

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΦΥΣΙΚΟΥ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ



Μελέτη της επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης σε  
επίπεδο νευρώνα, μέσω της οδήγησης μοντέλων  
Hammerstein-Wiener με τροποποιημένα στη  
συχνότητα δυναμικά τοπικού πεδίου

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κωνσταντίνου Γ. Ζεϊμπέκη

Αθήνα, Ιούνιος 2011

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια : Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα





ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΦΥΣΙΚΟΥ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ

Μελέτη της επίδρασης της εν τω βάθει διέγερσης σε  
επίπεδο νευρώνα, μέσω της οδήγησης μοντέλων  
Hammerstein-Wiener με τροποποιημένα στη  
συχνότητα δυναμικά τοπικού πεδίου

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κωνσταντίνου Γ. Ζειμπέκη

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 27<sup>η</sup> Ιουνίου 2011.

.....  
Κ. Νικήτα  
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....  
Δ. Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Μ. Μακροπούλου  
Αν. Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούνιος 2011

.....

Ζεϊμπέκης Γ. Κωνσταντίνος

Διπλωματούχος Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και  
Φυσιικών Επιστημών Ε.Μ.Π.

Copyright © Κωνσταντίνος Γ. Ζεϊμπέκης, 2011.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

...στους γονείς μου...



# Ευχαριστίες

Νιώθω την αδήριτη ανάγκη να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου, στους ανθρώπους οι οποίοι συνέβαλαν είτε με τον έναν είτε με τον άλλο τρόπο για την υλοποίηση και ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Πρωτίστως, την καθηγήτρια κ. Κωνσταντίνα Νικήτα η οποία μου εμπιστεύτηκε και ανέθεσε το θέμα της εργασίας.

Οφείλω ευγνωμοσύνη στον υποψήφιο διδάκτορα κ. Κωνσταντίνο Μιχμίζο, ο οποίος με υπομονή και ακραιφνή ανιδιοτέλεια, με καθοδήγησε σωστά με παροχή πληθώρας παρατηρήσεων, σχολίων και απαντήσεων σε άλλοτε εύστοχες και άλλοτε ατυχείς ερωτήσεις και απορίες μου.

Επιπλέον, τον καθηγητή νευροχειρουργό κ. Δαμιανό Σακκά για την παραχώρηση των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για την ερευνητική διαδικασία της εργασίας και την ανάδειξη αποτελεσμάτων.

Τέλος, θα ήταν τρομερή παράλειψη να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου, η οποία ως οδηγητική αξία μου στάθηκε τόσα χρόνια στο πλευρό μου, όπως και τώρα για την περάτωση της αυτής εργασίας, πάντα άκιοπος βοηθός και αρωγός στην κάθε επιλογή μου.

# Περίληψη

Η συχνοτική ανάλυση των δυναμικών τοπικού πεδίου (ΔΤΠ) τα οποία λαμβάνονται από εγκεφαλικούς πυρήνες που ανήκουν στα βασικά γάγγλια, αποκαλύπτει μια αιχμή ενέργειας στην περιοχή των βήτα-συχνοτήτων. Πρόσφατες κλινικές έρευνες απέδειξαν ότι αυτή η αιχμή της ενέργειας στη βήτα συχνότητα είναι παρούσα στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο ασθενής παραμένει ακίνητος στο χειρουργικό κρεβάτι ενώ εξαλείφεται με την κίνηση ή τη δράση της εν τω βάθει διέγερσης.

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, μελετάται η επίδραση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στην παθολογική συμπεριφορά ενός νευρώνα. Η μελέτη συνίσταται στην τροποποίηση του σήματος οδήγησης μη-γραμμικών εν σειρά μοντέλων, τύπου Hammerstein-Wiener (H-W), τα οποία έχουν εκπαιδευτεί ώστε να προβλέπουν τα δυναμικά ενέργειας (ΔΕ) με βάση τα ΔΤΠ. Τα μοντέλα H-W οδηγούνται με δυναμικά τοπικού πεδίου στα οποία έχει εξαληφθεί η ενέργεια στη βήτα συχνότητα και μελετώνται ως προς την έξοδό τους, με βάση στατιστικές πρώτης τάξης του ρυθμού των ΔΕ.

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης επιτρέπουν την υιοθέτηση μιας βασικής υπόθεσης δράσης της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σύμφωνα με την οποία μεταβάλλεται η δραστηριότητα του δικτύου των βασικών γαγγλίων μέσω της απόκρυψης του παθολογικού προτύπου πυροδότησης το οποίο πιστεύεται ότι χαρακτηρίζει τη νόσο του Parkinson.

Τα δεδομένα λαμβάνονται από ενδοκρανιακές καταγραφές εντός του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών με νόσο Parkinson κατά τη διαδικασία της χειρουργικής τοποθέτησης ενός νευροδιεγέρτη στην Νευροχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» (διευθυντής: Καθ. Δαμιανός Σακιάς).

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Υποθαλαμικός πυρήνας, εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, δυναμικά τοπικού πεδίου, δυναμικά ενέργειας

# Abstract

Frequency analysis of local field potentials (LFPs) acquired from brain nuclei of the basal ganglia, reveals a beta band energy peak. Recent clinical studies show that the beta band peak is present in time periods in which patients are immobile, and is eliminated under motion or under the effect of deep brain stimulation (DBS).

This diploma thesis studies the effect of DBS in the behavior of pathological neuron. The study uses a modification of the driving signal of non-linear models named Hammerstein – Wiener (H-W), trained to predict the action potentials (AP) using the LFPs. The H-W models are driven using LFPs with low energy in the beta band frequencies and their output is examined, based on first order statistics of the AP rate.

The results of the simulation enforces us to adopt a basic assumption for the effect of the deep brain stimulation according to which the basal ganglia network's activity is modified through the masking of the pathological firing pattern believed to be a characteristic sign of the Parkinson's disease.

Data are acquired using intracranial recordings inside the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease during the surgical procedure of placing the DBS lead, at the Neurosurgery Clinic of Evangelismos Hospital ( director : Professor Damianos Sakas ).

## KEY WORDS

Subthalamic nucleus, deep brain stimulation, local field potentials, action potentials



Ο πατέρας των σύγχρονων Νευροεπιστημών, Ramon y Cajal, στο μικροσκόπιό του το 1890.

*“Κάθε νευρώνας του εγκεφάλου έχει από 1000 έως 10000 επαφές με άλλους νευρώνες και τα σημεία επαφής ονομάζονται συνάψεις, όπου και πραγματοποιείται η ανταλλαγή των πληροφοριών. Και βασίζόμενος σε αυτή την πληροφορία, κάποιος υπολόγισε ότι ο αριθμός των πιθανών ανταλλαγών και συνδυασμών της εγκεφαλικής δραστηριότητας, με άλλα λόγια ο αριθμός των εγκεφαλικών καταστάσεων υπερβαίνει τον αριθμό των στοιχειωδών σωματιδίων που υπάρχουν στο παρατηρούμενο σύμπαν.”*

V.S. Ramachandran

# Περιεχόμενα

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....</b>	<b>6</b>
<b>ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ.....</b>	<b>6</b>
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
1.2. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	7
1.2.1. Βασική Δομή.....	7
1.2.2. Διαίρεση Νευρικού Συστήματος και Νευρώνων .....	11
1.3 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ.....	12
1.3.1 Το δυναμικό ενέργειας ή δράσης .....	13
1.3.2 Αποθήκευση και Απελευθέρωση Νευροδιαβιβαστών .....	15
1.4. Ο ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ.....	16
1.4.1. Ανατομία του εγκεφάλου .....	17
1.4.2. Ο κνητικός φλοιός .....	18
1.5. Η ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑ.....	19
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....</b>	<b>20</b>
<b>ΒΑΣΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥΣ .....</b>	<b>20</b>
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	20
2.2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ.....	22
2.2.1 Υποθαλαμικός Γυρήνας.....	22
2.3. ΣΥΝΔΕΣΜΟΛΟΓΙΑ .....	23
2.4. Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ.....	26
2.4.1. Παθολογοανατομικές Μελέτες .....	27
2.4.2 Μεταβολή ρυθμού και μορφής των νευρωνικών εκφορτίσεων .....	28
2.4.3 Αντιμετώπιση.....	29
2.5. ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ.....	30
2.5.1 Πλεονεκτήματα της μεθόδου DBS .....	32
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....</b>	<b>34</b>
<b>ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ .....</b>	<b>34</b>
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	34
3.2 ΜΙΚΡΟΝΛΕΚΤΡΟΔΙΑΚΕΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΙ ΣΗΜΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΤΟΠΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ .....	34
3.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΚΟΠΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΩΝ .....	35
3.4 ΔΙΑΤΑΞΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ .....	35
3.5 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΛΗΨΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΩΝ.....	36
3.6 ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΜΟΡΦΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΡΑΦΟΜΕΝΩΝ ΣΗΜΑΤΩΝ.....	38
3.6.1 Δυναμικά Τοπικού Πεδίου και Εκφορτιστική δραστηριότητα.....	38
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 .....</b>	<b>40</b>
<b>Η ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ .....</b>	<b>40</b>
4.1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	40
4.2.ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	40
4.2.1 Εξαγωγή Δυναμικών Τοπικού Πεδίου .....	41
4.2.2 Ζωνοπερατό φίλτρο .....	42

---

4.2.3 Ανίχνευση των δυναμικών δράσης.....	43
4.3. ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΑΣΗΣ.....	45
4.4. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.....	45
4.5. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ.....	46
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....</b>	<b>48</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>48</b>
5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	48
5.2. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	49
5.3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	54
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....</b>	<b>56</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>	<b>56</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....</b>	<b>78</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>78</b>

# Πίνακας Σχημάτων

**Σχήμα 1.1 :** Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) (πράσινο) και το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) (μπλέ)

**Σχήμα 1.2 :** Νευρικό κύτταρο

**Σχήμα 1.3 :** Ανατομία νευρικού κυττάρου. Διακρίνονται ο νευράξονας, οι στρώσεις μυελίνης, οι κόμβοι Ranvier. Η μυελίνη σχηματίζεται από πολλά νευρογλοιακά κύτταρα

**Σχήμα 1.4 :** (α) Απεικόνιση προσυναπτικών και μετασυναπτικών νευρώνων, (β) Αναπαράσταση διαδικασίας διάδοσης δυναμικού δράσης

**Σχήμα 1.5 :** Η συναπτική σχισμή και η έκκριση των νευροδιαβιβαστών

**Σχήμα 1.6 :** Φανταστική απεικόνιση της νευρικής ώσεως μεταξύ νευρώνων. Στο μικρό σχέδιο φαίνονται τα μόρια νευροδιαβιβαστών, οι υποδοχείς του μετασυναπτικού νευρώνα και οι συνάψεις

**Σχήμα 1.7 :** Οι τέσσερις λοβοί του εγκεφάλου. Μετωπιαίος, βρεγματικός, ινιακός και κροταφικός

**Σχήμα 1.8 :** Ανατομία εγκεφάλου

**Σχήμα 1.9 :** Οι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, που εμπλέκονται στον έλεγχο της κίνησης

**Σχήμα 1.10 :** Πρόσθιος εγκέφαλος, στέλεχος, παρεγκεφαλίδα και νωτιαίος μυελός. Οι συστατικές δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος

**Σχήμα 2.1 :** Το λιμβικό σύστημα. Περιλαμβάνει πολλές δομές στον εγκεφαλικό φλοιό όπως είναι η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος, οι παραιπιποιάμπιες έλικες, οι τοξοειδείς έλικες, η ψαλίδα του εγκεφάλου, οι υποθάλαμος-θάλαμος. Λειτουργεί επηρεάζοντας το ενδοκρινικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα

**Σχήμα 2.2 :** Στεφαναϊές τομές του εγκεφάλου που απεικονίζουν τα βασικά γάγγλια. α)Πρόσθια τομή : Ραβδωτό βασικό (Striatum), εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPe), εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi). β)Οπίσθια τομή: Υποθαλαμικός πυρήνας (STN), μέλαινα ουσία (SN)

**Σχήμα 2.3 :** Αριστερά : Εγκάρσια τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) υγιούς εγκεφάλου και παρκινσονικού. Παρατηρούμε ότι μετά από ντοπαμινεργική θεραπεία αρχίζουν να ενεργοποιούνται και πάλι τα βασικά γάγγλια. Δεξιά : Τομογραφία PET πάλι, δείχνοντας την διαφορά ενεργοποίησης των βασικών γαγγλίων σε υγιή και παρκινσονικό εγκέφαλο

**Σχήμα 2.4 :** Αλλαγές στο μοτίβο και το ρυθμό της εκφορτιστικής δραστηριότητας του υποθαλαμικού πυρήνα στη νόσο Πάρκινσον

**Σχήμα 2.5 :** Τοποθετημένος νευροδιεγέρτης. Ακτινογραφία

**Σχήμα 2.6 :** Επέμβαση με τη βοήθεια στερεοτακτικού πλαισίου για εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, ατόμου με νόσο του Πάρκινσον

**Σχήμα 2.7 :** Σκίτσο εμφύτευσης μικροηλεκτροδίου σε εγκέφαλο μεσήλικου άνδρος, και δεξιά η συσκευή του διεγέρτη και τα μικροηλεκτρόδια

**Σχήμα 2.8 :** Τυπική θέση νευροδιεγέρτη. Διακρίνονται η οπή εισόδου στο κρανίο και τα μικροηλεκτρόδια, ο υποθαλαμικός πυρήνας και η μέλαινα ουσία, τα καλώδια σύνδεσης και ο βηματοδότης

**Σχήμα 2.9 :** Πλάγια όψη ακτινογραφίας δείχνει δύο εν τω βάθει ηλεκτρόδια (κόκκινες γραμμές) που εκτείνονται από τον ώμο και διεισδύουν μέχρι τα βασικά γάγγλια, παρέχοντας θεραπεία με εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση για τη νόσο του Πάρκινσον (Image copyright Medical Body Scans/Photo Researchers, Inc.)

**Σχήμα 3.1 :** Το καλώδιο με τα πέντε μικροηλεκτρόδια σε σταυροειδές σχήμα

**Σχήμα 4.1 :** Η απόκριση του βαθυπερατού φίλτρου

**Σχήμα 4.2 :** Δυναμικά τοπικού πεδίου (ΔΤΠ)

**Σχήμα 4.3 :** Η απόκριση του φίλτρου ζώνης αποκοπής (stopband)

**Σχήμα 4.4 :** Απόκριση ζωνοπερατού φίλτρου για δυναμικά δράσης

**Σχήμα 4.5 :** Έξοδος δυναμικών ενέργειας

**Σχήμα 5.1 :** Διαγράμματα δυναμικών ενέργειας και ρυθμού καταγραφής 4, ασθενούς 33

**Σχήμα 5.2 :** Διαγράμματα δυναμικών ενέργειας και ρυθμού καταγραφής 1, ασθενούς 50

**Σχήμα 5.3 :** Διαγράμματα δυναμικών ενέργειας και ρυθμού καταγραφής 5, ασθενούς 50

**Σχήμα 5.4 :** Διαγράμματα δυναμικών ενέργειας και ρυθμού καταγραφής 3, ασθενούς 52

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

### 1.1. Εισαγωγή

Αναμφισβήτητα το νευρικό σύστημα του ανθρώπου είναι αν όχι το πιο πολύπλοκο, ένα από τα πολυπλοκότερα που υπάρχουν στους έμβιους οργανισμούς. Αποτελεί τον κυριότερο μηχανισμό μέσω του οποίου γίνονται αντιληπτές εσωτερικές ή εξωτερικές μεταβολές. Είναι επίσης ο φορέας, με τη βοήθεια του οποίου πραγματοποιούνται διάφορες ζωτικής σημασίας ενέργειες όπως η κίνηση των μυών, ο προσδιορισμός της λειτουργίας των οργάνων κλπ. Εκτός βέβαια από τις φυσικές «στοιχειώδεις» λειτουργίες υπάρχουν κι αυτές που ονομάζονται «υψηλές» λειτουργίες. Αυτές είναι η ικανότητα για γνώση, μάθηση, μνήμη κλπ. Παρόλο που υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία όσον αφορά τη φύση των νευρών, υπάρχουν ακόμη πολλά στοιχεία που αγνοούνται και αποτελούν το επίκεντρο της σύγχρονης έρευνας.

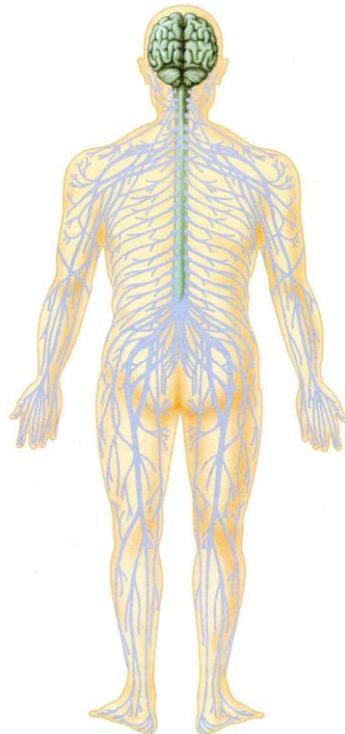
Αυτό το σύστημα μπορεί να εμφανίζεται επιρρεπές σε αιτίες οι οποίες ακόμη δεν έχουν διευκρινιστεί. Το νευρικό σύστημα συχνά καταστρέφεται από συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες, κατά τη διάρκεια παθήσεων, καθώς και από τραυματικές βλάβες. Με την πρόοδο της τεχνολογίας κυρίως σε τομογράφους ανατομικούς (CT, MRI) αλλά και λειτουργικούς (PET, fMRI) καθίσταται πλέον ρουτίνα η γνώση της νευροανατομικής και των σχέσεων της με τη λειτουργία και τη δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος. Έννοιες όπως πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία έχουν μπει για τα καλά στη ζωή του σύγχρονου ανθρώπου. Το μέλλον είναι πολλά υποσχόμενο στις συνεχώς αναπτυσσόμενες κλινικές νευροεπιστήμες, αντικείμενο των οποίων είναι ακριβώς η μελέτη του κεντρικού νευρικού συστήματος και η ανάλυση των τρόπων με τους οποίους επηρεάζεται και εκφυλίζεται.

## 1.2. Δομή του Νευρικού Συστήματος

### 1.2.1. Βασική Δομή

Το νευρικό σύστημα αποτελείται από τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και τα περιφερικά νεύρα. Συγκροτείται από νευρικά κύτταρα (τους νευρώνες) και από υποστηρικτικά κύτταρα, τα γλοιακά κύτταρα.

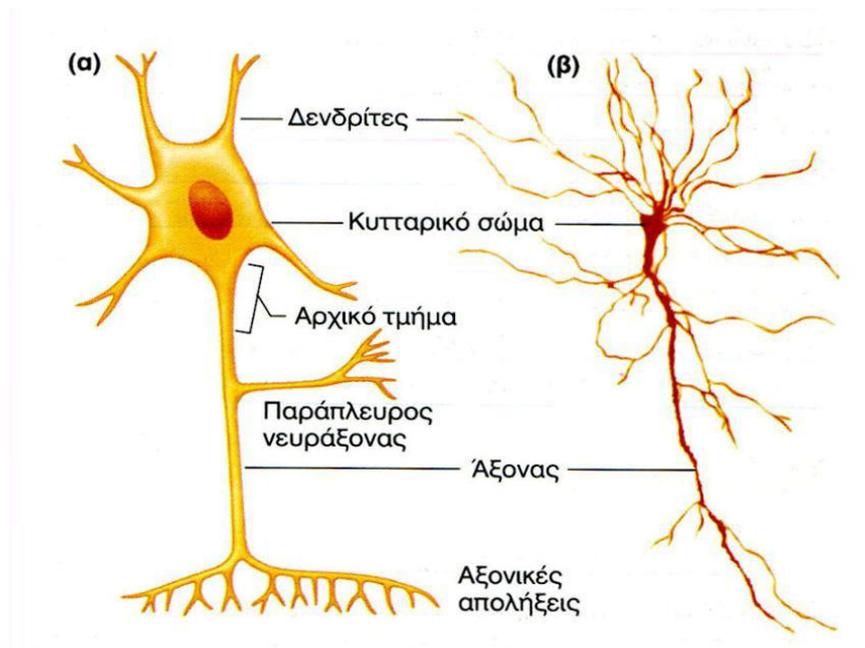
Ο νευρώνας είναι δομικό στοιχείο του νευρικού συστήματος. Η αρχιτεκτονική δομή των νευρώνων συνίσταται στο κυτταρικό σώμα και σε δύο πρόσθετα τμήματα, που ονομάζονται «αποφυάδες». Το σώμα έχει διάμετρο περίπου 10-80 μm, αποτελείται από τον ενδοκυττάριο χώρο και την κυτταρική μεμβράνη και είναι το κύριο μέρος του νευρώνα. Ένα από τα τμήματα των αποφυάδων είναι οι άξονες. Ο ρόλος τους είναι να μεταδίδουν πληροφορίες από τον ένα νευρώνα στους άλλους με τους οποίους συνδέεται.



**1.1. Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) (πράσινο) και το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) (μπλέ)**

Ο άξονας είναι μια λεπτή απολήξη σαν ηλεκτρικό καλώδιο που μπορεί να έχει μεγάλο μήκος ανάλογα με το είδος του νευρώνα. Ο άξονας αποτελεί την οδό εξόδου των ώσεων (δυναμικών δράσης) που παράγει ο νευρώνας και μεταφέρονται σε άλλους νευρώνες. Το μήκος ενός νευρώνα κυμαίνεται από σχεδόν 0 έως 1m ανάλογα με την περιοχή στην οποία βρίσκεται. Το άλλο τμήμα των αποφυάδων είναι οι δενδρίτες – οι δενδρίτες είναι λεπτές βραχείες απολήξεις που ξεκινούν από το σώμα και χρησιμεύουν για την είσοδο ηλεκτρικών ώσεων στο νευρώνα από άλλους νευρώνες. Τόσο οι νευράξονες όσο και οι δενδρίτες συμμετέχουν στο σχηματισμό ειδικών σημείων επαφής, που ονομάζονται συνάψεις. Οι νευρώνες οργανώνονται σε πολύπλοκες αλυσίδες και δίκτυα, που αποτελούν τις οδούς μέσω των οποίων μεταδίδονται οι πληροφορίες στο νευρικό σύστημα.

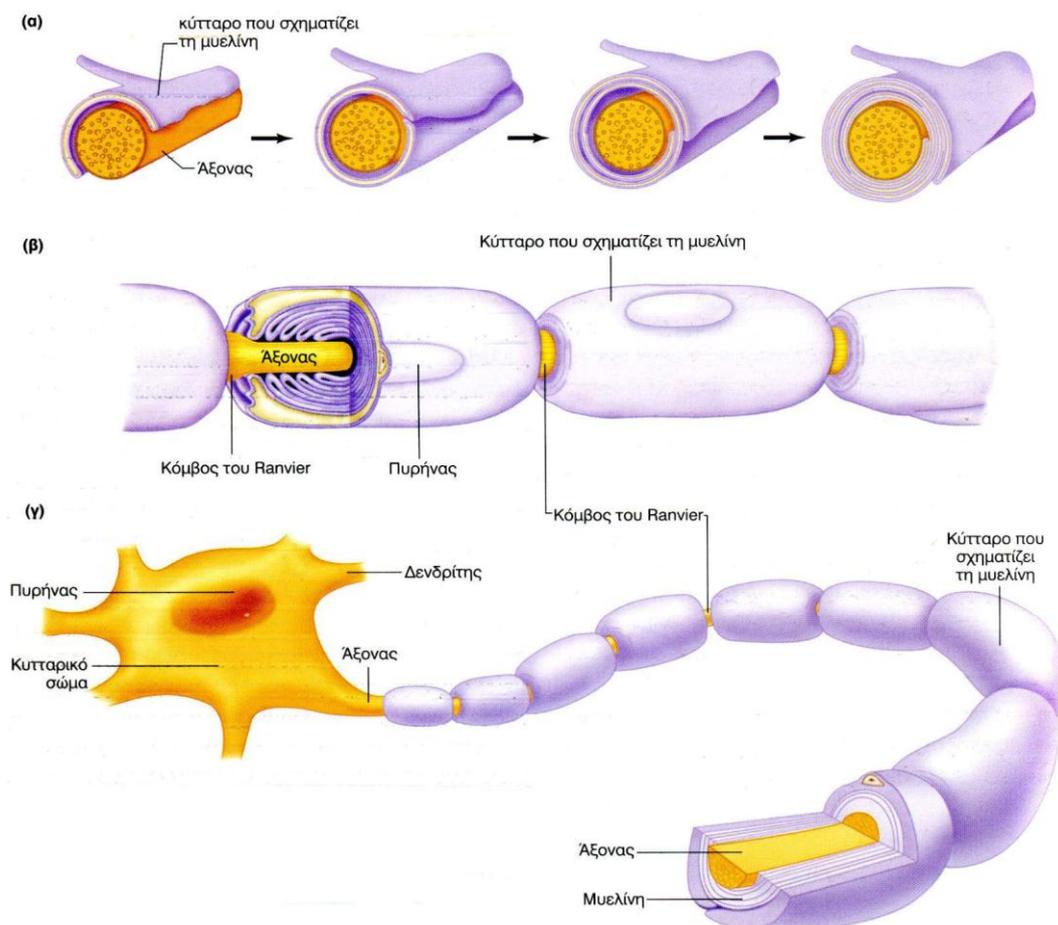
Επιπλέον, στις επιφάνειες των δενδριτών και του σώματος βρίσκονται χιλιάδες μικρές απολήξεις σχήματος βολβού, τα συναπτικά κομβία ή συνάψεις. Το πλήθος τους ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 6000 περίπου ενώ ποσοστό 80-90% αυτών βρίσκεται στους δενδρίτες. Τα κομβία αυτά είναι οι τελικές απολήξεις νευρικών ινιδίων που ξεκινούν από πολλούς άλλους νευρώνες και συνήθως καθένα προέρχεται από ξεχωριστό προηγούμενο νευρώνα. Τα συναπτικά κομβία μπορεί να είναι διεγερτικά με έκκριση ουσίας που διεγείρει το νευρώνα ή ανασταλτικά με έκκριση ουσίας που αναστέλλει τη δραστηριότητά του.



## 1.2. Νευρικό Κύτταρο

Το κομβίο χωρίζεται από το σώμα του νευρώνα με το συναπτικό χάσμα (σχισμή), πλάτους συνήθως 20-30 nm. Στο εσωτερικό του κομβίου περιέχονται δύο ειδών μορφώματα: αποθηκευτικά κυστίδια και μιτοχόνδρια. Τα αποθηκευτικά κυστίδια περιέχουν διαβιβαστική (νευροδιαβιβαστική) ουσία, η οποία όταν απελευθερωθεί μέσα στο συναπτικό χάσμα διεγείρει ή αναστέλλει τους νευρώνες. Τα μιτοχόνδρια προμηθεύουν το ΑΤΡ (αδενοσινωτριφωσφορικό οξύ) που απαιτείται για τη σύνθεση καινούριας διαβιβαστικής ουσίας.

Κατά την εξάπλωση ενός δυναμικού δράσης σε ένα συναπτικό κομβίο, η εκπόλωση της μεμβράνης προκαλεί εκκένωση μερικών κυστιδίων μέσα στο συναπτικό χάσμα. Ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται προκαλεί άμεση μεταβολή των χαρακτηριστικών διαπερατότητας του νευρώνα, που οδηγεί σε διέγερση ή αναστολή ανάλογα με τον τύπο της διαβιβαστικής ουσίας.

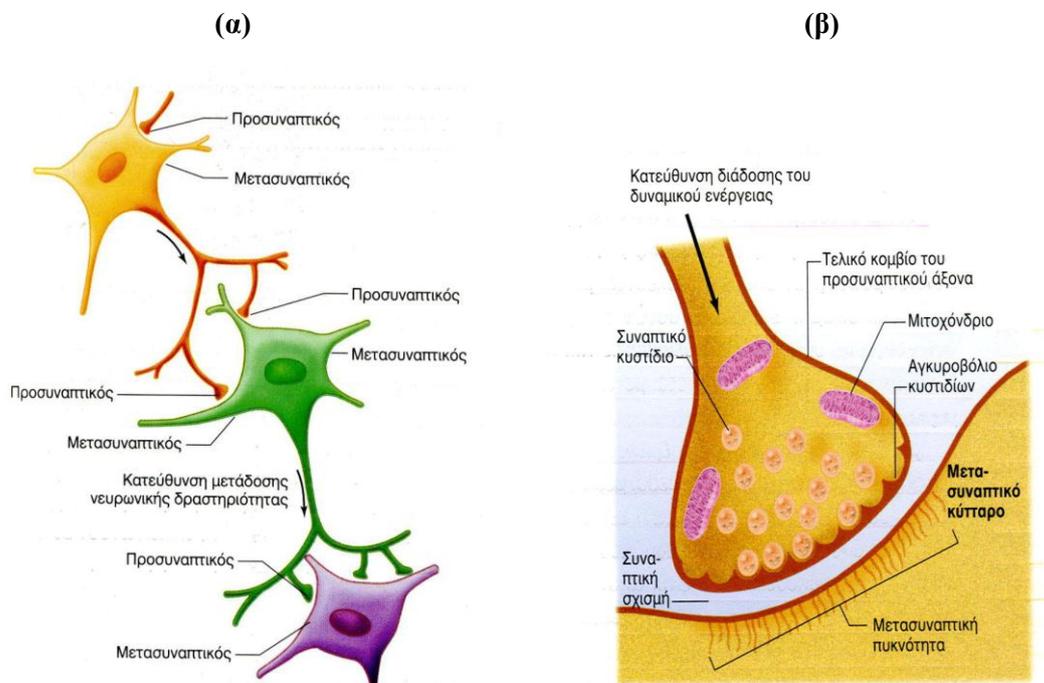


**1.3. Ανατομία νευρικού κυττάρου.** Διακρίνονται ο νευράξονας, οι στρώσεις μυελίνης, οι κόμβοι Ranvier. Η μυελίνη σχηματίζεται από πολλά νευρογλοιακά κύτταρα

Κάθε νευρώνας ειλύει μόνο έναν τύπο νευροδιαβιβαστή σε όλες τις νευρικές απολήξεις. Οι πιο σημαντικές διαβιβαστικές ουσίες είναι η ακετυλχολίνη, νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη, γλυκίνη, γ-αμινοβουτανικό οξύ (GABA).

Χαρακτηριστική είναι στους περισσότερους νευρώνες η παρουσία ενός μονωτικού υλικού που περιβάλλει τον άξονα (μυελίνη). Σε πολλούς άξονες, τα δυναμικά δράσης μεταδίδονται σχετικά ικανοποιητικά, αλλά όχι πολύ γρήγορα. Σε άλλους, τα δυναμικά δράσης στην πραγματικότητα διαδίδονται με άλματα κατά μήκος του νεύρου. Αυτό συμβαίνει, επειδή μεγάλα τμήματα του άξονα είναι τυλιγμένα με ένα λιπώδες, μονωτικό υλικό, φτιαγμένο από τις τεντωμένες εξωτερικές μεμβράνες των γλοιακών κυττάρων, που ονομάζεται έλυτρο μυελίνης. Στην πραγματικότητα, στους νευρώνες που καλύπτονται από έλυτρο μυελίνης, τα δυναμικά ενέργειας μπορούν να τρέχουν με ταχύτητα 100 μέτρα το δευτερόλεπτο.

Πολλοί νευρώνες συνδέονται μεταξύ τους για να δημιουργήσουν νευρωνικά δίκτυα και νευρωνικά συστήματα. Οι συνδέσεις γίνονται μέσω των συνάψεων μεταξύ του άξονα του ενός νευρώνα (προσυναπτικού) και των δενδριτών ή του σώματος ενός άλλου (μετασυναπτικού).



1.4. (α) Απεικόνιση προσυναπτικών και μετασυναπτικών νευρώνων, (β) Αναπαράσταση διαδικασίας διάδοσης δυναμικού δράσης

### 1.2.2. Διάρθρωση Νευρικού Συστήματος και Νευρώνων

Το νευρικό σύστημα έχει κλασικά δύο υποδιαιρέσεις. Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ).

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Καλύπτεται από τρεις μεμβράνες που ονομάζονται μήνιγγες. Η εξωτερική μεμβράνη είναι η σκληρή μήνιγγα, η μεσαία είναι η αραχνοειδής μήνιγγα και η λεπτή εσωτερική μεμβράνη καλείται χοριοειδής μήνιγγα. Μέσα στο ΚΝΣ, μερικοί νευρώνες που έχουν παρόμοιες λειτουργίες σχηματίζουν ομάδες που ονομάζονται πυρήνες.

Το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) αποτελείται από τα μέρη του νευρικού συστήματος που βρίσκονται έξω από τη σκληρή μήνιγγα. Δηλαδή είναι τα στοιχεία που περιλαμβάνουν τους αισθητικούς υποδοχείς για τα διάφορα είδη ερεθισμάτων, την περιφερική μοίρα των νωτιαίων και εγκεφαλικών νευρών, καθώς επίσης και όλα τα περιφερικά τμήματα του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ).

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) είναι το τμήμα εκείνο του νευρικού συστήματος που ρυθμίζει και ελέγχει τις σπλαχνικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης, της πέψης, της ρύθμισης της θερμοκρασίας του σώματος και της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Αν και το ΑΝΣ είναι λειτουργικά διακριτό σύστημα, ανατομικά αποτελείται από τμήματα του ΚΝΣ και του ΠΝΣ.

Όσον αφορά τους νευρώνες υπάρχουν τρία είδη. Οι αισθητικοί νευρώνες, οι οποίοι συνδέονται με υποδοχείς εξειδικευμένους να ανιχνεύουν και να απαντούν σε διαφορετικά ερεθίσματα του εσωτερικού και του εξωτερικού περιβάλλοντος. Οι υποδοχείς που είναι ευαίσθητοι σε μεταβολές του φωτός, του ήχου, σε μηχανικά και χημικά ερεθίσματα υπηρετούν την αίσθηση της όρασης, της ακοής, της αφής, της όσφρησης και της γεύσης.

Τέλος, υπάρχουν και οι κινητικοί νευρώνες, οι οποίοι ελέγχουν τη δραστηριότητα των μυών, εμπλέκονται σε όλα τα είδη συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένης και της ομιλίας. Ανάμεσα στους αισθητικούς και τους κινητικούς νευρώνες παρεμβάλλονται οι ενδονευρώνες. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν και την πλειονότητα των κυττάρων στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Οι ενδονευρώνες διαμεσολαβούν απλά αντανακλαστικά αλλά συμμετέχουν και στις ανώτερες λειτουργίες του εγκεφάλου. Τα γλοιακά κύτταρα, σήμερα γνωρίζουμε ότι συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και στη λειτουργία του ενήλικου εγκεφάλου. Ενώ είναι περισσότερα σε αριθμό, δε μεταδίδουν την πληροφορία με τον ίδιο τρόπο που τη μεταδίδουν οι νευρώνες.

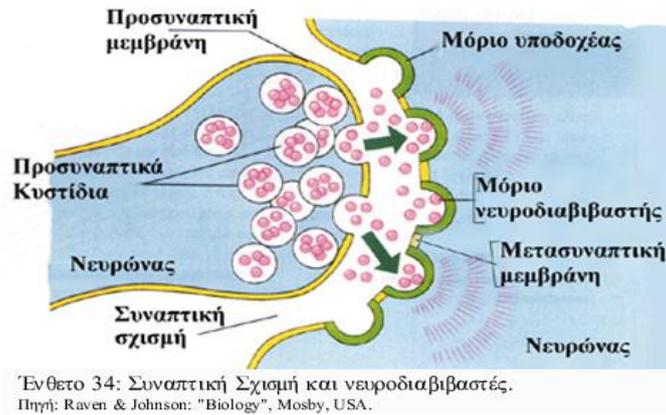
Όλοι οι νευρώνες, είτε είναι αισθητικοί είτε κινητικοί, είτε μεγάλοι είτε μικροί, έχουν ως κοινό γνώρισμα ότι η δραστηριότητά τους είναι και ηλεκτρική και χημική. Οι νευρώνες συνεργάζονται αλλά και ανταγωνίζονται ο ένας τον άλλο, προκειμένου να ρυθμίσουν τη γενικότερη κατάσταση του νευρικού συστήματος, όπως και τα μέλη μιας κοινωνίας που συνεργάζονται αλλά και ανταγωνίζονται όταν χρειάζεται να ληφθούν κάποιες αποφάσεις. Τα χημικά σήματα, που δέχονται οι δενδρίτες από τους άξονες που τους προσεγγίζουν, μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα, τα οποία προστίθενται ή αφαιρούνται από άλλα ηλεκτρικά σήματα που λαμβάνονται από όλες τις άλλες συνάψεις, συμβάλλοντας έτσι στην απόφαση αν το σήμα θα μεταδοθεί περαιτέρω. Τα ηλεκτρικά δυναμικά στη συνέχεια οδεύουν από τους άξονες προς τις συνάψεις και τους δενδρίτες του επόμενου νευρώνα και η διαδικασία επαναλαμβάνεται.

### 1.3 Λειτουργία των νευρώνων

Μικροσκοπικές προεξοχές οι οποίες προβάλλουν από τους δενδρίτες ονομάζονται δενδριτικές άκανθοι. Πρόκειται για τα σημεία όπου οι εισερχόμενοι άξονες δημιουργούν τις περισσότερες συνδέσεις τους. Οι πρωτεΐνες που μεταφέρονται στις ακάνθους είναι σημαντικές για τη δημιουργία και τη διατήρηση της νευρωνικής συνδεσμολογίας. Όλη αυτή η δραστηριότητα απαιτεί ενέργεια και γι' αυτό τον λόγο μέσα στο κύτταρο υπάρχουν μιτοχόνδρια που συντηρούν αυτή τη διαδικασία. Τα τελικά σημεία των αξόνων απαντούν επίσης σε μόρια που ονομάζονται αυξητικοί παράγοντες.

Αυτοί οι παράγοντες προσλαμβάνονται και στη συνέχεια μεταφέρονται στο κυτταρικό σώμα, όπου επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων και ως εκ τούτου την παραγωγή νέων πρωτεϊνών. Αυτή η πορεία επιτρέπει στον νευρώνα να αναπτύσσει μεγαλύτερους δενδρίτες ή να παράγει άλλες δυναμικές μεταβολές στο σχήμα και στη λειτουργία του. Έτσι ένας νευρώνας μπορεί να εμφανίσει μακρύτερους δενδρίτες ή ακόμη και να κάνει άλλες δυναμικές αλλαγές στο σχήμα και τη λειτουργία του. Πληροφορίες, θρεπτικές ουσίες και μεταβιβαστές ρέουν προς και από το κυτταρικό σώμα διαρκώς.

Στο τμήμα του νευρώνα όπου γίνεται η πρόσληψη της πληροφορίας, οι δενδρίτες έχουν σημεία στενής επαφής με τους εισερχόμενους άξονες άλλων νευρώνων, κάθε ένας από τους οποίους διαχωρίζεται από ένα ελάχιστο χάσμα - σχισμή - μεγέθους περίπου 20 δισεκατομμυριοστών του μέτρου. Ένας δενδρίτης μπορεί να έχει σημεία επαφής με έναν, μερικούς ή ακόμη και χιλιάδες άλλους νευρώνες. Αυτά τα κομβικά σημεία ονομάζονται συνάψεις.



## 1.5. Η συναπτική σχισμή και η έκκριση των νευροδιαβιβαστών

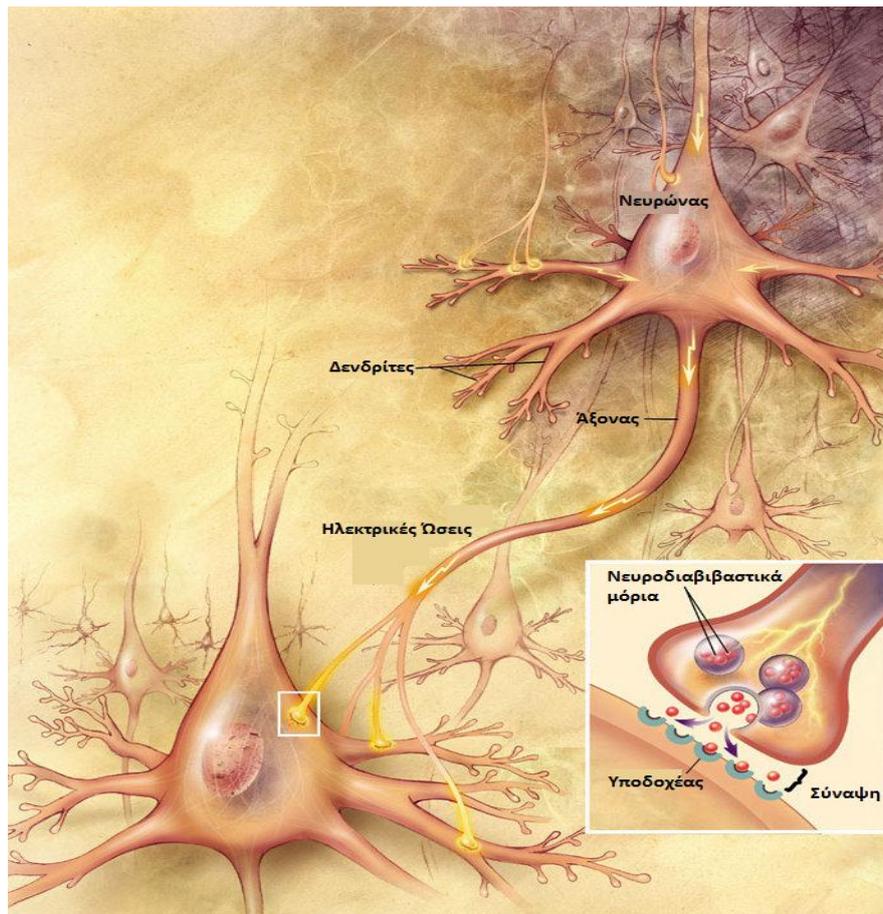
Οι περισσότερες συνάψεις των κυττάρων του εγκεφαλικού φλοιού εντοπίζονται στις δενδριτικές άκνες, και έχουν μεγάλη ευαισθησία στα εκπεμπόμενα σήματα. Η επικοινωνία των νευρικών κυττάρων σε αυτά τα σημεία επαφής ονομάζεται συναπτική διαβίβαση και περιλαμβάνει μία χημική διαδικασία, που θα περιγραφεί παρακάτω.

Όταν ο δενδρίτης δέχεται έναν από τους χημικούς μεταφορείς σήματος που απελευθερώθηκε στη σχισμή που τον χωρίζει από τον άξονα του άλλου κυττάρου, δημιουργούνται μικροσκοπικά ηλεκτρικά ρεύματα μέσα στην προσλαμβάνουσα δενδριτική άκνη. Συνήθως πρόκειται για ρεύματα που εισέρχονται στο κύτταρο, διαδικασία που την αποκαλούμε διέγερση, ή ρεύματα που εξέρχονται από το κύτταρο, διαδικασία που την αποκαλούμε αναστολή. Όλα αυτά τα θετικά και αρνητικά κύματα ρεύματος συσσωρεύονται στους δενδρίτες και μεταδίδονται στο κυτταρικό σώμα. Αν δεν αθροιστούν για να προκληθεί επαρκής δραστηριότητα, τα ρεύματα σύντομα εξασθενούν και δε συμβαίνει κάτι περισσότερο. Ωστόσο, αν τα ρεύματα αθροιστούν και φτάσουν σε ένα επίπεδο που ξεπερνά έναν ουδό (κατώφλι), ο νευρώνας θα στείλει το μήνυμά του στους άλλους νευρώνες.

### 1.3.1 Το δυναμικό ενέργειας ή δράσης

Για να μεταδοθεί το νευρωνικό σήμα από τον ένα νευρώνα στον άλλο, πρέπει πρώτα να διασχίσει τον άξονα. Αυτό εξαρτάται από τον έλεγχο της φυσικής και χημικής ενέργειας που είναι ενσωματωμένες και στο συνδυασμό αυτών των δυνάμεων με αποτελεσματικό τρόπο. Οι άξονες των νευρώνων μεταδίδουν ηλεκτρικές ώσεις, που ονομάζονται δυναμικά ενέργειας.

Τα δυναμικά ενέργειας μεταδίδονται κατά μήκος των νευρικών ινών σαν ένα κύμα. Αυτό είναι αποτελεσματικό, επειδή η μεμβράνη του άξονα περιέχει ιοντικά κανάλια, τα οποία ανοίγουν και κλείνουν για να επιτρέψουν το πέρασμα σε ηλεκτρικά φορτισμένα ιόντα. Από κάποια κανάλια περνούν ιόντα νατρίου ( $\text{Na}^+$ ), ενώ από άλλα περνούν ιόντα καλίου ( $\text{K}^+$ ). Όταν τα κανάλια ανοίγουν, τα ιόντα  $\text{Na}^+$  ή  $\text{K}^+$  ρέουν μέσω διαφορετικών χημικών και ηλεκτρικών δυνάμεων, μέσα και έξω από το κύτταρο, ως απάντηση στην ηλεκτρική εκπόλωση της μεμβράνης. Όταν ένα δυναμικό ενέργειας ξεκινά από το κυτταρικό σώμα, ανοίγουν πρώτα τα κανάλια  $\text{Na}^+$ . Ένα κύμα ιόντων νατρίου εισέρχεται γρήγορα μέσα στο κύτταρο και δημιουργείται μία νέα ισορροπία μέσα σε ένα χιλιοστό του δευτερολέπτου. Στιγμιαία, το δυναμικό ενέργειας αλλάζει κατά περίπου 100 mV. Η εσωτερική μεμβρανική τάση που είναι αρνητική (περίπου -70 mV) μεταβάλλεται γρήγορα σε θετική (περίπου +30 mV). Αυτή η αλλαγή ανοίγει κανάλια  $\text{K}^+$ , πυροδοτώντας ένα κύμα ιόντων καλίου να εκρεύσει από το κύτταρο, σχεδόν τόσο γρήγορα όσο εισήλθαν τα ιόντα  $\text{Na}^+$  και ακολούθως το μεμβρανικό δυναμικό επανέρχεται στην αρχική του αρνητική τιμή στο εσωτερικό.



**1.6. Φανταστική απεικόνιση της νευρικής ώσεως μεταξύ νευρώνων. Στο μικρό σχέδιο φαίνονται τα μόρια νευροδιαβιβαστών, οι υποδοχείς του μετασυναπτικού νευρώνα και οι συνάψεις**

Το δυναμικό ενέργειας είναι ένα πολύπλοκο ηλεκτρικό γεγονός. Οι νευρικές ίνες λειτουργούν σαν αγωγοί ηλεκτρικού ρεύματος και έτσι το δυναμικό ενέργειας που δημιουργείται σε ένα σημείο, προκαλεί κλιμάκωση της τάσης ανάμεσα στις εν ενεργεία και στις εν ηρεμία μεμβράνες, που βρίσκονται δίπλα του. Με τον τρόπο αυτό, το δυναμικό ενέργειας μεταδίδεται με ένα κύμα εκπόλωσης που εξαπλώνεται από το ένα άκρο της νευρικής ίνας στο άλλο.

Τα δυναμικά ενέργειας έχουν το χαρακτηριστικό γνώρισμα, ή το δόγμα όπως καλείται, να είναι «όλα ή τίποτα»: δε διαφέρουν στο μέγεθος αλλά μόνο στη συχνότητα εμφάνισης. Έτσι, ο μόνος τρόπος να κωδικοποιηθεί η ένταση ή η διάρκεια ενός ερεθίσματος σε ένα κύτταρο είναι η εναλλαγή της συχνότητας των δυναμικών ενέργειας. Οι πιο αποδοτικοί άξονες μπορούν να μεταδώσουν δυναμικά ενέργειας με συχνότητες μέχρι και 1000 φορές το δευτερόλεπτο.

### 1.3.2 Αποθήκευση και Απελευθέρωση Νευροδιαβιβαστών

Οι νευροδιαβιβαστές αποθηκεύονται σε μικροσκοπικά σφαιρικά σακίδια, που ονομάζονται συναπτικά κυστίδια, στις απολήξεις των αξόνων. Υπάρχουν κυστίδια τα οποία χρησιμοποιούνται για αποθήκευση και κυστίδια που βρίσκονται πιο κοντά στις νευρικές απολήξεις, που είναι έτοιμα να απελευθερώσουν το περιεχόμενό τους. Η άφιξη ενός δυναμικού ενέργειας έχει ως αποτέλεσμα το άνοιγμα των ιοντικών καναλιών, που επιτρέπουν στο ασβέστιο ( $\text{Ca}^{++}$ ) να εισέλθει στο κύτταρο.

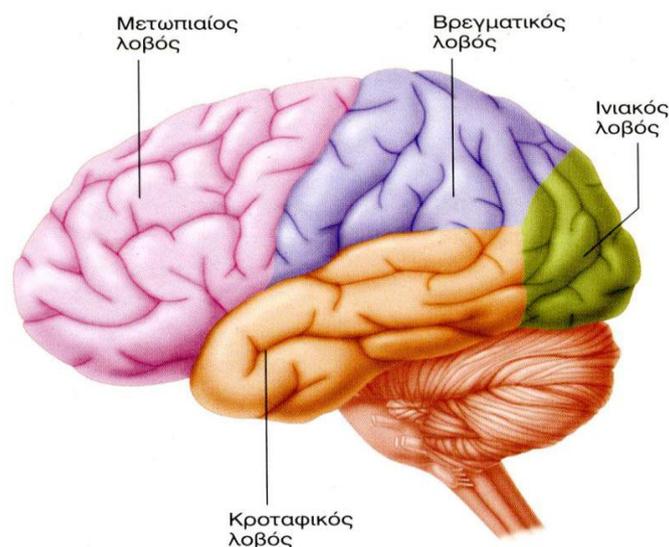
Οι νευροεπιστήμονες πολύ πρόσφατα ανακάλυψαν ότι αυτές οι προσυναπτικές πρωτεΐνες τριγυρνούν, προσκολλώνται και παγιδεύουν άλλες, κάνοντας τα συναπτικά κυστίδια να συγχωνεύονται με τη μεμβράνη, να ανοίγουν διάπλατα και να απελευθερώνουν το χημικό μεταφορέα από τη νευρική απόληξη. Ο μεταφορέας στη συνέχεια διαχέεται σε ένα κενό μεγέθους 20 νανομέτρων, που ονομάζεται συναπτική σχισμή. Τα συναπτικά κυστίδια ξανασηματίζονται, όταν οι μεμβράνες τους προσροφηθούν πίσω στη νευρική απόληξη, όπου και ξαναγεμίζουν με νευροδιαβιβαστή, ώστε να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία, δηλαδή μία διαδικασία συνεχούς ανακύκλωσης. Όταν ο νευροδιαβιβαστής φτάσει στην απέναντι θέση, γεγονός που συμβαίνει εκπληκτικά γρήγορα – μέσα σε λιγότερο από ένα χιλιοστό του δευτερολέπτου – αλληλεπιδρά με ειδικές μοριακές δομές, τους υποδοχείς, που βρίσκονται στη μεμβράνη του επόμενου νευρώνα. Τα γλοιακά κύτταρα επίσης βρίσκονται γύρω από τη συναπτική σχισμή.

## 1.4. Ο εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος είναι το πιο πολύπλοκο σύστημα που γνωρίζουμε: 1.300-1.500 γραμμάρια ζελατινοειδούς ιστού, ο οποίος αποτελείται από 100 δισεκατομμύρια νευρώνες, καθένας από τους οποίους δημιουργεί από 1.000-10.000 συνάψεις με γειτονικούς νευρώνες. Στη συνέχεια θα παρουσιάσουμε κάποια βασικά στοιχεία όσον αφορά την οργάνωση και την λειτουργία του.

Από κάτω προς τα πάνω -στη βάση του κρανίου- υπάρχει το τμήμα του εγκεφάλου, που ονομάζεται ρομβοειδής, ειδικευμένος στις ενστικτώδεις ακούσιες λειτουργίες (επαγρύπνηση, αναπνοή, κυκλοφορία του αίματος, μυϊκός τόνος). Αποτελείται από τον προμήκη μυελό -τμήματα του νωτιαίου μυελού που εισέρχονται στον εγκέφαλο-, τη γέφυρα και την παρεγκεφαλίδα. Ακολουθεί ο μεσεγκέφαλος ή μέσος εγκέφαλος, ένα μικρό τμήμα του εγκεφάλου το οποίο παχαίνει στη ραχιαία περιοχή σχηματίζοντας την οπτική στέγη.

Έπειτα είναι ο προσεγκέφαλος ή πρόσθιος εγκέφαλος. Αυτός περιλαμβάνει το διεγκέφαλο και τον τελεγκέφαλο. Ο πρώτος είναι μια συλλογή των βασικών πυρήνων και των νευρικών οδών (ιππόκαμπος, διάφραγμα, αμυγδαλή, οσφρητικοί βολβοί κ.ά.). Αυτός παίζει σημαντικό ρόλο στη συναισθηματική και ερωτική συμπεριφορά και ελέγχει όλες τις πρωτογενείς ή έμφυτες συγινήσεις. Τέλος υπάρχει ο νεοφλοιός ή απλά εγκεφαλικός φλοιός, έδρα της αφηρημένης σκέψης και του λόγου.

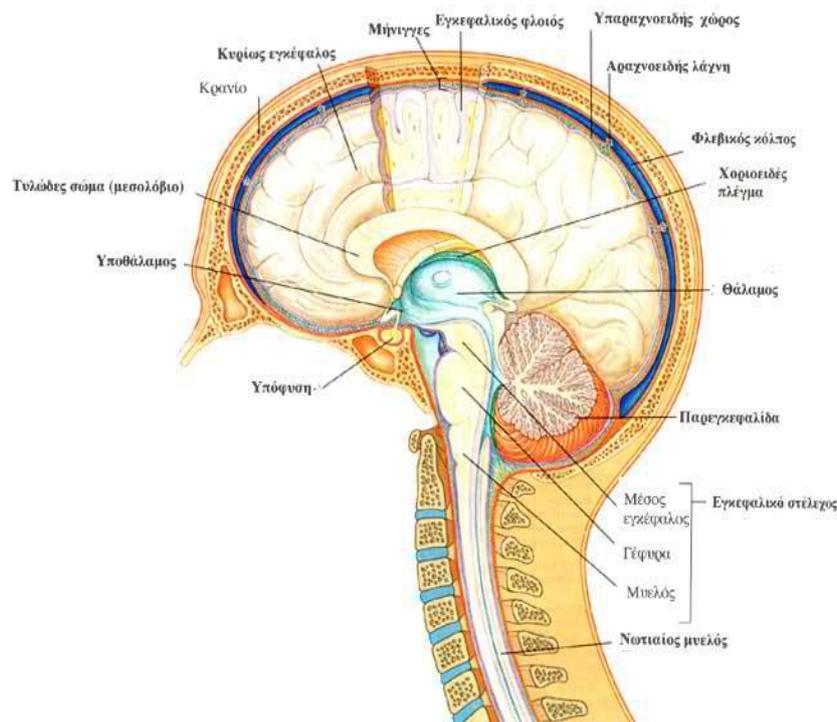


## 1.7. Οι τέσσερις λοβοί του εγκεφάλου. Μετωπιαίος, βρεγματικός, ινιακός και κροταφικός

### 1.4.1. Ανατομία του εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος αποτελείται από το εγκεφαλικό στέλεχος και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Το εγκεφαλικό στέλεχος διαιρείται στον οπίσθιο εγκέφαλο, στο μεσεγκέφαλο και σε έναν «ενδιάμεσο εγκέφαλο», το διεγκέφαλο. Περιέχει δίκτυα νευρώνων που συγκροτούν κέντρα ελέγχου ζωτικών λειτουργιών, όπως η αναπνοή και η αρτηριακή πίεση. Από την οροφή του οπισθίου εγκεφάλου αναφύεται η παρεγκεφαλίδα, η οποία διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον έλεγχο και στο συντονισμό των κινήσεων.

Ο διεγκέφαλος χωρίζεται σε δύο πολύ διαφορετικές περιοχές, οι οποίες ονομάζονται θάλαμος και υποθάλαμος: Ο θάλαμος μεταφέρει ώσεις από όλα τα αισθητηριακά συστήματα στον εγκεφαλικό φλοιό, ο οποίος ακολούθως στέλνει μηνύματα πίσω στο θάλαμο. Αυτή η πρόσθιο-οπίσθια άποψη της συνδεσμολογίας του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα – η πληροφορία δε μεταφέρεται μόνο προς μία κατεύθυνση. Ο υποθάλαμος ελέγχει λειτουργίες όπως η λήψη τροφής και η πόση υγρών. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούνται από ένα πυρήνα, τα βασικά γάγγλια και ένα εκτεταμένο αλλά λεπτό περίβλημα νευρώνων, που συνιστά τη φαιά ουσία του εγκεφαλικού φλοιού. Τα βασικά γάγγλια διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην έναρξη και στον έλεγχο των κινήσεων. Πιεσμένος μέσα στον περιορισμένο χώρο του κρανίου, ο εγκεφαλικός φλοιός διαμορφώνεται από πτυχές που ελίσσονται προς τα μέσα και προς τα έξω, διευρύνοντας έτσι κατά πολύ την επιφάνεια του περιβλήματος.



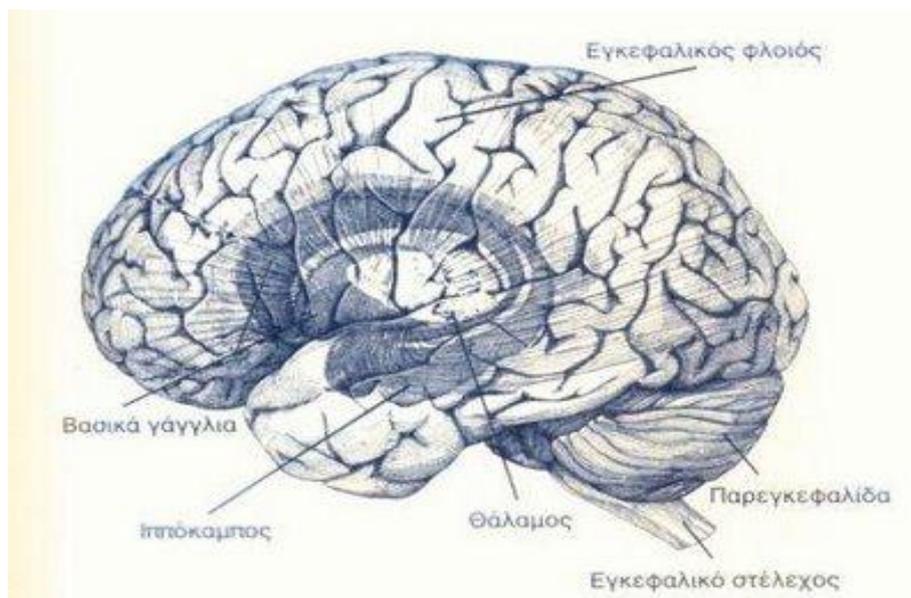
### 1.8. Ανατομία εγκεφάλου

### 1.4.2. Ο κινητικός φλοιός

Στο αντίθετο άκρο της κινητικής ιεραρχίας, στον εγκεφαλικό φλοιό, πρέπει να γίνει ένας τεράστιος αριθμός υπολογισμών από πολλές δεκάδες χιλιάδες κύτταρα, για κάθε στοιχείο της κίνησης. Αυτοί οι υπολογισμοί διενεργούνται ώστε να επιβεβαιωθεί ότι οι κινήσεις γίνονται ομαλά και επιδέξια. Ανάμεσα στον εγκεφαλικό φλοιό και στους κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού, ζωτικές περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους, συνδυάζουν πληροφορίες, για τους μυς και τα άκρα, που ανέρχονται από τον νωτιαίο μυελό, με κατιούσες πληροφορίες που προέρχονται από τον εγκεφαλικό φλοιό.

Ο κινητικός φλοιός είναι μία λεπτή λωρίδα ιστού που καλύπτει την επιφάνεια του εγκεφάλου, ακριβώς μπροστά από το σωματοαισθητικό φλοιό. Χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρόδιο καταγραφής, μπορούμε να εντοπίσουμε νευρώνες σε οποιοδήποτε σημείο αυτού του χάρτη, οι οποίοι έχουν ενεργοποιηθεί περίπου 100 χιλιοστά του δευτερολέπτου πριν ενεργοποιηθούν οι κατάλληλοι μυς.

Χρησιμοποιείται μία πληθυσμιακή κωδικοποίηση, κατά την οποία οι κινήσεις καθορίζονται από την πυροδότηση ενός συνόλου νευρώνων. Ακριβώς μπροστά από τον κινητικό φλοιό βρίσκονται σημαντικές προκινητικές περιοχές, που εμπλέκονται στο σχεδιασμό των κινήσεων, στην προετοιμασία των νωτιαίων κυκλωμάτων της κίνησης και σε διαδικασίες που συνδέουν το πώς βλέπουμε τις κινήσεις και το πώς κατανοούμε τις χειρονομίες.

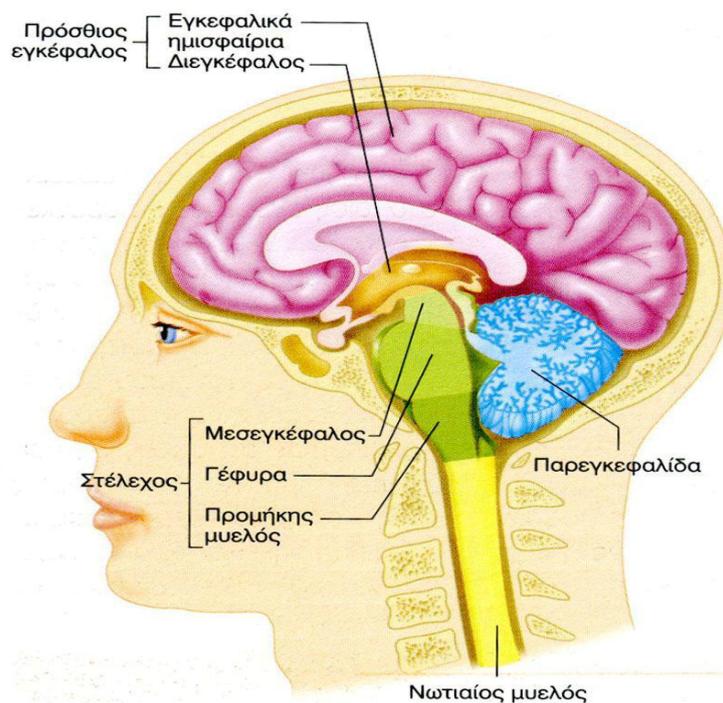


### 1.9. Οι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, που εμπλέκονται στον έλεγχο της κίνησης

## 1.5. Η παρεγκεφαλίδα

Η παρεγκεφαλίδα είναι ζωτικής σημασίας για τις λεπτές κινήσεις. Είναι ένα νευρωνικό σύστημα, του οποίου η πολύπλοκη κυτταρική αρχιτεκτονική έχει χαρτογραφηθεί λεπτομερώς. Όπως τα βασικά γάγγλια, η παρεγκεφαλίδα έχει εκτεταμένες συνδέσεις με τις περιοχές του φλοιού που είναι υπεύθυνες για τον κινητικό έλεγχο και με δομές του στελέχους. Βλάβη στην παρεγκεφαλίδα οδηγεί σε ελαττωμένο συντονισμό των κινήσεων, απώλεια της ισορροπίας, προβλήματα στην ομιλία και κάποιες γνωσιακές δυσκολίες.

Η παρεγκεφαλίδα έχει επίσης μεγάλη σημασία για την μάθηση της κίνησης και την προσαρμογή. Σχεδόν όλες οι εκούσιες κινήσεις βασίζονται στον εξειδικευμένο έλεγχο που ασκούν τα κινητικά κυκλώματα και η παρεγκεφαλίδα είναι σημαντική για τη βέλτιστη ρύθμιση τους. Διαθέτει μία κανονική φλοιϊκή διάταξη ώστε να συνταιριάζει τεράστια ποσότητα πληροφορίας που προσλαμβάνεται από τα αισθητηριακά συστήματα, τις κινητικές περιοχές του φλοιού, το νωτιαίο μυελό και το στέλεχος. Η απόκτηση κινήσεων δεξιοτεχνίας εξαρτάται από ένα κυτταρικό μηχανισμό μάθησης, που ονομάζεται μακροπρόθεσμη καταστολή γιατί μειώνει την ενδυνάμωση συναπτικών συνδέσεων.



### 1.10. Πρόσθιος εγκέφαλος, στέλεχος, παρεγκεφαλίδα και νωτιαίος μυελός. Οι συστατικές δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

# ΒΑΣΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥΣ

### 2.1. Εισαγωγή

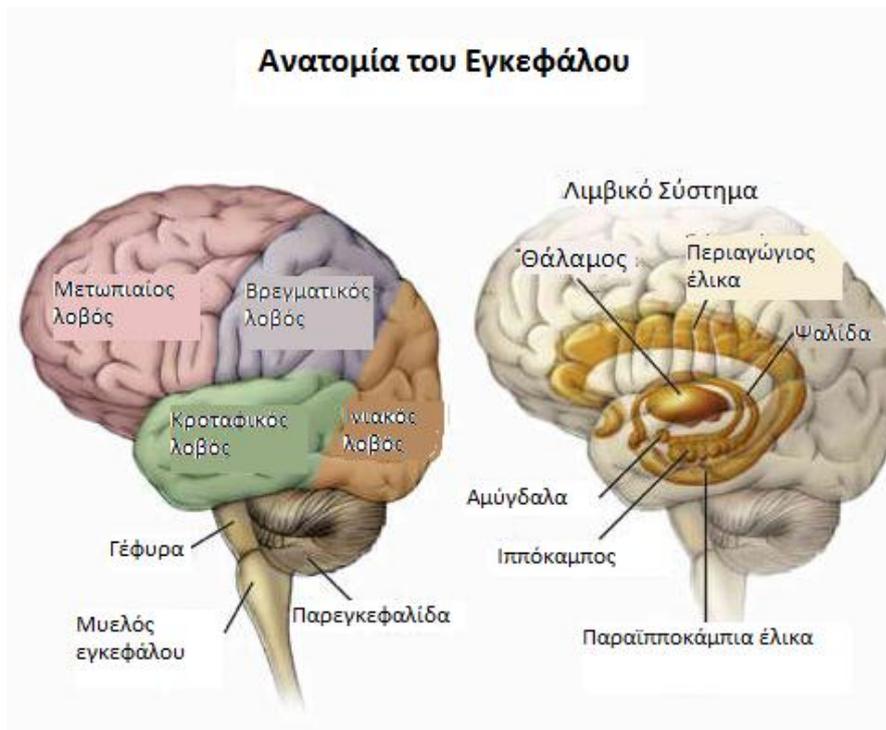
Τα βασικά γάγγλια (ή βασικοί πυρήνες) είναι μια ομάδα από πυρήνες στον εγκέφαλο που διασυνδέονται με τον εγκεφαλικό φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος, βρίσκονται δε, κάτω από το φλοιό, στο βάθος των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Έχουν ιδιαίτερα μεγάλη σημασία για την έναρξη των κινήσεων, αν και ο τρόπος με τον οποίο το επιτυγχάνουν, δεν είναι καθόλου σαφής. Τα βασικά γάγγλια των θηλαστικών συσχετίζονται με μια ποικιλία λειτουργιών: κινητικός έλεγχος, γνωσιακές διεργασίες, συναισθήματα και μάθηση. Ο συγκεκριμένος ρόλος των βασικών γαγγλίων στον κινητικό έλεγχο έχει μελετηθεί με πολλές ερευνητικές μεθόδους. Αυτές περιελάμβαναν (1) ενδοκυτταρικές παρακολουθήσεις σε συγκεκριμένους πυρήνες των βασικών γαγγλίων σε ζώα που πραγματοποιούσαν βουλητικές κινήσεις και (2) τη μελέτη μετά από εστειμμένες αλλοιώσεις οργάνων σε ζώα. Τα βασικά γάγγλια μοιάζουν να λειτουργούν σαν ένα πολύπλοκο φίλτρο που επιλέγει ανάμεσα στις πολυάριθμες και διαφορετικές πληροφορίες που δέχεται από το πρόσθιο ήμισυ του φλοιού (τις αισθητηριακές, κινητικές, προμετωπιαίες και μεταιχμιακές περιοχές). Η πληροφορία που εξέρχεται από τα βασικά γάγγλια επανατροφοδοτεί τις κινητικές περιοχές του φλοιού.

Το γεγονός ότι εμπλέκονται σε μια πλειάδα νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών, όπως η νόσος Πάρκινσον, η χορεία Χάντινγκτον, η σχιζοφρένια, αγχώδεις διαταραχές κ.α., τους έχει προσδώσει ιδιαίτερο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον. Μία συνήθης διαταραχή του ανθρώπινου κινητικού συστήματος, η νόσος Πάρκινσον, χαρακτηρίζεται από τρόμο και

δυσκολία στην έναρξη των κινήσεων. Μοιάζει σα να απενεργοποιείται το φίλτρο που επιλέγει την πληροφορία στα βασικά γάγγλια. Το πρόβλημα οφείλεται στην εκφύλιση των νευρώνων σε μία περιοχή του εγκεφάλου, που ονομάζεται μέλαινα ουσία της οποίας οι μεγάλοι μήκους προβολικοί νευρωνικοί άξονες απελευθερώνουν το νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη στα βασικά γάγγλια.

Η ακριβής διάταξη των ντοπαμινεργικών αξόνων στους νευρώνες-στόχους στα βασικά γάγγλια είναι πολύ περίπλοκη, αποδεικνύοντας μία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών νευροδιαβιβαστών. Η θεραπεία με το φάρμακο L-Dopa, που μετατρέπεται σε ντοπαμίνη στον εγκέφαλο, αποκαθιστά τα επίπεδα της ντοπαμίνης και την ικανότητα για κίνηση.

Επιπλέον οι αναλύσεις των κινητικών δυσλειτουργιών που οφείλονται σε βλάβες των βασικών γαγγλίων, έχουν ρίξει φως στις εξειδικευμένες λειτουργίες αυτού του δομικού στοιχείου. Τα βασικά γάγγλια δεν λειτουργούν από μόνα τους, αλλά πάντοτε σε στενή συνεργασία με τον εγκεφαλικό φλοιό και το φλοιονωτιαίο σύστημα. Δέχονται σχεδόν όλα τα προσαγωγά τους σήματα από τον ίδιο το φλοιό και στη συνέχεια επιστρέφουν σχεδόν όλα τα εκπεμπόμενα σήματα σε αυτόν.



**2.1. Το λιμβικό σύστημα.** Περιλαμβάνει πολλές δομές στον εγκεφαλικό φλοιό όπως είναι η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος, οι παραιπποκάμπιες έλικες, οι τοξοειδείς έλικες, η ψαλίδα του εγκεφάλου, ο υποθάλαμος, ο θάλαμος. Λειτουργεί επηρεάζοντας το ενδοκρινικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα

## 2.2. Ανατομία βασικών γαγγλίων

Οι πέντε ανεξάρτητοι πυρήνες που αποτελούν τα βασικά γάγγλια των πρωτεύοντων, μαζί με τις υποδιαιρέσεις τους είναι :

**κεφαλικά :**

- το ραβδωτό βασικό που αποτελείται από
  - το κέλυφος
  - τον κερκοφόρο πυρήνα
- εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPe)
- εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi)

**ουραία :**

- υποθαλαμικός πυρήνας (STN)
- μέλαινα ουσία (SN)
  - συμπαγής μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNc)
  - δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr)
  - substantia nigra pars lateralis (SNl)

Υπάρχουν δύο ομάδες βασικών γαγγλίων στον εγκέφαλο των θηλαστικών, στο αριστερό και στο δεξί ημισφαίριο, που έχουν κατοπτρική σχέση. Δύο μετωπιαίες τομές χρησιμοποιούνται για να παρουσιαστούν τα βασικά γάγγλια. Ο υποθαλαμικός πυρήνας και η μέλαινα ουσία βρίσκονται βαθύτερα μέσα στον εγκέφαλο (πιο ουραία).

Λειτουργικά, τα βασικά γάγγλια αποτελούν μια σειρά από κυκλώματα, όπως το σκελετοκινητικό, το μεταιχμιακό και το οφθαλμοκινητικό κυκλώματα. Καθένα από αυτά προβάλλει στον κοιλιακό-έξω, στον πρόσθιο έξω-κοιλιακό και στον κεντρικό-έσω θαλαμικό πυρήνα.

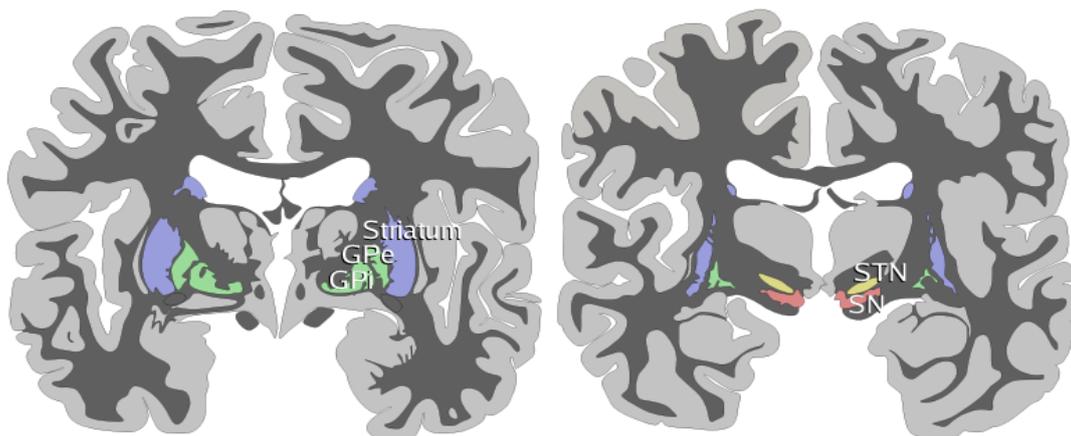
### 2.2.1 Υποθαλαμικός Πυρήνας

Κεντρική θέση στα βασικά γάγγλια, κατέχει ο υποθαλαμικός πυρήνας. Πρόκειται για ένα μικρό πυρήνα, αμφίκυρτης δομής, με πυκνά διατεταγμένους νευρώνες, που βρίσκεται στον άνω μέσο εγκέφαλο, μεταξύ της αβέβαιης ζώνης (zona incerta) και της μέλαινας ουσίας. Περιβάλλεται από πυκνές δεσμίδες εμμύελων νευρικών ινών, όπως η έσω κάψα. Σε γενικές γραμμές, ο ανθρώπινος υποθαλαμικός πυρήνας έχει διαστάσεις 3 x 5 x 12 mm και περιέχει περίπου 560.000 κύτταρα.

Ο κύριος τύπος νευρώνα που συναντάται στον υποθαλαμικό πυρήνα είναι ο προβλητικός νευρώνας (projection neuron) με μακρύ νευράξονα (Lozano et al., 2002). Έχει δύο έως οκτώ κύριους δενδρίτες, από τους οποίους εκφύονται λεπτότερες δενδριτικές δομές ελλειψοειδούς σχήματος, που έχουν τον μεγάλο άξονά τους παράλληλο στον μεγάλο άξονα του κυτταρικού σώματος. Το γεγονός αυτό, καθιστά τον πυρήνα αυτό κατάλληλο για καταγραφή της ηλεκτρικής του δραστηριότητας (όπως θα δούμε στη συνέχεια). Οι δενδρίτες των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, κάμπτονται στα σύνορα του πυρήνα και έτσι οι συνδέσεις του περιορίζονται εντός αυτού (με εξαίρεση το έσω σύνορο). Γι' αυτό το λόγο ο υποθαλαμικός πυρήνας θεωρείται 'κλειστός' και λαμβάνει πληροφορίες σχεδόν εξ' ολοκλήρου εντός της περιοχής του (Temel et al., 2005).

### 2.3. Συνδεσμολογία

Το ραβδωτό είναι η κύρια, αλλά όχι η μόνη, ζώνη εισόδου από άλλες εγκεφαλικές περιοχές που συνδέονται με τα βασικά γάγγλια. Μέσω του ραβδωτού τα βασικά γάγγλια λαμβάνουν είσοδο από το φλοιό, κυρίως από τον κινητικό και τον προμετωπιαίο φλοιό. Σχεδόν όλες οι κινητικές και αισθητικές νευρικές ίνες με τις οποίες ο φλοιός του εγκεφάλου συνδέεται με το νωτιαίο μυελό, διέρχονται μεταξύ των δύο μεγάλων μαζών των βασικών γαγγλίων, του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους. Οι 2 κύριες έξοδοι από το σύστημα είναι η ωχρά σφαίρα και η μέλαινα ουσία.



2.2. Στεφανιαίες τομές του εγκεφάλου που απεικονίζουν τα βασικά γάγγλια.  
 α) Πρόσθια τομή : Ραβδωτό βασικό (Striatum), εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPe), εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi).  
 β) Οπίσθια τομή: Υποθαλαμικός πυρήνας (STN), μέλαινα ουσία (SN)

Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων συχνά διαιρείται σε δύο κύρια μονοπάτια, το άμεσο και το έμμεσο μονοπάτι :

Τύπος Μονοπατιού	Μονοπάτι	Αριθμός Ανασταλτικών	Ντοπαμινεργικοί Υποδοχείς
Άμεσο (Διεγερτικό)	ραβδωτό <sup>-</sup> →GPI/SNr <sup>-</sup> →θάλαμος <sup>+</sup> →φλοιός	Η φλοιϊκή δραστηριότητα που διεγείρει κύτταρα στο ραβδωτό τα οποία συμμετέχουν στο άμεσο μονοπάτι οδηγεί στην αναστολή των περιοχών GPI και SNr, οι οποίες με τη σειρά τους άρουν την τονική ανασταλτική δραστηριότητά τους προς τον θάλαμο.	D1
Έμμεσο (Ανασταλτικό)	ραβδωτό <sup>-</sup> →GPe <sup>-</sup> →STN <sup>+</sup> →GPI/SNr <sup>-</sup> →θάλαμος <sup>+</sup> →φλοιός	Σε αντίθεση, η φλοιϊκή δραστηριότητα που διεγείρει τα κύτταρα του ραβδωτού στο έμμεσο μονοπάτι, θεωρείται ότι αναστέλλει τον θάλαμο (αναστέλλοντας την άρση της αναστολής).	D2

Η δραστηριότητα των νευρώνων του κελύφους διαφέρει από τη δραστηριότητα των νευρώνων των κινητικών περιοχών του φλοιού σε διάφορα ενδιαφέροντα σημεία. Πρώτον κατά τη διάρκεια οπτικά κατευθυνόμενων κινήσεων, τα επιλεκτικά ως προς την κίνηση κύτταρα των βασικών γαγγλίων εκπολώνονται αργότερα από τα κύτταρα των κινητικών περιοχών του φλοιού.

Δεύτερον, οι νευρώνες του κελύφους είναι πιθανότερο να είναι επιλεκτικοί ως προς την κατεύθυνση της κίνησης των άκρων παρά ως προς τη δραστηριοποίηση συγκεκριμένων μυών. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα βασικά γάγγλια δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη των κινήσεων που προκαλούνται από ερέθισμα και δεν καθορίζουν άμεσα τις απαραίτητες μυϊκές δυνάμεις για την εκτέλεση κίνησης.

Η ντοπαμίνη από το συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας διεγείρει όλους τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, αλλά λόγω του γεγονότος ότι τα διαφορετικά μονοπάτια εκφράζουν διαφορετικούς υποδοχείς, και οι

διαφορετικοί υποδοχείς έχουν διαφορετικές δράσεις, η ντοπαμίνη ενεργοποιεί το άμεσο μονοπάτι περισσότερο σε σύγκριση με το έμμεσο, κατορθώνοντας να αυξήσει κατά αυτόν τον τρόπο το σήμα προς τον θάλαμο. Η ντοπαμίνη που εκκρίνεται από την συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας διεγείρει όλους τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, άλλα λόγω του γεγονότος ότι στα διαφορετικά μονοπάτια εκφράζονται διαφορετικοί υποδοχείς, και ότι οι διαφορετικοί υποδοχείς διαμεσολαβούν διαφορετικά αποτελέσματα, η ντοπαμίνη δρα ενεργοποιώντας το άμεσο μονοπάτι έναντι του έμμεσου, ώστε να αυξάνει το σήμα προς το θάλαμο.

Τα βασικά γάγγλια παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορους τομείς του κινητικού ελέγχου. Οι απαγωγές ίνες της οδού αυτής, που συγκροτούν το κινητικό κύκλωμα των βασικών γαγγλίων, κατευθύνονται όπως έχουμε τονίσει κυρίως προς τη συμπληρωματική κινητική περιοχή και τον προ-κινητικό φλοιό. Οι δύο αυτές περιοχές συνδέονται αμοιβαία μεταξύ τους και με τον κινητικό φλοιό. Και οι τρεις περιοχές χορηγούν άμεσες κατιούσες ίνες στο σύστημα του εγκεφαλικού στελέχους και του νωτιαίου μυελού. Μέσω αυτών των τριών απαγωγών οδών, τα βασικά γάγγλια επηρεάζουν τις προσαρμογές της στάσης του σώματος και την κίνηση των άκρων. Κάνουν ικανό τον εγκέφαλο να δημιουργεί τα κινητικά σχέδια υψηλού επιπέδου, να το κάνουν αυτό σε σχέση με τις συναισθηματικές ανάγκες και τα κίνητρα και να κλιμακώνουν το εύρος των κινητικών προσπαθειών στην εκτέλεση αυτών των δραστηριοτήτων. Οι δύο πρώτες λειτουργίες απασχολούν τα υψηλότερα επίπεδα της κινητικής ιεραρχίας, ενώ η τρίτη απασχολεί τα κατώτερα επίπεδα.

Οι πολύπλοκες αλυσίδες των ραχιαίων βασικών γαγγλίων, βοηθούν στο σχεδιασμό των κινητικών πλάνων που έγιναν στα υψηλότερα συνειρμικά κέντρα και οι κινητικές αλυσίδες κλιμακώνουν την εκτέλεση των προγραμμάτων που σχηματίζουν συνολικά πλάνα. Μέσα σε αυτόν το σχεδιασμό, μπορούμε να αναφέρουμε μια ιδιότητα των βασικών γαγγλίων που πρόσφατα διατυπώθηκε και αυτή είναι η επιλεκτική διευκόλυνση και καταστολή κάποιων κινήσεων. Τα βασικά γάγγλια συνεισφέρουν στη μετατροπή των κατευθυνόμενων από την ανάγκη γενικών στόχων και τη μνήμη σημαντικών γεγονότων, σε κατευθυνόμενη από τους στόχους, συγκεκριμένη κινητική δράση.

Δύο σημαντικές ικανότητες του εγκεφάλου που αφορούν τη ρύθμιση των κινήσεων είναι : (1) ο καθορισμός της ταχύτητας με την οποία εκτελείται η κίνηση και (2) η ρύθμιση του μεγέθους της κίνησης. Επειδή το κύκλωμα του κερκοφόρου πυρήνα είναι εκείνο που κυρίως λειτουργεί σε συνδυασμό με τις συνειρμικές περιοχές του φλοιού, όπως είναι ο οπίσθιος βρεγματικός λοβός, οι παραπάνω δύο ιδιότητες αποτελούν λειτουργία αυτού του γνωστικού κυκλώματος. Ανάλογες με το νευροδιαβιβαστή και τις ξεχωριστές οδούς επικοινωνίας κάθε δομής των βασικών γαγγλίων, είναι και ο ξεχωριστός ρόλος αυτών. Είναι σημαντικό να κάνουμε και μία αναφορά στους νευροδιαβιβαστές

τους εμπλεκόμενους με τα βασικά γάγγλια. Οι διαφορετικοί τύποι νευρώνων των βασικών γαγγλίων συνθέτουν διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές. Ο παρακάτω πίνακας είναι ενδεικτικός της τελευταίας πρότασης.

Δομή	Νευροδιαβιβαστής	Περιγραφή	Διαταραχή
Ραβδωτό/Νεοραβδωτό	GABA	Οι μεσαίου μεγέθους νευρώνες, τα βασικά κύτταρα, είναι ανασταλτικά	Νόσος του Huntington
Μέλαινα Ουσία	Ντοπαμίνη	Ο βασικός στόχος της ντοπαμίνης που εκκρίνεται από την συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNc) είναι το ραβδωτό.	Διαταραχή στην σύνθεση και διαβίβαση της ντοπαμίνης είναι δυνατό να οδηγήσει σε σοβαρά κινητικά και γνωσιακά ελλείμματα, όπως η νόσος του Parkinson.
Ωχρά Σφαίρα	GABA	Οι ωχρά σφαίρα αποτελείται απ ένα εσωτερικό και ένα εξωτερικό τμήμα. Το εσωτερικό τμήμα προβάλλει στο θάλαμο, ενώ το εξωτερικό προβάλλει στον υποθαλαμικό πυρήνα.	Σύνδρομο Tourette
Υποθαλαμικός Πυρήνας	Γλουταμίνη	Οι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα διεγείρουν τους νευρώνες του εσωτερικού τμήματος της ωχράς σφαίρας.	Βλάβη στον υποθαλαμικό πυρήνα μπορεί να οδηγήσει σε ημιβαλλισμό.

## 2.4. Η Νόσος του Πάρκινσον

Η νόσος του Πάρκινσον εκδηλώνεται με συμπτώματα κινητικών δυσλειτουργιών του ασθενούς όπως ακαμψία, βραδυκίνηση, τρόμος, απώλεια ισορροπίας κ.α. (Blandini et al., 2000). Είναι στην ουσία, μία μοριακής βάσης ασθένεια του νευρικού συστήματος, που προκαλείται από δυσλειτουργίες στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και κυρίως στα βασικά γάγγλια, όπου βρίσκεται περίπου το 80 % της εγκεφαλικής ντοπαμίνης. Η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας.

Η απώλεια αυτή γίνεται εξαιρετικά επιλεκτικά, σε συγκεκριμένη περιοχή της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας, ενώ το υπόλοιπο τμήμα του πυρήνα αυτού παραμένει σχετικά ανέπαφο (Usunoff et al., 2002). Από τη

συγκεκριμένη μοίρα της ωχράς σφαίρας ξεινούν οι περισσότερες ντοπαμινεργικές ίνες προς την κινητική περιοχή του νεοραβδωτού, και συγκεκριμένα του κελύφους. Επομένως η απώλεια ντοπαμίνης επηρεάζει κυρίως τη μελαίνο-ραβδωτή οδό. Ωστόσο, και άλλοι πυρήνες των βασιικών γαγγλίων επηρεάζονται, όπως η ωχρά σφαίρα και ο υποθαλαμικός πυρήνας, διότι χρειάζονται ντοπαμίνη για να επιτελέσουν τις φυσιολογικές διεργασίες τους.

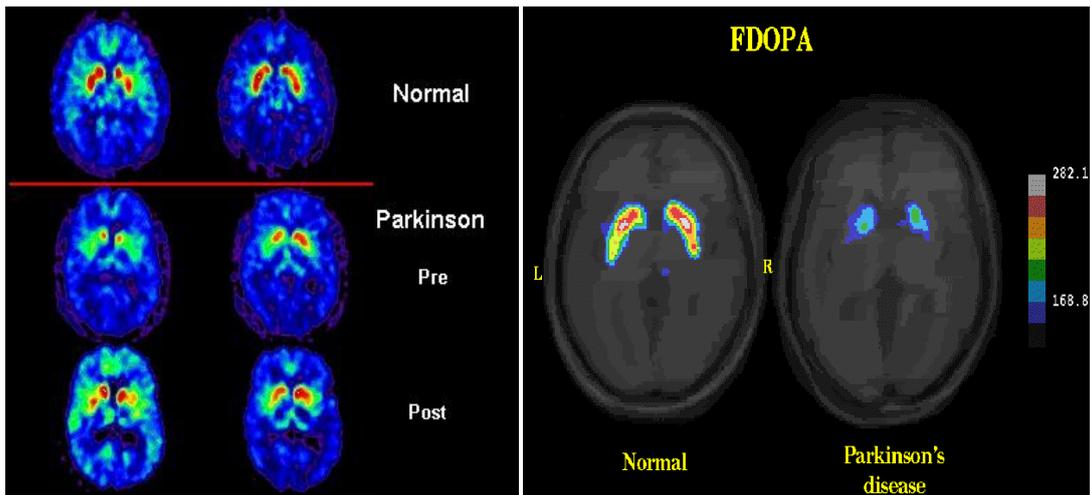
Η νευροεκφυλιστική αυτή διαδικασία, έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια ντοπαμινεργικού ελέγχου στη νευρωνική δραστηριότητα του νεοραβδωτού, και στη συνέχεια την παθολογική δραστηριότητα των νευρώνων αυτού. Το γεγονός αυτό, θεωρείται ότι αποτελεί την αιτία των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον.

#### 2.4.1. Παθολογοανατομικές Μελέτες

Μετά θάνατον παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βασική βλάβη στη νόσο Πάρκινσον είναι η απώλεια συγκεκριμένων νευρώνων σε μία περιοχή του εγκεφάλου που λέγεται μεσεγκέφαλος. Οι νευρώνες αυτοί φυσιολογικά περιέχουν ένα συστατικό που λέγεται μελανίνη, και απαρτίζουν την λεγόμενη μέλαινα ουσία. Οι νευρώνες της μέλαινας ουσίας παράγουν έναν νευροδιαβιβαστή, δηλαδή έναν νευρωνικό «αγγελιοφόρο», που λέγεται ντοπαμίνη. Η ντοπαμίνη που παράγεται από αυτούς τους νευρώνες μεταφέρεται με τις απολήξεις τους σε μία άλλη περιοχή του εγκεφάλου, που ονομάζεται ραβδωτό σώμα και συνδέεται εκεί με τους υποδοχείς της.

Η μέλαινα ουσία και το ραβδωτό σώμα απαρτίζουν μέρος του συστήματος που ονομάζεται βασικά γάγγλια, και έχει ως βασικό ρόλο την ρύθμιση της κινητικότητας, έτσι ώστε αυτή να γίνεται με πιο αυτοματοποιημένο τρόπο. Με την απώλεια των νευρώνων της μέλαινας ουσίας και των νευρικών τους απολήξεων, δημιουργείται έλλειμμα μεταβίβασης του σήματος μέσω ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα την κινητική δυσλειτουργία.

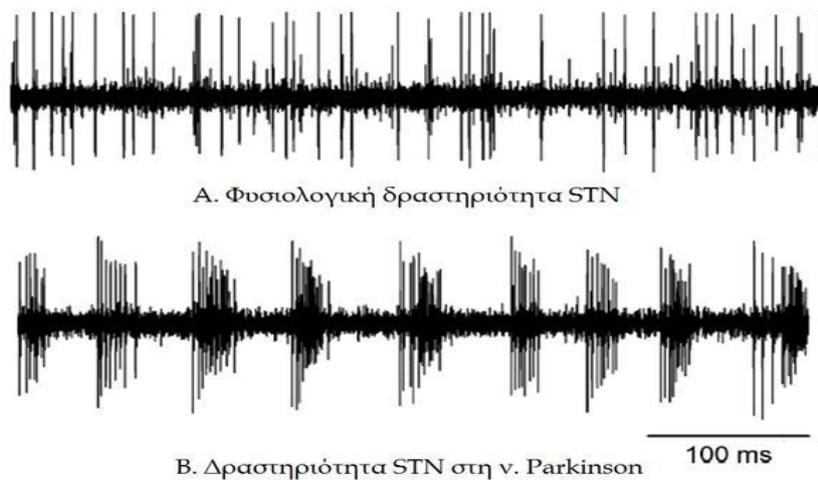
Πέρα από την απώλεια νευρώνων της μέλαινας ουσίας, χαρακτηριστική είναι και η ύπαρξη συσσωματώσεων στο κυτταρόπλασμα των εναπομείναντων νευρώνων. Οι συσσωματώσεις αυτές ονομάζονται σωματία ή έγκλειστα Lewy. Περιέχουν πολλά συστατικά, αλλά το πιο σημαντικό είναι η ύπαρξη ινιδίων σε μία ακτινωτή διάταξη.



2.3. Αριστερά : Εγκάρσια τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) υγιούς εγκεφάλου και παρκινσονικού. Παρατηρούμε ότι μετά από ντοπαμινεργική θεραπεία αρχίζουν να ενεργοποιούνται και πάλι τα βασικά γάγγλια. Δεξιά : Τομογραφία PET πάλι, δείχνοντας την διαφορά ενεργοποίησης των βασικών γαγγλίων σε υγιή και παρκινσονικό εγκέφαλο

#### 2.4.2 Μεταβολή ρυθμού και μορφής των νευρωνικών εκφορτίσεων

Η έλλειψη ντοπαμίνης στους νευρώνες του νεοραβδωτού προκαλεί αλλαγές στους μέσους ρυθμούς πυροδότησης των νευρώνων πολλών πυρήνων των βασικών γαγγλίων. Σύμφωνα με μεγάλο αριθμό μελετών (Heida et al., 2011), παρατηρείται αύξηση του ρυθμού αυτού στο ραβδωτό, στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και στον υποθαλαμικό πυρήνα και ελαφρά μείωσή του στην εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας.



2.4. Αλλαγές στο μοτίβο και το ρυθμό της εκφορτιστικής δραστηριότητας του υποθαλαμικού πυρήνα στη νόσο Πάρκινσον

Συγκεκριμένα, ο υποθαλαμικός πυρήνας, που σύμφωνα με τους Squire et al. (2003) έχει σε φυσιολογικές συνθήκες ρυθμό εκφορτίσεων γύρω στα 15 Hz (Meissner et al., 2005), κατά την ασθένεια Πάρκινσον εμφανίζει αυξημένους ρυθμούς περίπου 35 – 50 Hz (Hamani et al., 2004).

Εκτός από το μέσο ρυθμό, κατά τη νόσο Πάρκινσον μεταβάλλεται και το μοτίβο τις εκφορτιστικής δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων. Οι κύριες αλλαγές είναι: μεγαλύτερη τάση των νευρώνων να εμφανίσουν ξεσπασματικές εκφορτίσεις (Εικόνα 2.4), αύξηση του συγχρονισμού στη δραστηριοποίηση γειτονικών νευρώνων και αύξηση της ρυθμικής δραστηριότητας (Hamani et al., 2004). Ειδικότερα, η αύξηση του συγχρονισμού των νευρώνων, φαίνεται να είναι ιδιαίτερης σημασίας στην εκδήλωση του παρκινσονικού τρόμου και ίσως επηρεάζει και την ταυτόχρονη συστολή μυϊκών ομάδων.

Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη (Benazzouz et al., 2002) που εξέτασε καταγραφές κυττάρων του υποθαλαμικού πυρήνα σε παρκινσονικούς ασθενείς, βρέθηκαν δύο τύποι εκφορτιστικών μοτίβων: (α) νευρώνες που πυροδοτούν άλλοτε με ακανόνιστο τρόπο και άλλοτε με αιχμές και (β) νευρώνες που πυροδοτούν με περιοδικές ξεσπασματικές εκφορτίσεις. Προτάθηκε λοιπόν, ότι το πρώτο μοτίβο συνεισφέρει στην ακινησία και στην ακαμψία και το δεύτερο μοτίβο στον τρόμο.

### 2.4.3 Αντιμετώπιση

Επειδή η νόσος χαρακτηρίζεται από ντοπαμινεργικό έλλειμμα, η βασική θεραπευτική αντιμετώπιση είναι αυτή της υποκατάστασης, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο, της ντοπαμίνης, είτε χορηγώντας την πρόδρομη ουσία της, την λεβο-ντόπα, είτε δρώντας απ' ευθείας στους υποδοχείς ντοπαμίνης με ουσίες που μιμούνται την δράση της. Παρ' ο,τι αυτές οι θεραπείες είναι αποτελεσματικές, αντιμετωπίζουν μόνο ένα φάσμα της νόσου, τις κινητικές εκδηλώσεις στα άκρα, δεν αναστρέφουν τον εξελισσόμενο νευροεκφυλισμό, και, συν τω χρόνω, οδηγούν καθ' εαυτές σε σημαντικές παρενέργειες, που, σε μεγάλο βαθμό, φαίνεται να σχετίζονται με τον μη φυσιολογικό τρόπο χορήγησης της ντοπαμίνης. Έχουν αναπτυχθεί τελευταία και χειρουργικές θεραπείες της νόσου, που, μέσω θερμοπληξίας ή τοποθέτησης διεγέρτη σε συγκεκριμένα σημεία του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων, και ιδιαίτερα στην περιοχή του Υποθαλάμιου πυρήνα, αποσκοπούν στην επαναφορά της ισορροπίας στο σύστημα, παρά την έλλειψη ντοπαμίνης. Οι θεραπείες αυτές συχνά οδηγούν σε θεαματικά αποτελέσματα, αλλά εφαρμόζονται μόνο σε περιστατικά με προχωρημένη νόσο Πάρκινσον.

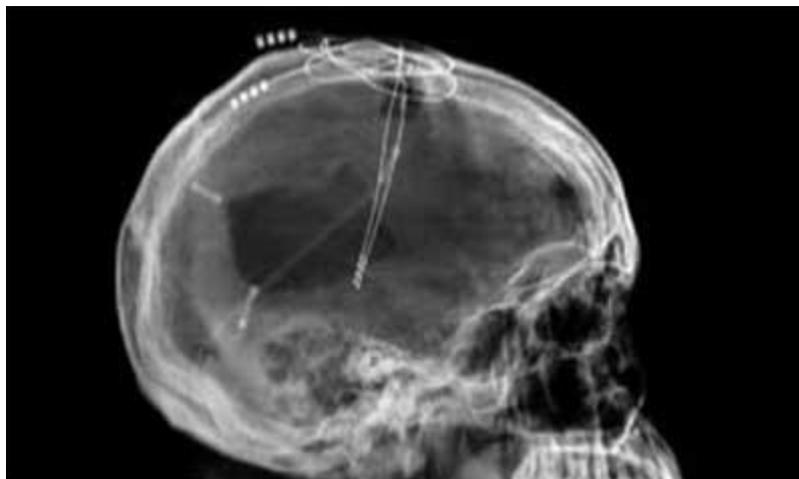
## 2.5. Εν τω Βάθει Εγκεφαλική Διέγερση

Η σημαντικότερη πρόοδος στην αντιμετώπιση της Νόσου του Πάρκινσον μετά την ανακάλυψη της Λεβοντόπα (L-Dopa) τη δεκαετία του 60, είναι αυτή της χειρουργικής αντιμετώπισης με εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation-DBS). Η χειρουργική αντιμετώπιση της Νόσου του Πάρκινσον έχει αποδειχτεί πολύ αποτελεσματική λύση για την ομάδα ειςείνη των ασθενών που η συνήθης φαρμακευτική θεραπεία δεν ελέγχει πια τα συμπτώματα της νόσου.

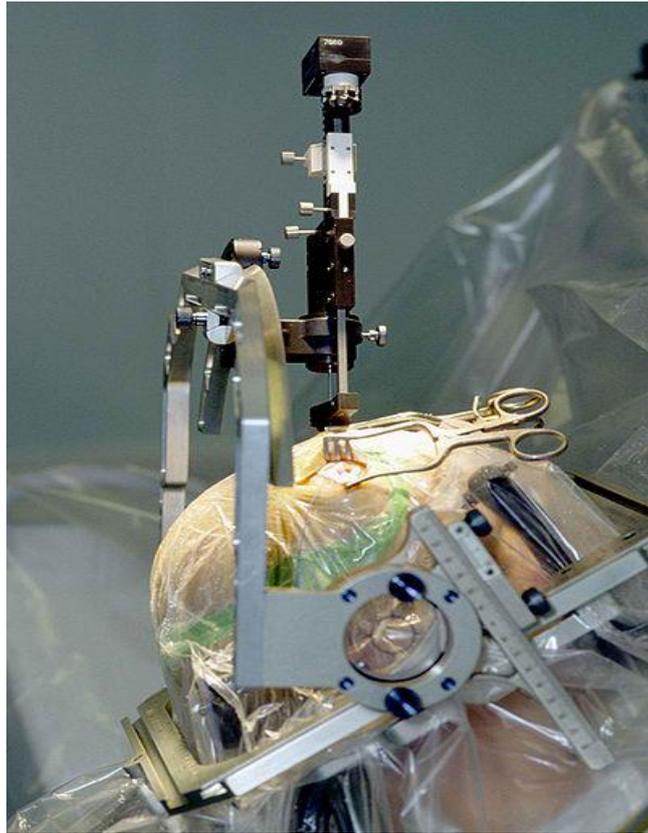
Σε μία μελέτη που παρουσιάστηκε το Δεκέμβριο του 2007 στο Άμστερνταμ, στα πλαίσια του 17ου Παγκόσμιου Συνεδρίου για τη Νόσο του Πάρκινσον, ανακοινώθηκε ότι ένας στους πέντε ασθενείς με συμπτώματα της νόσου, που τον δυσκολεύουν στην καθημερινότητά του, θα ωφεληθεί από την εφαρμογή της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (DBS).

Μέχρι τώρα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε DBS, νοσούν κατά μέσο όρο 10 -12 χρόνια από τη Νόσο του Πάρκινσον. Στο στάδιο αυτό η βαρύτητα της νόσου είναι ήδη σημαντική και επηρεάζει τόσο τις καθημερινές δραστηριότητες όσο και την κοινωνικότητα του ασθενή. Οι νεώτεροι δε ασθενείς, δεν μπορούν πια να εργαστούν.

Πρόσφατες μελέτες όμως δείχνουν ότι η εφαρμογή του DBS σε πιο πρώιμα στάδια της νόσου είναι αποτελεσματικότερη. Η εφαρμογή της μεθόδου DBS σε ασθενείς με μέσο όρο νόσησης τα 7 με 10 έτη, προσφέρει σημαντική βελτίωση στην κινητική λειτουργία, αλλά και στην ποιότητα ζωής του ασθενή, σε σύγκριση με έναν άλλο που λαμβάνει μόνο την φαρμακευτική αγωγή. Συγκεκριμένα βελτιώνεται σημαντικά ο τρόμος, οι δυσκινησίες, η βραδυκινησία, και η δυσκαμψία σε ποσοστό 30 με 60% ανάλογα το σύμπτωμα. Ο ασθενής μπορεί να κινείται ελεύθερα και να είναι αυτόνομος.



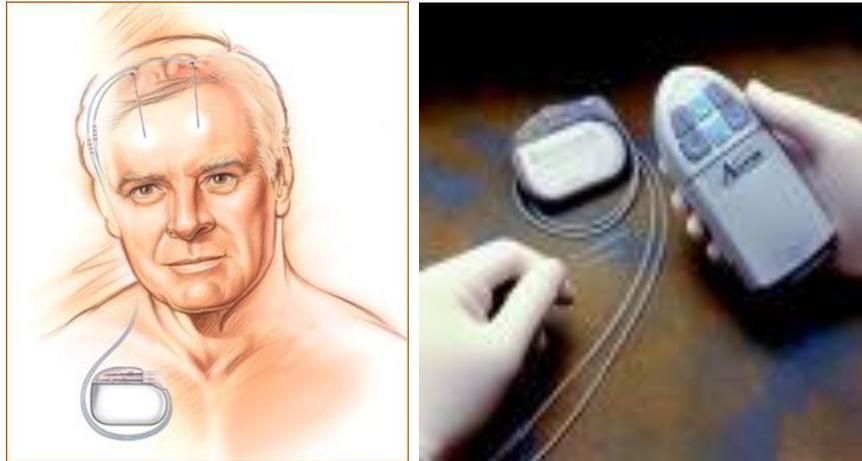
2.5. Τοποθετημένος νευροδιεγέρτης. Ακτινογραφία



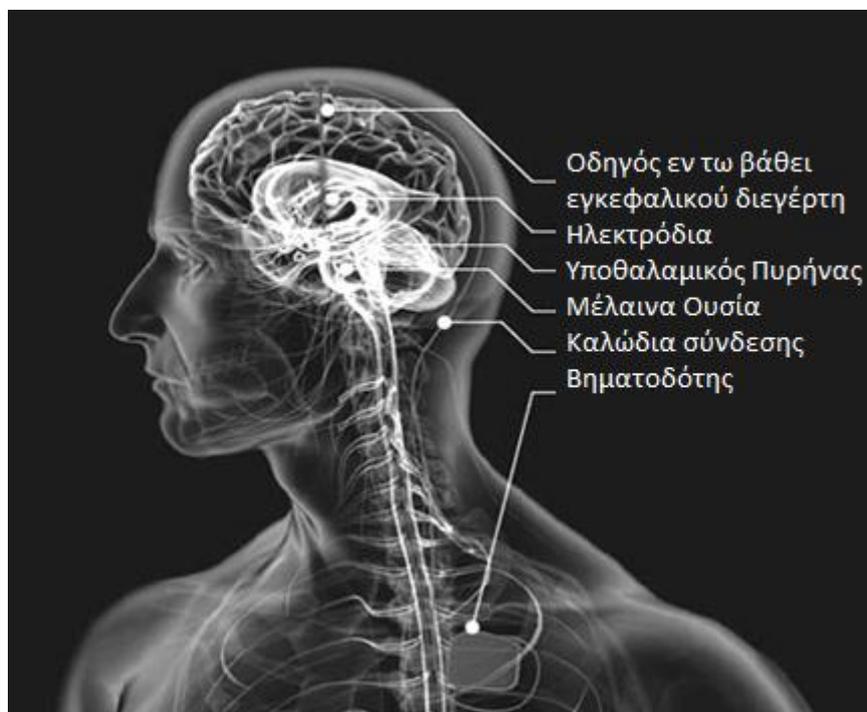
## 2.6. Επέμβαση με τη βοήθεια στερεοτακτικού πλαισίου για εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, ατόμου με νόσο του Πάρκινσον

Επίσης μειώνεται μέχρι και 50% η φαρμακευτική αγωγή. Αυτό ωφελεί ιδιαίτερα τους ασθενείς εκείνους, που η αύξηση της φαρμακευτικής αγωγής, τους έχει προκαλέσει παρενέργειες όπως υπνηλία ή δυσκινησία. Η νόσος φυσικά θα συνεχίζει να εξελίσσεται, αλλά η παρακολούθηση για μια πενταετία δείχνει ότι η συνολική λειτουργικότητα του ασθενή παραμένει αρκετά καλή στα επόμενα χρόνια. Αυτό σημαίνει ότι ο ασθενής παραμένει στην κοινωνία και δεν περιθωριοποιείται, απολαμβάνοντας μια ποιοτική ζωή.

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση για τη θεραπεία της Νόσου του Πάρκινσον είναι ουσιαστικά η ηλεκτρική διέγερση ενός μικρού εσωτερικού τμήματος του εγκεφάλου -πυρήνας στόχος- που είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο της κίνησης. Ο πυρήνας-στόχος που συνήθως επιλέγεται, είναι ο υποθαλαμικός πυρήνας (subthalamic nucleus - STN) ο οποίος έχει μέγεθος της τάξεως των έξι χιλιοστών. Η ηλεκτρική διέγερση επιτυγχάνεται με την χειρουργική στερεοτακτική εμφύτευση ενός λεπτότατου ηλεκτροδίου στον υποθαλαμικό πυρήνα, κάτω από τοπική νάρκωση. Το ηλεκτρόδιο συνδέεται με έναν διεγέρτη που τοποθετείται υποδόρια στο θωρακικό τοίχωμα.



2.7. Σκίτσο εμφύτευσης μικροηλεκτροδίου σε εγκέφαλο μεσήλικου ανδρός, και δεξιά η συσκευή του διεγέρτη και τα μικροηλεκτρόδια

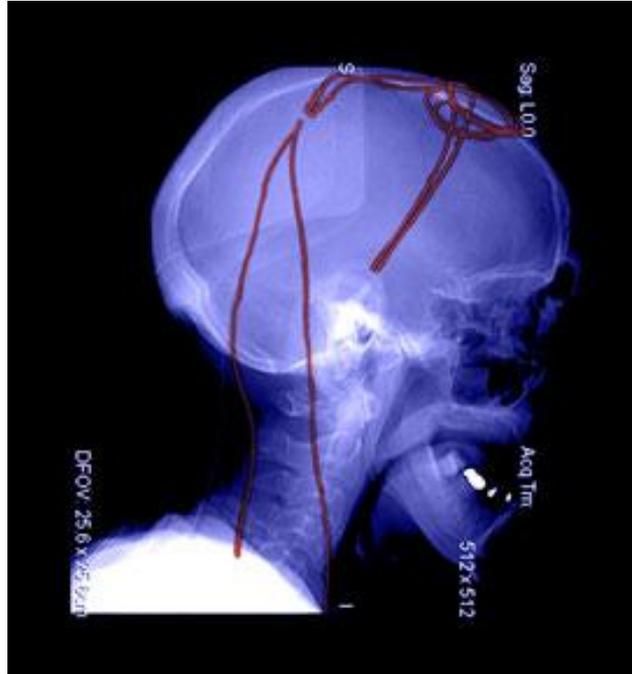


2.8. Τυπική θέση νευροδιεγέρτη. Διακρίνονται η σπή εισόδου στο κρανίο και τα μικροηλεκτρόδια, ο υποθαλαμικός πυρήνας και η μέλαινα ουσία, τα καλώδια σύνδεσης και ο βηματοδότης

### 2.5.1 Πλεονεκτήματα της μεθόδου DBS

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου DBS είναι ότι το χειρουργείο μπορεί να γίνει και στα δύο μέρη του εγκεφάλου με σκοπό τον έλεγχο συμπτωμάτων που επηρεάζουν και τα δύο μέρη του σώματος. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μεθόδου είναι αναστρέψιμα και μπορούν να

προσαρμολοούν στην κλινική κατάσταση κάθε αλθενού. Κάτι επίσης σημαντικό είναι ότι οι παράμετροι της διέγερσης μπορούν να προσαρμολοούν ώστε να ελαχιστοποιήσουν ενδεχόμενες παρενέργειες και να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα στο χρόνο. Στη συνέχεια, το εξάρτημα μπορεί να παρέχει συνεχή έλεγχο των συμπτωμάτων για 24 ώρες την ημέρα.



2.9. Πλάγια όψη ακτινογραφίας δείχνει δύο εν τω βάθει ηλεκτροδία (κόκκινες γραμμές) που εκτείνονται από τον ώμο και διεισδύουν μέχρι τα βασικά γάγγλια, παρέχοντας θεραπεία με εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση για τη νόσο του Πάρκινσον (Image copyright Medical Body Scans/Photo Researchers, Inc.)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ

#### 3.1. Εισαγωγή

Η καταγραφή των ηλεκτρικών ταλαντώσεων στον εγκέφαλο άρχισε το 1875, όταν ο Richard Canton ανακάλυψε ότι ήταν δυνατή η καταγραφή ρευμάτων βαθιά μέσα από τον εγκέφαλο. Η εξωκυττάρια ηλεκτροφυσιολογία είναι αυτή τη στιγμή το καλύτερο εργαλείο για υψηλής ποιότητας καταγραφές της δραστηριότητας των νευρικών ιστών σε ζύπνιους ζωντανούς οργανισμούς. Αυτή η τεχνική προσφέρει δύο ειδών πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα των νευρώνων : Η καταγραφή από ηλεκτρόδια που τοποθετούνται κοντά σε κύτταρα καθιστά δυνατή την καταγραφή των δυναμικών ενέργειας (που είναι η έξοδος των νευρώνων) σε χρονική ανάλυση χιλιοστών των δευτερολέπτου. Ακόμη, η εξωκυττάρια καταγραφή προσφέρει τη δυνατότητα της καταγραφής πληροφοριών σχετικά με τις συνεργαζόμενες συναπτικές εισόδους σε έναν πληθυσμό κυττάρων.

#### 3.2 Μικροηλεκτροδιακές καταγραφές και σήματα δυναμικών τοπικού πεδίου

Η διαθεσιμότητα των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα οφείλεται στην πρόσφατη επικράτηση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης ως μεθόδου αντιμετώπισης των συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον. Κατά τη διάρκεια των τυπικών παρεμβάσεων αυτού του είδους, καταγράφεται η δραστηριότητα του υποθαλαμικού πυρήνα με χρήση ειδικών μικροηλεκτροδίων (Benazzouz et al., 2002; Priori et al., 2008).

Αυτό συμβαίνει πριν τη μόνιμη τοποθέτηση του ηλεκτροδίου διέγερσης και αφού έχει προηγηθεί διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής από την ροηγούμενη νύχτα. Συνολικά, οι καταγραφές παράγουν μεγάλη ποικιλία δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των δυναμικών τοπικού πεδίου, δίνοντας μία «εικόνα» του υποθαλαμικού πυρήνα σε παρκινσονική κατάσταση, απουσία φαρμακευτικής επίδρασης.

### 3.3 Κλινική σκοπιμότητα καταγραφών

Ο πρακτικός στόχος που εξυπηρετούν οι μικροηλεκτροδιακές καταγραφές είναι η παροχή πληροφοριών στους υπεύθυνους νευρολόγους για την υποβοήθηση της επιλογής του τελικού σημείου τοποθέτησης του διεγερτικού ηλεκτροδίου. Από τις ιδιότητες των σημάτων που παράγονται, σχετικά αφενός με τη γραφική αναπαράστασή τους στο πεδίο του χρόνου και αφετέρου με το ηχητικό τους άκουσμα, οι υπεύθυνοι νευρολόγοι προβλέπουν τις ιδιότητες του υποκείμενου ιστού και τις αναμενόμενες επιδράσεις που θα έχει η διέγερση αν εφαρμοστεί σε εκείνο το σημείο.

Συγκεκριμένα, η επιδίωξη των νευρολόγων είναι η αναγώριση της κινητικής περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα με τη βοήθεια των καταγραφόμενων σημάτων. Η διέγερση πρέπει να εφαρμοστεί εκεί, ώστε να απαλειφθούν τα συμπτώματα που σχετίζονται με τα κινητικά προβλήματα. Εξαιτίας αυτής της ανάγκης, η εύρεση του καταλληλότερου σημείου-στόχου μέσω των καταγραφών είναι κρίσιμη για την επιτυχία της παρέμβασης. Γι' αυτό το λόγο, οι καταγραφές πρέπει να είναι όσο το δυνατόν περισσότερες, για να αυξάνονται οι πιθανότητες ορθής επιλογής του τελικού σημείου.

### 3.4 Διάταξη καταγραφής

Οι διαθέσιμες καταγραφές έγιναν με χρήση μίας διάταξης πέντε μικροηλεκτροδίων σε σχηματισμό σταυρού, γνωστής ως Ben Gun (Benabid et al., 1999). Με τη διάταξη αυτή τα μικροηλεκτρόδια μπορούν να κινούνται μέσα στους ιστούς του εγκεφάλου όντας μεταξύ τους παράλληλα, σαρώνοντας έτσι ένα κυλινδρικού όγκο ιστού με ρομβοειδή βάση.

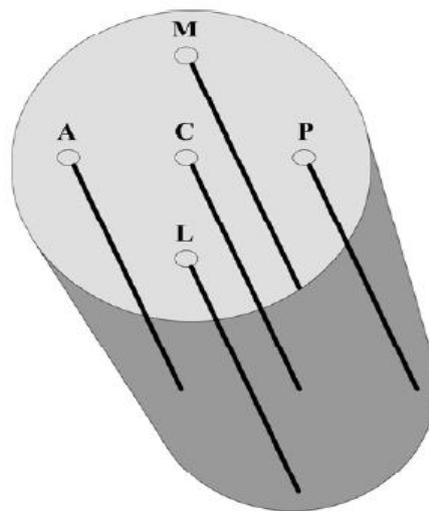
Η αναφορά στο κάθε μικροηλεκτρόδιο γίνεται με τη χρήση ανατομικών όρων που υποδεικνύουν τη θέση: κεντρικό (Central), προς τα εμπρός (Anterior), προς τα πίσω (Posterior), προς τα έξω (Lateral), προς τα μέσα (Medial). Η απόσταση μεταξύ του άκρου κάθε περιφερικού ηλεκτροδίου και του κεντρικού είναι 2 mm. Η άκρη κάθε μικροηλεκτροδίου μέσω της οποίας καταγράφονται τασήματα είναι τάξης μεγέθους μm, επιτρέποντας τη λήψη

σημάτων από πολύ μικρές περιοχές, στην άμεση γειτονιά ενός ή μερισίων νευρώνων. Η διάταξη των πέντε μικροηλεκτροδίων προσαρμόζεται σε ένα στερεοτακτικό πλαίσιο και αποκτά έτσι τη δυνατότητα να κινείται προς τα κάτω ή προς τα πάνω, με ρυθμιζόμενα βήματα σε κλίμακα χιλιοστού.

### 3.5 Διαδικασία λήψης καταγραφών

Η διαδικασία λήψης των καταγραφών συνίσταται στη μετακίνηση των μικροηλεκτροδίων μέσα στον υποθαλαμικό πυρήνα και την καταγραφή από μία προεπιλεγμένη σειρά σημείων, που εκτείνεται πάνω και κάτω από το θεωρητικό στόχο. Αυτός είναι το κέντρο του υποθαλαμικού πυρήνα, το οποίο επιλέγεται πριν τη διενέργεια των καταγραφών με βάση δεδομένα MRI, και αντιστοιχεί στα 0 mm. Το σημείο αυτό δεν μπορεί να θεωρηθεί εξαρχής ότι έχει πιθανώς καλύτερες ιδιότητες απόκρισης στη διέγερση σε σχέση με τον υπόλοιπο πυρήνα. Η επιλογή του χρησιμεύει μόνο στην ύπαρξη αναφοράς για τη μετακίνηση της διάταξης και την ονομασία των σημείων καταγραφής.

Η σειρά σημείων από όπου λαμβάνονται καταγραφές ποικίλει για κάθε ασθενή, αλλά υπάρχει ένα γενικό σχήμα που επιβάλλει το εύρος να είναι από -4 έως +2 mm. Τα συνήθη ενδιάμεσα σημεία εκτός των άκρων είναι στα -3, -2.5, -2, -1.5, -1, -0.5, 0, +0.5, +1, +1.5 mm. Σε καθμία από αυτές τις θέσεις, συνήθως λαμβάνονται 2 καταγραφές. Έτσι, συνολικά λαμβάνονται 24 καταγραφές από καθένα από τα πέντε ηλεκτρόδια της διάταξης, δίνοντας ένα τελικό σύνολο περίπου 120 καταγραφών από κάθε ασθενή, για κάθε πλευρά στην οποία εισάγεται ηλεκτρόδιο (ορισμένες φορές γίνεται αμφίπλευρη εμφύτευση, οπότε η όλη διαδικασία πραγματοποιείται δύο φορές).



#### 3.1. Το καλώδιο με τα πέντε μικροηλεκτρόδια σε σταυροειδές σχήμα

Από κάθε σύνολο καταγραφών, σπάνια συμβαίνει όλες να προέρχονται με βεβαιότητα από τον υποθαλαμικό πυρήνα. Η ακριβής κατανομή των ανατομικών δομών που παράγουν τα σήματα εξαρτάται τόσο από τη συγκεκριμένη σειρά σημείων όσο και από τη γωνία εισαγωγής της διάταξης στον εγκέφαλο. Το ίδιο το ηλεκτρόδιο που λαμβάνει την καταγραφή έχει επίσης σημασία, αφού ο χαρακτηρισμός των σημείων με βάση τη θέση-απόσταση από το κέντρο γίνεται μόνο για το κεντρικό ηλεκτρόδιο. Τέλος, οι ανατομικές ιδιαιτερότητες κάθε ασθενή είναι φυσικά και αυτός ένας παράγοντας που επηρεάζει. Πάντως, παρόλα αυτά, αναμένεται ότι η πιθανότητα μία καταγραφή να προέρχεται από τον υποθαλαμικό πυρήνα μεγαλώνει όταν λαμβάνεται από σημεία κοντά στο σημείο-στόχο. Στην πράξη, το πλήθος των καταγραφών που προέρχονται από τον υποθαλαμικό πυρήνα εξαρτάται από τη στόχευση και την κατεύθυνση που δίνει ο υπεύθυνος νευρολόγος στη διαδικασία. Στην περίπτωση των διαθέσιμων καταγραφών, σχεδόν όλες προέρχονται από τον υποθαλαμικό πυρήνα.

Εκτός από την πηγή των καταγραφών, πολύ σημαντική είναι και η μορφή τους, η οποία στην ουσία καθορίζει αν το σημείο της καταγραφής έχει τη δυνατότητα να ανταποκριθεί θετικά στη διέγερση και να οδηγήσει στην καταπράυνση των συμπτωμάτων. Στο σχήμα δίνονται δύο ενδεικτικές στιγμές της διαδικασίας λήψης και εκτίμησης των καταγραφών. Στο η καταγραφή γίνεται σε απόσταση 3 mm πάνω από το θεωρητικό στόχο. Τα σήματα είναι ισχνά και αντιστοιχούν σε μέτρια ενεργές περιοχές. Γι' αυτές θεωρείται ότι δεν είναι πιθανό να έχουν καλά αποτελέσματα αν εφαρμοστεί η διέγερση. Προχωρώντας προς το σημείο-στόχο στα 0 mm, τα σήματα που λαμβάνονται από τα μικροηλεκτρόδια είναι πολύ πιο έντονα. Θεωρείται έτσι ότι εκείνο το σημείο είναι πιθανό να δώσει καλά αποτελέσματα, αν εφαρμοστεί εκεί η διέγερση.

Κάνοντας την ίδια εποπτική εκτίμηση για όλα τα σημεία του πλέγματος, πάνω και κάτω από το θεωρητικό στόχο, συγκεντρώνονται τελικά τα πιο πιθανά δύο ή τρία. Έπειτα, προσωρινή δοκιμαστική διέγερση στο καθένα από αυτά ξεχωριστά δίνει περαιτέρω ενδείξεις της μετέπειτα αναμενόμενης αποτελεσματικότητας της τελικής διέγερσης. Η εκτίμηση της επίδρασης των προσωρινών διεγέρσεων γίνεται και με σύντομους κινητικούς ελέγχους, όπως αυτός που σχηματοποιείται αδρά στο σχήμα. Τελικά, επιλέγεται από τους νευρολόγους το πιο αποτελεσματικό συγκριτικά σημείο και ολοκληρώνεται η παρέμβαση με την τελική εμφύτευση του διεγερτικού ηλεκτροδίου.

### 3.6 Φύση και μορφή των καταγραφόμενων σημάτων

Οι μικροηλεκτροδιακές καταγραφές που συγκεντρώνονται με τη διαδικασία που περιγράφηκε είναι πλούσιες σε πληροφορίες, περιέχοντας τόσο δυναμικά τοπικού πεδίου όσο και εκφορτιστική δραστηριότητα (spiking activity). Η πρώτη είναι χαμηλόσυχη, καθώς η κύρια συνιστώσα της είναι τα αργά συναπτικά ρεύματα (Liu, 2002), ενώ η δεύτερη υψίσυχη, καθώς τα δυναμικά ενέργειας και τα ιοντικά ρεύματα που τα προκαλούν έχουν πολύ μικρές διάρκειες, μεριών ms (Gold et al., 2006). Εξαιτίας της ιδιότητας των ιστών του εγκεφάλου να φιλτράρουν έντονα την υψίσυχη δραστηριότητα (Bedard et al., 2006), η διάδοση αυτής αποσβένεται έντονα με την απόσταση, ώστε να είναι υπολογίσιμη μόνο στην πολύ κοντινή γειτονιά της πηγής, σε ακτίνα κάποιων μm. Αντίθετα, η χαμηλόσυχη δραστηριότητα εξασθενεί πολύ λιγότερο με την απόσταση και έτσι διαδίδεται σε σχετικά ευρείες περιοχές, ακτίνας μεριών mm (Nunez and Srinivasan, 2006).

Οι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα έχουν συνήθως το δενδριτικό τους πεδίο παράλληλο στο μεγαλύτερο άξονά τους (Hamani et al., 2004; Brown and Williams, 2005). Γι' αυτό το λόγο ο υποθαλαμικός πυρήνας είναι κατάλληλη δομή για καταγραφή δυναμικών τοπικού πεδίου, και αναπαραγωγή τους από κατάλληλα μοντέλα.

Οι καταγραφές έγιναν στη Νευροχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», κατά τη διάρκεια επεμβάσεων για την εμφύτευση ηλεκτροδίων εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε άτομα με νόσο του Πάρκινσον.

Συνολικά υπάρχουν διαθέσιμες καταγραφές από τρεις ασθενείς. Η συχνότητα δειγματοληψίας των καταγραφών είναι 24 KHz και η διάρκειά τους 10 sec. Όλες οι καταγραφές περιέχουν, όπως περιγράφηκε, δύο κύριες συνιστώσες, δυναμικά τοπικού πεδίου και εκφορτιστική δραστηριότητα.

#### 3.6.1 Δυναμικά Τοπικού Πεδίου και Εκφορτιστική δραστηριότητα

Οι καταγραφές περιέχουν την ηλεκτρική δραστηριότητα στη 'γειτονιά' του ηλεκτροδίου. Οι δύο σημαντικότερες ηλεκτροφυσιολογικά συνιστώσες της αθροιστικής αυτής πληροφορίας είναι:

- Η εκφορτιστική δραστηριότητα (spiking activity), η οποία αποτελείται από το σύνολο των δυναμικών ενέργειας των κυττάρων που καταγράφονται και επομένως το σήμα που την περιγράφει είναι υψίσυχο.

- Το δυναμικό τοπικού πεδίου (local field potential – LFP), το οποίο έχει χαμηλό συχνοτικό περιεχόμενο, καθώς αποτελείται κυρίως από τα αργά συναπτικά ρεύματα. Το δυναμικό τοπικού πεδίου εκφράζει το άθροισμα της δενδριτικής εκφορτιστικής δραστηριότητας, εντός ορισμένου όγκου ιστού. Μπορούμε επομένως, να θεωρήσουμε ότι κατά κύριο λόγο, αυτό αποτελείται από τα διεγερτικά και ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά.

Οι ιστοί του εγκεφάλου έχουν μακροσκοπικά την ιδιότητα να φιλτράρουν αρικτά την υψίσυχη δραστηριότητα. Γι' αυτό, η παράμετρος αυτή αποσβένει γρήγορα κατά τη διάδοση, ώστε να είναι υπολογίσιμη μόνο στην πολύ κοντινή γειτονιά της πηγής: 50 – 150  $\mu\text{m}$ . Η χαμηλού συχνοτικού περιεχομένου δραστηριότητα όμως, εξασθενεί πολύ λιγότερο με την απόσταση και έτσι διαδίδεται σε σχετικά ευρείες περιοχές, ακτίνας 0,5 – 3 mm.

Επομένως τα δυναμικά τοπικού πεδίου και λαμβάνονται με βαθυπερατό φίλτράρισμα (συχνότητα αποκοπής 150 – 300 Hz) της αρχικής καταγραφής. Αντίστοιχα, η εκφορτιστική δραστηριότητα λαμβάνεται με υψιπερατό φίλτράρισμα, συνήθως άνω των 400 Hz. Είναι προφανές βέβαια, πως αν η άκρη του ηλεκτροδίου είναι ιδιαίτερα πλησίον ενός νευρώνα, η δραστηριότητα αυτού θα κυριαρχεί στην καταγραφή.

Να σημειωθεί στο σημείο αυτό, ότι τα σήματα των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα ατόμων με νόσο Πάρκινσον, εμφανίζουν συνήθως ένα επιπλέον χαρακτηριστικό: την εμφάνιση μιας κυρίαρχης κορυφής στις 'βήτα' συχνότητες του φάσματος ισχύος. Αυτή θεωρείται πως αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της δραστηριότητας του συγκεκριμένου πυρήνα, και γενικότερα των βασικών γαγγλίων, σε αυτή τη νόσο. Η εμφάνισή της, έχει συσχετιστεί με τις κινητικές δυσλειτουργίες της νόσου, ενώ παρατηρείται ελάττωσή της μετά από επιτυχημένη αγωγή (Kuhn et al., 2005). Θεωρείται ότι η εμφάνιση της βήτα κορυφής συνδέεται με την εμφάνιση αυξημένης δραστηριότητας συγχρονισμού των υποκείμενων δομών. Ίσως το δίκτυο των εκτεταμένων αμοιβαίων συνδέσεων μεταξύ εξωτερικής ωχράς σφαίρας και υποθαλαμικού πυρήνα να έχει μεγάλη συνεισφορά στα φαινόμενα που βρίσκονται πίσω από την εμφάνιση της βήτα κορυφής (Bevan et al., 2002; Terman et al., 2002).

Τα μοντέλα που προτείνονται στη διπλωματική αυτή έχουν σαν άξονα αναφοράς τα δυναμικά τοπικού πεδίου κι έτσι είναι τα μόνα που χρησιμοποιούμε, αφού διαχωριστούν με βαθυπερατό φίλτρο συχνότητας αποκοπής 300 Hz και εφαρμοστεί αλλαγή συχνότητας δειγματοληψίας στα 12000 KHz. Το φίλτράρισμα και η οπτικοποίηση έγιναν με τη βοήθεια του MatLab (® The MathWorks Inc.).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

# Η ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

### 4.1.Εισαγωγή

Για την διεκπεραίωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, χρησιμοποιήθηκαν ως δεδομένα τα καταγεγραμμένα σήματα της περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα του εγκεφάλου ασθενών με νόσο του Πάρκινσον. Οι εν λόγω ασθενείς από τους οποίους αποκτήθηκαν τα δεδομένα, ήδη από το προηγούμενο βράδυ της καταγραφής σταματούσαν να χορηγούνται φαρμακευτική αγωγή (levodopa) και το γεγονός καταγραφής έπαιρνε μέρος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής διαδικασίας τοποθέτησης του ηλεκτροδίου διέγερσης, ενώ βρισκόντουσαν σε ηρεμία. Τα δεδομένα έπειτα αποθηκεύτηκαν σε μορφή αρχείων κειμένου (.txt) με συγκεκριμένο ομοιόμορφο τρόπο για κάθε ασθενή ώστε να είναι πρώτα από όλα εφικτή η εισαγωγή και η επεξεργασία σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, αλλά και εύκολη. Με τη βοήθεια κατάλληλων ηλεκτρονικών εργαλείων έγινε η επεξεργασία.

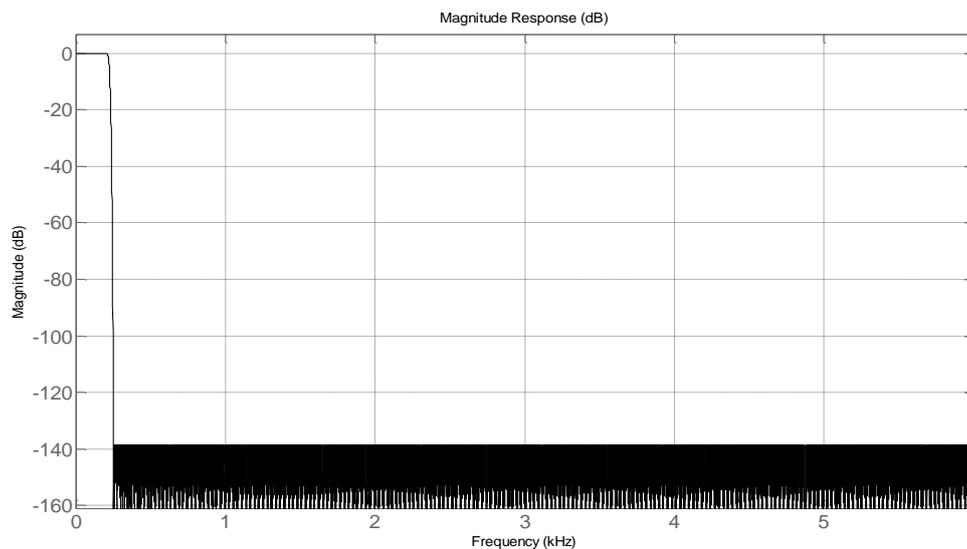
### 4.2.Επεξεργασία Δεδομένων

Αρχικά να αναφέρουμε ότι η δειγματοληψία των λαμβανομένων σημάτων με το ηλεκτρόδιο πραγματοποιήθηκε σε συχνότητα 24000 Hz. Τα σήματα αυτά περιλαμβάνουν συχνότητες μέχρι και 6000 Hz. Για τις ανάγκες της εργασίας, με τη βοήθεια φίλτρων αποκτήθηκαν τα δυναμικά τοπικού πεδίου (ΔΤΠ) δηλαδή τα σήματα μέχρι το πολύ 300 Hz και η εκφορτιστική δραστηριότητα από 400 έως 3050 Hz. Έγινε χρήση της εργαλειοθήκης του MATLAB, του Filter Design and Analysis Tool (FDAtool). Το φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν αιτιατό FIR τύπου equiripple. Επειδή τέτοιου τύπου όμως φίλτρα όταν

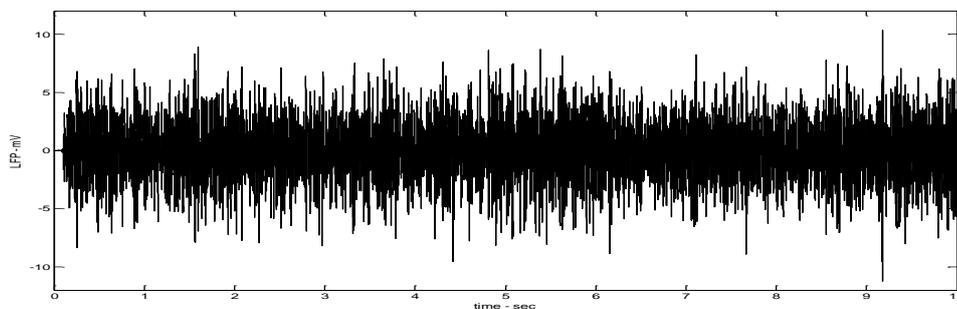
επιβληθούν πάνω σε σήματα, εισάγουν μη αμελητέες παραμορφώσεις, ανεβάσαμε πολύ την τάξη τους ώστε να μην υπάρχει πρόβλημα.

#### 4.2.1 Εξαγωγή Δυναμικών Τοπικού Πεδίου

Για την εξαγωγή των τοπικών δυναμικών πεδίου (ΔΤΠ) ήταν αναγκαία η χρήση βαθυπερατού φίλτρου (lowpass filter), δηλαδή ενός φίλτρου που αποκόπτει υψηλότερες συχνότητες από μία τιμή, κατώφλι, που ορίζεται εξ αρχής. Αυτή η συχνότητα αποκοπής ορίζεται στα 300 Hz. Ως συχνότητα δειγματοληψίας θεωρήθηκε 12000 Hz δηλαδή η μισή από ό,τι η πραγματική. Αυτό έγινε για λόγους καλύτερης επεξεργασίας, αφού τα δεδομένα είναι πάρα πολλά, αλλά χωρίς ωστόσο να χαθεί η πληροφορία που είναι σημαντική αφού το θεώρημα του Nyquist θέλει την μέγιστη συχνότητα του σήματος να είναι μικρότερη ή ίση από το μισό της συχνότητας δειγματοληψίας.



#### 4.1. Η απόκριση του βαθυπερατού φίλτρου

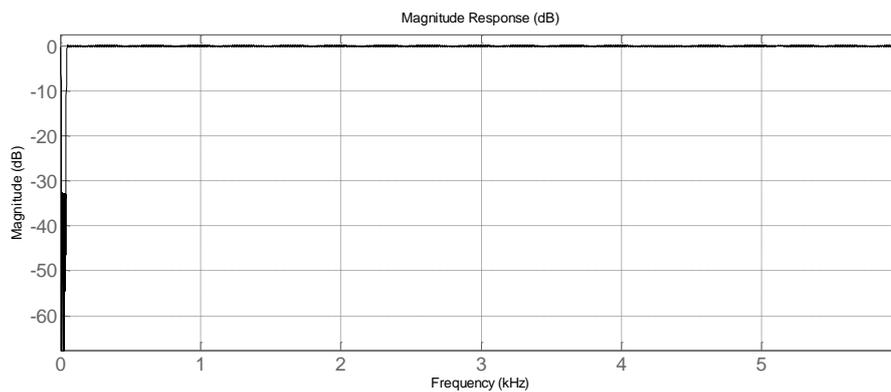


#### 4.2. Δυναμικά τοπικού πεδίου (ΔΤΠ)

Έχοντας δημιουργήσει το φίλτρο, επιβάλεται στα δεδομένα και εξάγεται το ζητούμενο, δηλαδή τα δυναμικά τοπικού πεδίου ΔΤΠ. Παρατίθεται στην εικόνα μία αντιπροσωπευτική έξοδος. Με βάση τα δυναμικά τοπικού πεδίου, και τροποποιώντας τα, έτσι ώστε να μηδενιστεί η δραστηριότητα των βήτα συχνοτήτων, και χρησιμοποιώντας υπολογιστικά μοντέλα για την πρόβλεψη των δυναμικών εκπολώσεων του υποθαλαμικού πυρήνα, θα συγκριθούν τα αποτελέσματα, δηλαδή τα προβλεπόμενα δυναμικά δράσης που περιέχουν βήτα συχνότητες και τα δυναμικά δράσης χωρίς αυτές.

#### 4.2.2 Ζωνοπερατό φίλτρο

Σε αυτή την παράγραφο αναπτύσσονται τα σχετικά με την δημιουργία του κατάλληλου ζωνοπερατού φίλτρου (stopband filter) ώστε να υπάρχει η δυνατότητα εξάλειψης των βήτα συχνοτήτων από το σήμα.



#### 4.3. Η απόκριση του φίλτρου ζώνης αποκοπής (stopband)

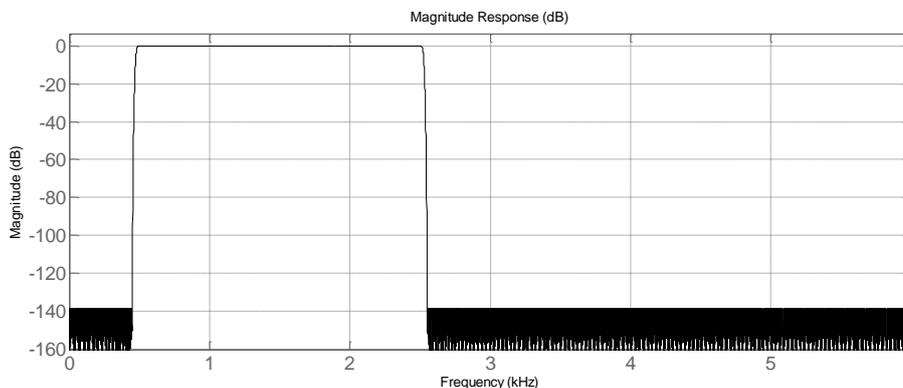
Είναι γνωστό, ότι ιδανικά φίλτρα δεν υπάρχουν. Επίσης, από την διεθνή βιβλιογραφία καθίσταται γνωστό ότι η βήτα δραστηριότητα μπορεί να επεκταθεί περαιτέρω από τα 30 Hz μέχρι ακόμη και τα 50 Hz. Γι' αυτόν το σκοπό τα όρια διέλευσης και τα όρια αποκοπής δεν ορίζονται αυστηρά από τα 12 έως τα 30 Hz, αλλά αφήνονται να έχουν ένα περιθώριο, ικανό ώστε το εξαγόμενο σήμα να είναι όσο το δυνατόν καλύτερο για τις ανάγκες τις εργασίας.

Κρίνεται σκόπιμο, ανάλογα βέβαια και με την αποδοτικότητα και αποτελεσματικότητα που παρουσιάζει η συχνοτική απόκριση του φίλτρου, να μεγενθυθούν τα όρια της βήτα μπάντας, και έτσι η ζώνη αποκοπής έγινε από τα 0 έως και τα 50 Hz. Προσδίνεται και ένας γενικός χαρακτήρας στο φίλτρο, δηλαδή να βγάζει ίδια αποτελέσματα σε οποιαδήποτε δεδομένα επιβάλεται. Στην εικόνα 4.3 καταδεικνύεται η απόκριση του πλάτους του φίλτρου σε dB.

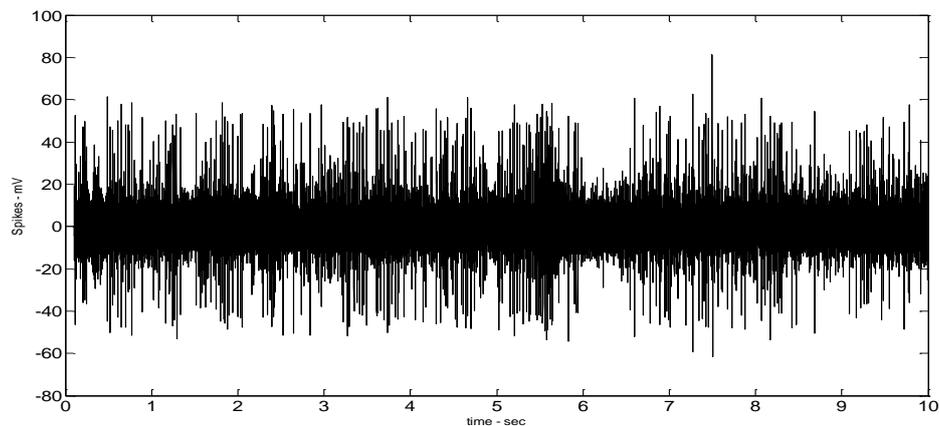
Περισσότερες λεπτομέρειες περιέχονται στον κώδικα του φίλτρου όπου και παρατίθεται στο παράρτημα.

### 4.2.3 Ανίχνευση των δυναμικών δράσης

Παρόλο που η εργασία δεν θα ασχοληθεί με τα δυναμικά ενέργειας από την άποψη ότι δεν θα χρειαστεί να τα επεξεργαστεί εκτενώς όπως τα ΔΤΠ αλλά μόνο να συγκρίνει πριν και μετά το ζωνοπερατό φίλτρο, γιατί ουσιαστικά αυτό είναι το ζητούμενο, η σύγκριση των δυναμικών ενέργειας με και χωρίς τις βήτα συχνότητες, είναι σημαντικό για την κατανόηση του αντικειμένου της διπλωματικής να γίνει μία στοιχειώδης αναφορά περί αυτών. Η ανίχνευση των δυναμικών ενέργειας γίνεται με χρήση φίλτρου τύπου ζωνοπερατού με κάτω συχνότητα αποκοπής 400 Hz και άνω συχνότητα αποκοπής 2600 Hz. Η τάξη του φίλτρου που χρησιμοποιήσαμε ήταν 2100.



### 4.4. Απόκριση ζωνοπερατού φίλτρου για δυναμικά ενέργειας



### 4.5. Έξοδος δυναμικών ενέργειας

Η εφαρμογή φίλτρου βελτιώνει τη διαδικασία εύρεσης των δυναμικών ενέργειας κυρίως σε περιπτώσεις όπου είναι παραμορφωμένα από θόρυβο κι από τη δραστηριότητα των νευρώνων του υποβάθρου, αλλά ακόμη και όταν διάφορα δυναμικά ενέργειας υπερχαλύπτονται. Έτσι, με τη χρήση κατάλληλου φίλτρου μετατρέπονται κυματομορφές που υπερχαλύπτονται μερικώς σε μερικώς ή ακόμη και καθόλου επικαλυπτόμενους στενούς παλμούς, των οποίων οι μέγιστες τιμές είναι λιγότερο παραμορφωμένες. Έτσι, στις φιλτραρισμένες καταγραφές, οι κυματομορφές είναι λιγότερο ευαίσθητες στις αλληλοκαλύψεις. Συνεπώς οι καταγραφές αυτές είναι πιο αξιόπιστες από τις αρχικές (μη φιλτραρισμένες) καταγραφές.

Για να βρεθούν τα δυναμικά ενέργειας του σήματος, στο αρχείο των καταγραφών που δόθηκε, χρησιμοποιείται η τεχνική της κατωφλίωσης πλάτους, δηλαδή ορίζεται μία κατώτερη τιμή, πάνω από την οποία τα δυναμικά θεωρούνται δυναμικά ενέργειας. Επιλέγεται να ορισθεί το κατώφλι ως πολλαπλάσιο της τυπικής απόκλισης της καταγραφής όπως φαίνεται και στον κώδικα στο παράρτημα. Λογικό είναι το ότι οι καταγραφές είναι πολύ διαφορετικές μεταξύ τους και δεν μπορεί να ορισθεί ένα κατώφλι για όλες τις καταγραφές κι έτσι παρατηρώντας κάθε φορά την καταγραφή επιλέγεται ένα συγκεκριμένο κατώφλι (συνήθως 5 φορές την τυπική απόκλιση του σήματος).

Στη συνέχεια αναζητούνται οι θέσεις των δειγμάτων τα οποία υπερβαίνουν το ορισθέν κατώφλι, για να γνωστοποιηθεί σε ποιό χρόνο συνέβη το δυναμικό ενέργειας. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται η συνάρτηση `peakdet`, η οποία παίρνει σαν ορίσματα την ακολουθία των δεδομένων (εν προκειμένω την `dataprocfilt`) και το κατώφλι και επιστρέφει στον πίνακα `maxtab` τα τοπικά μέγιστα (δυναμικά ενέργειας) και στον πίνακα `mintab` τα τοπικά ελάχιστα. Τόσο ο πίνακας `maxtab` όσο και ο πίνακας `mintab` αποτελούνται από δύο στήλες. Η πρώτη περιέχει τον αύξοντα αριθμό του δείγματος στο οποίο εντοπίστηκε τοπικό μέγιστο ή ελάχιστο ενώ η δεύτερη περιέχει την τιμή του μεγίστου ή ελαχίστου.

Ακολούθως, αποθηκεύεται σε κάθε γραμμή ενός πίνακα με το όνομα `spikes` ολόκληρο το σχήμα κάθε `spike`. Τέλος, απορρίπτονται τα δυναμικά δράσης που είναι «μολυσμένα» με θόρυβο. Έτσι, ανάλογα με την καταγραφή αν κάποιος δυναμικό δράσης ξεπερνά μια (μεγάλη) τιμή, θεωρείται ότι είναι θόρυβος και μηδενίζεται η γραμμή στην οποία αντιστοιχεί. Κατόπιν, με την εντολή `removeconstantrows` της `MATLAB` αφαιρούνται οι μηδενικές γραμμές. Μετά από όλη αυτή τη διαδικασία είναι έτοιμος ο πίνακας `spikes` ο οποίος σε κάθε γραμμή του περιέχει κι από ένα δυναμικό ενέργειας.

### 4.3. Απομάκρυνση τάσης

Πριν από την εισαγωγή του δυναμικού τοπικού πεδίου στο μοντέλο θα γίνει απομάκρυνση οποιαδήποτε τάσης που υπάρχει στο σήμα για να μην επηρεάσει τα αποτελέσματα της έρευνας και να γίνει και καλύτερα και πιο γρήγορα η επεξεργασία. Έτσι χωρίζεται σε κομμάτια το σήμα των ΔΤΠ. Μετά από δοκιμές κρίθηκε ότι το καλύτερο μέγεθος της τμηματοποίησης είναι 0.025 sec. Κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγήσει ενδεχομένως, στην αφαίρεση πολύ μικρών φασματικών συνιστωσών.

### 4.4. Υπολογιστικό Μοντέλο

Το μοντέλο που χρησιμοποιούμε για την πρόβλεψη των δυναμικών ενέργειας, βασίζεται στην φύση και την λειτουργία του υποθαλαμικού πυρήνα, και κατ'επέκταση στην απλή λειτουργία του νευρικού κυττάρου. Το υπολογιστικό μοντέλο ονομάζεται Hammerstein – Wiener και από μαθηματικής άποψης είναι μη γραμμικού χαρακτήρα.

Η καταγραφόμενη δραστηριότητα θεωρείται ως δυναμικά ενέργειας παραγόμενα από έναν ιστό. Στις καταγραφές ενυπάρχουν τόσο η συγχρονισμένη δραστηριότητα των γειτονικών νευρώνων με το ηλεκτρόδιο όσο και θόρυβος μέτρησης, προερχόμενος από τα ηλεκτρονικά της συσκευής καταγραφής. Η χρονική πληροφορία εμφάνισης των δυναμικών ενέργειας προσδιορίζει την έξοδο του νευρώνα, ενώ τη δραστηριότητα υποβάθρου αποτελούν τα δυναμικά μεμβράνης ενός αριθμού νευρώνων εντός της ακτίνας καταγραφής του ηλεκτροδίου, η οποία παρέχει πληροφορία σχετική με τη χρονομεταβαλλόμενη συνολική είσοδο του νευρώνα.

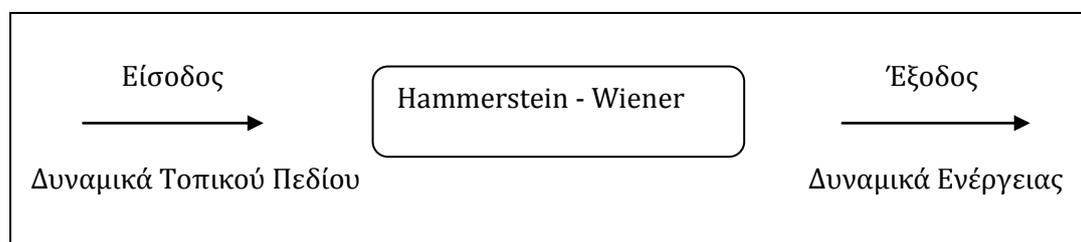
Χρησιμοποιώντας αυτή τη δραστηριότητα, η οποία είναι κατά κύριο λόγο το σήμα του δυναμικού τοπικού πεδίου, δημιουργείται ένα μη γραμμικό, μη παραμετρικό μοντέλο της εκφορτιστικής δραστηριότητας ενός νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα.

Αυτή η μη παραμετρική μοντελοποίηση χρησιμοποιεί το «συναρτησιακό» σαν μαθηματικό εργαλείο, το οποίο είναι η συνάρτηση μιας συνάρτησης. Στην προκειμένη περίπτωση το συναρτησιακό αναπαριστά μαθηματικά το μετασχηματισμό εισόδου - εξόδου που εισάγει ένα αιτιατό σύστημα. Αιτιατό είναι το σύστημα στο οποίο η έξοδος μία δεδομένη χρονική στιγμή εξαρτάται από την είσοδο σε μία άλλη δεδομένη χρονική στιγμή. Το προκύπτον μαθηματικό μοντέλο είναι εμπειρικό του μετασχηματισμού εισόδου - εξόδου του συστήματος.

Από μαθηματικής σκοπιάς η μη παραμετρική μοντελοποίηση στοχεύει στην έκφραση μιας ρητής μαθηματικής αναπαράστασης του συναρτησιακού  $F$  χρησιμοποιώντας δεδομένα εισόδου και εξόδου. Να τονιστεί ότι ένα μη παραμετρικό μοντέλο, κυρίως έχει ένα μεγάλο αριθμό παραμέτρων που στερούνται φυσικής σημασίας.

Το μοντέλο που χρησιμοποιείται, το Hammerstein – Wiener είναι μια υποκατηγορία των μη γραμμικών μοντέλων Volterra – Wiener και αποτελείται από ένα δυναμικό, γραμμικό, χρονικά αναλλοίωτο μπλόκ που ακολουθείται από μία στατική μη γραμμικότητα.

Διαγραμματικά η διαδικασία που ακολουθείται είναι η εξής :



Εν τέλει, χρησιμοποιείται το μη γραμμικό μοντέλο Hammerstein – Wiener το οποίο ως είσοδο και έξοδο λαμβάνει τα δυναμικά τοπικού πεδίου και τα δυναμικά ενέργειας αντίστοιχα. Με τον τρόπο αυτό προσδιορίζονται οι σχετικές παράμετροί του και μπορεί να βοηθήσει στην μετέπειτα πρόβλεψη των δυναμικών ενέργειας. Αρχικά δηλαδή γίνεται μία ρύθμιση, ένα καλιμπράρισμα των ιδιοτήτων και παραμέτρων του μοντέλου ώστε να είναι αξιόπιστο και έπειτα χρησιμοποιείται για την εξαγωγή προβλέψεων βασιζόμενο στα δυναμικά τοπικού πεδίου.

#### 4.5. Ανίχνευση Προβλεπόμενων Δυναμικών Ενέργειας

Για την ανίχνευση των προβλεπόμενων δυναμικών ενέργειας χρησιμοποιήσαμε την ίδια διαδικασία ανίχνευσης όπως και για την ανίχνευση των δυναμικών ενέργειας της καταγραφής. Ομοίως, προτιμήσαμε να ορίσουμε το κατώφλι ως πολλαπλάσιο της τυπικής απόκλισης της καταγραφής. Επειδή οι καταγραφές ήταν πολύ διαφορετικές μεταξύ τους δεν μπορούσαμε να ορίσουμε ένα κατώφλι για όλες τις καταγραφές κι έτσι παρατηρώντας κάθε φορά την καταγραφή επιλέγαμε ένα συγκεκριμένο κατώφλι.

Επίσης μας ενδιαφέρουν και οι θέσεις των δειγμάτων τα οποία υπερβαίνουν το ορισθέν κατώφλι. Πάλι χρησιμοποιήσαμε την ειδική συνάρτηση `peakdet`, η οποία παίρνει σαν ορίσματα την ακολουθία των δεδομένων στην οποία

θέλουμε να βρούμε τις κορυφές και το κατώφλι και επιστρέφει στον πίνακα `maxtab` τα τοπικά μέγιστα (`spikes`) και στον πίνακα `mintab` τα τοπικά ελάχιστα. Τόσο ο πίνακας `maxtab` όσο και ο πίνακας `mintab` αποτελούνται από δύο στήλες. Η πρώτη περιέχει τον αύξοντα αριθμό του δείγματος στο οποίο εντοπίστηκε τοπικό μέγιστο ή ελάχιστο ενώ η δεύτερη περιέχει την τιμή του μεγίστου ή ελαχίστου.

Στο τέλος, επειδή τα δυναμικά ενέργειας που είναι θόρυβος, έχουν δηλαδή πολύ μεγάλη τιμή σε σύγκριση με τα υπόλοιπα, και μπορούν να δώσουν αναξιόπιστα αποτελέσματα, τα απορρίπτουμε. Έτσι, ανάλογα με την καταγραφή αν κάποιο δυναμικό ενέργειας ξεπερνά μια τιμή, θεωρούμε ότι είναι θόρυβος και μηδενίζουμε τη γραμμή στην οποία αντιστοιχεί. Κατόπιν, με την εντολή `removeconstantrows` της `MATLAB` αφαιρούμε τις μηδενικές γραμμές.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

#### 5.1. Εισαγωγή

Για την υλοποίηση του όλου εγχειρήματος χρησιμοποιήθηκαν εξωκυτταρικές καταγραφές από την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) του υποθαλαμικού πυρήνα σε τρεις διαφορετικούς ασθενείς με νόσο του Parkinson. Οι εξωκυτταρικές καταγραφές αποκτήθηκαν στο Νοσοκομείο του Ευαγγελισμού από την ομάδα του καθηγητή νευροχειρουργού Δαμιανού Σακιά. Οι καταγραφές είναι αποθηκευμένες σε φακέλους οι οποίοι έχουν όνομα έναν αριθμό, που προσδιορίζει μοναδικά τον κάθε ασθενή. Έτσι έχουμε τους εξής φακέλους:

- Subject 33
- Subject 50
- Subject 52

Καθένας από αυτούς τους φακέλους περιέχει αρχεία με επέκταση .txt τα οποία ουσιαστικά είναι και οι καταγραφές που μας ενδιαφέρουν. Το όνομα των αρχείων διαφέρει από ασθενή σε ασθενή αλλά σχεδόν πάντα προσδιορίζει τον αριθμό του ηλεκτροδίου και το βάθος της καταγραφής. Τρέχοντας τον κώδικα για όλες τις καταγραφές υπήρξαν κάποιες καταγραφές που παρουσίαζαν πολύ υψηλές κορυφές, που όμως ήταν θόρυβος, αλλά και καταγραφές που παρουσίασαν καθόλου ευκρινή δυναμικά ενέργειας. Αν δεν απορρίπταμε αυτές τις καταγραφές θα ήταν πολύ πιθανό να οδηγηθούμε σε λανθασμένα

συμπεράσματα. Από τους τρεις ασθενείς, εστιαστήκαμε κυρίως σε καταγραφές οι οποίες είχαν πολύ καλή βήτα δραστηριότητα, δηλαδή σχετικά μεγάλα δυναμικά στις βήτα συχνότητες. Οπότε και παίζουν σημαντικό ρόλο στα δυναμικά τοπικού πεδίου, και όταν αφαιρεθούν αυτή η απώλεια δεν θα είναι καθόλου αμελητέα και θα δώσει και καλύτερα αποτελέσματα.

## 5.2. Παρουσίαση Αποτελεσμάτων

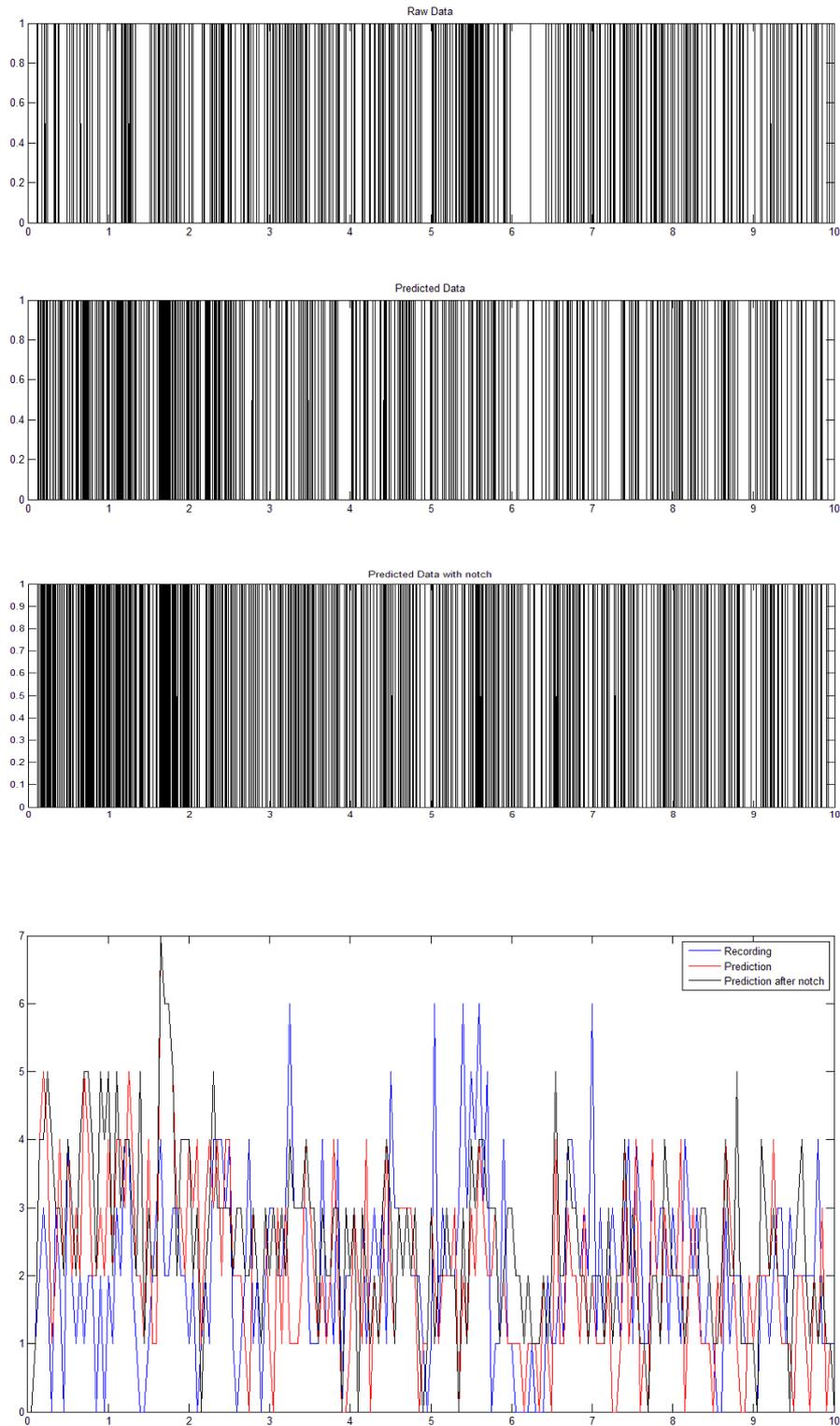
Θα παρουσιάσουμε τέσσερα αποτελέσματα τα οποία πιστεύουμε ότι είναι καθ'όλα αντιπροσωπευτικά και τα οποία είναι τα καλύτερα από άποψη αποδοτικότητας και για τις ανάγκες της παρουσίασης. Θα εκθέσουμε τα διαγράμματα raster, τα οποία είναι απεικονίσεις σε μορφή `dirac` των δυναμικών ενέργειας όταν υπάρχουν. Δηλαδή εμφανίζεται γραμμή όταν υπάρχει spike και όταν δεν υπάρχει, αυτό σημαίνεται με μηδέν στο διάγραμμα. Επιπλέον, για την όσο το δυνατόν καλύτερη οπτικοποίηση και κατανόηση των αποτελεσμάτων παραθέτουμε και το διάγραμμα των ρυθμών με τους οποίους εμφανίζονται τα δυναμικά ενέργειας. Στο διάγραμμα αυτό υπάρχουν οι τρεις ρυθμοί, της καταγραφής (raw data), της πρόβλεψης (predicted data) και της πρόβλεψης χωρίς τις βήτα συχνότητες (predicted after notch).

Για ολοκληρωμένη εικόνα, παρατίθενται οι συγκεντρωτικοί πίνακες, η επεξεργασία από όλες τις καταγραφές των ασθενών οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την ανάδειξη των αποτελεσμάτων. Ακολουθούν οι πίνακες για τους τρεις ασθενείς ξεχωριστά, με τα στατιστικά μεγέθη των δύο προβλέψεων, τον μέσο όρο παραγωγής ενέργειας καθώς και την τυπική απόκλιση αυτών. Το MO αποτελεί το μέσο όρο και το TA την τυπικά απόκλιση, ενώ διαχωρίζονται σε πρόβλεψη 1 και πρόβλεψη 2 (χωρίς βήτα) αντίστοιχα στον πίνακα.

Στους συγκεντρωτικούς πίνακες υπάρχει ένα μοτίβο που αποτελεί τον κανόνα για τα εξαγόμενα αποτελέσματα. Ο MO της πρόβλεψης 2 είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο της πρόβλεψης 1, ενώ αντίθετα η TA της πρόβλεψης 2 είναι μικρότερη της πρόβλεψης 1. Υπάρχει δηλαδή μεγαλύτερη εμφάνιση δυναμικών ενέργειας όταν το σήμα στερείται βήτα δραστηριότητας, όταν έχει αποκοπεί η κορυφή στις βήτα συχνότητες και επίσης παρουσιάζεται ένας πιο σταθερός ρυθμός της εμφάνισης τους αφού η τυπική απόκλιση μειώνεται.

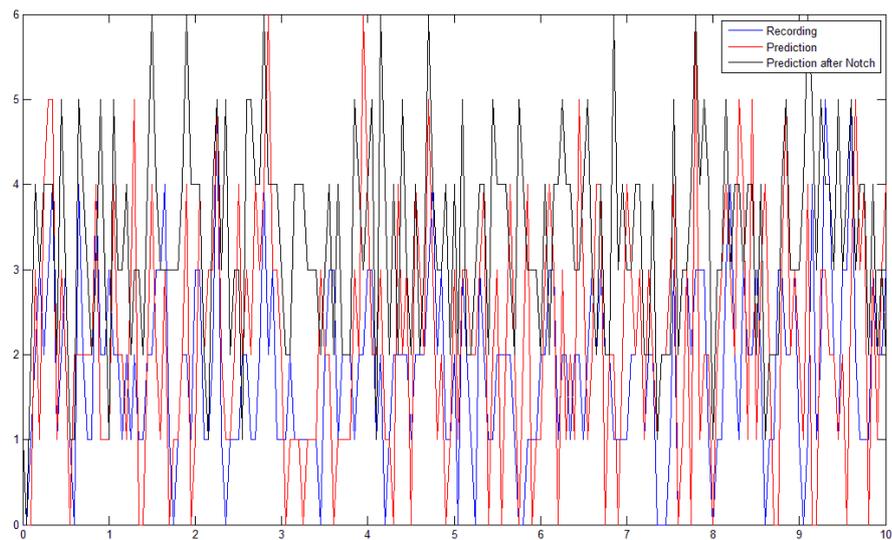
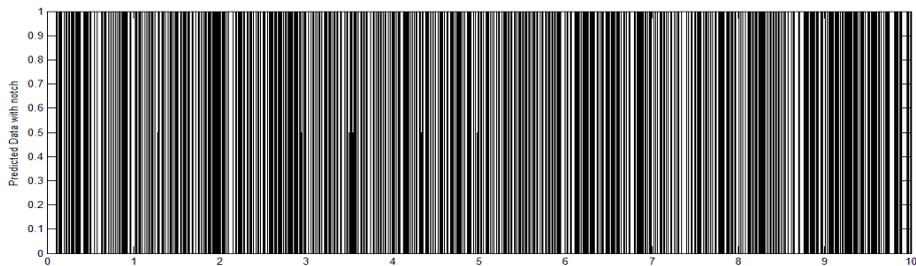
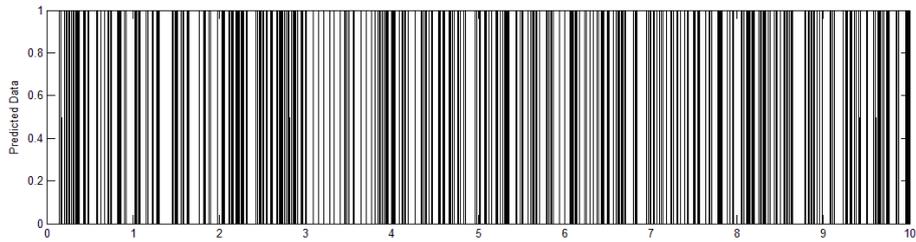
Εξαιρέση στα παραπάνω αποτελούν κάποια αποτελέσματα που δεν συνάδουν με αυτά. Σε μερικές περιπτώσεις είτε ο MO της πρόβλεψης 2 είναι μικρότερος από της 1 είτε η τυπικά απόκλιση της 2 είναι μεγαλύτερη από της 1. Αυτό συμβαίνει, επειδή αυτές οι καταγραφές μπορεί να έτυχαν σε υγιείς νευρώνες ή η κορυφή στις βήτα συχνότητες να ήταν σχεδόν αμελητέα.

Ξεκινούμε με τον ασθενή 33. Καταγραφή 4.



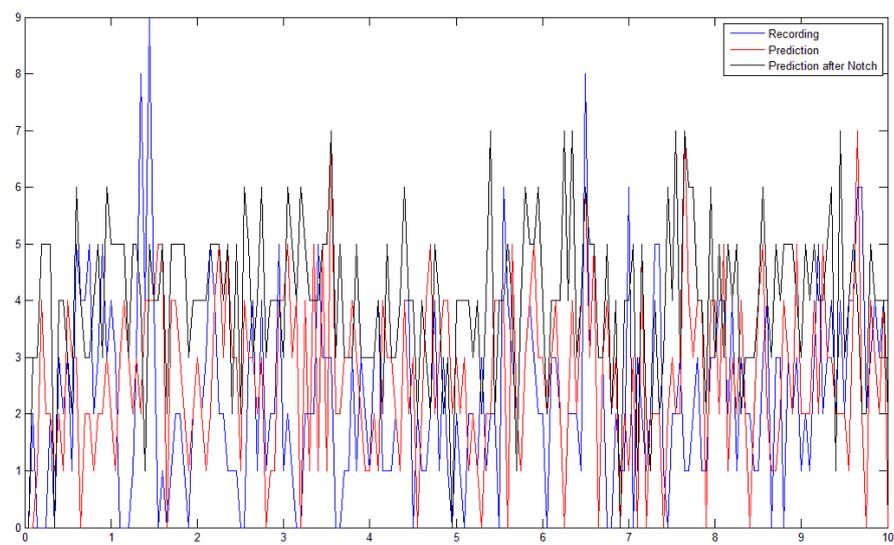
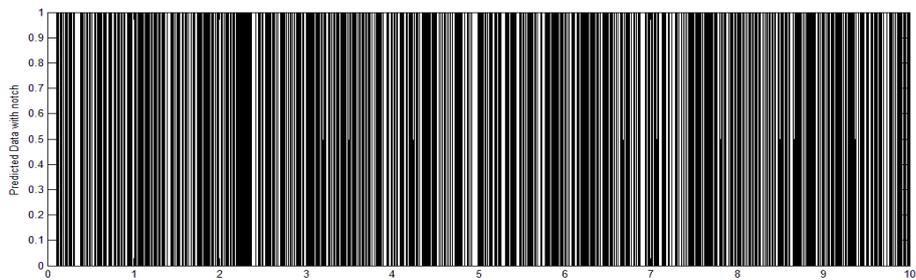
### 5.1. Διαγράμματα δυναμικών ενέργειας και ρυθμού καταγραφής 4, ασθενούς 33

Ακολουθεί η καταγραφή 1, από τον ασθενή 50.



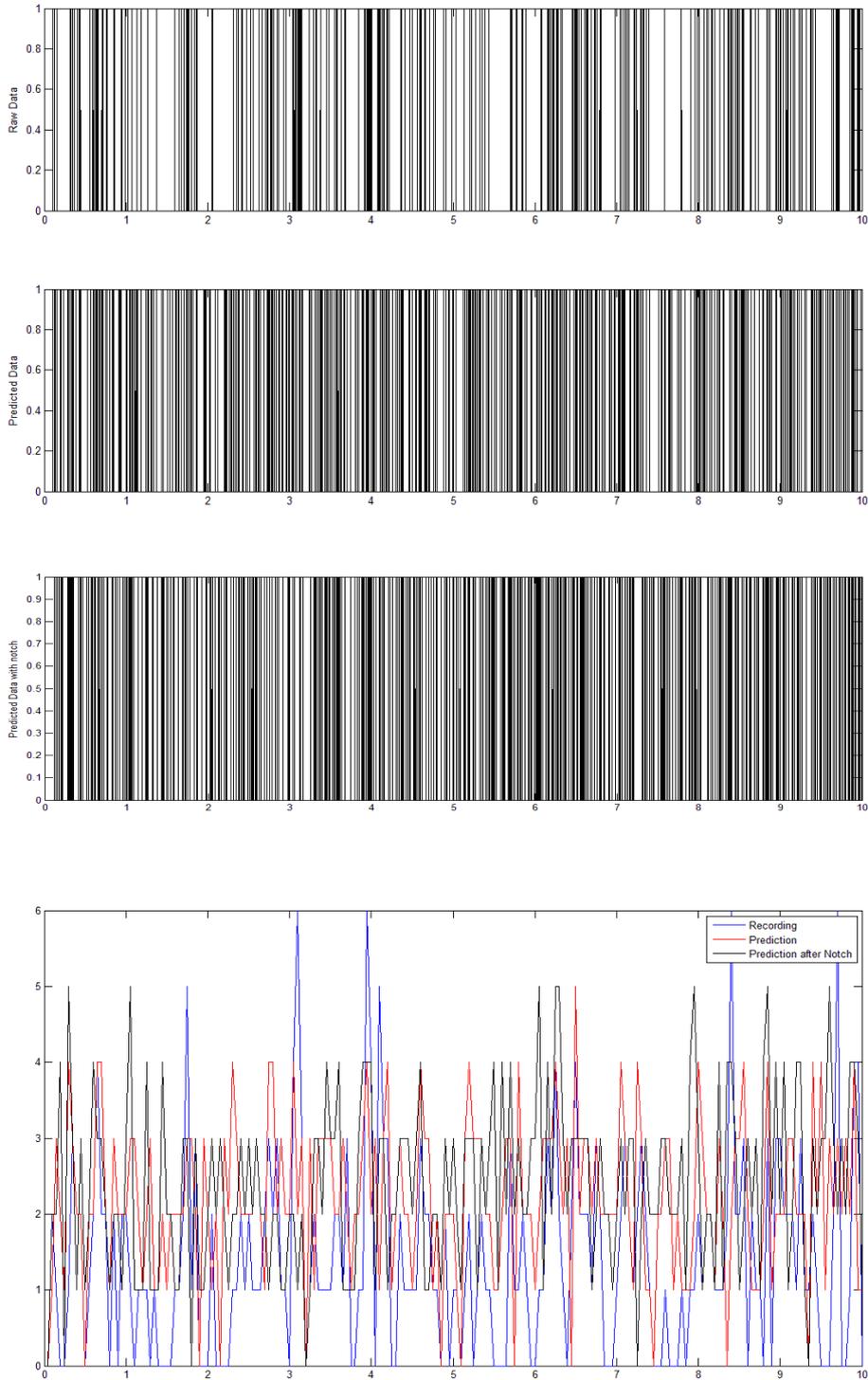
## 5.2. Διαγράμματα δυναμικών ενέργειας και ρυθμού καταγραφής 1, ασθενούς 50

Η καταγραφή 5, πάλι από τον ασθενή 50.



5.3. Διαγράμματα δυναμικών ενέργειας και ρυθμού καταγραφής 5, ασθενούς 50

Και τέλος η καταγραφή 3 από τον ασθενή 52.



5.4. Διαγράμματα δυναμικών ενέργειας και ρυθμού καταγραφής 3, ασθενούς 52

**Ασθενής 33 :**

# καταγραφή	ΜΟ προβλ 1	ΜΟ προβλ 2	ΤΑ προβλ 1	ΤΑ προβλ 2
1	1.5746	1.7489	1.0756	1.0167
2	1.6758	1.8701	1.4732	1.3867
3	2.1045	2.4693	1.4306	1.3942
4	2.0348	2.4527	1.3870	1.3073
5	1.7549	1.9546	1.1465	0.9835
6	2.0749	2.2765	0.8744	0.8644
7	0.7427	1.0117	0.8355	0.8260
8	0.9631	1.1438	0.9342	0.8265
15	2.2653	2.3978	0.6758	0.5638
19	2.1493	2.2465	1.4452	1.3869

**Ασθενής 50 :**

# καταγραφή	ΜΟ προβλ 1	ΜΟ προβλ 2	ΤΑ προβλ 1	ΤΑ προβλ 2
1	2.1741	3.3532	1.4746	1.2205
2	2.8010	3.6269	1.4492	1.3096
3	2.9353	4.1542	1.6915	1.6404
4	1.8750	3.0875	1.3814	1.2945
5	2.6020	3.9652	1.5267	1.4401
6	4.0702	4.3333	2.7766	2.5866
7	2.1542	2.2836	1.7003	1.4643

**Ασθενής 52 :**

# καταγραφή	ΜΟ προβλ 1	ΜΟ προβλ 2	ΤΑ προβλ 1	ΤΑ προβλ 2
1	2.9204	3.9900	1.4296	1.3379
2	0.3860	1.1930	0.7216	1.0251
3	2.1891	2.3682	1.0602	1.1721
6	2.4176	1.8901	1.4304	1.2423
8	1.0198	1.0297	0.8244	0.8421

**5.3. Συμπεράσματα**

Από την ενδελεχή και λεπτομερή μελέτη των αποτελεσμάτων, καθίσταται σαφές ότι υπάρχει μία καθαρή διαφοροποίηση κυρίως μεταξύ της πραγματικής καταγραφής (1<sup>ο</sup> raster διάγραμμα από τα 3) και της πρόβλεψης χωρίς τις βήτα συχνότητες (3<sup>ο</sup> raster διάγραμμα από τα 3) αλλά και μεταξύ των προβλέψεων.

Παρατηρούμε ότι οι προβλέψεις οι οποίες ισχύουν για σήμα χωρίς την βήτα δραστηριότητα, ομαλοποιούν θα λέγαμε, την εμφάνιση των δυναμικών ενέργειας. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός, ότι οι μέσοι όροι εμφάνισης δυναμικών ενέργειας αυξάνονται στις προβλέψεις χωρίς τις βήτα συχότητες και από την άλλη ότι ελαττώνεται η τυπική απόκλιση αυτών άρα αίρονται τα κενά διαστήματα και υπάρχει μία πιο τακτική περιοδική εμφάνισή τους. Κάτι τέτοιο ισχύει σε υποθαλαμικούς πυρήνες φυσιολογικών εγκεφάλων, εγκεφάλων χωρίς νόσο του Πάρκινσον. Δηλαδή υπάρχει μία φυσική περιοδικότητα της χρονικής παρουσίασης δυναμικών ενέργειας χωρίς συσσωρεύσεις και χωρίς διαστήματα με λίγα δυναμικά ενέργειας, χωρίς πυκνώματα και αραιώματα όπως είναι απλά καθιερωμένο εννοιολογικά.

Συγκρίνοντας για τις τέσσερις περιπτώσεις που παραθέσαμε, τις καταγραφές, τις προβλέψεις, χωρίς και με το ζωνοπερατό φίλτρο notch, βλέπουμε όντως ότι εκεί που υπάρχει ξέσπασμα δυναμικών ενέργειας να υπάρχει μία αραιώση και εκεί που υπάρχει αραιή και χαλαρή δραστηριότητα να γεννιούνται δυναμικά ενέργειας. Εκτός από το εμφανές με γυμνό μάτι, οι ρυθμοί που παρουσιάζονται μετά τα raster plots ποιοτικοποιούν αυτές τις διαφορές και ενισχύουν την άποψη, ότι ανάλογα με τα πυκνώματα και αραιώματα της απλής πρόβλεψης, υπάρχει αντίθετο σιηνικό στην πρόβλεψη την στερούμενη βήτα μπάντας, ο ρυθμός παραγωγής δυναμικών ενέργειας, εκεί που είναι υψηλός ελαττώνεται και εκεί που είναι χαμηλός αυξάνεται. Πρακτικά αυτό το συμπέρασμα υποστηρίζει την υπόθεση ότι η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση εκμηδενίζει την βήτα δραστηριότητα του υποθαλαμικού πυρήνα του παρκινσονικού εγκεφάλου, και έτσι απαλύνει τα συμπτώματα του ασθενούς, κανοντάς τον αυτόνομο και ικανό να διαχειριστεί τις καθημερινές του ανάγκες και συναλλαγές, να αυτοεξυπηρετείται με λίγα λόγια.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παρατίθενται για λόγους πληρότητας και καλύτερης κατανόησης του αναγνώστη, όλοι οι κώδικες που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

```
clear all
```

- **ΦΟΡΤΩΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

```
data=textread('C:\Users\Mort\Documents\MATLAB\diplomatiki\Subject
33\txt files\00000033_07_01_1_0019_+02000.txt');
```

- **ΒΑΘΥΠΕΡΑΤΟ ΦΙΛΤΡΟ LP**

```
function Hd = lp
%LP Returns a discrete-time filter object.

%
% MATLAB Code
% Generated by MATLAB(R) 7.11 and the Signal Processing Toolbox 6.14.
%
% Generated on: 22-Mar-2011 18:47:34
%

% Generalized REMEZ FIR Lowpass filter designed using the FIRGR
function.

% All frequency values are in Hz.
Fs = 12000; % Sampling Frequency

N      = 200; % Order
Fpass  = 1;  % Passband Frequency
Fstop  = 300; % Stopband Frequency
Wpass  = 1;  % Passband Weight
Wstop  = 1;  % Stopband Weight
dens   = 20; % Density Factor

% Calculate the coefficients using the FIRGR function.
b = firgr(N, [0 Fpass Fstop Fs/2]/(Fs/2), [1 1 0 0], [Wpass Wstop],
...
        {dens});
Hd = dfilt.dffir(b);

% [EOF]
```

- **ΖΩΝΟΠΕΡΑΤΟ ΦΙΛΤΡΟ ΓΙΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΔΡΑΣΗΣ**

```
function Hd = filterSp
%FILTERSP Returns a discrete-time filter object.
%
% M-File generated by MATLAB(R) 7.11 and the Signal Processing
Toolbox 6.12.
%
% Generated on: 21-Mar-2011 19:20:41
%
% Equiripple Bandpass filter designed using the FIRPM function.
% All frequency values are in Hz.
Fs = 24000; % Sampling Frequency
N = 4150; % Order
Fstop1 = 400; % First Stopband Frequency
Fpass1 = 450; % First Passband Frequency
Fpass2 = 3000; % Second Passband Frequency
Fstop2 = 3050; % Second Stopband Frequency
Wstop1 = 1; % First Stopband Weight
Wpass = 1; % Passband Weight
Wstop2 = 1; % Second Stopband Weight
dens = 20; % Density Factor
% Calculate the coefficients using the FIRPM function.
b = firpm(N, [0 Fstop1 Fpass1 Fpass2 Fstop2 Fs/2]/(Fs/2), [0 0 1 1 0
...
0], [Wstop1 Wpass Wstop2], {dens});
Hd = dfilt.dffir(b);
% [EOF]
```

- **ΖΩΝΟΠΕΡΑΤΟ ΦΙΛΤΡΟ ΓΙΑ ΕΞΑΛΕΙΨΗ ΒΗΤΑ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ**

```
function Hd = notch4
%NOTCH4 Returns a discrete-time filter object.
%
% MATLAB Code
% Generated by MATLAB(R) 7.11 and the Signal Processing Toolbox 6.14.
%
% Generated on: 22-Mar-2011 19:36:25
%
% Generalized REMEZ FIR Bandstop filter designed using the FIRGR
function.
% All frequency values are in Hz.
Fs = 12000; % Sampling Frequency
N = 1900; % Order
Fpass1 = 2; % First Passband Frequency
Fstop1 = 9; % First Stopband Frequency
Fstop2 = 50; % Second Stopband Frequency
Fpass2 = 60; % Second Passband Frequency
Wpass1 = 1; % First Passband Weight
Wstop = 1; % Stopband Weight
Wpass2 = 1; % Second Passband Weight
dens = 20; % Density Factor
```

```

% Calculate the coefficients using the FIRGR function.
b = firgr(N, [0 Fpass1 Fstop1 Fstop2 Fpass2 Fs/2]/(Fs/2), [1 1 0 0 1
...
1], [Wpass1 Wstop Wpass2], {dens});
Hd = dfilt.dffir(b);

% [EOF]

```

- **ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ RASTER**

```

function R = ConvRaster(SigRaw, SigPred, sigma)

% convolves with Gaussian curve of std = sigma and returns the
% correlation
% coefficient R.

fs = 12000;

x=-100/fs:1/fs:100/fs;
% sigma = 8/fs;
y=gaussmf(x,[sigma 0]);

% Convolve with Gaussian curve
SiGaussRaw = conv(y,SigRaw);
SiGaussRaw(ceil(length(y)/2):length(SigRaw)+floor(length(y)/2)); =

SiGaussPred = conv(y,SigPred);
SiGaussPred(ceil(length(y)/2):length(SigPred)+floor(length(y)/2)); =

% Compute Correlation Coefficient
R = corrcoef(SiGaussRaw,SiGaussPred);
R = R(1,2);
% figure,
% subplot(211), plot(SiGaussRaw)
% subplot(212), plot(SiGaussPred)
%
% figure,
% [C,LAGS]=xcorr(SiGaussRaw,SiGaussPred,'unbiased');
% plot(LAGS,C)

```

- **ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΔΡΑΣΗΣ**

```

function FindSpikes(dataLP,dataBP)

% ===== Finding SPIKES =====

fs = 12000; % sampling frequency
noise_peak = 500; % noise peak
duration=120; % length of spike data
st = std(dataBP);
w_t = 5; % weight of threshold
T = w_t * st; % threshold
[maxtab,mintab] = peakdet(dataBP,T);

```

```

t = [0:1/fs:(length(dataBP)/fs)-1/fs];

duration=120;    % length of spike data
t1=[1:duration];
n_peak = 100;
n_bef = n_peak-1;
n_aft = n_peak+1;

n_lfp_stp = 5;
n_lfp_str = duration - n_peak + n_lfp_stp;

s = length(dataBP);    % length of data

for j=1:size(maxtab,1)-2
    a=maxtab(j,1);
    %an uparxei kapoia polu megalh h' arnitiki korufh einai thorubos
    kai thn aporriptomw
    %to 350 to allazw kathe fora xeirokinita giati einai diaforetiko
    gia
    %diaforetikos katagrafes
    if ((maxtab(j,2)>noise_peak) || (maxtab(j,2)<0))
        maxtab(j,:)=0;
        continue
    else
        %periptwsh pou to spike einai sthn aristerh akrh ths
        katagrafhs
        if ((a-n_bef)<=0)
            for k=1:(n_peak-a)
                spikes(j,k)=0;
                lfps(j,k)=0;
            end
            spikes(j,n_aft-a:duration)=dataBP(1:a+9);
            lfps(j,n_aft-a:duration)=dataLP(1:a+9);
            % lfps(j,n_aft-a:duration)=detrend(dataLP(1:a+9));
            %periptwsh pou to spike einai sth deksia akrh ths
            katagrafhs
            elseif ((a+(duration-n_peak))>=s)
                for k=(n_aft+s-a):duration
                    spikes(j,k)=0;
                    lfps(j,k)=0;
                end
                spikes(j,1:n_peak+s-a)=dataBP(a-n_bef:s);
                lfps(j,1:n_peak+s-a)=dataLP(a-n_bef:s);
                % lfps(j,1:n_peak+s-a)=detrend(dataLP(a-n_bef:s));
            else
                %kentrarw ta dedomena wste i korufh na einai sth thesh
                n_peak ths
                %seiras kathe spike
                spikes(j,:)=dataBP(a-n_bef:a+(duration-n_peak));
                %lfps(j,:)=detrend(dataLP(a-n_lfp_str:a-
                n_lfp_str+duration-1));
                lfps(j,:)=dataLP(a-n_lfp_str:a-n_lfp_str+duration-1);
            end
        end
    end
end

spikes=removeconstantrows(spikes);
maxtab=removeconstantrows(maxtab);
lfps=removeconstantrows(lfps);

```

```

% ===== PCA =====
[pcmatrix,score,pcvar]=princomp(spikes);

% ===== Plotting Spikes =====
figure(1),
subplot(3,2,1:2)
plot(t,dataBP);
hold on
plot(maxtab(:,1)*(1/fs), maxtab(:,2), 'g*');
xlabel('Time (s)'), ylabel('\muV')

% figure(3);
% scatter(score(:,1),score(:,2),3);
%briskw kai apeikonizw sth synexeia to pososto ths diakumanshs pou
eksigei
%kathe sunistwsa
for l=1:length(pcvar)
    prcpcvar(l)=pcvar(l)/sum(pcvar);
    if (l==1)
        sumpcvar(l)=prcpcvar(l);
    else
        sumpcvar(l)=sumpcvar(l-1)+prcpcvar(l);
    end
end

%omadopoihsh clusters me algorithmo k-means
[idx,ctrs] = kmeans(score(:,1:2),2);
score1=score(:,1:2);
%apeikonisi tw n clusters kai tw n kentrwn tous
subplot(3,2,3:4)
plot(score1(idx==1,1),score1(idx==1,2),'r.','MarkerSize',12)
hold on
plot(score1(idx==2,1),score1(idx==2,2),'b.','MarkerSize',12)
%xrisimopoiw to parakatw mono an exw 3 clusters
% hold on
% plot(score1(idx==3,1),score1(idx==3,2),'g.','MarkerSize',12)

plot(ctrs(:,1),ctrs(:,2),'kx','MarkerSize',12,'LineWidth',2)
plot(ctrs(:,1),ctrs(:,2),'ko','MarkerSize',12,'LineWidth',2)
legend('Cluster 1','Cluster 2', 'Centroids')
%apeikonisi tw n spikes pou antistoixoun se kathe cluster
j=1;
figure(1),subplot(3,2,5);
for i=1:size(score(:,1))
    if idx(i)==1
        plot(t1*(1/fs),spikes(i,:), 'k')
        SP_CL1(j,:) = spikes(i,:);
        % LFP_CL1(j,:) = detrend(lfps(i,:));
        LFP_CL1(j,:) = (lfps(i,:)-
mean(lfps(i,:)))/(3*std(lfps(i,:)));
        j = j+1;
        hold on;
    end
end
grid on
axis([min(t1)*(1/fs) max(t1)*(1/fs) -80 120])
title('Cluster 1')
xlabel('Time (s)')
ylabel('\muV')

```

```

j=1;
subplot(3,2,6)
grey=[0.4,0.4,0.4];
for i=1:size(score(:,1))
    if idx(i)==2
        plot(t1*(1/fs),spikes(i,:), 'Color',grey)
        SP_CL2(j,:) = spikes(i,:);
        %LFP_CL2(j,:) = detrend(lfps(i,:));
        LFP_CL2(j,:) = (lfps(i,:)-
mean(lfps(i,:))/(3*std(lfps(i,:)))));
        j = j+1;
        hold on;
    end
end
grid on
axis([min(t1)*(1/fs) max(t1)*(1/fs) -80 120])
title('Cluster 2')
xlabel('Time (s)')
ylabel('\muV')

```

- ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ

```

function k = kappa2 (X1,X2)

% X1 = real data
% X2 = predicted data
% L = window size

X1 = X1(:);
X2 = X2(:);

L=80;

[A,B] = find(X2 == 1); % find true spike
for i=1:length(A)
    if A(i)-L>0
        X2(A(i)-L:A(i)+L)=1; % include +/- L samples
    end
end

[A,B] = find(X1 == 1); % find true spike
for i=1:length(A)
    if A(i)-L>0
        X1(A(i)-L:A(i)+L)=1; % include +/- L samples
    end
end
if length(X1)>length(X2)
    X = 3*X1(1:length(X2)) - X2;
elseif length(X2) > length(X1)
    X = 3*X1 - X2(1:length(X1));
else
    X = 3*X1 - X2;
end

NN = length(find(X==0));

YY = length(find(X==2));

```

```

YN = length(find(X==-1));

NY = length(find(X==3));

TN1 = NN + NY;
TY1 = YN + YY;

TN2 = NN + YN;
TY2 = NY + YY;

Total = TN1+TY1;

ObsAgr = (NN+YY)/Total;    % Observed Agreement

ChaAgr = ((TN2/Total)*(TN1/Total))+((TY2/Total)*(TY1/Total));

k = (ObsAgr - ChaAgr)/(1-ChaAgr);

```

- **ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΔΡΑΣΗΣ ΣΕ ΠΙΝΑΚΕΣ**

```

function [maxtab, mintab]=peakdet(v, delta, x)
%PEAKDET Detect peaks in a vector
% [MAXTAB, MINTAB] = PEAKDET(V, DELTA) finds the local
% maxima and minima ("peaks") in the vector V.
% MAXTAB and MINTAB consists of two columns. Column 1
% contains indices in V, and column 2 the found values.
%
% With [MAXTAB, MINTAB] = PEAKDET(V, DELTA, X) the indices
% in MAXTAB and MINTAB are replaced with the corresponding
% X-values.
%
% A point is considered a maximum peak if it has the maximal
% value, and was preceded (to the left) by a value lower by
% DELTA.

% Eli Billauer, 3.4.05 (Explicitly not copyrighted).
% This function is released to the public domain; Any use is allowed.

maxtab = [];
mintab = [];

v = v(:); % Just in case this wasn't a proper vector

if nargin < 3
    x = (1:length(v))';
else
    x = x(:);
    if length(v)~= length(x)
        error('Input vectors v and x must have same length');
    end
end
end

```

```

if (length(delta(:))>1
    error('Input argument DELTA must be a scalar');
end

if delta <= 0
    error('Input argument DELTA must be positive');
end

mn = Inf; mx = -Inf;
mnpos = NaN; mxpos = NaN;

lookformax = 1;

for i=1:length(v)
    this = v(i);
    if this > mx, mx = this; mxpos = x(i); end
    if this < mn, mn = this; mnpos = x(i); end

    if lookformax
        if this < mx-delta
            maxtab = [maxtab ; mxpos mx];
            mn = this; mnpos = x(i);
            lookformax = 0;
        end
    else
        if this > mn+delta
            mintab = [mintab ; mnpos mn];
            mx = this; mxpos = x(i);
            lookformax = 1;
        end
    end
end
end

```

- **ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΔΡΑΣΗΣ**

```

function [s1,s2] = PercPeak(X1,X2,L)

% X1 = Real
% X2 = Predicted

[A,B] = find(X1 == 1); % find true spikes
N1 = length(A);      % count them

X2(X2==1)=3;        % change predicted spikes from +1 to +3

X3 = X1;            % X3 = true spikes data
for i=1:length(A)
    X3(A(i)-L:A(i)+L)=1; % include +/- L samples
end
X3 = X3(1:length(X1)); % truncate true spikes data
X = X3 - X2;         % 1 -3 = -2
N2 = length(find(X==-2)); % find #raw spikes that are also
predicted

s1 = (N2/N1);

```

```

[A,B] = find(X2 == 3); % find predicted spikes
N3 = length(A);      % count them

X4 = X2;              % X4 = predicted spikes
for i=1:length(A)
    if (A(i)-L)<0
        X4(1:A(i)+L)=3;
    else
        X4(A(i)-L:A(i)+L)=3; % include +/- L samples
    end
end
X4 = X4(1:length(X1));
X = X4-X1;
N4 = length(find(X == 2));

s2 = N4/N3;

```

- **S33script, ΚΩΔΙΚΑΣ**

```

close all
fs = 12000;
flagSPK = 0;

ind = 4; % Me ayto epilegoume tin katagrafi

if ind == 1 | ind == 9
    pr_length =0;
end

% Oles oi katagrafes
Recstrg =
['D71mi10b';'D71plu00';'D71pl10c';'D72plu00';'D73m05ld';'D73min05';'D
75min05';'D75plu10';'D81min05';'D81m05ld';

'D81mi05b';'D81min10';'D81mi10b';'D81plu05';'D83min10';'D84min05';'D8
4min08';'D84plu00';'D85plu05'];

% Welch: ind = 1 (NICE), 2, 3, 6 (Foffani!), 8 (Noise+Foffani), 9
% (Foff),11 (Foff), 12 (foff),13(Teleio Foffani!), 14 (Foffani), 18
% (Good),
% 19 (Teleio Foffani)!

Rec = Recstrg(ind,:);
disp(Rec)

switch Rec
    case 'D71mi10b'
        %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% D71min10b %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
        % Attention ! ---> Time = 5 s <--- %
        %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
        data = D71min10b;
        data=data(5*12000:10*12000);
        flagLFP = 1;

        MD = 20; % min peak distance --> refractory
period
        % MD = 40; %for Wiener
        % Raw data

```



```

% H2_D(:,ind) = H2';

case 'D71pl10c'
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% D71plus10c %%%%%%%%%
data = D71plus10c;
flagLFP = 1;

MD = 30; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 5; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
alpha = 3; % ---> weight of SD for normalizing
LFPs <---
w_tSPK = 10^-6; % weight of SD for threshold for
SPIKE detection
Tpred = 0.0001; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 5; % find peaks that are greater than
MINPEAKHEIGHT MPH
% Comparison
n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.12)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best3;
sim('Try1',10)
% =====

S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D72plu00'
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% D72plus0 %%%%%%%%%
data = D72plus0;
data1=data(3000:1:9000);
flagLFP = 1;

MD = 65; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 6; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
alpha = 5.5; % ---> weight of SD for
normalizing LFPs <---
Tpred = 0.000001; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0; % find peaks that are greater than
MINPEAKHEIGHT MPH
% Comparison
n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.14)

S33before;
% ===== Simulation =====

```

```

Best = Best4;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D73m051d'
%%%%%%%%%%%% D73min05b %%%%%%%%%%%%%
% ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! %
% ---> ATTENTION! The model used is the D73min05 model <---
% ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! % ! %
data = D73min05b;
flagLFP = 1;

MD = 25; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 6; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
alpha = 3; % ---> weight of SD for normalizing
LFPs <---
Tpred = 0.000001; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0; % find peaks that are greater than
MINPEAKHEIGHT MPH
% Comparison
n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.11)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best5;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D73min05'
%%%%%%%%%%%% D73min05b %%%%%%%%%%%%%
data = D73min05b;
flagLFP = 1;

MD = 30; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 6; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
alpha = 2.5; % ---> weight of SD for
normalizing LFPs <--- (3)
Tpred = 0.000001; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks

```

```

        MPH = 0.03;                                % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
        % Comparison
        n=[0:0.05:10];                            % bin vector for Histogram
estimation (0.11)

        S33before;
        % ===== Simulation =====
        Best = Best5;
        sim('Try1',10)
        % =====
        S33after;

        % ===== Results =====
        % H1_D(ind,:) = H1;
        % H2_D(ind,:) = H2;

case 'D75min05'
    %%%%%%%%%%%%% D75min05 %%%%%%%%%%%%%
    % ---> ATTENTION! Very nice Histogram Estimation!!! <---
    data = D75min05;
    data = data(1:8.5*12000);
    flagLFP = 1;

    MD = 40;                                       % min peak distance --> refractory
period
    % Raw data
    w_t = 9.4;                                     % ---> weight of threshold for
peakdet <---
    % Predicted Spike
    alpha = 1.7;                                  % ---> weight of SD for
normalizing LFPs <--- (3)
    Tpred = 10^-10;                               % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
    MPH = 7.16*10^-3;                             % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
    % Comparison
    n=[0:0.05:8.5];                               % bin vector for Histogram
estimation (0.11)

    S33before;
    % ===== Simulation =====
    Best = Best6;
    sim('Try1',8.5)
    % =====
    S33after;

    % ===== Results =====
    % H1_D(ind,:) = H1;
    % H2_D(ind,:) = H2;

case 'D75plu10'
    %%%%%%%%%%%%% D75plus10 %%%%%%%%%%%%%
    % ---> ATTENTION! Simulink Time: 5.3940!!! <---
    data = D75plus10;
    flagLFP = 1;
    flagSPK = 1;

    MD = 45;                                       % min peak distance --> refractory
period (12)

```

```

% Raw data
w_t = 9; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
alpha = 2.5; % ---> weight of SD for
normalizing LFPs <--- (3)
Tpred = 10^-10; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0.023; % find peaks that are greater than
MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
% Comparison
n=[0:0.05:5.394]; % bin vector for Histogram
estimation (0.1)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best7;
sim('Try1',5.3940)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D81min05'
%%%%%%%%%%%% D81min05 %%%%%%%%%%%%%

% needs detrend
data = D81min05;
flagLFP = 0;

MD = 55; % min peak distance -->
refractory period
% Raw data
w_t = 6.1; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
% alpha = ; % ---> weight of SD for
normalizing LFPs <--- (3)
Tpred = 10^-5; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0.22; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
% Comparison
n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.08)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best8;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D81m051d'

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% D81min05bold %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %%
% ---> ATTENTION! The model used is the D81min05 model <---
% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %% ! %%

% needs detrend
data = D81min05b;
flagLFP = 0;

MD = 65; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 7.5; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
%alpha = ; % ---> weight of SD for
normalizing LFPs <--- (3)
Tpred = 10^-5; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0.5; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
% Comparison
n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.05)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best8;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D81mi05b'
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% D81min05b %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Attention!!! ---> Time = 9 sec
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% needs detrend
data = D81min05b;
data = data(12001:120000);
flagLFP = 0;
flagSPK = 1;

MD = 40; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 7; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
%alpha = ; % ---> weight of SD for normalizing
LFPs <--- (3)
Tpred = 10^-5; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0.58; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
% Comparison

```

```

n=[0:0.05:9]; % bin vector for Histogram
estimation (0.1)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best9;
sim('Try1',9)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D81min10'
%%%%%%%%%%%% D81min10 %%%%%%%%%%%%%

% needs detrend
data = D81min10;
flagLFP = 0;

MD = 45; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 9.5; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
%alpha =; % ---> weight of SD for normalizing
LFPs <--- (3)
Tpred = 10^-5; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0.33; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
% Comparison
n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.11)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best10;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D81mi10b'
%%%%%%%%%%%% D81min10b %%%%%%%%%%%%%

% needs detrend
data = D81min10b;
flagLFP = 0;

MD = 35; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data

```

```

        w_t = 8; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
        % Predicted Spike
        %alpha =; % ---> weight of SD for normalizing
LFPs <--- (3)
        Tpred = 10^-5; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
        MPH = 0.016; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
        % Comparison
        n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.05)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best11;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D81plu05'
% % % % % % % % % % D81plus05 % % % % % % % % % %

% needs detrend
data = D81plus05;
flagLFP = 0;

MD = 40; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 10; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
        % Predicted Spike
        %alpha =; % ---> weight of SD for normalizing
LFPs <--- (3)
        Tpred = 10^-10; % threshold for predicted
spikes, for findpeaks
        MPH = 0.35; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
        % Comparison
        n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.1)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best12;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D83min10'
% % % % % % % % % % D81plus05 % % % % % % % % % %

```

```

% Interesting Phenomenon in 4.2 s
% Attention!!! Data Length = 8.5 s
% Needs Negative output!
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% needs detrend
data = D83min10;
data = data(1:8.5*12000);
flagLFP = 0;
flagSPK = 1;

MD = 30; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 7; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
%alpha =; % ---> weight of SD for normalizing
LFPs <--- (3)
Tpred = 10^-9; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0.083; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
% Comparison
n=[0:0.05:8.5]; % bin vector for Histogram
estimation (0.05)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best13;
sim('Try1',8.5)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D84min05'
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% D84min05 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% needs detrend
data = D84min05;
flagLFP = 0;

MD = 50; % min peak distance --> refractory
period
MD = 50; %for Wiener
% Raw data
w_t = 5.5; % ---> weight of threshold for
peakdet <---
% Predicted Spike
%alpha =; % ---> weight of SD for normalizing
LFPs <--- (3)
Tpred = 10^-9; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0.149; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.025)
%MPH = 0.05; % for Wiener (0.2)
% Comparison

```

```

n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.11)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best14;
%Best = Wiener;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D84min08'
%%%%%%%%%%%% D84min05 %%%%%%%%%%%%%

% needs detrend
data = D84min08;
flagLFP = 0;

MD = 25; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data
w_t = 7.8; % ---> weight of threshold for
peakdet <--- (8)
% Predicted Spike
Tpred = 10^-9; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
MPH = 0; % find peaks that are greater than
MINPEAKHEIGHT MPH (0.6)
% Comparison
n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.11)

S33before;
% ===== Simulation =====
Best = Best15;
sim('Try1',10)
% =====
S33after;

% ===== Results =====
% H1_D(ind,:) = H1;
% H2_D(ind,:) = H2;

case 'D84plu00'
%%%%%%%%%%%% D84min05 %%%%%%%%%%%%%
% it works pretty weel with the D81min05 model

% needs detrend
data = D84plus0;
flagLFP = 0;

MD = 45; % min peak distance --> refractory
period
% Raw data

```

```

        w_t = 8; % ---> weight of threshold for
peakdet <--- (8)
        % Predicted Spike
        Tpred = 10^-9; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
        MPH = 0.4; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.6)
        % Comparison
        n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.1)

        S33before;
        % ===== Simulation =====
        Best = Best16;
        sim('Try1',10)
        % =====
        S33after;

        % ===== Results =====
        % H1_D(ind,:) = H1;
        % H2_D(ind,:) = H2;

case 'D85plu05'
        %%%%%%%%%%% D84min05 %%%%%%%%%%%
        % NO GOOD!
        % Mediocre performance
        % needs detrend
        data = D85plus05;
        flagLFP = 0;
        flagSPK = 2;

        MD = 57; % min peak distance --> refractory
period
        % Raw data
        w_t = 6.5; % ---> weight of threshold for
peakdet <--- (8)
        % Predicted Spike
        Tpred = 10^-9; % threshold for predicted spikes,
for findpeaks
        MPH = 0.75; % find peaks that are greater
than MINPEAKHEIGHT MPH (0.6)
        % Comparison
        n=[0:0.05:10]; % bin vector for Histogram
estimation (0.2)

        S33before;
        % ===== Simulation =====
        Best = Best17;
        sim('Try1',10)
        % =====
        S33after;

        % ===== Results =====
        % H1_D(ind,:) = H1;
        % H2_D(ind,:) = H2;

end

```

- **S33before, ΚΩΔΙΚΑΣ ΓΙΑ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΥΝ. ΤΟΠ. ΠΕΔΙΟΥ**

```

% S33before simulation script

% ===== Filtering Data =====
dataLP = filter(lp,data);
dataLP1 = filter(notch4,dataLP);
dataBP = filter(BP,data);

% ===== Finding SPIKES =====
st = std(dataBP);
T = w_t * st; % threshold
[maxtab,mintab] = peakdet(dataBP,T);

% ===== Plotting =====
t = [0:1/fs:(length(dataBP)/fs)-1/fs];
figure,subplot(211),plot(t,dataBP)

hold on,
plot(maxtab(:,1)*(1/fs)-(1/fs), maxtab(:,2), 'g*');
xlabel('Time (s)'), ylabel('Amplitude (mV)')

% ===== Output =====

if flagLFP == 0
%---> use for detrend large arrays <---
lp1 = dataLP1(1:round(length(dataLP1)/3));
lp2 = dataLP1(round(length(dataLP1)/3)+1:2*round(length(dataLP1)/3));
lp3 = dataLP1(2*round(length(dataLP1)/3):end);
B1 = [1:400:length(lp1)];
in1 = detrend(lp1,'linear',B1);
clear B1
B2 = [1:400:length(lp2)];
in2 = detrend(lp2,'linear',B2);
clear B2
B3 = [1:400:length(lp3)];
in3 = detrend(lp3,'linear',B3);
clear B3
in=[in1;in2;in3];

elseif flagLFP == 1
% ---> use for alpha <---
in = (dataLP1 - mean(dataLP1)) / (alpha*std(dataLP1));
end

simin = [[0:1/fs:length(in)/fs-(1/fs)],in];
out = zeros(size(dataBP));
out(maxtab(:,1))=1;

FindSpikes(dataLP1,dataBP);

```

- **S33after, ΚΩΔΙΚΑΣ ΕΞΟΔΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ**

```

% S33after simulation script
data = simout.signals.values;
if flagSPK == 0
    data = data(1:end-1);

```

```

elseif flagSPK == 1
    data = -data(1:end-1); % For D75plus10, D81min05b, D83min10
elseif flagSPK ==2
    data = abs(data);
end
plot(data)

t = [0:1/fs:(length(data)/fs)-1/fs];

% ===== Finding SPIKES =====
[PKS,LOCS]
findpeaks(data, 'threshold', Tpred, 'minpeakdistance', MD, 'minpeakheight'
, MPH);

figure, plot(t,data)
if length(PKS >0)
    hold on,
    plot(LOCS*(1/fs)-(1/fs), PKS, 'g*');
    xlabel('Time (s)'), ylabel('Amplitude (mV)')
end

Vreal = out;
Vpred = zeros(size(Vreal));
Vpred(LOCS) = 1;

H1 = hist(maxtab(:,1)*(1/fs)-(1/fs),n);
H2 = hist(LOCS*(1/fs)-(1/fs),n);
%p(ind) = kappa2(Vreal,Vpred);

% ===== Plotting =====
t = [0:1/fs:(length(Vreal)/fs)-1/fs];

subplot(111), plot(t,Vpred,'k'), title('Predicted Data')

figure, plot(n,H2,'k')
legend('Predicted after notch')

% error(pr_length+1:pr_length+length(H2)) = H2-H1;
% pr_length = pr_length+length(H2);

Res = H2-H1;
ResMSE = mse(Res)

%
% % === Coherence ===
figure,
[Cxy(:,ind),F(:,ind)] = mscohere(H1,H2,[],[],[],20);
plot(F(:,ind), Cxy(:,ind))
%m = find(Cxy(:,ind)<0.707*max(Cxy(:,ind)));
hold on
plot(F(:,ind),0.707*max(Cxy(:,ind))*ones(length(F(:,ind))))

L=50; % double the refractory period
[s1,s2] = PercPeak(Vreal,Vpred,L);
S1xS2 = s1*s2
kappa = kappa2(Vreal,Vpred)
sigma = 60/fs;
R = ConvRaster(Vpred, Vreal, sigma)

```

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Andrei Belitski, Arthur Gretton, Cesare Magri, Yusuke Murayama, Marcelo A. Montemurro, Nikos K. Logothetis, Stefano Panzeri (2008) Low – Frequency Local Field Potential and Spikes in Primary Visual Cortex Convey Independent Visual Information *The Journal of Neuroscience*, 28(22) 5696 –5709
- [2] Andres M. Lozano, Francesco Carella (2002) Physiologic studies in the human brain in movement disorders *Parkinsonism & Related Disorders* 8(6) 455-458
- [3] Peter Brown, Andreas Kurpsch, Peter J. Magill, Andrew Sharott, Daniel Harnack, Wassilios Meissner (2002) Oscillatory Local potential Field Recorded from the Subthalamic Nucleus of the Alert Rat *Experimental Neurology* 177(2) 581-585
- [4] Yasin Temel et al.(2008) Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: The other side of the medallion *Experimental Neurology* 211(2) 321-323
- [5] Michmizos K.P., Sakas D.E., Nikita K.S. (2010) Towards relating the subthalamic nucleus spiking activity with the local field potentials acquired intranuclearly. *IOP Measurement Science and Technology* (MST/380919/SPE/263146)
- [6] Fabio Blandini, Giuseppe Nappi, Cristina Tassorelli, Emilia Martignoni (2000) Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease *Progress in Neurobiology* 62(1) 63-88

- [7] Maria C. Rodrigues - Oroz, Manuel Rodrigues, Jorge Guridi, Klaus Mewes, Vijay Chockkman, Jerrold Vitek, Mahlon R. DeLong, Jose A. Obeso (2001) The Subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics *Brain* 124(9) 1777-1779
- [8] Kamen G.Usunoff, Dimitar E. Itzev, Wladimir A. Ovtsharoff, Enrico Maran (2002) Neuromelanin-Containing, Catecholaminergic Neurons in the Human Brain : Ontogenetic Aspects, Development and Aging *Biomedical Reviews* 13 39-47
- [9] T.Heida, M.A.J. Lourens, H.G.E. Meijer, E. Marani, S.A. van Gils (2011) The pedunculopontine nucleus as an additional target for deep brain stimulation *Neural Network* 3 7-15
- [10] Clement Hamani, Erich O. Richter, Yuri Andrade-Souza, William Hutchison, Jean A. Saint-Cyr, Andres M. Lozano (2004) Correspondence of microelectrode mapping with magnetic resonance imaging for subthalamic nucleus procedures *Surgical Neurology* 63(3) 249-253
- [11] Abdelhamid Benazzouz, Alim Louis Benabid, Brigitte Piallat, Bradley Wallace, Doris Lenartz, Christian Andressen, Paul Krackand Pierre Pollak (2002) Might deep brain stimulation of the subthalamic nucleus be neuroprotective in patients with Parkinson's disease? *Thalamus & Related Systems* 2(2) 95-102
- [12] A.Priori (2008) Invasive brain stimulation and recording *Clinical Neurophysiology* 119(1) S7
- [13] W.Meissner , A.Leblois, D.Hansel, B.Bioulac, C.E.Gross, A.Benazzouz (2005) Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations *Brain* 128(10) 2372-2382
- [14] Alim-Louis Benabid, Adnan Koudsié, Abdelhamid Benazzouz, Valérie Fraix, Ahmed Ashraf, JeanFrançois Le Bas, Stéphan Chabardes, Pierre Pollak (1999) Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease *Archives of Medical Research* 31(3) 282-289
- [15] Andrea Kuhn, Noa Fogelson, Paul Silberstein, Patricia D. Limousin, Marwan Hariz, Thomas Trottenberg, Andreas Kupsch, Peter Brown (2005) Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease *Neuroscience Letters* 382(1-2) 5-9

- [16] Mark Bevan, Peter J. Magill, David Terman, J.Paul Bolam, Charles J. Wilson (2002) Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus–external globus pallidus network *Trends in Neurosciences* 25(10) 525-531
- [17] Xuguang Liu, Dipankar Nandi, Carole Joint, John Stein, Tipu Aziz (2002) Thalamic field potentials during deep brain stimulation of periventricular gray in chronic pain *Pain* 97(1-2) 47-51
- [18] Michael S. Gold, Ron Amir, C.E. Argoff, Gary J. Bennett, Theodore R. Cummins, Marcel E. Durieux, Peter Gerner, Frank Porreca Gary, R. Strichartz (2006) The Role of Sodium Channels in Chronic Inflammatory and Neuropathic Pain *The Journal of Pain* 7(5:3) S1-29
- [19] Paul J. Bedard, Carl Julien, Line Berthiaume, Abdallah Hadj-Tahar, Ali H. Rajput, Thérèse Di Paolo, Pierre Julien Frédéric Calon (2006) Postmortem brain fatty acid profile of levodopa-treated Parkinson disease patients and parkinsonian monkeys *Neurochemistry International* 48(5) 404-414
- [20] Paul Nunez, Ramesh Srinivasan (2006) A theoretical basis for standing and traveling brain waves measured with human EEG with implications for an integrated consciousness *Clinical Neurophysiology* 117(11) 2424-2435
- [21] Peter Brown, David Williams (2005) Basal Ganglia local field potential activity: Character and functional significance in the human *Clinical Neurophysiology* 116(11) 2510-2519
- [22] Μακροπούλου Μ. (2010) Σημειώσεις Βιοφυσικής *Εκδόσεις Ε.Μ.Π.*
- [23] Νικήτα, Κ. (2008) Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων *Εκδόσεις Ε.Μ.Π.*
- [24] Νικήτα, Κ. (2008) Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων, Εργαστηριακές Ασκήσεις *Εκδόσεις Ε.Μ.Π.*
- [25] Παπαβασιλείου, Βασίλειος Σ. (2010) Πρόβλεψη νευρωνικών εκπολώσεων από δυναμικά τοπικού πεδίου με τη χρήση μοντέλου φυσιολογικής λειτουργίας της απόκρισης *Διπλωματική εργασία ΣΗΜΜΥ ΕΜΠ*
- [26] Θάνου Αιμιλιάνα (2011) Πρόβλεψη νευρωνικών εκπολώσεων βάσει δυναμικών τοπικού πεδίου με χρήση μοντέλων Hammerstein – Wiener *Διπλωματική εργασία ΣΗΜΜΥ ΕΜΠ*