



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

Μοντέλα Προσομοίωσης Προκλητών Δυναμικών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΚΑΡΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΜΑΡΙΑΣ

Επιβλέπων : Ουζούνογλου Νικόλαος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2018

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

Μοντέλα Προσομοίωσης Προκλητών Δυναμικών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΚΑΡΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΜΑΡΙΑΣ

Επιβλέπων : Ουζούνογλου Νικόλαος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 26^η Σεπτεμβρίου 2018.

(Υπογραφή)

.....
Ουζούνογλου Νικόλαος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....
Μαλτέζος Σταύρος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....
Σιέττος Κωνσταντίνος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2018

(Υπογραφή)

.....
Καρανικολάου Μαρία

Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών Ε.Μ.Π.

Copyright © Καρανικολάου Μαρία, 2018

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 τους συγγραφείς.

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

Περίληψη

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη μοντέλων στο πεδίο χρόνου και στο πεδίο συχνοτήτων για σήματα εγκεφαλογραφημάτων προκλητών δυναμικών από laser ερεθίσματα εφαρμοσμένα στο χέρι (Laser Evoked Potentials).

Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούμε υψηλής τάξης συστήματα Συναρτήσεων Μεταφοράς για να ανιχνεύσουμε διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών, για το κάθε LEP average που υπολογίσαμε από τα epochs των σειρών ΗΕΓ που έχουμε στα δεδομένα μας. Τρεις σειρές από 10 παλμούς Laser CO₂ διάρκειας 10ms ο καθένας, εφαρμόζονται στο πάνω μέρος του αριστερού χεριού, οπότε οι υποδοχείς των νεύρων ανιχνεύουν μία πηγή ενός θερμικού επίπνου ερεθίσματος και η απόκριση καταγράφεται ως LEP δυναμικό στο vertex (κορυφή) του κρανίου από το ηλεκτρόδιο Cz. Κάθε LEP είναι μια μεταβατική κατάσταση από τη διέγερση λόγω διαταραχής που υφίσταται, ώσπου επανέρχεται σε κατάσταση ισορροπίας (steady state). Οι νευρικές ίνες μετασχηματίζουν την ενέργεια και τη μεταφέρουν μέσα από το πολύπλοκο σύστημα σύνθετων αντιστάσεων ως το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Αναλύουμε το Output αυτής της επεξεργασίας αναζητώντας διαφορές ικανές να διαφοροποιήσουν τα σήματα ανδρών από αυτά των γυναικών. Χρησιμοποιούμε αρχικά τους πόλους και τα χαρακτηριστικά των Συναρτήσεων Μεταφοράς και μέσω αλγορίθμων machine learning, και ειδικά τους πλησιέστερους γείτονες (k-NN) βρίσκουμε διαφορές στις συχνότητες μεταξύ των δύο ομάδων, με τους άνδρες να έχουν μικρότερο εύρος συχνοτήτων, και έτσι καλύτερο Q (Quality factor) και μεγαλύτερη damping περίοδο με μεγαλύτερους χρόνους επαναφοράς από τις γυναίκες. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενη μελέτη (Staikou et al., 2016), όπου αποδεικνύεται ότι οι γυναίκες εμφανίζουν σχεδόν το διπλάσιο πλάτος από τους άνδρες.

Η μεθοδολογία αυτή μπορεί να γίνει οδηγός για την πραγματοποίηση επεξεργασίας προκλητών δυναμικών και άλλης φύσης, καθώς παρέχει αρκετές παραμέτρους σαφής διάκρισης των σημάτων, και άρα εγγυρότερη διαγνωστική ισχύ σε μελέτες νευρικής αγωγιμότητας.

Λέξεις κλειδιά: <<Προκλητά Δυναμικά, Συνάρτηση Μεταφοράς, μεταβατική κατάσταση, k-NN>>

Abstract

High-order transfer function models are proposed to detect differences in Laser Evoked Potentials (LEPs) between men and women and to assess whether these differences are strong enough to allow for high accuracy, a gender classification algorithm. Three series of 10 Carbon dioxide laser pulses were applied to the left hand dorsum as a source of a thermal noxious stimulus and LEPs were obtained from the head vertex (EEG electrode Cz), as previously described (Staikou et al, 2016). Each LEP can be treated as a transient state of electrical disturbance followed by attenuation, in analogy with transmission lines, neurons and axons transduce the stimulus input laser light through a sequence of impedances. The LEPs for each subject are described by an overall complicated transfer function as a ratio of two polynomials, calculated by the Laplace transform. For the transfer functions, firstly, we obtain an approximate model in time and frequency domain of EEG transients, and secondly, by using the poles, our signal specimen is being classified into two groups, men and women, using k-nearest neighbors algorithm. We decompose our functions applying the inverse Laplace transform (impulse response) and thus extract the time dependent signal expression. The frequency components contained in the transient state of the system are characterized by the poles. The bode plots differ significantly between men and women, while the damping ratio of men is bigger than that of women, shown by the gradient steepness. Classification had high accuracy in gender prediction, successfully classifying the models' poles, between 89% and 93%. Using transfer function models, we demonstrated gender differences in certain parameters of our transient LEP signals, most notably in settling time. These differences, along with the higher LEP amplitude in women compared to men previously demonstrated (Staikou et al, 2016) provide further evidence of gender differences in pain perception.

Keywords: <<Laser Evoked Potentials, Transfer function, transient, k-nn>>

Ευχαριστίες

Η διεξαγωγή αυτής της διπλωματικής εργασίας υλοποιήθηκε με την υποστήριξη του επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριου Ουζούνογλου, που με βοήθησε και με καθοδήγησε σε κάθε βήμα.

Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στους καθηγητές μου κύριο Μαλτέζο και κύριο Σιέττο, που μου απαντούσαν σε κάθε ερώτημα και οι υποδείξεις τους ήταν πολύ σημαντικές και με ενθάρρυναν να συνεχίσω.

Χωρίς τη συνεισφορά των τριών ανωτέρω καθηγητών μου, τις συζητήσεις και τη στήριξή τους, θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή κύριο Ανδρέα Κυρώζη για τα δεδομένα που μου παρείχε, για την τόσο ωφέλιμη συνεργασία μας και τα όσα με δίδαξε στο Αιγινήτειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο για τη Νευροφυσιολογία.

Θα ήθελα τέλος να ευχαριστήσω τη μητέρα μου και τους φίλους μου Χριστίνα Διαμαντέλλη και Μάριο Κλήρη για την ουσιαστική στήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου τα έξι αυτά χρόνια, για την εμπύχωση και τις εμπνευστικές συζητήσεις μας. Για την ιδιαίτερη υποστήριξη ευχαριστώ τον Δρα Οδυσσέα Μπούζο, που με διδάσκει από το Παρίσι ως σήμερα την επιστήμη της μηχανικής μάθησης. Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όσους ήταν δάσκαλοι για εμένα, γνωσιακά και ηθικά.

Η εργασία αυτή εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικής στη Νευροφυσιολογία προσπαθεί να αποκωδικοποιήσει λειτουργίες εγκεφαλικές ώστε να τις ερευνήσουμε σωστότερα. Ωστόσο, ο ανθρώπινος εγκέφαλος λειτουργεί τόσο σύνθετα ώστε η δυναμική του να συνάδει μόνο με τη δημιουργική μάθηση σε στερεά πάντοτε ηθική βάση.

Πίνακας περιεχομένων

1	Εισαγωγή.....	1
1.1	Προκλητά δυναμικά.....	1
1.2	Αντικείμενο διπλωματικής.....	1
1.2.1	Συνεισφορά.....	2
2	Θεωρητικό υπόβαθρο.....	4
2.1	Αλληλεπίδραση laser - ιστού.....	4
2.1.1	Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας – ύλης.....	5
2.1.2	Θεωρία Μεταφοράς Φωτονίων.....	7
2.1.3	Προσδιορισμός Ηλεκτρικού πεδίου και έντασης στον ιστό.....	9
2.1.4	Ανατομία και νεύρα χεριού.....	12
2.2	Διείσδυση ακτινοβολίας σε βιολογικούς ιστούς.....	15
2.2.1	Μοντελοποίηση της διάδοσης της ακτινοβολίας σε βιολογικούς ιστούς.....	19
2.3	Μοντέλα νευροφυσιολογίας.....	26
2.3.1	Μετάδοση πληροφορίας από εμμέλους άξονες νευρικών ινών στο ΚΝΣ και ποιοι παράγοντες την καθορίζουν.....	30
2.3.2	Μοντέλο multi-compartment διπλού καλωδίου ενός άξονα.....	31
2.4	Μετάδοση σήματος.....	31
2.4.1	Μικροσκοπική ανάλυση νευρικών κυττάρων.....	31
2.4.2	Σύνδεση συνάψεων με τελικό σήμα ΚΝΣ.....	39
2.4.3	EPSP – IPSP και σύνδεση με ΗΕΓ.....	43
2.5	Επαγωγή impulse από παλμό laser του πειράματος.....	49
2.5.1	Ιδιότητες και ενέργεια φωτονίων του laser.....	49
2.5.2	Επικινδυνότητα laser και ιδιαιτερότητα lasing ακτινοβολίας.....	50
2.5.3	Transduction – Διαμεταγωγή σήματος μέσα στο νευρικό σύστημα - σύζευξη.....	51
2.6	Σύνοψη μετάδοσης παλμού laser προς τον εγκέφαλο.....	51
3	Ηλεκτρική διέγερση και παρόμοιες έρευνες.....	54
3.1	Η ηλεκτρική διέγερση των νεύρων και ο ρόλος των περιφερικών νεύρων.....	54
3.1.1	Περιφερική ηλεκτρική διέγερση νεύρων.....	57

3.1.2	<i>Νευρικές ίνες μετάδοσης</i>	57
3.2	Χρησιμότητα των Evoked Potentials.....	59
3.2.1	<i>SCI Βλάβη σπονδυλικής στήλης</i>	59
3.2.2	<i>Ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση πόνου</i>	60
4	Ανάπτυξη μοντέλου ανάλυσης και ανίχνευσης διαφορών στις κυματομορφές ΗΕΓ ..	62
4.1	Συνάρτηση μεταφοράς συστήματος.....	62
	<i>Μοντελοποίηση και αρχές προσομοίωσης νευρικού συστήματος</i>	62
4.2	Πειραματική διαδικασία	64
4.2.1	<i>Χαρακτηριστικά απόκρισης συστήματος</i>	74
4.2.2	<i>Πρόβλεψη φύλου από features των Συναρτήσεων Μεταφοράς</i>	90
4.3	Στατιστική ανάλυση πειράματος.....	106
4.4	Απεικονίσεις EEGLAB.....	138
5	Επίλογος	148
5.1	Σύνοψη και συμπεράσματα.....	148
6	Βιβλιογραφία	150

1

Εισαγωγή

1.1 Προκλητά δυναμικά

Τα προκλητά δυναμικά είναι ηλεκτρικά δυναμικά-αποκρίσεις του νευρικού συστήματος σε μία διέγερση-διαταραχή που υφίσταται αυτό, και καταγράφονται από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, το ηλεκτρομυογράφημα ή άλλες ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές. Χρησιμοποιούνται ευρέως ως διαγνωστική μέθοδος αλλά και σε έρευνες νευρικής αγωγιμότητας, καθώς μας δίνουν πληροφορίες για τα black boxes του νευρικού μας συστήματος και πως αυτό μετασχηματίζει την είσοδο που λαμβάνει.

Τα σήματα των προκλητών δυναμικών μπορούν να μετρηθούν πέραν του εγκεφαλικού φλοιού και των εγκεφαλικών στελεχών, στη σπονδυλική στήλη και τα περιφερικά νεύρα.

1.2 Αντικείμενο διπλωματικής

Αντικείμενο της εργασίας μας είναι τα Laser Evoked Potentials, δηλαδή προκλητά δυναμικά/αποκρίσεις σε ερεθίσματα laser που εφαρμόζουμε στο άνω μέρος του αριστερού χεριού (left hand dorsum).

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι να αναλύσει κάθε βήμα του πειράματος, ώστε να απαντηθούν σοβαρά ερωτήματα που αφορούν τα θεωρητικά θεμέλια του πειράματος LEP, και να προτείνει μεθόδους επεξεργασίας που θα μπορούν να βελτιστοποιήσουν τα διαγνωστικά συμπεράσματα κατά τη χρήση προκλητών δυναμικών.

Έχουμε λοιπόν το laser CO₂ (NeuroLas Engineering, Elen), που χρησιμοποιείται για παρόμοιες έρευνες σωματοαισθητηριακών προκλητών δυναμικών, και 30 εθελοντές στο αριστερό χέρι των οποίων εφαρμόζουμε 3 σειρές από 10 παλμούς laser διάρκειας 10ms ο καθένας.

Διεγείρουμε λοιπόν τα περιφερικά νεύρα που βρίσκονται στο πάνω μέρος του χεριού με φωτόνια laser μήκους κύματος 10.6μm, και καταγράφουμε την απόκριση του κάθε ανθρώπου σε ΗΕΓ, από ηλεκτρόδιο Cz.

Το πρόβλημα που καλούμαστε να λύσουμε είναι αν μπορούμε να ανιχνεύσουμε διαφορές ανάμεσα στα σήματα, μεταξύ των δειγμάτων ανδρών και γυναικών, και από την ερμηνεία αυτή να ερευνήσουμε έτσι το ηλεκτροφυσιολογικό σύστημα και πιθανές διαφορές ανάμεσα τους.

1.2.1 Συνεισφορά

Η συνεισφορά της διπλωματικής συνοψίζεται ως εξής:

1. Αναλύουμε πως μετασχηματίζουν οι αισθητήρες νεύρων τα φωτόνια σε impulse
2. Περιγράφουμε πως από το ηλεκτρικό πεδίο της Είσοδου φτάνουμε στην ανίχνευση ΗΕΓ
3. Αναλύουμε πως σχετίζεται η ακτινοβολήση lasing που δεχόμαστε στο χέρι με τα δυναμικά ενεργείας (action potentials), τους κόμβους των νεύρων, τη μετάδοση ως το ΚΝΣ και τις συχνότητες που ανιχνεύουμε στο ΗΕΓ
4. Προσομοιώνουμε τα νεύρα με γραμμές μεταφοράς βασιζόμενοι σε προϋπάρχουσες έρευνες
5. Προσομοιώνουμε την Είσοδο που φτάνει στον υποδοχέα με συνάρτηση δέλτα Dirac
6. Η αλλαγή της δυναμικής ενέργειας των φορέων φορτίου στο ηλεκτρικό πεδίο του κρανίου (ΗΕΓ καταγραφή) προσομοιώνεται με μεταβατική κατάσταση κυκλώματος και αναλύουμε τα χαρακτηριστικά αγωγής του trigger laser pulse
7. Με υπολογιστικές μεθόδους του MATLAB βρίσκουμε, έπειτα από επεξεργασία των LEP δυναμικών με τα κατάλληλα scripts, τα μοντέλα των Συναρτήσεων Μεταφοράς για κάθε LEP-epoch averaged σήμα, και έχουμε Συστήματα Υψηλής Τάξης (high-order system) για κάθε άνδρα και γυναίκα (12th degree Transfer Functions)
8. Υπολογίζουμε την απόκριση του συστήματος με εργαλεία-ιδιότητες κυκλωμάτων, αναλύοντας τους πόλους των μιγαδικών συναρτήσεων, τους χαρακτηριστικούς χρόνους, τα διαγράμματα Bode.
9. Εφαρμόζουμε στατιστικές μεθόδους ανάλυσης για την αξιοπιστία των ευρημάτων, με χρήση SPSS, για την κάθε μεταβλητή ανάλυσης του σήματος

10. Εφαρμόζουμε τεχνικές machine learning για την κατηγοριοποίηση των σημάτων με βάση το φύλο και αναλύουμε τους αλγόριθμους επεξεργασίας MATLAB
11. Ερευνούμε πως αλλάζουν οι ρυθμοί μεταξύ ανδρών και γυναικών, υπολογίζοντας την πυκνότητα ενέργειας πριν, κατά τη διάρκεια, και μετά το LEP, χρησιμοποιώντας το EEGLAB

2

Θεωρητικό υπόβαθρο

2.1 Αλληλεπίδραση laser - ιστού

Τα συστήματα LASER ταξινομούνται σε laser συνεχούς κύματος (CW – continuous wave) και laser παλμικά. Τα περισσότερα laser αερίων και κάποια laser στερεάς κατάστασης ανήκουν στην πρώτη ομάδα, και διακατέχονται από σημαντικές ιδιότητες αναλόγως την ιατρική χρήση. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται μια λίστα ιατρικών laser με δύο βασικές χαρακτηριστικές ιδιότητες αυτών, το μήκος κύματος και η διάρκεια του παλμού. Η λίστα είναι διευθετημένη με βάση τη διάρκεια του παλμού laser, εφόσον η διάρκεια της έκθεσης στην ακτινοβολία laser καθορίζει τον τύπο της αλληλεπίδρασης με το βιολογικό ιστό –δηλαδή αν πρόκειται για φωτοχημική αλληλεπίδραση, θερμική αλληλεπίδραση, φωτοαποδόμηση, φωτομηχανική δράση ή φωτοδιάσπαση. Καθένας από αυτούς τους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης διέπεται από διαφορετικές φυσικές αρχές, και δίνεται έμφαση στους μικροσκοπικούς μηχανισμούς που ελέγχουν τις διάφορες διαδικασίες μετατροπής της ενέργειας laser στην έμβια ύλη. Το μήκος κύματος είναι η δεύτερη σημαντική παράμετρος των laser, καθώς καθορίζει πόσο βαθιά μπορεί να διεισδύσει η ακτινοβολία μέσα στον ιστό, δηλαδή πόσο αποτελεσματικά απορροφάται και σκεδάζεται. Συνήθως, αναφέρεται και μια τρίτη παράμετρος – η εφαρμοζόμενη ενεργειακή πυκνότητα (Energy density). Μία τέταρτη παράμετρος –η εφαρμοζόμενη ένταση– ορίζεται ως ο λόγος της ενεργειακής πυκνότητας προς τη διάρκεια του παλμού.

Όπως αναφέραμε, η διάρκεια του παλμού είναι που καθορίζει τελικά το αποτέλεσμα στο βιολογικό ιστό. Ας έχουμε υπόψιν μας τον «κανόνα του 1μs», που ορίζεται ως όριο, με παλμούς διάρκειας πάνω από 1μs να έχουν συνήθως μετρήσιμα θερμικά αποτελέσματα. (M.Niemz)

Laser type	Wavelength	Typical pulse duration
Argon ion	488/514 nm	CW
Krypton ion	531/568/647 nm	CW
He-Ne	633 nm	CW
CO ₂	10.6 μm	CW or pulsed
Dye laser	450–900 nm	CW or pulsed
Diode laser	670–900 nm	CW or pulsed
Ruby	694 nm	1–250 μs
Nd:YLF	1053 nm	100 ns – 250 μs
Nd:YAG	1064 nm	100 ns – 250 μs
Ho:YAG	2120 nm	100 ns – 250 μs
Er:YSGG	2780 nm	100 ns – 250 μs
Er:YAG	2940 nm	100 ns – 250 μs
Alexandrite	720–800 nm	50 ns – 100 μs
XeCl	308 nm	20–300 ns
XeF	351 nm	10–20 ns
KrF	248 nm	10–20 ns
ArF	193 nm	10–20 ns
Nd:YLF	1053 nm	30–100 ps
Nd:YAG	1064 nm	30–100 ps
Free electron laser	800–6000 nm	2–10 ps
Ti:Sapphire	700–1000 nm	10 fs – 100 ps

Πίνακας 1. Τύποι ιατρικών laser

2.1.1 Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας – ύλης

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μπορεί να δράσει στην ύλη με διάφορους τρόπους, όπου όταν μια ακτίνα συναντά ένα επίπεδο ύλης, τρία φαινόμενα κυριαρχούν στη διάδοσή της:

- ανάκλαση και διάθλαση,
- απορρόφηση,
- σκέδαση.

2.1.1.1 Ανάκλαση - Διάθλαση

Η ανάκλαση και η διάθλαση είναι στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους μέσω των νόμων του Fresnel. Η διάθλαση είναι υπεύθυνη για τη μετατόπιση της διαδιδόμενης ακτίνας.

Το επίπεδο της ύλης έχει επιτρέψει μόνο στα φωτόνια που δεν ανακλάστηκαν και δεν απορροφήθηκαν να διαδοθούν – δηλαδή τα φωτόνια που εμπροσθοσκεδάστηκαν είναι τα μεταδιδόμενα. Αυτά είναι που συνεισφέρουν στην ένταση που ανιχνεύεται πίσω από το επίπεδο της ύλης. Όπως γνωρίζουμε, ορίζεται ως μεταδοτικότητα (transmittance), ο λόγος της μεταδιδόμενης προς την προσπίπτουσα ένταση. Οι απώλειες βρίσκονται στα φαινόμενα ανάκλασης, απορρόφησης και σκέδασης – το είδος που επικρατεί εξαρτάται από τον τύπο της ύλης και το προσπίπτον μήκος κύματος. Το μήκος κύματος

είναι πολύ σημαντική παράμετρος καθώς καθορίζει και το δείκτη διάθλασης, όπως επίσης και τους συντελεστές απορρόφησης και σκέδασης. Ο δείκτης διάθλασης κυριαρχεί ως μέγεθος στην ανακλαστικότητα του στόχου-ύλης. Ο συντελεστής σκέδασης εξαρτάται από την τέταρτη δύναμη του μήκους κύματος, όπως έχουμε δει στη σκέδαση Rayleigh.

2.1.1.2 Απορρόφηση

Κατά το φαινόμενο της απορρόφησης, η ένταση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας φθίνει καθώς περνά από το υλικό μέσο. Η απορροφητικότητα (absorbance) ενός μέσου ορίζεται ως ο λόγος της ακτινοβολίας που απορροφάται προς την προσπίπτουσα ακτινοβολία.

Η απορρόφηση είναι η μερική μετατροπή της ενέργειας των φωτονίων σε θερμική κίνηση ή συγκεκριμένες ταλαντώσεις των μορίων του απορροφήσιμου υλικού. Ένα ιδανικό διαφανές υλικό επιτρέπει το πέρασμα του φωτός χωρίς καμία απορρόφηση.

Αναλόγως τον βιολογικό ιστό που μελετάμε και το μήκος κύματος των φωτονίων, η προσπίπτουσα ακτινοβολία μειώνεται πρακτικά από την είσοδο προς την έξοδο.

Η ικανότητα ενός υλικού μέσου να απορροφήσει ΗΜ ακτινοβολία εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων, κυρίως την ηλεκτρονιακή του σύσταση στα άτομα και μόρια που το αποτελούν, το μήκος κύματος της ακτινοβολίας, το πάχος του απορροφηθέντος στρώματος, και τις εσωτερικές παραμέτρους όπως τη θερμοκρασία ή τη συγκέντρωση απορροφητικών φορέων. Δύο νόμοι εφαρμόζονται και περιγράφουν το αποτέλεσμα του πάχους ή της συγκέντρωσης ή της απορρόφησης, αντιστοίχως. Οι νόμοι Lambert και Beer οι οποίοι εκφράζονται ως:

$$I(z) = I_0 e^{-az}$$

και

$$I(z) = I_0 e^{k'cz}$$

όπου z είναι το σύμβολο του οπτικού άξονα, $I(z)$ είναι η ένταση σε μια απόσταση z , και I_0 είναι προσπίπτουσα ένταση, a είναι ο συντελεστής απορρόφησης του υλικού, c είναι η συγκέντρωση των απορροφητικών φορέων και η k' εξαρτάται από εσωτερικές παραμέτρους εκτός της συγκέντρωσης. Εφόσον και οι δύο νόμοι εκφράζουν την ίδια συμπεριφορά απορρόφησης, είναι ενωμένοι σε ένα νόμο γνωστό ως Beer-Lambert νόμο.

Στους βιολογικούς ιστούς, η απορρόφηση συμβαίνει κυρίως από μόρια νερού ή μακρομόρια όπως οι πρωτεΐνες.

Όπου, η απόσταση z που φτάνει η ακτινοβολία είναι :

$$z = \frac{1}{a} \ln \frac{I_0}{I(z)}$$

και το αντίστροφο του συντελεστή απορρόφησης α ορίζεται ως το μήκος απορρόφησης L , που μετρά την απόσταση z στην οποία η ένταση της ακτινοβολίας μειώθηκε στο $1/e$ της προσπίπτουσας αρχικής I_0 :

$$L = \frac{1}{\alpha}$$

2.1.1.3 Σκέδαση

Όταν ελαστικά δεσμευμένα φορτισμένα σωματίδια εκτίθενται σε ηλεκτρομαγνητικά κύματα, τα σωματίδια θέτονται σε κίνηση από το ηλεκτρικό πεδίο. Αν η συχνότητα του κύματος είναι ίση με τη φυσική συχνότητα των ελεύθερων ταλαντώσεων ενός σωματιδίου, τότε συμβαίνει συντονισμός που συνοδεύεται από ένα σημαντικό ποσοστό απορρόφησης.

Η σκέδαση, από την άλλη μεριά, συμβαίνει σε συχνότητες που δεν αντιστοιχούν στις φυσικές συχνότητες των σωματιδίων. Το αποτέλεσμα είναι μια ταλάντωση που καθορίζεται από εξαναγκασμένη ταλαντωτική κίνηση. Γενικά, αυτή η ταλαντωτική κίνηση θα έχει την ίδια συχνότητα και κατεύθυνση με την ηλεκτρική δύναμη του προσπίπτοντος κύματος. Το πλάτος, ωστόσο, της τελικής ταλάντωσης εξόδου θα είναι πολύ μικρότερο από αυτό της περίπτωσης του συντονισμού. Επίσης, η φάση της εξαναγκασμένης ταλάντωσης διαφέρει από αυτή του προσπίπτοντος κύματος, καθώς επιβραδύνει τα φωτόνια καθώς εισχωρούν σε ένα πυκνότερο υλικό μέσο. Στην ελαστική σκέδαση, τα προσπίπτοντα και τα σκεδαζόμενα φωτόνια έχουν την ίδια ενέργεια (όπως είναι η σκέδαση Rayleigh).

2.1.2 Θεωρία Μεταφοράς Φωτονίων

Η μαθηματική περιγραφή των χαρακτηριστικών της απορρόφησης και της σκέδασης της ακτινοβολίας μπορεί να γίνει με δύο διαφορετικούς τρόπους: με την αναλυτική θεωρία ή τη θεωρία μεταφοράς. Η πρώτη είναι βασισμένη στη φυσική των εξισώσεων Maxwell και είναι, εξ'ορισμού, η πιο θεμελιώδης προσέγγιση. Ωστόσο, η εφαρμογή της είναι περιορισμένη λόγω της περιπλοκότητας που εμπεριέχεται όταν εξάγουμε τις αναλυτικές λύσεις. Η θεωρία μεταφοράς, από την άλλη, αναφέρεται στη μεταφορά φωτονίων μέσα από απορροφητικά και σκεδαστικά μέσα χωρίς να λαμβάνει υπόψιν τις εξισώσεις του Maxwell. Στερείται της αυστηρότητας των αναλυτικών θεωριών, αλλά έχει έναν ευρητικό χαρακτήρα (heuristic character). Παραταύτα, η θεωρία μεταφοράς έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στις

αλληλεπιδράσεις laser-ιστού, και τα πειραματικά αποτελέσματα αποδεικνύουν την ισχύ της πρόβλεψης της μεθόδου και κρίνεται ικανοποιητική.

Η θεμελιώδης ποσότητα στη θεωρία μεταφοράς του φωτός, όπως δίνεται και από τον Ishimaru (1989), είναι η ακτινοβολία (radiance) $J(\mathbf{r}, \mathbf{s})$ και εκφράζεται σε μονάδες W/cm^2sr . Υποδηλώνει την ισχύ της πυκνότητας ροής (power flux density) σε μία συγκεκριμένη κατεύθυνση \mathbf{s} εντός μιας στερεάς γωνίας $d\omega$. Η κυριάρχη διαφορική εξίσωση της ακτινοβολίας λέγεται radiative transport equation και δίνεται από :

$$\frac{dJ(\mathbf{r}, \mathbf{s})}{ds} = -\alpha_t J(\mathbf{r}, \mathbf{s}) + \frac{\alpha_s}{4\pi} \int_{4\pi} p(\mathbf{s}, \mathbf{s}') J(\mathbf{r}, \mathbf{s}') d\omega'$$

Όπου $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ είναι η συνάρτηση φάσης του φωτονίου που σκεδάζεται από κατεύθυνση \mathbf{s}' σε \mathbf{s} , και ds είναι ένα απειροστά μικρό μήκος δρόμου, $d\omega'$ είναι η στοιχειώδης στερεά γωνία γύρω από την κατεύθυνση \mathbf{s}' .

Η ανάλυση αυτή γίνεται γιατί η είσοδος στο σύστημά μας, η ακτινοβολία laser δηλαδή πάνω στο βιολογικό ιστό του ανθρώπινου χεριού, είναι πολύ περίπλοκη καθώς είναι ανομοιογενής και οι οπτικές του ιδιότητες μεταβάλλονται αναλόγως τον ιστό –για παράδειγμα ο συντελεστής απορρόφησης (cm^{-1}) του λευκού δέρματος είναι $2.7cm^{-1}$ ενώ ο συντελεστής απορρόφησης για το σκούρο δέρμα είναι $8.1cm^{-1}$ (αναφερόμαστε σε in vitro ιστό για μήκος κύματος 700nm για το λευκό και το σκουρόχρωμο δέρμα). (Graaff, 1993)

Καταλαβαίνουμε λοιπόν ότι οι αλλαγές από ιστό σε ιστό διαφοροποιούν την είσοδο αναλόγως με τις ιδιότητες του ιστού – και αναλόγως το περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται ο ιστός. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διάδοση του φωτός σε έναν ανομοιογενή ιστό περίπλοκης γεωμετρίας, με σκοπό την εύρεση μιας αναλυτικής λύσης. Συνήθως χρησιμοποιούνται αριθμητικές μέθοδοι, όπως η μοντελοποίηση με τη στατιστική μέθοδο Monte Carlo. Αυτή βασίζεται στη λογική ότι η διάδοση της ακτινοβολίας στο μέσο γίνεται με τη μορφή μιας ροής ενός μοντέλου κυματοπακέτων, καθένα από τα οποία σχηματίζεται από ένα σύνολο φωτονίων ορισμένης «κλάσης» με ορισμένη ενέργεια και διεύθυνση διάδοσης. Αυτό σημαίνει ότι το μοντέλο-πακέτο παρουσιάζει συγκεκριμένες ιδιότητες όπως φάση και πόλωση και είναι ένα είδος φορέα ενέργειας quasi-particle, ικανό να σχηματίσει μια αλληλεπίδραση με το μέσο. Το δέρμα έχει μια ανομοιογενή δομή και ανομοιογενείς οπτικές παραμέτρους. Ένα μέσο δέρματος αποτελείται από κάποια επίπεδα :

Stratum corneum, epidermis, dermis με ανομοιογένεια στη διάταξή τους.

Το μήκος κύματος 1064nm διεισδύει βαθύτερα στο δέρμα από ένα μήκος κύματος 400nm, καθώς στο UV έχουμε υψηλότερο συντελεστή απορρόφησης από το IR laser. (Privalov V.E., 2013)

2.1.3 Προσδιορισμός Ηλεκτρικού πεδίου και έντασης στον ιστό

Η θερμική αλληλεπίδραση, ως όρος, σημαίνει την αύξηση στην τοπική θερμοκρασία, η οποία μπορεί να συμβεί είτε με CW ή με pulsed laser. Η θερμοκρασία σίγουρα είναι μία κυρίαρχη παράμετρος στις αλληλεπιδράσεις laser-ιστού. Για να προβλέψουμε τη θερμική απόκριση, χρειαζόμαστε ένα μοντέλο για την κατανομή της θερμοκρασίας μέσα στον ιστό.

2.1.3.1 Φαινόμενο θερμικής αλληλεπίδρασης

Σε μικροσκοπικό επίπεδο, τα θερμικά αποτελέσματα έχουν την προέλευσή τους σε απορρόφηση όγκου που συμβαίνει σε μοριακά επίπεδα ταλαντώσεων-περιστροφών ακολουθούμενα από μη-ακτινοβολητική μετάβαση (nonradiative decay). Η αντίδραση με ένα μόριο-στόχο A μπορεί να θεωρηθεί ως μια διαδικασία 2 βημάτων. Πρώτα, η απορρόφηση ενός φωτονίου με ενέργεια $h\nu$ προωθεί το μόριο σε μία διεγερμένη κατάσταση A^* , και έπειτα οι ανελαστικές συγκρούσεις με κάποιο γείτονα M του περιβάλλοντος μέσου οδηγούν σε μια απενεργοποίηση του A^* και ταυτόχρονη αύξηση στην κινητική ενέργεια του M. Έτσι, η θερμοκρασία αυξάνεται μικροσκοπικά λόγω της μεταφοράς ενέργειας φωτονίου σε κινητική ενέργεια.

Αυτή η διαδικασία 2-βημάτων γράφεται ως :

- απορρόφηση : $A + h\nu \longrightarrow A^*$
- απενεργοποίηση : $A^* + M(E_{kin}) \longrightarrow A + M(E_{kin} + \Delta E_{kin})$

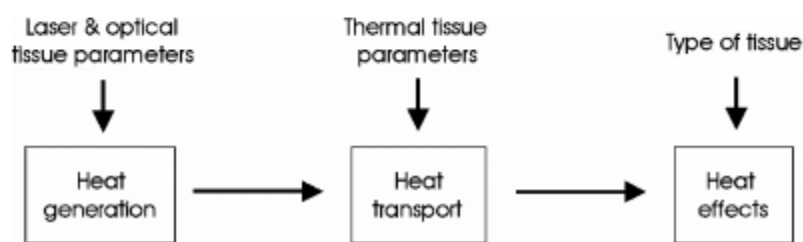
Το πρώτο βήμα, δηλαδή η απορρόφηση, διευκολύνεται λόγω του ότι υπάρχει μεγάλος αριθμός προσβάσιμων ταλαντωτικών καταστάσεων στα περισσότερα βιομόρια. Επίσης, τυπικά οι ενέργειες των laser φωτονίων είναι πολύ μεγαλύτερες (ArF laser : 6.4 eV, Nd:YAG laser : 1.2 eV) της κινητικής ενέργειας ενός μορίου σε θερμοκρασία δωματίου η οποία είναι περίπου 0.025eV. Άρα, είναι πολλά τα διαθέσιμα κανάλια για απενεργοποίηση (deactivation) και θερμική μετάβαση (thermal decay). Και έτσι, αναλόγως τη χρονική διάρκεια έκθεσης laser που επιλέγουμε, και τα δύο βήματα είναι εξίσου αποτελεσματικά.

Η παραγωγή θερμότητας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες :

- Το χρόνο έκθεσης/εφαρμογής της ακτινοβολίας
- Το μήκος κύματος του laser
- Την πυκνότητα ισχύος του laser
- Το μέγεθος του στόχου
- Τη συχνότητα επανάληψης (laser repetition rate)
- Το συντελεστή απορρόφησης – συντελεστή σκέδασης ιστού → Optical tissue properties

- Τη θερμική αγωγιμότητα και θερμοχωρητικότητα ιστού → Thermal tissue properties

Στους βιολογικούς ιστούς, η απορρόφηση συμβαίνει κυρίως λόγω της παρουσίας μορίων νερού, πρωτεϊνών και άλλων μακρομορίων, όπως είδαμε με το νόμο Beer-Lambert. Για παράδειγμα, η κορυφή απορρόφησης είναι στα 3μm περίπου και προέρχεται από το ότι οι συμμετρικοί και ασύμμετροι ταλαντωτικοί τρόποι (vibrational modes) του μορίου του νερού δίνουν συχνότητα συντονισμού σε $1.08 \cdot 10^{14}$ και $1.13 \cdot 10^{14}$ για συμμετρικούς και ασύμμετρους τρόπους αντιστοίχως. Το οποίο αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 3μm, γι' αυτό και έχουμε υψηλή απορρόφηση σε αυτό το μήκος (Er:YAG 2.94μm).



Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής σημαντικών παραμέτρων μοντελοποίησης θερμικής αλληλεπίδρασης

Υποθέτουμε ότι μία τομή ιστού που εκτίθεται στον αέρα, ακτινοβολείται από μια Gaussian ακτίνα laser όπως φαίνεται στην Εικόνα 2. Υποθέτουμε μια απλή κυλινδρική γεωμετρία με οπτικό άξονα z και r απόσταση από τον άξονα. Τότε το ηλεκτρικό πεδίο και η αντίστοιχη ένταση μέσα στον ιστό περιγράφονται ως:

$$E(r, z, t) = E_0 \exp\left(-\frac{r^2}{w^2} - \frac{\alpha z}{2}\right) \exp\left(-\frac{4t^2}{\tau^2}\right),$$

$$I(r, z, t) = I_0 \exp\left(-\frac{2r^2}{w^2} - \alpha z\right) \exp\left(-\frac{8t^2}{\tau^2}\right),$$

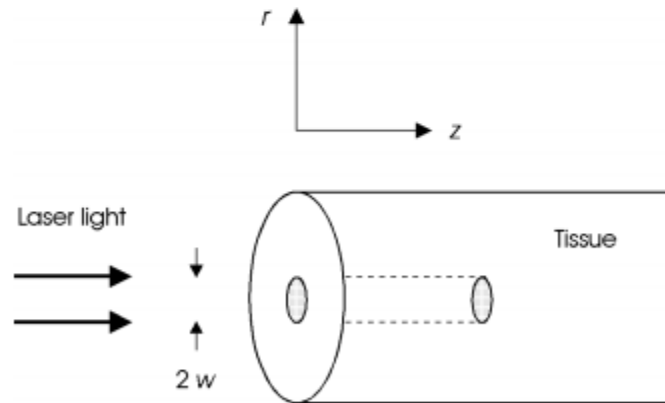
όπου E_0 και I_0 είναι οι προσπίπτουσες τιμές ηλεκτρικού πεδίου και έντασης φωτός laser, w είναι το πλάτος της δέσμης, α είναι ο συντελεστής απορρόφησης. τ είναι η διάρκεια του παλμού.

Ο συντελεστής απορρόφησης για το laser CO₂ στα 10.6μm μήκους κύματος είναι $\alpha=860\text{cm}^{-1}$ για το μέσο του νερού.

Οι αρχικές τιμές συνδέονται με τη βασική εξίσωση ηλεκτροδυναμικής :

$$I_0 = \frac{1}{2} \epsilon_0 c E_0^2,$$

ϵ_0 είναι η διηλεκτρική σταθερά και c η ταχύτητα του φωτός



Εικόνα 2: Γεωμετρία ακτινοβολήσης

Σύνδεση τοπικής θερμότητας S [W/cm^3] με ένταση ακτινοβολίας ανά μονάδα επιφάνειας και χρόνο σε πάχος Δz :

$$S(r, z, t) = \frac{I(r, z, t) - I(r, z + \Delta z, t)}{\Delta z}$$

$$S(r, z, t) = - \frac{\partial I(r, z, t)}{\partial z}$$

$$S(r, z, t) = aI(r, z, t)$$

$$dQ = mcdT$$

Ροή θερμότητας ανάλογη της βαθμίδας θερμοκρασίας σύμφωνα με την εξίσωση διάχυσης με k τη θερμική αγωγιμότητα

$$j_Q = -k\nabla T$$

j : πυκνότητα ηλεκτρικού ρεύματος $j = -\sigma \text{ grad } \phi$

σ : ηλεκτρική αγωγιμότητα

ϕ : ηλεκτρικό δυναμικό

Από την επίλυση της εξίσωσης μείωσης της θερμοκρασίας μετά από την έκθεση σε laser λόγω διάχυσης θερμότητας

$$\dot{T} = \frac{1}{mc} \dot{Q} = \frac{1}{\rho c} \frac{\dot{Q}}{V} = \frac{1}{\rho c} \dot{q} = - \frac{1}{\rho c} \text{div } j_Q$$

$$\dot{T} = \kappa \Delta T$$

$$\dot{T} = -\frac{1}{\rho c} (\text{div } j_Q - S) ,$$

$$\dot{T} = \kappa \Delta T + \frac{1}{\rho c} S .$$

$$\dot{T} = \kappa \left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) T$$

κ : θερμική αγωγιμότητα ($\kappa = k/\rho c$) [m^2/s] ($1.4 \cdot 10^{-7}$ για το νερό και τους περισσότερους ιστούς)

$$T(r, z, t) = T_0 + \frac{\chi_0}{(4\pi\kappa t)^{3/2}} \exp\left(-\frac{r^2 + z^2}{4\kappa t}\right)$$

Η επίλυση της εξίσωσης (μη ομογενής) εξαρτάται από χωρική και χρονική εξάρτηση της S .

Η εξίσωση πηγής θερμότητας $S(r, z, t)$ προσεγγίζεται από μία συνάρτηση δέλτα Dirac :

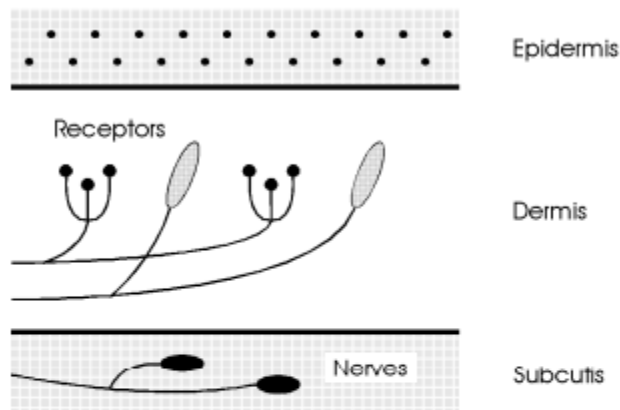
$$S(r, z, t) = S_0 \delta(r - r_0) \delta(z - z_0) \delta(t - t_0)$$

Για $\tau < 1\mu\text{s}$, σε nano- και picosecond παλμούς, η διάχυση της θερμότητας κατά τον laser παλμό είναι αμελητέα. Αν κάνουμε την υπόθεση ότι η ένταση είναι σταθερή κατά τη διάρκεια του παλμού, έχουμε ότι :

$$S = \alpha I_0$$

Και για μία σχέση $T(t)$ πάνω στην επιφάνεια του ιστού ($r = z = 0$) έχουμε $T = T_0 + (S/\rho c)t$.

2.1.4 Ανατομία και νεύρα χεριού



Εικόνα 3: Διατομή ανθρώπινου δέρματος (M. Niemz)

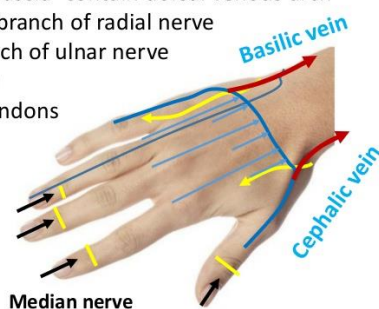
Το δέρμα αποτελείται από τρία επίπεδα : την επιδερμίδα (epidermis) , το δέρμα (dermis) και τα υποδόρια (subcutis). Τα δύο εξωτερικά επίπεδα –η επιδερμίδα και το δέρμα – μαζί σχηματίζουν το cutis. Η επιδερμίδα περιέχει keratocytes και melanocytes που παράγουν κερατίνη και μελανίνη

αντιστοίχως. Αυτές είναι οι προστατευτικές πρωτεΐνες του δέρματος. Το δέρμα είναι ένα σχεδόν στερεό μίγμα κολαγόνου, ινών, νερού, και ενός υψηλού ιξώδους gel που λέγεται ground substance. Η περίπλοκη σύσταση του δέρματος δημιουργεί έναν ιδιαίτερο ιστό με υψηλή αντοχή σε εφελκυσμό η οποία μπορεί να φέρει αντίσταση σε εξωτερική συμπίεση αλλά ταυτόχρονα μένει ευλύγιστη. Τα αγγεία του αίματος, τα νεύρα και οι υποδοχείς βρίσκονται στα υποδόρια και στο δέρμα.

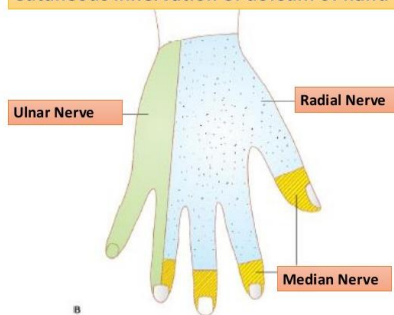
Σε μικροσκοπική κλίμακα, η διεπαφή αέρα-δέρματος είναι σχετικά σκληρή και γι αυτό σκεδάζει την προσπίπτουσα ακτινοβολία. Η απορρόφηση του φωτός από το χρωμοφόρα όπως αιμογλοβίνη ή μελανίνη δίνουν στο δέρμα τη μοναδική του απόχρωση. Η οπτική σκέδαση από ίνες κολλαγόνου στη θεμέλια ουσία (ground substance) καθορίζει σημαντικά το ποσοστό του προσπίπτοντος φωτός που εισχωρεί στους συνδετικούς ιστούς.

Dorsum of hand

- Skin
- Superficial fascia- contain dorsal venous arch
- Superficial branch of radial nerve
- Dorsal branch of ulnar nerve
- Deep fascia
- Extensor tendons



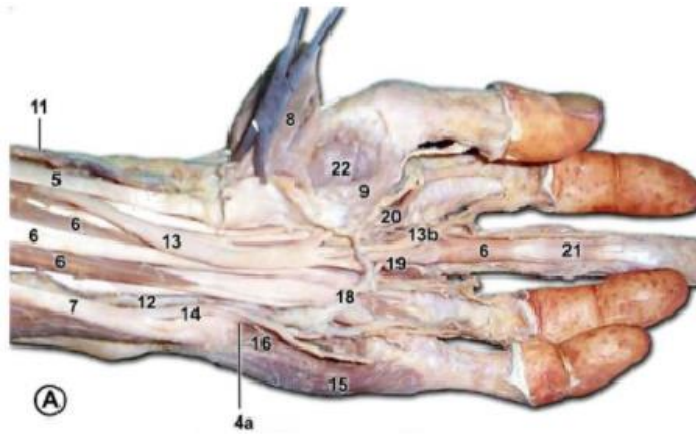
Cutaneous innervation of dorsum of hand



Εικόνα 4&5: Dorsum of hand (Dr. Laxman Khanal)

Η ανατομία του χεριού είναι περίπλοκη, ειδικά όταν έχουμε να κάνουμε με διάδοση ακτινοβολίας. Εμείς αναλύουμε το πάνω μέρος του χεριού (dorsum of hand), από όπου περνούν το δέρμα, μύες, κόκκαλα, νεύρα. Η ράχη του χεριού, σε αντίθεση με την παλάμη, αποτελείται μόνο από το δίκτυο φλεβών, τη βασιλική και την κεφαλήν φλέβα, ενώ η παλάμη περιέχει και του μύες thenar muscles hypothenar και την απονεύρωση παλάμης και palmaris brevis. Τα νεύρα που περνούν από το χέρι είναι τα:

median, ulnar, radial – καθένα από τα οποία έχει τις δικές του συνιστώσες αίσθησης και κίνησης.



Εικόνα 6: Ανατομία χεριού (Bradon J Wilhelmi, 2016)

- 5. *flexor carpi radialis*
- 6. *flexor digitorum superficialis*
- 7. *flexor carpi ulnaris*
- 8. *abductor pollicis brevis*
- 11. *radial artery*
- 12. *ulnar artery*
- 13. *median nerve*
- 13b. *digital branches of median nerve*
- 14. *ulnar nerve*
- 16. *flexor digiti minimi*
- 18. *superficial palmar arch*
- 19. *common palmar digital artery*
- 20. *lumbricals*
- 21. *flexor digitorum profundus*

Το δέρμα που καλύπτει τη ράχη του χεριού είναι πολύ διαφορετικό από αυτό της παλάμης, είναι λεπτό και εύκαμπτο. Έχει χαλαρή σύνδεση με το σκελετό του χεριού, με αποτέλεσμα το δέρμα της ράχης του χεριού να το καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο στον ερεθισμό-βλάβη.

Το δέρμα καλωδιώνεται από τα τρία νεύρα, που όπως αναφέραμε έχουν διαφορετικές αισθητήριες και κινητικές ιδιότητες.

- Το μέσο νεύρο (median nerve) είναι υπεύθυνο για την καλωδίωση των μυών που είναι υπεύθυνοι για την ακριβή λειτουργία τσιμπήματος του χεριού.
- Το ωλένιο νεύρο (ulnar nerve) είναι υπεύθυνο για τη «νεύρωση» των μυών που ευθύνονται για τη λειτουργία λαβής του χεριού.
- Το κερκιδικό νεύρο (radial nerve) είναι υπεύθυνο για τη «νεύρωση» εκτείνοντα καρπού, που ελέγχουν τη θέση του χεριού.

2.2 Διείσδυση ακτινοβολίας σε βιολογικούς ιστούς

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία είναι τα κύματα (φωτόνια ή κβάντα αυτών) του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου που διαδίδονται (ακτινοβολούν) μέσα στο χώρο φέροντας ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολούσα ενέργεια. Αυτή περιλαμβάνει τα ραδιοκύματα, τα μικροκύματα, Infrared, Ultraviolet, X ακτίνες, gamma ακτίνες και ό,τι βλέπουμε στο ΗΜ φάσμα. Κλασικά, η ΗΜ ακτινοβολία αποτελείται από συγχρονισμένες ταλαντώσεις ηλεκτρικών και μαγνητικών πεδίων που διαδίδονται με την ταχύτητα του φωτός στο κενό. Οι ταλαντώσεις των δύο πεδίων είναι κάθετες μεταξύ τους και κάθετες στη διεύθυνση διάδοσης του κύματος και της ενέργειας, σχηματίζοντας έτσι ένα εγκάρσιο κύμα.

Τα ΗΜ κύματα σχηματίζονται όποτε φορτισμένα σωματίδια επιταχύνονται, και αυτά τα κύματα μπορούν, κατά συνέπεια, να αλληλεπιδράσουν με άλλα φορτισμένα σωματίδια. Τα ΗΜ κύματα φέρουν ενέργεια, ορμή και γωνιακή στροφορμή καθώς απομακρύνονται από το σωματίδιο-πηγή τους και μπορούν να μεταδώσουν αυτές τις ποσότητες που μεταφέρουν στην ύλη με την οποία αλληλεπιδρούν. Τα κβάντα των ΗΜ κυμάτων λέγονται φωτόνια.

Η ΗΜ ακτινοβολία (Electro Magnetic Radiation –EMR) συνδέεται με τα ΗΜ κύματα που είναι ελεύθερα να διαδίδονται (“radiate”) χωρίς τη συνεχή επιρροή των κινούμενων φορτίων που τα παρήγαγαν, καθώς έχουν δημιουργήσει αρκετή απόσταση από αυτά τα φορτία. Άρα, ο όρος EMR αναφέρεται και ως far field. Ενώ near field αναφέρεται σε ΗΜ ακτινοβολία κοντά στα φορτία και το ρεύμα που τα δημιουργεί άμεσα, ειδικά, τα φαινόμενα της ΗΜ επαγωγής και ηλεκτροστατικής επαγωγής.

Στην κβαντική θεωρία του ηλεκτρομαγνητισμού, η EMR αποτελείται από φωτόνια, τα στοιχειώδη σωματίδια υπεύθυνα για τις ηλεκτρομαγνητικές αλληλεπιδράσεις. Τα κβαντικά αποτελέσματα αφορούν τις μεταβάσεις ηλεκτρονίων σε χαμηλότερα ενεργειακά επίπεδα σε ένα άτομο και την ακτινοβολία μέλανος σώματος. Η ενέργεια ενός μεμονωμένου φωτονίου είναι κβαντισμένη και είναι μεγαλύτερη για φωτόνια υψηλότερης συχνότητας. Η εξίσωση του Planck μας δίνει την ενέργεια για ένα φωτόνιο $E=hn$, όπου n η συχνότητα του φωτονίου.

Τα αποτελέσματα της EMR σε ιστούς εξαρτώνται από την ισχύ της ακτινοβολίας και τη συχνότητά της. Ιονίζουσα ακτινοβολία είναι η υψηλή UV, οι ακτίνες X και γάμμα, δηλαδή ακτίνες με υψηλής

συχνότητας φωτόνια που έχουν αρκετή ενέργεια ώστε να ιονίσουν μόρια ή να σπάσουν χημικούς δεσμούς. Μη-ιονίζουσα ακτινοβολία είναι η EMR χαμηλής συχνότητας (ορατό φως, IR, μικροκύματα, ραδιοκύματα), με φωτόνια ενέργειας όχι αρκετή για να ιονίσει άτομα ή μόρια.

Τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας με βιολογικούς ιστούς μπορεί συνοπτικά να θεωρηθεί ως αποτέλεσμα τριών φαινομένων :

1. Την εισχώρηση ΗΜ κυμάτων μέσα στο ζωντανό σύστημα και τη διάδοσή τους μέσα σε αυτό.
2. Την πρωταρχική αλληλεπίδραση των κυμάτων με τους βιολογικούς ιστούς.
3. Τα πιθανά δευτερεύοντα αποτελέσματα που προκαλούνται από την πρωταρχική αλληλεπίδραση. (Andre Vander Vorst, 2006)

Ο όρος αλληλεπίδραση είναι πολύ σημαντικός, καθώς μας δείχνει ότι το αποτέλεσμα της δράσης ενός πεδίου δεν εξαρτάται μόνο από το πεδίο αλλά και από την αντίδραση του ζωντανού συστήματος. Τα ζωντανά συστήματα έχουν αρκετή χωρητικότητα ώστε να αντισταθμίσουν τα αποτελέσματα που προκαλούν εξωτερικές επιδράσεις, και να ισορροπήσει το σύστημα ξανά. Η φυσιολογική αντιστάθμιση σημαίνει ότι η παραμόρφωση που δημιουργήθηκε από εξωτερικό παράγοντα εξισορροπείται πλήρως από τον οργανισμό ώστε αυτός να λειτουργήσει πάλι. Η παθολογική αντιστάθμιση σημαίνει ότι η προκαλούμενη παραμόρφωση οδηγεί στην εμφάνιση διαταραχών και δομικών αλλαγών μέσα στις λειτουργίες του οργανισμού.

Ο μηχανισμός της ακτινοβολίας θεωρείται ως μια πηγή που εκπέμπει ΗΜ ενέργεια. Μέρος της προσπίπτουσας ενέργειας απορροφάται και μετασχηματίζεται μέσα στο βιολογικό σύστημα. Έτσι, έχουμε την ακολουθία πηγή – ακτινοβολία – στόχος. Οι νόμοι της φύσης για τη θεωρία ΗΜ πεδίων όπως ανάκλαση, διάθλαση, διάχυση, συμβολή κυμάτων, οπτικά και κβαντικά φαινόμενα εφαρμόζονται για να κατανοήσουμε εις βάθος την αλληλεπίδραση.

Οι φυσικές βιοηλεκτρικές διαδικασίες είναι υπεύθυνες για τη λειτουργία των νεύρων και των μυών. Τα εξωτερικά εφαρμοζόμενα ηλεκτρικά ρεύματα μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμό στα νευρικά και τα μυϊκά κύτταρα. Το νευρικό σύστημα ασχολείται με τη γρήγορη μεταφορά πληροφορίας μέσα από το σώμα στη μορφή ηλεκτρικών σημάτων.

Το νευρικό σύστημα χωρίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Το ΚΝΣ αποτελείται από τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη. Το ΠΝΣ αποτελείται από προσαγωγούς νευρώνες (afferent νευρικά κύτταρα) που μεταφέρουν πληροφορίες στο ΚΝΣ, και απαγωγούς νευρώνες (efferent νευρικά κύτταρα) που μεταφέρουν πληροφορίες από το ΚΝΣ στο σώμα. Οι απαγωγοί νευρώνες (efferent neurons) με τη σειρά τους χωρίζονται στο σωματικό (somatic) νευρικό σύστημα και αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελείται από νευρώνες που μεταφέρουν παλμούς σε απαλούς (smooth) μυϊκούς ιστούς, καρδιακούς μυϊκούς ιστούς, και σε αδένες, που θεωρούνται συνήθως ακούσιοι (involuntary), δηλαδή, όχι υπό

συνειδητό έλεγχο. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα διαιρείται σε συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό. Επειδή ελέγχουν αντίθετα αποτελέσματα σε διάφορα όργανα, θεωρούνται συχνά ανταγωνιστικά μεταξύ τους. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα τείνει να κινητοποιεί το σώμα για επείγοντα γεγονότα (έκκριση αδρεναλίνης), ενώ το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα ασχολείται με λειτουργίες του οργανισμού χωρίς αντίδραση, όπως είναι η πέψη. Μία επίσης λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι να διατηρεί την ομοιόσταση του σώματος.

Οι μύες μπορούν να ερεθιστούν άμεσα ή έμμεσα μέσα από τα νεύρα που καλωδιώνουν τον μυ. Υπάρχουν κατώφλια ερεθισμού του νεύρου τα οποία γενικά είναι χαμηλότερα από τα κατώφλια άμεσου ερεθισμού του μυ. Έτσι, οι αρχές του νευροηλεκτρισμού είναι ένα θεμέλιο μεγάλης αξίας για την έρευνα των αισθητικών και μυϊκών αντιδράσεων σε ηλεκτρικό ερέθισμα.

Όταν ένα αγωγίμο υλικό εκτίθεται σε ΗΜ πεδίο, υπόκειται σε μία πυκνότητα ρεύματος που δημιουργείται από κινούμενα φορτία. Στα στερεά, το ρεύμα περιορίζεται στις συγκρούσεις των ηλεκτρονίων που κινούνται σε ένα δίκτυο θετικών φορτίων. Οι καλοί αγωγοί, όπως ο χρυσός, το ασήμι και ο χαλκός είναι αυτοί στους οποίους η πυκνότητα ελεύθερων φορτίων είναι αμελητέα, το ρεύμα αγωγιμότητας είναι ανάλογο του ηλεκτρικού πεδίου κατά την αγωγιμότητα και το ρεύμα μετατόπισης είναι αμελητέο σε σχέση με το ρεύμα αγωγιμότητας. Η διάδοση των ΗΜ κυμάτων μέσα σε ένα τέτοιο υλικό μέσο κυριαρχείται από την εξίσωση διάχυσης, στην οποία ανάγονται οι εξισώσεις του Maxwell. Τα βιολογικά υλικά δεν είναι εν γένει καλοί αγωγοί.

Ωστόσο, μπορούν να άγουν ένα ρεύμα, με σημαντικές όμως απώλειες-lossy medium.

Λύνοντας την εξίσωση διάχυσης, που ισχύει κυρίως για καλούς αγωγούς, όπου το ρεύμα αγωγιμότητας είναι μεγάλο σε σχέση με το ρεύμα μετατόπισης, βλέπουμε ότι το πλάτος των πεδίων φθίνει εκθετικά μέσα στο υλικό, με την decay παράμετρο:

$$\delta = \frac{1}{\sqrt{\frac{\omega\mu\sigma}{2}}}$$

Η παράμετρος δ λέγεται skin depth.

Ισούται με την απόσταση μέσα στο υλικό στην οποία τα πεδία έχουν μειωθεί στο $1/e$ (στο 37% περίπου) της τιμής που είχαν στη διεπαφή.

Ένα βασικό σημείο που θα υπογραμμίσουμε είναι ότι το skin depth μειώνεται με την αύξηση της συχνότητας, όντας αντιστρόφως ανάλογο της τετραγωνικής ρίζας της συχνότητας.

Επίσης, μειώνεται με την αύξηση της αγωγιμότητας: το skin depth είναι μικρότερο σε έναν καλό αγωγό από ότι σε ένα άλλο υλικό. Μπορεί ακόμη ναδειχθεί ότι τα πεδία έχουν μια καθυστέρηση φάσης ίση με z/δ σε βάθος z .

Για τα περισσότερα βιολογικά υλικά, το ρεύμα μετατόπισης είναι ίδιας τάξης με τα ρεύμα αγωγιμότητας για ένα μεγάλο εύρος συχνοτήτων.

Τα κάτωθι θεμελιώδη συμπεράσματα εξάγονται από την προηγούμενη δ εξίσωση :

1. Το πεδίο υπάρχει σε κάθε σημείο του υλικού.
2. Το πλάτος του πεδίου φθίνει εκθετικά όταν το βάθος αυξάνεται.
3. Το skin depth μειώνεται όταν η συχνότητα, η διαπερατότητα, και η αγωγιμότητα του υλικού αυξάνονται. Για παράδειγμα, το skin depth του χαλκού είναι περίπου 10mm στα 50 Hz, 3mm στο 1kHz και 3μm στο 1GHz. Ισούται με 1.5 cm στα 900 MHz και της τάξης του 1mm στα 100 GHz σε ζωντανούς ιστούς.

Η ακτινοβολία laser δρα θερμικά αν η πυκνότητα ισχύος ξεπερνά τα $10\text{W}/\text{cm}^2$, (κάτι που συμβαίνει στην περίπτωση μας, με συνεχή ακτινοβολία ή παλμούς laser πάνω από 1μs (σε εμάς παλμικό 10ms).

Τήξη συμβαίνει αν οι πυκνότητες ισχύος και η διάρκεια έκθεσης-διάρκειας παλμού υπερβούν τις χαρακτηριστικές τιμές για κάθε laser :

Intrinsic impedance Z_m

$$Z_m = \frac{E_0}{I_x} = (1 + j) \sigma \delta = \sqrt{\frac{j\omega}{\sigma}}$$

Z_m : εμπέδηση [Ω]

E_0 : ηλεκτρικό πεδίο στην επιφάνεια

I_x : ρεύμα ανά μονάδα πλάτους που ρέει μέσα στο υλικό

Η εμπέδηση έχει ίδιο πραγματικό και φανταστικό μέρος, με την R_m να λέγεται αντίσταση επιφάνειας, μετρούμενη σε Ω ανά cm^2 .

Είναι χρήσιμη στη μέτρηση της μιγαδικής κατανάλωσης ισχύος στο υλικό. Η αντίσταση του υλικού στο οποίο το πεδίο φθίνει εκθετικά θα ήταν η ίδια αν το ρεύμα είχε ομοιόμορφη κατανομή σε ένα βάθος δ . Παρατηρούμε στον Πίνακα 2 τις τιμές δ για ανθρώπινο ιστό σε κάποιες συχνότητες, και βλέπουμε πως οι ΗΜ ιδιότητες του ιστού εξαρτώνται από τη συχνότητα, και πως όσο αυξάνει η συχνότητα μη ιονίζουσας ΗΜ ακτινοβολίας γινόμαστε όλο και λιγότερο διαπερατοί σε αυτήν.

Πίνακας μεγέθους δ		
Συχνότητα (MHz)	radio fm 100	mobile telephone 900
Skin depth	3cm	1cm
Depth at which Power reduces to 1%	9cm	3cm

Πίνακας 2: Πίνακας μεγέθους δ σε ανθρώπινο ιστό

Η διηλεκτρική σταθερά ενός ζωντανού υλικού είναι περίπου 10000 φορές μεγαλύτερη σε ELF (πολύ μικρή συχνότητα-extremely low frequency) παρά σε μικροκύματα. Η διηλεκτρική σταθερά είναι σημαντική επειδή είναι ο σύνδεσμος μεταξύ του πεδίου πηγής και της πυκνότητας ηλεκτρικής ροής (πεδίο μετατόπισης).

2.2.1 Μοντελοποίηση της διάδοσης της ακτινοβολίας σε βιολογικούς ιστούς

2.2.1.1 Διαμόρφωση του φυσικού μοντέλου

Για την προσπίπτουσα στον ιστό ακτινοβολία χρησιμοποιούμε μία συνάρτηση Dirac δέλτα. Αναπαριστούμε την ακτίνα laser με μία impulse (Dirac delta) συνάρτηση σε χρόνο, χώρο και κατεύθυνση, και έτσι οι αντιδράσεις λέγονται και impulse responses. Το προσπίπτον στρώμα δέρματος χαρακτηρίζεται από το πάχος του, το δείκτη διάθλασης, τους συντελεστές απορρόφησης και σκέδασης και την ανισοτροπία σκέδασης. Αυτή είναι και η υπόθεση στη Monte-Carlo προσομοίωση όπου υποθέτουν μία απείρως στενή δέσμη φωτονίων, κάθετα προσπίπτουσα σε ένα μέσο με πολλά στρώματα. (Omnia Hamdy, 2017, September) (Wang, Jacques, & Zheng, 1995)

Επίσης, η εξίσωση διάχυσης χρησιμοποιείται για την εύρεση κατανομής του ρυθμού ακτινοβολήσης (fluence rate) στο μέσο :

$$\frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) - \nabla \cdot [D \nabla \Phi(\vec{r}, t)] = S(\vec{r}, t)$$

όπου D: ο συντελεστής διάχυσης

Φ: ο ρυθμός ακτινοβολήσης

S: η πηγή

(Wang & Wu, 2007) (Hua-Jiang Wei, 2003)

Βλέπουμε τη μελέτη των οπτικών ιδιοτήτων ενός βιολογικού ιστού δέρματος και ενός ιστού συκωτιού (Πίνακας 3), όπου ο ιστός ακτινοβολείται από έναν πολύ σύντομο παλμό laser (830nm για το δέρμα, 850nm για το συκώτι). (M. Marin, 2013)

Εδώ, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν Gaussιανή δέσμη για να προσομοιώσουν το προφίλ της προσπίπτουσας δέσμης laser με ένταση κορυφής $I_0 = 10 \text{ W/m}^2$ σε χρόνο $t=t_c$ και διάρκεια παλμού $t=t_p$ και θεωρείται ως πηγή ακτινοβολήσης:

$$r(t) = I_0 \exp \left[-4 \ln 2 \left(\frac{t-t_c}{t_p} \right)^2 \right], \quad 0 < t < 2t_c \text{ and } r(t) = 0, \quad t \geq 2t_c$$

(Asllanaj F. F. S.) (Asllanaj F. F. V., 2007)

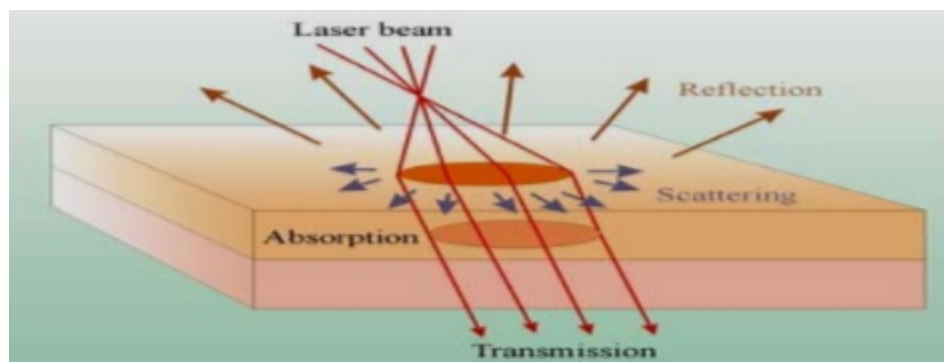
Table 1
Optical properties of liver [42] and skin [43] tissues.

	Liver tissue	Skin tissue
Wavelength λ (nm)	850	830
Absorption coefficient μ_a (mm^{-1})	0.1	0.015
Scattering coefficient μ_s (mm^{-1})	20.4	7.5
Asymmetry factor g	0.955	0.8
Refractive index n	1.4	1.4

Πίνακας 3: Οπτικές ιδιότητες ιστού συκωτιού & ιστού δέρματος

(M. Marin et al. / Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer)

Όταν το δέρμα εκτίθεται σε ακτινοβολία LASER, αυτή μπορεί είτε να διαδοθεί, είτε να σκεδαστεί από τις δομές του δέρματος, είτε να απορροφηθεί από τα χρωμοφόρα (chromophores). Στα χρωμοφόρα ανήκουν η οξυαιμοσφαιρίνη, η μελανίνη, το νερό, το μελάνι ενός τατουάζ.



Εικόνα 7: Ακτινοβολία laser στο δέρμα (Islam Noaman, Mansoura University)

Θεωρία χρόνου θερμικής χαλάρωσης χρωμοφόρου

TRT : είναι ο χρόνος που χρειάζεται ένα σώμα για να χάσει τη θερμική ενέργεια προς το περιβάλλον του μέσα από τη διάχυση θερμότητας

Για το μελανόσωμα είναι 0.25-1μs και για το τριχαιδές του δέρματος είναι 10ms

Διάρκεια παλμού laser \leq TRT στόχου \rightarrow επιλεκτική θέρμανση στόχου χωρίς καταστροφή γειτονικού ιστού

Διάρκεια παλμού laser $>$ TRT στόχου \rightarrow η θερμότητα διαχέεται στο γειτονικό ιστό

Σε παρόμοιες έρευνες έχουν επίσης προσομοιώσει τη διάδοση φωτονίων laser σε βιολογικούς ιστούς και τη διαδικασία θέρμανσης ενός σύντομου ΗΜ παλμού laser με συνάρτηση δέλτα Dirac. (Wang C. L., 2009) (Pradip Majumdar, 2007) (Mihailo Rabasović1, 2013) (Fadhali, 2015)

2.2.1.2 Μεγάθη μετάδοσης ηλεκτρικού παλμού κατά μήκος του ΠΝΣ προς το ΚΝΣ

Οι ανθρώπινοι ιστοί απαιτούν καλή γνώση και ανάλυση της μιγαδικής επιδεκτικότητας (permittivity) για να γνωρίζουμε τα βιολογικά αποτελέσματα σε ιατρικές εφαρμογές.

Τα υλικά απαντούν σε φαινόμενα χαλάρωσης (relaxation phenomena). Όταν ένα αέριο, για παράδειγμα, χωρίς ηλεκτρικά δίπολα υποβληθεί σε ένα εξωτερικό ηλεκτρικό πεδίο τότε ένα ηλεκτρικό δίπολο επάγεται. Αν προυπάρχει πόλωση, τότε η κατεύθυνσή της αλλάζει παρουσία εξωτερικού πεδίου. Η διπολική ροπή ευθυγραμμίζεται σύμφωνα με το εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο και ισχύει η 1^η τάξης Debye εξίσωση.

Η ύλη μπορεί να λάβει ενέργεια από ένα πεδίο ακόμη και εν απουσία μόνιμων διπόλων, αν το πεδίο διαταράσσει με ταλαντώσεις ενός είδους. Η πόλωση που δημιουργείται από αυτό το μηχανισμό λέγεται ηλεκτρονιακή ή οπτική πόλωση.

Στη συμπυκνωμένη ύλη, ο συντονισμός (resonance) συμβαίνει στην υπέρυθρη περιοχή ακτινοβολίας.

Στη γλώσσα της κλασικής μηχανικής, σκεφτόμαστε ότι ένα μόριο αποτελείται από αρνητικά και θετικά φορτία και το θεωρούμε ως αρμονικό ταλαντωτή. Η υπέρβαση μιας δύναμης επαναφοράς (restoring force) μπορεί να αλλάξει την απόσταση μεταξύ των κέντρων βαρύτητας θετικών και αρνητικών φορτίων. Ο ταλαντωτής παίρνει ενέργεια από το ηλεκτρικό πεδίο σε μία συχνότητα συντονισμού που καθορίζεται από τη δύναμη επαναφοράς, και λόγω απόσβεσης έχουμε απώλεια ενέργειας.

Η αλληλεπίδραση μορίων και πεδίων περιγράφεται από τη κβαντομηχανική. Το κάθε μόριο έχει διακριτές ενεργειακές καταστάσεις και απορροφά ενέργεια από ένα εναλλασσόμενο πεδίο συχνότητας f , έτσι ώστε :

$$hf = \Delta W [J]$$

ΔW : η ενεργειακή διαφορά μεταξύ δύο κβαντικών επιπέδων

h : η σταθερά του Planck

Το μόριο μπορεί να πάρει ή να ακτινοβολήσει ενέργεια μόνο σε συγκεκριμένες συχνότητες και σε συγκεκριμένες ποσότητες ενέργειας.

Τα μόρια μέσα σε ένα σύμπλεγμα συγκρούονται (αλληλεπιδρούν) με τα γειτονικά τους μόρια. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα τη θερμική ισορροπία, η οποία σημαίνει μία κατανομή ισορροπίας ενεργειών μεταξύ των αποτελούμενων μορίων. Επίσης, σημαίνει ότι ένα δεδομένο μόριο κατέχει την ενέργειά του για ένα συγκεκριμένο μέσο χρόνο τ .

Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι αν προσπαθήσουμε να μετρήσουμε την τιμή ενός ενεργειακού επιπέδου σε ένα μοριακό σύμπλεγμα με κάποιο εξωτερικό probe, για παράδειγμα μικροκύματα, σύμφωνα με την αρχή αβεβαιότητας του Heisenberg, η μέτρηση θα είναι αβέβαιη.

$$\delta W = \frac{\hbar}{\tau_1}$$

Όταν το τ lifetime είναι μικρό, η αβεβαιότητα καθορισμού της ενέργειας είναι μεγάλη σε σχέση με το μέγεθος της ενεργειακής διαφοράς που θέλουμε να υπολογίσουμε.

Ειδικές παράμετροι περιγράφουν τα ΗΜ κύματα. Το γινόμενο μήκους κύματος λ (σε m) με τη συχνότητα είναι σταθερό, και λέγεται ταχύτητα του φωτός στο κενό ή φασική ταχύτητα (phase velocity) στο μέσο όπου γίνεται η διάδοση, για παράδειγμα στο ανθρώπινο σώμα:

$$f \cdot \lambda = c(\text{vacuum}) = v_{\text{phase}}(\text{material}) = \sqrt{\frac{\epsilon}{\mu}} \quad (\text{m/s})$$

Αυτή η εξίσωση ισχύει αυστηρά και μόνο για Εγκάρσια ΗΜ κύματα (TEM - Transverse ElectroMagnetic- waves). Η σύνθετη αντίσταση του κύματος (impedance) στο μέσο διάδοσης δεν αντιστοιχεί σε κατανάλωση ισχύος, αφού η διάδοση γίνεται και σε μέσα χωρίς απώλειες. Ακόμη και στην απλούστερη TEM δομή, το ηλεκτρικό πεδίο δεν είναι σε φάση με το μαγνητικό πεδίο. Η εμπέδηση του κύματος περιγράφει την ικανότητα ενός διαδιδόμενου κύματος να μεταφέρει πυκνότητα ισχύος από ένα σημείο σε ένα άλλο όπου θα απορροφηθεί κατά μέρος ή όλο.

Το νερό είναι ένα διηλεκτρικό υλικό με υψηλή διηλεκτρική σταθερά. Οι περισσότεροι ιστοί του σώματος αποτελούνται από σημαντικό ποσοστό νερού. Κατά συνέπεια, η φασική ταχύτητα στο 1GHz στο ανθρώπινο σώμα είναι περίπου 9 φορές μικρότερη από ότι στο κενό, γιατί το μήκος κύματος στον ιστό γίνεται μικρότερο κατά 9 φορές από ότι στο κενό. Σε υψηλές συχνότητες, όμως, η επιδεκτικότητα μειώνεται και οι τιμές του μήκους κύματος και της ταχύτητας φάσης είναι κοντά σε αυτές του κενού.

Τα εγκάρσια ΗΜ κύματα είναι πολύ σημαντικά στην πράξη επειδή έχουν 4 συνιστώσες μόνο, χωρίς διαμήκη συνιστώσα ($E_z=0$, $H_z=0$). Το TEM κύμα είναι μία κατηγορία κυμάτων που βασίζεται στον αριθμό των συνιστωσών του πεδίου. Όταν ένα κύμα έχει μόνο εγκάρσιες συνιστώσες πεδίων για το ηλεκτρικό και για το μαγνητικό πεδίο, λέγεται εγκάρσιο TEM κύμα. Αν επιπροσθέτως το κύμα έχει μία διαμήκη συνιστώσα, λέγεται Transverse Magnetic (TM) αν αυτή η διαμήκης είναι ηλεκτρική, και Transverse Electric (TE) αν η διαμήκης είναι μαγνητική. Και τα TE και τα TM κύματα έχουν πέντε συνιστώσες. Η γενική μορφή κύματος θεωρείται ως γραμμικός συνδυασμός TE και TM κυμάτων (μαζί με ένα TEM κύμα αναλόγως τις συνοριακές συνθήκες), άρα έξι συνιστώσες. Ένα ομοαξονικό καλώδιο έχει ένα TEM κύμα ως κύριο τρόπο διάδοσης. Οι TE τρόποι δεν έχουν ηλεκτρικό πεδίο στη διεύθυνση διάδοσης – ενώ οι TM τρόποι ταλάντωσης δεν έχουν μαγνητικό πεδίο στη διεύθυνση διάδοσης.

2.2.1.3 Maxwell σχέση Ηλεκτρικού πεδίου και πυκνότητας ρεύματος

$$J = (j\omega\varepsilon + \sigma) E \text{ [A/m}^2\text{]}$$

Οι εξισώσεις του Maxwell συνδέουν την επιδεκτικότητα με την αγωγιμότητα και άλλες παραμέτρους. Στους ζωντανούς ιστούς, τα ΗΜ φαινόμενα είναι συχνά αργά, αν συγκριθούν με άλλα φαινόμενα στη φυσική και τη μηχανική. Η συντομότερη βιολογική χρονική αντίδραση είναι της τάξης του 10^{-4} s, ενώ συνήθως οι περισσότερες είναι αργότερες. Άρα, οι εξισώσεις του Maxwell γενικά δε χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των βιολογικών αποτελεσμάτων σε ζωντανούς ιστούς και συστήματα. Στο 1GHz, η περίοδος ταλάντωσης είναι πολύ μικρή, ίση με 10^{-9} seconds, πολύ μικρότερη από τη γρηγορότερη αντίδραση βιολογικού ιστού. Η επίλυση των εξισώσεων Maxwell γενικά είναι δύσκολη διαδικασία, καθώς απαιτεί αρχικά την αποσύνθεση των διανυσματικών εξισώσεων σε βαθμωτά, και απαιτούνται 16 εξισώσεις και 16 άγνωστοι. Οι 5 διανυσματικές ποσότητες του ηλεκτρικού πεδίου, ηλεκτρικής ροής, μαγνητικού πεδίου, μαγνητικής πυκνότητας ροής και η πυκνότητα ρεύματος, 15 βαθμωτά μεγέθη, μαζί με την πυκνότητα φορτίου. Το σύστημα ίσως απλοποιείται με συμμετρίες ώστε να απλοποιηθούν οι υπολογισμοί.

Η διάδοση έχει έναν αυστηρό μαθηματικό ορισμό : Όλες οι συνιστώσες των πεδίων και οι συνδεόμενες με αυτά φυσικές ποσότητες, όπως είναι οι πυκνότητες φορτίου και ρεύματος, έχουν μία εξάρτηση από τη z μεταβλητή απόστασης, που εκφράζεται με τον παράγοντα e^{ikz} σε κυλινδρικές συντεταγμένες ή r εξάρτηση εκφρασμένη με τον παράγοντα e^{ikr} σε σφαιρικές συντεταγμένες. Ένα τέτοιο σύνολο πεδίων καλείται ΗΜ κύμα.

(Vorst, 1995)

Οι εξισώσεις Maxwell είναι 1^{ης} τάξης εξισώσεις (1st order). Η απαλοιφή ενός από τα πεδία στις εξισώσεις επάγει μια εξίσωση 2^{ης} τάξης για το άλλο πεδίο, η οποία λέγεται κυματική εξίσωση ή εξίσωση Helmholtz. Η γενική λύση της κυματικής εξίσωσης είναι ένα διαδιδόμενο ΗΜ κύμα. Ακόμη και σε ένα μέσο τόσο απλό όσο το κενό, υπάρχει μια ποικιλία κυμάτων που ικανοποιούν την κυματική εξίσωση, με εγκάρσιες και/ή διαμήκειες συνιστώσες των πεδίων. Η δομή του πεδίου του κύματος εξαρτάται επίσης από το γεγονός ότι η διάδοση στο υλικό είναι είτε άπειρη είτε δεσμευμένη από σύνορα – σε έναν κυματοδηγό ή ένα καλώδιο όπου έχουμε συνοριακές επιφάνειες, έχουμε και άλλα φαινόμενα.

Η κατεύθυνση των πεδίων μπορεί να αλλάζει στο χώρο αναλόγως το μέσο διάδοσης και τον τύπο του κύματος. Αυτό που χαρακτηρίζει τη μεταβολή αυτή λέγεται πόλωση. Σχετίζεται συχνότερα με το ηλεκτρικό πεδίο, αλλά και με το μαγνητικό. Το απλούστερο ΗΜ κύμα έχει ένα μαγνητικό πεδίο στο χώρο κάθετο στο ηλεκτρικό πεδίο, και τα δύο πεδία κάθετα στη διεύθυνση διάδοσης. Το κύμα μετατοπίζεται στο χώρο συναρτήσει του χρόνου με σταθερή ταχύτητα και τα πλάτη των πεδίων μεταβάλλονται με το χρόνο-ημιτονοειδώς αν έχουμε μονοχρωματικό κύμα. Γραμμική πόλωση έχουμε όταν κατά τη διάδοση τα πεδία παραμένουν παράλληλα στον εαυτό τους. Όταν, αντιθέτως, τα πεδία

περιστρέφονται με ένα συνεχές πλάτος σε ένα επίπεδο κάθετο στη διεύθυνση διάδοσης, η πόλωση λέγεται κυκλική.

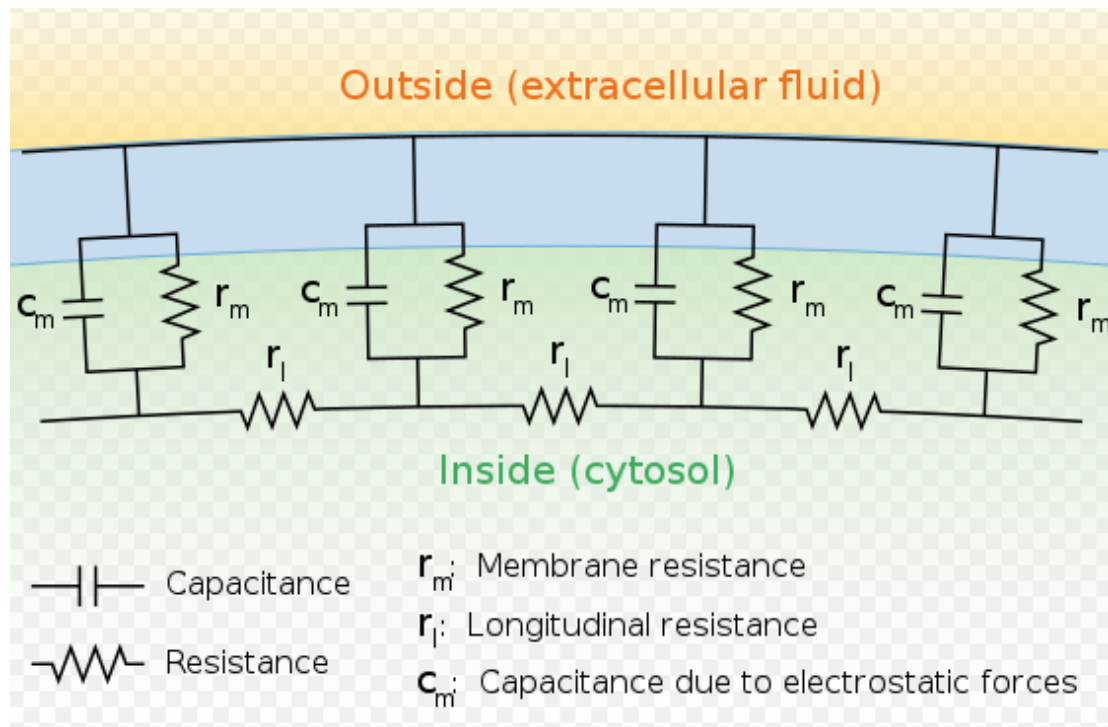
2.2.1.4 Θεωρία καλωδίων

Η ροή ρευμάτων μέσα σε έναν άξονα νευρώνα μπορεί να περιγραφεί από τη θεωρία καλωδίων (cable theory) και τα συμπληρωματικά μεταγενέστερά της μοντέλα. Η θεωρία αυτή αναπτύχθηκε το 1855 από τον Lord Kelvin για να μοντελοποιήσει το διατλαντικό καλώδιο τηλεγράφου και αποδείχθηκε ότι ήταν ανάλογο των νευρώνων των Hodgkin και Rushton το 1946. Στην απλή θεωρία καλωδίων, ο νευρώνας συμπεριφέρεται ως ένα ηλεκτρικό παθητικό, ιδανικά κυλινδρικό καλώδιο μεταφοράς, το οποίο μπορεί να περιγραφεί με μία μερική διαφορική εξίσωση ως εξής :

$$\tau \frac{\partial V}{\partial t} = \lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V$$

όπου $V(x,t)$ είναι η τάση «εγκαρσίως» της μεμβράνης σε χρόνο t και θέση x κατά μήκος του νευρώνα, όπου λ και τ είναι οι χαρακτηριστικές κλίμακες μήκους και χρόνου στις οποίες αυτές οι τάσεις φθίνουν σε αντίδραση σε ένα ερέθισμα. Βασισμένες, λοιπόν, σε διάγραμμα κυκλώματος (Εικόνα 8), αυτές οι κλίμακες μπορούν να καθοριστούν από τις αντιστάσεις και τις χωρητικότητες ανά μονάδα μήκους του νευρώνα :

$$\tau = r_m c_m$$
$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_l}}$$



Εικόνα 8: Θεωρία καλωδίων – RC κύκλωμα νευρώνα

Τα καλώδια μεταφοράς εφαρμόζονται στις νευρικές ίνες. Τα συνδεδεμένα RC κυκλώματα αντιστοιχούν σε αλληπάλληλα adjacent κομμάτια παθητικού νευρίτη (passive neurite). Οι εξωκυτταρικές αντιστάσεις r_e (οι ομόλογες των ενδοκυτταρικών αντιστάσεων r_i) δε φαίνονται στην εικόνα – τις θεωρούμε πολύ μικρές – το εξωκυτταρικό μέσο μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει την ίδια τάση παντού.

Αυτές οι κλίμακες χρόνου και μήκους μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατανόηση της εξάρτησης της ταχύτητας αγωγιμότητας από τη διάμετρο του νευρώνα σε νευρικές ίνες χωρίς μυελίνη. Για παράδειγμα, η κλίμακα χρόνου τ αυξάνεται όσο μεγαλώνει η αντίσταση της μεμβράνης r_m και η χωρητικότητά της c_m .

Καθώς αυξάνεται η χωρητικότητα, περισσότερο φορτίο πρέπει να μεταφερθεί για να παραχθεί η ίδια τάση εγκαρσίως της μεμβράνης (από τη γνωστή μας εξίσωση $Q=C \cdot V$).

Καθώς αυξάνεται η αντίσταση, λιγότερο φορτίο μεταφέρεται ανά μονάδα χρόνου, κάνοντας την εξισορρόπηση πιο αργή.

Ομοίως, αν η εσωτερική αντίσταση ανά μονάδα μήκους r_{in} είναι μικρότερη σε έναν άξονα σε σχέση με έναν άλλο (για παράδειγμα επειδή η ακτίνα του δεύτερου είναι μεγαλύτερη), φθίνει σε χωρικό μήκος λ περισσότερο και η ταχύτητα αγωγιμότητας ενός τέτοιου δυναμικού δράσης θα είναι αυξημένη. Αν η αντίσταση εγκαρσίως της μεμβράνης r_m αυξηθεί, τότε το μέσο ρεύμα διαρροής (leakage current) στη μεμβράνη μειώνεται, και έτσι κάνει το λ μακρύτερο, αυξάνοντας την ταχύτητα αγωγιμότητας. (Thomson, 1854) (Hodgkin, 1946) (Rall, 1989) (Segev, Fleshman, & Burke)

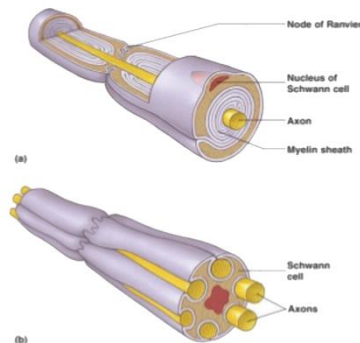
2.3 Μοντέλα νευροφυσιολογίας

Το σύνορο λειτουργίας ενός βιολογικού κυττάρου είναι μία δομή που λέγεται μεμβράνη και αποτελείται από ένα διμοριακό λιπίδιο και μία πρωτεΐνη. Η μεμβράνη αυτή είναι ένα ημιπερατό διηλεκτρικό που επιτρέπει επιλεκτικά την εισροή (και εκροή) ιόντων. Η μεμβράνη είναι λεπτή, της τάξης των 10nm. Οι ηλεκτρομηχανικές δυνάμεις κατά μήκος της μεμβράνης ρυθμίζουν τη χημική ανταλλαγή κατά την έκταση του κυττάρου. Το μέσο μέσα στο κύτταρο (plasma) και έξω από αυτό (interstitial fluid) αποτελείται κυρίως από νερό που περιέχει κάποια ιόντα. Τα ιόντα που είναι υπεύθυνα για την ηλεκτρική αντίδραση του νεύρου και του μυός είναι του Νατρίου (Na^+) και του Καλίου (K^+) αντιστοιχώς. Οι συγκεντρώσεις των ιόντων αυτών μέσα και έξω από το κύτταρο υποδεικνύουν το ηλεκτρικό δυναμικό, που λέγεται δυναμικό Nernst. Η αλλαγή στις συγκεντρώσεις των ιόντων μέσα και έξω από το κύτταρο δημιουργούν μία ηλεκτρομηχανική δύναμη κατά μήκος της μεμβράνης.

Παραδείγματα συγκεντρώσεων για μία νευρική ίνα είναι $[\text{Na}^+]_i = 50 \mu\text{M}/\text{cm}^3$, $[\text{Na}^+]_o = 460 \mu\text{M}/\text{cm}^3$, $[\text{K}^+]_i = 400 \mu\text{M}/\text{cm}^3$, $[\text{K}^+]_o = 10 \mu\text{M}/\text{cm}^3$. (J.P. Reilly, 1993)

Ο όρος νεύρο αναφέρεται συνήθως σε μία δέσμη νευρικών ινών. Οι νευρώνες είναι νευρικά κύτταρα. Οι αισθητικοί νευρώνες φέρουν πληροφορίες από τους αισθητικούς υποδοχείς του ΠΝΣ προς τον εγκέφαλο, ενώ οι κινητικοί νευρώνες φέρουν πληροφορίες από τον εγκέφαλο στους μύες. Η αγωγή της νευρικής ίνας είναι μία μακριά, κενή εσωτερικά δομή που λέγεται άξονας. Ένας νευρώνας μπορεί να ταξινομηθεί αναλόγως με την παρουσία ή όχι της μυελίνης, που είναι μία λιπώδης ουσία. Ο νευρώνας που είναι καλυμμένος με μυελίνη λέγεται εμμύελος νευρώνας ή εμμύελη ίνα. Μία εμμύελη νευρική ίνα έχει περιοδικά εκτεθειμένα κενά χωρίς μυελίνη, που λέγονται Ranvier nodes. Το μήκος του κενού Ranvier είναι στο εύρος 1 – 2.5 μm και η απόσταση μεταξύ των κενών είναι 0.2 – 2 mm. Τα εμμύελα νευρικά κύτταρα έχουν διαμέτρους τυπικά από 2 ως 20 μm και ταχύτητες αγωγιμότητας από 5 ως 120 m/s. Τα νεύρα χωρίς μυελίνη έχουν διαμέτρους από 0.3 ως 1.3 μm και άγουν με ταχύτητες 0.6 – 2.3 m/s.

Myelinated and Unmyelinated Axons



- **Myelinated axons**
 - Myelin protects and insulates axons from one another, speeds transmission, functions in repair of axons.
 - Not continuous
 - **Nodes of Ranvier**
 - Completion of development of myelin sheaths at 1 yr.
 - Degeneration of myelin sheaths occurs in multiple sclerosis and some cases of diabetes mellitus.
- **Unmyelinated axons:** rest in depressions of Schwann cells or oligodendrocytes. Not wrapped around the axon; gray matter.

Εικόνα 9: Νεύρα με και χωρίς μυελίνη (Anatomy & Physiology – Mc Graw Hill)

Το σώμα είναι εξοπλισμένο με ένα μεγάλο σύνολο αισθητήρων – υποδοχέων (receptors), για την καταγραφή του εξωτερικού και εσωτερικού του περιβάλλοντος. Ειδικευμένοι υποδοχείς συνδέονται με τα συστήματα όρασης και ακοής. Οι χημικοί υποδοχείς κάνουν τους νευρώνες να επικοινωνούν μεταξύ τους. Το σωματοαισθητικό σύστημα βρίσκεται στο δέρμα και τα εσωτερικά όργανα.. Το σωματοαισθητικό σύστημα περιλαμβάνει μία ποικιλία αισθητήρων, για παράδειγμα, για μηχανική διέγερση, κρύα και θερμά ερεθίσματα. Περιλαμβάνει ακόμη nociceptors που είναι συνήθως συνδεδεμένοι με τον πόνο και αντιδρούν μόνο όταν το ερέθισμα φτάνει ένα κατώφλι όπου η καταστροφή του ιστού είναι επικείμενη. Απαντούν σε ένα μεγάλο φάσμα επικίνδυνων επιπέδων μηχανικών, θερμικών και χημικών ερεθισμάτων. Οι μύες εξοπλίζονται με ειδικούς υποδοχείς-αισθητήρες για να ανιχνεύουν και να ελέγχουν τη στάση και κίνηση του σώματος.

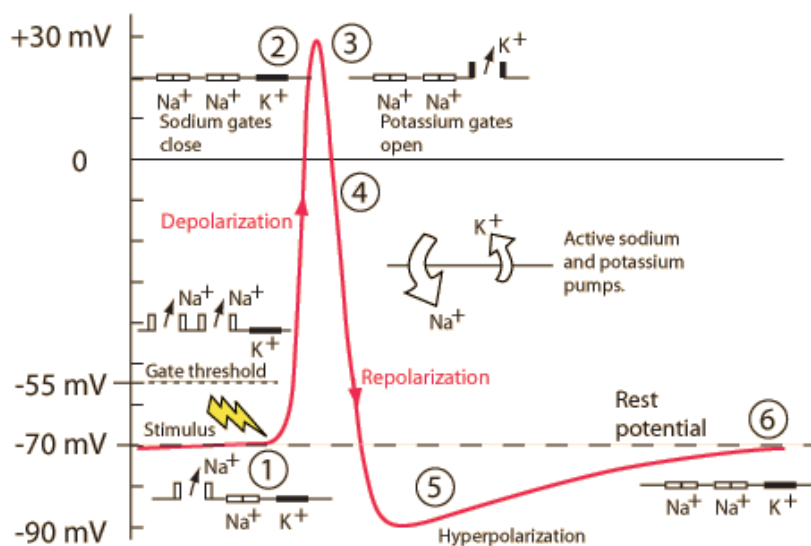
Όταν ένας αισθητικός υποδοχέας διεγείρεται, παράγει μία αλλαγή στην τάση που λέγεται δυναμικό-γεννήτορας (generator potential). Αυτό διαβαθμίζεται – για παράδειγμα καθώς πιέζουμε έναν αισθητήρα πίεσης, παράγεται μια τάση και ενώ πιέζουμε περισσότερο παράγει μία μεγαλύτερη τάση. Το δυναμικό-γεννήτορας εισάγει μια ακολουθία γεγονότων που οδηγεί σε ένα διαδιδόμενο δυναμικό ενεργείας (action potential) ή όπως το λέμε συνηθέστερα nerve impulse (νευρική απόκριση). Το δυναμικό ενεργείας είναι μια διάδοση μεταβολής αγωγιμότητας και δυναμικού κατά μήκος της μεμβράνης ενός νευρικού κυττάρου. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μία γρήγορη αλλαγή στο δυναμικό μεμβράνης που περιέχει μια εκπόλωση ακολουθούμενη από μία επαναπόλωση (depolarization – repolarization).

Τα προκλητά δυναμικά είναι αλλαγές της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας λόγω της εφαρμογής αισθητικού ερεθίσματος. Αναλόγως τον τύπο του ερεθίσματος, μπορεί να έχουμε οπτικά προκλητά δυναμικά, ακουστικά ή σωματοαισθητικά. (J.-M.Guerit, 1993)

Σε μία κατάσταση ισορροπίας, τα νευρικά και μυϊκά κύτταρα διατηρούν ένα δυναμικό μεμβράνης περίπου στα -60 με -90 mV, με το εσωτερικό του δυναμικού αρνητικό σε σχέση με το εξωτερικό. Αυτό λέγεται δυναμικό ηρεμίας (resting potential). Το δυναμικό μετράται σε σχέση σε ένα επίπεδο αναφοράς, δηλαδή το εξωτερικό διάλυμα στο οποίο το νευρικό κύτταρο εισβάλλει. Το κύτταρο παραμένει σε μία κατάσταση ηλεκτροχημικής ανισορροπίας, επειδή το δυναμικό Na^+ είναι της τάξης του $+60$ mV ενώ αυτό του K^+ είναι λίγο πιο αρνητικό από το δυναμικό ηρεμίας. Η ενέργεια που διατηρεί τη δύναμη προκύπτει από τη μεταβολική διαδικασία του ζωντανού κυττάρου, που είναι η μέθοδος με την οποία τα κύτταρα χρησιμοποιούν οξυγόνο και παράγουν διοξείδιο του άνθρακα και θερμότητα. Αν θεωρήσουμε την τιμή του δυναμικού ανάμεσα στη μεμβράνη (≈ 100 mV) και το πόσο λεπτή είναι η μεμβράνη (≈ 10 nm), το ηλεκτρικό πεδίο κατά μήκος της μεμβράνης είναι τεράστιο (≈ 10 MV/m). Επομένως, μία κυτταρική μεμβράνη μοιάζει με ένα φορτισμένο πυκνωτή που λειτουργεί κοντά σε τάση κατάρρευσης (breakdown voltage). Το διαμεμβρανικό φορτίο είναι το αποτέλεσμα μίας μεταβολικής διαδικασίας. Μία τυπική τιμή χωρητικότητας είναι περίπου $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$.

Αυτή η μεμβράνη είναι ένα ημιδιαπερατό διηλεκτρικό που επιτρέπει κάποια ιοντική ανταλλαγή. Η ιοντική ανταλλαγή της κυτταρικής μεμβράνης, ωστόσο, μεταβάλλεται σημαντικά από το ένα είδος ιόντος στο άλλο. Επίσης, τα ιοντικά κανάλια στη διεγερόμενη (excitable) μεμβράνη θα μεταβάλλουν την επιδεκτικότητά τους ως αντίδραση στο διαμεμβρανικό δυναμικό - αυτή η ιδιότητα διαφοροποιεί τη διεγείρουσα μεμβράνη από την συνήθη κυτταρική και έτσι γίνεται η διάδοση του impulse.

Η ηλεκτροδυναμική της διεγείρουσας μεμβράνης νεύρων χωρίς μυελίνη περιγράφηκε πρώτη φορά με λεπτομέρειες από τους Hodgkin και Huxley, έργο για το οποίο πήραν το βραβείο Nobel. Θεμελίωσαν ένα ηλεκτρικό μοντέλο για τη μεμβράνη - αυτό το μοντέλο επεκτάθηκε έπειτα και στη εμμύελη νευρική μεμβράνη.



Εικόνα 10: Δυναμικό ενεργείας μετά το ερέθισμα (University of Illinois)

Το μοντέλο περιλαμβάνει πηγές δυναμικών, που είναι τα δυναμικά Nernst για τα συγκεκριμένα ιόντα. Η διηλεκτρική μεμβράνη που διαχωρίζει το αγώγιμο μέσο σε κάθε πλευρά διαμορφώνει μία χωρητικότητα C_m . Οι μη-γραμμικές αγωγιμότητες (conductance) g_{Na} και g_K εφαρμόζονται στα κανάλια Na^+ και K^+ αντιστοίχως. Εξαρτώνται κυρίως από την τάση που εφαρμόζεται κατά μήκος της μεμβράνης όπως περιγράφεται από ένα σύνολο μη-γραμμικών διαφορικών εξισώσεων. Η conductance g_L είναι ένα κανάλι διαρροής leakage που δεν είναι συγκεκριμένη για κάποιο ειδικό ιόν.

Στην κατάσταση ηρεμίας, έχουμε $g_{Na} \ll g_K$, και το δυναμικό μεμβράνης τείνει προς το δυναμικό Nernst για Na^+ . Αυτή είναι η κατάσταση εκπόλωσης (depolarization) και η μεμβράνη λέμε ότι διεγείρεται. Η μετάβαση μεταξύ κατάστασης ηρεμίας και διέγερσης της μεμβράνης συμβαίνει σχετικά απότομα όταν η μεμβράνη εκπολώθηκε κατά 15mV. Η διάρκεια της κατάστασης διέγερσης κρατάει περίπου 1ms. Μετά από τη διέγερση, οι αγωγιμότητες των καναλιών ιόντων αλλάζουν ξανά, κάνοντας τη μεμβράνη να επανέρχεται πίσω στο δυναμικό ηρεμίας της. Τότε, δε μπορεί να επαναδιεγερθεί μέχρι να περάσει η περίοδος ανάκαμψης (refractory period).

Αν σκεφτούμε τη μεμβράνη στην κατάσταση ηρεμίας, η συγκέντρωση των Na^+ είναι υψηλή στο εξωτερικό και χαμηλή στο εσωτερικό του κυττάρου, ενώ αντιθέτως, η συγκέντρωση των ιόντων K^+ είναι υψηλότερη στο εσωτερικό του κυττάρου. Έτσι, τα ιόντα καλίου τείνουν να διαχέονται έξω από το κύτταρο, και τα ιόντα νατρίου τείνουν να διαχέονται μέσα στο κύτταρο – έτσι δημιουργείται ένα gradient ηλεκτρικού πεδίου από την τάση να μειώσουν τις συγκεντρώσεις τους.

Άρα, αν εφαρμοστεί στην πολωμένη μεμβράνη ένα ερέθισμα υψηλότερο από το κατώφλι, τότε αυξάνεται η διαπερατότητα της μεμβράνης στα ιόντα Na^+ και έτσι φτάνουμε στο σημείο διέγερσης (stimulation). Έτσι, τα κανάλια-πύλες τάσης Νατρίου ανοίγουν και επιτρέπουν την εισροή ιόντων Na^+ μέσω διάχυσης. Επειδή θετικά φορτισμένα ιόντα Na^+ εισέρχονται στο κύτταρο, το δυναμικό της μεμβράνης αρχίζει να αλλάζει. Το δυναμικό στο εσωτερικό της μεμβράνης ανεβαίνει από -70mV πρώτα στα 0mV, και έπειτα προς μία θετική τιμή - τότε λοιπόν η μεμβράνη χάνει την πόλωση της (polarity) και εκπολώνεται (depolarization).

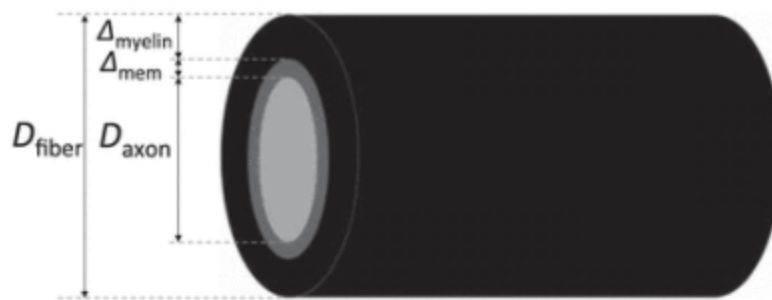
Ένα κανάλι ιόντων πύλη τάσης, για παράδειγμα Na^+ , έχει δύο ξεχωριστές πύλες -μία πύλη ενεργοποίησης και μία πύλη μη-ενεργοποίησης. Για μία μεμβράνη σε ηρεμία, η πύλη ενεργοποίησης είναι κλειστή και η πύλη μη-ενεργοποίησης ανοιχτή. Όταν εφαρμοστεί ένα ερέθισμα οριακό στο κατώφλι, η ίδια αλλαγή τάσης που ενεργοποιεί την πύλη ενεργοποίησης επίσης μπορεί να κλείσει την πύλη μη-ενεργοποίησης. Το κλείσιμο συμβαίνει περίπου 10^{-4} seconds μετά το άνοιγμα της πύλης ενεργοποίησης. Όταν η μεμβράνη εκπολώνεται, η αλλαγή τάσης προκαλεί μία αργή διάνοιξη των καναλιών K^+ ευαίσθητα στην τάση. Ανοίγουν ταυτόχρονα με το κλείσιμο των καναλιών Na^+ (voltage-sensitive επίσης). Η εκροή-διάχυση ιόντων K^+ προς τη μείωση συγκέντρωσης των θετικών ιόντων καλίου κατά τη φορά της βαθμίδας του ηλεκτρικού πεδίου, έχει ως αποτέλεσμα η εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης να φορτιστεί θετικά. Η απώλεια θετικών ιόντων αφήνει την εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης αρνητική πάλι, και η μεμβράνη επαναπολώνεται.

2.3.1 Μετάδοση πληροφορίας από εμύελους άξονες νευρικών ινών στο ΚΝΣ και ποιοι παράγοντες την καθορίζουν

Στους εμύελους άξονες, τα περισσότερα κανάλια ιόντων με πύλες τάσης είναι συγκεντρωμένα στους κόμβους Ranvier, που είναι μικρά κενά στο περίβλημα της μυελίνης. Η διάταξη που έχουν οι νευρικές ίνες οδηγεί σε αγωγιμότητα μέσω αναπήδησης – η ταχύτητα αγωγιμότητας είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι σε άξονες χωρίς μυελίνη.

Οι άξονες στο ΠΝΣ που ξεπερνούν τα 2μm σε διάμετρο παρουσιάζουν ένα χαρακτηριστικό στένεμα του άξονα στους κόμβους, που οδηγεί σε τοπική μείωση της επιφάνειας διατομής τους άξονα.

Συμπεραίνουμε ότι η γεωμετρία και τα χαρακτηριστικά των αξόνων καθορίζουν τη νευρωνική ενδοεπικοινωνία, την ταχύτητά της και την καθυστέρησή της.



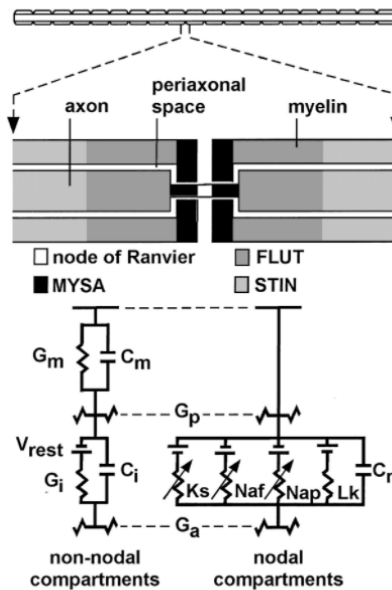
Εικόνα 11 : Αναπαράσταση του internode με κυλινδρικό μοντέλο πυκνωτή

(Christopher Johnson, 2015)

Οι ερευνητές εδώ μελετώντας τους κόμβους Ranvier και τους ακτινικούς τους περιορισμούς βρίσκουν ότι εμφανίζουν μια βιολογική προσαρμογή προς τη μείωση του όγκου του άξονα της νευρικής ίνας, και άρα τείνουν να αυξάνουν τη χωρική και μεταβολική απόδοση των διαδικασιών των νευρικών κυττάρων.

Η μυελίνη επιτρέπει μεν γρήγορες ταχύτητες αγωγιμότητας σε λεπτότερους άξονες, και απαιτείται λιγότερη μεταβολική δραστηριότητα στον άξονα καθώς και μικρότερο σώμα, όμως ταυτόχρονα χρειάζεται μεταβολική επένδυση για την ανάπτυξη και διατήρηση των μυελινοτικών γλοιών. (Julia J.Harris, September 2012)

Βασισμένοι σε δεδομένα ανατομίας από τους Berthold και Rydmark (C. H. Berthold, September 1983) οι Halter και Nygren κατασκεύασαν μοντέλα με πολλά καλώδια μεταφοράς, όπου θεωρούν ότι το ρεύμα ρέει ακτινικά κατά μήκος της μεμβράνης του άξονα και της μυελίνης, διαμήκους του άξονα, του περιαξονικού χώρου και του εξωκυτταρικού χώρου. (A.Nygren, 1999)



Εικόνα 12: Μοντέλο νευρωνικής διεγερσιμότητας (Cameron C. McIntyre, 2002)

2.3.2 Μοντέλο multi-compartment διπλού καλωδίου ενός άξονα

Τα μοντέλα αποτελούνται από 21 κόμβους Ranvier που διαχωρίζονται από 20 internodes. Κάθε internode – σύνδεσμος του μοντέλου, αποτελείται από 2 paranodal μέρη μυελίνης συνδεδεμένα (MYSA-myelin attachment segments), 2 paranodal κύρια μέρη (FLUT), και 6 μέρη συνδέσμου (STIN- internodal segments). Η δυναμική της μεμβράνης με τους κόμβους περιείχε Νάτριο, γρήγορο και επίμονο – Naf fast sodium, Nap persistent sodium, και αργό Κάλιο – Ks slow potassium. Ακόμη είχε γραμμικής διαρροής αγωγιμότητες – Lk linear leakage conductances – παράλληλα συνδεδεμένες με τις χωρητικότητες των κόμβων – Cn nodal capacitance. Οι σύνδεσμοι μεταξύ των κόμβων αναπαρίστανται από μία δομή διπλού καλωδίου γραμμικών αγωγιμοτήτων με μία σαφή αναπαράσταση του περιβλήματος μυελίνης (G_m παράλληλα με C_l).

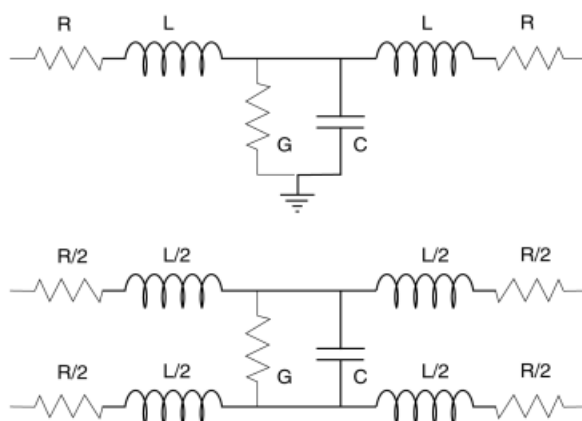
2.4 Μετάδοση σήματος

2.4.1 Μικροσκοπική ανάλυση νευρικών κυττάρων

Η μετάδοση σήματος έχει παρερμηνευθεί στην κοινότητα της βιολογίας τα τελευταία 100 χρόνια. Ο Hermann υιοθέτησε το μοντέλο του Kelvin για να περιγράψει τον ομαξονικό άξονα ενός νευρώνα. Τότε λοιπόν, ενώ το μοντέλο του Kelvin δεν περιείχε αυτεπαγωγή στο καλώδιο, και ενώ οι ηλεκτρολόγοι μηχανικοί προσπαθούσαν να αναπτύξουν μια νέα θεωρία μετάδοσης βασισμένοι στις μετρήσεις τους, ο James Clerk Maxwell εισήγαγε τη Γενική Κυματική Εξίσωση ως μέρος των

εξισώσεων Maxwell του Ηλεκτρομαγνητισμού. Έτσι, θεσπίστηκε το μοντέλο αγωγιμότητας μίας διάστασης και το δυναμικό 2D μοντέλο διάδοσης.

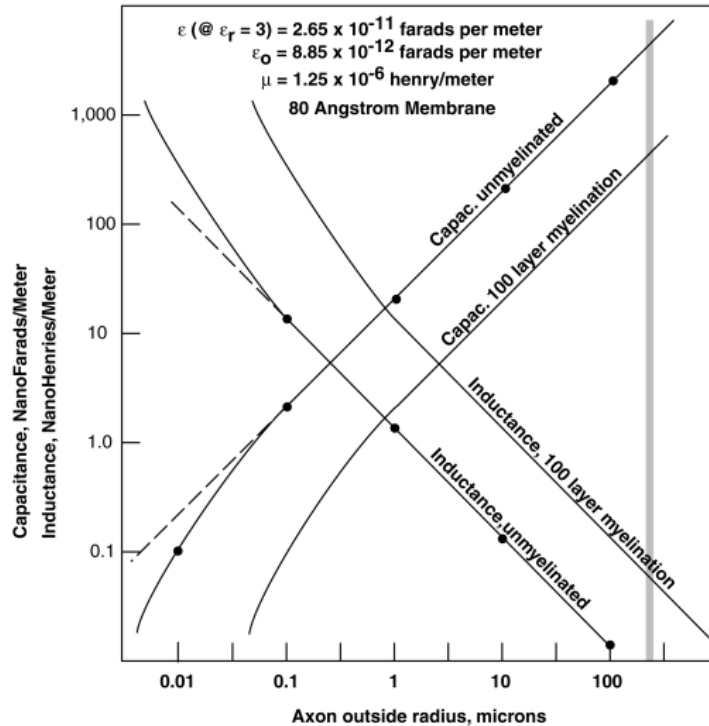
Αγωγιμότητα είναι η διάχυση των ηλεκτρικών φορτίων σε ένα σύστημα πρώτης τάξης -1st order. Η πραγματική διαδικασία περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση του ηλεκτρικού με το μαγνητικό πεδίο σε ένα σύστημα 2^{ης} τάξης - 2nd order.



Εικόνα 13: ΗΜ ανισόροπου (πραγματικού) και ισοροπημένου μοντέλου ομοαξονικού καλωδίου μεταφοράς.

Το σωστό μοντέλο κυκλώματος για ένα ομοαξονικό «καλώδιο» νευρικής ίνας περιέχει και αυτεπαγωγή στη διαδρομή αυτή σε σειρά που ακολουθεί το σήμα.

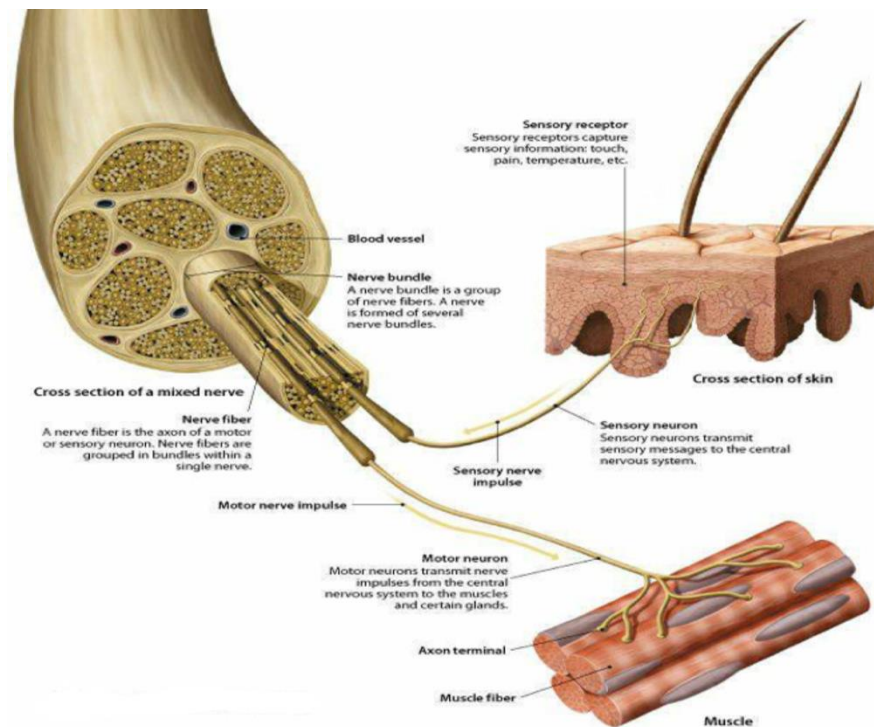
Η εφαρμογή των νόμων του Maxwell στην ηλεκτρική τους μορφή παρέχει νέες πληροφορίες που αφορούν στις ηλεκτρικές παραμέτρους του άξονα συναρτήσει της ακτίνας του άξονα του νευρώνα. (Cole, 1968) (Hodgkin A. , 1951) (Ramo, 1953) (Taylor, 1963)



Εικόνα 14: C, L εμυέλου και αμυέλου άξονα για μία υποτιθέμενη σχετική διηλεκτρική σταθερά 3.0.

(James, 2000)

Τα δυναμικά ενεργείας και ο συγχρονισμός τους (timing) είναι το θεμέλιο της επεξεργασίας πληροφοριών του νευρικού συστήματος, ωστόσο, οι συνιστώσες του δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητές. Σε έρευνα που έκαναν οι Marc C.Ford et al., σε απόκριση νευροαξόνων σε ήχους, οι άξονες που αντιδρούσαν καλύτερα σε χαμηλές συχνότητες είχαν μεγαλύτερη διάμετρο από τους άξονες σε υψηλές συχνότητες. Η γεωμετρία της φυσιολογίας βοηθάει τα δυναμικά ενεργείας να προσαρμόζονται στο ηλεκτρικό κύκλωμα. Οι ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές in vitro και in vivo επιβεβαίωσαν μεγάλες ταχύτητες αγωγιμότητας σε άξονες χαμηλής συχνότητας. (Marc C. Ford, 2015)



Εικόνα 15: Δομή νεύρου (ikonet)

Οι νευρικοί κορμοί αποτελούνται από τους νευράξονες, τα κύτταρα Schwann και τρεις δομές υποστήριξης γνωστές ως ενδονεύριο, περινεύριο και επινεύριο (Εικόνες 16 & 17). Το ενδονεύριο αποτελείται από πολύ ευαίσθητες ίνες κολλαγόνου, αόρατες με οπτική μικροσκοπία, αλλά ανιχνεύσιμες με ηλεκτρονική μικροσκοπία, που περιβάλλουν κάθε σέτ νευρώνων και κυττάρων Schwann. Οι άξονες, τα κύτταρα Schwann και το ενδονεύριο σχηματίζουν τις νευρικές δεσμίδες (nervous fascicles) που με τη σειρά τους περιβάλλουν μια δομική δομή γνωστή ως περινεύριο. Αντιπροσωπεύεται από μία έως έξι σειρές επίπεδων κυττάρων (περινευρικά κύτταρα – perineural -) και μεταβλητές ποσότητες συνδετικού ιστού που υπάρχουν μεταξύ αυτών των στρωμάτων. Το περινεύριο λειτουργεί ως μηχανική προστασία και εξατομικευμένο αιματοεγκεφαλικό φράγμα σε κάθε μία από τις νευρικές δεσμίδες. Η εξωτερική συνιστώσα των νευρικών κορμών είναι το επινεύριο – πυκνός ινώδης ιστός που είναι πλούσια αγγειοποιημένος και υπεύθυνος για τη διατήρηση των νευρικών δεσμίδων κοντά η μία στην άλλη.



Cross sections of nervous trunk (HE, 40X). Blue arrow = epineurium; Black arrow = perineurium.



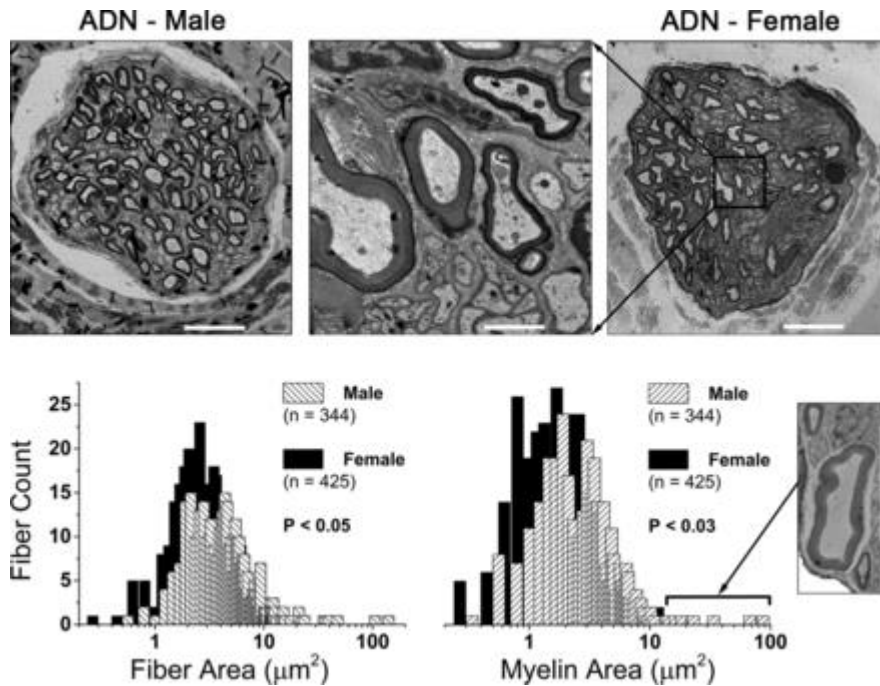
Cross sections of nervous trunk (HE, 400X). Blue arrow = epineurium; Black arrow = perineurium; Red arrow = endoneurium; Blue arrow = axons and Schwann cells.

Εικόνες 16 & 17: Διατομή νεύρου

Στις νευρικές ρίζες της σπονδυλικής στήλης, τα περινευρικά κύτταρα βρίσκονται σε συνεχή επαφή με την αραχνοειδή μεμβράνη (ria-arachnoid) του ΚΝΣ, η οποία συνδέεται επίσης με το επινεύριο σε σχέση με το σκληρό δέρμα. Στο δέρμα δεν υπάρχουν νευρικοί κορμοί, μόνο απομονωμένες νευρικές δέσμες, έτσι ώστε το περινεύριο να βρίσκεται σε άμεση επαφή με το χόριο dermis.

Έρευνα που έγινε σε εργαστήριο νευροφυσιολογίας σε θηλυκά και αρσενικά ποντίκια έδειξε ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των νευρικών ινών τους και άρα η αντίδρασή τους στην αγωγή αισθητηριακού ερεθίσματος ήταν διαφορετική. Οι ηλεκτροφυσιολογικές διαφορές και η χημική ευαισθησία των εμμύλων A-type και αμύλων C-type BR afferents κάνουν το αισθητηριακό σύστημα νευρώνων στα αρσενικά να μεταδίδουν τους impulses διαφορετικά από ότι στα θηλυκά.

Συγκεκριμένα οι θηλυκοί ποντικοί έχουν λιγότερη μυελίνη και μικρότερη επιφάνεια διατομής σε κάθε νευρική ίνα σε σχέση με τους αρσενικούς ποντικούς.



Εικόνα 18: Φυλετικός διμορφισμός στη μυελίνωση aortic baroreceptor νευρικών ινών (ADN) ποντικών.

Στην Εικόνα 18 βλέπουμε τα aortic depressor νεύρα ενός ενήλικου αρσενικού και ενός θηλυκού ποντικού. Κάτω βλέπουμε κατανομή συχνοτήτων μίας ίνας (άξονας + μυελίνη) και της επιφανειακής διατομής μυελίνης (μm^2). Αυτά τα νευροανατομικά χαρακτηριστικά διαφέρουν σημαντικά στους πληθυσμούς των εμμέλων νευρικών ινών (AND) θηλυκών και αρσενικών ποντικών, με τις δύο μετρήσεις να είναι πολύ μικρότερες στα θηλυκά. (Grace C. Santa Cruz Chavez, 2014)

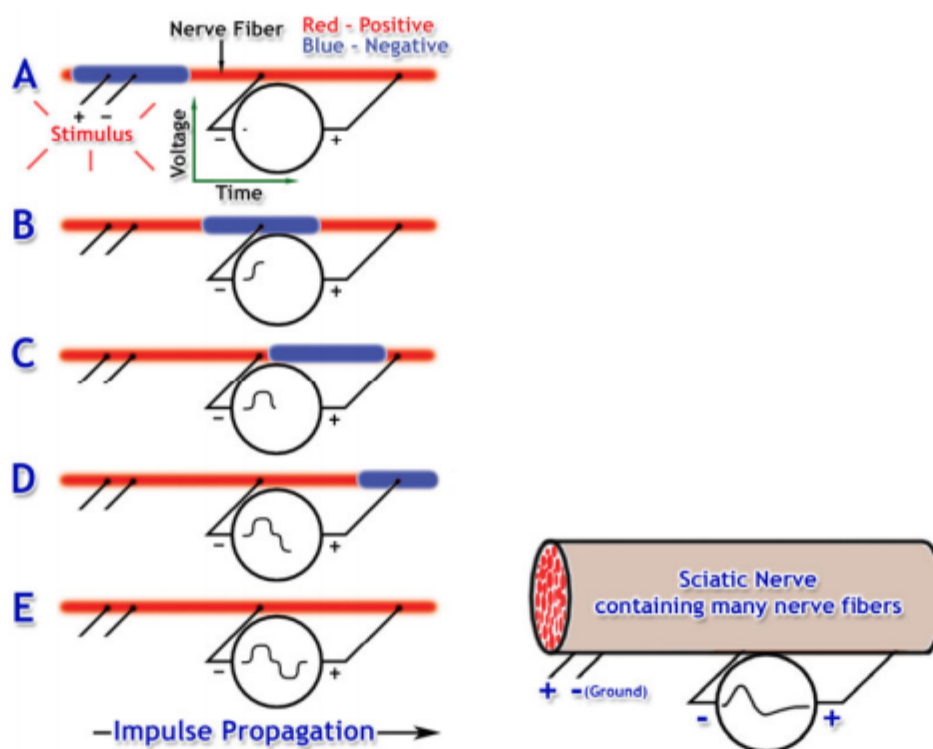
Η επιφάνεια της ίνας και το πάχος της μυελίνης είναι γνωστά για την αξιόπιστη συσχέτισή τους με το ηλεκτρικό κατώφλι της εκφόρτισης της νευρικής ίνας και την ταχύτητα αγωγιμότητας του σήματος. Επομένως, για να επιβεβαιώσουμε τα νευροανατομικά ευρήματα χρειαζόμαστε και ποσοτικές διαφορές διαγραμμάτων από αντίδραση σε ηλεκτρικό ερέθισμα \rightarrow προκλητά δυναμικά (Compound Action Potential – CAP).

Στο πείραμα εφαρμόστηκαν ερεθίσματα έντασης από 0.1 ως 0.3V και στις αποκρίσεις βλέπουμε ότι τα αρσενικά ανακλούν λιγότερο το ερέθισμα τάσης καθώς έχουν μικρότερου μεγέθους αντίδραση. Μετρήθηκε η μέση ισχύς σήματος σε epochs - ενέργεια ανά μονάδα χρόνου από κάθε υψωμένο οδεύων CAP - και υπολογίστηκε ποσοτικά η RMS (root mean square) της ενέργειας του δυναμικού συναρτήσει της έντασης του ερεθίσματος.

Η μυελίνη ελέγχει το χρόνο που απαιτείται για ένα δυναμικό ενεργείας να ταξιδέψει από το σώμα του νευρώνα ως το τέρμα του άξονα και καθορίζει τον temporal τρόπο με τον οποίο το ΚΝΣ επεξεργάζεται τις πληροφορίες.

Όπως έχουμε δει, όλα τα κύτταρά μας αναπτύσσουν δυναμικό μεμβράνης V_m αλλά μόνο τα νευρικά και τα μυϊκά κύτταρα έχουν την ικανότητα να το αλλάζουν τόσο δραματικά. Δηλαδή έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν το V_m πολύ γρήγορα ως αντίδραση σε κάποιο συγκεκριμένο ερέθισμα – ιδιότητα διεγερσιμότητας - αναπτύσσοντας ένα δυναμικό ενεργείας. Κύματα πόλωσης και εκπόλωσης κατά μήκος της μεμβράνης διαδίδονται χάρη στο ανοιγοκλείσιμο πυλών ιόντων Νατρίου και Καλίου. Εναλλακτικά, μπορούμε να καταγράψουμε εξωκυτταρικά του κυττάρου, τη συνισταμένη αντίδραση – Compound ή summed response – από ένα σύνολο κυττάρων – CAP.

Το σήμα ενός ερεθίσματος (ΔV), αφού ανιχνευθεί, ταξιδεύει στον νευρώνα μέσα από τα αγώγιμα υγρά μεταξύ των νευρώνων. Η επιλεκτική δραστηριότητα όλων των αξόνων στο νεύρο λέγεται nerve impulse ή CAP. Αν, λοιπόν, τοποθετήσουμε ένα ηλεκτρόδιο στην επιφάνεια του νεύρου, τότε μπορούμε να καταγράψουμε το CAP ή nerve impulse, λαμβάνοντας ως σημείο αναφοράς – γείωση – την τιμή που καταγράφει το ηλεκτρόδιο πριν την εφαρμογή του ερεθίσματος.



Εικόνα 19: Επαγωγή δυναμικού ενεργείας από εξωτερικό ερέθισμα (BIOPAC)

Στην Εικόνα 19 βλέπουμε ένα εξωτερικό ερέθισμα να ξεπερνάει το κατώφλι ενεργοποίησης, και άρα να επάγεται το δυναμικό ενεργείας. Ισχύει ο νόμος “all-or-none”, δηλαδή “όλα ή τίποτα”. Βλέπουμε το CAP στην εικόνα στα δεξιά που παράγεται από εκατοντάδες μεμονωμένους νευρώνες ή νευρικές ίνες.

Λόγω του τρόπου με τον οποίο το ηλεκτρικό ρεύμα διαδίδεται στις μεμβράνες οι μεγαλύτεροι άξονες φτάνουν το κατώφλι στην αντίδρασή τους σε σχετικά μικρά σήματα. Κατά συνέπεια, οι άξονες του σχηματικού νεύρου διαφέρουν στο κατώφλι – μερικοί άξονες θα διαταραχθούν από ένα ασθενές

ηλεκτρικό ερέθισμα ευκολότερα από ότι άλλοι. Η αύξηση της τάσης του ερεθίσματος επηρεάζει περισσότερους άξονες να φτάσουν το κατώφλι και το μέγεθος του CAP αυξάνεται. Επομένως, το δυναμικό αυτό CAP είναι ένα διαβαθμισμένο φαινόμενο – δεν ισχύει ο νόμος του «όλα ή τίποτα» που ισχύει για τους νευρώνες και τα δυναμικά ενεργείας.

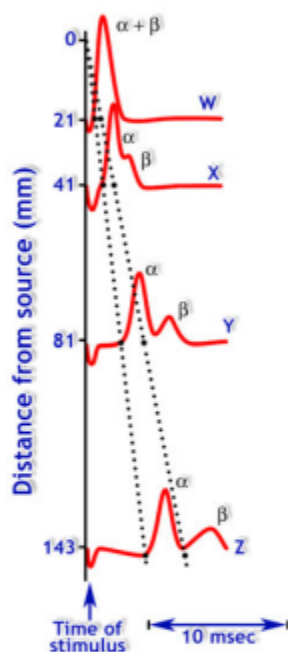
Αρκεί να χρησιμοποιήσουμε ένα ερέθισμα με την ελάχιστη δυνατή τάση ΔV που θα παράγει μία ανιχνεύσιμη αντίδραση στο νεύρο ή στο νευράνα – το λεγόμενο ερέθισμα κατωφλιού (threshold stimulus). Κάθε τάση κάτω από αυτό το όριο δεν έχει αρκετή δύναμη ώστε, εφαρμοζόμενη, να οδηγήσει στην αγωγή του κύματος.

Ο χρόνος από την εφαρμογή του ερεθίσματος ως τη νευρωνική πρώτη αντίδραση λέγεται χρόνος καθυστέρησης ή λανθάνων χρόνος (latency).

Υπάρχουν, επίσης, κάποιοι χαρακτηριστικοί χρόνοι, όπως ο χρόνος από την πρώτη νευρωνική αντίδραση - έναρξη δηλαδή του impulse – ως την κορυφή του σήματος (σε ms μετρούμενος), που λέγεται χρόνος μέγιστης απόκρισης – time to maximum response.

Ο χρόνος από την έναρξη του Impulse ως τη χρονική στιγμή που ολοκληρώνεται το σήμα – δηλαδή επιστρέφει στη επίπεδο αναφοράς τάσης (baseline voltage) – είναι η διάρκεια της αντίδρασης.

Αναγνωρίζουμε ότι το ερέθισμα άνοιξε το κανάλι Νατρίου από την εμφάνιση δυναμικού ενεργείας. Ο πληθυσμός των ιόντων Νατρίου, στο όριο τάσης ερεθίσματος, κινείται όλος (ανοίγει η πύλη ιόντων Na^+) και έτσι αφήνει στην περιοχή του ερεθίσματος ένα θετικό φορτίο “+”. Μέσα σε λίγα ms, η πύλη Νατρίου κλείνει γρήγορα και απενεργοποιείται. Το θετικό φορτίο ενεργοποιεί έπειτα και την πύλη ιόντων Καλίου K^+ τα οποία ανοίγουν επίσης σιγά σιγά.



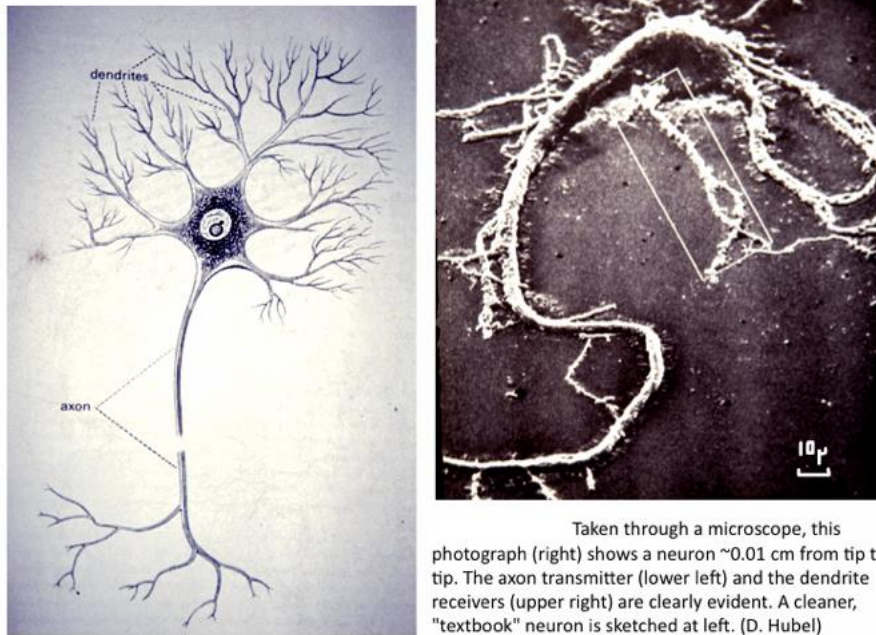
Εικόνα 20: Καταγραφή από ΗΕΓ

Σε μικρή απόσταση μεταξύ της διέγερσης και ηλεκτροδίων καταγραφής, προκαλούνται αιχμές από διαφορετικές νευρικές ίνες και είναι αδύνατο να γίνει διάκριση μεταξύ αυτών. Όταν τοποθετούνται τα ηλεκτρόδια καταγραφής μακριά από τα ηλεκτρόδια διέγερσης, ενδέχεται να εμφανιστούν δευτερεύουσες κορυφές. Αυτές οι μεμονωμένες κορυφές που παράγονται από δυναμικά ενεργείας διαφορετικού μεγέθους αξόνων, φτάνουν στα ηλεκτρόδια καταγραφής σε διαφορετικούς χρόνους.

2.4.2 Σύνδεση συνάψεων με τελικό σήμα ΚΝΣ

Μελετάμε αρχικά τις ιδιότητες της φυσιολογίας των ηλεκτρικών δυναμικών που αναπτύσσονται στα νευρωνικά κυττάρα. Οι νευρωνικές ταλαντώσεις, ή κύματα του εγκεφάλου, είναι η ρυθμική νευρωνική δραστηριότητα που λαμβάνει χώρα στο ΚΝΣ. Καταλαβαίνουμε, λοιπόν, ότι για να χαρακτηρίσουμε πλήρως τα κύματα αυτά, πρέπει να κατανοήσουμε τις δομές του μέσου, τις ιδιότητές του και τις αρχικές και συνοριακές συνθήκες μετάδοσης τους.

Κάθε ενήλικας έχει ~ 10⁸ νευρώνες / cm³ ή συνολικά ~ 100 δισεκατομμύρια νευρώνες σε ένα τυπικό κρανίο. Αν και οι νευρώνες έρχονται σε περισσότερα από χίλια διαφορετικά μεγέθη και σχήματα, οι ιδιότητές τους είναι παρόμοιες. Εκτός από το κύριο σώμα κυττάρων που περιέχει τον βιολογικό πυρήνα και παράγει πρωτεΐνες, οι νευρώνες έχουν επίσης πολυάριθμες μακριές και έντονες επεκτάσεις που μοιάζουν με ρίζες δέντρων (Εικόνα 21). Στη μία πλευρά ενός νευρώνα είναι ο άξονας, ο οποίος ενεργεί ως πομπός πληροφοριών, μεταφέροντας σήματα μακριά από το σώμα του κυττάρου. Στην άλλη πλευρά είναι οι δενδρίτες, οι οποίοι δρουν ως μικροσκοπικές κεραίες – παίρνουν σήματα που αποστέλλονται από άλλους νευρώνες και τα μεταφέρουν στο σώμα των κυττάρων.



Εικόνα 21: Άξονας νευρικού κυττάρου και δενδρίτες (Harvard)

Κατά μέσο όρο, στο ανθρώπινο κρανίο, κάθε νευρώνας επικοινωνεί άμεσα με ~ 1000 άλλους. Όλοι μαζί οι νευρώνες σχηματίζουν ένα περίπλοκο δίκτυο εκατοντάδων τρισεκατομμυρίων διασυνδέσεων, όπου η καθεμία εκτελεί μια λειτουργία εκχωρημένη είτε λόγω κληρονομικότητας είτε λόγω εμπειρίας.

Η μετάδοση και η ταχύτητα της πληροφορίας μοιάζει με μια σειρά ηλεκτρικών κυκλωμάτων. Όταν ένας νευρώνας διεγείρεται από κάποια εξωτερική επίδραση - μια αφή, όραση, ήχο, οσμή ή γεύση - τα φορτία σε ορισμένα από τα άτομα και τα ιόντα στον νευρώνα αλλάζουν. Αυτή η αναδιάταξη των φορτίων μπορεί γρήγορα να μεταβάλει την τάση ενός νευρώνα, εκτοξεύοντας έτσι μια ηλεκτρική ώθηση (impulse). Οι νευρώνες, στην πραγματικότητα, ενεργούν σαν χημικές μπαταρίες, εκφορτίζοντας γρήγορα σε μια έκρηξη - μεγάλο κύμα ηλεκτρισμού. Μπορούν στη συνέχεια να επαναφορτιστούν - σε ένα κλάσμα του δευτερολέπτου. Όλη αυτή η ηλεκτρική δραστηριότητα απαιτεί ενέργεια που προέρχεται από την απορρόφηση οξυγόνου κατά την αναπνοή.

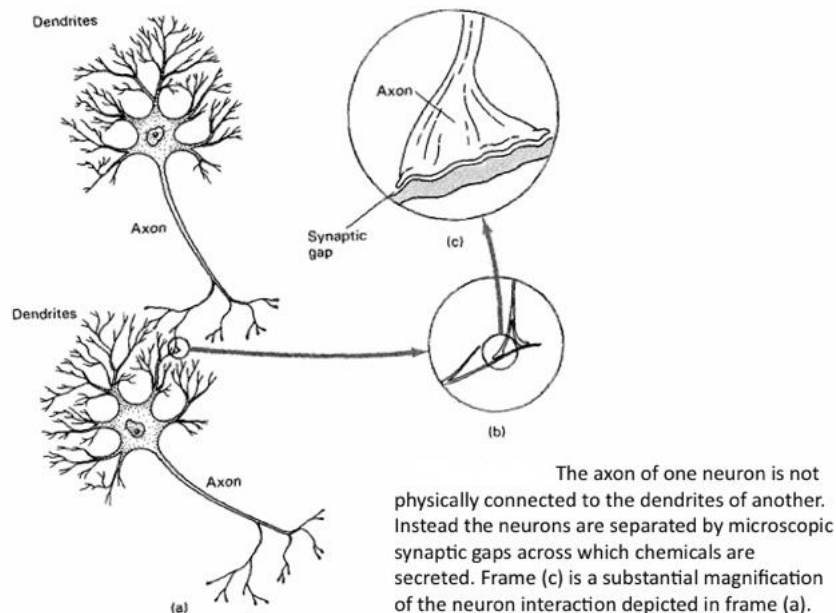
Μεταξύ του άξονα ενός νευρώνα και του δενδρίτη κάποιου άλλου, αναπτύσσεται ένα μικρό κενό που ονομάζεται σύναψη (μικρότερο από ~0,1μm).

Για να επικοινωνήσουν δύο νευρώνες, θα πρέπει οι πληροφορίες να μεταπηδήσουν στο συναπτικό χάσμα ανάμεσα στους πομπούς αξόνων και τους δέκτες δενδριτών. Ωστόσο, αυτές οι πληροφορίες δεν μεταφέρονται με την εκπομπή ηλεκτρικών παλμών σε μια σύναψη.

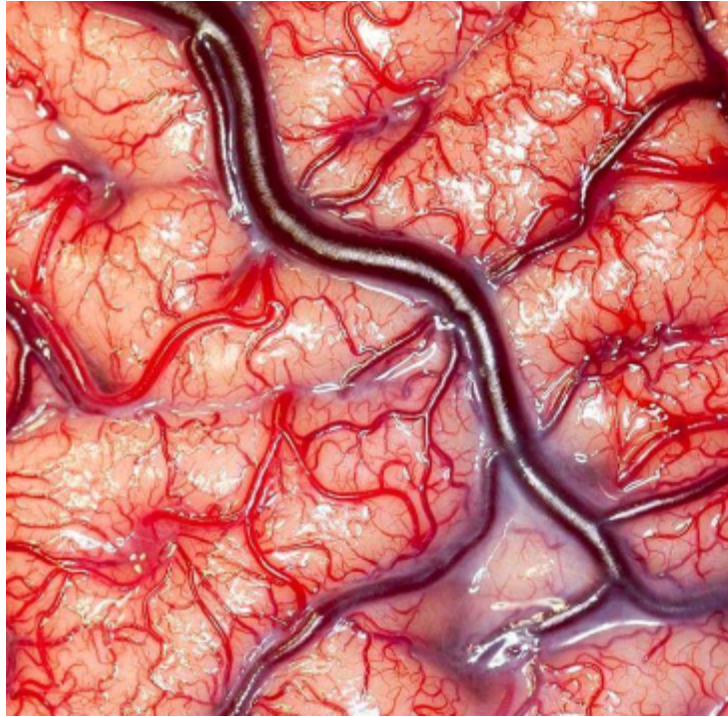
Αντ' αυτού, μια ηλεκτρική ώθηση κινούμενη σε έναν άξονα, επάγει σε αυτόν την έκκριση χημικών ουσιών, γνωστές ως νευροδιαβιβαστές. Αυτοί στη συνέχεια εξαπλώνονται σε όλη τη σύναψη και προκαλούν μια νέα νευρική ώθηση για να ξεκινήσει στον επόμενο νευρώνα.

Περίπου δώδεκα νευρομεταφερόμενες χημικές ουσίες αναγνωρίστηκαν από τη σύγχρονη ιατρική. Ο καθένας μπορεί, υπό ορισμένες συνθήκες, να αναστέλλει ή να αυξάνει την τάση σε κοντινό δενδρίτη. Συνεπώς, αυτό το σχέδιο «ασύρματης» καλωδίωσης δημιουργεί τεράστια πολυπλοκότητα - πολύ περισσότερο από ό, τι θα ήταν εφικτό εάν οι νευρώνες συνδεθούν φυσικά μεταξύ τους. Κάθε νευρώνας μπορεί να έχει έως και 200.000 συνάψεις και κάθε μία από αυτές μπορεί να προκαλέσει ή να μην προκαλέσει ηλεκτρική ώθηση σε οποιαδήποτε δεδομένη περίπτωση. Και δεδομένου ότι σχεδόν 10^{15} συνάψεις κατοικούν σε έναν τυπικό ανθρώπινο εγκέφαλο, ο αριθμός των δυνατών διαδρομών που μπορεί να πάρει κάποιος ηλεκτρικός παλμός είναι μεγάλος.

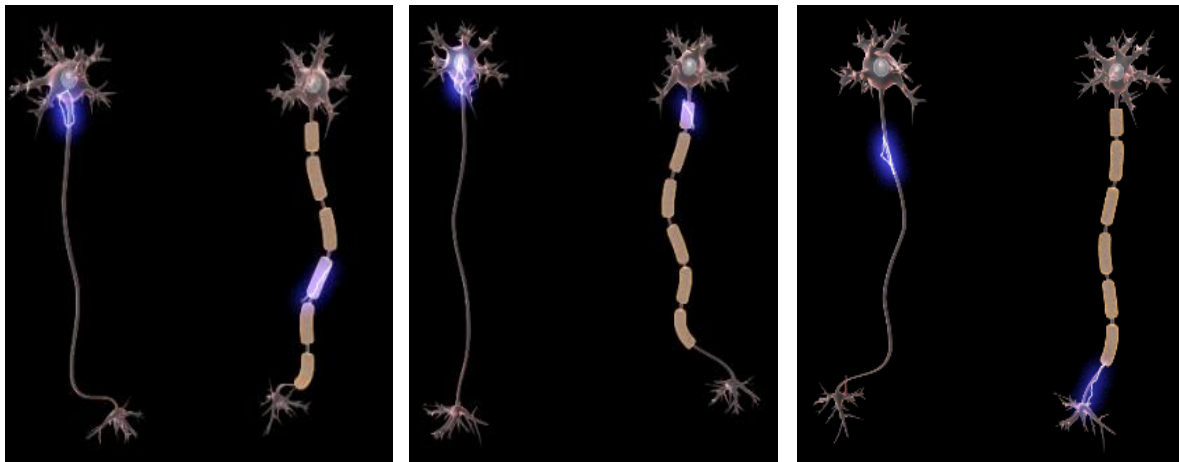
Πειράματα έχουν δείξει ότι αυτοί οι ηλεκτρικοί παλμοί στην πραγματικότητα ταξιδεύουν κατά μήκος ενός λεπτού καλύμματος έξω από κάθε νευρώνα. Κατασκευασμένο από μια λιπαρή λευκή ουσία που ονομάζεται θήκη μυελίνης, αυτή η κάλυψη προφανώς χρησιμεύει ως μόνωση.



Εικόνα 22: Συναπτικά κενά (συνάψεις)



Εικόνα 23: Επιφάνεια εγκεφάλου ζωντανού ανθρώπου (Rober Ludlow, University College London)



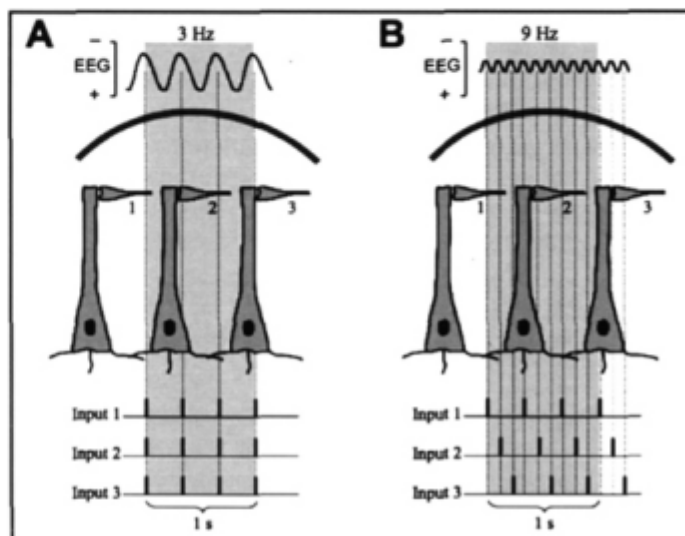
Εικόνα 24: Μετάδοση ώθησης σε νευρώνα

2.4.3 EPSP – IPSP και σύνδεση με HEG

Τα ηλεκτρικά σήματα που παράγονται σε οποιοδήποτε βιολογικό σύστημα μπορούν να μεταφερθούν στην επιφάνεια μέσω της λεγόμενης σφαιρικής αγωγιμότητας (volume conduction). Στην ορολογία του βιοηλεκτρομαγνητισμού, σφαιρική αγωγιμότητα ορίζεται ως η διάδοση ηλεκτρικών ή μαγνητικών πεδίων από μία αρχική πηγή ρεύματος μέσα από το βιολογικό ιστό ως τους αισθητήρες μέτρησης (Munck, 2007). Κοντά στο ηλεκτρόδιο εγγραφής παράγονται δυναμικά κοντά στο πεδίο (near-field potentials). Τα μακρινά δυναμικά (far-field potentials) δημιουργούνται σε απόσταση από το ηλεκτρόδιο καταγραφής. Τα βιολογικά ηλεκτρικά σήματα είναι συχνά δίπολα με αρνητικό και θετικό τέλος. Το HEG και τα προκλητά δυναμικά μπορούν να καταγράψουν ένα ή και τα δύο άκρα του διπόλου, είτε ως δυναμικό κοντά στο πεδίο είτε μακρινά από το πεδίο. Η μορφολογία και η εμφανής πολικότητα των καταγεγραμμένων κυματομορφών προσδιορίζονται εν μέρει από τον προσανατολισμό του διπόλου, την κατεύθυνση της εξάπλωσης και τη διαδικασία επεξεργασίας σήματος που χρησιμοποιείται για την καταγραφή. (Janet Ghigo, 2015)

Οι νευρώνες εφόσον δουλεύουν με ηλεκτρικά σήματα, και χάρη στο μοναδικό κάθετο προσανατολισμό τους με τη μακριά πυραμιδική τους γεωμετρία κάθετα προς την επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού, αποτελούν το θεμέλιο της παραγωγής του HEG.

Ειδικοί και μη ειδικοί θαλαμικοί πυρήνες (thalamic nuclei), καθώς και απομακρυσμένες φλοιώδεις περιοχές, καταλήγουν σε κορυφαίους δενδρίτες και σχηματίζουν εκατομμύρια διεγερτικών και ανασταλτικών προσαγωγών. Η απελευθέρωσή τους από αυτές τις ίνες ενεργοποιεί συγκεκριμένους μετασυναπτικούς υποδοχείς και δημιουργεί διεγερτικά και ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά, αντίστοιχα. Με την ηλεκτροτονική εξάπλωση των μετασυναπτικών δυναμικών κατά μήκος των δενδριτών και ισοδύναμων χωρητικών ρευμάτων, γίνονται ηλεκτρικά δίπολα (electrochemical gradient). Θετικές ή αρνητικές παραμορφώσεις δημιουργούνται τόσο από διεγερτικούς όσο και από κατασταλτικούς προσαγωγούς νευρώνες (afferents), ανάλογα με τη θέση των συνάψεων στους κορυφαίους δενδρίτες. Οι αρνητικές (ανοδικές) παραμορφώσεις οφείλονται σε επιφανειακές διεγερτικές ή βαθιές ανασταλτικές εισόδους, ενώ οι θετικές (προς τα κάτω) παραμορφώσεις αντιπροσωπεύουν βαθιές διεγερτικές ή επιφανειακές ανασταλτικές εισόδους. (Kohling, 2009)



Εικόνα 25: Συγχρονισμός (A) και αποσυγχρονισμός(B) για τρεις πυραμιδικούς νευρώνες, καθένας από τους οποίους λαμβάνει ένα επιφανειακό διεγερτικό ερέθισμα εισόδου (Excitatory ProSynaptic Input, EPSP).

Θεωρούμε ότι ο ρυθμός πυροδότησης παλμών είναι ίδιος (3Hz) για τους τρεις προσαγωγούς νευρώνες.

Στο συγχρονισμένο ΗΕΓ (A) και οι τρεις προσαγωγοί νευρώνες πυροδοτούνται ταυτόχρονα και έτσι τρία EPSP αθροίζονται και παράγουν ένα κύμα ΗΕΓ, 3 Hz, στο κρανίο.

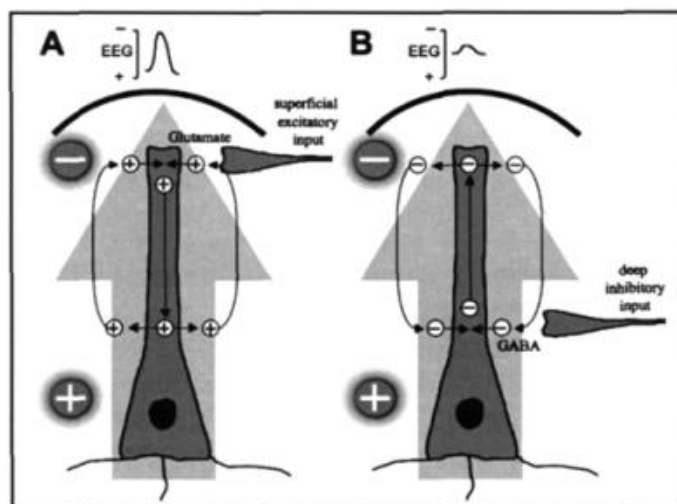
Ένα αποσυγχρονισμένο ΗΕΓ (B) με χαμηλότερο πλάτος και υψηλότερη συχνότητα συμβαίνει όταν αυτοί οι τρεις προσαγωγοί πυροδοτούνται με διαφορετικό τρόπο. Το πλάτος του ΗΕΓ δεν είναι πια υπέρθεση αλλά η συχνότητά του φτάνει τα 9Hz.

Τα μετασυναπτικά δυναμικά που προκαλούνται από τους χημικούς νευροδιαβιβαστές μπορεί να είναι εκπολωτικά – depolarizing – καταλήγοντας συχνά, αλλά όχι πάντα, σε ένα διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (Excitatory PostSynaptic Potential – EPSP) – το κατώφλι του EPSP είναι περίπου -55mV . Μπορούν επίσης να είναι υπερπολωτικά – hyperpolarizing – οδηγώντας σε ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (Inhibitory PostSynaptic Potential – IPSP). Ο άξονας, βέβαια, δέχεται πολλά ερεθίσματα κάτω του κατωφλίου, και λειτουργώντας ως μέσο διάδοσης κυμάτων αφαιρεί τα IPSP από τα EPSP και αθροίζει ταυτόχρονα μετασυναπτικά δυναμικά, και όσο μεγαλύτερη αλληλοεπικάλυψη έχουμε τόσο μεγαλύτερο το action potential που παράγεται (temporal summation). Αν το άθροισμα γίνεται από δυναμικά που προέρχονται από διαφορετικές τοποθεσίες στο σώμα του νευρώνα τότε έχουμε spatial summation.

Ο νευρώνας ενεργεί ως τελεστικός ενισχυτής, κάνει πράξεις και δίνει feedback συγκρίνοντας τις τάσεις εισόδου και εξόδου στο κύκλωμα και κατά πόσο όλα τα σήματα συγχρονίζονται χωρικά και χρονικά.

Οι δενδρίτες λαμβάνουν το ηλεκτρικό σήμα (Impulse) γι αυτό και λέγονται receptors, το σώμα του νευρώνα ολοκληρώνει τα σήματα και παράγει την έξοδο προς τον άξονα, και ο άξονας μεταδίδει τον ηλεκτρικό παλμό στους δενδρίτες του επόμενου κυττάρου.

Σημαντικό ρόλο στη μετάδοση πληροφοριών παίζουν οι δύο κατευθύνσεις της κυτταρικής μεμβράνης – η οριζόντια και η κάθετη διάστασή της. Χάρη σε αυτή την ισορροπία μεταξύ εσωτερικού και εξωκυτταρικού χώρου, δημιουργούνται και τα δίπολα που ανιχνεύει το ΗΕΓ.



Εικόνα 26: Δημιουργία EPSP – IPSP

Αρνητική απόκλιση (άνωθεν) συμβαίνει λόγω επιφανειακών διεγερτικών εισόδων (A) ή λόγω βαθέων ανασταλτικών εισόδων (B) στους πυραμιδικούς νευρώνες. Μία επιφανειακή διεγερτική είσοδος (A) προκαλεί ροή θετικών φορέων ιόντων (EPSP) οδηγώντας σε μία αρνητική πόλωση στον εξωκυτταρικό χώρο. Τα θετικά φορτία διαδίδονται μέσα από τον δενδρίτη, και μόνο με την εκροή από το δενδρίτη προκαλούν μια εξωκυτταρική θετική φόρτιση μακριά από τη σύναψη (δηλαδή στο σώμα). Έτσι παράγεται ένα δίπολο με αρνητική πολικότητα στο κρανίο που από σύμβαση αναπαρίσταται με άνωθεν απόκλιση. Το ίδιο δίπολο μπορεί να παρατηρηθεί από βαθιά ανασταλτική σύναψη (B) με είσοδο αρνητικών φορτίων (Inhibitory PostSynaptic Potential, IPSP). Ωστόσο, το ΗΕΓ κύμα που ακολουθεί είναι μικρότερο επειδή η πηγή είναι τώρα σε μεγαλύτερη απόσταση από το κρανίο και οι IPSP φορείς έχουν μικρότερη ηλεκτροχημική βαθμίδα.

Συμβαίνει αρχικά το ερέθισμα – αλλαγή τάσης, και ανοίγει το κανάλι ιόντων, οπότε το Κάλιο κινείται έξω από το κύτταρο ενώ το Νάτριο κινείται μέσα στο νευρώνα, και τα δύο φέροντας θετικό φορτίο. Τότε γίνεται εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και το δυναμικό της γίνεται θετικότερο, άρα έχουμε μεγαλύτερη κίνηση ιόντων Νατρίου στο εσωτερικό της μεμβράνης.

Ελέγχοντας τη βαθμίδα/κλίση του πεδίου βλέπουμε ότι δέχεται μεγαλύτερη ηλεκτρική δύναμη το ιόν Νατρίου γιατί

$$I_{ion} = g_{ion}(V_m - E_{ion})$$

I_{ion} : ρεύμα ιόντων

g_{ion} : αγωγιμότητα ιόντος

$V_m - E_{ion}$: διαφορά δυναμικού μεμβράνης με δυναμικό ηρεμίας ιόντος (διεγείρουσα δύναμη)

$g_{ion} = 0$ - η μεμβράνη είναι μη διαπερατή (impermeable) στο συγκεκριμένο ιόν άρα το ρεύμα θα είναι μηδενικό

Δηλαδή, η δύναμη του πεδίου σχετίζεται με την ισορροπία δυναμικού και αναφέρεται στη διαφορά μεταξύ του πραγματικού δυναμικού μεμβράνης και του δυναμικού ισορροπίας του ιόντος.

Το δυναμικό Nernst (ή reversal potential) ενός ιόντος είναι το μεμβρανικό δυναμικό στο οποίο δεν υπάρχει καθαρή ροή αυτού του συγκεκριμένου ιόντος από τη μία πλευρά της μεμβράνης προς την άλλη. Στα μετασυναπτικά δυναμικά νευρώνων, το δυναμικό Nernst είναι το δυναμικό μεμβράνης στο οποίο ένας δεδομένος νευροδιαβιβαστής δε δημιουργεί καθόλου ροή ρεύματος ιόντων μέσα από το κανάλι ιόντων υποδοχέων του νευροδιαβιβαστή.

Υπάρχει η γνωστή εξίσωση Goldman, (Goldman–Hodgkin–Katz voltage equation), που χρησιμοποιείται στη φυσιολογία της κυτταρικής μεμβράνης για τον καθορισμό του δυναμικού Nernst εγκαρσίως μιας μεμβράνης, λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα ιόντα που διαπερνούν τη μεμβράνη.

z : διεύθυνση κάθετη στη μεμβράνη

x : διεύθυνση γύρω από τον άξονα

y : διεύθυνση κατά μήκος του άξονα

E_m : ολοκλήρωμα κατά z συνιστώσα του ηλεκτρικού πεδίου εγκαρσίως της μεμβράνης

Goldman Hodgkin Katz constant-field εξίσωση :

$$E_m = 58 \log \frac{P_K [K^+]_{OUT} + P_{Na} [Na^+]_{OUT} + P_{Cl} [Cl^-]_{INSIDE}}{P_K [K^+]_{INSIDE} + P_{Na} [Na^+]_{INSIDE} + P_{Cl} [Cl^-]_{OUT}}$$

Κατά την εξίσωση Goldman μόνο δύο παράγοντες καθορίζουν την κίνηση των ιόντων εγκαρσίως μιας μεμβράνης :

- Το μέσο ηλεκτρικό πεδίο
- Η διαφορά στις συγκεντρώσεις ιόντος από τη μία μεριά της μεμβράνης σε σχέση με την άλλη

Nernst εξίσωση :

$$E = 2.3 \frac{RT}{zF} \log \frac{[K^+]_{OUT}}{[K^+]_{INSIDE}}$$

R : σταθερά αερίων (μέτρο ενέργειας που περιέχεται σε μία ουσία [(Kelvin·mol⁻¹)])

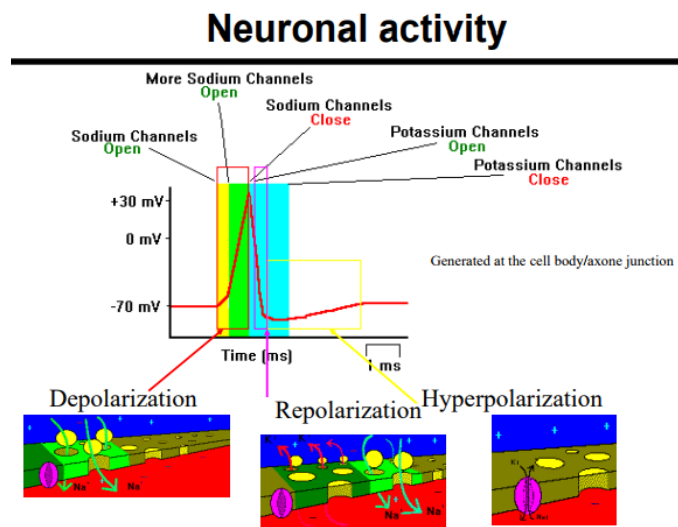
T : απόλυτη θερμοκρασία σε Kelvin

z : αριθμός σθένους ιόντος

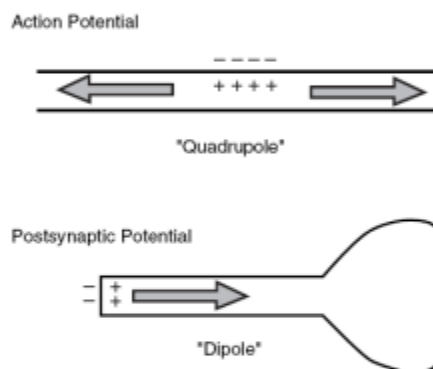
F : Faraday σταθερά (μέτρο ηλεκτρικού φορτίου ανά mol ουσίας ~96500Coulombs)

Οι συγκεντρώσεις μετρώνται σε mol/litre

Ο παράγοντας 2.3 είναι σταθερά για να χρησιμοποιούμε log αντί ln



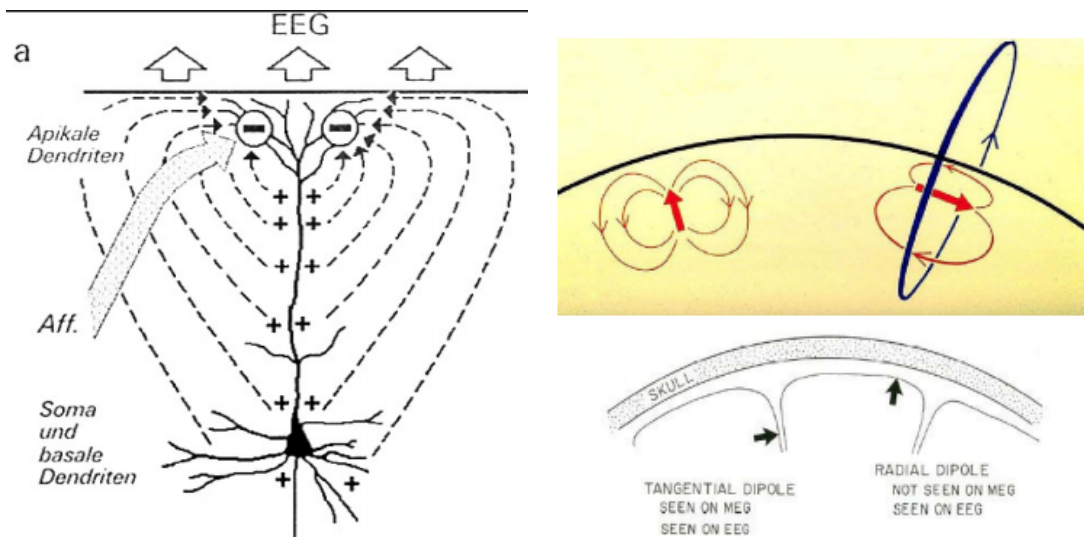
Εικόνα 27: Η ιονική ανταλλαγή εγκαρσίως του νευρωνικού άξονα και τα δυναμικά ενεργείας δημιουργούν ρεύματα και μαγνητικά πεδία (Uludag, 2007)



Εικόνα 28: Δημιουργία ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών ρευμάτων.

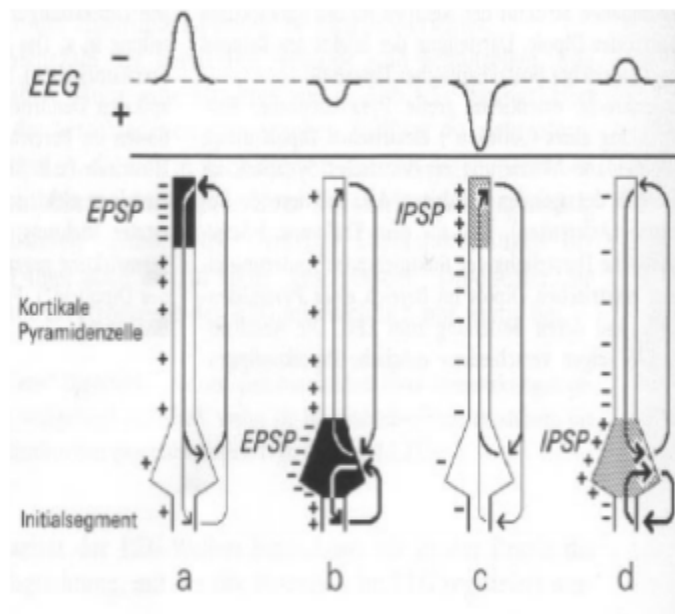
Δημιουργείται σχεδόν ένα προσωρινό δίπολο διάρκειας περίπου 10ms από ένα μόνο EPSP κατά μήκος του δενδρίτη με μία ισχύ +20fA/m

Δημιουργία ρεύματος στην επιφάνεια από το ρεύμα κατα μήκος του άξονα:



Εικόνα 29: Ritter – dipole character of pyramidal cells

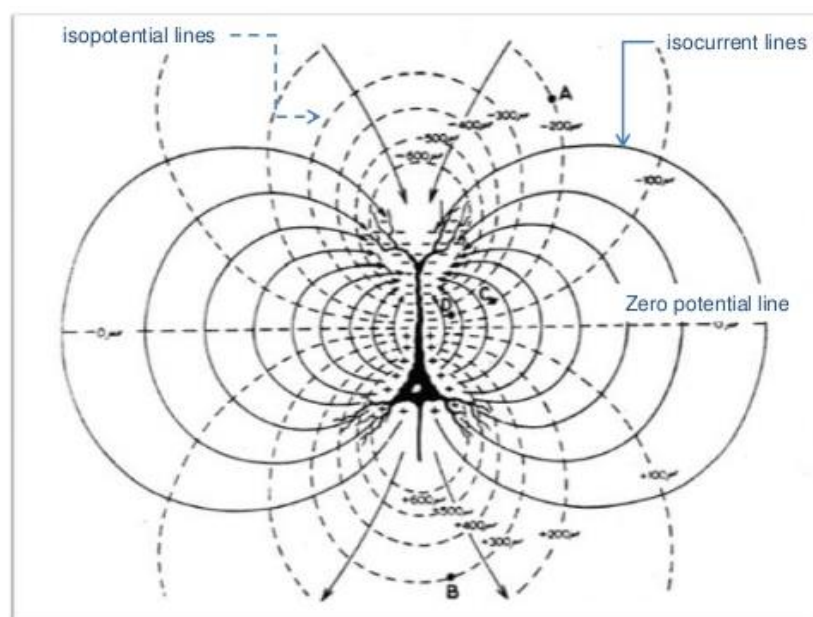
- Τα σήματα ΗΕΓ παράγονται κυρίως από τα EPSP στους δενδρίτες στην κορυφή των πυραμιδικών κυττάρων του φλοιού, οι οποίοι βρίσκονται κάθετοι στην επιφάνεια του.
- Χάρη στη συσσωρευτική άθροιση των EPSP στην ίδια κατεύθυνση έχουμε υπέρθεση των σημάτων, την οποία βλέπουμε να απεικονίζεται στο ΗΕΓ
- Δεν έχουμε σημαντική συνεισφορά από άλλους τύπους νευρώνων



Εικόνα 30: EPSP - IPSP

Τα μετασυναπτικά δυναμικά επάγουν ενδοκυτταρικά ρεύματα (πρωτεύοντα ρεύματα) και εξωκυτταρικά ρεύματα (δευτερεύοντα ρεύματα).

Τα δευτερεύοντα ρεύματα δημιουργούν διαφορές δυναμικού στο κρανίο του κεφαλιού που μετράμε με το ΗΕΓ.



Εικόνα 31: Δυναμικές γραμμές πεδίων

2.5 Επαγωγή *impulse* από παλμό *laser* του πειράματος

2.5.1 Ιδιότητες και ενέργεια φωτονίων του *laser*

Το *laser* CO₂ είναι ένα *laser* αερίου βασισμένο σε μία μίξη αερίων για ενίσχυση, με CO₂, He, N₂ ίσως και υδρογόνο H₂, υδρατμούς και/ή Xe. Αυτό το *laser* κάνει ηλεκτρική άντληση μέσω αποφόρτισης ενός αερίου, που μπορεί να λειτουργήσει με DC ρεύμα, AC ρεύμα σε 20-50kHz ή σε RF συχνότητα. Τα μόρια αζώτου διεγείρονται από την εκφόρτιση σε ένα δονητικό μετασταθές επίπεδο ενέργειας (metastable) και μεταφέρουν την ενέργεια διέγερσής τους στα μόρια CO₂ όταν συγκρούονται μαζί τους.

Τα *laser* CO₂ τυπικά εκπέμπουν ακτινοβολία μήκους κύματος 10.6μm, αλλά υπάρχουν και άλλες γραμμές εκπομπής στην περιοχή των 9-11μm. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μέση ισχύς είναι μεταξύ μερικών δεκάδων watt ως kilowatts.

Βάσει της αρχής λειτουργίας των *laser*, η συχνότητα εξόδου προκύπτει από το ενεργειακό κενό μεταξύ της E3 (μετασταθής κατάσταση) και της E1.

Βλέπουμε, λοιπόν, κύμα συχνότητας στην έξοδο με συχνότητα f , από τη σχέση $E3-E1=hf$

Στην περίπτωσή μας, του *laser* CO₂ που προσπίπτει στο χέρι έχουμε:

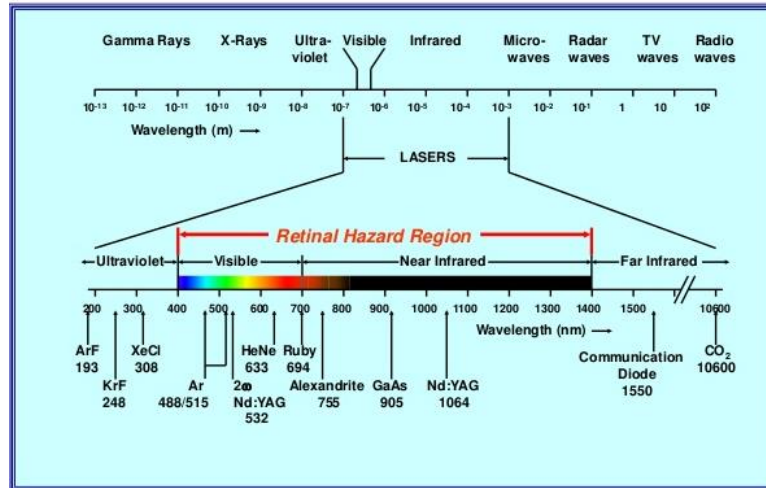
$$f = 3 \cdot 10^8 \text{ m/s} / 10.6 \cdot 10^{-6} \text{ m} = 2.83 \cdot 10^{13} \text{ Hz}$$

Η συχνότητα φωτονίων που προσπίπουν στο χέρι:

$$E = hf = 6.626 \cdot 10^{-34} \text{ Js} \cdot 2.83 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1} = 1.875 \cdot 10^{-20} \text{ Joules}$$

Αλλιώς για $hc = 1.23984 \text{ eV} \cdot \mu\text{m} \rightarrow$

$E = hc/\lambda = 0.117 \text{ eV}$ δηλαδή 0.1 eV η ενέργεια του φωτονίου laser που προσπίπτει στο χέρι



Εικόνα 32: Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα (Jaipur National University)

2.5.2 Επικινδυνότητα laser και ιδιαιτερότητα lasing ακτινοβολίας

Στα laser χρησιμοποιούμε τον όρο fluence ή ακτινοβολήση για να καταλάβουμε την αλληλεπίδρασή του με την ύλη, καθώς σαν μέγεθος περιέχει μέσα του τη διάρκεια του παλμού αλλά και την επιφάνεια πρόσπτωσης.

Για συγκεκριμένη σταθερή ισχύ εξόδου (output power) του laser 4.5 Watt θα υπολογίσουμε την ποσότητα της ακτινοβολίας που προσπίπτει στην επιφάνεια:

Έχουμε 2.5 mm² επιφάνεια χεριού όπου προσπίπτει η lasing ακτινοβολία και 10ms διάρκεια παλμού, άρα :

$$\text{Fluence} = 4.5 \cdot 10^{-3} / 2.5 \cdot 10^{-6} = 18000 \text{ W/m}^2 \text{ ή } 18 \text{ mW/mm}^2 \text{ ή } 1.8 \text{ W/cm}^2$$

Αυτή είναι λοιπόν η ενέργεια-trigger οπτικής διέγερσης μέσω ακτινοβολίας συχνότητας. (Guillaume Bouvier, 2012)

Διαφορετικοί ιστοί του σώματος απορροφούν επιλεκτικά την ακτινοβολία σε διαφορετικά μήκη κύματος. Για να θεωρηθεί αποτελεσματικό ένα laser στην ιατρική φυσική, θέλουμε να απορροφάται από τον ιστό - στόχο. Εάν αυτός αποτελείται από 90-97% νερό, τότε το CO₂ είναι το πιο απορροφήσιμο μήκος κύματος σε σχέση με άλλα laser. Στην περίπτωση αυτή, βλέπουμε τον συντελεστή extinction

depth (το βάθος στο οποίο το 90% της ενέργειας του κύματος έχει απορροφηθεί από τον ιστό) να είναι 0.03mm για το CO₂ σε σχέση με το Nd:YAG που είναι 1-3mm.

2.5.3 Transduction – Διαμεταγωγή σήματος μέσα στο νευρικό σύστημα - σύζευξη

Τα ηλεκτρόνια κερδίζουν ενέργεια από το ΗΜ πεδίο που προσπίπτει στην υπό μελέτη επιφάνεια.

Στη φυσιολογία, η αισθητηριακή διαμεταγωγή σημάτων είναι η μετατροπή του αισθητηριακού ερεθίσματος από μία μορφή σε μία άλλη. Μέσα στο φυσικό ερέθισμα από το περιβάλλον, μπορεί να υπάρχει ένα alert event για να μετατραπεί σε δυναμικό ενεργείας και να μεταδοθεί μέσω των αξόνων νευρώνων προς το ΚΝΣ όπου θα ολοκληρωθεί η επεξεργασία.

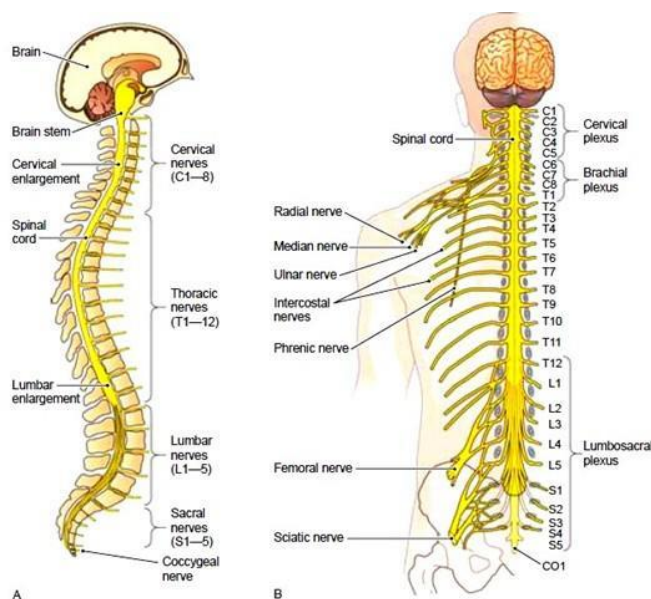
Ένας υποδοχέας (receptor cell) μετατρέπει την ενέργεια ενός ερεθίσματος σε μια αλλαγή διαφοράς ηλεκτρικού δυναμικού ΔV εγκάρσιως της κυτταρικής του μεμβράνης. Αυτό δημιουργεί εκπόλωση αυτής και επιτρέπει τότε στο δυναμικό να άγεται ως το ΚΝΣ.

Στο σωματοαισθητικό σύστημα, η αισθητηριακή διαμεταγωγή περιλαμβάνει την μετατροπή μηχανικών σημάτων όπως πίεση, θλίψη δέρματος, τάση, δόνηση σε ηλεκτρο-ιονικούς παλμούς (impulses) μέσω της διαδικασίας μηχανομετατροπής (mechanotransduction).

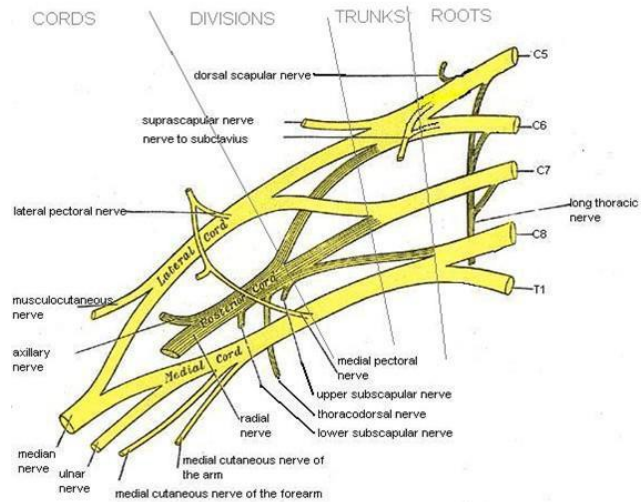
Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει επίσης την αισθητηριακή μετατροπή που αφορά τη thermoreception και nociception. (Steiger, 2015)

2.6 Σύνοψη μετάδοσης παλμού laser προς τον εγκέφαλο

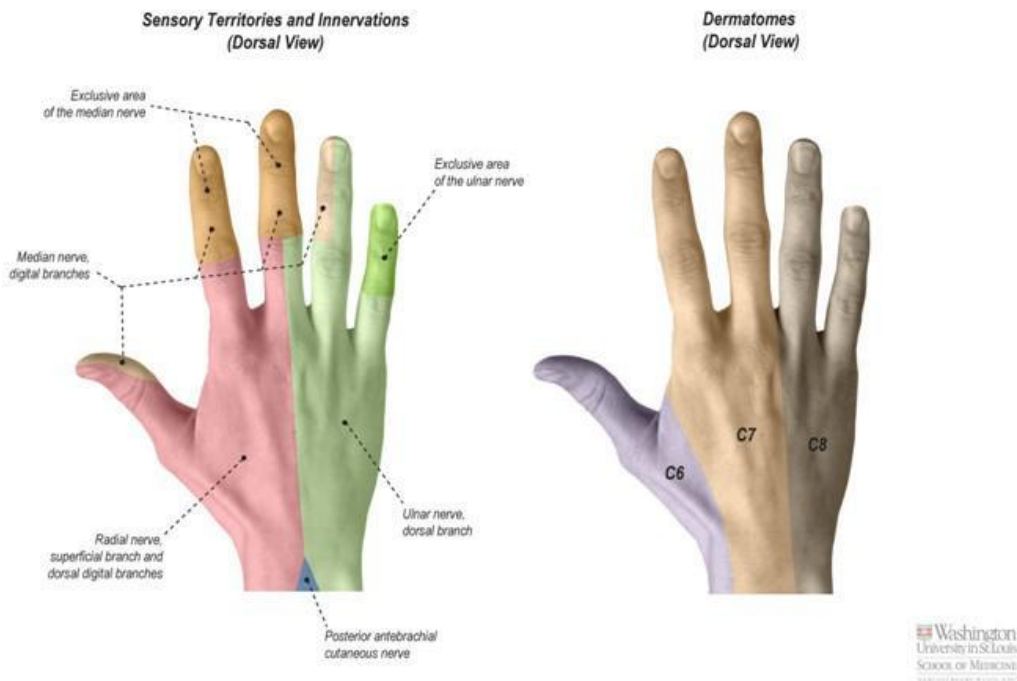
Η δερματική περιοχή που αναφέρεται κάθε νευρική ρίζα ονομάζεται δερμοτόμιο.



Εικόνα 33: Νεύρα άνω άκρου – Βραχιόνιο πλέγμα (Θωμαΐδου, 2010-2011)



Εικόνα 34: Κατανομή δερμοτομιών άνω άκρου



Εικόνα 35: Dorsum of hand

Το δυναμικό ενεργείας (action potential) είναι η εξέλιξη της τάσης της μεμβράνης κατά την περίοδο διέγερσης και επαναφοράς. Μια νευρική απόκριση (nerve impulse) που παράγεται σε οποιοδήποτε σημείο της μεμβράνης συνήθως διεγείρει τα γειτονικά σημεία της μεμβράνης και έτσι έχουμε διάδοση του impulse. Η φυσική κατάσταση του σώματος, ωστόσο, είναι να ξεκινήσει ένα δυναμικό ενεργείας στο τέλος του άξονα, το οποίο έπειτα διαδίδεται προς μία μόνο κατεύθυνση. Η διάδοση εξαρτάται από

τα τοπικά ηλεκτρικά ρεύματα κατά μήκος της μεμβράνης, τη λεγόμενη συνεχή αγωγιμότητα (continuous conduction). Σε εμμύελες νευρικές ίνες, η ενεργοποίηση της μεμβράνης συμβαίνει μόνο στους κόμβους Ranvier. Μία νευρική ώθηση πηδάει από κόμβο σε κόμβο, όπου ο παλμός αναπαράγεται. Αυτός ο τύπος της αγωγής του παλμού Impulse λέγεται saltatory αγωγιμότητα.

Η ταχύτητα διάδοσης της νευρικής ώθησης είναι ανεξάρτητη από τη δύναμη του παλμού. Με το που φτάσει το κατώφλι διέγερσης ένας νευρώνας, η ταχύτητα διάδοσης καθορίζεται κανονικά από τη διάμετρο της ίνας, τη θερμοκρασία και την παρουσία ή απουσία μυελίνης. Η αγωγή μπορεί επίσης να επηρεαστεί από συνθήκες όπως η παρουσία τοξικής ουσίας στα κύτταρα, την κούραση και τη θερμοκρασία.

Κατά βάση, τα δυναμικά ενεργείας είτε μεταδίδονται είτε όχι. Αν ένα ερέθισμα είναι αρκετά δυνατό για να δημιουργήσει ένα νευρικό δυναμικό ενεργείας, ο νευρικός παλμός θα άγεται κατά μήκος όλου του νευρώνα με μία σταθερή και μέγιστη δύναμη για τις υπάρχουσες συνθήκες. Ακόμη κι αν η ένταση του ερεθίσματος αυξηθεί, το πλάτος του δυναμικού ενεργείας θα παραμείνει αμετάβλητο. Μία ταχύτητα διάδοσης περίπου στα 40m/s είναι η τυπική για μία νευρική ίνα 20μm.

Η διέγερση νευρών ερευνάται από μη-γραμμικές διαφορικές εξισώσεις, οι οποίες σχετίζουν τις εξισώσεις γραμμών μεταφοράς με τη διεγείρουσα δύναμη (σε αναλογία με την εξαναγκασμένη ταλάντωση), που είναι το ηλεκτρικό πεδίο στο βιολογικό μέσο, που εξαρτάται φυσικά από το πως κατανέμεται το ρεύμα στο μέσο.

3

Ηλεκτρική διέγερση και παρόμοιες έρευνες

3.1 Η ηλεκτρική διέγερση των νεύρων και ο ρόλος των περιφερικών νεύρων

Όλα τα ζωντανά κύτταρα παρουσιάζουν βιοηλεκτρικά φαινόμενα. Ωστόσο, μόνο ένα μικρό εύρος παράγει διαφορές δυναμικού που αποκαλύπτουν λειτουργίες φυσιολογίας που δουλεύουν από πίσω. Οι βιοηλεκτρικές καταγραφές που χρησιμοποιούμε για τα τρία πιο διακεκριμένα φαινόμενα – της καρδιάς, των σκελετικών μυών και του εγκεφάλου είναι: ECG – ηλεκτροκαρδιογράφημα (electrocardiogram), που ανακλά τη διέγερση και επαναφορά της καρδιάς, EMG – ηλεκτρομυογράφημα (electromyogram), που ανακλά τη δραστηριότητα των σκελετικών μυών, και το EEG – ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (electroencephalogram), που ανακλά τη δραστηριότητα των εξωτερικών στρωμάτων του εγκεφάλου, του cortex.

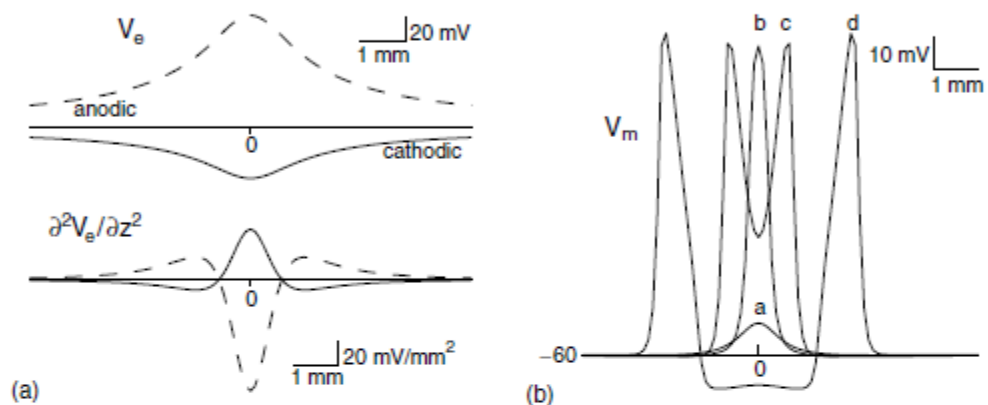
Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα δυναμικά ενεργείας χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς, και χρησιμοποιούνται εξωκυτταρικά ηλεκτρόδια που είναι σε απόσταση από τους πληθυσμούς κυττάρων που γίνονται ενεργά και επανέρχονται σε ισορροπία. Οι διαδικασίες τώρα πόλωσης και εκπόλωσης στέλνουν σήματα μικρών ρευμάτων μέσα από το αγώγιμο περιβάλλον ιστών και ρευστών, με αποτέλεσμα ένα τελικά ένα μετρήσιμο πεδίο δυναμικού μεταβλητό με το χρόνο. Τοποθετούνται ηλεκτρόδια στις κατάλληλες θέσεις για την καταγραφή ηλεκτρικής δραστηριότητας των βιοηλεκτρικών γεννητόρων. Ωστόσο, οι κυματομορφές αυτών των καταγραφών διαφέρουν πολύ από

αυτές των διαμεμβρανικών δυναμικών ενεργείας. Έχει αποδειχθεί από τους Geddes και Baker και τη θεωρία καλωδίων ότι οι εξωκυτταρικές καταγραφές μοιάζουν με τη δεύτερη παράγωγο της μεταβολής στο διαμεμβρανικό δυναμικό V_m (Εικόνα 36). Στην ύψωση του δυναμικού ενεργείας, αυτό έχει τη γρηγορότερη φάση του και γίνεται σε μερικές δεκάδες ms. Το ερευνητικό ενδιαφέρον συγκεντρώνεται στην κυματομορφή αυτού καθώς και στην πρώτη και δεύτερη παράγωγο του. Τις περισσότερες φορές, τα σήματα που ανιχνεύουμε σε μία συγκεκριμένη ανατομική περιοχή είναι χωρικές υπερθέσεις των δυναμικών ενεργείας από πολλά κύτταρα που δρουν ταυτόχρονα, για αυτό και χρειαζόμαστε πολύ καλή δειγματοληψία (sampling rate > 1kHz).

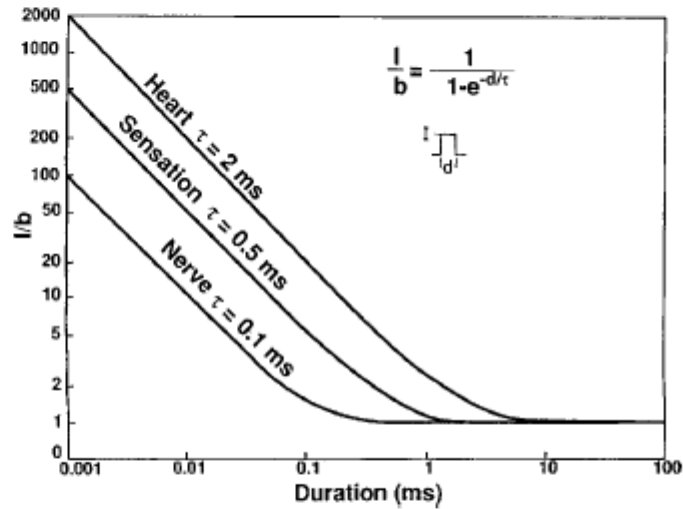
Ο νόμος της διέγερσης είναι $I = b/(1 - e^{-d/\tau})$, όπου d είναι η διάρκεια (duration), b είναι η πυκνότητα ρεύματος κατωφλιού για έναν απείρως εκτεινόμενο παλμό, και τ είναι σταθερά χρόνου της κυτταρικής μεμβράνης, που όπως είδαμε στα προηγούμενα κεφάλαια είναι διαφορετική για κάθε τύπο διεγέρσιμου ιστού.

(G.Endres, 2013)

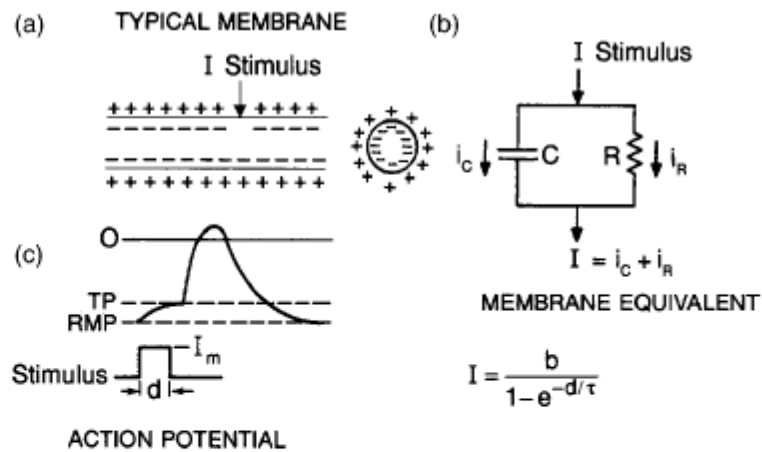
(Dorf)



Εικόνα 36: Εξωκυτταρική διέγερση ενός απείρου μήκους, 1μm διαμέτρου Hodgkin-Huxley άξονα, σε ένα ομογενές ιστροπικό μέσο, από ένα ηλεκτρόδιο 100μm μακριά, για $z = 0$. (a) Καθοδικό ερέθισμα προκαλεί δυναμικά ενεργείας (action potentials) σε μικρότερα πλάτη. Πάνω βλέπουμε το εξωκυτταρικό δυναμικό συναρτήσει του χώρου και κάτω τη συνάρτηση ενεργοποίησης (activating function) κατά μήκος του άξονα. Το πλάτος της θετικής περιοχής της συνάρτησης ενεργοποίησης καθορίζει την έναρξη του δυναμικού ενεργείας. (b) Δυναμικό ενεργείας και διπλής κατεύθυνσης διάδοση ακολουθεί ένα 100μs καθοδικό ερέθισμα για $t = 0$. Οι κυματομορφές είναι τα δυναμικά μεμβράνης συναρτήσει χώρου για $t =$ a) 1ms, b) 2,5ms, c) 4ms, d) 8ms.



Εικόνα 37: Η συνάρτηση ισχύος ερεθίσματος (strength) με τη διάρκεια του παλμού για την καρδιά, τους αισθητηριακούς υποδοχείς (sensory receptors) και νευρών κινητήριων (motor nerve). I είναι το ρεύμα του ερεθίσματος, b είναι το ελάχιστο πλάτος ρεύματος (rheobasic current infinite duration), και τ είναι η σταθερά χρόνου της μεμβράνης. Η διάρκεια του ερεθίσματος είναι d .



Εικόνα 38: (a) Τυπικά φορτισμένη μεμβράνη, (b) Ισοδύναμο κύκλωμα αυτής, (c) action potential δυναμικό ενεργείας ως αποτέλεσμα του ερεθίσματος I διάρκειας d

Παρά τις διαφορές στην κυματομορφή, οι εξωκυτταρικές καταγραφές ανιχνεύουν τις διαδικασίες διέγερσης και επαναφοράς πολύ καλά, καθώς και τους χρόνους.

Η ιστορία της διέγερσης των ηλεκτρικών νευρών αρχίζει από το 1780, όταν ο Luigi Galvani ήταν ο πρώτος που περιέγραψε το αποτέλεσμα της ηλεκτρικής νευρομυϊκής διέγερσης (neuromuscular stimulation), και ο πρώτος που ανακάλυψε πως το σώμα μας λειτουργεί με ηλεκτρισμό.

Το 1912 ο Perthes ανέπτυξε και περιέγραψε έναν ηλεκτρικό διεγέρτη νεύρων, και το 1955 ο Pearson εισήγαγε την έννοια των μονωμένων βελόνων για τη θέση των νεύρων (insulated needles for nerve location).

Το 1962 οι Greenblatt και Denson εισήγαγαν ένα φορητό διεγέρτη νεύρων με μεταβλητό ρεύμα εξόδου και περιέγραψαν τη χρήση του για τη χαρτογράφηση νεύρων (solid-state nerve stimulator).

Το 1973 οι Montgomery et al. έδειξαν ότι οι βελόνες χωρίς μόνωση απαιτούν σημαντικά υψηλότερα πλάτη ρεύματος από ότι οι βελόνες με μόνωση, και το 1984 οι Ford et al. κατέγραψαν μια έλλειψη ακρίβειας με τις μη μονωμένες βελόνες – μόλις η μύτη της βελόνας περνούσε το νεύρο-στόχο.

Τελικά οι Ford et al. πρότειναν τη χρήση διεγερτών νεύρων με μία συνεχή πηγή ρεύματος, βασισμένοι στα ηλεκτρικά χαρακτηριστικά διέγερσης του ΠΝΣ.

Η χρήση της νευρικής διέγερσης έγινε συχνή στην πρακτική ιατρική από τα μέσα προς τα τέλη του 1990. Η έρευνα της σχέσης βελόνας – νεύρου και το αποτέλεσμα της διάρκειας της διέγερσης ξεκίνησαν επίσης.

3.1.1 Περιφερική ηλεκτρική διέγερση νεύρων

Η διέγερση νεύρων είναι μία συνήθης μέθοδος για την εύρεση θέσης των νεύρων πριν την έγχυση του τοπικού αναισθητικού. Στην τοπική αναισθησία, η ηλεκτρική διέγερση νεύρων είναι μία μέθοδος χρήσης χαμηλής έντασης ηλεκτρικού ερεθίσματος (ως 5 mA) και μικρής διάρκειας (0.05 - 1 ms) σε 1-2 Hz επαναληπτικότητα. Σκοπός είναι να αποκτήσουμε μία ορισμένη απόκριση (muscle twitch ή sensation) ώστε να βρούμε τη θέση ενός περιφερικού νεύρου ή νευρικού πλέγματος με μία μονωμένη βελόνα. Έτσι, θα είναι δυνατή η έγχυση συγκεκριμένης ποσότητας τοπικού αναισθητικού κοντά στο νεύρο ώστε να μπλοκάρουμε τη νευρική αγωγιμότητα και να παρέχουμε ένα block αισθητικό και κινητικό για να γίνει χειρουργική επέμβαση ή/και τελικά αναλγησία για διαχείριση του πόνου.

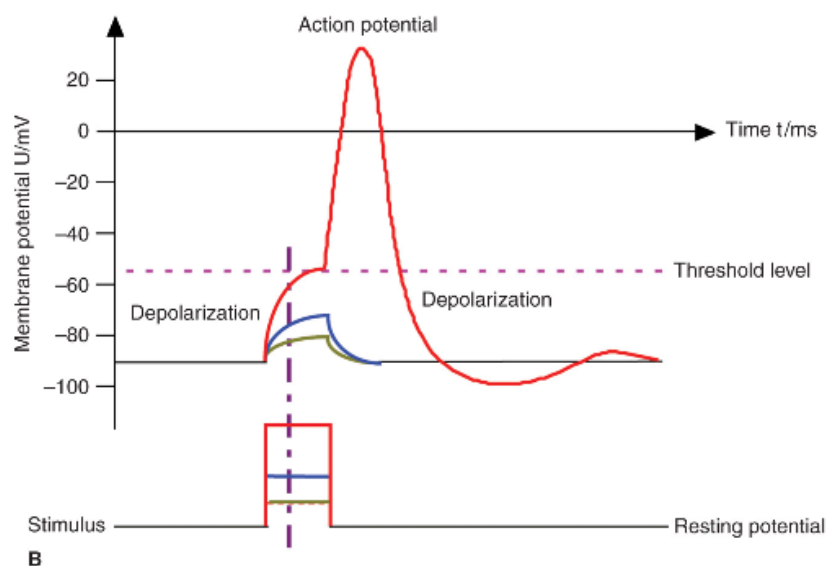
Συνοψίζοντας, η περιφερική διέγερση νεύρων :

- Βοηθάει στη γνώση της ανατομίας
- Αποτελεί διαγνωστική μέθοδο νευροπαθειών (δυσκολία αντίδρασης κινητήριων νεύρων) (Martin Simpel)

3.1.2 Νευρικές ίνες μετάδοσης

Υπάρχουν πολλά είδη νευρικών ιών, όπως είδαμε. Κάθε νευρική ίνα διαφοροποιείται ανατομικά από τη διάμετρο και το βαθμό μυελίνης της. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθορίζουν την ηλεκτροφυσιολογική συμπεριφορά των διαφορετικών νευρικών ιών, δηλαδή, την ταχύτητα αγωγής του Impulse των δυναμικών ενεργείας, αλλά και το κατώφλι διέγερσης. Οι Αα, Αβ νευρικές κινητήριες ίνες και οι

νευρικές ίνες πόνου C έχουν διαφοροποιήσιμες ιδιότητες. Οι Aα έχουν τη μεγαλύτερη διάμετρο και τον υψηλότερο βαθμό μυελίνης και άρα τη μεγαλύτερη ταχύτητα διάδοσης του impulse, και σχετικά χαμηλό κατώφλι διέγερσης σε εξωτερικά ερεθίσματα. Οι νευρικές ίνες C, που μεταφέρουν την αίσθηση του πόνου, έχουν μηδαμινή ως καθόλου μυελίνη και έχουν μικρότερη διάμετρο. Άρα, η ταχύτητα διάδοσης είναι μικρότερη και τα κατώφλια στα εξωτερικά ερεθίσματα υψηλότερα. (Zundert)



Εικόνα 39: Δυναμικό ενεργείας για C fibers (μεγάλη χωρητικότητα αμύελων μεμβράνων μετάδοσης) (Martin Simpel)

Δημιουργείται, λοιπόν, ένα κύκλωμα από τον διεγέρτη νεύρων (μύτη βελόνας), τον ιστό του ασθενούς, το δέρμα, το ηλεκτρόδιο γείωσης και τα καλώδια που συνδέουν όλα αυτά τα στοιχεία. Η αντίσταση του κυκλώματος δεν είναι απλώς ένας Ohm αντιστάτης γιατί οι ειδικές χωρητικότητες του ιστού και το ηλεκτρόδιο καταγραφής (μέσω της βελόνας διέγερσης) θα επηρεάσουν τη συνολική αντίσταση.

Η χωρητικότητα στο ανωτέρω κύκλωμα μεταβάλλεται με τη συχνότητα του ρεύματος διέγερσης, και λέγεται εμπέδηση (Impedance), ή αλλιώς σύνθετη αντίσταση, που εξαρτάται από τη συχνότητα του ερεθίσματος. Γενικά, όσο στενότερος είναι ο impulse, τόσο υψηλότερο το περιεχόμενό του σε συχνότητες και άρα τόσο χαμηλότερη η εμπέδηση του κυκλώματος με δεδομένη χωρητικότητα. Αντιθέτως, ένας μεγαλύτερος σε διάρκεια impulse, έχει μικρότερο περιεχόμενο συχνοτήτων.

Για παράδειγμα, για ένα ερέθισμα 0.1ms, η κύρια συχνότητα είναι 10kHz και οι αρμονικές της, ενώ για ένα ερέθισμα 1ms η κύρια συχνότητα είναι 1 kHz συν τις αρμονικές. Στην πραγματικότητα, η εμπέδηση της μύτης της βελόνας και η εμπέδηση του ηλεκτροδίου στο δέρμα έχουν τη μέγιστη επίδραση. Η εμπέδηση της μύτης της βελόνας εξαρτάται κυρίως από τη γεωμετρία και τη μόνωση (αγώγιμη περιοχή). Η εμπέδηση του ηλεκτροδίου στο δέρμα αλλάζει μεταξύ ανθρώπων (αναλόγως τον τύπο του δέρματος, την εφίδρωση κλπ) και επηρεάζεται σημαντικά από την ποιότητα του ηλεκτροδίου.

Άρα, χρησιμοποιείται ένας διεγέρτης νεύρου με σταθερή πηγή ρεύματος και αρκετή τάση εξόδου ώστε να αναπληρώνει το μεγάλο εύρος αντιστάσεων που συναντώνται κλινικά.

3.2 Χρησιμότητα των Evoked Potentials

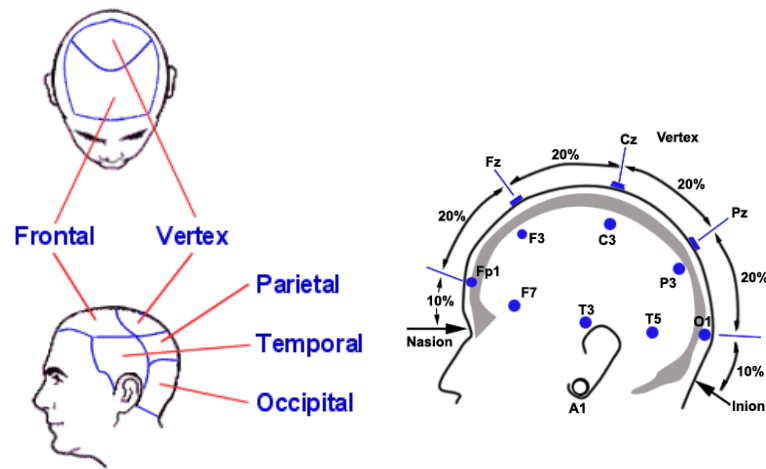
Τα προκλητά δυναμικά από ερεθίσματα laser, καθώς είναι ένα εργαλείο μη-επεμβατικό, χρησιμοποιούνται σε κλινικές εφαρμογές, για αξιολόγηση σε βλάβες του nociceptive συστήματος (αλγαισθητικού συστήματος).

Τα LEPs χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση νευροπαθειών όπως επίσης και για την επίδειξη μηχανισμών παθοφυσιολογίας που υπόκεινται σε διαφορετικούς τύπους πόνου από νευροπάθειες (παροξυσμικός πόνος ή χρόνιος πόνος).

3.2.1 SCI Βλάβη σπονδυλικής στήλης

Τα LEP βοηθούν στη διάγνωση πόνου νευροπάθειας σε ασθενείς με SCI (spinal cord injury) ενώ έχουν MRI χωρίς προφανή αποτελέσματα. SCI είναι η βλάβη που έχει δημιουργηθεί στη σπονδυλική στήλη και που προκαλεί αλλαγή στη λειτουργία της, είτε προσωρινή είτε μόνιμη. Αυτές οι αλλαγές μεταφράζονται σε απώλεια της μυϊκής λειτουργίας, αισθητήριας λειτουργίας ή αυτόνομων λειτουργιών σε μέρη του σώματος που εξυπηρετούνται από τη σπονδυλική στήλη κάτω από το επίπεδο της βλάβης. Ολική βλάβη σημαίνει ολική απώλεια αισθήσεων και μυϊκής λειτουργίας ενώ μερική βλάβη σημαίνει ότι κάποια νευρικά σήματα μπορούν να ταξιδέψουν και μετά από αυτήν την περιοχή βλάβης της σπονδυλικής στήλης. Αναλόγως το μέρος και τη σοβαρότητα της βλάβης κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, τα ευρήματα στο αισθητηριακό σύστημα του ασθενούς έπειτα από εφαρμογή LEPs μας δίνουν ένα μέτρο του πώς αισθάνεται τον πόνο, και κάτω από ποια οριακή τιμή έντασης του laser δεν αισθάνονται καθόλου το ερέθισμα. (G Landmann, 2017)

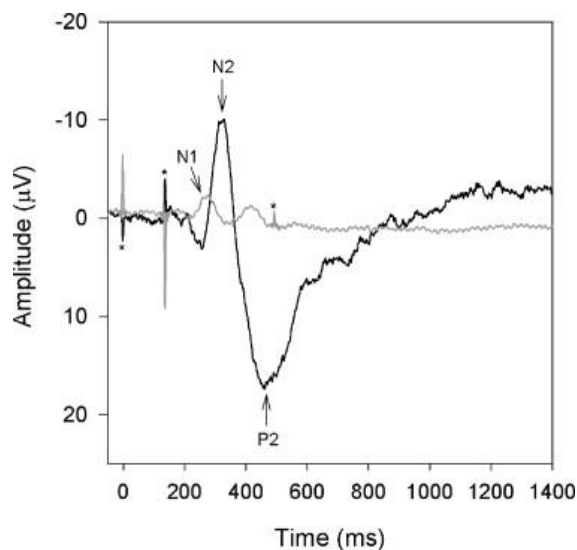
3.2.2 Ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση πόνου



Εικόνα 40: Vertex δυναμικά (keratin.com) (g.tec.at)

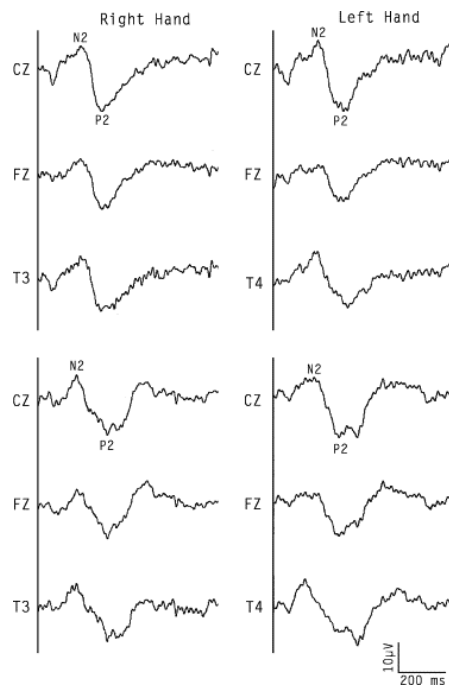
Τα περισσότερα προκλητά δυναμικά, και ειδικά αυτά των LEPs που εφαρμόζονται στην έρευνα του πόνου, λέγονται vertex δυναμικά. Ένα πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό αυτών των δυναμικών είναι η άμεση σχέση μεταξύ μεγέθους / έντασης ερεθίσματος και αξιολόγησης αυτού. Έτσι, το δυναμικό αυτό χρησιμοποιείται σε έρευνες αντίληψης γενικά, καθώς μετά το ερέθισμα laser, το μεγάλο κύμα N-P που μετράται στο vertex της κεφαλής με το ΗΕΓ συμβαίνει μετά από 100-400ms και συσχετίζεται πολύ με την ένταση που εκτιμά ο ασθενής ως «υποκειμενικό πόνο». (Arendt, 1994)

Τα LEPs μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για την ηλεκτροφυσιολογία του ασθενούς που ειδάλλως δεν είναι προσβάσιμη, ελέγχοντας τα δυναμικά των LEP πριν και μετά από ένα γεγονός, όπως για παράδειγμα ένα χειρουργείο.



Εικόνα 41: Έρευνα λειτουργίας νευρικών ιών με χρήση LEPs και CHEPs (contact heat-evoked potentials).

(Caspar SkauMadsena, 2013)



Εικόνα 42: LEPs ασθενών με Parkinson με μη-φυσιολογική επεξεργασία nociceptors

Έρευνες που γίνονται σε αξιολόγηση πόνου σε ασθενείς με Parkinson χρησιμοποιούν τα Laser Evoked Potentials για να ερευνήσουν τη λειτουργικότητα των εγκεφαλικών δομών που αφορούν την επεξεργασία αλγαισθητικών εισόδων (nociceptive input).

Η μελέτη των κορυφών δυναμικών N2, P2 έπειτα από το ερέθισμα και η χρονική καθυστέρηση (latency) αυτών έπειτα από το ερέθισμα παρέχουν πληροφορίες για τη σωστή λειτουργία των αισθητηριακών νευρών αλλά και την επεξεργασία αυτών από το ΚΝΣ.

4

Ανάπτυξη μοντέλου ανάλυσης και ανίχνευσης διαφορών στις κυματομορφές ΗΕΓ

4.1 Συνάρτηση μεταφοράς συστήματος

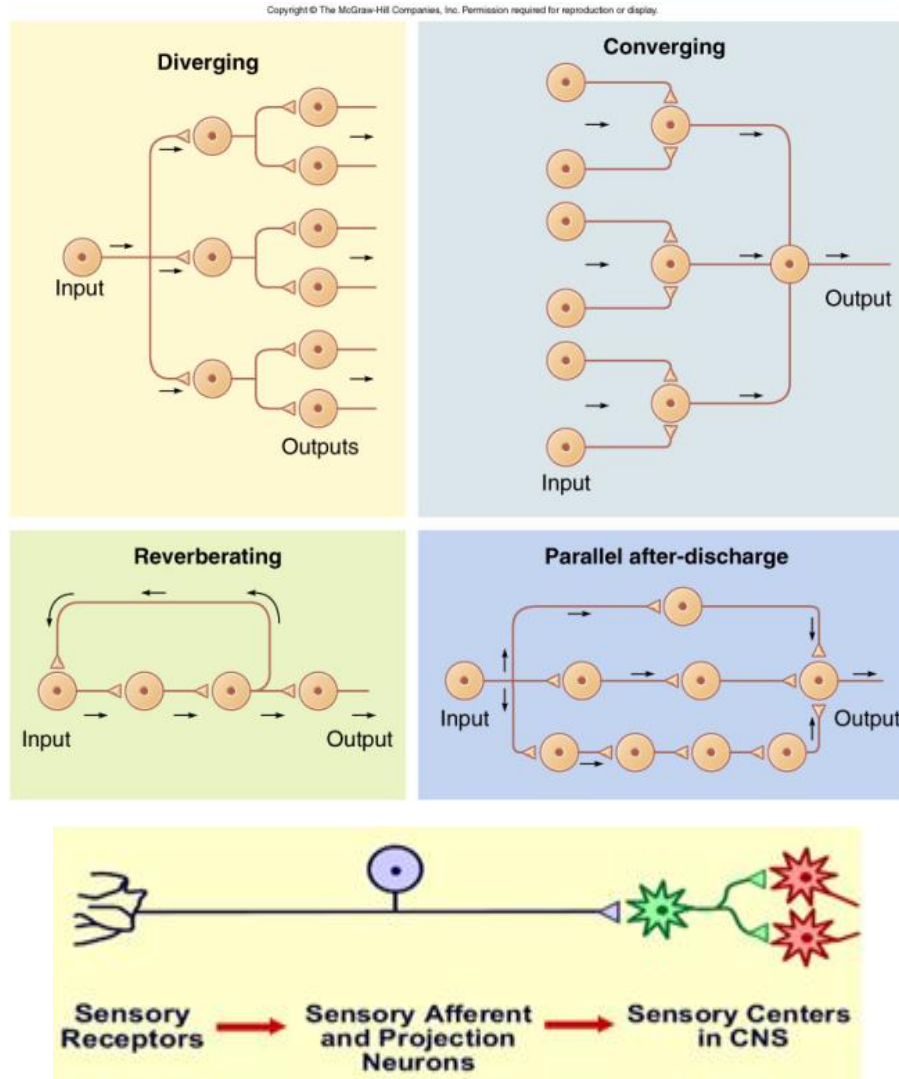
Η χρήση προσομοιώσεων στην ιατρική έχει γίνει πολύ σημαντική και ειδικά στη νευροφυσιολογία, όπου χρησιμοποιούμε μοντέλα για την πρόγνωση και διάγνωση ασθενειών του νευρικού συστήματος. Χρειαζόμαστε μοντέλα που να συνδυάζουν τα παθητικά και ενεργητικά στοιχεία της μεμβράνης, όπως περιγράφεται στην passive cable theory και την κλασική μελέτη των Hodgkin-Huxley στη δημιουργία δυναμικού μεμβράνης.

Μοντελοποίηση και αρχές προσομοίωσης νευρικού συστήματος

Τα μοντέλα και οι υπολογιστικές προσομοιώσεις των νευρικών ιών του νευρικού συστήματος έχουν εξελιχθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια, λόγω των νευροπαθειών που όλο και επεκτείνονται στατιστικά σε διάφορες ηλικίες.

Ο McNeal ήταν ο πρώτος που έκανε βήματα στην υπολογιστική προσομοίωση νευρικών αντιδράσεων σε ηλεκτρικά ερεθίσματα το 1976. Χρησιμοποίησε ένα διάσημο χωρικό μοντέλο που αποτελείται από

ένα δίκτυο μοντέλων ηλεκτρικών κυκλωμάτων συγκεντρωμένων παραμέτρων (lumped circuit ή αλλιώς κύκλωμα διακεκριμένων παραμέτρων), δηλαδή κυκλώματα όπου οι φυσικές διαστάσεις τους είναι αμελητέες σε σύγκριση με το μήκος του ΗΜ κύματος μέσα στα ηλεκτρικά στοιχεία.



Εικόνα 43: Τα νευρικά κυκλώματα μπορεί να είναι «αποκλίνοντα», όπου ένα κύτταρο συνάπτεται με άλλο κ.ο.κ, «συγκλίνοντα», όπου η είσοδος από πολλές νευρικές ίνες εισέρχεται σε ένα νευρώνα, «ανακλαστικά», όπου οι νευρώνες διεγείρουν ο ένας τον άλλο σε γραμμική ακολουθία αλλά ένα κύτταρο επαναδιεγείρει το πρώτο κύτταρο για να ξαναξεκινήσει τη διαδικασία, και «παράλληλα», όπου ο νευρώνας εισόδου διεγείρει πολλά μονοπάτια τα οποία διεγείρουν το νευρώνα εξόδου για να πυροδοτεί για περισσότερο χρόνο ακόμη κι αν η είσοδος έχει σταματήσει.

Άρα, λοιπόν, έχουμε ένα δίκτυο ηλεκτρικών κυκλωμάτων να προσομοιώνει τη διάδοση της νευρικής δραστηριότητας σε έναν άξονα και να εξαρτάται η διάδοση αυτή από τις ηλεκτρικές ιδιότητες της αξονικής κυτταρικής μεμβράνης. Ένα ηλεκτρικό κύκλωμα αποτελείται από μία χωρητικότητα, μία πηγή τάσης, και μη-γραμμικές αντιστάσεις, που αναπαριστούν τη λειτουργία με πύλες στα ιοντικά κανάλια και μπορεί να μοντελοποιεί μέρος της μεμβράνης. Τα δυναμικά μέσα και πάνω στην

επιφάνεια ενός πεπερασμένου όγκου κυλινδρικού αγωγού λόγω μίας νευρικής ίνας στο κέντρο του υπολογίζονται από την επίλυση της εξίσωσης Laplace με τη χρήση ενός μοντέλου χαλάρωσης.

4.2 Πειραματική διαδικασία

Μέθοδοι

Έπειτα από ηθική έγκριση, 38 υγιείς εθελοντές, 19 γυναίκες και 11 άνδρες, συμμετείχαν στην έρευνα, κατά την οποία, αφού καθένας έκατσε με το αριστερό χέρι του σταθεροποιημένο, δέχτηκαν 3 διαφορετικές σειρές από ερεθίσματα laser CO₂ (μήκος κύματος 10.6μm, 4.5Watt ενέργειας).

Το πάνω μέρος του χεριού (dorsum) διαθέτει αισθητηριακά νεύρα που ενεργοποιούνται από τον κάθε παλμό laser διάρκειας 10ms, και καταγράφεται η αντίδρασή τους στο Cz ηλεκτρόδιο του σήματος EEG (εγκεφαλογράφημα υπό ερεθίσματα laser στο χέρι).

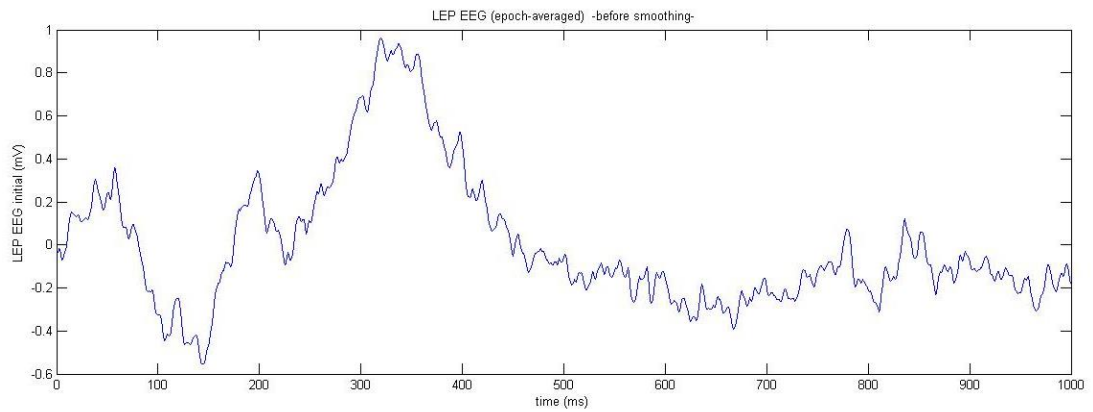
Αναλύουμε τον τρόπο με τον οποίο το νευροφυσιολογικό σύστημα μετασχηματίζει και μεταφέρει την ενέργεια υπέρυθρης ακτινοβολίας που εισπράττει.



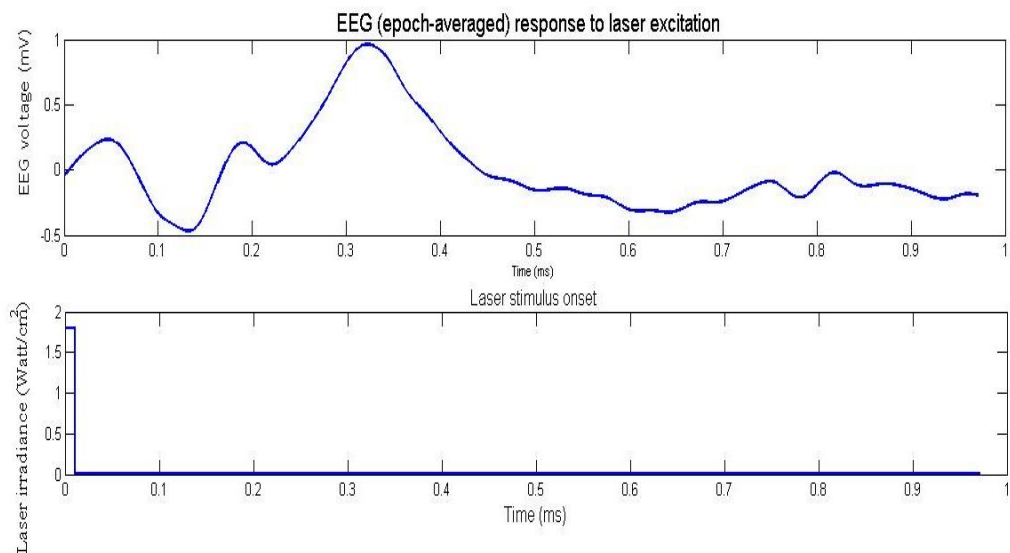
Εικόνα 44: Κάθε σειρά αποτελείται από 10 παλμούς CO₂ laser διάρκειας 10ms ο καθένας.

Αφού φιλτράρουμε τα σήματα EEG που έχουμε, ώστε να μπορούμε να εφαρμόσουμε τους μετασχηματισμούς – Gaussian kernel smoothing και με συχνότητα δειγματοληψίας 1024 Hz, χρησιμοποιώντας το ίδιο input δέλτα dirac συνάρτησης, κάνουμε average κατά epochs στις 3 σειρές προκλητών δυναμικών που εφαρμόσαμε και αποκτούμε το summed EEG για το κάθε subject.

Με την εφαρμογή κάποιων scripts, συλλέξαμε από κάθε σειρά EEG τέσσερις περιόδους επεξεργασίας – την περίοδο 2sec. πριν την εφαρμογή laser stimulus (before LEP), την περίοδο κατά την εφαρμογή του laser ερεθίσματος από το onset ως και 1000ms (epoch διάρκειας 1sec. – LEP), την περίοδο μετά από 1sec. εφαρμογής του laser ερεθίσματος (after LEP), και τέλος όλη τη σειρά EEG χωρίς τα LEP (whole).



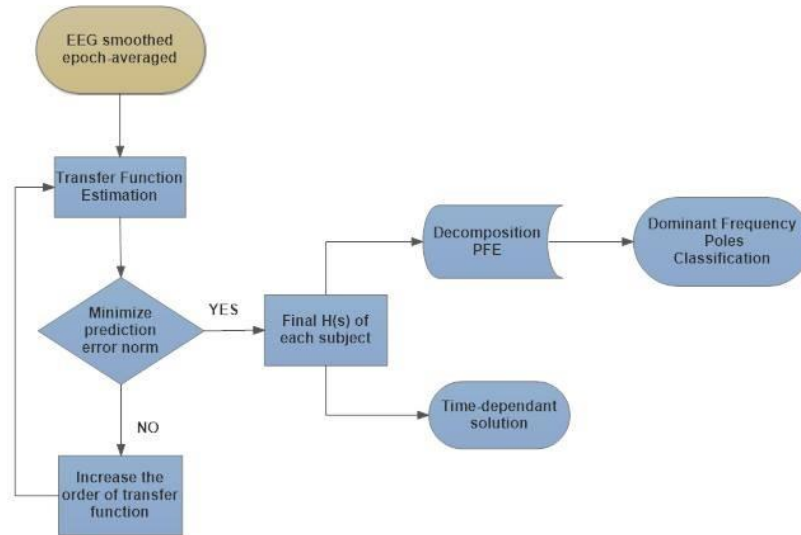
Εικόνα 45: Laser Evoked Potential averaged, χωρίς smoothing



Εικόνα 46: Είσοδος laser irradiance (κάτω) και έξοδος ΗΕΓ (πάνω) αθροισμένη κατά επαναλήψεις

Αρχικά θα δούμε την προσομοίωση του LEP ΗΕΓ με τη μεταβατική κατάσταση κυκλωμάτων.

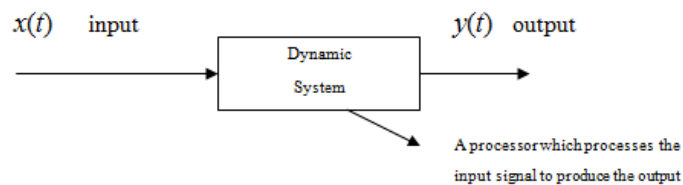
Δουλεύουμε με MATLAB 2012b, και χρησιμοποιούμε τον αλγόριθμο tfest για να υπολογίσουμε τη βέλτιστη συνάρτηση μεταφοράς που προσομοιώνει τη σχέση Input laser και output LEP σήματος. Αναπτύσσουμε κατ' αυτόν τον τρόπο ένα μοντέλο που χαρακτηρίζει το σύστημά μας – κάνει fit των δεδομένων (data) που έχουμε στην προσομοιωμένη σχέση εξόδου – εισόδου, εκτελώντας επαναλήψεις προς επίλυση ενός προβλήματος μη-γραμμικών ελαχίστων τετραγώνων και ελαχιστοποιώντας τη συνάρτηση σφάλματος loss function.



Εικόνα 47: Διάγραμμα ροής του μοντέλου προσέγγισης μεταξύ δεδομένων προσομοίωσης και δεδομένων πειράματος

Η Συνάρτηση Μεταφοράς ορίζεται ως ο λόγος του μετασχηματισμού Laplace της αντίδρασης εξόδου προς τη μετασχηματισμένη κατά Laplace είσοδο – σήμα διέγερσης συστήματος. Στην παρακάτω ρητή συνάρτηση, ο παρονομαστής χαρακτηρίζεται από m πόλους και ο αριθμητής από n μηδενικά, συναρτήσει της μεταβλητής s , όπου $s = \sigma + j\omega$ η μιγαδική μεταβλητή :

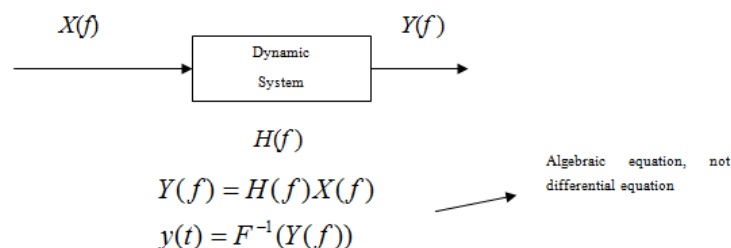
$$H(s) = \frac{Num(s)}{Den(s)} = \frac{b_m s^m + b_{m-1} s^{m-1} + \dots + b_1 s + b_0}{a_m s^m + a_{m-1} s^{m-1} + \dots + a_1 s + a_0}$$



Δυναμικό σύστημα:

$$\frac{dy^{(n)}(t)}{dt^n} + a_1 \frac{dy^{(n-1)}(t)}{dt^{n-1}} + \dots + a_n y(t) = b_0 \frac{dx^{(m)}(t)}{dt^m} + \dots + b_m x(t)$$

Καθορισμός $y(t)$:



Ορισμός Μετασχηματισμού Laplace – συνάρτηση της μιγαδικής μεταβλητής s :

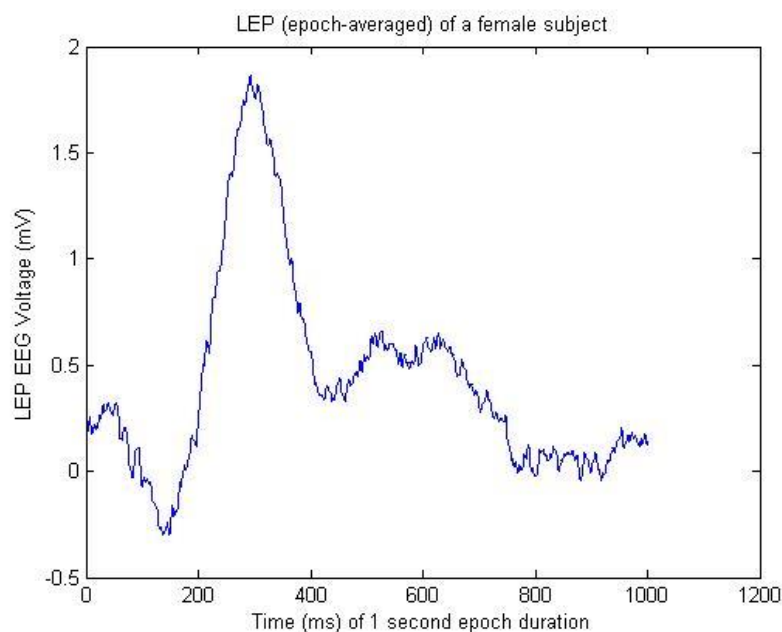
$$L[x(t)] = X(s) = \int_0^{\infty} x(t)e^{-st} dt \quad (s = \sigma + j\omega)$$

(Zhang)

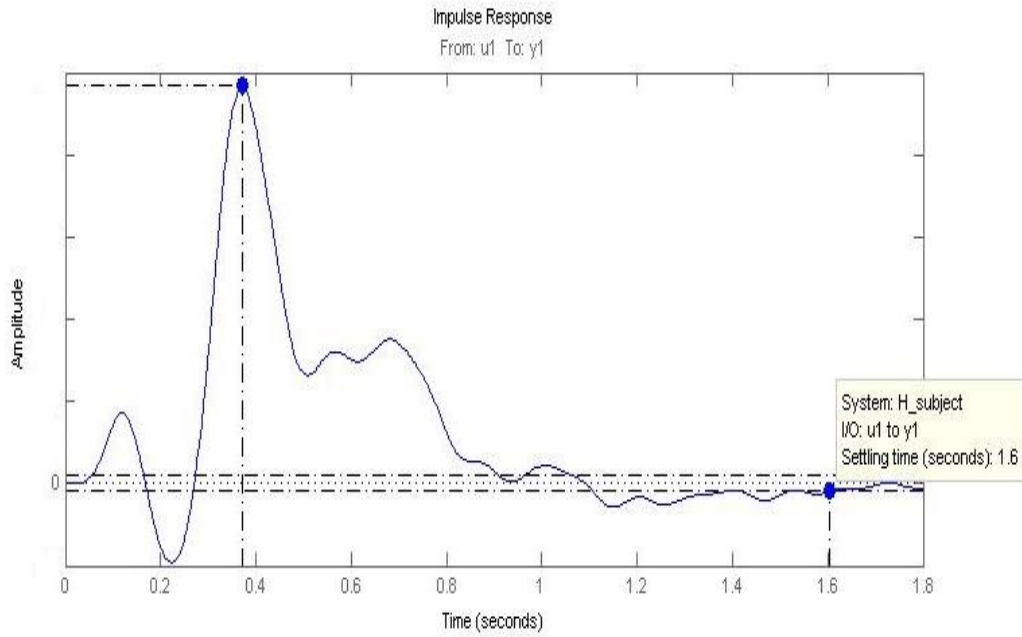
Η Συνάρτηση Μεταφοράς μας παρέχει μια βάση για την ανίχνευση σημαντικών χαρακτηριστικών απόκρισης του συστήματος χωρίς να χρειάζεται να λύσουμε την άγνωστη σύνθετη διαφορική εξίσωση που διέπει τη συμπεριφορά του νευροφυσιολογικού μας συστήματος, όπως φαίνεται παρακάτω :

$$y^{(n)} + c_{n-1}y^{(n-1)} + \dots + c_2\ddot{y} + c_1\dot{y} + c_0y = \\ d_m u^{(m)} + d_{m-1}u^{(m-1)} + \dots + d_2\ddot{u} + d_1\dot{u} + d_0u$$

Ας δούμε αναλυτικά την επεξεργασία του LEP ενός subject (female subject):



Εικόνα 48: Άθροιση κατά LEP epochs ενός δείγματος ΗΕΓ γυναίκας



Εικόνα 49: Προσομοίωση του ανωτέρω LEP

96% fit $H_{\text{subject}}(s) = Y(s)/X(s)$

FPE: 0.0008797 (Final Prediction Error)

MSE: 0.0005438 (Mean Squared Error)

Με τις κατάλληλες εντολές που εφαρμόζουμε στην ανωτέρω Συνάρτησης Μεταφοράς, κάνουμε ανάλυση κλάσματος σε άθροισμα κλασμάτων (Partial Fraction Expansion) ώστε να μπορούμε να επιλύσουμε με τον αντίστροφο μετασχηματισμό Laplace την κάθε συνάρτηση και να αποκτήσουμε μία συνάρτηση στο χρόνο για το LEP μας.

PFE του $Y(s)/X(s)$

residues	poles
0.1131	-100.86
-0.0353 - 0.1388i	-0.90 + 75.12i
-0.0353 + 0.1388i	-0.90 - 75.12i
0.1086 - 0.9551i	-0.75 + 58.75i
0.1086 + 0.9551i	-0.75 - 58.75i
-2.2027 - 3.6443i	-1.79 + 38.07i
-2.2027 + 3.6443i	-1.79 - 38.07i
4.5198 +35.3403i	-5.17 + 29.71i
4.5198 -35.3403i	-5.17 - 29.71i
40.6233	-21.30
31.2044 -47.7060i	-3.49 + 19.09i
31.2044 +47.7060i	-3.49 - 19.09i
-53.9630 -94.9897i	-3.00 + 3.57i
-53.9630 +94.9897i	-3.00 - 3.57i

Πίνακας 4: Πόλοι και αριθμητές μιας συνάρτησης μεταφοράς

Αρα η επίλυση PFE του Laplace μετασχηματισμού μας δίνει για το κάθε LEP :

$$H(s) = \sum_i^m \frac{z_n}{s - p_m}$$

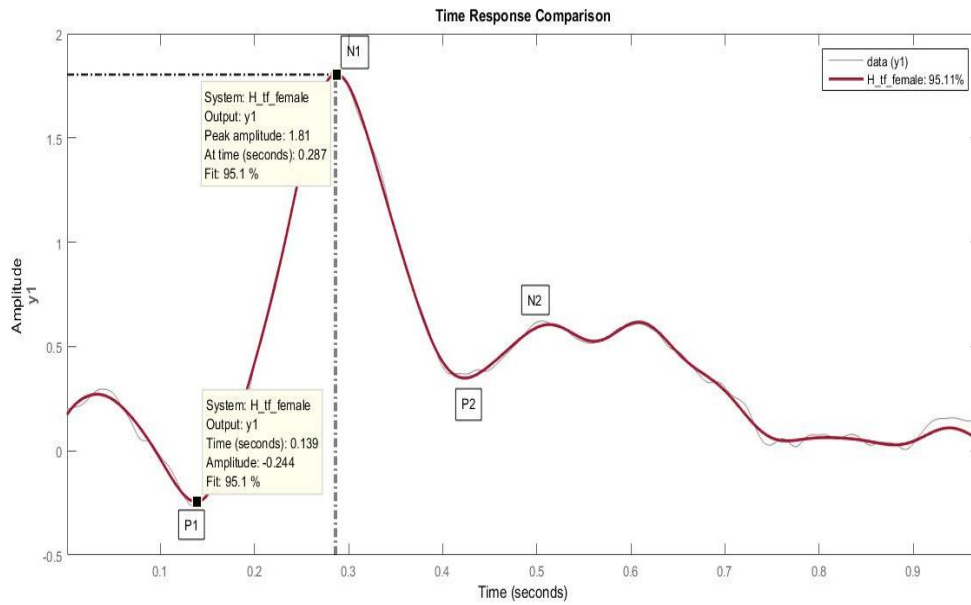
όπου z_n είναι τα μηδενικά και p_n οι πόλοι της Συνάρτησης Μεταφοράς.

Για το παράδειγμα που περιγράφουμε ενός eeg LEP (female subject) παρουσιάζουμε την επίλυση στο χρόνο, τη μαθηματική έκφραση και τη γραφική της αναπαράσταση συναρτήσε του χρόνου (η συχνότητα είναι σε rad/s) :

$$y = e^{-0,9t} [-0,07 \cdot \cos(11,96t) + 0,28 \cdot \sin(11,96t)] + e^{-0,75t} [0,22 \cdot \cos(9,35t) + 1,91 \cdot \sin(9,35t)] + e^{-1,79t} [-4,41 \cdot \cos(6,06t) + 7,29 \cdot \sin(6,06t)] + e^{-5,17t} [9,04 \cdot \cos(4,73t) - 70,68 \cdot \sin(4,73t)] + 40,62 \cdot e^{-21,3t} + 0,11 \cdot e^{-100,86t} + e^{-3,49t} [62,40 \cdot \cos(3,04t) + 95,4 \cdot \sin(3,04t)] + e^{-3t} [-107,92 \cdot \cos(0,57t) + 189,98 \cdot \sin(0,57t)]$$

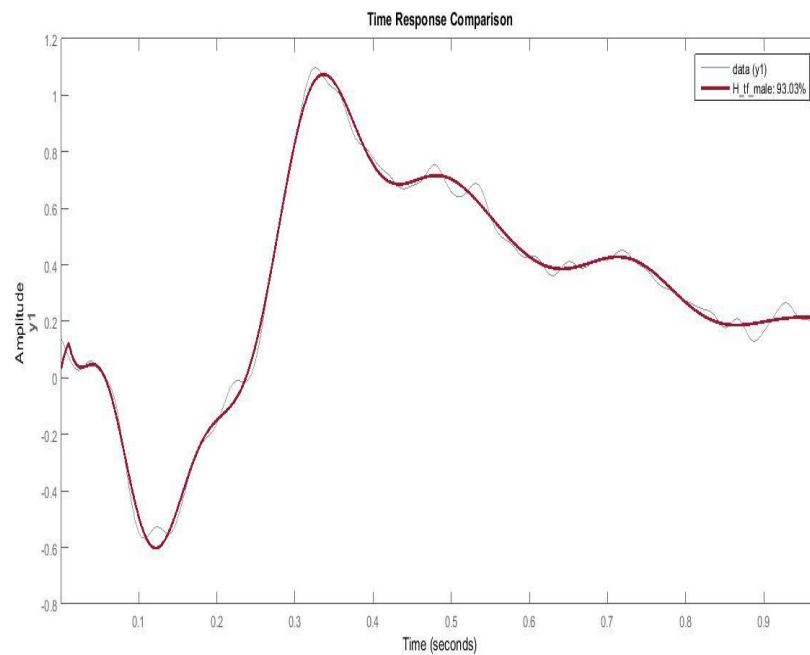
Και βλέπουμε ότι όλα τα LEPs μπορούν να αναπαρασταθούν με εκφράσεις συναρτήσε χρόνου ως εξής :

$$y(t) = \sum_i^n e^{-c_n t} [d_n \cdot \cos(\omega_n t) + e_n \cdot \sin(\omega_n t)] + k \cdot e^{-lt}$$

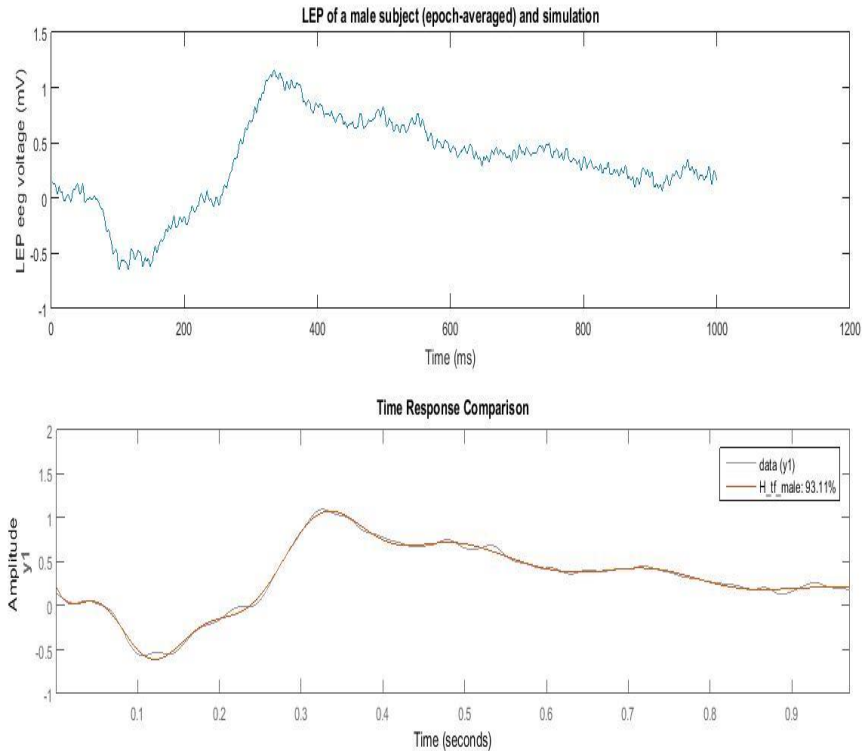


Εικόνα 50: Σύγκριση προσέγγισης H συνάρτησης μεταφοράς πάνω στα δεδομένα

Male :



Εικόνα 51: Προσομοίωση δείγματος LEP ενός άντρα από Συνάρτηση Μεταφοράς



Εικόνα 52: LEP ενός άντρα (πάνω) και προσομοίωση (κάτω)

Σύνοψη διαδικασίας :

Η τάξη (order) ενός συστήματος ελέγχου καθορίζεται από τη δύναμη του s στον παρονομαστή της Συνάρτησης Μεταφοράς.

Χρησιμοποιούμε τον αλγόριθμο `tfest` του Matlab που υπολογίζει τη Συνάρτηση Μεταφοράς για το κάθε σύστημα LEP που προσομοιώνουμε με μεταβατική κατάσταση συστήματος που διαταράσσεται από το trigger του laser.

Χρησιμοποιούμε λοιπόν τα δεδομένα μας, και αυξάνουμε τους πόλους (τελικά χρησιμοποιούμε ένα μοντέλο 12th order Συνάρτησης Μεταφοράς) και τα μηδενικά ώσπου να έχουμε την καλύτερη προσέγγιση fit στο LEP μας.

Το Matlab εκτελεί S-K επαναλήψεις για να λύσει το μη γραμμικό πρόβλημα ελαχίστων τετραγώνων. Σκοπός είναι η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης loss function :

$$\underset{D, N_i}{\text{minimize}} \sum_{k=1}^{n_f} \left| W(\omega_k) \left(y(\omega_k) - \sum_{i=1}^{n_u} \frac{N_i(\omega_k)}{D(\omega_k)} u_i(\omega_k) \right) \right|^2$$

όπου W είναι βάρος συναρτήσει συχνότητας, D ο παρονομαστής της Συνάρτησης Μεταφοράς που προσεγγίζεται και N_i είναι ο αριθμητής που αντιστοιχεί στην είσοδο i .

Τα δεδομένα μας δίνονται από τα y και u (output και input αντιστοίχως).

n_f : αριθμός συχνοτήτων

n_u : αριθμός inputs

ω : συχνότητα

Έπειτα από τις S-K επαναλήψεις, η βελτιστοποίηση παρέχει ένα σύνολο λύσεων στο σύνολο των μη-γραμμικών εξισώσεων.

Equation for the j th denominator parameter:

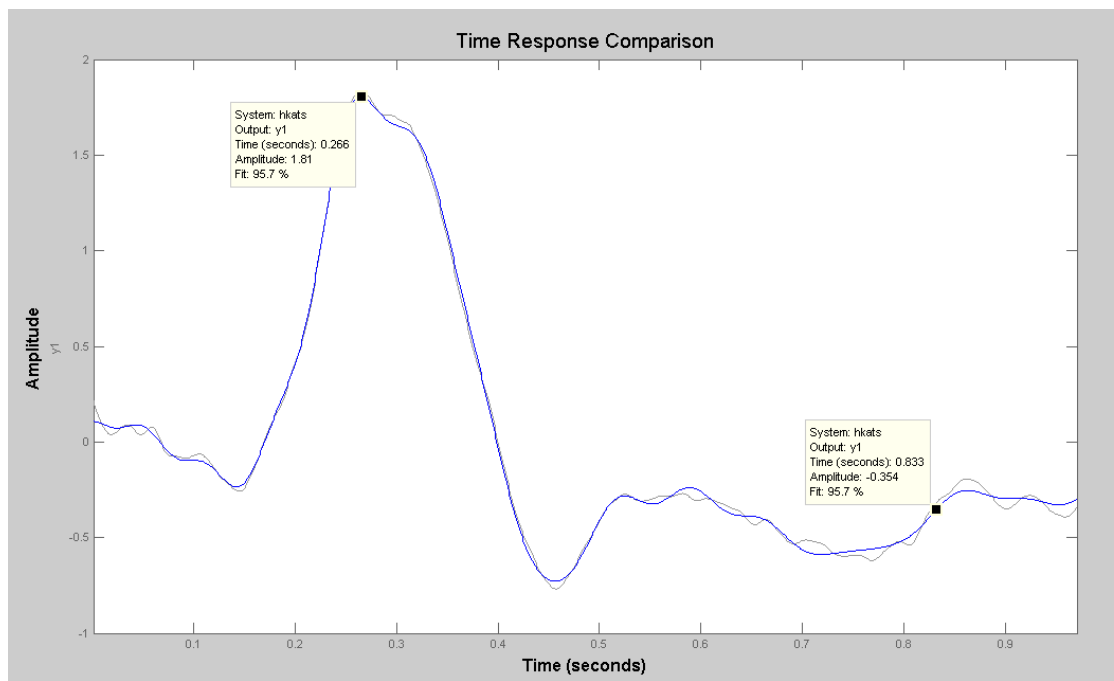
$$0 = 2 \sum_{k=1}^{n_f} \operatorname{Re} \left\{ \frac{|W(\omega_k)|^2 B_j^*(\omega_k) \sum_{i=1}^{n_u} N_{i,m-1}^*(\omega_k) u_i^*(\omega_k)}{D_{m-1}^*(\omega_k) |D_{m-1}(\omega_k)|^2} \left(D_m(\omega_k) y(\omega_k) - \sum_{i=1}^{n_u} N_{i,m}(\omega_k) u_i(\omega_k) \right) \right\}$$

Equation for the j th numerator parameter that corresponds to input i :

$$0 = -2 \sum_{k=1}^{n_f} \operatorname{Re} \left\{ \frac{|W(\omega_k)|^2 B_j^*(\omega_k) u_i^*(\omega_k)}{|D_{m-1}(\omega_k)|^2} \left(D_m(\omega_k) y(\omega_k) - \sum_{i=1}^{n_u} N_{i,m}(\omega_k) u_i(\omega_k) \right) \right\}$$

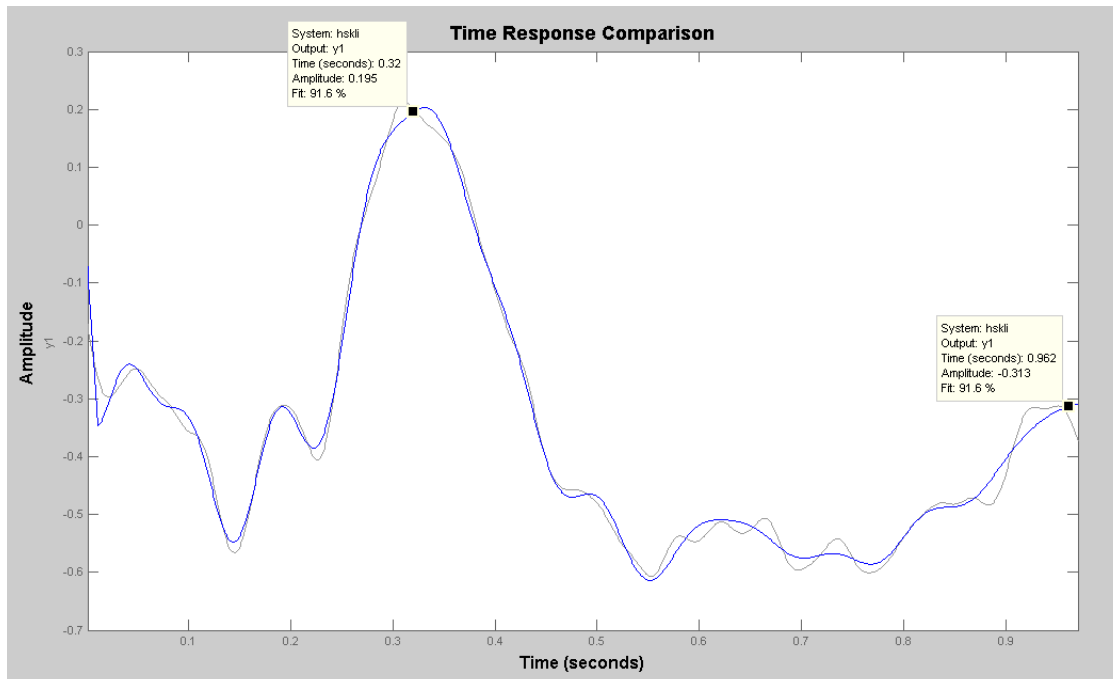
Ο αλγόριθμος τρέχει για 20 επαναλήψεις, ενώ τερματίζονται αν η σχετική αλλαγή στην τιμή της loss function είναι λιγότερη από 0.001 στις τελευταίες 3 επαναλήψεις.

Μοντέλο δείγματος γυναίκας



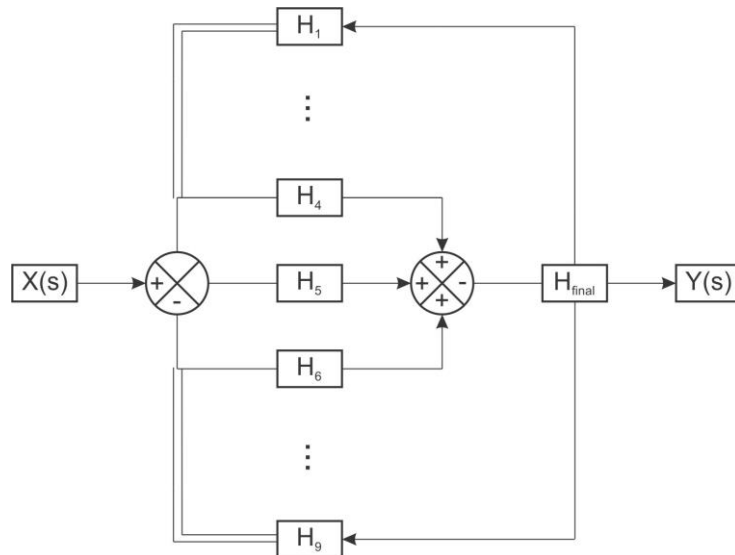
Εικόνα 53: Χρονική αναπαράσταση Συνάρτησης Μεταφοράς γυναίκας

Μοντέλο δείγματος άντρα



Εικόνα 54: Χρονική αναπαράσταση Συνάρτησης Μεταφοράς άντρα

Παρακάτω βλέπουμε ένα Block diagram Συναρτήσεων Μεταφοράς, όπως ακολουθείται :



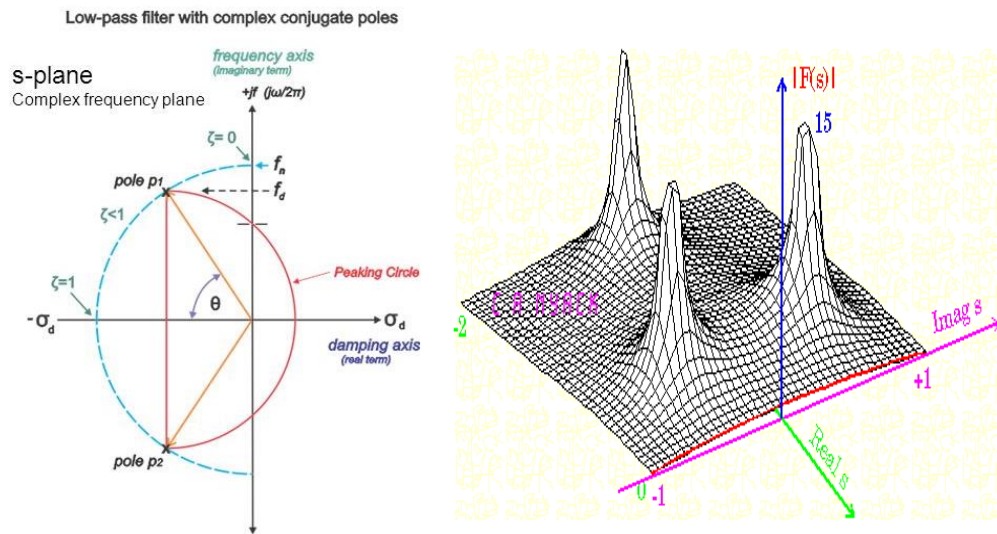
Εικόνα 55: Υποθετικό Block diagram που πραγματοποιείται από το νευροφυσιολογικό σύστημα, λαμβάνοντας την ενέργεια από το laser, μεταφέροντας την στην $Y(s)$.

4.2.1 Χαρακτηριστικά απόκρισης συστήματος

4.2.1.1 Πόλοι Συναρτήσεων Μεταφοράς

Το πεδίο s-plane μας παρέχει πληροφορίες για την απόκριση ενός συστήματος-φίλτρου.

Ο συντελεστής απόσβεσης (damping factor, ζ) καθορίζει το μέγεθος της κορυφής γύρω από τη συχνότητα damping frequency f_d , $\zeta = \cos\theta$. Μεγάλη τιμή του Q σημαίνει και μεγαλύτερος χρόνος settling time.

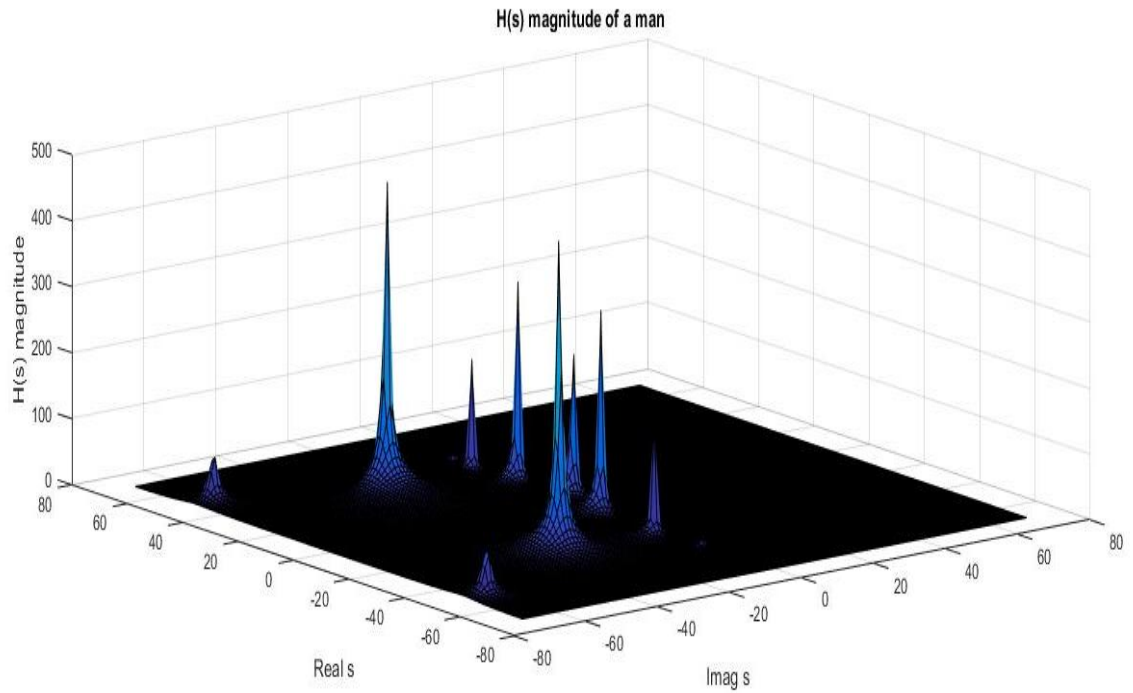


Εικόνα 56: Συντελεστής απόσβεσης ζ και μιγαδική συνάρτηση μεταφοράς. Βλέπουμε τη Συνάρτησης Μεταφοράς με δύο συζυγείς πόλους και έναν πόλο στον αρνητικό πραγματικό άξονα.

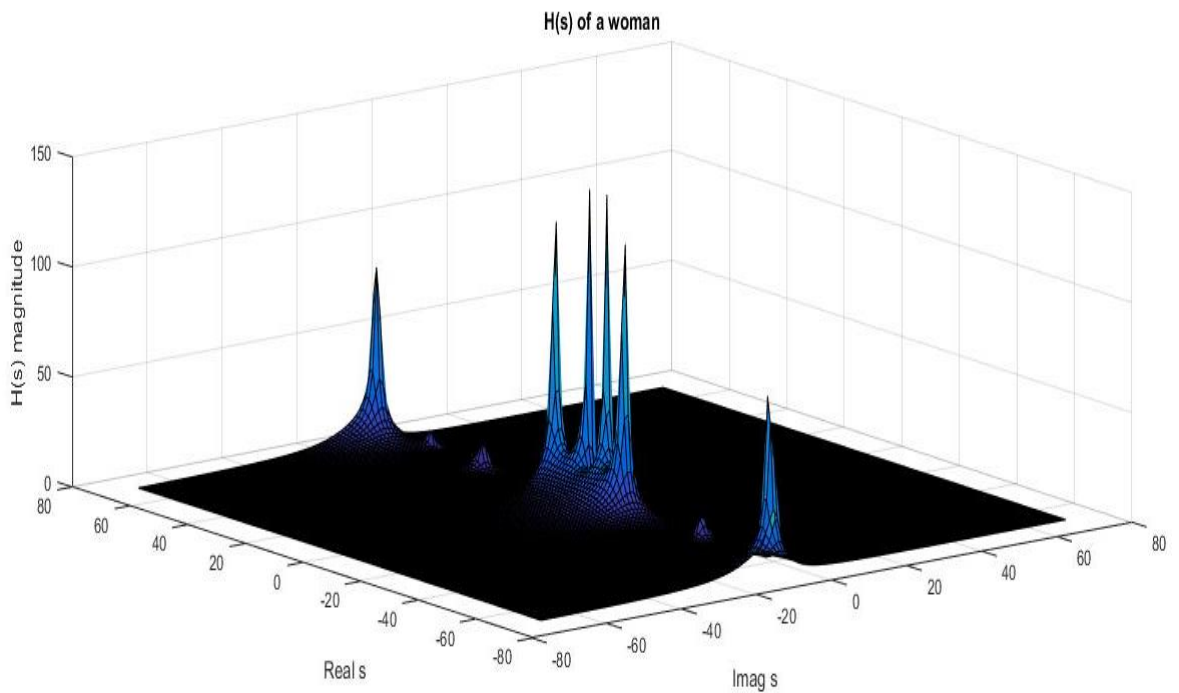
(K.Hardy) (Nyack.)

$$Q = \frac{E_{stored}}{E_{lost/cycle}}$$

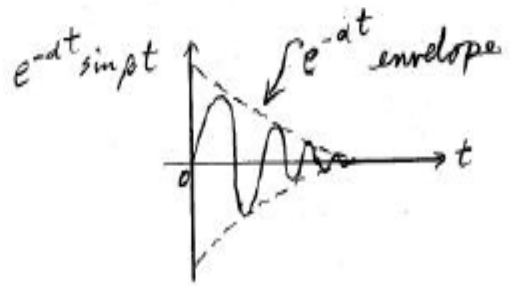
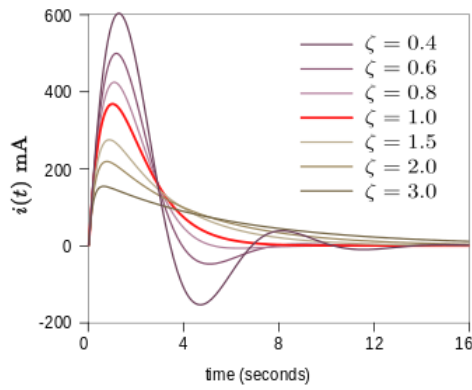
Ο παράγοντας ποιότητας, Q χαρακτηρίζει κάθε κύκλωμα, καθώς εκφράζει την ισχύ που αποθηκεύεται ως προς αυτή που καταναλώνεται στο κύκλωμα, και μεγάλος παράγοντας ποιότητας Q σημαίνει μικρό εύρος συχνοτήτων (narrow bandwidth).



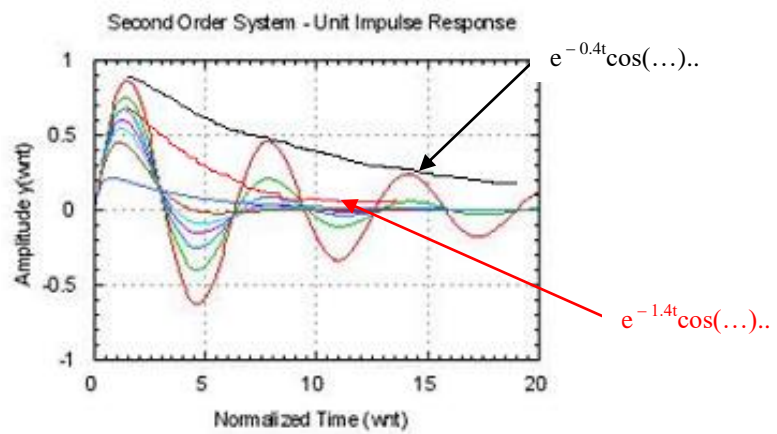
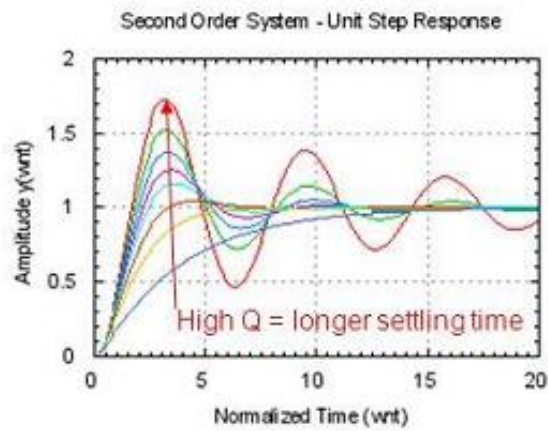
Εικόνα 57: Μέγεθος μιγαδικής Συνάρτησης Μεταφοράς ενός άντρα από το δείγμα δεδομένων μας



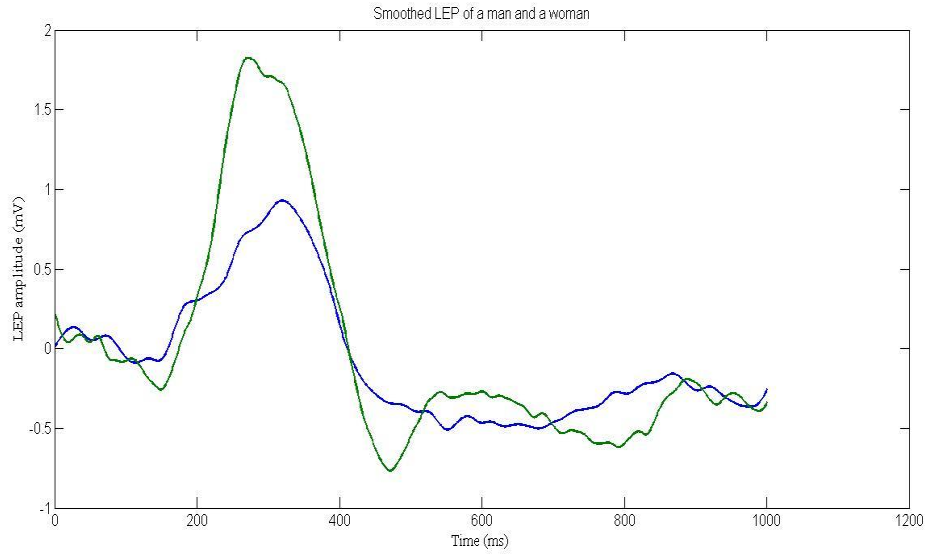
Εικόνα 58: Μέγεθος μιγαδικής Συνάρτησης Μεταφοράς μιας γυναίκας από το δείγμα δεδομένων μας



Εικόνα 59: Παράγοντας απόσβεσης ζ σε μεταβατική κατάσταση κυκλωμάτων



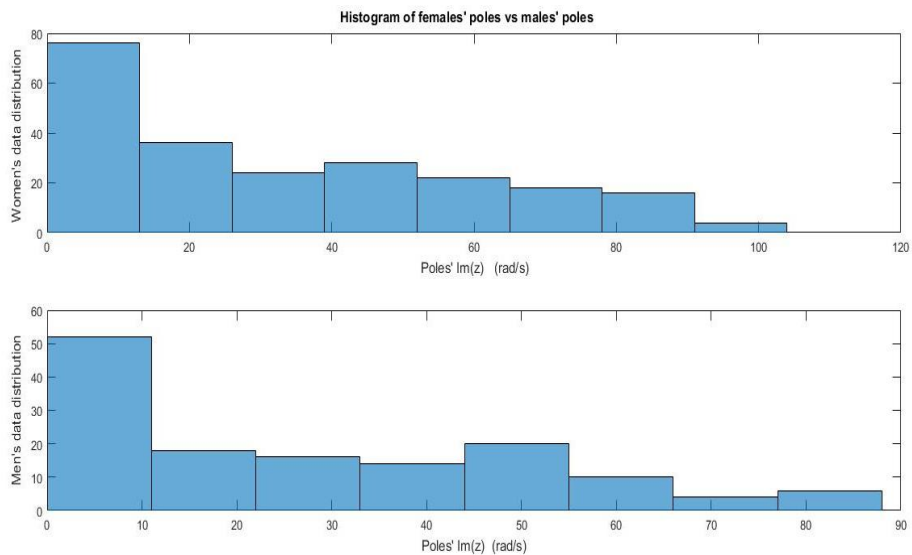
Εικόνα 60: Μεγαλύτερος αρνητικός εκθέτης στο φέρων σήμα (κόκκινο), μικρότερης ισχύος απόσβεση (άνδρες) σε σύγκριση με το μικρότερο εκθέτη (μαύρο) που έχει υψηλότερη ισχύ (γυναίκες)



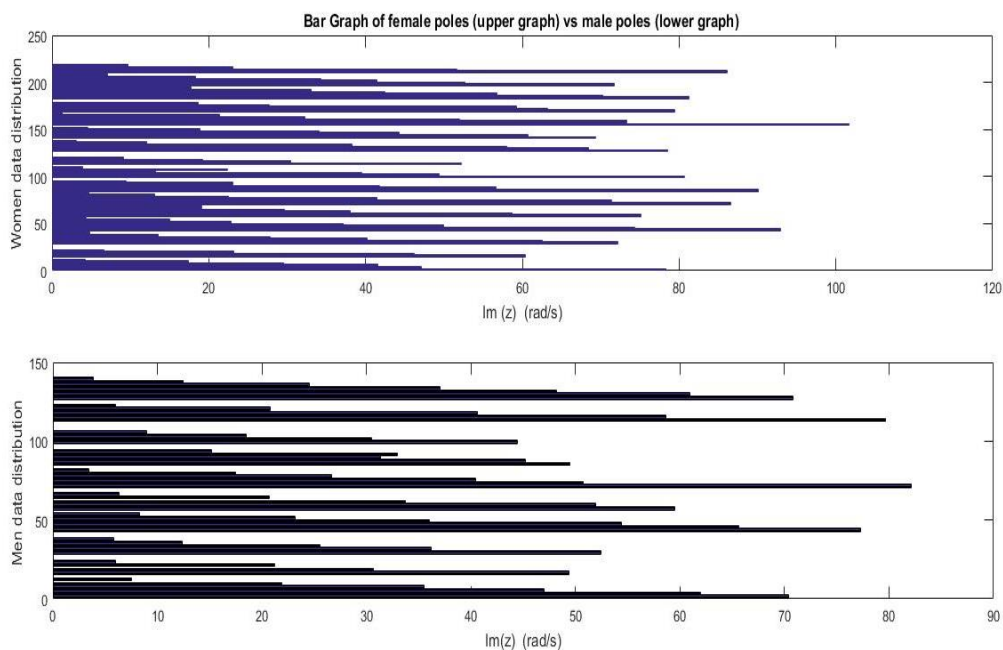
Εικόνα 61: Διαφορά απόσβεσης ταλάντωσης μεταξύ ενός άντρα (μπλε) και μιας γυναίκας (πράσινο)

$$\begin{aligned}
 \text{Man} &= e^{-1,36t} [0,76 \cdot \cos(11,26t) + 0,74 \cdot \sin(11,26t)] + e^{-1,84t} [\dots] \\
 \text{Woman} &= e^{-0,9t} [-0,07 \cdot \cos(11,96t) + 0,28 \cdot \sin(11,96t)] + e^{-0,75t} [\dots]
 \end{aligned}$$

Βλέπουμε παρακάτω πως κατανέμονται τα φανταστικά μέρη των πόλων για τους άνδρες και τις γυναίκες, με τις συχνότητες των ανδρών να είναι σε μικρότερο εύρος.



Εικόνα 62: Ιστόγραμμα πόλων Συναρτήσεων Μεταφοράς γυναικών και ανδρών



Εικόνα 63: Γράφημα ράβδων για τους πόλους Συναρτήσεων Μεταφοράς των δύο φύλων

Οι Πίνακες 5 & 6 δείχνουν πως διαφέρει ο μέγιστος πόλος (το φανταστικό μέρος του) σε γυναίκες και άνδρες, με τους άνδρες να έχουν μικρότερες τιμές μέγιστου πόλου και πόσο σημαντικό είναι το αποτέλεσμα στατιστικά (t-test). Σημειώνουμε ότι από όλους τους πόλους, επιλέξαμε τη μέγιστη τιμή πόλου για κάθε άντρα και γυναίκα, για να δούμε πως διαφέρει στατιστικά το άνω όριο στους πόλους, μεταξύ αντρών και γυναικών. Ο Πίνακας 7 και η Εικόνα 62 επιβεβαιώνουν την υπόθεση κανονικής κατανομής.

Η σύγκριση των μέσων όρων μας υποδεικνύει διαφορές, των οποίων η αξιοπιστία ελέγχεται με independent t-test σε περιβάλλον SPSS, αν επιβεβαιώνεται πρώτα η προϋπόθεση της κανονικής κατανομής δείγματος (normal distribution).

Το t-test ανεξάρτητων δειγμάτων (independent t-test) συγκρίνει τους μέσους όρους μεταξύ δύο μη-συσχετισμένων ομάδων στην ίδια συνεχή μεταβλητή.

Για την ανάλυση των δεδομένων μας χρησιμοποιούμε κάποιες υποθέσεις ως βάση, και αν τα δεδομένα μας επαληθεύουν αυτές τις προϋποθέσεις, μπορούμε να δεχτούμε τη σύγκριση ως έγκυρη.

Οι υποθέσεις που πρέπει να πληρούνται για το independent t-test είναι η συνέχεια της υπό μελέτη μεταβλητής πυκνότητας ισχύος φασμάτων (continuous scale), η ανεξαρτησία των παρατηρήσεων και η ομογένεια της διασποράς (variance).

Όσον αφορά την 3^η υπόθεση, την ομογένεια στη διασπορά, το Levene's test την ελέγχει πρώτα, και μας δίνει 2 αποτελέσματα (έχουμε ρυθμίσει 95% confidence interval) :

- Αν Sig. value του test Levene > 0,05 → τότε ισχύει η πρώτη γραμμή του πίνακα (Υπόθεση ίσων διασπορών)
- Αν Sig. value του test Levene ≤ 0,05 → τότε ισχύει εξαρχής η δεύτερη γραμμή του πίνακα (Υπόθεση άνισων διασπορών)

Τότε, έχοντας βεβαιώσει την υπόθεση της ομογένειας διασποράς μέσω του Levene, μπορούμε να ελέγξουμε αν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο κατηγοριών (άνδρες και γυναίκες στην περίπτωση μας), από την τιμή του Sig. (2-tailed) της στήλης στα δεξιά του πίνακα.

- Αν Sig. value > 0,05, τότε δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 κατηγοριών
- Αν Sig. value ≤ 0,05, τότε υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 κατηγοριών

	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
max_pole_Hz	female	19	12,2768	1,88854	,43326
	male	11	10,5200	2,52683	,76187

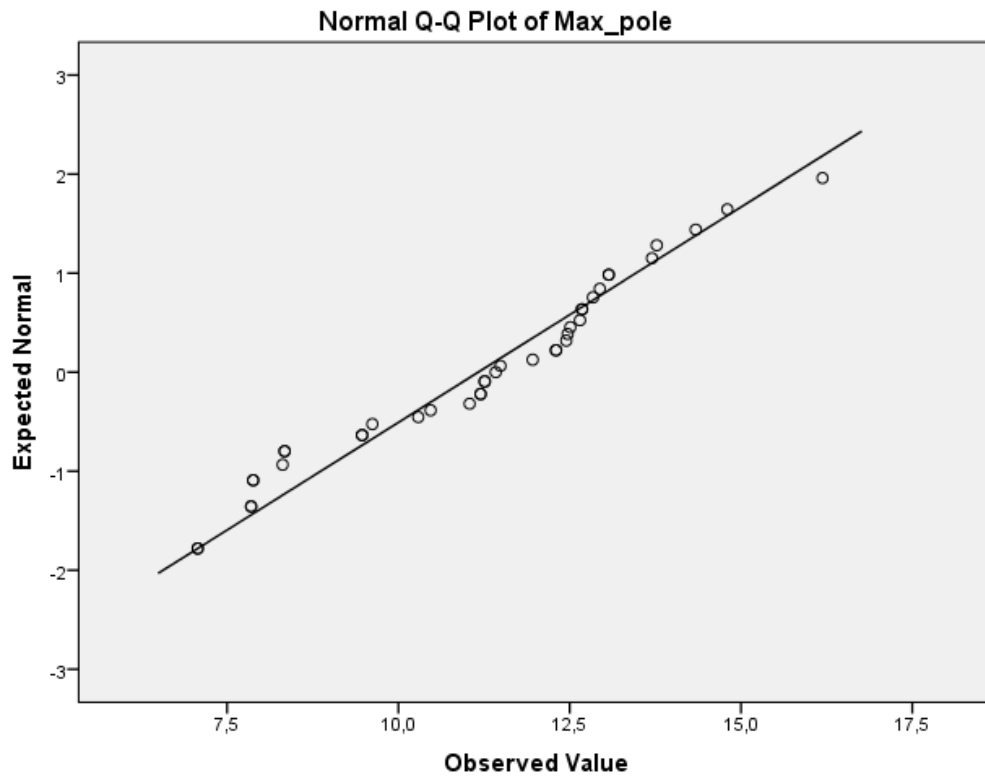
Πίνακας 5: Μέγιστος πόλος ανδρών και γυναικών (Hz)

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
max_pole_Hz	Equal variances assumed	2,961	,096	2,168	28	,039	1,75684	,81020	,09722	3,41647
	Equal variances not assumed			2,005	16,552	,062	1,75684	,87645	-,09612	3,60980

Πίνακας 6: Independent t-test p=0,039 επιβεβαιώνει τη σημαντική διαφορά στο μέγιστο πόλο μεταξύ ανδρών και γυναικών

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Max_pole	,125	39	,129	,954	39	,110

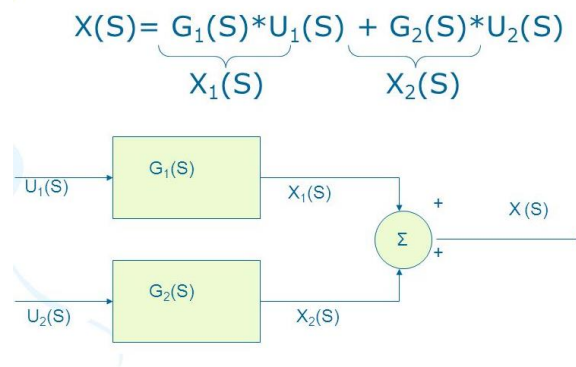
Πίνακας 7: Normal distribution υπόθεση $p \gg 0,05$



Εικόνα 64: Q-Q γράφημα κανονικής κατανομής

4.2.1.2 Settling time

Χρόνος αποκατάστασης (settling time) ορίζεται ως ο χρόνος που χρειάζεται το σύστημα για να φτάσει το 2% της τιμής y_{ss} της σταθεροποιημένης κατάστασης (steady state). Από το φέρων φθίνων εκθετικό σήμα βλέπουμε στα υψηλής τάξης συστήματα μας (higher order system) ότι ο χαρακτηριστικός χρόνος μπορεί να υπολογιστεί εφόσον το σύστημα περιγράφεται από ένα διάγραμμα block και σπάει σε απλούστερα μερικά κλάσματα.



Εικόνα 65: Συναρτήσεις Μεταφοράς σε παράλληλη σύνδεση (Shi-Shang Jang)

Όταν η διεγείρουσα συνάρτηση είναι περίπλοκη, όπως και στην περίπτωση μας, θα έχουμε περίπλοκες συναρτήσεις Laplace και η σχέση παράγοντα απόσβεσης και χρόνου αποκατάστασης δε θα είναι απλή, αλλά θα προέρχεται από το παραπάνω διάγραμμα block.

Για παράδειγμα, για ένα σύστημα δύο αλληλεπιδρώντων 1^{ου} βαθμού συστημάτων, με Συνάρτηση Μεταφοράς \bar{h}'_2 :

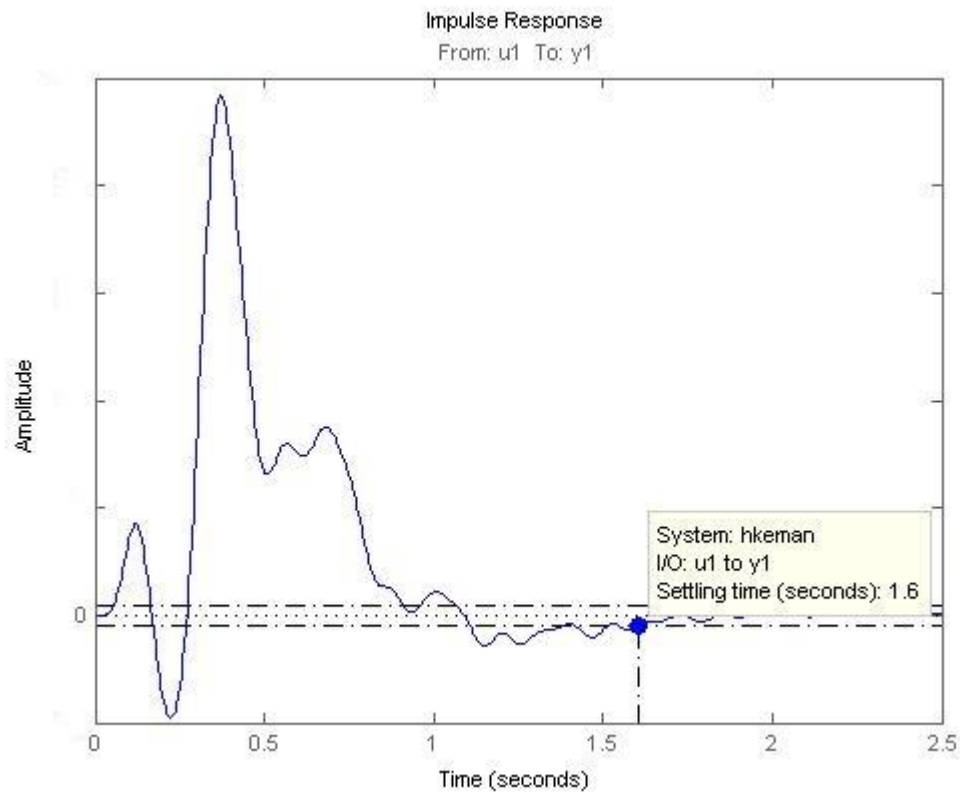
$$\bar{h}'_2 = \frac{K_1 K_2}{\tau_1 \tau_2 s^2 + [\tau_1 (1 + K_2) + \tau_2] s + 1} \bar{F}'_0$$

έχουμε ότι ο παράγοντας απόσβεσης (damping factor) θα είναι :

$$\zeta_p^* = \frac{\tau_1 (1 + K_2) + \tau_2}{2\sqrt{\tau_1 \tau_2}}$$

Και όσο αυξάνεται ο βαθμός της Συνάρτησης Μεταφοράς, αντίστοιχα διαμορφώνεται και η σχέση παράγοντα απόσβεσης και χρόνου αποκατάστασης.

Στη μελέτη μας, βρίσκουμε υπολογιστικά με τα εργαλεία του Matlab τους χρόνους αποκατάστασης, μέσω των εντολών `stepinfo`, όπως φαίνεται στις παρακάτω εικόνες.



Εικόνα 66: Χρόνος αποκατάστασης όπως υπολογίζεται από το Matlab για μία γυναίκα

Στους Πίνακες 8, 9 βλέπουμε ότι ο χρόνος διαφέρει σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών, με τους άνδρες να παρουσιάζουν γενικά μεγαλύτερους χρόνους επαναφοράς σε κατάσταση ηρεμίας. Στον Πίνακα 10 βλέπουμε ότι η υπόθεση για Normal distribution δε μπορεί να γίνει δεκτή, όπου και η Q-Q γραφική αναπαράσταση είχε πολλά αποκλίνοντα σημεία, οπότε διεξήχθη Mann-Whitney-Wilcoxon U test για τη σύγκριση των χρόνων αποκατάστασης (Πίνακας 9).

Η παράμετρος αυτή μας πληροφορεί για το ηλεκτροφυσιολογικό σύστημα των ανδρών σε σχέση με τα φυσικά χαρακτηριστικά των δύο φύλων.

Ο ρυθμός απόσβεσης (damping ratio) είναι ένα μέτρο που περιγράφει πως φθίνουν οι ταλαντώσεις σε ένα σύστημα μετά από ένα trigger ερέθισμα.

Ένα σημαντικό μέγεθος για να παρατηρήσουμε είναι το πόσο γρήγορα και πόσο απότομα γίνεται αυτή η πτώση της ενέργειας μεταξύ των κορυφών ταλάντωσης. Το πραγματικό μέρος των πόλων δίνει την εκθετική πτώση.

Μεγάλος χρόνος t_s στην περίπτωση μας, όπου s μιγαδικός και $0 < \zeta < 1$ (underdamped oscillation), σημαίνει μεγαλύτερη damped περίοδος, και μεγαλύτερος παράγοντας Q (quality factor). Υψηλός παράγοντας Q ταλαντωτή σημαίνει ότι ο ταλαντωτής έχει μικρότερο εύρος συχνοτήτων και είναι πιο

σταθερός. Αυτό ήδη το αποδείξαμε παραπάνω για τους άνδρες, ενώ ακολουθεί και power spectrum (κατανομή πυκνότητας ενέργειας) ανάλυση που επιβεβαιώνει πάλι το εύρος συχνοτήτων σε άνδρες και γυναίκες.

Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε απόλυτη συμφωνία με το ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν σχεδόν διπλάσιο πλάτος ταλάντωσης στην 1^η κορυφή, και άρα ρίχνοντας το πλάτος τους με μεγαλύτερη ενέργεια θα έχουν μικρότερο εκθέτη στο φέρων φθίνων σήμα.

(C.Staikou, 2016)

Report

settling_time (seconds)

category	Mean	N	Median
female	2,32	19	2,05
male	3,76	11	4,04

Πίνακας 8: Χρόνος αποκατάστασης αντρών και γυναικών

Test Statistics^a

	settling_time
Mann-Whitney U	30,000
Wilcoxon W	166,000
Z	-2,862
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,003
Exact Sig. (1-tailed)	,002
Point Probability	,000

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 9: Mann-Whitney U test με $p < 0,05$ μας επιβεβαιώνει τη σημαντική στατιστική διαφορά χρόνων αποκατάστασης μεταξύ αντρών και γυναικών

Tests of Normality

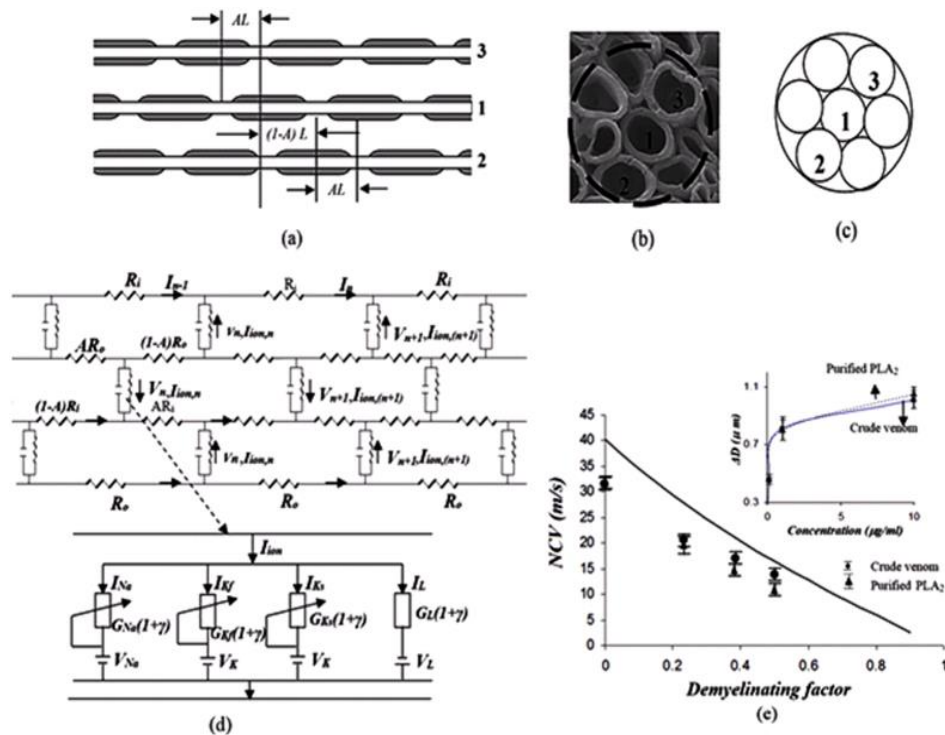
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
settling_time	,178	27	,028	,926	27	,056

Πίνακας 10: Normal distribution υπόθεση επιβεβαιώνεται οριακά $p = 0,056$ και επομένως όχι δεκτή/ικανή.

4.2.1.3 Συσχέτιση Χρόνου Αποκατάστασης και Αντίστασης

(Settling time & Resistance)

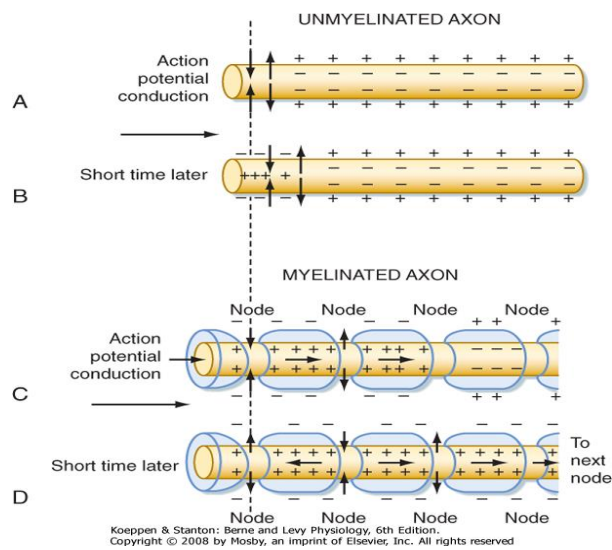
Θέλουμε τώρα να συσχετίσουμε το μέγεθος του χρόνου αποκατάστασης με την αντίσταση των εμπειρικών και θεωρητικών μοντέλων κυκλωμάτων νευρικών οδών.



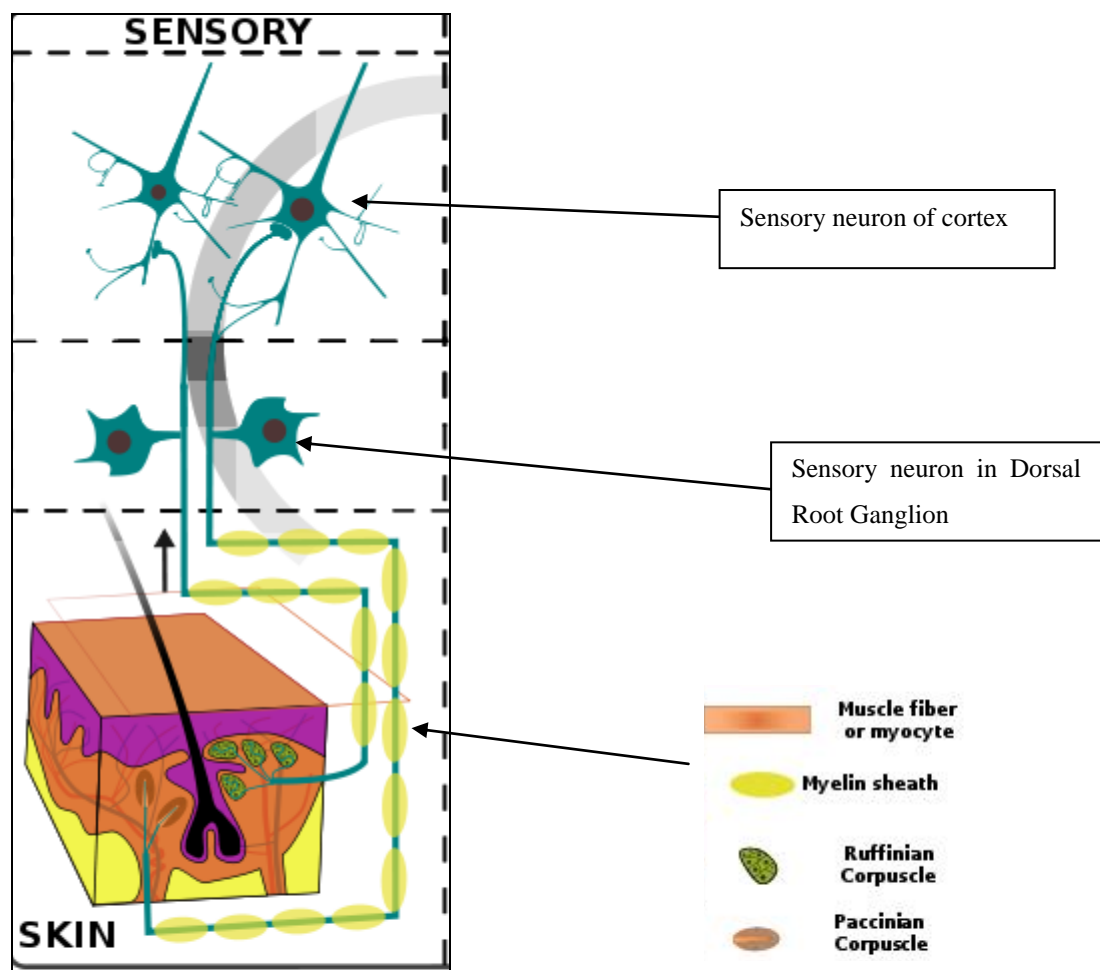
Εικόνα 67: Ένα νεύρο χωρίς μυελίνη αποτελείται από μία δέσμη αξόνων

- (a) Μία νευρική δέσμη δείχνει τρία νεύρα αντιστοίχως 1,2,3 με τους κόμβους Ranvier των αξόνων να μην είναι ευθυγραμμισμένοι (παράγοντας ευθυγράμμισης A , με $0.5 \leq A \leq 1$). Για $A=1$ έχουμε ευθυγραμμισμένους τους άξονες. L είναι το μήκος μεταξύ δύο κόμβων στο νεύρο.
- (b) SEM εικόνα ενός φυσιολογικού νεύρου με δέσμη αξόνων όπου ο άξονας 1 περιβάλλεται από 6 άξονες
- (c) Σε αντιστοιχία με την εικόνα SEM θεωρούμε τον άξονα 1 να περιβάλλεται από 6 άξονες ίσης διαμέτρου. Θεωρούμε διάδοση νευρικών παλμών μέσω ανταλλαγής ιόντων από τον ένα άξονα στον άλλον λόγω τοπικών ηλεκτρικών πεδίων, δίχως διαβιβαστές και συνάψεις (ephaptic transmission through coupling).
- (d) Μοντέλο ηλεκτρικού κυκλώματος που αντιστοιχεί σε δέσμη αξόνων σε ένα νεύρο.
- (e) Ταχύτητα αγωγιμότητας νεύρου σε m/s ως προς τον παράγοντα απομυελίνωσης

(H. K. Das1, 2016)



Εικόνα 68: Διάδοση δυναμικού ενεργείας μέσα από τους άξονες



Εικόνα 69: Μετάδοση παλμού μέσω αισθητηριακών ηλεκτρικών κυκλωμάτων

Αν θεωρήσουμε ένα ισοδύναμο κύκλωμα παράλληλων κυκλωμάτων RC τότε μπορούμε να πούμε εμπειρικά πως ο χρόνος αποκατάστασης είναι ανάλογος της ισοδύναμης αντίστασης και χωρητικότητας του κυκλώματος:

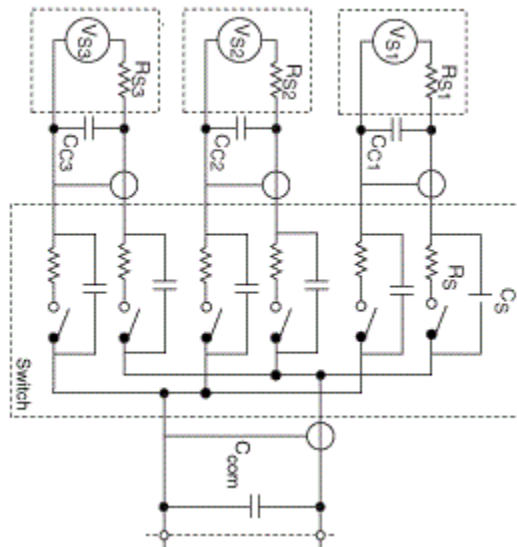
$$ST \sim RC$$

ST : χρόνος αποκατάστασης που χρειάζεται (Settling Time)

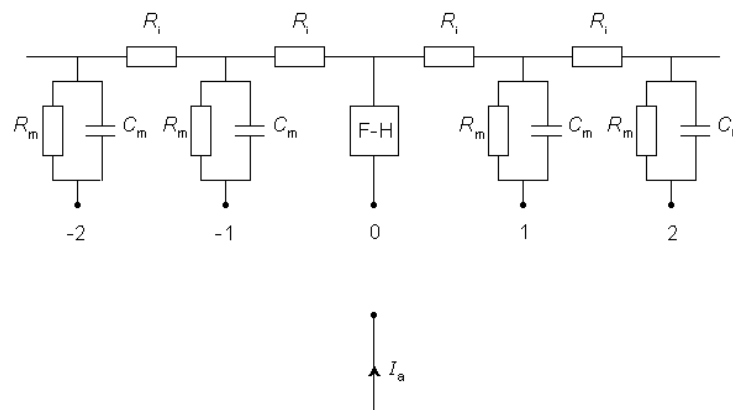
R : ισοδύναμη αντίσταση

C: ισοδύναμη χωρητικότητα που βλέπουμε από το άκρο load

Με αυτές τις υποθέσεις μπορούμε να θεωρήσουμε ότι εφόσον στους άνδρες οι Συναρτήσεις Μεταφοράς χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερους χρόνους αποκατάστασης, τα ισοδύναμα ηλεκτρικά κυκλώματα θα έχουν μεγαλύτερες αντιστάσεις.



Εικόνα 70: Ισοδύναμο θεωρητικό κύκλωμα RC



Εικόνα 71: Ηλεκτρικό κύκλωμα εμμύελης ίνας διεγείρεται από I_a πηγή ρεύματος (Frankenhauser-Huxley)

4.2.1.4 Frequency response bandwidth

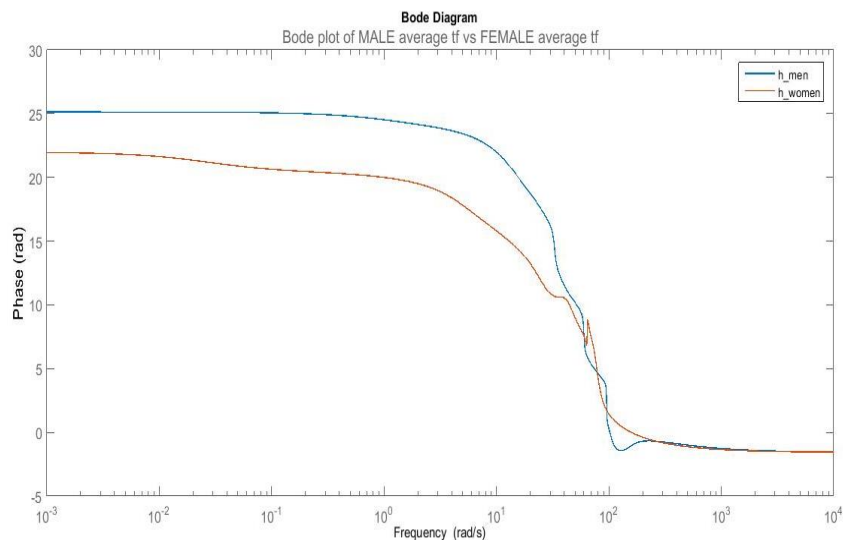
Για να δούμε διαφορές στην Απόκριση Συχνοτήτων σχεδιάζουμε τις Bode plot και υπολογίζουμε μέσω της εντολής “bandwidth” την κλίση της Bode plot για άνδρες και γυναίκες. Υπολογίζουμε τις συχνότητες που αντιστοιχούν σε πτώσεις -3dB και -20dB, που αντιστοιχούν σε $0.707V_0$ (half power) και $0.1V_0$ αντιστοίχως. Έτσι, από τις διαφορές των συχνοτήτων (Δf σε rad/s) υπολογίζουμε μία κλίση του διαγράμματος και όντως αποδεικνύουμε ότι στους άνδρες είναι πιο απότομη η κλίση (μικρότερη Δf).

Roll-off είναι η οξυτήτα κλίσης (μέτρο του πόσο απότομη είναι η κλίση) μιας συνάρτησης μεταφοράς ως προς τη συχνότητα. Η πιο απότομη roll-off κλίση των ανδρών συμφωνεί με το μεγαλύτερο χρόνο τους settling time.

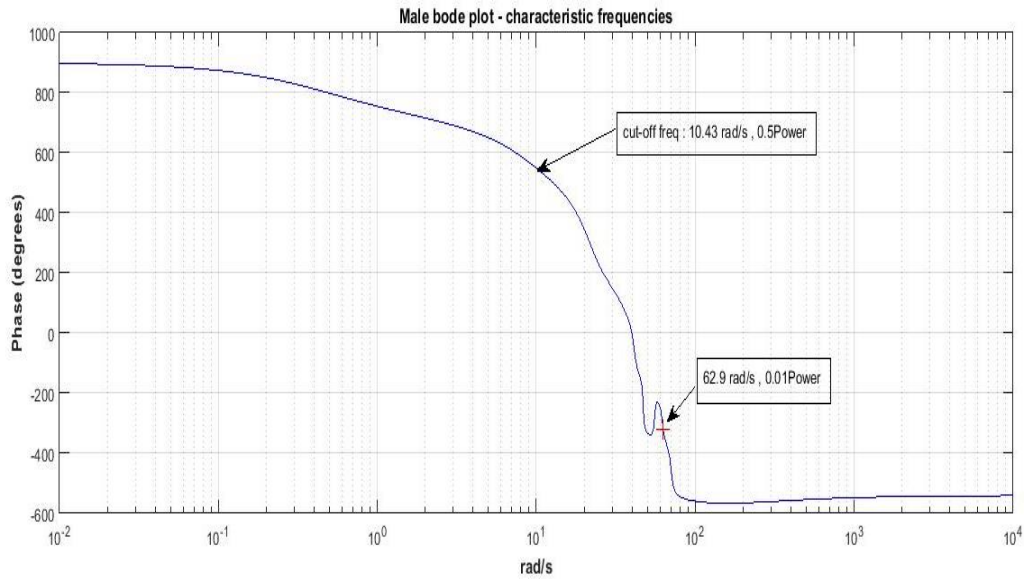
Order n	Time constant τ	Roll-off		Bandwidth in units of $1/\tau$			Settling times in units of τ			
		dB/oct	dB/dec	f_{-3dB}	f_{NEP}	f_{NEP}/f_{-3dB}	63.2%	90%	99%	99.9%
1	1	6	20	0.159	0.250	1.57	1.00	2.30	4.61	6.91
2	1	12	40	0.102	0.125	1.23	2.15	3.89	6.64	9.23
3	1	18	60	0.081	0.094	1.16	3.26	5.32	8.41	11.23
4	1	24	80	0.069	0.078	1.13	4.35	6.68	10.05	13.06
5	1	30	100	0.061	0.069	1.12	5.43	7.99	11.60	14.79
6	1	36	120	0.056	0.062	1.11	6.51	9.27	13.11	16.45
7	1	42	140	0.051	0.057	1.11	7.58	10.53	14.57	18.06
8	1	48	160	0.048	0.053	1.10	8.64	11.77	16.00	19.62

Table 1. Overview of the filter properties of n^{th} order RC filters with the same time constant. Dynamic applications usually take into consideration f_{-3dB} and settling times, whereas for noise measurements taking into account the correct f_{NEP} is key to achieve accurate results. With the relations given above one can easily calculate filter time constants for filters of the same bandwidth but different order.

Πίνακας 11: Σχέση χρόνου αποκατάστασης και roll-off κλίσης Bode plot
(Principles of lock-in detection, 2016)



Εικόνα 72: Bode plot μέσης γυναίκας (κόκκινο) και μέσου άντρα (μπλε)



Εικόνα 73: Εξαγωγή πληροφοριών από Bode plot σημεία για μέτρηση κλίσης σε πτώση
0.5Power → 0.01Power

Group Statistics

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
frequency_difference (rad/s)	women	19	43,359	19,612	5,4394
	men	11	26,873	6,8013	2,1507

Πίνακας 12: Σημαντική στατιστικά διαφορά κλίσεων Bode plot γυναικών και ανδρών, με τους άνδρες να έχουν πιο απότομη κλίση

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
frequency_difference	Equal variances assumed	6,306	,020	2,532	21	,019	16,48623077	6,511078903	2,945700938	30,02676060
	Equal variances not assumed			2,819	15,539	,013	16,48623077	5,849229654	4,056459493	28,91600205

Πίνακας 13: t-test σύγκρισης κλίσεων bode plot γυναικών και ανδρών, p=0,013

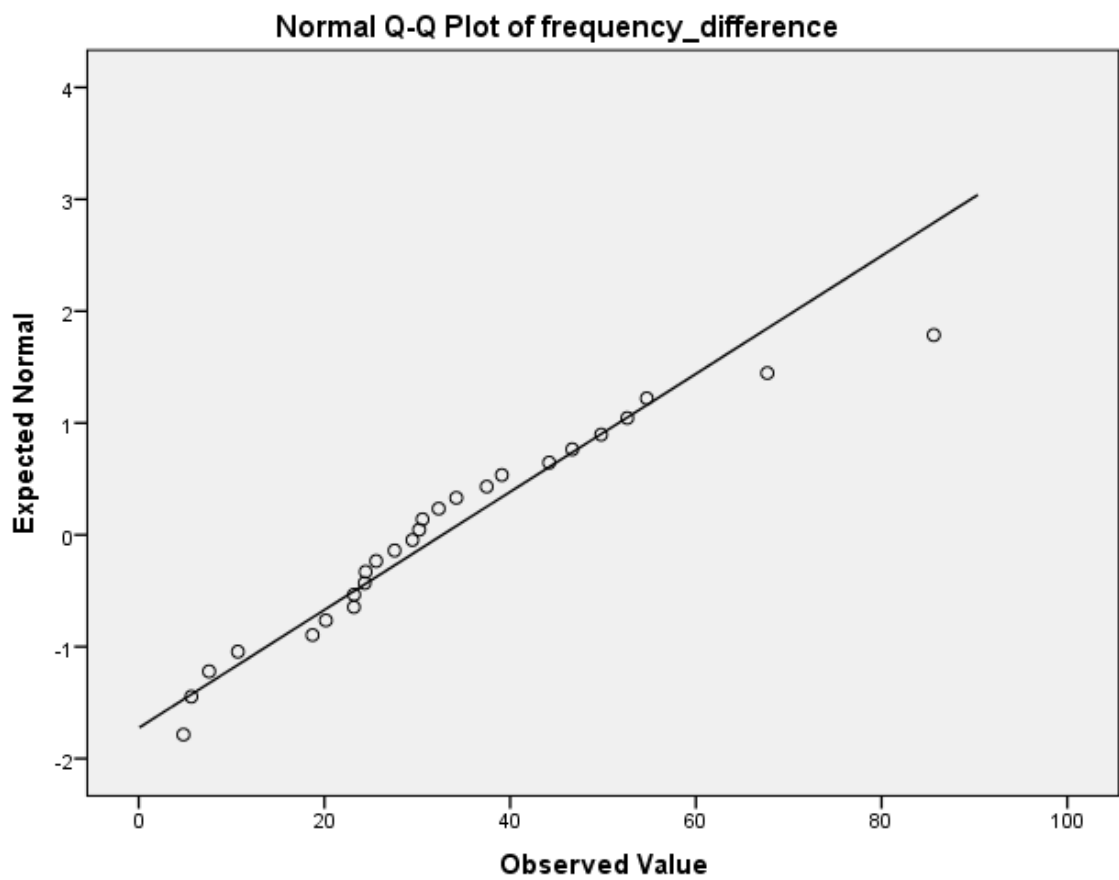
Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
frequency_difference	,124	26	,200 [*]	,943	26	,155

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Πίνακας 14: Normal distribution υπόθεση με $p \gg 0,05$ μας επιβεβαιώνει τη χρήση t-test



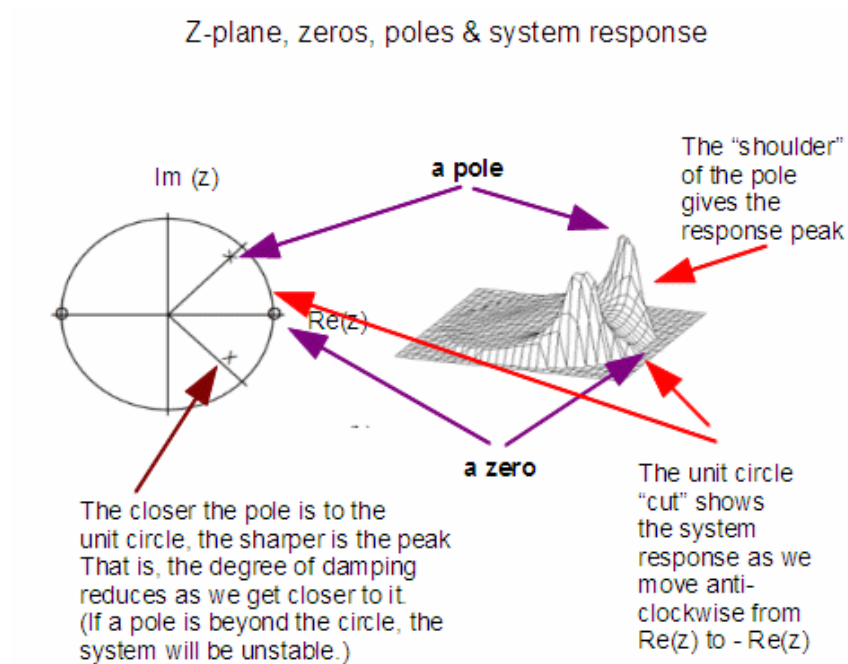
Εικόνα 74: Q-Q γραφική αναπαράσταση Δf χωρίς πολλά αποκλίνοντα σημεία από κανονική κατανομή

4.2.2 Πρόβλεψη φύλου από features των Συναρτήσεων Μεταφοράς

4.2.2.1 Τεχνικές που χρησιμοποιούμε και χαρακτηριστικά

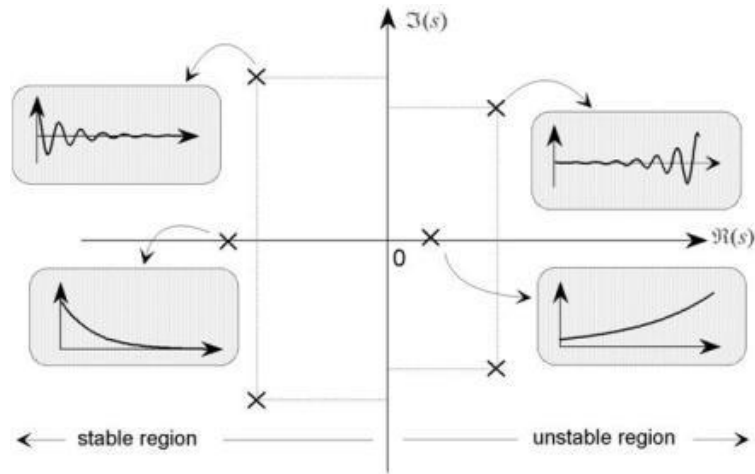
Έχουμε ως τώρα αποκτήσει τα μοντέλα που αναπαριστούν τα LEP στο χώρο των συχνοτήτων, για κάθε δείγμα ανδρών και γυναικών. Οι πόλοι της Συναρτήσης Μεταφοράς είναι πολύ σημαντικοί καθώς παρέχουν μια φυσική ερμηνεία για τις ηλεκτρικές και μηχανικές ιδιότητες του συστήματος, που μπορεί να το διαφοροποιούν.

Χρησιμοποιούμε, λοιπόν, τα στοιχεία της κάθε Συναρτήσης Μεταφοράς για την επίλυση στο χρόνο με τον αντίστροφο Laplace. Από τους πόλους, το φανταστικό και το πραγματικό τους μέρος, καθώς και από το μέγεθος των μηδενικών – residues και τη γωνία του φάσρα των r μιγαδικών, εξάγουμε διαφορές ανάμεσα στα δείγματα γυναικών και ανδρών.



Εικόνα 75: Οι πόλοι των Συναρτήσεων Μεταφοράς

(Intelligent Design)



Εικόνα 76: Θέσεις πόλων και αντίστοιχη κυματομορφή

(Jyotsna)

Ο αλγόριθμος residue με τη χρήση της εντολής “roots” μας δίνει τις ρίζες του αριθμητή της Συνάρτησης Μεταφοράς (zeros) και τις ρίζες του παρονομαστή της (Poles). Λαμβάνουμε λοιπόν ζεύγη συζυγών μιγαδικών αριθμών και μελετάμε πως συμπεριφέρεται το σύστημα.

Σύμφωνα με την Εικόνα 74, ο πραγματικός πόλος βρίσκεται στο αριστερό μισό του s επιπέδου και ορίζει μια εκθετική φθίνουσα συνιστώσα στην ομογενή αντίδραση $c \exp(-pt)$.

Ο ρυθμός πτώσης καθορίζεται από τη θέση του πόλου – οι πόλοι που είναι μακριά από την αρχή Origin και στο αριστερό ημιεπίπεδο s αναπαριστούν γρήγορη πτώση, ενώ όσοι είναι κοντά στην origin αντιστοιχούν σε βραδέως φθίνουσα πτώση.

- Ένας πόλος στην origin $p=0$ ορίζει μια συνιστώσα σταθερού πλάτους που ορίζεται από τις αρχικές συνθήκες.
- Ένας πόλος στο δεξί ημιεπίπεδο αντιστοιχεί σε εκθετική αύξηση $c \exp(pt)$ και άρα ορίζει μια ασταθή συνιστώσα στο σύστημα.
- Ένα ζεύγος συζυγών μιγαδικών πόλων $\sigma \pm j\omega$ στο αριστερό ημιεπίπεδο ορίζει μια φθίνουσα ημιτονοειδή συνάρτηση της μορφής $A \exp(-\sigma t) \sin(\omega t + \phi)$, όπου A και ϕ καθορίζονται από τις αρχικές συνθήκες. Ο ρυθμός πτώσης καθορίζεται από το σ , και η συχνότητα ταλάντωσης από το ω .
- Ένα ζεύγος φανταστικών πόλων, δηλαδή πάνω στον Imaginary άξονα, αναπαριστά μία ταλαντωτική συνιστώσα σταθερού πλάτους καθοριζόμενη από IC.
- Ένα ζεύγος συζυγών μιγαδικών στο δεξί ημιεπίπεδο δημιουργεί μία εκθετική αύξουσα συνιστώσα στο σύστημα.

Είπαμε ότι η Συνάρτηση Μεταφοράς είναι μια ρητή συνάρτηση πολυωνύμων συναρτήσει της μιγαδικής μεταβλητής $s = \sigma + i\omega$ και μέσω της αντιστροφής Μετασχηματισμών Laplace με Ανάπτυξη Μερικών Κλασμάτων από την εντολή residue του MATLAB έχουμε :

$[r,p,k]=\text{residue}(h.\text{num}, h.\text{den}),$

Όπου r : διάνυσμα των residues, που προκύπτουν συζυγείς μιγαδικοί αριθμοί

$$r = c + di \quad \text{ή} \quad r = |r| \angle \theta$$

p : διάνυσμα πόλων

$$p = \alpha + \beta i$$

k : διάνυσμα άμεσων όρων

(Siettos)

Για το κάθε κλάσμα $\frac{r_i}{s - p_i}$ είναι :

$$\frac{|K_1| \angle \theta}{s + (\alpha + i\beta)} \Rightarrow 2|K_1| e^{-\alpha t} \cos(\beta t + \theta)$$

$$\mathbf{F}(s) = \frac{K_1}{s + (\alpha - j\beta)} + \frac{K_1^*}{s + (\alpha + j\beta)} + \dots = \frac{|K_1| \angle \theta}{s + (\alpha - j\beta)} + \frac{|K_1| \angle -\theta}{s + (\alpha + j\beta)} +$$

The K_1 can be found using the same method as for simple poles

$$K_1 = (s + \alpha - j\beta) \mathbf{F}(s) \Big|_{s = -\alpha + j\beta}$$

Στο πεδίο του χρόνου :

$$f(t) = 2|K_1| e^{-\alpha t} \cos(\beta t + \theta) + \dots$$

(NJ Tao)

Εξαγωγή features Συναρτήσεων Μεταφοράς για πρόβλεψη φύλου:

Features extraction
$K = 2 \text{ abs}(r)$
$\theta = \text{angle}(r)$
$\omega = \text{abs}(\text{imag}(p))$
$\alpha = -\text{real}(p)$

Predictor 1
Predictor 2
Predictor 3
Predictor 4
Class	0 00000 1 1 1 11
0 : men	
1 : women	

Πίνακας 15: Σύνοψη των features/predictors με αντίστοιχη κλάση 0/1

4.2.2.2 Πρόβλεψη φύλου με χρήση και των 4 features

Μέθοδος : Ensemble subspace k-NN

Επιτυχία : 92%

Περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC : 0.9397

TPR (True Positive Rate) of classifier (0): 0.9316

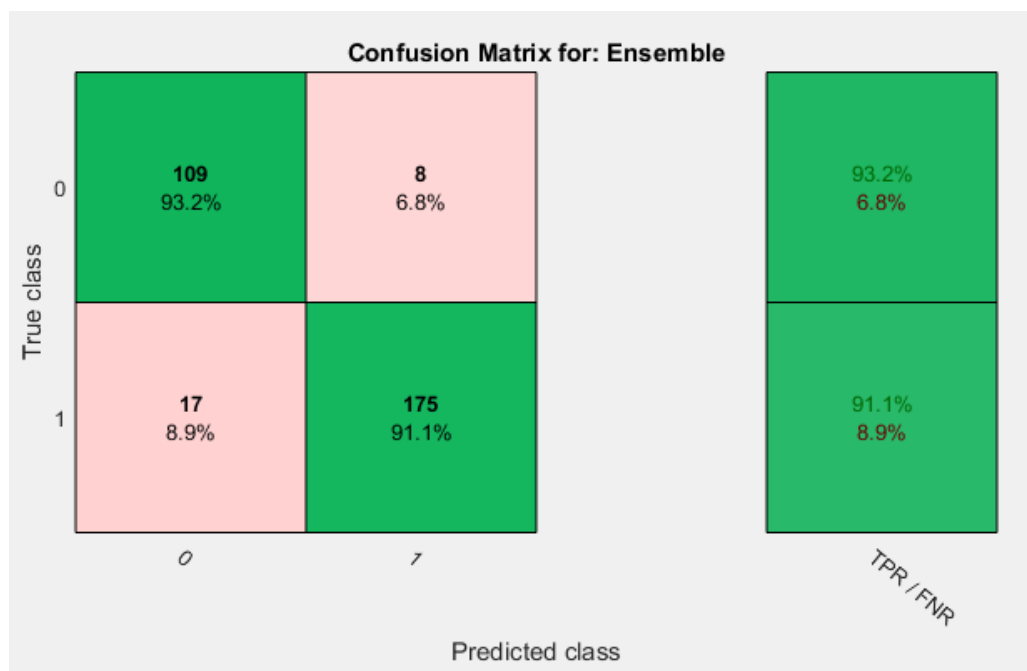
FPR (False Positive Rate) of classifier (0): 0.0885

Αριθμός folds (cross-validation μεταξύ test set και training set) : 11 (Dietterich, 1998)

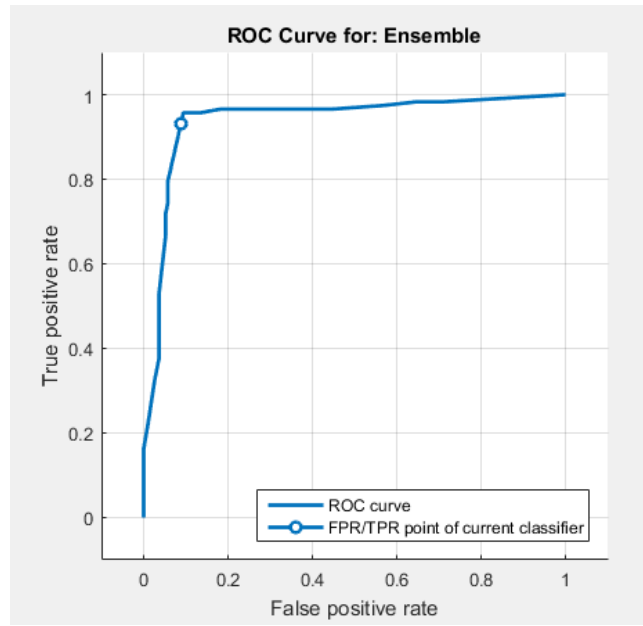
Στον αλγόριθμο αυτό χρησιμοποιούνται τυχαία σύνολα υποχώρων (subspace ensembles) για τη βελτίωση της ακρίβειας των k-NN classifiers. Τα σύνολα υποχώρων έχουν το πλεονέκτημα ότι χρησιμοποιούν λιγότερη μνήμη από τα σύνολα με όλους τους predictors.

Χαρακτηρίζονται από τον αριθμό των διαστάσεων m (αριθμός μεταβλητών), τον αριθμό των διαστάσεων των data d , δηλαδή πόσες στήλες έχουμε στον πίνακα των δεδομένων μας, και τον αριθμό των learners n στο σύνολο.

Η βασική τυχαία διαδικασία που εκτελεί ο αλγόριθμος subspace σε απλά βήματα είναι να επιλέξει αρχικά τυχαίο σύνολο m predictors από τις d πιθανές τιμές, να εκπαιδεύσει με αυτούς τους learners, και να επαναλάβει τα προηγούμενα βήματα ώσπου να φτάσει το n . Ο μέσος όρος score πρόβλεψης κατηγορίας των learners είναι και το ποσοστό επιτυχίας του αλγόριθμου.



Εικόνα 77: Πίνακας σύγχυσης για χρήση 4 features



Εικόνα 78: Καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη 4/4 features

4.2.2.3 Πρόβλεψη φύλου με την χρήση 2/4 features (Predictor 3, Predictor 4)

Μέθοδος : Weighted k-NN

Επιτυχία : 94.5 %

Περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC : 0.9927

TPR (True Positive Rate) of classifier (0): 0.9316

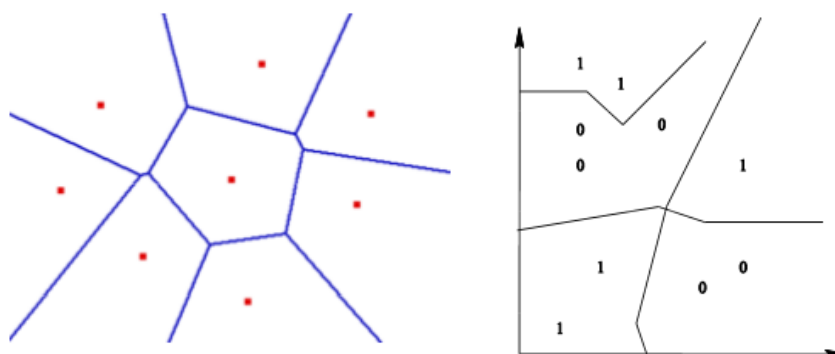
FPR (False Positive Rate) of classifier (0): 0.047

Συνεχίζουμε με αλγόριθμους supervised machine learning, όπου εκπαιδεύουμε τώρα τα δεδομένα μας με βάση τους πλησιέστερους γείτονες, k-NN classifiers.

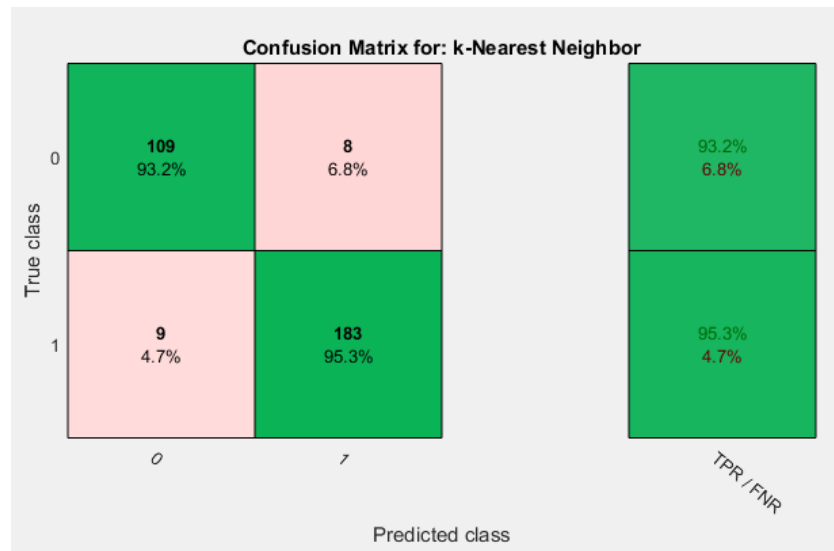
Χρησιμοποιούμε τον αλγόριθμο των k-NN με βάρη (Weighted k-NN), όπου με βάση την Ευκλείδεια απόσταση δημιουργείται ένας κύκλος γύρω από το υπό μελέτη δεδομένο που θέλουμε να κατηγοριοποιήσουμε, διαμορφωμένος στην περιπτώσή μας από 12 πλησιέστερους γείτονες. Ο αλγόριθμος αντιστοιχεί σε κάθε γείτονα ένα βάρος $1/k$ (αντιστρόφως ανάλογο του τετραγώνου της απόστασης) και σε όλους τους υπόλοιπους βάρος μηδέν. Για ένα νέο στοιχείο λοιπόν, x , βρίσκει τα πλησιέστερα εκπαιδευμένα ζεύγη $\langle x^i, y^i \rangle$ και προβλέπει το y^i :

$$\|\mathbf{x} - \mathbf{x}^i\|^2 = \sum_j (x_j - x_j^i)^2, \text{ για Ευκλείδεια απόστασης μέτρο/βάρος distance metric}$$

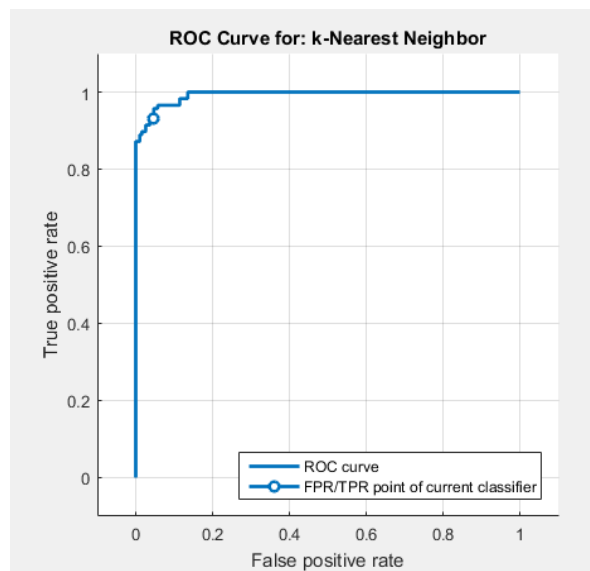
Σχηματίζεται από τα δεδομένα εκπαίδευσης ένα διάγραμμα Voronoi, που καθορίζει τα σύνορα απόφασης (decision boundaries) για την κλάση που θα κατηγοριοποιηθεί το υπό μελέτη στοιχείο.



Εικόνα 79: k-Nearest Neighbors (Fern)



Εικόνα 80: Πίνακας σύγκρισης για χρήση 2 features



Εικόνα 81: Καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη 2/4 features

4.2.2.4 Πρόβλεψη φύλου με χρήση 1/4 feature (Predictor 3)

Μέθοδος : Weighted k-NN

Επιτυχία : 94.2 %

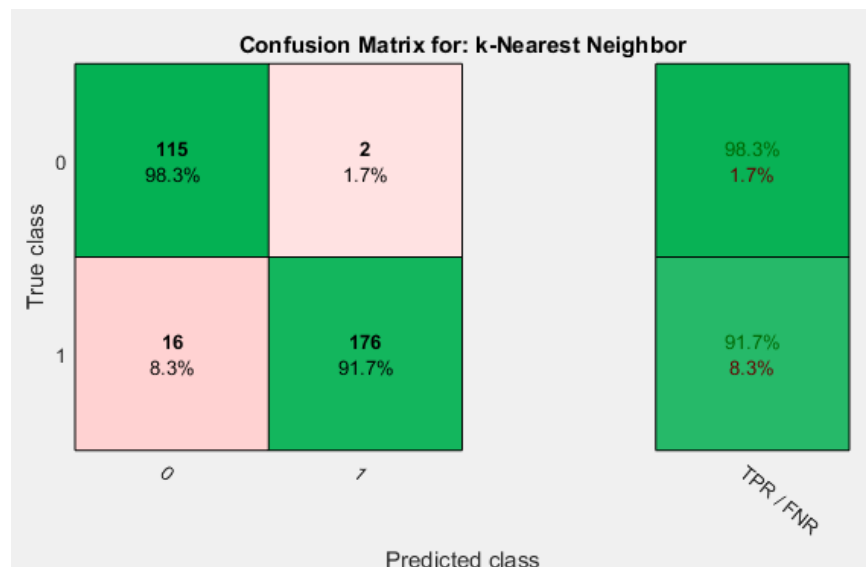
Αριθμός πλησιέστερων γειτόνων : 12

Μέτρο απόστασης : Ευκλίδεια

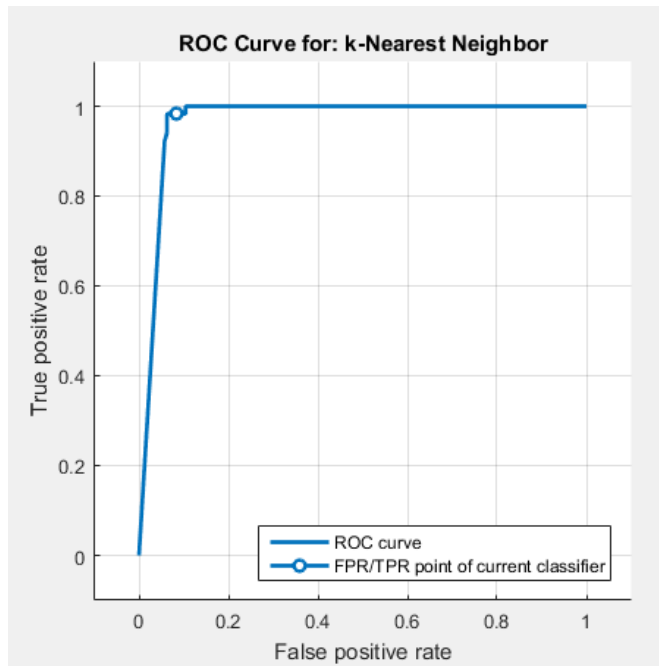
Περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC : 0.9681

TPR (True Positive Rate) of classifier (0): 0.9629

FPR (False Positive Rate) of classifier (0): 0.0833



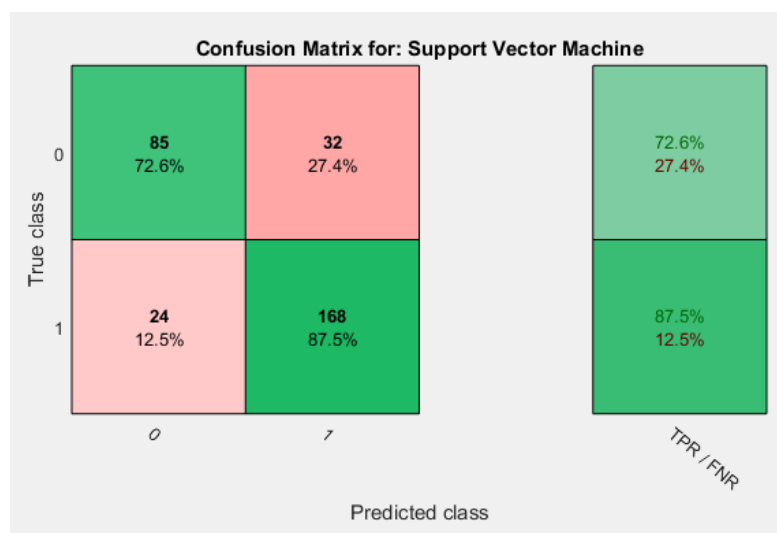
Εικόνα 82: Πίνακας σύγχυσης για χρήση 1 feature



Εικόνα 83: Καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη 1/4 features

Τέλος, για να κάνουμε μια σύγκριση και με όχι τόσο αποτελεσματικές μεθόδους, χρησιμοποιούμε και Fine Gaussian SVM (Support Vector Machines), ρυθμίζοντας αυτόματο Kernel scale model και τον παράγοντα box constraint $c = 11$.

Το αποτέλεσμα της επιτυχίας είναι 82%, με την περιοχή κάτω από την ROC καμπύλη να είναι 0.8632.

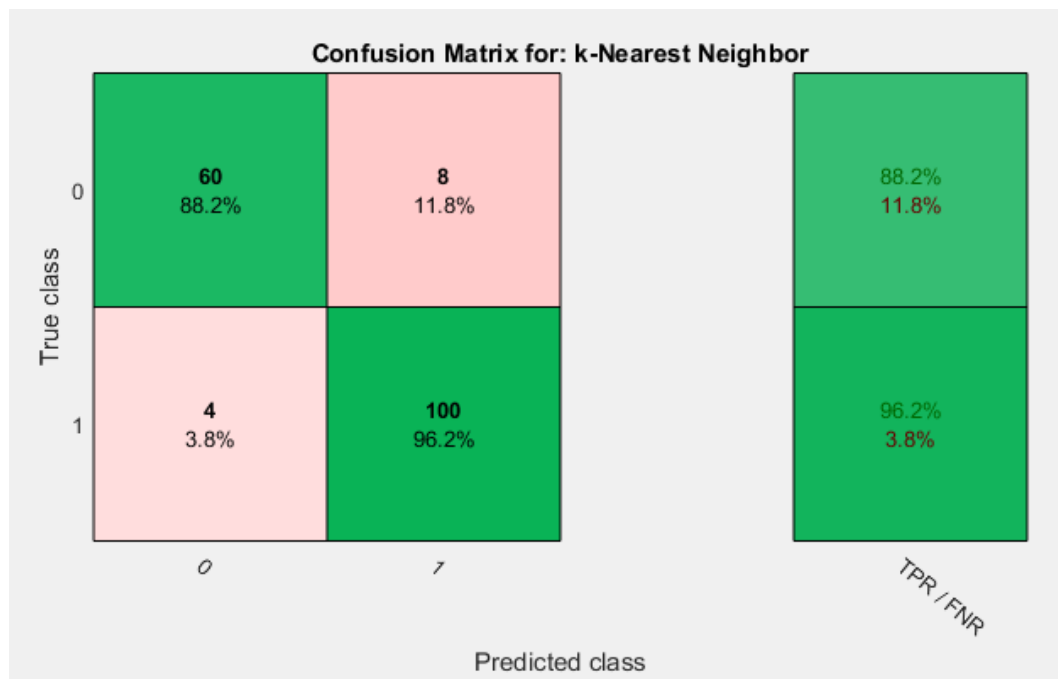


Εικόνα 84: Πίνακας σύγκρισης με Support Vector Machines

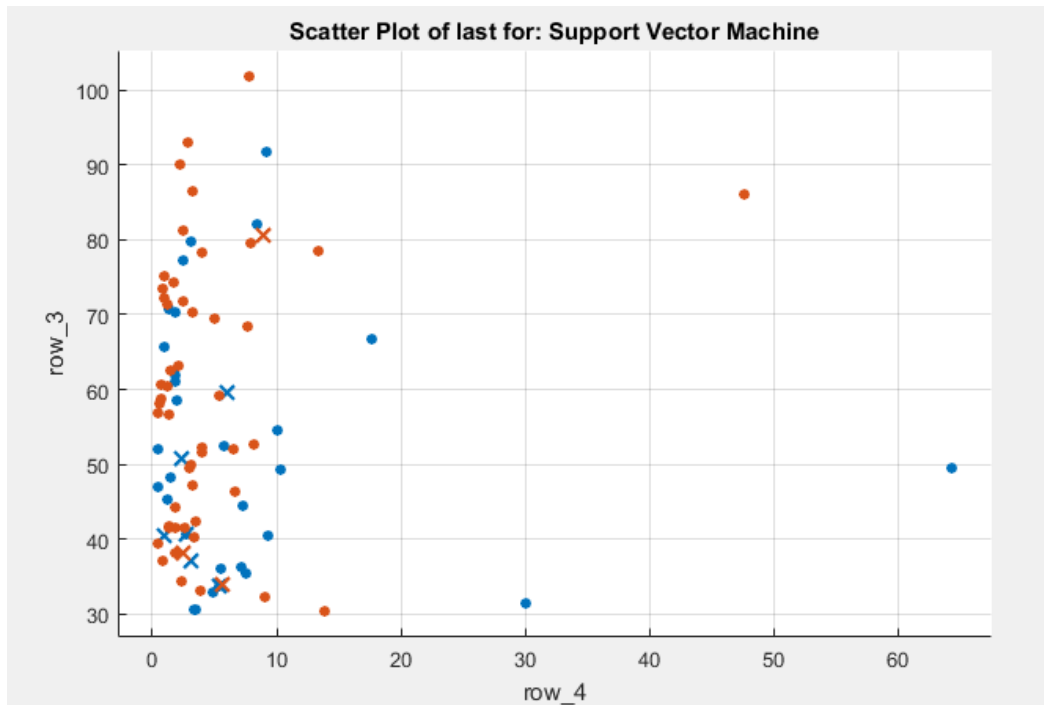
4.2.2.5 Χρήση features πόλων με συχνότητες άνω των 5Hz

Σημειώνουμε ότι πραγματοποιήθηκε και επιπλέον επεξεργασία για την κατασκευή όσο το δυνατόν ενός έγκυρου μοντέλου πρόβλεψης κλάσης φύλου, λαμβάνοντας μόνο τις συχνότητες άνω των 5Hz, για να μην έχουμε “θόρυβο” στα features.

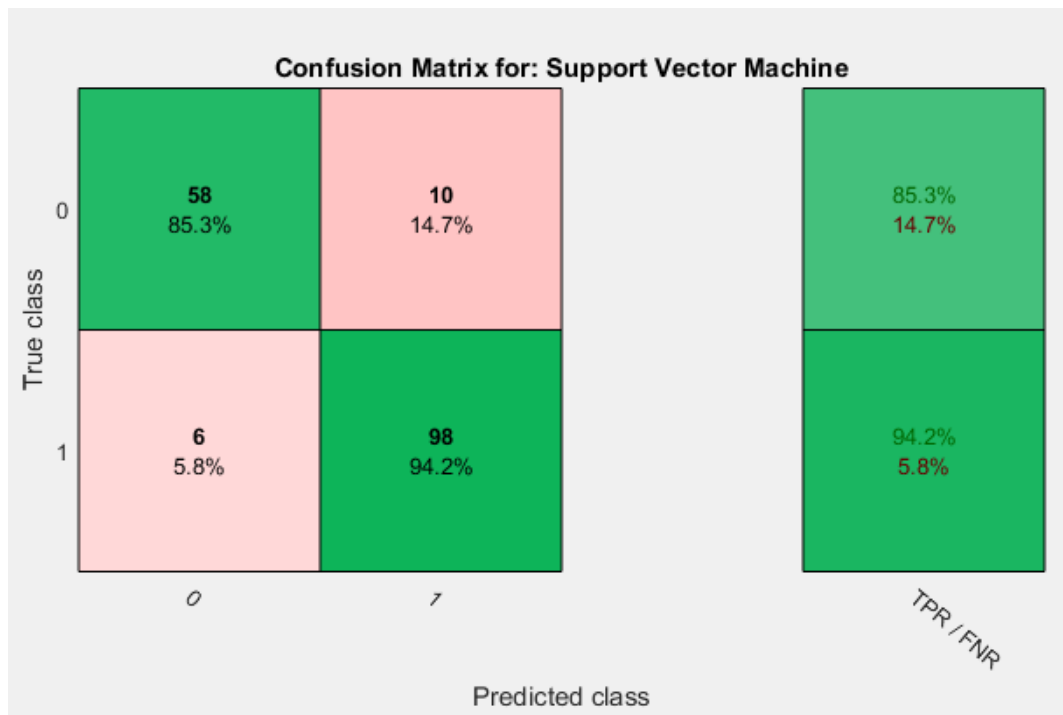
Επιλέγοντας έτσι για κάθε Συνάρτηση Μεταφοράς τους πόλους άνω των 5 Hz, είχαμε επιτυχία 93% με k-NN (Weighted k-NN με 5 πλησιέστερους γείτονες) και 90,7% με Fine Gaussian SVM, με χρήση των Predictors 3 και 4 (2 χαρακτηριστικά). Τα δεδομένα μας τώρα μειώθηκαν σε (2 x 172), δηλαδή 2 features από 172 δεδομένα το καθένα (104 για τις γυναίκες και 68 για τους άντρες λόγω διαφοράς δειγμάτων -19 γυναίκες και 11 άντρες-). Τα μοντέλα θα είχαν πολύ καλύτερη απόδοση αν είχαμε μεγαλύτερο δείγμα και για τους άντρες.



Εικόνα 85: Πίνακας σύγχυσης με weighted k-NN, ποσοστό επιτυχίας 93%



Εικόνα 86: Γράφημα δεδομένων με SVM (Gaussian kernel), ποσοστό επιτυχίας 90,7%



Εικόνα 87: Πίνακας σύγκρισης με Gaussian SVM, ποσοστό επιτυχίας 90,7%

4.2.2.6 Ανάλυση παραμέτρων μοντέλων *machine learning*

- k-fold cross-validation

Το αρχικό μας αυθεντικό δείγμα χωρίζεται τυχαία σε k μεγέθους ίσα υποσύνολα. Από αυτά, ένα κρατείται στην άκρη για να χρησιμοποιηθεί ως validation data για να τεστάρουμε το μοντέλο μας, ενώ τα $k-1$ υποσύνολα χρησιμοποιούνται για training.

Αυτή η διαδικασία επικύρωσης επαναλαμβάνεται k φορές (τα λεγόμενα “folds” που ορίσαμε) με καθένα από τα k υποσύνολα να χρησιμοποιείται ακριβώς μία φορά ως πίνακας επικύρωσης (validation data). Έπειτα τα αποτελέσματα των k folds αθροίζονται ώστε να έχουμε ένα προσεγγιστικό ποσό επιτυχίας. Ένας rule of thumb είναι για $k=10$.

- ROC curve

Receiver Operating Characteristic curve (ROC) είναι η γραφική αναπαράσταση της διαγνωστικής ικανότητας ενός δυαδικού συστήματος κατηγοριοποίησης κλάσης (binary classifier), καθώς μεταβάλλεται το κατώφλι διαφοροποίησης κλάσης.

Στον άξονα y έχουμε το TPR (true positive rate) και στον άξονα x το FPR (false positive rate) για διάφορες τιμές κατωφλιού. Το TPR είναι η πιθανότητα ανίχνευσης, που μετράει το ποσοστό των θετικών (positive-κλάση 0) που κατηγοριοποιήθηκαν σωστά στην κλάση τους, ενώ FPR είναι το ποσοστό των αρνητικών (negative-κλάση 1) που λανθασμένα κατηγοριοποιήθηκαν στην κλάση 0.

P : positive στοιχεία – κλάση 0

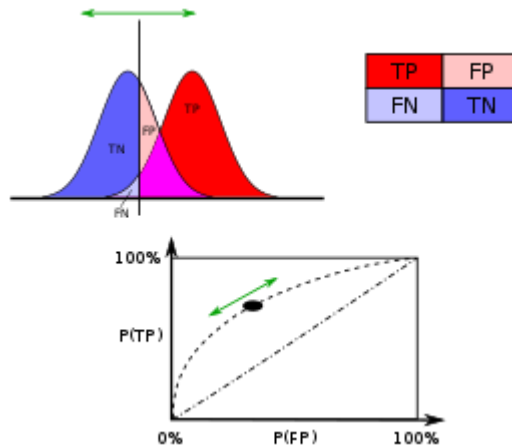
N : negative στοιχεία – κλάση 1

$$TPR = TP/P = TP/(TP + FN)$$

$$FPR = FP/N = FP/(FP + TN) = 1 - SPC$$

$$SPC = TN/N = TN/(TN + FP)$$

$$FNR = FN/(TP + FN) = 1 - TPR$$



Εικόνα 88: ROC καμπύλη

Η βασική ιδέα είναι ότι κατά τη δημιουργία του μοντέλου μας για πρόβλεψη κατηγορίας δεδομένων, συμβαίνει μια αντιστοίχιση μεταξύ των δεδομένων και των τάξεων/κατηγοριών. Θα θέλαμε, ιδανικά, κάποια τιμή threshold η οποία να διαχωρίζει τα δεδομένα μας σε δύο τάξεις. Βλέπουμε στην παραπάνω εικόνα πως προσπαθούμε να διαχωρίσουμε τις δύο κατανομές δεδομένων ώστε να βελτιώνεται η επιτυχία της κατηγοριοποίησης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC, η τιμή αυτή του εμβαδού είναι ένα “discrimination” μέτρο, είναι δηλαδή το ποσοστό των σωστά κατηγοριοποιημένων δεδομένων.

Περιοχή-εμβαδόν καμπύλης ROC :

Το ιδανικό σημείο της καμπύλης ROC είναι το $(FPR, TPR) = (0,1)$, δηλαδή κανένα false positive και όλα true positive. Οπότε όσο πλησιάζει η καμπύλη μας το σημείο αυτό τόσο καλύτερος είναι ο ταξινομητής μας.

Το matlab χρησιμοποιεί αλγόριθμους προσέγγισης maximum likelihood fit στα δεδομένα που του δίνουμε. (Slaby, 2007)

- Confusion matrix

Confusion matrix			
True category	True positive 0	True Positive	False Positive (Type I error)
	True negative 1	False Negative (Type II error)	True Negative
		Predicted positive 0	Predicted negative 1
		Predicted category	

- Box constrain level

Η Matlab ανάλυση στα Support Vector Machines, όπως βλέπουμε και από την “fitsvm” όταν δε μπορεί να διαχωρίσει τα δεδομένα (Soft-margin SVM), έχουμε ένα ποσοστό λάθος κατηγοριοποίησης. Για να μετρήσουμε αυτά τα λάθη του ταξινομητή μας, η μαθηματική μορφοποίηση βελτιστοποίησης γίνεται :

$$\min_{w,b,s} \left(\frac{1}{2} \langle w, w \rangle + C \sum_i s_i \right) \quad \text{s.t.} \quad y_i (\langle w, x_i \rangle + b) \geq 1 - s_i \quad \text{and} \quad s_i \geq 0$$

όπου οι μεταβλητές s_i (προστίθενται σα συνθήκη optimization) που δημιουργούν τον όρο penalty, να πολλαπλασιάζονται με βάρη C . Όσο αυξάνουμε το C , αυξάνουμε το βάρος των misclassified δεδομένων, και άρα έχουμε έναν αυστηρότερο διαχωρισμό. Αυτός ο παράγοντας C λέγεται box constraint. Η παράμετρος αυτή βοηθάει να μην έχουμε overfitting καθώς αντιστοιχεί λιγότερα support vectors στα δεδομένα

- Gaussian kernel

Στα SVM θέλουμε να μεγιστοποιούμε την απόσταση από το επίπεδο διαχωρισμού (maximum margin hyperplane), ώστε οι δύο ομάδες σημείων να είναι διαχωρίσιμη. Επειδή τα δεδομένα δεν είναι γραμμικώς διαχωρίσιμα στον χώρο, γίνεται mapping σε μεγαλύτερης διάστασης χώρο όπου εκεί θα είναι ευκολότερα διαχωρίσιμα. Η συνάρτηση του πυρήνα kernel function $k(x,y)$ βοηθάει την εφικτή υπολογιστική προσέγγιση μέσω της πράξης εσωτερικού γινομένου, όπου αναζητούμε το hyperplane όπου $\sum_i \alpha_i k(x_i, x) = \text{constant}$.

α_i : παράμετροι γραμμικών συνδυασμών των εικόνων των feature vectors

x_i : εικόνες των feature vectors

x : σημεία του feature space

Gaussian kernel :

$$K(x, y) = \exp\left(-\frac{\|x-y\|^2}{2\sigma^2}\right)$$

Ο kernel αυτός δίνει με το support διάνυσμα μια εκθετικά φθίνουσα συνάρτηση στον χώρο των features, και η maximum τιμή της αντιστοιχεί στο support vector. Ο ταξινομητής SVM με Gaussian πυρήνα είναι απλώς ένας γραμμικός συνδυασμός με βάρη, που υπολογίζεται μεταξύ ενός στοιχείου δεδομένων και καθενός από τα support διανύσματα. Έτσι, καθώς αλλάζει το y , για δεδομένο x , η τιμή της ομοιότητας μειώνεται εκθετικά – similarity function quantifies the similarity between 2 objects (σαν το αντίστροφο της απόστασης 2 τιμών)-. Μεγάλο σ δίνει μεγαλύτερο «κύκλο» στον οποίο επιδρά το y , και άρα αρκεί να ρυθμιστεί αυτό ώστε να ελέγχεται η μείωση της similarity μεταξύ x και y , και να «κρατώνται σε απόσταση». Καθώς $\lim_{\sigma \rightarrow 0}$ ένα στοιχείο των δεδομένων δεν επηρεάζεται ή συσχετίζεται με κανένα άλλο σημείο δεδομένων.

4.3 Στατιστική ανάλυση πειράματος

Μελετάμε τώρα πως κατανέμεται η ενέργεια στις διάφορες συχνότητες ηλεκτρικής δραστηριότητας εγκεφάλου, υπολογίζοντας την Power Spectrum ενέργεια για τον α, β, γ, δ ρυθμό.

Συχνότητες ΗΕΓ δραστηριότητας που μελετάμε :

α ρυθμός : $7,5 \leq f < 13$ Hz

α_{low} ρυθμός : $7,5 \leq f < 9,5$ Hz

α_{high} ρυθμός : $9,5 \leq f < 13$ Hz

β ρυθμός : $13 \leq f < 30$ Hz

β_{low} ρυθμός : $13 \leq f < 20$ Hz

β_{high} ρυθμός : $20 \leq f < 30$ Hz

δ ρυθμός : $1 < f < 3,5$ Hz

θ ρυθμός : $3,5 \leq f < 7,5$ Hz

γ ρυθμός : $30 \leq f < 120$ Hz

Η πυκνότητα ενέργειας φάσματος (power spectrum density) είναι ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία στην ψηφιακή ανάλυση σήματος. Μας βοηθάει να καταλάβουμε πως η ισχύς ενός σήματος κατανέμεται στο πεδίο των συχνοτήτων και έχει μονάδα μέτρησης την ενέργεια ανά συχνότητα. Αποκτούμε έτσι μια εικόνα για τις συχνότητες όπου η ενέργεια είναι ισχυρή και τις συχνότητες όπου η ενέργεια είναι ασθενής.

Η PSD για ένα σήμα πεπερασμένης ισχύος $s(t)$ ορίζεται με την πράξη της συνέλιξης του σήματος $s(t)$ με ένα ιδανικό φίλτρο στενού εύρους ζώνης (narrow passband filter) με συνάρτηση μεταφοράς όπως φαίνεται στη σχέση :

$$H_{f_0}(f) = \begin{cases} 1, & f_0 - \frac{\Delta f}{2} < f < f_0 + \frac{\Delta f}{2} \\ 0, & \text{else} \end{cases}$$

Η PSD που υπολογίζεται στην f_0 ορίζεται τώρα ως η μετρούμενη ισχύς στην έξοδο από το φίλτρο, διαιρούμενη με το πλάτος του φίλτρου Δf (στο όριο καθώς $\Delta f \rightarrow 0$). (Madhow)

Οι συναρτήσεις του MATLAB σε συνδυασμό με το EEGLAB χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της Πυκνότητας Ισχύος Φασμάτων συχνοτήτων. Στην περίπτωση μας, για τα σήματα ΗΕΓ, ξέρουμε ότι το σήμα είναι μη-στάσιμο (nonstationary), αλλά όταν μελετάμε ένα σήμα σε περίοδο μικρότερη των 12 seconds μπορεί να θεωρηθεί ως στάσιμο σήμα.

(A.L. Goldberger, 2000) (Mitul Kumar Ahirwal)

I. 1^η Στατιστική Μελέτη – πριν, μετά και κατά τη διάρκεια του LEP –

Αρχικά θα σύγκρινουμε τους μέσους όρους ρυθμών $\alpha, \beta, \delta, \theta$ (η συχνότητα γ κυμάτων υπολογίστηκε ότι έχει πολύ χαμηλή ισχύ και δεν αναλύεται στατιστικά) κατά τη διάρκεια της διέγερσης LEP, πριν και μετά τη διέγερση LEP για να δούμε διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών.

- **Πριν** τη διέγερση laser: (stimulus onset time – 2 sec) $\leq t \leq$ (stimulus onset time -1sec)
- **Κατά τη διάρκεια** LEP: stimulus onset time $\leq t \leq$ (stimulus onset time + 1 sec)
- **Μετά** τη διέγερση εκ laser: (stimulus onset + 1 sec) $\leq t \leq$ (stimulus onset + 2 sec)

Τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, με τις Q-Q γραφικές αναπαραστάσεις να έχουν πολλά αποκλίνοντα σημεία από την ευθεία και το Shapiro-Wilk test να δίνει $p \ll 0,05$, ακυρώνοντας έτσι την null hypothesis της normal distribution. Εφαρμόζουμε, λοιπόν, τα κατάλληλα στατιστικά test για τη σύγκριση των μέσων τιμών HEΓ ρυθμών για τους άντρες και τις γυναίκες.

◆ Κατά τη διάρκεια της διέγερσης εκ laser –LEP– έχουμε :

❖ α ρυθμός

Test Statistics ^a	
	alpha
Mann-Whitney U	48,000
Wilcoxon W	114,000
Z	-2,432
Asymp. Sig. (2-tailed)	,015
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,014 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. (1-tailed)	,007
Point Probability	,001

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 16: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$,
άρα σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics

	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
alpha	women	19	,01687	,013066	,002998
	men	11	,00765	,004013	,001210

Πίνακας 17: Σύγκριση α ρυθμού, σχεδόν διπλάσια ισχύ στις γυναίκες

$$7,5 \leq f < 13 \text{ Hz}$$

α_{low}

Test Statistics^a

	a_low
Mann-Whitney U	52,000
Wilcoxon W	118,000
Z	-2,259
Asymp. Sig. (2-tailed)	,024
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,023 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,023
Exact Sig. (1-tailed)	,012
Point Probability	,001

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 18: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, άρα σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics

	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
a_low	men	11	,008854	,0063462	,0019135
	women	19	,013528	,0061932	,0014208

Πίνακας 19: Σύγκριση α_{low} ρυθμού μεταξύ ανδρών και γυναικών,

σχεδόν διπλάσια ισχύ στις γυναίκες

$$7,5 \leq f < 9,5 \text{ Hz}$$

α_{high}

Test Statistics^a

	a_high
Mann-Whitney U	49,000
Wilcoxon W	115,000
Z	-2,389
Asymp. Sig. (2-tailed)	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,016 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,016
Exact Sig. (1-tailed)	,008
Point Probability	,001

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 20: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, άρα σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics

category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
a_high men	11	,006848	,0049731	,0014994
a_high women	19	,019105	,0191313	,0043890

Πίνακας 21: Σύγκριση α_{high} ρυθμού μεταξύ ανδρών και γυναικών, σχεδόν τριπλάσια ισχύ στις γυναίκες $9,5 \leq f < 13$ Hz

❖ β ρυθμός

	beta
Mann-Whitney U	44,000
Wilcoxon W	110,000
Z	-2,604
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. (1-tailed)	,004
Point Probability	,001

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 22: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, άρα σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
beta	men	11	,00144	,00049	,00014
	women	19	,00285	,00179	,00041

Πίνακας 23: Σύγκριση β ρυθμού μεταξύ ανδρών και γυναικών

$$13 \leq f < 30 \text{ Hz}$$

β_{low}

	b_low
Mann-Whitney U	41,000
Wilcoxon W	107,000
Z	-2,733
Asymp. Sig. (2-tailed)	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,005 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,005
Exact Sig. (1-tailed)	,003
Point Probability	,000

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 24: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, άρα σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics					
	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
b_low	men	11	,00201	,00075	,00022
	women	19	,00433	,00304	,00069

Πίνακας 25: Σύγκριση β_{low} ρυθμού μεταξύ ανδρών και γυναικών
 $13 \leq f < 20$ Hz

β_{high}

Test Statistics^a

	b_high
Mann-Whitney U	60,000
Wilcoxon W	126,000
Z	-1,915
Asymp. Sig. (2-tailed)	,055
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,057 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,057
Exact Sig. (1-tailed)	,029
Point Probability	,003

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 26: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$ (one-tailed test)

Group Statistics					
	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
b_high	men	11	,00103	,00042	,00012
	women	19	,00181	,00112	,00025

Πίνακας 27: Σύγκριση β_{high} ρυθμού μεταξύ ανδρών και γυναικών
 $20 \leq f < 30$ Hz

❖ δ ρυθμός

Test Statistics ^a	
	delta
Mann-Whitney U	16,000
Wilcoxon W	82,000
Z	-3,809
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. (1-tailed)	,000
Point Probability	,000

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 28: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$

Group Statistics					
	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
delta	men	11	,02972	,00991	,00299
	women	19	,06747	,03592	,00824

Πίνακας 29: Σύγκριση δ ρυθμού μεταξύ ανδρών και γυναικών

$$1 < f < 3,5 \text{ Hz}$$

❖ θ ρυθμός

Test Statistics ^a	
	theta
Mann-Whitney U	26,000
Wilcoxon W	92,000
Z	-3,378
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. (1-tailed)	,000
Point Probability	,000

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 30: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$

	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
theta	men	11	,01174	,00413	,00124
	women	19	,02379	,01170	,00268

Πίνακας 31: Σύγκριση θ ρυθμού μεταξύ ανδρών και γυναικών
 $3,5 \leq f < 7,5$ Hz

◆ Πριν τη διέγερση εκ laser –LEP– έχουμε :

❖ α ρυθμός

	a_before
Mann-Whitney U	54,000
Wilcoxon W	99,000
Z	-1,550
Asymp. Sig. (2-tailed)	,121
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,129 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,126
Exact Sig. (1-tailed)	,063
Point Probability	,003

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 32: Mann-Whitney U test, $p > 0,05$, άρα όχι στατιστικά
σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
a_before	women	19	,02128	,01560	,00358
	men	11	,01124	,00527	,00175

Πίνακας 33: Σύγκριση α ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

α_{low}

Test Statistics^a

	alpha_low_before
Mann-Whitney U	48,000
Wilcoxon W	93,000
Z	-1,845
Asymp. Sig. (2-tailed)	,065
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,068 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,068
Exact Sig. (1-tailed)	,034
Point Probability	,004

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 34: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$ (one-tailed), άρα στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics

	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
a_low_before	women	19	,01722	,01445	,00331
	men	11	,01195	,00895	,00298

Πίνακας 35: Σύγκριση α_{low} ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

α_{high}

Test Statistics^a

	a_high_before
Mann-Whitney U	49,000
Wilcoxon W	94,000
Z	-1,796
Asymp. Sig. (2-tailed)	,073
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,076 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,074
Exact Sig. (1-tailed)	,037
Point Probability	,002

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 36: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$ (one-tailed), άρα στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics					
	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
a_high_before	women	19	,02398	,01952	,00447
	men	11	,01077	,00621	,00207

Πίνακας 37: Σύγκριση α_{high} ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

❖ β ρυθμός

Test Statistics ^a	
	b_before
Mann-Whitney U	31,000
Wilcoxon W	76,000
Z	-2,681
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,006 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,006
Exact Sig. (1-tailed)	,003
Point Probability	,000

a. Grouping Variable: cat

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 38: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, άρα σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics					
	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
b_before	men	11	,00147	,00044	,00014
	women	19	,00288	,00187	,00043

Πίνακας 39: Σύγκριση β ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

β_{low}

Test Statistics^a

	b_low_before
Mann-Whitney U	35,000
Wilcoxon W	80,000
Z	-2,485
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,012 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,011
Exact Sig. (1-tailed)	,006
Point Probability	,000

a. Grouping Variable: cat

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 40: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, άρα σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics

	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
b_low_before	men	11	,00207	,00056	,00018
	women	19	,00438	,00312	,00071

Πίνακας 41: Σύγκριση β_{low} ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

β_{high}

Test Statistics^a

	b_high_before
Mann-Whitney U	45,000
Wilcoxon W	90,000
Z	-1,993
Asymp. Sig. (2-tailed)	,046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,048 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,046
Exact Sig. (1-tailed)	,023
Point Probability	,001

a. Grouping Variable: cat

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 42: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$

Group Statistics					
	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
b_high_before	men	11	,00105	,00043	,00014
	women	19	,00184	,00112	,00025

Πίνακας 43: Σύγκριση β_{high} ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

❖ δ ρυθμός

Test Statistics ^a	
	delta_before
Mann-Whitney U	41,000
Wilcoxon W	86,000
Z	-2,189
Asymp. Sig. (2-tailed)	,029
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,028 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,028
Exact Sig. (1-tailed)	,014
Point Probability	,001

a. Grouping Variable: cat

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 44: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$

Group Statistics					
	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
delta_before	men	11	,02011	,00970	,00323
	women	19	,02989	,01500	,00344

Πίνακας 45: Σύγκριση δ ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

❖ **θ ρυθμός**

	theta_before
Mann-Whitney U	52,000
Wilcoxon W	97,000
Z	-1,648
Asymp. Sig. (2-tailed)	,099
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,105 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,103
Exact Sig. (1-tailed)	,051
Point Probability	,002

a. Grouping Variable: cat

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 46: Mann-Whitney U test, $p > 0,05$, άρα δεν υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
theta_before	men	11	,00962	,00848	,00282
	women	19	,01295	,00674	,00154

Πίνακας 47: Σύγκριση θ ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

◆ Μετά τη διέγερση εκ laser –LEP– έχουμε :

❖ α ρυθμός

	a_after
Mann-Whitney U	74,000
Wilcoxon W	129,000
Z	-,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,335
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,353 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,348
Exact Sig. (1-tailed)	,173
Point Probability	,005

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 48: Mann-Whitney U test, $p \gg 0,05$, άρα δεν υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
a_after	women	19	,01665	,01505	,00345
	men	11	,01038	,00536	,00169

Πίνακας 49: Σύγκριση α ρυθμού μετά το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών
 α_{low}

	a_low_after
Mann-Whitney U	76,000
Wilcoxon W	131,000
Z	-,872
Asymp. Sig. (2-tailed)	,383
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,403 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,396
Exact Sig. (1-tailed)	,198
Point Probability	,006

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 50: Mann-Whitney U test, $p \gg 0,05$, άρα δεν υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics					
	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
a_low_after	women	19	,01217	,00800	,00183
	men	11	,01034	,00759	,00240

Πίνακας 51: Σύγκριση α_{low} ρυθμού μετά το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

α_{high}

Test Statistics ^a	
	a_high_after
Mann-Whitney U	74,000
Wilcoxon W	129,000
Z	-,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,335
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,353 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,348
Exact Sig. (1-tailed)	,174
Point Probability	,006

a. Grouping Variable: gender

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 52: Mann-Whitney U test, $p \gg 0,05$

Group Statistics					
	category	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
a_high_after	women	19	,01964	,02140	,00491
	men	11	,01042	,00688	,00217

Πίνακας 53: Σύγκριση α_{high} ρυθμού πριν το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

❖ β ρυθμός

	b_after
Mann-Whitney U	58,000
Wilcoxon W	113,000
Z	-1,698
Asymp. Sig. (2-tailed)	,090
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,094 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,092
Exact Sig. (1-tailed)	,046
Point Probability	,002

a. Grouping Variable: category

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 54: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$ (one-tailed), άρα υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

	gender_	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
b_after	men	11	,00169	,00051	,00016
	women	19	,00295	,00200	,00046

Πίνακας 55: Σύγκριση β ρυθμού μετά το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

β_{low}

	b_low_after
Mann-Whitney U	58,000
Wilcoxon W	113,000
Z	-1,698
Asymp. Sig. (2-tailed)	,090
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,094 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,092
Exact Sig. (1-tailed)	,046
Point Probability	,002

a. Grouping Variable: category

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 56: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$ (one-tailed), άρα υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics

	gender_	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
b_low_after	men	11	,00237	,00087	,00027
	women	19	,00427	,00319	,00073

Πίνακας 57: Σύγκριση β_{low} ρυθμού μετά το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

 β_{high} **Test Statistics^a**

	b_high_after
Mann-Whitney U	59,000
Wilcoxon W	114,000
Z	-1,652
Asymp. Sig. (2-tailed)	,099
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,104 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,102
Exact Sig. (1-tailed)	,051
Point Probability	,002

a. Grouping Variable: category

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 58: Mann-Whitney U test, $p > 0,05$, άρα δεν υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics

	gender_	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
b_high_after	men	11	,00122	,00040	,00012
	women	19	,00195	,00129	,00030

Πίνακας 59: Σύγκριση β_{high} ρυθμού μετά το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

❖ δ ρυθμός

	delta_after
Mann-Whitney U	47,000
Wilcoxon W	102,000
Z	-2,203
Asymp. Sig. (2-tailed)	,028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,027 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,027
Exact Sig. (1-tailed)	,013
Point Probability	,001

a. Grouping Variable: category

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 13: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$

	gender_	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
delta_after	men	11	,02897	,01555	,00491
	women	19	,05619	,03251	,00745

Πίνακας 60: Σύγκριση δ ρυθμού μετά το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

❖ θ ρυθμός

	theta_after
Mann-Whitney U	47,000
Wilcoxon W	102,000
Z	-2,203
Asymp. Sig. (2-tailed)	,028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,027 ^b
Exact Sig. (2-tailed)	,027
Exact Sig. (1-tailed)	,013
Point Probability	,001

a. Grouping Variable: category

b. Not corrected for ties.

Πίνακας 61: Mann-Whitney U test, $p < 0,05$, άρα υπάρχει σημαντική

στατιστικά διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών

Group Statistics

	gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
theta_after	men	11	,00956	,00503	,00167
	women	19	,01344	,00610	,00139

Πίνακας 62: Σύγκριση θ ρυθμού μετά το LEP μεταξύ ανδρών και γυναικών

Συνοπτικά συμπεράσματα 1^{ης} Στατιστικής Μελέτης :

Ισχύς α ρυθμού	Women	Men
Before LEP	no statistical difference	
During LEP	0.01687	0.00765
After LEP	no statistical difference	

Πίνακας 63: Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στον α ρυθμό

Ισχύς α_{low} ρυθμού	Women	Men
Before LEP	0.01722	0.01195
During LEP	0.01353	0.00885
After LEP	no statistical difference	

Πίνακας 64: Καμία διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών στον α_{low} ρυθμό

Ισχύς α_{high} ρυθμού	Women	Men
Before LEP	0.02398	0.01077
During LEP	0.01911	0.00685
After LEP	no statistical difference	

Πίνακας 65: Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στον α_{high} ρυθμό

Ισχύς β ρυθμού	Women	Men
Before LEP	0.00288	0.00115
During LEP	0.00285	0.00144
After LEP	0.00295	0.00169

Πίνακας 66: Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στον β ρυθμό

Ισχύς β_{low} ρυθμού	Women	Men
Before LEP	0.00438	0.00207
During LEP	0.00433	0.00201
After LEP	0.00427	0.00237

Πίνακας 67: Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στον β_{low} ρυθμό

Ισχύς β_{high} ρυθμού	Women	Men
Before LEP	0.00184	0.00105
During LEP	0.00181	0.00103
After LEP	no statistical difference	

Πίνακας 68: Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στον β_{high} ρυθμό

Ισχύς δ ρυθμού	Women	Men
Before LEP	0.02989	0.02011
During LEP	0.06747	0.02972
After LEP	0.05619	0.00290

Πίνακας 69: Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στον δ ρυθμό

Ισχύς θ ρυθμού	Women	Men
Before LEP	no statistical difference	
During LEP	0.00433	0.00201
After LEP	0.01344	0.00959

Πίνακας 70: Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στον θ ρυθμό

Βλέπουμε ότι στις γυναίκες όλοι οι ρυθμοί έχουν πολύ μεγαλύτερη ισχύ σε σχέση με τους άνδρες. Αυτό δε μας εκπλήσσει, καθώς και στις εκφράσεις από τον αντίστροφο Laplace που επιλύσαμε ως προς το χρόνο, οι γυναίκες είχαν υψηλότερες συχνότητες.

II. 2^η Στατιστική μελέτη –στο ίδιο φύλο, χρονική σύγκριση/επίδραση από διέγερση –

Σε αυτή τη στατιστική, μελετάμε την κατανομή πυκνότητας ενέργειας πριν και μετά το LEP των ΗΕΓ ρυθμών για κάθε κατηγορία φύλου ξεχωριστά, ώστε να δούμε πως επηρεάζεται το κάθε φύλο από το LEP.

Τώρα χρησιμοποιούμε διαφορετικό t-test, το Wilcoxon test, εφόσον πρόκειται για το ίδιο δείγμα, και μελετάμε στον κάθε άνθρωπο την ισχύ των ρυθμών του πριν και μετά τη διέγερση εκ laser (pre-LEP, post-LEP power spectrum densities). Οι κατηγορίες σύγκρισης τώρα δεν είναι τα 2 φύλα όπως προηγουμένως, αλλά είναι χρονικές κατά τη σύγκριση των PSD, time 1 πριν το LEP, time 2 μετά το LEP.

❖ α ρυθμός

Women	
Test Statistics ^a	
	a_after - a_before
Z	-2,093 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,036
Exact Sig. (2-tailed)	,036
Exact Sig. (1-tailed)	,018
Point Probability	,002

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Πίνακας 71: Wilcoxon test, $p < 0,05$, άρα σημαντική επίδραση του laser στις γυναίκες

Men

Test Statistics^a

	a_after - a_before
Z	-2,243 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. (2-tailed)	,023
Exact Sig. (1-tailed)	,012
Point Probability	,004

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Πίνακας 72: Wilcoxon test, $p < 0,05$, άρα σημαντική επίδραση του laser στους άντρες

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 a_before_women	,02097	19	,015665	,003594
a_after_women	,01666	19	,015052	,003453
Pair 2 a_before_men	,01124	11	,00527904	,001759
a_after_men	,00974	11	,00527289	,001757

Πίνακας 73: Pre & Post-LEP επίδραση σε α ρυθμό γυναικών και ανδρών

α_{low}

Women

Test Statistics^a

	a_low_after - a_low_before
Z	-2,535 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,011
Exact Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. (1-tailed)	,005
Point Probability	,001

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Πίνακας 74: Wilcoxon test, $p < 0,05$, άρα σημαντική επίδραση του laser στον α low ρυθμό στις γυναίκες

Men

Test Statistics^a

	a_low_after - a_low_before
Z	-1,682 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,092
Exact Sig. (2-tailed)	,102
Exact Sig. (1-tailed)	,051
Point Probability	,008

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Πίνακας 75: Wilcoxon test, $p > 0,05$, άρα ασήμαντη επίδραση του laser στον α low ρυθμό στους άντρες

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 a_low_before_women	,01723	19	,014456	,003316
a_low_after_women	,01217	19	,008002	,001836
Pair 2 a_low_before_men	,01195	11	,008956	,002985
a_low_after_men	,01009	11	,008008	,002669

Πίνακας 76: Pre & Post-LEP επίδραση σε α_{low} ρυθμό γυναικών και ανδρών

α_{high}

Women

Test Statistics^a

	a_high_after - a_high_before
Z	-1,891 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,059
Exact Sig. (2-tailed)	,060
Exact Sig. (1-tailed)	,030
Point Probability	,003

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Πίνακας 77: Wilcoxon test, $p < 0,05$, άρα σημαντική επίδραση του laser στον α high ρυθμό στις γυναίκες

Men

Test Statistics^a

	a_high_after - a_high_before
Z	-1,402 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,161
Exact Sig. (2-tailed)	,188
Exact Sig. (1-tailed)	,094
Point Probability	,016

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Πίνακας 78: Wilcoxon test, $p > 0,05$, άρα ασήμαντη επίδραση του laser στον α high ρυθμό στους άντρες

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 a_high_before_women	,02398	19	,019525	,004479
a_high_after_women	,01965	19	,021433	,004917
Pair 2 a_high_before_men	,01076	11	,00621139	,00207046
a_high_after_men	,00951	11	,00664295	,00221432

Πίνακας 79: Pre & Post-LEP επίδραση σε α_{high} ρυθμό γυναικών και ανδρών

❖ β ρυθμός

Women

Test Statistics^a

	b_after - b_before
Z	-,724 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,469
Exact Sig. (2-tailed)	,490
Exact Sig. (1-tailed)	,245
Point Probability	,012

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Πίνακας 80: Wilcoxon test, $p \gg 0,05$, άρα ασήμαντη επίδραση του laser στο β ρυθμό γυναικών

Men

Test Statistics^a

	b_after - b_before
Z	-1,542 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,123
Exact Sig. (2-tailed)	,133
Exact Sig. (1-tailed)	,066
Point Probability	,008

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Πίνακας 81: Wilcoxon test, $p > 0,05$, άρα ασήμαντη
επίδραση του laser στο β ρυθμό αντρών

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 b_before_women	,00288	19	,00187	,00043
b_after_women	,00295	19	,00200	,00046
Pair 2 b_before_men	,00146	11	,00044	,00014
b_after_men	,00161	11	,00046	,00015

Πίνακας 82: Pre & Post-LEP επίδραση σε β ρυθμό γυναικών και ανδρών

β_{low}

Women

Test Statistics^a

	b_low_after - b_low_before
Z	-,845 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,398
Exact Sig. (2-tailed)	,418
Exact Sig. (1-tailed)	,209
Point Probability	,011

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Πίνακας 83: Wilcoxon test, $p \gg 0,05$, άρα ασήμαντη
επίδραση του laser στο β_{low} ρυθμό γυναικών

Men

Test Statistics^a

	b_low_after - b_low_before
Z	-,841 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,400
Exact Sig. (2-tailed)	,438
Exact Sig. (1-tailed)	,219
Point Probability	,020

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Πίνακας 84: Wilcoxon test, $p \gg 0,05$, άρα ασήμαντη επίδραση του laser στο β low ρυθμό αντρών

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 b_low_before_women	,00389	19	,00314	,00072
b_low_after_women	,00426	19	,00319	,00073
Pair 2 b_low_before_men	,00207	11	,00056	,00018
b_low_after_men	,00215	11	,00060	,00020

Πίνακας 85: Pre & Post-LEP επίδραση σε β_{low} ρυθμό γυναικών και ανδρών

β_{high}

Women

Test Statistics^a

	b_high_after - b_high_before
Z	-1,771 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,077
Exact Sig. (2-tailed)	,080
Exact Sig. (1-tailed)	,040
Point Probability	,004

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Πίνακας 86: Wilcoxon test, $p < 0,05$, άρα σημαντική επίδραση του laser στο β high ρυθμό γυναικών

Men

Test Statistics^a

	b_high_after - b_high_before
Z	-1,823 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,068
Exact Sig. (2-tailed)	,078
Exact Sig. (1-tailed)	,039
Point Probability	,012

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Πίνακας 87: Wilcoxon test, $p \gg 0,05$, άρα ασήμαντη επίδραση του laser στο β high ρυθμό γυναικών

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 b_high_before_women	,00183	19	,00112	,00025
b_high_after_women	,00426	19	,00319	,00073
Pair 2 b_high_before_men	,00104	11	,00043	,00014
b_high_after_men	,00122	11	,00043	,00014

Πίνακας 88: Pre & Post-LEP επίδραση σε β_{high} ρυθμό γυναικών και ανδρών

❖ δ ρυθμός

Women

Test Statistics^a

	delta_after - delta_before
Z	-3,421 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001
Exact Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. (1-tailed)	,000
Point Probability	,000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Πίνακας 89: Wilcoxon test, $p < 0,05$, άρα σημαντική επίδραση του laser στον δ ρυθμό γυναικών

Men

Test Statistics^a

	delta_after - delta_before
Z	-1,823 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,068
Exact Sig. (2-tailed)	,078
Exact Sig. (1-tailed)	,039
Point Probability	,012

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Πίνακας 90: Wilcoxon test, $p < 0,05$, άρα σημαντική επίδραση του laser στον δ ρυθμό αντρών

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	
Pair 1					
	delta_before_women	,02989	19	,01500	,00344
	delta_after_women	,05618	19	,03251	,00745
Pair 2					
	delta_before_men	,02011	11	,00970	,00323
	delta_after_men	,02952	11	,01639	,00546

Πίνακας 91: Pre & Post-LEP επίδραση σε δ ρυθμό γυναικών και ανδρών

❖ θ ρυθμός

Women

Test Statistics^a

	theta_after - theta_before
Z	-,080 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,936
Exact Sig. (2-tailed)	,953
Exact Sig. (1-tailed)	,476
Point Probability	,016

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Πίνακας 92: Wilcoxon test, $p \gg 0,05$, άρα ασήμαντη

επίδραση του laser στον θ ρυθμό γυναικών

Men

Test Statistics^a

	theta_after - theta_before
Z	-,561 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,575
Exact Sig. (2-tailed)	,609
Exact Sig. (1-tailed)	,305
Point Probability	,020

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Πίνακας 93: Wilcoxon test, $p \gg 0,05$, άρα ασήμαντη

επίδραση του laser στον θ ρυθμό αντρών

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	
Pair 1					
	theta_before_women	,01336	19	,00657	,00150
	theta_after_women	,01399	19	,00566	,00129
Pair 2					
	theta_before_men	,01037	11	,00780	,00260
	theta_after_men	,00939	11	,00521	,00173

Πίνακας 94: Pre & Post-LEP επίδραση σε θ ρυθμό γυναικών και ανδρών

Συνοπτικά συμπεράσματα 2^{ης} Στατιστικής Μελέτης :

		Women		Men	
		Before	After	Before	After
	α_{total}	0.02097	0.01666	0.01124	0.00974
α ρυθμός	α_{low}	0.01723	0.01217	-	-
	α_{high}	0.02398	0.01965	-	-
	β_{total}	-	-	-	-
β ρυθμός	β_{low}	-	-	-	-
	β_{high}	0.00184	0.00427	-	-
δ ρυθμός		0.02989	0.05619	0.02011	0.02952
θ ρυθμός		-	-	-	-

Πίνακας 95: Χρονική διερεύνηση επίδρασης διέγερσης στο κάθε φύλο για κάθε ρυθμό

Οι άνδρες δεν επηρεάζονται σε κανένα ρυθμό λόγω της διέγερσης, πλην του α ρυθμού, που μειώνεται ελάχιστα.

Στις γυναίκες παρατηρούμε σημαντικά στατιστική διαφορά στον α_{low} ρυθμό (μείωση) και στον β_{high} ρυθμό (αύξηση) και στον δ ρυθμό (αύξηση).

*Με ‘ - ‘ συμβολίζουμε ότι δεν παρατηρείται σημαντική στατιστική διαφορά.

Παρατηρούμε ότι στους άνδρες κανένας ρυθμός δεν επηρεάζεται λόγω του LEP, μόνο ο α_{low} ρυθμός μειώνεται ελάχιστα.

Στις γυναίκες και ο α_{low} ρυθμός και ο β_{high} ρυθμός μειώνονται, ενώ αυξάνεται ο δ ρυθμός.

Οι άνδρες επομένως επανέρχονται μετά το LEP σε σχεδόν ίδια ισχύ με πριν τη διέγερση.

Το φαινόμενο αυτό στη Νευροφυσιολογία λέγεται rhythm suppression, και σχετικές έρευνες αποδεικνύουν ανάλογα αποτελέσματα.

Οι Markus Ploner et al. απέδειξαν με μαγνητοεγκεφαλογραφήματα (MEG) ότι τα laser ερεθίσματα (Tm:YAG, $\lambda=2000\text{nm}$, διάρκειας 1ms, σε περιοχή διαμέτρου 6mm) προκαλούσαν μείωση του ρυθμού μ (7,5 – 12,5 Hz).

(Ploner)

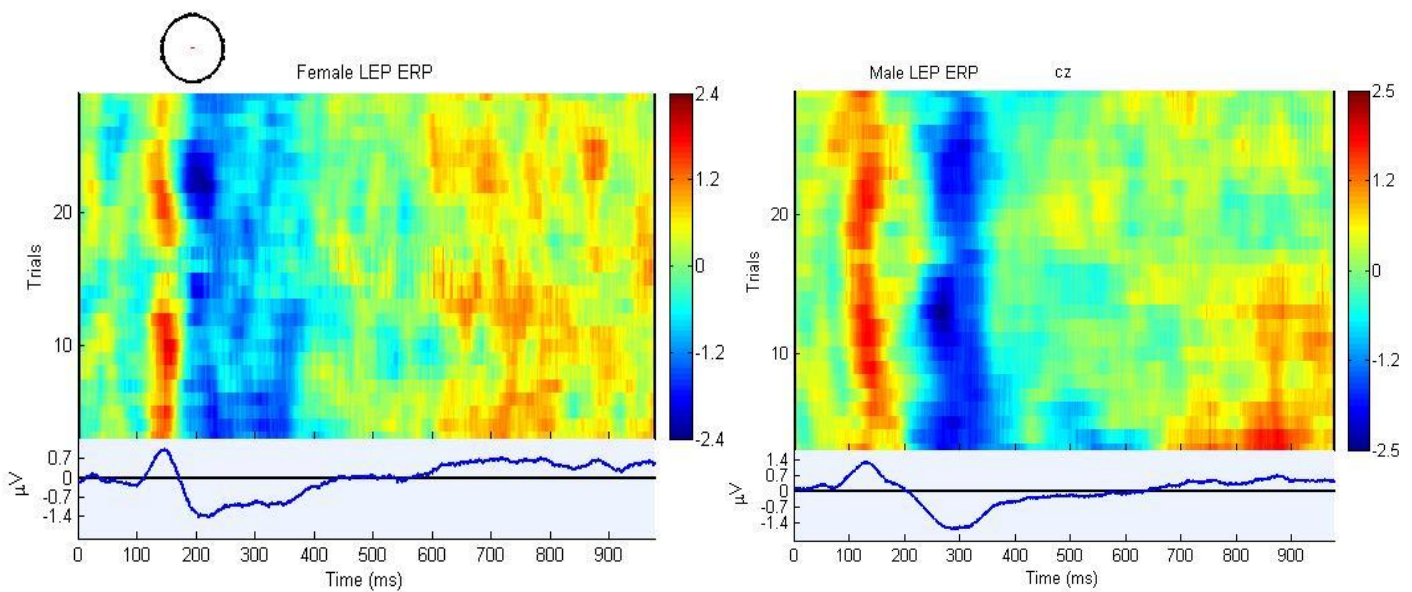
Επίσης, οι Tuukka T. Rajj et al. απέδειξαν με EEG και MEG ότι τα laser ερεθίσματα (thulium laser, $\lambda=2000\text{nm}$, διάρκειας 1ms , σε περιοχή $0.2\text{-}0.3\text{mm}^2$) στις Αδ και C νευρικές ίνες επέφεραν έπειτα μείωση της συχνότητας των $\sim 20\text{Hz}$.

(T.Rajj)

4.4 Απεικονίσεις EEGLAB

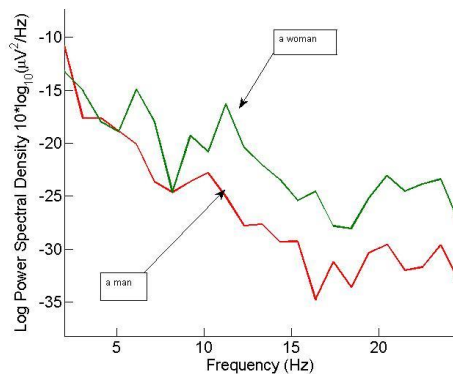
Εισάγουμε τα δεδομένα μας ΗΕΓ, αφού τα επεξεργαστούμε κατάλληλα (epoched datasets), στο EEGLAB (open source Matlab toolbox, Swartz Center for Computational Neuroscience) για να έχουμε εικονικές αναπαραστάσεις στις διαφορές κυματομορφών και ισχύος ρυθμών μεταξύ ανδρών και γυναικών.

➤ Κατά τη διάρκεια του LEP έχουμε :

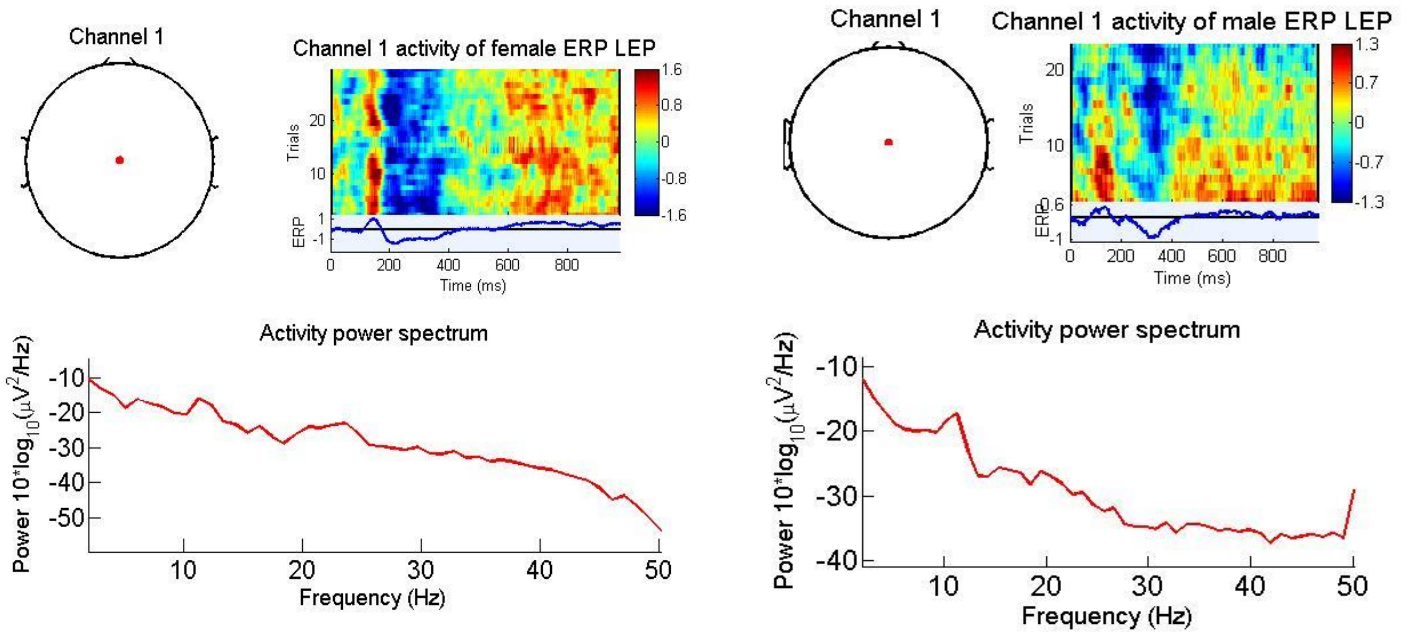


Εικόνα 89: Event-related EEG dynamics

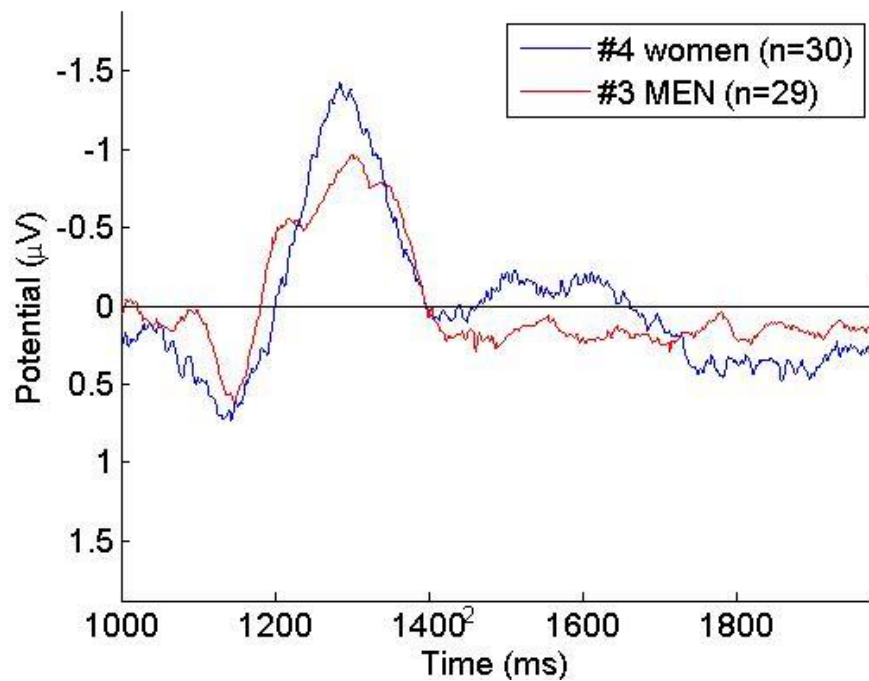
Η αλλαγή χρώματος αντιστοιχεί σε αλλαγή δυναμικού σε κάθε στιγμή της περιόδου για κάθε επανάληψη (trial)



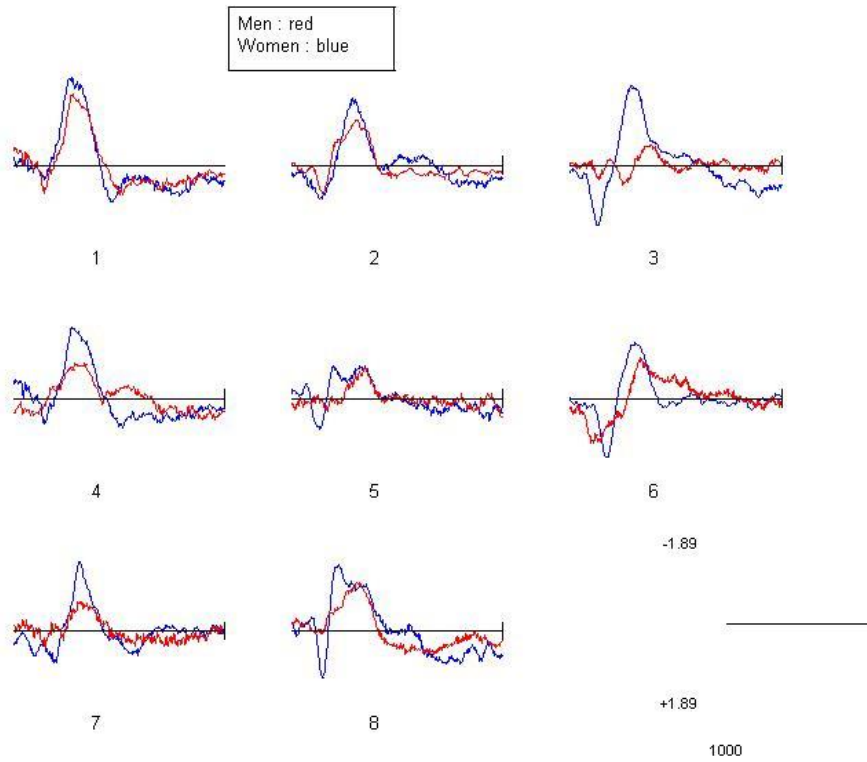
Εικόνα 90: Μεταβολή ισχύος για κάθε συχνότητα ΗΕΓ για τα 2 φύλα



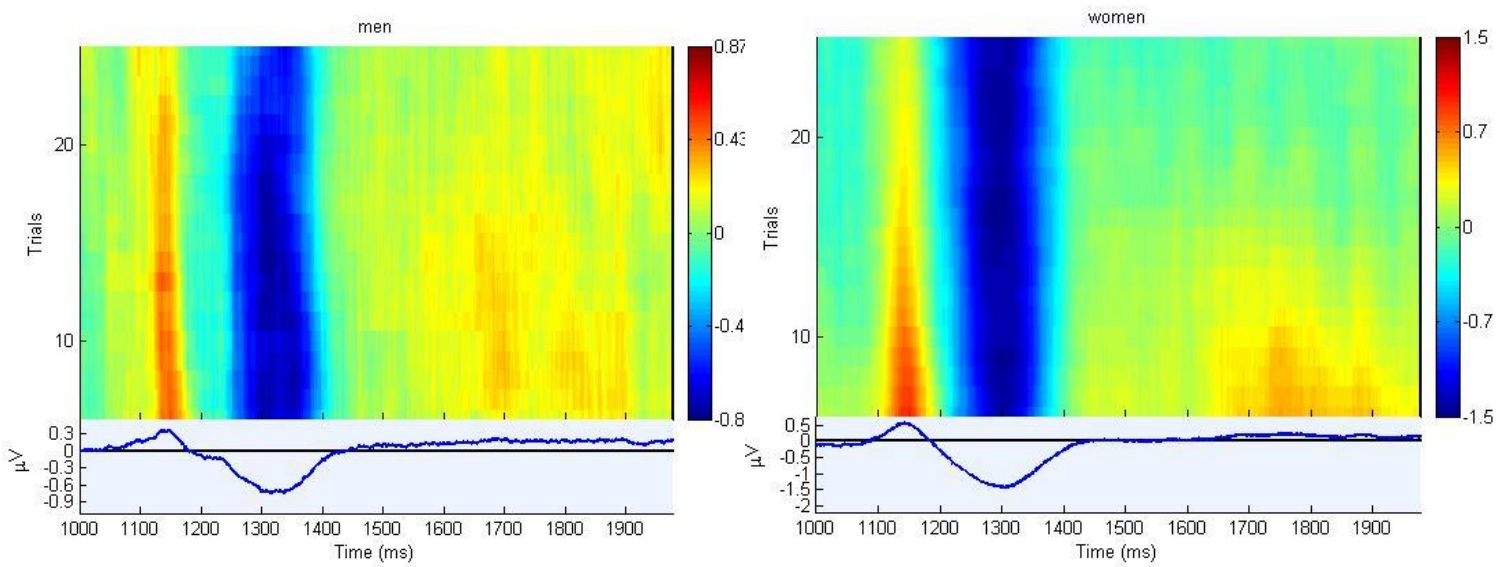
Εικόνα 91: Ισχύς συχνοτήτων και Event-related Potentials για μία γυναίκα (αριστερά) και έναν άντρα (δεξιά)
 Παρατηρούμε πως στη γυναίκα ο β ρυθμός είναι ισχυρότερος σε σχέση με τον άντρα.



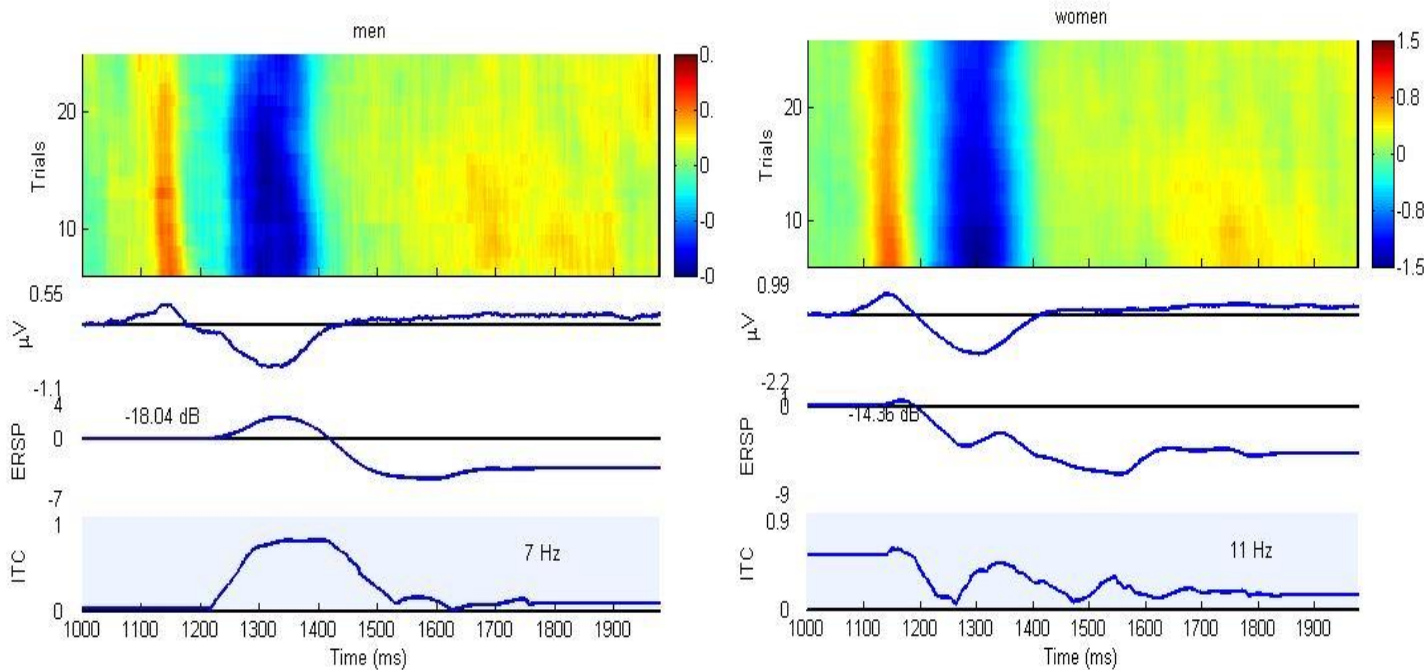
Εικόνα 92: Αθροισμα των HEG trials για τα 2 φύλα



Εικόνα 93: Σύγκριση των LEPs για 8 άνδρες και 8 γυναίκες



Εικόνα 94: Άθροισμα όλων των epochs για όλους τους άνδρες και όλες τις γυναίκες



Εικόνα 95: Ρυθμίσαμε εύρος συχνοτήτων 6 ως 15 Hz για να ανιχνεύσουμε συγχρονισμό φάσης (ITC) και συγχρονισμό ισχύος (ERSP) για όλους τους άνδρες και όλες τις γυναίκες

Παρουσιάζουμε τώρα τα αποτελέσματα της μελέτης σταθερότητας ~phase consistency~ των ταλαντευόμενων φάσεων κατά τις επαναλήψεις των epoched trials.

Το δυναμικό που παράγεται λόγω του laser event (Event-Related Potential) μπορεί να είναι αποτέλεσμα εν μέρει από το συγχρονισμό **φάσης** της τρέχουσας δραστηριότητας (ITC) αλλά και από αύξηση/μείωση της **ισχύος** του ΗΕΓ προκαλούμενη από το ερέθισμα (ERSP).

Ρυθμίζουμε το εύρος συχνοτήτων από 6 ως 15 Hz, μέσα στο οποίο θέλουμε να ανιχνεύσουμε τη χρονική συνάφεια ηλεκτρικής δραστηριότητας ορισμένων συχνοτήτων.

Για το συγχρονισμό φάσης λόγω ερεθίσματος μας πληροφορεί το μέγεθος ITC (Inter-Trial Coherence), το οποίο μας περιγράφει πως κατανέμονται οι συχνότητες σε κάθε επανάληψη LEP, με την τιμή 0 να μας λέει ότι έχουμε ομοιόμορφη κατανομή φάσεων, ενώ η τιμή $ITC = 1$ σημαίνει ότι η φάση είναι σταθερή σε κάθε επανάληψη LEP trial.

Για το συγχρονισμό ισχύος ΗΕΓ μας πληροφορεί το μέγεθος ERSP (Event-related Spectral Power), το οποίο, για το δεδομένο εύρος συχνοτήτων που του ζητήσαμε, μας βρίσκει τη συχνότητα με τη μεγαλύτερη ισχύ.

Αυτό που παρατηρούμε είναι πως στους άνδρες ανιχνεύεται η ισχύς των 7 Hz να είναι σταθερή κατά τις LEP epochs και σε +350ms να εμφανίζουν το μεγαλύτερο συγχρονισμό φάσης. Ενώ στις γυναίκες βλέπουμε την ισχύ των 11 Hz να εμφανίζει το μεγαλύτερο συγχρονισμό σε όλες τις trials των γυναικών σε σχέση με την παρουσία του ερεθίσματος.

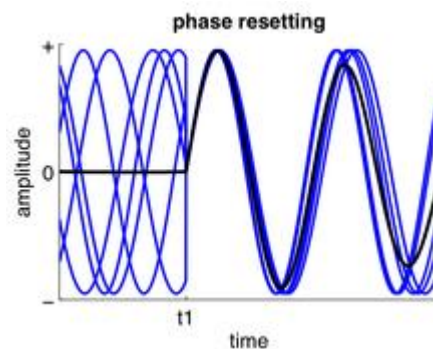
Η δραστηριότητα ηλεκτρικών ταλαντώσεων στον εγκέφαλο σημαίνει ότι οι φάσεις αυτών των ταλαντώσεων είναι μια μορφή κώδικα που ανακλά τις συγχρονισμένες μεταβολές διεγερσιμότητας ενός πληθυσμού νευρώνων, τις οποίες εμείς ομαδοποιούμε στους γνωστούς ρυθμούς α , β , γ , δ , θ .

Με την υπέρθεση (averaging) αφαιρούμε μεν ένα μεγάλο ποσοστό τυχαίου θορύβου που υπάρχει στα σήματα ΗΕΓ, ώστε να κάνουμε εμφανές το ERP προκλητό δυναμικό που σχετίζεται με το αισθητηριακό ερέθισμα ακτινοβολίας laser, όμως το πλάτος δεν ήταν ποτέ αρκετό στις έρευνες ως τώρα ως ένδειξη συγχρονισμού.

Το πλάτος για μία κυματομορφή ΗΕΓ, όπου παρατηρούμε την κορυφή (ERP peak) μπορεί να προκύπτει από περισσότερο ή λιγότερο συγχρονισμένη νευρωνική πυροδότηση (neuronal firing) σε κάθε επανάληψη, αναλόγως με τον αριθμό των νευρώνων που συμπεριλαμβάνονται. Το πλάτος, λοιπόν, δε μπορεί να είναι ένα άμεσο μέτρο συγχρονισμού και δε μπορεί να μας περιγράψει τις συνιστώσες συχνότητων σε ένα σήμα, ούτε και το μέγεθος Κλειδώματος Φάσης (Phase-locking) αυτών των συνιστωσών συχνότητας σε δεδομένη στιγμή.

Για τον επαρκή έλεγχο του ταυτοχρονισμού ~ phase-resetting~ ενός δεδομένου πληθυσμού νευρώνων υπό μελέτη χρησιμοποιούμε και άλλα εργαλεία όπως είδαμε στο EEGLAB, όπως τη μέθοδο ITC που μας υποδεικνύει διαφορές στο συγχρονισμό φάσης σε σχέση με τη διέγερση εκ laser.

Το φαινόμενο phase-resetting στους νευρώνες είναι αυτό που παρατηρείται από τη δυναμική τους συμπεριφορά όταν ένα ερέθισμα διαταράσσει τη φάση της ταλάντωσης τους και συμβαίνει ξαφνικά μια αλλαγή στην περίοδο αυτής.



Εικόνα 96: Phase-resetting νευρώνων

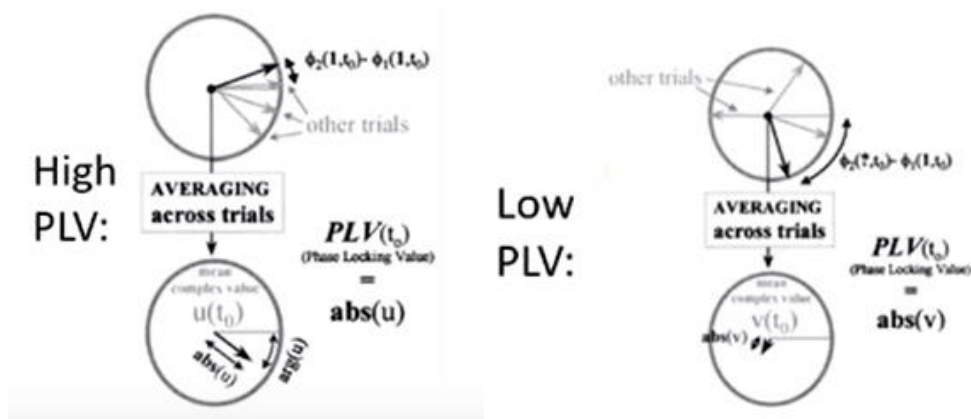
Αυτό που μας ενδιαφέρει είναι να δούμε πως συσχετίζεται το ερέθισμα laser που προκαλέσαμε ως διέγερση στα αισθητηριακά νεύρα με τις ηλεκτρικές ταλαντώσεις που μετράμε στο ΗΕΓ και τις φάσεις αυτών. Το ερώτημα είναι αν θα δούμε μια διεγερμένη ταλάντωση από το LEP event στον πληθυσμό των νευρώνων ώστε αυτοί να υιοθετήσουν μία συγκεκριμένη φάση.

Πριν το ερέθισμα event (t_1) έχουμε μία τυχαία ηλεκτρική δραστηριότητα ταλαντώσεων για πολλές επαναλήψεις (μπλε trials), ενώ αμέσως μετά τη διέγερση βλέπουμε έναν ταυτοχρονισμό καθώς η

ταλάντωση κάνει reset και ξεκινά από το t1 να έχει μια άνοδο φάσης ταλάντωσης. Έτσι, όλες οι ταλαντώσεις έχουν λόγω του t1 την ίδια φάση, μέχρι να ξεκινήσουν να αποσυγχρονίζονται ξανά.

Το μέγεθος που αναπαριστά αυτό το «κλειδωμα φάσης» με τη διέγερση t1 είναι το PLV (Phase-locking value) , όπου για N, αριθμό των trials επαναλήψεων και φ, φάση της καθεμιάς σε κάποιο χρόνο, έχουμε μία εκτίμηση του ταυτοχρονισμού των νευρώνων.

$$PLV = \left| \frac{1}{N} \sum_{n=0}^N e^{i\phi_n} \right|$$



Εικόνα 97: Υψηλή τιμή PLV και χαμηλή PLV – μέτρο ταυτοχρονισμού φάσεων

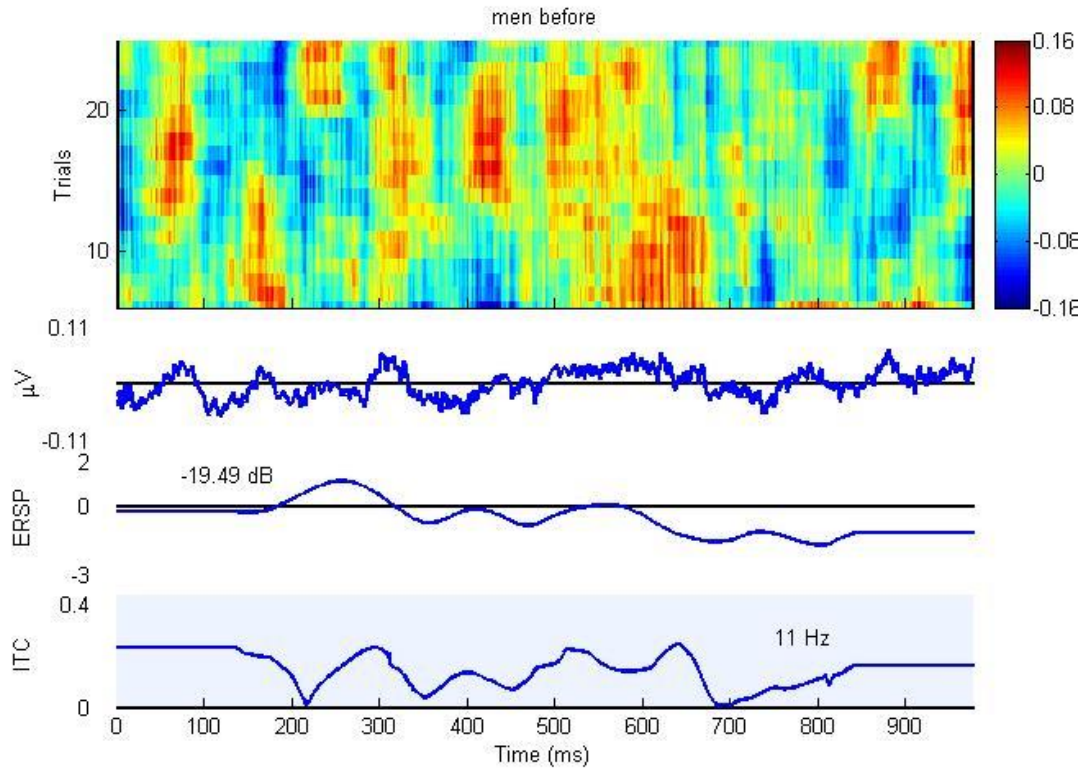
Το διάνυσμα αντιπροσωπεύει τη φάση κάθε μεμονωμένης trial, οπότε αθροίζουμε τα διανύσματα για κάθε trial φάση και το μέτρο του αθροίσματος. Αν είναι στην ίδια κατεύθυνση τα διανύσματα, και άρα έχουν μεγάλη συσχέτιση μεταξύ τους, μας δίνει υψηλό Phase-Locking value, ενώ αν η φάση δεν είναι σταθερή η μία ως προς την άλλη (phase consistency), όπως και συμβαίνει πριν τη διέγερση t1 event, η τυχαιότητα της φάσης μας δίνει χαμηλό Phase-Locking value.

(Lachaux, 1999)

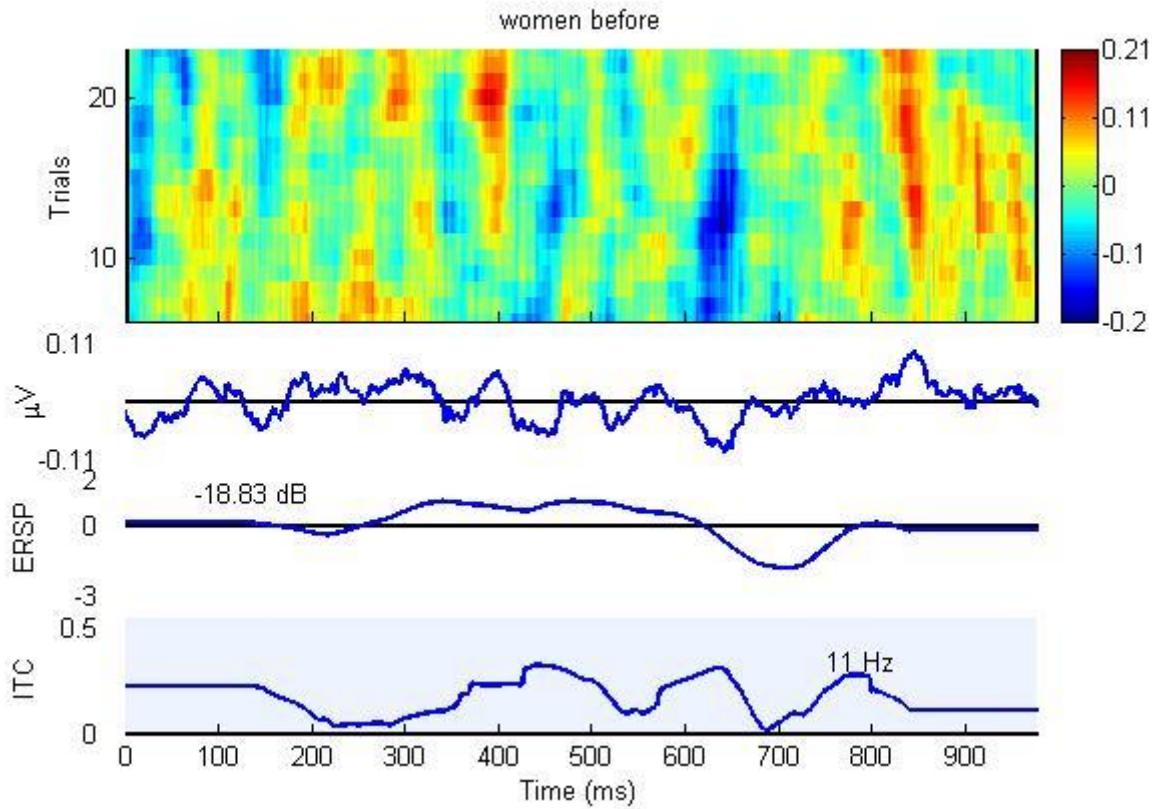
Η Inter-trial phase coherence του EEGLAB είναι ένα frequency-domain μέτρο της μερικούς ή πλήρους συγχρονισμένης δραστηριότητας σε μία συγκεκριμένη συχνότητα σε ένα σύνολο δεδομένων όπου τα ΗΕΓ σήματα είναι “time-locked” με το ερέθισμα. Μας δίνει έτσι ένα “phase-locked” μέτρο για την κατανομή των φάσεων σε κάθε trial, όπου σημαντική τιμή Phase-Locking περιγράφεται από μη-ομοιόμορφη κατανομή φάσεων (ITC=1 για κάποια συγκεκριμένη συχνότητα που παρατηρείται σταθερή σε κάθε trial), ενώ χαμηλή τιμή Phase-Locking περιγράφεται από ομοιόμορφη κατανομή φάσεων, δηλαδή τυχαία σήματα (ITC=0). Παραθέτουμε την ITC formula των Delorme και Makeig (2004) για τον ITC υπολογισμό μέσω EEGLAB toolbox για n trials, $F_k(f,t)$ ο υπολογισμός του φάσματος της εκάστοτε trial k για την f συχνότητα σε χρόνο t :

$$ITPC(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{F_k(f, t)}{|F_k(f, t)|}$$

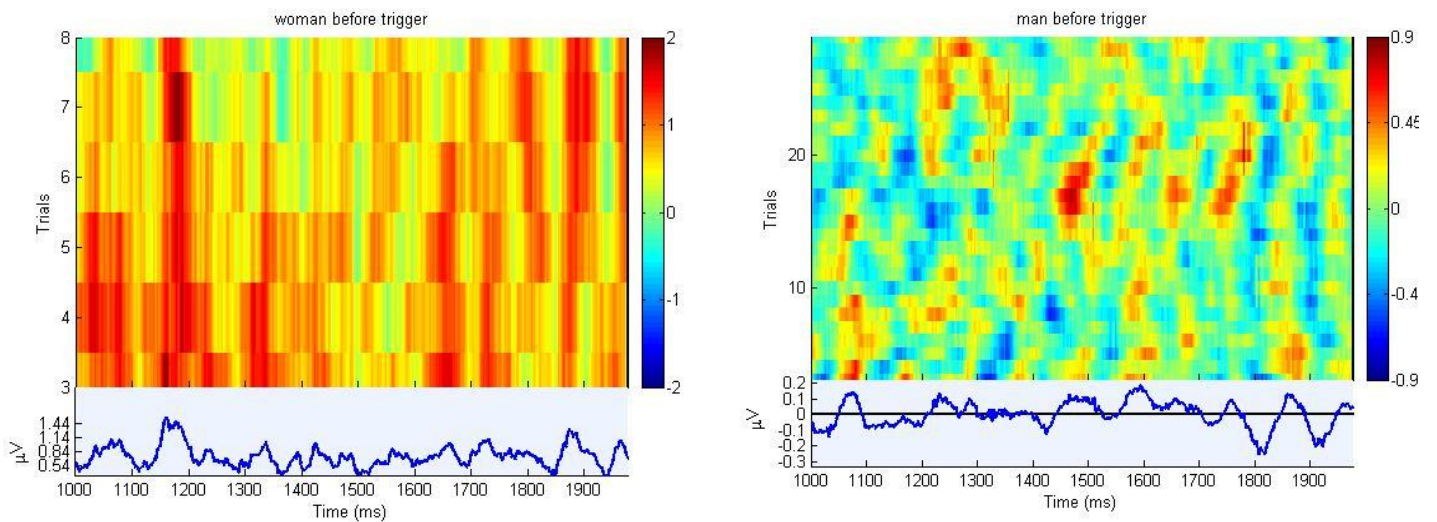
➤ Πριν το LEP έχουμε :



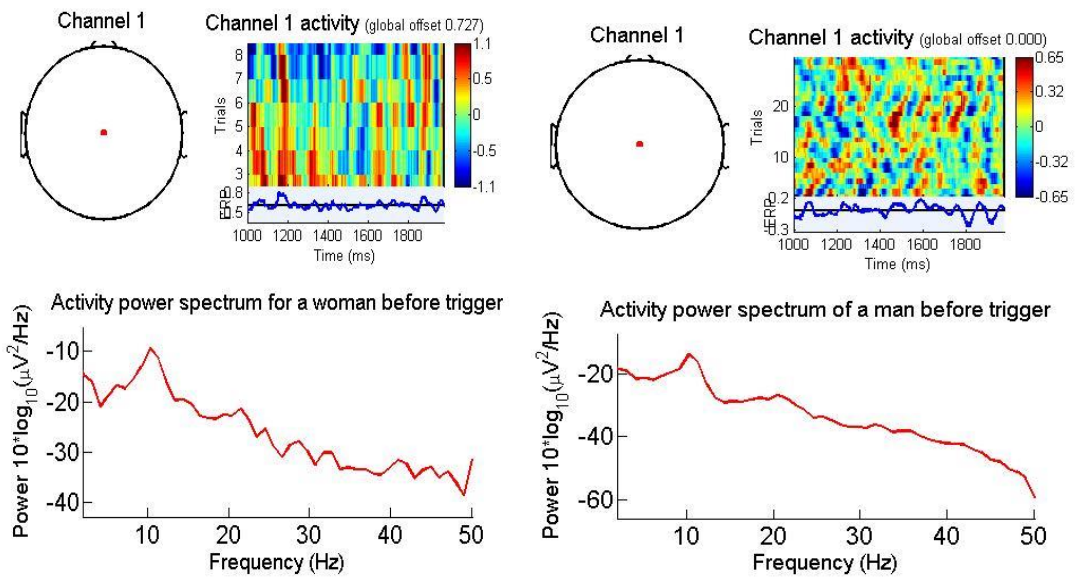
Εικόνα 98: Ρυθμίζουμε ομοίως εύρος συχνοτήτων 6 ως 15 Hz και βρίσκουμε στους άνδρες συχνότητα max power να είναι η $f = 11$ Hz πριν τη διέγερση LEP



Εικόνα 99: Ρυθμίζουμε ομοίως εύρος συχνοτήτων 6 ως 15 Hz και βρίσκουμε στις γυναίκες συχνότητα max power να είναι η $f = 11$ Hz πριν τη διέγερση LEP

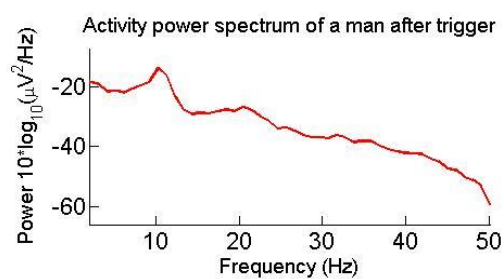
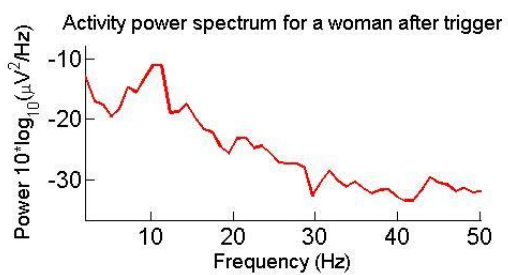
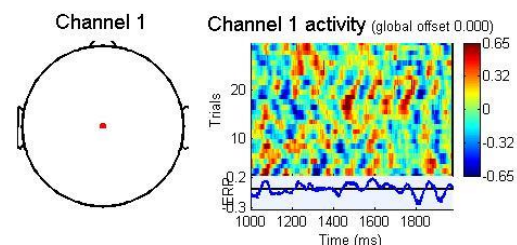
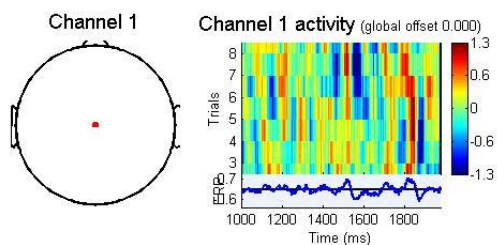
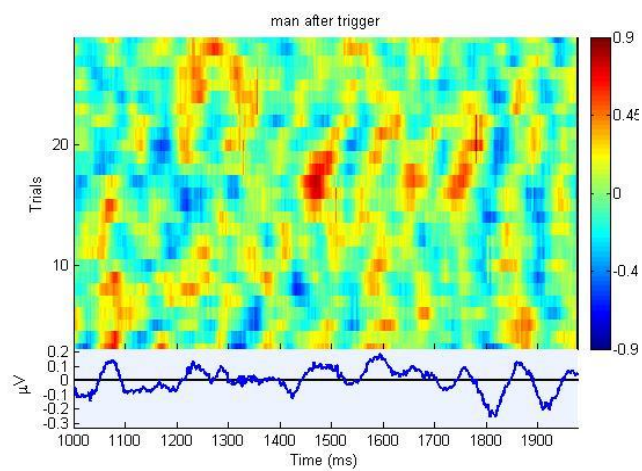
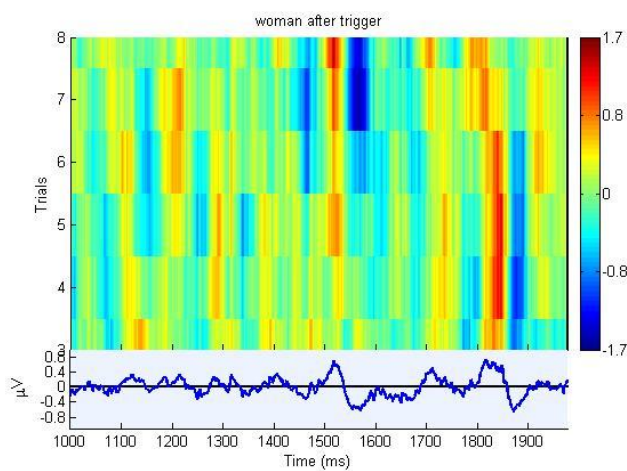


Εικόνα 100: Βλέπουμε στα αριστερά 2 seconds πριν τη διέγερση την κατανομή ενέργειας για κάθε trial για μία γυναίκα και ομοίως στα δεξιά για έναν άντρα.



Εικόνα 101: Φασματική Ισχύς (PSD) για διάφορες συχνότητες σε μία γυναίκα (αριστερά), και για έναν άντρα (δεξιά).

➤ **Μετά το LEP έχουμε :**



Εικόνα 102: Κατανομή φασματικής ισχύος συχνοτήτων για μία γυναίκα (αριστερά) και έναν άντρα (δεξιά)

5

Επίλογος

5.1 Σύνοψη και συμπεράσματα

Ξεκινήσαμε στην παρούσα εργασία να περιγράψουμε την περιπλοκότητα της αλληλεπίδρασης laser-ιστού, βλέποντας τις θεωρίες φωτονίων που έχουν θεμελιωθεί. Έπειτα προσδιορίσαμε τους τρόπους διείσδυσης της ακτινοβολίας σε βιολογικούς ιστούς, όπως στο πείραμά μας προσομοιώνεται η ακτινοβολία laser με συνάρτηση δέλτα, και αναλύσαμε τα μοντέλα διάδοσης των ΗΜ κυμάτων στη νευροφυσιολογία. Η μετάδοση της πληροφορίας από τους άξονες ως το ΚΝΣ και οι παράγοντες που την καθορίζουν βασίζονται στη θεωρία καλωδίων. Ερευνήσαμε έπειτα τα μικροσκοπικά συστήματα που είναι υπεύθυνα στο νευρικό σύστημα για την παραγωγή του σήματος ΗΕΓ που λαμβάνουμε.

Αφού αναφέραμε σχετικές έρευνες χρήσης των Laser Evoked Potentials, προχωρήσαμε στην ανάπτυξη ενός μοντέλου ανάλυσης και ανίχνευσης διαφορών στις κυματομορφές ΗΕΓ, που δεν είναι εμφανώς ορατές στα σήματα που διαθέτουμε.

Προσομοιώσαμε τα σήματά μας με τη συμπεριφορά ηλεκτρικών κυκλωμάτων έπειτα από διέγερση καθώς υπόκεινται σε μεταβατική κατάσταση. Η προσομοίωση έγινε με τους αλγόριθμους του Matlab, προσεγγίζοντας κάθε προκλητό δυναμικό με μία Συνάρτηση Μεταφοράς 12^{ου} βαθμού. Μελετήσαμε έπειτα την απόκριση του συστήματος, χρησιμοποιώντας τους πόλους των συναρτήσεων και κάποια χαρακτηριστικά που υποδεικνύουν τη δυναμική του συστήματος (όπως settling time, bode plot, frequency response) για να βρούμε διαφορές μεταξύ των Προκλητών Δυναμικών ανδρών και γυναικών.

Έπειτα, χρησιμοποιούμε τεχνικές μηχανικής μάθησης (machine learning) για να προβλέψουμε το φύλο από κάποια χαρακτηριστικά της κάθε κυματομορφής. Ακολούθησε στατιστική επεξεργασία του πειράματος, όπου ανιχνεύουμε επίσης σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.

Τέλος, χρησιμοποιήσαμε το EEGLAB toolbox νευροεπιστημών σε περιβάλλον Matlab για να βρούμε κάποια σημαντικά χαρακτηριστικά νευροφυσιολογίας, όπως phase-locking λόγω laser ερεθίσματος.

Τα μοντέλα επεξεργασίας που αναπτύξαμε μπορούν να εφαρμοστούν σε κάθε μορφή προκλητών δυναμικών, auditory evoked potentials, visual evoked potentials, με σκοπό την ακριβέστερη έρευνα των κυματομορφών, καθώς και την αυτοματοποίηση συμπερασμάτων.

6

Βιβλιογραφία

- A.L. Goldberger, L. A.-K. (2000). *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals*. Ανάκτηση από <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>
- A.Nygren, J. (1999). A General Approach to Modeling Conduction and Concentration Dynamics in Excitable Cells of Concentric Cylindrical Geometry. *Journal of Theoretical Biology*, 329-358.
- Andre Vander Vorst, A. R. (2006). *RF/Microwave Interaction with biological tissues*. John Wiley & Sons.
- Arendt, N. (1994). Induction and assessment of experimental pain from human skin, muscle and viscera.
- Asllanaj F., F. S. (n.d.). Applying a new computational method for biological tissue optics based on the time-dependent two-dimensional radiative transfer equation.
- Asllanaj F., F. V. (2007). Solution of radiative heat transfer in 2D geometries by a modified finite volume method based on a cell vertex scheme using unstructured triangular meshes.
- BIOPAC. (n.d.). COMPOUND ACTION POTENTIAL: NERVE CONDUCTION.
- Bradon J Wilhelmi, M. L. (2016, January 29). *emedicine.medscape.com*. Ανάκτηση από Medscape.
- C. H. Berthold, M. R. (September 1983). Anatomy of the paranode-node-paranode region in the cat. *Experientia*, Volume 39, Issue 9, pp 964–976.

- C.Staikou. (2016). Differences in pain perception between men and women of reproductive age: a LEP study.
- Cameron C. McIntyre, A. G. (2002). Modeling the Excitability of Mammalian Nerve Fibers: Influence of Afterpotentials on the Recovery Cycle. *Journal of Neurophysiology*, Vol. 87 no. 2, 995-1006.
- Caspar SkauMadsena, N. B. (2013). Assessment of small fibers using evoked potentials.
- Christopher Johnson, W. R. (2015). Minimizing the caliber of myelinated axons by means of nodal constrictions. *Journal of Neurophysiology*, Vol. 114 no. 3, 1874-1884.
- Cole, K. (1968). *Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Classical Biophysics*. Los Angeles: University of California Press.
- Dietterich, T. G. (1998). Approximate Statistical Tests for Comparing Supervised Classification Learning Algorithms . *Neural Computation, MIT*.
- Dorf, R. C. (n.d.). *Sensors, Nanoscience, Biomedical Engineering, and Instruments*.
- Fadhali, M. (2015). Analysis of photon transport in biological tissue and the subsequent. *International Journal of Thermal Sciences*, 60-67.
- Fern, X. (n.d.). *Machine Learning Oregon State College of Engineering*. Ανάκτηση από <http://classes.engr.oregonstate.edu/eecs/spring2012/cs534/>
- G Landmann, M. B. (2017). Usefulness of laser-evoked potentials and quantitative. *Spinal Cord*.
- G.Endres, R. (2013). *Physical Principles in Sensing and Signaling* .
- Graaff. (1993).
- Grace C. Santa Cruz Chavez, B.-Y. L. (2014). An afferent explanation for sexual dimorphism in the aortic baroreflex of rat. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*.
- Guillaume Bouvier, 1. L. (2012). Dyspnea-pain counterirritation induced by inspiratory threshold loading: a laser-evoked potentials study. *Applied Physiology* .
- H. K. Das1, D. D. (2016). Quantifying Demyelination in.
- HARVARD. (n.d.).
- Hodgkin, A. (1951). The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol Rev*, vol. 26 pp 339-409.
- Hodgkin, A. L. (1946). The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proceedings of the Royal Society*.
- Hua-Jiang Wei, D. X.-Y.-M. (2003). Optical properties of human normal small intestine tissue determined by Kubelka-Munk method in vitro. *World J Gastroenterol*, 9(9): 2068–2072.
- ikonet. (n.d.). Ανάκτηση από www.ikonet.com/en/visualdictionary/static/us/the_nervous_system

- Intelligent Design*. (n.d.). Ανάκτηση από <https://www.uncommondescent.com/wp-content/uploads/2015/02/>
- J.-M.Guerit. (1993). *Les Potentiels Evoques*. 2nd ed. Paris: Masson.
- J.P. Reilly, L. G. (1993). *Bioelectricity*. R.C.Dorff, The Electrical Engineering Handbook, Boca Raton CRC Press.
- James, F. T. (2000). Processes in Biological Vision .
- Janet Ghigo, A. C. (2015). Near-field vs. Far-field Evoked Potentials. *American Journal of EEG Technology*, 109-118.
- Jechura, J. (2017, April). *Higher Order Systems*. Ανάκτηση από http://inside.mines.edu/~jjechura/ProcessDynamics/09_HigherOrderSystems.pdf
- Julia J.Harris, R. J. (September 2012). Synaptic Energy Use and Supply. *Neuron*, 762-777.
- Jyotsna. (n.d.). *Wordpress.com*. Ανάκτηση από <https://jyotsnaj.wordpress.com/2009/10/01/question-3-what-do-the-poles-and-zeros-contribute-to-in-the-control-system/>
- K.Hardy, J. (n.d.). *High Frequency Circuit Design*.
- Kohling, T. K. (2009). What is the Source of the EEG? . *CLINICAL EEG and NEUROSCIENCE*.
- Lachaux. (1999). Human Brain Mapping.
- M. Marin, F. A. (2013). Sensitivity analysis to optical properties of biological tissues. *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*.
- M.Niemz. (n.d.). *Laser-Tissue Interactions* . Springer - Biological and Medical Physics Series.
- Madhow, U. (n.d.). *Fundamentals of Digital Communication, Chapter 2* .
- Marc C. Ford, O. A.-M.-S. (2015). Tuning of Ranvier node and internode properties in myelinated axons to adjust action potential timing. *Nature Communications*.
- Martin Simpel, A. v. (n.d.). *Electrical Nerve Stimulators and Localization of Peripheral Nerves*. Ανάκτηση από Anesthesia key: <https://aneskey.com/electrical-nerve-stimulators-and-localization-of-peripheral-nerves/#ch4rf7>
- MicheleTinazzi. (n.d.). Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: A study with CO2 laser evoked potentials.
- Mihailo Rabasović1, D. M. (2013). Spatial laser beam determination by pulsed photoacoustics. *Physica Scripta*.
- Mitul Kumar Ahirwal, N. D. (n.d.). Power Spectrum Analysis of EEG Signals for Estimating Visual Attention.
- Munck, C. W. (2007). *Scholarpedia*. Ανάκτηση από http://www.scholarpedia.org/article/Volume_conduction

- Nadia, A. A. (2016, September 21). The Effect Of Anti-Epileptic Drugs On Visual Evoked Potential In Patients With Generalized Tonic-Clonic Seizures: A Prospective Case-Controlled Study. *Journal of Neuroscience & Clinical Research*.
- NJ Tao, E. E. (n.d.). *NJ Tao Research Group*. Ανάκτηση από [public.asu.edu/~ntao1](http://www.public.asu.edu/~ntao1): [http://www.public.asu.edu/~ntao1/Teaching/ECE202/EEE202_Lec13%20\[Compatibility%20Mode\].pdf](http://www.public.asu.edu/~ntao1/Teaching/ECE202/EEE202_Lec13%20[Compatibility%20Mode].pdf)
- Nyack., C. A. (n.d.). *Laplace Transform*. Ανάκτηση από <http://cnyack.homestead.com/files/alaplace/laptr1r2cc.htm>
- Omnia Hamdy, J. E.-A.-S. (2017, September). A Method for Medical Diagnosis Based on Optical Fluence Rate Distribution at Tissue Surface. *Materials*.
- Patterson, R. F. (1974). *Bioelectric Recording Techniques*. New York.
- Ploner, M. (n.d.). Pain Suppresses Spontaneous.
- Pradip Majumdar, H. X. (2007). A Green's function model for the analysis of laser heating of materials. *Applied Mathematical Modelling*, 1186-1200.
- Principles of lock-in detection and the state of the art, Z. i. (2016, November). *Zurich instruments*. Ανάκτηση από https://www.zhinst.com/sites/default/files/li_primer/zi_whitepaper_principles_of_lock-in_detection.pdf
- Privalov V.E., S. A. (2013). Simulation of laser radiation propagation in inhomogeneous media with complex geometry. *St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics*.
- Rall, W. i. (1989). Cable Theory for Dendritic Neurons.
- Ramo, S. &. (1953). *Fields and Waves in Modern Radio*. Wiley & Sons.
- Segev, I., Fleshman, J., & Burke, R. i. (n.d.). *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks*. Cambridge. The MIT Press.
- Shi-Shang Jang, C. E.-H. (n.d.). Advanced Process Control. Chemical Engineering Department, National Tsing-Hua University Hsin Chu, Taiwan.
- Siettos, K. (n.d.). Design and Analysis of Control Systems.
- Slaby, A. (2007). ROC Analysis with Matlab. *Int. Conf. on Information Technology Interfaces* .
- Steiger, H. Y. (2015). Neuron matters: electric activation of neuronal tissue is dependent on the interaction between the neuron and the electric field. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*.
- T. H. Bullock, E. B. (1988). *Dynamics of Sensory and Cognitive Processing by the Brain*.
- T.Raij, T. (n.d.). Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful AD- and C-fiber stimuli.

- Taylor. (1963). *Cable Theory-Physical Techniques in Biological Research*.
- Thomson, W. (1854). On the Theory of the Electric Telegraph. *Proceedings of the ROYAL SOCIETY OF LONDON*.
- Uludag, K. (2007, November 20). *Physiological and Physical Basis of Functional Brain Imaging - Biological Cybernetics Max Planck Institute*. Ανάκτηση November 20, 2017, από ftp://ftp.kyb.mpg.de/kyb/chaimow/For%20Me/Brain%20Imag/6_EEG_MEG.pdf
- Valeriani M, P. C. (2012, Oct). Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*.
- Vorst, A. (1995). *Transmission, Propagation et Rayonnement*. Brussels: De Boeck.
- Wang, C. L. (2009). Photoacoustic tomography and sensing in biomedicine. *Physics in Medicine & Biology*.
- Wang, L., & Wu, H. (2007). *Biomedical Optics: Principles and Imaging*. Hoboken, NJ, USA: WILEY-INTERSCIENCE.
- Wang, L., Jacques, S., & Zheng, L. (1995). MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Comput. Methods Prog. Biomed.*, 131-146.
- Xu, J. X. (2012 October). Natural electromagnetic waveguide structures based on myelin sheath in the neural system.
- Zhang, Y. (n.d.). *Applied Control, University of Kentucky*. Ανάκτηση από <https://web.engr.uky.edu/~ymzhang/AppliedControl/Syllabus.pdf>
- Zundert, M. S. (n.d.). *Electrical Nerve Stimulators and Localization of Peripheral Nerves*. Ανάκτηση από Anesthesia key: <https://aneskey.com/electrical-nerve-stimulators-and-localization-of-peripheral-nerves/>
- Δημόπουλος, Η. Γ. (2009). *Σήματα, Συστήματα και Κυκλώματα συνεχούς χρόνου*.
- Θωμαΐδου, Ε. (2010-2011). *Ανατομία*.