια**. Έτσι, για παράδειγμα στο ΑΝΣ, τα γάγγλια είναι πιθανές θέσεις ενδιάμεσων συνάψεων μεταξύ τελικών οργάνων και νωτιαίου μυελού.

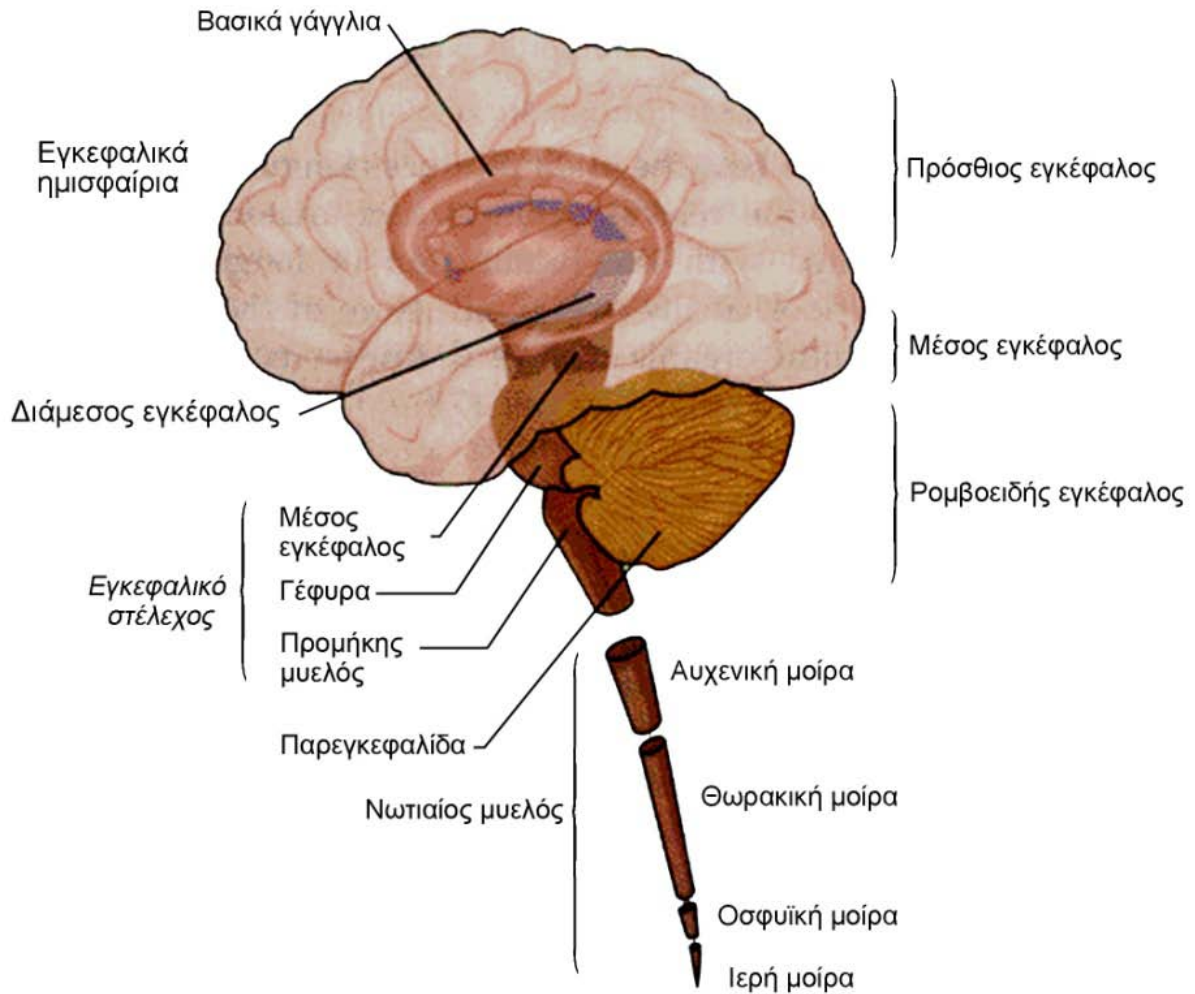
2.3.2 Το κεντρικό νευρικό σύστημα

Το κεντρικό νευρικό σύστημα καλύπτεται από τρεις μεμβράνες που ονομάζονται μήνιγγες (με σειρά από έξω προς τα έσω: σκληρή, αραχνοειδής και χοριοειδής μήνιγγα). Οι νευροανατόμοι, συνήθως διακρίνουν το ΚΝΣ σε επτά κύρια τμήματα, όπως απεικονίζονται στην Εικόνα 2.8. Καθένα από τα μέρη αυτά είναι αμφίπλευρο και αναλύεται σύντομα στη συνέχεια:

- **Νωτιαίος Μυελός:** Αποτελεί το κατώτερο τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος και υποδιαιρείται σε αυχενική, θωρακική, οσφυϊκή και ιερή μοίρα. Ο νωτιαίος μυελός λαμβάνει και μεταφέρει τις αισθητικές πληροφορίες από το δέρμα, τις αρθρώσεις και τους μύες των άκρων και του κορμού προς τον εγκέφαλο, καθώς και εντολές για κινητικές ή άλλες αντιδράσεις από τον εγκέφαλο προς τους μύες και άλλα όργανα και αδένες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο νωτιαίος μυελός αντιδρά άμεσα και ακούσια σε αισθητικά ερεθίσματα, χωρίς να έχει προηγηθεί επεξεργασία από ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου (αντανακλαστικές αντιδράσεις).

Το *εγκεφαλικό στέλεχος* βρίσκεται άνω του νωτιαίου μυελού, και μεταφέρει πληροφορίες αυτού προς τον εγκέφαλο και αντίστροφα. Περιέχει ορισμένες ευδιάκριτες ομάδες κοτταρικών σωμάτων, τους *πορήνες των εγκεφαλικών νεύρων*. Επίσης ρυθμίζει τα επίπεδα συνείδησης και εγρήγορης μέσω του διάχυτου *δικτυωτού σχηματισμού*. Το εγκεφαλικό στέλεχος αποτελείται από τρία μέρη (τον προμήκη μυελό, τη γέφυρα και το μέσο εγκεφαλο) που αναλύονται στη συνέχεια.

- **Προμήκης μυελός:** Βρίσκεται αμέσως προς τα άνω του νωτιαίου μυελού και περιλαμβάνει αρκετά κέντρα που ρυθμίζουν ζωτικές αυτόνομες λειτουργίες, όπως η πέψη, η αναπνοή και ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού.
- **Γέφυρα:** Κείται προς τα άνω του προμήκους μυελού και μεταφέρει πληροφορίες σχετικές με την κίνηση από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια προς την παρεγκεφαλίδα.
- **Μέσος εγκέφαλος:** Κείται άνω της γέφυρας και ελέγχει πολλές αισθητικές και κινητικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών κινήσεων και του συντονισμού των οπτικών και ακουστικών αντανακλαστικών.
- **Παρεγκεφαλίδα:** Βρίσκεται πίσω από τη γέφυρα και συνδέεται με το εγκεφαλικό στέλεχος με μεγάλες δεσμίδες ινών (παρεγκεφαλιδικά σκέλη). Τροποποιεί τη δύναμη και το εύρος της κίνησης και παίζει ουσιαστικό ρόλο στην εκμάθηση των κινητικών δεξιοτήτων.



Εικόνα 2.8 Υποδιαιρέσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Τροποποίηση από [2])

- **Διάμεσος εγκέφαλος:** Βρίσκεται μεταξύ του μέσου εγκεφάλου και των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και περιέχει δύο κύριες δομές: (α) Το *θάλαμο*, ο οποίος επεξεργάζεται και διανέμει τις περισσότερες από τις πληροφορίες που φθάνουν στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, προερχόμενες από το υπόλοιπο κεντρικό νευρικό σύστημα. Επίσης, πιστεύεται, ότι ρυθμίζει τα επίπεδα συνείδησης, καθώς και τις συναισθηματικές πλευρές της αισθητικότητας. (β) Τον *υποθάλαμο*, ο οποίος κείται κοιλιακώς του θαλάμου και ρυθμίζει αυτόνομες λειτουργίες και την έκκριση ορμονών από την υπόφυση. Έχει εκτεταμένες συνδέσεις με το θάλαμο, το μέσο εγκέφαλο και με ορισμένες φλοιικές περιοχές, που δέχονται πληροφορίες από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.
- **Εγκεφαλικά ημισφαίρια:** Αποτελούν τη μεγαλύτερη περιοχή του εγκεφάλου. Συνίστανται από το φλοιό των ημισφαιρίων, την υποκείμενη λευκή ουσία (κυρίως εμβέλους νευράξονες και νευρογλοιακά κύτταρα) και τρεις εν τω βάθει δομές: Τα *βασικά γάγγλια* (για τα οποία θα αναφερθούμε εκτενέστερα στη συνέχεια), τον *ιπποκάμπειο σχηματισμό* και την *αμυγδαλή*. Ο φλοιός των ημισφαιρίων διαιρείται σε

τέσσερις λοβούς: το μετωπιαίο, το βρεγματικό, τον κροταφικό και τον ινιακό. Τα δύο ημισφαίρια χωρίζονται με μία βαθιά σχισμή, η οποία τα διατρέχει από εμπρός έως πίσω. Στο μεγαλύτερο μέρος τους αποτελούν είδωλο το ένα του άλλου. Παρόλο που κάθε ημισφαίριο έχει ειδικές λειτουργίες, και τα δύο μαζί σχετίζονται με αντιληπτικές, γνωστικές και ανώτερες κινητικές λειτουργίες, καθώς και με το συναίσθημα και τη μνήμη.

Ένας άλλος περιγραφικός διαχωρισμός του εγκεφάλου, είναι σε τρεις ευρύτερες περιοχές: το *ρομβοειδή εγκέφαλο* (προμήκης μυελός, γέφυρα και παρεγκεφαλίδα), το *μέσο εγκέφαλο* και τον *πρόσθιο εγκέφαλο* (διάμεσος εγκέφαλος και εγκεφαλικά ημισφαίρια).

Πολύ συχνά, στο ΚΝΣ συναντούμε ομάδες κυττάρων που έχουν παρόμοιες λειτουργίες και μορφολογία και είναι συγκεντρωμένα σε σαφώς ορισμένες περιοχές. Αυτές ονομάζονται *πυρήνες*. Μια τέτοια ομάδα από πυρήνες στον εγκέφαλο δημιουργεί τα βασικά γάγγλια (ή βασικοί πυρήνες) που διασυνδέονται με τον εγκεφαλικό φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Στην περίπτωση των βασικών γαγγλίων, η σύγχρονη χρήση του όρου «γάγγλια» είναι λανθασμένη, καθώς η λέξη γάγγλιο αναφέρεται σε συγκεντρώσεις νευρικών πυρήνων αποκλειστικά στην περιφέρεια (αυτοί του ΑΝΣ). Έτσι, είναι πιο δόκιμος ο όρος "βασικοί πυρήνες". Η ανατομία και ο ρόλος των βασικών γαγγλίων στον κινητικό έλεγχο είναι το θέμα του τρίτου κεφαλαίου της διατριβής.

2.4 Βιβλιογραφία

- [1] Widmaier EP, Raff H., Strang KT (eds.) (2006) *Vander's Human Physiology The mechanisms of Body Function* 10th edition, McGraw Hill: New York
- [2] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.) (1996) *Essentials of Neural Science and Behavior* 1st edition, Appleton & Lange
- [3] Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2003) *Essential Cell Biology* 2nd edition, Garland Science

Συνδεσμολογία βασικών γαγγλίων εγκεφάλου

3.1 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας

3.1.1 Βασικά γάγγλια

Σε ένα σημαντικό βάθος σε σχέση με τον εγκεφαλικό φλοιό, βρίσκονται διασυνδεδεμένες περιοχές αποτελούμενες από φαιά ουσία που είναι γνωστές ως βασικά γάγγλια ή ορθότερα, όπως εξηγήθηκε στο πρώτο κεφάλαιο, βασικοί πυρήνες². Πρόσφατα, σηκώθηκε ένα βαθύ κύμα ενδιαφέροντος για τις συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές, τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Οι τεχνικές διερεύνησης της ανατομίας και της φυσιολογίας που διαρκώς αναπτύσσονται συνεχίζουν να αποκαλύπτουν ενδιαφέροντες δομικούς και νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς. Επιπροσθέτως, πρόσφατες εξελίξεις στη χειρουργική πρακτική εμπλέκουν ευθέως τα βασικά γάγγλια μέσω της τροποποίησης της λειτουργίας τους καθώς αυτή βρέθηκε ότι απαλώνει συγκεκριμένα συμπτώματα κινητικών ασθενειών, όπως η νόσος Parkinson [1]. Παρόλο το πρόσφατο ενδιαφέρον, όπως συμβαίνει και με το σύνολο των διεργασιών του εγκεφάλου, τα βασικά γάγγλια εξακολουθούν να κρατούν σχεδόν ανόθευτο το μυστήριο των δυνατοτήτων επεξεργασίας της πληροφορίας.

Οι βασικοί πυρήνες είναι μια ομάδα από ευρέως διασυνδεδεμένους πυρήνες που αποτελούν τις μεγαλύτερες υποφλοιώδεις δομές στον ανθρώπινο πρόσθιο εγκέφαλο. Βρίσκονται σε στρατηγική θέση για να ασκούν επιρροή στην κινητική συμπεριφορά, το συναίσθημα και τις γνωστικές διεργασίες. Εμπλέκονται σε μια πλειάδα νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών, όπως η νόσος Parkinson, η χορεία Huntington, η σχιζοφρένεια, η μανία, οι αγχώδεις διαταραχές κ.α.

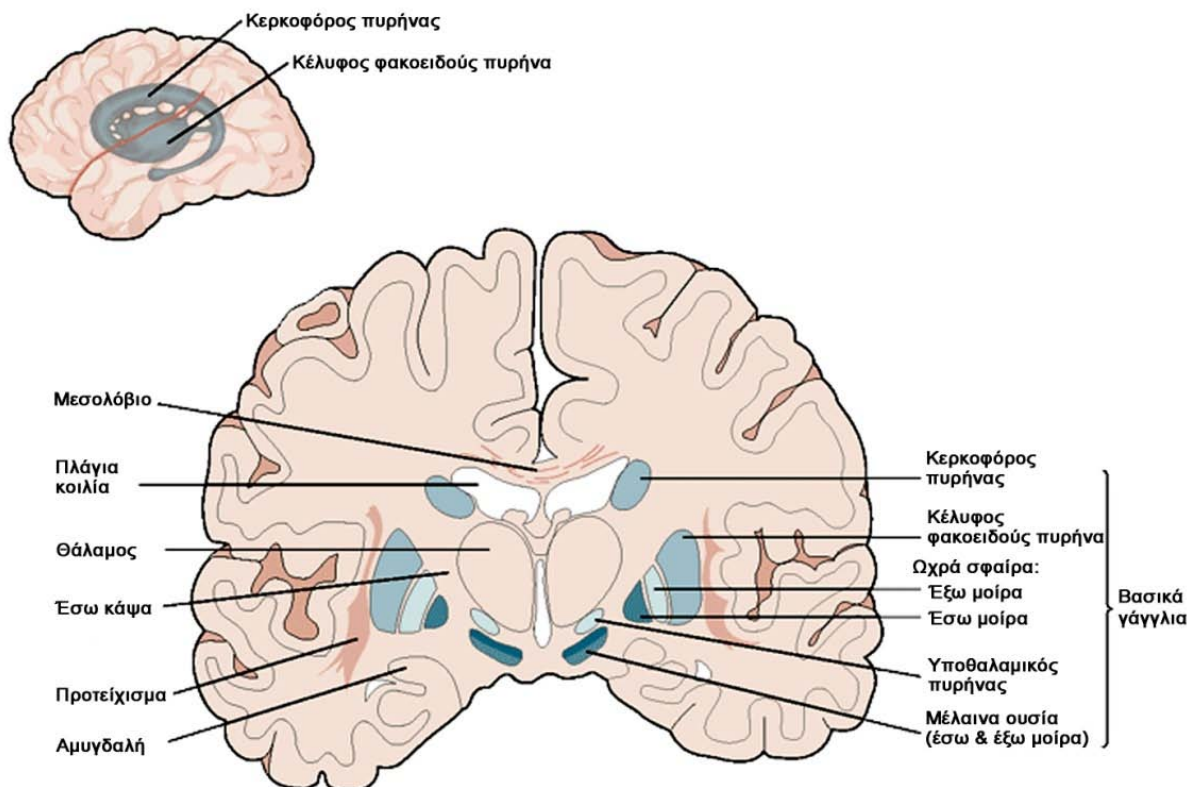
Κατά την επικρατούσα σύγχρονη θεώρηση [2], τα βασικά γάγγλια αποτελούνται από τις εξής δομές: (α) τον κερκοφόρο πυρήνα (caudate nucleus), (β) το κέλυφος φακοειδούς πυρήνα (putamen), (γ) την ωχρά σφαίρα (globus pallidus -GP), (δ) τον υποθαλαμικό πυρήνα (subthalamic nucleus - STN) και (ε) την μέλαινα ουσία (substantia nigra - SN). Η σχετική θέση τους τόσο μεταξύ τους, όσο και με τις υπόλοιπες δομές του εγκεφάλου, φαίνεται στην Εικόνα 3.1.

² Από αυτό το σημείο και μέχρι το τέλος της διατριβής, οι όροι “βασικοί πυρήνες” και “βασικά γάγγλια” αναφέρονται στο ίδιο σύνολο πυρήνων.

Ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα αναπτύσσονται από την ίδια περιοχή του πρόσθιου εγκεφάλου, αποτελούνται από τα ίδια είδη κυττάρων σε όλη την έκτασή τους και συνενώνονται στο πρόσθιο τμήμα τους. Μαζί αποτελούν το ραβδωτό ή νεοραβδωτό (striatum - STR). Το τελευταίο μπορεί να χωριστεί περαιτέρω λειτουργικά με βάση τους υποδοχείς της ντοπαμίνης που εκφράζονται σε δύο τμήματα αυτού. Το τμήμα που κυριαρχούν οι υποδοχείς τύπου D_1 (αντίστοιχα: D_2), ονομάζεται D_1 -ραβδωτό (αντίστοιχα: D_2 -ραβδωτό) [3]. Συνήθως οι νευροανατόμοι ξεχωρίζουν ιδιαιτέρως το κοιλιακό ραβδωτό (ventral striatum) και τον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens), ως επιμέρους ανατομικές δομές του νεοραβδωτού.

Η ωχρά σφαίρα (globus pallidus - GP) προέρχεται από το διάμεσο εγκέφαλο και διαιρείται σε εξωτερική μοίρα (external - GPe) και εσωτερική μοίρα (internal - GPi). Το κέλυφος και η ωχρά σφαίρα αναφέρονται πολλές φορές μαζί ως φακοειδής πυρήνας (lenticular nucleus), λόγω του σφηνοειδούς σχήματος που έχουν ως σύνολο. Επιπλέον, ολόκληρη η δομή του κερκοφόρου και του φακοειδούς πυρήνα, αναφέρεται ενίοτε ως ραβδωτό σώμα (corpus striatum). Τα παραπάνω επεξηγούνται στην Εικόνα 3.2.

Ο υποθαλαμικός πυρήνας (subthalamic nucleus - STN), ο οποίος θα μελετηθεί εκτενέστερα στη συνέχεια, βρίσκεται κάτω από το θάλαμο, στο όριο μεταξύ θαλάμου και μέσου



Εικόνα 3.1 Τα βασικά γάγγλια (δεξιά) & γειτονικοί πυρήνες (αριστερά)

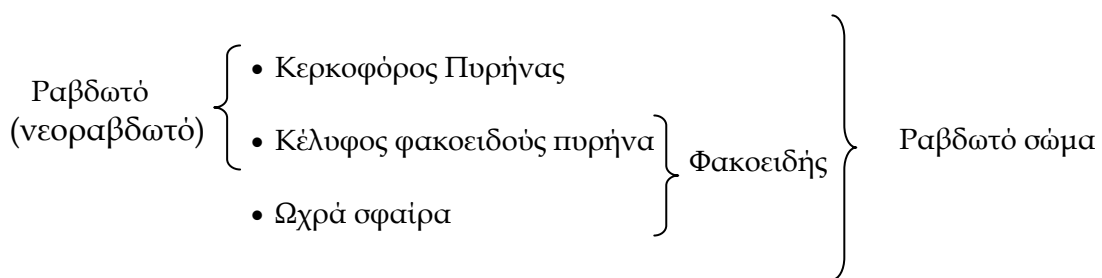
εγκεφάλου. Μαζί με το ραβδωτό αποτελούν τα βασικά στοιχεία εισόδου των βασικών γαγγλίων.

Η *μέλαινα ουσία* (substantia nigra - SN) βρίσκεται στο μέσο εγκέφαλο και εμφανίζει δύο μοίρες: τη *δικτυωτή μοίρα* (pars reticulata - SNr), η οποία μοιάζει κυτταροαρχιτεκτονικά με την ωχρά σφαίρα και μαζί με αυτήν αποτελούν τους κύριους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων, και τη *συμπαγή μοίρα* (pars compacta - SNc), που αποτελείται από ντοπαμινεργικούς νευρώνες.

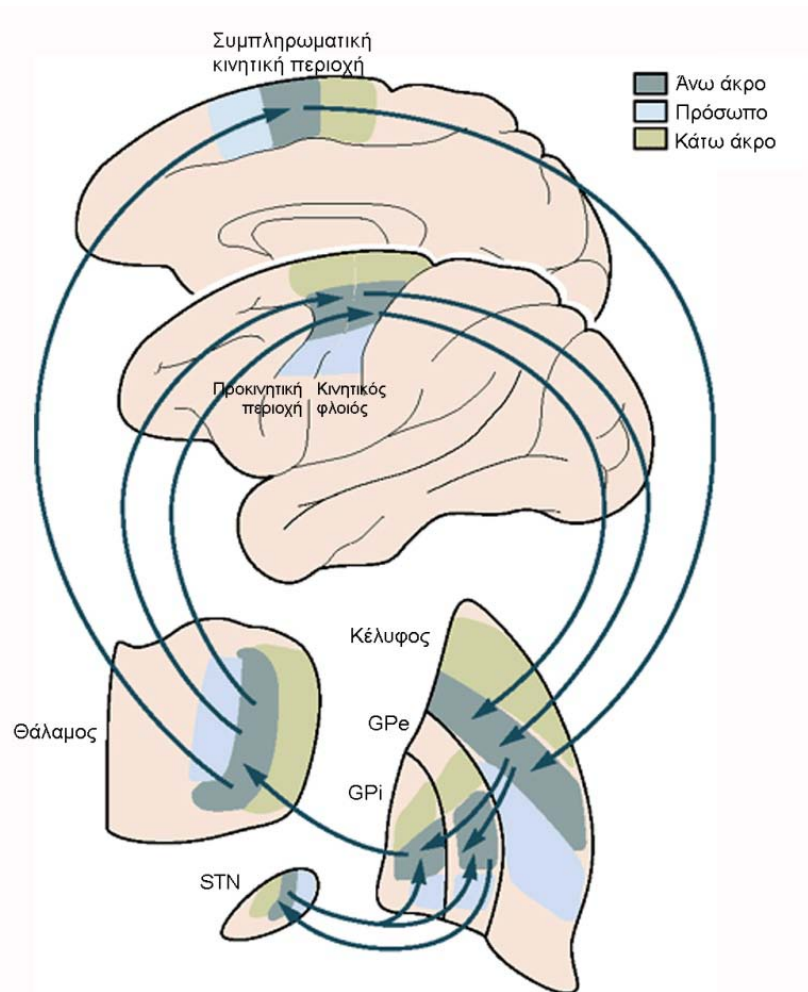
Τα βασικά γάγγλια έχουν εκτεταμένες συνδέσεις με τον εγκεφαλικό φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Συμμετέχουν σε τρία ευρύτερα κυκλώματα [4]: το *κινητικό*, το *συνειρμικό* και το *μεταιχμιακό κύκλωμα*. Η συμμετοχή τους σε αυτά ακολουθεί μια ευρύτερη τοπογραφική οργάνωση των επιμέρους πυρήνων των βασικών γαγγλίων. Η τοπογραφική οργάνωση του κινητικού κυκλώματος φαίνεται στην Εικόνα 3.3.

Στη συνέχεια θα περιγραφούν συνοπτικά οι συνδέσεις των πυρήνων των βασικών γαγγλίων και στην ενότητα 3.3 θα γίνει η ανασκόπηση των βασικότερων ποιοτικών μοντέλων που εκφράζουν τη συνδεσιμότητα σε συστημικό επίπεδο.

Όπως αναφέρθηκε, το νεοραβδωτό και ο υποθαλαμικός πυρήνας είναι οι βασικές πύλες εισόδου των βασικών γαγγλίων. Το πρώτο δέχεται νευρικές ίνες από το μέσο κεντρικό πυρήνα του θαλάμου [5] και από το φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, ο οποίος προβάλλει και στον υποθαλαμικό πυρήνα. Οι συνδέσεις μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων είναι εκτεταμένες (Εικόνα 3.4). Διαφορετικά τμήματα του κερκοφόρου πυρήνα προβάλλουν σε συγκεκριμένες μοίρες της ωχράς σφαίρας και της μέλαινας ουσίας (τοπογραφική οργάνωση). Ο υποθαλαμικός πυρήνας δέχεται νευρικές ίνες από την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και απαγάγει νευρικές ίνες με τοπογραφική οργάνωση στις δύο μοίρες της ωχράς σφαίρας και στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Επίσης, δέχεται τοπογραφικώς οργανωμένες νευρικές ίνες από τον προκινητικό φλοιό. Το νεοραβδωτό δέχεται σημαντικό αριθμό ντοπαμινεργικών νευρώνων από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Η καταστροφή αυτών των νευρικών ινών σε ένα μεγάλο ποσοστό (άνω του 60-70%) προκαλεί την κλινική εικόνα της νόσου Parkinson.



Εικόνα 3.2 Τμήματα του ραβδωτού σώματος



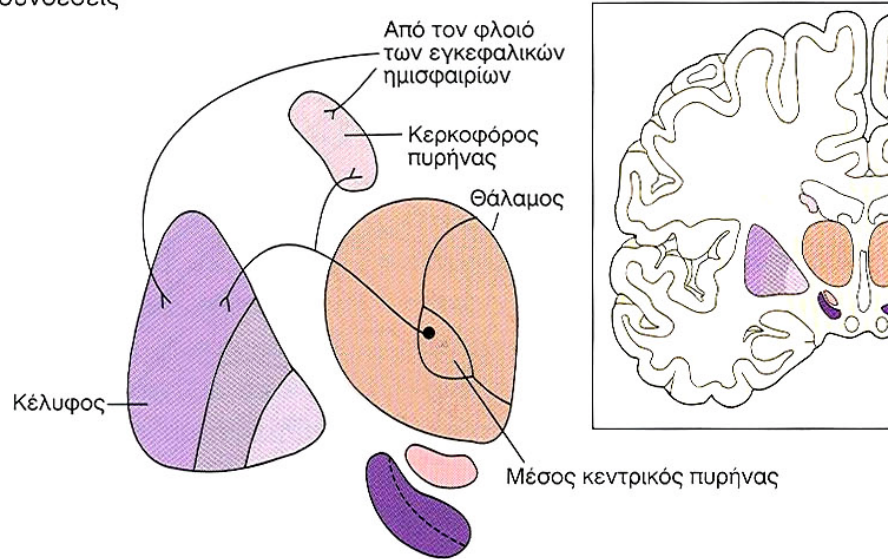
Εικόνα 3.3 Τοπογραφική οργάνωση των πυρήνων των βασικών γαγγλίων στο κινητικό κύκλωμα

Το μεγαλύτερο τμήμα των απαγωγών ινών των βασικών γαγγλίων εκφύεται από την εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και από τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Οι ίνες αυτές καταλήγουν σε αρκετούς πυρήνες του θαλάμου, οι οποίοι στη συνέχεια προβάλλουν στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, τον προκινητικό φλοιό, τη συμπληρωματική κινητική περιοχή και τον προμετωπιαίο φλοιό. Μέσω των συνδέσεων αυτών, τα βασικά γάγγλια επηρεάζουν τις κινήσεις του κορμού, των άκρων, αλλά και των οφθαλμών.

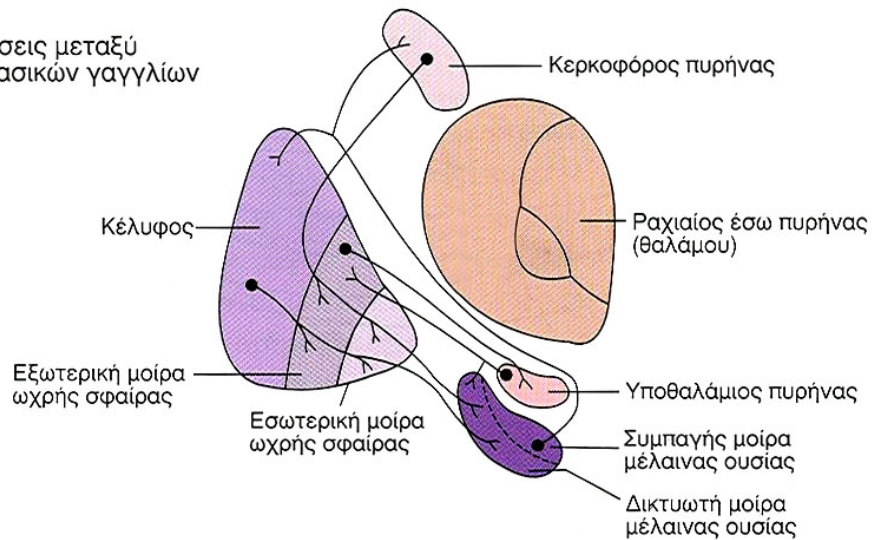
3.1.2 Υποθαλαμικός πυρήνας

Κεντρική θέση και στα τρία κυκλώματα (κινητικό, συνειρμικό, μεταιχμιακό) που συμμετέχουν τα βασικά γάγγλια, κατέχει ο υποθαλαμικός πυρήνας [6]. Πρόκειται για ένα μικρό πυρήνα, αμφίκυρτης δομής, με πυκνά διατεταγμένους νευρώνες, που βρίσκεται στον άνω μέσο εγκέφαλο, μεταξύ της *αβέβαιης ζώνης* (*zona incerta*) και της μέλαινας ουσίας. Περιβάλλεται από πυκνές δεσμίδες εμμέλων νευρικών ινών, όπως η *έσω κάψα*. Ένας τυπικός ανθρώπινος υποθαλαμικός πυρήνας έχει διαστάσεις 3 x 5 x 12 mm και περιέχει περίπου 560.000 κύτταρα [7].

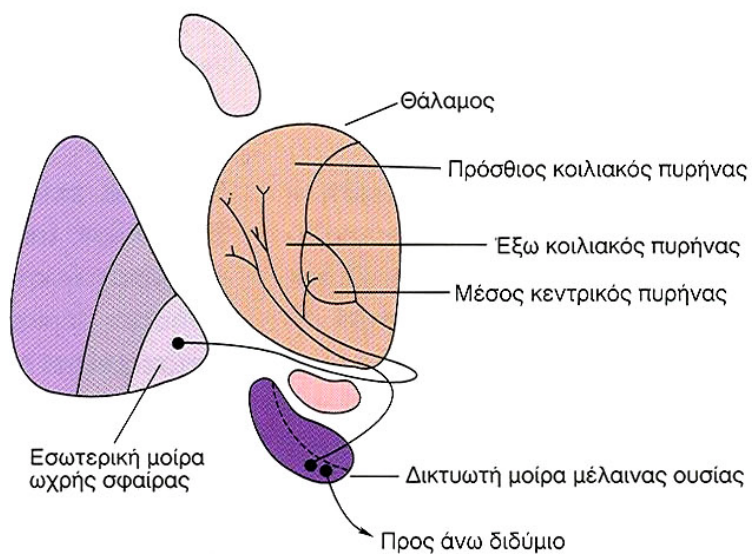
A Προσαγωγοί συνδέσεις



B Συνδέσεις μεταξύ των βασικών γαγγλίων



Γ Απαγωγοί συνδέσεις



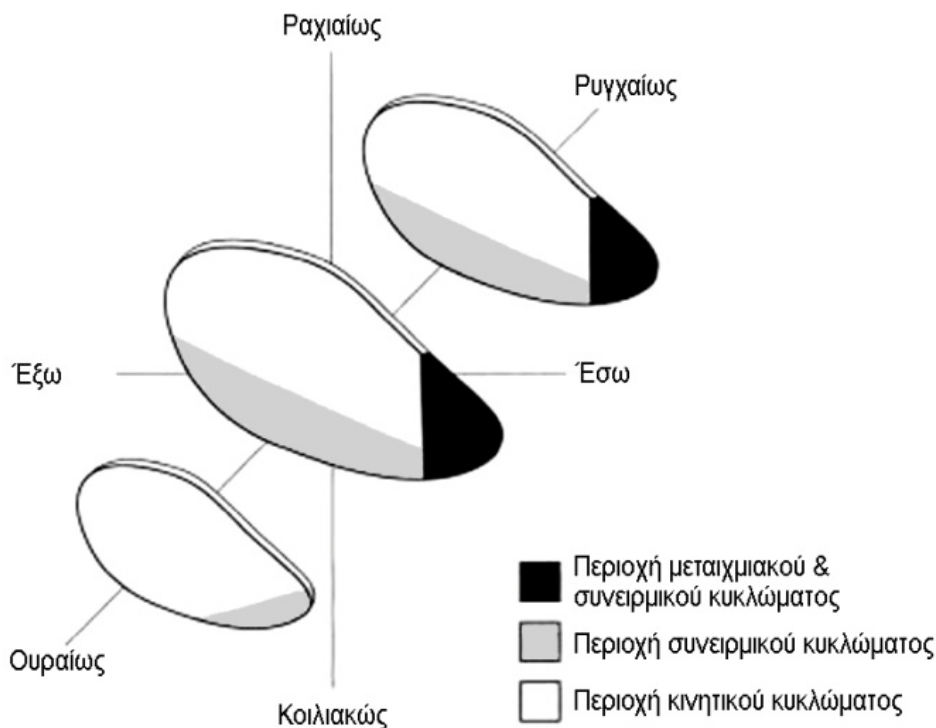
Εικόνα 3.4 Συνδέσεις των πυρήνων των βασικών γαγγλίων

Ο κύριος τύπος νευρώνα που συναντάται στον υποθαλαμικό πυρήνα είναι ο *προβλητικός νευρώνας* (projection neuron) με μακρύ νευράξονα [8]. Έχει δύο έως οκτώ κύριους δενδρίτες, από τους οποίους εκφύονται λεπτότερες δενδριτικές δομές ελλειψοειδούς σχήματος, που έχουν το μεγάλο άξονά τους παράλληλο στον μεγάλο άξονα του κυτταρικού σώματος. Οι δενδρίτες των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, κάμπτονται στα σύνορα του πυρήνα και έτσι οι συνδέσεις του περιορίζονται εντός αυτού (με εξαίρεση το έσω σύνορο). Γι' αυτό το λόγο ο υποθαλαμικός πυρήνας θεωρείται “κλειστός” και λαμβάνει πληροφορίες σχεδόν εξ' ολοκλήρου εντός της περιοχής του [6].

Ο υποθαλαμικός πυρήνας οργανώνεται ανατομικά σε σωματοκινητική, συνειρμική και μεταιχμιακή περιοχή, κατά τοπογραφική αντιστοιχία με τη διασύνδεση των βασικών γαγγλίων (Εικόνα 3.5). Κάθε περιοχή του πυρήνα συμμετέχει στο αντίστοιχο της κύκλωμα. Το σύνολο σχεδόν των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα είναι γλουταμινεργικοί και κατά συνέπεια οι απαγωγές από αυτόν συνδέσεις είναι διεγερτικές. Υπάρχει επίσης και ένα μικρό ποσοστό ενδονευρώνων, που έχουν το GABA ως νευροδιαβιβαστή.

3.2 Ρόλος των βασικών γαγγλίων στην κίνηση

Όπως αναφέρεται στην ενότητα 3.1, τα βασικά γάγγλια έχουν βασικό ρόλο σε κινητικές, γνωστικές και συνειρμικές λειτουργίες του εγκεφάλου. Το κύριο ενδιαφέρον της παρούσας διατριβής περιστρέφεται γύρω από τη συμμετοχή των βασικών γαγγλίων στον κινητικό βασικών γαγγλίων στον κινητικό έλεγχο, και ειδικότερα στην εκούσια κίνηση. Ο ακριβής



Εικόνα 3.5 Τοπογραφική οργάνωση του υποθαλαμικού πυρήνα

τρόπος που τα βασικά γάγγλια επιδρούν στην κίνηση είναι ακόμη άγνωστος και οι περισσότερες προσεγγίσεις του κείτονται στα επίπεδα των υποθέσεων και της θεωρίας.

Οι λειτουργίες που αποδίδονται στα βασικά γάγγλια εμπίπτουν σε δύο γενικές κατηγορίες [9]: (α) Σε εκείνες που συνδέονται με την *παραγωγή κίνησης* (δηλαδή την επιλογή ή παρεμπόδιση συγκεκριμένων, μεταξύ τους ανταγωνιστικών, κινητικών επιλογών, την απελευθέρωση και επιλογή κινήσεων και ρύθμιση ταχύτητας), και (β) σε εκείνες που συντελούν στην ενδυνάμωση των φλοιο-ραβδωτών συνδέσεων, που πιθανώς έχουν ρόλο στην *εκμάθηση των ακολουθιών των κινήσεων*.

Στη συνέχεια, αναφέρονται συνοπτικά τέσσερις βασικές, ξεχωριστές μεταξύ τους, λειτουργικές υποθέσεις για τα βασικά γάγγλια.

- **Επιλογή δράσης:** Η υπόθεση βασίζεται στο άμεσο μονοπάτι συνδεσιμότητας, το οποίο αναλύεται στην ενότητα 3.3.1. Σύμφωνα με αυτή, το ραβδωτό επιλέγει μέσω της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας, την ενεργοποίηση του θαλάμου και ως συνέπεια αυτής την ενεργοποίηση του φλοιού, ώστε κάθε φορά να επιλέγεται συγκεκριμένο κινητικό πρόγραμμα [10].
- **Παραγωγή ακολουθιών δράσεων:** Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, τα βασικά γάγγλια έχουν ουσιώδη ρόλο στην εκμάθηση και αναπαραγωγή ακολουθιών δράσεων [11].
- **Μείωση διάστασης:** Τα βασικά γάγγλια αποτελούν τον διακόπτη που “συμπιέζει” την πληροφορία που λαμβάνει από όλες τις περιοχές του φλοιού, και την μεταφέρει στον εμπρόσθιο φλοιό [12].
- **Ενισχυτική μάθηση:** Η ντοπαμίνη θεωρείται μέσο υλοποίησης σχεδίων μάθησης. Η ροή ντοπαμίνης χρησιμοποιείται ως “ανταμοιβή” από τα βασικά γάγγλια για να διαμορφωθούν οι κατάλληλες συνάψεις στο σύστημα [13].

3.3 Ποιοτικά μοντέλα συνδεσιμότητας βασικών γαγγλίων τύπου μονοπατιών

Αν και τα μοντέλα μονοπατιών που έχουν προταθεί για ποιοτική περιγραφή της συνδεσιμότητας και της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων σαφώς εμφανίζουν ελλείψεις, έχουν χρησιμοποιηθεί ως οδηγός έρευνας για την ανάπτυξη πληρέστερων προτάσεων.

3.3.1 Κλασικό μοντέλο άμεσου - έμμεσου μονοπατιού

Σύμφωνα με το κλασικό μοντέλο *άμεσου - έμμεσου μονοπατιού* το οποίο προτάθηκε τη δεκαετία του 1980 [14], τα βασικά δίκτυα που συνδέουν το ραβδωτό (είσοδος στα βασικά γάγγλια) και τους πυρήνες εξόδου (GPi & SNr) είναι δύο. Τα δίκτυα αυτά ονομάζονται *άμεσο* και *έμμεσο μονοπάτι* (Εικόνα 2.6). Η ομαλή κινητική συμπεριφορά, σύμφωνα με το μοντέλο, θεωρείται ότι εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών μονοπατιών.

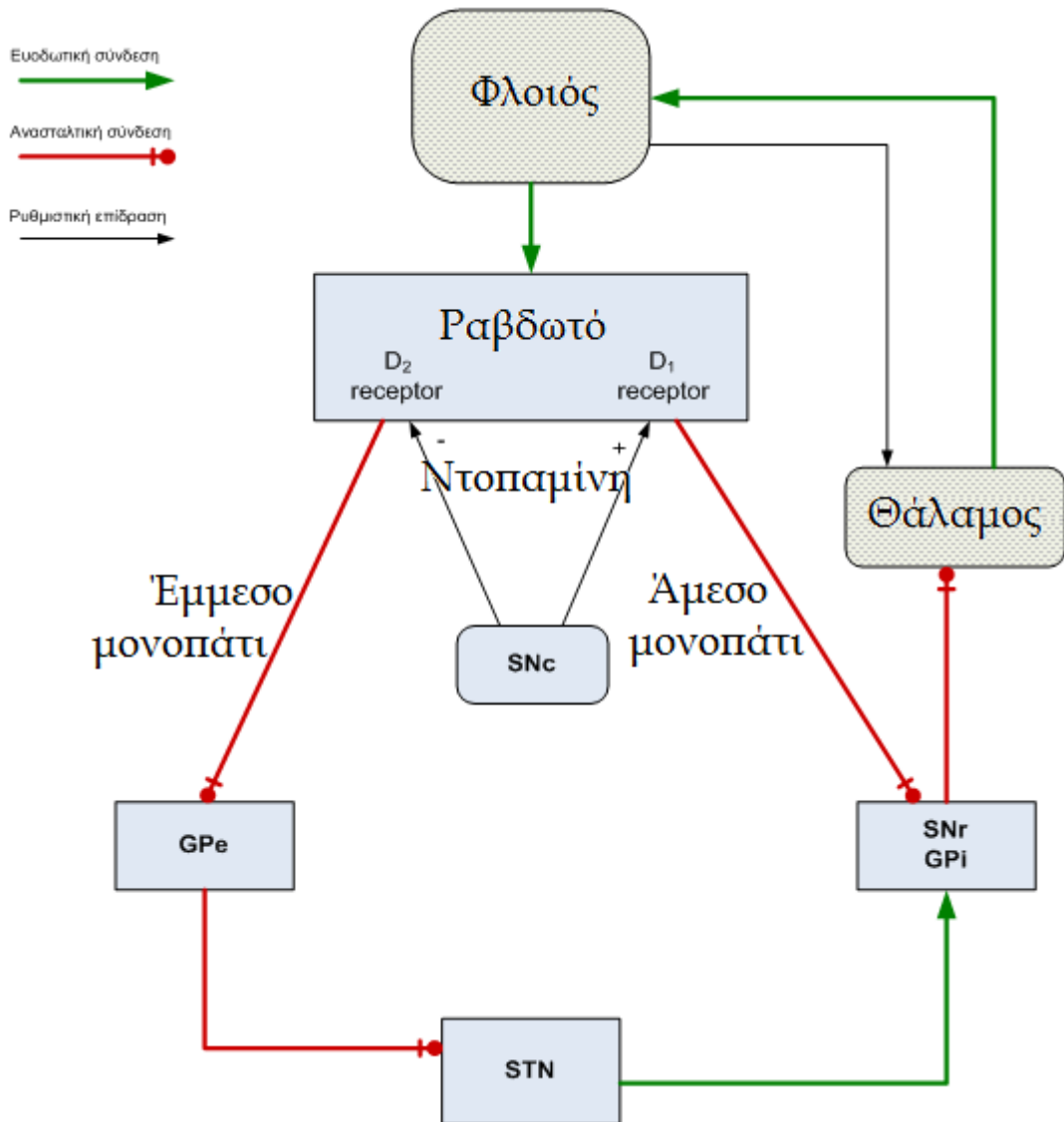
Η έξοδος των βασικών γαγγλίων δρα ανασταλτικά προς τον θάλαμο μέσω GABA συνάψεων. Σε κανονικές συνθήκες ο αυθόρμητος ρυθμός αυτής της αναστολής είναι μεγάλος. Τα δύο μονοπάτια ρυθμίζουν αυτόν το ρυθμό, καθώς το καθένα έχει δράση αντίρροπη του άλλου στους πυρήνες εξόδου.

- **Άμεσο μονοπάτι:** Το άμεσο μονοπάτι αποτελείται από τις ανασταλτικές συνδέσεις οι οποίες προβάλλουν από το D₁-ραβδωτό απευθείας προς τους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων. Η ενεργοποίηση της οδού αυτής (μέσω ενίσχυσης των ευοδωτικών ντοπαμινεργικών συνδέσεων από την SNc προς το D₁-ραβδωτό) οδηγεί σε αναστολή της ανασταλτικής σύνδεσης από τους πυρήνες εξόδου προς το θάλαμο, η οποία είναι κανονικά ενεργή. Κατά συνέπεια ενεργοποιείται η ευοδωτική σύνδεση από το θάλαμο προς το φλοιό. Συνοψίζοντας, ενεργοποίηση του άμεσου μονοπατιού οδηγεί σε αυξημένη θαλαμο-φλοιϊκή δραστηριότητα (Εικόνα 3.6).
- **Έμμεσο μονοπάτι:** Το έμμεσο μονοπάτι ξεκινά από τις ανασταλτικές ίνες του D₂-ραβδωτού προς την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας. Η τελευταία, προβάλλει επίσης ανασταλτικά στον υποθαλαμικό πυρήνα, από τον οποίο ξεκινούν ευοδωτικές συνδέσεις προς τους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων. Η ενεργοποίηση της παραπάνω οδού γίνεται μέσω αποδυνάμωσης των ανασταλτικών ντοπαμινεργικών συνδέσεων από την SNc προς το D₂-ραβδωτό. Σε κανονικές συνθήκες, ο ρυθμός αναστολής του υποθαλαμικού πυρήνα από την εξωτερική ωχρά σφαίρα είναι υψηλός. Όταν όμως ενεργοποιείται το έμμεσο μονοπάτι, αναστέλλεται ο ρυθμός αυτός, με συνέπεια να ελαχιστοποιείται η αναστολή προς τον υποθαλαμικό πυρήνα και τελικά αυξάνεται η ευόδωση προς τους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων. Άρα, ενεργοποίηση του έμμεσου μονοπατιού οδηγεί σε μειωμένη θαλαμο-φλοιϊκή δραστηριότητα (Εικόνα 3.6).

3.3.2 Υπερ-άμεσο μονοπάτι και άλλες σύγχρονες προσθήκες

Η πιο σημαντική ίσως σύγχρονη προσθήκη στο μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού, είναι το υπερ-άμεσο μονοπάτι, το οποίο συνδέει κινητικές περιοχές του φλοιού με τον υποθαλαμικό πυρήνα ([15], [16]). Αυτό συνιστά έναν πιο άμεσο τρόπο επίδρασης του φλοιού πάνω στην έξοδο των βασικών γαγγλίων, παρακάμπτοντας το ραβδωτό (Εικόνα 3.7). Η οδός αυτή, παρότι θεωρείται ταχύτερη, είναι ίσως λιγότερο ισχυρή από εκείνη μέσω του ραβδωτού, η οποία παραμένει ο κύριος “διακόπτης” των βασικών γαγγλίων.

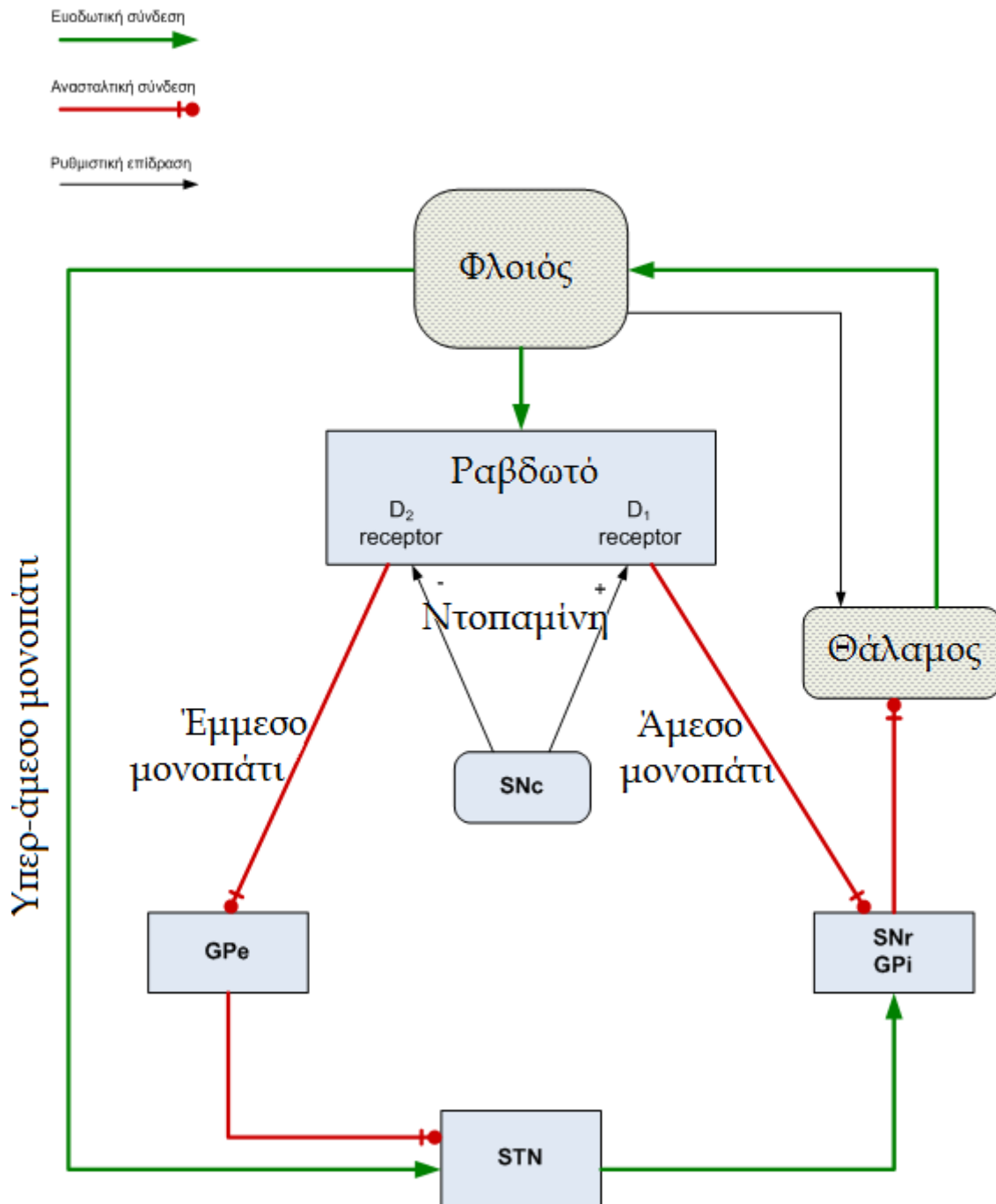
Άλλη σημαντική προσθήκη, είναι η ύπαρξη ευοδωτικής σύνδεσης από τον υποθαλαμικό πυρήνα προς την εξωτερική ωχρά σφαίρα, οπότε δημιουργείται ένας κλειστός βρόχος μεταξύ του, με ιδιαίτερη σημασία, και ο οποίος τελευταία έχει ερευνηθεί αρκετά ([17], [18]).



Εικόνα 3.6 Κλασικό μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού

Ακόμα, θεωρείται ότι η εξωτερική ωχρά σφαίρα προβάλλει ανασταλτική προς τη ίδια, και ότι ο υποθαλαμικός πυρήνας προβάλλει ευδοτικά προς τον ίδιο (ενδοπυρηνικές συνδέσεις) ([18], [19]). Ως τμήμα του έμμεσου μονοπατιού θεωρείται και η ανασταλτική προβολή από την εξωτερική στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας [20]. Κατά την ενεργοποίηση του μονοπατιού αυτού, θεωρείται ότι η δραστηριότητα της προβολής αυτής, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της εξωτερικής ωχράς σφαίρας, ενισχύει την ευόδωση των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων.

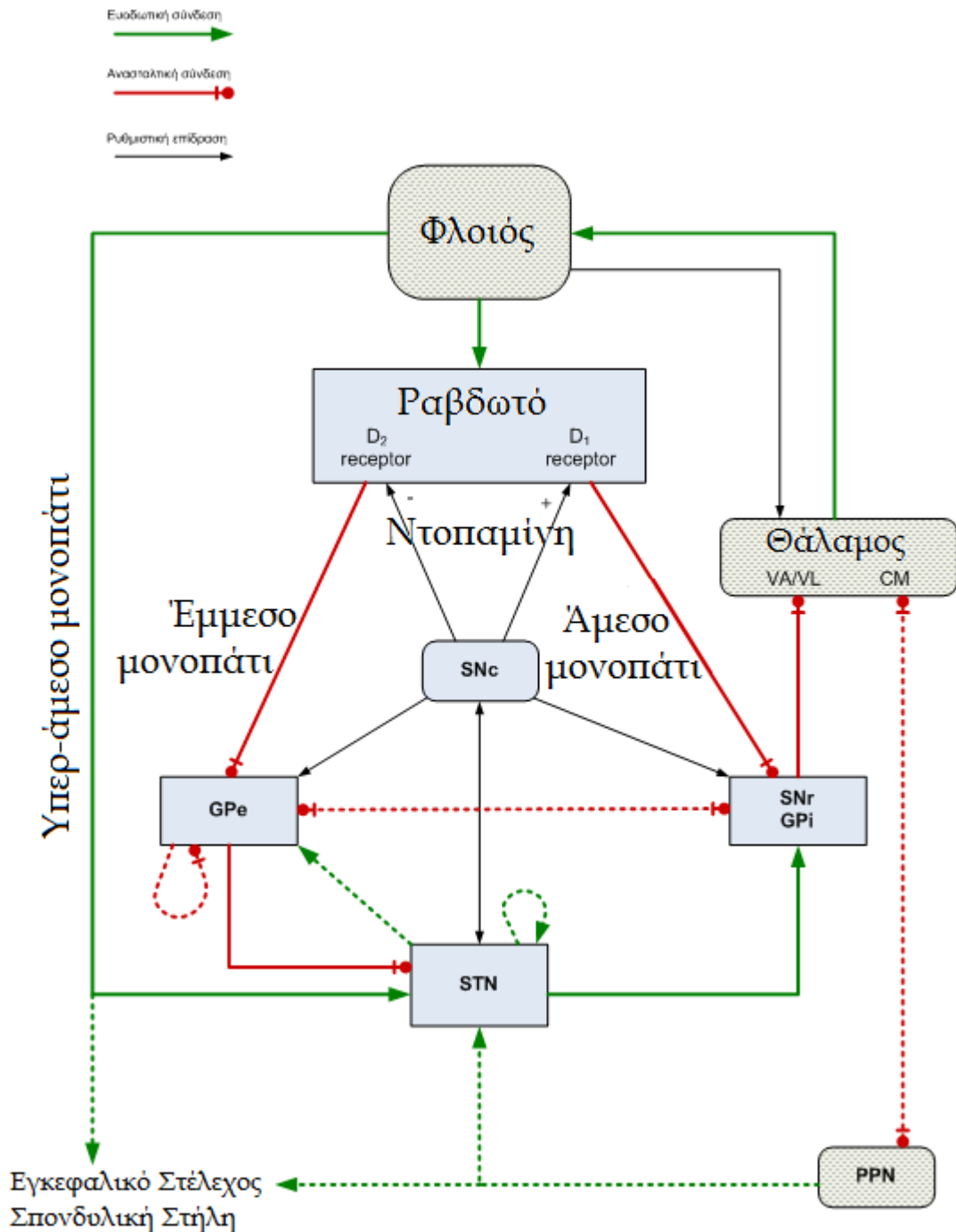
Τέλος, μια επίσης πρόσφατη σημαντική προσθήκη, είναι η συμμετοχή του *σκελο-γεφυρικού πυρήνα* (pedunculorontine nucleus-PPN) στη ρύθμιση του υποθαλαμικού πυρήνα και στη μετάδοση της εξόδου των βασικών γαγγλίων προς το στέλεχος του εγκεφάλου [21] (Εικόνα 3.8).



Εικόνα 3.7 Προσθήκη υπεράμεσου μονοπατιού στο κλασικό μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού

3.3.3 Ρόλος των κυκλωμάτων του μοντέλου μονοπατιών στην κίνηση

Σύμφωνα με έρευνες των τελευταίων ετών ([15], [16]) και παρατηρήσεις των επαγόμενων μετασυναπτικών δυναμικών στους νευρώνες των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων, αναδείχτηκαν τρεις κύριες φάσεις: αρχικά ένα εισοδικό ερέθισμα, στη συνέχεια ένα ανασταλτικό και τέλος ένα, καθυστερημένο εισοδικό ερέθισμα. Η ερμηνεία που έχει δοθεί είναι ότι η πρώτη φάση οφείλεται στο γρήγορο υπεράμεσο μονοπάτι και ο ρόλος της είναι



Εικόνα 3.8 Επιπλέον προσθήκες στο κλασικό μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού

η προετοιμασία της κίνησης με αναστολή όλων των άλλων μονοπατιών. Στη συνέχεια, η δραστηριοποίηση του άμεσου μονοπατιού προκαλεί την εκτέλεση της επιλεγμένης κίνησης, με απελευθέρωση των θαλαμο-φλοιϊκών στόχων. Τέλος, το έμμεσο μονοπάτι προκαλεί τον τερματισμό του επιλεγμένου και εκτελεσμένου προγράμματος κίνησης.

3.3.4 Ο ρόλος της ντοπαμίνης στο άμεσο και έμμεσο μονοπάτι

Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, οι μελαίνο-ραβδωτές ντοπαμινεργικές συνδέσεις έχουν αντίθετη δράση στο άμεσο και στο έμμεσο μονοπάτι. Το είδος της δράσης που ασκεί η ντοπαμίνη, καθορίζεται από τους μετασυναπτικούς υποδοχείς στους οποίους προσδένει. Οι νευρώνες του νεοραβδωτού που συνεχίζουν προς το άμεσο μονοπάτι έχουν υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου-1 (D_1), οι οποίοι προκαλούν διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά. Κατά συνέπεια προκαλείται διέγερση στους νευρώνες του άμεσου μονοπατιού. Από την άλλη πλευρά, οι νευρώνες που οδηγούν από το ραβδωτό στο έμμεσο μονοπάτι, έχουν υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου-2 (D_2). Αυτοί, προκαλούν ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά με αποτέλεσμα την αναστολή των νευρώνων αυτών.

Η ενίσχυση του άμεσου μονοπατιού και η αποδυνάμωση του έμμεσου μονοπατιού, έχουν στην ουσία το ίδιο αποτέλεσμα: μειωμένη αναστολή των θαλαμο-φλοιϊκών νευρώνων και, κατά συνέπεια, απελευθέρωση των κινήσεων από τον φλοιό. Η πλέον πιθανή υπόθεση για τη συνολική συνεισφορά της ντοπαμίνης στο νεοραβδωτό είναι η ενίσχυση της ενεργοποίησης συγκεκριμένων γαγγλιο-θαλαμο-φλοιϊκών κυκλωμάτων για την εκτέλεση κινήσεων που έχουν επιλεγεί από το φλοιό.

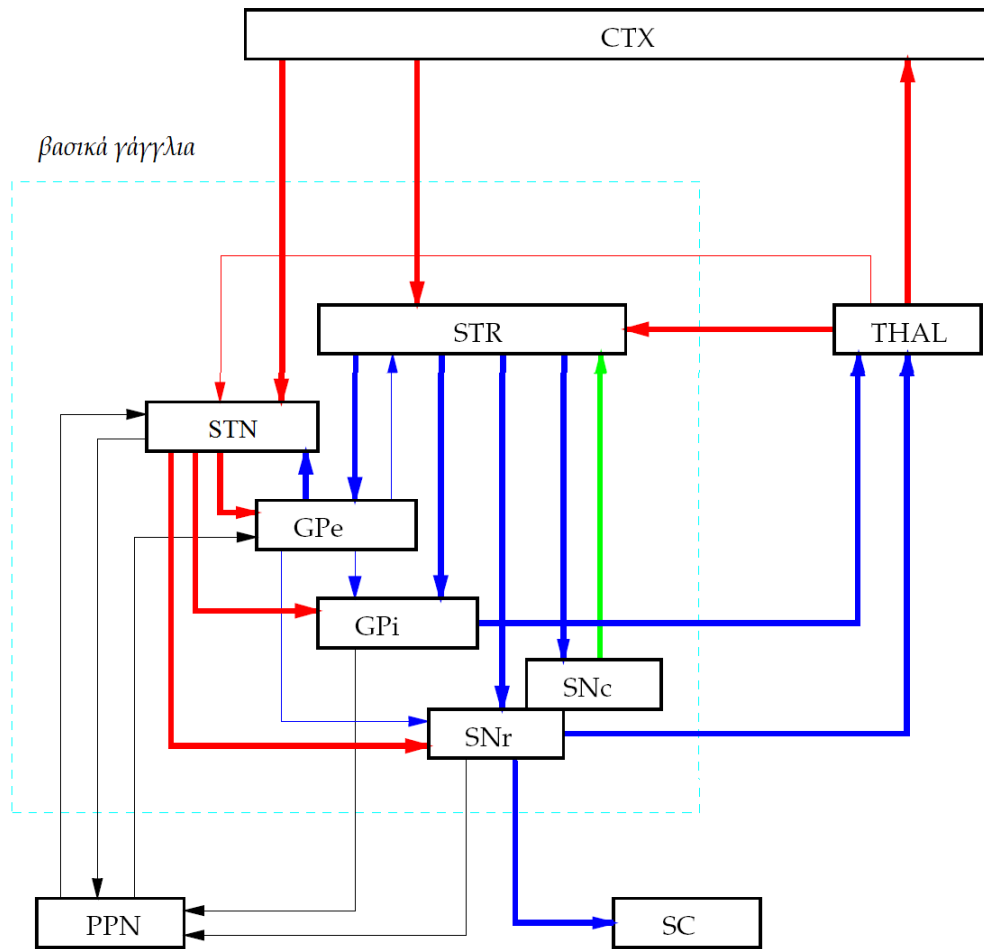
3.3.5 Σύνοψη

Στην τρέχουσα ενότητα παρουσιάστηκαν με σχετική λεπτομέρεια μερικά από τα τρέχοντα ευρήματα που αφορούν στην ανατομία και τη νευροφυσιολογία των βασικών γαγγλίων. Παρότι η πειραματική προσοχή θα εστιαστεί στον υποθαλαμικό πυρήνα, η επισκόπηση του συνόλου των σχετιζόμενων πυρήνων επιτρέπει την κατανόηση του ρόλου του υποθαλαμικού πυρήνα στη γενική λειτουργία των βασικών γαγγλίων. Μια από τις πιο σημαντικές επισημάνσεις της επισκόπησης είναι ότι ο υποθαλαμικός πυρήνας είναι η μοναδική ευδοωτική δομή των βασικών γαγγλίων. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το ότι ο συγκεκριμένος πυρήνας επηρεάζει και τα δύο μονοπάτια εξόδου (GPI , SNr) και δέχεται απευθείας είσοδο από τον εγκεφαλικό φλοιό, καθιστά τον υποθαλαμικό πυρήνα ως τον κατέχοντα κεντρική θέση στον έλεγχο της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων.

Η Εικόνα 3.9 συνοψίζει τις κύριες συνδέσεις των διαφόρων πυρήνων των βασικών γαγγλίων. Οι γλουταμινεργικές συνδέσεις χρωματίζονται με κόκκινο και οι συνδέσεις τύπου-GABA με μπλε. Η απεικόνιση αυτή τονίζει την κεντρική θέση του υποθαλαμικού πυρήνα ανάμεσα στους άλλους πυρήνες.

3.4 Παθοφυσιολογία των βασικών γαγγλίων

Τα κινητικά σύνδρομα διακρίνονται σε τρεις κύριες κατηγορίες [22]: υπερκινητικά, υποκινητικά και δυστονίες. Τα **υπερκινητικά σύνδρομα**, όπως μαρτυρείται από την



Εικόνα 3.9 Συνοπτική παρουσίαση των μονοπατιών τα οποία ελέγχονται από πυρήνες των βασικών γαγγλίων. Οι πλατιές γραμμές αναπαριστούν τις βασικές συνδέσεις και οι λεπτές γραμμές αναπαριστούν τις δευτερεύουσες συνδέσεις ή αυτές που δεν έχουν ακόμη σαφώς οριστεί. Με κόκκινο, μπλε και πράσινο αναπαριστώνται οι συνδέσεις στις οποίες ο βασικός νευροδιαβιβαστής είναι η γλουταμίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), και η ντοπαμίνη, αντίστοιχα. Με μαύρες γραμμές αναπαριστώνται οι συνδέσεις στις οποίες δεν έχει σαφώς καθορισθεί το είδος του νευροδιαβιβαστή

όνομασία τους, χαρακτηρίζουν μια υπερβολική, άνω του κανονικού, κίνηση, συνήθως γρήγορη και συνεχόμενη. Η χορεία είναι η πιο κοινή από αυτές τις ανεξέλεγκτες κινήσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από συνεχείς ασυντόνιστες κινήσεις του κορμού, του κεφαλιού και των άκρων του σώματος. Συνήθως συσχετίζεται με την αθέτωση, η οποία έχει μια πιο αργά φθίνουσα εκφυλιστική πορεία [22]. Η ασθένεια Huntington είναι η κυρίαρχη χορειο-αθετωσιακή δυσλειτουργία και παθολογικώς χαρακτηρίζεται από τη σοβαρή απώλεια νευρώνων στο ραβδωτό σώμα [23]. Αυτή η κλινική παρατήρηση κατέστησε το ραβδωτό σώμα ως βασικό πυρήνα στην παθοφυσιολογία τέτοιων δυσλειτουργιών. Ο βαλλισμός επίσης, είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή μορφή χορειο-αθέτωσης η οποία προκύπτει σχεδόν πάντοτε μετά από εκτομές του υποθαλαμικού πυρήνα [22]. Η διαφορική διάγνωση της νόσου στηρίζεται στη βίαιη κίνηση των άκρων.

Τα **υποκινητικά σύνδρομα** συνοδεύονται από την κλινική εικόνα της δυσκολίας του ασθενούς να κινηθεί ή να ξεκινήσει μια κίνηση. Οι κύριες ασθένειες της κατηγορίας αυτής είναι η ακινησία και η δυσκαμψία. Στους ανθρώπους, η ακινησία συναντάται συχνά στους ασθενείς με νόσο Parkinson [24]. Συνήθως χαρακτηρίζεται από αργή κίνηση, αυξημένο μυϊκό τόνο, μειωμένη αυθόρμητη κίνηση και τρόμο [22]. Η πιο συχνή αιτία της ακινησίας πιστεύεται ότι βρίσκεται στη φθορά της μετάδοσης της ντοπαμίνης μεταξύ της μέλαινας ουσίας και του ραβδωτού σώματος. Για παράδειγμα, η ασθένεια Parkinson συνοδεύεται από τη βλάβη στα ντοπαμινεργικά συστήματα μέλαινας ουσίας - ραβδωτού σώματος και υποθαλάμου [25]. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει μείωση των νευρώνων της μέλαινας ουσίας κατά 50% - 85% [25]. Η επίδραση της εκφύλισης των ντοπαμινεργικών συστημάτων δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη. Εκτομές σε ντοπαμινεργικά συστήματα σε μοντέλα ζώων οδήγησε σε διάφορες επιπτώσεις συμπεριλαμβανομένων της ακινησίας και της ανικανότητας αντίληψης του περιβάλλοντος [24]. Η μυϊκή δυσκαμψία, η οποία είναι συχνό εύρημα της ασθένειας Parkinson, επίσης πιστεύεται ότι σχετίζεται με τα ντοπαμινεργικά συστήματα, κυρίως με το ραβδωτό σώμα [24]. Η φαρμακευτική αγωγή που μειώνει το ποσοστό της ντοπαμίνης από τα συναπτικά τελικά κομβία προκαλεί μια μορφή μυϊκής δυσκαμψίας στα πειραματόζωα [24].

Η **δυστονία**, η οποία αποτελεί την τρίτη κατηγορία των κινητικών ασθενειών, χαρακτηρίζεται από ξαφνικές και συνεχείς συσπάσεις μυών που προκαλούν μη συνηθισμένες στάσεις στο σώμα, οι οποίες μπορούν να παραμείνουν για αρκετό χρονικό διάστημα [22]. Η δυστονία προκαλείται από ένα πλήθος εκτομών του θαλάμου, του ραβδωτού σώματος και της ωχράς σφαίρας [26].

3.5 Βιβλιογραφία

- [1] Bergman H, Wichmann T, DeLong M (1990) Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus *Science* **249** 1436-1438
- [2] Kandel E, Schwartz J, Jessell T (eds.) (1996) *Essentials of Neural Science and Behavior* 1st edition, Appleton & Lange
- [3] Smith A, Bevan M, Shink E, Bolam J (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia *Neuroscience* **86**(2) 353-387
- [4] Joel D, Weiner I (1997) The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry *Brain Research Reviews* **23** 62-78
- [5] Nass R, Przedborski S (eds.) (2008) *Parkinson's Disease: Molecular and therapeutic insights from model systems*, Academic Press
- [6] Temel Y, Blokland A, Steinbusch H, Visser-Vandewalle V (2005) The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits *Progress in Neurobiology* **76** 393-413

- [7] Hardman C, Henderson J, Finkelstein D, Horne M, Paxinos G, Halliday G (2002) Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay and striatal modulating nuclei *Journal of Computational Neuroscience* **445** 238-255
- [8] Lozano A, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P (2002) Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption *The Lancet Neurology* **1** 225-231
- [9] Heida T, Marani E, Usunoff K (2008) The Subthalamic Nucleus - Part II *Modelling and Simulation of Activity Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* 199 Springer Verlag, London
- [10] Mink J (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs *Progress in Neurobiology* **50** 381-425
- [11] Berns G, Sejnowski T (1998) A computational model of how the basal ganglia produce sequences *Journal of Cognitive Neuroscience* **10**(1) 108-121
- [12] Bar-Gad I (2003) *Reinforcement driven dimensionality reduction as a model for information processing in the basal ganglia* PhD thesis, Hebrew University
- [13] Houk J, Davies J, Beiser D (eds.) (1995) *Models of information processing in the basal ganglia* The MIT Press
- [14] Alexander G, De Long M, Strick P (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex *Annual Review of Neuroscience* **13** 266-271
- [15] Nambu A (2005) A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease *Journal of Neurology* **52** suppl: IV/1-IV/4
- [16] Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal hyperdirect pathway *Neuroscience Research* **3** 111-117
- [17] Terman D, Rubin J, Yew A, Wilson C (2002) Activity patterns in a model for subthalamopallidal network of the basal ganglia *Journal of Neuroscience* **22**(7) 2963-2976
- [18] Gillies A, Willshaw D (2004) Models of the subthalamic nucleus. The importance of intranuclear connectivity *Medical Engineering and Physics* **26**(9) 723-732
- [19] Charara A, Sidibe M, Smith Y (2002) Basal Ganglia circuitry and synaptic connectivity in: Tarsy D, Vitek J, Lozano A (eds.) *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*, Humana Press, New Jersey, Ch.2
- [20] Kita H, Kitai S (1991) Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation *Brain Research* **564**(2) 296-305
- [21] Mena-Segovia J, Bolam J, Magill P (2004) Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends in Neurosciences* **27** 585-588
- [22] Albin R, Young A, Penny J (1989) Functional anatomy of the basal ganglia. *Trends in Neurosci.* **12** 366-375

- [23] Breakfield X, Bressman S (1987) Molecular genetics of movement disorders in: Marsden D, Fahn S (eds.) *Movement Disorders 2* Butterworth & Co., London
- [24] DeLong M, Georgopoulos A (1981) Motor functions of the basal ganglia *Handbook of Physiology – The Nervous System* **2** 1017–1061
- [25] Jellinger K (1987) The pathology of Parkinsonism. In: Marsden D, Fahn S (eds.) *Movement Disorders 2* Butterworth & Co., London
- [26] Rothwell J, Obeso J (1987) The anatomical and physiological basis of torsion dystonia in: Marsden D, Fahn S (eds.) *Movement Disorders 2* Butterworth & Co., London

Βασικά μοντέλα βιολογικών νευρώνων και νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα

Στο τέταρτο κεφάλαιο της διατριβής γίνεται μια σύντομη επισκόπηση των κλασικών μοντέλων που έχουν αναπτυχθεί για τη μαθηματική περιγραφή των βασικών ιδιοτήτων των νευρικών κυττάρων και κυρίως του μεμβρανικού δυναμικού. Σκοπός των μοντέλων αυτών είναι η περιγραφή και η πρόβλεψη βιολογικών διεργασιών. Στη συνέχεια η μελέτη θα επικεντρωθεί στις προσπάθειες μοντελοποίησης νευρώνων αποκλειστικά του υποθαλαμικού πυρήνα.

4.1 Γενικά μοντέλα νευρώνων

4.1.1 Μοντέλο Hodgkin-Huxley

Το μοντέλο Hodgkin-Huxley έχει ίσως επηρεάσει περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο τη μαθηματική μοντελοποίηση νευρώνων καθώς ήταν το πρώτο μιας σειράς μοντέλων που προσομοιώνουν τη νευρωνική λειτουργία. Προέρχεται από την πολύ σημαντική εργασία των Hodgkin και Huxley το 1952 πάνω στη διεγερσιμότητα του νευράξονα ενός γιγαντιαίου καλαμαριού [1], για την οποία έλαβαν το βραβείο Nobel Ιατρικής το 1963. Η μαθηματική περιγραφή του μοντέλου συνοψίζεται σε ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων με παραμέτρους τα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά του νευρώνα.

Μελετώντας τα χαρακτηριστικά και τον τρόπο παραγωγής του ΔΕ στο μεγάλων διαστάσεων νευράξονα που απομόνωσαν από το πλοκάμι του καλαμαριού, οι Hodgkin και Huxley ανακάλυψαν ότι στην πρόκλησή του συμβάλουν συγκεκριμένες ιοντικές ροές διαμέσω της κυτταρικής μεμβράνης, με τη βοήθεια καναλιών ιόντων. Ακόμη διαπίστωσαν ότι οι ροές αυτές αφορούσαν κυρίως τα ιόντα Na^+ και K^+ , οπότε έφτασαν στο συμπέρασμα ότι οι μεταβολές στη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης από τα ιόντα αυτά συνεπάγεται κατά κύριο λόγο τη δημιουργία ή μη ενός ΔΕ. Στο πρότυπο μοντέλο τους, οι ερευνητές ταυτοποίησαν τρία είδη διαύλων: από ένα διάυλο για τα ιόντα Na^+ και K^+ ενώ έναν ακόμη διάυλο τον οποίο ονόμασαν “κανάλι διαρροής”. Για να συμπεριλάβουν τους παράγοντες που συμμετέχουν στο άνοιγμα ή κλείσιμο κάθε διαύλου, θεώρησαν ότι κάθε κανάλι αποτελείται από έναν αριθμό “πυλών”. Οι τελευταίες είναι είτε *πύλες ενεργοποίησης*,

το άνοιγμα των οποίων οδηγεί το κανάλι στην “ανοιχτή” κατάσταση, είτε *πύλες απενεργοποίησης* το άνοιγμα των οποίων οδηγεί το κανάλι σε “κλειστή” κατάσταση.

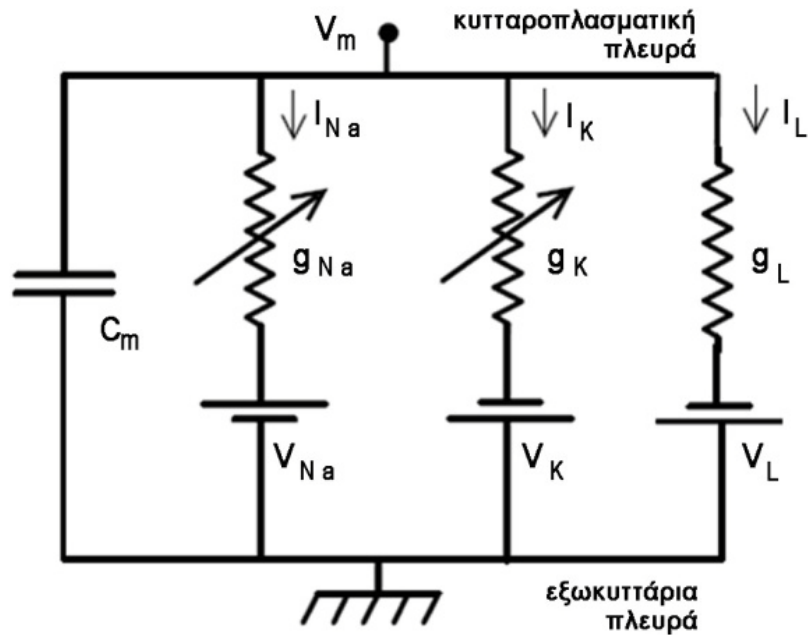
Από μαθηματικής άποψης, οι πύλες αντιστοιχίζονται σε πιθανότητες διάσχισης τους από ιόντα, και εισάγονται στο μοντέλο με μεταβλητές που λαμβάνουν τιμές μεταξύ των ορίων 0 και 1. Όταν η τιμή αυτή της μεταβλητής (*μεταβλητή κατάσταση της πύλης*), είναι μεγαλύτερη από 0.5 (δηλαδή η πιθανότητα να τη διασχίσει το ιόν είναι μεγαλύτερη από 50%), τότε η πύλη θεωρείται ανοιχτή, αλλιώς θεωρείται κλειστή. Για να θεωρηθεί ένα κανάλι “ανοιχτό”, πρέπει όλες οι πύλες από τις οποίες αποτελείται να το οδηγούν σε ανοιχτή κατάσταση.

Η μελέτη των Hodgkin και Huxley στηρίχτηκε στη θεώρησή τους ότι ο διαυλος ιόντων Na^+ αποτελείται από τρεις πύλες ενεργοποίησης και μία απενεργοποίησης, ενώ ο διαυλος K^+ αποτελείται από τέσσερις πύλες ενεργοποίησης. Το κανάλι διαρροής θεωρείται ανοιχτό κανάλι. Το μοντέλο συνοψίζεται σε ένα σύστημα των τεσσάρων συνήθων διαφορικών εξισώσεων που ακολουθούν.

$$\left\{ \begin{array}{l} C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) \\ \frac{dm}{dt} = a_m(1 - m) - b_m m \\ \frac{dh}{dt} = a_h(1 - h) - b_h h \\ \frac{dn}{dt} = a_n(1 - n) - b_n n \end{array} \right. \quad (4.1)$$

Η ανεξάρτητη μεταβλητή του συστήματος αυτού είναι ο χρόνος t ενώ οι εξαρτημένες είναι το δυναμικό μεμβράνης V και οι μεταβλητές κατάστασης των πυλών: m (πύλη ενεργοποίησης Na^+), h (πύλη απενεργοποίησης Na^+) και n (πύλη ενεργοποίησης K^+). Οι συναρτήσεις a και b εκφράζουν αντίστοιχα τους ρυθμούς με τους οποίους η κάθε πύλη (που ορίζεται με τον αντίστοιχο δείκτη) περνά από την κλειστή στην ανοιχτή κατάσταση και αντίστροφα, και είναι συναρτήσεις του δυναμικού μεμβράνης καθορίστηκαν πειραματικά από τους Hodgkin και Huxley [$a = a(V)$ και $b = b(V)$]. Οι υπόλοιπες παράμετροι είναι: g_{Na} και g_K (μέγιστες αγωγιμότητες των καναλιών Na^+ και K^+ αντίστοιχα), g_L (αγωγιμότητα διαρροής), V_{Na} και V_K (δυναμικά ισορροπίας Na^+ και K^+ αντίστοιχα), V_L (το δυναμικό διαρροής) και C_m (ισοδύναμη χωρητικότητα της κυτταρικής μεμβράνης). Το ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα του μοντέλου φαίνεται στην Εικόνα 4.1.

Το μοντέλο Hodgkin-Huxley είναι παραμετρικό μοντέλο, δηλαδή οι παράμετροι που υπεισέρχονται σε αυτό έχουν βιολογική υπόσταση. Με βάση αυτό το μοντέλο, δημιουργήθηκαν στη συνέχεια πολλά μοντέλα νευρώνων για την αναπαραγωγή διάφορων μορφών ΔΕ και μοτίβων νευρωνικών εκφορτίσεων, προσθέτοντας και άλλες παραμέτρους και μεταβλητές στο βασικό σύστημα εξισώσεων. Για παράδειγμα, εκτός από τα κανάλια Na^+ και K^+ , έχουν εισαχθεί σε νεότερα μοντέλα και διαυλοι καναλιών Cl^- και Ca^{++} . Έχουν



Εικόνα 4.1 Ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα του μοντέλου Hodgkin-Huxley

επίσης αναπτύχθει και απλούστερα μοντέλα, μερικά εκ των οποίων περιγράφονται στη συνέχεια της παρούσας ενότητας.

Το μοντέλο Hodgkin-Huxley έχει ένα σημαντικό αρνητικό στοιχείο: είναι υπερβολικά απαιτητικό από υπολογιστικής απόψεως. Μετρώντας το υπολογιστικό κόστος σε *πράξεις κινητής υποδιαστολής ανά δευτερόλεπτο* (FLOPS), το μοντέλο Hodgkin-Huxley απαιτεί περίπου 1200 FLOPS για προσομοίωση 1 ms [2]. Γι' αυτό και δεν προτιμάται για την προσομοίωση μεγάλου πληθυσμού νευρώνων.

Επίσης, το συγκεκριμένο μοντέλο, όπως και εκείνα που περιγράφονται στη συνέχεια, είναι *μονοτμηματικό μοντέλο*. Οι τέσσερις διαφορικές εξισώσεις μπορούν να θεωρηθούν ότι μοντελοποιούν τη λειτουργία ενός σημειακού νευρώνα, που οι ιοντικοί διαύλοι και οι συνάψεις βρίσκονται στο κυτταρικό σώμα, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι δενδρίτες. Στους πραγματικούς, βέβαια, νευρώνες ο αριθμός και η γεωμετρία των δενδριτών, το μέγεθος και το σχήμα του σώματος, και η διατομή και το μήκος του νευράξονα παίζουν σημαντικό ρόλο. Γι' αυτό και πολλοί ερευνητές έχουν αναπτύξει πολυπλοκότερα και περισσότερο ρεαλιστικά μοντέλα, χρησιμοποιώντας την καλωδιακή θεωρία (*καλωδιακά μοντέλα*) ή ηλεκτρικά ανάλογα τμημάτων του νευρώνα (*πολυτμηματικά μοντέλα*).

4.1.2 Μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης

Το *μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης* (integrate 'n fire model) είναι ένα από τα απλούστερα μοντέλα νευρώνων, με ελάχιστη απαίτηση υπολογιστικού κόστους (5 FLOPS [2]). Χρησιμοποιείται κυρίως για την προσομοίωση της παραγωγής ΔΕ και λαμβάνονται υπόψη οι μεταβλητές του δυναμικού μεμβράνης (V) και του ρεύματος που διαρρέει τη μεμβράνη (I). Περιγράφεται από την εξίσωση:

$$I(t) = C_m \frac{dV(t)}{dt} \quad (4.2)$$

όπου η παράμετρος C_m εκφράζει τη χωρητικότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Στο μοντέλο αυτό, ο νευρώνας πυροδοτεί όταν το δυναμικό της μεμβράνης αυξάνεται τόσο ώστε να φτάσει μια προκαθορισμένη τιμή κατωφλίου, θ . Τα ΔΕ θεωρούνται ότι αποτελούν μια τυποποιημένη μεταβολή³ και επομένως χαρακτηρίζονται μόνο από το χρόνο πυροδότησης (firing time) t^f , ο οποίος ορίζεται ως:

$$t^f: V(t^f) = \theta. \quad (4.3)$$

Αμέσως μετά την πυροδότηση, το δυναμικό μεμβράνης τίθεται σε μια νέα τιμή $V_r < \theta$, η οποία έχει καθοριστεί από πριν:

$$\lim_{t \rightarrow (t^f)^-} V(t) = V_r. \quad (4.4)$$

4.1.3 Μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης με απώλειες

Το απλό μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης που περιγράψαμε στην προηγούμενη παράγραφο δεν λαμβάνει υπόψη τη βιολογική ιδιότητα της περιορισμένης μνήμης. Για να αντιμετωπιστεί η έλλειψη αυτή, εισήχθη μια παραλλαγή αυτού η οποία ονομάζεται *μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης με απώλειες* (leaky integrate and fire model). Στην ουσία, αυτό που προστίθεται στο προηγούμενο μοντέλο είναι μια ωμική αντίσταση μεμβράνης, R_m , παράλληλα με τη χωρητικότητα της μεμβράνης. Η R_m εκφράζει το γεγονός ότι το συνολικό ρεύμα μειώνεται από έναν παράγοντα απωλειών και περιγράφεται από την εξίσωση:

$$I(t) - \frac{V(t)}{R_m} = C_m \frac{dV(t)}{dt} \quad (4.5)$$

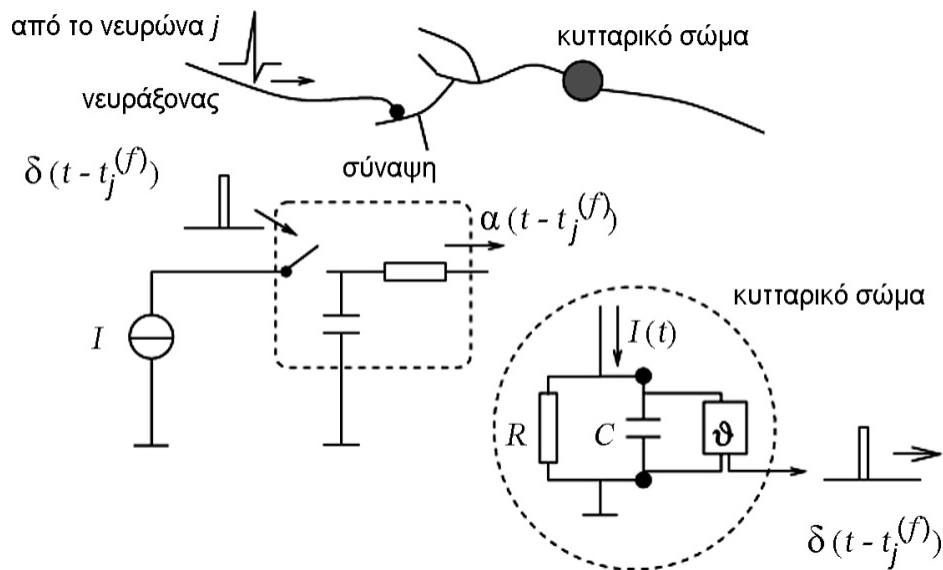
Αν εισάγουμε τη σταθερά χρόνου $\tau_m = R_m C_m$ τότε η παραπάνω εξίσωση γράφεται:

$$\tau_m \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + R_m \cdot I(t). \quad (4.6)$$

Το μοντέλο αυτό έχει επίσης μικρές υπολογιστικές απαιτήσεις, παρ'όλη τις με εκείνες της απλής εκδοχής του. Όπως και στο απλό μοντέλο, αμέσως μετά την πυροδότηση, το δυναμικό μεμβράνης τίθεται σε μια νέα τιμή $V_r < \theta$, η οποία έχει καθοριστεί από πριν. Σχηματικό διάγραμμα του μοντέλου αυτού φαίνεται στην Εικόνα 4.2.

Λόγω της απλότητάς του, το μοντέλο αυτό (σε όποια από τις δύο εκδοχές που

³ Δηλαδή πέραν του χρόνου πυροδότησης δεν ενδιαφέρουν άλλα χαρακτηριστικά του δυναμικού ενέργειας, όπως το πλάτος του δυναμικού, η διάρκειά του κλπ. Αυτή η θεώρηση λαμβάνεται και στα μοντέλα νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα που αναπτύσσονται στα κεφάλαια 7 έως 9.



Εικόνα 4.2 Σχηματικό διάγραμμα μοντέλου ολοκλήρωσης & πυροδότησης με απώλειες

παρουσιάστηκαν) σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αναπαράγει την ποικιλία εκφορτιστικών μοτίβων που εμφανίζονται σε πραγματικούς νευρώνες, όπως εκφορτίσεις ριπής, μεταβολές του κατώφλιου πυροδότησης κ.α.

4.1.4 Άλλα μοντέλα βασιζόμενα στο απλό μοντέλο ολοκλήρωσης & πυροδότησης

Αντίστοιχα με το μοντέλο ολοκλήρωσης & πυροδότησης με απώλειες, έχουν αναπτυχθεί και άλλες εκδοχές με μικρές τροποποιήσεις και προσθήκες στο απλό μοντέλο. Σκοπός αυτών των προσθηκών είναι να καταστεί δυνατή η αναπαραγωγή όσο το δυνατόν περισσότερων εκφορτιστικών προτύπων.

Μία τέτοια προσπάθεια εισάγει έναν όρο που ονομάζεται *απόλυτη περίοδος αδράνειας*, Δ^{abs} , αμέσως μετά την πυροδότηση. Η παράμετρος αυτή εκφράζει την αδυναμία πυροδότησης του νευρώνα αμέσως μετά από πυροδότηση.

Σε μια άλλη εκδοχή του αρχικού μοντέλου, η περίοδος αδράνειας είναι μια συνάρτηση η οποία εκφράζει το γεγονός ότι το κατώφλι είναι δυναμικό (συνήθως υψηλό αμέσως μετά από πυροδότηση και μειώνεται σταδιακά έως την προκαθορισμένη τιμή). Κάτι τέτοιο επιτρέπει την πρόκληση ΔΕ σχεδόν αμέσως μετά από πυροδότηση, ωστόσο η διέγερση που απαιτείται για να συμβεί αυτό πρέπει να είναι ιδιαίτερος σημαντική.

Τέλος, υπάρχουν εκδοχές όπου έχουν εισαχθεί επιπλέον εξισώσεις ή μεταβλητές στο μοντέλο ολοκλήρωσης & πυροδότησης, ώστε να παρουσιάζει δυναμικές συμπεριφορές, όπως εκφορτίσεις ριπής. Μία πιο γενική μορφή είναι το *μη-γραμμικό μοντέλο ολοκλήρωσης & πυροδότησης*, που εκφράζεται με την εξίσωση:

$$\tau \frac{dV}{dt} = F(V) + I \cdot G(V) \quad (4.7)$$

όπου οι συναρτήσεις $F(V)$ και $G(V)$ εκφράζουν μη γραμμικές μεταβολές του δυναμικού μεμβράνης.

4.1.5 Μοντέλο απόκρισης δυναμικού ενεργείας

Το μοντέλο απόκρισης δυναμικού ενεργείας (*Spike Response Model - SRM*) αποτελεί γενίκευση του μοντέλου ολοκλήρωσης και πυροδότησης, διότι μπορεί κάποιος να οδηγηθεί στο τελευταίο με κατάλληλη επεξεργασία των εξισώσεων του SRM [4]. Διαφέρει όμως, σε επίπεδο γενίκευσης, από το μη-γραμμικό μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης, διότι σε αυτό οι παράμετροι είναι συναρτήσεις του δυναμικού μεμβράνης, ενώ στο SRM εξαρτώνται από το χρόνο που έχει παρέλθει από την τελευταία πυροδότηση του νευρώνα. Μια ακόμα διαφορά είναι ότι τα μοντέλα ολοκλήρωσης και πυροδότησης εκφράζονται μέσω διαφορικών εξισώσεων, ενώ το SRM εκφράζει το δυναμικό μεμβράνης σε μια χρονική στιγμή t ως ολοκλήρωμα της παρελθοντικής δραστηριότητας του νευρώνα έως τη στιγμή t .

Στο μοντέλο SRM, η κατάσταση ενός νευρώνα i περιγράφεται από τη μεταβλητή u_i που εκφράζει το δυναμικό της μεμβράνης του. Απουσία εκφορτιστικής δραστηριότητας, η μεταβλητή αυτή έχει την τιμή ηρεμίας $u_{rest} = 0$. Κάθε εισερχόμενο στο νευρώνα ΔΕ προκαλεί μεταβολή στην τιμή της u_i και ύστερα από κάποιο χρόνο η μεταβλητή επιστρέφει στην τιμή ηρεμίας της. Αν θεωρήσουμε ότι ο υπό μελέτη νευρώνας i έχει πυροδοτήσει για τελευταία φορά τη στιγμή t_i^{last} , μετά από τη στιγμή αυτή, το δυναμικό μεμβράνης του συναρτήσει του χρόνου θα δίνεται από τη σχέση:

$$u_i(t) = \eta(t - t_i^{last}) + \sum_j w_{ij} \sum_f \varepsilon_{ij}(t - t_i^{last}, s) + \int_0^\infty \kappa(t - t_i^{last}, s) \cdot I^{ext}(t - s) ds \quad (4.8)$$

Στην παραπάνω σχέση, εάν t_j^f είναι ο χρόνος όπου ΔΕ φτάνει στον i νευρώνα από τον j νευρώνα με τον οποίο επικοινωνεί, τότε $s = t - t_j^f$, w_{ij} είναι το βάρος (ισχύς) της σύνδεσης μεταξύ των νευρώνων i και j , και I^{ext} είναι το επιβαλλόμενο εξωτερικό ρεύμα στο νευρώνα i . Οι δυο αθροίσεις γίνονται σε όλους τους προσυναπτικούς νευρώνες j και για όλους τους χρόνους $t_j^f < t$ που ο εκάστοτε προσυναπτικός νευρώνας j πυροδοτεί. Όπως είναι φανερό από την εξίσωση, όλοι οι όροι εξαρτώνται από το χρόνο που έχει μεσολαβήσει από την τελευταία πυροδότηση του νευρώνα i : $(t - t_i^{last})$. Οι συναρτήσεις η , κ και ε ονομάζονται πυρήνες απόκρισης (response kernels) και αναλύονται στη συνέχεια.

Η συνάρτηση $\varepsilon = \varepsilon_{ij}(t - t_i^{last}, s)$ περιγράφει το μετασυναπτικό δυναμικό που προκαλείται στο νευρώνα i μετά την άφιξη ΔΕ από έναν προσυναπτικό νευρώνα j τη στιγμή t_j^f . Όπως

φαίνεται από την έκφραση $t - t_i^{last}$ εξαρτάται από το χρόνο της τελευταίας πυροδότησης του νευρώνα. Ανάλογα με το είδος της σύναψης, η συνάρτηση ε μπορεί (με αντίστοιχη αλλαγή πρόσημου) να εκφράσει ευδοωτικό ή ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό. Όταν το δυναμικό μεμβράνης u_i , αυξανόμενο, φτάσει ένα κατώφλι θ , ο νευρώνας πυροδοτεί. Το κατώφλι αυτό δεν είναι απαραίτητα σταθερό, αλλά μπορεί να εξαρτάται από το χρόνο της τελευταίας πυροδότησης του νευρώνα (δυναμικό κατώφλι): $\theta = \theta(t - t_i^{last})$.

Η συνάρτηση $\eta(t - t_i^{last})$ περιγράφει μια προκαθορισμένη και τυποποιημένη μορφή που θα ακολουθήσει το δυναμικό μεμβράνης του νευρώνα, όταν ξεπεραστεί το κατώφλι θ και συνεπώς εκδηλωθεί ΔΕ. Τέλος, η συνάρτηση $\kappa(t - t_i^{last}, s)$ αποτελεί τη γραμμική μεταβολή του δυναμικού μεμβράνης κατά την εφαρμογή εξωτερικού ρεύματος I^{ext} και εξαρτάται από το χρόνο $t - t_i^{last}$, όπως είναι εύλογο και από νευροφυσιολογική άποψη. Στην Εικόνα 4.3 φαίνεται μια γραφική ερμηνεία των παραπάνω συναρτήσεων.

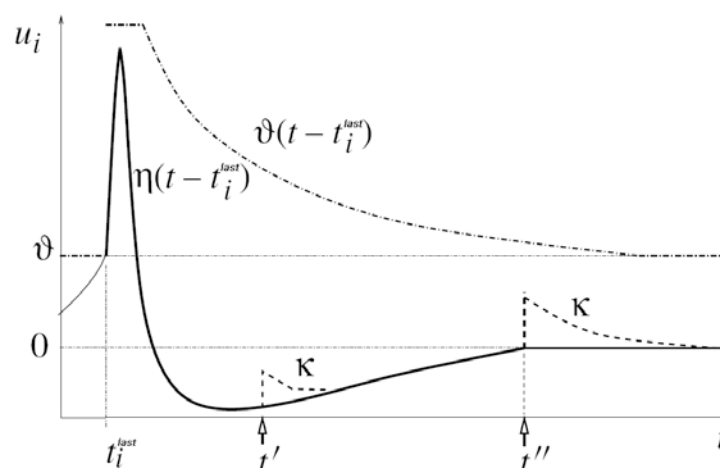
Το μοντέλο SRM, με κατάλληλη μαθηματική επεξεργασία, καταλήγει στα μοντέλα τύπου ολοκλήρωσης & πυροδότησης. Μπορεί όμως να καταλήξει ακόμα και στο μοντέλο Hodgkin-Huxley, αφού γίνουν ορισμένες απλοποιήσεις στο τελευταίο [3]. Από την άλλη πλευρά, το συγκεκριμένο μοντέλο δεν είναι κατάλληλο για τη μελέτη περιπτώσεων όπου είτε το κατώφλι εξαρτάται από το ρεύμα εισόδου που διεγείρει το νευρώνα, είτε θα έπρεπε να εμφανίζεται καθυστερημένη εκκίνηση ΔΕ.

4.1.6 Μοντέλο Fitzhugh-Nagumo

Το μοντέλο αυτό προτάθηκε από τον Fitzhugh το 1961 [4] και το αντίστοιχο κύκλωμα προτάθηκε από τον Nagumo και τους συνεργάτες του [6]. Στο μοντέλο αυτό γίνεται μια ομαδοποίηση όλων των μεταβλητών του μοντέλου Hodgkin-Huxley, οι οποίες εξελίσσονται σε παρόμοια κλίμακα χρόνου. Το δυναμικό μεμβράνης, $V(t)$, περιγράφεται από το παρακάτω σύστημα διαφορικών εξισώσεων:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = a + bV + cV^2 + dV^3 - w \\ \frac{dw}{dt} = \varepsilon(eV - w) \end{cases} \quad (4.9)$$

Η μεταβλητή w ονομάζεται *μεταβλητή επαναφοράς*. Οι υπόλοιπες παράμετροι έχουν υπολογιστεί πειραματικά. Το μοντέλο Fitzhugh-Nagumo έχει συγκριτικά μικρό υπολογιστικό κόστος (72 FLOPS), παράγει πληθώρα εκφορτιστικών μοτίβων και έχει ικανοποιητική βιολογική εγκυρότητα.



Εικόνα 4.3 Γραφική ερμηνεία των συναρτήσεων κ , θ , η

4.1.7 Μοντέλο Hindmarsh-Rose

Το μοντέλο Hindmarsh-Rose έχει ως σκοπό την περιγραφή της συμπεριφοράς των νευρώνων με εκφορτίσεις ριπής που παρατηρούνται σε πειράματα με έναν νευρώνα [7]. Περιγράφεται από το σύστημα διαφορικών εξισώσεων,

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = u - F(V) + I - w \\ \frac{du}{dt} = G(V) - u \\ \frac{dw}{dt} = \frac{H(V) - w}{\tau} \end{cases} \quad (4.10)$$

όπου F , G , H συγκεκριμένες συναρτήσεις, ανάλογα με την επιλογή των οποίων, το μοντέλο μπορεί να παράγει μεγάλη ποικιλία μοτίβων εκφόρτισης. Η συνάρτηση $V(t)$ αναπαριστά το δυναμικό της μεμβράνης, η συνάρτηση $u(t)$ ονομάζεται μεταβλητή εκφορτίσεων (spiking variable) και αναπαριστά το ρυθμό διαπέρασης της μεμβράνης από τα ιόντα Na^+ και K^+ , και η συνάρτηση $w(t)$ ονομάζεται μεταβλητή εκφόρτισης ριπής (bursting variable) και αναπαριστά τον τρόπο διαπέρασης της μεμβράνης από αργά κανάλια. Στην απλούστερη περίπτωση που οι συναρτήσεις αυτές είναι πολυώνυμα τρίτου βαθμού, το υπολογιστικό κόστος υλοποίησης του μοντέλου είναι 120 FLOPS, το οποίο είναι σχετικά μεγάλο.

4.1.8 Μοντέλο Morris-Lecar

Το μοντέλο Morris-Lecar αναπτύχθηκε από την Catherine Morris και τον Harold Lecar [8]. Είναι ένα σχετικά απλό διοδιάστατο μοντέλο, που αναπτύχθηκε για να περιγράψει τη νευρική δραστηριότητα της γιγαντιαίας μυϊκής ίνας της πεταλίδας και έχει παραμέτρους βιολογικά μετρήσιμες (είναι δηλαδή παραμετρικό μοντέλο). Το μοντέλο Morris-Lecar παράγει μεγάλη ποικιλία μοτίβων εκφόρτισης, έχει όμως το αρνητικό του μεγάλο υπολογιστικού κόστους (600 FLOPS). Αποτελείται από μια εξίσωση του μεμβρανικού

δυναμικού με στιγμιαία ενεργοποίηση του ρεύματος των ιόντων Ca^{++} και μια επιπλέον εξίσωση που περιγράφει τη βραδύτερη ενεργοποίηση του ρεύματος των ιόντων K^+ :

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = I - g_L(V - V_L) - g_{Ca}m_\infty(V)(V - V_{Ca}) - g_Kn(V - V_K) \\ \frac{dn}{dt} = \lambda(V)(n_\infty(V) - n) \end{cases} \quad (4.11)$$

όπου

$$\begin{aligned} m_\infty(V) &= \frac{1}{2} \left\{ 1 + \tanh \frac{V - V_1}{V_2} \right\} \\ n_\infty &= \frac{1}{2} \left\{ 1 + \tanh \frac{V - V_3}{V_4} \right\} \\ \lambda(V) &= \bar{\lambda} \cdot \cosh \frac{V - V_3}{2V_4} \end{aligned} \quad (4.12)$$

Οι τιμές όλων των παραμέτρων στις παραπάνω εξισώσεις είναι σαφώς προσδιορισμένες [8].

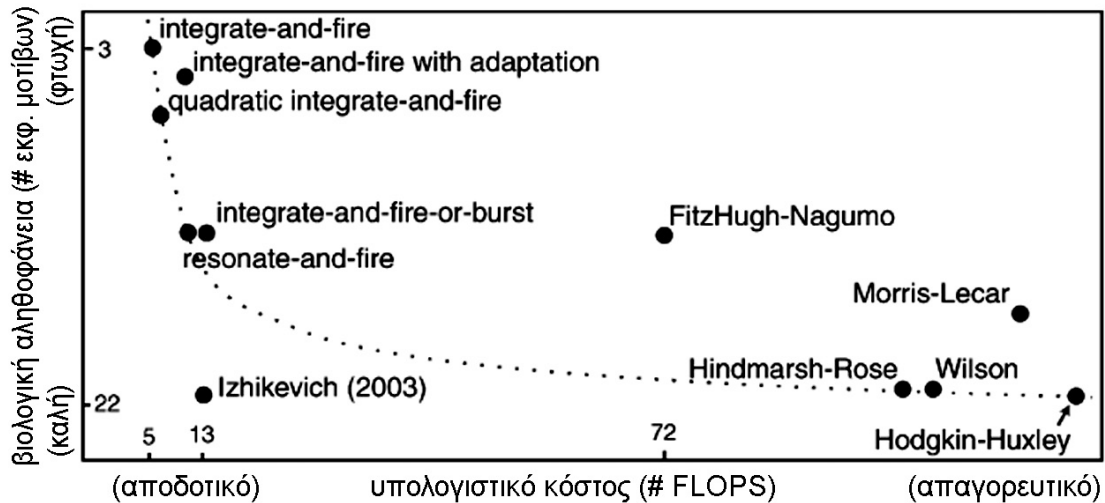
4.1.9 Μοντέλο Izhikevich

Το μοντέλο Izhikevich αναλύεται εκτενώς στο Κεφάλαιο 8 της διατριβής. Για την πληρότητα της αναφοράς των κυριότερων μοντέλων, αναφέρονται πολύ σύντομα κάποια στοιχεία του. Το μοντέλο αποτελείται από ένα σύστημα δύο διαφορικών εξισώσεων με τέσσερις ελεύθερες παραμέτρους και μία βοηθητική συνθήκη. Έχει το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό ότι συνδυάζει πολύ μεγάλη ποικιλία εκφορτιστικών μοτίβων με πολύ μικρό υπολογιστικό κόστος (13 FLOPS).

Στην Εικόνα 4.4 παρουσιάζεται μια σύγκριση των υπολογιστικών ιδιοτήτων των βασικών βιολογικών μοντέλων νευρώνων [2], όπου φαίνεται το υπολογιστικό κόστος του κάθε μοντέλου σε σύγκριση με τη βιολογική του εγκυρότητα. Το μοντέλο Izhikevich είναι εκείνο που έχει την καλύτερη επίδοση λαμβάνοντας υπόψη ταυτόχρονα και τα δυο αυτά κριτήρια.

4.2 Μοντέλα νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα

Στη συνέχεια, περιγράφονται συνοπτικά δυο μοντελοποιήσεις των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα. Και τα δύο μοντέλα, που ονομάζονται Otsuka και Terman and Rubin αντίστοιχα, είναι μονοτμηματικά μοντέλα τύπου Hodgkin-Huxley (μοντέλα αγωγιμότητας).



Εικόνα 4.4 Σύγκριση των υπολογιστικών ιδιοτήτων των βασικών βιολογικών μοντέλων νευρώνων

4.2.1 Μοντέλο Otsuka

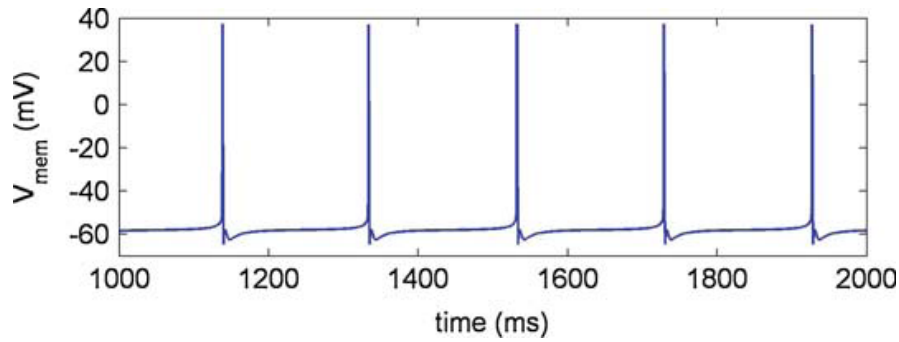
Το μοντέλο του Otsuka βασίζεται στους μοριακούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εμφάνιση του δυναμικού plateau [9]. Η δημιουργία μονο-τμηματικού μοντέλου δικαιολογείται από το πειραματικό εύρημα ότι το δυναμικό plateau οφείλεται σε ιδιότητες κυρίως του κυτταρικού σώματος. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, το δυναμικό μεμβράνης V του νευρώνα περιγράφεται από τη διαφορική εξίσωση:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_A - I_T - I_L - I_{Ca-K} - I_{leak} \quad (4.13)$$

όπου C_m η χωρητικότητα της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ τα ρεύματα έχουν προσδιοριστεί ως εξής⁴,

- $I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - V_{Na})$: το ρεύμα των ιόντων Na^+ , με μεταβλητή ενεργοποίησης m και απενεργοποίησης h .
- $I_K = g_K n^4 (V - V_K)$: το ρεύμα επαναφοράς των ιόντων K^+ , με μεταβλητή ενεργοποίησης n .
- $I_A = g_A a^2 b (V - V_K)$: το ρεύμα ιόντων K^+ τύπου-A, με μεταβλητή ενεργοποίησης a και απενεργοποίησης b .
- $I_T = g_T p^2 q (V - V_{Ca})$: το χαμηλού κατωφλίου ρεύμα ιόντων Ca^{++} τύπου-T, με μεταβλητή ενεργοποίησης p και απενεργοποίησης q .

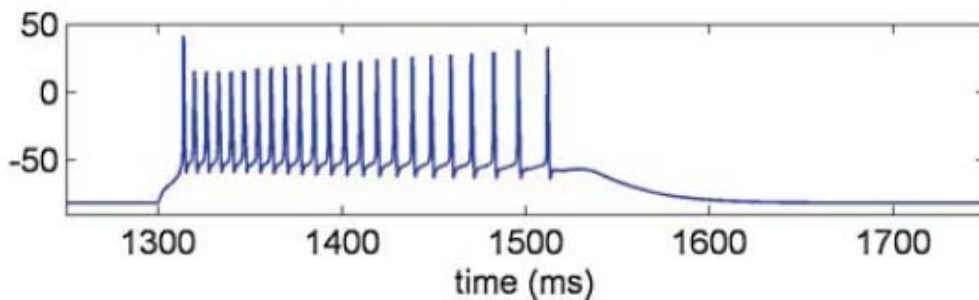
⁴ με g συμβολίζονται οι αντίστοιχες αγωγιμότητες των καναλιών



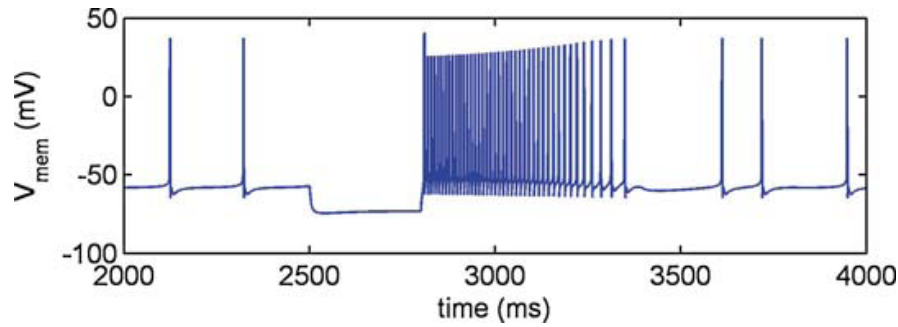
Εικόνα 4.5 Εκφορτιστική δραστηριότητα συχνότητας περίπου 5 Hz, που αναπαράγει το μοντέλο Otsuka, χωρίς την επίδραση εξωτερικής διέγερσης

- $I_L = g_L c^2 d_1 d_2 (V - V_{Ca})$: το ρεύμα των ιόντων Ca^{++} τύπου-L, με μεταβλητή ενεργοποίησης c , εξαρτώμενη-από-τάση μεταβλητή απενεργοποίησης d_1 και Ca^{++} -εξαρτώμενη μεταβλητή απενεργοποίησης d_2 .
- Το δυναμικό V_{Ca} προκύπτει από την εξίσωση του Nernst για το Ca^{++} .
- $I_{Ca-K} = g_{Ca-K} r^2 (V - sV_K)$: το Ca^{++} -ενεργοποιούμενο ρεύμα ιόντων K^+ , με Ca^{++} -εξαρτώμενη μεταβλητή απενεργοποίησης r .
- $I_{leak} = g_{leak} (V - V_{leak})$: το ρεύμα διαρροής

Όλες οι μεταβλητές των παραπάνω εξισώσεων έχουν σαφώς προσδιοριστεί [9]. Χωρίς την επίδραση εξωτερικής διέγερσης, η έξοδος του μοντέλου είναι μια περιοδική εκφορτιστική δραστηριότητα με συχνότητα περίπου 5 Hz (Εικόνα 4.5). Με την επίδραση εξωτερικού αποπολωτικού ρεύματος, η συχνότητα εκφόρτισης του μοντέλου αυξάνει και η αύξηση είναι ποιοτικά συγκρίσιμη με τα *in vitro* πειράματα. Το μοντέλο του Otsuka αναπαράγει το δυναμικό plateau και εκφορτίσεις ριπής. Όταν εφαρμοστεί εξωτερικό αποπολωτικό ρεύμα, ενώ ο νευρώνας ήδη βρίσκεται σε κατάσταση υπερπόλωσης (από προϋπάρχουσα παρατεταμένη εφαρμογή υπερπολωτικού ρεύματος), παράγεται το δυναμικό plateau (Εικόνα 4.6). Η διάρκειά του, που ορίζεται ως το χρονικό διάστημα από τη λήξη του αποπολωτικού παλμού ρεύματος έως την επιστροφή του μεμβρανικού δυναμικού στην τιμή ηρεμίας, είναι παραπλήσια αυτών από πειραματικά ευρήματα. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του δυναμι-



Εικόνα 4.6 Αναπαραγωγή του δυναμικού plateau από το μοντέλο Otsuka



Εικόνα 4.7 Αναπαραγωγή της εκφόρτισης ριπής από το μοντέλο Otsuka

κού plateau, σε σύγκριση με την εκφόρτιση ριπής, είναι η εμφανής ανύψωση του μεμβρανικού δυναμικού για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Τέλος, μετά την εφαρμογή υπερπολωτικού παλμού ρεύματος, ενώ ο νευρώνας βρίσκεται αρχικά σε ηρεμία, παράγονται εκφορτίσεις ριπής (Εικόνα 4.7).

Συνοψίζοντας, το μοντέλο Otsuka αναπαράγει εκφορτιστικές δραστηριότητες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε πειραματικές διαδικασίες. Όμως, εστιάζει αρκετά στην αναπαραγωγή του δυναμικού plateau και αγνοεί ιοντικά ρεύματα που δε συμμετέχουν στην εμφάνισή του. Θεωρείται ότι αποτελεί μία επιτυχημένη, αλλά όχι απολύτως πλήρη περιγραφή του νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα.

4.2.2 Μοντέλο Terman and Rubin

Το μοντέλο των Terman and Rubin είναι επίσης μονομηματικό μοντέλο, το οποίο αναπτύχθηκε για τη μελέτη της νευρωνικής δραστηριότητας του μελαίνο-υποθαλαμικού δικτύου των βασικών γαγγλίων [10]. Συμφώνα με το μοντέλο αυτό, το δυναμικό μεμβράνης V του νευρώνα περιγράφεται από τη διαφορική εξίσωση:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Ca} - I_T - I_{AHP} - I_{leak} \quad (4.14)$$

Η παράμετρος C_m εκφράζει τη χωρητικότητα της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ τα ρεύματα έχουν προσδιοριστεί ως εξής (με g συμβολίζονται οι αντίστοιχες αγωγιμότητες των καναλιών):

- $I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3 h (V - V_{Na})$: το ρεύμα των ιόντων Na^+ , με μεταβλητή άμεσης ενεργοποίησης m_∞ και μεταβλητή απενεργοποίησης h .
- $I_K = g_K n^4 (V - V_K)$: το ρεύμα επαναφοράς των ιόντων K^+ , με μεταβλητή ενεργοποίησης n .
- $I_{Ca} = g_{Ca} s_\infty^2 (V - V_{Ca})$: το υψηλού κατωφλίου ρεύμα ιόντων Ca^{++} , με μεταβλητή άμεσης ενεργοποίησης s_∞ .

- $I_T = g_T a_\infty^3 b_\infty^2 (V - V_{Ca})$: το χαμηλού κατωφλίου ρεύμα ιόντων Ca^{++} τύπου-T, με μεταβλητή άμεσης ενεργοποίησης a_∞ και μεταβλητή απενεργοποίησης b_∞ .
- I_{APH} : το ανεξάρτητο τάσης, Ca^{++} -ενεργοποιούμενο ρεύμα K^+ μετά την υπερπόλωση.
- $I_{leak} = g_{leak} (V - V_{leak})$: το ρεύμα διαρροής

Όλες οι μεταβλητές των παραπάνω εξισώσεων έχουν προσδιοριστεί από τους συγγραφείς.

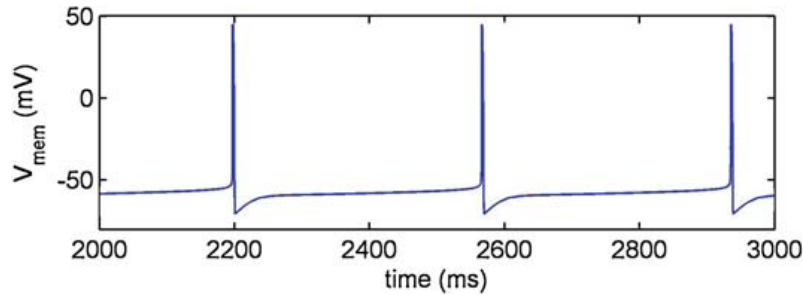
Χωρίς την επίδραση εξωτερικής διέγερσης, η αναπαραγωγή του μοντέλου δείχνει περιοδική εκφορτιστική δραστηριότητα με συχνότητα περίπου 3 Hz (Εικόνα 4.8). Με την επίδραση εξωτερικού αποπολωτικού ρεύματος, η συχνότητα εκφόρτισης του μοντέλου αυξάνει σχεδόν γραμμικά έως περίπου τα 200 Hz.

Όταν στο μοντέλο εφαρμόζεται αποπολωτικό ρεύμα, τότε κατά την παύση αυτού, εκδηλώνεται εκφόρτιση ριπής (Εικόνα 4.9). Ο Terman και οι συνεργάτες του, ωστόσο, δεν αναφέρουν το δυναμικό plateau ούτε τη συμπεριφορά του μοντέλου σε παρατεταμένη αποπολωτική κατάσταση.

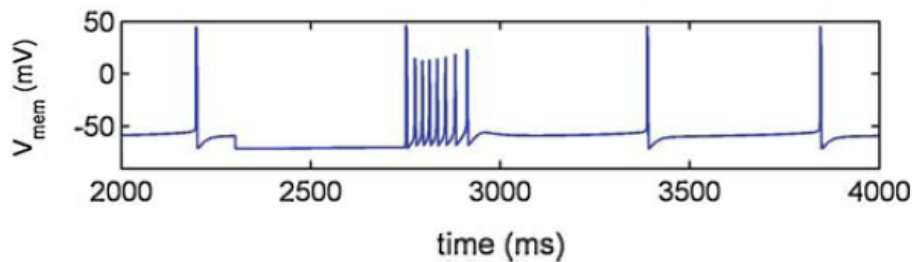
Σε σύγκριση των μοντέλων Terman & Rubin και Otsuka, το τελευταίο θεωρείται πιο κατάλληλο για σύγκριση με πειραματικά αποτελέσματα [12]. Και στα δύο προαναφερόμενα μοντέλα, μπορεί να εισαχθεί η επίδραση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης με την εισαγωγή ενός ρεύματος εισόδου I_{DBS} στο νευρώνα [12], σύμφωνα με την εξίσωση:

$$I_{DBS} = i_{DBS} \cdot H\left(\sin\frac{2\pi}{\rho_{DBS}}\right) \left[1 - H\left(\sin\frac{2\pi(t + \delta_{DBS})}{\rho_{DBS}}\right)\right] \quad (4.15)$$

όπου H είναι η μοναδιαία βηματική συνάρτηση Heaviside, ρ_{DBS} η περίοδος της παλμοσειράς της εν τω βάθει διέγερσης, i_{DBS} το πλάτος του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης και δ_{DBS} η διάρκεια του παλμού της εν τω βάθει διέγερσης. Η εξίσωση αυτή είναι ιδιαίτερης σημασίας και χρησιμοποιείται στο κεφάλαιο 10 της διατριβής για τη μελέτη της επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου σε επίπεδο νευρώνα, χρησιμοποιώντας



Εικόνα 4.8 Εκφορτιστική δραστηριότητα συχνότητας περίπου 3 Hz που αναπαράγει το μοντέλο Terman and Rubin, χωρίς την επίδραση εξωτερικής διέγερσης



Εικόνα 4.9 Αναπαράγωγή εκφόρτισης ριπής από το μοντέλο Terman & Rubin

μοντέλα Izhikevich των οποίων η ανάπτυξη περιγράφεται στο κεφάλαιο 8.

4.3 Βιβλιογραφία

- [1] Hodgkin A, Huxley A (1952) A quantitative description of ion currents and its applications to conduction and excitation in nerve membranes *J. Physiol. (Lond.)* **117** 500-544
- [2] Izhikevich E (2004) Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Transactions on Neural Networks* **15** 1063-1070
- [3] Gerstner W, Kistler W (2002) *Spiking Neuron Models* Cambridge, University Press
- [4] Jolivet R, Timothy J, Gerstner W (2003) The Spike Response Model: A Framework to Predict Neuronal Spike Trains *Lecture Notes in Computer Science*, vol 2714, DOI: 10.1007/3-540-44989-2_101
- [5] FitzHugh R (1961) Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane *Biophysical J.* **1** 445-466
- [6] Nagumo J, Arimoto S, Yoshizawa S (1962) An active pulse transmission line simulating nerve axon *Proc IRE* **50** 2061-2070
- [7] Hindmarsh J, Rose R (1984) A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations *Proc. R. Soc. London, Ser. B* **221** 87-102
- [8] Morris C, Lecar H (1981) Voltage Oscillations in the barnacle giant muscle fiber *Biophys J.* **35** 193-213
- [9] Otsuka T, Abe T, Tsukagawa T, Song W (2004) Conductance-based model of the voltage-dependent generation of a plateau potential in subthalamic neurons *Journal of Neurophysiology* **2** 255-264
- [10] Terman D, Rubin J, Yew A, Wilson C (2002) Activity patterns in a model for subthalamopallidal network of the basal ganglia *Journal of Neuroscience* **22** 2963-2976
- [11] Heida T, Marani E, Usunoff K (2008) The Subthalamic Nucleus - Part II *Modelling and Simulation of Activity Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* **199** Springer Verlag, London. ISBN 9783540794615

- [12] Rubin J, Terman D (2004) High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computer model *Journal of Computational Neuroscience* **16** 211-235

κεφάλαιο 5

Χειρουργική νευροτροποίηση της νόσου Parkinson

Η ιδιοπαθής νόσος Parkinson είναι μία βραδεία, προοδευτικά εξελισσόμενη εκφυλιστική νόσος των βασικών γαγγλίων. Κύρια συμπτώματά της αποτελούν ο τρόμος ηρεμίας, η βραδυκινησία και η δυσκαμψία. Τα κύρια συμπτώματα συχνά συνοδεύονται από δευτερεύουσες κινητικές διαταραχές, με κυριότερες τη συρόμενη βάδιση, την απώλεια αντανακλαστικών στάσεων, την ακινησία και την καμπτική στάση του κορμού [1].

Ως κύριο αίτιο εμφάνισης της νόσου θεωρείται η προοδευτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία (σε ποσοστό άνω του 60-70%), που παράγει την ντοπαμίνη, την νευροδιαβιβαστική ουσία που είναι απαραίτητη για την επικοινωνία μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων. Υπολογίζεται ότι από την ιδιοπαθή νόσο του Parkinson πάσχουν σήμερα περίπου 4.500.000 άτομα στον κόσμο. Μόνο στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι υπάρχουν 1.000.000 ασθενείς με νόσο Parkinson, αριθμός που αυξάνεται κατά 60.000-80.000 κατ' έτος. Καθώς η μέση ηλικία εμφάνισης του προβλήματος είναι τα 60 έτη [1], η επιμήκυνση του μέσου όρου ζωής στις δυτικές κοινωνίες εκτιμάται ότι θα αυξήσει τη συχνότητα της νόσου κατά 4-5 φορές έως το 2040.

Η εν τω βάθει ηλεκτρική διέγερση του εγκεφάλου (deep brain stimulation - DBS) αποτελεί μία ταχύτατα αναπτυσσόμενη χειρουργική τεχνική για τη συμπτωματική θεραπεία της νόσου του Parkinson (καθώς και άλλων κινητικών παθήσεων όπως της δυστονίας και του ιδιοπαθούς τρόμου) μέσω του ερεθισμού πυρήνων του εγκεφάλου με χρήση υψηλής συχνότητας ηλεκτρικών εκπολώσεων. Τα κλινικά αποτελέσματα της τεχνικής ξεπερνούν κατά πολύ τη θεωρητική γνώση για τη λειτουργία της, κάτι που για πολλούς αποτελεί καίρια δυσκολία στην προσπάθεια βελτίωσης της.

Στο πέμπτο κεφάλαιο της διατριβής μελετώνται οι επιδράσεις της νόσου Parkinson στα μονοπάτια πληροφορίας που παρουσιάστηκαν στην ενότητα 3.3 και η τεχνική της εν τω βάθει διέγερσης ως προς την επιλογή των ασθενών που είναι κατάλληλοι για αυτήν, την περιγραφή της χειρουργικής διαδικασίας αλλά και τις ενδεχόμενες παρενέργειες που προκαλούνται μετά την μη-επιτυχή ή μακροχρόνια χρήση της.

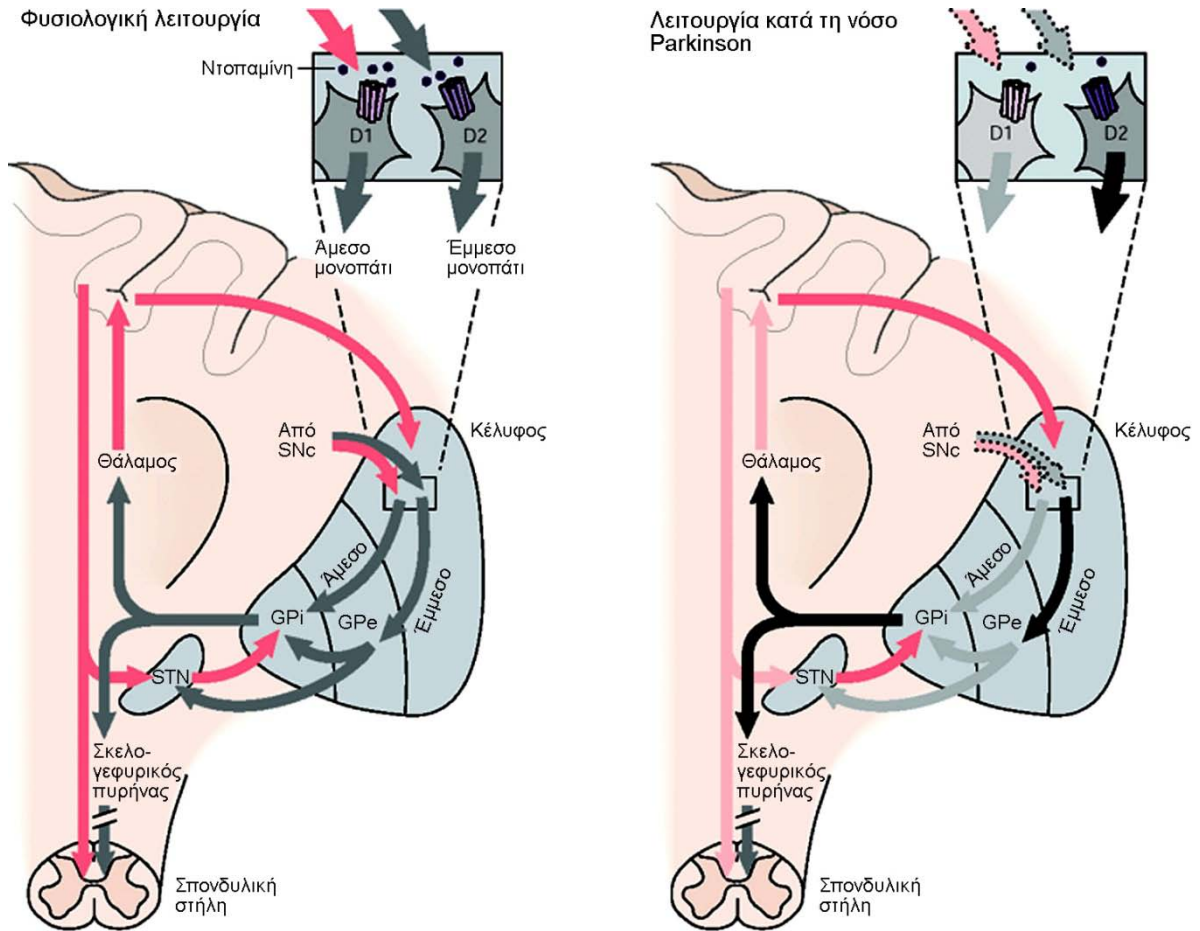
5.1 Επίδραση της νόσου Parkinson στα μονοπάτια των βασικών γαγγλίων

Με βάση το μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού, η νόσος Parkinson μεταφράζεται σε μη ισορροπημένη λειτουργία των δύο οδών που περιγράφηκαν στην ενότητα 3.3, οι οποίες μεταφέρουν τις πληροφορίες από το ραβδωτό στους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων. Πιο αναλυτικά, με την απώλεια ντοπαμίνης στο νεοραβδωτό υπολειτουργεί το άμεσο μονοπάτι ενώ ταυτόχρονα υπερλειτουργεί το έμμεσο μονοπάτι. Έτσι, αφενός η άμεση οδός ασκεί μειωμένη αναστολή στους πυρήνες εξόδου. Αφετέρου, στην έμμεση οδό, υπερβολική αναστολή στην εξωτερική ωχρά σφαίρα οδηγεί σε μη αναστολή του υποθαλαμικού πυρήνα, που με τη σειρά της συνεπάγεται υπερβολική διέγερση της εσωτερικής ωχράς σφαίρας.

Το συνολικό αποτέλεσμα αυτής της έλλειψης ισορροπίας στη δράση των δύο μονοπατιών, είναι η αύξηση της ευόδωσης των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων, που οδηγεί σε υπερβολική ανασταλτική δραστηριότητα προς το θάλαμο (Εικόνα 5.1). Η συνεπακόλουθη μείωση της ευοδωτικής προβολής του θαλάμου προς τον κινητικό φλοιό προκαλεί ελάττωση της απόκρισης κινητικών περιοχών, το οποίο πιθανότατα συνδέεται με τη βραδυκίνησια και την ακαμψία που συναντάται στους παρκινσονικούς ασθενείς.

Η έλλειψη ντοπαμίνης στους νευρώνες του νεοραβδωτού προκαλεί αλλαγές στους μέσους ρυθμούς πυροδότησης των νευρώνων πολλών πυρήνων των βασικών γαγγλίων. Σύμφωνα με μεγάλο αριθμό μελετών παρατηρείται αύξηση του ρυθμού αυτού στο ραβδωτό, στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και στον υποθαλαμικό πυρήνα και ελαφρά μείωσή του στην εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας [2]. Συγκεκριμένα, ο υποθαλαμικός πυρήνας έχει σε φυσιολογικές συνθήκες ρυθμό εκφορτίσεων γύρω στα 15 Hz [3] ενώ κατά τη νόσο Parkinson εμφανίζει αυξημένους ρυθμούς, περίπου 35 - 50 Hz [4].

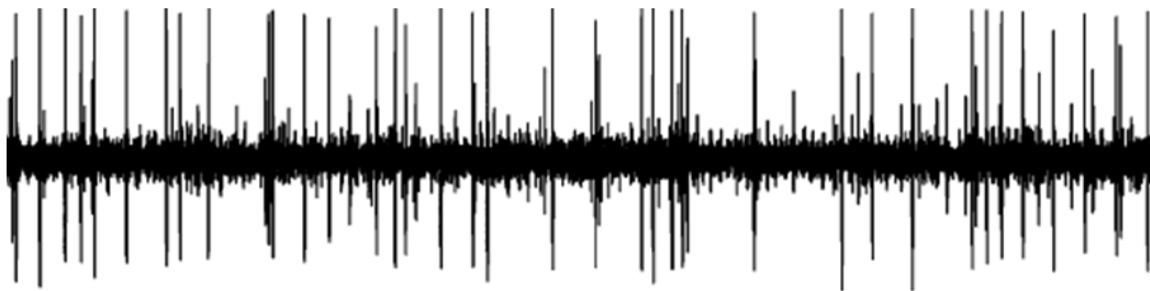
Εκτός από το μέσο ρυθμό, κατά τη νόσο Parkinson μεταβάλλεται και το πρότυπο της εκφορτιστικής δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων. Οι κύριες αλλαγές είναι: μεγαλύτερη τάση των νευρώνων να εμφανίζουν εκφορτίσεις ριπής (Εικόνα 5.2), αύξηση του συγχρονισμού στη δραστηριοποίηση γειτονικών νευρώνων και αύξηση της ρυθμικής δραστηριότητας [4]. Ειδικότερα, η αύξηση του συγχρονισμού των νευρώνων, φαίνεται να είναι ιδιαίτερης σημασίας στην εκδήλωση του παρκινσονικού τρόμου και ίσως επηρεάζει και την ταυτόχρονη συστολή μυϊκών ομάδων. Από μια σχετικά πρόσφατη μελέτη [5] που εξέτασε καταγραφές κυττάρων του υποθαλαμικού πυρήνα σε παρκινσονικούς ασθενείς, βρέθηκαν δύο τύποι εκφορτιστικών μοτίβων: (α) νευρώνες που πυροδοτούν άλλοτε με ακανόνιστο τρόπο και άλλοτε με αιχμές και (β) νευρώνες που πυροδοτούν με περιοδικές εκφορτίσεις ριπής. Προτάθηκε λοιπόν, ότι το πρώτο μοτίβο συνεισφέρει στην ακίνησια και την ακαμψία και το δεύτερο μοτίβο στον τρόμο.



Εικόνα 5.1 Ερμηνεία της νόσου Parkinson με βάση το μοντέλο μονοπατιών. Το έντονο μαύρο χρώμα συνδέεται με υπερδιέγερση ενώ το ωχρό γκρι με την μερική αναστολή της δράσης που περνά από το μονοπάτι

5.2 Ιστορική ανασκόπηση της στερεοτακτικής νευροχειρουργικής

Ο Γάλλος νευροχειρουργός Leriche, το 1912, ήταν ο πρώτος ο οποίος επιχείρησε τη διατομή των οπισθίων αυχενικών ριζών με σκοπό τη βελτίωση του τρόμου σε παρκινσονικούς ασθενείς με σχετικά καλά αποτελέσματα [6]. Τη δεκαετία του 1930, οι νευροχειρουργοί Bucy και Buchanan ασχολήθηκαν με την επίδραση του κινητικού φλοιού στις κινητικές νόσους. Η πρακτική τους ήταν να αφαιρούν μέρος του κινητικού φλοιού του εγκεφάλου σε ασθενείς με νόσο Parkinson, αθέτωση, ή άλλο είδος τρόμου [7]. Ήταν μετά το 1940, όταν έγινε γνωστός ο ρόλος του συστήματος των βασικών γαγγλίων στη παθογένεια της νόσου Parkinson. Την περίοδο εκείνη έγιναν και οι πρώτες προσπάθειες χειρουργικής προσπέλασης στην περιοχή των βασικών γαγγλίων [8] και παρουσιάστηκαν περιπτώσεις ασθενών με αρκετά καλά αποτελέσματα μετά από στερεοτακτική ένεση προκαϊνης στην ωχρά σφαίρα [9]. Το 1952, πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες επιτυχημένες στερεοτακτικές



Α. Φυσιολογική δραστηριότητα STN



Β. Δραστηριότητα STN στη ν. Parkinson

100 ms

Εικόνα 5.2 Αλλαγές στο μοτίβο και το ρυθμό της εκφορτιστικής δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων στη νόσο Parkinson

επεμβάσεις θαλαμοτομής σε ασθενείς με νόσο Parkinson [10]. Τα επόμενα έτη, στερεοτακτικές επεμβάσεις ανέστειλαν το κυρίαρχο σύμπτωμα (παρκινσονικός τρόμος) μέσω της δημιουργίας βλάβης-θερμοτομής στην περιοχή της ωχράς σφαίρας ή διαφόρων πυρήνων του θαλάμου ([11], [12]). Το 1963, περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Albe-Fessard η χρήση εγκεφαλικών μικροηλεκτροδίων κατά τη διάρκεια θαλαμοτομής. Ο ίδιος ανέδειξε τη σημασία του ενδιάμεσου κοιλιακού πυρήνα του θαλάμου (Vim) ως τον κύριο στόχο στην θαλαμοτομή για καταστολή του τρόμου [13]. Το 1968 υπήρξε μια χρονιά σταθμός στη θεραπευτική αγωγή της νόσου Parkinson. Η έγκριση για χορήγηση της L-dopa ουσιαστικά κατέστειλε την ανάγκη για τις επεμβάσεις αυτές για 20 και πλέον χρόνια. Το 1992 όμως, τα αποτελέσματα μιας έρευνας για στερεοτακτικές επεμβάσεις στην οπίσθια-κοιλιακή περιοχή της ωχράς σφαίρας ασθενών με νόσο Parkinson, αναγέννησε το ενδιαφέρον για τις επεμβατικές μεθόδους [14]. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες ένα πλήθος ασθενών με διαταραχές κινητικότητας έχει υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση με θεαματικά αποτελέσματα [15]. Στα χρόνια αυτά, έγινε η εγκαθίδρυση της ωχροτομής ως η κύρια επέμβαση για την βελτίωση της βραδυκινησίας και των δυσκινησιών που προκαλούνται από την L-dopa, καθώς και η θαλαμοτομή για την βελτίωση του τρόμου. Το 1990 επίσης, η DeLong παρουσίασε επιτυχή αποτελέσματα της θερμοτομής του υποθαλαμικού πυρήνα σε πειραματόζωα [16] αναδεικνύοντας την καθοριστική σημασία του υποθαλαμικού πυρήνα στη ρύθμιση της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων. Η είσοδος

στην κλινική πράξη της μαγνητικής τομογραφίας βελτίωσε θεαματικά τη διαδικασία της ασφαλούς και ορθούς τοποθέτησης των ηλεκτρικών βηματοδοτών στον εγκέφαλο, αξιολοιώντας στερεοτακτικούς άτλαντες.

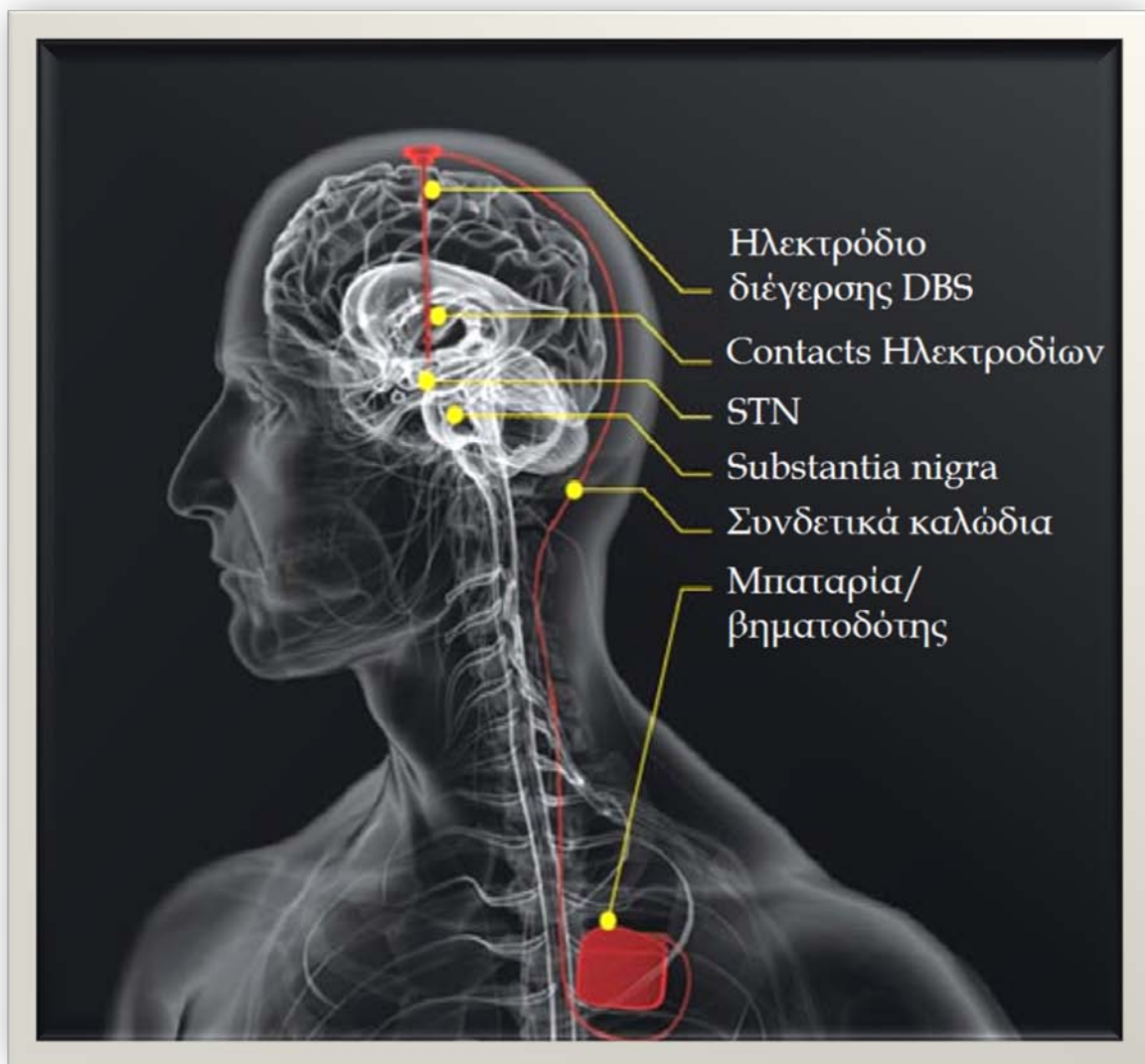
5.3 Χειρουργική νευροτροποίηση

Η τεχνική της εν τω βάθει διέγερσης βασίζεται στην τοποθέτηση με στερεοτακτική μέθοδο ενός ηλεκτροδίου εντός ενός ή περισσοτέρων εκ των πυρήνων του εγκεφάλου. Στο ηλεκτρόδιο διοχετεύεται συνεχώς ηλεκτρικό παλμικό ρεύμα που προέρχεται από ένα συσσωρευτή (μπαταρία) που τοποθετείται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα (Εικόνα 5.3). Το εύρος του παλμού καθώς και η συχνότητά του είναι προκαθορισμένα ωστόσο οι ακριβείς τιμές λαμβάνονται μετά το τέλος της τοποθέτησης, σε συνεργασία με τον ασθενή.

Ο ακριβής τρόπος δράσης της ηλεκτρικής εκπόλωσης στον πυρήνα, παρά τις υποθέσεις που έχουν διατυπωθεί, δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστός. Στις κινητικές διαταραχές όπως η νόσος του Parkinson, η λειτουργία κάποιων πυρήνων των βασικών γαγγλίων είναι διαταραγμένη. Για παράδειγμα, πυρήνες όπως ο υποθαλαμικός πυρήνας ή η ωχρά σφαίρα υπερλειτουργούν. Μία επικρατούσα θεωρία για την εν τω βάθει ηλεκτρική διέγερση είναι ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί νευρωνική αναστολή στον πυρήνα που εφαρμόζεται. Η εφαρμογή δηλαδή του ηλεκτρικού ρεύματος τροποποιεί τη λειτουργία των νευρωνικών κυκλωμάτων. Για τη περίπτωση της χρόνιας διέγερσης του υποθαλαμικού πυρήνα, πιθανολογείται ότι η θεραπευτική δράση ενδέχεται να ασκείται μέσω της νευρωνικής αναστολής του πυρήνα. Οι βασικές θεωρίες και υποθέσεις επάνω σε αυτές, παρουσιάζονται στην ενότητα 5.6. Για την περίπτωση της χρόνιας διέγερσης του θαλάμου, είναι πιθανό να διακόπτεται (ανοίγει) το κλειστό κύκλωμα που προκαλεί τον τρόμο, ενώ για αυτή της διέγερσης της ωχράς σφαίρας πιθανολογείται η θεραπευτική δράση μέσω ορθο- και αντίδρομου ερεθισμού των προσαγωγών αξόνων ή και ερεθισμός των απαγωγών αξόνων.

5.3.1 Κριτήρια επιλογής ασθενών

Ο ασθενής επιλέγεται κατόπιν της συνεργασίας μιας ομάδας ειδικών που περιλαμβάνει το νευρολόγο, το νευροχειρουργό, το νευροψυχολόγο και τον ψυχίατρο. Ο πρώτος που ουσιαστικά αναγνωρίζει την αναγκαιότητα της επεμβατικής θεραπείας είναι ο νευρολόγος του ασθενούς, κατόπιν εξάντλησης όλων των δυνατών τρόπων αντιμετώπισης με φαρμακευτική αγωγή. Στην συνέχεια ο νευροψυχολόγος και ο ψυχίατρος έρχονται να αποκλείσουν την περίπτωση ο ασθενής να παρουσιάζει άνοια ή ψυχική νόσο. Τέλος, ο νευροχειρουργός είναι εκείνος που αναλαμβάνει την ευθύνη της επέμβασης αλλά και θα καθορίσει τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης. Τα κύρια κριτήρια επιλογής των ασθενών στους οποίους μπορεί να εφαρμοστεί εν τω βάθει ηλεκτρική διέγερση του εγκεφάλου συνοψίζονται σε αυτά που ακολουθούν στη συνέχεια της παρούσας ενότητας.



Εικόνα 5.3 Σχηματική αναπαράσταση τοποθέτησης συσκευής DBS εντός του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενή με νόσο Parkinson

- **Διάγνωση ιδιοπαθούς νόσου Parkinson**

Η ορθή διάγνωση της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson είναι πολύ σημαντική και αυτό γιατί η εν τω βάθει ηλεκτρική διέγερση εγκεφάλου δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των άλλων ακινητικών συνδρόμων, όπως η ατροφία πολλαπλών συστημάτων ή η υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία. Λανθασμένες διαγνώσεις συμβαίνουν σε ένα ποσοστό κοντά στο 15% των περιπτώσεων .

- **Διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από 5 χρόνια**

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο CAPSIT-PD [17], για να είναι ένας ασθενής με νόσο του Parkinson υποψήφιος για την εν τω βάθει ηλεκτρική διέγερση του εγκεφάλου, θα πρέπει να παρουσιάζει την ασθένεια για ένα διάστημα τουλάχιστον πέντε ετών. Αυτό αποκλείει την

περίπτωση ύπαρξης συνδρόμων Parkinson plus οι οποίες αρχικά μόνο απαντούν στη θεραπεία με L-dopa αλλά δεν έχουν καλή απόκριση στην εν λόγω επεμβατική θεραπεία. Γενικά, οι ασθενείς νοσούν κατά ένα μέσο διάστημα 12 έως και 15 ετών [18]. Το χρονικό διάστημα νόσησης είναι αρκετό ώστε η βαρύτητα της νόσου να έχει ήδη προκαλέσει σημαντική κοινωνική και ψυχολογική επιβάρυνση στον ασθενή (διακοπή κοινωνικών και επαγγελματικών δραστηριοτήτων, κακή οικογενειακή και συναισθηματική προσαρμογή, οικονομικά προβλήματα). Από κλινικές μελέτες που έγιναν [19], υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή εκείνοι με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, είναι αυτοί που επωφελούνται λιγότερο από αυτή την τεχνική και μπορεί να παρουσιάσουν μετεγχειρητικά μικρή κοινωνική και συναισθηματική προσαρμογή [20]. Αντιθέτως, όταν οι ασθενείς με έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία υποβάλλονται σε αυτή την επέμβαση πριν η κινητική τους κατάσταση παρουσιάσει μεγάλη επιδείνωση, η κοινωνική και επαγγελματική τους δραστηριότητα μπορεί να ανακτηθεί αποτελεσματικά μέσα σε 3 μήνες από την επέμβαση [21]. Είναι λοιπόν επιθυμητή η πραγματοποίηση της επέμβασης κατά το δυνατόν νωρίτερα στην πορεία της νόσου, καθώς τα θεραπευτικά αποτελέσματα συνδέονται με την πρόληψη ή την καθυστέρηση της κινητικής, κοινωνικής και ψυχολογικής ανικανότητας.

- **Σοβαρά κινητικά προβλήματα**

Οι υποψήφιοι για DBS ασθενείς πρέπει να παρουσιάζουν σημαντικά κινητικά προβλήματα. Ο μεγάλος βαθμός ανικανότητας χαρακτηρίζεται από μεγάλη δυσκαμψία, τρόμο, βραδυκίνησια, δυστονία χωρίς φαρμακευτική αγωγή (**κατάσταση off**), υπερκίνησιες με φαρμακευτική αγωγή (**κατάσταση on**). Σε ασθενείς των οποίων το κύριο σύμπτωμα ήταν ο έντονος τρόμος, η εν τω βάθει διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα βελτίωσε τη σοβαρότητα του τρόμου κατά 80%. Σε ασθενείς των οποίων το κύριο σύμπτωμα σε κατάσταση off ήταν η δυστονία, η εν τω βάθει διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα μείωσε τη δυστονία από 71% πριν την επέμβαση, στο 19% σε απόσταση 1 χρόνου, και στο 33% μετά από 5 χρόνια [22]. Πρακτικά, για να είναι κάποιος ασθενής υποψήφιος για DBS, θα πρέπει να παρουσιάζει τουλάχιστον μέτρια βαρύτητα της νόσου χωρίς διαταραχή της ισορροπίας, και στη χειρότερη περίπτωση να παρουσιάζει βαριά ανικανότητα, αλλά να είναι ακόμη σε θέση να περπατήσει ή να σταθεί όρθιος χωρίς βοήθεια με τη βοήθεια φαρμακευτικής αγωγής.

- **Καλή ανταπόκριση του ασθενούς στην L-dopa**

Η ανταπόκριση του ασθενούς στη L-dopa (L-dopa test) αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα της αποτελεσματικότητας του DBS ([19], [23]). Ο ασθενής εξετάζεται και βαθμολογείται με βάση το κινητικό μέρος (μέρος III) της κλίμακας Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), πρώτα μετά από 12ωρη στέρηση φαρμάκων (κατάσταση off) και στη συνέχεια μετά από χορήγηση μεγάλης δόσης L-dopa (κατάσταση on). Για να είναι θετικό το L-dopa test, θα πρέπει η βελτίωση του σκορ στο δεύτερο τεστ να είναι μεγαλύτερη του 30%. Η επιλογή των ασθενών μπορεί να βασιστεί στο III μέρος της κλίμακας UPDRS ή σε μεμονωμένα μέρη αυτής, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα ενός συμπτώματος σε

κατάσταση off, τη σχετική ανικανότητα και την απάντηση στη L-dopa. Ο μέσος όρος των σκορ που έχουν καταγραφεί προεγχειρητικά σε off κατάσταση είναι, τις περισσότερες φορές, μεγαλύτερος του 50/108 [18], ενώ σε on κατάσταση είναι συνήθως μικρότερο του 20/108 [24]. Με βάση τις δημοσιευμένες μελέτες που αναφέρονται παραπάνω, η μέση ποσοστιαία βελτίωση στο κινητικό μέρος της UPDRS στο L-dopa test κυμαίνεται μεταξύ του 40% και 70%. Έτσι λοιπόν, η αποτελεσματικότητα θα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με υψηλά σκορ σε off κατάσταση και χαμηλά σκορ σε on κατάσταση. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με λιγότερο βαριά νόσο και πολύ καλή ανταπόκριση στη L-dopa (π.χ. off: 35/108, on: 5/108, 86% βελτίωση) θα έχει καλύτερο αποτέλεσμα από έναν ασθενή με πιο βαριά νόσο και τον ίδιο βαθμό ανταπόκρισης στη L-dopa (π.χ. off: 65/105, on: 35/105, 46% βελτίωση). Ο ιδανικός υποψήφιος για το DBS παρουσιάζει μεγάλο βαθμό ανικανότητας σε off κατάσταση, ενώ σε on κατάσταση είναι πλήρως ανεξάρτητος. Σαν όριο του UPDRS σκορ συνήθως τίθεται μια βαθμολογία κοντά στο 30/108 και για τις δύο καταστάσεις off και on. Ασθενείς με σκορ μικρότερο του 30/108 σε κατάσταση off δεν θεωρούνται να είναι σε αρκετά βαριά κατάσταση ώστε να υποβληθούν σε μια επεμβατική θεραπεία όπως το DBS, ενώ ασθενείς με σκορ μεγαλύτερο του 30/108 σε on κατάσταση, μπορεί να θεωρηθεί ότι βρίσκονται σε υπερβολικά βαριά κατάσταση γι αυτή την επέμβαση [18]. Είναι λοιπόν πολύ σημαντική η αξιολόγηση των σκορ και στις δύο καταστάσεις (off και on), αλλά και η εξέταση όχι μόνο του μεγέθους της κινητικής ανταπόκρισης, αλλά και της ποιότητας της κινητικής κατάστασης του ασθενούς σε κατάσταση on.

- *Μειωμένη αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής*

Πριν το DBS, θα πρέπει να έχουν ήδη εξαντληθεί όλες οι δυνατές προσπάθειες θεραπείας, με όλα τα προτεινόμενα σχήματα φαρμάκων. Οι περισσότερες μελέτες διευκρινίζουν τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών πριν τη χειρουργική επέμβαση ([18], [22], [23]). Παγκοσμίως χρησιμοποιείται η L-dopa σε συνδυασμό με αγωνιστές της ντοπαμίνης και άλλα αντιπαρκινσονικά φάρμακα. Δεν υπάρχουν κατάλληλα στοιχεία ώστε να μπορέσει να κατοχυρωθεί ένας ελάχιστος αριθμός φαρμακευτικών σχημάτων που θα πρέπει να δοκιμαστούν πριν τη χειρουργική επέμβαση. Οι περισσότερες μελέτες συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη βέλτιστη αγωγή, αλλά καμία δεν δίνει έναν ακριβή ορισμό του τι σημαίνει βέλτιστη θεραπευτική αγωγή ([18]-[23]). Ομοίως, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αφορούν στον αριθμό των αγωνιστών που πρέπει να χρησιμοποιηθούν πριν τη χειρουργική επέμβαση. Η προεγχειρητική θεραπεία με L-dopa που αποδεικνύει την ανταπόκριση του ασθενούς σε αυτή, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για το DBS. Σε καμία μελέτη δεν έγινε απόπειρα να συσχετιστεί η μετεγχειρητική έκβαση της κατάστασης του ασθενούς με τα προεγχειρητικά φαρμακευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν (διαφορετικοί αγωνιστές ντοπαμίνης, μονοθεραπεία με υψηλές δόσεις κάποιου αγωνιστή, απομορφίνη). Καμία από τις δημοσιευμένες αναφορές δεν έχει καθορίσει κάποια υποχρεωτική φαρμακευτική αγωγή, πέρα από τη θεραπεία με L-dopa, ενώ το θέμα της σχετικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ανάμεσα στην υποδόρια έκχυση απομορφίνης και στο DBS επίσης δεν έχει εξεταστεί ικανοποιητικά.

- **Ηλικία μικρότερη από τα 75 έτη**

Σε όλες σχεδόν τις δημοσιευμένες μελέτες, η μέση ηλικία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε DBS κυμαίνεται μεταξύ των 40 και 60 ετών, με νεότερο έναν ασθενή 30 ετών και μεγαλύτερο έναν 78χρονο. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ως άνω όριο ηλικίας τα 70 και κάποιες άλλες τα 74 χρόνια, ενώ ελάχιστα άρθρα συσχετίζουν την ηλικία με τα αποτελέσματα της επέμβασης ([23], [25]). Ο Welter και οι συνεργάτες του [25] ξεχώρισαν, στη μελέτη τους, τους ασθενείς ηλικίας >56 ετών από εκείνους με ηλικία <56 ετών. Μετά από follow-up 6 μηνών, η ποσοστιαία βελτίωση των σκορ του δεύτερου σκέλους της κλίμακας UPDRS (Activities of Daily Living: ADL) και του τρίτου σκέλους αυτής (motor examination) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους νεότερους ασθενείς (71%), από ότι στους μεγαλύτερους (60%). Οι Kleiner-Fisman και οι συνεργάτες τους [26], χώρισαν τους ασθενείς τους με βάση τη μέση ηλικία τους τη στιγμή του χειρουργείου και την ηλικία τους κατά την έναρξη της ασθένειας. Όμως δεν βρήκαν διαφορές στα σκορ των ADL, motor examination ούτε και στο συνολικό σκορ της κλίμακας UPDRS. Οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες λοιπόν, δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για τον καθορισμό της επιρροής της ηλικίας στα μετεγχειρητικά αποτελέσματα του DBS. Δεν έχει καθοριστεί κάποιο συγκεκριμένο όριο ηλικίας, αλλά στις περισσότερες μελέτες έχουν αποκλειστεί οι ασθενείς άνω των 75 ετών. Σε αυτούς τους ασθενείς η απόφαση για DBS εξατομικεύεται.

5.3.2 Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών

- **Δευτεροπαθής Παρκινσονισμός**

Η εν τω βάθει εγκεφαλική ηλεκτρική διέγερση δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με εκφυλιστικές μορφές μη τυπικού Παρκινσονισμού, ούτε σε ασθενείς με Parkinson plus σύνδρομα, όπως η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA) και η υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία (PSP), γιατί δεν είναι αποτελεσματική σε αυτές τις περιπτώσεις. Υπάρχουν ελάχιστες αναφορές σχετικά με την ποιότητα και τη διάρκεια της αποτελεσματικότητας του DBS στον δευτεροπαθή Παρκινσονισμό. Η επέμβαση αυτή πραγματοποιήθηκε σε κάποιους ασθενείς με Παρκινσονισμό, που αργότερα αποδείχθηκε ότι έπασχαν από MSA. Ένας μικρός αριθμός ασθενών με MSA υποβλήθηκε σε DBS του υποθαλαμικού πυρήνα και παρουσίασε ελάχιστη ή και καθόλου βελτίωση [27]. Όπως προαναφέρθηκε, η προεγχειρητική ανταπόκριση στη L-dopa θεωρείται ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας βελτίωσης μετά από STN ή GPi DBS στη νόσο του Parkinson. Αντιθέτως, στην περίπτωση της MSA δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν κάτι τέτοιο ισχύει. Επιπλέον, δεδομένου ότι η κορμική αστάθεια και οι πτώσεις στο έδαφος τείνουν προοδευτικά να επιδεινωθούν στους ασθενείς με Parkinson που υποβάλλονται σε DBS [22], οι ασθενείς με δευτεροπαθή παρκινσονισμό που τυπικά παρουσιάζουν έντονα τα συμπτώματα αυτά, είναι μάλλον αναμενόμενο να μην παρουσιάσουν ουσιαστική βελτίωση. Δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για επεμβάσεις DBS σε ασθενείς με PSP ή άλλου τύπου δευτεροπαθείς παρκινσονισμούς.

- *Διαταραχές βάδισης ή ομιλίας ως κυριότερο σύμπτωμα*

Τα κλινικά συμπτώματα του παρκινσονισμού που δεν ανταποκρίνονται στη L-dopa, όπως οι διαταραχές της ομιλίας (υποφωνία) και της βάδισης, δεν ανταποκρίνονται ούτε στο DBS και γι' αυτό το λόγο οι ασθενείς αυτοί δεν είναι καλοί υποψήφιοι γι' αυτού του είδους την επέμβαση. Η πλειοψηφία των μελετών δεν αναφέρει κινητικά συμπτώματα της ιδιοπαθούς νόσου Parkinson που να μην ανταποκρίνονται στη θεραπεία με DBS. Μόνο μία μελέτη [23] έδειξε ότι τα συμπτώματα που δεν βελτιώνονται μετά από χορήγηση μεγάλης δόσης L-dopa είναι πολύ πιθανό να μην βελτιωθούν ούτε με DBS. Τα κορμικά συμπτώματα που ελάχιστα ανταποκρίνονται στη L-dopa, ιδίως το περπάτημα, η κορμική αστάθεια και η ακινησία, αναμένεται να ανταποκριθούν ανάλογα και στο DBS ([25], [28]). Διάφορες μελέτες αναφέρουν περιορισμένη βελτίωση των διαταραχών της ομιλίας έπειτα από DBS ([25], [29], [30]). Δύο επιπλέον μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς με έντονη δυσαρθρία, διαταραχές βάδισης και γνωστικές διαταραχές, δεν ανταποκρίθηκαν στην υποθαλαμική διέγερση ([31], [32]). Μία μελέτη διάρκειας 5 ετών [22] έδειξε ότι το περπάτημα, η ακινησία και η βραδυκινησία σε κατάσταση off, αν και βελτιώθηκαν αρχικά, στη συνέχεια επιδεινώθηκαν, παραμένοντας όμως σε καλύτερα επίπεδα από ότι προεγχειρητικά. Στην ίδια μελέτη αναφέρθηκε επίσης ότι η ομιλία δεν βελτιώθηκε με τη χειρουργική επέμβαση. Όμως, σε οπ κατάσταση, όλα αυτά τα συμπτώματα ήταν χειρότερα από ότι 5 χρόνια νωρίτερα. Συμπερασματικά, οι κινητικές διαταραχές που ανταποκρίνονται στην L-dopa, ανταποκρίνονται καλά και στο DBS, ενώ εκείνες που δεν βελτιώνονται με τη ντοπαμίνη, συνήθως δεν βελτιώνονται ούτε με τη χειρουργική επέμβαση, με πιθανή εξαίρεση τον τρόπο που συνήθως βελτιώνεται με STN ή Vim DBS.

- *Συνοσηρότητα*

Δεν υπάρχουν επίσημες συστηματικές μελέτες που να συσχετίζουν το μη ικανοποιητικό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα και/ή τις διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές με την προεγχειρητική συνοσηρότητα. Παρά την έλλειψη αυτή όμως, οι σοβαρές συστηματικές ασθένειες συνήθως θεωρούνται κριτήρια αποκλεισμού για το DBS. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι σοβαρές καρδιακές ασθένειες, οι καρδιακές ασθένειες που απαιτούν βηματοδότηση κατ' επίκληση, οι ενεργές μολύνσεις, η μεγάλη υποφλοιική αρτηριοσκληρωτική εγκεφαλοπάθεια, η κακοήθεια με πολύ μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης και όλες οι υπόλοιπες σοβαρές νευρολογικές και παθολογικές ασθένειες που θα μπορούσαν σοβαρά να επηρεάσουν τα αποτελέσματα του DBS ή να μεγεθύνουν το εγχειρητικό ρίσκο. Σχεδόν όλες οι μελέτες έχουν αποκλείσει ασθενείς με σοβαρές παθολογικές ασθένειες (π.χ. [18]). Από την άλλη μεριά, δεν υπάρχουν αποδείξεις για το ότι ασθενείς κατάλληλοι για DBS με βάση τα χαρακτηριστικά της νόσου τους, θα έπρεπε να αποκλειστούν εξαιτίας σταθεροποιημένων συστηματικών ασθενειών. Καμία μελέτη δεν παρέχει στοιχεία σχετικά με τη σχέση συνήθων ασθενειών όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η εγκεφαλική αγγειοπάθεια ή ο σακχαρώδης διαβήτης, με τα αποτελέσματα ή τις επιπλοκές κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

- **Παρουσία ατροφίας του εγκεφαλικού φλοιού στην προεγχειρητική MRI**

Ελάχιστα στοιχεία υπάρχουν σχετικά με τον αποκλεισμό του DBS με βάση τον προεγχειρητικό απεικονιστικό έλεγχο. Στους υποψήφιους για DBS ασθενείς, ο προεγχειρητικός απεικονιστικός έλεγχος με MRI είναι απαραίτητος και έχει ως σκοπό να αποκλείσει την ύπαρξη σημαντικής ατροφίας του εγκεφαλικού φλοιού, την ύπαρξη υδροκεφάλου, καθώς επίσης την παρουσία ανατομικών χαρακτηριστικών του δευτεροπαθούς παρκινσονισμού (cross sign, penguin sign, ατροφία ή αλλοιώσεις στο κέλυφος) αλλά και οποιαδήποτε άλλη ανατομική ανωμαλία που θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα αποκλεισμού της χειρουργικής επέμβασης. Σε διάφορα άρθρα υποστηρίζεται ότι οποιοδήποτε μη φυσιολογικό εύρημα στην MRI, θεωρείται κριτήριο αποκλεισμού για τη χειρουργική επέμβαση [23].

- **Ιστορικό άνοιας ή κατάθλιψης ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή**

Η άνοια θεωρείται σημαντικό κριτήριο αποκλεισμού από τη χειρουργική επέμβαση, παρά την έλλειψη που υπάρχει σε μελέτες που να εξετάζουν ειδικά το ρόλο της προεγχειρητικής άνοιας. Είναι πιθανή η περαιτέρω επιδείνωσή της, πράγμα που θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της ανεξαρτησίας και σε λειτουργική ανικανότητα, παρά τη βελτίωση της κινητικότητας του ασθενούς. Πολλές μελέτες απέκλεισαν ασθενείς με “σημαντικές” γνωστικές διαταραχές, χωρίς να δίνουν έναν ικανοποιητικό ορισμό των κριτηρίων αποκλεισμού. Παρά την έλλειψη ξεκάθαρων στοιχείων, υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η μεγάλη ηλικία και οι σοβαρές προεγχειρητικές γνωστικές διαταραχές μπορεί να σχετίζονται με λιγότερο ικανοποιητικά νευρολογικά αποτελέσματα [20].

Η βαριά κατάθλιψη αποτελεί εξίσου σημαντικό κριτήριο αποκλεισμού με την άνοια. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η βαριά προεγχειρητική κατάθλιψη σχετίζεται με βαριά μετεγχειρητική κατάθλιψη μεγάλης διάρκειας [33]. Δεδομένου του ρίσκου απορρύθμισης, οι ασθενείς με κατάθλιψη δεν χειρουργούνται αν δεν θεραπευτεί πρώτα η κατάθλιψή τους. Τα συμπτώματα που προκαλούνται από την αντιπαρκινσονική θεραπεία μπορεί να μειωθούν από τη μετεγχειρητική μείωση των δόσεων. Πάντως, οι ασθενείς με ψυχωσικά συμπτώματα εκτιμούνται πολύ προσεκτικά, γιατί αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι ενδεικτικά πρώιμων γνωστικών ελλειμμάτων μη ντοπαμινεργικής αιτιολογίας. Η επιλογή ασθενών με βαριά προεγχειρητική, από τα φάρμακα προκαλούμενη, μανία, ψύχωση και σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης εξαρτάται από τη βαρύτητα των προηγούμενων συμπτωμάτων και την πιθανή σχέση με τη φαρμακοθεραπεία. Η απόφαση για DBS εξάτομικεύεται για τον κάθε ασθενή. Το ποσοστό της μετεγχειρητικής κατάθλιψης που αναφέρεται, κυμαίνεται μεταξύ 1% και 25% ([20], [34], [35]), χωρίς να είναι γνωστή η αποτελεσματικότητα της προ-εγχειρητικής εκτίμησης της κατάθλιψης. Η σχέση μεταξύ προεγχειρητικής κατάθλιψης, μετεγχειρητικής κατάθλιψης, ηλεκτρικού ερεθισμού, αλλαγών της φαρμακοθεραπείας, χαρακτηριστικών της ασθένειας και ψυχοκοινωνικών παραγόντων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

5.4 Χαρακτηριστικά νευροδιέγερσης βασικών γαγγλίων στη νόσο Parkinson

5.4.1 Επιλογή του πυρήνα στόχου

Πριν τη χειρουργική επέμβαση συστήνεται μία τουλάχιστον 12ωρη διακοπή της αντιπαρκινσονικής αγωγής. Οι ασθενείς που δεν είναι σε θέση να ανεχτούν την κατάσταση off και εκείνοι στους οποίους η δυστονία δεν επιτρέπει μια τέτοια διακοπή φαρμάκων, μπορούν να λάβουν την αγωγή τους, αλλά σε μια τέτοια δόση που να επιτρέπει στο χειρουργό να τοποθετήσει το στερεοτακτικό πλαίσιο και στον ασθενή να ανεχτεί τη χειρουργική διαδικασία. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι περισσότερες ομάδες διακόπτουν τα αντιπαρκινσονικά φάρμακα πριν την είσοδο του ασθενούς στη χειρουργική αίθουσα. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγεται η σύγχυση των καταγραφών που επιτυγχάνονται με τα μικροηλεκτρόδια (microelectrode recordings - MERs) και των στοιχείων που προκύπτουν από την κλινική εξέταση κατά τον διεγχειρητικό ηλεκτρικό ερεθισμό.

Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί στόχοι νευροτροποποίησης για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson: ο υποθαλαμικός πυρήνας (STN), ο διάμεσος πλάγιος κοιλιακός πυρήνας του θαλάμου (Vim) και η ωχρά σφαίρα (Gpi). Η επιλογή ενός από αυτούς τους τρεις πυρήνες-στόχους εξαρτάται από τα συμπτώματα που πρέπει να εξαλειφθούν. Ο Vim χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του τρόμου και παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα και χαμηλότερα ποσοστά μακροπρόθεσμων νευρολογικών επιπλοκών σε σύγκριση με τις θαλαμοτομές [24]. Ο STN και ο Gpi επιλέγονται όχι μόνο για τη θεραπεία του τρόμου, αλλά και των υπόλοιπων συμπτωμάτων της νόσου Parkinson, όπως η βραδυκίνησια, η δυσκαμψία, η ακινησία, η δυστονία σε κατάσταση off και οι υπερκινησίες. Ο υποθαλαμικός πυρήνας και η ωχρά σφαίρα παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά αποτελεσματικότητας [24]. Πάντως, από τη βιβλιογραφία προκύπτει μία τάση που καθιστά τον STN πιο αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson [36]. Η συχνή επιλογή του STN εις βάρος του Gpi βασίζεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η κλινική εμπειρία, η χειρουργική επιδεξιότητα, οι μικρότερες απαιτήσεις ηλεκτρικής ενέργειας που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής της μπαταρίας και η μεγάλη τάση για σημαντική μείωση της ντοπαμινεργικής θεραπείας που αποφέρει η διέγερση του STN, σε αντίθεση με τον GPi ([37], [38]). Η διέγερση του Gpi ίσως προτιμάται για ασθενείς που παρουσιάζουν προεγχειρητικά οριακές γνωστικές διαταραχές.

5.4.2 Στερεοτακτική στόχευση

Για να πραγματοποιηθεί στερεοτακτικά η εύρεση του πυρήνα στόχου του DBS, είναι απαραίτητη η τοποθέτηση ενός στερεοτακτικού πλαισίου στο κρανίο του ασθενούς. Υπάρχουν διάφορα στερεοτακτικά πλαίσια αλλά όλα έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες

στερεοτακτικές διαδικασίες όπως βιοψίες, θαλαμοτομές και ωχροτομές, μέσω των οποίων έχει ήδη εξακριβωθεί η ακρίβειά τους. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν τα διάφορα πλαίσια μεταξύ τους, αλλά καμία δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδικά για το DBS στη θεραπεία του Parkinson. Μετά την τοποθέτηση του στερεοτακτικού πλαισίου, ακολουθεί ο εντοπισμός του στόχου-πυρήνα που πραγματοποιείται απεικονιστικά. Η απεικόνιση είναι ένα από τα πιο κρίσιμα σημεία της στερεοτακτικής διαδικασίας και μπορεί να πραγματοποιηθεί με κοιλιογραφία, αξονική τομογραφία (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI). Αν και ιστορικά η κοιλιογραφία αποτελούσε τον χρυσό κανόνα, έχει σε μεγάλο βαθμό αντικατασταθεί από την CT και την MRI. Παρόλα αυτά, κάποιες ομάδες συνεχίζουν να βασίζονται στην κοιλιογραφία [39]. Και οι τρεις αυτές μέθοδοι είναι ακριβείς σε επίπεδο χιλιοστού και η έλλειψη μελετών που να συγκρίνουν τα αποτελέσματά τους δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για την ανωτερότητα κάποιας από αυτές. Στη συνέχεια είναι δυνατή η επιβεβαίωση του στόχου με τη χρήση συστημάτων νευροπλοήγησης. Τα συστήματα αυτά απλοποιούν, ή τουλάχιστον αυτοματοποιούν, πολλές από τις διαδικασίες και κατ' αυτόν τον τρόπο μπορούν να μειώσουν τα λάθη που προκύπτουν από τους ανθρώπινους χειρισμούς. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η χρήση κάποιου συστήματος νευροπλοήγησης είναι απαραίτητη για να επιτευχθούν ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, ο Alterman και οι συνεργάτες του [40] επέδειξαν καλή ανακούφιση από τον τρόμο με τοποθέτηση ηλεκτροδίων στον Vim, χωρίς τη χρήση συστήματος νευροπλοήγησης.

Η χειρουργική αυτή επέμβαση πραγματοποιείται με τοπική αναισθησία με παρουσία του αναισθησιολόγου για έλεγχο και θεραπεία των ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς. Ο ασθενής πρέπει να είναι ξύπνιος κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ώστε να συνεργάζεται με το νευρολόγο για την εξέταση της κινητικής ανταπόκρισης στους διάφορους νευρωνικούς πληθυσμούς κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφυσιολογικής χαρτογράφησης, αλλά και για να επιτρέψει τη λεπτομερή εξέταση των αποτελεσμάτων της διέγερσης με βάση την κλινική βελτίωση και τις παρενέργειες. Κάποιες ομάδες χρησιμοποιούν ενδοφλέβια αναισθησία για τις τομές και την κρανιοανάρτηση μέχρι να αρχίσει η ηλεκτροφυσιολογική χαρτογράφηση. Αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αναισθησία, υπάρχει ένα πιθανό ρίσκο παρέμβασης στις καταγραφές με τα μικροηλεκτρόδια. Παράγοντες όπως η προποφόλη είναι γρήγορα αναστρέψιμοι και μπορεί να προτιμηθούν από άλλους με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό γενική αναισθησία

5.4.3 Ηλεκτροφυσιολογική χαρτογράφηση

Μετά τον εντοπισμό του πυρήνα-στόχου, ακολουθεί η χαρτογράφηση αυτού, ώστε να καθοριστούν με ακρίβεια τα όρια του και η γειτνίασή του με άλλες δομές (π.χ. έσω κάψα, οπτική ταινία) και κατά συνέπεια να οριστεί το ακριβές σημείο εμφύτευσης του ηλεκτροδίου. Οι τεχνικές χαρτογράφησης μπορούν αδρά να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: 1) σε εκείνες που βασίζονται στη χρήση μικροηλεκτροδίων και 2) σε εκείνες που χρησιμοποιούν αποκλειστικά τα μακροηλεκτρόδια.

- *Χρήση Μικροηλεκτροδίων*

Τα μικροηλεκτρόδια και τα ημιμικροηλεκτρόδια τοποθετούνται στο σημείο εντοπισμού του στόχου και καταγράφουν την ηλεκτρική δραστηριότητα των κυττάρων του. Η δραστηριότητα των κυττάρων του στόχου είναι χαρακτηριστική και μόλις αυτή αναγνωριστεί, σημαίνει ότι το μικροηλεκτρόδιο βρίσκεται στο ακριβές σημείο όπου στη συνέχεια θα πρέπει να γίνει η εμφύτευση του μόνιμου ηλεκτροδίου (μακροηλεκτρόδιο) που θα διοχετεύει το ηλεκτρικό ρεύμα. Επιπλέον, με τα μικροηλεκτρόδια είναι δυνατή η τοπογράφηση του ίδιου του πυρήνα, κάτι που επιτρέπει τη στόχευση συγκεκριμένων περιοχών εντός του πυρήνα, όπως π.χ. η αισθητικοκινητική περιοχή του STN ή του Gpi. Ο μικροερεθισμός μπορεί να βοηθήσει στο να γίνει αντιληπτό ότι το ηλεκτρόδιο βρίσκεται σε κάποια δομή που παράγει επιπλοκές, όπως η οπτική ταινία, ο έσω λημνίσκος και η έσω κάψα. Παρόλα αυτά, ο μικροερεθισμός δεν μπορεί να αντικαταστήσει τον μακροερεθισμό στον καθορισμό ενός ασφαλούς σημείου για την τελική τοποθέτηση του ηλεκτροδίου.

Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές χρήσης των μικροηλεκτροδίων για τη χαρτογράφηση. Τα περισσότερα κέντρα πραγματοποιούν την αρχική τοποθέτηση του μικροηλεκτροδίου σε ένα επίπεδο (π.χ. στο οβελιαίο επίπεδο) και στη συνέχεια την επανατοποθέτησή του πλάγια ή προς τη μέση γραμμή σε απόσταση 1-3mm. Ο αριθμός αυτών των δοκιμών διαφέρει από κέντρο σε κέντρο. Κάποια κέντρα περιορίζουν τις δοκιμές σε 1 ή 2, ενώ άλλα πραγματοποιούν περισσότερες δοκιμές ώστε να συλλέξουν περισσότερες πληροφορίες για τα όρια του πυρήνα. Κάποιες άλλες ομάδες χρησιμοποιούν μία συσκευή (“Ben gun”) που επιτρέπει τη σύγχρονη τοποθέτηση 5 παράλληλων ηλεκτροδίων σε συγκεντρική παράταξη (ένα κεντρικό και 4 περιφερικά σε απόσταση 2mm) και κατά συνέπεια τη σύγκριση των 5 διαφορετικών καταγραφών μεταξύ τους (Pollak και συνεργάτες [41] και Bajjani και συνεργάτες [42]).

- *Χρήση μακροηλεκτροδίων*

Τα μακροηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά για τον ηλεκτρικό ερεθισμό. Ουσιαστικά, όλες οι ομάδες χρησιμοποιούν κάποιου είδους μακροερεθισμό πριν καταλήξουν σε μία τελική θέση για το DBS. Το μακροηλεκτρόδιο τοποθετείται στο στόχο και στη συνέχεια διοχετεύεται ρεύμα αυξανόμενης έντασης. Σε κάθε αύξηση της έντασης εξετάζονται προσεκτικά η βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και η τυχόν εμφάνιση παρενεργειών. Από την αναλογία βελτίωσης-παρενεργειών καθορίζεται αν το ηλεκτρόδιο έχει τοποθετηθεί σωστά. Αν το θεραπευτικό παράθυρο μεταξύ οφέλους και παρενεργειών δεν είναι ικανοποιητικό, το ηλεκτρόδιο πρέπει να επανατοποθετηθεί. Κάποιες ομάδες χρησιμοποιούν τον μακροερεθισμό χωρίς πριν να έχουν πραγματοποιήσει τη χαρτογράφηση με μικροηλεκτρόδια. Η χαρτογράφηση που πραγματοποιείται με αυτόν τον τρόπο είναι φυσικά λιγότερο ακριβής, αλλά μπορεί να είναι ικανοποιητική, διότι μιμείται τις πιθανές παρενέργειες του μακροερεθισμού χρησιμοποιώντας το τελικό ηλεκτρόδιο του DBS. Η εισαγωγή του μακροηλεκτροδίου συνήθως προκαλεί μια

μικροβλάβη η οποία, αν και είναι παροδική, συχνά είναι αρκετά σημαντική ώστε να παρεμποδίσει τη σωστή εκτίμηση των ευεργετικών αποτελεσμάτων του ηλεκτρικού ερεθισμού. Αυτό είναι κάτι που δεν συμβαίνει με τη χρήση μικροηλεκτροδίων και αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης αυτών.

5.4.4 Τελική θέση εμφύτευσης ηλεκτροδίου νευροδιέγερσης

Μετά τον ακριβή καθορισμό του σημείου τοποθέτησης του τελικού ηλεκτροδίου, μπορεί πλέον να πραγματοποιηθεί η εμφύτευσή του. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι ηλεκτροδίων στο εμπόριο. Και οι δύο έχουν 4 πόλους, καθέννας από τους οποίους δρα σαν άνοδος ή κάθοδος επιτρέποντας την εκπομπή ή τη λήψη ηλεκτρικού ερεθίσματος και η διαφορά τους έγκειται μόνο στην απόσταση μεταξύ των πόλων (1,5mm ή 0,5mm). Στη συνέχεια ελέγχεται ακτινοσκοπικά η σωστή τοποθέτηση του ηλεκτροδίου.

Σε αυτό το σημείο, οι περισσότερες ομάδες πραγματοποιούν έλεγχο της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών του τελικού ηλεκτροδίου, αλλά υπάρχουν και ομάδες που βασίζονται αποκλειστικά στην καταγραφή και τον ερεθισμό με τα μικροηλεκτρόδια που προαναφέρθηκε. Όταν το ηλεκτρόδιο εμφυτεύεται στον STN, κατά το διεγχειρητικό ερεθισμό αναμένεται να παρατηρηθεί μείωση του τρόμου, της δυσκαμψίας και της βραδυκινησίας. Αντιθέτως, όταν στόχος είναι ο Gpi, αναμένεται μία μικρότερη διεγχειρητική βελτίωση των συμπτωμάτων του Parkinson, αλλά η ουδός των παρενεργειών θα πρέπει οπωσδήποτε να καθοριστεί. Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται γι' αυτό το διεγχειρητικό έλεγχο είναι παρόμοιοι με εκείνους του τελικού προγραμματισμού: διπολικός ερεθισμός εύρους 60-90msec και συχνότητας 130Hz. Η ένταση του ρεύματος αυξάνεται σταδιακά και τα αποτελέσματα καταγράφονται. Ένα καλά τοποθετημένο ηλεκτρόδιο επιτρέπει την αύξηση της έντασης του ρεύματος μέχρι τα 4 V χωρίς να προκαλεί παρενέργειες. Χαμηλότερες ουδοί παρενεργειών υποδεικνύουν την εγγύτητα του ηλεκτροδίου σε άλλες εγκεφαλικές δομές και μπορεί να είναι απαραίτητη η επανατοποθέτησή του. Πιθανές παρενέργειες είναι οι αλλαγές στην ομιλία του ασθενούς, η παρέκκλιση των οφθαλμών, συζυγής (φλοιονωτιαία ενεργοποίηση) και μη συζυγής (ενεργοποίηση του τρίτου νεύρου), η φλοιονωτιαία ενεργοποίηση (άνω άκρο, κάτω άκρο και πρόσωπο/γλώσσα), οι παραισθήσεις και οι μυϊκές συσπάσεις.

Η εμφύτευση του νευροδιεγέρτη (Internal Pulse Generator - IPG) αποτελεί το τελικό στάδιο της επέμβασης και πραγματοποιείται υπό γενική αναισθησία. Ο νευροδιεγέρτης είναι ουσιαστικά η μπαταρία που θα τροφοδοτεί με ρεύμα τα ηλεκτρόδια και για την τοποθέτησή του πραγματοποιείται μια υποδόρια τσέπη στην περιοχή κάτω από την κλείδα (2 cm κάτω από την κλείδα και 4 cm από τη μέση γραμμή ή 2 cm από το πλάγιο άκρο της ξιφοειδούς απόφυσης). Σε κάποιους ασθενείς είναι απαραίτητη η τοποθέτηση του νευροδιεγέρτη σε διαφορετικό σημείο του σώματος για διάφορους λόγους, όπως μια προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στο ίδιο σημείο, η σωματική τους διάπλαση (πολύ λεπτοί ασθενείς) ή και για αισθητικούς λόγους. Τέλος, ο νευροδιεγέρτης συνδέεται με τα

ηλεκτρόδια. Αμέσως μετά την επέμβαση, ο ασθενής επανέρχεται στην προεγχειρητική του φαρμακευτική αγωγή και πραγματοποιούνται αξονικές και/ή μαγνητικές τομογραφίες για την εκτίμηση της θέσης των ηλεκτροδίων και της κατάστασης του εγκεφάλου. Επιπλέον, πραγματοποιούνται ακτινογραφίες για την εξακρίβωση της θέσης και της γεωμετρίας των ηλεκτροδίων και του νευροδιεγέρτη. Ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει σπίτι του το νωρίτερο 24 ώρες μετά την επέμβαση.

5.4.5 Παραμετροποίηση νευροδιεγέρτη

Όπως προαναφέρθηκε, είναι απαραίτητη η επανέναρξη της αντιπαρκινσονικής αγωγής αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση, ώστε να ανακουφιστεί ο ασθενής αλλά και να μειωθεί το ρίσκο της οξείας ντοπαμινεργικής απόσυρσης και της κακοήθους υπερθερμίας. Αντιθέτως, η ενεργοποίηση και ο προγραμματισμός του DBS δεν πραγματοποιούνται ποτέ αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό γίνεται διότι η εμφύτευση των ηλεκτροδίων μπορεί να προκαλέσει μικροβλάβες στον πυρήνα-στόχο, με αποτέλεσμα μία παροδική βελτίωση της συμπτωματολογίας του Parkinson και άρα μια ψευδή βάση έναρξης του προγραμματισμού. Για την επίτευξη μιας αντιπροσωπευτικής ύπαρξης κύριων συμπτωμάτων του ασθενούς, τα περισσότερα κέντρα προτιμούν να καθυστερούν τον προγραμματισμό μέχρι την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων του Parkinson, και τη θεραπεία των μικροβλαβών του εγκεφάλου [43]. Ο χρόνος που παρεμβάλλεται μέχρι την έναρξη του προγραμματισμού και ο χρόνος νοσηλείας, ποικίλουν από κέντρο σε κέντρο χωρίς αυτό να φαίνεται ότι επηρεάζει τα θεραπευτικά αποτελέσματα του DBS.

Ο προγραμματισμός της νευροδιέγερσης πραγματοποιείται σε δύο διαφορετικά στάδια.

Στο πρώτο στάδιο, προτεραιότητα αποτελεί ο καθορισμός του ιδανικού πόλου, μέσα από τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και των επιπλοκών του κάθε πόλου ξεχωριστά. Θεωρητικά, ιδανικός είναι εκείνος ο πόλος που παρουσιάζει το μεγαλύτερο θεραπευτικό παράθυρο, δηλ. το μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ του μικρότερου ηλεκτρικού δυναμικού που απαιτείται για να έχουμε κλινική βελτίωση και του χαμηλότερου δυναμικού που μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές. Το είδος των παρενεργειών που προκαλούνται έχει διαφορετική σημασία. Για παράδειγμα, η πρόκληση δυσκινησιών αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα, ενδεικτικό μιας καλής τοποθέτησης του ηλεκτροδίου. Ενώ άλλες παρενέργειες μπορεί να οφείλονται στην εξάπλωση του ηλεκτρικού ρεύματος σε άλλες εγκεφαλικές δομές γύρω από τον πυρήνα. Αυτές οι παρενέργειες περιλαμβάνουν την ετερόπλευρη παρέκκλιση του βλέμματος, συσπάσεις μυών του ημισώματος, μη συζυγείς παρεκκλίσεις των οφθαλμών, κορμική αστάθεια, αταξία βάδισης, εφίδρωση και μυδρίαση. Η επιλογή του κατάλληλου πόλου απαιτεί το διαχωρισμό μεταξύ παροδικών και μόνιμων επιπλοκών.

Για τη διοχέτευση του ηλεκτρικού ρεύματος επιλέγεται γενικά ο μονοπολικός ερεθισμός. Για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών κάθε πόλου,

γίνονται δοκιμές αυξάνοντας σταδιακά την ένταση του ηλεκτρικού ερεθισμού σε συγκεκριμένες σταθερές τιμές εύρους και συχνότητας κι έτσι επιλέγεται ο πόλος με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και τις λιγότερες επιπλοκές. Ο μονοπολικός ερεθισμός θεωρείται η πιο αποτελεσματική επιλογή και στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών ο προγραμματισμός είναι επιτυχής [22]. Ο διπολικός ερεθισμός χρησιμοποιείται όταν είναι απαραίτητο ένα πιο στενό εύρος ρεύματος για την ελάττωση της πρόκλησης επιπλοκών [44]. Αν μόνο ένα ηλεκτρόδιο δεν επαρκεί για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος, μπορεί να πραγματοποιηθεί διπλός μονοπολικός ερεθισμός [43]. Μετά την επιλογή του ιδανικού πόλου, επιβεβαιώνεται η βελτίωση των συμπτωμάτων. Η δυσκαμψία είναι η πιο χρήσιμη παράμετρος, γιατί είναι αναπαραγώγιμη και δεν εξαρτάται από τη συνεργασία του ασθενούς. Ο τρόμος, αν υπάρχει, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δευτερεύον σύμπτωμα-στόχος. Τέλος, η βραδυκινησία είναι λιγότερο αξιόπιστη, δεδομένης της πιθανής εξάρτησής της από την κούραση του ασθενούς και οι αλλαγές της μπορεί να είναι τόσο μικρές που δύσκολα αναγνωρίζονται και μετρούνται.

Στο δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται έλεγχος της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και αναπροσαρμογή της θεραπείας και των παραμέτρων του ερεθισμού. Στόχος του χρόνιου ηλεκτρικού ερεθισμού είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η βελτίωση των φαινομένων on-off, των δυσκινησιών και των διαταραχών του ύπνου. Η χρήση Levodopa και ο ερεθισμός του STN έχουν παρόμοια και συνεργικά αποτελέσματα, αλλά ο ερεθισμός του STN έχει το πλεονέκτημα του συνεχούς και μη κυμαινόμενου ελέγχου των συμπτωμάτων. Ο ιδανικός στόχος είναι η σταδιακή μείωση των φαρμάκων με το βέλτιστο ερεθισμό. Δεν υπάρχουν επίσημα κριτήρια για τον προγραμματισμό επισκέψεων στην κλινική ή τηλεφωνικών επαφών με τον ιατρό μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Ο αριθμός των επισκέψεων τείνει να μειωθεί μετά τον πρώτο χρόνο από την επέμβαση, όταν δηλαδή οι παράμετροι του ερεθισμού και η αναπροσαρμογή της φαρμακοθεραπείας έχουν σταθεροποιηθεί. Αντιθέτως, κάποια κέντρα προγραμματίζουν τακτικές επισκέψεις σε προκαθορισμένα διαστήματα [22]. Στον ασθενή δίνεται ένας ειδικός προγραμματιστής, με τον οποίο μπορεί πολύ εύκολα να τροποποιεί την ένταση του ρεύματος που διοχετεύεται στον εγκέφαλο, εντός συγκεκριμένων βέβαια ορίων που έχουν τεθεί από το γιατρό. Με αυτό τον τρόπο, ο ασθενής είναι σε θέση να τροποποιεί κάποια συμπτώματά του, όταν και αν αυτό είναι απαραίτητο.

5.5 Επίδραση της νευροδιέγερσης στη φυσιολογία του νευρικού ιστού

Σε επίπεδο φυσιολογίας, η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση μπορεί να έχει πολλαπλές επιδράσεις στις περιοχές-στόχους, δεδομένου ότι πολλά τμήματα των νευρωνικών δομών είναι πιθανό να επηρεάζονται από την ηλεκτρική διέγερση [45]. Είναι γνωστό ότι οι άξονες των νευρώνων διεγείρονται ευκολότερα από τα κυτταρικά σώματα. Επίσης, οι μεγάλοι

εμύελοι άξονες είναι περισσότερο διεγέρσιμοι από τους αμύελους. Όπως είναι προφανές, όσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση από το μικροηλεκτρόδιο, η πυκνότητα ρεύματος μειώνεται. Ο νευρικές ίνες κοντά στη κάθοδο του ηλεκτροδίου είναι πιθανότερο να διεγερθούν από τις ίνες κοντά στην άνοδο, ενώ η διαδικασία της ηλεκτρικής διέγερσης είναι πιο πιθανό να ενεργοποιήσει ίνες παράλληλες στο ηλεκτρικό πεδίο, από ότι ίνες κάθετες σε αυτό.

Είναι εύλογο οι άκρες των μικροηλεκτροδίων να είναι συχνά εντός ενός ετερογενούς νευρωνικού πληθυσμού. Η εφαρμοζόμενη διέγερση επηρεάζει, είτε αποπολώνοντας, είτε υπερπολώνοντας, πολλά τμήματα νευρώνων πλησίον του ηλεκτροδίου και πολλές φορές η επίδραση στον άξονα είναι διαφορετική από αυτή στο σώμα του ίδιου νευρώνα [46]. Τέλος, οι άξονες απαντούν διαφορετικά σε διαφορετικές διεγέρσεις, άλλοτε με ευόδωση και άλλοτε με αναστολή.

5.6 Υποθέσεις για το μηχανισμό δράσης της νευροδιέγερσης

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η νευροδιέγερση ασκεί ευεργετική επίδραση στα συμπτώματα της νόσου Parkinson δεν είναι ξεκάθαροι. Πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι εφόσον τα αποτελέσματα της εγκεφαλικής διέγερσης είναι παραπλήσια με αυτά της κλασικής χειρουργικής επέμβασης καταστροφής μέρους ενός συγκεκριμένου πυρήνα, τότε η νευροδιέγερση αναστέλλει τη λειτουργία της δομής-στόχου. Άλλες έρευνες όμως δείχνουν ότι η πιθανότερη επίδραση είναι η ευόδωση του υπό ηλεκτρική διέγερση πυρήνα, ενώ υπάρχουν πολλές που δείχνουν μικτή δράση. Οι σημαντικότερες από τις υποθέσεις για τους μηχανισμούς δράσης της εν λόγω μεθόδου αναλύονται συνοπτικά στη συνέχεια:

- **Αποπολωτικός αποκλεισμός:** Θεωρείται ότι η υψίσουχη διέγερση εμποδίζει τη νευρωνική επικοινωνία, μέσω απενεργοποίησης των ταση-ελεγχόμενων διαύλων Na^+ και Ca^{++} . Παρατεταμένη αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί τους διαύλους Na^+ να παγιδευτούν στην ανενεργή τους κατάσταση, και συνεπώς αποτρέπεται η πρόκληση ΔΕ. Έτσι, ασκείται ισχυρή αναστολή στην ηλεκτρικά διεγειρόμενη δομή-στόχο [45].
- **Ενεργοποίηση των προσαγωγών ιών:** Δεδομένου ότι οι άξονες των νευρώνων που προβάλλουν στη δομή-στόχο διεγείρονται ευκολότερα από τα κυτταρικά σώματα στην περιοχή αυτή, η εν τω βάθει διέγερση είναι πιθανότερο να ενεργοποιήσει τους άξονες αυτούς. Οι τελευταίοι μπορεί να προβάλλουν είτε ευοδωτικά, είτε ανασταλτικά στους μετασυναπτικούς νευρώνες. Επομένως, η συνολική επίδραση στη δομή-στόχο θα εξαρτάται από την αθροιστική επίδραση των ευοδωτικών και ανασταλτικών ιών [47]. Αν θεωρήσουμε την περίπτωση ηλεκτρικής διέγερσης της εσωτερικής ωχράς σφαίρας, τότε οι προσαγωγοί προς εκείνη ίνες αποτελούνται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από ανασταλτικούς άξονες. Συνεπώς, το μακροσκοπικό αποτέλεσμα της διέγερσης του προαναφερόμενου πυρήνα είναι η αναστολή.

- **Ενεργοποίηση των απαγωγών αξόνων:** Υπάρχει επίσης η υπόθεση ότι η διέγερση προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα στις απαγωγές ίνες από τη δομή-στόχο. Η ευόδωση επομένως της τελευταίας, έχει ως συνέπεια να επηρεάζονται οι δομές στις οποίες προβάλλει.
- **Αστοχία συναπτικής μετάδοσης:** Υπάρχει η υπόθεση ότι προκαλείται αστοχία της συναπτικής μετάδοσης των σημάτων στην περιοχή της υψίσυχνης διέγερσης, διότι οι επηρεαζόμενοι νευρώνες δε μπορούν να “ακολουθήσουν” τις ταχείες εναλλαγές του δυναμικού. Παρατεταμένη διέγερση μίας δομής, πιθανώς να οδηγεί σε ελάττωση της ποσότητας νευροδιαβιβαστών ή σε απευαισθητοποίηση των υποδοχέων στη δομή αυτή. Έτσι θεωρείται ότι προκαλείται αναστολή στη δομή-στόχο [47].
- **Φραγή παθολογικής εκφορτιστικής δραστηριότητας:** Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η υψίσυχη ηλεκτρική διέγερση εξαναγκάζει τις απαγωγές ίνες της δομής-στόχου να ακολουθούν το ίδιο με αυτήν, υψηλού ρυθμού, μοτίβο εκφορτιστικής δραστηριότητας. Έτσι αποτρέπεται ο ρυθμός δραστηριοποίησης που είχαν πριν τη διέγερση, συμπεριλαμβανομένων και παθολογικών μορφών δραστηριότητας, όπως οι συντονισμένες πυροδοτήσεις ριπής που παρατηρούνται στην ασθένεια Parkinson. Εισάγεται δηλαδή, μια ‘ρύθμιση’ της παθολογικής δραστηριότητας της υπό διέγερση δομής, προκαλώντας αλλαγές σε επίπεδο δικτύου [48].
- **Αντίδρομη ευόδωση:** Η ηλεκτρική διέγερση μίας νευρικής ίνας σε κάποιο τμήμα της, μπορεί να προκαλέσει ΔΕ που οδεύουν προς τις δυο κατευθύνσεις: ορθόδρομα (προς τις συναπτικές απολήξεις) και αντίδρομα (προς το κυτταρικό σώμα). Έτσι, διεγείροντας την περιοχή ενός πυρήνα είναι πιθανό να προκληθεί ευόδωση στη δομή που προβάλλει προς εκείνον, μέσω αντίδρομης πορείας της διέγερσης από τις προσαγωγές ίνες του υπό διέγερση πυρήνα. Έτσι, για παράδειγμα, ηλεκτρική διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα είναι πιθανό να προκαλέσει ευόδωση στο φλοιό, με αντίδρομη πορεία νευρικών ώσεων μέσω των προσαγωγών συνδέσεων από το φλοιό προς τον υποθαλαμικό πυρήνα [45].

Λαμβάνοντας υπόψη την πλειονότητα των υποθέσεων που έχουν διατυπωθεί, οι μηχανισμοί επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης φαίνεται να εξαρτώνται κάθε φορά από τον τύπο του πυρήνα-στόχου. Αν και οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν πως τελικά η μέθοδος αυτή έχει ως μακροσκοπικό αποτέλεσμα την αναστολή της δομής-στόχου, στην πραγματικότητα μάλλον συμβαίνει ένας συνδυασμός πολλών από τις παραπάνω υποθέσεις, και πιθανότατα ένας συνδυασμός αναστολής και ευόδωσης [49].

Δεδομένου ότι ο αριθμός των νευροφυσιολογικών μελετών του ανθρώπινου υποθαλαμικού πυρήνα υπό ηλεκτρική διέγερση είναι περιορισμένος [50], μία από τις δόκιμες προσεγγίσεις για ανάλυση των ανωτέρω φαινομένων, είναι η προσπάθεια ρεαλιστικής μοντελοποίησης του υποθαλαμικού πυρήνα. Η μοντελοποίηση αυτή προϋποθέτει γνώση της υπό διέγερση περιοχής και του αριθμού των νευρωνικών στοιχείων που διεγείρονται. Συνήθως, αφητηρία

είναι η μοντελοποίηση ενός νευρώνα του πυρήνα. Ανάλογα και με τον τρόπο μελέτης, πιθανώς ακολουθεί η δημιουργία μοντέλων δικτύων και σύνθετων πολυτμηματικών μοντέλων ή μοντέλων πληθυσμιακού επιπέδου. Στα επόμενα κεφάλαια θα αναλυθούν μέθοδοι προσομοίωσης ενός ή περισσότερων νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα.

5.7 Μοντέλα επιβεβαίωσης ή αναιρέσης βασικών υποθέσεων νευροτροποποίησης

Αλληλοαναιρούμενες υποθέσεις για τη θεραπευτική δράση της νευροδιέγερσης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις που περιλαμβάνουν το δυσίατο τρόμο [51], τη δυστονία [52], την επιληψία [53] και τη μανιακή κατάθλιψη [54], έχουν οδηγήσει σε χρόνιες επιστημονικές συζητήσεις και διαφωνίες. Η απάντηση για τον τρόπο λειτουργίας της εν τω βάθει διέγερσης οφείλει να περάσει μέσα από τη διεκρίνιση ενός παράδοξου φαινομένου σύμφωνα με το οποίο η νευρο-διέγερση, η οποία ιστορικά θεωρείται ότι ενεργοποιεί τους νευρώνες, μπορεί να προκαλεί κλινικά αποτελέσματα που συναντούνται στις χειρουργικές εκτομές δομών του εγκεφάλου.

Στην ενότητα 5.6 παρουσιάζονται αναλυτικά οι διάφορες υποθέσεις γύρω από τον μηχανισμό δράσης της εν τω βάθει διέγερσης. Συνοπτικά, υπάρχουν δύο κύριες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν την εν τω βάθει διέγερση. Σύμφωνα με τη πρώτη, η εφαρμογή της εν τω βάθει διέγερσης προκαλεί μια λειτουργική εκτομή μέσω της αναστολής που επιφέρει στην εγκεφαλική δομή που επηρεάζει. Σύμφωνα με τη δεύτερη, η εν τω βάθει διέγερση προκαλεί τη διέγερση της δομής αυξάνοντας τη νευρωνική δραστηριότητα. Σε αντιστοιχία με τη θεωρία της αναστολής λειτουργίας της εγκεφαλικής δομής, υπάρχουν τέσσερις βασικές υποθέσεις, οι οποίες προσπαθούν να εξηγήσουν τον μηχανισμό της εν τω βάθει διέγερσης.

1. Διασυναπτική αναστολή [55]. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η διέγερση αποτελεί ένα ανασταλτικό ερέθισμα το οποίο μέσω των συνάψεων μεταφέρεται στους νευρώνες που βρίσκονται γύρω από το ηλεκτρόδιο στους οποίους και προκαλεί αναστολή μέσω της συναπτικής δραστηριότητας.
2. Αποπολωτικός αποκλεισμός [56]. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η διέγερση παρεμβαίνει στη λειτουργία των καναλιών ιόντων που ελέγχονται από το δυναμικό μεμβράνης, και έτσι εμποδίζεται η πυροδότηση των νευρώνων γύρω από το ηλεκτρόδιο.
3. Συναπτική καταστολή [57]. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η διέγερση δημιουργεί έλλειψη μετασυναπτικών υποδοχέων με αποτέλεσμα την αποτυχία της συναπτικής μετάδοσης των ΔΕ των νευρώνων γύρω από το ηλεκτρόδιο.

4. Τροποποίηση δραστηριότητας δικτύου [58]. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η διέγερση προκαλεί αύξηση στην παραγωγή των προσυναπτικών νευροδιαβιβαστών οδηγώντας σε αναστολή τους νευρώνες γύρω από το ηλεκτρόδιο.

Είναι πιθανό οι θεραπευτικοί μηχανισμοί που λειτουργούν στην περίπτωση της εν τω βάθει διέγερσης, να βασίζονται σε ένα συνδυασμό από τα παραπάνω φαινόμενα [59]. Υπολογιστικά μοντέλα που έχουν αναπτυχθεί, επιβεβαιώνουν τις παραπάνω υποθέσεις και αποδεικνύουν την υπερπόλωση των σωμάτων και των δενδριτών των νευρώνων ([46],[60]).

Πρόσφατες πειραματικά αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τη θεωρία της διέγερσης της δομής με την απόδειξη της αύξησης του ρυθμού ΔΕ στις δομές όπου και εφαρμόζεται η εν τω βάθει διέγερση [61]. Στη κατεύθυνση αυτή οδηγεί και η παρατήρηση της συσχέτισης αλλαγών στη μετασυναπτική δραστηριότητα με τη πυροδότηση ΔΕ από τους νευρώνες οι οποίοι υπόκεινται στην εν τω βάθει διέγερση [62]. Στην περίπτωση των ανασταλτικών συνάψεων, το σήμα αναστολής της μετασυναπτικής περιοχής αποδεικνύεται ότι γίνεται πιο ισχυρό παρά την υποθετική αναστολή της προσυναπτικής περιοχής λόγω της εν τω βάθει διέγερσης [63]. Στην περίπτωση των ευοδωτικών συνάψεων, το σήμα ευόδωσης της μετασυναπτικής περιοχής επίσης αποδεικνύεται ότι γίνεται πιο ισχυρό, παρά την επίσης υποθετική αναστολή της προσυναπτικής περιοχής [64]. Η επεξήγηση των πειραματικών αποτελεσμάτων είναι διαφορούμενη: η διέγερση είτε προκαλεί σε κάποιο βαθμό ευόδωση (απευθείας ευόδωση) είτε επενεργεί διαφορετικά στα σώματα των νευρώνων από τη μία και τους άξονές τους από την άλλη (συνδυασμός αναστολής και ευόδωσης). Υπολογιστικά μοντέλα στοχευμένα στην υπόθεση συνδυασμού αναστολής και ευόδωσης έχουν δείξει ότι η διέγερση θα μπορούσε να υπερπολώσει το κυτταρικό σώμα και τους δενδρίτες, αλλά την ίδια στιγμή να παράγει ένα αξονικό δυναμικό δράσης ([46],[60]). Ένα άλλο υπολογιστικό μοντέλο έχει αναπτυχθεί για να ενισχύσει τη θεωρητική υπόθεση ότι η διέγερση προκαλεί αποσύνδεση της σωματικής από την αξονική δραστηριότητα, μέσω της μη ευθείας διασύνδεσης της εξόδου του σώματος των νευρώνων με το ΔΕ που καταγράφεται από τον άξονα [65].

Πειραματικά έχουν διαπιστωθεί διαφορές στην απόκριση των νευρώνων σε μεμονωμένους παλμούς και παλμοσειρές αντίστοιχα ([66], [67]). Μάλιστα, έρευνες με ζεύγη παλμών σε διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα έδειξαν ότι οι επιδράσεις εξαρτώνται καιρία από τη μεταξύ τους χρονική απόσταση [68]. Τέτοια απομονωμένα αποτελέσματα των διεγερτικών επιδράσεων σε μικρές κλίμακες υποδεικνύουν ότι οι θεραπευτικές ιδιότητες της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης εξαρτώνται από τη συχνότητα της παλμοσειράς. Στην κλινική πράξη έχει διαπιστωθεί ότι η ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον με διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα είναι εφικτή μόνο με υψίσυχνη διέγερση άνω των 130 παλμών/s [69]. Αντίθετα, με 100 παλμούς/sec η διέγερση είναι αναποτελεσματική, ενώ με 50 μπορεί να αποδειχθεί ακόμα και περαιτέρω επιβαρυντική. Εκτός από την απευθείας αναστολή ή ευόδωση ή το συνδυασμό τους, η υπόθεση ότι η διέγερση προκαλεί τη παροχή στους νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα εναλλασσόμενου δυναμικού έχει επίσης

εξεταστεί [70]. Αν το εναλλασσόμενο ρεύμα είναι ανασταλτικό, η υπόθεση αναφέρεται εδώ ως εναλλασσόμενη αναστολή, ενώ αν είναι ευδοωτικό ως εναλλασσόμενη ευόδωση. Παρότι δεν έχει αποδειχθεί ότι η περιοδική εναλλαγή του εξωτερικά επιβαλλόμενου ηλεκτρικού πεδίου οδηγεί στη δημιουργία παρόμοιας περιοδικής εισόδου στους νευρώνες σε κοτταρικό επίπεδο, αποτελεί μία ενδιαφέρουσα υπόθεση εργασίας διαφόρων προσπαθειών μοντελοποίησης.

5.7 Βιβλιογραφία

- [1] National Institute of Neurological Disorders and Stroke www.ninds.nih.gov
- [2] Heida T, Marani E, Usunoff K (2008) The Subthalamic Nucleus - Part II Modelling and Simulation of Activity *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* **199** Springer Verlag, London. ISBN 9783540794615
- [3] Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A, Boraud T (2005) Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations *Brain* **128** 2372-2382
- [4] Hamani C, Saint-Cyr J, Fraser J, Kaplitt M, Lozano A (2004) The subthalamic nucleus in the context of movement disorders *Brain* **127** 4-20
- [5] Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid A (2002) Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease *Movement Disorders* **17** S145-S149
- [6] Speelman J, Bosch D (1998) Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective *Mov Disord* **13** 582-88
- [7] Bucy P, Buchanan D (1932) Athetosis *Brain* **55** 479-92
- [8] Meyers R (1951) Surgical experiments in the therapy of certain extrapyramidal diseases: a current evaluation *Acta Psychiatr Neurol* **67** 1-42.
- [9] Guridi J, Lozano A (1997) A brief history of pallidotomy *Neurosurgery* **41** 1169-80.
- [10] Hassler R, Riechert T (1954) Indicationen and lokalisationen method der gezielten Himoperationen *Nervearzt* **25** 441-447
- [11] Spiegel E, Wycis H (1962) *Stereoccephalotomy Part II. Clinical and physiological applications* Grune & Stratton, New York
- [12] Selby G (1967) Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. An analysis of the results in a series of 303 patients (413 operations) *J Neural Sci* **5** 343-75
- [13] Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G (1963) Activities caracteristiques de quelques structures cerebrales chez l'homme *Ann Chirurgie* **17** 1185-1214
- [14] Laitinen L, Bergenheim A, Hariz M (1992) Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease *J Neurosurg* **76** 53-61
- [15] Payne B, Bakay R, Vitek J (2001) Pallidotomy for treatment of Parkinson's disease in: Krauss J, Jankovic J, Grossman R (eds.) *Surgery for parkinson's disease and movement disorders*, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, P A 161-169

- [16] Bergman H, Wichmann T, DeLong M (1990) Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus *Science* **249** 1436-38
- [17] Defer G, Widner H, Marie R, Remy P, Levivier M (1999) Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD) *Mov Disord* **14** 572-584
- [18] Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid A (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease *N Engl J Med* **339** 1105-1111
- [19] Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, Benabid A (1998) Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease *Brain* **121** 451-457
- [20] Houeto J, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel S, Bonnet A, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2002) Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72** 701-707
- [21] Mesnage V, Houeto J, Welter M, Agid Y, Pidoux B, Dormont D, Cornu P (2002) Parkinson's disease: neurosurgery at an earlier stage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **73** 778-779
- [22] Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin P, Benazzouz A, LeBas J, Benabid A, Pollak P (2003) Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease *N Engl J Med* **349** 1925-1934
- [23] Charles P, Van Blercom N, Krack P, Lee S, Xie J, Besson G, Benabid A, Pollak P (2002) Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD *Neurology* **59** 932-934
- [24] The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001) Deep Brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease *N Engl J Med* **345** 956-963
- [25] Welter M, Houeto J, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet A, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2002) Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease *Brain* **125** 575-583
- [26] Kleiner-Fisman G, Fisman D, Sime E, Saint-Cyr J, Lozano A, Lang A (2003) Longterm follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease *J Neurosurg* **99** 489-495
- [27] Chou K, Forman M, Trojanowski J, Hurtig H, Baltuch G (2004) Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy: case report *J Neurosurg* **100** 553-556
- [28] Landi A, Parolin M, Piolti R, Antonini A, Grimaldi M, Crespi M, Iurlaro S, Aliprandi A, Pezzoli G, Ferrarese C, Gaini S (2003) Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: the experience of the Neurosurgical Department in Monza *Neurol Sci* **24** S43 - S44

- [29] Limousin P, Speelman J, Gielen F, Janssens M (1999) Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **66** 289-296
- [30] Dramey C, Kumar R, Lang AE, Lazana A (2000) An investigation of the effects of subthalamic nucleus stimulation an acoustic measures of voice *Mov Disord* **15** 1132-1138
- [31] Hariz M, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz G, Fagerlund M (2000) Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study *Mov Disord* **15** 136-139
- [32] Jarraya B, Bonnet A, Duyckaerts C, Houeto J, Cornu P, Hauw J, Agid Y (2003) Parkinson's disease, subthalamic stimulation, and selection of candidates: a pathological study *Mov Disord* **18** 1517-1520
- [33] Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klingler H, Chabardes S, Foote K, Benabid A, Pollak P (2004) Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75** 834 - 839
- [34] Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss P, Freund H, Sturm V (2001) Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD *Neurology* **56** 548-551
- [35] Herzog J, Volkmann J, Krack P, Kopper F, Pötter M, Lorenz D, Steinbach M, Klebe S, Hamel W, Schrader B, Weinert D, Müller D, Mehdorn H, Deuschl G (2003) Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease *Mov Disord* **18** 1332-1337
- [36] Peppe A, Pierantozzi M, Bassi A, Altibrandi M, Brusa L, Stefani A, Stanzione P, Mazzone P (2004) Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson disease *J Neurosurg* **101** 195-200
- [37] Benabid A, Krack P, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Pollak P (2000) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria *Neurology* **55** S40-S44
- [38] Krack P, Limousin P, Benabid A, Pollak P (1997) Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease *Lancet* **350** 1676
- [39] Benabid A, Koudsie A, Beriazzouz A, Fraix V, Ashraf A, Le Bas J, Chabardes S, Pollak P (2000) Subthalamic stimulation for Parkinson's disease *Arch Med Res* **31** 282-289
- [40] Alterman R, Reiter G, Shils J, Skolnick B, Arle JE, Lesutis M, Simuni T, Colcher A, Stern M, Hurtig H (1999) Targeting for thalamic deep brain stimulator implantation without computer guidance: assessment of targeting accuracy *Stereotact Funct Neurosurg* **72** 150-153
- [41] Pollak P, Krack P, Fraix V, et al. (2002) Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease *Mov Disord* **17** S155- S161

- [42] Bejjani B, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P (2000) Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance *J Neurosurg* **92** 615-625
- [43] Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid A, Pollak P (2002) Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease *Mov Disord* **17** S188-S197
- [44] Patel N, Plaha P, O'Sullivan K, McCarter R, Heywood P (2003) MRI directed bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74** 1631-1637
- [45] Lozano A, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P (2002) Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption *The Lancet Neurology* **1** 225-231
- [46] McIntyre C, Grill W, Sherman D, Thakor N (2004) Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition *Journal of Neurophysiology* **1** 1457-1469
- [47] Dostrovsky J, Lozano A (2002) Mechanisms of deep brain stimulation *Movement Disorders* **7** S63-S68
- [48] Montgomery E, Gale J (2005) Mechanisms of deep brain stimulation: implications for physiology, pathophysiology and future therapies *10th Annual Conference of the International FES Society*
- [49] Vitek J (2002) Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition *Movement Disorders* **7** S69-S72
- [50] Benabid A (2003) Deep brain stimulation for Parkinson's disease *Current Opinion in Neurobiology* **13** 696-706
- [51] Benabid A, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A (1996) Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders *J Neurosurg.* **84** 203-214
- [52] Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B (2000) Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus *Lancet* **355** 2220-2221
- [53] Hodaie M, Wennberg R, Dostrovsky J, Lozano A (2002) Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy *Epilepsia* **43** 603-608
- [54] Gabriels L, Cosyns P, Meyerson B, Andreewitch S, Sunaert S, Maes A, Dupont P, Gybels J, Gielen F, Demeulemeester H (2003) Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive compulsive disorder *Neurosurgery* **52** 1263-1274
- [55] Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C (2001) High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons *J Neurophysiol.* **85** 1351-1356

- [56] Dostrovsky J, Levy R, Wu J, Hutchison W, Tasker R, Lozano A, (2000) Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus *J Neurophysiol.* **84** 570-574
- [57] Urbano F, Leznik E, Llinas R (2002) Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage sensitive dye imaging study *Thalamus Rel Syst.* **1** 371-378
- [58] Montgomery E, Baker K (2000) Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments *Neurol Res.* **22** 259-266
- [59] Benabid A, Benazzouz A, Pollak P (2002) Mechanisms of deep brain stimulation *Mov. Disord.* **17** S73-S74
- [60] McIntyre C, Grill W (1999) Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields *Biophysical journal* **76** 878-888
- [61] Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C (2003) Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity *Journal of Neuroscience* **23** 8743-8751
- [62] Anderson M, Postupna N, Ruffo M (2003) Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey *Journal of neurophysiology* **89** 1150-1160
- [63] Montgomery E (2006) Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity *Clinical Neurophysiology* **117** 2691-2702
- [64] Hashimoto T, Elder C, Okun M, Patrick S, Vitek J (2003) Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons *J Neurosci.* **23** 1916-1923
- [65] McIntyre C, Savasta M, Kerkerian-Le G, Vitek J (2004) Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both *Clinical Neurophysiology* **115** 1239-1248
- [66] Baker K, Montgomery Jr. E, Rezai A, Burgess R, Luders H (2002) Subthalamic nucleus deep brain stimulus evoked potentials: physiological and therapeutic implications *Movement Disorders* **17** 969-983
- [67] Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S (2005) Balance of monosynaptic stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey *Journal of Neuroscience* **25** 8611-8619
- [68] Montgomery E, Gale J (2008) Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS) *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **32** 388-407
- [69] Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L (2001) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters *British Medical Journal* **71** 215-219
- [70] Rubin J, Terman D (2004) High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computer model *Journal of Computational Neuroscience* **16** 211-235

κεφάλαιο 6

Ανάπτυξη μεθοδολογίας επεξεργασίας και ανάλυσης μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τη χρήση δυναμικών τοπικού πεδίου σε μοντέλα πρόβλεψης των δυναμικών ενέργειας

Στο έκτο κεφάλαιο της διατριβής περιγράφεται το φυσιολογικό υπόβαθρο πάνω στο οποίο αναπτύχθηκε η μεθοδολογία της μοντελοποίησης της νευρωνικής δραστηριότητας του υποθαλαμικού πυρήνα. Ακόμη παρατίθενται τα στάδια της διαχείρισης των ενδοκρανιακών καταγραφών του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών με νόσο Parkinson οι οποίοι υπέστησαν τη χειρουργική τοποθέτηση συσκευής εν τω βάθει διέγερσης. Στο τελευταίο μέρος του κεφαλαίου αναλύονται συνοπτικά οι μετρικές ποσοτικής αξιολόγησης των μοντέλων που θα παρουσιαστούν σε επόμενα κεφάλαια της διατριβής.

6.1 Φυσιολογική βάση μοντελοποίησης

Είναι γνωστό ότι η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου μπορεί να καταγραφεί είτε επιφανειακά, από την εξωτερική επιφάνεια του κεφαλιού (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, προκλητά δυναμικά κλπ.), είτε από εν τω βάθει εγκεφαλικές δομές με τη χρήση μικρο- ή μακρο-ηλεκτροδίων (εξωκυττάρια ή εξωκυτταρική καταγραφή). Στη δεύτερη περίπτωση, η καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας βαθιά μέσα στον εγκέφαλο καθιστά δυνατή την καταγραφή πλούσιας πληροφορίας σημάτων με ενδεχόμενη τοπική εμβέλεια. Η εξωκυττάρια καταγραφή λαμβάνει σήμα από μικρές περιοχές νευρώνων και η πληροφορία που περιέχει δημιουργεί ένα σύνθετο σήμα με πολλές συνιστώσες. Δεδομένου ότι οι πυρήνες των βασικών γαγγλίων, όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 2 της διατριβής, βασίζουν τη λειτουργία τους στη συνεργατική σχέση ενός αριθμού νευρώνων η κωδικοποίηση της πληροφορίας που καταγράφεται με τη βοήθεια των ηλεκτροδίων είναι πληθυσμιακή.

Στη συνέχεια της ενότητας περιγράφεται η πολυπλοκότητα του σήματος το οποίο έχει δύο βασικές συνιστώσες: Η πρώτη συνιστώσα σχηματίζεται από το άθροισμα δυναμικών δράσης κυττάρων σε ακτίνα 50-350 μ m μακριά από το ηλεκτρόδιο ([1], [2]) και η δεύτερη συνιστώσα από ασθενέστερα ιοντικά συμβάντα σε απόσταση 0.5-3mm από το ηλεκτρόδιο

[3], καθώς επίσης και άλλους τύπους αργής δραστηριότητας που δεν σχετίζονται με τα συναπτικά συμβάντα [4]. Οι δύο αυτές συνιστώσες αναλύονται στη συνέχεια.

6.1.1 Τα δυναμικά τοπικού πεδίου ως αθροιστική είσοδος της νευρωνικής περιοχής

Το δυναμικό τοπικού πεδίου (ΔΤΠ) (local field potential - LFP) ορίζεται ως το εξωκυττάρια καταγραφόμενο σήμα που αποτελείται από το άθροισμα των αργών (1-100 Hz [5]) ιοντικών συμβάντων που λαμβάνουν χώρα σε έναν όγκο ιστού. Κύρια συνιστώσα του σήματος αυτού είναι το άθροισμα των ιοντικών ροών (ρεύμα) που οφείλονται στην μετασυναπτική δραστηριότητα (PSP) ([6], [7]) ενός σχετικά μεγάλου αριθμού γειτονικών νευρώνων οι οποίοι εκτείνονται σε ακτίνα 0.5-3mm [5] γύρω από το ηλεκτρόδιο καταγραφής. Παρόλο που αρχικά υπήρχε η πεποίθηση ότι αυτή ήταν και η μόνη συνιστώσα του σήματος, μεταγενέστερες μελέτες αποκάλυψαν πως στο σήμα συνεισφέρουν και συνιστώσες που δε σχετίζονται με τα συναπτικά συμβάντα ([4], [8]). Το ΔΤΠ, δηλαδή, αποτελείται από πολλές και διαφορετικές συνιστώσες.

Στις συνιστώσες πέραν αυτής της αργής μετασυναπτικής δραστηριότητας των ιόντων, περιλαμβάνονται αργές δραστηριότητες διαφόρων ειδών όπως συναπτική δραστηριότητα, δραστηριότητα που δε σχετίζεται με τα δυναμικά δράσης όπως για παράδειγμα σήματα που έχουν προστεθεί αλλά δεν ξεπέρασαν τον ουδό πυροδότησης ενός δυναμικού δράσης ([9]-[11]), δραστηριότητα που δε σχετίζεται με συναπτικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των ταλαντώσεων της μεμβράνης που εξαρτώνται από την τάση [8] και των δυναμικών που ακολουθούν τα δυναμικά δράσης [4] και επίσης συγχρονισμό των υποκείμενων ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων διαδικασιών που διενεργούνται σε ένα πληθυσμό νευρώνων [12]. Δεδομένου του πλήθους των αργών συμβάντων και της πολύπλοκης και ανομοιογενούς φύσης του εξωκυττάρου υγρού, η ανάλυση ενός τόσο σύνθετου σήματος όπως είναι το ΔΤΠ είναι δύσκολη. Εύλογη είναι λοιπόν η εμφάνιση αντικρουόμενων συμπερασμάτων από διάφορες ερευνητικές ομάδες σε σχέση με την ερμηνεία και τους τρόπους χρήσης του συγκεκριμένου σήματος.

Πολλές μελέτες έχουν παρουσιάσει ενδείξεις που συνηγορούν στην άποψη ότι οι μεταβολές των ΔΤΠ σημάτων του υποθαλαμικού πυρήνα δίνουν πληροφορίες σχετικά με τη συγχρονισμένη αθροιστική δραστηριότητα τοπικών νευρωνικών στοιχείων. Το ΔΤΠ είναι δηλαδή μια μετρική της συνολικής συναπτικής δραστηριότητας ενός συνόλου νευρώνων. Επίσης, όπως αναλύθηκε και παραπάνω οι συνιστώσες που παράγουν το σύνθετο ΔΤΠ σήμα στην περιοχή των βασικών γαγγλίων δεν είναι πλήρως διαχωρίσιμες. Στη συνέχεια παρουσιάζονται πιο διεξοδικά οι βασικότεροι μηχανισμοί δημιουργίας του σήματος ΔΤΠ που είναι απαραίτητοι για τη σύνδεση των σημάτων αυτών με τη νευρωνική δραστηριότητα.

- *Εκκλήγαση καταγραφών δυναμικού τοπικού πεδίου*

Αρχικά, το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώθηκε στη μελέτη των ΔΤΠ σημάτων που λαμβάνονται από τον εγκεφαλικό φλοιό και τον ιππόκαμπο που, εξαιτίας της πιο

οργανωμένης τοπογραφικά δομής τους, είναι περιοχές που δημιουργούν ενισχυμένο και πιο εύκολα ερμηνεύσιμο ΔΤΠ σήμα. Για παράδειγμα, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις που συνηγορούν στο ότι δραστηριότητα ΔΤΠ που καταγράφηκε στο φλοιό αντικατοπτρίζει τη συνολική δραστηριότητα ενός μεγάλου πληθυσμού τοπικά σύγχρονων νευρώνων [13]. Η σημασία των ΔΤΠ σημάτων σε περιοχές που οι νευρώνες παρουσιάζουν μικρότερο βαθμό οργάνωσης, όπως στην περίπτωση των βασικών γαγγλίων, είναι αμφιλεγόμενη αφήνοντας χώρο στην άποψη που θέλει τα εν λόγω σήματα να αντικατοπτρίζουν ή να επηρεάζονται από μεγαλύτερου πλάτους σήματα που προέρχονται από δομές εκτός της περιοχής αναφοράς.

Ενδεικτικά, ο υποθαλαμικός πυρήνας, εκτός από το μικρό βαθμό οργάνωσης των νευρώνων που τον αποτελούν, έχει και διαστάσεις μικρότερες της ακτίνας της περιοχής καταγραφής (0.5-3mm) του μικροηλεκτροδίου. Προκύπτει λοιπόν το ερώτημα κατά πόσο τα σήματα που καταγράφονται από το μικρο-ηλεκτρόδιο του DBS είναι αποτέλεσμα τοπικής δραστηριότητας [14] ή είναι προϊόν της συνολικής δραστηριότητας του φλοιού [15]. Η άποψη ότι τα ΔΤΠ που καταγράφονται στους πυρήνες των βασικών γαγγλίων αντανakλούν συγχρονισμένη συνολική τοπική δραστηριότητα υποστηρίχθηκε πρώτη φορά από τους Tsubokawa και Sutin το 1972 [16]. Την άποψη αυτή στηρίζουν και πολλές πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με νόσο Parkinson. Ο Kuhn και οι συνεργάτες του βρήκαν ενδείξεις για την τοπική εκπήγαση του σήματος ΔΤΠ κατόπιν της παρατήρησης μιας καλά ορισμένης αιχμής στη βήτα μπάντα του σήματος που λαμβάνονταν από ένα μικροηλεκτρόδιο και του υπολογισμού της μεταξύ του καταγραφόμενου ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και του σήματος ΔΤΠ (βλ. Εικόνα 10 από [17]). Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν την παρατήρηση ότι ένα σημαντικό κομμάτι του σήματος ΔΤΠ που καταγράφεται εντός του υποθαλαμικού πυρήνα αντιστοιχεί σε τοπικές μεταβολές του δυναμικού μεμβράνης των νευρώνων εντός του πυρήνα, όταν οι νευρώνες δεχτούν συναπτική είσοδο ([18]-[19]). Ταυτιζόμενοι με τον σκοπό της απόδειξης ότι τα σήματα ΔΤΠ πραγματικά αντιστοιχούν σε τοπικές αλλαγές εντός των πληθυσμών νευρώνων των βασικών γαγγλίων, μελέτες με παράλληλες καταγραφές της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων, ανέδειξαν τη σημασία των σημάτων ΔΤΠ στη κατανόηση των τροποποιητικών διεργασιών που λαμβάνουν χώρα με την εκτομή ενός ή περισσότερων ντοπαμινεργικών κυττάρων [20]. Ομοίως, και άλλες ομάδες έχουν συλλέξει πειραματικά δεδομένα για να αποδείξουν ότι τα σήματα ΔΤΠ αντιστοιχούν σε εκφορτιστικές ακολουθίες ενός πληθυσμού νευρώνων των βασικών γαγγλίων ([21], [22]). Ανάλογη διασύνδεση μεταξύ μονοκυτταρικών και ΔΤΠ καταγραφών έχει επίσης παρατηρηθεί [23] ενώ συγκεκριμένες συχνότητες σε ΔΤΠ από τον υποθαλαμικό πυρήνα φαίνεται ότι συσχετίζονται με αντίστοιχες συχνότητες σε μακρινές αλλά διασυνδεδεμένες περιοχές, όπως η ωχρά σφαίρα αλλά και ο εγκεφαλικός φλοιός, κάτι που συντείνει ακόμη περισσότερο στην εδραίωση της θεωρίας ότι τα καταγραφόμενα σήματα στις δομές αυτές είναι τουλάχιστον μερικώς διασυνδεδεμένα με προ- και μετα-συναπτικά γεγονότα ([24], [25]). Συμπερασματικά, οι μεταβολές του δυναμικού τοπικού πεδίου εντός των πυρήνων των βασικών γαγγλίων, όπως ο υποθαλαμικός πυρήνας, φέρουν σημαντική πληροφορία

για την αθροιστική δραστηριότητα των τοπικών νευρώνων και έχουν εκτενώς χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση του ρόλου του πυρήνα, από τον οποίο λαμβάνονται, στον έλεγχο και την παθοφυσιολογία της κίνησης.

Η θεώρηση της τοπικής προέλευσης του ΔΤΠ, παρά την παραδοχή ότι το σήμα έχει πολλές συνιστώσες, επιτρέπει την ισχυρή συσχέτισή του με τις μεταβολές στα προ- και μετασυναπτικά ρεύματα του ιστού που περιβάλλει το ηλεκτρόδιο καταγραφής [22]. Έτσι, στην περιοχή κοντά στον υποθαλαμικό πυρήνα απ' όπου λαμβάνουμε τις καταγραφές, είναι δυνατό να θεωρηθεί ότι το ΔΤΠ σήμα αποτελεί την είσοδο των νευρώνων του πυρήνα.

Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι τα ΔΤΠ σήματα που είναι διαθέσιμα προς μελέτη, προέρχονται από καταγραφές που έχουν γίνει σε ανθρώπους που πάσχουν από κάποια ασθένεια, όπως αυτή του Parkinson, σε βαριά μάλιστα μορφή. Μελετούμε δηλαδή μια παθολογική κατάσταση από την οποία δεν είναι πάντοτε εύκολο να εξαχθούν συμπεράσματα για την φυσιολογική. Ενδεικτικά, τα σήματα των δυναμικών τοπικού πεδίου που καταγράφονται από τον υποθαλαμικό πυρήνα ατόμων με νόσο Parkinson, εμφανίζουν συνήθως μια κυρίαρχη κορυφή στις βήτα συχνότητες του φάσματος ισχύος. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως κύρια συνεισφορά στα φαινόμενα που βρίσκονται πίσω από την εμφάνιση της βήτα κορυφής έχει το δίκτυο των εκτεταμένων αμοιβαίων συνδέσεων μεταξύ εξωτερικής ωχράς σφαίρας και υποθαλαμικού πυρήνα [20], ενώ η εμφάνιση της έχει συσχετιστεί με τις κινητικές δυσλειτουργίες της νόσου καθώς παρατηρείται ελάττωσή της μετά από επιτυχημένη αγωγή [17].

- *Σχέση μεταξύ δυναμικών τοπικού πεδίου και δυναμικού ενέργειας ενός νευρώνα*

Η δραστηριότητα ενός νευρώνα μπορεί να προσδιοριστεί πλήρως από την καταγραφή των δυναμικών δράσεών του, ενώ το ΔΤΠ είναι το μέτρο της συναπτικής δραστηριότητας μιας περιοχής νευρώνων. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι υπάρχει ένα εκτεταμένο πλήθος μελετών στη βιβλιογραφία που αφορά στις σχέσεις μεταξύ των δυναμικών δράσης ενός ή περισσότερων νευρώνων και των ΔΤΠ ([1], [8], [19], [26]-[33]). Από την άλλη μεριά, δεν είναι τόσο εύκολο να θεωρηθεί ότι οι καταγραφές ενός νευρώνα και τα μετρούμενα ΔΤΠ εντός των βασικών γαγγλίων μετρούν την ίδια διεργασία ή αντιστοιχούν το ένα στο άλλο. Από τη στιγμή που οι μεταβολές των ΔΤΠ προηγούνται των νευρικών εκπολώσεων κατά μερικά ms [22], είναι εξίσου πιθανό να αναπαριστούν πέρα από την είσοδο του νευρώνα, ένα άθροισμα των (ευοδωτικών και ανασταλτικών) μετασυναπτικών δυναμικών ή διακυμάνσεις του δυναμικού της μεμβράνης που ενδέχεται να συνδέονται με την πιθανότητα πρόκλησης δυναμικού ενεργείας μέσω πιθανοτήτων που ελέγχονται από διάφορους παράγοντες, όπως για παράδειγμα ο βαθμός απουσίας της ντοπαμίνης από τα προσυναπτικά τελικά κομβία.

Ωστόσο, υπάρχουν διάφορες ανεξάρτητες μεταξύ τους ερευνητικές προσπάθειες που συσχετίζουν τις διακυμάνσεις των ΔΤΠ με τη δραστηριότητα ενός νευρώνα, τόσο στη βήτα

μπάντα των συχνοτήτων ([17], [23]) όσο και στη γάμμα μπάντα [34]. Ο Foffani και οι συνεργάτες του, στηριζόμενοι σε καταγραφές από τον υποθαλαμικό πυρήνα ασθενών με νόσο Parkinson, συνέταξαν μια υπόθεση σύμφωνα με την οποία υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των διακυμάνσεων του ΔΤΠ και της εκπολωτικής δραστηριότητας ενός νευρώνα μέχρι και σε ένα ρυθμό που φτάνει τα 300 Hz [35]. Ο Brown και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η δραστηριότητα των δυναμικών τοπικού πεδίου στις συχνότητες 15-30 Hz, η οποία λαμβάνεται από τα καταγραφικά ηλεκτρόδια κατά τη διάρκεια της επέμβασης τοποθέτησης της συσκευής DBS, είναι το αποτέλεσμα της εκπολωτικής δραστηριότητας αντίστοιχης συχνότητας (15-30 Hz) σε νευρώνες του STN [24]. Αντίστοιχες παρατηρήσεις έγιναν σε νευρώνες στο αισθητικο-κινητικό μέρος του εγκεφαλικού φλοιού πιθήκων [36]. Επιπλέον, εντός του STN, έχει αποδειχθεί ότι τα προκλητά ΔΤΠ αντικατοπτρίζουν τις αποκρίσεις μονήρων νευρώνων: σύντομες, αρνητικές κλίσεις στη διακύμανση στο ΔΤΠ συνοδεύονται από ευοδωτικές εκπολώσεις ενώ σύντομες, θετικές κλίσεις στη διακύμανση των ΔΤΠ συνοδεύονται από ανασταλτικές εκπολώσεις [37].

6.1.2 Τα δυναμικά ενέργειας ως έξοδος της νευρωνικής περιοχής

Το ΔΤΠ παρέχει την πληροφορία για το τι “ακούει” ένας νευρώνας. Τα δυναμικά δράσης είναι η έξοδος του νευρώνα: ένα γρήγορο εκρηκτικό σήμα που προκύπτει ως απάντηση μετά από μια συγκεκριμένη είσοδο. Το σήμα χαρακτηρίζεται από ταχείες μεταβολές που οφείλονται στα εισερχόμενα και εξερχόμενα ρεύματα των δυναμικών δράσης. Το βασικό ερώτημα που τίθεται στο σημείο αυτό είναι το πώς κωδικοποιείται η μεταφερόμενη πληροφορία.

Στα σύγχρονα μοντέλα θεωρείται πως η μεταφορά πληροφορίας συνδέεται με τους χρόνους εμφάνισης και όχι με την κομματομορφή των δυναμικών δράσης. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από τα ευρήματα της ηλεκτροφυσιολογικής έρευνας των τελευταίων 25 χρόνων που έδειξε ότι οι μεμονωμένοι παλμοί μιας αλληλουχίας κρουστικών παλμών εμφανίζονται σε καθορισμένες χρονικές στιγμές δημιουργώντας επαναλαμβανόμενα μοτίβα νευρωνικών εκφορτίσεων.

Οι Dayhoff και Gerstein παρατήρησαν επαναλήψεις τέτοιων εκφορτίσεων σε αλληλουχίες κρουστικών παλμών ενός μεμονωμένου νευρώνα [38]. Η παρατήρησή τους αυτή επεκτείνεται και σε διαφορετικούς νευρώνες. Όταν συγκρίθηκαν αλληλουχίες κρουστικών αποκρίσεων από καταγραφές που ελήφθησαν την ίδια χρονική στιγμή αλλά από διαφορετικούς νευρώνες, παρατηρήθηκαν επίσης όμοιες επαναλήψεις. Αυτό το εύρημα οδήγησε στην εδραίωση της υπόθεσης ότι τα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα που επικοινωνούν με ΔΕ χρησιμοποιούν τον συγχρονισμό αυτών των δυναμικών για να κωδικοποιήσουν την πληροφορία [39]. Στην υπόθεση αυτή της κωδικοποίησης ρυθμού, που είναι και η επικρατούσα άποψη, προτείνονται κατά καιρούς διάφορα εναλλακτικά σχήματα όπως ότι η πληροφορία μπορεί να κωδικοποιείται στο συγχρονισμό και τις ταλαντώσεις πληθυσμών νευρώνων ή την ακριβή χρονική στιγμή της εμφάνισης νευρικών παλμών [40].

Στην παρούσα διατριβή και τα κεφάλαια που έπονται, θεωρείται ότι η εκπολωτική δραστηριότητα μεμονωμένων νευρώνων είναι η βασική (ζητούμενη) πληροφορία που σχετίζεται με την πληροφορία εξόδου που αποστέλλεται σε άλλους νευρώνες ή/και πυρήνες. Όπως αναλύεται στην ενότητα 6.2.3, τα χαρακτηριστικά των ΔΕ που μοντελοποιούνται είναι ο ρυθμός και οι ακριβείς χρονικές στιγμές εμφάνισης των δυναμικών αυτών. Η διάρκεια αλλά και το σχήμα των παλμών αγνοούνται.

6.1.3 Τα δυναμικά ενέργειας ως διαδικασία σημείου

Στην παρούσα διατριβή, τα ΔΕ αντιμετωπίζονται ως όμοια συμβάντα. Έτσι, αγνοώντας τη μικρή διάρκεια (περίπου 1 ms), μια αλληλουχία ΔΕ χαρακτηρίζεται από μια λίστα των χρονικών στιγμών που εμφανίστηκαν τα μέγιστά τους. Το μαθηματικό εργαλείο για να περιγραφεί αυτή η δυαδική αλληλουχία συμβάντων στο χρόνο ή το χώρο βασίζεται στη θεωρία της διαδικασίας σημείου (point process).

Μια χρονική διαδικασία σημείου είναι μια στοχαστική χρονοσειρά δυαδικών γεγονότων που συμβαίνει στο συνεχή χρόνο [41]. Κατά συνέπεια οι διαδικασίες σημείου παίρνουν μόνο μία από δύο δυνατές τιμές, υποδεικνύοντας αν το συμβάν λαμβάνει χώρα ή όχι σε κάθε χρονική στιγμή.

Έστω ότι $S_i, i=1,2,\dots$ είναι τυχαίες μεταβλητές που περιγράφουν τις χρονικές στιγμές εμφάνισης μιας διαδικασίας σημείου που περιγράφει την εκπολωτική δραστηριότητα ενός νευρώνα. Μια *πραγματοποίηση της διαδικασίας σημείου* είναι το γεγονός $S_i, i=1,2,\dots$ για ένα σύνολο χρονικών στιγμών $0 < S_i < S_j < S_k, i=1,2,\dots$ και $j=2,3,\dots$. Έστω ότι $X_i, i=1,2,\dots$ είναι ένα σύνολο μεταβλητών που περιγράφει τους πιθανούς χρόνους αναμονής μεταξύ των συμβάντων ή αλλιώς το διάστημα μεταξύ των ΔΕ. Τα X_i υπολογίζονται λαμβάνοντας τη διαφορά μεταξύ των χρόνων των ΔΕ έτσι ώστε $X_1=S_1$ και $X_i=S_i-S_{i-1}$. Όμοια μπορούμε να υπολογίσουμε τις χρονικές στιγμές των ΔΕ με βάση το συνολικό άθροισμα όλων των χρόνων αναμονής $S_n = \sum_{i=1}^n X_i$. Είναι προφανές ότι υπάρχει μια ένα-προς-ένα αντιστοιχία μεταξύ ενός συνόλου χρονικών στιγμών που προκαλούνται ΔΕ και ενός συνόλου μεσοδιαστημάτων.

Ένας άλλος χρήσιμος τρόπος περιγραφής ενός συνόλου παρατηρήσεων εκρηκτικών αποκρίσεων είναι μέσα από την εκτίμηση του αριθμού των ΔΕ που παρατηρούνται σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Ορίζουμε τη μετρική διαδικασία $N(t)$, ως το συνολικό αριθμό των ΔΕ σε χρονικό διάστημα t . Η μετρική διαδικασία δίνει τον αριθμό των ΔΕ στο χρονικό διάστημα $(0,t]$. Αν θεωρήσουμε $\Delta N_{(t_1-t_2)}$ το συνολικό αριθμό των ΔΕ στο χρονικό διάστημα $(t_1,t_2]$, μπορούμε να υπολογίσουμε από τη σχέση $\Delta N_{(t_1-t_2)} = N(t_2)-N(t_1)$. Το $\Delta N_{(t_1-t_2)}$ καλείται αύξηση της διαδικασίας σημείου μεταξύ των χρόνων t_1 και t_2 . Ο εντοπισμός των χρόνων στους οποίους η μετρική διαδικασία αυξάνεται ισοδυναμεί με εντοπισμό των ΔΕ. Έτσι ο χαρακτηρισμός των ΔΕ είναι ισοδύναμος με το χαρακτηρισμό της μετρικής διαδικασίας και αντίστροφα.

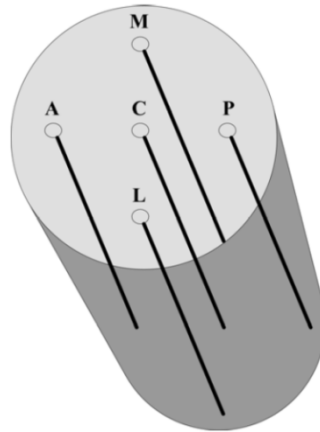
Ο χρόνος εμφάνισης του ΔΕ, το χρονικό διάστημα μεταξύ των ΔΕ και η μετρική διαδικασία είναι όλα προσδιορισμοί συνεχούς χρόνου μιας διαδικασίας σημείου. Στο σύνολο των πειραμάτων που ακολουθούν στα επόμενα κεφάλαια, έχουμε θεωρήσει τη διαδικασία σημείου στο πεδίο του διακριτού χρόνου. Έτσι προκειμένου να δημιουργήσουμε μια απεικόνιση διακριτού χρόνου της διαδικασίας, χωρίζουμε το διάστημα παρατήρησης $(0, T]$ σε n μικρές κλάσεις ίσου αριθμού δειγμάτων. Έστω $\Delta t = \frac{T}{n}$ και $t_k = k\Delta t$ για $k=1, \dots, n$. Κάθε κλάση λοιπόν είναι ίση με την περίοδο δειγματοληψίας των δεδομένων. Μπορούμε να εκφράσουμε τώρα την ακολουθία εκπολώσεων με βάση διακριτές προσαυξήσεις $\Delta N_k = N(t_k) - N(t_{k-1})$ που μετρούν τον αριθμό των ΔΕ σε μία κλάση. περιπτώσεις που καταγράφεται η δραστηριότητα ενός μόνο νευρώνα. Δεν μπορούν να συμβούν δυο γεγονότα την ίδια χρονική στιγμή. Καθώς Δt είναι η περίοδος δειγματοληψίας (ίση περίπου με 41μs, όπως περιγράφεται στην ενότητα 6.2), ο καταγραφόμενος νευρώνας δεν μπορεί να πυροδοτήσει παραπάνω από ένα ΔΕ στη διάρκεια μιας κλάσης. Έτσι το σύνολο των προσαυξήσεων $\{\Delta N_k\}$, $k=1, 2, \dots, n$ είναι συνήθως μια αλληλουχία 0 και 1 που υποδεικνύουν σε ποιες κλάσεις υπάρχουν ΔΕ.

6.2 Μεθοδολογία διαχείρισης δεδομένων

Τα καταγεγραμμένα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα αποκτήθηκαν από επτά ασθενείς με νόσο Parkinson οι οποίοι υπέστησαν τη χειρουργική τοποθέτηση συσκευής DBS, σύμφωνα με όσα περιγράφηκαν στο κεφάλαιο 4 της διατριβής. Στις περισσότερες περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε διμερής νευροτροποίηση, επομένως αποκτήθηκαν δεδομένα από τους υποθαλαμικούς πυρήνες και των δύο μερών του εγκεφάλου.

6.2.1 Εξωκυτταρικές καταγραφές μικροηλεκτροδίων

Η νευρωνική δραστηριότητα των κυττάρων του υποθαλαμικού πυρήνα εξάγεται χρησιμοποιώντας ένα εξωκυττάριο μικροηλεκτρόδιο χαμηλής αντίστασης, σύμφωνα με το κλινικό πρωτόκολλο που περιγράφηκε στο κεφάλαιο 5. Από τεχνικής άποψης, μετράται η διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού σε Volt μεταξύ του καταγραφικού μικροηλεκτροδίου και ενός ηλεκτροδίου αναφοράς. Το καταγραφικό ηλεκτρόδιο πρέπει να τοποθετείται αρκετά μακριά από μεμονωμένους νευρώνες ώστε τα ιοντικά συμβάντα μιας μεμβράνης να μην επικαλύψουν όλα τα ασθενέστερα σήματα γειτονικών κυττάρων [42]. Αν το μικροηλεκτρόδιο τοποθετηθεί στο εσωτερικό ενός νευρικού ιστού, το άνοιγμα ενός ιοντικού καναλιού έχει ως αποτέλεσμα την κίνηση ιόντων διαμέσω της μεμβράνης μεταξύ εσωτερικού του κυττάρου και του εξωκυτταρίου χώρου. Αυτά τα τοπικά ρεύματα δημιουργούν μεγάλες αλλαγές στο δυναμικό μεταξύ του μέσου και του εσωτερικού του ηλεκτροδίου. Η ορθή τοποθέτηση σε συνδυασμό με τη χαμηλή αντίσταση του μικροηλεκτροδίου οδηγούν στην καταγραφή της δραστηριότητας ενός μεγάλου αριθμού νευρώνων. Οι καταγραφές, διάρκειας 10 s ανά επίπεδο βάθους, πραγματοποιήθηκαν με υψηλή συχνότητα δειγματοληψίας (24 kHz).



Εικόνα 6.1 Διάταξη Ben Gun

Η διάταξη λήψης των καταγραφών αναφοράς είναι η διάταξη “Ben Gun” η οποία περιγράφεται στην ενότητα 5.4.5.1. Αποτελείται από πέντε μικροηλεκτρόδια τοποθετημένα παράλληλα (Εικόνα 6.1). Η αναφορά στο κάθε ηλεκτρόδιο γίνεται με τη χρήση ανατομικών όρων θέσης: κεντρικό ηλεκτρόδιο: C (Central), εμπροσθεν ηλεκτρόδιο: A (Anterior), όπισθεν ηλεκτρόδιο: P (Posterior), προς τα έξω ηλεκτρόδιο: L (Lateral), προς τα έσω ηλεκτρόδιο: M (Medial). Η απόσταση μεταξύ του άκρου κάθε περιφερικού ηλεκτροδίου και του κεντρικού είναι 2 mm. Η άκρη κάθε μικροηλεκτροδίου μέσω της οποίας καταγράφονται τα σήματα είναι τάξης μεγέθους μm, επιτρέποντας τη λήψη σημάτων από πολύ μικρές περιοχές, στην άμεση γειτονιά ενός ή μερικών νευρώνων. Η διάταξη των πέντε μικροηλεκτροδίων προσαρμόζεται σε ένα στερεοτακτικό πλαίσιο και κινείται προς το εσωτερικό του εγκεφάλου ή αντίθετα, με ρυθμιζόμενα βήματα σε κλίμακα χιλιοστού.

98

Πριν την επέμβαση, έχει οριοθετηθεί ο υποθαλαμικός πυρήνας μέσω αξονικών ή μαγνητικών τομογραφιών και έχει εντοπιστεί ο θεωρητικός στόχος, ο οποίος θεωρείται αρχή του γεωμετρικού άξονα (σημείο αναφοράς) με βάση την οποία θα γίνουν οι μετρήσεις. Οι καταγραφές λαμβάνονται κατά την κίνηση του ηλεκτροδίου κοιλιακά (από τον εγκεφαλικό φλοιό προς τις εν τω βάθει δομές), εντός του υποθαλαμικού πυρήνα, σε συγκεκριμένες θέσεις πριν το θεωρητικό στόχο (σημειώνονται με πρόσημο ‘-’), πάνω σε αυτόν (σημείο 0 mm) και μετά από αυτόν (σημειώνονται με πρόσημο ‘+’). Ως θεωρητικός στόχος ορίζεται ο στόχος (κινητική περιοχή του STN) που έχει προκαθοριστεί από τους νευροχειρουργούς με τη βοήθεια των εικόνων CT και MRI και του άτλαντα του εγκεφάλου που χρησιμοποιούν. Συνήθως, το ενδιαμέσο βήμα είναι 0,5 mm και λαμβάνονται καταγραφές από 12 σημεία (-3 mm / -2.5 mm / -2 mm / -1.5 mm / -1 mm / -0.5 mm / 0 mm / +0.5 mm / +1 mm / +1.5 mm).

Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και για κλινικούς λόγους (πχ. όταν το ακουστικό σήμα που λαμβάνεται σε συγκεκριμένο βάθος δείχνει μεν την είσοδο του μικροηλεκτροδίου στον STN αλλά υπάρχουν αμφιβολίες στο νευρολόγο), το βήμα καθόδου της διάταξης Ben Gun μειώνεται και μπορεί να φτάσει μέχρι και 0.1 mm. Η ακριβής μορφή των σημάτων που λαμβάνονται από συγκεκριμένο μικροηλεκτρόδιο και για συγκεκριμένο ασθενή εξαρτάται

τόσο από τη συγκεκριμένη σειρά σημείων όσο και από τη γωνία εισαγωγής της διάταξης στον εγκέφαλο. Καθώς δεν είναι απολύτως βέβαιο ότι κάθε καταγραφή προέρχεται κατά κύριο λόγο από νευρώνες εντός του STN, η πιθανότητα μία καταγραφή να προέρχεται από εκείνον είναι μεγαλύτερη όταν λαμβάνεται από σημεία κοντά στο σημείο-στόχο.

6.2.2 Επεξεργασία δεδομένων

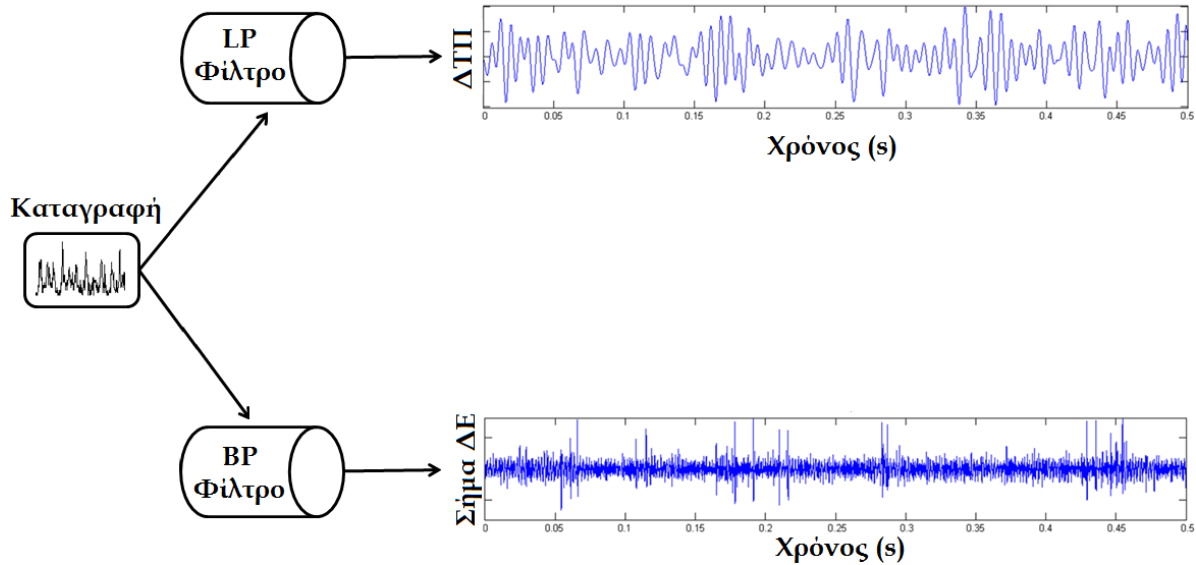
Η επεξεργασία των δεδομένων (ενδοκρανιακές καταγραφές μικροηλεκτροδίων) έγινε στο περιβάλλον της MatLab (The MathWorks, Natick, MA) και αφορά αποκλειστικά σε σήματα που λαμβάνονται από την ενδοπυρηνική περιοχή περίξ του τελικού σημείου τοποθέτησης του ηλεκτροδίου διέγερσης. Ο περιορισμός τέθηκε για την εξασφάλιση ότι η εκφορτιστική δραστηριότητα προέρχεται από νευρώνες εντός του υποθαλαμικού πυρήνα και έτσι τη διασφάλιση ότι οποιαδήποτε μοντελοποίηση αυτής της δραστηριότητας θα βοηθά στην κατανόηση των μηχανισμών του εν λόγω πυρήνα.

Όπως αναλύεται στην ενότητα 6.1, δύο είναι οι κύριες συνιστώσες των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών: τα δυναμικά τοπικού πεδίου και η αλληλουχία των ΔΕ από έναν ή περισσότερους νευρώνες. Τα δύο αυτά σήματα μπορούν να αποκτηθούν από την ίδια καταγραφή με ένα διαχωρισμό που λαμβάνει χώρα στο πεδίο της συχνότητας [43]. Αναλυτικότερα, το φιλτράρισμα της καταγραφής με ένα υψηλοπερατό φίλτρο (>500 Hz) δημιουργεί ένα σήμα που διατηρεί την πληροφορία των δυναμικών δράσης⁵, ενώ το φιλτράρισμα της καταγραφής με ένα χαμηλοπερατό σήμα (<200 Hz) οδηγεί στην απόκτηση του σήματος το δυναμικού τοπικού πεδίου.

Η διαδικασία επεξεργασίας περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

1. *Οπτική αναγνώριση και, με βάση αυτή, επιλογή των κατάλληλων καταγραφών.* Οι καταγραφές, για να γίνουν αποδεκτές, πρέπει να εμφανίζουν δύο χαρακτηριστικά: α) Τη χαρακτηριστική εκφορτιστική δραστηριότητα των καταγραφών εντός του υποθαλαμικού πυρήνα. Οι παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη είναι η συχνότητα εκφόρτισης, η παρουσία εκφορτίσεων ριπής σε συνδυασμό με περιόδους ησυχίας, όπως περιγράφονται στη βιβλιογραφία [21], β) τη σαφή ύπαρξη ΔΕ στο σήμα καταγραφής. Σε πολλές περιπτώσεις, η καταγραφή δεν περιείχε ΔΕ (το μικροηλεκτρόδιο βρισκόταν αρκετά μακριά από το νευράξονα οποιουδήποτε νευρώνα) ή το μέγιστο πλάτος των ΔΕ δεν προεξείχε του επιπέδου του θορύβου της καταγραφής. Δεδομένου ότι η αξιολόγηση (ενότητα 6.3) του συνόλου των μοντέλων έγινε ως προς την ικανότητα πρόβλεψης των ΔΕ, η ορθοπραξία της αξιολόγησης απαιτεί το αρχικό σήμα να έχει σαφώς διαχωρισμό ΔΕ.

⁵ Ένα τυπικό δυναμικό δράσης έχει χρονική διάρκεια περίπου 1 ms. Επομένως, σύμφωνα με το θεώρημα δειγματοληψίας των Nyquist – Shannon, το ψηφιακό σήμα που το καταγράφει, θα πρέπει να έχει βήμα δειγματοληψίας τουλάχιστον ίσο με 2 ms.



Εικόνα 6.2 Παράλληλο φιλτράρισμα καταγραφών για την απόκτηση ΔΤΠ και σήματος ΔΕ

2. *Φιλτράρισμα των κυματομορφών με βαθυπερατό φίλτρο αντι-αναδίπλωσης.* Ο σκοπός αυτού του φιλτραρίσματος είναι να εκλείψουν οι υψηλές συχνότητες ώστε να υπάρχει η δυνατότητα υποδειγματοληψίας χωρίς το φόβο του να αναδιπλωθούν οι πολύ υψηλές συχνότητες του σήματος και να εμφανιστούν στο υποδειγματοληπτημένο σήμα ως χαμηλές. Για αυτό το λόγο, η αρχική καταγραφή συνελίχθηκε με ένα χαμηλοπερατό φίλτρο (<6 kHz) και στη συνέχεια το αρχικό σήμα υπέστη υποδειγματοληψία κατά 2. Έτσι, ο εμφανιζόμενος ρυθμός δειγματοληψίας του νέου σήματος ήταν 12 kHz. Τα παραπάνω έγιναν για μείωση της υπολογιστικής πολυπλοκότητας της επεξεργασίας και της ανάλυσης των σημάτων κατά 50%. Το χαμηλοπερατό φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε είναι ένα FIR equiripple φίλτρο με peak-to-peak (p-p) κυμάτωση στη ζώνη επίτρεψης των συχνοτήτων που δεν ξεπερνά τα 1.6×10^{-5} db.
3. *Φιλτράρισμα δύο ζωνών των καταγραφών.* Στο σήμα που λαμβάνεται κατόπιν της δειγματοληψίας, εφαρμόζεται διπλό παράλληλο φιλτράρισμα με σκοπό την απομόνωση των ζητούμενων σημάτων, του ΔΤΠ και του σήματος των ΔΕ. Για την απομόνωση των ΔΤΠ εφαρμόζεται βαθυπερατό φιλτράρισμα με ένα FIR equiripple φίλτρο τάξης 2100 δειγμάτων, ζώνη επίτρεψης [0 150] Hz, ζώνη αποκοπής [0.18 6] kHz και p-p κυμάτωση στη ζώνη επίτρεψης ίση με 2×10^{-6} db. Για την απομόνωση των ΔΕ εφαρμόζεται ζωνοπερατό φιλτράρισμα χρησιμοποιώντας ένα γενικευμένο FIR equiripple φίλτρο με ζώνες αποκοπής [0 450] Hz και [2.55 6] kHz, ζώνη επίτρεψης [0.5 2.5] kHz και ίδιας τάξης p-p κυμάτωσης. Η σχηματική αναπαράσταση της παραπάνω διαδικασίας φαίνεται στην Εικόνα 6.2.

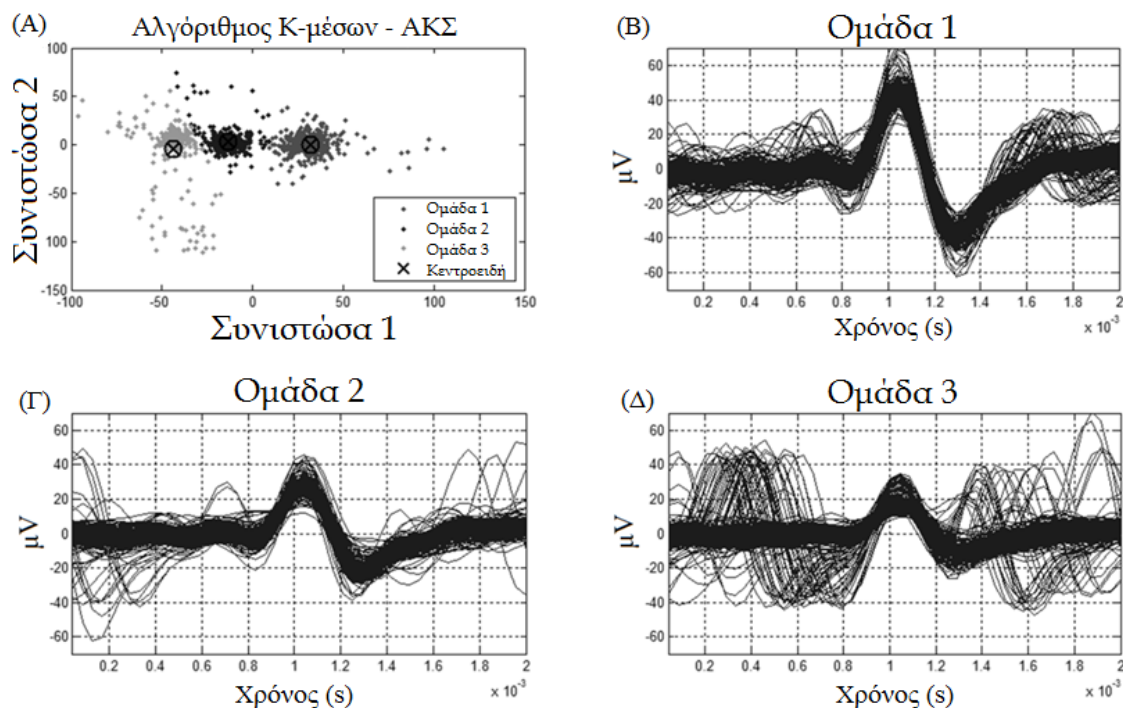
6.2.3 Ανάλυση δεδομένων

Για την ανίχνευση των ΔΕ χρησιμοποιήθηκε η τεχνική κατωφλίωσης πλάτους [44]. Για κάθε καταγραφή εφαρμόστηκε διαφορετικό κατώφλι πέραν του οποίου οποιαδήποτε αιχμή θεωρήθηκε ως αιχμή ΔΕ. Η τιμή για το κατώφλι υπολογίστηκε ως η τριπλάσια της τυπικής απόκλισης του σήματος, όταν εξαιρούμε τη χρονική διάρκεια του ΔΕ. Το πρόσημο για το κατώφλι επίσης υπολογίστηκε αντίστοιχα με το πρόσημο της μέγιστης τιμής της αιχμής ΔΕ. Τα αποτελέσματα της αυτόματης κατωφλίωσης (με βάση την τυπική απόκλιση του σήματος) επαληθεύονται από οπτικό έλεγχο κάθε καταγραφής έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι η ανίχνευση των ΔΕ γίνεται ορθά. Κάποιες φορές, χρειάστηκε να κατεβεί το κατώφλι αρκετά χαμηλά, μέχρι σχεδόν το επίπεδο του θορύβου, προκειμένου να ανιχνευθούν ΔΕ τα οποία προέρχονταν από απομακρυσμένους – σε σχέση με το μικροηλεκτρόδιο- νευρώνες και άρα είχαν χαμηλό μέγιστο πλάτος ΔΕ.

Δεδομένης της μικρής καταγραφικής εμβέλειας των μικροηλεκτροδίων, τα διαφορετικά μεταξύ τους ΔΕ ήταν περιορισμένα σε μια καταγραφή. Έτσι, σε ένα σήμα ΔΕ μπορεί να έχουμε από μηδέν έως τρία διαφορετικά ΔΕ. Η διαφορετικότητα των ΔΕ διακρίνεται κατά κύριο λόγο από το μέγιστο πλάτος τους και δευτερευόντως το σχήμα τους. Και αυτό διότι τα ΔΕ δύο διαφορετικών νευρώνων είναι αρκετά όμοια μεταξύ τους και η μόνη σημαντική διαφορά τους οφείλεται στο μέγιστο πλάτος τους το οποίο εξαρτάται κυρίως από την απόσταση του νευράξονά τους από το καταγραφικό μικροηλεκτρόδιο. Όσο πιο κοντινή είναι η απόσταση μεταξύ τους, τόσο μεγαλύτερο πλάτος ΔΕ καταγράφεται.

Για την κατηγοριοποίηση των ΔΕ και την ταυτοποίησή τους, χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος της ανάλυσης σε κυρίαρχες συνιστώσες (ΑΚΣ) (principal component analysis – PCA) σε συνεργασία με τον αλγόριθμο των K-μέσων (K-means) (Εικόνα 6.3). Έτσι, το σύνολο των καταγραφών διαχωρίστηκε σε εκείνες που δεν περιείχαν ΔΕ (και αποκλείστηκαν από οποιαδήποτε περαιτέρω ανάλυση), σε εκείνες που περιείχαν ενός είδους ΔΕ (και άρα πρόκειται για καταγραφές ενός νευρώνα), σε εκείνες που περιείχαν δύο ειδών ΔΕ, και σε εκείνες των τριών ειδών ΔΕ. Περισσότερα των τριών διαφορετικών ΔΕ παρουσιάστηκαν σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, μεταξύ των καταγραφών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή.

Τέλος, από το σήμα ΔΕ εξάγεται ένα δυαδικό σήμα το οποίο έχει την ίδια διάρκεια με το σήμα ΔΕ και οι δύο τιμές που μπορεί να λάβει {0,1} αντιστοιχούν στην απουσία ή την ύπαρξη ΔΕ σε εκείνη τη χρονική στιγμή που αντιστοιχεί το κάθε δείγμα. Επομένως, το σήμα ΔΕ μετατρέπεται σε μια διαδικασία σημείου, τα χαρακτηριστικά της οποίας περιγράφονται στην ενότητα 6.1.2.1.



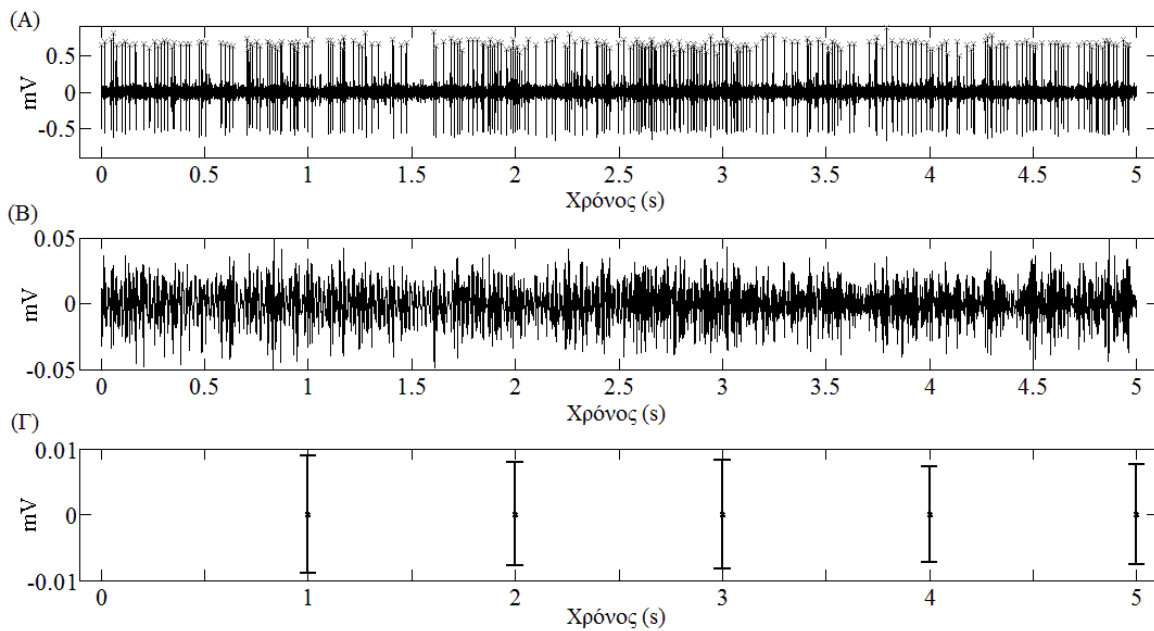
Εικόνα 6.3 Ομαδοποιημένος χώρος βασικών συνιστωσών (Clustered PCA Feature Space) για 1134 ΔΕ μιας τυπικής εξωκυτταρικής καταγραφής εντός του STN ασθενούς με νόσο Parkinson (Ασθενής 2, Δεξιός STN, κεντρικό ηλεκτρόδιο, 0 mm μακριά από τη θέση τοποθέτησης του ηλεκτροδίου διέγερσης, όνομα καταγραφής D81plus0) (B)-(Δ) Οι τρεις ομάδες (clusters) που αναπαριστούν τα τρία διαφορετικά ΔΕ που ανιχνεύονται από τρεις νευρώνες

- *Έλεγχος υπόθεσης στασιμότητας σημάτων*

Στη συνέχεια, τα δεδομένα ΔΤΠ ελέγχονται για τη στασιμότητά τους. Μια τυπική περίπτωση που περιγράφει τη διαδικασία φαίνεται στην Εικόνα 6.4. Συνήθως το σήμα ΔΤΠ διαχωρίζεται σε μη-επικαλυπτόμενα τμήματα σήματος διάρκειας το πολύ 1 s. Στη συνέχεια, υπολογίζονται ξεχωριστά για το κάθε τμήμα η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Το παράδειγμα της Εικόνας 6.4 γενικεύει εξίσου καλά για το σύνολο των ΔΤΠ σημάτων. Καθώς οι στατιστικές πρώτης τάξης όλων των τμημάτων των σημάτων ΔΤΠ έχουν σχεδόν ίδιες τιμές, η υπόθεση της στασιμότητας των δεδομένων (τουλάχιστον μέχρι τη δεύτερη τάξη) σε όλη τη διάρκεια των καταγραφών είναι ορθή.

6.3 Μετρικές αξιολόγησης μοντέλων

Προκειμένου να εξακριβωθεί το ποσοστό ακρίβειας της πρόβλεψης των μοντέλων που παρουσιάζονται στα κεφάλαια που ακολουθούν, είναι ανάγκη να καθορισθούν συγκεκριμένες μετρικές για την ποσοτική σύγκριση μεταξύ των προβλέψεων και των



Εικόνα 6.4 (Α) Μέρος της καταγραφής ενός νευρώνα (Ασθενής 1, αριστερός STN, lateral ηλεκτρόδιο, +1.0 mm κάτω από τον θεωρητικό στόχο). (Β) Το σήμα ΔΤΠ (Γ) Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση μη-επικαλυπτόμενων τμημάτων διάρκειας 1 s του παραπάνω σήματος.

πραγματικών δεδομένων. Είναι ιδιαίτερης σημασία η παρατήρηση ότι οι κλασσικές μετρικές “απόστασης”, όπως το μέσο τετραγωνικό σφάλμα, δεν είναι σχεδιασμένες για την αξιολόγηση δυαδικών δεδομένων τύπου επεξεργασίας σημείου (ενότητα 6.1.2.1). Επομένως, για την αξιολόγηση των μοντέλων (τόσο ως προς τη δυνατότητά τους να προβλέπουν τους χρόνους των ΔΕ όσο και τον ρυθμό της εκφορτιστικής δραστηριότητας) χρησιμοποιήθηκαν έξι διαφορετικές μετρικές και αναπτύχθηκε μία ακόμη. Οι τεχνικές αυτές παρουσιάζονται στη συνέχεια.

6.3.1 Πρόβλεψη χρόνου ποροδότησης δυναμικών ενέργειας

Η πρώτη προσέγγιση της ποσοτικής αξιολόγησης της μοντελοποίησης είναι η απεικόνιση της **εμπειρικής αθροιστικής συνάρτησης κατανομής (ΑΣΚ)** (empirical cumulative distribution function-CDF) των χρόνων των προβλεπόμενων ΔΕ ως προς το χρόνο των πραγματικών ΔΕ. Προκειμένου να υπολογιστεί η συνάρτηση ΑΣΚ, απαιτείται ο υπολογισμός της μετρικής διαδικασίας $N(t)$ η οποία ορίστηκε στην ενότητα 6.1.2.1. Εάν το μοντέλο είναι σε θέση να προβλέψει την ύπαρξη των χρόνων ΔΕ με ακρίβεια, τότε η συνάρτηση ΑΣΚ της πρόβλεψης και αυτή των πραγματικών δεδομένων πρέπει να ταυτίζονται, και η απεικόνιση της μιας ως προς την άλλη θα πρέπει να ακολουθεί μια ευθεία που θα εκκινεί από την αρχή των αξόνων και θα έχει κλίση ίση με 45° . Όσο το μοντέλο αποτυγχάνει να ανταπεξέλθει στην πρόβλεψη της εκφορτιστικής συμπεριφοράς, τότε αυτή η αποτυχία θα απεικονίζεται με μια απόκλιση από τη γραμμή των 45° .

Μια δεύτερη προσέγγιση είναι η εκτίμηση της συμφωνίας μεταξύ των δεδομένων της πρόβλεψης και της καταγραφής μέσω της απεικόνισης των **σε -αύξουσα- σειρά τοποθετημένων χρονικών διαστημάτων μεταξύ συνεχόμενων ΔΕ**, ή διαφορετικά **μεσοδιάστημα εκφορτίσεων (ΜΔΕ)** (interspike interval - ISI). Οι απεικονίσεις αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την απεικόνιση εκείνων των ΜΔΕ των καταγραφών που προβλέπονται καλά από το μοντέλο και εκείνων των οποίων η πρόβλεψη δεν είναι τόσο καλή. Επιπλέον, τέτοιες απεικονίσεις είναι ιδιαίτερα βοηθητικές για την αξιολόγηση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, όπως η αρχή και το τέλος μιας ακολουθίας ριπής ΔΕ, κάτι που είναι χαρακτηριστικό των συγκεκριμένων νευρώνων.

Οι δύο πρώτες μέθοδοι, αν και ποσοτικές, στηρίζονται αρκετά στην οπτική παρατήρηση των απεικονίσεων. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με το ότι δεν υπάρχει η δυνατότητα της αξιολόγησης της μοντελοποίησης με μία παράμετρο, οδήγησε στην αναζήτηση άλλων μετρικών οι οποίες θα βοηθούσανε περισσότερο στην αξιολόγηση ενός μεγάλου αριθμού μοντέλων από πολλούς πυρήνες και διάφορους ασθενείς. Η τρίτη μέθοδος αξιολόγησης κβαντίζει την ποιοτική ομοιότητα των (δυναδικών) ακολουθιών πραγματικών ΔΕ και των ΔΕ της πρόβλεψης με τη χρήση μιας **διαδικασίας εξομάλυνσης του δυναδικού σήματος** που περιγράφεται στη συνέχεια.

Αρχικά, τα δύο δυναδικά σήματα (το σήμα με τις χρονικές στιγμές των πραγματικών ΔΕ και αυτό με τις χρονικές στιγμές της πρόβλεψης των ΔΕ) συνελίσσονται με μια συνάρτηση Gauss με τυπική απόκλιση ίση με $\hat{\sigma}$. Η τιμή της παραμέτρου $\hat{\sigma}$ ουσιαστικά καθορίζει τη χρονική ανάλυση που χρησιμοποιείται κατά την πρόβλεψη. Μεγάλη τιμή της παραμέτρου σημαίνει χαμηλή χρονική ανάλυση και μικρή τιμή σημαίνει υψηλή χρονική ανάλυση. Στα πειράματα που παρουσιάζονται στην παρούσα διατριβή, η μεταβλητή $\hat{\sigma}$ κυμάνθηκε από 0.5 ms έως 6.7 ms. Η διαδικασία αυτή είναι ισοδύναμη με την εξομάλυνση της δυναδικότητας των σημάτων σε βαθμό που να μπορούν να λογισθούν ως συνεχή. Από τη στιγμή που τα δύο σήματα μπορούν να θεωρηθούν ότι είναι συνεχή, οι συμβατικές στατιστικές μέτρησης της διαφορετικότητάς τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η ετεροσυσχέτιση ή ο συντελεστής συσχέτισης, r , μπορούν να υπολογιστούν ως συνάρτηση της μεταβλητής $\hat{\sigma}$. Για κάθε καταγραφή 10 s, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση του συντελεστή συσχέτισης, r , συνεκτιμήθηκαν από 9 - χωρίς επικάλυψη- τμήματα των σημάτων με διάρκεια 1 s το καθένα.

Η τέταρτη μέθοδος ποσοτικής αξιολόγησης των προβλέψεων των μοντέλων βασίστηκε στην **μετρική kappa** (kappa measure) [45]. Έστω ότι σε μια δυναδική ακολουθία, $p_{l,r}$ είναι το μέρος των δεδομένων που η πραγματική καταγραφή είναι $l \in \{0,1\}$ ενώ η πρόβλεψη για αυτά είναι $r \in \{0,1\}$ και έστω ότι q_l και \hat{q}_r είναι το μέρος των πραγματικών δειγμάτων l και η πρόβλεψη για τα δείγματα, r , αντίστοιχα. Τότε το στατιστικό επίπεδο κατηγοριοποίησης της πρόβλεψης δίνεται από τον τύπο $p_c = q_0\hat{q}_0 + q_1\hat{q}_1$. Εάν ορίσουμε ότι $p_0 = p_{0,0} + p_{1,1}$ είναι το συνολικό κλάσμα των ορθών προβλέψεων (τόσο των μηδενικών όσο και των

μονάδων), τότε η μετρική k δίνεται από τον τύπο $k = (p_0 - p_c)/(1 - p_c)$. Μια τέτοια μετρική είναι ένας κανονικοποιημένος δείκτης υπεράνω τυχαιότητας (above-chance). Η μετρική k ισούται με μηδέν εάν η πρόβλεψη είναι στο επίπεδο της τύχης (δηλαδή όταν $p_0 = p_c$) και ισούται με ένα εάν η πρόβλεψη είναι ιδανική (δηλαδή όταν $p_0 = 1$). Σε όλα τα πειράματα που περιγράφονται στην παρούσα διατριβή, ο ορισμός της μετρικής kappa έχει χαλαρώσει με την επίτρεψη της ορθής πρόβλεψης ενός ΔΕ εάν αυτό προβλέπεται σε ένα χρονικό παράθυρο, d , μικρότερο των 2.5 ms (30 δειγμάτων). Για τις καταγραφές που υπήρχαν ΔΕ από έναν μόνο νευρώνα, η μεταβλητή d μπορούσε να αυξηθεί μέχρι και στα 10 ms, που είναι η ελάχιστη χρονική διαφορά που παρατηρήθηκε μεταξύ διαδοχικών ΔΕ από τον ίδιο νευρώνα. Παρότι η αλλαγή είναι μεγάλη (400% αύξηση), η μετρική kappa δεν επηρεάζεται σημαντικά, λόγω της πληθώρας των μηδενικών. Για καταγραφές που περιέχουν ΔΕ από πολλαπλούς νευρώνες, η μεταβλητή d κρατήθηκε αυστηρά στο όριο των 2.5 ms, καθώς η αύξησή του συνοδεύεται από αύξηση της kappa. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε, σε όλες τις καταγραφές η μετρική kappa υποφέρει από μεροληψία επιλογής (selection-biased) εξαιτίας της παρουσίας των μηδενικών (που δηλώνουν την απουσία των ΔΕ) σε περισσότερες από το 99% των θέσεων στην ακολουθία.

- *Προτεινόμενη μετρική αξιολόγησης προβλέψεων δυαδικών σημάτων με μεροληψία επιλογής*

Για αυτό το λόγο και προτείνουμε την ακόλουθη **ad-hoc μετρική αξιολόγησης προβλέψεων των δυαδικών σημάτων που υποφέρουν από μεροληψία επιλογής**. Έστω ότι με S_1 ορίζεται το ποσοστό των πραγματικών ΔΕ τα οποία επίσης προβλέπονται σωστά (με χρονική απόσταση μικρότερη των ± 30 δειγμάτων) από το μοντέλο. Έστω ότι με S_2 ορίζεται το ποσοστό των προβλεπόμενων ΔΕ οι οποίες επίσης βρίσκονται στην πραγματική καταγραφή (επίσης με χρονική απόσταση μικρότερη των ± 30 δειγμάτων). Αυτές οι στατιστικές φέρουν το χαρακτηριστικό ότι δεν μολύνονται από το ακραίο ποσοστό των μηδενικών στις πραγματικές και τις προβλεπόμενες ακολουθίες ΔΕ. Αντιθέτως, επικεντρώνονται στη σύγκριση μεταξύ των (ελάχιστων σε σχέση με τα μηδέν) μονάδων μεταξύ των δύο ακολουθιών. Εάν και τα δύο ποσοστά, η πρόβλεψη είναι λογικό να είναι φτωχή. Εάν το ποσοστό S_1 είναι μεγάλο και το ποσοστό S_2 είναι μικρό, τότε το μοντέλο είναι πολύ πιθανό να προβλέπει ένα μικρό ποσοστό των πραγματικών ΔΕ. Αντίστροφα, εάν το ποσοστό S_2 είναι μεγάλο και το S_1 είναι μικρό, τότε το μοντέλο “υπερβάλλει” στην πρόβλεψη των ΔΕ καθώς προβλέπει την ύπαρξη ΔΕ σε χρονικές στιγμές που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα. Εάν όμως και τα δύο ποσοστά είναι μεγάλα, τότε η πρόβλεψη είναι καλή, τουλάχιστον πολύ καλύτερη από τις δύο προηγούμενες περιπτώσεις. Σε συνάρτηση με την επεξήγηση των διαφορετικών περιπτώσεων, είναι λογικό κάποιος να εξαγάγει το συμπέρασμα ότι η αξιολόγηση της πρόβλεψης μπορεί να εκτιμηθεί από τον υπολογισμό του γινομένου των δύο στατιστικών, $S_1 \cdot S_2$. Όσο αυτό το γινόμενο πλησιάζει το 1, τόσο πιο ακριβής χρονικά είναι η πρόβλεψη. Για παράδειγμα, όταν το γινόμενο $S_1 \cdot S_2 > 0.25$, αυτό εξασφαλίζει ότι υπάρχει τουλάχιστον 50% χρονική ακρίβεια (± 30 δείγματα) κατά την πρόβλεψη των ΔΕ.

6.3.2 Πρόβλεψη ρυθμού πυροδότησης δυναμικών ενέργειας

Επιπροσθέτως, η αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης ενός μοντέλου δεν περιορίζεται μόνο στην εύρεση της ακριβούς χρονικής στιγμής κατά την οποία προκαλείται ένα ΔΕ αλλά επεκτείνεται και στον εντοπισμό της χρονικής στιγμής έναρξης και της διάρκειας των εκφορτίσεων ριπής των καταγραφόμενων νευρώνων. Επομένως, αναζητήθηκαν τρόποι της σύγκρισης του προβλεπόμενου ρυθμού με αυτόν που προκύπτει από τις πραγματικές καταγραφές. Προκειμένου να γίνει μια εκτίμηση του ρυθμού, το πλάτος του παραθύρου, h , ανά το οποίο θα μετρώνται τα ΔΕ πρέπει να είναι σαφώς προσδιορισμένο. Η μεταβλητή h εκτιμάται με τον νόμο των Freedman-Diaconis [46] σύμφωνα με τον τύπο $h = 2 \frac{IQR(x)}{n^{1/3}}$, όπου IQR είναι το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range) των δεδομένων x και n είναι ο αριθμός των δειγμάτων των δεδομένων. Υπολογίστηκε το πλάτος h για μεγάλο αριθμό καταγραφών και στη συνέχεια επιλέχτηκε η μέση τιμή του, $h=5$ ms, ως ένα γενικό πλάτος παραθύρου, ισχύον για κάθε μοντέλο και καταγραφή.

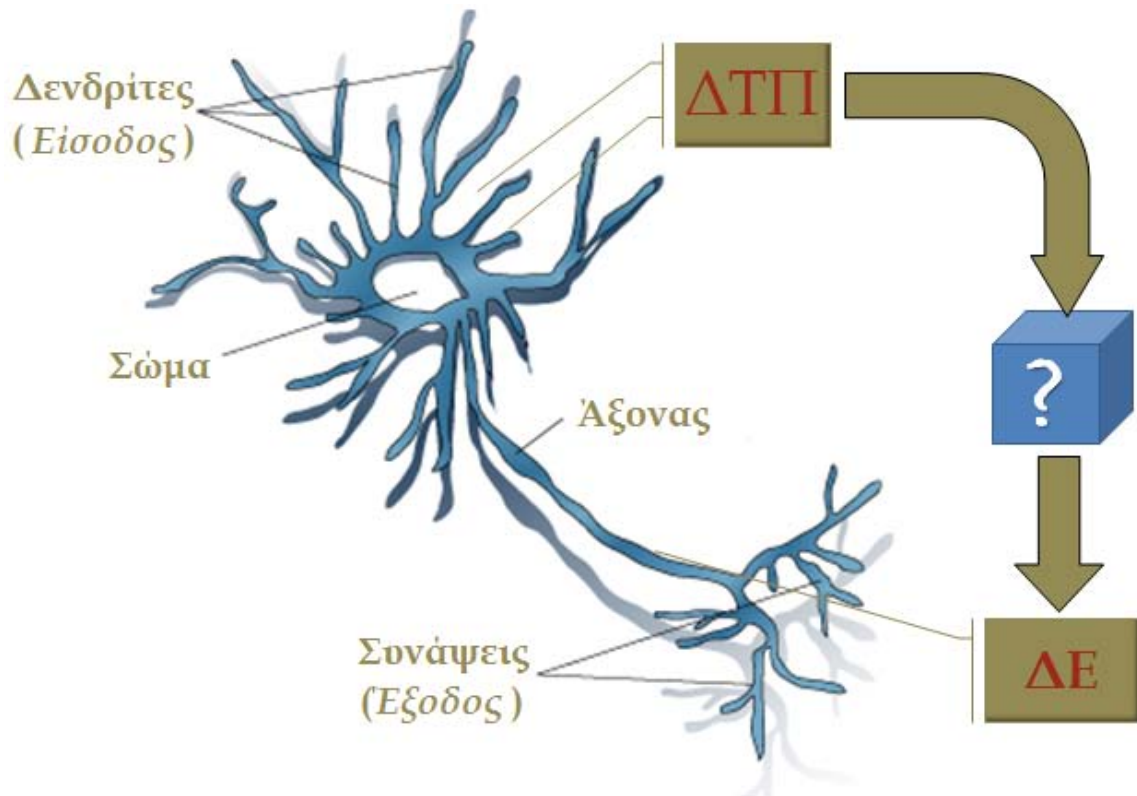
Για τη σύγκριση των ρυθμών χρησιμοποιήθηκε η **συνάρτηση τετραγωνικής συνάφειας** (coherence squared function) [47]. Η συνάρτηση αυτή εκφράζει το κλάσμα της διασποράς του προβλεπόμενου ρυθμού, το οποίο είναι γραμμικά εξαρτημένο με τον καταγεγραμμένο ρυθμό, σε κάθε συχνότητα. Αν οι δύο ρυθμοί έχουν μια γραμμική σχέση που περιγράφεται πλήρως από μια σταθερά, τότε η συνάρτηση ισούται με 1. Εάν οι δύο ρυθμοί είναι απολύτως ασυσχέτιστοι μεταξύ τους, η συνάρτηση λαμβάνει την τιμή 0. Εάν η τιμή της συνάρτησης βρίσκεται στην περιοχή μεταξύ του 0 και του 1, δύο πιθανότητες υπάρχουν: είτε α) υπάρχει εξωγενής θόρυβος στις μετρήσεις, είτε β) ο προβλεπόμενος ρυθμός είναι η έξοδος του μοντέλου ως απόκριση στη γνωστή (ΔΤΠ) αλλά και άγνωστη (θόρυβος) είσοδο.

106

Όταν η συνάρτηση είναι μικρότερη της μονάδας, είναι χρήσιμο να καθορισθεί εάν αυτό οφείλεται σε προσθετικό θόρυβο ή στην περιορισμένη ικανότητα του μοντέλου να προβλέψει το ρυθμό. Για το σκοπό αυτό, εκτιμάται η **συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας του υπολοίπου (residuals)** των δύο ρυθμών. Ένα μοντέλο προβλέπει τον νευρωνικό ρυθμό ικανοποιητικά εάν και μόνο εάν η κατανομή του υπολοίπου ακολουθεί κανονική (Gauss) κατανομή. Και αυτό γιατί η συγκεκριμένη κατανομή εξασφαλίζει ότι το υπόλοιπο της μοντελοποίησης δεν “φέρει” μέσα της μια δομή η οποία δεν έχει μοντελοποιηθεί σωστά ή πλήρως.

6.4 Σύνοψη

Συνοπτικά, θεωρούμε τα δυναμικά τοπικού πεδίου ως το σήμα που περιγράφει την είσοδο ενός νευρώνα ή μιας περιοχής ενός νευρώνα και θέτουμε το ερώτημα εάν με βάση αυτά μπορούμε να κάνουμε πρόβλεψη της νευρωνικής δραστηριότητας (ΔΕ) του νευρώνα ή της περιοχής. Το ζητούμενο είναι λοιπόν η εύρεση μοντέλων επιτηρούμενης και μη επιτηρούμενης μάθησης που παρεμβάλλονται μεταξύ των ΔΤΠ και των ΔΕ (Εικόνα 6.5). Οι λύσεις στο ζητούμενο αναλύονται στα κεφάλαια που ακολουθούν.



Εικόνα 6.5 Σχηματική διάταξη γενικής μεθοδολογίας μοντελοποίησης για καταγραφές ενός νευρώνα. Το μοντέλο δέχεται ως είσοδό του τα δυναμικά τοπικού πεδίου (ΔΤΠs) και παράγει στην έξοδό του μια ακολουθία ΔΕ. Η ίδια γενική μεθοδολογία ισχύει και για τις καταγραφές όπου ΔΕ από περισσότερους από ένα νευρώνες ανιχνεύονται.

6.5 Βιβλιογραφία

- [1] Legatt A, Arezzo J, Vaughan H (1980) Averaged multiple unit activity as an estimate of phasic changes in local neuronal activity: effects of volume-conducted potentials *J. Neurosci. Methods* **2** 203-217
- [2] Gray C, Maldonado P, Wilson M, McNaughton B (1995) Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex *J. Neurosci. Methods* **63** 43-54
- [3] Juergens E, Guettler A, Eckhorn R (1999) Visual stimulation elicits locked and induced gamma oscillations in monkey intracortical- and EEG- potentials, but not in human EEG *Exp. Brain Res* **129** 247-259
- [4] Kobayashi M, Inoue T, Matsuo R, Masuda Y, Hidaka O, Kang Y, Morimoto T (1997) Role of calcium conductances on spike afterpotentials in rat trigeminal motoneurons *J. Neurophysiol* **77** 3273-3283
- [5] Mitzdorf U (1987) Properties of the evoked-potential generators - current source-density analysis of visually evoked-potentials in the cat cortex *Intern. J. Neurosci.* **33** 33-59

-
-
- [6] Eccles C (1951) Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex *J. Neurophysiol.* **3** 449–464
- [7] Bedard C, Kroger H, Destexhe A (1986) Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space *Biophys. J.* **204** 1829–1842
- [8] Kamondi A, Acsady L, Buzsaki G (1998) Dendritic spikes are enhanced by cooperative network activity in the intact hippocampus *J. Neurosci.* **18** 3919–3928
- [9] Bullock TH (1997) Signals and signs in the nervous system: the dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94** 1–6
- [10] Kasamatsu T, Kitano M, Sutter E, Norcia A (1998) Lack of lateral inhibitory interactions in visual cortex of monocularly deprived cats *Vision Res.* **38** 1–12
- [11] Azouz R, Gray C (1999) Cellular Mechanisms Contributing to Response Variability of Cortical Neurons In Vivo *The Journal of Neuroscience* **19** 2209–2223
- [12] Valentine P, Eggermont J (2001) Spontaneous burst-firing in three auditory cortical fields: its relation to local field potentials and its effect on inter-area cross-correlations *Hear. Res.* **154** 146–157
- [13] Creutzfeldt O, Watanabe S, Lux H (1966) Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **20** 1–18
- [14] Dinner D, Neme S, Nair D, Montgomery E, Baker K, Rezai A, et al. (2002) EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy *Clin Neurophysiol* **113** 1391–402
- [15] Wennberg R, Lozano A (2003) Intracranial volume conduction of cortical spikes and sleep potentials recorded with deep brain stimulating electrodes *Clin Neurophysiol* **114** 1403–1418
- [16] Tsubokawa T, Sutin J (1972) Pallidal and tegmental inhibition of oscillatory slow waves and unit activity in the subthalamic nucleus *Brain Res.* **41** 101–108
- [17] Kuhn A, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider G, Brown P (2005) The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease *Exp. Neurol.* **194** 212–220
- [18] Magill P, Sharott A, Bolam J, and Brown P (2004) Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat *J. Neurophysiol.* **92** 2122–2136
- [19] Magill P, Sharott A, Bevan M, Brown P, and Bolam J (2004) Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation. *J. Neurophysiol.* **92** 700–714
- [20] Walters J, Hu D, Itoga C, Parr-Brownlie L, Bergstrom D (2005) Do local field potentials reflect synchronized spiking activity of neuronal populations in the basal ganglia? Studies in a rodent model of Parkinson's disease in: Bolam J, Ingham C, Magill P (eds.), *The Basal Ganglia VIII* 37–46
- [21] Bevan M, Magill P, Termanc D, Bolamb J, Wilson C (2002) Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus–external globus pallidus network *Trends Neurosci.* **25** 525–31

- [22] Goldberg J, Rokni U, Boraud T, Vaadia E, and Bergman H (2004) Spike synchronization in the cortex basal ganglia networks of parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials *J. Neurosci.* **24** 6003–6010
- [23] Levy R, Ashby P, Hutchison W, Lang A, Lozano A, Dostrovsky J (2002) Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease *Brain* **125** 1196-209
- [24] Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V (2001) Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease *J Neurosci.* **21** 1033-1038
- [25] Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V *et al.* (2002) Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans *Brain* **125** 1558-1569
- [26] Fromm G, Bond H (1964) Slow changes in the electrocorticogram and the activity of cortical neurons. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* **17** 520–23
- [27] Fromm G, Bond H (1967) The relationship between neuron activity and cortical steady potentials. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* **22** 159–166
- [28] Marsan C (1965) Electrical activity of the brain: slow waves and neuronal activity *Isr. Med. J.* **20** 104–117
- [29] Weber D, Buchwald J (1965) A technique for recording and integrating multiple unit activity simultaneously with the EEG in chronic animals. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* **19** 190–192
- [30] Buchwald J, Halas E, Schramm S (1966) Relationships of neuronal spike populations and EEG activity in chronic cats *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **21** 227–238
- [31] Engel A, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing *Nat. Rev. Neurosci.* **2** 704–716
- [32] Engel A, Singer W (2001) Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness *Trends Cogn. Sci.* **5** 16–25
- [33] Buzsaki G (2002) Theta oscillations in the hippocampus *Neuron* **33** 325–340
- [34] Trottenberg T, Fogelson N, Kühn AA, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, *et al.* (2006) Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease *Exp. Neurol.* **200** 56-65
- [35] Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, Moxon K, Cerutti S, Barbieri S (2003) 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease *Brain* **126** 2153-63
- [36] Murthy V, Fetz E (1996) Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: Synchronization of local field potentials and relation to behavior *J. Neurophysiol.* **76** 3949–3967
- [37] Magill P, Sharott A, Harnack D, Kupsch A, Meissner W, Brown P (2005) Coherent spike-wave oscillations in the cortex and subthalamic nucleus of the freely moving rat *Neuroscience* **132** 659–664
- [38] Dayhoff J, Gerstein G (1983) Favored patterns in spike trains: II. *Appl. J. Neurophysiol.* **49** 1349–1363
- [39] Abeles M, Bergman H, Margalit E, Vaadia E (1993) Spatiotemporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys *J. Neurophysiol.* **70** 1629-1638

-
-
- [40] Gerstner W, Kistler W (2002) Mathematical formulations of Hebbian Learning *Biological Cybernetics* 87 404-415
- [41] Daley D, Vere-Jones D (2003) *An Introduction to The Theory of Point Processes, Vol. I, Elementary Theory and Methods* Springer, New York
- [42] Tsytsarev V, Taketani M, Schottler F, Tanakal S, Hara M (2006) A new planar multielectrode array: recording from a rat auditory cortex *J. Neural Eng.* **3** 293-298
- [43] Logothetis N (2002) The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **357** 1003-1037
- [44] Lewicki M (1998) A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials *Network: Computation Neural Syst.* **9** R53-R78
- [45] Cohen J (1960) A coefficient of agreement for nominal scales *Educational and Psychological Measurement* 20 37-46
- [46] Freedman D, Diaconis P (1981) On the histogram as a density estimator: "L"2 theory *Probability Theory and Related Fields* **57** 453-476
- [47] Kay S (1988) *Modern Spectral Estimation* Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall 454

Ανάπτυξη μη-γραμμικών μοντέλων νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα με χρήση δυναμικών τοπικού πεδίου

7.1 Φυσιολογική αιτιολόγηση μοντέλου

Η πρόκληση ενός ΔΕ, όπως περιγράφεται στην ενότητα 2.2.3, είναι μια έντονα μη-γραμμική διαδικασία. Η μη γραμμικότητα οφείλεται στο γεγονός ότι για την πρόκληση ενός ΔΕ απαιτείται μια ξαφνική και μεγάλη μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης ως αποτέλεσμα του ανοίγματος ή του κλεισίματος ενός μεγάλου αριθμού από ιοντικά κανάλια. Από την άλλη μεριά, οι ενδοπυρηνικές καταγραφές λαμβάνονται από μια γειτονιά “ασθενών” νευρώνων η φυσιολογία των οποίων διαφέρει σημαντικά από εκείνη ενός υγιούς νευρώνα. Η ασθένεια Parkinson, άλλωστε, θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της εξάντλησης του 70% της ντοπαμίνης σε κάποιους πυρήνες του εγκεφάλου. Επομένως, η αντίσταση της κυτταρικής μεμβράνης ενός καταγραφόμενου νευρώνα δεν είναι μόνο εξαρτώμενη από την τάση αλλά και εξαιρετικά ευμετάβλητη. Επιπλέον, τα ενδοκρανιακά σήματα αποκτήθηκαν σε ένα κλινικό περιβάλλον όπου οι συνθήκες καταγραφής διέφεραν σημαντικά από ασθενή σε ασθενή.

Τα παραπάνω επιτάσσουν την μοντελοποίηση της διαδικασίας πρόκλησης των ΔΔ με τη χρήση ενός γραμμικού χρονικά αμετάβλητου (linear time invariant - LTI) συστήματος (που κυρίως αναπαριστά τις διεργασίες εντός του σώματος του νευρικού κυττάρου) το οποίο ακολουθείται από ένα μη γραμμικό στατικό σύστημα. Το δεύτερο υποσύστημα φέρει την ευθύνη της επίτευξης πυροδότησης ενός ΔΔ. Ένα τέτοιο σύστημα σε σειρά ονομάζεται σύστημα Wiener και έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί σε διάφορα φυσιολογικά συστήματα από την πρώτη εισαγωγή του το 1972 [1]. Οι παράμετροι της μη γραμμικής συνάρτησης χρειάζεται να εξαχθούν μέσα από μια διαδικασία εκμάθησης για κάθε καταγραφή, εξαιτίας της μεγάλης διακύμανσης στο καταγραφόμενο πλάτος του σήματος αλλά κυρίως της διακύμανσης των ανατομικών και χημικών καταστάσεων στις οποίες βρίσκονται οι νευρώνες των οποίων η δραστηριότητα καταγράφεται σε διαφορετικά βάθη, πυρήνες και ασθενείς.

Η διαφορά δυναμικού, ΔV_m , καθώς ταξιδεύει από ένα σημείο στο δενδρίτη ενός νευρώνα προς το σώμα του, μειώνεται εκθετικά, όπως περιγράφεται από την έκφραση,

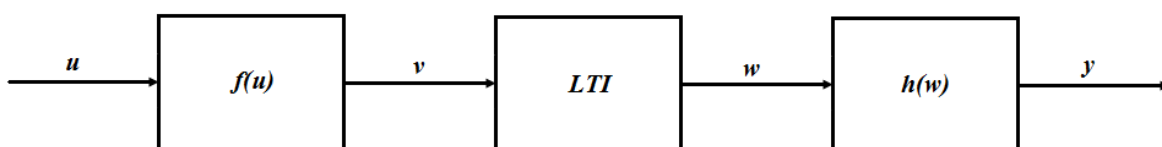
$$\Delta V_m(x) = \Delta V_0 e^{-x/\lambda}, \quad (7.1)$$

όπου λ είναι η σταθερά του μήκους της μεμβράνης, x είναι η απόσταση από το σημείο καταγραφής και ΔV_0 είναι το δυναμικό της μεμβράνης στο σημείο που βρίσκεται πληρέστερα στο καταγραφικό ηλεκτρόδιο ($x=0$) [2]. Ωστόσο, για εξωκυτταρικές καταγραφές, ακόμα και αν ισχύουν πολύ αυστηρές προϋποθέσεις (όπως αυτές της κυλινδρικής δενδριτικής διακλάδωσης και της ομοιογενούς ενδοκυτταρικής αντίστασης), η παραπάνω εξίσωση εξακολουθεί να θεωρείται μια υπεραπλουστευμένη λανθασμένη μοντελοποίηση της πραγματικότητας (για μια εκτενή συζήτηση σχετικά με τη μη-γραμμική φύση του ΔV_m βλ. [3]). Έτσι, η διαφορά δυναμικού που προσλαμβάνεται από την καταγραφή του ΔΤΠ, μέχρι να φτάσει στο κυτταρικό σώμα, υπόκειται σε μεταβολές που προκαλούνται από γνωστές αλλά και μη γνωστές δενδριτικές διαδικασίες. Το φαινόμενο αυτό εισήχθη στο μοντέλο με τη χρήση μιας δεύτερης μη γραμμικής διαδικασίας, αμέσως πριν το σύστημα Wiener, δημιουργώντας έτσι ένα μοντέλο τύπου Hammerstein-Wiener (H-W).

Από τη στιγμή που κάποια στοιχεία φυσιολογίας ήταν *a priori* γνωστά, στο μοντέλο εφαρμόστηκαν συγκεκριμένοι μη γραμμικοί μετασχηματισμοί των καταγραφόμενων δεδομένων. Ωστόσο, όπως συμβαίνει με οποιαδήποτε άλλη προσέγγιση μοντελοποίησης τύπου “γκρι-κουτιού”, μερικά σήματα βρίσκονται υπό τον έλεγχο δομών του μοντέλου που έχουν χαρακτήρα “μαύρου-κουτιού”. Το σήμα θορύβου, για παράδειγμα, δεν μοντελοποιείται αυστηρώς. Το μοντέλο δεν έχει παραμέτρους θορύβου. Αντί αυτού, το γραμμικό σύστημα και οι μη-γραμμικότητες εμπεριέχουν τις δυναμικές του θορύβου. Η έξοδος του μοντέλου όμως, θεωρείται ότι δεν μπορεί να μολυνθεί από θόρυβο καθώς είναι δυαδική.

7.2 Μοντέλο Hammerstein-Wiener (H-W)

Μη γραμμικά μοντέλα στα οποία το δυναμικό LTI υποσύστημα ακολουθείται και έπεται από στατικό μη-γραμμικό σύστημα (Εικόνα 7.1) αποτελούν μια ειδική τάξη των Volterra-Wiener μη γραμμικών μοντέλων. Η συμπεριφορά σταθερής κατάστασης (steady state) τέτοιων συστημάτων εξαρτάται εξολοκλήρου από τις στατικές μη-γραμμικές συναρτήσεις ενόσω η δυναμική συμπεριφορά του μοντέλου καθορίζεται τόσο από τις μη-γραμμικές όσο και από τη γραμμική συνάρτηση του μοντέλου.



Εικόνα 7.1 Σχηματική διάταξη μοντέλου Hammerstein-Wiener

Εν συντομία, εάν $k = n \cdot \Delta t, n \in \mathbb{N}$ και Δt είναι η περίοδος δειγματοληψίας, ένα διακριτό H-W μοντέλο, που απεικονίζεται στην Εικόνα 7.1, αναπαριστάται στο Z χώρο από τις εξισώσεις

$$\begin{aligned} v(k) &= f(u(k)) \\ w(k) &= \frac{\alpha + \beta z^{-1} + \dots + \gamma z^{-n_b}}{a' + \beta' z^{-1} + \dots + \gamma' z^{-n_f}} v(k) = \frac{B}{F} v(k) \\ y(k) &= h(w(k)) \end{aligned} \quad (7.2)$$

όπου $u \in \mathbb{R}^m$ είναι η φυσική είσοδος του μοντέλου (το σήμα ΔΤΠ και ο θόρυβος) που οδηγεί το πρώτο μη-γραμμικό σύστημα του μοντέλου. Η είσοδος λοιπόν εισέρχεται από τη μη-γραμμική αντιστοίχιση $f(u)$ για να δώσει την είσοδο $v \in \mathbb{R}^m$ του γραμμικού δυναμικού συστήματος, a, β, \dots, γ , και $a', \beta', \dots, \gamma'$ είναι, αντίστοιχα, οι συντελεστές πολυωνύμου του αριθμητή, B , και του παρονομαστή, F , του γραμμικού συστήματος, n_b είναι η τάξη του πολυωνύμου B και n_f η τάξη του πολυωνύμου F ενώ τέλος με $w \in \mathbb{R}^p$ συμβολίζεται η έξοδος του γραμμικού συστήματος η οποία περνά από την μη-γραμμική αντιστοίχιση $h(w)$ για να δώσει την τελική έξοδο $y \in \mathbb{R}^p$ του μοντέλου.

Στην πράξη, η δομή του μοντέλου H-W αποτελείται από δύο κατά προσέγγιση εκτιμήσεις των μη-γραμμικών συστημάτων, έναν για την μη-γραμμικότητα εισόδου και τον δεύτερο για αυτή της εξόδου. Συναρτήσεις με κατά τμήματα γραμμικές προσεγγίσεις (piecewise linear) της μη γραμμικότητας χρησιμοποιήθηκαν τόσο για την είσοδο όσο και για την έξοδο του μοντέλου. Η επιλογή αυτή δικαιολογείται από το γεγονός ότι οι συγκεκριμένες συναρτήσεις μπορούν (με έναν επαρκή αριθμό γραμμικών τμημάτων) να προσεγγίσουν οποιαδήποτε μη-γραμμική συνάρτηση. Εξαιτίας του ότι τα δεδομένα ήταν έντονα στοχαστικά, τα γραμμικά τμήματα δεν προκαθορίστηκαν για κάποιο από τα ζεύγη εκπαίδευσης αλλά προσαρμόστηκαν στα δεδομένα.

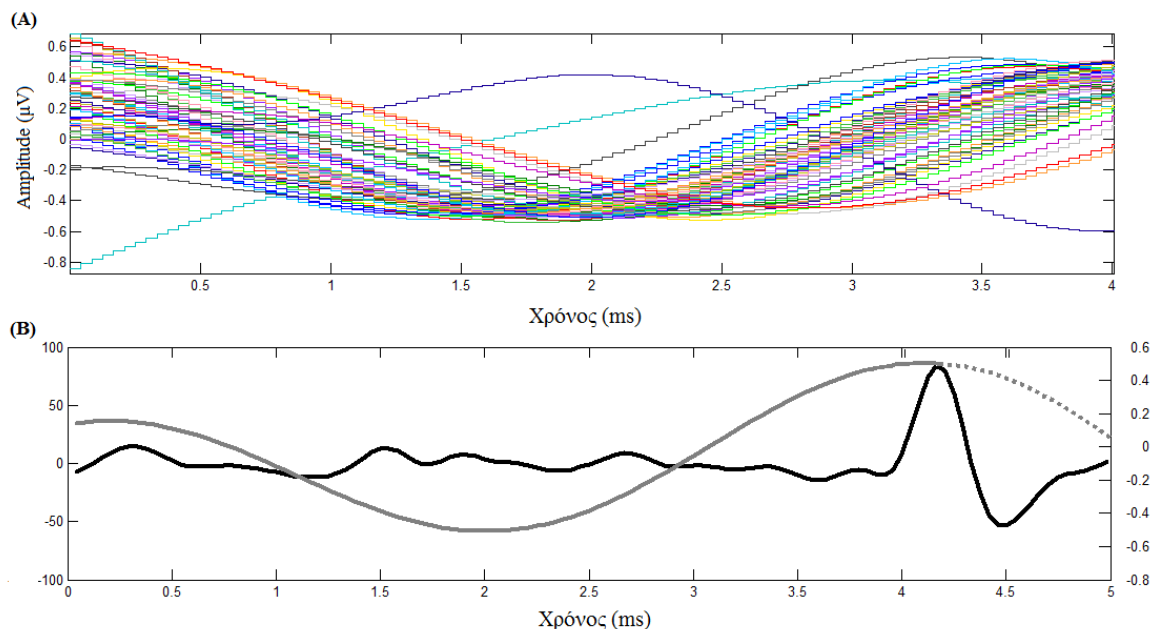
7.3 Εκπαίδευση μοντέλου H-W

Η εκπαίδευση του μοντέλου συνίσταται στην εύρεση των παραμέτρων λειτουργίας του με χρήση των εξωκυτταρικών καταγραφών. Οι παράμετροι των μοντέλων θεωρούνται ότι παραμένουν σταθεροί στο χρόνο, τουλάχιστον στη διάρκεια των μερικών δευτερολέπων που διαρκούν οι καταγραφές σε μια συγκεκριμένη θέση του ηλεκτροδίου. Ανάλογα με τη διάρκεια της καταγραφής (η πλειοψηφία των καταγραφών ήταν διάρκειας 10 s αλλά υπήρχαν και καταγραφές μικρότερης διάρκειας), ένα ποσοστό από 5% έως 10% των αρχικών δεδομένων χρησιμοποιείται ως δεδομένα εκπαίδευσης των μοντέλων.

Αφού βρεθούν, με τον τρόπο που έχει αναφερθεί στην ενότητα 6.2.3, τα ΔΕ, δημιουργούνται τα [ΔΤΠ, ΔΕ] ζεύγη εκπαίδευσης, ως εξής. Για κάθε ΔΕ που ανιχνεύεται στα δεδομένα εκπαίδευσης, εφαρμόζεται ένα παράθυρο τόσο στο σήμα ΔΕ όσο και στο σύγχρονο σήμα ΔΤΠ. Το παράθυρο, μήκους w , είναι έτσι τοποθετημένο ως προς την αιχμή

του ΔΕ ώστε να περιλαμβάνει περίπου το 80% των δειγμάτων του σήματος πριν την αιχμή και το 20% των δειγμάτων μετά από αυτήν. Η τιμή της παραμέτρου w εξαρτάται από τη συχνότητα των καταγραφόμενων ΔΕ και επιλέχτηκε κατόπιν οπτικής παρατήρησης να κυμαίνεται μεταξύ 4 ms και 12 ms (ένα τυπικό ΔΕ έχει διάρκεια 1 ms). Σχεδόν στο σύνολο των εκπαιδεύσεων των μοντέλων, το παράθυρο είχε μήκος $w = 8$ ms (96 δείγματα). Ανάλογα με την καταγραφή, η παραπάνω διαδικασία εξαγωγής των ζευγών εκπαίδευσης δημιουργούσε 25 έως 50 ζεύγη [ΔΤΠ, ΔΕ] (ανάλογα με τον αριθμό των νευρώνων των οποίων τα ΔΕ καταγράφονται). Στη συνέχεια, καθένα από τα ζεύγη εκπαίδευσης ελέγχονταν οπτικά για τον αποκλεισμό της περίπτωσης συνύπαρξης και δεύτερου ΔΕ εντός του χρονικού παραθύρου. Εάν πολλαπλά ΔΕ υπάρχουν εντός ενός ζευγαριού εκπαίδευσης, το μοντέλο ανέπτυξε την τάση να υπερμαθαίνει (overfit) τα δεδομένα εκπαίδευσης και, έτσι, να μην μπορεί να γενικεύσει επαρκώς.

Στην Εικόνα 7.2 φαίνεται ένα τυπικό παράδειγμα εξαγωγής ζευγών εκπαίδευσης από μια καταγραφή. Το παράθυρο που χρησιμοποιήθηκε είχε διάρκεια $w = 5$ ms ενώ η αιχμή κάθε ΔΕ τοποθετήθηκε σε απόσταση 4.1 ms από την έναρξη του παραθύρου. Στην Εικόνα 7.2Α υπερτίθενται τα ΔΤΠ σήματα. Όπως περιγράφεται στην ενότητα 6.2.3, το σήμα ΔΕ αντιμετωπίζεται ως δυαδικό σήμα (στο οποίο το 0 = απουσία αιχμής ΔΕ, ενώ το 1 = παρουσία αιχμής ΔΕ). Επομένως, αφού οι αιχμές από τα σήματα ΔΕ είναι τοποθετημένες στο ίδιο χρονικό σημείο εντός του παραθύρου, όλα τα σήματα ΔΕ στα ζεύγη εκπαίδευσης είναι ίδια. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 7.2Α, η συντριπτική πλειοψηφία των ΔΤΠ σημάτων



Εικόνα 7.2 Υπέρθυση του συνόλου των ΔΤΠ δειγμάτων πριν το ΔΕ από μια τυπική καταγραφή. (B) Μέσο ΔΤΠ σήμα (γκρι καμπύλη) και σήμα ΔΕ (πριν κβαντιστεί σε δυαδικό) όπου φαίνεται η αιχμή του στη χρονική στιγμή 4.1 ms

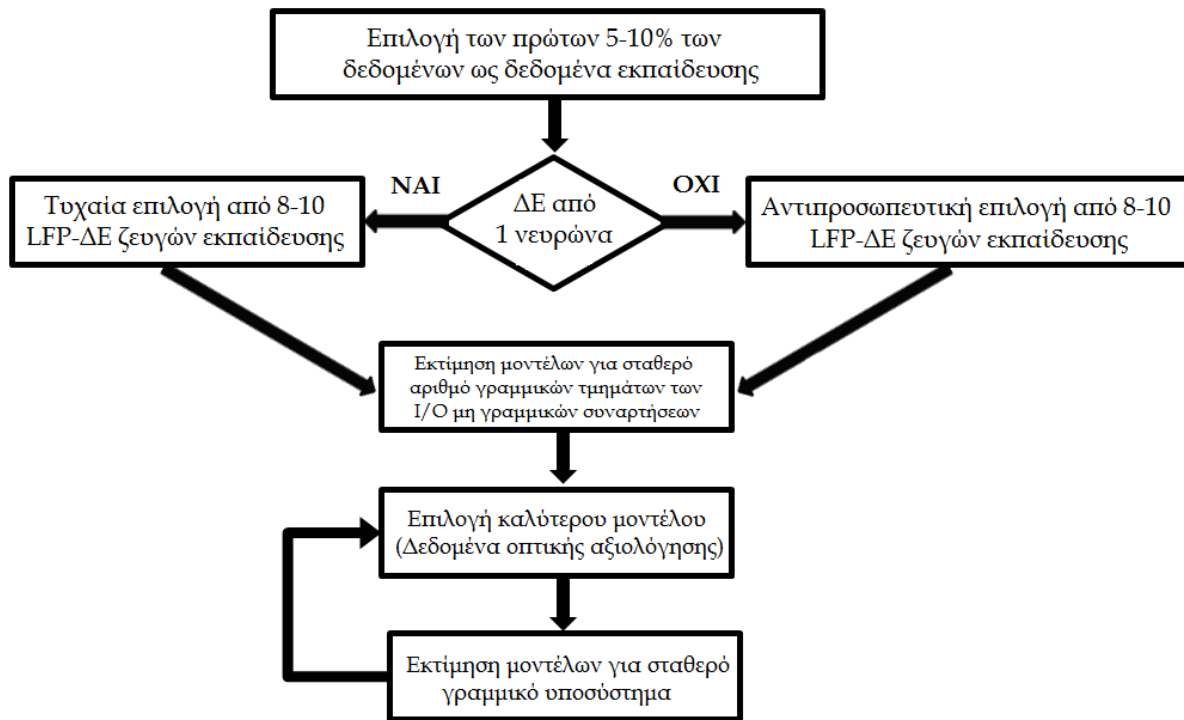
εμφανίζει την ίδια κυρτότητα περίπου 2 ms πριν την αιχμή του ΔΕ. Στην Εικόνα 7.2B, εμφανίζεται το σήμα ΔΕ και ένα μέσο ΔΤΠ σήμα που προέκυψε από το μέσο άθροισμα δείγμα προς δείγμα των ΔΤΠ σημάτων της Εικόνας 7.2A.

Η εκπαίδευση του μοντέλου H-W συνίσταται στην εκμάθηση τεσσάρων παραμέτρων. Συγκεκριμένα απαιτείται η εκτίμηση του βέλτιστου αριθμού των γραμμικών τμημάτων με τα οποία προσεγγίζονται οι μη-γραμμικές συναρτήσεις καθώς και ο αριθμός των πόλων και των μηδενικών του γραμμικού συστήματος. Ο αριθμός των γραμμικών τμημάτων του εκτιμητή της μη-γραμμικότητας και ο αριθμός των πόλων και των μηδενικών του γραμμικού συστήματος λαμβάνουν κάποιες τιμές που ανήκουν σε ένα προαποφασισμένο διάστημα. Στη συνέχεια μια επαναληπτική μέθοδος εύρεσης των παραμέτρων πραγματοποιείται. Όταν οι μη-γραμμικές συναρτήσεις της εισόδου και της εξόδου ήταν αντιστρέψιμες, 20 επαναλήψεις της προσαρμοστικής μεθόδου Gauss-Newton, με καθυστέρηση 1 δείγματος, εξαντλούνται για την εύρεση των τελικών παραμέτρων του μοντέλου. Όταν το μοντέλο ήταν υπερ-παραμετροποιημένο ή όταν τα δεδομένα δεν είχαν επαρκή πληροφορία, η υπόθεση της αντιστρεψιμότητας δεν ίσχυε και σε αυτή την περίπτωση η μέθοδος Levenberg-Marquardt χρησιμοποιείται (για περισσότερες λεπτομέρειες για την επιλογή των μεθόδων βλ. [4].)

Οι προηγούμενες εκτιμώμενες τιμές των παραμέτρων γινότανε οι αρχικές τιμές σε κάθε νέα επανάληψη (model refinement). Στο αρχικό ζεύγος [ΔΤΠ, ΔΕ], το σήμα ΔΤΠ ήταν το μέσο ΔΤΠ σήμα (Εικόνα 7.2B). Τα κριτήρια αξιολόγησης των προβλέψεων, που αναλύθηκαν στην ενότητα 6.3, εφαρμόστηκαν σε ένα μέρος της καταγραφής, διαφορετικό από αυτό που χρησιμοποιήθηκε για την απόκτηση των ζευγών εκπαίδευσης. Συνήθως το τμήμα μεταξύ του 1 s και των 2 s χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό αυτό.

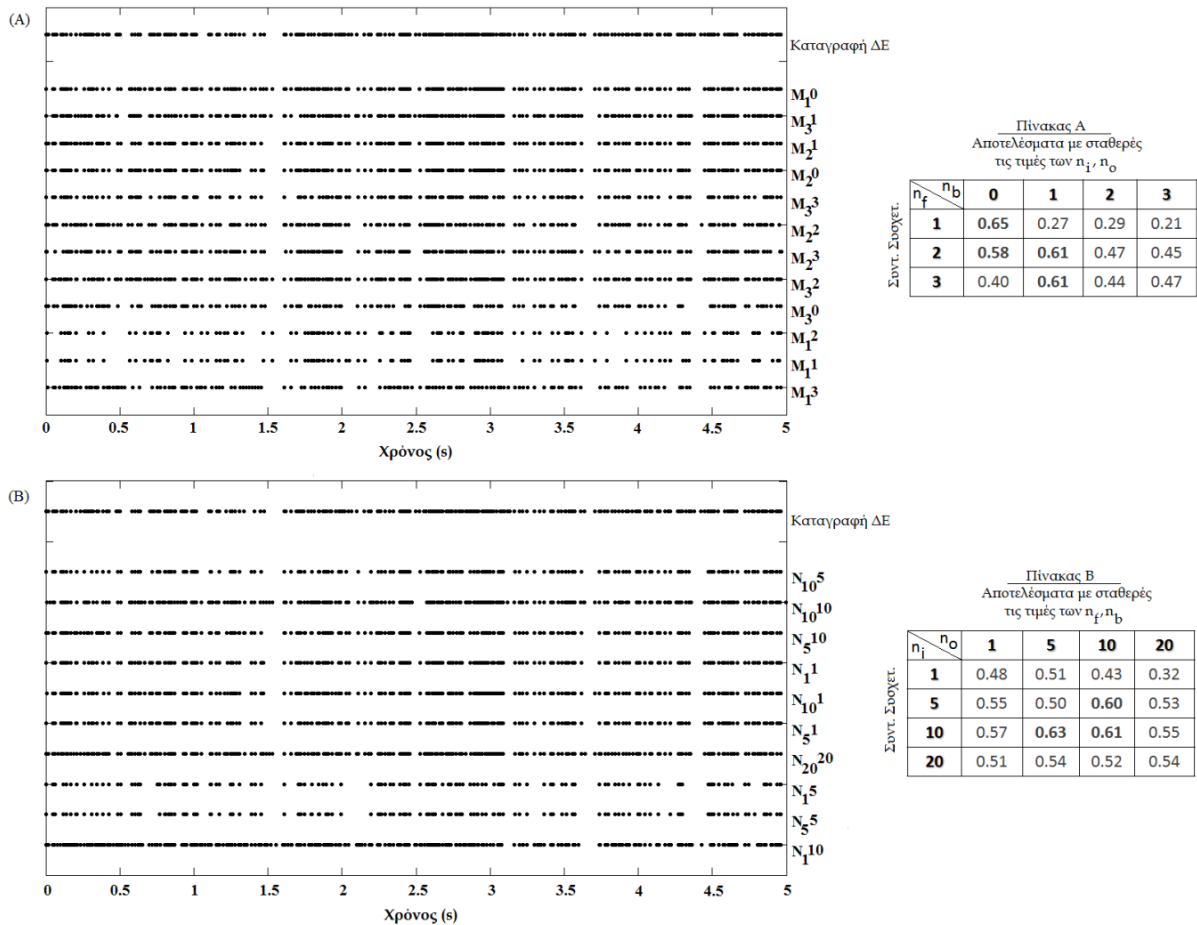
Τα βήματα για την εκτίμηση των βέλτιστων παραμέτρων, που πραγματοποιούνται για κάθε καταγραφή ξεχωριστά, απεικονίζονται στην Εικόνα 7.3. Για την περίπτωση των καταγραφών ενός νευρώνα (βλ. ενότητα 6.2.3), λαμβάνει χώρα μια τυχαία επιλογή από 8 έως 10 [ΔΤΠ, ΔΕ] ζεύγη εκμάθησης (κατόπιν της οπτικής παρατήρησης για την εξασφάλιση ότι μονάχα 1 ΔΕ υπάρχει στο παράθυρο εκπαίδευσης). Για την περίπτωση των καταγραφών με ΔΕ από περισσότερους του ενός νευρώνες, τα ζεύγη εκπαίδευσης επιλέγονται αναλογικά προς το ποσοστό εμφάνισης κάθε ξεχωριστού ΔΕ στην καταγραφή. Με άλλα λόγια, το ποσοστό των [ΔΤΠ, ΔΕ] ζευγών που ανήκουν σε ένα συγκεκριμένο νευρώνα είναι αντίστοιχο με το ποσοστό των καταγραφόμενων ΔΕ που ανήκουν στον νευρώνα. Για παράδειγμα, σε μια καταγραφή που υπάρχουν ΔΕ από δύο νευρώνες οι πυροδοτούν με τον ίδιο ρυθμό, τα ζεύγη εκπαίδευσης θα αποτελούνταν από ίσο αριθμό ζευγών [ΔΤΠ, ΔΕ] που ανήκουν στους δύο διαφορετικούς νευρώνες. Το σύνολο των ζευγών εκπαίδευσης χρησιμοποιείται με τυχαία σειρά στην εκμάθηση του μοντέλου για να αντιμετωπιστεί η όποια διακύμανση των ΔΤΠ.

οποίοι



Εικόνα 7.3 Γενικό Διάγραμμα εκπαίδευσης μοντέλου από ενδοπυρηνική καταγραφή

Στη συνέχεια χρησιμοποιείται μια μέθοδος εξαντλητικής αναζήτησης (brute force method) σύμφωνα με την οποία ο αριθμός των γραμμικών τμημάτων των προσεγγίσεων των μη γραμμικών συναρτήσεων κρατιέται σταθερός και ίσος με 10 ενώ ο αριθμός των πόλων του LTI κυμαίνεται μεταξύ $[0, 3]$ και εκείνος των μηδενικών μεταξύ των τιμών $[1, 3]$. Έτσι, εκτιμώνται συνολικά 12 μοντέλα χρησιμοποιώντας πάντοτε το ίδιο σύνολο από ζεύγη εκπαίδευσης. Προκειμένου να αποφευχθεί η υπερκπαίδευση του μοντέλου, όταν η αξιολόγηση έδινε αρκετά σχεδόν ισάξια μοντέλα, επιλέγονταν αυτό με τις μικρότερες δυνατές τιμές των παραμέτρων. Για αυτό το λόγο, για τα περισσότερα των μοντέλων, το βέλτιστο H-W μοντέλο είχε ένα αυτοπαλίνδρομο (autoregressive - AR) με 1 πόλο ή ένα μοντέλο με κινούμενο μέσο όρο (moving average - MA) με 1 μηδενικό. Τα μοντέλα που προκόπουν αξιολογούνταν οπτικώς για τη δυνατότητα πρόβλεψης των ΔΕ από ένα, άγνωστο μέχρι εκείνη τη στιγμή, τμήμα της καταγραφής, διάρκειας 1 s (Εικόνα 7.4 Α). Ως προς την ποσοτική αξιολόγηση σε αυτό το στάδιο, μελετήθηκε η ικανότητα των μοντέλων να προβλέπουν το ρυθμό των ΔΕ, σύμφωνα με ό,τι παρουσιάστηκε στην ενότητα 6.3. Ένας συνδυασμός από ποσοτικά και ποιοτικά κριτήρια συνήθως χρειαζότανε για την εύρεση του βέλτιστου μοντέλου, *μετατρέποντας τη διαδικασία περισσότερο σε τέχνη παρά σε τεχνική*. Ένα τυπικό παράδειγμα φαίνεται στην Εικόνα 7.4 και τον πίνακα Α στον οποίο έχουν τακτοποιηθεί οι τιμές του συντελεστού συσχέτισης των ρυθμών των ΔΕ. Το καλύτερο - μέχρι εκείνη τη στιγμή - μοντέλο χρησιμοποιείται στη δεύτερη εξαντλητική αναζήτηση, ως εξής. Το γραμμικό μέρος του μοντέλου κρατιέται σταθερό ενώ ο αριθμός των γραμμικών



Εικόνα 7.4 (Α) Διάγραμμα Χρονισμού των ΔΕ για την πρώτη εξαντλητική μέθοδο αναζήτησης του βέλτιστου μοντέλου. Κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε μοντέλο M_X^Y , όπου X ο αριθμός των πόλων και Y των μηδενικών. Ο πίνακας Α χρησιμοποιείται για την ποσοτική αξιολόγηση των μοντέλων. Τα μοντέλα με έντονο το συντελεστή συσχέτισης είχαν την καλύτερη οπτική αξιολόγηση. (Β) Ομοίως με Α, για τη δεύτερη εξαντλητική μέθοδο εύρεσης βέλτιστου μοντέλου ανάμεσα στα μοντέλα N_X^Y , όπου X ο αριθμός των γραμμικών τμημάτων εισόδου και Y ο αριθμός των γραμμικών τμημάτων εξόδου.

τμημάτων των μη-γραμμικών συναρτήσεων μπορεί να πάρει διάφορες τιμές. Συνήθως, η δεύτερη αναζήτηση δεν βρίσκει σημαντικά καλύτερο μοντέλο, καθώς ο αριθμός (10) των γραμμικών τμημάτων που έχει αρχικά χρησιμοποιηθεί είναι συνήθως αρκετός για την περιγραφή της μη-γραμμικότητας τόσο της εισόδου όσο και της εξόδου (βλ. Πίνακα Β της Εικόνας 7.4). Πάντως, το καλύτερο δυνατό μοντέλο επιλέγεται σύμφωνα με τα κριτήρια που ίσχυσαν και για την πρώτη αναζήτηση (Εικόνα 7.4B). Η προσθήκη ενός μεγάλου αριθμού γραμμικών τμημάτων, όταν αυτά δεν χρειάζονταν για την περιγραφή της μη-γραμμικής συνάρτησης, αύξησε την ευαισθησία του μοντέλου σε μικρές αυξομειώσεις της εισόδου, μειώνοντας έτσι την ικανότητα γενίκευσής του.

7.4 Μοντέλα πρόβλεψης δυναμικών ενέργειας

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μοντελοποίησης της νευρωνικής δραστηριότητας η οποία καταγράφεται από πέντε (5) υποθαλαμικούς πυρήνες, τριών (3) ασθενών. Οι ασθενείς, που για τις ανάγκες της περιγραφής των μοντέλων, ονοματίζονται ως Ασθενής 1, 2 και 3 αντίστοιχα, χειρουργήθηκαν για την τοποθέτηση του νευροδιεγέρτη, σύμφωνα με τη διαδικασία η οποία περιγράφεται στο κεφάλαιο 4 της διατριβής. Θεωρήθηκαν ως κατάλληλες για να είναι υποψήφιος προς μοντελοποίηση, εκείνες οι καταγραφές οι οποίες ελήφθησαν από την περιοχή κοντά, δηλαδή με απόσταση έως και 1 mm, στην τελική θέση τοποθέτησης του ηλεκτροδίου διέγερσης. Οι θέσεις αυτές, για τον καθένα υποθαλαμικό πυρήνα χωριστά, αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Τα μοντέλα που προέκυψαν διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Στα μοντέλα που εκπαιδεύτηκαν να προβλέπουν τη νευρωνική δραστηριότητα ενός νευρώνα και σε εκείνα που εκπαιδεύτηκαν για την πρόβλεψη των ΔΕ μιας περιοχής νευρώνων. Το σύνολο των μοντέλων της πρώτης κατηγορίας αναφέρεται στον Πίνακα 2 ενώ αυτό των μοντέλων της δεύτερης κατηγορίας αναφέρεται στον Πίνακα 3. Είναι χαρακτηριστικό ότι από τουλάχιστον τις πέντε διαφορετικές θέσεις τοποθέτησης της καταγραφικής πεντάδας ηλεκτροδίων τύπου “Ben-Gun”, ο αριθμός των καταγραφών είναι τουλάχιστον 25⁶. Από αυτές τις καταγραφές, ένα μικρό ποσοστό είχε εμφανή και σαφώς διαχωρίσιμα από το θόρυβο ΔΕ και ήταν κατάλληλο για περαιτέρω ανάλυση. Στους πίνακες 2 και 3, το κάθε μοντέλο περιγράφεται από τον αριθμό των γραμμικών τμημάτων των προσεγγίσεων των μη-γραμμικών συναρτήσεων εισόδου και εξόδου όπως επίσης και από τους συντελεστές των πολυωνόμων αριθμητή και παρονομαστή του γραμμικού συστήματός τους. Στον πίνακα 3 έχει προστεθεί μια στήλη με τον αριθμό των νευρώνων των οποίων τα ΔΕ καταγράφονται από το μικροηλεκτρόδιο.

Πίνακας 1 Τελικές θέσεις τοποθέτησης νευροδιεγέρτη ανά ασθενή

Ασθενής	Αριστερός STN Επαφή νευροδιέγερσης (απόσταση από θεωρητικό στόχο)	Δεξιός STN Επαφή νευροδιέγερσης (απόσταση από θεωρητικό στόχο)
Ασθενής 1	Επαφή 1 (0mm)	Επαφή 5 (0mm)
Ασθενής 2	-	Επαφές 4 & 5 (0mm & -2mm)
Ασθενής 3	Επαφή 2 (-2 mm)	Επαφή 6 (-2 mm)

⁶ Σε πολλές περιπτώσεις, οι καταγραφές ήταν πολύ περισσότερες καθώς, για κλινικούς λόγους, το βήμα καθόδου της καταγραφικής διάταξης μειώνονταν μέχρι και έως 0.1 mm ενώ, για τεχνικούς λόγους, υπήρχαν και διπλές καταγραφές στο ίδιο βάθος.

Πίνακας 2 Παραμετροποίηση μοντέλου H-W για καταγραφές ενός νευρώνα

A/A ασθενούς	Εγκεφαλικό Ημισφαίριο	Θέση καταγραφής (Ηλεκτρόδιο)	A/A μοντέλου	Αριθμός γραμμ. τμημάτων εισόδου/εξόδου	Γραμμικό Τμήμα [Αριθμητής] [Παρονομαστής]
1	Αριστερό	-1.0 mm (Central)	1	10/10	[0,1] [1,-0.649]
		+0.0 mm (Central)	2	10/10	[0,1,-0.974] [1,-1.764,0.781]
		-0.5 mm (Posterior)	3	18/18	[0,1] [1,-0.956]
		-0.5 mm (Lateral)	4	10/10	[0,1] [1, -0.451]
		+1.0 mm (Lateral)	5	20/20	[0,1] [1,-0.987]
	Δεξιό	-1.0 mm (Central)	6	10/3	[0,1] [1,-0.068]
		+0.5 mm (Central)	7	25/4	[0,1] [1,0.866]
		-1.0 mm (Posterior)	8	10/10	[0,1] [1,-0.949]
		+0.00 mm (Medial)	9	30/3	[0,1] [1,-0.279]
		+0.5 mm (Lateral)	10	10/10	[0,1] [1,-0.871]
2	Δεξιό	-1.0 mm (Central)	11	3/3	[0,-0.952,1] [1,0.859]
		-0.5 mm (Medial)	12	10/10	[0,0.962,1] [1]
	Αριστερό	-1.5 mm (Lateral)	13	15/5	[0,-0.999,1] [1]
3	Δεξιό	-1.5 mm (Posterior)	14	15/5	[0,-40.970,1] [1]
		-2.5 mm (Medial)	15	15/5	[0,-0.523,1] [1]
		-3.0 mm (Medial)	16	15/5	[0,-1.075,1] [1,-0.979]

Πίνακας 3 Παραμετροποίηση μοντέλου H-W για καταγραφές πολλαπλών νευρώνων. Οι καταγραφές που επισημαίνονται με αστερίσκο αναφέρονται σε δύο ξεχωριστές καταγραφές στο ίδιο βάθος

Α/Α ασθενούς	Ημισφαίριο	Θέση καταγραφής (Ηλεκτρόδιο)	Αριθμός νευρώνων	Α/Α μοντέλου	Αριθμός γραμμ. τμημάτων εισόδου/εξόδου	Γραμμικό Τμήμα [Αριθμητής] [Παρονομαστής]
1	Αριστερό	+1.0 mm (Central)	2	101	10/10	[0,1] [1,-0.918]
		+0.0 mm (Anterior)	3	102	10/10	[0,1] [1,-0.592]
	Δεξιό	-0.5 mm (Central)	4	103	1/3	[0,1] [1,-0.787]
		-0.5 mm (Central)*	2	104	10/3	[0,1] [1,-0.507]
		-1.0 mm (Central)*	2	105	20/20	[0,1] [1,-1.172,0.346]
		-0.5 mm (Medial)	2	106	10/10	[0,1] [1 -0.785]
		-0.8 mm (Medial)	2	107	10/10	[0,1] [1 -0.546]
2	Δεξιό	-1.0 mm (Central)*	2	108	3/3	[0,1,-0.417] [1]
		-1.5 mm (Central)	2	109	3/3	[0,-0.995,1] [1]
	-1.5 mm (Central)*	2	110	2/3	[0,-0.620,1,-0.410] [1]	
	+0.0 mm (Central)	2	111	10/10	[0,-0.446,1,-0.569] [1,0.384]	
	3	Αριστερό	-1.5 mm (Posterior)	2	112	10/10
-1.5 mm (Posterior)*			2	113	10/10	[0,-0.972,1] [1]
-1.0 mm (Lateral)			3	114	3/3	[0,1] [1,-1.928,0.943]
-2.0 mm (Lateral)			2	115	30/10	[0,-0.898,1] [1]
Δεξιό		-1.0 mm (Posterior)	2	116	20/3	[0,-1.249,1] [1]

Στις Εικόνες 7.5–7.7 παρουσιάζονται οι σχηματικές αναπαραστάσεις μοντέλων που προέκυψαν μετά από εκπαίδευση σε τρεις καταγραφές για καθέναν από τους ασθενείς 1, 2 και 3 αντίστοιχα. Είναι εμφανής η μεγάλη μεταβλητότητα κυρίως των μη-γραμμικών συναρτήσεων εισόδου και εξόδου. Η συνάρτηση εισόδου, σε κάποια μοντέλα προσομοίωσε τη συνάρτηση κορεσμού (πχ. Εικόνες 7.5B, 7.6A, 7.7B-Γ), ενώ σε άλλα προσομοίωσε την ευθεία γραμμή υποδηλώνοντας ότι στις συγκεκριμένες καταγραφές ενδεχομένως να μην χρειαζόταν η εισαγωγή της (πχ. Εικόνες 7.5Γ, 7.6Γ). Στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι αρκετά πιθανό το ηλεκτρόδιο να είναι τοποθετημένο αρκετά κοντά στο σώμα του κυττάρου και ως εκ τούτου η διαφορά δυναμικού που καταγράφεται να μην μεταβάλλεται σημαντικά μέχρι να φτάσει στον εκφυτικό κώνο⁷.

Οι περισσότερες από τις συναρτήσεις εισόδου οι οποίες προέκυψαν μετά την εκπαίδευση των μοντέλων είχαν ακανόνιστο σχήμα (πχ. Εικόνες 7.5A, 7.5B, 7.7A) το οποίο δεν μεταβαλλόταν σημαντικά, με την αύξηση του αριθμού των γραμμικών τμημάτων των προσεγγίσεων της μη-γραμμικότητας.

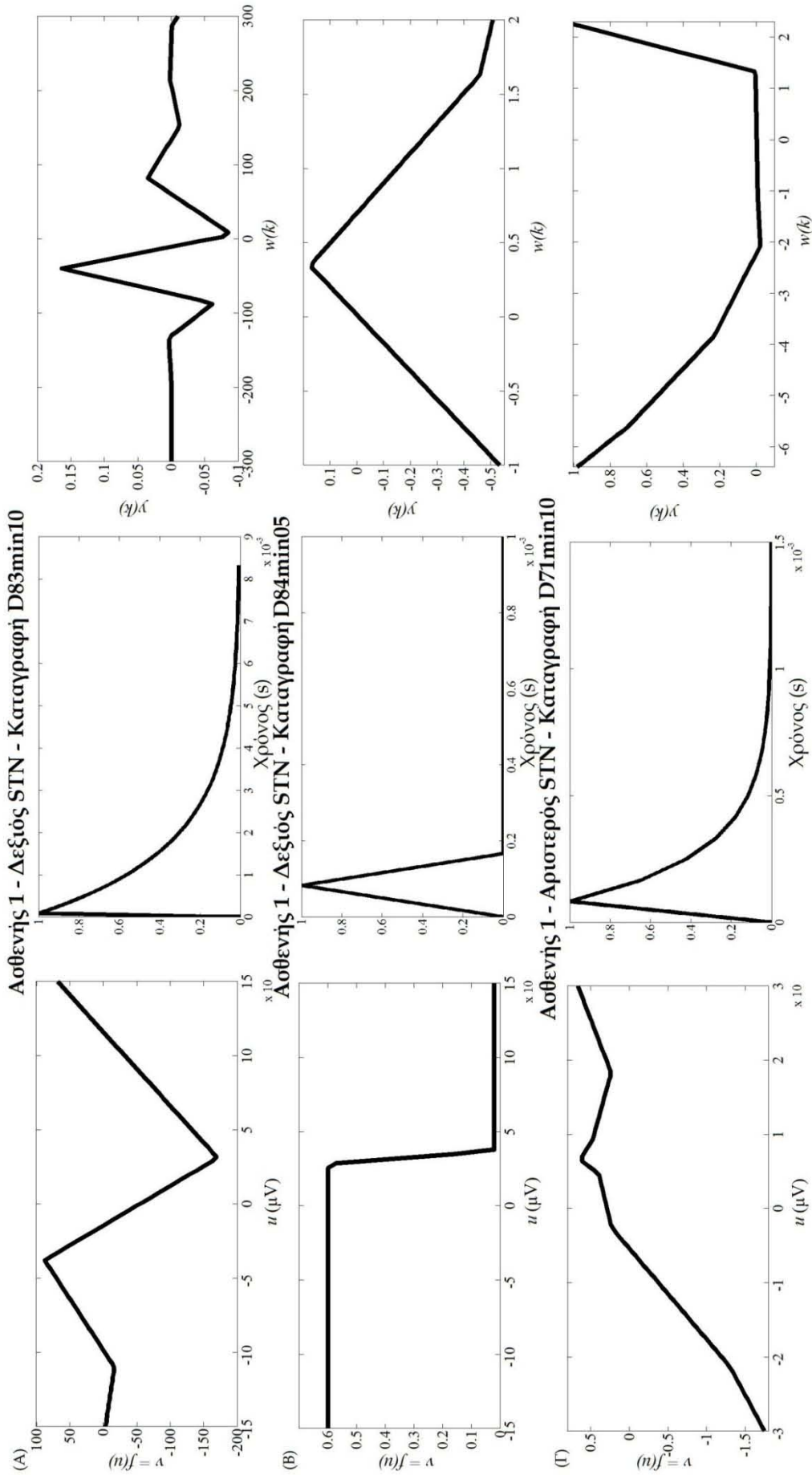
Το σύνολο των μη-γραμμικών συναρτήσεων εξόδου είχε μορφή που προσομοίαζε άλλοτε λιγότερο και άλλοτε περισσότερο αυτήν της συνάρτησης κορεσμού. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο καθώς το τελευταίο μέρος του μοντέλου είναι αυτό που μοντελοποιεί τις διεργασίες πρόκλησης ενός ΔΕ που λαμβάνουν χώρα στον εκφυτικό κώνο του νευρώνα.

Το γραμμικό μέρος των μοντέλων είχε επίσης μεγάλη μεταβλητότητα τόσο ως προς το σχήμα του όσο και ως προς τον αριθμό των πόλων και των μηδενικών. Συνήθως καταγραφές από τον ίδιο πυρήνα απαιτούσαν το ίδιο γενικό μοντέλο (πχ. αυτοπαλίνδρομο μοντέλο ή μοντέλο με κινούμενο μέσο όρο) με διαφορετικό όμως αριθμό παραμέτρων ή διαφορετικές τιμές των παραμέτρων αυτών. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, βρέθηκε ότι το γραμμικό μέρος των βέλτιστων μοντέλων είναι ένα αυτοπαλίνδρομο με κινούμενο μέσο όρο μοντέλο (AR-MA).

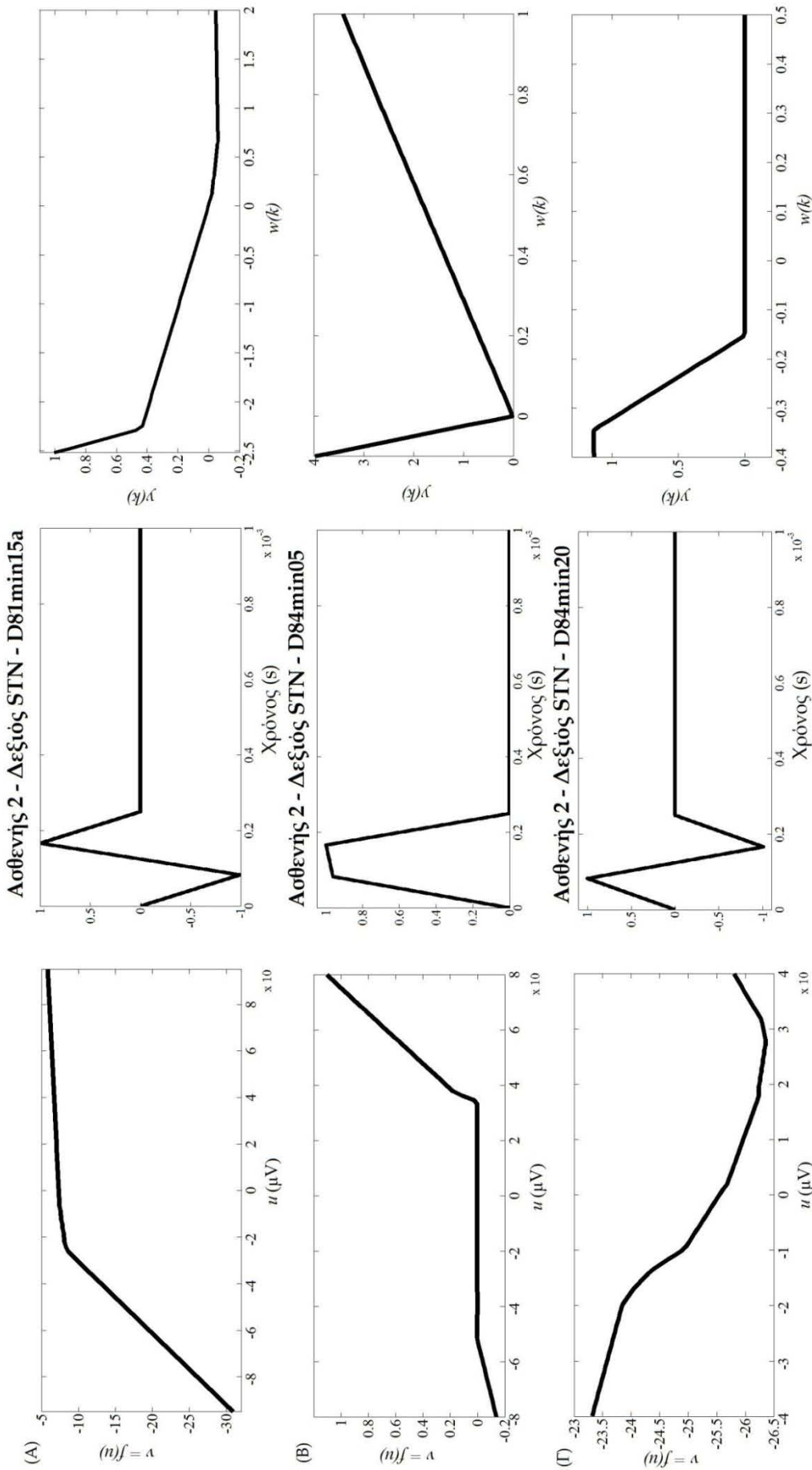
7.5 Αποτελέσματα

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται ενδεικτικά και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μοντελοποίησης της νευρωνικής περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα. Για την καλύτερη παρουσίαση των αποτελεσμάτων, τα αποτελέσματα της μοντελοποίησης διακρίνονται σε αυτά που αναφέρονται σε καταγραφές ενός νευρώνα (οι οποίες κατά κανόνα δίνουν πιο ακριβή μοντέλα) και σε αυτές πολλαπλών νευρώνων.

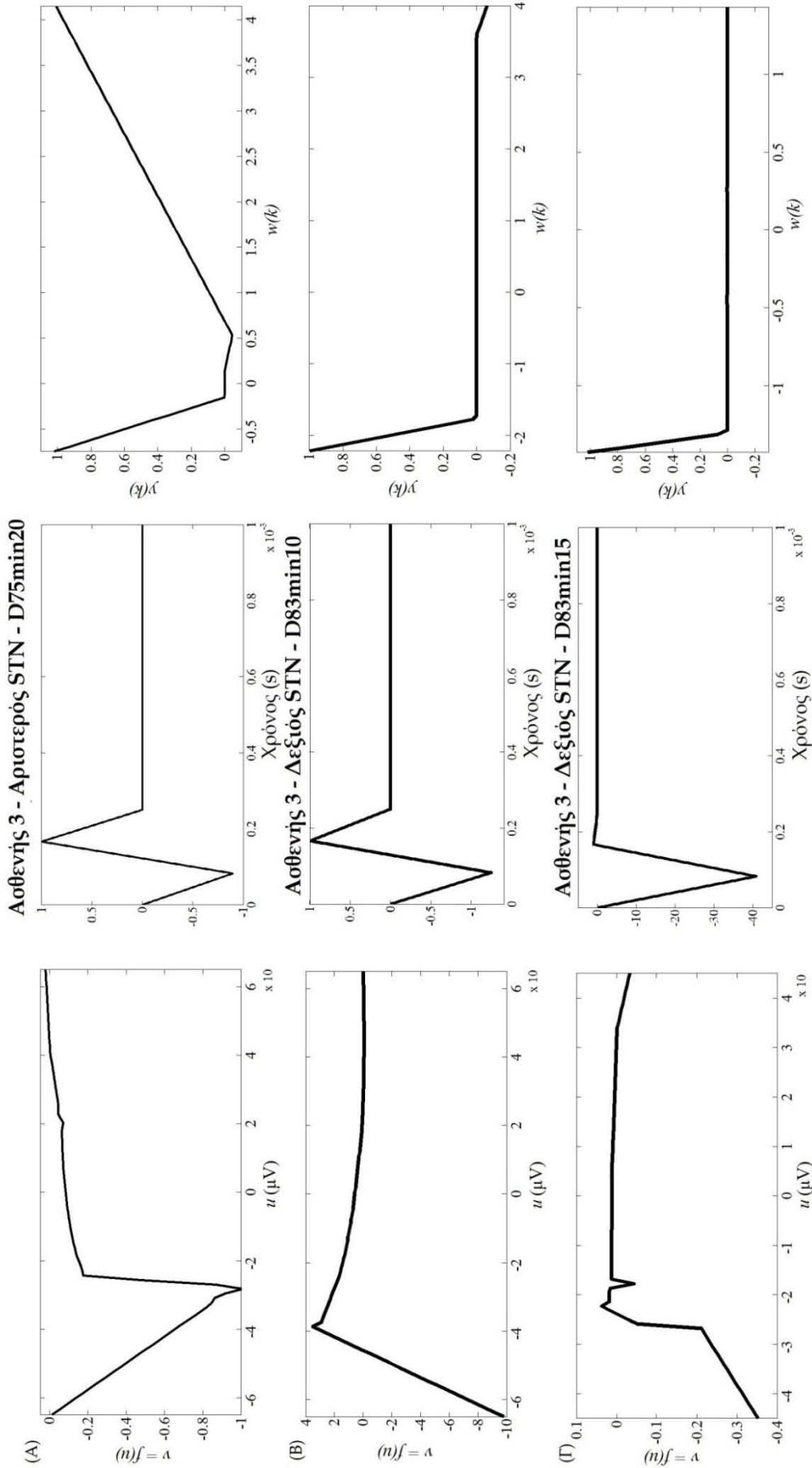
⁷ Την παραπάνω υπόθεση επιβεβαίωσαν, κατόπιν προσωπικής επικοινωνίας, ο ερευνητής Δρ. Peter J. Magill, Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης, Ηνωμένο Βασίλειο και ο καθηγητής Νευροβιολογίας Δρ. Gabriel Kreiman, Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Harvard, των ΗΠΑ, οι οποίοι έχουν σημαντική ερευνητική εμπειρία ηλεκτροφυσιολογικών καταγραφών από νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα σε *in vitro* και *in vivo* πειράματα



Εικόνα 7.5 Σχηματική αναπαράσταση μοντέλων από τρεις καταγραφές από τον Ασθενή 1. Στην πρώτη στήλη βρίσκονται οι μη-γραμμικές συναρτήσεις εισόδου, στη δεύτερη η γραμμική συνάρτηση και στην τρίτη η μη-γραμμική συνάρτηση εξόδου



Εικόνα 7.6 Σχηματική αναπαράσταση μοντέλων από τρεις καταγραφές από τον Ασθενή 2. Στην πρώτη στήλη βρίσκονται οι μη-γραμμικές συναρτήσεις εισόδου, στη δεύτερη η γραμμική συνάρτηση και στην τρίτη η μη-γραμμική συνάρτηση εξόδου



Εικόνα 7.7 Σχηματική αναπαράσταση μοντέλων από τρεις καταγραφές από τον Ασθενή 1. Στην πρώτη στήλη βρίσκονται οι μη-γραμμικές συναρτήσεις εισόδου, στη δεύτερη η γραμμική συνάρτηση και στην τρίτη η μη-γραμμική συνάρτηση εξόδου

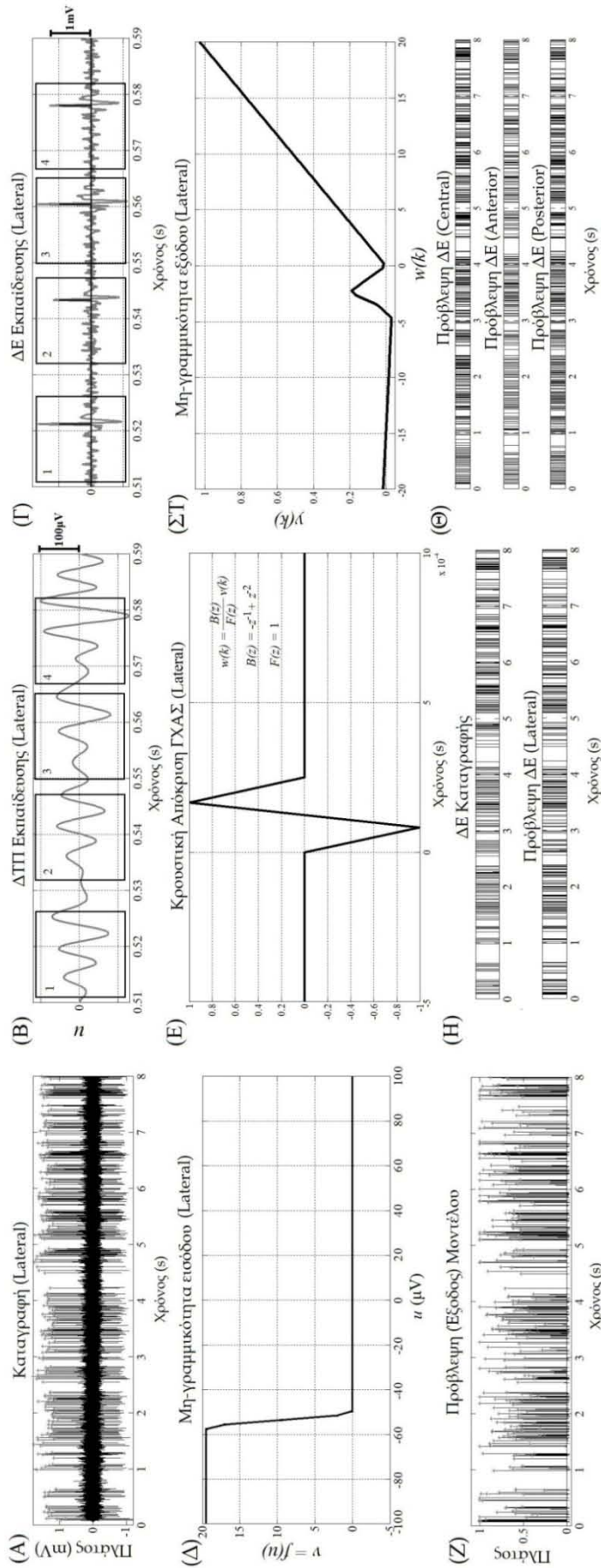
7.5.1 Καταγραφές ενός νευρώνα

Στην Εικόνα 7.8 φαίνονται αναλυτικά τα βήματα μοντελοποίησης μιας καταγραφής όπου ανιχνεύονται ΔΕ που εκλύονται από ένα νευρώνα. Τα δεδομένα της καταγραφής ελήφθησαν από το προς τα έξω (lateral) ηλεκτρόδιο εντός του αριστερού υποθαλαμικού πυρήνα του ασθενούς 3, 1.5 mm επάνω από το θεωρητικό στόχο από το ηλεκτρόδιο νευροδιέγερσης.

Η πρόβλεψη της ύπαρξης των ΔΕ οι οποίες ανιχνεύονται από την καταγραφή (Εικόνα 7.8Α) έγινε για διακριτές χρονικές στιγμές με τη χρήση ενός H-W μοντέλου. Το μοντέλο εκπαιδεύτηκε από ζεύγη [ΔΤΠ,ΔΕ] μερικά εκ των οποίων φαίνονται στις εικόνες 7.8Β και Γ. Τα μη γραμμικά και το γραμμικό μέρος του μοντέλου φαίνονται στις Εικόνες 7.8Δ-ΣΤ. Η έξοδος του μοντέλου για τα 8 s της καταγραφής φαίνεται στην Εικόνα 7.8Ζ. Μια οπτική σύγκριση της πρόβλεψης του μοντέλου φαίνεται στην Εικόνα 7.8Η. Είναι εμφανής η ακρίβεια πρόβλεψης της δομής των ΔΕ. Η πρόβλεψη της έναρξης και του τέλους των εκφορτίσεων ριπής ήταν αρκετά ακριβής. Ως αποτέλεσμα, ακόμα και μικρής διάρκειας εκφορτίσεις ριπής αλλά και μονήρη ΔΕ προβλέπονται σωστά, ακόμα και στις περιπτώσεις που η οπτική παρατήρηση του ΔΤΠ πλησίον της χρονικής στιγμής πρόκλησής τους, δεν φανέρωνε ξεκάθαρα την ύπαρξή τους. Υπήρξαν επίσης περιπτώσεις όπου τα ΔΕ απλά παραβλέπονταν από το μοντέλο (7.10 s – 7.20 s) η κατασκευάζονταν ενώ δεν υπήρχαν (3.25 s – 3.35 s). Συγκρίσιμα αποτελέσματα βρέθηκαν για το σύνολο των καταγραφών ενός νευρώνα, όπως περιγράφεται στη συνέχεια της ενότητας.

Η ακρίβεια πρόβλεψης των μοντέλων εξετάστηκε και υπό άλλες συνθήκες. Παρότι η νευροφυσιολογική βάση του μοντέλου, όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 5, είναι στερεή, από πλευράς της επεξεργασίας σήματος και της ανάλυσης συστήματος, υπάρχει το ενδεχόμενο να θεωρηθεί ότι η πρόβλεψη επιτυγχάνεται χάρις σε κάποιο “απομεινάρι” του ΔΕ που δεν μπόρεσε να φιλτραρισθεί επαρκώς κατά τη διάρκεια δημιουργίας του σήματος ΔΤΠ. Για να αποκλειστεί αυτή η περίπτωση, εκπαιδεύσαμε μοντέλα να μπορούν να προβλέπουν τα ΔΕ που καταγράφονται από ένα ηλεκτρόδιο, με βάση τα ΔΤΠ που λαμβάνουμε από γειτονικές καταγραφές (αλλά όχι όμως μακρινές). Στην Εικόνα 7.8Θ προβάλλονται τρεις προβλέψεις των ΔΕ του προηγούμενου πειράματος με βάση τα ΔΤΠ από τα αμέσως γειτονικά ηλεκτρόδιά του.

Για να επιβεβαιωθεί η αξιοπιστία των μοντέλων πρόβλεψης των ΔΕ του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών, στην Εικόνα 7.9 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά αποτελέσματα και ποσοτικές αξιολογήσεις για το σύνολο των μοντέλων που εκπαιδεύτηκαν ξεχωριστά (ενότητα 7.3) και παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Τα αποτελέσματα της μοντελοποίησης είχαν μικρή διακύμανση η οποία εξαρτάται από την ποιότητα της καταγραφής (ευκρίνεια διάκρισης των ΔΕ του νευρώνα) αλλά και τη μέθοδο αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκε. Για παράδειγμα, το Μοντέλο 4 επιδεικνύει άριστη απεικόνιση της ΑΣΚ (Εικόνα 7.9Α) παρότι η πρόβλεψη του ρυθμού των ΔΕ ήταν μεταξύ των χειρότερων (Εικόνα 7.9Β). Το



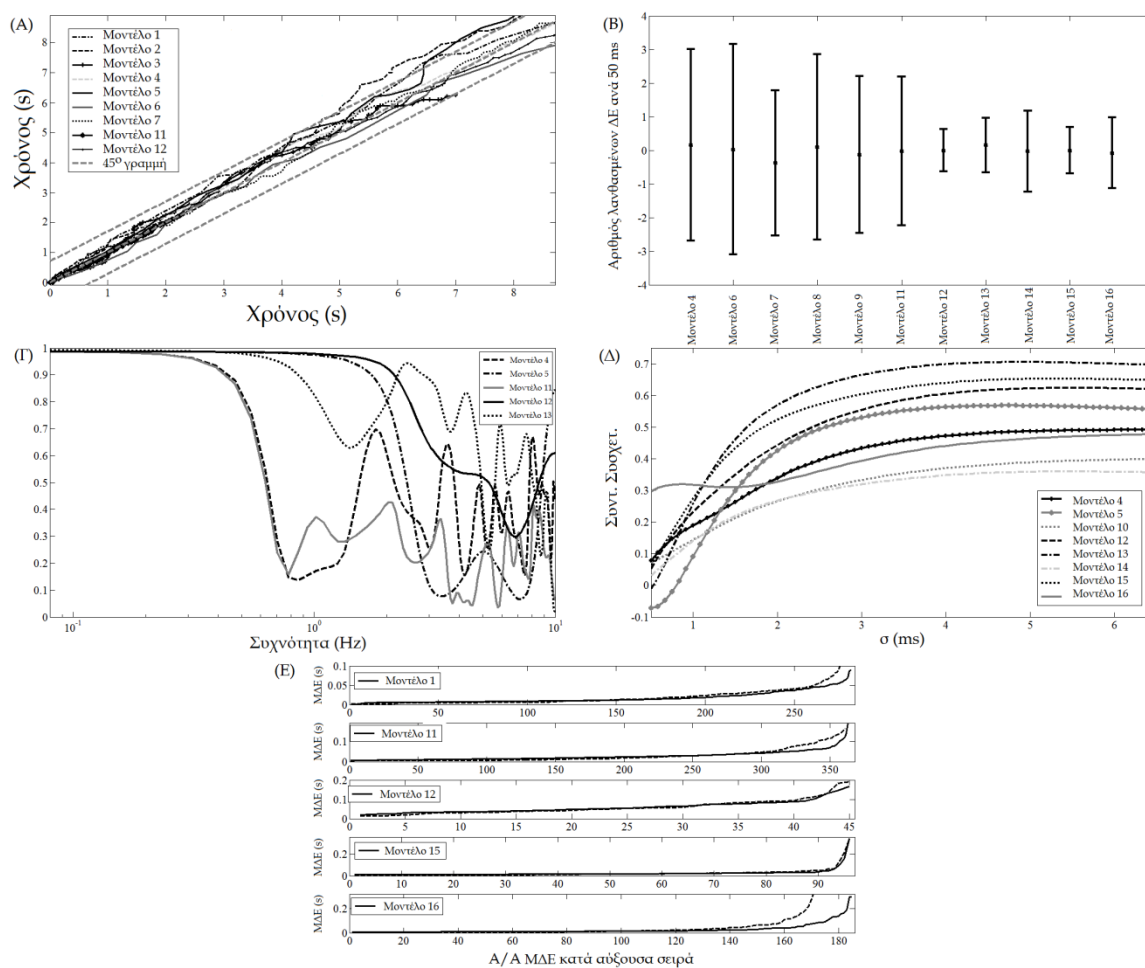
Εικόνα 7.8 Παράδειγμα μοντελοποίησης καταγραφής ενός νευρώνα. Ασθενής 3, αρσενικός STN, ηλεκτρόδιο lateral, 1.5 μm πριν το θεωρητικό στόχο (D75min15) (A) Το μέρος της καταγραφής που γίνεται η ποσοτική αξιολόγηση του μοντέλου. Οι αιχμές των ΔΕ του νευρώνα είναι σημειωμένα με αστερίσκο. (B) Τμήμα 90 ms από το ΔΤΠ εκπαίδευσης. Τέσσερα παράθρα του ΔΤΠ είναι εμφανή. (Γ) Το αντίστοιχο τμήμα 90 ms από το σήμα των ΔΕ με τα παράθρα εκπαίδευσης κατάλληλα τοποθετημένα. (Δ) - (ΣΤ) Η μη-γραμμική συνάρτηση εισόδου, η συνάρτηση απόκρισης του γραμμικού τμήματος, και η μη-γραμμική συνάρτηση εξόδου του βέλτιστου μοντέλου. (Ζ) Η έξοδος του μοντέλου. Σημειωμένες είναι οι θεωρούμενες ως αιχμές των προβλεπόμενων ΔΕ (H) Διάγραμμα χρονισμού για την προβλεψη με βάση μοντέλο που δημιουργείται από το ίδιο ηλεκτρόδιο (H) Οι προβλέψεις των μοντέλων που εκπαιδεύονται από ΔΤΠ που λαμβάνονται από τα αμέσως γειτονικά ηλεκτρόδια.

γεγονός αυτό είχε αντίκτυπο και στην εκτίμηση της συνάρτησης συνάφειας μεταξύ του προβλεπόμενου και καταγραφόμενου ρυθμού (Εικόνα 7.9Γ) καθώς και στο συντελεστή συσχέτισης που εκτιμήθηκε με βάση την ακολουθία των προβλεπόμενων ΔΕ ο οποίος δεν ξεπέρασε το 0.5 (Εικόνα 7.9Δ). Ο συντελεστής συσχέτισης από μόνος του δεν αποδείχτηκε ότι μπορεί να αποτελέσει ένα ασφαλές μέσο ποσοτικοποίησης της ποιότητας πρόβλεψης. Και αυτό γιατί εξαρτάται σημαντικά από το ρυθμό των ΔΕ καθώς ένα δυαδικό σήμα με χαμηλό αριθμό ΔΕ ανά δευτερόλεπτο έχει και μεγάλες “μηδενικές” περιοχές. Σε τέτοια αραιά σήματα, ακόμα και αν τα ΔΕ προβλέπονταν εντελώς λανθασμένα, το μέτρο της συσχέτισης θα εξακολουθούσε να είναι μεγάλο. Το πρόβλημα αυτό συνήθως απαλείφεται με την εκτίμηση των ΜΔΕ (Εικόνα 7.9Ε).

Τα παραπάνω περιγράφουν τους λόγους για τους οποίους δεν υιοθετήθηκε μία συγκεκριμένη μετρική αξιολόγησης. Δεν υπάρχει κάποια τέτοια μέθοδος ικανή για να αναπαραστήσει γενικά την ορθότητα μιας πρόβλεψης. Εμπειρικά, μια συνδυασμένη παρατήρηση της ΑΣΚ και της απεικόνισης των ΜΔΕ ήταν επαρκές μέτρο ελέγχου της πρόβλεψης, αρκετές φορές όμως περισσότερες από δύο μετρικές χρειαζόταν για την εκτίμηση της πρόβλεψης.

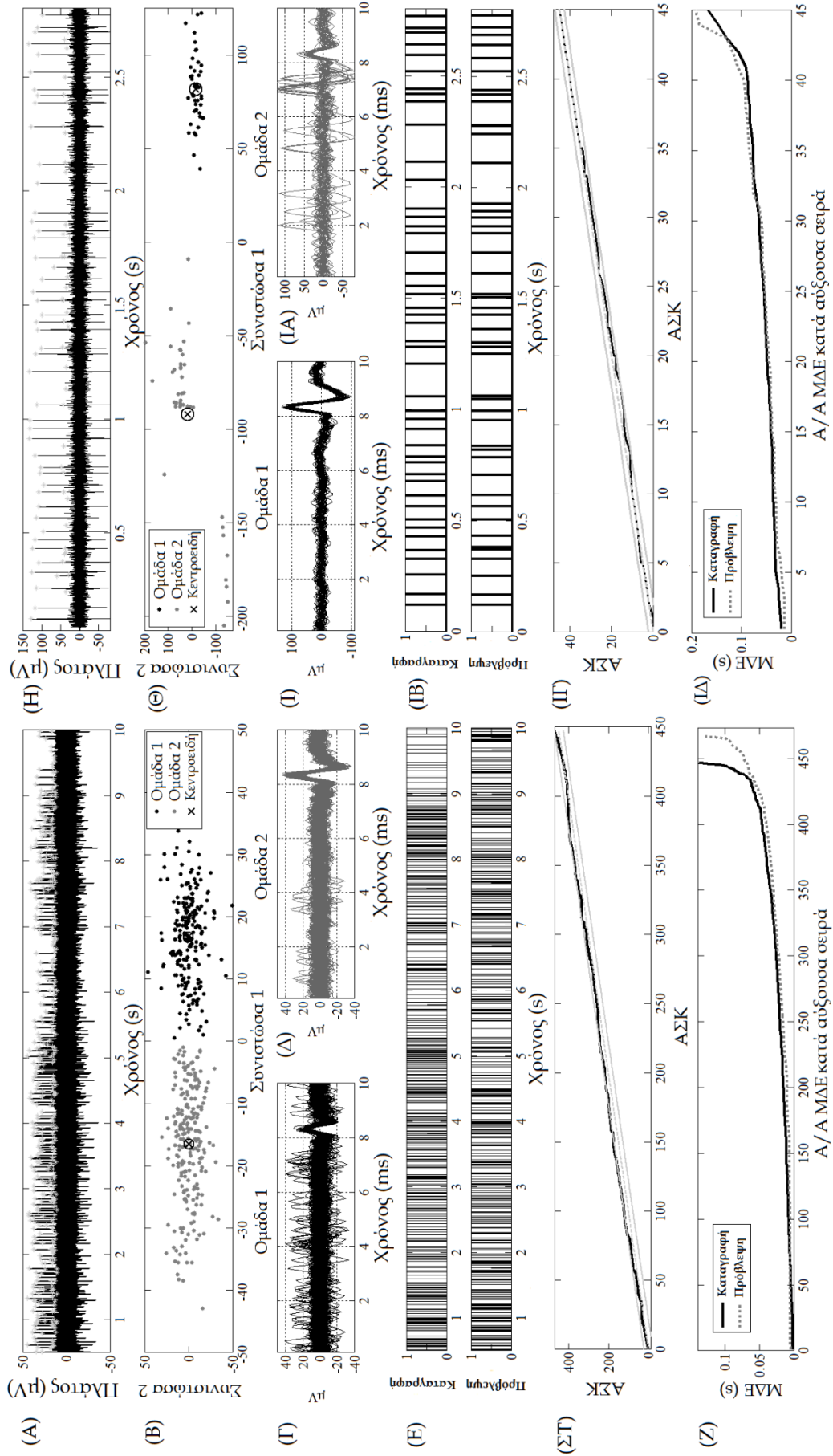
7.5.2 Καταγραφές πολλαπλών νευρώνων

Στην Εικόνα 7.10 παρουσιάζεται συνοπτικά παράδειγμα μοντελοποίησης καταγραφής με ΔΕ από δύο νευρώνες. Η ύπαρξη δύο ομάδων ΔΕ είναι εμφανής. Η πρώτη έχει αιχμές αρκετά επάνω από το επίπεδο του θορύβου και η δεύτερη έχει αιχμές οριακά πιο πάνω από το ίδιο επίπεδο (Εικόνα 7.10Α). Στα 9.5 s των δεδομένων αξιολόγησης, ανιχνεύθηκαν 448 ΔΕ. Ο αλγόριθμος των Κ-μέσων επέστρεψε ένα καλώς διαχωρισμένο σύνολο ομάδων (Εικόνα 7.10Β). Στην πρώτη ομάδα τοποθετήθηκαν τα 215 ΔΕ (22.6 ΔΕ/s) και στη δεύτερη ομάδα τοποθετήθηκαν τα υπόλοιπα 233 ΔΕ (24.5 ΔΕ/s). Κάθε ομάδα ΔΕ προέρχεται από διαφορετικό νευρώνα. Η οπτική αξιολόγηση των ΔΕ που ανήκουν σε κάθε ομάδα επιβεβαίωσε την ορθότητα της διαδικασίας διαχωρισμού τους (Εικόνες 7.10Γ-Δ). Η αιχμή καθενός εκ των υπερτιθέμενων ΔΕ στις προηγούμενες δύο εικόνες τοποθετήθηκε ακριβώς μετά τα 8 ms. Το μοντέλο H-W, που εκπαιδεύτηκε με τη χρήση 4 ζευγών [ΔΤΠ, ΔΕ] που ανήκουν στην πρώτη ομάδα και άλλων τόσων ζευγών [ΔΤΠ, ΔΕ] που ανήκουν στη δεύτερη ομάδα, μπορεί να προβλέψει την ύπαρξη των ΔΕ και από τους δύο νευρώνες (Εικόνα 7.10Ε). Η απεικόνιση των ΑΣΚ πρόβλεψης και καταγραφής ακολουθεί αρκετά ικανοποιητικά την ευθεία των 45° και μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις πλησιάζει ή ακουμπά το όριο εμπιστοσύνης του 95% (Εικόνα 7.10ΣΤ). Η μέγιστη απόσταση μεταξύ της καμπύλης των ΑΣΚ και της ευθείας των 45° ήταν 22 ΔΕ (τη χρονική στιγμή 1.3 s). Η πρόβλεψη των ΜΔΕ (Εικόνα 7.10Ζ) επίσης ακολούθησε αρκετά ικανοποιητικά τα ΜΔΕ των καταγραφών με μόνη εξαίρεση τα μεγάλα ΜΔΕ όπου υπήρχε μικρή καθυστέρηση κατά την πρόβλεψή τους.



Εικόνα 7.9 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μοντέλων καταγραφών ενός νευρώνα (Α) Διάγραμμα ΑΣΚ (Β) Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των λανθασμένων προβλέψεων ΔE (Γ) Συνάρτηση συνάφειας για πρόβλεψη ρυθμού (Δ) Συντελεστής συσχέτισης για διάφορες τιμές της τοπικής απόκλισης της Γκαουσιανής καμπύλης που συνελίσσεται με το δυαδικό σήμα. (Ε) ΜΔΕ τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά. Η διάστικτη γραμμή αναφέρεται στη πρόβλεψη και η συνεχής στην καταγραφή.

Ωστόσο, είναι εύλογη η απορία σχετικά με το τι μορφή και το πόσο καλή θα ήταν η πρόβλεψη των ΔE εάν, στην ίδια καταγραφή, χρησιμοποιούνταν ένα μοντέλο που θα εκπαιδεύονταν από ζεύγη $[\Delta \Pi, \Delta E]$ τα οποία θα ανήκαν αποκλειστικά στη μία από τις δύο ομάδες (νευρώνες). Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μοντελοποίησης φαίνονται στην Εικόνα 7.10H-ΙΔ. Το μοντέλο H-W εκπαιδεύτηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα που ανήκουν στην πρώτη ομάδα των ΔE (Εικόνα 7.10I). Η πρόβλεψη των ΔE από το μοντέλο είναι τόσο καλή όσο και η πρόβλεψη μοντέλων που εκπαιδεύτηκαν σε καταγραφές με ΔE από ένα νευρώνα. Η απεικόνιση των ΑΣΚ ακολούθησε πιστά την ευθεία των 45° (Εικόνα 7.10II). Η μέγιστη απόσταση μεταξύ της καμπύλης των ΑΣΚ και της ευθείας των 45° ήταν 2 ΔE (σε διάφορες θέσεις). Το προβλεπόμενο ΜΔΕ επίσης ακολούθησε ακριβώς το πραγματικό ΜΔΕ.



Εικόνα 7.10 Παράδειγμα μοντελοποίησης καταγραφής δύο νευρώνων. Ασθενής 3, αριστερό STN, ηλεκτρόδιο posterior, 1.5 mm πριν το θεωρητικό στόχο (Α) Καταγραφή (Β) Ομαδοποίηση K-μέσων και ανάλυση κυρίαρχων συνιστωσών (Γ) - (Δ) Ομάδες ΔΕ (Ε) Διάγραμμα χρονισμού καταγραφόμενων και προβλεπόμενων ΔΕ (ΣΤ) Απεικόνιση ΑΣΚ (Ζ) Απεικόνιση ΜΔΕ (Η) - (ΙΑ) Μοντελοποίηση ίδιας καταγραφής με εκπαίδευση μοντέλου από ζεύγη μόνο της Ομάδας 1

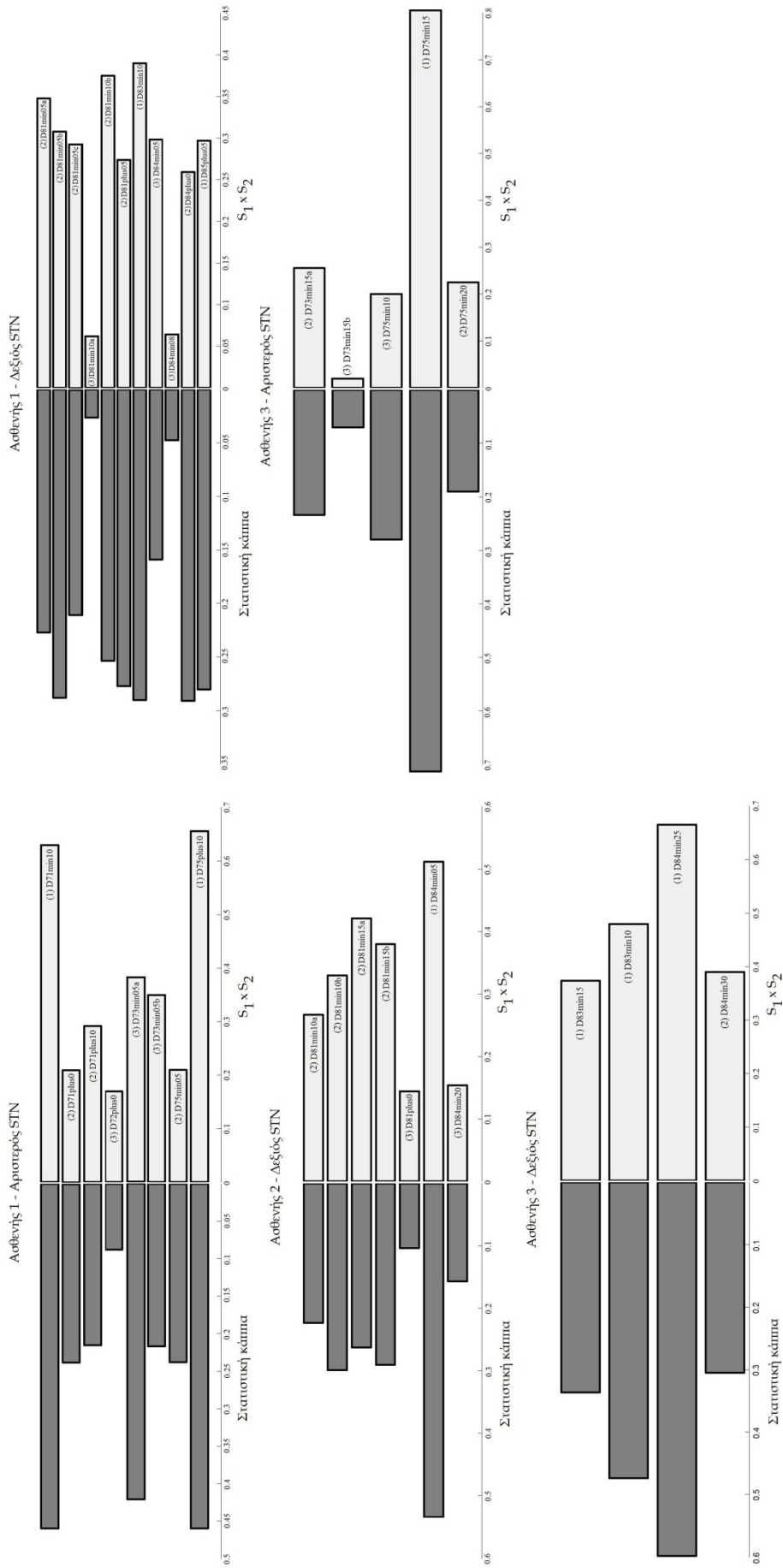
Με λίγα λόγια, το μοντέλο είναι σε θέση να εντοπίζει τα ΔΕ εκείνου/ων του νευρώνα για τα οποία έχει εκπαιδευθεί. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώθηκε για το σύνολο σχεδόν των καταγραφών πολλαπλών νευρώνων (14 από 15).

7.5.3 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα

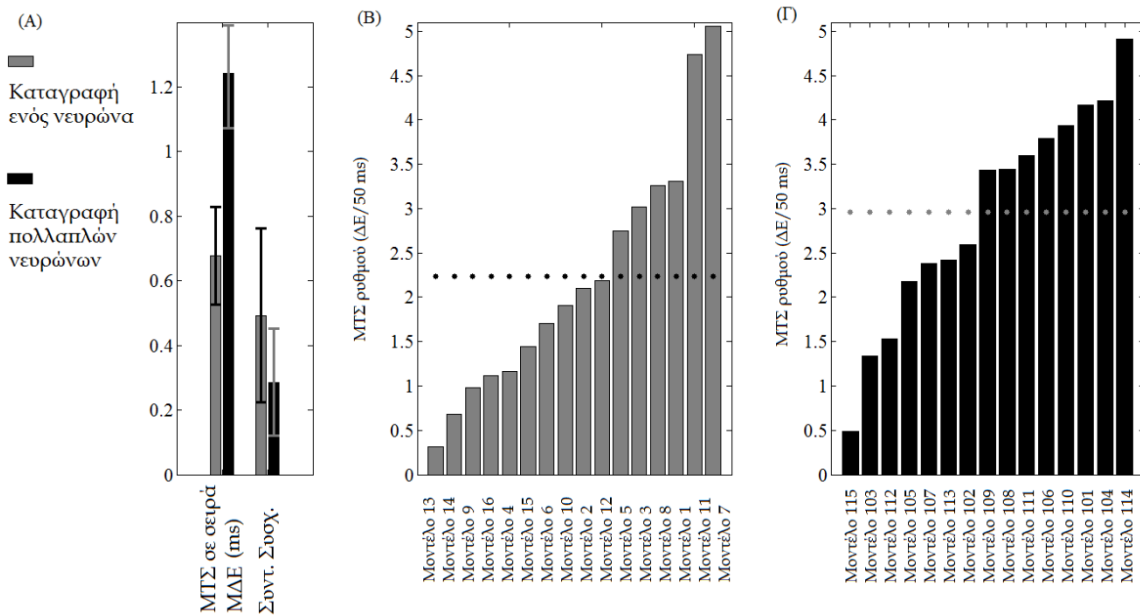
Για την ευκολότερη ανάλυση των αποτελεσμάτων μοντελοποίησης από τις καταγραφές των 5 υποθαλαμικών πυρήνων, χρησιμοποιούνται δύο μονοδιάστατα ποσοτικά κριτήρια, δηλαδή η στατιστική κάπα και το γινόμενο των ποσοστών των συν-υπάρχοντων ΔΕ που έχουν αναλυθεί στην ενότητα 6.3 (Εικόνα 7.11). Σύμφωνα με μια καθολικά αποδεκτή ερμηνεία των τιμών κάπα, από τα 35 μοντέλα, 2 μοντέλα έδειξαν σημαντική (substantial) συμφωνία ($k \geq 0.6$), 5 μοντέλα έδειξαν επαρκή (moderate) συμφωνία ($0.4 \leq k < 0.6$), και 19 μοντέλα σχετικά καλή (fair) συμφωνία ($0.2 \leq k < 0.4$). Έξι από τα 7 μοντέλα με αμυδρή (slight) συμφωνία ($k < 0.2$) εκπαιδεύτηκαν σε καταγραφές με τρεις νευρώνες. Επίσης, από τα 7 μοντέλα που επέδειξαν επαρκή συμφωνία, τα 6 εκπαιδεύτηκαν από καταγραφές ενός νευρώνα. Από τη στιγμή που η στατιστική κάπα υποφέρει από μεροληψία επιλογής, χρησιμοποιήσαμε το γινόμενο $S_1 \cdot S_2$ που ορίστηκε στην ενότητα 6.3.1. Πέντε από τα 35 μοντέλα προέβλεψαν πάνω από το 70% των χρονικών στιγμών των ΔΕ ($S_1 \cdot S_2 \geq 0.49$), όπως φαίνεται στην Εικόνα 7.11. Όλα τα μοντέλα αυτά εκπαιδεύτηκαν σε καταγραφές ενός νευρώνα. Είκοσι πέντε από τα 35 μοντέλα (9 που εκπαιδεύτηκαν από καταγραφές ενός νευρώνα, 13 από καταγραφές δύο νευρώνων και 3 από τριών νευρώνων) προέβλεψαν την παρουσία των ΔΕ με τουλάχιστον 50% χρονική ακρίβεια (± 30 δείγματα). Τρία και 7 μοντέλα που εκπαιδεύτηκαν από καταγραφές δύο και τριών νευρώνων, αντίστοιχα, είχαν ακρίβεια χαμηλότερη από 50% (± 30 δείγματα). Η τάση να λαμβάνονται υψηλότερες τιμές στο γινόμενο $S_1 \cdot S_2$ όσο υψηλότερες τιμές λαμβάνει η στατιστική κάπα κατά κανόνα ακολουθήθηκε πιστά. Υπήρχαν όμως και ορισμένες εξαιρέσεις (πχ. Ασθενής 1, Καταγραφή D71plus10).

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων μοντελοποίησης καταγραφών με ένα νευρώνα και αυτών με πολλαπλούς νευρώνες έδειξε μείωση της ποιότητας της πρόβλεψης των ΔΕ με την αύξηση του αριθμού των νευρώνων στην καταγραφή. Η ποιότητα της πρόβλεψης των ΜΔΕ, όπως αυτά ορίζονται από τις στατιστικές πρώτης τάξης του ΜΤΣ, κατά μέσο όρο μειώνονται κατά 43% όταν μετακινούμαστε από τις καταγραφές ενός νευρώνα σε αυτές πολλών (Εικόνα 7.12 Α). Σε σχέση με τις ακολουθίες των ΔΕ, ο μέσος συντελεστής συσχέτισης των καταγραφών πολλών νευρώνων μειώνεται κατά 3/5 σε σχέση με τις καταγραφές ενός νευρώνα. Αυτές οι μειώσεις ποιότητας θεωρούνται σημαντικές. Ωστόσο, υπάρχουν και μοντέλα καταγραφών πολλών νευρώνων που εμφανίζουν καλύτερη ικανότητα πρόβλεψης από τη μέση απόδοση των μοντέλων ενός νευρώνα.

Ο ρυθμός των ΔΕ δεν μεταβάλλεται σημαντικά (Εικόνες 7.12 Β και Γ). Το μέσο ΜΤΣ της πρόβλεψης του ρυθμού πολλαπλών νευρώνων αυξάνεται κατά 29%, σε σύγκριση με το ΜΤΣ του ρυθμού καταγραφών ενός νευρώνα, όταν το διάστημα μέτρησης των ΔΕ είναι 50 ms. Όμως, ακόμα και αυτή η αύξηση του ΜΤΣ δεν οφείλεται αποκλειστικά στην



Εικόνα 7.11 Στατιστική κάρπα (αρσιτερά) και γινόμενο S₁S₂ (δεξιά) ανά μοντέλο



Εικόνα 7.12 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα πρόβλεψης ρυθμού (Α) Σύγκριση ΜΤΣ των σε σειρά ΜΔΕ του συνόλου των μοντέλων από καταγραφές ενός και πολλαπλών νευρώνων (Β) ΜΤΣ ρυθμού ΔΕ μοντέλων καταγραφών ενός νευρώνα. Η διάστικτη γραμμή αναπαριστά τον μέσο όρο των ΜΤΣ (Γ) ομοίως, για μοντέλα καταγραφών πολλαπλών νευρώνων.

ανικανότητα του μοντέλου να προβλέπει τα ΔΕ με ακρίβεια αλλά επίσης επηρεάζεται από την αύξηση του απόλυτου αριθμού των ΔΕ ανά διάστημα μέτρησης εξαιτίας της πυροδότησης περισσότερων του ενός νευρώνων.

Συμπερασματικά, τα μοντέλα από καταγραφές πολλαπλών νευρώνων δεν συμπεριφέρονται τόσο καλά όσο τα αντίστοιχα μοντέλα από καταγραφές ενός νευρώνα, ωστόσο οι ικανότητες πρόβλεψης του ρυθμού των ΔΕ από τις δύο ομάδες μοντέλων μπορούν να θεωρηθούν συγκρίσιμες.

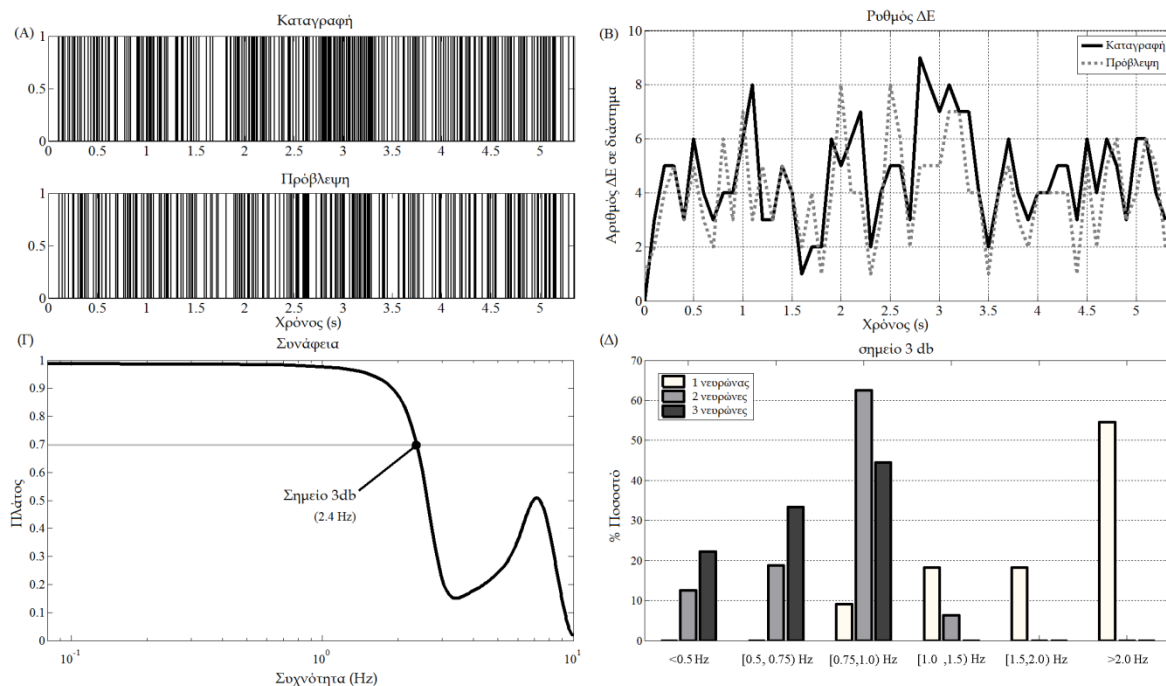
Η μετατροπή της ακολουθίας εκφόρτισης των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα από σταθερού ρυθμού εκφόρτιση σε εκφόρτιση ριπής αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της παρκινσονικής κατάστασης στους ασθενείς και τα μοντέλα ζώων [5]. Για αυτό το λόγο, είναι σημαντικό να ελεγχθεί η ικανότητα του μοντέλου να προβλέπει την αρχή και το τέλος των εκφορτίσεων ριπής από τα ΔΤΠ.

Για την ανάλυση της νευρωνικής ακολουθίας, εξετάστηκε ο ρυθμός ΔΕ μέσω της εκτίμησης της συχνότητάς του. Η συχνότητα μετράται ως αριθμός ΔΕ ανά ms και η ανάλυσή της μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τις κύριες ιδιότητες του νευρώνα που καταγράφεται. Η εκφορτιστική δραστηριότητα με την υψηλότερη διακόμανση χαρακτηρίζεται από μια ακολουθία ριπής ΔΕ, των οποίων τα ΜΔΕ συνεχώς μειώνονται ταυτόχρονα με μια βαθμιαία ελάττωση των πλατών αυτών των ΔΕ.

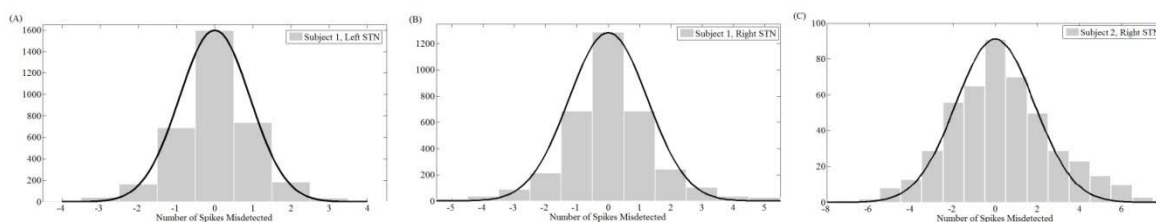
Η ικανότητα πρόβλεψης του ρυθμού των ΔΕ ενός τέτοιου νευρώνα ο οποίος καταγράφηκε για 5.5 s αποκάλυψε την ικανότητα πρόβλεψης του ρυθμού (Εικόνα 7.13Α-Β). Η πρόβλεψη βασίστηκε σε ένα H-W μοντέλο που εκπαιδεύτηκε σε 5 ζεύγη [ΔΤΠ, ΔΕ], με γραμμικό μέρος $w(k) = [B(z)/F(z)] \cdot v(k)$, $B(z) = z^{-1}$, $F(z) = 1 - 0.98z^{-1}$ και 4 γραμμικά τμήματα για την εκτίμηση της μη-γραμμικότητας εισόδου και εξόδου. Για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, το διάστημα των 100 ms για την μέτρηση των ΔΕ, βρέθηκε ότι ελαχιστοποιούσε το ΜΤΣ μεταξύ των δύο ρυθμών. Το μοντέλο προέβλεψε την αρχή και το τέλος των εκφορτίσεων ριπής (1.0 s - 1.2 s, 2.0 s - 2.3 s, 2.55 s - 2.75 s, 4.4 s - 4.6 s, 5.1 s - 5.3 s) με αρκετά μεγάλη ακρίβεια. Αξιίζει να σημειωθεί ότι δεν είναι το καλύτερο αποτέλεσμα στο σύνολο των καταγραφών. Άλλα μοντέλα (κυρίως αυτά που προέκυψαν από εκπαίδευση σε καταγραφές ενός νευρώνα) επέδειξαν καλύτερες ικανότητες πρόβλεψης του ρυθμού (βλ. Εικόνα 7.13Δ)

Η εκτίμηση της καμπύλης συνάφειας μεταξύ των δύο σημάτων (προβλεπόμενου και καταγραφόμενου ρυθμού ΔΕ), για το προηγούμενο μοντέλο, επέτρεψε τον υπολογισμό του σημείου των 3 db (Εικόνα 7.13Γ). Το σημείο των 3 db για όλα τα μοντέλα επίσης υπολογίστηκε και κατηγοριοποιήθηκε σε ομάδες (Εικόνα 7.13Δ).

Τα μοντέλα που εκπαιδεύτηκαν σε καταγραφές ενός νευρώνα επέδειξαν το υψηλότερο σημείο των 3 db, ακολουθούμενα από μοντέλα καταγραφών δύο νευρώνων τα οποία με τη σειρά τους ήταν καλύτερα ως προς τα μοντέλα των καταγραφών των τριών νευρώνων. Η



Εικόνα 7.13 (Α) Καταγραφή ενός νευρώνα και πρόβλεψη των ΔΕ του Ασθενής 1, αριστερός STN, κεντρικό ηλεκτρόδιο, 1.0 mm μετά το θεωρητικό στόχο (S1-D75plus10). (Β) Πρόβλεψη ρυθμού (Γ) Καμπύλη συνάφειας και εύρεση σημείου 3 db (Δ) Ομαδοποίηση σημείων 3 db ανά αριθμό νευρώνων



Εικόνα 7.14 Εκτίμηση αθροιστικής κατανομής για τα υπόλοιπα ρυθμού από μοντέλα τριών υποθαλαμικών πυρήνων. (Α) Υπόλοιπα από 8 καταγραφές, Ασθενής 1, αριστερός STN, διάστημα 0.02 s, (Β) Υπόλοιπα από 11 καταγραφές, Ασθενής 1, δεξιός STN, διάστημα 0.1 s, (Γ) Υπόλοιπα από 8 καταγραφές, Ασθενής 2, δεξιός STN, διάστημα 0.2 s.

συνάφεια πέφτει μετά τα 2 Hz, το 1 Hz και τα 0.5 Hz, για μοντέλα καταγραφών ενός, δύο και τριών νευρώνων αντίστοιχα. Η πτώση της συνάφειας μετά το 1 Hz οφείλεται στην ασάφεια που παρατηρείται στην πρόβλεψη των ακριβών θέσεων των ΔΕ.

Προκειμένου να αποδειχτεί ότι τα μοντέλα H-W μοντελοποιούν κατά το βέλτιστο δυνατόν το ρυθμό, χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας των υπολοίπων της προσομοίωσης. Εάν εξασφαλιστεί ότι ένα μοντέλο είναι σε θέση να προσομοιώσει τον ρυθμό των ΔΕ με ακρίβεια, ο υπολειπόμενος ρυθμός (δηλαδή το αποτέλεσμα της αφαίρεσης του ρυθμού πρόβλεψης από τον πραγματικό ρυθμό) πρέπει να ακολουθεί Γκαουσιανή κατανομή. Στην Εικόνα 7.14 βρίσκονται συγκεντρωτικά αποτελέσματα από μοντέλα τριών πυρήνων και διαφορετικών διαστημάτων μέτρησης των ΔΕ. Τα υπόλοιπα που αποκτήθηκαν από την μοντελοποίηση καταγραφών που ανήκουν στον ίδιο υποθαλαμικό πυρήνα τοποθετήθηκαν μαζί για να σχηματίσουν μια κοινή (για κάθε πυρήνα) εκτίμηση της πυκνότητας πιθανότητας. Σε κάθε ιστόγραμμα των πιθανοτήτων, έχει υπερτεθεί η αντίστοιχη θεωρητική κατανομή η οποία αποκτάται χρησιμοποιώντας τον μέσο όσο και την τυπική απόκλιση που εκτιμούνται από τα δεδομένα (υπόλοιπα). Η Γκαουσιανή κατανομή των υπολοίπων ήταν κοινή για όλες τις καταγραφές και τους πυρήνες. Το τελευταίο επεξηγείται θεωρητικώς καθώς είναι γνωστό ότι η ένωση σημάτων με Γκαουσιανή κατανομή έχει ως αποτέλεσμα ένα νέο σήμα που έχει την ίδια (Γκαουσιανή) κατανομή. Καθώς το διάστημα ανά το οποίο μετρώνται τα ΔΕ αυξάνει, ο αριθμός των λανθασμένων ΔΕ επίσης αυξάνει και η κατανομή αρχίζει να αποκτά κλίση (skewed). Ωστόσο, για διαστήματα όχι μεγαλύτερα από 100 ms αποδεικνύεται ότι η κατανομή των υπολοίπων παραμένει Γκαουσιανή.

7.6 Συζήτηση

Όπως περιγράφηκε στην ενότητα 6.1.1, η πληροφορία κωδικοποιείται στη δραστηριότητα των νευρώνων, ειδικά στις αισθητηριακές, τις κινητικές και άλλες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού. Ο κάθε νευρώνας αποκρίνεται σε (και με) ένα συνδυασμό από χημικά

και ηλεκτρικά σήματα, κάποια από τα οποία, όπως αναλύεται στην ενότητα 6.1.1.1, πιστεύεται ότι επηρεάζουν (εάν όχι κυριαρχούν εις) τα ΔΤΠ. Καθώς οι μηχανισμοί πρόκλησης των ΔΕ είναι μη-γραμμικοί, η μοντελοποίηση της νευρωνικής δραστηριότητας δανείζεται μεθόδους από τη θεωρία της ταυτοποίησης μη-γραμμικών συστημάτων. Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάστηκε εκτενώς μια τάξη από μη-γραμμικά εν σειρά μοντέλα που προβλέπουν τη χρονική στιγμή και το ρυθμό των ΔΕ ως συνάρτηση της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας που αποτυπώνεται στα ΔΤΠ ενός ή περισσότερων νευρώνων STN.

Το μοντέλο H-W έχει ως σκοπό την κατανόηση της βασικής γλώσσας μιας μικρής περιοχής νευρώνων εντός του υποθαλαμικού πυρήνα. Το μοντέλο ακούει τα ΔΤΠ και απαντά με μια ορισμένη χρονική ακολουθία των ΔΕ, ακολουθώντας εν πολλοίς την προσέγγιση του μαύρου κουτιού. Ο χρονισμός των ΔΕ, εξάλλου, είναι αυτός που πιστεύεται ότι χρησιμοποιείται για την δια-πυρηνική επικοινωνία. Η κατανόηση της λειτουργίας του υποθαλαμικού πυρήνα απαιτεί την κατανόηση του τρόπου διαμόρφωσης των χρονικών προτύπων της νευρωνικής δραστηριότητας ως απάντηση σε διαταράξεις της συνολικής πληροφορίας που ταξιδεύει μέσα από τον πυρήνα και χαρακτηρίζει τα ΔΤΠ.

Ωστόσο, τα γκέμια της μοντελοποίησης εξακολουθούν να τα κρατούν οι απλοποιήσεις, απαραίτητες για την υλοποίηση ενός οποιουδήποτε μοντέλου. Για παράδειγμα, το μοντέλο H-W δεν λαμβάνει υπόψη του τις γλουταμινεργικές συνάψεις μεταξύ των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα. Η ύπαρξη των συνάψεων αυτών έχει προταθεί από πολλούς ανεξάρτητους ερευνητές ([6]-[8]), παρότι ακόμη βρίσκεται υπό αμφισβήτηση. Αυτός είναι και ο λόγος που το μοντέλο μοντελοποιεί τη νευρωνική δραστηριότητα στην περιοχή εντός του υποθαλαμικού πυρήνα και όχι την έξοδο του πυρήνα. Κατά συνέπεια, το να δημιουργηθεί ένα κλινικά χρήσιμο μοντέλο το οποίο θα μπορεί να κάνει μια πρόβλεψη της ηλεκτροφυσιολογικής λειτουργίας μιας περιοχής, όπως για παράδειγμα της κινητικής περιοχής, του υποθαλαμικού πυρήνα, απαιτεί πολλά περισσότερα από όσα απαιτούνται από το μοντέλο H-W που παρουσιάστηκε στο παρόν κεφάλαιο. Η παρουσίαση του μοντέλου έχει ως κύριο σκοπό την απόδειξη της ορθότητας της θεωρίας διασύνδεσης των ΔΤΠ με τα ΔΕ και ως δευτερεύον την επίδειξη της μεθοδολογίας και της δυνατότητας πρόβλεψης των ΔΕ από μια μικρή γειτονιά νευρώνων εντός του υποθαλαμικού πυρήνα. Ιδανικά, το μοντέλο αυτό μπορεί να αποτελέσει το πρώτο βήμα για την πραγματοποίηση νευρωνικών προσθετικών συστημάτων τα οποία θα μπορούν να υποκαταστήσουν τη λειτουργία της έναρξης και του ελέγχου της κίνησης χρησιμοποιώντας μια, κατάλληλα ανεπτυγμένη για το σκοπό αυτό, διεπαφή μεταξύ ενός συστήματος και του εγκεφάλου. Ο απόλυτος σκοπός αυτός είναι σε ευθεία αναλογία με τις τρέχουσες έρευνες που αφορούν στις προσθετικές συσκευές διαφόρων συστημάτων του νευρικού συστήματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα έρευνας προς αυτή την περιοχή είναι η αντικατάσταση μιας εγκεφαλικής περιοχής (ιππόκαμπος) από ένα προσθετικό κύκλωμα το οποίο αναλαμβάνει να διαχειριστεί την μνήμη του εγκεφάλου. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά [9].

Παρότι η αντικατάσταση των υψηλών νοητικών λειτουργιών όπως ο προγραμματισμός ή ο έλεγχος εκτέλεσης των κινήσεων δεν είναι ένας εύκολος άμεσος στόχος για την προτεινόμενη μεθοδολογία μοντελοποίησης, κάποιες συγγενείς επεκτάσεις φαντάζουν πολύ περισσότερο προσιτές. Τα μοντέλα H-W που παρουσιάστηκαν σε αυτό το κεφάλαιο μπορούν εύκολα να επιτρέψουν την ανάλυση των επιπτώσεων που φέρει η νευροδιέγερση στη νευρωνική δραστηριότητα των νευρώνων που περικλείουν το ηλεκτρόδιο καταγραφής μέσω της προσομοίωσης των καταστάσεων πριν και μετά τον εκπεμπόμενο ηλεκτρικό παλμό. Πειραματικά, κάτι τέτοιο είναι αδύνατο να πραγματοποιηθεί, εξαιτίας του ότι το παλμικό σήμα της νευροδιέγερσης είναι τόσο ισχυρό που σκεπάζει την οποιαδήποτε άλλη δραστηριότητα.

Επιπλέον, η μέθοδος που περιγράφηκε ολοκληρώνεται με την εκπαίδευση ενός μοντέλου για κάθε καταγραφή (ηλεκτρόδιο). Η δημιουργία ενός μοντέλου για κάθε καταγραφή με επίτρεψη της δυνατότητας των πολλαπλών εισόδων του μοντέλου μπορεί να διευκολύνει την προσομοίωση μιας μεγαλύτερης περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα, τόσο μεγάλης όσο και η περιοχή που καλύπτεται από τα ηλεκτρόδια. Μια τέτοια προσέγγιση θα είχε ως μοναδικό περιορισμό τον αριθμό των ηλεκτροδίων και των σύγχρονων καταγραφών εντός του υποθαλαμικού πυρήνα. Μια τέτοια συστοιχία μοντέλων θα συνέβαλε στη διατύπωση νέων ερευνητικών ερωτημάτων σχετικά με την επίδραση της εισόδου (ΔΤΠ) του μοντέλου από τη δραστηριότητα που καταγράφεται από γειτονικά ηλεκτρόδια. Έχει αποδειχτεί πρόσφατα, εξάλλου, ότι ο εξωκοττάριος χώρος συμπεριφέρεται ως ένα απλό χαμηλοπερατό (R-C) φίλτρο στα ΔΤΠ [10]. Δηλαδή, θα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η έρευνα της διασύνδεσης των διαφόρων μοντέλων ορισμένου βάθους μέσω της επέκτασης των μοντέλων έτσι ώστε να μπορούν να λαμβάνουν πολλαπλές εισόδους και να εξάγουν μία (multiple input single output - MISO) ή περισσότερες (multiple input multiple output - MIMO) εξόδους. Και ακόμη κάτι περισσότερο. Από τη στιγμή που η συστοιχία των μικροηλεκτροδίων καταγράφει τη νευρωνική δραστηριότητα σε συγκεκριμένα βάρη, η συστοιχία των μοντέλων μπορεί να επεκταθεί στο χώρο δημιουργώντας έτσι ένα τρισδιάστατο μοντέλο νευροφυσιολογικής λειτουργίας του κινητικού μέρους του υποθαλαμικού πυρήνα.

Μια επιπλέον επέκταση της προτεινόμενης μοντελοποίησης είναι η επίτρεψη της μεταβολής της εισόδου του μοντέλου και η σύγκριση της εξόδου του με συγκεκριμένα πρότυπα φυσιολογικής ή παθολογικής νευρωνικής συμπεριφοράς. Για παράδειγμα, έχει αποδειχτεί πρόσφατα ότι η εν τω βάθει διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα προκαλεί μια σημαντική υποβάθμιση της βήτα-συχνότητας των ΔΤΠ [11]. Μια ακόμη πρόσφατη ερευνητική προσπάθεια ανέδειξε την επίπτωση της θεραπείας με L-dopa και της εν τω βάθει διέγερσης στη βήτα συχνότητα των ΔΤΠ, μετά την καταγραφή τους εντός του υποθαλαμικού πυρήνα από ασθενείς με νόσο Parkinson [12]. Με την αλλοίωση της συχνοτικής εικόνας του ΔΤΠ σύμφωνα με τις παραπάνω παρατηρήσεις, μπορεί να προσομοιαστούν διάφορες θεραπευτικές επιδράσεις στη νευρωνική συμπεριφορά μιας περιοχής νευρώνων.

Συμπερασματικά, το μοντέλο H-W επιτρέπει την υψηλού λειτουργικού επιπέδου θεώρηση του τρόπου λειτουργίας των νευρώνων μέσα από την ενσωμάτωση θεωριών λειτουργίας χαμηλού επιπέδου. Με τον τρόπο αυτό, ένα τέτοιο μοντέλο μπορεί να αποτελέσει ως ένα σημαντικό εργαλείο έρευνας για τις τρέχουσες και ενδεχομένως μελλοντικές υποθέσεις σχετικά με την επίπτωση των θεραπευτικών προσεγγίσεων στα ΔΤΠ και τη διασύνδεσή τους με τα ΔΕ.

7.7 Βιβλιογραφία

- [1] Marmarelis V, Naka K (1972) White-noise analysis of a neuron chain: an application of the Wiener theory *Science* **175** 1276-1278
- [2] Kandel E, Schwartz J, Jessell T, (1995) *Essentials of neural science and behavior* McGrawHill Professional 153 - 155
- [3] Rall W, Segev I (1985) Space clamp problems when voltage clamping branched neuron with intracellular microelectrodes in: Smith T, Lecar H, Redman S, Gage P (eds.) *Voltage and Patch Clamping with Microelectrodes* Bethesda, MD: APS 191-215
- [4] Ljung L (1999) *System Identification Theory for the User* Prentice Hall, New Jersey, Ch. **10** 327-329
- [5] Beurrier C, Congar P, Bioulac B, Hammond C (1999) Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode *J Neurosci.* **19** 599-609
- [6] Iwahori N (1978) A Golgi study on the subthalamic nucleus of the cat *J Comp Neurol.* **182** 383-398
- [7] Kita H, Chang H, Kitai S (1983) The morphology of intracellularly labeled rat subthalamic neurons: a light microscope analysis *J Comp Neurol.* **215** 245-57
- [8] Shen K, Johnson S (2003) Group II metabotropic glutamate receptor modulation of excitatory transmission in rat subthalamic nucleus *J. Physiol.* doi: 10.1113/jphysiol.2003.052209
- [9] Song D, Chan R, Marmarelis V, Hampson R, Deadwyler S, Berger T (2007) Nonlinear dynamic modeling of spike train transformations for hippocampal-cortical prostheses *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **54** 1053-1066
- [10] Bedard C, Kröger H, Destexhe A (2006) Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue *Physical Review E* **73** 051911
- [11] Wingeier B, Tchong T, Koop MM, Hill BC, Heit G, Bronte-Stewart HM (2006) Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease *Exp Neurol.* **197** 244-251
- [12] Giannicola G, et al. (2010) The effects of levodopa and ongoing deep brain stimulation on subthalamic beta oscillations in Parkinson's disease *Exp Neurol.* **226** 120-127

κεφάλαιο 8

Ανάπτυξη και τροποποίηση μοντέλων Izhikevich νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα με χρήση δυναμικών τοπικού πεδίου

Το γενικό μοντέλο νευρώνων Izhikevich παρουσιάστηκε το 2003 και το κύριο χαρακτηριστικό του είναι ότι συνδυάζει δύο στοιχεία: υπολογιστική απλότητα και δυνατότητα μοντελοποίησης μιας ευρύτατης συλλογής από νευρώνες με διαφορετική μεταξύ τους προτυποποίηση πυροδότησης ΔΕ (πχ. νευρώνες ριπής, ολοκληρωτές νευρώνων κ.). Όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.4, το μοντέλο Hodgkin-Huxley, αν και ικανοποιεί το δεύτερο στοιχείο, είναι απαγορευτικό από υπολογιστικής άποψης. Από την άλλη, το μοντέλο ολοκλήρωσης & πυροδότησης διαθέτει μικρό υπολογιστικό κόστος, αλλά είναι υπερβολικά απλό και μη ρεαλιστικό, καθώς αδυνατεί να αναπαράξει πολύπλοκα σχήματα ΔΕ.

Η υπολογιστική απλότητα καθίσταται ουσιαστικής σημασίας όταν προσομοιάζονται νευρωνικά δίκτυα μεγάλης κλίμακας. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο κατά την υλοποίηση μοντέλων του εγκεφαλικού φλοιού, για παράδειγμα, όπου λαμβάνονται υπόψη αλληλεπιδράσεις μεταξύ μιας μεγάλης ομάδας από νευρώνες. Το στοιχείο αυτό είναι επίσης σημαντικό, όταν το χρονικό βήμα της προσομοίωσης είναι μικρό και η διάρκειά της πολύ μεγαλύτερη, ενώ τα δεδομένα εισόδου στο μοντέλο εμφανίζουν μεγάλη μεταβλητότητα ως προς το χρόνο και πολυπλοκότητα ως προς τη μορφή, όπως στην περίπτωση των σημάτων ΔΕ που λαμβάνονται από τον υποθαλαμικό πυρήνα. Από την άλλη μεριά, η αναπαραγωγή πολλαπλών προτύπων πυροδότησης ΔΕ είναι σημαντική κατά την μοντελοποίηση φλοιϊκών νευρώνων καθώς σε αυτούς τους νευρώνες παρατηρούνται ιδιαίτερα πολύπλοκα πρότυπα πυροδότησης ΔΕ (άλλοτε υπό τη μορφή ριπής και άλλοτε όχι).

8.1 Μαθηματική περιγραφή γενικού μοντέλου Izhikevich

Το μοντέλο Izhikevich [1] αποτελείται από ένα σύστημα δύο διαφορικών εξισώσεων και μία βοηθητική συνθήκη. Οι εξισώσεις περιέχουν τέσσερις ελεύθερες παραμέτρους. Ανάλογα με τις τιμές που λαμβάνουν αυτές οι παράμετροι, το μοντέλο είναι σε θέση να προσομοιώσει την πυροδότηση ΔΕ διαφόρων τύπων από νευρώνες οι οποίοι συναντώνται στον εγκεφαλικό φλοιό. Το δισδιάστατο σύστημα των διαφορικών εξισώσεων είναι:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = 0,04V^2 + 5V + 140 - V + I \\ \frac{du}{dt} = a(bV - u) \end{cases} \quad (8.1)$$

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = 0,04V^2 + 5V + 140 - V + I \\ \frac{du}{dt} = a(bV - u) \end{cases} \quad (8.2)$$

όπου η μεταβλητή V εκφράζει την τιμή του δυναμικού μεμβράνης του νευρώνα (σε mV). Μετά την πυροδότηση ενός ΔΕ, το δυναμικό μεμβράνης V αυξάνει μέχρι την τιμή των 30 mV, οπότε και εφαρμόζεται η συνθήκη αρχικοποίησης:

$$\begin{cases} V = c \\ u = u + d \end{cases} \quad (8.3)$$

Οι παράμετροι a , b , c και d είναι μονήρη μεγέθη και η μεταβολή των τιμών τους επηρεάζει την αναπαραγωγή των διαφόρων προτύπων πυροδότησης ΔΕ από το μοντέλο. Ο χρόνος t μετράται σε ms. Το I αναπαριστά την είσοδο του μοντέλου η οποία είναι συναπτικά ρεύματα ή εξωτερικά εφαρμοζόμενο ρεύμα. Η μεταβλητή u είναι η μεταβλητή αποκατάστασης (recovery variable) του δυναμικού της μεμβράνης και αναπαριστά την ενεργοποίηση των καναλιών ιόντων K^+ και την απενεργοποίηση του καναλιών ιόντων Na^+ , παρέχοντας αρνητική ανάδραση στο V . Όταν το δυναμικό μεμβράνης, V , φτάσει στην ανώτερη τιμή του (30 mV) κατά την εκδήλωση δυναμικού ενέργειας, τότε τόσο η παράμετρος V όσο και η μεταβλητή αποκατάστασης, u , λαμβάνουν τιμές σύμφωνα με την εξίσωση (8.3).

Το δυναμικό ηρεμίας του νευρώνα του μοντέλου είναι μεταξύ -70 και -60 mV, εξαρτώμενο από την τιμή της μεταβλητής b . Το κατώφλι εκκίνησης δυναμικού ενέργειας στο μοντέλο δεν είναι σταθερό, αλλά δυναμικό και ανάλογο με τις παρελθοντικές τιμές του δυναμικού μεμβράνης πριν την εκφόρτιση, κυμαίνεται από -55 έως -40 mV.

8.1.1 Ο ρόλος των παραμέτρων a, b, c , και d στην προσομοίωση προτύπων δυναμικών ενέργειας

Στη συνέχεια γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση του ρόλου των παραμέτρων a , b , c , και d στην αναπαραγωγή των διαφόρων προτύπων ΔΕ.

Η παράμετρος a περιγράφει τη χρονική κλίμακα της μεταβλητής αποκατάστασης u . Όσο μικρότερη είναι η τιμή της, τόσο πιο αργά αποκαθίσταται το δυναμικό της μεμβράνης μετά από ένα ΔΕ.

Η παράμετρος b περιγράφει την ευαισθησία της μεταβλητής αποκατάστασης u στις μεταβολές του δυναμικού V , καθώς η τιμή του είναι μικρότερη του κατωφλίου. Αύξηση της τιμής της μεταβλητής b συνεπάγεται μεγαλύτερη σύζευξη μεταξύ των V και u , και ως συνέπεια αυτού την αύξηση της πιθανότητας υπο-κατωφλιακής ρυθμικής δραστηριότητας (sub-threshold oscillations).

Η παράμετρος c αποτελεί την τιμή η οποία ανατίθεται στο δυναμικό μεμβράνης αμέσως μετά την εκδήλωση του δυναμικού ενέργειας και οφείλεται στο άμεσο, υψηλού-κατωφλίου ρεύμα ιόντων K^+ .

Η παράμετρος d περιγράφει την τιμή που θα λάβει η μεταβλητή u μετά την εκδήλωση του δυναμικού ενέργειας και οφείλεται στα αργά, υψηλού-κατωφλίου ρεύματα ιόντων Na^+ και K^+ .

8.2 Χρήση μοντέλου *Izhikevich* για προσομοίωση νευρωνικής δραστηριότητας

Ένας από τους κύριους στόχους που θα πρέπει να πληρούν τα μοντέλα βιολογικών νευρώνων είναι να έχουν βιολογική αληθοφάνεια. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να παράγουν ένα ευρύ σύνολο από πρότυπα ΔΕ. Επιλέγοντας διαφορετικές τιμές των παραμέτρων a , b , c , και d , αναπαράγονται από το μοντέλο *Izhikevich* διάφορα είδη προτύπων πυροδότησης ΔΕ, όπως αυτά που παρατηρούνται πειραματικά σε νευρώνες του θαλάμου και του φλοιού. Τα πιο σημαντικά από τα πρότυπα πυροδότησης φαίνονται στον Πίνακα 4.

Στην Εικόνα 8.1 φαίνεται η αναπαραγωγή, σε περιβάλλον MATLAB, των προτύπων ΔΕ από τους διάφορους τύπους νευρώνες του Πίνακα 4. Απεικονίζονται το δυναμικό μεμβράνης που προβλέπεται από το μοντέλο και η αντίστοιχη μορφή του εξωτερικού ρεύματος εισόδου που εφαρμόζεται για την αναπαραγωγή του συγκεκριμένου προτύπου. Συνοψίζοντας, το μοντέλο *Izhikevich* αποτελεί μια απλή, από πλευράς υλοποίησης, πρόταση για την προσομοίωση νευρώνων, χωρίς να υπολείπεται της ποικιλίας αναπαραγωγής προτύπων ΔΕ. Συγκρίνεται στον τομέα αυτό με άλλα καθιερωμένα μοντέλα, όπως αυτό των Hodgkin-Huxley, χωρίς όμως να έχει το μεγάλο υπολογιστικό κόστος.

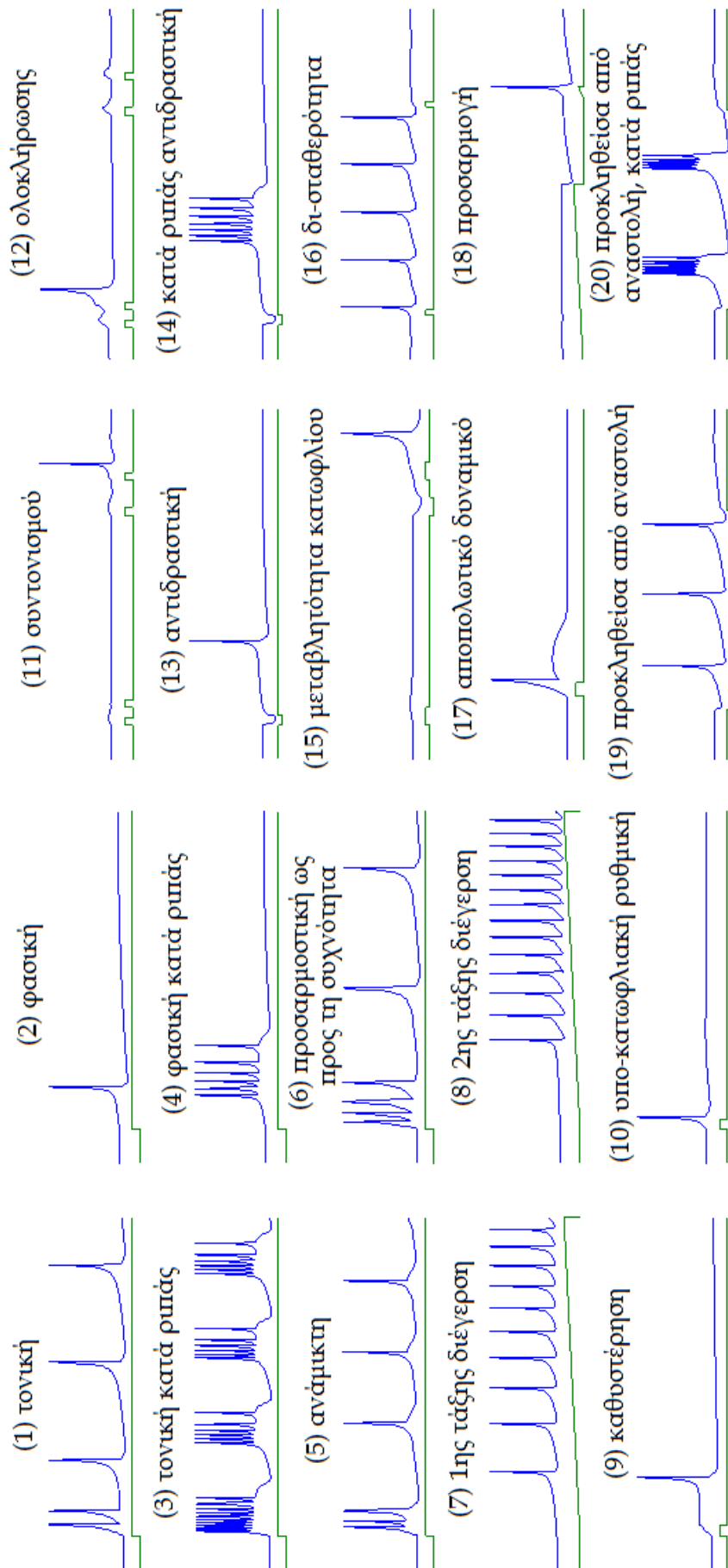
8.2.1 Μοντέλο νευρώνα *Izhikevich* υποθαλαμικού πυρήνα

Το μοντέλο ενός νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα, για να έχει βιολογική αληθοφάνεια, θα πρέπει να αναπαράγει ένα πρότυπο ΔΕ παραπλήσιο με εκείνο που καταγράφεται πειραματικά από προβλητικούς νευρώνες του συγκεκριμένου πυρήνα. Για τον προσδιορισμό των παραμέτρων του μοντέλου *Izhikevich*, υιοθετείται η θεώρηση των Bevan & Wilson ([2], [3], σύμφωνα με την οποία τα βασικά νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα είναι:

- i) Αυθόρμητη εκφορτιστική δραστηριότητα με συχνότητες από 3 έως 20 Hz.
- ii) Κατά την εφαρμογή αποπολωτικού εξωτερικού ρεύματος παρουσιάζεται αυξημένη εκφορτιστική δραστηριότητα, η συχνότητα της οποίας αυξάνει με αύξηση του ρεύματος διέγερσης.

Πίνακας 4 Τιμές των παραμέτρων a , b , c και d για την αναπαραγωγή διάφορων εκφορτιστικών μοτίβων με το μοντέλο Izhikevich [1]

Πρότυπο πυροδότησης ΔΕ	a	b	c	d
(1) τονική πυροδότηση	0,02	0,2	-65	6
(2) φασική πυροδότηση	0,02	0,25	-65	6
(3) τονική κατά ριπιάς πυροδότηση	0,02	0,2	-50	2
(4) φασική κατά ριπιάς πυροδότηση	0,02	0,25	-55	0,05
(5) ανάμικτο είδος πυροδότησης	0,02	0,2	-55	4
(6) προσαρμοστική ως προς τη συχνότητα πυροδότηση	0,01	0,2	-65	8
(7) πυροδότηση 1 ^{ης} τάξης διέγερσης	0,02	-0,1	-55	6
(8) πυροδότηση 2 ^{ης} τάξης διέγερσης	0,2	0,26	-65	0
(9) καθυστέρηση πυροδότησης	0,02	0,2	-65	6
(10) υπο-κατωφλιακή ρυθμική πυροδότηση	0,05	0,26	-60	0
(11) πυροδότηση συντονισμού	0,1	0,26	-60	-1
(12) πυροδότηση ολοκλήρωσης	0,02	-0,1	-55	6
(13) αντιδραστική πυροδότηση	0,03	0,25	-60	4
(14) αντιδραστική κατά ριπιάς πυροδότηση	0,03	0,25	-52	0
(15) μεταβλητότητα κατωφλίου	0,03	0,25	-60	4
(16) δι-σταθερότητα	1	1,5	-60	0
(17) αποπολωτικό μετα-δυναμικό	1	0,2	-60	-21
(18) πυροδότηση προσαρμογής (accommodation)	0,02	1	-55	4
(19) πυροδότηση προκληθείσα από αναστολή	-0,02	-1	-60	8
(20) κατά ριπιάς πυροδότηση προκληθείσα από αναστολή	-0,026	-1	-45	0

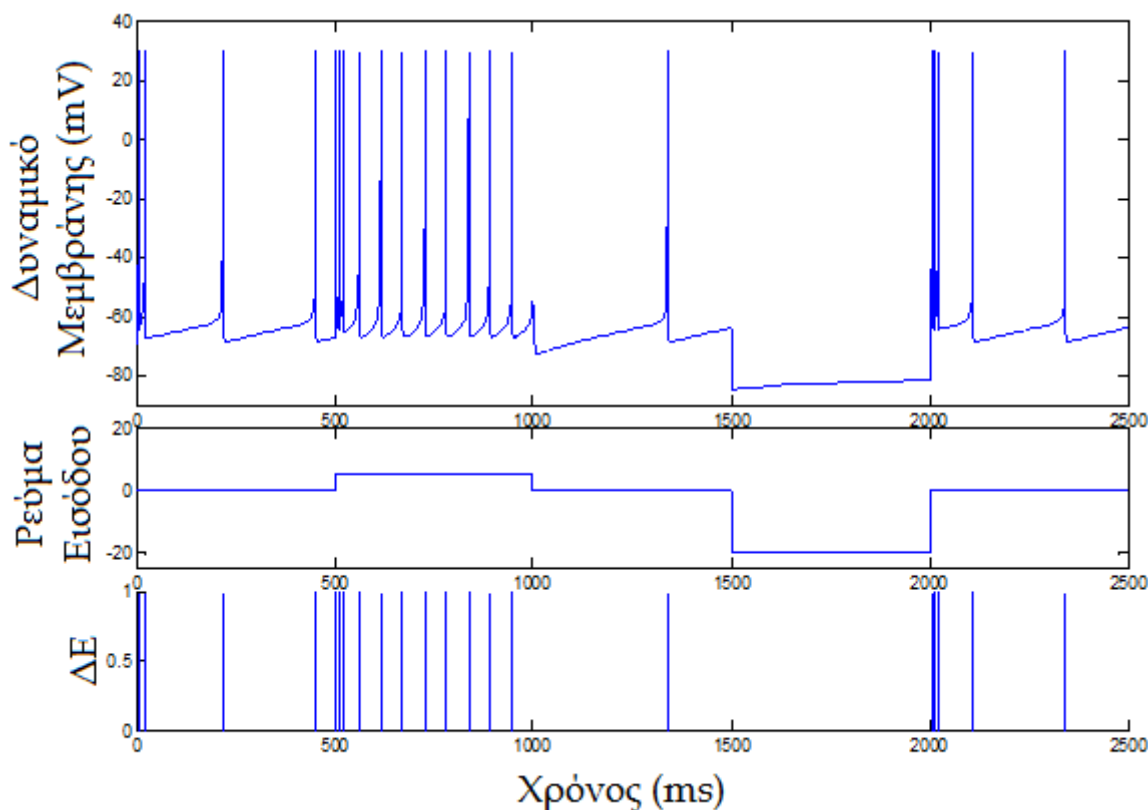


Εικόνα 8.1 Πρότυπα ΔE που αναπαράγονται από το μοντέλο *Izhikevich* για τμές παραμέτρων a , b , c , και d όπως απεικονίζονται στον πίνακα 4.

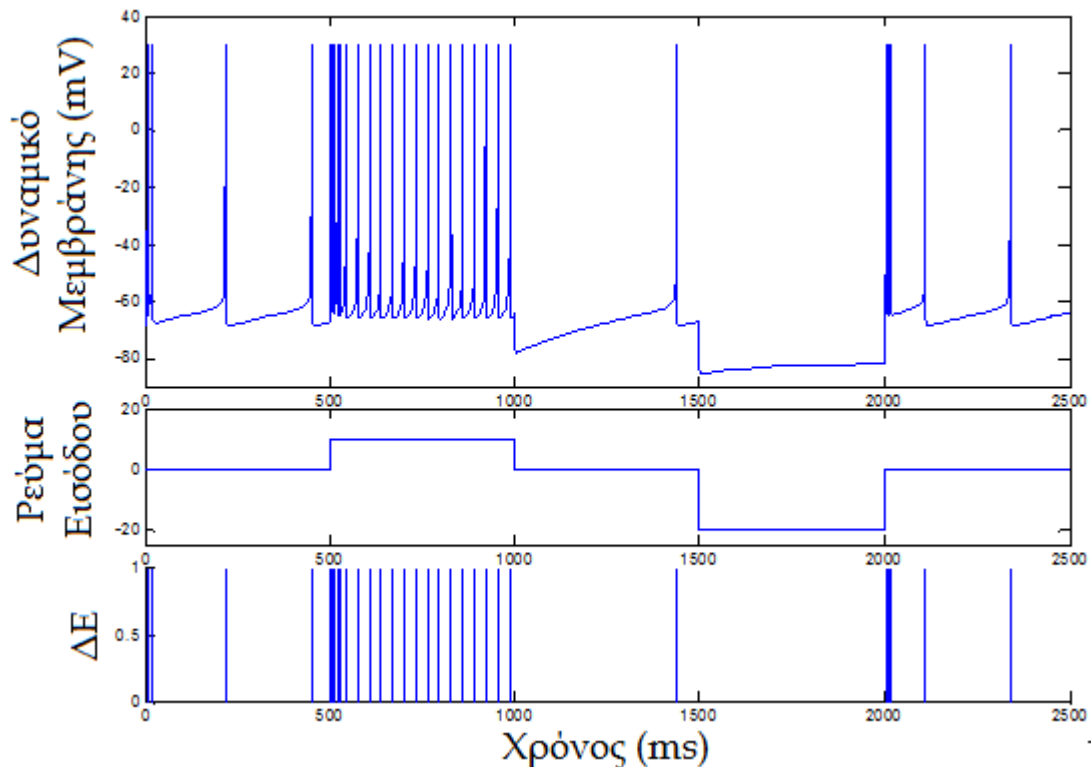
- iii) Όταν εφαρμοστεί υπερπολωτικό εξωτερικό ρεύμα, τότε παρατηρείται ελάττωση του δυναμικού της μεμβράνης, ενώ κατά το πέρας εφαρμογής του ρεύματος εκδηλώνεται μια ρυπή από ΔΕ.

Τα χαρακτηριστικά αυτά αναπαράγονται από το μοντέλο Izhikevich όταν θέσουμε στις παραμέτρους τις τιμές: $a = 0,005$, $b = 0,265$, $c = -65$ και $d = 1,5$ [4]. Η έξοδος του μοντέλου Izhikevich παραμετροποιημένου για την προσομοίωση των προτύπων ΔΕ που απαντώνται στους νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα βρίσκεται στην Εικόνα 8.2 για την επίδραση αρχικά αποπολωτικής και στη συνέχεια υπερπολωτικής εισόδου. Η συχνότητα των ΔΕ αυξάνεται με την αύξηση του πλάτους του αποπολωτικού ρεύματος εισόδου, όπως εξηγείται με τη βοήθεια της Εικόνας 8.3.

Στο μεσαίο σκέλος της Εικόνας 8.2 απεικονίζεται το εφαρμοζόμενο στο μοντέλο εξωτερικό ρεύμα εισόδου. Στο επάνω σκέλος της ίδιας εικόνας βρίσκεται το δυναμικό μεμβράνης του νευρώνα και στο κάτω σκέλος υπάρχει η χρονική ακολουθία των ΔΕ. Όταν δεν εφαρμόζεται κάποια εισόδος, ο νευρώνας πυροδοτεί με συχνότητα περίπου 5 Hz. Στα 500 ms εφαρμόζεται αποπολωτικός παλμός ρεύματος διάρκειας 500 ms και στα 1500 ms εφαρμόζεται υπερπολωτικός παλμός ρεύματος διάρκειας επίσης 500 ms. Κατά τη διάρκεια του πρώτου παλμού παρατηρείται αυξημένη συχνότητα πυροδότησης. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου παλμού, ο νευρώνας σιωπά, με ταυτόχρονη καθίζηση του δυναμικού



Εικόνα 8.2 Αναπαραγωγή προτύπου ΔΕ που απαντάται σε προβλητικούς νευρώνες υποθαλαμικού πυρήνα



Εικόνα 8.3 Αναπαραγωγή προτύπου ΔΕ που απαντάται σε προβλητικούς νευρώνες υποθαλαμικού πυρήνα μετά από αύξηση του πλάτους αποπολωτικού ρεύματος εισόδου

μεμβράνης, ενώ στο τέλος του παλμού εμφανίζεται ξεσπασματική εκφόρτιση. Η Εικόνα 8.3 έχει την ίδια χωροταξική τοποθέτηση του δυναμικού μεμβράνης, του παλμού εισόδου και της ακολουθίας ΔΕ. Η διαφορά μεταξύ των Εικόνων 8.2 και 8.3 είναι ότι στη δεύτερη, ο αποπολωτικός παλμός έχει μεγαλύτερο πλάτος. Ως συνέπεια αυτού, η συχνότητα εκφόρτισης μεταξύ 500-1000 ms είναι μεγαλύτερη από εκείνη της αντίστοιχης περιόδου της Εικόνας 8.2.

8.3 Μετατροπή δυναμικών τοπικού πεδίου σε ρεύμα εισόδου για οδήγηση του μοντέλου Izhikevich

Το ΔΤΠ αντικατοπτρίζει στο βαθμό που να εξαρτάται από το ηλεκτρικό πεδίο που αναπτύσσεται σε μια περιοχή γύρω από τα καταγραφικά ηλεκτρόδια⁸. Το δυναμικό που καταγράφεται είναι αυτό που δημιουργείται από την αθροιστική πτώση της τάσης σε τοπικό επίπεδο χαμηλής μάλιστα συχνότητας. Δηλαδή το δυναμικό αυτό εκφράζει το σύνολο της μεταβολής των αργά μεταβαλλόμενων διαφορών δυναμικών που δημιουργούνται ως αποτέλεσμα της κίνησης των ιόντων στους μετασυναπτικούς δενδρίτες. Με βάση την ηλεκτρομαγνητική θεωρία, το συνολικό ρεύμα που διαρρέει τη

⁸ Το μαγνητικό πεδίο θεωρείται αμελητέο, οπότε αγνοείται.

μεμβράνη ενός νευρώνα σε κάθε χρονική στιγμή συνδέεται με το αθροιστικό δυναμικό που παράγεται και καταγράφεται.

Η ακριβής μορφή των εξισώσεων του πεδίου εξαρτάται από τα διηλεκτρικά χαρακτηριστικά του εξωκυττάριου χώρου. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι μη ομογενή και έχουν πολύπλοκες χωρικές κατανομές. Άρα η χρήση ακριβών αναλυτικών εκφράσεων είναι μια εξαιρετικά δύσκολη υπόθεση και απαιτεί τη γνώση (ανατομική και φυσιολογική) των κυττάρων της περιοχής που βρίσκεται κοντά στο καταγραφικό μικροηλεκτρόδιο. Προκειμένου να μοντελοποιηθεί η μετατροπή του δυναμικού σε ιοντικό ρεύμα εισόδου του μοντέλου, εισάγουμε απλοποιητικές υποθέσεις για την κατανομή των ιστών στον εξωκυττάριο χώρο και τη διακύμανση των διηλεκτρικών χαρακτηριστικών τους.

Δεδομένου ότι οι καταγραφές είναι εξωκυττάρειες, η απλούστερη δυνατή θεώρηση του ενδιάμεσου μέσου μεταξύ της σημειακής πηγής ρεύματος και της καταγραφής του είναι αυτή του ομογενούς, ιστροπικού μέσου.

Η εξίσωση Poisson για το δυναμικό εντός ενός διηλεκτρικού (όπου: \vec{r} το διάνυσμα θέσης της καταγραφής του δυναμικού Φ , $\rho(\vec{r}, t)$ η πυκνότητα ελεύθερου φορτίου και $\epsilon(\vec{r})$ η διηλεκτρική σταθερά του χώρου) γράφεται ως εξής:

$$\nabla \cdot [\epsilon(\vec{r}) \nabla \Phi(\vec{r}, t)] = -\rho(\vec{r}, t) \quad (8.4)$$

Με βάση την εξίσωση (8.4), στη περίπτωση ομογενούς, ιστροπικού χώρου με αποκλειστικά ωμικά χαρακτηριστικά και μία σημειακή πηγή, καταλήγουμε στη μορφή για το δυναμικό [5]:

$$\Phi(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \cdot \frac{I(t)}{|\vec{r}|} \quad (8.5)$$

Θεωρείται ότι η σημειακή πηγή βρίσκεται στην αρχή των αξόνων, σ είναι η αγωγιμότητα του μέσου (σταθερή), και I το συνολικό ρεύμα, το οποίο κατανέμεται ομοιόμορφα στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και μεταβάλλεται με το χρόνο. Επίσης θεωρείται μια μέση απόσταση νευρώνα-ηλεκτροδίου $|\vec{r}| = r = 1 \text{ mm}$ και γίνεται η υπόθεση για την αγωγιμότητα του εξωκυττάριου ίση με αυτή του διαλύματος φυσιολογικού ορού $\sigma = 1,7 \text{ S/m}$.

Επομένως, η είσοδος, I , του μοντέλου προκύπτει από την επίλυση της εξίσωσης (8.5) ως προς το ρεύμα I , και την ταύτιση του δυναμικού Φ με το μετρούμενο ΔΤΠ. Το ΔΤΠ δηλαδή είναι ανάλογο του συνολικού ρεύματος μεμβράνης, η αναλογία αυτή ελέγχεται από την παράμετρο κ και η μετατροπή περιγράφεται μαθηματικά από την εξίσωση

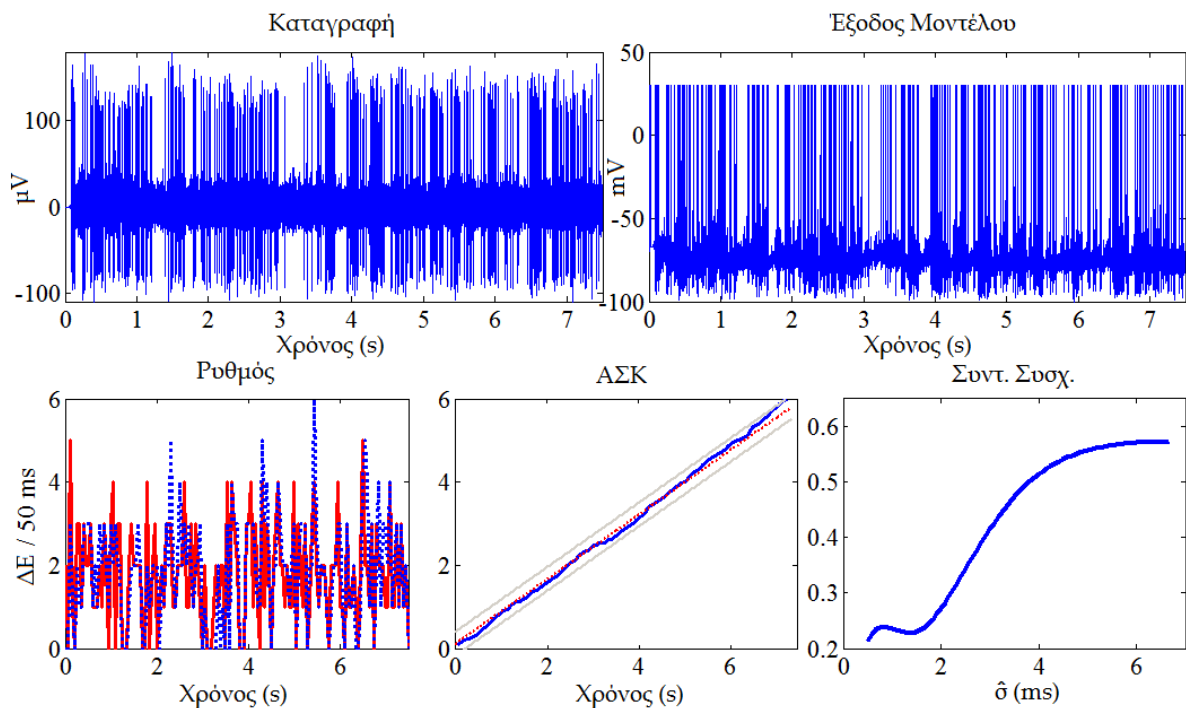
$$I = \kappa \cdot \Delta\text{ΤΠ} \quad (8.5)$$

όπου $\kappa = 4\pi\sigma$.

Συμπερασματικά, πέραν των 4 παραμέτρων που απαιτούνται, εισάγεται και η μεταβλητή κ για την μετατροπή του ΔΤΠ σε ρεύμα εισόδου του μοντέλου *Izhikevich*.

8.4 Αποτελέσματα

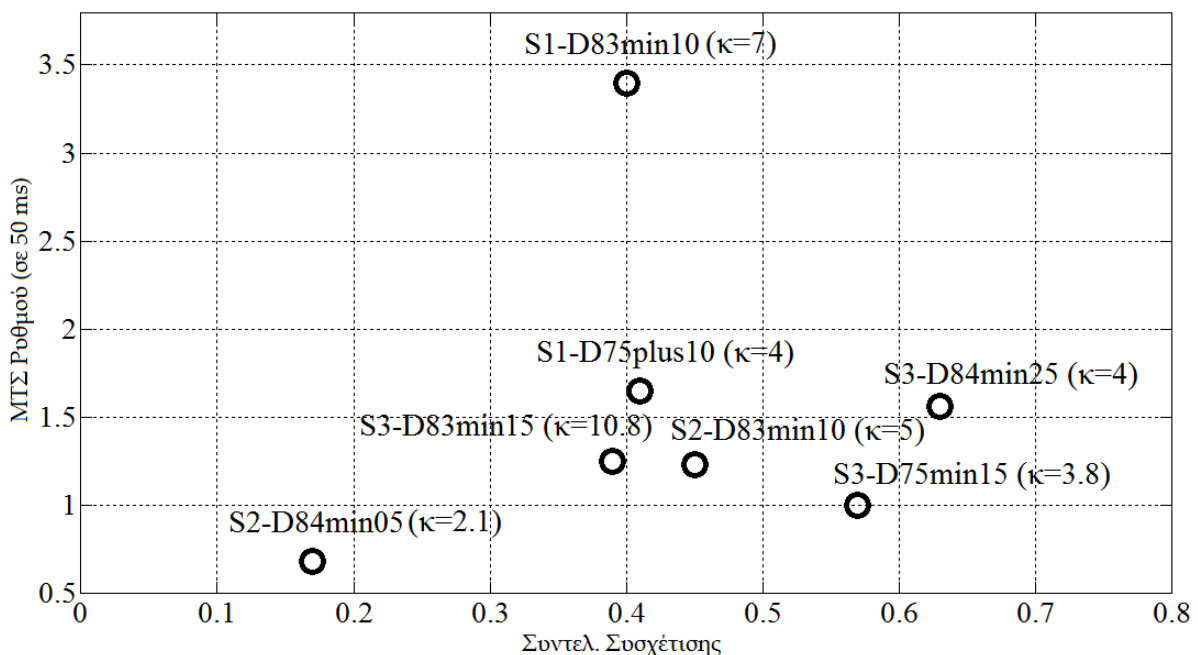
Η ανάπτυξη μοντέλων *Izhikevich* με εισόδους ΔΤΠ αναφέρεται σε καταγραφές μικροηλεκτροδίων ενός νευρώνα. Μια τυπική νευρωνική δραστηριότητα, όπως προβλέπεται από ένα μοντέλο νευρώνα *Izhikevich* με τιμές παραμέτρων που έχουν οριστεί στην ενότητα 8.2.1, παρουσιάζεται στην Εικόνα 8.4. Τα ΔΤΠ καθώς και τα ΔΕ για την αξιολόγηση του μοντέλου, έχουν ληφθεί από καταγραφή αριστερού πυρήνα του ασθενούς 3 (βλ. Πίνακα 1, σελ. 118), 1.5 mm πριν το θεωρητικό σημείο τοποθέτησης του ηλεκτροδίου νευροδιέγερσης (καταγραφή S3- D75min15). Η μεταβλητή κ , εμπειρικά, έλαβε την τιμή 3.8(η τιμή αυτή έδινε την ταυτόχρονη καλύτερη πρόβλεψη ρυθμού και ΑΣΚ). Το μοντέλο μπορούσε να προβλέψει την παρουσία και την απουσία των ριπών ΔΕ, που όπως έχει



Εικόνα 8.4 Πρόβλεψη των ΔΕ από ΔΤΠ καταγραφής ενός νευρώνα (καταγραφή S3-D75min15) Επάνω σκέλος: Καταγραφή (αριστερά) και έξοδος του μοντέλου *Izhikevich* (δεξιά) Κάτω σκέλος: (αριστερά) πρόβλεψη του ρυθμού ΔΕ. Ο καταγραφόμενος ρυθμός, σε αποστάσεις 50 ms, είναι με συνεχή γραμμή. Η πρόβλεψη του ρυθμού απεικονίζεται με διάστικτη γραμμή. (κέντρο) Η εκτιμώμενη ΑΣΚ. Απεικονίζονται επίσης η γραμμή των 45° καθώς και το όριο εμπιστοσύνης του 95% (δεξιά) Η καμπύλη του συντελεστή συσχέτισης, όπως διαμορφώνεται για διάφορες τιμές της διασποράς δ της καμπύλης Gauss.

περιγραφεί, αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα νευρωνικής δραστηριότητας από νευρώνα υποθαλαμικού πυρήνα ασθενούς με νόσο Parkinson. Η ικανότητα πρόβλεψης του ρυθμού αντικατοπτρίζεται και στο εκτιμώμενο ΜΤΣ το οποίο ισούται με 1.0, για μέγεθος μη-επικαλυπτόμενων παραθύρων ίσο με 50 ms. Επιπλέον, η καμπύλη της ΑΣΚ πρόβλεψης και καταγραφής παρέμεινε αρκετά μέσα από το όριο εμπιστοσύνης του 95% ενώ το πλησίασε μόλις στα τελευταία 0.5 s της καταγραφής. Ο συντελεστής συσχέτισης υπολογίστηκε ίσος με 0.57 (για $\hat{\sigma} = 6.6$ ms).

Όλα τα ΔΤΠ που προέρχονται από καταγραφές ενός νευρώνα είχαν αντίστοιχη ποιότητα πρόβλεψης των ΔΕ του καταγραφόμενου νευρώνα. Αυτό γίνεται εμφανές στην Εικόνα 8.5 όπου εμφανίζονται συγκεντρωτικά αποτελέσματα για ΜΤΣ της πρόβλεψης του ρυθμού ΔΕ (για 50 ms μη-επικαλυπτόμενα παράθυρα) και η αντίστοιχη τιμή του μέγιστου συντελεστή συσχέτισης (για $\hat{\sigma} = 6.6$ ms). Η ποιότητα της πρόβλεψης τόσο του ρυθμού όσο και του χρονισμού των ΔΕ εξαρτάται από τη θέση της συντεταγμένης του στην Εικόνα 8.5 Όσο πιο κοντά είναι η συντεταγμένη στη δεξιά κάτω γωνία του γραφήματος, τόσο καλύτερη είναι η πρόβλεψη. Ένα μοντέλο αποδείχτηκε ανίκανο να προβλέψει την ύπαρξη μιας ρυπής ΔΕ παρότι ο συντελεστής συσχέτισης ήταν αρκετά υψηλός. Το αποτέλεσμα αυτής της δυσαρμονίας εκφράστηκε από την αύξηση του ΜΤΣ του ρυθμού (καταγραφή S1-D83min10). Αντίθετα, η πρόβλεψη του ρυθμού ενός άλλου μοντέλου υπήρξε πολύ ανώτερη



Εικόνα 8.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης για καταγραφές ενός νευρώνα από τρεις ασθενείς. Δεξιά του ονόματος της καταγραφής, και εντός της παρένθεσης, φαίνεται η τιμή της παραμέτρου κ χρησιμοποιήθηκε κατά την μετατροπή των ΔΤΠ σε ρεύμα εισόδου.

Πίνακας 5 Συγκριτικά αποτελέσματα ΜΤΣ ρυθμού για μοντέλα Izhikevich διαφόρων τύπων νευρώνων με βάση τα ΔΤΠ που λαμβάνονται από την καταγραφή S3-D75min15

Τύπος νευρώνα	ΜΤΣ Ρυθμού	κ
τονική πυροδότηση	0.91	6
φασική πυροδότηση	1.05	5
τονική κατά ριπές πυροδότηση	1.26	3
ανάμικτο είδος πυροδότησης	0.88	5
προσαρμοστική ως προς τη συχνότητα πυροδότηση	1.08	9
πυροδότηση 1 ^{ης} τάξης διέγερσης	0.99	10
πυροδότηση 2 ^{ης} τάξης διέγερσης	0.96	1
καθυστέρηση πυροδότησης	0.91	6
υπο-κατωφλιακή ρυθμική πυροδότηση	0.88	1
πυροδότηση συντονισμού	0.80	1
πυροδότηση ολοκλήρωσης	0.98	10
Αντιδραστική πυροδότηση	1.13	3
μεταβλητότητα κατωφλίου	1.13	2

του μέσου όρου, εντούτοις ο συντελεστής συσχέτισης της πρόβλεψης ήταν πολύ χαμηλός (καταγραφή S2-D84min05). Αυτό σημαίνει ότι παρότι το μοντέλο δεν μπόρεσε να προβλέψει το χρονισμό κάποιων εκ των ΔΕ, ο προβλεπόμενος από αυτό ρυθμός ακολουθεί επακριβώς τον καταγραφόμενο ρυθμό. Τα υπόλοιπα μοντέλα προέβλεψαν επακριβώς το χρονισμό και τον ρυθμό των ΔΕ.

Συχνά, αντίστοιχα ή ακόμη και πιο ακριβή αποτελέσματα μπορούσαν να παραχθούν ακόμη και αν επιλέγονταν άλλες τιμές για τις παραμέτρους. Με την εισαγωγή στο μοντέλο άλλων τιμών παραμέτρων, από αυτές που αντιστοιχούν στο μοντέλο νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα, εκτιμήθηκε η ικανότητα πρόβλεψης του μοντέλου με τη χρήση πιο γενικών τύπων νευρώνων. Η εκτίμηση για το ΜΤΣ του ρυθμού για την καταγραφή S3-D75min15 κατόπιν της υπόθεσης για διάφορους τύπους μοντέλων νευρώνων Izhikevich φαίνεται στον Πίνακα 5. Οι τιμές των παραμέτρων για κάθε τύπο νευρώνα που φαίνεται στον Πίνακα 5, ορίζονται στον Πίνακα 4.

8.5 Συζήτηση

Η δυνατότητα πρόβλεψης των ΔΕ από τα τροποποιημένα ως προς την είσοδό τους μοντέλα Izhikevich, επιβεβαιώνει τη βασική υπόθεση της διατριβής σύμφωνα με την οποία η αργής μεταβολής δραστηριότητα που απεικονίζεται στα ΔΤΠ αποτελεί επαρκή πληροφορία για την πρόβλεψη των ΔΕ ενός νευρώνα. Πράγματι, έχει ήδη συζητηθεί εκτενώς στα κεφάλαια 2, 6 και 7 ότι ο νευρώνας απαντά τόσο στα ηλεκτρικά όσο και τα χημικά μηνύματα που λαμβάνει από άλλους νευρώνες ή κύτταρα.

Ωστόσο, η δύναμη κάθε μοντέλου περιορίζεται από τις απαραίτητες απλοποιήσεις που είναι απαραίτητες να γίνουν προκειμένου να είναι υλοποιήσιμο. Η ανάπτυξη των μοντέλων που περιγράφηκε στο κεφάλαιο αυτό είναι συμβατή μόνο με ΔΤΠ που αποκτούνται από καταγραφές ενός νευρώνα. Η εύρεση των καταγραφών ενός νευρώνα είναι από μόνη της μια δύσκολη διαδικασία με ισχνές πιθανότητες επιτυχίας. Συγκεκριμένα, τέτοιου είδους καταγραφές ενός νευρώνα υποθαλαμικού πυρήνα βρίσκονται κατά κανόνα μόνο στο περίπου 1% - 2% των καταγραφών από ένα σύνολο δεδομένων που αναφέρονται σε ένα υποθαλαμικό πυρήνα ασθενούς (περίπου 250 με 300 καταγραφές).

Το μοντέλο μπορεί να επεκταθεί με την ενσωμάτωση περισσότερων νευρώνων, τυχαία διασυνδεδεμένων. Κάτι τέτοιο θα δημιουργήσει τη βάση για την έρευνα στις δυναμικές που αναπτύσσονται μεταξύ ενός βιολογικού νευρωνικού δικτύου εντός του υποθαλαμικού πυρήνα. Κάτι που διευκολύνει τη μελέτη της επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης σε ένα δίκτυο από νευρώνες, όπως περιγράφεται στο 10^ο κεφάλαιο της διατριβής.

8.6 Βιβλιογραφία

- [1] Izhikevich EM (2003) Simple model of spiking neurons *IEEE Transactions on Neural Networks* **14** 1569-1572
- [2] Bevan MD, Wilson CJ (1999) Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic nucleus *Journal of Neuroscience* **9** 7617-7628
- [3] Bevan M, Magill P, Terman D, Bolam J, Wilson C (2002) Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus – external globus pallidus network *Trends in Neurosciences* **5** 525
- [4] Modolo J, Henry J, Beuter A (2008) Dynamics of the subthalamo-pallidal complex in Parkinson's disease during deep brain stimulation *Journal of Biological Physics* **34** 351-366
- [5] Nunez P, Srinivasan R (2006) *Electric Fields of the Brain – The Neurophysics of EEG* 2nd edition, Oxford University Press, Oxford, UK

Ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα με χρήση δυναμικών τοπικού πεδίου

9.1 Μαθηματικά μοντέλα αναπαράστασης της συναπτικής αλληλεπίδρασης νευρώνων

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζεται μια επιπλέον μέθοδος διασύνδεσης των ΔΕ με τα ΔΤΠ η οποία χρησιμοποιεί μαθηματικά μοντέλα αναπαράστασης της συναπτικής αλληλεπίδρασης νευρώνων. Η έμπνευση ενός τέτοιου μοντέλου άθροισης εκθετικά μειούμενων στιγμιότυπων των ΔΤΠ, βασίζεται στην απλουστευμένη λειτουργία του νευρωνικού κυττάρου. Όπως έχει περιγραφεί στην ενότητα 2.2.5, τα συναπτικά δυναμικά που παράγονται στα άκρα ενός δενδρίτη διαβιβάζονται στο σώμα, αλλά σπάνια χωρίς εξασθένιση του σήματος. Οι εκτεταμένες κυτταρικές αποφυάδες, όπως οι δενδρίτες, μπορεί να θεωρηθεί ότι συμπεριφέρονται ως ηλεκτρικά καλώδια με κάποια αντίσταση των οποίων ελαττώνονται πριν φθάσουν στο σώμα (βλ. και ενότητα 7.1). Μόλις ένα ΕΜΔ φθάσει στο σώμα, μπορεί επίσης να συνδυαστεί με τα ΕΜΔ που φτάνουν μέσω άλλων δενδριτών στο κύτταρο. Αυτή η συμπεριφορά είναι ένας τύπος χωρικής άθροισης και μπορεί να οδηγήσει σε ΕΜΔ που είναι πολύ μεγαλύτερα από αυτά που παράγονται από οποιαδήποτε μονήρη σύναψη.

Όπως περιγράφεται στην ενότητα 2.2.4, η συναπτική διασύνδεση των νευρώνων πραγματοποιείται με γεγονότα διακριτά στο χρόνο, κυριότερο των οποίων αποτελεί η επίδραση που έχει στο μετασυναπτικό νευρώνα ένα ΔΕ που έχει φτάσει μέχρι τα συναπτικά τελικά κομβία του προσυναπτικού νευρώνα. Ένα προσυναπτικό ΔΕ προκαλεί μετασυναπτικό δυναμικό, V , το οποίο αποπολώνει ή υπερπολώνει το μετασυναπτικό νευρώνα, ανάλογα αν η σύνδεση είναι ευοδωτική ή ανασταλτική, αντίστοιχα. Οι παράμετροι που καθορίζουν το σχήμα του μετασυναπτικού δυναμικού είναι το πλάτος, V_m και η σταθερά χρόνου του, τ , που καθορίζει τη διάρκειά του.

Το συνολικό μετασυναπτικό δυναμικό προκύπτει ως το άθροισμα των ΔΤΠ που καταγράφονται από μια γειτονιά νευρώνων ([2], [3]). Ειδικότερα οι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα, ο οποίος ανατομικά και φυσιολογικά θεωρείται κλειστός πυρήνας (ενότητα 3.1), είναι προσανατολισμένοι έτσι ώστε να έχουν τον άξονά τους παράλληλο στα

δενδριτικά τους πεδία. Αυτή η ανατομική οργάνωση συμβάλλει στην αύξηση του πλάτους του σήματος των ΔΤΠ αντί να εξουδετερώνεται αμοιβαία, όπως θα γινόταν σε οποιαδήποτε άλλη οργάνωση. Ο υποθαλαμικός πυρήνας είναι κατάλληλος στόχος για καταγραφή ΔΤΠ καθώς αυτά περιορίζονται μόνο στο χώρο εντός του πυρήνα. Υποθέτοντας ότι το ΔΕ που προκαλεί το μετασυναπτικό δυναμικό φτάνει τη χρονική στιγμή $t=0$, για τη μοντελοποίηση της τυπικής μορφής του μετασυναπτικού δυναμικού έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μαθηματικές συναρτήσεις (Εικόνα 9.1):

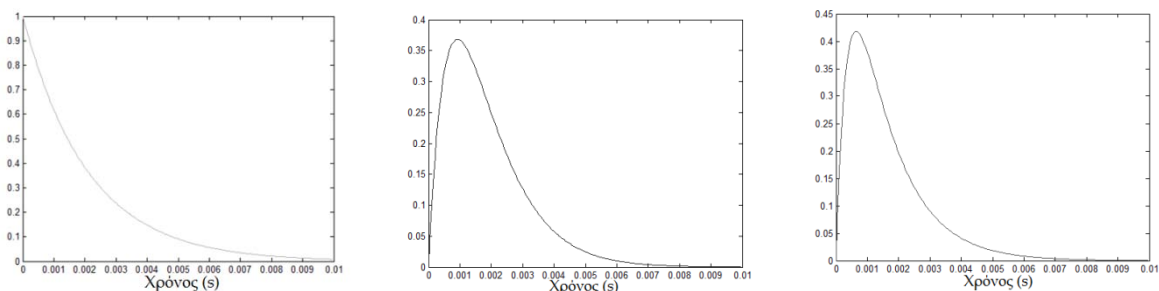
$$\text{απλή εκθετική: } V = V_M \cdot e^{-\tau \cdot t} \quad (9.1)$$

$$\text{συνάρτηση άλφα: } V = V_M \cdot \tau \cdot t \cdot e^{-\tau \cdot t} \quad (9.2)$$

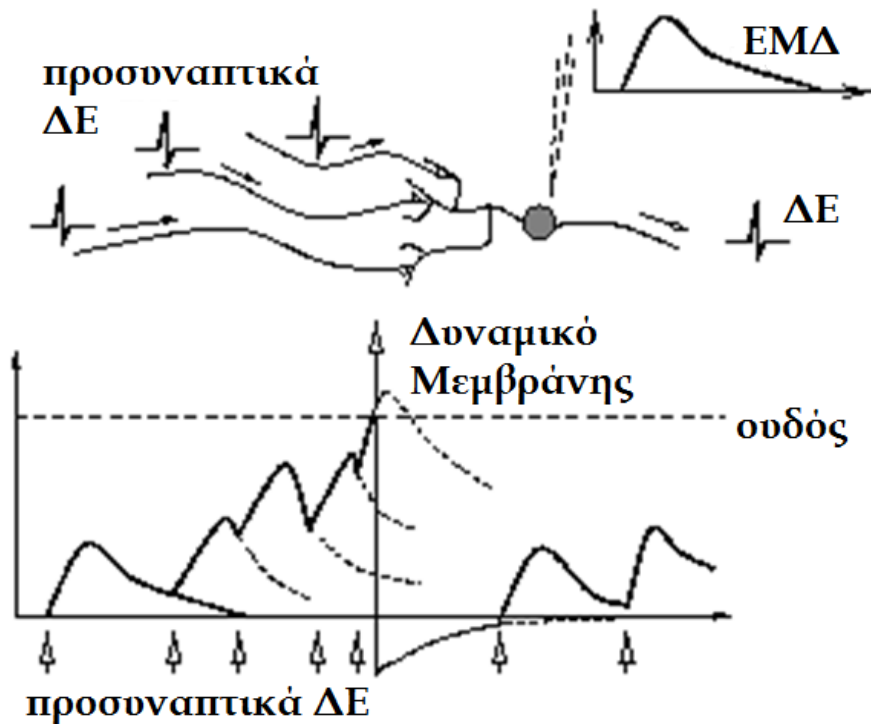
$$\text{διεκθετική συνάρτηση: } V = V_M \cdot (-e^{-t/\tau_1} + e^{-t/\tau_2}) \quad (9.3)$$

Η άλφα συνάρτηση προτάθηκε από τον Van Rotterdam και τους συνεργάτες του για την περιγραφή του συνολικού μετασυναπτικού δυναμικού [1]. Η διεκθετική συνάρτηση είναι η πιο ευέλικτη συνάρτηση καθώς η καμπυλότητα τόσο ανόδου όσο και καθόδου της καμπύλης ελέγχεται από δύο μεταβλητές. Με τ_1 συμβολίζεται ο χρόνος ανόδου και τ_2 ο χρόνος καθόδου της συνάρτησης. Στην πράξη, η σταθερά χρόνου είχε πεπερασμένη επίδραση καθώς πέραν ενός συγκεκριμένου χρονικού παραθύρου, η επίδραση των παλιών δειγμάτων των ΔΤΠ ήταν μηδενική. Το μήκος του παραθύρου καθορίζεται ανάλογα με την καταγραφή και κυμαίνεται μεταξύ 10 ms και 100 ms.

Η απόκριση των νευρώνων στα αργά μετασυναπτικά ρεύματα θεωρείται ωμική, επομένως ανάλογη είναι και η μορφή του ρεύματος που επάγεται από το μετασυναπτικό δυναμικό. Αν αυξηθούν τόσο το πλάτος όσο και η διάρκεια των μετασυναπτικών δυναμικών, το συνολικό συναπτικό ρεύμα που διαρρέει τη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα αυξάνεται. Αν η σύνδεση είναι ευδοτική, ο νευρώνας αυτός θα υποστεί αυξημένη αποπόλωση με αντίστοιχη αύξηση του ρυθμού των ΔΕ. Αν είναι ανασταλτικός, η αναστολή του θα είναι εντονότερη και θα ωθηθεί προς παύση της πυροδότησης ΔΕ.



Εικόνα 9.1 Μαθηματικές συναρτήσεις μοντελοποίησης της πτώσης του μετασυναπτικού δυναμικού μεμβράνης μετά την επίδραση ενός προσυναπτικού ΔΕ. (αριστερά) απλή εκθετική συνάρτηση, (μέσο) συνάρτηση άλφα, (δεξιά) διεκθετική συνάρτηση

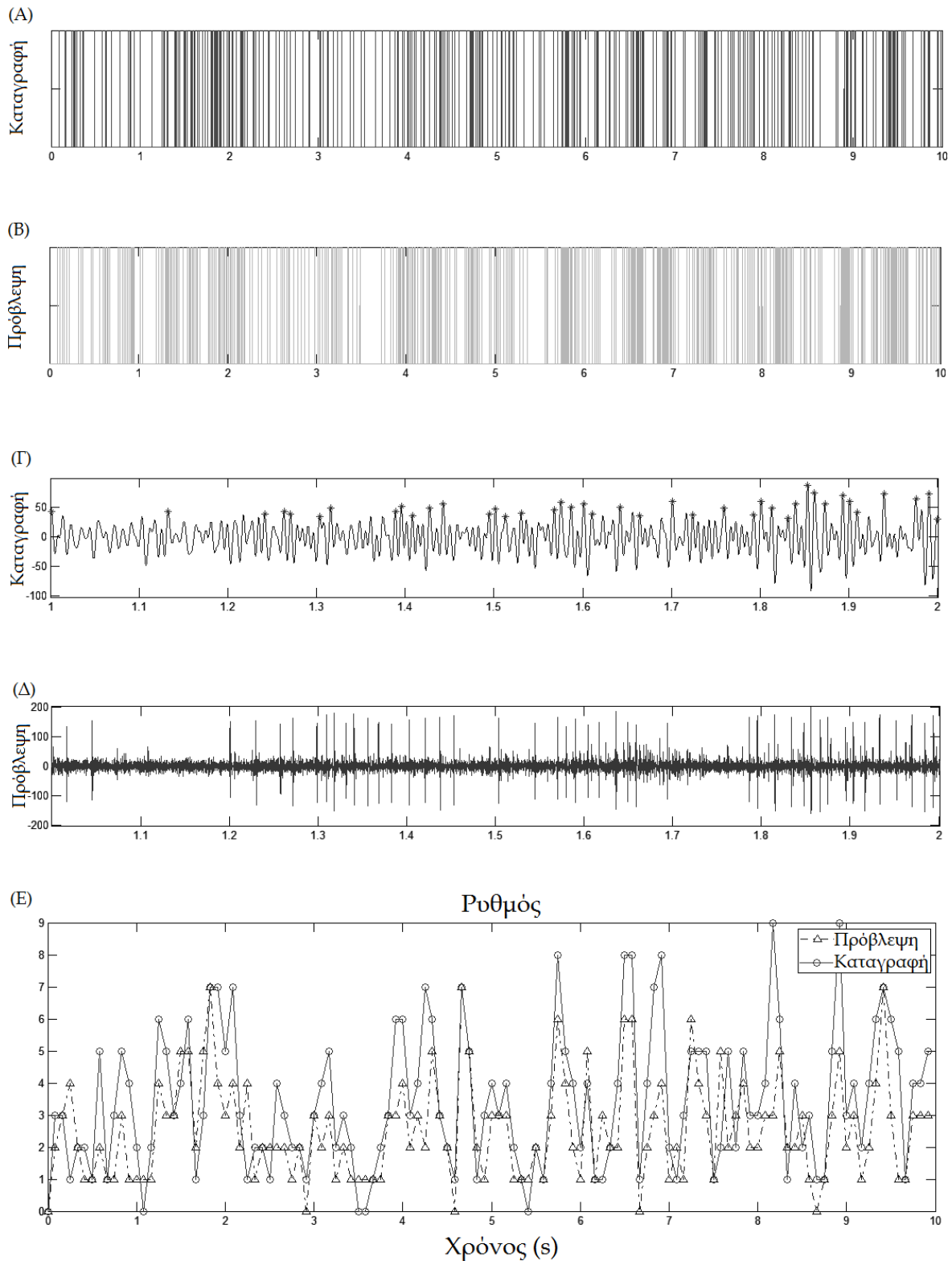


Εικόνα 9.2 Φυσιολογική βάση μαθηματικών μοντέλων μείωσης των ΔΤΠ. Χωρική και χρονική άθροιση των μετασυναπτικών δενδριτικών δυναμικών ως συνέπεια προσυναπτικών ΔΕ

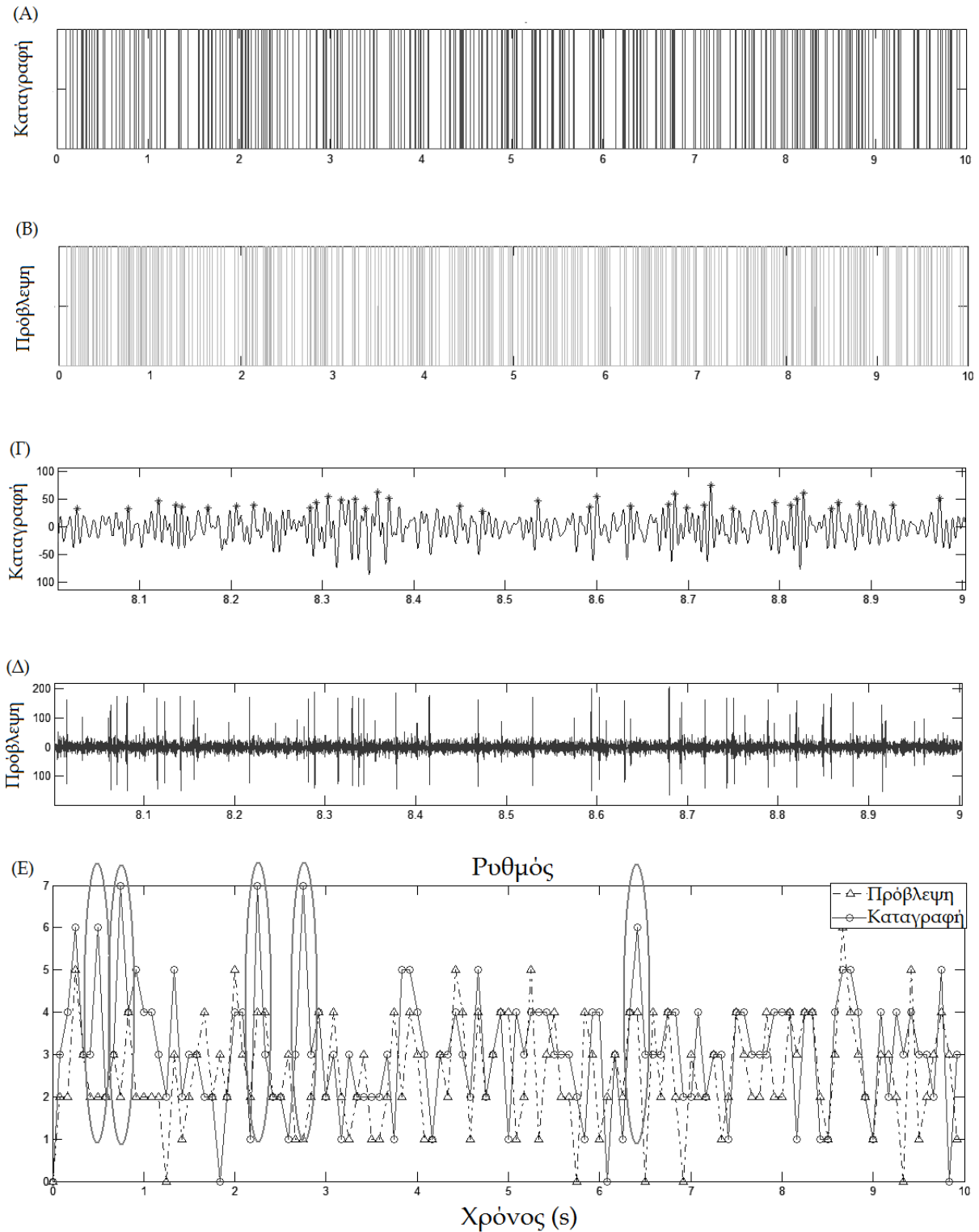
Όπως περιγράφεται στην ενότητα 7.1, τα μετασυναπτικά δυναμικά που παράγονται στα άκρα ενός δενδρίτη διαβιβάζονται στο σώμα, αλλά σπάνια χωρίς εξασθένιση του σήματος. Οι εκτεταμένες κυτταρικές αποφυάδες, όπως οι δενδρίτες συμπεριφέρονται ως ηλεκτρικά καλώδια με διαρροή. Ως συνέπεια, τα δενδριτικά δυναμικά συνήθως ελαττώνονται σε πλάτος πριν φθάσουν στο σώμα. Ένα ΕΜΔ που φθάνει στο σώμα, μπορεί επίσης να συνδυαστεί με τα ΕΜΔ που φτάνουν μέσω άλλων δενδριτών στο νευρώνα. Αυτό, όπως περιγράφεται στην ενότητα 2.2.5, αποτελεί ένα τύπο *χωρικής άθροισης* και μπορεί να οδηγήσει αθροιστικά σε ΕΜΔ που είναι πολύ μεγαλύτερα από αυτά που παράγονται από οποιαδήποτε μονήρη σύναψη. Η *χρονική άθροιση* προκύπτει όταν ένα δεύτερο ΕΜΔ φτάσει στον εκφυτικό κώνο ενόσω η επίδραση του πρώτου ΕΜΔ δεν έχει ακόμη εξαλειφθεί. Τα επακόλουθα ΕΜΔ προσθέτουν την επίδρασή τους στο υπόλοιπο της επίδρασης των προηγούμενων ΕΜΔ. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται στην Εικόνα 9.2.

9.2 Μοντέλο συνάρτησης άλφα

Με τη χρήση της συνάρτησης άλφα, η χρονική άθροιση των ΔΤΠ προβλέπει με σχετική επιτυχία τα ΔΕ της καταγραφής. Η πρόβλεψη του χρονισμού των ΔΕ είναι υποδεέστερη των προβλέψεων που παρουσιάστηκαν στα κεφάλαια 7 και 8. Ωστόσο, εξακολουθεί να



Εικόνα 9.3 Πρόβλεψη ΔE από ΔTP με χρήση συνάρτησης α . Διάγραμμα χρονισμού ΔE για (Α) καταγραφή και (Β) πρόβλεψη. (Γ)-(Δ) όπως και πριν για μεγέθυνση στο χρόνο. (Ε) Προβλεπόμενος και καταγεγραμμένος ρυθμός



Εικόνα 9.4 Πρόβλεψη ριπών ΔΕ από ΔΤΠ με χρήση συνάρτησης άλφα. Διάγραμμα χρονισμού ΔΕ για (Α) καταγραφή και (Β) πρόβλεψη. (Γ)-(Δ) όπως και πριν για μεγέθυνση στο χρόνο. (Ε) Προβλεπόμενος και καταγεγραμμένος ρυθμός.

είναι χρήσιμη κυρίως για τη μοντελοποίηση του νευρωνικού ρυθμού. Για αυτό το λόγο και στο παρόν κεφάλαιο, εξετάζεται αποκλειστικά η ικανότητα πρόβλεψης του ρυθμού.

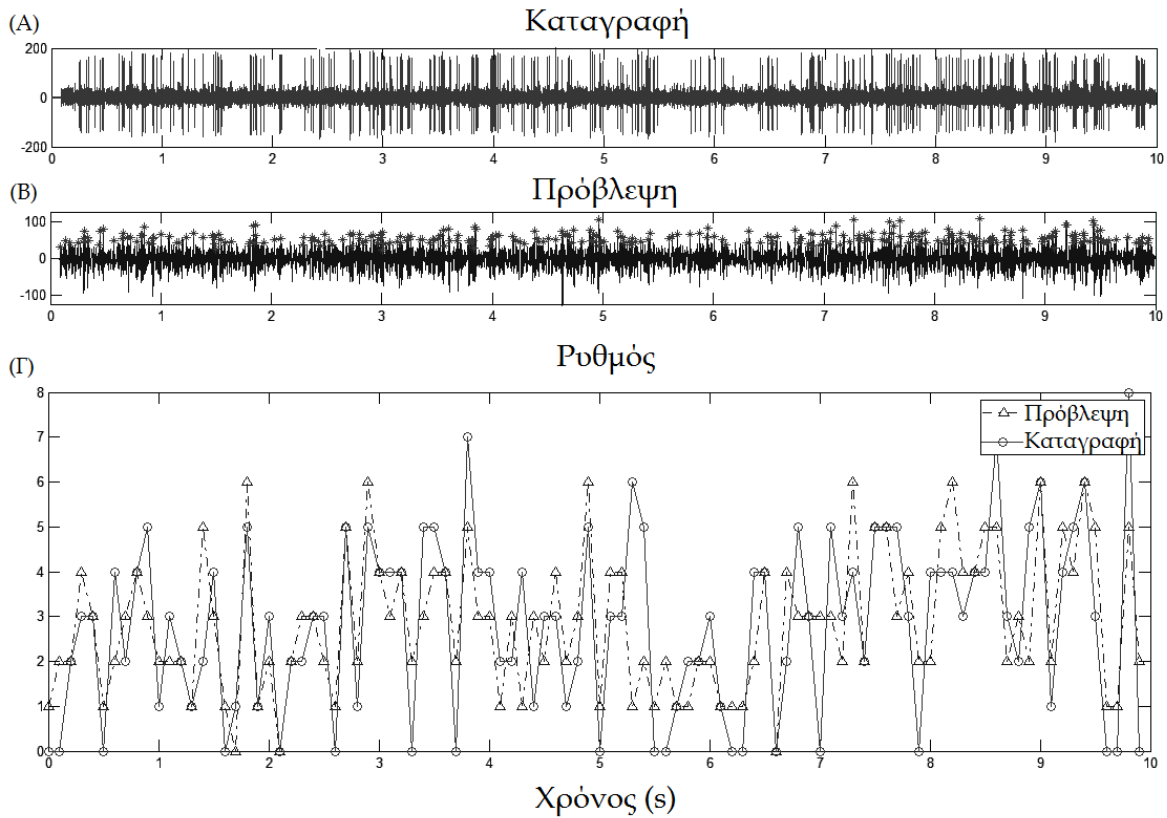
Στην Εικόνα 9.3 φαίνεται ένα τυπικό παράδειγμα πρόβλεψης του ρυθμού από μια καταγραφή με βάση τη συνάρτηση άλφα. Τα δεδομένα ελήφθησαν από τον Ασθενή 3 του Πίνακα 1 (αριστερό ημισφαίριο, 3 mm κάτω από το θεωρητικό σημείο τοποθέτησης του ηλεκτροδίου, κεντρικό ηλεκτρόδιο). Με τιμή παραμέτρου $\tau = 0.045$ και μήκος παραθύρου (το οποίο καθορίζει τον αριθμό των παρελθοντικών δειγμάτων του ΔΤΠ που επηρεάζουν την τρέχουσα τιμή του δυναμικού της μεμβράνης) ίσο με 0.01 s, η μοντελοποίηση της πτώσης του ΔΤΠ ως συνάρτηση άλφα προέβλεψε ικανοποιητικά το χρονισμό των ΔΕ αλλά κυρίως το ρυθμό των ΔΕ (Εικόνα 9.3 Ε). Οι ρυθμοί πρόβλεψης και καταγραφής εκτιμούνται ως συνάρτηση του αριθμού των ανιχνευόμενων ΔΕ ανά 50 ms.

Βασικό πρόβλημα της μοντελοποίησης της επίδρασης των ΔΤΠ στη πυροδότηση των ΔΕ αποτελεί η αδυναμία του μοντέλου να προβλέψει την ύπαρξη ριπών ΔΕ. Η αδυναμία αυτή γίνεται αντιληπτή στη χαρακτηριστική περίπτωση που απεικονίζεται στην Εικόνα 9.4. Τα δεδομένα έχουν ληφθεί από τον Ασθενή 4 (αριστερό ημισφαίριο, κεντρικό ηλεκτρόδιο, 0 mm απόσταση από το θεωρητικό στόχο). Ο νευρώνας που καταγράφεται πυροδοτεί σε ριπές, οι οποίες δεν μπορούν να προβλεφθούν πλήρως από το μαθηματικό μοντέλο. Αυτό απηχεί στην ελλιπή ικανότητα του μοντέλου να προβλέπει το ρυθμό. Όπως και προηγουμένως, οι ρυθμοί πρόβλεψης και καταγραφής εκτιμούνται ως συνάρτηση του αριθμού των ανιχνευόμενων ΔΕ ανά 50 ms. Στην Εικόνα 9.4 Ε, είναι σημειωμένες οι αιχμές του ρυθμού οι οποίες προκαλούνται από την πυροδότηση του νευρώνα σε ριπές. Οι αιχμές αυτές δεν μπορούν να προβλεφθούν επαρκώς από το μοντέλο.

9.3 Μοντέλο διεκθετικής συνάρτησης

Με τη χρήση της διεκθετικής συνάρτησης, η χρονική άθροιση των ΔΤΠ προβλέπει με μεγαλύτερη επιτυχία τα ΔΕ της καταγραφής, σε σχέση με τη συνάρτηση άλφα. Η πρόβλεψη του χρονισμού των ΔΕ εξακολουθεί όμως να είναι υποδεέστερη των προβλέψεων που παρουσιάστηκαν στα κεφάλαια 7 και 8, και για αυτό το λόγο παραμένει χρήσιμη μόνο για τη μοντελοποίηση του νευρωνικού ρυθμού.

Στην Εικόνα 9.5 φαίνεται ένα τυπικό παράδειγμα πρόβλεψης του ρυθμού από μια καταγραφή με βάση τη διεκθετική συνάρτηση. Τα δεδομένα ελήφθησαν από τον Ασθενή 1 του Πίνακα 1 (αριστερό ημισφαίριο, 3 mm κάτω από το θεωρητικό σημείο τοποθέτησης του ηλεκτροδίου, κεντρικό ηλεκτρόδιο). Με τιμές παραμέτρων $\tau_1 = 9$, $\tau_2 = 30$ και μήκος παραθύρου ίσο με 0.01 s, η μοντελοποίηση της πτώσης του ΔΤΠ ως διεκθετική συνάρτηση προέβλεψε αρκετά ικανοποιητικά το χρονισμό των ΔΕ και πολύ καλά το ρυθμό των ΔΕ (Εικόνα 9.5 Γ). Οι ρυθμοί πρόβλεψης και καταγραφής εκτιμούνται ως συνάρτηση του αριθμού των ανιχνευόμενων ΔΕ ανά 50 ms.



Εικόνα 9.5 Πρόβλεψη ρυθμών ΔΕ από ΔΤΠ με χρήση διεκθετικής συνάρτησης. Καταγραφικά δεδομένα ΔΕ για (Α) καταγραφή και (Β) πρόβλεψη. (Γ)-(Δ) όπως και πριν για μεγέθυνση στο χρόνο. (Ε) Προβλεπόμενος και καταγεγραμμένος ρυθμός.

9.4 Συζήτηση

Η μαθηματική μοντελοποίηση της πτώσης του μετασυναπτικού δυναμικού ως συνέπεια της δενδριτικής αντίστασης κατά την μετακίνησή του από το δενδριτικό άκρο στον εκφυτικό κώνο του νευρώνα προκειμένου να βρεθεί η ακολουθία πυροδότησης των ΔΕ, έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς τη πρόβλεψη του ρυθμού των ΔΕ, σε καταγραφές ενός ή περισσότερων νευρώνων.

Στα αποτελέσματα που παρατίθενται δεν έγινε κάποια διάκριση μεταξύ καταγραφών ενός και πολλαπλών νευρώνων. Αντίθετα, όπως και στη περίπτωση των Hammerstein-Wiener μοντέλων, τα μαθηματικά μοντέλα είναι σε θέση να προβλέψουν επακριβώς το ρυθμό των ΔΕ μιας περιοχής από νευρώνες των οποίων η δραστηριότητα καταγράφεται. Ωστόσο, οι προβλέψεις των ΔΕ από καταγραφές ενός νευρώνα, και πάλι, είναι καλύτερες (ως προς το ΜΤΣ) σε σχέση με τις καταγραφές δύο ή τριών νευρώνων.

Η διεκθετική συνάρτηση έχει ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τη συνάρτηση άλφα. Αυτό εξηγείται από την ικανότητα που έχει η πρώτη συνάρτηση να μεταβάλλει τη

καμπυλότητα τόσο της ανόδου όσο και της καθόδου (Εικόνα 9.1). Επιπροσθέτως, το κατώφλι, πάνω από το οποίο θεωρείται ότι μια αιχμή αποτελεί πρόβλεψη για ύπαρξη ΔΕ, καθορίζει σημαντικά την αξία της πρόγνωσης της ακολουθίας των ΔΕ. Σε όλα τα πειράματα, το κατώφλι δεν μεταβάλλεται στο χρόνο, παρά μόνο καθορίζεται εμπειρικά έτσι ώστε ο συνολικός ρυθμός των ΔΕ να προσεγγίζει καλύτερα, υπό την έννοια του ΜΤΣ, τον καταγραφόμενο ρυθμό.

Συμπερασματικά, στο παρόν κεφάλαιο αποδεικνύεται η ικανότητα της πρόβλεψης των ΔΕ από τα ΔΤΠ, μετά τη χρήση των μη-γραμμικών εν σειρά μοντέλων και των μοντέλων Izhikevich, και με μια τρίτη οικογένεια, μαθηματικών αυτή τη φορά, μεθόδων. Τα μαθηματικά μοντέλα προσομοίωσης της πτώσης των ΔΤΠ είναι τα απλούστερα δυνατά. Αλλα, πιο σύνθετα μαθηματικά μοντέλα, αξίζει να δοκιμαστούν στην ικανότητα πρόβλεψης των ΔΕ από τα ΔΤΠ, πάντοτε όμως στη βάση της απλής θεώρησης της χρονικής άθροισης των αθροιστικών δυναμικών από το σύνολο των δεδνριτών του νευρώνα.

9.5 Βιβλιογραφία

- [1] Van Rotterdam A, Lopes da Silva F, Van den Ende J, Viergever M, Hermans A (1982) A model of the spatial-temporal characteristics of the alpha rhythm *Bulletin of Mathematical Biology* **44** 283-305
- [2] Bullock T (1997) Signals and signs in the nervous system: The dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**(1) 1-6
- [3] Mitzdorf U (1985) Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena *Physiol. Rev.* **65** 37-100

κεφάλαιο 10

Προσομοίωση νευροτροποποίησης βασικών γαγγλίων με χρήση μη-γραμμικών και Izhikevich μοντέλων

10.1 Εισαγωγή

Όπως περιγράφεται αναλυτικά στο κεφάλαιο 5, η υψηλής συχνότητας εν τω βάθει διέγερση των βασικών γαγγλίων αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με κινητικές δυσκολίες που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με τα συμβατικά φαρμακευτικά μέσα. Συγκεκριμένα, η εισοδος ενός ηλεκτροδίου διέγερσης εντός του υποθαλαμικού πυρήνα πλέον αποτελεί ως τη βασική χειρουργική επιλογή μείωσης των κυρίαρχων συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson (τρόμος, ακινησία, βραδυκινησία) [1] καθώς η κλινική ωφέλεια της εν λόγω διαδικασίας είναι ανάλογη με αυτή που λαμβάνεται με τη χειρουργική εκτομή ([2], [3]).

Παρόλο το γεγονός ότι η εν τω βάθει διέγερση έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση πολλών δυσλειτουργιών της κίνησης και ελέγχεται ως προς τη δυνατότητά της να αντιμετωπίζει και άλλες νευρολογικές νόσους όπως η διπολική κατάθλιψη, η μανία κλπ., η κατανόηση των μηχανισμών της στο κυτταρικό επίπεδο δεν είναι επαρκής. Το γεγονός αυτό έχει εγείρει τα τελευταία χρόνια πλήθος συζητήσεων και αντικρουόμενων υποθέσεων στην επιστημονική κοινότητα. Ωστόσο, η βελτιστοποίηση των τρεχουσών και μελλοντικών εφαρμογών της εν τω βάθει διέγερσης στηρίζεται στη βαθιά κατανόηση των θεραπευτικών μηχανισμών.

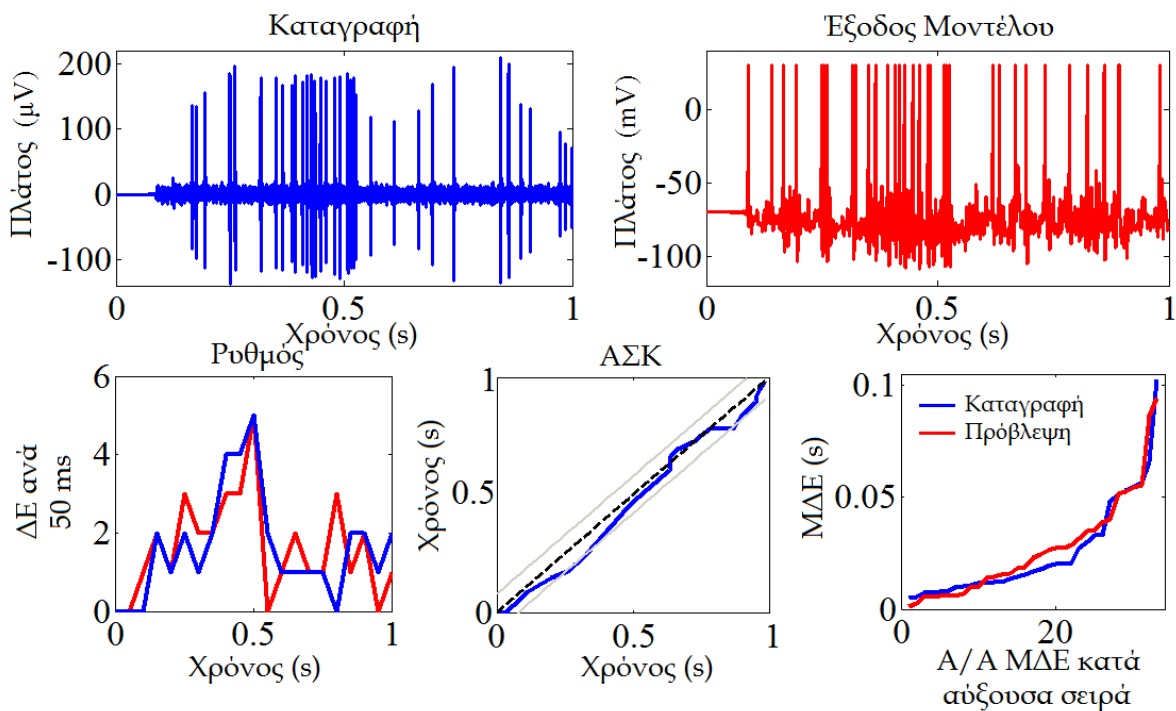
Μέχρι σήμερα, η αποτελεσματικότητα της μεθόδου διαφυλάσσεται μακροσκοπικώς με την ακριβή στόχευση μιας συστοιχίας μικροηλεκτροδίων εντός του υποθαλαμικού πυρήνα. Η ακριβής θέση τοποθέτησης του νευρο-διεγέρτη εκτιμάται από ένα νευρολόγο, ο οποίος παρατηρεί ακουστικά τη νευρωνική δραστηριότητα. Το σημαντικό είναι ότι αυτή η διαδικασία αποτελεί μοναδική ευκαιρία για τη καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας όσο το δυνατόν πιο κοντά στους νευρώνες που τη δημιουργούν, κάτι που επιτρέπει τη μέγιστη δυνατή χωρική ανάλυση και ακρίβεια του σήματος καταγραφής.

10.2 Υπέρθεση παλμού νευροδιέγερσης σε μοντέλο Izhikevich νευρώνα υποθαλαμικού πυρήνα

10.2.1 Μεθοδολογία μοντελοποίησης

Το μοντέλο Izhikevich και η ικανότητα πρόβλεψης των ΔΕ μέσω των ΔΤΠ που εισάγονται κατάλληλα στο μοντέλο παρουσιάζονται αναλυτικά στο κεφάλαιο 8. Η μορφή των διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν τη δραστηριότητα ενός νευρώνα με βάση το μοντέλο περιγράφεται από τις εξισώσεις (8.1) έως (8.3). Οι κύριες παραμετροποιήσεις του μοντέλου που καθορίζουν το πρότυπο των ΔΕ που είναι δυνατόν να παράγει, παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 4.

Όπως περιγράφεται στην ενότητα 8.2.1, οι τιμές των παραμέτρων για την προσομοίωση του προτύπου πυροδότησης ενός προβλητικού νευρώνα που απαντάται στον υποθαλαμικό πυρήνα είναι $a = 0,005$, $b = 0,265$, $c = -65$ και $d = 1,5$. Εναλλακτικά, στο παρόν κεφάλαιο χρησιμοποιούνται και οι τιμές των παραμέτρων που αντιστοιχούν στη τονική πυροδότηση ($a = 0,02$, $b = 0,2$, $c = -65$ και $d = 6$). Όπως περιγράφεται στην εξίσωση (8.5) της ενότητας 8.3 η σχέση μεταξύ των ΔΤΠ που καταγράφονται και του ρεύματος εισόδου που αποτελεί την είσοδο του μοντέλου είναι ευθέως ανάλογη και άρα ορίζεται πλήρως από μια μεταβλητή, κ , η οποία πολλαπλασιάζει τα ΔΤΠ.



Εικόνα 10.1 (άνω σκέλος) Καταγραφή εντός του υποθαλαμικού πυρήνα (αριστερά) και πρόβλεψη του μοντέλου Izhikevich με παραμέτρους τονικού νευρώνα (δεξιά). (κάτω σκέλος) Σύγκριση ρυθμού (αριστερά), ΑΣΚ (μέσο) και ΜΔΕ (δεξιά).

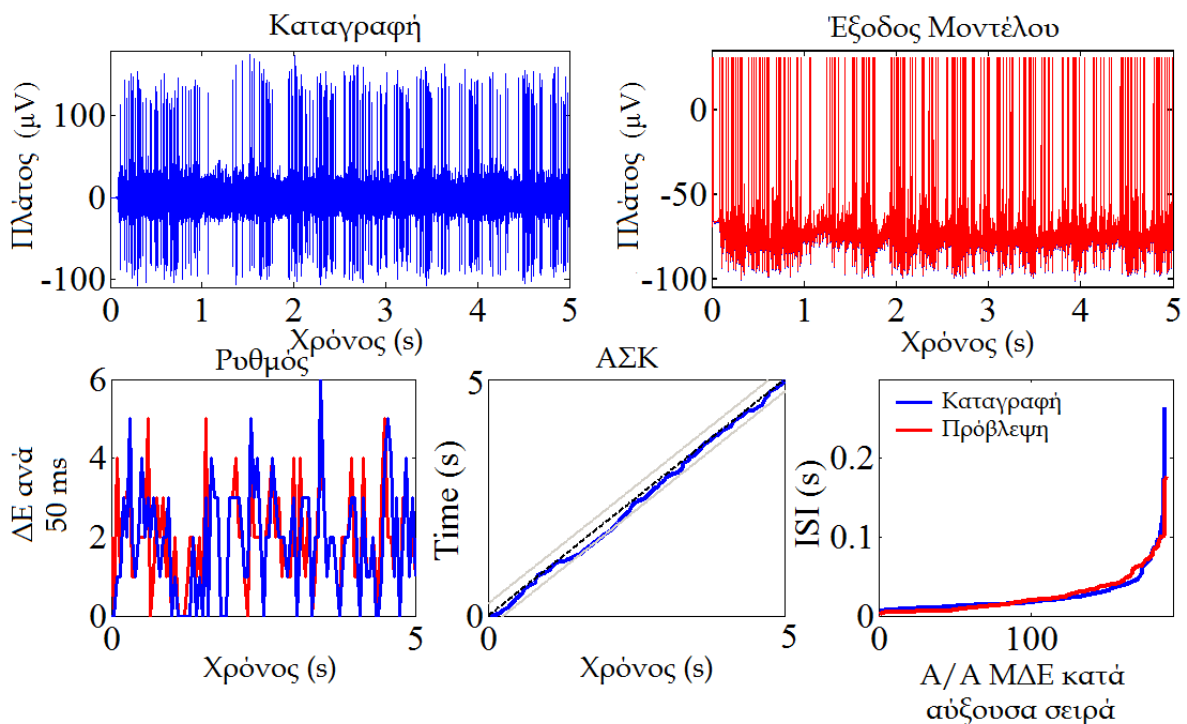
Η μοντελοποίηση του ρεύματος της εν τω βάθει διέγερσης παρουσιάζεται στην εξίσωση (4.15) και αναπαράγεται εδώ για ευκολία:

$$I_{DBS} = i_{DBS} \cdot H\left(\sin\frac{2\pi t}{\rho_{DBS}}\right) \left[1 - H\left(\sin\frac{2\pi(t + \delta_{DBS})}{\rho_{DBS}}\right)\right] \quad (10.1)$$

όπου H είναι η μοναδιαία βηματική συνάρτηση Heaviside, ρ_{DBS} η περίοδος της παλμοσειράς της εν τω βάθει διέγερσης, i_{DBS} το πλάτος του σήματος και δ_{DBS} η διάρκεια του παλμού της εν τω βάθει διέγερσης. Οι γενικές τιμές των θεραπευτικών παραμέτρων για την εν τω βάθει διέγερση (πλάτος παλμού από 1 έως 5 V, διάρκεια παλμού 60 έως 200 μ s, συχνότητα παλμού 120 έως 180 Hz) έχουν προκύψει κατόπιν εμπειρικών κλινικών ερευνών [4].

10.2.2 Προσομοίωση νευρωνικής δραστηριότητας

Όπως αναλύεται στο κεφάλαιο 8, μοντέλα Izhikevich μπορούν να προβλέψουν με μεγάλη ακρίβεια τη δραστηριότητα ενός παθολογικού νευρώνα του οποίου η δραστηριότητα καταγράφεται με τη χρήση μικροηλεκτροδίων. Στην Εικόνα 10.1 και 10.2 φαίνονται τα αποτελέσματα της μοντελοποίησης δύο ακόμα τέτοιων νευρώνων με βάση τα ΔΤΠ που έχουν ληφθεί από καταγραφές ενός νευρώνα. Στην περίπτωση της Εικόνας 10.1,



Εικόνα 10.2 (άνω σκέλος) Καταγραφή εντός του υποθαλαμικού πυρήνα (αριστερά) και πρόβλεψη του μοντέλου Izhikevich με παραμέτρους νευρώνα υποθαλαμικού πυρήνα (δεξιά). (κάτω σκέλος) Σύγκριση ρυθμού (αριστερά), ΑΣΚ (μέσο) και ΜΔΕ (δεξιά).

χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Izhikevich με παραμέτρους που αντιστοιχούν σε τονική δραστηριότητα ενώ για την Εικόνα 10.2, οι τιμές των παραμέτρων αντιστοιχούν σε νευρώνα υποθαλαμικού πυρήνα. Η τιμή της αναλογίας, κ , η οποία υπολογίστηκε ότι δίνει ένα συνδυασμό από το μικρότερο δυνατό ΜΤΣ του ρυθμού και την κοντινότερη στην ιδανική γραμμή των 45° καμπύλη της ΑΣΚ, ήταν ίση με 8 για το μοντέλο της Εικόνας 10.1 και ίση με 4 για την Εικόνα 10.2. Και στις δύο περιπτώσεις, τα μοντέλα προέβλεψαν το ρυθμό των ΔΕ με μεγάλη ακρίβεια (για την πρώτη περίπτωση, η ΜΤΣ ρυθμού ήταν ίση με 1.04 ΔΕ/50 ms και για τη δεύτερη ίση με 1.07 ΔΕ/ 50 ms. Η απεικόνιση της ΑΣΚ, κατά την πρώτη περίπτωση, παρέμεινε μέσα στο όριο εμπιστοσύνης του 92% ενώ στη δεύτερη μέσα στο όριο εμπιστοσύνης του 95%. Και για τα δύο μοντέλα, τα προβλεπόμενα ΜΔΕ ακολούθησαν επίσης με μεγάλη ακρίβεια τα καταγραφόμενα ΜΔΕ.

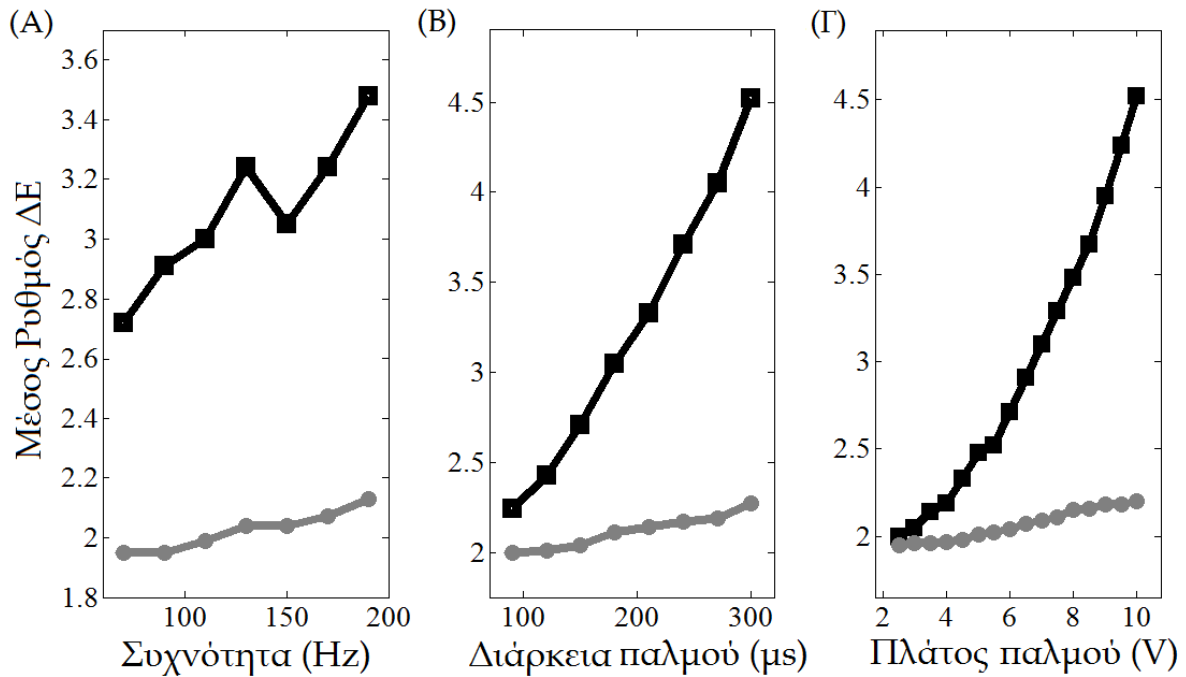
10.2.3 Επίδραση παραμέτρων νευροδιέγερσης στη νευρωνική δραστηριότητα

Ένα σταθερής τάσης σήμα εν τω βάθει διέγερσης υπερτίθεται στα ΔΤΠ που οδηγούν τα μοντέλα Izhikevich που έχουν περιγραφεί. Η τάση μετατράπηκε σε ρεύμα εισόδου, i_{DBS} , χρησιμοποιώντας την ίδια αναλογία (δηλαδή το ίδιο κ) από την οποία βρέθηκε ότι προκύπτει η βέλτιστη πρόβλεψη των ΔΕ, σύμφωνα με όσα αναφέρονται στην ενότητα 10.3.2. Η κατάσταση του νευρώνα παρουσία του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης (ON DBS κατάσταση) προσομοιώθηκε με τη χρήση παραμέτρων για το σήμα διέγερσης που βρίσκονται εντός των κλινικών παραμέτρων⁹.

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης μετά την προσθήκη του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης με πλάτος παλμού ίσο με 4 V, εύρος παλμού ίσο με 200 μs και συχνότητα διέγερσης ίση με 180 Hz φαίνεται στην Εικόνα 10.3. Για τον πρώτο (δεύτερο) νευρώνα που προσομοιώνεται, ο μέσος ρυθμός ΔΕ αυξήθηκε από 1.62 (1.88) ΔΕ/ 50 ms κατά την OFF DBS κατάσταση σε 4.53 (2.27) ΔΕ/ 50 ms κατά την ON DBS κατάσταση. Η παρατήρηση αυτή ισχύει γενικά, καθώς όλοι οι προσομοιωμένοι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα, κατά τη διάρκεια της ON DBS κατάστασης, πυροδοτούσαν με σταθερότερη περιοδικότητα (δηλαδή λιγότερα παθολογικά, βλ. Εικόνα 5.2) και ο ρυθμός πυροδότησης αυξάνονταν.

Επίσης, μελετήθηκε και η ξεχωριστή επίδραση καθενός εκ των παραμέτρων του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης στη μεταβολή της δραστηριότητας ενός νευρώνα. Η μελέτη έγινε με τη μεταβολή της μιας παραμέτρου μεταξύ των άκρων των κλινικών τιμών της, ενόσω οι τιμές των δύο άλλων παραμέτρων παραμένουν σταθερές και ίσες με μια τιμή που να επιτρέπει το μέγιστο δυνατό εύρος μεταβολής της μεταβαλλόμενης παραμέτρου. Έτσι, για το λόγο της επίτρεψης του μήκους του παλμού να λάβει τιμές στο μέγιστο δυνατό εύρος ([90-300] μs [5]), το πλάτος του παλμού παρέμεινε σταθερό και ίσο με 3V. Ομοίως, για το λόγο της επίτρεψης του πλάτους του παλμού να λάβει τιμές στο μέγιστο δυνατό εύρος ([2.5 - 10] V ([5], [6]), το εύρος του παλμού παρέμεινε σταθερό και ίσο με 80 μs. Και για τις δύο

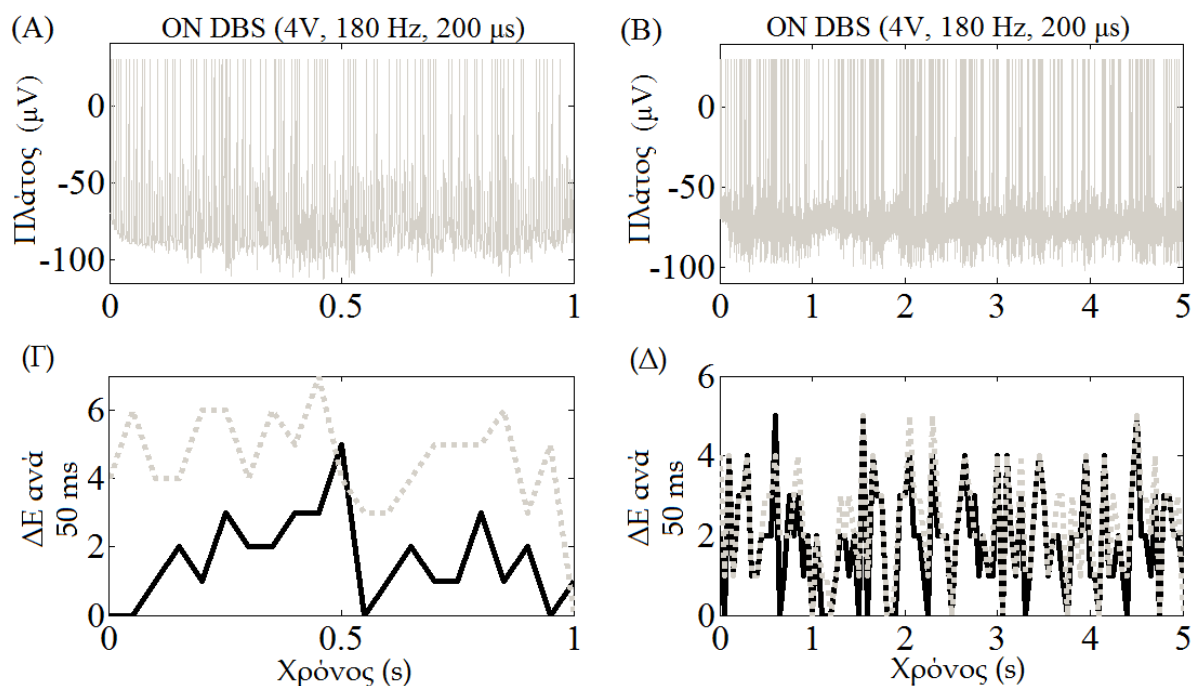
⁹ Το εύρος των κλινικών παραμέτρων είναι μεγαλύτερο από το εύρος των θεραπευτικών παραμέτρων, ιδιαίτερα ως προς το κάτω όριο.



Εικόνα 10.3 Εκτίμηση του μέσου ρυθμού ΔΕ ως συνάρτηση των (Α) συχνότητας, (Β) εύρους, και (Γ) πλάτους παλμού εν τω βάθει διέγερσης. Το σύνολο του εύρους των κλινικών τιμών χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη των παραμέτρων. Η έντονα μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στο μοντέλο του πρώτου νευρώνα (Εικόνα 10.1) και η γκρι γραμμή σε αυτό του δεύτερου νευρώνα (Εικόνα 10.2)

περιπτώσεις, η συχνότητα του σήματος εν τω βάθει διέγερσης παρέμεινε σταθερή και ίση με 180 Hz. Για τη μελέτη της επίδρασης της συχνότητας του σήματος εν τω βάθει διέγερσης στο ρυθμό των ΔΕ, το εύρος και το πλάτος του παλμού παρέμειναν σταθερά και ίσα με 150 μs και 4 V, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι, και στις δύο προσομοιώσεις των νευρώνων, (αλλά και όλες όσες δεν απεικονίζονται στο παρόν κεφάλαιο), ο μέσος ρυθμός των ΔΕ αυξάνει γραμμικά με τη συχνότητα, τη διάρκεια και το πλάτος του παλμού. Η γραμμικότητα ισχύει για τις κλινικές τιμές των παραμέτρων.

Επιπρόσθετα, σε εκείνα τα τμήματα της καταγραφής στα οποία δεν υπήρχε νευρωνική δραστηριότητα (ΔΕ), εμφανίζονται ΔΕ τα οποία πυροδοτούνται από το νευρώνα με σταθερό (και εντός των φυσιολογικών ορίων για νευρώνα υποθαλαμικού πυρήνα) ρυθμό (Εικόνα 10.4 Α και Β). Όσο αυξάνονται οι τιμές των παραμέτρων, η πυροδότηση του νευρώνα, καθολικά, γίνεται όλο και πιο ρυθμική, κάτι που απεικονίζεται στη μείωση της τυπικής απόκλισης και την αύξηση της μέσης τιμής του ρυθμού. Το τελευταίο γίνεται εμφανές από την Εικόνα 10.4 Γ και Δ.



Εικόνα 10.4 Προσομοίωση κατάστασης ON DBS σε δύο μοντέλα νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα. (Α) Η πρόβλεψη της δραστηριότητας ΔE για τον πρώτο νευρώνα και (Β) η αντίστοιχη πρόβλεψη για το δεύτερο νευρώνα, όταν υπερτίθεται σήμα εν τω βάθει διέγερσης στα ΔΤΠ που οδηγούν τα μοντέλα Izhikevich. (Γ) Ο προβλεπόμενος ρυθμός (σε διάστικτη γκρι γραμμή) σε ON DBS κατάσταση σε σύγκριση με τον προβλεπόμενο ρυθμό (σε μαύρη γραμμή) σε OFF DBS κατάσταση, για τον πρώτο νευρώνα (Δ) Ομοίως, για το δεύτερο νευρώνα

10.3 Μείωση β -συχνότητας στα δυναμικά τοπικού πεδίου οδήγησης των H-W μοντέλων

Στη συνέχεια παρουσιάζεται μια δεύτερη προσέγγιση προσομοίωσης της επίδρασης που έχει η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στη νευρωνική δραστηριότητα του υποθαλαμικού πυρήνα. Για τη μελέτη αυτή αξιοποιούνται τα μοντέλα H-W των οποίων η ανάπτυξη περιγράφεται εκτενώς στο κεφάλαιο 7 της διατριβής. Η προσομοίωση της επίδρασης του σήματος διέγερσης γίνεται όχι με άμεσο (όπως στην περίπτωση των μοντέλων Izhikevich) αλλά με έμμεσο τρόπο. Συγκεκριμένα, επιχειρείται μια μεταβολή των καταγραφόμενων ΔΤΠ στο συχνοτικό επίπεδο η οποία δικαιολογείται από τα τρέχοντα φυσιολογικά ευρήματα. Και σε αυτή την περίπτωση, σκοπός της προσομοίωσης είναι η σύγκριση της εξόδου των H-W μοντέλων μετά τη μεταβολή των ΔΤΠ με γνωστά φυσιολογικά και παθολογικά πρότυπα νευρωνικής συμπεριφοράς.

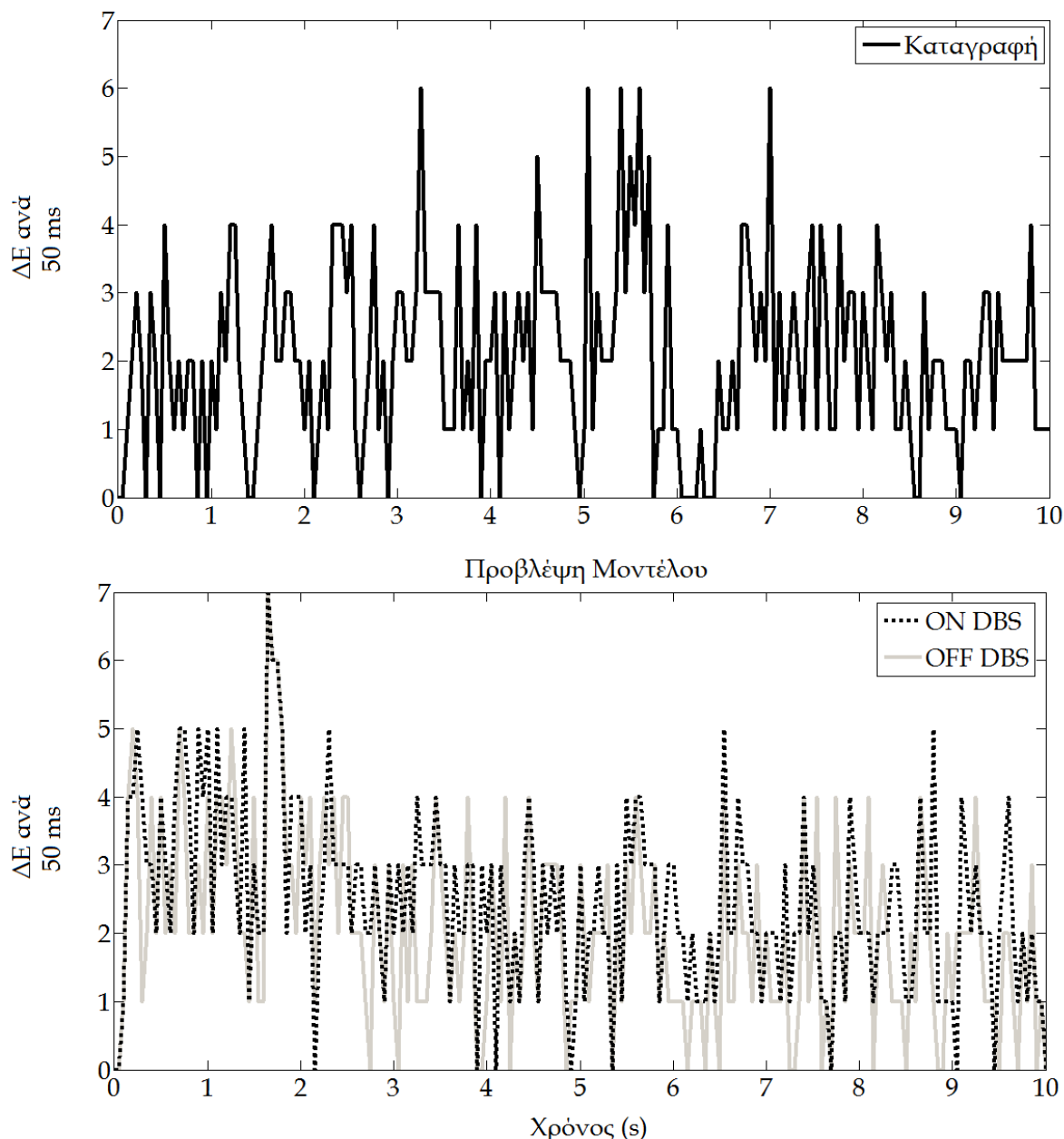
Στη νόσο του Parkinson καθώς και σε πειραματόζωα σε παρκινσονική κατάσταση, τα πρότυπα ρυθμικής πυροδότησης μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων εμφανίζονται να βρίσκονται σε συγχρονισμό. Ο συγχρονισμός αυτός, ένδειξη της

παθολογικής κατάστασης, αντικατοπτρίζεται από τα συγχρονισμένα στη βήτα-συχνότητα πρότυπα πυροδότησης που απαντάται στην κινητική περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού ([7], [8]). Διεγχειρητικές καταγραφές ενός νευρώνα σε ασθενείς της νόσου Parkinson έχει επιβεβαιώσει την ύπαρξη αυτού του συγχρονισμού των πυροδοτήσεων των νευρώνων στη βήτα συχνότητα στον υποθαλαμικό πυρήνα, την εσωτερική και την εξωτερική ωχρά σφαίρα ([9], [10]).

Η ενεργός κίνηση (η οποία ορίζεται ως η ηθελημένη κίνηση κάποιου μέλους από τον ασθενή) και η θεραπεία με L-dopa επίσης έχουν αποδειχτεί ότι προκαλούν τη μείωση της ενέργειας στη βήτα συχνότητα στα ΔΤΠ εντός των βασικών γαγγλίων ([9]-[12]). Η αντιστροφή σχέση μεταξύ L-dopa και της βήτα συχνότητας του σήματος των ΔΤΠ οδήγησε στην υπόθεση ότι η ύπαρξη μιας αιχμής στη βήτα συχνότητα του ρυθμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως παθο-φυσιολογικός δείκτης της παρκινσονικής κατάστασης [13]. Για το λόγο αυτό, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις προς το σκοπό της μείωσης της υπο-φλοιϊκής αλλά και της φλοιϊκής βήτα συχνότητας εμφανίζονται ως ιδιαίτερα ελπιδοφόρες [14]. Επίσης, έχει επιβεβαιωθεί ότι η εν τω βάθει διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα στις βήτα συχνότητες (περίπου 20 Hz) αυξάνει την ενέργεια της βήτα συχνότητας στην εσωτερική ωχρά σφαίρα ασθενών με νόσο Parkinson, ενόσω η υψηλής συχνότητας (άνω των 130 Hz) εν τω βάθει διέγερση μειώνει τη βήτα συχνότητα [15].

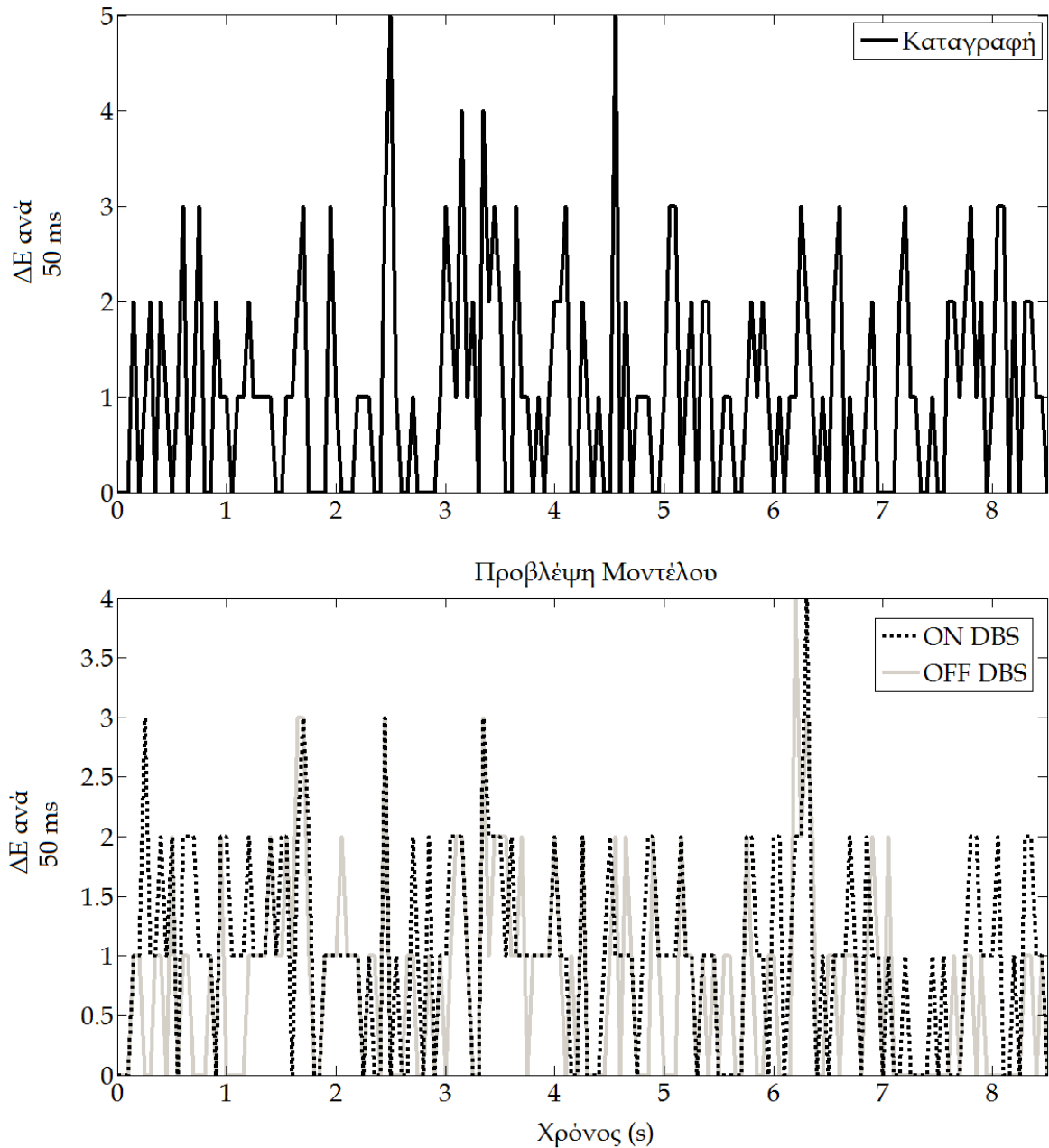
Πρόσφατα, με τη χρήση διεγχειρητικών μικροηλεκτροδιακών καταγραφών κατά τη διαδικασία της τοποθέτησης του διεγέρτη για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, αποδείχτηκε ότι η επίδραση της εν τω βάθει διέγερσης του υποθαλαμικού πυρήνα προκαλεί μια σημαντική πτώση στην ενέργεια των ΔΤΠ που συγκεντρώνεται στη βήτα συχνότητα, σε ασθενείς ακίνητους και χωρίς φαρμακευτική αγωγή [14]. Αυτό που παρατηρήθηκε επίσης είναι ότι η ενέργεια στη μπάντα των βήτα συχνοτήτων μειώθηκε θεαματικά μετά την επίδραση της εν τω βάθει διέγερσης (ON DBS) και ότι αυτή η μείωση της ενέργειας ήταν πολύ πιο σημαντική εντός του υποθαλαμικού πυρήνα. Τέλος, μια ακόμη πρόσφατη μελέτη συνδύασε επίσης την επίδραση της L-dopa και της εν τω βάθει διέγερσης με τη μείωση των ΔΤΠ στον υποθαλαμικό πυρήνα των ασθενών με νόσο Parkinson [16].

Για το σκοπό αυτό, από τις καταγραφές που αποκτήθηκαν σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφεται στο κεφάλαιο 6, εντοπίστηκαν εκείνες με εμφανή τη βήτα συχνότητα στα ΔΤΠ. Προκειμένου να προσομοιωθεί η επίδραση της εν τω βάθει διέγερσης, χρησιμοποιήθηκε ένα φίλτρο εγκοπής (notch filter) πεπερασμένης απόκρισης για την αποκοπή της βήτα συχνότητας. Στη συνέχεια, τα φιλτραρισμένα ΔΤΠ, με μηδενισμένη τη βήτα συχνότητα, οδηγήθηκαν στα μοντέλα H-W που παρουσιάζονται στο κεφάλαιο 7. Μια τυπική απεικόνιση των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης φαίνεται στην Εικόνα 10.5. Και πάλι, είναι φανερά α) η αύξηση του ρυθμού πυροδότησης του νευρώνα και β) η



Εικόνα 10.5 Προσομοίωση κατάστασης ON DBS σε μοντέλα νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα τύπου H-W. Δεδομένα από ασθενή 1 (S1-D72plus0) (επάνω σκέλος) Καταγραφόμενος ρυθμός (κάτω σκέλος) Προσομοίωση κατάστασης OFF DBS (είσοδος ΔΤΠ που λαμβάνεται από την καταγραφή) και ON DBS (είσοδος ΔΤΠ μετά από μηδενισμό της ενέργειας στη βήτα συχνότητα).

δημιουργία ΔE με σταθερό ρυθμό σε κάποια από τα τμήματα της καταγραφής όπου ο παθολογικός νευρώνας σιωπά. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή του ρυθμού (ανά 50 ms) σε κατάσταση OFF DBS (πριν την εξάλειψη της ενέργειας στη βήτα συχνότητα) είναι ίση με 2.035 ενώ η μέση τιμή του ρυθμού (ανά 50 ms) σε κατάσταση ON DBS (μετά τη συνέλιξη του καταγραφόμενου ΔΤΠ με κατάλληλο φίλτρο εγκοπής) αυξάνεται σε 2.45. Επιπλέον, η τυπική απόκλιση των δύο ρυθμών μειώνεται από 1.387 σε 1.307. Ομοίως, στην Εικόνα 10.6, απεικονίζεται το αποτέλεσμα μιας αντίστοιχης προσομοίωσης για μια καταγραφή με



Εικόνα 10.6 Προσομοίωση κατάστασης ON DBS σε μοντέλα νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα τύπου H-W. Δεδομένα από ασθενή 1 (S1-D75min05) (επάνω σκέλος) Καταγραφόμενος ρυθμός (κάτω σκέλος) Προσομοίωση κατάστασης OFF DBS (είσοδος ΔΤΠ που λαμβάνεται από την καταγραφή) και ON DBS (είσοδος ΔΤΠ μετά από μηδενισμό της ενέργειας στη βήτα συχνότητα).

λιγότερα ΔΕ. Και σε αυτή την περίπτωση, η μέση τιμή του ρυθμού αυξήθηκε από 0.742 σε κατάσταση OFF DBS σε 1.011 σε κατάσταση ON DBS. Η τιμή της τυπικής απόκλισης ελαττώθηκε από 0.835 για την κατάσταση OFF DBS σε 0.826 για την κατάσταση ON DBS. Τα παραπάνω αποτελέσματα τα οποία γενικεύονται για την περίπτωση όλων των καταγραφών όπου υπάρχει συσσωρευμένη ενέργεια στη βήτα μπάντα συχνοτήτων, αποδεικνύουν ότι σε κατάσταση ON DBS ο μέσος ρυθμός αυξάνεται και ομαλοποιείται, κάτι που συναντούμε σε φυσιολογικούς νευρώνες. Είναι αξιοσημείωτο ότι στο ίδιο

συμπέρασμα κατέληξε και η προσομοίωση της εισόδου του παλμού εν τω βάθει διέγερσης στα μοντέλα Izhikevich (ενότητα 10.2).

10.4 Συζήτηση

Τα αποτελέσματα βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενα αποτελέσματα σύμφωνα με τα οποία η διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα προκαλεί την πυροδότηση του πυρήνα με τέτοιο τρόπο ώστε να αυξάνεται ο μέσος ρυθμός πυροδότησης και να μεταβάλλεται το πρότυπο της νευρωνικής δραστηριότητας τόσο στην εσωτερική όσο και την εξωτερική ωχρά σφαίρα, που θεωρούνται οι κύριοι πυρήνες των νευρικών απολήξεων που ξεκινούν από τον υποθαλαμικό πυρήνα [17]. Επιπρόσθετα, η εν τω βάθει διέγερση με παραμέτρους που είναι θεραπευτικές για τη μείωση της δυσκαμψίας και της ακινησίας (3 V, 136 Hz) έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει προς τα άνω το μέσο ρυθμό πυροδότησης καθώς και την ανάπτυξη ενός πιο κανονικού προτύπου νευρωνικής δραστηριότητας [17]. Τα αποτελέσματα μιας άλλης, ανεξάρτητης της πρώτης, ερευνητικής ομάδας, η οποία επιχείρησε τη διέγερση της εσωτερικής ωχράς κουλίας και την παράλληλη καταγραφή από το θάλαμο πειραματόζωων, συνεπικουρούν στην αύξηση του ρυθμού της δραστηριότητας εξόδου της εσωτερικής ωχράς σφαίρας [18]. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα απέδειξαν τη μείωση της συχνότητας της θαλαμικής δραστηριότητας κατά τη διαδικασία της εν τω βάθει διέγερσης της εσωτερικής ωχράς σφαίρας στο 77% των νευρώνων του θαλάμου που δέχονται τις (ανασταλτικές) εισόδους από την εσωτερική ωχρά σφαίρα. Ο συνυπολογισμός των δύο ανεξάρτητων πειραματικών αποτελεσμάτων, υποστηρίζει τη μία εκ των βασικών θεωριών περί της δράσης της εν τω βάθει διέγερσης, σύμφωνα με την οποία, η νευροδιέγερση επιδρά απευθείας στη νευρωνική δραστηριότητα, συμπέρασμα στο οποίο οδηγούν και τα αποτελέσματα του παρόντος κεφαλαίου.

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης επιτρέπουν την υιοθεσία της βασικής θεωρίας ότι η εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου μεταβάλλει τη δραστηριότητα του δικτύου των βασικών γαγγλίων μέσω της απόκρυψης του παθολογικού προτύπου πυροδότησης το οποίο πιστεύεται ότι χαρακτηρίζει τη νόσο του Parkinson ([4], [18], [19], [20]). Συγκεκριμένα, οι νευρώνες είναι περισσότερο συγχρονισμένοι, ρυθμικοί και έχουν πρότυπα πυροδότησης που φέρνουν περισσότερο σε πρότυπα ριπής, όταν συγκρίνονται με φυσιολογικούς νευρώνες [21]. Οι Rubin και Terman επίσης απέδειξαν ότι ένα σήμα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, όμοιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε στις προσομοιώσεις του παρόντος κεφαλαίου, μπορεί να προκαλέσει τη περιοδική, υψηλής συχνότητας πυροδότηση κυττάρων του υποθαλαμικού πυρήνα και της εσωτερικής ωχράς σφαίρας και έτσι να κρύψει το πρότυπο πυροδότησης της νόσου Parkinson πίσω από μια «μάσκα» τονικής δραστηριότητας [20]. Οι ίδιοι ερευνητές επίσης αποδεικνύουν ότι η τονική δραστηριότητα της εσωτερικής ωχράς σφαίρας επαναφέρει τη φυσιολογική λειτουργία των θαλαμο-φλοιϊκών κυττάρων, κάτι που τελικά επιφέρει τη μείωση των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson.

10.5 Βιβλιογραφία

- [1] Obeso J, Olanow C, Rodriguez-Oroz M, Krack P, Kumar R, Lang A (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease *N Engl J Med.* **345** 956-963
- [2] Benabid A, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy, stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease *Appl Neurophysiol.* **50** 344-346
- [3] Gross R, Lozano A (2000) Advances in neurostimulation for movement disorders *Neurol Res.* **22** 247-258
- [4] Moro E, Esselink R, Xie J, Hommel M, Benabid A, Pollak P (2002) The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation *Neurology* **59** 706-713
- [5] Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid A (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease *N Engl J Med.* **339** 1105-1111
- [6] Deep-brain stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease *N Engl J Med.* **345** 956-963
- [7] Goldberg J, Boraud T, Maraton S, Haber S, Vaadia E, Bergman H (2002) Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease *J. Neurosci.* **22** 4639- 4653
- [8] Raz A, Frechter-Mazar V, Feingold A, Abeles M, Vaadia E, Bergman H (2001) Activity of pallidal and striatal tonically active neurons is correlated in MPTP-treated monkeys but not in normal monkeys *J. Neurosci.* **21** RC128
- [9] Levy R, Hutchison W, Lozano A, Dostrovsky J (2000) High frequency synchronization of neuronal activity in the Subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor *J. Neurosci.* **20** 7766-7775
- [10] Levy R, Hutchinson W, Lozano A, Dostrovsky J (2002) Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity *Journal of Neuroscience* **22** 2855- 2861
- [11] Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, Brown P (2002) Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia *Brain* **125** 1235- 1246
- [12] Kuhn A, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider G, Yarrow K, Brown P (2004) Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance *Brain* **127** 735-746
- [13] Michmizos KP, Tagaris G, Sakas D, Nikita KS (2008) Automatic Intra-Operative Localization of STN using the Beta Band Frequencies of Microelectrode Recordings *IEEE BIBE '08, Athens, Greece*

-
-
- [14] Wingeier B, Tcheng T, Koop M, Hill BC, Heit G, Bronte-Stewart H (2006) Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease *Exp Neurol* **197** 244-251
- [15] Brown P, Mazzone P, Oliviero A, Altibrandi M, Pilato F, Tonali P, Di Lazzaro V (2004) Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease *Exp. Neurol.* **188** 480-490
- [16] Giannicola G, Marceglia S, Rossi L, Mrakic-Sposta S, Rampini P, Tamma F, Cogiamanian F, Barbieri S, Priori A (2010) The effects of levodopa and ongoing deep brain stimulation on subthalamic beta oscillations in Parkinson's disease *Exp Neurol.* **226** 120-127
- [17] Hashimoto T, Elder C, Okun M, Patrick S, Vitek J (2003) Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons *J Neurosci.* **23** 1916-1923
- [18] Anderson M, Postupna N, Ruffo M (2003) Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey *Journal of neurophysiology* **89** 1150-1160
- [19] Benabid A, Benazzouz A, Pollak P (2002) Mechanisms of deep brain stimulation *Mov. Disord.* **17** S73-S74
- [20] Rubin J, Terman D (2004) High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computer model *Journal of Computational Neuroscience* **16** 211-235
- [21] Terman D, Rubin J, Yew A, Wilson C (2002) Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia *J. Neurosci.* **22** 2963-2976

κεφάλαιο 11

Σύνοψη ερευνητικής συνεισφοράς και προτεινόμενες επεκτάσεις

11.1 Συνεισφορά της διατριβής

Επτά είναι οι κύριες συνεισφορές της παρούσας διατριβής ([1]-[15]). Πρώτον, **η απόδειξη της δυνατότητας πρόβλεψης των ΔΕ από τα ΔΤΠ**. Η απόδειξη αυτή διασυνδέει τα ΔΤΠ με την νευρωνική δραστηριότητα ενός νευρώνα ή μιας περιοχής από νευρώνες, εντός του υποθαλαμικού πυρήνα, και αναδεικνύει τη συνεισφορά των αργών νευρωνικών λειτουργιών οι οποίες μέχρι και πολύ πρόσφατα παραμελούνταν προς χάριν της κύριας λειτουργίας των νευρικών κυττάρων που είναι η αποστολή των ΔΕ. Δεύτερον, η χρήση για πρώτη φορά των **ΔΤΠ που αποκτούνται από μικροηλεκτροδιακές καταγραφές για την μοντελοποίηση της νευροφυσιολογίας μιας εγκεφαλικής δομής**. Μέχρι πρόσφατα, οι καταγραφές εντός των πυρήνων είχαν άμεσο στόχο την καθοδήγηση της χειρουργικής διαδικασίας και έμμεσο στόχο τη στατιστική ανάλυση των ΔΕ ή των ΔΤΠ σε σχέση με την εκάστοτε ασθένεια. Οι στιγμιαίες ριπές από ΔΕ που περιγράφηκαν στο κεφάλαιο 1, ενσωματώνονται για πρώτη φορά, μέσω των ΔΤΠ, σε μοντέλα νευροφυσιολογικής λειτουργίας εγκεφαλικής δομής. Τρίτον, η στράτευση μεθοδολογιών **ανάλυσης και ταυτοποίησης μη-γραμμικών συστημάτων προς το σκοπό της μοντελοποίησης της δραστηριότητας ενός εγκεφαλικού πυρήνα**. Τέταρτον, **η τροποποίηση των ΔΤΠ με στόχο την ενσωμάτωσή τους**, επίσης για πρώτη φορά, σε κατάλληλα παραμετροποιημένα μοντέλα **Izhikevich**. Πέμπτον, η χρήση της **μαθηματικής μοντελοποίησης της μείωσης του δυναμικού των δενδριτών**, κατά τη μεταφορά της πληροφορίας από τη σύναψη μέχρι το σώμα του μετασυναπτικού νευρώνα, **για την πρόβλεψη των ΔΕ του νευρώνα**. Έκτον, **η υπέρθεση του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου σε μοντέλα Izhikevich** για τη μελέτη της επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου σε επίπεδο νευρώνα. Έβδομον, η προσομοίωση της **επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου στα ΔΤΠ, μέσω της μείωσης της ενέργειας στη βήτα μπάντα συχνοτήτων**.

Δευτερευόντως, αντιμετωπίστηκαν, όπου υπήρξε ανάγκη, ζητήματα αξιολόγησης των δυαδικών εξόδων των μοντέλων. Η θεώρηση των ΔΕ ως πραγματοποιήσεις μιας διαδικασίας σημείου, παρότι έχει χρησιμοποιηθεί και από άλλες ερευνητικές προσπάθειες με σκοπό τη κατανόηση της γλώσσας των νευρώνων, προσαρμόζεται για πρώτη φορά στις

ανάγκες της **ποσοτικής αξιολόγησης της ικανότητας ενός μοντέλου να προβλέψει δυαδικό σήμα**. Στο πλαίσιο αυτό, αναπτύχθηκαν νέες διαδικασίες αξιολόγησης μοντέλων με δυαδική έξοδο. Ως χαρακτηριστικά παραδείγματα αναφέρονται η μέθοδος γινομένου των ποσοστών συνύπαρξης των προβλεπόμενων και των πραγματικών ΔΕ καθώς και η μέθοδος μετατροπής ενός δυαδικού σήματος σε συνεχές κατόπιν της συνέλιξης του με μια συνάρτηση Gauss με ελεγχόμενη διασπορά. Οι μέθοδοι αυτές υπερέρχουν από τις συμβατικές μεθόδους αξιολόγησης των προβλέψεων καθώς οι δεύτερες, όταν καλούνται να εφαρμοστούν σε ένα περιβάλλον διαφορετικό από αυτό για το οποίο δημιουργήθηκαν, φαίνεται πως μερικώς τουλάχιστον αποτυγχάνουν.

Ακόμη, σημαντικό ενδιαφέρον προσελκύει η χρήση αυτών των μοντέλων για την κατανόηση της επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης στους παρκινσονικούς νευρώνες των οποίων η δραστηριότητα καταγράφεται. Καθώς η εν τω βάθει διέγερση παρέχει ένα μοναδικό πειραματικό περιβάλλον μέσα στο οποίο ο άνθρωπος μπορεί να εισάγει σε εγκεφαλικές δομές μια δική του είσοδο (ακόμα και αν δεν κατανοεί παρά ελάχιστα τη λειτουργία της), τα μοντέλα της επίδρασης της διέγερσης στους νευρώνες που αναπτύχθηκαν, όχι μόνο υποστηρίζουν τις ερευνητικές προσπάθειες κατανόησης του θεραπευτικού μηχανισμού, αλλά, ενδεχομένως, συμβάλουν στην αύξηση της γνώσης της νευροφυσιολογίας ενός εκ των σημαντικότερων βασικών πυρήνων του εγκεφάλου. Τονίζεται ότι η υιοθέτηση της μιας εκ των δύο βασικών θεωριών έρχεται μετά από **συμφωνία των αποτελεσμάτων των δύο προσομοιώσεων** περί του τρόπου δράσης της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου, παρότι οι προσομοιώσεις αυτές βασίζονται σε δύο, εντελώς ξεχωριστής φιλοσοφίας προσεγγίσεις μοντελοποίησης τόσο του νευρώνα όσο και του παλμού διέγερσης.

Η προσπάθεια, εν τω συνόλω, φιλοδοξεί να τοποθετηθεί στον ασκό εκείνων των ερευνητικών προσπαθειών που σκοπό έχουν την κατά το δυνατόν πλήρη αξιοποίηση των δυνατοτήτων καταγραφής και διαχείρισης της πληροφορίας σε μικροσκοπικό επίπεδο και την προβολή των αποτελεσμάτων στο μακροσκοπικό επίπεδο της βαθύτερης κατανόησης και του καλύτερου ελέγχου της δυσλειτουργίας. Ακολουθώντας την άποψη ενός εκ των πρωτοπόρων του τομέα των νευροεπιστημών, του Άγγλου νευρολόγου Sir Henry Head (4 Αυγούστου 1861 – 8 Οκτωβρίου 1940) *“δεν είναι τόσο πολύ η βλάβη που προσελκύει την προσοχή μας όσο ο τρόπος, μέσω της βλάβης ή της ασθένειας, που αποκαλύπτεται η φυσιολογική λειτουργία.”*

Ξεπερνώντας τη βαρυστική επίδραση δεκάδων αιώνων στους οποίους η αναζήτηση της αλήθειας της υγείας και της ανισορροπίας της, που οδηγεί στη νόσο, κυμαίνονταν μεταξύ μεθόδων ειδωλολατρίας και στοχασμών φιλοσοφίας, για πρώτη φορά στην ιστορία της ανθρώπινης γνώσης, ο εγκέφαλος καταφέρνει να ανοίξει έναν οντολογικό διάλογο με τον εαυτό του. Τα πρώτα αποτελέσματα αναδεικνύουν τον εγκέφαλο ως το αισθητήριο όργανο του νου στο οποίο αποκαλύπτονται πολύ περισσότερα από όσα φανταζόμαστε, όχι όμως το παν.

11.2 Προεκτάσεις διατριβής

Από τη στιγμή που μεταξύ των ΔΤΠ και των ΔΕ φαίνεται πως εφαρμόζει αρκετά καλά η μεθοδολογία ανάπτυξης τριών ασυσχέτιστων μεταξύ τους μοντέλων, εύλογο είναι το ερώτημα εάν μπορούν, εξίσου καλά, να τοποθετηθούν και συστήματα που θα αναπτυχθούν με τη βοήθεια άλλων θεωρήσεων. Πρώτο υποψήφιο για την πλήρωση του κενού μεταξύ των ΔΤΠ και των ΔΕ είναι ένα **τεχνητό νευρωνικό δίκτυο**. Αρχικά θα απαιτηθεί η εύρεση του βέλτιστου συνόλου των παραμέτρων που θα εξάγονται από τα ΔΤΠ, στο επίπεδο του χρόνου ή της συχνότητας, που θα αποτελέσουν την είσοδο του νευρωνικού δικτύου. Η μελέτη των δυνατοτήτων ενός νευρωνικού δικτύου προς αυτό το σκοπό, μπορεί να δώσει νέες ερευνητικές ωθήσεις.

Δεδομένου ότι ένας νευρώνας, πολύ περισσότερο ένα δίκτυο από νευρώνες, αποτελεί ένα περίπλοκο σύστημα, η συμπεριφορά του οποίου καθορίζεται από την αλληλεπίδραση πολλαπλών χωρικών και χρονικών κλιμάκων, θα ήταν ιδιαίτερης σημασία η διερεύνηση της δυνατότητας ανάπτυξης ενός υπολογιστικού πλαισίου που θα ενσωματώνει τα ΔΤΠ στην αποτελεσματικότερη μελέτη της νευροφυσιολογικής λειτουργίας με μεθόδους πολλαπλών κλιμάκων, **ανάλυσης διακλάδωσης** (bifurcation analysis) και ομοιοτυπίας (self-similarity). Σύγχρονες τεχνικές όπως η “**ελεύθερη εξισώσεις**” (equation-free) μεθοδολογία μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στην περιγραφή της δυναμικής του βιολογικού νευρωνικού δικτύου εντός του υποθαλαμικού πυρήνα αξιοποιώντας την πληροφορία μικρο-κλίμακας των ΔΤΠ για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τη μακρο-κλίμακα της κλινικής έκφρασης κινητικών νόσων.

Ακόμη, η ανάπτυξη των μοντέλων αποτελεί το πρώτο βήμα για την υλοποίηση νευρωνικών προσθετικών εξαρτημάτων τα οποία μπορούν να υποβοηθήσουν ή να αντικαταστήσουν τις υποπεριοχές των βασικών πυρήνων που έχουν υποστεί εκφύλιση επιτρέποντας την έναρξη ή τον έλεγχο της κίνησης μελών του σώματος. Η φιλοδοξία αυτή βρίσκεται σε αναλογία με διάφορα προσθετικά μέλη του νευρικού συστήματος που βρίσκονται αυτή τη στιγμή υπό ερευνητική ανάπτυξη και δοκιμές.

Παρότι η αντικατάσταση διεργασιών υψηλών νοητικών διεργασιών όπως ο προγραμματισμός ή η εκτέλεση της κίνησης δεν είναι εύκολος στόχος για ένα μοντέλο, υπάρχουν άλλες, πιο προσιτές, προεκτάσεις. Από τη στιγμή που τα μοντέλα αναπτύχθηκαν στη βάση κάθε καταγραφής ξεχωριστά, η μεθοδολογία που περιγράφεται, εύκολα -σχεδόν αυτόματα- επεκτείνεται και προς την ταυτόχρονη πρόβλεψη των ΔΕ από ΔΤΠ τα οποία λαμβάνονται από περισσότερα του ενός καταγραφικά ηλεκτρόδια. Συγκεκριμένα, μπορούν να υπάρξουν τόσα παράλληλα μοντέλα όσες ταυτόχρονες καταγραφές είναι τεχνικώς δυνατό και κλινικώς δικαιολογήσιμο να ληφθούν εντός του υποθαλαμικού πυρήνα.

Επίσης, θα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η εργασία στη διασύνδεση μεταξύ των μοντέλων μέσω της επέκτασης τους προς το σκοπό της ενσωμάτωσης περισσότερων της μιας εισόδων.

Έτσι, πολλαπλών εισόδων – μιας εξόδου ή ακόμη και πολλαπλών εισόδων – πολλαπλών εξόδων μοντέλα πρόβλεψης των ΔΕ από τα ΔΤΠ μπορούν να αναπτυχθούν με την ελπίδα ότι θα προσφέρουν ακόμη καλύτερη πρόβλεψη των ΔΕ καθώς θα λαμβάνονται ΔΤΠ από μεγαλύτερες γειτονιές νευρώνων.

Τέλος, από τη στιγμή που η συστοιχία των καταγραφικών ηλεκτροδίων εισέρχεται σε διάφορα βάθη των πυρήνων των βασικών γαγγλίων, η μοντελοποίηση μπορεί να επεκταθεί και στον τρισδιάστατο χώρο, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο, την ταυτόχρονη προσομοίωση της νευροφυσιολογικής λειτουργίας μιας χωρικής περιοχής εντός του πυρήνα.

11.3 Δημοσιεύσεις σχετικές με τη διατριβή

11.3.1 Συνέδρια με κριτές

- [1] Michmizos KP, Nikita KS (2011) Local field potential driven Izhikevich model predicts a subthalamic nucleus neuron activity *IEEE EMBC '11 Boston, USA*
- [2] Michmizos KP, Nikita KS (2011) Addition of deep brain stimulation signal to a local field potential driven Izhikevich model masks the pathological firing pattern of an STN neuron *IEEE EMBC '11 Boston, USA*
- [3] Michmizos KP, Papavasileiou V, Sakas DE, Nikita KS (2010) Mathematical Physiological Modeling of the relation between local field potentials and spikes recorded inside the Subthalamic Nucleus *IEEE ITAB 2010 Corfu, Greece*
- [4] Michmizos KP, Nikita KS (2010) Can We Infer Subthalamic Nucleus Spike Trains from Intranuclear Local Field Potentials? *IEEE EMBC '10 Buenos Aires, Argentina*
- [5] Michmizos KP, Sakas DE, Nikita KS (2009) An in-silico model of an STN neuron that uses the LFPs to predict the spikes *Consciousness and its Measures, Limassol, Cyprus*
- [6] Michmizos KP, Sakas DE, Nikita KS (2009) Towards Understanding the Language of Human Subthalamic Nucleus using Intraoperative Recordings *4th Computational Cognitive Neuroscience Conference Boston, USA*
- [7] Michmizos KP, Tagaris GA, Sakas DE, Nikita KS (2009) Employing LFPs and spikes to model the non-linear behavior of the STN *18th Annual Computational Neuroscience Meeting Berlin, Germany*
- [8] Michmizos KP, Tagaris GA, Sakas DE, Nikita KS (2009) Towards Input Output Non-Linear Modeling of the Subthalamic Nucleus using Intranuclear Recordings *IEEE NER '09, Antalya, Turkey*

- [9] Michmizos KP, Tagaris GA, Sakas DE, Nikita KS (2008) Automatic Intra-Operative Localization of STN using the Beta Band Frequencies of Microelectrode Recordings *IEEE BIBE '08*, Athens, Greece

11.3.2 Διεθνή περιοδικά με κριτές

- [10] Michmizos KP, Sakas DE, Nikita KS (accepted) Prediction of the timing and the rhythm of the parkinsonian subthalamic nucleus neural spikes using the local field potentials *IEEE Transactions of Information Technology in Biomedicine* (TITB-00071-2011)
- [11] Michmizos KP, Sakas DE, Nikita KS (accepted) Towards relating the subthalamic nucleus spiking activity with the local field potentials acquired intranuclearly *IOP Measurement Science and Technology* (MST/380919/SPE/263146)
- [12] Michmizos KP, Sakas DE, Nikita KS (accepted - revisions required) A nonlinear cascade model of spiking activity inside the motor area of the Parkinsonian subthalamic nucleus *Springer Biological Cybernetics* (BICY-S-10-00140)
- [13] Michmizos KP, Sakas DE, Nikita KS (under review) Can we estimate the timing and the rhythm of the subthalamic nucleus neural spikes using the intranuclear local field potentials? *IOP Journal of Neural Engineering* (JNE/388293/PAP)
- [14] Michmizos KP, Sakas DE, Nikita KS (under review) A local field potential driven Izhikevich model proves that the pathological firing pattern is masked under the presence of a deep brain stimulation signal *Journal of Computational Neuroscience*
- [15] Michmizos KP, Tagaris GA, Sakas DE, Nikita KS (2009) Employing LFPs and spikes to model the non-linear behavior of the STN *BMC Neuroscience* **10** doi:10.1186/1471-2202-10-S1-P320

11.3.3 Κεφάλαιο Βιβλίου

Nikita KS, Michmizos KP, *Physiological Systems Modeling Simulation and Control*, in "Biomedical Engineering Education & Advanced Bioengineering Learning: Interdisciplinary Concepts", IGI-Global (Hershey, Pennsylvania, USA), editor: Ziad Abu-Faraj, to be published in Dec. 2011

11.3.4 Άλλες δημοσιεύσεις

- [16] Michmizos KP, Galiana HL (2007) A Biomimetic robotic Head using a model of ocular tracking International Conference on Caregiving, Dissability, Aging and Technologies, Toronto, Canada

- [17] Michmizos KP, Argyropoulos C, Aidinis V, Nikiforidis G, Berberidis K (2007) A proposal of a novel segmentation technique of microarray images IEEE IST 2007, Krakow, Poland
- [18] Nikita I, Michmizos KP, Berberidis K, Kostopoulos G (2003) Carbachol induces fast oscillations (20-45Hz) with greater probability and intensity in ventral than in dorsal hippocampal slices of the rat National Convention of the Hellenic Society of Neurosciences, Athens, Greece (awarded paper)