



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

**Προσομοίωση Δικτύου Βιολογικών Νευρώνων  
με χρήση Μοντέλων Izhikevich  
οδηγούμενων από Δυναμικά Τοπικού Πεδίου**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ιωάννης Αλέξανδρος Παπαστάθης**

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

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2012





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

**Προσομοίωση Δικτύου Βιολογικών Νευρώνων  
με χρήση Μοντέλων Izhikevich  
οδηγούμενων από Δυναμικά Τοπικού Πεδίου**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ιωάννης Αλέξανδρος Παπαστάθης**

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 27<sup>η</sup> Σεπτεμβρίου 2012.

.....  
Κ. Νικήτα  
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

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

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

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2012

.....  
Ιωάννης Αλέξανδρος Παπαστάθης  
Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός & Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Ιωάννης Αλέξανδρος Παπαστάθης, 2012.  
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.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της νευρωνικής εκφορτιστικής δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων κατά την εμφάνιση της νόσου Parkinson, με έμφαση στη συμπεριφορά του υποθαλαμικού πυρήνα (STN).

Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε η προσομοίωση δύο βιολογικών νευρωνικών δικτύων του STN με χρήση μοντέλων Izhikevich. Η υλοποίηση των δικτύων βασίστηκε σε προηγούμενη εργασία σύμφωνα με την οποία το μοντέλο Izhikevich, οδηγούμενο από σήματα δυναμικού τοπικού πεδίου (ΔΤΠ), προβλέπει την εκφορτιστική συμπεριφορά του νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα. Το ΔΤΠ ελήφθη από μικροηλεκτροδιακές καταγραφές ασθενών με νόσο Parkinson κατά τη διαδικασία της θεραπευτικής νευροχειρουργικής επέμβασης εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (DBS).

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης υποδεικνύουν ανάμεικτη εκφορτιστική συμπεριφορά για τους νευρώνες του παθολογικού STN αποτελούμενη από (i) πυροδότηση αιχμών στο συχνοτικό διάστημα 20 – 30 Hz και (ii) πυροδότηση κατά ριπές με διάρκεια 40 – 60 ms και μέσο ρυθμό 2 – 3 Hz. Η παραπάνω συμπεριφορά έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενα κλινικά και ερευνητικά ευρήματα για τον παρκινσονικό υποθαλαμικό πυρήνα.

Η *in silico* εφαρμογή του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης στο δίκτυο Izhikevich που προσομοιώσαμε οδηγεί τους νευρώνες σε ταλαντωτική εκφόρτιση με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα πυροδότησης αιχμών (~150 Hz). Η παραπάνω μεταβολή του εκφορτιστικού προτύπου βρίσκεται σε ακολουθία με σύγχρονα φυσιολογικά ευρήματα, σύμφωνα με τα οποία η DBS παλμοσειρά ρυθμίζει την παθολογική δραστηριότητα μέσω αντικατάστασης των χαμηλόσυχνων παθολογικών εκφορτίσεων από υψίσυχνα πρότυπα, επαναφέροντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη φυσιολογική λειτουργία των θαλαμο-φλοιϊκών κινητικών κυκλωμάτων.

**Λέξεις κλειδιά:** μοντέλο Izhikevich, δυναμικά τοπικού πεδίου, βασικά γάγγλια, υποθαλαμικός πυρήνας, νόσος του Πάρκινσον, εν τω βάθει διέγερση



**Title: “Simulation of a Biological Neural Network using Izhikevich Models driven by Local Field Potentials”**

The aim of this Diploma Thesis is to study the neural discharge patterns observed in the basal ganglia in Parkinson’s disease, with an emphasis on the behaviour of the subthalamic nucleus (STN).

We simulated two biological neural networks of the STN based on Izhikevich models. The network design took advantage of a previous work according to which an Izhikevich model, driven by a local field potential (LFP) signal, predicts the discharging pattern of the subthalamic nucleus neuron. The LFP was derived from microelectrode recordings of Parkinson’s disease patients during deep brain stimulation (DBS).

Our results indicate a mixed discharge pattern activity of the pathophysiological STN neuron consisting of (i) spiking rate in the  $\beta$ -band (20 – 30 Hz) and (ii) bursting of 40 – 60 ms duration and 2 – 3 Hz rhythm. This behaviour is in agreement with previous clinical and research findings for the parkinsonian STN.

*In silico* application of the DBS signal to the developed Izhikevich network leads to more correlated oscillatory behavior of the STN neurons with significant increase in the spiking frequency (~150 Hz). This is in agreement with current physiological findings according to which DBS masks the pathological STN activity by replacing low-frequency pathological brain activity with high-frequency tonic firing and resetting normal thalamocortical motor function.

**Keywords:** Izhikevich model, local field potentials, basal ganglia, subthalamic nucleus, Parkinson’s disease, deep brain stimulation





## *ευχαριστίες*

---

Με την ευκαιρία που μου δίνεται, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών κ. Κωνσταντίνα Νικήτα που μου έδωσε τη δυνατότητα να έρθω σε επαφή με το ενδιαφέρον και εξελισσόμενο πεδίο της βιοϊατρικής τεχνολογίας μέσω της ανάθεσης της παρούσας διπλωματικής εργασίας αλλά και μέσα από τη διδασκαλία των προπτυχιακών μαθημάτων «Ιατρική Απεικόνιση & Ψηφιακή Επεξεργασία Ιατρικής Εικόνας» και «Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων».

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης στον Δρ. Κωνσταντίνο Μιχμίζο, μεταδιδακτορικό ερευνητή στο MIT και μέλος της Μονάδας Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας του Ε.Μ.Π., για την ουσιαστική υποστήριξη και καθοδήγηση που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον φίλο και συνάδελφο Γιώργο Χατζηκωνσταντή για την συνεργασία και τη βοήθεια του καθ' όλη τη διάρκεια των προπτυχιακών μας σπουδών.



## περιεχόμενα

---

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	5
ABSTRACT.....	7
Ευχαριστίες .....	9
Συντομογραφίες .....	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΝΕΥΡΩΝΕΣ & ΜΟΝΤΕΛΟ ΙΖΗΚΕΒΙΧ .....	17
1.1 Βιολογικοί νευρώνες και διασύνδεση σε νευρωνικά δίκτυα .....	17
1.1.1 Ανατομία νευρώνων .....	17
1.1.2 Δυναμικό μεμβράνης .....	18
1.1.3 Μετασυναπτικά δυναμικά .....	20
1.1.4 Χωρική και χρονική άθροιση μετασυναπτικών δυναμικών .....	21
1.2 Μοντέλο Izhikevich .....	22
1.2.1 Μοντέλα βιολογικών νευρώνων και νευρωνικών δικτύων .....	22
1.2.2 Μαθηματική περιγραφή μοντέλου Izhikevich .....	23
1.2.3 Εκφορτιστικά πρότυπα νευρώνων Izhikevich .....	24
1.2.4 Μοντέλο Izhikevich νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα .....	25
1.3 Μοντέλα συναπτικής διασύνδεσης .....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΒΑΣΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΟΡΓΑΝΩΣΗ & ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ .....	29
2.1 Εισαγωγή .....	29
2.2 Φυσιολογία βασικών γαγγλίων .....	29
2.2.1 Ραβδωτό .....	30
2.2.2 Ωχρά σφαίρα .....	31
2.2.3 Υποθαλαμικός πυρήνας .....	31
2.2.4 Μέλαινα ουσία .....	32
2.3 Κινητικό κύκλωμα φλοιού – βασικών γαγγλίων – θαλάμου .....	33
2.4 Μοντέλα συνδεσιμότητας βασικών γαγγλίων .....	34
2.4.1 Κλασικό μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού .....	35
2.4.2 Προσθήκη υπεράμεσου μονοπατιού .....	37
2.4.3 Ο ρόλος των μονοπατιών στον έλεγχο της κίνησης .....	38
2.4.4 Επιπλέον προσθήκες .....	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΚΦΟΡΤΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ PARKINSON .....	41
3.1 Εισαγωγή .....	41
3.2 Νόσος του Parkinson .....	41
3.3 Ο κομβικός ρόλος του υποθαλαμικού πυρήνα .....	42
3.3.1 Εκφορτιστικό πρότυπο νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα .....	43
3.3.2 Η επίδραση της δραστηριότητας του υποθαλαμικού πυρήνα στη συμπεριφορά του κινητικού κυκλώματος .....	45
3.4 Medium spiny neurons (MSN) .....	46
3.4.1 Δυναμικό μεμβράνης MSN .....	46
3.4.2 MSN και νόσος του Parkinson .....	47
3.5 Θεραπευτικές μέθοδοι για τη νόσο Parkinson .....	49
3.5.1 Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές .....	49
3.5.2 Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση .....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΔΙΚΤΥΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΟΥ ΠΥΡΗΝΑ .....	53
4.1 Παράμετροι δικτύου .....	53
4.1.1 Μοντέλο νευρώνα .....	53
4.1.2 Μοντέλο σύναψης .....	53
4.1.3 Διασύνδεση νευρώνων .....	54
4.1.4 Ρεύμα εισόδου – δυναμικό τοπικού πεδίου .....	55
4.1.5 Προσομοίωση της εν τω βάθει διέγερσης .....	58
4.1.6 Επίπεδο εισόδου .....	59
4.1.7 Παράμετροι προσομοίωσης .....	60
4.2 Αποτελέσματα .....	61
4.2.1 Δίκτυο περιορισμένης συνεκτικότητας .....	61
4.2.2 Δίκτυο εκτεταμένης συνεκτικότητας .....	63
4.2.3 Εφαρμογή DBS στο δίκτυο περιορισμένης συνεκτικότητας .....	65
4.2.4 Εφαρμογή DBS στο δίκτυο εκτεταμένης συνεκτικότητας .....	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ .....	85
5.1 Συμπεράσματα .....	85
5.2 Επίλογος – προεκτάσεις .....	87
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	89
Βιβλιογραφία .....	91
Ευρετήριο εικόνων .....	95
Ευρετήριο πινάκων .....	101
Κώδικες Matlab .....	103

## συντομογραφίες

---

CSN	corticostriatal neurons (νευρώνες φλοιού – ραβδωτού)
D <sub>1</sub>	υποδοχέας ντοπαμίνης τύπου-1
D <sub>2</sub>	υποδοχέας ντοπαμίνης τύπου-2
DA	ντοπαμίνη
DBS	deep brain stimulation (εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση)
DYN	δυνορφίνη
ENK	εγκεφαλίνη
EPSP	excitatory post-synaptic potential (ευοδωτικό μετασυναπτικό δυναμικό)
GABA	γ- αμινοβουτυρικό οξύ
GLU	γλουταμινεργικό οξύ
GP	global pallidus (ωχρά σφαίρα)
GPe	global pallidus external (εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας)
GPI	global pallidus internal (εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας)
HFS	high frequency stimulation
IPSP	inhibitory post-synaptic potential (ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό)
L-DOPA	levodopa (λεβοντόπα)
MSN	medium spiny neuron
NRT	νευροτενσίνη
PD	Parkinson's disease (νόσος του Parkinson)
PPN	pedunculopontine nucleus (σκελογεφυρικός πυρήνας)
PSP	post-synaptic potential (μετασυναπτικό δυναμικό)
SN	substantia nigra (μέλαινα ουσία)
SNc	substantia nigra pars compacta (συμπαγής μοίρα μέλαινας ουσίας)
SNr	substantia nigra pars reticulata (δικτυωτή μοίρα μέλαινας ουσίας)
SP	πεπτιδική ουσία P
STN	subthalamic nucleus (υποθαλαμικός πυρήνας)
STR	striatum (ραβδωτό)
TTX	τετροδοτοξίνη
ΔΕ	δυναμικό ενέργειας
ΔΤΠ	δυναμικό τοπικού πεδίου
ΚΝΣ	κεντρικό νευρικό σύστημα



Τα βασικά γάγγλια αποτελούν μία ομάδα ευρέως διασυνδεδεμένων υποφλοιϊκών δομών του εγκεφάλου, οι οποίες εξασφαλίζουν την ορθή επεξεργασία της νευρωνικής πληροφορίας κατά την εκτέλεση ψυχοκινητικών διεργασιών. Η μη φυσιολογική συμπεριφορά των βασικών γαγγλίων σε περιπτώσεις παθοφυσιολογίας της κίνησης, όπως η νόσος του Parkinson, αναδεικνύει τη σπουδαιότητα τους στον έλεγχο της κίνησης, ο οποίος επιτελείται μέσω της συμμετοχής τους στα κινητικά κυκλώματα του εγκεφάλου.

Για το σκοπό της παρούσας εργασίας, εκτός από την ανάλυση της θεωρίας γύρω από τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων, αναπτύχθηκε η προσομοίωση δύο βιολογικών νευρωνικών δικτύων Izhikevich τα οποία οδηγήθηκαν από δυναμικά τοπικού πεδίου και μοντελοποιούν τη συμπεριφορά του παρκινσονικού υποθαλαμικού πυρήνα. Το σήμα του δυναμικού τοπικού πεδίου αποσπάστηκε με χρήση ψηφιακών φίλτρων από μικροηλεκτροδιακές καταγραφές ασθενών με νόσο Parkinson, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στη Νευροχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» (διευθυντής: Καθ. Δαμιανός Σακάς).

Τα τρία πρώτα κεφάλαια συνθέτουν το θεωρητικό μέρος της εργασίας ενώ τα επόμενα δύο περιγράφουν το υπολογιστικό μέρος της προσομοίωσης. Στο κεφάλαιο 1 γίνεται περιγραφή της φυσιολογίας και λειτουργίας των βιολογικών νευρώνων και του τρόπου οργάνωσης και διασύνδεσης σε νευρωνικά δίκτυα. Επιπλέον πραγματοποιείται ανάλυση του μοντέλου Izhikevich που προσομοιώνει ένα ευρύ φάσμα νευρωνικών εκφορτιστικών προτύπων συνδυάζοντας φυσιολογική αληθοφάνεια με μικρή υπολογιστική πολυπλοκότητα. Στα κεφάλαια 2 και 3 πραγματοποιείται ανάλυση της θεωρίας των βασικών γαγγλίων και της συμμετοχής τους στις κινητικές διεργασίες, καθώς επίσης και του τρόπου με τον οποίο αυτές επηρεάζονται κατά την εμφάνιση της νόσου Parkinson. Γίνεται παρουσίαση των βασικών κλινικών και ερευνητικών ευρημάτων γύρω από την εκφορτιστική δραστηριότητα που χαρακτηρίζει τις δομές αυτές κατά την εμφάνιση της νόσου, με έμφαση στη συμπεριφορά του υποθαλαμικού πυρήνα. Περιγράφονται επίσης οι επικρατούσες μέθοδοι θεραπείας και οι μηχανισμοί μέσω των οποίων πιστεύεται ότι αναστέλλουν την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Τέλος, στα κεφάλαια 4 και 5 περιγράφεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την υλοποίηση της προσομοίωσης και τα αποτελέσματα που τη συνοδεύουν, μαζί με σχόλια και παρατηρήσεις πάνω στη σύγκριση τους με προηγούμενα

ερευνητικά δεδομένα, καθώς επίσης και προτάσεις για μελλοντικές προεκτάσεις της εργασίας.



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## *βιολογικοί νευρώνες & μοντέλο Izhikevich*

---

### **1.1 Βιολογικοί νευρώνες και διασύνδεση σε νευρωνικά δίκτυα**

Στην παρούσα ενότητα θα γίνει μία σύντομη περιγραφή της φυσιολογίας του νευρώνα και των βασικών αρχών οργάνωσης και λειτουργίας των βιολογικών νευρωνικών δικτύων. Οι υποενότητες που ακολουθούν αφορούν τη δομή των νευρικών κυττάρων, τα δυναμικά χαρακτηριστικά της κυτταρικής τους μεμβράνης και τη διασύνδεση τους μέσω των νευρωνικών συνάψεων.

#### **1.1.1 Ανατομία νευρώνων**

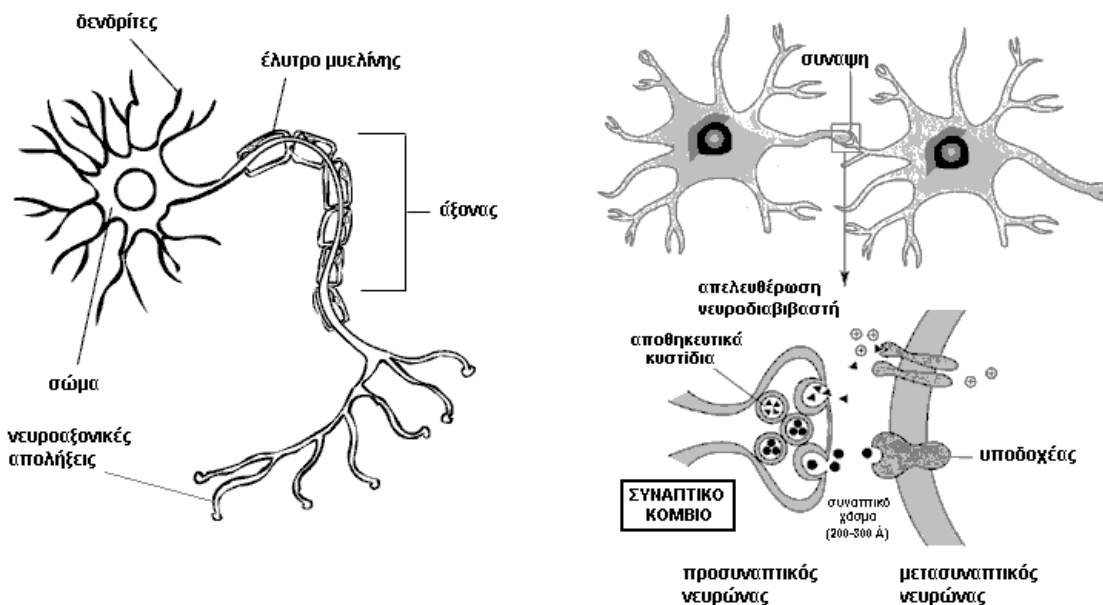
Ο νευρώνας ή το νευρικό κύτταρο αποτελεί τη βασική δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος. Οι νευρώνες έχουν τη δυνατότητα να μεταδίδουν ηλεκτρικά σήματα από το ένα μέρος του κυττάρου στο άλλο ενώ παράλληλα επικοινωνούν με άλλους νευρώνες εκλύοντας νευροδιαβιβαστές. Ανάλογα με τη λειτουργία που επιτελούν διαχωρίζονται σε *προσαγωγούς*, *απαγωγούς* και *διανευρώνες*. Οι προσαγωγοί νευρώνες μεταφέρουν την πληροφορία από τους ιστούς και τα όργανα προς το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), οι απαγωγοί μεταφέρουν ηλεκτρικά σήματα από το ΚΝΣ προς τους μύες ή τα κύτταρα αδένων και οι διανευρώνες συνδέουν τις δύο παραπάνω κατηγορίες νευρώνων.

Το μέγεθος ενός νευρώνα κυμαίνεται από σχεδόν 0 έως και 1m και ανατομικά, αποτελείται από τέσσερα μέρη (εικ. 1.1.α):

- το σώμα
- τους δένδριτες
- τον άξονα, και
- τις απολήξεις του άξονα

Οι απολήξεις μέσω των οποίων οι νευρώνες δέχονται τα βιοχημικά σήματα από άλλους νευρώνες ονομάζονται συναπτικά κομβία ή συνάψεις. Η πλειοψηφία τους βρίσκεται στους

δενδρίτες, οι οποίοι διακλαδίζονται από το κυρίως σώμα προς τα έξω, ενώ ένα μικρό ποσοστό εμφανίζεται στο κύριο σώμα. Ο νευρώνας που άγει σήματα προς μία σύναψη ονομάζεται προσυναπτικός, ενώ ο νευρώνας που δέχεται τις αξονικές απολήξεις ενός άλλου νευρώνα ονομάζεται μετασυναπτικός. Ένας νευρώνας είναι ταυτόχρονα προσυναπτικός σε κάποιες συνάψεις και μετασυναπτικός σε κάποιες άλλες ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο συμμετέχει σε αυτές.



Εικ. 1.1: (α) Σχηματική αναπαράσταση ενός νευρώνα. (β) Νευρωνική σύναψη

### 1.1.2 Δυναμικό μεμβράνης

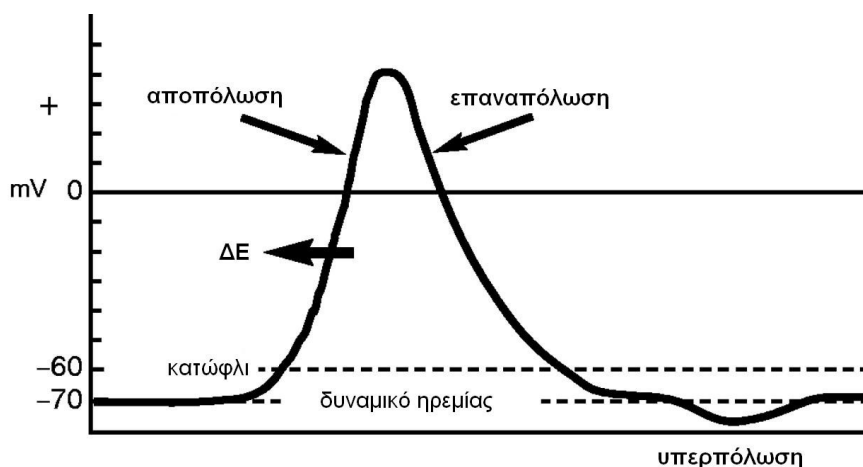
Το δυναμικό μεμβράνης (*membrane potential*) περιγράφει τη διαφορά δυναμικού που παρατηρείται εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης ενός νευρώνα. Σε συνθήκες ηρεμίας, το εσωτερικό του νευρώνα είναι αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωτερικό και η τιμή του κυμαίνεται από -40 έως -75 mV. Το δυναμικό αυτό ονομάζεται *δυναμικό ηρεμίας* (*resting potential*) και η τιμή του καθορίζεται από τη διαφορά σε συγκέντρωση ιόντων μεταξύ ενδοκυτταρικού και εξωκυτταρικού υγρού (αντλία νατρίου – καλίου) και από τη διαπερατότητα της μεμβράνης σε αυτά.

Το βασικό χαρακτηριστικό στη λειτουργία του νευρώνα είναι η ικανότητα του να αυξομειώνει ταχύτητα το δυναμικό της μεμβράνης του από την αρνητική κατάσταση ηρεμίας σε πολύ θετικές τιμές και το αντίθετο. Η εκφορτιστική αυτή συμπεριφορά ονομάζεται *δυναμικό δράσης* ή *δυναμικό ενέργειας* (*action potential*) ή *spike*, λόγω της μικρής του διάρκειας (1-3ms), και αποτελεί τη βασική μορφή επικοινωνίας και μετάδοσης πληροφορίας ανάμεσα στους νευρώνες.

Η πρόκληση των δυναμικών δράσης οφείλεται στις μεταβολές του δυναμικού της μεμβράνης (Εικ. 1.2). Οι μεταβολές αυτές είναι:

- αποπόλωση, όταν το δυναμικό της μεμβράνης γίνεται λιγότερο αρνητικό σε σχέση με το δυναμικό ηρεμίας
- υπερπόλωση, όταν το δυναμικό της μεμβράνης γίνεται περισσότερο αρνητικό σε σχέση με το δυναμικό ηρεμίας
- επαναπόλωση, όταν το δυναμικό της μεμβράνης επιστρέφει στην τιμή ηρεμίας ύστερα από αποπόλωση ή επαναπόλωση.

Αν κατά την αποπόλωση της μεμβράνης, η τιμή του δυναμικού της υπερβεί μία συγκεκριμένη τιμή κατώφλιου (~10 με 20mV μεγαλύτερη από το δυναμικό ηρεμίας), τότε ο νευρώνας πυροδοτεί ένα δυναμικό δράσης. Η παραπάνω συμπεριφορά αποτελεί μία διαδικασία του «όλου ή ουδενός», δηλαδή το πλάτος του σήματος δεν εξαρτάται από την ένταση της διέγερσης, αρκεί να πληρείται η συνθήκη κατώφλιου. Το γεγονός ή ολοκληρώνεται ή δε συμβαίνει καθόλου. Μετά από την πυροδότηση ακολουθεί μία βραχεία περίοδος ηρεμίας (ανερέθιστη περίοδος) κατά την οποία είναι αδύνατον να προκληθεί ένα δεύτερο δυναμικό δράσης.



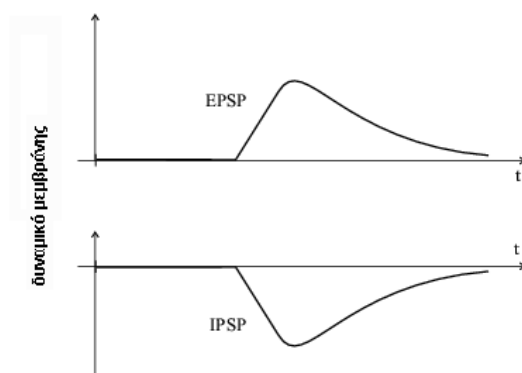
Εικ. 1.2: Μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης κατά την πρόκληση δυναμικού ενέργειας

Τα δυναμικά ενέργειας διαδίδονται κατά μήκος του νευροάξονα προς τις νευροαξονικές απολήξεις χωρίς εξασθένιση με ταχύτητες από 1 έως 100m/s. Η κωδικοποίηση των λειτουργικών αποκρίσεων ενός νευρωνικού δικτύου γίνεται μέσω της μετάδοσης ακολουθιών δυναμικών ενέργειας και συγκεκριμένα μέσω της συχνότητας και του χρονισμού εμφάνισής τους.

### 1.1.3 Μετασυναπτικά δυναμικά

Όταν ένα δυναμικό δράσης φτάνει στα τελικά συναπτικά κομβία των νευροαξονικών απολήξεων προκαλεί την απελευθέρωση της διαβιβαστικής (νευροδιαβιβαστικής) ουσίας που περιέχεται στα αποθηκευτικά κυστίδια του προσυναπτικού νευρώνα στο συναπτικό χάσμα. Στη συνέχεια, ο νευροδιαβιβαστής προσδένεται στους ειδικούς υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης και μεταβάλλει το δυναμικό της μέσω εισροής ιόντων (Εικ. 1.1.β). Η μεταβολή αυτή ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό (*postsynaptic potential – PSP*) και το ποσοστό της ηλεκτρικής δραστηριότητας που μεταδίδεται τελικά στο δενδρίτη συναπτικό βάρος (*synaptic weight*).

Ανάλογα με τον τύπο του νευροδιαβιβαστή που εκκρίνεται, μία σύναψη μπορεί να είναι διεγερτική ή ανασταλτική. Στην πρώτη περίπτωση ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται είναι γλουταμινεργικό οξύ και προκαλεί αποπόλωση της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα. Αυτό το μετασυναπτικό δυναμικό ονομάζεται *ευδωτικό μετασυναπτικό δυναμικό (excitatory postsynaptic potential – EPSP)*. Στη δεύτερη περίπτωση ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται είναι γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και προκαλεί υπερπόλωση της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα. Αυτό το μετασυναπτικό δυναμικό ονομάζεται *ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (inhibitory postsynaptic potential – IPSP)*.



Εικ. 1.3: Διεγερτικό (πάνω) και ανασταλτικό (κάτω) μετασυναπτικό δυναμικό

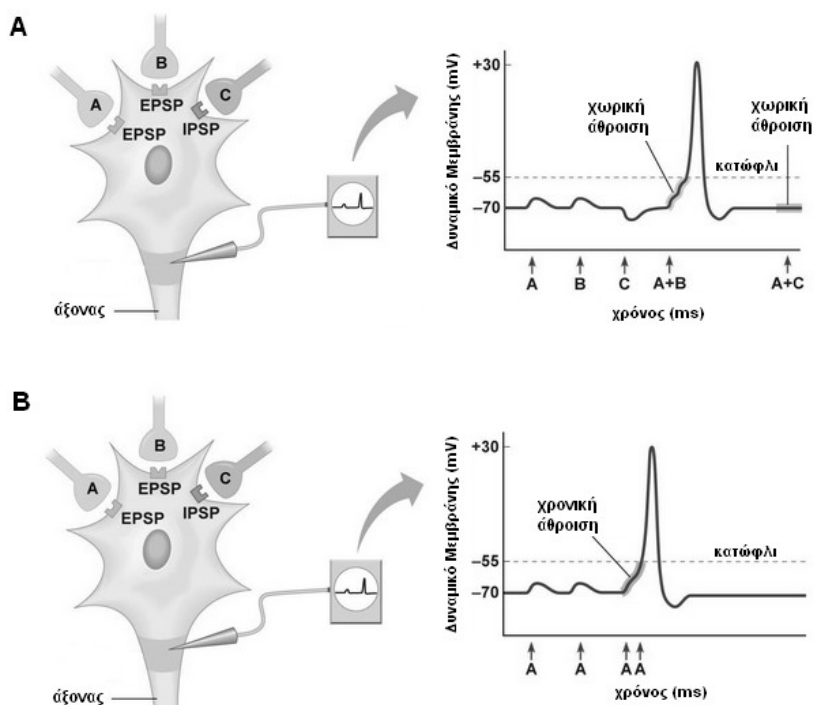
Τα μετασυναπτικά δυναμικά από πολλές συναπτικές συνδέσεις διαδίδονται με εξασθένιση μέσω των δενδριτών στο σώμα του μετασυναπτικού κυττάρου. Ο ερεθισμός ενός μόνο συναπτικού κομβίου δεν προκαλεί σχεδόν ποτέ την ενεργοποίηση του μετασυναπτικού νευρώνα, αφού το μετασυναπτικό δυναμικό έχει μικρό πλάτος σε σχέση με την ουδό πυροδότησης. Η ταυτόχρονη άφιξη όμως πολλών μετασυναπτικών δυναμικών στο σώμα ενός νευρώνα μπορεί να προκαλέσει ικανή αποπόλωση της μεμβράνης (αν υπερνικήσει την τιμή κατωφλίου) και να προκαλέσει πυροδότηση δυναμικού ενέργειας. Η άθροιση των μετασυναπτικών δυναμικών γίνεται στο επίπεδο του χώρου και του χρόνου όπως περιγράφεται στην επόμενη υποενότητα.

### 1.1.4 Χωρική και χρονική άθροιση μετασυναπτικών δυναμικών

Η άθροιση των επιδράσεων των μετασυναπτικών δυναμικών που καταφθάνουν σε ένα νευρώνα μπορεί να προκαλέσει αύξηση του ενδοκυττάριου δυναμικού ικανή να οδηγήσει το δυναμικό της μεμβράνης σε αποπόλωση μεγαλύτερη από την τιμή κατώφλιου. Η περίπτωση που καταφθάνουν ταυτόχρονα μετασυναπτικά δυναμικά από τον ερεθισμό πολλών διάσπαρτων κομβίων αναφέρεται ως *χωρική άθροιση* (Εικ. 1.4.α).

Η μεγάλη (σχετικά) διάρκεια ενός μετασυναπτικού δυναμικού (μέχρι 15ms) δίνει επιπλέον τη δυνατότητα *χρονικής άθροισης* των μετασυναπτικών δυναμικών που καταφθάνουν από διαφορετικά συναπτικά κομβία με μικρή μεταξύ τους χρονική απόσταση (Εικ. 1.4.β).

Τα μετασυναπτικά δυναμικά που συμμετέχουν σε μία άθροιση μπορεί να είναι ίδιας ή διαφορετικής επίδρασης. Για παράδειγμα, δύο EPSPs ή δύο IPSPs μπορούν να αθροιστούν δημιουργώντας μεγαλύτερη διέγερση ή αναστολή αντίστοιχα της μετασυναπτικής μεμβράνης. Μπορεί όμως να καταφθάνουν ταυτόχρονα ένα EPSP και ένα IPSP οπότε η επίδραση τους αλληλοακυρώνεται, ή αν το ένα είναι ισχυρότερο από το άλλο, το δυναμικό της μεμβράνης θα επηρεαστεί ανάλογα με τη διαφορά τους (Εικ. 1.4.α).



Εικ. 1.4: Χωρική (α) και χρονική (β) άθροιση των μετασυναπτικών δυναμικών που προέρχονται από τα συναπτικά κομβία A (EPSP), B (EPSP) και C (IPSP).

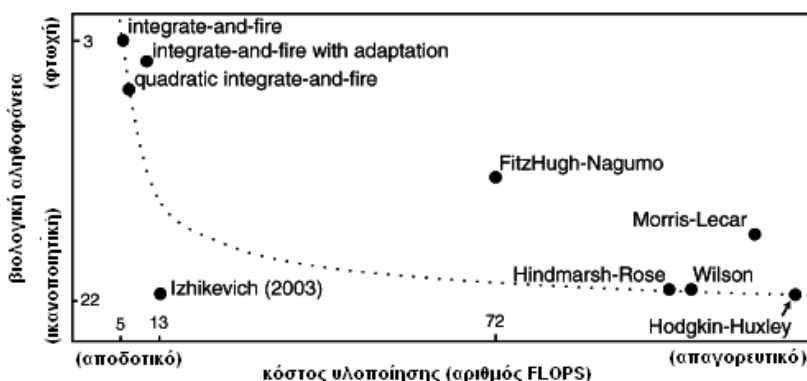
## 1.2 Μοντέλο Izhikevich

### 1.2.1 Μοντέλα βιολογικών νευρώνων και νευρωνικών δικτύων

Η ανάπτυξη και η χρήση μαθηματικών και υπολογιστικών μοντέλων προσομοίωσης των λειτουργικών ιδιοτήτων και αποκρίσεων των νευρώνων έδωσε τη δυνατότητα για την ανάπτυξη τόσο *in silico* προσομοιώσεων βιολογικών δικτύων όσο και έρευνας σχετικής με τεχνητά νευρωνικά δίκτυα υπολογιστών.

Επιγραμματικά αναφέρουμε τα γνωστότερα μαθηματικά μοντέλα: μοντέλα ολοκλήρωσης-και-πυροδότησης (integrate & fire), μοντέλο Hodgkin-Huxley, μοντέλο FitzHugh-Nagumo, μοντέλο Morris-Lecar, μοντέλο Hindmarch-Rose και το μοντέλο Izhikevich το οποίο και θα περιγράψουμε αναλυτικά. Ανάλογα με την εφαρμογή για την οποία πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, κάθε μοντέλο εμφανίζει σχετικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η κύριες παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψιν κατά τη σχεδίαση ενός βιολογικού δικτύου είναι (i) η βιολογική αληθοφάνεια και (ii) η υπολογιστική απλότητα του μοντέλου (Εικ. 1.5).

Η ικανότητα του μοντέλου Izhikevich να διατηρεί ικανοποιητική βιολογική αληθοφάνεια μέσω της αναπαραγωγής πληθώρας εκφοριστικών προτύπων σε συνδυασμό με το μικρό υπολογιστικό του κόστος το καθιστά ιδανικό, ιδιαίτερα για προσομοιώσεις νευρωνικών δικτύων μεγάλης κλίμακας ή περιπτώσεις όπου λόγω πολυπλοκότητας των προς διαχείριση δεδομένων απαιτείται μικρό βήμα προσομοίωσης.



Εικ. 1.5: Σύγκριση των γνωστότερων υπολογιστικών μοντέλων προσομοίωσης νευρώνων με βάση την βιολογική τους αληθοφάνεια (κατακόρυφος άξονας) και την υπολογιστική τους πολυπλοκότητα (οριζόντιος άξονας). Παρατηρούμε ότι το μοντέλο Izhikevich εμφανίζει ικανοποιητική βιολογική αληθοφάνεια με μικρό κόστος υλοποίησης (Izhikevich, 2004).

### 1.2.2 Μαθηματική περιγραφή μοντέλου Izhikevich

Το 2003, σε μία προσπάθεια περιγραφής των κύριων εκφορτιστικών προτύπων των νευρώνων του ΚΝΣ, ο M. Izhikevich πρότεινε το εξής δισδιάστατο σύστημα διαφορικών εξισώσεων:

$$\frac{dv}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \quad (1.1)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u) \quad (1.2)$$

με τη συνθήκη αρχικοποίησης μετά την πυροδότηση spike:

$$\text{αν } v \geq 30 \text{ mV} \Rightarrow \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (1.3)$$

Η μονάδα μέτρησης χρόνου  $t$  που αντιστοιχεί στο μοντέλο είναι το 1 ms. Η μεταβλητή  $v$  εκφράζει το δυναμικό της μεμβράνης του νευρώνα σε mV και η μεταβλητή  $u$  την αποκατάσταση της μεμβράνης λόγω ενεργοποίησης του ιοντικού καναλιού  $K^+$  και την απενεργοποίηση του ιοντικού καναλιού  $Na^+$  παρέχοντας αρνητική ανάδραση στο  $v$ . Μετά την εμφάνιση spike ( $v \geq 30 \text{ mV}$ ) γίνεται επαναφορά των τιμών των δύο μεταβλητών σύμφωνα με τη σχέση (1.3). Η είσοδος των συναπτικών ρευμάτων και άλλων εξωτερικά εφαρμοζόμενων dc ρευμάτων γίνεται μέσω της μεταβλητής  $I$ .

Η κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων ( $a, b, c, d$ ) δίνει τη δυνατότητα για αναπαραγωγή μεγάλου αριθμού μοτίβων εκφόρτισης (Πιν. 1.1, Εικ. 1.6):

- η παράμετρος  $a$  περιγράφει την χρονική κλίμακα της μεταβλητής αποκατάστασης  $u$ . Μικρή τιμή του  $a$  συνεπάγεται αργή αποκατάσταση του δυναμικού  $v$  της μεμβράνης. Μία τυπική τιμή είναι  $a = 0.02$
- η παράμετρος  $b$  περιγράφει την ευαισθησία της μεταβλητής αποκατάστασης  $u$  στις υπο το κατώφλι μεταβολές του δυναμικού  $v$  της μεμβράνης. Μεγάλες τιμές για το  $b$  οδηγούν σε ισχυρότερη σύζευξη μεταξύ των μεταβλητών  $u$  και  $v$  που έχει ως πιθανό αποτέλεσμα την πρόκληση υπο-κατωφλιακής ταλαντωτικής δραστηριότητας και δυναμικά δράσης χαμηλού κατωφλίου. Μία τυπική τιμή είναι  $b = 0.2$
- η παράμετρος  $c$  περιγράφει την επαναφορά του δυναμικού  $v$  της μεμβράνης μετά την εκδήλωση δυναμικού δράσης λόγω του άμεσου υψηλού-κατωφλίου ιοντικού ρεύματος  $K^+$  και η τιμή της είναι συνήθως  $c = -65 \text{ mV}$
- η παράμετρος  $d$  περιγράφει την επαναφορά της μεταβλητής  $u$  μετά την εκδήλωση δυναμικού δράσης λόγω των αργών υψηλού-κατωφλίου ιοντικών ρευμάτων  $Na^+$  και  $K^+$ . Μία τυπική τιμή είναι  $d = 2$

### 1.2.3 Εκφορτιστικά πρότυπα νευρώνων Izhikevich

Όπως αναφέρθηκε και πριν, με κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων ( $a, b, c, d$ ) μπορούμε να αναπαράγουμε μεγάλη ποικιλία εκφορτιστικών μοτίβων. Τα μοτίβα αυτά μαζί με τον συνδυασμό των παραμέτρων που τα αναπαράγουν καθώς επίσης και τη συναπτική είσοδο  $I$  ανά περίπτωση παρουσιάζονται στον Πιν. 1.1 και στην Εικ. 1.7.

Πίνακας 1.1: Εκφορτιστικά πρότυπα που αναπαράγονται από το μοντέλο Izhikevich και αντίστοιχες τιμές παραμέτρων ( $a, b, c, d$ )

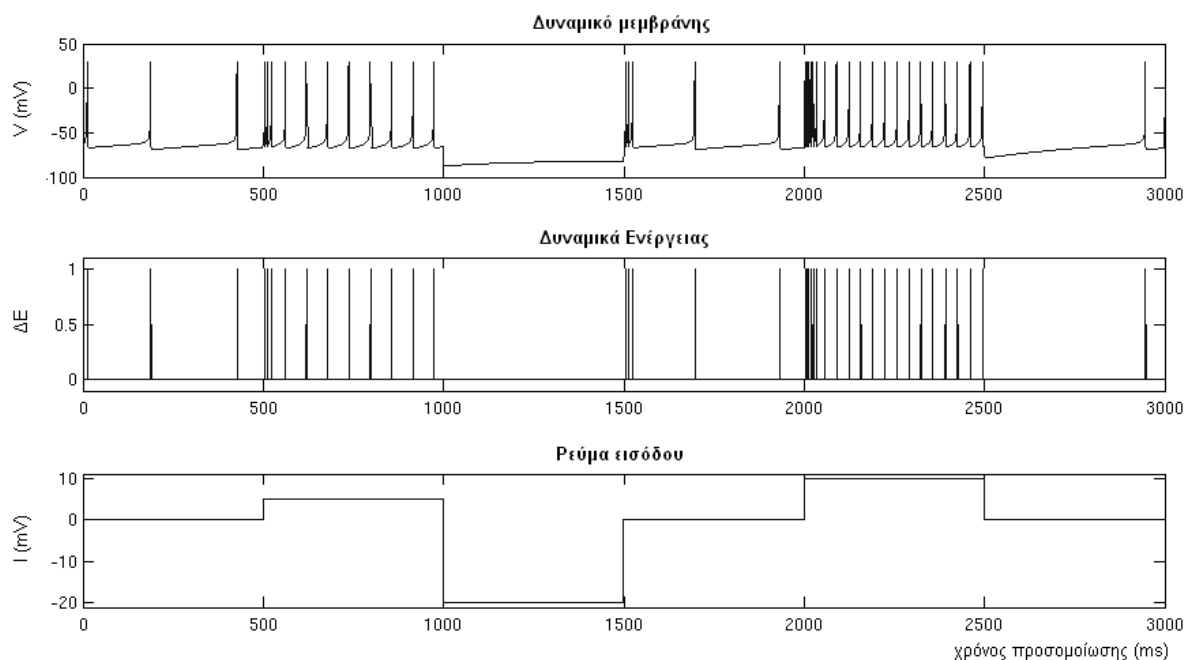
Εκφορτιστικό πρότυπο	$a$	$b$	$c$	$d$
(α) τονική πυροδότηση / tonic spiking	0,02	0,2	-65	6
(β) φασική πυροδότηση / phasic spiking	0,02	0,25	-65	6
(γ) τονικό ξέσπασμα / tonic bursting	0,02	0,2	-50	2
(δ) φασικό ξέσπασμα / phasic bursting	0,02	0,25	-55	0,05
(ε) ανάμεικτη πυροδότηση / mixed mode	0,02	0,2	-55	4
(στ) συχνοτικά προσαρμοστική / spike frequency adaptation	0,01	0,2	-65	8
(ζ) 1ης τάξης διέγερση / Class 1 excitable	0,02	-0,1	-55	6
(η) 2ης τάξης διέγερση / Class 2 excitable	0,2	0,26	-65	0
(θ) καθυστέρηση πυροδότησης / spike latency	0,02	0,2	-65	6
(ι) υποκατωφλιακή ρυθμική / subthreshold oscillations	0,05	0,26	-60	0
(ια) πυροδότηση συντονισμού / resonator	0,1	0,26	-60	-1
(ιβ) πυροδότηση ολοκληρωτή / integrator	0,02	-0,1	-55	6
(ιγ) αντιδραστική πυροδότηση / rebound spike	0,03	0,25	-60	4
(ιδ) αντιδραστικό ξέσπασμα / rebound burst	0,03	0,25	-52	0
(ιε) μεταβλητότητα κατωφλίου / threshold variability	0,03	0,25	-60	4
(ιστ) δισταθερότητα / bistability	1	1,5	-60	0
(ιζ) αποπολωτικό μετά-δυναμικό / depolarizing after-potential	1	0,2	-60	-21
(ιη) πυροδότηση προσαρμογής / accommodation	0,02	1	-55	4
(ιθ) πυροδότηση λόγω αναστολής / inhibition-induced spiking	-0,02	-1	-60	8
(κ) ξέσπασμα λόγω αναστολής / inhibition-induced bursting	-0,026	-1	-45	0



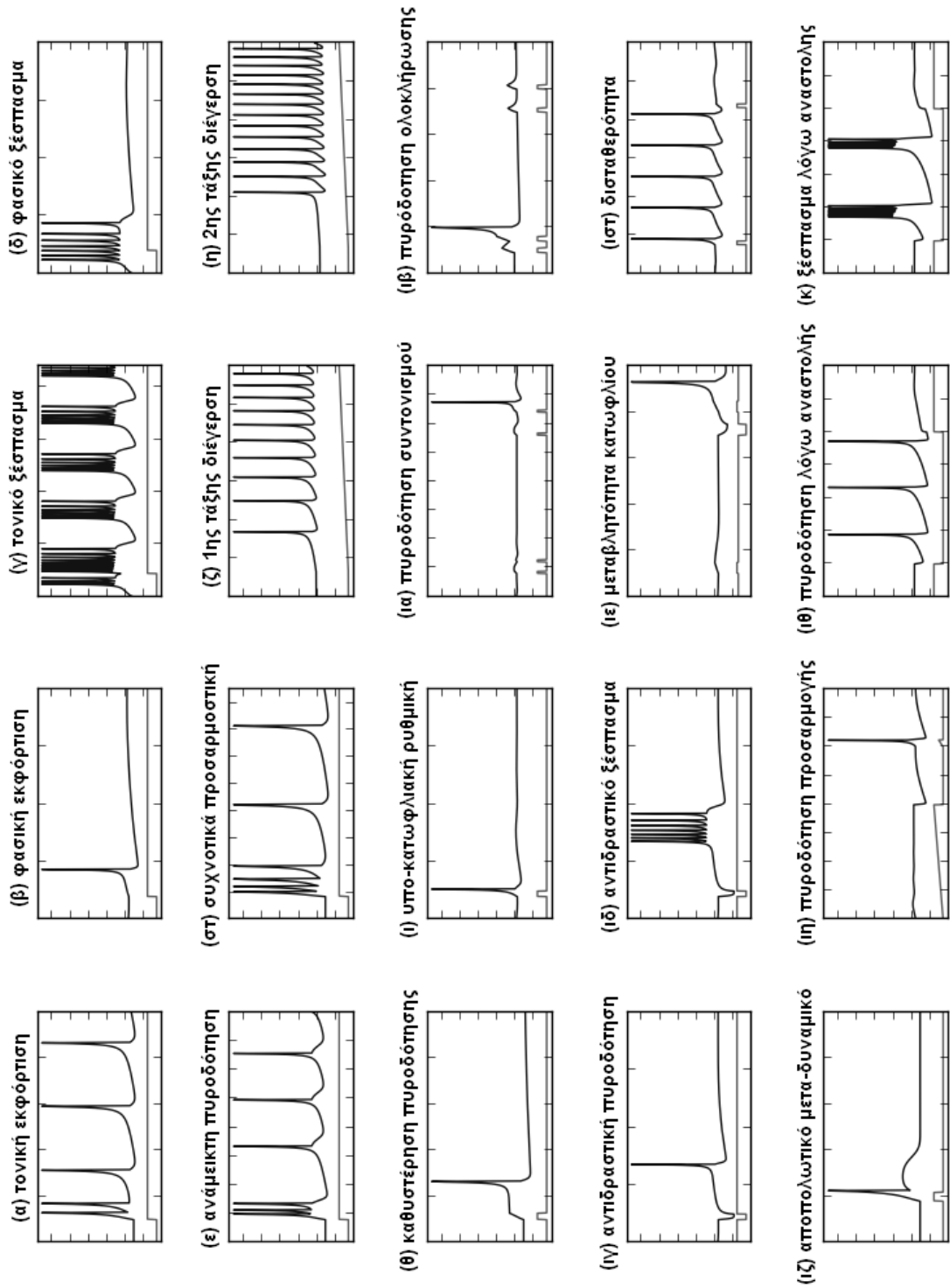
#### 1.2.4 Μοντέλο Izhikevich νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα

Η νευροφυσιολογική συμπεριφορά του προβλητικού νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα που θα μας απασχολήσει και στη συνέχεια περιγράφεται από (α) αυθόρμητη εκφόρτιση απουσία ρεύματος εισόδου με συχνότητα 3 έως 20 Hz, (β) αύξηση της εκφορτιστικής δραστηριότητας κατά την εφαρμογή αποπολωτικού ρεύματος με συχνότητα ανάλογη της έντασης του ρεύματος διέγερσης και (γ) ελάττωση του δυναμικού μεμβράνης κατά την επιβολή υπερπολωτικού ρεύματος και ξεσπασματική πυροδότηση δυναμικών ενέργειας (bursting) κατά το πέρας της εφαρμογής του (Εικ. 1.6).

Η συμπεριφορά αυτή προσομοιώνεται από το μοντέλο Izhikevich με χρήση των παραμέτρων ( $a = 0.005, b = 0.265, c = -65, d = 1.5$ ). Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι τιμές ( $a = 0.02, b = 0.2, c = -65, d = 6$ ) που αντιστοιχούν στους tonic spiking (TS) νευρώνες (Εικ. 1.7.α).



Εικ. 1.6 Εκφορτιστική συμπεριφορά νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα. Κατά την απουσία ρεύματος (0-500ms) παρατηρείται αυθόρμητη πυροδότηση με ρυθμό 3-20Hz. Με την εφαρμογή αποπολωτικού ρεύματος (500-1000ms, 2000-2500ms) ο νευρώνας πυροδοτεί με μεγάλη συχνότητα, ανάλογη του πλάτους του παλμού διέγερσης, ενώ σε εφαρμογή υπερπολωτικού ρεύματος (1000-1500ms) η μεμβράνη υπερπολώνεται και μετά το πέρας του παλμού (χρονική στιγμή 1500ms) ο νευρώνας πυροδοτεί κατά ριπές.



Εκ. 1.7: Εκφορτιστικά πρότυπα που αναπαράγει το μοντέλο Izhikevich

### 1.3 Μοντέλα συναπτικής διασύνδεσης

Η τυπική μορφή του μετασυναπτικού δυναμικού που φτάνει σε ένα νευρώνα και σύμφωνα με την οποία σταδιακά αποσβαίνεται λόγω της εξασθένησης που συμβαίνει κατά την μετάδοση του από τους δενδρίτες προς το σώμα, μπορεί να μοντελοποιηθεί με χρήση απλών μαθηματικών εξισώσεων. Αυτές είναι:

- η απλή εκθετική συνάρτηση:

$$U = U_M \cdot e^{-\tau \cdot t} \quad (1.4)$$

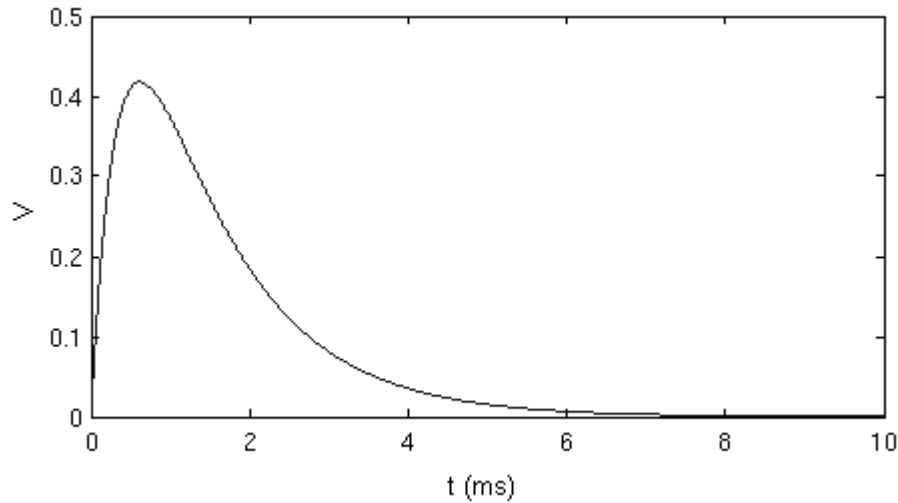
- η συνάρτηση άλφα:

$$U = U_M \cdot \tau \cdot t \cdot e^{-\tau \cdot t} \quad (1.5)$$

- η διεκθετική συνάρτηση (Εικ. 1.8):

$$U = U_M \cdot (-e^{-t/\tau_1} + e^{-t/\tau_2}) \quad (1.6)$$

Και στις τρεις περιπτώσεις το  $U$  είναι το μετασυναπτικό δυναμικό, το  $U_M$  είναι το πλάτος του και οι παράμετροι  $\tau, \tau_1, \tau_2$  με  $\tau_1 < \tau_2$  είναι σταθερές χρόνου που ελέγχουν τη διάρκεια του σήματος ( $\tau$ ) στις (1.4), (1.5) ή τον χρόνο ανόδου και καθόδου ( $\tau_1, \tau_2$ ) στην (1.6).



Εικ. 1.8: Μοντελοποίηση της πτώσης του μετασυναπτικού δυναμικού με χρήση διεκθετικής συνάρτησης



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

# *Βασικά γάγγλια: φυσιολογία, οργάνωση & διασύνδεση*

---

### 2.1 Εισαγωγή

Τα *βασικά γάγγλια* (basal ganglia) ή –ορθότερα– οι *βασικοί πυρήνες* είναι μία ομάδα ευρέως διασυνδεδεμένων υποφλοιϊκών δομών του εγκεφάλου που συμμετέχουν σε ποικίλες ψυχοκινητικές λειτουργίες, όπως τον έλεγχο της κίνησης, τις γνωσιακές διεργασίες, τη μάθηση και το συναίσθημα. Η συσχέτιση της δυσλειτουργικής συμπεριφοράς των βασικών γαγγλίων με τα συμπτώματα πολλών κινητικών αλλά και ψυχιατρικών διαταραχών όπως η νόσος Parkinson, η χορεία Huntington, ο ημιβαλλισμός, η σχιζοφρένεια και οι αγχώδεις διαταραχές, αποτελεί βασικό πυλώνα πάνω στον οποίο στηρίχθηκε το ερευνητικό και επιστημονικό ενδιαφέρον για τη θεωρία της λειτουργίας των βασικών πυρήνων.

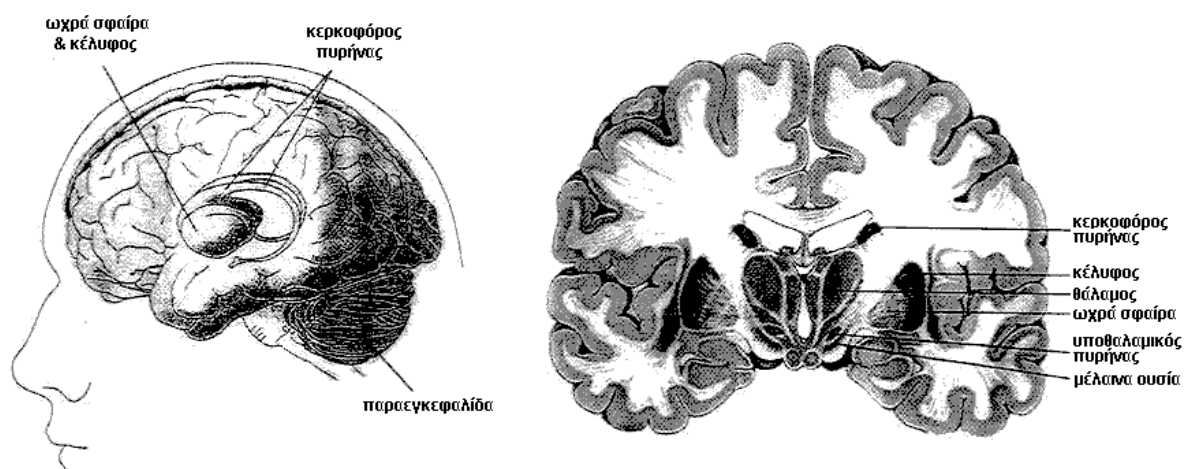
Στο παρόν κεφάλαιο θα γίνει μία σύντομη παρουσίαση των βασικών γαγγλίων και του επικρατούντος μοντέλου οργάνωσης τους καθώς επίσης και του κεντρικού ρόλου που διαδραματίζουν στον έλεγχο της κίνησης.

### 2.2 Φυσιολογία βασικών γαγγλίων

Σύμφωνα με την επικρατούσα θεώρηση, τα βασικά γάγγλια αποτελούνται από το *ραβδωτό (striatum - STR)*, την *ωχρά σφαίρα (globus pallidus – GP)*, την *μέλαινα ουσία (substantia nigra – SN)* και τον *υποθαλαμικό πυρήνα (subthalamic nucleus – STN)*. Τα δύο πρώτα (ραβδωτό και ωχρά σφαίρα) αναπτύσσονται κεφαλικά σε σχέση με τον εγκέφαλο ενώ ο υποθαλαμικός πυρήνας και η μέλαινα ουσία βρίσκονται σε μεγαλύτερο βάθος. Στον εγκέφαλο των θηλαστικών υπάρχουν δύο ομάδες βασικών γαγγλίων οι οποίες αναπτύσσονται κατοπτρικά στο δεξί και το αριστερό ημισφαίριο. Στην εικόνα 2.1 φαίνεται η θέση των βασικών γαγγλίων σε σχέση με τον εγκέφαλο καθώς και η σχετική θέση των πυρήνων μεταξύ τους.

### 2.2.1 Ραβδωτό

Τα *ραβδωτό (striatum)* ή *νεοραβδωτό (neostriatum)* είναι η κύρια είσοδος του συστήματος των βασικών γαγγλίων. Αποτελείται φυσιολογικά από τον *κερκοφόρο πυρήνα (caudate nucleus)* και το *κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα (putamen)* οι οποίοι αναπτύσσονται από την ίδια υποφλοιϊκή περιοχή του πρόσθιου εγκεφάλου και ενώνονται μεταξύ τους στο πρόσθιο τμήμα τους. Μια άλλη φυσιολογική διαμέριση του νεοραβδωτού γίνεται ανάμεσα στο *κοιλιακό ραβδωτό (ventral striatum)* και τον *επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens)*. Το ραβδωτό διαχωρίζεται επίσης λειτουργικά στα τμήματα D<sub>1</sub>-ραβδωτό και D<sub>2</sub>-ραβδωτό βάσει των υποδοχών ντοπαμίνης που εκφράζονται αντίστοιχα στην κάθε περιοχή (D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub> νευροϋποδοχείς).



Εικ 2.1: Απεικόνιση της θέσης των βασικών γαγγλίων: οβελιαία (αριστερά) και στεφανιαία τομή (δεξιά) ανθρώπινου εγκεφάλου.

Η πλειοψηφία (>90%) των κυττάρων του ραβδωτού είναι οι Medium Spiny Neurons (MSN) που αποκαλούνται έτσι λόγω της μορφολογίας των δενδριτών τους (ακανθώδες σχήμα) και αποτελούν τη βασική υπολογιστική μονάδα του. Ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνουν κατά την εκφόρτιση τους είναι GABA. Οι MSN διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη επεξεργασία και μετάδοση της υψηλής πολυπλοκότητας πληροφορίας που δέχονται από τον εγκεφαλικό φλοιό χάρις στις χιλιάδες προσυναπτικές συνδέσεις τους με ευρέως κατανεμημένους νευρώνες του φλοιού (Murer et al., 2002).

Εκτός από τους MSN, υπάρχουν και δύο τύποι τοπικά ανασταλτικών ενδονευρώνων (μεγάλοι χολινεργικοί νευρώνες και μικρότεροι νευρώνες που περιέχουν σωματοστατίνη, νευροπεπτίδια Y ή συνθετάση νιτρικού οξειδίου) που μειώνουν την εκφορτιστική δραστηριότητα των νευρώνων εξόδου και, παρά το μικρό τους αριθμό, είναι υπεύθυνοι για τη συνολική τονική εκφορτιστική συμπεριφορά του ραβδωτού.

Η ισχυρή είσοδος που δέχεται το ραβδωτό (κυρίως το ραχιαίο τμήμα του) από τον φλοιό γίνεται μέσω των προβλητικών πυραμιδοειδών νευρώνων του νεοφλοιού οι οποίοι είναι γλουταμινεργικοί και ευοδώνουν το ραβδωτό. Η σύνδεση αυτή αποτελεί και την κύρια είσοδο από τον φλοιό στα βασικά γάγγλια. Προσαγωγό είσοδο δέχεται επίσης το ραβδωτό από τη μέλαινα ουσία (ντοπαμινεργική), καθώς και από τον υποθαλαμικό πυρήνα (ευοδωτική) και την εξωτερική ωχρά σφαίρα (ανασταλτική). Το ραβδωτό προβάλλει στην εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαιρας (GPe) εκφράζοντας τα νευροπεπτίδια εγκεφαλίνη (ENK) και νευροτενσίνη (NRT) καθώς επίσης και στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαιρας (GPi) και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr) εκλύοντας την πεπτιδική ουσία P (SP) και δυνορφίνη (DYN).

### 2.2.2 Ωχρά σφαίρα

Η *ωχρά σφαίρα* (*global pallidus* ή *pallidum* – GP) προέρχεται από το διάμεσο εγκέφαλο και χωρίζεται σε *εξωτερική μοίρα* (*external* – GPe) και *εσωτερική μοίρα* (*internal* – GPi). Και οι δύο μοίρες αποτελούνται από κλειστούς πυρήνες που περιβάλλονται από τοιχώματα μυελίνης. Η ωχρά σφαίρα μαζί με το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα συναποτελούν τον *φακοειδή πυρήνα* (*lenticular nucleus*). Επίσης, η δομή του κερκοφόρου πυρήνα μαζί με τον φακοειδή αναφέρεται συχνά ως *ραβδωτό σώμα* (*corpus striatum*).

Η κοιλιακή ωχρά σφαίρα δέχεται απαγωγές συνδέσεις από το κοιλιακό ραβδωτό. Τόσο η εσωτερική όσο και η εξωτερική μοίρα δέχονται κυρίως GABA συνάψεις από το ραβδωτό αλλά και ντοπαμινεργικές συνάψεις από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNc). Η ωχρά σφαίρα προβάλλει στο μεσοραχιαίο πυρήνα του ραχιαίου θαλάμου που με τη σειρά του προβάλλει στον προμετωπιαίο φλοιό. Λειτουργικός σκοπός της ωχράς σφαιρας είναι να συμμετέχει σε μεταιχμιακές και κινητικές διεργασίες, στον προγραμματισμό και την αναχαίτιση της κίνησης μέσω του ραχιαίου συμπλέγματος ραβδωτού – ωχράς σφαιρας.

### 2.2.3 Υποθαλαμικός πυρήνας

Ο *υποθαλαμικός πυρήνας* (*subthalamic nucleus* – STN) αποτελεί το κύριο μέρος του υποθαλάμου. Όπως υποδεικνύεται και από την ονομασία του, ο υποθαλαμικός πυρήνας βρίσκεται κάτω από τον θάλαμο, στο όριο μεταξύ θαλάμου και μέσου εγκεφάλου, και περιβάλλεται από πυκνές δεσμίδες εμμύελων νευρικών ινών, όπως η έσω κάψα. Ιστορικά περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Jules Bernard Luys το 1865 γι' αυτό συχνά χρησιμοποιείται για την περιγραφή του και ο όρος *σώμα Luys* ή *Luysi*. Οι διαστάσεις ενός ανθρώπινου υποθαλαμικού πυρήνα είναι κατά μέσο όρο 3.2 x 6.6 x 12 mm (Massey et al., 2011). Ο υποθαλαμικός πυρήνας αποτελεί, μαζί με το ραβδωτό, τη βασική πύλη εισόδου στα βασικά γάγγλια.

Ανατομικά, ο κύριος τύπος νευρώνα που συναντάμε είναι προβλητικοί νευρώνες με μακρύ νευροάξονα και δύο έως οκτώ δενδρίτες οι οποίοι διακλαδώνονται σε δομές ελλειψοειδούς σχήματος, παρόμοιο σχήμα με αυτό του ίδιου του πυρήνα. Η παράλληλη θέση των δενδριτών σε σχέση με το μεγάλο άξονα του κυτταρικού τοιχώματος καθιστά τον υποθαλαμικό πυρήνα κατάλληλο για καταγραφή της ηλεκτρικής του δραστηριότητας. Η πλειονότητα των νευρώνων είναι γλουταμινεργικοί, ευοδώνοντας τους πυρήνες στους οποίους καταλήγουν και κατ' αυτόν τον τρόπο έχουν κομβικό ρόλο στον έλεγχο της κίνησης, καθώς αποτελούν τη μοναδική δομή εντός των βασικών γαγγλίων με αυτή την ιδιότητα. Ένα μικρό ποσοστό (περίπου 7.5%) ενδονευρώνων είναι ανασταλτικοί (εκλύοντας GABA νευροδιαβιβαστές) αλλά η αλληλεπίδραση του περιορίζεται τοπικά εντός του πυρήνα.

Ο υποθαλαμικός πυρήνας δέχεται την κύρια είσοδο του από την ωχρά σφαίρα. Οι GABA προσαγωγές συνάψεις από την ωχρά σφαίρα δρουν ανασταλτικά στους μετασυναπτικούς νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα. Ευοδωτική είσοδο δέχεται από τον εγκεφαλικό φλοιό (κυρίως από τον κινητικό φλοιό) καθώς επίσης και νευροτροποποιητική είσοδο από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNc) (Cragg et al., 2004). Οι απαγωγές συνδέσεις που ξεκινούν από τον υποθαλαμικό πυρήνα και καταλήγουν σε άλλες δομές των βασικών γαγγλίων είναι όπως είπαμε διεγερτικές λόγω των γλουταμινεργικών νευρώνων που τον αποτελούν. Ο κύριος πυρήνας – στόχος του υποθαλαμικού πυρήνα είναι η εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi), αν και παρατηρούνται συνδέσεις και με άλλους πυρήνες, όπως η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr).

#### **2.2.4 Μέλαινα ουσία**

Η μέλαινα ουσία (*substantia nigra – SN*) είναι ο μεγαλύτερος σε μέγεθος πυρήνας του μέσου εγκεφάλου και συμμετέχει σε πολλές ψυχοκινητικές λειτουργίες όπως είναι η κίνηση των ματιών, ο προγραμματισμός της κίνησης, η ανταμοιβή, η αναζήτηση, η εκμάθηση και ο εθισμός. Το σκούρο χρώμα της, το οποίο την ξεχωρίζει από τις γειτονικές δομές και στο οποίο αποδίδεται η ονομασία της, σχετίζεται με τα υψηλά επίπεδα νευρομελανίνης στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες που την αποτελούν. Διαιρείται σε δύο μοίρες: τη συμπαγή μοίρα (*pars compacta – SNc*) και τη δικτυωτή μοίρα (*pars reticulata – SNr*). Η δεύτερη (SNr) διαχωρίζεται από την εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi) με την εσω κάψα και αποτελεί, μαζί με αυτήν, τους βασικούς πυρήνες εξόδου του δικτύου των βασικών γαγγλίων. Οι δύο πυρήνες (SNr και GPi) μοιάζουν επίσης δομικά και λειτουργικά ενώ και οι δύο αποτελούνται κατά κόρον από GABA νευρώνες.

Η κύρια είσοδος στην δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας προέρχεται από το νεοραβδωτό μέσω δύο μονοπατιών (το άμεσο και το έμμεσο όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια) που δρουν



ανταγωνιστικά (διεγερτικά και ανασταλτικά αντίστοιχα). Η κύρια απαγωγός σύνδεση από την SNr είναι προς τον θάλαμο μέσω GABA νευρώνων.

Όσον αφορά την SNc, βασικός της ρόλος είναι η ρυθμιστική επίδραση που ασκεί στο ραβδωτό μέσω της απελευθέρωσης δύο τύπων νευροϋποδοχέων ντοπαμίνης (D<sub>1</sub>- και D<sub>2</sub>-υποδοχείς).

### **2.3 Κινητικό κύκλωμα φλοιού – βασικών γαγγλίων – θαλάμου**

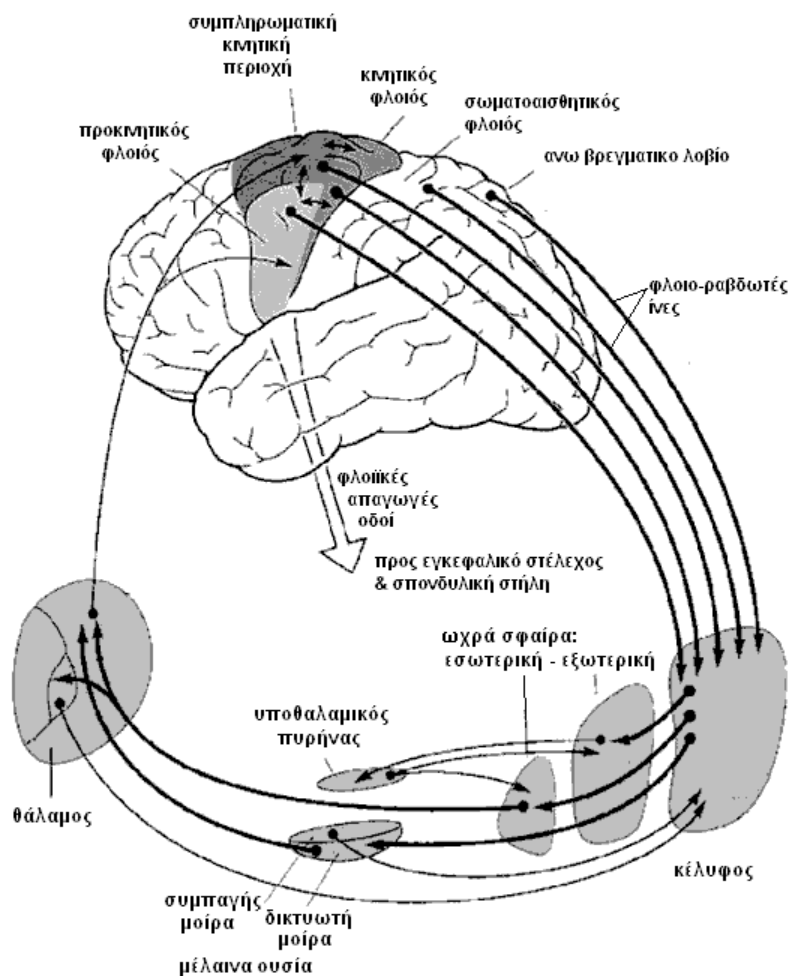
Όπως αναφέραμε στην αρχή, η λειτουργία των βασικών γαγγλίων σχετίζεται με κινητικές, συνειρμικές και μεταιχμιακές διεργασίες κάτι που εξασφαλίζεται με τη συμμετοχή τους στα αντίστοιχα κυκλώματα (κινητικό, συνειρμικό, μεταιχμιακό) μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η διασύνδεση τους με τον εγκεφαλικό φλοιό, τον θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Στο κινητικό κύκλωμα, το οποίο και θα μας απασχολήσει, τα βασικά γάγγλια δέχονται την κύρια είσοδο από τον φλοιό και τον θάλαμο και επιστρέφουν την έξοδο πίσω στο φλοιό (μέσω του θαλάμου) και στο εγκεφαλικό στέλεχος, αποτελώντας κατ' αυτόν τον τρόπο δομικό στοιχείο των υποφλοιϊκών δικτύων επανεισόδου που εξασφαλίζουν τον έλεγχο της κίνησης (Εικ. 2.2).

Σε συστημικό επίπεδο, το ραβδωτό αποτελεί τον βασικό αποδέκτη προσαγωγών εισόδων από τον φλοιό, τον θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Οι νευρώνες του ραβδωτού προβάλλουν στην ωχρά σφαίρα και στη μέλαινα ουσία, τους δύο πυρήνες που αποτελούν τις κύριες εξόδους των βασικών γαγγλίων, ενώ παράλληλα δέχονται νευροτροποποιητική είσοδο (ντοπαμινεργικούς νευρώνες) από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNc). Θάνατος των ντοπαμινεργικών νευρώνων της SNc και διακοπή της νευροτροποποιητικής εισόδου του ραβδωτού συνεπάγεται την εμφάνιση της νόσου Parkinson.

Ο υποθαλαμικός πυρήνας, που αποτελεί τη δεύτερη είσοδο των βασικών γαγγλίων, δέχεται ίνες από το φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων ενώ παράλληλα συνδέεται ανατομικά και με τα δύο τμήματα της ωχράς σφαίρας και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας. Συγκεκριμένα, δέχεται ίνες από την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPe) και χορηγεί ίνες με τοπογραφική οργάνωση στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi) και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr). Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, ο υποθαλαμικός πυρήνας είναι η μοναδική δομή εντός των βασικών γαγγλίων που ευοδώνει τους πυρήνες στους οποίους προβάλλει.

Η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr) και η εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi) αποτελούν τους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων. Από τους δύο αυτούς πυρήνες εκφύονται οι απαγωγές ίνες που καταλήγουν σε πυρήνες του θαλάμου, οι οποίοι με τη σειρά του προβάλλουν στον κινητικό φλοιό, την συμπληρωματική κινητική περιοχή, τον προμετωπιαίο φλοιό και τον προκινητικό φλοιό. Βάσει αυτών των συνδέσεων και μέσω

των φλοιϊκών απαγωγών οδών που οδηγούν στο εγκεφαλικό στέλεχος και την σπονδυλική στήλη, τα βασικά γάγγλια μπορούν να ελέγχουν τις κινήσεις του κορμού, των άκρων και των οφθαλμών.



Εικ. 2.2: Τα βασικά γάγγλια και η διασύνδεση τους στο κινητικό κύκλωμα

## 2.4 Μοντέλα συνδεσιμότητας βασικών γαγγλίων

Το κλασικό μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού διασύνδεσης των βασικών γαγγλίων που προτάθηκε τη δεκαετία του 80 (Alexander et al., 1986), υπό το φως σημαντικών παρατηρήσεων σε ερευνητικό και κλινικό επίπεδο, αποτέλεσε την αρχή ενός μεγάλου κύκλου ερευνών πάνω στο ρόλο και τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων. Νεώτερα ωστόσο ερευνητικά και κλινικά ευρήματα που ήρθαν σε ασυμφωνία με το κλασικό μοντέλο διασύνδεσης δημιούργησαν την ανάγκη για επανεξέταση και επαναξιολόγηση του,

οδηγώντας τελικά στην τροποποίηση του με την προσθήκη του *υπεράμεσου μονοπατιού*, που ήρθε να ενισχύσει την άποψη για τον κομβικό ρόλο του υποθαλαμικού πυρήνα όπως θα δούμε και στη συνέχεια.

#### 2.4.1 Κλασικό μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού

Το κλασικό μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού (εικ. 2.3.α) βασίστηκε στις παρατηρήσεις από μοντέλα πειραματόζωων με νευροεκφυλιστικές παθήσεις και από ασθενείς που έπασχαν από υπερ- και υπο- κινητικές διαταραχές.

Σε αυτό το μοντέλο, το ραβδωτό θεωρείται η είσοδος των βασικών γαγγλίων και δέχεται κατά κύριο λόγο την γλουταμινεργική διεγερτική είσοδο από τον εγκεφαλικό φλοιό. Τους πυρήνες εξόδου συναποτελούν η εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi) και η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr) που ασκούν τονική GABA αναστολή στους ευοδωτικούς προκινητικούς νευρώνες του θαλάμου. Μεταξύ της εισόδου (ραβδωτού) και των εξόδων (GPi, SNr) παρεμβάλλονται δύο διαδρομές, το *άμεσο (direct)* και το *έμμεσο (indirect)* μονοπάτι, καθένα από τα οποία ξεκινά από διαφορετικούς πληθυσμούς νευρώνων του ραβδωτού.

Το *άμεσο μονοπάτι* ξεκινά από την περιοχή D<sub>1</sub>-ραβδωτό. Η περιοχή αυτή αποτελείται από νευρώνες που περιέχουν νευροδιαβιβαστές GABA μαζί με την πεπτιδική ουσία P (substance P – SP) και/ή δυνορφίνη (DYN) και προβάλλουν απευθείας και μονοσυναπτικά στην έξοδο των βασικών γαγγλίων (GPi/SNr). Η ενεργοποίηση του άμεσου μονοπατιού προκαλεί αναστολή των πυρήνων εξόδου από το ραβδωτό, με αποτέλεσμα την αναστολή της ανασταλτικής σύνδεσης των GPe/SNr με τον θάλαμο. Κατά συνέπεια, μέσω της οδού αυτής ενεργοποιείται η ευοδωτική σύνδεση από το θάλαμο προς το φλοιό.

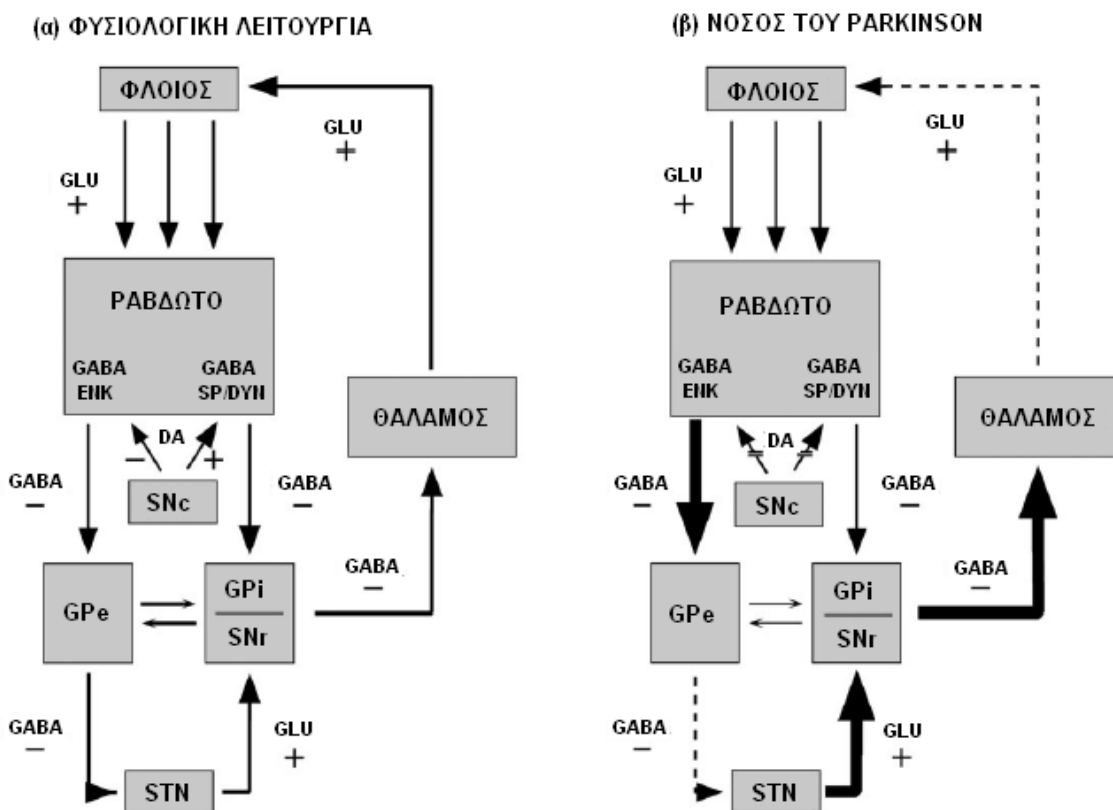
Το *έμμεσο μονοπάτι* ξεκινά από την περιοχή D<sub>2</sub>-ραβδωτό. Η περιοχή αυτή αποτελείται από νευρώνες που περιέχουν νευροδιαβιβαστές GABA και εγκεφαλίνη (ENK) και των οποίων η επίδραση στους πυρήνες εξόδου (GPi/SNr) μεταβιβάζεται πολυσυναπτικά μέσω μίας σειράς συνδέσεων που περιλαμβάνουν την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPe) και τον υποθαλαμικό πυρήνα (STN). Η σειρά αυτών των συνδέσεων είναι:

- (α) GABA ανασταλτική προβολή από το ραβδωτό στην GPe,
- (β) GABA ανασταλτική προβολή από την GPe στον υποθαλαμικό πυρήνα, και
- (γ) ευοδωτική γλουταμινεργική προβολή από τον υποθαλαμικό πυρήνα στην GPi.

Κατά την ενεργοποίηση του έμμεσου μονοπατιού, η αυξημένη αναστολή της λειτουργίας της GPe στη σύνδεση (α) προκαλεί με τη σειρά της μεγαλύτερη αναστολή της ανασταλτικής σύνδεσης GPe – STN, δηλαδή αναστολή της σύνδεσης (β). Ως αποτέλεσμα αυξάνεται η ευόδωση των GPi/SNr από τον STN μέσω της διαδρομής (γ). Τελικά, η

ευόδωση των GPi/SNr, που αναστέλουν τη λειτουργία του θαλάμου, προκαλεί μειωμένη θαλαμο-φλοιϊκή δραστηριότητα.

Συνοπτικά λοιπόν, τα δύο μονοπάτια, άμεσο και έμμεσο, δρουν ανταγωνιστικά, ευνοώντας την ευόδωση και την αναστολή αντιστοίχως της θαλαμο-φλοιϊκής δραστηριότητας που είναι υπεύθυνη για την κίνηση και η φυσιολογική κινητική συμπεριφορά εξασφαλίζεται από τη διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στις δύο οδούς. Ποιος όμως είναι ο «ρυθμιστής» που αποφασίζει για την ισορροπημένη λειτουργία των δύο μονοπατιών;



Εικ. 2.3: Κλασικό μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού διασύνδεσης των βασικών γαγγλίων (α) σε φυσιολογική λειτουργία και (β) σε περίπτωση ασθενών με νόσο Parkinson. Οι ανασταλτικές συνδέσεις (GABA) σημειώνονται με «-» ενώ οι ευδοτωτικές (GLU) με «+». Η ρυθμιστική σύνδεση από την SNc στο ραβδωτό σημειώνεται με DA. Με έντονη και διακεκομμένη γραμμή σημειώνονται οι διαδρομές που παρουσιάζουν αυξημένη και μειωμένη δραστηριότητα αντίστοιχα σε παθολογικές συνθήκες (Parent et al., 2001).

Στο ραβδωτό, τα επίπεδα της ντοπαμίνης θεωρείται ότι είναι αυτά που διευκολύνουν τη μετάδοση στο άμεσο μονοπάτι και αναστέλουν τη μετάδοση στο έμμεσο μονοπάτι, χρησιμοποιώντας αντίστοιχα D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub> υποδοχείς. Οι υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου-1 (D<sub>1</sub>)

προκαλούν ευοδωτικά μετασυναπτικά δυναμικά στους νευρώνες του D<sub>1</sub>-ραβδωτού που σχετίζονται με την έναρξη του άμεσου μονοπατιού. Αντίθετα, οι υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου-2 (D<sub>2</sub>) προκαλούν ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά στους νευρώνες του D<sub>2</sub>-ραβδωτού που σχετίζονται με την έναρξη του έμμεσου μονοπατιού.

Συνολικά επομένως, η συνεισφορά της ντοπαμίνης μέσω και των δύο τύπων υποδοχέων είναι η διέγερση του άμεσου και η αναστολή του έμμεσου μονοπατιού, δηλαδή η ενίσχυση της θαλαμο-φλοιϊκής δραστηριότητας που ευθύνεται για την κίνηση.

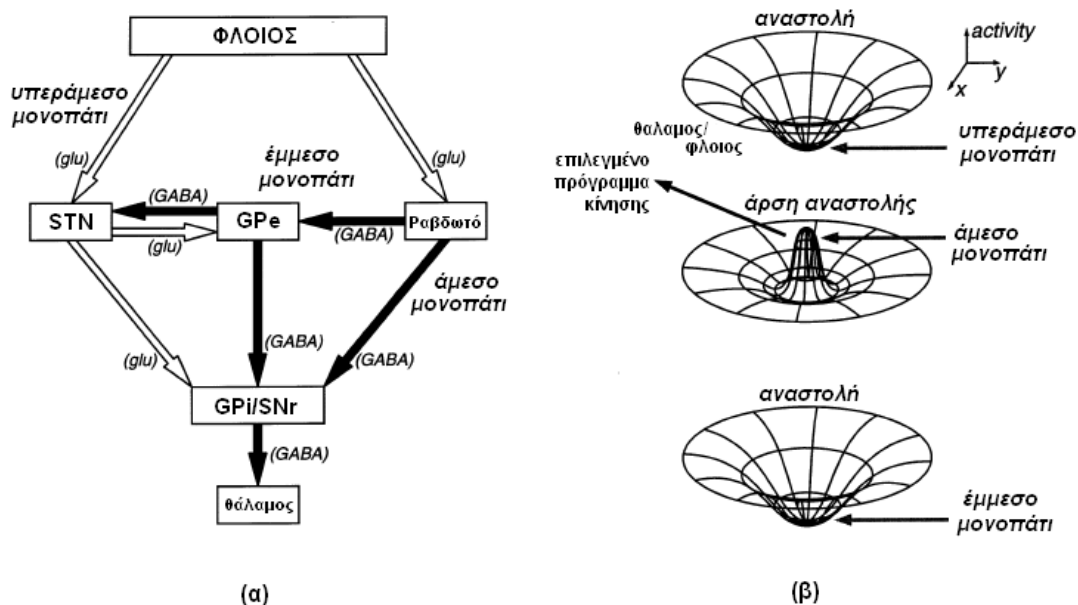
Ανισορροπία ανάμεσα στη δραστηριότητα των δύο μονοπατιών σε συνδυασμό με τις μεταβολές στη συμπεριφορά των πυρήνων εξόδου ευθύνονται για την πρόκληση υπο- και υπερ- κινητικών διαταραχών. Η βραδυκίνησια ή η ακινησία που παρατηρείται σε ασθενείς με νόσο του Parkinson οφείλεται στην αυξημένη αναστολή των θαλαμικών προκινητικών νευρώνων εξαιτίας της υπερβολικής ευόδωσης των GPi/SNr από τον υποθαλαμικό πυρήνα. Η απώλεια ντοπαμίνης στο ραβδωτό που χαρακτηρίζει τη νόσο Parkinson προκαλεί μειωμένη αναστολή των GABA/ENK νευρώνων του έμμεσου μονοπατιού, που οδηγεί σε μείωση της δραστηριότητας της GPe και κατα συνέπεια άρση της αναστολής του STN από αυτή (Εικ. 2.3.β). Αντίθετα, η υπερκινητική δραστηριότητα που παρατηρείται στη νόσο του Huntington προκαλείται από μειωμένη αναστολή των θαλαμικών προκινητικών νευρώνων λόγω έλλειψης ευοδωτικής εισόδου των GPi/SNr από τον υποθαλαμικό πυρήνα. Με τη σειρά της, αυτή οφείλεται σε αυξημένη αναστολή του STN από την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας λόγω εκφυλισμού των GABA/ENK νευρώνων του ραβδωτού που προβάλλουν σε αυτή.

#### 2.4.2 Προσθήκη υπεράμεσου μονοπατιού

Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενη ενότητα, εκτός από το ραβδωτό, είσοδο των βασικών γαγγλίων αποτελεί και ο υποθαλαμικός πυρήνας ο οποίος δέχεται φλοιϊκές προβολές από μία ευρεία περιοχή του μετωπιαίου λοβού. Λόγω της σποραδικότητας αυτών των συνδέσεων, η συμμετοχή τους στην διασύνδεση των βασικών γαγγλίων είχε αρχικά αγνοηθεί. Νέες μελέτες ωστόσο που έγιναν σε υποθαλαμικούς πυρήνες πειραματόζωων έδειξαν ότι μέσω αυτών των συνδέσεων, ο φλοιός έχει τη δυνατότητα να επιδρά πιο άμεσα στην έξοδο των βασικών γαγγλίων παρακάμπτοντας το ραβδωτό. Η παρατήρηση αυτή αποτέλεσε τη βάση για την υιοθέτηση της διαδρομής φλοιού – STN – ωχράς σφαίρας και την απόδοση του ορισμού *υπεράμεσο (hyperdirect) μονοπάτι* (Εικ. 2.4). Το υπεράμεσο μονοπάτι προκαλεί ισχυρή διέγερση από τις φλοιϊκές κινητικές περιοχές στην ωχρά σφαίρα, ταχύτερα μάλιστα απ' ότι μέσω του άμεσου και του έμμεσου μονοπατιού του κλασικού μοντέλου (Nambu et al., 2002).

### 2.4.3 Ο ρόλος των μονοπατιών στον έλεγχο της κίνησης

Η εισαγωγή του υπεράμεσου μονοπατιού στο κλασικό μοντέλο διασύνδεσης αποτελεί σημαντική προσθήκη καθώς συμβάλει στην επεξήγηση των λειτουργιών που επιτελούνται εντός των βασικών γαγγλίων κατά τον έλεγχο της κίνησης. Όταν πρόκειται να εκτελεστεί ένα επιλεγμένο πρόγραμμα κίνησης από μηχανισμούς του φλοιού, το σήμα μεταδίδεται μέσω του υπεράμεσου μονοπατιού φλοιού – STN – GPi/SNr αναστέλλοντας μεγάλες περιοχές στο θάλαμο και τον εγκεφαλικό φλοιό και οι οποίες σχετίζονται τόσο με το επιλεγμένο πρόγραμμα κίνησης, όσο και με άλλα ανταγωνιστικά προγράμματα. Στη συνέχεια, ένα δεύτερο σήμα, αυτή τη φορά μέσω του άμεσου μονοπατιού φλοιού – ραβδωτού – GPi/SNr άρει την αναστολή των πυρήνων στόχων στο θάλαμο και επιτρέπει την εκτέλεση μόνο της επιλεγμένης κίνησης. Τέλος, ένα τρίτο σήμα που διαδίδεται μέσω του έμμεσου μονοπατιού (φλοιός – ραβδωτό – GPe – STN – GPi/SNr) προκαλεί και πάλι αναστολή των πυρήνων στους οποίους προβάλλει και είναι υπεύθυνο για τον τερματισμό της κίνησης (Εικ. 2.4). Μέσω αυτής της διαδικασίας, μόνο το επιλεγμένο πρόγραμμα κίνησης αρχικοποιείται, εκτελείται και τερματίζεται σε επιλεγμένο χρόνο, ενώ τα υπόλοιπα ανταγωνιστικά προγράμματα παραμένουν ανενεργά (Nambu et al., 2002).



Εικ. 2.4: (α) Προσθήκη υπεράμεσου μονοπατιού (φλοιός – STN – GPi/SNr) στο κλασικό μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού. (β) Σχηματικό διάγραμμα επεξήγησης των μεταβολών στη δραστηριότητα θαλάμου ή/και φλοιού από διαδοχική είσοδο μέσω των τριών μονοπατιών στο χρόνο (Nambu et al., 2002).

#### 2.4.4 Επιπλέον προσθήκες

Επιπλέον σημαντικές προσθήκες στο μοντέλο διασύνδεσης των βασικών γαγγλίων αποτελούν η ευοδωτική σύνδεση της GPe από τον STN που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός κλειστού βρόχου αλληλεπίδρασης ανάμεσα στους δύο πυρήνες, καθώς και οι ενδοπυρηνικές συνδέσεις των ίδιων (ανασταλτική σύνδεση GPe – GPe και διεγερτική σύνδεση STN – STN).

Η ανασταλτική προβολή της GPe στην GPi προστίθεται επίσης στο έμμεσο μονοπάτι, σύνδεση μέσω της οποίας ενισχύεται η ευόδωση των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων, λόγω της άρσης της ανασταλτικής τους συμπεριφοράς.

Τέλος, συμμετοχή στη διασύνδεση των βασικών γαγγλίων έχει και ο σκελογεφυρικός πυρήνας (pedunculopontine nucleus – PPN), ο οποίος συμμετέχει στη ρύθμιση του STN και στη μετάδοση της εξόδου των βασικών πυρήνων στο εγκεφαλικό στέλεχος και την σπονδυλική στήλη.





# ***εκφορτιστική δραστηριότητα βασικών γαγγλίων στη νόσο του Parkinson***

---

### **3.1 Εισαγωγή**

Στο κεφάλαιο 2 έγινε μία σύντομη ανάλυση της θεωρίας των βασικών γαγγλίων με έμφαση στη συμμετοχή των πυρήνων στο κινητικό κύκλωμα του εγκεφάλου. Στο παρόν κεφάλαιο θα γίνει μία προσπάθεια για την περιγραφή των βασικών κλινικών και ερευνητικών ευρημάτων πάνω στην ηλεκτρική δραστηριότητα που έχει καταγραφεί στις δομές των βασικών γαγγλίων, και κυρίως στον υποθαλαμικό πυρήνα, ασθενών με νόσο Parkinson ή πειραματικών μοντέλων ζώων στα οποία εκκούσια εμφανίστηκαν συμπτώματα ακινησίας ή βραδυκινησίας παρόμοια με αυτά της νόσου.

Εκτός από την ανάλυση των παθολογικών εκφορτιστικών προτύπων των βασικών γαγγλίων, θα γίνει και μία περιγραφή των επικρατέστερων μεθόδων θεραπείας της νόσου καθώς και του τρόπου με τον οποίο πιστεύεται ότι επιδρούν στον περιορισμό των συμπτωμάτων.

### **3.2 Νόσος του Parkinson**

Η νόσος του Parkinson (Parkinson's disease – PD) αποτελεί ίσως τη γνωστότερη και πιο ενδεδειγμένη μελετημένη υποκινητική διαταραχή. Τα κύρια χαρακτηριστικά των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson εμφανίζονται με τη μορφή κινητικών δυσλειτουργιών όπως βραδυκινησία (μειωμένη ένταση και ταχύτητα κίνησης), ακινησία (αδυναμία έναρξης κίνησης), μυϊκή δυσκαμψία (αυξημένη αντίσταση σε παθητική επανατοποθέτηση) και τρόμο (tremor) με συχνότητα 4-10 Hz.

Την κύρια αιτία εμφάνισης της νόσου αποτελεί η μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια όπως επιβεβαιώνεται από μετρήσεις των επιπέδων ντοπαμίνης στο ραβδωτό καθώς και της μεταβολικής δραστηριότητας ανεξάρτητων πυρήνων των βασικών γαγγλίων σε ασθενείς με PD. Απεικόνιση των εγκεφαλικών δομών ασθενών με PD έδειξε

επίσης μειωμένη συναπτική διασύνδεση ανάμεσα στους πυρήνες που σχετίζονται με τον κινητικό έλεγχο.

Η απώλεια της ντοπαμίνης αφορά κατά κύριο λόγο την περιοχή της SNc από την οποία ξεκινούν οι νευροτροποποιητικές συνάψεις που ρυθμίζουν τη λειτουργία του ραβδωτού και έχει ως αποτέλεσμα την υπερίσχυση της λειτουργίας του έμμεσου μονοπατιού έναντι του άμεσου και την αλλοίωση των φυσιολογικών εκφορτιστικών προτύπων των βασικών γαγγλίων που με τη σειρά τους οδηγούν σε ελάττωση της απόκρισης των κινητικών περιοχών.

### **3.3 Ο κομβικός ρόλος του υποθαλαμικού πυρήνα**

Η δυσλειτουργική συμπεριφορά του υποθαλαμικού πυρήνα κατά την εμφάνιση της νόσου Parkinson πιστεύεται ότι ασκεί σημαντική επιρροή στην εμφάνιση των παθολογικών εκφορτιστικών προτύπων του βρόχου ανάμεσα στον θάλαμο και τον φλοιό. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την καταλληλότητα του υποθαλαμικού πυρήνα για λήψη ηλεκτρικών καταγραφών λόγω της ανατομίας του (όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 2), τον καθιστά το κέντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος για την κατανόηση και την θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου.

Η λειτουργία του υποθαλαμικού πυρήνα στη μετάδοση της πληροφορίας μέσω των βασικών γαγγλίων προσομοιώνει αυτή του ρολογιού επιτρέποντας στο κύκλωμα να επιλέγει την διεργασία που θα εκτελέσει ανα πάσα χρονική στιγμή. Με δύο λόγια, ορίζει τον χρονισμό και την επανάληψη των διεργασιών καθώς επίσης και τη συνεργασία και προετοιμασία των πυρήνων για την εκτέλεση της επιλεχθείσας κίνησης.

Τη λειτουργία αυτή μπορεί να εκτελεί χάρις στις σημαντικές ιδιότητες που παρουσιάζει σε επίπεδο συνδέσεων και φυσιολογίας. Αυτές είναι:

- η ομοιογένεια του πληθυσμού των προβλητικών του νευρώνων και η ιδιότητα τους να ευοδώνουν τους πυρήνες στους οποίους προβάλλουν. Ο υποθαλαμικός πυρήνας είναι η μοναδική δομή εντός των βασικών γαγγλίων με αυτή την ιδιότητα.
- ο έλεγχος της δραστηριότητας τόσο των πυρήνων εξόδου (GPi/SNr) μέσω του έμμεσου μονοπατιού, όσο και του ραβδωτού (που αποτελεί την είσοδο του συστήματος) μέσω της προβολής του στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της SNc (που με τη σειρά τους ρυθμίζουν τη λειτουργία του ραβδωτού).
- ο ρόλος του ως πυρήνας εισόδου μέσω του υπεράμεσου μονοπατιού όπου δέχεται άμεση είσοδο από τον φλοιό.

### 3.3.1 Εκφορτιστικό πρότυπο νευρώνων υποθαλαμικού πυρήνα

In vitro μελέτες ηλεκτρικών καταγραφών του υποθαλαμικού πυρήνα αποκάλυψαν την ιδιότητα των νευρώνων του να εκφορτίζονται μέσω δύο διαφορετικών προτύπων, ανάλογα με την κίνηση που καλείται να εκτελέσει ο οργανισμός: (i) *πυροδότηση αιχμής* (single spike) και (ii) *πυροδότηση κατά ριπές* (bursting). Και τα δύο εκφορτιστικά πρότυπα οφείλονται στην ενεργοποίηση των ιοντικών ρευμάτων που διασχίζουν τη μεμβράνη τους.

Η πυροδότηση με αιχμή (single spike) εξαρτάται από την έκλυση τετροδοξίνης (TTX) αλλά εξακολουθεί να υφίσταται ενόσω τα ιοντικά ρεύματα ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ ) και η συναπτική δραστηριότητα διακόπτονται. Βασίζεται στην βηματοδοτική αποπόλωση της μεμβράνης από την υπεροπολωτική κατάσταση στο κατώφλι πυροδότησης και το ιοντικό ρεύμα νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) αποτελεί την κύρια πηγή εισόδου κατά τη φάση αυτή. Η single-spike συμπεριφορά του υποθαλαμικού πυρήνα αποτελεί επομένως το εκφορτιστικό πρότυπο κατά την απουσία συναπτικής εισόδου.

Η ξεσπασματική εκφόρτιση (bursting) βασίζεται στην αναστολή του ρεύματος που ενεργοποιείται κατά τη φάση υπερπόλωσης του δυναμικού της μεμβράνης. Η αποπόλωση της μεμβράνης που οδηγεί το δυναμικό σε τιμή κατωφλίου οφείλεται σε αποπολωτικά ιοντικά ρεύματα  $\text{Ca}^{2+}$  που οδηγούν το νευρώνα στην πυροδότηση κατά ριπές. Η έξοδος από αυτή τη φάση πυροδότησης (plateau δυναμικό) γίνεται με τη βοήθεια των επαναπολωτικών ιοντικών ρευμάτων  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{K}^+$ . Ένα μόνο burst συνατάμε κατά την μικρή σε διάρκεια αποπόλωση της μεμβράνης λόγω ευοδωτικού μετασυναπτικού δυναμικού (EPSP) ή ως αντίδραση ύστερα από μεγάλη σε διάρκεια υπερπόλωση της μεμβράνης λόγω ανασταλτικού μετασυναπτικού δυναμικού (IPSP). Από την άλλη, μία μεγάλη σε διάρκεια ξεσπασματική εκφόρτιση απαιτεί άυξηση της αντίστασης της μεμβράνης και/ή υπερπόλωση της μέσω της ενεργοποίησης μεταβοτροπικών υποδοχέων από νευροδιαβιβαστές.

Βάσει των παραπάνω, η συμπεριφορά των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα έχει ιδιότητες παρόμοιες με αυτές των νευρώνων του θαλάμου και του φλοιού. Η σημαντική διαφορά ωστόσο έγκυται στην οργάνωση των αντίστοιχων δικτύων καθώς τα θαλαμο-φλοιϊκά εμφανίζουν έντονη ταλαντωτική συμπεριφορά, κατί που δεν είναι προφανές για τα δίκτυα των βασικών γαγγλίων στα οποία συμμετέχει ο υποθαλαμικός πυρήνας μέσω των διαφόρων μονοπατιών. Η εκφορτιστική συμπεριφορά του υποθαλαμικού πυρήνα επηρεάζει τη συχνότητα των ρυθμικών εκφορτίσεων των κινητικών θαλαμο-φλοιϊκών βρόχων και κατά συνέπεια ασκεί σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της κίνησης, όπως αναλύεται στη συνέχεια.

Όταν ο οργανισμός είναι ξύπνιος και σε κατάσταση ηρεμίας η κύρια εκφόρτιση των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα είναι single-spike πυροδότηση με ρυθμό 10 έως 20Hz. Λόγω της χαμηλόσυχνης πυροδότησης των προβλητικών νευρώνων του ραβδωτού

που οφείλεται στις ασθενείς συνάψεις που δέχεται από τον φλοιό στην κατάσταση αυτή, η τονική πυροδότηση του STN αποτελεί την κυρίαρχη εκφορτιστική δραστηριότητα του δικτύου των βασικών γαγγλίων.

Όταν πρόκειται να εκτελεστεί κάποια κίνηση έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα αύξηση της δραστηριότητας του STN πριν (σε γάτες) ή μετά (σε πιθήκους) την κίνηση. Αυτή η αύξηση εκφράζεται μέσω μεγάλης σε διάρκεια και συχνότητα ξεσπασματικής εκφόρτισης (burst με διάρκεια εκατοντάδες ms και ενδοσυχνότητα – intraburst frequency – εκατοντάδες Hz), απόκριση παρόμοια με αυτή του εγκεφαλικού φλοιού κατά τη διέγερση του. Τα στάδια που ακολουθούνται κατά την παραπάνω εκφόρτιση είναι:

- i. άμεσο EPSP από τον φλοιό προς τον STN που προκαλεί την πυροδότηση ενός ή δύο spikes,
- ii. σύντομο IPSP μέσω του μονοπατιού φλοιός – STN – GPe – STN, και
- iii. αντιδραστικό burst κατά την άρση της αναστολής μέσω του μονοπατιού φλοιός – ραβδωτό – GPe – STN.

Σε κατάσταση ύπνου (*slow-wave sleep*) το εκφορτιστικό μοτίβο των φλοιϊκών νευρώνων παρουσιάζει υψηλής τάσης αργά κύματα δ (0.5 – 5Hz). Σε αυτή τη φάση ο υποθαλαμικός πυρήνας παρουσιάζει ανάμεικτη εκφόρτιση μέσω single-spikes και bursts. Το αυθόρμητο περιοδικό bursting χαρακτηρίζεται από συχνότητα περίπου στο 1Hz και εξαφανίζεται κατά το ξύπνημα.

Όμως παρόμοια συμπεριφορά με αυτή του *slow-wave sleep* παρατηρείται και σε υποθαλαμικούς πυρήνες ασθενών με νόσο Parkinson και πιθήκους στους οποίους έχει χορηγηθεί MPTP (για εκδήλωση παρκινσονικών συμπτωμάτων) ενώ είναι ξύπνιοι. Συγκεκριμένα παρατηρείται bursting εκφόρτιση με συχνότητα από 2 έως 3 Hz και ενδοσυχνότητα (intraburst frequency) γύρω στα 90 Hz. Επιπλέον η συχνότητα πυροδότησης spikes (spiking frequency) εκτός των bursts είναι κοντά στα 30 Hz, ενώ κάποιοι νευρώνες παρουσιάζουν ταλαντωτική εκφόρτιση χρονικά συντονισμένη με την εμφάνιση του χαρακτηριστικού τρόμου (4-10Hz) που παρουσιάζεται στους ασθενείς με Parkinson.

Το παθολογικό εκφορτιστικό πρότυπο του STN που περιγράψαμε παραπάνω ευθύνεται για την αλλοίωση της φυσιολογικής εκφορτιστικής δραστηριότητας σε όλο το εύρος των βασικών γαγγλίων και των κινητικών κυκλωμάτων στα οποία συμμετέχουν, όπως αναλύεται στη συνέχεια.

### 3.3.2 Η επίδραση της δραστηριότητας του υποθαλαμικού πυρήνα στη συμπεριφορά του κινητικού κυκλώματος

Ο υποθαλαμικός πυρήνας έχει τη δυνατότητα, λόγω του κεντρικού του ρόλου όπως αυτός περιγράφηκε στην αρχή της ενότητας 3.1, να ασκεί επίδραση στους υπόλοιπους πυρήνες των βασικών γαγγλίων και κατ' επέκταση στην εκφορτιστική συμπεριφορά του εγκεφαλικού φλοιού.

Σε κατάσταση ηρεμίας ο STN οδηγεί νευρώνες των πυρήνων εξόδου (GPi/SNr) σε τονική εκφόρτιση, ελέγχοντας τη διατήρησή της. Ο έλεγχος επιτυγχάνεται θετικά με EPSPs ή αρνητικά με IPSPs όπως αυτά καταγράφονται πριν και κατά την εκτέλεση γνωστών κινήσεων. Η τονική εκφόρτιση του STN σχετίζεται και με την εμφάνιση ταλαντώσεων α- και β-μπάντας (10-20Hz) στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα του φλοιού.

Στην περίπτωση της εκτέλεσης κίνησης (πριν και κατά τη διάρκεια της) η GPi και ο STN μεταβάλλουν την δραστηριότητά τους. Αυτές οι μεταβολές συσχετίζονται με την εξασθένιση των χαμηλόσυχνων φλοιϊκών κυμάτων και την αντικατάστασή τους από γρήγορες και συγχρονισμένες υψίσυχνες ταλαντώσεις των θαλαμο-φλοιϊκών βρόχων στη γ-μπάντα (30-100Hz). Η ρυθμική αυτή δραστηριότητα είναι υπεύθυνη για την επεξεργασία των κινητικών εντολών και την εκτέλεση της επιθυμητής κίνησης, ενώ παρόμοιος ρυθμός καταγράφεται και μέσω ηλεκτρομυογραφήματος κατά την συστολή των μυών (*ρυθμός Piper*). Ο λόγος για τον οποίο οι κινήσεις εκτελούνται μέσω υψίσυχνων ταλαντώσεων είναι κατά πάσα πιθανότητα η δυνατότητα που παρέχουν για συγχρονισμό ανάμεσα σε απομακρυσμένες περιοχές του κινητικού κυκλώματος και η ανάγκη για λήψη άμεσων αποφάσεων (σε διάστημα χιλιοστών του δευτερολέπτου) όσον αφορά την εκτέλεση μίας σειράς από καθορισμένες κινήσεις.

Στην περίπτωση ασθενών με νόσο Parkinson, η αιτία της παθολογικής εκφόρτισης του STN καταγράφεται κυρίως στην έλλειψη ντοπαμινεργικών νευρώσεων στο ραβδωτό παρά στον ίδιο τον STN, λόγω καταστροφής της παραγόμενης ντοπαμίνης της SNc. Συνέπεια της μη φυσιολογικής εκφόρτισης του STN αποτελεί η μετάδοση της στους νευρώνες της GPi όπως υποδεικνύουν πειράματα που έγιναν σε MPTP μοντέλα ζώων και ασθενείς με Parkinson. Η δραστηριότητα αυτή χαρακτηρίζεται κυρίως από χαμηλόσυχνη (α- και β-μπάντα) ταλαντωτική συμπεριφορά που διακόπτει τη φυσιολογική κινητική λειτουργία. Το γεγονός αυτό έρχεται σε συμφωνία με την επιβάρυνση των παρκινσονικών συμπτωμάτων κατά την διέγερση του πυρήνα στο συχνοτικό διάστημα 10-20 Hz.

Στη φυσιολογική λειτουργία, η α (6-12 Hz) και β (10-30Hz) ρυθμοί που καταγράφονται στο φλοιό σε κατάσταση ηρεμίας ελαττώνονται και αντικαθίστανται από τον υψίσυχο γ-ρυθμό που περιγράψαμε προηγουμένως, κατ' ότι συμβαίνει στους ασθενείς με Parkinson. Απουσία ντοπαμίνης, η έκφραση της δραστηριότητας του STN μέσω των πυρήνων εξόδου υπερπολώνει διαρκώς τους νευρώνες του θαλάμου και του φλοιού

περιορίζοντας την επικοινωνία τους σε χαμηλές παθολογικές συχνότητες (<30Hz) ακατάλληλες για την ορθή εκτέλεση κινητικών λειτουργιών.

Συνοψίζοντας, μπορούμε να πούμε ότι ο υποθαλαμικός πυρήνας καθορίζει μέσω της λειτουργίας του όχι μόνο την είσοδο των νευρώνων των GPi και SNr αλλά παράλληλα ελέγχει τη συχνότητα των ρυθμικών εκφορτίσεων ολόκληρου του θαλαμο-φλοιϊκού κινητικού κυκλώματος.

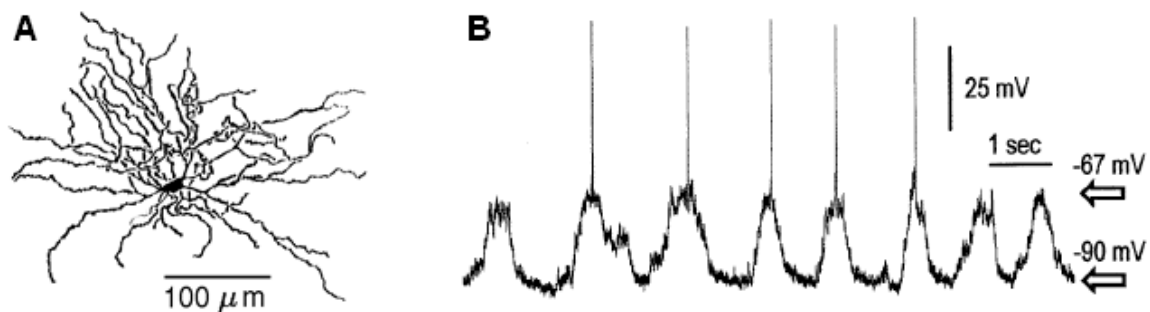
### 3.4 Medium spiny neurons (MSN)

Οι *medium spiny neurons (MSN)* αποτελούν την κύρια υπολογιστική μονάδα του ραβδωτού και αποκαλούνται έτσι λόγω του ακανθώδους σχήματος των δενδριτών τους (Εικ. 3.1.α). Οι MSN δέχονται ισχυρή ρυθμιστική επίδραση μέσω της ντοπαμίνης της SNc και χιλιάδες συνάψεις από νευρώνες ευρέως κατανεμημένους σε πολλές φλοιϊκές περιοχές. Αποτελούν την πλειοψηφία των νευρώνων του ραβδωτού (>90%) και τη μόνη ουσιαστική πύλη εξόδου του. Η ορθή λειτουργία των MSN είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την φυσιολογική επεξεργασία των εξελιγμένων εγκεφαλικών λειτουργιών. Αλλοίωση της συμπεριφοράς τους συνδέεται με την εμφάνιση πολλών ψυχοκινητικών διαταραχών όπως η νόσος του Parkinson, η σχιζοφρένεια, το σύνδρομο Tourette's, η ψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD) κ.α..

#### 3.4.1 Δυναμικό μεμβράνης MSN

Η μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης των MSN αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην διαδικασία επεξεργασίας της φλοιϊκής πληροφορίας μέσω των βασικών γαγγλίων. Παρουσιάζει δύο υπο-κατωφλιακές καταστάσεις: *down states*, κατά τα οποία η μεμβράνη είναι έντονη πολωμένη, διακοπτόμενα από *up states* (plateau αποπόλωσης) κατά τη διάρκεια των οποίων οι MSN μπορούν να πυροδοτούν δυναμικά ενέργειας (Εικ. 3.1.β). Τα up-states είναι κατά πάσα πιθανότητα αποτέλεσμα της ευοδωτικής εισόδου που δέχονται οι MSN από το φλοιό.

Από *in vivo* μελέτες για τη διάρκεια των δύο καταστάσεων της μεμβράνης (down- και up-state) παρατηρήθηκε περιοδική εναλλαγή με συχνότητα περίπου 1 Hz (Εικ. 3.1.β). Σε σύγκριση με καταγραφές ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος παρατηρήθηκε συγχρονισμένη ταλαντωτική συμπεριφορά ανάμεσα στους MSN και νευρώνες φλοιού-ραβδωτού (corticostriatal neurons – CSN) με τους δεύτερους να πυροδοτούν ~20 ms νωρίτερα. Βάσει αυτού προκύπτει η ένδειξη πως η αργή συγχρονισμένη δραστηριότητα του φλοιού κωδικοποιείται από τους MSN μέσω της περιοδικής υπο-κατωφλιακής μεταβολής του δυναμικού μεμβράνης.



*Εικ. 3.1: (α) MSN ποντικιού (β) Ρυθμική (1Hz) υποκατωφλιακή μεταβολή της μεμβράνης του MSN ανάμεσα στις καταστάσεις down- και up- state. Κατά τη δεύτερη είναι πιθανή η πυροδότηση δυναμικού δράσης.*

Η αργή ταλάντωση (0.5-1 Hz) που παρατηρείται στο εγκεφαλογράφημα κατά τη φυσιολογική κατάσταση ύπνου (slow-wave sleep) συσχετίζεται με τη συγχρονισμένη αποπόλωση της μεμβράνης των φλοιϊκών νευρώνων που συνοδεύεται από bursts δυναμικών δράσης. Κατά την εμφάνιση ασύγχρονων εγκεφαλογραφημάτων, σε αντικατάσταση της υπο-κατωφλιακής εναλλαγής του state της μεμβράνης των MSN, παρατηρείται παρατεταμένη διάρκεια up- state, συμπεριφορά που διαρκεί μέχρι τη λήξη της χαμηλόσυχνης (1 Hz) συγχρονισμένης δραστηριότητας του φλοιού, λόγω της χωρικής ολοκλήρωσης των μετασυναπτικών συνάψεων που φτάνουν από τους CSN. Επίσης, σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια παρατηρήθηκε ότι αύξηση του ρυθμού της εκφόρτισης του φλοιού στα 5Hz ακολουθείται από αντίστοιχη αύξηση στη συχνότητα εναλλαγής state των MSN, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω τη θεωρία για την εξάρτηση του δυναμικού της μεμβράνης των MSN από το δίκτυο φλοιού – θαλάμου.

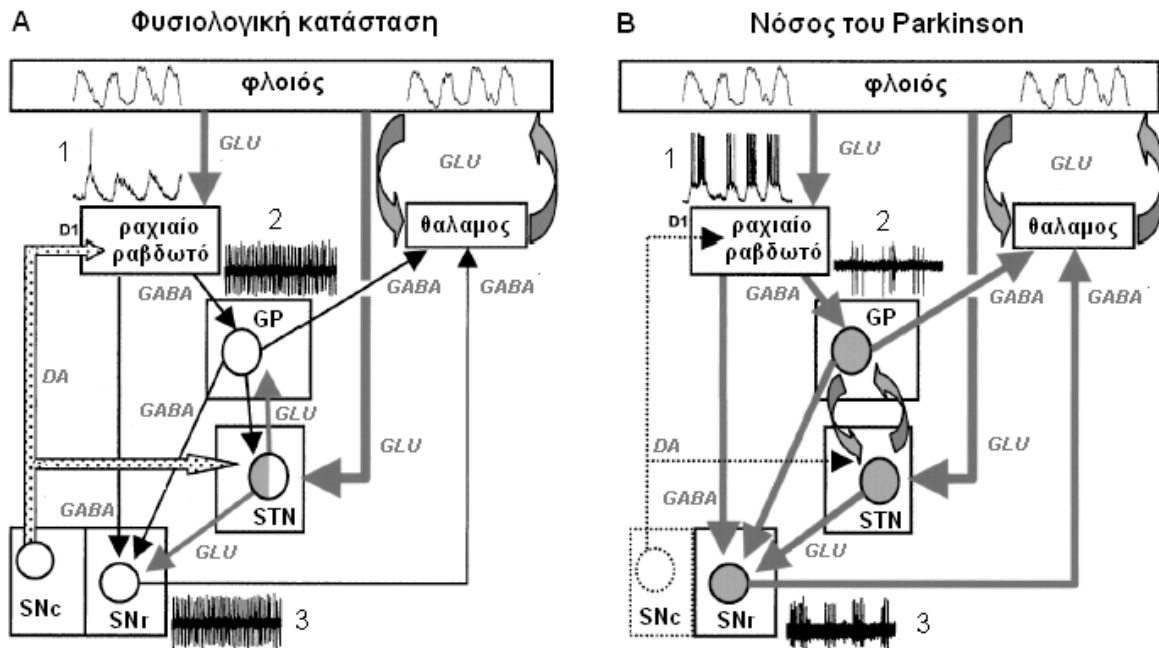
Συνοπτικά, μπορούμε να πούμε ότι οι MSN παίζουν βασικό ρόλο στη διαδικασία «μετάφρασης» της γνωστικής πληροφορίας που στέλνει ο φλοιός σε πράξη, επιτρέποντας τη μετάδοση της μέσω του ραβδωτού και ελέγχοντας την μέσω της πυροδότησης δυναμικών ενέργειας κατά τη φάση του up- state.

### 3.4.2 MSN και νόσος του Parkinson

Η υπο-κατωφλιακή εναλλαγή του δυναμικού της μεμβράνης των MSN όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα σχετίζεται με μεταβολές στην ελεγχόμενη από τη ντοπαμίνη μετάδοση της πληροφορίας του φλοιού. Η περιορισμένη νευροτροποποιητική είσοδος στο ραβδωτό και πιο συγκεκριμένα η μείωση της ανασταλτικής ρύθμισης των D<sub>1</sub> υποδοχέων, αποτελεί τον κύριο λόγο εμφάνισης της νόσου του Parkinson.

Το εκφορτιστικό μοτίβο που εμφανίζουν η GP και η SNr κατά την εμφάνιση της νόσου (περιοδικό bursting με συχνότητα ~1Hz) εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς μοιάζει

πολύ με αυτό των MSN του ραβδωτού. Η μετάδοση του αργού ρυθμού του φλοιού πιθανόν να μεταδίδεται τόσο μέσω του άμεσου μονοπατιού (μετάδοση από τους MSN όπως περιγράφηκε) όσο και μέσω του υπεράμεσου μονοπατιού (απ' ευθείας από τον φλοιό). Παρατηρώντας αντίστοιχα παθολογικούς MSN, παρατηρούμε τον ίδιο ρυθμό στην εναλλαγή των καταστάσεων με αυξημένη (σε σύγκριση με υγιείς) πιθανότητα πυροδότησης δυναμικού δράσης κατά το up- state, γεγονός που επιβεβαιώνει τη συσχέτιση ανάμεσα στη συμπεριφορά των δύο πυρήνων (ραβδωτό και SNr) (Εικ. 3.2).



Εικ. 3.2: Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης των ταλαντωτικών εκφορτίσεων που παρατηρούνται στη νόσο του Parkinson και καταγραφές ηλεκτρικών σημάτων σε ραβδωτό, GP και SNr. Σε φυσιολογικές συνθήκες (α) οι αργές θαλαμο-φλοιϊκές ταλαντώσεις δεν επηρεάζουν την πυροδότηση των GP και SNr. Η υποκατωφλιακή ταλάντωση των MSN του ραβδωτού (σήμα 1) δε μεταδίδεται στους GP (σήμα 2) και SNr (σήμα 3) λόγω της μικρής πιθανότητας πυροδότησης κατά το up-state. Σε παθολογικές συνθήκες (β) οι απώλειες ντοπαμίνης της SNc επιτρέπουν τη μεταφορά του χαμηλόσυχνου ρυθμού των MSN (σήμα 1) στην GP (σήμα 2) και την SNr (σήμα 3) μέσω της αύξησης πιθανότητας εμφάνισης δυναμικών δράσης κατά το up-state (Murer et al., 2002).

Ο συνδυασμός αυτών των ρυθμικών εκφορτίσεων σε συνδυασμό με την έλλειψη ντοπαμίνης είναι πιθανόν υπεύθυνος για την πρόκληση των εσωτερικών ταλαντώσεων στο δίκτυο GP – STN που με τη σειρά τους οδηγούν μεγάλες περιοχές νευρώνων του πρόσθιου εγκεφάλου σε χαμηλόσυχη ταλαντωτική συμπεριφορά.



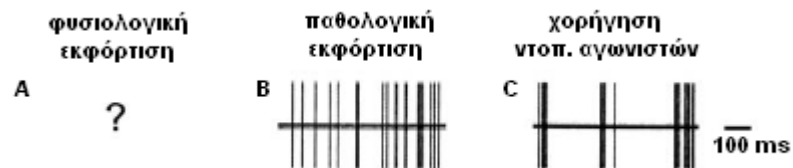
### 3.5 Θεραπευτικές μέθοδοι για τη νόσο Parkinson

Οι κύριες μέθοδοι θεραπείας της PD που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών και η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (deep brain stimulation – DBS ή high frequency stimulation – HFS). Στις ενότητες που ακολουθούν γίνεται μία σύντομη περιγραφή της κάθε θεραπείας και των βασικών κλινικών ευρημάτων που τις συνοδεύουν.

#### 3.5.1 Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές είναι ουσίες που προσδένονται στους ντοπαμινεργικούς μετασυναπτικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο συμβάλλοντας στην αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης και χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των κινητικών συμπτωμάτων κυρίως κατά τα πρώιμα στάδια εκδήλωσης της νόσου.

Οι καταγραφές σε ασθενείς με PD πριν και μετά από συστηματική χορήγηση απομορφίνης (έναν μη επιλεκτικό D<sub>1</sub> – D<sub>2</sub> αγωνιστή) έδειξαν ότι παρά την ελάττωση των συμπτωμάτων οι νευρώνες του STN εξακολουθούν να εμφανίζουν ξεσπασματικές εκφορτίσεις (bursting) με σημαντική μείωση ωστόσο των ταλαντωτικών νευρώνων στις συχνότητες τρόμου 4-10 Hz (Εικ. 3.3.β, γ). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η χορήγηση λεβοντόπας (levodopa – L-DOPA), ενός αμινοξέος με παρόμοια δράση αλλά περισσότερες παρενέργειες, σε MPTP – πιθήκους, όπου δεν παρουσιάστηκε σημαντική μείωση των ξεσπασματικών εκφορτίσεων (bursts) των νευρώνων της GPi. Αντίθετα, η bursting δραστηριότητα όπως καταγράφηκε από δυναμικά τοπικού πεδίου (ΔΤΠ) σε μεμονωμένους νευρώνες παρουσίασε σημαντική αύξηση της συχνότητας (στα 70 Hz από 6 με 20 Hz πριν τη χορήγηση). Επιπλέον, οι α- και β- ρυθμοί της κατάστασης ηρεμίας παρουσίασαν μείωση κατά την εκτέλεση κίνησης οδηγώντας στην διόρθωση της βραδυκινησίας (Beurrier et al., 2002).



Εικ. 3.3: (α) το φυσιολογικό εκφορτιστικό πρότυπο του υποθαλαμικού πυρήνα δεν είναι γνωστό (?), (β) παθολογικό μοτίβο εκφόρτισης ασθενή με νόσο Parkinson (γ) εκφορτιστικό πρότυπο ύστερα από χορήγηση ντοπαμινεργικού αγωνιστή (απομορφίνη).

### 3.5.2 Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (deep brain stimulation – DBS ή high frequency stimulation – HFS) αποτελεί μία σύγχρονη νευροχειρουργική μέθοδο αντιμετώπισης των παρκινσονικών συμπτωμάτων που εξασφαλίζει ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα με παράλληλη ελαχιστοποίηση πιθανών παρενεργειών.

Η μέθοδος της DBS περιλαμβάνει την χειρουργική εμφύτευση ενός μικροηλεκτροδίου στην περιοχή – στόχο των βασικών γαγγλίων (συνηθέστερα στον υποθαλαμικό πυρήνα) και την ηλεκτρική διέγερση του πυρήνα μέσω ενός βηματοδότη παλμών που τοποθετείται υποδερμικά στο θώρακα και στέλνει υψηλής συχνότητας σήματα. Οι παράμετροι του σήματος διέγερσης που επιλέγονται ανήκουν σε ένα διάστημα τιμών (Πιν. 5.1), είναι διαφορετικές για κάθε ασθενή και βασίζονται στη μέθοδο του trial-and-error, ενώ η ρύθμιση τους γίνεται τηλεμετρικά έτσι ώστε να επιτυγχάνεται κλινική βελτίωση παρά την εξέλιξη της νόσου (Modolo et al., 2008).

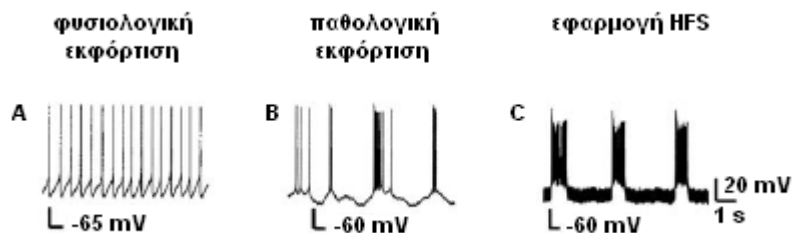
Πίνακας 3.1: Τιμές παραμέτρων DBS σήματος

Παράμετροι σήματος διέγερσης	διάστημα τιμών
Πλάτος (V)	1 – 5 V
Συχνότητα παλμού (f)	120 – 180 Hz
Διάρκεια παλμού (τ)	60 – 200 μs

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μεθόδου δεν είναι γνωστός. Υπάρχουν αρκετές υποθέσεις για τον τρόπο δράσης, οι επικρατέστερες από τις οποίες είναι οι εξής τέσσερις:

- I. *Αποπολωτικός αποκλεισμός*: η υψηλής συχνότητας διέγερση εμποδίζει τη νευρωνική επικοινωνία μέσω αποκλεισμού των ιοντικών καναλιών νατρίου και ασβεστίου. Η παρατεταμένη αποπόλωση της μεμβράνης οδηγεί σε απενεργοποίηση των καναλιών νατρίων και κατ' επέκταση αναστολή της εκφορτιστικής δραστηριότητας της διεγερθείσας περιοχής.
- II. *Συναπτική αναστολή*: η διέγερση ελέγχει τη νευρωνική έξοδο μέσω ενεργοποίησης προσαγωγών ιών που συνδέονται συναπτικά με γειτονικούς ως προς το ηλεκτρόδιο νευρώνες.
- III. *Αστοχία συναπτικής μετάδοσης*: αδυναμία μετάδοσης της απαγωγού εξόδου των διεγερθέντων νευρώνων λόγω ελάττωσης της ποσότητας νευροδιαβιβαστών.
- IV. *Ρύθμιση παθολογικής δραστηριότητας*: οι απαγωγές ίνες αναγκάζονται να ακολουθήσουν τον υψίσυχο ρυθμό της διέγερσης με αποτέλεσμα την αποτροπή των χαμηλόσυχων παθολογικών εκφορτίσεων και την αντικατάστασή τους από υψίσυχα εκφορτιστικά πρότυπα.

Σε πειραματικά αποτελέσματα από την εφαρμογή HFS σε παθολογικούς STN ποντικών με χρήση παραμέτρων ίδιων με αυτά της θεραπευτικής μεθόδου ( $\tau = 90 \mu\text{s}$ ,  $f = 130$  ή  $185 \text{ Hz}$ ) παρατηρήθηκε σημαντική ξεσπασματική εκφόρτιση σε απόσταση 200 – 400  $\mu\text{m}$  από το ηλεκτρόδιο διέγερσης (Beurrier et al., 2002). Η ενδοσυχνότητα παρουσίασε σημαντική σταθερότητα ( $\sim 80 \text{ Hz}$ ) σε όλες τις καταγραφές μεμονωμένων νευρώνων, ενώ παρατηρήθηκε πλήρης παύση της αυθόρμητης εκφορτιστικής δραστηριότητας, η οποία διήρκησε και για λίγα λεπτά μετά το πέρας της εφαρμογής του DBS παλμού (Εικ. 3.4.γ). Η ξεσπασματική εκφόρτιση στα 80 Hz πιθανόν να οφείλεται σε συνδυασμό του αποπολωτικού ερεθίσματος και των εσωτερικών ιοντικών ρευμάτων. Επαναλαμβανόμενες περιόδοι ηρεμίας διακοπτόμενες περιοδικά από εκφόρτιση στα 80 Hz μπορούν να επαναφέρουν τις φυσιολογικές  $\gamma$ - ρυθμού ταλαντώσεις των κινητικών θαλαμο-φλοιϊκών κυκλωμάτων αποκαθιστώντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ομαλή λειτουργία ελέγχου της κίνησης.



Εικ. 3.4: (α) εκφορτιστικό πρότυπο για νευρώνα φυσιολογικού STN ποντικίου, (β) παθολογικό μοτίβο εκφόρτισης ύστερα από χορήγηση ρεσερπίνης, (γ) εκφορτιστικό πρότυπο κατά την εφαρμογή DBS.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### *προσομοίωση δικτύου του υποθαλαμικού πυρήνα*

---

#### **4.1 Παράμετροι δικτύου**

Με βάση τη θεωρία που περιγράφηκε στα κεφάλαια 1 – 3 υλοποιήθηκε η προσομοίωση δύο δικτύων βιολογικών νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα του εγκεφάλου. Στην παρούσα ενότητα θα γίνει ανάλυση των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν (νευρωνικό μοντέλο, συναπτικό μοντέλο, ρεύμα εισόδου κλπ.).

##### **4.1.1 Μοντέλο νευρώνα**

Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση του νευρώνα είναι το μοντέλο Izhikevich που περιγράφηκε στο κεφάλαιο 1.2. Για την προσομοίωση της συμπεριφοράς του νευρώνα του STN χρησιμοποιήθηκαν οι παράμετροι ( $a = 0.02, b = 0.2, c = -65, d = 6$ ) που αντιστοιχούν σε τονική πυροδότηση παρουσία αποπολωτικής συναπτικής εισόδου. Επιπρόσθετα, για την εμφάνιση ετερογένειας στη συμπεριφορά των νευρώνων, η μεταβλητή  $c$  επιλέχθηκε μεταβλητή στο διάστημα  $[-65, -50] mV$ . Λόγω προσομοίωσης ενός πληθυσμού νευρικών κυττάρων, στο παρόν δίκτυο δε μας απασχολεί η ακριβής τιμή του δυναμικού μεμβράνης, αλλά το αν ο νευρώνας πυροδοτεί ή όχι σε μία δεδομένη χρονική στιγμή. Γι' αυτό το λόγο η διαχείριση και η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων βασίζεται στην χρήση δυαδικών σημάτων στα οποία η τιμή 0 και 1 αντιστοιχίζεται στην ύπαρξη ή όχι δυναμικού δράσης.

##### **4.1.2 Μοντέλο σύναψης**

Για τη μοντελοποίηση της συναπτικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στους νευρώνες του δικτύου χρησιμοποιήθηκε η διεκθετική συνάρτηση όπως αυτή περιγράφηκε στην παράγραφο 1.3. Συγκεκριμένα επιλέχθηκε διάρκεια του μετασυναπτικού δυναμικού ίση με

10 ms και σταθερές ανόδου και καθόδου  $\tau_1 = 9$  και  $\tau_2 = 30$  (Εικ. 1.8). Λόγω της μικρής τιμής του δυναμικού ύστερα από τα πρώτα 4 ms και χάριν ελάττωσης της υπολογιστικής πολυπλοκότητας του αλγορίθμου, η επίδραση των δειγμάτων μετά τα 4 ms θεωρήθηκε αμελητέα.

### 4.1.3 Διασύνδεση νευρώνων

Για τη διασύνδεση των νευρώνων πρέπει αρχικά να ορίσκει ο αριθμός των προσυναπτικών και μετασυναπτικών συνδέσεων. Για να παρουσιάζει το δίκτυο βιολογική αληθοφάνεια είναι απαραίτητη η επίτευξη ετερογένειας ανάμεσα στους νευρώνες που συμμετέχουν σε αυτό. Για τον παραπάνω λόγο επιλέχθηκε σταθερός αριθμός προσυναπτικών συνδέσεων και μεταβλητός αριθμός μετασυναπτικών συνδέσεων ανά νευρώνα. Ο συνολικός αριθμός προσυναπτικών και μετασυναπτικών συνάψεων όλων των νευρώνων φυσικά ταυτίζεται, βάσει της σχέσης:

$$\sum_{i=1}^N \pi_i = N * S = \sum_{i=1}^N \mu_i$$

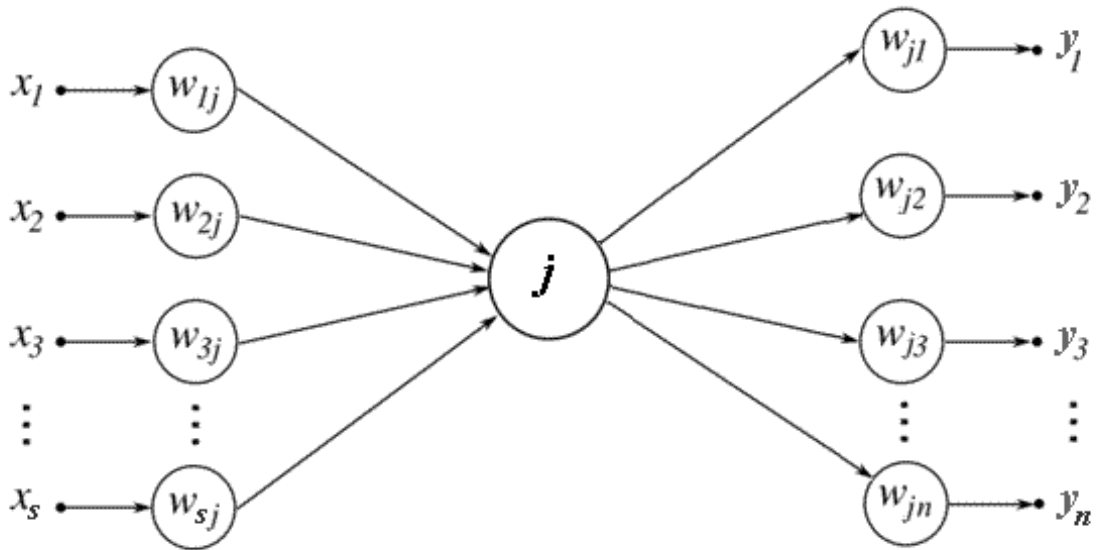
όπου  $N$  ο αριθμός των νευρώνων του δικτύου,  $S$  ο σταθερός αριθμός προσυναπτικών συνάψεων ανά νευρώνα,  $\pi_i$  αντιστοιχεί στον αριθμό προσυναπτικών συνάψεων του  $i$ -οστού νευρώνα με  $\pi_i = S \forall i = 1, 2, \dots, N$  και  $\mu_i$  αντιστοιχεί στον αριθμό μετασυναπτικών συνάψεων του  $i$ -οστού νευρώνα (Εικ. 4.1).

Επιπρόσθετα, για την εισαγωγή περαιτέρω ετερογένειας στην αλληλεπίδραση των νευρώνων του δικτύου, σε κάθε σύναψη από τον νευρώνα  $i$  προς τον νευρώνα  $j$  αντιστοιχίστηκε ένα συναπτικό βάρος  $w_{i \rightarrow j}$  επί του οποίου πολλαπλασιάζεται το αντίστοιχο μετασυναπτικό δυναμικό, με

$$w_{i \rightarrow j} = \text{τυχαία τιμή} \in [0,1]$$

### 4.1.4 Ρεύμα εισόδου – δυναμικό τοπικού πεδίου

Το δίκτυο οδηγήθηκε από *δυναμικά τοπικού πεδίου* – ΔΤΠ (local field potential – LFP) που ελήφθησαν από μικροηλεκτροδιακές καταγραφές ασθενούς με νόσο Parkinson κατά την χειρουργική τοποθέτηση των ενδοκράνιων ηλεκτροδίων διέγερσης.

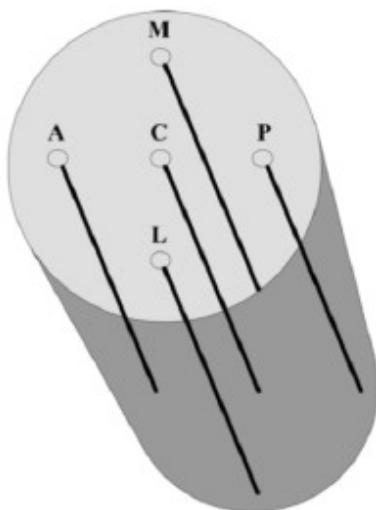


Εικ. 4.1: Συναπτική διασύνδεση του  $j$ -οστού νευρώνα. Με  $x_i, i = 1, 2, \dots, S$  σημειώνονται οι προσυναπτικοί ως προς τον  $j$  νευρώνες και τα αντίστοιχα συναπτικά βάρη  $w_{i \rightarrow j}$ . Με  $y_i, i = 1, 2, \dots, n$  σημειώνονται οι μετασυναπτικοί ως προς τον  $j$  νευρώνες και τα αντίστοιχα συναπτικά βάρη  $w_{j \rightarrow i}$ .

Η καταγραφή γίνεται με χρήση ενός εξωκυττάριου ηλεκτροδίου χαμηλής αντίστασης που μετρά τη διαφορά δυναμικού ανάμεσα στο καταγραφικό ηλεκτρόδιο και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς. Η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου πρέπει να γίνεται μακριά από μεμονωμένους νευρώνες για να μην υπάρχει επικάλυψη των ασθενέστερων σημάτων γειτονικών νευρώνων από τα ιοντικά ρεύματα μίας μεμβράνης. Κατά την τοποθέτηση του μικροηλεκτροδίου εντός του νευρικού ιστού μετράται ουσιαστικά η διαφορά δυναμικού που προκαλείται από τις κινήσεις των ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης.

Για τη λήψη των καταγραφών αναφοράς χρησιμοποιήθηκε η διάταξη Ben Gun που αποτελείται από πέντε ηλεκτρόδια (C: Central, A: Anterior, P: Posterior, L: Lateral, M: Medial) τοποθετημένα παράλληλα και σε ίση απόσταση 2 mm από το κεντρικό (C). Η διάταξη των πέντε ηλεκτροδίων προσαρμόζεται σε ένα στερεοτακτικό πλαίσιο και κινείται προς το εσωτερικό του εγκεφάλου ή αντίθετα, με ρυθμιζόμενα βήματα σε κλίμακα χιλιοστού.

Οι καταγραφές λαμβάνονται κατά την κίνηση του ηλεκτροδίου κοιλιακά (από τον εγκεφαλικό φλοιό προς τις εν τω βάθει δομές) σε συγκεκριμένες θέσεις πριν, πάνω και μετά τον θεωρητικό στόχο όπως αυτός έχει οριστεί από τους νευροχειρουργούς βάσει της προχειρουργικής οριοθέτησης του μέσω εικόνων υπολογιστικής (αξονικής) ή μαγνητικής τομογραφίας.



Εικ. 4.2: Διάταξη Ben Gun

Οι μικροηλεκτροδιακές καταγραφές αποτελούνται από δύο συνιστώσες:

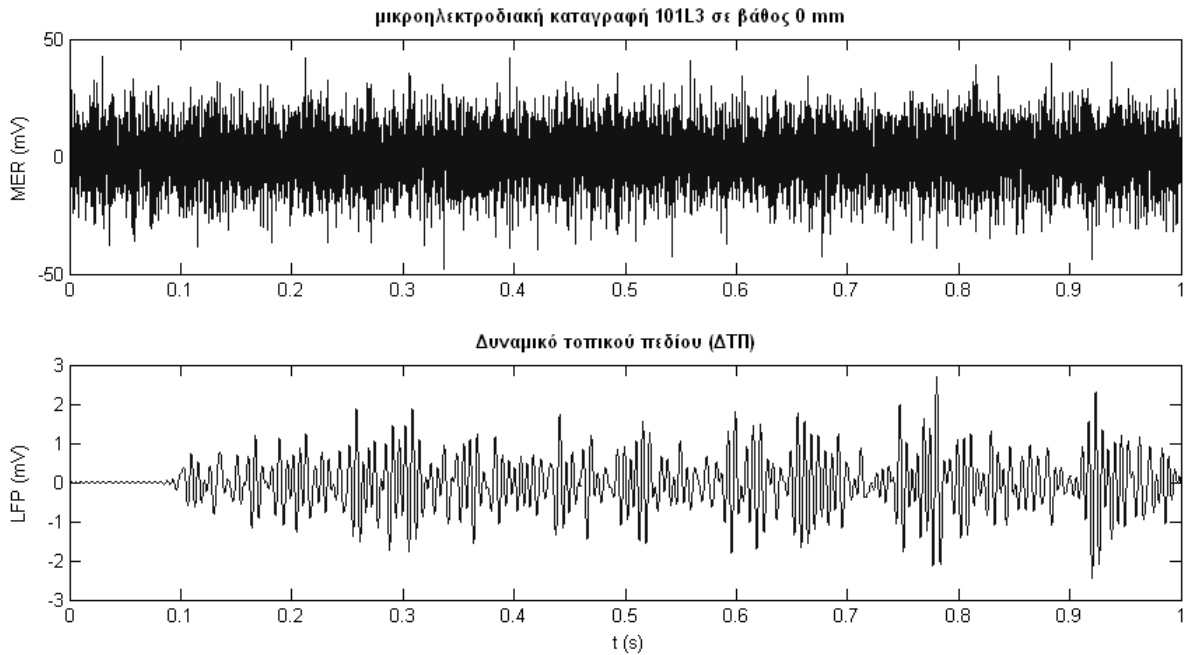
- i. την εκφορτιστική δραστηριότητα μέσω δυναμικών δράσης των γειτονικών ως προς το ηλεκτρόδιο νευρώνων (υψηλής συχνότητας σήμα)
- ii. το ΔΤΠ που αντιστοιχεί στα αργά συναπτικά ρεύματα που εκφράζονται από τη δενδριτική δραστηριότητα των καταγεγραμμένων νευρώνων (χαμηλής συχνότητας σήμα)

Η αρχική επεξεργασία των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών συνίσταται στην αναγνώριση του συχνοτικού περιεχομένου με ανάλυση Fourier το οποίο δεν ξεπερνάει τα 6 kHz. Βάσει του θεωρήματος Nyquist, η ελάχιστη συχνότητα δειγματοληψίας είναι τα  $2 \times 6 = 12$  kHz. Δεδομένου ότι η αρχική συχνότητα δειγματοληψίας είναι 24 kHz, πραγματοποιήθηκε αρχικά βαθυπερατό φιλτράρισμα της καταγραφής στα 6 kHz για την αποφυγή αναδίπλωσης (aliasing) και εν συνεχεία υποδειγματοληψία με το 2 για την αλλαγή της συχνότητας δειγματοληψίας στα 12 kHz.

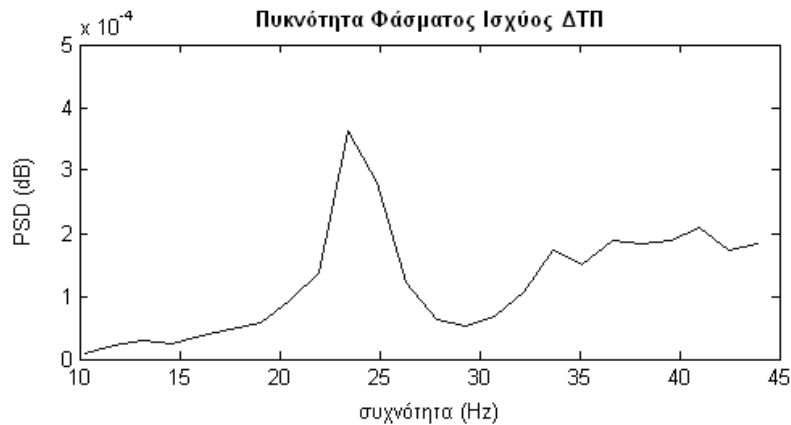
Για την απόσπαση του ΔΤΠ από την καταγραφή χρησιμοποιήθηκε βαθυπερατό φιλτράρισμα με FIR equiripple φίλτρο τάξης 2100 δειγμάτων, ζώνη επίτρεψης 0 – 150 Hz, ζώνη αποκοπής 0.18 – 6 kHz και peak-to-peak κυμάτωση στη ζώνη επίτρεψης  $2 \times 10^{-6}$  dB.

Η επιλογή του βέλτιστου ΔΤΠ έγινε ύστερα από συχνοτική ανάλυση της φιλτραρισμένης καταγραφής και επιλογή του σήματος που παρουσιάζει κορυφή (peak) κοντά στα 30 Hz, λόγω της αντίστοιχης σε συχνότητα ταλαντωτικής εκφόρτισης που παρουσιάζεται συχνότερα σε ασθενείς με PD (Εικ. 4.3, 4.4).





Εικ. 4.3: Καταγραφή posterior (3) ηλεκτροδίου του αριστερού (L) υποθαλαμικού πυρήνα του ασθενούς 101 σε βάθος 0 mm (πάνω). Δυναμικό τοπικού πεδίου που προκύπτει ύστερα από βαθυπερατό φιλτράρισμα της καταγραφής (κάτω).



Εικ. 4.4: Πυκνότητα φάσματος ισχύος (Power spectral density – PSD) του επιλεγμένου σήματος δυναμικού τοπικού πεδίου. Το ΔΤΠ επιλέγεται έτσι ώστε να εμφανίζει μεγαλύτερη πυκνότητα ισχύος στη β- μπάντα. Παρατηρούμε peak στα ~25 Hz.

Για την μετατροπή του ΔΤΠ σε ρεύμα εισόδου θεωρούμε ότι ο όγκος της καταγραφόμενης περιοχής είναι μικρός σε σχέση με την απόσταση από το μικροηλεκτρόδιο και ότι το εξωκυττάριο υγρό είναι ομοιογενές, ιστροπικό και εμφανίζει ωμικά χαρακτηριστικά. Έτσι από την εξίσωση Poisson για το δυναμικό εντός διηλεκτρικού μέσου στο χρόνο:

$$\nabla[\varepsilon(\vec{r}) \cdot \nabla\Phi(\vec{r}, t)] = -\rho(\vec{r}, t)$$

όπου  $\vec{r}$  το διάνυσμα θέσης,  $\varepsilon$  η διηλεκτρική σταθερά του μέσου,  $\Phi$  το δυναμικό του πεδίου και  $\rho$  η πυκνότητα ελεύθερου φορτίου, προκύπτει η σχέση για το δυναμικό σημειακής πηγής τοποθετημένης επί της αρχής των αξόνων:

$$\Phi(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \cdot \frac{I(t)}{|\vec{r}|}$$

όπου  $\sigma$  η αγωγιμότητα του ιστού και  $I(t)$  το συνολικό ρεύμα εισόδου.

Θεωρώντας ότι το δυναμικό  $\Phi(\vec{r}, t)$  αντιπροσωπεύει το ΔΤΠ προκύπτει η γραμμική σχέση για το ρεύμα εισόδου:

$$I(t) = \kappa \cdot \Delta T \Pi$$

όπου  $\kappa = 4\pi\sigma|\vec{r}|$

#### 4.1.5 Προσομοίωση εν τω βάθει διέγερσης

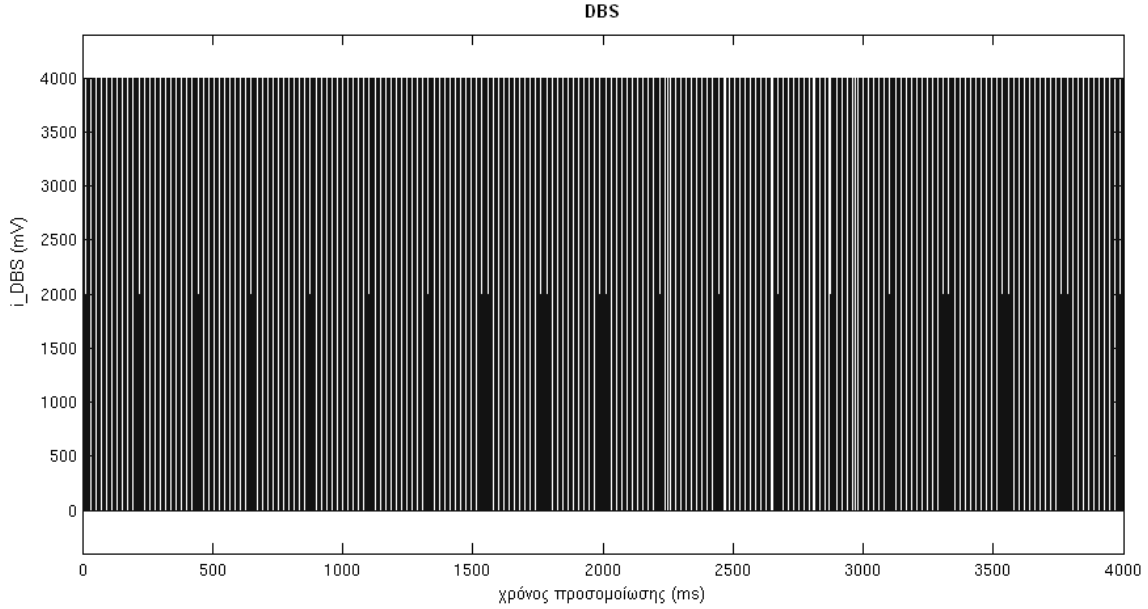
Η θεωρία γύρω από τη λειτουργία της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης περιγράφηκε αναλυτικά στην ενότητα 3.5.2. Η προσομοίωση του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης (DBS) γίνεται με χρήση της σχέσης:

$$i_{DBS}(t) = I_{DBS} \cdot H[\sin(2\pi t f_{DBS})] \cdot \{1 - H[\sin(2\pi(t + \delta_{DBS})f_{DBS})]\}$$

όπου  $I_{DBS}$  το πλάτος του DBS σήματος (1 – 5 V),  $f_{DBS}$  η συχνότητα της DBS παλμοσειράς (120 – 180 Hz),  $\delta_{DBS}$  η διάρκεια της παλμοσειράς (60 – 200  $\mu$ s) και  $H$  η μοναδιαία διακριτή βηματική συνάρτηση Heaviside με

$$H[n] = \begin{cases} 0, & n < 0 \\ 1, & n \geq 0 \end{cases}$$

Το σήμα της εν τω βάθει διέγερσης και συγκεκριμένα η μικρή διάρκεια του παλμού  $\delta_{DBS}$  είναι και ο λόγος που απαιτείται πολύ μικρό βήμα προσομοίωσης.



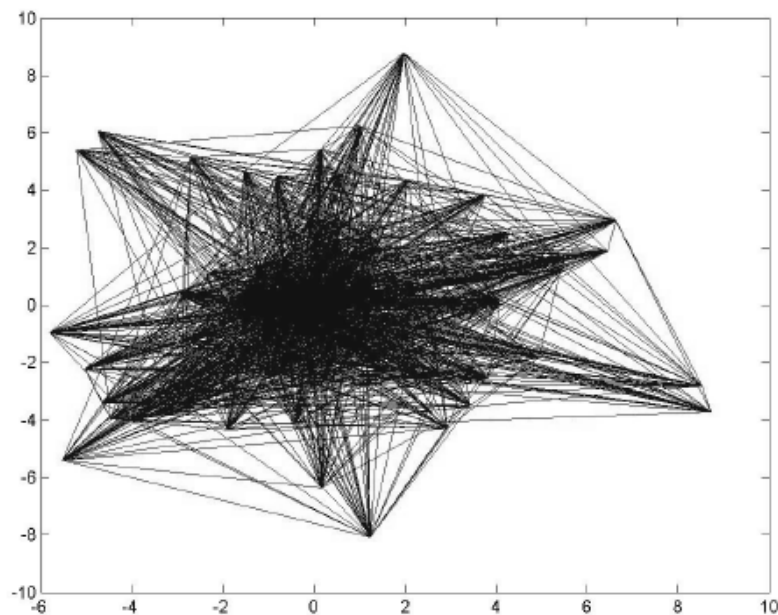
Εικ.4.5: Παλμοσειρά της εν τω βάθει διέγερσης (DBS) με τιμές παραμέτρων  $I_{DBS} = 4 V$ ,  $f_{DBS} = 150 Hz$ ,  $\delta_{DBS} = 100 \mu s$ .

Η εισαγωγή του DBS ρεύματος στο δίκτυο γίνεται παρόμοια με το ΔΤΠ, μέσω της μεταβλητής  $I$  του μοντέλου Izhikevich και εφαρμόζεται στο κέντρο του δικτύου (επίπεδο εισόδου). Οι μεταβολές που υπεισέρχονται ωστόσο στο δίκτυο δεν αφορούν μόνο τη συμπεριφορά του επιπέδου εισόδου αλλά ολόκληρου του πληθυσμού νευρώνων όπως θα αναλυθεί στις ενότητες 4.2.3 και 4.2.4.

#### 4.1.6 Επίπεδο εισόδου

Για την οδήγηση του δικτύου επιλέχθηκε επίπεδο εισόδου (input layer)  $N_{in}$  νευρώνων με  $N_{in} < N$ . Το επίπεδο εισόδου δέχεται το ΔΤΠ ως απευθείας είσοδο μέσω του ρεύματος εισόδου  $I$  όπως περιγράφηκε στην παράγραφο 4.1.4. Οι νευρώνες που αποτελούν το επίπεδο εισόδου επιλέγονται έτσι ώστε να ασκούν τη μεγαλύτερη συναπτική επιρροή στους υπόλοιπους νευρώνες του δικτύου, είναι δηλαδή οι  $N_{in}$  πρώτοι νευρώνες με το μεγαλύτερο άθροισμα μετασυναπτικών βαρών  $\sum_{i=1}^{n_j} w_{j \rightarrow i}$ .

Αν χαρτογραφήσουμε τους νευρώνες τοποθετώντας στο κέντρο αυτούς με τη μεγαλύτερη μετασυναπτική επιρροή στο δίκτυο (μεγαλύτερο άθροισμα μετασυναπτικών βαρών), τότε το επίπεδο εισόδου θα αντιστοιχούσε ουσιαστικά σε ένα κύκλο ακτίνας  $\rho$  τέτοιας ώστε ο κύκλος να περιέχει  $N_{in}$  κόμβους (Εικ. 4.6).



Εικ. 4.6: Χαρτογράφηση του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας (βλ. Πιν. 4.1). Οι νευρώνες αντιστοιχούν σε κόμβους και οι συνάψεις σε κλάδους. Όσο μεγαλύτερο είναι το άθροισμα των μετασυναπτικών βαρών ενός νευρώνα, δηλαδή όσο μεγαλύτερη είναι η επίδραση που ασκεί στη λειτουργία του δικτύου, τόσο πιο κεντρικά είναι τοποθετημένος στο χάρτη.

#### 4.1.7 Παράμετροι προσομοίωσης

Οι παράμετροι προσομοίωσης που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (Πιν. 4.1).

Πίνακας 4.1: Παράμετροι προσομοίωσης δικτύου και DBS σήματο

Παράμετρος	Δίκτυο περιορισμένης συνεκτικότητας	Δίκτυο εκτεταμένης συνεκτικότητας
Αριθμός νευρώνων ( $N$ )	100	1000
Αριθμός νευρώνων επιπέδου εισόδου ( $N_{in}$ )	20	50
Αριθμός προσυναπτικών συνάψεων / νευρώνα ( $S$ )	20	50
Πλάτος μετασυναπτικού δυναμικού ( $EPSP$ )	3 mV	3 mV
Σταθερά μετατροπής $\Delta TΠ$ σε I ( $\kappa$ )	12 – 18	12 – 18
<b>Διάρκεια προσομοίωσης (<math>t_{sim}</math>)</b>		
		4 s
<b>Βήμα προσομοίωσης (<math>t_{step}</math>)</b>		
		0.1 ms
<b>DBS σήμα</b>		
Πλάτος DBS ( $I_{DBS}$ )		4 V
Διάρκεια DBS παλμού ( $\delta_{DBS}$ )		100 $\mu$ s
Συχνότητα DBS ( $f_{DBS}$ )		150 Hz

## 4.2 Αποτελέσματα

Σε αυτή την ενότητα γίνεται η παρουσίαση των αποτελεσμάτων για τα δύο δίκτυα όπως προέκυψαν από την προσομοίωση σε περιβάλλον Matlab (ενότητες 4.2.1, 4.2.2) και στη συνέχεια η διαφοροποίηση που εμφανίζει η εκφόρτιση των δικτύων ύστερα από εισαγωγή του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης (ενότητες 4.2.3, 4.2.4). Οι εικόνες που συνοδεύουν την ανάλυση των αποτελεσμάτων παρατίθενται στις σελίδες 68 έως 83, μετά το τέλος της ενότητας 4.2.4.

### 4.2.1 Δίκτυο περιορισμένης συνεκτικότητας

Αρχικά υλοποιήθηκε η προσομοίωση ενός μικρού δικτύου 100 νευρώνων με 20 προσυναπτικές συνάψεις ανά νευρώνα και επίπεδο εισόδου αποτελούμενο από 20 νευρώνες (Πιν. 4.1). Η προσομοίωση του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας αποσκοπεί στη μελέτη ενός απλουστευμένου μοντέλου για τον υποθαλαμικό πυρήνα καθώς είναι δυνατή η διατήρηση βιολογικής αληθοφάνειας με χρήση μικρότερης πυκνότητας νευρώνων και συναπτικών συνδέσεων σε σχέση με τα πραγματικά φυσιολογικά μεγέθη (Izhikevich & Edelman, 2007).

Στην Εικ. 4.6 παρατηρούμε την εκφορτιστική δραστηριότητα των νευρώνων εισόδου που οδηγούνται απ' ευθείας από το ΔΤΠ (πάνω) και των υπόλοιπων νευρώνων (κάτω). Οι πρώτοι (νευρώνες εισόδου) παρουσίασαν ανάμεικτη εκφορτιστική συμπεριφορά: (i) πυροδότηση αιχμών (spiking activity) με ρυθμό ~30 Hz, διακοπτόμενη από (ii) πυροδότηση κατά ριπές (bursting activity) διάρκειας ~40 ms και ρυθμού ~2-3 bursts/sec (Εικ. 4.7, πάνω και Εικ. 4.8).

Η εκφόρτιση των νευρώνων εισόδου μέσω bursts μεταδίδεται στους υπόλοιπους νευρώνες του δικτύου, κάτι που δε συμβαίνει με την πυροδότηση spikes αν και υπάρχουν νευρώνες που πυροδοτούν μεμονωμένα spikes (Εικ. 4.7, κάτω και Εικ. 4.9). Παρατηρούμε επίσης μία σχετικά ανερέθιστη περίοδο των νευρώνων εισόδου ύστερα από την εκδήλωση burst που εκφράζεται μέσω της μειωμένης πιθανότητας πυροδότησης.

Μέσω στατιστικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων βρέθηκε ότι ο μέσος ρυθμός ενδοσυχνότητας burst των νευρώνων εισόδου είναι 112.45 Hz με τυπική απόκλιση  $\pm 32.73$  Hz. Οι αντίστοιχες τιμές για τους υπόλοιπους νευρώνες υπολογίστηκαν  $113.19 \pm 40.46$  Hz. Ο μέσος όρος των δύο ομάδων νευρώνων προκύπτει 113.04 Hz. Εκτός των διαστημάτων burst, η μέση συχνότητα της πυροδότησης σε αιχμές (spiking activity) των νευρώνων εισόδου υπολογίστηκε  $31.60 \pm 12.21$  Hz. Οι διαφοροποιήσεις στις συχνότητες πυροδότησης και ενδοσυχνότητες burst ανάμεσα σε νευρώνες της ίδιας ομάδας οφείλονται

στην ετερογένεια που χαρακτηρίζει το δίκτυο. Είναι αποτέλεσμα ενός ή συνδυασμού περισσότερων από τους παρακάτω παράγοντες:

- i. Η τιμή  $c$  του μοντέλου Izhikevich που αντιστοιχεί στην τιμή επαναφοράς του δυναμικού μεμβράνης μετά την πυροδότηση  $\Delta E$  είναι μεταβλητή στο διάστημα  $[-65, -50] mV$
- ii. Κάθε νευρώνας δέχεται διαφορετική συναπτική είσοδο αφού τα βάρη των συνάψεων είναι τυχαία όπως αναλύθηκε στην παράγραφο 4.1.3
- iii. Επιπλέον, η τιμή του  $\kappa$  για την οδήγηση του  $\Delta TPI$  στους νευρώνες εισόδου είναι μεταβλητή σε ένα διάστημα τιμών με αποτέλεσμα κάποιοι από τους νευρώνες εισόδου να δέχονται ισχυρότερη είσοδο από άλλους

Τα αποτελέσματα φαίνονται συνοπτικά στον Πίνακα 4.2 και στις εικόνες 4.10 – 4.13 που παρουσιάζουν τη μέση συχνότητα πυροδότησης  $\Delta E$  ανά νευρώνα (Εικ. 4.10), τα ιστογράμματα για την bursting ενδοσυχνότητα και το ρυθμό πυροδότησης spikes των νευρώνων εισόδου (Εικ. 4.11, 4.12) και το ιστόγραμμα για την bursting ενδοσυχνότητα των υπολοίπων νευρώνων (Εικ. 4.13).

*Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας της εκφορτιστικής δραστηριότητας του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας.*

Εκφορτιστικό πρότυπο	νευρώνες εισόδου	υπόλοιποι νευρώνες
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	✓	ελάχιστη
Πυροδότηση κατά ριπές (bursting activity)	✓	✓
Υποκατωφλιακές μεταβολές δυναμικού μεμβράνης (subthreshold fluctuations)	✓	μικρές

Ρυθμοί εκφορτιστικών προτύπων		
Ρυθμός πυροδότησης αιχμών (spiking rhythm)	$31.60 \pm 12.21$ Hz	-
Ρυθμός πυροδότησης κατά ριπές (bursting rhythm)	2 – 3 Hz	2 – 3 Hz
Ενδοσυχνότητα πυροδότησης κατά ριπές (intra-burst frequency)	$112.45 \pm 32.73$ Hz	$113.19 \pm 40.46$ Hz

Χρονική διάρκεια εκφορτιστικών προτύπων		
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	συνεχής, διακοπτόμενη από τις περιόδους εμφάνισης burst με σχετικά	μεμονωμένα spikes

	ανερίθιστη περίοδο αμέσως μετά την εκδήλωση burst	
Διάρκεια πυροδότησης κατά ριπές (burst duration)	~ 30 – 50 ms	~30 – 50 ms

#### 4.2.2 Δίκτυο εκτεταμένης συνεκτικότητας

Το δίκτυο εκτεταμένης συνεκτικότητας αποτελείται από 1000 νευρώνες με 50 προσυναπτικές συνάψεις ανά νευρώνα και επίπεδο εισόδου αποτελούμενο από 50 νευρώνες. Το δίκτυο αυτό, λόγω της μεγαλύτερης πυκνότητας σε πληθυσμό νευρώνων και νευρωνικών συνάψεων μοντελοποιεί πιο λεπτομερώς τη λειτουργία του υποθαλαμικού πυρήνα και εισάγει την εμφάνιση σημαντικών υποκατωφλιακών μεταβολών του δυναμικού μεμβράνης όπως θα περιγραφεί στη συνέχεια. Η συνολική συμπεριφορά του μεγάλου δικτύου συγκλίνει με αυτή του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας που αναλύθηκε προηγουμένως με κάποιες σημαντικές ωστόσο διαφοροποιήσεις.

Το κύρια χαρακτηριστικά του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας είναι (i) εκφόρτιση μέσω bursts για όλους τους νευρώνες και (ii) πυροδότηση spikes για τους νευρώνες εισόδου. Η συχνότητα εμφάνισης των bursts είναι ίδια (~2 – 3 bursts / sec) με το δίκτυο περιορισμένης συνεκτικότητας ενώ ο ρυθμός εμφάνισης spikes για τους νευρώνες εισόδου λίγο μικρότερος (~25 spikes / sec). Η διάρκεια των bursts αυτή τη φορά είναι σχετικά μεγαλύτερη (περίπου 50 – 70 ms) όπως επίσης σημαντικά μεγαλύτερος είναι και ο αριθμός των δυναμικών ενεργείας ανά burst. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοσυχνότητας (intraburst frequency) (Εικ. 4.14).

Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή της bursting ενδοσυχνότητας των νευρώνων εισόδου υπολογίστηκε 1448.80 Hz με τυπική απόκλιση  $\pm 117.16$  Hz, η αντίστοιχη ενδοσυχνότητα των υπολοίπων νευρώνων  $1380 \pm 177.21$  Hz και ο ρυθμός πυροδότησης spikes των νευρώνων εισόδου  $23.06 \pm 8.36$  Hz. Τα ιστογράμματα κατανομής των παραπάνω συχνοτήτων για όλους τους νευρώνες του δικτύου φαίνονται στις εικόνες 4.18 – 4.20. Εκτός από την ομοιογένεια που εμφανίζουν οι νευρώνες εισόδου με τους υπόλοιπους νευρώνες όσον αφορά τη μέση τιμή της ενδοσυχνότητας κατά την εκφόρτιση μέσω bursts, πλήρη ταύτιση παρουσιάζουν και οι χρονισμοί εμφάνισης τους όπως φαίνεται και στην εικόνα 4.17.

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η παρατεταμένη σε σχέση με πριν διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου των νευρώνων ύστερα από το πέρας της ξεσπασματικής πυροδότησης. Όπως φαίνεται και στις Εικ. 4.15 και 4.16, μετά την εκδήλωση burst ακολουθεί έντονη βύθιση (υπερπόλωση) του δυναμικού της μεμβράνης τόσο των

νευρώνων εισόδου όσο και των υπολοίπων νευρώνων. Συγκεκριμένα η τιμή του δυναμικού μεμβράνης υπερπολώνεται έως τα -110 και -150 mV αντιστοίχως. Πιθανώς αυτό να οφείλεται στην αυξημένη εκφορτιστική δραστηριότητα που παρατηρείται κατά τη διάρκεια του burst, σε σχέση πάντα με το μικρό δίκτυο, όπως αυτή περιγράφηκε στην προηγούμενη παράγραφο. Η ύπαρξη της ανερέθιστης περιόδου είναι πιθανόν και ο λόγος στον οποίο οφείλεται η μείωση του μέσου ρυθμού πυροδότησης spikes.

Τέλος, παρατηρούμε αρκετά έντονες υποκατωφλιακές μεταβολές του δυναμικού μεμβράνης των νευρώνων εισόδου, κάτι που ισχύει και για τους υπόλοιπους νευρώνες αλλά με μικρότερο πλάτος.

Συνοπτικά τα αποτελέσματα του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας παρουσιάζονται στον πίνακα 4.3 και στις εικόνες 4.14 έως 4.20.

*Πίνακας 4.3: Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας της εκφορτιστικής δραστηριότητας του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας.*

<b>Εκφορτιστικό πρότυπο</b>	<b>νευρώνες εισόδου</b>	<b>υπόλοιποι νευρώνες</b>
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	✓	ελάχιστη
Πυροδότηση κατά ριπές (bursting activity)	✓	✓
Υποκατωφλιακές μεταβολές δυναμικού μεμβράνης (subthreshold fluctuations)	✓	μικρές

<b>Ρυθμοί εκφορτιστικών προτύπων</b>		
Ρυθμός πυροδότησης αιχμών (spiking rhythm)	$23.06 \pm 8.36$ Hz	-
Ρυθμός πυροδότησης κατά ριπές (bursting rhythm)	2 – 3 Hz	2 – 3 Hz
Ενδοσυχνότητα πυροδότησης κατά ριπές (intra-burst frequency)	$1448.80 \pm 177.16$ Hz	$1380 \pm 177.21$ Hz

<b>Χρονική διάρκεια εκφορτιστικών προτύπων</b>		
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	συνεχής, διακοπτόμενη από τις περιόδους εμφάνισης burst με ανερέθιστη περίοδο μετά από την εκδήλωση burst	μεμονωμένα spikes
Διάρκεια πυροδότησης κατά ριπές (burst duration)	~ 50 – 70 ms με βύθιση του δυναμικού της μεμβράνης στην τιμή	~50 – 70 ms με βύθιση του δυναμικού της μεμβράνης στην τιμή



	~ -110 mV μετά το πέρας του burst	~ -150 mV μετά το πέρας του burst
--	-----------------------------------------	-----------------------------------------

### 4.2.3 Εφαρμογή DBS στο δίκτυο περιορισμένης συνεκτικότητας

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε προσομοίωση του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν στην ενότητα 4.1.5. Οι παράμετροι που επιλέχθηκαν για το σήμα του DBS είναι πλάτος παλμού  $I_{DBS} = 4$  V, διάρκεια παλμού  $\delta_{DBS} = 100$   $\mu$ s και συχνότητα  $f_{DBS} = 150$  Hz (Πιν. 4.1, Εικ. 4.5).

Η DBS παλμοσειρά εφαρμόζεται απ' ευθείας στους νευρώνες του επιπέδου εισόδου, αθροιζόμενη στο ρεύμα  $I$  που περιέχει το ρεύμα του ΔΤΠ και τα συναπτικά ρεύματα, δηλαδή:

$$I = i_{DBS} + i_{\Delta T \Pi} + i_{syn}$$

Παρατηρούμε ότι κατά την εφαρμογή του DBS σήματος οι νευρώνες εισόδου παρουσιάζουν εκφόρτιση μέσω spikes με μεγάλη συχνότητα (περίπου 150 Hz), σταθερή σε όλο τον πληθυσμό των νευρώνων αυτών.

Η επίδραση του DBS δεν περιορίζεται όμως μόνο στη μεταβολή της συμπεριφοράς των νευρώνων εισόδου αλλά επηρεάζει και το εκφορτιστικό πρότυπο των υπόλοιπων νευρώνων του δικτύου. Συγκεκριμένα, οι υπόλοιποι νευρώνες εξακολουθούν να εκφορτίζονται μέσω bursts, αυτή τη φορά όμως με μεγαλύτερο συγχρονισμό και σταθερή συχνότητα 5 – 6 Hz καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης.

Επίσης, η ενδοσυχνότητα των bursts είναι μικρότερη από πριν καθώς παρατηρείται μικρότερος αριθμός αιχμών ανά ξέσπασμα.

Τα αποτελέσματα φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 4.4 και στις εικόνες 4.21 – 4.26.

*Πίνακας 4.4: Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας της εκφορτιστικής δραστηριότητας του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS σήματος.*

Εκφορτιστικό πρότυπο	νευρώνες εισόδου	υπόλοιποι νευρώνες
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	✓	ελάχιστη
Πυροδότηση κατά ριπές (bursting activity)	-	✓

Υποκατωφλιακές μεταβολές δυναμικού μεμβράνης (subthreshold fluctuations)	✓	μικρές
--------------------------------------------------------------------------	---	--------

<b>Ρυθμοί εκφορτιστικών προτύπων</b>		
Ρυθμός πυροδότησης αιχμών (spiking rhythm)	151.68 ± 3.00 Hz	-
Ρυθμός πυροδότησης κατά ριπές (bursting rhythm)	-	5 – 6 Hz
Ενδοσυχνότητα πυροδότησης κατά ριπές (intraburst frequency)	-	30.82 ± 16.51

<b>Χρονική διάρκεια εκφορτιστικών προτύπων</b>		
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	συνεχής	μεμονωμένα spikes
Διάρκεια πυροδότησης κατά ριπές (burst duration)	-	~50 – 70 ms

#### 4.2.4 Εφαρμογή DBS στο δίκτυο εκτεταμένης συνεκτικότητας

Με ανάλογο τρόπο γίνεται και η εισαγωγή του DBS σήματος στο επίπεδο εισόδου του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας.

Σε αυτή την περίπτωση το εκφορτιστικό πρότυπο των νευρώνων εισόδου χαρακτηρίζεται από περιόδους πυροδότησης κατά spikes με μεγάλη συχνότητα (πάλι κοντά στα 150 Hz όπως στην περίπτωση του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS) διακοπτόμενες από σύντομες περιόδους bursts, η οποίες εμφανίζουν λίγο μεγαλύτερη διάρκεια από πριν με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενδοσυχνότητα των bursts.

Η εκφόρτιση των νευρώνων εισόδου μέσω bursts ακολουθείται από αντίστοιχη εκφόρτιση των υπολοίπων νευρώνων. Συγκεκριμένα παρατηρούμε σταθερή συχνότητα των bursts ~3 Hz καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης που υποδεικνύει ταλαντωτική συμπεριφορά ανάμεσα στους νευρώνες του δικτύου, περισσότερο συγχρονισμένη απ' ότι απουσία της DBS παλμοσειράς. Η ενδοσυχνότητα της εκφόρτισης μέσω bursts μειώνεται λόγω της αυξημένης σε σχέση με πριν διάρκειας τους.

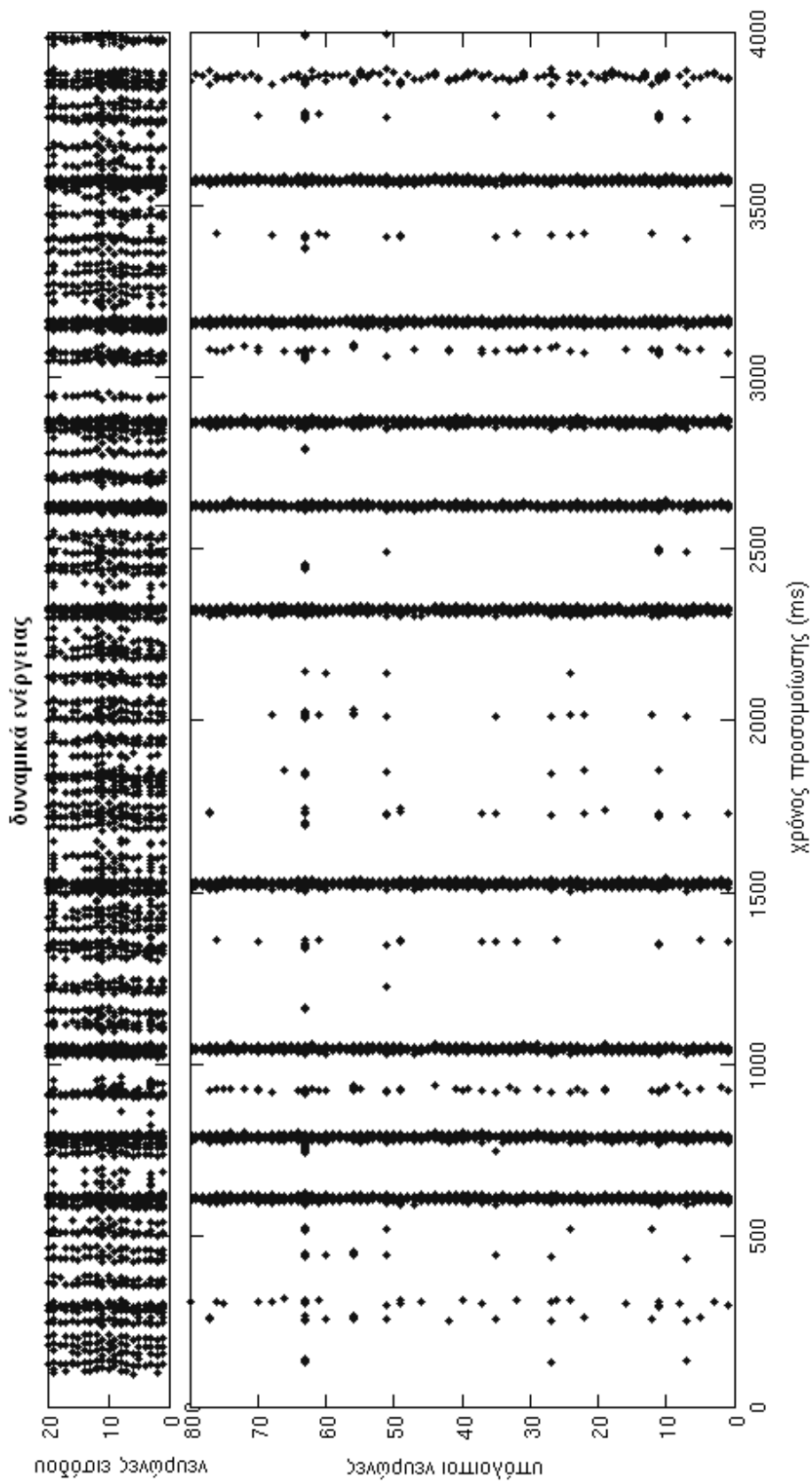
Αναλυτικά τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 4.5 και στις εικόνες 4.27 – 4.33.

Πίνακας 4.5: Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας της εκφορτιστικής δραστηριότητας του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας.

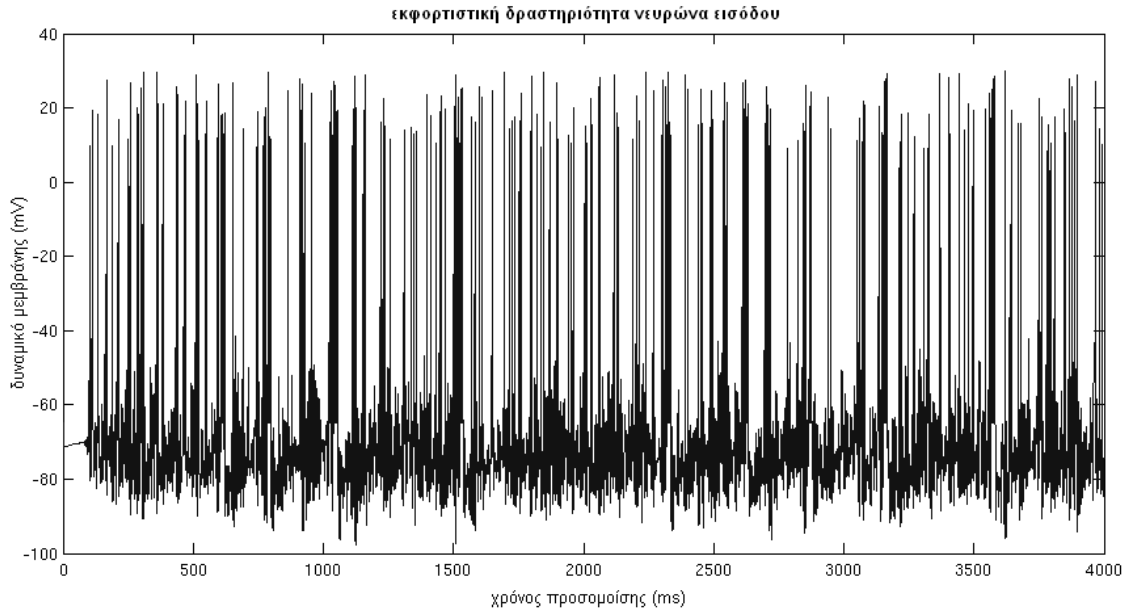
Εκφορτιστικό πρότυπο	νευρώνες εισόδου	υπόλοιποι νευρώνες
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	✓	ελάχιστη
Πυροδότηση κατά ριπές (bursting activity)	✓	✓
Υποκατωφλιακές μεταβολές δυναμικού μεμβράνης (subthreshold fluctuations)	✓	μικρές

Ρυθμοί εκφορτιστικών προτύπων		
Ρυθμός πυροδότησης αιχμών (spiking rhythm)	149.55 ± 0.78 Hz	-
Ρυθμός πυροδότησης κατά ριπές (bursting rhythm)	3 Hz	3 Hz
Ενδοσυχνότητα πυροδότησης κατά ριπές (intra-burst frequency)	834.30 ± 91.13 Hz.	840.46 ± 107.42

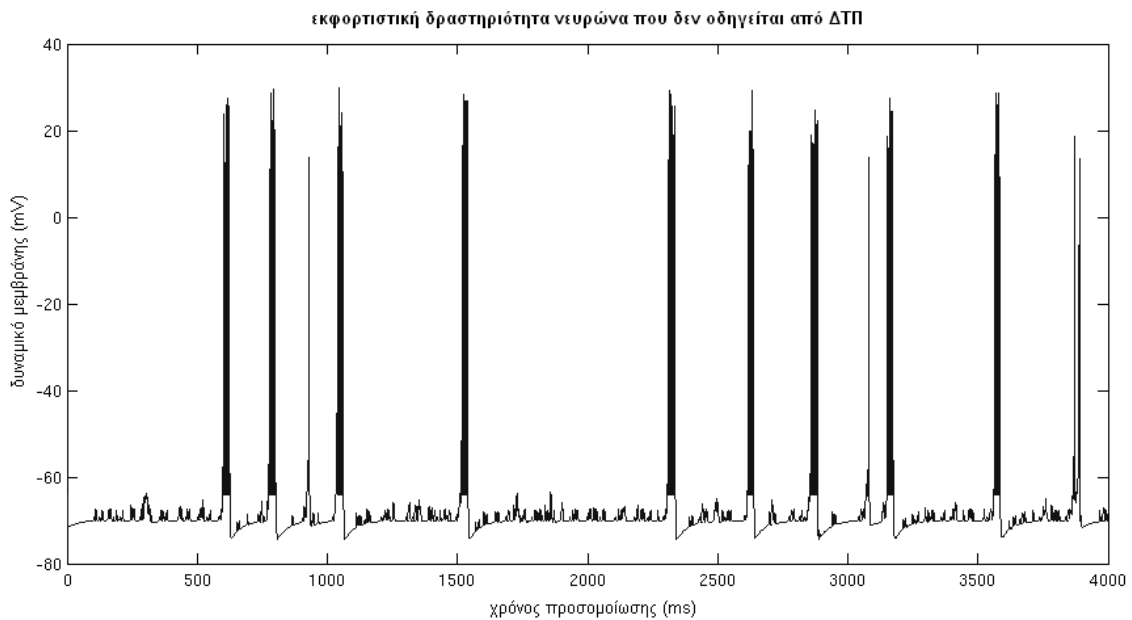
Χρονική διάρκεια εκφορτιστικών προτύπων		
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	συνεχής, διακοπτόμενη από τις περιόδους εμφάνισης burst	μεμονωμένα spikes
Διάρκεια πυροδότησης κατά ριπές (burst duration)	~ 80 – 100 ms με βύθιση του δυναμικού της μεμβράνης στην τιμή ~ -150 mV μετά το πέρας του burst	~80 – 100 ms με βύθιση του δυναμικού της μεμβράνης στην τιμή ~ -90 mV μετά το πέρας του burst



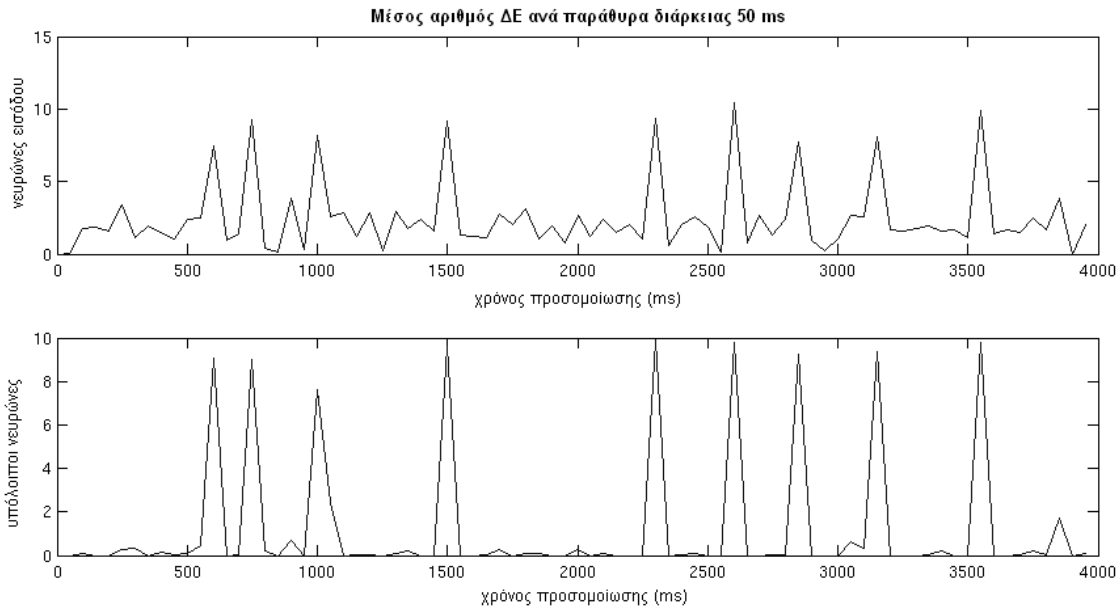
Εικ 4.7: Προδότηση δυναμικών δράσης νευρώνων εισόδου (πάνω) και υπολοίπων νευρώνων (κάτω) του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας



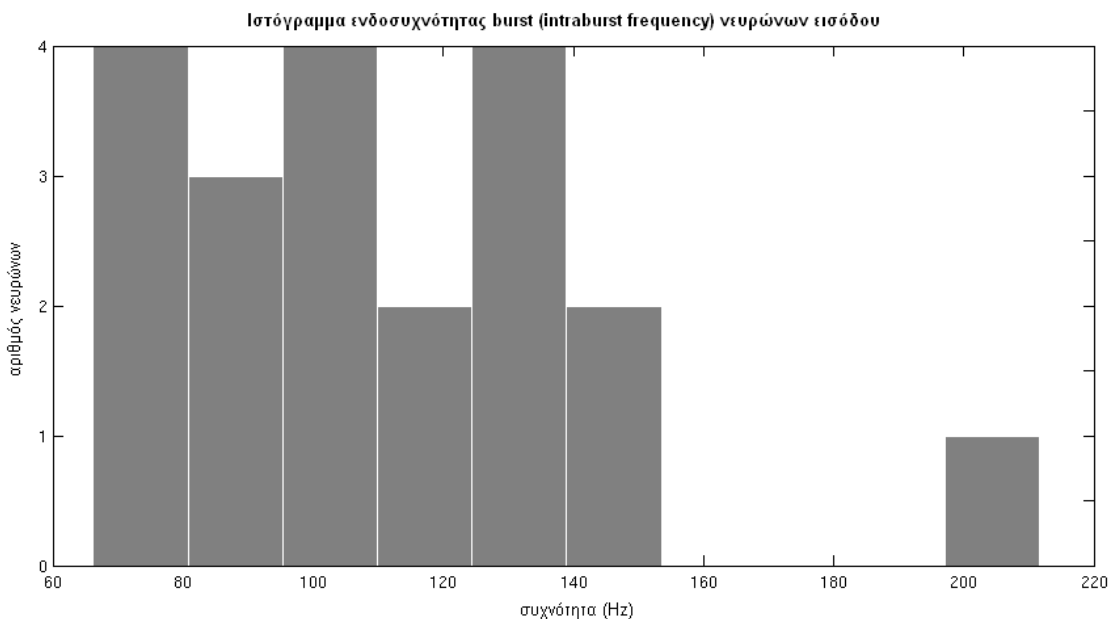
Εικ. 4.8: Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνων εισόδου δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε εκφόρτιση μέσω spikes, διακοπτόμενη από ξεσπασματικές εκφορτίσεις (bursts)



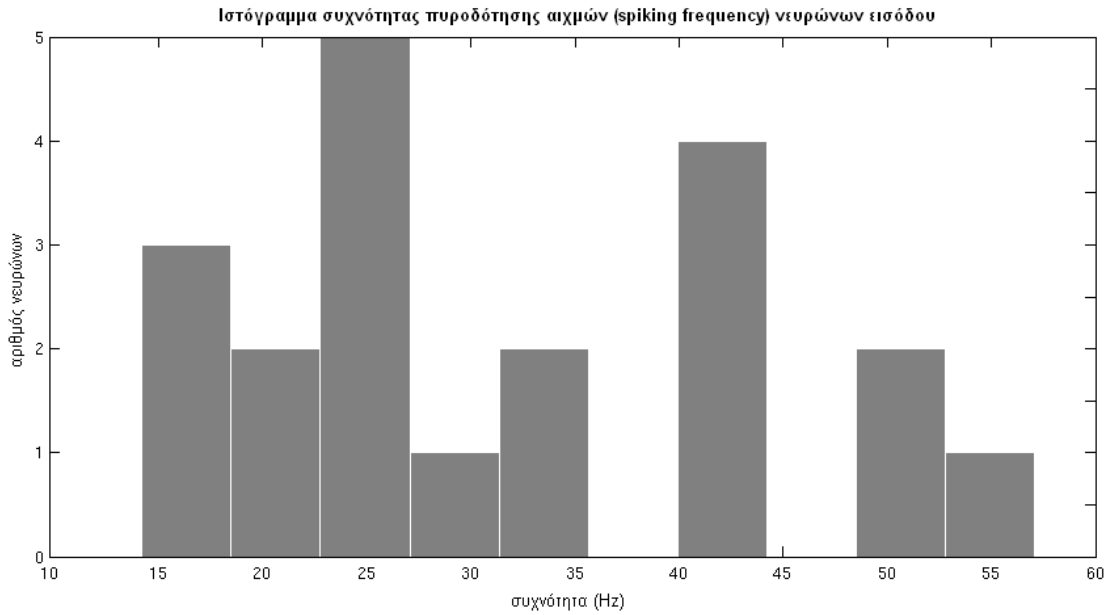
Εικ. 4.9: Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνα δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας που δε δέχεται την απευθείας οδήγηση από ΔΤΠ. Παρατηρούμε εκφόρτιση κυρίως μέσω bursts (2-3/sec) και υποκατωφλιακές μεταβολές του δυναμικού μεμβράνης στις ενδιάμεσες φάσεις. Ο χρονισμός των bursts είναι ίδιος με αυτόν που παρατηρείται στους νευρώνες εισόδου.



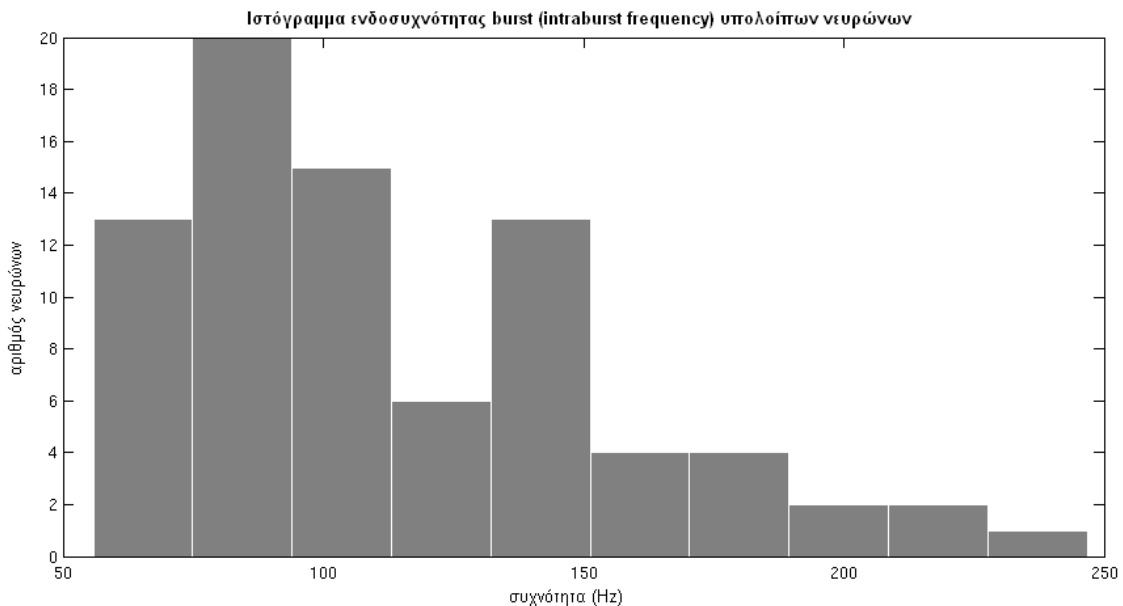
Εικ. 4.10: Μέσος αριθμός δυναμικών δράσης ανά νευρώνα δικτύου περιορισμένης συννεκτικότητας για παράθυρα διάρκειας 50ms. Παρατηρούμε ότι οι δύο ομάδες νευρώνων έχουν ίδιες τιμές μέσου ρυθμού πυροδότησης κατά τις χρονικές στιγμές εμφάνισης burst, ενώ στους νευρώνες εισόδου παρατηρούμε επιπρόσθετα και πυροδότηση αιχμών έξω από αυτά τα χρονικά διαστήματα



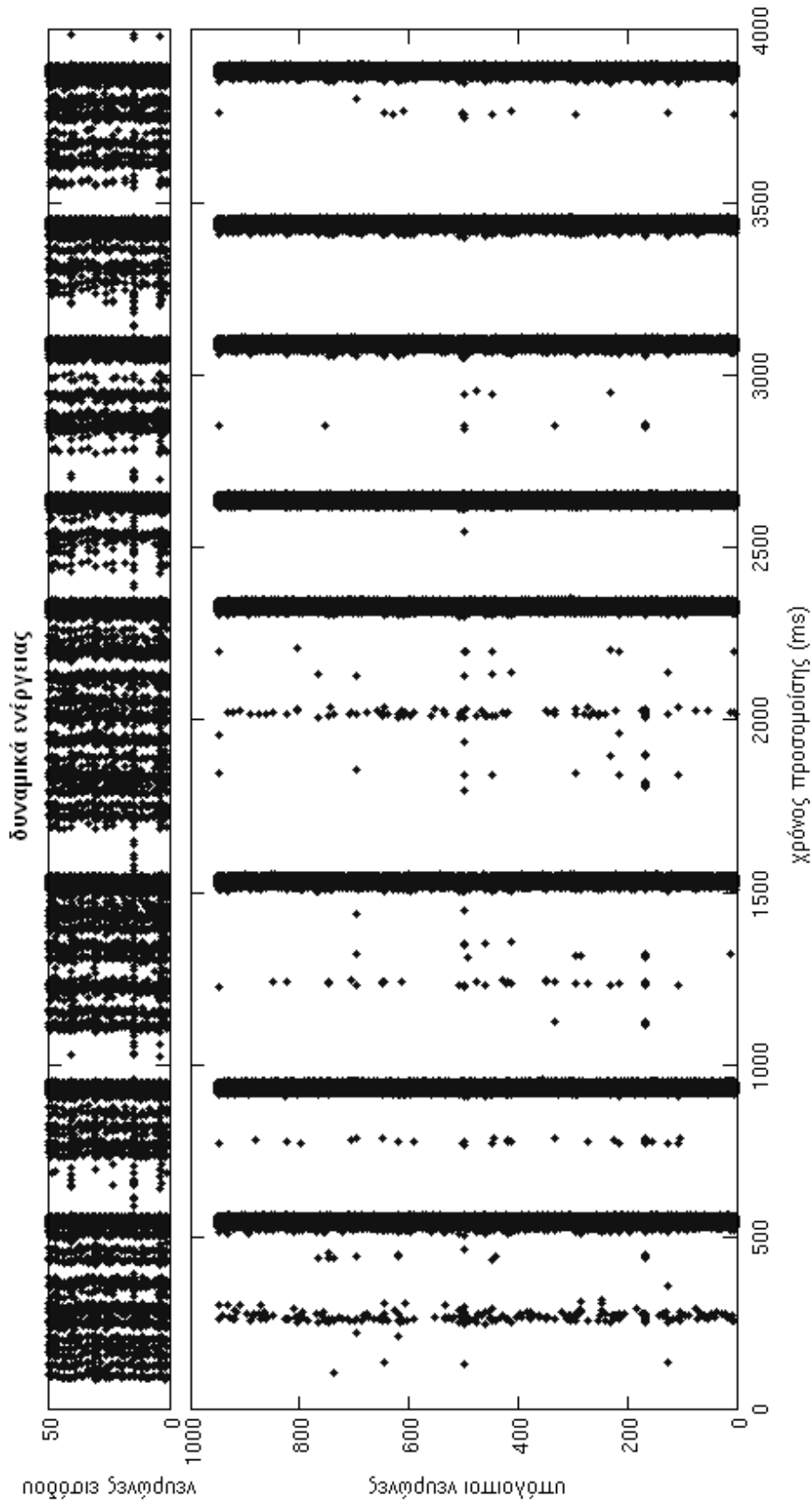
Εικ. 4.11: Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων εισόδου δικτύου περιορισμένης συννεκτικότητας. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των νευρώνων εισόδου παρουσιάζει ενδοσυχνότητα burst στο διάστημα 70-110 Hz και μέση τιμή στα 112.45 Hz.



Εικ. 4.12: Ιστόγραμμα ρυθμού πυροδότησης spikes νευρώνων εισόδου δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των νευρώνων εισόδου εκφορτίζεται με συχνότητα περίπου 25 Hz, ενώ υπάρχει και δεύτερη κορυφή στην τιμή 42Hz. Το παραπάνω ιστόγραμμα εμφανίζει ομοιότητα και με τη συχνοτική πληροφορία του σήματος ΔΤΠ και η μέση τιμή του υπολογίστηκε 31.60 Hz.

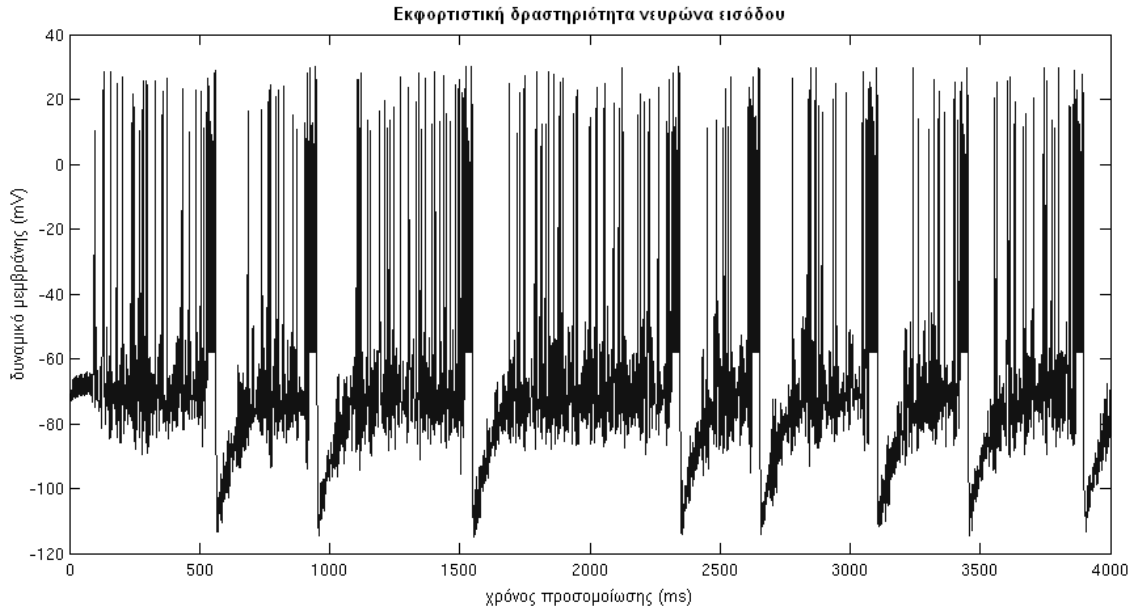


Εικ. 4.13: Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας που δε δέχονται ως είσοδο το ΔΤΠ. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των νευρώνων αυτών παρουσιάζει ενδοσυχνότητα burst στο κοντά στα 85 Hz. Η μέση τιμή του συνόλου των νευρώνων υπολογίστηκε 113.19 Hz.

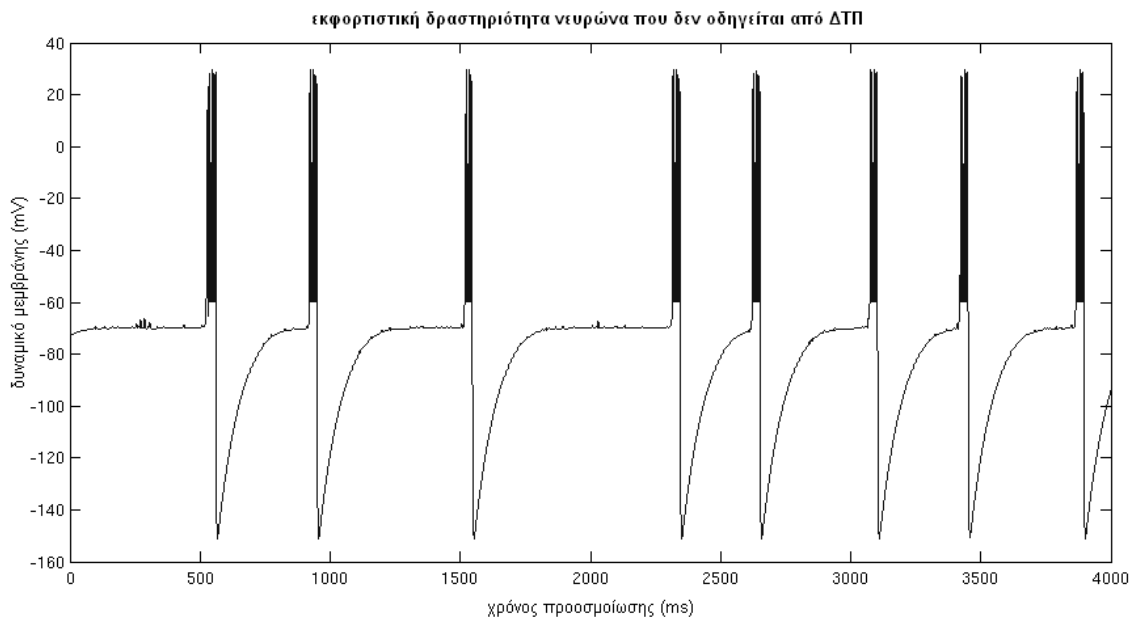


Εικ 4.14: Προδότηση δυναμικών δράσης νευρώνων εισόδου (πάνω) και υπολοίπων νευρώνων (κάτω) του δικτύου εκτεταμένης συννεκτικότητας

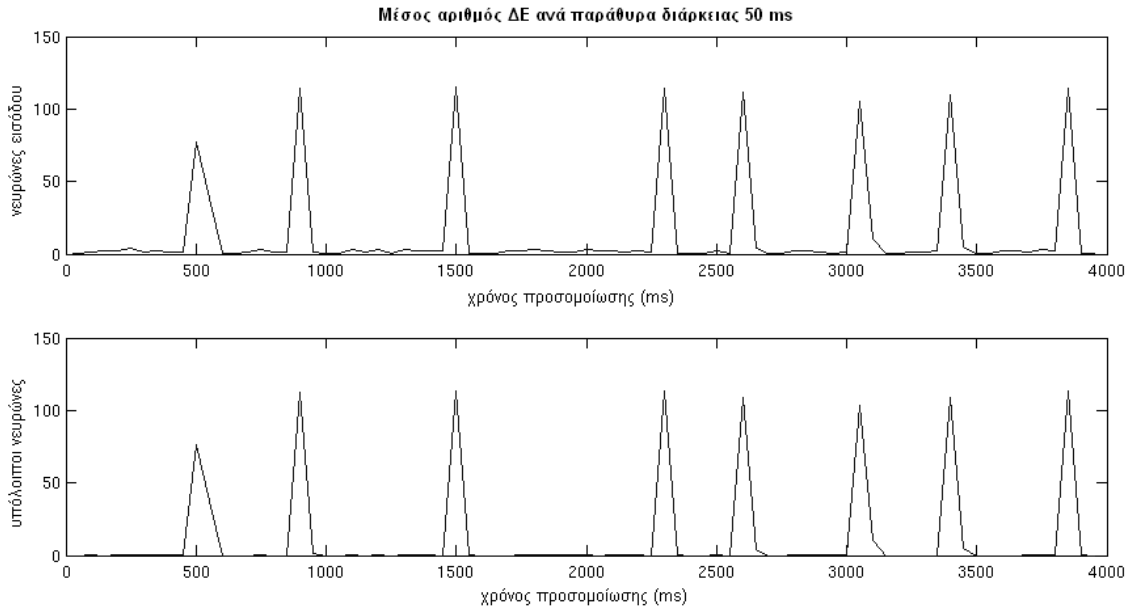




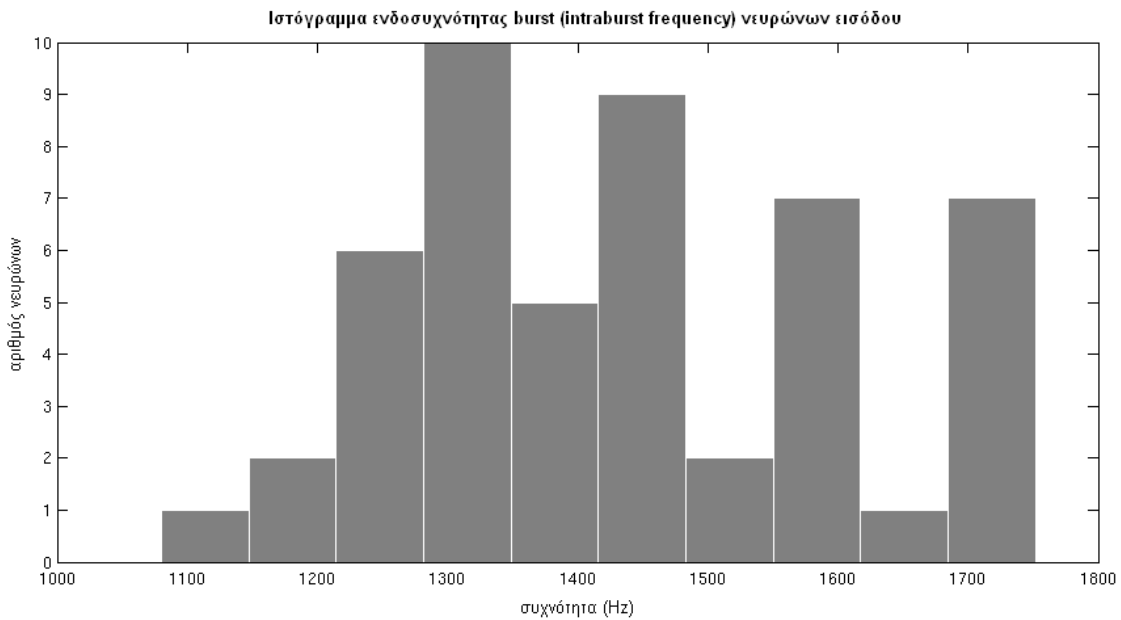
Εικ. 4.15: Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνα εισόδου δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε εκφόρτιση μέσω spikes, διακοπτόμενη από ξεσπασματικές εκφορτίσεις (bursts) κατά το πέρας των οποίων η μεμβράνη υπεροπολώνεται έντονα και οδηγεί το νευρώνα σε ανερέθιστη περίοδο.



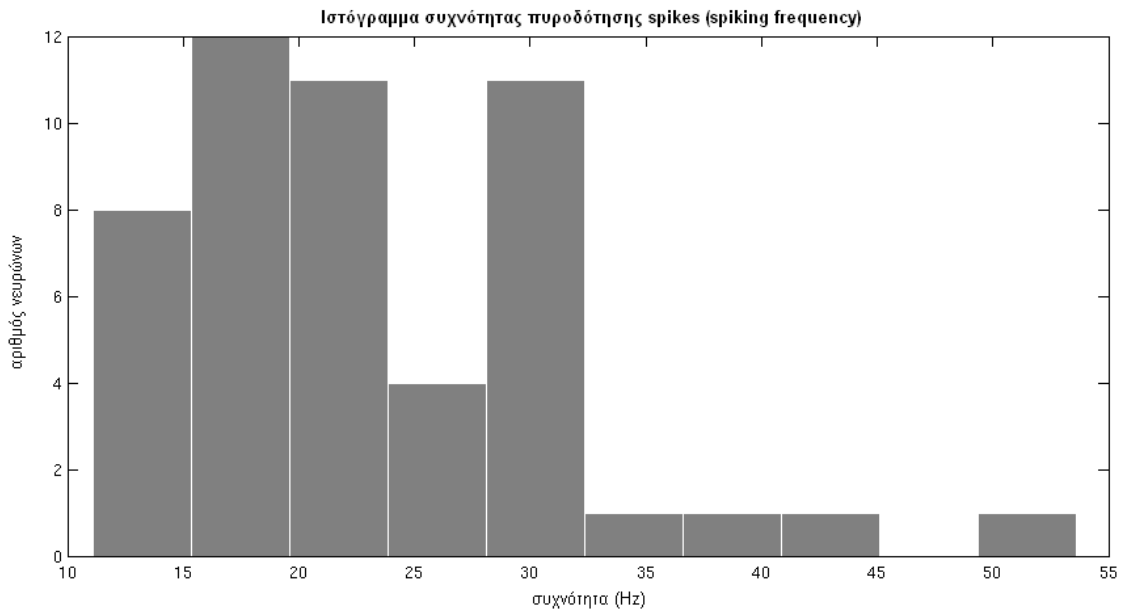
Εικ. 4.16: Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνα δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας που δε δέχεται την απευθείας οδήγηση από ΔΤΠ. Παρατηρούμε εκφόρτιση κυρίως μέσω bursts (2-3/sec) και πολύ έντονη υπερόλωση της μεμβράνης (-150 mV) κατά το πέρας τους. Ο χρονισμός των bursts είναι ίδιος με αυτόν που παρατηρείται στους νευρώνες εισόδου.



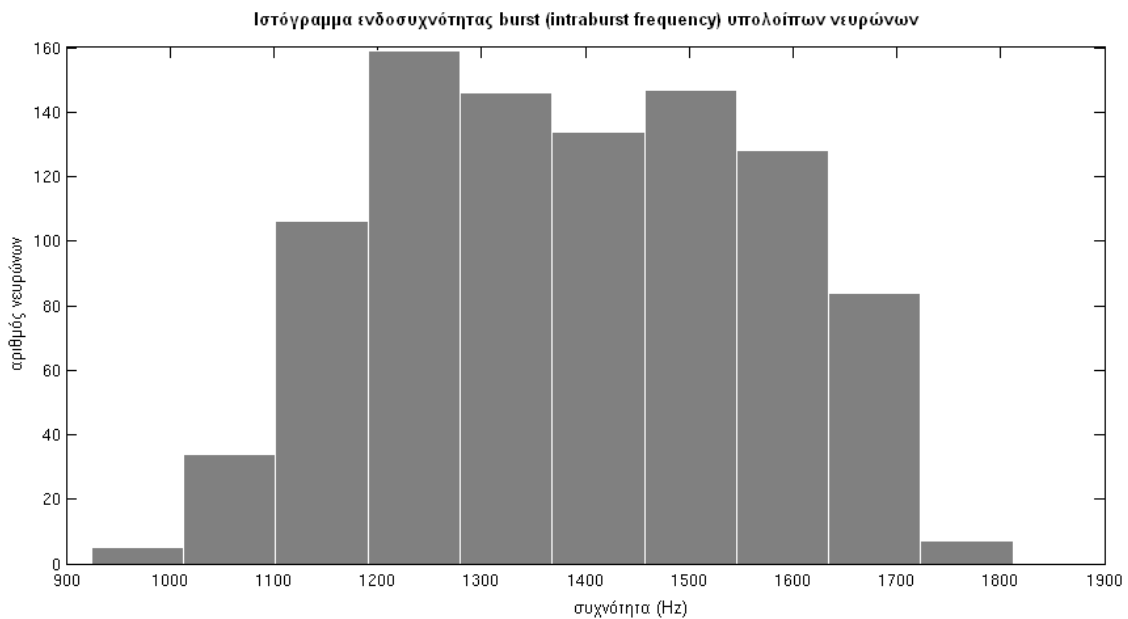
Εικ. 4.17: Μέσος αριθμός δυναμικών δράσης ανά νευρώνα δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας για παράθυρα διάρκειας 50ms. Παρατηρούμε ότι οι δύο ομάδες νευρώνων έχουν ίδιες τιμές μέσου ρυθμού πυροδότησης κατά τις χρονικές στιγμές εμφάνισης burst, ενώ στους νευρώνες εισόδου παρατηρούμε επιπρόσθετα και πυροδότηση αιχμών έξω από αυτά τα χρονικά διαστήματα



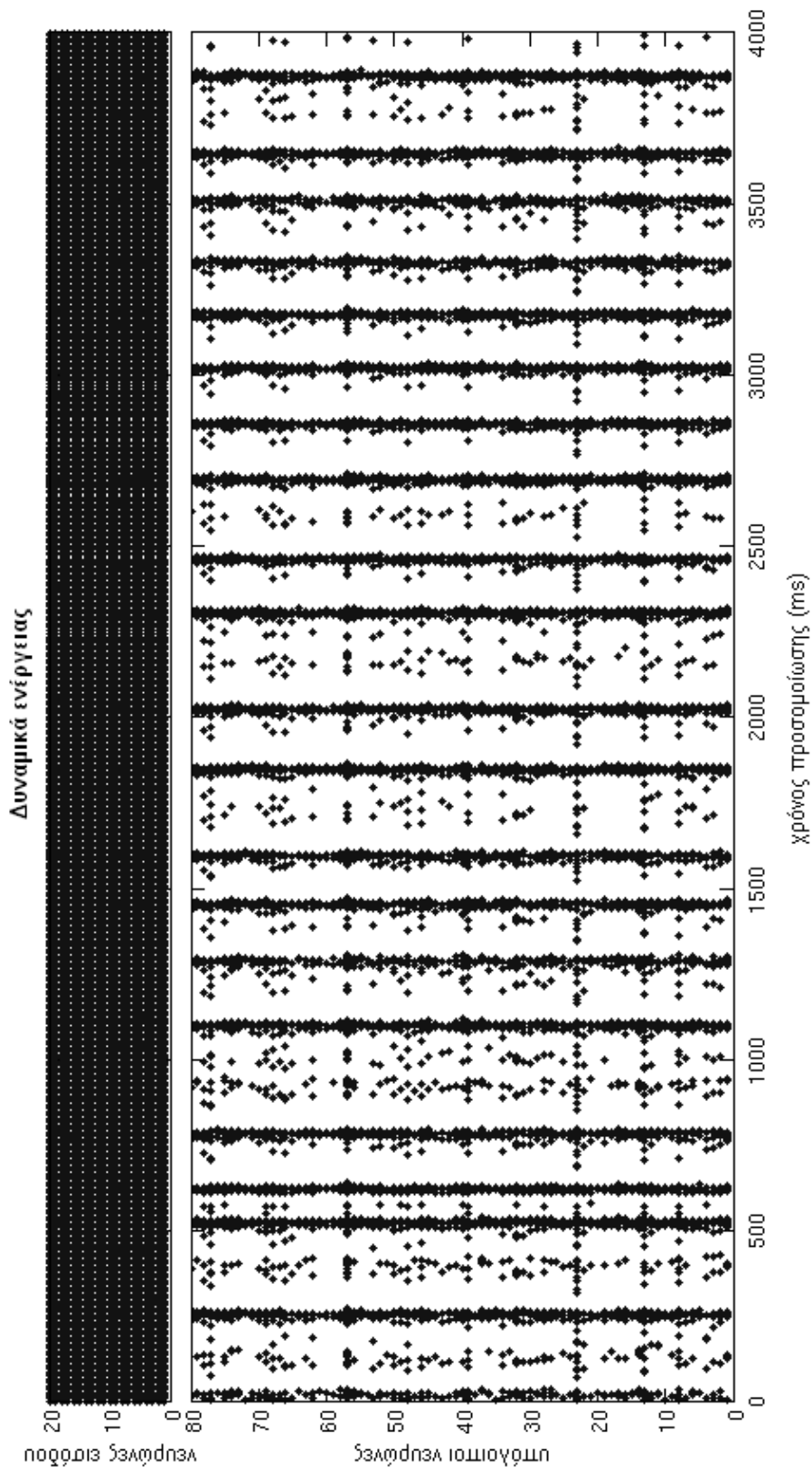
Εικ. 4.18: Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων εισόδου δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας. Η μέση τιμή είναι  $1448.80 \pm 177.16$  Hz.



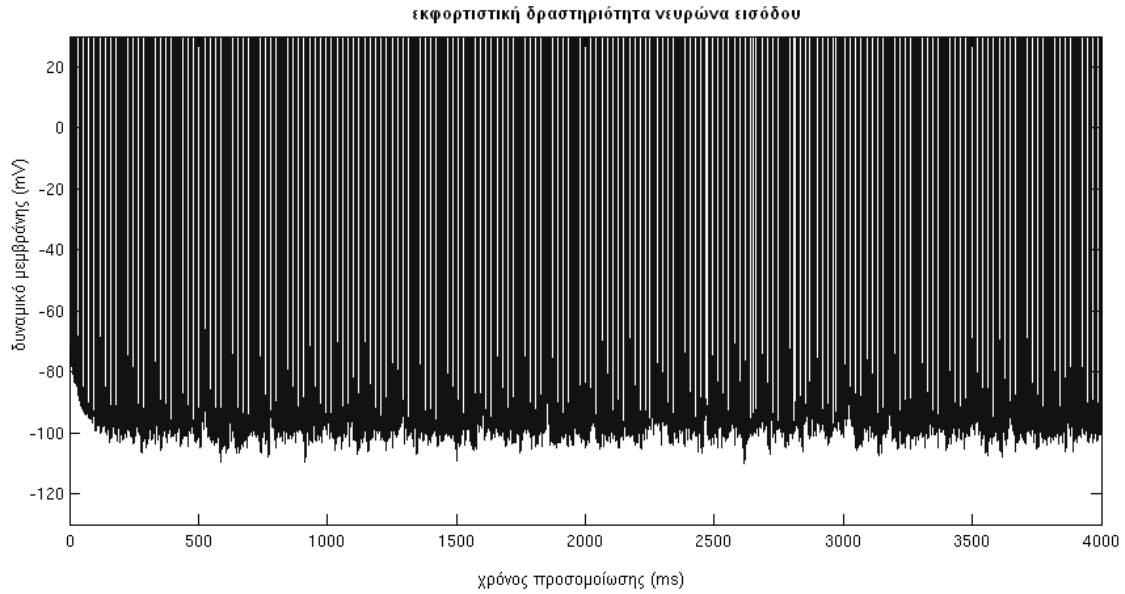
Εικ. 4.19: Ιστόγραμμα ρυθμού πυροδότησης spikes νευρώνων εισόδου δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των νευρώνων εισόδου εκφορτίζεται με συχνότητα περίπου 15-25 Hz, ενώ υπάρχει και κορυφή στην τιμή 30Hz. Η μέση τιμή του υπολογίστηκε 23.06 Hz.



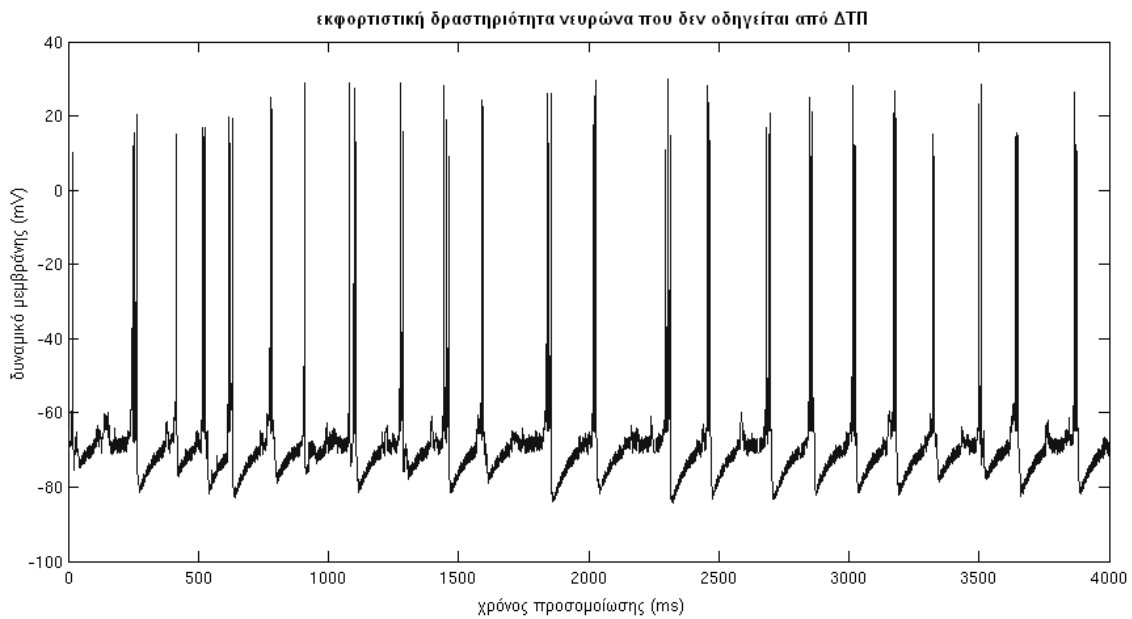
Εικ. 4.20: Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας που δε δέχονται ως είσοδο το ΔΤΠ. Η μέση τιμή υπολογίστηκε  $1380 \pm 177.21$  Hz.



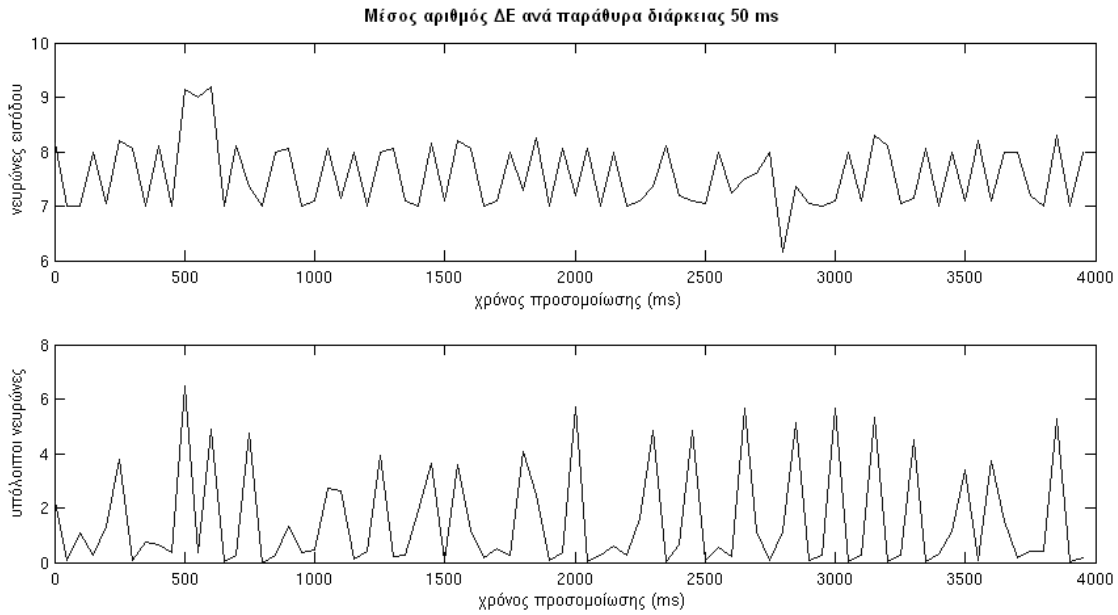
Εικ 4.21: Πυροδότηση δυναμικών δράσης νευρώνων εισόδου (πάνω) και υπολοίπων νευρώνων (κάτω) του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή της DBS παλμοσειράς



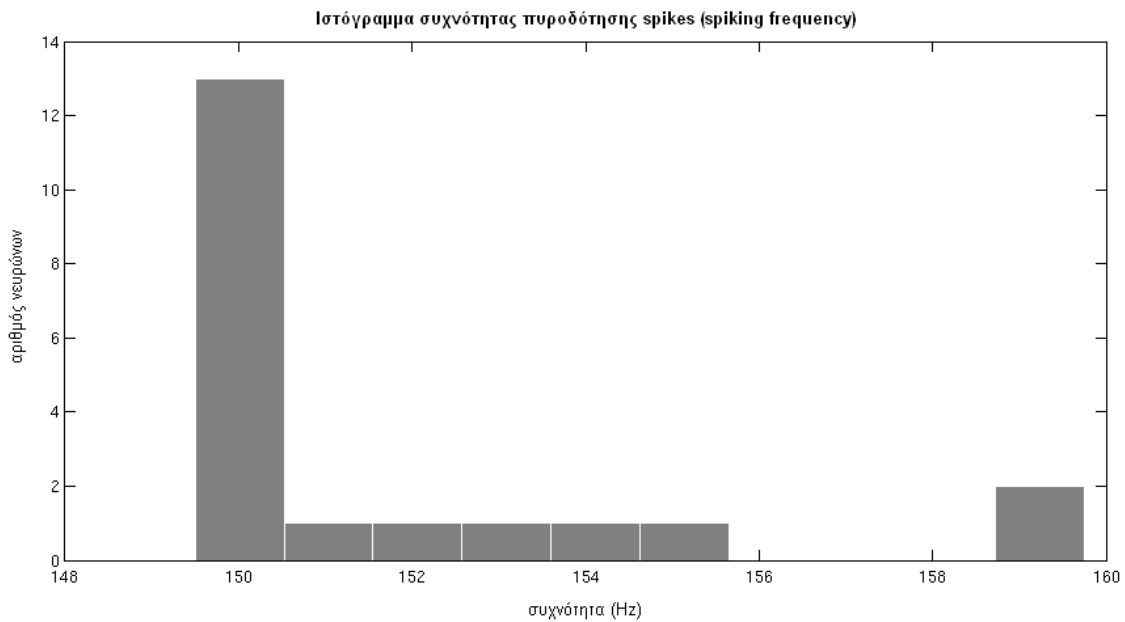
Εικ. 4.22: Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνα εισόδου του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS.



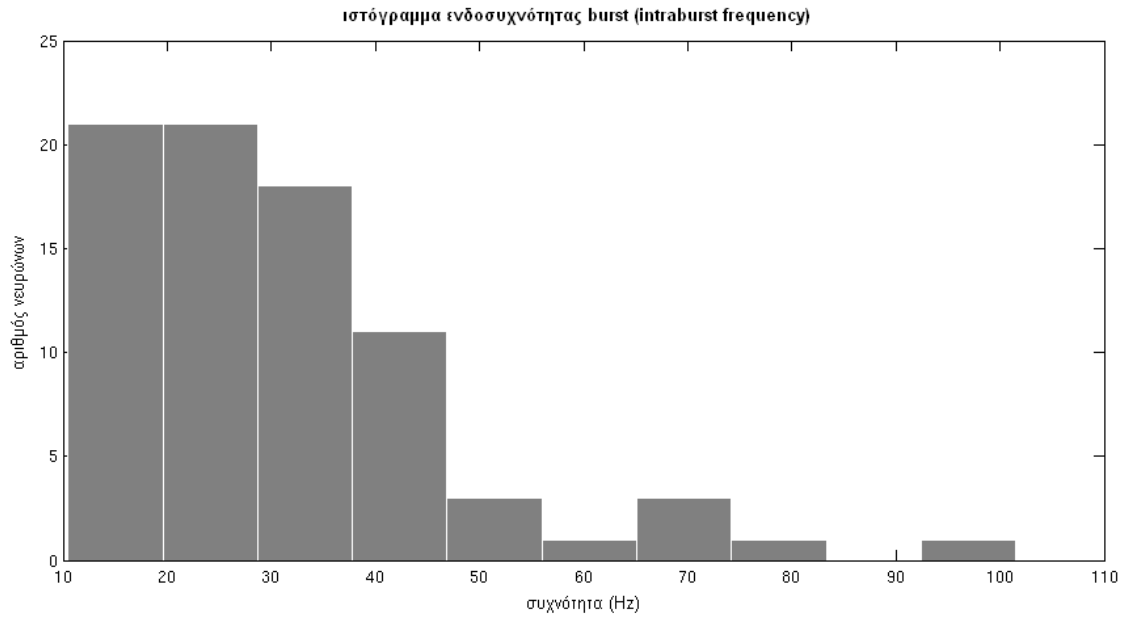
Εικ. 4.23: Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνα του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS που δε δέχεται την απευθείας οδήγηση από ΔΤΠ. Παρατηρούμε ότι η εμφάνιση των bursts γίνεται με σταθερότερη συχνότητα απ' ότι απουσία DBS.



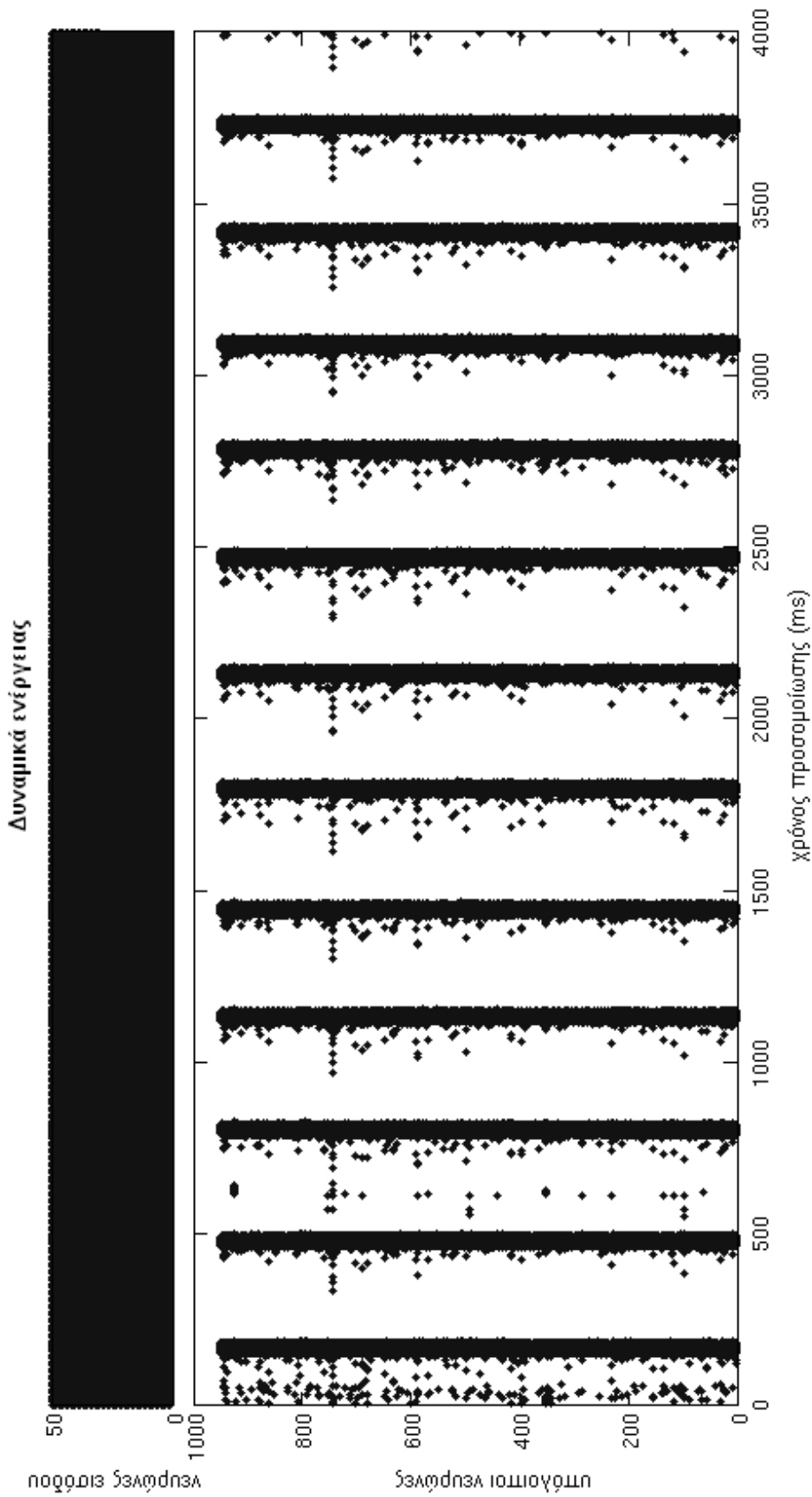
Εικ. 4.24: Μέσος αριθμός δυναμικών δράσης ανά νευρώνα δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS για παράθυρα διάρκειας 50ms.



Εικ. 4.25: Πυροδότηση μέσω spikes των νευρώνων εισόδου του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS. Παρατηρούμε σταθερή συχνότητα ~150 Hz.

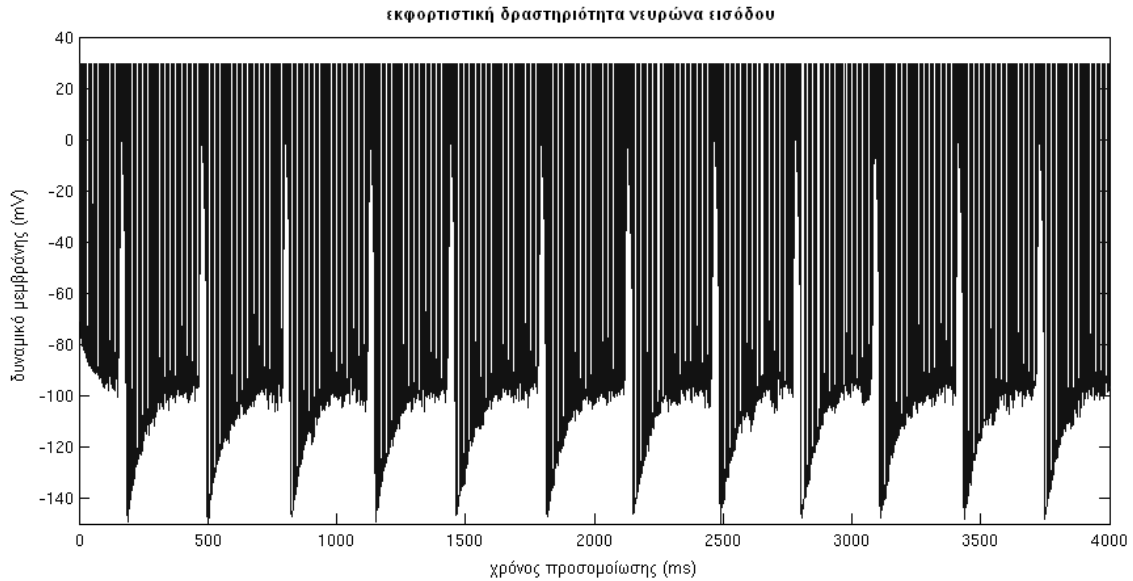


*Εικ. 4.26: Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας που δε δέχονται ως είσοδο το ΔΤΠ. Παρατηρούμε ότι κατά την εφαρμογή του DBS παλμού η μέση τιμή της ενδοσυχνότητας είναι μειωμένη σε σχέση με πριν (μέση τιμή 30.82 Hz)*

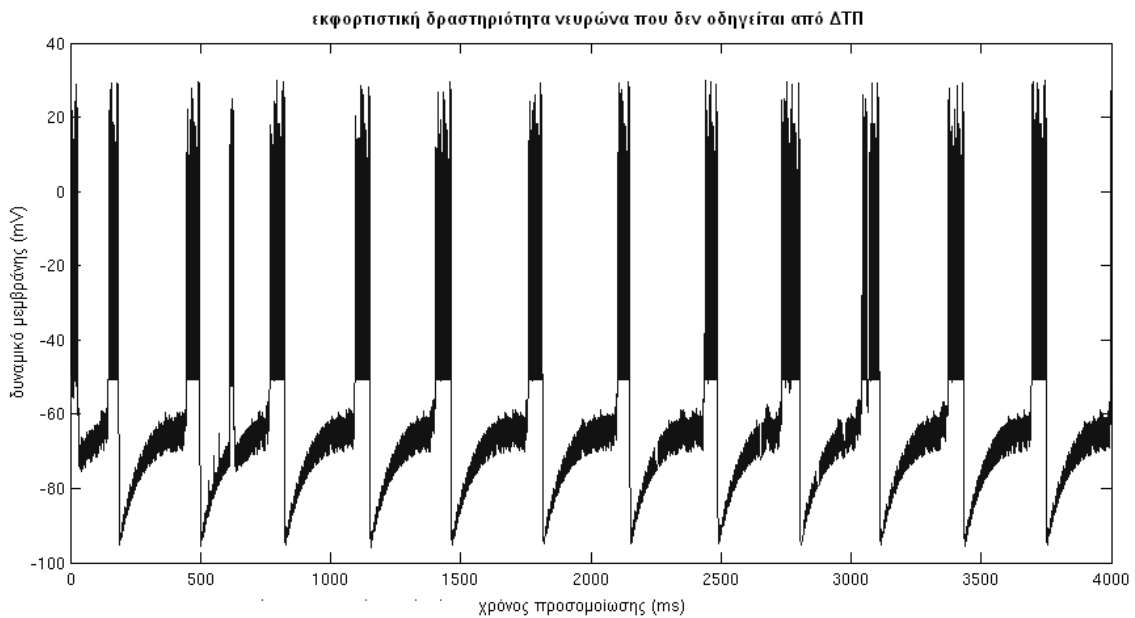


Εικ 4.27: Πυροδότηση δυναμικών δράσης νευρώνων εισόδου (πάνω) και υπολοίπων νευρώνων (κάτω) του δικτύου εκτεταμένης συννεκτικότητας κατά την εφαρμογή της DBS παλμοσειράς

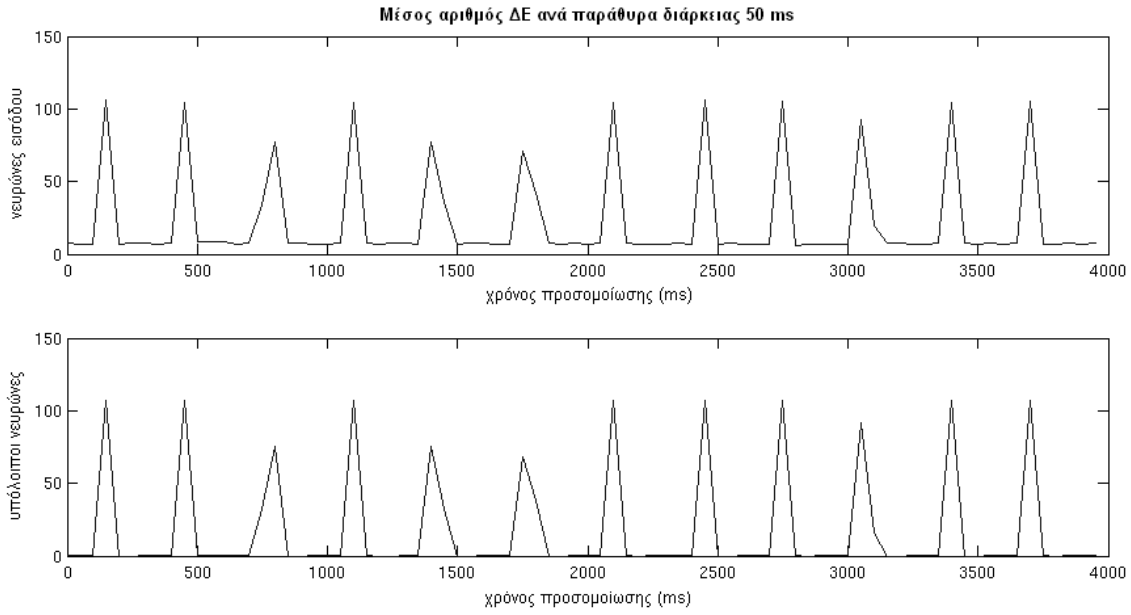




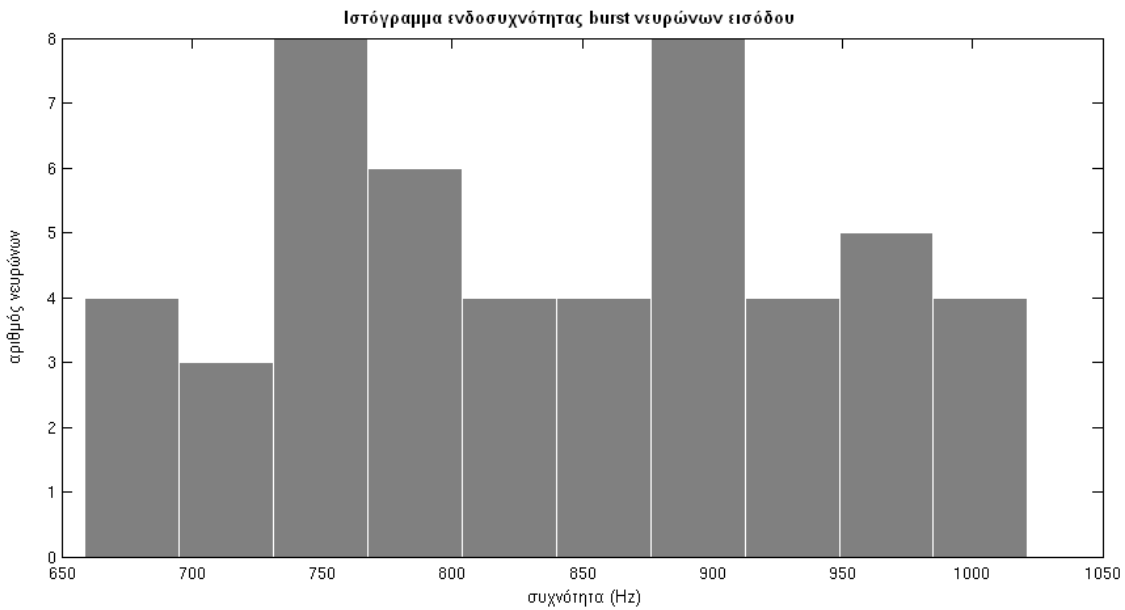
Εικ. 4.28: Δυναμικό μεμβράνης νευρώνα εισόδου του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS παλμού. Οι τιμές δυναμικού μεμβράνης πάνω από τα 30 mV κατά την πυροδότηση αιχμής αγνοήθηκαν. Παρατηρούμε πυροδότηση spikes με μεγάλη συχνότητα (150 Hz) διακοπτόμενη από πυροδότηση bursts με συχνότητα ~3 bursts / sec.



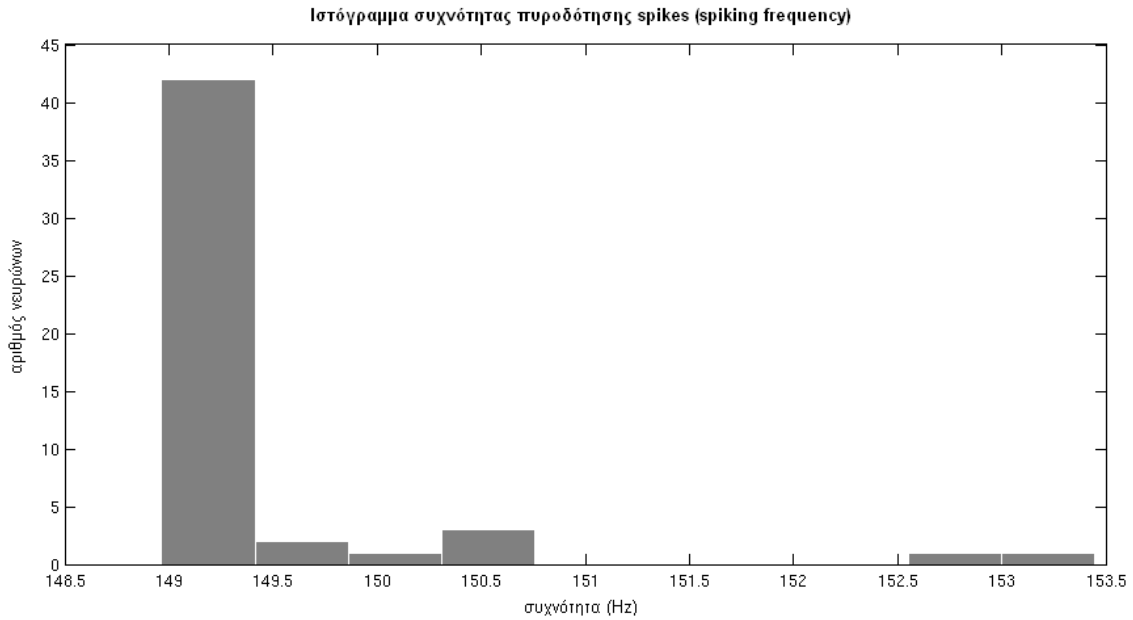
Εικ. 4.29: Δυναμικό μεμβράνης νευρώνα του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS παλμού που δεν οδηγείται από ΔΤΠ. Παρατηρούμε πυροδότηση bursts με αυξημένη σε σχέση με πριν διάρκεια (~90 ms) και συχνότητα ~3 bursts / sec.



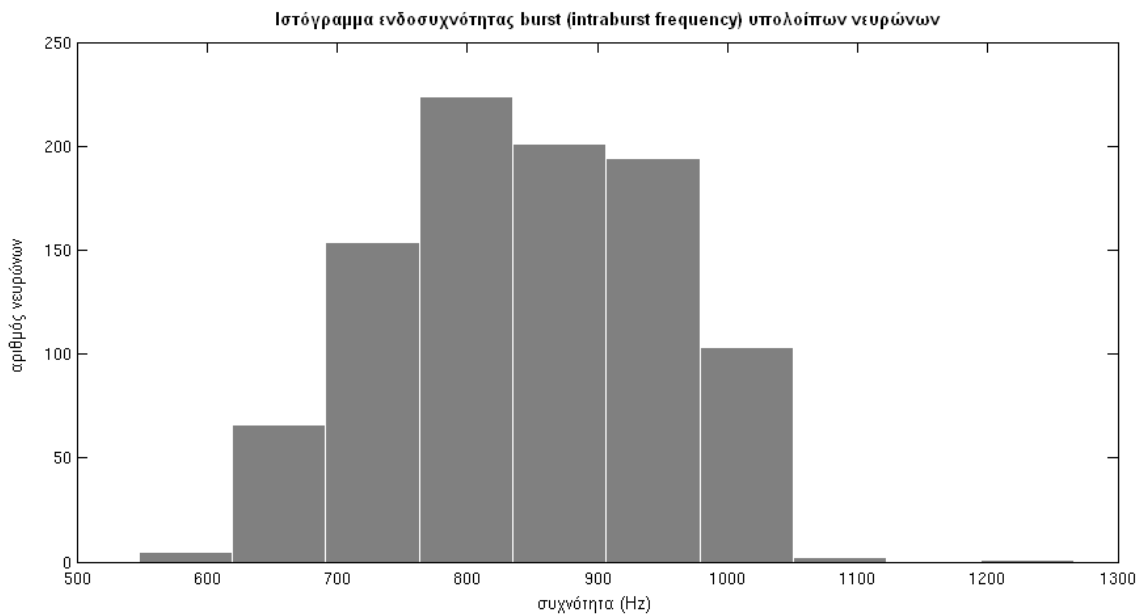
Εικ. 4.30: Μέσος αριθμός δυναμικών δράσης ανά νευρόνα δικτύου εκτεταμένης συννεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS για παράθυρα διάρκειας 50ms.



Εικ. 4.31: Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων εισόδου του δικτύου εκτεταμένης συννεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS. Η μέση τιμή είναι  $834.30 \pm 91.13$  Hz.



Εικ. 4.32: Ιστόγραμμα συχνότητας spikes νευρώνων εισόδου του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS. Η μέση τιμή είναι  $149.55 \pm 0.78$  Hz.



Εικ. 4.33: Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας που δε δέχονται ως είσοδο το ΔΤΠ. Παρατηρούμε ότι κατά την εφαρμογή του DBS παλμού η πλειοψηφία των νευρώνων αυτών παρουσιάζει ενδοσυχνότητα burst στο κοντά στα 800 Hz, μειωμένη σε σχέση με απουσία DBS. Η μέση τιμή υπολογίστηκε 840.46 Hz.



#### **5.1 Συμπεράσματα**

Με βάση την ανάλυση των αποτελεσμάτων που προηγήθηκε προκύπτουν τα εξής βασικά συμπεράσματα:

**(α)** Η εκφορτιστική δραστηριότητα των δικτύων που προσομοιώνουν τη συμπεριφορά πληθυσμών νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενούς με PD χαρακτηρίζεται από:

- i. πυροδότηση αιχμών (spiking activity) με μέσο ρυθμό στη β μάντα και κυρίως στο συχνοτικό διάστημα 20 – 30 Hz
- ii. ξεσπασματικές εκφορτίσεις (bursts) διάρκειας ~50 msec και ρυθμού 2 – 3 Hz οι οποίες προκαλούν προσωρινή διακοπή της πυροδότησης μεμονωμένων αιχμών και παροδική ανερέθιστη περίοδο του νευρώνα μετά το πέρας τους.

Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με τα κλινικά ευρήματα για τον παθολογικό STN όπως αυτά περιγράφηκαν στο κεφάλαιο 3, με εξαίρεση την απουσία ταλαντωτικής εκφόρτισης 4 – 10 Hz όπως αυτή περιγράφεται στη βιβλιογραφία για κάποιους νευρώνες και σχετίζεται με την εκδήλωση ανάλογης συχνότητας τρόμου.

**(β)** Εκτός από την προσέγγιση των εκφορτιστικών προτύπων του παθολογικού STN και των ρυθμών εμφάνισης, ενδιαφέρον παρουσιάζει η εγγύτητα που παρουσιάζει η ξεσπασματική εκφόρτιση του δικτύου με την περιγραφή που γίνεται στις βιβλιογραφικές αναφορές, και συγκεκριμένα η διάρκεια των bursts (~40 msec) αλλά και η ενδοσυχνότητα (intra-burst frequency) του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας.

**(γ)** Βάσει της παραπάνω ανάλυσης μπορούμε να θεωρήσουμε ότι το μοντέλο περιγράφει ικανοποιητικά την εκφορτιστική συμπεριφορά του υποθαλαμικού πυρήνα κατά την εκδήλωση της νόσου Parkinson. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί η αδυναμία της συναπτικής διασύνδεσης των νευρώνων να μεταδώσουν την ρυθμική πυροδότηση spikes από το επίπεδο εισόδου στους υπόλοιπους νευρώνες.

(δ) Κατά την εφαρμογή του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης η συμπεριφορά του δικτύου μεταβάλλεται. Συγκεκριμένα, οι νευρώνες που οδηγούνται απ' ευθείας από την DBS παλμοσειρά παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένη εκφορτιστική δραστηριότητα με σταθερό μέσο ρυθμό στα ~150 spikes / sec. Ο υψίσυχνος ρυθμός του DBS σήματος διαδίδεται στα νευρικά κύτταρα του STN τα οποία «αναγκάζονται» να διακόψουν την παθολογική χαμηλόσυχνη εκφόρτιση και να την αντικαταστήσουν με τονική πυροδότηση υψηλής συχνότητας, συμπεριφορά συμβατή με την επεξεργασία των αισθητηριακών και κινητικών σημάτων που πραγματοποιείται στο θάλαμο. Η παραπάνω υπόθεση έρχεται σε συμφωνία με κλινικές μελέτες στις οποίες η εφαρμογή χαμηλόσυχνης εν τω βάθει διέγερσης είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση των χαμηλόσυχνων παθολογικών εκφορτίσεων του STN και κατά συνέπεια την επιβάρυνση των συμπτωμάτων της νόσου (Modolo et al., 2008).

*Πίνακας 5.1: Εκφορτιστική συμπεριφορά των δικτύων πριν και κατά την εφαρμογή της DBS παλμοσειράς. Στις παρενθέσεις αναφέρονται οι αντίστοιχες μέσες τιμές πρώτα για το δίκτυο περιορισμένης συνεκτικότητας και ύστερα για το δίκτυο εκτεταμένης συνεκτικότητας.*

<b>Εκφορτιστικό πρότυπο</b>	<b>OFF DBS</b>	<b>ON DBS</b>
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	μεταβλητός ρυθμός στη β μπάντα με μέση τιμή (31.6, 23.06) Hz	σταθερός ρυθμός ~150 Hz
Πυροδότηση κατά ριπές (bursting activity)	2 – 3 Hz	σταθερός ρυθμός (5 – 6 Hz, 3 Hz)

<b>Ρυθμοί εκφορτιστικών προτύπων</b>	
Ρυθμός πυροδότησης αιχμών (spiking rhythm)	↑↑
Ρυθμός πυροδότησης κατά ριπές (bursting rhythm)	↑
Ενδοσυχνότητα πυροδότησης κατά ριπές (intra-burst frequency)	↓

<b>Χρονική διάρκεια εκφορτιστικών προτύπων</b>	
Πυροδότηση αιχμών (spiking activity)	συνεχής για τους νευρώνες εισόδου
Διάρκεια πυροδότησης κατά ριπές (burst duration)	↑

(ε) Η μεταβολή του ρυθμού εκφόρτισης στους νευρώνες εισόδου που δέχονται την απ' ευθείας επίδραση του DBS προκαλεί με τη σειρά της αλλαγή της συμπεριφοράς των υπολοίπων νευρώνων του δικτύου οι οποίοι εξακολουθούν να πυροδοτούν κατά ριπές αλλά

αυτή τη φορά πιο συντονισμένα και με σταθερή συχνότητα (~5.5 Hz και 3 Hz για το μικρό και μεγάλο δίκτυο αντίστοιχα). Οι διαφοροποιήσεις που εισάγονται στη συμπεριφορά των δύο δικτύων κατά την εφαρμογή του DBS σήματος περιγράφονται συνοπτικά στον πίνακα 5.1.

**(στ)** Τα παραπάνω αποτελέσματα για τα δύο δίκτυα έρχονται σε συμφωνία με την υπόθεση λειτουργίας του DBS σύμφωνα με την οποία η εφαρμογή της διέγερσης δε διακόπτει την παθολογική εκφόρτιση του υποθαλαμικού πυρήνα, αλλά αντίθετα αναγκάζει τις απαγωγές ίνες να ακολουθήσουν τον υψίσυχνο DBS ρυθμό. Κατ' αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η αντικατάσταση των χαμηλόσυχνων εκφορτίσεων από υψηλότερες συχνότητες με παράλληλη ενίσχυση της ταλαντωτικής συμπεριφοράς που καθιστούν δυνατή την επαναφορά της φυσιολογικής δραστηριότητας των κινητικών κυκλωμάτων του εγκεφάλου.

## 5.2 Επίλογος – προεκτάσεις

Για το σκοπό της παρούσας διπλωματικής εργασίας αναλύθηκαν οι βασικές αρχές λειτουργίας των νευρικών κυττάρων και ο τρόπος οργάνωσης τους σε βιολογικά νευρωνικά δίκτυα, καθώς επίσης και οι εξισώσεις Izhikevich που περιγράφουν μαθηματικά τις μεταβολές του δυναμικού μεμβράνης.

Η οδήγηση των νευρώνων από σήματα δυναμικών τοπικών πεδίου που ελήφθησαν από μικροηλεκτροδιακές καταγραφές ασθενών με νόσο Parkinson, σε συνδυασμό με την εισαγωγή του σήματος της εν τω βάθει διέγερσης με χρήση θεραπευτικών παραμέτρων, έδωσε τη δυνατότητα για μελέτη των δικτύων που προσομοιώνουν τη συμπεριφορά του υποθαλαμικού πυρήνα και της επίδρασης της DBS παλμοσειράς σε πραγματικές παθοφυσιολογικές συνθήκες.

Η επιλογή του συγκεκριμένου πυρήνα δεν είναι τυχαία αλλά σχετίζεται με τον κεντρικό ρόλο που πιστεύεται ότι διαδραματίζει στον έλεγχο της κίνησης και κατά συνέπεια της σημαντικής επίδρασης στη λειτουργία των βασικών γαγγλίων κατά την παθολογική κατάσταση, όπως ενδελεχώς περιγράφηκε στα κεφάλαια 2 και 3. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης που αναλύθηκαν στο κεφάλαιο 4 συμφωνούν με κλινικά και ερευνητικά ευρήματα για την εκφορτιστική δραστηριότητα των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα υποδεικνύοντας ότι το μοντέλο αντικατοπτρίζει έστω και αδρά τη συμπεριφορά του STN.

Η διπλωματική εργασία αποτέλεσε μία προσπάθεια για την περιγραφή της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων και την ανάλυση της εκφορτιστικής συμπεριφοράς τους σε υγιείς και παθολογικές συνθήκες, με έμφαση στην περίπτωση της νόσου Parkinson και στη δομή του υποθαλαμικού πυρήνα.

Μελλοντικές προεκτάσεις της παρούσας εργασίας θα μπορούσαν να κινηθούν προς την κατεύθυνση βελτιστοποίησης της συναπτικής μετάδοσης στο δίκτυο καθιστώντας δυνατή τη διαβίβαση από το επίπεδο εισόδου προς τους υπολοίπους νευρώνες όχι μόνο του ξεσπασματικού εκφορτιστικού προτύπου αλλά και της πυροδότησης σε αιχμές. Θα μπορούσε επιπροσθέτως να πραγματοποιηθεί επιλογή πολλών διαφορετικών συνδυασμών παραμέτρων ( $I_{DBS}$ ,  $\delta_{DBS}$ ,  $f_{DBS}$ ) της εν τω βάθει διέγερσης με σκοπό την *in silico* μελέτη της επίδρασης της στη συμπεριφορά του STN. Επιπλέον, είναι δυνατή η αντικατάσταση των απλών μαθηματικών μοντέλων σύναψης από πολύπλοκα δυναμικά μοντέλα που περιγράφουν πιο λεπτομερώς τη συναπτική διασύνδεση ανάμεσα στα νευρικά κύτταρα και την εξασθένιση των μετασυναπτικών δυναμικών κατά τη διάδοση τους μέσω των δενδριτών.

Συνολικά, η υλοποίηση φυσιολογικά αληθοφανών και αξιόπιστων υπολογιστικών μοντέλων βιολογικών δικτύων μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη μελέτη, ανάπτυξη και βελτιστοποίηση θεραπευτικών μεθόδων της παθοφυσιολογίας της κίνησης ακολουθώντας παράλληλα τη βιοηθικά επιβαλλόμενη ανάγκη για αντικατάσταση της χρήσης πειραματοζώων.



# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



## Βιβλιογραφία

---

Alexander G.E., DeLong M.R. & Strick P.L., '*Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*', Annual Review of Neuroscience, 13:266-271, 1986

Bergmann H., Wichmann T., Karmon B., DeLong M.R., '*The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of Parkinsonism*', Journal of Neurophysiology, Vol. 72(2), 1994

Beurrier C., Garcia L., Bioulac B., Hammond C., '*Subthalamic nucleus: A clock inside basal ganglia?*', Thalamus & Related Systems 2:1-8, 2008

Bevan M.D., Atherton J.F., Baufreton J., '*Cellular principles underlying normal and pathological activity in the subthalamic nucleus*', Current Opinion in Neurobiology, 16:621:628, 2006

Bevan M.D., Magill P.J., Terman D., Bolam J.P., Wilson C.J., '*Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network*', Trends in Neurosciences, Vol. 25(10), 2002

Campbell M.C., Karimi M., Weaver P.M., Wu J., Perantie D.C., Golchin N.A., Tabbal S.D., Perlmutter J.S., Hershey T., '*Neural correlates of STN-DBS induced cognitive variability in Parkinson disease*', Neuropsychologia, Vol 46:3162-3169, 2008

Cragg S.J., Baufreton J., Xue Y., Bolam J.P., Devan M.D., '*Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus*', European Journal of Neuroscience, Vol. 20(7):1788-1802, 2004

Cutrsuridis V., Perantonis S., '*A neural network model of Parkinson's disease bradykinesia*', Neural Networks 19:354-374, 2006

DeLong M.R., '*The basal ganglia*', από τον ιστότοπο <http://homepage.psy.utexas.edu>

Dostrovsky J., Bergman H., '*Oscillatory activity in the basal ganglia – relationship to normal physiology and pathophysiology*', Brain, 127:721-722, 2004

- Hoppensteadt F.C., Izhikevich E.M., *'Thalamo-cortical interactions modeled by weakly connected oscillators: could the brain use FM radio principles?'*, BioSystems, 48:85-94, 1998
- Izhikevich E.M., *'Simple model of spiking neurons'*, IEEE Transactions on Neural Networks, Vol. 14(6), 2003
- Izhikevich E.M., *'Weakly pulse-coupled oscillators, FM interactions, synchronization, and oscillatory associative memory'*, IEEE Transactions on Neural Networks, Vol 10(3), 1999
- Izhikevich E.M., *'Which model to use for cortical spiking neurons?'*, IEEE Transactions on Neural Networks, Vol. 15(5), 2004
- Izhikevich E.M., Edelman G.M., *'Large-scale model of mammalian thalamocortical systems'*, PNAS, Vol. 105(9)3593-3598, 2008
- Izhikevich E.M., Gally J.A., Edelman G.M., *'Spike-timing dynamics of neuronal groups'*, Cerebral Cortex, Vol 14(8), 2004
- Kreiss D.S., Anderson L.A., Walters J.R., *'Apomorphine and dopamine D<sub>1</sub> receptor agonists increase the firing rate of subthalamic nucleus neurons'*, Neuroscience, Vol. 72(3)863-876, 1996
- Magariños-Ascone C., Pazo J.H., Macadar O., Buño W., *'High frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease'*, Neuroscience Vol. 115(4)1109-1117, 2002
- Marceglia S., Fumagalli M., Priori A., *'What neurophysiological recordings tell us about cognitive and behavioral functions of the human subthalamic nucleus'*, Expert Rev. Neurother, 11(1):139-149, 2011
- Massey L.A., Miranda M.A., Zrinzo L., Al-Helli O., Parkes H.G., Thornton J.S., So P.W., White M.J., Mancini L., Strand C., Holton J.L., Hariz M.I., Lees A.J., Revesz T., Yousry T.A., *'High resolution MR anatomy of the subthalamic nucleus: Imaging at 9.4 T with histological validation'*, NeuroImage, Vol. 59:2035-2044, 2012
- McIntyre C.C., Grill W.M., Sherman D.L., Thakor N.V., *'Cellular effects of deep brain stimulation: model based analysis of activation and inhibition'*, Translational Physiology, 91:1457-1469, 2004
- McIntyre C.C., Savasta M., Kerkerian-Le Goff L., Vitek J.L., *'Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition or both'*, Clinical Neurophysiology, 115:1239-1248, 2004

Michmizos K.P., Nikita K.S., *'Addition of deep brain stimulation signal to a local field potential driven Izhikevich model masks the pathological firing pattern of an STN neuron'*, IEEE EMBC Boston USA, 2011

Michmizos K.P., Nikita K.S., *'Local field potential driven Izhikevich model predicts a subthalamic nucleus neural activity'*, IEEE EMBC Boston USA, 2011

Michmizos K.P., Sakas D., Nikita K.S., *'Prediction of the timing and the rhythm of the Parkinsonian subthalamic nucleus neural spikes using the local field potentials'*, IEEE Transactions of Information Technology in Biomedicine, 2011

Modolo J., Henry J., Beuter A., *'Dynamics of the subthalamo-pallidal complex in Parkinson's disease during deep brain stimulation'*, Biol Phys, 34:351-366, 2008

Murer M.G., Tseng K.Y., Kasanetz F., Belluscio M., Riquelme L.A., *'Brain oscillations, medium spiny neurons, and dopamine'*, Cellular and Molecular Neurobiology, Vol. 22(5/6), 2002

Nambu A., Tokuno H., Takada M., *'Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway'*, Neuroscience Research, 43:111-117, 2002

Parent A., Hazrati L., *'Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop'*, Brain Research Reviews 20:91-127, 1995

Parent A., Hazrati L., *'Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry'*, Brain Research Reviews 20:128-154, 1995

Parent A., Lèvesque, Parent M., *'A re-evaluation of the current model of basal ganglia'*, Parkinsonism and Related Disorders 7:193-198, 2001

Rasch M., Logothetis N.K., Kreiman G., *'From neurons to circuits: linear estimation of local field potentials'*, The Journal of Neuroscience, 29(44):13785:13796, 2009

Redgrave P., Coizet V., *'Brainstem interactions with the basal ganglia'*, Parkinsonism and Related Disorders, Vol 13:S301-S305, 2007

Volkman J, Herzog J., Kopper F., Deuschl G., *'Introduction to the programming of deep brain stimulators'*, Movement Disorders, Vol. 17(3):S181-S187, 2002

Γιόβα Δ., *'Εισαγωγή στη Νανοβιοφυσική και Οπτική Απεικόνιση'*, Εκδόσεις Συμμετρία, 2011

Διαμαντάρας Κ., *'Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα'*, Εκδόσεις Κλειδάριθμος, 2010

Νικήτα Κ.Σ., *Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων*, Εκδόσεις Τζιόλα, 2011

## ευρετήριο εικόνων

---

Εικ. 1.1	(α) Σχηματική αναπαράσταση ενός νευρώνα. (β) Νευρωνική σύναψη .....	18
Εικ. 1.2	Μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης κατά την πρόκληση δυναμικού ενέργειας .....	19
Εικ. 1.3	Διεγερτικό (πάνω) και ανασταλτικό (κάτω) μετασυναπτικό δυναμικό .....	20
Εικ. 1.4	Χωρική (α) και χρονική (β) άθροιση των μετασυναπτικών δυναμικών που προέρχονται από τα συναπτικά κομβία A (EPSP), B (EPSP) και C (IPSP) ..	21
Εικ. 1.5	Σύγκριση των γνωστότερων υπολογιστικών μοντέλων προσομοίωσης νευρώνων με βάση την βιολογική τους αληθοφάνεια (κατακόρυφος άξονας) και την υπολογιστική τους πολυπλοκότητα (οριζόντιος άξονας). Παρατηρούμε ότι το μοντέλο Izhikevich εμφανίζει ικανοποιητική βιολογική αληθοφάνεια με μικρό κόστος υλοποίησης .....	22
Εικ. 1.6	Εκφορτιστική συμπεριφορά νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα. Κατά την απουσία ρεύματος (0-500ms) παρατηρείται αυθόρμητη πυροδότηση με ρυθμό 3-20Hz. Με την εφαρμογή αποπολωτικού ρεύματος (500-1000ms, 2000-2500ms) ο νευρώνας πυροδοτεί με μεγάλη συχνότητα, ανάλογη του πλάτους του παλμού διέγερσης, ενώ σε εφαρμογή υπεροπολωτικού ρεύματος (1000-1500ms) η μεμβράνη υπεροπολώνεται και μετά το πέρας του παλμού (χρονική στιγμή 1500ms) ο νευρώνας πυροδοτεί κατά ριπές ....	25
Εικ. 1.7	Εκφορτιστικά πρότυπα που αναπαράγει το μοντέλο Izhikevich .....	26
Εικ. 1.8	Μοντελοποίηση της πτώσης του μετασυναπτικού δυναμικού με χρήση διεκθετικής συνάρτησης .....	27
Εικ. 2.1	Απεικόνιση της θέσης των βασικών γαγγλίων: οβελιαία (αριστερά) και στεφανιαία τομή (δεξιά) ανθρώπινου εγκεφάλου .....	30
Εικ. 2.2	Τα βασικά γάγγλια και η διασύνδεση τους στο κινητικό κύκλωμα .....	34
Εικ. 2.3	Κλασικό μοντέλου άμεσου – έμμεσου μονοπατιού διασύνδεσης των βασικών γαγγλίων (α) σε φυσιολογική λειτουργία και (β) σε περίπτωση ασθενών με νόσο Parkinson. Οι ανασταλτικές συνδέσεις (GABA) σημειώνονται με «-» ενώ οι ευοδωτικές (GLU) με «+». Η ρυθμιστική σύνδεση από την SNc στο ραβδωτό σημειώνεται με DA. Με έντονη και διακεκομμένη γραμμή σημειώνονται οι διαδρομές που παρουσιάζουν αυξημένη και μειωμένη δραστηριότητα αντίστοιχα σε παθολογικές συνθήκες .....	36

Εικ. 2.4	(α) Προσθήκη υπεράμεσου μονοπατιού (φλοιός – STN – GPi/SNr) στο κλασικό μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού. (β) Σχηματικό διάγραμμα επεξήγησης των μεταβολών στη δραστηριότητα θαλάμου ή/και φλοιού από διαδοχική είσοδο μέσω των τριών μονοπατιών στο χρόνο .....	38
Εικ. 3.1	(α) MSN ποντικού (β) Ρυθμική (1Hz) υποκατωφλιακή μεταβολή της μεμβράνης του MSN ανάμεσα στις καταστάσεις down- και up- state. Κατά τη δεύτερη είναι πιθανή η πυροδότηση δυναμικού δράσης .....	47
Εικ. 3.2	Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης των ταλαντωτικών εκφορτίσεων που παρατηρούνται στη νόσο του Parkinson και καταγραφές ηλεκτρικών σημάτων σε ραβδωτό, GP και SNr. Σε φυσιολογικές συνθήκες (α) οι αργές θαλαμο-φλοιϊκές ταλαντώσεις δεν επηρεάζουν την πυροδότηση των GP και SNr. Η υποκατωφλιακή ταλάντωση των MSN του ραβδωτού (σήμα 1) δε μεταδίδεται στους GP (σήμα 2) και SNr (σήμα 3) λόγω της μικρής πιθανότητας πυροδότησης κατά το up-state. Σε παθολογικές συνθήκες (β) οι απώλειες ντοπαμίνης της SNc επιτρέπουν τη μεταφορά του χαμηλόσυχνου ρυθμού των MSN (σήμα 1) στην GP (σήμα 2) και την SNr (σήμα 3) μέσω της αύξησης πιθανότητας εμφάνισης δυναμικών δράσης κατά το up-state .....	48
Εικ. 3.3	(α) το φυσιολογικό εκφορτιστικό πρότυπο του υποθαλαμικού πυρήνα δεν είναι γνωστό (?), (β) παθολογικό μοτίβο εκφόρτισης ασθενή με νόσο Parkinson (γ) εκφορτιστικό πρότυπο ύστερα από χορήγηση ντοπαμινεργικού αγωνιστή (απομορφίνη) .....	49
Εικ. 3.4	(α) εκφορτιστικό πρότυπο για νευρώνα φυσιολογικού STN ποντικού, (β) παθολογικό μοτίβο εκφόρτισης ύστερα από χορήγηση ρεσερπίνης, (γ) εκφορτιστικό πρότυπο κατά την εφαρμογή DBS .....	51
Εικ. 4.1	Συναπτική διασύνδεση του j-οστού νευρώνα. Με $x_i, i = 1, 2, \dots, S$ σημειώνονται οι προσυναπτικοί ως προς τον j νευρώνες και τα αντίστοιχα συναπτικά βάρη $w_{i \rightarrow j}$ . Με $y_i, i = 1, 2, \dots, n$ σημειώνονται οι μετασυναπτικοί ως προς τον j νευρώνες και τα αντίστοιχα συναπτικά βάρη $w_{j \rightarrow i}$ .....	55
Εικ. 4.2	Διάταξη Ben Gun .....	56
Εικ. 4.3	Καταγραφή posterior (3) ηλεκτροδίου του αριστερού (L) υποθαλαμικού πυρήνα του ασθενούς 101 σε βάθος 0 mm (πάνω). Δυναμικό τοπικού πεδίου που προκύπτει ύστερα από βαθυπερατό φιλτράρισμα της καταγραφής (κάτω) .....	57
Εικ. 4.4	Πυκνότητα φάσματος ισχύος (Power spectral density – PSD) του επιλεγμένου σήματος δυναμικού τοπικού πεδίου. Παρατηρούμε peak στα ~25 Hz .....	57
Εικ. 4.5	Παλμοσειρά της εν τω βάθει διέγερσης (DBS) με τιμές παραμέτρων $I_{DBS} = 4 \text{ V}$ , $f_{DBS} = 150 \text{ Hz}$ , $\delta_{DBS} = 100 \text{ } \mu\text{s}$ .....	59



Εικ. 4.6	Χαρτογραφήση του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας (βλ. Πιν. 4.1). Οι νευρώνες αντιστοιχούν σε κόμβους και οι συνάψεις σε κλάδους. Όσο μεγαλύτερο είναι το άθροισμα των μετασυναπτικών βαρών ενός νευρώνα, δηλαδή όσο μεγαλύτερη είναι η επίδραση που ασκεί στη λειτουργία του δικτύου, τόσο πιο κεντρικά είναι τοποθετημένος στο χάρτη .....	60
Εικ. 4.7	Πυροδότηση δυναμικών δράσης νευρώνων εισόδου (πάνω) και υπολοίπων νευρώνων (κάτω) του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας .....	68
Εικ. 4.8	Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνα εισόδου δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε εκφόρτιση μέσω spikes, διακοπτόμενη από ξεσπασματικές εκφορτίσεις (bursts) .....	69
Εικ. 4.9	Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνα δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας που δε δέχεται την απευθείας οδήγηση από ΔΤΠ. Παρατηρούμε εκφόρτιση κυρίως μέσω bursts (2-3/sec) και υποκατωφλιακές μεταβολές του δυναμικού μεμβράνης .....	69
Εικ. 4.10	Μέσος αριθμός δυναμικών δράσης ανά νευρώνα δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας για παράθυρα διάρκειας 50ms. Παρατηρούμε ότι οι δύο ομάδες νευρώνων έχουν ίδιες τιμές μέσου ρυθμού πυροδότησης κατά τις χρονικές στιγμές εμφάνισης burst, ενώ στους νευρώνες εισόδου παρατηρούμε επιπρόσθετα και πυροδότηση αιχμών έξω από αυτά τα χρονικά διαστήματα .....	70
Εικ. 4.11	Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων εισόδου δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των νευρώνων εισόδου παρουσιάζει ενδοσυχνότητα burst στο διάστημα 70-110 Hz και μέση τιμή στα 112.45 Hz .....	70
Εικ. 4.12	Εικ. 4.12: Ιστόγραμμα ρυθμού πυροδότησης spikes νευρώνων εισόδου δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των νευρώνων εισόδου εκφορτίζεται με συχνότητα περίπου 25 Hz, ενώ υπάρχει και δεύτερη κορυφή στην τιμή 42Hz. Το παραπάνω ιστόγραμμα εμφανίζει ομοιότητα και με τη συχνοτική πληροφορία του σήματος ΔΤΠ και η μέση τιμή του υπολογίστηκε 31.60 Hz .....	71
Εικ. 4.13	Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας που δε δέχονται ως είσοδο το ΔΤΠ. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των νευρώνων αυτών παρουσιάζει ενδοσυχνότητα burst στο κοντά στα 85 Hz. Η μέση τιμή του συνόλου των νευρώνων υπολογίστηκε 113.19 Hz .....	71
Εικ. 4.14	Πυροδότηση δυναμικών δράσης νευρώνων εισόδου (πάνω) και υπολοίπων νευρώνων (κάτω) του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας .....	72
Εικ. 4.15	Εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνα εισόδου δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε εκφόρτιση μέσω spikes, διακοπτόμενη από ξεσπασματικές εκφορτίσεις (bursts) κατά το πέρας των οποίων η μεμβράνη υπεροπολώνεται έντονα και οδηγεί το νευρώνα σε ανερέθιστη περίοδο .....	73

Εικ. 4.16	Εκφοριστική δραστηριότητα νευρώνων δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας που δε δέχεται την απευθείας οδήγηση από ΔΤΠ. Παρατηρούμε εκφόρτιση κυρίως μέσω bursts (2-3/sec) και πολύ έντονη υπερπόλωση της μεμβράνης (-150 mV) κατά το πέρας τους. Ο χρονισμός των bursts είναι ίδιος με αυτόν που παρατηρείται στους νευρώνες εισόδου	73
Εικ. 4.17	Μέσος αριθμός δυναμικών δράσης ανά νευρώνα δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας για παράθυρα διάρκειας 50ms. Παρατηρούμε ότι οι δύο ομάδες νευρώνων έχουν ίδιες τιμές μέσου ρυθμού πυροδότησης κατά τις χρονικές στιγμές εμφάνισης burst, ενώ στους νευρώνες εισόδου παρατηρούμε επιπρόσθετα και πυροδότηση αιχμών έξω από αυτά τα χρονικά διαστήματα	74
Εικ. 4.18	Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων εισόδου δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας. Η μέση τιμή είναι $1448.80 \pm 177.16$ Hz	74
Εικ. 4.19	Ιστόγραμμα ρυθμού πυροδότησης spikes νευρώνων εισόδου δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των νευρώνων εισόδου εκφορτίζεται με συχνότητα περίπου 15-25 Hz, ενώ υπάρχει και κορυφή στην τιμή 30Hz. Η μέση τιμή του υπολογίστηκε 23.06 Hz	75
Εικ. 4.20	Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας που δε δέχονται ως είσοδο το ΔΤΠ. Η μέση τιμή υπολογίστηκε $1380 \pm 177.21$ Hz	75
Εικ. 4.21	Πυροδότηση δυναμικών δράσης νευρώνων εισόδου (πάνω) και υπολοίπων νευρώνων (κάτω) του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή της DBS παλμοσειράς	76
Εικ. 4.22	Εκφοριστική δραστηριότητα νευρώνων εισόδου του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS	77
Εικ. 4.23	Εκφοριστική δραστηριότητα νευρώνων του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS που δε δέχεται την απευθείας οδήγηση από ΔΤΠ. Παρατηρούμε ότι η εμφάνιση των bursts γίνεται με σταθερότερη συχνότητα απ' ότι απουσία DBS	77
Εικ. 4.24	Μέσος αριθμός δυναμικών δράσης ανά νευρώνα δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS για παράθυρα διάρκειας 50ms	78
Εικ. 4.25	Πυροδότηση μέσω spikes των νευρώνων εισόδου του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS. Παρατηρούμε σταθερή συχνότητα ~150 Hz	78
Εικ. 4.26	Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων του δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας που δε δέχονται ως είσοδο το ΔΤΠ. Παρατηρούμε ότι κατά την εφαρμογή του DBS παλμού η μέση τιμή της ενδοσυχνότητας είναι μειωμένη σε σχέση με πριν (μέση τιμή 30.82 Hz)	79
Εικ. 4.27	Πυροδότηση δυναμικών δράσης νευρώνων εισόδου (πάνω) και υπολοίπων νευρώνων (κάτω) του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή της DBS παλμοσειράς	80
Εικ. 4.28	Δυναμικό μεμβράνης νευρώνων εισόδου του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS παλμού. Οι τιμές δυναμικού μεμβράνης πάνω από τα 30 mV κατά την πυροδότηση αιχμής αγνοήθηκαν. Παρατηρούμε πυροδότηση spikes με μεγάλη συχνότητα (150 Hz)	

	διακοπτόμενη από πυροδότηση bursts με συχνότητα $\sim 3$ bursts / sec .....	81
Εικ. 4.29	Δυναμικό μεμβράνης νευρώνα του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS παλμού που δεν οδηγείται από ΔΤΠ. Παρατηρούμε πυροδότηση bursts με αυξημένη σε σχέση με πριν διάρκεια ( $\sim 90$ ms) και συχνότητα $\sim 3$ bursts / sec .....	81
Εικ. 4.30	Μέσος αριθμός δυναμικών δράσης ανά νευρώνα δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS για παράθυρα διάρκειας 50ms ...	82
Εικ. 4.31	Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων εισόδου του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS. Η μέση τιμή είναι $834.30 \pm 91.13$ Hz .....	82
Εικ. 4.32	Ιστόγραμμα συχνότητας spikes νευρώνων εισόδου του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS. Η μέση τιμή είναι $149.55 \pm 0.78$ Hz .....	83
Εικ. 4.33	Ιστόγραμμα ενδοσυχνότητας burst νευρώνων του δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας που δε δέχονται ως είσοδο το ΔΤΠ. Παρατηρούμε ότι κατά την εφαρμογή του DBS παλμού η πλειοψηφία των νευρώνων αυτών παρουσιάζει ενδοσυχνότητα burst στο κοντά στα 800 Hz, μειωμένη σε σχέση με απουσία DBS. Η μέση τιμή υπολογίστηκε 840.46 Hz .....	83



## *ευρετήριο πινάκων*

---

Πιν. 1.1	Εκφορτιστικά πρότυπα που αναπαράγονται από το μοντέλο Izhikevich και αντίστοιχες τιμές παραμέτρων (a, b, c, d) .....	24
Πιν. 3.1	Τιμές παραμέτρων DBS σήματος .....	50
Πιν. 4.1	Παράμετροι προσομοίωσης δικτύου και DBS σήματος .....	60
Πιν. 4.2	Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας εκφορτιστικής δραστηριότητας δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας .....	62
Πιν. 4.3	Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας εκφορτιστικής δραστηριότητας δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας .....	64
Πιν. 4.4	Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας εκφορτιστικής δραστηριότητας δικτύου περιορισμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS σήματος ..	65
Πιν. 4.5	Αποτελέσματα στατιστικής επεξεργασίας εκφορτιστικής δραστηριότητας δικτύου εκτεταμένης συνεκτικότητας κατά την εφαρμογή DBS σήματος .....	67
Πιν. 5.1	Εκφορτιστική συμπεριφορά των δικτύων πριν και κατά την εφαρμογή της DBS παλμοσειράς. Στις παρενθέσεις αναφέρονται οι αντίστοιχες μέσες τιμές πρώτα για το δίκτυο περιορισμένης συνεκτικότητας και ύστερα για το δίκτυο εκτεταμένης συνεκτικότητας .....	86



### Κώδικας που μοντελοποιεί το εκφορτιστικό πρότυπο του νευρώνα του STN

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% STN NEURON %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% izhikevich parametres
a = 0.005;
b = 0.265;
c = -65;
d = 1.5;

%initialize
v = c;
u = b * v;
simTime = 3000; %simulation time in ms
simStep = 0.5; %simulation step in ms

% time points
T1 = 500;
T2 = 1000;
T3 = 1500;
T4 = 2000;
T5 = 2500;

% time samples
T = 1:simStep:simTime;

fire = zeros(1,simTime/simStep); % indicies of spikes matrix
vv = zeros(1,simTime/simStep); % membrane potential matrix
II = zeros(1,simTime/simStep); % input current matrix

%initialize
i = 0;
FI_0 = 0;

% model
for t=1:simStep:simTime i=i+1;
    if t<T1 I=0;
    else if t<T2 I=5;
    else if t<T3 I=-20;
    else if t<T4 I=0;
    else if t<T5 I=10;
    else I=0;
```

```

        end
    end
end
end
II(1,i)=I;

if v>=30
fire(1,t*1/simStep)=1;
    if t<T1 FI_0=FI_0+1;
        end
        v=c;
        u=u+d;
        vv(1,i)=30;
    else
        vv(1,i)=v;
        v=v+simStep*(0.04*v^2+5*v+140-u+I);
        u=u+simStep*a*(b*v-u);

    end
end

f=FI_0*1000/T1; % spiking frequency withouth input current

figure,
subplot (3,1,1); plot(T,vv);
title('Membrane Potential')

ylabel('V (mV) ')

subplot (3,1,2); plot(T,fire);
title('Spike Train')

ylabel('Indices of Spikes')
ylim([-0.1 1.1]);

subplot (3,1,3); plot(T,II);
title('input current')
xlabel('simulation time (ms) ')
ylabel('I (mV) ')
ylim([min(min(II))-0.1*max(max(II)) 1.1*max(max(II))]);

```

### Κώδικας που μοντελοποιεί τη διεκθετική συνάρτηση

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% BI-EXPONENTIAL %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
t = [0.025:0.025:250];
T1 = 9;
T2 = 30;
Vm = 1;

```



```

V = Vm * ( -exp(-t/T1) + exp(-t/T2) );
T = t / 25; % Tsize=10ms

plot(T,V)
xlabel('time (ms) ')
ylabel('V ')

% downsampling to 0.1ms and keeping only first 4ms
i = [10:10:4000]; %i=step 0.4ms up to 4ms (T>4ms ==> V~0)    0.01ms =
10us
VV = V([i]);          %samples (0.4:0.4:4)ms

% save samples
save EXP VV

```

## Φίλτρο για ΔΤΠ

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%% LOW-PASS FIR FILTER %%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

function Hd = LPforLFP

% LPFORLFP Returns a discrete-time filter object.

% Equiripple Lowpass filter designed using the FIRPM function.

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

N      = 2351; % Order
Fpass  = 170; % Passband Frequency
Fstop  = 220; % Stopband Frequency
Wpass  = 1;   % Passband Weight
Wstop  = 1;   % Stopband Weight
dens   = 20;  % Density Factor

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

```

## Απόσπαση ΔΤΠ από μικροηλεκτροδιακή καταγραφή

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%% SELECTION OF OPTIMAL LFP %%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% LP filters

```

```

LFP = LPforLFP;

%% read data
[samples, dat(:,1)]=textread('Data/101/101L3/00000101_19_01_3_0016_+00000.
txt');
[samples, dat(:,2)]=textread('Data/101/101L3/00000101_19_01_3_0017_+00500.
txt');
[samples, dat(:,3)]=textread('Data/101/101L3/00000101_19_01_3_0018_+01000.
txt');
[samples, dat(:,4)]=textread('Data/101/101L3/00000101_19_01_3_0019_+01500.
txt');

% new sampling frequency fs_new=12kHz
for i=1:i
    data(:,i)=dat(1:2:end,i);
end

depth=0; %initial depth
% filtering & frequency spectrum
for i=1:4
    LFP=filter(LFP,data(:,i));
    figure
    subplot(3,1,1),plot([1:1:12000]/12000,data(1:1:12000,i)),title(['101L3 /
depth = ',num2str(depth),'mm'])
    xlabel('time (s)');
    ylabel('MER (mV)');
    ylim([-100 100]);
    subplot(3,1,2),plot([1:1:12000]/12000,LFP(1:1:12000)),title('LFP')
    xlabel('time (s)');
    ylabel('LFP (mV)');
    ylim([-3 3]);
    [Pxx,f] = pwelch(data(:,i),2^13,2^12,2^13,12000);
    subplot(3,1,3),plot(f(f>10&f<45),Pxx(f>10&f<45)),title('PSD')
    xlabel('frequency (Hz)');
    ylabel('PSD (dB)');
    ylim([0 0.0005]);
    xlim([10 45]);
    depth=depth+0.5;
end

```

## Κώδικας για προσομοίωση δικτύου

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% NETWORK MODEL %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

clear all
close all
clc

pack
load LFP

```

```

load EXP % bi-exponential step 0.01ms, amp 0.4mV

EXP(1:40)=2.5*VV(10:10:400); % new step 0.1ms, amp 1mV

% network parameters
N = 100 ; % number of neurons
s = 20 ; % number of presynapses/neuron
N_in = 20 ; % number of input neurons
epsp = 3 ; % amplitude of epsp in mv

% simulation parameters
simTime = 4000 ; % simulation time in ms
simStep = 0.1 ; % simulation step in ms

% izhikevich parameters
a = 0.02*ones(N,1) ;
b = 0.2*ones(N,1) ;
c = -65+15*rand(N,1).^2 ;
d = 6*rand(N,1) ;

% initialize
v = c ;
u = b.*v ;
firings = [];
k = zeros(N,simTime/simStep);
J = zeros(N,simTime/simStep);

% synapses table
syn = zeros(N,N) ;
for i=1:N
r = randperm(N) ;
conn = r(1:s) ; %connected neurons
for j=1:s
syn(i,conn(j)) = epsp * rand ;
end
syn(i,i) = 0 ; %not connected to itself
end

% INPUT LAYER %
inN = [];
q = [];
q = sum(syn(:,1:end)) ; % find "center"
qq = sort(q) ; % of network
qq = qq(end:-1:1) ; % (neurons with
for i=1:N % largest sum
SS = find(q(:)==qq(i)) ; % of postsynaptic
inN = [inN ; SS] ; % weights)
end
in = inN(1:N_in) ; % table of input neurons

% NOT INPUT LAYER %
not_in = inN(N_in+1:end); % table of non-input neurons

% LFP %

```

```

for i=1:N_in
    delay = round((20/simStep)*rand); % 0-20ms random delay for input
neurons
J(in(i),:)=
(resample(LFP(delay+1:delay+12000*simTime/1000),1000/simStep,12000))';
k(in(i),:)= 12+6*rand ;
end

I_LFP=k.*J; % convert LFP to I

% MODEL %
% initialize
i=0;
fired= [];
iFIR = zeros(size(EXP,2),N) ; % table of fired neurons
                                % as set by
                                % biexponential equation

VV_in=[];
VV_not_in=[];

for t = simStep:simStep:simTime
    i = i+1;
    iFIR = circshift(iFIR,1)      ;
    fired= find(v>=30)           ;
    iFIR(1,1:end) = 0            ;
    iFIR(1,fired) = 1           ;
    firings(fired,i)=1          ;
    v(fired) = c(fired)         ; % Izhikevich
    u(fired) = u(fired) + d(fired) ; % model
    I_syn     = (EXP * iFIR * syn') ; % synaptic input
    I = I_syn'+I_LFP(:,i);      ; % input current (synaptic input +
I_LFP)
    VV_in=[VV_in v(in(1))];
    VV_not_in=[VV_not_in v(not_in(1))];
    v = v + simStep * (0.04*v.^2 + 5*v + 140 - u + I) ; % numerical
intergration
    u = u + simStep * a.*(b.*v - u) ; % of Izhikevich
equations
end

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% PLOTS %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

% (1) indicies of spikes for input and non_input neurons %

figure
subplot(10,1,1:2);
[inputneuron,time]=find(firings(sort(in),:)==1);
plot(time*simStep,inputneuron,'.');
title('spiking activity of input neurons');
xlim([0 simTime])
ylabel('input neurons')

```

```

subplot(10,1,3:10);
[notinputneuron,time]=find(firings(sort(not_in),:)==1);
plot(time*simStep,notinputneuron,'.');
xlim([0 simTime])
ylabel('non input neurons')

% (2) activity of one input and one non input neuron
figure
plot([simStep:simStep:simTime],VV_in);
title('input neuron activity');

figure
plot([simStep:simStep:simTime],VV_not_in);
title('non input neuron spiking activity');

% (3) activity per 50ms windows %

window          = 50; %in ms
fires_W         = [];
fires_W_not_in  = [];
j=0;
for i=simStep:window:simTime
fires_W         = [fires_W sum(sum(firings(in,j+1:j+window/simStep)))];
fires_W_not_in  = [fires_W_not_in
sum(sum(firings(not_in,j+1:j+window/simStep)))];
j=j+window/simStep;
end

figure
T=[simStep:window:simTime];

subplot(2,1,1);
plot(T,fires_W/size(in,1));
title('Average number of APs / neuron per 50 ms window');
xlabel('time (ms)');
ylabel('for input neurons');

subplot(2,1,2);
plot(T,fires_W_not_in/size(not_in,1));
xlabel('time (ms)');
ylabel('for non input neurons');

% statistics %

bursting_moments = find(fires_W_not_in > (N-N_in));
spiking_moments  = find(fires_W_not_in <= (N-N_in));

firings_w=zeros(N,simTime/window); %firings per 50ms window
j=0;
k=1;
for i=window:window:simTime
firings_w(:,k)= sum(firings(:,j+1:j+window/simStep),2);
j=j+window/simStep;

```

```

k=k+1;
end

bursting_input_neurons = firings_w(in,bursting_moments);
bursting_non_input_neurons = firings_w(not_in,bursting_moments);
spiking_input_neurons = firings_w(in,spiking_moments);

intraburst_frequency_of_input_neurons =
(1000/window).*sum(bursting_input_neurons,2)./size(bursting_moments,2);
intraburst_frequency_of_non_input_neurons =
(1000/window).*sum(bursting_non_input_neurons,2)./size(bursting_moments,2);
spiking_frequency_of_input_neurons =
(1000/window).*sum(spiking_input_neurons,2)./size(spiking_moments,2);

bursting_frequency_interval=[50:20:230];
spiking_frequency_interval=[12.5:5:52.5];

figure
hist(intraburst_frequency_of_input_neurons,bursting_frequency_interval);

figure
hist(intraburst_frequency_of_non_input_neurons,bursting_frequency_interval);

figure
hist(spiking_frequency_of_input_neurons,spiking_frequency_interval);

average_intraburst_input=sum(intraburst_frequency_of_input_neurons,1)/size(in,1)
average_intraburst_non_input=sum(intraburst_frequency_of_non_input_neurons,1)/size(not_in,1);
average_spiking_input=sum(spiking_frequency_of_input_neurons,1)/size(in,1)

```

## Συνάρτηση για προσομοίωση DBS

```

function I_DBS=DBS(i_DBS,f,d)

%%% i_DBS = DBS amplitude (mV)
%%% f     = DBS frequency (Hz)
%%% d     = DBS duration (us)

i_DBS=4;
f=150;
d=100;

f=f/1000; %Hz to kHz
d=d/1000; %us to ms

SamplingStep = 0.1; %ms = 100us
Time = 4000; %ms = 4s

```

```

t=[SamplingStep:SamplingStep:Time];

I_DBS = i_DBS*heaviside(sin(2*pi*t*f)).*(1-heaviside(sin(2*pi*(t+d)*f)));

plot(t,I_DBS)
title('DBS');
xlabel('time (ms)');
ylabel('DBS current (mV)');
ylim([-0.1*i_DBS 1.1*i_DBS]);

```

## Κώδικας για προσομοίωση δικτύου + DBS

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% NETWORK MODEL +DBS %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

clear all
close all
clc

pack
load LFP
load EXP % bi-exponential step 0.01ms, amp 0.4mV

EXP(1:40)=2.5*VV(10:10:400); % new step 0.1ms, amp 1mV

% network parametres
N = 100 ; % number of neurons
s = 20 ; % number of presynapses/neuron
N_in = 20 ; % number of input neurons
epsp = 3 ; % amplitude of epsp in mv

% simulation parametres
simTime = 4000 ; % simulation time in ms
simStep = 0.1 ; % simulation step in ms

% izhikevich parametres
a = 0.02*ones(N,1) ;
b = 0.2*ones(N,1) ;
c = -65+15*rand(N,1).^2 ;
d = 6*rand(N,1) ;

%initialize
v = c ;
u = b.*v ;
firings = [];
k = zeros(N,simTime/simStep);
J = zeros(N,simTime/simStep);
J_dbs=zeros(N,simTime/simStep);

% synapses table
syn = zeros(N,N) ;

```

```

for i=1:N
r = randperm(N) ;
conn = r(1:s) ; %connected neurons
for j=1:s
syn(i,conn(j)) = epsp * rand ;
end
syn(i,i) = 0 ; %not connected to itself
end

% INPUT LAYER %
inN = [];
q = [];
q = sum(syn(:,1:end)) ; % find "center"
qq = sort(q) ; % of network
qq = qq(end:-1:1) ; % (neurons with
for i=1:N % largest sum
SS = find(q(:)==qq(i)) ; % of postsynaptic
inN = [inN ; SS] ; % weights)
end
in = inN(1:N_in) ; % table of input neurons

% NOT INPUT LAYER %
not_in = inN(N_in+1:end); % table of non-input neurons

% LFP %
for i=1:N_in
delay = round((20/simStep)*rand); % 0-20ms random delay for input
neurons
J(in(i), :) =
(resample(LFP(delay+1:delay+12000*simTime/1000),1000/simStep,12000))';
k(in(i), :) = 12+6*rand ;
end

I_LFP=k.*J; % convert LFP to I

% LFP + DBS %
for i=1:N_in
delay = round((20/simStep)*rand); % 0-20ms random delay for input
neurons
J(in(i), :) =
(resample(LFP(delay+1:delay+12000*simTime/1000),1000/simStep,12000));
J_dbs(in(i), :)=I_DBS;
k(in(i), :) = 12+6*rand ;
end

I_LFP=k.*(J+J_dbs); % convert LFP to I

% MODEL %
% initialize
i=0;
fired= [];
iFIR = zeros(size(EXP,2),N) ; % table of fired neurons
% as set by
% biexponential equation

```



```

VV_in=[];
VV_not_in=[];

for t = simStep:simStep:simTime
    i = i+1;
    VV_in=[VV_in v(in(5))];
    iFIR = circshift(iFIR,1) ;
    fired= find(v>=30) ;
    iFIR(1,1:end) = 0 ;
    iFIR(1,fired) = 1 ;
    firings(fired,i)=1 ;
    v(fired) = c(fired) ; % Izhikevich
    u(fired) = u(fired) + d(fired) ; % model
    I_syn = (EXP * iFIR * syn') ; % synaptic input
    I = I_syn'+I_LFP(:,i); ; % input current (synaptic input +
I_LFP)
    VV_not_in=[VV_not_in v(not_in(1))];
    v = v + simStep * (0.04*v.^2 + 5*v + 140 - u + I) ; % numerical
intergration
    u = u + simStep * a.*(b.*v - u) ; % of Izhikevich
equations

end

%%%%%%%%%%%%%% PLOTS %%%%%%%%%%%%%%%

% (1) indices of spikes for input and non_input neurons %

figure
subplot(10,1,1:2);
[inputneuron,time]=find(firings(sort(in),:)==1);
plot(time*simStep,inputneuron,'.');
title('spiking activity of input neurons');
xlim([0 simTime])
ylabel('input neurons')

subplot(10,1,3:10);
[notinputneuron,time]=find(firings(sort(not_in),:)==1);
plot(time*simStep,notinputneuron,'.');
xlim([0 simTime])
ylabel('non input neurons')

% (2) activity of one input and one non input neuron
figure
plot([simStep:simStep:simTime],VV_in);
title('input neuron activity');

figure
plot([simStep:simStep:simTime],VV_not_in);
title('non input neuron activity');

% (3) activity per 50ms windows %

```

```

window            = 50; %in ms
fires_W           = [];
fires_W_not_in    = [];
j=0;
for i=simStep:window:simTime
fires_W           = [fires_W sum(sum(firings(in,j+1:j+window/simStep)))]];
fires_W_not_in    = [fires_W_not_in
sum(sum(firings(not_in,j+1:j+window/simStep)))]];
j=j+window/simStep;
end

figure
T=[simStep:window:simTime];

subplot(2,1,1);
plot(T, fires_W/size(in,1));
title('Average number of APs / neuron per 50 ms window');
xlabel('time (ms)');
ylabel('for input neurons');

subplot(2,1,2);
plot(T, fires_W_not_in/size(not_in,1));
xlabel('time (ms)');
ylabel('for non input neurons');

% statistics %

firings_w=zeros(N,simTime/window); %firings per 50ms window
j=0;
k=1;
for i=window:window:simTime
firings_w(:,k)= sum(firings(:,j+1:j+window/simStep),2);
j=j+window/simStep;
k=k+1;
end

spiking_input_neurons = firings_w(in,:);
spiking_non_input= firings_w(not_in,:);

spiking_frequency_of_input_neurons = sum(spiking_input_neurons,2)./4;
spiking_frequency_of_non_input_neurons = sum(spiking_non_input,2)./4;

figure
hist(spiking_frequency_of_input_neurons );

figure
hist(spiking_frequency_of_non_input_neurons);

average_intraburst_input=sum(intraburst_frequency_of_input_neurons,1)/size(in,1)
average_intraburst_non_input=sum(intraburst_frequency_of_non_input_neurons,1)/size(not_in,1);
average_spiking_input=sum(spiking_frequency_of_input_neurons,1)/size(in,1)
)

```



