



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

**Ανάπτυξη μεθόδου κατηγοριοποίησης δυναμικών ενέργειας και
μελέτη του ρυθμού τους με χρήση ενδοκρανιακών καταγραφών
κατά την παθητική και ενεργητική κίνηση ασθενών με νόσο
Πάρκινσον**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τιμολέων Α. Μωραΐτης

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

Αθήνα, Νοέμβριος 2011



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

**Ανάπτυξη μεθόδου κατηγοριοποίησης δυναμικών ενέργειας και
μελέτη του ρυθμού τους με χρήση ενδοκρανιακών καταγραφών
κατά την παθητική και ενεργητική κίνηση ασθενών με νόσο
Πάρκινσον**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τιμολέων Α. Μωραΐτης

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 24^η Νοεμβρίου 2011

.....
Κ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

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

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

Αθήνα, Νοέμβριος 2011

.....
Τιμολέων Α. Μωραΐτης

Διπλωματούχος Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών
Ε.Μ.Π.

Copyright © Τιμολέων Α. Μωραΐτης, 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

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η επεξεργασία δεδομένων που προήλθαν από ενδοκρανιακές εξωκυττάρειες μικροηλεκτροδιακές καταγραφές των νευρωνικών λειτουργιών του υποθαλαμικού πυρήνα, σε ασθενείς, πάσχοντες από τη νόσο του Πάρκινσον.

Σκοπός ήταν η μελέτη του ρυθμού πυροδότησης των κυττάρων και η σύγκρισή του στις τρεις περιπτώσεις κινητικής κατάστασης των ασθενών: παθητική κίνηση, ενεργητική κίνηση και ακινησία.

Για το σκοπό αυτό αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε μέθοδος εντοπισμού, κατηγοριοποίησης και αντιστοίχισης των δυναμικών ενέργειας σε ξεχωριστούς νευρώνες, με βάση τα χαρακτηριστικά τους, όπως αυτά προκύπτουν από την ανάλυση βασικών συνιστωσών. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι ρυθμοί πυροδότησης κάθε νευρώνα και εξετάστηκε η στατιστική τους συμπεριφορά.

Στα αποτελέσματα της εργασίας εμφανίζεται μία τάση των ρυθμών να ακολουθούν Γκαουσιανή κατανομή για κάθε περίπτωση κινητικής κατάστασης, με μέσες τιμές ίσες με 17,5 Hz, 12,5 Hz και 30,0 Hz για την ακινησία, την παθητική και την ενεργητική κίνηση αντίστοιχα.

Λέξεις κλειδιά: Υποθαλαμικός πυρήνας, εν τω βάθει διέγερση, ενδοκρανιακή μικροηλεκτροδιακή καταγραφή, παθητική κίνηση, ενεργητική κίνηση, κατηγοριοποίηση δυναμικών ενέργειας, ρυθμός πυροδότησης

Abstract

This diploma thesis aims to process the data acquired from intracranial extracellular microelectrode recordings of the neural activity of the parkinsonian subthalamic nucleus.

Its scope was the study of the firing rate of the recorded activity and the comparison of the firing rate in the three movement states, namely passive, active and no movements.

For this purpose we developed and applied a method for analyzing the action potentials. The action potentials were attributed to a specific cluster (neuron), according to their features, using principal component analysis. Firing rates for each neuron were then calculated and their statistical behavior was examined.

Results suggest that firing rates in all three cases follow a Gaussian distribution with mean values equal to 17.5 Hz, 12.5 Hz and 30 Hz for no, passive and active movement, respectively.

Key words: Subthalamic nucleus (STN), deep brain stimulation (DBS), intracranial microelectrode recording, passive movement, active movement, spike sorting, firing rate

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια, κυρία Κωνσταντίνα Νικήτα, η οποία μου εμπιστεύτηκε αυτή τη διπλωματική εργασία, καθώς και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, την κυρία Μυρσίνη Μακροπούλου και τον κύριο Γεώργιο Ματσόπουλο. Ακόμη, θα ήθελα να εκφράσω την ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη μου στον κύριο Κωνσταντίνο Μιχμίζο, για το χρόνο του, το ενδιαφέρον του και την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας, καθώς και στον Καθηγητή νευροχειρουργό, κύριο Δαμιανό Σακκά, για την παραχώρηση των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν κατά την ερευνητική διαδικασία.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	i
Abstract.....	iii
Ευχαριστίες.....	v
Περιεχόμενα	vii
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 2: Θεωρητικό Υπόβαθρο	3
2.1. Ο νευρώνας	3
2.1.1. Ανατομία του νευρώνα	3
2.1.2. Δυναμικό ηρεμίας.....	4
2.1.3. Δυναμικό ενέργειας	5
2.1.4. Συναπτική διαβίβαση.....	6
2.2. Βασικά Γάγγλια – Υποθαλαμικός Πυρήνας	7
2.2.1. Βασικά γάγγλια.....	7
2.2.2. Υποθαλαμικός πυρήνας.....	9
2.3. Η νόσος του Πάρκινσον	9
2.4. Εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου (ΕΒΔΕ) – Deep brain stimulation (DBS)	10
2.4.1. Χειρουργική διαδικασία	10
2.4.2. Μηχανισμός δράσης	13
2.5. Εξωκυττάρια καταγραφή	13
2.6. Ανάλυση βασικών συνιστωσών	14
2.6.1. Ορισμός.....	15
2.6.2. Εξαγωγή βασικών συνιστωσών	17
2.7. Ομαδοποίηση δεδομένων	19
2.7.1. Η μέθοδος k-means.....	20
2.7.2. Ιεραρχική ομαδοποίηση.....	23
Κεφάλαιο 3: Ανάπτυξη Μεθοδολογίας	25
3.1. Συλλογή δεδομένων	25

3.2.	Προεπεξεργασία των δεδομένων	25
3.3.	Ανάλυση δεδομένων	26
3.3.1.	Επιλογή αξιοποιήσιμων καταγραφών.....	26
3.3.2.	Εντοπισμός των δυναμικών ενέργειας.....	28
3.3.3.	Ομαδοποίηση των δυναμικών ενέργειας	30
3.3.4.	Υπολογισμός ρυθμών πυροδότησης.....	33
Κεφάλαιο 4:	Αποτελέσματα	35
Κεφάλαιο 5:	Συμπεράσματα - Σύνοψη - Επίλογος.....	41
5.1.	Εξαγωγή συμπερασμάτων.....	41
5.2.	Σύνοψη - Επίλογος.....	46
Παράρτημα I	Κώδικας.....	49
1.	Ασθενής 33 (ενεργητική κίνηση).....	49
2.	Ασθενής 33 (ακινησία)	54
3.	Ασθενής 42 (παθητική κίνηση).....	59
4.	Ασθενής 50 (ακινησία)	61
Παράρτημα II	Διαγράμματα.....	66
1.	Ασθενής 33 (ενεργητική κίνηση).....	66
2.	Ασθενής 33 (ακινησία)	71
3.	Ασθενής 42 (παθητική κίνηση).....	113
4.	Ασθενής 50 (ακινησία)	117
Αναφορές - Βιβλιογραφία		131

Κεφάλαιο 1:

Εισαγωγή

Οι εξελικτικά ανώτεροι ζωντανοί οργανισμοί, και φυσικά και ο άνθρωπος, έχουν ανάγκη, για την επιβίωσή τους, ένα σύστημα πρόσληψης, διάδοσης και επεξεργασίας των ερεθισμάτων που δέχονται από το περιβάλλον τους. Ταυτόχρονα, για την εξυπηρέτηση ζωτικών αναγκών, χρειάζονται ένα σύστημα πρόκλησης και ελέγχου των αντιδράσεών τους σε αυτά, μέσω της ρύθμισης της λειτουργίας όλων των οργάνων του σώματος και του συντονισμού για τη συνεργασία αυτών. Τους παράλληλους ρόλους αυτούς επιτελεί το νευρικό σύστημα. Ειδικά στον άνθρωπο, το νευρικό σύστημα είναι η πηγή από την οποία προέρχονται ανώτερες νοητικές διεργασίες και έννοιες, όπως η γνώση, ή η μνήμη, αλλά και ο λόγος, τα συναισθήματα, ακόμα και η προσωπικότητα.

Η μελέτη με στόχο την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας του νευρικού συστήματος αποτελεί εδώ και χιλιάδες χρόνια ζήτημα που απασχολεί τον άνθρωπο. Υπάρχουν σαφείς αρχαιολογικές αναφορές, πως αρχαίοι πολιτισμοί (στην αρχαία Αίγυπτο ήδη από τον 16^ο αιώνα π.Χ. - Bardinet, 1995), είχαν επίγνωση ορισμένων λειτουργιών του νευρικού συστήματος. Ωστόσο, παρά τη μακρόχρονη αυτή ιστορία, και τη μεγάλη πρόοδο στον κλάδο της νευροεπιστήμης κατά τις τελευταίες δεκαετίες, σήμερα βρισκόμαστε ακόμα στην αρχή αυτής της εξερεύνησης, με τα περισσότερα κομμάτια των λειτουργιών του νευρικού συστήματος να παραμένουν *terra incognita*.

Η υπολογιστική νευροεπιστήμη, δηλαδή η μελέτη της λειτουργίας του εγκεφάλου μέσω της επεξεργασίας των πληροφοριών που λαμβάνονται από τις δομές που συγκροτούν το νευρικό σύστημα, έχει συμβάλει τα μάλα στην κατανόηση των υψηλών εγκεφαλικών λειτουργιών, συνδυάζοντας πειραματική νευροβιολογία, μοντελοποίηση και μαθηματική ανάλυση. Ένας από τους στόχους της είναι η ανάλυση της λειτουργίας του εγκεφάλου με τέτοιο τρόπο που θα μπορούσε να περιγραφεί ως αντίστροφη μηχανική (*reverse engineering*). Ένα βασικό ζήτημα που απασχολεί τους νευροεπιστήμονες είναι η ερμηνεία του νευρωνικού κώδικα, δηλαδή των ακολουθιών νευρωνικών σημάτων (δυναμικά ενέργειας ή δυναμικά δράσης) του καθενός νευρώνα ξεχωριστά καθώς και του συνδυασμού ή της πιθανής αλληλεξάρτησης των εκπολωτικών ακολουθιών (*spike trains*) μεταξύ διαφορετικών νευρώνων (Izhikevich and Cariani, 2010; Gerstner *et al.*, 1997).

Η εργαλειοθήκη των νευροεπισημόνων τα τελευταία χρόνια έχει μεγαλώσει αρκετά, έχοντας συμπεριλάβει νέες μεθόδους οι οποίες επιλέγονται ανάλογα με το πού στοχεύει κάθε φορά η ανάλυση και δίνουν πληροφορίες διαφορετικού είδους η κάθε μία. Ωστόσο, παρά τις εξελίξεις, ανάμεσα στις μεθόδους αυτές, η απλούστερη οπτική δείχνει να μην έχει χάσει την αξία και τη σημασία της. Η μέτρηση του ρυθμού πυροδότησης των νευρώνων παραμένει ψηλά στη λίστα προτίμησης των νευροεπισημόνων, καθώς δείχνει να έχει μεγάλο βαθμό συσχέτισης με πλείστα όσα είδη ερεθισμάτων ή σωματικών αντιδράσεων. Ιδίως όταν πρόκειται για νευρωνικά σήματα προερχόμενα από τους κατεξοχήν ρυθμιστές των κινητικών λειτουργιών και για τη συσχέτισή τους με αυτές, μία άμεση προσέγγιση του θέματος είναι η εύρεση του ρυθμού πυροδότησης των νευρώνων, και ο έλεγχος για πιθανές αλληλεξαρτήσεις αυτού από την κίνηση. Σκοπός και της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη του ρυθμού πυροδότησης των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών πασχόντων από τη νόσο του Πάρκινσον κατά την εκτέλεση διαφόρων ειδών κίνησης (ακινήσια, παθητική κίνηση, ενεργητική κίνηση).

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ένα εισαγωγικό κεφάλαιο που περιλαμβάνει το αναγκαίο θεωρητικό υπόβαθρο της εργασίας.

Κεφάλαιο 2:

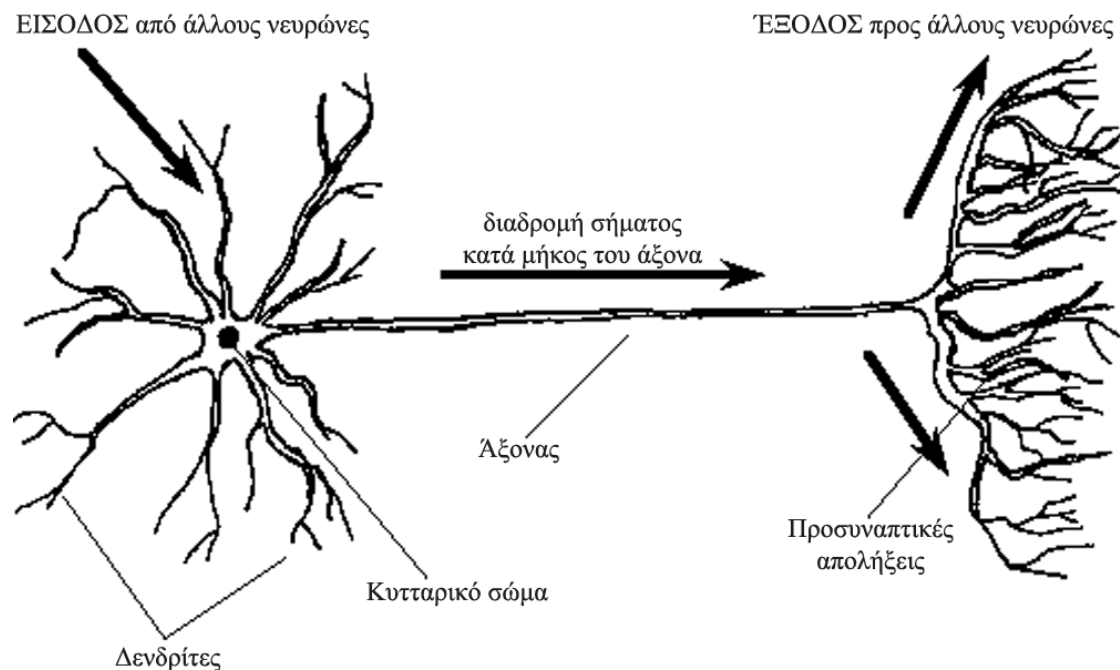
Θεωρητικό Υπόβαθρο

2.1. Ο νευρώνας

Το νευρικό σύστημα είναι ένα δίκτυο δομών, των οποίων βασική μονάδα αποτελεί ο νευρώνας. Ο νευρώνας, ή αλλιώς νευρικό κύτταρο, αποτελεί μια εξειδικευμένη μορφή ενός σωματικού κυττάρου, επομένως περιλαμβάνει και αυτός στοιχεία όπως η κυτταρική μεμβράνη, ο πυρήνας και το κυτταρόπλασμα.

2.1.1. Ανατομία του νευρώνα

Τα βασικά ανατομικά χαρακτηριστικά του νευρώνα είναι το σώμα, οι δενδρίτες, ο άξονας και οι προσυναπτικές απολήξεις.



2.1 Τοπική μορφολογία ενός νευρώνα και κατεύθυνση ηλεκτρικών παλμών (πηγή: Brown University

http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2001_Groups/Nerve_Regeneration/Introduction/Introduction.htm)

Το κυτταρικό σώμα του νευρώνα είναι αυτό που περιέχει τον πυρήνα, το σύστημα Golgi και μεγάλο μέρος του ενδοπλασματικού δικτύου, και σε αυτό επιτελούνται βασικές λειτουργίες κυτταρικής οικονομίας.

Οι δενδρίτες είναι διακλαδιζόμενες προεκβολές του κυτταρικού σώματος που ευθύνονται για την πρόσληψη πληροφοριών από γειτονικά κύτταρα. Τυπικά έχουν μήκος της τάξης του 1 μm . Για την εκπλήρωση της λειτουργίας για την οποία προορίζονται, φέρουν ειδικούς υποδοχείς που συνδέονται στα γειτονικά κύτταρα και ανταποκρίνονται στην απελευθέρωση διαβιβαστών από αυτά, μεταφράζοντας αυτή τη βιοχημική πληροφορία σε ηλεκτρική.

Ο άξονας ή νευράξονας είναι κι αυτός μια προεκβολή του κυτταρικού σώματος που εκφύεται από μια κωνική περιοχή του κυτταρικού σώματος, γνωστή ως εκφυτικός κώνος. Από την ακριβώς επόμενη περιοχή του άξονα, πηγάζει το δυναμικό ενέργειας του νευρώνα, που αποτελεί την αρχική έκφραση της πληροφορίας που μεταδίδει το κύτταρο. Για το λόγο αυτό η περιοχή αυτή λέγεται και ζώνη πυροδότησης. Το μήκος του νευράξονα μπορεί να έχει μήκος περισσότερο και από ένα μέτρο.

Ο άξονας καταλήγει σε πολλαπλές απολήξεις, τις προσυναπτικές απολήξεις, που μετατρέπουν το ηλεκτρικό σήμα σε χημικό σήμα, απελευθερώνοντας μόρια χημικών ουσιών ως μέρος μιας διαδικασίας που αποκαλείται συναπτική διαβίβαση η οποία καλύπτει το συναπτικό χάσμα, δηλαδή το μη διαπερατό ηλεκτρικά κενό μεταξύ των κυττάρων, της τάξης των 20-30 nm.

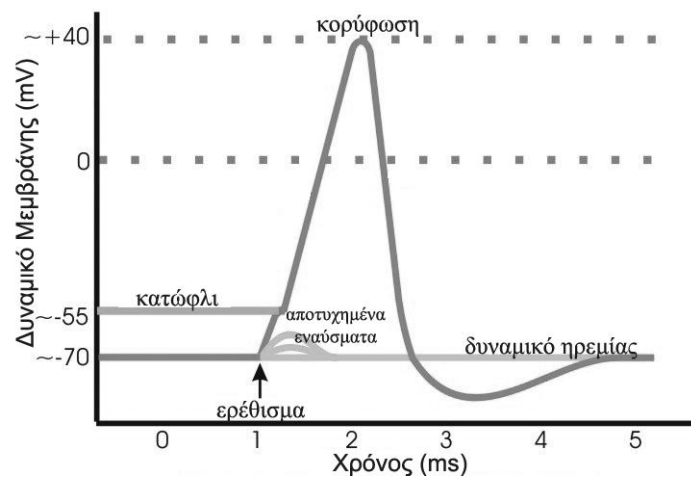
2.1.2. Δυναμικό ηρεμίας

Ο νευρώνας καλύπτεται από κυτταρική μεμβράνη πάχους 8-10 nm. Πρόκειται για μια διπλή στιβάδα φωσφολιπιδίων που περιλαμβάνει αραιά, εγκάρσια διατεταγμένες πρωτεΐνες διαφόρων ειδών, οι οποίες καθιστούν την αδιαπέραστη γενικά μεμβράνη, ημιπερατή για πολλά βιολογικά μόρια, π.χ. αμινοξέα, σάκχαρα και ιόντα. Το κυριότερο λειτουργικό μέγεθος που μετριέται σε ένα νευρώνα είναι η διαφορά δυναμικού που παρατηρείται μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού του, δηλαδή στα άκρα της κυτταρικής μεμβράνης. Το μέγεθος αυτό αναφέρεται για απλότητα ως δυναμικό μεμβράνης. Στην παρακολούθηση της τιμής του δυναμικού μεμβράνης στο χρόνο βασίζεται η αναγνώριση της λειτουργικής κατάστασης κάθε νευρώνα και η μελέτη της συμπεριφοράς του. Σε κατάσταση ηρεμίας το δυναμικό είναι περίπου της τάξης των -70 mV. Η αύξηση της τιμής αυτής ονομάζεται εκπόλωση, ενώ η μείωση υπερπόλωση. Το δυναμικό ηρεμίας οφείλεται στην άνιση κατανομή των ιόντων Na^+ και K^+ και στην εκλεκτική διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης σε αυτά. Τα ιόντα νατρίου έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στο εξωκυττάριο υγρό. Τα ιόντα καλίου, αντίθετα, έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στο

εσωτερικό του κυττάρου. Η πολύ μεγαλύτερη συγκέντρωση των ιόντων καλίου σε σχέση με τα ιόντα νατρίου, αλλά και η 100 φορές ευκολότερη έξοδος των ιόντων καλίου σε σχέση με την είσοδο των ιόντων νατρίου, προκαλεί διαφορά στη ροή θετικών ιόντων που οδηγεί σε θετική φόρτιση του εξωτερικού της μεμβράνης σε σχέση με το εσωτερικό της. Καθώς αναπτύσσεται αυτή η διαφορά δυναμικού, η θετική φόρτιση του εξωτερικού απωθεί τα θετικά ιόντα του εσωτερικού, καταλήγοντας σε μια τελική ισορροπία, που χαρακτηρίζεται από το δυναμικό ηρεμίας.

2.1.3. Δυναμικό ενέργειας

Η κυτταρική μεμβράνη περιέχει πρωτεΐνες που δημιουργούν κανάλια νατρίου και καλίου, των οποίων η διαπερατότητα εξαρτάται από την τάση. Όταν το κύτταρο είναι σε ηρεμία, τα κανάλια αυτά είναι κλειστά. Καθώς το δυναμικό γίνεται λιγότερο αρνητικό ως αποτέλεσμα της άφιξης ερεθισμών από τους δενδρίτες, όταν αυτό ξεπεράσει ένα κατώφλι των περίπου -50 mV, τα **κανάλια νατρίου** αρχίζουν να ανοίγουν, ορίζοντας την αρχή ενός δυναμικού δράσης. Μετακινούμενα μέσω των καναλιών τους, προς το εσωτερικό του κυττάρου τα ιόντα νατρίου οδηγούν την τιμή του δυναμικού προς το μηδέν. Η επιπλέον μικρή διαφοροποίηση του δυναμικού της μεμβράνης διανοίγει πλήρως τα κανάλια νατρίου. Έτσι, η μεμβράνη εκπολώνεται ταχύτατα αντιστρέφοντας το δυναμικό της με το εσωτερικό να αποκτά θετικό δυναμικό περίπου $+35$ mV. Τα **κανάλια καλίου** ανοίγουν και αυτά ως αποτέλεσμα της κίνησης των ιόντων νατρίου. Η πλήρης διάνοιξή τους συμβαίνει μετά το κλείσιμο των καναλιών νατρίου και επιφέρει την ταχεία έξοδο των ιόντων καλίου από το



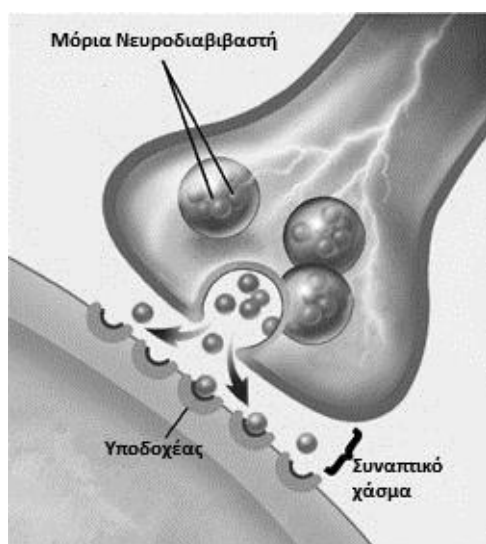
2.2 Αναπαράσταση ενός δυναμικού ενέργειας (πηγή: http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential)

κύτταρο, επαναφέροντας το δυναμικό ηρεμίας. Η διεργασία που περιγράφηκε παραπάνω διαρκεί συνήθως περίπου 1 χιλιοστό του δευτερολέπτου αλλά μπορεί να διαρκέσει και λιγότερο από 0,5 ms. Η ικανότητα της μεμβράνης να μεταβάλλει το δυναμικό της ταχύτατα και ευρέως, επιτρέποντας ταχύτατες μεταβολές στο ισοζύγιο νατρίου και καλίου εντός και εκτός του κυττάρου, λέγεται διεγερσιμότητα.

Τα κανάλια νατρίου παραμένουν ανενεργά για ένα χρονικό διάστημα της τάξης του 1 ms έπειτα από την ολοκλήρωση του δυναμικού ενέργειας. Αυτό το διάστημα, κατά το οποίο κανένα ερέθισμα δεν μπορεί να προκαλέσει ένα νέο δυναμικό ενέργειας, ονομάζεται **απόλυτη ανερέθιστη περίοδος** (σε αντίθεση με τη σχετική ανερέθιστη περίοδο, η οποία ακολουθεί αμέσως μετά, και στην οποία απαιτείται ένα ισχυρότερο ερέθισμα για την πρόκληση δυναμικού δράσης).

2.1.4. Συναπτική διαβίβαση

Ο νευρώνας από τον οποίο προέρχεται η ηλεκτρική ώση ενός δυναμικού δράσης ονομάζεται προσυναπτικός, ενώ ο νευρώνας-αποδέκτης ονομάζεται μετασυναπτικός. Οι αξονικές απολήξεις του προσυναπτικού νευρώνα καταλήγουν πολύ κοντά στους δενδρίτες και το σώμα γειτονικών μετασυναπτικών νευρώνων, σε περιοχές που ονομάζονται συνάψεις. Οι συνάψεις αποτελούν ρυθμιστές της κυκλοφορίας των πληροφοριών στο νευρικό σύστημα, καθώς μπορούν να ενισχύουν, να καθυστερούν ή να διακόπτουν τη ροή. Μέρος του ρόλου τους είναι να γεφυρώνουν το συναπτικό χάσμα που αναφέρθηκε παραπάνω, με τη διάδοση μορίων χημικών ουσιών-διαβιβαστών, τους νευροδιαβιβαστές.



2.3 Σχηματική αναπαράσταση μιας νευρωνικής σύναψης (πηγή: National Institute on aging <http://www.nia.nih.gov/>)

Οι μετασυναπτικοί νευρώνες διαθέτουν ειδικούς υποδοχείς ικανούς να προσλαμβάνουν τα μόρια του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνει το προσυναπτικό κύτταρο. Η σύνδεση αυτή προκαλεί το άνοιγμα ιοντικών καναλιών μεταβάλλοντας τοπικά τη διαπερατότητα της μεμβράνης στα ιόντα. Η διαφορά δυναμικού που επάγεται κατ' αυτόν τον τρόπο στη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα είναι γνωστή ως μετασυναπτικό δυναμικό. Όταν το αποτέλεσμα είναι αύξηση του δυναμικού, δηλαδή εκπόλωση της μεμβράνης, η σύναψη καλείται διεγείρουσα, ενώ στην αντίθετη περίπτωση, αυτή της υπερπόλωσης, η σύναψη λέγεται αναστέλλουσα. Μέσω των νευροδιαβιβαστών, οι οποίοι μπορούν

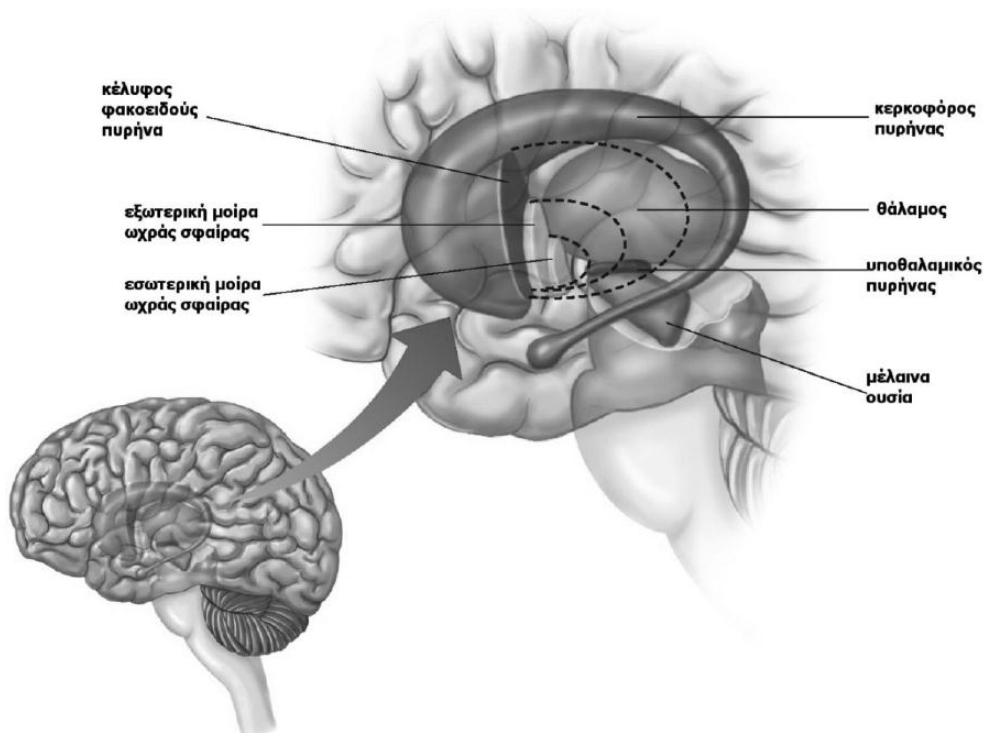
είτε να προκαλούν είτε να εμποδίζουν τη διέγερση του μετασυναπτικού κυττάρου, δικαιολογείται ο παραπάνω χαρακτηρισμός της σύναψης ως ρυθμιστή. Καθώς ένας νευρώνας δέχεται πλήθος συνάψεων οι οποίες μπορούν να είναι είτε διεγείρουσες είτε αναστέλλουσες, το τελικό αποτέλεσμα στη δράση του μετασυναπτικού νευρώνα καθορίζεται από την αθροιστική δράση των προσυναπτικών νευρώνων, φαινόμενο που αναφέρεται ως *χωρική άθροιση*.

Αν μια ώση σε μια σύναψη δεν εκπολώσει αρκετά τη μετασυναπτική μεμβράνη ως το κατώφλι πυροδότησης του δυναμικού ενέργειας, είναι δυνατόν αυτό να συμβεί αν μετά από σύντομο χρονικό διάστημα φθάσουν νέες ώσεις, τον οποίων η αθροιστική δράση ενεργοποιεί το μετασυναπτικό νευρώνα οδηγώντας στη δημιουργία ενός δυναμικού ενέργειας από τον τελευταίο. Κατ' αντιστοιχία με τη χωρική άθροιση, το φαινόμενο αυτό ονομάζεται *χρονική άθροιση*.

2.2. Βασικά Γάγγλια – Υποθαλαμικός Πυρήνας

2.2.1. Βασικά γάγγλια

Ο εγκέφαλος αποτελεί το σπουδαιότερο και μεγαλύτερο τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Βρίσκεται εντός του εγκεφαλικού κρανίου και περιβάλλεται από τρεις προστατευτικούς υμένες, τις μήνιγγες. Αποτελείται από το εγκεφαλικό στέλεχος και τα ημισφαίρια.



2.4 Η θέση των βασικών γαγγλίων μέσα στον εγκέφαλο (πηγή: Τσιρογιάννης, 2009)

2.2.2. Υποθαλαμικός πυρήνας

Ο υποθαλαμικός πυρήνας (ΥΘΠ) είναι μία αμφίκυρτη δομή που περιβάλλεται από πυκνές δεσμίδες εμμύελων ινών. Ο μέσος αριθμός νευρώνων σε κάθε ΥΘΠ ποικίλλει από είδος σε είδος και έχει εκτιμηθεί σε περίπου 25000 στους αρουραίους, 35000 στους καλλίθριες, 155000 στους μακάκους, 230000 στους μπαμπούνους και 560000 στους ανθρώπους. Η πυκνότητα των νευρώνων του ΥΘΠ (αριθμός νευρώνων ανά όγκο ιστού) στα τρωκτικά, τα πρωτεύοντα θηλαστικά και τους ανθρώπους δε διαφέρει σημαντικά, καθώς ο όγκος του πυρήνα σταδιακά αυξάνεται μεταξύ των ειδών. Ο όγκος του ΥΘΠ είναι περίπου 0,8 mm³ στους αρουραίους, 2,7 mm³ στους καλλίθριες, 34 mm³ στους μακάκους, 50 mm³ στους μπαμπούνους και 240 mm³ στους ανθρώπους. Η σχέση μεταξύ του όγκου του ΥΘΠ και του συνολικού όγκου του εγκεφάλου σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά και ανθρώπους είναι αναλογικά παρόμοια (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2001).

Οι περισσότερες εισοδοί του υποθαλαμικού πυρήνα προέρχονται από το φλοιό, το θάλαμο και την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (Künzle, 1975; Afsharpour, 1985; Hammond and Yelnik, 1983; Carpenter, 1981). Οι έξοδοι του ΥΘΠ είναι προς την ωχρά σφαίρα και τη μέλαινα ουσία (Bevan *et al.*, 1995). Οι βασικότερες νευροδιαβιβαστικές ουσίες που συμμετέχουν στις συνάψεις του ΥΘΠ είναι το γλουταμινικό οξύ, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και η ντοπαμίνη (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2001).

2.3. Η νόσος του Πάρκινσον

Η νόσος του Πάρκινσον (Parkinson's disease· στο εξής: ΝΠ) είναι μια εκφυλιστική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος που συχνά επηρεάζει αρνητικά την κινητική ικανότητα, την ομιλία, και άλλες λειτουργίες του πάσχοντος.

Η ΝΠ ανήκει σε μια ομάδα καταστάσεων που ονομάζονται κινητικές διαταραχές. Χαρακτηρίζεται από μυϊκή ακαμψία, τρόμο, επιβράδυνση της σωματικής κίνησης (βραδυκινησία) και απώλεια της κίνησης σε ακραίες περιπτώσεις. Τα κύρια συμπτώματα είναι τα αποτελέσματα της μειωμένης διέγερσης του κινητικού φλοιού από τα βασικά γάγγλια, που συνήθως οφείλεται στην ανεπαρκή σύνθεση και δράση της ντοπαμίνης, η οποία παράγεται στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του εγκεφάλου (συγκεκριμένα στην μέλαινα ουσία). Τα δευτερεύοντα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσλειτουργία στις υψηλού επιπέδου γνωστικές διεργασίες και ελαφρά προβλήματα στη χρήση της γλώσσας. Η ΝΠ είναι χρόνια και προοδευτική.

Η ΝΠ είναι η πιο κοινή αιτία χρόνιου προοδευτικού παρκινσονισμού, ένας όρος που αναφέρεται στο σύνδρομο τρόμου, ακαμψίας, βραδυκινησίας και ορθοστατικής αστάθειας. Η ΝΠ καλείται επίσης «πρωτογενής παρκινσονισμός» ή «ιδιοπαθής νόσος του Πάρκινσον». Ενώ πολλές μορφές παρκινσονισμού είναι ιδιοπαθείς,

«δευτερεύουσες» περιπτώσεις μπορεί να προκύψουν από τοξικότητα ουσιών, τραύμα της κεφαλής, ή άλλες ιατρικές διαταραχές. Η νόσος έχει πάρει το όνομα του Άγγλου φαρμακοποιού James Parkinson, ο οποίος έκανε μια λεπτομερή περιγραφή της νόσου στην έκθεσή του “An Essay on the Shaking Palsy” (1817) (Jankovic, 2008).

2.4. Εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου (ΕΒΔΕ) – Deep brain stimulation (DBS)

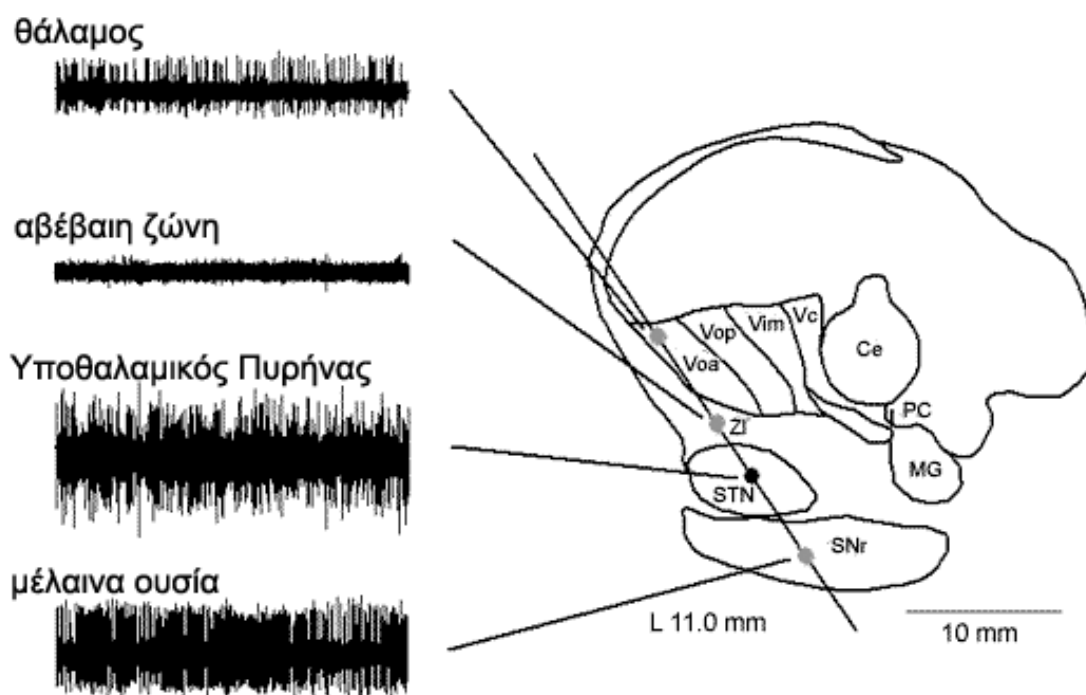
Η εγκεφαλική εν τω βάθει διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα με υψηλή συχνότητα (ΕΒΔΕ/STN-HFS – subthalamic nucleus high frequency stimulation) είναι η προτιμώμενη χειρουργική αντιμετώπιση για την προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον. Στα 17 χρόνια από την εισαγωγή της στην κλινική εφαρμογή, πολλές μελέτες έχουν αναφερθεί στα πλεονεκτήματα, τα μειονεκτήματα και την αποτελεσματικότητά της ή μη. Η ΕΒΔΕ έχει αποδειχθεί ασφαλής χειρουργικά και οι βελτιώσεις στα ευαίσθητα σε ντοπαμινεργικά φάρμακα συμπτώματα, η επακόλουθη μείωση στις δόσεις των φαρμάκων και στη δυσκινησία είναι καλά τεκμηριωμένες. Η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά. Οι ξαφνικές καθολικές αλλαγές που προκαλούνται στις ζωές τους ως αποτέλεσμα της μεθόδου, συχνά απαιτούν τη βοήθεια ειδικού στην προσπάθεια για κοινωνική επαναπροσαρμογή (Benabid *et al.*, 2009).

Αρνητικό της μεθόδου είναι το γεγονός ότι η διαδικασία συνδέεται με δυσμενή αποτελέσματα, κυρίως νευρονοητικά, και με παρενέργειες που δημιουργούνται από την εξάπλωση της διέγερσης στις περιβάλλουσες δομές, ανάλογα με την ακριβή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων. Όταν δηλαδή τα ηλεκτρόδια δεν τοποθετηθούν σωστά, μπορεί να προκύψουν παρενέργειες κινητικές ή/και ψυχιατρικού τύπου. Η ΕΒΔΕ είναι μια ισχυρή μέθοδος που επί του παρόντος δεν έχει ανταγωνιστές στη διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον, αλλά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματά της χρειάζεται να αξιολογηθούν σχολαστικά. Περισσότερες βελτιώσεις, μέσω βασικής έρευνας και μεθοδολογικών καινοτομιών, θα μπορέσουν να την κάνουν εφαρμόσιμη σε προγενέστερα στάδια της νόσου και να αυξήσουν τη διαθεσιμότητά της σε ασθενείς σε αναπτυσσόμενες χώρες (Benabid *et al.*, 2009).

2.4.1. Χειρουργική διαδικασία

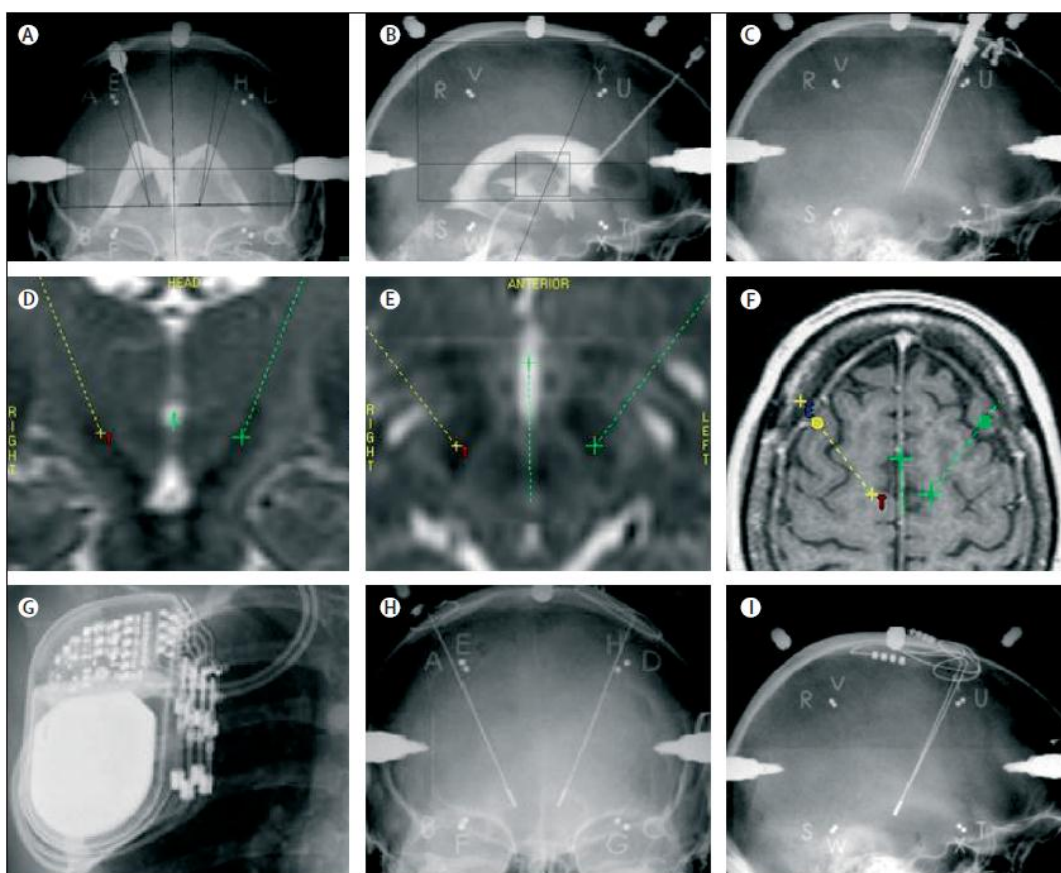
Η χειρουργική διαδικασία διαφέρει μεταξύ των νευροχειρουργικών ομάδων, ανάλογα με τον εξοπλισμό τους και τις συνήθειες πρακτικές τους. Προεγχειρητικά, χρησιμοποιούνται απεικονιστικές μέθοδοι για τον καθορισμό της καλύτερης θέσης για τη διέγερση του στόχου (Σχήμα 2.7). Η τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (ΤΜΣ / magnetic resonance imaging – MRI) είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη

μέθοδος. Κάποιες ομάδες χρησιμοποιούν ακόμα στερεοτακτική κοιλιογραφία. Το πρόβλημα της παραμόρφωσης στην απεικόνιση μέσω ΤΜΣ που είναι ο κύριος λόγος που χρησιμοποιείται ακόμα η κοιλιογραφία, δεν έχει ακόμα αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά. Πολλοί, ωστόσο, δεν τη χρησιμοποιούν, λόγω ανησυχιών για επιπλοκές ή επειδή θεωρούν τον εντοπισμό μέσω ΤΜΣ ικανοποιητικό. Στο στάδιο του εγχειρητικού σχεδιασμού, οι χειρουργοί εντοπίζουν το στόχο στην απεικόνιση, έτσι ώστε τους επιτρέπεται να αποφύγουν να πετύχουν σημαντικά αγγεία. Με τη χρήση μικροηλεκτροδίων σε διάφορες διαδρομές, πραγματοποιείται ηλεκτροφυσιολογική εξερεύνηση. Κάποιες ομάδες προτιμούν να μην ακολουθήσουν διάφορες διαδρομές, αν η πρώτη παρέσχε ικανοποιητικά αποτελέσματα, και κάποιοι εξερευνούν την προγραμματισμένη διαδρομή ακόμα και κατευθείαν με το τελικό μόνιμο τετραπολικό ηλεκτρόδιο. Χαρακτηριστικά του ΥΘΠ είναι τα ασύμμετρα δυναμικά ενέργειας (spikes) σε μεγάλη συχνότητα με μοτίβα πυροδότησης με ξεσπάσματα (bursting patterns) και ιδιοδεκτικές αποκρίσεις σε παθητικές κινήσεις. Αντίθετα, η νευρωνική δραστηριότητα στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας αποτελείται από συμμετρικές αιχμές μεγάλου πλάτους που πυροδοτούνται τακτικά, και γενικά δεν ανταποκρίνεται σε εξωτερικά ερεθίσματα (Johns Hopkins Department of Neurosurgery - <http://www.neuro.jhmi.edu/dbs/mer.htm>; Benabid *et al.*, 2009; Benazzouz *et al.*, 2002;).



2.6 Σχηματική ανατομική θέση του υποθαλαμικού πυρήνα και χαρακτηριστικά μοτίβα πυροδότησης αυτού και των δομών που συναντώνται στη διαδρομή των ηλεκτροδίων κατά τη μικροηλεκτροδιακή νευροφυσιολογική καταγραφή που λαμβάνει χώρα για τον εντοπισμό του στόχου της εν τω βάθει διέγερσης (πηγή: Johns Hopkins Department of Neurosurgery - <http://www.neuro.jhmi.edu/dbs/mer.htm>).

Συνήθως η εμφύτευση γίνεται με τοπική αναισθησία, αν και κάποιες φορές χρησιμοποιείται ολική αναισθησία για να μειωθεί το στρες και ο πόνος για τον ασθενή. Ωστόσο, με αυτόν τον τρόπο χάνεται η διεγχειρητική παρατήρηση των κλινικών πλεονεκτημάτων της ΕΒΔΕ, καθώς η εκτίμηση της κλινικής απόκρισης στην ΕΒΔΕ από έναν εξειδικευμένο νευρολόγο είναι καθοριστική για την απόφαση της τελικής τοποθέτησης του ηλεκτροδίου και επομένως για την επιτυχία της επέμβασης. Οι παρενέργειες εξαρτώνται από το ποιες από τις δομές που περιβάλλουν τον ΥΘΠ δέχονται την εξάπλωση του ρεύματος όταν το ηλεκτρόδιο είναι είτε έξω από τον ΥΘΠ είτε κοντά στα όριά του. Όταν έχει προσδιορισθεί η καλύτερη διαδρομή, το μικροηλεκτρόδιο αφαιρείται και αντικαθίσταται από ένα μόνιμο, το οποίο στερεώνεται στο κρανίο. Η γεννήτρια παλμών εισάγεται υπό γενική αναισθησία είτε στο πέρας του χειρουργείου, είτε μερικές μέρες αργότερα. Η καθυστέρηση αυτή επιτρέπει την πραγματοποίηση μετεγχειρητικών ΤΜΣ, αν δεν επιτρέπονται με εμφυτευμένο το διεγέρτη. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια των επόμενων εβδομάδων, επιλέγονται οι κατάλληλες ρυθμίσεις που τυπικά είναι 2,0 – 3,5 V, 130 Hz, 60 μ S. Η τάση αυξάνεται έπειτα σταδιακά, με ταυτόχρονη σταδιακή μείωση των φαρμακευτικών δόσεων (Benabid *et al.*, 2009).



2.7 Χειρουργική εμφύτευση διεγερτικών ηλεκτροδίων στον υποθαλαμικό πυρήνα σε προχωρημένο στάδιο νόσου του Πάρκινσον (Benabid *et al.*, 2009)

2.4.2. Μηχανισμός δράσης

Παρά τα 17 χρόνια από την εισαγωγή της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου με υψηλή συχνότητα στην κλινική εφαρμογή (Benabid *et. al.*, 1994, 2009), ο μηχανισμός δράσης της ακόμα δεν είναι ξεκάθαρος. Πιστεύεται πως δεν εξαρτάται από το συγκεκριμένο στόχο, γιατί η DBS μιμείται τα αποτελέσματα της εκτομής σε όλους τους στόχους που έχουν χρησιμοποιηθεί ως σήμερα. Τα αποτελέσματά της όμως οφείλονται στη διέγερση παρά στη δημιουργία τομής. Διάφοροι υπομηχανισμοί πιθανότατα εμπλέκονται στην επίτευξη του αποτελέσματος: (1) παρεμπόδιση του νευρωνικού μηνύματος που μεταδίδεται διαμέσου της διεγερόμενης δομής και αποσυγχρονισμός των μη φυσιολογικών ταλαντώσεων· (2) εξάλειψη ή ισχυρή αναστολή της νευρωνικής πυροδότησης, επιχείρημα που υποστηρίζεται από την άμεση παρατήρηση μείωσης του ρυθμού εκφόρτισης κατά τη διάρκεια της διέγερσης· (3) συνδυαστικά φαινόμενα που περιλαμβάνουν διέγερση και επαγωγή ξεσπασμάτων πυροδοτήσεων υψηλής συχνότητας· και (4) αναστολή της παραγωγής ή της απελευθέρωσης ορισμένων νευροδιαβιβαστών και ορμονών (Montgomery and Gale, 2008; Meissner *et al.* 2005).

2.5. Εξωκυττάρια καταγραφή

Η ενδοκρανιακή μικροηλεκτροδιακή εξωκυττάρια καταγραφή είναι η πιο ακριβής μέθοδος εντοπισμού του χειρουργικού στόχου για την ΕΒΔΕ. Είναι τεχνική που χρησιμοποιείται για την καταγραφή της απομονωμένης δραστηριότητας ενός ή μερικών νευρώνων, καθώς και για την μικροδιέγερση με ένα ειδικά σχεδιασμένο μικροηλεκτρόδιο. Σκοπός της είναι να προσδιοριστεί καλύτερα ο στόχος που προκύπτει απεικονιστικά. Επειδή δεν είναι όλοι οι εγκέφαλοι όμοιοι, η πληροφορία που αποκτάται από τη μέθοδο παρέχει τον ακριβέστερο στόχο, που απαιτείται για την τελική τοποθέτηση των τελικών, μόνιμων ηλεκτροδίων της ΕΒΔΕ. Καθώς το μικροηλεκτρόδιο περνά κατά μήκος της διαδρομής του, η νευροφυσιολογική ιατρική ομάδα μπορεί να απεικονίζει και να ακούει τη νευρωνική δραστηριότητα από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Ο ίδιος ο ασθενής μπορεί να ακούει τη δραστηριότητα του εγκεφάλου του, όντας ξύπνιος (Dobbs, Hoyle and Rowe, 2009). Κατά τη διεύθυνση του μικροηλεκτροδίου, μέσω των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου προς τον τελικό του στόχο (τον υποθαλαμικό πυρήνα στην προκειμένη περίπτωση), είναι δυνατή η ταυτοποίηση συγκεκριμένων δομών, βάσει των διαφορετικών μοτίβων της αυθόρμητης νευρωνικής δραστηριότητας. Παράλληλα, είτε οι γιατροί κινούν συγκεκριμένες αρθρώσεις στα άνω και τα κάτω άκρα του ασθενούς (στην παθητική περίπτωση κίνησης), είτε ζητείται από τον ίδιο τον ασθενή να τα κινήσει (στην ενεργητική περίπτωση), σε μια προσπάθεια να ρυθμιστεί η δραστηριότητα στο αισθητικοκινητικό τμήμα του τελικού στόχου. Αυτό επιτρέπει τη

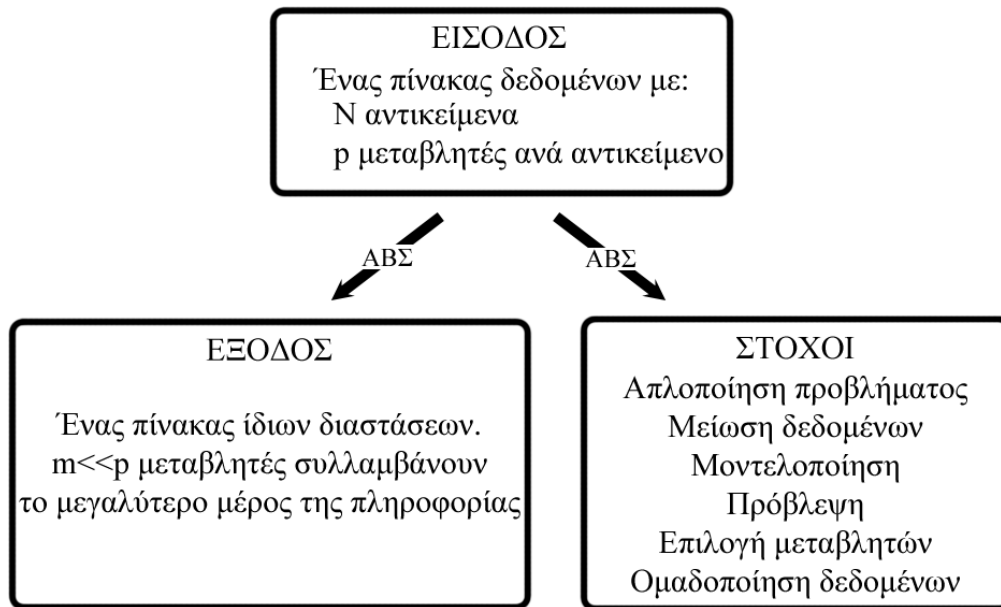
δημιουργία ενός χάρτη για την ευρύτερη περιοχή του επιθυμητού στόχου (εικόνα 2.6) (Johns Hopkins Department of Neurosurgery - <http://www.neuro.jhmi.edu/dbs/mer.htm>; Benazzouz *et al.*, 2002; Foffani *et al.* 2003; Pollak *et al.*, 2002).

2.6. Ανάλυση βασικών συνιστωσών

Η ανάλυση βασικών συνιστωσών (ΑΒΣ – Principal Component Analysis – PCA) είναι μια πολυμεταβλητή τεχνική που αναλύει έναν πίνακα δεδομένων, στον οποίο περιγράφονται κάποιες παρατηρήσεις από μερικές συσχετισμένες μεταξύ τους ποσοτικές εξαρτημένες μεταβλητές. Ο σκοπός της είναι να εξαγάγει τη σημαντική πληροφορία από τον πίνακα, να τον αναπαραστήσει ως ένα σύνολο νέων, ορθογώνιων μεταξύ τους μεταβλητών, που ονομάζονται βασικές συνιστώσες, και να εμφανίσει το μοτίβο της ομοιότητας των παρατηρήσεων και των μεταβλητών, ως σημεία σε ένα διάγραμμα. Η ΑΒΣ είναι πιθανότατα η πιο δημοφιλής πολυμεταβλητή στατιστική τεχνική και χρησιμοποιείται από σχεδόν όλους τους επιστημονικούς κλάδους. Είναι ίσως και η παλαιότερη πολυμεταβλητή τεχνική (Abdi H and Williams L, 2010).

Κεντρική ιδέα της ΑΒΣ αποτελεί η μείωση των διαστάσεων ενός συνόλου δεδομένων το οποίο αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό διασυσχετισμένων μεταβλητών, διατηρώντας παράλληλα όσο το δυνατόν περισσότερη από τη διακύμανση που περιέχεται στο σύνολο δεδομένων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός μετασχηματισμού που οδηγεί σε ένα νέο σύνολο μεταβλητών, τις βασικές συνιστώσες, που είναι ασυσχέτιστες μεταξύ τους και είναι διατεταγμένες έτσι, ώστε οι πρώτες λίγες να διατηρούν τη διακύμανση που περιέχεται σε όλες τις αρχικές μεταβλητές (Jolliffe I, 2002; Wold, Esbensen and Geladi, 1987).

Ανάλυση Βασικών Συνιστωσών



2. 2.8 Σχηματικό διάγραμμα της εισόδου, της εξόδου και των στόχων της Ανάλυσης Βασικών Συνιστωσών, ανάλογα με την εφαρμογή

2.6.1. Ορισμός

Ας υποθέσουμε ότι \mathbf{x} είναι ένα διάνυσμα p τυχαίων μεταβλητών, και ότι μας ενδιαφέρουν οι διακυμάνσεις των p τυχαίων μεταβλητών και η δομή των συνδιακυμάνσεων ή των συσχετίσεων μεταξύ τους. Εκτός αν το p είναι μικρό, ή η δομή είναι πολύ απλή, συχνά δε βοηθάει πολύ η απλή εξέταση των p διακυμάνσεων και όλων των $\frac{1}{2}p(p - 1)$ συσχετίσεων ή συνδιακυμάνσεων. Μία εναλλακτική προσέγγιση είναι να αναζητήσουμε λίγες ($\ll p$) μεταβλητές που θα εξαχθούν από τα αρχικά δεδομένα και θα διατηρούν το μεγαλύτερο μέρος της πληροφορίας που δίνουν αυτές οι διακυμάνσεις και οι συσχετίσεις ή συνδιακυμάνσεις.

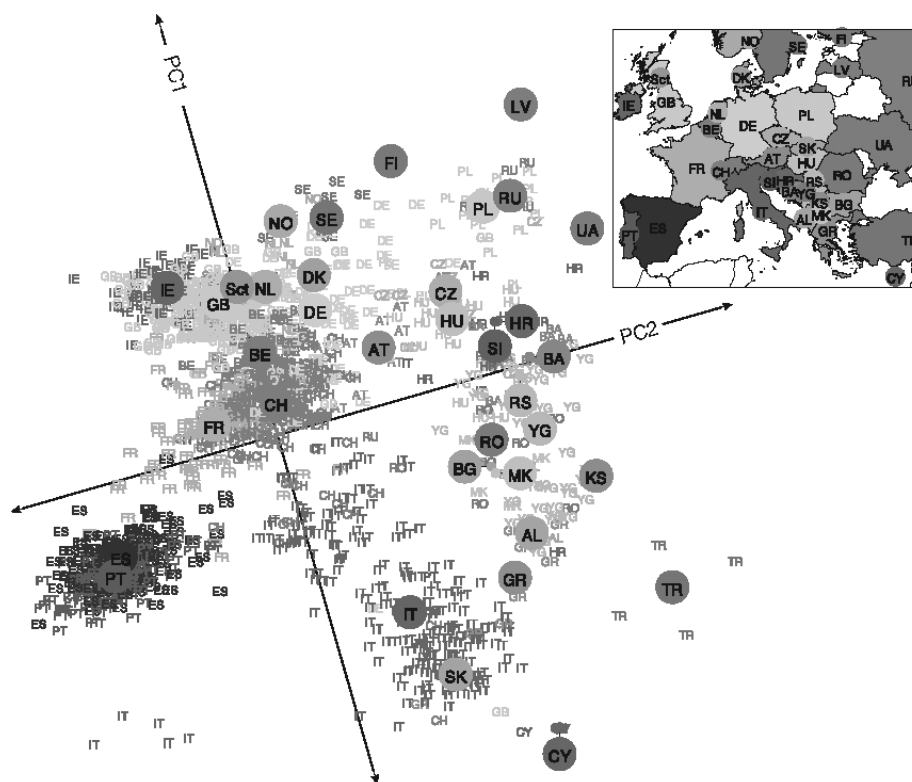
Αν και η ΑΒΣ δεν αγνοεί τις συνδιακυμάνσεις και τις συσχετίσεις, επικεντρώνεται στις διακυμάνσεις. Το πρώτο βήμα είναι η αναζήτηση μιας γραμμικής συνάρτησης $\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}$ των στοιχείων του \mathbf{x} , που να χαρακτηρίζεται από τη μέγιστη διακύμανση, όπου \mathbf{a}_1 είναι ένα διάνυσμα p σταθερών $a_{11}, a_{12}, \dots, a_{1p}$ και ο τόνος (') συμβολίζει τον ανάστροφο, έτσι ώστε

$$\mathbf{a}'_1 \mathbf{x} = a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1p}x_p = \sum_{j=1}^p a_{1j}x_j.$$

Στη συνέχεια, αναζητούμε μία γραμμική συνάρτηση $\mathbf{a}'_2 \mathbf{x}$, ασυσχέτιστη με την $\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}$, που να έχει μέγιστη διακύμανση, και ούτω καθ' εξής, έτσι ώστε στο k κατά

σειρά στάδιο, να βρίσκεται μία γραμμική συνάρτηση $a'_k x$, που να έχει τη μέγιστη διακύμανση, με δεδομένο ότι είναι ασυσχέτιστη με τις $a'_1 x, a'_2 x, \dots, a'_{k-1} x$. Η k -στή εξαγόμενη μεταβλητή, $a'_k x$, είναι η k -στή βασική συνιστώσα (ΒΣ). Μέχρι p τον αριθμό βασικές συνιστώσες μπορούν να βρεθούν, αλλά ελπίζεται πως, γενικά, το μεγαλύτερο μέρος της διακύμανσης της x , λαμβάνεται υπόψιν από m βασικές συνιστώσες, όπου $m \ll p$.

Συνοψίζοντας, η ανάλυση βασικών συνιστωσών, εφαρμόζει ένα μετασχηματισμό σε ένα πίνακα, έτσι ώστε οι συνιστώσες του μετασχηματισμένου πίνακα που προκύπτει από την ανάλυση, που ονομάζονται βασικές συνιστώσες (ή scores σύμφωνα με τη διεθνώς χρησιμοποιούμενη σε εφαρμογές ορολογία) να είναι διατεταγμένες κατά σειρά φθίνουσας διακύμανσης. Στόχος συνήθως (όπως και στην παρούσα διπλωματική εργασία) είναι η μείωση των μεταβλητών που περιγράφουν επαρκώς τα δεδομένα, για την αποτελεσματικότερη επεξεργασία τους και την ευκολότερη εξαγωγή συμπερασμάτων (Abdi and Williams, 2010; Jolliffe, 2002).



2.9 Εφαρμογή της ΑΒΣ σε γενετικά δεδομένα ευρωπαϊκού πληθυσμιακού δείγματος. Το διάγραμμα διασποράς των δύο πρώτων βασικών συνιστωσών παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με το γεωγραφικό χάρτη της Ευρώπης (πηγή: Novembre et al., 2008)

2.6.2. Εξαγωγή βασικών συνιστωσών

Έχοντας ορίσει τις ΒΣ, μένει να δούμε πώς υπολογίζονται. Ας θεωρήσουμε ότι το διάνυσμα τυχαίων μεταβλητών x , έχει γνωστό πίνακα συνδιακύμανσης Σ . Αυτός είναι ο πίνακας του οποίου το στοιχείο στη θέση (i, j) είναι η (γνωστή) συσχέτιση μεταξύ των στοιχείων i και j του x , όταν $i \neq j$, και η διακύμανση του j -στού στοιχείου του x , όταν $i = j$. Προκύπτει ότι για $k = 1, 2, \dots, p$, η k -στή ΒΣ είναι $z_k = \mathbf{a}'_k \mathbf{x}$, όπου \mathbf{a}_k είναι ένα ιδιοδιάνυσμα του Σ , που αντιστοιχεί στην k -στή μέγιστη ιδιοτιμή λ_k . Επιπλέον, εάν το \mathbf{a}_k επιλεγεί να έχει μοναδιαίο μήκος ($\mathbf{a}'_k \mathbf{a}_k = 1$), τότε $\text{var}(z_k) = \lambda_k$, όπου με $\text{var}(z_k)$ συμβολίζεται η διακύμανση του z_k .

Ας θεωρήσουμε το $\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}$. το διάνυσμα \mathbf{a}_1 μεγιστοποιεί την τιμή της $\text{var}[\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}] = \mathbf{a}'_1 \Sigma \mathbf{a}_1$. Για την επίτευξη του μεγίστου, πρέπει να εισαχθεί ένας περιορισμός κανονικοποίησης στην τιμή του \mathbf{a}_1 . Έτσι λοιπόν, εισάγουμε τον περιορισμό $\mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_1 = 1$, δηλαδή το άθροισμα των τετραγώνων των στοιχείων του \mathbf{a}_1 ισούται με 1.

Για τη μεγιστοποίηση του $\mathbf{a}'_1 \Sigma \mathbf{a}_1$ υπό τη συνθήκη $\mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_1 = 1$, η συνήθης προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση της τεχνικής των πολλαπλασιαστών Lagrange. Ζητείται η μεγιστοποίηση της ποσότητας

$$\mathbf{a}'_1 \Sigma \mathbf{a}_1 - \lambda(\mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_1 - 1),$$

όπου λ είναι ένας πολλαπλασιαστής Lagrange. Παραγωγή ως προς \mathbf{a}_1 δίνει

$$\Sigma \mathbf{a}_1 - \lambda \mathbf{a}_1 = 0,$$

ή

$$(\Sigma - \lambda I_p) \mathbf{a}_1 = 0,$$

όπου I_p είναι ο $p \times p$ ταυτοτικός πίνακας. Επομένως, το λ είναι ιδιοτιμή του Σ και το \mathbf{a}_1 είναι το αντίστοιχο ιδιοδιάνυσμα. Για την απόφαση ποιο από τα p ιδιοδιανύσματα οδηγεί στο μέγιστης διακύμανσης $\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}$, πρέπει να σημειωθεί ότι η ποσότητα προς μεγιστοποίηση είναι

$$\mathbf{a}'_1 \Sigma \mathbf{a}_1 = \mathbf{a}'_1 \lambda \mathbf{a}_1 = \lambda \mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_1 = \lambda,$$

επομένως το λ θα πρέπει να είναι το μέγιστο δυνατό. Έτσι, το \mathbf{a}_1 είναι το ιδιοδιάνυσμα που αντιστοιχεί στη μέγιστη ιδιοτιμή του Σ , και $\text{var}(\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}) = \mathbf{a}'_1 \Sigma \mathbf{a}_1 = \lambda_1$, η μέγιστη ιδιοτιμή.

Γενικά, η k -στή ΒΣ του \mathbf{x} είναι $\mathbf{a}'_k \mathbf{x}$ και $\text{var}(\mathbf{a}'_k \mathbf{x}) = \lambda_k$, όπου λ_k είναι η k -στη μέγιστη ιδιοτιμή του $\mathbf{\Sigma}$, και \mathbf{a}_1 το αντίστοιχο ιδιοδιάνυσμα. Παρακάτω, αυτό αποδεικνύεται για $k = 2$. η απόδειξη για $k \geq 3$ είναι λίγο πιο πολύπλοκη, αλλά παρόμοια.

Η δεύτερη ΒΣ, $\mathbf{a}'_2 \mathbf{x}$, μεγιστοποιεί το $\mathbf{a}'_2 \mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_2$, υπό τη συνθήκη ότι είναι ασυσχέτιστη με την $\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}$, ή, ισοδύναμα, υπό τη συνθήκη ότι $\text{cov}[\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}, \mathbf{a}'_2 \mathbf{x}] = 0$, όπου, με $\text{cov}(x, y)$, συμβολίζεται η συνδιακύμανση μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών x και y . Όμως,

$$\text{cov}[\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}, \mathbf{a}'_2 \mathbf{x}] = \mathbf{a}'_1 \mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_2 = \mathbf{a}'_2 \mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_1 = \mathbf{a}'_2 \lambda_1 \mathbf{a}_1 = \lambda_1 \mathbf{a}'_2 \mathbf{a}_1 = \lambda_1 \mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_2.$$

Έτσι, οποιαδήποτε από τις εξισώσεις

$$\begin{aligned} \mathbf{a}'_1 \mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_2 &= 0, & \mathbf{a}'_2 \mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_1 &= 0, \\ \mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_2 &= 0, & \mathbf{a}'_2 \mathbf{a}_1 &= 0 \end{aligned}$$

μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τη μηδενική συσχέτιση μεταξύ των $\mathbf{a}'_1 \mathbf{x}$ και $\mathbf{a}'_2 \mathbf{x}$. Επιλέγοντας την τελευταία από αυτές (αυθαίρετη επιλογή), και σημειώνοντας και πάλι την αναγκαιότητα μιας συνθήκης κανονικοποίησης, η ποσότητα προς μεγιστοποίηση είναι η

$$\mathbf{a}'_2 \mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_2 - \lambda(\mathbf{a}'_2 \mathbf{a}_2 - 1) - \varphi \mathbf{a}'_2 \mathbf{a}_1,$$

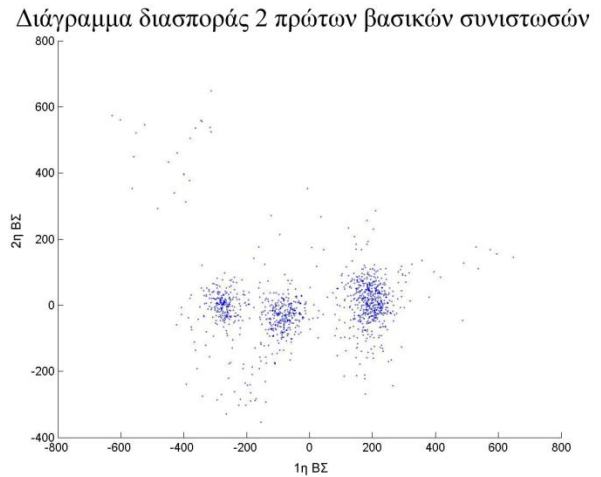
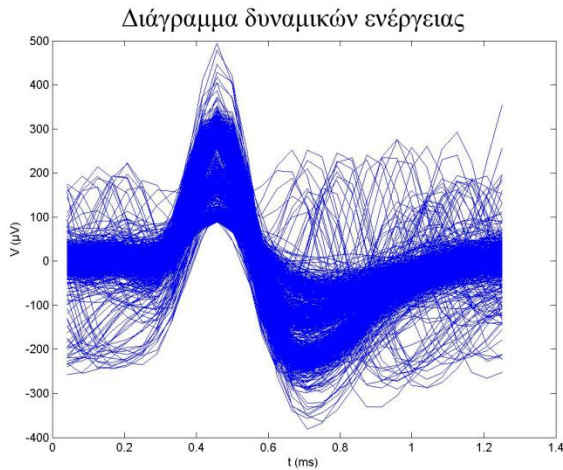
όπου τα λ, φ είναι πολλαπλασιαστές Lagrange. Παραγωγή ως προς \mathbf{a}_2 δίνει

$$\mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_2 - \lambda \mathbf{a}_2 - \varphi \mathbf{a}_1 = 0$$

και πολλαπλασιασμός της εξίσωσης από αριστερά με \mathbf{a}'_1 δίνει

$$\mathbf{a}'_1 \mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_2 - \lambda \mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_2 - \varphi \mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_1 = 0,$$

το οποίο, καθώς οι πρώτοι δύο όροι είναι μηδενικοί και $\mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_1 = 1$, συμπυκνώνεται σε $\varphi = 0$. Συνεπώς, $\mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_2 - \lambda \mathbf{a}_2 = 0$, ή, ισοδύναμα, $(\mathbf{\Sigma} - \lambda \mathbf{I}_p) \mathbf{a}_2 = 0$, επομένως το λ είναι και πάλι ιδιοτιμή του $\mathbf{\Sigma}$, και το \mathbf{a}_2 το αντίστοιχο ιδιοδιάνυσμα. Και πάλι, $\lambda = \mathbf{a}'_2 \mathbf{\Sigma} \mathbf{a}_2$, οπότε το λ θα πρέπει να είναι όσο μεγάλο είναι δυνατόν. Υποθέτοντας πως ο $\mathbf{\Sigma}$ δεν έχει εκφυλισμένες ιδιοτιμές, το λ δεν μπορεί να είναι ίσο με λ_1 . Εάν ήταν, θα συνεπαγόταν ότι $\mathbf{a}_2 = \mathbf{a}_1$, παραβιάζοντας τη συνθήκη $\mathbf{a}'_1 \mathbf{a}_2 = 0$. Συνεπώς, το λ είναι η δεύτερη μεγαλύτερη ιδιοτιμή του $\mathbf{\Sigma}$, και το \mathbf{a}_2 είναι το αντίστοιχο ιδιοδιάνυσμα. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μπορεί ναδειχθεί ότι για την τρίτη,



2.10 Μετασηματισμός νευροφυσιολογικών δεδομένων στο χώρο των 2 πρώτων βασικών συνιστωσών τους

τέταρτη, ..., p -στή ΒΣ, τα διανύσματα των σταθερών $\mathbf{a}_3, \mathbf{a}_4, \dots, \mathbf{a}_p$ είναι τα ιδιοδιανύσματα του $\mathbf{\Sigma}$ που αντιστοιχούν στις $\lambda_3, \lambda_4, \dots, \lambda_p$, την τρίτη και τέταρτη μεγαλύτερη, ..., και τη μικρότερη ιδιοτιμή, αντίστοιχα. Επιπροσθέτως,

$$var[\mathbf{a}'_k \mathbf{x}] = \lambda_k \quad \text{για } k = 1, 2, \dots, p$$

(Jolliffe, 2002; Abdi and Williams, 2010).

2.7. Ομαδοποίηση δεδομένων

Ομαδοποίηση ονομάζεται η διαδικασία που οργανώνει δεδομένα παρατηρήσεων σε ομάδες (clusters), ώστε τα μέλη μιας ομάδας να είναι παρόμοια μεταξύ τους σύμφωνα με κάποιο κριτήριο. Σκοπός είναι να προσδιοριστούν οι ομάδες στις οποίες ανήκουν διάφορες ποσότητες δεδομένων, με βάση κάποια κριτήρια ομοιογένειας. Η τεχνική της ομαδοποίησης υπάγεται στην ευρύτερη κατηγορία των τεχνικών μάθησης χωρίς επίβλεψη.

Η διαφορά της ομαδοποίησης δεδομένων (data clustering) από την ταξινόμηση δεδομένων (data classification) είναι ότι στην ταξινόμηση οι ομάδες στις οποίες θα τοποθετηθούν τα δεδομένα είναι προκαθορισμένες. Αυτό σημαίνει ότι είναι εκ των προτέρων γνωστός ο αριθμός των ομάδων, τα ονόματα και οι ταυτότητες τους. Αντίθετα, στην ομαδοποίηση δεδομένων τονίζεται ιδιαίτερα ότι οι ομάδες δεν προϋπάρχουν αλλά αποφασίζονται από τον αλγόριθμο κατά δυναμικό τρόπο. Στην ομαδοποίηση δεδομένων, δηλαδή, υπάρχει ένα σύνολο δεδομένων το οποίο πρέπει να διαχειριστεί ώστε από αυτό να προκύψουν δυναμικά οι ομάδες (είναι δηλαδή data

driven). Σκοπός είναι να δημιουργηθούν ομάδες, που η καθεμία από αυτές θα συγκεντρώνει ομοιογενή στοιχεία (Ακακιάδου, 2007).

Οι αλγόριθμοι που επιλύουν προβλήματα ομαδοποίησης είναι πολλοί και στηρίζονται σε διαφορετικές τεχνικές. Η επιλογή εξαρτάται από τη μορφή των δεδομένων και από τον χρήστη. Οι κύριες κατηγορίες των αλγόριθμων ομαδοποίησης είναι δύο, οι διαμεριστικές και οι ιεραρχικές.

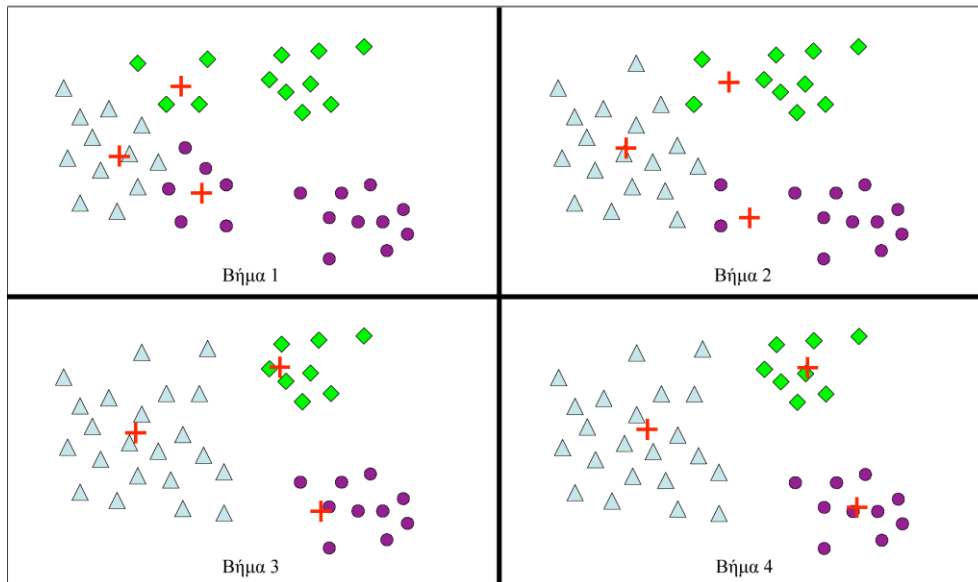
2.7.1. Η μέθοδος k-means

Η μέθοδος k-means είναι μια διαμεριστική τεχνική ομαδοποίησης (partitional clustering). Πρόκειται για ένα εργαλείο της στατιστικής και του πεδίου της εξόρυξης δεδομένων που στοχεύει στη διαμέριση n το πλήθος παρατηρήσεων σε k ομάδες (clusters) έτσι ώστε κάθε παρατήρηση να ανήκει στην ομάδα με τον πλησιέστερο μέσο. Η κύρια ιδέα της τεχνικής περιγράφεται παρακάτω. Υλοποιείται μέσω ενός επαναληπτικού, υπολογιστικού αλγόριθμου.

Αρχικά ορίζονται k κεντροειδή, ένα για κάθε ομάδα. Αυτά τα αρχικά κεντροειδή πρέπει να επιλεγούν με επιδέξιο τρόπο, γιατί, εν γένει, διαφορετικές αρχικές θέσεις για τα κεντροειδή δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα. Δηλαδή, η αρχική θέση των κεντροειδών επηρεάζει το αποτέλεσμα που θα δώσει ο αλγόριθμος και η επιλογή τους είναι καθοριστική για την αξιοπιστία της μεθόδου και την ανταπόκρισή της στο συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων της εκάστοτε εφαρμογής.

Στο επόμενο βήμα γίνεται επιλογή κάθε στοιχείου από το σύνολο δεδομένων και αντιστοίχισή του στο κοντινότερο σε αυτό κεντροειδές. Όταν αυτό γίνει για όλα τα στοιχεία του συνόλου δεδομένων, το πρώτο βήμα έχει ολοκληρωθεί και μία πρωτογενής ομαδοποίηση έχει ήδη προκύψει. Στη συνέχεια, απαιτείται να υπολογιστούν ξανά k νέα κεντροειδή, τα οποία θα αποτελούν τα κέντρα βάρους για κάθε μία ομάδα που προέκυψε από το προηγούμενο βήμα. Αφού λοιπόν οριστούν τα νέα κεντροειδή, ακολουθεί και πάλι η ίδια διαδικασία ανάθεσης καθενός από τα στοιχεία του συνόλου δεδομένων στο νέο κοντινότερο με αυτό, πλέον, κεντροειδές. Έτσι, γίνεται μια επανάληψη της ίδιας διαδικασίας, με αποτέλεσμα, σε κάθε βήμα τα κεντροειδή να αλλάζουν θέση (ορίζονται νέα) και τα στοιχεία να ανατίθενται στην κατάλληλη ομάδα κάθε φορά, με βάση το κοντινότερο κεντροειδές. Ο αλγόριθμος τερματίζεται όταν σε κάποια επανάληψη δε σημειωθούν μεταθέσεις στοιχείων, και επομένως έχει προκύψει η τελική ομαδοποίηση (Hartigan, 1975; Ακακιάδου, 2007).

k-means



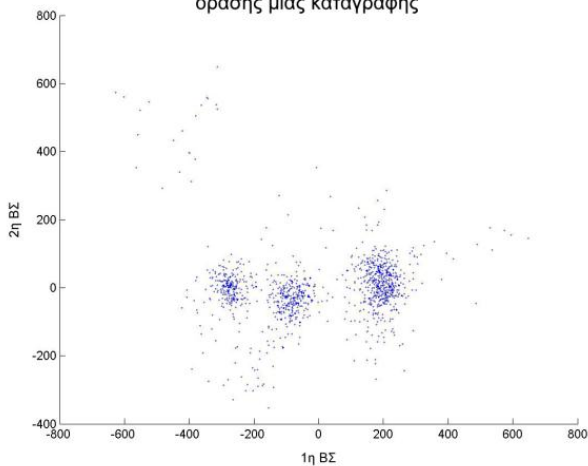
2.11 Παράδειγμα εφαρμογής της μεθόδου *k-means*, για την ομαδοποίηση ενός συνόλου σημείων. Παρουσιάζονται τα βήματα εκτέλεσης του αλγορίθμου (πηγή: LaPaugh, 2008)

Ο αλγόριθμος που περιγράφηκε παραπάνω, συμπυκνώνεται μαθηματικά στην εύρεση του ελαχίστου της συνάρτησης τετραγωνικού σφάλματος. Δηλαδή, δεδομένου ενός συνόλου παρατηρήσεων (x_1, x_2, \dots, x_n) , όπου κάθε παρατήρηση είναι ένα d -διάστατο πραγματικό διάνυσμα, η μέθοδος *k-means* στοχεύει στη διαμέριση των n παρατηρήσεων σε k σύνολα ($k \leq n$) $S = \{S_1, S_2, \dots, S_k\}$, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται το εντός κάθε ομάδας άθροισμα τετραγώνων των σφαλμάτων. Τα σύνολα αυτά (ομάδες), δηλαδή, ορίζονται ως

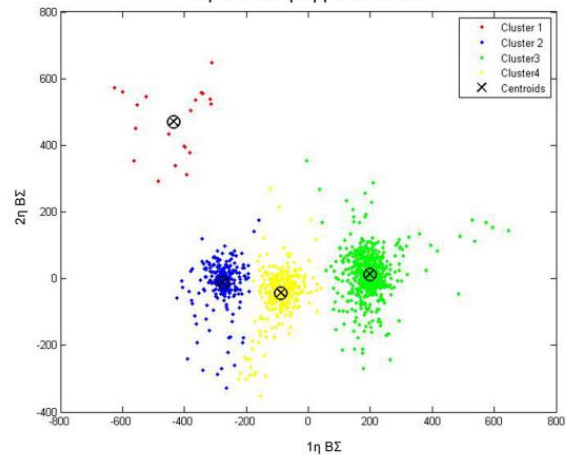
$$\arg \min_S \sum_{i=1}^k \sum_{x_j \in S_i} \|x_j - \mu_i\|^2$$

όπου μ_i είναι ο μέσος των σημείων του S_i και με « $\| \ \|$ » συμβολίζεται η νόρμα που χρησιμοποιείται ως μέτρο της απόστασης των παρατηρήσεων από τα κεντροειδή. Συνήθης επιλογή για αυτήν είναι η Ευκλείδεια απόσταση, αλλά η απόφαση εξαρτάται από τις απαιτήσεις της εφαρμογής.

Διάγραμμα διασποράς 2 πρώτων βασικών συνιστωσών για τα δυναμικά δράσης μιας καταγραφής



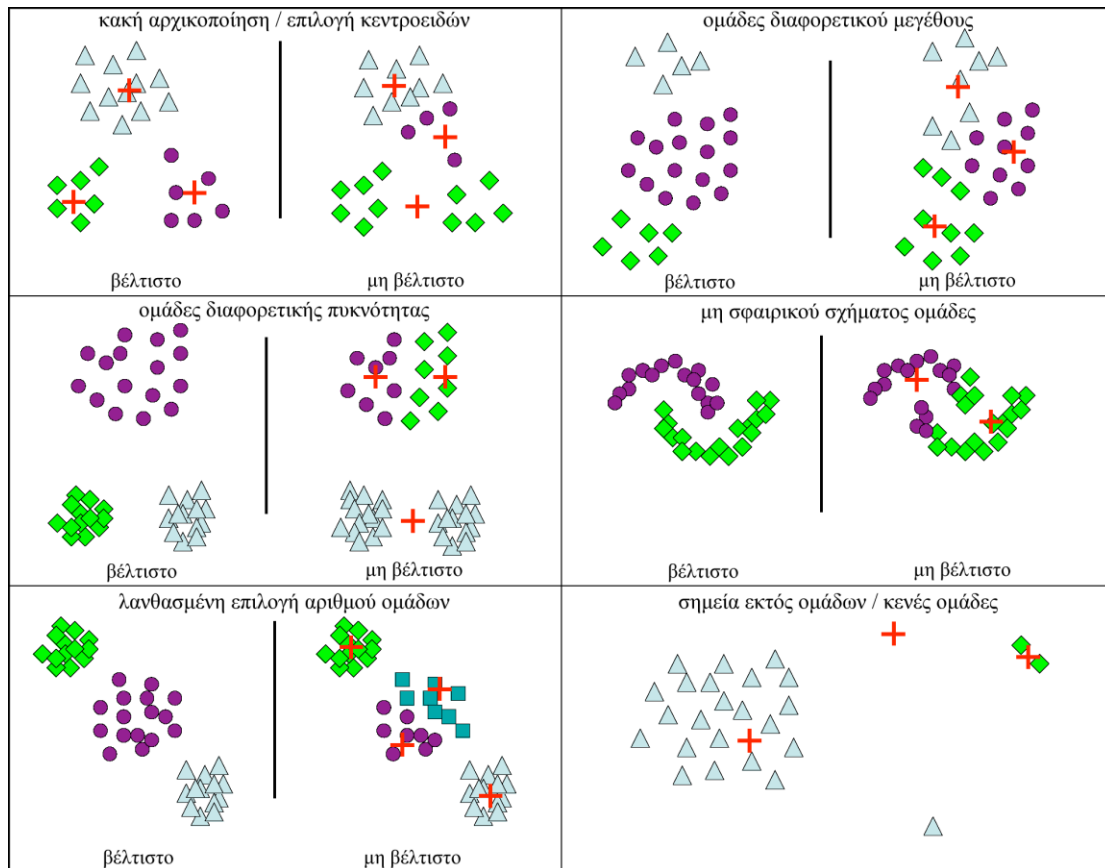
Διάγραμμα διασποράς 2 πρώτων βασικών συνιστωσών μετά την ομαδοποίηση με k-means



2.12 Εφαρμογή της μεθόδου k-means για την ομαδοποίηση των σημείων που έχουν προκύψει μετά την ανάλυση σε βασικές συνιστώσες των δυναμικών δράσης μιας μικροηλεκτροδιακής καταγραφής, για τις ανάγκες της παρούσας διπλωματικής εργασίας

Αν και ο αλγόριθμος πάντα καταλήγει σε μια λύση, αυτή δεν είναι πάντα η βέλτιστη. Συγκλίνει σε λύση η οποία είναι τοπικό βέλτιστο, αλλά εν γένει δεν είναι ολικό βέλτιστο. Αυτό εξαρτάται από παραμέτρους, όπως τον αριθμό των ομάδων k που επιλέγεται, τη μετρική σχέση που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των αποστάσεων παρατηρήσεων-κεντροειδών, το μέγεθος των ομάδων, αλλά, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, και η επιλογή των κεντροειδών εκκίνησης είναι κρίσιμης σημασίας.

Το τελευταίο μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητό μέσα από ένα παράδειγμα. Έστω ένα σύνολο τεσσάρων σημείων τα οποία αποτελούν κορυφές ενός ορθογωνίου παραλληλόγραμμου, με πλευρές παράλληλες στους καρτεσιανούς άξονες συντεταγμένων και πλάτος μεγαλύτερο από το ύψος του, και τα οποία ζητείται να ομαδοποιηθούν σε $k = 2$ ομάδες. Αποτέλεσμα βέλτιστης ομαδοποίησης θα ήταν η μία ομάδα να περιλαμβάνει τις δύο κορυφές της αριστερής πλευράς και η δεύτερη ομάδα να περιλαμβάνει τις άλλες δύο κορυφές. Αν επιλεγούν ως αρχικά κεντροειδή τα μέσα των δύο οριζόντιων πλευρών του, τότε ο αλγόριθμος συγκλίνει χωρίς να μετακινεί τα κεντροειδή των ομάδων, ορίζοντας τη μία ομάδα ως το σύνολο των δύο κορυφών της άνω πλευράς και τη δεύτερη να αποτελείται από τα δύο σημεία της κάτω πλευράς του ορθογωνίου.



2.13 Παραδείγματα περιπτώσεων μη βέλτιστης ομαδοποίησης μέσω της *k-means* (πηγή: LaPaugh, 2008)

2.7.2. Ιεραρχική ομαδοποίηση

Οι ιεραρχικοί αλγόριθμοι στοχεύουν στη δημιουργία μιας ιεραρχίας μεταξύ των σημείων που προορίζονται για ομαδοποίηση. Κατασκευάζουν ένα δενδρόγραμμα που υποδηλώνει το μέγεθος και τον αριθμό των ομάδων που δημιούργησαν. Κάθε κόμβος του δέντρου έχει ως κλάδους τα σημεία που συγχωνεύθηκαν στην ίδια ομάδα. Ανάλογα με το αν βρίσκονται κοντά ή μακριά από τη ρίζα, προκύπτουν λίγες ομάδες με πολλά σημεία ή πολλές ομάδες με λίγα σημεία αντίστοιχα.

Οι ιεραρχικοί αλγόριθμοι χωρίζονται στους συσσωρευτικούς και στους διαιρετικούς.

Οι συσσωρευτικοί ξεκινούν θεωρώντας ότι κάθε σημείο είναι από μόνο του μια ομάδα, ώστε, αν υπάρχουν N τον αριθμό σημεία, να υπάρχουν και N ομάδες. Η απόσταση μεταξύ των ομάδων θεωρείται ίση με την απόσταση μεταξύ των σημείων που περιέχουν, με βάση μία καθορισμένη για κάθε εφαρμογή μετρική σχέση (π.χ. η Ευκλείδεια απόσταση).

Στη συνέχεια, το ζευγάρι των πλησιέστερων μεταξύ τους ομάδων συγχωνεύεται σε μία μοναδική ομάδα, έτσι ώστε συνολικά να υπάρχει μία λιγότερη ομάδα.

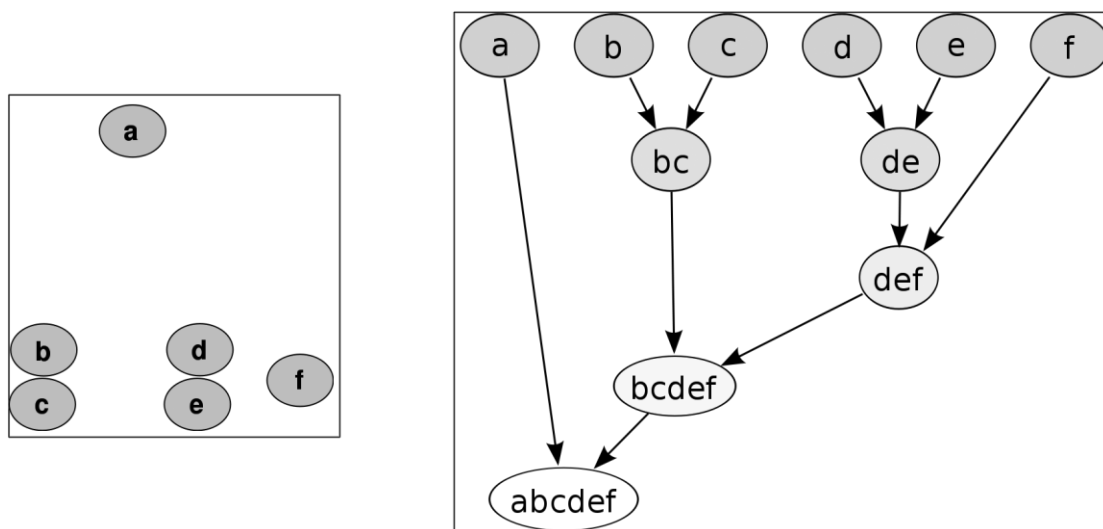
Στο 3^ο βήμα γίνεται υπολογισμός των αποστάσεων μεταξύ της νέας ομάδας και της κάθε μίας από τις υπόλοιπες ομάδες.

Το 2^ο και το 3^ο βήμα επαναλαμβάνονται μέχρι όλα τα σημεία να ανήκουν σε μία ομάδα μεγέθους N.

Αν ο χρήστης επιθυμεί να πάρει δύο ομάδες δεδομένων, αρκεί να διαιρέσει την τελική ομάδα στον τελευταίο, μακρύτερο δεσμό μεταξύ των κλάδων. Αν αντίστοιχα, επιθυμεί να πάρει k ομάδες δεδομένων, αρκεί να κόψει τους k-1 τελευταίους δεσμούς.

Οι διαιρετικοί αλγόριθμοι λειτουργούν αντίστροφα· θεωρούν ότι αρχικά υπάρχει μία ομάδα που περιλαμβάνει όλα τα σημεία και στη συνέχεια διαιρούν την ομάδα αυτή σε μικρότερες.

Υπάρχουν τρεις παραλλαγές του συσσωρευτικού αλγόριθμου ιεραρχικής ομαδοποίησης, ανάλογα με τον τρόπο εκτέλεσης του 3^{ου} βήματος που περιγράφηκε παραπάνω, δηλαδή ανάλογα με τον τρόπο ορισμού της απόστασης μεταξύ των ομάδων. Στην ιεραρχική ομαδοποίηση απλού συνδέσμου (single linkage), η απόσταση μεταξύ δύο ομάδων ορίζεται ως η μικρότερη απόσταση μεταξύ δύο σημείων των δύο ομάδων. Στην ομαδοποίηση πλήρους συνδέσμου (complete linkage), η απόσταση μεταξύ δύο ομάδων θεωρείται ίση με τη μέγιστη απόσταση μεταξύ δύο σημείων των δύο ομάδων. Στην ομαδοποίηση μέσου συνδέσμου (average linkage) η απόσταση των ομάδων ισούται με τη μέση απόσταση μεταξύ των σημείων των δύο ομάδων. Μια παραλλαγή του τελευταίου τύπου ιεραρχικής ομαδοποίησης χρησιμοποιεί τη διάμεσο αντί της μέσης τιμής (Hastie, Tibshirani and Friedman, 2009; Ακακιάδου, 2007; Matteucci, 2003).



2.14 Εφαρμογή της μεθόδου της ιεραρχικής ομαδοποίησης σε σύνολο δεδομένων γνωστών αποστάσεων, για την κατασκευή ιεραρχικού δένδρογράμματος (πηγή: http://en.wikipedia.org/wiki/Hierarchical_clustering)

Κεφάλαιο 3:

Ανάπτυξη Μεθοδολογίας

Η έρευνα της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποσκοπεί κυρίως στην εύρεση του ρυθμού εκπόλωσης του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών της νόσου Πάρκινσον κατά περίπτωση είδους κίνησης ή ακινησίας. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την επίτευξη του σκοπού αυτού, περιγράφεται σε αυτό το κεφάλαιο.

3.1. Συλλογή δεδομένων

Τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη παραχωρήθηκαν από τη νευροχειρουργική ομάδα του Καθηγητή κ. Δ. Σακκά του νοσοκομείου ‘Ευαγγελισμός’. Η λήψη τους αποτέλεσε μέρος του σχεδιασμού της τοποθέτησης συστήματος ΕΒΔΕ. Η καταγραφή έγινε σε τρεις ασθενείς, πάσχοντες από τη νόσο Πάρκινσον των οποίων η φαρμακευτική αγωγή είχε διακοπεί και ήταν ξύπνιοι. Οι μετρήσεις καταγράφηκαν με συχνότητα δειγματοληψίας 24 kHz, με βήμα 0,5 - 1 mm σε μια διαδρομή από τον υποθαλαμικό πυρήνα προς τη μέλαινα ουσία, με 5 ηλεκτρόδια σε διάταξη “Ben’s gun”, δηλαδή σε σχηματισμό σταυρού (Benabid et al. 1991). Στη διάταξη αυτή τα μικροηλεκτρόδια κινούνται παράλληλα μεταξύ τους μέσα στους ιστούς του εγκεφάλου. Η απόσταση μεταξύ των άκρων κάθε περιφερικού ηλεκτροδίου και του κεντρικού είναι 2 mm. Η άκρη κάθε ηλεκτροδίου που λαμβάνει τα σήματα είναι της τάξης των μm, επιτρέποντας έτσι την καταγραφή σημάτων από τη στενή περιοχή ενός ή μερικών μόνο νευρώνων. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε είναι το LeadPoint που έδινε τη δυνατότητα ταυτόχρονης καταγραφής από τέσσερα εκ των πέντε ηλεκτροδίων.

3.2. Προεπεξεργασία των δεδομένων

Τα διαθέσιμα δεδομένα ήταν υπό τη μορφή αρχείων .txt. Το κάθε ένα από αυτά περιείχε τα αποτελέσματα 240000 μετρήσεων της τάσης σε μονάδες μικροβόλτ (μV) που είχε το υπό εξέταση σημείο του ιστού του υποθαλαμικού πυρήνα από το κάθε ηλεκτρόδιο, που έγιναν σε διάρκεια 10 δευτερολέπτων, με συχνότητα μέτρησης 24 kHz, για μία συγκεκριμένη απόσταση (βάθος) από το στόχο των ηλεκτροδίων. Οι παράμετροι που διαφοροποιούν και περιγράφουν την κάθε σειρά μετρήσεων που περιέχεται σε κάθε αρχείο .txt, περιγράφονται στο όνομα του αρχείου. Οι παράμετροι

αυτές είναι ο ασθενής, το test και το modality (επιλέξιμες παράμετροι του λογισμικού του συστήματος που χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή), ο αύξων αριθμός που αντιστοιχεί στο καταγράφων ηλεκτρόδιο, ο αύξων αριθμός της τετράδας μετρήσεων (για τα 4 μικροηλεκτρόδια) και το βάθος σε σχέση με το στόχο σε mm.

Πίνακας 3.1 - Αντιστοιχία αύξοντος αριθμού-ηλεκτροδίου

A/A ηλεκτροδίου	Περιγραφή ηλεκτροδίου
1	Κεντρικό (Central)
2	Πρόσθιο (Anterior)
3	Οπίσθιο (Posterior)
4	Έξω (Lateral)
5	Έσω (Medial)

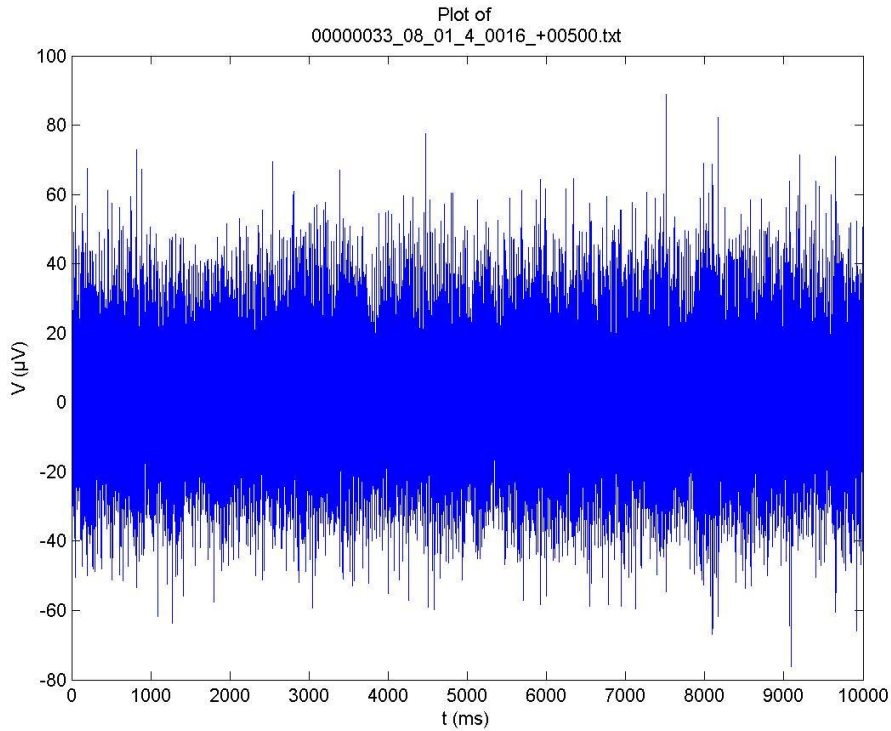
Για παράδειγμα, το αρχείο ‘00000050_08_01_1_0008_-02500.txt’ περιέχει την καταγραφή του ασθενούς ‘50’, με test=08, modality=01, ενώ πρόκειται για την 8η τετράδα μετρήσεων, οι οποίες ελήφθησαν σε απόσταση 2,5 mm πάνω από το στόχο.

Επιπλέον είχε παρασχεθεί από την ιατρική ομάδα η πληροφορία για το είδος της κίνησης που εκτελούσε ο ασθενής σε κάθε βάθος μέτρησης. Με βάση τις πληροφορίες αυτές, τα δεδομένα εισήχθησαν στο MATLAB και διαχωρίστηκαν σε πίνακες που περιείχαν τις μετρήσεις διάρκειας 10 s όπως περιγράφηκε παραπάνω. Όλη η επεξεργασία και η εξαγωγή των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε σε περιβάλλον MATLAB.

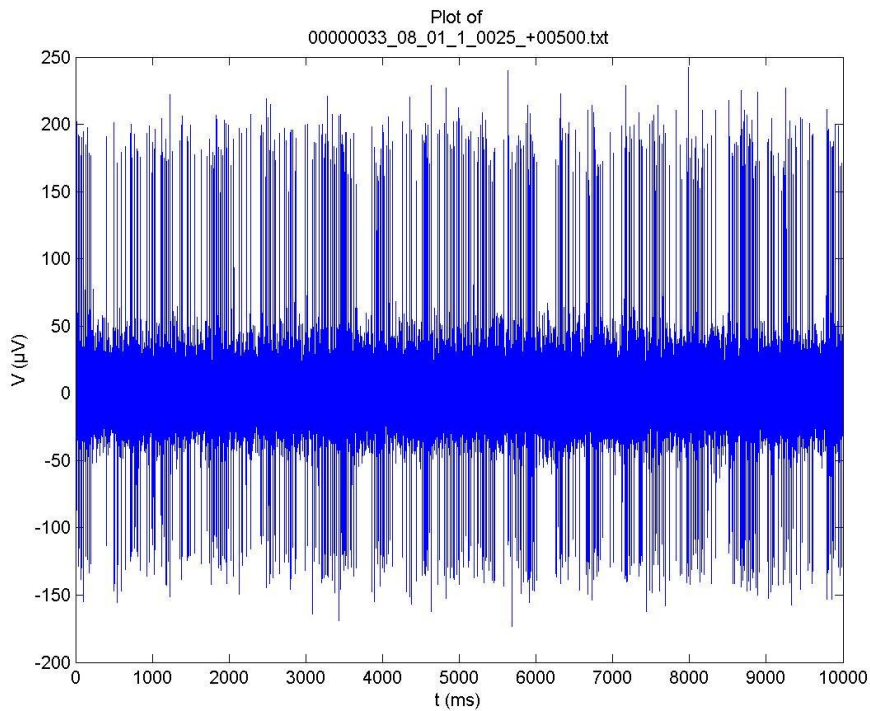
3.3. Ανάλυση δεδομένων

3.3.1. Επιλογή αξιοποιήσιμων καταγραφών

Από τις ταξινομημένες σε πίνακες του MATLAB σειρές μετρήσεων, κατ’ αρχάς κατασκευάστηκαν οι γραφικές παραστάσεις της τάσης του κάθε εξεταζόμενου σημείου του υποθαλαμικού πυρήνα σε σχέση με το χρόνο, με σκοπό την αρχική, οπτική, ποιοτική εκτίμηση των δεδομένων. Κατ’ αυτό τον τρόπο επιλέχθηκαν για ανάλυση και εξαγωγή συμπερασμάτων οι καταγραφές εκείνες στις οποίες υπήρχαν αρκετά και ευδιάκριτα δυναμικά ενέργειας, με υψηλό λόγο ωφέλιμου σήματος προς θόρυβο.



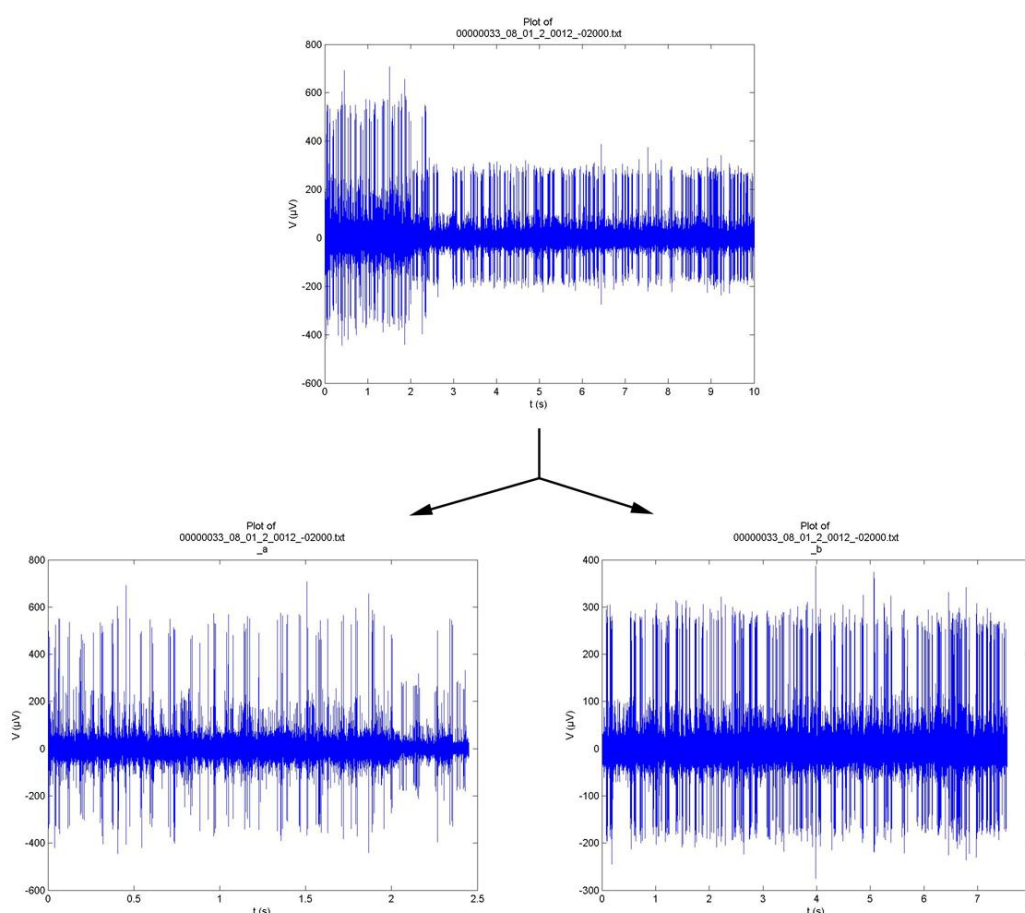
3.1 Παράδειγμα απορριπτέας καταγραφής: Δεν μπορούν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα, καθώς ο θόρυβος καλύπτει την όποια πληροφορία των δυναμικών ενέργειας.



3.2 Παράδειγμα αξιοποιήσιμης καταγραφής: Παρατηρείται πλήθος ευδιάκριτων δυναμικών ενέργειας με σαφέστατη διάκρισή τους από το υπόβαθρο θορύβου. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το τυπικό μοτίβο πυροδότησης του υποθαλαμικού πυρήνα.

Αφού διαχωρίστηκαν οι χρήσιμες και αξιοποιήσιμες καταγραφές από τις υπόλοιπες, κατατάχθηκαν επίσης ανάλογα με το είδος της κίνησης που αφορούσαν, δηλαδή ακινησία, παθητική ή ενεργητική κίνηση, σύμφωνα με την πληροφορία που είχε παράσχει η ιατρική ομάδα μαζί με τα δεδομένα των μετρήσεων.

Κάποιες από τις καταγραφές παρουσίαζαν εμφανώς διαφορετική εικόνα από κάποια χρονική στιγμή και έπειτα, πιθανότατα λόγω κάποιας αλλαγής από το γιατρό που χειριζόταν το καταγραφικό σύστημα. Έτσι κρίθηκε απαραίτητο για τη σωστή μελέτη τους να διαχωριστούν σε δύο διαφορετικά κομμάτια. Σε κάποιες περιπτώσεις, ένα από τα δύο τμήματα της καταγραφής απορρίφθηκε ως μη αξιοποιήσιμο σύμφωνα και με τα παραπάνω.



3.3 Παράδειγμα καταγραφής που χρειάστηκε να διαχωριστεί σε δύο κομμάτια

3.3.2. Εντοπισμός των δυναμικών ενέργειας

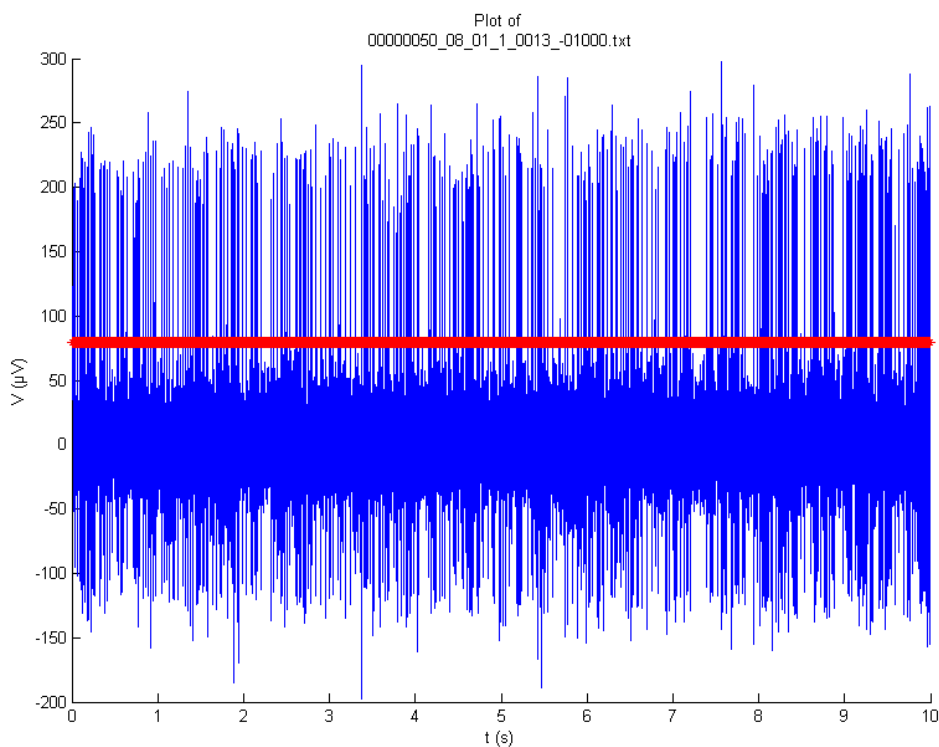
Στη συνέχεια, με σκοπό τον εντοπισμό των δυναμικών ενέργειας, ακολουθήθηκε η τεχνική της κατωφλίωσης πλάτους. Ορίστηκε δηλαδή ένα κατώφλι δυναμικού, για το οποίο τα τοπικά μέγιστα της μετρούμενης τάσης που το ξεπερνούν, λογίζονται ως δυναμικά ενέργειας. Η τεχνική αυτή είναι συνήθης κατά την

προσπάθεια εντοπισμού των αιχμών. Ο συνηθέστερος τρόπος ορισμού του κατώφλιου αυτού, περιλαμβάνει συνήθως υπολογισμό με βάση την τυπική απόκλιση του υπό ανάλυση σήματος. Ωστόσο, η μέθοδος της τυπικής απόκλισης του σήματος (συμπεριλαμβανομένων των αιχμών) θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολικά υψηλές τιμές κατώφλιου, ιδίως σε περιπτώσεις με υψηλούς ρυθμούς πυροδότησης ή μεγάλα πλάτη αιχμών. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε μια εκτίμηση βασισμένη στη διάμεσο του σήματος. Αντίθετα με τη συμβατική εκτίμηση που βασίζεται στην τυπική απόκλιση, χρησιμοποιώντας τη βασισμένη στη διάμεσο εκτίμηση, η συμβολή των δυναμικών ενέργειας στον υπολογισμό του κατώφλιου ελαχιστοποιείται (κάνοντας τη λογική παραδοχή πως αυτά ανέρχονται σε ένα μικρό μόνο κλάσμα μεταξύ όλων των δειγμάτων του σήματος). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Quián Quiroga *et al.*, 2004; Donoho *et al.*, 1994), προκύπτει πως η καλύτερη εκτιμήτρια της τυπικής απόκλισης του θορύβου ισούται με

$$\sigma_n = \text{median} \left\{ \frac{|x|}{0.6745} \right\}$$

όπου x είναι το σήμα.

Το κατώφλι ορίζεται ως ένα πολλαπλάσιο της παραπάνω εκτίμησης. Στην περίπτωση μας διαλέξαμε το πενταπλάσιό της, δηλαδή $\text{Thr} = 5\sigma_n$.



3.4 Γραφική παράσταση μίας εκ των καταγραφών, στην οποία φαίνεται (με κόκκινη οριζόντια γραμμή) το κατώφλι που χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό των αιχμών

Για την αναζήτηση των δυναμικών ενέργειας, χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση `findpeaks`, η οποία περιλαμβάνεται στο Signal Processing Toolbox του MATLAB. Η συνάρτηση αυτή επιστρέφει τις τιμές των τοπικών μεγίστων του διάνυσματος που περιέχει τις τιμές μιας καταγραφής, καθώς επίσης εντοπίζει και τις θέσεις στις οποίες βρίσκονται μέσα στο διάνυσμα (δηλαδή τη χρονική στιγμή στην οποία εμφανίζονται).

3.3.3. Ομαδοποίηση των δυναμικών ενέργειας

Η μέθοδος με την οποία ελήφθησαν τα δεδομένα έχει ως αποτέλεσμα να καταγράφονται, ως μέρος του ωφέλιμου σήματος, δυναμικά ενέργειας από, συνήθως, περισσότερους του ενός κοντινούς στο καταγραφικό ηλεκτρόδιο νευρώνες. Επομένως, ο ρυθμός που θα υπολογίζαμε, διαιρώντας το συνολικό αριθμό των εντοπισμένων δυναμικών ενέργειας κάθε καταγραφής προς τη χρονική διάρκειά της, στην πραγματικότητα θα αντιπροσώπευε το άθροισμα των ρυθμών πυροδότησης όλων των καταγεγραμμένων κοντινών νευρώνων, αποτέλεσμα που, χωρίς περαιτέρω ανάλυση, είναι άνευ αξιόλογης φυσικής σημασίας. Για το λόγο αυτό, χρειάστηκε να εφαρμοστεί μια μέθοδος κατηγοριοποίησης των δυναμικών ενέργειας (*spike sorting*) σε ομάδες που θεωρήθηκε πως αντιπροσωπεύουν ένα νευρώνα η κάθε μία.

Το *spike sorting* περιλαμβάνει τα εξής δύο στάδια δεδομένου ότι ήδη έχουν εντοπιστεί τα δυναμικά δράσης: (α) την εξαγωγή των χαρακτηριστικών των δυναμικών και (β) την κατάταξή τους σε ομάδες.

- ***Εξαγωγή χαρακτηριστικών των δυναμικών ενέργειας***

Για την τελική ομαδοποίηση των δυναμικών ενέργειας χρειάζεται αυτά να κατηγοριοποιηθούν με βάση κάποιες ειδοποιούς διαφορές. Προσεγγίσεις του θέματος περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά, όπως το πλάτος του *spike*, το σχήμα του, την ενέργειά του, ή κάποιο συνδυασμό αυτών. Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήριο οι 2 πρώτες συνιστώσες που προκύπτουν από την Ανάλυση Βασικών Συνιστωσών (ΑΒΣ - *principal component analysis* – PCA) στα δυναμικά ενέργειας.

Πριν εφαρμοστεί οποιαδήποτε ανάλυση, αναγκαίο είναι να αποθηκευτούν τα σχήματα των αιχμών, δηλαδή οι τιμές της μέτρησης του μικροηλεκτροδίου για ορισμένο αριθμό δειγμάτων πριν και μετά το μέγιστο του δυναμικού ενέργειας. Στην προκειμένη εργασία κρίθηκε αρκετή η αποθήκευση 30 σημείων για κάθε *spike* (10 δείγματα πριν και 19 δείγματα μετά το μέγιστο).

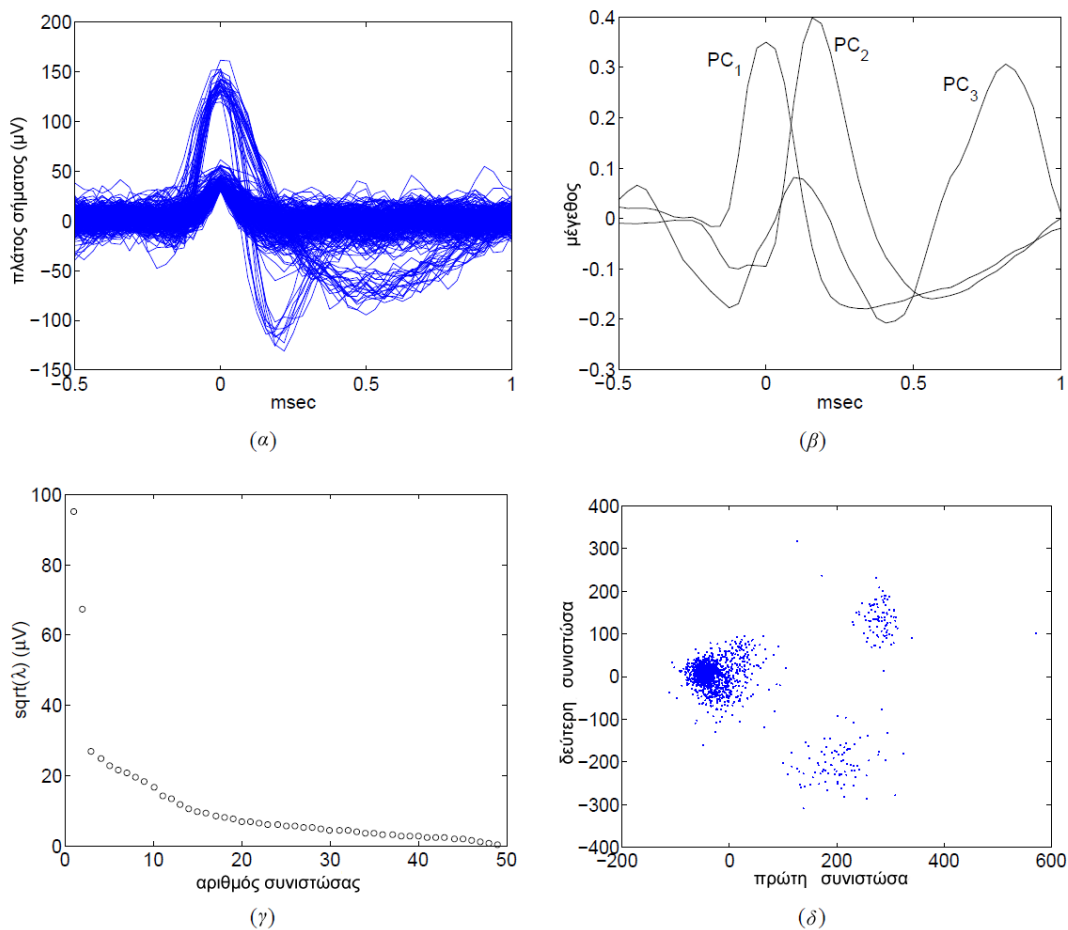
Η ΑΒΣ εφαρμόζει έναν ορθογώνιο μετασχηματισμό σε ένα πίνακα, δηλαδή ένα σύνολο διανυσμάτων, αναπαριστώντας τα στο χώρο νέων, ορθογώνιων αυτή τη φορά μεταξύ τους διανυσμάτων, που ονομάζονται Βασικές Συνιστώσες (*Principal*

Component scores). Οι ΒΣ διατάσσονται κατά φθίνουσα διακύμανση, έτσι ώστε να διατάσσονται και κατά φθίνουσα σειρά ποσοστού σύλληψης της μεταβλητότητας των αρχικών μεταβλητών. Οι δύο πρώτες ΒΣ συνήθως επαρκούν για την περιγραφή των δυναμικών δράσης και τη διαφοροποίησή τους, όπως φαίνεται και από την εικόνα 3.5 (γ). Η ανάλυση αυτή είναι αρκετά αποτελεσματική και διαδεδομένη (Lewicki, 1998).

Περισσότερες λεπτομέρειες για την ΑΒΣ παρατίθενται στην παράγραφο 2.6. Στο MATLAB υλοποιείται με την εντολή *princomp*.

- **Κατάταξη των δυναμικών ενέργειας σε ομάδες**

Σημαντικό, ίσως μάλιστα και το κρισιμότερο στάδιο στη διαδικασία ομαδοποίησης των δυναμικών ενέργειας, είναι η απόφαση για τον αριθμό των ομάδων στις οποίες θα κατηγοριοποιηθούν. Στη διεθνή ορολογία, αυτές οι ομάδες ονομάζονται clusters. Έχουν προταθεί κάποιες μέθοδοι για την αυτόματη επιλογή του



3.5 Αποτελέσματα ανάλυσης βασικών συνιστωσών δεδομένων δυναμικών ενέργειας. (α) Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση. (β) Οι συντελεστές των τριών πρώτων βασικών συνιστωσών. (γ) Η τυπική απόκλιση της κάθε συνιστώσας. (δ) Διάγραμμα διασποράς των δύο πρώτων συνιστωσών (scores)

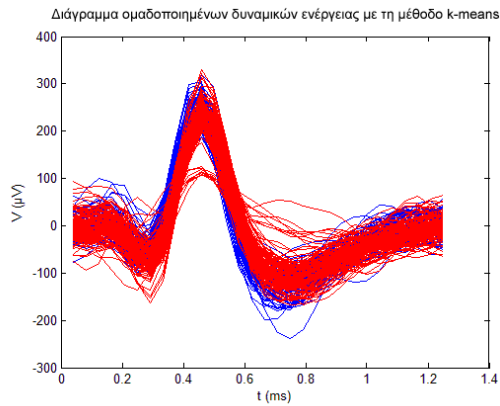
αριθμού τους (Quijan Quiroga, 2004; Chibirova *et al.*, 2005). Πολλές φορές ωστόσο, η επιλογή του αριθμού αυτού επαφίεται στην κρίση του ερευνητή.

Στην παρούσα μελέτη, ο αριθμός των ομάδων για κάθε καταγραφή αναγνωρίστηκε οπτικά, δια μέσου της ποιοτικής εξέτασης δύο ειδών διαγραμμάτων που σχεδιάζονταν για το σκοπό αυτό, κατά την εκτέλεση του κώδικα που υλοποιήθηκε στο MATLAB: (α) των -υπερτεθέντων και κεντραρισμένων με βάση το μέγιστο του καθενός- διαγραμμάτων όλων των δυναμικών ενέργειας κάθε καταγραφής (Εικόνα 3.5α)· και (β) των διαγραμμάτων διασποράς των δύο πρώτων scores που προέκυψαν από την ΑΒΣ, όπως αυτή περιγράφηκε παραπάνω (Εικόνα 3.5δ).

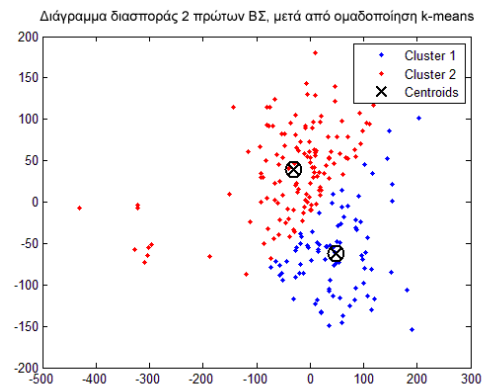
Αφού αποφασίστηκε ο αριθμός των ομάδων, υλοποιήθηκε ο αλγόριθμος που κατατάσσει το κάθε δυναμικό δράσης σε μία ομάδα και βρίσκει τις συνιστώσες των κεντροειδών των ομάδων. Ο κώδικας επίσης σχεδιάζει τα διαγράμματα (α) και (β) που περιγράφηκαν παραπάνω, με διαφορετικό χρώμα αυτή τη φορά για κάθε ομάδα, και επίσης εντοπίζει τα κεντροειδή των ομάδων στα διαγράμματα διασποράς (β).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, για την ταξινόμηση των δυναμικών ενέργειας χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος *k-means*. Η μέθοδος αυτή κατανέμει τις αιχμές σε *k* τον αριθμό ομάδες, με το *k* να ορίζεται από το χρήστη. Πρόκειται για μία επαναληπτική μέθοδο, η οποία ορίζει τις ομάδες έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται το άθροισμα των αποστάσεων σημείου-κεντροειδούς της ομάδας για όλα τα σημεία που ανήκουν στην ομάδα, για όλες τις ομάδες. Περισσότερες λεπτομέρειες για τη μέθοδο *k-means* δίνονται στην παράγραφο 2.7.1. Ο έλεγχος των αποτελεσμάτων έδειξε ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο αλγόριθμος αυτός διαχώρισε επιτυχώς τις ομάδες μεταξύ τους. Λόγω της τυχαιότητας της επιλογής των αρχικών κεντροειδών, σε λίγες περιπτώσεις χρειάστηκε επανάληψη της ομαδοποίησης *k-means* για την επίτευξη του βέλτιστου αποτελέσματος. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις καταγραφών στις οποίες οπτικά κρινόταν πως τα δυναμικά ενέργειας θα έπρεπε να ομαδοποιηθούν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων το ένα ήταν σαφώς πολυπληθέστερο του άλλου, και η απόσταση των κεντροειδών τους ήταν αρκετά μεγάλη, η ομαδοποίηση δε γινόταν σωστά. Για αυτές τις καταγραφές χρησιμοποιήθηκε μια άλλη μέθοδος· αυτή της συνάρτησης *clusterdata* του MATLAB η οποία βασίζεται στις μεθόδους *pdist*, *linkage* και *cluster* για να εφαρμόσει έναν συσσωρευτικό ιεραρχικό αλγόριθμο ομαδοποίησης στα δεδομένα. Ο αλγόριθμος αυτός περιγράφεται λεπτομερώς στην παράγραφο 2.7.2. Εκ των αποτελεσμάτων, κρίθηκε πως η παραλλαγή του απλού συνδέσμου (*single linkage*) έδινε τη βέλτιστη ομαδοποίηση.

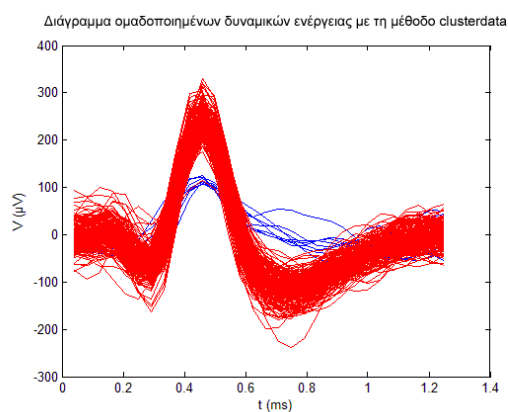
Έτσι, για κάθε καταγραφή, πλέον ήταν γνωστός ο αριθμός των ομάδων, ο αριθμός των δυναμικών ενέργειας που ανήκαν σε κάθε ομάδα, αλλά και η χρονική στιγμή εμφάνισης του καθενός.



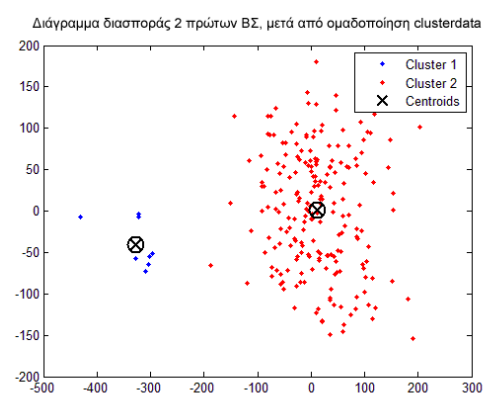
(α1)



(α2)



(β1)



(β2)

3.6 Παράδειγμα καταγραφής στην οποία η ομαδοποίηση δεν έγινε σωστά με τον αλγόριθμο k-means. Με αυτή τη μέθοδο το αποτέλεσμα ήταν να θεωρηθεί ότι δυναμικά ενέργειας, τα οποία είναι εμφανώς του ίδιου τύπου, ανήκουν σε διαφορετική ομάδα. Αντίθετα, κάποια δυναμικά ενέργειας, με πλάτος ίσο με το ένα τρίτο αυτού της πλειοψηφίας, εντάχθηκαν στην ίδια ομάδα με αρκετά από τα πολύ μεγαλύτερης ενέργειας δυναμικά δράσης (α1). Στο διάγραμμα διασποράς των δύο πρώτων scores φαίνεται πως το μικρό σύνολο σημείων στα αριστερά του διαγράμματος, αν και απέχει πολύ από τα υπόλοιπα σημεία, δεν έχει οριστεί ως ξεχωριστή ομάδα (α2). Με τη μέθοδο της συνάρτησης clusterdata, τα σφάλματα διορθώνονται (β1-β2).

3.3.4. Υπολογισμός ρυθμών πυροδότησης

Ο αριθμός των αιχμών που εντοπίζονται με τον παραπάνω περιγεγραμμένο τρόπο σε κάθε ομάδα, διαιρεμένος με τη χρονική διάρκεια της καταγραφής (10 s στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων) ισούται με το μέσο ρυθμό πυροδότησης για τη συγκεκριμένη ομάδα. Με δεδομένες πλέον τις χρονικές στιγμές εμφάνισης των κορυφών, υπολογίστηκαν τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των αιχμών

(μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων – Μ.Δ.Ε. / interspike intervals – I.S.I.s), καθώς και η τυπική απόκλιση της μέσης τιμής του ρυθμού πυροδότησης. Όλα τα αποτελέσματα καταχωρίστηκαν σε πίνακες στο MATLAB.

Τέλος, ο κώδικας παρήγε τα ιστογράμματα για τα ΜΔΕ της κάθε ομάδας. Αυτά τα ιστογράμματα παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τον τρόπο διασποράς των δυναμικών ενέργειας, και το μοτίβο που ακολουθούν. Δηλαδή, κατά πόσο ο ρυθμός πυροδότησης παραμένει σταθερός κατά τη διάρκεια της μέτρησης, ή υπάρχουν σημεία στα οποία πυκνώνουν οι εμφανίσεις των κορυφών και άλλα στα οποία αραιώνουν. Επίσης είναι ενδεικτικά της ποιότητας της ομαδοποίησης των clusters. Εάν καταγράφονται ΜΔΕ μικρότερα του ορίου της απόλυτης ανερέθιστης περιόδου, η ομαδοποίηση δεν έγινε σωστά.

Όλα τα διαγράμματα, δηλαδή τα διαγράμματα των συνολικών καταγραφών, τα διαγράμματα που παρουσιάζουν τις ομαδοποιημένες αιχμές με διαφορετικό χρώμα ανά ομάδα, τα διαγράμματα διασποράς που παρομοίως παρουσιάζουν τις αιχμές, αλλά στο χώρο των δύο πρώτων βασικών τους συνιστωσών, καθώς και τα ιστογράμματα των ΜΔΕ παρατίθενται στο παράρτημα, στο τέλος του κειμένου της εργασίας.

Κεφάλαιο 4:

Αποτελέσματα

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που εξήχθησαν κατά την επεξεργασία των δεδομένων με τον τρόπο που περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Στον παρακάτω πίνακα 4.1, παρουσιάζονται βασικά συγκεντρωτικά αποτελέσματα: ο αριθμός των καταγραφών για κάθε περίπτωση ασθενούς-είδους κίνησης, ο μέσος ρυθμός πυροδότησης των δυναμικών ενέργειας για την κάθε περίπτωση, σε Hz, υπολογισμένος από όλες τις καταγραφές της συγκεκριμένης περίπτωσης, το μέσο διάστημα μεταξύ των αιχμών σε ms, καθώς και το σφάλμα του.

Πίνακας 4.1: Μέσοι ρυθμοί πυροδότησης για την κάθε περίπτωση ασθενούς/είδους κίνησης

	Ασθενής 50	Ασθενής 33		Ασθενής 42
Είδος κίνησης	Ακινήσια		Ενεργητική κίνηση	Παθητική κίνηση
Μέσος ρυθμός πυροδότησης (Hz)	22,3	27,7	22,1	14,4
Τυπική απόκλιση (Hz)	8,8	18,3	12,7	5,2

Στους παρακάτω πίνακες 4.2 έως 4.5, παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα για τις καταγραφές των ασθενών: 50 υπό ακινησία, 33 υπό ακινησία, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν ενώ ο ασθενής ήταν ακίνητος. Παρατίθενται οι μέσοι ρυθμοί πυροδότησης σε Hz για κάθε ομάδα δυναμικών ενέργειας (δηλαδή για κάθε νευρώνα) κάθε καταγραφής και οι τυπικές τους αποκλίσεις.

Πίνακας 4.2: Ρυθμοί πυροδότησης και τυπικές αποκλίσεις για κάθε ομάδα δυναμικών δράσης, κάθε καταγραφής για τον ακίνητο ασθενή 50

ΑΣΘΕΝΗΣ 50 - ΑΚΙΝΗΣΙΑ			
Όνομα αρχείου καταγραφής	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3
	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)
'00000050_08_01_1_0004_-04000.txt'	37,4 ± 1,9	25,0 ± 1,4	
'00000050_08_01_1_0008_-02500.txt'	18,8 ± 0,9	35,6 ± 0,8	
'00000050_08_01_1_0011_-01500.txt'	31,8 ± 1,1	32,9 ± 1,0	
'00000050_08_01_1_0012_-01500.txt'	23,9 ± 0,8	19,4 ± 0,9	
'00000050_08_01_1_0013_-01000.txt'	4,8 ± 1,1	36,9 ± 0,8	
'00000050_08_01_1_0014_-01000.txt'	28,3 ± 0,8	8,9 ± 1,2	
'00000050_08_01_3_0004_-04000.txt'	9,6 ± 1,4	13,6 ± 1,6	
'00000050_08_01_3_0015_-00500.txt'	20,4 ± 1,9	15,1 ± 1,0	33,2 ± 1,8
'00000050_08_01_3_0016_-00500.txt'	20,6 ± 1,5	15,5 ± 2,2	18,8 ± 1,2
'00000050_08_01_3_0025_+03000.txt'	17,9 ± 1,3	24,9 ± 1,4	
'00000050_08_01_4_0005_-03500.txt'	27,3 ± 1,2		
'00000050_08_01_4_0009_-02000.txt'	26,6 ± 0,9		
'00000050_08_01_4_0013_-01000.txt'	28,1 ± 1,1	14,1 ± 1,2	
'00000050_08_01_4_0016_-00500.txt'	14,2 ± 3,2		
'00000050_08_01_5_0002_+00500.txt'	19,6 ± 1,1		

Πίνακας 4.3: Ρυθμοί πυροδότησης και τυπικές αποκλίσεις για κάθε ομάδα δυναμικών δράσης, κάθε καταγραφής για τον ακίνητο ασθενή 33

ΑΣΘΕΝΗΣ 33 - ΑΚΙΝΗΣΙΑ				
Όνομα αρχείου καταγραφής ('*'='0000033_')	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4
	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)
'*07_01_1_0003_-04000.txt'	7,1 ± 0,9			
'*07_01_1_0004_-04000.txt'	10,0 ± 0,6			
'*07_01_1_0016_+00000.txt'	0,8 ± 0,7	21,1 ± 1,6		
'*07_01_1_0021_+01000.txt'	7,3 ± 1,0	40,1 ± 1,3		
'*07_01_1_0025_+02000.txt'	3,1 ± 0,9	47,7 ± 1,3		
'*07_01_2_0016_+00000.txt'	15,9 ± 1,2	16,0 ± 1,2		
'*07_01_3_0005_-03000.txt'	11,3 ± 1,0			
'*07_01_3_0006_-03000.txt'	10,3 ± 0,7			
'*07_01_3_0012_-01000.txt'	30,8 ± 1,1	18,0 ± 1,1		
'*07_01_3_0014_-00500.txt'	43,5 ± 1,3	17,1 ± 1,3		
'*07_01_3_0015_-00500.txt'	11,1 ± 1,2	49,5 ± 1,1		
'*07_01_3_0021_+01000.txt'	28,0 ± 1,0	40,0 ± 1,1		
'*07_01_4_0010_+00600.txt'	24,1 ± 1,9	72,9 ± 0,9	16,8 ± 1,0	3,8 ± 0,9
'*07_01_4_0014_+02000.txt'	15,1 ± 1,5	51,6 ± 1,0		
'*07_01_4_0015_+02500.txt'	3,9 ± 4,3	31,2 ± 1,5	19,7 ± 2,0	
'*07_01_5_0003_-03000.txt'	10,0 ± 1,1	34,6 ± 1,6		
'*07_01_5_0004_-02500.txt'	20,9 ± 1,4	23,5 ± 1,2		
'*07_01_5_0005_-02000.txt'	35,7 ± 1,4	37,0 ± 1,1		
'*07_01_5_0008_-00500.txt'	73,1 ± 1,2			
'*07_01_5_0010_+01000.txt'	46,5 ± 0,7	20,9 ± 1,2		
'*07_01_5_0013_+02000.txt'	30,8 ± 1,1	15,4 ± 0,9		
'*08_01_1_0011_-02000.txt'	20,0 ± 2,7	4,7 ± 1,6		
'*08_01_1_0013_-01500.txt'	19,6 ± 1,1	59,1 ± 1,1	18,3 ± 1,0	18,1 ± 1,1
'*08_01_1_0014_-01500.txt'	32,2 ± 1,2	12,4 ± 1,3	56,2 ± 1,0	
'*08_01_1_0015_-01000.txt'	49,0 ± 1,4	53,3 ± 1,3		
'*08_01_1_0016_-01000.txt'	47,3 ± 1,3	27,6 ± 1,2	54,4 ± 1,7	
'*08_01_1_0021_-00500.txt'	2,3 ± 1,0	31,8 ± 1,1	54,4 ± 1,1	
'*08_01_1_0022_-00500.txt'	2,0 ± 0,7	29,7 ± 1,1	37,9 ± 1,1	
'*08_01_2_0008_-02500.txt'	6,2 ± 0,8	27,6 ± 1,3		
'*08_01_2_0009_-02500.txt'	16,2 ± 1,1	3,3 ± 3,8	38,2 ± 1,2	
'*08_01_3_0006_-03000.txt'	25,5 ± 1,6	7,0 ± 3,4		
'*08_01_3_0010_-02000.txt'	2,0 ± 4,3	78,4 ± 1,4		
'*08_01_3_0011_-02000.txt'	46,4 ± 1,4	17,3 ± 1,1		
'*08_01_3_0015_-01000.txt'	57,6 ± 1,8	6,4 ± 6,1		

'*08_01_4_0005_-02500.txt'	63,8 ± 1,2		
'*08_01_4_0009_-01000.txt'	23,1 ± 1,3	31,9 ± 0,7	
'*08_01_4_0011_-01000.txt'	8,2 ± 1,4	36,8 ± 0,7	
'*08_01_4_0012_-00900.txt'	15,2 ± 1,0	9,0 ± 0,9	
'*08_01_4_0014_-00500.txt'	15,0 ± 1,0	29,2 ± 0,4	
'*08_01_5_0001_-05000.txt'	46,3 ± 1,1	6,0 ± 0,8	
'*08_01_5_0004_-02500.txt'	48,6 ± 1,4	5,0 ± 2,2	
'*08_01_5_0006_-01500.txt'	38,8 ± 1,6		
'*07_01_1_0013_-01000.txt' (a)	10,9 ± 1,0		
'*07_01_1_0013_-01000.txt' (b)	27,0 ± 1,0	28,0 ± 0,9	
'*07_01_4_0017_+03000.txt' (b)	28,9 ± 5,3	38,6 ± 0,9	
'*08_01_2_0012_-02000.txt' (a)	13,9 ± 1,0	30,2 ± 1,4	
'*08_01_2_0012_-02000.txt' (b)	3,8 ± 0,9	35,9 ± 1,0	
'*08_01_4_0007_-02000.txt' (a)	32,0 ± 1,2	69,6 ± 1,1	
'*08_01_4_0007_-02000.txt' (b)	25,9 ± 1,1	45,1 ± 1,6	

Πίνακας 4.4: Ρυθμοί πυροδότησης και τυπικές αποκλίσεις για κάθε ομάδα δυναμικών δράσης, κάθε καταγραφής για τον ενεργητικά κινούμενο ασθενή 33

ΑΣΘΕΝΗΣ 33 (ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΚΙΝΗΣΗ)			
Όνομα αρχείου καταγραφής	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3
	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)
'00000033_07_01_1_0017_+00500.txt'	16,3 ± 1,2	41,8 ± 1,0	
'00000033_07_01_3_0017_+00500.txt'	19,5 ± 1,8	24 ± 1,2	3,1 ± 0,9
'00000033_07_01_4_0009_+00500.txt'	20,8 ± 1,2	34,3 ± 1,5	
'00000033_08_01_1_0025_+00500.txt'	33,1 ± 1,0	0,8 ± 0,6	
'00000033_08_01_1_0026_+00500.txt'	30,6 ± 1,2	18,5 ± 1,2	

Πίνακας 4.5: Ρυθμοί πυροδότησης και τυπικές αποκλίσεις για κάθε ομάδα δυναμικών δράσης, κάθε καταγραφής για τον παθητικά κινούμενο ασθενή 42

ΑΣΘΕΝΗΣ 42 (ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΚΙΝΗΣΗ)			
Όνομα αρχείου καταγραφής	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3
	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)	Ρυθμός πυρ/σης ± Τυπική απόκλιση (Hz)
'00000042_07_01_2_0007_-01000.txt'	13,1 ± 2,1	17,9 ± 4,8	14,9 ± 1,5
'00000042_07_01_2_0008_-00900.txt'	14,2 ± 2,0	20,9 ± 2,2	
'00000042_07_01_3_0008_-00900.txt'	5,5 ± 1,9		

Επίσης, υπολογίστηκε η σχετική τυπική απόκλιση για κάθε νευρώνα, και βρέθηκε η μέση τιμή της για όλους τους νευρώνες σε κάθε περίπτωση ασθενούς-είδους κίνησης. Ο παρακάτω πίνακας 4.6 δείχνει το αποτέλεσμα του υπολογισμού:

Πίνακας 4.6: Μέσες σχετικές τυπικές αποκλίσεις ρυθμών πυροδότησης για κάθε περίπτωση ασθενούς-είδους κίνησης

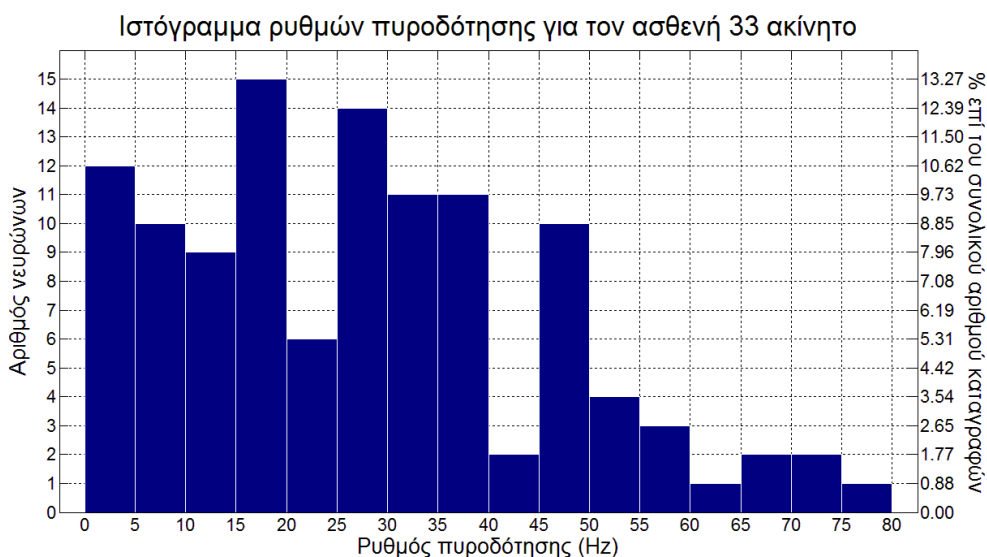
Είδος κίνησης	Ασθενής 50	Ασθενής 33		Ασθενής 42
	Ακίνησια	Ενεργητική κίνηση	Παθητική κίνηση	
Μέση σχετική τυπική απόκλιση ρυθμού πυρ/σης	7,46%	13,80%	13,67%	18,65%

Κεφάλαιο 5:

Συμπεράσματα - Σύνοψη - Επίλογος

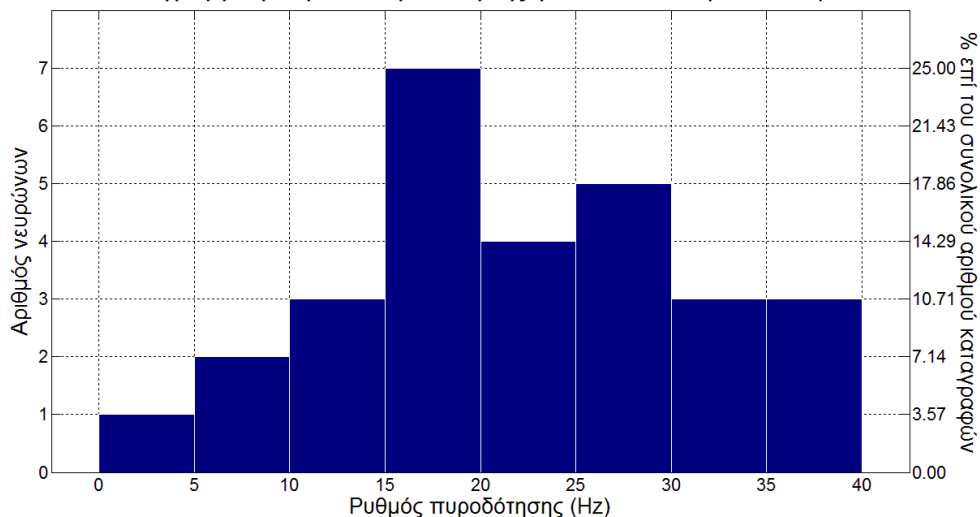
5.1. Εξαγωγή συμπερασμάτων

Στα παρακάτω ιστογράμματα (5.1 – 5.4) παρουσιάζεται, για τις 4 περιπτώσεις συνδυασμών ασθενούς-είδους κίνησης, η κατανομή των νευρώνων συναρτήσει του ρυθμού πυροδότησης. Η συχνότητα εμφάνισης των καταγεγραμμένων νευρώνων σε κάθε πεδίο τιμών του ρυθμού πυροδότησης παρουσιάζεται ως απόλυτος αριθμός εμφάνισης, αλλά και ως ποσοστό επί του συνόλου των καταγεγραμμένων νευρώνων στην κάθε περίπτωση (βάσει της υπόθεσης πως κάθε cluster ομαδοποιημένων δυναμικών ενέργειας αντιστοιχεί σε διαφορετικό νευρώνα).



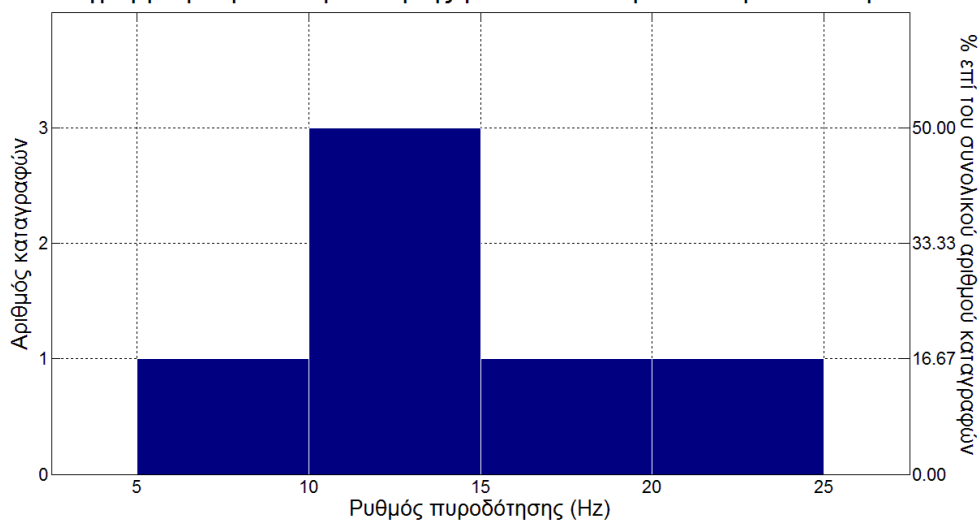
5.1 Ιστόγραμμα συχνότητας εμφάνισης καταγεγραμμένων νευρώνων, ως προς το ρυθμό πυροδότησης, για τον ασθενή 33 ακίνητο

Ιστόγραμμα ρυθμών πυροδότησης για τον ασθενή 50 ακίνητο



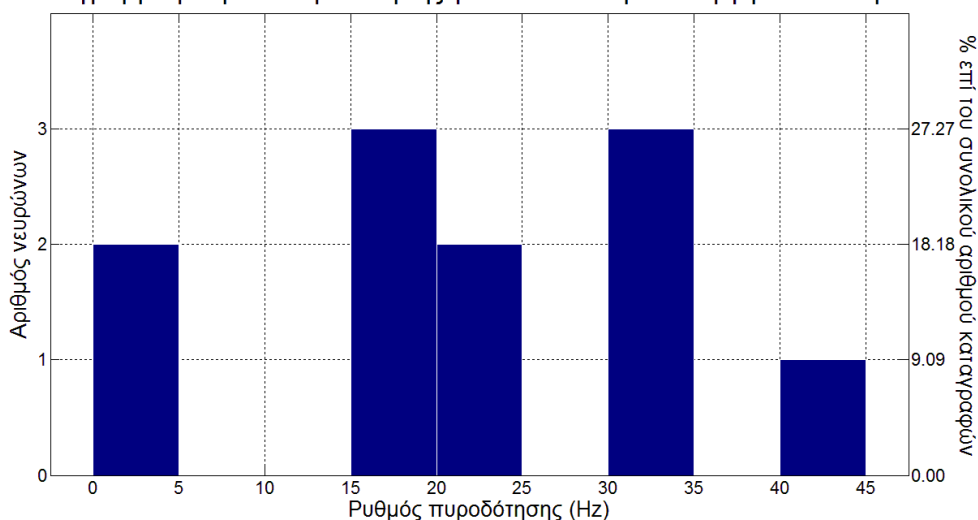
5.2 Ιστόγραμμα συχνότητας εμφάνισης καταγεγραμμένων νευρώνων, ως προς το ρυθμό πυροδότησης, για τον ασθενή 50 ακίνητο

Ιστόγραμμα ρυθμών πυροδότησης για τον ασθενή 42 παθητικά κινούμενο



5.3 Ιστόγραμμα συχνότητας εμφάνισης καταγεγραμμένων νευρώνων, ως προς το ρυθμό πυροδότησης, για τον ασθενή 42 σε παθητική κίνηση

Ιστόγραμμα ρυθμών πυροδότησης για τον ασθενή 33 ενεργητικά κινούμενο

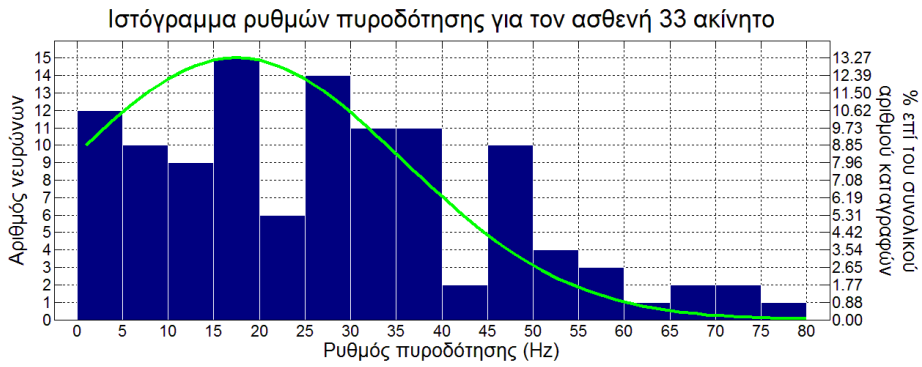


5.4 Ιστόγραμμα συχνότητας εμφάνισης καταγεγραμμένων νευρώνων, ως προς το ρυθμό πυροδότησης, για τον ασθενή 33 σε ενεργητική κίνηση

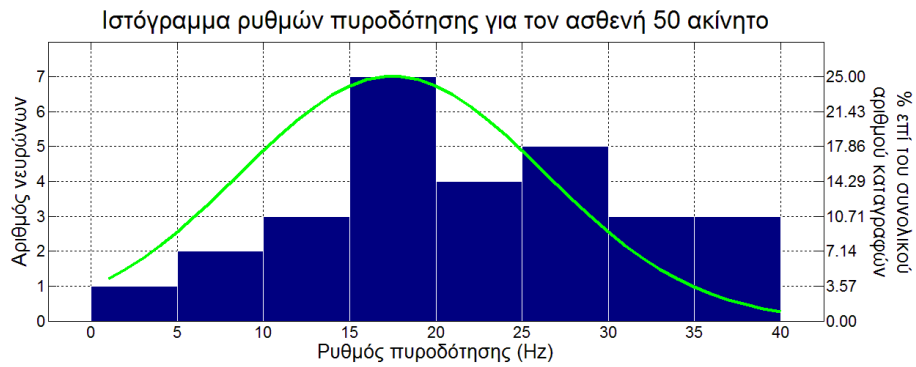
Παρατηρείται μεγάλη διασπορά στα αποτελέσματα. Στον ασθενή 33, στην περίπτωση της ακινησίας, έχουν καταγραφεί κύτταρα με ρυθμό εκπομπής δυναμικών δράσης από την κλάση των 0-5 Hz έως εκείνη των 75-80 Hz. Αντίστοιχα, για τον ίδιο ασθενή στην περίπτωση της ενεργητικής κίνησης, οι καταγραφές ξεκινούν από την κλάση των 0-5 Hz και φτάνουν έως τα 40-45 Hz. Στον ασθενή 42 (με καταγραφές που έγιναν ενώ αυτός εκτελούσε παθητική κίνηση), το εύρος είναι από τα 5-10 Hz έως τα 20-25 Hz, ενώ στον ασθενή 50, ενώ ήταν ακίνητος, οι καταγραφές ξεκινούν από τα 0-5 Hz και φτάνουν στην κλάση των 35-40 Hz.

Η μέση τιμή του ρυθμού πυροδότησης για την περίπτωση του ακίνητου ασθενούς 33 είναι $(27,7 \pm 18,3)$ Hz, για την περίπτωση της ενεργητικής κίνησης στον ίδιο ασθενή είναι $(22,1 \pm 12,7)$ Hz, για τον ασθενή 42 (ενώ εκτελούσε παθητική κίνηση) είναι $(14,4 \pm 5,2)$ Hz και για τον ακίνητο ασθενή 50 είναι $(22,3 \pm 8,8)$ Hz.

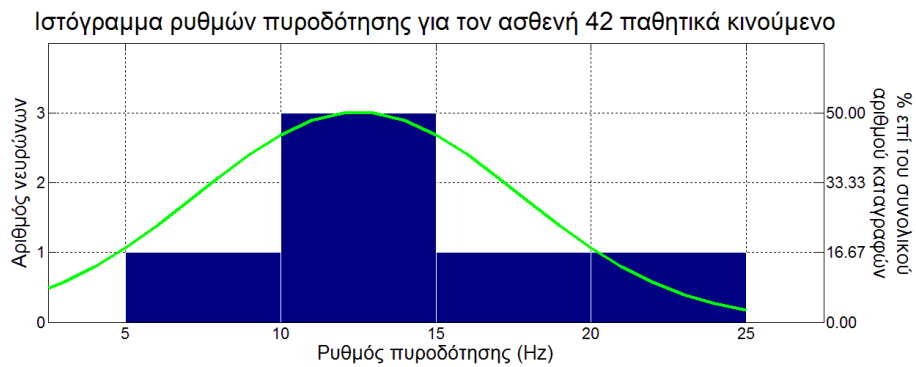
Πιο προσεκτική παρατήρηση των παραπάνω ιστογραμμάτων (5.1 - 5.4), οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης των καταγραφών συναρτηθεί του ρυθμού εκφόρτισης τείνει να ακολουθεί **Γκαουσιανή κατανομή** με την κορυφή της καμπύλης (μέση τιμή) να εντοπίζεται περί των **17,5 Hz στις δύο περιπτώσεις ακινησίας** (ασθενείς 33 και 50), περί των **12,5 Hz στην παθητική κίνηση** (ασθενής 42) και περί των **30 Hz στην ενεργητική κίνηση** (ασθενής 33), με όλους τους περιορισμούς στην ακρίβεια που επιβάλλει ο περιορισμένος αριθμός των δεδομένων. Τα προηγούμενα ιστογράμματα, με προσαρμοσμένες τις καμπύλες που αναπαριστούν τη Γκαουσιανή τάση που δείχνουν να ακολουθούν οι κατανομές, παρουσιάζονται στην επόμενη σελίδα, στα σχήματα 5.5 (α) έως (δ).



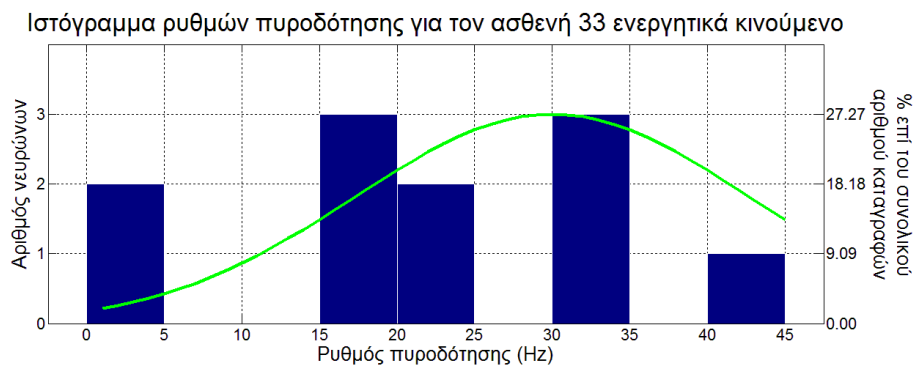
(α)



(β)



(γ)



(δ)

5.5 Ιστογράμματα συχνότητας εμφάνισης καταγραφών για κάθε περιοχή ρυθμού πυροδότησης και αντίστοιχες Γκαουσιανές καμπύλες

Συμπερασματικά, ο ρυθμός με τον οποίο πυροδοτεί ο κάθε νευρώνας παραμένει σχετικά σταθερός κατά τη διάρκεια της καταγραφής, όπως φαίνεται από τις τυπικές αποκλίσεις των νευρώνων που παρουσιάζονται στους πίνακες 4.2 – 4.5 (οι οποίες είναι της τάξης του ενός μέχρι μερικών Hz). Η παραπάνω παρατήρηση ισχύει και για τις τέσσερις περιπτώσεις που μελετήθηκαν (δύο ακίνητοι ασθενείς, ένας που εκτελούσε ενεργητική κίνηση και ένας που εκτελούσε παθητική κίνηση). Η σχετική τυπική απόκλιση, όπως παρουσιάζεται και στον πίνακα 4.6, ισούται με 7,46% για την περίπτωση του ασθενούς 50, ενώ αυτός ήταν ακίνητος, με 13,80% για τον ακίνητο ασθενή 30, με 13,67% στον ενεργητικά κινούμενο ασθενή 33 και με 18,65% στην παθητική κίνηση του ασθενούς 42. Αυτή η απόκλιση του ρυθμού πυροδότησης των νευρώνων από τη μέση τιμή, απεικονίζεται και στα ιστογράμματα των ΜΔΕ, και αποδίδεται στο χαρακτηριστικό μοτίβου του παρκινσονικού ΥΘΠ με τα έντονα ξεσπάσματα, δηλαδή τις εναλλαγές στο στιγμιαίο ρυθμό πυροδότησης. Η διαφορά μεταξύ των δύο ασθενών (33 και 50) που βρίσκονταν στην ίδια κινητική κατάσταση (ακινήσια) και η ταύτιση σχεδόν για τις δύο περιπτώσεις ενεργητικής κίνησης και ακινήσιας του ίδιου ασθενούς (33) υποδεικνύει χαρακτηριστικό συμπεριφορά του ΥΘΠ για κάθε ασθενή και ανεξαρτησία από το είδος της κίνησης.

Η διασπορά των ρυθμών μεταξύ διαφορετικών νευρώνων είναι μεγάλη. Το εύρος των τιμών που βρέθηκαν για τους ρυθμούς στην κάθε περίπτωση που μελετήθηκε φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 5.2:

Πίνακας 5.1: Εύρη τιμών των ρυθμών πυροδότησης για κάθε περίπτωση ασθενούς-είδους κίνησης

	Ασθενής 50	Ασθενής 33		Ασθενής 42
Είδος κίνησης	Ακινήσια		Παθητική κίνηση	Ενεργητική κίνηση
Αριθμός καταγεγραμμένων νευρώνων	28	113	11	6
Εύρος ρυθμών πυροδότησης (Hz)	32,6	77,6	41,0	15,4
Ελάχιστη – Μέγιστη παρατήρηση ρυθμού πυροδότησης (Hz)	4,8 - 37,4	0,8 - 78,4	0,8 - 41,8	5,5 - 20,9

Εντούτοις, οι τιμές του ρυθμού πυροδότησης δείχνουν να κατανέμονται γύρω από μία για κάθε περίπτωση μέση τιμή με Γκαουσιανό τρόπο, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Η τιμές γύρω από τις οποίες κατανέμονται οι ρυθμοί πυροδότησης σύμφωνα με αυτή την παρατήρηση της παρούσας εργασίας, φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 5.2: Μέσες τιμές των ρυθμών πυροδότησης και μέσες τιμές των αντίστοιχων Γκαουσιανών κατανομών

	Ασθενής 50	Ασθενής 33		Ασθενής 42
Είδος κίνησης	Ακίνησια		Παθητική κίνηση	Ενεργητική κίνηση
Μέσος ρυθμός πυρ/σης ± τυπική απόκλιση (Hz)	22,3 ± 8,8	27,7 ± 18,3	22,1 ± 12,7	14,4 ± 5,2
Μέσος ρυθμός πυρ/σης αντίστοιχης κανονικής κατανομής (Hz)	17,5	17,5	30,0	12,5

Όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα, οι ρυθμοί πυροδότησης τείνουν να συγκεντρώνονται γύρω από την τιμή των 17,5 δυναμικών ενέργειας/s και στις δύο περιπτώσεις ακίνητου ασθενούς, γεγονός που δίνει μεγαλύτερη αξιοπιστία στο αποτέλεσμα και υποδηλώνει σταθερότητα και ανεξαρτησία των υπολογισθέντων ρυθμών από τον ασθενή. Ο ρυθμός δείχνει να μειώνεται κατά 5 Hz στην περίπτωση της παθητικής κίνησης, στην τιμή των 12,5 δυναμικών ενέργειας/s, ενώ παρουσιάζει σημαντική αύξηση στα 30 δυναμικά ενέργειας/s στην περίπτωση της ενεργητικής κίνησης.

5.2. Σύνοψη - Επίλογος

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η μελέτη του ρυθμού πυροδότησης των δυναμικών ενέργειας κυττάρων του υποθαλαμικού πυρήνα στις περιπτώσεις ακινησίας, παθητικής κίνησης και ενεργητικής κίνησης μέσα από την επεξεργασία πραγματικών δεδομένων ενδοκρανιακών μικροηλεκτροδιακών καταγραφών.

Για το σκοπό αυτό, αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε μέθοδος κατηγοριοποίησης των δυναμικών ενέργειας σε ομάδες κοινών χαρακτηριστικών, βασισμένη στην ανάλυση βασικών συνιστωσών. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι ρυθμοί για την κάθε ομάδα και μελετήθηκαν τα αποτελέσματα.

Το γενικό συμπέρασμα της εργασίας είναι αφενός ποιοτικό· οι τιμές του ρυθμού βρέθηκαν να τείνουν να ακολουθούν μια κανονική κατανομή με τη μέση τιμή της κατανομής να αυξάνεται από την παθητική κίνηση στην ακινησία, και να μεγιστοποιείται στην περίπτωση της ενεργητικής κίνησης. Το ποσοτικό συμπέρασμα αφορά τη συγκεκριμενοποίηση της εκτίμησης για τις ακριβείς μέσες τιμές στην κάθε περίπτωση. Επίσης, τα αποτελέσματα προτείνουν διαφορές στο χαρακτηριστικό μοτίβο πυροδότησης του υποθαλαμικού πυρήνα, από ασθενή σε ασθενή και σταθερότητα του μοτίβου μεταξύ των διαφορετικών ειδών κίνησης στον ίδιο ασθενή.

Η αξία των αποτελεσμάτων συνίσταται κατ' αρχάς στην επιβεβαίωση της αναμενόμενης εκδήλωσης διαφορετικής συμπεριφοράς των κυττάρων του υποθαλαμικού πυρήνα στα διαφορετικά είδη κίνησης. Αναμενόμενης, λόγω του ρόλου του υποθαλαμικού πυρήνα ως ενός κατ' εξοχήν πυρήνα που υπεισέρχεται στον έλεγχο των κινητικών λειτουργιών.

Κατά δεύτερον, προτάθηκε συγκεκριμένη ποσοτικοποίηση των διαφορών αυτών στην απόκριση των νευρώνων, όσον αφορά τουλάχιστον τη μελέτη τους σύμφωνα με τη θεώρηση της κωδικοποίησης με βάση το ρυθμό (rate coding).

Τέλος, τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αναφορά σε μελέτες πιο διευρυμένου πεδίου. Για παράδειγμα, μελέτες διερεύνησης της συσχέτισης της ιδιοδεκτικότητας και της κιναισθησίας με τη συμπεριφορά των νευρώνων των αισθητικοκινητικών περιοχών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, η προκείμενη μελέτη μπορεί να συνεισφέρει, μέσα από την εκτελεσθείσα σύγκριση παθητικής - ενεργητικής κίνησης, σε μετέπειτα έρευνα πάνω στον τρόπο με τον οποίο τα προσλαμβανόμενα ερεθίσματα, η ικανότητα της δυναμικής ιδιοδεκτικής αίσθησης (δηλαδή της συναίσθησης της κινητικής κατάστασης των μελών του σώματος), η επεξεργασία των ερεθισμάτων από τα αντίστοιχα κέντρα του εγκεφάλου, και η ρύθμιση της κίνησης σχετίζονται μεταξύ τους.

Παράρτημα I

Κώδικας

1. Ασθενής 33 (ενεργητική κίνηση)

- Δημιουργία λίστας ονομάτων αρχείων για τον ασθενή 33

```
pathname='C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\MER movement
data\subject 33\txt files';
cd(pathname)
a=dir('*.*txt');
len=length(a);
filenames=cell(len,1);
for i=1:len
    filenames{i,1}=a(i).name;
end

xlswrite('filenames.csv',filenames)
```

- Δημιουργία λίστας ονομάτων αρχείων για τις καταγραφές υπό ενεργητική κίνηση του ασθενούς 33

```
pathname='C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\MER movement
data\subject 33\txt files';
cd(pathname)
a=dir('*+00500.*txt');
len=length(a);
filenames33=cell(len,1);
for i=1:len
    filenames33{i,1}=a(i).name;
end

xlswrite('filenames33.csv',filenames33)
```

```
pathname='C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος\subject33';
cd(pathname)
a=dir('*.*txt');
len=length(a);
filenames33f=cell(len,1);
for i=1:len
    filenames33f{i,1}=a(i).name;
end
```

- Σχεδίαση διαγραμμάτων για τις καταγραφές υπό ενεργητική κίνηση του ασθενούς 33

```
clear all
close all
cd('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος.old\subject33 (Active)\')
```

```

load 'subject33.mat'
pathname='C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος\subject 33 (Active)\plots\';
for i=1:length(filename33f)
    i
    c=strcmp(filename33f(i),filename33);
    x=data33(:,c);
    thr=5*median(abs(x))/0.6745;

    % Plot of record and threshold for detection
    t=[0:10/240000:10-10/240000];
    plot(t,x,t,thr,'r')
    title(['Plot of ', filename33f(i)], 'Interpreter', 'none')
    xlabel('t (s)')
    ylabel('V (μV)')
    s=[pathname,int2str(i),'_', char(filename33f(i))];
    saveas(1,[s(1:end-3) 'jpg'])
    close all
end

```

- **Εντοπισμός των spikes και υπολογισμός ορισμένων στοιχείων για τις καταγραφές υπό ενεργητική κίνηση του ασθενούς 33**

```

load subject33.mat %load filenames etc.
time=10;
len33=length(filename33f);
FR33=zeros(len33,1);
PKS33=cell(len33,1);
LOC33=cell(len33,1);
THR33=zeros(len33,1);
ISI33=cell(len33,1);
DATA33=zeros(240000,len33);
meanISI33=zeros(len33,1);
stdISI33=zeros(len33,1);
stdFR33=zeros(len33,1);

for i=1:length(filename33f)
    i
    c=strcmp(filename33f(i),filename33);
    x=data33(:,c);
    thr=5*median(abs(x))/0.6745;
    [pks,loc]=findpeaks(x,'minpeakheight',thr);
    loc=loc/24; %Conversion to milliseconds
    fr33=length(pks)/time; %mean firing rate for this record
    isi=diff(loc);
    PKS33(i,1)={pks};
    LOC33(i,1)={loc};
    THR33(i,1)=(thr);
    DATA33(:,i)=x;
    FR33(i,1)=fr33;
    ISI33(i,1)={isi};
    meanISI33(i,1)=mean(isi);
    stdISI33(i,1)=std(isi);

end

stdFR33=stdISI33/1000./(meanISI33/1000).^2; %standard deviation
of the mean firing rate

```



```

xlswrite('subject33.xls', {'Filename'}, 1, 'A1')
xlswrite('subject33.xls', {'Mean Firing Rate'}, 1, 'B1')
xlswrite('subject33.xls', {'Firing Rate Standard Deviation'}, 1,
'C1')
xlswrite('subject33.xls', {'mean ISI'}, 1, 'D1')
xlswrite('subject33.xls', {'ISI standard deviation'}, 1, 'E1')
xlswrite('subject33.xls', filenames33f, 1, 'A2')
xlswrite('subject33.xls', FR33, 1, 'B2')
xlswrite('subject33.xls', stdFR33, 1, 'C2')
xlswrite('subject33.xls', meanISI33, 1, 'D2')
xlswrite('subject33.xls', stdISI33, 1, 'E2')

save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος\subject33\subject33')

```

- **Σχεδίαση διαγραμμάτων των spikes και διαγραμμάτων διασποράς PCA για τον ασθενή 33 υπό ενεργητική κίνηση**

% κατάλληλη προσαρμογή κώδικα από Χαρίτου Α (2009)

- **Καταχώριση των spikes για τις καταγραφές υπό ενεργητική κίνηση του ασθενούς 33 σε clusters με τον αλγόριθμο kmeans**

% κατάλληλη προσαρμογή κώδικα από Χαρίτου Α (2009)

- **Διόρθωση όσων καταγραφών χρειάζεται, με τον αλγόριθμο clusterdata**

```

clear all
close all
cd('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject 33
(Active)\')
load 'subject 33 (Active).mat'
for i=4
    i
    d1=[pathname, 'clustered scatter plotsb\'',
char(filenames33f(i))];
    d2=[pathname, 'clustered spike plotsb\'',
char(filenames33f(i))];
    d3=[pathname, 'clustered ISI histogramsb\'',
char(filenames33f(i))];
    time(i)=length(DATA33(:,i))/24000;
    %k-means clustering
    idx = clusterdata(SCORE33{i}, 'maxclust', K(i));
    score1=SCORE33{i}(:,1:2);
    for j=1:K(i)
        for k=1:2
            ctrs(j,k)=mean(score1(idx==j,k));
        end
    end
    %PCA scatter plot of clustered spikes
    figure;
    plot(score1(idx==1,1), score1(idx==1,2), 'r.', 'MarkerSize', 12)
    hold on

    if K(i)>1

plot(score1(idx==2,1), score1(idx==2,2), 'b.', 'MarkerSize', 12)
        if K(i)>2

plot(score1(idx==3,1), score1(idx==3,2), 'g.', 'MarkerSize', 12)
            if K(i)==4

```

```

plot(score1(idx==4,1),score1(idx==4,2),'y.','MarkerSize',12)
    end
end
end

plot(ctr(:,1),ctr(:,2),'kx','MarkerSize',12,'LineWidth',2)
plot(ctr(:,1),ctr(:,2),'ko','MarkerSize',12,'LineWidth',2)

if K(i)==2
    legend('Cluster 1','Cluster 2','Centroids')
end
if K(i)==3
    legend('Cluster 1','Cluster 2','Cluster3','Centroids')
end
if K(i)==4
    legend('Cluster 1','Cluster
2','Cluster3','Cluster4','Centroids')
end
title(['Clustered scatter of 1st 2 PCA scores for',
filenames33f(i)], 'Interpreter','none')

saveas(gcf,[d1(1:end-3) '2clusteredPCAscatter.jpg'])

% clustered spikes plotting
figure;
for j=1:size(SCORE33{i}(:,1))
    if idx(j)==1
        plot(t1,SPIKES33{i}(j,:), 'r')
        hold on;
    end
end
for j=1:size(SCORE33{i}(:,1))
    if idx(j)==2
        plot(t1,SPIKES33{i}(j,:), 'b')
        hold on;
    end
end
for j=1:size(SCORE33{i}(:,1))
    if idx(j)==3
        plot(t1,SPIKES33{i}(j,:), 'g')
        hold on;
    end
end
title(['Clustered spikes of',
filenames33f(i)], 'Interpreter','none')
xlabel('t (ms)')
ylabel('V ( $\mu$ V)')

saveas(gcf,[d2(1:end-3) '1clusteredPCAspikes.jpg'])

cluster1=[];
cluster2=[];
cluster3=[];
for j=1:size(idx,1)
    if idx(j)==1
        cluster1=[cluster1;LOC33{i}(j)];

    elseif idx(j)==2

```

```

        cluster2=[cluster2;LOC33{i}(j)];

        elseif idx(j)==3
            cluster3=[cluster3;LOC33{i}(j)];
        end
    end

    CLUSTER33{i,1}=cluster1;
    CLUSTER33{i,2}=cluster2;
    CLUSTER33{i,3}=cluster3;

    FR33(i,1)=size(CLUSTER33{i,1},1);
    FR33(i,2)=size(CLUSTER33{i,2},1);
    FR33(i,3)=size(CLUSTER33{i,3},1);
    FR33(i,:)=FR33(i,:)/time(i);

    ISI33{i,1}=diff(CLUSTER33{i,1});
    ISI33{i,2}=diff(CLUSTER33{i,2});
    ISI33{i,3}=diff(CLUSTER33{i,3});

    % Creation of ISI histograms
    for j=1:3
        figure;
        if ~isempty(ISI33{i,j})
            hist(ISI33{i,j},min(ISI33{i,j}):1:max(ISI33{i,j}))
            title(['Histogram of ISI of ', filenames33f(i), '
cluster ' int2str(j)], 'Interpreter', 'none')
            xlabel('ISI (ms)')
            ylabel('N')
            saveas(gcf, [d3(1:end-3)
'3clusteredPCAISIhist_cluster' int2str(j) '.jpg'])
        end
    end
end

close all
save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject
33 (Active)\subject 33 (Active)')

```

2. Ασθενής 33 (ακινησία)

- *Δημιουργία λίστας ονομάτων αρχείων για τον ασθενή 33*

```
pathname='C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\MER movement
data\subject 33\txt files';
cd(pathname)
a=dir('*.txt');
len=length(a);
filenames=cell(len,1);
for i=1:len
    filenames{i,1}=a(i).name;
end

xlswrite('filenames.csv',filenames)
```

- *Δημιουργία λίστας ονομάτων αρχείων για τις καταγραφές υπό ακινησία του ασθενούς 33*

```
clear all
load 'C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject
33 (NO)\subject33NOGood0.mat' %load filenames etc.
filenames33NO=cell(length(filenames)-length(filenames33),1);
m=0;
for i=1:length(filenames);
    for k=1:length(filenames33);
        j=strcmp(filenames(i),filenames33(k))
        if j==0
            m=m+1;
            filenames33NO(m)=filenames(i);
        end
    end
end
end
save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject
33 (NO)\subject33NOGood0.mat')
```

- *Σχεδίαση διαγραμμάτων για τις καταγραφές υπό ακινησία του ασθενούς 33*

```
load 'C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος.old\subject33 (NO)\subject33NOGood.mat'

for i=1:length(filenames33NOGood)
    i

    x=DATA33NOGood{i};
    thr=5*median(abs(x))/0.6745;

    % Plot of record and threshold for detection
    r=length(x);
    R=r/24000;
    t=[0:1/24000:R-1/24000];
    figure;
    plot(t,x,t,thr,'r')
```

```

        title(['Plot of ',
filenames33NOGood(i)], 'Interpreter', 'none')
        xlabel('t (s)')
        ylabel('V ( $\mu$ V)')
%       s=['C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\MER movement
data\subject 33\txt files\NO Good\', char(filenames33NOGood(i))];
%       saveas(1, [s(1:end-3) 'jpg'])

```

end

- **Εντοπισμός των spikes και υπολογισμός ορισμένων στοιχείων για τις καταγραφές υπό ακινησία του ασθενούς 33**

```

clear all
load 'C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject
33 (NO)\subject33NOGood0.mat' %load filenames etc.

```

```

for i=1:length(filenames)
    file=strcat('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\MER
movement data\Subject 33\txt files\', filenames(i));
    data33{i, :}={importdata(file{1})};
end

```

```

len33NOGood=length(filenames33NOGood);
FR33NOGood=zeros(len33NOGood,1);
PKS33NOGood=cell(len33NOGood,1);
LOC33NOGood=cell(len33NOGood,1);
THR33NOGood=zeros(len33NOGood,1);
ISI33NOGood=cell(len33NOGood,1);
DATA33NOGood=cell(len33NOGood,1);
meanISI33NOGood=zeros(len33NOGood,1);
stdISI33NOGood=zeros(len33NOGood,1);
stdFR33NOGood=zeros(len33NOGood,1);
C=zeros(len33NOGood,1);

```

```

for i=1:len33NOGood
    i
    c=strcmp(filenames33NOGood(i), filenames);
    C(i)=find(c);
    x1=data33(C(i),1);
    x=x1{1,1};
    DATA33NOGood{i,1}=x{1,1};
    time=length(x{1,1})/24000;
    thr=5*median(abs(x{1,1}))/0.6745;
    [pks, loc]=findpeaks(x{1,1}, 'minpeakheight', thr);
    loc=loc/24; %Conversion to milliseconds
    fr33NOGood=length(pks)/time; %mean firing rate for this
record
    isi=diff(loc);
    PKS33NOGood(i,1)={pks};
    LOC33NOGood(i,1)={loc};
    THR33NOGood(i,1)=(thr);
    FR33NOGood(i,1)=fr33NOGood;
    ISI33NOGood(i,1)={isi};
    meanISI33NOGood(i,1)=mean(isi);
    stdISI33NOGood(i,1)=std(isi);

```

end

```

stdFR33NOGood=stdISI33NOGood/1000./(meanISI33NOGood/1000).^2;
%standard deviation of the mean firing rate

% xlswrite('subject33NOGood.xls', {'Filename'}, 1, 'A1')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', {'Mean Firing Rate'}, 1, 'B1')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', {'Firing Rate Standard
Deviation'}, 1, 'C1')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', {'mean ISI'}, 1, 'D1')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', {'ISI standard deviation'}, 1,
'E1')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', filenames33NOGood, 1, 'A2')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', FR33NOGood, 1, 'B2')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', stdFR33NOGood, 1, 'C2')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', meanISI33NOGood, 1, 'D2')
% xlswrite('subject33NOGood.xls', stdISI33NOGood, 1, 'E2')
%
save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject
33 (NO)\subject33NOGood')

```

- **Σχεδίαση διαγραμμάτων των spikes και διαγραμμάτων διασποράς PCA για τον ασθενή 33 υπό ακινησία**

```

%% κατάλληλη προσαρμογή κώδικα από Χαρίτου Α (2009)

```

- **Καταχώριση των spikes για τις καταγραφές υπό ακινησία του ασθενούς 33 σε clusters με τον αλγόριθμο kmeans**

```

%% κατάλληλη προσαρμογή κώδικα από Χαρίτου Α (2009)

```

- **Διόρθωση όσων καταγραφών χρειάζεται, με τον αλγόριθμο clusterdata**

```

clear all
close all
cd('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject 33
(NO)\')
load subject33NOGood.mat
for i=[4]
    i
    d1=[pathname, 'clustered scatter plotsb\'',int2str(i), '_ ',
char(filenames33NOGood(i))];
    d2=[pathname, 'clustered spike plotsb\'',int2str(i), '_ ',
char(filenames33NOGood(i))];
    d3=[pathname, 'clustered ISI histogramsb\'',int2str(i), '_ ',
char(filenames33NOGood(i))];
    time(i)=length(DATA33NOGood{i})/24000;
    %omadopoihsh clusters (an uparxoun) me algorithmo clusterdata
    idx = clusterdata(SCORE33NOGood{i}, 'maxclust',K(i));
    score1=SCORE33NOGood{i}(:,1:2);
    for j=1:K(i)
        for k=1:2
            ctrs(j,k)=mean(score1(idx==j,k));
        end
    end
    %PCA scatter plot of clustered spikes
    figure;
    plot(score1(idx==1,1),score1(idx==1,2),'r.','MarkerSize',12)
    hold on

    if K(i)>1
        plot(score1(idx==2,1),score1(idx==2,2),'b.','MarkerSize',12)
    end
end

```

```

        if K(i)>2
plot(score1(idx==3,1),score1(idx==3,2),'g.','MarkerSize',12)
        if K(i)==4
plot(score1(idx==4,1),score1(idx==4,2),'y.','MarkerSize',12)
        end
    end
end

plot(ctr(:,1),ctr(:,2),'kx','MarkerSize',12,'LineWidth',2)
plot(ctr(:,1),ctr(:,2),'ko','MarkerSize',12,'LineWidth',2)

if K(i)==2
    legend('Cluster 1','Cluster 2','Centroids')
end
if K(i)==3
    legend('Cluster 1','Cluster 2','Cluster3','Centroids')
end
if K(i)==4
    legend('Cluster 1','Cluster
2','Cluster3','Cluster4','Centroids')
end
title(['Clustered scatter of 1st 2 PCA scores for',
filename33NOGood(i)],'Interpreter','none')

saveas(gcf,[d1(1:end-3) '2clusteredPCAscatter.jpg'])

% clustered spikes plotting
figure;
for j=1:size(SCORE33NOGood{i}(:,1))
    if idx(j)==1
        plot(t1,SPIKES33NOGood{i}(j,:), 'r')
        hold on;
    end
end
for j=1:size(SCORE33NOGood{i}(:,1))
    if idx(j)==2
        plot(t1,SPIKES33NOGood{i}(j,:), 'b')
        hold on;
    end
end
for j=1:size(SCORE33NOGood{i}(:,1))
    if idx(j)==3
        plot(t1,SPIKES33NOGood{i}(j,:), 'g')
        hold on;
    end
end
title(['Clustered spikes of',
filename33NOGood(i)], 'Interpreter','none')
xlabel('t (ms)')
ylabel('V ( $\mu$ V)')

saveas(gcf,[d2(1:end-3) '1clusteredPCAspikes.jpg'])

cluster1=[];
cluster2=[];
cluster3=[];
for j=1:size(idx,1)

```

```

    if idx(j)==1
        cluster1=[cluster1;LOC33NOGood{i}(j)];

    elseif idx(j)==2
        cluster2=[cluster2;LOC33NOGood{i}(j)];

    elseif idx(j)==3
        cluster3=[cluster3;LOC33NOGood{i}(j)];
    end
end

CLUSTER33NOGood{i,1}=cluster1;
CLUSTER33NOGood{i,2}=cluster2;
CLUSTER33NOGood{i,3}=cluster3;

FR33NOGood(i,1)=size(CLUSTER33NOGood{i,1},1);
FR33NOGood(i,2)=size(CLUSTER33NOGood{i,2},1);
FR33NOGood(i,3)=size(CLUSTER33NOGood{i,3},1);
FR33NOGood(i,:)=FR33NOGood(i,:)/time(i);

ISI33NOGood{i,1}=diff(CLUSTER33NOGood{i,1});
ISI33NOGood{i,2}=diff(CLUSTER33NOGood{i,2});
ISI33NOGood{i,3}=diff(CLUSTER33NOGood{i,3});

% Creation of ISI histograms
for j=1:3
    figure;
    if ~isempty(ISI33NOGood{i,j})

hist(ISI33NOGood{i,j},min(ISI33NOGood{i,j}):1:max(ISI33NOGood{i,j}
)))
        title(['Histogram of ISI of ', filenames33NOGood(i),
' cluster ' int2str(j)], 'Interpreter','none')
        xlabel('ISI (ms)')
        ylabel('N')
        saveas(gcf, [d3(1:end-3)
'3clustered_PCA_ISI_hist_cluster' int2str(j) '.jpg'])
    end
end
clear ctrs
end

close all
save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject
33 (NO)\subject33NOGood')

```


3. Ασθενής 42 (παθητική κίνηση)

- Δημιουργία λίστας ονομάτων αρχείων για τον ασθενή 42

```
pathname='C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\MER_movement
data\subject 42\txt files';
cd(pathname)
a=dir('*.txt');
len=length(a);
filenames=cell(len,1);
for i=1:len
    filenames{i,1}=a(i).name;
end

xlswrite('filenames.csv',filenames)
```

- Σχεδίαση διαγραμμάτων για τις καταγραφές του ασθενούς 42

```
for i=1:length(filenames42f)
    i
    c=strcmp(filenames42f(i),filenames42);
    x=data42(:,c);
    thr=5*median(abs(x))/0.6745;

    % Plot of record and threshold for detection
    t=[0:10/240000:10-10/240000];
    plot(t,x,t,thr,'r')
    title(['Plot of ', filenames42f(i)],'Interpreter','none')
    xlabel('t (s)')
    ylabel('V (μV)')
    s=[pathname, '\Νέος φάκελος\'', char(filenames42f(i))];
    saveas(1,[s(1:end-3) 'jpg'])
end
```

- Εντοπισμός των spikes και υπολογισμός ορισμένων στοιχείων για τις καταγραφές του ασθενούς 42

```
load subject42.mat %load filenames etc.
time=10;
len42=length(filenames42f);
FR42=zeros(len42,1);
PKS42=cell(len42,1);
LOC42=cell(len42,1);
THR42=zeros(len42,1);
ISI42=cell(len42,1);
DATA42=zeros(240000,len42);
meanISI42=zeros(len42,1);
stdISI42=zeros(len42,1);
stdFR42=zeros(len42,1);

for i=1:length(filenames42f)
    i
    c=strcmp(filenames42f(i),filenames42);
    x=data42(:,c);
    thr=5*median(abs(x))/0.6745;
    [pks,loc]=findpeaks(x,'minpeakheight',thr);
    loc=loc/24; %Conversion to milliseconds
    fr42=length(pks)/time; %mean firing rate for this record
```

```

isi=diff(loc);
PKS42(i,1)={pks};
LOC42(i,1)={loc};
THR42(i,1)={thr};
DATA42(:,i)=x;
FR42(i,1)=fr42;
ISI42(i,1)={isi};
meanISI42(i,1)=mean(isi);
stdISI42(i,1)=std(isi);

end

stdFR42=stdISI42/1000./(meanISI42/1000).^2; %standard deviation
of the mean firing rate

xlswrite('subject42.xls', {'Filename'}, 1, 'A1')
xlswrite('subject42.xls', {'Mean Firing Rate'}, 1, 'B1')
xlswrite('subject42.xls', {'Firing Rate Standard Deviation'}, 1,
'C1')
xlswrite('subject42.xls', {'mean ISI'}, 1, 'D1')
xlswrite('subject42.xls', {'ISI standard deviation'}, 1, 'E1')
xlswrite('subject42.xls', filenames42f, 1, 'A2')
xlswrite('subject42.xls', FR42, 1, 'B2')
xlswrite('subject42.xls', stdFR42, 1, 'C2')
xlswrite('subject42.xls', meanISI42, 1, 'D2')
xlswrite('subject42.xls', stdISI42, 1, 'E2')

save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος\subject42\subject42')

```

- **Σχεδίαση διαγραμμάτων των spikes και διαγραμμάτων διασποράς PCA για τον ασθενή 42**

%% κατάλληλη προσαρμογή κώδικα από Χαρίτου Α (2009)

- **Καταχώριση των spikes για τις καταγραφές του ασθενούς 42 σε clusters με τον αλγόριθμο kmeans**

%% κατάλληλη προσαρμογή κώδικα από Χαρίτου Α (2009)

4. Ασθενής 50 (ακινήσια)

- *Δημιουργία λίστας ονομάτων αρχείων για τον ασθενή 50*

```
pathname='C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\MER movement
data\Subject 50\txt files';
cd(pathname)
a=dir('*.txt');
len=length(a);
filenames50=cell(len,1);
for i=1:len
    filenames50{i,1}=a(i).name;
end
```

- *Δημιουργία λίστας ονομάτων αρχείων για τις καταγραφές υπό ακινήσια του ασθενούς 50*

```
pathname='C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος.old\subject50 (NO)\Good';
cd(pathname)
a=dir('*.txt');
len=length(a);
filenames50f=cell(len,1);
for i=1:len
    filenames50f{i,1}=a(i).name;
end
save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος.old\subject50 (NO)\Good\subject50')
```

- *Σχεδίαση διαγραμμάτων για τις καταγραφές του ασθενούς 50*

```
cd('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος.old\subject50 (NO)\Good\')
load subject50.mat

for i=1:length(filenames50f)
    i

    x=DATA50{i};
    thr=5*median(abs(x))/0.6745;

    % Plot of record and threshold for detection
    r=length(x);
    R=r/24000;
    t=[0:1/24000:R-1/24000];
    plot(t,x,t,thr,'r')
    title(['Plot of ', filenames50f(i)], 'Interpreter', 'none')
    xlabel('t (s)')
    ylabel('V (μV)')
    s=['C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος.old\subject50 (NO)\Good\', char(filenames50f(i))];
    saveas(1,[s(1:end-3) 'jpg'])

end
```

- **Εντοπισμός των spikes και υπολογισμός ορισμένων στοιχείων για τις καταγραφές του ασθενούς 50**

```

cd('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος.old\subject50 (NO)\Good')
load subject50.mat %load filenames etc.

for i=1:length(filenames50)
    file=strcat('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\MER
movement data\Subject 50\txt files\', filenames50(i));
    data50{i,:}={importdata(file{1})};
end

len50=length(filenames50f);
FR50=zeros(len50,1);
PKS50=cell(len50,1);
LOC50=cell(len50,1);
THR50=zeros(len50,1);
ISI50=cell(len50,1);
DATA50=cell(len50,1);
meanISI50=zeros(len50,1);
stdISI50=zeros(len50,1);
stdFR50=zeros(len50,1);
C=zeros(len50,1);

for i=1:len50
    i
    c=strcmp(filenames50f(i), filenames50);
    C(i)=find(c);
    x1=data50(C(i),1);
    x=x1{1};
    DATA50(i,1)=x;
    time=length(x{1,1})/24000;
    thr=5*median(abs(x{1,1}))/0.6745;
    [pks,loc]=findpeaks(x{1,1}, 'minpeakheight', thr);
    loc=loc/24; %Conversion to milliseconds
    fr50=length(pks)/time; %mean firing rate for this record
    isi=diff(loc);
    PKS50(i,1)={pks};
    LOC50(i,1)={loc};
    THR50(i,1)={thr};
    FR50(i,1)=fr50;
    ISI50(i,1)={isi};
    meanISI50(i,1)=mean(isi);
    stdISI50(i,1)=std(isi);

end

stdFR50=stdISI50/1000./(meanISI50/1000).^2; %standard deviation
of the mean firing rate

% xlsxwrite('subject50.xls', {'Filename'}, 1, 'A1')
% xlsxwrite('subject50.xls', {'Mean Firing Rate'}, 1, 'B1')
% xlsxwrite('subject50.xls', {'Firing Rate Standard Deviation'},
1, 'C1')
% xlsxwrite('subject50.xls', {'mean ISI'}, 1, 'D1')
% xlsxwrite('subject50.xls', {'ISI standard deviation'}, 1, 'E1')
% xlsxwrite('subject50.xls', filenames50f, 1, 'A2')
% xlsxwrite('subject50.xls', FR50, 1, 'B2')
% xlsxwrite('subject50.xls', stdFR50, 1, 'C2')

```

```
% xlswrite('subject50.xls', meanISI50, 1, 'D2')
% xlswrite('subject50.xls', stdISI50, 1, 'E2')
```

```
save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος
φάκελος.old\subject50 (NO)\Good\subject50')
```

- **Σχεδίαση διαγραμμάτων των spikes και διαγραμμάτων διασποράς PCA για τον ασθενή 50**

```
%% κατάλληλη προσαρμογή κώδικα από Χαρίτου Α (2009)
```

- **Καταχώριση των spikes για τις καταγραφές του ασθενούς 50 σε clusters με τον αλγόριθμο kmeans**

```
%% κατάλληλη προσαρμογή κώδικα από Χαρίτου Α (2009)
```

- **Διόρθωση όσων καταγραφών χρειάζεται, με τον αλγόριθμο clusterdata**

```
clear all
close all
cd('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject 50
(NO)\')
load subject50.mat
K(6)=2;
for i=[6]
    i
    d1=[pathname, 'clustered scatter plotsb\',int2str(i), '_',
char(filenamees50f(i))];
    d2=[pathname, 'clustered spike plotsb\',int2str(i), '_',
char(filenamees50f(i))];
    d3=[pathname, 'clustered ISI histogramsb\',int2str(i), '_',
char(filenamees50f(i))];
    time(i)=length(DATA50{i})/24000;
    %omadopoihsh clusters (an uparxoun) me algorithmo clusterdata
    idx = clusterdata(SCORE50{i}, 'maxclust', K(i));
    score1=SCORE50{i}(:,1:2);
    for j=1:K(i)
        for k=1:2
            ctrs(j,k)=mean(score1(idx==j,k));
        end
    end
    %PCA scatter plot of clustered spikes
    figure;
    plot(score1(idx==1,1),score1(idx==1,2),'r.','MarkerSize',12)
    hold on

    if K(i)>1

plot(score1(idx==2,1),score1(idx==2,2),'b.','MarkerSize',12)
        if K(i)>2

plot(score1(idx==3,1),score1(idx==3,2),'g.','MarkerSize',12)
            if K(i)==4

plot(score1(idx==4,1),score1(idx==4,2),'y.','MarkerSize',12)
                end
            end
        end
    end

    plot(ctrs(:,1),ctrs(:,2),'kx','MarkerSize',12,'LineWidth',2)
    plot(ctrs(:,1),ctrs(:,2),'ko','MarkerSize',12,'LineWidth',2)
```

```

if K(i)==2
    legend('Cluster 1','Cluster 2','Centroids')
end
if K(i)==3
    legend('Cluster 1','Cluster 2','Cluster3','Centroids')
end
if K(i)==4
    legend('Cluster 1','Cluster
2','Cluster3','Cluster4','Centroids')
end
title(['Clustered scatter of 1st 2 PCA scores for',
filenames50f(i)], 'Interpreter', 'none')

saveas(gcf, [d1(1:end-3) '2clusteredPCAscatter.jpg'])

% clustered spikes plotting
figure;
for j=1:size(SCORE50{i}(:,1))
    if idx(j)==1
        plot(t1,SPIKES50{i}(j,:), 'r')
        hold on;
    end
end
for j=1:size(SCORE50{i}(:,1))
    if idx(j)==2
        plot(t1,SPIKES50{i}(j,:), 'b')
        hold on;
    end
end
for j=1:size(SCORE50{i}(:,1))
    if idx(j)==3
        plot(t1,SPIKES50{i}(j,:), 'g')
        hold on;
    end
end
title(['Clustered spikes of',
filenames50f(i)], 'Interpreter', 'none')
xlabel('t (ms)')
ylabel('V ( $\mu$ V)')

saveas(gcf, [d2(1:end-3) '1clusteredPCAspikes.jpg'])

cluster1=[];
cluster2=[];
cluster3=[];
for j=1:size(idx,1)
    if idx(j)==1
        cluster1=[cluster1;LOC50{i}(j)];

        elseif idx(j)==2
            cluster2=[cluster2;LOC50{i}(j)];

            elseif idx(j)==3
                cluster3=[cluster3;LOC50{i}(j)];
            end
end
end

```

```

CLUSTER50{i,1}=cluster1;
CLUSTER50{i,2}=cluster2;
CLUSTER50{i,3}=cluster3;

FR50(i,1)=size(CLUSTER50{i,1},1);
FR50(i,2)=size(CLUSTER50{i,2},1);
FR50(i,3)=size(CLUSTER50{i,3},1);
FR50(i,:)=FR50(i,+)/time(i);

ISI50{i,1}=diff(CLUSTER50{i,1});
ISI50{i,2}=diff(CLUSTER50{i,2});
ISI50{i,3}=diff(CLUSTER50{i,3});

% Creation of ISI histograms
for j=1:3
    figure;
    if ~isempty(ISI50{i,j})
        hist(ISI50{i,j},min(ISI50{i,j}):1:max(ISI50{i,j}))
        title(['Histogram of ISI of ', filenames50f(i), '
cluster ' int2str(j)], 'Interpreter', 'none')
        xlabel('ISI (ms)')
        ylabel('N')
        saveas(gcf, [d3(1:end-3)
'3clustered_PCA_ISI_hist_cluster' int2str(j) '.jpg'])
    end
end
clear ctrs
end

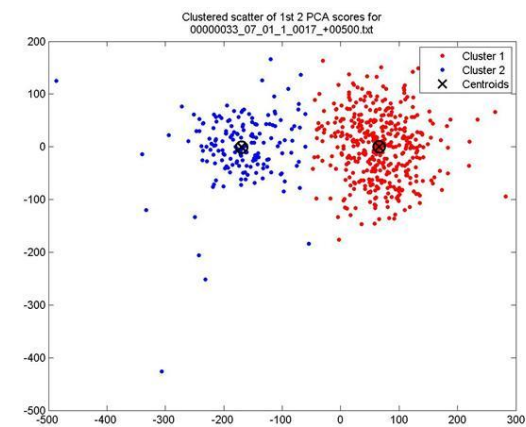
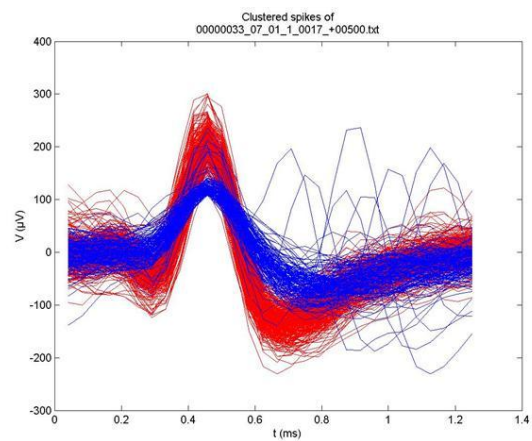
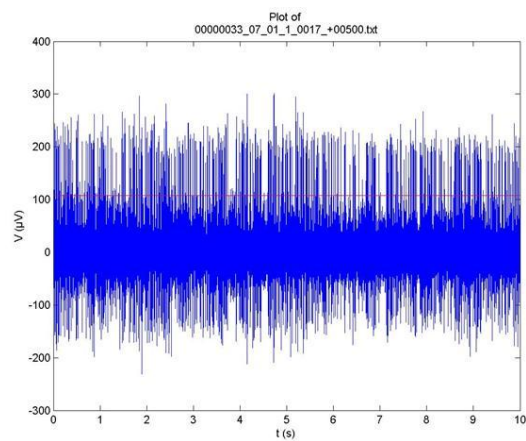
close all
save('C:\Users\Τίμος\Documents\Διπλωματική\Νέος φάκελος\subject
50 (NO)\subject50')

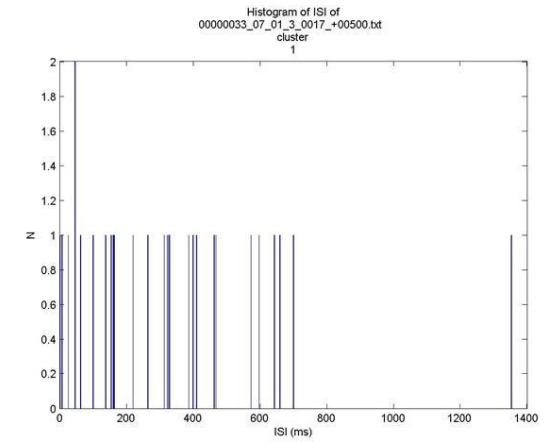
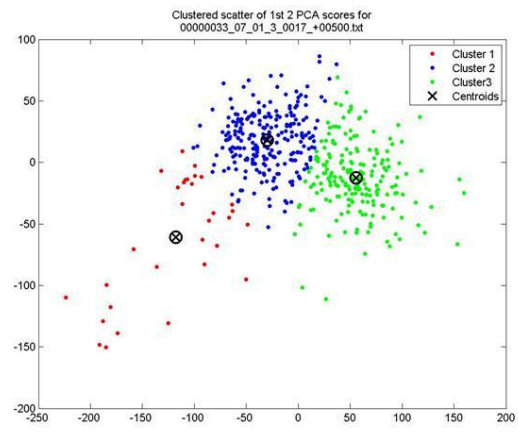
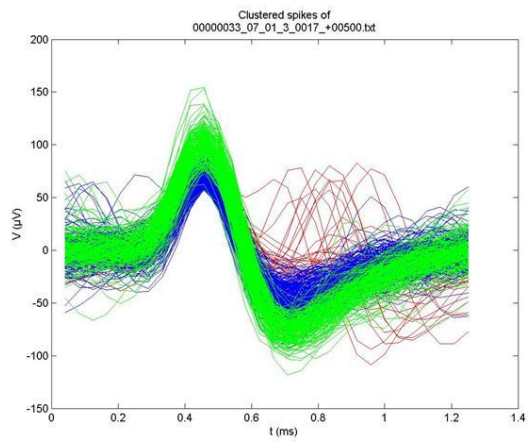
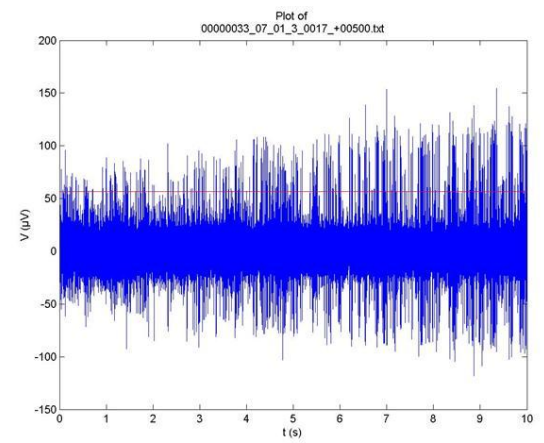
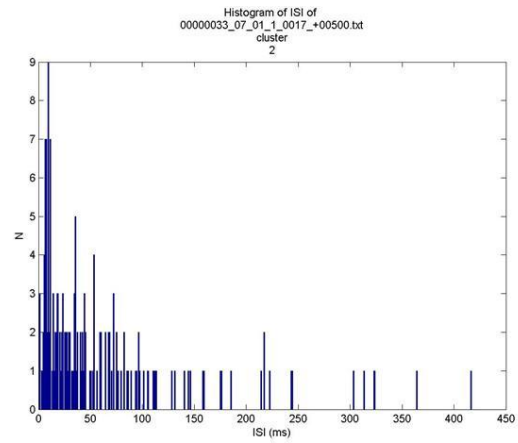
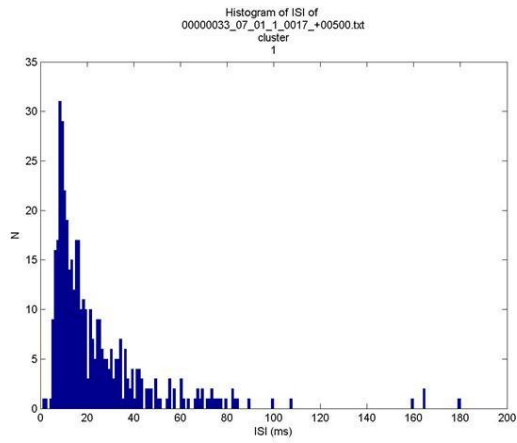
```

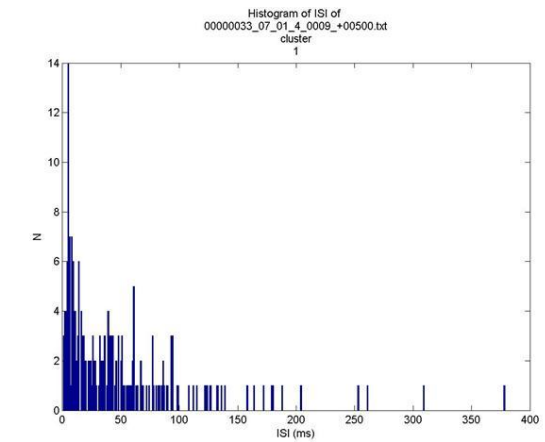
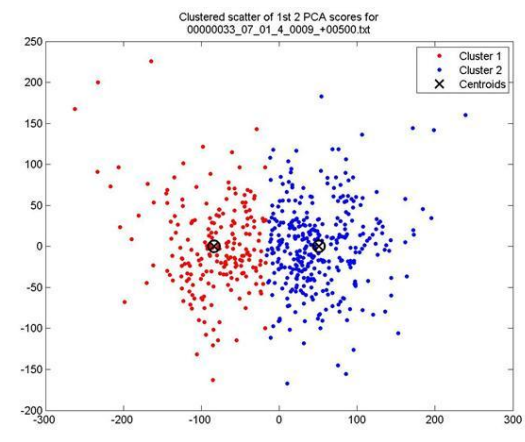
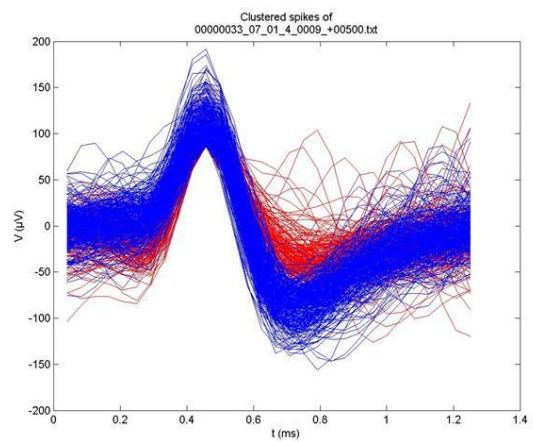
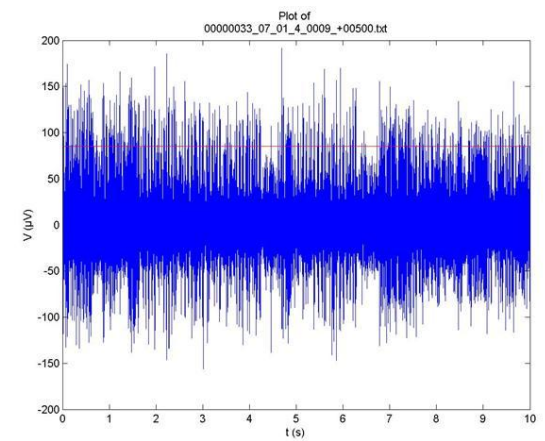
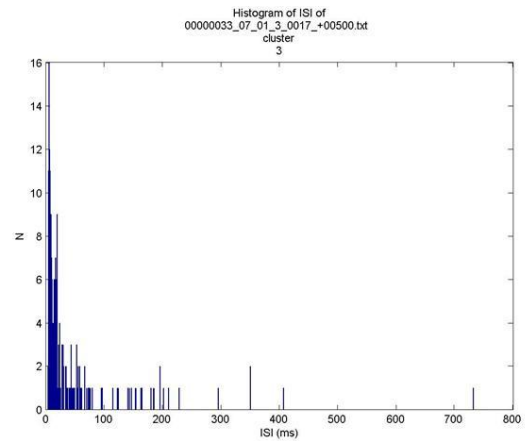
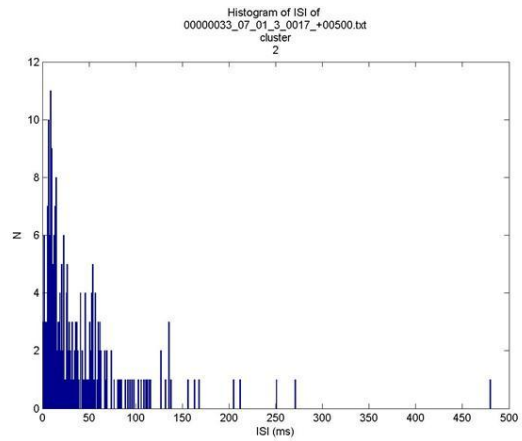
Παράρτημα II

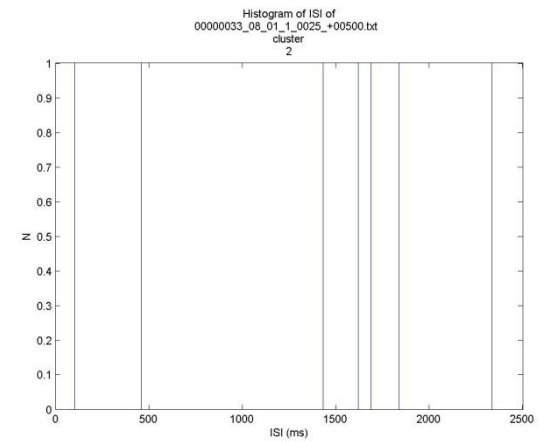
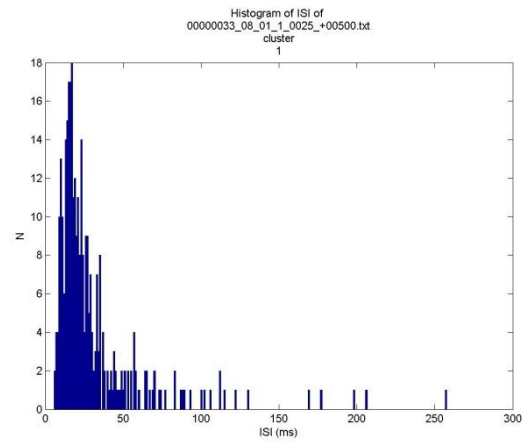
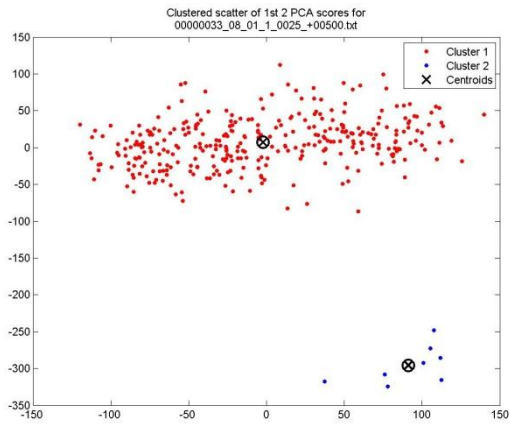
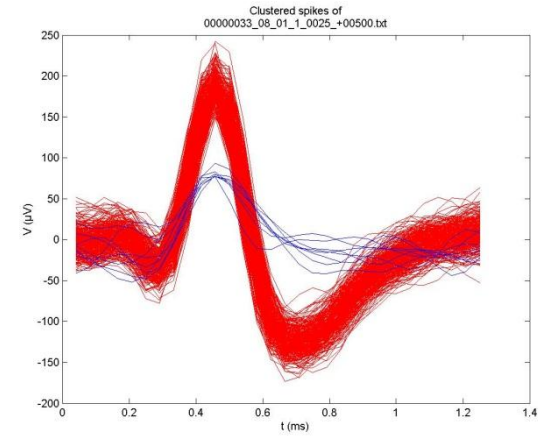
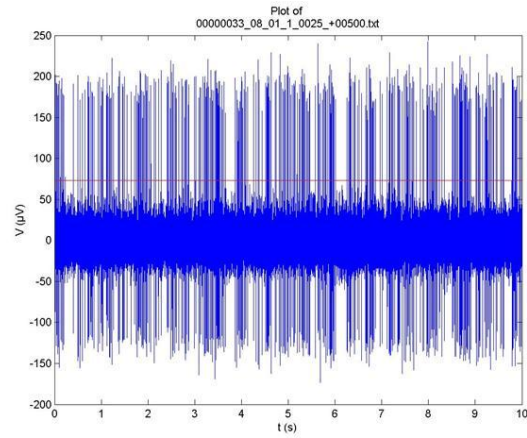
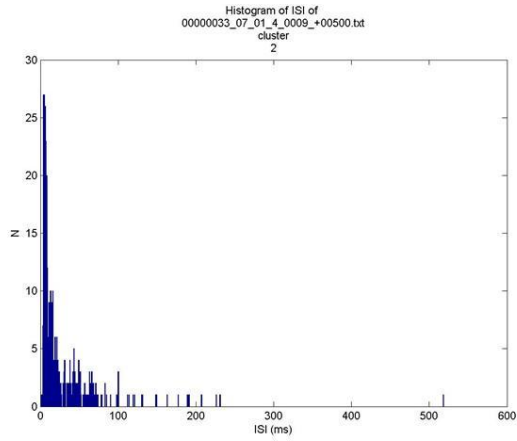
Διαγράμματα

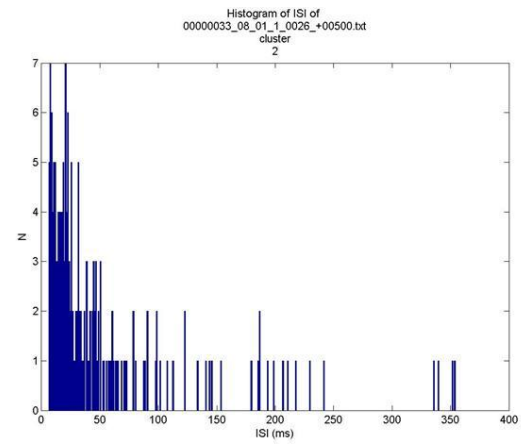
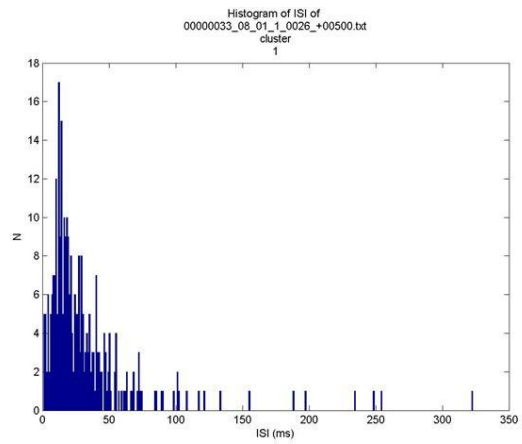
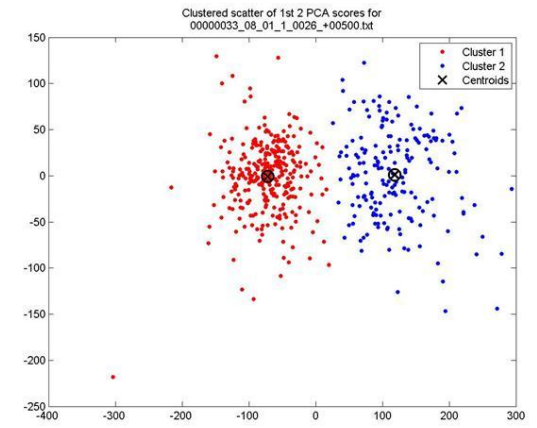
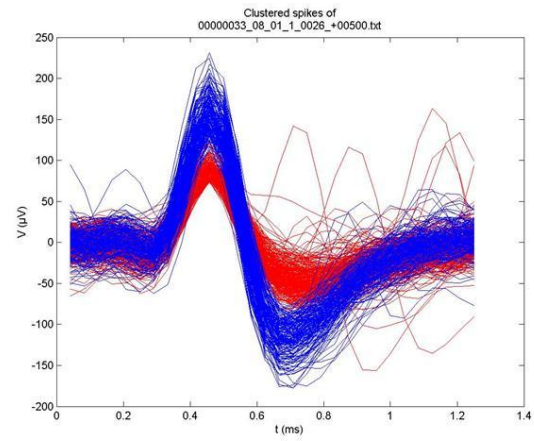
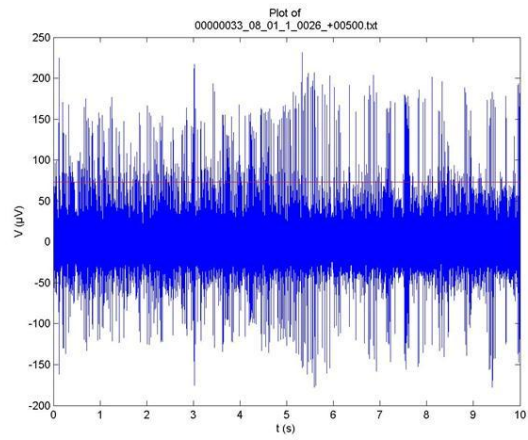
1. Ασθενής 33 (ενεργητική κίνηση)



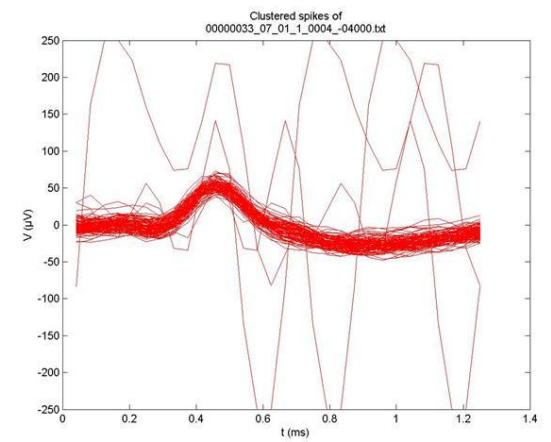
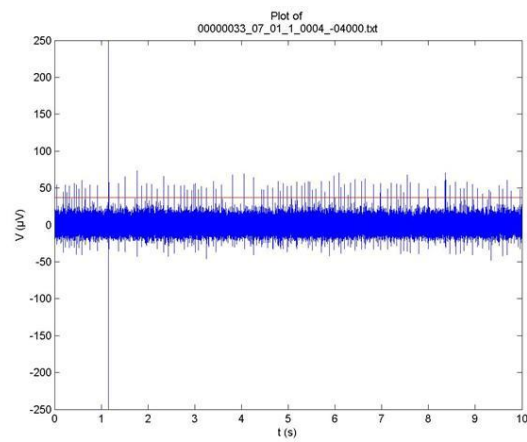
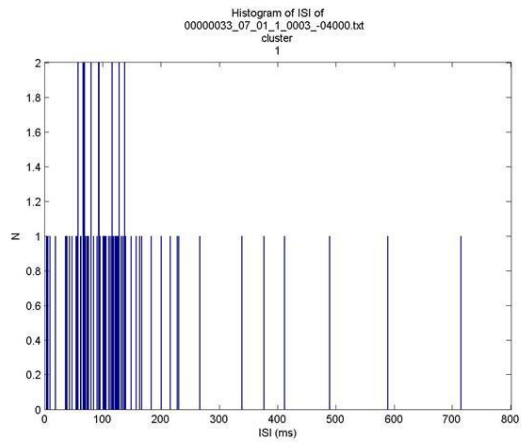
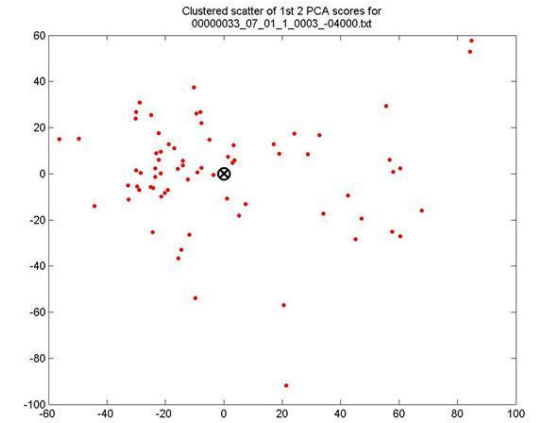
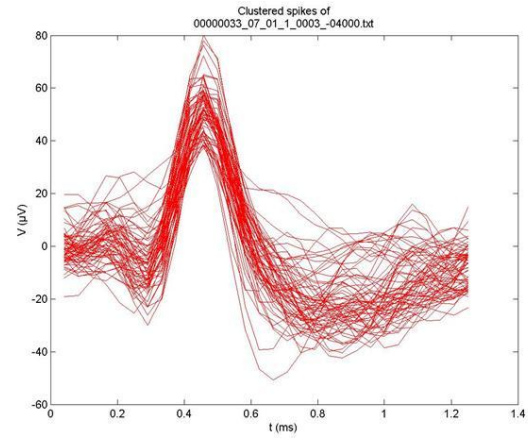
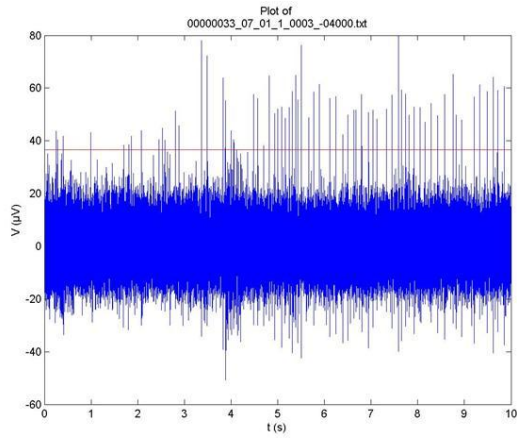


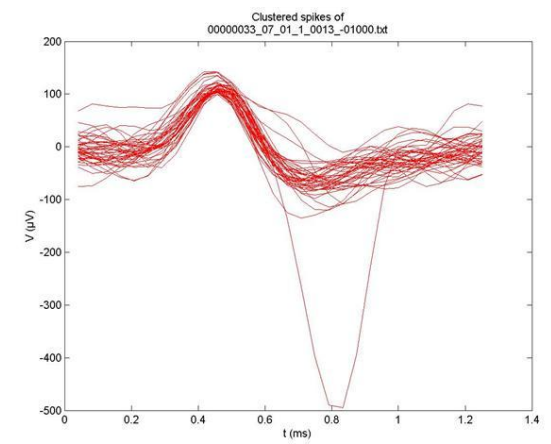
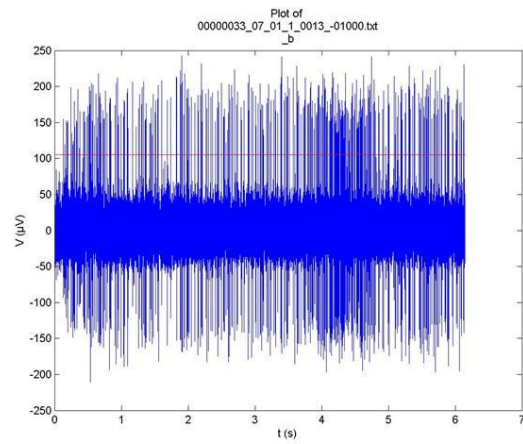
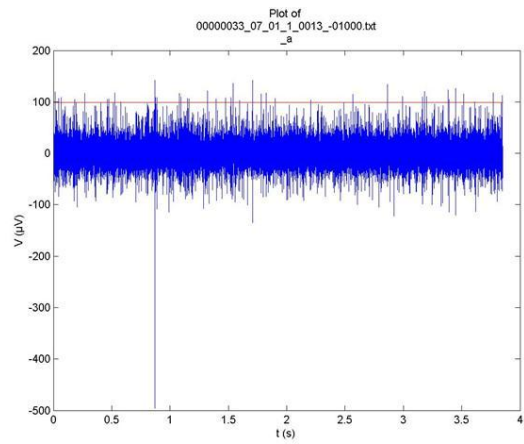
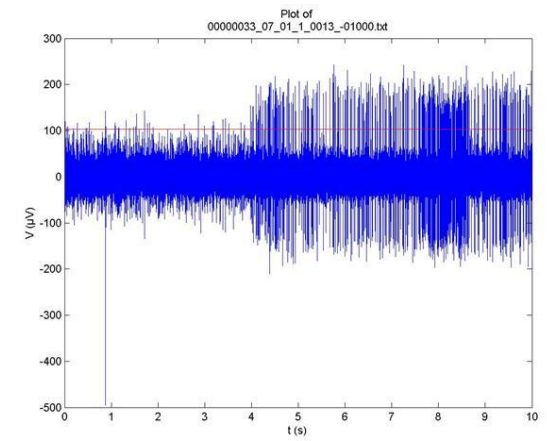
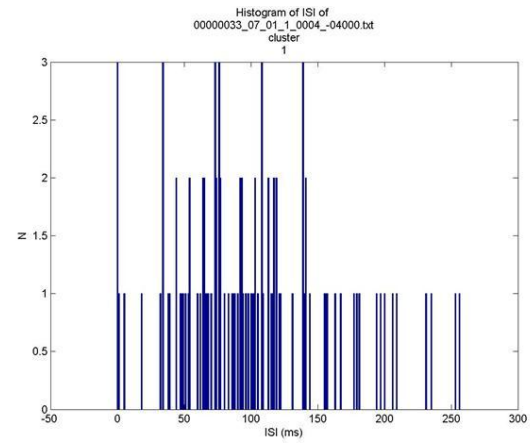
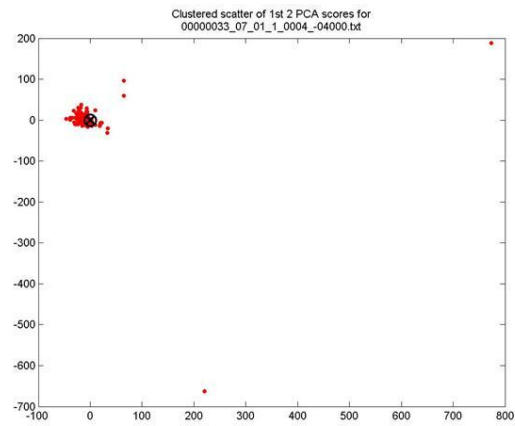


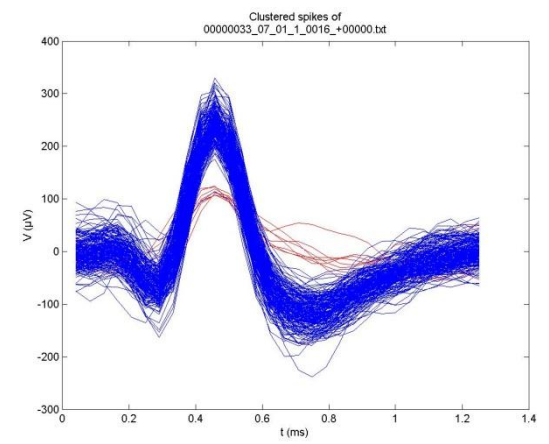
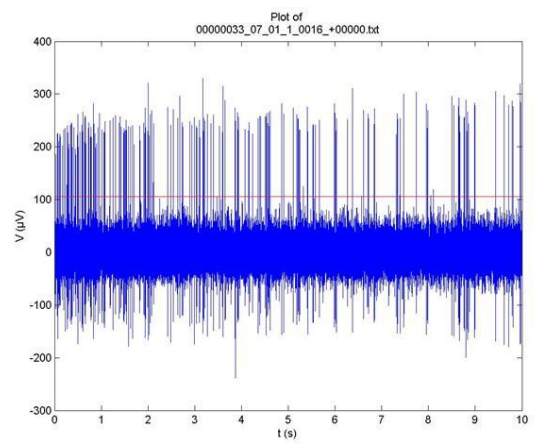
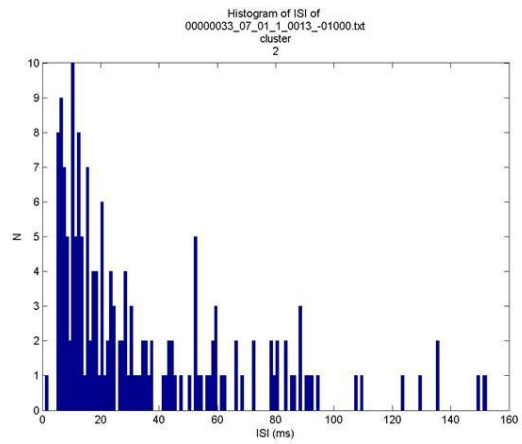
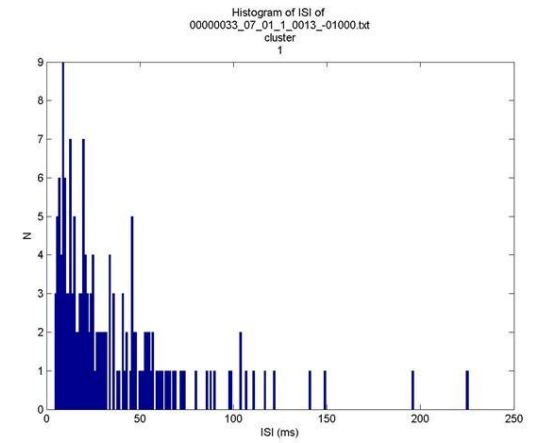
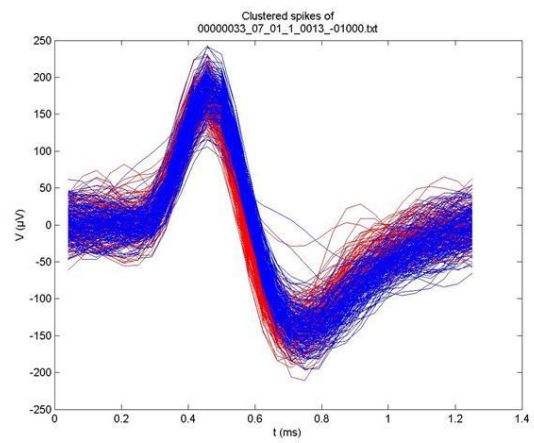
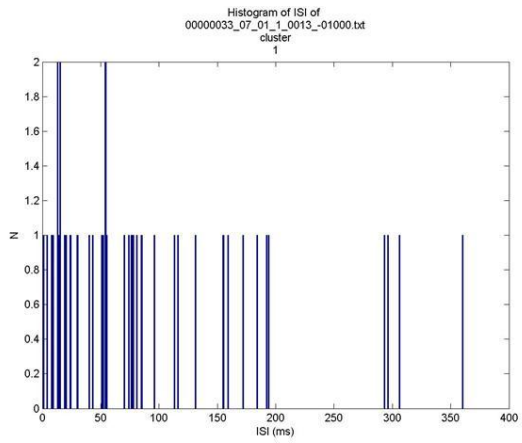


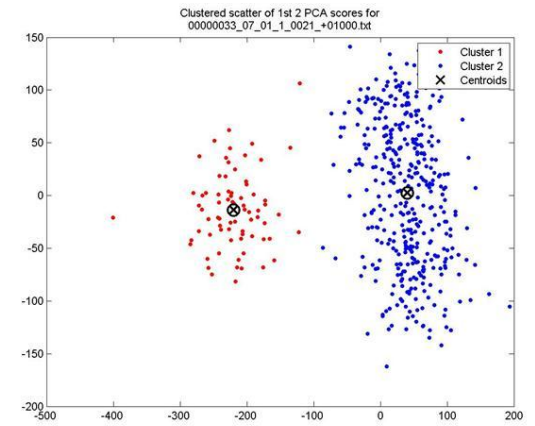
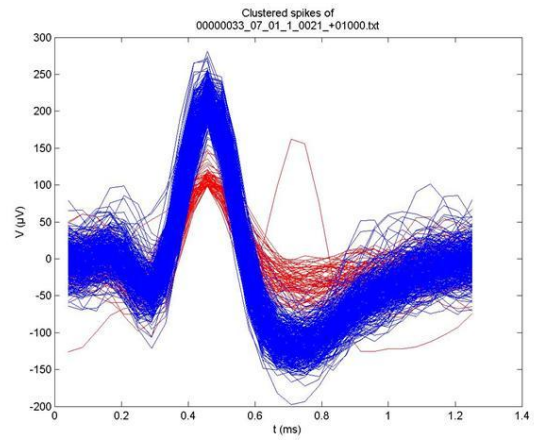
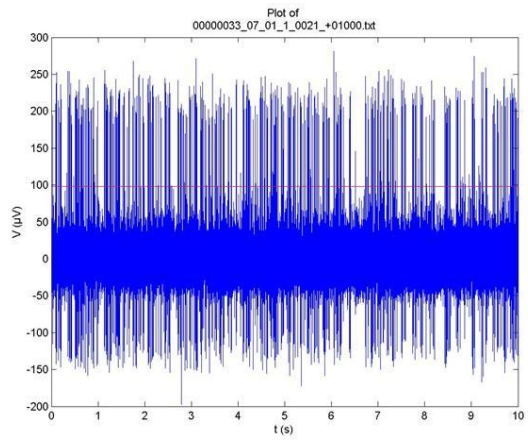
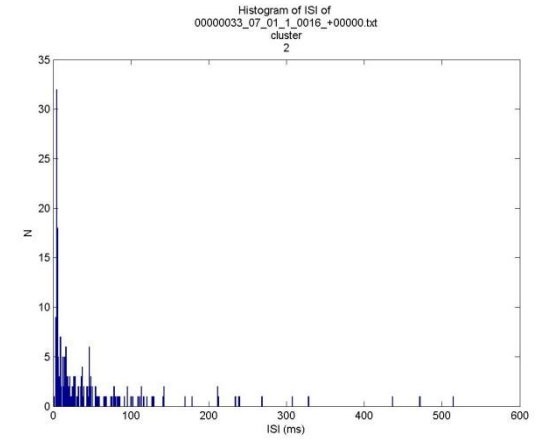
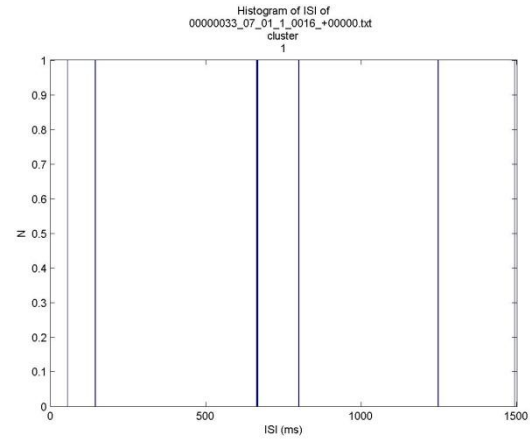
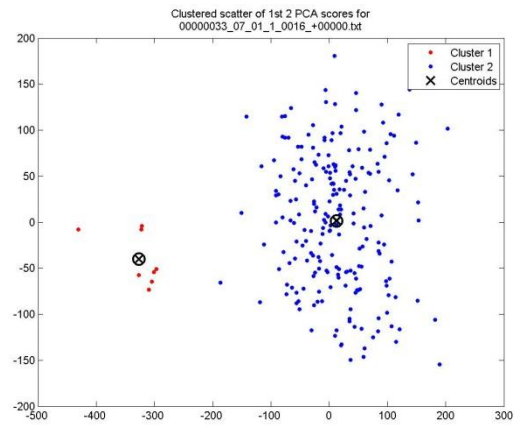


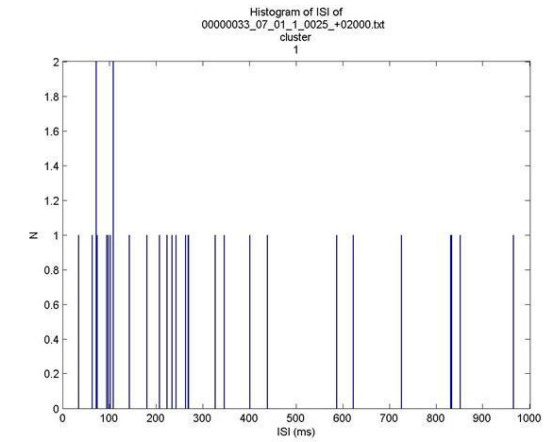
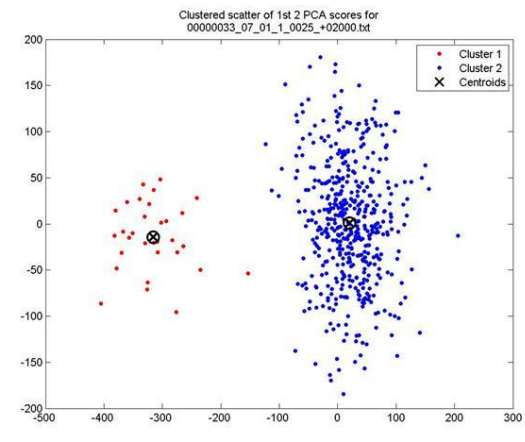
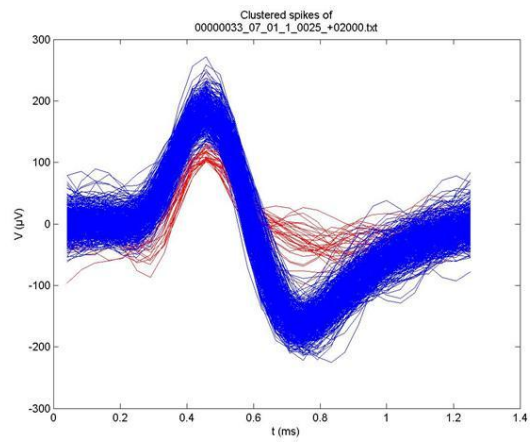
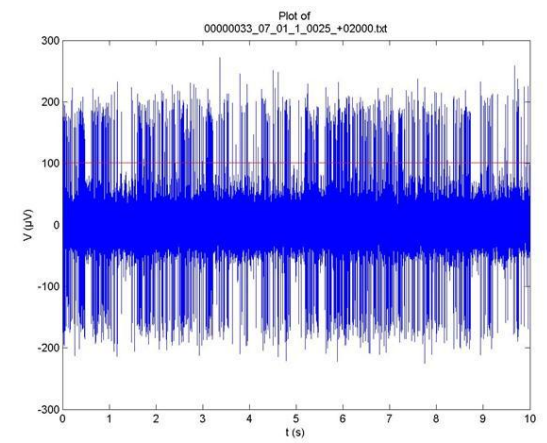
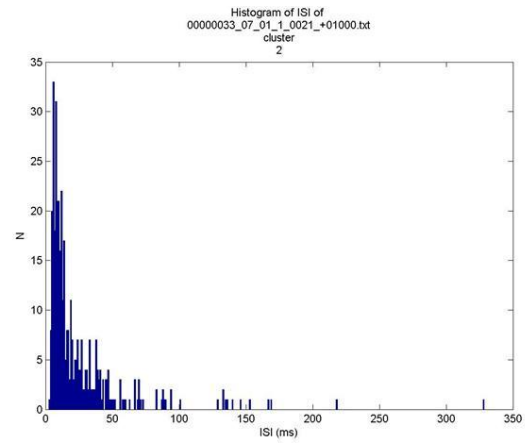
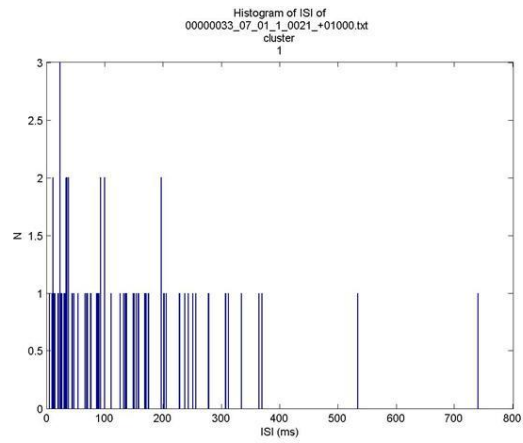
2. Ασθενής 33 (ακινησία)

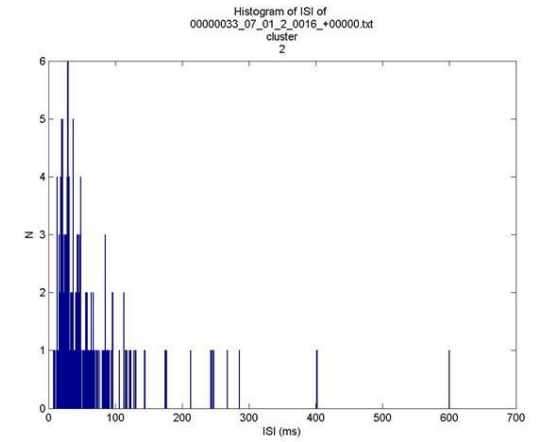
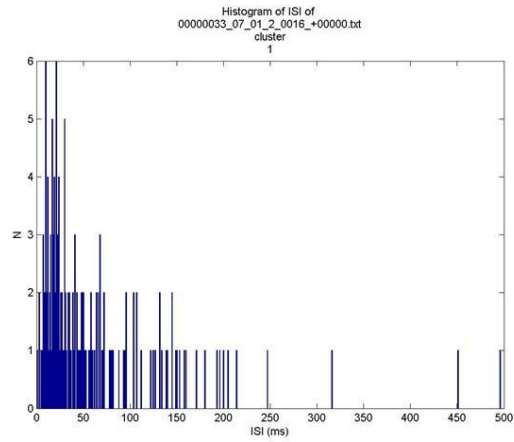
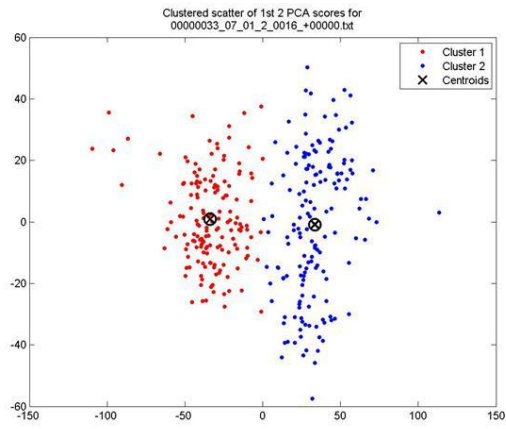
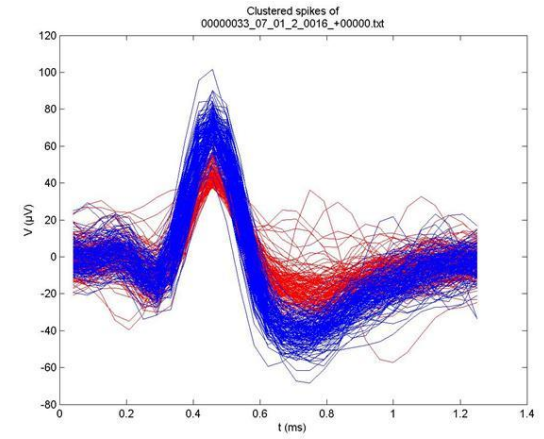
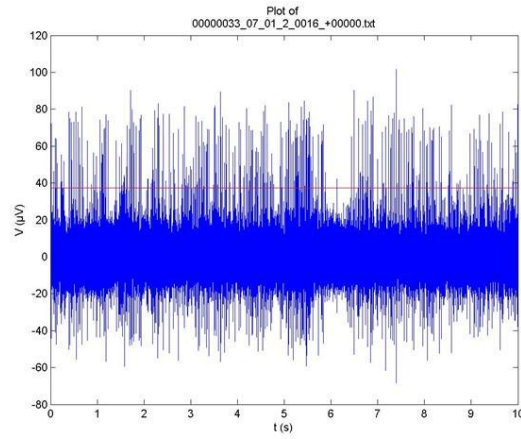
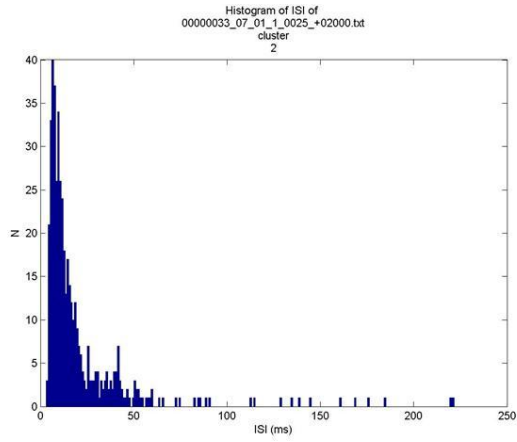


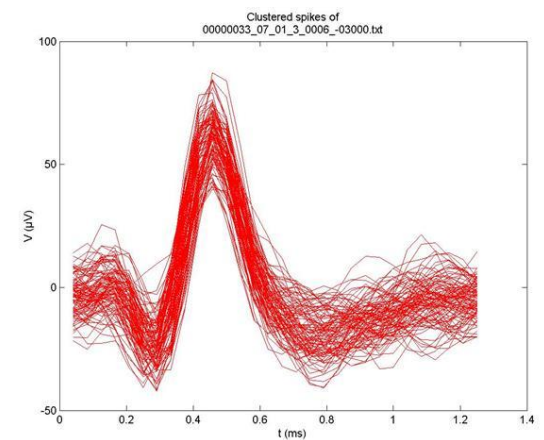
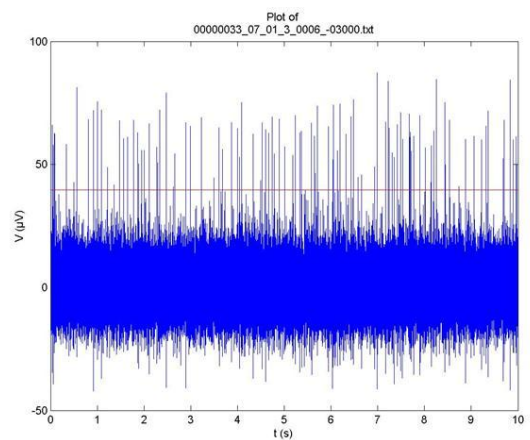
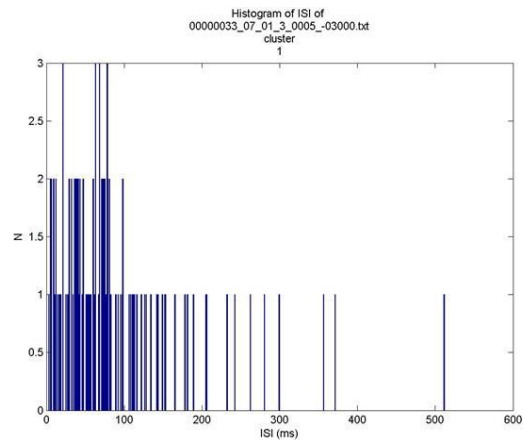
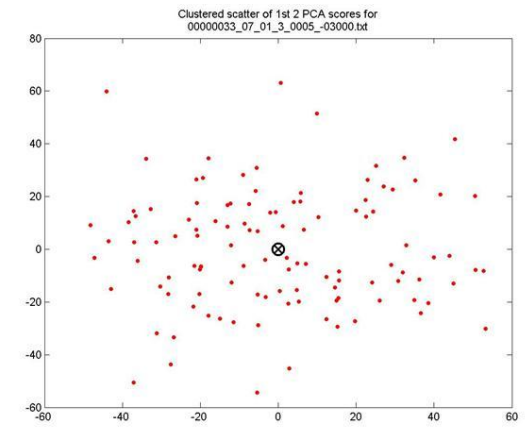
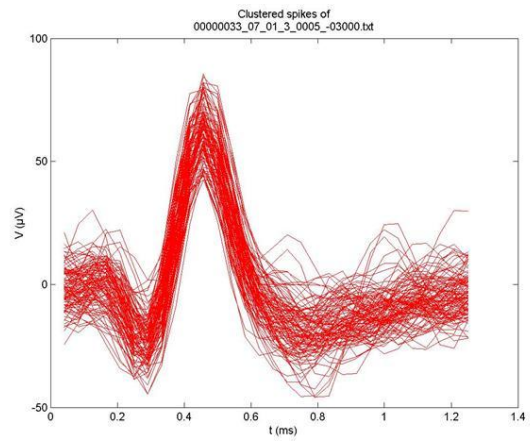
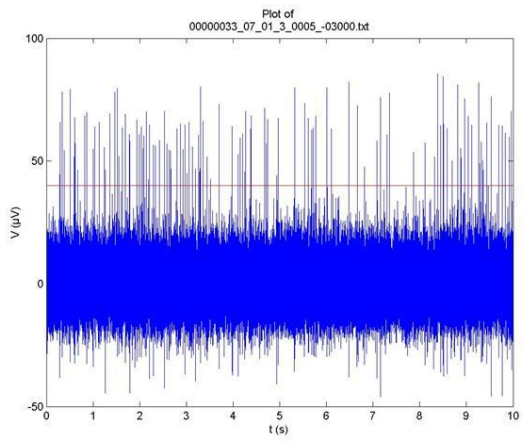


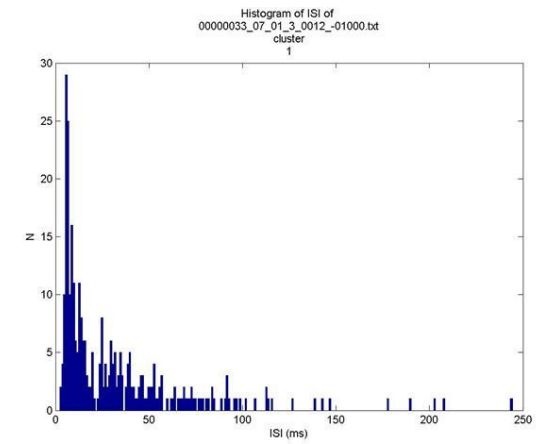
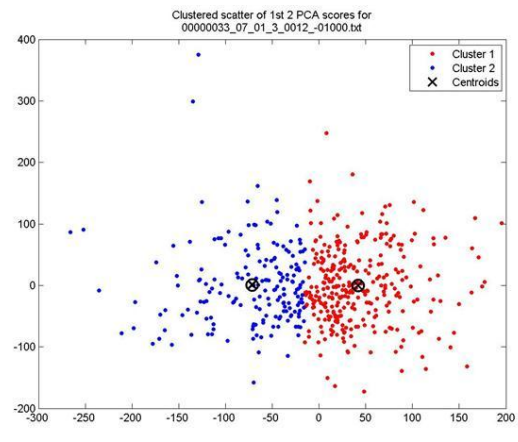
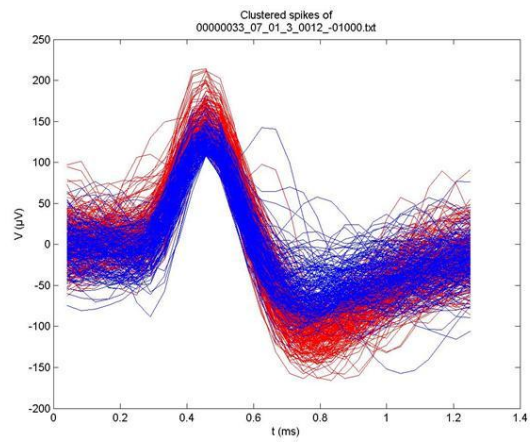
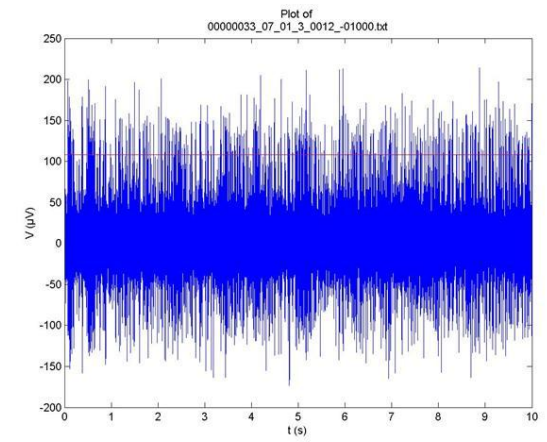
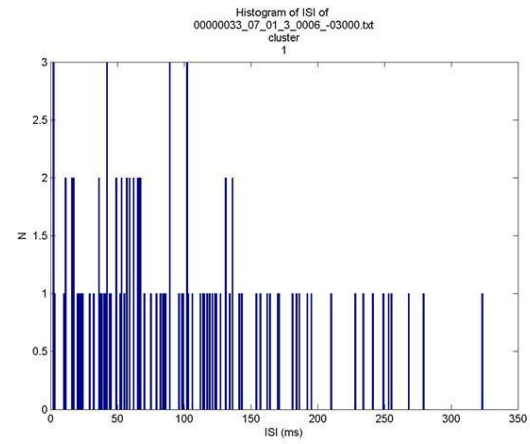
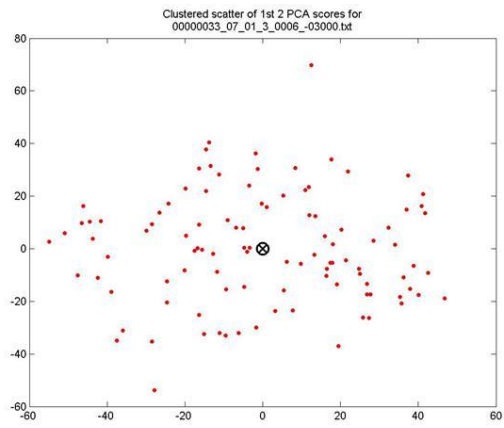


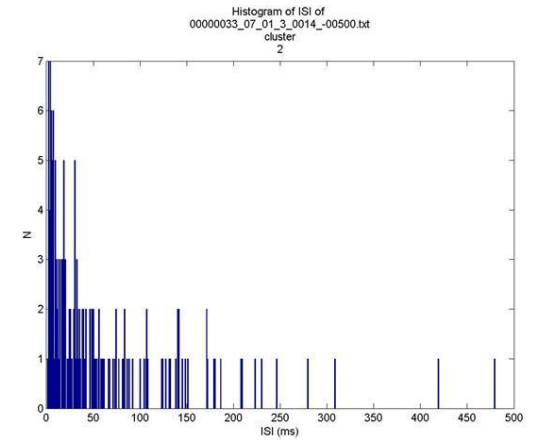
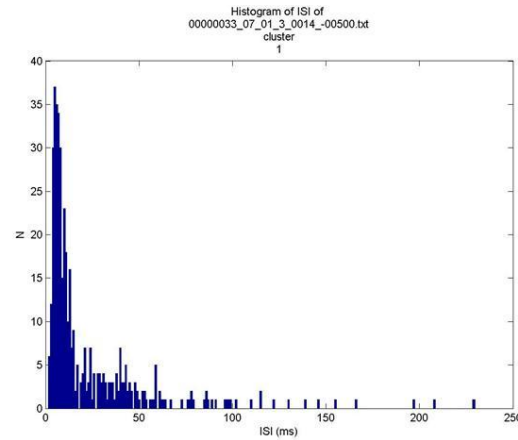
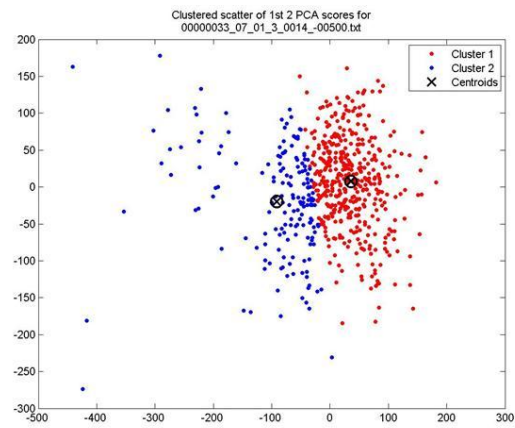
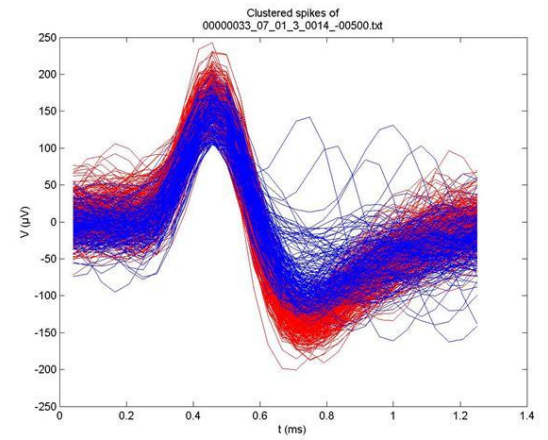
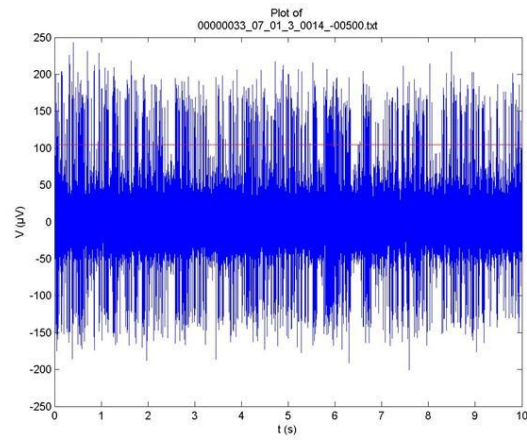
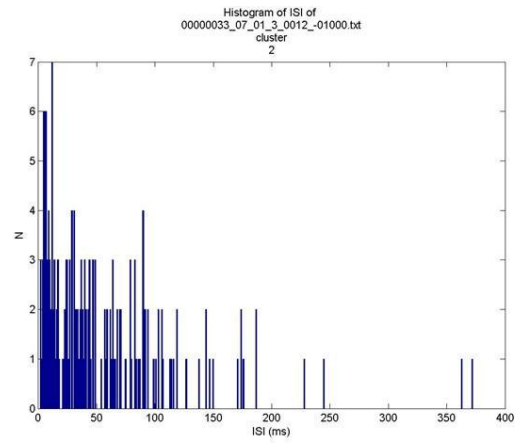


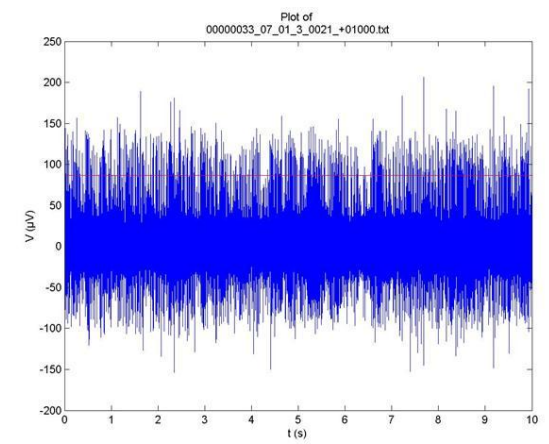
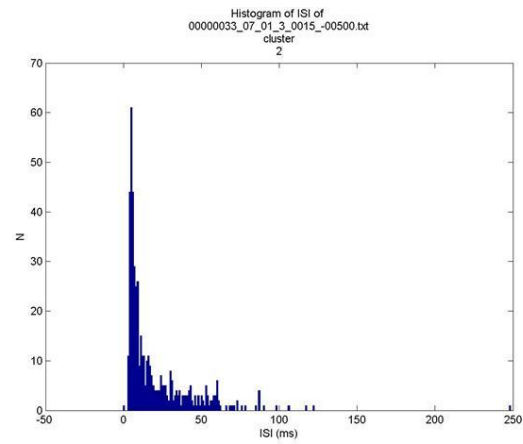
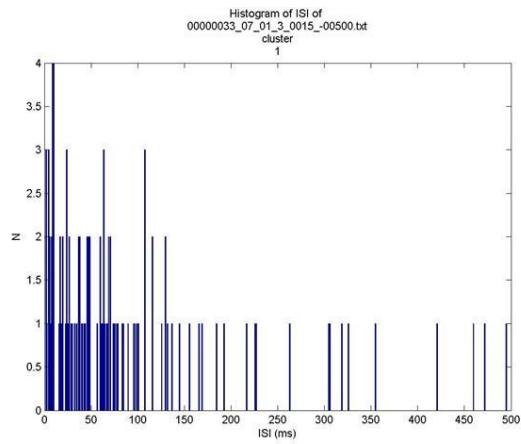
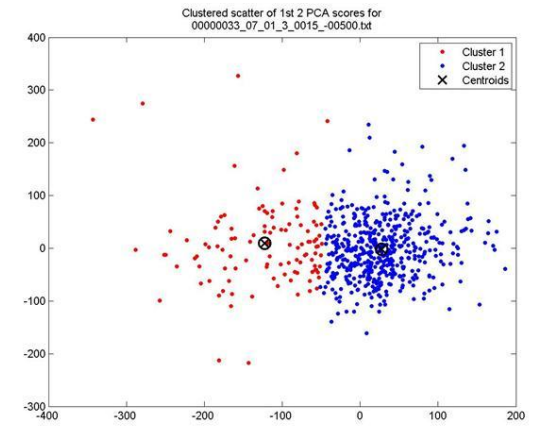
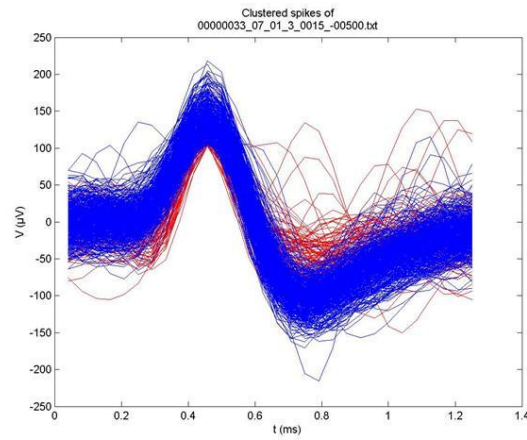
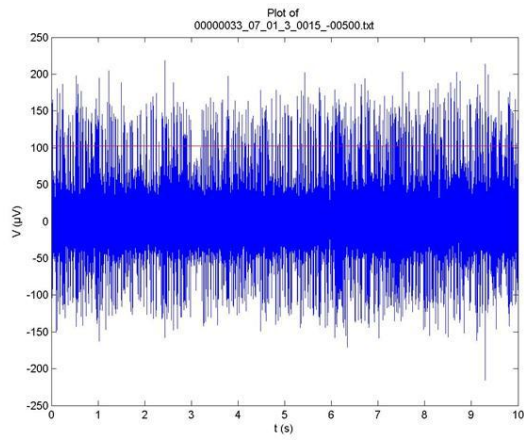


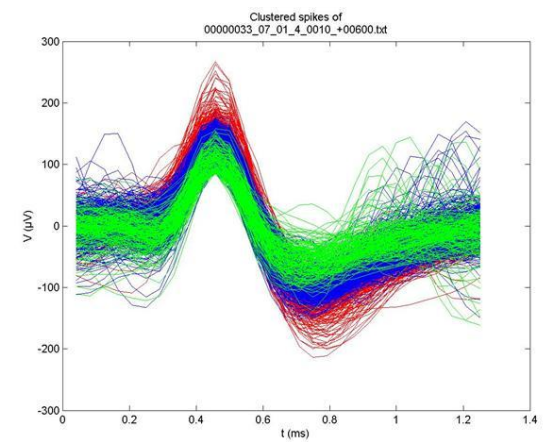
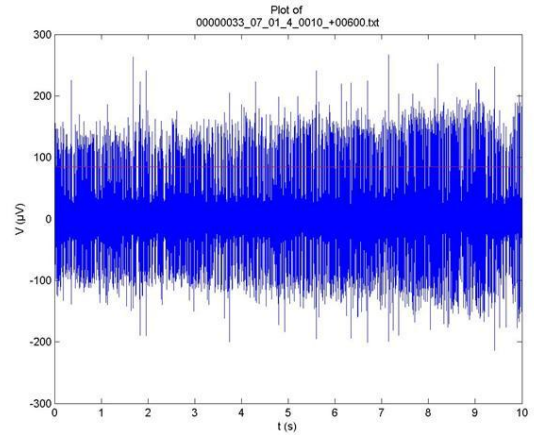
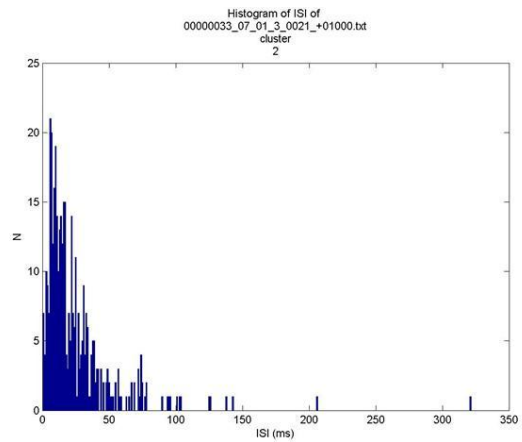
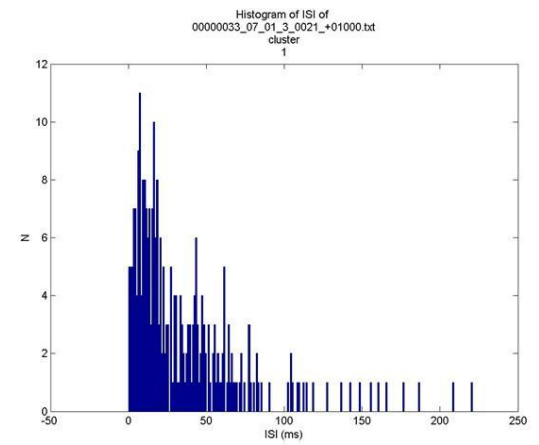
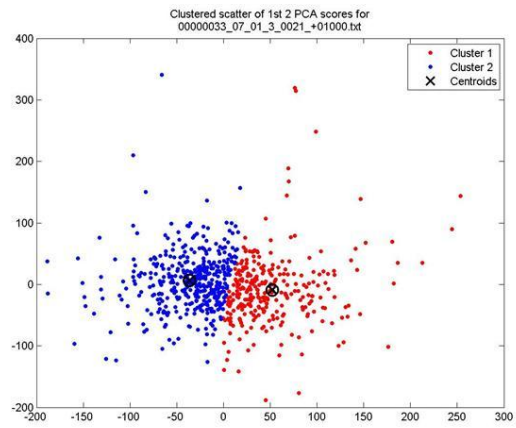
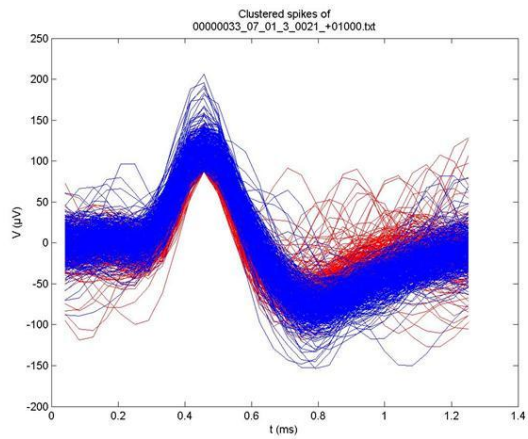


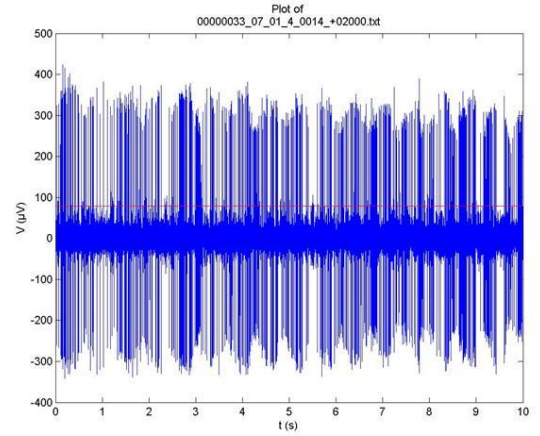
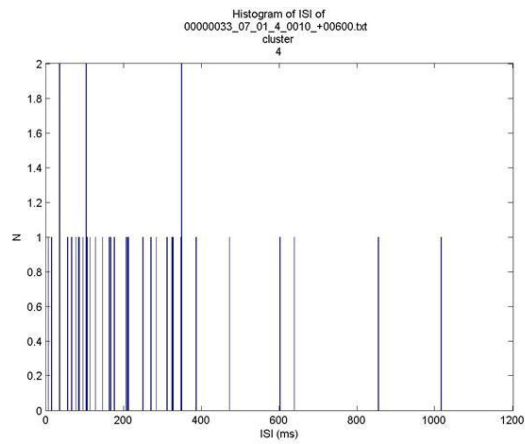
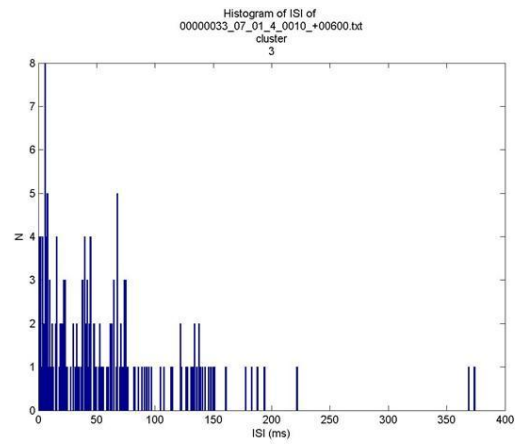
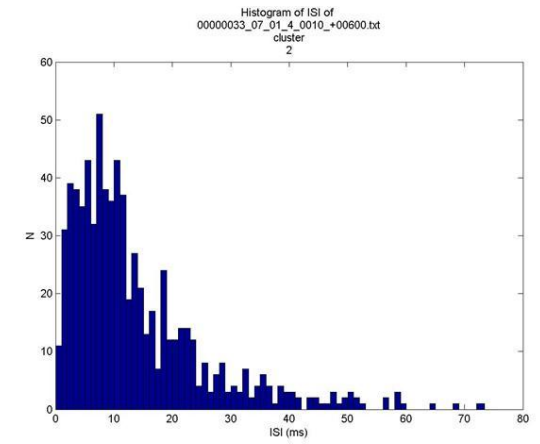
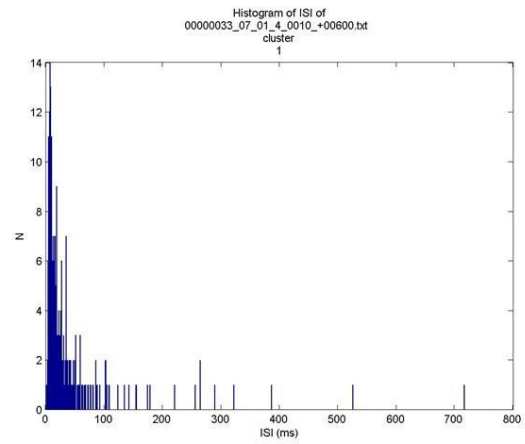
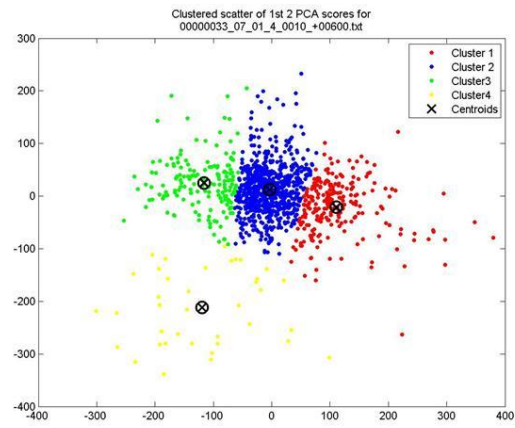


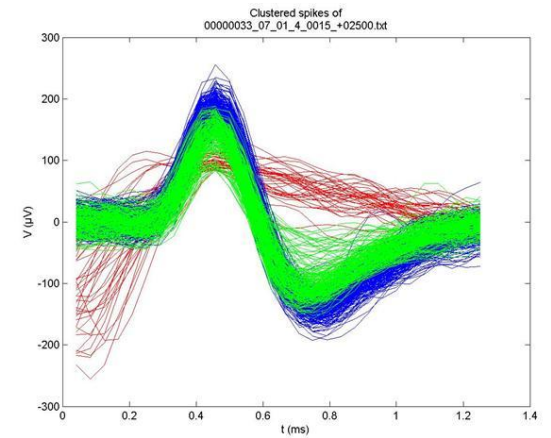
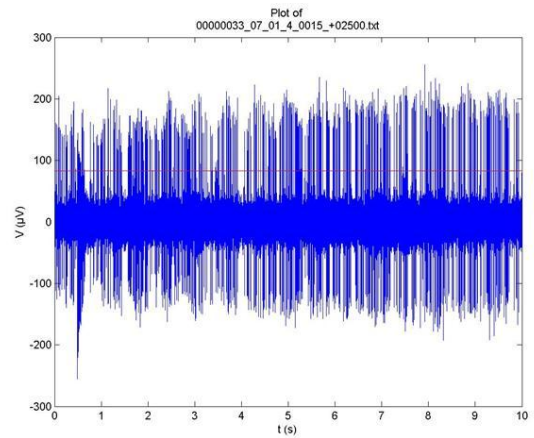
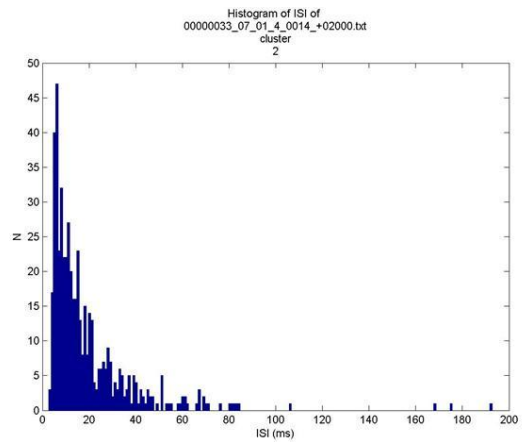
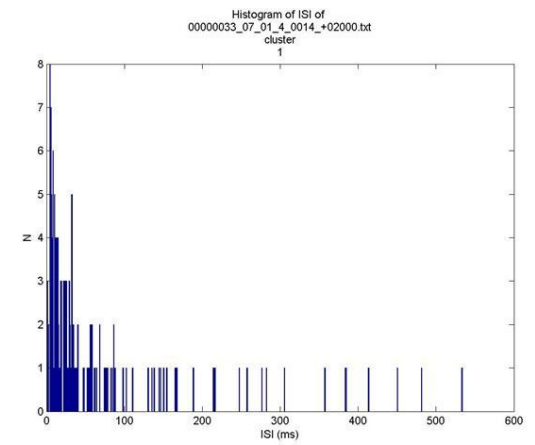
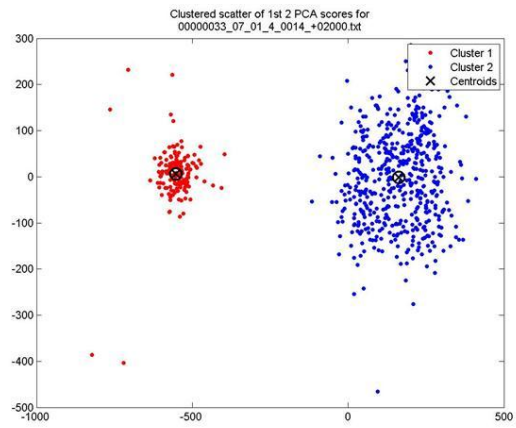
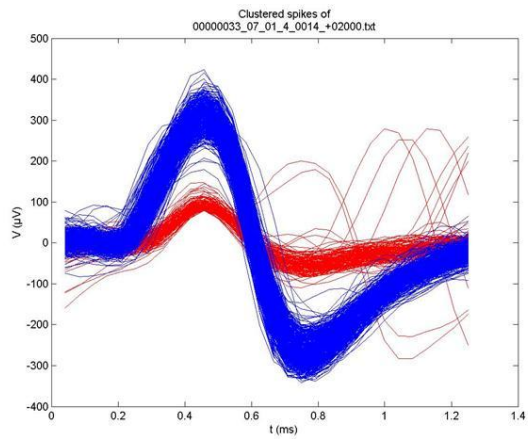


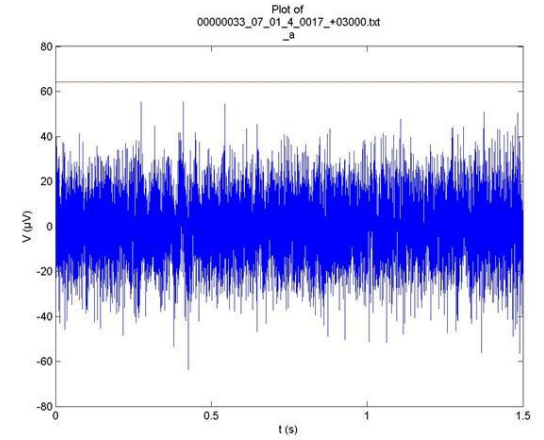
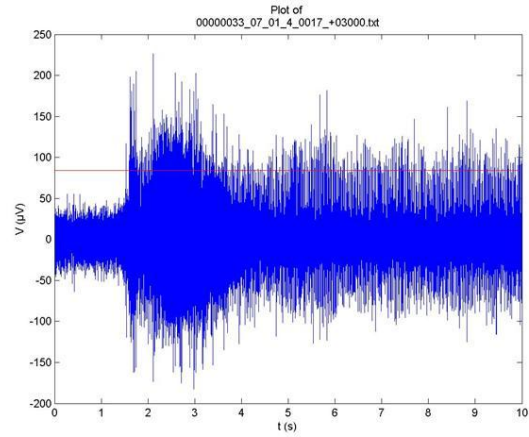
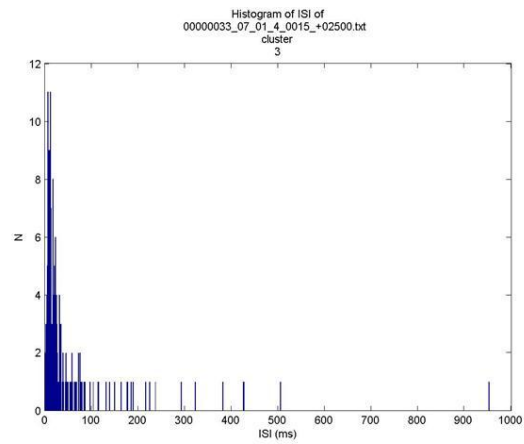
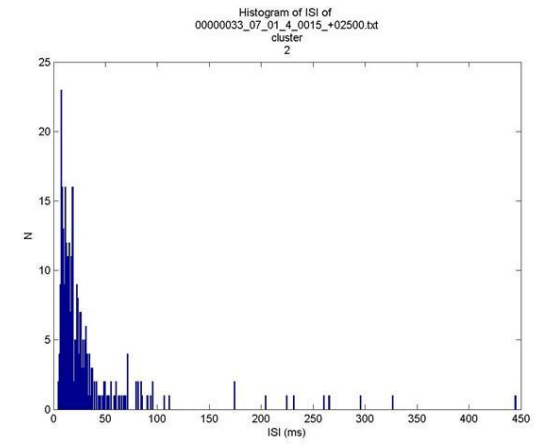
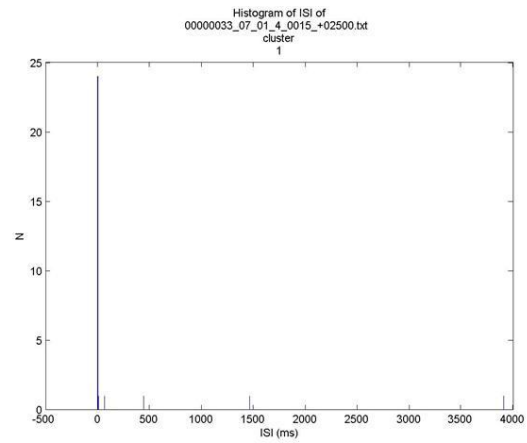
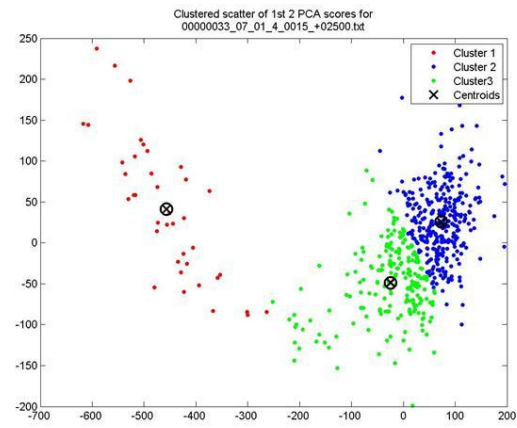


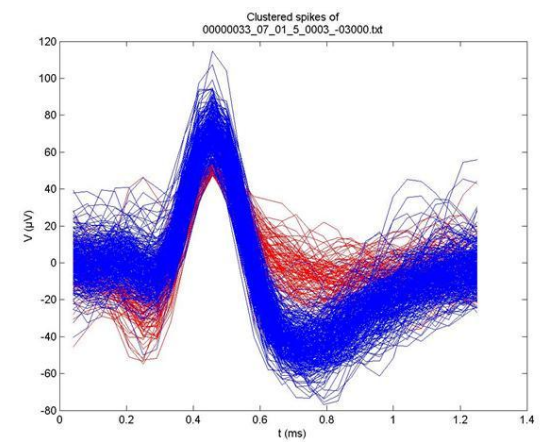
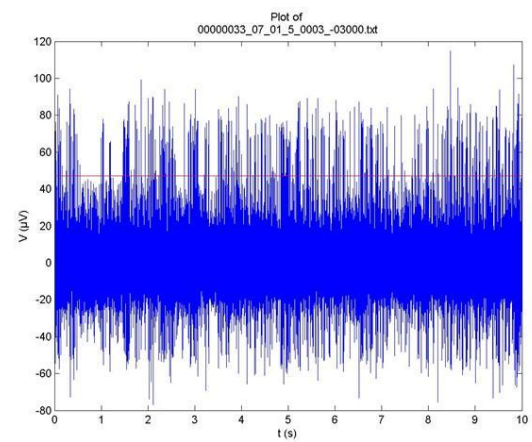
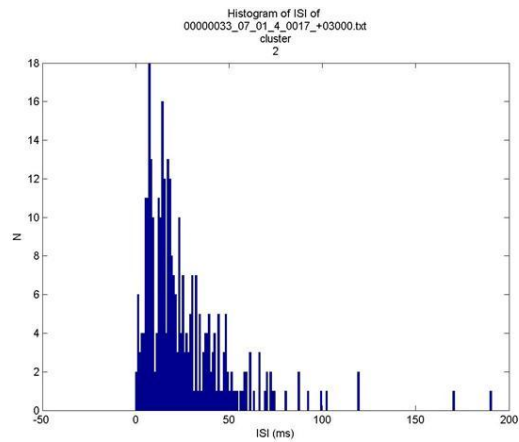
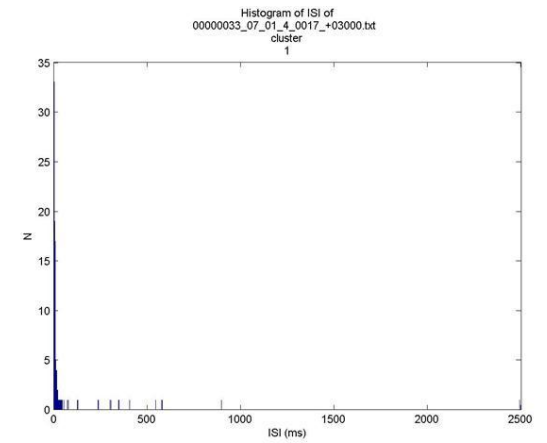
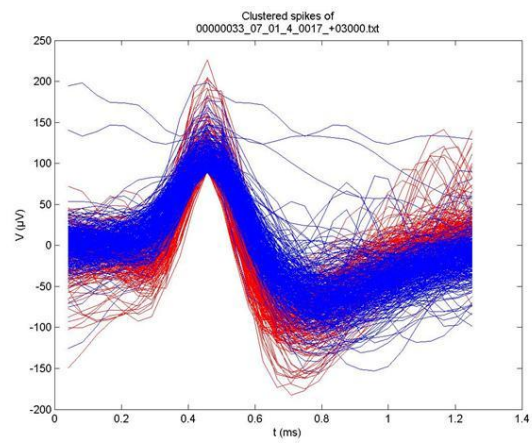
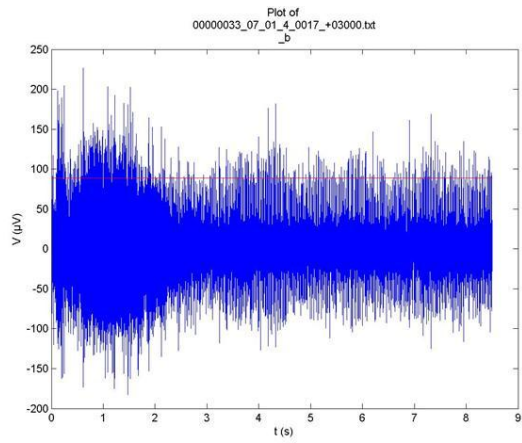


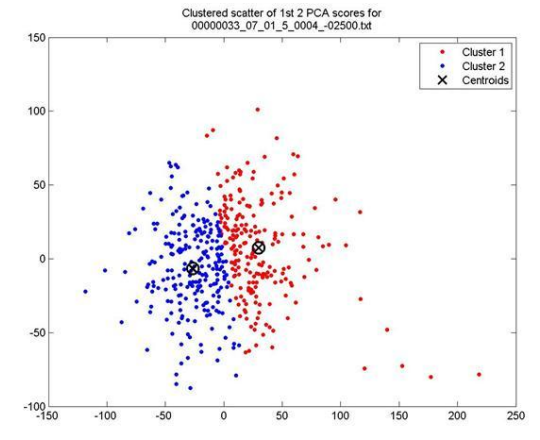
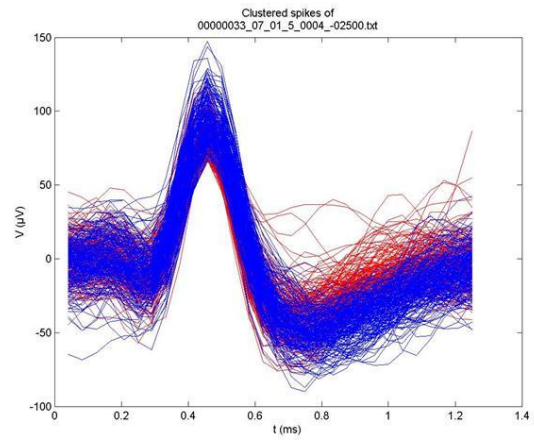
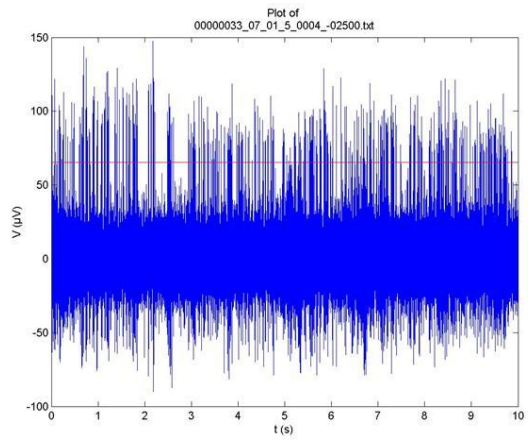
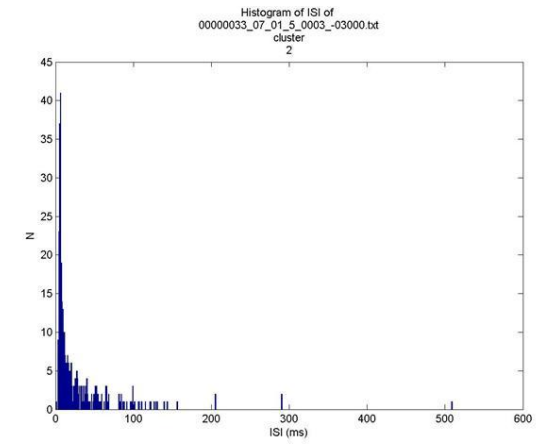
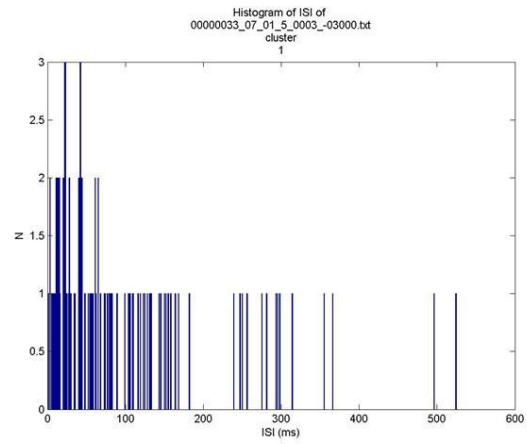
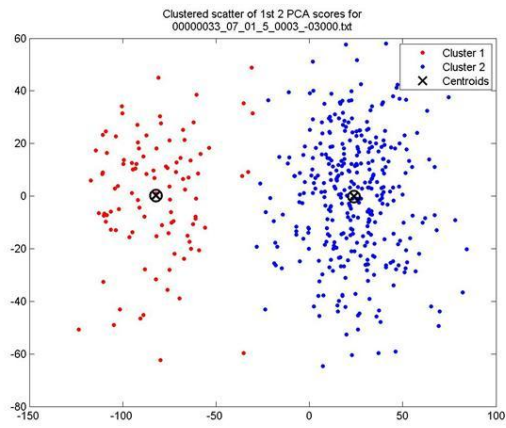


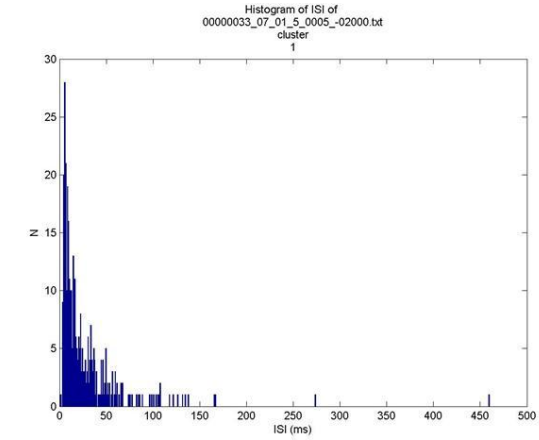
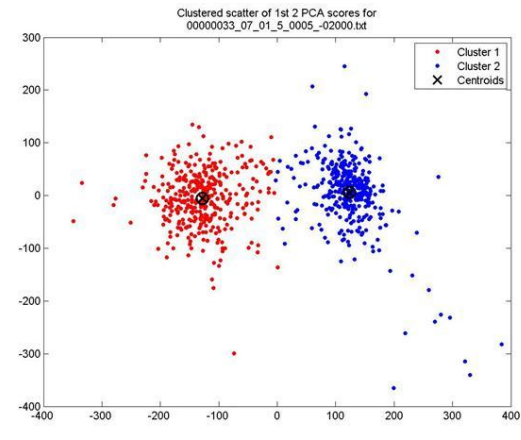
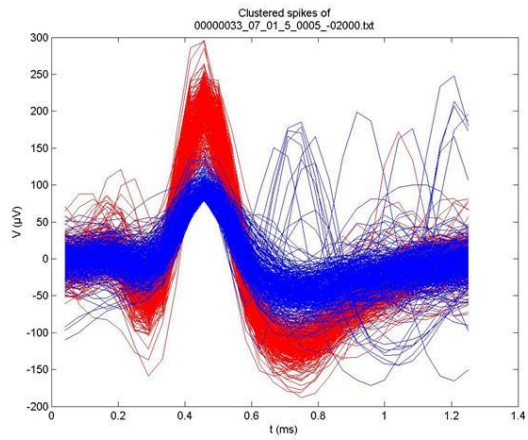
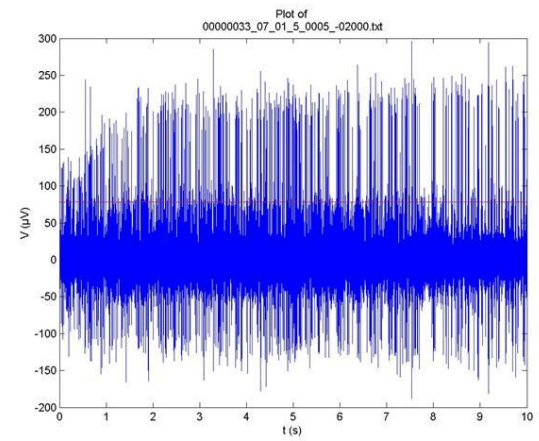
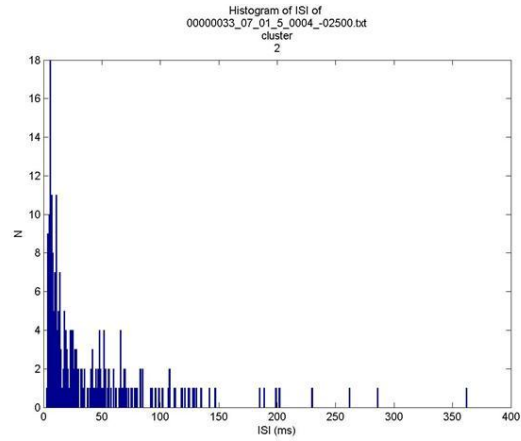
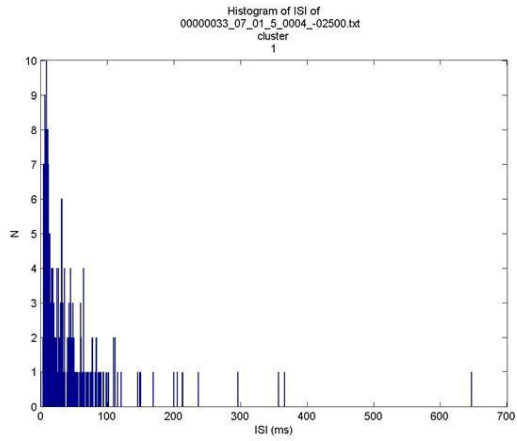


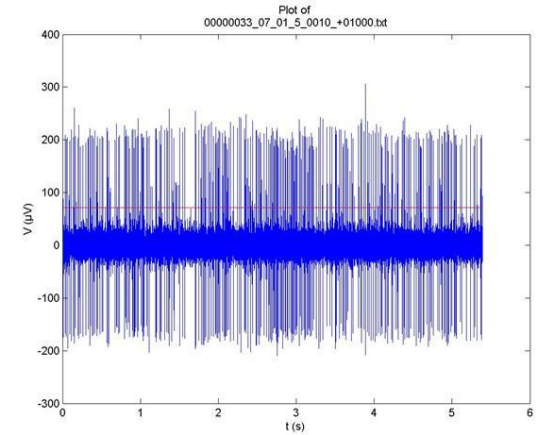
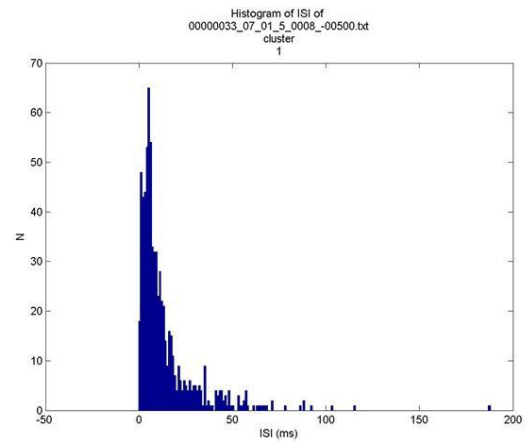
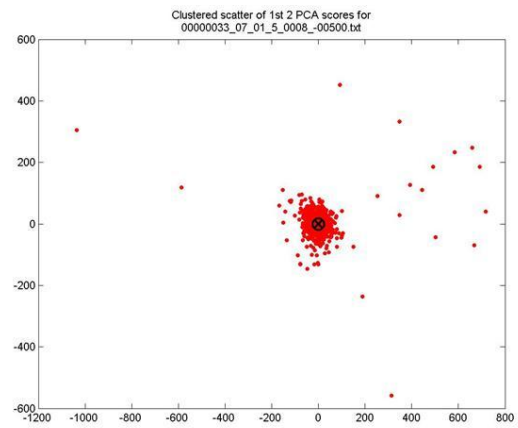
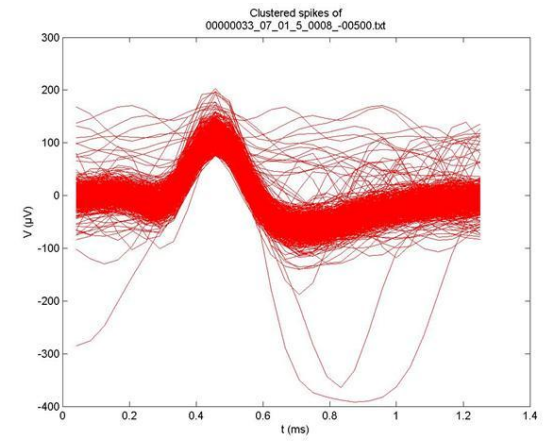
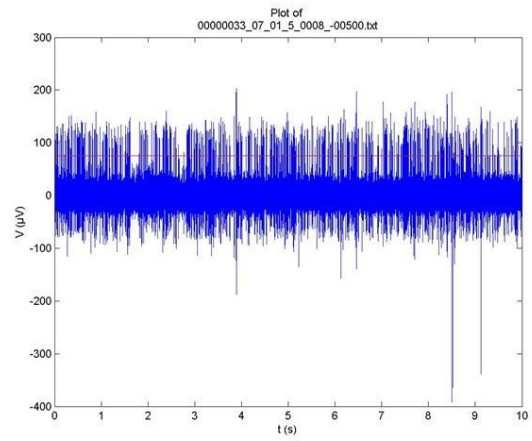
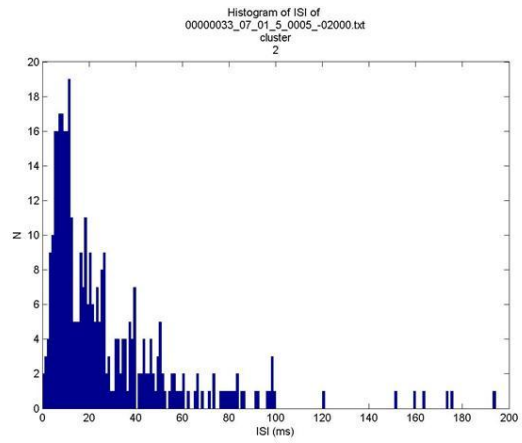


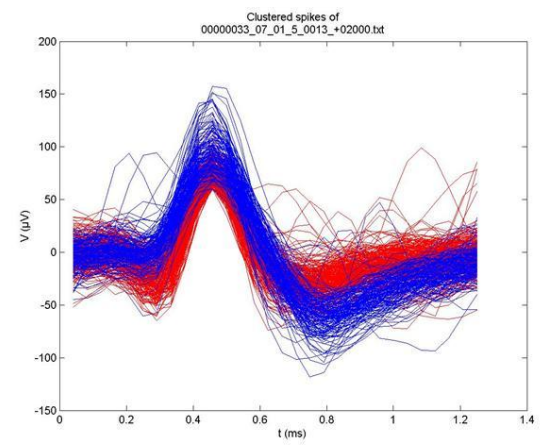
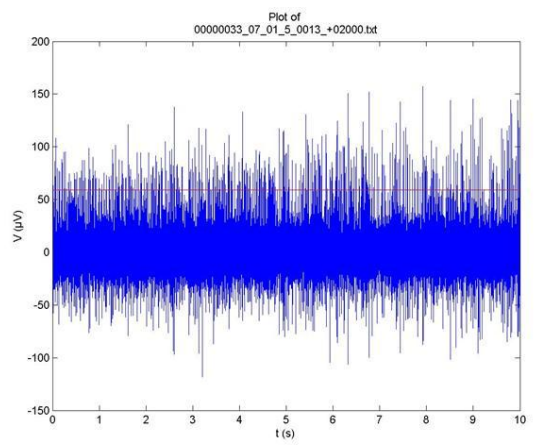
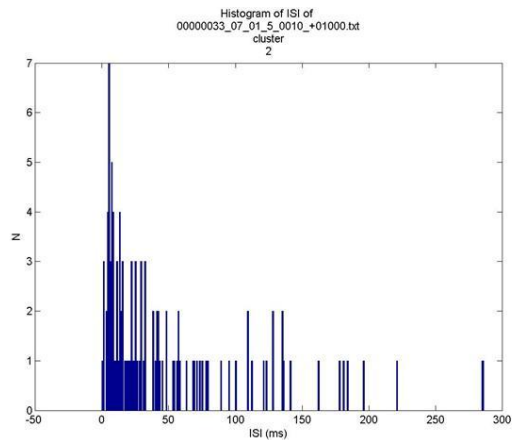
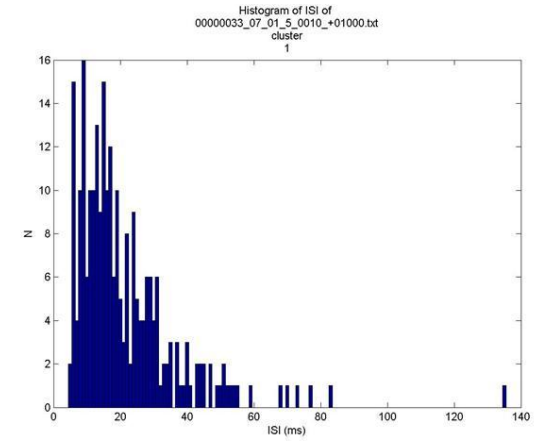
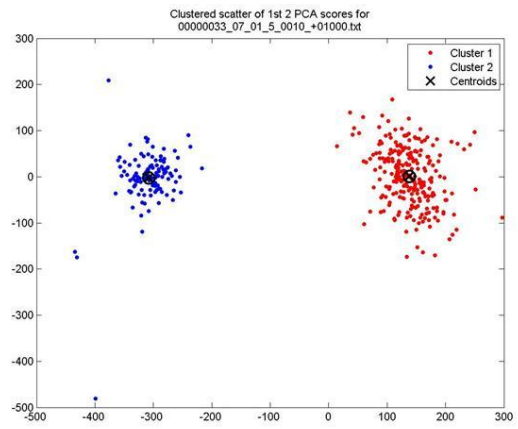
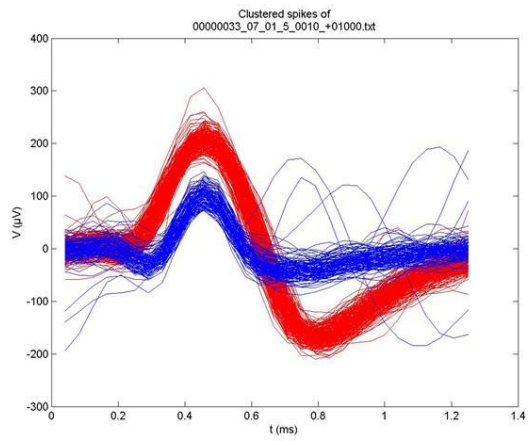


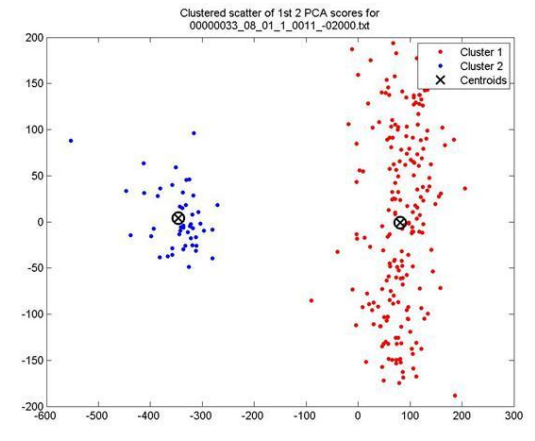
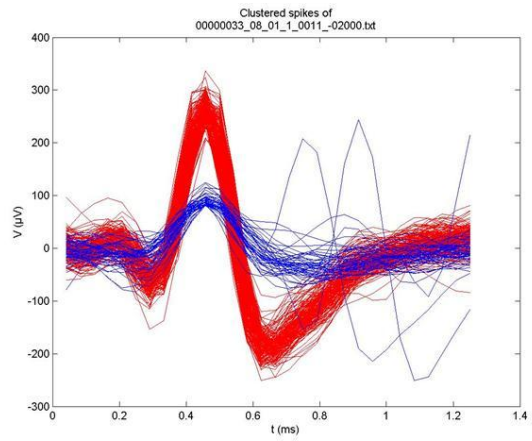
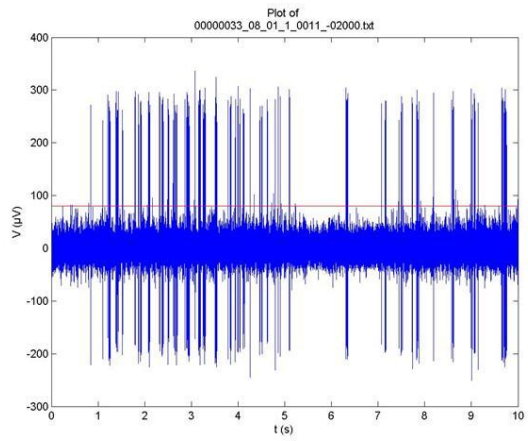
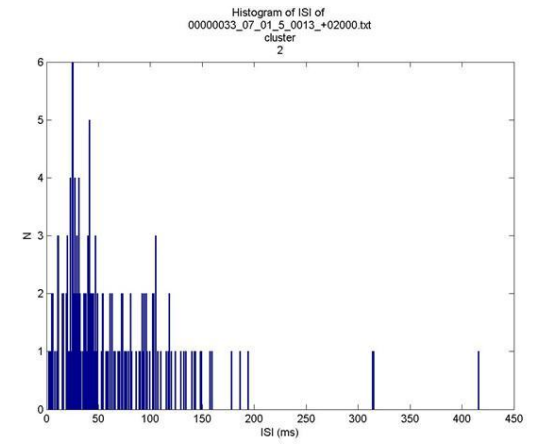
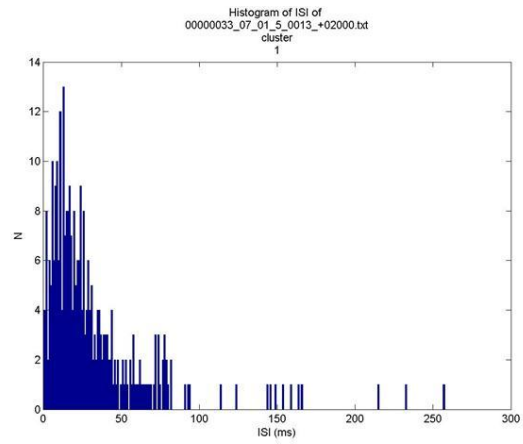
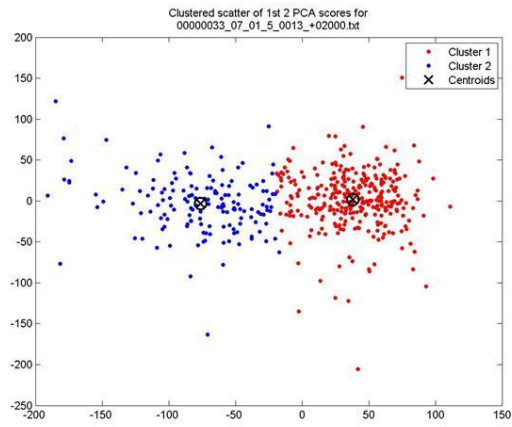


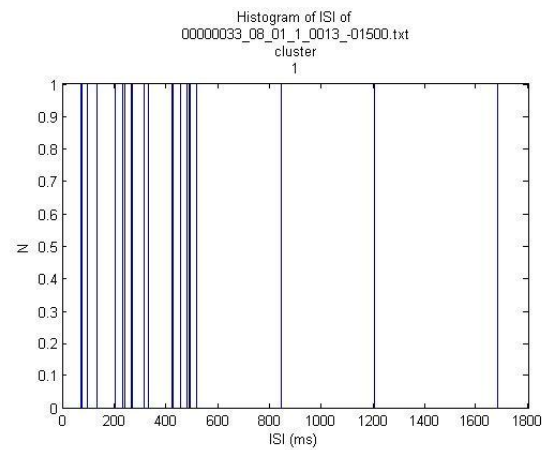
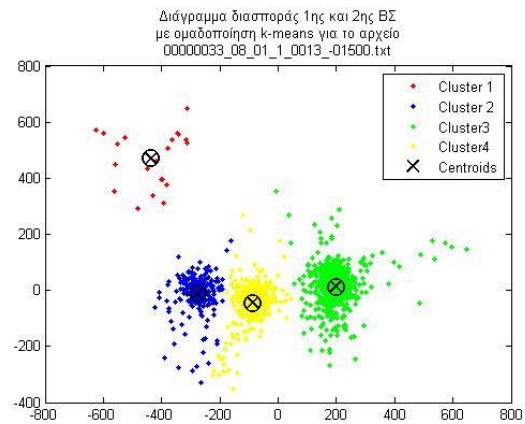
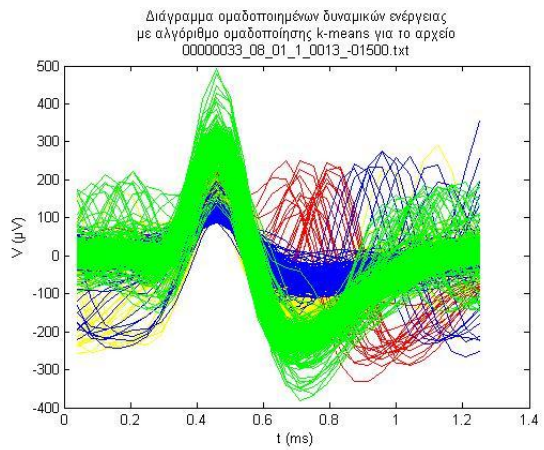
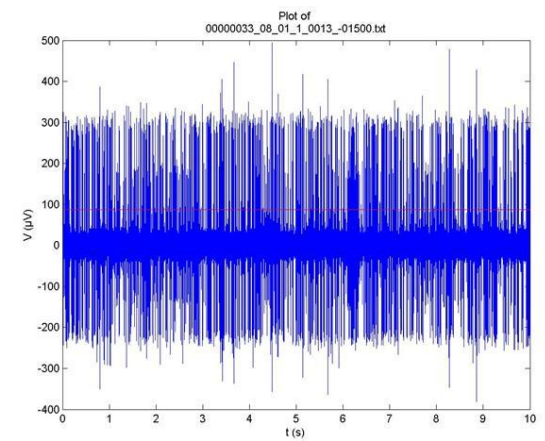
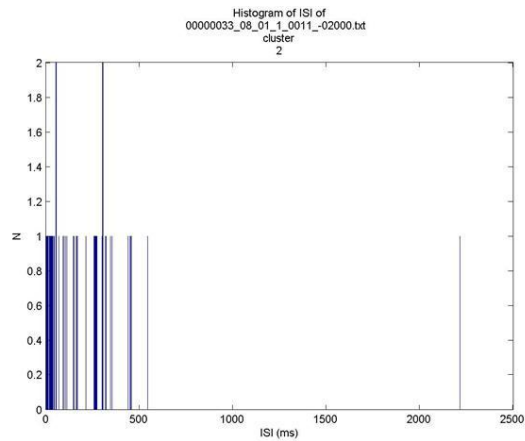
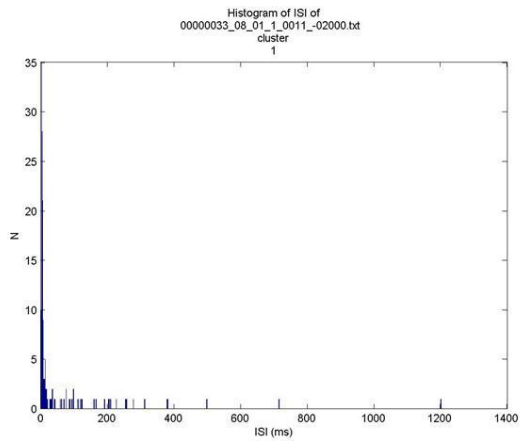




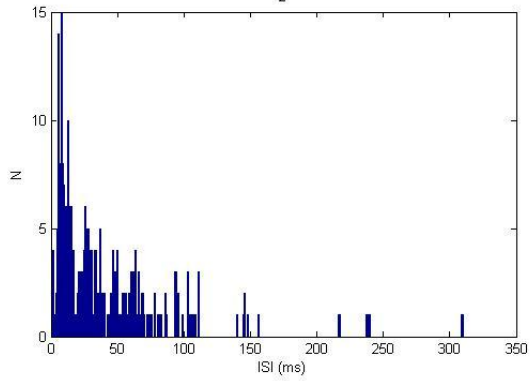




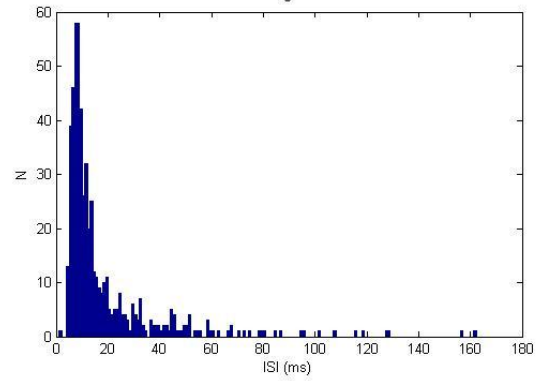




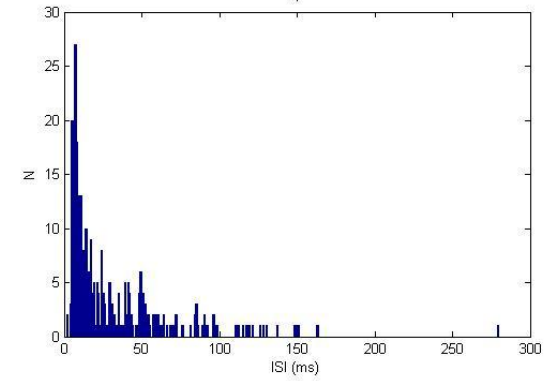
Histogram of ISI of
00000033_08_01_1_0013_-01500.txt
cluster
2



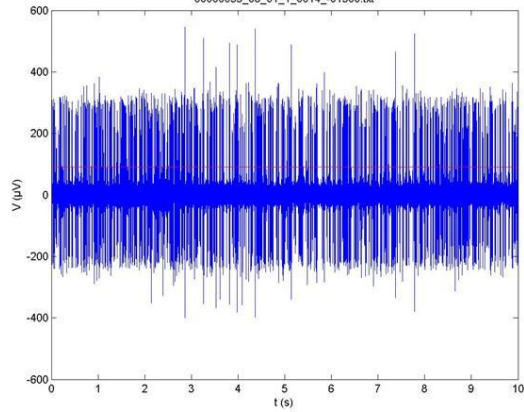
Histogram of ISI of
00000033_08_01_1_0013_-01500.txt
cluster
3



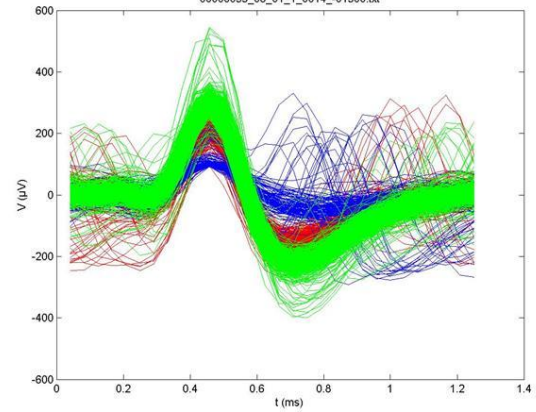
Histogram of ISI of
00000033_08_01_1_0013_-01500.txt
cluster
4



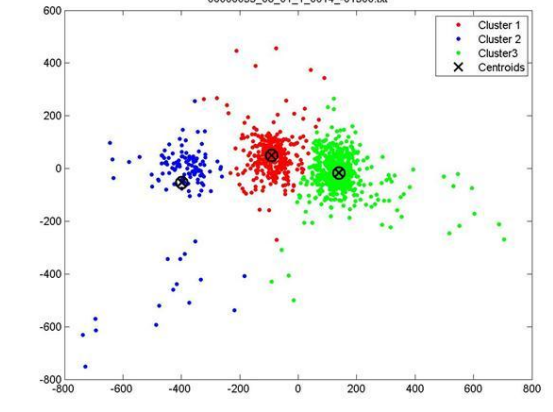
Plot of
00000033_08_01_1_0014_-01500.txt

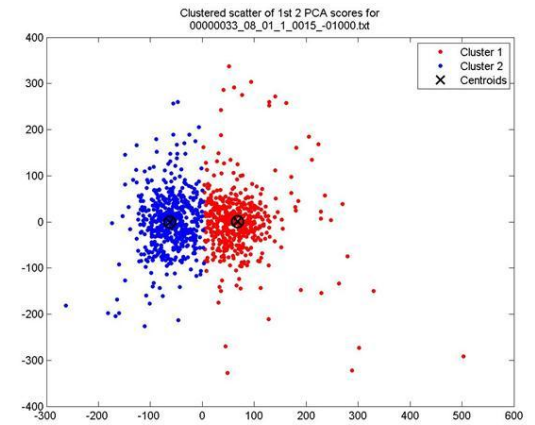
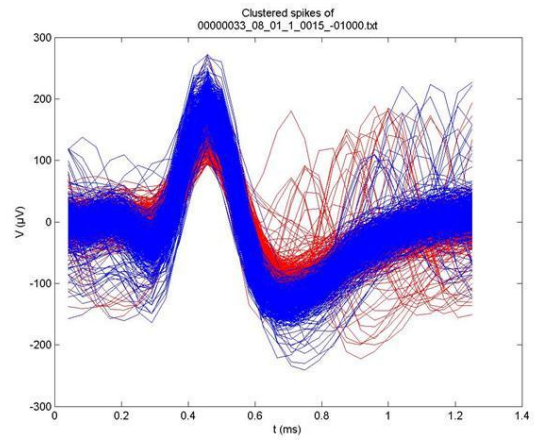
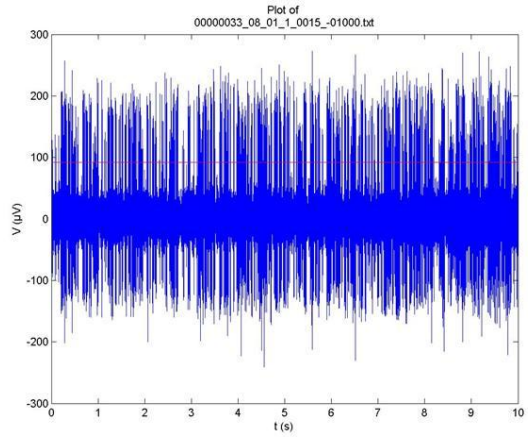
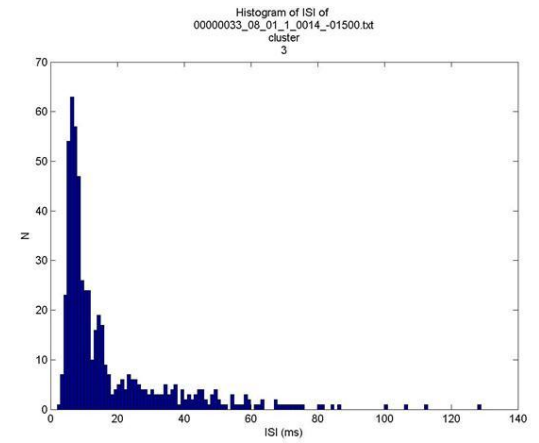
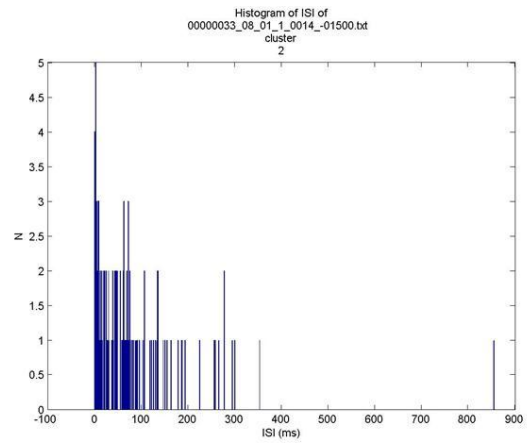
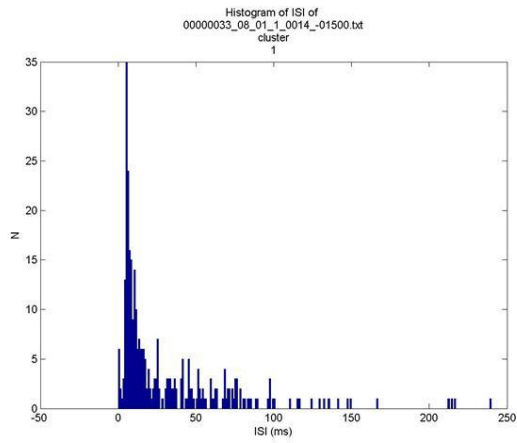


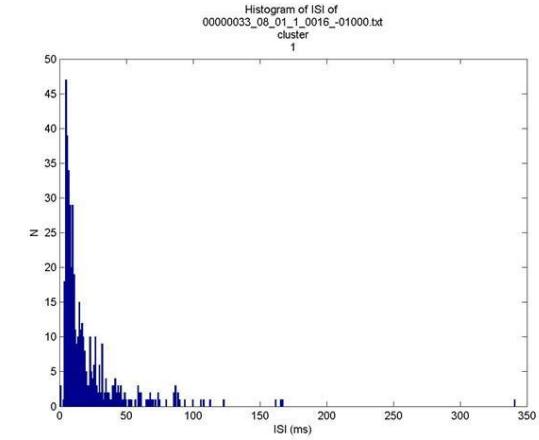
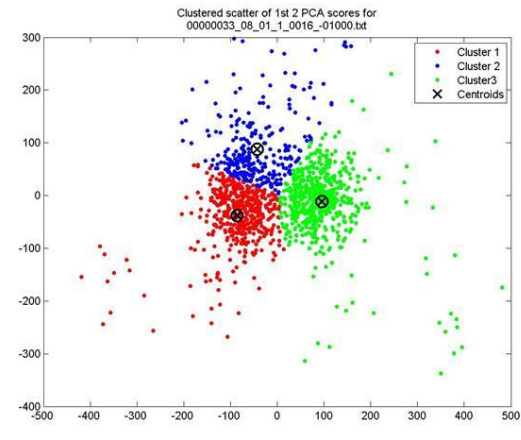
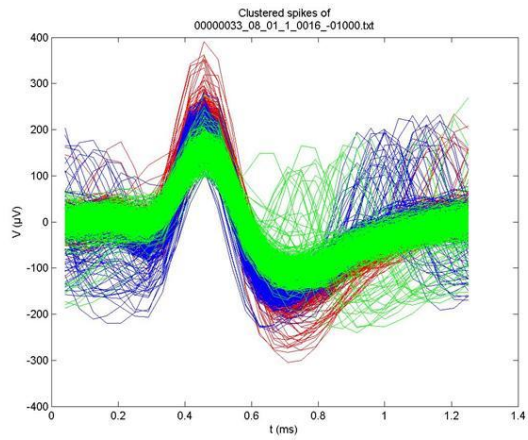
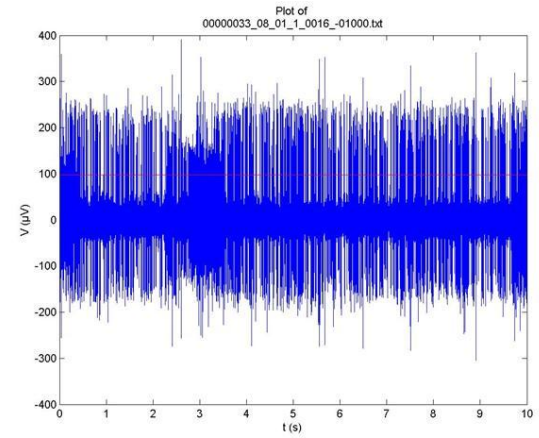
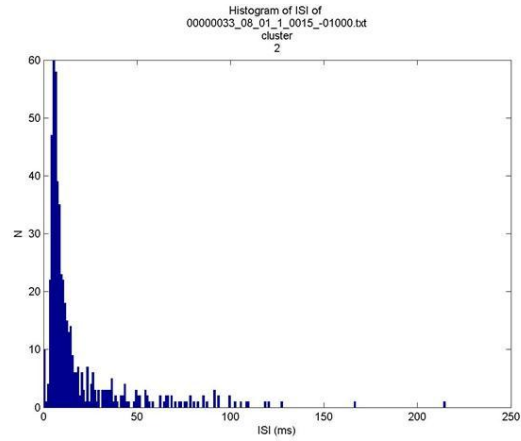
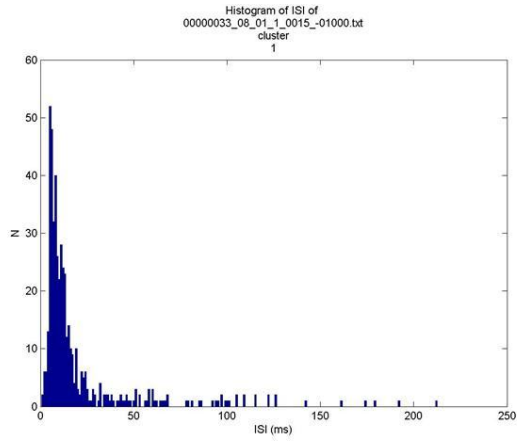
Clustered spikes of
00000033_08_01_1_0014_-01500.txt

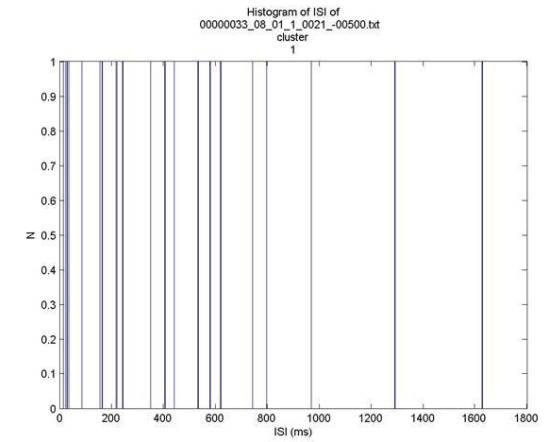
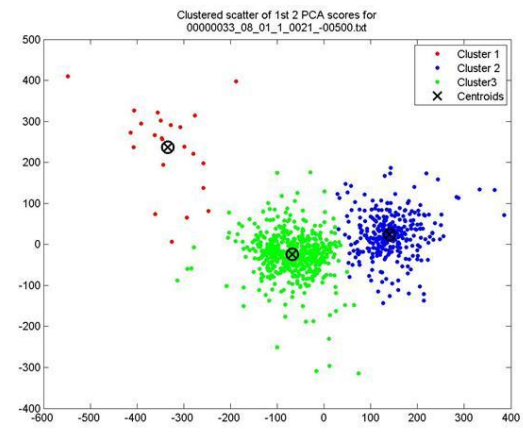
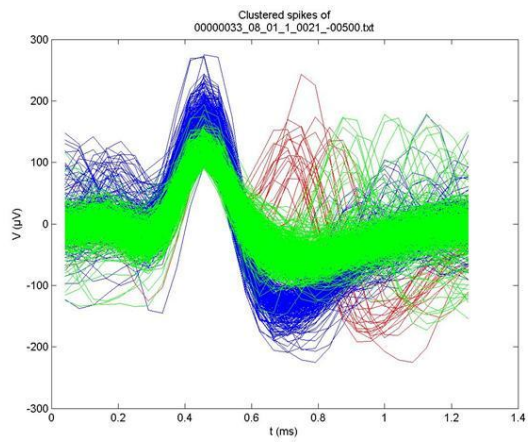
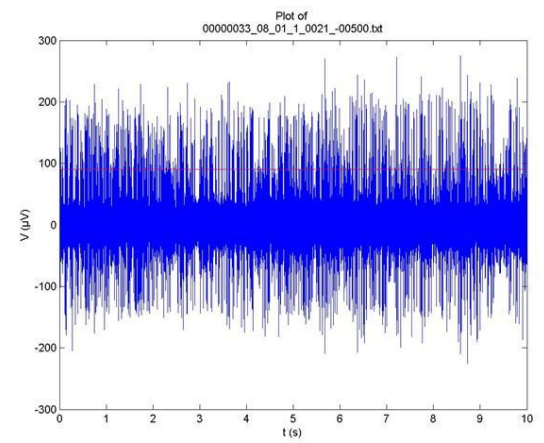
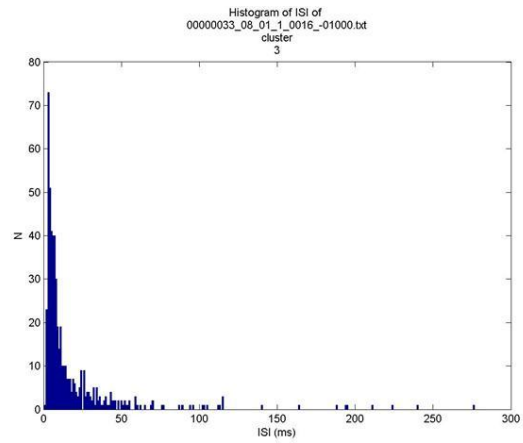
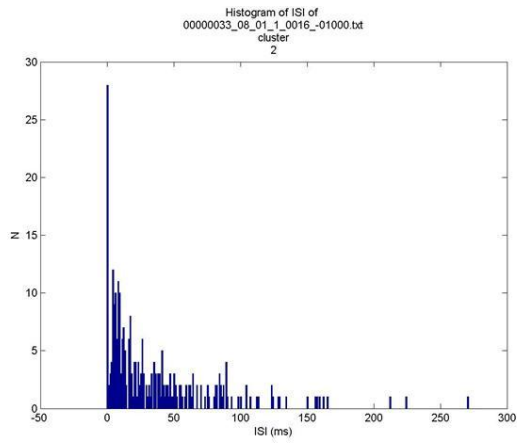


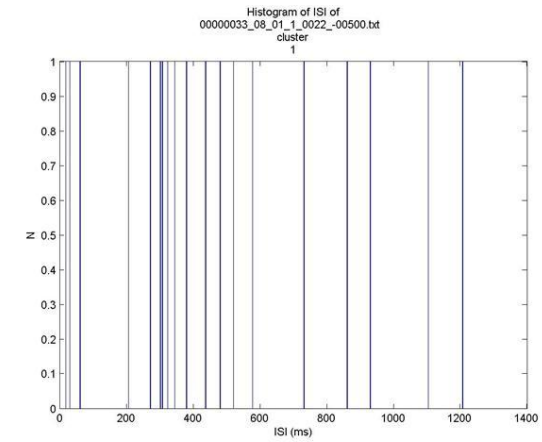
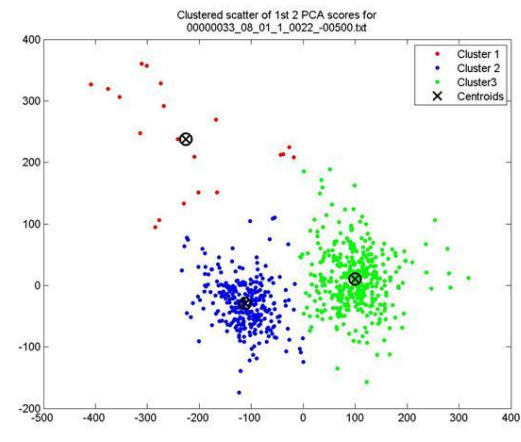
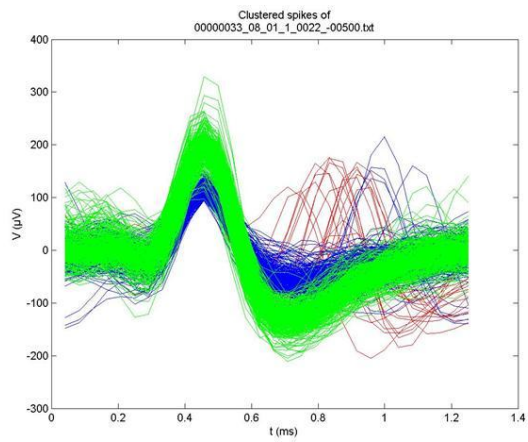
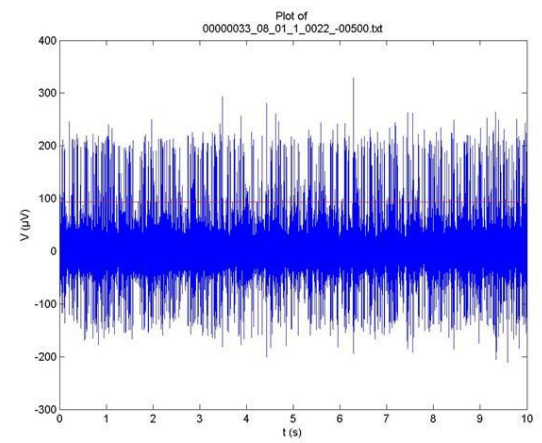
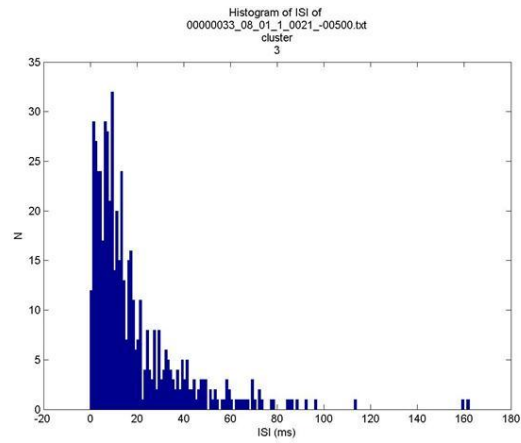
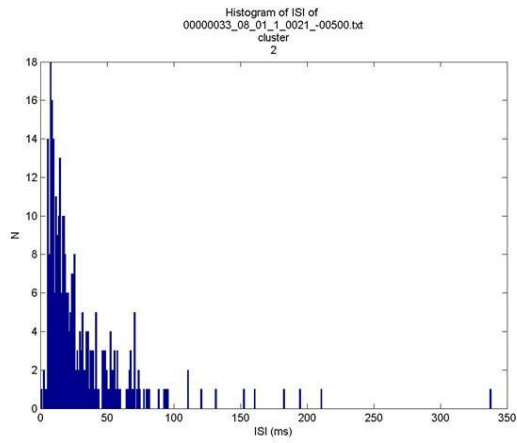
Clustered scatter of 1st 2 PCA scores for
00000033_08_01_1_0014_-01500.txt

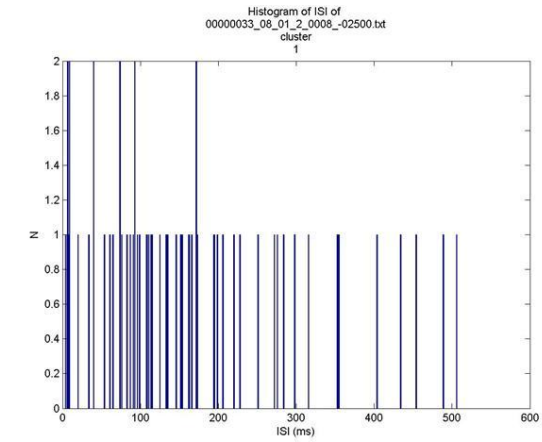
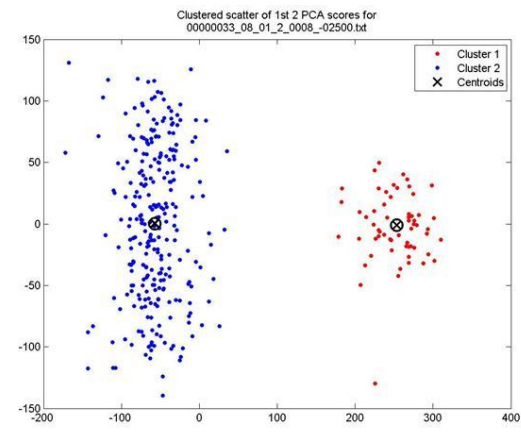
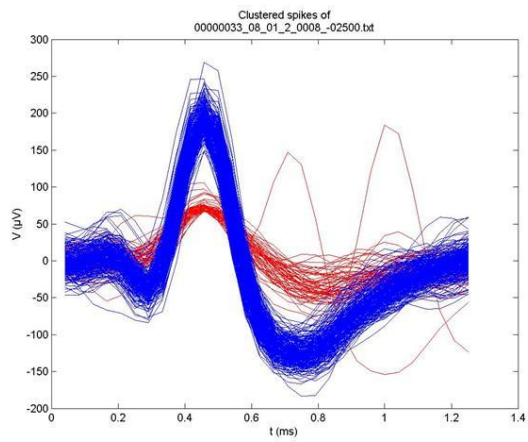
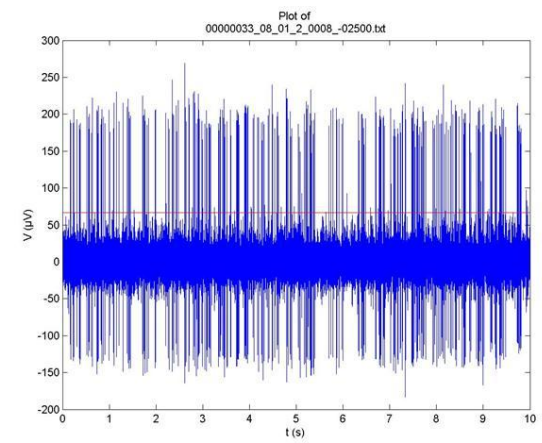
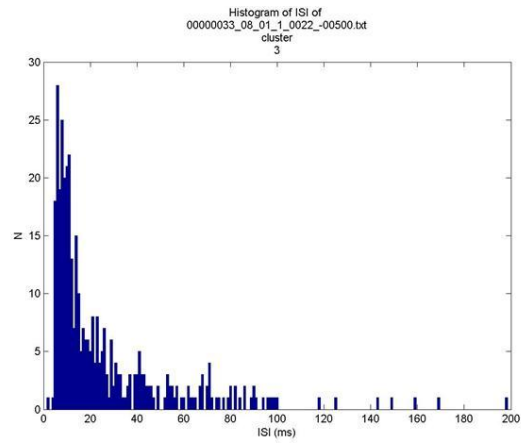
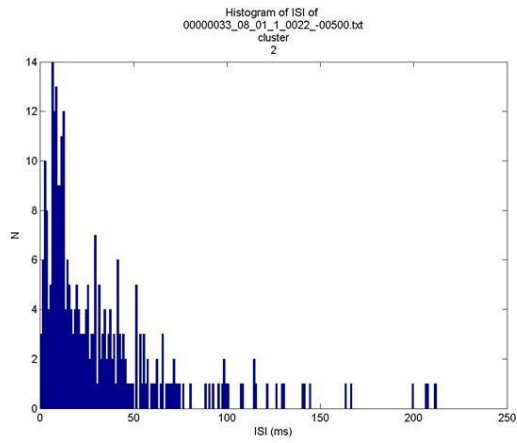


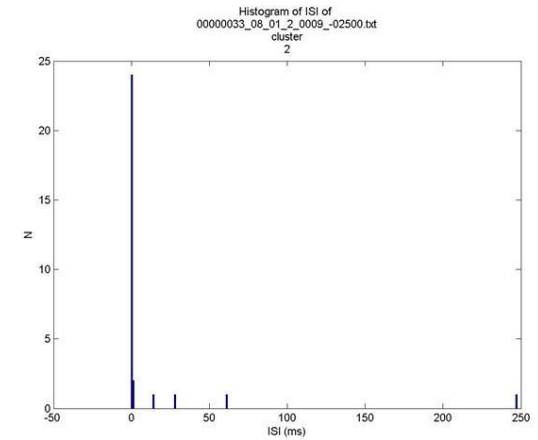
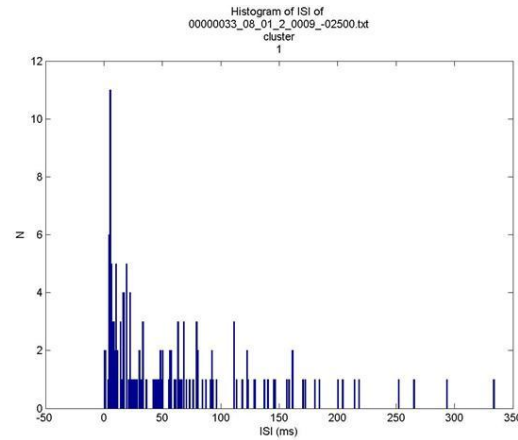
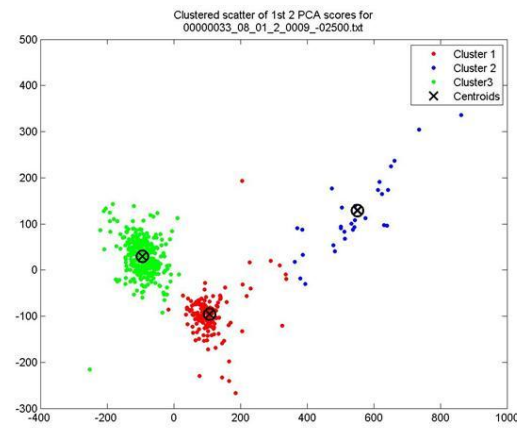
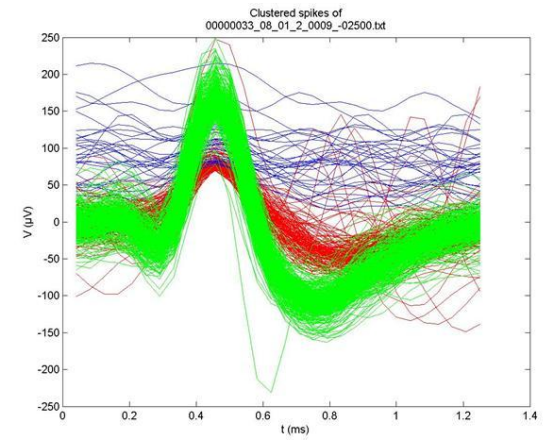
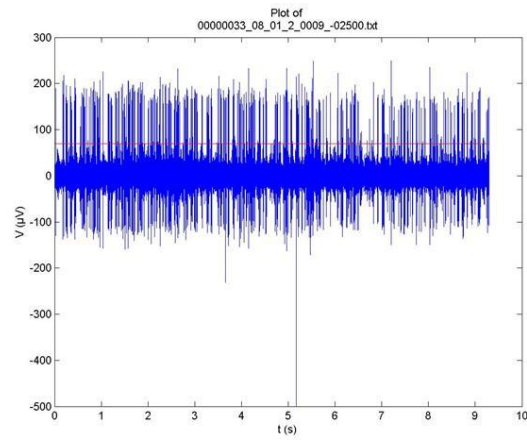
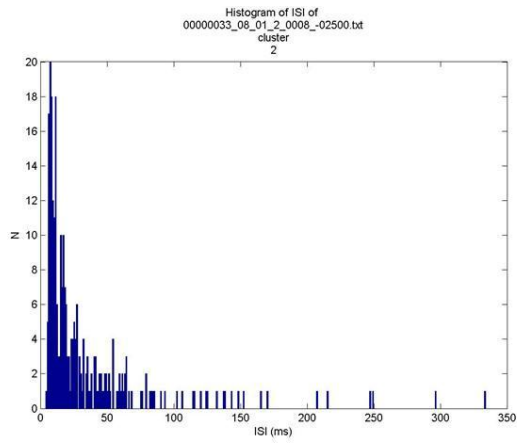


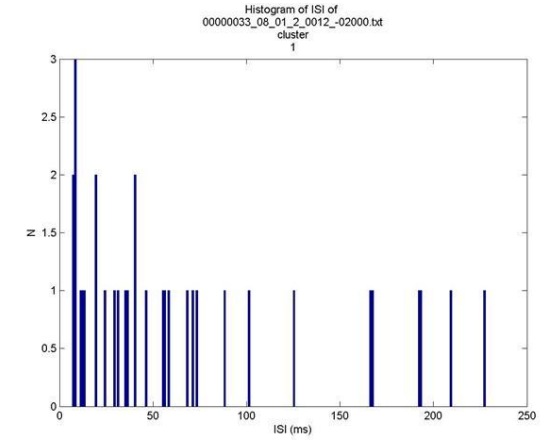
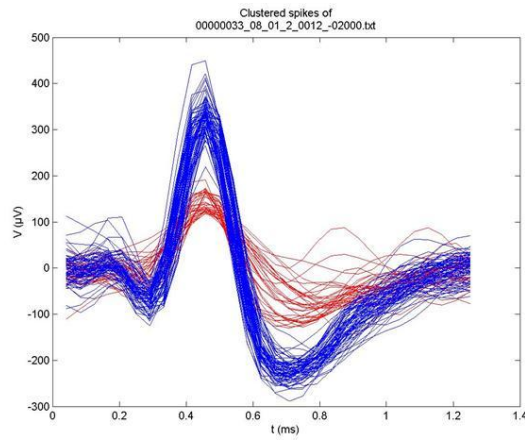
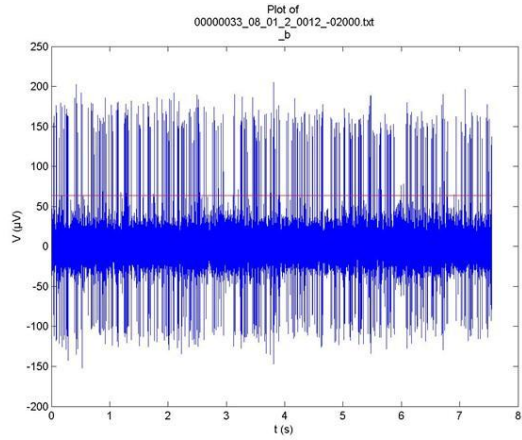
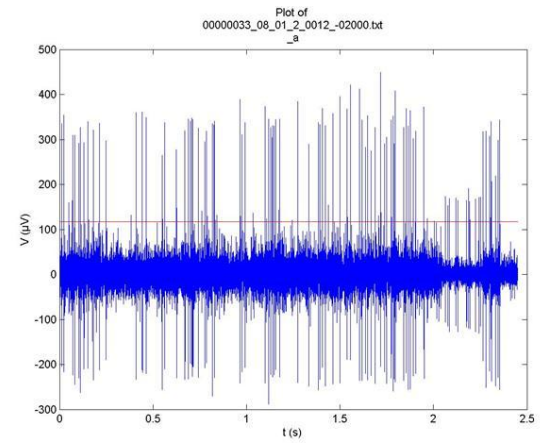
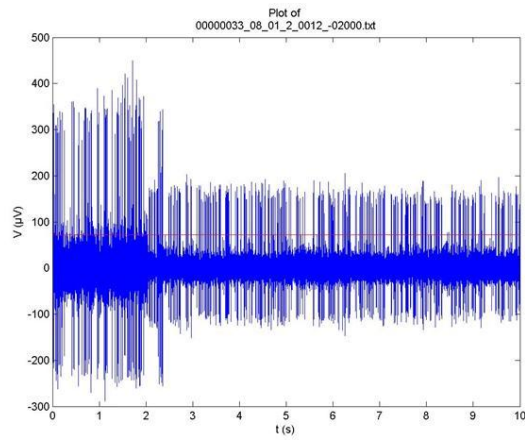
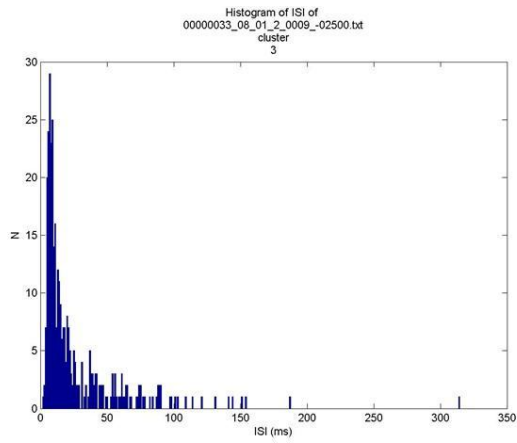


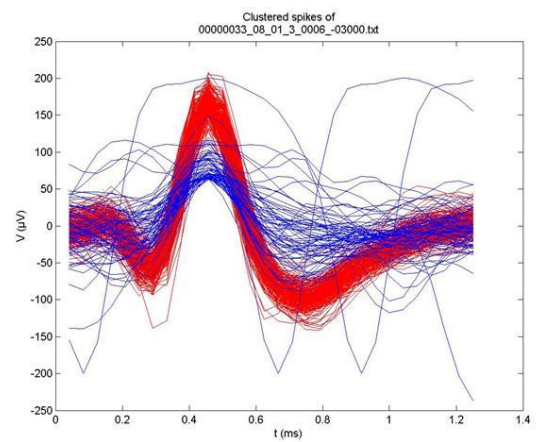
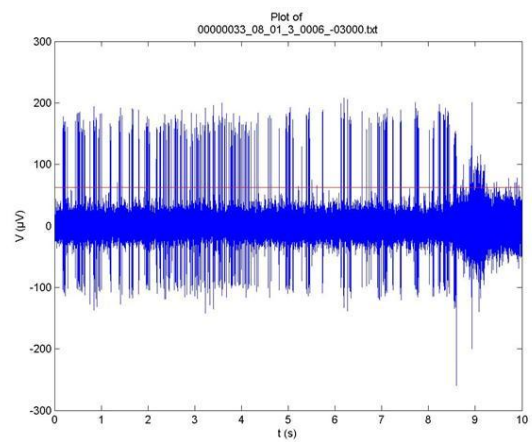
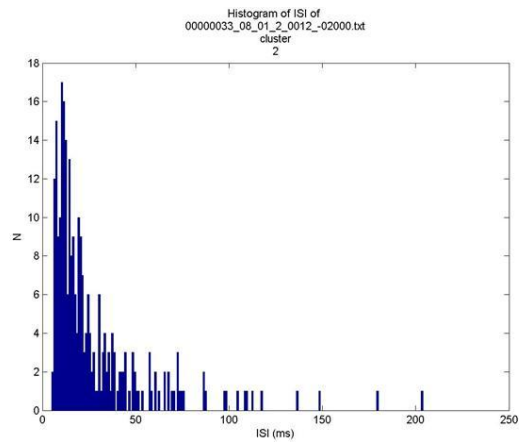
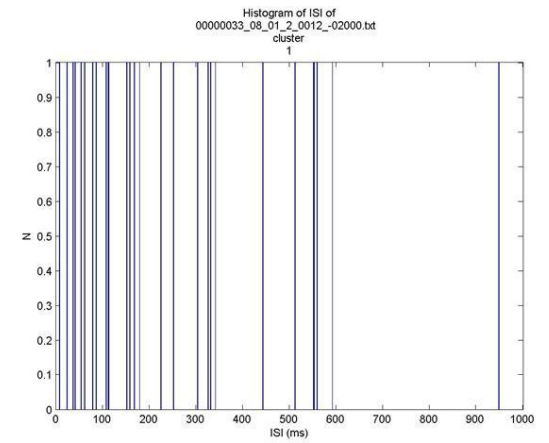
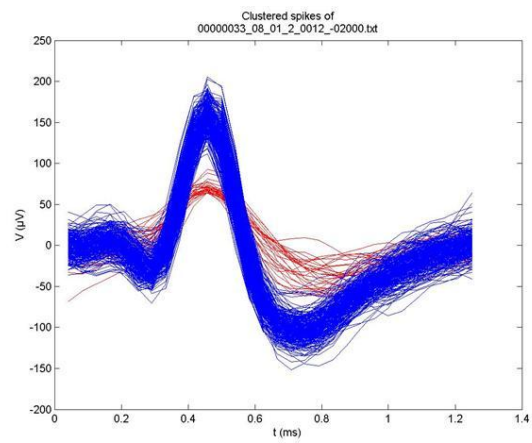
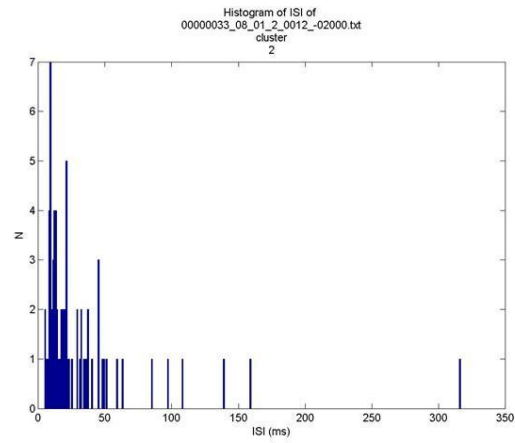


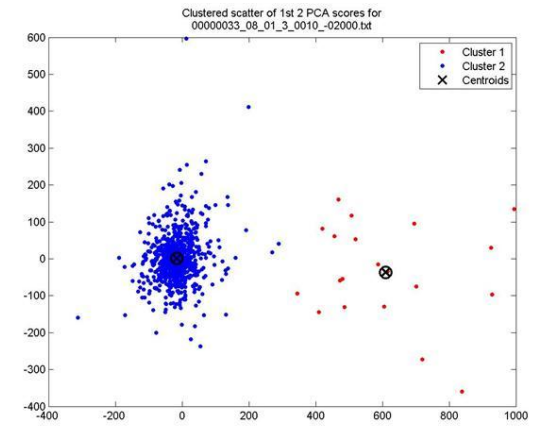
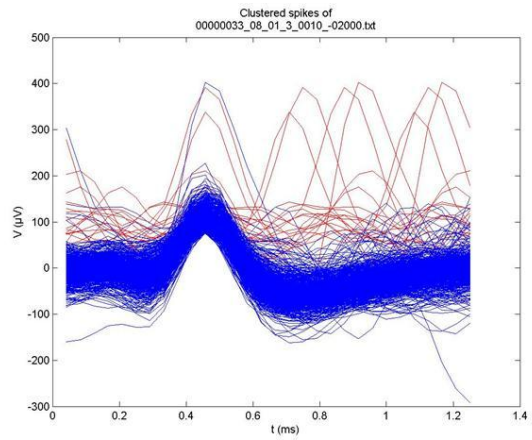
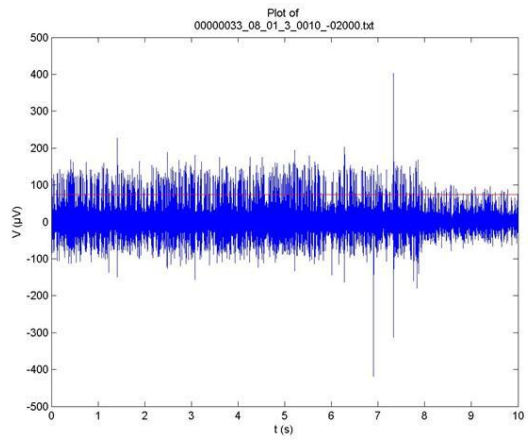
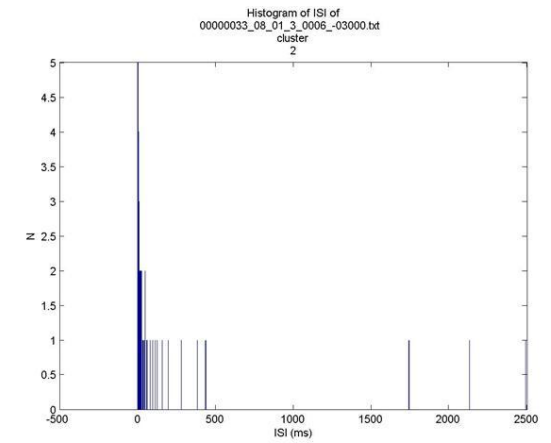
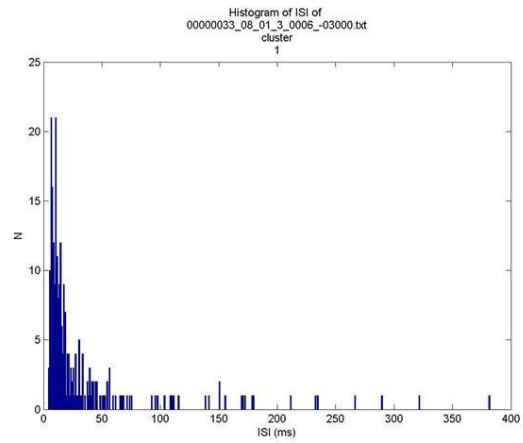
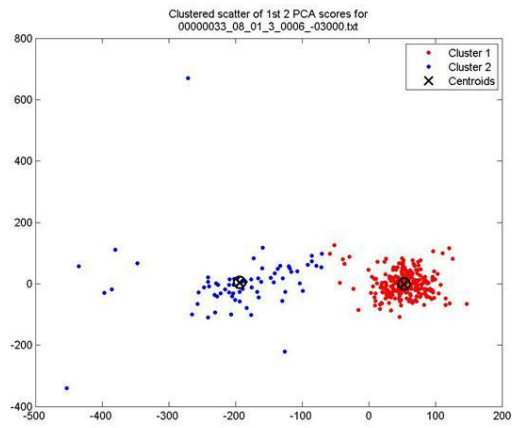


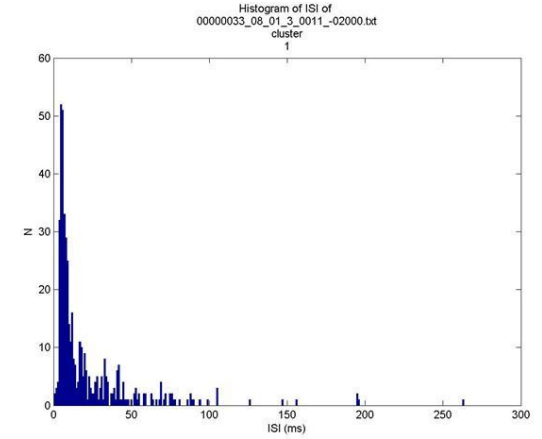
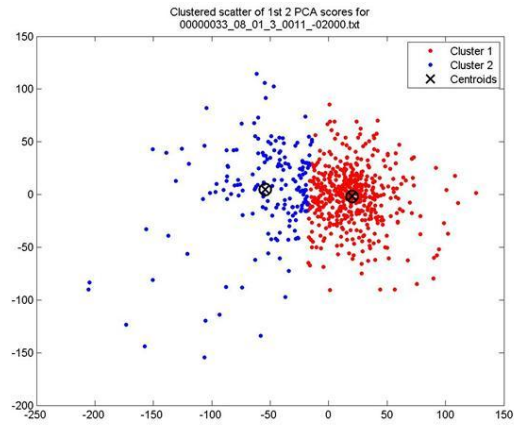
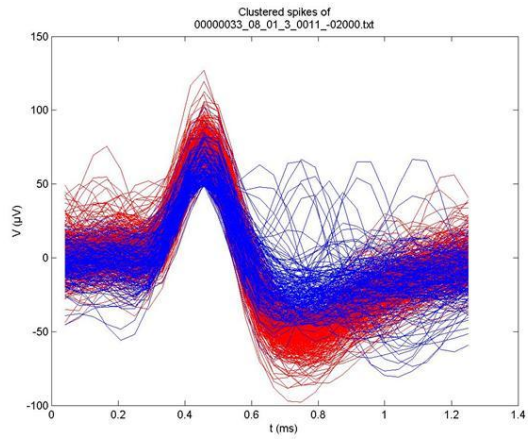
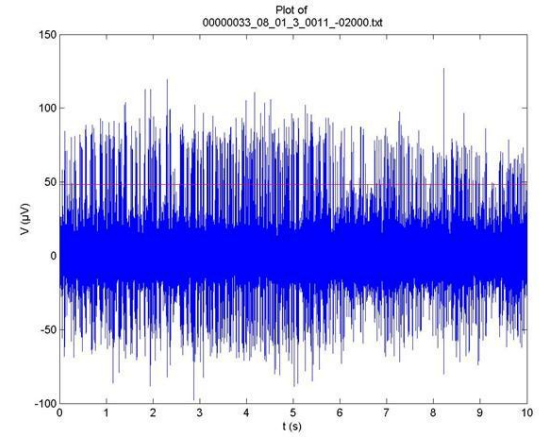
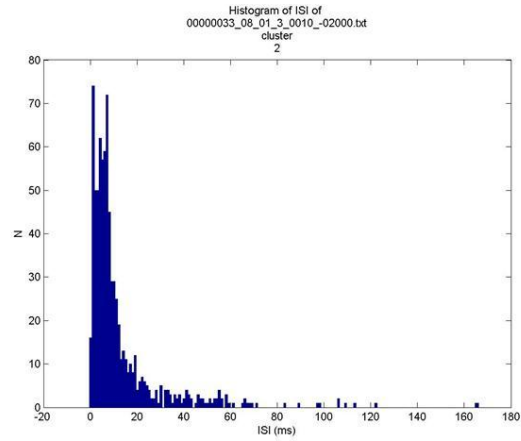
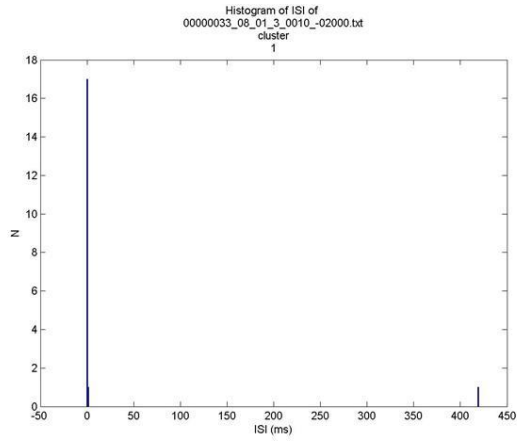


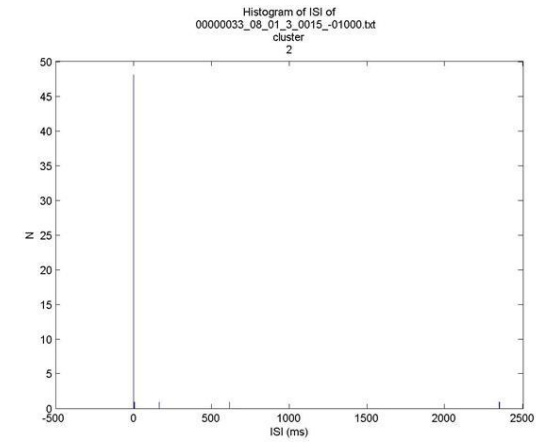
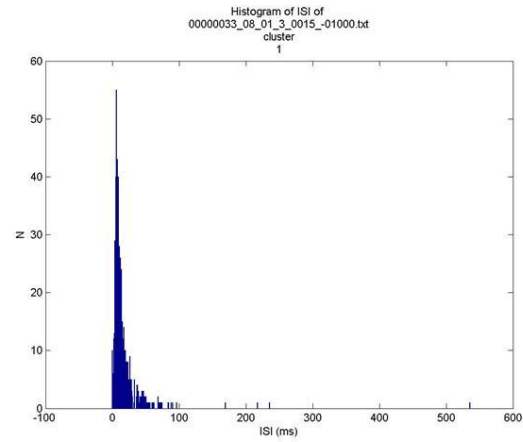
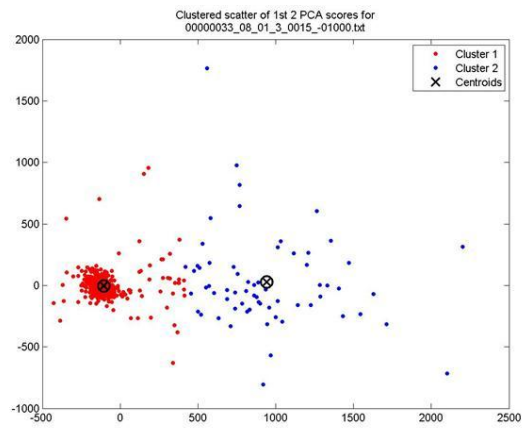
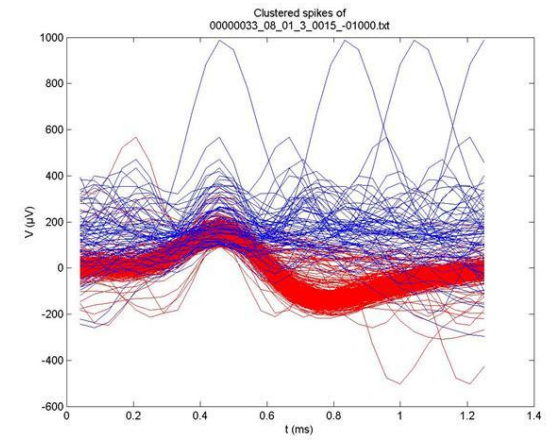
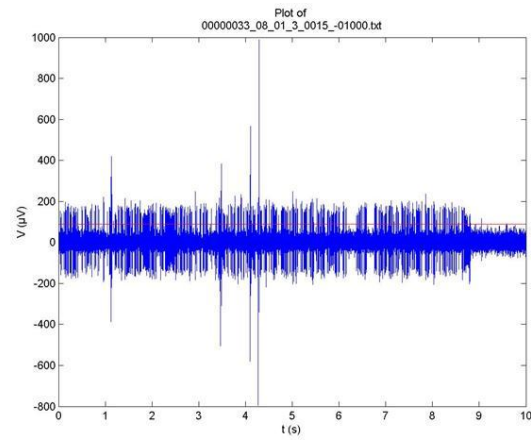
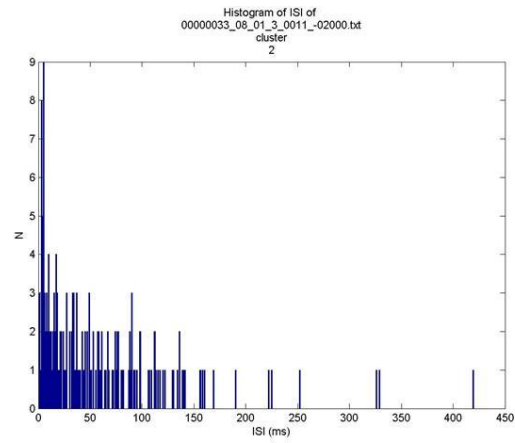


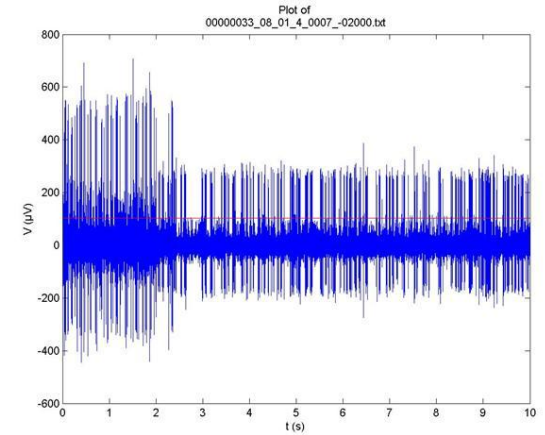
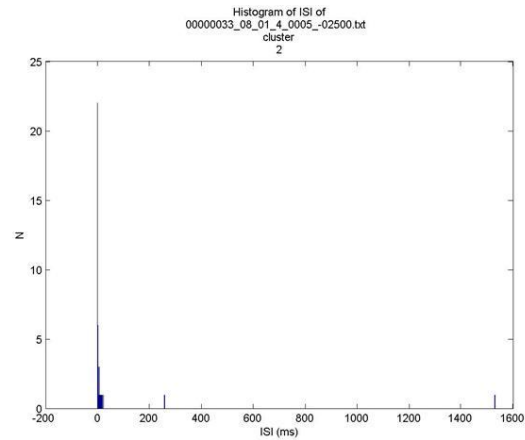
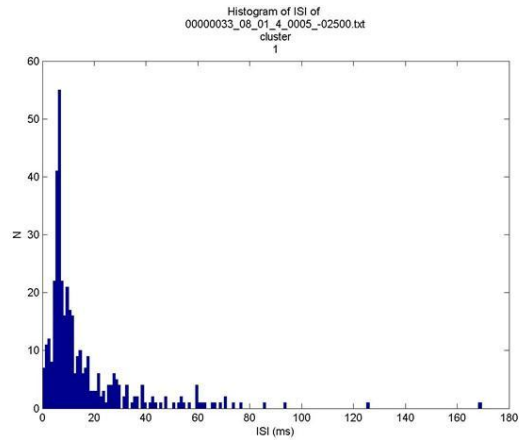
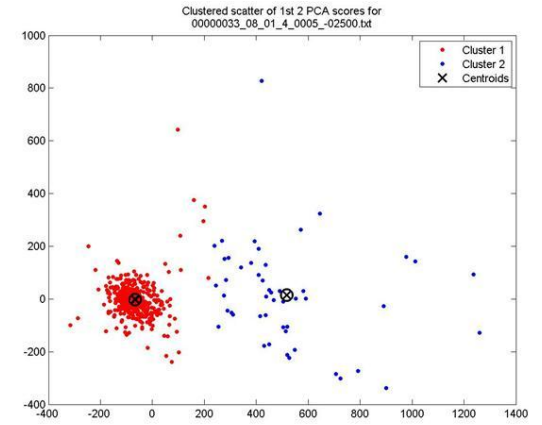
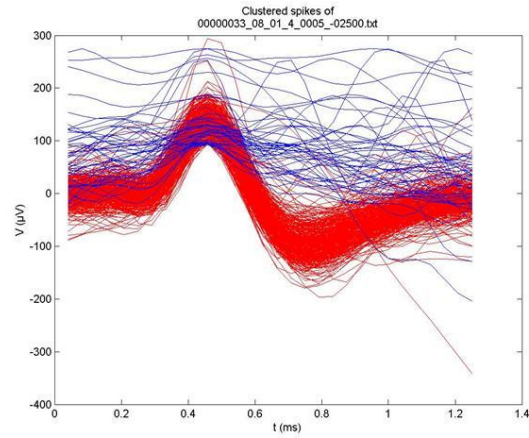
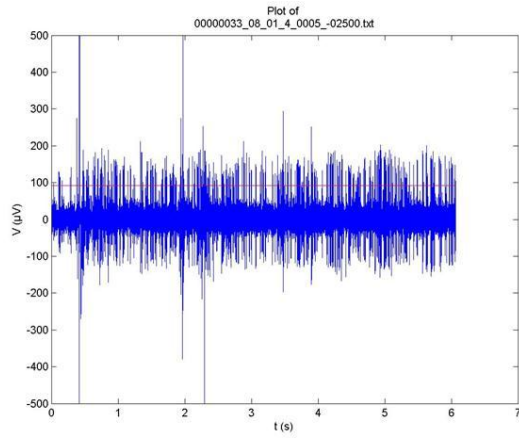


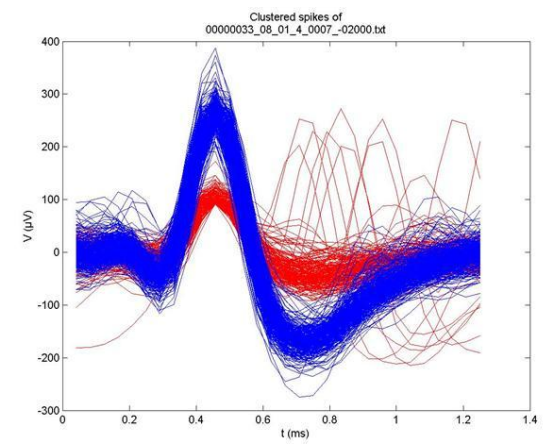
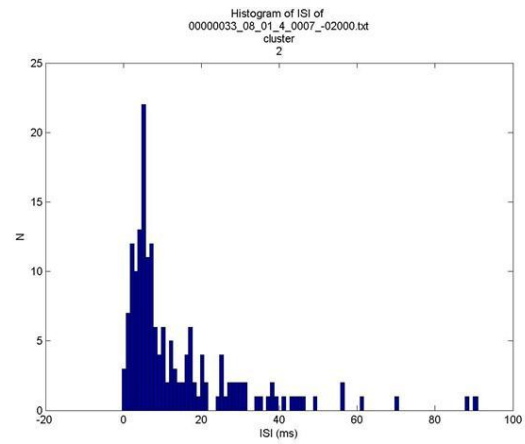
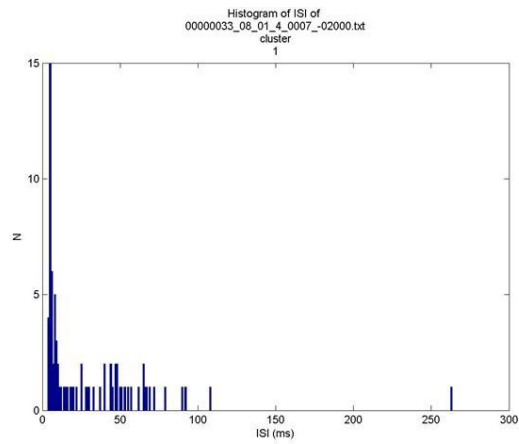
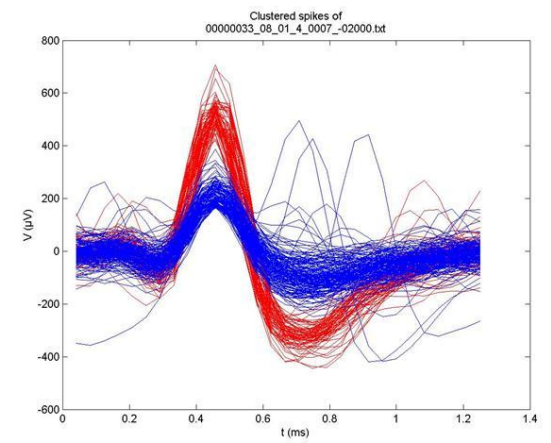
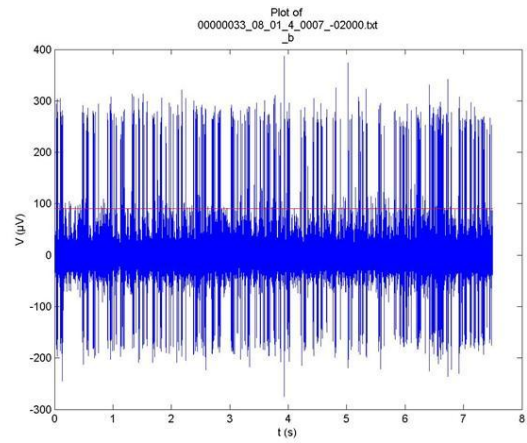
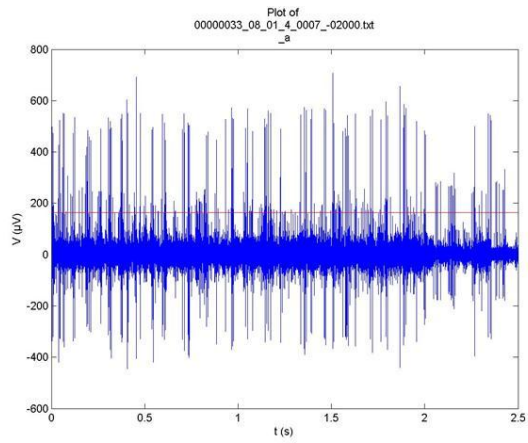


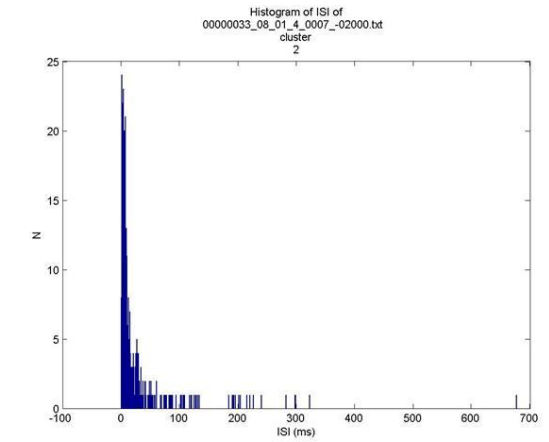
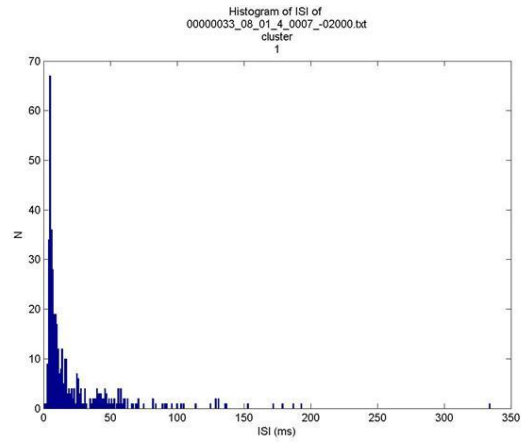
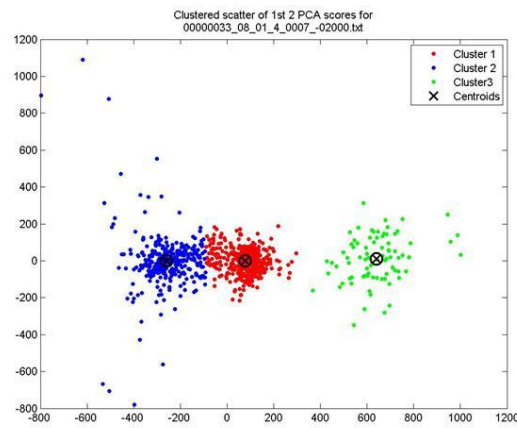
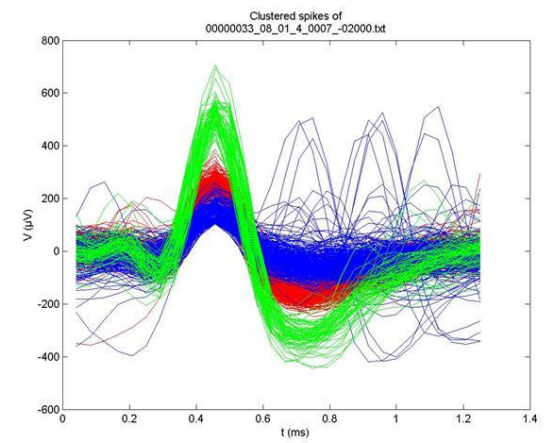
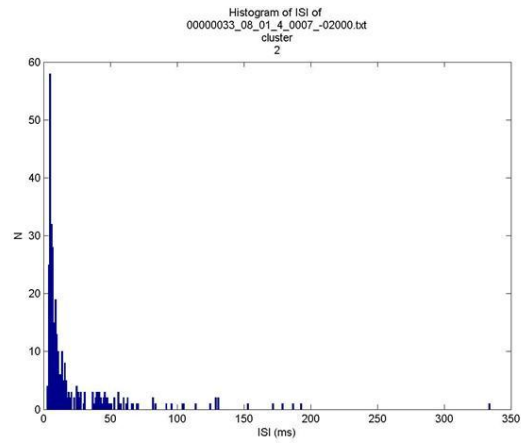
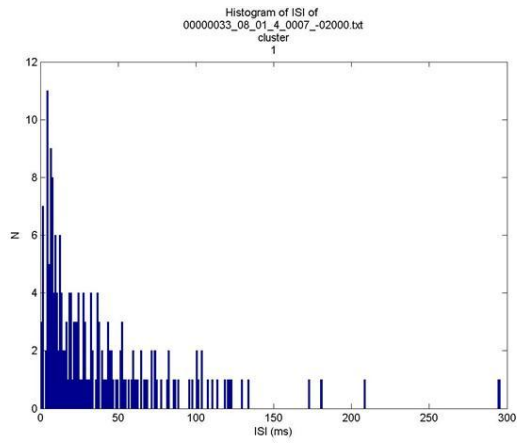


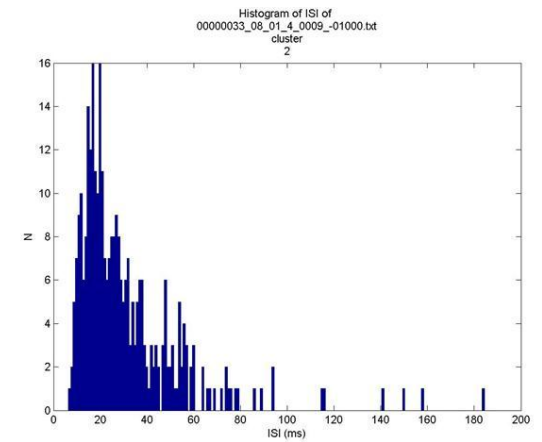
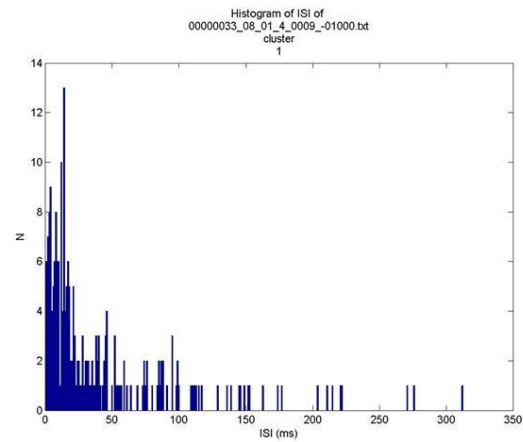
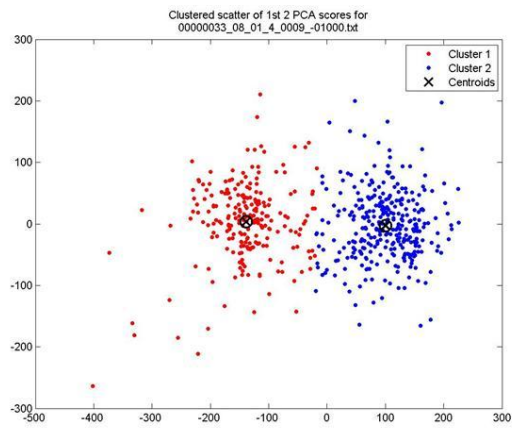
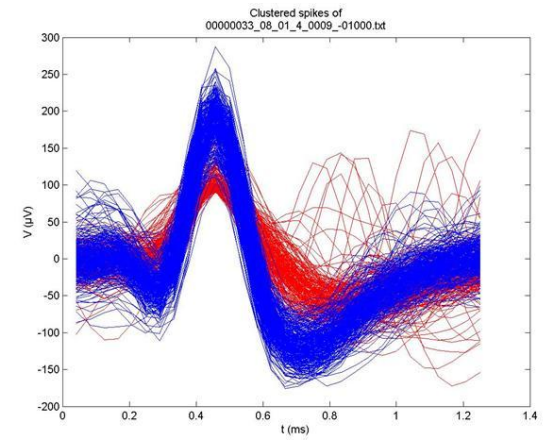
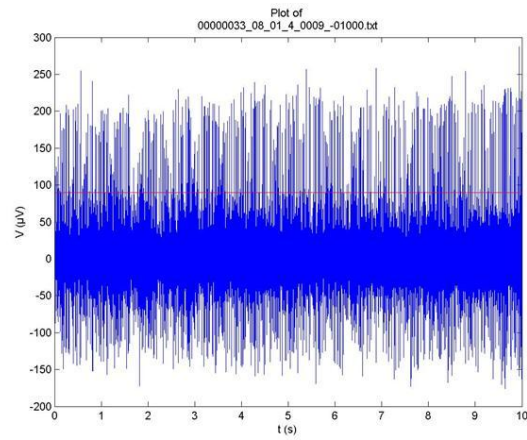
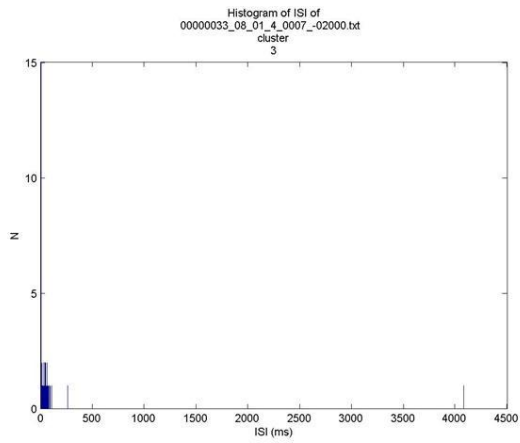


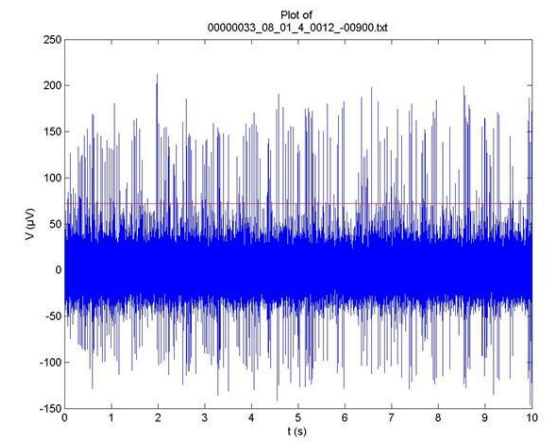
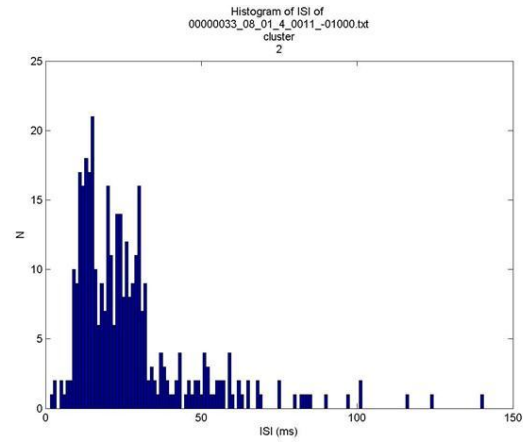
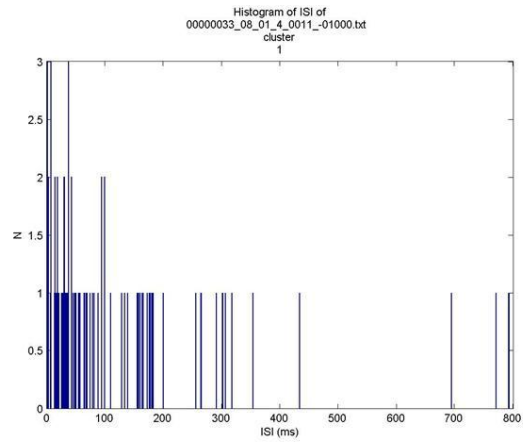
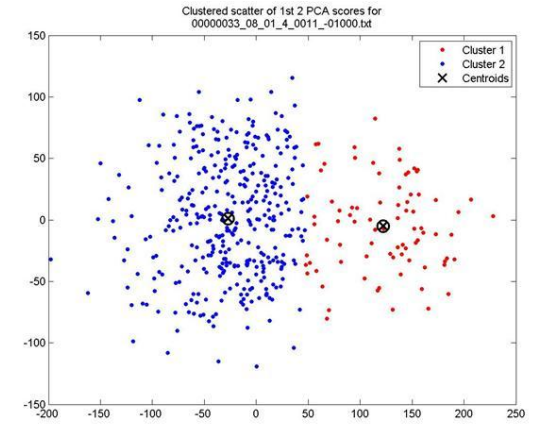
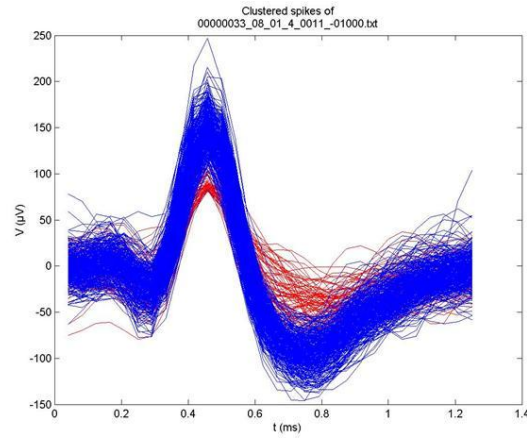
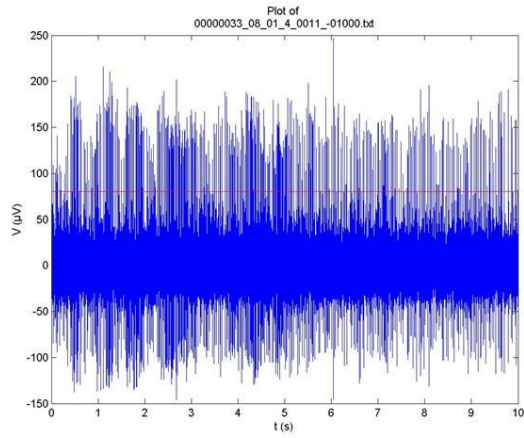


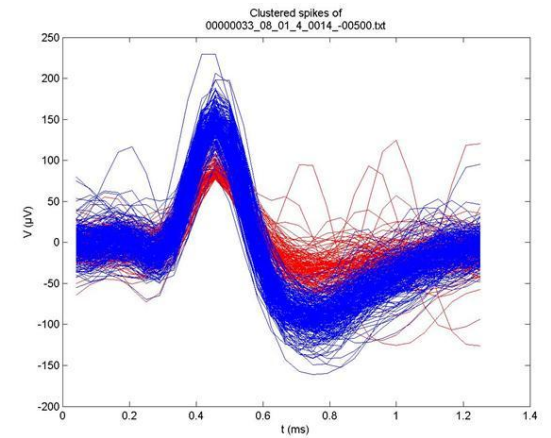
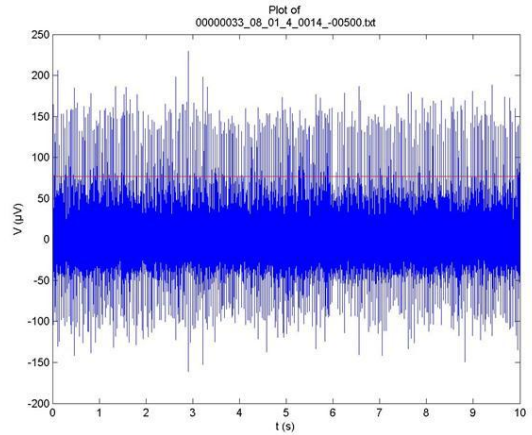
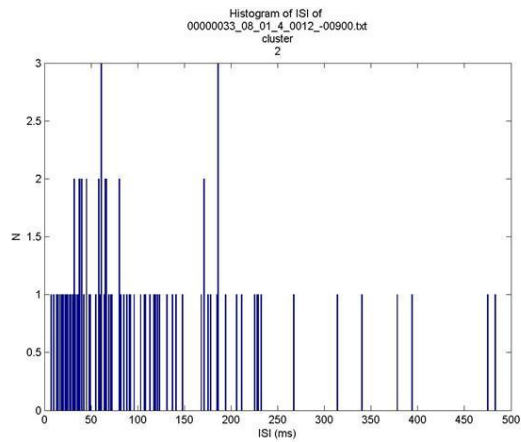
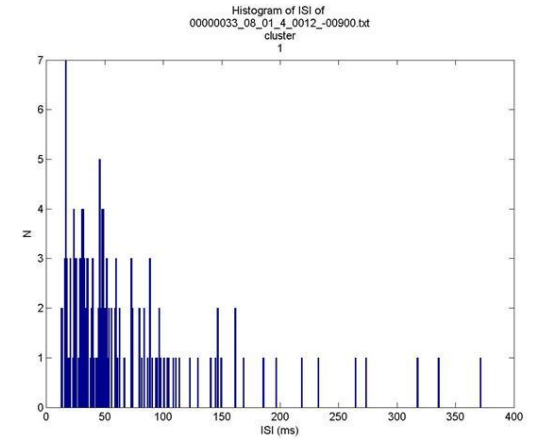
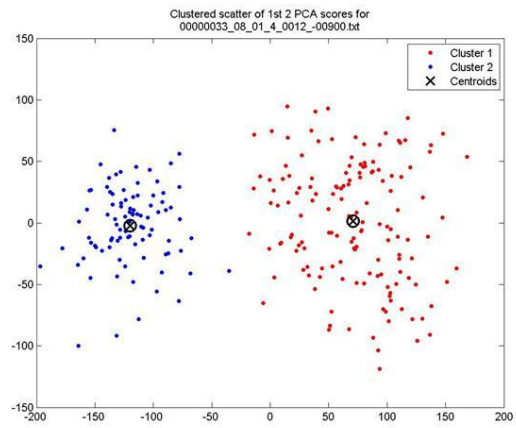
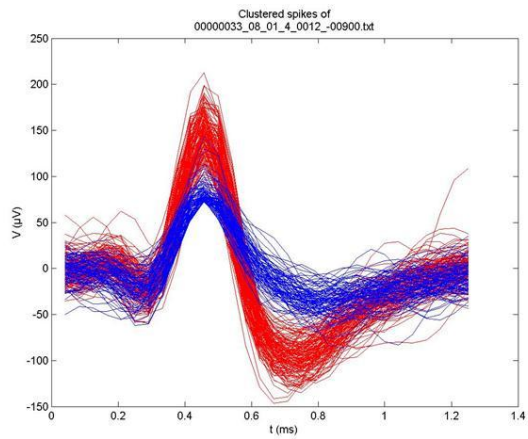


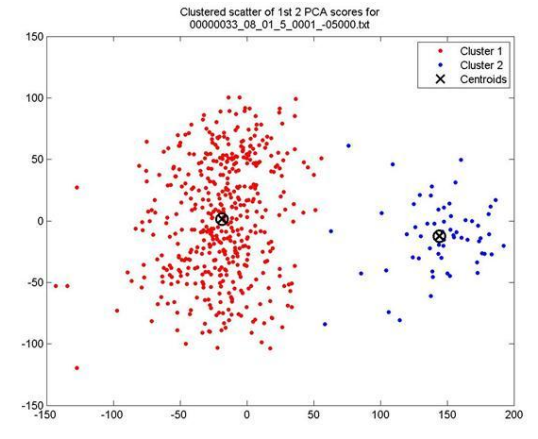
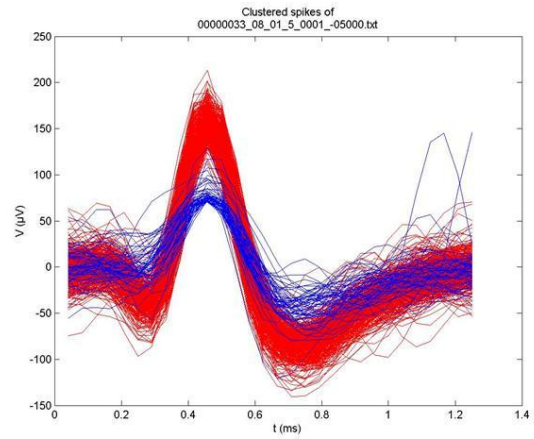
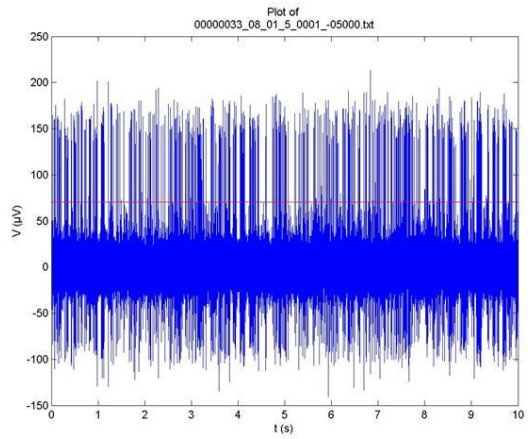
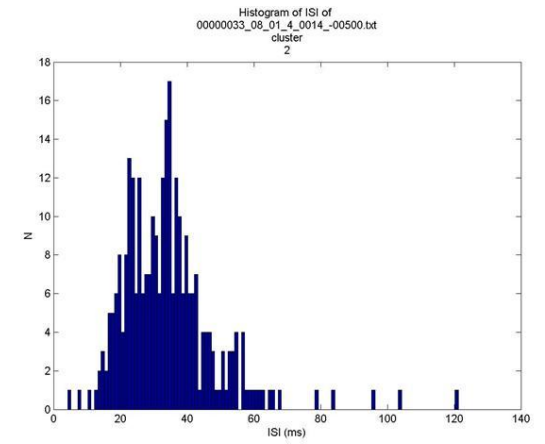
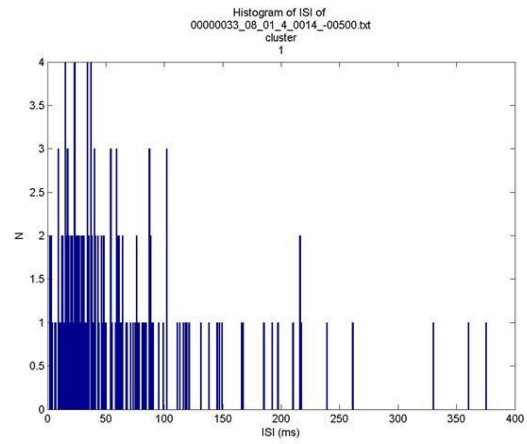
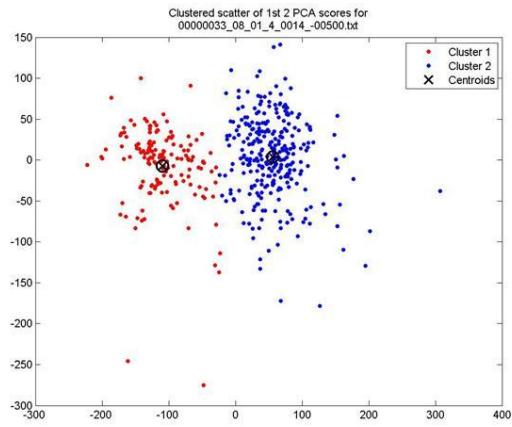


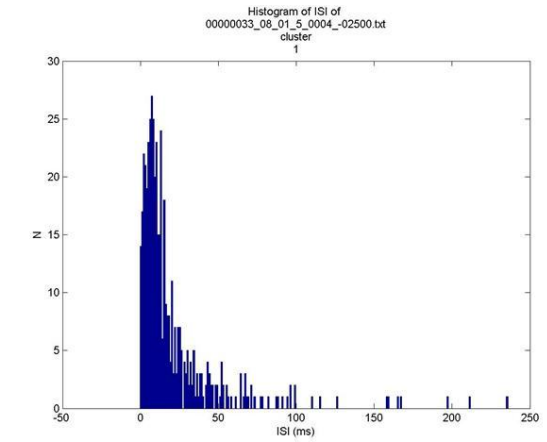
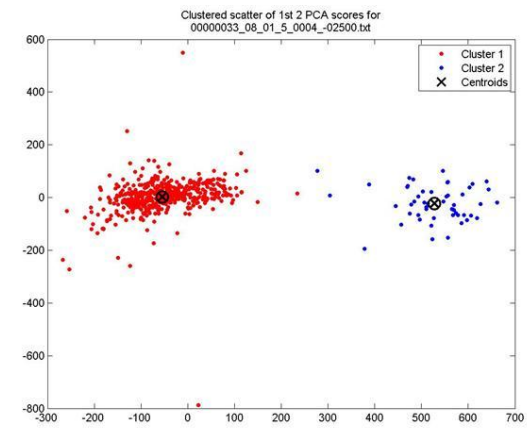
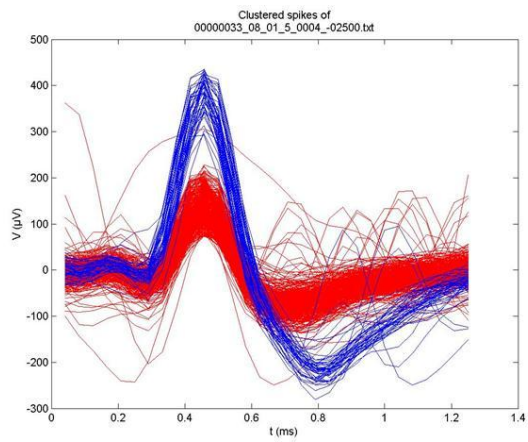
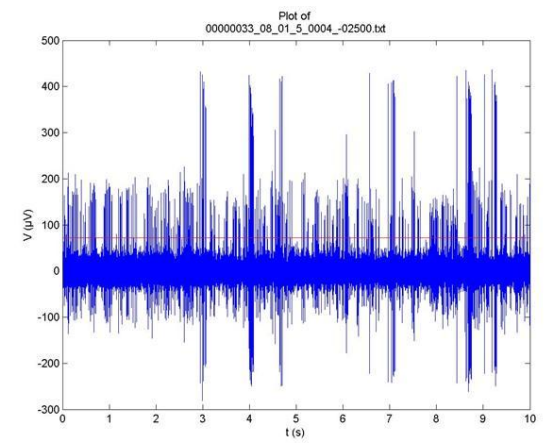
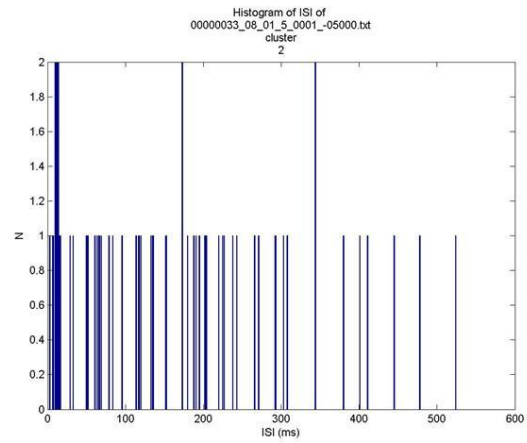
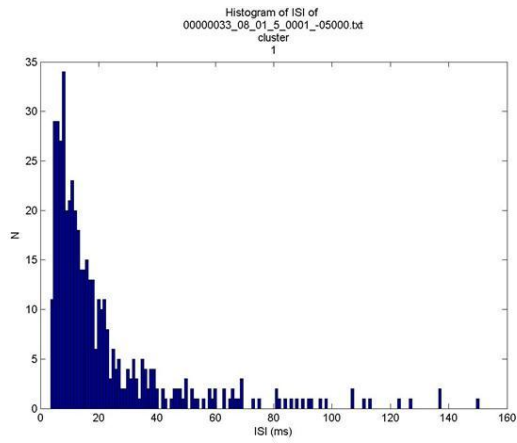


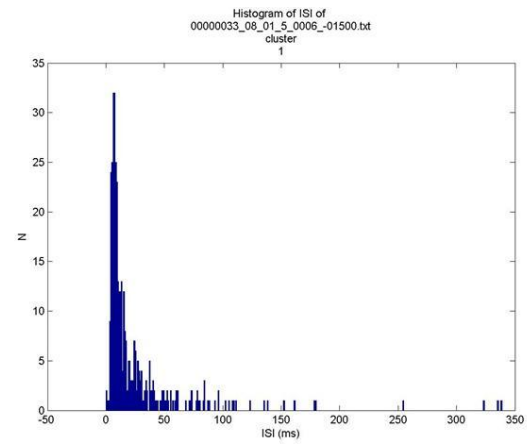
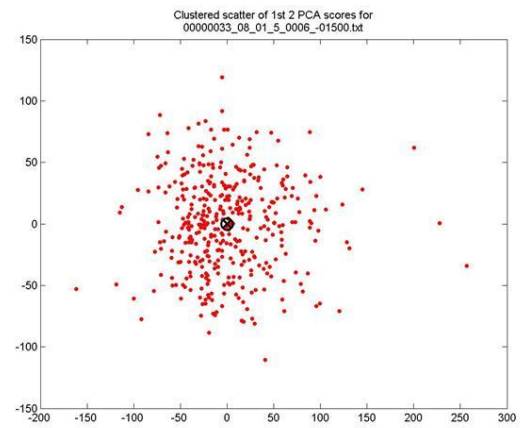
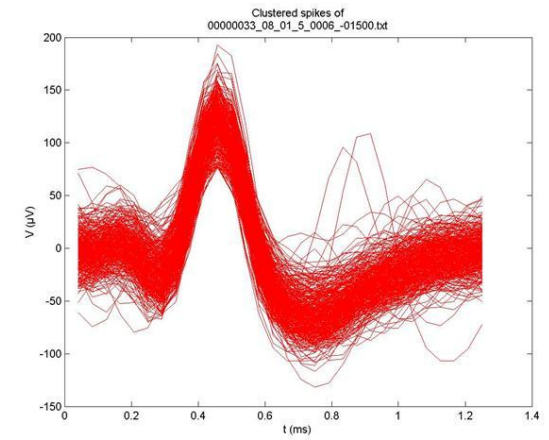
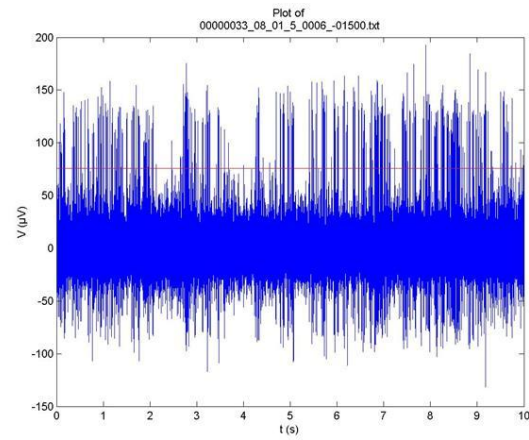
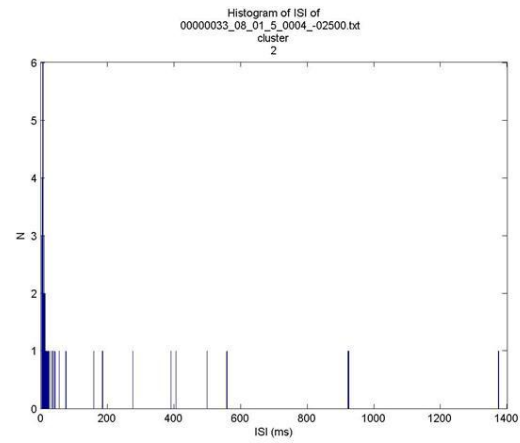




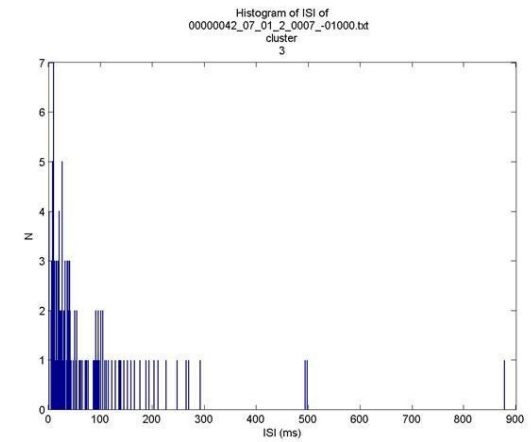
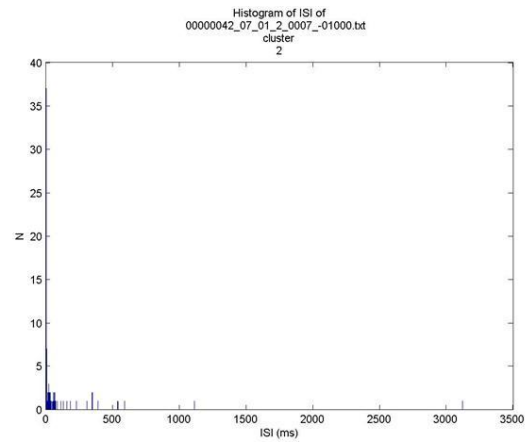
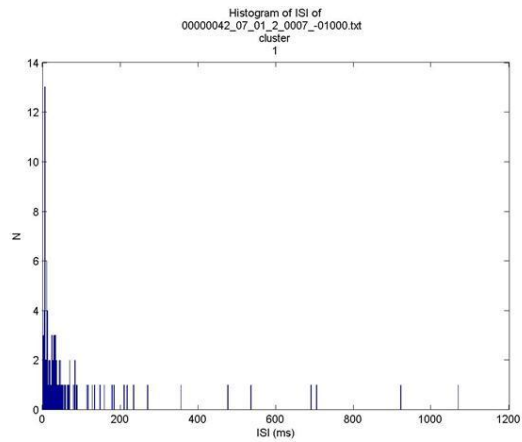
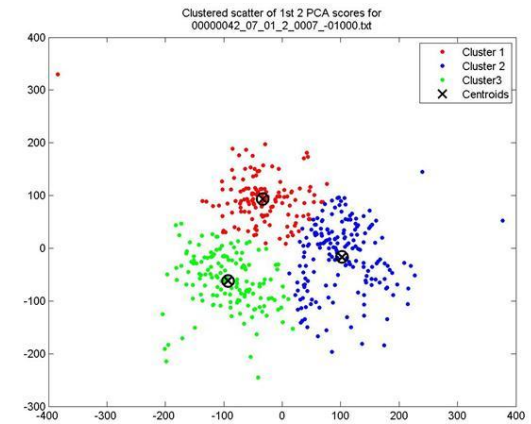
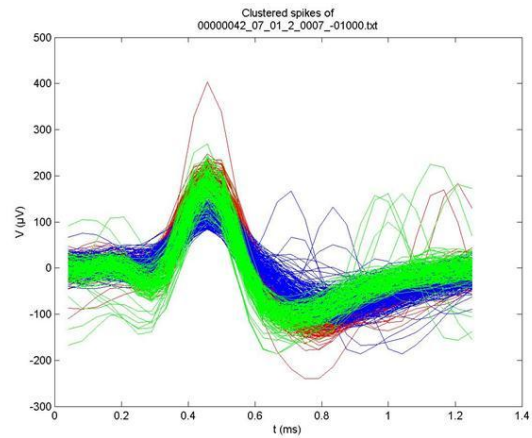
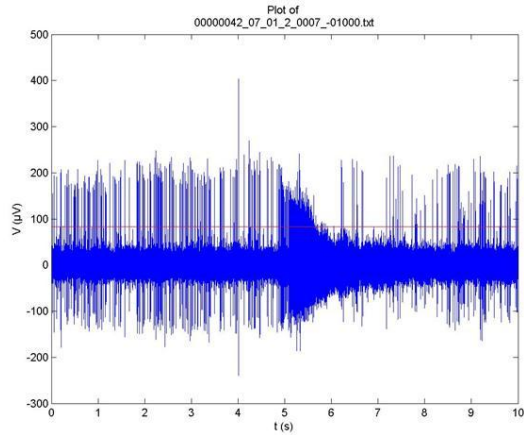


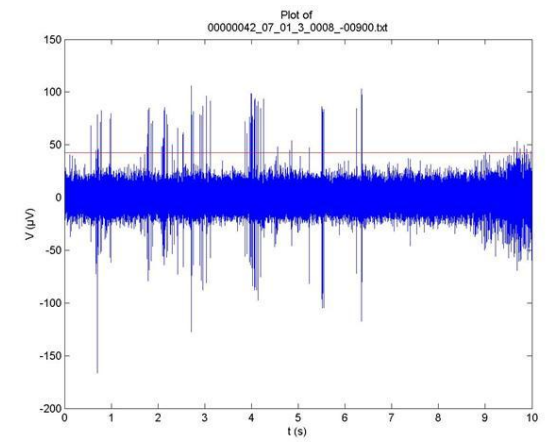
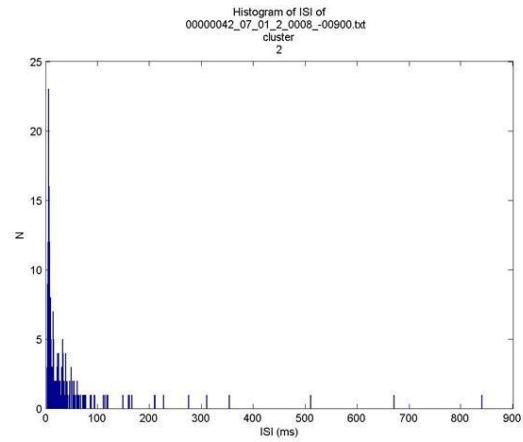
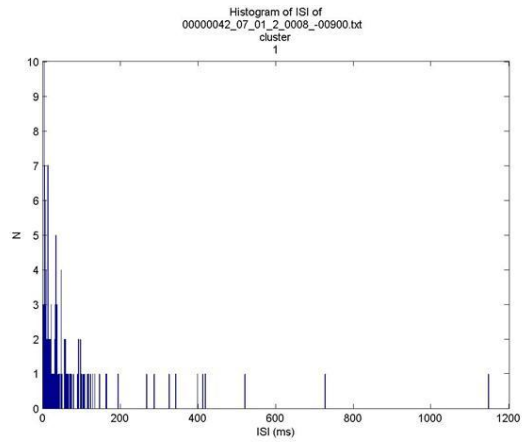
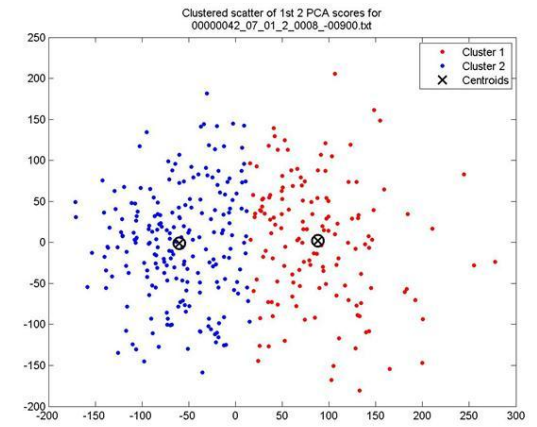
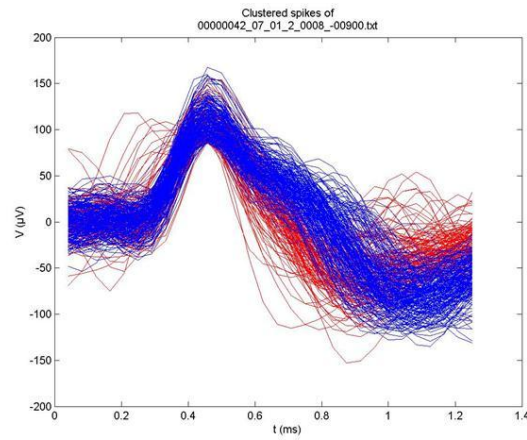
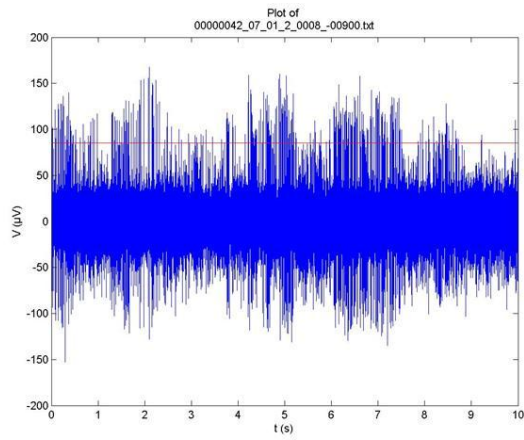


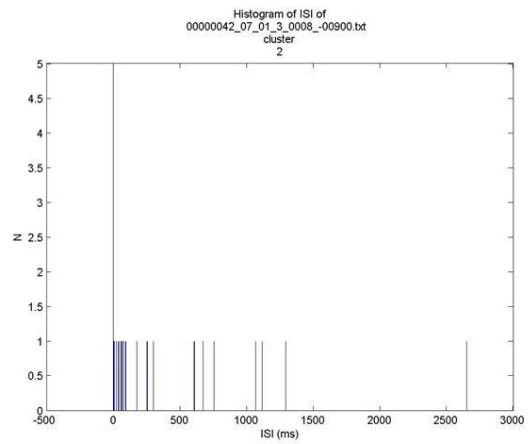
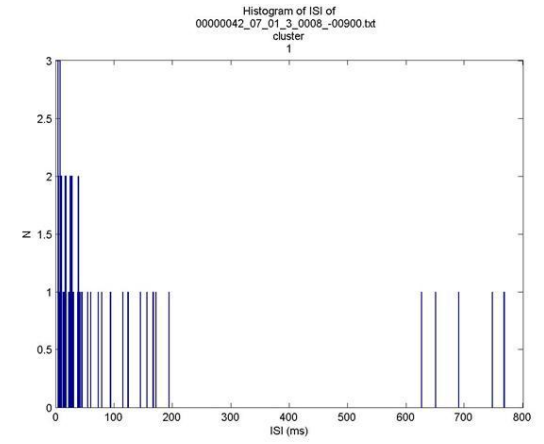
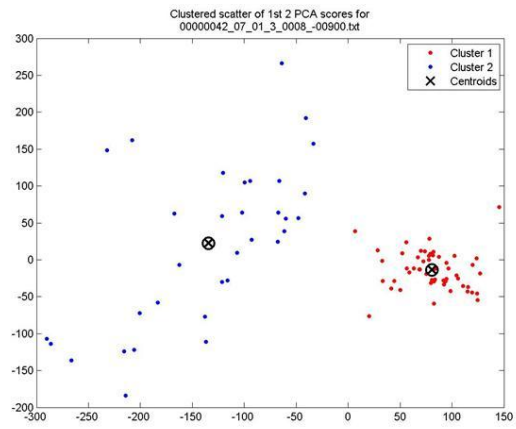
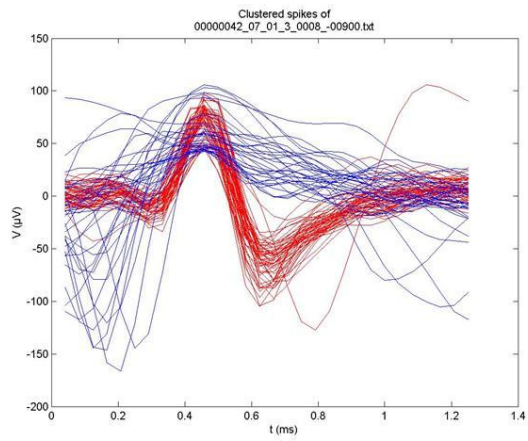




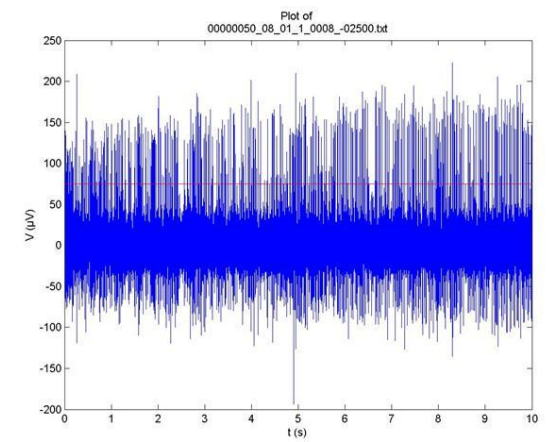
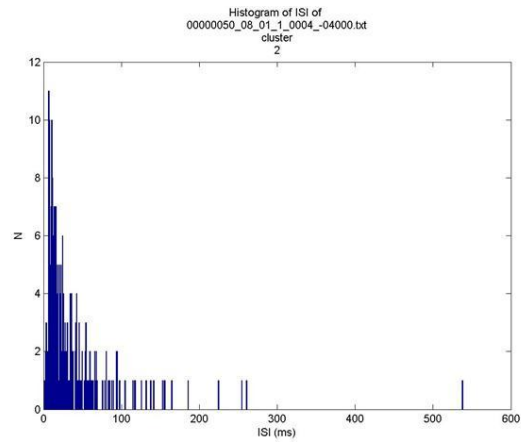
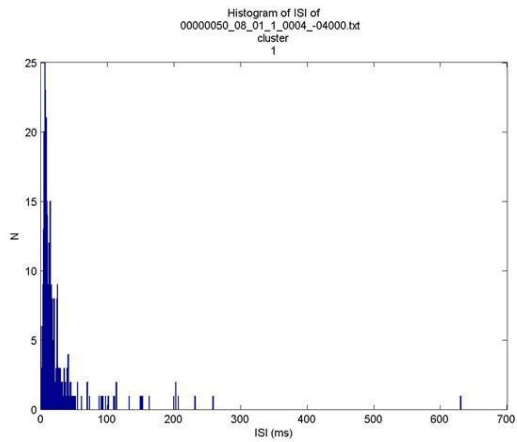
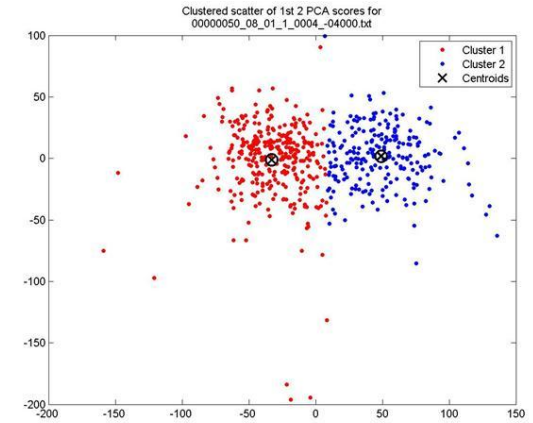
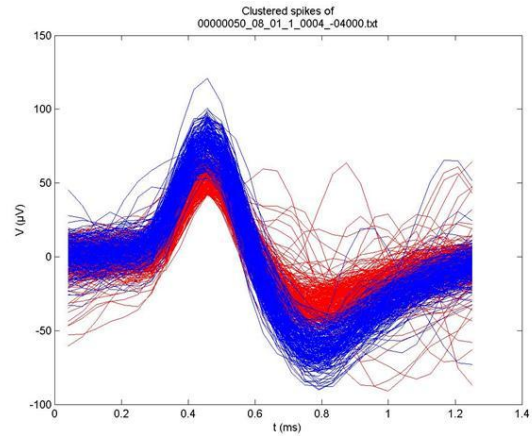
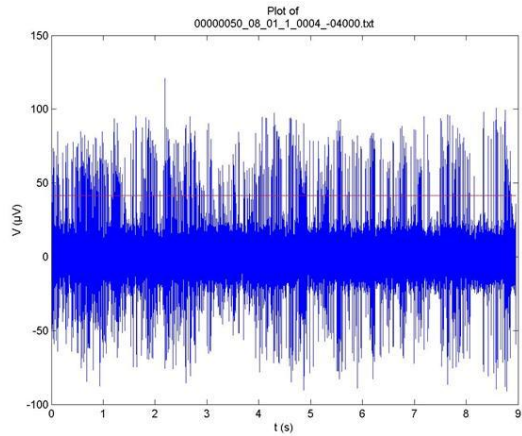
3. Ασθενής 42 (παθητική κίνηση)

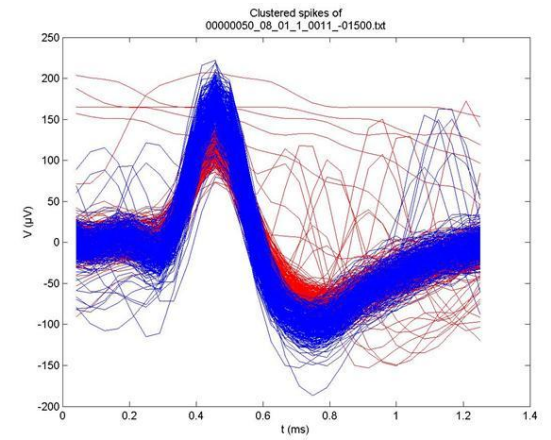
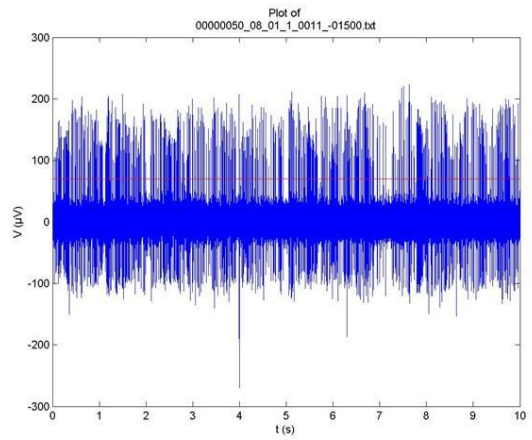
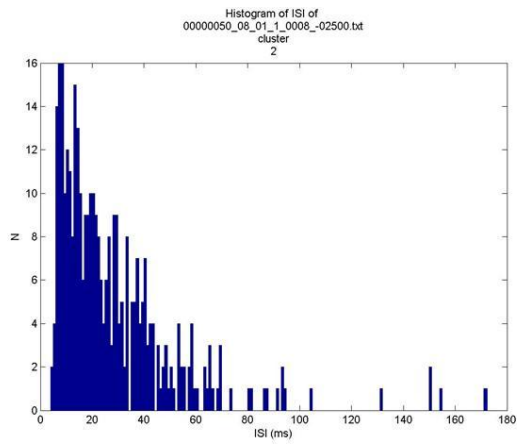
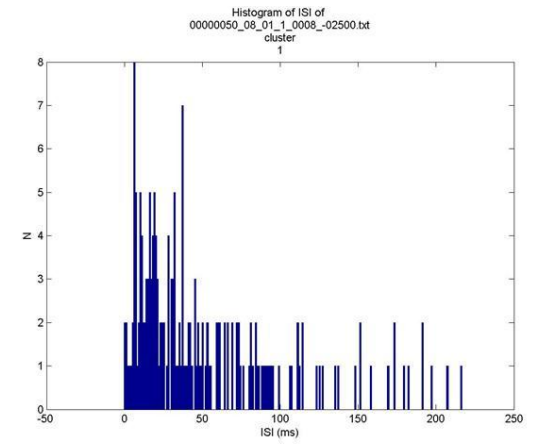
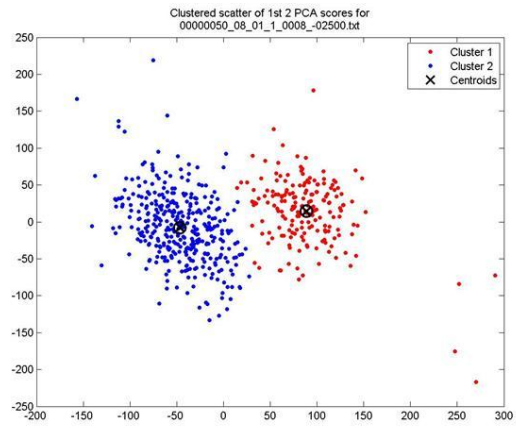
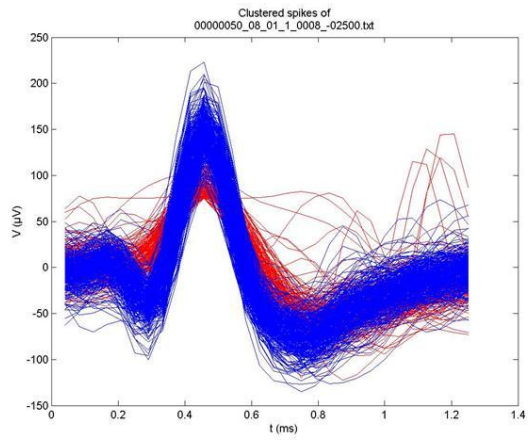


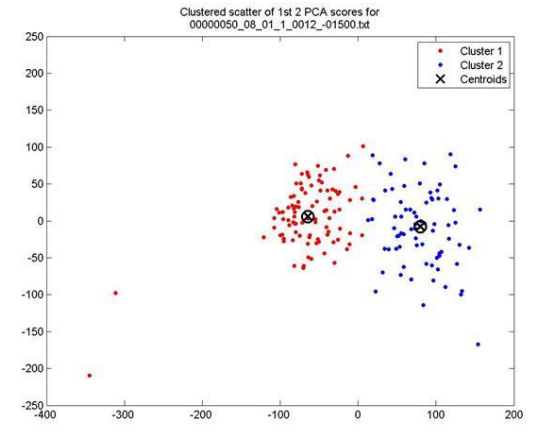
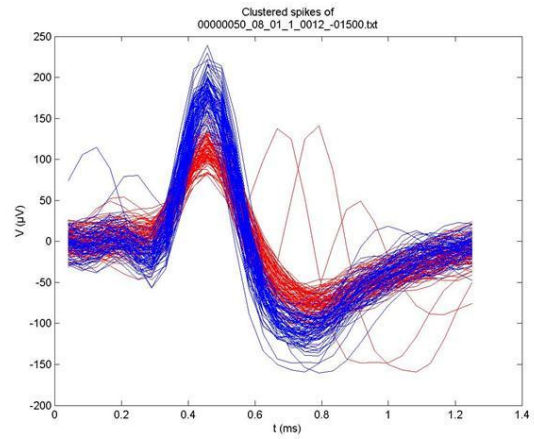
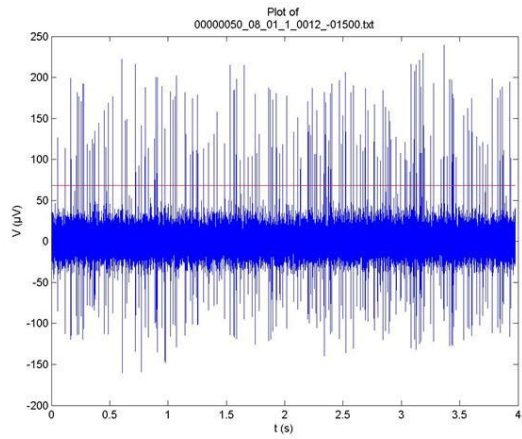
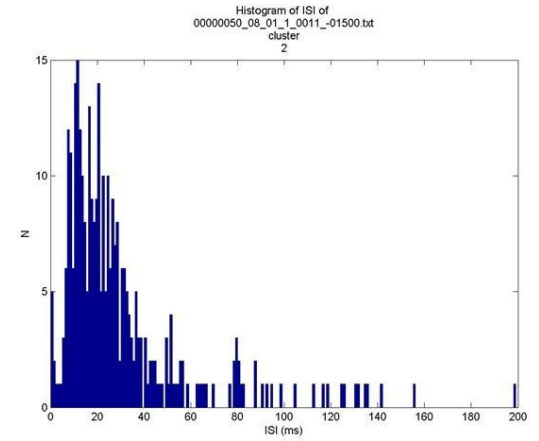
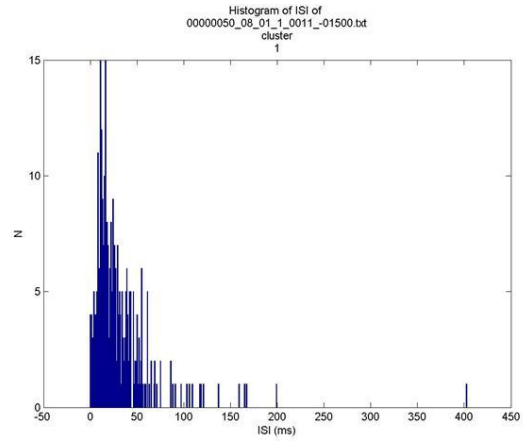
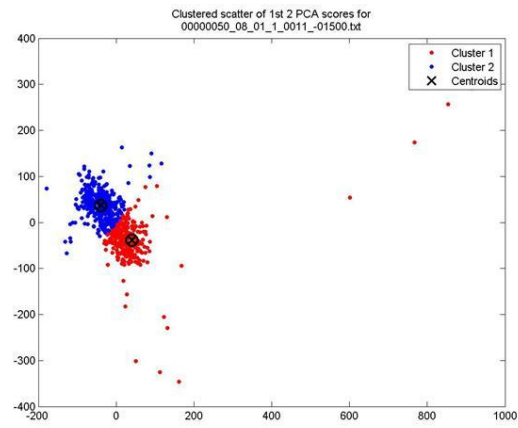


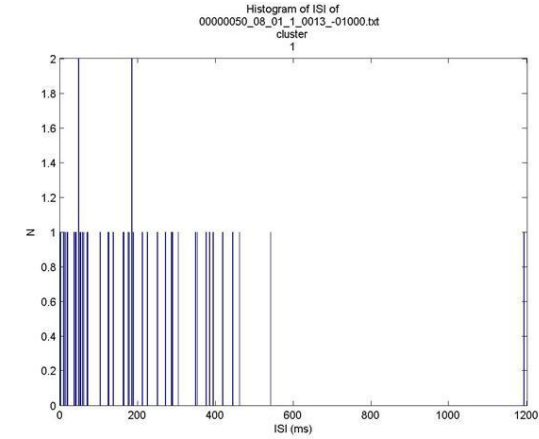
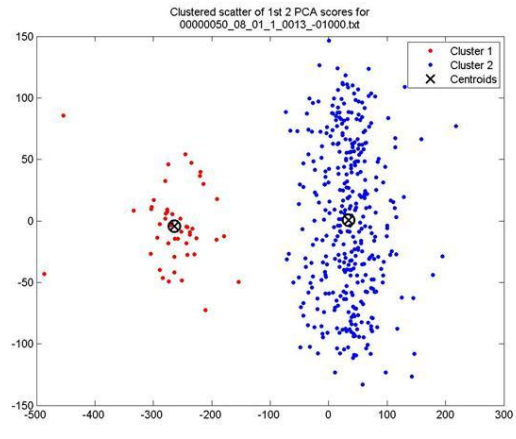
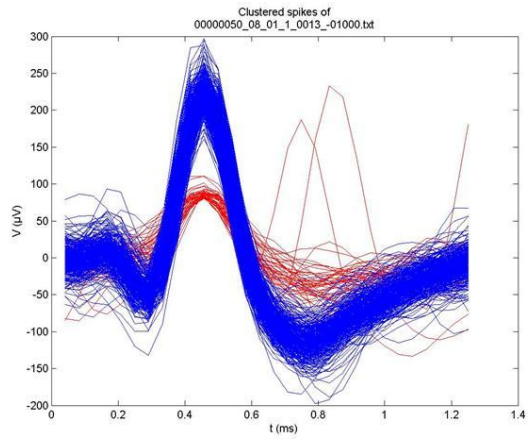
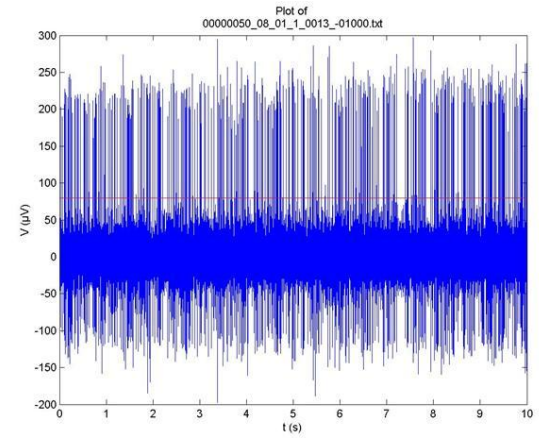
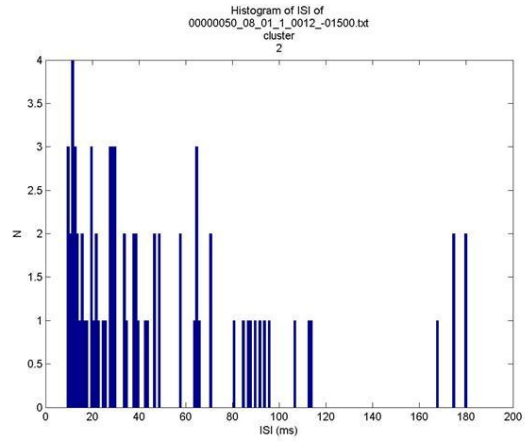
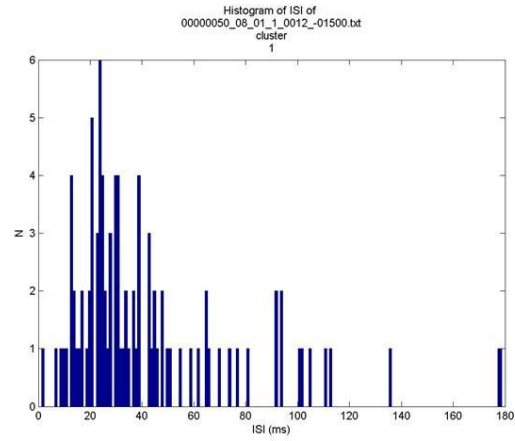


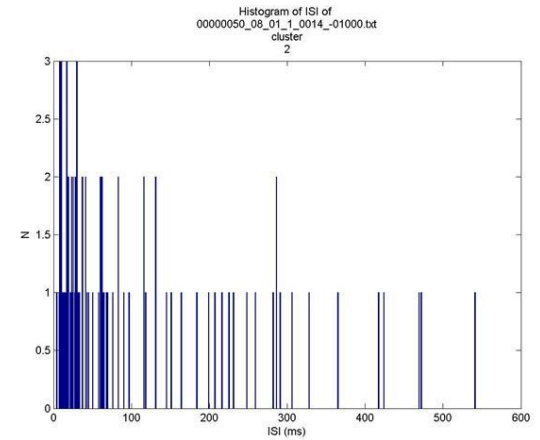
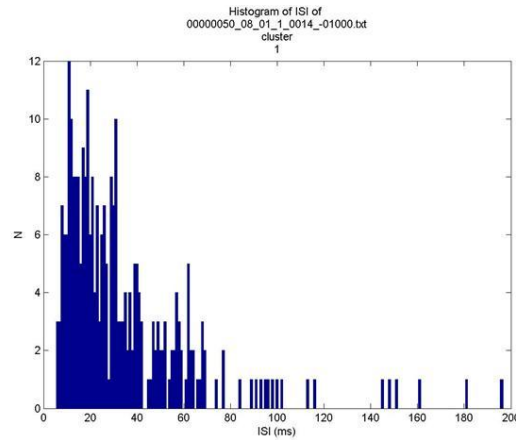
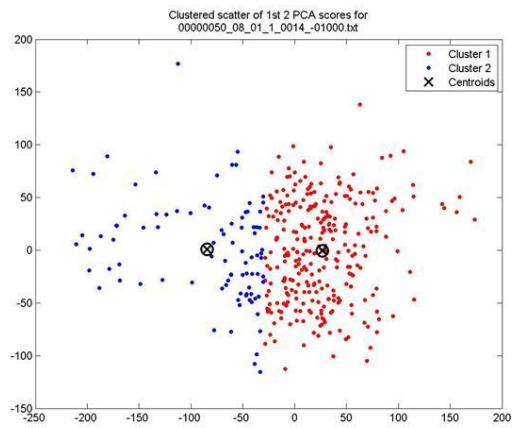
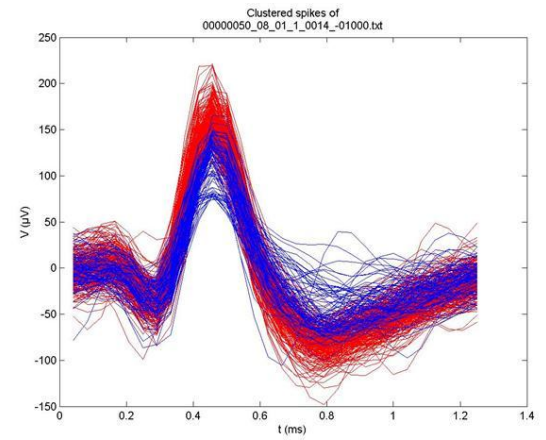
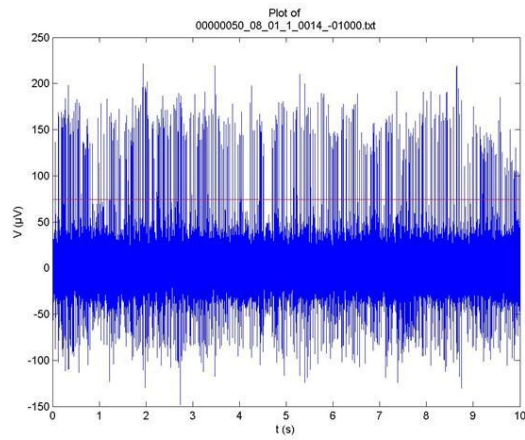
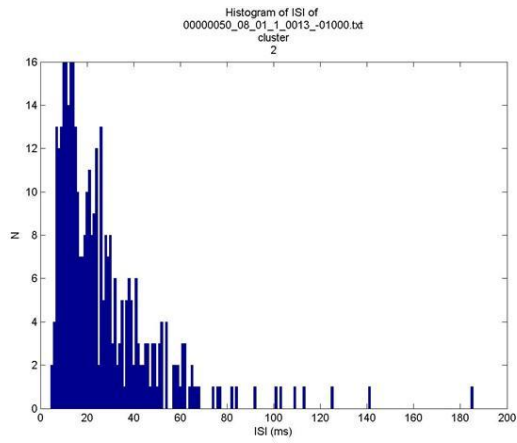
4. Ασθενής 50 (ακινησία)

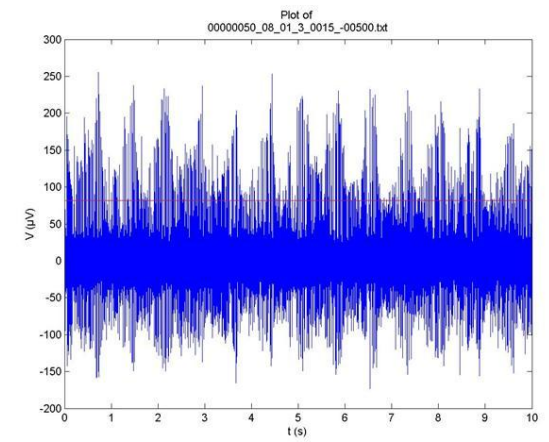
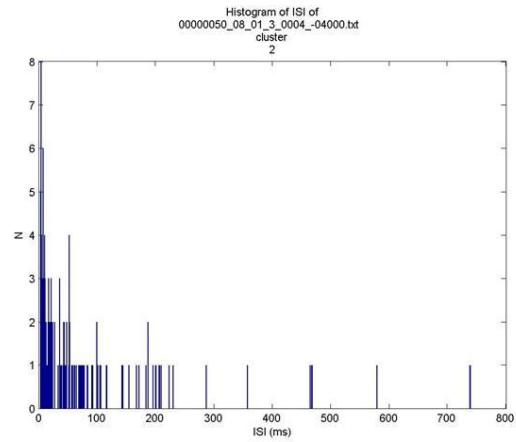
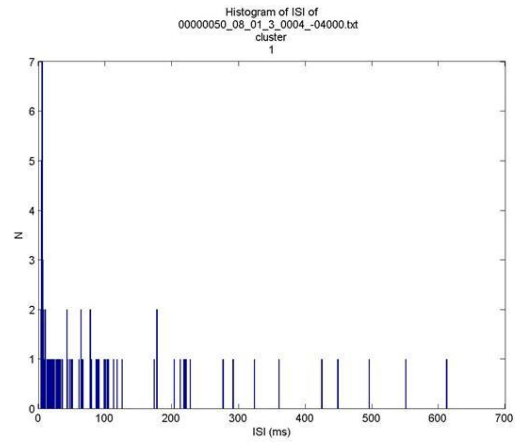
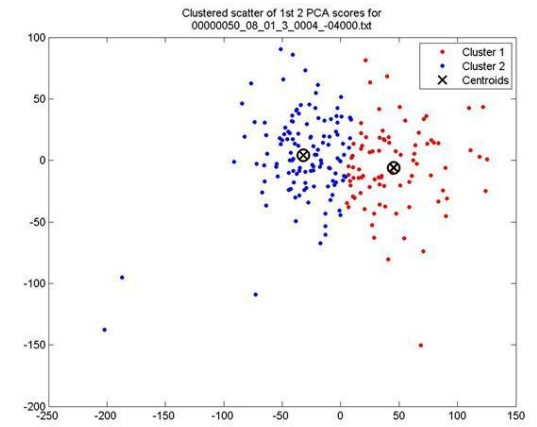
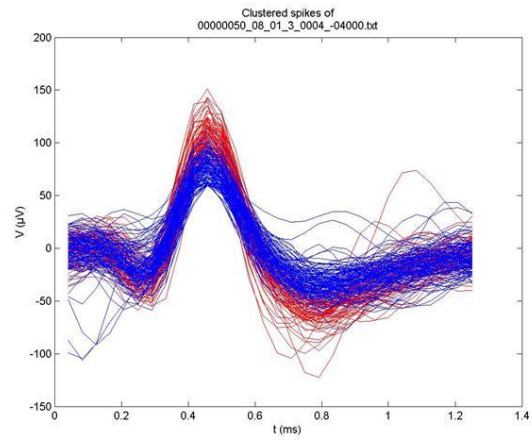
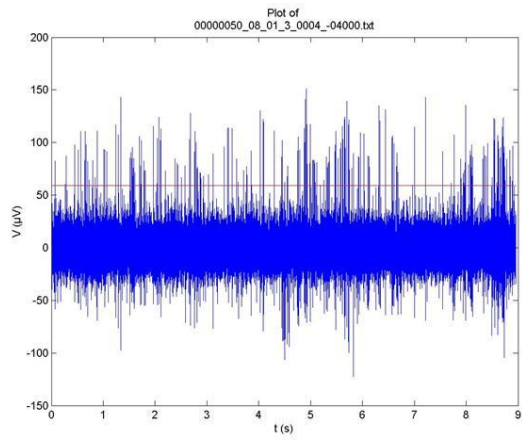


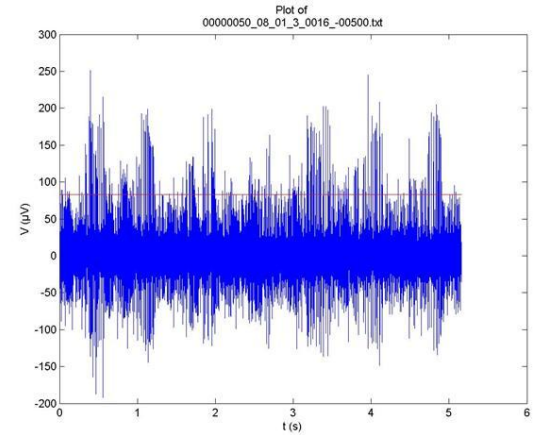
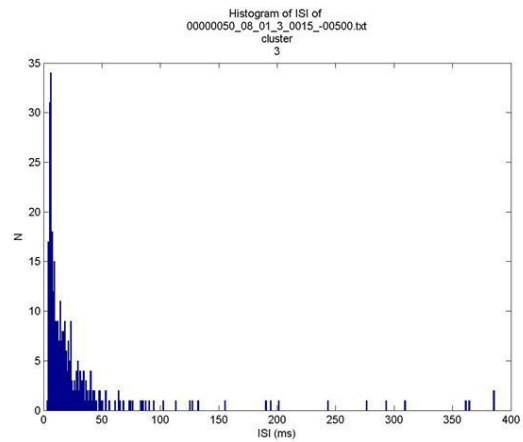
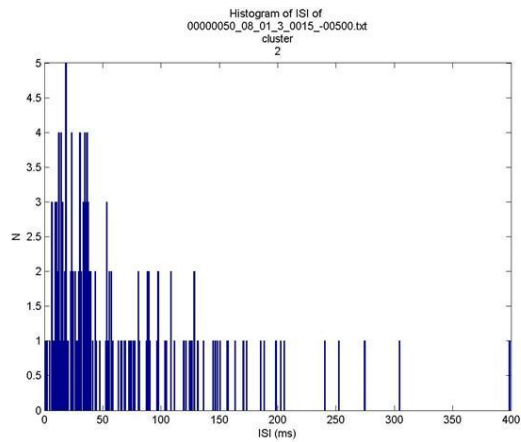
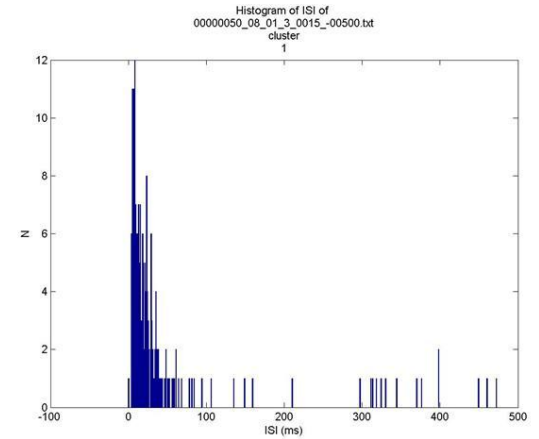
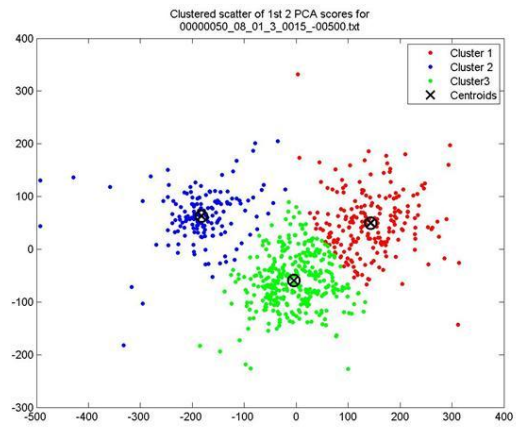
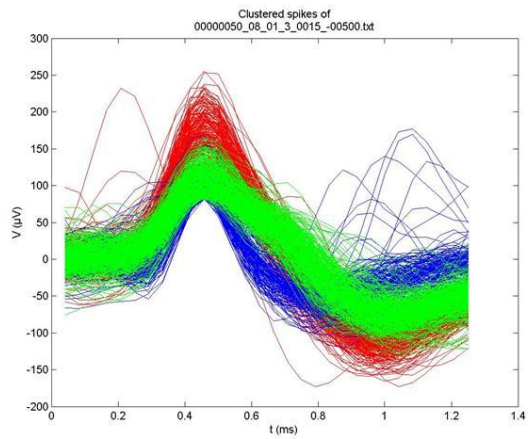


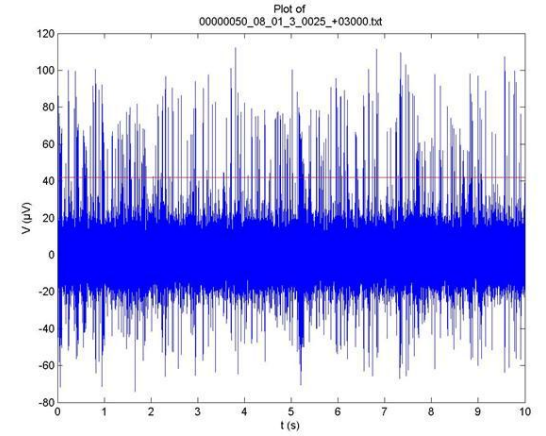
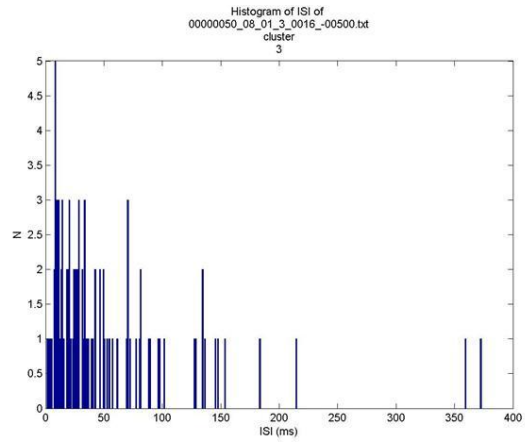
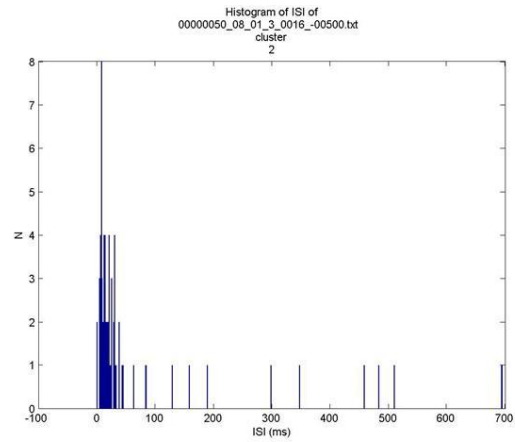
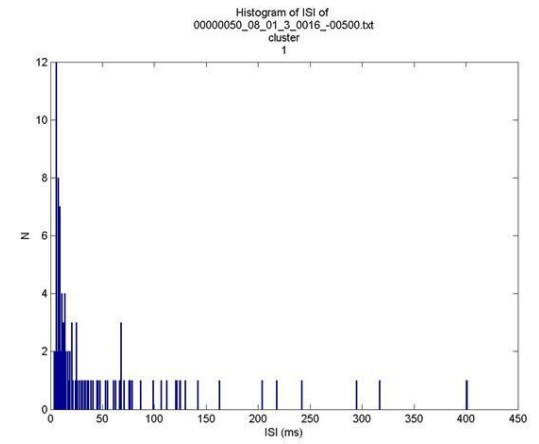
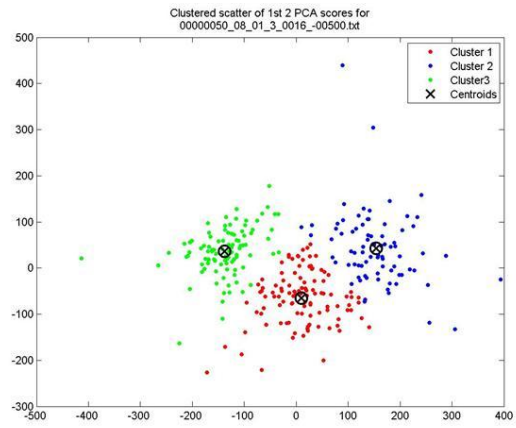
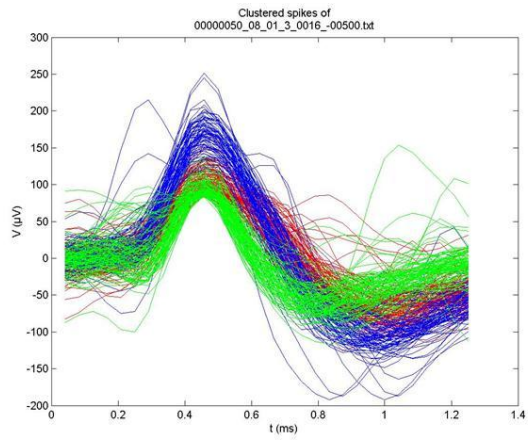


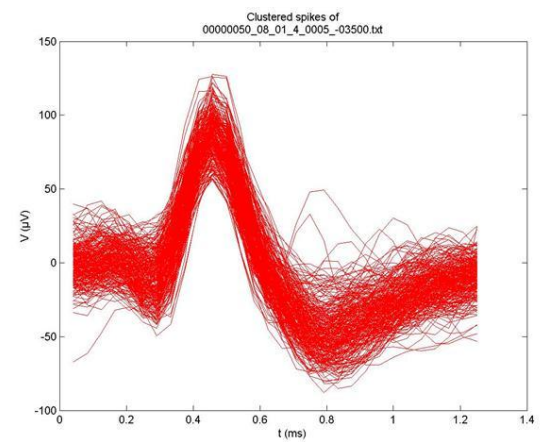
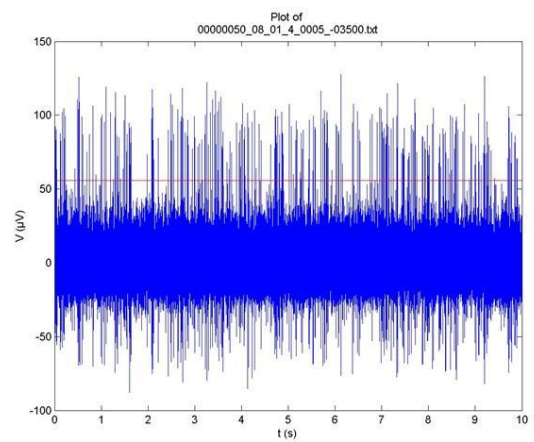
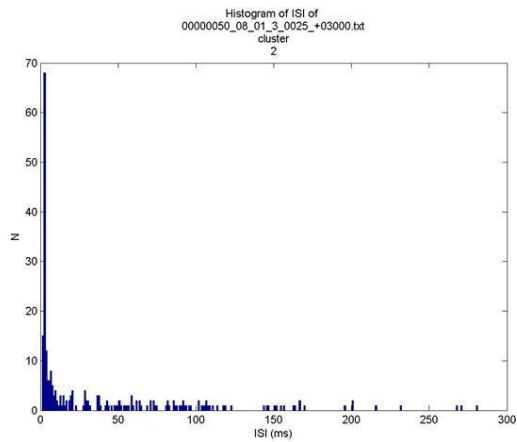
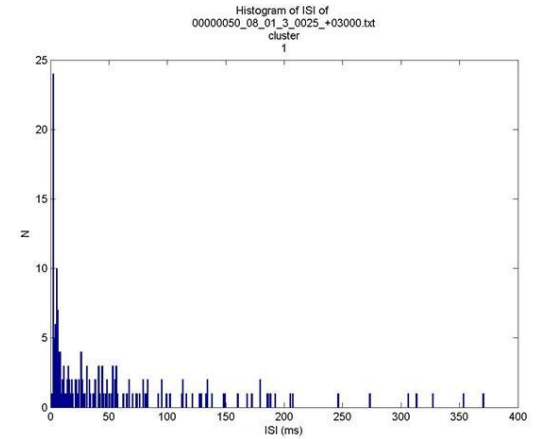
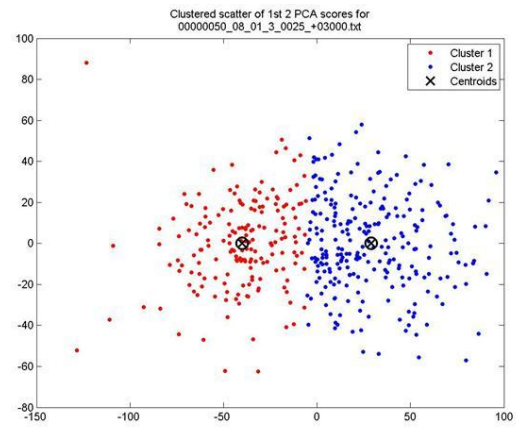
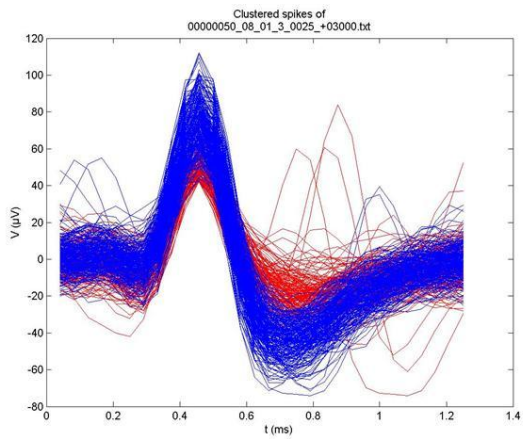


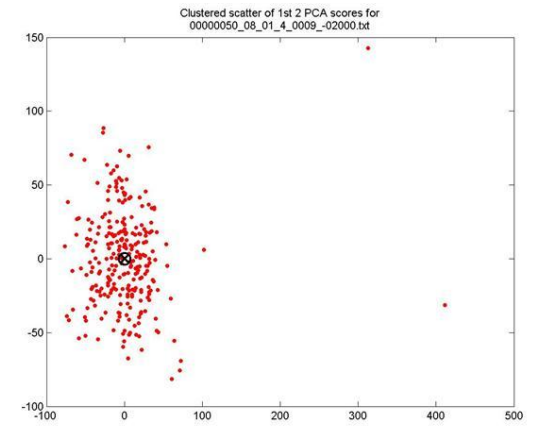
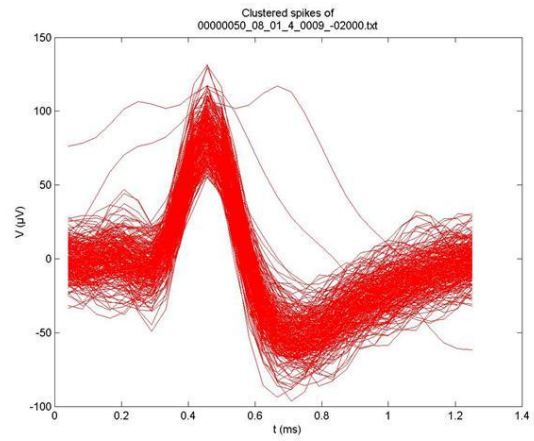
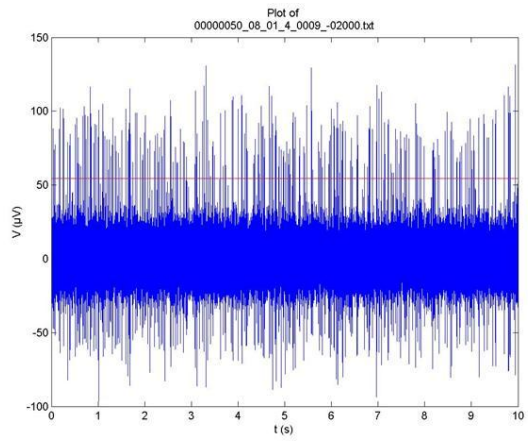
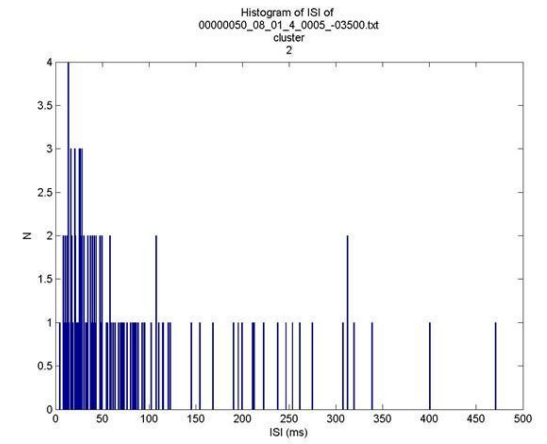
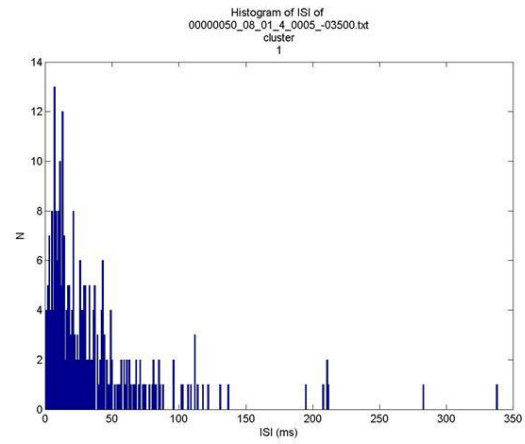
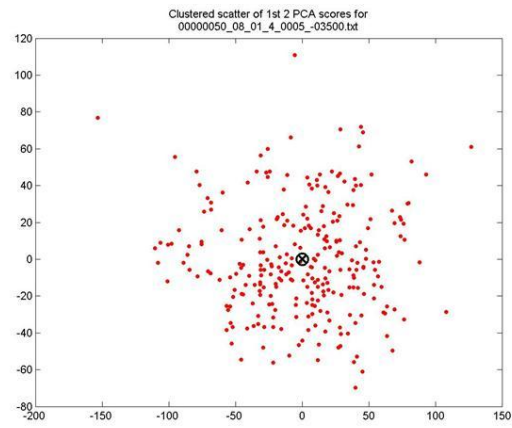


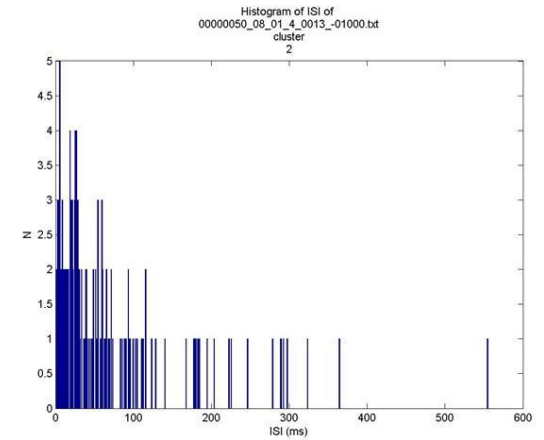
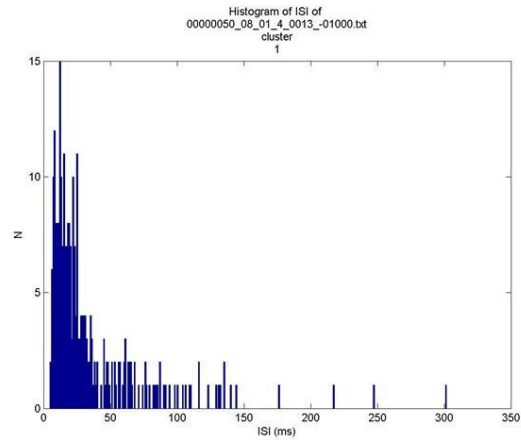
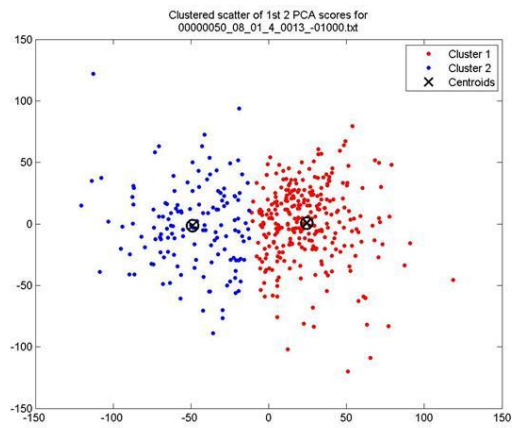
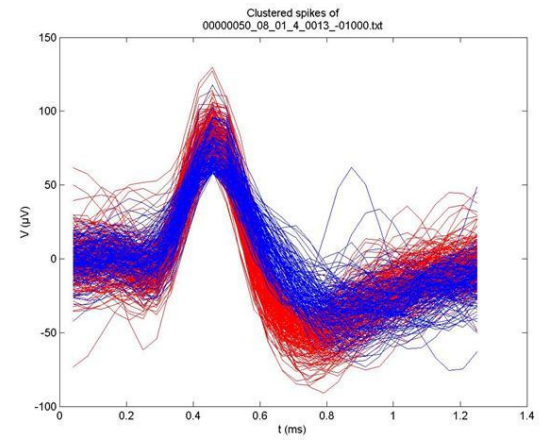
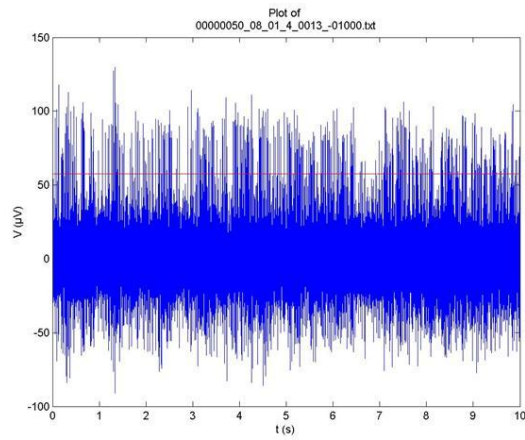
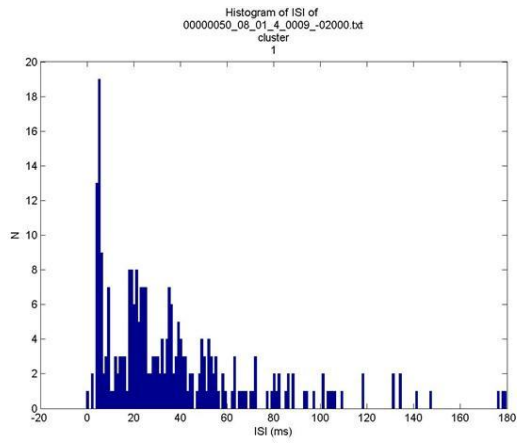


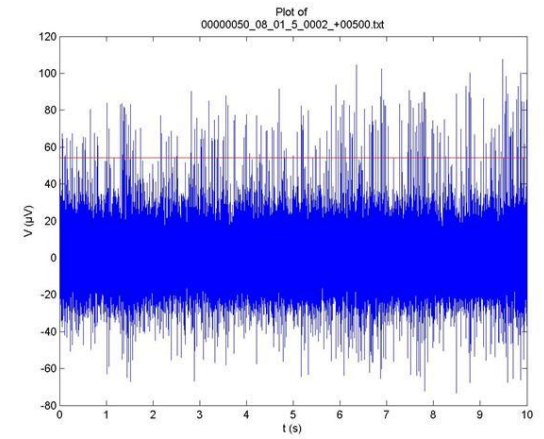
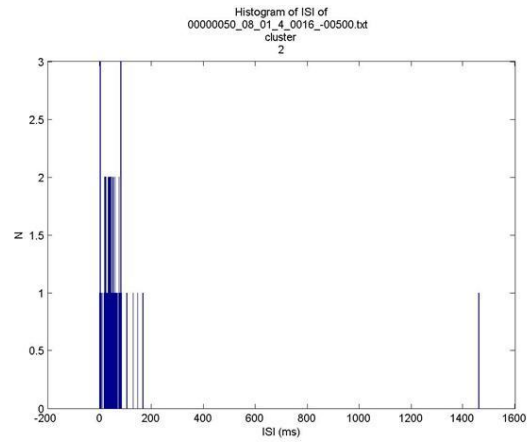
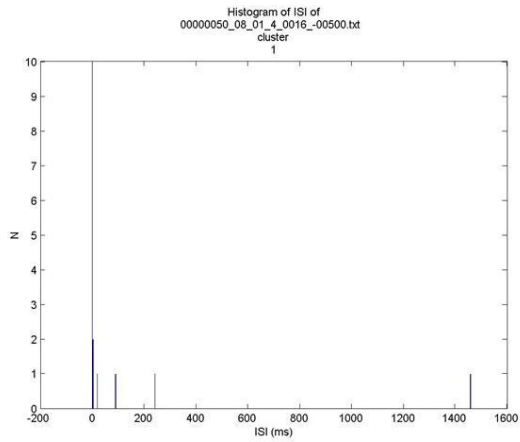
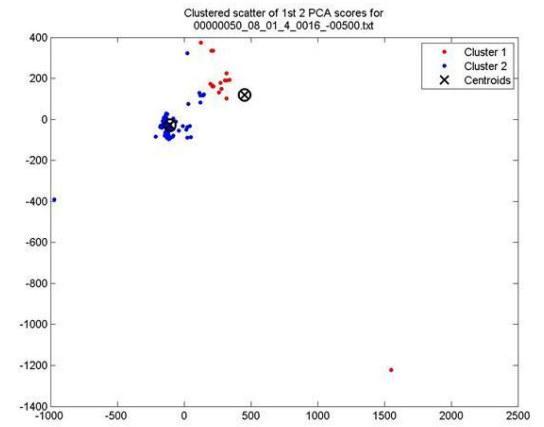
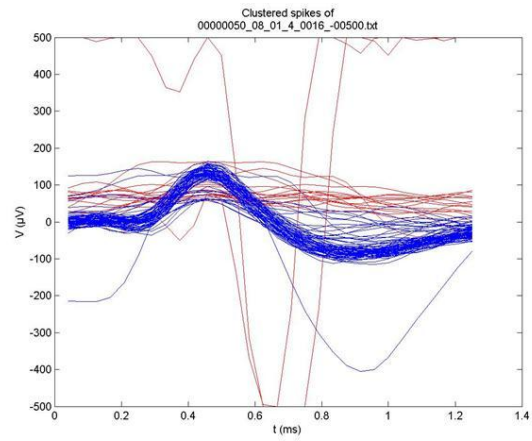
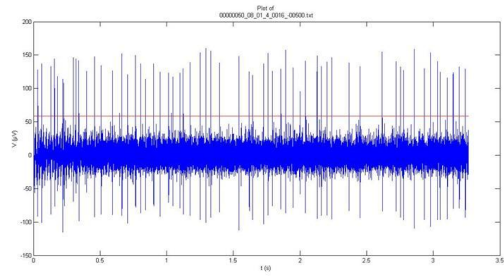


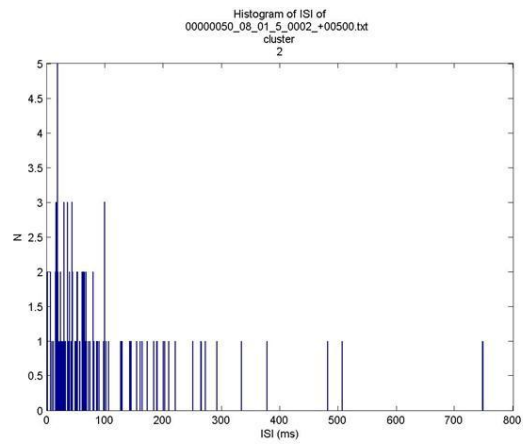
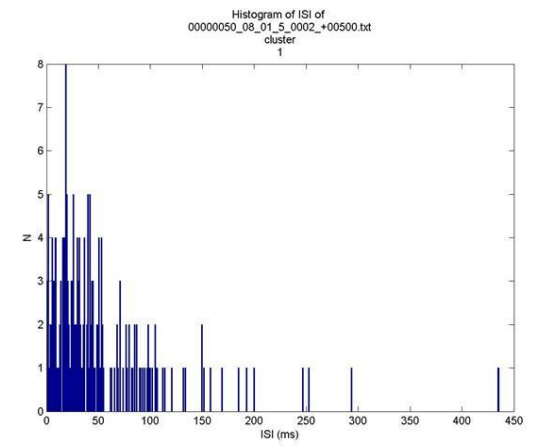
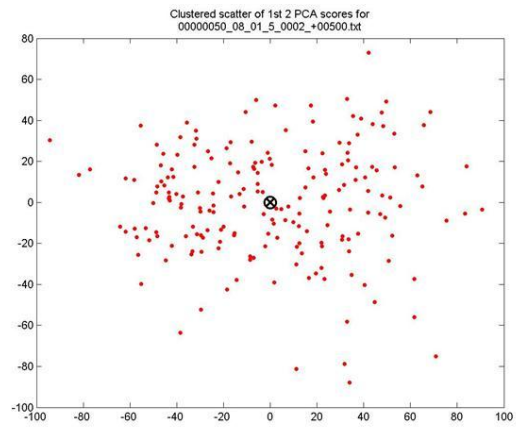
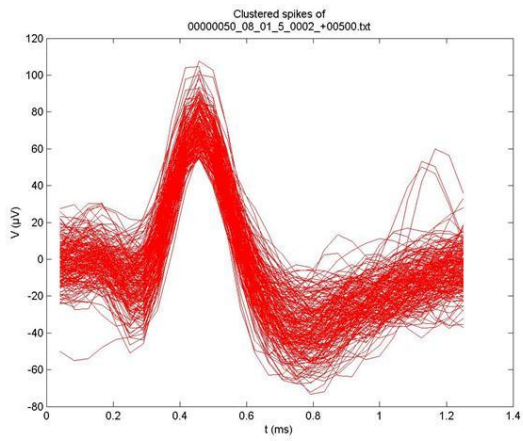












Αναφορές - Βιβλιογραφία

- Abdi, H., & Williams, L.J. (2010). *Principal component analysis*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics, 2: 433-459.
- Afsharpour S (1985) *Light microscopic analysis of golgi-impregnated rat subthalamic neurons*. The Journal of Comparative Neurology 236, Issue 1: 1-13.
- Bardinet T (1995) *Les papyrus Médicaux de l'Égypte Pharaonique*, éd. Fayard.
- Benabid AL et al. (1991) *Long-term Suppression of Tremor by Chronic Stimulation of the Ventral Intermediate Thalamic Nucleus*. The Lancet 1, Issue 8738: 403-406.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J and Pollak P (2009) *Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus for the Treatment of Parkinson's Disease*. The Lancet Neurology 8: 67-81.
- Benabid AL, Pollak P, Gross C et al. (1994) *Acute and Long-Term Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease*. Stereotact Funct Neurosurg 62: 76-84.
- Benazzouz A et al. (2002) *Intraoperative Microrecordings of the Subthalamic Nucleus In Parkinson's Disease*. Movement Disorders 17, Suppl. 3: S145-S149.
- Bevan M, Crossman A and Bolam J (1994) *Neurons Projecting from the Entopeduncular Nucleus to the Thalamus Receive Convergent Synaptic Inputs from the Subthalamic Nucleus and the Neostriatum in Rat*. Brain Res. 659: 99-109.
- Brown University (n.d.) *Nerve Regeneration*. Brown University Division of Biology and Medicine.
http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2001_Groups/Nerve_Regeneration/Introduction/Introduction.htm
- Carpenter M (1981) *Anatomy of the Corpus Striatum and Brainstem Integrating Systems*. Handbook Physiol. Nerv. Syst. 2: 947-995.
- Chibirova et al. (2005) *Unsupervised Spike Sorting of Extracellular Electrophysiological Recording in Subthalamic Nucleus of Parkinsonian Patients*. BioSystems 79: 159-171.
- Crossman AR and Neary D (2005) *Neuroanatomy: An Illustrated Colour Text*. Elsevier Health Sciences.

- Dobbs P, Hoyle J and Rowe J (2009) *Anaesthesia & Deep Brain Stimulation*. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain 9: 157-161.
- Donoho DL and Johnstone IM (1994) *Ideal Spatial Adaptation by Wavelet Shrinkage*. Biometrika 81, 3: 425-455.
- Foffani G *et al.* (2003) *300-Hz Subthalamic Oscillations in Parkinson's Disease*. Brain 126: 2153-2163.
- Gerstner *et al.* (1997) *Neural Codes: Firing Rates and Beyond*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 94: 12740-12741.
- Haber SN, Calzavara R (2008) *The Cortico-Basal Ganglia Integrative Network: The Role of the Thalamus*. Brain Research Bulletin 78: 69-74.
- Hammond C, Yelnik J (1983) *Intracellular Labelling of Rat Subthalamic Neurones with Horseradish Peroxidase: Computer Analysis of Dendrites and Characterization of Axon Arborization*. Neuroscience 8: 781-790.
- Hartigan JA (1975) *Clustering Algorithms (Probability & Mathematical Statistics)*. John Wiley & Sons Inc
- Hastie T, Tibshirani R and Friedman J (2009) *The Elements of Statistical Learning (2nd ed.)*. Springer: 520-528.
- Izhikevich EM, Cariani P (2010) *Neuronal Code*. http://www.scholarpedia.org/article/Neuronal_Code
- Jankovic J (2008) *Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 79:368-376.
- Johns Hopkins School of Medicine <http://www.neuro.jhmi.edu/dbs/mer.htm>
- Jolliffe I (2002) *Principal Component Analysis (Second Edition)*. Springer.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM *et. al.* (2000) *Principles of Neural Science (4th edition)*. McGraw-Hill.
- Künzle H (1974) *Bilateral Projections from Precentral Motor Cortex to the Putamen and Other Parts of the Basal Ganglia. An Autoradiographic Study in Macaca fascicularis*. Brain Research 88: 195-209
- LaPaugh A (2008) *Clustering Algorithms: K-means*. Princeton University, Computer Science Dept. http://www.cs.princeton.edu/courses/archive/spr08/cos435/Class_notes/clustering2_toPost.pdf
- Levy R (2001) *Neuronal Activity in the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus of Patients with Parkinson's Disease*. Univ. of Toronto, PhD Thesis.

- Lewicki M. (1998) *A Review of Methods for Spike Sorting: The Detection and Classification of Neural Action Potentials*. Network: Computation in Neural Systems 9: R53-R78.
- Magariños-Ascone CM *et al.* (2000) *Subthalamic Neuron Activity Related to Tremor and Movement in Parkinson's Disease*. European Journal of Neuroscience 12, Issue 7: 2597-2607.
- Matteucci M (2003) *A Tutorial on Clustering Algorithms*. Politecnico Di Milano, Dipartimento di Elettronica e Informazione:
http://home.dei.polimi.it/matteucc/Clustering/tutorial_html/hierarchical.html
- Meissner W *et al.* (2005) *Subthalamic High Frequency Stimulation Resets Subthalamic Firing and Reduces Abnormal Oscillations*. Brain 128: 2372-2382.
- Montgomery EB, Gale JT (2008) *Mechanisms of Action of Deep Brain Stimulation (DBS)*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 32: 388–407.
- Novembre J, Johnson T, Bryc K, Kutalik Z, Boyko AR, Auton A, Indap A, King KS, Bergmann S, Nelson MR, Stephens M, and Bustamante CD (2008). *Genes mirror geography within Europe*. Nature, 456(7218): 98-101
- Pollak *et al.* (2002) *Intraoperative Micro- and Macrostimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease*. Movement Disorders 17, Suppl. 3: S155-S161.
- Quian Quiroga R, Nadasdy Z and Ben-Saul Y (2004) *Unsupervised Spike Detection and Sorting with Wavelets and Superparamagnetic Clustering*. Neural Computation 16: 1661-1687.
- Rieke F, Warland D, de Ruyter van Steveninck R, Bialek W (1999) *Spikes: Exploring the Neural Code*. The MIT Press.
- Rodriguez-Oroz MC *et al.* (2001) *The Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease: Somatotopic Organization and Physiological Characteristics*. Brain 124: 1777-1790.
- Smith Y, Villalba R (2008) *Striatal and Extrastriatal Dopamine in the Basal Ganglia: An Overview of its Anatomical Organization in Normal and Parkinsonian Brains*. Movement Disorders 23, Suppl. 3: S534-S547.
- Smith Y, Wichmann T (2008) *Functional Anatomy and Physiology of the Basal Ganglia: Motor Functions*. Current Clinical Neurology: Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders, Chapter 1: 1-32.
- Wikipedia (n. d.) *Action Potential*. http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential.
- Wikipedia (n. d.) *Hierarchical Clustering*.
http://en.wikipedia.org/wiki/Hierarchical_clustering.
- Wold S, Esbensen K and Geladi P (1987) *Principal Component Analysis*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 2, Issues 1-3: 37-52.

Ακακιάδου Γ (2007) *Μελέτη του αλγορίθμου ομαδοποίησης k-means σε δεδομένα του παγκόσμιου ιστού*. <http://invenio.lib.auth.gr/record/114601/files/ptuxiaki.pdf>

Θάνου Α (2011) *Πρόβλεψη Νευρωνικών Εκπολώσεων βάσει Δυναμικών Τοπικού Πεδίου με χρήση Μοντέλων Hammerstein-Wiener*. <http://artemis.cslab.ntua.gr/Dienst/UI/1.0/Download/artemis.ntua.ece/DT2011-0060>

Κουτσούρης Δ, Παυλόπουλος Σ & Πρέντζα Α (2003) *Εισαγωγή στη Βιοϊατρική Τεχνολογία και Ανάλυση Ιατρικών Σημάτων*. Εκδόσεις Τζιόλα.

Μιχμίζος Κ (2011) *Ανάπτυξη Υπολογιστικών και Μαθηματικών Μοντέλων Βιολογικών Νευρώνων για τη Μελέτη και τον Έλεγχο της Παθοφυσιολογίας της Κίνησης*. <http://artemis.cslab.ntua.gr/Dienst/UI/1.0/Download/artemis.ntua.ece/PD2011-0019>

Νικήτα Κ (2008) *Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων, Εργαστηριακές Ασκήσεις*. Εκδόσεις Ε.Μ.Π.

Νικήτα Κ (2008) *Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων*. Εκδόσεις Ε.Μ.Π.

Παπαβασιλείου Β (2010) *Πρόβλεψη Νευρωνικών Εκπολώσεων από Δυναμικά Τοπικού Πεδίου με τη χρήση μοντέλου Φυσιολογικής Λειτουργίας της Απόκρισης*. http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2010-0145/DT2010-0145.pdf

Τσιρογιάννης Γ (2009) *Ανάπτυξη Υπολογιστικών Μοντέλων Βιολογικών Νευρωνικών Δικτύων για τη Μελέτη του Ρόλου της Ισχύος Διασύνδεσης των Νευρώνων*. <http://artemis.cslab.ntua.gr/Dienst/UI/1.0/Download/artemis.ntua.ece/PD2009-0060>

Χαρίτου Α (2009) *Αυτόματη εύρεση και στατιστική κατηγοριοποίηση νευρικών σημάτων του υποθαλαμικού πυρήνα που προκύπτουν από καταγραφές μικρο-ηλεκτροδίων*. http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2009-0252/DT2009-0252.pdf