

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

**Προσομοίωση της φυσιολογίας των βασικών γαγγλίων στη νόσο του
Πάρκινσον μέσω ενός λεπτομερούς πολυεπίπεδου υπολογιστικού
μοντέλου**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωάννα Ι. Χροναίου

Αθήνα, Νοέμβριος 2011

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

**Προσομοίωση της φυσιολογίας των βασικών γαγγλίων στη νόσο του
Πάρκινσον μέσω ενός λεπτομερούς πολυεπίπεδου υπολογιστικού
μοντέλου**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωάννα Ι. Χροναιου

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 18^η Νοεμβρίου 2011.

.....
Κ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Γ. Ματσόπουλος
Επ. Καθηγητής
Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Νοέμβριος 2011

.....

Ιωάννα Ι. Χροναίου

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

Copyright © Ιωάννα Ι. Χροναίου, 2011.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Τα βασικά γάγγλια παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές κινητικές διαταραχές. Μία από αυτές είναι η νόσος του Πάρκινσον, που προκαλείται από τον εκφυλισμό των κυττάρων που παράγουν έναν ειδικό νευροδιαμορφωτή, την ντοπαμίνη. Ωστόσο, οι ακριβείς νευροπαθολογικοί μηχανισμοί που συντελούνται στη νόσο του Πάρκινσον δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως.

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η εξερεύνηση και επέκταση ενός ρεαλιστικού πολυεπίπεδου υπολογιστικού μοντέλου των βασικών γαγγλίων με σκοπό τη μελέτη του ρόλου των βασικών γαγγλίων στη νόσο του Πάρκινσον. Η μελέτη επικεντρώνεται στην επίδραση της μεταβολής της ισχύος των μετασυναπτικών δυναμικών, η οποία θεωρείται ότι διαμορφώνεται από τη ντοπαμίνη, σε φυσιολογική και παρκινσονική κατάσταση. Πιο συγκεκριμένα, εξετάζεται η υπόθεση ότι η ντοπαμίνη διαμορφώνει την ισχύ των μετασυναπτικών δυναμικών, διαμορφώνοντας τα όχι μόνο σε πλάτος, αλλά και σε διάρκεια. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από τις προσομοιώσεις, καθώς η χαρακτηριστικότερη παρκινσονική έκφραση, η κορυφή στην βήτα περιοχή συχνοτήτων των φασμάτων των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα, εμφανίζεται αν και μόνο αν μεταβληθεί τόσο το πλάτος, όσο και η διάρκεια των μετασυναπτικών δυναμικών. Η υλοποίηση του υπολογιστικού μοντέλου και η διεξαγωγή των προσομοιώσεων έγιναν με την βοήθεια του περιβάλλοντος προσομοίωσης NEURON.

Λέξεις κλειδιά:

βασικά γάγγλια

δυναμικά τοπικού πεδίου

ισχύς διασύνδεσης νευρώνων

μετασυναπτικά δυναμικά

νόσος του Πάρκινσον

πολυεπίπεδα μοντέλα βιολογικών νευρώνικών δικτύων

υπολογιστική νευροεπιστήμη

Abstract

The basal ganglia play a central role in several movement disorders. One of them is Parkinson's disease, which is caused by the degeneration of the cells that produce a special neuromodulator called dopamine. However, the exact neuropathological mechanisms underlying Parkinson's disease are yet to be completely understood.

The subject of this thesis is to explore and extend a detailed multi-level computational model of the basal ganglia, in order to study their role in Parkinson's disease. The study focuses on the effect of changes in the power of postsynaptic potentials, which is considered to be formed by dopamine, both in normal and parkinsonian state. More specifically, the considered hypothesis claims that dopamine modulates postsynaptic potentials, by altering, not only their amplitude, but also their duration. This hypothesis is confirmed by simulations, since the characteristic expression of Parkinson's disease, the peak at the beta frequency range of the power spectral density function of local field potentials of the subthalamic nucleus, occurs if, and only if, the amplitude and the duration of postsynaptic potentials are changed. NEURON simulation environment was used in order to develop the computational model and run simulations.

Key words:

basal ganglia

computational neuroscience

neuronal interconnection strength

local field potentials

multilevel models of biological neural networks

Parkinson's disease

postsynaptic potentials

Στους γονείς μου

Ευχαριστίες

Για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Κ. Νικήτα για την αμέριστη συμπαράσταση της και την εμπιστοσύνη της. Επίσης, η εργασία αυτή δεν θα είχε ολοκληρωθεί χωρίς την πολύτιμη συμβολή, τις γνώσεις και τις παρεμβάσεις του διδάκτορα Γιώργου Τσιρογιάννη που βοήθησε να ξεπεραστούν όσα σημαντικά προβλήματα προέκυψαν κατά τη διάρκεια τής.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	13
Κεφάλαιο 2: Γενικές έννοιες	15
2.1 Στοιχεία βιολογίας νευρώνων και νευρωνικών συνάψεων	15
2.1.1 Η δομή του νευρώνα	15
2.1.2 Το δυναμικό της μεμβράνης	17
2.1.3 Οι νευρωνικές συνάψεις	19
2.2 Μαθηματικά μοντέλα αναπαράστασης της συναπτικής αλληλεπίδρασης	20
2.3 Μοντέλα τύπου Hodgkin-Huxley	21
Κεφάλαιο 3: Τα βασικά γάγγλια	25
3.1 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας των βασικών γαγγλίων: Το κλασικό μοντέλο	25
3.1.1 Άμεσο μονοπάτι	27
3.1.2 Έμμεσο μονοπάτι	28
3.2 Το σύγχρονο μοντέλο των βασικών γαγγλίων	29
3.3 Ο ρόλος των κυκλωμάτων των βασικών γαγγλίων στην κίνηση: Η υπόθεση επιλογής δράσης	31
Κεφάλαιο 4: Η νόσος του Πάρκινσον	34
4.1 Η νόσος του Πάρκινσον και τα βασικά γάγγλια	34
4.2 Εμφάνιση φασματικής κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων	37
Κεφάλαιο 5: Ανάλυση και επέκταση ρεαλιστικού πολυεπίπεδου υπολογιστικού μοντέλου των βασικών γαγγλίων	39
5.1 Περιγραφή του μοντέλου	40
5.1.1 Δικτυακό επίπεδο	41
5.1.2 Κυτταρικό επίπεδο	46
5.2 Παρκινσονική συμπεριφορά του μοντέλου	51
5.3 Αποτελέσματα	53

5.4 Συμπεράσματα	66
Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα και Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	69
6.1 Συμπεράσματα	69
6.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	70
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: Το περιβάλλον προσομοίωσης NEURON	72
Π.1 Αναπαράσταση των νευρώνων σε ηλεκτρονικό υπολογιστή	73
Π.2 Αναπαράσταση βιοφυσικών μηχανισμών	74
Π.2.1 Παθητικό ρεύμα διαρροής	74
Π.2.2 Ιοντικό ρεύμα καναλιού καλίου	78
Π.2.3 Μη επιλεκτικό κανάλι κατιόντων που ενεργοποιούνται στην υπερπόλωση	83
Π.2.4 Κανάλι ασβεστίου υψηλού κατωφλίου	84
Π.2.5 Κανάλι καλίου εξαρτώμενο από το δυναμικό και ενεργοποιούμενο από τη συγκέντρωση ασβεστίου	85
Π.2.6 Κανάλι ασβεστίου χαμηλού κατωφλίου τύπου T	86
Π.2.7 Ιοντικό ρεύμα νατρίου που παράγει αιχμή	87
Π.3 Ανάλυση του hoc κώδικα	89
Π.3.1 Templates νευρώνων	90
Π.3.2 Αρχικοποίηση των προσομοιώσεων	91
Π.3.3 Δημιουργία των νευρώνων	92
Π.3.4 Δημιουργία των συνάψεων	94
Π.3.5 Καταγραφή της δραστηριότητας των νευρώνων και των συνάψεων	95
Π.3.6 Υπολογισμός των μέσων ρυθμών ενεργοποίησης	97
Π.3.7 Υπολογισμός του συνολικού ρεύματος κάθε νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα κάθε χρονική στιγμή	98
Π.4 Εκτέλεση των προσομοιώσεων	100
Π.4.1 Μεταγλώττιση νέων μηχανισμών	100
Π.4.2 Εκτέλεση του hoc κώδικα	103
Π.4.3 Σύγκριση MSWindows και Linux	104
Βιβλιογραφία	105

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων επεξεργάζεται τα σήματα που πηγάζουν από τον φλοιό, διευκολύνοντας την σωστή εκτέλεση των εκούσιων κινήσεων. Στη νόσο του Πάρκινσον, ο εκφυλισμός των ντοπαμινεργών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας πυροδοτεί μια σειρά λειτουργικών αλλαγών που επηρεάζουν όλο το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων (Blandini et al. 2000). Η πιο χαρακτηριστική παθοφυσιολογική έκφανση των βασικών γαγγλίων και ειδικότερα του υποθαλαμικού πυρήνα στη νόσο του Πάρκινσον είναι η κυρίαρχη κορυφή στην βήτα περιοχή συχνοτήτων (11 – 30 Hz) του φάσματος των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα. Οι ακριβείς παθοφυσιολογικές αιτίες της εμφάνισης της βήτα κορυφής δεν έχουν βρεθεί με βεβαιότητα.

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής μελετάται το ρεαλιστικό πολυεπίπεδο υπολογιστικό μοντέλο των βασικών γαγγλίων που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο της διδακτορικής διατριβής με τίτλο «Ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων βιολογικών νευρωνικών δικτύων για τη μελέτη του ρόλου της ισχύος διασύνδεσης των νευρώνων» του διδάκτορα Γ.Τσιρογιάννη (2009). Μέσα από αυτό το μοντέλο μελετάται ο ρόλος της μεταβολής του πλάτους και της διάρκειας των

μετασυναπτικών δυναμικών, ως αποτέλεσμα της απώλειας της ντοπαμίνης, στην εμφάνιση της χαρακτηριστικής κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων της συνάρτησης πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα. Συγκεκριμένα, εξετάζεται η υπόθεση πως πρέπει να διαμορφωθούν τόσο το πλάτος όσο και η διάρκεια των μετασυναπτικών δυναμικών για την εμφάνιση της κορυφής στις βήτα συχνότητες. Επίσης, διερευνάται η επίδραση της ντοπαμίνης σε κάποιες από τις διασυνδέσεις μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων, δηλαδή το αν η έλλειψη ντοπαμίνης ενισχύει, εξασθενεί ή δεν επηρεάζει τη διασύνδεση μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων.

Στο **δεύτερο κεφάλαιο**, παρουσιάζονται κάποια γενικά στοιχεία της βιολογίας των νευρώνων και των νευρωνικών συνάψεων και παρατίθενται οι απαιτούμενες γνώσεις για την κατανόηση των εννοιών που χρησιμοποιούνται στην παρούσα διπλωματική. Επίσης, γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση των μοντέλων που χρησιμοποιούνται για την αναπαράσταση των ιδιοτήτων των νευρώνων και της συναπτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ τους. Στο **τρίτο κεφάλαιο**, αναφέρεται μία εισαγωγή στην ανατομία και φυσιολογία των βασικών γαγγλίων και αναλύεται ο ρόλος τους στην κίνηση. Στο **τέταρτο κεφάλαιο**, αναλύεται η σχέση των παθολογικών μεταβολών της φυσιολογίας των βασικών γαγγλίων στην εμφάνιση και τα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον. Στο **πέμπτο κεφάλαιο**, περιγράφεται το ρεαλιστικό πολυεπίπεδο υπολογιστικό μοντέλο των βασικών γαγγλίων και μελετάται η παρκινσονική συμπεριφορά του μέσα από ένα σύνολο προσομοιώσεων. Στο **έκτο κεφάλαιο**, παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της εργασίας, καθώς και κάποια θέματα και ιδέες για διερεύνηση και μελλοντική εργασία. Στο **παράρτημα**, παρατίθεται μία εισαγωγή στο περιβάλλον προσομοιώσεων NEURON (<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>), που χρησιμοποιήθηκε για την διερεύνηση της συμπεριφοράς του πολυεπίπεδου μοντέλου των βασικών γαγγλίων στο πέμπτο κεφάλαιο. Επιπλέον, δίνονται εκτενείς επεξηγήσεις σε ότι αφορά την υλοποίηση του μοντέλου στο NEURON.

Κεφάλαιο 2

Γενικές έννοιες

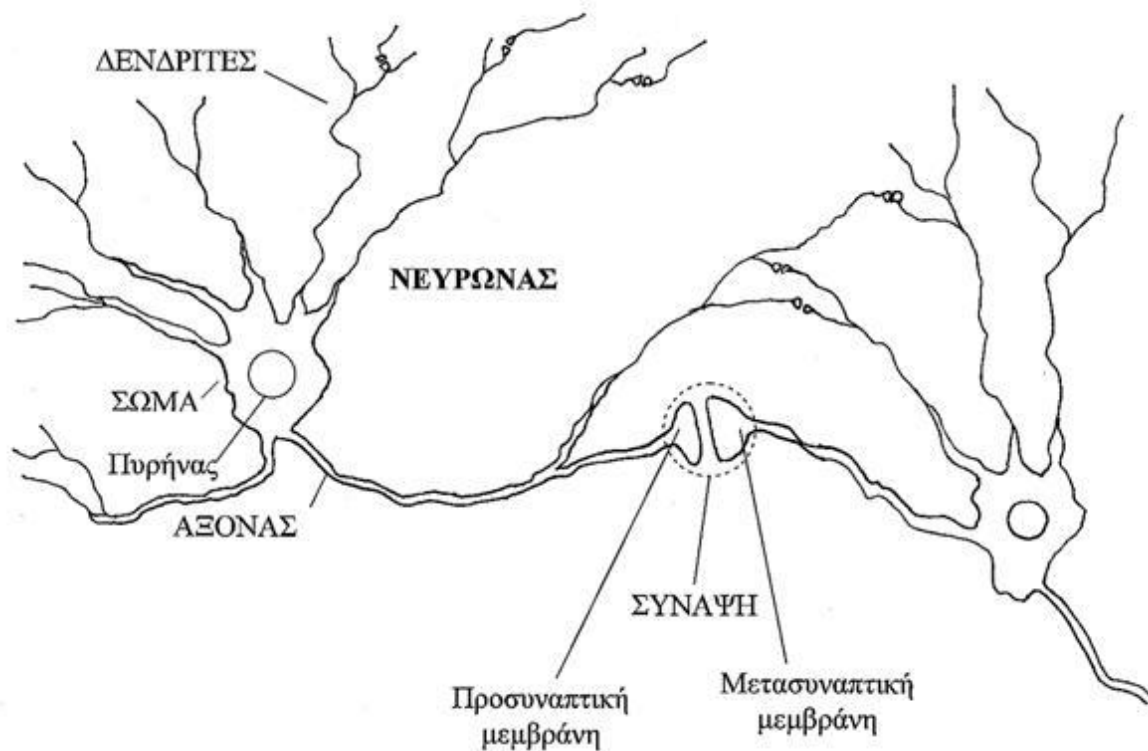
Το νευρικό σύστημα είναι το πιο πολύπλοκο σύστημα του ανθρώπινου σώματος. Χωρίζεται σε δύο κύρια συστήματα, το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Το ΚΝΣ αποτελείται από το νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο. Η βασική λειτουργική και δομική μονάδα του νευρικού συστήματος είναι ο νευρώνας.

2.1 Στοιχεία βιολογίας νευρώνων και νευρωνικών συνάψεων

2.1.1 Η δομή του νευρώνα

Ένας νευρώνας ή νευρικό κύτταρο αποτελείται ανατομικά από τέσσερις διακριτές περιοχές, που απεικονίζονται στο Σχήμα 2.1: το σώμα, τους δενδρίτες, τον άξονα και το συναπτικό κομβίο ή σύναψη. Το σώμα είναι το μεταβολικό κέντρο του κυττάρου και περιέχει τον πυρήνα, που βρίσκεται στο κέντρο του κυττάρου. Οι περισσότεροι νευρώνες έχουν αρκετούς δενδρίτες (είσοδοι του νευρώνα), αλλά μόνο ένα νευρώαξονα (έξοδος του νευρώνα). Ο τελευταίος ξεκινάει

από το σώμα του νευρώνα, συγκεκριμένα από μια περιοχή που ονομάζεται αξονικό λοφίδιο και είναι το σημείο στο οποίο ξεκινάει κάθε δυναμικό ενέργειας (Clark, 2005). Οι δενδρίτες είναι προεκτάσεις του σώματος του κυττάρου. Τόσο στην επιφάνεια των δενδριτών όσο και του σώματος βρίσκονται χιλιάδες μικρές απολήξεις σχήματος βολβού, τα συναπτικά κομβία ή συνάψεις (Νικήτα, 2011). Οι συνάψεις βρίσκονται ανάμεσα στον προσυναπτικό νευροάξονα ενός νευρώνα και τον μετασυναπτικό ιστό, που συνήθως είναι ένα άλλο νευρικό κύτταρο (Clark, 2005). Κάθε νευρώνας μπορεί να είναι ταυτόχρονα προσυναπτικός σε πολλές συνάψεις και μετασυναπτικός σε πολλές άλλες (Νικήτα, 2011).



Σχήμα 2.1: Μορφή σύναψης μεταξύ προσυναπτικού και μετασυναπτικού νευρώνα. Στο σχήμα απεικονίζεται και η τυπική μορφή ενός νευρώνα με το σώμα, τον πυρήνα, τον άξονα και τους δενδρίτες

2.1.2 Το δυναμικό της μεμβράνης

Όπως και άλλα κύτταρα, οι νευρώνες αποτελούνται από τεράστιο αριθμό και ποικιλία ιόντων και μορίων. Πολλά από αυτά τα μόρια είναι φορτισμένα, είτε αρνητικά είτε θετικά. Στο εσωτερικό ενός νευρώνα σε κατάσταση ισορροπίας υπάρχει περίσσεια αρνητικών φορτίων (ιόντων), ενώ στο εξωτερικό περίσσεια θετικών φορτίων (Dayan-Abbott, 1999). Οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις που αναπτύσσονται, οδηγούν στην συγκέντρωση των θετικών ιόντων του εξωκυττάριου χώρου στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης και των αρνητικών ιόντων του ενδοκυττάριου χώρου στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, αφήνοντας τον κύριο όγκος του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου χώρου ηλεκτρικά ουδέτερους.

Κατά μήκος της μεμβράνης υπάρχουν πολυάριθμα κανάλια ιόντων που μεταβάλλουν την αγωγιμότητα της, ανάλογα με την πυκνότητα και το είδος τους. Ένας τυπικός νευρώνας μπορεί να έχει δώδεκα ή περισσότερους διαφορετικούς τύπους καναλιών. Τα περισσότερα κανάλια είναι άκρως επιλεκτικά, επιτρέποντας σε ένα μόνο τύπο ιόντων να περάσει μέσα από αυτά. Η χωρητικότητα της μεμβράνης μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με πολλούς παράγοντες, όπως είναι το δυναμικό της μεμβράνης (voltage-dependent channels), την ενδοκυττάρια συγκέντρωση διάφορων διαβιβαστών (πχ. Ca^{2+} -dependent channels) και την εξωκυττάρια συγκέντρωση νευροδιαβιβαστών ή νευροδιαμορφωτών (synaptic receptor channels). Η μεμβράνη περιέχει ακόμα ιόντικές αντλίες που δαπανούν ενέργεια προκειμένου να διατηρήσουν τις διαφορές στις συγκεντρώσεις των ιόντων στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο. (Dayan-Abbott, 1999)

Κατά σύμβαση, το δυναμικό του εξωκυττάριου υγρού έξω από ένα νευρώνα ορίζεται να είναι μηδέν. Όταν ένας νευρώνας βρίσκεται σε ηρεμία, το πλεόνασμα αρνητικού φορτίου στο εσωτερικό κάνει το δυναμικό της μεμβράνης αρνητικό. Το δυναμικό αυτό ονομάζεται δυναμικό ηρεμίας του νευρώνα και αντικατοπτρίζει το σημείο στο οποίο η ροή των ιόντων που εισέρχονται στο κύτταρο είναι ίση με την ροή των εξερχόμενων ιόντων (Dayan-Abbott, 1999). Η τιμή του για ένα νευρώνα είναι της τάξης των -70 mV και μπορεί να μεταβληθεί ταχύτατα από κάποια εξωτερική διέγερση. Η αύξηση της τιμής αυτής ονομάζεται αποπόλωση, ενώ η μείωση υπερπόλωση.

Όταν ένας νευρώνας έχει αποπολωθεί τόσο ώστε το δυναμικό της μεμβράνης του να ξεπεράσει μια τιμή κατωφλίου, ξεκινάει μια διαδικασία θετικής ανατροφοδότησης, και ο νευρώνας παράγει

ένα δυναμικό δράσης. Ως δυναμικό δράσης νοείται μία ραγδαία μεταβολή (περίπου 100 mV) του ηλεκτρικού δυναμικού κατά μήκος της μεμβράνης που διαρκεί περίπου 1 ms.

Το δυναμικό ηρεμίας διαταρράσσεται από ευοδωτικά και ανασταλτικά ερεθίσματα. Τα πρώτα προκαλούν την είσοδο κατιόντων στο εσωτερικό του νευρώνα (κυρίως ιόντων Na⁺), με αποτέλεσμα την αύξηση του δυναμικού κατά ένα ποσό που ονομάζεται αποπολωτικό μετασυναπτικό δυναμικό. Αντίθετα, τα ανασταλτικά ερεθίσματα προκαλούν την μετακίνηση κατιόντων προς το εξωτερικό του νευρώνα (κυρίως ιόντων K⁺) και προκαλούν πτώση του δυναμικού μεμβράνης σε πιο αρνητικές τιμές. Αυτό απομακρύνει το νευρώνα από την κατάσταση έκλυσης δυναμικού ενέργειας, αφού πλέον απαιτείται ισχυρότερη ευόδωση για να ξεπεραστεί το κατώφλι. Στην πράξη, η εκφόρτιση ενός μόνο ευοδωτικού συναπτικού κομβίου δεν μπορεί ποτέ να προκαλέσει αρκετό αποπολωτικό δυναμικό για να ξεπεραστεί το κατώφλι, αλλά απαιτείται η ταυτόχρονη εκφόρτιση πολλών ευοδωτικών κομβίων. (Νικήτα, 2011)

Η έκλυση ενός δυναμικού δράσης εξαρτάται και από την ιστορία του νευρώνα στο χρονικό διάστημα που προηγείται του δυναμικού. Για τα πρώτα ms μετά την έκλυση ενός δυναμικού δράσης, ένα δεύτερο ερέθισμα όσο δυνατό κι αν είναι, δεν μπορεί να πυροδοτήσει ενεργό δυναμικό. Αυτό το διάστημα ονομάζεται απόλυτα ανενεργή περίοδος. Στο επόμενο χρονικό διάστημα, ένα ερέθισμα είναι δυνατό να παράγει ένα δυναμικό δράσης αρκεί αυτό να είναι σημαντικά ισχυρότερο από το κατώφλι. (Dayan-Abbott, 1999)

Η συχνότητα εμφάνισης δυναμικών ενέργειας είναι μεταβλητή και εξαρτάται από τις ιδιότητες του νευρώνα και τη συναπτική επιρροή που δέχεται. Γενικά, μία ακολουθία δυναμικών ενέργειας αναφέρεται με τον όρο σειρά ή ακολουθία αιχμών (spike train), επειδή ο αριθμός των αιχμών αλλά και ο ακριβής χρονισμός της εμφάνισης τους θεωρείται πως έχει ειδική λειτουργική σημασία και κωδικοποιεί κάποια συγκεκριμένη απόκριση (Νικήτα, 2011). Ένα παράδειγμα ακολουθίας αιχμών όπου φαίνεται και η μορφή κάθε δυναμικού ενέργειας φαίνεται στο σχήμα 2.2.



Σχήμα 2.2: Ακολουθία αιχμών (Πηγή: <http://www.csupomona.edu>, 9 Νοεμβρίου 2011)

2.1.3 Οι νευρωνικές συνάψεις

Μία σύναψη μπορεί να δρα διεγερτικά (ευοδωτικά) στον μετασυναπτικό νευρώνα, με έκκριση ουσίας που αποπολώνει το νευρώνα ή ανασταλτικά, με έκκριση ουσίας που τον υπερπολώνει. Κατά την εξάπλωση ενός δυναμικού ενέργειας, η εκπόλωση της μεμβράνης προκαλεί την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή μέσα στο συναπτικό χάσμα. Ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται προκαλεί αμέσως μεταβολή των χαρακτηριστικών διαπερατότητας του νευρώνα, που οδηγεί σε διέγερση ή αναστολή ανάλογα με τον τύπο της διαβιβαστικής ουσίας. Κάθε νευρώνας εκκλύει μόνο ένα τύπο νευροδιαβιβαστή σε όλες τις νευρικές απολήξεις (Νικήτα, 2011). Στο μετασυναπτικό νευρώνα ο νευροδιαβιβαστής δρά σε ειδικούς υποδοχείς της μεμβράνης και μεταβάλλει την κατάσταση των ειδικών καναλιών ιόντων. Τότε αυτά διαρρέονται από ρεύμα, ευοδωτικό ή ανασταλτικό, προκαλώντας λειτουργικές επιδράσεις στο μετασυναπτικό νευρώνα. Για τις ευοδωτικές συνάψεις, το γλουταμικό οξύ δεσμεύεται συνηθέστερα από υποδοχείς τύπου AMPA και NMDA. Στις ανασταλτικές συνάψεις, το GABA_A είναι ο πιο συχνά απαντώμενος υποδοχέας (Τσιρογιάννης, 2009).

Η ποσότητα και ο ρυθμός δέσμησης των νευροδιαβιβαστών υπόκεινται γενικά στη διαμόρφωση από άλλες χημικές ουσίες. Για παράδειγμα, η ντοπαμίνη παρέχεται παντού στο σύστημά τους και θεωρείται ότι ελέγχει μεταξύ άλλων και τη διαδικασία δέσμησης των νευροδιαβιβαστών. Έτσι, για οποιαδήποτε σύναψη, το πόσο ρεύμα θα διαρρεύσει το μετασυναπτικό νευρώνα

εξαιτίας μίας αιχμής που παρήγαγε ο προσυναπτικός διαμορφώνεται δυναμικά από τη ντοπαμίνη μέσω του ελέγχου της δέσμευσης γλουταμικού ή γ-αμινοβουτυρικού οξέος για ευοδωτική και ανασταλτική σύναψη αντίστοιχα. (Τσιρογιάννης, 2009)

2.2 Μαθηματικά μοντέλα αναπαράστασης της συναπτικής αλληλεπίδρασης νευρώνων

Η συναπτική διασύνδεση των νευρώνων βασίζεται σε γεγονότα διακριτά στο χρόνο, όπως είναι η άφιξη στο μετασυναπτικό νευρώνα ενός δυναμικού ενέργειας που έχει παραχθεί από τον προσυναπτικό. Ένα τέτοιο γεγονός προκαλεί μετασυναπτικό δυναμικό, έστω U , το οποίο αποπολώνει ή υπερπολώνει το μετασυναπτικό νευρώνα, ανάλογα αν η σύνδεση είναι ευοδωτική ή ανασταλτική, αντίστοιχα. Η τυπική μορφή του μετασυναπτικού δυναμικού που παράγεται από μία αιχμή φαίνεται στο σχήμα 2.3. Η πολικότητα του δυναμικού εξαρτάται από το αν είναι ευοδωτικό ή ανασταλτικό. Οι παράμετροι που καθορίζουν το σχήμα του είναι η ένταση ή πλάτος, έστω U_M , δηλαδή το ύψος του στον κάθετο άξονα, και η σταθερά χρόνου του, έστω τ , που καθορίζει τη διάρκειά του. (Νικήτα, 2011)

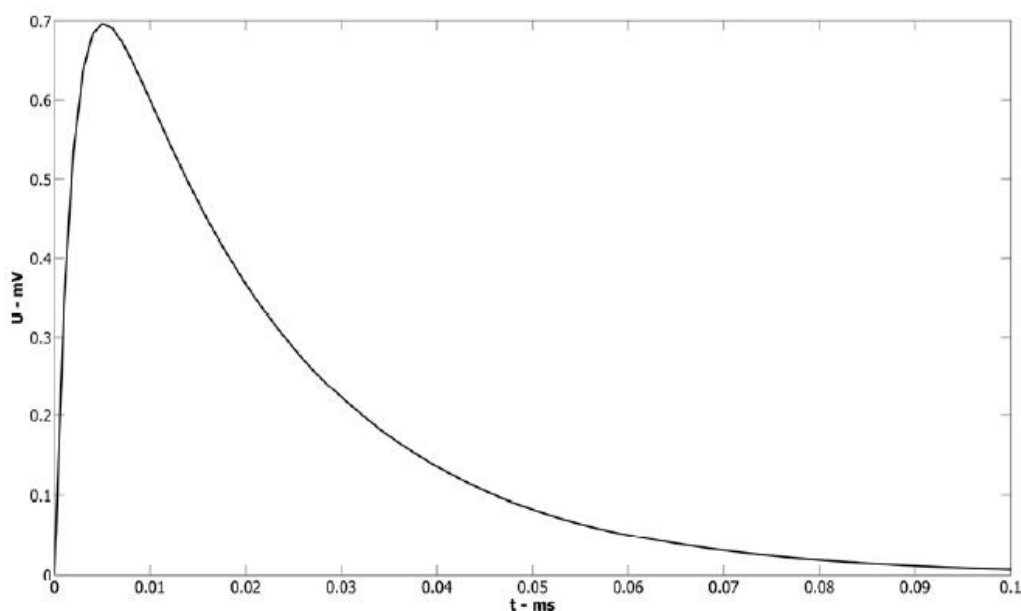
Για την αναπαραγωγή της τυπικής μορφής του μετασυναπτικού δυναμικού έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μαθηματικές συναρτήσεις (σε όλες υποτίθεται ότι το δυναμικό ενέργειας που προκαλεί το μετασυναπτικό δυναμικό φτάνει τη χρονική στιγμή $t=0$):

- Απλή εκθετική συνάρτηση: $U = U_M \cdot e^{-t/\tau}$
- Συνάρτηση-άλφα: $U = U_M \cdot \tau \cdot t \cdot e^{-t/\tau}$
- Διεκθετική συνάρτηση: $U = U_M \cdot (-e^{-t/\tau_1} + e^{-t/\tau_2})$

όπου τ_1 , τ_2 οι σταθερές χρόνου ανόδου και πτώσης του δυναμικού, με $\tau_1 < \tau_2$. (Νικήτα, 2011)

Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διπλωματικής, στο μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε όλες οι συνάψεις περιγράφονται από διεκθετικές συναρτήσεις. Στα επόμενα κεφάλαια εξετάζεται η περίπτωση μεταβολής του πλάτους και της διάρκειας των μετασυναπτικών δυναμικών, U_M και τ αντίστοιχα.

Η απόκριση των νευρώνων στα συναπτικά ρεύματα θεωρείται ωμική, επομένως ανάλογη είναι και η μορφή του ρεύματος που επάγεται από το μετασυναπτικό δυναμικό. Αν αυξηθούν τόσο το πλάτος όσο και η διάρκεια των μετασυναπτικών δυναμικών, το συνολικό συναπτικό ρεύμα που διαρρέει τη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα αυξάνεται. Αν η σύνδεση είναι ευοδωτική, ο νευρώνας αυτός θα υποστεί αυξημένη αποπόλωση και θα ωθηθεί σε μεγάλους ρυθμούς ενεργοποίησης. Αν είναι ανασταλτικός, η αναστολή του θα είναι εντονότερη και θα ωθηθεί προς παύση της ενεργοποίησής του. (Νικήτα, 2011)



Σχήμα 2.3: Η τυπική μορφή του μετασυναπτικού δυναμικού που παράγεται από μία προσυναπτική αιχμή

2.3 Μοντέλα τύπου Hodgkin-Huxley

Υπάρχουν πολλά μαθηματικά και υπολογιστικά μοντέλα που μπορούν να αναπαράγουν τις λειτουργικές ιδιότητες και αποκρίσεις ενός νευρώνα. Ένα από αυτά είναι το μοντέλο που εισήγαγαν από τους Hodgkin και Huxley.

Σύμφωνα με το μοντέλο, η διάνοιξη και η σύγκλειση των καναλιών των ιόντων βασίζεται στην ύπαρξη πυλών ενεργοποίησης, των οποίων η διάνοιξη προκαλεί και τη διάνοιξη του αντίστοιχου

καναλιού και πυλών απενεργοποίησης, των οποίων η διάνοιξη προκαλεί και τη σύγκλειση του αντίστοιχου καναλιού. Βιολογικά, οι πύλες αντιστοιχούν σε ειδικές πρωτεϊνικές δομές που αλληλεπιδρούν χημικά με τα ιόντα προκαλώντας, ανάλογα με τις συνθήκες, την έναρξη ή την παύση της ροής τους διαμέσου της μεμβράνης. Σε επίπεδο μοντελοποίησης, οι πύλες μαθηματικά αντιστοιχίζονται σε πιθανότητες διάσχισής τους από τα ιόντα. Έτσι, αναπαρίστανται από μεταβλητές που παίρνουν τιμές στο διάστημα [0, 1]. Μία πύλη θεωρείται ανοιχτή όταν η μεταβλητή που την αναπαριστά είναι >0.5 , δηλαδή η πιθανότητα ένα ιόν να τη διασχίσει είναι μεγαλύτερη από το να μην τη διασχίσει. Σημειώνεται ότι ένα κανάλι μπορεί να αποτελείται από περισσότερες από μία πύλες ενεργοποίησης, οπότε στην περίπτωση αυτή πρέπει όλες να ανοίξουν για να προκαλέσουν τη διάνοιξη του καναλιού. Γενικά, η τιμή των μεταβλητών των πυλών εξαρτάται από το δυναμικό μεμβράνης, αλλά και αντίστροφα. (Νικήτα, 2011)

Στο απλό μοντέλο, οι Hodgkin και Huxley θεώρησαν ότι δύο ιοντικές ροές, αυτές του Na^+ και του K^+ , ευθύνονται για όλο το φάσμα της δυναμικής συμπεριφοράς του νευράξονα. Υπέθεσαν, λοιπόν, την ύπαρξη στη μεμβράνη ενός ενεργητικού καναλιού Na^+ και ενός K^+ . Τη συμπεριφορά του καναλιού Na^+ την απέδωσαν στην ύπαρξη τριών πυλών ενεργοποίησης και μίας απενεργοποίησης. Αντίθετα, υπέθεσαν ότι το κανάλι K^+ περιέχει τέσσερις πύλες ενεργοποίησης και καμία πύλη απενεργοποίησης. Εκτός από τα ενεργητικά κανάλια, χρησιμοποίησαν στο μοντέλο και ένα παθητικό κανάλι, το οποίο το ονόμασαν κανάλι διαρροής. (Νικήτα, 2011)

Το μοντέλο αυτό περιγράφεται από τις παρακάτω βασικές εξισώσεις (Νικήτα, 2011):

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K) \quad \text{E-2.1}$$

$$\frac{dm}{dt} = a_m(V)(1 - m) - b_m(V)m \quad \text{E-2.2}$$

$$\frac{dh}{dt} = a_h(V)(1 - h) - b_h(V)h \quad \text{E-2.3}$$

$$\frac{dn}{dt} = a_n(V)(1 - n) - b_n(V)n \quad \text{E-2.4}$$

Πρόκειται για ένα σύστημα τεσσάρων γραμμικών συνήθων διαφορικών εξισώσεων με μία ανεξάρτητη μεταβλητή, το χρόνο, και τέσσερις εξαρτημένες μεταβλητές, το δυναμικό V και τις μεταβλητές κατάστασης (ανοιχτής ή κλειστής) των πυλών m (πύλη ενεργοποίησης Na^+), h (πύλη

απενεργοποίησης Na^+) και n (πύλη ενεργοποίησης K^+). Οι συναρτήσεις a και b εκφράζουν τους ρυθμούς με τους οποίους η πύλη περνάει από την κλειστή στην ανοιχτή κατάσταση και από την ανοιχτή στην κλειστή κατάσταση, αντίστοιχα. Οι Hodgkin και Huxley τις υπολόγισαν για κάθε πύλη. Οι παράμετροι του μοντέλου είναι οι μέγιστες αγωγιμότητες των ενεργητικών καναλιών Na^+ (g_{Na}) και K^+ (g_{K}), τα δυναμικά ισορροπίας Na^+ (V_{Na}) και K^+ (V_{K}), η αγωγιμότητα διαρροής (g_{L}), το δυναμικό διαρροής (V_{L}) και η ισοδύναμη χωρητικότητα της μεμβράνης C_{m} . Αξίζει να παρατηρηθεί ότι όλοι οι όροι του δεξιού μέρους της πρώτης εξίσωσης εκφράζουν ρεύματα, των οποίων η ένταση για τα ενεργητικά κανάλια διαμορφώνεται από τις τιμές των μεταβλητών των πυλών. (Νικήτα, 2011)

Με χρήση των στοιχείων του μοντέλου Hodgkin-Huxley, η ακολουθία καταστάσεων που εμφανίζονται στην παραγωγή ενός δυναμικού ενέργειας έχει ως εξής:

- Σε κατάσταση ηρεμίας είναι $m \approx 0$, $h \approx 1$, $n \approx 0$. Οι πύλες ενεργοποίησης και των δύο ενεργητικών καναλιών είναι κλειστές και κατά συνέπεια τα ίδια τα κανάλια είναι κλειστά. (Νικήτα, 2011)

- Όταν εισαχθεί ένα αποπολωτικό ερέθισμα στο νευρώνα, το δυναμικό μεμβράνης αυξάνεται. Αυτό προκαλεί την αύξηση της τιμής της συνάρτησης a_m και τη μείωση της τιμής της συνάρτησης b_m . Με άλλα λόγια, οι πύλες m τείνουν πολύ περισσότερο προς την ανοιχτή κατάσταση, δηλαδή αρχίζουν να ανοίγουν. Αν το ερέθισμα είναι αρκετά ισχυρό για να προκαλέσει αύξηση του δυναμικού μεμβράνης τόση ώστε να γίνει $a_m \gg b_m$, οι πύλες m ανοίγουν (γίνεται $m > 0.5$) και προκαλούν απότομο και ισχυρό ρεύμα ιόντων Na^+ προς το εσωτερικό του νευρώνα, ανεβάζοντας πολύ το δυναμικό μεμβράνης. Έτσι, σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα αυτό μπορεί να φτάσει σε μεγάλες θετικές τιμές, από τις αρνητικές που βρισκόταν στην ηρεμία. Το γεγονός αυτό εκλαμβάνεται ως εμφάνιση δυναμικού ενέργειας. (Νικήτα, 2011)

- Όταν το δυναμικό μεμβράνης φτάσει σε υψηλές τιμές ως αποτέλεσμα του ανοίγματος της πύλης m , επηρεάζει τους ρυθμούς a και b των πυλών h και n , έτσι ώστε αφενός η πρώτη να ωθείται προς κλείσιμο ($a_h \ll b_h$) και η δεύτερη να ωθείται προς άνοιγμα ($a_n \gg b_n$). Τότε, εφόσον $h \rightarrow 0$, το κανάλι Na^+ κλείνει, σταματώντας την αύξηση του δυναμικού. Παράλληλα, εφόσον $n \rightarrow 1$, το κανάλι K^+ ανοίγει και προκαλεί ρεύμα ιόντων K^+ προς το εξωτερικό του νευρώνα. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην πτώση της τιμής του δυναμικού μεμβράνης, προς την αρχική αρνητική τιμή του δυναμικού ηρεμίας. (Νικήτα, 2011)

• Η τελευταία φάση του δυναμικού ενέργειας είναι η υπερπόλωση που παρατηρείται πριν επιστρέψει στο δυναμικό ηρεμίας. Αυτή οφείλεται στο ρεύμα K^+ , το οποίο μειώνεται μεν ως αποτέλεσμα την πτώσης του δυναμικού (το κανάλι K^+ γυρνάει στην αρχική κλειστή κατάσταση), αλλά διατηρείται ακόμα αρκετά ισχυρό ώστε να συνεχίζει να προκαλεί πτώση του δυναμικού. Τελικά, σε πολύ αρνητικές τιμές, κάτω από το δυναμικό ηρεμίας, το κανάλι κλείνει τελείως, το ρεύμα K^+ εξαφανίζεται και το δυναμικό επανέρχεται οριστικά στην τιμή ηρεμίας. (Νικήτα, 2011)

$$a_m(V) = 0.1 \frac{25-V}{\exp\left(\frac{25-V}{10}\right)-1} \quad \text{E-2.5}$$

$$a_h(V) = 0.07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right) \quad \text{E-2.6}$$

$$a_n(V) = 0.01 \frac{10-V}{\exp\left(\frac{10-V}{10}\right)-1} \quad \text{E-2.7}$$

$$b_m(V) = 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \quad \text{E-2.8}$$

$$b_h(V) = \frac{1}{\exp\left(\frac{30-V}{10}\right)+1} \quad \text{E-2.9}$$

$$b_n(V) = 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \quad \text{E-2.10}$$

Στο απλό μοντέλο των Hodgkin-Huxley μπορούν να προστεθούν και άλλα ιοντικά κανάλια δημιουργώντας έτσι διαφορετικά μοντέλα νευρώνων. Για κάθε επιπλέον κανάλι προστίθεται στην εξίσωση E-2.1 ένας όρος ρεύματος ανάλογος με αυτούς των Na^+ και K^+ , ενώ συνολικά προστίθεται στο μοντέλο μία διαφορική εξίσωση για κάθε επιπλέον πύλη. Με αυτό τον τρόπο, σχεδόν όλα τα λεπτομερή, βιολογικά εύλογα μοντέλα που έχουν δημοσιευτεί βασίζονται στους γενικούς μηχανισμούς που ανακάλυψαν οι Hodgkin και Huxley (Νικήτα, 2011).

Κεφάλαιο 3

Τα βασικά γάγγλια

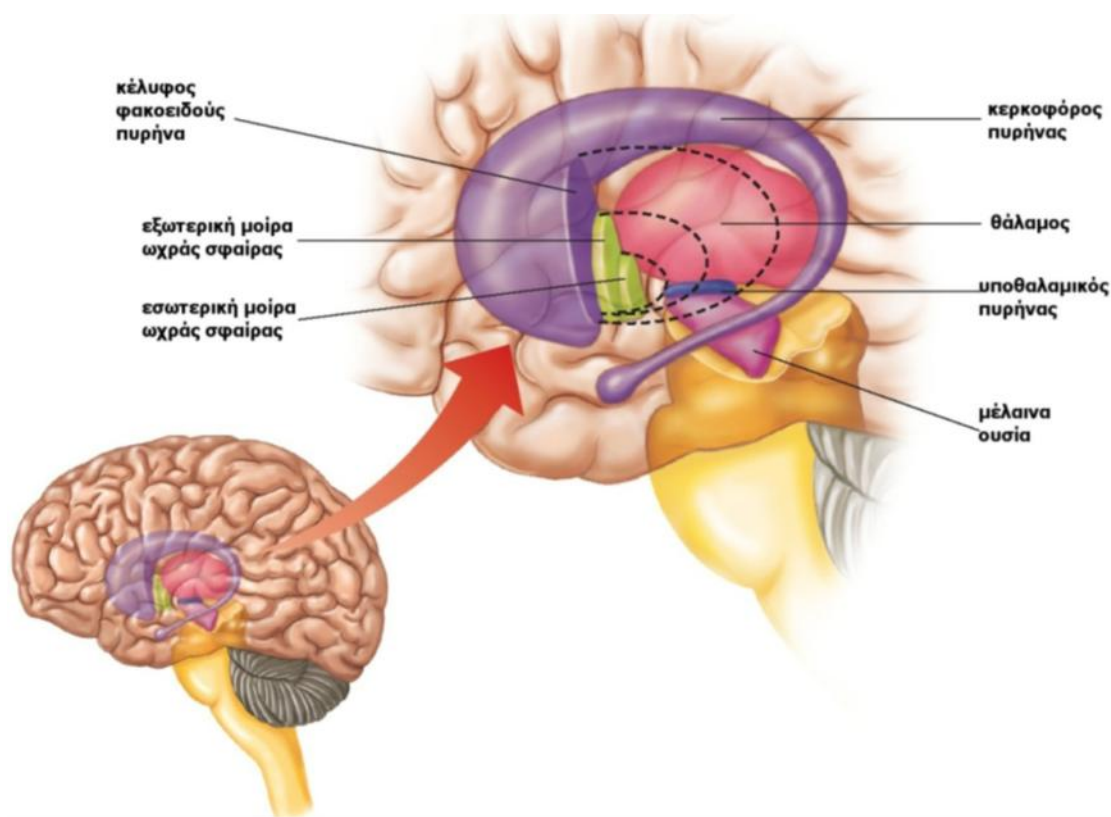
3.1 Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας των βασικών γαγγλίων:

Το κλασικό μοντέλο

Τα βασικά γάγγλια είναι μια ομάδα διασυνδεδεμένων πυρήνων στο κέντρο περίπου του εγκεφάλου (Albin et al. 1989). Ανατομικά αποτελούνται από έξι πυρήνες που διαχωρίζονται με βάση τους ιδιαίτερους τύπους νευρώνων τους, τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά και τις αλληλεπιδράσεις τους με τις εξωτερικές δομές: το ραβδωτό σώμα, η εσωτερική κι εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, ο υποθαλαμικός πυρήνας, η συμπαγής και η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (Wickens 1997). Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων παρεμβάλλεται λειτουργικά ανάμεσα στον φλοιό και στον θάλαμο (Blandini et al. 2000).

Οι συνδέσεις στο κλασικό μοντέλο των βασικών γαγγλίων είναι ως επί το πλείστον γνωστές, αν και η ακριβής λειτουργία τους παραμένει άγνωστη. Η δομή εισόδου των βασικών γαγγλίων είναι το ραβδωτό σώμα. Οι κυρίαρχες δομές εξόδου των βασικών γαγγλίων είναι η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας και η εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας. Σύμφωνα με το κλασικό

μοντέλο (Albin et al. 1989), οι τελευταίες λαμβάνουν άμεσες προβολές από το ραβδωτό σώμα. Επιπλέον, το ραβδωτό σώμα προβάλλει στην εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, η οποία προβάλλει στον υποθαλαμικό πυρήνα. Αυτός με την σειρά του έχει προβολές στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Ακόμα, το ραβδωτό σώμα λαμβάνει μια ουσιαστική προβολή από την συμπαγής μοίρα της μέλαινας ουσίας, που είναι η πηγή της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο.



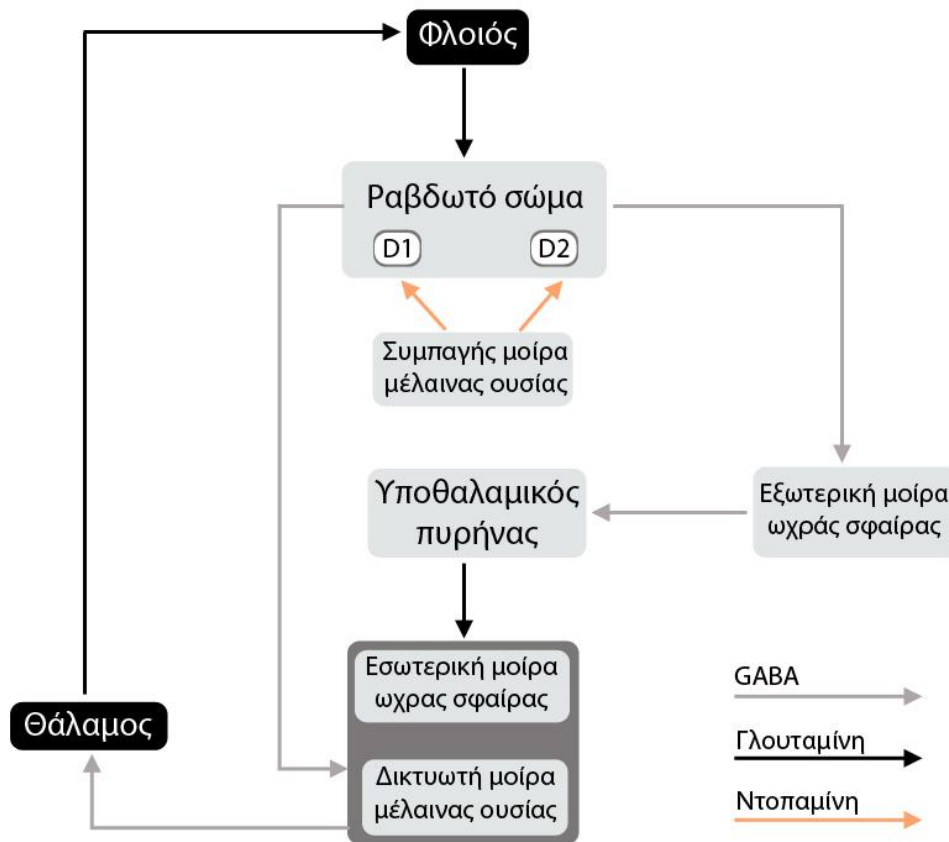
Σχήμα 3.1: Θέση και διάταξη των πυρήνων των βασικών γαγγλίων στον εγκέφαλο (Πηγή:

<http://www.ndsu.edu/>, 9/11/2011)

Το παραπάνω μοντέλο προβλέπει την ύπαρξη δύο βασικών κυκλωμάτων ελέγχου των βασικών γαγγλίων, το άμεσο (direct pathway) και το έμμεσο (indirect pathway). Τα δύο μονοπάτια προέρχονται από διαφορετικά υποσύνολα νευρώνων του ραβδωτού σώματος και στο μοντέλο αυτό παραμένουν λειτουργικά διαχωρισμένα.

3.1.1 Άμεσο μονοπάτι

Το άμεσο μονοπάτι είναι ένας βρόχος που ξεκινάει από τον φλοιό. Το μονοπάτι περνάει από τα βασικά γάγγλια και επιστρέφει στον φλοιό μέσα από το θάλαμο. Νευρώνες από διάφορα σημεία του φλοιού προβάλλουν σε συγκριτικά λιγότερους νευρώνες του ραβδωτού σώματος. Το ραβδωτό σώμα προβάλλει στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας. Η τελευταία προβάλλει στον θάλαμο, ο οποίος έχει προβολές πίσω στον φλοιό. Οι νευρώνες του φλοιού που δέχονται είσοδο από τα βασικά γάγγλια παρουσιάζουν κοινές ιδιότητες. Λαμβάνουν σημαντικές αισθητηριακές πληροφορίες, συμμετέχουν στις προκινητικές δραστηριότητες και αντιδρούν σε ερεθίσματα που έχουν συναισθηματική σημασία (Blandini et al. 2000).



Σχήμα 3.2: Το κλασικό μοντέλο του Albin (Blandini et al. 2000)

Το άμεσο (βασικό) μονοπάτι λειτουργεί με την αρχή της μη αναστολής. Τα κύτταρα του θαλάμου προβάλλουν στον δευτερεύοντα κινητικό φλοιό διευκολύνοντας έτσι την κινητική λειτουργία. Αυτά τα κύτταρα θα είχαν υψηλό ρυθμό ενεργοποίησης, αν τα κύτταρα εξόδου της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας δεν είχαν τονική δραστηριότητα. Αυτά τα κύτταρα περιέχουν GABA, που αναστέλλει την λειτουργία του θαλάμου (Clark, 2005).

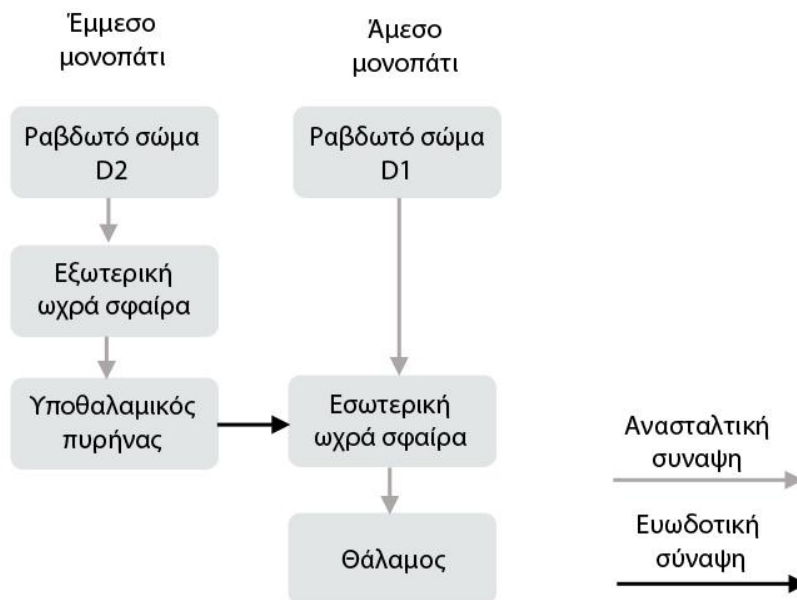
Οι απαγωγές ίνες του φλοιού περιέχουν γλουταμίνη, έναν διεγερτικό νευροδιαβιβαστή. Όταν ένα σήμα φτάσει στο ραβδωτό σώμα από τον φλοιό απαιτώντας μια συγκεκριμένη κινητική απόκριση, η γλουταμίνη προκαλεί συγκεκριμένους νευρώνες του ραβδωτού σώματος να παράγουν δυναμικά δράσης. Οι νευρώνες του ραβδωτού σώματος περιέχουν GABA, που δρα ανασταλτικά στους GABAεργικούς νευρώνες της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας (Clark, 2005). Ο νευροδιαβιβαστής αυτός αναστέλλει την λειτουργία της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας, η οποία φυσιολογικά αναστέλλει την λειτουργία του θαλάμου. Αναστέλλοντας την λειτουργία των ανασταλτικών νευρώνων της εσωτερική μοίρας της ωχράς σφαίρας, οι νευρώνες του θαλάμου απελευθερώνονται (βρίσκονται σε μη αναστολή). Έτσι, οι νευρώνες του θαλάμου πυροδοτούν δυναμικά δράσης και ενεργοποιούν της περιοχές του φλοιού που έλεγχουν την κινητική λειτουργία.

3.1.2 Έμμεσο μονοπάτι

Οι πυρήνες που αποτελούν το έμμεσο μονοπάτι είναι οι ίδιοι με αυτούς που αποτελούν το άμεσο με την προσθήκη της εξωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας και του υποθαλαμικού πυρήνα. Στην περίπτωση του έμμεσου μονοπατιού, οι GABAεργικοί νευρώνες της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας δρουν ανασταλτικά στους πυρήνες του θαλάμου, όπως ακριβώς γίνεται και στο άμεσο μονοπάτι. Ωστόσο, αυτοί οι GABAεργικοί νευρώνες έχουν υψηλότερο ρυθμό ενεργοποίησης (δηλαδή αυξημένη δραστηριότητα) μόνο όταν οι φυσιολογικά ενεργοί GABAεργικοί νευρώνες της εξωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας βρίσκονται σε αναστολή (Blandini et al. 2000).

Η ενεργοποίηση του άμεσου μονοπατιού έχει σαν γενικό αποτέλεσμα την αύξηση της φλοιϊκής δραστηριότητας στις περιοχές που είναι στόχοι του κυκλώματος φλοιός-βασικά γάγγλια-φλοιός. Αντίθετα, η ενεργοποίηση του έμμεσου μονοπατιού έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της δραστηριότητας στις περιοχές αυτές. Κατά την φυσιολογική ηρεμία τα δύο μονοπάτια είναι σε

ισορροπία, με το έμμεσο μονοπάτι να είναι λίγο πιο ενεργοποιημένο (Clark, 2005). Συνολικά, οι πυρήνες της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας δέχονται ένα συνδυασμό ανασταλτικών GABAεργικών και ευωδοτικών γλουταμινεργικών προβολών. Η ισορροπία ανάμεσα στα δύο διαφορετικά συστήματα είναι το στοιχείο που καθορίζει την λειτουργική δραστηριότητα του πυρήνα. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι GABAεργικοί νευρώνες του ραβδωτού σώματος που προβάλλουν στα δύο μονοπάτια λειτουργούν με διαφορετικό νευροδιαβιβαστή. Στο άμεσο μονοπάτι προβάλλουν οι νευρώνες του ραβδωτού σώματος που λειτουργούν με υποδοχείς ντοπαμίνης D1, ενώ στο έμμεσο μονοπάτι αυτοί που λειτουργούν με υποδοχείς ντοπαμίνης D2 (Clark, 2005).

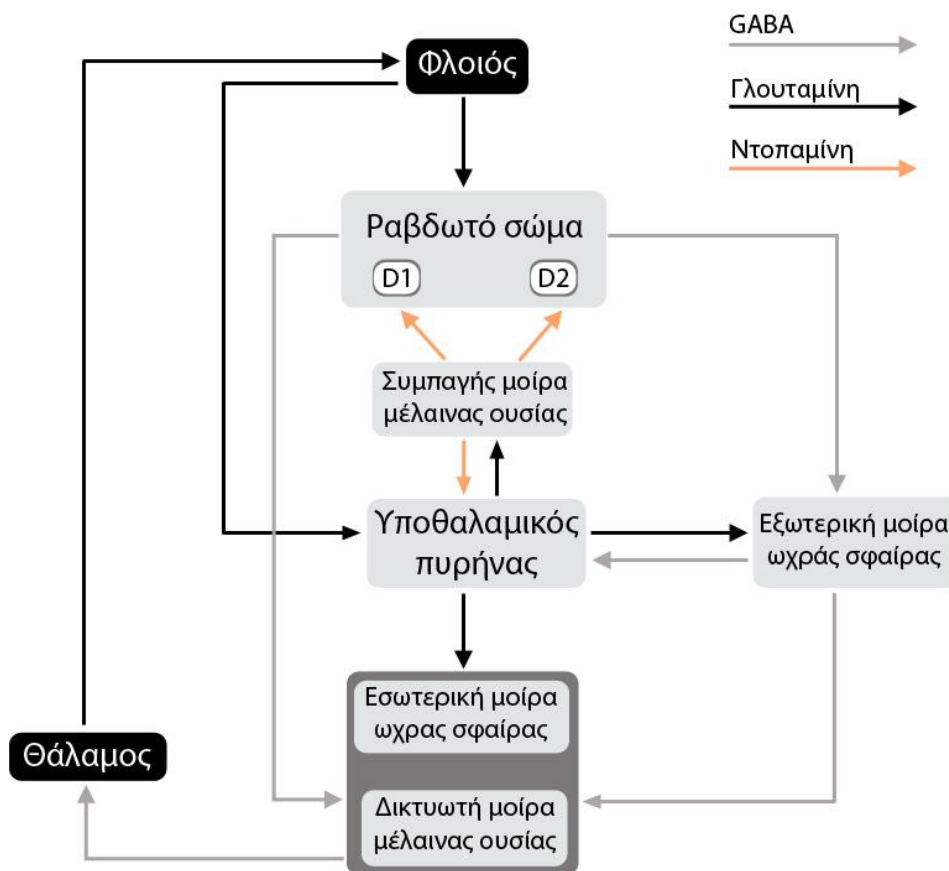


Σχήμα 3.3: Διάγραμμα της κλασικής θεώρησης άμεσου-έμμεσου μονοπατιού για τη συνδεσιμότητα των πυρήνων των βασικών γαγγλίων

3.2 Το σύγχρονο μοντέλο των βασικών γαγγλίων

Το κλασικό μοντέλο οργάνωσης των βασικών γαγγλίων αναμφισβήτητα παρείχε ένα πλαίσιο για ανατομικές, φυσιολογικές και κλινικές μελέτες. Ωστόσο, το μοντέλο αυτό έχει δεχτεί κριτικές, έχει αναθεωρηθεί και έχει ενσωματώσει δεδομένα από σύγχρονες μελέτες.

Πολλές μελέτες έχουν περιγράψει την ύπαρξη άμεσων προβολών, ενός υπεράμεσου μονοπατιού, που συνδέουν την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας με την εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και με την δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (Blandini et al. 2000). Ως εκ τούτου, σε αντίθεση με το κλασικό μοντέλο, η εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας μπορεί να επηρεάσει άμεσα στην έξοδο των βασικών γαγγλίων, χωρίς την μεσολάβηση του υποθαλαμικού πυρήνα. Δευτερευόντως, ο υποθαλαμικός πυρήνας δεχεται άμεσες ευδοτικές προβολές από τον φλοιό. Τέλος, η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας και ο υποθαλαμικός πυρήνας έχουν αμοιβαίες προβολές (Blandini et al. 2000).



Σχήμα 3.4: Το αναθεωρημένο σχήμα της λειτουργικής οργάνωσης του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων (Blandini et al. 2000)

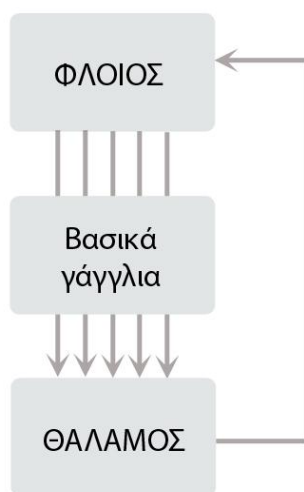
Αυτά τα σύγχρονα δεδομένα για τις συνδέσεις μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων έχουν ενσωματωθεί στο σύγχρονο μοντέλο της οργάνωσης των βασικών γαγγλίων. Το αποτέλεσμα είναι μια πιο αρθρωτή οργάνωση του κυκλώματος, από την οποία συνεπάγεται ένας

πιο κεντρικός και, ως κάποιο σημείο, ανεξάρτητος ρόλος του υποθαλαμικού πυρήνα (Blandini et al. 2000).

3.3 Ο ρόλος των κυκλωμάτων των βασικών γαγγλίων στην κίνηση:

Η υπόθεση επιλογής δράσης

Η σωστή εκτέλεση των εκούσιων κινήσεων είναι αποτέλεσμα της ορθής επεξεργασίας πληροφοριών από πολύπλοκο δίκτυο νευρώνων που περιλαμβάνει το φλοιό, το θάλαμο και τους πυρήνες των βασικών γαγγλίων. Το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων παρεμβάλλεται λειτουργικά ανάμεσα στον φλοιό και στον θάλαμο. Το κύριο έργο του κυκλώματος είναι η επεξεργασία σημάτων που απορρέουν από τον φλοιό και η παραγωγή ενός σήματος εξόδου που επιστρέφει στον φλοιό, μέσω του θαλάμου, με σκοπό την ρύθμιση της εκτέλεσης των κινήσεων. (Blandini et al. 2000)



Σχήμα 3.5: Τα παράλληλα διαχωρισμένα κυκλώματα- κανάλια των βασικών γαγγλίων ξεκινούν από το φλοιό και καταλήγουν στο θάλαμο.

Στα βασικά γάγγλια θεωρείται πως υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παράλληλων κυκλωμάτων, πιθανότατα χιλιάδες, που ξεκινούν από τον προμετωπιαίο φλοιό προς τα βασικά γάγγλια, από εκεί προς τον θάλαμο και μετά πίσω στον φλοιό (Clark, 2005). Καθένα από αυτά τα κυκλώματα περιέχει ένα άμεσο και ένα έμμεσο μονοπάτι. Πιθανόν κάθε τέτοιο κύκλωμα να εξειδικεύεται σε

ένα είδος κίνησης (Hoover and Strick 1993; Middleton and Strick 2000; Houk 2005). Για να εκτελεστεί η σωστή κίνηση πρέπει τα βασικά γάγγλια πρέπει να προκρίνουν τη σωστή δράση, καταπιέζοντας τις υπόλοιπες που είναι άσχετες ή ίσως περιμένουν τη σειρά τους στο πλαίσιο μίας ακολουθίας δράσεων, δηλαδή να ενεργοποιηθεί το κύκλωμα που είναι υπεύθυνο για την κίνηση αυτή και να αναστείλουν την λειτουργία τους όλα τα υπόλοιπα κυκλώματα (Τσιρογιάννης, 2009). Έτσι, απελευθερώνεται η επιθυμητή κίνηση και καταπιέζονται όλες οι υπόλοιπες.

Σύμφωνα με το κλασικό μοντέλο των βασικών γαγγλίων (Albin et al. 1989) σε καθένα από τα παραπάνω κυκλώματα, υψηλός ρυθμός ενεργοποίησης (spikes/sec) του φλοιού διεγείρει το ραβδωτό σώμα σε υψηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης. Στην περίπτωση που υπερισχύει το άμεσο μονοπάτι, ο υψηλός ρυθμός ενεργοποίησης του ραβδωτού σώματος προκαλεί αυξημένη αναστολή στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, δηλαδή την ωθεί σε χαμηλό ρυθμό ενεργοποίησης. Έτσι, ο θάλαμος παρουσιάζει χαμηλή αναστολή, διεγείρεται σε υψηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης και απελευθερώνεται η κίνηση. Αντίθετα, όταν υπερισχύει το έμμεσο μονοπάτι, ο υψηλός ρυθμός ενεργοποίησης του ραβδωτού σώματος προκαλεί αυξημένη αναστολή στην εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και την ωθεί σε χαμηλότερους ρυθμούς ενεργοποίησης. Αυτό συνεπάγεται χαμηλή αναστολή του υποθαλαμικού πυρήνα, ο οποίος διεγείρεται σε υψηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης. Έτσι, η εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας λειτουργεί με υψηλό ρυθμό ενεργοποίησης που αναστέλλει τη λειτουργία του θαλάμου, μειώνει το ρυθμό ενεργοποίησής του και σταματάει η κίνηση. Συνεπώς, προκειμένου να εκτελεστεί μία κίνηση απαιτείται χαμηλός ρυθμός ενεργοποίησης στην έξοδο των βασικών γαγγλίων, δηλαδή στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας. Το μοντέλο θεωρεί τις αλληλεπιδράσεις του άμεσου και του έμμεσου μονοπατιού σταθερές στο χρόνο και υπονοεί ότι σημασία έχει ο μέσος ρυθμός ενεργοποίησης της εξόδου των βασικών γαγγλίων (Terman et al. 2002).

Όσον αφορά το σύγχρονο μοντέλο, μελέτες των επαγόμενων μετασυναπτικών δυναμικών στους νευρώνες της εσωτερικής ωχράς σφαίρας ανείχθηκαν τρεις κύριες φάσεις: αρχικά ένα ευοδωτικό ερέθισμα, έπειτα ένα ανασταλτικό και τέλος ένα καθυστερημένο ευοδωτικό. Σύμφωνα με μία ερμηνεία (Nambu et al. 2002; Nambu 2005; Nambu 2008), η πρώτη οφείλεται στο πολύ γρήγορο υπεράμεσο μονοπάτι και θεωρείται πως ο ρόλος της είναι η προετοιμασία της κίνησης, με την αναστολή όλων των μονοπατιών. Στη συνέχεια, ενεργοποιείται το άμεσο μονοπάτι και

εκτελείται η κίνηση, λόγω της αναστολής της εσωτερικής ωχράς σφαίρας και της συνακόλουθης απελευθέρωσης των θαλαμοφλοιϊκών στόχων. Τελικά, το έμμεσο μονοπάτι δίνει το καθυστερημένο ευωδοτικό ερέθισμα, προκαλώντας τον τερματισμό της κίνησης.

Κεφάλαιο 4

Η νόσος του Πάρκινσον

4.1 Η νόσος του Πάρκινσον και τα βασικά γάγγλια

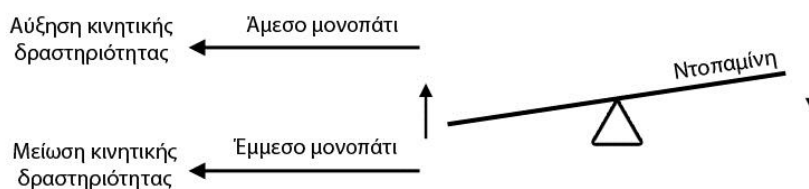
Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή κατά την οποία το άτομο χάνει την ικανότητα να ελέγχει οικειοθελώς τις κινήσεις του εξαιτίας των ριζικών αλλαγών στη λειτουργική οργάνωση των πυρήνων των βασικών γαγγλίων. Πιο συγκεκριμένα, ο εκφυλισμός των ντοπαμινικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας πυροδοτεί μια σειρά λειτουργικών αλλαγών που επηρεάζουν ολόκληρο το δίκτυο των βασικών γαγγλίων (Blandini et al. 2002).

Η συμπαγής μοίρα της μέλαινας ουσίας περιέχει κύτταρα που παράγουν ντοπαμίνη και προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα, τόσο μέσα από το έμμεσο όσο και μέσα από το άμεσο μονοπάτι (Clark, 2005). Η ντοπαμίνη είναι ένας σχετικά αργός νευροδιαβιβαστής και εξαιτίας της αργής δράσης του μπορεί να χαρακτηριστεί και ως δευροδιαμορφωτής. Καταστέλλει την αυθόρμητη δραστηριότητα των νευρώνων σε νέα είσοδο και την ίδια στιγμή είναι σημαντική για την τονική ενεργοποίηση που προηγείται της κίνησης. Η έκλυση ντοπαμίνης προηγείται της κινητικής δραστηριότητας.

Η ντοπαμίνη έχει ανασταλτική δράση στους νευρώνες του ραβδωτού σώματος. Όταν εκλύεται, καταστέλλει την αυθόρμητη δραστηριότητα των νευρώνων αυτών και κάνει μεμονωμένους νευρώνες του ραβδωτού σώματος πιο ευαίσθητους σε διεγερτικά σήματα από τον εγκεφαλικό φλοιό (Clark, 2005). Με αυτόν τον τρόπο, η απελευθέρωση της ντοπαμίνης προετοιμάζει το ραβδωτό σώμα για την κινητική δραστηριότητα, υπό τη διεύθυνση του εγκεφαλικού φλοιού.

Γενικά, υπάρχουν δύο κύριοι τύποι ντοπαμινικών υποδοχέων, οι D1 και οι D2, οι οποίοι διαμορφώνουν με αντίθετο τρόπο τα μετασυναπτικά δυναμικά. Ο τύπος D1 ενισχύει, ενώ ο D2 αποδυναμώνει τα μετασυναπτικά δυναμικά σε κανονικές συγκεντρώσεις ντοπαμίνης (Seamans and Durstewitz 2008). Σε περιπτώσεις έλλειψης ντοπαμίνης, όπως στη νόσο του Πάρκινσον, η ενεργοποίηση των D1 υποδοχέων μειώνεται, οπότε η ενίσχυση που παρέχουν στα μετασυναπτικά δυναμικά είναι χαμηλότερη, όπως και η ενεργοποίηση των D2 υποδοχέων, που αναστέλλουν λιγότερο τα μετασυναπτικά δυναμικά. Οι επιδράσεις των δύο τύπων είναι αντίθετες, με την οικογένεια D1 να ωθεί προς μειωμένα μετασυναπτικά δυναμικά και την οικογένεια D2 προς ενισχυμένα.

Όσον αφορά το μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού, σε κανονικές συνθήκες ντοπαμίνης οι ντοπαμινικές ίνες του ραβδωτού σώματος που δρουν με υποδοχείς ντοπαμίνης D1 ενεργοποιούν το άμεσο μονοπάτι αυξάνοντας έτσι την κινητική δραστηριότητα. Αντίθετα, οι ντοπαμινικές ίνες που δρουν με υποδοχείς ντοπαμίνης D2 ενεργοποιούν το έμμεσο μονοπάτι οδηγώντας έτσι σε μείωση της κινητικής δραστηριότητας. Συνολικά, φαίνεται ότι μια αύξηση στο επίπεδο της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα μετατοπίζει την ισορροπία προς την άμεση οδό και την αύξηση της κινητικής δραστηριότητας. Αντίθετα, μια μείωση στο επίπεδο της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα οδηγεί σε μείωση της κινητικής δραστηριότητας.



Σχήμα 4.1: Μία αύξηση στο επίπεδο της ντοπαμίνης μετατοπίζει την ισορροπία από την έμμεση προς την άμεση οδό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της κινητικής δραστηριότητας. (Clark, 2005)

Πιο αναλυτικά, στις συνθήκες της νόσου του Πάρκινσον στο άμεσο μονοπάτι η έλλειψη ντοπαμίνης οδηγεί τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του ραβδωτού σώματος που δρουν με υποδοχείς ντοπαμίνης D1 σε υπολειτουργία, δηλαδή η φλοιϊκή προβολή προς το D1 ραβδωτό σώμα εξασθενεί. Έτσι, η εσωτερική ωχρά σφαίρα δέχεται μειωμένη αναστολή από το ραβδωτό σώμα και ωθείται σε υψηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης. Στο έμμεσο μονοπάτι, η έλλειψη ντοπαμίνης κάνει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του ραβδωτού σώματος που δρουν με υποδοχείς ντοπαμίνης D2 να υπερλειτουργούν, δηλαδή η φλοιϊκή προβολή προς το D2 ραβδωτό σώμα ενισχύεται. Ο υψηλός ρυθμός ενεργοποίησης του D2 ραβδωτού σώματος προκαλεί αυξημένη αναστολή στην εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και την ωθεί σε χαμηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης. Η ανασταλτική σύνδεση της εξωτερικής ωχράς σφαίρας με τον υποθαλαμικό πυρήνα ωθεί τον τελευταίο να εκφορτίζεται σε υψηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης. Τελικά και από το έμμεσο μονοπάτι η εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας οδηγείται σε υψηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης, λόγω της ευωδοτικής σύνδεσης της με τον υποθαλαμικό πυρήνα, και σταματάει την κίνηση.

Παρότι το μοντέλο του άμεσου-έμμεσου μονοπατιού δίνει μια γενική εικόνα της κατάστασης των βασικών γαγγλίων σε συνθήκες έλλειψης ντοπαμίνης, δεν υπάρχει λεπτομερής γνώση της επίδρασης της έλλειψής της στη συμπεριφορά των νευρώνων και των διασυνδέσεων τους κατά την παρκινσονική κατάσταση. Εκτός από τη σίγουρη διάκριση μεταξύ των D1 και D2 τμημάτων του ραβδωτού σώματος, όπου μόνο ο αντίστοιχος τύπος υποδοχέα δραστηριοποιείται στο καθένα, σε όλους τους άλλους πυρήνες των βασικών γαγγλίων φαίνεται ότι συνυπάρχουν. Έτσι, τα μετασυναπτικά δυναμικά μπορεί να μεταβάλλονται είτε προς ενίσχυση είτε προς αποδυνάμωση στη νόσο του Πάρκινσον είτε ακόμα και να παραμένουν σταθερά, ανάλογα με τον τύπο ντοπαμινικού υποδοχέα (D1 ή D2) που ελέγχει τελικά τη διαμόρφωσή τους.

Ωστόσο, υπάρχουν δημοσιευμένα πειραματικά δεδομένα σχετικά με τις πραγματικές ντοπαμινεργικές διαμορφώσεις. Σύμφωνα με αυτά, όλες οι συνδέσεις που δέχεται ο υποθαλαμικός πυρήνας φαίνεται να ενισχύονται σε συνθήκες έλλειψης ντοπαμίνης (Shen and Johnson 2000; Shen et al. 2003; Floran et al. 2004). Το ίδιο ισχύει και για τις συνδέσεις του D2 ραβδωτού σώματος και του υποθαλαμικού πυρήνα προς την εξωτερική ωχρά σφαίρα (Johnson and Napier 1997; Cooper and Stanford 2001). Όλες αυτές οι συνδέσεις, λοιπόν, διαμορφώνονται από D2 υποδοχείς. Από την άλλη, οι ενδοπυρηνικές συνδέσεις στην εξωτερική ωχρά σφαίρα

αναμένεται να παραμένουν αμετάβλητες (Cooper and Stanford 2001). Τέλος, η προβολή του D1 ραβδωτού σώματος στην εσωτερική ωχρά σφαίρα διαμορφώνεται από D1 υποδοχείς, ενώ οι συνδέσεις εξωτερική ωχρά σφαίρα→εσωτερική ωχρά σφαίρα και υποθαλαμικός πυρήνας→εσωτερική ωχρά σφαίρα πιθανότατα διαμορφώνονται από D2 υποδοχείς (Johnson and Napier 1997; Lange et al. 1997). Πέρα από τις συναπτικές συνδέσεις, δεν έχουν επιβεβαιωθεί μεταβολές στην ενδοπαραγόμενη ενεργοποίηση των πυρήνων των βασικών γαγγλίων υπό συνθήκες έλλειψης ντοπαμίνης. Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι η ντοπαμίνη, ως νευροδιαμορφωτής, δεν επιδρά άμεσα στις νευρωνικές δραστηριότητες, αλλά μέσω της επιρροής της στη δράση άλλων νευροδιαβιβαστών.

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής διερευνάται η επίδραση της ντοπαμίνης σε κάποιες από τις διασυνδέσεις μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων, δηλαδή το αν η έλλειψη ντοπαμίνης ενισχύει, εξασθενεί ή δεν επηρεάζει τη διασύνδεση μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων.

4.2 Εμφάνιση Φασματικής Κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων

Τα δυναμικά τοπικού πεδίου (Local Field Potentials - LPF) είναι διανυσματικά αθροίσματα των ενδοκυττάρων ρευμάτων πολλών κυττάρων (Bullock 1997). Κατατάσσονται στο ενδιάμεσο επίπεδο περιγραφής της εγκεφαλικής δραστηριότητας, σε αντιδιαστολή με τις μονοκυτταρικές καταγραφές (πολύ λεπτομερές επίπεδο) και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (πολύ αδρό επίπεδο). Αποτελούν τον έναν από τους δύο τύπους σημάτων που εμπεριέχονται στις μικροηλεκτροδιακές καταγραφές, μαζί με την εκφορτιστική δραστηριότητα. Η ανάλυση των σημάτων αυτών αντικατοπτρίζει τις λειτουργικές εκφάνσεις μεγάλου εύρους ειδικών φυσιολογικών μηχανισμών. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις οι μηχανισμοί από τους οποίους προκύπτουν αυτές οι εκφάνσεις δεν είναι γνωστοί. Μια αναγνωρίσιμη μορφή με ιδιαίτερη σημασία είναι η κυρίαρχη κορυφή στην βήτα περιοχή συχνοτήτων (11 – 30 Hz) του φάσματος των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα. Αυτή θεωρείται η πιο χαρακτηριστική παθοφυσιολογική έκφανση των βασικών γαγγλίων και ειδικότερα του υποθαλαμικού πυρήνα στη νόσο του Πάρκινσον.

Καταγραφές των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα σε ασθενείς με τη νόσο του Πάρκινσον που δεν έχουν δεχθεί θεραπεία, ανεδείξαν την ύπαρξη της κορυφής στις βήτα συχνότητες, με την ακριβή συχνότητα και το πλάτος της κορυφής να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Η ύπαρξη της βήτα κορυφής συνδέεται με την παρκινσονική ηρεμία, καθώς παρατηρήθηκε εξασθένηση της κορυφής κατά την κίνηση. Επίσης, υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ του κατευνασμού των συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον και της μείωσης του ύψους της βήτα κορυφής, ή της εξαφάνισής της (Wingeier et al. 2006).

Οι ακριβείς παθοφυσιολογικές αιτίες της εμφάνισης της βήτα κορυφής δεν έχουν βρεθεί με βεβαιότητα. Γενικά θεωρείται ότι ανακύπτει ως η προβολή εκτεταμένων συγχρονισμένων περιοδικών ταλαντώσεων της δραστηριότητας των υποκείμενων νευρωνικών συστατικών. Πειραματικές εργασίες έχουν αποδώσει την αρχική αιτία της εμφάνισης της κορυφής στη χρόνια έλλειψη ντοπαμίνης που προκαλείται στα βασικά γάγγλια εξαιτίας του θανάτου των νευρώνων της μέλαινας ουσίας. Ακόμα, έχει υποτεθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του βαθμού επέκτασης του ταλαντωτικού συγχρονισμού και του ύψους της κορυφής. Το δίκτυο αμοιβαίων συνδέσεων μεταξύ εξωτερικής ωχράς σφαίρας και υποθαλαμικού πυρήνα θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στα φαινόμενα που βρίσκονται πίσω από την εμφάνιση της βήτα κορυφής.

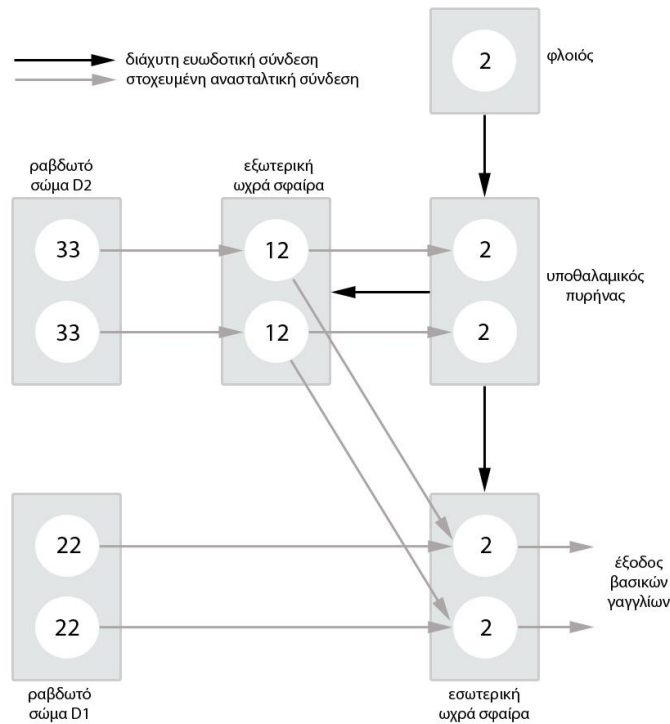
Κεφάλαιο 5

Ανάλυση και επέκταση ρεαλιστικού πολυεπίπεδου υπολογιστικού μοντέλου των βασικών γαγγλίων

Στο κεφάλαιο αυτό, αναλύεται το ρεαλιστικό πολυεπίπεδο υπολογιστικό μοντέλο των βασικών γαγγλίων που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο της διδακτορικής διατριβής με τίτλο «Ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων βιολογικών νευρωνικών δικτύων για τη μελέτη του ρόλου της ισχύος διασύνδεσης των νευρώνων» του διδάκτορα Γ.Τσιρογιάννη (2009). Το μοντέλο αυτό αποτελείται από λεπτομερή μοντέλα νευρώνων τύπου Hodgkin-Huxley, διασυνδεδεμένων δικτυακά με διεκθετικά μοντέλα συνάψεων (Κεφάλαιο 2). Επιδιώκεται η μελέτη της επίδρασης της διαμόρφωσης των μετασυναπτικών δυναμικών σε πλάτος και διάρκεια από τη ντοπαμίνη στη φυσιολογία των βασικών γαγγλίων μέσω της αναπαραγωγής σημάτων δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα. Επίσης, διερευνάται η επίδραση της ντοπαμίνης σε

κάποιες από τις διασυνδέσεις μεταξύ των πυρήνων των βασικών γαγγλίων, δηλαδή το αν αυτές ενισχύονται, αποδυναμώνονται ή παραμένουν σταθερές σε συνθήκες έλλειψης ντοπαμίνης.

5.1 Περιγραφή του μοντέλου



Σχήμα 5.1: Η αρχιτεκτονική του πολυεπίπεδου μοντέλου των βασικών γαγγλίων, όπου φαίνονται τα δύο κανάλια που θεωρούνται, οι πυρήνες, ο αριθμός των νευρώνων και οι διασυνδέσεις τους (εκτός των ενδοπυρηνικών συνδέσεων του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής ωχράς σφαίρας)

Η αρχιτεκτονική του πολυεπίπεδου μοντέλου των βασικών γαγγλίων περιλαμβάνει τέσσερις από τους έξι πυρήνες από τους οποίους αποτελούνται, το ραβδωτό σώμα, την εξωτερική και εσωτερική ωχρά σφαίρα και τον υποθαλαμικό πυρήνα. Έχει διαμορφωθεί κατάλληλα για να υποστηρίξει την υπόθεση επιλογής δράσης (Κεφάλαιο 3), ενσωματώνοντας το διαχωρισμό σε διακριτά κανάλια, το καθένα από τα οποία ευθύνεται για συγκεκριμένη κίνηση. Κάθε κανάλι περνάει μέσα και από την εσωτερική ωχρά σφαίρα, ως τμήμα των παράλληλων κλειστών βρόχων φλοιού-βασικών γαγγλίων-θαλάμου-φλοιού. Κάθε στιγμή, ένα μόνο από αυτά τα κανάλια πρέπει να απελευθερώνει την κίνηση που του αντιστοιχεί, ενώ όλα τα άλλα πρέπει να

αναστέλλουν τις δικές τους κινήσεις. Ο διαχωρισμός σε ανεξάρτητα κανάλια ισχύει και για την εξωτερική ωχρά σφαίρα, αλλά όχι για τις προβολές του υποθαλαμικού πυρήνα στους μετασυναπτικούς του στόχους. Αυτός ο πυρήνας προβάλλει διάχυτα σε όλους τους στόχους, επηρεάζοντας ταυτόχρονα όλα τα κανάλια. Θεωρούνται ενδεικτικά δύο πιθανές κινήσεις για το μοντέλο, οπότε περιλαμβάνονται δύο κανάλια. Την έξοδο των βασικών γαγγλίων αντιπροσωπεύουν οι δύο νευρώνες που αποτελούν την εσωτερική ωχρά σφαίρα. Η άλλη μονάδα εξόδου των βασικών γαγγλίων, η δικτυωτή μέλαινα ουσία, δεν περιλαμβάνεται στο μοντέλο, εφόσον θεωρείται ομόλογη της εσωτερικής ωχράς σφαίρας. Η συμπαγής μέλαινα ουσία, από την άλλη, θεωρείται ότι ασκεί διαμορφωτική επιρροή μέσω της ντοπαμίνης που παράγει. Έτσι, παραλείπεται από το μοντέλο. Με τα δύο κανάλια, στην αναπαράσταση της κινητικής κατάστασης αναμένεται η κίνηση που αντιστοιχεί στο πρώτο να προκαλεί το χαμηλό ρυθμό ενεργοποίησής του, ταυτόχρονα με τον υψηλό του δεύτερου καναλιού, και το αντίστροφο. Συνολικά, η αρχιτεκτονική του μοντέλου, όπου φαίνονται οι πυρήνες, οι διασυνδέσεις τους και ο διαχωρισμός σε δύο κανάλια διαγράφεται στο σχήμα 5.1.

5.1.1 Δικτυακό επίπεδο

Στο επίπεδο δικτύου, πέρα από τις συνδέσεις του κλασικού μοντέλου του έμμεσου-άμεσου μονοπατιού, έχουν προστεθεί πέντε ακόμα συνδέσεις που επιβεβαιώνονται από τη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στο σχήμα 5.2, προστέθηκαν οι ακόλουθες συνδέσεις:

- Το υπεράμεσο μονοπάτι, δηλαδή η φλοιϊκή προβολή στον υποθαλαμικό πυρήνα.
- Η αναδραστική σύνδεση του υποθαλαμικού πυρήνα στην εξωτερική ωχρά σφαίρα, με την οποία δημιουργείται ένα κλειστό κύκλωμα μεταξύ τους.
- Η προβολή της εξωτερικής ωχράς σφαίρας στην εσωτερική.
- Δύο ενδοπυρηνικές συνδέσεις μέσα στην εξωτερική ωχρά σφαίρα και τον υποθαλαμικό πυρήνα.

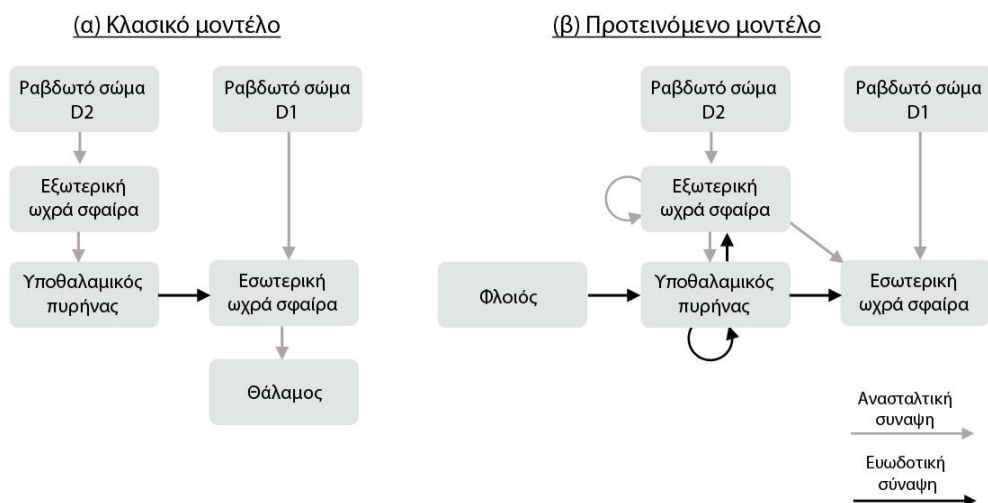
Σύμφωνα με όσα ειπώθηκαν στο Κεφάλαιο 3, το υπεράμεσο μονοπάτι στην αρχή «καθαρίζει» το κανάλι εξόδου/διενέργειας της κίνησης (που τελικά είναι σε κάθε περίπτωση ο νωτιαίος μυελός στη σπονδυλική στήλη, ως μέσο μεταφοράς των κατάλληλων ερεθισμάτων στο σώμα)

διεγείροντας ολόκληρη την εσωτερική ωχρά σφαίρα. Στη συνέχεια, το άμεσο μονοπάτι απελευθερώνει μόνο την επιλεγμένη κίνηση. Στο τέλος αυτής, έρχεται το έμμεσο μονοπάτι να συνεισφέρει στον ομαλό τερματισμό, διεγείροντας μέσω του υποθαλαμικού πυρήνα ξανά ολόκληρη την εσωτερική ωχρά σφαίρα.

Συνολικά το μοντέλο περιλαμβάνει τις εξής συνδέσεις:

- Ραβδωτό σώμα D1 → εσωτερική ωχρά σφαίρα
- Ραβδωτό σώμα D2 → εξωτερική ωχρά σφαίρα
- Φλοιός → υποθαλαμικός πυρήνας
- Εξωτερική ωχρά σφαίρα → υποθαλαμικός πυρήνας
- Υποθαλαμικός πυρήνας → εξωτερική ωχρά σφαίρα
- Εξωτερική ωχρά σφαίρα → εσωτερική ωχρά σφαίρα
- Υποθαλαμικός πυρήνας → εσωτερική ωχρά σφαίρα
- Υποθαλαμικός πυρήνας → υποθαλαμικός πυρήνας (ενδοπυρηνική)
- Εξωτερική ωχρά σφαίρα → εξωτερική ωχρά σφαίρα

Υπενθυμίζεται ότι οι τύποι υποδοχέων που συντελούν στο σχηματισμό του μετασυναπτικού δυναμικού είναι, όπως ειπώθηκε, AMPA και NMDA για τις ευδοτικές και GABA για τις ανασταλτικές συνδέσεις.



Σχήμα 5.2: (α) Η ανατομική οργάνωση των βασικών γαγγλίων στο κλασικό μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού σε αντιπαράβολή με (β) αυτήν στο προτεινόμενο μοντέλο.

Στο προτεινόμενο μοντέλο (Τσιρογιάννης, 2009) έχουν παραληφθεί οι συνδέσεις από το φλοιό προς το ραβδωτό σώμα, μία για το D1 και μία για το D2 τμήμα. Αυτό συμβαίνει επειδή τα δύο τμήματα του ραβδωτού σώματος έχουν μοντελοποιηθεί ως στοχαστικοί παραγωγείς αιχμών και δεν μπορούν να δεχτούν συνδέσεις. Έτσι, η επίδραση του φλοιού στο ραβδωτό σώμα έχει ενσωματωθεί στις παραμέτρους της στοχαστικής παραγωγής αιχμών.

Ο βαθμός προβολής κάθε σύνδεσης, δηλαδή ο μέσος αριθμός συναπτικών επαφών που ξεκινούν από έναν πυρήνα και καταλήγουν στο στόχο του καθορίζει κατά ένα μεγάλο βαθμό την ένταση των δικτυακών αλληλεπιδράσεων. Ο βαθμός προβολής για κάθε σύνδεση που περιλαμβάνεται στο μοντέλο τέθηκε σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Έτσι, στους νευρώνες της εξωτερικής ωχράς σφαίρας φτάνουν 33 απολήξεις από νευρώνες του D2 ραβδωτού σώματος (έμμεσο μονοπάτι), 4 απολήξεις από τον υποθαλαμικό πυρήνα και 1 απόληξη από άλλο νευρώνα μέσα στον ίδιο πυρήνα. Οι νευρώνες της εσωτερικής ωχράς σφαίρας λαμβάνουν 22 απολήξεις από το D1 ραβδωτό σώμα (άμεσο μονοπάτι), 12 από την εξωτερική ωχρά σφαίρα και 4 από τον υποθαλαμικό πυρήνα. Τέλος, ο υποθαλαμικός πυρήνας δέχεται 12 εισόδους από την εξωτερική ωχρά σφαίρα, 2 εισόδους από το φλοιό και 2 απολήξεις από άλλο νευρώνα μέσα στον ίδιο πυρήνα. Οι παραπάνω τιμές συνοψίζονται στον πίνακα 5.1.

Ο αριθμός των νευρώνων σε κάθε πυρήνα επιλέγεται έτσι ώστε να εξυπηρετεί την ύπαρξη των δύο πιθανών κινήσεων-καναλιών στο μοντέλο. Κάθε κανάλι καταλήγει σε ένα νευρώνα της εσωτερικής ωχράς σφαίρας. Επίσης, ο αριθμός των νευρώνων πρέπει να είναι συνεπής με τους βαθμούς προβολής και να ενσωματώσει την ιδιότητα του υποθαλαμικού πυρήνα να δίνει διάχυτες συνδέσεις στους στόχους του. Οι παραπάνω ιδιότητες μπορούν να εκφραστούν μαθηματικά από τις παρακάτω σχέσεις:

$$\text{Βαθμός προβολής } GPe \rightarrow STN = nGPe\text{cells}/2 \quad E-5.1$$

$$\text{Βαθμός προβολής } STN \rightarrow GPe = nSTN\text{cells} \quad E-5.2$$

$$\text{Βαθμός προβολής } CTX \rightarrow STN = nCTX\text{cells} \quad E-5.3$$

$$\text{Βαθμός προβολής } STR \rightarrow GPe = nSTR_D2\text{cells}/\text{Αριθμός καναλιών} \quad E-5.4$$

$$\text{Βαθμός προβολής } STR \rightarrow GPi = nSTR_D1\text{cells}/nGPI\text{cells} \quad E-5.5$$

$$\text{Βαθμός προβολής } STN \rightarrow STN = nSTN\text{cells}/2 \quad E-5.6$$

$$\text{Βαθμός προβολής } GPe \rightarrow GPe = 1 \quad E-5.7$$

$$\text{Βαθμός προβολής GPe} \rightarrow \text{GPi} = n_{\text{GPe cells}} / n_{\text{GPi cells}} \quad \text{E-5.8}$$

$$\text{Βαθμός προβολής STN} \rightarrow \text{GPi} = n_{\text{STN cells}} \quad \text{E-5.9}$$

Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 3, όλες οι συνάψεις του μοντέλου αναπαρίστανται από διεκθετικά μοντέλα. Στο μοντέλο αυτό, οι βασικότερες παράμετροι είναι το βάρος της σύναψης (που αντιστοιχεί στο πλάτος του μετασυναπτικού δυναμικού U_M), τη σταθερά χρόνου ανόδου τ_1 και τη σταθερά χρόνου καθόδου τ_2 . Η σταθερά χρόνου ανόδου τ_1 τίθεται πάντα στο ένα δέκατο της τιμής της τ_2 . Επιπλέον, περιλαμβάνεται μία παράμετρος που καθορίζει την καθυστέρηση διάδοσης του δυναμικού ενέργειας από τον προσυναπτικό νευρώνα στο μετασυναπτικό, η τιμή της οποίας είναι διαφορετική για κάθε σύνδεση, και μία παράμετρος κατωφλίου, που περιγράφει την ποσότητα δυναμικού (σε mV) που πρέπει να ξεπεράσει το δυναμικό μεμβράνης του προσυναπτικού νευρώνα, ώστε να μεταδοθεί ένα νέο δυναμικό ενέργειας στο μετασυναπτικό. Για όλες τις συνάψεις το κατώφλι τέθηκε στα 0 mV. Τέλος, στο μοντέλο περιλαμβάνεται μια ακόμα παράμετρος, το δυναμικό αντιστροφής, το οποίο είναι 0 mV για τις ευοδωτικές και -75 mV για τις ανασταλτικές συνάψεις. Οι τιμές των παραμέτρων όλων των συνάψεων στην φυσιολογική κατάσταση φαίνονται στον πίνακα 5.2.

Πίνακας 5.1: Αριθμός νευρώνων και βαθμοί προβολής του δικτύου των βασικών γαγγλίων

Παράμετρος	Τιμή
Αριθμός νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα	4
Αριθμός νευρώνων εξωτερικής ωχράς σφαίρας	24
Αριθμός νευρώνων φλοιού	2
Αριθμός νευρώνων εσωτερικής ωχράς σφαίρας	2
Αριθμός νευρώνων D1 ραβδωτού σώματος	44
Αριθμός νευρώνων D2 ραβδωτού σώματος	66
Βαθμός προβολής GPe \rightarrow STN	12
Βαθμός προβολής STN \rightarrow GPe	4
Βαθμός προβολής CTX \rightarrow STN	2
Βαθμός προβολής STR \rightarrow GPe	33
Βαθμός προβολής STN \rightarrow STN	2
Βαθμός προβολής GPe \rightarrow GPe	1

Βαθμός προβολής STR→GPi	22
Βαθμός προβολής GPe→GPi	12
Βαθμός προβολής STN→GPi	4

Πίνακας 5.2: Φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων των συνάψεων του δικτύου των βασικών γαγγλίων.

Παράμετρος	Τιμή		
<i>Κοινές παράμετροι για όλες τις αντίστοιχες συνάψεις</i>			
	AMPA	GABA	NMDA
Σταθερά χρόνου (sec)	2	3	100
Δυναμικό αντιστροφής (mV)	0	-75	0
<i>Ανά σύνδεση</i>			
	Τύπος	Βάρος	Καθυστέρηση (ms)
GPe→STN	GABA	0.7 (3mV)	4
STN→GPe	AMPA	0.14 (3 mV)	2
	NMDA	0.0014 (0.1 mV)	
CTX→STN	AMPA	0.18 (3 mV)	2.5
	NMDA	0.0075 (0.1 mV)	
STR→GPe	GABA	0.8 (3 mV)	5
STN→STN	AMPA	0.15 (3 mV)	1
	NMDA	0.004 (0.1 mV)	
GPe→GPe	GABA	0.8 (3 mV)	1
STR→GPi	GABA	0.8 (3 mV)	1
GPe→GPi	GABA	0.8 (3 mV)	1
STN→GPi	AMPA	0.14 (3 mV)	1
	NMDA	0.0014 (0.1 mV)	

5.1.2 Κυτταρικό επίπεδο

Στο κυτταρικό επίπεδο, οι πυρήνες του υποθαλαμικού πυρήνα, της εξωτερικής ωχράς σφαίρας και της εσωτερικής ωχράς σφαίρας είναι τύπου Hodgkin-Huxley. Οι πυρήνες των δύο τμημάτων του ραβδωτού σώματος και του φλοιού αποτελούνται από στοχαστικούς παραγωγείς δυναμικών ενέργειας, με βάση την κατανομή Poisson. Σε κάθε πυρήνα, είτε με νευρώνες Hodgkin-Huxley είτε όχι, περιλαμβάνεται συγκεκριμένος αριθμός ομοειδών νευρώνων, χωρίς ειδική λειτουργική διαφοροποίηση μεταξύ τους. Σχετικά με το επίπεδο μορφολογικής λεπτομέρειας, στην προσέγγιση που παρουσιάζεται γίνεται χρήση απλών μονοδιαμερισματικών νευρώνων, αφού το επίπεδο αυτό είναι ικανό να συμβιβάσει άριστα την απλότητα με την ταυτόχρονη ανάγκη διατήρησης επαρκών λεπτομερειών. Αναλυτικά για κάθε πυρήνα που περιλαμβάνεται στο μοντέλο:

Ραβδωτό σώμα: Στοχαστικός παραγωγέας αιχμών με κατανομή Poisson. Αποτελείται από δύο τμήματα, το D1 και το D2. Σε φυσιολογικές συνθήκες ηρεμίας, ο ρυθμός ενεργοποίησης και των δύο τμημάτων είναι πολύ χαμηλός, περίπου 1 αιχμή/sec, δηλαδή το ραβδωτό σώμα ενεργοποιείται σχετικά σπάνια. Προσομοιώνοντας τη νόσο του Πάρκινσον, ο ρυθμός του D1 μειώνεται ενώ του D2 αυξάνεται, σαν αποτέλεσμα της επίδρασης της έλλειψης ντοπαμίνης. Όταν διενεργείται κίνηση, το αντίστοιχο κανάλι των δύο τμημάτων δραστηριοποιείται περισσότερο. Ιδιαίτερη σημασία έχει η παράμετρος του θορύβου (με τιμές στο $[0,1]$), καθώς όσο πιο μεγάλη είναι τόσο πιο τυχαίος είναι ο χρονισμός εμφάνισης των αιχμών. Επειδή θεωρείται ότι στην κίνηση οι νευρώνες πρέπει να δρουν συγχρονισμένα για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, οι τιμές του θορύβου αλλάζουν κατάλληλα σε όλους τους νευρώνες από την ηρεμία στην κίνηση, ώστε να αντικατοπτριστεί η μετάβαση από σχεδόν τυχαία δραστηριοποίηση στο συγχρονισμό. Έτσι, στην ηρεμία ο θόρυβος παίρνει την τιμή 1 (τυχαίος χρονισμός αιχμών), ενώ στην κίνηση παίρνει την τιμή 0 (συγχρονισμένες αιχμές) (Πίνακας 5.3-5.4).

Φλοιός: Στοχαστικός παραγωγέας αιχμών με κατανομή Poisson. Χαρακτηρίζεται επίσης από το ρυθμό ενεργοποίησης και το βαθμό συγχρονισμού, οι οποίοι θεωρούνται ότι δε μεταβάλλονται σε παρκινσονικές συνθήκες. Μεταβάλλονται όμως ανάλογα με τη λειτουργική κατάσταση, δηλαδή υπάρχουν μεταβάσεις σε υψηλούς ρυθμούς με αυξημένο συγχρονισμό όταν πραγματοποιείται κίνηση (Πίνακας 5.3-5.4).

Υποθαλαμικός πυρήνας: Μονοδιαμερισματικό μοντέλο νευρώνα σύμφωνα με το φορμαλισμό Hodgkin-Huxley (Terman et al. 2002). Ο νευρώνας παράγει κάποια βασικά ενδογενή λειτουργικά χαρακτηριστικά, καθώς και αποκρίσεις σε εξωτερικές εισόδους, που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για τους νευρώνες αυτού του πυρήνα. Σε κανονικές συνθήκες, ο υποθαλαμικός πυρήνας παρουσιάζει ενδογενή σταθερό ρυθμό ενεργοποίησης με συχνότητα περίπου 3 αιχμές/sec. Υπό συνθήκες σταθερής εξωτερικής διέγερσης, ο υποθαλαμικός πυρήνας αυξάνει τη δραστηριότητά του σε μεγάλες συχνότητες, ανάλογα με την ένταση της εισόδου. Αντίθετα, επαρκής ανασταλτική είσοδος μπορεί να διακόψει το σταθερό ενδογενή ρυθμό ενεργοποίησης. Περαιτέρω διατήρηση της ανασταλτικής εισόδου για επαρκές χρονικό διάστημα (συνήθως > 200 ms) οδηγεί σε ενεργοποίηση ξεσπάσματος, όταν παύσει η εφαρμογή της αναστολής.

Εξωτερική και εσωτερική ωχρά σφαίρα: Όπως και για τον υποθαλαμικό πυρήνα, αλλά με μία ελαφρά διαφοροποίηση στις ιδιότητες των καναλιών (Terman et al. 2002). Η εξωτερική ωχρά σφαίρα έχει σταθερό, τονικό, ενδογενή ρυθμό ενεργοποίησης, που φτάνει τις 20 αιχμές/sec, απουσία εξωτερικών διεγέρσεων. Παρουσία ευοδωτικής εξωτερικής διέγερσης αυξάνει τη συχνότητα λειτουργίας της κατά κανόνα πιο γρήγορα από τους νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα. Σε αναστολή, η ρυθμική της δραστηριότητα επιβραδύνεται ή παύει (ανάλογα με την ένταση του ερεθίσματος). Ο μηχανισμός του ξεσπάσματος επιστροφής υπάρχει επίσης, αλλά είναι πολύ ασθενέστερος (εξαιτίας των διαφοροποιημένων ιδιοτήτων), ώστε στην πράξη είναι αμελητέος.

Το γενικό μοντέλο που χρησιμοποιείται για τους νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα και της εσωτερικής και εξωτερικής ωχράς σφαίρας περιλαμβάνει ένα σύνολο ιοντικών αγωγιμοτήτων με κινητικά σχήματα που ακολουθούν το φορμαλισμό Hodgkin-Huxley. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνονται κανάλια νατρίου και καλίου, ένα κανάλι ασβεστίου χαμηλού κατωφλίου τύπου T, ένα κανάλι ασβεστίου υψηλού κατωφλίου, ένα κανάλι καλίου εξαρτώμενο από το δυναμικό και ενεργοποιούμενο από τη συγκέντρωση ασβεστίου, ένα μη επιλεκτικό κανάλι κατιόντων ενεργοποιούμενο στην υπερπόλωση και ένα παθητικό κανάλι (Terman et al. 2002). Μαθηματικά τα παραπάνω κανάλια περιγράφονται από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$C_m \frac{dv}{dt} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{ext} \quad E-5.10$$

$$I_L = g_L(v - v_L) \quad \text{E-5.11}$$

$$I_K = g_K \cdot n^4 \cdot (v - v_K) \quad \text{E-5.12}$$

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot m_\infty^3(v) \cdot h \cdot (v - v_{Na}) \quad \text{E-5.13}$$

$$I_T = g_T \cdot a_\infty^3(v) \cdot b_\infty^2(r) \cdot (v - v_{Ca}),$$

για τον υποθαλαμικό πυρήνα

$$I_T = g_T \cdot a_\infty^3(v) \cdot r \cdot (v - v_{Ca}), \quad \text{E-5.15}$$

όπου $\tau_r(v) = \tau_r = \text{σταθερό}$, για την εσωτερική και την εξωτερική ωχρά σφαίρα

$$I_{Ca} = g_{Ca} \cdot s_\infty^2(v) \cdot (v - v_{Ca}) \quad \text{E-5.16}$$

$$\frac{dX}{dt} = \varphi_X \cdot \frac{X_\infty(v) - X}{\tau_X(v)}, \quad \text{E-5.17}$$

όπου το X μπορεί να είναι n, h ή r

$$\tau_X(v) = \tau_X^0 + \frac{\tau_X^1}{1 + \exp\left[-\frac{(v - \theta_X^1)}{\sigma_X^1}\right]} \quad \text{E-5.18}$$

$$X_\infty(v) = \frac{1}{1 + \exp\left[-\frac{(v - \theta_X)}{\sigma_X}\right]}, \quad \text{E-5.19}$$

με X = n, m, h, a, r, s

$$b_\infty(v) = \frac{1}{1 + \exp\left[-\frac{(v - \theta_b)}{\sigma_b}\right]} - \frac{1}{1 + \exp\left[-\frac{\theta_b}{\sigma_b}\right]} \quad \text{E-5.20}$$

$$I_{AHP} = g_{AHP} \cdot (v - v_K) \cdot \frac{[Ca]}{[Ca] + k_1}, \quad \text{E-5.21}$$

με [Ca] την εσωτερική συγκέντρωση Ca, να δίνεται

$$[Ca]' = \varepsilon(-I_T - I_{Ca} - k_{Ca}[Ca]) \quad \text{E-5.22}$$

Οι παράμετροι αυτού του ομογενούς συστήματος διαφορικών εξισώσεων προσδιορίζονται στον πίνακα 5.5.

Πίνακας 5.3: Φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων των στοχαστικών γεννητριών δυναμικών δράσης ραβδωτού σώματος και φλοιού

Παράμετρος	Τιμή		
	Φλοιός	Ραβδωτό σώμα D1	Ραβδωτό σώμα D2
Μέσος ρυθμός ενεργοποίησης σε ηρεμία	3	1	1
Θόρυβος σε ηρεμία	1	1	1
Μέσος ρυθμός ενεργοποίησης σε κίνηση	60	40	40
Θόρυβος σε κίνηση	0	0	0

Πίνακας 5.4: Παθοφυσιολογικές τιμές των παραμέτρων των στοχαστικών γεννητριών δυναμικών δράσης ραβδωτού σώματος και φλοιού για τη νόσο του Πάρκινσον

Παράμετρος	Τιμή		
	Φλοιός	Ραβδωτό σώμα D1	Ραβδωτό σώμα D2
Μέσος ρυθμός ενεργοποίησης σε ηρεμία	3	0.1	10
Θόρυβος σε ηρεμία	1	1	1
Μέσος ρυθμός ενεργοποίησης σε κίνηση	60	40	40
Θόρυβος σε κίνηση	0	0	0

Πίνακας 5.5: Παράμετροι λεπτομερών μοντέλων νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα, εξωτερικής και εσωτερικής ωχράς σφαίρας

Παράμετρος	Τιμή		
	Υποθαλαμικός πυρήνας	Εξωτερική ωχρά σφαίρα	Εσωτερική ωχρά σφαίρα
g_L	2.25 nS/ μm^2	0.1 nS/ μm^2	0.1 nS/ μm^2
g_K	45 nS/ μm^2	30 nS/ μm^2	30 nS/ μm^2

g_{Na}	$37.5 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$120 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$120 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$
g_T	$0.5 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$0.5 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$0.5 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$
g_{Ca}	$0.5 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$0.1 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$0.1 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$
g_{AHP}	$9 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$30 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$30 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$
v_L	-60 mV	-55 mV	-55 mV
v_K	-80 mV	-80 mV	-80 mV
v_{Na}	55 mV	55 mV	55 mV
v_{Ca}	140 mV	120 mV	120 mV
τ_h^1	500 ms	0.27 ms	0.27 ms
τ_n^1	100 ms	0.27 ms	0.27 ms
τ_h^0	1 ms	0.05 ms	0.05 ms
τ_n^0	1 ms	0.05 ms	0.05 ms
τ_r^0	7.1 ms	-	-
τ_r^1	17.5 ms	-	-
τ_r	-	30 ms	30 ms
ϕ_h	0.75	0.05	0.05
ϕ_n	0.75	0.05	0.05
ϕ_r	0.5	1	1
k_l	15	30	30
k_{Ca}	22.5	20	20
ε	$3.75 \times 10^{-5} \text{ ms}^{-1}$	10^{-4} ms^{-1}	10^{-4} ms^{-1}
θ_m	-30	-37	-37
θ_h	-39	-58	-58
θ_n	-32	-50	-50
θ_r	-67	-70	-70
θ_a	-63	-57	-57
θ_s	-39	-35	-35
θ_h^τ	-57	-40	-40
θ_n^τ	-80	-40	-40

θ_g^H	-39	-57	-57
θ_g	30	20	20
θ_b	0.25	-	-
θ_r^τ	68	-	-
α	5 ms^{-1}	2 ms^{-1}	2 ms^{-1}
σ_m	15	10	10
σ_h	-3.1	-12	-12
σ_n	8	14	14
σ_r	-2	-2	-2
σ_a	7.8	2	2
σ_s	8	2	2
σ_h^τ	-3	-12	-12
σ_n^τ	-26	-12	-12
σ_g^H	8	2	2
σ_b	-0.07	-	-
σ_r^τ	-2.2	-	-
β	1 ms^{-1}	0.08 ms^{-1}	0.08 ms^{-1}
C_m	100 pF/cm^2	430 pF/cm^2	430 pF/cm^2
I_{ext}	0.5 mA/cm^2	0.1 mA/cm^2	0.1 mA/cm^2
L	$25 \text{ }\mu\text{m}$	$30 \text{ }\mu\text{m}$	$30 \text{ }\mu\text{m}$
diam	$25 \text{ }\mu\text{m}$	$30 \text{ }\mu\text{m}$	$30 \text{ }\mu\text{m}$

5.2 Παρκινσονική συμπεριφορά του μοντέλου

Οι μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στην παρκινσονική κατάσταση, ως αποτέλεσμα της έλλειψης ντοπαμίνης, σχετίζονται με την ισχύ των συναπτικών συνδέσεων μεταξύ των πυρήνων. Στο προτεινόμενο μοντέλο, η ισχύς των μετασυναπτικών δυναμικών προσαρμόζεται με μεταβολή των σταθερών χρόνου και των μέγιστων δυναμικών (μέσω των βαρών) των διεκθετικών μοντέλων των συνάψεων. Το μοντέλο ενσωματώνει την υπόθεση της διαμόρφωσης

των μετασυναπτικών δυναμικών σε πλάτος και διάρκεια από τη ντοπαμίνη, μέσα από την εισαγωγή δύο γενικών παραμέτρων που αντικατοπτρίζουν το ποσοστό μεταβολής των φυσιολογικών τιμών των παραμέτρων. Για τα πλάτη η παράμετρος ονομάζεται α και για τις διάρκειες δ , με τιμές στο διάστημα [1, 4]. Με βάση αυτές, εξερευνήθηκε η συμπεριφορά του μοντέλου με όλους τους συνδυασμούς τιμών, με βήμα 1 για την καθεμία. Καθώς στο πολυεπίπεδο μοντέλο οι συνάψεις περιέχουν κι άλλες παραμέτρους, όπως την καθυστέρηση διάδοσης και το κατώφλι ρίψης αιχμής, πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι υπόλοιπες θεωρούνται αμετάβλητες στην παρκινσονική κατάσταση.

Η εξερεύνηση έγινε χωρίς να ληφθούν υπόψη οι διαθέσιμες γνώσεις σχετικά με τους τύπους διαμόρφωσης των συναπτικών συνδέσεων σε συνθήκες έλλειψης ντοπαμίνης (Κεφάλαιο 4). Γενικά, οι δύο τύποι υποδοχέων D1 και D2 συνυπάρχουν. Με εξαίρεση το ραβδωτό σώμα στο οποίο γίνεται ξεκάθαρη διάκριση όσον αφορά τους τύπους των υποδοχέων στα δύο κομμάτια του (το D1 ραβδωτό σώμα κυριαρχείται από D1 υποδοχείς και το D2 ραβδωτό σώμα από D2 υποδοχείς), δεν είναι τετελεσμένα γνωστό σε ποιες συνδέσεις επικρατεί κάθε τύπος υποδοχέων. Για κάθε σύνδεση θεωρήθηκαν τρεις πιθανές καταστάσεις: ενίσχυση (επικράτηση της διαμόρφωσης των D2 υποδοχέων), αποδυνάμωση (επικράτηση της διαμόρφωσης των D1 υποδοχέων) ή σταθερότητα. Αυτές περιγράφονται εισάγοντας μία παράμετρο p για κάθε σύνδεση, με την τιμή να μπορεί να είναι ανεξάρτητα 1, -1 ή 0, αντίστοιχα. Αν μία σύνδεση διαμορφώνεται από D2 υποδοχείς, οπότε ενισχύεται στη νόσο του Πάρκινσον, και οι δύο παράγοντες χρησιμοποιούνται για να πολλαπλασιάσουν τις φυσιολογικές τιμές των σταθερών χρόνου και των μέγιστων δυναμικών (μέσω των βαρών). Αλλιώς, για D1 διαμόρφωση, που οδηγεί σε αποδυνάμωση στη νόσο του Πάρκινσον, οι ίδιοι παράγοντες χρησιμοποιούνται για να διαιρέσουν τις φυσιολογικές τιμές. Επομένως, τα βάρη και οι σταθερές χρόνου δίνονται σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές (Πίνακας 5.2) από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$A_{\gamma\pi, \text{παθολοφικό}}^{\text{πηγή} \rightarrow \text{στόχος}} = A_{\gamma\pi, \text{φυσιολογικό}} \cdot \alpha^p \quad \text{E-5.23}$$

$$D_{\gamma\pi, \text{παθολοφικό}}^{\text{πηγή} \rightarrow \text{στόχος}} = D_{\gamma\pi, \text{φυσιολογικό}} \cdot \delta^p \quad \text{E-5.24}$$

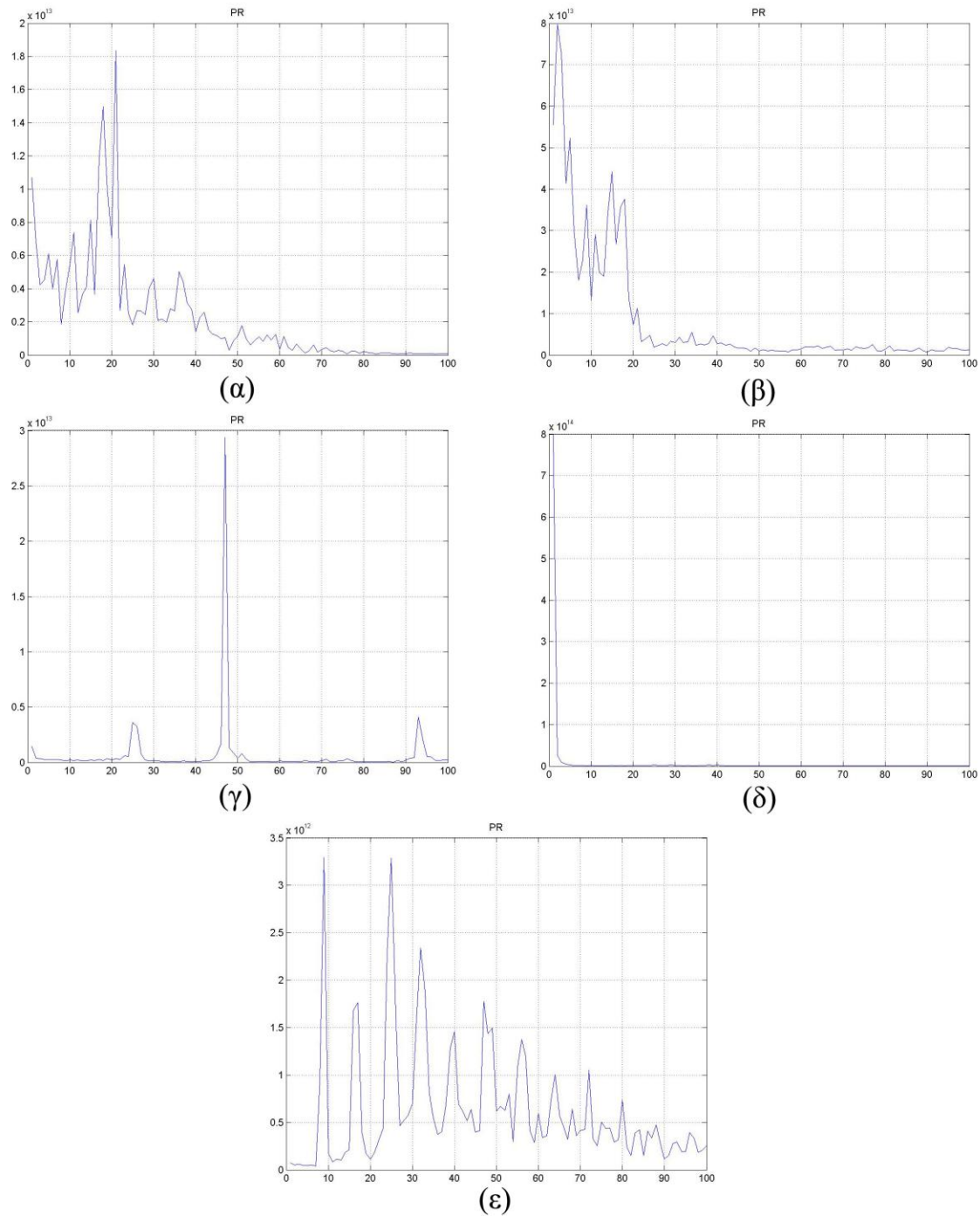
όπου $\gamma\pi$: {AMPA, NMDA, GABA}. Η αναπαράσταση πηγή-στόχος αντιπροσωπεύει όλες τις συναπτικές συνδέσεις που περιλαμβάνονται στο μοντέλο.

Στις εξερευνήσεις, η παρκινσονική συμπεριφορά του μοντέλου αναγνωρίζεται από την εμφάνιση μίας κορυφής στις βήτα συχνότητες του φάσματος των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα σε συνδυασμό με κάποιες αλλαγές στους ρυθμούς ενεργοποίησης. Εφόσον οι συνδέσεις που στοχεύουν στην εσωτερική ωχρά σφαίρα, δηλαδή το άμεσο μονοπάτι (D1 ραβδωτό σώμα→εσωτερική ωχρά σφαίρα) και οι είσοδοί της από την εξωτερική ωχρά σφαίρα και τον υποθαλαμικό πυρήνα δεν επηρεάζουν τα δυναμικά τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα αποκλείστηκαν από τις εξερευνήσεις. Επίσης, αποκλείεται από τις εξερευνήσεις η ενδοπυρήνική σύνδεση της εξωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας καθώς, σύμφωνα με προηγούμενα πειραματικά δεδομένα, ο βήτα συγχρονισμός δεν φαίνεται να εξαρτάται από την σύνδεση αυτή. Συνεπώς, μειώνεται ο αριθμός των προσομοιώσεων από 3^9 σε 3^5 για κάθε ζεύγος $\{a, \delta\}$. Έτσι έγιναν 243 προσομοιώσεις για καθένα από τα 15 ζεύγη $\{a, \delta\}$ (εξαιρείται το ζεύγος $\{1, 1\}$) και μία προσομοίωση για το ζεύγος $\{1, 1\}$, δηλαδή συνολικά 3646 προσομοιώσεις.

Για τις συνδέσεις που αποκλείστηκαν από τις εξερευνήσεις χρησιμοποιήθηκαν τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα με, $p_{GPe \rightarrow GPe} = 0$, $p_{STR_D1 \rightarrow GPi} = -1$, $p_{GPe \rightarrow GPi} = 1$ και $p_{STN \rightarrow GPi} = 1$.

5.3 Αποτελέσματα

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε, τόσο στο επίπεδο της συχνοτικής απόκρισης των τεχνητών σημάτων δυναμικών τοπικού πεδίου που παράγει το μοντέλο, όσο και σε επίπεδο μέσου ρυθμού παραγωγής αιχμών από τους νευρώνες. Σε κάθε προσομοίωση καταγράφηκε το συνολικό ρεύμα που διέρρευσε τη μεμβράνη κάθε νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα κάθε χρονική στιγμή για μία περίοδο 10 sec. Η συχνότητα δειγματοληψίας ήταν 40 KHz. Από τα ρεύματα υπολογίστηκαν τα παραγόμενα από το μοντέλο σήματα δυναμικών τοπικού πεδίου. Το συνολικό πεδίο παράχθηκε ως άθροισμα των επιμέρους πεδίων που δημιουργούνται από κάθε νευρώνα-πηγή.



Σχήμα 5.3: Παραδείγματα χαρακτηριστικών μορφών συναρτήσεων πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικού τοπικού πεδίου που προέκυψαν από τις εξερευνήσεις: (α) Εμφάνιση κορυφής στην περιοχή των βήτα συχνοτήτων, (β) Συγκέντρωση υψηλών ενεργειών στις χαμηλές συχνότητες, (γ) Εμφάνιση κορυφής σε διαφορετικές συχνότητες από την βήτα περιοχή, (δ) Εμφάνιση υψηλής dc συνιστώσας στο φάσμα, (ε) Εμφάνιση πολλών κορυφών σε όλο το φάσμα.

Μετά το τέλος των προσομοιώσεων, έγινε οπτικοποίηση με τη βοήθεια του Matlab (® The Mathworks Ink.) και βγήκαν οι συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα που προέκυψαν στο διάστημα συχνοτήτων (0,100] Hz, όπως υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Welch. Στη συνέχεια, έγινε ποιοτική κατηγοριοποίηση των διαφορετικών μορφών που εμφανίζονται στις συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου. Διακρίθηκαν πέντε διαφορετικές μορφές, όπως αυτές φαίνονται στο σχήμα 5.3. Δεν είναι γνωστό αν κάποια από τις παραπάνω μορφές, εκτός από την κορυφή στην βήτα περιοχή συχνοτήτων, υποδηλώνει κάποιο μηχανισμό ή παθολογική κατάσταση. Πρέπει να σημειωθεί ότι κάποιοι συνδυασμοί των παραμέτρων p των συνδέσεων πιθανόν να μην έχουν βιολογική σημασία και μπορεί να βγάζουν αποτελέσματα που δεν αποδίδονται σε κάποια παθολογική κατάσταση. Ωστόσο, είναι πέρα από τους στόχους αυτής της διπλωματικής η μελέτη και ανάλυση όλων των δυνατών αποτελεσμάτων που προέκυψαν. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων περιορίστηκε μόνο στα αποτελέσματα που εμφανίζουν κορυφή στην βήτα περιοχή συχνοτήτων.

Παράλληλα, ελέγχθηκαν οι μέσοι ρυθμοί ενεργοποίησης των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, της εξωτερικής και της εσωτερικής ωχράς σφαίρας. Βέβαια, οι αναμενόμενες τιμές δεν μπορεί να επιλεγούν με ακρίβεια, αλλά μάλλον να συγκριθούν ποιοτικά με βάση η σύγκρισή τους με τις αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές (Πίνακας 5.6). Έτσι, με βάση γνωστά δεδομένα για τη νόσο του Πάρκινσον, αναμένεται η αύξηση του ρυθμού ενεργοποίησης του υποθαλαμικού πυρήνα και της εσωτερικής ωχράς σφαίρας.

Οι φυσιολογικές τιμές των ρυθμών ενεργοποίησης βρέθηκαν, μέσα από την προσομοίωση της φυσιολογικής ηρεμίας, να είναι ίσοι με τις τιμές που παρατίθενται στον πίνακα 5.6. Ακόμα, η συνάρτηση πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα στην κατάσταση αυτή φαίνεται στο σχήμα 5.6.

Τα κριτήρια που εφαρμόστηκαν είναι τα παρακάτω:

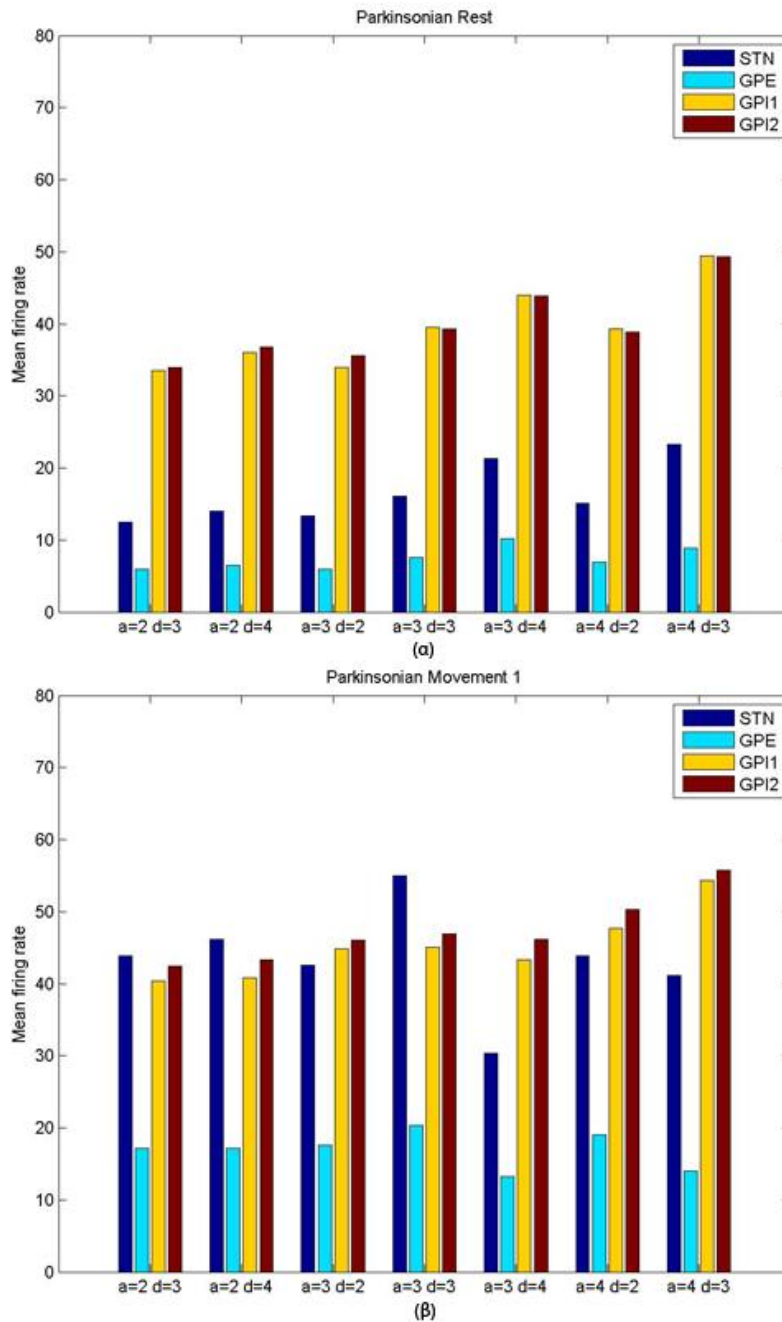
- Εξαιρέθηκε η περίπτωση $pSTR \rightarrow GPE = -1$ από τα αποτελέσματα, γιατί είναι βιβλιογραφικά δεδομένο ότι η σύνδεση $STR \rightarrow GPE$ κυριαρχείται από D2 υποδοχείς, οπότε οι πιθανές τιμές είναι $pSTR \rightarrow GPE = 0$ ή $pSTR \rightarrow GPE = 1$.

- Ο μέσος ρυθμός ενεργοποίησης της εσωτερικής ωχράς σφαίρας αναμένεται να είναι μεγαλύτερος από αυτόν στην φυσιολογική ηρεμία (Wingeier et al. 2006). Έτσι τέθηκε να είναι μεγαλύτερος από 30 αιχμές ανά δευτερόλεπτο, ώστε να μην πλησιάζει την αντίστοιχη τιμή στην φυσιολογική ηρεμία (Πίνακας 5.6). Οι περιπτώσεις που έχουν με μέσο ρυθμό ενεργοποίησης της εξωτερικής ωχράς σφαίρας μόνο λίγο μεγαλύτερο από αυτόν στην φυσιολογική ηρεμία θεωρήθηκε ότι δεν μπορούν να χαρακτηριστούν παρκινσονικές και για αυτό το λόγο απορρίπτονται.
- Ο μέσος ρυθμός ενεργοποίησης του υποθαλαμικού πυρήνα τέθηκε να είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο ρυθμό στην φυσιολογική κατάσταση (Πίνακας 5.6). (Wingeier et al. 2006)
- Ο μέσος ρυθμός ενεργοποίησης της εξωτερικής ωχράς σφαίρας θεωρήθηκε ότι έχει κατώτερο όριο τις 5 αιχμές ανά δευτερόλεπτο. Με αυτόν τον τρόπο απορρίφθηκαν περιπτώσεις που παρουσιάζουν ρυθμό ενεργοποίησης που πλησιάζει το μηδέν.

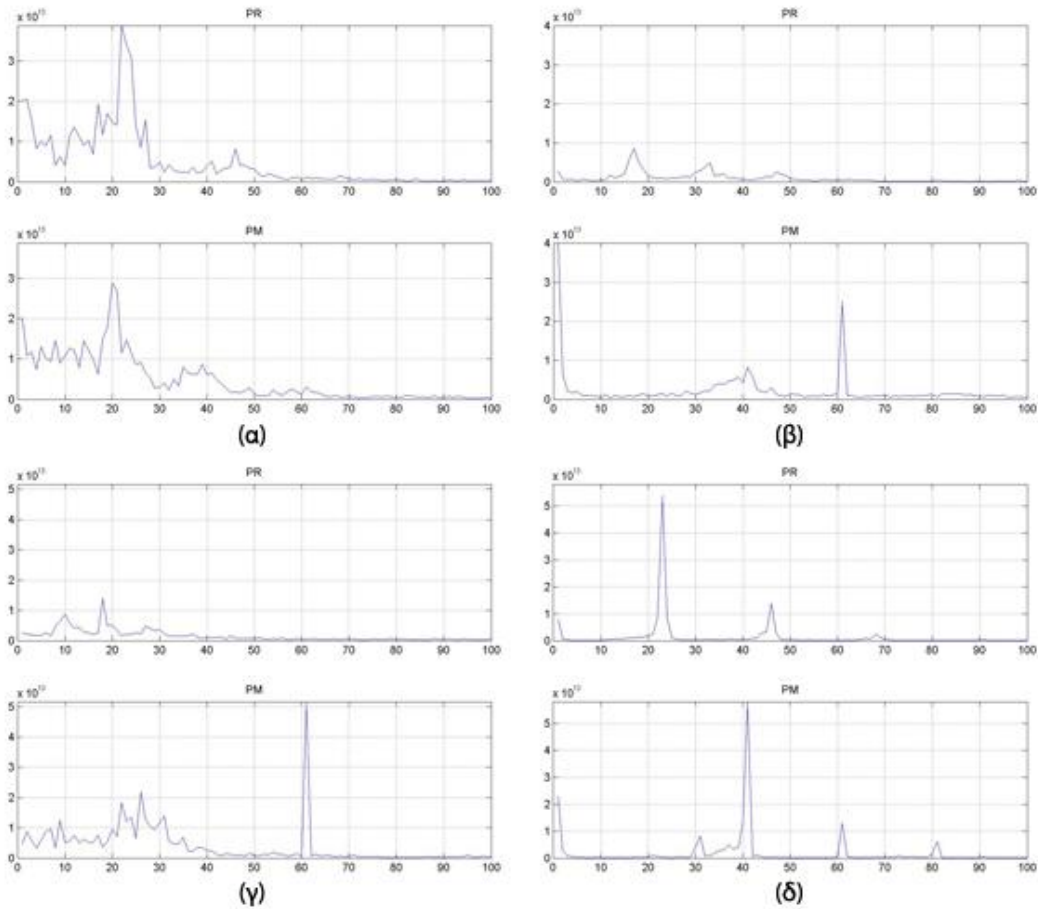
Οι συνδυασμοί των παραμέτρων για τις οποίες οι συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος που παρουσιάζουν κάποια μορφή κορυφής στις βήτα συχνότητες παρατίθενται στον πίνακα 5.7. Για κάθε ζεύγος α και δ υπολογίστηκε ο μέσος ρυθμός ενεργοποίησης κάθε πυρήνα ανεξάρτητα από τον τύπο των συναπτικών συνδέσεων, δηλαδή ανεξάρτητα από τις τιμές των παραμέτρων p (Σχήμα 5.4). Η συμπεριφορά του μοντέλου σε ότι αφορά την παρουσία και τη σχετική θέση της κορυφής στις βήτα συχνότητες διαφέρει ανάλογα με τις τιμές των παραμέτρων p .

Για τις περιπτώσεις που βρέθηκε κάποια μορφή κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων των φασμάτων των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα από τις προσομοιώσεις της παρκινσονικής ηρεμίας, προσομοιώθηκε η παρκινσονική κίνηση. Τα φάσματα που προέκυψαν από την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων των προσομοιώσεων με τη βοήθεια του Matlab μπορούν να καταταγούν σε τέσσερις κατηγορίες: αυτά που παρουσιάζουν μία κορυφή μόνο στην βήτα περιοχή συχνοτήτων, αυτά που παρουσιάζουν μία κορυφή μόνο στην γάμμα περιοχή συχνοτήτων, αυτά που παρουσιάζουν μία κορυφή στη γάμμα περιοχή και μία κορυφή στην βήτα περιοχή συχνοτήτων και αυτά που εμφανίζουν κορυφή ούτε στη βήτα ούτε στη γάμμα περιοχή συχνοτήτων. Σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν μπορεί να απελευθερώνεται η κίνηση, όπως φαίνεται από τους ρυθμούς ενεργοποίησης της εσωτερικής ωχράς σφαίρας (Πίνακας 5.7).

Ενδεικτικά παραδείγματα των φασμάτων που προέκυψαν από κάθε κατηγορία φαίνονται στο σχήμα 5.5, μαζί με τα αντίστοιχα φάσματα στην παρκινσονική ηρεμία.



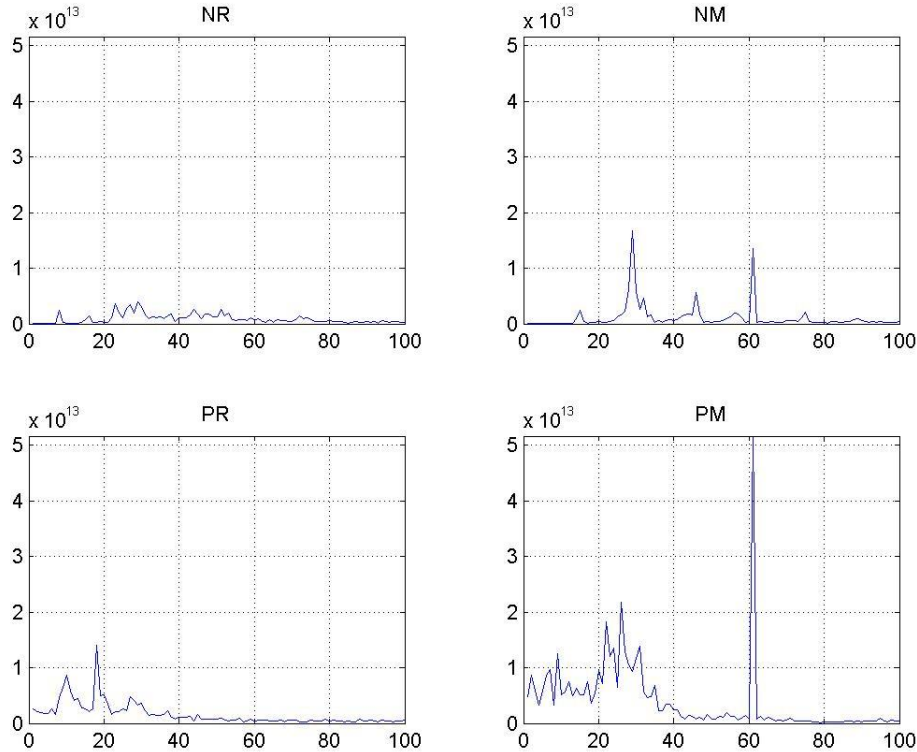
Σχήμα 5.4: Μέσοι ρυθμοί ενεργοποίησης των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, της εξωτερικής ωχράς σφαίρας και κάθε νευρώνα της εσωτερικής ωχράς σφαίρας για κάθε ζεύγος α και δ (ανεξάρτητα από τις τιμές των παραμέτρων p , δηλαδή ανεξάρτητα από τον τύπο των συναπτικών συνδέσεων) (α) κατά την παρκινσονική ηρεμία και (β) κατά την παρκινσονική κίνηση.



Σχήμα 5.5: Οι συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα για την παρκινσονική ηρεμία (PR) και κίνηση (PM) για κάθε μία από τις τέσσερις κατηγορίες στις οποίες χωρίστηκαν τα αποτελέσματα ανάλογα με τη μορφή του φάσματος στην παρκινσονική κίνηση, δηλαδή αν (α) παρουσιάζει μία κορυφή μόνο στην βήτα περιοχή συχνοτήτων, (β) παρουσιάζει μία κορυφή μόνο στην γάμμα περιοχή συχνοτήτων, (γ) παρουσιάζει μία κορυφή στη γάμμα περιοχή και μία κορυφή στην βήτα περιοχή συχνοτήτων ή (δ) δεν παρουσιάζει κορυφή ούτε στη βήτα ούτε στη γάμμα περιοχή συχνοτήτων.

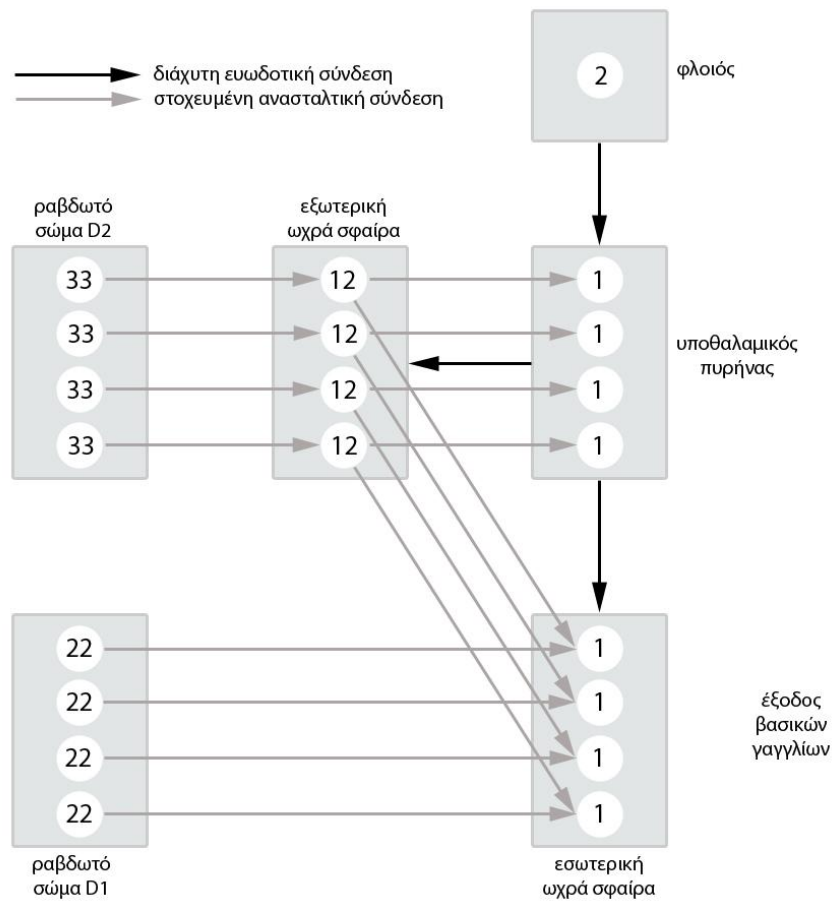
Προκειμένου να παρουσιαστεί η συνολική συμπεριφορά του μοντέλου σε όλες τις καταστάσεις παρατίθεται μία περίπτωση στην οποία οι συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα της παρκινσονικής ηρεμίας παρουσιάζουν κορυφή στις βήτα συχνότητες και το φάσμα στην παρκινσονική κίνηση παρουσιάζει μία κορυφή στις βήτα και μία κορυφή στις γάμμα συχνότητες, στην ίδια κλίμακα με

τις αντίστοιχες συναρτήσεις για την φυσιολογική κίνηση και την ηρεμία και την παρκινσονική κίνηση (σχήμα 5.6).



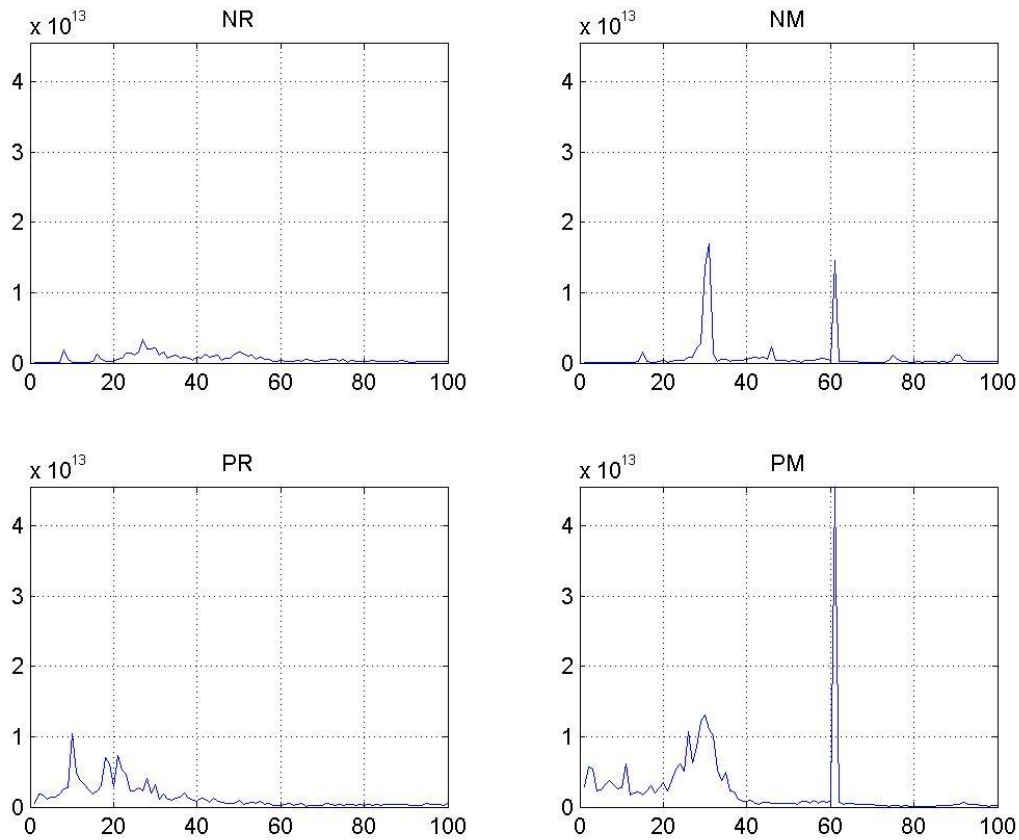
Σχήμα 5.6: Οι συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα για φυσιολογική και παρκινσονική ηρεμία και κίνηση, για $\alpha = 4$, $\delta = 2$, $p_{STR \rightarrow GPE} = 0$, $p_{CTX \rightarrow STN} = 1$, $p_{GPE \rightarrow STN} = 1$, $p_{STN \rightarrow GPE} = 0$, $p_{STN \rightarrow STN} = 0$. Στη φυσιολογική ηρεμία το φάσμα είναι ομαλό, ενώ στην παρκινσονική ηρεμία αναδύεται η χαρακτηριστική βήτα κορυφή. Το χαρακτηριστικό των φασμάτων στην κίνηση είναι μία έντονη γάμμα κορυφή, η οποία θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει την εντολή απελευθέρωσης του ενός καναλιού. Η βήτα κορυφή που τη συνοδεύει μπορεί να θεωρηθεί ότι εκφράζει την αναστολή του καναλιού που αντιστοιχεί στη μη επιλεγμένη κίνηση. Στην παρκινσονική κατάσταση η γάμμα κορυφή δεν εξαφανίζεται, αλλά ενισχύεται. Παρόλα αυτά η κίνηση δεν απελευθερώνεται (όπως αποκαλύπτουν οι σχετικοί ρυθμοί ενεργοποίησης των δύο νευρώνων της εσωτερικής ωχράς σφαίρας). Αυτό ίσως εκφράζεται από τη γενικότερη αύξηση των ενεργειών όλων των χαμηλών συχνοτήτων, κυρίως στη βήτα περιοχή.

Στη συνέχεια, το μοντέλο επεκτάθηκε ώστε να υποστηρίζει τέσσερις πιθανές κινήσεις-κανάλια. Οι βαθμοί προβολής των συνδέσεων διατηρήθηκαν ίσοι με την περίπτωση των δύο καναλιών εκτός από την περίπτωση της ενδοπυρηνικής σύνδεσης του υποθαλαμικού πυρήνα που ο βαθμός προβολής διπλασιάστηκε, προκειμένου να ικανοποιείται η ιδιότητα του υποθαλαμικού πυρήνα να προβάλλει διάχυτα στους μετασυναπτικούς στόχους και να ισχύει ο διαχωρισμός σε τέσσερα ανεξάρτητα κανάλια. Για τον ίδιο λόγο, προσαρμόστηκε κατάλληλα ο αριθμός των νευρώνων κάθε πυρήνα (Πίνακας 5.8). Εκτός από αυτές τις αλλαγές, οι υπόλοιπες ιδιότητες του μοντέλου διατηρήθηκαν. Συνολικά, η αρχιτεκτονική του μοντέλου με τα τέσσερα κανάλια είναι αντίστοιχη με αυτήν του μοντέλου των δύο καναλιών, όπως διαγράφεται στο σχήμα 5.7.



Σχήμα 5.7: Η αρχιτεκτονική του πολυεπίπεδου μοντέλου των βασικών γαγγλίων με τέσσερα κανάλια. Στο σχήμα φαίνονται τα τέσσερα κανάλια που θεωρούνται, οι πυρήνες, ο αριθμός των νευρώνων και οι διασυνδέσεις τους (εκτός των ενδοπυρηνικών συνδέσεων του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής ωχράς σφαίρας).

Προκειμένου να ελεγχθεί η συμπεριφορά του μοντέλου στην περίπτωση των τεσσάρων καναλιών, διεξήχθησαν οι προσομοιώσεις για την περίπτωση $\alpha = 4$, $\delta = 2$, $p_{STR \rightarrow GPE} = 0$, $p_{CTX \rightarrow STN} = 1$, $p_{GPE \rightarrow STN} = 1$, $p_{STN \rightarrow GPE} = 0$, $p_{STN \rightarrow STN} = 0$. Από τα αποτελέσματα της προσομοίωσης προέκυψαν οι συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα, όπως φαίνονται στο σχήμα 5.8 και οι ρυθμοί ενεργοποίησης των πυρήνων, οι οποίοι παρουσιάζονται στους πίνακες 5.9 και 5.10.



Σχήμα 5.8: Οι συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα για φυσιολογική και παρκινσονική ηρεμία και κίνηση, για $\alpha = 4$, $\delta = 2$, $p_{STR \rightarrow GPE} = 0$, $p_{CTX \rightarrow STN} = 1$, $p_{GPE \rightarrow STN} = 1$, $p_{STN \rightarrow GPE} = 0$, $p_{STN \rightarrow STN} = 0$, όπως προέκυψαν από την προσομοίωση της συμπεριφοράς του επεκταμένου πολυεπίπεδου μοντέλου που υποστηρίζει τέσσερις πιθανές κινήσεις

Πίνακας 5.6: Μέσοι ρυθμοί ενεργοποίησης των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής και εσωτερικής ωχράς σφαίρας κατά την φυσιολογική ηρεμία και κίνηση. Στη φυσιολογική ηρεμία το μοντέλο εκφράζει μία κανονική κατάσταση ενεργοποίησης, ενώ στη φυσιολογική κίνηση, τα δύο κανάλια της εσωτερικής ωχράς σφαίρας διαχωρίζονται λειτουργικά.

Πυρήνες	Ρυθμοί ενεργοποίησης στην φυσιολογική κατάσταση		
	Ηρεμία	Κίνηση 1	Κίνηση 2
Υποθαλαμικός πυρήνας	7.8	14.45	14.45
Εξωτερική ωχρά σφαίρα	24.3	26.9	26.9
Εσωτερική ωχρά σφαίρα Νευρώνας 1	24.3	5.7	27.2
Εσωτερική ωχρά σφαίρα Νευρώνας 2	23.9	26.7	5.5

Πίνακας 5.7: Συνδυασμοί των παραμέτρων α , δ και p για τις οποίες οι συναρτήσεις πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα παρουσιάζουν βήτα κορυφή σε συνδυασμό με αποδεκτούς ρυθμούς ενεργοποίησης των πυρήνων. Στον πίνακα συμπεριλαμβάνονται και οι μέσοι ρυθμοί ενεργοποίησης του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής ωχράς σφαίρας, καθώς και οι ρυθμοί ενεργοποίησης καθενός από τους νευρώνες της εσωτερικής ωχράς σφαίρας. Για λόγους συντομίας έχουν παραληφθεί οι ρυθμοί ενεργοποίησης για την παρκινσονική κίνηση 2, καθώς είναι αντίστοιχοι με αυτούς κατά την κίνηση 1.

Παράμετροι							Ρυθμοί ενεργοποίησης							
							Παρκινσονική ηρεμία				Παρκινσονική κίνηση 1			
α	δ	pSTR→GPE	pCTX→STN	pGPE→STN	pSTN→GPE	pSTN→STN	Υποθαλαμικός Πυρήνας	Εξωτερική Ωχρά Σφαίρα	Εσωτερική Ωχρά Σφαίρα Νευρώνας 1	Εσωτερική Ωχρά Σφαίρα Νευρώνας 2	Υποθαλαμικός Πυρήνας	Εξωτερική Ωχρά Σφαίρα	Εσωτερική Ωχρά Σφαίρα Νευρώνας 1	Εσωτερική Ωχρά Σφαίρα Νευρώνας 2
2	3	0	0	1	0	1	10.95	5.1	33.1	35	19.05	8.35	33.2	36.1

2	3	0	1	-1	0	1	12.7	6.45	33.7	32.2	59.1	21.8	42.4	44.7
2	3	0	1	0	0	1	13.4	6.55	32.8	33.8	57.8	22.35	46.8	47.7
2	3	0	1	1	0	1	12.85	5.85	34.6	34.6	39.6	15.95	39.2	41.3
2	4	0	-1	1	0	1	11.9	6.05	36.1	34.7	13.25	5.75	33.9	36.1
2	4	0	0	-1	0	1	13.2	6.45	34.5	36.5	27.6	13.6	40.2	42.6
2	4	0	0	1	0	1	12.25	5.7	35.9	35.9	21.05	8.9	38.1	42.5
2	4	0	1	-1	0	1	16	6.65	37.7	37.6	89.45	30.1	45.5	47.5
2	4	0	1	0	0	1	16.2	7.8	36.7	36.4	82.75	29.25	45.2	45.4
2	4	0	1	1	0	1	14.75	6.55	35.5	39.3	42.95	15.45	41.9	46.1
3	2	0	1	1	0	1	13.55	6.5	33.9	35.6	42.85	17.45	43.9	45.3
3	2	1	1	1	1	1	13.1	5.45	34	35.5	42.3	17.75	45.9	46.7
3	3	0	-1	1	0	1	13.45	6.95	37.7	37.1	14.55	7.3	34.8	36.8
3	3	0	0	-1	0	1	14.3	7	37	38.8	29	14.55	39.1	40.8
3	3	0	0	1	0	1	14	6.3	38.4	38.4	24.8	11.55	41.5	44.2
3	3	0	1	-1	0	1	19	8.65	40.4	42.5	110.7	35.4	55.2	56.4
3	3	0	1	0	0	1	18.6	8.6	42	39.9	95.65	32.75	53.6	55.4
3	3	0	1	1	0	1	17.2	8.05	41.4	39.3	55.45	20.45	46.4	48.1
3	4	0	-1	-1	0	1	22.2	10.5	46.9	44.5	23.7	10.75	44	45.1
3	4	0	-1	0	0	1	20.7	10.4	39.8	43.8	22.2	10.05	44	46.4
3	4	0	-1	1	0	1	18.9	8.45	44.4	42.9	19.35	9.45	39.9	43.5
3	4	0	0	-1	0	1	23	11.05	45.3	44	46.3	18.4	42.7	48.5
3	4	0	0	0	0	1	21.7	10.45	43.7	44.1	40.1	17.8	45.9	47.4
4	2	0	-1	1	0	1	12.75	5.7	38	39.1	14.65	6.55	35.1	38.7
4	2	0	0	1	0	1	13.55	6.45	39	38.6	24.8	11.75	41.1	43.6
4	2	0	1	-1	0	1	16.9	8.3	40.1	37.9	60.1	21.9	54.7	58.1
4	2	0	1	1	0	0	10.95	5.05	35.9	36.4	42.75	17.4	45.5	47.2
4	2	0	1	1	0	1	17.45	8.2	39.8	40.4	51.3	21	47	49.6
4	2	1	1	-1	1	1	16.3	7.1	41	38.7	59.9	32.45	60.2	61.2
4	2	1	1	1	1	1	17.45	7.95	41.3	41	53.65	21.8	50.4	53.8
4	3	0	-1	-1	0	1	20.8	11.2	41.6	41.6	22	10.85	43.2	45.1
4	3	0	-1	0	0	1	19.8	9.9	42.2	40.9	21.25	10.05	42.6	44.6
4	3	0	-1	1	0	1	24.05	11.25	46.5	46.4	23.55	10.65	45.5	46.9

4	3	0	0	-1	0	1	21.6	11.05	44.1	43.2	37.3	16.15	52.8	52.3
4	3	0	0	0	0	1	20.8	10.2	42.8	43.5	34.4	15.55	48.3	49.1
4	3	0	0	1	0	1	23.45	11.8	45.4	44.6	28.25	11.75	49.7	50.5
4	3	0	1	0	0	1	27.9	14.15	46.1	45.4	85.2	30.35	56.3	59.2
4	3	0	1	1	0	1	26.8	12	48.6	49.1	55.25	21.2	52.4	51
4	3	1	-1	-1	1	1	20.9	5.25	52.5	53.4	22.2	4.95	53.5	57
4	3	1	-1	0	1	1	20.3	5.4	51.1	51.3	21.7	5.2	51.4	55.9
4	3	1	-1	1	1	1	21.65	5.3	55.1	55.1	23.65	5.15	54.6	58.4
4	3	1	0	-1	1	1	21.6	5.05	54.8	56.7	37.3	9.8	64.1	63.8
4	3	1	0	1	1	1	21.95	5.65	55.7	53.7	33.75	8.05	62.5	64.1
4	3	1	1	-1	1	1	29.8	7.9	58.2	58.6	89.3	25.65	71.3	68.4
4	3	1	1	0	1	1	26.9	7.3	56.5	56.8	82.85	25.15	66.3	70.5

Πίνακας 5.8: Αριθμός νευρώνων και βαθμοί προβολής του δικτύου των βασικών γαγγλίων

Παράμετρος	Τιμή
Αριθμός νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα	4
Αριθμός νευρώνων εξωτερικής ωχράς σφαίρας	48
Αριθμός νευρώνων φλοιού	2
Αριθμός νευρώνων εσωτερικής ωχράς σφαίρας	4
Αριθμός νευρώνων D1 ραβδωτού σώματος	88
Αριθμός νευρώνων D2 ραβδωτού σώματος	132
Βαθμός προβολής GPe→STN	12
Βαθμός προβολής STN→GPe	4
Βαθμός προβολής CTX→STN	2
Βαθμός προβολής STR→GPe	33
Βαθμός προβολής STN→STN	4
Βαθμός προβολής GPe→GPe	1
Βαθμός προβολής STR→GPi	22
Βαθμός προβολής GPe→GPi	12
Βαθμός προβολής STN→GPi	4

Πίνακας 5.9: Μέσοι ρυθμοί ενεργοποίησης των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής και εσωτερικής ωχράς σφαίρας κατά την φυσιολογική ηρεμία και κίνηση, όπως προέκυψαν από την προσομοίωση της συμπεριφοράς του επεκταμένου πολυεπίπεδου μοντέλου που υποστηρίζει τέσσερις πιθανές κινήσεις

		Φυσιολογική ηρεμία	Φυσιολογική κίνηση			
			Κίνηση 1	Κίνηση 2	Κίνηση 3	Κίνηση 4
Υποθαλαμικός πυρήνας		8	14.9	14.7	14.8	14.9
Εξωτερική ωχρά σφαίρα		24.5	27.4	27.2	27.2	27.5
Εσωτερική ωχρά σφαίρα	Νευρώνας 1	24.2	5	26.8	26.6	27.4
	Νευρώνας 2	24.3	27.4	5.6	27	27
	Νευρώνας 3	24.2	27.1	27.2	6.2	27.2
	Νευρώνας 4	24.4	27.3	27.3	27	6.1

Πίνακας 5.10: Μέσοι ρυθμοί ενεργοποίησης των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής και εσωτερικής ωχράς σφαίρας κατά την παρκινσονική ηρεμία και κίνηση, όπως προέκυψαν από την προσομοίωση της συμπεριφοράς του επεκταμένου πολυεπίπεδου μοντέλου που υποστηρίζει τέσσερις πιθανές κινήσεις

		Παρκινσονική ηρεμία	Παρκινσονική κίνηση			
			Κίνηση 1	Κίνηση 2	Κίνηση 3	Κίνηση 4
Υποθαλαμικός πυρήνας		11.2	42.9	43	43.3	43.45
Εξωτερική ωχρά σφαίρα		5.6	17.2	17.2	16.9	16.8
Εσωτερική ωχρά σφαίρα	Νευρώνας 1	37	46.8	47.5	48.6	48.1
	Νευρώνας 2	36.2	50	45.9	47.5	50.1
	Νευρώνας 3	36	46.4	47.7	47.2	49.3
	Νευρώνας 4	36.6	47.8	48.4	49.9	46.9

5.4 Συμπεράσματα

Το προτεινόμενο ρεαλιστικό πολυεπίπεδο μοντέλο των βασικών γαγγλίων με δύο κανάλια επιβεβαιώνει τον κρίσιμο ρόλο της τιμής των μετασυναπτικών παραμέτρων στην παθοφυσιολογία της νόσου του Πάρκινσον και υποδεικνύει ότι οι μεταβολές τόσο στα πλάτη όσο και στις διάρκειες ($\alpha > 1$ και $\delta > 1$) των μετασυναπτικών δυναμικών από την απώλεια ντοπαμίνης είναι αυτές που πυροδοτούν την εμφάνιση της βασικής παρκινσονικής έκφρασης, δηλαδή της χαρακτηριστικής βήτα κορυφής στο φάσμα των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα. Παρακάτω αναφέρονται τα συμπεράσματα που αφορούν την συμπεριφορά του μοντέλου στην φυσιολογικές συνθήκες και στη νόσο του Πάρκινσον.

Στη φυσιολογική ηρεμία το μοντέλο εκφράζει μία κανονική κατάσταση ενεργοποίησης με το φάσμα των δυναμικών τοπικού πεδίου να είναι επίπεδο. Στη φυσιολογική κίνηση, τα δύο κανάλια της εσωτερικής ωχράς σφαίρας διαχωρίζονται λειτουργικά, όπως αναμένεται, με το κανάλι που αντιστοιχεί στην επιλεγμένη κίνηση να έχει μειωμένο ρυθμό ενεργοποίησης και το μη επιλεγμένο κανάλι να έχει ελαφρώς αυξημένο ρυθμό ενεργοποίησης σε σχέση με την φυσιολογική ηρεμία. Έτσι, το επιλεγμένο κανάλι απελευθερώνει την κίνηση που του αντιστοιχεί, ενώ το μη επιλεγμένο αναστέλλει τη δική του. Ταυτόχρονα, ο υποθαλαμικός πυρήνας και η εξωτερική ωχρά σφαίρα αυξάνουν τους ρυθμούς ενεργοποίησής τους. Στην κατάσταση αυτή, το φάσμα των δυναμικών τοπικού πεδίου παρουσιάζει μια κορυφή στις γάμμα συχότητες (30 – 100 Hz) και μία κορυφή στις βήτα συχότητες. Η πρώτη μπορεί να θεωρηθεί ότι αντικατοπτρίζει την απελευθέρωση του επιλεγμένου καναλιού, ενώ η δεύτερη την αναστολή του μη επιλεγμένου.

Στην παρκινσονική ηρεμία, με κατάλληλη διαμόρφωση του πλάτους και της διάρκειας των μετασυναπτικών δυναμικών, αναδύεται μία κορυφή στις βήτα συχότητες στο φάσμα ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα. Αυτό σημαίνει ότι τόσο το πλάτος όσο και η διάρκεια πρέπει να μεταβληθούν στην παρκινσονική ηρεμία ($\alpha > 1$ και $\delta > 1$) για να εμφανιστεί η χαρακτηριστική κορυφή στις βήτα συχότητες. Το πόσο θα πρέπει να μεταβληθούν και το αν θα πρέπει να μειωθούν ή να αυξηθούν οι τιμές του πλάτους και της διάρκειας καθορίζεται από τον τύπο των συναπτικών συνδέσεων (p). Η εξερεύνηση όλων των πιθανών καταστάσεων της συμπεριφοράς του μοντέλου χωρίς αρχικές δεσμεύσεις (όσον αφορά τους τύπους των συναπτικών συνδέσεων) για διάφορα ζεύγη τιμών των παραμέτρων α και δ

αποκάλυψε ότι η χαρακτηριστική παρκινσονική βήτα κορυφή αναπαράγεται αν η σύνδεση υποθαλαμικού πυρήνα-εξωτερικής ωχράς σφαίρας είτε παραμένει αμετάβλητη είτε ενισχύεται υπό συνθήκες έλλειψης ντοπαμίνης (δηλαδή διαμορφώνονται από D2 υποδοχείς). Το ίδιο πρέπει να ισχύει για την σύνδεση του D2 ραβδωτού σώματος με την εξωτερική ωχρά σφαίρα. Για την φλοιϊκή προβολή στον υποθαλαμικό πυρήνα, την σύνδεση μεταξύ υποθαλαμικού πυρήνα και εξωτερικής ωχράς σφαίρας και την ενδοπυρηνική σύνδεση του υποθαλαμικού πυρήνα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα, καθώς η κορυφή στις βήτα συχνότητες αναδύεται τόσο σε περιπτώσεις που οι συνδέσεις αυτές εξασθενούν όσο και σε περιπτώσεις που ενισχύονται ή παραμένουν αμετάβλητες.

Στην παρκινσονική κίνηση, όπως φαίνεται και στα αποτελέσματα (Σχήμα 5.4), η εικόνα του φάσματος που παράγεται από το μοντέλο ποικίλει, ανάλογα με τις τιμές των παραμέτρων a και δ και του τύπου των συνδέσεων μεταξύ των πυρήνων (p). Κάποια από τα φάσματα παρουσιάζουν κορυφή στις βήτα συχνότητες, κάποια άλλα στις γάμμα συχνότητες, κάποια και στις δύο περιοχές συχνοτήτων, ενώ μερικά δεν παρουσιάζουν κορυφή ούτε στις βήτα ούτε στις γάμμα συχνότητες. Γενικά, η κορυφή στις γάμμα συχνότητες, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι υποδεικνύει την απελευθέρωση της κίνησης, ενώ αυτή στις βήτα τη μη απελευθέρωση της. Ωστόσο, δεν είναι κατεξοχήν γνωστή η αναμενόμενη μορφή του φάσματος στην παρκινσονική κίνηση και ξεφεύγει του σκοπού αυτής της διπλωματικής η ανάλυση της. Ανεξάρτητα ωστόσο από τη μορφή του φάσματος, το μοντέλο προβλέπει ότι η κίνηση δεν απελευθερώνεται, καθώς ο ρυθμός ενεργοποίησης της εσωτερικής ωχράς σφαίρας είναι αυξημένος σε σχέση με την παρκινσονική ηρεμία και στα δύο κανάλια, πράγμα που οδηγεί στην αναστολή του θαλάμου και τη μη απελευθέρωση της κίνησης. Τέλος, παρατηρείται μικρότερη ή μεγαλύτερη αύξηση των ρυθμών ενεργοποίησης του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής ωχράς σφαίρας.

Το επεκταμένο μοντέλο με τα τέσσερα κανάλια (Σχήμα 5.5 και Πίνακας 5.9-5.10) έχει παρόμοια συμπεριφορά με αυτό με τα δύο κανάλια. Η φυσιολογική ηρεμία παρουσιάζει ένα ομαλό φάσμα και η φυσιολογική κίνηση εμφανίζει μια κορυφή στις βήτα συχνότητες και μία κορυφή στις γάμμα. Από την άλλη, η παρκινσονική ηρεμία χαρακτηρίζεται από μια κορυφή στις βήτα συχνότητες και αυξημένες ενέργειες στις χαμηλές συχνότητες. Οι ρυθμοί ενεργοποίησης των πυρήνων συνάδουν με όλα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω. Πιο συγκεκριμένα, στην φυσιολογική κίνηση ο ρυθμός ενεργοποίησης του νευρώνα της εσωτερικής ωχράς σφαίρας που αντιστοιχεί

στην επιλεγμένη κίνηση είναι μειωμένος, σε αντίθεση με τους ρυθμούς ενεργοποίησης των υπόλοιπων νευρώνων του πυρήνα αυτού που είναι υψηλότεροι. Αυτό υποδεικνύει ότι το πολυεπίπεδο μοντέλο μπορεί να επεκταθεί ώστε να προσομοιώνει ακόμα περισσότερες κινήσεις, όπως συμβαίνει και στο βιολογικό σύστημα, υποστηρίζοντας ταυτόχρονα την υπόθεση επιλογής δράσης.

Γενικά, τόσο η κορυφή στις βήτα συχνότητες όσο και τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της εικόνας των βασικών γαγγλίων στη νόσο του Πάρκινσον, για ηρεμία και κίνηση, φαίνεται να εμφανίζονται ως αποτέλεσμα των αλλαγών στις ιδιότητες των συναπτικών συνδέσεων, οι οποίες προκαλούνται από την έλλειψη ντοπαμίνης και τη συνακόλουθη απουσία της κατάλληλης λειτουργικής διαμόρφωσης που αυτή επιτελεί. Έτσι, το προτεινόμενο πολυεπίπεδο μοντέλο επιβεβαιώνει συνολικά την υπόθεση της διαμόρφωσης, εκτός των πλατών των μετασυναπτικών δυναμικών, και των διαρκειών και το ρόλο τους στην παθοφυσιολογική κατάσταση των βασικών γαγγλίων που προκαλεί τα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον.

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα και Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

6.1 Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας διπλωματικής εργασίας επιβεβαιώνουν την καινοτόμα υπόθεση σχετικά με τις κρίσιμες μεταβολές στη φυσιολογία των βασικών γαγγλίων που προκαλούνται από την έλλειψη ντοπαμίνης και οδηγούν στη νόσο του Πάρκινσον, η οποία είχε διατυπωθεί στην διατριβή «Ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων βιολογικών νευρωνικών δικτύων για τη μελέτη του ρόλου της ισχύος διασύνδεσης των νευρώνων» (Τσιρογιάννης 2009). Σύμφωνα με αυτή, η ντοπαμίνη διαμορφώνει την ισχύ των μετασυναπτικών δυναμικών όχι μόνο μέσα από την διαμόρφωση του πλάτους τους αλλά και της διάρκειας τους. Έτσι, οι τιμές του πλάτους και της διάρκειας μεταβάλλονται σε συνθήκες έλλειψης ντοπαμίνης.

Η υπόθεση αυτή και τα αποτελέσματα της εξετάζονται μέσα από προσομοιώσεις ενός λεπτομερούς πολυεπίπεδου μοντέλου των βασικών γαγγλίων. Το μοντέλο προσομοιώνει τόσο

τις φυσιολογικές καταστάσεις ηρεμίας και κίνησης όσο και τις παρκινσονικές, με το φάσμα των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα και τους μέσους ρυθμούς ενεργοποίησης των πυρήνων να παραμένουν σε αναμενόμενα από τη βιβλιογραφία επίπεδα. Η αναπαραγωγή της χαρακτηριστικής κορυφής στις βήτα συχνότητες του φάσματος μαζί με παρκινσονικά αναμενόμενους μέσους ρυθμούς ενεργοποίησης πραγματοποιείται μόνο και μόνο εάν τόσο το πλάτος όσο και η διάρκεια των μετασυναπτικών δυναμικών μεταβάλλονται κατάλληλα. Από το μοντέλο αυτό, αναδεικνύεται ο ρόλος των βήτα και γάμμα συχνοτήτων στην κινητική απόδοση των βασικών γαγγλίων, και υποδεικνύεται ότι η μεταβολή του πλάτους και της διάρκειας ευθύνεται για την εμφάνιση των κινητικών προβλημάτων.

Τέλος, το μοντέλο είναι επεκτάσιμο με την έννοια ότι μπορεί να υποστηρίζει δύο, τέσσερις ή ακόμα περισσότερες κινήσεις, καθώς και μεγαλύτερο αριθμό νευρώνων, υποστηρίζοντας παράλληλα την υπόθεση επιλογής δράσης. Ταυτόχρονα, επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα του αρχικού μοντέλου των δύο καναλιών, όσον αφορά τα φάσματα των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού και τους μέσους ρυθμούς ενεργοποίησης των πυρήνων στην φυσιολογική και την παρκινσονική κατάσταση.

6.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εξερευνήθηκε η συμπεριφορά του ρεαλιστικού πολυεπίπεδου μοντέλου. Ωστόσο, η ανάλυση των αποτελεσμάτων περιορίστηκε στις περιπτώσεις που παρουσιάστηκε μία κορυφή στις βήτα συχνότητες των φασμάτων των δυναμικών τοπικού πεδίου του υποθαλαμικού πυρήνα κατά την προσομοίωση της παρκινσονικής ηρεμίας. Οι υπόλοιπες εκφράσεις του μοντέλου που προέκυψαν από την προσομοίωση θα μπορούσαν να έχουν κάποια βιολογική ερμηνεία. Η πλήρης ανάλυση του μοντέλου και η μελέτη του κάθε μηχανισμού που είναι υπεύθυνος την εμφάνιση αυτών των μορφών στα φάσματα των δυναμικού τοπικού πεδίου αποτελούν αντικείμενα επιπλέον μελέτης.

Πρόσθετη ερευνητική εργασία, τόσο σε πειραματικό όσο και σε θεωρητικό επίπεδο, απαιτείται και για την επιβεβαίωση, την ενίσχυση και την οριστικοποίηση των συμπερασμάτων της παρούσας εργασίας που αφορούν την επίδραση των λειτουργικών παραμέτρων της συναπτικής

αλληλεπίδρασης στη λειτουργία των βιολογικών νευρωνικών δικτύων και την παθοφυσιολογική λειτουργία των βασικών γαγγλίων στη νόσο του Πάρκινσον. Επίσης, υπάρχει χώρος για την ανάπτυξη νέων μοντέλων, πιο ρεαλιστικών και πιο λεπτομερών.

Τέλος, ένα άλλο σημείο αφορά την υπόθεση επιλογής δράσης. Ο τρόπος με τον οποίο τα κυκλώματα των βασικών γαγγλίων εμπλέκονται στην επιλογή μιας συγκεκριμένης κινητικής δραστηριότητας και η πληροφορία που προκύπτει από αυτήν την επιλογή (σε μορφή σήματος) μπορεί να αξιοποιηθεί για τον έλεγχο προσθετικών συσκευών.

Παράρτημα

Το περιβάλλον προσομοιώσεων

NEURON

Το NEURON είναι ένα περιβάλλον για προσομοιώσεις με σκοπό την κατασκευή και την εφαρμογή εμπειρικών μοντέλων μεμονωμένων νευρώνων και νευρωνικών δικτύων τα οποία να είναι στενά συνδεδεμένα με πειραματικά δεδομένα. Παρέχει αριθμητικά ευσταθή και υπολογιστικά αποδοτικά εργαλεία για την κατασκευή, μελέτη και διαχείριση των μοντέλων, ώστε να μην απαιτείται ειδική εμπειρία στις αριθμητικές μεθόδους ή τον προγραμματισμό για την χρήση του.

Στον πυρήνα του NEURON βρίσκεται ένας διερμηνέας που βασίζεται στην προγραμματιστική γλώσσα hoc. Στο πλαίσιο του NEURON, η hoc έχει επεκταθεί με την προσθήκη πολλών καινούργιων χαρακτηριστικών, μερικά από τα οποία βελτιώνουν την χρησιμότητα της σαν προγραμματιστική γλώσσα, ενώ άλλα στοχεύουν στην κατασκευή και τη χρήση μοντέλων νευρώνων και νευρωνικών δικτύων. Ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά είναι η γραφική διεπαφή

χρήστη (GUI) που παρέχει γραφικά εργαλεία χρήσιμα για την ανάπτυξη μοντέλων και τις διερευνητικές προσομοιώσεις.

Π.1 Αναπαράσταση των νευρώνων σε ένα ηλεκτρονικό υπολογιστή

Η επεξεργασία της πληροφορίας στο νευρικό σύστημα περιλαμβάνει την διάδοση και την αλληλεπίδραση διαφορετικών ηλεκτρικών και χημικών σημάτων ανάμεσα στους νευρώνες. Από την οπτική γωνία ενός ερευνητή που κάνει πειράματα στο επίπεδο των κυττάρων και των δικτύων, αυτά τα σήματα είναι συνεχείς μεταβλητές. Όμως σε έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή οι μεταβλητές είναι εξ ορισμού ασυνεχείς: διευθύνσεις μνήμης, δεδομένα και εντολές προσδιορίζονται από πεπερασμένες ακολουθίες 0 και 1, και υπάρχουν πεπερασμένα όρια στην ακρίβεια με την οποία αναπαριστούνται οι αριθμοί. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχει άμεση σύνδεση ανάμεσα στον συνεχή κόσμο της βιολογίας και τον διακριτό κόσμο των ηλεκτρονικών υπολογιστών και απαιτείται επιπλέον προσπάθεια για να διευκρινιστούν διακριτά υπολογιστικά μοντέλα που να περιγράφουν τα βιολογικά νευρωνικά συστήματα.

Σύμφωνα με το «The NEURON Book» (Carnevale and Hines, 2006), για να προσομοιωθεί μια λειτουργία των βιολογικών νευρώνων, το NEURON χρησιμοποιεί την τακτική της διακριτοποίησης του χρόνου και του χώρου, που σημαίνει ότι προσεγγίζει τις μερικές διαφορικές εξισώσεις του θεωρητικού μοντέλου με ένα σύνολο αλγεβρικών εξισώσεων διαφορών που μπορούν να λυθούν με τις μεθόδους της αριθμητικής ανάλυσης. Είναι λογικό να θεωρούμε την διακριτοποίηση σαν μία προσέγγιση του αρχικού συνεχούς συστήματος από ένα άλλο ασυνεχές στο χρόνο και στο χώρο σύστημα. Από αυτήν την οπτική γωνία, η προσομοίωση ενός διακριτού συστήματος συνεπάγεται τον υπολογισμό των τιμών των χωροχρονικών συνεχών μεταβλητών σε ένα σύνολο διακριτών σημείων του χώρου (ένα «πλέγμα» «κόμβων») για ένα πεπερασμένο αριθμό χρονικών στιγμών. Το μέγεθος του χρονικού βήματος και η λεπτότητα του χωρικού πλέγματος καθορίζουν την ακρίβεια της λύσης, και μπορούν να επηρεάσουν την ευστάθεια. Το πόσο πιστά μια υπολογιζόμενη λύση μιμείται την συμπεριφορά του συνεχούς συστήματος εξαρτάται από τα χωρικά διαστήματα μεταξύ των παρακείμενων κόμβων, και τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των χρονικών στιγμών στη λύση. Αυτά πρέπει να είναι αρκετά μικρά ώστε

οι ασυνεχείς μεταβλητές στο διακριτό μοντέλο να προσεγγίζουν την καμπυλότητα στο χώρο και στο χρόνο των συνεχών μεταβλητών στο αρχικό φυσικό σύστημα.

Η επιλογή της κατάλληλης διακριτοποίησης είναι ένα πρακτικό πρόβλημα στη μοντελοποίηση των νευρωνικών δικτύων. Η ακρίβεια που απαιτείται για μία διακριτή προσέγγιση ενός συστήματος συνεχούς χρόνου, και η προσπάθεια που απαιτείται για να την υπολογίσουμε, εξαρτώνται από την ανατομική και βιολογική πολυπλοκότητα του αρχικού συστήματος και το ερώτημα που τίθεται.

Π.2 Αναπαράσταση βιοφυσικών μηχανισμών

Για να είναι χρήσιμο στην έρευνα, ένα περιβάλλον προσομοιώσεων πρέπει να παρέχει ένα ευέλικτο και ισχυρό μέσο για την ενσωμάτωση νέων βιοφυσικών μηχανισμών σε μοντέλα. Επίσης, πρέπει να βοηθάει τον χρήστη να επικεντρώνεται στο μοντέλο και όχι στον προγραμματισμό. Αυτό το μέσο παρέχεται στο NEURON από την NMODL, μια γλώσσα υψηλού επιπέδου. Η NMODL χρησιμοποιείται για την αναπαράσταση βιοφυσικών μηχανισμών.

Στην αρχή, ο χρήστης δημιουργεί ένα αρχείο text (με κατάληξη “mod”) που περιγράφει το μηχανισμό ως ένα σύνολο μη γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων, διαφορικών εξισώσεων, ή κινητικών σχημάτων αντιδράσεων. Οι εντολές του mod αρχείου περνάνε σε ένα μεταφραστή που μετατρέπει κάθε εντολή σε πολλές εντολές σε γλώσσα C. Η έξοδος του μεταφραστή μεταγλωττίζεται για μεγαλύτερη υπολογιστική απόδοση.

Παρακάτω θα γίνει ανάλυση κάποιων αντιπροσωπευτικών αρχείων mod που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίηση του πολυεπίπεδου υπολογιστικού μοντέλου των βασικών γαγγλίων. Πλήρης τεκμηρίωση των όσο αναφέρονται στις παρακάτω υποπαραγράφους μπορεί να βρεθεί στην ιστοσελίδα του NEURON (<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>).

Π.2.1 Παθητικό ρεύμα διαρροής

Ο βιοφυσικός μηχανισμός που περιγράφει το παθητικό ρεύμα διαρροής είναι ένας από τους πιο απλούς μηχανισμούς. Ανήκει στους κατανεμημένους μηχανισμούς καθώς το ρεύμα κατανέμεται

σε όλη την επιφάνεια ενός κυττάρου και έτσι μπορεί να περιγραφεί με όρους αγωγιμότητας ανά μονάδα επιφάνειας και ρεύματος ανά μονάδα επιφάνειας.

Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 4, η εξίσωση χαρακτηρίζει το μηχανισμό είναι η εξής.

$$I_L = g_L \cdot (v - v_L), \text{ } g_L: \text{ η μέγιστη αγωγιμότητα του καναλιού.} \quad \text{E-Π.1}$$

Ο παρακάτω κώδικας υλοποιεί τον κατανεμημένο μηχανισμό για τους νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα.

```
TITLE passive membrane properties for STN

COMMENT
ENDCOMMENT

UNITS {
    (mV) = (millivolt)
    (mA) = (milliamp)
}

NEURON {
    SUFFIX leakSTN
    RANGE gL, vL
    NONSPECIFIC_CURRENT iL
}

PARAMETER {
    v (mV)
    gL = 2.25E-1 (siemens/cm2)
    vL = -60.00 (mV)
}

ASSIGNED {
    iL (mA/cm2)
}

BREAKPOINT {
    iL = gL*(v - vL)
}
```

Ο κώδικας αποτελείται από blocks που έχουν τη γενική μορφή `ΛΕΞΗ_ΚΛΕΙΔΙ { εντολές }`, με τη `ΛΕΞΗ_ΚΛΕΙΔΙ` να είναι γραμμένη σε κεφαλαία. Οι μεταβλητές που προσδιορίζονται από το χρήστη μπορούν να περιέχουν μέχρι και 20 χαρακτήρες και κάθε μία από αυτές πρέπει να έχει οριστεί πριν χρησιμοποιηθεί.

UNITS block

Οι δηλώσεις μέσα στο UNITS block καθορίζουν νέα ονόματα για μονάδες μέτρησης, δηλαδή διαφορετικά από αυτά που υπάρχουν στη βάση δεδομένων UNIX. Με αυτόν τον τρόπο αυτοματοποιείται η διαδικασία ελέγχου όσον αφορά την συνέπεια των μονάδων μέτρησης.

NEURON block

Η χρήση του SUFFIX έχει δύο συνέπειες. Πρώτον, χαρακτηρίζει τον μηχανισμό ως κατανεμημένο. Όπως θα αναφερθεί και αργότερα, τέτοιοι μηχανισμοί μπορούν να ενσωματωθούν στον hoc κώδικα με την εντολή insert. Δεύτερον, ενημερώνει τον διερμηνέα του NEURON ότι τα ονόματα των μεταβλητών και των παραμέτρων του μηχανισμού θα περιέχουν την κατάληξη `_leakSTN` ώστε να μην συγχέονται με παρόμοια ονόματα από άλλους μηχανισμούς.

Η δήλωση ότι το `iL` είναι `NONSPECIFIC_CURRENT` σημαίνει ότι η τιμή του `iL` θα υπολογιστεί από μία εξίσωση ισορροπίας του φορτίου (την E-Π.1) και πως το ρεύμα αυτό δεν θα έχει καμία συμβολή στις εξισώσεις ισορροπίας της μάζας, δηλαδή δεν θα έχει καμία επίδραση στις ιοντικές συγκεντρώσεις.

Η εντολή RANGE βεβαιώνει ότι οι μεταβλητές `gL` και `vL` είναι range μεταβλητές. Αυτό σημαίνει ότι καθεμία από αυτές τις μεταβλητές είναι συνάρτηση της θέσης. Κάθε μεταβλητή που δηλώνεται σαν RANGE πρέπει να δηλωθεί και στο PARAMETER ή στο ASSIGNED block.

Το δυναμικό της μεμβράνης `v` δεν αναφέρεται στο NEURON block γιατί είναι μία μεταβλητή που είναι διαθέσιμη σε όλους τους μηχανισμούς και γιατί είναι μεταβλητή τύπου range από προεπιλογή.

Blocks δήλωσης μεταβλητών

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω κάθε μεταβλητή που καθορίζεται από το χρήστη πρέπει να δηλωθεί πριν χρησιμοποιηθεί. Ακόμα κι αν έχει αναφερθεί στο NEURON block, πρέπει να εμφανίζεται και σε ένα block δήλωσης μεταβλητών.

Οι μηχανισμοί συχνά περιέχουν εκφράσεις που εμπλέκουν τόσο σταθερές όσο και μεταβλητές των οποίων οι μονάδες ανήκουν σε διαφορετικές κλίμακες. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει αρκετά αριθμητικά προβλήματα που δύσκολα απομονώνονται και επιλύονται. Για αυτό το λόγο η NMODL έχει ειδικές διατάξεις για την δημιουργία και την διατήρηση της συνοχής των μονάδων μέτρησης. Για τη διευκόλυνση του ελέγχου των μονάδων μέτρησης, κάθε δήλωση μεταβλητής περιλαμβάνει την διευκρίνιση των μονάδων μέτρησης της σε παρένθεση. Ο χρήστης μπορεί να διευκρινίσει ότι μονάδες μέτρησης κρίνεται ότι είναι κατάλληλες για όλες τις μεταβλητές. Ανάμεσα στις τελευταίες περιλαμβάνεται και το v (millivolts). Στον συγκεκριμένο καταναμημένο μηχανισμό, η μεταβλητή i_L έχει μονάδες ρεύματος ανά μονάδα επιφάνειας ($\text{milliamperes}/\text{cm}^2$), ενώ η μεταβλητή g_L έχει μονάδες αγωγιμότητας ανά μονάδα επιφάνειας ($\text{siemens}/\text{cm}^2$).

PARAMETER block

Οι μεταβλητές των οποίων οι τιμές ορίζονται από τον χρήστη συνήθως είναι παράμετροι και ορίζονται στο `PARAMETER block`. Οι παράμετροι συνήθως παραμένουν σταθερές κατά τη διάρκεια μιας προσομοίωσης. Το `PARAMETER block` στο συγκεκριμένο μηχανισμό εκχωρεί στη μεταβλητή g_L την τιμή $2.25\text{E}-1 \text{ siemens}/\text{cm}^2$ και στην v_L την τιμή -60.00 mV (όπως φαίνεται και στον πίνακα 5.5).

Αν μια παράμετρος δεν εμφανίζεται στην εντολή `RANGE` του `NEURON block`, τότε θα έχει `GLOBAL` ιδιότητες, που σημαίνει ότι η αλλαγή της τιμής της θα επηρεάσει τόσο τον μηχανισμό όσο και ολόκληρο το μοντέλο. Ωστόσο, στην εντολή `RANGE` του συγκεκριμένου μηχανισμού βεβαιώνεται ότι οι μεταβλητές g_L και v_L είναι `range` μεταβλητές, οπότε μπορούν να παίρνουν διαφορετικές τιμές ανάλογα με την θέση τους.

ASSIGNED block

Το `ASSIGNED block` χρησιμοποιείται για να δηλώσει τις μεταβλητές που παίρνουν τιμές έξω από το `mod` αρχείο και είναι δυναμικά διαθέσιμες σε κάθε μηχανισμό, όπως το v ή οι μεταβλητές των ιόντων. Από προεπιλογή, μια `ASSIGNED` μεταβλητή ενός μηχανισμού είναι `range`, εφόσον μπορεί να έχει διαφορετική τιμή σε κάθε πραγματοποίηση του μηχανισμού. Ωστόσο, δεν θα είναι ορατή από τον `hoc` κώδικα, εκτός αν δηλωθεί σαν `RANGE` ή `GLOBAL` στο `NEURON block`.

Blocks δήλωσης εξισώσεων

BREAKPOINT block

Το BREAKPOINT block είναι το κυρίως υπολογιστικό block στην NMODL. Σε αυτό προσδιορίζεται η εξίσωση E-Π.1 που περιγράφει το μοντέλο.

Π.2.2 Ιοντικό ρεύμα καλίου που παράγει αιχμή

Ένα από τα πλεονεκτήματα της NMODL είναι η ευελιξία της όσον αφορά το χειρισμό ιοντικών καναλιών των οποίων οι αγωγιμότητες δεν διατηρούνται σταθερές, αλλά ρυθμίζονται από παράγοντες όπως το δυναμικό της μεμβράνης. Ένα τέτοιο κανάλι είναι το κανάλι καλίου που συμπεριλαμβάνεται στο λεπτομερές μοντέλο των νευρώνων των βασικών γαγγλίων. Η υλοποίηση του καναλιού αυτού μοιάζει πολύ με αυτήν του ρεύματος διαρροής. Ο κώδικας που περιγράφει το μηχανισμό είναι ο παρακάτω.

```
TITLE STN potassium channel

COMMENT
ENDCOMMENT

UNITS {
    (mA) = (milliamp)
    (mV) = (millivolt)
}

NEURON {
    SUFFIX KSTN
    USEION k WRITE ik
    RANGE
    vk,gkbar,phi_n,theta_n,sigma_n,tau0_n,tau1_n,theta_tau_n,sigma_tau_n
}

PARAMETER {
    vk=-80.0 (mV)
    gkbar = 45.0E-1 (siemens/cm2)
    phi_n=0.75
    theta_n=-32.0 (mV)
    sigma_n=8.0 (mV)
    tau0_n=1.0 (ms)
    tau1_n=100.0 (ms)
    theta_tau_n=-80.0 (mV)
    sigma_tau_n=-26.0 (mV)
}

STATE {
    n
```

```

}

ASSIGNED {
    v (mV)
    ik (mA/cm2)
}

BREAKPOINT {
    SOLVE states METHOD cnexp
    ik = gkbar*(n^4)*(v - vk)
}

INITIAL {
    n = n_inf(v)
}

DERIVATIVE states {
    n' = phi_n*((n_inf(v)-n)/n_tau(v))
}

FUNCTION n_inf(v(mV)) (1) {
    n_inf=1.0/(exp(-(v-theta_n)/sigma_n)+1.0)
}

FUNCTION n_tau(v(mV)) (ms) {
    n_tau=tau0_n+(tau1_n/(1+exp(-(v-theta_tau_n)/sigma_tau_n)))
}

FUNCTION vtrap(x,y) { :Traps for 0 in denominator of rate eqns.
    if (fabs(x/y) < 1e-6) {
        vtrap = y*(1 - x/y/2)
    }else{
        vtrap = x/(exp(x/y) - 1)
    }
}

```

NEURON block

Όπως και στο μοντέλο του ρεύματος διαρροής, η χρήση του SUFFIX προσδιορίζει το μοντέλο αυτό ως κατανεμημένο με τα ονόματα των μεταβλητών και των παραμέτρων του μηχανισμού να περιέχουν την κατάληξη `_KSTN` ώστε να μην συγχέονται με παρόμοια ονόματα από άλλους μηχανισμούς από τον διερμηνέα της hoc. Στο block αυτό δηλώνονται σαν RANGE εννιά μεταβλητές. Το μοντέλο έχει και μια δέκατη μεταβλητή τύπου range, τη μεταβλητή `n`, που δηλώνεται στο STATE block. Οι STATE μεταβλητές είναι αυτομάτως RANGE μεταβλητές και δεν χρειάζεται να δηλωθούν και στο NEURON block.

Κάθε μηχανισμός χρειάζεται μία ξεχωριστή εντολή `USEION` για κάθε ένα από τα ιόντα που επηρεάζει ή που τον επηρεάζουν. Κάθε τύπος ιόντων έχει τον δικό του ιοντικό μηχανισμό, που παρακολουθεί το συνολικό ιοντικό ρεύμα που διαρρέει τη μεμβράνη, τις ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις και το δυναμικό ισορροπίας. Το όνομα του μηχανισμού σχηματίζεται με την προσάρτηση της κατάληξης `_ion` στο όνομα του ιόντος που προσδιορίζεται από την εντολή `USEION`. Ο τροποποιητής (modifier) `READ` (όταν αυτός χρησιμοποιείται) αναφέρει τις ιοντικές μεταβλητές που απαιτούνται για τον υπολογισμό του ρεύματος του ιοντικού καναλιού (συνήθως το δυναμικό ισορροπίας ή τη συγκέντρωση). Ο τροποποιητής `WRITE` (όταν αυτός χρησιμοποιείται) αναφέρει όλες τις ιοντικές μεταβλητές που υπολογίζονται από τον συγκεκριμένο μηχανισμό (συνήθως το ρεύμα). Ο τροποποιητής `VALENCE` αναφέρεται στο σθένος του ιόντος.

Ο συγκεκριμένος μηχανισμός περιέχει μία μόνο εντολή `USEION` που περιλαμβάνει την εντολή `WRITE ik`. Η σύνταξη `WRITE ix` επιτρέπει στο `NEURON` να είναι ενήμερο για το συνολικό ρεύμα που εξέρχεται από το κύτταρο μεταφερόμενο από το ιοντικό κανάλι, τις ενδοκυττάρια και εξωκυτταρικές ιοντικές συγκεντρώσεις και το δυναμικό ισορροπίας.

Γενικά, ένας μηχανισμός `x_ion` μπορεί να συνδέεται με τέσσερις μεταβλητές, το συνολικό ρεύμα που εξέρχεται από το κύτταρο, `ix`, την ενδοκυττάρια και την εξωκυτταρική ιοντική συγκέντρωση, `xi` και `xo`, αντίστοιχα, και το δυναμικό ισορροπίας `ex`. Οι αρχικές τιμές των `xi` και `xo` καθορίζονται να έχουν τις τιμές `xi0_x_ion` και `xo0_x_ion`, αντίστοιχα.

Blocks δήλωσης μεταβλητών

ASSIGNED block

Η μεταβλητή `ik` αναφέρεται ως `ASSIGNED`. Αυτό συμβαίνει επειδή ο μηχανισμός αυτός παράγει ροή συγκεκριμένων ιόντων, όπως το K^+ , οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στο δυναμικό ισορροπίας του ιόντος κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης.

STATE block

Εάν ένα μοντέλο περιγράφεται από διαφορικές εξισώσεις, ένα σύνολο από αλγεβρικές εξισώσεις ή από κινητικά σχήματα αντιδράσεων, οι εξαρτημένες μεταβλητές ή οι άγνωστοι σε ένα σύνολο

ταυτόχρονων εξισώσεων πρέπει να αναφερθούν στο `STATE` block. Στην `NMODL`, οι μεταβλητές που δηλώνονται στο `STATE` block ονομάζονται `STATE` μεταβλητές. Όλες οι `STATE` μεταβλητές είναι αυτόματα `RANGE` μεταβλητές.

Στο block αυτό δηλώνονται όσες μεταβλητές είναι εξαρτημένες μεταβλητές των διαφορικών εξισώσεων του μοντέλου. Στη συγκεκριμένη περίπτωση πρόκειται για την μεταβλητή n . Η διαφορική εξίσωση του μοντέλου δίνεται στο `DERIVATIVE` block.

Blocks δήλωσης εξισώσεων

Εκτός από το `BREAKPOINT` block, το μοντέλο αυτό περιέχει και τα `INITIAL`, `DERIVATIVE`, and `FUNCTION` blocks.

BREAKPOINT block

Αυτό είναι το κύριο υπολογιστικό block του μηχανισμού. Μετά το τέλος αυτού του block, όλες οι μεταβλητές είναι συνεπείς με τον τρέχοντα χρόνο. Εάν ένας μηχανισμός έχει `STATE` μεταβλητές, τότε αυτό το block πρέπει να περιλαμβάνει την εντολή `SOLVE` που θα λείει τον τρόπο με τον οποίο θα υπολογίζονται οι μεταβλητές αυτές σε κάθε χρονικό βήμα. Τα ρεύματα ορίζονται με εντολές εκχώρησης στο τέλος του `BREAKPOINT` block.

$$i_k = g_{kbar} * (n^4) * (v - v_k)$$

Οι εντολές εκχώρησης σε αυτό το block είναι υπεύθυνες για την τετριμμένη διευκρίνιση της τιμής των μεταβλητών που εξαρτώνται αποκλειστικά από τις τιμές `STATE` μεταβλητών, της μεταβλητής t και της μεταβλητής v . Αυτές οι εντολές συνήθως εκτελούνται δύο φορές για κάθε χρονικό βήμα. Η εντολή `SOLVE` καθιστά τις `STATE` μεταβλητές συμβατές με τον τρέχοντα χρόνο t . Έτσι, αναμένουμε πως κάθε εκτέλεση του `BREAKPOINT` block για δεδομένες τιμές των `STATE` μεταβλητών, του t και του v θα πρέπει να παράγει το ίδιο αποτέλεσμα.

INITIAL block

Η αρχικοποίηση όλων των `STATE` μεταβλητών παίζει σημαντικό ρόλο στο σωστό υπολογισμό των τιμών τους στο χρόνο. Αυτό επιτυγχάνεται με την εντολή `finitialize()` στον hoc κώδικα, που εκτελεί την στρατηγική αρχικοποίησης όπως αυτή ορίζεται στο `INITIAL` block του κάθε

μηχανισμού. Το `INITIAL block` περιέχει όλες τις εντολές που θα πρέπει να εκτελεστούν όταν καλείται η συνάρτηση `finitialize()` στον hoc κώδικα.

Πριν εκτελεστεί το `INITIAL block`, οι `STATE` μεταβλητές έχουν τις τιμές που τους έχουν ανατεθεί στο `STATE block` (ή 0 αν δεν τους έχει ανατεθεί τιμή στο `STATE block`). Το `INITIAL block` χρησιμοποιείται για την αρχικοποίηση των `STATE` μεταβλητών σε σχέση με τις αρχικές τιμές του δυναμικού της μεμβράνης και των ιοντικών συγκεντρώσεων.

DERIVATIVE block

Στο `DERIVATIVE block` εκχωρούνται τιμές στις παραγώγους των `STATE` μεταβλητών που περιγράφονται από διαφορικές εξισώσεις. Οι εντολές αυτού του block είναι της μορφής $y' = expr$ (όπου οι απόστροφοι δηλώνουν παραγώγους υψηλότερης τάξης).

Στις προσομοιώσεις σταθερού χρονικού βήματος, οι εξισώσεις αυτές επιλύονται με χρήση της αριθμητικής μεθόδου που αναφέρεται στην εντολή `SOLVE` του `BREAKPOINT block`. Η εντολή `SOLVE` πρέπει να αναφέρει ρητά μία μέθοδο επίλυσης που είναι κατάλληλη για συστήματα των οποίων οι `state` μεταβλητές μπορεί να μεταβάλλονται ραγδαία μέσα σε ένα χρονικό βήμα. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται στον συγκεκριμένο κώδικα είναι η μέθοδος `cnexp`, η οποία είναι κατάλληλη για μοντέλα ιοντικών ρευμάτων τύπου Hodgkin-Huxley. Οι `STATE` μεταβλητές υπολογίζονται αναλυτικά κάνοντας την υπόθεση ότι όλες οι άλλες μεταβλητές παραμένουν σταθερές κατά τη διάρκεια του χρονικού βήματος.

FUNCTION block

Οι συναρτήσεις που ορίζονται στα `FUNCTION blocks` είναι διαθέσιμες τόσο στο επίπεδο του hoc κώδικα όσο και σε άλλους μηχανισμούς προσθέτοντας την κατάληξη του μηχανισμού στον οποίο ορίστηκαν. Οι συναρτήσεις μπορούν απλά να κληθούν από τον hoc κώδικα αν δεν αναφέρονται σε `range` μεταβλητές (οι αναφορές σε `GLOBAL` μεταβλητές επιτρέπονται). Εάν μια συνάρτηση αναφέρεται σε `range` μεταβλητές, τότε πριν την κλήση της από τον hoc κώδικα είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί η συγκεκριμένη πραγματοποίηση του μηχανισμού (και η θέση στο κύτταρο).

Η διαφορική εξίσωση που περιγράφει το n περιλαμβάνει δύο σταθερές που εξαρτώνται από την τιμή του δυναμικού v και των οποίων οι τιμές υπολογίζονται από τις συναρτήσεις $n_{\text{inf}}(v)$ και $n_{\text{tau}}(v)$. Οι αλγεβρικές εξισώσεις τους είναι οι εξής:

$$n_{\infty}(v) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{v - \theta_n}{\sigma_n}\right)} \quad \text{E-Π.2}$$

$$\tau_n(v) = \tau_n^0 + \frac{\tau_n^1}{1 + \exp\left(-\frac{v - \theta_n^1}{\sigma_n^1}\right)} \quad \text{E-Π.3}$$

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η NMODL διευκολύνει τη διατήρηση συνέπειας όσον αφορά τις μονάδες. Έτσι οι συναρτήσεις $n_{\text{inf}}(v)$ και $n_{\text{tau}}(v)$ εισάγονται στη μορφή

```
FUNCTION f_name(arg1 (units1), arg2 (units2), . . . ) (returned_units)
```

για να δηλωθεί ότι η μεταβλητή εισόδου v έχει μονάδες millivolts και ότι οι μεταβλητές εξόδου είναι αδιάστατες και σε milliseconds αντίστοιχα.

Η FUNCTION `vtrap(x, y)` εισάγεται σε έναν υπολογισμό για να αποτρέψει την «απειροποίηση» μίας μεταβλητής λόγω των εκθετικών που υπάρχουν στις εξισώσεις. Αυτό εξασφαλίζει ευστάθεια στο τρέξιμο του κώδικα, καθώς στην περίπτωση που μία μεταβλητή απειρίζεται, οι υπολογισμοί οδηγούν και άλλες μεταβλητές στο άπειρο, διαιρέσεις με το μηδέν κλπ. Πρακτικά, η χρήση της `vtrap(x, y)` έχει σαν αποτέλεσμα να μην γίνεται υπερχείλιση (overflow) των μεταβλητών στους υπολογισμούς.

Με παρόμοιο τρόπο υλοποιείται και το κανάλι νατρίου, το κανάλι ασβεστίου χαμηλού κατωφλίου τύπου T, το κανάλι ασβεστίου υψηλού κατωφλίου, το κανάλι καλίου εξαρτώμενο από το δυναμικό και ενεργοποιούμενο από τη συγκέντρωση ασβεστίου και το μη επιλεκτικό κανάλι κατιόντων που ενεργοποιείται στην υπερπόλωση των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα. Αντίστοιχα κανάλια υπάρχουν στους νευρώνες της εξωτερικής και της εσωτερικής ωχράς σφαίρας.

Π.2.3 Μη επιλεκτικό κανάλι κατιόντων που ενεργοποιούνται στην υπερπόλωση

```
TITLE after-hyperpolarization potential
```

```

COMMENT
ENDCOMMENT

UNITS {
    (mV) = (millivolt)
    (mA) = (milliamp)
    (mM) = (milli/liter)
}

NEURON {
    SUFFIX AHPSTN
    RANGE vk,gAHPbar,k1
    USEION ca READ cai VALENCE 2
    NONSPECIFIC_CURRENT iAHP
}

PARAMETER {
    gAHPbar=9.0E-1 (siemens/cm2)
    vk=-80.0 (mV)
    k1=15.0 (mM)
    cai (mM)
}

ASSIGNED {
    v (mV)
    iAHP (mA/cm2)
}

BREAKPOINT {
    iAHP=gAHPbar*(v-vk)*(cai/(cai+k1))
}

```

Π.2.4 Κανάλι ασβεστίου υψηλού κατωφλίου

```

TITLE calcium high-threshold current

COMMENT
ENDCOMMENT

UNITS {
    (mV) = (millivolt)
    (mA) = (milliamp)
}

NEURON {
    SUFFIX CaSTN
    RANGE vca,gCaBar,theta_s,sigma_s
    GLOBAL iCaN
    USEION ca WRITE ica VALENCE 2
}

PARAMETER {
    gCaBar=0.5E-1 (siemens/cm2)
}

```

```

    vca=140.0 (mV)
    theta_s=-39.0 (mV)
    sigma_s=8.0 (mV)
}

ASSIGNED {
    v (mV)
    ica (mA/cm2)
    iCaN (mA/cm2)
}

BREAKPOINT {
    iCaN=gCaBar*(s_inf(v)^2)*(v-vca)
    ica=iCaN
}

FUNCTION s_inf(v(mV)) (1) {
    s_inf=1.0/(exp(-(v-theta_s)/sigma_s)+1.0)
}

```

Π.2.5 Κανάλι καλίου εξαρτώμενο από το δυναμικό και ενεργοποιούμενο από τη συγκέντρωση ασβεστίου

```

TITLE intracellular Calcium kinetics

COMMENT
ENDCOMMENT

NEURON {
    SUFFIX caintSTN
    USEION ca READ cai, ica WRITE cai VALENCE 2
    RANGE eu,kca
}

UNITS {
    (molar) = (1/liter)
    (mM) = (milli/liter)
    (mA) = (milliamp)
    (msM) = (ms mM)
    (mV) = (millivolt)
}

PARAMETER {
    eu=3.75E-1 (cm2/coul milliliter)
    kca=22.5 (coul liter/sec cm2)
    iCaN (mA/cm2)
    iCaT (mA/cm2)
}

ASSIGNED {
    ica (mA/cm2)
}

STATE {

```

```

        cai (mM)
    }

BREAKPOINT {
    SOLVE integrate METHOD cnexp
}

DERIVATIVE integrate {
    cai' = eu*(-iCaN-iCaT-kca*cai)
}

```

Π.2.6 Κανάλι ασβεστίου χαμηλού κατωφλίου τύπου T

```

TITLE calcium low-threshold T-current

COMMENT
ENDCOMMENT

UNITS {
    (mV) = (millivolt)
    (mA) = (milliamp)
    (mM) = (milli/liter)
}

NEURON {
    SUFFIX TCaSTN
    RANGE
vca,gCaTBar,phi_r,theta_a,sigma_a,theta_b,sigma_b,theta_r,sigma_r,tau0_r,tau1
_r,theta_tau_r,sigma_tau_r
    GLOBAL iCaT
    USEION ca READ cai,cao WRITE ica VALENCE 2
}

PARAMETER {
    gCaTBar=0.5E-1 (siemens/cm2)
    vca=140.0 (mV)
    phi_r=0.5
    theta_a=-63.0 (mV)
    sigma_a=7.8 (mV)
    theta_b=0.25
    sigma_b=-0.07
    theta_r=-67.0 (mV)
    sigma_r=-2.0 (mV)
    tau0_r=7.1 (ms)
    tau1_r=17.5 (ms)
    theta_tau_r=68.0 (mV)
    sigma_tau_r=-2.2 (mV)
    cai (mM)
    cao (mM)
}

ASSIGNED {
    v (mV)
    ica (mA/cm2)
    iCaT (mA/cm2)
}

```

```

STATE {
    r
}

BREAKPOINT {
    SOLVE states METHOD cnexp
    iCaT=gCaTBar*(a_inf(v)^3)*(b_inf(r)^2)*(v-vca)
    ica=iCaT
}

INITIAL {
    r = r_inf(v)
}

DERIVATIVE states {
    r' = phi_r*((r_inf(v)-r)/r_tau(v))
}

FUNCTION a_inf(v(mV)) (1) {
    a_inf=1.0/(exp(-(v-theta_a)/sigma_a)+1.0)
}

FUNCTION b_inf(r(1)) (1) {
    b_inf=(1.0/(exp((r-theta_b)/sigma_b)+1.0)) - (1.0/(exp(-theta_b/sigma_b)+1.0))
}

FUNCTION r_inf(v(mV)) (1) {
    r_inf=1.0/(exp(-(v-theta_r)/sigma_r)+1.0)
}

FUNCTION r_tau(v(mV)) (ms) {
    r_tau=tau0_r+(tau1_r/(1+exp(-(v-theta_tau_r)/sigma_tau_r)))
}

```

Π.2.7 Ιοντικό ρεύμα νατρίου που παράγει αιχμή

```

TITLE STN sodium channel

COMMENT
ENDCOMMENT

UNITS {
    (mA) = (milliamp)
    (mV) = (millivolt)
}

NEURON {
    SUFFIX NaSTN
    USEION na WRITE ina
}

```

```

        RANGE
vna,gnabar,phi_h,theta_m,sigma_m,theta_h,sigma_h,tau0_h,taul_h,theta_tau_h,si
gma_tau_h
}

PARAMETER {
    vna=55.0 (mV)
    gnabar = 37.5E-1 (siemens/cm2)
    phi_h=0.75
    theta_m=-30.0 (mV)
    sigma_m=15.0 (mV)
    theta_h=-39.0 (mV)
    sigma_h=-3.1 (mV)
    tau0_h=1.0 (ms)
    taul_h=500.0 (ms)
    theta_tau_h=-57.0 (mV)
    sigma_tau_h=-3.0 (mV)
}

STATE {
    h
}

ASSIGNED {
    v (mV)
    ina (mA/cm2)
}

BREAKPOINT {
    SOLVE states METHOD cnexp
    ina = gnabar*(m_inf(v)^3)*h*(v - vna)
}

INITIAL {
    h = h_inf(v)
}

DERIVATIVE states {
    h' = phi_h*((h_inf(v)-h)/h_tau(v))
}

FUNCTION m_inf(v(mV)) (1) {
    m_inf=1.0/(exp(-(v-theta_m)/sigma_m)+1.0)
}

FUNCTION h_inf(v(mV)) (1) {
    h_inf=1.0/(exp(-(v-theta_h)/sigma_h)+1.0)
}

FUNCTION h_tau(v(mV)) (ms) {
    h_tau=tau0_h+(taul_h/(1+exp(-(v-theta_tau_h)/sigma_tau_h)))
}

FUNCTION vtrap(x,y) { :Traps for 0 in denominator of rate eqns.

```



```

    if (fabs(x/y) < 1e-6) {
        vtrap = y*(1 - x/y/2)
    }else{
        vtrap = x/(exp(x/y) - 1)
    }
}

```

Π.3 Ανάλυση του hoc κώδικα

Τα κομμάτια κώδικα που παρατίθενται είναι από τον κώδικα που προσομοιώνει την παρκινσονική ηρεμία (*parkinsonian rest*). Αντίστοιχος είναι ο κώδικας που προσομοιώνει την παρκινσονική κίνηση, την φυσιολογική ηρεμία και την φυσιολογική κίνηση.

Με την εντολή `load_file("nrngui.hoc")` μπορούμε να φορτώσουμε το `NEURONMainMenu` και να χρησιμοποιήσουμε το γραφικό περιβάλλον (`gui`).

Οι κατανεμημένοι μηχανισμοί που δημιουργήθηκαν (όπως περιγράφεται στις προηγούμενες παραγράφους) μπορούν να προστεθούν στο μοντέλο χρησιμοποιώντας την εντολή `nrn_load_dll` και το όνομα του αρχείου που έχει προκύψει από την μεταγλώττιση των αρχείων `mod` (πχ. `nrn_load_dll("./libnrnmechSTN.so")` σε UNIX/Linux και `nrn_load_dll("nrnmechSTN.dll")` σε MSWindows).

Ακόμα, στο μοντέλο προστίθεται και η class `CVode`.

```

objref cvode
cvode = new CVode(0)

```

Πρόκειται για έναν ολοκληρωτή μεταβλητής τάξης και μεταβλητού χρονικού βήματος, ο οποίος λύνει προβλήματα οριακών τιμών συνήθων διαφορικών εξισώσεων της μορφής

$$\begin{aligned}
 y' &= f(y, t) \\
 y(0) &= y_0 \\
 y &\in \mathbb{R}^N
 \end{aligned}$$

Το `CVODE` επιτρέπει στον προγραμματιστή να ορίζει τον δικό του γραμμικό τρόπο επίλυσης ανάλογα με το πρόβλημα που καλείται να επιλύσει.

Π.3.1 Templates νευρώνων

Τα κύτταρα του υποθαλαμικού πυρήνα, της εσωτερικής και της εξωτερικής ωχράς σφαίρας κατασκευάζονται ως templates. Η σύνταξη των templates είναι η παρακάτω.

```
begintemplate classname
    public name1, name2, name3, ...
    external variable1, string2, function3, template4, ...
    ... hoc code ...
endtemplate classname
```

όπου classname είναι το όνομα της κλάσης που ορίζει το template.

Ως παράδειγμα αναφέρεται το template ενός νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα.

```
begintemplate STNcell
    // STN cell template
public soma,nclist
create soma
objectvar f, nclist

proc init() {local i, me
    create soma
    nclist = new List()
    soma {
        nseg=1
        cm=100
        L=25
        diam=25

        // channels
    insert caintSTN
    insert cumI
    insert NaSTN
    insert KSTN
    insert AHPSTN
    insert CaSTN
    insert TCaSTN
```

```

        insert leakSTN
        insert ExtI
            noise_ExtI=0
        }
    }
endtemplate STNcell

```

Έτσι, στον παραπάνω κώδικα δημιουργείται το σώμα των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, προσδιορίζονται τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του (nseg=1, cm=100, L=25, diam=25) και προστίθενται οι διάφοροι μηχανισμοί που δημιουργήθηκαν στα mod files χρησιμοποιώντας την εντολή insert και το όνομα του κάθε μηχανισμού. Με τον ίδιο τρόπο δημιουργούνται και τα templates των κυττάρων της εσωτερικής και της εξωτερικής ωχράς σφαίρας.

Π.3.2 Αρχικοποίηση των προσομοιώσεων

Το αρχείο RandomSeedGenerator.exe παράγει ένα αρχείο (το siminit.dat) με 10000 τυχαίους αριθμούς, που χρησιμοποιούνται σαν seeds για την αρχικοποίηση μιας ψευδοτυχαίας γεννήτριας αριθμών. Το περιεχόμενο του siminit.dat αντιγράφεται σε ένα vector (με όνομα rndseed) με τον παρακάτω κώδικα.

```

objref siminit
siminit=new File("siminit.dat")
siminit.ropen()

objref vec
objref vecp
objref rnd
objref rndseed

strdef filestr
rndseed=new Vector()
while ((flag=siminit.gets(filestr))!=-1) {
    rndseed.resize(rndseed.size()+1)
    rndint=0
    sscanf(filestr,"%d",&rndint)
    rndseed.x[rndseed.size()-1]=rndint
}

```

```
siminit.close()
rndindex=0
```

Το `rndseed` χρησιμοποιείται για την αρχικοποίηση του μηχανισμού `ExtI` (`ExtI.mod`) που υπάρχει τόσο στους νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα, όσο και στους νευρώνες της εξωτερικής και της εσωτερικής ωχράς σφαίρας. Η αρχικοποίηση του μηχανισμού αυτού γίνεται μέσα από τη συνάρτηση `set_seed()` που δέχεται σαν όρισμα ένα `seed`. Η κλήση αυτής της συνάρτησης δεν μπορεί να γίνει απευθείας από τον `hoc`, αντίθετα γίνεται μέσα από την διαδικασία `seed()`. Σε κάθε επανάληψη του κώδικα, η αρχικοποίηση του μηχανισμού `ExtI` γίνεται τρεις φορές (μία για καθένα από τα είδη νευρώνων που περιλαμβάνουν τον μηχανισμό αυτό). Αυτό περιορίζει τον συνολικό αριθμό των επαναλήψεων (μπορούμε να κάνουμε τόσες επαναλήψεις όσες μας επιτρέπει το αρχείο `siminit.dat`, δηλαδή $10000/3 = 3333$ επαναλήψεις).

Π.3.3 Δημιουργία των νευρώνων

Οι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής και της εσωτερικής ωχράς σφαίρας δημιουργούνται με την χρήση των `templates` που αναφέρονται παραπάνω, δηλαδή προσομοιώνονται ως μονοδιαμερισματικά μοντέλα νευρώνων σύμφωνα με το φορμαλισμό Hodgkin-Huxley. Για παράδειγμα ο κώδικας που δημιουργεί τα κύτταρα του υποθαλαμικού πυρήνα είναι ο παρακάτω.

```
objectvar STNcells[nSTNcells]
objectvar LFPvec[nSTNcells]
objectvar totiSTN_soma[nSTNcells]
objectvar totiGPE_STN[nSTNcells]
objectvar totiCTX_STN[nSTNcells]
objectvar totiSTN_STN[nSTNcells]
objectvar SpikeLogSTN[nSTNcells]

// STN cells
for i = 0, nSTNcells-1 {
    STNcells[i] = new STNcell()
    STNcells[i].soma.extI_ExtI=extSTN
    STNcells[i].soma.initseed_ExtI=rndseed.x[rndindex]
    rndindex=rndindex+1
    LFPvec[i]=new Vector()
```

```

        totiSTN_soma[i]=new Vector()
        totiGPE_STN[i]=new Vector()
        totiCTX_STN[i]=new Vector()
        totiSTN_STN[i]=new Vector()

        sprintf(SpikeLogFilename,"%s%d%d%d%d%d%s%d%s", "./SpikeLogs/", p_STR_GPE, p
        _CTX_STN, p_GPE_STN, p_STN_GPE, p_STN_STN, "/SpikeLogSTN", i+1, ".txt")
        SpikeLogSTN[i]=new File(SpikeLogFilename)
        SpikeLogSTN[i].aopen()
    }

```

Στον παραπάνω κώδικα δημιουργούνται `nSTNcells` νευρώνες σύμφωνα με το `templateSTNcell()`. Επίσης δημιουργείται ένα `txt` αρχείο για κάθε νευρώνα, στο οποίο θα καταγραφούν οι χρονικές στιγμές στις οποίες υπάρχει δυναμικό δράσης (`SpikeLogSTNi.txt`, όπου i είναι ο αριθμός του νευρώνα).

Οι γραμμές του κώδικα

```

LFPvec[i]=new Vector()
totiSTN_soma[i]=new Vector()
totiGPE_STN[i]=new Vector()
totiCTX_STN[i]=new Vector()
totiSTN_STN[i]=new Vector()

```

υπάρχουν μόνο στα κύτταρα του υποθαλαμικού πυρήνα και εξυπηρετούν τις καταγραφές που πρέπει να γίνουν ώστε να βγει το αρχείο εξόδου `totiPR.dat`. Δημιουργούνται 5 vectors για κάθε νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα.

Οι νευρώνες του φλοιού και του D1 και D2 ραβδωτού σώματος προσομοιώνονται ως στοχαστικοί παραγωγείς αιχμών με κατανομή Poisson.

```

// CTX cells
for i=0, nCTXcells-1 {
    CTXcells[i]=new Generator(0)
    CTXcells[i].interval=1000/fCTX
    CTXcells[i].number=(T*fCTX)/1000
    CTXcells[i].start=0
    CTXcells[i].noise=fCTX_noise
}

```

```
}
```

Ο μηχανισμός `Generator` (ο κώδικας του οποίου περιέχεται στο αρχείο `Generator.mod`) υλοποιεί μία γεννήτρια προσυναπτικών δυναμικών. Η μεταβλητή `CTXcells[i].interval` καθορίζει τον χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ δύο δυναμικών δράσης σε msec, μεταβλητή `CTXcells[i].number` τον αριθμό των δυναμικών δράσης (ανεξάρτητα από τον θόρυβο), η μεταβλητή `CTXcells[i].start` την χρονική στιγμή του πρώτου δυναμικού δράσης και η μεταβλητή `CTXcells[i].noise` το πόσο τυχαίος θα είναι ο χρονισμός των δυναμικών δράσης (παίρνει τιμές από 0 έως 1).

Π.3.4 Δημιουργία των συνάψεων

Μετά τους νευρώνες δημιουργούνται οι συνάψεις που τους συνδέουν. Όλες οι συνάψεις έχουν την ίδια μορφή. Ενδεικτικά, οι συνάψεις μεταξύ εξωτερικής ωχράς σφαίρας και εσωτερικής (GPE->GPI) δημιουργούνται ως εξής:

```
//GPE-->GPI
cGPEGPI=0
for cGPE=0, (nGPEcells/2)-1 {
    GPIcells[0].soma {
        synapsesGPE_GPI[cGPEGPI]=new Exp2Syn(0)
        synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].tau1=tau_GABA_GPE_GPI/10
        synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].tau2=tau_GABA_GPE_GPI
        synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].e=-75
    }
    access GPEcells[cGPE].soma
    GPEcells[cGPE] GPIcells[0].nclist.append(new
NetCon(&GPEcells[cGPE].soma.v(.5),synapsesGPE_GPI[cGPEGPI],-
50,delay_GPE_GPI,w_GABA_GPE_GPI))
    cGPEGPI=cGPEGPI+1
}
for cGPE=nGPEcells/2,nGPEcells-1 {
    GPIcells[1].soma {
        synapsesGPE_GPI[cGPEGPI]=new Exp2Syn(0)
        synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].tau1=tau_GABA_GPE_GPI/10
        synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].tau2=tau_GABA_GPE_GPI
        synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].e=-75
    }
}
```

```

    }
    access GPEcells[cGPE].soma
    GPEcells[cGPE] GPIcells[1].nclist.append(new
NetCon(&GPEcells[cGPE].soma.v(.5),synapsesGPE_GPI[cGPEGPI],-
50,delay_GPE_GPI,w_GABA_GPE_GPI))
    cGPEGPI=cGPEGPI+1
}

```

Οι μισοί νευρώνες της εξωτερικής ωχράς σφαίρας συνδέονται με τον πρώτο νευρώνα της εσωτερικής ωχράς σφαίρας και οι άλλοι μισοί με τον δεύτερο. Στο σώμα του νευρώνα της εσωτερικής ωχράς σφαίρας επισυνάπτεται ένας μηχανισμός ο `Exp2Syn` που περιγράφει διεκθετικά μοντέλα συνάψεων με τις σταθερές χρόνου `synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].tau1` και `synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].tau2` και το δυναμικό κατωφλίου `synapsesGPE_GPI[cGPEGPI].e`.

Στη συνέχεια, ο κώδικας προσχωρά στο σώμα του νευρώνα της εξωτερικής ωχράς σφαίρας (`access GPEcells[cGPE].soma`). Τότε στην `nclist` του κυττάρου επισυνάπτεται ένα νέο αντικείμενο `NetCon` (`NetCon` object). Αυτό το αντικείμενο `NetCon` δέχεται το `GPEcells[cGPE].soma.v(.5)` ως είσοδο και συνδέεται με το `synapsesGPE_GPI[cGPEGPI]` το οποίο έχει ήδη επισυναφθεί στο `GPIcells[0].soma`. Το κατώφλι για το δυναμικό δράσης είναι `-50 mV`, η καθυστέρηση είναι `delay_GPE_GPI` και το βάρος είναι `w_GABA_GPE_GPI`.

Π.3.5 Καταγραφή της δραστηριότητας των νευρώνων και των συνάψεων

Για κάθε σύναψη και νευρώνα που θέλουμε να παρακολουθήσουμε δημιουργούμε ένα `vector`. Έτσι, για τις συνάψεις δημιουργούνται τα `GPE_STN_vec[i]`, `CTX_STN_vec[i]` και `STN_STN_vec[i]`, ενώ για τους νευρώνες τα `NetConSTNvec[i]`, `NetConGPEvec[i]` και `NetConGPIvec[i]`.

```

for i=0, nSTNcells*GPE_STN_ProjectionFactor-1 {
    GPE_STN_vec[i]=new Vector()
}

```

Για κάθε νευρώνα που θέλουμε να παρακολουθήσουμε την δραστηριότητα του δημιουργείται ένα νέο αντικείμενο `NetCon` που δέχεται σαν είσοδο το δυναμικό στο σώμα του νευρώνα (το οποίο θέλουμε να καταγράψουμε).

```
for i=0, nSTNcells-1 {
    NetConSTNvec[i]=new Vector()
    access STNcells[i].soma
    NetConSTN[i]=new NetCon(&STNcells[i].soma.v(.5),nil)
}
```

Στη διαδικασία `myrun()` καταγράφονται σε `vectors` το συνολικό ρεύμα που διαρρέει την μεμβράνη κάθε νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα (αυτό υπολογίζεται με τον μηχανισμό `cumI` που φαίνεται στο αρχείο `cumI.mod`) και τα συναπτικά ρεύματα που αφορούν τις συνάψεις `GPE_STN`, `CTX_STN` και `STN_STN`. Επίσης, καταγράφεται η δραστηριότητα των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής και εσωτερικής ωχράς σφαίρας στα `vectors` που δημιουργήθηκαν παραπάνω. Οι καταγραφές γίνονται μέσα από την εντολή `record` που ανήκει στην κλάση `NetCon` και καταγράφει τις χρονικές στιγμές που εμφανίζεται δυναμικό δράσης στην είσοδο που δέχεται το `NetCon`.

```
proc myrun() {
    for i=0, nSTNcells-1 {
        totiSTN_soma[i].record(&STNcells[i].soma.cumi_cumI(0.5))
    }
    for i=0, nSTNcells*GPE_STN_ProjectionFactor-1 {
        GPE_STN_vec[i].record(&synapsesGPE_STN[i].i)
    }
    for i=0, nSTNcells*2*CTX_STN_ProjectionFactor-1 {
        CTX_STN_vec[i].record(&synapsesCTX_STN[i].i)
    }
    for i=0, nSTNcells*2*STN_STN_ProjectionFactor-1 {
        STN_STN_vec[i].record(&synapsesSTN_STN[i].i)
    }
    for i=0, nSTNcells-1 {
        NetConSTN[i].record(NetConSTNvec[i])
    }
    for i=0, nGPEcells-1 {
        NetConGPE[i].record(NetConGPEvec[i])
    }
}
```



```

}
for i=0, nGPIcells-1 {
    NetConGPI[i].record(NetConGPIvec[i])
}
runStopAt = T
tstop=T
//dt = 0.0417 // if commented, runs with default value=0.025
//steps_per_ms = 24// if commented, runs with default value=40
run()
}

```

Π.3.6 Υπολογισμός των μέσων ρυθμών ενεργοποίησης

Ένα από τα αποτελέσματα που είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση του μοντέλου των βασικών γαγγλίων είναι οι μέσοι ρυθμοί ενεργοποίησης του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής και εσωτερικής ωχράς σφαίρας. Ο υπολογισμός τους γίνεται ως εξής:

```

STNfr=0
for i=0, nSTNcells-1 {
    for j=0,NetConSTNvec[i].size()-1 {
        SpikeLogSTN[i].printf("%f\n",NetConSTNvec[i].x[j])
    }
    SpikeLogSTN[i].close()
    STNfr=STNfr+(NetConSTNvec[i].size()/(T/1000))
}
STNfr=STNfr/nSTNcells

```

Για κάθε νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα (αλλά και της εξωτερικής και εσωτερικής ωχράς σφαίρας αντίστοιχα), έχει δημιουργηθεί ένα αρχείο SpikeLogSTN*i*.txt (όπου *i* είναι ο αριθμός του νευρώνα). Με τον παραπάνω κώδικα στο αρχείο αυτό αποθηκεύεται το περιεχόμενο του vector NetConSTNvec[i]. Στο vector αυτό έχουν καταγραφεί οι χρονικές στιγμές που εμφανίζεται δυναμικό δράσης στον συγκεκριμένο νευρώνα. Έτσι το μέγεθος του είναι ο συνολικός αριθμός των δυναμικών δράσης που προκλήθηκαν στον νευρώνα κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Συνεπώς,

$$\text{Μέσος ρυθμός ενεργοποίησης του } i \text{ νευρώνα} = \frac{\text{Μέγεθος του NetConSTNvec}[i]}{\text{Διάρκεια προσομοίωσης}} \quad \text{E-Π.4}$$

Προφανώς,

$$\text{Μέσος ρυθμός ενεργοποίησης πυρήνα} = \frac{\sum_i \text{Μέσος ρυθμός ενεργοποίησης του } i \text{ νευρώνα}}{\text{Αριθμός νευρώνων στον πυρήνα}} \quad \text{E-Π.5}$$

Π.3.7 Υπολογισμός του συνολικού ρεύματος κάθε νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα κάθε χρονική στιγμή

Μία ακόμα χρήσιμη μέτρηση είναι αυτή του συνολικού ρεύματος κάθε νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα κάθε χρονική στιγμή. Αυτή η μέτρηση χρησιμοποιείται για την εξαγωγή των συναρτήσεων πυκνότητας φάσματος ισχύος των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικό πυρήνα.

```
proc calcToti() {local j,i,x
  //add all STN neurons currents
  for i=0, nSTNcells-1 {
    access STNcells[i].soma
    //somatic current from mA/cm^2-->nA,provided cell area
    totiSTN_soma[i].mul(area(0.5)*0.01)
    LFPvec[i].resize(totiSTN_soma[i].size)
    LFPvec[i].add(totiSTN_soma[i])

    totiGPE_STN[i].resize(LFPvec[i].size)
    for j=0, nSTNcells*GPE_STN_ProjectionFactor-1 {
      LFPvec[i].add(GPE_STN_vec[j])
      totiGPE_STN[i].add(GPE_STN_vec[j])
    }

    totiCTX_STN[i].resize(LFPvec[i].size)
    for j=0,nSTNcells*2*CTX_STN_ProjectionFactor-1 {
      LFPvec[i].add(CTX_STN_vec[j])
      totiCTX_STN[i].add(CTX_STN_vec[j])
    }

    totiSTN_STN[i].resize(LFPvec[i].size)
    for j=0, nSTNcells*2*STN_STN_ProjectionFactor-1 {
      LFPvec[i].add(STN_STN_vec[j])
      totiSTN_STN[i].add(STN_STN_vec[j])
    }
  }
}
```

```

    }
}

//write total currents to file
for j=1, LFPvec.size()-1 {
    for i=0, nSTNcells-1 {
        totiFile.printf("%f",LFPvec[i].get[j])
        if (i==nSTNcells-1) {
            totiFile.printf("\n")
        } else {
            totiFile.printf("\t")
        }
        totiFile.flush()
    }
}
}
}

```

Για να υπολογιστεί το συνολικό ρεύμα κάθε νευρώνα προστίθενται όλα τα ρεύματα που τον επηρεάζουν. Το συνολικό ρεύμα στο σώμα του νευρώνα υπολογίζεται με την εντολή `totiSTN_soma[i].mul(area(0.5)*0.01)`, δηλαδή πολλαπλασιάζοντας το ρεύμα ανά επιφάνεια με την επιφάνεια της μεμβράνης. Με την εντολή `LFPvec[i].resize(totiSTN_soma[i].size)` το vector `LFPvec[i]` αποκτά το μέγεθος του vector `LFPvec[i]`. Αυτό εξυπηρετεί την πρόσθεση των δύο vectors που ακολουθεί σε επόμενο σημείο του κώδικα καθώς για να προστεθούν δύο vectors πρέπει να έχουν το ίδιο μέγεθος (`LFPvec[i].add(totiSTN_soma[i])`). Στη συνέχεια στο `LFPvec[i]` προστίθενται τα συναπτικά ρεύματα GPE->STN, CTX->STN και STN->STN. Τελικά, τα στοιχεία του vector `LFPvec[i]` εκτυπώνονται σε ένα αρχείο με την εντολή `totiFile.printf("%f",LFPvec[i].get[j])`. Οι γραμμές του κώδικα

```

    if (i==nSTNcells-1) {
        totiFile.printf("\n")
    } else {
        totiFile.printf("\t")
    }
}

```

εξασφαλίζουν ότι όταν πρόκειται για το τελευταίο στοιχείο κάθε γραμμής (δηλαδή τον τελευταίο

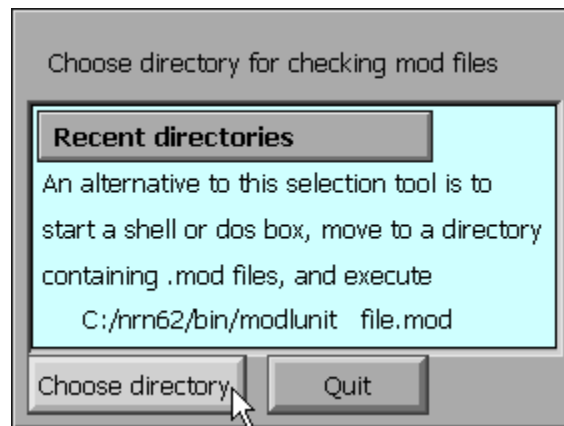
νευρώνα του STN, τότε το επόμενο στοιχείο γράφεται στην επόμενη γραμμή του αρχείου (`totiFile.printf("\n")`), διαφορετικά γράφεται σε απόσταση ενός tab (`totiFile.printf("\t")`). Η εντολή `totiFile.flush()` «καθαρίζει» την έξοδο που βρίσκεται σε αναμονή προς το αρχείο.

Π.4 Εκτέλεση των προσομοιώσεων

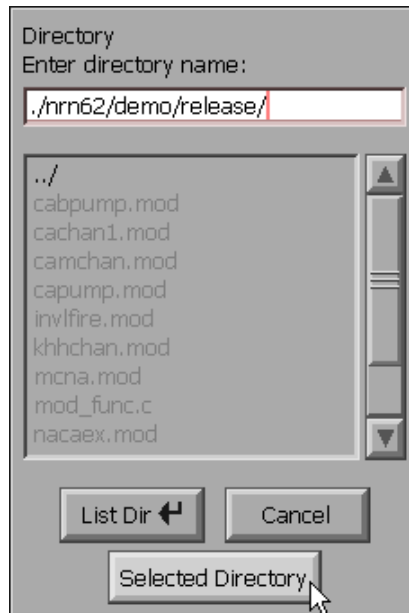
Π.4.1 Μεταγλώττιση νέων μηχανισμών

MSWindows

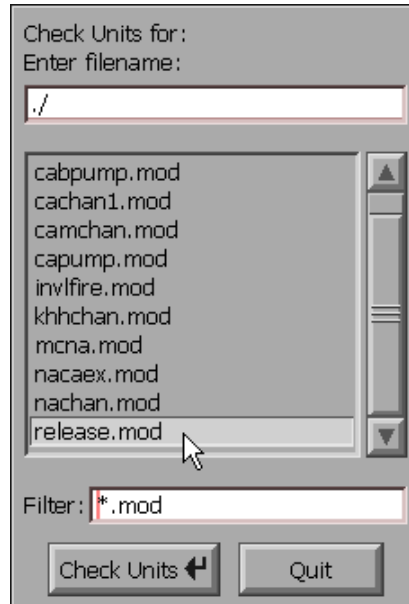
Αρχικά, πρέπει να γίνει έλεγχος για την συνέπεια των μονάδων. Για να γίνει αυτό πάμε στο Start / Programs / NEURON και επιλέγουμε `modlunit`. Στη συνέχεια εμφανίζεται ένα παράθυρο στο οποίο επιλέγουμε "Choose directory" (σχήμα Π.1). Έτσι εμφανίζεται ένα εργαλείο του NEURON που εξερευνά τους φακέλους. Βρίσκουμε τον φάκελο στον οποίο είναι αποθηκευμένα τα mod αρχεία που θέλουμε να μεταγλωττίσουμε και πατάμε "Selected Directory" (σχήμα Π.2).



Σχήμα Π.1: Print screen κατά την διαδικασία ελέγχου για την συνέπεια των μονάδων κάθε νέου μηχανισμού: Το εργαλείο ελέγχου των μονάδων, `modlunit` (Πηγή: <http://www.neuron.yale.edu/>, 9/11/2011)

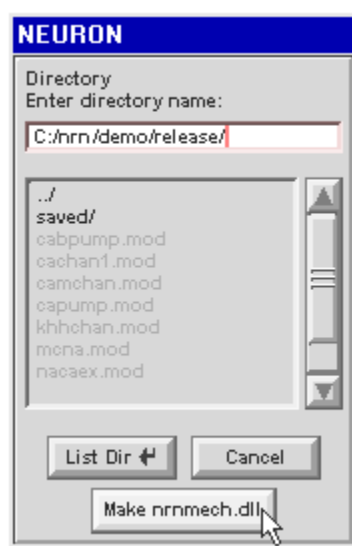


Σχήμα Π.2: Print screen κατά την διαδικασία ελέγχου για την συνέπεια των μονάδων κάθε νέου μηχανισμού: Επιλογή του φακέλου στον οποίο βρίσκονται τα αρχεία που θα ελεγχθούν (Πηγή: <http://www.neuron.yale.edu/>, 9/11/2011)



Σχήμα Π.3: Print screen κατά την διαδικασία ελέγχου για την συνέπεια των μονάδων κάθε νέου μηχανισμού: Επιλογή των αρχείων που θα ελεγχθούν (Πηγή: <http://www.neuron.yale.edu/>, 9/11/2011)

Το εργαλείο μετατρέπεται σε έναν επιλογέα αρχείων που επιτρέπει στο χρήστη να ελέγξει ξεχωριστά mod αρχεία (σχήμα Π.3). Κάνουμε διπλό κλικ στο mod αρχείο που θέλουμε να ελέγξουμε file. Αν όλα τα αρχεία είναι σωστά τότε μπορούμε να πατήσουμε Quit και να προχωρήσουμε στην μεταγλώττιση των αρχείων. Διαφορετικά, θα πρέπει να διορθώσουμε τις μονάδες. Αφότου βεβαιωθούμε ότι οι μονάδες είναι συνεπείς, πηγαίνουμε Start / Programs / NEURON και επιλέγουμε mknrndll. Επιλέγουμε πάλι τον φάκελο στον οποίο βρίσκονται τα αρχεία. Ελέγχουμε την λίστα με τα αρχεία ώστε να είναι τα σωστά. Αν υπάρχουν αρχεία με την κατάληξη ο, τότε ο mknrndll θα γνωρίζει ότι το αντίστοιχο mod αρχείο έχει ήδη μεταγλωττιστεί και δεν θα το μεταγλωττίσει ξανά. Για να μεταγλωττιστούν όλα τα mod αρχεία πρέπει να διαγραφούν όλα τα ο αρχεία. (Αυτό προϋποθέτει ότι ο Windows Explorer είναι ρυθμισμένος να εμφανίζει όλα τα αρχεία και όλες τις καταλήξεις αρχείων.) Για να μεταγλωττιστούν τα επιθυμητά αρχεία πατάμε "Make nrnmech.dll".



Σχήμα Π.4: Print screen κατά την διαδικασία μεταγλώττισης κάθε νέου μηχανισμού (Πηγή: <http://www.neuron.yale.edu/>, 9/11/2011)

Τότε ανοίγει ένα παράθυρο στο οποίο παρουσιάζονται κάποια μηνύματα. Αν όλα πάνε καλά τότε μετά το τελευταίο μήνυμα το παράθυρο εξαφανίζεται από μόνο του. Αν υπάρχει κάποιο λάθος, τότε το παράθυρο παραμένει ανοιχτό και εμφανίζεται ένα μήνυμα λάθους.

Τέλος, μεταφέρουμε τα dll αρχεία στον ίδιο φάκελο με το hoc αρχείο και σε περίπτωση που είναι πολλά τα μετονομάζουμε.

UNIX/Linux

Ανοίγουμε το command prompt και κάνουμε cd στον φάκελο που περιέχει τα αρχεία που θέλουμε να μεταγλωττίσουμε. Τρέχουμε την εντολή

```
modlunit filename
```

όπου *filename* είναι το όνομα του κάθε αρχείου που θέλουμε να ελέγξουμε την συνέπεια των μονάδων του. Το εργαλείο modlunit βοηθά στον έλεγχο και στην διόρθωση οποιωνδήποτε λαθών σχετικών με τις μονάδες μέτρησης. Όταν τα αρχεία είναι σωστά όσον αφορά τις μονάδες, τότε μπορούμε να τα μεταγλωττίσουμε, γράφοντας την εντολή

```
nrnivmodl
```

Τέλος, όπως και στα MSWindows, μεταφέρουμε τα dll αρχεία στον ίδιο φάκελο με το hoc αρχείο και σε περίπτωση που είναι πολλά τα μετονομάζουμε.

Π.4.2 Εκτέλεση του hoc κώδικα

Για την εκτέλεση του hoc κώδικα στα MSWindows χρησιμοποιείται ένα cmd αρχείο, που περιέχει την εντολή

```
SET C="filename"
```

```
CALL C:\nrn71\bin\nrniv %C%
```

όπου *filename* είναι το όνομα του κάθε αρχείου που θέλουμε να εκτελεστεί. Το cmd αρχείο εκτελείται μέσα από το command prompt.

Αντίστοιχα, στα UNIX/Linux χρησιμοποιείται ένα shell script αρχείο, στο οποίο περιέχεται η εντολή

```
nrngui filename
```

όπου *filename* είναι το όνομα του κάθε αρχείου που θέλουμε να εκτελεστεί. Το shell script αρχείο εκτελείται μέσα από το command prompt.

Για την εκτέλεση των προσομοιώσεων που έγιναν στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διπλωματικής απαιτείται να υπάρχουν συγκεκριμένοι φάκελοι στους οποίους θα αποθηκευτούν τα αρχεία

εξόδου του hoc κώδικα. Για λόγους ευκολίας συνίσταται η χρήση bash script αρχείων, προκειμένου να αυτοματοποιείται η διαδικασία δημιουργίας φακέλων και να μην συγχέονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από διαδοχικές εκτελέσεις του κώδικα. Επίσης, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, πριν από κάθε εκτέλεση του κώδικα πρέπει να εκτελεστεί το αρχείο RandomSeedGenerator.exe, ώστε να αρχικοποιηθούν οι προσομοιώσεις.

Π.4.3 Σύγκριση MSWindows και Linux

Οι προσομοιώσεις έγιναν σε Ubuntu Linux σε υπολογιστή με επεξεργαστή Intel® Core™ i7-740QM Processor (6M cache, 1.73 GHz) και 4GB RAM. Κάθε εκτέλεση του κώδικα χρειάστηκε περίπου 150 δευτερόλεπτα και τα αποτελέσματα που προέκυπταν κάθε φορά ήταν περίπου 16,7MB. Ωστόσο, ο κώδικας δοκιμάστηκε και σε Windows XP. Συγκριτικά, η παραγωγή των αποτελεσμάτων ήταν γρηγορότερη στα Linux, με εμφανέστερη διαφορά τον χρόνο εγγραφής των txt αρχείων στο δίσκο.

Βιβλιογραφία

Βιβλία

Κ. Σ. Νικήτα (2011). *Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων*. Αθήνα: Εκδόσεις Τζιόλα.

D. L. Clark, N. N. Boutros & M. F. Mendez (2005). *The brain behavior: An introduction to behavioral neuroanatomy*, New York, NY: Cambridge University Press

P. Dayan & L. F. Abbott (1999). *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. Cambridge, MA: The MIT Press.

N.T. Carnevale & M.L. Hines (2006). *The NEURON Book*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Δημοσιεύσεις

Albin, R.; Young, A. & Penney, J. (1989), 'The functional anatomy of basal ganglia disorders', *Trends Neurosci* **12**(10), 366-375.

Benazzouz, A.; Breit, S.; Koudsie, A.; Pollak, P.; Krack, P. & Benabid, A.-L. (2002), 'Intraoperative Microrecordings of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease', *Movement Disorders* **17**, S145-S149.

Blandini, F.; Nappi, G.; Tassorelli, C. & Martignoni, E. (2000), 'Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease', *Progress in Neurobiology* **62**, 63-88.

Bullock, T. (1997), 'Signals and signs in the nervous system: The dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**(1), 1-6.

- Hamani, C.; Saint-Cyr, J.; Fraser, J.; Kaplitt, M. & Lozano, A. (2004), 'The subthalamic nucleus in the context of movement disorders', *Brain* **127**(1), 4-20.
- Hoover, J. & Strick, P. (1993), 'Multiple output channels in the basal ganglia', *Science* **259**(5096), 819.
- Houk, J. (2005), 'Agents of the mind', *Biological Cybernetics* **92**(6), 427-437.
- McIntyre, C.; Morib, S.; Sherman D. L.; Thakor N. V. & Vitek J. L. (2004), 'Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus', *Clinical Neurophysiology* **115**, 589-595
- Middleton, F. & Strick, P. (2000), 'Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits', *Brain Research Reviews* **31**(2-3), 236-250.
- Nambu, A. (2005), 'A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease', *J Neurol* **252** [Suppl 4], IV/1-IV/4.
- Nambu, A. (2008), 'Seven problems on the basal ganglia', *Current Opinion in Neurobiology*.
- Nambu, A.; Tokuno, H. & Takada, M. (2002), 'Functional significance of the corticosubthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway.', *Neurosci Res* **43**(2), 111-7.
- Terman, D.; Rubin, J. E.; Yew, A. C. & Wilson, C. J. (2001), 'Synchronous rhythms in a model for the indirect pathway of the basal ganglia', *Neurocomputing* **38-40**, 973-982
- Terman, D.; Rubin, J. E.; Yew, A. C. & Wilson, C. J. (2002), 'Activity Patterns in a Model for the Subthalamopallidal Network of the Basal Ganglia', *The Journal of Neuroscience* **22**(7), 2963-2976.
- Wickens, J. (1997), 'Basal ganglia: structure and computations', *Network: Comput. Neural Syst.* **8**, R77-R109.
- Wingeier, B.; Tchong, T.; Koop, M.; Hill, B.; Heit, G. & Bronte-Stewart, H. (2006), 'Intraoperative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease', *Experimental Neurology* **197**(1), 244-251.

Διδακτορικές διατριβές

Γ. Α. Τσιρογιάννης (2009). *Ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων βιολογικών νευρωνικών δικτύων για τη μελέτη του ρόλου της ισχύος διασύνδεσης των νευρώνων*. Αθήνα.

Internet

Cal Poly Pomona, California State Polytechnic University, 9 November 2011, <<http://www.csupomona.edu/>>.

NEURON – for empirically-based simulations of neurons and networks of neurons, Yale University, 9 November 2011, <<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>>.

NTSU – North Dakota State University, North Dakota State University, 9 November 2011, <<http://www.ndsu.edu/>>.