



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Αλγοριθμικός σχεδιασμός μέγιστα αποδοτικού
συστήματος εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού
βρόχου για κινητικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Νικόλαος Π. Στασινός

Επιβλέπουσα : Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2016



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

**Αλγοριθμικός σχεδιασμός μέγιστα αποδοτικού
συστήματος εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού
βρόχου για κινητικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Νικόλαος Π. Στασινός

Επιβλέπουσα : Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 14^η Ιουλίου 2016.

(Υπογραφή)

.....
Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....
Ανδρέας Σταφυλοπάτης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....
Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2016

(Υπογραφή)

.....

Νικόλαος Π. Στασινός

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

Copyright © Stasinou Nikolaos, 2016 – All rights reserved

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξολοκλήρου ή μέρους αυτής, για εμπορικό ή κερδοσκοπικό 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 εμπορικό- κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται αποκλειστικά στους συγγραφείς.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτή την εργασία εκφράζουν τους συγγραφείς και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου συμπεριλαμβανόμενων Σχολών, Τομέων και Μονάδων αυτού.

Περίληψη

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση είναι μια μέθοδος που καταστέλλει τα συμπτώματα κινητικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών, όπως η νόσος του Πάρκινσον και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Σε αντίθεση με τη διαδικασία ανοιχτού βρόχου που πραγματοποιείται κλινικά σήμερα, η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κλειστού βρόχου ρυθμίζει τη διέγερση στον ασθενή ανάλογα με την κατάστασή του κάθε στιγμή, ενώ μπορεί να γίνει ενεργειακά και θεραπευτικά αποδοτικότερη.

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως στόχο τη σχεδίαση και βελτιστοποίηση ενός συστήματος εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου, μέσω σύγχρονων μεθόδων βελτιστοποίησης και μη γραμμικής στοχαστικής μοντελοποίησης, καθώς και την αξιολόγηση του συγκεκριμένου συστήματος μέσω προσομοιώσεων, οι οποίες βασίστηκαν σε δεδομένα διεγχειρητικών μικροηλεκτροδιακών καταγραφών σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Τα αποτελέσματα της διπλωματικής εργασίας στοχεύουν στην εύρεση του καταλληλότερου αλγορίθμου βελτιστοποίησης για τις παραπάνω κινητικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές, ώστε το σύστημα κλειστού βρόχου να είναι θεραπευτικά και ενεργειακά αποδοτικό, προσφέροντας εξατομικευμένη θεραπεία σε κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα, συγκρίθηκαν ο αλγόριθμος Άμεσης Αναζήτησης για Βελτιστοποίηση με Πολλαπλά Κριτήρια (Direct Multisearch for Multiobjective Optimization – DMS) και ο αλγόριθμος Ολικής και Τοπικής Βελτιστοποίησης με Άμεση Αναζήτηση (Global and Local Optimization using Direct Search – GLODS) και καταλληλότερος κρίθηκε ο αλγόριθμος Ολικής και Τοπικής Βελτιστοποίησης με Άμεση Αναζήτηση (GLODS), καθώς παρέχει καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα και πιο εξατομικευμένη θεραπεία.

Λέξεις Κλειδιά: Νόσος του Πάρκινσον, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κλειστού βρόχου, βελτιστοποίηση, υποθαλαμικός πυρήνας

Abstract

Deep brain stimulation is a method which can suppress the symptoms of motor and neuropsychiatric disorders, such as Parkinson's disease and Obsessive-Compulsive Disorder. In contrast to the open-loop procedure which is performed clinically, a closed-loop deep brain stimulation system adjusts the stimulation to the patient based on his current condition and can be both energy and therapeutically efficient.

The purpose of this thesis is the design and optimization of a closed-loop deep brain stimulation system, based on stochastic models. Furthermore, the system was tested by computer simulations based on intraoperative microelectrode recordings, collected from patients with Parkinson's Disease and Obsessive Compulsive Disorder, during deep brain stimulation procedures. Finally, this thesis aims at finding the most appropriate optimization algorithm, in order for the closed-loop system to become therapeutically and energy efficient, and offer personalized treatment to patients. Specifically, Direct Multisearch for Multiobjective Optimization algorithm (DMS) and Global and Local Optimization using Direct Search algorithm (GLODS) were compared and the latter one (GLODS) proved to be more appropriate, due to its therapeutic effects and its ability to provide more personalized treatment.

Keywords: Parkinson's Disease, Obsessive-Compulsive Disorder, OCD, closed-loop deep brain stimulation, optimization, subthalamic nucleus

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη διπλωματική μου εργασία στον τομέα της Βιοϊατρικής, σε ένα θέμα που θεωρώ ιδιαίτερα ενδιαφέρον, για τη βοήθεια που μου παρείχε καθώς και συνολικά για την καλή μας συνεργασία.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη διδάκτορα κ. Σοφία Καραμίντζιου για την πολύτιμη βοήθειά της, για την καθοδήγησή της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας, καθώς και για την συνεχή της παρουσία και υπομονή.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους και την οικογένειά μου, που μου συμπαραστάθηκαν και βρίσκονταν δίπλα μου όποτε το χρειαζόμουν.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	i
Λέξεις Κλειδιά	i
Abstract	iii
Keywords	iii
Ευχαριστίες	v
Πίνακας περιεχομένων	vii
Ευρετήριο Εικόνων	xi
Ευρετήριο Πινάκων.....	xiii
1 Εισαγωγή.....	1
1.1 Νευρομηχανική.....	1
1.2 Αντικείμενο διπλωματικής.....	2
1.2.1 Συνεισφορά.....	3
1.3 Οργάνωση κειμένου.....	3
2 Νόσος του Πάρκινσον και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.....	5
2.1 Νόσος του Πάρκινσον.....	5
2.1.1 Γενικά Στοιχεία.....	5
2.1.2 Συμπτωματολογία.....	6
2.1.3 Αιτιολογία.....	7
2.1.4 Παθολογία.....	7
2.1.5 Τρόποι Αντιμετώπισης.....	7
2.2 Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.....	8
2.2.1 Γενικά Στοιχεία.....	8
2.2.2 Συμπτωματολογία.....	9
2.2.3 Αιτιολογία.....	10
2.2.4 Παθολογία.....	10

2.2.5	<i>Τρόποι Αντιμετώπισης</i>	11
3	 Εν τω βάθει Εγκεφαλική Διέγερση	13
3.1	Εν τω βάθει Εγκεφαλική Διέγερση Ανοιχτού Βρόχου	13
3.1.1	<i>Γενικά Στοιχεία</i>	13
3.1.2	<i>Λειτουργία</i>	13
3.1.3	<i>Μηχανισμός Δράσης</i>	15
3.1.4	<i>Επιλογή Ασθενών</i>	15
3.1.5	<i>Χειρουργική Διαδικασία</i>	16
3.1.6	<i>Κίνδυνοι-Επιπλοκές</i>	17
3.2	Εν τω βάθει Εγκεφαλική Διέγερση Κλειστού Βρόχου	18
4	 Το σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου	21
4.1	Βιοηλεκτρικός Αισθητήρας	22
4.2	Υπολογισμός Βιοδείκτη	22
4.3	Σύστημα Ελέγχου.....	24
5	 Μέθοδοι Βελτιστοποίησης	27
5.1	Άμεση Αναζήτηση για Βελτιστοποίηση με Πολλαπλά Κριτήρια (Direct Multisearch for Multiobjective Optimization – DMS)	27
5.1.1	<i>Μέθοδος</i>	27
5.1.2	<i>Βέλτιστα Κατά Pareto Σημεία</i>	28
5.1.3	<i>Αλγόριθμος</i>	28
5.2	Ολική και Τοπική Βελτιστοποίηση με Άμεση Αναζήτηση (Global and Local Optimization using Direct Search – GLODS)	29
5.2.1	<i>Μέθοδος</i>	29
5.2.2	<i>Αλγόριθμος</i>	30
6	 Πειραματική Διαδικασία και Αποτελέσματα	31
6.1	Πειραματικά Δεδομένα	31
6.1.1	<i>Διαδικασία για Ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον</i>	31
6.1.2	<i>Διαδικασία για ασθενείς με Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή</i>	32
6.1.3	<i>Επεξεργασία Δεδομένων</i>	33
6.2	Αποτελέσματα.....	35

6.2.1	<i>Άμεση Αναζήτηση για Βελτιστοποίηση με Πολλαπλά Κριτήρια για δεδομένα από ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον</i>	35
6.2.2	<i>Άμεση Αναζήτηση για Βελτιστοποίηση με Πολλαπλά Κριτήρια για δεδομένα από ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή</i>	39
6.2.3	<i>Ολική και Τοπική Βελτιστοποίηση με Άμεση Αναζήτηση για δεδομένα από ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον</i>	41
6.2.4	<i>Ολική και Τοπική Βελτιστοποίηση με Άμεση Αναζήτηση για δεδομένα από ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή</i>	43
6.3	Σύγκριση Μεθόδων Βελτιστοποίησης	44
6.3.1	<i>Νόσος του Πάρκινσον</i>	44
6.3.2	<i>Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή</i>	51
7	Επίλογος	59
7.1	<i>Σύνοψη και συμπεράσματα</i>	59
7.2	<i>Μελλοντικές επεκτάσεις</i>	60
8	Βιβλιογραφία	61

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1 Συμπτώματα της Νόσου του Πάρκινσον (Πηγή: www.gncdubai.com).....	6
Εικόνα 2 Ο φαύλος κύκλος της Ιδιοψυχαναγκαστικής Διαταραχής.....	8
Εικόνα 3 Αναπαράσταση του συστήματος DBS στον υποθαλαμικό πυρήνα	14
Εικόνα 4 Αναπαράσταση στιγμιότυπου στο χειρουργείο	16
Εικόνα 5 Διάγραμμα του συστήματος DBS κλειστού βρόχου.....	19
Εικόνα 6 Διάγραμμα συστήματος DBS κλειστού βρόχου για προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον (Πηγή: Karamintziou et al. 2015).....	21
Εικόνα 7 Διάγραμμα συστήματος DBS κλειστού βρόχου για σοβαρή ΙΨΔ (Πηγή: Karamintziou et al. 2015).....	22
Εικόνα 8 Τα βέλτιστα κατά Pareto σημεία μιας τυχαίας επανάληψης, με βάση μια εκ των 13 καταγραφών.....	35
Εικόνα 9 Τα κατά Pareto βέλτιστα σημεία για δεδομένα συγκεκριμένης καταγραφής ΝΠ, για 5 επαναλήψεις	36
Εικόνα 10 Διακύμανση Αμετάβλητης Πυκνότητας και Ισχύς Διέγερσης, για $I=0.001A$ και $I=0.002A$	37
Εικόνα 11 Τα κατά Pareto βέλτιστα σημεία για δεδομένα συγκεκριμένης καταγραφής ΙΨΔ, για 5 επαναλήψεις	39
Εικόνα 12 Διακύμανση Αμετάβλητης Πυκνότητας($p=0.166$) και Ισχύς Διέγερσης($p=0.000037$), για $I=0.001A$ και $I=0.002A$	40
Εικόνα 13 Η γραφική παράσταση της βελτιστοποίησης μιας τυχαίας επανάληψης, με βάση μια εκ των 13 καταγραφών	41
Εικόνα 14 Οι γραφικές παραστάσεις της βελτιστοποίησης GLODS μιας εκ των 13 καταγραφών για Νόσο Πάρκινσον	42
Εικόνα 15 Οι γραφικές παραστάσεις της βελτιστοποίησης GLODS μιας εκ των 13 καταγραφών για ΙΨΔ	43
Εικόνα 16 Τρισδιάσταση απεικόνιση τιμών dms και glods, για ΝΠ.....	44
Εικόνα 17 Γραφικές Παραστάσεις $f-\lambda$, $f-w$ και $\lambda-w$, για ΝΠ	45
Εικόνα 18 Σύγκριση Τιμών Πλάτους Διέγερσης για ΝΠ	46
Εικόνα 19 Σύγκριση Τιμών Συχνότητας Διέγερσης για ΝΠ	46
Εικόνα 20 Σύγκριση Τιμών Παραμέτρου Poisson λ για ΝΠ.....	47
Εικόνα 21 Σύγκριση Διακύμανσης Αμετάβλητης Πυκνότητας για ΝΠ.....	48
Εικόνα 22 Σύγκριση ισχύος Διέγερσης για ΝΠ	48
Εικόνα 23 Σύγκριση υπολογιστικού χρόνου για ΝΠ	49
Εικόνα 24 Ραβδόγραμμα διακύμανσης αμετάβλητης πυκνότητας glods και μετεγχειρητικών δεδομένων για ΝΠ.....	50

Εικόνα 25 Ραβδόγραμμα ισχύος διέγερσης glods και μετεγχειρητικών δεδομένων για ΝΠ ...	50
Εικόνα 26 Τρισδιάστατη γραφική παράσταση των παραμέτρων f, w, λ για ΙΨΔ	51
Εικόνα 27 Γραφικές Παραστάσεις $f-\lambda, f-w$ και $\lambda-w$, για ΙΨΔ	52
Εικόνα 28 Σύγκριση Τιμών Πλάτους Διέγερσης για ΙΨΔ ($p=0.000077$)	53
Εικόνα 29 Σύγκριση Τιμών Συχνότητας Διέγερσης για ΙΨΔ ($p=0.000037$)	53
Εικόνα 30 Σύγκριση Τιμών Παραμέτρου Poisson λ για ΙΨΔ ($p=0.000037$)	54
Εικόνα 31 Σύγκριση dms-glods ως προς την Διακύμανση Αμετάβλητης Πυκνότητας για την ΙΨΔ ($p=0.00038$)	55
Εικόνα 32 Σύγκριση dms-glods ως προς την Ισχύ Διέγερσης για την ΙΨΔ ($p=0.000037$)	55
Εικόνα 33 Σύγκριση dms-glods ως προς τον Χρόνο Εκτέλεσης του κάθε Αλγορίθμου για την ΙΨΔ ($p=0.000037$)	56
Εικόνα 34 Ραβδόγραμμα διακύμανσης αμετάβλητης πυκνότητας glods και μετεγχειρητικών δεδομένων για ΙΨΔ	57
Εικόνα 35 Ραβδόγραμμα ισχύος διέγερσης glods και μετεγχειρητικών δεδομένων για ΙΨΔ ..	57

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1. Οι ρυθμίσεις της διέγερσης, όπως καθορίστηκαν από την τελευταία μετεγχειρητική επίσκεψη των ασθενών με προχωρημένη ΝΠ.....	32
Πίνακας 2. Οι ρυθμίσεις της διέγερσης, όπως καθορίστηκαν από την τελευταία μετεγχειρητική επίσκεψη των ασθενών με προχωρημένη ΨΔ.....	33

1

Εισαγωγή

1.1 Νευρομηχανική

Ο κλάδος της βιοϊατρικής μηχανικής είναι ένας τομέας που, αν και σχετικά νέος, τα τελευταία χρόνια αναπτύσσεται με ταχύτατους ρυθμούς. Σχετίζεται με τους κλάδους των ηλεκτρολόγων και μηχανολόγων μηχανικών, των χημικών μηχανικών, της επιστήμης των υπολογιστών, της ιατρικής και της βιολογίας. Το παραπάνω ευρύ φάσμα ειδικοτήτων χρησιμοποιεί την επιστημονική γνώση της βιολογίας και των επιστημών της ζωής για να λύσει αληθινά προβλήματα με τη χρήση της τεχνολογίας. Πιο συγκεκριμένα, αναλύει μοντέλα που προσομοιώνουν βιολογικά συστήματα, σχεδιάζει και κατασκευάζει μηχανήματα που συνεισφέρουν είτε στη διάγνωση ασθενειών είτε στη θεραπείας τους, διαχειρίζεται μέσω των κλάδων της βιοπληροφορικής τεράστιο όγκο πληροφοριών πάνω στο γενετικό υλικό ή σε πρωτεϊνικές δομές, ενώ καινοτομεί τόσο στον χώρο των ιατρικών ανακαλύψεων όσο και σ' εκείνον της τεχνολογίας, όπως οι κλάδοι της βιοτεχνολογίας ή της τεχνητής νοημοσύνης.

Παραδείγματα εφαρμογών του κλάδου της βιοϊατρικής είναι η ανάπτυξη προσθετικών μελών για ασθενείς με αναπηρία, η χρήση συστημάτων απαραίτητων για την επιβίωση ασθενών, όπως οι βηματοδότες ή τεχνητά όργανα, η ανάπτυξη βελτιωμένων μεθόδων απεικόνισης, όπως η αξονική τομογραφία ή η μαγνητική τομογραφία, η κατασκευή μηχανημάτων με τη βοήθεια της ρομποτικής, που να διευκολύνουν τις χειρουργικές επεμβάσεις, μειώνοντας παράλληλα το ρίσκο.

Στο παραπάνω πλαίσιο, ο τομέας της νευρομηχανικής είναι κλάδος της βιοϊατρικής, που επιχειρεί να κατανοήσει, να επιδιορθώσει, να αντικαταστήσει και να ενισχύσει τις ιδιότητες των νευρικών συστημάτων. Συνδυάζει στοιχεία από την υπολογιστική νευροεπιστήμη, την κλινική νευρολογία, την ηλεκτρολογία, την επεξεργασία σήματος, τη ρομποτική, την επιστήμη υπολογιστών και τη νανοτεχνολογία. Στόχος της είναι η αποκατάσταση δυσλειτουργικών

χαρακτηριστικών στην ανθρώπινη συμπεριφορά, μέσω άμεσων αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στο νευρικό σύστημα και τις τεχνητές συσκευές.

1.2 Αντικείμενο διπλωματικής

Στη σημερινή εποχή, μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από νευρολογικές και ψυχικές διαταραχές, όπως η νόσος του Πάρκινσον ή η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, οι οποίες δυσκολεύουν την καθημερινότητα των ασθενών. Στόχος της σημερινής ιατρικής κοινότητας είναι η βελτίωση της ζωής των ασθενών, μέσα από φαρμακευτική αγωγή, ψυχολογική υποστήριξη ή χειρουργικές επεμβάσεις.

Η παρούσα διπλωματική εργασία ασχολείται με την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, μια θεραπευτική μέθοδο που καταστέλλει τα συμπτώματα κινητικών και νευρολογικών διαταραχών, όπως η νόσος του Πάρκινσον και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Η συγκεκριμένη χειρουργική διαδικασία θεωρείται αρκετά αποτελεσματική μέθοδος σε σοβαρότερες περιπτώσεις Πάρκινσον ή Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής, καθώς επιδρά σε περιοχές του εγκεφάλου, με τρόπο που εξουδετερώνει τα συμπτώματα.

Το 2013, η παγκόσμια αγορά της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης υπολογίστηκε σε 1,79 δισεκατομμύρια αμερικάνικα δολάρια, ενώ το 2020 αναμένεται να φτάσει τα 3,21 δισεκατομμύρια δολάρια.

Η παραπάνω μέθοδος είναι μέχρι στιγμής διαδικασία ανοιχτού βρόχου, στην οποία η παρουσία του γιατρού είναι απολύτως απαραίτητη σε μετεγχειρητικό επίπεδο. Το επόμενο βήμα είναι η κατασκευή ενός κλειστού συστήματος, το οποίο αυτόματα να ρυθμίζει τις παραμέτρους του, όντας εξαστομικευμένο.

Στην εργασία γίνεται αναφορά σε ορισμένα προβλήματα που προκύπτουν και αφορούν τόσο τη θεραπευτική δράση της διαδικασίας όσο και τις ενεργειακές της απαιτήσεις. Στόχος είναι να βρεθεί τρόπος τα παραπάνω κριτήρια, συχνά αντικρουόμενα, να ικανοποιούνται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο.

Στο ερευνητικό κομμάτι της εργασίας, πραγματοποιήθηκε προσομοίωση του συστήματος κλειστού βρόχου, με τη βοήθεια δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ασθενών της Νόσου του Πάρκινσον και της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής, κι έγινε επεξεργασία των δεδομένων που προέκυψαν, επιχειρώντας να βρεθεί η βέλτιστη λύση. Βασικός άξονας της εργασίας είναι η ανάπτυξη μεθόδων βελτιστοποίησης ώστε το σύστημα κλειστού βρόχου να είναι βέλτιστα θεραπευτικό και ενεργειακά αποδοτικό. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν οι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης Direct Multisearch for Multiobjective Optimization (DMS) και Global and Local Optimization using Direct Search (GLODS).

Στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση των δυο παραπάνω μεθόδων και ο καθορισμός της βέλτιστης για τους ασθενείς των παραπάνω νόσων.

1.2.1 Συνεισφορά

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τον σχεδιασμό ενός συστήματος κλειστού βρόχου εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, καθώς ο αλγόριθμος της βελτιστοποίησης αποτελεί σημαντικό μέρος του συστήματος, εφόσον με βάση αυτό γίνεται η ρύθμιση των παραμέτρων κάθε ασθενή.

1.3 Οργάνωση κειμένου

Η διπλωματική είναι οργανωμένη σε 7 κεφάλαια.

Στο 2^ο κεφάλαιο παρουσιάζονται στοιχεία για τη Νόσο του Πάρκινσον και την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, ενώ αναφέρεται κι η σύνδεσή τους με την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση.

Στο 3^ο κεφάλαιο παρουσιάζεται η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ανοιχτού βρόχου, η οποία χρησιμοποιείται σήμερα, εξηγείται ο μηχανισμός της και περιγράφεται η χειρουργική διαδικασία. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά στην εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κλειστού βρόχου, στις προκλήσεις που αντιμετωπίζει και στα οφέλη που μπορεί να προσφέρει.

Στο 4^ο κεφάλαιο παρουσιάζεται το σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου, στο οποίο βασίστηκα για το ερευνητικό κομμάτι της εργασίας μου. Παράλληλα εξηγούνται τα υποσυστήματα που το αποτελούν.

Στο 5^ο κεφάλαιο περιγράφονται αναλυτικά οι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης DMS και GLODS.

Στο 6^ο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων και των βελτιστοποιήσεων, και για τις 2 περιπτώσεις ασθενειών, και για τους 2 αλγορίθμους βελτιστοποίησης, ενώ οι 2 αλγόριθμοι συγκρίνονται σε κάθε περίπτωση, με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αποδοτικότητά τους.

Στο 7^ο κεφάλαιο γίνεται μια σύνοψη και παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της διπλωματικής εργασίας.

2

Νόσος του Πάρκινσον και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

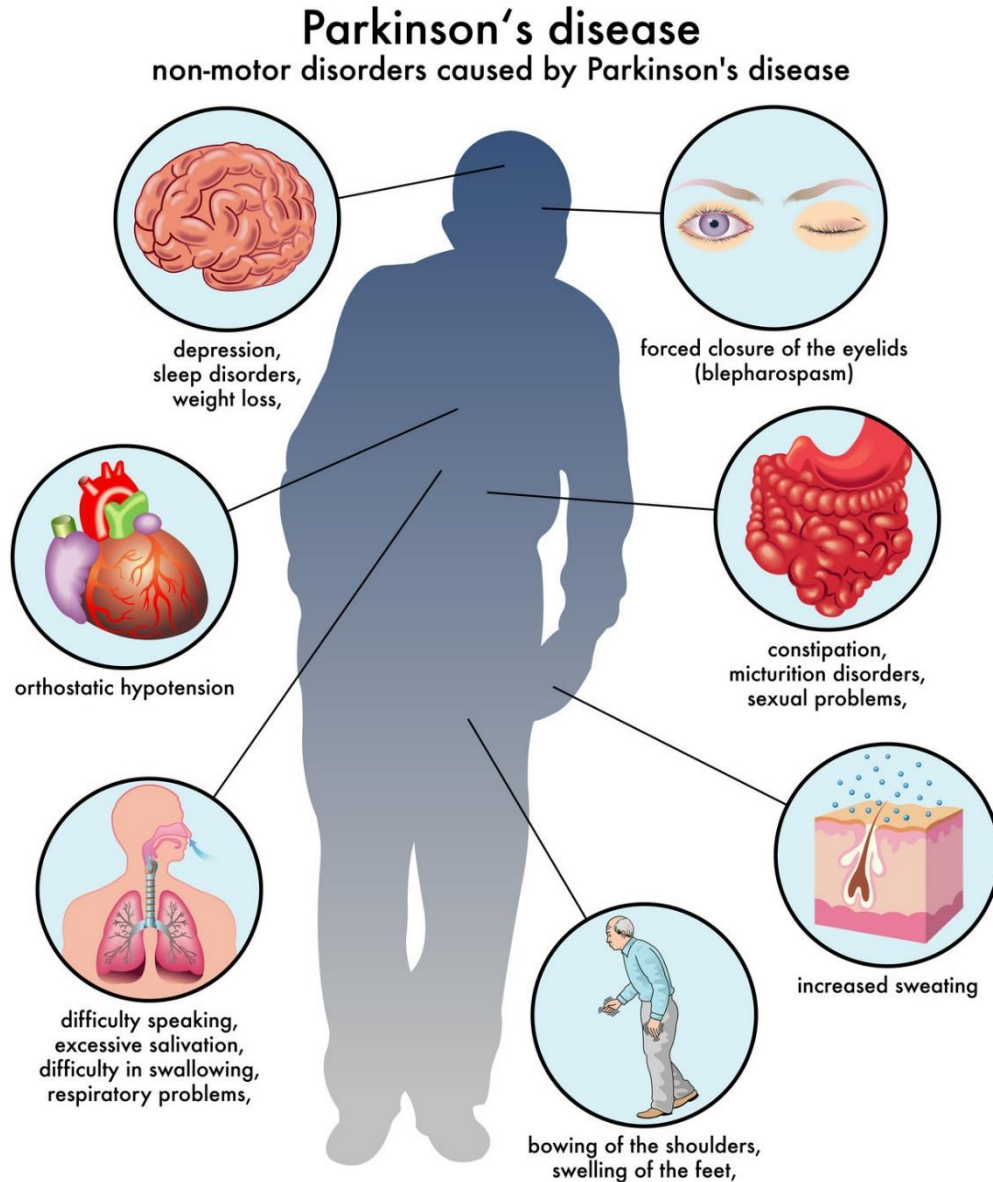
2.1 Νόσος του Πάρκινσον

2.1.1 Γενικά Στοιχεία

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ – Parkinson's disease) είναι μια εκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, που εντοπίζεται συχνότερα στις ηλικίες άνω των 50 ετών. Πρόκειται για μια χρόνια κινητική διαταραχή, με συμπτώματα που εντείνονται κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενή.

Υπολογίζεται ότι περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού άνω των 65 ετών πάσχει από τη νόσο (7-10 εκατομμύρια). Περισσότεροι από 1,2 εκατομμύρια άνθρωποι εξ αυτών ζουν στην Ευρώπη· στην Ελλάδα οι πάσχοντες από τη ΝΠ ανέρχονται στους 24,000. Η μέση εκδήλωση της νόσου είναι τα 60 χρόνια, ενώ πάνω από ένας στους 10 διαγιγνώσκεται πριν από την ηλικία των 50. Είναι η δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη νευροεκφυλιστική νόσος, μετά το Αλτσχάιμερ.

Στο Πάρκινσον, τα ντοπαμινεργικά κύτταρα της μέλαινας ουσίας νεκρώνονται κι έτσι παράγεται μειωμένη ποσότητα ντοπαμίνης στον οργανισμό. Η ντοπαμίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής, που είναι υπεύθυνος για τον προγραμματισμό και την αρμονία της κίνησης. Γι' αυτό τον λόγο οι ασθενείς της νόσου παρουσιάζουν κινητικά και μη συμπτώματα.



Εικόνα 1 Συμπτώματα της Νόσου του Πάρκινσον (Πηγή: www.gncdubai.com)

2.1.2 Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα της νόσου χωρίζονται σε αυτά που αφορούν την κίνηση (κινητικά) και σε αυτά που αφορούν άλλες εγκεφαλικές λειτουργίες (μη κινητικά).

Τα κινητικά συμπτώματα είναι ο τρόμος, συνήθως των χεριών και σπανιότερα των ποδιών, του κεφαλιού ή του σαγονιού, η βραδύτητα στις κινήσεις, η αλλοίωση της βάδισης με κάμψη του κορμού προς τα εμπρός, η δυσκαμψία των μυών, και η αστάθεια λόγω διαταραχής της ισορροπίας, που μπορεί να προκαλέσει συχνές πτώσεις.

Τα μη κινητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν την κατάθλιψη, την εμφάνιση οπτικών ή ακουστικών ψευδαισθήσεων, τις διαταραχές του ύπνου, τη δυσκοιλιότητα, την εύκολη κόπωση και τις διαταραχές της όσφρησης ή εκκένωσης του στομάχου, που αποτελούν και τα πρώιμα συμπτώματα της νόσου.

2.1.3 Αιτιολογία

Η ακριβής αιτιολογία της ΝΠ δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστή. Ένα ποσοστό των περιπτώσεων μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες, ενώ και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν, αν και δεν έχει βρεθεί ακόμη ο συσχετισμός.

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, το 15% περίπου των ασθενών με ΝΠ έχουν έναν συγγενή πρώτου βαθμού που πάσχει από τη νόσο. Περίπου 5-15% των περιπτώσεων οφείλονται σε μετάλλαξη γονιδίων, που μεταδίδονται είτε με αυτοσωμικά επικρατή τρόπο είτε με αυτοσωμικά υπολειπόμενο.

Η έκθεση σε φυτοφάρμακα, μέταλλα, όπως ο μόλυβδος, εξωγενείς τοξίνες, όπως οι διαλύτες, και ενδογενείς τοξίνες έχουν μελετηθεί ως αιτίες της νόσου, αν και δεν έχει εντοπιστεί μέχρι στιγμής συσχετισμός.

2.1.4 Παθολογία

Η νόσος χαρακτηρίζεται από την απώλεια μεγάλου ποσοστού ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία των βασικών γαγγλίων, σε συνδυασμό με τη συσσώρευση της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνη σε σωμάτια (σωμάτια Lewy).

Πρόσφατες μελέτες με ζώα ή ανθρώπους υποδεικνύουν συγχρονισμένη ταλαντωτική δραστηριότητα των ασθενών με Πάρκινσον σε πολλαπλά επίπεδα στα βασικά γάγγλια και στον φλοιό (Hammond et al. 2007). Ο έντονος συγχρονισμός σχετίζεται με τις κινητικές δυσκολίες της νόσου και μειώνεται με την εφαρμογή ντοπαμινεργικών θεραπειών, χειρουργικών επεμβάσεων ή μέσω της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης.

2.1.5 Τρόποι Αντιμετώπισης

Δεν έχει βρεθεί ακόμη θεραπεία για τη νόσο, επομένως οι προσπάθειες αντιμετώπισης εστιάζουν στην καταστολή των συμπτωμάτων.

Οι βασικές οικογένειες φαρμάκων περιλαμβάνουν λεβοντόπα (levodopa), που αποτελεί πρόδρομο μόριο της ντοπαμίνης, και καρβιντόπα (carbidopa), η οποία προστατεύει το μόριο της λεβοντόπας από πρόωρη μετατροπή σε ντοπαμίνη εκτός εγκεφάλου. Στόχος των φαρμάκων είναι ο περιορισμός των πρώιμων κινητικών συμπτωμάτων της νόσου. Η λεβοντόπα, στη νόσο αρχικού σταδίου, μετατρέπεται σε ντοπαμίνη από τους εναπομείναντες νευρώνες στη μέλαινα ουσία, καθώς η ντοπαμίνη δεν μπορεί να εισέλθει στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Καθώς η νόσος εξελίσσεται και οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες συνεχίζουν να αποπύπτουν, τα φάρμακα αυτά σταδιακά αποτυγχάνουν, μιας κι ο αριθμός των νευρώνων που μπορούν να μεταβολίσουν τη λεβοντόπα σε ντοπαμίνη περιορίζεται σημαντικά. Παράλληλα, τα φάρμακα προκαλούν την ανεπιθύμητη παρενέργεια της δυσκινησίας. Ορισμένες φαρμακευτικές θεραπείες προσπαθούν να καταστείλουν τα μη-κινητικά συμπτώματα της νόσου, όπως τις διαταραχές του ύπνου ή άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα.

Άλλες μέθοδοι που έχουν σημειώσει βελτίωση στη ζωή των ασθενών είναι η κατάλληλη διαίτα, ανάλογα με τα φάρμακα που έχουν χορηγηθεί στον ασθενή, την κατάστασή του και τις θρεπτικές ουσίες που χρειάζεται ο οργανισμός του, καθώς και ορισμένες μορφές φυσιοθεραπείας, οι οποίες βοηθούν στην ισορροπία και τη φυσική κατάσταση του ασθενή όσο και στην ανακούφιση του πόνου. Βοήθεια στους ασθενείς μπορεί να προσφέρει ακόμη και η

λογοθεραπεία, με κατάλληλες ασκήσεις που δυναμώνουν τη φωνή του ασθενή ή βοήθεια σε εκφράσεις του προσώπου.

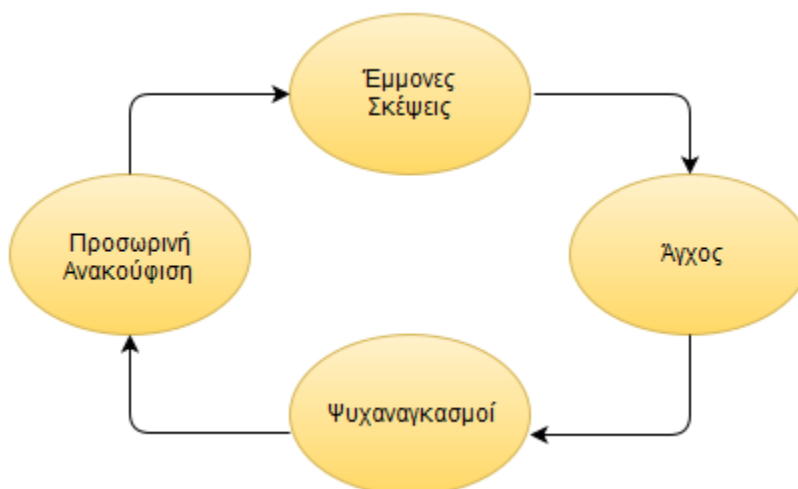
Σε σοβαρές περιπτώσεις όπου τα φάρμακα αποτυγχάνουν, τη λύση δίνουν χειρουργικές επεμβάσεις, που αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα σε μεγαλύτερο βαθμό και δίνουν καλύτερο έλεγχο της κίνησης του ασθενή. Ο ασθενής, μετά την εγχείρηση, θα συνεχίσει να χρειάζεται να παίρνει φάρμακα για να διατηρηθεί σε καλή κατάσταση. Η πιο διαδεδομένη εγχείρηση είναι η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (deep brain stimulation – dbs), η οποία συνίσταται στη μετάδοση ηλεκτρικού σήματος σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και οδηγεί σε αισθητή μείωση των συμπτωμάτων. Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις περιλαμβάνουν κατώσεις σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (lesioning), με θάλαμοτομή (thalamotomy), υποθάλαμοτομή (subthalamotomy) ή ωχροτομή (pallidotomy).

Τέλος, νεότερες έρευνες εστιάζουν στη γονιδιακή θεραπεία και σε μεταμοσχεύσεις βλαστοκυττάρων και νευροπροστατευτικών παραγόντων.

2.2 Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

2.2.1 Γενικά Στοιχεία

Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ – Obsessive–compulsive disorder/OCD) είναι μια αγχώδης διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ιδεοληψίες (obsessions), δηλαδή επίμονες σκέψεις που προκαλούν αρνητικά συναισθήματα όπως άγχος ή φόβο, ή/και από ψυχαναγκασμούς (compulsions), δηλαδή επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές οι οποίες επιχειρούν να μειώσουν τα παραπάνω συναισθήματα. Οι περισσότεροι πάσχοντες αναγνωρίζουν τον παθολογικό χαρακτήρα αυτών των καταναγκασμών καθώς και ότι είναι ανούσιοι και υπερβολικοί, ωστόσο κρίνεται εξαιρετικά δυσχερές από τους ίδιους να τους σταματήσουν.



Εικόνα 2 Ο φαύλος κύκλος της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής

Οι παραπάνω ψυχοπαθολογικές εκδηλώσεις συνιστούν πηγή δυσφορίας για το άτομο και απασχολούν σημαντικό μέρος από το χρόνο του και από την επαγγελματική, κοινωνική και την προσωπική του ζωή.

Υπολογίζεται ότι περίπου 200.000 άνθρωποι στην Ελλάδα πάσχουν από αυτή, ενώ στους ασθενείς περιλαμβάνεται το 1.2% του παγκόσμιου πληθυσμού. Είναι μια χρόνια διαταραχή, που συνήθως εμφανίζεται στο τέλος της εφηβείας ή στην αρχή της ενήλικης ζωής.

2.2.2 Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα της ΙΨΔ είναι είτε οι ιδεοληψίες είτε οι ψυχαναγκασμοί είτε ο συνδυασμός τους.

Οι ιδεοληψίες είναι ιδέες, αναπαραστάσεις και παρορμήσεις που επιβάλλονται στη σκέψη του ατόμου, τις οποίες, ενώ το άτομο αντιλαμβάνεται ως παράλογες ή συχνά αντίθετες προς τις πεποιθήσεις και τις συνήθειές του, δεν καταφέρνει να τις αποδιώξει. Οι ιδεοληψίες μπορεί να είναι διαφόρων τύπων.

Οι φοβικές ιδεοληψίες αφορούν ανησυχία και φόβο απέναντι σε κάποιο αντικείμενο ή κατάσταση κι επιβάλλονται στη σκέψη κατά ένα επαναληπτικό και στερεότυπο τρόπο, ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία του φοβογόνου αντικειμένου ή της φοβογόνου κατάστασης. Συνηθισμένα παραδείγματα είναι ο κίνδυνος μόλυνσης, η ακαθαρσία, οι ασθένειες και ο θάνατος.

Οι ιδεακές ιδεοληψίες περιλαμβάνουν την ακούσια επιβολή στη σκέψη μιας λέξης, ενός αριθμού ή ιδέας, οι οποίες συνοδεύονται από άγχος, καθώς προκαλούν έντονες αμφιβολίες και ενδοιασμούς για εσωτερικά θέματα ή σχετικά με την καθημερινή ζωή του ατόμου. Για παράδειγμα, ο ασθενής μπορεί να έχει αμφιβολίες για το αν κλείδωσε την πόρτα του ή αν έκλεισε το μάτι της κουζίνας.

Οι ιδεοληπτικές παρορμήσεις αφορούν στην αίσθηση του ατόμου ότι κινδυνεύει να κάνει συγκεκριμένες πράξεις ή να ξεστομίσει λέξεις ή φράσεις ανήθικες.

Οι ψυχαναγκασμοί αποτελούν άλλο ένα κύριο σύμπτωμα της διαταραχής. Πρόκειται για επαναληπτικές συμπεριφορές που έχουν τη μορφή εξωτερικών ή εσωτερικών πράξεων που επιβάλλονται από το ίδιο το άτομο. Συχνά παίρνουν τη μορφή τελετουργίας, που ίσως οφείλονται στη λογική που αποδίδει εξωπραγματικές ιδιότητες στη σκέψη ή στις πράξεις, ώστε να αποτραπεί ένα συμβάν ή να ακυρωθεί κάτι που ήδη έχει συμβεί. Μπορεί να συνοδεύουν τις φοβικές ή ιδεακές ιδεοληψίες για να εξαλείψουν το φόβο ή την αμφιβολία που αυτές προκαλούν. Για παράδειγμα, ο ψυχαναγκασμός του πλυσίματος μπορεί να συνοδεύει τις φοβικές ιδεοληψίες της ακαθαρσίας, οι ψυχαναγκασμοί της επανάληψης τις ιδεακές ιδεοληψίες που περιλαμβάνουν την αμφιβολία για τη σωστή διεκπεραίωση ορισμένων πράξεων. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν ανεξάρτητα από τις ιδεοληψίες, όπως στις περιπτώσεις της ονοματομανίας ή της αριθμομανίας.

2.2.3 Αιτιολογία

Η ΙΨΔ αποτελεί απόρροια ενός συνδυασμού νευροβιολογικών, γενετικών, συμπεριφορικών, γνωστικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Όσον αφορά στους βιολογικούς παράγοντες, παρόλο που έχουν παρατηρηθεί διαφορές ανάμεσα στους εγκεφάλους ασθενών και μη, δεν έχει βρεθεί ακόμη ο ακριβής μηχανισμός της ΙΨΔ. Οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί στο κύκλωμα του εγκεφάλου που ρυθμίζει πρωτόγονες πτυχές της ανθρώπινης συμπεριφοράς, όπως επιθετικότητα, σεξουαλικότητα και σωματικές εκκρίσεις. Το παραπάνω κύκλωμα μεταφέρει πληροφορίες από το εμπρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου στον θάλαμο. Όταν το κύκλωμα είναι ενεργοποιημένο, τα ερεθίσματα αναγκάζουν τον ασθενή να προβεί σε μια συγκεκριμένη συμπεριφορά που αντιμετωπίζει την παρόρμηση.

Για παράδειγμα, μετά από επίσκεψη στο μπάνιο, ένας υγιής άνθρωπος πλένει τα χέρια του για να απαλλαγεί από μικρόβια και μόλις η πράξη ολοκληρωθεί, το κύκλωμα απενεργοποιείται και ο άνθρωπος σταματά την πράξη – το πλύσιμο των χεριών του στο συγκεκριμένο παράδειγμα. Σε περίπτωση ΙΨΔ, υπάρχει η θεωρία ότι ο εγκέφαλος δυσκολεύεται να απενεργοποιήσει το κύκλωμα ή να αγνοήσει τα ερεθίσματά του, κάτι που οδηγεί σε επανάληψη της πράξης, ξανά και ξανά.

Σύμφωνα με άλλες έρευνες, η διαταραχή αποδίδεται στο σύστημα που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή σεροτονίνης, της χημικής ουσίας που μεταφέρει μηνύματα μεταξύ των εγκεφαλικών κυττάρων και θεωρείται ρυθμιστής τόσο του άγχους όσο και του ύπνου ή της μνήμης.

Ασθενείς με ΙΨΔ είναι πιθανότερο να έχουν πάσχοντα από την ίδια διαταραχή συγγενή πρώτου βαθμού, ιδίως σε περιπτώσεις που η ασθένεια εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Επίσης έχει βρεθεί ένα μεταλλαγμένο γονίδιο που αφορά τη μετάδοση της σεροτονίνης, το hSERT, που ενδεχομένως να έχει κάποια σχέση.

2.2.4 Παθολογία

Σύμφωνα με έρευνες, περιοχές του εγκεφάλου που πλήττονται από την ΙΨΔ αποτελούν τα βασικά γάγγλια, ο προμετωπιαίος φλοιός, το ραβδωτό σώμα, η αμυγδαλή και ο θάλαμος, ενώ δυσλειτουργίες στο σεροτονινικό και στο ντοπαμινεργικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με την ασθένεια.

Επιπλέον, στους ασθενείς με ΙΨΔ έχει παρατηρηθεί αυξημένη ταλαντωτική δραστηριότητα στην περιοχή του υποθαλαμικού πυρήνα, που συνοδεύεται από αυξημένα ξεσπάσματα εκφόρτισης (Welter et al. 2011). Οι ασθενείς με σοβαρότερης μορφής ΙΨΔ παρουσιάζουν εσωτερικά ξεσπάσματα με υψηλότερη συχνότητα στον υποθαλαμικό πυρήνα και περισσότερες ταλαντώσεις στα χαμηλά εύρη συχνοτήτων. Τα παραπάνω στοιχεία θεωρούνται ενδεικτικά παθολογικής κατάστασης της νευρωνικής δραστηριότητας των ασθενών.

2.2.5 Τρόποι Αντιμετώπισης

Μέχρι στιγμής η θεραπεία εστιάζει στην καταστολή των συμπτωμάτων κι όχι στην εξάλειψη της αιτίας στην οποία οφείλονται. Οι βασικότερες μέθοδοι ενάντια στην ΙΨΔ είναι η φαρμακευτική αγωγή, σε συνδυασμό με τη συμπεριφορική θεραπεία.

Η φαρμακοθεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση αντικαταθλιπτικών κυρίως φαρμάκων, όπως η κλομιπραμίνη, ενώ σε σοβαρότερες περιπτώσεις για μικρό διάστημα χορηγούνται λίθιο και νευροληπτικά.

Στις συμπεριφορικές θεραπείες, ο θεραπευτής φέρνει αντιμέτωπο τον ασθενή με το αντικείμενο ή την ιδέα που τον φοβίζει, είτε ρεαλιστικά είτε σε επίπεδο φαντασίωσης, και τον προτρέπει να αγνοήσει τις παρορμήσεις του για την αποφυγή των ψυχαναγκασμών. Είναι βραδείας διάρκειας μέθοδος.

Τέλος, τα τελευταία χρόνια η χειρουργική μέθοδος της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κερδίζει έδαφος ως μέθοδος αντιμετώπισης της ασθένειας. Στη συγκεκριμένη θεραπεία εμφυτεύονται μόνιμα ηλεκτρόδια σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη διαταραχή. Η τεχνική αυτή κρίνεται ως η πλέον αποτελεσματική μέθοδος σε περιπτώσεις που οι άλλες θεραπείες αποτυγχάνουν.

3

Εν τω βάθει Εγκεφαλική Διέγερση

3.1 Εν τω βάθει Εγκεφαλική Διέγερση Ανοιχτού Βρόχου

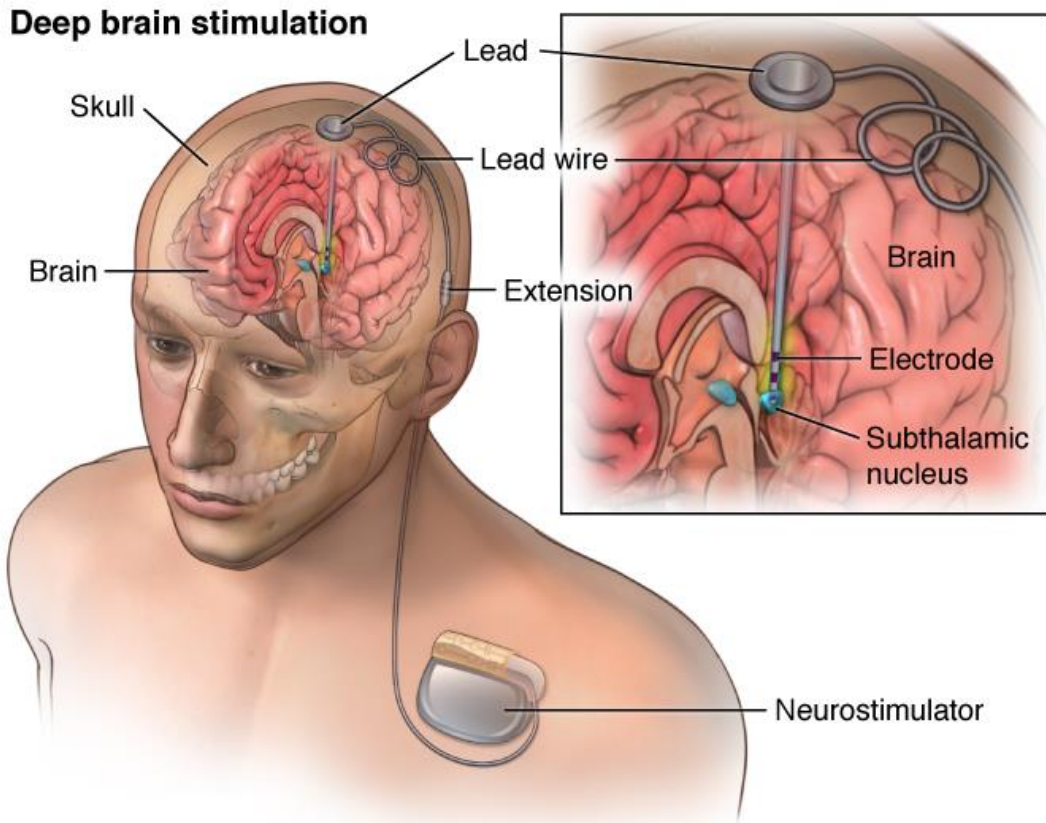
3.1.1 Γενικά Στοιχεία

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, Deep Brain Stimulation (DBS), ανακαλύφθηκε το 1987, με την εισαγωγή της μαγνητικής τομογραφίας στην ιατρική και τη βελτίωση των βηματοδοτών. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση με διέγερση υψηλής συχνότητας (high frequency stimulation - HFS) του υποθαλαμικού πυρήνα 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, ενώ παράλληλα μειώθηκε η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών. Έκτοτε, όλο και περισσότεροι ασθενείς υποβάλλονται στην επέμβαση, με το πλήθος τους πλέον να υπολογίζεται σε 40,000.

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση είναι μια χειρουργική επέμβαση τοποθέτησης μιας συσκευής παρόμοιας με βηματοδότη, η οποία στέλνει ηλεκτρικές διεγέρσεις σε περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχετιστεί με τα συμπτώματα της νόσου ή της διαταραχής. Τοποθετούνται ηλεκτρόδια βαθιά μέσα στον εγκέφαλο και συνδέονται με έναν διεγέρτη/μπαταρία, ο οποίος στέλνει σήματα συγκεκριμένης έντασης και συχνότητας στις αντίστοιχες περιοχές του εγκεφάλου.

3.1.2 Λειτουργία

Στην εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, ηλεκτρόδια τοποθετούνται σε συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου στα βασικά γάγγλια, στον υποθαλαμικό πυρήνα (Subthalamic nucleus – STN) στην ωχρά σφαίρα, στον θάλαμο ή στην ωχρά κηλίδα, αναλόγως των συμπτωμάτων. Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στην δεξιά και αριστερή πλευρά του εγκεφάλου μέσω μικρών οπών που γίνονται στην κορυφή του κρανίου. Στη συνέχεια συνδέονται μέσω καλωδίων επέκτασης που περνούν κάτω από το δέρμα, με έναν διεγέρτη που εμφυτεύεται υποδοριώς κάτω από την κλειδα. Μετά την ενεργοποίηση, ο διεγέρτης στέλνει ηλεκτρικές ώσεις που αποσυγχρονίζουν τα νευρικά σήματα τα οποία προκαλούν τρόμο, δυσκαμψία και άλλα συμπτώματα.



Εικόνα 3 Αναπαράσταση του συστήματος DBS στον υποθαλαμικό πυρήνα

Ο γιατρός ρυθμίζει τις παραμέτρους του νευροδιεγέρτη μέσω ασύρματης συσκευής, ανάλογα με την εξέλιξη της κατάστασης του ασθενή. Ο ασθενής, από την πλευρά του, μπορεί να ενεργοποιεί ή να απενεργοποιεί το σύστημα DBS με τη βοήθεια ενός χειριστηρίου.

Τα αποτελέσματα του DBS εξαρτώνται από το σημείο εμφύτευσης των ηλεκτροδίων, με τρία σημεία-στόχους, καθένα από τα οποία έχει διαφορετικά αποτελέσματα και πιθανές επιπλοκές:

- Ο Θάλαμος(Vim): Ο πρόσθιος διάμεσος πυρήνας του θαλάμου είναι ο στόχος επιλογής για τη μείωση του τρόμου ανεξάρτητα από την αιτιολογία του. Χρησιμοποιείται κυρίως για τον ιδιοπαθή τρόπο και τον Παρκινσονικό τρόπο, καθώς και τρόπο που οφείλεται σε άλλες αιτίες (όπως σκλήρυνση κατά πλάκας ή εγκεφαλικά).
- Η Ωχρά Σφαίρα(Gpi): Είναι ο στόχος επιλογής για συμπτώματα παρκινσονικής δυσκινησίας, για βραδύτητα και δυστονία. Αυτή η επέμβαση βελτιώνει θεαματικά την ετερόπλευρη δυσκινησία και σε μικρότερο βαθμό τη βραδυκινησία, τον τρόπο και τον πόνο. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της Δυστονίας και την νόσου του Πάρκινσον.
- Ο Υποθαλαμικός Πυρήνας (STN): Ο πιο κοινά χρησιμοποιημένος στόχος για τη θεραπεία του Πάρκινσον, ενώ είναι αποτελεσματικό για δυσκαμψία, δυστονία, δυσκινησία και βραδυκινησία. Επιπλέον, ο συγκεκριμένος στόχος χρησιμοποιείται και για περιπτώσεις Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής. Ως περιοχή έχει την μικρότερη πιθανότητα πρόκλησης σοβαρών βλαβών και γι' αυτό προτιμάται.

3.1.3 Μηχανισμός Δράσης

Ο ακριβής τρόπος δράσης του ηλεκτρικού ερεθίσματος του DBS παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστος. Η πιο αποδεκτή θεωρία υποστηρίζει ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί στην ουσία αναστολή κάποιων εγκεφαλικών πυρήνων, αντί για διέγερση ή ενεργοποίηση. Είναι γνωστό ότι στη νόσο Πάρκινσον και σ' άλλες κινητικές διαταραχές, η λειτουργία των βασικών γαγγλίων είναι διαταραγμένη, με πυρήνες όπως ο υποθαλαμικός πυρήνας ή η ωχρά σφαίρα να υπερλειτουργούν. Στόχος, επομένως, της εφαρμογής ηλεκτρικού ρεύματος είναι η τροποποίηση των νευρικών κυκλωμάτων που υπερλειτουργούν μέσω του αποσυγχρονισμού των παθολογικών ταλαντώσεων των νευρώνων στους αντίστοιχους πυρήνες.

3.1.4 Επιλογή Ασθενών

Το αν θα επιλεγεί ένας ασθενής για DBS απαιτεί τη συμφωνία του νευρολόγου, του νευροχειρουργού, του νευροψυχολόγου και του ψυχιάτρου. Ο νευρολόγος ελέγχει αν η επέμβαση είναι απαραίτητη, με βάση τη σωστή διάγνωση κι εξαντλώντας τα όρια της φαρμακευτικής αγωγής. Ο νευροψυχολόγος και ο ψυχίατρος αποκλείουν τους ασθενείς που παρουσιάζουν άνοια ή άλλη ψυχική νόσο. Τέλος, ο νευροχειρουργός αποφασίζει αν η επέμβαση είναι εφικτή και καθορίζει τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης DBS.

Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών είναι τα εξής:

1. Η σωστή διάγνωσης της ασθένειας, που μπορεί να θεραπευτεί με τη μέθοδο DBS.
2. Μεγάλη διάρκεια της νόσου. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με Πάρκινσον πρέπει να νοσούν για τουλάχιστον 5 χρόνια πριν προβούν στην επέμβαση.
3. Οι ασθενείς πρέπει να παρουσιάζουν σοβαρά κινητικά προβλήματα στην περίπτωση του Πάρκινσον, όπως μεγάλη δυσκαμψία, βραδυκινησία, δυστονία σε κατάσταση off (μετά από στέρηση φαρμάκων), υπερκινησίες σε κατάσταση on (μετά από χορήγησης μεγάλης δόσης φαρμάκου).
4. Σχετικά καλή ανταπόκριση του ασθενή στα φάρμακα. Η ανταπόκριση ενός ασθενή Πάρκινσον στην L-dopa αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα της αποτελεσματικότητας του DBS.
5. Μειωμένη αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής.
6. Ηλικία μικρότερη από 75 έτη, με τον αριθμό αυτό να μειώνεται ανάλογα με την έρευνα.
7. Η ικανότητα του ασθενή να παραμένει χαλαρός κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ή να μπορεί να ακολουθεί τις υποδείξεις του γιατρού πριν και μετά την εγχείρηση, καθώς απαιτούνται κι άλλες επισκέψεις μετά την επέμβαση.

Επιπλέον, υπάρχουν ορισμένα κριτήρια αποκλεισμού από τη χειρουργική επέμβαση:

1. Αν ο ασθενής πάσχει από εκφυλιστικές μορφές μη τυπικού Παρκινσονισμού ή από Parkinson plus σύνδρομα (όπως η Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων ή η Υπερπυρηνική Οφθαλμοπληγία), καθώς το DBS δεν είναι αποτελεσματικό στις παραπάνω περιπτώσεις.
2. Όταν υπάρχει συνοσηρότητα, όπως σοβαρές καρδιακές ασθένειες που απαιτούν βηματοδότη ή άλλες σοβαρές νευρολογικές ή παθολογικές ασθένειες, περιπτώσεις όπου αυξάνεται το εγχειρητικό ρίσκο.
3. Η ύπαρξη σημαντικής ατροφίας του εγκεφαλικού φλοιού, σύμφωνα με την προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία.

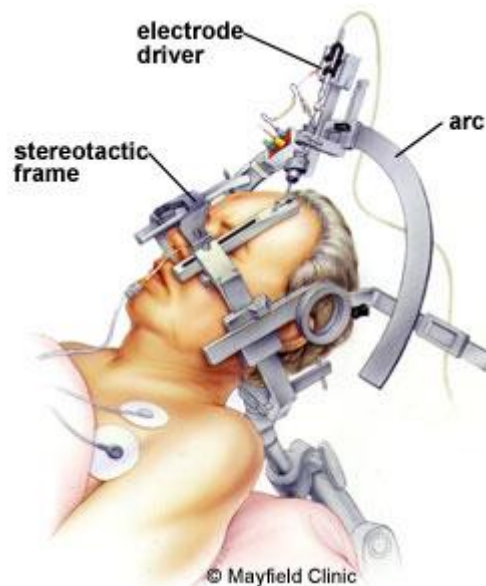
4. Ιστορικό άνοιας ή κατάθλιψης ανθεκτικών στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς υπάρχει περίπτωση το DBS να επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενή.

3.1.5 Χειρουργική Διαδικασία

Η χειρουργική διαδικασία έχει διαφορές ανάλογα με την ομάδα που την εφαρμόζει.

Προ χειρουργείου, γίνονται εργαστηριακές εξετάσεις (αίματος, ΗΚΓ, ακτινογραφία θώρακος), μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και πλήρης ενημέρωση από τον θεράποντα ιατρό. Διακόπτεται η λήψη των μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων μια εβδομάδα πριν το χειρουργείο, καθώς και το κάπνισμα και το αλκοόλ, για να μην προκληθούν διαταραχές πήκτικότητας. Ο ασθενής δεν λαμβάνει τίποτα από το στόμα από τα μεσάνυχτα της προηγούμενης μέρας μέχρι την επέμβαση.

Πριν την επέμβαση, τοποθετείται η στερεοτακτική στεφάνη, που στερεώνεται από 4 ακίδες, υπό τοπική αναισθησία. Εντοπίζεται και οριοθετείται η περιοχή στην οποία θα γίνει η επέμβαση (για παράδειγμα στον υποθαλαμικό πυρήνα) μέσω μαγνητικής ή αξονικής τομογραφίας, ώστε να σχεδιαστεί με ακρίβεια το πλάνο της εγχείρησης.



Εικόνα 4 Αναπαράσταση στιγμιότυπου στο χειρουργείο

Έπειτα ο ασθενής μεταφέρεται στη χειρουργική αίθουσα, όπου του χορηγείται ήπια καταστολή στην αρχική τομή του δέρματος και στη συνέχεια διακόπτεται ώστε ο ασθενής να μπορεί να συζητά με τους ιατρούς και να εκτελεί εντολές. Μέσω δυο μικρών οπών, τα ηλεκτρόδια καταγραφής εισέρχονται στον εγκέφαλο, στο σημείο-στόχο. Οι ιατροί ζητάνε από τους ασθενείς στο σημείο αυτό ορισμένες κινήσεις ή πράξεις (σήκωμα του χεριού, να μετρήσει αριθμούς) ώστε να καταγράφονται οι εγκεφαλικές κυματομορφές στον υπολογιστή. Άλλα συμπτώματα που ελέγχονται κατά την τοποθέτηση είναι η ακαμψία στον καρπό, που ποσοτικοποιείται και χωρίς τη συμμετοχή του ασθενή, ή ο τρόμος. Αφότου εντοπιστούν με ακρίβεια τα νευρικά κύτταρα-στόχος, ο χειρουργός αντικαθιστά τα ηλεκτρόδια καταγραφής με τα μόνιμα ηλεκτρόδια, διεγείρει την περιοχή και παρατηρεί αν τα συμπτώματα υποχωρούν. Τέλος, αφαιρείται η στεφάνη και με μικρή τομή κάτω από την κλείδα τοποθετείται ο

νευροδιεγέρτης κάτω από το δέρμα. Τα ηλεκτρόδια συνδέονται με τον νευροδιεγέρτη μέσω των προεκτάσεων που διέρχονται από τον αυχένα και καταλήγουν στον διεγέρτη.

Αφότου ολοκληρωθεί με επιτυχία η επέμβαση, μια εβδομάδα μετά πραγματοποιείται ο προγραμματισμός του διεγέρτη και προσαρμόζεται η δοσολογία της φαρμακευτικής αγωγής του ασθενή. Η βελτιστοποίηση των παραμέτρων της διέγερσης είναι σημαντική για τα συμπτώματα και την κατάσταση του ασθενή.

3.1.6 Κίνδυνοι-Επιπλοκές

Όπως όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις, το DBS περιλαμβάνει πιθανές επιπλοκές. Στις γενικές επιπλοκές περιλαμβάνονται η λοίμωξη, η αιμορραγία και αντιδράσεις στην αναισθησία. Ειδικές επιπλοκές του DBS αποτελούν επιληπτικές κρίσεις, λοίμωξη και σε ποσοστό μικρότερο του 1% πιθανότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Όσον αφορά τις συσκευές, υπάρχει ο κίνδυνος δυσλειτουργίας τους ή μόλυνσης του ασθενή, ενώ ο νευροδιεγέρτης χρειάζεται αλλαγή περίπου κάθε 4 χρόνια. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να υποστούν διανοητική σύγχυση το πρώτο διάστημα.

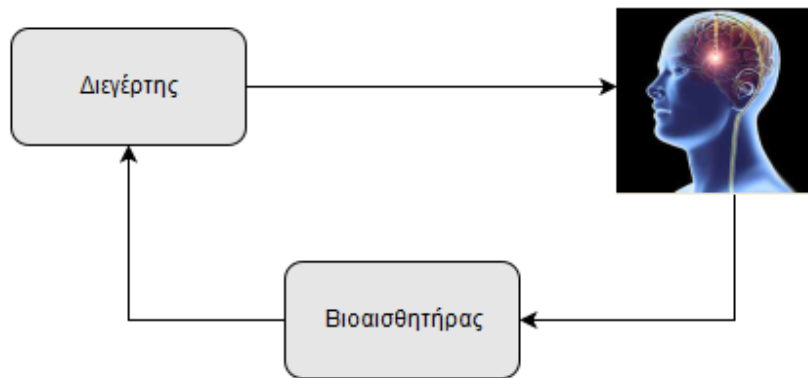
3.2 *En τω βάθει Εγκεφαλική Διέγερση Κλειστού Βρόχου*

Τα τελευταία 30 χρόνια, η χρήση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης έχει προσφέρει οφέλη σε ασθενείς με Πάρκινσον (Deuschl et al. 2006, Williams et al. 2010), ιδιοπαθή τρόμο (Zhang et al. 2010) και δυστονία (Kumar et al. 1999), για τους οποίους οι συμβατικές θεραπείες έχουν αποτύχει. Στο μεσοδιάστημα, έχουν αναδυθεί υποσχόμενες εφαρμογές της τεχνικής για τη θεραπεία νευροψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Nuttin et al. 1999), του συνδρόμου Tourette (Vandewalle et al. 1999), της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Mayberg et al. 2005), του εθισμού σε ναρκωτικά (Müller et al. 2009) και της νευρικής ανορεξίας (Lipsman et al. 2013).

Οι προκλήσεις σήμερα αφορούν τη βελτιστοποίηση της επίδρασης της διέγερσης στον ασθενή. Το αποτέλεσμα του DBS, πέρα από τη κατάλληλη επιλογή του ασθενή και της περιοχής-στόχου, εξαρτάται από τη μετεγχειρητική διαχείριση, δηλαδή τη ρύθμιση των παραμέτρων διέγερσης και τις συναντήσεις με τον επιβλέποντα ιατρό. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ανοιχτού βρόχου δεν παράγει τα βέλτιστα αποτελέσματα, καθώς οι κινητικές και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές μεταβάλλονται με ταχείς ρυθμούς και τα συμπτώματα των συγκεκριμένων παθήσεων εξελίσσονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Επιπλέον, η μέθοδος της δοκιμής και πλάνης κατά τη μετεγχειρητική διαχείριση αποτελεί μια χρονοβόρα διαδικασία. Τέλος, η διέγερση υψηλών συχνοτήτων είναι ενεργειακά απαιτητική, κάτι που οδηγεί στη σχετικά σύντομη αντικατάσταση της μπαταρίας του διεγέρτη, κι επομένως σε συχνότερες εγχειρήσεις στη διάρκεια ζωής του ασθενή, ενώ παράλληλα μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες.

Για τους παραπάνω λόγους, αναδύεται η έρευνα πάνω σε συστήματα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου, όπου εξατομικευμένα και έγκαιρα θα καταστέλλονται τα συμπτώματα της νόσου ή της διαταραχής. Σε ένα βέλτιστο κλειστού βρόχου σύστημα, οι διεγέρσεις στις περιοχές-στόχους θα προσαρμόζονται ανάλογα με την ένταση και την εξέλιξη των συμπτωμάτων, μέσω προκαθορισμένων βιοσημάτων, που θα λαμβάνονται σε πραγματικό χρόνο. Αυτό αναμένεται να περιορίσει την κατανάλωση ισχύος της μπαταρίας του νευροδιεγέρτη, με αποτέλεσμα αφενός να μπορεί να μειωθεί το φυσικό της μέγεθος κι αφετέρου να αυξηθεί η διάρκεια ζωής της, κάτι που με τη σειρά του θα μειώσει τη συχνότητα των επεμβάσεων για αλλαγή του νευροδιεγέρτη και άρα τους κινδύνους μόλυνσης του ασθενή.

Ο στόχος των ερευνών είναι η εύρεση ενός αλγορίθμου που θα ικανοποιεί δυο κριτήρια: τη χρήση των βέλτιστων βιοσημάτων για τον έλεγχο ανάδρασης και, παράλληλα, τον εντοπισμό εναλλακτικών πρωτοκόλλων που θα οδηγούν σε βέλτιστη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με ελάχιστη δυνατή ενεργειακή κατανάλωση.



Εικόνα 5 Διάγραμμα του συστήματος DBS κλειστού βρόχου

Οι βέλτιστοι βιοδείκτες μέχρι στιγμής είναι είτε σήματα από τα βασικά γάγγλια και τις δομές του φλοιού, που προσφέρουν ανεπηρέαστα από τη διέγερση βιοσήματα, καθώς απέχουν από το σημείο-στόχο της διέγερσης, είτε οι ταλαντώσεις στη β ζώνη των υποθαλαμικών δυναμικών τοπικού πεδίου. Μέχρι στιγμής υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι παραπάνω βιοδείκτες για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση κλειστού βρόχου για την ασθένεια του Πάρκινσον είναι αποδοτικότεροι έναντι της παραδοσιακής διαδικασίας ανοιχτού βρόχου (Rosin et al. 2011, Little et al. 2013, Grant and Lowery 2013, Santaniello et al. 2011).

Παράλληλα, ερευνώνται κι άλλοι βιοδείκτες της παθολογικής κατάστασης της ΝΠ και της ΨΔ, μεταξύ των οποίων η μη γραμμική σύζευξη μεταξύ πολλαπλού εύρους συχνοτήτων στα βασικά γάγγλια και στις δομές του φλοιού (Lopez et al. 2010, Yang et al. 2014, de Hemptinne et al. 2013, Williams 2015, Shimamoto et al. 2013, Connolly et al. 2015, Bahramisharif et al. 2015). Κατά την ανάδραση, ως έλεγχος μπορεί να επιλεγεί η παρουσία μη γραμμικής σύζευξης μεταξύ της β και της υψίσυχνης δραστηριότητας στον υποθαλαμικό πυρήνα.

Όσον αφορά στα εναλλακτικά πρωτόκολλα διέγερσης, αυτά έχουν ως βασικό στόχο την αποσυγχρονιστική δράση των νευρώνων της περιοχής που διεγείρεται με ελάχιστη ενέργεια. Υπάρχουν εναλλακτικές κυματομορφές της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης με τη δυνατότητα να επαναφέρουν τη νευρική δραστηριότητα των βασικών γαγγλίων στη φυσιολογική κατάσταση, ξεπερνώντας τα αποτελέσματα της παραδοσιακής διέγερσης. Αντί για διεγέρσεις υψηλής συχνότητας (και ενέργειας) μεγαλύτερες των 130Hz, μπορεί να επιλεγούν διεγέρσεις χαμηλότερης συχνότητας (μικρότερες των 80Hz), οι οποίες μπορεί να παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα (Karamintziou et al. 2014). Επιπλέον, στην περίπτωση του Πάρκινσον, μέθοδοι που βασίζονται σε χρονικώς εναλλακτικά πρωτόκολλα διέγερσης, όπως η παρεμβολή κενών διαστημάτων ή παλμοσειρών υψηλής συχνότητας ανάμεσα σε περιοδικούς παλμούς ή οι παλμοί με τυχαία χρονική απόσταση μεταξύ τους, καταστέλλουν τα συμπτώματα κάποιων ασθενών περισσότερο από τις κανονικές διεγέρσεις.

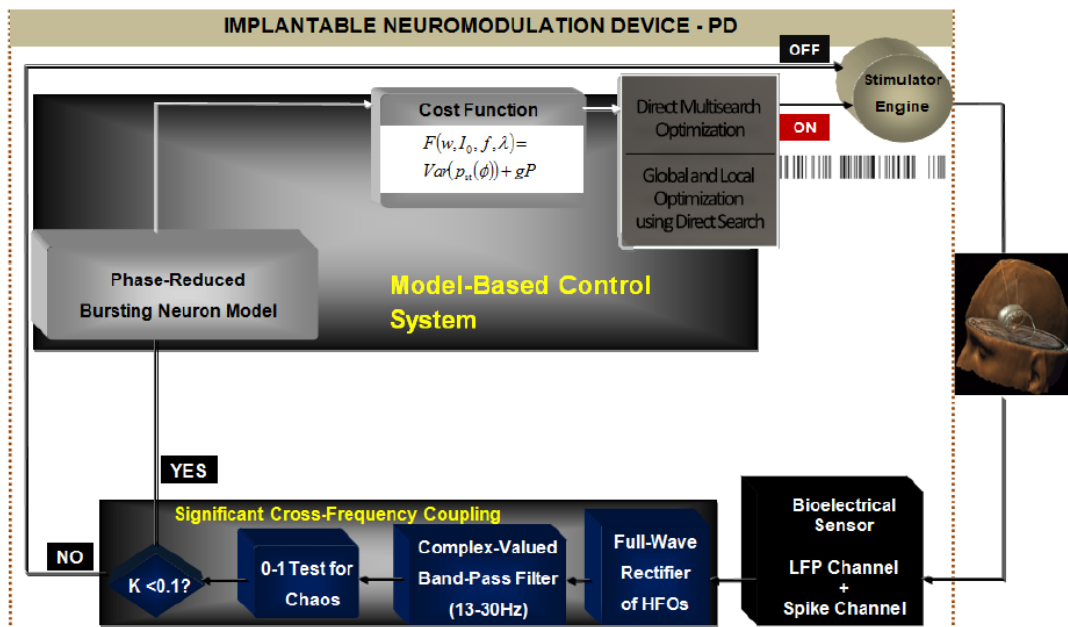
4

Το σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κλειστού βρόχου

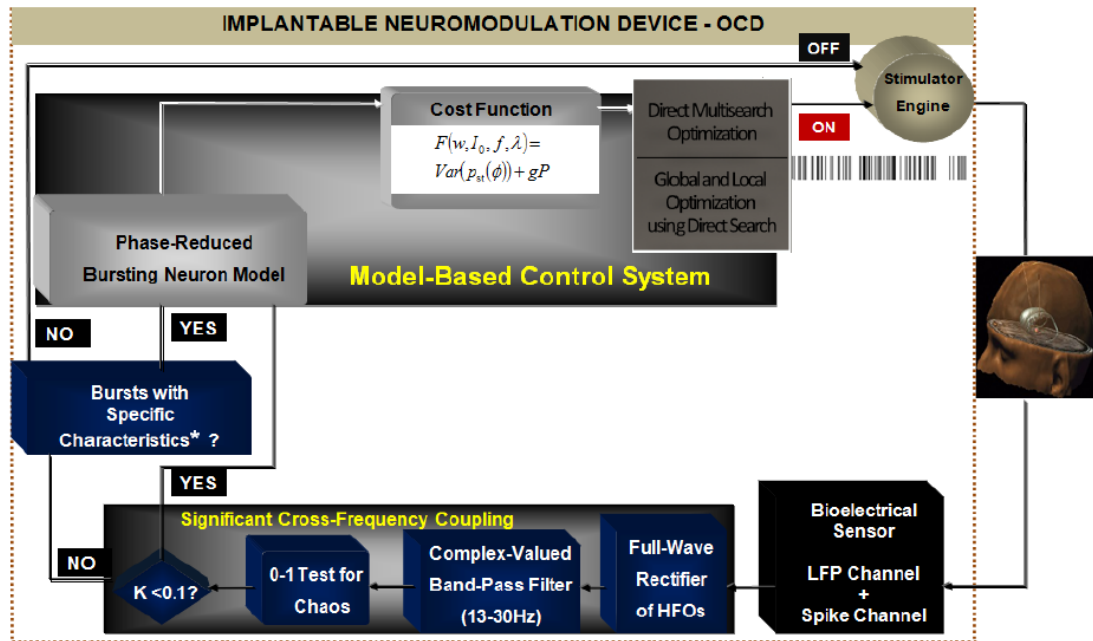
Το σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διεργασίας κλειστού βρόχου στο οποίο βασίστηκε (Karamintziou et al. 2015) έχει ως στόχο τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της επέμβασης, με παράλληλη εξοικονόμηση ενέργειας.

Αποτελείται από τα εξής υποσυστήματα:

1. Βιοηλεκτρικός Αισθητήρας
2. Υπολογισμός Βιοδείκτη
3. Σύστημα Ελέγχου



Εικόνα 6 Διάγραμμα συστήματος DBS κλειστού βρόχου για προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον (Πηγή: Karamintziou et al. 2015)



Εικόνα 7 Διάγραμμα συστήματος DBS κλειστού βρόχου για σοβαρή ΙΨΔ (Πηγή: Karamintziou et al. 2015)

4.1 Βιοηλεκτρικός Αισθητήρας

Στην παρούσα ανάλυση, έγινε επεξεργασία των δεδομένων που λαμβάνονται από τον υποθαλαμικό πυρήνα των ασθενών ώστε να διαχωριστούν τα επιθυμητά βιοσήματα από θόρυβο ή σήματα που δεν είναι χρήσιμα για το σύστημα.

Αρχικά το σήμα ανορθώνεται με τη βοήθεια πλήρους ανορθωτή, ενώ αφαιρείται ο μέσος όρος και μειώνεται η δειγματοληψία του σήματος στο 1kHz. Στη συνέχεια το σήμα διέρχεται από ένα μιγαδικό ζωνοπερατό φίλτρο στο διάστημα 13-30Hz, όπως προτείνεται από τους Rossberg et al. (2004). Η αποτελεσματικότητα του φίλτρου έγκειται στην ιδιότητά του να αυξάνει το σήμα έναντι των παρεμβολών, ακόμη και στην περίπτωση έντονου εσωτερικού θορύβου, ο οποίος χαρακτηρίζει τα δεδομένα που συλλέγονται από τη νευρική δραστηριότητα του υποθαλάμου.

4.2 Υπολογισμός Βιοδείκτη

Το σύστημα λαμβάνει τα δεδομένα και εξάγει την πληροφορία για το αν οι νευρώνες βρίσκονται σε παθολογική κατάσταση ή όχι, δηλαδή αν χρειάζεται να ενεργοποιηθεί ή να απενεργοποιηθεί η διέγερση. Για να αποφανθεί το συγκεκριμένο υποσύστημα, ως βιοδέκτη επιλέγει τη διασυχνοτική σύζευξη, η ύπαρξη της οποίας στη ΝΠ υποδηλώνει παθολογική κατάσταση, άρα απαιτείται η ενεργοποίηση της διέγερσης. Συγκεκριμένα, το σύστημα εφαρμόζει στα αποτελέσματα των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών το 0-1 τεστ για χάος, μετά από κατάλληλη επεξεργασία του βιοσήματος. Το 0-1 τεστ είναι ένας δυαδικός έλεγχος, που αποφασίζει αν τα δεδομένα που λαμβάνει ως είσοδο χαρακτηρίζονται από κανονική ή

χαοτική δυναμική. Το αποτέλεσμα του είναι 1 στην περίπτωση της χαοτικής και 0 στην περίπτωση της κανονικής δυναμικής.

Για την εκτέλεση του τεστ, θεωρούμε ότι $V(j)$ είναι η ακολουθία δεδομένων που επεξεργαζόμαστε, δηλαδή το πλάτος της σήματος, για $j=1,2,3,\dots,n_{\max}$.

Υπολογίζουμε τις εξής μεταβλητές:

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

$$q_c(n) = \sum_{j=1}^n V(j)\sin(jc) \quad (2)$$

Όπου c τυχαίο διάστημα στο $(0,\pi)$.

Στη συνέχεια, ορίζουμε την τροποποιημένη μέση τετραγωνική μετατόπιση, για $n \leq \frac{n_{\max}}{10}$, ως εξής:

$$D_c^*(n) = M_c(n) - (EV)^2 \frac{1-\cos(nc)}{1-\cos c} + h(EV)^2 \sin(\sqrt{2}n) \quad (3)$$

όπου $M_c(n)$ είναι η μέση τετραγωνική μετατόπιση:

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

και EV η αναμενόμενη τιμή του V :

$$EV = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N V(j)$$

Η παράμετρος h είναι ένας συντελεστής ευαισθησίας, ο οποίος υπολογίστηκε μέσω της βελτιστοποίησης του αποτελέσματος του τεστ, με βάση 12 περιπτώσεις ασθενών με Πάρκινσον και 12 περιπτώσεις ασθενών με ΙΨΔ.

Η (3) είναι η μέση τετραγωνική μετατόπιση, χωρίς τον παράγοντα υπό ταλάντωση, με την προσθήκη ενός παράγοντα ευαισθησίας στον θόρυβο. Έτσι εξασφαλίζεται πιο αξιόπιστο αποτέλεσμα.

Στη συνέχεια, υπολογίζεται ο ασυμπτωτικός ρυθμός αύξησης της D_c^* :

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

Τέλος, το αποτέλεσμα του τεστ δίνεται από την διάμεσο:

$$K_t = \text{median}(K_c)$$

Για $K_t < 0.1$, υποδηλώνεται η ύπαρξη κανονικής δυναμικής.

Μηδενικό αποτέλεσμα του τεστ, δηλαδή η περίπτωση της κανονικής δυναμικής, υποδηλώνει συγχρονισμό των νευρώνων, δηλαδή την παθολογική κατάσταση, ενώ μοναδιαίο αποτέλεσμα υποδηλώνει την έλλειψη ταλαντώσεων και συγχρονισμού.

Καθώς στην περίπτωση της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μη ύπαρξη διασυνχοτικής σύζευξης συσχετίζεται με τη φυσιολογική νευρωνική κατάσταση, χρησιμοποιείται ένας επιπλέον βιοδείκτης στον κλάδο ανάδρασης: η παρουσία δρατηριότητας νεωρωνικών ξεσπασμάτων.

4.3 Σύστημα Ελέγχου

Το φασικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε περιγράφεται από την εξής διαφορική εξίσωση (Karamintziou et al. 2016):

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi}{dt} = & \omega + Kr \sin\left(2\pi(\psi - \varphi + \alpha(K, r))\right) + v + (\sigma_I R_I(\varphi) + \sqrt{D})\xi(t) + \\ & + \frac{\sigma_I}{2} R'_I(\varphi)(\sigma_I R_I(\varphi) + \sqrt{D}) + \Delta(\varphi, \beta) \sum_k \delta(t - \tau_k) \end{aligned} \quad (4)$$

όπου

$$\begin{aligned} v = & \sigma_C^2 \int_0^\infty ds C(s) \int_0^1 d\varphi R'_C(\varphi) R_C(\varphi - \omega s) \\ D = & \sigma_C^2 \int_{-\infty}^\infty ds C(s) \int_0^1 d\varphi R_C(\varphi) R_C(\varphi - \omega s) \end{aligned}$$

και θεωρώντας ορθογώνια κυματομορφή διέγερσης, $\beta = \frac{wI_0}{c}$ και $C = 1 \frac{\mu F}{cm^2}$.

Η μεταβλητή $\varphi \in [0,1)$ δηλώνει τη φάση του ταλαντωτή, η μεταβλητή ω τη φυσική του συχνότητα, η μεταβλητή K τη δύναμη της σύζευξης, η μεταβλητή r τον βαθμό του συγχρονισμού και η μεταβλητή ψ τη μέση φάση των ταλαντωτών στην περιοχή καταγραφής (Karamintziou et al. (2016)). Η μεταβλητή α αναπαριστά την μετατόπιση φάσης, η οποία χαρακτηρίζει τη μη γραμμική σύζευξη (εδώ τέθηκε ίση με $1/4$ – Rosnblum and Pikovsky 2007). Το $\xi(t)$ είναι γκαουσιανός λευκός θόρυβος με μηδενική μέση τιμή, ο οποίος προστίθεται ανεξάρτητα σε κάθε ταλαντωτή. Οι παράμετροι σ_I , σ_s υποδηλώνουν την ένταση του ανεξάρτητου και του κοινού θορύβου, οι οποίοι προσδιορίζονται με βάση τη συνιστώσα των δυναμικών ενέργειας (spikes) του σήματος και τη συνιστώσα του σήματος των δυναμικών τοπικού πεδίου, αντίστοιχα (Karamintziou et al. (2016)). Οι $R_I(\varphi)$ και $R_C(\varphi)$ είναι συναρτήσεις ευαισθησίας φάσης και εκτιμήθηκαν με βάση τους Sherwood and Guckenheimer (2010) και Abouzeid and Ermentrout (2009) αντίστοιχα. Η συνάρτηση $\Delta(\varphi, \beta)$ αναπαριστά την καμπύλη απόκρισης φάσης (phase response curve – PRC) στη διέγερση DBS και υπολογίζεται με βάση την έρευνα των Mauroy et al. (2014).

Η παράμετρος w αναπαριστά το πλάτος του παλμού διέγερσης και το I_0 το πλάτος του ρεύματος του ερεθίσματος. Το τ_k είναι οι χρονικές στιγμές των παλμών ($0 \leq k < \infty$), ενώ οι τιμές του β κλιμακώνονται, σύμφωνα με το μέγεθος των διαταραχών πάνω στις οποίες δημιουργείται η καμπύλη απόκρισης φάσης. Το $\Delta\tau_n = \tau_{n+1} - \tau_n$ ακολουθεί κατανομή Poisson με παράμετρο λ , ενώ τα ερεθίσματα έχουν μέση συχνότητα f .

Με βάση τις παραπάνω υποθέσεις, η εξίσωση (4) λύνεται μέσω του στοχαστικού χάρτη από τον έναν παλμό στον επόμενο (Karamintziou et al. 2016). Η επανάληψη της παραπάνω διαδικασίας συγκλίνει στην κατανομή φάσης σταθερής κατάστασης, δηλαδή στη συνάρτηση αμετάβλητης πυκνότητας, $p_{st}(\varphi)$, η οποία κανονικοποιείται ως εξής:

$$\int_0^1 d\varphi p_{st}(\varphi) = 1$$

Η διακύμανση της συνάρτησης αμετάβλητης πυκνότητας $\text{Var}(p_{st}(\varphi))$ αποτελεί μέτρο του αποσυγχρονισμού μεταξύ των ταλαντωτών, ενώ ενδέχεται επιπλέον να συσχετίζεται με την

επίδραση της διέγερσης στη θεραπεία των ασθενών. Μικρή διασπορά υποδηλώνει μεγάλο βαθμό αποσυγχρονισμού, και ενδεχομένως μείωση των συμπτωμάτων, ενώ μεγάλη διασπορά υποδηλώνει μικρό βαθμό αποσυγχρονισμού, και ενδεχομένως μειωμένη βελτίωση της παθολογικής κατάστασης.

Ο προσδιορισμός του βέλτιστου πρωτόκολλου διέγερσης βασίζεται στην ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους

$$F(w, I_0, f, \lambda) = Var(p_{st}(\varphi)) + gP \quad (5)$$

όπου P είναι η ισχύς της διέγερσης:

$$P = I_0^2 w f \cdot R$$

Και g μια βαθμωτή παράμετρος (τη θέσαμε $g=0.25$, έτσι ώστε η ισχύς, η οποία λαμβάνει μεγαλύτερες τιμές, να μην έχει μεγαλύτερη βαρύτητα στη συνάρτηση κόστους, αλλά η βαρύτητα του ενός κριτηρίου να είναι ισοδύναμη με τη βαρύτητα του άλλου) και R η αντίσταση του ηλεκτροδίου (θεωρήθηκε $R=1000\Omega$).

Η συνάρτηση κόστους (5) παρουσιάζει μη ομαλή συμπεριφορά. Για τον λόγο αυτό εκτελέσαμε έναν αλγόριθμο βελτιστοποίησης ανεξάρτητο από παραγώγους συναρτήσεων, ώστε η έξοδος του συστήματος να ελαχιστοποιεί τη συνάρτηση κόστους σύντομα και αποδοτικά.

Ως μέθοδοι βελτιστοποίησης επιλέχθηκαν οι αλγόριθμοι Direct Search Multisearch και Global and Local Optimization using Direct Search, στους οποίους θα αναφερθώ εκτεταμένα στο κεφάλαιο 5.

Για την υλοποίηση των παραπάνω αλγορίθμων, υπήρξαν οι εξής περιορισμοί:

- $0.001 < I_0 < 0.004A$
- $20 < f < 150Hz$
- $3 < \lambda < 30$
- $30 < w < 210\mu s$,

καθώς, βάσει ενδείξεων, παλμοί διάρκειας μικρότερης των 60μs μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη επιλεκτικότητα της διέγερσης, άρα σε επιλεκτικότερη διέγερση κι επομένως σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

5

Μέθοδοι Βελτιστοποίησης

Με τον όρο βελτιστοποίηση αναφερόμαστε στην επιλογή του καλύτερου στοιχείου από ένα σύνολο διαθέσιμων εναλλακτικών στοιχείων, με βάση ορισμένα κριτήρια. Συνήθως, ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης καταλήγει στην μεγιστοποίηση ή στην ελαχιστοποίηση μιας πραγματικής συνάρτησης, μέσω διαδοχικών υπολογισμών της τιμής της, με είσοδο ένα σύνολο σημείων.

5.1 Άμεση Αναζήτηση για Βελτιστοποίηση με Πολλαπλά

Κριτήρια (Direct Multisearch for Multiobjective

Optimization – DMS)

5.1.1 Μέθοδος

Σε εφαρμογές βελτιστοποίησης, είναι σύνηθες να πρέπει να βελτιστοποιηθεί πληθώρα αντικρουόμενων συναρτήσεων παράλληλα, οι οποίες συχνά μπορεί να έχουν θόρυβο ή να είναι τύπου μαύρο-κουτί, δηλαδή χωρίς να γνωρίζουμε άλλες πληροφορίες πέραν της εξόδου της συνάρτησης για δεδομένη είσοδο. Τα παραπάνω κάνουν αδύνατη την χρήση τεχνικών βελτιστοποίησης που βασίζονται στις παραγώγους των συναρτήσεων.

Η μέθοδος Direct Multisearch for Multiobjective Optimization (DMS – Άμεση Αναζήτηση για Βελτιστοποίηση με Πολλαπλά Κριτήρια) είναι μια μέθοδος άμεσης αναζήτησης που δεν εξαρτάται από τις παραγώγους των συμπεριλαμβανομένων συναρτήσεων (Custódio et al. 2011). Βασίζεται στη απλή μέθοδο άμεσης αναζήτησης.

Κάθε επανάληψη της μεθόδου καθορίζεται από ένα βήμα αναζήτησης (search step) κι από ένα βήμα έρευνας (poll step). Δεδομένης της τρέχουσας αρχικοποίησης (κέντρο έρευνας – poll center), το βήμα έρευνας υπολογίζει την τιμή της συνάρτησης σε γειτονικά σημεία που καθορίζονται από ένα θετικό παράγον σύνολο και από μια παράμετρο μεγέθους του βήματος.

Το κριτήριο για την επιλογή των κέντρων έρευνας είναι το κριτήριο της κατά Pareto κυριαρχίας.

5.1.2 Βέλτιστα Κατά Pareto Σημεία

Ένα σημείο K_i της εφικτής περιοχής κυριαρχείται από ένα άλλο σημείο K_j αν

- i. Το K_j είναι καλύτερο ή ίσο από το K_i για όλα τα κριτήρια και
- ii. Το K_j είναι καλύτερο από το K_i για τουλάχιστον ένα σχεδιαστικό κριτήριο

Ένα σημείο είναι βέλτιστο κατά Pareto αν δεν υπάρχει άλλο σημείο του χώρου λύσεων που να κυριαρχεί επί αυτού.

Με τον όρο εφικτή περιοχή (feasible region) αναφερόμαστε στο σύνολο όλων των πιθανών σημείων-λύσεων ενός προβλήματος βελτιστοποίησης που ικανοποιούν τους περιορισμούς του προβλήματος. Ουσιαστικά είναι το αρχικό σύνολο των υποψήφιων λύσεων-σημείων, πριν τον περιορισμό της διαδικασίας βελτιστοποίησης.

Λέμε ότι ένα σύνολο σημείων στην εφικτή περιοχή είναι μη-κυριαρχούμενο όταν κανένα σημείο στο σύνολο δεν κυριαρχείται από κάποιο άλλο σημείο στο σύνολο. Το σύνολο Pareto είναι το σύνολο των σημείων που είναι μη-κυριαρχούμενο από οποιοδήποτε άλλο σύνολο στην εφικτή περιοχή των λύσεων.

Η μέθοδος DMS ανανεώνει τη λίστα των πιθανών βέλτιστων σημείων που δεν κυριαρχούνται από άλλα σημεία. Σε κάθε επανάληψη, επιλέγεται ως κέντρο έρευνας σημείο της λίστας και η επιτυχία του υπαγορεύεται από αλλαγές στη λίστα. Η διαδικασία περιέχει και βήμα αναζήτησης, που διασπείρει τη μέθοδο σε όλα τα κατά Pareto βέλτιστα σημεία.

5.1.3 Αλγόριθμος

Αρχικοποίηση:

Επιλέγεται ένα εφικτό σημείο και η λίστα των μη κυριαρχούμενων σημείων αρχικοποιείται· η λίστα είναι της μορφής $(x_i; a_i)$, όπου x_i είναι το σημείο και a_i η παράμετρος μεγέθους βήματος. Επιπλέον δημιουργείται ένα σύνολο D παραγόντων συνόλων θετικών αριθμών.

Επαναληπτικός Βρόχος:

1. Επιλογή ενός αρχικού σημείου, καθώς τα στοιχεία της λίστας μπαίνουν σε σειρά και προσδιορίζεται η παράμετρος του μεγέθους του βήματος.
2. Βήμα Αναζήτησης: Υπολογίζεται ένα πεπερασμένο σύνολο σημείων και γίνεται έλεγχος αν το σημείο είναι εφικτή λύση ή όχι. Τα σημεία προστίθενται στη λίστα και η λίστα φιλτράρεται ώστε να εξαλειφθούν τα κυριαρχούμενα κατά Pareto σημεία.

Στη συνέχεια, εξάγεται μια νέα λίστα που περιλαμβάνει όλα τα μη κυριαρχούμενα σημεία της αρχικής λίστας. Αν η νέα λίστα και η αρχική είναι διαφορετικές, τότε η επανάληψη θεωρείται επιτυχής, η νέα λίστα γίνεται η αρχική λίστα του επόμενου βήματος και το βήμα έρευνας αγνοείται.

3. Βήμα Έρευνας: Επιλέγεται ένα παράγον σύνολο D_k από το D και γίνεται έλεγχος αν τα εξής σημεία είναι εφικτά: $(x_k + a_k d; a_k)$ με $d \in D_k$. Τα παραπάνω σημεία φιλτράρονται και εξάγεται μια νέα λίστα που περιλαμβάνει όλα τα μη κυριαρχούμενα σημεία της αρχικής. Αν η νέα λίστα

και η αρχική είναι διαφορετικές, τότε η επανάληψη θεωρείται επιτυχής, η νέα λίστα γίνεται η αρχική λίστα του επόμενου βήματος. Διαφορετικά, η επανάληψη κρίνεται ανεπιτυχής και η αρχική λίστα του επόμενου βήματος παραμένει η ίδια.

4. Ενημέρωση του Πλέγματος Παραμέτρων: Αν η επανάληψη ήταν επιτυχής, τότε οι αντίστοιχες παράμετροι του μεγέθους του βήματος διατηρούνται ή αυξάνονται. Ειδικά, η παράμετρος του μεγέθους του βήματος μειώνεται.

5.2 Ολική και Τοπική Βελτιστοποίηση με Άμεση Αναζήτηση

(Global and Local Optimization using Direct Search –

GLODS)

5.2.1 Μέθοδος

Η μέθοδος Global and Local Optimization using Direct Search (Glods – Ολική και Τοπική Βελτιστοποίηση με Άμεση Αναζήτηση) είναι μια τεχνική βελτιστοποίησης που εξερευνά ολόκληρη την πιθανή περιοχή λύσεων, αρχικοποιώντας τοπικές αναζητήσεις από διαφορετικά εφικτά σημεία, χωρίς όμως περιττούς υπολογισμούς, καθώς οι κοντινές μεταξύ τους τοπικές αναζητήσεις συγχωνεύονται στην πορεία της διαδικασίας (Custódio et al. 2015).

Συγκεκριμένα, όπως και το DMS, η μέθοδος οργανώνεται γύρω από το βήμα αναζήτησης και το βήμα έρευνας. Ο βασικός στόχος του βήματος αναζήτησης είναι η εξερεύνηση όλης της περιοχής εφικτών λύσεων, με στόχο την εύρεση υποσχόμενων υποπεριοχών, οι οποίες με τη σειρά τους εξερευνούνται τοπικά από το βήμα έρευνας του αλγορίθμου.

Το βήμα έρευνας είναι υπεύθυνο για τη σύγκλιση της μεθόδου.

Τα σημεία που παράγονται σε κάποιο από τα παραπάνω βήματα προστίθενται στη λίστα των εφικτών σημείων, περιλαμβάνοντας ορισμένες παραμέτρους όπως το μέγεθος του βήματος, την ακτίνα και την ιδιότητά του ως ενεργό/ανεργό σημείο. Η διάκριση έχει σημασία, καθώς μόνο τα ενεργά σημεία μπορεί να επιλεγούν ως κέντρα έρευνας.

Ένα σημείο χαρακτηρίζεται ως ενεργό, όταν παρουσιάζει την καλύτερη τιμή στη συνάρτηση, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα σημεία που βρίσκονται κοντά του. Η εγγύτητα υπολογίζεται μέσω της ακτίνας r . Το παραπάνω σημαίνει ότι αν δυο σημεία βρίσκονται αρκετά κοντά, δηλαδή σε απόσταση μικρότερη της ακτίνας, τότε το πολύ ένα από αυτά μπορεί να παραμείνει ενεργό στη λίστα.

Όπως είναι λογικό, κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια της βελτιστοποίησης μπορεί να αλλάξει κατάσταση από ενεργό σε ανεργό (ποτέ το αντίθετο, όμως). Με αυτόν τον τρόπο η διαδικασία επιτρέπει τη συγχώνευση διαφορετικών αρχικοποιήσεων, όταν βρίσκονται αρκετά κοντά.

Το παραπάνω είναι μια ιδιαιτερότητα του αλγορίθμου, το γεγονός ότι οι υπάρχουν 3 τύποι επαναληπτικών βρόχων: οι επιτυχείς, οι ανεπιτυχείς και οι βρόχοι συγχώνευσης. Η επιτυχής επανάληψη συναντάται όταν τουλάχιστον έναν νέο ενεργό σημείο εισάγεται στη λίστα, η ανεπιτυχής όταν δεν προστίθενται νέα στοιχεία στη λίστα και ο βρόχος συγχώνευσης όταν προστίθενται μόνο ανενεργά σημεία.

5.2.2 Αλγόριθμος

Αρχικοποίηση:

Δημιουργείται ένα σύνολο D παραγόντων συνόλων θετικών αριθμών. Αρχικοποιούνται οι παράμετροι του αλγορίθμου. Επιλέγεται ακτίνα r_0 μεγαλύτερη από το μέγιστο στοιχείο του συνόλου.

Επαναληπτικός Βρόχος:

1. Βήμα Αναζήτησης: Υπολογίζεται ένα πεπερασμένο σύνολο σημείων και γίνεται έλεγχος αν το σημείο είναι εφικτή λύση ή όχι. Τα σημεία προστίθενται στη λίστα των εφικτών σημείων και γίνεται έλεγχος αν προστέθηκαν νέα ενεργά σημεία στη λίστα. Αν υπάρχει νέο ενεργό στοιχείο στη λίστα, χαρακτηρίζεται τότε η επανάληψη επιτυχής και αγνοείται το βήμα έρευνας, έχοντας πλέον ανανεωμένη τη λίστα.

2. Βήμα Έρευνας: Η λίστα ταξινομείται κι επιλέγεται ένα ενεργό σημείο ως το τρέχον αρχικό, με το αντίστοιχο μέγεθος βήματος και την ακτίνα. Επιλέγεται ένα παράγον σύνολο D_k από το D και γίνεται έλεγχος αν τα εξής σημεία είναι εφικτά: $(x_k + a_k d; a_k)$ με $d \in D_k$. Στη συνέχεια, προστίθενται τα νέα σημεία στη λίστα εφικτών σημείων. Αν υπάρχει στη λίστα νέο ενεργό στοιχείο, η επανάληψη θεωρείται επιτυχής. Αν δεν προστέθηκαν νέα σημεία, τότε η επανάληψη χαρακτηρίζεται ανεπιτυχής. Σε διαφορετική περίπτωση, η επανάληψη χαρακτηρίζεται επανάληψη συγχώνευσης.

3. Ενημέρωση Παραμέτρων: Αν η επανάληψη ήταν επιτυχής, τότε οι αντίστοιχες παράμετροι του μεγέθους του βήματος διατηρούνται ή αυξάνονται (όπως η ακτίνα, που γίνεται ίση με το μέγεθος βήματος επί το μέγιστο στοιχείο του συνόλου D , ώστε να μπορεί να γίνει η σύγκριση ανάμεσα στα σημεία έρευνας και στο κέντρο έρευνας). Αν η επανάληψη είναι ανεπιτυχής, η παράμετρος του μεγέθους του βήματος μειώνεται. Στην περίπτωση της συγχώνευσης, δεν πραγματοποιούνται αλλαγές.

6

Πειραματική Διαδικασία και Αποτελέσματα

6.1 Πειραματικά Δεδομένα

6.1.1 Διαδικασία για Ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον

Για την εργασία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που αντλήθηκαν από 8 ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον, οι οποίοι υποβλήθηκαν στην επέμβαση τοποθέτησης εμφυτευμάτων εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στον υποθαλαμικό πυρήνα, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός» (Karamintziou et al. 2014). Η επέμβαση πραγματοποιήθηκε έπειτα από την κατάλληλη ενημέρωση και συγκατάθεση των ασθενών. Οι ασθενείς είχαν σταματήσει τη λήψη φαρμάκων τουλάχιστον 12 ώρες πριν την εγχείρηση. Όλα τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν όσο οι ασθενείς βρίσκονταν ξύπνιοι και ξεκουράζονταν, με τη βοήθεια 5 μικροηλεκτροδίων, σε απόσταση 5mm το καθένα από το επόμενο, με διάμετρο άκρου μικρότερη των 25 μ m. Κατά τη μικροηλεκτροδιακή καταγραφή (microelectrode recording – MER), ο οδηγός προχώρησε με βήματα μικρότερα του 1mm, εκτελώντας σε κάθε σημείο καταγραφή διάρκειας περίπου 10s. Τα σήματα προενισχύθηκαν, διήλθαν από ζωνοπερατό φίλτρο μεταξύ 0.1Hz και 10kHz, ενώ το σήμα ψηφιοποιήθηκε στα 24kHz. Τα δεδομένα φιλτραρίστηκαν μεταξύ των συχνοτήτων 1-300Hz και 300Hz-6kHz μέσω τετραπολικών φίλτρων Butterworth (Matlab, Mathworks, Natick, MA – Karamintziou et al. 2014). Συνολικά, 31 καταγραφές συγκεντρώθηκαν και κρίθηκαν αποδεκτές για περαιτέρω ανάλυση και επεξεργασία.

Πίνακας 1. Οι ρυθμίσεις της διέγερσης, όπως καθορίστηκαν από την τελευταία μετεγχειρητική επίσκεψη των ασθενών με προχωρημένη ΝΠ

Ασθενής	Εγκεφαλικό Ημισφαίριο	Πλάτος Παλμού	Τάση παλμού	Συχνότητα
P1	Δεξί	60	3,8	140
	Αριστερό	60	2,6	140
P2	Δεξί	60	1,8	130
	Αριστερό	60	1,7	130
P3	Δεξί	60	2,2	130
	Αριστερό	60	2	130
P4	Δεξί	60	1,5	130
	Αριστερό	60	1,3	130
P5	Δεξί	60	3,4	130
	Αριστερό	60	2,2	130
P6	Δεξί	90	2,7	150
	Αριστερό	60	2,9	150
P7	Δεξί	60	3,7	150
	Αριστερό	60	2,9	150
P8	Δεξί	90	3,2	140
	Αριστερό	60	2,7	140

6.1.2 Διαδικασία για ασθενείς με Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή

Με αντίστοιχο τρόπο, αντλήθηκαν δεδομένα από 8 ασθενείς με ΙΨΔ, οι οποίοι υποβλήθηκαν στην εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Grenoble. Οι ασθενείς δεν έδειχναν να ανταποκρίνονται σε διάφορους συνδυασμούς φαρμακευτικής αγωγής και συμπεριφορικής θεραπείας. Η επέμβαση πραγματοποιήθηκε έπειτα από δεοντολογικές κατευθυντήριες γραμμές και αυστηρά κριτήρια επιλογής, από την Εθνική Συμβουλευτική Επιτροπή Δεοντολογίας πάνω σε θέματα Υγείας και Επιστημών της ζωής (National Consultative Ethics Committee on Health and Life Sciences 2002). Η διαδικασία ήταν παρόμοια με τη συγκέντρωση των σημάτων των ασθενών με Πάρκινσον κατά την επέμβαση. Τα σήματα προενισχύθηκαν, φιλτραρίστηκαν σε δύο εύρη συχνοτήτων, 1-300Hz και 300Hz-6kHz, ενώ το σήμα ψηφιοποιήθηκε στα 3kHz και 48kHz, αντίστοιχα. Συνολικά, συγκεντρώθηκαν 12 καταγραφές από τη μικροηλεκτροδιακή καταγραφή επιλέχτηκαν για περαιτέρω ανάλυση.

Πίνακας 2. Οι ρυθμίσεις της διέγερσης, όπως καθορίστηκαν από την τελευταία μετεγχειρητική επίσκεψη των ασθενών με προχωρημένη ΙΨΔ

Ασθενής	Εγκεφαλικό Ημισφαίριο	Πλάτος Παλμού	Τάση παλμού	Συχνότητα
O1	Δεξί	60	2	130
	Αριστερό	60	2	130
O2	Δεξί	60	4	130
	Αριστερό	60	4	130
O3	Δεξί	60	1,9	130
	Αριστερό	60	2	130
O4	Δεξί	60	2,4	130
	Αριστερό	60	2,4	130
O5	Δεξί	60	2	130
	Αριστερό	60	2	130
O6	Δεξί	60	1,5	130
	Αριστερό	60	1,5	130
O7	Δεξί	60	3	130
	Αριστερό	60	2,3	130
O8	Δεξί	60	2	130
	Αριστερό	60	2	130

6.1.3 Επεξεργασία Δεδομένων

Στις παραπάνω περιπτώσεις έγινε επιλογή των καταγραφών που χαρακτηρίζονται από υψηλή δραστηριότητα ξεσπασμάτων. Η αναγνώριση έγινε με τρόπο που περιγράφεται από τους Steigerwald et al. (2008). Συνολικά έγινε επιλογή 13 καταγραφών από τα δεδομένα ασθενών με Νόσο του Πάρκινσον και 12 καταγραφών από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Με βάση τα δεδομένα προσομοιώθηκε το σύστημα κλειστού βρόχου που περιγράφεται στο κεφάλαιο 4, ξεχωριστά για κάθε ασθένεια, και στη συνέχεια έγινε βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων μέσω των αλγορίθμων Direct Multisearch for multiobjective optimization και Global and Local Optimization using Direct Search. Η προσομοίωση και ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης εκτελέστηκαν στο περιβάλλον του Matlab (Mathworks, Natick, MA).

Πραγματοποιήθηκαν 5 ξεχωριστές επαναλήψεις της βελτιστοποίησης των αποτελεσμάτων της κάθε προσομοίωσης, ώστε μέσω του μέσου όρου των αποτελεσμάτων να έχουμε καλύτερα αποτελέσματα, που να μην επηρεάζονται από μεμονωμένες περιπτώσεις. Μετά το πέρας των επαναλήψεων συγκεντρώθηκαν για κάθε επανάληψη η αντικειμενική συνάρτηση κόστους, η απαιτούμενη ισχύς, ο χρόνος εκτέλεσης της βελτιστοποίησης, το πλάτος του παλμού διέγερσης, το πλάτος του ρεύματος του ερεθίσματος, η συχνότητα διέγερσης και η παράμετρος Poisson λ , για σύγκριση και περαιτέρω επεξεργασία.

Κατά την επεξεργασία των αποτελεσμάτων, κατασκευάστηκαν ραβδογράμματα για να συγκριθούν γραφικά οι διαφορές στις τιμές είτε ανάλογα με ορισμένες τιμές παραμέτρων είτε ανάλογα με τον αλγόριθμο που ακολουθήθηκε. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann–Whitney U για να ελεγχθεί αν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις τιμές που συγκρίθηκαν.

Το τεστ Mann–Whitney U είναι ένας μη παραμετρικός στατιστικός έλεγχος της μηδενικής υπόθεσης ότι δυο δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό ενάντι της εναλλακτικής υπόθεσης ότι ο ένας πληθυσμός έχει μεγαλύτερες τιμές από τον άλλον. Στην ουσία το τεστ είναι ένας έλεγχος ομοιογένειας που εντοπίζει αν δυο σύνολα έχουν σημαντική διαφοροποίηση όσον αφορά τον μέσο όρο των ιδιοτήτων τους. Το τεστ εξάγει μια τιμή p , για την οποία ισχύει ότι αν $p \leq 0.05$ τότε υπάρχει στατιστική σημαντικότητα στη διαφορά των 2 συνόλων. Διαφορετικά, η μηδενική υπόθεση επαληθεύεται.

Συγκεκριμένα, αλγόριθμος του τεστ Mann–Whitney U είναι ο εξής:

Τα 2 ανεξάρτητα σύνολα δείγματος $F(x)$, $G(y)$ που συγκρίνονται αποτελούνται από το πλήθος δεδομένων x_1, x_2, \dots, x_{n_1} και y_1, y_2, \dots, y_{n_2} αντίστοιχα. Τα στοιχεία των 2 συνόλων ταξινομούνται κατά αύξουσα σειρά και υπολογίζεται η τάξη r_{1i} του κάθε στοιχείου x_i και η τάξη r_{2i} του κάθε στοιχείου y_i .

Το τεστ προσδιορίζεται ως εξής:

$$U_1 = \sum_{i=1}^{n_1} r_{1i} - \frac{n_1(n_1 + 1)}{2}$$

$$U_2 = \sum_{i=1}^{n_2} r_{2i} - \frac{n_2(n_2 + 1)}{2}$$

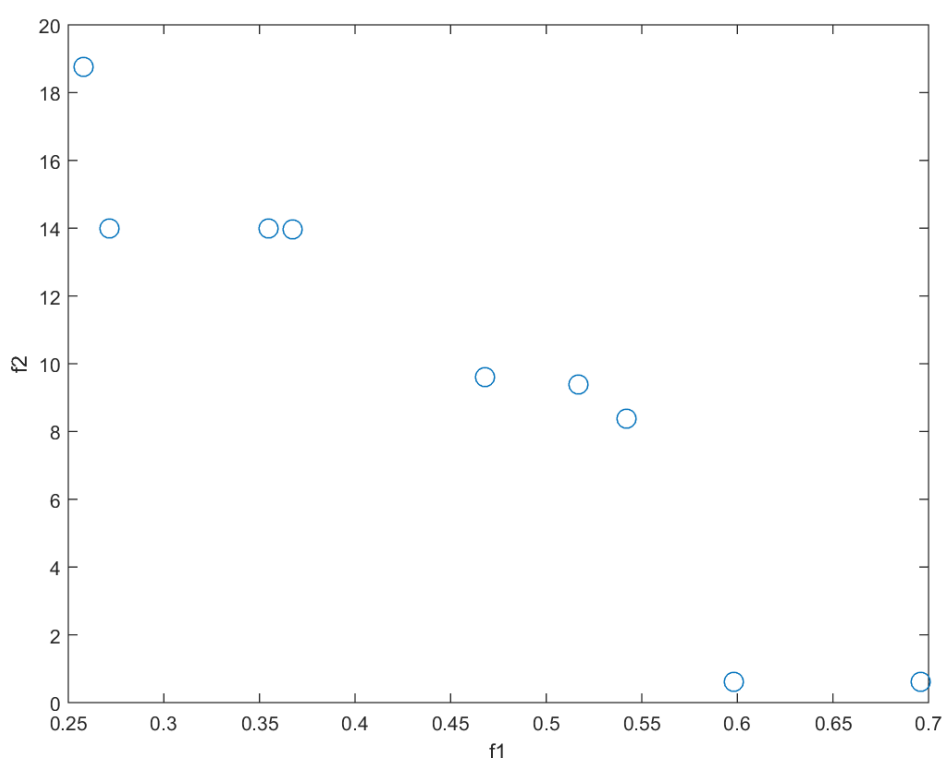
Η μικρότερη τιμή από τις μεταβλητές U_1, U_2 χρησιμοποιείται για να αποφανθεί για τη στατιστική σημαντικότητα και συμβολίζεται ως $U = \min(U_1, U_2)$.

Η παράμετρος p είναι ανάλογη της μεταβλητής U και προκύπτει ως το ηλίκο της τιμής U προς τη μέγιστη τιμή των δεδομένων μεγεθών των δειγμάτων, δηλαδή της τιμής $n_1 \cdot n_2$.

6.2 Αποτελέσματα

6.2.1 Άμεση Αναζήτηση για Βελτιστοποίηση με Πολλαπλά Κριτήρια για δεδομένα από ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον

Κατά την εκτέλεση του κώδικα που αφορούσε την προσομοίωση και τις 5 ανεξάρτητες επαναλήψεις βελτιστοποίησης, συγκέντρωσα τις τιμές των μεταβλητών w (πλάτος παλμού), I (ρεύμα διέγερσης), f (συχνότητα διέγερσης), λ (παράμετρος Poisson), Var (διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας) και P (ισχύς διέγερσης). Παράλληλα, ανακτήθηκαν τα διαγράμματα με τα σημεία Pareto (εικόνα 8), καθώς και η χρονική διάρκεια κάθε βελτιστοποίησης.

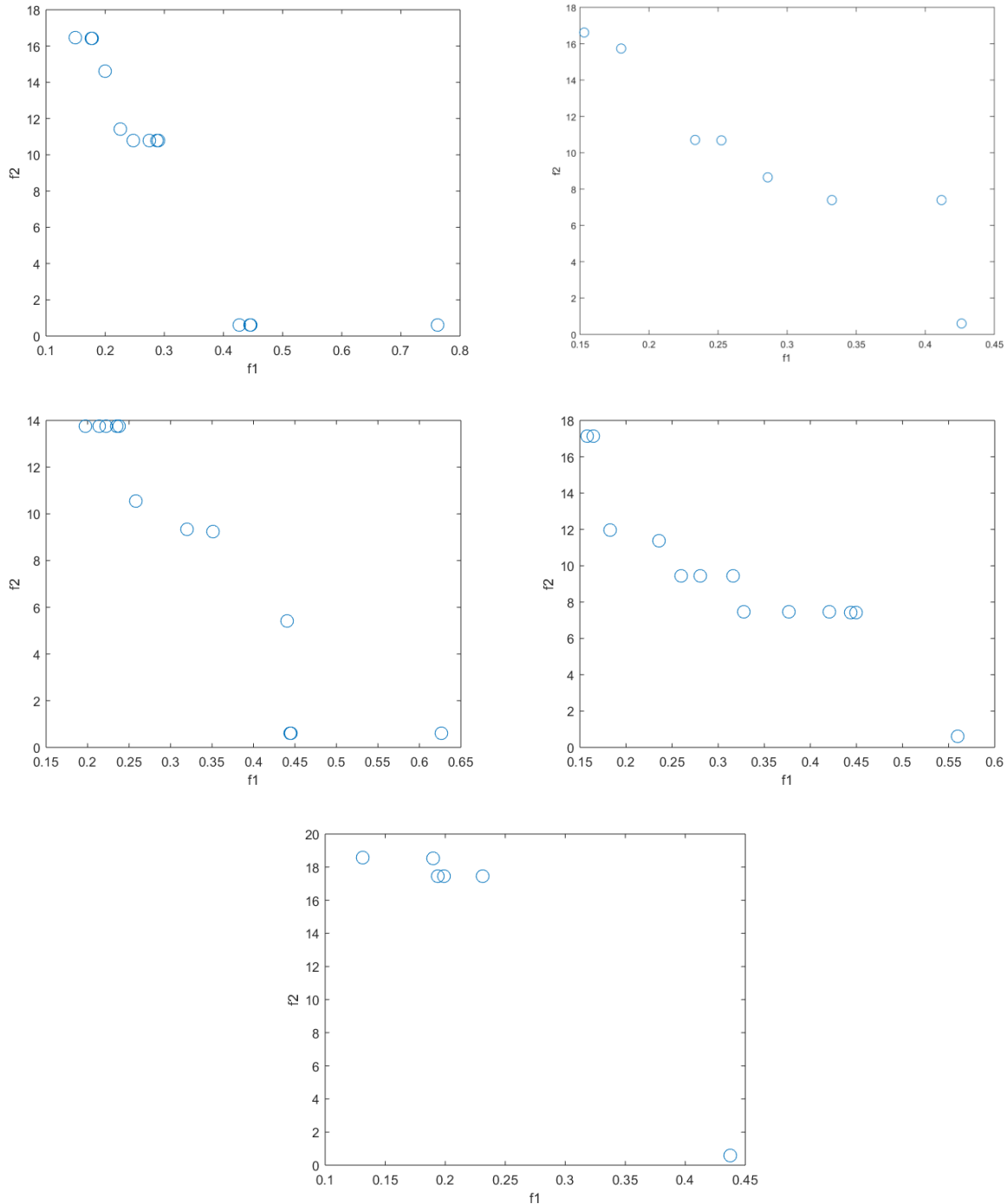


Εικόνα 8 Τα βέλτιστα κατά Pareto σημεία μιας τυχαίας επανάληψης, με βάση μια εκ των 13 καταγραφών

Οι 5 επαναλήψεις της βελτιστοποίησης παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις (εικόνα 9), δεδομένης της стоχαστικότητας του μοντέλου, καθώς κάθε επανάληψη είναι ανεξάρτητη της προηγούμενης.

Κατά τη συγκέντρωση των αποτελεσμάτων των 13 καταγραφών παρατηρήθηκε ότι η συντριπτική πλειοψηφία των σημείων Pareto έχει ρεύμα διέγερσης $I=0.001A$ ή $I=0.002A$. Για κάθε τιμή ρεύματος διέγερσης, οι υπόλοιπες παράμετροι του συστήματος (πλάτος, συχνότητα, παράμετρος Poisson, ισχύς και διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας) διαφοροποιούνται αισθητά, χωρίζοντας το σύνολο των λύσεων σε δυο υποσύνολα. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε

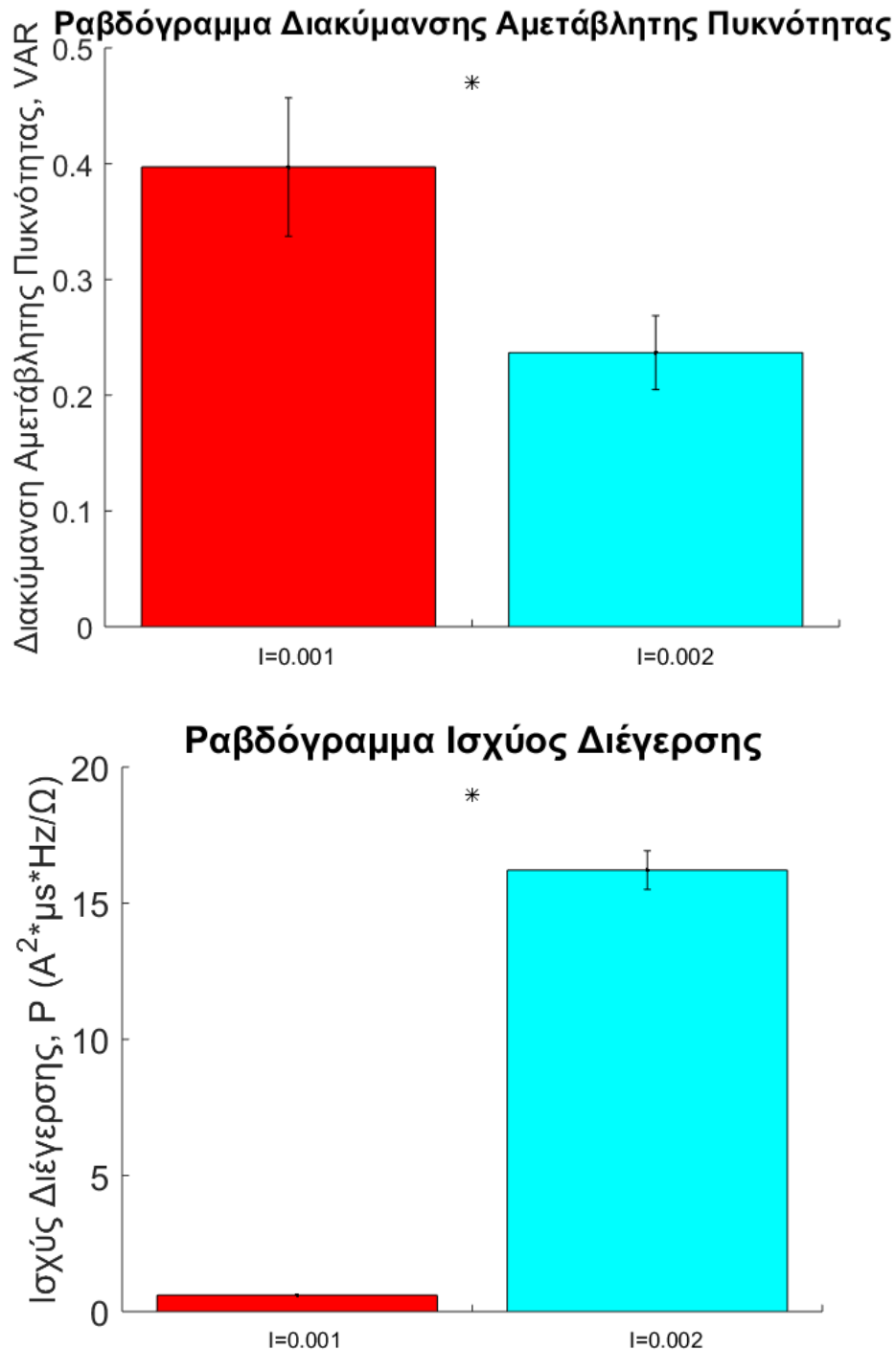
ο μέσος όρος κάθε μεταβλητής, για κάθε καταγραφή, ξεχωριστά για κάθε τιμή ρεύματος, συνυπολογίζοντας και τις 5 επαναλήψεις.



Εικόνα 9 Τα κατά Pareto βέλτιστα σημεία για δεδομένα συγκεκριμένης καταγραφής ΝΠ, για 5 επαναλήψεις

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε σύγκριση της διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας και της ισχύος της διέγερσης για τις 2 διαφορετικές τιμές του I. Για κάθε μεταβλητή υπολογίστηκε ο μέσος όρος και των 13 καταγραφών, καθώς και η διακύμανσή της. Με βάση τα παραπάνω

δεδομένα σχεδιάστηκε ένα ραβδόγραμμα, που συνέκρινε την ισχύ και τη διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας για κάθε τιμή του I (σχήμα 9).



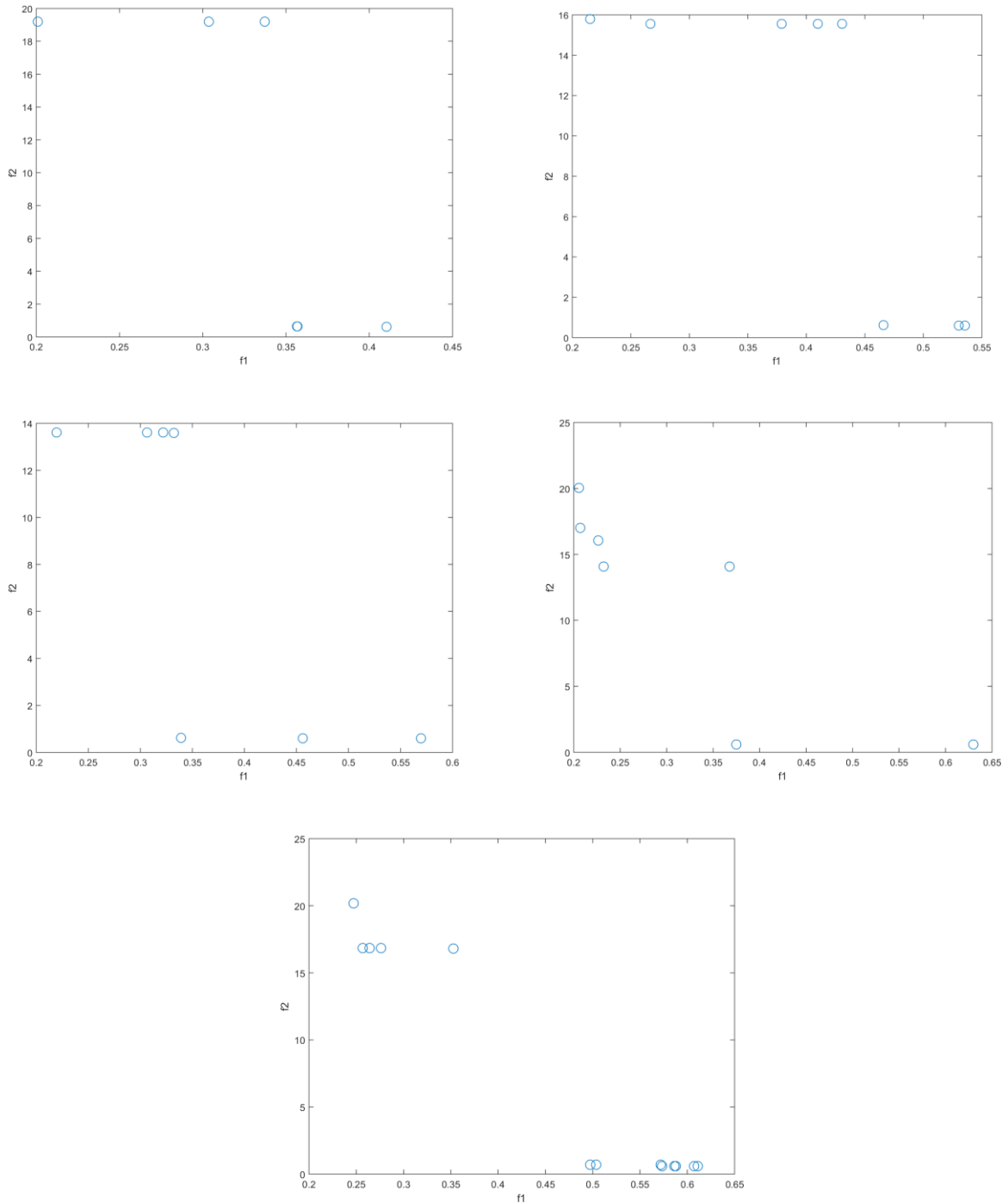
Εικόνα 10 Διακύμανση Αμετάβλητης Πυκνότητας και Ισχύς Διέγερσης, για I=0.001A και I=0.002A

Για τον καθορισμό ύπαρξης στατιστικής σημαντικότητας ανάμεσα στις συγκρινόμενες τιμές χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U. Η ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας εκφράζεται με το * στα παραπάνω ιστογράμματα (Εικόνα 10), όπου $p_{var} = 0.0455$ και $p_P = 1.6497 \cdot 10^{-5}$.

Από τη σύγκριση προέκυψε ότι η διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας έχει μικρότερη τιμή για $I=0.002A$ (περίπου μιάμιση φορά μικρότερη έναντι της τιμής για $I=0.001A$), κάτι που σημαίνει μεγαλύτερη αποσυγχρονιστική δράση κι άρα καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η ισχύς, όμως, διέγερσης για $I=0.001A$ έχει σαφώς μικρότερη τιμή (περίπου 27 φορές μικρότερη τιμή). Επομένως, συνυπολογίζοντας τα παραπάνω, ως καλύτερη επιλογή ρεύματος διέγερσης επέλεξα το $I=0.001A$, καθώς αν και σχετίζεται με μικρότερη αποσυγχρονιστική δράση και, ενδεχομένως, με λιγότερο καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα, οδηγεί σε πολύ χαμηλότερες τιμές ισχύος διέγερσης.

6.2.2 Άμεση Αναζήτηση για Βελτιστοποίηση με Πολλαπλά Κριτήρια για δεδομένα από ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

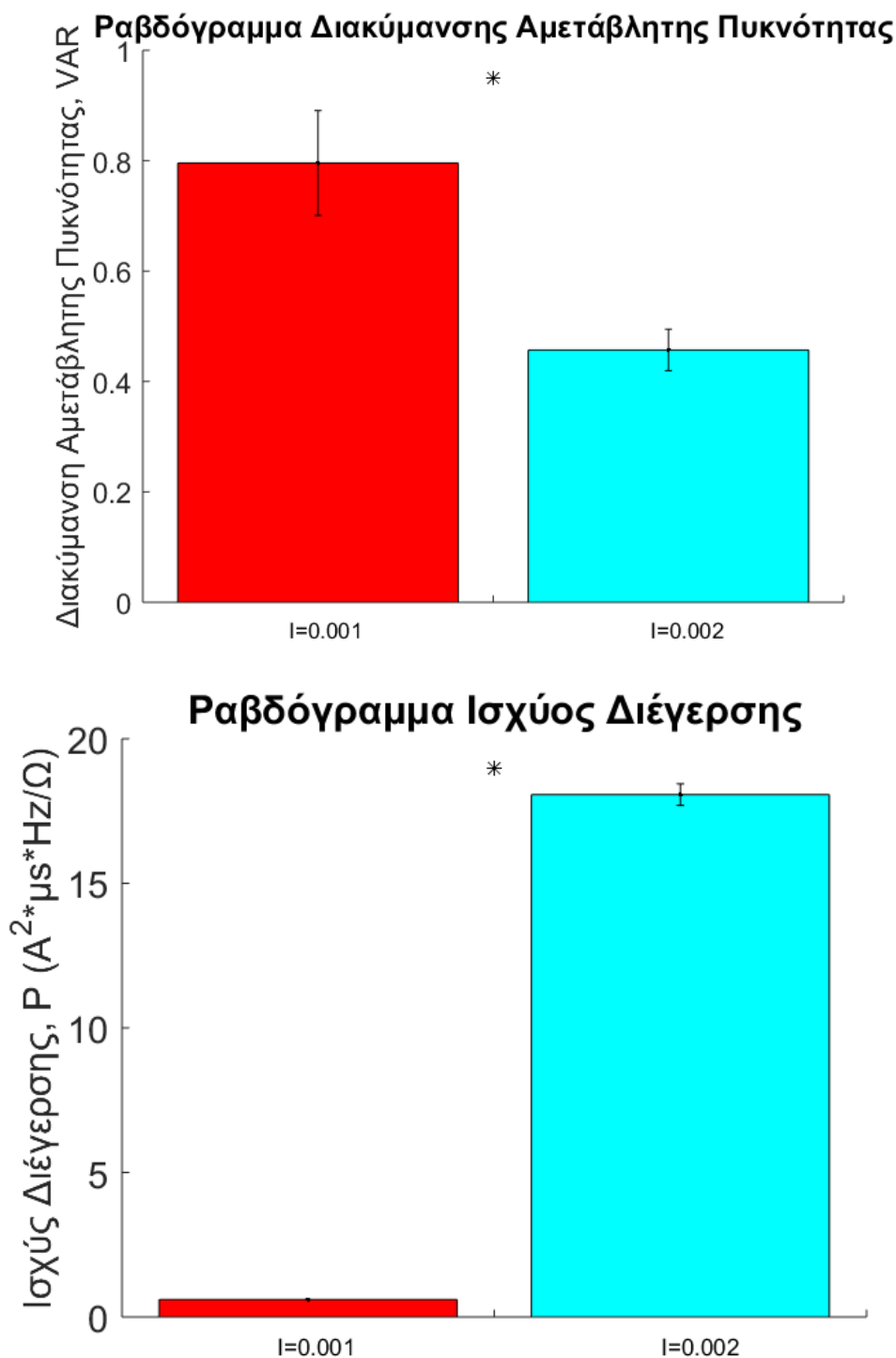
Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την ΙΨΔ ήταν παρόμοια με της ΝΠ.



Εικόνα 11 Τα κατά Pareto βέλτιστα σημεία για δεδομένα συγκεκριμένης καταγραφής ΙΨΔ, για 5 επαναλήψεις

Έγιναν 5 επαναλήψεις της βελτιστοποίησης για καθεμιά από τις 12 καταγραφές για ΙΨΔ, υπολογίστηκε ο μέσος όρος για κάθε καταγραφή με ρεύμα διέγερσης $I=0.001A$ και $I=0.002A$

κι έγινε η σύγκριση μεταξύ των 2 περιπτώσεων, με τον μέσο όρο όλων των καταγραφών για κάθε ρεύμα.



Εικόνα 12 Διακύμανση Αμετάβλητης Πυκνότητας($p=0.166$) και Ισχύς Διέγερσης($p=0.000037$), για $I=0.001A$ και $I=0.002A$

Από τη σύγκριση φαίνεται ότι για $I=0.002A$ έχουμε μικρότερη διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας (μιάμιση περίπου φορά μικρότερη), αλλά πολύ μεγαλύτερη απαιτούμενη ισχύ (περίπου 30 φορές μεγαλύτερη). Για τον λόγο αυτό προτιμάται το ρεύμα διέγερσης $I=0.001A$.

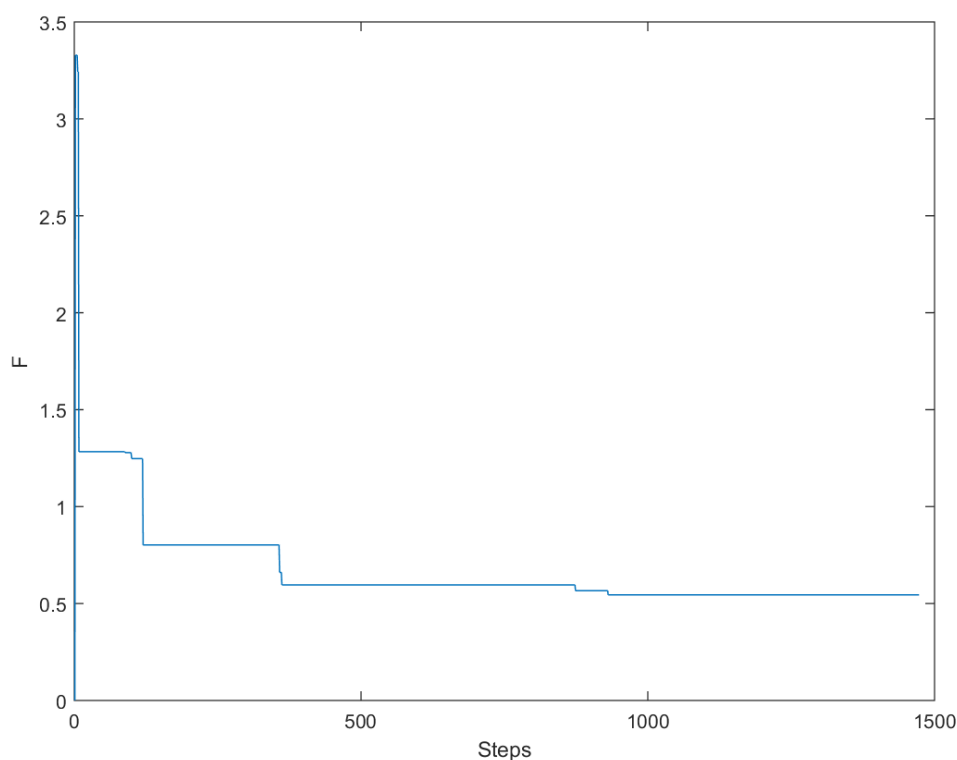
6.2.3 Ολική και Τοπική Βελτιστοποίηση με Άμεση Αναζήτηση για δεδομένα από ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον

Κατά την εκτέλεση του κώδικα που αφορούσε την προσομοίωση και τις 5 ανεξάρτητες επαναλήψεις βελτιστοποίησης, συγκέντρωσα τις τιμές των μεταβλητών w (πλάτος παλμού), I (ρεύμα διέγερσης), f (συχνότητα διέγερσης), λ (παράμετρος Poisson), Var (διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας), P (ισχύς διέγερσης) και F (αντικειμενική συνάρτηση).

Η τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης είναι η εξής:

$$F = Var + \frac{P}{4}$$

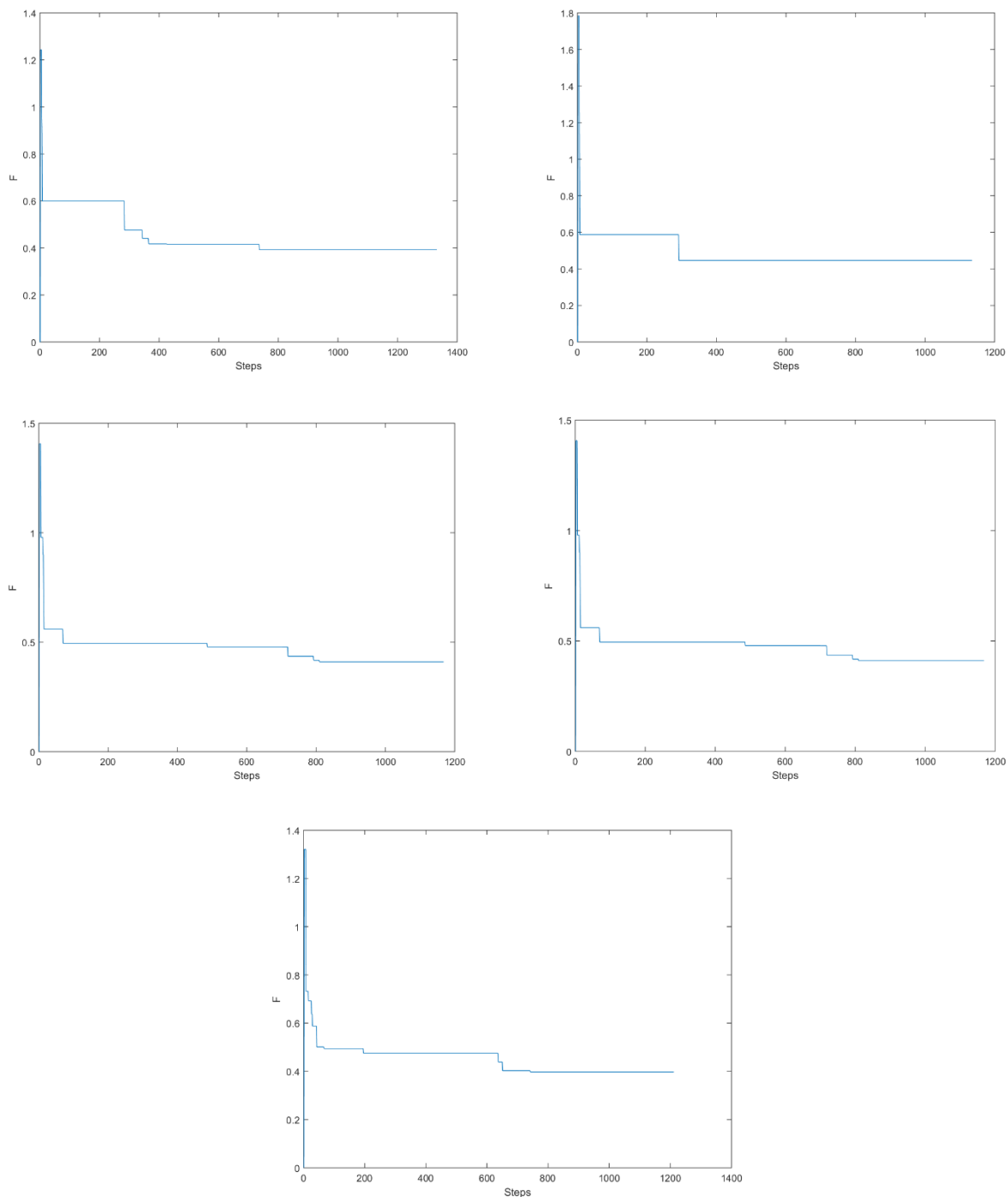
Οι τιμές της αντικειμενικής συνάρτησης F και το πλήθος των παραμέτρων διέγερσης είναι τόσα όσα και τα τοπικά ελάχιστα που εντοπίζει ο αλγόριθμος.



Εικόνα 13 Η γραφική παράσταση της βελτιστοποίησης μιας τυχαίας επανάληψης, με βάση μια εκ των 13 καταγραφών

Παράλληλα, αποθήκευσα τις γραφικές παραστάσεις κάθε βελτιστοποίησης (εικόνα 13), καθώς και τη χρονική της διάρκεια.

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 14, το ολικό ελάχιστο κάθε επανάληψης είναι αρκετά παρεμφερές για κάθε καταγραφή.

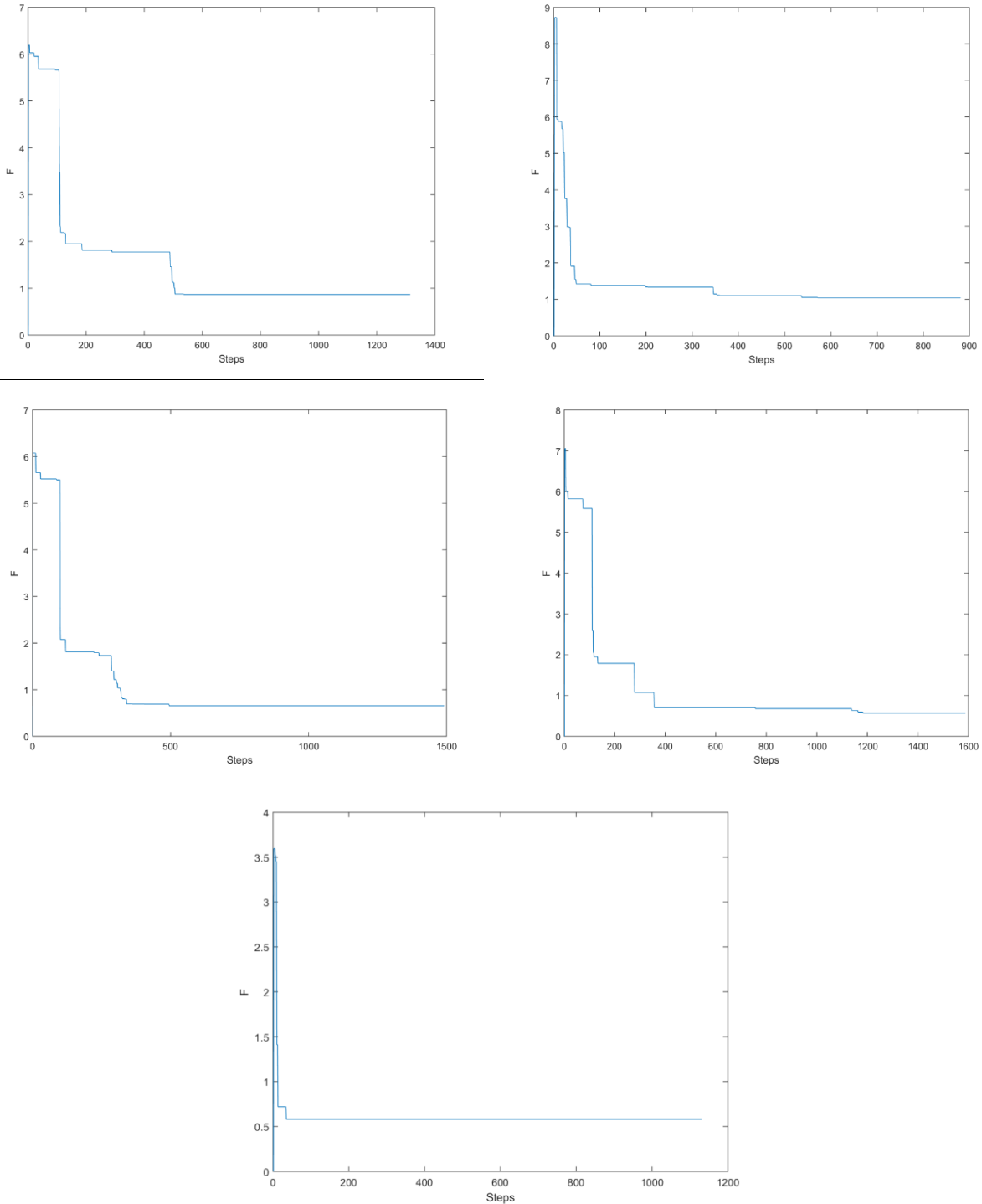


Εικόνα 14 Οι γραφικές παραστάσεις της βελτιστοποίησης GLODS μιας εκ των 13 καταγραφών για Νόσο Πάρκινσον

Στον αλγόριθμο του GLODS καταλήγουμε με τα σημεία που αποτελούν τοπικά ελάχιστα της αντικειμενικής συνάρτησης κόστους F . Το σύνολο των παραμέτρων που αντιστοιχούν στο ολικό ελάχιστο (με την μικρότερη τιμή F) για κάθε επανάληψη είναι τα στοιχεία που θεωρούμε ότι το σύστημα εξάγει ως λύσεις του προβλήματος βελτιστοποίησης. Υπολογίζουμε τον μέσο όρο κάθε μεταβλητής και των 5 επαναλήψεων για κάθε καταγραφή, για χρήση στη σύγκριση με τη μέθοδο DMS.

6.2.4 Ολική και Τοπική Βελτιστοποίηση με Άμεση Αναζήτηση για δεδομένα από ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Μα αντίστοιχη διαδικασία με τη μέθοδο βελτιστοποίησης GLODS για ΝΠ, συγκεντρώθηκαν οι παράμετροι των ολικών ελαχίστων των 12 καταγραφών για ΨΔ και υπολογίστηκε ο μέσος όρος καθεμιάς στο σύνολο των 5 επαναλήψεων.



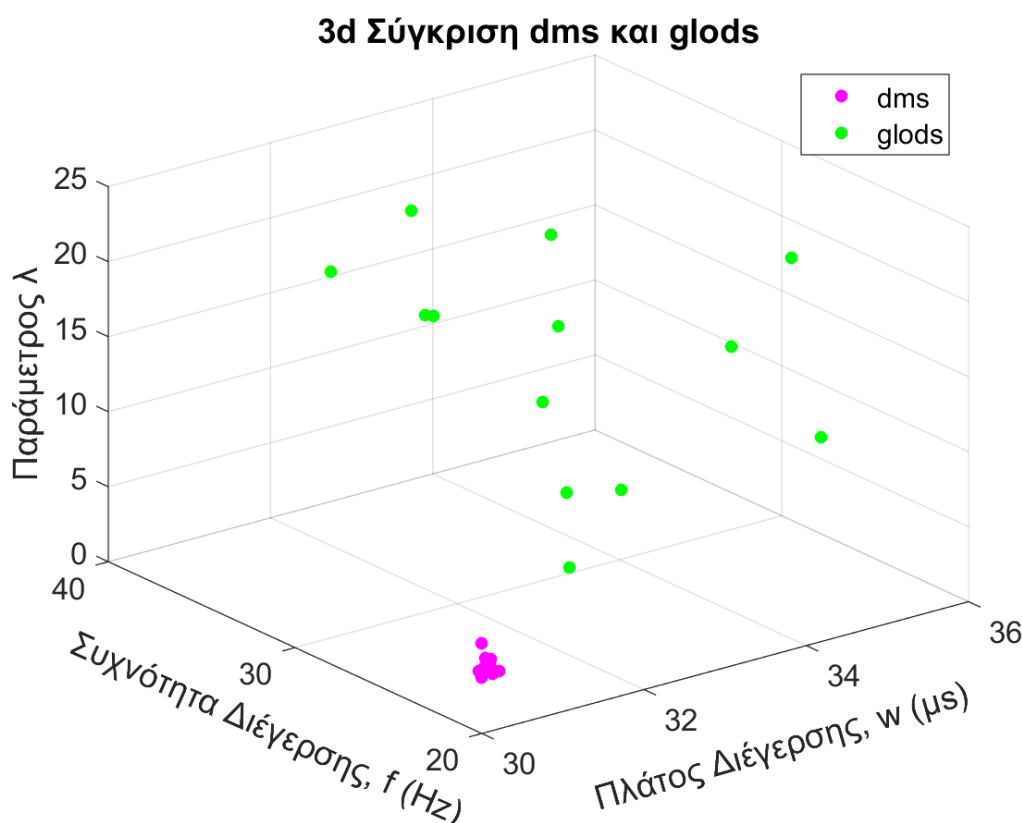
Εικόνα 15 Οι γραφικές παραστάσεις της βελτιστοποίησης GLODS μιας εκ των 13 καταγραφών για ΨΔ

6.3 Σύγκριση Μεθόδων Βελτιστοποίησης

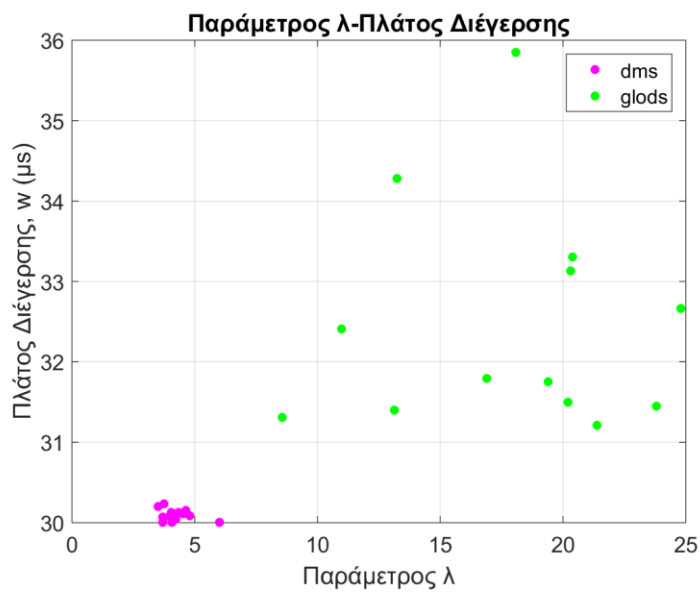
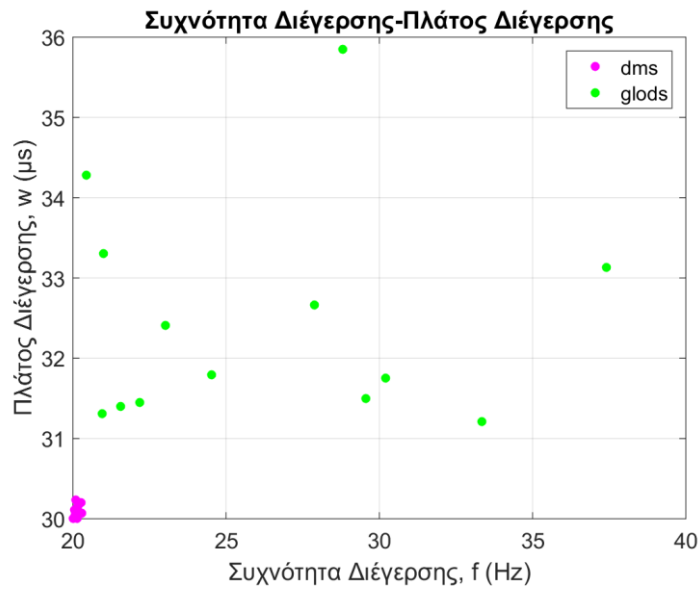
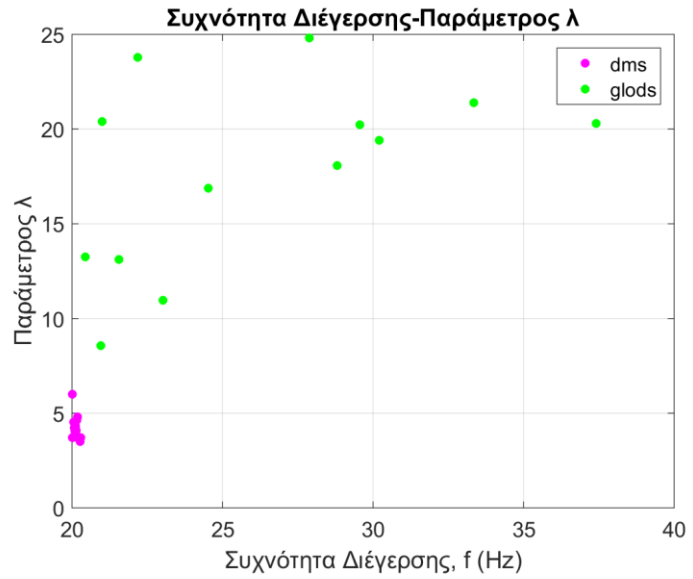
Για τη σύγκριση των 2 μεθόδων πήρα τον μέσο όρο κάθε καταγραφής για $I=0.001A$ στην περίπτωση του DMS και τον μέσο όρο των ολικών ελαχίστων κάθε επανάληψης για κάθε καταγραφή του GLODS. Συνολικά προέκυψαν διανύσματα των 13 τιμών για κάθε παράμετρο στην περίπτωση της ΝΠ και διανύσματα 12 τιμών στην ΨΔ.

Για κάθε παράμετρο υπολόγισα τον μέσο όρο των τιμών της για το σύνολο των επαναλήψεων (των 12 επαναλήψεων στην ΨΔ και των 13 στη ΝΠ), καθώς και τη διακύμανσή της. Για κάθε παράμετρο συνέκρινα τον μέσο όρο και τη διακύμανση των δυο διαφορετικών αλγορίθμων γραφικά και χρησιμοποίησα το τεστ Mann-Whitney U για την ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας ανάμεσα στις δυο περιπτώσεις. Τέλος, για την περίπτωση του αλγορίθμου που θεωρήθηκε καλύτερος για το σύστημα κλειστού βρόχου που περιγράφεται στην εργασία, έκανα σύγκριση με τις παραμέτρους που συγκεντρώθηκαν κατά τη μετεγχειρητική διαχείριση για τις 13 περιπτώσεις της ΝΠ.

6.3.1 Νόσος του Πάρκινσον

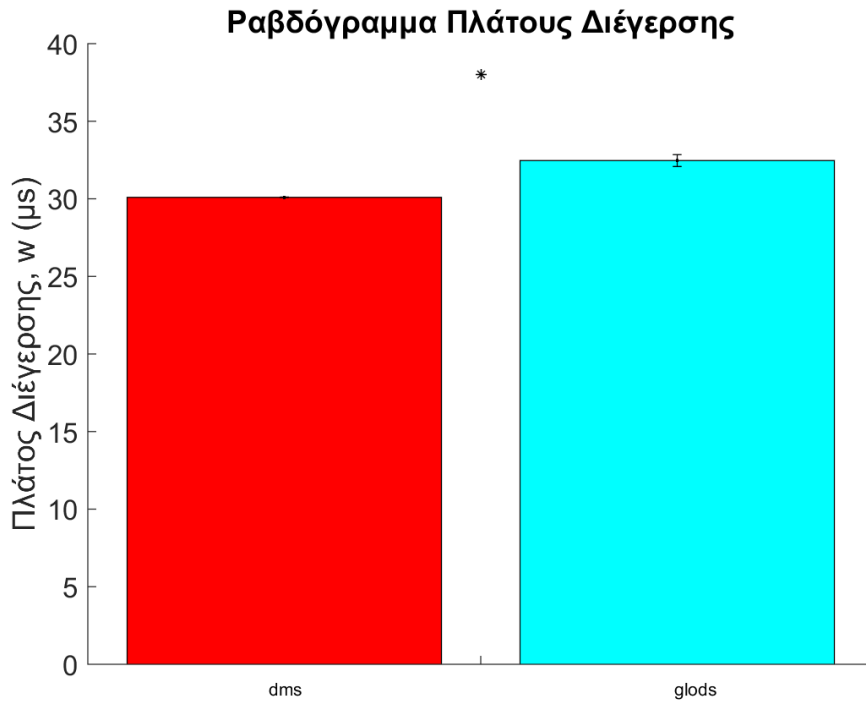


Εικόνα 16 Τρισδιάσταση απεικόνιση τιμών dms και glods, για ΝΠ

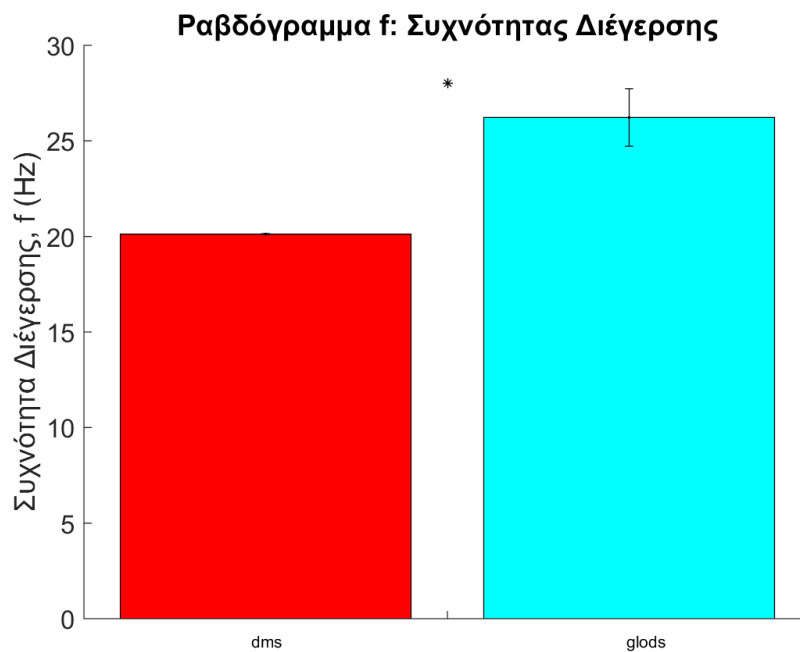


Εικόνα 17 Γραφικές Παραστάσεις f-λ, f-w και λ-w, για ΝΠ

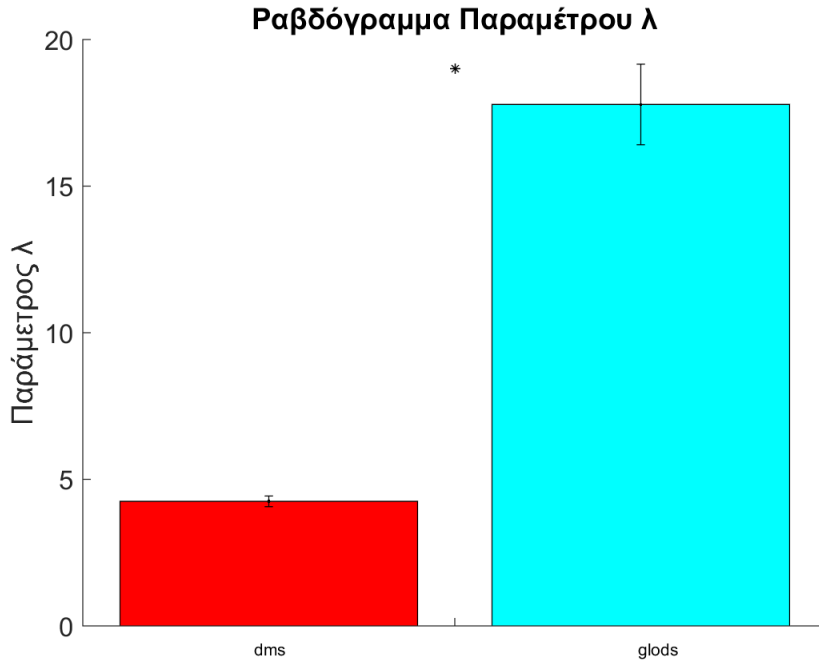
Με βάση τις εικόνες 16 και 17, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο αλγόριθμος GLODS παρουσιάζει μεγαλύτερη διαφοροποίηση στις τιμές των βέλτιστων παραμέτρων για κάθε διαφορετική καταγραφή. Αντιθέτως, ο αλγόριθμος DMS παρουσιάζει πολύ χαμηλή διακριτική ικανότητα ως προς τις παραμέτρους που καθορίζονται για κάθε ασθενή, καθώς οι τιμές των παραμέτρων δεν αποκλίνουν σημαντικά.



Εικόνα 18 Σύγκριση Τιμών Πλάτους Διέγερσης για ΝΠ



Εικόνα 19 Σύγκριση Τιμών Συχνότητας Διέγερσης για ΝΠ



Εικόνα 20 Σύγκριση Τιμών Παραμέτρου Poisson λ για ΝΠ

Για τη σύγκριση των παραπάνω παραμέτρων έχουμε με βάση την ενσωματωμένη συνάρτηση του Matlab `ranksum(dms_value,glods_value)` για το τεστ Mann-Whitney U:

$$p_w = 1.64 \cdot 10^{-5}, p_f = 1.64 \cdot 10^{-5} \text{ και } p_\lambda = 1.64 \cdot 10^{-5}$$

Ομοίως για τις περιπτώσεις της διακύμανσης αμετάβλητης πυκνότητας(εικόνα 21), της ισχύος διέγερσης (εικόνας 22) και του χρόνου εκτέλεσης της βελτιστοποίησης (εικόνα 23) έχουμε

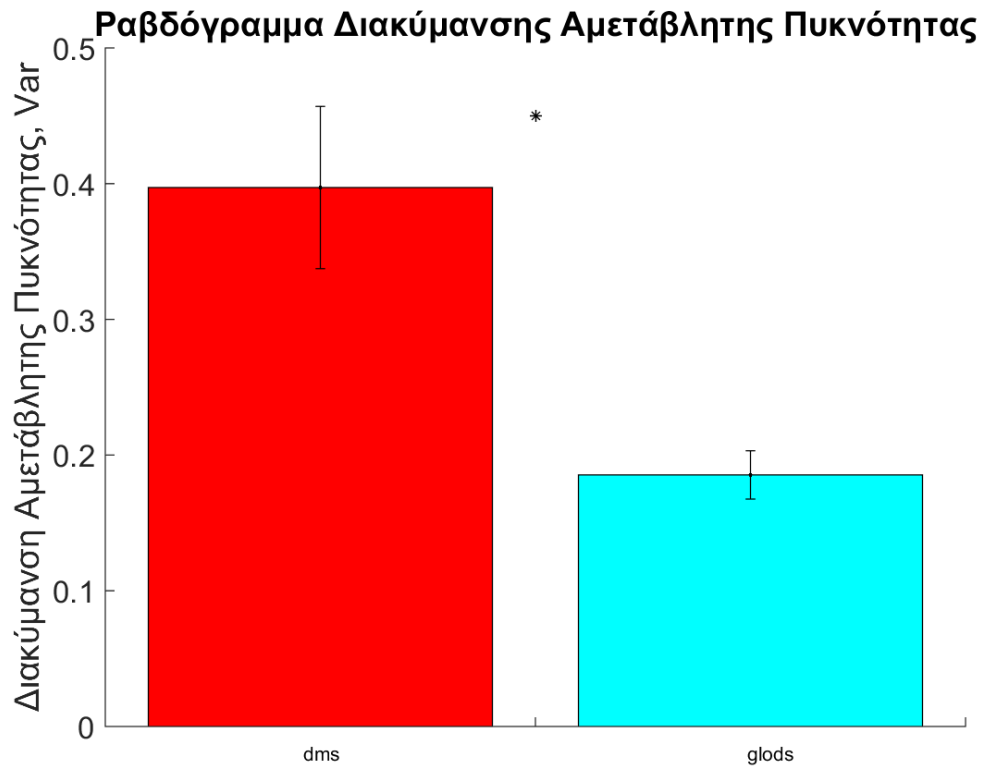
$$p_{var} = 0.002, p_p = 1.64 \cdot 10^{-5} \text{ και } p_t = 0.00027$$

Παρατηρούμε ότι ο αλγόριθμος GLODS παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας, άρα μεγαλύτερη αποσυγχρονιστική δράση και καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα (έχει περίπου τη μισή τιμή της αντίστοιχης παραμέτρου του DMS) (εικόνα 21).

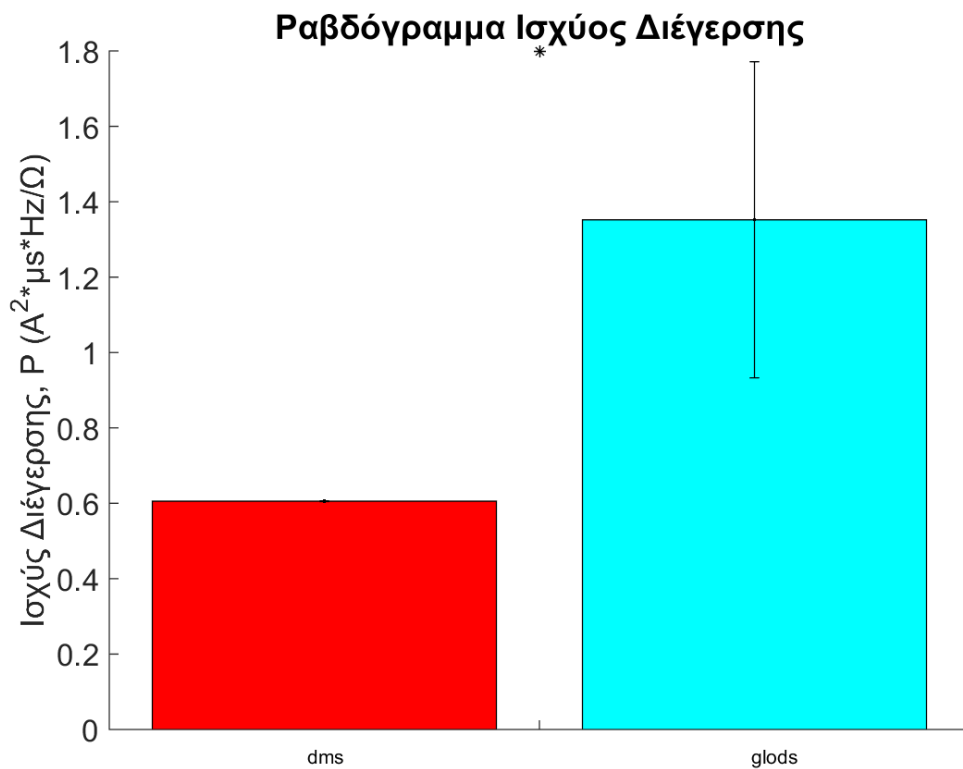
Όσον αφορά την ισχύ, παρατηρούμε ότι ο αλγόριθμος GLODS έχει υψηλότερες ενεργειακές απαιτήσεις από τον DMS (περίπου 2 φορές περισσότερες)(εικόνα 22).

Συνεπώς οι δυο αλγόριθμοι είναι σχετικά ισοδύναμοι όσον αφορά τα δυο κριτήρια (θεραπευτικής ικανότητας κι ενεργειακής οικονομίας), καθένας ο καθένας υπερτερεί σε διαφορετικό, με αντίστοιχη διαφορά).

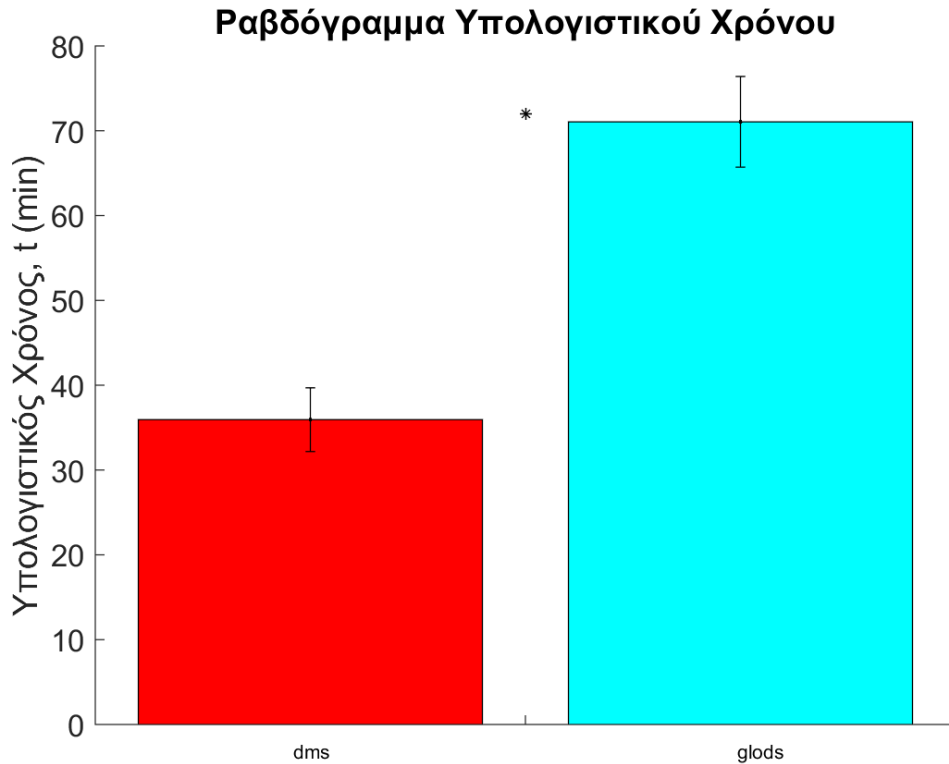
Όσον αφορά τον απαιτούμενο υπολογιστικό χρόνο κάθε αλγόριθμου, ο GLODS απαιτεί σχεδόν διπλάσιο χρόνο για να εκτελεστεί σε σύγκριση με τον αλγόριθμο DMS.



Εικόνα 21 Σύγκριση Διακύμανσης Αμετάβλητης Πυκνότητας για ΝΠ



Εικόνα 22 Σύγκριση ισχύος Διέγερσης για ΝΠ



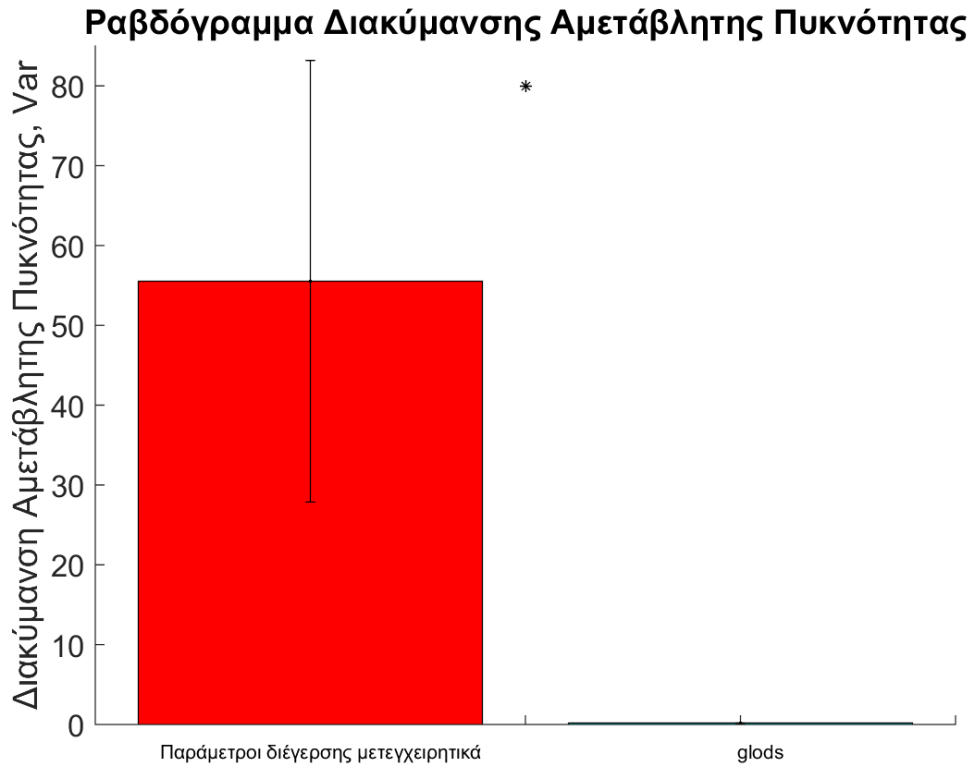
Εικόνα 23 Σύγκριση υπολογιστικού χρόνου για ΝΠ

Συνεπώς, ο αλγόριθμος dms είναι ενεργειακά αποδοτικότερος και λιγότερο χρονοβόρος, ενώ ο αλγόριθμος glods είναι θεραπευτικά αποδοτικότερος. Αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ο αλγόριθμος glods παρουσιάζει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα, μας κάνει να προτιμήσουμε τελικά τον συγκεκριμένο αλγόριθμο, καθώς στόχος μας είναι το σύστημα κλειστού βρόχου να είναι εξατομικευμένο, δηλαδή να επιλέγει τις καλύτερες παραμέτρους για κάθε ασθενή, με τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα.

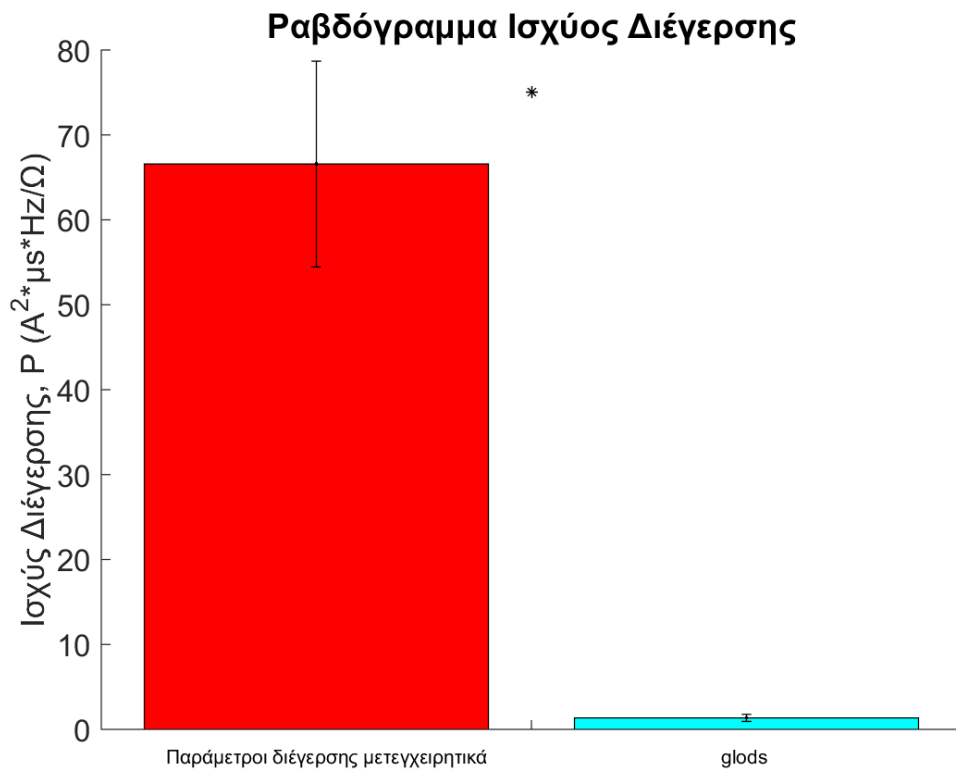
Στη συνέχεια, συνέκρινα τον αλγόριθμο glods με τις παραμέτρους που συγκεντρώθηκαν κατά τη μετεγχειρητική διέγερση, ως προς τη διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας και την ισχύ διέγερσης. Για τις παραμέτρους που συγκεντρώθηκαν υπολογίστηκε η τιμή της διακύμανσης με βάση το φασικό μοντέλο, ενώ η τιμή της ισχύος υπολογίστηκε ως εξής:

$$P = I^2 \cdot w \cdot f \cdot R \quad \text{με } R=1000\Omega$$

Όπως είναι φανερό, τόσο όσον αφορά τα θεραπευτικά αποτελέσματα (η διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας είναι σχεδόν 440 φορές μικρότερη στο GLODS – εικόνα 24) όσο και την εξοικονόμηση ενέργειας (η ισχύς είναι σχεδόν 40 φορές μικρότερη – εικόνα 25) ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης glods έχει σαφώς αποδοτικότερη συμπεριφορά έναντι των τιμών που καθορίστηκαν μετεγχειρητικά από νευρολόγο.

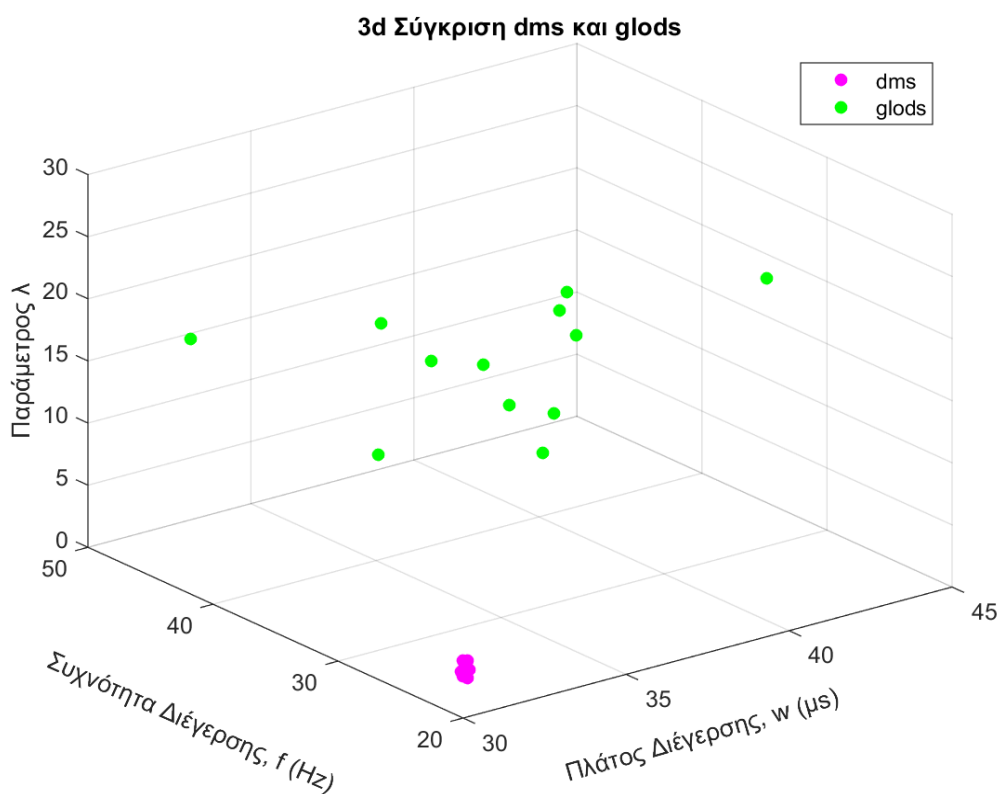


Εικόνα 24 Ραβδόγραμμα διακύμανσης αμετάβλητης πυκνότητας glods και μετεγχειρητικών δεδομένων για ΝΠ



Εικόνα 25 Ραβδόγραμμα ισχύος διέγερσης glods και μετεγχειρητικών δεδομένων για ΝΠ

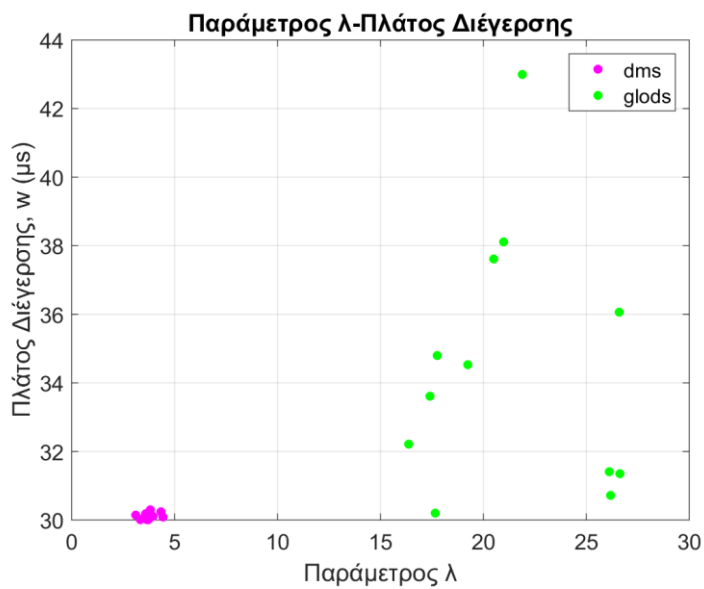
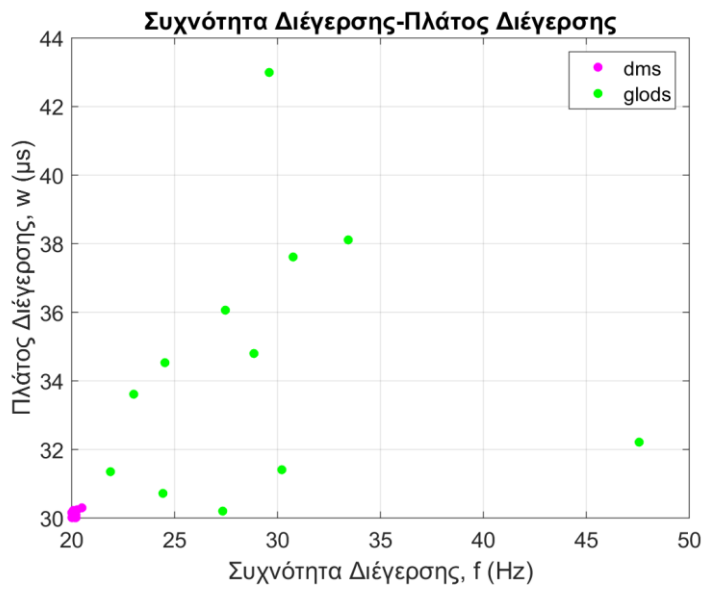
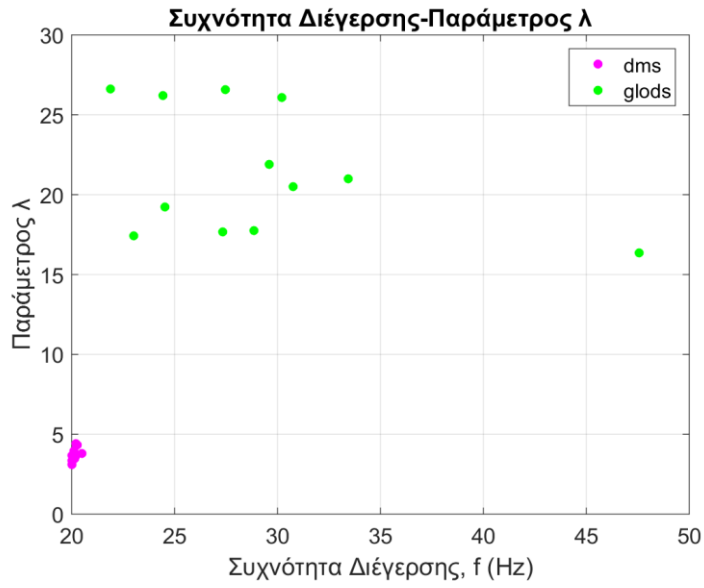
6.3.2 Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή



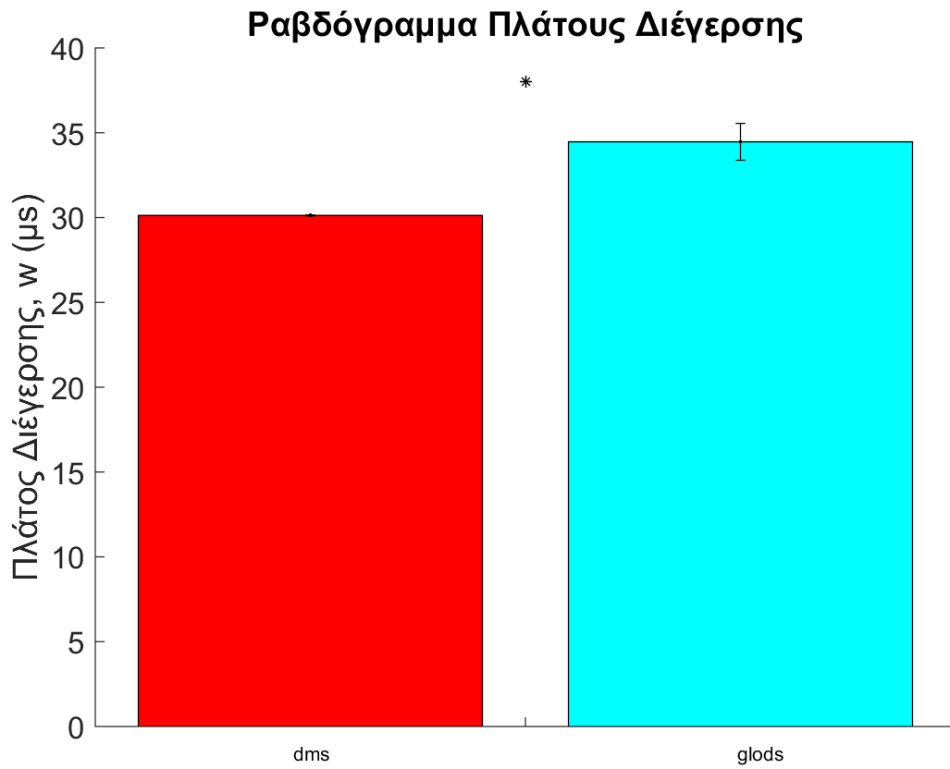
Εικόνα 26 Τρισδιάστατη γραφική παράσταση των παραμέτρων f,w,λ για ΙΨΔ

Παρατηρούμε ότι όπως και στη ΝΠ, στον αλγόριθμο DMS οι τιμές των παραμέτρων παρουσιάζουν πολύ μικρές διαφορές για κάθε ασθενή, γεγονός που είναι αναμενόμενο δεδομένου ότι, όπως φάνηκε και στα αποτελέσματα του Πάρκινσον, ο αλγόριθμος παρουσιάζει χαμηλή διακριτική ικανότητα. Αντιθέτως, ο αλγόριθμος GLODS εμφανίζει μεγαλύτερη διαφοροποίηση στις τιμές των παραμέτρων w, f και λ, γεγονός που υποδηλώνει ότι έχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα και, επομένως, παράγει περισσότερες εξατομικευμένες λύσεις στο πρόβλημα βελτιστοποίησης.

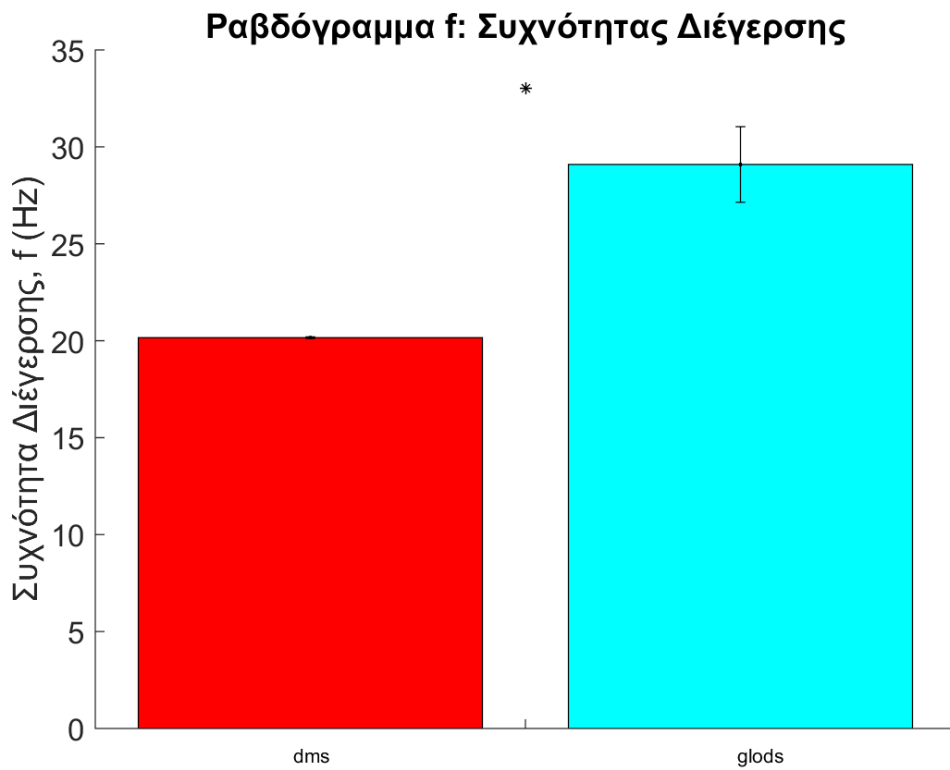
Το παραπάνω συμπέρασμα προκύπτει τόσο παρατηρώντας τη μεγαλύτερη διασπορά στον χώρο των σημείων του GLODS έναντι του DMS (Εικόνες 26, 27), όσο και από τα ιστογράμματα, στα οποία εμφανίζεται η διακύμανση των τιμών κάθε μεταβλητής (Εικόνες 28, 29, 30).



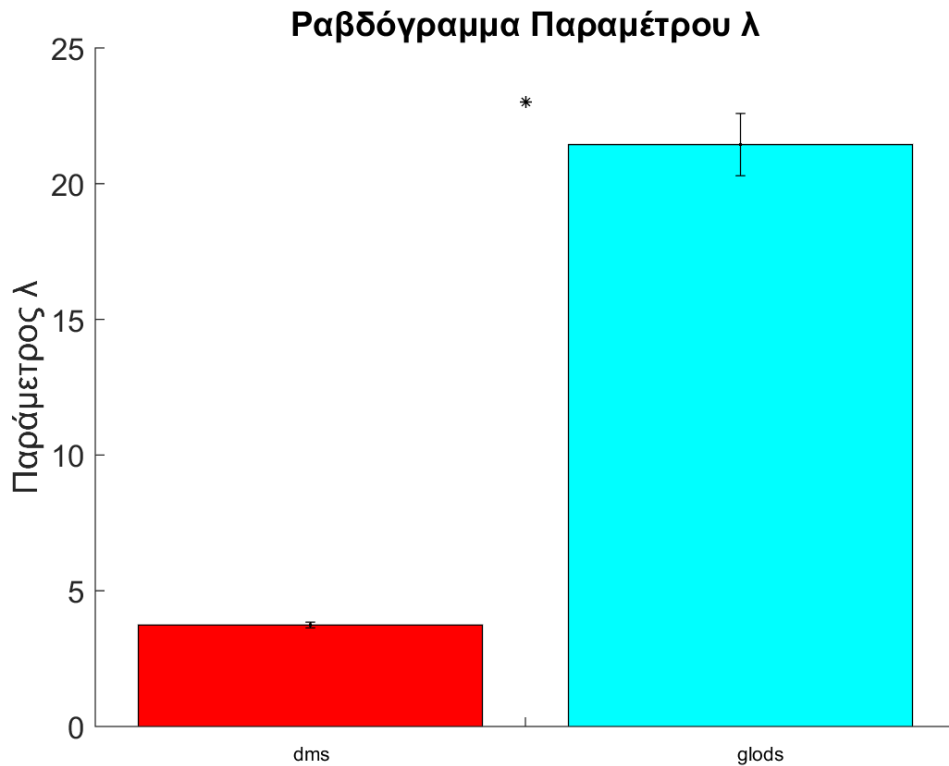
Εικόνα 27 Γραφικές Παραστάσεις f- λ , f-w και λ -w, για ΙΨΔ



Εικόνα 28 Σύγκριση Τιμών Πλάτους Διέγερσης για ΙΨΔ (p=0.000077)



Εικόνα 29 Σύγκριση Τιμών Συχνότητας Διέγερσης για ΙΨΔ (p=0.000037)

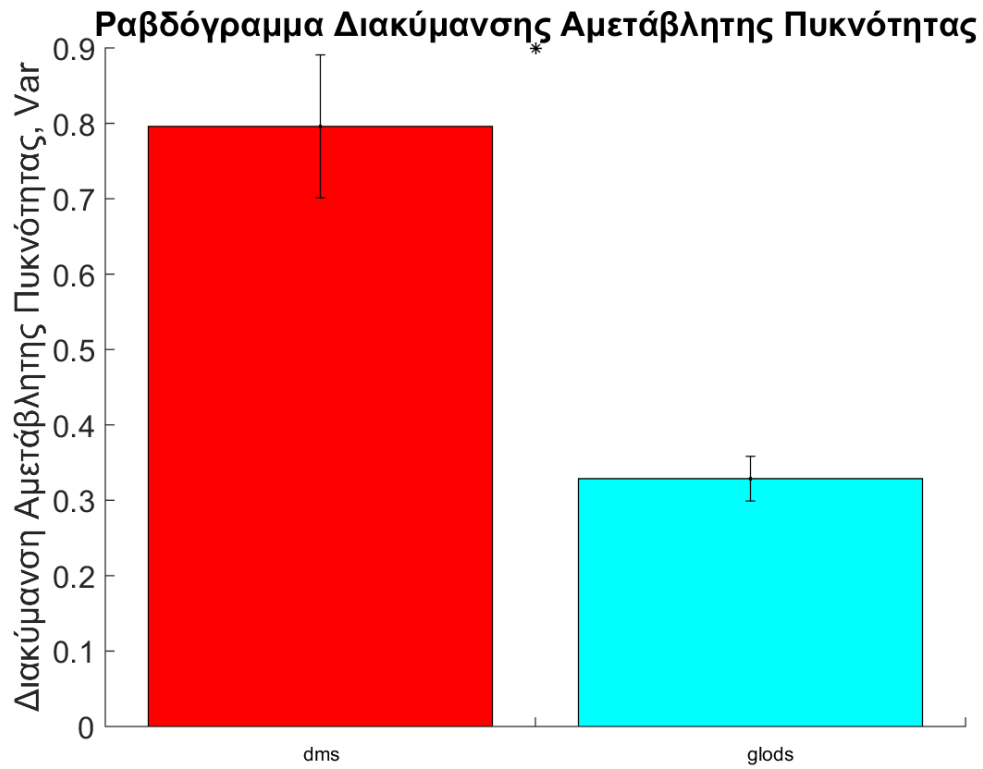


Εικόνα 30 Σύγκριση Τιμών Παραμέτρου Poisson λ για ΙΨΔ (p=0.000037)

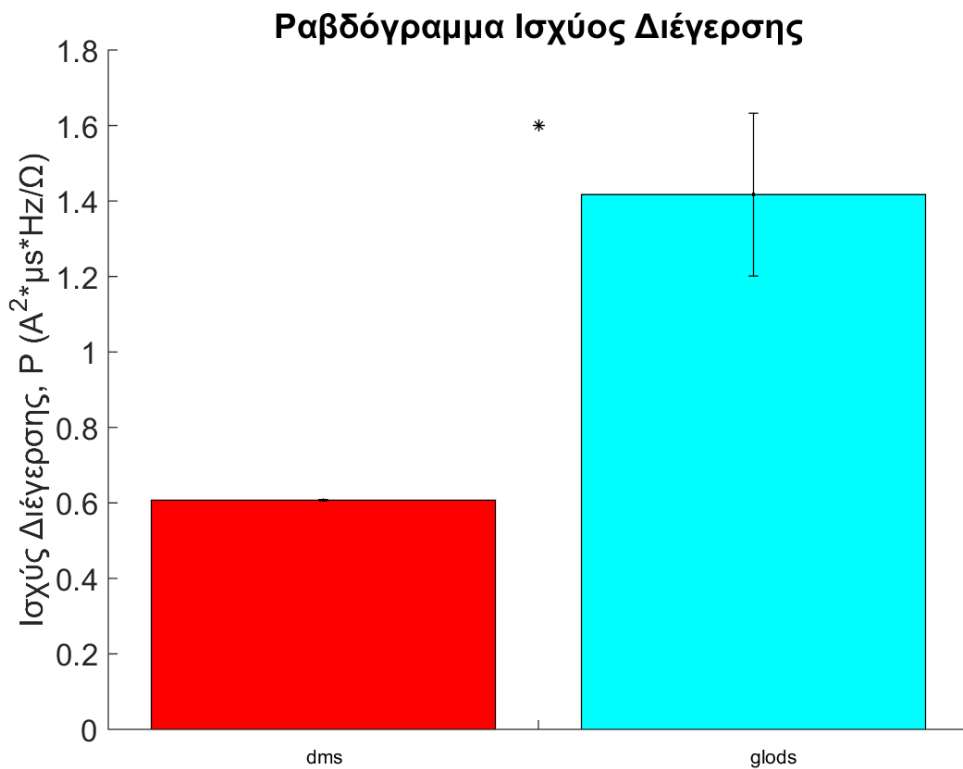
Όσον αφορά τη σύγκριση ισχύος διέγερσης και διακύμανσης αμετάβλητης πυκνότητας, τα αποτελέσματα δεν παρουσιάζουν μεγάλη διαφοροποίηση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της ΝΠ.

Ο αλγόριθμος GLODS έχει μικρότερη διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας (σχεδόν δυόμιση φορές – Εικόνα 32), ενώ απαιτεί περισσότερη ισχύ για να λειτουργήσει (περίπου 2,3 φορές την ισχύ που χρειάζεται ο αλγόριθμος DMS – Εικόνα 33).

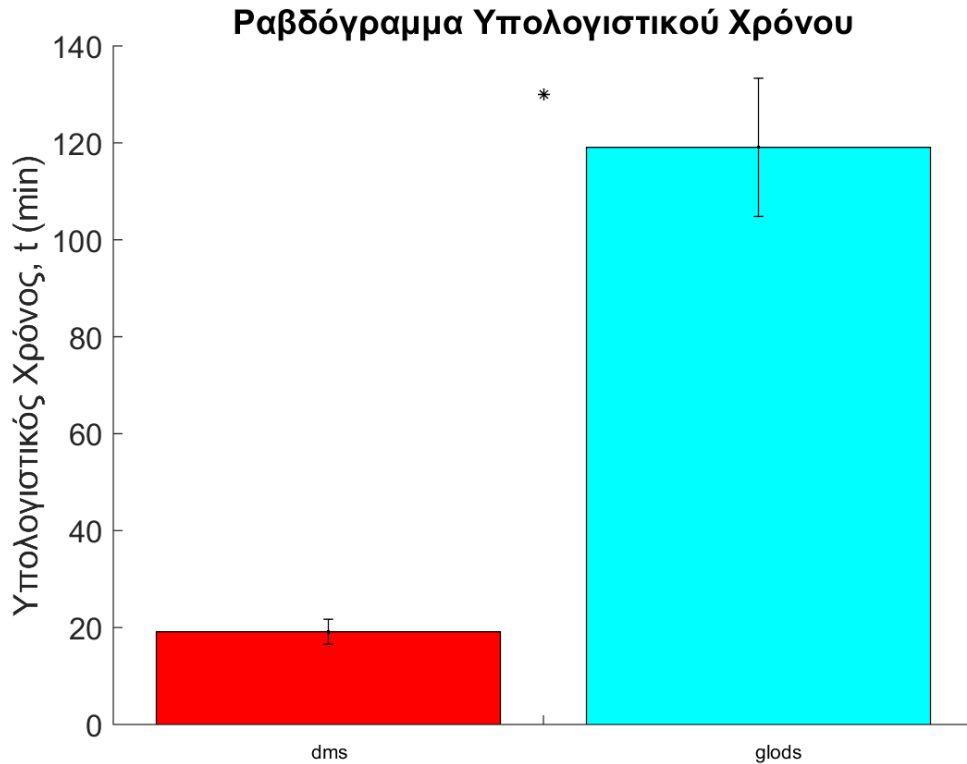
Όσον αφορά τη χρονική πολυπλοκότητα, πιο χρονοβόρος αλγόριθμος βελτιστοποίησης είναι ο GLODS, κατά περίπου 6 φορές.



Εικόνα 31 Σύγκριση dms-glods ως προς την Διακύμανση Αμετάβλητης Πυκνότητας για την ΙΨΔ (p=0.00038)



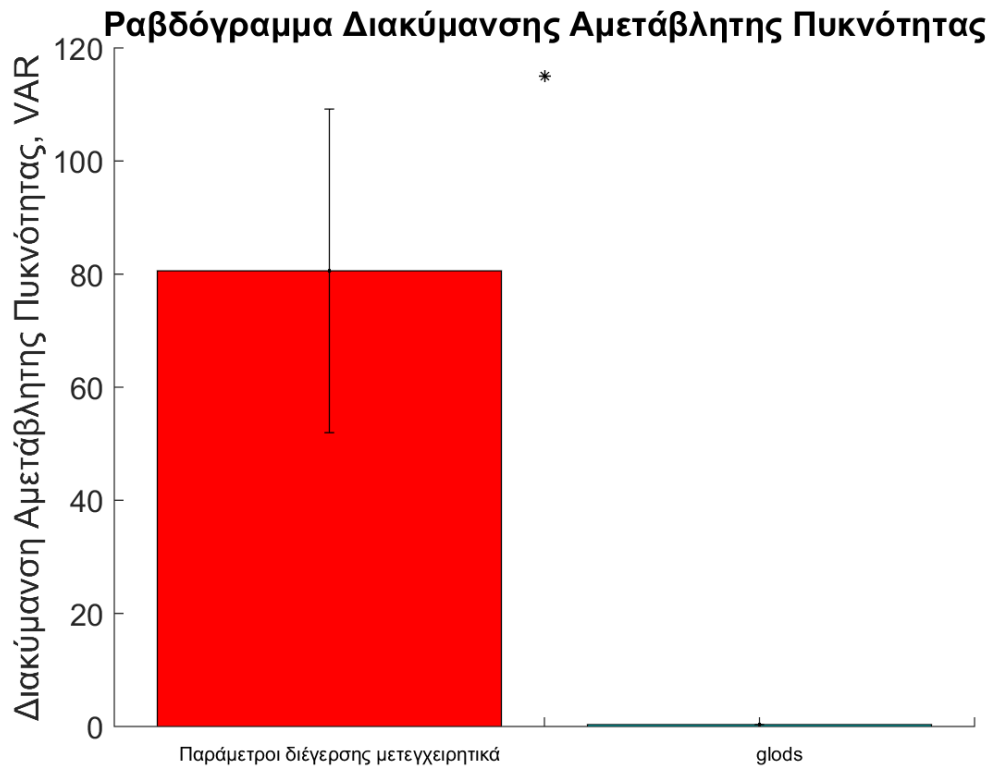
Εικόνα 32 Σύγκριση dms-glods ως προς την Ισχύ Διέγερσης για την ΙΨΔ (p=0.000037)



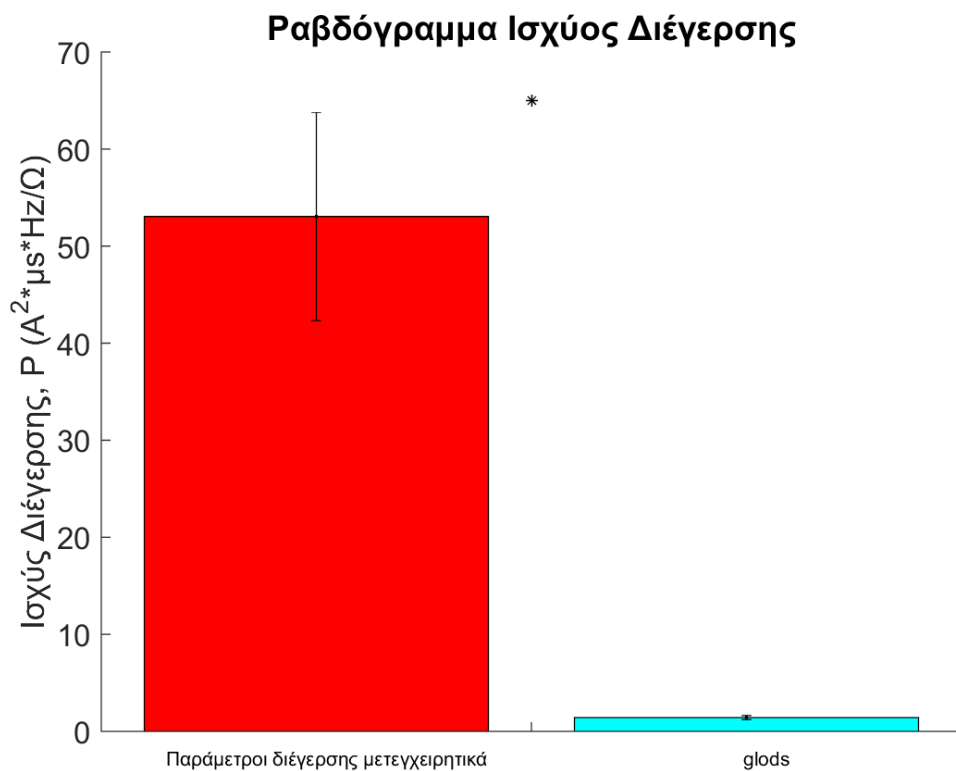
Εικόνα 33 Σύγκριση dms-glods ως προς τον Χρόνο Εκτέλεσης του κάθε Αλγορίθμου για την ΙΨΔ (p=0.000037)

Συνεπώς, όπως και προηγουμένως, ως καταλληλότερος αλγόριθμος επιλέγεται ο GLODS, ο οποίος είναι αποδοτικότερος θεραπευτικά, ενώ ρυθμίζει εξατομικευμένα τις παραμέτρους του συστήματος για κάθε ασθενή.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αντίστοιχη σύγκριση με τις παραμέτρους που δόθηκαν στον ασθενή μετεγχειρητικά, και η σύγκριση δείχνει μεγάλη διαφορά στις τιμές, που σημαίνει ότι το σύστημα κλειστού βρόχου που προτείνεται στην παρούσα εργασία θα είναι σαφώς βελτιωμένο ως προς και τα δύο βασικά κριτήρια (ισχύς και αποσυγχρονιστική δράση) (Εικόνες 34 και 35).



Εικόνα 34 Ραβδόγραμμα διακύμανσης αμετάβλητης πυκνότητας glods και μετεγχειρητικών δεδομένων για ΙΨΔ



Εικόνα 35 Ραβδόγραμμα ισχύος διέγερσης glods και μετεγχειρητικών δεδομένων για ΙΨΔ

7

Επίλογος

7.1 Σύνοψη και συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία περιγράφει ένα μοντέλο συστήματος κλειστού βρόχου για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS), με στόχο την καταστολή των συμπτωμάτων της Νόσου του Πάρκινσον και της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής. Στις παραπάνω ασθένειες ο συγχρονισμός των νευρώνων στην περιοχή του υποθαλαμικού πυρήνα σχετίζεται με την παθολογική εγκεφαλική κατάσταση κι η χειρουργική επέμβαση STN-DBS θεωρήθηκε ότι δρα μέσω του αποσυγχρονισμού των ταλαντώσεων στη συγκεκριμένη περιοχή. Ως μέτρο της αποσυγχρονιστικής δράσης θεωρήθηκε η διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας του προσομοιωμένου δυναμικού συστήματος.

Με βάση 13 καταγραφές από ασθενείς με ΝΠ και 12 καταγραφές από ασθενείς με ΙΨΔ προσομοίωσα το σύστημα κλειστού βρόχου και εφάρμοσα αλγόριθμο βελτιστοποίησης στα αποτελέσματα. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιήσα ήταν οι Direct Multisearch for Multiobjective Optimization και Global and Local Optimization using Direct Search, τους οποίους συνέκρινα με βάση τη διακύμανση αμετάβλητης πυκνότητας, την απαιτούμενη ισχύ διέγερσης, τον χρόνο εκτέλεσης και τη δυνατότητά τους να εξατομικεύουν τα αποτελέσματά τους, ανάλογα με τα δεδομένα του κάθε ασθενή.

Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξα είναι ότι ο αλγόριθμος GLODS είναι καλύτερος για το σύστημα DBS κλειστού βρόχου στο οποίο βασίστηκα, καθώς αν και πιο χρονοβόρος κι ενεργειακά πιο απαιτητικός, είναι θεραπευτικά αποδοτικότερος, με μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα, κάτι που τον καθιστά χρησιμότερο σε περιπτώσεις που η εξατομικευμένη θεραπεία είναι απαραίτητη προϋπόθεση.

Στη συνέχεια, για κάθε μία εκ των ασθενειών, συνέκρινα τα αποτελέσματα της βελτιστοποίησης GLODS με τις παραμέτρους που δόθηκαν μετεγχειρητικά στο σύστημα εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης ανοιχτού βρόχου από τον υπεύθυνο ιατρό, και η προσομοίωση έδειξε σαφώς καλύτερα αποτελέσματα για την περίπτωση της μεθόδου βελτιστοποίησης που βασίστηκε σε μοντελοποίηση.

7.2 Μελλοντικές επεκτάσεις

Δεδομένου ότι η μέθοδος εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης κερδίζει συνεχώς έδαφος στην παγκόσμια ιατρική κοινότητα, υπάρχουν προοπτικές για βελτιώσεις, εξελίξεις και πειραματισμούς. Στο θεωρητικό κομμάτι, μπορεί να γίνει αναζήτηση για κάποιο καταλληλότερο βιοδείκτη στην περίπτωση της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής, δεδομένου ότι δεν έχει αποδειχθεί ακόμη συσχέτιση μεταξύ της διασυνχοτικής σύζευξης και της παθολογικής κατάστασης της ΙΨΔ. Επιπλέον, μπορεί να αναζητηθεί κάποιος άλλος αλγόριθμος βελτιστοποίησης, ο οποίος να συγκριθεί με τον GLODS και με άλλους αλγορίθμους με στόχο την εύρεση του αποδοτικότερου για την περίπτωση των συγκεκριμένων ασθενειών. Στο πιο πρακτικό κομμάτι, ο κλάδος των υλικών μπορεί να συνεισφέρει όσον αφορά τις μπαταρίες και τα υλικά του νευροδιεγέρτη, ώστε σε μικρό χώρο να συγκεντρώνεται μεγαλύτερη ενέργεια, κάτι που θα μειώσει τις μετεγχειρητικές επεμβάσεις για ανανέωση του παλμοδότη.

8

Βιβλιογραφία

- Bahramisharif A, Mazaheri A, Levar N, Schuurman P R, Figuee M and Denys D, 2015. Deep brain stimulation diminishes cross frequency coupling in OCD. *Biol Psychiatry*.
- Connolly A T, Jensen A L, Bello E M, Netoff T I., Baker K. B, Johnson M D, and Vitek J L, 2015. Modulations in Oscillatory Frequency and Coupling in Globus Pallidus with Increasing Parkinsonian Severity. *J Neurosci* 35: 6231-40.
- Custódio A L, Rocha H, and Vicente L N, 2010. Incorporating minimum Frobenius norm models in direct search. *Comput Optim Appl*, 46:265-78.
- Custódio AL, Madeira JFA, Vaz AIF, Vicente LN, 2011. Direct multisearch for multiobjective optimization. *SIAM Journal on Optimization*, 21:1109-1140.
- Custódio A L, Madeira JFA, 2015. GLODS: global and local optimization using direct search. *Journal of Global Optimization*, 62:1-28.
- de Hemptinne C, Ryapolova-Webb E S, Air E L, Garcia P A, Miller K J, Ojemann J G, Ostrem J L, Galifianakis N B, and Starr P A, 2013. Exaggerated phase–amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci* 110:4780-5.
- de Hemptinne C, Swann N, Ostrem J, Ryapolova-Webb E, San Luciano M, Galifianakis N & Starr P, 2015. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*, 18:779–786.
- Deuschl G et al. 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355:896-908.
- Frangou PD, Michmizos KP, Stathis P, Sakas D, Nikita KS, 2014. β -Band Peak in Local Field Potentials as a Marker of Clinical Improvement in Parkinson's Disease after Deep Brain Stimulation. In: XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013. Seville, Spain: Springer.
- Grant PF, and Lowery MM, 2013. Simulation of cortico-basal ganglia oscillations and their suppression by closed loop deep brain stimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 21:584-94.
- Hammond C, Bergman H, Brown P, 2007. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci*, 30:357-64.

- Karamintziou S, Custódio A, Piallat B, Polosan M, Chabardès S, David O, Stathis P, Tagaris G, Sakas D, Polychronaki G, Tsirogiannis G, Nikita K, 2015. Algorithmic design of a therapeutically- and energy-efficient closed-loop deep brain stimulation system for Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder (under review).
- Karamintziou S, Piallat B, Chabardès S, Polosan M, David O, Tsirogiannis G, Deligiannis N, Stathis P, Tagaris G, Boviatsis E, Sakas D, Polychronaki G, Nikita K, 2015. Design of a novel closed-loop deep brain stimulation system for Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder. 2015 7th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER), 860-863.
- Karamintziou S, Deligiannis N, Piallat B, Polosan M, Chabardès S, David O, Stathis P, Tagaris G, Boviatsis E, Sakas D, Polychronaki G, Tsirogiannis G, Nikita K, 2016. Dominant efficiency of nonregular patterns of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder in a data-driven computational model. *Journal of Neural Engineering*, 13: 016013.
- Kumar R, Dagher A, Hutchison W D, Lang A E, and Lozano A M, 1999. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 53:871–74.
- Lipsman N et al. 2013. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *The Lancet* 381:1361-70.
- Little S et al. 2013. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 74:449-57.
- Lopez-Azcarate J, Tainta M, Rodríguez-Oroz M C, Valencia M, González R, Guridi J, Iriarte J, Obeso J A, Artieda J, Alegre M, 2010. Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J Neurosci* 30:6667– 77.
- Mayberg H S, Lozano A M, Voon V, McNeely H E, Seminowicz D, Hamani C, Schwab J M, and Kennedy S H, 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651-60.
- Michmizos KP, Frangou PD, Stathis P, Sakas D, Nikita KS, 2015. Beta Band Frequency Peaks inside the Subthalamic Nucleus as a Biomarker for Motor Improvement after Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics [Internet]*, 19(1).
- Müller U J, Sturm V, Voges J, Heinze H J, Galazky I, Heldmann M, Scheich H, and Bogerts B, 2009. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry* 42:288-91.
- Nuttin B J, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, and Meyerson B, 1999. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *The Lancet* 354:1526.
- Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber S N, Israel Z, Vaadia E, and Bergman H, 2011. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 72:370-84.
- Santaniello S, Fiengo G, Glielmo L, and Grill W M, 2011. Closed-loop control of deep brain stimulation: a simulation study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 19:15-24.

- Shimamoto S A, Ryapolova-Webb E S, Ostrem J L, Galifianakis N B, Miller K J, and Starr P A, 2013. Subthalamic nucleus neurons are synchronized to primary motor cortex local field potentials in Parkinson's disease. *J Neurosci* 33:7220-33.
- Steigerwald F, Pötter M, Herzog J, Pinsker M, Kopper F, Mehdorn H, Deuschl G, and Volkmann J, 2008. Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state. *J Neurophysiol* 100:2515-24.
- Uday G. Obsessive-Compulsive Disorder - The Old and the New Problems, Chapter 1: Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder: Affected Brain Regions and Challenge Towards Discovery of Novel Drug Treatment, 2014.
- Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen H J, and Caemaert J, 1999. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *The Lancet* 353:9154- 724.
- Welter M L et al. 2011. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl Psychiatry* 1 e5.
- Williams A et al. 2010. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 9:581-91
- Williams Z M, 2015. Good vibrations with deep brain stimulation. *Nature Neurosci* 18:618-19.
- Yang A I, Vanegas N, Lungu C, and Zaghoul K A, 2014. Beta-coupled high-frequency activity and beta-locked neuronal spiking in the subthalamic nucleus of Parkinson's disease. *J Neurosci* 34:12816-27.
- Zhang K, Bhatia S, Oh M Y, Cohen D, Angle C, and Whiting D, 2010. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor *J Neurosurg.* 112:1271–76.