



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Σχεδίαση και αξιολόγηση συστήματος εν τω βάθει εγκεφαλικής
διέγερσης κλειστού βρόχου για κινητικές και ψυχιατρικές διαταραχές**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Νικόλαος Γ. Δεληγιάννης

Επιβλέπουσα : Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2015



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Σχεδίαση και αξιολόγηση συστήματος εν τω βάθει εγκεφαλικής
διέγερσης κλειστού βρόχου για κινητικές και ψυχιατρικές διαταραχές**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Νικόλαος Γ. Δεληγιάννης

Επιβλέπουσα : Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την

.....

Κωνσταντίνα Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....

Διονύσιος-Δημήτριος
Κουτσούρης

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Ανδρέας-Γεώργιος
Σταφυλοπάτης

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2015

.....

Νικόλαος Γ. Δεληγιάννης

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

Copyright © Νικόλαος Γ. Δεληγιάννης, 2015.

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.

Περίληψη

Σε αντίθεση με την τυποποιημένη μορφή συνεχούς εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης που χρησιμοποιείται κλινικά για την αντιμετώπιση κινητικών και ψυχιατρικών διαταραχών, σε ένα σύστημα κλειστού βρόχου τα χαρακτηριστικά της διέγερσης διαμορφώνονται σε πραγματικό χρόνο ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενή, όπως αυτή συλλαμβάνεται από προκαθορισμένους νευροφυσιολογικούς βιοδείκτες. Η επικύρωση της αποτελεσματικότητας αυτού του συστήματος θα ισοδυναμούσε τόσο με την ελαχιστοποίηση των ενεργειακών απαιτήσεων που σχετίζονται με την εφαρμογή της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, όσο και με τη σταδιακή εκτόπιση της ιδιαίτερα χρονοβόρας διαδικασίας μετεγχειρητικού κλινικού προγραμματισμού.

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σχεδίαση και βελτιστοποίηση ενός συστήματος εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου με χρήση μοντελοποίησης στοχαστικής δυναμικής, καθώς και η προσαρμογή του συστήματος αυτού σε δεδομένα διεγχειρητικών μικροηλεκτροδιακών καταγραφών, για την αντιμετώπιση της νόσου του Πάρκινσον και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.

Λέξεις Κλειδιά

Νόσος του Πάρκινσον, Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κλειστού βρόχου, Υποθαλαμικός πυρήνας, Μοντέλο στοχαστικής δυναμικής

Abstract

In contrast to the standard form of continuous deep brain stimulation that is used clinically for the treatment of motor and psychiatric disorders, in a closed-loop system, the characteristics of the excitation are formed in real time depending on the clinical condition of the patient, as captured by predetermined neurophysiological biomarkers. The validation of the effectiveness of this system would be equivalent to both the minimization of energy requirements associated with the application of deep brain stimulation, and the gradual displacement of the very lengthy process of postoperative clinical programming.

Purpose of this thesis is the design and optimization of a closed-loop deep brain stimulation system by means of a stochastic dynamical model and adaptation of this system to intraoperative microelectrode recording data, to treat Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder.

Keywords

Parkinson's disease, Obsessive–compulsive disorder, Closed-loop deep brain stimulation, Subthalamic nucleus, Stochastic dynamical model

Συντομογραφίες

ΩΣ	Ωχρά Σφαίρα
ΕΞΜ	Έξω Μοίρα
ΕΣΜ	Έσω Μοίρα
ΜΟ	Μέλαινα Ουσία
ΣΜ	Συμπαγής Μοίρα
ΔΜ	Δικτυωτή Μοίρα
ΥΠ	Υποθαλαμικός Πυρήνας
ΝΠ	Νόσος του Πάρκινσον
ΙΨΔ	Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή
ΕΕΔ	Εν τω βάθει Εγκεφαλική Διέγερση
ΜΦΤΠ	1,2,3,6-μεθυλο-φαινυλο-τετραϋδροπυριδίνη
ΔΠΝ	Δραστηριότητα Πολλαπλών Νευρώνων
ΔΤΠ	Δυναμικό Τοπικού Πεδίου
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
YBOCS	Yale - Brown Obsessive Compulsive Scale
ISI	Interspike Interval
ANOVA	one-way Analysis Of Variance

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου δόθηκε να εκπονήσω τη διπλωματική μου εργασία στο συγκεκριμένο θέμα, το οποίο με ενδιαφέρει ιδιαίτερα, καθώς και για τη στήριξή της κατά τη διάρκεια της εκπόνησης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτορα κ. Σοφία Καραμίντζιου για την υπομονή, το ενδιαφέρον της και την καθοδήγηση που μου παρείχε, καθώς και για το συστηματικό τρόπο εργασίας τον οποίο μου ενέπνευσε.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την εκτίμησή μου για την οικογένεια και τους φίλους μου, οι οποίοι μου συμπαραστάθηκαν σε αυτό το σημαντικό στάδιο των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Λέξεις Κλειδιά.....	5
Abstract	6
Keywords	6
Συνομογραφίες.....	7
Ευχαριστίες	8
Περιεχόμενα.....	9
Ευρετήριο Εικόνων.....	11
Κεφάλαιο 1ο: Νόσος του Πάρκινσον και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή	16
1.1 Βασικά Γάγγλια.....	16
1.1.1 Δομή	16
1.1.2 Συνδεσμολογία.....	17
1.1.3 Νευροδιαβιβαστές	18
1.2 Νόσος του Πάρκινσον	18
1.2.1 Γενικά στοιχεία.....	18
1.2.2 Αιτιολογία.....	19
1.2.3 Παθολογία.....	20
1.2.4 Αντιμετώπιση	21
1.2.5 Παθολογικές ταλαντώσεις και συγχρονισμός.....	22
1.3 Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή	22
1.3.1 Γενικά στοιχεία.....	22
1.3.2 Παθολογία.....	23
1.3.3 Αντιμετώπιση	24
1.3.4 Παθολογικές ταλαντώσεις	24
Κεφάλαιο 2ο: Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση	25
2.1 Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ανοιχτού βρόχου	25
2.1.1 Γενικά στοιχεία.....	25
2.1.2 Χειρουργική διαδικασία.....	26
2.1.3 Μηχανισμός δράσης	27
2.1.4 Επιλογή ασθενών	28
2.1.5 Κλινικά αποτελέσματα	28
2.1.6 Χειρουργικές επιπλοκές και παρενέργειες	28
2.2 Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κλειστού βρόχου	29

2.2.1	Γενικά στοιχεία.....	29
2.2.2	Οι προσπάθειες μέχρι τώρα.....	30
2.2.3	Εναλλακτικές μορφές διέγερσης.....	31
Κεφάλαιο 3ο:	Δεδομένα και επεξεργασία.....	32
3.1	Δεδομένα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για τη νόσο του Πάρκινσον.....	32
3.2	Δεδομένα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή .	32
3.3	Επεξεργασία των δεδομένων εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.....	35
3.3.1	Υπολογισμός ρυθμού εκφόρτισης	35
3.3.2	Ανίχνευση ξεσπασμάτων.....	38
3.3.3	Εξαγωγή φασμάτων ισχύος.....	39
3.4	Σύγκριση δεδομένων εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για τη νόσο του Πάρκινσον και την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.....	41
Κεφάλαιο 4ο:	Το σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου	42
4.1	Περιγραφή του συστήματος	42
4.2	Υπολογισμός βιοδείκτη: Το 0-1 τεστ για χάος	43
4.3	Εφαρμογή του 0-1 τεστ για χάος	49
4.4	Σύστημα ελέγχου βασισμένο σε μοντελοποίηση στοχαστικής δυναμικής	81
4.5	Εναλλακτικές μορφές διέγερσης.....	84
4.6	Μονόδρομη ανάλυση διασποράς.....	107
4.7	Καθορισμός βέλτιστου μοτίβου διέγερσης: Η συνάρτηση κόστους	110
Κεφάλαιο 5ο:	Συμπεράσματα	118
Δημοσιεύσεις	120
Βιβλιογραφία	120

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1-1: Οι πυρήνες των βασικών γαγγλίων (Πηγή: brain-mind.med.uoc.gr).....	16
Εικόνα 1-2: Τα κύρια μονοπάτια στα βασικά γάγγλια (Πηγή: Cambridge University Press)	17
Εικόνα 1-3: Απεικόνιση της νόσου του Πάρκινσον από τον William Richard Gowers.....	19
Εικόνα 1-4: Σώμα Lewy (καφέ χρώμα) σε νευρικό κύτταρο της ΜΟ στη ΝΠ (Πηγή: Wikipedia).....	20
Εικόνα 2-1: Τα ηλεκτρόδια της ΕΕΔ σε ακτινογραφία (Πηγή: Wikipedia).....	25
Εικόνα 2-2: Τοποθέτηση του ΕΕΔ ηλεκτροδίου κατά τη διάρκεια της επέμβασης (Πηγή: Wikipedia).....	26
Εικόνα 2-3: Το διάγραμμα του συστήματος ΕΕΔ κλειστού βρόχου	29
Εικόνα 2-4: Παραδείγματα μη-κανονικών διεγέρσεων (Πηγή: Brocker et al 2012)	31
Εικόνα 3-1: Παράδειγμα σήματος με παρεμβολές μεγάλου πλάτους και του αντίστοιχου κατωφλίου	35
Εικόνα 3-2: Το ίδιο σήμα μετά την αφαίρεση των παρεμβολών	36
Εικόνα 3-3: Το σήμα και το κατώφλι για ανίχνευση εκφορτίσεων	36
Εικόνα 3-4: Η σειρά εκφορτίσεων	37
Εικόνα 3-5: Το σήμα μαζί με τη σειρά εκφορτίσεων.....	37
Εικόνα 3-6: Το ISI ιστόγραμμα (μπλε) και το κατώφλι (πράσινο) για τη σειρά εκφορτίσεων της εικόνας 3-7	38
Εικόνα 3-7: Η σειρά εκφορτίσεων (μπλε) και οι περίοδοι ξεσπασμάτων (πράσινο) όπως ανιχνεύτηκαν.....	39
Εικόνα 3-8: Φάσμα ισχύος με κορυφή στη β ζώνη	40
Εικόνα 3-9: Φάσμα ισχύος με κορυφή στη β ζώνη	40
Εικόνα 3-10: Φάσμα ισχύος με κορυφή στην α ζώνη	40
Εικόνα 3-11: Φάσμα ισχύος με κορυφές στις α και β ζώνες.....	41
Εικόνα 4-1: Διάγραμμα ροής του αλγορίθμου	42
Εικόνα 4-2: Παράδειγμα $q_c - p_c$ διαγράμματος για κανονική δυναμική.....	44
Εικόνα 4-3: Παράδειγμα $q_c - p_c$ διαγράμματος για χαστική δυναμική.....	45
Εικόνα 4-4: Απεικόνιση του M_c (μπλε) και του D_c (πράσινο) μετά την αφαίρεση του V_{osc}	46
Εικόνα 4-5: Παράδειγμα διαγράμματος $\log(D_c^*(n))$ ως προς $\log(n)$ για κανονική δυναμική.....	47
Εικόνα 4-6: Παράδειγμα διαγράμματος $\log(D_c^*(n))$ ως προς $\log(n)$ για χαστική δυναμική	47
Εικόνα 4-7: Απεικόνιση του K για τις διάφορες τιμές του m , κατά την εφαρμογή του τεστ στο λογιστικό χάρτη όπου $x_1 = 0,0001$, $x_{n+1} = mx_n(1-x_n)$, $n = 1, 2, \dots, 2000$	48
Εικόνα 4-8: (Α) Φάσμα ισχύος, (Β) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	51
Εικόνα 4-9: (Α) Φάσμα ισχύος, (Β) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	52
Εικόνα 4-10: (Α) Καταγραφή ΔΠΝ, (Β) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	53
Εικόνα 4-11: (Α) Καταγραφή ΔΠΝ, (Β) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	54
Εικόνα 4-12: (Α) Καταγραφή ΔΤΠ, (Β) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	55

Εικόνα 4-29: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	72
Εικόνα 4-30: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	73
Εικόνα 4-31: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	74
Εικόνα 4-32: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	75
Εικόνα 4-33: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	76
Εικόνα 4-34: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	77
Εικόνα 4-35: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	78
Εικόνα 4-36: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	79
Εικόνα 4-37: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K	80
Εικόνα 4-38: Σχηματική αναπαράσταση της σχέσης (4.13)	82
Εικόνα 4-39: Απεικόνιση των μοτίβων διέγερσης.....	85
Εικόνα 4-40: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΙΨΔ 1, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	87
Εικόνα 4-41: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	88
Εικόνα 4-42: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΙΨΔ 2, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	89
Εικόνα 4-43: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	90
Εικόνα 4-44: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΙΨΔ 3, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	91
Εικόνα 4-45: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	92

Εικόνα 4-46: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΙΨΔ 4, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	93
Εικόνα 4-47: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	94
Εικόνα 4-48: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΙΨΔ 5, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	95
Εικόνα 4-49: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	96
Εικόνα 4-50: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 1, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	97
Εικόνα 4-51: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	98
Εικόνα 4-52: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 2, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	99
Εικόνα 4-53: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	100
Εικόνα 4-54: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 3, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	101
Εικόνα 4-55: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	102
Εικόνα 4-56: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 4, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	103
Εικόνα 4-57: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	104
Εικόνα 4-58: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 5, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12.....	105
Εικόνα 4-59: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ	106
Εικόνα 4-60: Δεδομένα ΙΨΔ: (A) Μέσες διασπορές και διακύμανση (errorbar) ανά μοτίβο για περιοδικά και μη περιοδικά μοτίβα, (B) Μέσες διασπορές και διακύμανση (errorbar) ανά μοτίβο για μη περιοδικά μοτίβα, (C) Boxplot της ANOVA ανάλυσης ($F = 2249,52$, $p < 0,0001$).....	108
Εικόνα 4-61: Δεδομένα ΝΠ: (A) Μέσες διασπορές και διακύμανση (errorbar) ανά μοτίβο για περιοδικά και μη περιοδικά μοτίβα, (B) Μέσες διασπορές και διακύμανση (errorbar) ανά μοτίβο για μη περιοδικά μοτίβα, (C) Boxplot της ANOVA ανάλυσης ($F = 3588,41$, $p < 0,0001$).....	109
Εικόνα 4-62: Δεδομένα ΝΠ: (A), (D), (G) Συνάρτηση κόστους για την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (B), (E), (H) Συνάρτηση κόστους για την υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων	

Κεφάλαιο 1ο: Νόσος του Πάρκινσον και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

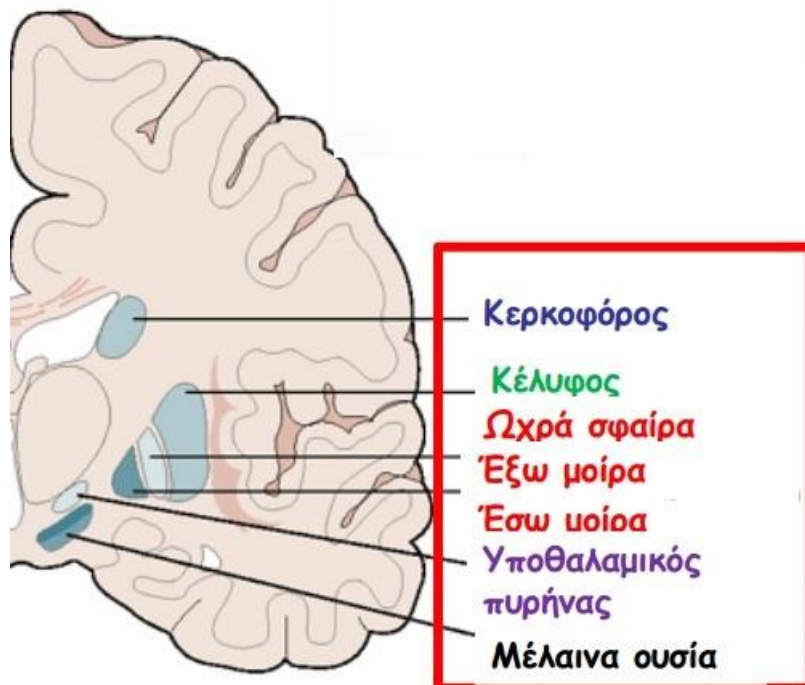
1.1 Βασικά Γάγγλια

1.1.1 Δομή

Τα βασικά γάγγλια είναι μια ομάδα διασυνδεδεμένων πυρήνων η οποία συνδέεται κυρίως με τον εγκεφαλικό φλοιό και τον θάλαμο. Σχετίζεται με την εκτέλεση κινήσεων, με διάφορες γνωσιακές λειτουργίες, με τα συναισθήματα και τη μάθηση. Κατά κύριο λόγο έχει μελετηθεί ο ρόλος των βασικών γαγγλίων στις κινητικές λειτουργίες.

Οι πυρήνες που αποτελούν τα βασικά γάγγλια είναι:

- **Το ραβδωτό σώμα** (striatum), το οποίο αποτελείται από τον κερκοφόρο πυρήνα (caudate), από το κέλυφος (putamen) και από το κοιλιακό ραβδωτό (accumbens).
- **Η ωχρά σφαίρα** (ΩΣ - globus pallidus), η οποία αποτελείται από την έξω μοίρα (ΕΞΜ) και την έσω μοίρα (ΕΣΜ).
- **Η μέλαινα ουσία** (ΜΟ - substantia nigra), η οποία αποτελείται από τη συμπαγή μοίρα (ΣΜ) και τη δικτυωτή μοίρα (ΔΜ).
- **Ο υποθαλαμικός πυρήνας** (ΥΠ - subthalamic nucleus).



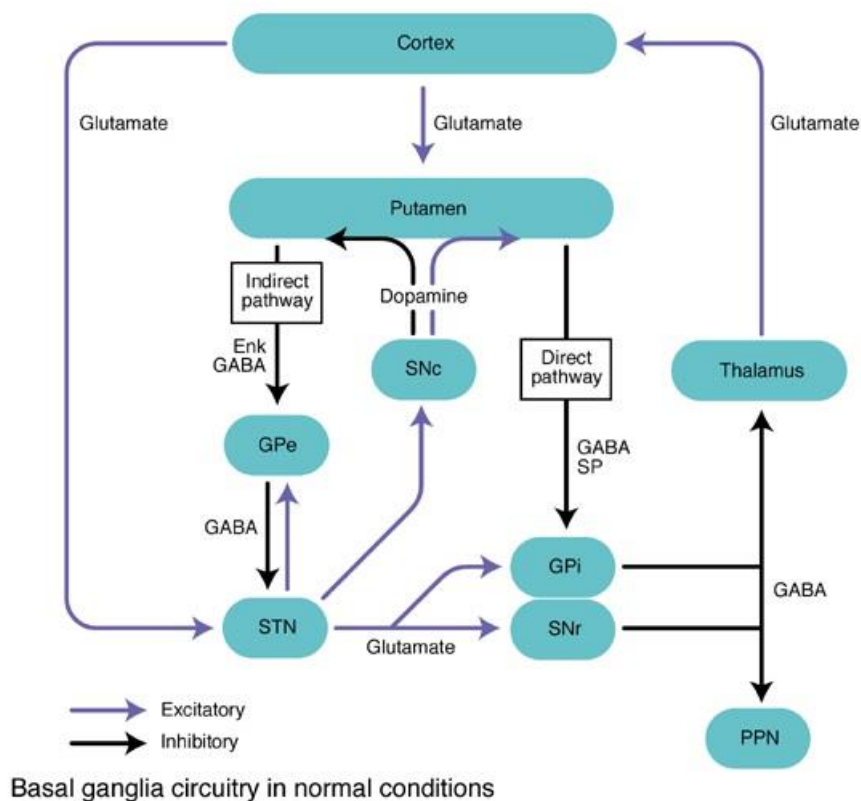
Εικόνα 1-1: Οι πυρήνες των βασικών γαγγλίων (Πηγή: brain-mind.med.uoc.gr)

1.1.2 Συνδεσμολογία

Οι βασικές εισοδοι των βασικών γαγγλίων είναι ο κερκοφόρος πυρήνας και το κέλυφος ενώ οι βασικές έξοδοι είναι η έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας.

Υπάρχουν δύο κύρια μονοπάτια στα βασικά γάγγλια, το άμεσο και το έμμεσο (Εικ. 1-2). Αυτά είναι:

- **Άμεσο μονοπάτι:** Φλοιός (διέγερση) -> Ραβδωτό (αναστολή) -> δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας- έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας (μικρότερη αναστολή στο θάλαμο) -> Θάλαμος (διέγερση) -> Φλοιός (διέγερση)
- **Έμμεσο μονοπάτι:** Φλοιός (διέγερση) -> Ραβδωτό (αναστολή) -> έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας (μικρότερη αναστολή στον υποθαλαμικό πυρήνα) -> υποθαλαμικός πυρήνας (διέγερση) -> δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας - έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας (αναστολή) -> Θάλαμος (μικρότερη διέγερση) -> Φλοιός (μικρότερη διέγερση)



Εικόνα 1-2: Τα κύρια μονοπάτια στα βασικά γάγγλια (Πηγή: Cambridge University Press)

1.1.3 Νευροδιαβιβαστές

Οι νευρώνες στους διάφορους πυρήνες των βασικών γαγγλίων χρησιμοποιούν τους εξής διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές (Εικ. 1-2):

- Ραβδωτό – GABA
- Μέλαινα ουσία – ντοπαμίνη
- Ωχρά σφαίρα – GABA
- Υποθαλαμικός πυρήνας - γλουταμίνη

1.2 Νόσος του Πάρκινσον

1.2.1 Γενικά στοιχεία

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ - Parkinson's disease) είναι μια εκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οφείλει το όνομά της στον Βρετανό γιατρό James Parkinson ο οποίος δημοσίευσε το 1817 την εργασία «Μια έκθεση για την τρομώδη παράλυση» όπου περιέγραφε τα συμπτώματα της νόσου για έξι ασθενείς, καθώς και την εξέλιξή της στο χρόνο.

Η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου είναι τα 70 έτη και είναι η δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη νευροεκφυλιστική νόσος, μετά τη νόσο Alzheimer. Έχει συχνότητα εμφάνισης από 1% έως 5% για τις ηλικίες 65 και 85 έτη, αντίστοιχα. Είναι μία χρόνια και αργά εξελισσόμενη πάθηση με μέση απόσταση 15 χρόνων από τη διάγνωση έως τον θάνατο.

Τα βασικά συμπτώματα της νόσου είναι:

Κινητικά

- **Τρόμος** – Μη ηθελημένη επαναλαμβανόμενη κίνηση, συνήθως των άκρων. Εμφανίζεται όταν το άκρο βρίσκεται σε στάση, ενώ υποχωρεί όταν ο ασθενής κάνει μια συνειδητή κίνηση.
- **Βραδυκινησία** – Σχετίζεται με τον σχεδιασμό, την εκκίνηση και την εκτέλεση των κινήσεων. Εμφανίζεται δυσκολία στην εκτέλεση σειριακών και ταυτόχρονων κινήσεων. Στα αρχικά στάδια επηρεάζει λεπτές κινήσεις ενώ κατά την εξέλιξή της μπορεί να καταστήσει το βάδισμα αδύνατο.
- **Ακαμψία** – Αντίσταση κατά την κίνηση των άκρων ή του κορμού η οποία προκαλείται από συνεχή σύσπαση του μυ. Μπορεί να συνυπάρχει με αίσθηση πόνου.
- **Αστάθεια** – Δυσκολία στην ισορροπία η οποία εμφανίζεται συνήθως στο τελικό στάδιο της νόσου. Μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό από πτώση.

Άλλα συμπτώματα

Παράλληλα με τα κινητικά προβλήματα μπορεί να εμφανιστούν μη-κινητικές διαταραχές, όπως δυσκολία στο λόγο, διαταραχή στον ύπνο, διακυμάνσεις στην προσοχή, κατάθλιψη και άγχος, άνοια.



Εικόνα 1-3: Απεικόνιση της νόσου του Πάρκινσον από τον William Richard Gowers

Η κλίμακα UPDRS

Η κύρια κλίμακα που χρησιμοποιείται για να μετρηθεί η ένταση των συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον είναι η ενοποιημένη κλίμακα διαβάθμισης της νόσου του Πάρκινσον (unified PD rating scale). Αποτελείται από τέσσερα τμήματα. Το πρώτο αφορά γνωσιακές λειτουργίες, το δεύτερο αλλαγές στην καθημερινή ζωή, το τρίτο κινητικά προβλήματα και το τέταρτο θεραπευτικές επιπλοκές, διακυμάνσεις στη φαρμακευτική αγωγή και παρενέργειες. Προτιμάται παγκόσμια σαν σημείο αναφοράς για τα συμπτώματα της νόσου.

1.2.2 Αιτιολογία

Η ακριβής αιτιολογία της ΝΠ είναι άγνωστη μέχρι σήμερα. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου που έχουν προταθεί (Olanow and Tatton 1999), περιλαμβάνουν βιομηχανικά χημικά, εξωγενείς τοξίνες όπως το υδροκυάνιο, τα διαλυτικά βερνικιών, το μονοξείδιο του άνθρακα, τους οργανικούς διαλύτες, και ενδογενείς τοξίνες όπως οι τετραυδροϊσοκινολίνες και οι βήτα-καρβολίνες.

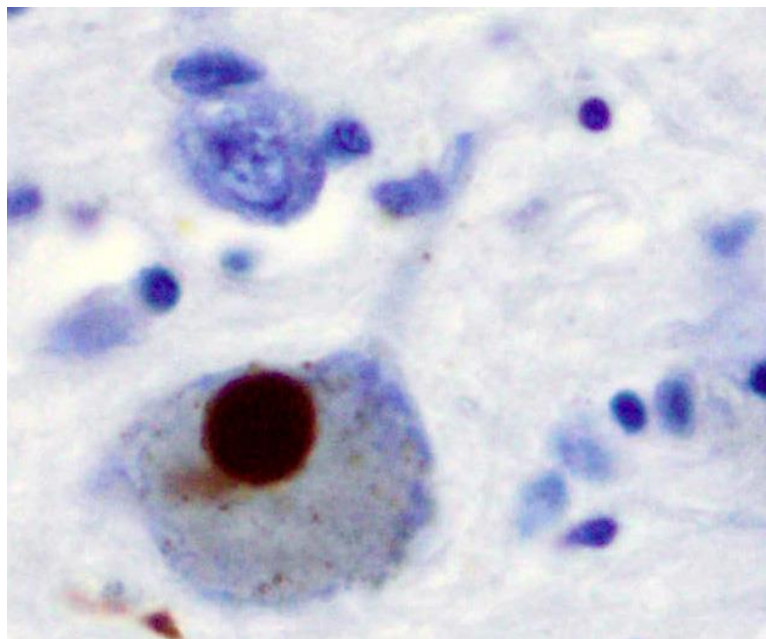
Η πιο σημαντική ένδειξη ότι είναι δυνατό να υπάρχουν περιβαλλοντικοί παράγοντες που προκαλούν τη ΝΠ είναι η επίδραση της 1,2,3,6-μεθυλο-φαινυλο-τετραϋδροπυριδίνης (ΜΦΤΠ). Χρήστες εθισμένοι σε αυτή την ουσία ανέπτυξαν ένα σύνδρομο παρόμοιο κλινικά και παθολογικά με τη νόσο του Πάρκινσον, γεγονός που υποδεικνύει ότι ίσως υπάρχουν παρόμοιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου και για τη νόσο του Πάρκινσον.

Εκτεταμένη έρευνα έχει γίνει για γενετικούς παράγοντες οι οποίοι μπορεί να συνεισφέρουν στην εμφάνιση της νόσου (Olanow and Tatton 1999). Ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων έχει εξεταστεί ως προς τη συσχέτισή του με τη νόσο ανεπιτυχώς. Πρόσφατα βρέθηκε ένας συσχετισμός της περιοχής q21-23 του χρωμοσώματος 4, η οποία κωδικοποιεί την πρωτεΐνη α-συνουκλείνη, με τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Συγκεκριμένη μετάλλαξη στο γονίδιο και η επακόλουθη διαφοροποίηση της πρωτεΐνης φάνηκε ότι σε μια οικογένεια προβλέπει εμφάνιση της νόσου σε ποσοστό 85%.

Το παραπάνω αποτελεί μια ένδειξη ότι μια μοναδική μετάλλαξη είναι πιθανά ικανή να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης της ΝΠ.

1.2.3 Παθολογία

Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι ο θάνατος μεγάλου ποσοστού των ντοπαμινεργικών νευρώνων στην μέλαινα ουσία των βασικών γαγγλίων, μαζί με τον σχηματισμό ενδοκυττάρων σωμάτων αποτελούμενων κυρίως από την πρωτεΐνη α-συνουκλείνη, των σωμάτων Lewy (Εικ. 1-4). Τα σώματα Lewy έχουν προταθεί ως αιτία του θανάτου των νευρώνων της ΜΟ (Shulman et al 2011).



Εικόνα 1-4: Σώμα Lewy (καφέ χρώμα) σε νευρικό κύτταρο της ΜΟ στη ΝΠ (Πηγή: Wikipedia)

Σύμφωνα με το κλασικό μοντέλο για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων στη νόσο του Πάρκινσον, η εξάντληση της ντοπαμίνης προκαλεί μειωμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης με συνέπεια τη μειωμένη αναστολή των νευρώνων του έμμεσου μονοπατιού και τη μειωμένη διέγερση των νευρώνων του άμεσου μονοπατιού (Obeso et al 2000). Η μειωμένη αναστολή στο έμμεσο μονοπάτι οδηγεί σε αυξημένη αναστολή της ΕΞΜ, μειωμένη αναστολή του ΥΠ, και αυξημένη διέγερση των ΕΣΜ/ΔΜ, ενώ η μειωμένη διέγερση στο άμεσο μονοπάτι προκαλεί μείωση της αναστολής των ΕΣΜ/ΔΜ.

Συνολικά το αποτέλεσμα είναι μια μεγάλη ενεργοποίηση των νευρώνων εξόδου των βασικών γαγγλίων και κατά συνέπεια μεγάλη αναστολή των κινητικών συστημάτων, η οποία προκαλεί τα κινητικά συμπτώματα της νόσου.

1.2.4 Αντιμετώπιση

Καθώς δεν υπάρχει ακόμα θεραπεία για τη νόσο, οι παρούσες μορφές αντιμετώπισης εστιάζουν στην καταστολή των συμπτωμάτων. Οι κύριες οικογένειες φαρμάκων που παρέχονται στους ασθενείς είναι η Levodopa οι αναστολείς ντόπα αποκαρβοξυλάσης.

Το πρώτο μετατρέπεται σε ντοπαμίνη από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες με τη χρήση της ντόπα αποκαρβοξυλάσης. Οι αναστολείς αποτρέπουν το μεταβολισμό της Levodopa πριν αυτή φτάσει στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες. Από τη συνολική ποσότητα της Levodopa που χορηγείται, μόνο το 5-10% περνάει από το αίμα στον εγκέφαλο. Η υπόλοιπη ποσότητα μεταβολίζεται σε ντοπαμίνη στο αίμα, προκαλώντας παρενέργειες όπως ναυτία, δυσκινησία και ακαμψία των άκρων.

Με την πάροδο του χρόνου ο ασθενής παρουσιάζει μεταβολές στην απόκρισή του στη Levodopa, με αποτέλεσμα να εναλλάσσονται περίοδοι όπου η Levodopa επιδρά επαρκώς με περιόδους όπου επικρατούν τα κινητικά συμπτώματα. Επίσης αυξάνονται σημαντικά οι παρενέργειες. Για να αποφευχθεί αυτό γίνεται προσπάθεια να καθυστερήσει όσο το δυνατόν περισσότερο η χορήγηση της Levodopa, παρέχοντας στον ασθενή φάρμακα από άλλες οικογένειες στα αρχικά στάδια της νόσου.

Εφόσον η φαρμακευτική αγωγή δεν έχει αποτέλεσμα σε όλους τους ασθενείς, υπάρχουν οι χειρουργικές μέθοδοι αντιμετώπισης, οι οποίες διαχωρίζονται σε αυτές που διενεργούν εκτομή, συνήθως του θαλάμου ή του υποθαλαμικού πυρήνα, και στην εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, κατά την οποία τοποθετούνται στον ασθενή ένα ή δύο ηλεκτρόδια τα οποία διεγείρουν συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου με ηλεκτρικούς παλμούς.

1.2.5 Παθολογικές ταλαντώσεις και συγχρονισμός

Σε ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή, οι καταγραφές δυναμικών τοπικού πεδίου (ΔΤΠ - local field potential) από τα βασικά γάγγλια έχουν δείξει εκτεταμένες ταλαντώσεις στο εύρος συχνοτήτων 8-30Hz (Hammond et al 2007). Έχει υποστηριχθεί ότι οι συγκεκριμένες ταλαντώσεις είναι αποτέλεσμα της συγχρονισμένης δραστηριότητας μεγάλου πληθυσμού νευρώνων, το οποίο υποδεικνύει παθολογικό συγχρονισμό στην περιοχή αυτή. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από καταγραφές κατά τη διάρκεια της επέμβασης τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, όπου τοπικές εκφορτίσεις νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα φαίνεται να συγχρονίζονται με την ταλαντωτική δραστηριότητα των ΔΤΠ στη β ζώνη συχνοτήτων.

Έχει βρεθεί ότι στους ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή η ταλαντωτική δραστηριότητα των ΔΤΠ καταστέλλεται. Έτσι είναι πιθανό ο συγχρονισμός αυτός να σχετίζεται με τα διάφορα κινητικά συμπτώματα. Ενδείξεις που στηρίζουν το συσχετισμό αυτό είναι ότι κατά τη διάρκεια εκούσιων κινήσεων των ασθενών, οι ταλαντώσεις των ΔΤΠ στη β ζώνη μειώνονται. Επίσης υπάρχει αντίστοιχη αύξηση των ταλαντώσεων όταν μια προσχεδιασμένη κίνηση από τον ασθενή πρέπει να διακοπεί, ενώ υπάρχουν μελέτες που προτείνουν άμεση συσχέτιση των ταλαντώσεων με τον τρόπο (Moran et al 2008).

1.3 Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή

1.3.1 Γενικά στοιχεία

Η ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ - Obsessive-Compulsive disorder) είναι μια αγχώδης διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από παρεμβατικές, επίμονες σκέψεις (ιδεοληψίες) οι οποίες προκαλούν αρνητικά συναισθήματα όπως άγχος ή φόβο, ή από επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (ψυχαναγκασμούς) οι οποίες τείνουν να μειώσουν τα συναισθήματα αυτά. Συχνά οι ασθενείς παρουσιάζουν και τα δύο συμπτώματα.

Τα χαρακτηριστικά της ιδεοληψίας είναι οι επαναλαμβανόμενες σκέψεις, οι οποίες δεν είναι συνηθισμένες ανησυχίες για πραγματικά θέματα. Ο ασθενής προσπαθεί να αγνοήσει ή να μετριάσει αυτές τις σκέψεις με άλλες σκέψεις ή πράξεις. Σύνηθες περιεχόμενο της ιδεοληψίας είναι σκέψεις ή εικόνες τραυματισμού αγαπημένων προσώπων, αμφιβολία για το κλείδωμα πορτών ή το κλείσιμο ηλεκτρικών συσκευών και σκέψεις μόλυνσης από μικροοργανισμούς.

Οι ψυχαναγκασμοί είναι επαναλαμβανόμενες πράξεις όπως το πλύσιμο, η τακτοποίηση, ο έλεγχος για τη σωστή εκτέλεση κάποιας πράξης ή νοητικές προσπάθειες όπως το μέτρημα, η προσευχή ή η προσήλωση σε θετικές σκέψεις. Στοχεύουν στη μείωση της ανησυχίας που προκαλεί κάποια αντίστοιχη ιδεοληψία, είναι υπερβολικοί και δε συνδέονται ρεαλιστικά με το σκοπό τον οποίο προσπαθούν να εκπληρώσουν.

Η διαταραχή αυτή προσβάλλει το 2-3% του γενικού πληθυσμού και εμφανίζεται συνήθως στο τέλος της εφηβείας ή στην αρχή της ενήλικης ζωής. Η εξέλιξή της είναι σταδιακή και χωρίς θεραπεία είναι μια χρόνια διαταραχή.

Λόγω της χρονοβόρας φύσης τους, οι ψυχαναγκασμοί μπορούν να δυσκολέψουν πρακτικά τη ζωή του ασθενούς. Οι ιδεοληψίες επηρεάζουν αρνητικά τη συναισθηματική κατάσταση των ατόμων που πάσχουν από τη διαταραχή και μαζί με τους ψυχαναγκασμούς μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα στην κοινωνική ζωή και στην εργασία τους.

Η κλίμακα YBOCS

Η κλίμακα YBOCS (Yale - Brown Obsessive Compulsive Scale) χρησιμοποιείται τόσο στον ερευνητικό τομέα όσο και στην κλινική πρακτική για τον προσδιορισμό της έντασης της διαταραχής στους ασθενείς. Αποτελείται από δύο διαχωρισμένες λίστες συμπτωμάτων, μία για τις ιδεοληψίες και μία για τους ψυχαναγκασμούς, και μετά από εξέταση του ασθενούς κατά την οποία εξακριβώνεται το πλήθος και η ένταση των συμπτωμάτων του, προκύπτει η τελική βαθμολογία.

1.3.2 Παθολογία

Μια υπόθεση για το μηχανισμό δράσης της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής αφορά την απορύθμιση του συστήματος σεροτονίνης του εγκεφάλου (Abramowitz et al 2009). Η διαταραχή έχει συσχετιστεί με υπερευαισθησία των μετασυναπτικών υποδοχέων σεροτονίνης. Άτομα που πάσχουν από τη διαταραχή είναι πιθανό να έχουν μια δυσλειτουργία στα γονίδια που κωδικοποιούν τον μεταφορέα σεροτονίνης (5-HTT) και τον υποδοχέα σεροτονίνης (5HT2A), όμως τα γονίδια αυτά δεν έχουν αναγνωριστεί ακόμα.

Επίσης υπάρχουν ενδείξεις για το συσχετισμό της διαταραχής με τη δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού του εγκεφάλου (Bourne et al 2012). Συγκεκριμένα τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων έχουν δείξει αυξημένο μεταβολισμό του προμετωπιαίου φλοιού, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας, όσο και κατά την εκδήλωση συμπτωμάτων. Αντίστοιχες ενδείξεις υπάρχουν και για τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου.

Τέλος ο κερκοφόρος πυρήνας των βασικών γαγγλίων, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη διαδικαστική μάθηση φαίνεται να συμμετέχει στην εκδήλωση της διαταραχής. Η συγκεκριμένη περιοχή διαφέρει σε όγκο στους ασθενείς ενώ ο μεταβολισμός της είναι αυξημένος σε κατάσταση ηρεμίας. Κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων ο μεταβολισμός της σχετίζεται με την ένταση των συμπτωμάτων.

1.3.3 Αντιμετώπιση

Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής προτείνεται ο συνδυασμός της συμπεριφορικής θεραπείας με φαρμακευτική αγωγή. Συγκεκριμένα η τεχνική θεραπείας που χρησιμοποιείται αποκαλείται «έκθεση και αποφυγή τελετουργίας», κατά την οποία ο ασθενής εκτίθεται σε ένα αντικείμενο ή ιδέα τα οποία συνήθως προκαλούν μια ιδεοληψία και στη συνέχεια προτρέπει να αποφύγει τον επικείμενο ψυχαναγκασμό. Στην πορεία της θεραπείας ο ασθενής εξοικειώνεται με την έκθεση σε αντικείμενα που πυροδοτούν τις ιδεοληψίες αλλά τα συναισθήματα άγχους και φόβου υποχωρούν, μαζί με την ανάγκη για πράξεις οι οποίες θα προσπαθήσουν να τα μειώσουν. Η φαρμακευτική αγωγή που ακολουθείται περιέχει επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και αντικαταθλιπτικά με πιο σύνηθες την κλομιπραμίνη.

Για κάποιους ασθενείς όμως η φαρμακευτική αγωγή και η θεραπεία δεν έχουν αποτέλεσμα. Υπάρχουν παρόλα αυτά χειρουργικές επεμβάσεις οι οποίες μπορούν να ανακουφίσουν κάποιο ποσοστό ασθενών. Η μία από αυτές είναι η εκτομή του φλοιού του προσαγωγίου. Πρόσφατα η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Hamani et al 2014).

1.3.4 Παθολογικές ταλαντώσεις

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένη ταλαντωτική δραστηριότητα και αυξημένα εκφορτιστικά ξεσπάσματα των νευρώνων του ΥΠ στους ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (Welter et al 2011). Συγκεκριμένα η ταλαντωτική δραστηριότητα στις α και β ζώνες συχνοτήτων σχετίζονται με την ένταση των συμπτωμάτων, ενώ σε κατάσταση ηρεμίας οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη ταλαντωτική δραστηριότητα στις ζώνες α, δ και θ.

Με δεδομένη τη λειτουργία του ΥΠ στη λήψη αποφάσεων και την επιλογή δράσεων, μια πιθανή ερμηνεία της ταλαντωτικής δραστηριότητας είναι ότι αντανακλά μια παθολογική κατάσταση όπου παρεμποδίζεται ο τερματισμός της ακολουθίας πράξεων, με αποτέλεσμα την εκδήλωση των συμπτωμάτων της διαταραχής (Welter et al 2011, Bastin et al 2013).

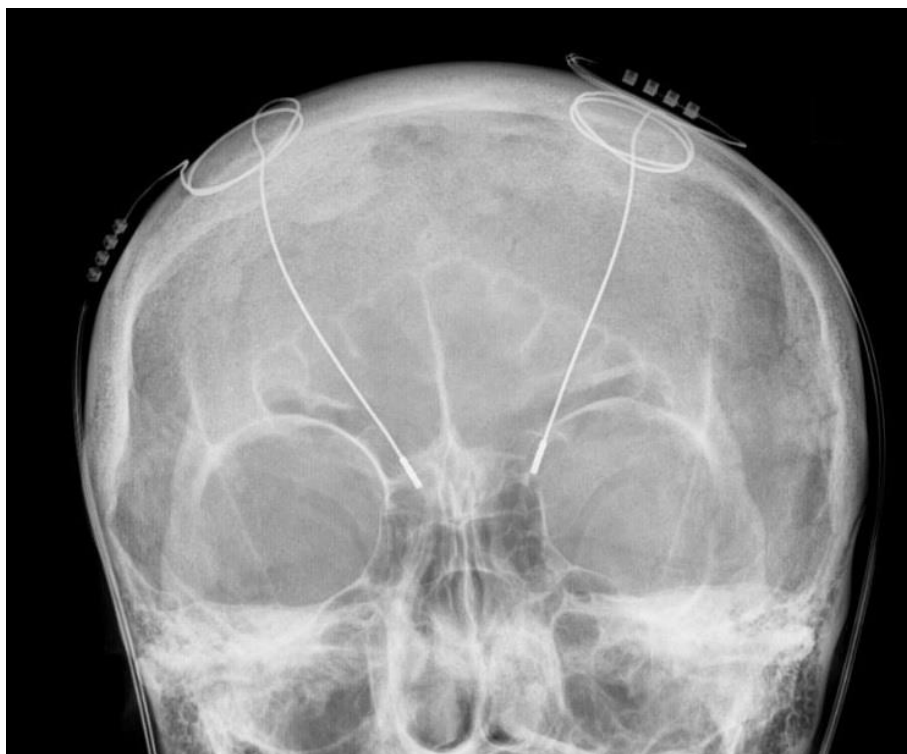
Κεφάλαιο 2ο: Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

2.1 Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ανοιχτού βρόχου

2.1.1 Γενικά στοιχεία

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (ΕΕΔ – deep brain stimulation - DBS) ανακαλύφθηκε το 1987 και η αρχική θεωρία δράσης της ήταν ότι ισοδυναμούσε με εκτομή της περιοχής-στόχου του εγκεφάλου. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση με διέγερση υψηλής συχνότητας (high frequency stimulation) του ΥΠ εφαρμόστηκε στους πρώτους ασθενείς με τη νόσο του Πάρκινσον το 1993 και οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου, όπως ο τρόμος, η ακαμψία και η βραδυκινησία, η οποία κατέστησε δυνατή τη μείωση της φαρμακευτικής αγωγής με Levodopa κατά πολύ. Η μείωση αυτή με τη σειρά της οδήγησε στη μετρίαση των παρενεργειών, συντελώντας συνολικά σε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Έκτοτε αρκετές χιλιάδες ασθενείς έχουν λάβει εμφυτεύματα ΕΕΔ με παρόμοια αποτελέσματα καθιερώνοντας τη μέθοδο ως τη χειρουργική επέμβαση αναφοράς για τη νόσο του Πάρκινσον, ενώ η ερευνητική δραστηριότητα στον τομέα συνεχώς βελτιώνει τις πρακτικές πλευρές και την θεωρητική κατανόηση της μεθόδου. Πέραν της νόσου του Πάρκινσον η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση έχει δοκιμαστεί για τη θεραπεία της κατάθλιψης, της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής, του συνδρόμου Tourette και του χρόνιου πόνου.

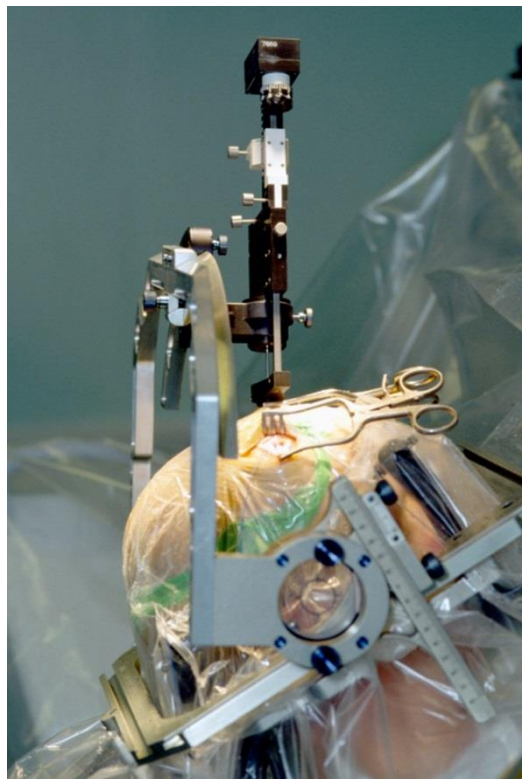


Εικόνα 2-1: Τα ηλεκτρόδια της ΕΕΔ σε ακτινογραφία (Πηγή: Wikipedia)

2.1.2 Χειρουργική διαδικασία

Η χειρουργική διαδικασία διαφέρει μεταξύ των ομάδων που εφαρμόζουν την ΕΕΔ ανά τον κόσμο (Benabid et al 2009). Προεγχειρητικά χρησιμοποιείται κάποια απεικονιστική μέθοδος ή συνδυασμός μεθόδων με σκοπό τον εντοπισμό και την οριοθέτηση του ΥΠ. Μια από αυτές είναι η στερεοτακτική κοιλιογραφία, κατά την οποία χορηγείται στον ασθενή σκιαγραφικό μέσο από το δεξί πρόσθιο κέρασ της κοιλίας και στη συνέχεια λαμβάνονται ακτινογραφίες από τις οποίες μπορούν να εξαχθούν συντεταγμένες διαφόρων σημείων του εγκεφάλου. Λόγω των επιπλοκών αυτής της μεθόδου εναλλακτικά χρησιμοποιείται η στερεοτακτική μαγνητική τομογραφία η οποία καθιστά δυνατή την άμεση απεικόνιση του ΥΠ. Εάν χρησιμοποιηθούν και οι δύο τότε οι εικόνες συγχωνεύονται με τη βοήθεια λογισμικού και στη συνέχεια σχεδιάζεται το πλάνο της επέμβασης στη βάση αυτή, έτσι ώστε να επιλεγεί από τους χειρουργούς το βέλτιστο σημείο εισόδου και να αποφευχθούν οι επιπλοκές.

Η επέμβαση γίνεται συνήθως με τοπική αναισθησία του ασθενούς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί γενική αναισθησία όμως έτσι χάνεται η δυνατότητα της άμεσης παρατήρησης της επίδρασης της διέγερσης στη μείωση των συμπτωμάτων. Αρχικά τοποθετούνται στον ασθενή μικροηλεκτρόδια καταγραφής στις διάφορες τροχιές που έχουν σχεδιαστεί προεγχειρητικά (Εικ. 2-2). Τότε ο ΥΠ μπορεί να εντοπιστεί μέσω των ηλεκτροφυσιολογικών του χαρακτηριστικών. Συγκεκριμένα, σε αντίθεση με τις γειτονικές περιοχές, οι νευρώνες του ΥΠ εμφανίζουν υψηλής συχνότητας εκφορτίσεις μαζί με εκφορτιστικά ξεσπάσματα και αντιδράσεις στις ακούσιες κινήσεις του ασθενή.



Εικόνα 2-2: Τοποθέτηση του ΕΕΔ ηλεκτροδίου κατά τη διάρκεια της επέμβασης (Πηγή: Wikipedia)

Η βέλτιστη θέση του ηλεκτροδίου καθορίζεται από τη μεγαλύτερη μείωση των συμπτωμάτων και τις λιγότερες παρενέργειες στον ασθενή. Τα συμπτώματα που ελέγχονται κατά την τοποθέτηση είναι κυρίως η ακαμψία στον καρπό η οποία μπορεί εύκολα να ποσοτικοποιηθεί και δεν απαιτεί τη συμμετοχή του ασθενή, αλλά και ο τρόμος, ο οποίος όμως συχνά απουσιάζει στο προχωρημένο στάδιο της νόσου. Οι παρενέργειες προκαλούνται από τις γειτονικές δομές του ΥΠ οι οποίες επηρεάζονται από την εξάπλωση του ρεύματος του ηλεκτροδίου.

Όταν η βρεθεί η βέλτιστη θέση, το μικροηλεκτρόδιο καταγραφής αφαιρείται και τοποθετείται στη θέση του ο μόνιμος οδηγός, ο οποίος περιέχει πέντε επαφές συνήθως και στερεώνεται στο κρανίο. Η γεννήτρια παλμών τοποθετείται με γενική αναισθησία στην υποκλείδιο περιοχή την ίδια ή αρκετές μέρες μετά. Η καθυστέρηση αυτή επιτρέπει την επαλήθευση με μαγνητική τομογραφία του στόχου της επέμβασης.

Ο προγραμματισμός της διέγερσης ξεκινά την επόμενη εβδομάδα από την εμφύτευση ή μερικές εβδομάδες μετά. Η βελτιστοποίηση των παραμέτρων της διέγερσης είναι εξίσου σημαντική για τα συμπτώματα και τις παρενέργειες με τη θέση του ακροδέκτη. Η συχνότητα των ηλεκτρικών παλμών τίθεται στα 130Hz και το εύρος παλμού στα 60μs, ενώ η πολικότητα συνήθως είναι θετική στη γεννήτρια και αρνητική στον ακροδέκτη. Στη συνέχεια αυξάνεται σταδιακά η ένταση των παλμών ενώ δοκιμάζονται οι διαφορετικές επαφές του οδηγού για την αποτελεσματικότητά τους. Το κριτήριο είναι αρχικά η ακαμψία του καρπού και οι πιθανές παρενέργειες όπως οι παραισθησίες, οι δυσκινησίες και η παρέκκλιση των οφθαλμών. Η τελική ένταση των παλμών είναι συνήθως 2-3,5V.

Στο διάστημα των επόμενων ημερών ξεκινά η μείωση της Levodopa, η οποία έχει αρχίσει ήδη πριν την επέμβαση και η δοσολογία του τίθεται σε χαμηλότερο σημείο, αλλά χωρίς να εμφανίζονται τα συμπτώματα της νόσου.

2.1.3 Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της ΕΕΔ δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. Οι διαδικασίες που πιθανώς εμπλέκονται στην αποτελεσματικότητά της είναι η παρεμπόδιση του νευρωνικού μηνύματος της υπό διέγερση περιοχής και ο αποσυγχρονισμός των παθολογικών ταλαντώσεων, η αναστολή του υπό διέγερση πληθυσμού των νευρώνων, η διέγερση και η πρόκληση υψηλής συχνότητας εκφορτιστικών ξεσπασμάτων στον υπό διέγερση πληθυσμό των νευρώνων και η παρεμπόδιση της παραγωγής συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών (Benabid et al 2009).

2.1.4 Επιλογή ασθενών

Μια σημαντική ένδειξη για την πιθανή βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου από την ΕΕΔ σε κάποιον ασθενή είναι η ανταπόκρισή του στη φαρμακευτική αγωγή. Όσο καλύτερη είναι η ανταπόκριση, τόσο μεγαλύτερη αναμένεται να είναι η βελτίωση από τη μέθοδο. Επίσης η αποτελεσματικότητα της μεθόδου αφορά τα κινητικά προβλήματα και δεν απαλλάσσει από τα γνωσιακά συμπτώματα όπως η άνοια ή η κατάθλιψη. Για την ακρίβεια είναι πιθανό τα συγκεκριμένα να επιδεινωθούν μετά την επέμβαση. Ακόμα πρέπει να προβλεφθούν πιθανές επιπλοκές με άλλες ηλεκτρικές συσκευές όπως οι ηλεκτρικοί βηματοδότες.

Γενικά η επέμβαση έχει καλύτερα αποτελέσματα στις πιο νέες ηλικίες και συνίσταται σε ασθενείς μικρότερους από τα 65 έτη. Επίσης παρέχει μικρή βελτίωση στο βάδισμα και στο λόγο, ενώ αν και δεν έχει μελετηθεί επαρκώς η επίδρασή της στις μη τυπικές μορφές της νόσου, οι ενδείξεις είναι αρνητικές (Benabid et al 2009).

2.1.5 Κλινικά αποτελέσματα

Μετά την ΕΕΔ παρατηρείται μεγάλη βελτίωση στους τομείς II και III της κλίμακας UPDRS (Benabid et al 2009), βελτιώνονται σημαντικά τα κινητικά συμπτώματα όπως η ακαμψία και ο τρόμος, ενώ η αστάθεια και το βάδισμα δείχνουν μικρή μεταβολή. Ο λόγος συνήθως βελτιώνεται σε μικρό βαθμό αλλά σύντομα επιστρέφει στο προεγχειρητικό επίπεδο. Ακόμα μειώνονται οι παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής καθώς οι ασθενείς χρειάζονται μικρότερες δόσεις μετεγχειρητικά για να μετριάσουν τα συμπτώματα της νόσου. Επίσης βελτιώνεται το πρόγραμμα και η ποσότητα του ύπνου αλλά και η καθημερινή ζωή των ασθενών λόγω της ανακούφισης από τα συμπτώματα.

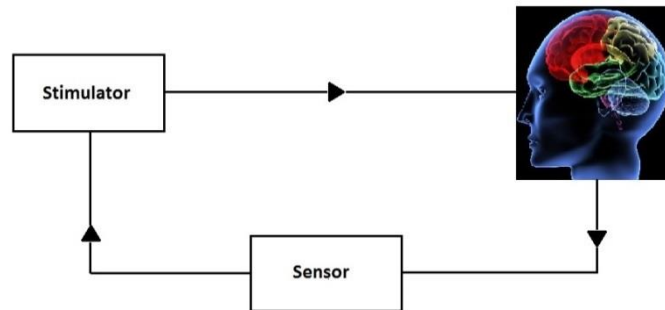
2.1.6 Χειρουργικές επιπλοκές και παρενέργειες

Οι επιπλοκές κατά τη χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνουν την αιμορραγία στο σημείο εισόδου ή κάτω από τον φλοιό, κυρίως σε υπερτασικούς ασθενείς (Benabid et al 2009). Κάποιοι ασθενείς μπορεί να υποστούν διανοητική σύγχυση μετεγχειρητικά, λόγω της κρανιακής τομής ή κάποιας μικρής αιμορραγίας και οι ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της νόσου ίσως αντιμετωπίσουν γενικότερες επιπλοκές όπως πνευμονία ή ουρολοιμώξεις. Όσον αφορά τις συσκευές που χρησιμοποιούνται υπάρχει ο κίνδυνος δυσλειτουργίας αλλά και μόλυνσης του ασθενούς.

2.2 Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κλειστού βρόχου

2.2.1 Γενικά στοιχεία

Τα τελευταία χρόνια αρκετή ερευνητική προσπάθεια έχει αφιερωθεί στη μελέτη της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου. Η κύρια διαφορά της με την ΕΕΔ ανοιχτού βρόχου είναι η δυνατότητα προσαρμογής στον κάθε ασθενή και στην κάθε χρονική στιγμή. Αυτό συμβαίνει μέσω μίας επιπρόσθετης ροής πληροφορίας, από τον εγκέφαλο προς το διεγέρτη (Εικ. 2-3). Μέσω αυτής της ροής, δηλαδή στο βρόχο ανατροφοδότησης, αποκτάται συγκεκριμένη πληροφορία για την κατάσταση του ασθενούς και η διέγερση μπορεί να αλλάξει κατάλληλα, έτσι ώστε να καταστεί η λειτουργία του συστήματος πιο αποτελεσματική.



Εικόνα 2-3: Το διάγραμμα του συστήματος ΕΕΔ κλειστού βρόχου

Τα ερωτήματα που παραμένουν ανοιχτά αυτή τη στιγμή αφορούν κυρίως την αναγνώριση και επαλήθευση κάποιου κατάλληλου βιοσήματος για το βρόχο ανατροφοδότησης. Το σήμα αυτό ιδανικά πρέπει να λαμβάνεται από το ηλεκτρόδιο διέγερσης έτσι ώστε να μην απαιτείται επιπλέον επέμβαση ή συσκευή καταγραφής. Θα πρέπει κυρίως μετά από πιθανή επεξεργασία να περιέχει επαρκή πληροφορία για τη στιγμιαία κατάσταση της ασθένειας ή κάποιου συμπτώματος του ασθενούς, έτσι ώστε να μπορεί να ληφθεί κατάλληλη απόφαση για τη συνέχιση της διέγερσης. Επίσης είναι σημαντικό να μπορεί με κάποιο τρόπο να διαχωριστεί το βιοσήμα ανατροφοδότησης από την ίδια τη διέγερση, στην περίπτωση που καταγράφονται από το ίδιο ηλεκτρόδιο.

Ένα ακόμα αντικείμενο ενδιαφέροντος είναι η διαφοροποίηση της διέγερσης ανά ασθενή και ανά χρονική στιγμή σε ένα σύστημα κλειστού βρόχου. Μια αρκετά σημαντική λειτουργία που θα μπορούσε να ενσωματωθεί είναι η δυνατότητα ενεργοποίησης-απενεργοποίησης της διέγερσης, ανάλογα με την ένταση των συμπτωμάτων. Έτσι η συσκευή θα μπορούσε να απενεργοποιείται τα χρονικά διαστήματα όπου δεν είναι αναγκαία, οδηγώντας σε δύο σημαντικά οφέλη. Στις παρούσες συσκευές ΕΕΔ ο χρόνος ζωής της μπαταρίας είναι περιορισμένος και χρειάζεται αντικατάσταση μέσω επέμβασης κάθε 7

χρόνια περίπου. Με την τακτική απενεργοποίηση της διέγερσης θα μπορούσε να επιμηκυνθεί σημαντικά το διάστημα αυτό. Επίσης θα περιοριζόταν αντίστοιχα η επιβλαβής επίδραση της συνεχούς παροχής ρεύματος στους νευρώνες της περιοχής-στόχου και των περιοχών στην εμβέλεια της διαρροής ρεύματος.

Η άλλη δυνατότητα που ερευνάται είναι η εφαρμογή διαφορετικών τύπων διέγερσης. Αν και η υψηλής συχνότητας διέγερση, δηλαδή η παλμοσειρά συχνότητας 130Hz, εύρος παλμού 60μs και πλάτους 2-3,5V, η οποία χρησιμοποιείται αυτή τη στιγμή έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, δεν υπάρχει απόδειξη ότι είναι η μοναδική αποτελεσματική διέγερση. Αν συνοπολογίσει κανείς ότι ο μηχανισμός δράσης της ΕΕΔ δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός, οι δυνατότητες των εναλλακτικών μορφών διέγερσης τόσο στην καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, όσο και στην εξοικονόμηση ενέργειας, είναι υπαρκτές.

2.2.2 Οι προσπάθειες μέχρι τώρα

Τα βιοσήματα που έχουν προταθεί μέχρι τώρα ως πιθανά σήματα ανατροφοδότησης περιέχουν σήματα από το φλοιό, με το κόστος των επιπλέον συσκευών καταγραφής και το πλεονέκτημα ότι η περιοχή του φλοιού απέχει χωρικά από τον τόπο της διέγερσης, με αποτέλεσμα να παρέχει ανεπηρέαστα από τη διέγερση βιοσήματα (Little et al 2012). Παρόλα αυτά το καταλληλότερο βιοσήμα φαίνεται προς το παρόν να είναι οι καταγραφές των ΔΤΠ από το ηλεκτρόδιο διέγερσης. Αφενός λόγω της δυνατότητας καταγραφής τους κατά τη διάρκεια της διέγερσης, αλλά κυρίως λόγω του συσχετισμού της πληροφορίας που περιέχουν στη β ζώνη συχνοτήτων, με συμπτώματα όπως η ακαμψία και η βραδυκινησία.

Το πρόβλημα της παρεμβολής της διέγερσης στο σήμα καταγραφής είναι δυνατό να ξεπεραστεί με το συνδυασμό της χρήσης των ηλεκτροδίων καταγραφής, την κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων διέγερσης, και κατάλληλων για το διαχωρισμό αλγορίθμων (Stanslaski et al 2012).

Το φάσμα ισχύος των ΔΤΠ έχει προταθεί ως παράμετρος ενδεικτική της παθολογικής κατάστασης, και έχει δοκιμαστεί η χρήση του για τον έλεγχο της έντασης των παλμών της διέγερσης, με χρήση ενός εξωγενούς αυτοανδρομικού (ARX) μοντέλου (Santaniello et al 2011). Η μέθοδος έδειξε καλά αποτελέσματα τόσο με διέγερση υψηλής συχνότητας (130Hz), όσο και με διέγερση χαμηλής συχνότητας (20Hz), στην επιστροφή του φάσματος ισχύος κοντά σε φάσματα αναφοράς μη παθολογικών καταστάσεων.

Εναλλακτικά, οι ταλαντώσεις στη β ζώνη των ΔΤΠ καταγραφών έχουν χρησιμοποιηθεί σαν διακόπτης για τη διέγερση (Little et al 2013). Με κατάλληλη επεξεργασία, η ένταση των ταλαντώσεων συγκρίθηκε με ένα κατώφλι έτσι ώστε να ενεργοποιηθεί ή να απενεργοποιηθεί η διέγερση, με αποτέλεσμα την βελτίωση της επίδρασης στα συμπτώματα έως και 30%, παρόλο που η παροχή ρεύματος μειώθηκε κατά πολύ.

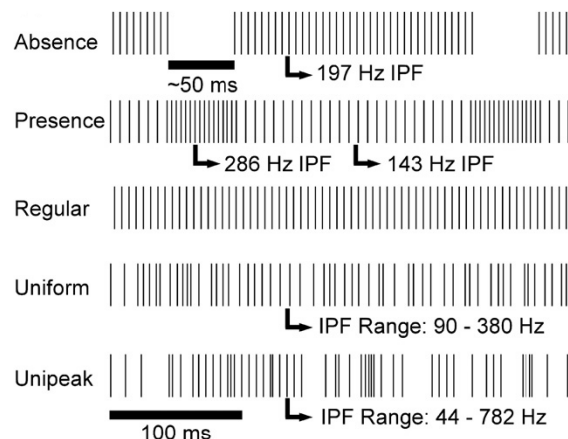
Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κλειστού βρόχου με στόχο το φλοιό της ωχράς σφαίρας σε πιθήκους με τεχνητή πρόκληση συμπτωμάτων ΝΠ μέσω της ΜΦΤΠ έδειξε μεγαλύτερη επίδραση στην ακινησία από τη διέγερση ανοιχτού βρόχου (Rosin et al 2011). Παρατηρήθηκε ταυτόχρονα μείωση του ρυθμού εκφόρτισης αλλά και των ταλαντώσεων στους νευρώνες της ωχράς σφαίρας.

2.2.3 Εναλλακτικές μορφές διέγερσης

Έχουν δοκιμαστεί σε μοντέλο των βασικών γαγγλίων που προσομοιώνει τα χαρακτηριστικά της νόσου του Πάρκινσον διεγέρσεις στο εύρος συχνοτήτων 0-140Hz, όπου φάνηκε ότι καμία διέγερση από μόνη της δεν εξαλείφει τα συμπτώματα εντελώς (Agarwal et al 2012). Στο ίδιο μοντέλο όμως έδειξε πολύ καλύτερο αποτέλεσμα η διέγερση διαφορετικών νευρώνων με την ίδια παλμοσειρά συχνότητας 9Hz με μια καθυστέρηση φάσης μεταξύ τους. Αυτή η μέθοδος φαίνεται να αποσυγχρονίζει περισσότερο τους νευρώνες των βασικών γαγγλίων και θα μπορούσε να εφαρμοστεί κλινικά παρέχοντας το ίδιο σήμα με καθυστέρηση φάσης σε κάθε επαφή του ΕΕΔ οδηγού.

Επίσης έχει βρεθεί ότι περιοδικές διεγέρσεις με τοπικές παραλλαγές όπως παρεμβολή κενών διαστημάτων, υψίσυχνων παλμοσειρών ή διαστημάτων με παλμούς τυχαίας χρονικής απόστασης μεταξύ τους (Εικ. 2-4), είναι δυνατόν να καταστείλουν κάποια συμπτώματα ασθενών αλλά και τις ταλαντώσεις στη β ζώνη συχνοτήτων σε μοντέλο των βασικών γαγγλίων, περισσότερο από τις κανονικές διεγέρσεις (Brocker et al 2012).

Μια διαφορετική προσέγγιση για την εύρεση αποτελεσματικών διεγέρσεων είναι η χρήση γενετικού αλγορίθμου (Feng et al 2007). Είναι έτσι δυνατή η παράλληλη αναζήτηση κυματομορφών με όλα τα δυνατά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβάνοντας περιοδικές, μη περιοδικές και τοπικά περιοδικές κυματομορφές, με κριτήριο την ελαχιστοποίηση κάποιας παραμέτρου ενός μοντέλου των νευρώνων του ΥΠ. Η συγκεκριμένη μέθοδος θα μπορούσε να εφαρμοστεί κλινικά, θέτοντας ως κριτήριο την εκδήλωση κάποιου συμπτώματος του ασθενούς.



Εικόνα 2-4: Παραδείγματα μη-κανονικών διεγέρσεων (Πηγή: Brocker et al 2012)

3.1 Δεδομένα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για τη νόσο του Πάρκινσον

Στη διάρκεια ενός έτους, δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν στην επέμβαση τοποθέτησης εμφυτευμάτων ΕΕΔ στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός» (Karamintziou et al 2014). Από αυτούς οι επτά ήταν άνδρες και οι τρεις γυναίκες, με ηλικίες από 50 έως 70 έτη και μέση ηλικία τα 60 έτη. Οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με τη νόσο του Πάρκινσον, ενώ είχαν θετική ανταπόκριση στη Levodopa και τα συμπτώματά τους περιείχαν κινητικές διακυμάνσεις και δυσκινήσιες. Η βαθμολογία τους στην κλίμακα UPDRS προεγχειρητικά είχε εύρος 40-75 και μέση τιμή 61,5, χωρίς τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής.

Πέντε μικροηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν σε απόσταση 2mm μεταξύ τους σε έναν οδηγό που χρησιμοποιήθηκε για την μικροηλεκτροδιακή καταγραφή (microelectrode recording) των σημάτων. Ο οδηγός προχώρησε από το σημείο εισόδου έως τον ΥΠ με βήματα μικρότερα από 1mm και σε κάθε σημείο έγινε καταγραφή διάρκειας περίπου 10s. Τα κριτήρια για τον καθορισμό του ΥΠ ήταν ο αυξημένος θόρυβος υποβάθρου, ο ρυθμός εκφορτίσεων, το διαφορετικό μοτίβο εκφορτίσεων και η αντίδραση σε ακούσιες κινήσεις των άκρων των ασθενών.

Ο μικροηλεκτροδιακές καταγραφές προενισχύθηκαν, φιλτραρίστηκαν με ζωνοπερατό φίλτρο στα 0,1-10000Hz και ενισχύθηκαν με κέρδος ίσο με 1000. Στη συνέχεια μετατράπηκαν σε ψηφιακή μορφή στα 24kHz/16-bit. Συνολικά αποκτήθηκαν δεδομένα από 70 διαφορετικές τροχιές για το σύνολο των δέκα ασθενών (Πίνακας 3-1).

3.2 Δεδομένα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Εννέα ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ΕΕΔ ηλεκτροδίων στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Grenoble (Pierrat et al 2011), επτά γυναίκες και δύο άνδρες με ηλικίες από 34 έως 52 έτη και μέση ηλικία τα 39,5 έτη. Οι ασθενείς δεν έδειχναν ανταπόκριση σε διάφορους συνδυασμούς φαρμακευτικής αγωγής, όπως και στη συμπεριφορική θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης χρησιμοποιήθηκε ένας οδηγός ο οποίος περιλάμβανε πέντε μικροηλεκτρόδια και μετατοπιζόταν με μικρά βήματα από το σημείο εισόδου έως το μη-κινητικό μέρος του ΥΠ, λαμβάνοντας καταγραφές. Η περιοχή αναγνωρίστηκε από την έλλειψη αντίδρασης σε ακούσιες και εκούσιες κινήσεις των ασθενών κατά τη διέγερση της, καθώς και από την έλλειψη παρενεργειών όπως παραισθησίες και συσπάσεις. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται στον πίνακα 3-2.

Case	Age (years) and sex	Disease duration (years)	Hemisphere(s) tested	Motor UPDRS ON/OFF drugs pre-op	Motor UPDRS ON/OFF drugs post-op	Lev. equiv. pre-op/post-op	Site with the best therapeutic window ^a	Clinical Outcome
1	59,f	11	Right STN/Left STN	12/40	14/38	850/750	C 0/A -0.5	Moderate
2	53,f	16	Right STN	16/52	8/18	1450/600	A -1.0	Excellent
3	66,m	19	Left STN	28/72	24/62	1000/600	P -2.0	Moderate
4	53,m	10	Right STN/Left STN	16/53	18/24	1100/300	P 0/ L -2.0	Excellent
5	62,m	18	Right STN/Left STN	23/68	18/38	1400/500	M -1.0/P 0	Excellent
6	50,m	16	Right STN	26/66	24/28	1400/450	P 0/C 0	Excellent
7	70,m	13	Right STN	24/58	20/34	750/450	C -1.0	Excellent
8	62,m	15	Right STN/Left STN	32/70	30/41	1800/750	P -1.0/P +1.0	Excellent
9	64,m	14	Right STN	28/75	22/32	1600/600	L -1.5	Excellent
10	67,f	13	Left STN	24/61	26/54	1150/850	M -1.0	Moderate

Πίνακας 3-1: Συγκεντρωτικά στοιχεία ασθενών για τη ΝΠ (Πηγή: Karamintziou et al 2014)

m : male, f : female

pre-op : preoperatively, post-op : postoperatively

C : Central, L : Lateral, A : Anterior, P : Posterior, M : Medial

^a : mm above anatomical target point (0 mm)

+ : mm below anatomical target point (0 mm)

Patient	Sex	Age (years)	Duration of symptoms (years)	Type of OCD	YBOCS ²⁴	GAF	CGI	Medication (Total Daily Dose) mg		
								SNRI and SRI	FGA and SGA	Other medications
BEBN	M	34	13	2	16+16	35	6	clomipramine 225	cyamémazine 150	oxazepam 150 buspirone 30
EVEP	F	42	25		15+15	36	5	Fluoxetine 60 Venlafaxine 50	Levomépromazine 25	Bromazepam 6
TBDD	F	37	5		14 + 18	33	6	Venlafaxine 150		Bromazepam 9 Hydroxyzine 25
HBVD	M	39	18	3	18+19	26	6	Fluvoxamine 200	Pimozide 1	Clonidine 0.3
EVTT	F	43	32	2	14+18	32	6	Sertraline 100	Risperidone 4	Alprazolam 0.75
EFBU	F	34	24		17+17	42	5	Escitalopram 30		Clobazam 5; Lamotrigine 75; Miansérine 20
USJT	F	35	15	1	14+15	36	6	Paroxetine 60		
BSHB	M	36	17	1	17+15	45	5	Paroxetine 40		

Πίνακας 3-2: Συγκεντρωτικά στοιχεία ασθενών για την ΙΨΔ

GAF : Global Assessment of Functioning score
CGI : Clinical Global Impression
SNRI : serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor
SRI : serotonin reuptake inhibitor
FGA : first generation antipsychotics
SGA : second generation antipsychotics

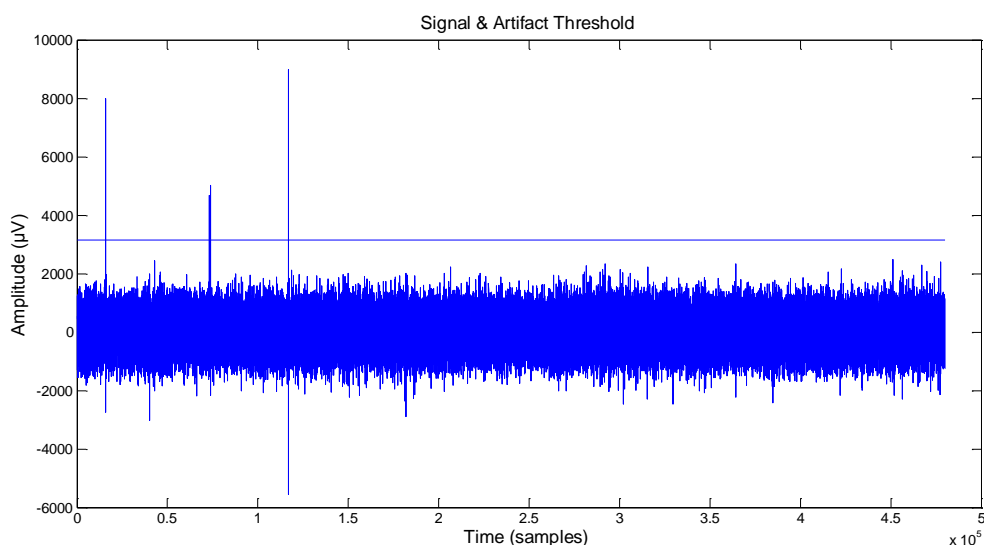
3.3 Επεξεργασία των δεδομένων εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Η επεξεργασία των δεδομένων ΕΕΔ για τη ΝΠ και η εξαγωγή αντίστοιχων χαρακτηριστικών νευρωνικής δραστηριότητας έχει περιγραφεί εκτενέστατα σε προηγούμενες μελέτες (Steigerwald et al 1994), σε αντίθεση με την περίπτωση ΙΨΔ. Για το σκοπό αυτό, πριν τη σχεδίαση του συστήματος ΕΕΔ κλειστού βρόχου κρίθηκε σκόπιμο στην εργασία αυτή να εστιάσουμε στην ανάλυση της νευρωνικής δραστηριότητας σε ασθενείς με ΙΨΔ.

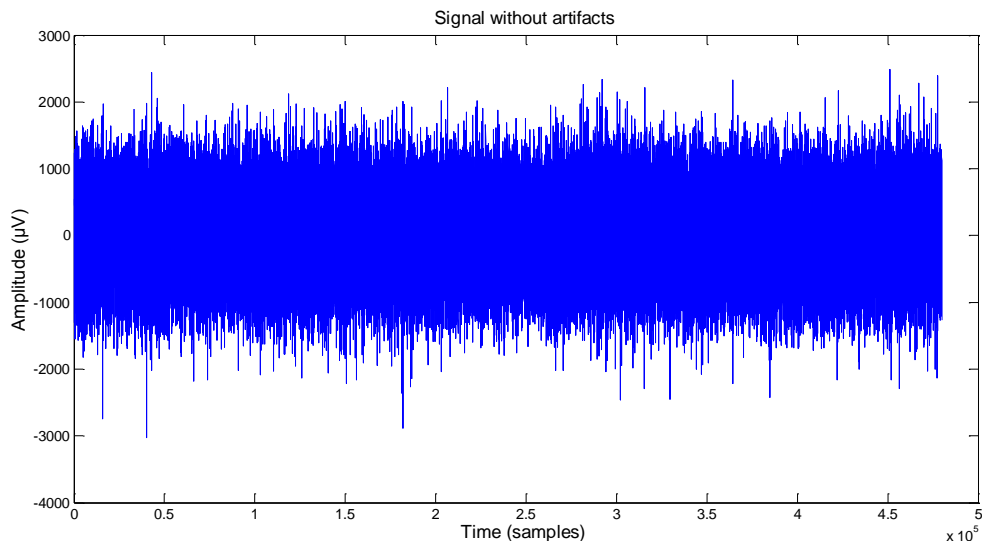
3.3.1 Υπολογισμός ρυθμού εκφόρτισης

Ο ρυθμός εκφόρτισης των νευρώνων του ΥΠ, ο οποίος μπορεί να εξαχθεί από τις μικροηλεκτροδιακές καταγραφές, αποτελεί σημαντική ένδειξη για την ομαλή ή μη λειτουργία του ΥΠ. Συγκεκριμένα η ΙΨΔ έχει συσχετισθεί με υψηλό ρυθμό εκφόρτισης των νευρώνων του ΥΠ (Bastin et al 2013, Welter et al 2011).

Λόγω της ύπαρξης κάποιων παρεμβολών μεγάλου πλάτους στα σήματα, οι οποίες οφείλονται σε εξωτερικές πηγές, όπως ο στατικός ηλεκτρισμός ή το δίκτυο μεταφοράς ενέργειας, αρχικά εφαρμόστηκε ένας αλγόριθμος αφαίρεσης παρεμβολών. Τέθηκε ένα κατώφλι πολλαπλάσιο της 98κοστής εκατοστιαίας τιμής του κάθε σήματος, και ο πολλαπλασιαστικός παράγοντας ρυθμίστηκε κατάλληλα για μεμονωμένα σήματα, όπου χρειάστηκε. Στη συνέχεια έγινε ανίχνευση για μέγιστα τα οποία ξεπερνούν αυτό το κατώφλι και για ελάχιστα με τιμή μικρότερη τιμή από την αντίθετη του κατωφλίου. Βρέθηκε η περιοχή από το κάθε μέγιστο και ελάχιστο, μέχρι την προηγούμενη και μέχρι την επόμενη μηδενική τιμή του σήματος, και κάθε τέτοια περιοχή αντικαταστάθηκε με μηδενικές τιμές (Εικ. 3-1, Εικ. 3-2).

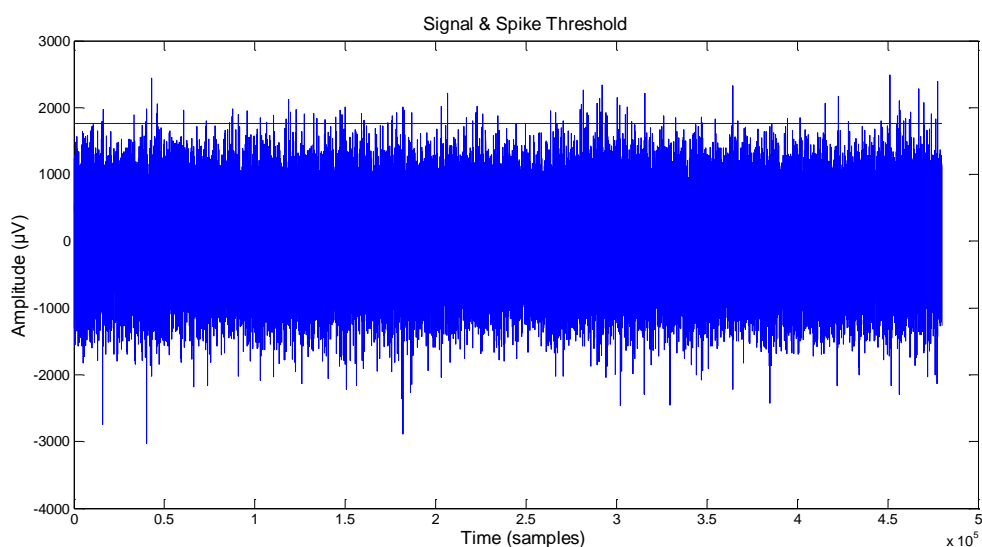


Εικόνα 3-1: Παράδειγμα σήματος με παρεμβολές μεγάλου πλάτους και του αντίστοιχου κατωφλίου

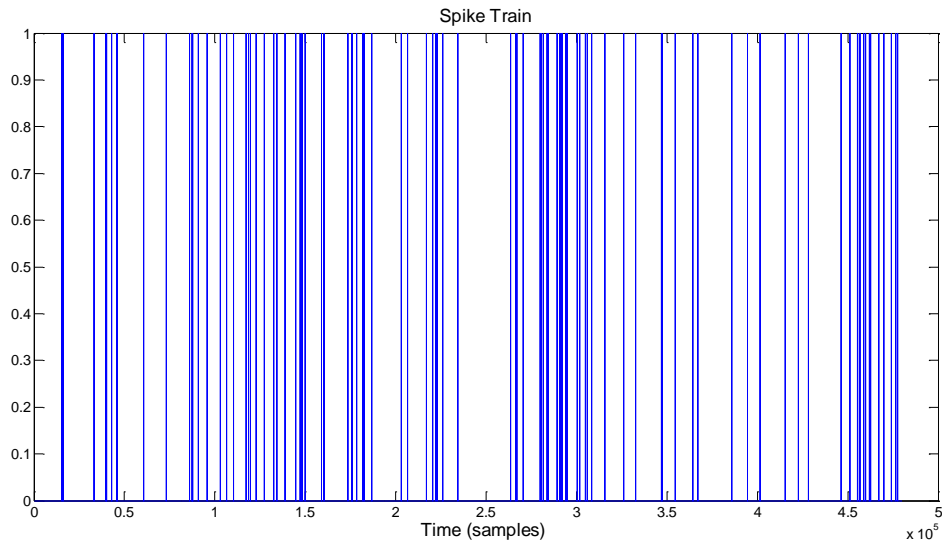


Εικόνα 3-2: Το ίδιο σήμα μετά την αφαίρεση των παρεμβολών

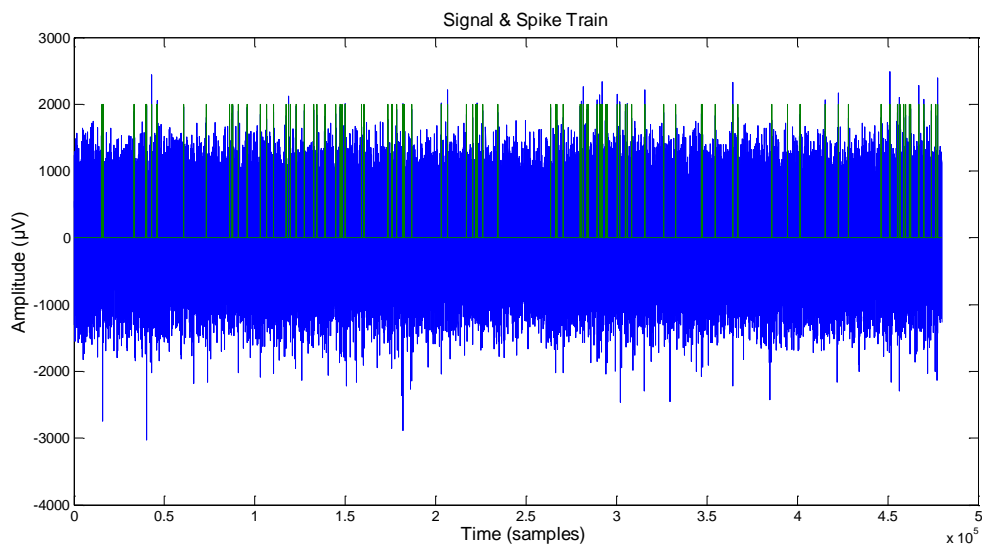
Για την αναγνώριση των εκφορτίσεων η διαδικασία που ακολούθησε ήταν ανάλογη. Τέθηκε ένα κατώφλι πολλαπλάσιο της 98κοστής εκατοστιαίας τιμής του κάθε σήματος, με πολλαπλασιαστικό παράγοντα στο εύρος 1,5-1,65 (Wong et al 2009). Το πλεονέκτημα αυτής της διαδικασίας σε αντίθεση με κάποιο σταθερό κατώφλι είναι η προσαρμογή του κατωφλίου σε κάθε σήμα. Στη συνέχεια έγινε αναγνώριση μεγίστων τα οποία ξεπερνούν την τιμή του κατωφλίου (Εικ. 3-3) και σημειώθηκαν ως μοναδιαίες τιμές σε ένα διάνυσμα μηδενικών, ίσο σε μέγεθος με το κάθε σήμα. Αποκτήθηκε έτσι η σειρά εκφορτίσεων (spike train) του κάθε σήματος (Εικ. 3-4, Εικ. 3-5). Σε σήματα που περιείχαν εκφορτίσεις με αρνητικό πρόσημο, τέθηκε αρνητικό κατώφλι.



Εικόνα 3-3: Το σήμα και το κατώφλι για ανίχνευση εκφορτίσεων



Εικόνα 3-4: Η σειρά εκφορτίσεων



Εικόνα 3-5: Το σήμα μαζί με τη σειρά εκφορτίσεων

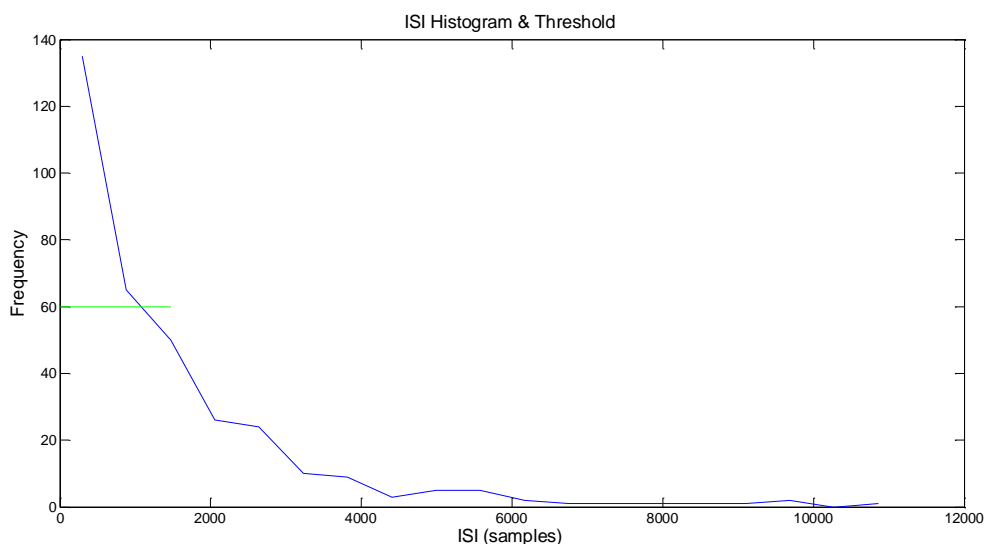
Ο υπολογισμός του μέσου ρυθμού εκφόρτισης σε εκφορτίσεις ανά δευτερόλεπτο για το κάθε σήμα υπολογίστηκε αθροίζοντας όλες τις μοναδιαίες τιμές της κάθε σειράς και διαιρώντας με τη χρονική διάρκεια του κάθε σήματος.

Ο μέσος ρυθμός εκφόρτισης για όλα τα σήματα που αναλύθηκαν βρέθηκε ίσος με 13,1 spikes/s, κοντά σε αυτόν του Piallat et al 2010 (20,5), παρόλα αυτά δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα εργασία διαφορά στους μέσους ρυθμούς εκφόρτισης των νευρώνων του δεξιού και του αριστερού ημισφαιρίου. Αυτοί βρέθηκαν ίσοι με 13,2 spikes/s και 13 spikes/s, αντίστοιχα.

3.3.2 Ανίχνευση ξεσπασμάτων

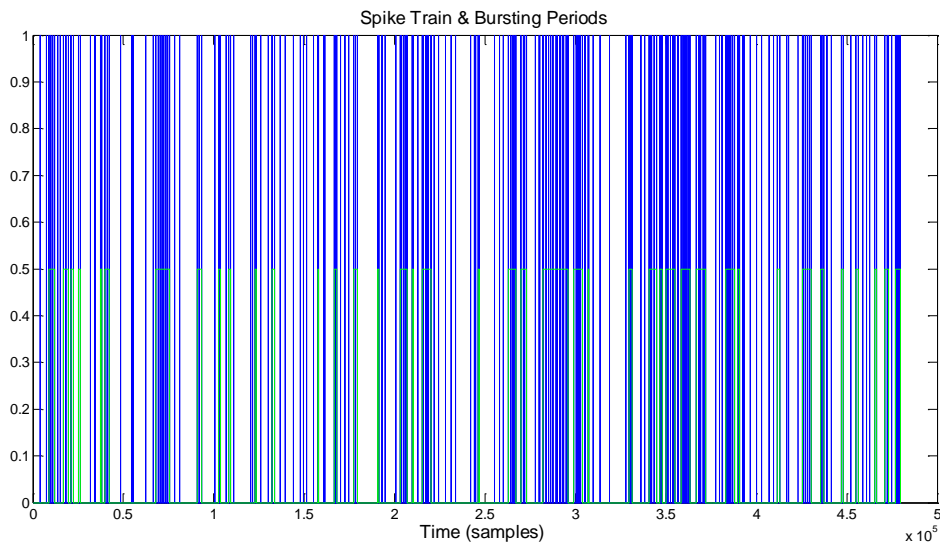
Για τους νευρώνες που παρουσίασαν μεγάλο ρυθμό εκφόρτισης, εφαρμόστηκε ένας αλγόριθμος ανίχνευσης εκφορτιστικών ξεσπασμάτων. Ένα χαρακτηριστικό των εκφορτίσεων ενός νευρώνα σε κατάσταση ξεσπασμάτων είναι ότι πυκνές εκφορτίσεις (ξεσπάσματα) ακολουθούν κενά διαστήματα ή διαστήματα με αραιές εκφορτίσεις. Έτσι τα διαστήματα μεταξύ των εκφορτίσεων (interspike intervals - ISI) ιδανικά τείνουν να συγκεντρωθούν μεταξύ μιας μικρής τιμής που αντιστοιχεί στις περιόδους ξεσπάματος, και μιας μεγάλης τιμής που αντιστοιχεί στις περιόδους ηρεμίας. Κατά συνέπεια το ιστόγραμμα των διαστημάτων μεταξύ εκφορτίσεων (ISI histogram) τείνει να έχει δύο επικρατούσες κορυφές, μία για κάθε τιμή.

Αρχικά από τις σειρές εκφορτίσεων υπολογίστηκαν τα διαστήματα μεταξύ εκφορτίσεων και στη συνέχεια τα αντίστοιχα ιστογράμματα, με πλήθος τμημάτων (bins) ίσο με την τετραγωνική ρίζα του αριθμού των ISI. Το πλήθος αυτό έχει δείξει καλά αποτελέσματα ως προς την ανάδειξη των δύο κορυφών (Cocatre-Zilgien and Delcomyn 1991). Στη συνέχεια έγινε έλεγχος για ύπαρξη δεύτερης κορυφής μετά από την πρώτη, και όπου υπήρξε, τέθηκε σαν κατώφλι το ISI που αντιστοιχεί στο ελάχιστο μεταξύ των δύο κορυφών του ιστογράμματος. Στις περιπτώσεις που δεν υπήρξε δεύτερη κορυφή, τέθηκε σαν κατώφλι το ISI στο οποίο το ιστόγραμμα έχει τιμή μικρότερη από ένα υποπολλαπλάσιο της μέγιστης τιμής του (Εικ. 3-6).



Εικόνα 3-6: Το ISI ιστόγραμμα (μπλε) και το κατώφλι (πράσινο) για τη σειρά εκφορτίσεων της εικόνας 3-7

Το κατώφλι αυτό χρησιμοποιήθηκε για να διαχωρίσει όλα τα ISI σε δύο κατηγορίες και κατά συνέπεια τις περιόδους του σήματος σε περιόδους ξεσπάσματος ή ηρεμίας. Όταν δύο ή περισσότερες εκφορτίσεις έδειξαν χρονική απόσταση μικρότερη του κατωφλίου, θεωρήθηκαν ότι ανήκουν σε περίοδο ξεσπάσματος, διαφορετικά σε περίοδο ηρεμίας (Εικ. 3-7).

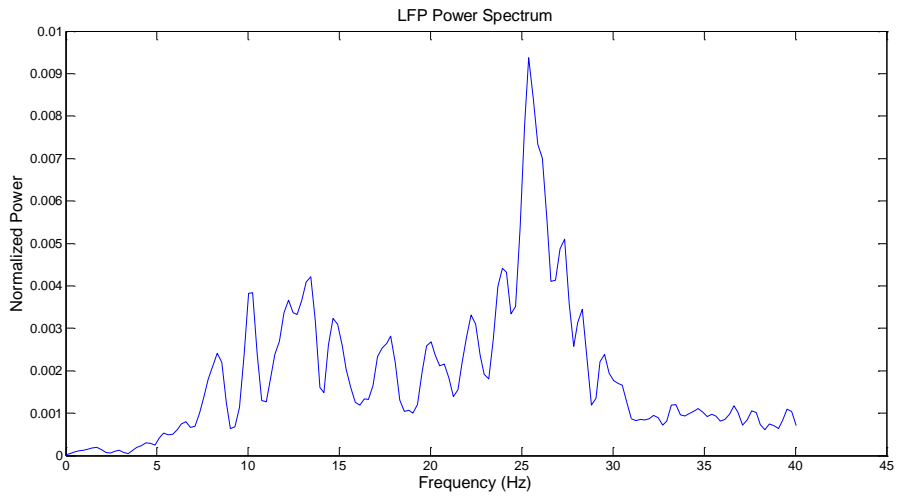


Εικόνα 3-7: Η σειρά εκφορτίσεων (μπλε) και οι περίοδοι ξεσπασμάτων (πράσινο) όπως ανιχνεύτηκαν

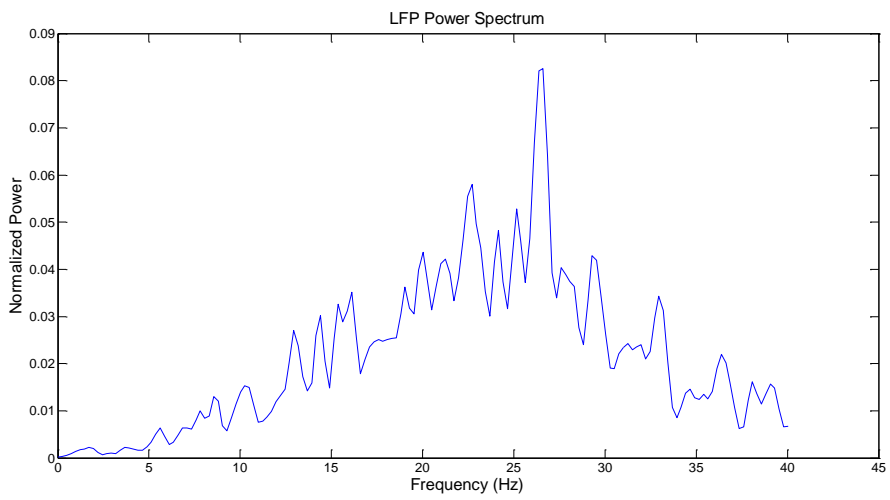
Ο μέσος ρυθμός εκφόρτισης για τις περιόδους ξεσπασμάτων υπολογίστηκε ίσος με 674 spikes/s.

3.3.3 Εξαγωγή φασμάτων ισχύος

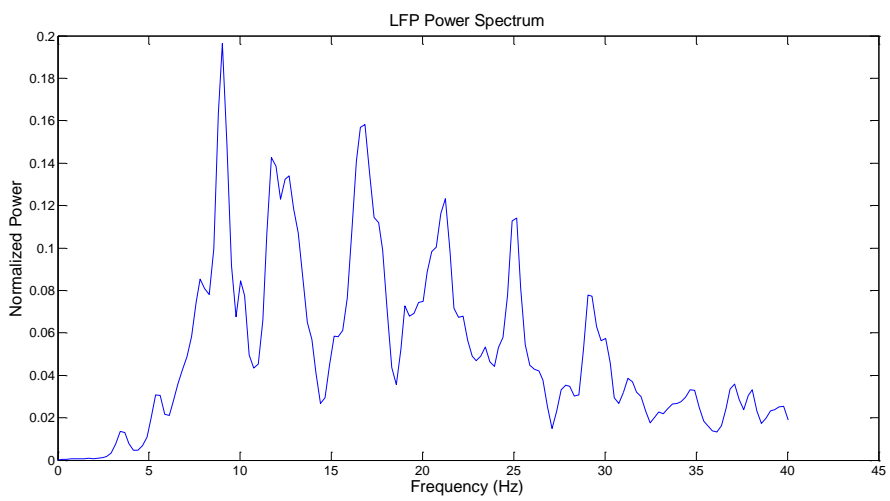
Δεδομένου του συσχετισμού της ΙΨΔ με την ταλαντωτική δραστηριότητα των νευρώνων στις α και β ζώνες συχνοτήτων, στην παρούσα εργασία έγινε η κατάλληλη επεξεργασία των σημάτων ΔΤΠ. Αρχικά τα σήματα αυτά είχαν μη μηδενική μέση τιμή, οπότε αφαιρέθηκε από το καθένα η μέση τιμή του έτσι ώστε να κατανεμηθούν κατάλληλα οι τιμές του στον κάθετο άξονα. Στη συνέχεια έγινε μετατροπή του ρυθμού δειγματοληψίας από τα 3kHz στο 1kHz και εξήχθησαν τα φάσματα ισχύος. Απεικονίστηκαν στο εύρος συχνοτήτων 0-40Hz και τα περισσότερα φάσματα έδειξαν σημαντικές κορυφές στην α και β ζώνη συχνοτήτων, δηλαδή στα 8-15Hz και 16-31Hz, αντίστοιχα (Εικ. 3-8 – Εικ. 3-11).



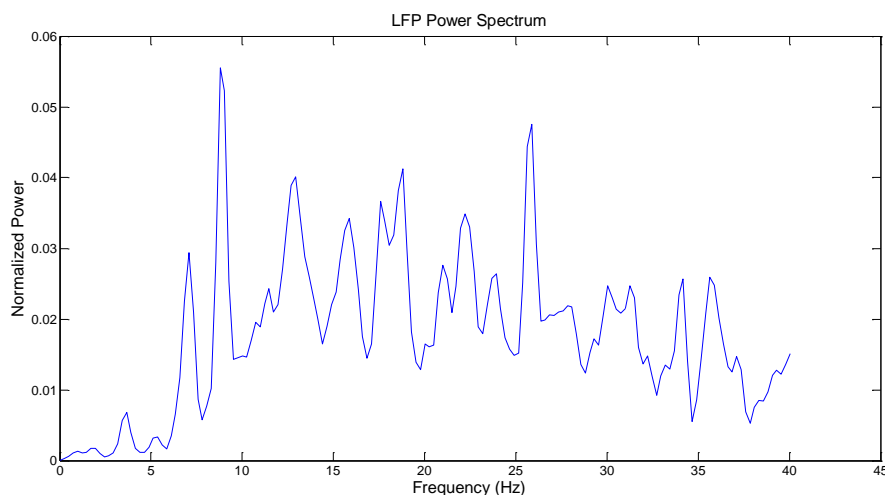
Εικόνα 3-8: Φάσμα ισχύος με κορυφή στη β ζώνη



Εικόνα 3-9: Φάσμα ισχύος με κορυφή στη β ζώνη



Εικόνα 3-10: Φάσμα ισχύος με κορυφή στην α ζώνη



Εικόνα 3-11: Φάσμα ισχύος με κορυφές στις α και β ζώνες

Η ύπαρξη των ταλαντώσεων αυτών συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες (Bastin et al 2013, Welter et al 2011) και είναι πιθανό να αντανακλά την παθολογική κατάσταση της ΙΨΔ. Αν και ο ακριβής λόγος ύπαρξής τους δεν είναι ακόμα γνωστός, μια πιθανή ερμηνεία είναι ο συσχετισμός των ταλαντώσεων αυτών με τη δυσλειτουργία του μηχανισμού επιλογής δράσεων των βασικών γαγγλίων, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την εκδήλωση των επαναλαμβανόμενων μοτίβων των συμπτωμάτων της ΙΨΔ.

3.4 Σύγκριση δεδομένων εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για τη νόσο του Πάρκινσον και την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Συγκριτικά στοιχεία μεταξύ δεδομένων που έχουν ληφθεί από τον ΥΠ ασθενών με ΙΨΔ και ασθενών με ΝΠ έχουν δείξει μικρότερους ρυθμούς εκφόρτισης των νευρώνων στην ΙΨΔ από ότι στην ΝΠ (Piallat et al 2010, Welter et al 2011). Οι περισσότεροι νευρώνες του ΥΠ παρουσιάζουν εκφορτιστικά ξεσπάσματα και στις δύο ασθένειες, στο ίδιο ποσοστό μεταξύ τους αλλά σε μεγαλύτερο ποσοστό από το φυσιολογικό. Όμως φαίνεται ότι αυτοί οι νευρώνες συγκεντρώνονται στο κινητικό μέρος του ΥΠ στη ΝΠ, ενώ στην ΙΨΔ βρίσκονται κυρίως στο μη κινητικό μέρος του ΥΠ (Piallat et al 2010).

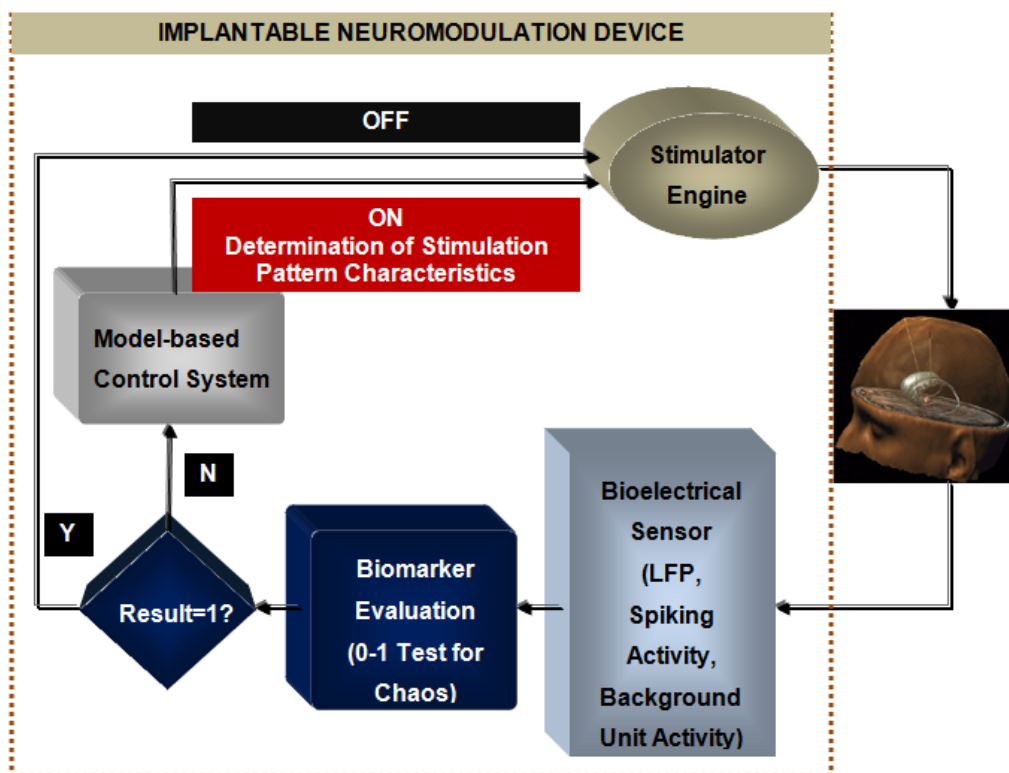
Διαφορές έχουν παρατηρηθεί και στα ποιοτικά χαρακτηριστικά των ξεσπασμάτων, με τη διάρκεια τους να είναι μικρότερη στη ΝΠ. Παράλληλα στη ΝΠ τα ξεσπάσματα παρουσιάζουν περισσότερες εκφορτίσεις ανά δευτερόλεπτο και μεγαλύτερη συχνότητα ξεσπασμάτων (Piallat et al 2010).

Κεφάλαιο 4ο: Το σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου

4.1 Περιγραφή του συστήματος

Το σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης το οποίο μελετήθηκε στην παρούσα εργασία είναι ένας αλγόριθμος ο οποίος συνδυάζει κάποιες από τις ιδέες που περιγράφηκαν στο κεφάλαιο 2 για την διέγερση κλειστού βρόχου. Είναι σχεδιασμένο ώστε να ανταποκρίνεται σε πραγματικό χρόνο στις αλλαγές της κατάστασης του ασθενούς. Καθιστά δυνατή την ενεργοποίηση-απενεργοποίηση της διέγερσης όταν αυτό κριθεί κατάλληλο, όσο και τη χρήση εναλλακτικών μορφών διέγερσης, λαμβάνοντας υπόψη την κατανάλωση ενέργειας που απαιτούν και την επίδραση που έχουν στον ασθενή.

Συνεπώς στοχεύει, στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της ΕΕΔ συγκριτικά με τη μόνιμη διέγερση υψηλής συχνότητας, αλλά και στην εξοικονόμηση ενέργειας με τα σημαντικά οφέλη τα οποία συνεπάγεται. Παράλληλα υποκαθίσταται ο χρονοβόρος μετεγχειρητικός προγραμματισμός της διέγερσης μειώνοντας σημαντικά τον απαιτούμενο χρόνο νοσηλείας αλλά και την πιθανότητα ανθρώπινου λάθους.



Εικόνα 4-1: Διάγραμμα ροής του αλγορίθμου

Το σύστημα αποτελείται από τα εξής υποσυστήματα (Εικ. 4-1):

- **Βιοηλεκτρικός αισθητήρας**
Το ΕΕΔ ηλεκτρόδιο διέγερσης του ΥΠ είναι ικανό να λάβει την είσοδο του συστήματος. Η καταγραφή επεξεργάζεται κατάλληλα ώστε να αποκτηθούν τα απαραίτητα βιοσήματα (καταγραφές ΔΤΠ, καταγραφές δραστηριότητας πολλαπλών νευρώνων (ΔΠΝ - multi-unit activity), σειρές εκφορτίσεων) για την περεταίρω λειτουργία των υποσυστημάτων.
- **Υπολογισμός βιοδείκτη**
Η πληροφορία για την αναγκαιότητα η μη της διέγερσης εξάγεται από τις μικροηλεκτροδιακές καταγραφές χρησιμοποιώντας το 0-1 τεστ για χάος μετά από κατάλληλη επεξεργασία. Στη συνέχεια λαμβάνεται η αντίστοιχη απόφαση για ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση της διέγερσης.
- **Σύστημα ελέγχου βασισμένο σε μοντελοποίηση στοχαστικής δυναμικής**
Με την προσαρμογή του μοντέλου στα χαρακτηριστικά της εισόδου, αποφασίζεται η μορφή της διέγερσης με στόχο το βέλτιστο αποσυγχρονισμό των νευρώνων του ΥΠ.
- **Καθορισμός βέλτιστου μοτίβου διέγερσης με τη χρήση κατάλληλα διαμορφωμένης συνάρτησης κόστους**
Η ένταση και το εύρος παλμού της διέγερσης προσαρμόζονται κατάλληλα, με στόχο τον αποσυγχρονισμό των νευρώνων του ΥΠ στο μέγιστο βαθμό, με παράλληλη μείωση της απαιτούμενης ενέργειας από τη διέγερση.
- **Διεγέρτης**

Στη συνέχεια παρουσιάζεται η διερεύνηση που έγινε σχετικά με τα υποσυστήματα και η εφαρμογή τους στα δεδομένα των δύο ασθενειών.

4.2 Υπολογισμός βιοδείκτη: Το 0-1 τεστ για χάος

Το 0-1 τεστ για χάος είναι ένα δυαδικό τεστ το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί σε δεδομένα που προκύπτουν από ντετερμινιστικά δυναμικά συστήματα και να αποφασίσει εάν τα χαρακτηρίζει κανονική ή χαοτική δυναμική. Το αποτέλεσμα του είναι 1 στην περίπτωση χαοτικής δυναμικής και 0 σε αυτή της κανονικής δυναμικής.

Σε αντίθεση με τη συνηθισμένη μέθοδο του εκθέτη Lyapunov, όπου όταν δεν είναι γνωστές οι εξισώσεις του συστήματος είναι απαραίτητη η ανακατασκευή του χώρου των φάσεων, το 0-1 τεστ εφαρμόζεται απευθείας στα δεδομένα, ξεπερνώντας τις σχετικές δυσκολίες και τους περιορισμούς της ανακατασκευής. Επίσης η δυαδική μορφή της απόφασης καθιστά πιο σαφές το αποτέλεσμα της μεθόδου στην περίπτωση όπου το σύστημα διέπεται από δυναμική αδύναμου χάους (Gottwald and Melbourne 2006).

Δεδομένης μιας ακολουθίας δεδομένων $V(j)$, για $j = 1, 2, \dots, N$, για την εκτέλεση του τεστ, απαιτούνται τα εξής βήματα:

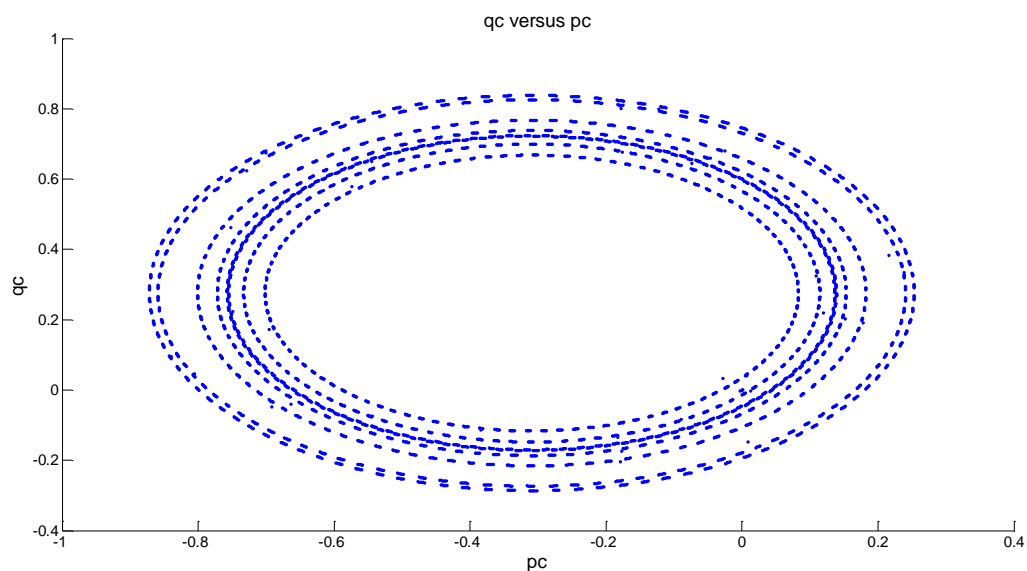
- Υπολογισμός των μεταβλητών q_c και p_c ως εξής:

$$p_c(n) = \sum_{j=1}^n V(j) \cos(jc) \quad (4.1)$$

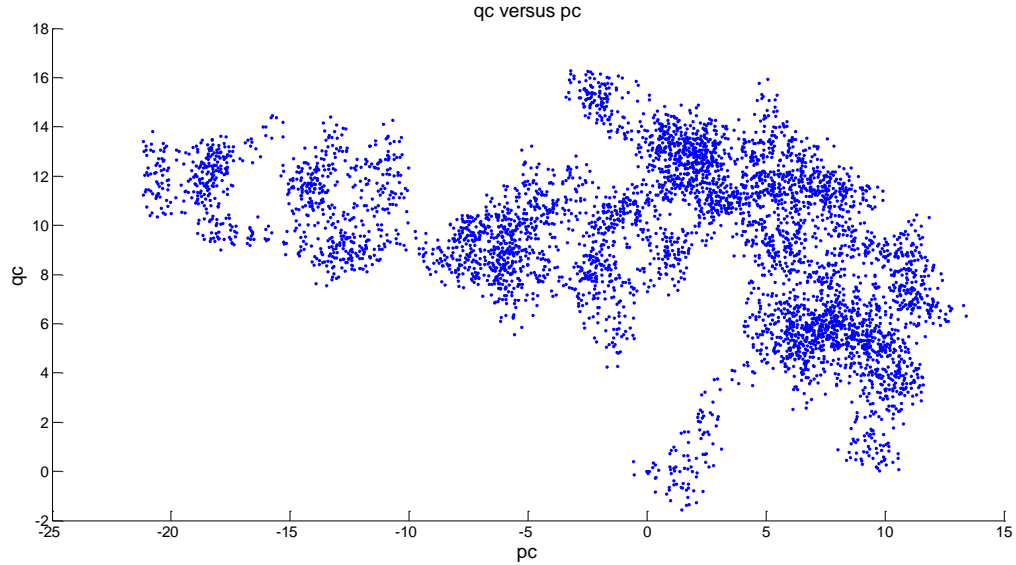
$$q_c(n) = \sum_{j=1}^n V(j) \sin(jc) \quad (4.2)$$

Όπου $n = 1, 2, \dots, N$,
και c τυχαία σταθερά στο διάστημα $(0, \pi)$

Για συστήματα με κανονική δυναμική αποδεικνύεται ότι οι μεταβλητές q_c και p_c είναι φραγμένες (Εικ. 4-2), ενώ για συστήματα με χαοτική δυναμική, οι μεταβλητές συμπεριφέρονται ασυμπτωτικά διαχυτικά, δηλαδή προσομοιάζουν την κίνηση Brown (Εικ. 4-3).



Εικόνα 4-2: Παράδειγμα $q_c - p_c$ διαγράμματος για κανονική δυναμική



Εικόνα 4-3: Παράδειγμα q_c - p_c διαγράμματος για χαοτική δυναμική

- Η συμπεριφορά των μεταβλητών q_c και p_c μπορεί να ελεγχθεί με τον υπολογισμό της μέσης τετραγωνικής μετατόπισης:

$$M_c(n) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N [p_c(j+n) - p_c(j)]^2 + [q_c(j+n) - q_c(j)]^2 \quad (4.3)$$

Όπου ο υπολογισμός γίνεται για $n \ll N$. Ικανοποιητικά αποτελέσματα μπορούν να εξαχθούν με $n \leq n_{cut}$ όπου $n_{cut} = N/10$.

Το 0-1 τεστ για χάος βασίζεται στο ρυθμό αύξησης του $M_c(n)$ σαν συνάρτηση του n . Ορίζοντας την τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση:

$$D_c(n) = M_c(n) - V_{osc}(c, n) \quad (4.4)$$

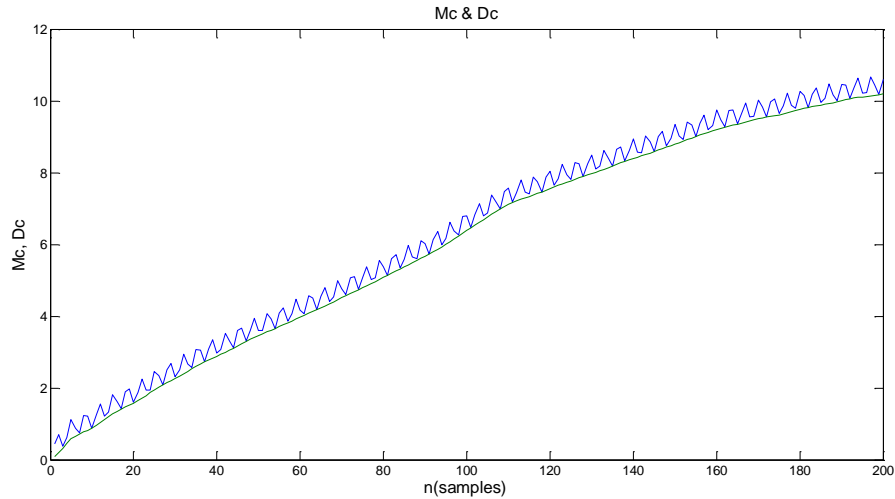
Με

$$V_{osc}(c, n) = (E\varphi)^2 \frac{1 - \cos(cn)}{1 - \cos c} \quad (4.5)$$

Και

$$E\varphi = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N V(j) \quad (4.6)$$

Αφαιρείται από τη μετατόπιση ο παράγοντας υπό ταλάντωση V_{osc} , για την εξασφάλιση πιο αξιόπιστου αποτελέσματος (Εικ. 4-4).



Εικόνα 4-4: Απεικόνιση του M_c (μπλε) και του D_c (πράσινο) μετά την αφαίρεση του V_{osc}

Επίσης στην περίπτωση παρουσίας θορύβου στην ακολουθία $V(j)$, μπορεί να εισαχθεί ένας παράγοντας ευαισθησίας στο αδύναμο χάος V_{damp} ως εξής:

$$D_c^*(n) = D_c(n) + aV_{damp}(n) \quad (4.7)$$

Με

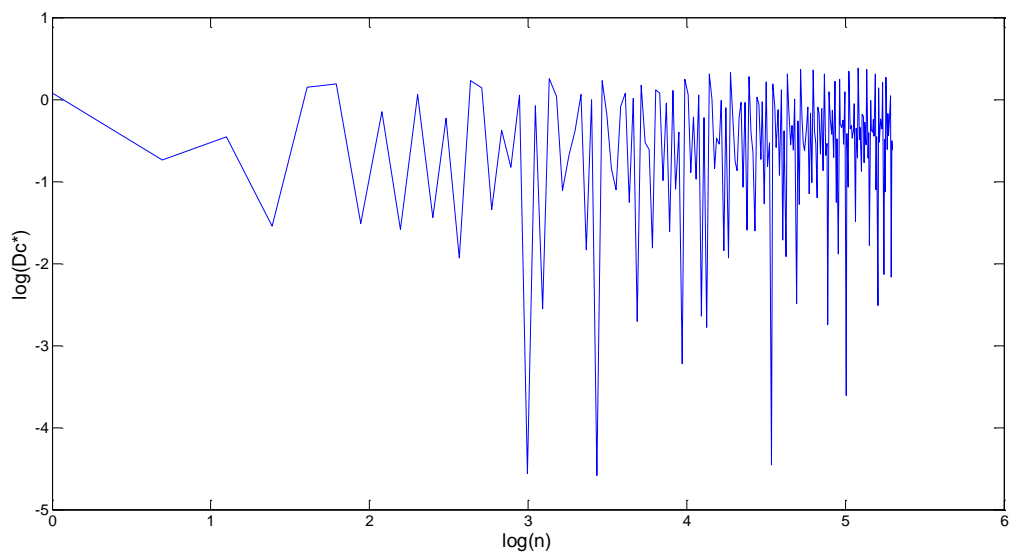
$$V_{damp}(n) = (E\varphi)^2 \sin(\sqrt{2}n) \quad (4.8)$$

Όπου a ένας συντελεστής ευαισθησίας.

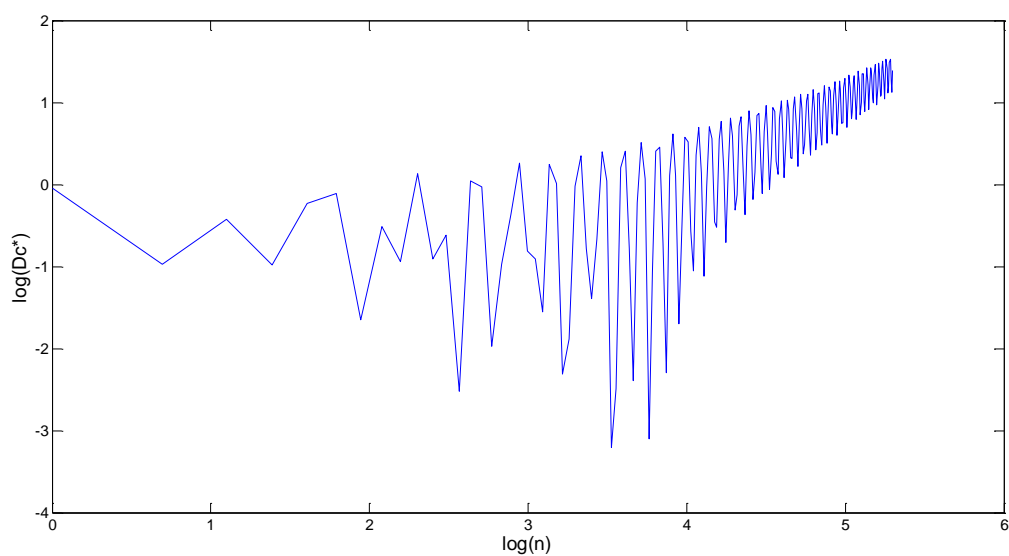
- Στη συνέχεια υπολογίζεται ο ασυμπτωτικός ρυθμός αύξησης K_c της $D_c^*(n)$. Είναι:

$$K_c = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\log(D_c^*(n))}{\log(n)} \quad (4.9)$$

Αριθμητικά ο K_c καθορίζεται εφαρμόζοντας μια ευθεία γραμμή στο διάγραμμα $\log(D_c^*(n))$ ως προς $\log(n)$, με ελαχιστοποίηση της απόλυτης τιμής της απόκλισης.



Εικόνα 4-5: Παράδειγμα διαγράμματος $\log(D_c^*(n))$ ως προς $\log(n)$ για κανονική δυναμική



Εικόνα 4-6: Παράδειγμα διαγράμματος $\log(D_c^*(n))$ ως προς $\log(n)$ για χαοτική δυναμική

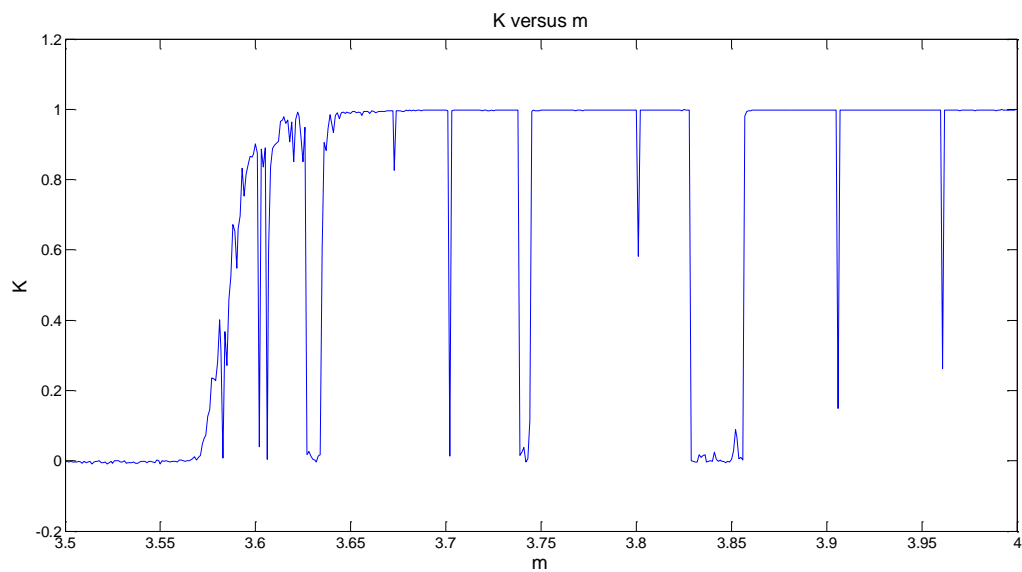
Εναλλακτικά, ο K_c μπορεί να υπολογιστεί με τη μέθοδο της συσχέτισης.

Με $\xi = (1, 2, \dots, n_{cut})$ και $\Delta = (D_c^*(1), D_c^*(2), \dots, D_c^*(n_{cut}))$, είναι:

$$K_c = corr(\xi, \Delta) = \frac{cov(\xi, \Delta)}{\sqrt{var(\xi)var(\Delta)}} \quad (4.10)$$

Όπου $\text{corr}()$ η συνάρτηση συσχέτισης, $\text{cov}()$ η συνάρτηση συμμεταβλητότητας και $\text{var}()$ η διασπορά.

- Τα προηγούμενα βήματα επαναλαμβάνονται N_c φορές για διάφορες τυχαίες τιμές της σταθεράς c στο διάστημα $(0, \pi)$. Αρκεί $N_c = 100$ για ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τελικά υπολογίζεται η διάμεσος $K = \text{median}(K_c)$ των N_c τιμών η οποία είναι και το τελικό αποτέλεσμα του 0-1 τεστ για χάος.



Εικόνα 4-7: Απεικόνιση του K για τις διάφορες τιμές του m , κατά την εφαρμογή του τεστ στο λογιστικό χάρτη όπου $x_1 = 0,0001$, $x_{n+1} = mx_n(1-x_n)$, $n = 1, 2, \dots, 2000$

4.3 Εφαρμογή του 0-1 τεστ για χάος

Το 0-1 τεστ για χάος εφαρμόστηκε στα δεδομένα των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών με σκοπό να εξεταστεί εάν τα χαρακτηρίζει κανονική ή χαοτική δυναμική. Η περίπτωση της κανονικής δυναμικής, δηλαδή το μηδενικό αποτέλεσμα του τεστ, υποδεικνύει ταλαντώσεις ή και συγχρονισμό στο νευρωνικό πληθυσμό που εξετάζεται, ενώ στην αντίθετη περίπτωση υποδεικνύει την έλλειψη ταλαντώσεων και συγχρονισμού.

Δεδομένης της υψηλής ταλαντωτικής δραστηριότητας στις δύο ασθένειες, το 0-1 τεστ για χάος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαχωριστεί η κατάσταση του ασθενούς κάθε στιγμή σε παθολογική ή μη, και κατά συνέπεια να κριθεί εάν τη δεδομένη στιγμή υπάρχει ανάγκη για εφαρμογή της διέγερσης.

Το τεστ εφαρμόστηκε αρχικά στις σειρές εκφορτίσεων όπως εξάχθηκαν από τα δεδομένα ΙΨΔ, στις καταγραφές ΔΠΝ και στις καταγραφές ΔΤΠ των δεδομένων ΙΨΔ. Επιλέχθηκαν σήματα με υψηλό ρυθμό εκφόρτισης. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε στις καταγραφές ΔΠΝ και ΔΤΠ των δεδομένων ΝΠ.

Οι σειρές εκφορτίσεων περιορίστηκαν στο εύρος συχνοτήτων 10-33Hz με ζωνοπερατό φίλτρο με σκοπό να απομονωθεί η πληροφορία που αφορά την παθολογική ταλαντωτική δραστηριότητα. Στη συνέχεια έγινε υποδειγματοληψία στο 1kHz και εφαρμόστηκε το 0-1 τεστ. Παρατίθενται τα φάσματα ισχύος, οι σχετικές γραφικές παραστάσεις του τεστ, και το αποτέλεσμα του, για δύο σειρές εκφορτίσεων (Εικ. 4-8, Εικ. 4-9).

Το αποτέλεσμα του τεστ για τις φιλτραρισμένες σειρές εκφορτίσεων είναι μηδενικό, και υποδεικνύει κανονική δυναμική άρα και ταλαντωτική δραστηριότητα. Αυτό συμφωνεί με την ύπαρξη έντονων κορυφών στις β και α ζώνες συχνοτήτων στα φάσματα ισχύος.

Οι καταγραφές ΔΠΝ των δεδομένων ΙΨΔ αρχικά ανορθώθηκαν και φιλτραρίστηκαν στο εύρος συχνοτήτων 13-33Hz με ζωνοπερατό φίλτρο. Στη συνέχεια έγινε υποδειγματοληψία στο 1kHz και εφαρμόστηκε το τεστ. Παρατίθενται οι κυματομορφές, τα φάσματα ισχύος, οι σχετικές γραφικές παραστάσεις του τεστ, και το αποτέλεσμα του, για δύο καταγραφές ΔΠΝ (Εικ. 4-10, Εικ. 4-11).

Το αποτέλεσμα του τεστ είναι μηδενικό για τις καταγραφές ΔΠΝ, γεγονός που υποδεικνύει κανονική δυναμική και επιβεβαιώνεται από τις επικρατούσες κορυφές στις β και α ζώνες συχνοτήτων στα αντίστοιχα φάσματα ισχύος.

Οι καταγραφές ΔΤΠ των δεδομένων ΙΨΔ εξετάστηκαν πρώτα χωρίς την εφαρμογή φίλτρου και στη συνέχεια φιλτραρίστηκαν στο εύρος συχνοτήτων 10-33Hz με ζωνοπερατό φίλτρο. Έγινε υποδειγματοληψία στο 1kHz και εφαρμόστηκε ξανά το τεστ. Παρατίθενται οι κυματομορφές και το αποτέλεσμα του πρώτου τεστ, και στη συνέχεια τα φάσματα ισχύος, και το αποτέλεσμα του δεύτερου τεστ, για τρεις καταγραφές ΔΤΠ. Στα φάσματα ισχύος επικρατούν κορυφές στη β ζώνη συχνοτήτων (Εικ. 4-12 - Εικ. 4-17).

Όπως είναι αναμενόμενο, το αποτέλεσμα του τεστ δείχνει χαοτική δυναμική πριν την εφαρμογή του φίλτρου και κανονική δυναμική μετά, καθώς οι αφιλτράριστες καταγραφές ΔΤΠ περιέχουν πληροφορία πέραν των παθολογικών ταλαντώσεων, η οποία βρίσκεται εντοπισμένη σε διαφορετικές περιοχές συχνοτήτων και η οποία δεν χαρακτηρίζεται από κανονική δυναμική.

Στη συνέχεια παρατίθενται οι κυματομορφές, τα φάσματα ισχύος και τα αποτελέσματα του τεστ, για δέκα καταγραφές ΔΠΝ προερχόμενες από διαφορετικούς ασθενείς με ΙΨΔ. Στα φάσματα ισχύος των καταγραφών αυτών επικρατούν κυρίως κορυφές στη δ ζώνη συχνοτήτων. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την κυρίαρχη ύπαρξη ιδεοληψιών (Welter et al 2011). Οι καταγραφές αυτές ανορθώθηκαν και φιλτραρίστηκαν στο εύρος συχνοτήτων 1-40Hz με ζωνοπερατό φίλτρο. Στη συνέχεια έγινε υποδειγματοληψία στο 1kHz και εφαρμόστηκε το τεστ (Εικ. 4-18 - Εικ. 4-27).

Το αποτέλεσμα του τεστ είναι μηδενικό για τις καταγραφές αυτές, δηλαδή τις χαρακτηρίζει κανονική δυναμική, γεγονός που συμβαδίζει με την ύπαρξη κορυφών στη δ ζώνη συχνοτήτων στα φάσματα ισχύος.

Οι καταγραφές ΔΠΝ των δεδομένων ΝΠ ανορθώθηκαν και φιλτραρίστηκαν στα 3-41Hz με ζωνοπερατό φίλτρο. Στη συνέχεια έγινε υποδειγματοληψία στο 1kHz και εφαρμόστηκε το τεστ. Παρατίθενται οι κυματομορφές, τα φάσματα ισχύος και τα αποτελέσματα του τεστ, για πέντε καταγραφές ΔΠΝ. Στα φάσματα ισχύος επικρατούν κορυφές στις β και α ζώνες συχνοτήτων (Εικ. 4-28 - Εικ. 4-32).

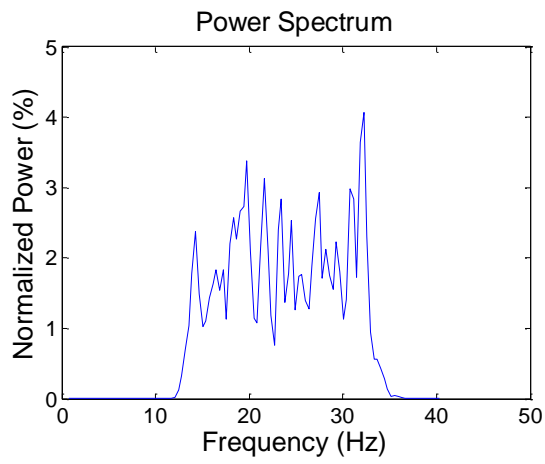
Το μηδενικό αποτέλεσμα του τεστ για τις καταγραφές ΔΠΝ των δεδομένων ΝΠ συμβαδίζει με τις επικρατούσες κορυφές στα φάσματα ισχύος που υποδεικνύουν ταλαντωτική δραστηριότητα, αλλά και με τα αποτελέσματα για τα δεδομένα ΙΨΔ.

Οι καταγραφές ΔΤΠ των δεδομένων ΝΠ φιλτραρίστηκαν στα 1-41Hz με ζωνοπερατό φίλτρο. Στη συνέχεια έγινε υποδειγματοληψία στο 1kHz και εφαρμόστηκε το τεστ. Παρατίθενται οι κυματομορφές, τα φάσματα ισχύος και τα αποτελέσματα του τεστ, για πέντε καταγραφές ΔΤΠ. Στα φάσματα ισχύος επικρατούν κορυφές στις β και γ ζώνες συχνοτήτων (Εικ. 4-33 - Εικ. 4-37).

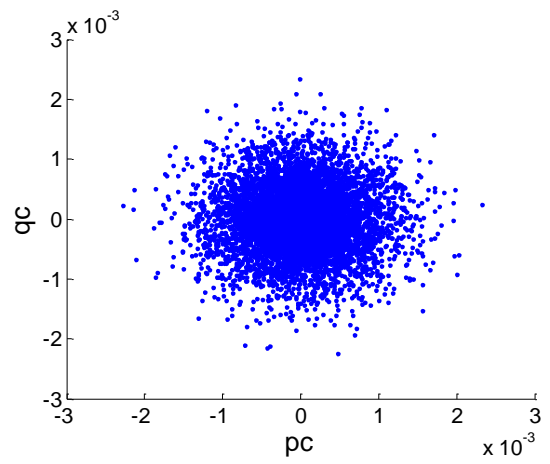
Το μηδενικό αποτέλεσμα του τεστ για τις καταγραφές ΔΤΠ υποδεικνύει κανονική δυναμική, άρα και ταλαντωτική δραστηριότητα. Αυτό υποστηρίζεται και από τις επικρατούσες κορυφές στα φάσματα ισχύος.

Σειρά εκφορτίσεων 1 (δεδομένα ΙΨΔ):

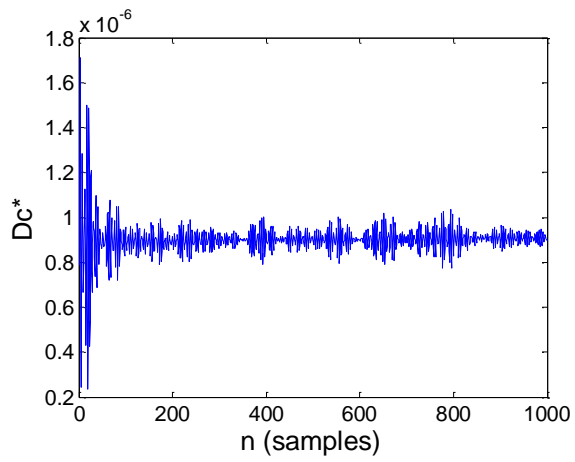
A



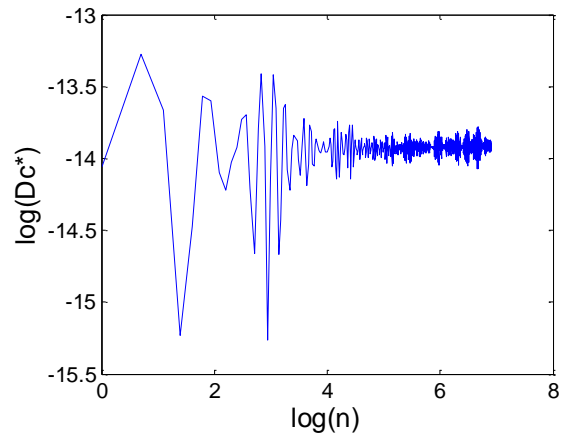
B



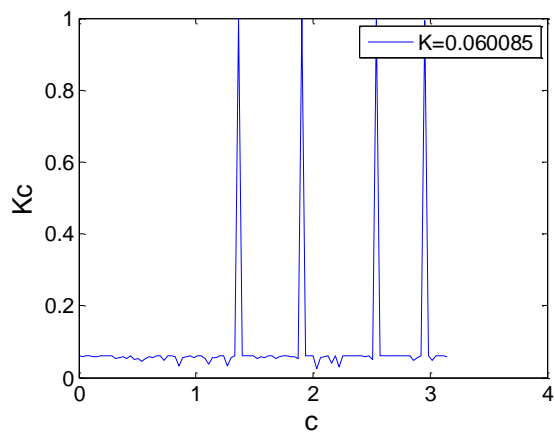
C



D



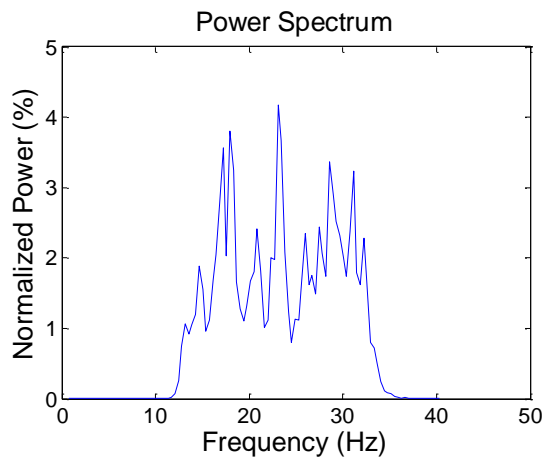
E



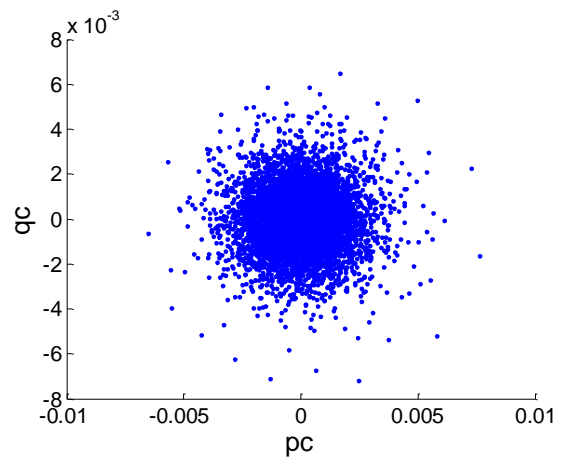
Εικόνα 4-8: (A) Φάσμα ισχύος, (B) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Σειρά εκφορτίσεων 2 (δεδομένα ΙΨΔ):

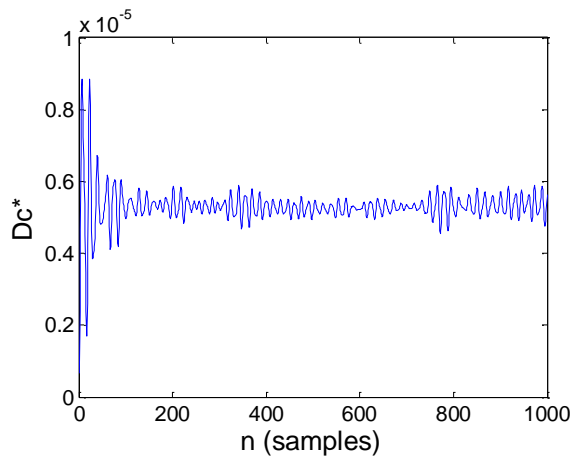
A



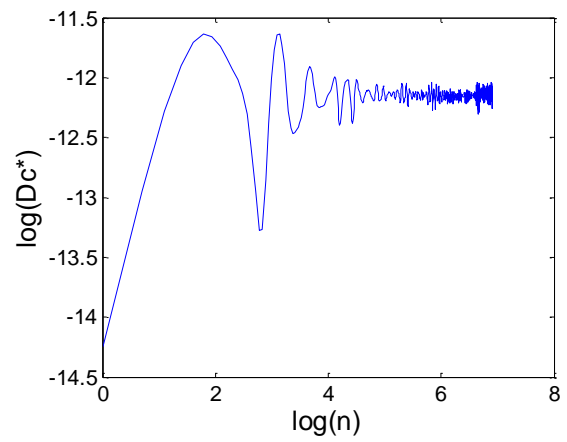
B



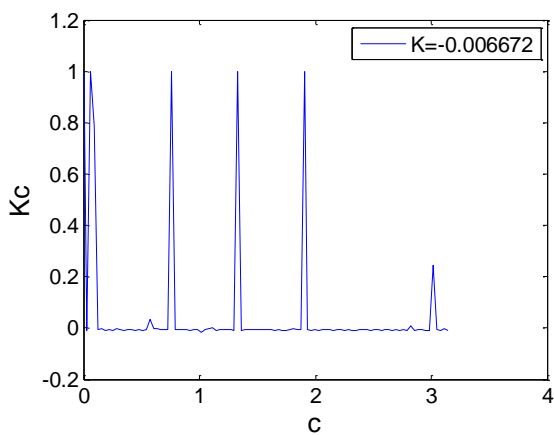
C



D



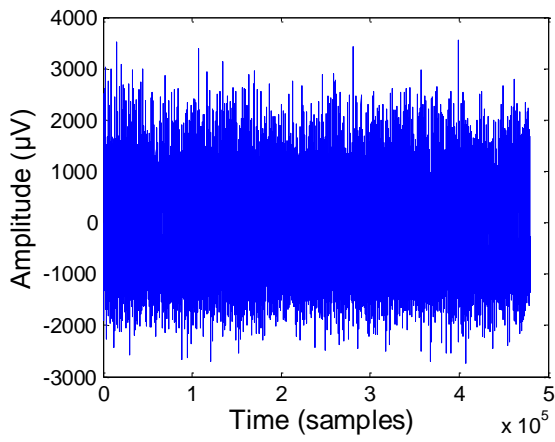
E



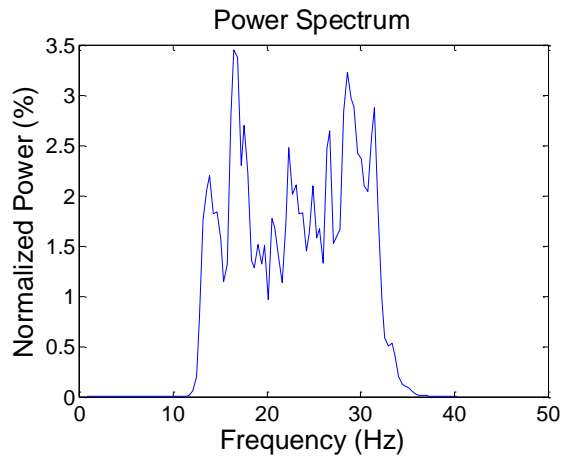
Εικόνα 4-9: (A) Φάσμα ισχύος, (B) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 1 (δεδομένα ΙΨΔ):

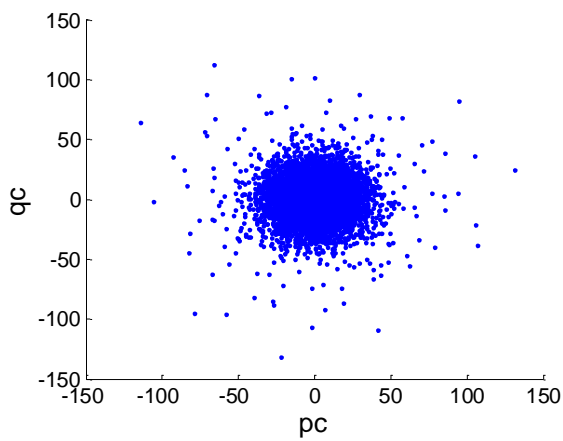
A



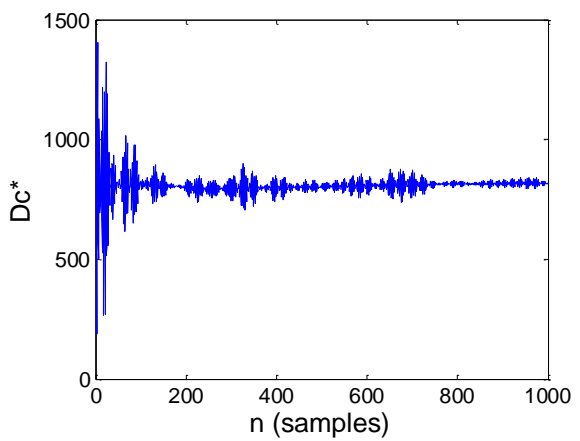
B



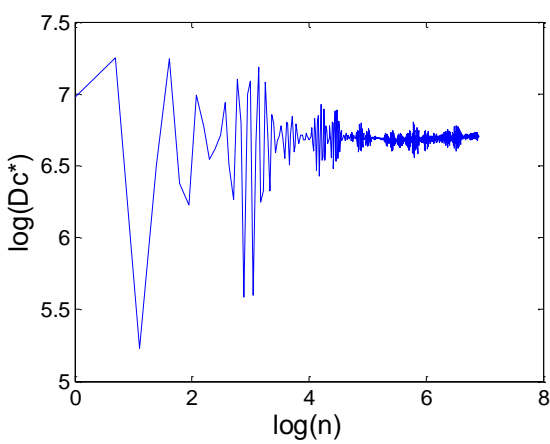
C



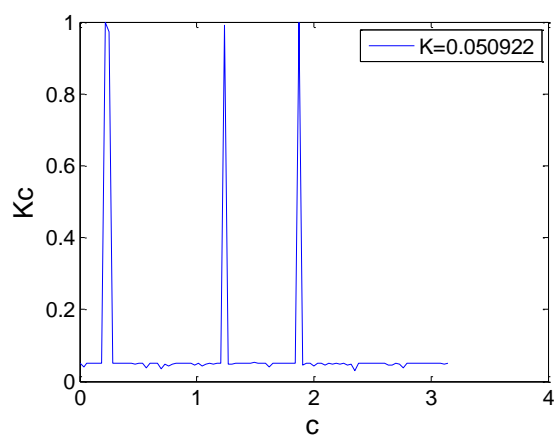
D



E



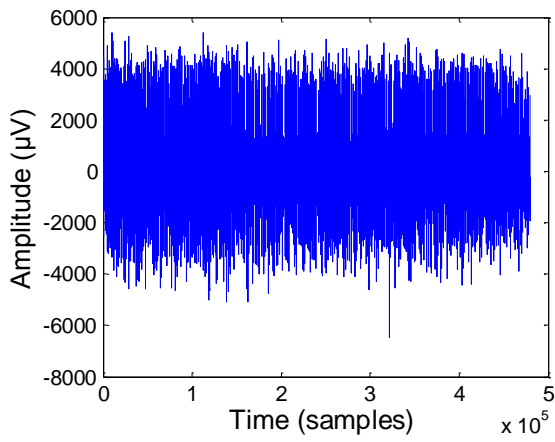
F



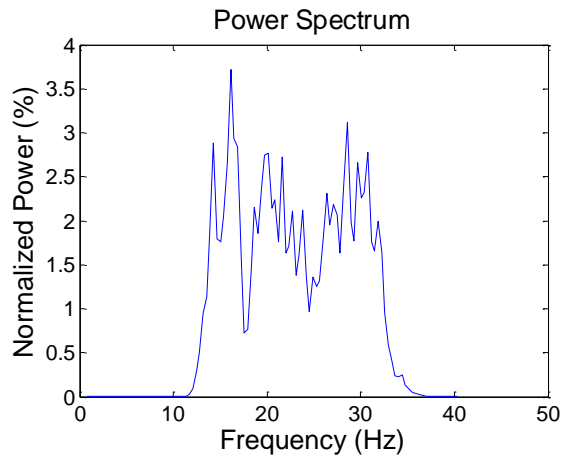
Εικόνα 4-10: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 2 (δεδομένα ΙΨΔ):

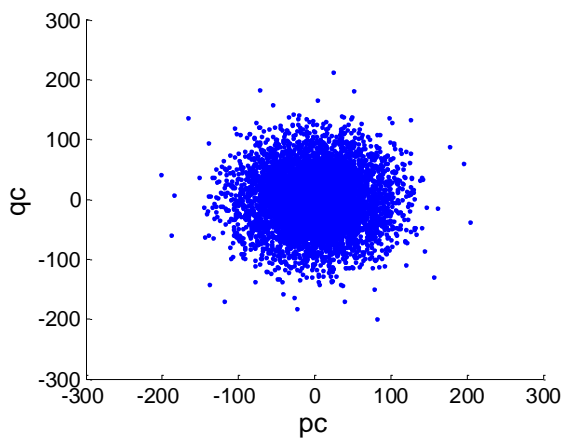
A



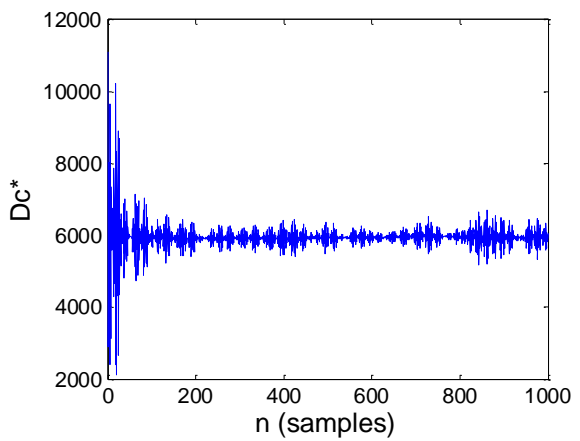
B



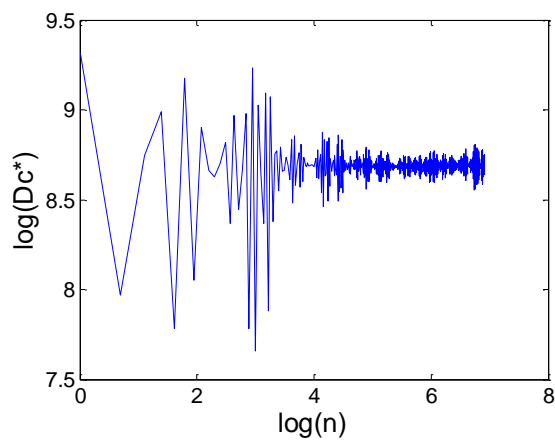
C



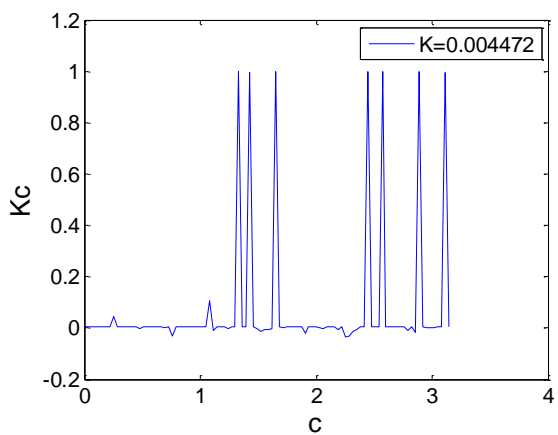
D



E



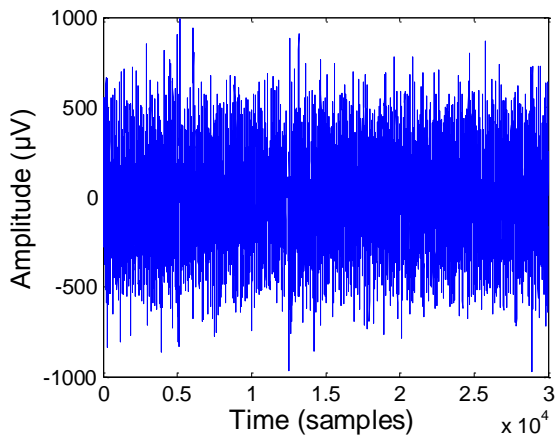
F



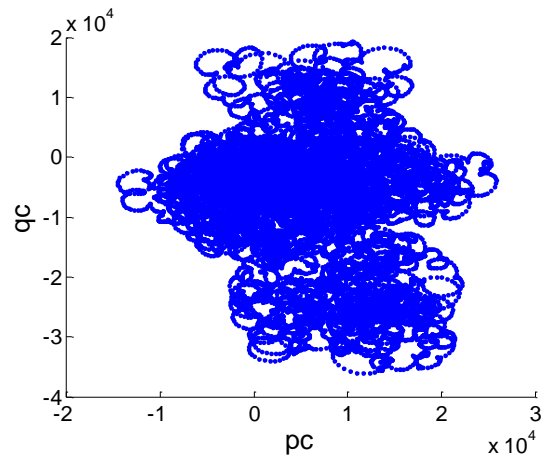
Εικόνα 4-11: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΤΠ 1 (δεδομένα ΙΨΔ):

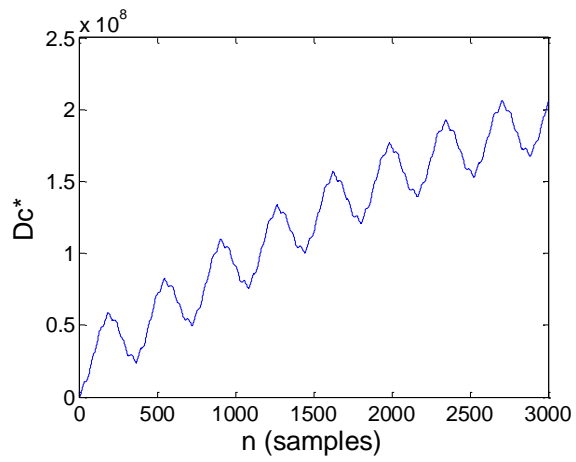
A



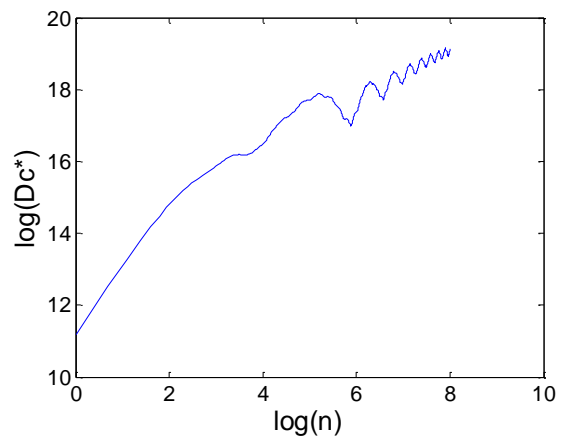
B



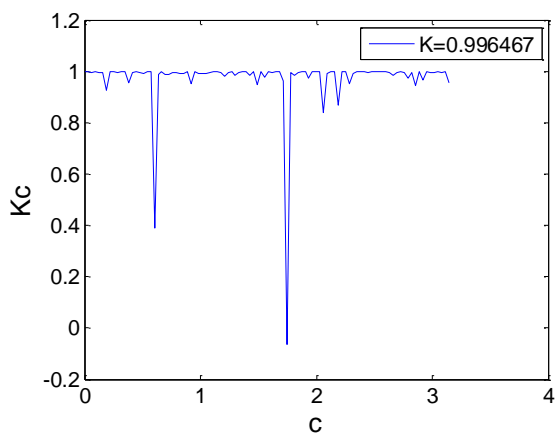
C



D

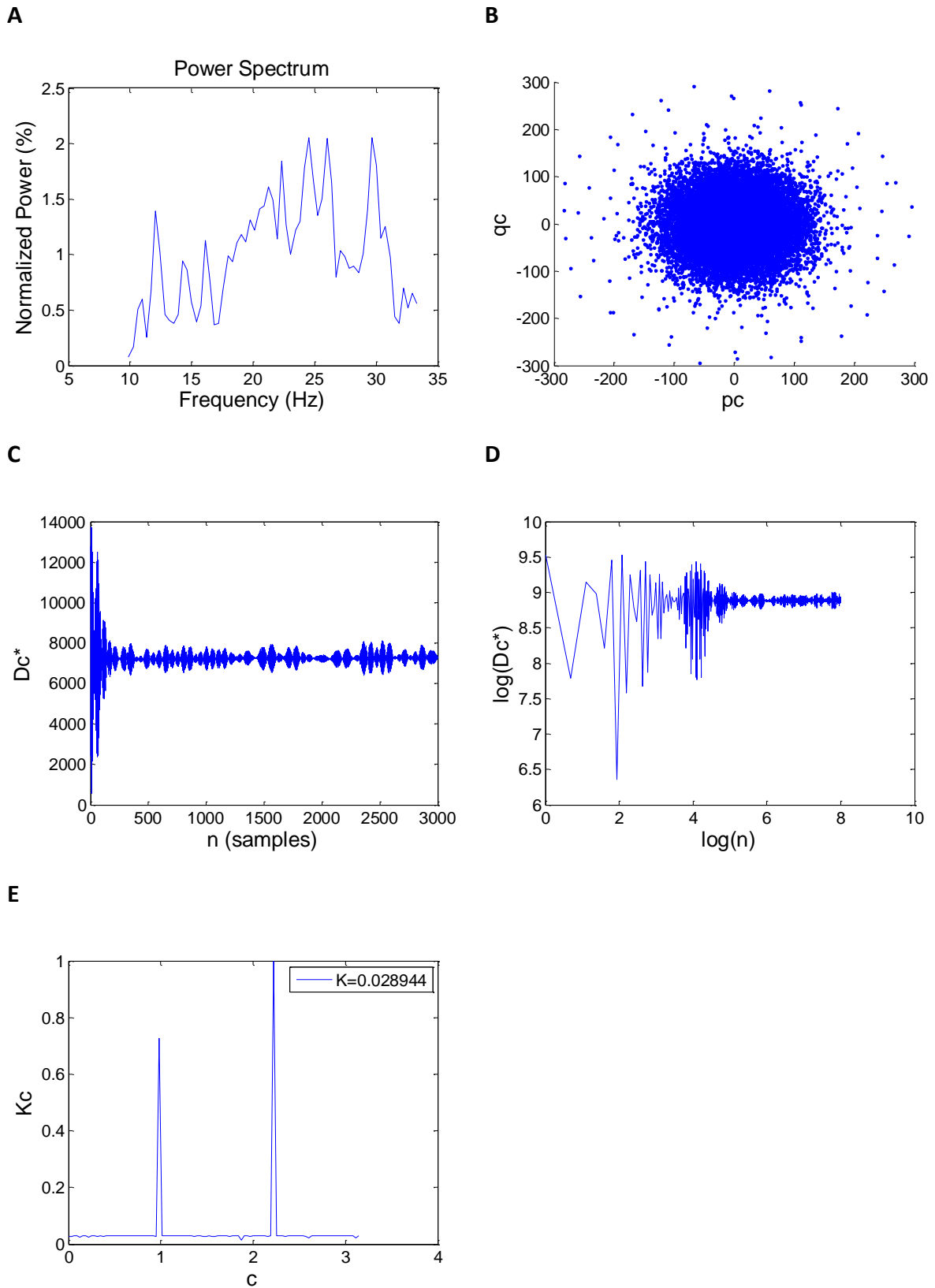


E



Εικόνα 4-12: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

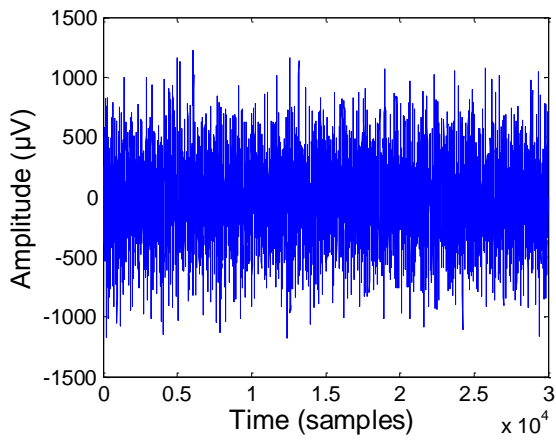
Καταγραφή ΔΤΠ 1 (δεδομένα ΙΨΔ) φιλτραρισμένη στα 10-33Hz:



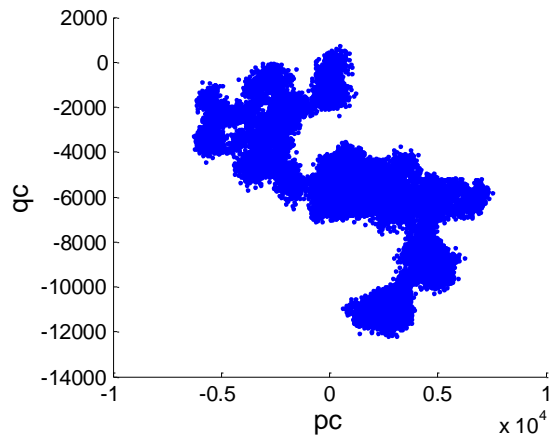
Εικόνα 4-13: (A) Φάσμα ισχύος, (B) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΤΠ 2 (δεδομένα ΙΨΔ):

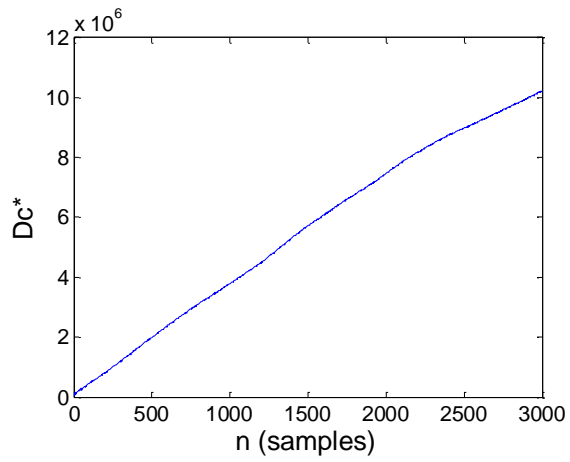
A



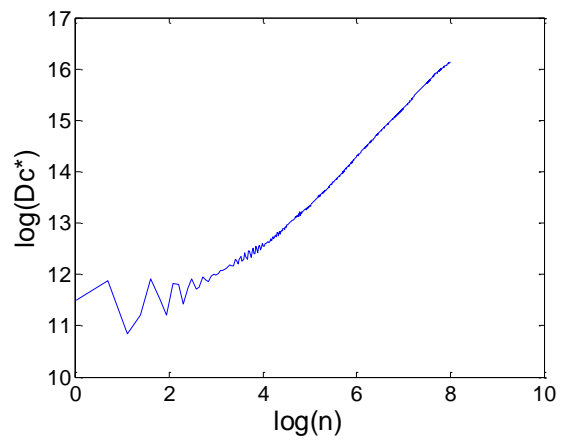
B



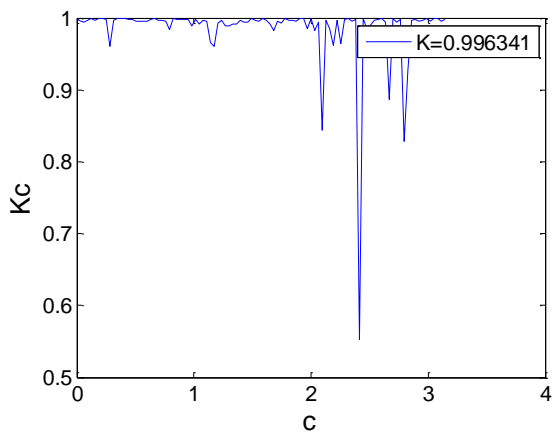
C



D

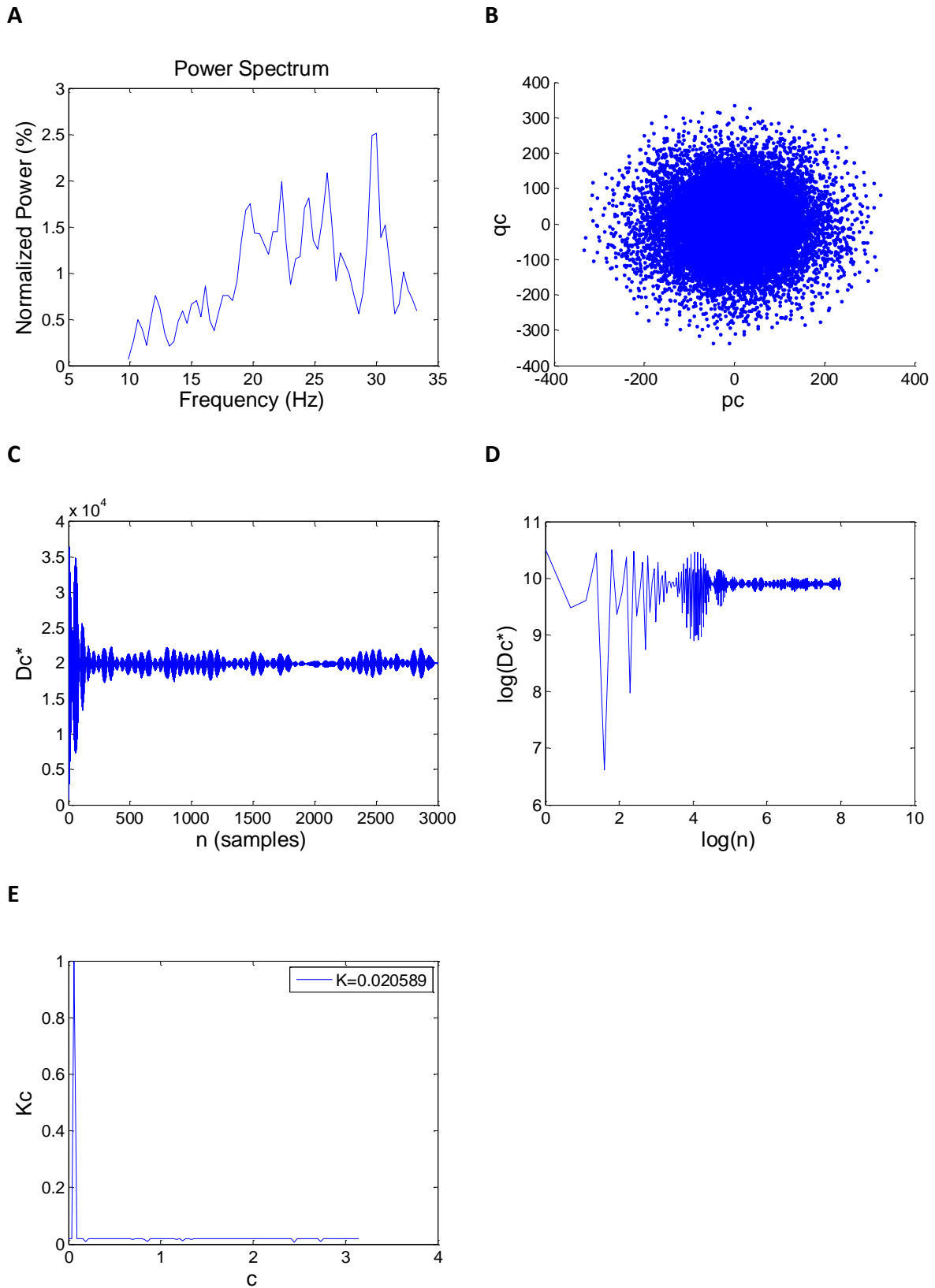


E



Εικόνα 4-14: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

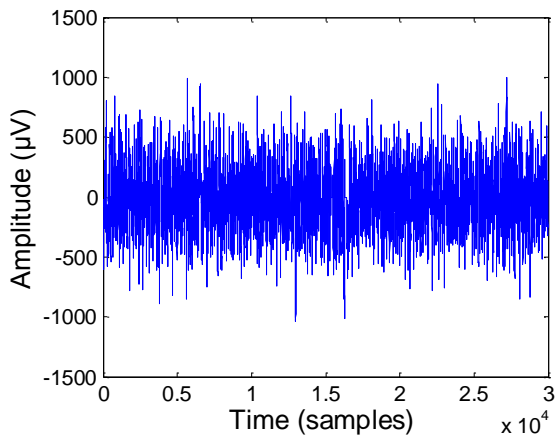
Καταγραφή ΔΤΠ 2 (δεδομένα ΙΨΔ) φιλτραρισμένη στα 10-33Hz:



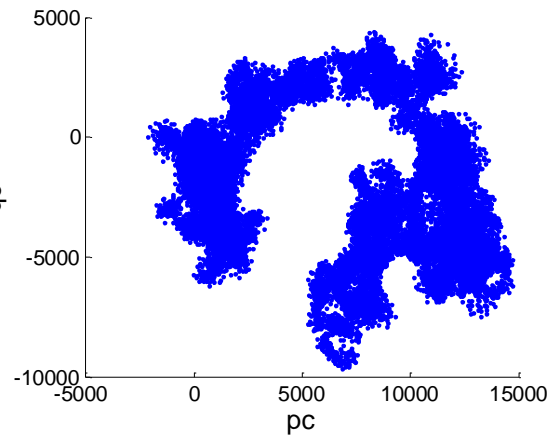
Εικόνα 4-15: (A) Φάσμα ισχύος, (B) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(Dc^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΤΠ 3 (δεδομένα ΙΨΔ):

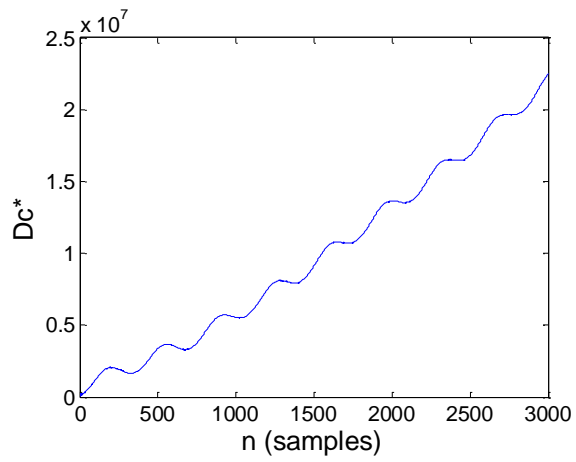
A



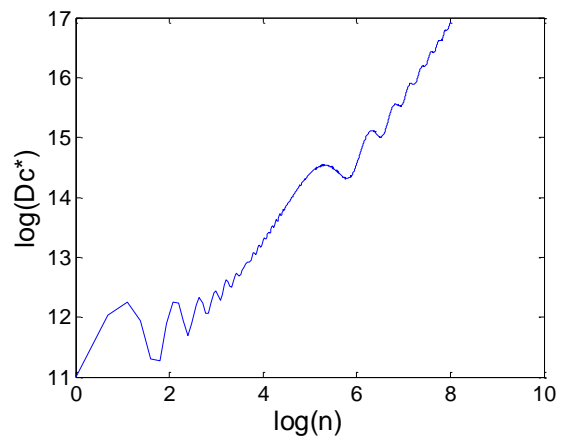
B



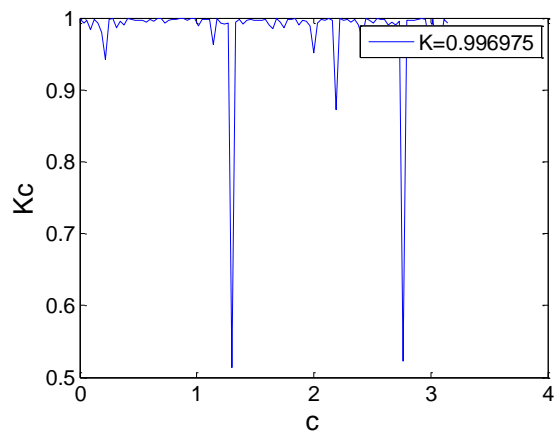
C



D

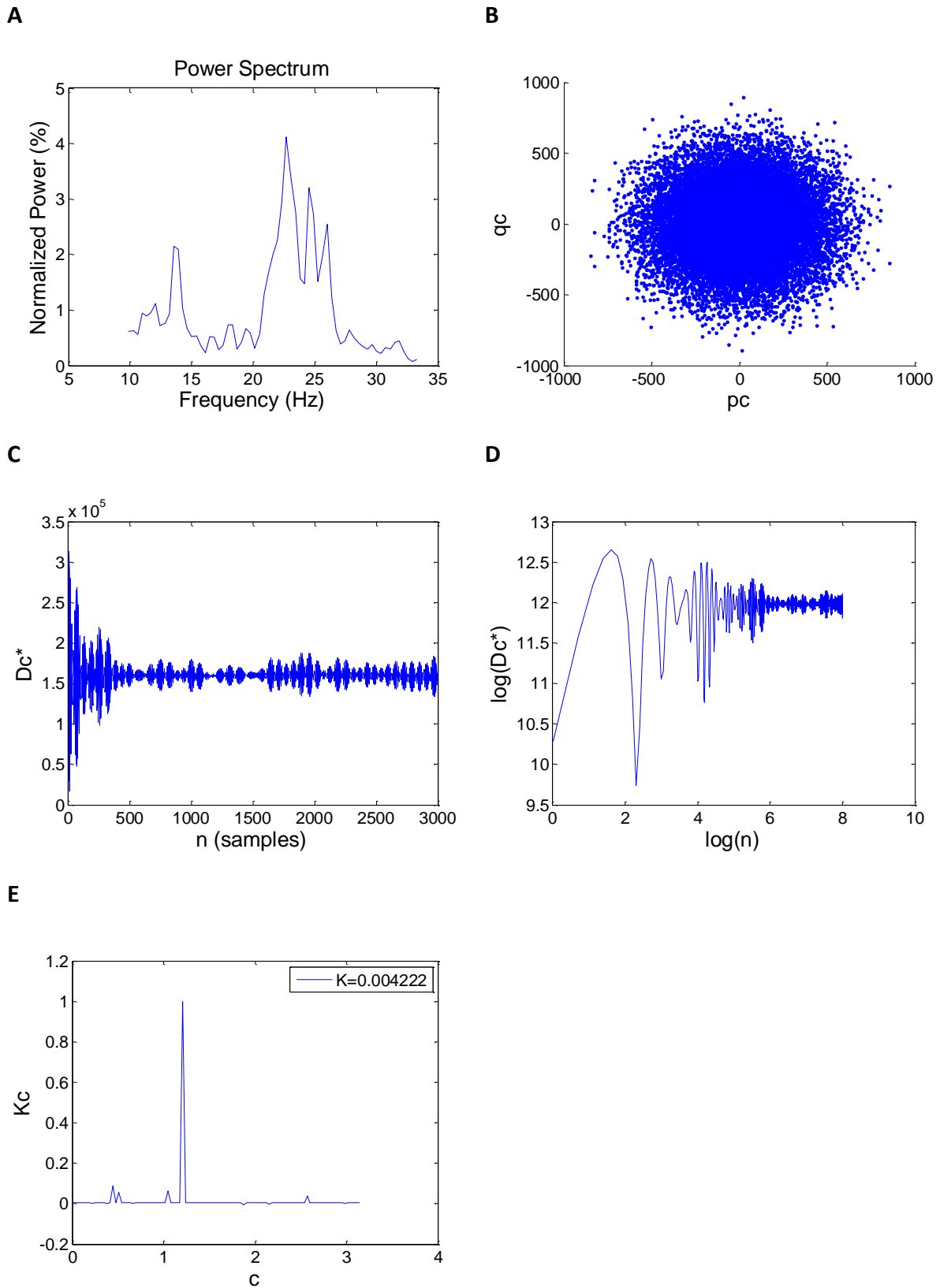


E



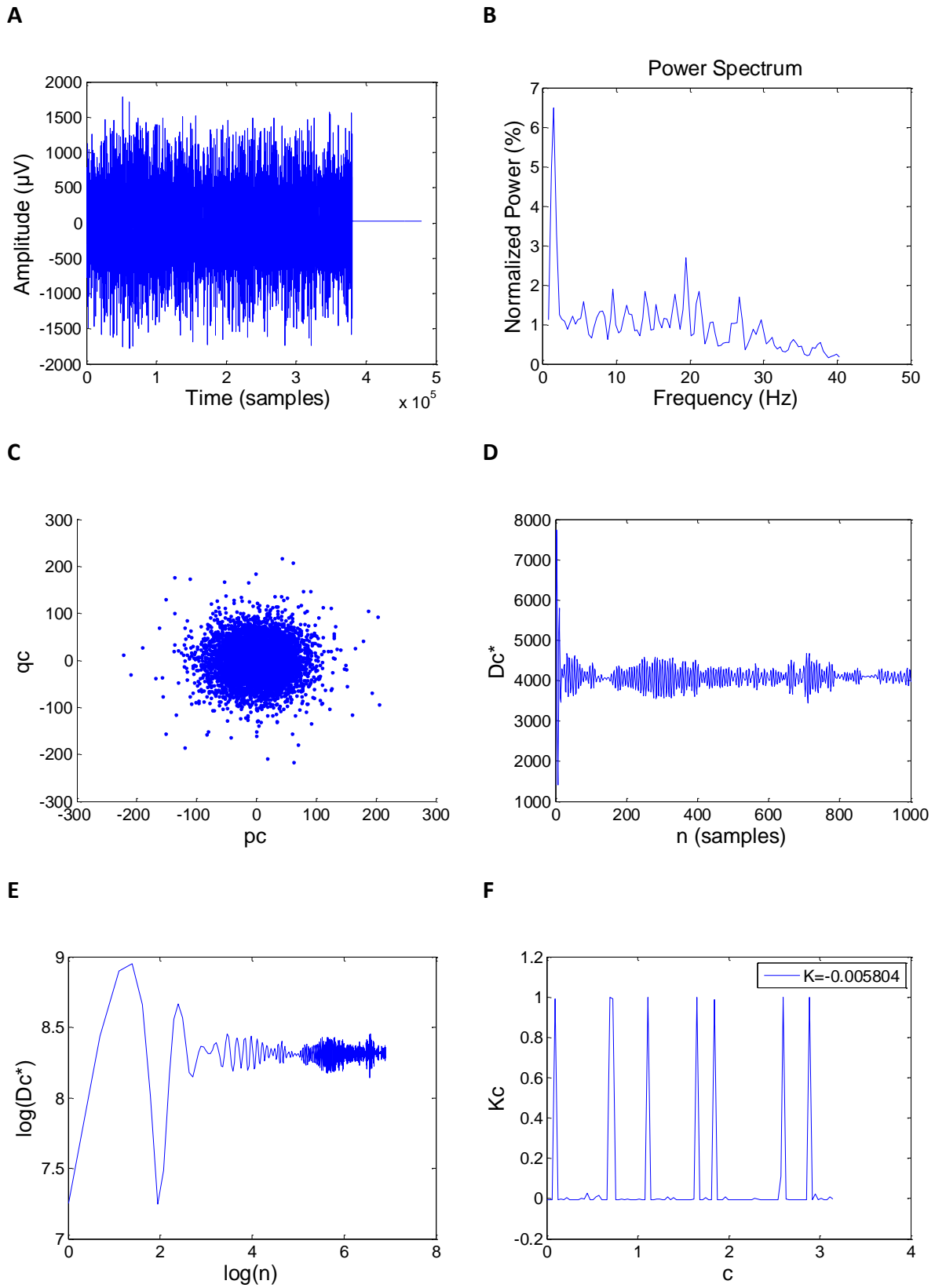
Εικόνα 4-16: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΤΠ 3 (δεδομένα ΙΨΔ) φιλτραρισμένη στα 10-33Hz:



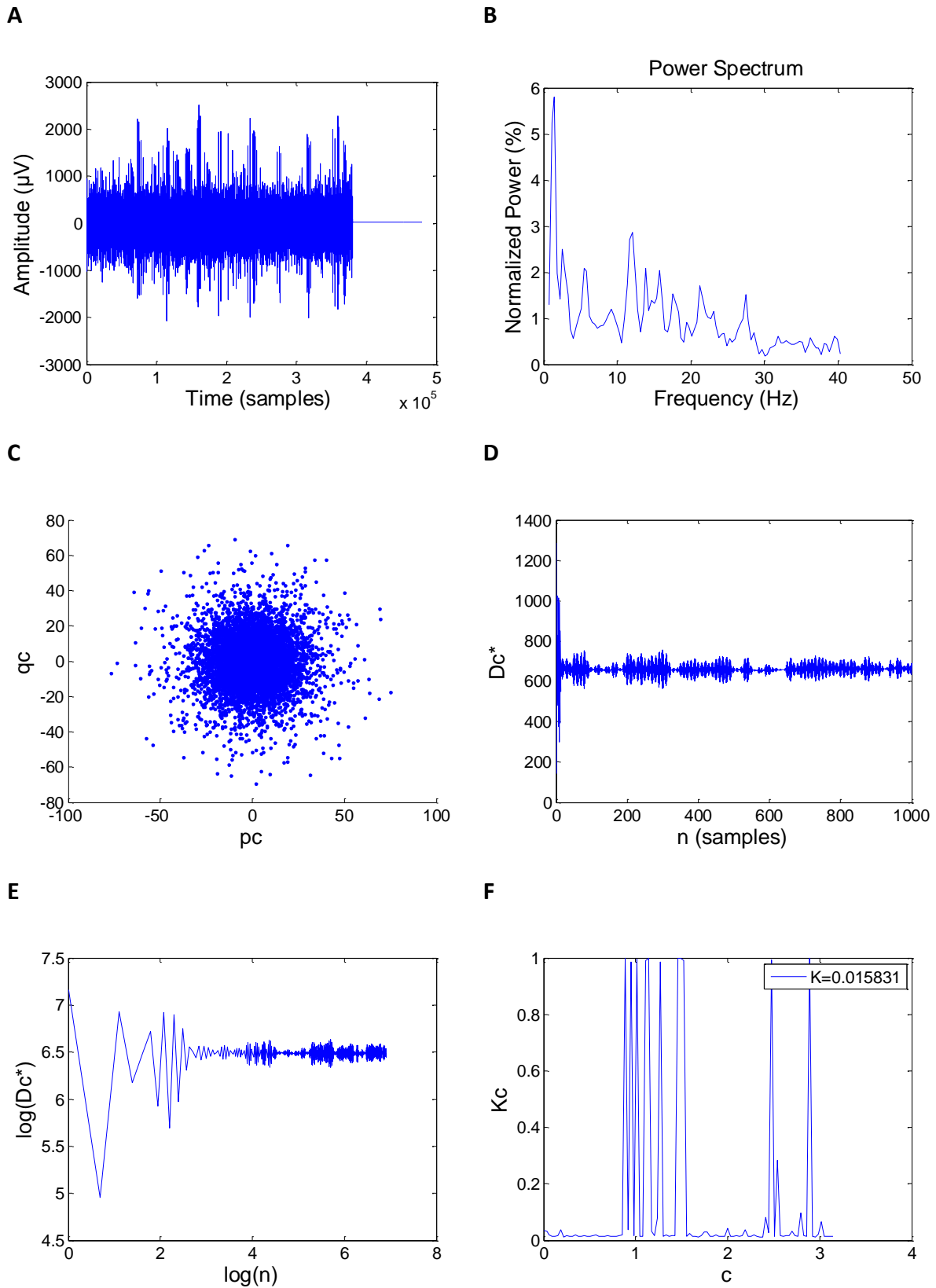
Εικόνα 4-17: (A) Φάσμα ισχύος, (B) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (C) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (D) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (E) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 1 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



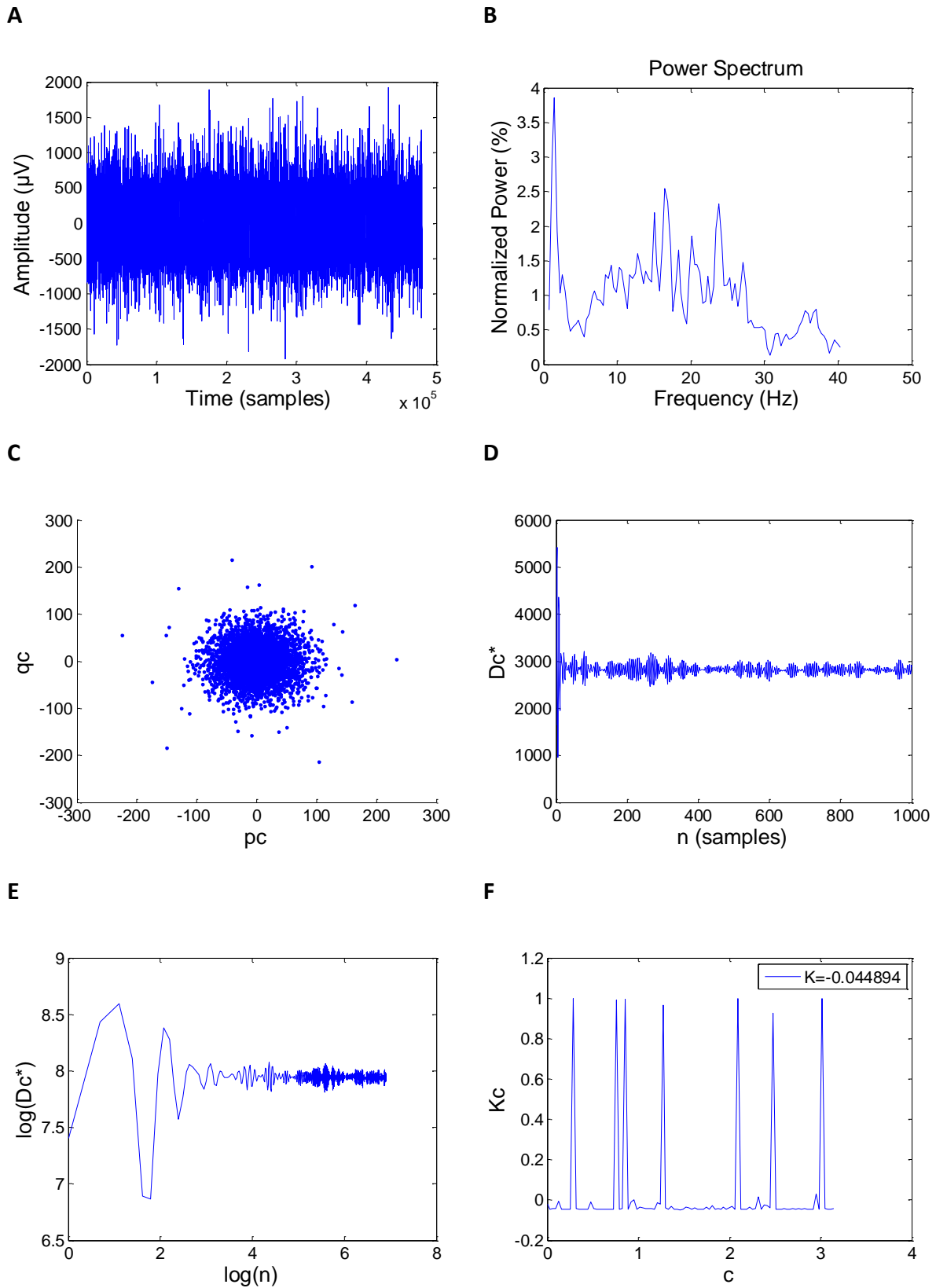
Εικόνα 4-18: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 2 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



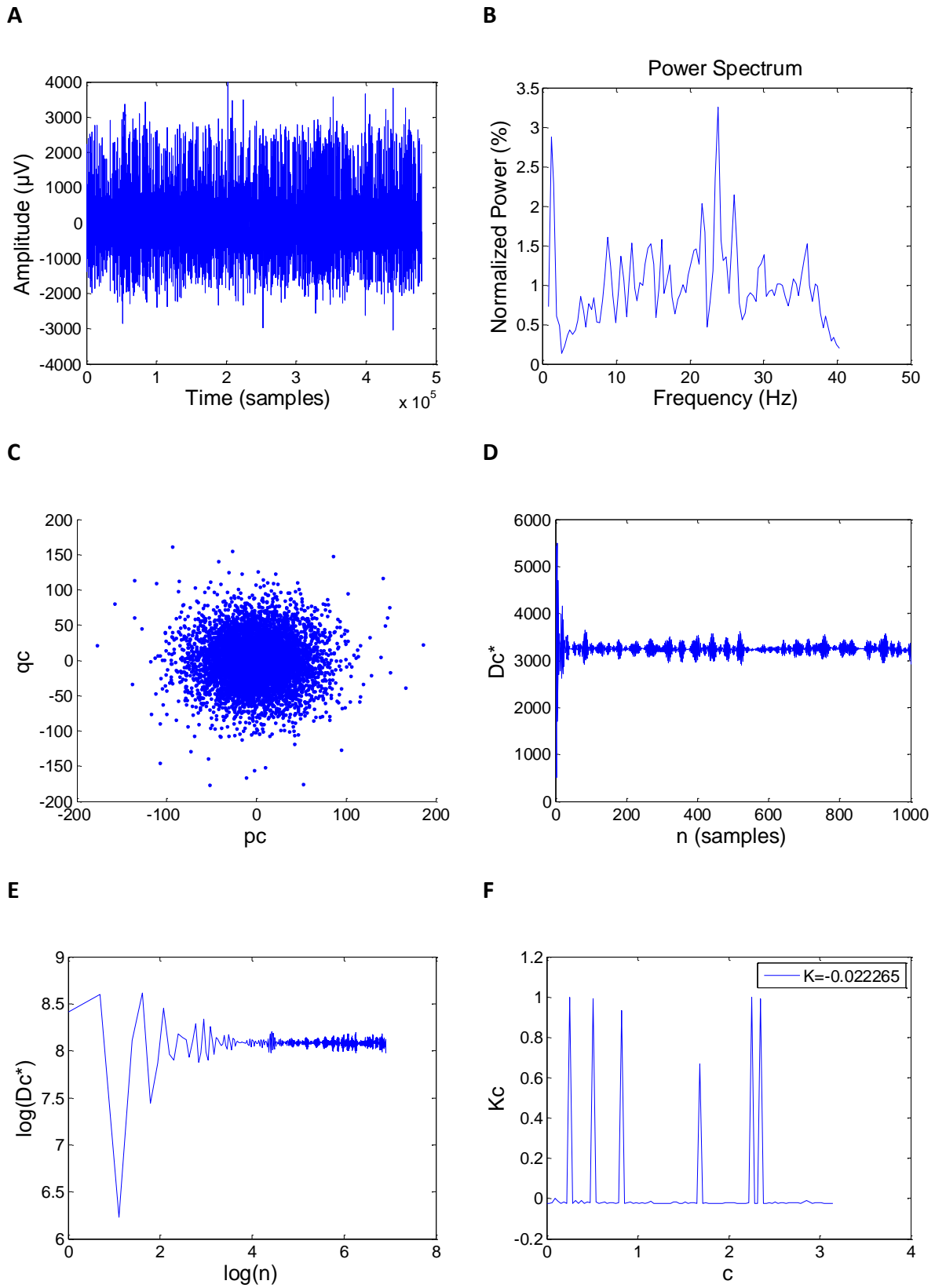
Εικόνα 4-19: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 3 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



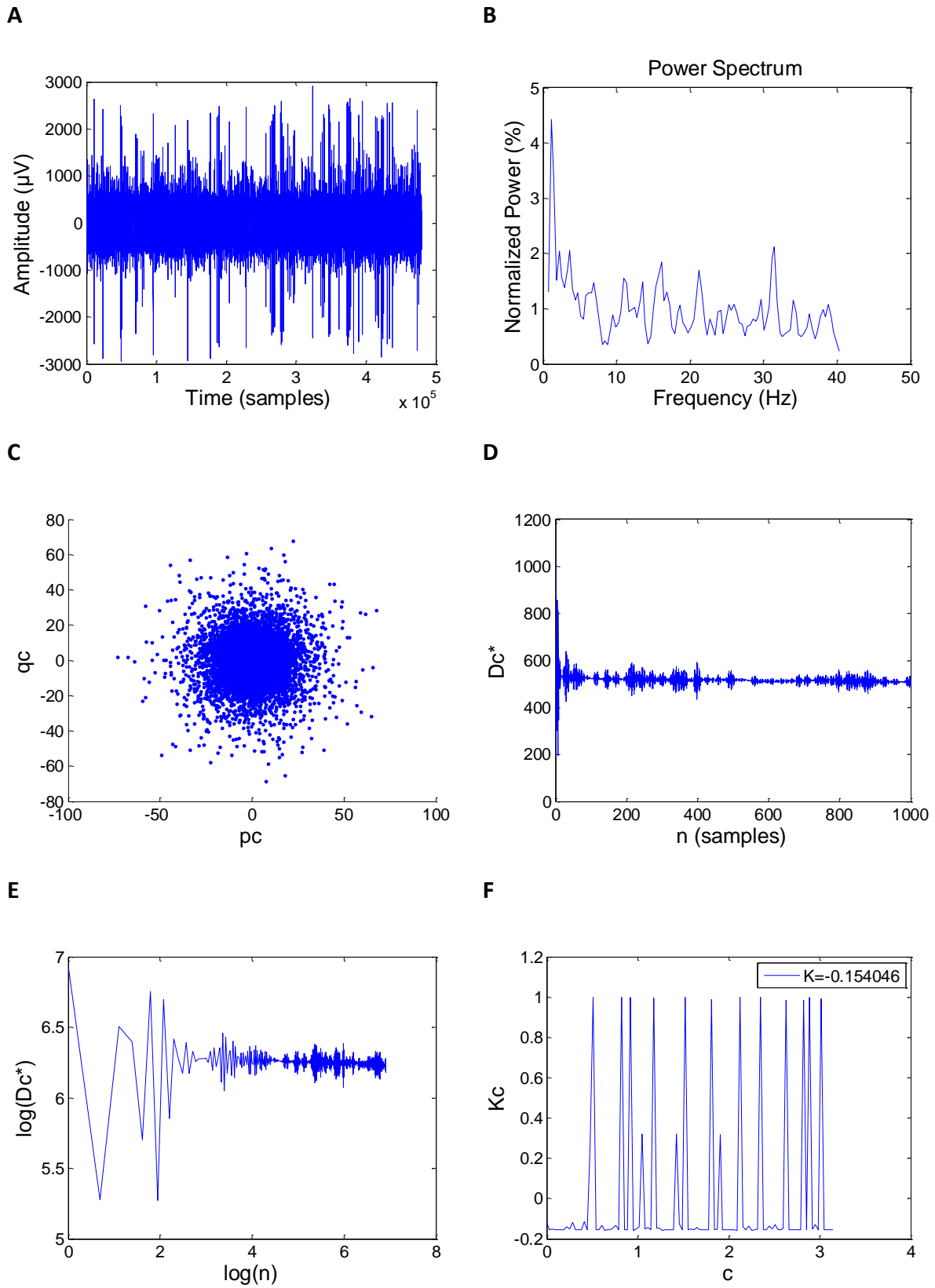
Εικόνα 4-20: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(Dc^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 4 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



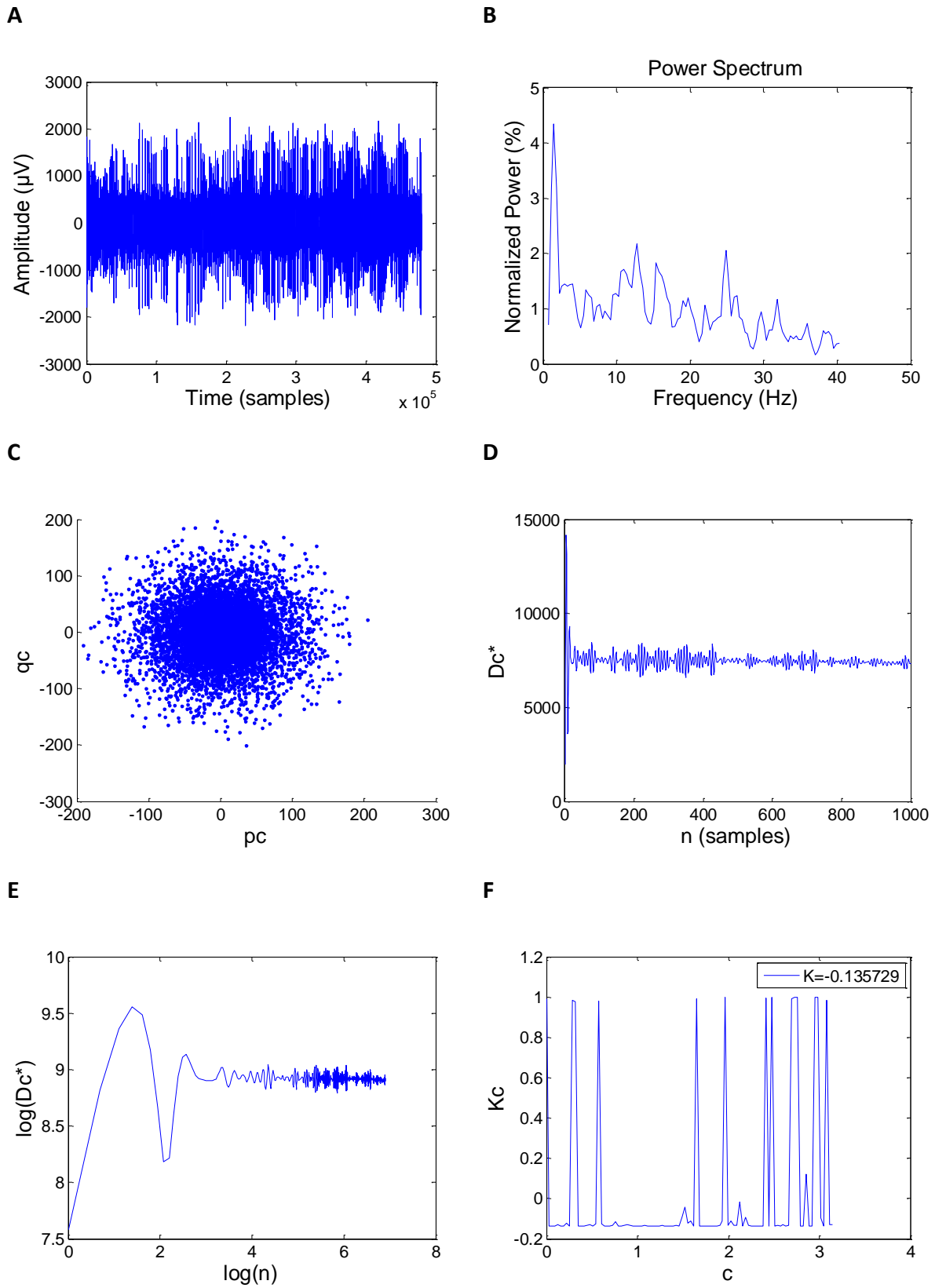
Εικόνα 4-21: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 5 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



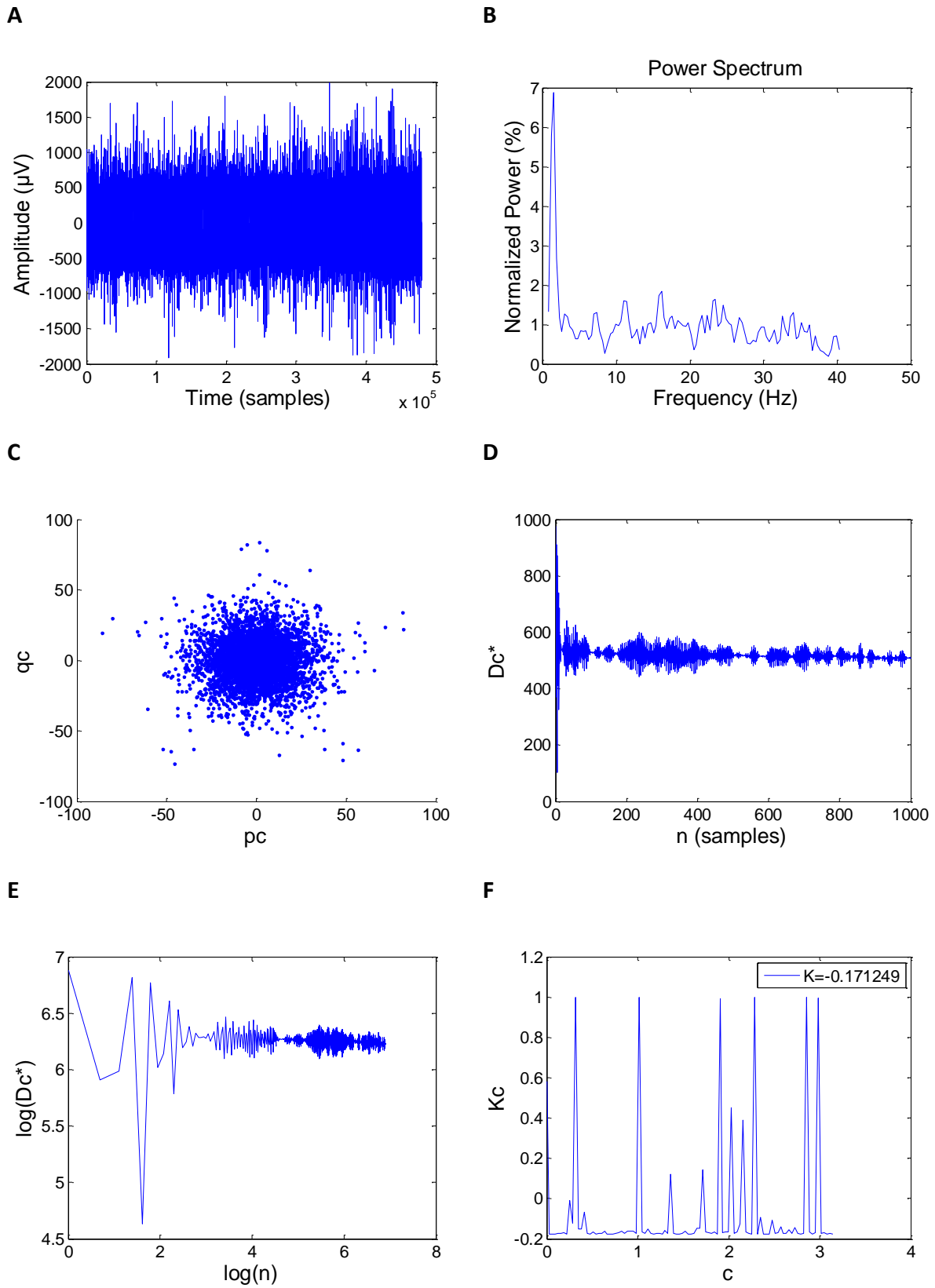
Εικόνα 4-22: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 6 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



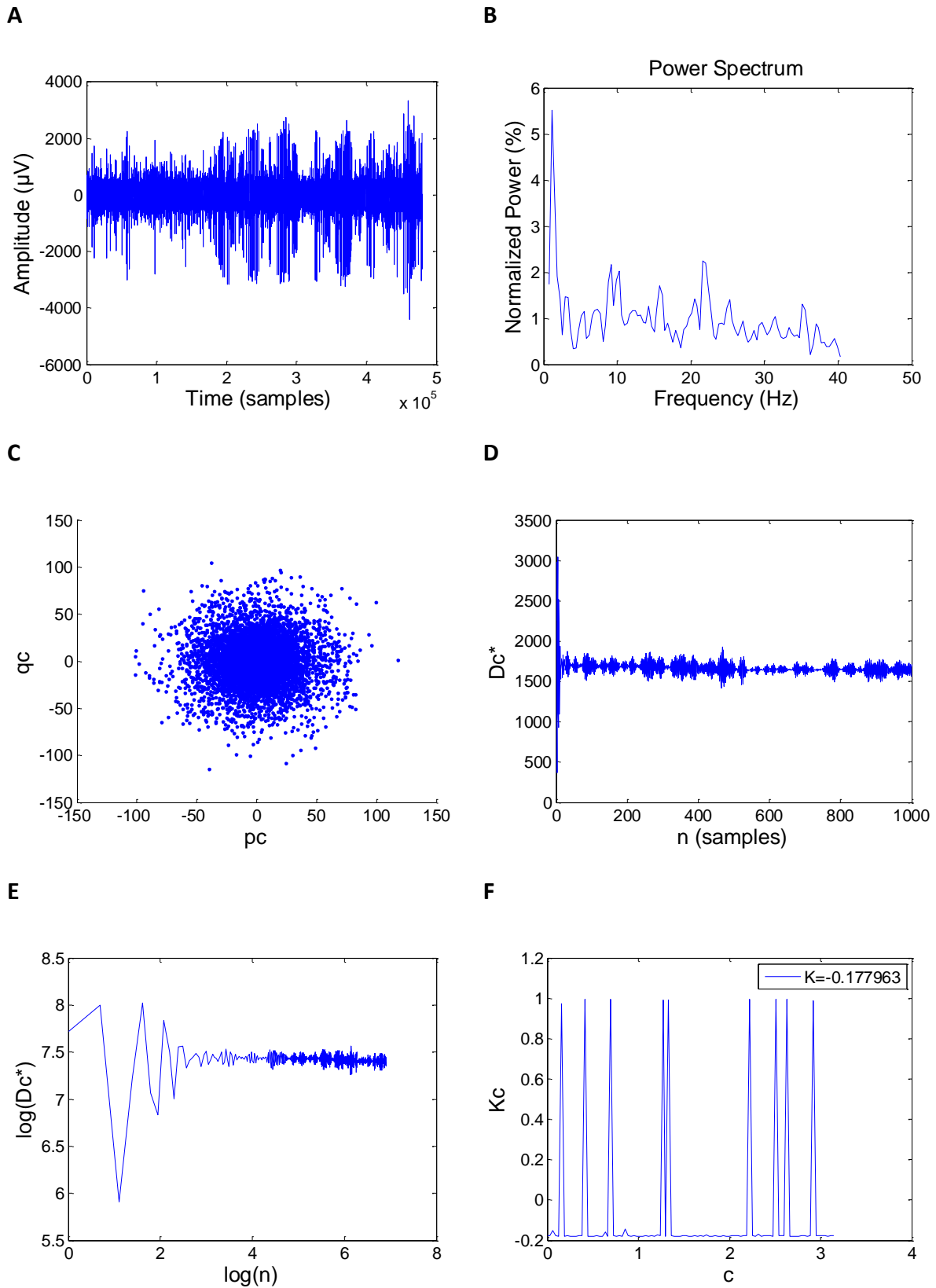
Εικόνα 4-23: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 7 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



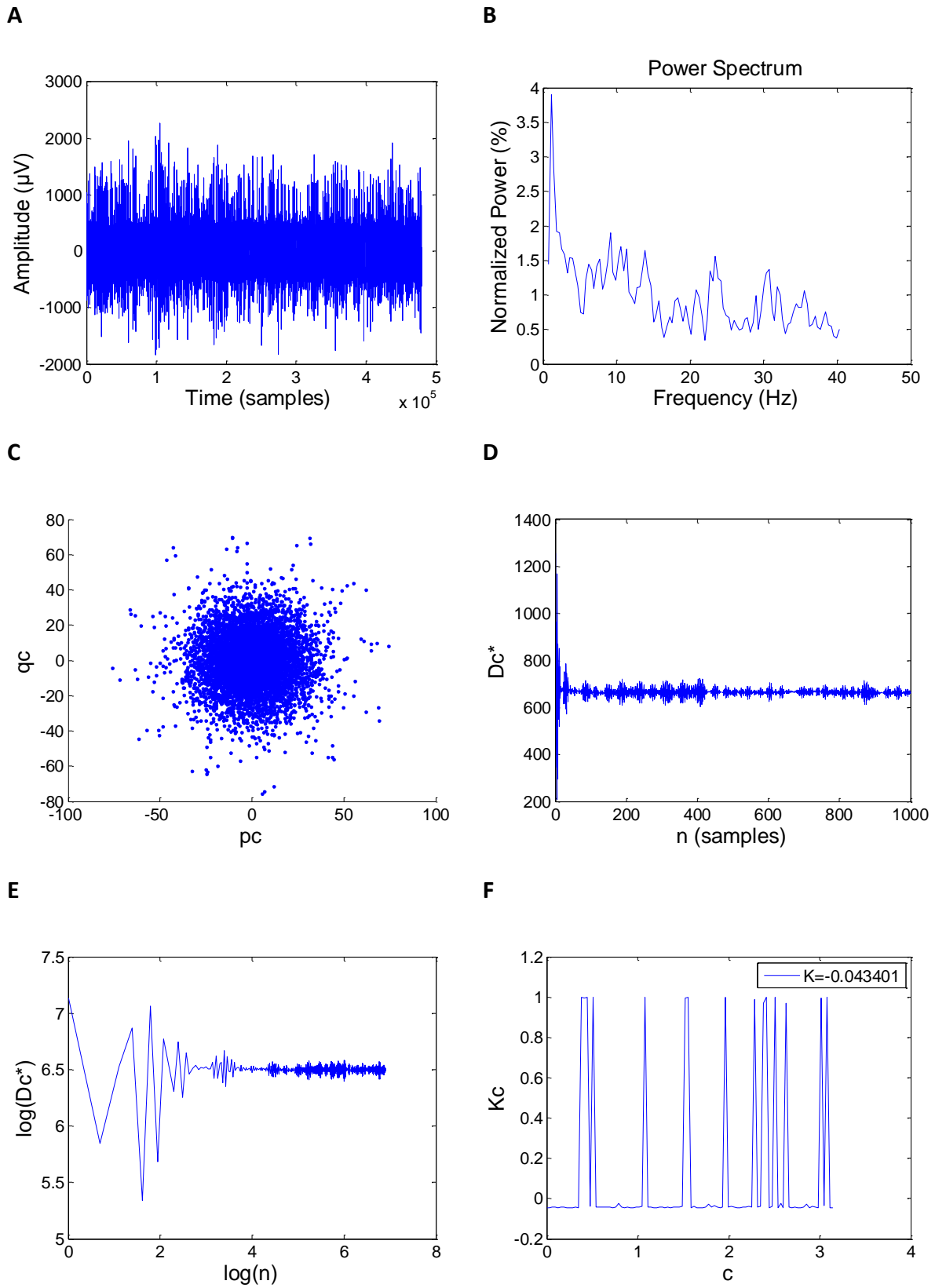
Εικόνα 4-24: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 8 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



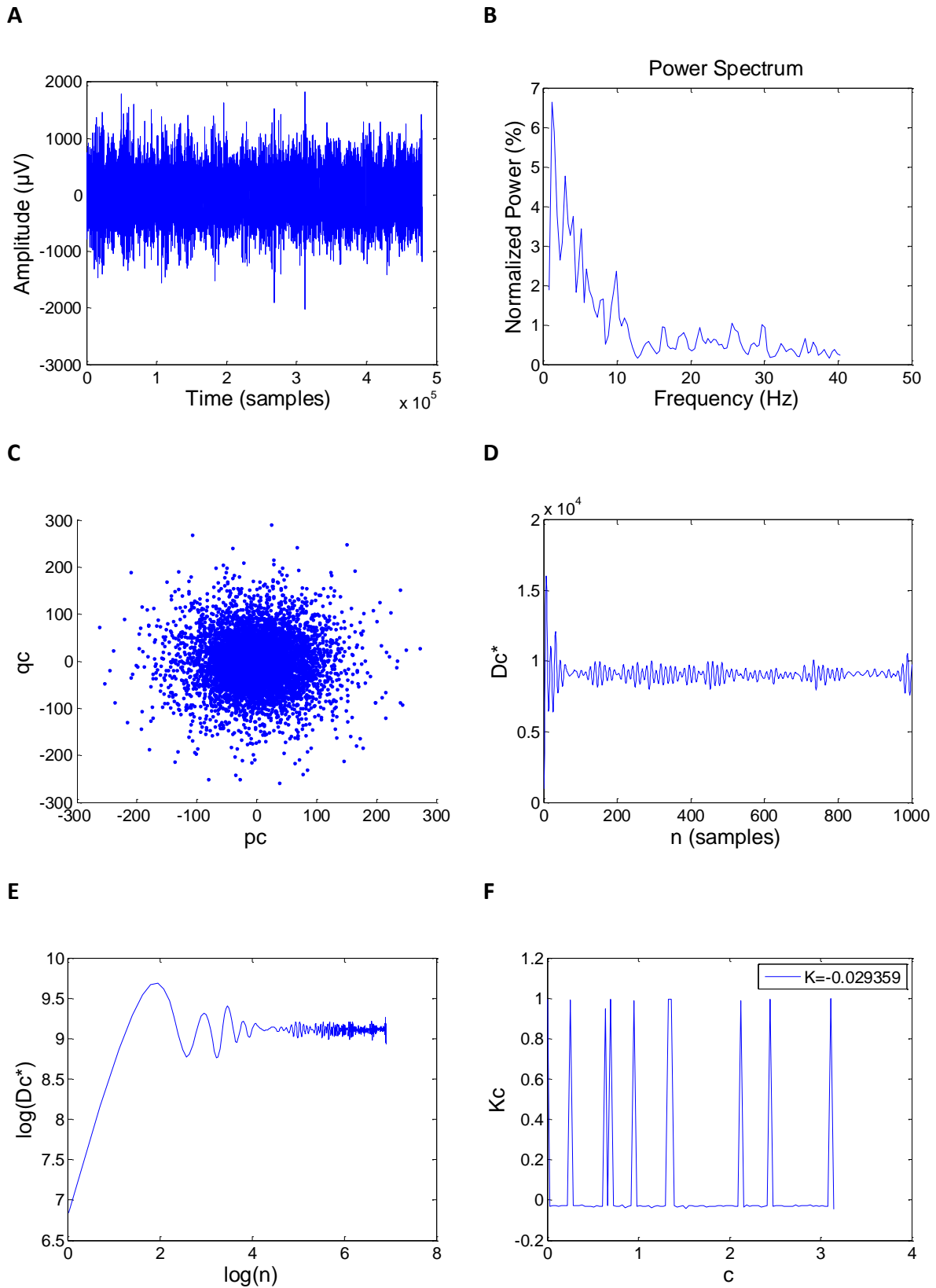
Εικόνα 4-25: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 9 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



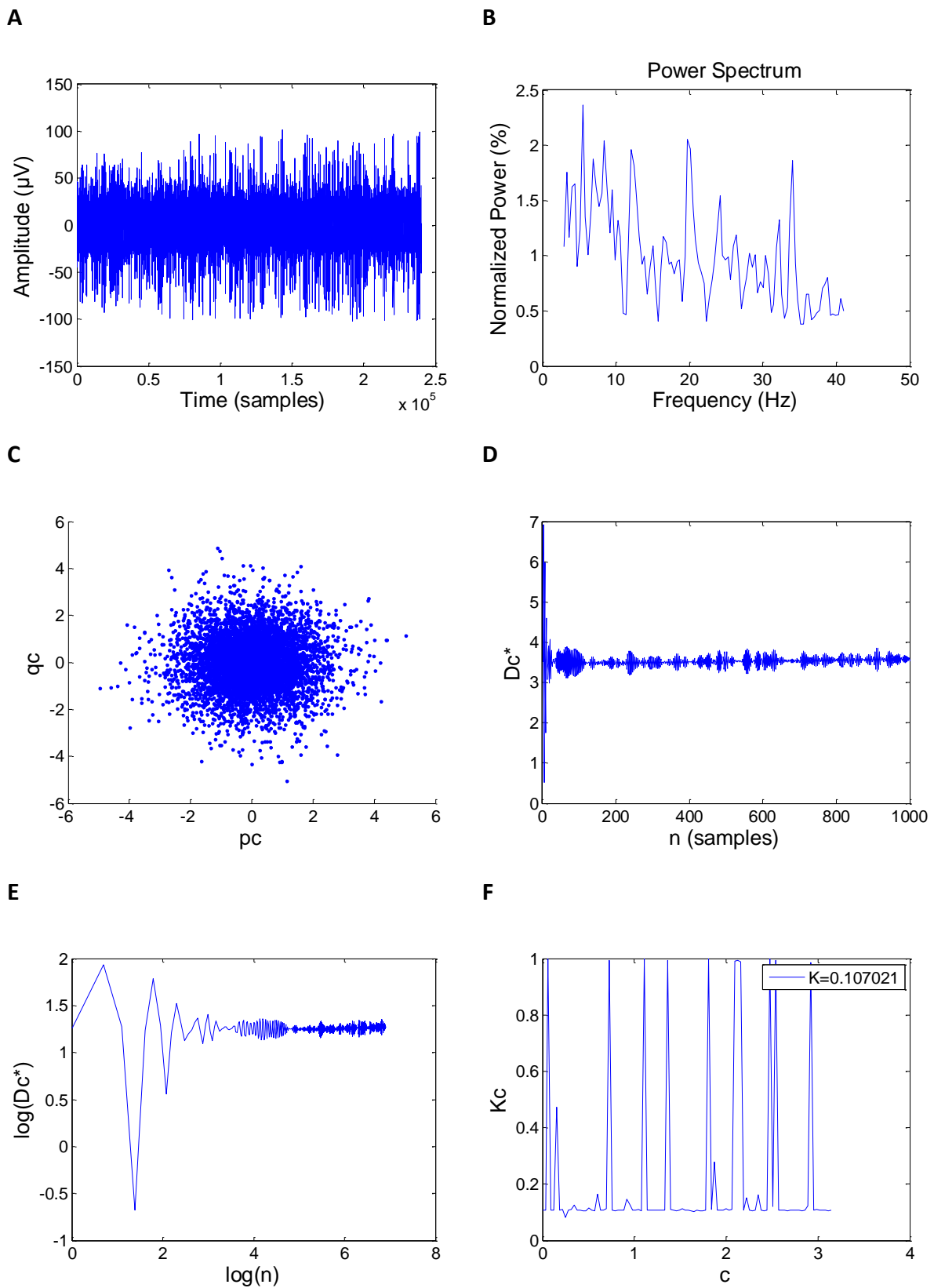
Εικόνα 4-26: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 10 (δεδομένα ΙΨΔ – διαφορετικός ασθενής):



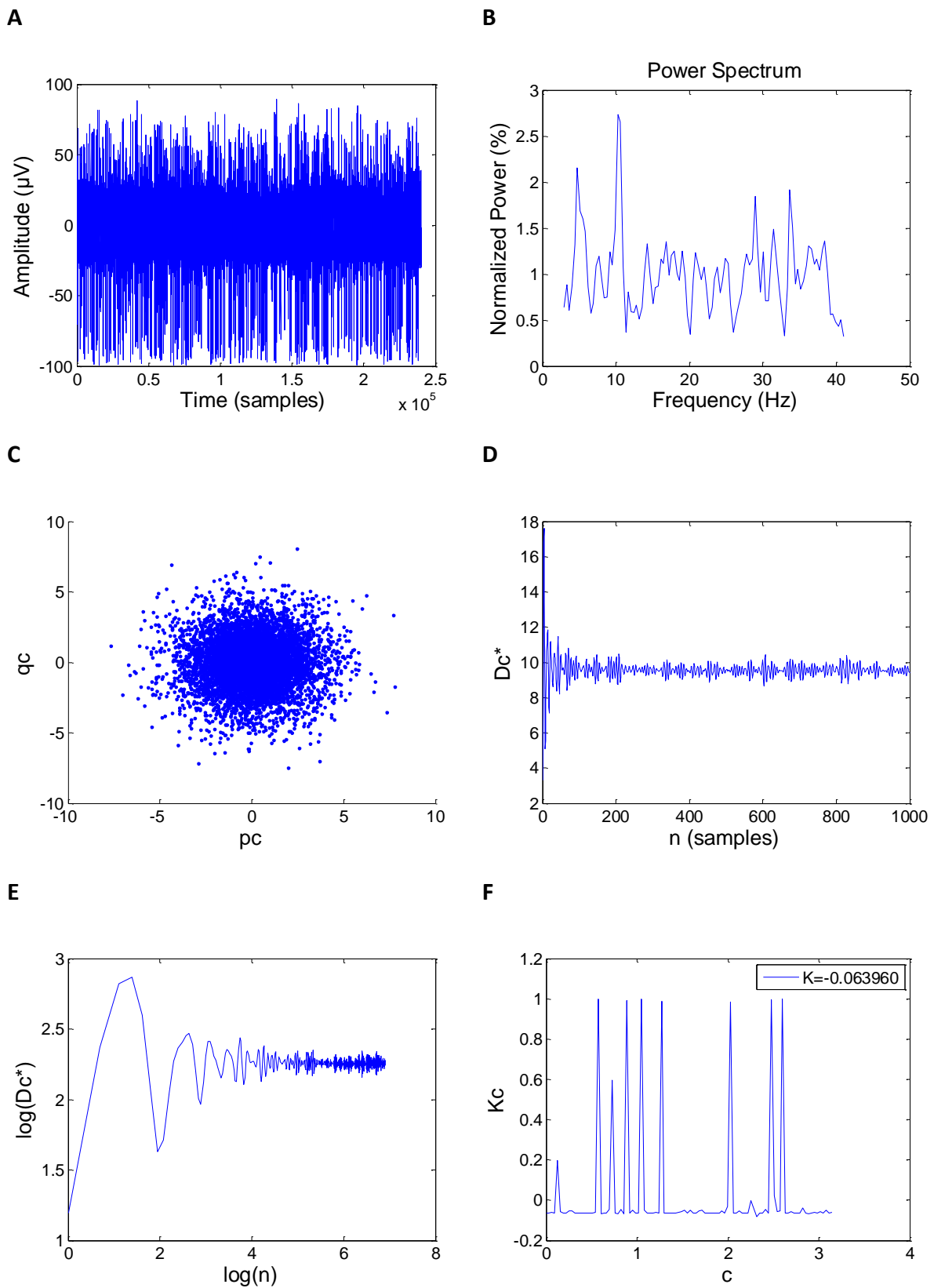
Εικόνα 4-27: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(Dc^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 1 (δεδομένα ΝΠ):



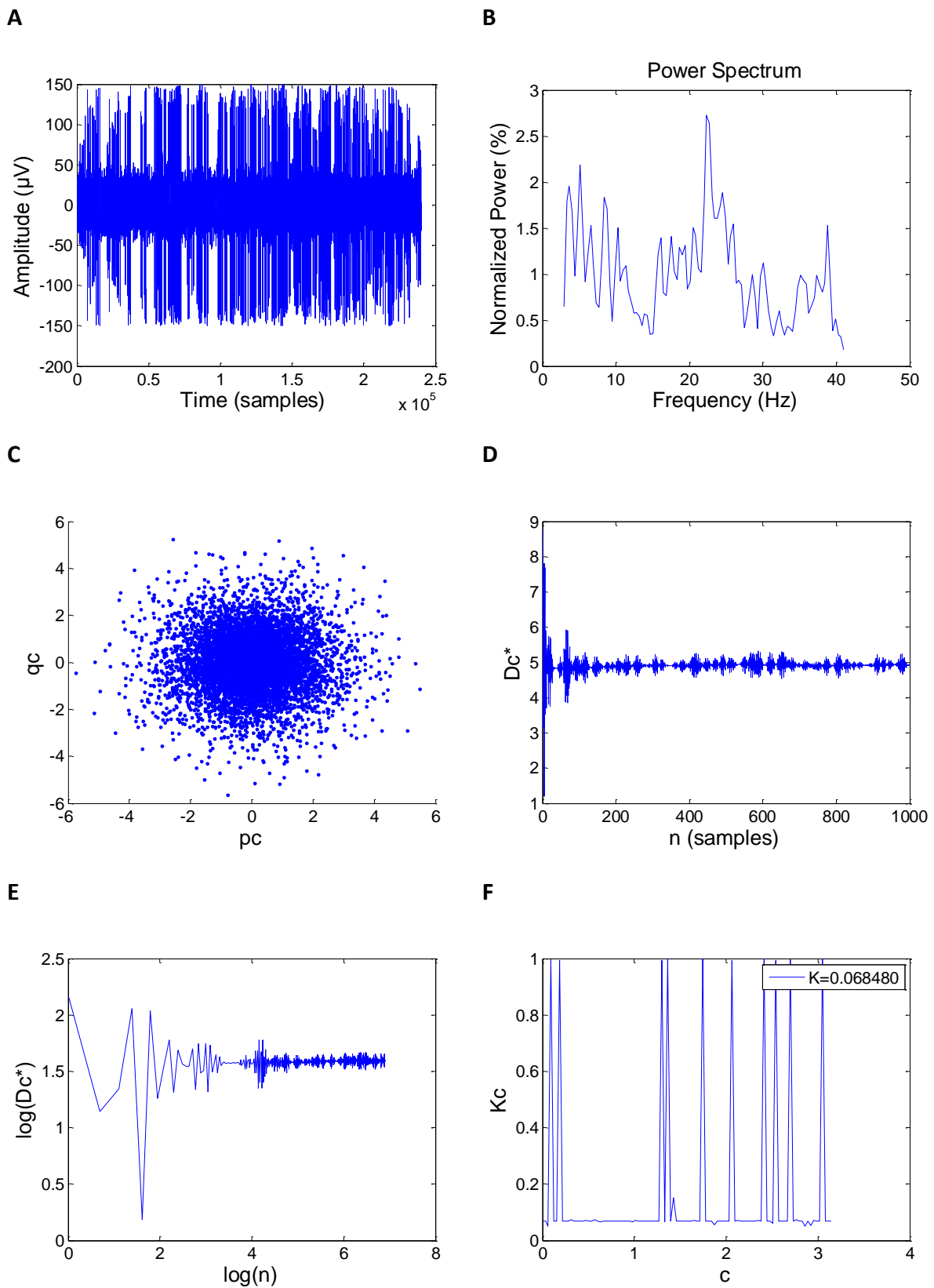
Εικόνα 4-28: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(Dc^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 2 (δεδομένα ΝΠ):



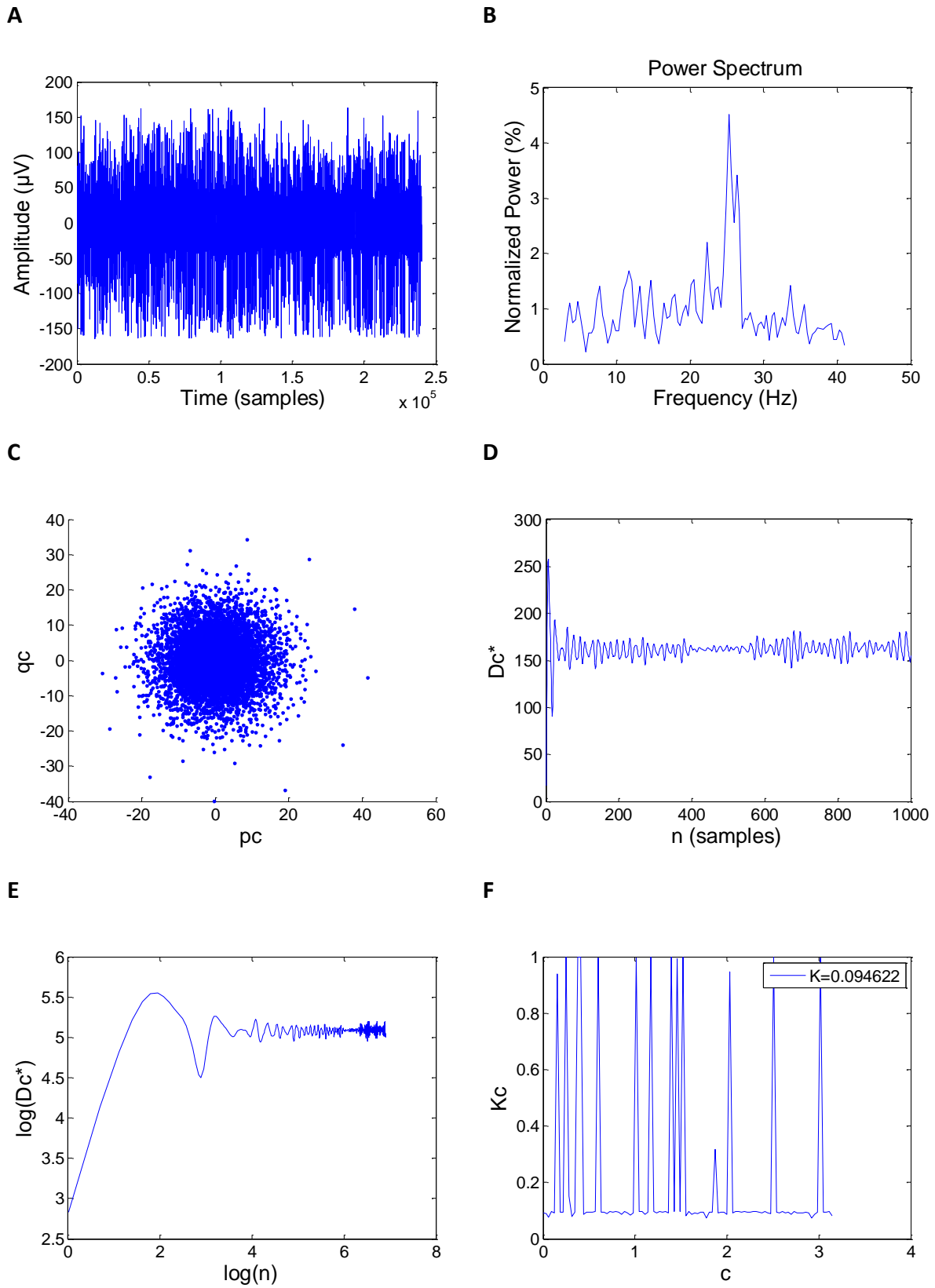
Εικόνα 4-29: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 3 (δεδομένα ΝΠ):



Εικόνα 4-30: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(Dc^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

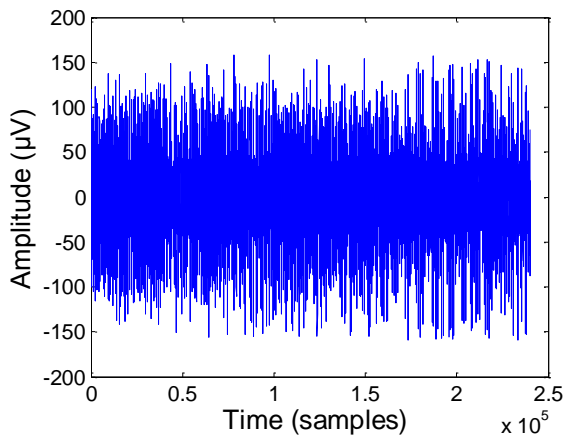
Καταγραφή ΔΠΝ 4 (δεδομένα ΝΠ):



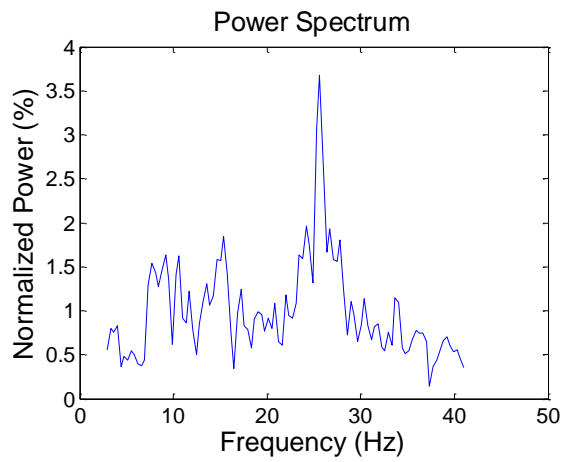
Εικόνα 4-31: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΠΝ 5 (δεδομένα ΝΠ):

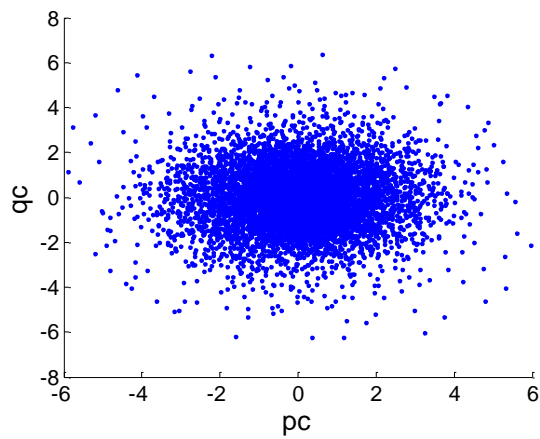
A



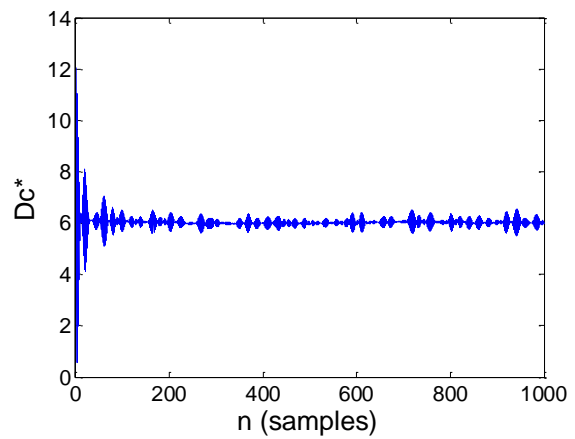
B



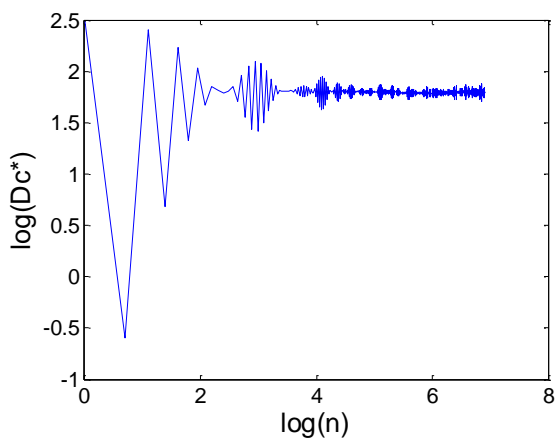
C



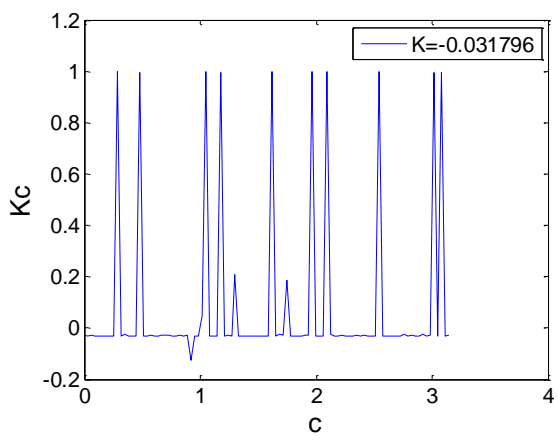
D



E

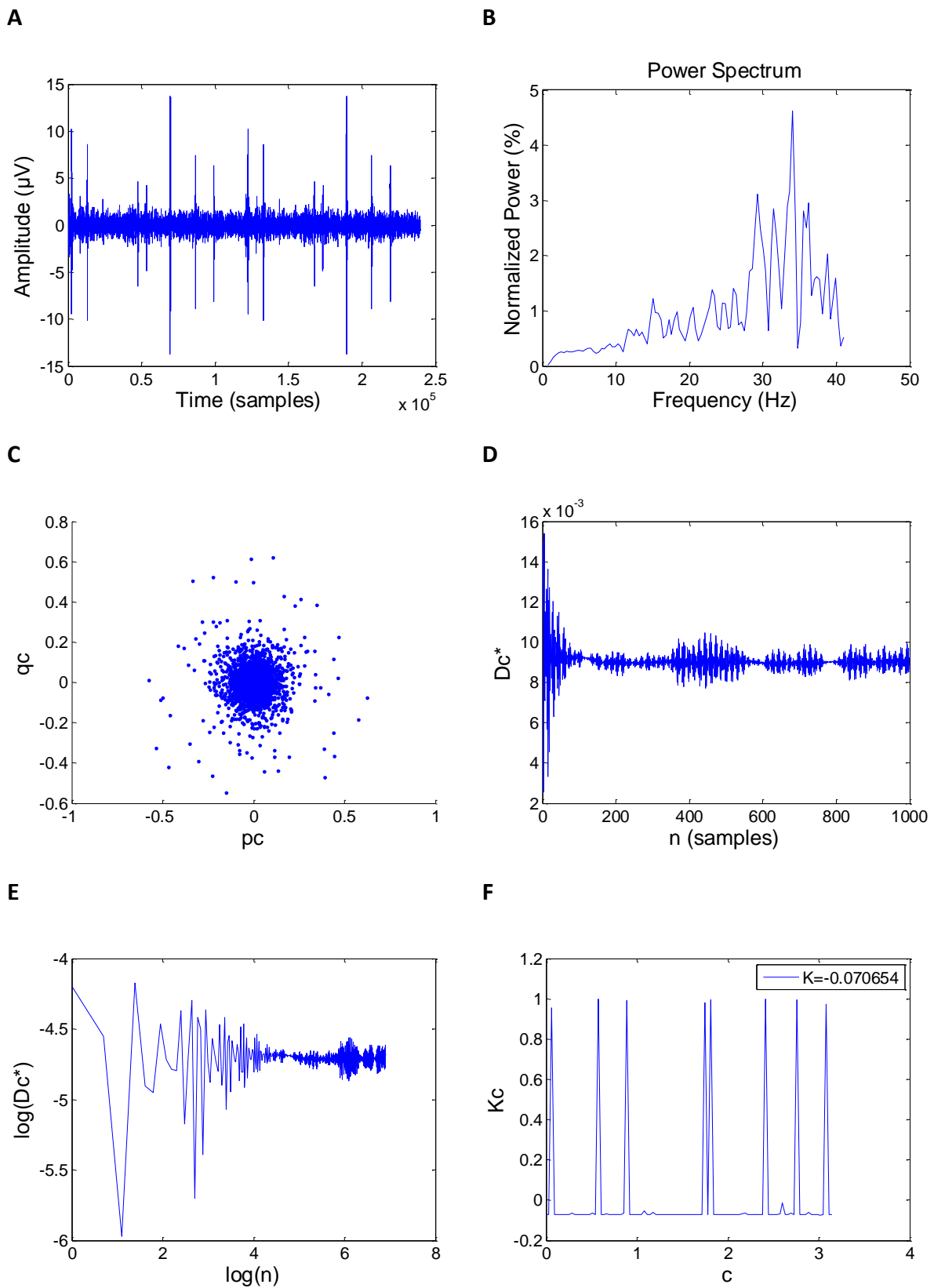


F



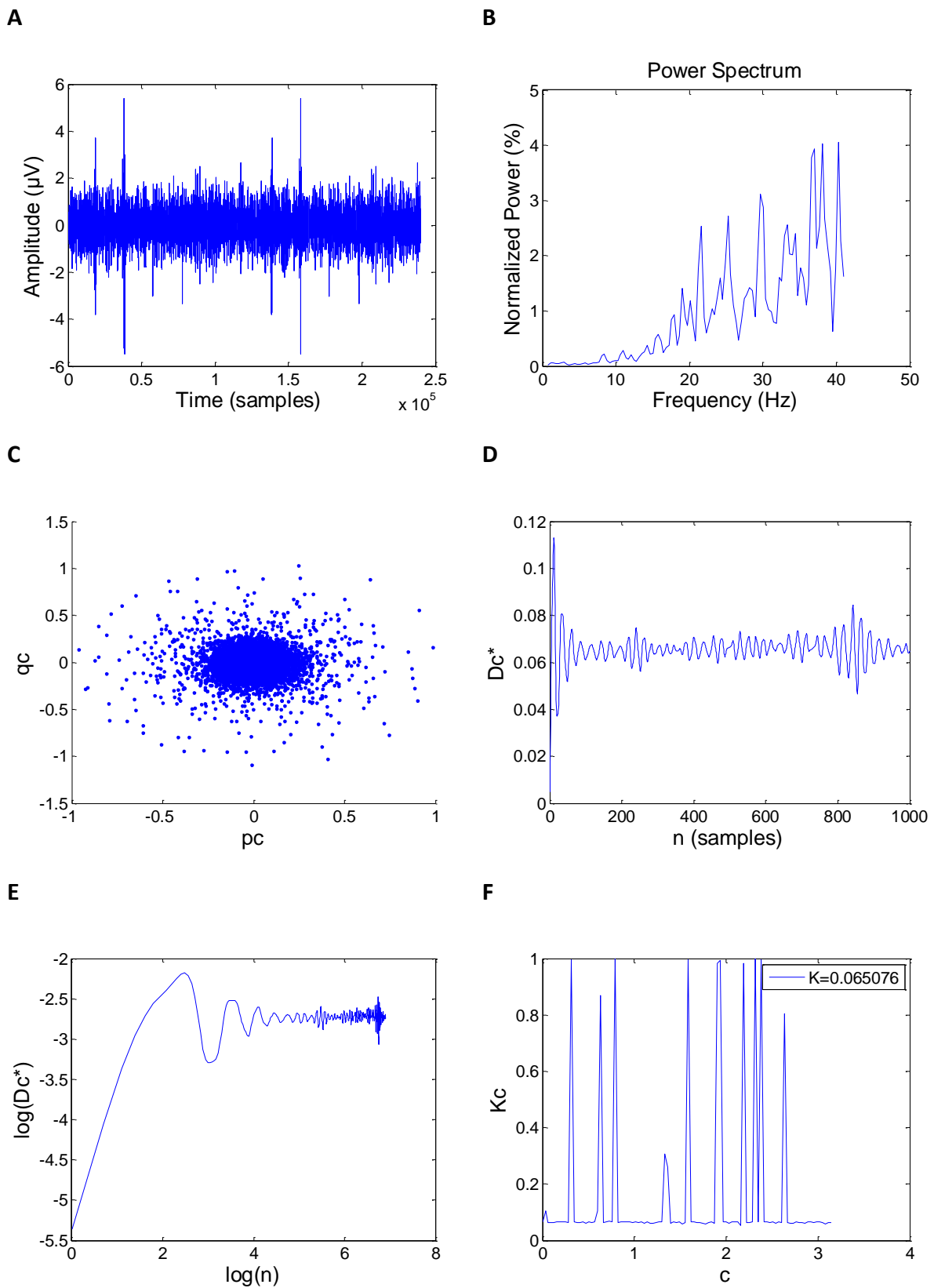
Εικόνα 4-32: (A) Καταγραφή ΔΠΝ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΤΠ 1 (δεδομένα ΝΠ):



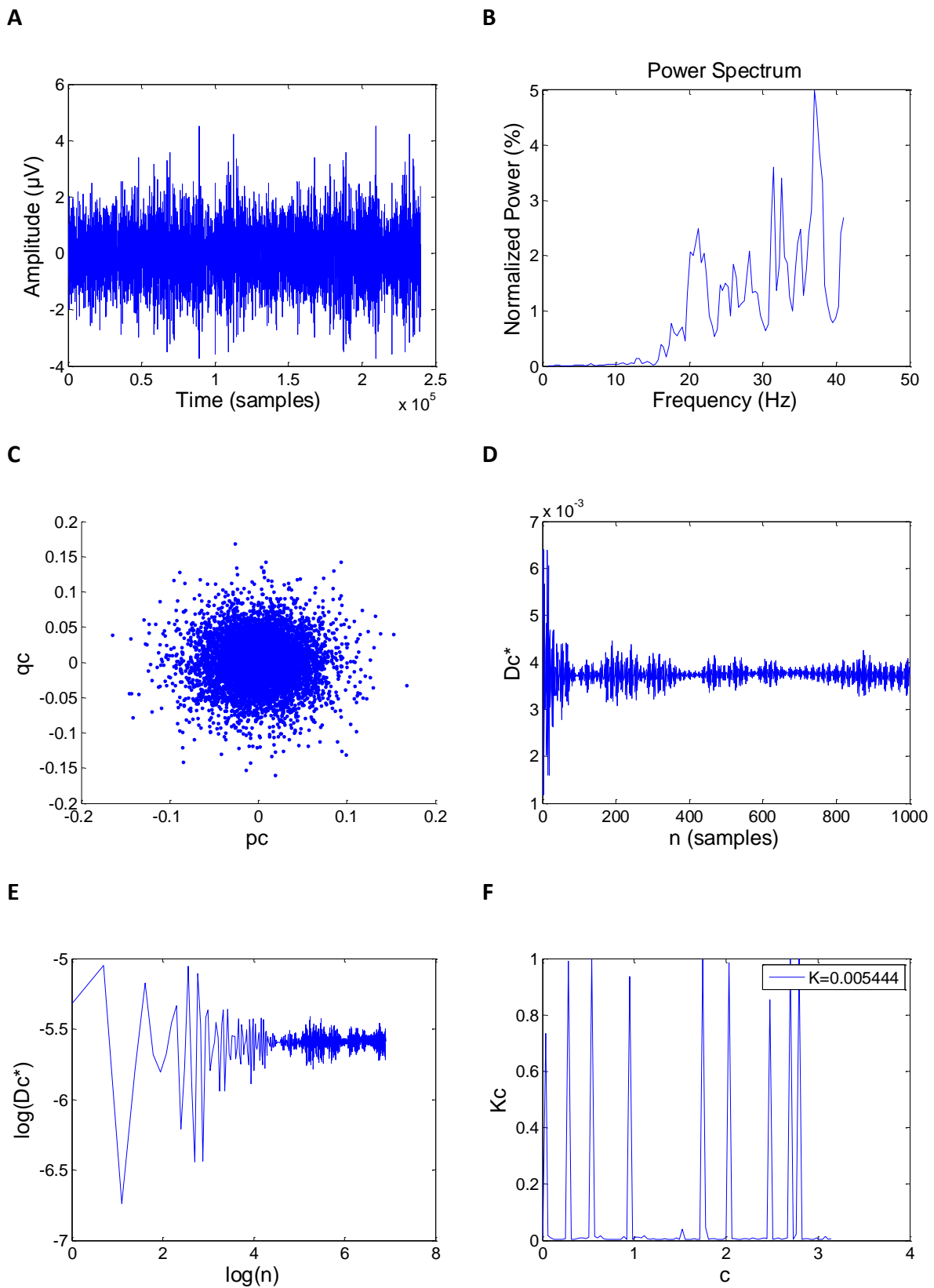
Εικόνα 4-33: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΤΠ 2 (δεδομένα ΝΠ):



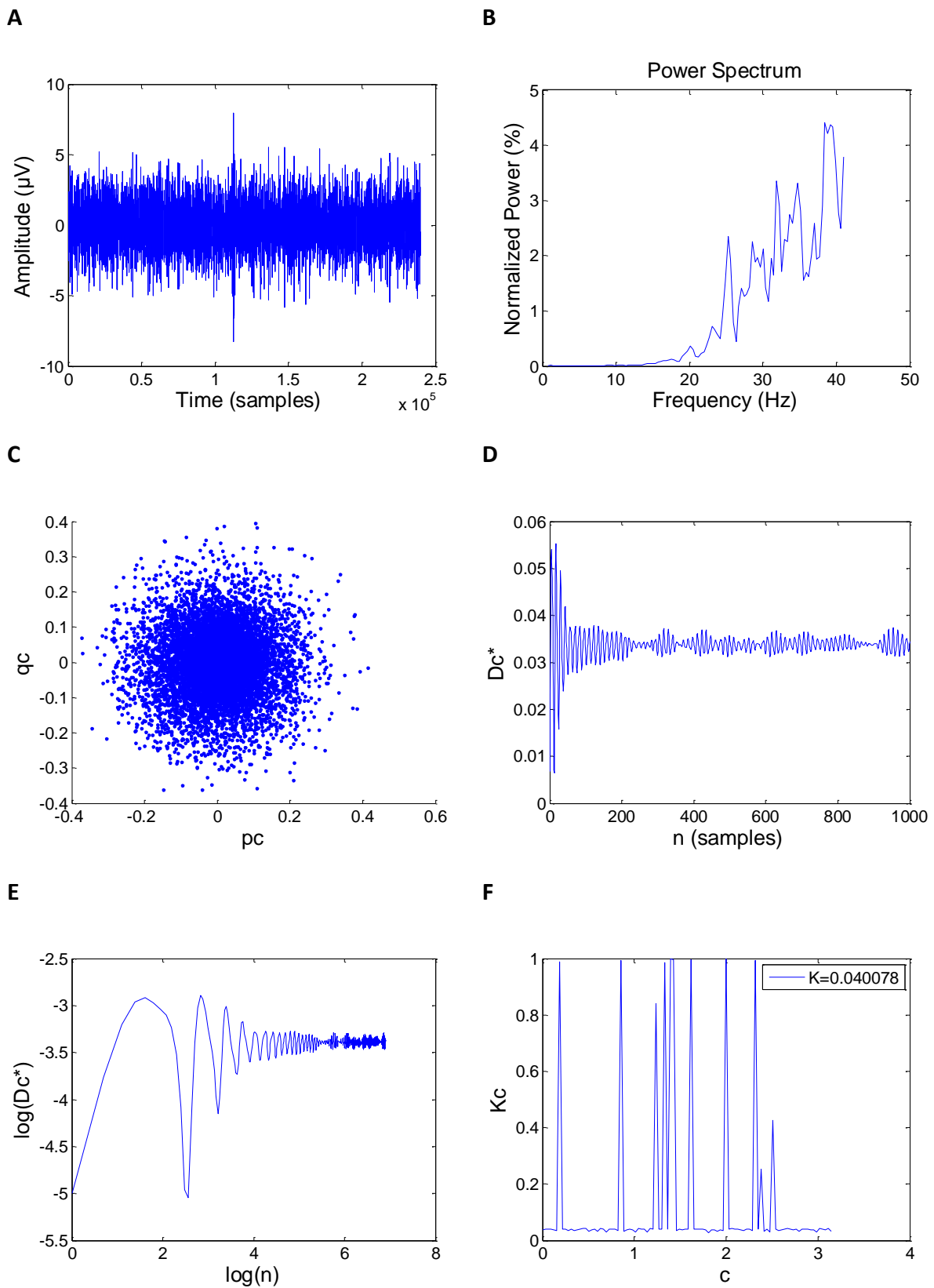
Εικόνα 4-34: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΤΠ 3 (δεδομένα ΝΠ):



Εικόνα 4-35: (Α) Καταγραφή ΔΤΠ, (Β) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

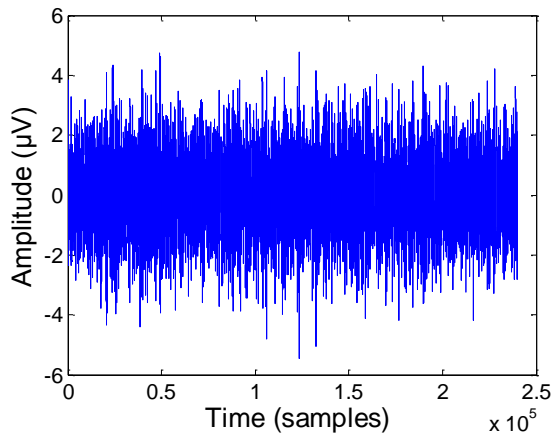
Καταγραφή ΔΤΠ 4 (δεδομένα ΝΠ):



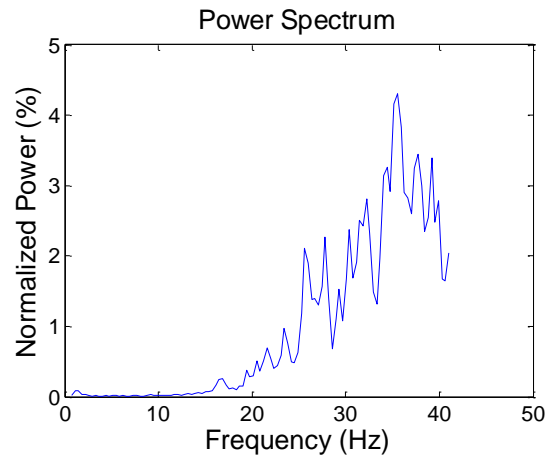
Εικόνα 4-36: (Α) Καταγραφή ΔΤΠ, (Β) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

Καταγραφή ΔΤΠ 5 (δεδομένα ΝΠ):

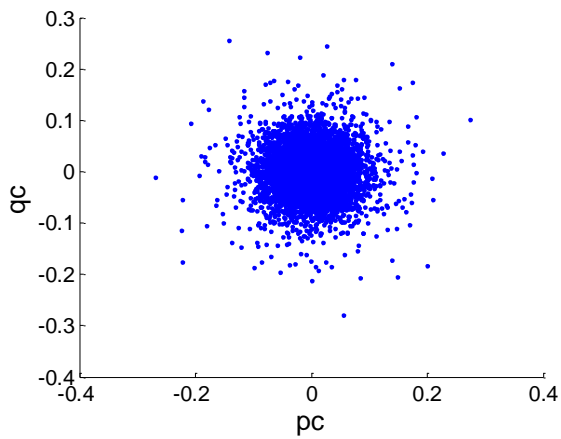
A



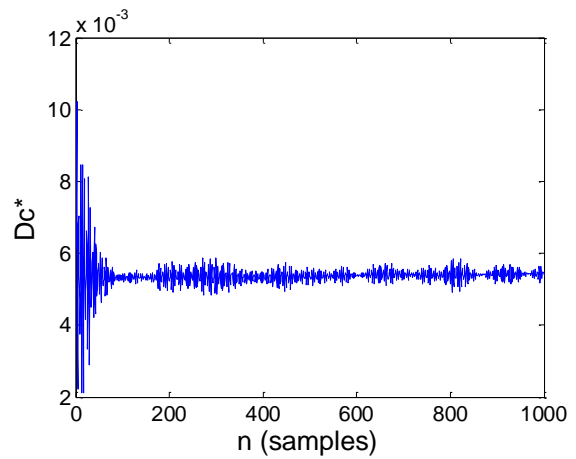
B



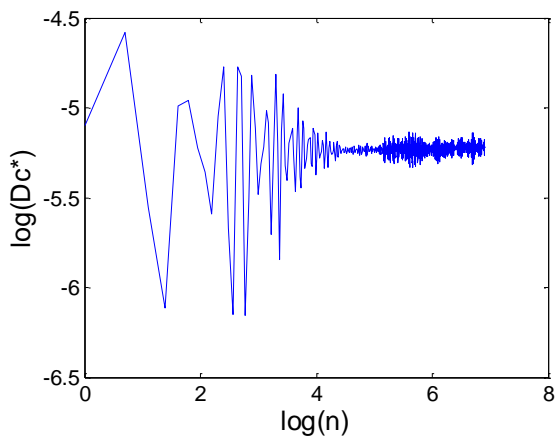
C



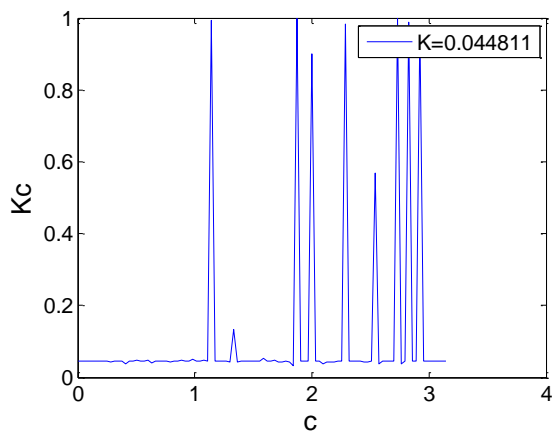
D



E



F



Εικόνα 4-37: (A) Καταγραφή ΔΤΠ, (B) Φάσμα ισχύος, (C) Διάγραμμα $q_c - p_c$, (D) Τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, (E) Διάγραμμα $\log(D_c^*(n)) - \log(n)$, (F) Διάγραμμα $K_c - c$ και τελική τιμή του K

4.4 Σύστημα ελέγχου βασισμένο σε μοντελοποίηση στοχαστικής δυναμικής

Το μοντέλο αποτελείται από N όμοιους ταλαντωτές φάσης σε καθολική μη-γραμμική σύζευξη, με την επίδραση ανεξάρτητων ενδογενών και κοινών εξωγενών πηγών θορύβου. Οι ταλαντωτές δέχονται επίσης την επίδραση της διέγερσης (Karamintziou et al 2014). Η εξίσωση φάσης είναι:

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi_i}{dt} = & \omega + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N \sin(2\pi(\varphi_j - \varphi_i + \alpha)) + \sigma_i R_i(\varphi_i) \xi_i(t) \\ & + \sigma_c R_c(\varphi_i) \eta_i(t) + \Delta(\varphi_i, \beta) \sum_k \delta(t - \tau_k) \end{aligned} \quad (4.11)$$

Όπου $\varphi_i \in [0,1)$ η μεταβλητή φάσης του i -οστού ταλαντωτή,

ω η φυσική συχνότητα ταλάντωσης,

$K > 0$ η δύναμη της σύζευξης,

α η ολίσθηση φάσης,

$\xi_i(t)$ Γκαουσιανός λευκός θόρυβος με μηδενική μέση τιμή, συσχέτιση $\langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = \delta_{ij} \delta(t - t')$ και ένταση σ_i ,

$\eta(t)$ θόρυβος με μηδενική μέση τιμή, μοναδιαία διασπορά, συνάρτηση αυτοσυσχέτισης $C(t)$ και ένταση σ_c .

Οι συναρτήσεις φάσης $R_c(\varphi_i)$ και $R_i(\varphi_i)$ αντιπροσωπεύουν τη γραμμική απόκριση της μεταβλητής φ_i στις διαταραχές λόγω του αντίστοιχου θορύβου. Η $\Delta(\varphi_i, \beta)$ είναι η καμπύλη απόκρισης φάσης σε έναν ΕΕΔ παλμό. Η παράμετρος β είναι το πλάτος της διέγερσης ενώ τ_k είναι οι χρονικές στιγμές των παλμών.

Εισάγοντας την παράμετρο

$$r e^{2\pi i \psi} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{2\pi i \varphi_j} \quad (4.12)$$

Όπου η παράμετρος r χαρακτηρίζει το βαθμό συγχρονισμού και ψ είναι η μέση φάση των ταλαντωτών, η εξίσωση φάσης γίνεται για τον κάθε ταλαντωτή:

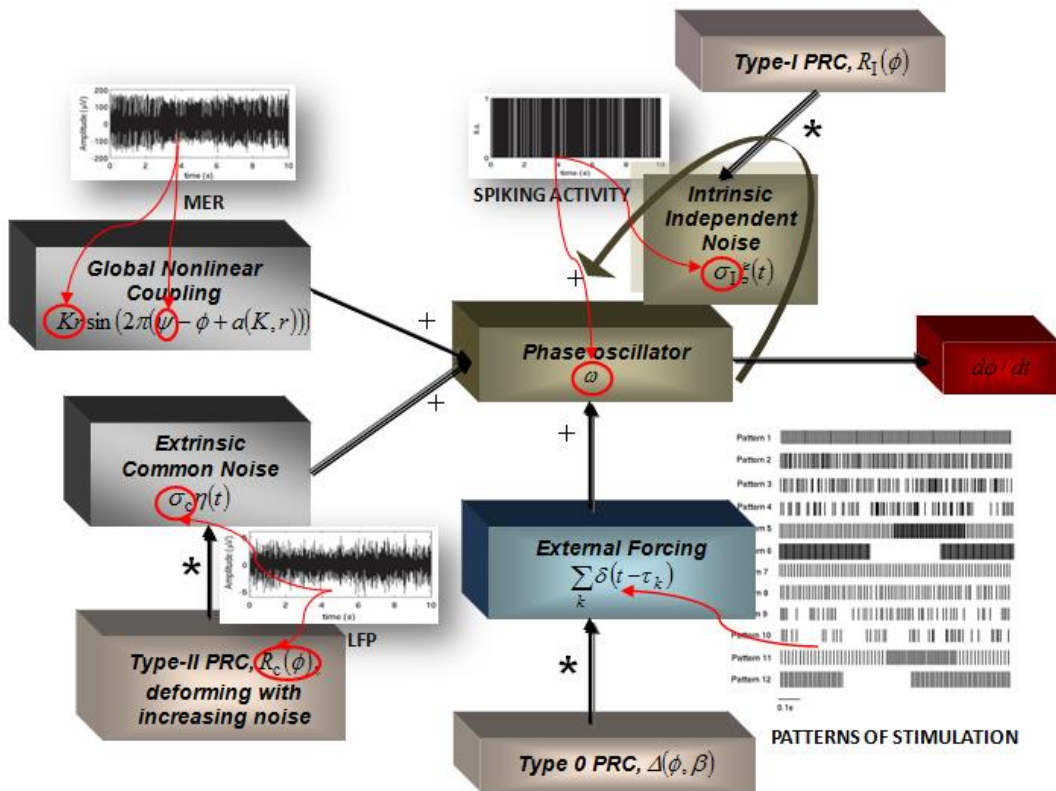
$$\begin{aligned} \frac{d\phi}{dt} = & \omega + Kr \sin(2\pi(\psi - \phi + \alpha(K, r))) + v \\ & + (\sigma_I R_I(\phi) + \sqrt{D})\xi(t) + \frac{\sigma_I}{2} R'_I(\phi)(\sigma_I R_I(\phi) + \sqrt{D}) \\ & + \Delta(\phi, \beta) \sum_k \delta(t - \tau_k) \end{aligned} \quad (4.13)$$

Με

$$v = \sigma_c^2 \int_0^\infty ds C(s) \int_0^1 d\phi R'_c(\phi) R_c(\phi - \omega s) \quad (4.14)$$

Και

$$D = \sigma_c^2 \int_{-\infty}^\infty ds C(s) \int_0^1 d\phi R_c(\phi) R_c(\phi - \omega s) \quad (4.15)$$



Εικόνα 4-38: Σχηματική αναπαράσταση της σχέσης (4.13)

Η εξίσωση αυτή λύνεται μέσω στοχαστικού χάρτη από κάθε παλμό μέχρι τον επόμενο. Για διάστημα μεταξύ δύο παλμών $\Delta\tau_n = \tau_{n+1} - \tau_n$, η φάση ενός ταλαντωτή κατά τον n+1-οστό παλμό ϕ_{n+1} δίνεται από τη σχέση:

$$\begin{aligned}
\varphi_{n+1} = & \varphi_n + \left(\omega + Kr \sin \left(2\pi(\psi - \varphi_n + \alpha(K, r)) \right) + v \right. \\
& \left. + \frac{\sigma_I}{2} R'_I(\varphi_n) (\sigma_I R_I(\varphi_n) + \sqrt{D}) \right) \Delta\tau_n \\
& + (\sigma_I R_I(\varphi_n) + \sqrt{D}) W(\Delta\tau_n) + \Delta(\varphi_n, \beta)
\end{aligned} \tag{4.16}$$

Όπου $W(t)$ διαδικασία Wiener με συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας f_{Wt} η οποία είναι Γκαουσιανή με μηδενική μέση τιμή και διασπορά Δt . Η πυκνότητα των φάσεων τη στιγμή του $n+1$ -οστού παλμού, $p_{n+1}(\varphi)$ δίνεται από τη σχέση:

$$\begin{aligned}
& p_{n+1}(\varphi) \\
= & \int_0^1 \int_0^\infty d(\Delta\tau) \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_{Wt} \left(\frac{\varphi - \varphi' + j - \left(\omega + Kr \sin \left(2\pi(\psi - \varphi' + \alpha(K, r)) \right) + v + \frac{\sigma_I}{2} R'_I(\varphi') (\sigma_I R_I(\varphi') + \sqrt{D}) \right) \Delta\tau + \Delta(\varphi', \beta)}{(\sigma_I R_I(\varphi') + \sqrt{D})} \right) \\
& \times G(\Delta\tau) \times \frac{1}{(\sigma_I R_I(\varphi') + \sqrt{D})} p_n(\varphi') d\varphi'
\end{aligned} \tag{4.17}$$

Όπου $G(\Delta\tau)$ η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας του διαστήματος μεταξύ παλμών. Με τη διακριτοποίηση της πυκνότητας σε $M=500$ τμήματα μεγέθους $1/M$, ο στοχαστικός χάρτης προσεγγίζεται από έναν πίνακα μετάβασης, μεγέθους 500×500 , το στοχαστικό πυρήνα $A(\varphi', \varphi)$. Η επαναλαμβανόμενη λύση της σχέσης (4.17) συγκλίνει στην κατανομή φάσης σταθερής κατάστασης $p_{st}(\varphi)$.

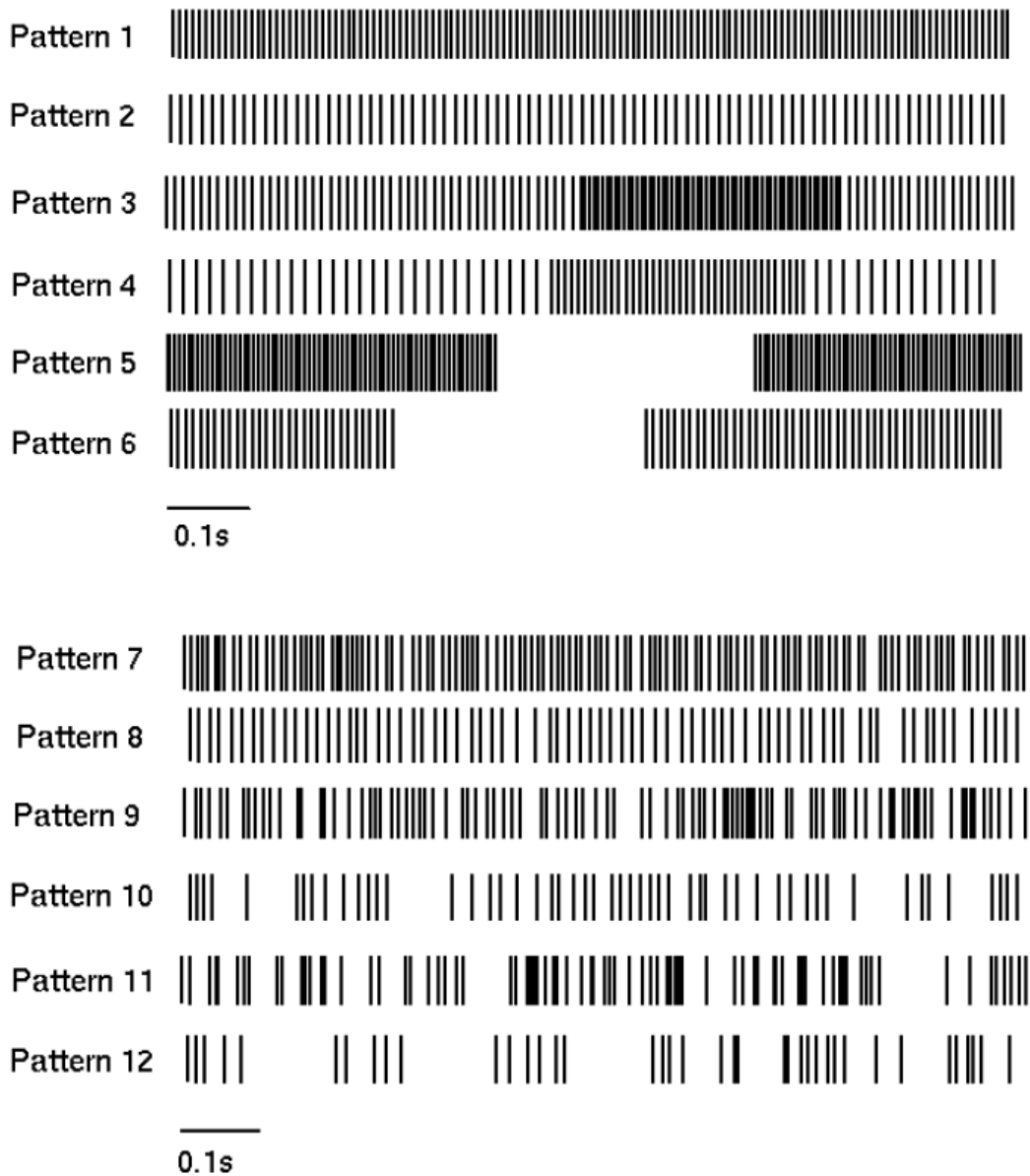
Η διασπορά της κατανομής αυτής, $\text{Var}(p_{st}(\varphi))$ είναι μέτρο του αποσυγχρονισμού μεταξύ ταλαντωτών για τη δεδομένη διέγερση. Μικρή διασπορά υποδεικνύει μεγάλο αποσυγχρονισμό και αντίστροφα.

4.5 Εναλλακτικές μορφές διέγερσης

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα δώδεκα διαφορετικών μορφών διέγερσης για το σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου. Οι διεγέρσεις που χρησιμοποιήθηκαν διαχωρίζονται σε διεγέρσεις υψηλής συχνότητας, με μέση συχνότητα τα 130Hz, και σε διεγέρσεις χαμηλής συχνότητας, με μέση συχνότητα τα 80Hz. Στην πρώτη κατηγορία ανήκει η κλινικά εφαρμοσμένη ΕΕΔ διέγερση, δηλαδή η περιοδική παλμοσειρά συχνότητας 130Hz, επιτρέποντας έτσι τη σύγκριση της επίδρασή της σε σχέση με τις υπόλοιπες έντεκα εναλλακτικές μορφές.

Τα μοτίβα των διεγέρσεων που μελετήθηκαν είναι τα εξής (Εικ. 4-39):

- **Μοτίβο 1:** Περιοδική παλμοσειρά συχνότητας 130Hz
- **Μοτίβο 2:** Περιοδική παλμοσειρά συχνότητας 80Hz
- **Μοτίβο 3:** Περιοδική παλμοσειρά συχνότητας 130Hz, με παρεμβαλλόμενα διαστήματα ξεσπασμάτων παλμών διπλάσιας συχνότητας
- **Μοτίβο 4:** Περιοδική παλμοσειρά συχνότητας 80Hz, με παρεμβαλλόμενα διαστήματα ξεσπασμάτων παλμών διπλάσιας συχνότητας
- **Μοτίβο 5:** Περιοδική παλμοσειρά συχνότητας 130Hz, με παρεμβαλλόμενες παύσεις στο 30% της χρονικής διάρκειας
- **Μοτίβο 6:** Περιοδική παλμοσειρά συχνότητας 80Hz, με παρεμβαλλόμενες παύσεις στο 30% της χρονικής διάρκειας
- **Μοτίβο 7:** Μη περιοδική παλμοσειρά μέσης συχνότητας 130Hz και με 25% χρονική μεταβλητότητα
- **Μοτίβο 8:** Μη περιοδική παλμοσειρά μέσης συχνότητας 80Hz και με 25% χρονική μεταβλητότητα
- **Μοτίβο 9:** Μη περιοδική παλμοσειρά μέσης συχνότητας 130Hz και με 50% χρονική μεταβλητότητα
- **Μοτίβο 10:** Μη περιοδική παλμοσειρά μέσης συχνότητας 80Hz και με 50% χρονική μεταβλητότητα
- **Μοτίβο 11:** Μη περιοδική παλμοσειρά μέσης συχνότητας 130Hz και με 75% χρονική μεταβλητότητα
- **Μοτίβο 12:** Μη περιοδική παλμοσειρά μέσης συχνότητας 80Hz και με 75% χρονική μεταβλητότητα



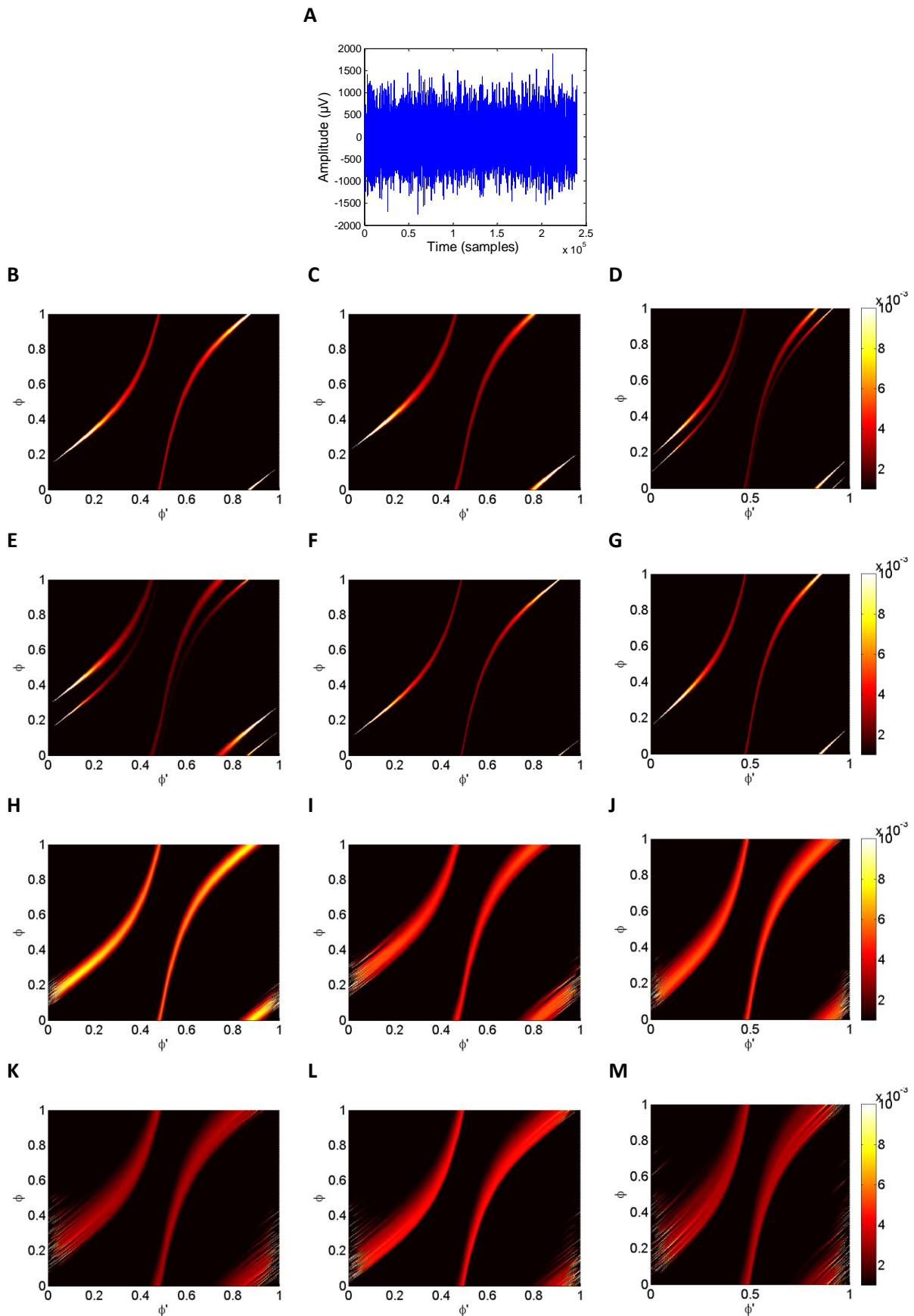
Εικόνα 4-39: Απεικόνιση των μοτίβων διέγερσης

Για τις μη περιοδικές παλμοσειρές, η χρονική απόσταση ενός παλμού από τον επόμενο είναι τυχαία μεταβλητή-δείγμα κατανομής γάμμα με τη δεδομένη χρονική μεταβλητότητα.

Οι διεγέρσεις εφαρμόστηκαν στο μοντέλο στοχαστικής δυναμικής, μετά από προσαρμογή σε μικροηλεκτροδιακές καταγραφές προερχόμενες τόσο από δεδομένα ΝΠ όσο και από δεδομένα ΙΨΔ, και στη συνέχεια εξήχθηκαν οι αντίστοιχες κατανομές φάσης σταθερής κατάστασης. Η διασπορά της κατανομής φάσης σταθερής κατάστασης χρησιμοποιήθηκε σαν μέτρο του αποσυγχρονισμού κατά την εφαρμογή κάθε μορφής διέγερσης, άρα και σαν μέτρο της αποτελεσματικότητάς της.

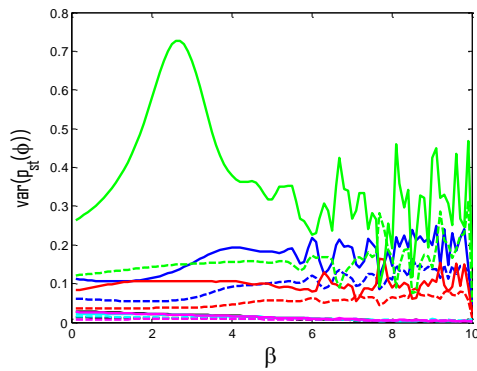
Οι διασπορές που προέκυψαν για κάθε μοτίβο, αναλύθηκαν περαιτέρω με τη χρήση του t-τεστ δύο δειγμάτων. Για κάθε ζεύγος διασπορών που προέρχεται από την ομάδα των περιοδικών διεγέρσεων, από την ομάδα των μη περιοδικών διεγέρσεων, αλλά και μεταξύ των δύο ομάδων, έγινε έλεγχος της διαφοράς του μέσου τους και εξήχθησαν οι αντίστοιχες τιμές p .

Παρατίθενται οι μικροηλεκτροδιακές καταγραφές, οι στοχαστικοί πυρήνες $A(\phi', \phi)$ και οι διασπορές συναρτήσει της έντασης της διέγερσης β , που προέκυψαν για κάθε ένα από τα δώδεκα μοτίβα διέγερσης για πέντε καταγραφές δεδομένων ΙΨΔ (Εικ. 4-40 – Εικ. 4-49) και πέντε καταγραφές δεδομένων ΝΠ (Εικ. 4-50 – Εικ. 4-59). Επίσης παρατίθενται τα αποτελέσματα του t-τεστ δύο δειγμάτων και οι αντίστοιχες τιμές p , οργανωμένα σε τρεις πίνακες, έναν για τις συγκρίσεις της ομάδας των περιοδικών διεγέρσεων, έναν για τις συγκρίσεις της ομάδας των μη περιοδικών διεγέρσεων και έναν για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων.

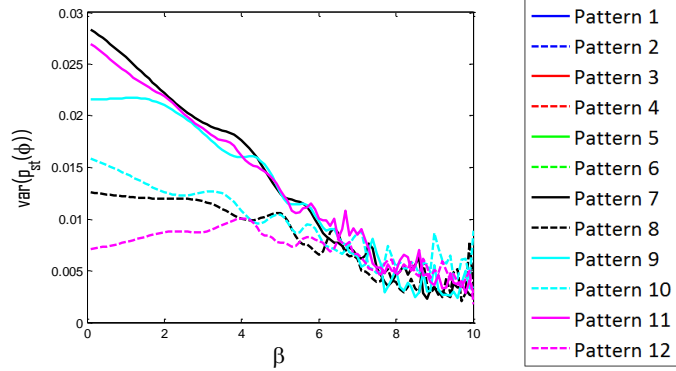


Εικόνα 4-40: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για $I\Psi\Delta$ 1, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



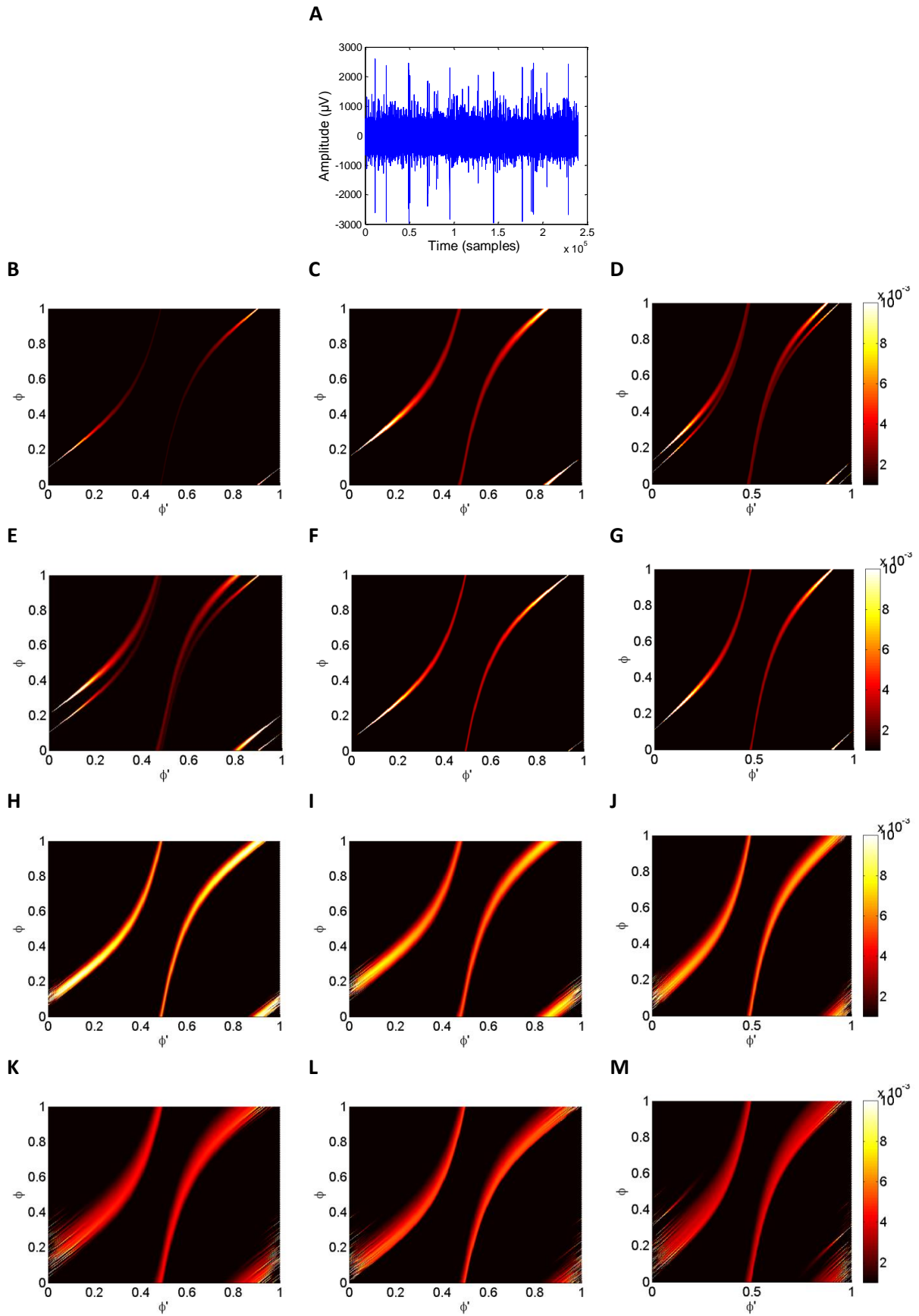
B



C

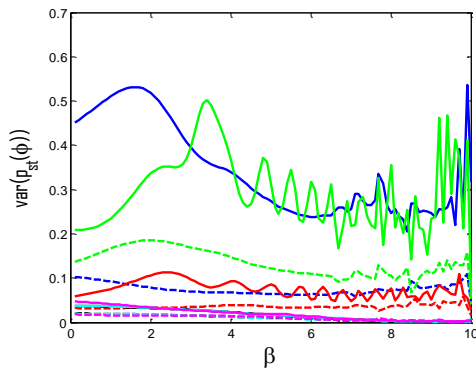
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	0
2	1	0	1	1	1	1
3	1	1	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	0	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	1,83E-52	8,68E-52	4,28E-53	1,81E-43	4,53E-51
2	1,83E-52	1	0,484046	1,27E-09	3,33E-35	1,09E-06
3	8,68E-52	0,484046	1	5,66E-17	3,41E-35	1,28E-09
4	4,28E-53	1,27E-09	5,66E-17	1	4,36E-40	3,72E-21
5	1,81E-43	3,33E-35	3,41E-35	4,36E-40	1	1,83E-26
6	4,53E-51	1,09E-06	1,28E-09	3,72E-21	1,83E-26	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	1	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	1	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	1,9E-11	0,686676	1,35E-10	9,37E-06	0,000299
8	1,9E-11	1	2,85E-14	0,500107	1,16E-21	2,27E-13
9	0,686676	2,85E-14	1	2,84E-13	2,2E-05	1,03E-05
10	1,35E-10	0,500107	2,84E-13	1	5,65E-21	9,86E-11
11	9,37E-06	1,16E-21	2,2E-05	5,65E-21	1	1,8E-14
12	0,000299	2,27E-13	1,03E-05	9,86E-11	1,8E-14	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	0	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	0	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	2,47E-54	4,79E-25	8,08E-45	4,84E-29	3,64E-44	2,64E-32
8	1,81E-54	2,1E-26	4,64E-46	7,77E-32	1,4E-44	2,96E-33
9	2,54E-54	6,07E-25	1,46E-44	8,84E-29	3,98E-44	3,18E-32
10	1,84E-54	2,41E-26	5,36E-46	1,03E-31	1,46E-44	3,27E-33
11	3,32E-54	9,27E-24	2,94E-43	4,34E-26	9,15E-44	2,16E-31
12	2,14E-54	1,01E-25	3,93E-45	2,38E-30	2,34E-44	9,26E-33

Εικόνα 4-41: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

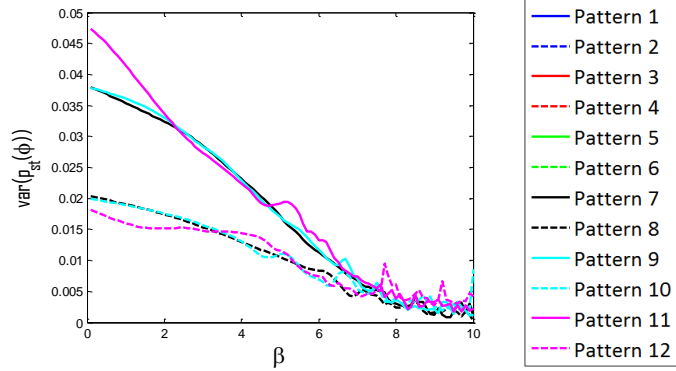


Εικόνα 4-42: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΙΨΔ 2, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



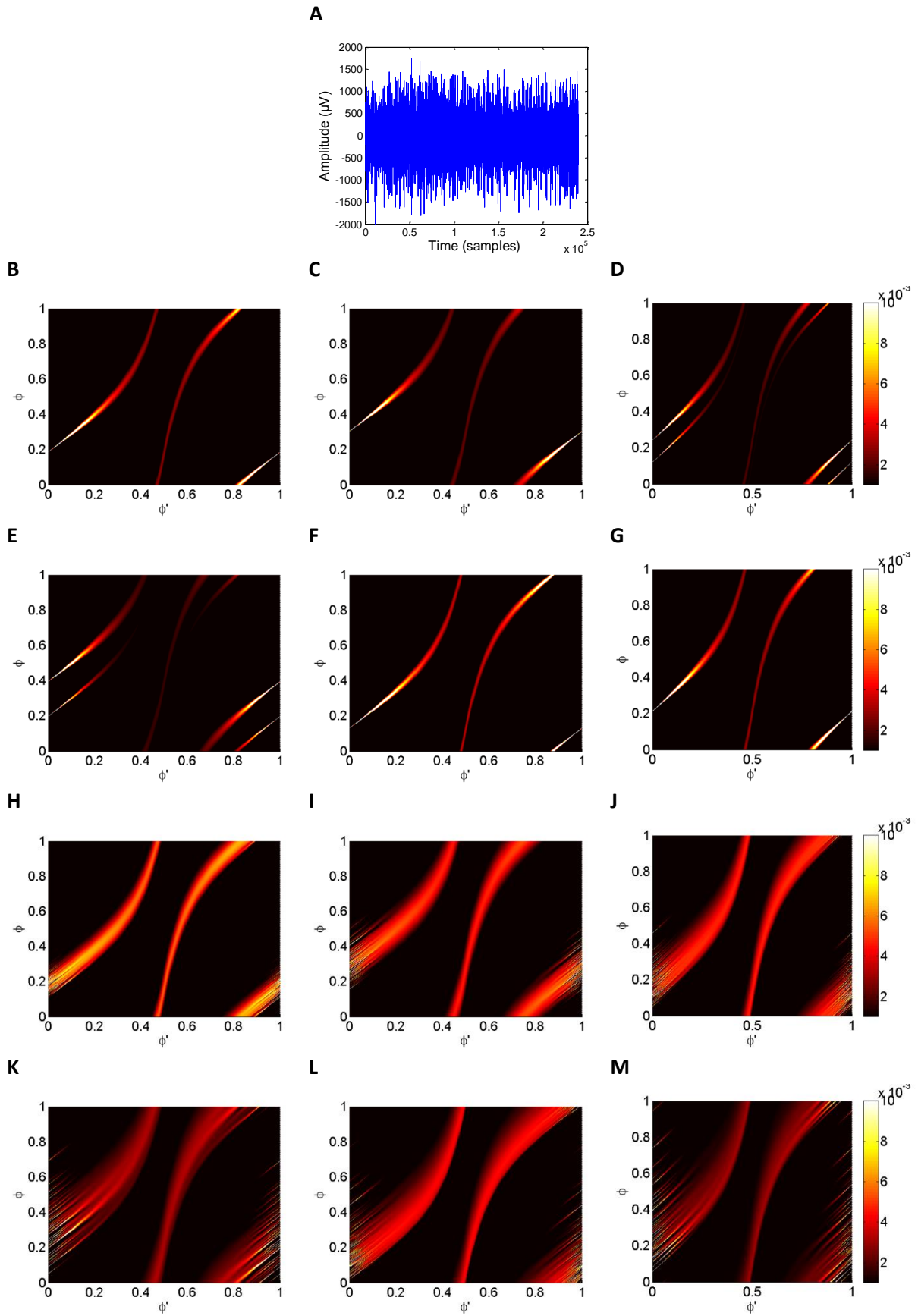
B



C

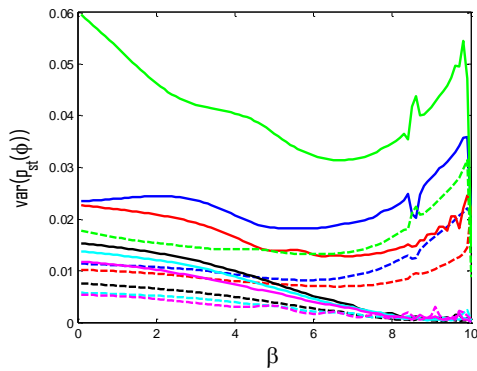
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	0	1	1	1
3	1	0	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	6,5E-63	2,36E-06	8,19E-66	1,4E-52	0,005699
2	6,5E-63	1	5,31E-41	5,17E-23	1,23E-80	6E-60
3	2,36E-06	5,31E-41	1	2,3E-48	1,75E-61	0,014945
4	8,19E-66	5,17E-23	2,3E-48	1	1,3E-78	2,86E-64
5	1,4E-52	1,23E-80	1,75E-61	1,3E-78	1	1,92E-58
6	0,005699	6E-60	0,014945	2,86E-64	1,92E-58	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	0	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	0	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	4,94E-09	0,222864	2,69E-11	0,014021	2,29E-13
8	4,94E-09	1	2,83E-07	0,126709	8,41E-06	0,002199
9	0,222864	2,83E-07	1	9,48E-10	0,204729	3,81E-12
10	2,69E-11	0,126709	9,48E-10	1	1,29E-08	0,111844
11	0,014021	8,41E-06	0,204729	1,29E-08	1	1,35E-11
12	2,29E-13	0,002199	3,81E-12	0,111844	1,35E-11	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1,35E-51	0,760489	1,16E-34	5,66E-06	3,29E-92	1,37E-45
8	1,17E-78	2,58E-24	7,7E-56	0,000143	3,71E-90	5,34E-77
9	3,79E-61	0,042128	1,31E-41	0,00036	1,86E-95	2,15E-55
10	7,41E-78	2,88E-33	2,28E-56	6,04E-10	1,18E-87	8,72E-77
11	2,48E-70	4,66E-05	7,91E-48	0,012219	9,2E-95	1,01E-65
12	4,42E-75	7,53E-43	7,66E-56	1,27E-19	1,86E-84	2,89E-74

Εικόνα 4-43: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

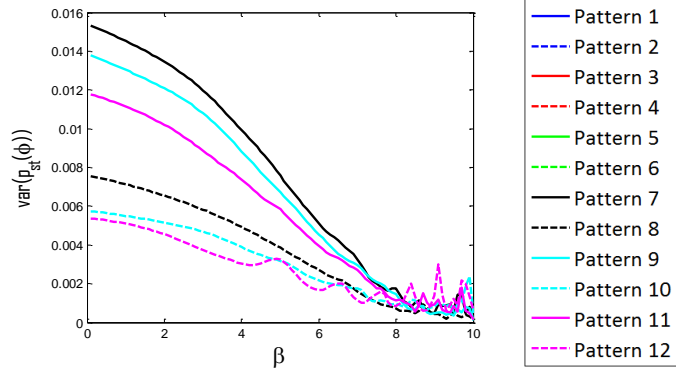


Εικόνα 4-44: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΑΔ για ΙΨΔ 3, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



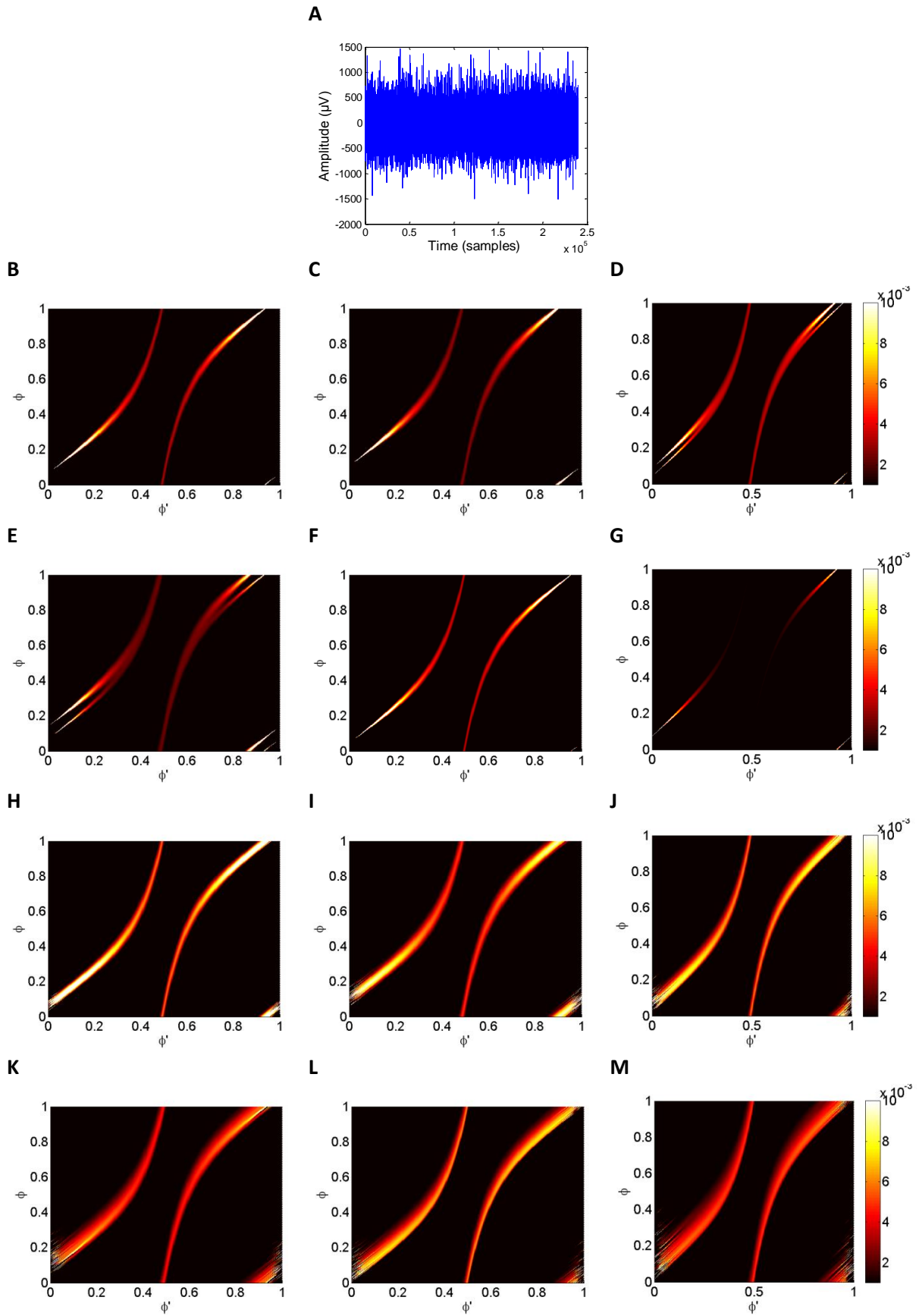
B



C

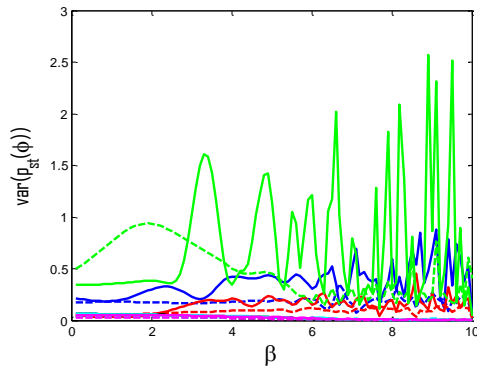
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	0	1	1	1
3	1	0	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	9,33E-30	3,2E-43	1,23E-56	4,45E-22	5,66E-08
2	9,33E-30	1	7,22E-09	2,59E-34	8,83E-40	1,73E-07
3	3,2E-43	7,22E-09	1	1,04E-30	3,92E-43	1,75E-17
4	1,23E-56	2,59E-34	1,04E-30	1	9,33E-49	7,78E-32
5	4,45E-22	8,83E-40	3,92E-43	9,33E-49	1	1,75E-31
6	5,66E-08	1,73E-07	1,75E-17	7,78E-32	1,75E-31	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	0	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	0	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	5,31E-07	0,181441	1,02E-11	6,21E-05	2,16E-08
8	5,31E-07	1	1,22E-05	5,94E-11	0,042077	0,039022
9	0,181441	1,22E-05	1	1,97E-11	0,002245	2,55E-07
10	1,02E-11	5,94E-11	1,97E-11	1	5,97E-11	3,56E-09
11	6,21E-05	0,042077	0,002245	5,97E-11	1	0,000361
12	2,16E-08	0,039022	2,55E-07	3,56E-09	0,000361	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1,57E-67	3,14E-60	3,54E-76	8,17E-64	7,05E-56	1,81E-48
8	5,17E-67	1,21E-59	1,66E-71	1,86E-60	4,14E-56	6,59E-49
9	2,91E-67	6,47E-60	2,37E-74	1,22E-62	6,23E-56	1,43E-48
10	2,84E-67	4,62E-60	6,65E-72	3,57E-61	2,77E-56	3,02E-49
11	4,98E-67	1,2E-59	4,85E-72	7,1E-61	4,71E-56	8,41E-49
12	4,8E-67	1,06E-59	2,17E-71	2,04E-60	3,75E-56	5,45E-49

Εικόνα 4-45: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

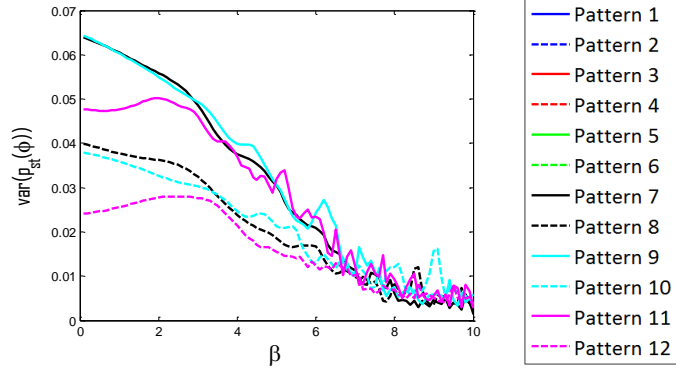


Εικόνα 4-46: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΙΨΔ 4, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



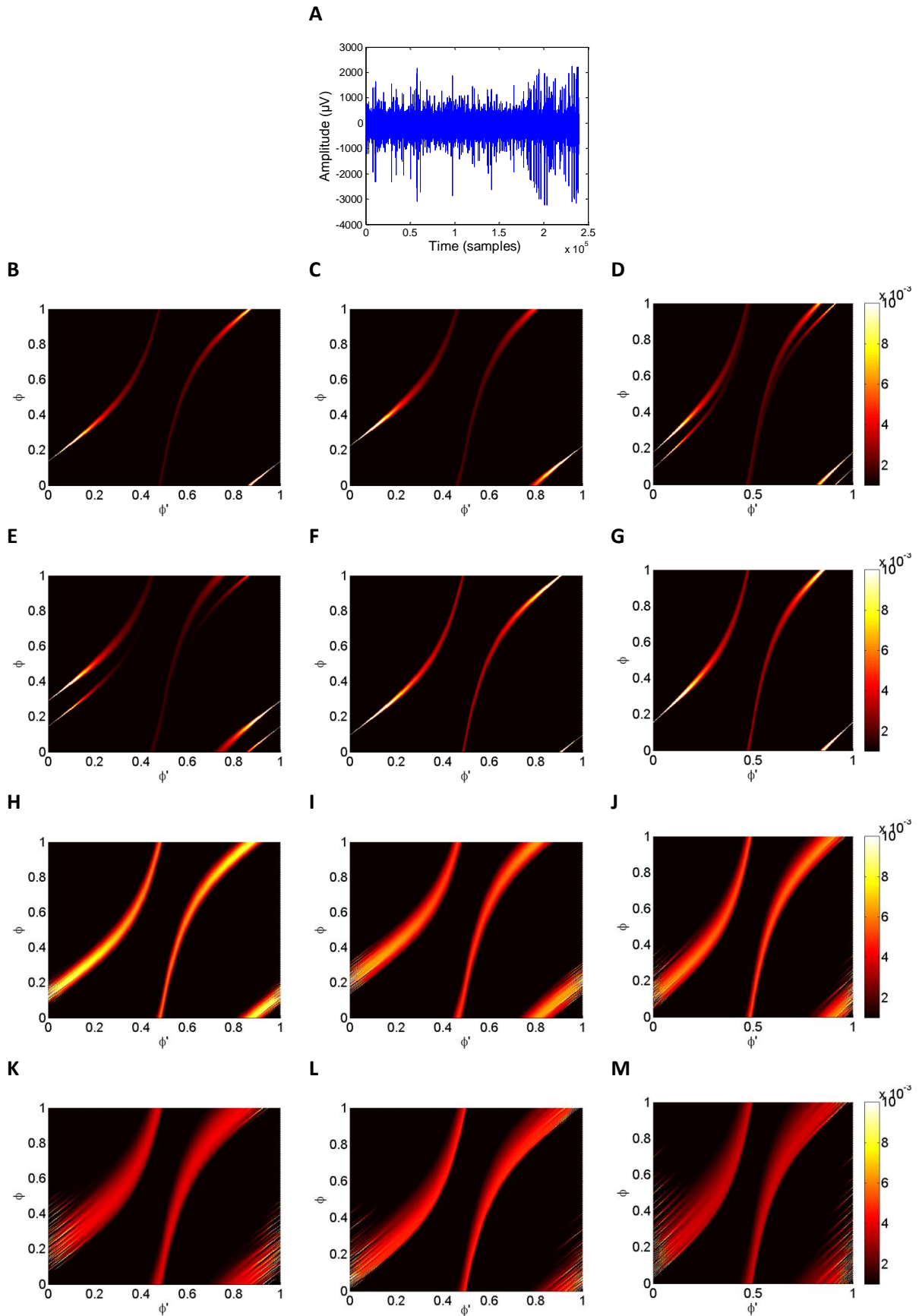
B



C

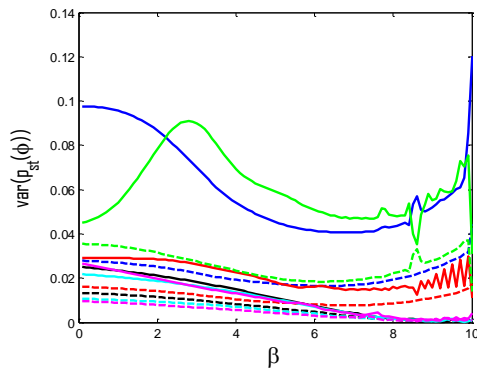
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	0	1	1	1
3	1	0	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	9,93E-94	1,43E-85	2,82E-87	1,79E-30	4,88E-84
2	9,93E-94	1	0,054526	8,19E-35	1,92E-63	3,02E-45
3	1,43E-85	0,054526	1	3,83E-62	2,92E-59	7,97E-45
4	2,82E-87	8,19E-35	3,83E-62	1	7,59E-66	2,13E-70
5	1,79E-30	1,92E-63	2,92E-59	7,59E-66	1	1,38E-47
6	4,88E-84	3,02E-45	7,97E-45	2,13E-70	1,38E-47	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	0	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	0	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	1,5E-09	0,234371	1,76E-12	0,490343	2,5E-10
8	1,5E-09	1	1,41E-08	0,009695	8,7E-17	0,733566
9	0,234371	1,41E-08	1	3,68E-12	0,030687	1,24E-09
10	1,76E-12	0,009695	3,68E-12	1	2,52E-21	0,002077
11	0,490343	8,7E-17	0,030687	2,52E-21	1	3,13E-18
12	2,5E-10	0,733566	1,24E-09	0,002077	3,13E-18	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	2,69E-98	2E-65	4,66E-89	7,82E-40	6,88E-75	6,12E-98
8	2,42E-91	1,12E-65	7,71E-97	1,9E-99	3,11E-72	1,05E-84
9	1,48E-95	2,19E-67	1,2E-99	2,28E-53	1,1E-73	4,18E-95
10	5,56E-91	3,27E-65	6,79E-93	2,1E-99	3,26E-72	2,6E-83
11	6,15E-94	1,07E-63	8,96E-98	2,69E-52	1,82E-72	3,96E-91
12	2,98E-90	8,84E-63	2,22E-86	1,06E-87	1,14E-71	8,08E-81

Εικόνα 4-47: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

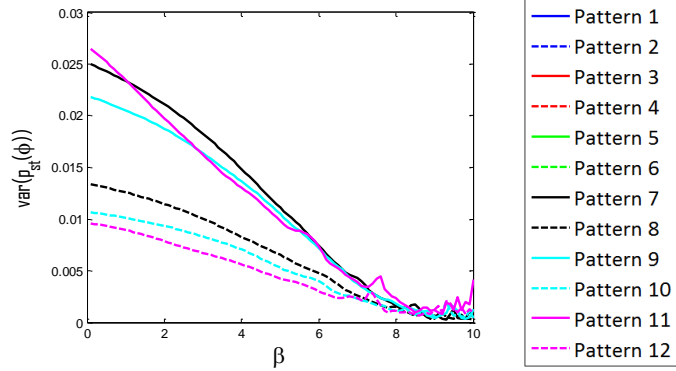


Εικόνα 4-48: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΑΔ για $I\Psi\Delta$ 5, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



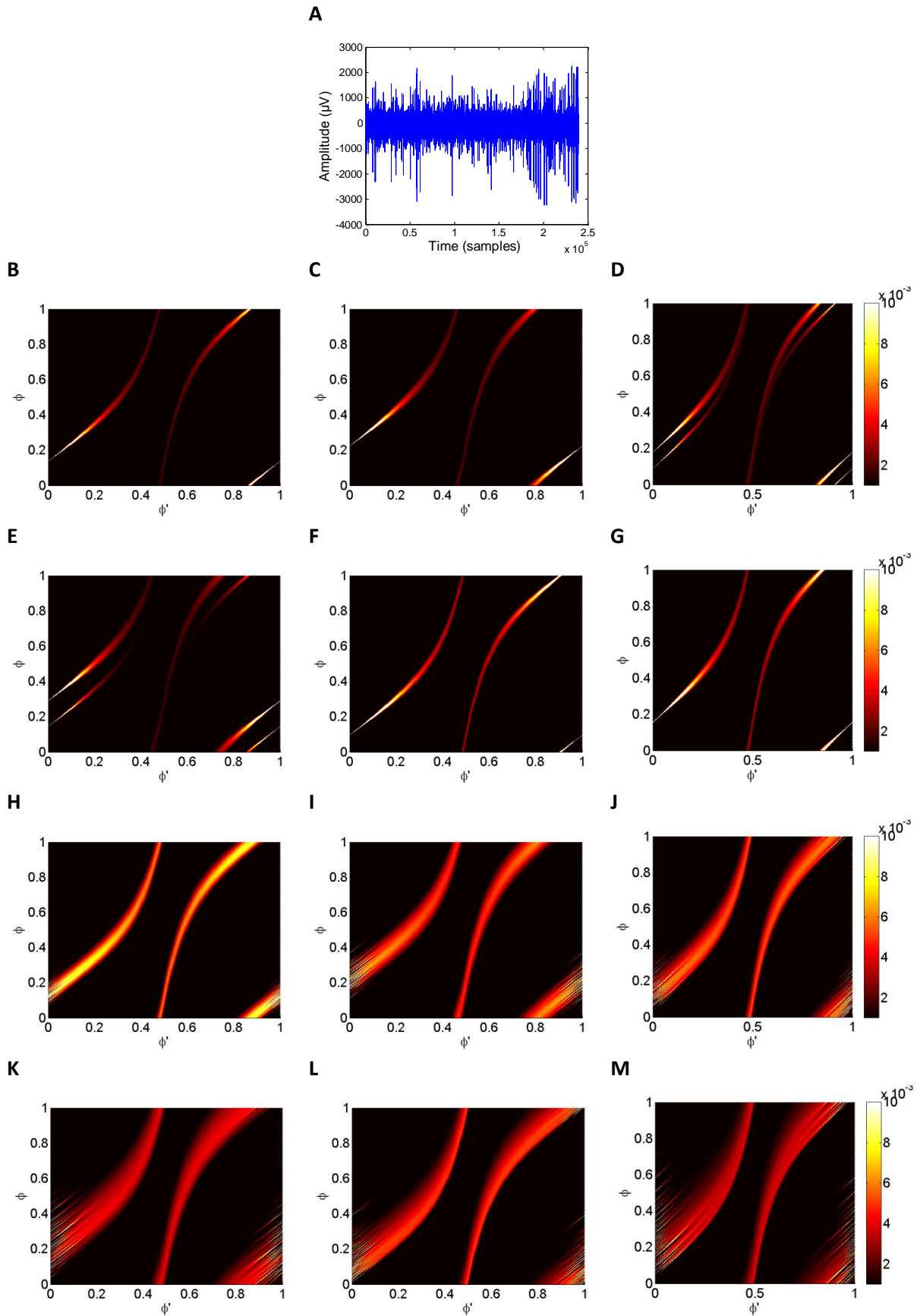
B



C

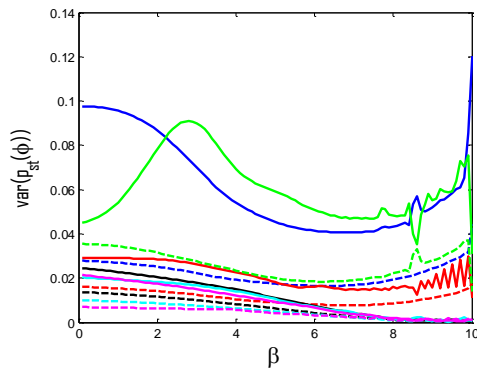
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	0	1	1	1
3	1	0	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	1,17E-48	1,9E-40	1,17E-56	1,01E-42	0,266086
2	1,17E-48	1	0,000132	2,76E-21	2,73E-54	8,59E-38
3	1,9E-40	0,000132	1	2,44E-27	2,02E-53	3,51E-32
4	1,17E-56	2,76E-21	2,44E-27	1	3,91E-56	2,08E-45
5	1,01E-42	2,73E-54	2,02E-53	3,91E-56	1	3,18E-42
6	0,266086	8,59E-38	3,51E-32	2,08E-45	3,18E-42	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	0	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	0	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	2,16E-08	0,059292	1,51E-14	0,000201	2,75E-17
8	2,16E-08	1	1,4E-05	3,77E-06	0,010628	7,58E-12
9	0,059292	1,4E-05	1	8,12E-13	0,041927	2,23E-16
10	1,51E-14	3,77E-06	8,12E-13	1	6,34E-10	0,000819
11	0,000201	0,010628	0,041927	6,34E-10	1	2,2E-14
12	2,75E-17	7,58E-12	2,23E-16	0,000819	2,2E-14	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	9,13E-32	0,830331	0,043645	1,33E-06	1,97E-59	2,4E-30
8	1,29E-65	4,15E-20	6,32E-28	0,010162	9,4E-59	6,61E-51
9	1,14E-45	0,014874	1,44E-06	0,000871	2,05E-59	3,59E-40
10	7,3E-67	1,62E-42	2E-44	1,5E-22	8,11E-59	9,05E-53
11	1,72E-57	5,89E-08	1,47E-14	0,286497	3,26E-59	5,62E-47
12	8,63E-65	7,01E-49	1,59E-47	7,24E-46	7,35E-59	9,77E-53

Εικόνα 4-49: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

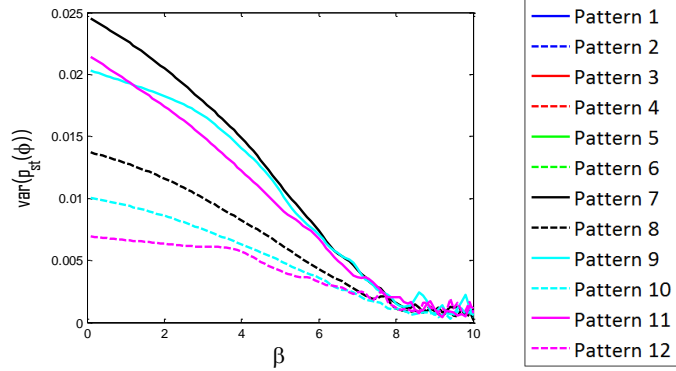


Εικόνα 4-50: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 1, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



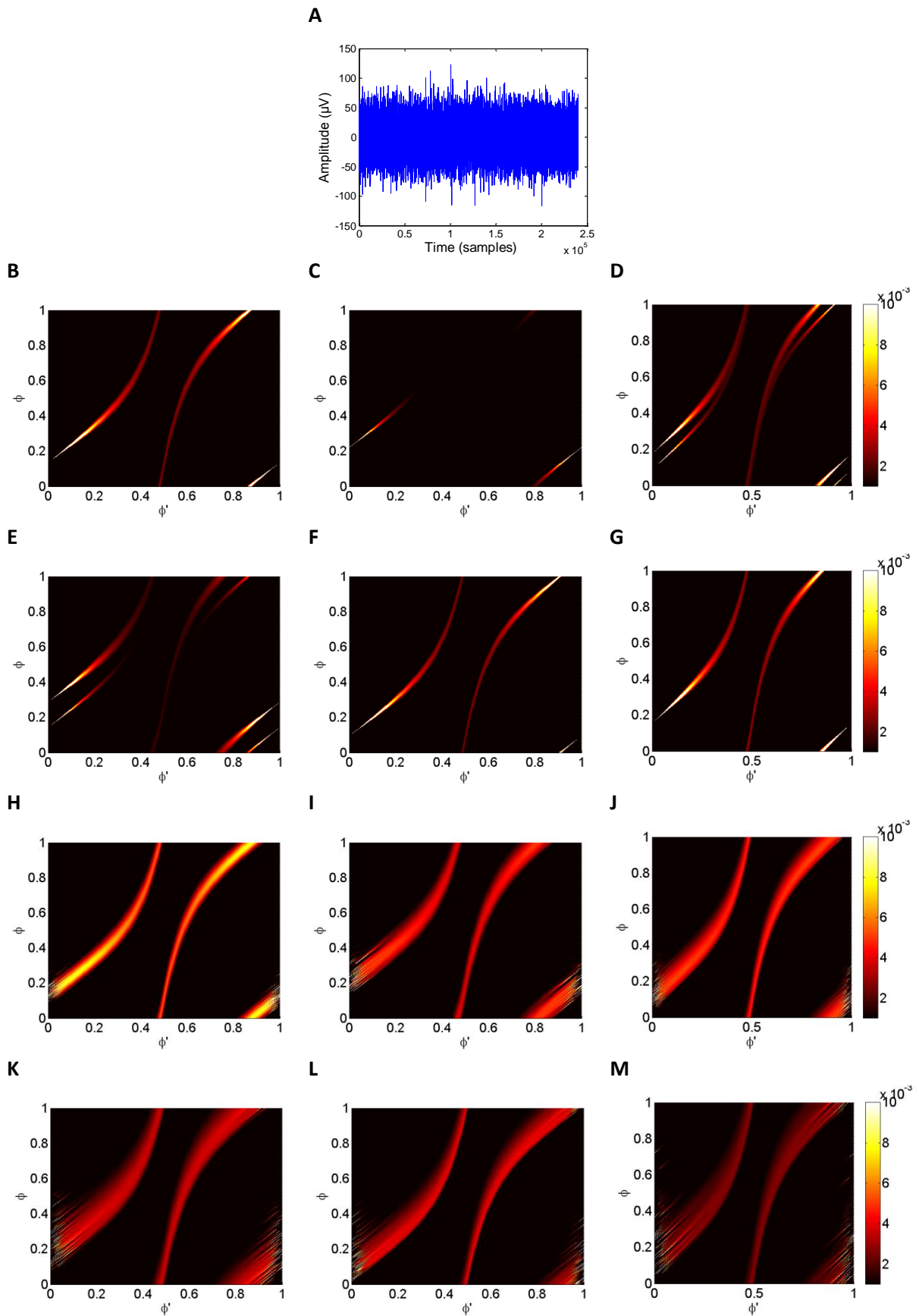
B



C

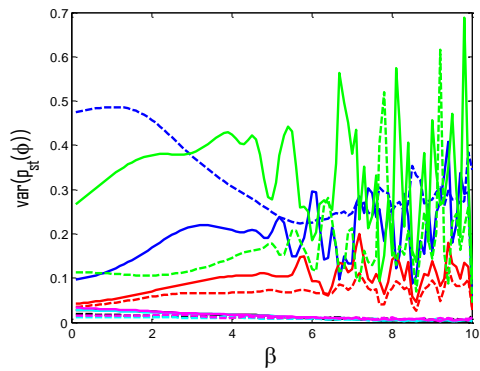
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	1	1	1	1
3	1	1	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	0
6	1	1	1	1	0	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	1,17E-38	7,2E-39	1,01E-35	8,77E-36	4,78E-08
2	1,17E-38	1	0,2843	0,009193	1,69E-53	6,36E-24
3	7,2E-39	0,2843	1	0,02622	2,71E-50	5,33E-26
4	1,01E-35	0,009193	0,02622	1	1,46E-49	1,18E-21
5	8,77E-36	1,69E-53	2,71E-50	1,46E-49	1	9,15E-43
6	4,78E-08	6,36E-24	5,33E-26	1,18E-21	9,15E-43	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	1	1	1	1
8	1	0	1	1	1	1
9	1	1	0	1	0	0
10	1	1	1	0	1	1
11	1	1	0	1	0	0
12	1	1	0	1	0	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	1,18E-07	0,258456	1,94E-11	1,5E-05	3,95E-14
8	1,18E-07	1	5,23E-06	0,002241	0,100065	2,83E-08
9	0,258456	5,23E-06	1	4,1E-10	0,000612	3,1E-13
10	1,94E-11	0,002241	4,1E-10	1	5,69E-06	0,002532
11	1,5E-05	0,100065	0,000612	5,69E-06	1	2,65E-11
12	3,95E-14	2,83E-08	3,1E-13	0,002532	2,65E-11	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1,64E-75	4,2E-60	4,2E-105	1,7E-100	2,23E-64	2,69E-75
8	2,99E-72	1,01E-58	6,59E-91	2,34E-87	2,85E-64	2,43E-71
9	1,45E-74	8,01E-60	1,7E-103	2,13E-98	2,63E-64	3,29E-74
10	4,73E-72	8,37E-59	6,9E-88	5,18E-85	2,17E-64	4,71E-71
11	2,37E-72	1,3E-58	1,49E-92	1,19E-88	3,43E-64	1,74E-71
12	8,44E-72	1,06E-58	5,44E-85	9,1E-83	1,91E-64	1,04E-70

Εικόνα 4-51: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

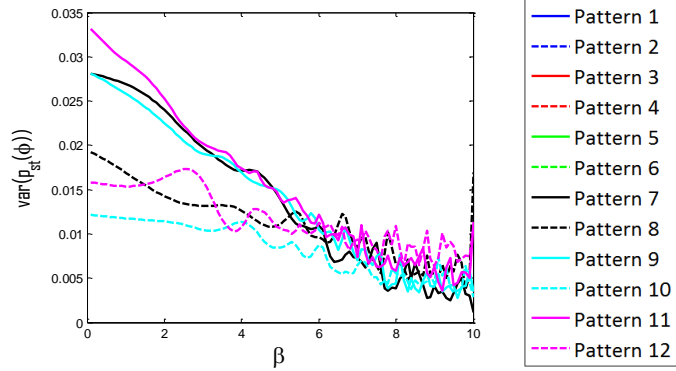


Εικόνα 4-52: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 2, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



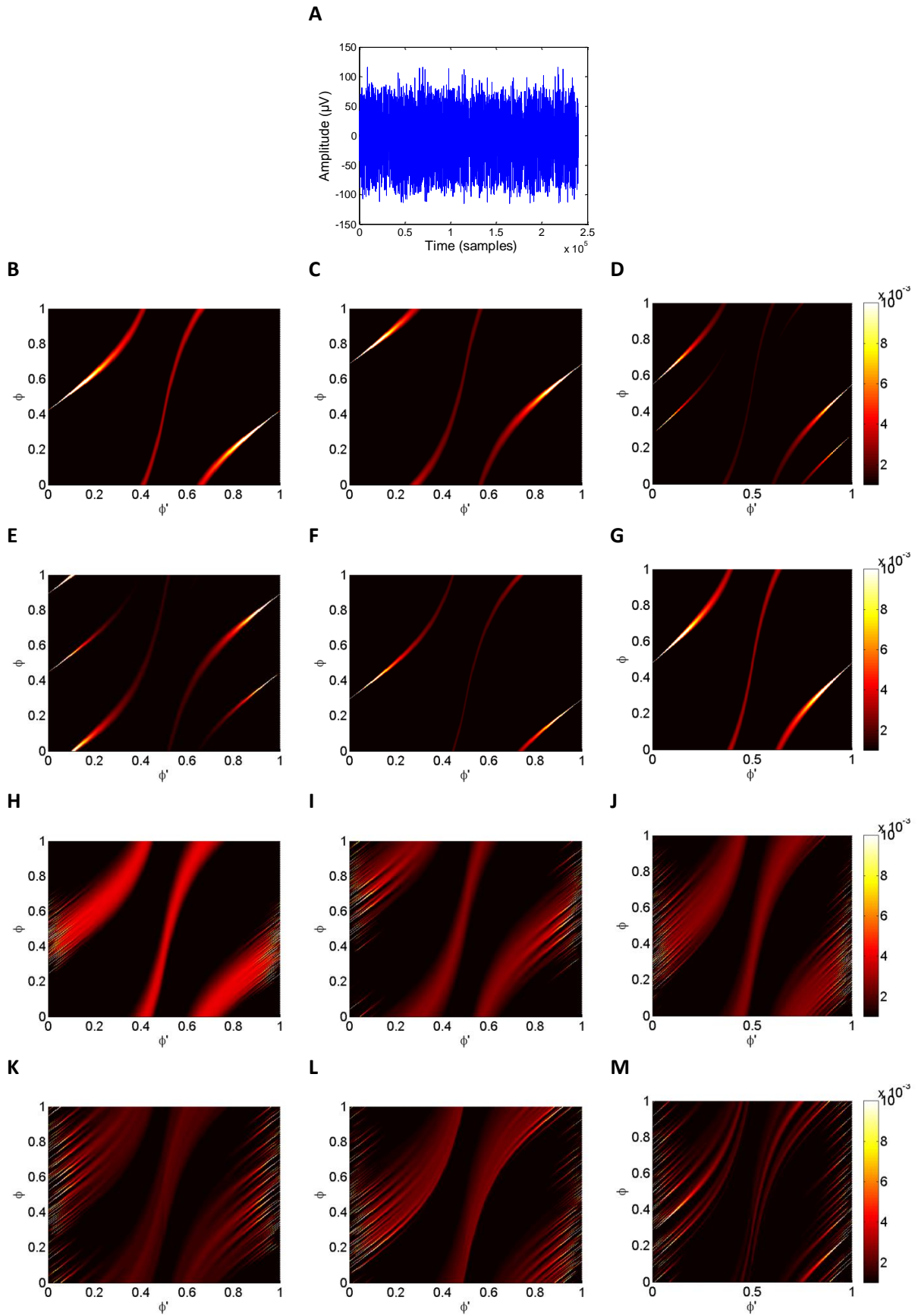
B



C

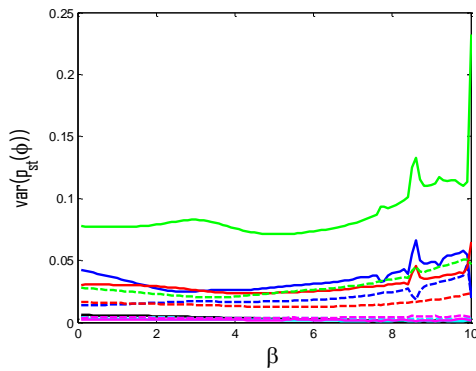
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	0	1	1	1
3	1	0	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	1,71E-25	1,93E-28	7,26E-38	6,89E-26	0,000544
2	1,71E-25	1	6,29E-49	1,71E-51	0,469303	4,29E-32
3	1,93E-28	6,29E-49	1	6,12E-13	3,47E-47	1,5E-11
4	7,26E-38	1,71E-51	6,12E-13	1	7,76E-50	2,91E-20
5	6,89E-26	0,469303	3,47E-47	7,76E-50	1	2,18E-32
6	0,000544	4,29E-32	1,5E-11	2,91E-20	2,18E-32	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	0	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	0	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	0,002657	0,996517	2,8E-09	0,187154	0,009516
8	0,002657	1	0,001346	1,29E-08	5,93E-06	0,35512
9	0,996517	0,001346	1	2,4E-10	0,172321	0,005453
10	2,8E-09	1,29E-08	2,4E-10	1	5,35E-13	3,71E-13
11	0,187154	5,93E-06	0,172321	5,35E-13	1	2,93E-05
12	0,009516	0,35512	0,005453	3,71E-13	2,93E-05	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	7,81E-50	1,39E-57	4,16E-46	9,3E-58	8,21E-56	1,54E-33
8	6,25E-50	1,35E-57	4,54E-46	1,78E-55	7,09E-56	4,46E-34
9	9,73E-50	1,62E-57	7,13E-46	3,32E-57	9,27E-56	1,63E-33
10	1,8E-50	6,53E-58	3,7E-47	1,18E-56	3,46E-56	1,02E-34
11	1,68E-49	2,16E-57	2,46E-45	3,24E-56	1,26E-55	3,64E-33
12	8,77E-50	1,66E-57	1,04E-45	1,82E-54	8,56E-56	5,87E-34

Εικόνα 4-53: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

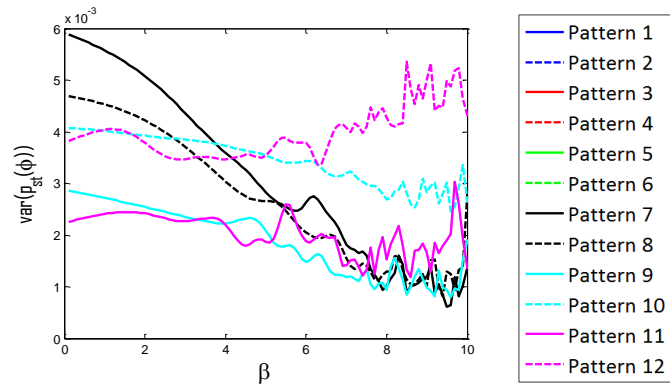


Εικόνα 4-54: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 3, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



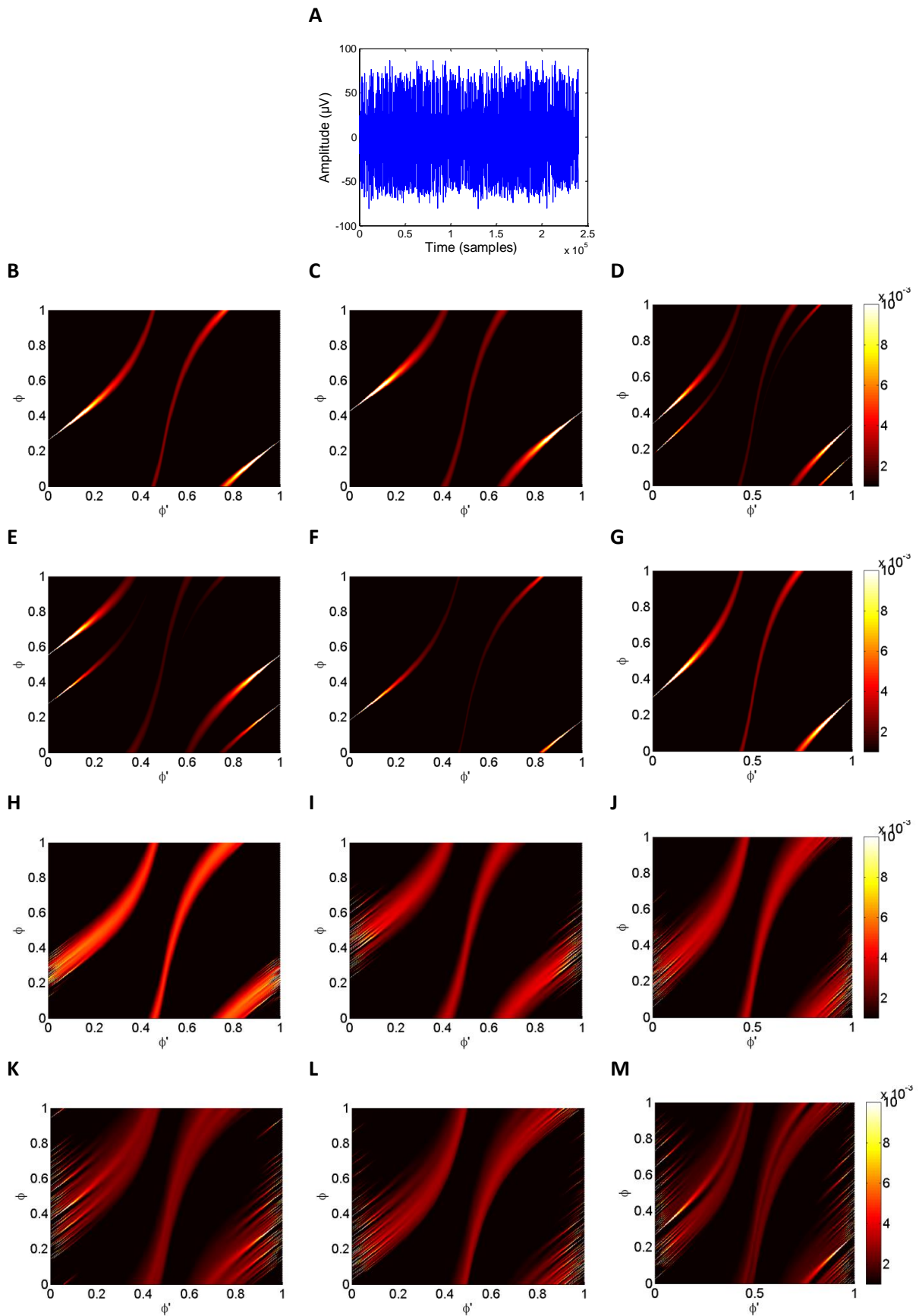
B



C

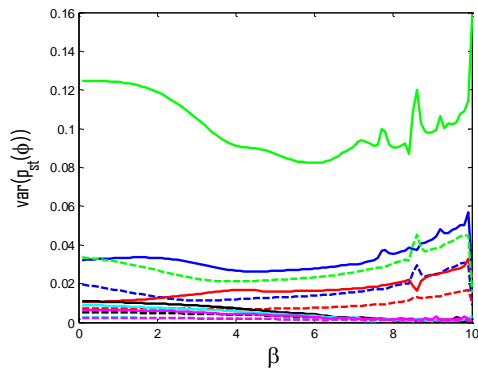
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	0	1	1	1
3	1	0	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	2,98E-27	5,56E-06	2,09E-39	2,27E-48	8,97E-06
2	2,98E-27	1	2,51E-21	2,03E-11	9,65E-58	8,72E-15
3	5,56E-06	2,51E-21	1	1,06E-45	1,06E-50	0,62952
4	2,09E-39	2,03E-11	1,06E-45	1	1,56E-57	6,84E-31
5	2,27E-48	9,65E-58	1,06E-50	1,56E-57	1	7,95E-53
6	8,97E-06	8,72E-15	0,62952	6,84E-31	7,95E-53	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	0	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	0	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	0,118794	2,05E-13	0,00126	4,94E-14	6,28E-08
8	0,118794	1	6,88E-13	1,48E-09	6,36E-14	4,81E-17
9	2,05E-13	6,88E-13	1	5,49E-55	0,8758	1,65E-67
10	0,00126	1,48E-09	5,49E-55	1	1,2E-66	6,17E-08
11	4,94E-14	6,36E-14	0,8758	1,2E-66	1	1,83E-85
12	6,28E-08	4,81E-17	1,65E-67	6,17E-08	1,83E-85	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	3,2E-57	1,76E-48	8,31E-70	4,93E-89	2,36E-63	1,08E-53
8	3,96E-57	1,57E-48	7,43E-69	1,59E-85	2,26E-63	1,2E-53
9	6,81E-58	4,9E-50	6,84E-69	6,82E-81	9,84E-64	1,27E-54
10	1,41E-55	6,14E-46	7,65E-66	1,66E-72	7,65E-63	7,61E-52
11	8,34E-58	6,69E-50	1,4E-68	1,2E-78	1,03E-63	1,58E-54
12	4,58E-55	4,94E-45	4,02E-65	3,3E-70	1,19E-62	3,1E-51

Εικόνα 4-55: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

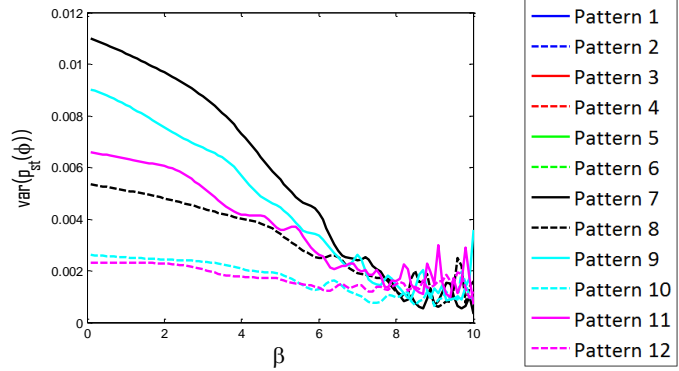


Εικόνα 4-56: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 4, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



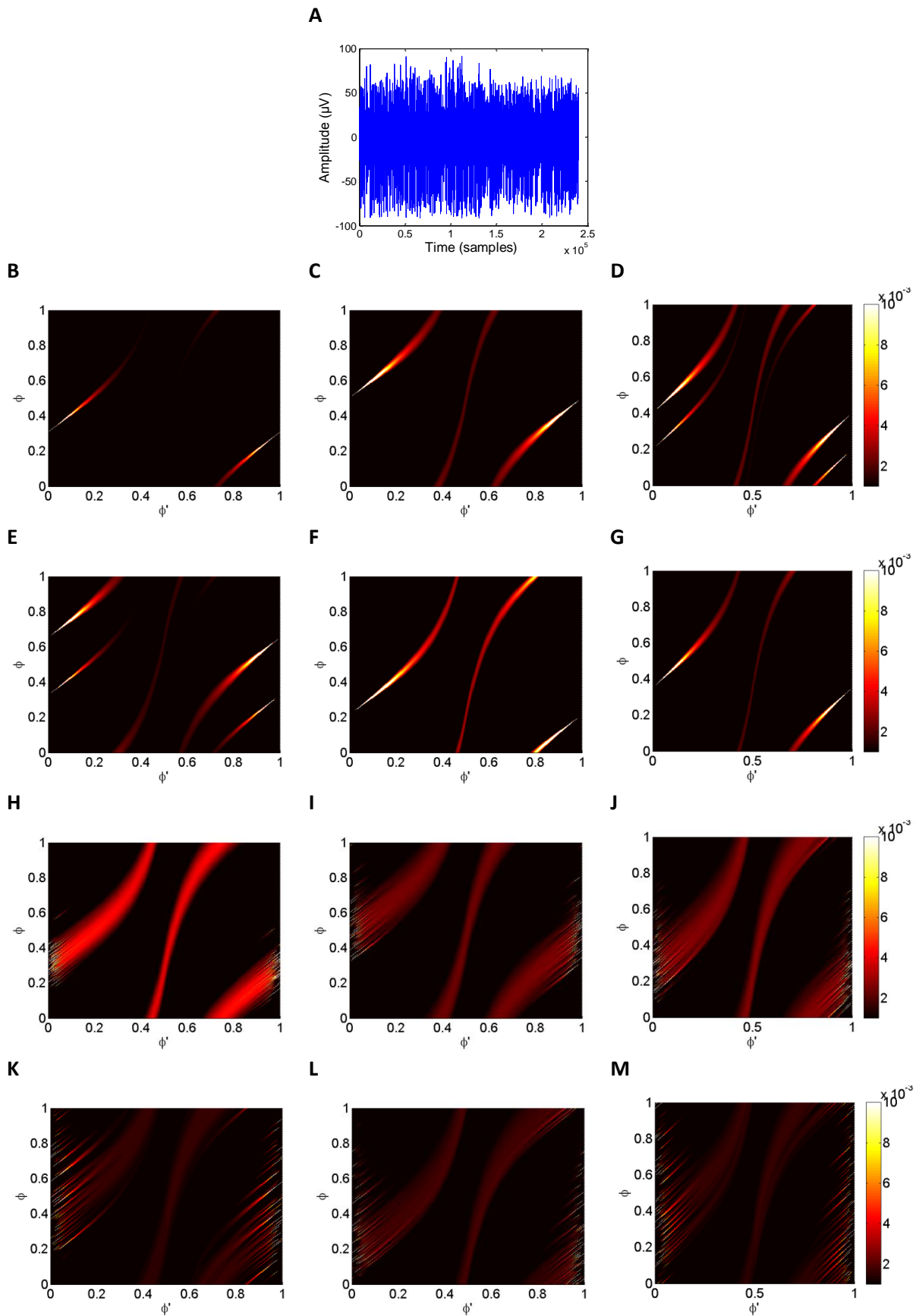
B



C

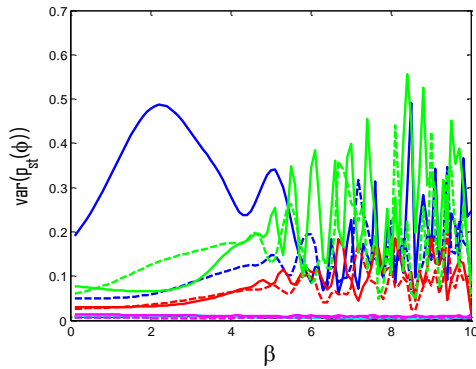
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	0	1	1	1
3	1	0	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	3,03E-48	4,74E-48	6,01E-68	2,5E-77	5,74E-07
2	3,03E-48	1	0,48671	2,79E-26	2,76E-85	6,12E-30
3	4,74E-48	0,48671	1	9,19E-33	2,97E-83	1,92E-29
4	6,01E-68	2,79E-26	9,19E-33	1	2,08E-82	2,35E-54
5	2,5E-77	2,76E-85	2,97E-83	2,08E-82	1	1,01E-81
6	5,74E-07	6,12E-30	1,92E-29	2,35E-54	1,01E-81	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	0	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	0	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	2,68E-06	0,000185	9,72E-18	0,131284	5,28E-14
8	2,68E-06	1	0,213713	3,29E-15	1,25E-05	1,41E-08
9	0,000185	0,213713	1	1,01E-15	0,002781	5,97E-10
10	9,72E-18	3,29E-15	1,01E-15	1	1,56E-24	1,27E-09
11	0,131284	1,25E-05	0,002781	1,56E-24	1	1,3E-18
12	5,28E-14	1,41E-08	5,97E-10	1,27E-09	1,3E-18	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	2,97E-78	6,28E-42	8,68E-50	1,04E-16	2,52E-85	1,07E-64
8	4,89E-73	8,64E-47	2,56E-54	2,77E-40	2,7E-83	1,19E-62
9	3,87E-74	2,03E-46	2,6E-54	3,89E-36	1,36E-83	3,5E-63
10	1,05E-71	2,52E-49	1,17E-55	8,33E-50	4,4E-83	9,87E-63
11	3,91E-73	1,4E-43	2,23E-51	4,84E-28	2,46E-83	7,64E-62
12	1,69E-70	1,53E-47	1,15E-53	1,73E-45	9,56E-83	1,53E-61

Εικόνα 4-57: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

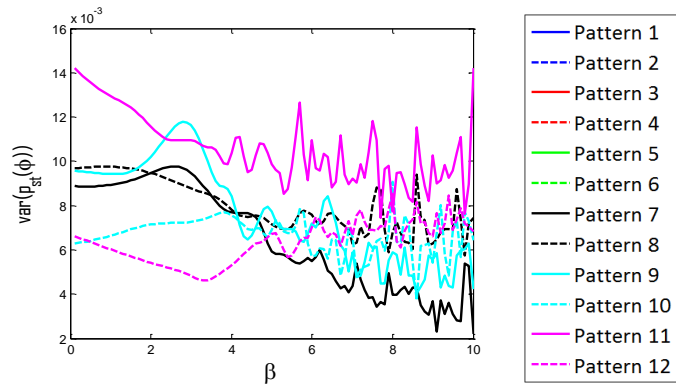


Εικόνα 4-58: (A) Μικροηλεκτροδιακή καταγραφή ΕΕΔ για ΝΠ 5, (B)-(M) Στοχαστικοί πυρήνες για τα μοτίβα: (B) Μοτίβο 1, (C) Μοτίβο 2, (D) Μοτίβο 3, (E) Μοτίβο 4, (F) Μοτίβο 5, (G) Μοτίβο 6, (H) Μοτίβο 7, (I) Μοτίβο 8, (J) Μοτίβο 9, (K) Μοτίβο 10, (L) Μοτίβο 11, (M) Μοτίβο 12

A



B



C

test/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	1	1
2	1	0	0	1	1	1
3	1	0	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	1	1	0	1
6	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
1	1	6E-21	1,62E-28	1,3E-30	3,92E-06	9,73E-12
2	6E-21	1	2,12E-07	8,99E-13	5,29E-07	1,42E-05
3	1,62E-28	2,12E-07	1	0,017041	3,42E-14	2,83E-16
4	1,3E-30	8,99E-13	0,017041	1	7,2E-17	9,32E-21
5	3,92E-06	5,29E-07	3,42E-14	7,2E-17	1	0,073419
6	9,73E-12	1,42E-05	2,83E-16	9,32E-21	0,073419	1
test/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	0	1	0	1	1	1
8	1	0	1	0	1	1
9	0	1	0	1	1	1
10	1	0	1	0	1	1
11	1	1	1	1	0	1
12	1	1	1	1	1	0
p/Pattern	7	8	9	10	11	12
7	1	3,07E-16	6,57E-12	0,000326	4,56E-13	8,22E-14
8	3,07E-16	1	0,008475	7,89E-14	0,00877	0,016349
9	6,57E-12	0,008475	1	8,1E-07	0,666019	0,399355
10	0,000326	7,89E-14	8,1E-07	1	1,43E-08	7,69E-10
11	4,56E-13	0,00877	0,666019	1,43E-08	1	0,647364
12	8,22E-14	0,016349	0,399355	7,69E-10	0,647364	1
test/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
p/Pattern	1	2	3	4	5	6
7	5,76E-38	2,72E-33	1,95E-28	1,45E-30	1,33E-26	1,7E-34
8	2,17E-38	2,96E-34	7,28E-30	2,37E-32	3,85E-27	3,41E-35
9	2,51E-38	4,13E-34	1,19E-29	4,34E-32	4,66E-27	4,35E-35
10	3,79E-38	1,05E-33	4,7E-29	2,48E-31	7,76E-27	8,53E-35
11	2,45E-38	3,92E-34	1,1E-29	3,97E-32	4,51E-27	4,18E-35
12	2,4E-38	3,73E-34	1,02E-29	3,64E-32	4,38E-27	4,03E-35

Εικόνα 4-59: (A) Διασπορές για όλες τις διεγέρσεις, (B) Διασπορές για τις μη περιοδικές διεγέρσεις, (C) Τα αποτελέσματα του t-τεστ

4.6 Μονόδρομη ανάλυση διασποράς

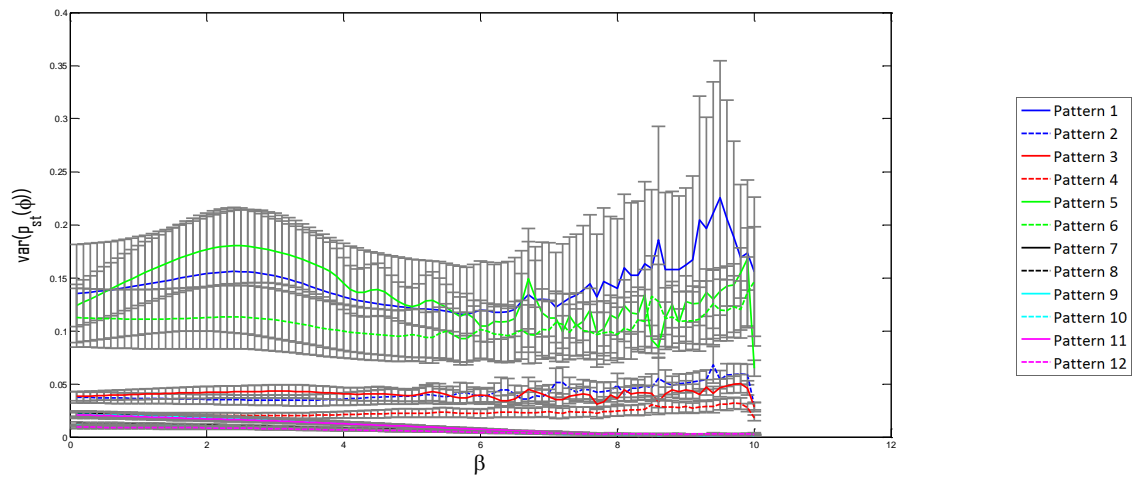
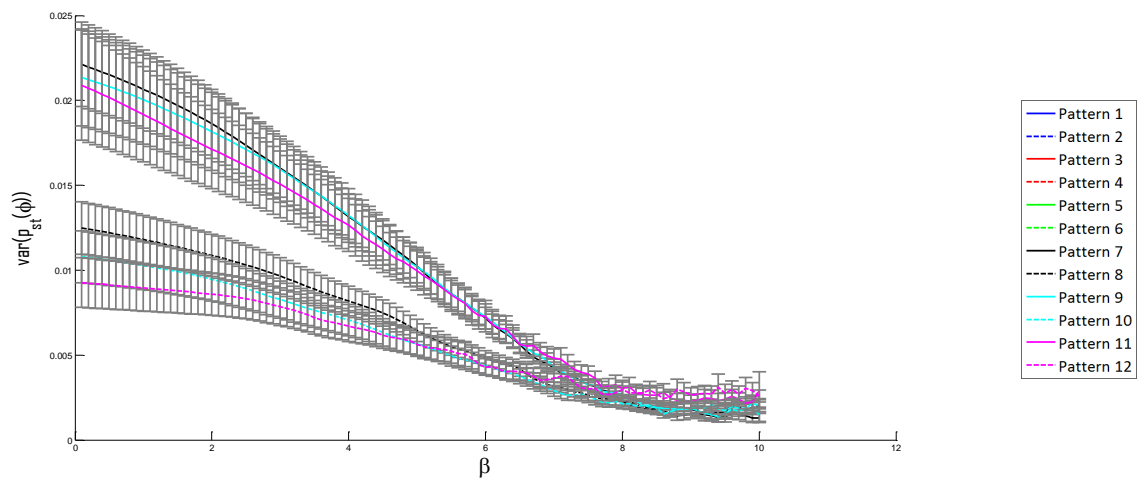
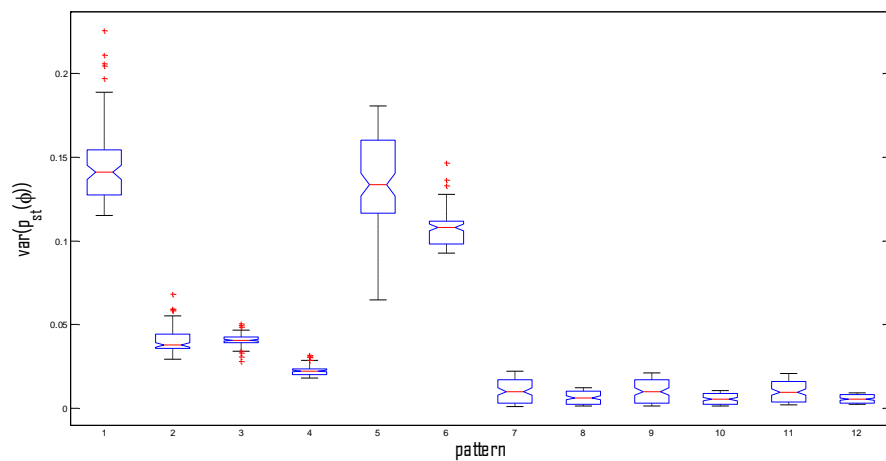
Για τον έλεγχο της στατιστικής διαφοράς μεταξύ της μέσης επίδρασης των διαφορετικών προτύπων στο σύνολο των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η μονόδρομη ανάλυση διασποράς (one-way analysis of variance - ANOVA). Για 28 μικροηλεκτροδιακές καταγραφές από κάθε ασθένεια εξήχθησαν για κάθε διέγερση οι διασπορές των κατανομών φάσης σταθερής κατάστασης και υπολογίστηκε ο μέσος όρος της διασποράς για κάθε διέγερση. Για κάθε μέση διασπορά υπολογίστηκε η διακύμανση της και έγινε σύγκριση με τις μέσες διασπορές των υπόλοιπων προτύπων με την ανάλυση ANOVA.

Παρατίθενται οι μέσες διασπορές για τις διάφορες διεγέρσεις συναρτήσει της έντασης της διέγερσης β και τα boxplot της ανάλυσης ANOVA που απεικονίζουν το μέγεθος των F-στατιστικών και τις τιμές p , για τα δεδομένα ΙΨΔ (Εικ. 4-60) και για τα δεδομένα ΝΠ (Εικ. 4-61).

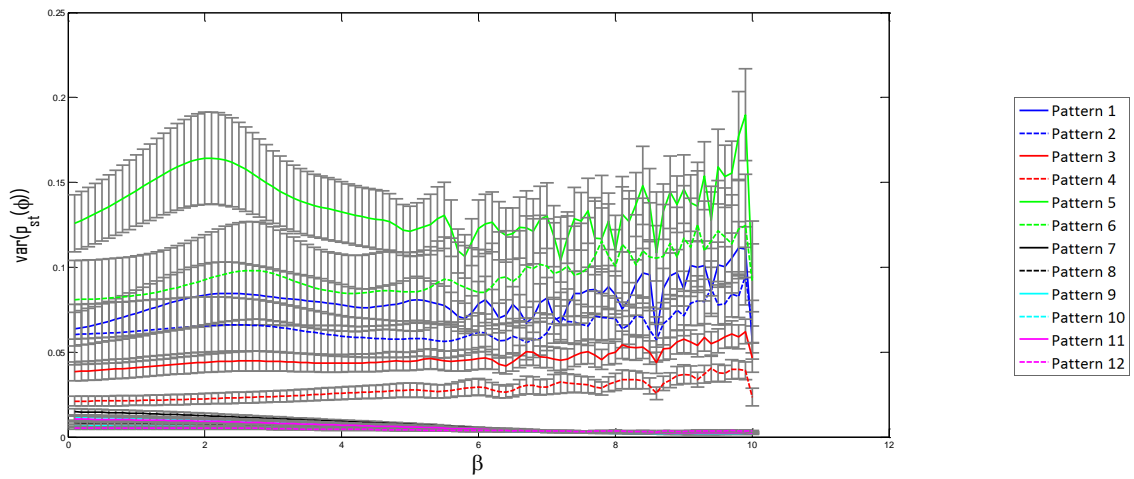
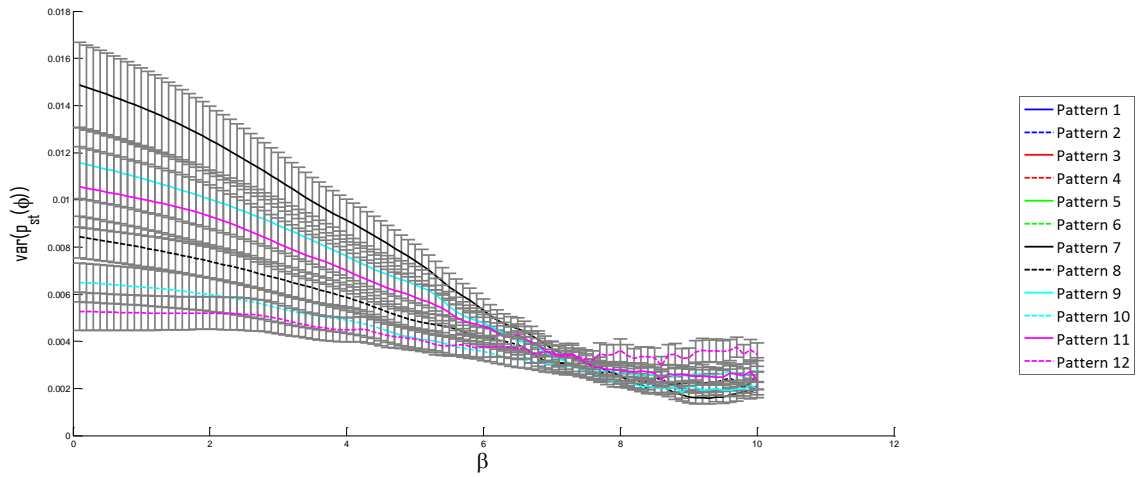
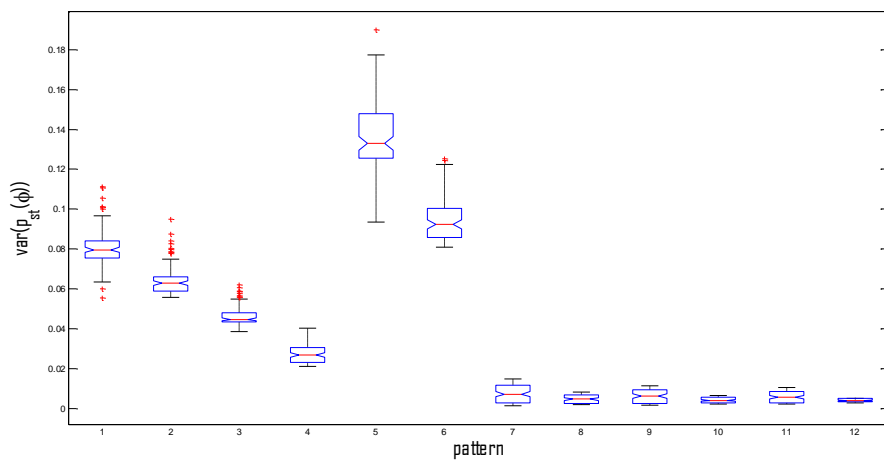
Από τη μορφή των στοχαστικών πυρήνων και τη σύγκριση των διασπορών φαίνεται πως τα μη περιοδικά μοτίβα διέγερσης έχουν καλύτερη επίδραση στον αποσυγχρονισμό από τα περισσότερα περιοδικά μοτίβα. Και στις δύο ασθένειες οι περιοδικές διεγέρσεις με παύσεις προκαλούν το μικρότερο αποσυγχρονισμό σε σχέση με τις υπόλοιπες στις περισσότερες περιπτώσεις. Σχεδόν στο ίδιο επίπεδο βρίσκεται και η επίδραση της κλινικά εφαρμοσμένης διέγερσης, την οποία ξεπερνούν σε αποτελεσματικότητα τα περισσότερα μοτίβα.

Η περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων είναι και για τις δύο ασθένειες το αποτελεσματικότερο μοτίβο σε σχέση με τα υπόλοιπα περιοδικά μοτίβα. Στην περίπτωση των δεδομένων ΙΨΔ είναι πολλές φορές αποτελεσματικότερη και από τα μη περιοδικά μοτίβα. Τα περιοδικά μοτίβα που έχουν παραπλήσια αποτελέσματα είναι η υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων και η χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση.

Με τη χρήση του t-τεστ δύο δειγμάτων φάνηκε για τα δεδομένα ΝΠ και ΙΨΔ ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διασπορών για όλα τα ζεύγη μοτίβων εκτός από την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας συγκρινόμενη με την περιοδική διέγερση υψηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων, και κάποιων μη περιοδικών διεγέρσεων με ίδια μέση συχνότητα και παραπλήσια χρονική μεταβλητότητα.

A**B****C**

Εικόνα 4-60: Δεδομένα ΙΨΔ: (A) Μέσες διασπορές και διακύμανση (errorbar) ανά μοτίβο για περιοδικά και μη περιοδικά μοτίβα, (B) Μέσες διασπορές και διακύμανση (errorbar) ανά μοτίβο για μη περιοδικά μοτίβα, (C) Boxplot της ANOVA ανάλυσης ($F = 2249,52$, $p < 0,0001$)

A**B****C**

Εικόνα 4-61: Δεδομένα ΝΠ: (Α) Μέσες διασπορές και διακύμανση (errorbar) ανά μοτίβο για περιοδικά και μη περιοδικά μοτίβα, (Β) Μέσες διασπορές και διακύμανση (errorbar) ανά μοτίβο για μη περιοδικά μοτίβα, (C) Βoxplot της ANOVA ανάλυσης ($F = 3588,41$, $p < 0,0001$)

4.7 Καθορισμός βέλτιστου μοτίβου διέγερσης: Η συνάρτηση κόστους

Για τη διερεύνηση του ρόλου επιπλέον χαρακτηριστικών της διέγερσης στην αποτελεσματικότητα του συστήματος διαμορφώθηκε κατάλληλα μια συνάρτηση κόστους. Για τα τρία πιο αποτελεσματικά περιοδικά μοτίβα διέγερσης, μελετήθηκε η επίδραση τόσο της έντασης των παλμών, όσο και του εύρους τους, στον αποσυγχρονισμό των ταλαντωτών, λαμβάνοντας υπόψη την ισχύ που καταναλώνεται.

Η συνάρτηση κόστους ορίστηκε ως:

$$F(w, I_0) = Var(p_{st}(\varphi)) + P \quad (4.18)$$

Όπου w το εύρος παλμού,

I_0 η ένταση του ρεύματος,

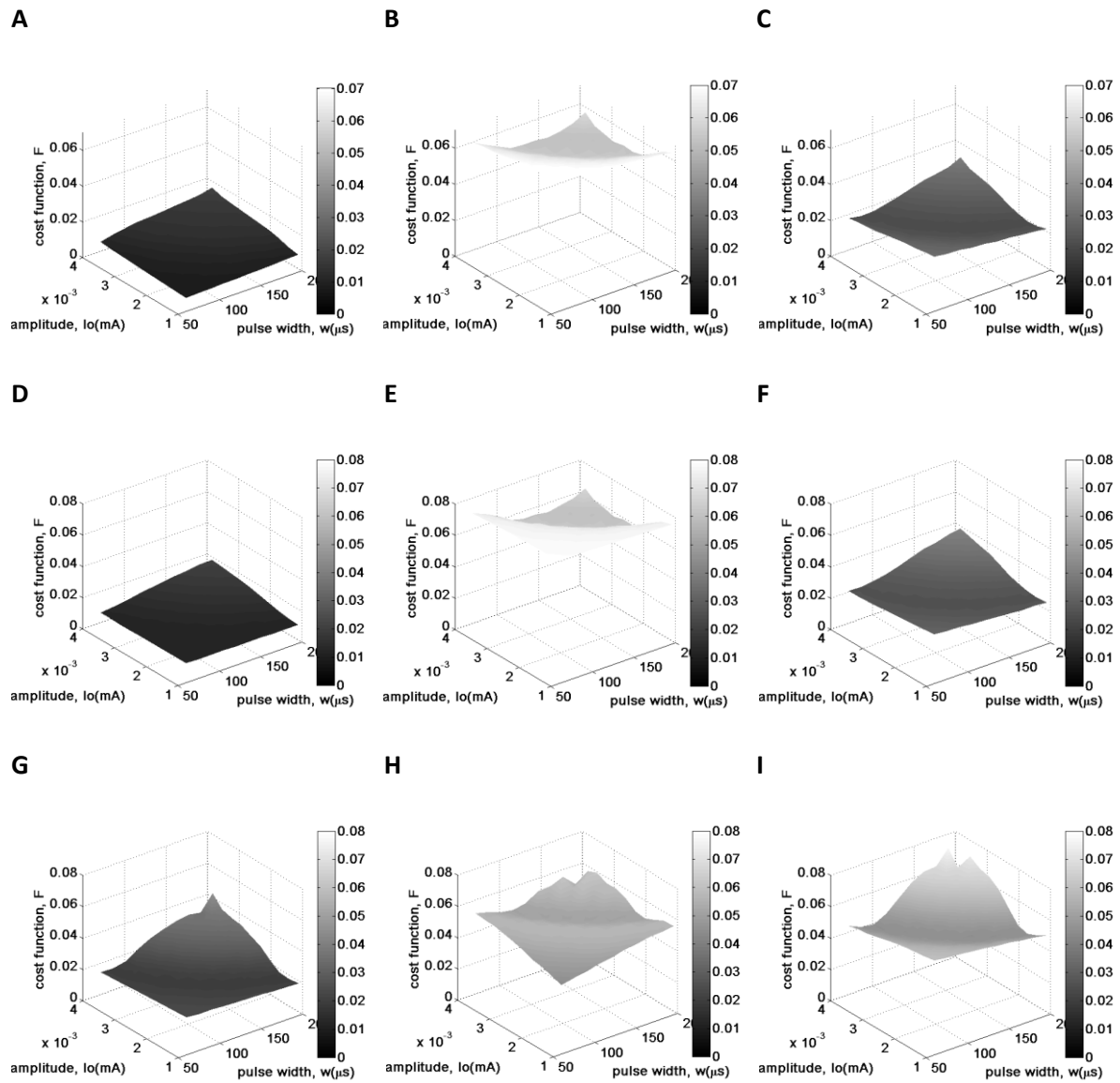
Και P η ισχύς που καταναλώνεται:

$$P = \frac{I_0^2 w f}{R} \quad (4.19)$$

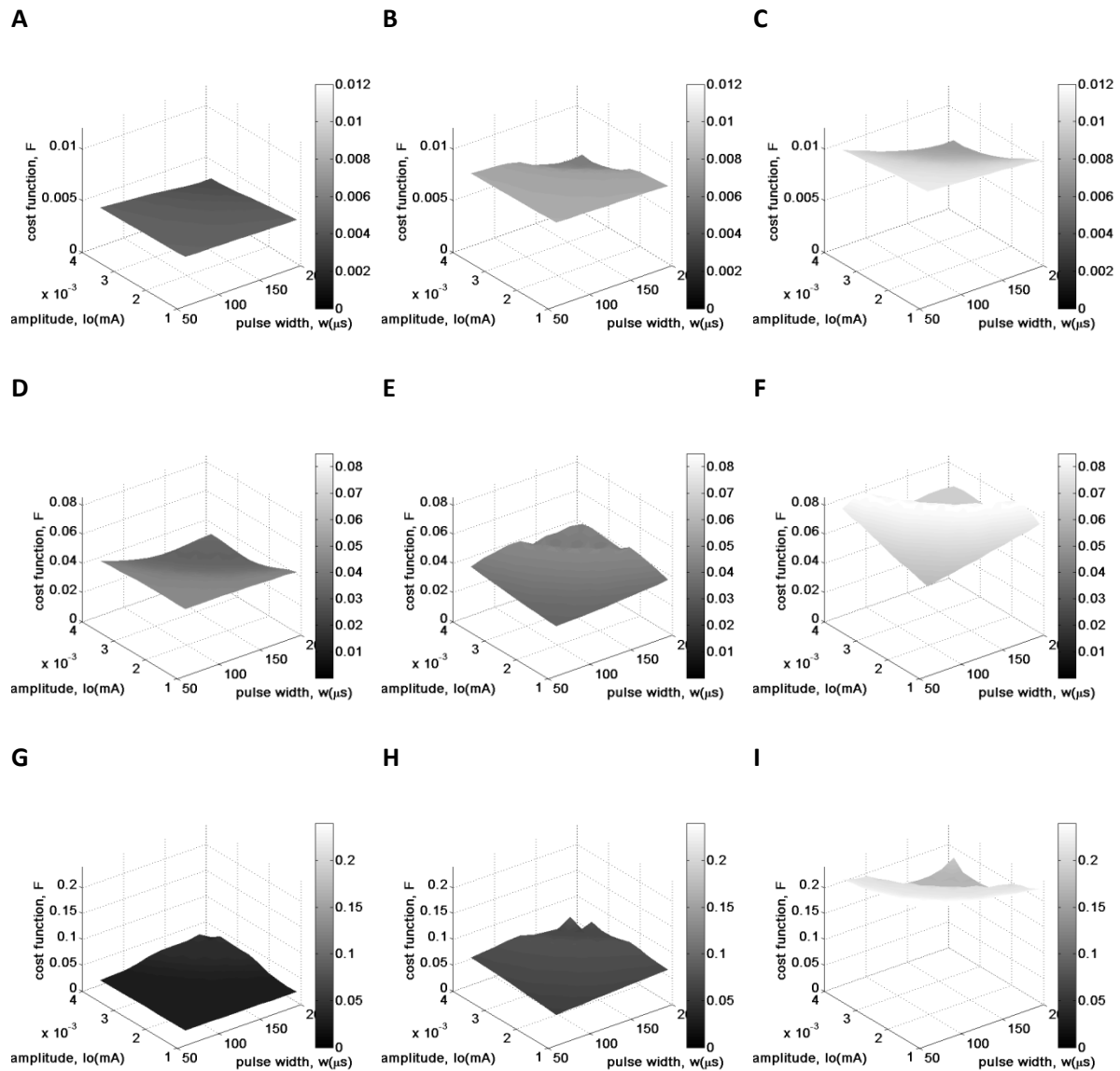
Όπου R η αντίσταση του ηλεκτροδίου ($R \approx 1000\Omega$) και f η συχνότητα της διέγερσης. Κατά τον υπολογισμό της συνάρτησης κόστους η διασπορά και η ισχύς κανονικοποιήθηκαν στο εύρος $[0,1]$.

Ζητούμενο είναι η εύρεση των τιμών w και I_0 που ελαχιστοποιούν τη συνάρτηση κόστους καθώς τότε επιτυγχάνεται ο συνδυασμός χαμηλής διασποράς, άρα και υψηλού αποσυγχρονισμού, καθώς και χαμηλής κατανάλωσης ισχύος.

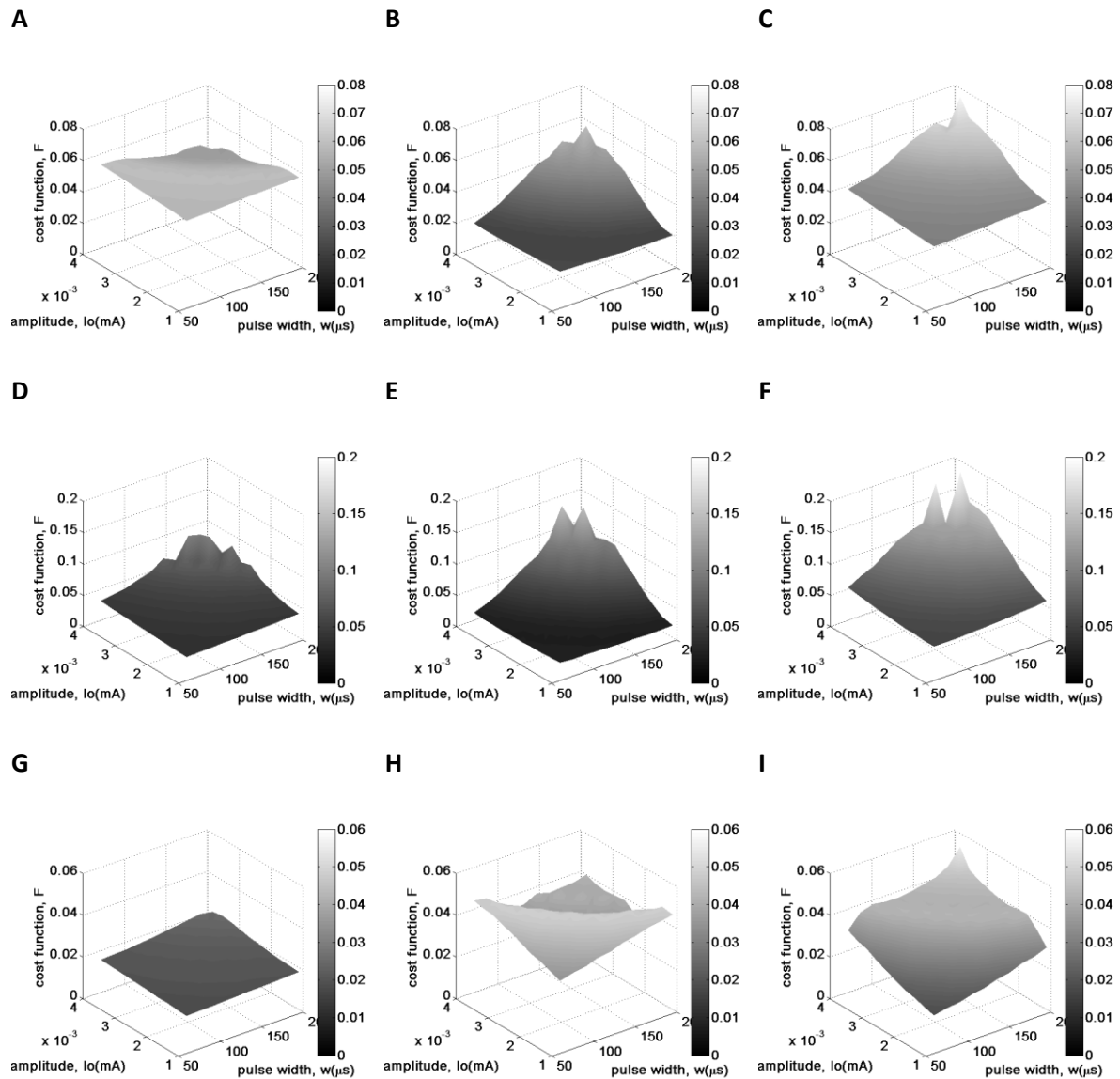
Για διάφορες καταγραφές δεδομένων από τις δύο ασθένειες παρατίθενται οι γραφικές παραστάσεις της συνάρτησης κόστους συναρτήσει της έντασης του ρεύματος και του εύρους παλμού όπως υπολογίστηκαν για τις τρεις αποτελεσματικότερες περιοδικές διεγέρσεις (Εικ. 4-62 – Εικ. 4-67).



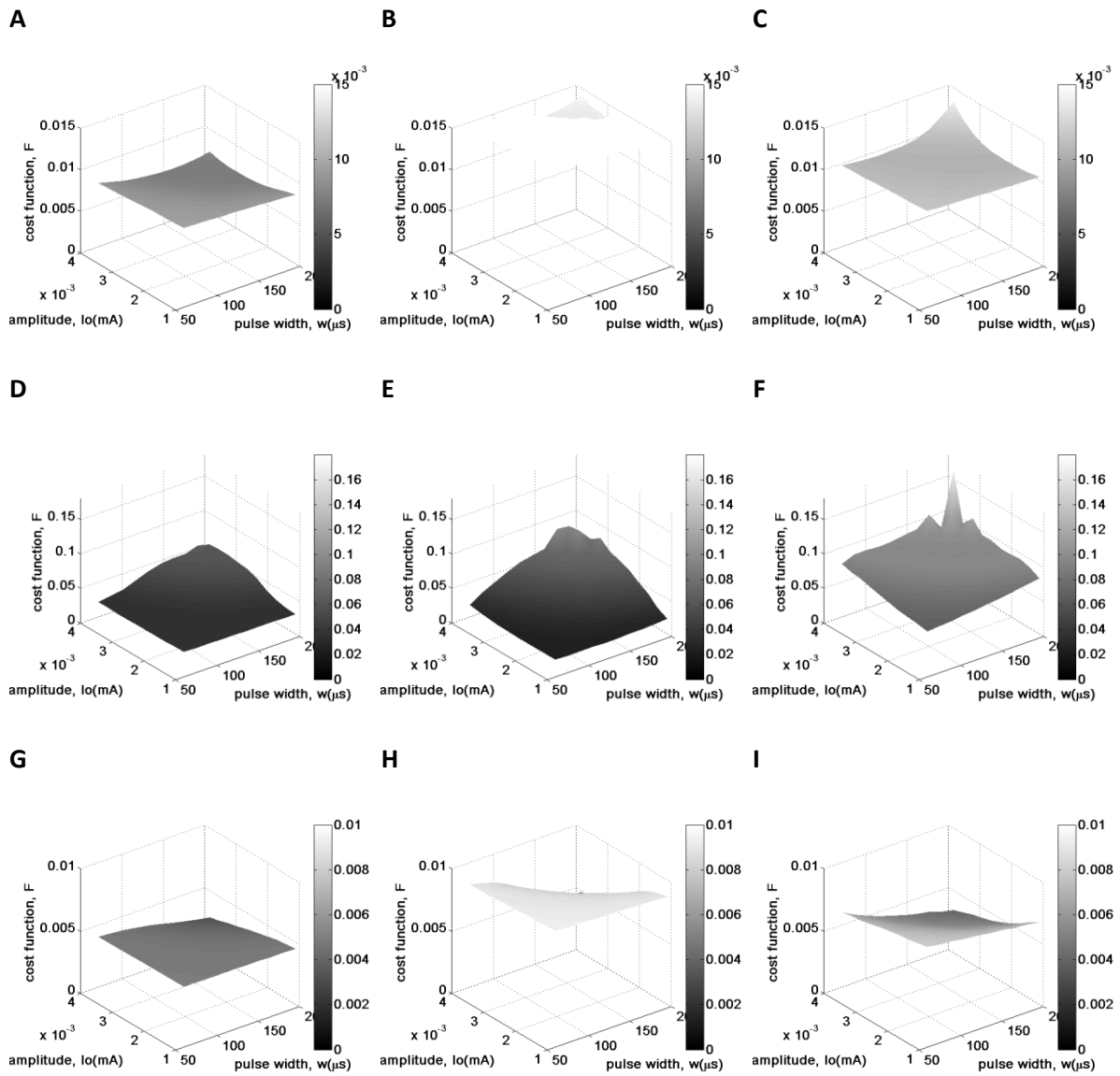
Εικόνα 4-62: Δεδομένα ΝΠ: (Α), (D), (G) Συνάρτηση κόστους για την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (B), (E), (H) Συνάρτηση κόστους για την υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (C), (F), (I) Συνάρτηση κόστους για την χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση για τρεις διαφορετικές καταγραφές



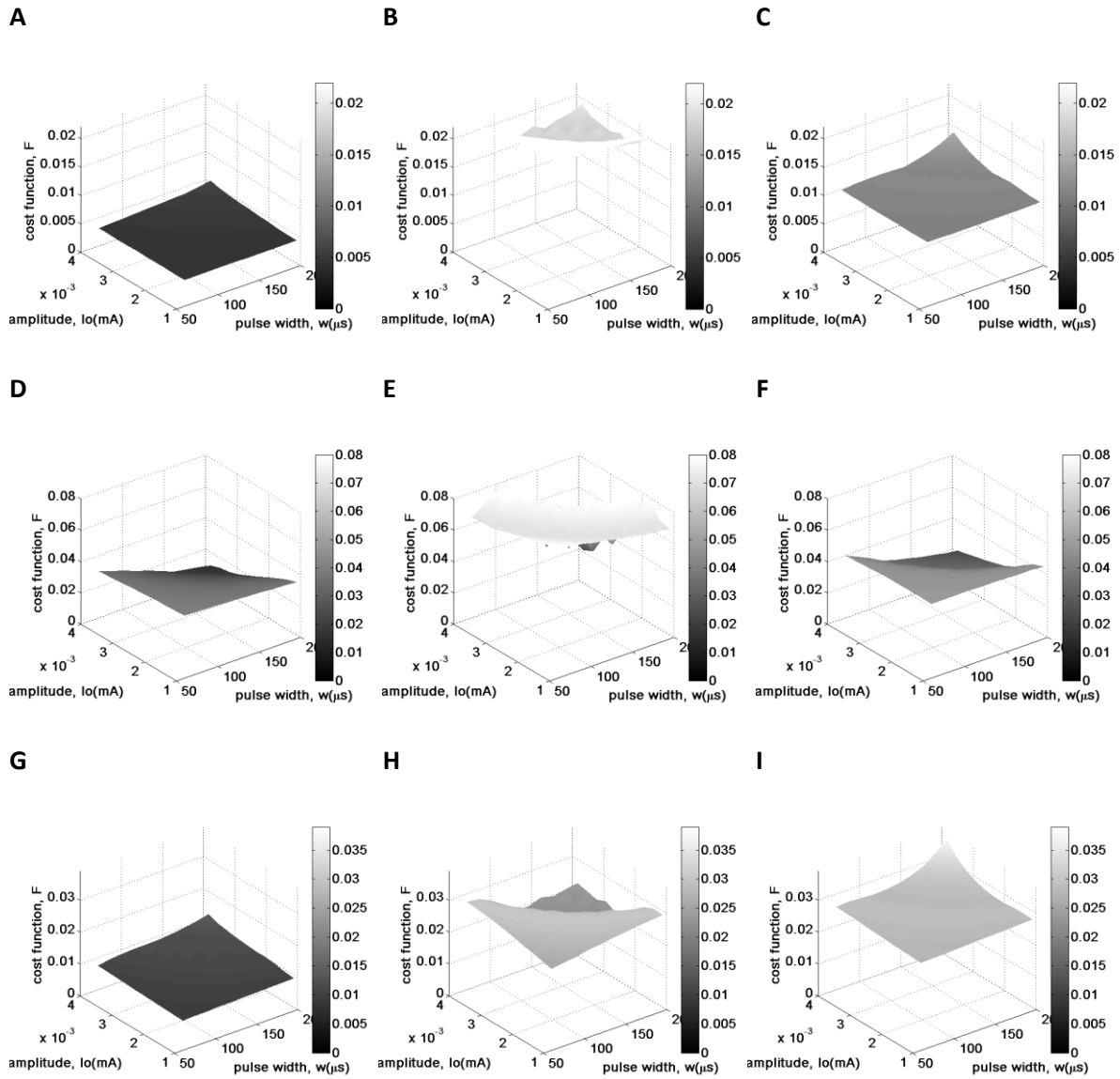
Εικόνα 4-63: Δεδομένα ΝΠ: (Α), (D), (G) Συνάρτηση κόστους για την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (B), (E), (H) Συνάρτηση κόστους για την υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (C), (F), (I) Συνάρτηση κόστους για την χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση για τρεις διαφορετικές καταγραφές



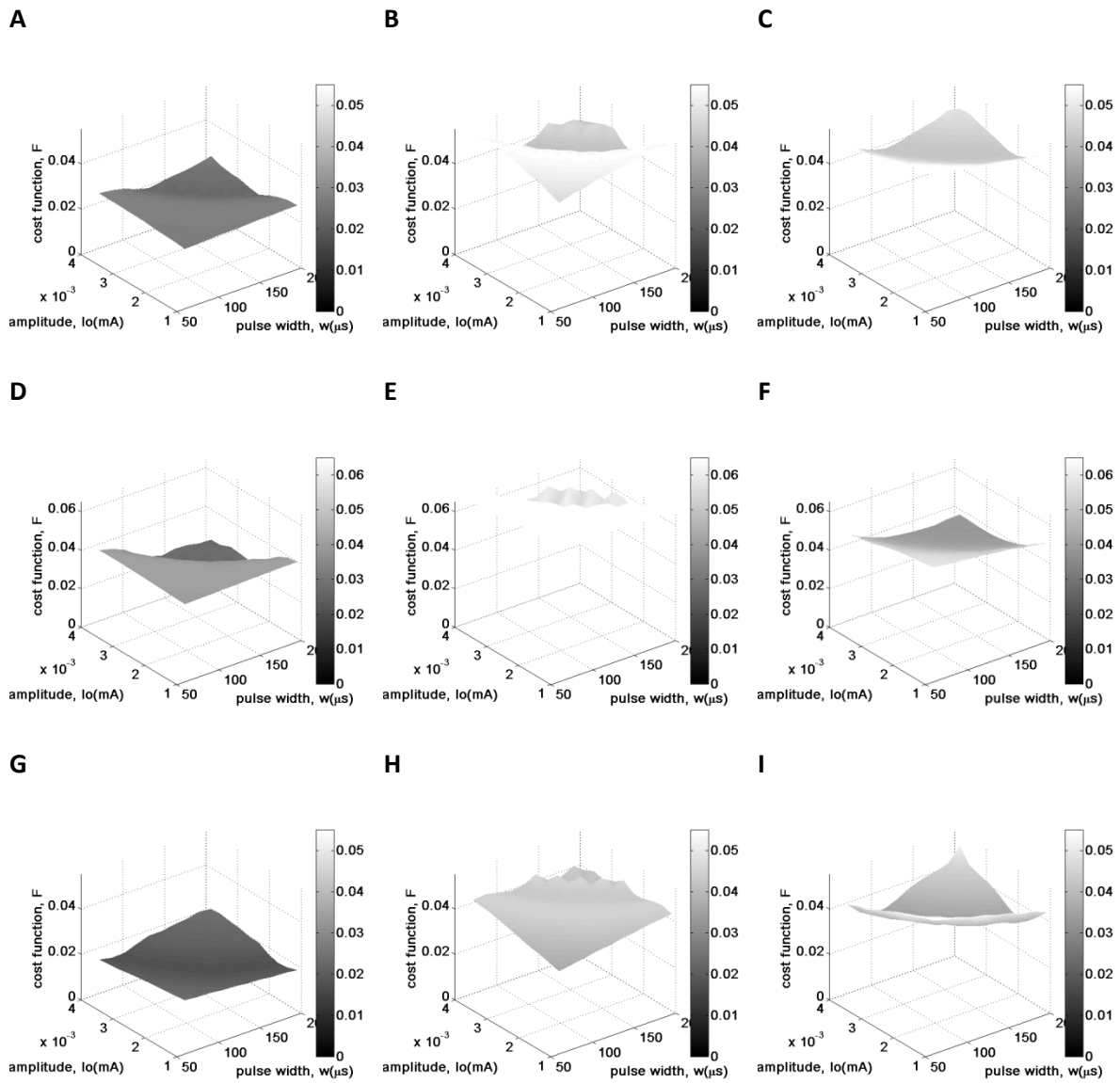
Εικόνα 4-64: Δεδομένα ΝΠ: (Α), (D), (G) Συνάρτηση κόστους για την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (B), (E), (H) Συνάρτηση κόστους για την υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (C), (F), (I) Συνάρτηση κόστους για την χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση για τρεις διαφορετικές καταγραφές



Εικόνα 4-65: Δεδομένα ΙΨΔ: (A), (D), (G) Συνάρτηση κόστους για την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (B), (E), (H) Συνάρτηση κόστους για την υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (C), (F), (I) Συνάρτηση κόστους για την χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση για τρεις διαφορετικές καταγραφές



Εικόνα 4-66: Δεδομένα ΙΨΔ: (A), (D), (G) Συνάρτηση κόστους για την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (B), (E), (H) Συνάρτηση κόστους για την υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (C), (F), (I) Συνάρτηση κόστους για την χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση για τρεις διαφορετικές καταγραφές



Εικόνα 4-67: Δεδομένα ΙΨΔ: (Α), (Δ), (Γ) Συνάρτηση κόστους για την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (Β), (Ε), (Η) Συνάρτηση κόστους για την υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων για τρεις διαφορετικές καταγραφές, (C), (F), (I) Συνάρτηση κόστους για την χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση για τρεις διαφορετικές καταγραφές

Σε συμφωνία με τα προηγούμενα αποτελέσματα, και για τις δύο ασθένειες επιτυγχάνονται σημαντικά μικρότερες τιμές της συνάρτησης κόστους για την περιοδική διέγερση χαμηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων. Οι άλλες δύο διεγέρσεις, δηλαδή η υψηλής συχνότητας περιοδική διέγερση με διαστήματα ξεσπασμάτων και η χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση παρουσιάζουν συνολικά παρόμοιες τιμές της συνάρτησης κόστους, αν και για διαφορετικές καταγραφές διαφέρει η αποτελεσματικότητά τους.

Αν και στην ANOVA ανάλυση η περιοδική διέγερση υψηλής συχνότητας με διαστήματα ξεσπασμάτων φάνηκε ότι προκαλεί μεγαλύτερο αποσυγχρονισμό από την χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση και για τις δυο ασθένειες, οι συγκρίσιμες τιμές της συνάρτησης κόστους οφείλονται στις χαμηλότερες τιμές ισχύος που επιτυγχάνει η χαμηλής συχνότητας περιοδική διέγερση καθώς στο ίδιο χρονικό διάστημα απαιτεί μικρότερο αριθμό παλμών.

Κεφάλαιο 5ο: Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία έγινε ο σχεδιασμός ενός συστήματος εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου και η μελέτη των επιμέρους στοιχείων του βασιζόμενη σε διεγχειρητικές μικροηλεκτροδιακές καταγραφές τόσο από τη νόσο του Πάρκινσον όσο και από την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Οι βελτιώσεις που αναμένονται από ένα σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου σε σχέση με την κλινικά εφαρμοζόμενη πρακτική είναι το βασικό κίνητρο της παρούσας έρευνας και αρκετές από αυτές χαρακτηρίζουν το προτεινόμενο σύστημα.

Επιδρώντας σε πολλαπλά επίπεδα στο βρόχο ανατροφοδότησης, το σύστημα κλειστού βρόχου στοχεύει σε δύο βασικές τροποποιήσεις. Στη μεγιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων που μπορεί να παρέχει η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον ασθενή, αλλά και στην παράκαμψη σημαντικών δυσκολιών, είτε αυτές αφορούν την επεμβατική αντικατάσταση των μπαταριών του συστήματος, είτε το χρονοβόρο και επιρρεπή σε ανθρώπινο λάθος προγραμματισμό της διέγερσης από τους ειδικούς. Για την επίτευξη αυτών των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές ιδέες υλοποιημένες στα υποσυστήματα του αλγορίθμου, με σκοπό τη βέλτιστη εκμετάλλευση των δυνατοτήτων κάθε βήματος του βρόχου ανατροφοδότησης.

Αρχικά το 0-1 τεστ για χάος υλοποιήθηκε για την αναγνώριση της χαοτικής ή κανονικής δυναμικής των δεδομένων, μετά από κατάλληλη επεξεργασία. Βασικό κριτήριο για την αξιολόγηση της μεθόδου αποτέλεσε η ύπαρξη αυξημένων ταλαντώσεων που έχουν παρατηρηθεί σε μικροηλεκτροδιακές καταγραφές τόσο από τη νόσο του Πάρκινσον, όσο και από την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Τα αποτελέσματα του τεστ για τα δεδομένα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα φάσματα ισχύος, τα οποία είναι γνωστό ότι υποδεικνύουν την ύπαρξη ταλαντώσεων, και επιπλέον χρησιμοποιήθηκε ο μέσος ρυθμός εκφόρτισης αλλά και η ύπαρξη ξεσπασμάτων, για τα οποία υπάρχει συσχέτιση και με τις δύο ασθένειες.

Η βελτίωση η οποία μπορεί να επιτευχθεί από τον επιτυχή διαχωρισμό της στιγμιαίας κατάστασης του υποθαλαμικού πυρήνα σε παθολογική ή μη, είναι η δυνατότητα εφαρμογής της διέγερσης μόνο όταν είναι αναγκαία. Το άμεσο όφελος είναι η σημαντική εξοικονόμηση ενέργειας του συστήματος με αποτέλεσμα την αύξηση του διαστήματος αυτονομίας του. Παράλληλα η μείωση του μέσου χρονικού διαστήματος διαρροής ρεύματος προς γειτονικές περιοχές του υποθαλαμικού πυρήνα θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση των προκαλούμενων από το σύστημα παρενεργειών.

Αν και τα οφέλη της κλινικά εφαρμοσμένης διέγερσης είναι δεδομένα, μένει να ερωτηθεί εάν υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης. Στην παρούσα εργασία έγινε διερεύνηση έντεκα εναλλακτικών μορφών διέγερσης ως προς την αποτελεσματικότητά τους, με τη χρήση μοντέλου στοχαστικής δυναμικής. Σε όλες τις προσομοιώσεις συμπεριλήφθηκε η κλινικά εφαρμοσμένη διέγερση με σκοπό την άμεση σύγκρισή της με τις υπόλοιπες. Το μοντέλο

προσαρμόστηκε σε δεδομένα και από τις δύο ασθένειες και η διασπορά της κατανομής φάσης σταθερής κατάστασης χρησιμοποιήθηκε σαν μέτρο του αποσυγχρονισμού των ταλαντωτών του μοντέλου.

Η συγκριτική αξιολόγηση σε σημαντικό αριθμό δεδομένων έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς κατατάσσει την κλινικά εφαρμοσμένη διέγερση χαμηλότερα από αρκετές εναλλακτικές μορφές διέγερσης ως προς την αποτελεσματικότητά της. Τα μη περιοδικά μοτίβα διέγερσης αλλά και κάποια περιοδικά, ενδέχεται να έχουν σημαντικές δυνατότητες αποσυγχρονισμού των νευρώνων, τόσο σε συστήματα κλειστού βρόχου, όσο και στα καθιερωμένα, ανοιχτού βρόχου συστήματα.

Τέλος, εξετάστηκε περαιτέρω η δυνατότητα αύξησης της αποτελεσματικότητας του συστήματος με τη διαμόρφωση κατάλληλης συνάρτησης κόστους. Αφενός υπολογίστηκε ο αποσυγχρονισμός που επιτυγχάνεται για διάφορες εντάσεις και εύρη παλμών της διέγερσης, με σκοπό τον εντοπισμό αυτών των παραμέτρων που επιτυγχάνουν το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα, αφετέρου συμπεριλήφθηκε η κατανάλωση ισχύος για τις δεδομένες παραμέτρους, με στόχο την περαιτέρω αύξηση της αυτονομίας του συστήματος. Έτσι αναδείχθηκε η συνολική αποδοτικότητα των υπό μελέτη μοτίβων διέγερσης και χρησιμοποιήθηκε όλο το εύρος παραμέτρων που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του μετεγχειρητικού προγραμματισμού.

Δημοσιεύσεις

Karamintziou SD, Deligiannis NG, Piallat B, Polosan M, Chabardès S, David O, Stathis PG, Tagaris GA, Boviatsis EJ, Sakas DE, Polychronaki GE, Tsirogiannis GL, Nikita KS. Dominant Efficiency of Non-Regular Patterns of Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Obsessive Compulsive Disorder. Submitted to Brain Stimulation 2015 (under review).

Karamintziou SD, Piallat B, Chabardès S, Polosan M, David O, Tsirogiannis GL, Deligiannis N, Stathis PG, Tagaris GA, Boviatsis EJ, Sakas DE, Polychronaki GE, Nikita KS. Design of a Novel Closed-Loop Deep Brain Stimulation System for Parkinson's Disease and Obsessive-Compulsive Disorder. In Proceedings of the 7th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering 2015 (in press).

Βιβλιογραφία

Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. Lancet 2009; 374: 491-99.

Afshar P, Khambhati A, Stanslaski S, Carlson D, Jensen R, Linde D, Dani S, Lazarewicz M, Cong P, Giftakis J, Stypulkowski P, Denison T. A translational platform for prototyping closed-loop neuromodulation systems. FNCIR 2012; 6: 117.

Agarwal R, Sarma SV. The effects of dbs patterns on basal ganglia activity and thalamic relay. J Comput Neurosci 2012; 33: 151-67.

Bastin J, Polosan M, Benis D, Goetz L, Bhattacharjee M, Piallat B, Krainik A, Bougerol T, Chabardès S, David O. Inhibitory control and error monitoring by human subthalamic neurons. Transl Psychiatry 2014; 4: e439.

Bastin J, Polosan M, Piallat B, Krack P, Bougerol T, Chabardès S, David O. Changes of oscillatory activity in the subthalamic nucleus during obsessive-compulsive disorder symptoms: Two case reports. Cortex 2014; 60:145-50.

Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 67-81.

Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. *Front Integr Neurosci* 2012; 6:29.

Brocker DT, Swan BD, Turner DA, Gross RE, Tatter SB, Koop MM, Bronte-Stewart H, Grill WM. Improved efficacy of temporally non-regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2013; 239: 60-7.

Chen L, Deng Y, Luo W, Wang Z, Zeng S. Detection of bursts in neuronal spike trains by the mean inter-spike interval method. *Prog Nat Sci* 2009; 19: 229-235.

Cocatre-Zilgien JH, Delcomyn F. Identification of bursts in spike trains. *J Neurosci Meth* 1992; 41: 19-30.

Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889-909.

Dawes JHP, Freeland MC. The 0–1 test for chaos and strange nonchaotic attractors. *DAMTP* 2008.

Dorval AD, Kuncel AM, Birdno MJ, Turner DA, Grill WM. Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J Neurophysiol* 2010; 104: 911-21.

Ermentrout B, Saunders D. Phase resetting and coupling of noisy neural oscillators. *J Comput Neurosci* 2006; 20: 179-90.

Ermentrout GB, Beverlin II B, Troyer T, Netoff TI. The variance of phase-resetting curves. *J Comput Neurosci* 2011; 31:185-97.

Falconer I, Gottwald GA, Melbourne I, Wormnes K. Application of the 0-1 Test for Chaos to Experimental Data. *SIAM J Appl Dyn Syst* 2007; 6: 395-402.

Feng XJ, Greenwald B, Rabitz H, Shea-Brown E, Kosut R. Toward closed-loop optimization of deep brain stimulation for Parkinson's disease: concepts and lessons from a computational model. *J Neural Eng* 2007; 4: L14.

Feng Z, Yu Y, Guo Z, Cao J, Durand DM. High Frequency Stimulation Extends the Refractory Period and Generates Axonal Block in the Rat Hippocampus. *Brain Stimul* 2014; 7: 680-689.

Gottwald GA, Melbourne I. On the implementation of the 0-1 test for chaos. *SIAM J Appl Dyn Syst* 2009; 8: 129-45.

Gottwald GA, Melbourne I. Testing for chaos in deterministic systems with noise. *Physica D* 2005; 212: 100-110.

Grahn PJ, Mallory GW, Khurram OU, Berry BM, Hachmann JT, Bieber AJ, Bennet KE, Min HK, Chang SY, Lee KH, Lujan JL. A neurochemical closed-loop controller for deep brain stimulation: toward individualized smart neuromodulation therapies. *FNCIR* 2014; 8: 169.

Hamani C, Pilitsis J, Rughani AI, Rosenow JM, Patil PG, Slavin KS, Abosch A, Eskandar E, Mitchell LS, Kalkanis S. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery* 2014; 75: 327-33.

Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007; 30:357-64.

Hata S, Shimokawa T, Arai K, Nakao H. Synchronization of uncoupled oscillators by common gamma impulses: From phase locking to noise-induced synchronization. *Phys Rev* 2010; 82: 036206.

Hurtado JM, Rubchinsky LL, Sigvardt KA. Statistical method for detection of phase-locking episodes in neural oscillations. *J Neurophysiol* 2004; 91: 1883-98.

Izhikevich EM. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press 2007.

Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2004; 350:259-265.

Karamintziou SD, Tsirogiannis GL, Stathis PG, Tagaris GA, Boviatsis EJ, Sakas DE, Nikita KS. Supporting clinical decision making during deep brain stimulation surgery by means of a stochastic dynamical model. *J Neural Eng* 2014; 11: 056019.

Kern DS, Kumar R. Deep brain stimulation. *Neurologist* 2007; 13: 237-52.

Little S, Brown P. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease?. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1265: 9-24.

Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, Foltynie T, Limousin P, Ashkan K, FitzGerald J, Green AL, Aziz TZ, Brown P. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 74: 449-57.

Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008; 359: 2121-34.

Moran A, Bar-Gad I. Revealing neuronal functional organization through the relation between multi-scale oscillatory extracellular signals. *J Neurosci Meth* 2010; 186: 116-29.

Moran A, Bergman H, Israel Z, Bar-Gad I. Subthalamic nucleus functional organization revealed by parkinsonian neuronal oscillations and synchrony. *Brain* 2008; 131: 3395-3409.

Nabi A, Mirzadeh M, Gibou F, Moehlis J. Minimum energy desynchronizing control for coupled neurons. *J Comput Neurosci* 2013; 34: 259-71.

Nesse WH, Clark GA. Relative spike timing in stochastic oscillator networks of the hermissenda eye. *Biol Cybern* 2010; 102: 389-412.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: S8-19.

Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:123-44.

Piallat B, Polosan M, Fraix V, Goetz L, David O, Fenoy A, Torres N, Quesada JL, Seigneuret E, Pollak P, Krack P, Bougerol T, Benabid AL, Chabardès S. Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2011; 69: 793-802.

Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J. Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences. Cambridge University Press 2001.

Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber SN, Israel Z, Vaadia E, Bergman H. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 2011; 72: 370-84.

Rouse AG, Stanslaski SR, Cong P, Jensen RM, Afshar P, Ullestad D, Gupta R, Molnar GF, Moran DW, Denison TJ. A chronic generalized bi-directional Brain-machine interface. *J Neural Eng* 2011; 8: 036018.

Santaniello S, Fiengo G, Glielmo L, Grill WM. Closed-Loop Control of Deep Brain Stimulation: A Simulation Study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2011; 19: 15-24.

Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 193-222.

Stanslaski S, Afshar P, Cong P, Giftakis J, Stypulkowski P, Carlson D, Linde D, Ullestad D, Avestruz AT, Denison T. Design and validation of a fully implantable, chronic, closed-loop neuromodulation device with concurrent sensing and stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2012; 20: 410-21.

Steigerwald F, Pötter M, Herzog J, Pinsker M, Kopper F, Mehdorn H, Deuschl G, Volkmann J. Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state. *J Neurophysiol* 2008; 100: 2515-24.

Sun J, Zhang J, Zhou J, Xu X, Small M. Detecting phase synchronization in noisy data from coupled chaotic oscillators. *Phys Rev* 2008; 77: 046213.

Tass P, Rosenblum MG, Weule J, Kurths J, Pikovsky A, Volkmann J, Schnitzler A, Freund HJ. Detection of n:m phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography. *Phys Rev* 1998; 81: 3291-4.

Teramae JN, Tanaka D. Robustness of the noise-induced phase synchronization in a general class of limit cycle oscillators. *Phys Rev* 2004; 93: 204103.

Welter ML, Burbaud P, Fernandez-Vidal S, Bardinet E, Coste J, Piallat B, Borg M, Besnard S, Sauleau P, Devaux B, Pidoux B, Chaynes P, Tézenas du Montcel S, Bastian A, Langbour N, Teillant A, Haynes W, Yelnik J, Karachi C, Mallet L. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl Psychiatry* 2011; 1: e5.

Widge AS, Moritz CT. Pre-frontal control of closed-loop limbic neurostimulation by rodents using a brain–computer interface. *J Neural Eng* 2014; 11: 024001.

Wilson D, Moehlis J. Locally optimal extracellular stimulation for chaotic desynchronization of neural populations. *J Comput Neurosci* 2014; 1-15.

Wong S, Baltuch GH, Jaggi JL, Danish SF. Functional localization and visualization of the subthalamic nucleus from microelectrode recordings acquired during DBS surgery with unsupervised machine learning. *J Neural Eng* 2009; 6: 026006.