







**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ**  
**ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΥΛΙΚΩΝ**

**Θέμα**

Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας νευρώνων του Υποθαλαμικού Πυρήνα από  
τα δυναμικά τοπικού πεδίου με χρήση μη-γραμμικών μοντέλων Izhikevich

**Υλοποίηση**

Ηλίας Ν. Βελέντζας

**Επιβλέπουσα**

Κωνσταντίνα Σπ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή επιτροπή την \_\_\_<sup>η</sup> Νοεμβρίου 2016

\_\_\_\_\_  
Κωνσταντίνα Νικήτα  
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

\_\_\_\_\_  
Ανδρέας Σταφυλοπάτης  
Καθηγητης Ε.Μ.Π.

\_\_\_\_\_  
Δημήτριος Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Νοέμβριος 2016

---

Ηλίας Ν. Βελέντζας

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

Copyright © Ηλίας Ν. Βελέντζας, 2016

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξολοκλήρου ή μέρους αυτής, για εμπορικό ή κερδοσκοπικό 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 εμπορικό-κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται αποκλειστικά στους συγγραφείς.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτή την εργασία εκφράζουν τους συγγραφείς και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου συμπεριλαμβανόμενων Σχολών, Τομέων και Μονάδων αυτού.

## Περίληψη

Όλο και περισσότερες ενδείξεις συνηγορούν στη δυνατότητα πρόβλεψης της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων με βάση τα δυναμικά τοπικού πεδίου (ΔΤΠ). Στην παρούσα διπλωματική εργασία, εξετάσαμε κατά πόσο μια γραμμική μορφοποίηση των ΔΤΠ, τα οποία αποκτήθηκαν από μικροηλεκτροδιακές καταγραφές εντός του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών με νόσο του Πάρκινσον, μπορεί να αποτελέσει την είσοδο ενός κατάλληλα παραμετροποιημένου μοντέλου Izhikevich με σκοπό την πρόβλεψη των νευρωνικών εκφορτίσεων νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα.

Τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα αποκτήθηκαν από τρεις Παρκινσονικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν καλύπτονταν από φαρμακευτική αγωγή, κατά τη διάρκεια της εγχειρητικής εμφύτευσης ενός εν τω βάθει διεγέρτη. Οι νευρωνικές καταγραφές αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια αυθόρμητης δραστηριότητας του υποθαλαμικού πυρήνα, πριν την εμφύτευση του διεγέρτη με τη χρήση ενός συνδέσμου από πέντε ηλεκτρόδια.

Δείχνουμε ότι ένα μοντέλο Izhikevich, οδηγούμενο από ΔΤΠ, μπορεί να προβλέψει τόσο τον ακριβή χρονισμό όσο και το ρυθμό νευρωνικής εκφόρτισης με υψηλή ακρίβεια στις 6 από τις 8 ενδοπυρηνικές καταγραφές. Από τα υπόλοιπα μοντέλα το ένα εμφάνισε μια ελαφρώς χαμηλότερη ακρίβεια στην πρόβλεψη του ρυθμού και το δεύτερο υστέρησε στην πρόβλεψη του χρονισμού των νευρωνικών εκφορτίσεων.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα προτείνουν ότι τα ΔΤΠ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιόπιστη πρόβλεψη των νευρωνικών εκφορτίσεων ως προς τον ακριβή χρόνο και το ρυθμό τους.

Λέξεις Κλειδιά: Υποθαλαμικός πυρήνας, εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, δυναμικά τοπικού πεδίου, εκφορτιστική δραστηριότητα νευρώνων, Izhikevich, νόσος Parkinson

## Abstract

Mounting evidence suggests that there is a predictive relation between local field potentials (LFPs) and single unit spiking activity. In this thesis, we investigated whether a linear modification of the LFPs, acquired from microelectrode recordings inside the subthalamic nucleus (STN) of Parkinson's disease patients, can provide input to an appropriately parameterized Izhikevich model to predict the spikes of an STN neuron.

Electrophysiological data were recorded from three awake PD patients, in "off-state", during Deep Brain Stimulation implantation. Recordings were acquired during spontaneous STN activity, prior to the implantation of the DBS lead using an array of five electrodes.

We show that an LFP-driven Izhikevich model can predict both the exact timing and the rhythm of the recorded spikes with high accuracy in 6 out of 8 intranuclear single neuron recordings. For the rest of the models, one model shows a lower accuracy in predicting the rhythm and the second one shows a lower accuracy in predicting the timing of the spikes.

Overall, the results dictate that the LFPs can reliably predict the occurrence of spikes in terms of both timing and rhythm.

Key words: Subthalamic nucleus, deep brain stimulation, local field potentials, neuron activity, Izhikevich, Parkinson's disease

## Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της ερευνητικής δραστηριότητας του εργαστηρίου BIOSIM του τομέα συστημάτων μετάδοσης πληροφορίας και τεχνολογίας υλικών.

Θέλω να ευχαριστήσω την καθηγήτριά μου κα. Κωνσταντίνα Νικήτα της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, για τη βοήθειά της κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας και για την ευκαιρία την οποία μου έδωσε με το να ασχοληθώ με ένα θέμα τόσο σύγχρονο και τόσο κοντά στις άμεσες ανάγκες των χειρουργών.

Θερμά επίσης ευχαριστώ οφείλω στον κ. Κωνσταντίνο Μιχμίζο για την ουσιαστική καθοδήγηση, βοήθεια και υποστήριξη καθ'όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας αυτής.

Ηλίας Ν. Βελέντζας  
Αθήνα, Νοέμβριος 2016

Πίνακας περιεχομένων	
Περίληψη .....	5
Abstract .....	6
Πρόλογος .....	7
Πίνακας Εικόνων .....	10
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΝΕΣ.....</b>	<b>14</b>
1.1. Από τι αποτελείται το νευρικό σύστημα .....	14
1.2. Τι είναι νευρώνες – Λειτουργία νευρώνων .....	14
1.2.1. Διαχωρισμός νευρώνων ανάλογα με τη λειτουργία τους .....	15
1.2.2. Διαχωρισμός νευρώνων ανάλογα με τον αριθμό το μήκος και τις διακλαδώσεις τις οποίες έχουν.....	16
1.2.3. Ανατομία και ιστολογία των νευρωνων.....	17
1.3. Ενεργειακά χαρακτηριστικά της μεμβράνης του νευρώνα .....	19
1.3.1. Τι είναι η διαφορά δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης.....	19
1.3.2. Πώς δημιουργείται η διαφορά δυναμικού .....	20
1.3.3. Πώς δημιουργείται ο ερεθισμός.....	22
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΒΑΣΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ.....</b>	<b>25</b>
2.1. Ορισμός .....	25
2.2. Δομές Βασικών Γαγγλίων.....	25
2.2.1. Κερκοφόρος πυρήνας και Κέλυφος Φακοειδούς Πυρήνα .....	26
2.2.2. Ωχρά Σφαίρα .....	27
2.2.3. Υποθαλαμικός Πυρήνας.....	28
2.2.4. Μέλαινα ουσία.....	29
2.3. Ρόλος των βασικών γαγγλίων στην κίνηση .....	30
2.3.1. Κατηγορίες λειτουργιών που αποδίδονται στα βασικά γάγγλια .....	30
2.3.2. Υποθέσεις για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων .....	30
2.4. Διασύνδεση Βασικών γαγγλίων στο κινητικό σύστημα.....	31
2.4.1. Ποιοτικά μοντέλα λειτουργικής οργάνωσης και συνδεσιμότητας των βασικών γαγγλίων.....	33
2.5. Φάσεις της κίνησης και κυκλωματική ερμηνεία αυτών .....	41
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PARKINSON.....</b>	<b>42</b>
3.1. Επιδημιολογία.....	42
3.2. Κλινική εικόνα της νόσου του Parkinson.....	43
3.3. Παθοφυσιολογική ερμηνεία της νόσου του Parkinson.....	44
3.3.1. Επιπτώσεις της ντοπαμινεργικής ανεπάρκειας στο κύκλωμα του άμεσου και έμμεσου μονοπατιού .....	44
3.3.2. Επιπτώσεις της ντοπαμινεργικής ανεπάρκειας στο ρυθμό και τη μορφή των νευρωνικών εκφορτίσεων.....	46



3.4. Θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson .....	47
3.4.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση .....	47
3.4.2. Χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου Πάρκινσον.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΜΟΝΤΕΛΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΚΤΥΩΝ .....	55
4.1. Η συνεισφορά των μοντέλων προσομοίωσης και τα κριτήρια επιλογής αυτών .....	55
4.2. Μοντέλα προσομοίωσης και το μοντέλο Izhikevich.....	55
4.3. Μαθηματική περιγραφή του μοντέλου Izhikevich .....	56
4.3.1. Ο ρόλος των παραμέτρων $a, b, c$ και $d$ .....	57
4.3.2. Εκφορτιστικά πρότυπα νευρώνων του μοντέλου Izhikevich.....	58
4.3.3. Μοντέλο Izhikevich για το νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα.....	61
4.3.4. Μοντέλα συναπτικής διασύνδεσης .....	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΔΙΚΤΥΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΟΥ ΠΥΡΗΝΑ, ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	65
5.1. Μοντέλο νευρώνα.....	65
5.2. Δεδομένα δυναμικού τοπικών πεδίων και επεξεργασία αυτών.....	65
5.3. Αξιολόγηση της μεθόδου .....	67
5.4. Αποτελέσματα των πειραμάτων.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	93
6.1. Συμπεράσματα .....	93
6.2. Μελλοντικές Προεκτάσεις.....	94
Βιβλιογραφία.....	96
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	100

## Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1: Νευρικό σύστημα .....	14
Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση νευρώνων ανάλογα με τη λειτουργικότητά τους .....	16
Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση των διαφόρων νευρώνων .....	17
Εικόνα 4: Ανατομία του άξονα.....	19
Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση διαφοράς δυναμικού της μεμβράνης.....	20
Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση (α) της διαφοράς των συγκεντρώσεων των ιόντων στις αντίθετες πλευρές μιας κυτταρικής μεμβράνης και (β) των διαύλων καλίου-νατρίου και της αντλίας Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> .....	21
Εικόνα 7: Δημιουργία δυναμικού ενέργειας στη μεμβράνη του νευροάξονα .....	23
Εικόνα 8: Μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης, στη διαπερατότητα των Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> , και σχηματική αναπαράσταση της μετάδοσης της νευρικής ώσης .....	24
Εικόνα 9: Δομές Βασικών Γαγγλίων .....	26
Εικόνα 10: Κερκοφόρος Πυρήνα και Κέλυφος Φακοειδούς Πυρήνα.....	26
Εικόνα 11: Ωχρά Σφαίρα.....	27
Εικόνα 12: Θέση υποθαλαμικού πυρήνα (STN), στον εγκέφαλο .....	28
Εικόνα 13: Διασύνδεση των βασικών γαγγλίων στο κινητικό κύκλωμα .....	33
Εικόνα 14: Εσωτερικές συνδέσεις των βασικών γαγγλίων, όπου απεικονίζονται η άμεση και η έμμεση οδός.....	36
Εικόνα 15: Μοντέλο άμεσου, έμμεσου και υπεράμεσου μονοπατιού.....	39
Εικόνα 16: Επιπλέον προσθήκες στο μοντέλο άμεσου, έμμεσου και υπεράμεσου μονοπατιού .....	40
Εικόνα 17: Διαφορά πυρήνων εξόδου βασικών γαγγλίων ανάμεσα σε φυσιολογική λειτουργία και λειτουργία με νόσο Parkinson .....	45
Εικόνα 18: Μορφή και ρυθμός της εκφορτιστικής δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων στη φυσιολογική κατάσταση και στη νόσο πάρκινσον στη διάρκεια ενός δευτερολέπτου.....	47
Εικόνα 19: Μορφή και συχνότητα της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων σε ασθενείς με νόσο Parkinson και με δυστονία.....	47
Εικόνα 20: Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου των βασικών γαγγλίων στη φυσιολογική (α), η παρκινσονική (β) και η δυσκινητική (γ) κατάσταση.....	49
Εικόνα 21: Διαδικασία τοποθέτησης ηλεκτροδίου στον εγκέφαλο .....	53
Εικόνα 22: Σχηματική απεικόνιση ηλεκτροδίων διέγερσης στον εγκέφαλο και διεγέρτη.....	53
Εικόνα 23: Σύγκριση των υπολογιστικών ιδιοτήτων των βασικών βιολογικών μοντέλων νευρώνων με βάση την βιολογική τους αληθοφάνεια (κατακόρυφος άξονας) και το υπολογιστικό τους κόστος (οριζόντιος άξονας) .....	56
Εικόνα 24: Σχηματική αναπαράσταση των εκφορτιστικών προτύπων του μοντέλου Izhikevich.....	60

Εικόνα 25: Αναπαραγωγή προτύπου εκφορτιστικής συμπεριφοράς του προβλητικού νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα .....	62
Εικόνα 26 : Αναπαραγωγή προτύπου εκφορτιστικής συμπεριφοράς του προβλητικού νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα .....	63
Εικόνα 27: Απεικόνιση της πτώσης του μετασυναπτικού δυναμικού με χρήση διεκθετικής συνάρτησης.....	64
Εικόνα 28 : Διάταξη Ben Gun .....	66
Εικόνα 29: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τις καταγραφές των δυναμικών τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=3.4$ .....	69
Εικόνα 30: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=3.4$ .....	70
Εικόνα 31: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=3.4$ .....	70
Εικόνα 32: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=3.4$ .....	71
Εικόνα 33: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τις καταγραφές των δυναμικών τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=11$ .....	72
Εικόνα 34: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=11$ .....	72
Εικόνα 35: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=11$ .....	73
Εικόνα 36: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=11$ .....	74
Εικόνα 37: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=5.2$ .....	75
Εικόνα 38: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=5.2$ .....	75
Εικόνα 39: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=5.2$ .....	76
Εικόνα 40: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=5.2$ .....	77

Εικόνα 41 : Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=3.5$ .....	78
Εικόνα 42: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=3.5$ .....	78
Εικόνα 43: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=3.5$ .....	79
Εικόνα 44: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=3.5$ .....	80
Εικόνα 45: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=2.1$ .....	81
Εικόνα 46: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=2.1$ .....	82
Εικόνα 47: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=2.1$ .....	82
Εικόνα 48 : Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.005$ , $b=0.265$ , $c=-65$ , $d=1.5$ και $\kappa=2.1$ .....	83
Εικόνα 49: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-73$ , $d=1$ και $\kappa=10$ .....	84
Εικόνα 50: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-73$ , $d=1$ και $\kappa=10$ .....	84
Εικόνα 51: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-73$ , $d=1$ και $\kappa=10$ .....	85
Εικόνα 52 : Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-73$ , $d=1$ και $\kappa=10$ .....	86
Εικόνα 53: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-55$ , $d=1$ και $\kappa=10$ .....	87
Εικόνα 54: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-55$ , $d=1$ και $\kappa=10$ .....	87
Εικόνα 55: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-55$ , $d=1$ και $\kappa=10$ .....	88
Εικόνα 56: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-55$ , $d=1$ και $\kappa=10$ .....	89

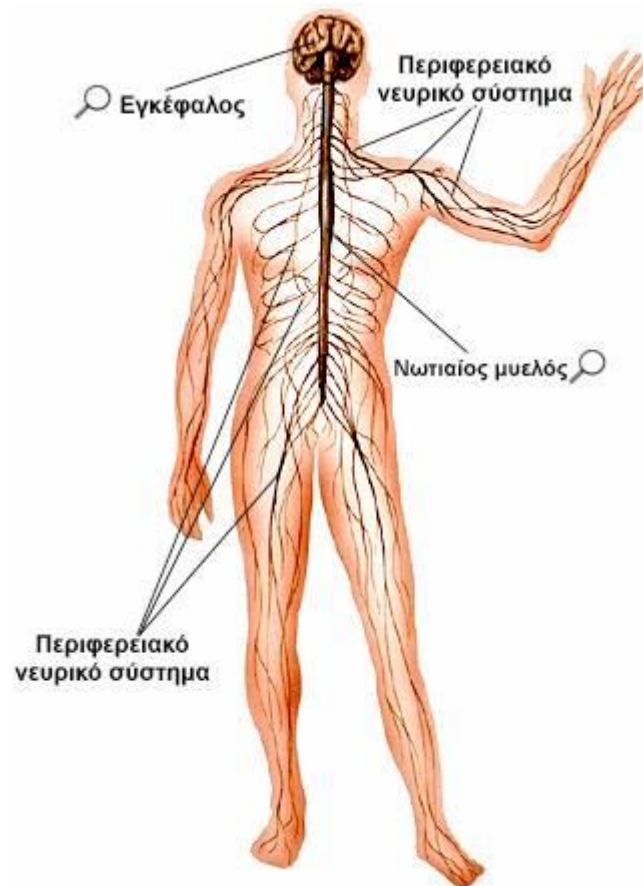
Εικόνα 57: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-65$ , $d=6$ και $\kappa=7$ .....	90
Εικόνα 58: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-65$ , $d=6$ και $\kappa=7$ .....	90
Εικόνα 59: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-65$ , $d=6$ και $\kappa=7$ .....	91
Εικόνα 60 : Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου $a=0.01$ , $b=0.2$ , $c=-65$ , $d=6$ και $\kappa=7$ .....	92

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΝΕΣ

### 1.1. Από τι αποτελείται το νευρικό σύστημα

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



Εικόνα 1: Νευρικό σύστημα

### 1.2. Τι είναι νευρώνες – Λειτουργία νευρώνων

Οι νευρώνες είναι τα κύτταρα που αποτελούν δομικό μέρος και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος. Είναι οι θεμελιώδεις μονάδες μετάδοσης σημάτων του Νευρικού Συστήματος.

Οι νευρώνες συνεργάζονται αλλά και ανταγωνίζονται ο ένας τον άλλο, προκειμένου να ρυθμίσουν τη γενικότερη κατάσταση του νευρικού συστήματος, όπως και τα μέλη μιας κοινωνίας που συνεργάζονται αλλά και ανταγωνίζονται όταν χρειάζεται να ληφθούν κάποιες αποφάσεις.

Ανεξάρτητα από τις κατηγορίες στις οποίες χωρίζονται οι νευρώνες, έχουν ένα κοινό γνώρισμα ότι η δραστηριότητά τους είναι και ηλεκτρική και χημική. Κάθε νευρώνας μεταδίδει ηλεκτρικά σήματα από το ένα μέρος του κυττάρου στο άλλο ενώ παράλληλα επικοινωνεί με άλλους νευρώνες εκλύοντας νευροδιαβιβαστές

Ο αριθμός των νευρικών κυττάρων είναι τεράστιος και είναι αδύνατο να μετρηθεί, ούτε να υπολογιστεί ακριβώς. Μόνο ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει πάνω από 100 δισεκατομμύρια νευρώνες, οι νευρικές αποφυάδες των οποίων έχουν συνολικό μήκος περίπου 2.000.000 χιλιόμετρα. Από την ηλικία των 30 ετών ο αριθμός των νευρώνων αρχίζει να μειώνεται. Εκτιμάται ότι το βάρος του εγκεφάλου ενός ατόμου ηλικίας 75 ετών, λόγω της απώλειας νευρώνων, έχει μειωθεί κατά 44%. Οι παλαιοί ανατόμοι είχαν υπολογίσει ότι στον ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχουν δύο τρισεκατομμύρια νευρώνες.

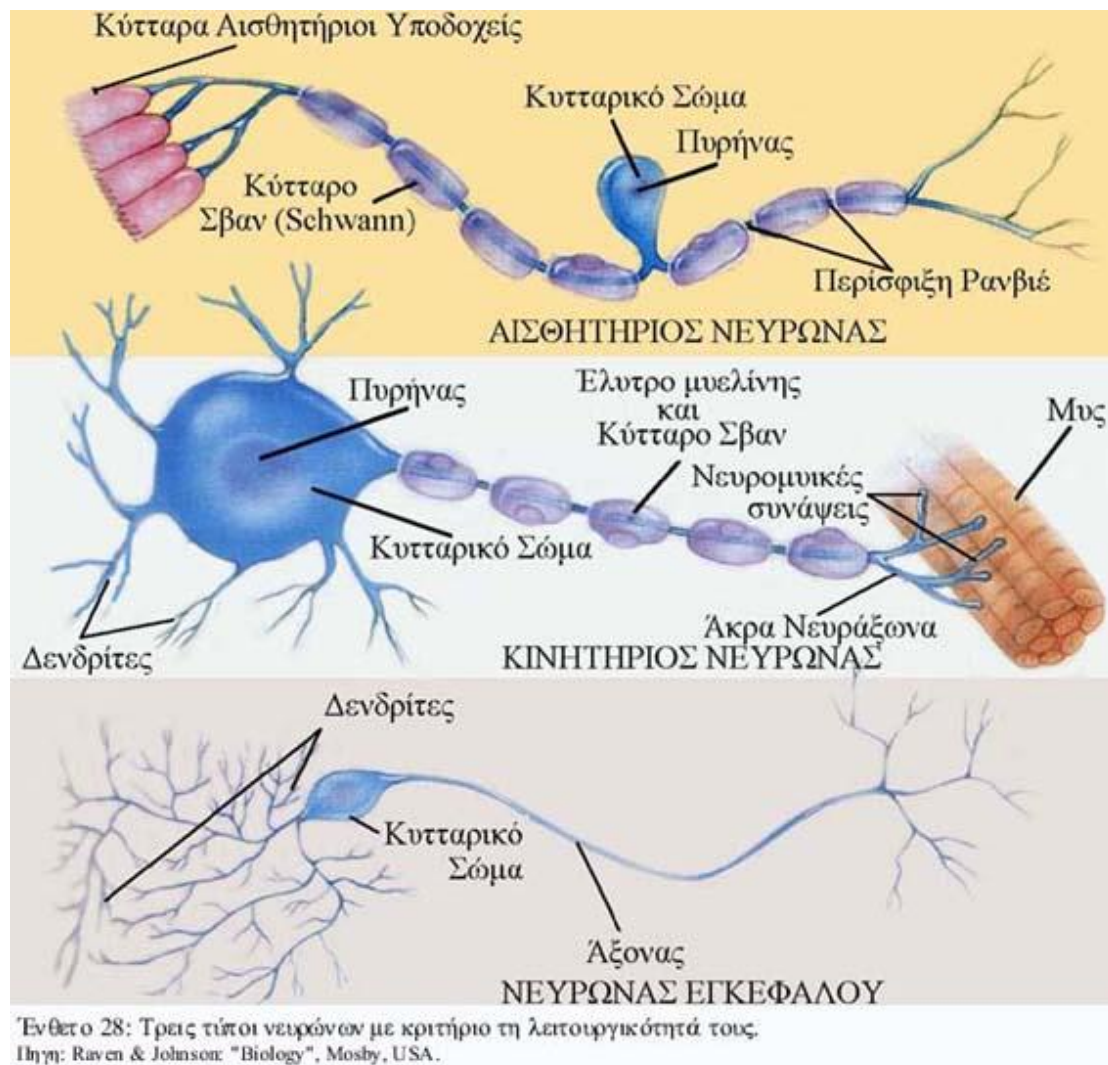
#### 1.2.1. Διαχωρισμός νευρώνων ανάλογα με τη λειτουργία τους

Οι σημαντικότεροι τύποι νευρώνων ανάλογα με τη λειτουργία τους, είναι οι εξής:

1. Οι **αισθητήριοι ή προσαγωγοί νευρώνες**, οι οποίοι έχουν ως λειτουργία να συμμετέχουν στη λήψη ερεθισμάτων από το περιβάλλον, μεταφέροντας τις πληροφορίες από τα αισθητήρια όργανα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Συνδέονται με υποδοχείς εξειδικευμένους να ανιχνεύουν και να απαντούν σε διαφορετικά ερεθίσματα του εσωτερικού και του εξωτερικού περιβάλλοντος. Οι υποδοχείς που είναι ευαίσθητοι σε μεταβολές του φωτός, του ήχου, σε μηχανικά και χημικά ερεθίσματα υπηρετούν την αίσθηση της όρασης, της ακοής, της αφής, της όσφρησης και της γεύσης. Όταν μηχανικά, θερμικά ή χημικά ερεθίσματα στο δέρμα υπερβούν μία συγκεκριμένη ένταση, είναι δυνατόν να προκαλέσουν καταστροφή του ιστού, γεγονός που ενεργοποιεί μια ειδική κατηγορία υποδοχέων, τους αλγοϋποδοχείς (υποδοχείς πόνου). Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούν τόσο προστατευτικά αντανακλαστικά όσο και την αίσθηση του πόνου.
2. Οι **ενδιάμεσοι ή συνδετικοί νευρώνες**, οι οποίοι ονομάζονται και διανευρώνες, οι οποίοι βρίσκονται μεταξύ των αισθητήριων και κινητικών νευρώνων, και

ενσωματώνουν τις πληροφορίες που παρέχουν οι αισθητήριοι νευρώνες και τις μεταδίδουν στους κινητικούς νευρώνες.

3. Οι **κινητικοί** ή **απαγωγοί νευρώνες**, οι οποίοι μεταφέρουν τα μηνύματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα προς τα δραστικά κύτταρα, ελέγχουν τη δραστηριότητα των μυών και εμπλέκονται σε όλα τα είδη συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένης και της ομιλίας.



Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση νευρώνων ανάλογα με τη λειτουργικότητά τους

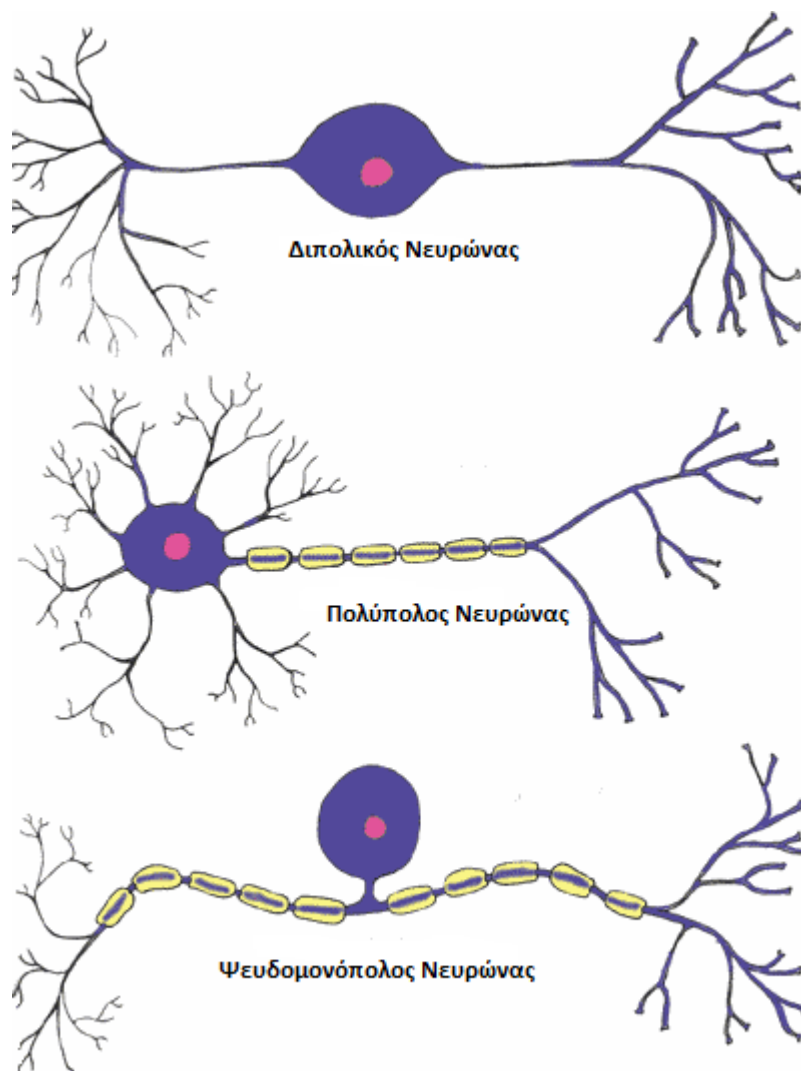
1.2.2. Διαχωρισμός νευρώνων ανάλογα με τον αριθμό το μήκος και τις διακλαδώσεις τις οποίες έχουν

1. **Μονόπολοι** ή καλύτερα **Ψευδομονόπολοι Νευρώνες** με μία αποφυάδα που είναι πολύ κοντή και χωρίζεται σε δύο κλάδους από τους οποίους ο ένας από τους δύο θα λειτουργήσει ως δενδρίτης (τους βρίσκουμε στα Νωτιαία Γάγγλια).



2. **Δίπολοι νευρώνες**, από το σώμα των οποίων εκφύονται ένας άξονας και ένας δενδρίτης με αντίθετους πόλους (τους βρίσκουμε στα δίπολα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς).

3. **Πολύπολοι νευρώνες**, οι οποίοι είναι και οι περισσότεροι νευρώνες. Αποτελούνται από έναν μόνο άξονα και πολλούς δενδρίτες.

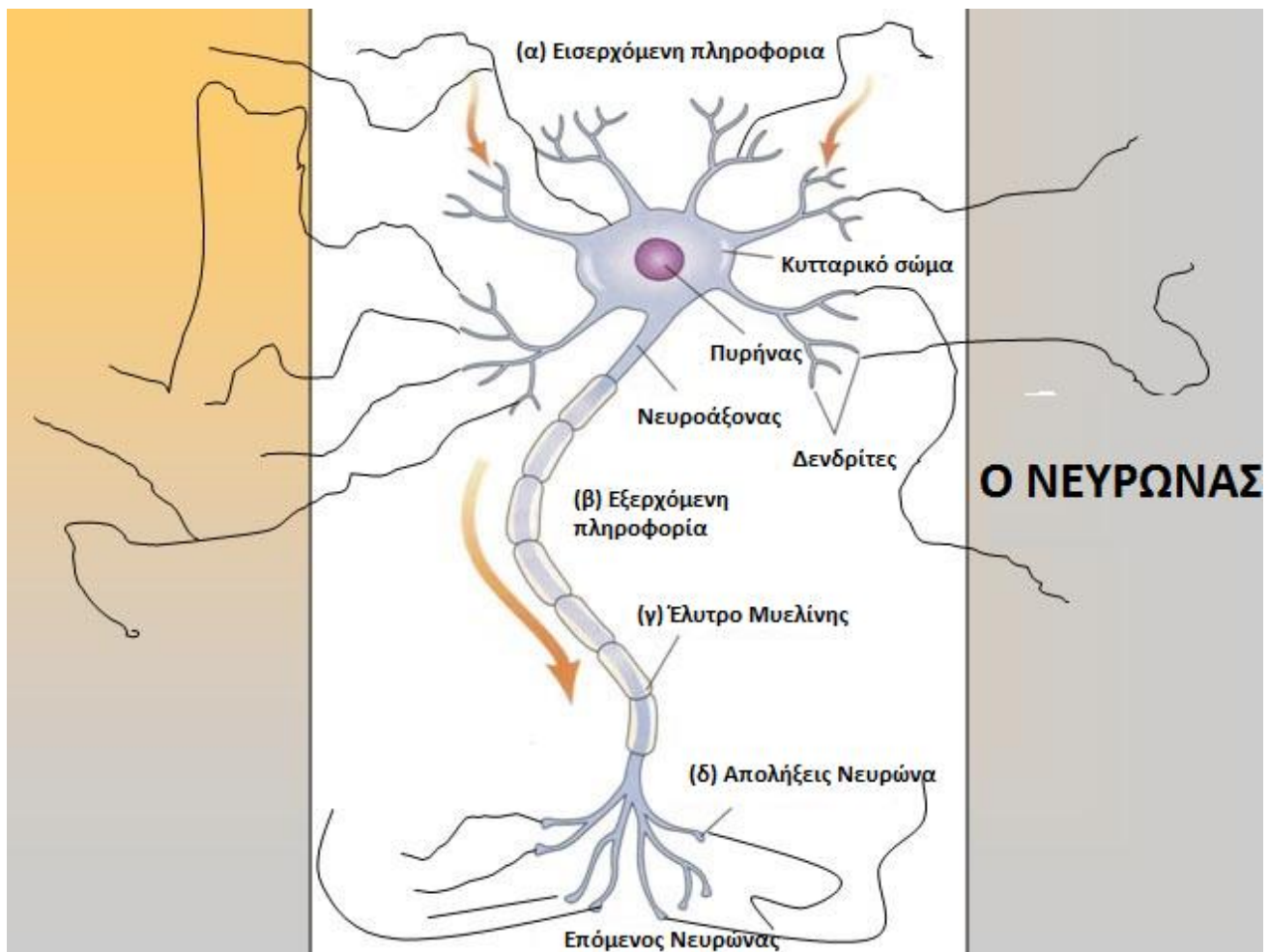


Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση των διαφόρων νευρώνων

### 1.2.3. Ανατομία και ιστολογία των νευρωνων

Χαρακτηριστικό γνώρισμα των νευρώνων είναι η μεγάλη ασυμμετρία στο σχήμα. Υπάρχουν πολλοί τύποι νευρώνων που διαφέρουν στη μορφή. Παρόλα αυτά, ένας τυπικός νευρώνας αποτελείται στην μορφή του από 4 καθορισμένες περιοχές:

1. Το **κυτταρικό σώμα**, το οποίο είναι το μεγαλύτερο κεντρικό τμήμα του νευρώνα. Αποτελεί το κέντρο μεταβολισμού του κυττάρου και περιλαμβάνει τον πυρήνα, το ενδοπλασματικό δίκτυο και άλλα βασικά κυτταρικά οργανίδια από τα οποία εκφύονται οι δενδρίτες και ο νευροάξονας. Το μέγεθος του σώματος του νευρώνα είναι γύρω στα 25  $\mu\text{m}$ , όχι πολύ μεγαλύτερο από τον πυρήνα που περιέχει.
2. Τους **δενδρίτες** που εκφύονται από το κυτταρικό σώμα, και οι οποίοι είναι πολλοί και διακλαδιζόμενοι και χρησιμεύουν στο να λαμβάνουν μηνύματα από τους άλλους νευρώνες. Το τυπικό μέγεθος τους είναι 1  $\mu\text{m}$ .
3. Το **νευροάξονα** που ονομάζεται και δενδρίτης ή νευρική ίνα ή απλά άξονας. Ο νευροάξονας είναι μια λεπτή ίνα που μπορεί να είναι μέχρι και δεκάδες χιλιάδες φορές μεγαλύτερη σε μήκος από τη διάμετρο του σώματος. Κύρια λειτουργία αυτής της ίνας είναι η μεταφορά νευρικών σημάτων σε μήκος από 0,1 mm έως 2m. Κάθε νευρώνας διαθέτει μόνο ένα άξονα, αλλά συχνά αυτός ο άξονας μπορεί να διακλαδίζεται έντονα, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η επικοινωνία με πολλά κύτταρα-στόχους.
4. Τις **απολήξεις του άξονα** που ονομάζονται και συναπτικά κομβία ή συνάψεις και η κύρια λειτουργία τους είναι να λαμβάνουν και να μεταδίδουν νευρικά σήματα. Ο νευρώνας που μεταδίδει σήματα προς μια σύναψη ονομάζεται προσυναπτικός ενώ ο νευρώνας που λαμβάνει σήματα (δηλ. δέχεται τις νευρικές απολήξεις ενός άλλου νευρώνα) ονομάζεται μετασυναπτικός. Ένας νευρώνας μπορεί να είναι ταυτόχρονα και προσυναπτικός και μετασυναπτικός. Δηλαδή σε κάποιες απολήξεις να λαμβάνει σήματα και σε κάποιες άλλες συνάψεις να άγει σήματα.

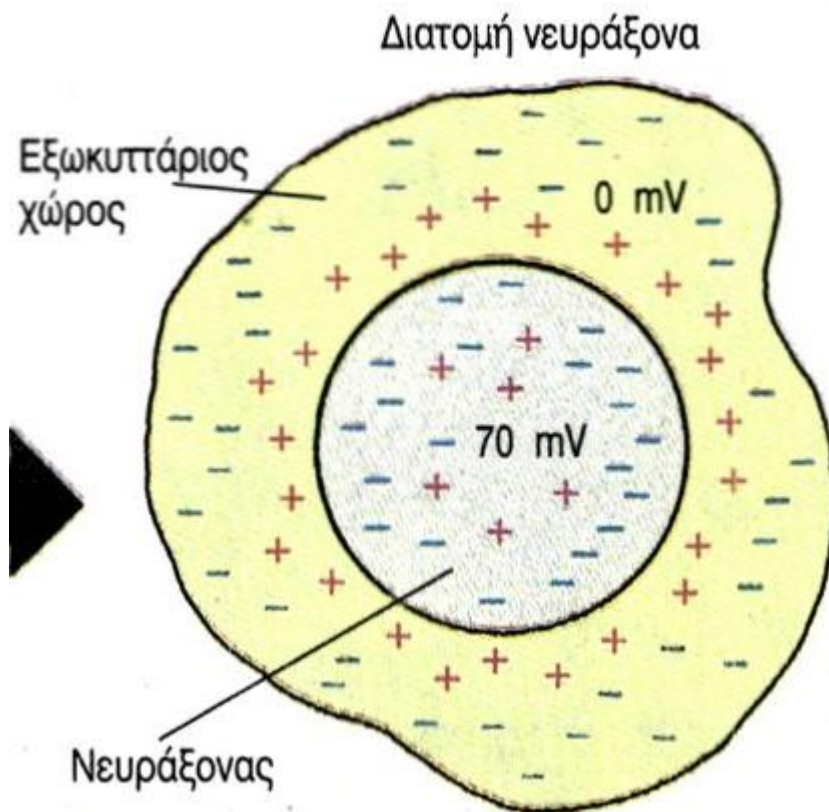


Εικόνα 4: Ανατομία του άξονα

### 1.3. Ενεργειακά χαρακτηριστικά της μεμβράνης του νευρώνα

#### 1.3.1. Τι είναι η διαφορά δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης

Σε όλα τα κύτταρα υπάρχει διαφορά δυναμικού μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού της κυτταρικής μεμβράνης που είναι γνωστή ως διαφορά δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης ή πιο απλά ως μεμβρανικό δυναμικό (membrane potential). Με άλλα λόγια η μεμβράνη των κυττάρων χαρακτηρίζεται από μια πόλωση, μια διαφορά δυναμικού μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού της κυτταρικής μεμβράνης. Η διαφορά αυτή του δυναμικού είναι χαρακτηριστική για κάθε είδος κυττάρου και έχει μέγεθος μερικές δεκάδες millivolt (mV). Στη δημιουργία και διατήρηση αυτής της διαφοράς δυναμικού συντελεί κυρίως η ημιπερατή φύση της κυτταρικής μεμβράνης.

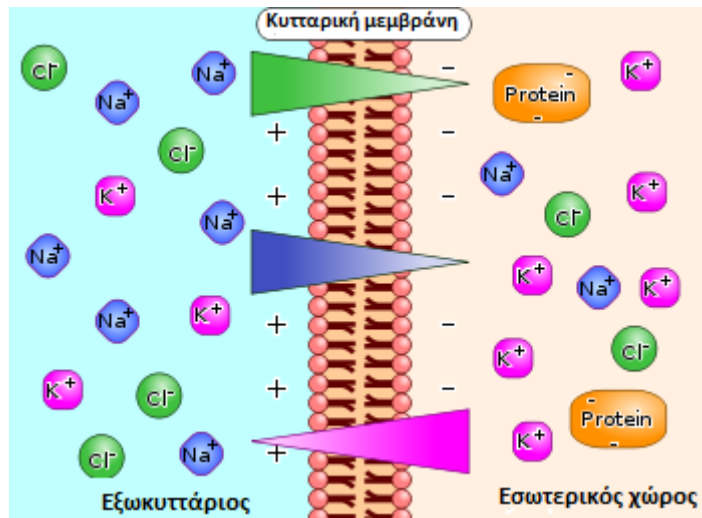


Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση διαφοράς δυναμικού της μεμβράνης

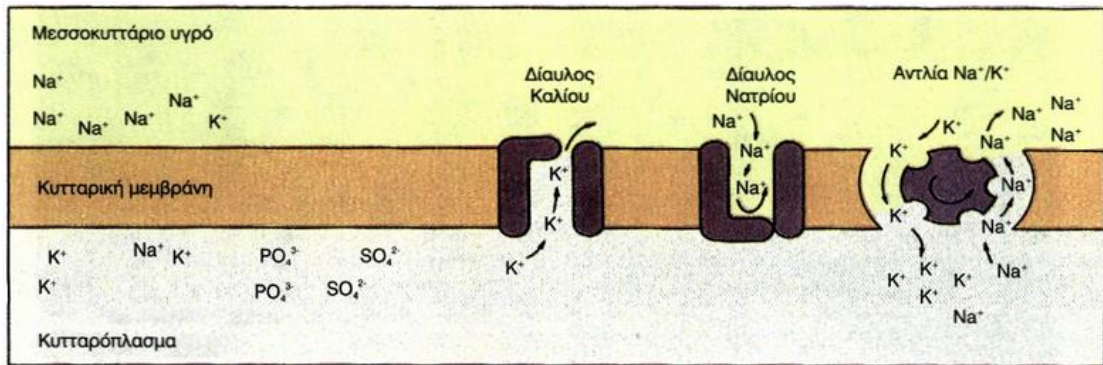
### 1.3.2. Πώς δημιουργείται η διαφορά δυναμικού

Στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης ενός νευρώνα που βρίσκεται σε ηρεμία, δηλαδή που δε δέχεται ερεθίσματα, υπάρχει υψηλή συγκέντρωση ιόντων νατρίου ( $\text{Na}^+$ ), ενώ στην εσωτερική επιφάνεια υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση ιόντων καλίου ( $\text{K}^+$ ) και αρνητικών ιόντων (όπως  $\text{PO}_4^{3-}$   $\text{SO}_4^{2-}$  κ.ά.). Η μεμβράνη διατηρεί την άνιση αυτή κατανομή των ιόντων με τη βοήθεια ενός μηχανισμού ενεργητικής μεταφοράς, της **αντλίας  $\text{Na}^+/\text{K}^+$** , που βρίσκεται στη μεμβράνη του νευρικού κυττάρου. Η αντλία  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  για κάθε τρία  $\text{Na}^+$  που απομακρύνει από το εσωτερικό του κυττάρου μεταφέρει ταυτόχρονα στο εσωτερικό δύο  $\text{K}^+$ . Τα αρνητικά ιόντα διαχέονται ελάχιστα.

Η μεγάλη συγκέντρωση θετικών ιόντων στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης και αρνητικών ιόντων στην εσωτερική δημιουργούν διαφορά δυναμικού. Το δυναμικό αυτό ονομάζεται δυναμικό ηρεμίας και είναι περίπου  $-70 \text{ mV}$  (επειδή η εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης είναι ηλεκτραρνητικά φορτισμένη σε σχέση με την εξωτερική). Η μεμβράνη του νευρώνα διατηρεί το **δυναμικό ηρεμίας** για όσο διάστημα δε δέχεται κάποιο ερέθισμα ή, όταν δέχεται ερεθίσματα, με ένταση μικρότερη από κάποια οριακή τιμή.



(α)



(β)

Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση (α) της διαφοράς των συγκεντρώσεων των ιόντων στις αντίθετες πλευρές μιας κυτταρικής μεμβράνης και (β) των διαύλων καλίου-νατρίου και της αντλίας  $\text{Na}^+/\text{K}^+$

Μολονότι όλα τα κύτταρα του σώματός μας είναι πολωμένα, έχουν δηλαδή μια διαφορά δυναμικού στην κυτταρική τους μεμβράνη δεν είναι όλα τους διεγέρσιμα.

Διεγέρσιμο κύτταρο είναι το κύτταρο εκείνο το οποίο μπορεί να ανταποκρίνεται σε ένα ερέθισμα που δέχεται με παραγωγή ηλεκτρικού σήματος που μεταφέρεται αμείωτο κατά μήκος της μεμβράνης. Διεγέρσιμα κύτταρα είναι τα νευρικά κύτταρα (νευρώνες), τα μυϊκά κύτταρα και πολλά κύτταρα αισθητηρίων υποδοχέων.

Όταν ένα κύτταρο δεν δέχεται κανένα ερέθισμα τότε η διαφορά δυναμικού της κυτταρικής του μεμβράνης ονομάζεται δυναμικό ηρεμίας (resting potential). Το δυναμικό ηρεμίας εξαρτάται από το είδος του κυττάρου και κυμαίνεται από  $-50$  μέχρι  $-150\text{mV}$  με

ηλεκτραρνητικότερο πάντα το εσωτερικό του κυττάρου. Στους νευρώνες, το δυναμικό ηρεμίας, κυμαίνεται μεταξύ  $-40$  έως  $-75$  mV, 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.

Όταν τα διεγέρσιμα κύτταρα δέχονται ερεθίσματα, τότε απαντούν σε αυτά μεταβάλλοντας το δυναμικό της μεμβράνης τους είτε:

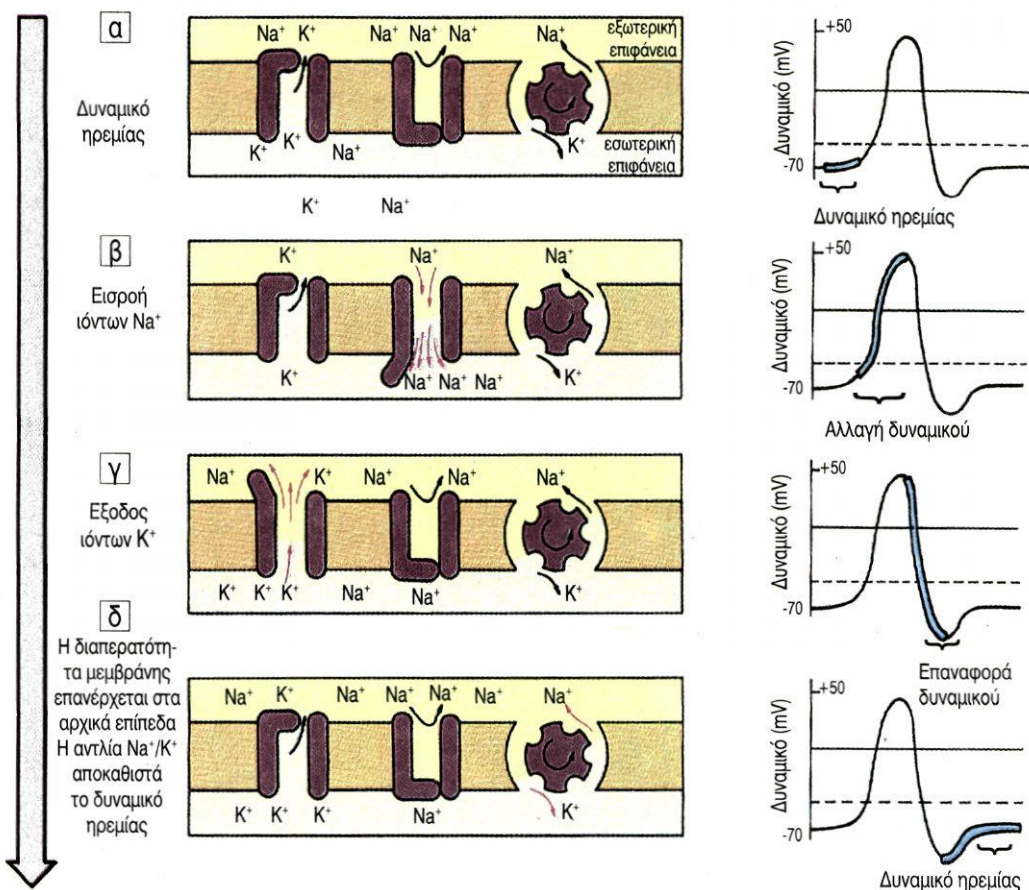
- αυξάνοντάς το, δηλαδή το δυναμικό μεμβράνης γίνεται περισσότερο αρνητικό σχετικά με το δυναμικό ηρεμίας. Το φαινόμενο αυτό λέγεται **υπερπόλωση**.
- είτε μειώνοντάς το, δηλαδή το δυναμικό μεμβράνης γίνεται λιγότερο αρνητικό σε σχέση με το δυναμικό ηρεμίας. Το φαινόμενο αυτό λέγεται **εκπόλωση**.

Το φαινόμενο κατά το οποίο το δυναμικό της μεμβράνης επιστρέφει στο δυναμικό ηρεμίας ύστερα από υπερπόλωση ή εκπόλωση, λέγεται **επαναπόλωση**.

### 1.3.3. Πώς δημιουργείται ο ερεθισμός

Οι μεταβολές του περιβάλλοντος αποτελούν ερεθίσματα, τα οποία επιδρούν στο δυναμικό ηρεμίας. Όταν ένας νευρώνας δεχτεί σε κάποιο σημείο της μεμβράνης του ερέθισμα με ένταση μεγαλύτερη από μία συγκεκριμένη τιμή, που διαφέρει από νευρώνα σε νευρώνα, τότε αυξάνεται, για 1 msec, περίπου, η διαπερατότητα της μεμβράνης σε ιόντα νατρίου. Τα  $\text{Na}^+$  εισρέουν (λόγω διαφοράς στη συγκέντρωση) μαζικά στο κύτταρο, η εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης φορτίζεται θετικά σχέση με την εξωτερική και η διαφορά του δυναμικού φτάνει στη τιμή των  $+50$  mV περίπου (εικ. 1.7β). Στη συνέχεια, αυξάνεται, για μικρό διάστημα, η διαπερατότητα στα ιόντα καλίου, αυτά εξέρχονται (λόγω διαφοράς στη συγκέντρωση) μαζικά από το κύτταρο και το δυναμικό της μεμβράνης φτάνει σε τιμές μικρότερες των  $-70$  mV (εικόνα 7γ).

Όταν η διαπερατότητα της μεμβράνης επανέλθει στα επίπεδα που βρισκόταν πριν από την επίδραση του ερεθίσματος, και με τη βοήθεια της αντλίας  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , η κατανομή των ιόντων επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα και αποκαθίσταται το δυναμικό ηρεμίας στα  $-70$  mV (εικόνα 7δ).



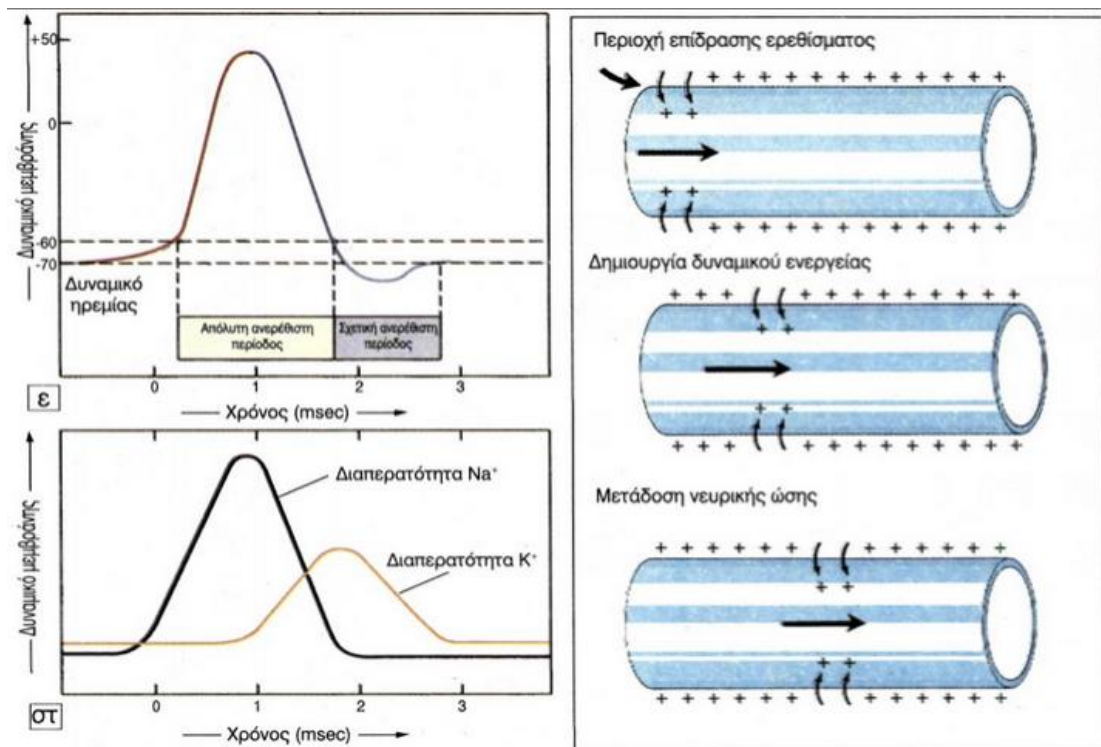
Εικόνα 7: Δημιουργία δυναμικού ενέργειας στη μεμβράνη του νευροάξονα

Οι σύντομες μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης (δυναμικό ενεργείας) αποτελούν το ερέθισμα για αντίστοιχες αλλαγές σε γειτονικές περιοχές της μεμβράνης. Με αυτό τον τρόπο το δυναμικό ενεργείας μεταδίδεται κατά μήκος του νευράξονα και αποτελεί τη **νευρική ώση**.

Τα ερεθίσματα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν δημιουργία νευρικής ώσης είναι χημικά, ηλεκτρικά, μηχανικά, θερμικά κ.ά. Ερεθίσματα με ένταση μικρότερη από μια οριακή τιμή δεν προκαλούν νευρική ώση.

Η χορήγηση ενός νέου ερεθίσματος στο κύτταρο στη διάρκεια της εκπόλωσης και στην αρχή της επαναπόλωσης δεν μπορεί να προκαλέσει νέο δυναμικό ενεργείας όποια ένταση και αν έχει αυτό το ερέθισμα. Την χρονική αυτή περίοδο ονομάζουμε **απόλυτη ανερέθιστη περίοδο**. Αυτή η περίοδος διαρκεί 0,5-2 msec από τη δημιουργία νευρικής ώσης. Αμέσως μετά και μέχρι το τέλος του δυναμικού ενεργείας ακολουθεί η **σχετική ανερέθιστη περίοδος**, κατά την οποία ερέθισμα μεγαλύτερης έντασης του συνήθους μπορεί να

προκαλέσει νέο δυναμικό ενεργείας. Ισχύει βέβαια πάντα ο νόμος «όλο ή ουδέν» και στο κύτταρο δημιουργείται πάντα το ίδιο δυναμικό ενέργειας που μεταδίδεται αναλλοίωτο κατά μήκος της μεμβράνης.



Εικόνα 8: Μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης, στη διαπερατότητα των Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, και σχηματική αναπαράσταση της μετάδοσης της νευρικής ώσης



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΒΑΣΙΚΑ ΓΑΓΓΛΙΑ

#### 2.1. Ορισμός

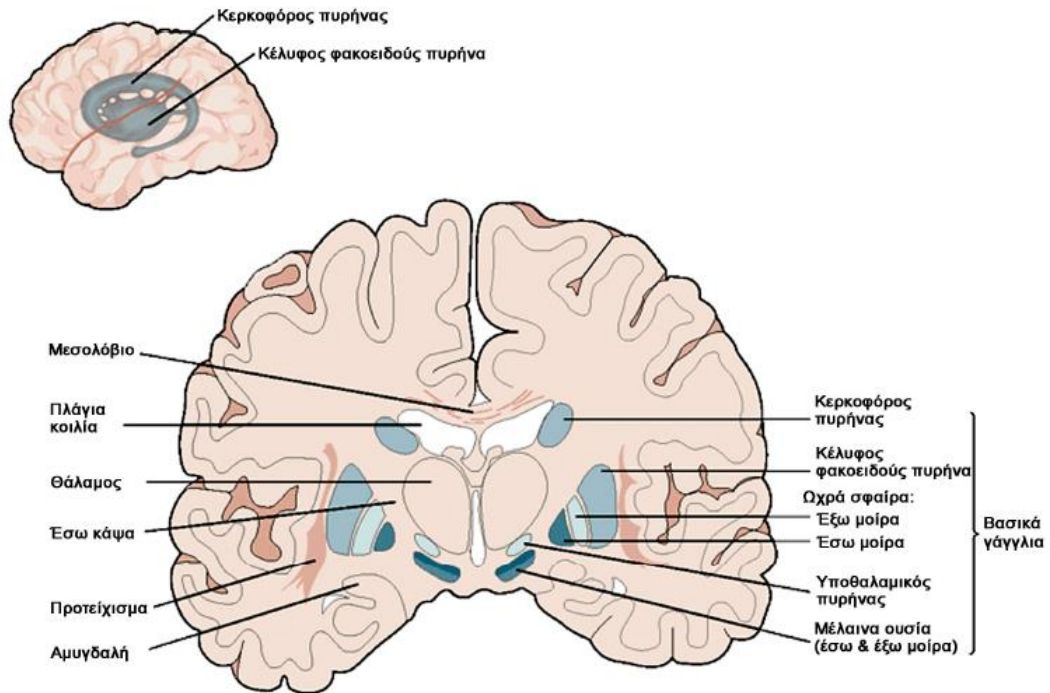
Βασικά γάγγλια (basal ganglia) είναι μία ομάδα πυρήνων του εγκεφάλου οι οποίοι αλληλοσυνδέονται μεταξύ τους, δηλαδή μια ομάδα ευρέως διασυνδεδεμένων υποφλοιϊκών δομών του εγκεφάλου και έχουν τις εξής ιδιότητες:

- Ένεκα της τους θέσης στον εγκέφαλο επηρεάζουν την κινητική συμπεριφορά, το συναίσθημα και τις γνωστικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού,
- Συσχετίζονται με τα συμπτώματα πολλών διαταραχών, όπως η νόσος Parkinson, η χορεία Huntington, ο ημιβαλλισμός, η σχιζοφρένεια και οι αγχώδεις διαταραχές.

#### 2.2. Δομές Βασικών Γαγγλίων

Η σύγχρονη επιστημονική θεωρεί ότι τα βασικά γάγγλια αποτελούνται από τις εξής δομές (Kandel et al., 1996):

- Κερκοφόρος πυρήνας,
- Κέλυφος φακοειδούς πυρήνα,
- Ωχρά σφαίρα,
- Υποθαλαμικός πυρήνα
- Μέλαινα ουσία



Εικόνα 9: Δομές Βασικών Γαγγλίων

(από Μιχμίζος Κ. (2011), Ανάπτυξη υπολογιστικών και μαθηματικών μοντέλων βιολογικών νευρώνων για τη μελέτη και τον έλεγχο της παθοφυσιολογίας της κίνησης, Διδακτορική Διατριβή. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Ελλάδα)

### 2.2.1. Κερκοφόρος πυρήνας και Κέλυφος Φακοειδούς Πυρήνα

Ο κερκοφόρος πυρήνας (caudate nucleus) και το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα (putamen) είναι δομές του βασικού γαγγλίου οι οποίες αποτελούνται από τα ίδια είδη κυττάρων και συνενώνονται στο πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου, και μαζί αποτελούν το ραβδωτό (striatum – STR).



Εικόνα 10: Κερκοφόρος Πυρήνα και Κέλυφος Φακοειδούς Πυρήνα

### 2.2.1.1. Ραβδωτό

Το ραβδωτό ή νεοραβδωτό (neostriatum) είναι η κύρια είσοδος του συστήματος των βασικών γαγγλίων. Το ραβδωτό διαμερίζεται με κριτήριο τους υποδοχείς της ντοπαμίνης (Smith et al., 1998) στο:

- Το τμήμα που κυριαρχούν οι υποδοχείς τύπου D1 και ονομάζεται D1-ραβδωτό,
- Το τμήμα που κυριαρχούν οι υποδοχείς τύπου D2 και ονομάζεται D2-ραβδωτό.

Συγχρόνως το ραβδωτό διαμερίζεται:

- Στο κοιλιακό ραβδωτό (ventral striatum),
- Στον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens).

### 2.2.2. Ωχρά Σφαίρα

Η Ωχρά Σφαίρα (globus pallidus – GP) είναι δομή του βασικού γαγγλίου η οποία προέρχεται από το διάμεσο εγκέφαλο. Η ωχρά σφαίρα μαζί με το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα συναποτελούν τον φακοειδή πυρήνα (lenticular nucleus), λόγω του σφηνοειδούς σχήματος που έχουν ως σύνολο. Η ωχρά σφαίρα διαιρείται σε:

- Εξωτερική μοίρα (external – GPe)
- Εσωτερική μοίρα (internal – GPi)

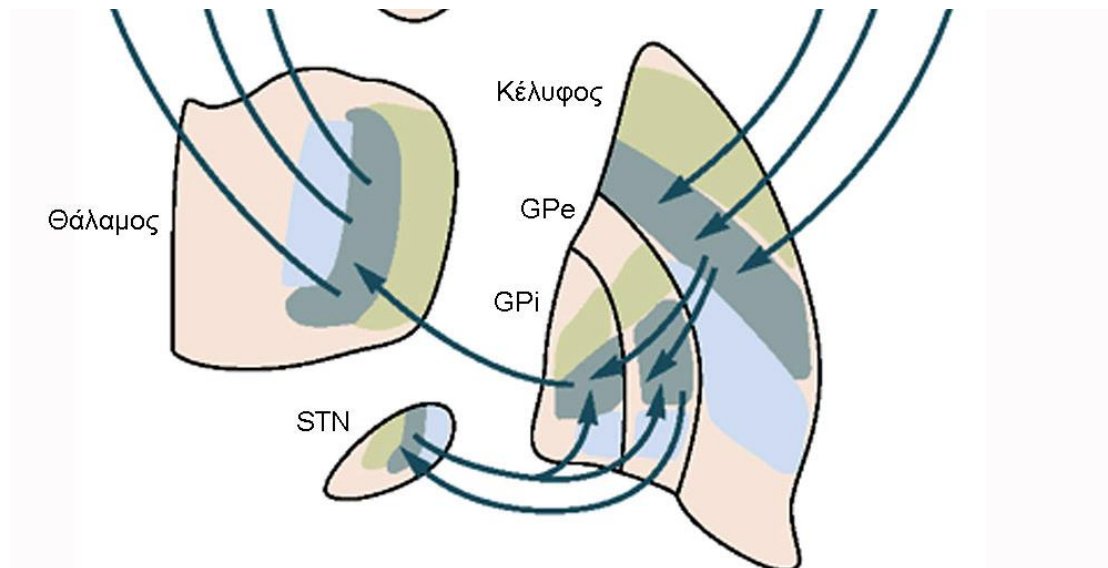
Οι δύο μοίρες αποτελούνται από κλειστούς πυρήνες οι οποίοι περιβάλλονται από τοιχώματα μυελίνης. Λειτουργικός σκοπός της ωχράς σφαίρας είναι να συμμετέχει σε μεταιχμιακές και κινητικές διεργασίες, και στον προγραμματισμό και την αναχαίτιση της κίνησης μέσω του ραχιαίου συμπλέγματος ραβδωτού – ωχράς σφαίρας.



Εικόνα 11: Ωχρά Σφαίρα

### 2.2.3. Υποθαλαμικός Πυρήνας

Ο υποθαλαμικός πυρήνας (subthalamic nucleus – STN), είναι ένας μικρός πυρήνας, αμφίκυρτης δομής, με πυκνά διατεταγμένους νευρώνες. Είναι το κύριο μέρος του υποθαλάμου που βρίσκεται κάτω από τον θάλαμο (όπως άλλωστε υποδηλώνει και η ονομασία υποθαλαμικός) και συγκεκριμένα στον άνω μέσο εγκέφαλο, μεταξύ της αβέβαιης ζώνης (zona incerta) και της μέλαινας ουσίας. Περιβάλλεται από πυκνές δεσμίδες εμμύλων νευρικών ινών, όπως η έσω κάψα. Στο άνθρωπο, έχει διαστάσεις 3 x 5 x 12 mm και περιέχει περίπου 560.000 κύτταρα (Hardmann et al., 2002). Τον περιέγραψε για πρώτη φορά ο Jules Bernard Luys το 1865, από το όνομα του οποίου προήλθε και η συχνή αναφορά του ως *σώμα Luys* ή *Luysi*. Ο υποθαλαμικός πυρήνας αποτελεί, μαζί με το ραβδωτό, τα βασικά στοιχεία εισόδου στα βασικά γάγγλια.



Εικόνα 12: Θέση υποθαλαμικού πυρήνα (STN), στον εγκέφαλο

Ο κύριος τύπος νευρώνα που συναντάμε, είναι είναι ο *προβλητικός νευρώνας* (projection neuron) με κύρια χαρακτηριστικά:

- μακρύ νευράξονα (Lozano et al., 2002)
- Αποτελείται από δύο έως οκτώ κύριους δενδρίτες
- Από αυτούς τους κύριους δενδρίτες, εκφύονται λεπτότερες δενδριτικές δομές σε σχήμα ελλειψοειδές και παρόμοιο με αυτό του ίδιου του πυρήνα
- Οι δενδρίτες των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, έχουν τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. έχουν τον μεγάλο άξονά τους παράλληλο στον μεγάλο άξονα του κυτταρικού σώματος με αποτέλεσμα να καθιστά τον πυρήνα αυτό κατάλληλο για καταγραφή της ηλεκτρικής του δραστηριότητας
  2. κάμπτονται στα σύνορα του πυρήνα και έτσι οι συνδέσεις του περιορίζονται εντός αυτού (με εξαίρεση το έσω σύνορο).
- Θεωρείται «κλειστός» αφού βάσει των παραπάνω χαρακτηριστικών των νευρώνων του λαμβάνει πληροφορίες σχεδόν εξ' ολοκλήρου εντός της περιοχής του (Temel et al., 2005)

Οι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα είναι:

- Κατά πλειονότητα γουτανεμινεργικοί, με αποτέλεσμα οι απαγωγές από αυτόν συνδέσεις να είναι διεγερτικές
- Ένα μικρό ποσοστό (περίπου 7.5%) ενδονευρώνων είναι ανασταλτικοί (εκλύοντας GABA νευροδιαβιβαστές) αλλά η αλληλεπίδραση του περιορίζεται τοπικά εντός του πυρήνα.

Ο υποθαλαμικός πυρήνας επίσης χωρίζεται σε τρεις περιοχές:

1. Σωματοκινητική
2. Συνειρμική
3. Μετ αιχμιακή

κατά τοπογραφική αντιστοιχία με τη διασύνδεση των βασικών γαγγλίων και κάθε περιοχή του πυρήνα συμμετέχει στο αντίστοιχο κύκλωμα.

#### 2.2.4. Μέλαινα ουσία

Η μέλαινα ουσία (*substantia nigra – SN*) έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Είναι ο πιο μεγάλος σε μέγεθος πυρήνας του μέσου εγκεφάλου.
- Συμμετέχει σε πολλές ψυχοκινητικές λειτουργίες όπως είναι η κίνηση των ματιών, ο προγραμματισμός της κίνησης, η ανταμοιβή, η αναζήτηση, η εκμάθηση και ο εθισμός.
- Έχει σκούρο χρώμα, χάριν του οποίου οφείλεται η ονομασία της και το οποίο:
  - ο την ξεχωρίζει από τις γειτονικές δομές και στο οποίο αποδίδεται η ονομασία της
  - ο σχετίζεται με τα υψηλά επίπεδα νευρομελανίνης στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες που την αποτελούν

- Διαιρείται σε δύο μοίρες:
  - ο τη **συμπαγή μοίρα** (pars compacta – SNc),
  - ο και τη **δικτυωτή μοίρα** (pars reticulata – SNr), η οποία διαχωρίζεται με την έσω κάψα από την εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi), η οποία μοιάζει στη δομή και τη λειτουργία με τον πυρήνα SNr, και αποτελείται και αυτή σε μεγάλο βαθμό από GABA νευρώνες (όπως και ο πυρήνας SNr). Η έσω κάψα μαζί με την εσωτερική μοίρα αποτελούν, τους βασικούς πυρήνες εξόδου του δικτύου των βασικών γαγγλίων.

### 2.3. Ρόλος των βασικών γαγγλίων στην κίνηση

Τα βασικά γάγγλια έχουν ρόλο σε κινητικές, γνωστικές και συνειρμικές λειτουργίες. Φαίνεται όμως ότι πιο σημαντική είναι η συμμετοχή τους στον κινητικό έλεγχο, και ειδικότερα στην εκούσια κίνηση. Ο ακριβής τρόπος που επιδρούν σε αυτήν όμως, είναι ακόμα υπό μελέτη, και οι περισσότερες προσεγγίσεις βρίσκονται στο πεδίο των θεωριών και των υποθέσεων.

#### 2.3.1. Κατηγορίες λειτουργιών που αποδίδονται στα βασικά γάγγλια

Οι λειτουργίες που αποδίδονται στα βασικά γάγγλια εμπίπτουν σε δύο γενικές κατηγορίες (Heida et al., 2008):

- Σε εκείνες που συνδέονται άμεσα με την παραγωγή της κίνησης (δηλαδή την επιλογή ή παρεμπόδιση συγκεκριμένων, μεταξύ τους ανταγωνιστικών κινητικών επιλογών), την απελευθέρωση και επιλογή κινήσεων και τη ρύθμιση ταχύτητας
- Σε εκείνες που συντελούν στην ενδυνάμωση των φλοιο-ραβδωτών συνδέσεων, που πιθανώς έχουν ρόλο στη εκμάθηση των ακολουθιών των κινήσεων

#### 2.3.2. Υποθέσεις για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων

Οι τέσσερις βασικές, ξεχωριστές μεταξύ τους **υποθέσεις** για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων, είναι συνοπτικά οι εξής:

- **Επιλογή δράσης:** Βασίζεται στο άμεσο μονοπάτι συνδεσιμότητας, το οποίο θα αναλυθεί σε επόμενη παράγραφο, και σύμφωνα με αυτή το ραβδωτό επιλέγει μέσω της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας, την ενεργοποίηση του θαλάμου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του φλοιού, ώστε κάθε φορά να επιλέγεται συγκεκριμένο κινητικό πρόγραμμα (Mink, 1996).
- **Παραγωγή ακολουθιών δράσεων:** Σύμφωνα με αυτή, τα βασικά γάγγλια έχουν ουσιώδη ρόλο στην εκμάθηση και αναπαραγωγή ακολουθιών δράσεων (Berns & Sejnowski, 1998).
- **Μείωση διάστασης:** Τα βασικά γάγγλια αποτελούν τον διακόπτη που 'συμπιέζει' τις πληροφορίες που λαμβάνει από όλες τις περιοχές του φλοιού, και τις μεταφέρει στον εμπρόσθιο φλοιό (Bar-Gad, 2003).
- **Ενισχυτική μάθηση:** Η ντοπαμίνη θεωρείται μέσο υλοποίησης σχεδίων μάθησης. Η ροή ντοπαμίνης χρησιμοποιείται ως 'ανταμοιβή' από τα βασικά γάγγλια για να διαμορφωθούν οι κατάλληλες συνάψεις στο σύστημα (Houk et al., 1995).

#### 2.4. Διασύνδεση Βασικών γαγγλίων στο κινητικό σύστημα

Σε κάθε διεργασία με την οποία σχετίζεται η λειτουργία των βασικών γαγγλίων (σωματοκινητική, συνειρμική, μεταιχμιακή), συμμετέχουν και στα αντίστοιχα κυκλώματα. Συμμετέχοντας τα βασικά γάγγλια στα σχετικά κυκλώματα, επιτυγχάνουν τη διασύνδεσή τους με τον εγκεφαλικό φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Όσον αφορά το κινητικό κύκλωμα, το οποίο εξετάζουμε (και το οποίο φαίνεται ότι είναι και το πιο σημαντικό), τα βασικά γάγγλια αποτελούν δομικό στοιχείο των υποφλοιϊκών δικτύων επανεισόδου που εξασφαλίζουν τον έλεγχο της κίνησης. Συγκεκριμένα δέχονται την κύρια είσοδο από τον φλοιό και τον θάλαμο και επιστρέφουν την έξοδο πίσω στο φλοιό (μέσω του θαλάμου) και στο εγκεφαλικό στέλεχος.

Οι πυρήνες εισόδου των βασικών γαγγλίων είναι:

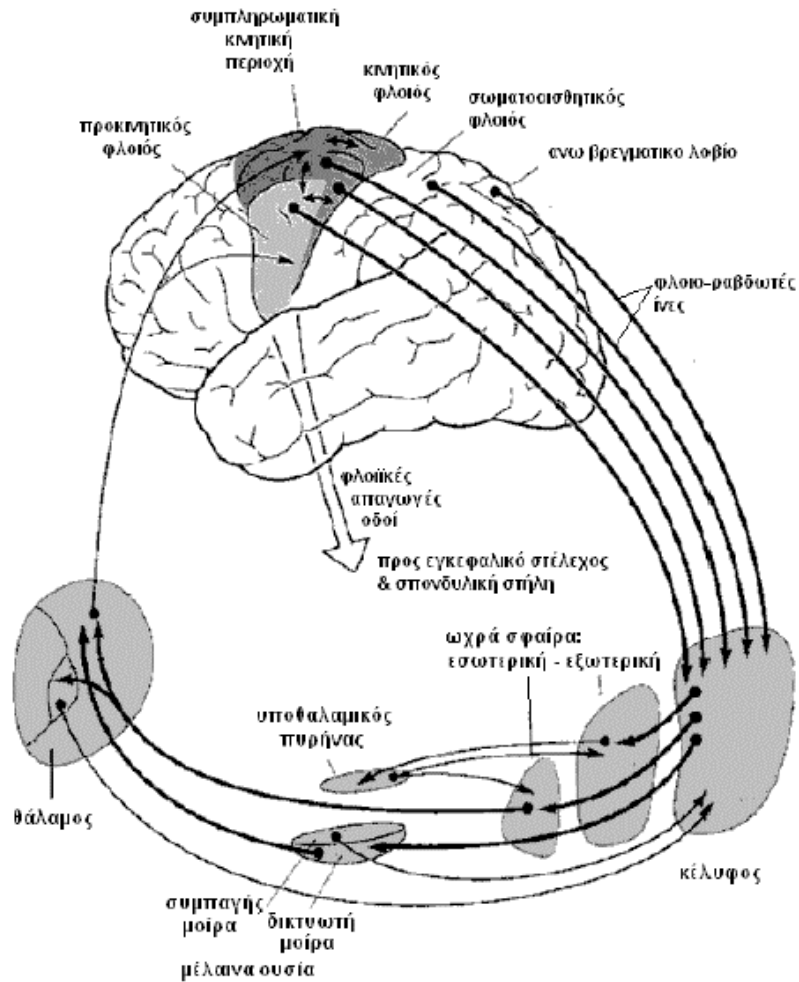
- Το ραβδωτό, το οποίο αποτελεί και τον βασικό αποδέκτη προσαγωγών εισόδων από τον φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Οι νευρώνες του ραβδωτού προβάλλουν στους δύο πυρήνες που αποτελούν τις κύριες εξόδους των βασικών γαγγλίων (την ωχρά σφαίρα και τη μέλαινα ουσία), ενώ ταυτόχρονα δέχονται νευροτροποποιητική είσοδο (ντοπαμινεργικοί νευρώνες) από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNc). Καταστροφή ή νέκρωση 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 και 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).

Οι πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων είναι:

- η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr) και
- η εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi)

Από τους δύο αυτούς πυρήνες εκφύονται οι απαγωγές ίνες οι οποίες καταλήγουν σε πυρήνες του θαλάμου. Οι πυρήνες του θαλάμου με τη σειρά τους προβάλλουν στον κινητικό φλοιό, την συμπληρωματική κινητική περιοχή, τον προμετωπιαίο φλοιό και τον προκινητικό φλοιό. Με αυτές τις συνδέσεις και διαμέσου 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.





Εικόνα 13: Διασύνδεση των βασικών γαγγλίων στο κινητικό κύκλωμα  
 (Παπαστάθης Ι.Α. (2012) Προσομοίωση Δικτύου Βιολογικών Νευρώνων με χρήση Μοντέλων Izhikevich οδηγούμενων από Δυναμικά Τοπικού Πεδίου. Διπλωματική Εργασία. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Ελλάδα)

#### 2.4.1. Ποιοτικά μοντέλα λειτουργικής οργάνωσης και συνδεσιμότητας των βασικών γαγγλίων

Αν και τα μοντέλα μονοπατιών που έχουν προταθεί για ποιοτική περιγραφή της συνδεσιμότητας και της λειτουργίας τους σαφώς εμφανίζουν ελλείψεις, έχουν χρησιμοποιηθεί ως οδηγός έρευνας για την ανάπτυξη πληρέστερων προτάσεων.

#### 2.4.1.1. Κλασικό μοντέλο άμεσου – έμμεσου μονοπατιού

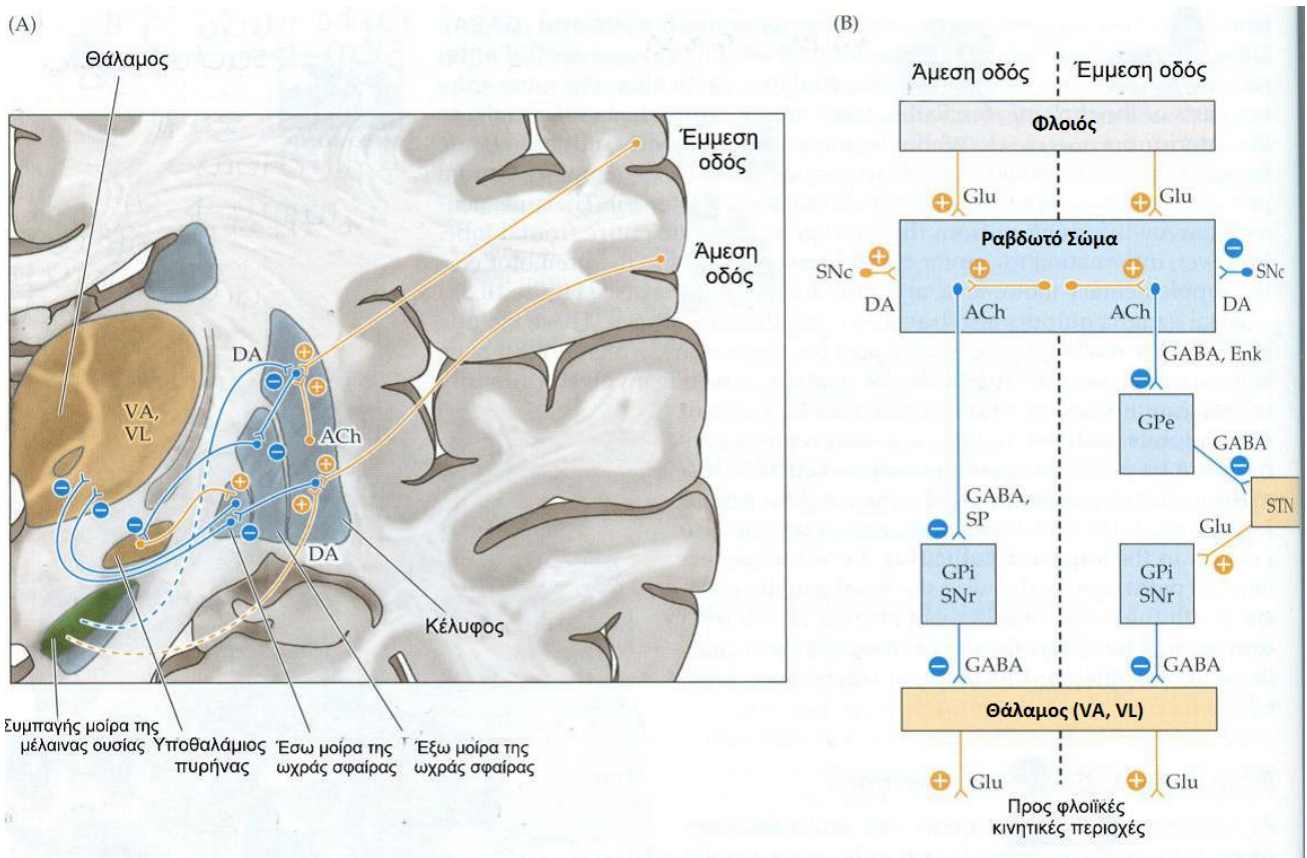
Το κλασικό μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού:

- δίνει έμφαση σε δυο αντιτιθέμενες οδούς που λέγονται άμεσο και έμμεσο μονοπάτι
- οι δύο αυτές οδοί αποτελούν τα βασικά δίκτυα που συνδέουν την είσοδο των βασικών γαγγλίων (δηλ. το ραβδωτό) με την έξοδο των βασικών γαγγλίων (δηλ. τους πυρήνες εξόδου SNr και GPi)
- κάθε μονοπάτι ξεκινά από διαφορετικούς πληθυσμούς νευρώνων του ραβδωτού
- Στο άμεσο μονοπάτι:
  - Οι νευρώνες που το αποτελούν ξεκινούν από την περιοχή D1-ραβδωτού και προβάλλουν απευθείας και μονοσυναπτικά προς τους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων
  - περιέχουν νευροδιαβιβαστές GABA μαζί με τα πεπτιδια ουσία P (substance P – SP) και δυνορφίνη (DYN)
- Η ενεργοποίηση της οδού αυτής:
  - γίνεται μέσω ενίσχυσης των ευοδωτικών ντοπαμινεργικών συνδέσεων από την SNe προς το D1-ραβδωτό
  - οδηγεί σε αναστολή της ανασταλτικής σύνδεσης από τους πυρήνες εξόδου προς τον θάλαμο, η οποία είναι κανονικά ενεργή
  - έτσι ενεργοποιείται η ευοδωτική σύνδεση από το θάλαμο προς το φλοιό
- Επομένως **η ενεργοποίηση του άμεσου μονοπατιού οδηγεί σε αυξημένη θαλαμο-φλοιϊκή δραστηριότητα**
- Στο έμμεσο μονοπάτι:
  - Οι νευρώνες που το αποτελούν ξεκινούν από την περιοχή D2-ραβδωτό
  - Οι νευρώνες αυτοί περιέχουν νευροδιαβιβαστές GABA και εγκεφαλίνη (ENK)
  - η επίδραση τους 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)

- Οι συνδέσεις αυτές είναι:
  - GABA ανασταλτική προβολή από το ραβδωτό στην GPe,
  - GABA ανασταλτική προβολή από την GPe στον υποθαλαμικό πυρήνα, και
  - ευοδωτική γλουταμινεργική προβολή από τον υποθαλαμικό πυρήνα στην GPi
- Η ενεργοποίηση του έμμεσου μονοπατιού, γίνεται μέσω:
  - της αυξημένης αναστολής της λειτουργίας της GPe στη σύνδεση GABA ανασταλτική προβολή από το ραβδωτό στην GPe, η οποία οδηγεί
  - στη μεγαλύτερη αναστολή της ανασταλτικής σύνδεσης GPe – STN, δηλαδή αναστολή της σύνδεσης GABA ανασταλτική προβολή από την GPe στον υποθαλαμικό πυρήνα, με αποτέλεσμα να
  - αυξάνεται η ευόδωση των GPi/SNr από τον STN μέσω της διαδρομής ευοδωτική γλουταμινεργική προβολή από τον υποθαλαμικό πυρήνα στην GPi
- Το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του έμμεσου μονοπατιού είναι η ευόδωση των GPi/SNr, που αναστέλουν τη λειτουργία του θαλάμου, και επομένως **η ενεργοποίηση του έμμεσου μονοπατιού προκαλεί μειωμένη θαλαμο-φλοιϊκή δραστηριότητα**
- Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι το άμεσο και το έμμεσο μονοπάτι δρουν ανταγωνιστικά μεταξύ τους, ώστε η μεν ενεργοποίηση του άμεσου μονοπατιού να οδηγεί σε αυξημένη θαλαμο-φλοιϊκή δραστηριότητα, η δε ενεργοποίηση του έμμεσου μονοπατιού να οδηγεί σε μειωμένη θαλαμο-φλοιϊκή δραστηριότητα
- Σε αυτό ακριβώς το φαινόμενο του ανταγωνισμού των δυο μονοπατιών οφείλεται η φυσιολογική ή μη κινητική συμπεριφορά. Όταν διατηρείται ισορροπία ανάμεσα στην ενεργοποίηση των δύο αυτών μονοπατιών, τότε έχουμε φυσιολογική κινητική συμπεριφορά.

- Η διατήρηση ή μη της ισορροπίας ανάμεσα στη δράση των δύο αυτών μονοπατιών οφείλεται στα επίπεδα της ντοπαμίνης στο ραβδωτό μέσω των υποδοχέων D1 και D2:
  - Οι υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου-1 (D1) προκαλούν ευοδωτικά μετασυναπτικά δυναμικά στους νευρώνες του D1-ραβδωτού που σχετίζονται με την έναρξη του άμεσου μονοπατιού, ενώ
  - οι υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου-2 (D2) προκαλούν ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά στους νευρώνες του D2-ραβδωτού που σχετίζονται με την έναρξη του έμμεσου μονοπατιού
- Με απλά λόγια, το μοντέλο αυτό προτείνει ότι οι υπερκινητικές και οι υποκινητικές διαταραχές διαχωρίζονται μεταξύ τους από το μέγεθος του σήματος εξόδου των βασικών γαγγλίων



Εικόνα 14: Εσωτερικές συνδέσεις των βασικών γαγγλίων, όπου απεικονίζονται η άμεση και η έμμεση οδός

(Α) Σχηματική στεφανιαία τομή. Για απλούστευση, το ραβδωτό αντιπροσωπεύεται μόνο από το κέλυφος, παρόλο που ο κερκοφόρος πυρήνας έχει τις ίδιες συνδέσεις. Ομοίως, οι συνδέσεις για το έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας είναι οι ίδιες με αυτές της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας (δεν απεικονίζονται). Οι διεγερτικές συνδέσεις από το θάλαμο στον φλοιό, επίσης δεν απεικονίζονται. (Β) Διάγραμμα του κυκλώματος της άμεσης και της έμμεσης οδού. *Νευροδιαβιβαστές*: Ach, ακετυλοχολίνη; DA, ντοπαμίνη; Glu, γλουταμικό; Enk, εγκεφαλίνη; SP, ουσία P; GABA, γ-αμινοβουτυρικό οξύ *Πυρήνες*: SNc, συμπαγής μοίρα της μέλαινας ουσίας; SNr, δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας; GPe, έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας; GPi, έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας; STN, υποθαλάμιος πυρήνας; VL, κοιλιακός πλάγιος πυρήνας; VA, κοιλιακός πρόσθιος πυρήνας. *Οι ανασταλτικές συνδέσεις (GABA) σημειώνονται με «-» ενώ οι ευοδωτικές (GLU) με «+».*

(Τροποποιημένη από Blumenfeld, 2002, fig. 16.7 από Κουτσοκέρα Μ. (2013) *Επίδραση της χρόνιας ντοπαμινεργικής εκφύλισης στη φωσφορυλίωση των υποδοχέων γλουταμινικού οξέος – Μελέτη σε γενετικό μοντέλο παρκινσονισμού*. Διδακτορική Διατριβή. Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα)

#### 2.4.1.2. Μοντέλο άμεσου, έμμεσου και υπεράμεσου μονοπατιού

Αν και το μοντέλο άμεσου-έμμεσου μονοπατιού έχει συμβάλει σημαντικά στην πρόοδο της έρευνας τις τελευταίες δύο δεκαετίες, νεότερα δεδομένα, από κλινικές μελέτες και τη βασική έρευνα επιβάλλουν αναθεώρηση του κλασσικού μοντέλου. Επιπλέον, μια συνολική θεώρηση του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων αναδεικνύει δύο βασικές οδούς από τον εγκεφαλικό φλοιό στους μετωπιαίους λοβούς μέσω των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου. Αυτές οι οδοί περιλαμβάνουν δύο δισυναπτικά μονοπάτια: Το πρώτο μέσω του ραβδωτού (άμεση οδός), όπως περιγράφηκε αναλυτικά προηγουμένως. Και το δεύτερο μέσω του υποθαλάμιου πυρήνα, το οποίο αναφέρεται ως υπεράμεση οδός.

Το υπεράμεσο μονοπάτι συνδέει κινητικές περιοχές του φλοιού με τον υποθαλαμικό πυρήνα μέσω της ισχυρής διέγερσης που προκαλεί από τις φλοιϊκές κινητικές περιοχές στην ωχρά σφαίρα συνιστώντας έτσι έναν πιο άμεσο και ταχύτερο τρόπο επίδρασης του φλοιού πάνω στην έξοδο των βασικών γαγγλίων, παρακάμπτοντας το ραβδωτό. Η οδός αυτή, παρότι θεωρείται ταχύτερη, είναι ίσως λιγότερο ισχυρή από εκείνη μέσω του ραβδωτού, η οποία παραμένει ο κύριος “διακόπτης” των βασικών γαγγλίων.

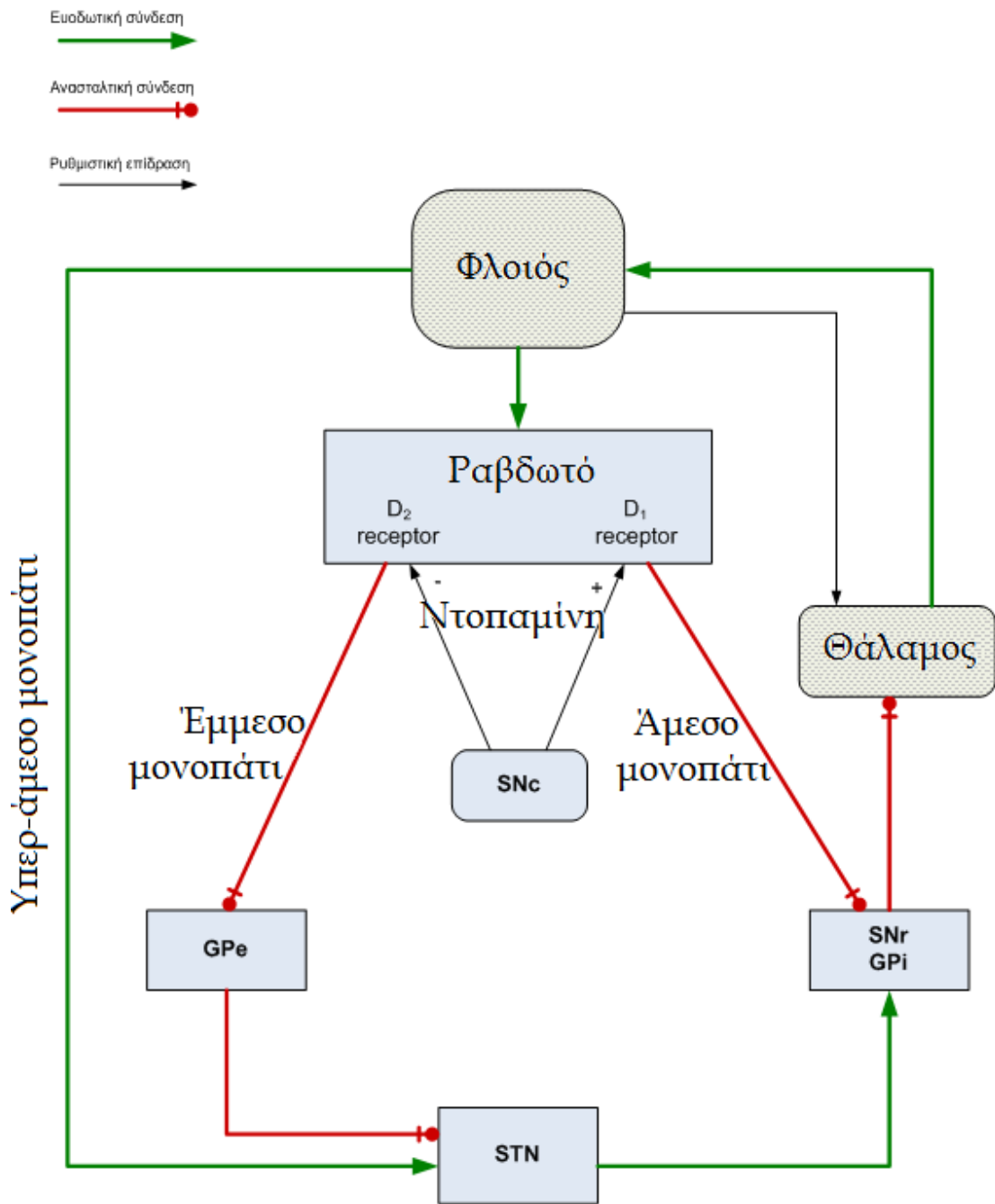
#### 2.4.1.3. Επιπλέον σύγχρονες προσθήκες

Άλλη σημαντική προσθήκη, είναι η ύπαρξη ευοδωτικής σύνδεσης από τον υποθαλαμικό πυρήνα προς την εξωτερική ωχρά σφαίρα, οπότε δημιουργείται ένας κλειστός βρόχος μεταξύ του, με ιδιαίτερη σημασία, και ο οποίος τελευταία έχει ερευνηθεί αρκετά (Terman et al., 2002; Gillies & Willshaw, 2004).

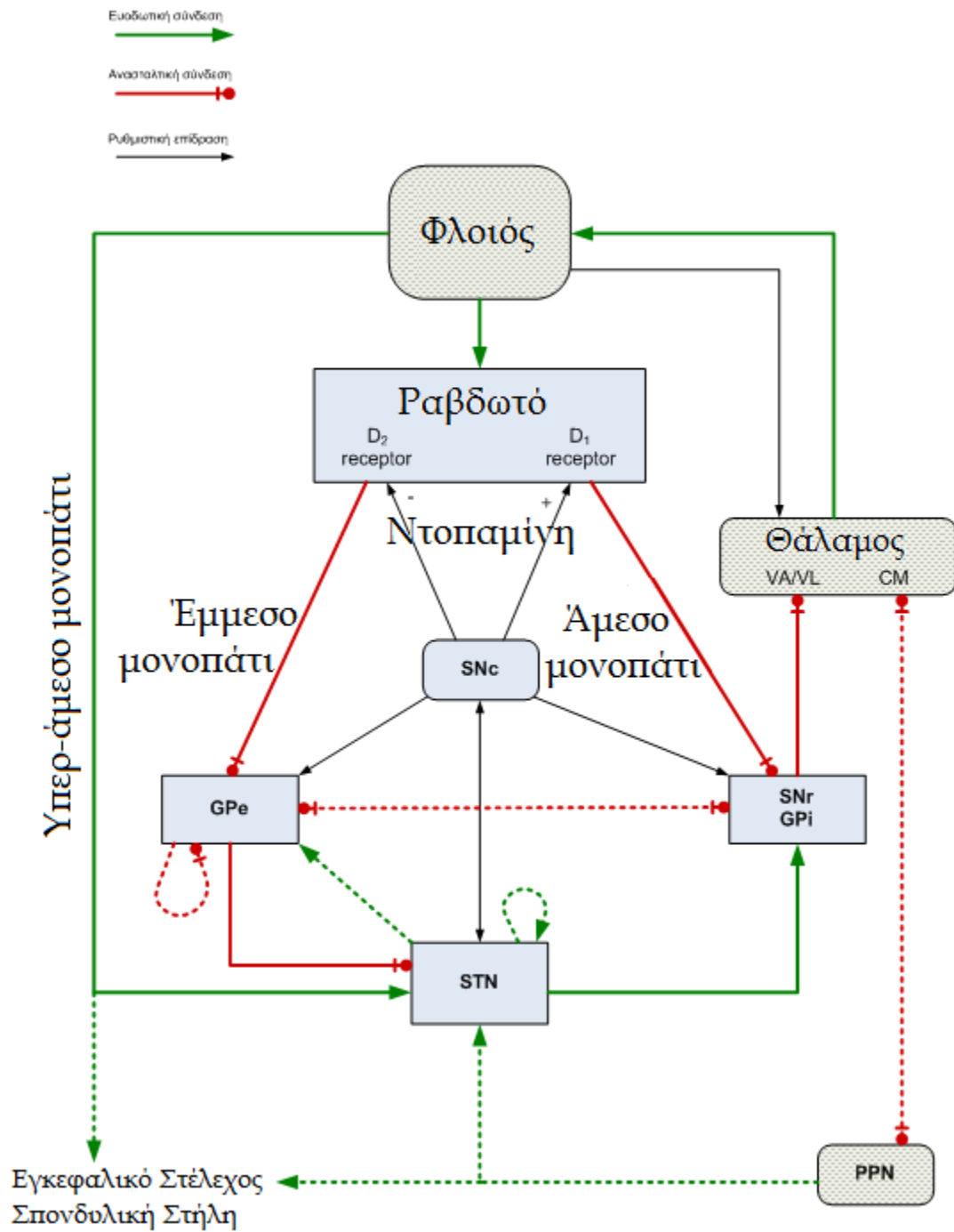
Ακόμα, θεωρείται ότι η εξωτερική ωχρά σφαίρα προβάλλει ανασταλτική προς τη ίδια, καθώς και ότι ο υποθαλαμικός πυρήνας προβάλλει ευοδωτικά προς τον ίδιον (ενδοπυρηνικές συνδέσεις) (Charara et al., 2002; Gillies & Willshaw, 2004).

Ως τμήμα του έμμεσου μονοπατιού θεωρείται και η ανασταλτική προβολή από την εξωτερική στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (Kita & Kitai, 1991). Κατά την ενεργοποίηση του μονοπατιού αυτού, θεωρείται ότι η δραστηριότητα της προβολής αυτής, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της εξωτερικής ωχράς σφαίρας, ενισχύει την ευόδωση των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων.

Τέλος, μια επίσης πρόσφατη σημαντική προσθήκη, είναι η συμμετοχή του *σκελο-γεφυρικού πυρήνα* (pedunculorontine nucleus – PPN) στη ρύθμιση του υποθαλαμικού πυρήνα και στη μετάδοση της εξόδου των βασικών γαγγλίων προς το στέλεχος του εγκεφάλου (Mena-Segovia et al., 2004).



Εικόνα 15: Μοντέλο άμεσου, έμμεσου και υπεράμεσου μονοπατιού (Μιχμίζος ε.α.)



Εικόνα 16: Επιπλέον προσθήκες στο μοντέλο άμεσου, έμμεσου και υπεράμεσου μονοπατιού (Μιχιμίζος ε.α.)



## 2.5. Φάσεις της κίνησης και κυκλωματική ερμηνεία αυτών

Σύμφωνα με έρευνες και παρατηρήσεις των τελευταίων ετών πάνω στα επαγόμενα μετασυναπτικά δυναμικά στους νευρώνες των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων, από την έναρξη μέχρι τον τερματισμό της κίνησης έχουμε τρεις φάσεις:

- αρχικά ένα ευοδωτικό ερέθισμα
- ένα ανασταλτικό
- και τέλος ένα καθυστερημένο ευοδωτικό ερέθισμα

Οι ερμηνείες που έχουν δοθεί για το που οφείλεται κάθε φάση, είναι:

- η πρώτη φάση οφείλεται στο γρήγορο υπεράμεσο μονοπάτι και ο ρόλος της είναι η προετοιμασία της κίνησης με αναστολή όλων των άλλων μονοπατιών
- η δεύτερη φάση οφείλεται στη δραστηριοποίηση του άμεσου μονοπατιού και προκαλεί την εκτέλεση της επιλεγμένης κίνησης, με απελευθέρωση των θαλαμο-φλοιϊκών στόχων
- και η τρίτη φάση οφείλεται στο έμμεσο μονοπάτι που προκαλεί τον τερματισμό του επιλεγμένου και εκτελεσμένου προγράμματος κίνησης

Συμπερασματικά, το καθαρό αποτέλεσμα της δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων σε μία εκούσια κίνηση είναι η αναστολή των ανταγωνιστικών μη επιθυμητών κινήσεων και η διευκόλυνση των επιθυμητών εκούσιων κινήσεων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PARKINSON

#### 3.1. Επιδημιολογία

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ) είναι η πιο συχνή νευροεκφυλιστική αιτία παρκινσονισμού, και η δεύτερη συχνότερη νευροεκφυλιστική νόσος, μετά την νόσο Alzheimer. Ο επιπολασμός της θα συνεχίσει να αυξάνεται καθώς αυξάνεται και το ποσοστό των ηλικιωμένων στον συνολικό πληθυσμό. Σήμερα περισσότεροι από ένα εκατομμύριο άνθρωποι ζουν με τη νόσο του Πάρκινσον στην Ευρώπη και αυτός ο αριθμός αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2030.

Συνήθως ξεκινάει μεταξύ 40 και 70 ετών, με μέση ηλικία έναρξης στην έβδομη δεκαετία. Σύμφωνα με στοιχεία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Ν. Πάρκινσον (E.P.D.A.), περίπου το 1% των ανθρώπων σε ηλικία άνω των 60 ετών παρουσιάζει τη νόσο. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την ηλικία και φθάνει να προσβάλλει το 1.5% - 2.5% όλων όσων είναι άνω των 70 ετών. Όμως, στο 10% περίπου των ασθενών η διάγνωση γίνεται πριν τα 50. Υπάρχει και η νεανική μορφή της νόσου που εμφανίζεται σε άτομα κάτω των 40 ετών και σε ποσοστό 5-10% των συνολικών ασθενών με νόσο του Πάρκινσον. Οι άνδρες έχουν 1,5 φορά μεγαλύτερη πιθανότητα για τη νόσο από τις γυναίκες.

Η οικονομική επίπτωση της νόσου είναι τεράστια - το ετήσιο ευρωπαϊκό κόστος υπολογίζεται σε € 13,9 δισεκατομμύρια.

Ωστόσο, η νόσος του Πάρκινσον είναι απλά μία από τις πολλές νευροεκφυλιστικές διαταραχές, οι οποίες θα ξεπεράσουν τον καρκίνο σε συχνότητα εμφάνισης μέχρι το 2040 (Π.Ο.Υ. 2004).

Η νόσος δεν θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως κληρονομική, αφού μόνο σε 5-10% των περιπτώσεων η νόσος μπορεί να είναι κληρονομική και να οφείλεται σε κάποιο από μια πληθώρα γονιδίων που έχουν ανακαλυφθεί έως τώρα. Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η νόσος είναι σποραδική και πολυπαραγοντική, εμφανίζεται δηλαδή ως αποτέλεσμα κληρονομικής προδιάθεσης, σε συνδυασμό με έως τώρα άγνωστους περιβαλλοντικούς παράγοντες, και τη γήρανση στο 90% των περιπτώσεων.

Μια άλλη παθολογική μορφή των βασικών γαγγλίων είναι η δυστονία, η οποία αποτελεί την τρίτη κατηγορία των κινητικών ασθενειών, χαρακτηρίζεται από ξαφνικές και συνεχείς συσπάσεις μυών που προκαλούν μη συνηθισμένες στάσεις στο σώμα, οι οποίες μπορούν να παραμείνουν για αρκετό χρονικό διάστημα (Albin R, Young A and Penny J, 1989).

### 3.2. Κλινική εικόνα της νόσου του Parkinson

Τα κύρια χαρακτηριστικά της κλινικής εικόνας της νόσου του Parkinson είναι η εμφάνιση κινητικών διαταραχών και μη κινητικών συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα και ονοματικά επικεντρώνονται στα εξής:

- Κινητικές διαταραχές:
  - Ακινησία (βραδυκινησία ή υποκινησία)
  - Τρόμος ηρεμίας
  - Μειωμένη έκφραση προσώπου
  - Ακαμψία
  - Μυϊκή δυσκαμψία
  - Αστάθεια θέσεως
  - Διαταραχή βαδίσματος
  - Δυσκολία στην εκούσια κίνηση των άνω και κάτω άκρων
- Μη κινητικά συμπτώματα:
  - Γνωσιακά ελλείματα
  - Άνοια
  - Παραισθήσεις
  - Διάσπαση προσοχής
  - Γενικευμένη σύγχυση και αίσθηση αποπροσανατολισμού
  - Υπνηλία
  - Κατάθλιψη
  - Ακράτεια ούρων
  - Σεξουαλική δυσλειτουργία
  - Ορθοστατική υπόταση
  - Εφίδρωση
  - Δυσκοιλιότητα
  - Πόνος
  - Αιμωδίες
  - Αίσθημα καύσου

### 3.3. Παθοφυσιολογική ερμηνεία της νόσου του Parkinson

Η νόσος του Parkinson, είναι μιας μοριακής βάσης ασθένεια, με κύριο χαρακτηριστικό τη προοδευτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων που περιέχουν νευρομελανίνη σε εξαιρετικά επιλεκτικά συγκεκριμένη περιοχή της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας. Αυτή με τη σειρά της οδηγεί σε εκφύλιση του ραβδωτού σώματος και πιο συγκεκριμένα σε εκφύλιση του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα αφού από τη συγκεκριμένη μοίρα της ωχράς σφαίρας ξεκινούν οι περισσότερες ντοπαμινεργικές ίνες προς την κινητική περιοχή του νεοραβδωτού. Το αποτέλεσμα είναι να προκαλούνται δυσλειτουργίες στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και κυρίως στα βασικά γάγγλια, όπου βρίσκεται περίπου το 80 % της εγκεφαλικής ντοπαμίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζονται και άλλοι πυρήνες (όπως ο υποθαλαμικός πυρήνας), αφού χρειάζονται ντοπαμίνη για να λειτουργήσουν φυσιολογικά. Όλη αυτή η εκφύλιση και δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια του ντοπαμινεργικού ελέγχου και άρα και την παθολογική λειτουργία των νευρώνων. Τα πρώιμα κλινικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson ανιχνεύονται μόνο όταν έχει χαθεί το 70% των ντοπαμινεργικών νευρώνων συνοδευόμενη από μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης σε ποσοστό περίπου 60-70% στο ραβδωτό σώμα (Fearnley and Lees, 1991).

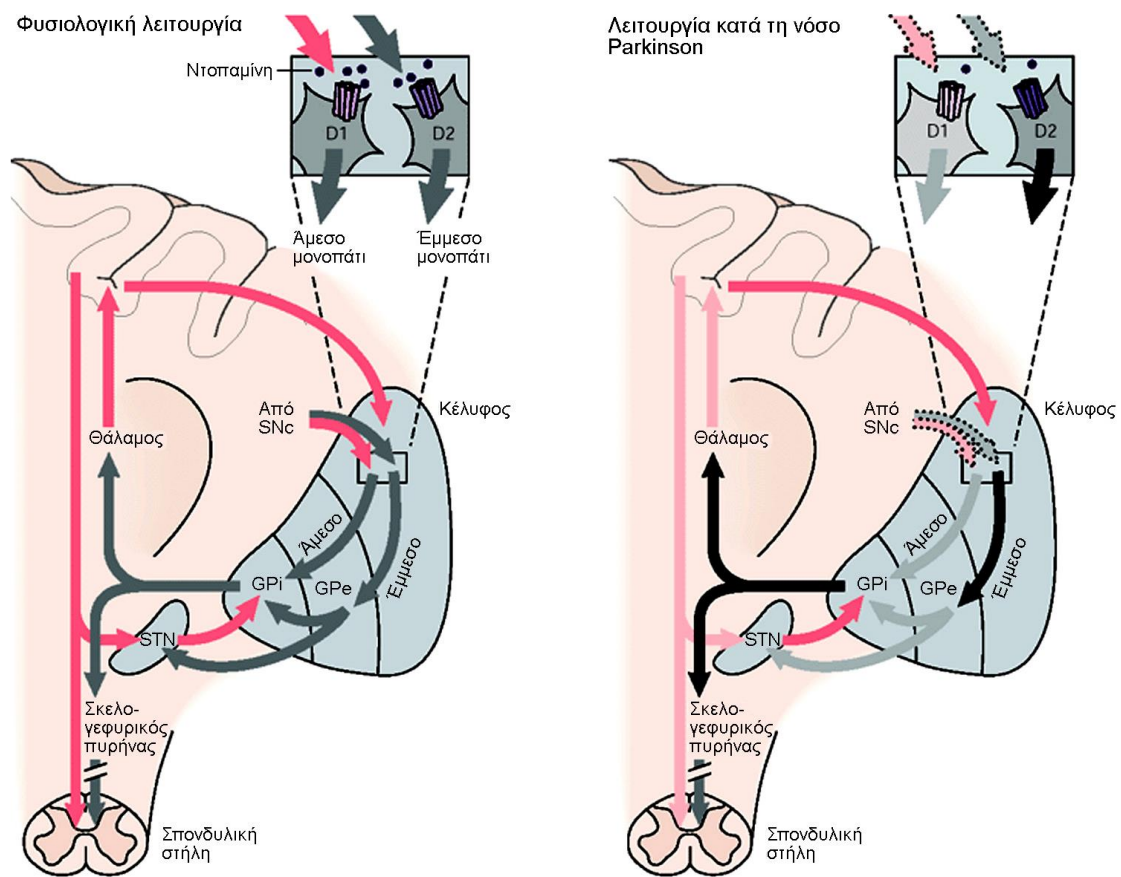
#### 3.3.1. Επιπτώσεις της ντοπαμινεργικής ανεπάρκειας στο κύκλωμα του άμεσου και έμμεσου μονοπατιού

Η ντοπαμινεργική ανεπάρκεια αποσταθεροποιεί την ισορροπία στην αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο κύριων οδών, της άμεσης (διεγερτικής) και της έμμεσης (ανασταλτικής) οδού, που όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα, μεταφέρουν τις πληροφορίες από το ραβδωτό στους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων. Αυτό συμβαίνει διότι η αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα στους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων (GPi/SNr), οδηγεί σε μαζική αναστολή των θαλαμο-φλοιϊκών κινητικών συστημάτων καθώς και των κινητικών συστημάτων του εγκεφαλικού στελέχους. Με αποτέλεσμα να έχουμε:

- Μειωμένη αναστολή των νευρώνων της έμμεσης οδού η οποία προκαλεί:
  - μαζική αναστολή των νευρώνων της έξω μοίρας της ωχράς σφαίρας,
  - μειωμένη αναστολή του υποθαλάμιου πυρήνα και
  - αυξημένη διέγερση της έσω μοίρας της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας

- Μειωμένη ενεργοποίηση της άμεσης οδού η οποία οδηγεί σε μείωση της ανασταλτικής επίδρασης στους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων

Αυτό σημαίνει ότι υπολειτουργεί το άμεσο μονοπάτι και ταυτόχρονα υπερλειτουργεί το έμμεσο μονοπάτι. Το συνολικό αποτέλεσμα αυτής της έλλειψης ισορροπίας στη δράση των δύο οδών, είναι η αύξηση της ευόδωσης των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων, που οδηγεί σε υπερβολική ανασταλτική δραστηριότητα προς το θάλαμο (Εικόνα 18). Η συνεπακόλουθη μείωση της ευοδωτικής προβολής του τελευταίου προς τον κινητικό φλοιό προκαλεί ελάττωση της απόκρισης κινητικών περιοχών, το οποίο πιθανότατα συνεπάγεται τη βραδυκινησία και την ακαμψία που συναντάται στους παρκινσονικούς ασθενείς.



Εικόνα 17: Διαφορά πυρήνων εξόδου βασικών γαγγλίων ανάμεσα σε φυσιολογική λειτουργία και λειτουργία με νόσο Parkinson

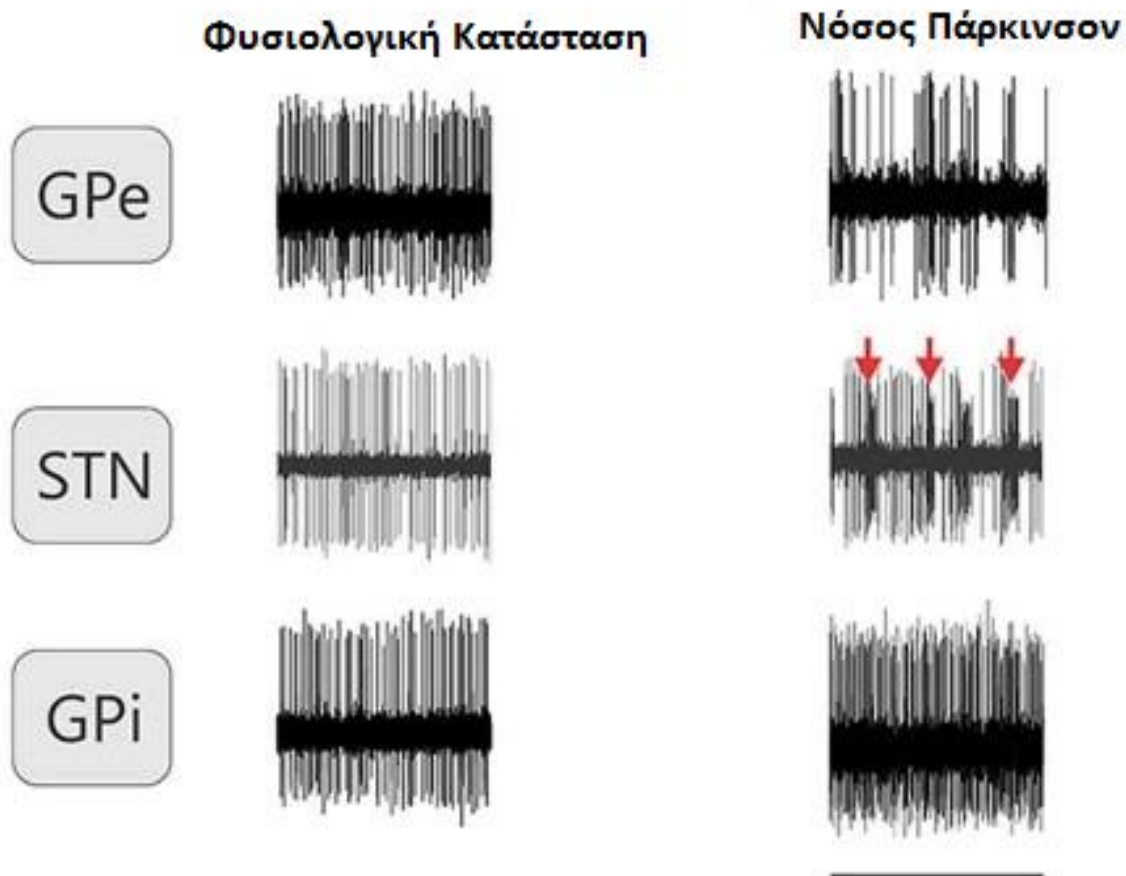
(Μιχμίζος ε.α.)

### 3.3.2. Επιπτώσεις της ντοπαμινεργικής ανεπάρκειας στο ρυθμό και τη μορφή των νευρωνικών εκφορτίσεων

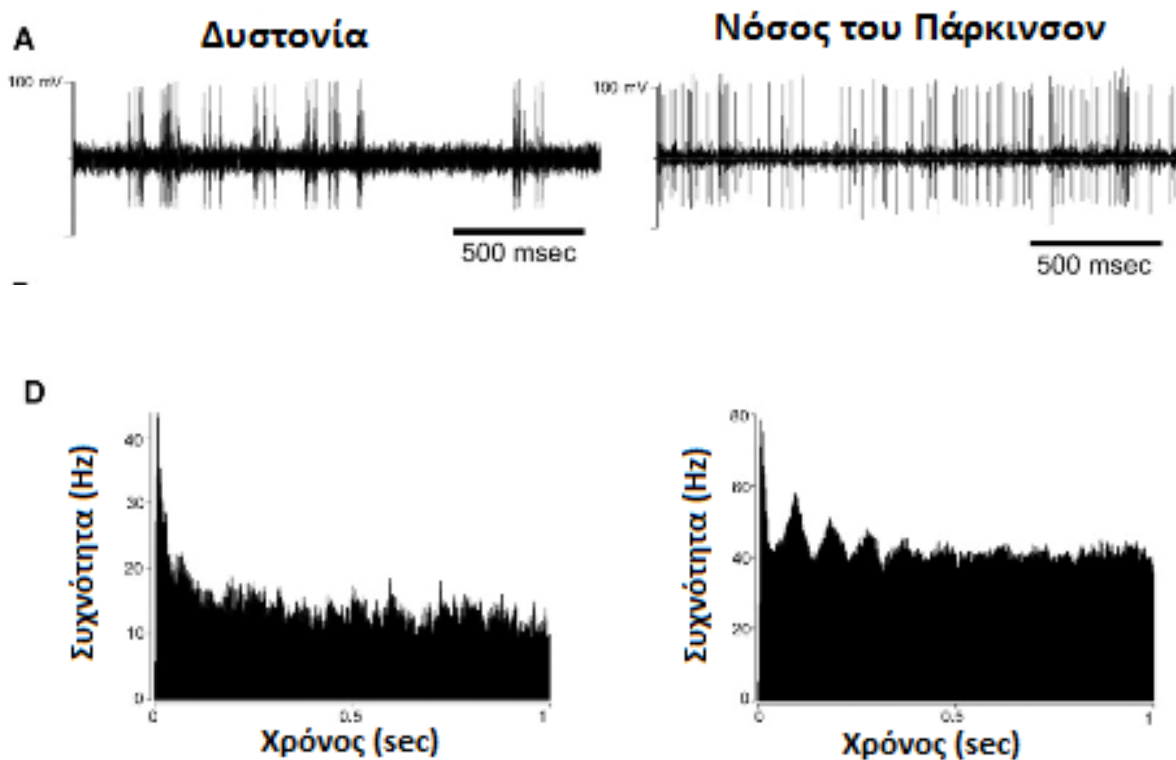
Από πειραματικές μελέτες, φάνηκε ότι η μορφή και οι ρυθμοί εκφόρτισης των νευρώνων των βασικών γαγγλίων, επηρεάζονται άμεσα από τη έλλειψη της ντοπαμίνης. Παρατηρήθηκε ότι η έλλειψη ντοπαμίνης προκαλεί αύξηση του ρυθμού εκφόρτισης στο ραβδωτό, στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας και στον υποθαλαμικό πυρήνα, ενώ έχουμε μείωση στην εκφορτιστική συχνότητα των νευρώνων της εξωτερικής ωχράς σφαίρας.

Προφανώς, η μεταβολή του ρυθμού της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων, έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την αλλαγή στη μορφή των νευρωνικών εκφορτίσεων. Έτσι η έλλειψη ντοπαμίνης, παρατηρήθηκε ότι επιφέρει:

- μεγαλύτερη τάση των νευρώνων να εμφανίσουν ξεσπασματικές εκφορτίσεις
- αύξηση του συγχρονισμού στη δραστηριοποίηση γειτονικών νευρώνων και αύξηση της ρυθμικής δραστηριότητας



Εικόνα 18: Μορφή και ρυθμός της εκφορτιστικής δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων στη φυσιολογική κατάσταση και στη νόσο πάρκινσον στη διάρκεια ενός δευτερολέπτου



Εικόνα 19: Μορφή και συχνότητα της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων σε ασθενείς με νόσο Parkinson και με δυστονία

Όπως φαίνεται και από τις εικόνες 19 και 20 η συχνότητα εκφόρτισης των νευρώνων σε ασθενείς με νόσο Parkinson είναι ιδιαίτερα αυξημένη ενώ αυξημένη αλλά σε μικρότερο βαθμό είναι και η συχνότητα σε ασθενείς με δυστονία. Έχει μελετηθεί ότι η συχνότητα εκφόρτισης των νευρώνων σε μη παθολογικές καταστάσεις είναι γυρω στα 12-15Hz.

### 3.4. Θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson

#### 3.4.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η πιο διαδεδομένη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Parkinson είναι η χορήγηση ενός μεταβολικού πρόδρομου της ντοπαμίνης, της L-Dopa ή λεβοντόπα (Levodopa), η οποία προσλαμβάνομενη από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες που δεν έχουν εκφυλιστεί διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αποκαθιστά τα επίπεδα ντοπαμίνης στα κέντρα του εξωπυραμιδικού συστήματος (μέλαινα ουσία) που ατροφούν στον παρκινσονισμό. Η εμφάνιση της έφερε μια μεγάλη αλλαγή στη θεραπεία της νόσου Parkinson, παρέχοντας μεγάλα κλινικά οφέλη σε όλους τους ασθενείς και μειώνοντας τη θνησιμότητα. Δυστυχώς

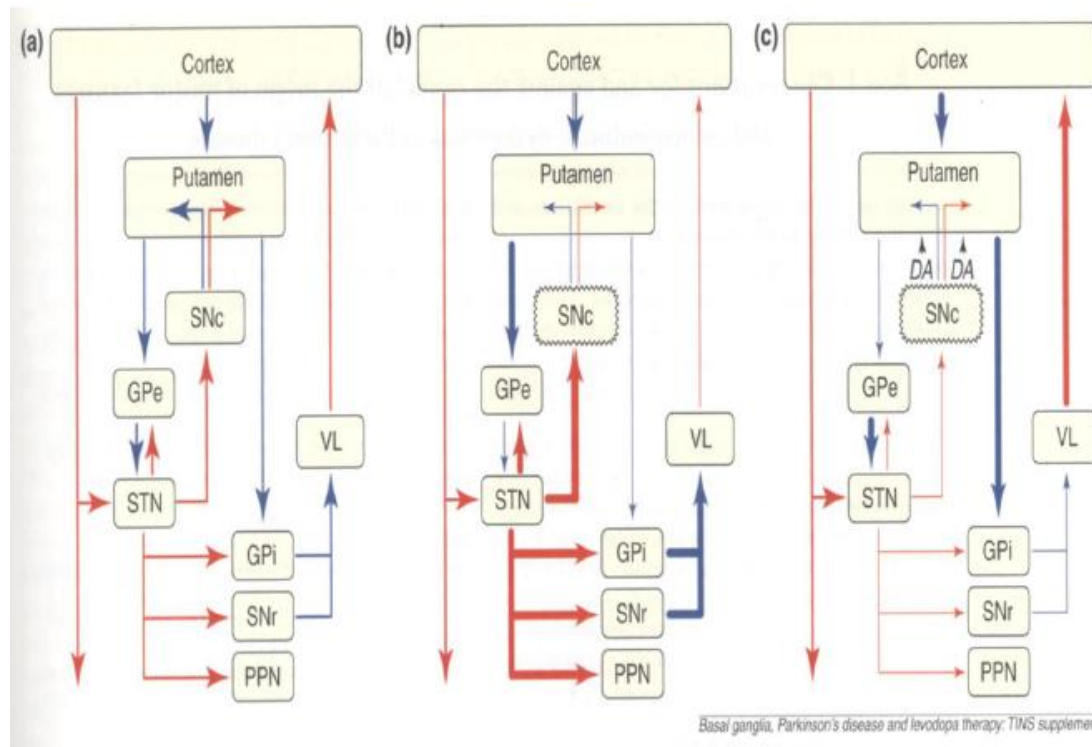
όμως παρ'όλη την επανάσταση που έφερε στη θεραπεία του πάρκινσον, μετά από 2 δεκαετίες χρήσης της, εμφανίστηκαν πολλές επιπλοκές και ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως

- μεταβολές του μεταβολισμού και της θρέψης όπως ανορεξία
- νευροψυχιατρικές διαταραχές περίπου στο 40% των περιπτώσεων, όπως ψευδαισθήσεις, σύγχυση, εφιάλτες, υπνηλία, κόπωση, αϋπνία, κατάθλιψη με πολύ σπάνιες απόπειρες αυτοκτονίας, ευφορία, άνοια, ψυχωσικά επεισόδια, ευερεθιστότητα, δυσκινησία, χορειακές κινήσεις και δυστονία, επεισόδια «ON-OFF», ζάλη, βραδυκίνησια (επεισόδια «ON-OFF»), υπνηλία
- Καρδιακές διαταραχές όπως Αίσθημα παλμών, ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- Αγγειακές διαταραχές όπως ορθοστατική υπόταση, τάση προς λιποθυμία, συγκοπή
- Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος όπως ναυτία, έμετος, ξηροστομία, πικρή γεύση

Ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει πολλές αντενδείξεις σε παθήσεις ασθενών, που είναι πολύ πιθανόν να έχουν παράλληλα με τη νόσο παρκινσον, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα.

Στην εικόνα 21 περιγράφονται συνοπτικά το κύκλωμα των βασικών γαγγλίων φυσιολογικά και οι αλλαγές που παρατηρούνται στη νόσο Parkinson πριν και μετά από μακρόχρονη θεραπεία με L-Dopa.





Εικόνα 20: Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου των βασικών γαγγλίων στη φυσιολογική (a), η παρκινσονική (b) και η δυσκινητική (c) κατάσταση

Τα μπλε βέλη αντιπροσωπεύουν τις ανασταλτικές προβολές ενώ τα κόκκινα βέλη τις διεγερτικές. Το πάχος του βέλους υποδεικνύει τον βαθμό της ενεργοποίησης της κάθε προβολής. Το ραβδωτό επικοινωνεί με τους πυρήνες εξόδου στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi) και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας (SNr) μέσω της άμεσης οδού, ενώ με την έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPe) και τον υποθαλάμιο πυρήνα (STN) μέσω της έμμεσης οδού. Η ντοπαμίνη αναστέλλει την νευρωνική δραστηριότητα στην έμμεση οδό και την διεγείρει στην άμεση. (b) Στην παρκινσονική κατάσταση, η ανεπάρκεια ντοπαμίνης οδηγεί σε αναστολή των νευρώνων του ραβδωτού που φέρουν τους D2 υποδοχείς στην έμμεση οδό, οδηγώντας στην αναστολή της GPe και του STN. Η προκύπτουσα υπερδραστηριότητα των νευρώνων του STN οδηγεί σε υπερδιέγερση των GPi/SNr και αναστολή των θαλαμο-φλοιϊκών και των κινητικών κέντρων του στελέχους με αποτέλεσμα τον παρκινσονισμό. (c) Η δυσκινησία που προκαλεί η L-dopa χαρακτηρίζεται από μειωμένη δραστηριότητα του STN, που με το κλασικό μοντέλο αποδίδεται σε αναστολή των ραβδωτο - GPe νευρώνων μέσω της ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα αναστολή του STN και μειωμένη ενεργοποίηση των GPi/SNr. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι η μειωμένη αναστολή των θαλαμο -φλοιϊκών νευρώνων με υπερβολική ενεργοποίηση των κινητικών κέντρων του φλοιού με αποτέλεσμα δυσκινησία. (Obeso, et al., 2000 τροποποιημένη από Μ. Κουτσοκέρα)

### 3.4.2. Χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου Πάρκινσον

#### 3.4.2.1. Ιστορική αναδρομή

Η προσπάθεια της νευροχειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου του Πάρκινσον, ξεκίνησε το 1912 με τον Γάλλο νευροχειρουργό Leriche ο οποίος πραγματοποιούσε διατομή των οπισθίων αυχενικών ριζών με σκοπό την βελτίωση του τρόμου σε παρκινσονικούς ασθενείς (Speelman JD, Bosch DA, 1998). Το 1932 οι Bucy και Buchanan επικεντρώθηκαν στον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου, εφαρμόζοντας την τεχνική της αφαίρεσης μέρους του κινητικού αυτού φλοιού σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον (Bucy P, Buchanan DN, 1932). Ενώ οι πρώτες προσπάθειες προσπέλασης στην περιοχή των βασικών γαγγλίων, ξεκίνησαν το 1940, και από εκεί και μετά όλες οι μελέτες και τεχνικές χειρουργικής αντιμετώπισης την νόσου, επικέντρώθηκαν σε αυτή την περιοχή (Meyers R, 1951).

Η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου, έπαυσε να έχει ενδιαφέρον κατά το 1968, όταν και τέθηκε σε κυκλοφορία η L-Dopa.

Το ενδιαφέρον αναβίωσε το 1992 από τους Laitinen και Hariz, οι οποίοι με δημοσίευσή τους (Laitinen L.V, Bergenheim A.T, Hariz M.I. ,1992) παρουσίασαν τα αποτελέσματα τους σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον, εστιάζοντας τώρα ακριβώς στην οπίσθια-κοιλιακή περιοχή της ωχράς σφαίρας. Από τότε πολλοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με θεαματικά αποτελέσματα, ενώ σταδιακά καθιερώθηκε η ωχροτομή σαν κύρια επέμβαση για την αντιμετώπιση της νόσου.

#### 3.4.2.2. Η μέθοδος της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation – DBS) αποτελεί μια σύγχρονη νευροχειρουργική μέθοδο για την αντιμετώπιση των παρκινσονικών καταστάσεων, με πολλά ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα, και με τις λιγότερες παρενέργειες από τις άλλες χειρουργικές μεθόδους. Τείνει να αντικαταστήσει την παλαιότερη μέθοδο της χειρουργικής καταστροφής τμήματος του υποθαλαμικού πυρήνα και της ωχράς σφαίρας.

##### 3.4.2.2.1. Πώς λειτουργεί η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

Κατά τη διαδικασία της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, αφού γίνει τοπική αναισθησία, τοποθετούνται πολύ λεπτά ηλεκτρόδια στην δεξιά και αριστερή πλευρά του εγκεφάλου αμφω

μέσω μικρών οπών που γίνονται στην κορυφή του κρανίου. Η μια άκρη των καλωδίων καταλήγει σε συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου στα βασικά γαγγλία, συνήθως στον υποθαλαμικό πυρήνα στην ωχρά σφαίρα (STN), στο θάλαμο ή στην ωχρά κηλίδα, ανάλογα των συμπτωμάτων. Η βελτίωση των συμπτωμάτων ανάλογα με την περιοχή της τοποθέτησης, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Περιοχή τοποθέτησης ηλεκτροδίων	Αποτελεσματικότητα στα συμπτώματα
Υποθαλαμικός πυρήνας	<ul style="list-style-type: none"> <li>• για τρόμο και δυσκινησία (βελτίωση ακόμη και 80%)</li> <li>• βραδυκινησία, δυσκαμψία και ακαμψία (βελτίωση ακόμη και πάνω από 60%)</li> <li>• βελτιωμένη στάση του σώματος (βελτίωση κατά 40% με 50%) (Hamani et al., 2004)</li> </ul> <p>Ο πιο κοινά χρησιμοποιούμενος στόχος για την θεραπεία του Parkinson</p>
Θάλαμος	Για την βελτίωση του τρόμου. Χρησιμοποιείται για τον ιδιοπαθή τρόμο
Ωχρά Σφαίρα	Για τρόμο, βραδύτητα, δυσκαμψία, δυστονία και δυσκινησία. Χρησιμοποιείται για την θεραπεία της Δυστονίας και της νόσου του Πάρκινσον

Ο χειρουργός χρησιμοποιεί την μαγνητική ή την αξονική καθώς και ειδικό λογισμικό υπολογιστή για να σχεδιάσει την πορεία των ηλεκτροδίων. Η άλλη άκρη των καλωδίων περνά κάτω από το δέρμα, και συνδέεται με μια γεννήτρια παλμών (νευροδιεγέρτης) που εμφυτεύεται υποδορίως κάτω από την κλείδα. Μετά την ενεργοποίηση, ο διεγέρτης στέλνει ηλεκτρικές ώσεις που μπλοκάρουν τα “λανθασμένα” νευρικά σήματα τα οποία προκαλούν τρόμο, δυσκαμψία και άλλα συμπτώματα.

Κατά της διάρκεια της επέμβασης, το μικροηλεκτρόδιο παρέχει την ηλεκτρική διέγερση με τη μορφή παλμοσειράς με τα εξής χαρακτηριστικά:

- δυναμικό υψηλής συχνότητας (120 – 180 Hz). Έχει παρατηρηθεί ότι όταν η συχνότητα της διέγερσης είναι χαμηλότερη τότε η διαδικασία είναι αναποτελεσματική. Μάλιστα αν εφαρμοστούν συχνότητες μικρότερες των 50 Hz τότε έχει παρατηρηθεί και επιβάρυνση των συμπτωμάτων
- με πλάτος παλμού 1 έως 5 Volt
- και διάρκεια κάθε παλμού 60 – 200 μs.

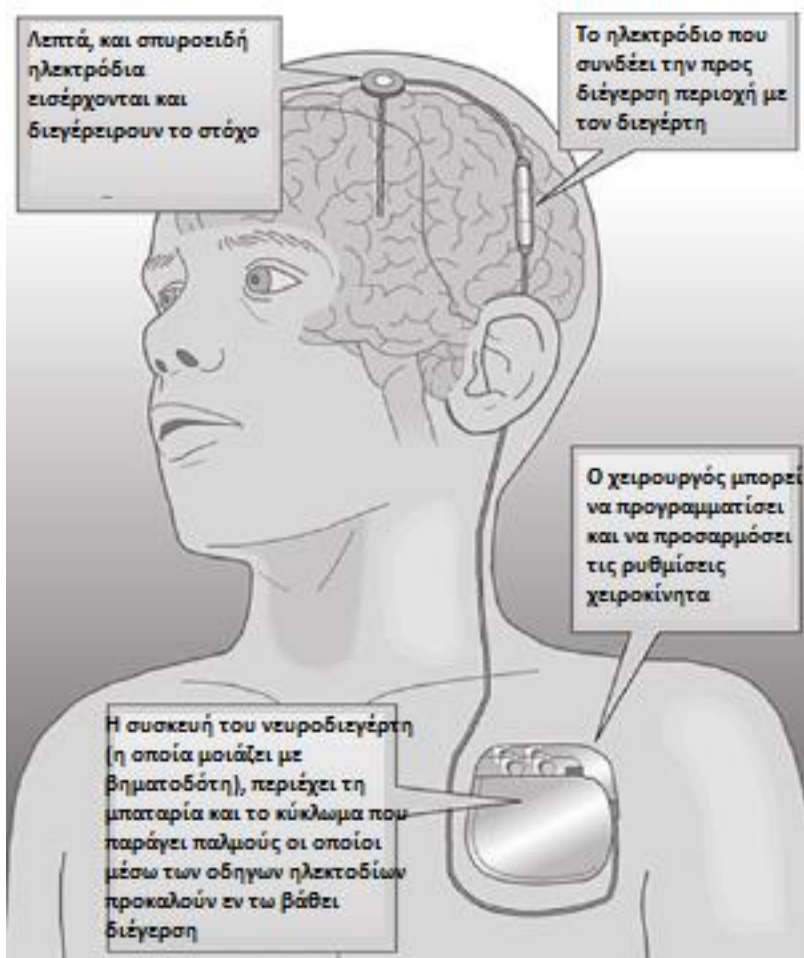
Οι τιμές αυτές εφαρμόζονται σε γενικές γραμμές. Σε κάθε ξεχωριστό ασθενή όμως, ο ακριβής προσδιορισμός των παραμέτρων διέγερσης γίνεται με δοκιμές (μέθοδος trial and error). Γι'αυτό το σκοπό, ο ασθενής είναι ξύπνιος κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ώστε να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση των αναγκών του ασθενούς αλλά και για να μπορεί να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της επέμβασης.

Ο ασθενής παραμένει στο νοσοκομείο περίπου τρεις ημέρες. Όπως σε κάθε χειρουργική επέμβαση, ελλοχεύουν ορισμένες πιθανότητες επιπλοκών. Υπάρχει ένα ποσοστό 2%-3% ο ασθενής να υποστεί εγκεφαλική αιμορραγία, ενώ πολύ σπανίως παρουσιάζεται η πιθανότητα μόλυνσης και μετεγχειρητικής λοίμωξης.

Να σημειωθεί επίσης, ότι ανάμεσα στα άλλα αποτελέσματα αυτή της μεθόδου, έχει παρατηρηθεί και βελτίωση των συμπτωμάτων ψυχαναγκασμού και άγχους σε ασθενείς που πάσχουν από Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή καθώς και των συμπτωμάτων των ασθενών που πάσχουν από κατάθλιψη.



Εικόνα 21: Διαδικασία τοποθέτησης ηλεκτροδίου στον εγκέφαλο



Εικόνα 22: Σχηματική απεικόνιση ηλεκτροδίων διέγερσης στον εγκέφαλο και διεγέρτη

Ο ακριβής τρόπος δράσης του ηλεκτρικού ερεθίσματος που προκαλεί η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστος. Προς το παρόν μόνο υποθέσεις υπάρχουν, εκ των οποίων οι επικρατέστερες είναι οι εξής:

- Αποπολωτικός αποκλεισμός: Η υψηλής συχνότητας διέγερση, απενεργοποιεί τα κανάλια των ιόντων νατρίου και ασβεστίου, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η νευρωνική επικοινωνία. Η παρατεταμένη αποπόλωση της μεμβράνης οδηγεί σε απενεργοποίηση των καναλιών νατρίων με αποτέλεσμα την αναστολή της εκφορτιστικής δραστηριότητας της διεγερθείσας περιοχής.
- Ενεργοποίηση των προσαγωγών ινών: Η εν τω βάθει διέγερση είναι πιθανότερο να ενεργοποιήσει τους άξονες των νευρώνων που προβάλλουν στη δομή-στόχο αφού αυτοί

διεγείρονται ευκολότερα από τα κυτταρικά σώματα στην περιοχή αυτή. Οι άξονες αυτοί ως γνωστόν μπορεί να προβάλουν είτε ευοδωτικά, είτε ανασταλτικά στους μετασυναπτικούς νευρώνες. Επομένως, η συνολική επίδραση στη δομή-στόχο θα εξαρτάται από την αθροιστική επίδραση των ευοδωτικών και ανασταλτικών ινών (Dostrovsky et al., 2002). Αν θεωρήσουμε την περίπτωση ηλεκτρικής διέγερσης της εσωτερικής ωχράς σφαίρας, τότε οι προσαγωγοί προς εκείνη ίνες αποτελούνται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από ανασταλτικούς άξονες. Συνεπώς, το μακροσκοπικό αποτέλεσμα της διέγερσης του προαναφερόμενου πυρήνα είναι η αναστολή.

- Ενεργοποίηση των απαγωγών αξόνων: Σύμφωνα με την παραπάνω ερμηνεία, αν υποθέσουμε ότι η διέγερση προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα στις απαγωγές ίνες από τη δομή-στόχο, τότε η ευόδωση αυτής, έχει ως συνέπεια να επηρεάζονται οι δομές στις οποίες προβάλλει.
- Αστοχία συναπτικής μετάδοσης: Υπάρχει η υπόθεση, ότι προκαλείται αστοχία της συναπτικής μετάδοσης των σημάτων στην περιοχή της υψηλής συχνότητας διέγερσης, διότι οι επηρεαζόμενοι νευρώνες δε μπορούν να 'ακολουθήσουν' τις ταχείες εναλλαγές του δυναμικού. Παρατεταμένη διέγερση μίας δομής, πιθανώς να οδηγεί σε ελάττωση της ποσότητας νευροδιαβιβαστών ή σε απευαισθητοποίηση των υποδοχέων στη δομή αυτή. Έτσι θεωρείται ότι προκαλείται αναστολή στη δομή-στόχο (Dostrovsky et al., 2002).
- Ρύθμιση παθολογικής δραστηριότητας: οι απαγωγές ίνες εξαναγκάζονται να ακολουθήσουν τον υψηλής συχνότητας ρυθμό της διέγερσης με αποτέλεσμα να αποτρέπεται ο ρυθμός δραστηριοποίησης που είχαν πριν τη διέγερση, άρα και παθολογικών μορφών δραστηριότητας, όπως οι ξεσπασματικές συντονισμένες εκφορτίσεις που παρατηρούνται στην ασθένεια Πάρκινσον. Έτσι, μια 'ρύθμιση' της παθολογικής δραστηριότητας της υπό διέγερση δομής, προκαλώντας αλλαγές σε επίπεδο δικτύου (Montgomery et al., 2005) σύμφωνα με τα υψηλής συχνότητας εκφορτιστικά πρότυπα.

Το πιθανότερο από όλα είναι να συμβαίνει ένας συνδυασμός των παραπάνω υποθέσεων, και πιθανότατα ένας συνδυασμός αναστολής και ευόδωσης (Vitek, 2002).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΜΟΝΤΕΛΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΚΤΥΩΝ

#### 4.1. Η συνεισφορά των μοντέλων προσομοίωσης και τα κριτήρια επιλογής αυτών

Η δημιουργία μοντέλων προσομοίωσης της συμπεριφοράς των νευρώνων στα διάφορα ερεθίσματα καθώς και των δικτύων αυτών, συνέβαλε αποφασιστικά στην ιατρική έρευνα για την αντιμετώπιση των ασθενειών.

Ένα μαθηματικό μοντέλο προσομοίωσης των βιολογικών νευρωνικών δικτύων, ανάλογα με την εφαρμογή που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, παρουσιάζει τα δικά του πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Κάθε μοντέλο όμως θα πρέπει να ικανοποιεί τα παρακάτω κριτήρια:

1. *Βιολογική αληθοφάνεια*: Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αναπαραγωγής πολλών μοτίβων δραστηριότητας
2. *Υπολογιστική απλότητα*: Είναι χρήσιμη αν θέλουμε να προσομοιώσουμε νευρωνικά δίκτυα μεγάλης κλίμακας. Ειδικά όταν το χρονικό βήμα της προσομοίωσης είναι μικρό και η διάρκειά της πολύ μεγαλύτερη, ενώ τα δεδομένα εισόδου στο μοντέλο εμφανίζουν μεγάλη μεταβλητότητας ως προς το χρόνο και πολυπλοκότητα, τότε η υπολογιστική απλότητα είναι απαραίτητη

#### 4.2. Μοντέλα προσομοίωσης και το μοντέλο Izhikevich

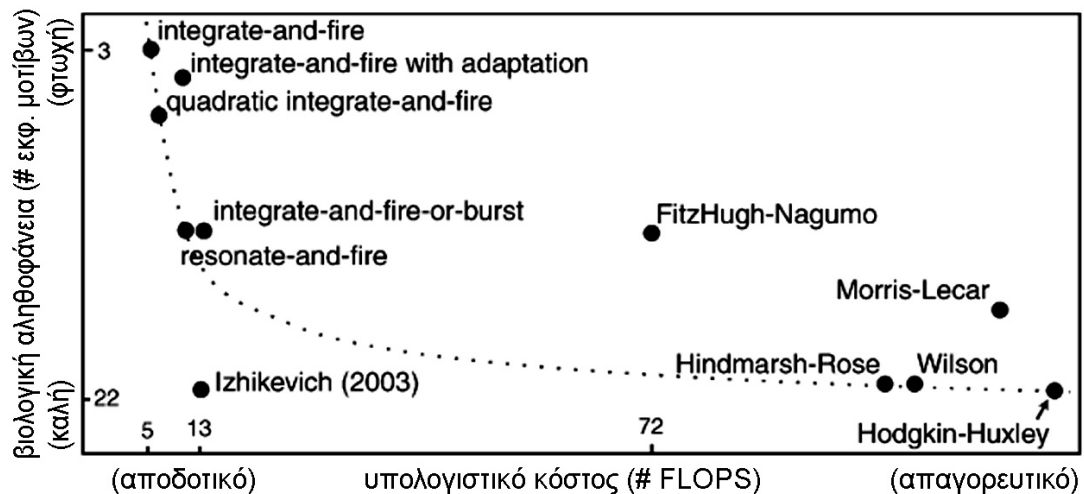
Επιγραμματικά τα γνωστότερα μαθηματικά μοντέλα είναι:

1. Μοντέλο Hodgkin-Huxley
2. Μοντέλο FitzHugh-Nagumo
3. Μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης
4. Μοντέλο Morris-Lecar
5. Μοντέλο Hindmarch-Rose
6. Μοντέλο Izhikevich

Το μοντέλο Hodgkin-Huxley έχει μεγάλη ποικιλία εκφορτιστικών μοτίβων αλλά υστερεί στην υπολογιστική απλότητα. Ενώ το μοντέλο ολοκλήρωσης και πυροδότησης έχει μικρό

υπολογιστικό κόστος αλλά είναι υπερβολικά απλό και μη ρεαλιστικό, αφού δεν αναπαριστά σύνθετα εκφορτιστικά πρότυπα.

Από την άλλη το μοντέλο Izhikevich έχει μικρό υπολογιστικό κόστος, ενώ ταυτόχρονα ικανοποιεί και το κριτήριο της βιολογικής αληθοφάνειας, αφού μπορεί να αναπαράγει πληθώρα εκφορτιστικών προτύπων.



Εικόνα 23: Σύγκριση των υπολογιστικών ιδιοτήτων των βασικών βιολογικών μοντέλων νευρώνων με βάση την βιολογική τους αληθοφάνεια (κατακόρυφος άξονας) και το υπολογιστικό τους κόστος (οριζόντιος άξονας)

Όπως φαίνεται το μοντέλο Izhikevich ικανοποιεί σε εξαιρετικό βαθμό και το κριτήριο της βιολογικής αληθοφάνειας αλλά και το κριτήριο του μικρού υπολογιστικού κόστους.

### 4.3. Μαθηματική περιγραφή του μοντέλου Izhikevich

Το μοντέλο Izhikevich (Izhikevich 2003), αποτελείται από ένα σύστημα δύο διαφορικών εξισώσεων πρώτου βαθμού, και μια συνθήκη αρχικοποίησης. Οι εξισώσεις περιέχουν 4 μεταβλητές οι οποίες ανάλογα με τις διάφορες τιμές που λαμβάνουν, οδηγούν το μοντέλο στην προσομοίωση της εκφορτιστικής συμπεριφοράς διαφόρων νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού.

Το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων είναι:



$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = 0.04 V^2 + 5V + 140 - V + I \\ \frac{du}{dt} = a(bV - u) \end{cases}$$

Όπου:

V: το δυναμικό της μεμβράνης του νευρώνα με μονάδα μέτρησης το 1 mV

u: Λέγεται μεταβλητή αποκατάστασης (recovery variable) της μεμβράνης και αναπαριστά την ενεργοποίηση του ρεύματος ιόντων καλίου, και την απενεργοποίηση του ρεύματος ιόντων νατρίου, παρέχοντας αρνητική επίδραση στο V

I: αναπαριστά συναπτικά ρεύματα ή εξωτερικά εφαρμοζόμενο ρεύμα dc (είσοδος μοντέλου)

a,b : ελεύθερες και αδιάστατες μεταβλητές

Όταν εκκινήσει το δυναμικό ενέργειας και το V φτάσει την τιμή 30 mV, τότε εφαρμόζεται η συνθήκη αρχικοποίησης:

$$\begin{cases} V = c \\ u = u + d \end{cases}, \text{ με } V \geq 30\text{mV}$$

όπου c,d παράμετροι αδιάστατες.

#### 4.3.1. Ο ρόλος των παραμέτρων a,b,c και d

Με κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων a,b,c και d, το μοντέλο Izhikevich μπορεί να προσομοιώσει πολλά μοτίβα εκφόρτισης. Συνοπτικά ο ρόλος της κάθε μεταβλητής είναι:

- Η μεταβλητή  $a$  περιγράφει τη χρονική κλίμακα μεταβλητής αποκατάστασης  $u$ . Όσο μικρότερη είναι η μεταβλητή, τόσο πιο αργά αποκαθίσταται το δυναμικό  $V$  της μεμβράνης. Μια τυπική τιμή είναι  $a=0.02$
- Η μεταβλητή  $b$  περιγράφει την ευαισθησία της μεταβλητής αποκατάστασης  $u$  στις μεταβολές του  $V$ , όταν το  $V$  παίρνει τιμές μικρότερες της τιμής του κατωφλίου. Όσο αυξάνεται η τιμή του  $b$ , τόσο μεγαλύτερη σύζευξη εμφανίζεται μεταξύ των μεταβλητών  $V$  και  $u$ , και τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα έχουμε να προκληθεί υποκατωφλιακή ταλαντωτική δραστηριότητα (sub-threshold oscillations). Μια τυπική τιμή του  $b$  είναι  $b=0.2$
- Η μεταβλητή  $c$  είναι η τιμή που ανατίθεται στο δυναμικό μεμβράνης  $V$  μετά την εκδήλωση του δυναμικού δράσης  $V$  που οφείλεται στο άμεσο υψηλού-κατωφλίου ρεύμα ιόντων  $K^+$ . Μια τυπική τιμή είναι  $c=-65mV$
- Η μεταβλητή  $d$  είναι η τιμή που θα πάρει η μεταβλητή  $u$  μετά την εκδήλωση του δυναμικού ενέργειας λόγω των αργών υψηλού κατωφλίου ρευμάτων ιόντων  $Na^+$  και  $K^+$ . Μια τυπική τιμή είναι  $d=2$

#### 4.3.2. Εκφορτιστικά πρότυπα νευρώνων του μοντέλου Izhikevich

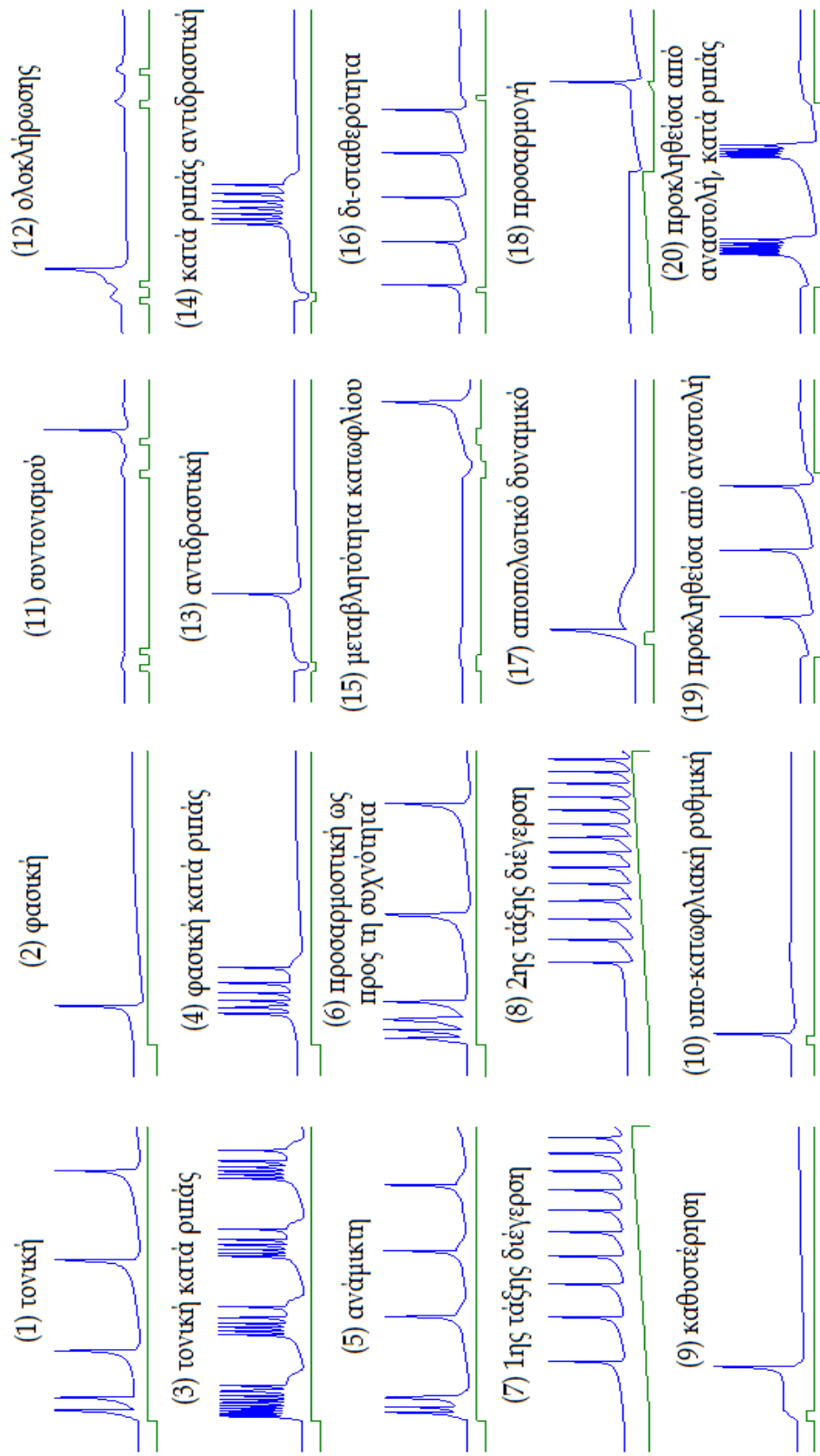
Παρακάτω παρουσιάζεται ένας πινάκας των 20 πιο χαρακτηριστικών μοντέλων νευρωνικής εκφόρτισης, καθώς και οι τιμές των μεταβλητών  $a, b, c$  και  $d$  με τις οποίες αυτά επιτυγχάνονται. Αναφέρονται με την ελληνική αλλά και με τη διεθνή βιβλιογραφία:

<b>Εκφορτιστικό Μοτίβο</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
1) τονική πυροδότηση / tonic spiking	0.02	0.2	-65	6
2) φασική πυροδότηση / phasic spiking	0.02	0.25	-65	6
3) τονικό ξέσπασμα / tonic bursting	0.02	0.2	-50	2
4) φασικό ξέσπασμα / phasic bursting	0.02	0.25	-55	0.05
5) ανάμεικτη πυροδότηση / mixed mode	0.02	0.2	-55	4
6) συχνοτικά προσαρμοστική / spike frequency adaptation	0.01	0.2	-65	8

7) 1ης τάξης διέγερση / Class 1 excitable	0.02	-0.1	-55	6
8) 2ης τάξης διέγερση / Class 2 excitable	0.2	0.26	-65	0
9) καθυστέρηση πυροδότησης / spike latency	0.02	0.2	-65	6
10) υποκατωφλιακή ρυθμική / subthreshold oscillations	0.05	0.26	-60	0
11) πυροδότηση συντονισμού / resonator	0.1	0.26	-60	-1
12) πυροδότηση ολοκληρωτή / integrator	0.02	-0.1	-55	6
13) αντιδραστική πυροδότηση / rebound spike	0.03	0.25	-60	4
14) αντιδραστικό ξέσπασμα / rebound burst	0.03	0.25	-52	0
15) μεταβλητότητα κατωφλίου / threshold variability	0.03	0.25	-60	4
16) δισταθερότητα / bistability	1	1.5	-60	0
17) αποπολωτικό μετά-δυναμικό / depolarizing after-potential	1	0.2	-60	-21
18) πυροδότηση προσαρμογής / accommodation	0.02	1	-55	4
19) πυροδότηση λόγω αναστολής / inhibition-induced spiking	-0.02	-1	-60	8
20) ξέσπασμα λόγω αναστολής / inhibition-induced bursting	-0.026	-1	-45	0

Πίνακας 1: Τα χαρακτηριστικότερα εκφορτιστικά πρότυπα που αναπαράγονται από το μοντέλο Izhikevich με τις διάφορες τιμές των μεταβλητών  $a, b, c$  και  $d$

Στην εικόνα 24 για καθένα από τα παραπάνω πρότυπα, απεικονίζεται το δυναμικό μεμβράνης που προβλέπεται από το μοντέλο και η αντίστοιχη μορφή του εξωτερικού ρεύματος εισόδου που εφαρμόζεται για την αναπαραγωγή του συγκεκριμένου προτύπου (σε περιβάλλον MATLAB):



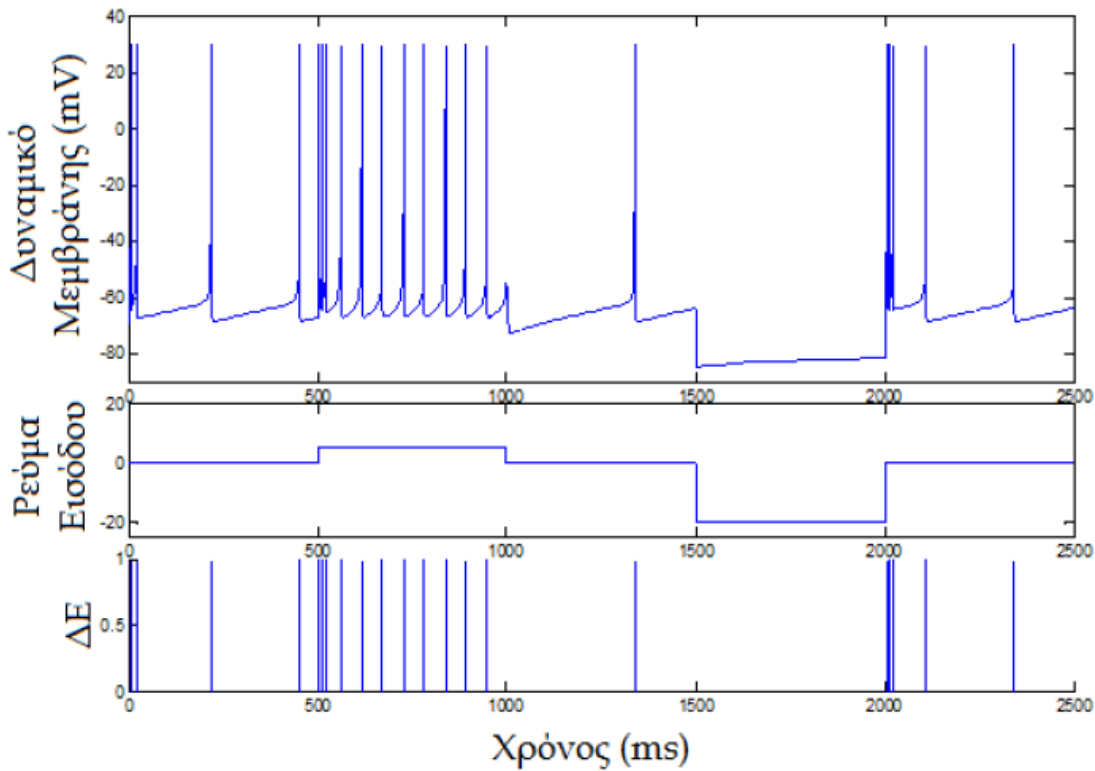
Εικόνα 24: Σχηματική αναπαράσταση των εκφορτιστικών προτύπων του μοντέλου Izhikevich

#### 4.3.3. Μοντέλο Izhikevich για το νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα

Σύμφωνα με πειραματικές μετρήσεις, σε προβλητικούς νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα, τα βασικά νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά που έχει ένας νευρώνας του υποθαλαμικού πυρήνα είναι:

- i. Αυθόρμητη εκφορτιστική δραστηριότητα με συχνότητες από 3 έως 20 Hz
- ii. Κατά την εφαρμογή αποπολωτικού εξωτερικού ρεύματος παρουσιάζεται αυξημένη εκφορτιστική δραστηριότητα, η συχνότητα της οποίας αυξάνει με την αύξηση του ρεύματος διέγερσης.
- iii. Κατά την εφαρμογή υπερπολωτικού εξωτερικού ρεύματος, παρατηρείται ελάττωση του δυναμικού της μεμβράνης, ενώ κατά το πέρας εφαρμογής του ρεύματος εκδηλώνεται ξεσπασματική πυροδότηση των δυναμικών ενέργειας (bursting)

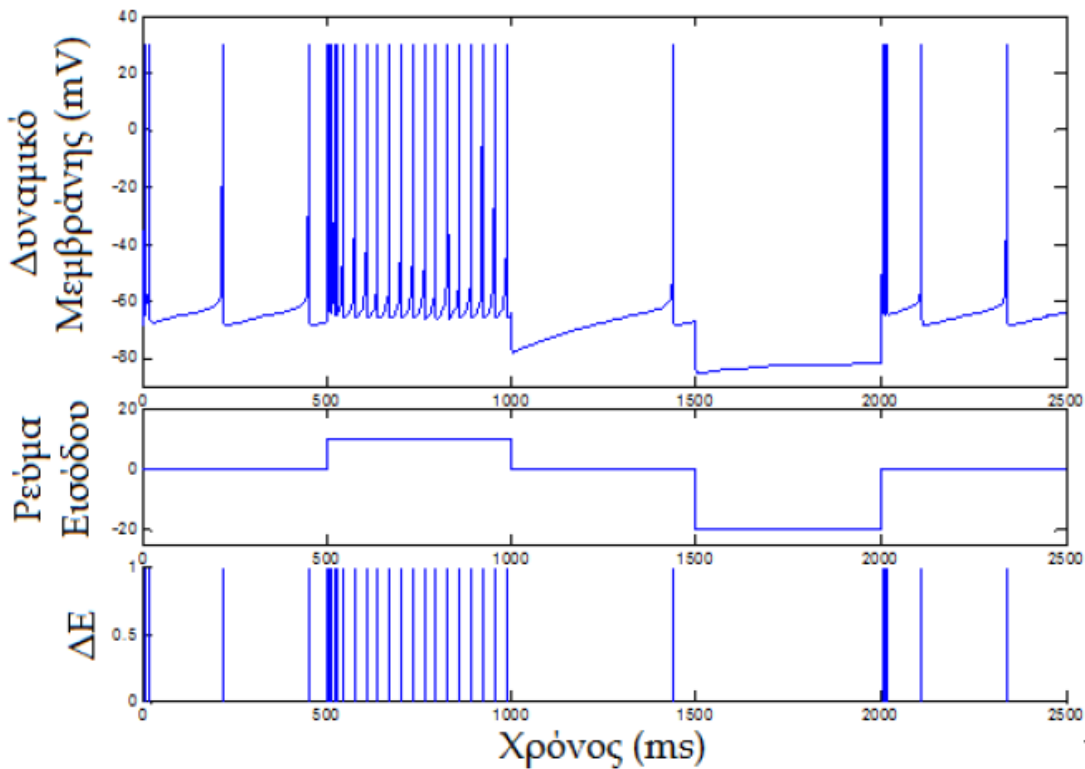
Για να προσομοιωθεί αυτή η συμπεριφορά από το μοντέλο Izhikevich, έτσι ώστε να επιτύχουμε την απαιτούμενη βιολογική αληθοφάνεια, θα πρέπει οι τιμές των παραμέτρων να πάρουν τις τιμές:  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$ .



Εικόνα 25: Αναπαραγωγή προτύπου εκφορτιστικής συμπεριφοράς του προβλητικού νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα

(Μιχμίζος ε.α.)

Όπως διαπιστώνεται, κατά τη μη εφαρμογή ρεύματος (0-500 ms) παρατηρείται αυθόρμητη πυροδότηση με συχνότητα περίπου 5 Hz. Όταν εφαρμόζεται αποπολωτικό ρεύμα (500-1000 ms), ο νευρώνας πυροδοτεί με αυξημένη συχνότητα η οποία είναι ανάλογη του πλάτους διέγερσης, ενώ όταν εφαρμόζεται υπερπολωτικό ρεύμα (1500-2000 ms), τότε ο νευρώνας δεν πυροδοτεί ενώ ταυτόχρονα η μεμβράνη υπερπολώνεται. Μετά το πέρας αυτού του παλμού εμφανίζεται ξεσπασματική εκφόρτιση, και ο νευρώνας πυροδοτεί κατά ριπές.



Εικόνα 26 : Αναπαραγωγή προτύπου εκφορτιστικής συμπεριφοράς του προβλητικού νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα

(Μιχμίζος ε.α.)

*Τίδια με την προηγούμενη εικόνα, με μόνη διαφορά ότι κατά τη διάρκεια 500ms εως 1000ms, εφαρμόζεται αποπολωτικός παλμός αυξημένου πλάτους ρεύματος. Από τη σύγκριση των δύο εικόνων, φαίνεται το χαρακτηριστικό του νευρώνα ότι η συχνότητα εκφόρτισης είναι ανάλογη του πλάτους του ρεύματος εφαρμογής*

#### 4.3.4. Μοντέλα συναπτικής διασύνδεσης

Η τυπική μορφή του μετασυναπτικού δυναμικού που φτάνει σε ένα νευρώνα και εξασθενεί κατά τη μετάδοση του από τους δενδρίτες προς το σώμα, μπορεί να μοντελοποιηθεί με τις παρακάτω εξισώσεις:

- Η απλή εκθετική συνάρτηση:

$$V = V_M \times e^{-\tau \times t}$$

- Η συνάρτηση άλφα:

$$V = V_M \times \tau \times t \times e^{-\tau \times t}$$

- Η διεκθετική συνάρτηση:

$$V = V_M \times \left( -e^{-\frac{t}{\tau_1}} + e^{-\frac{t}{\tau_2}} \right)$$

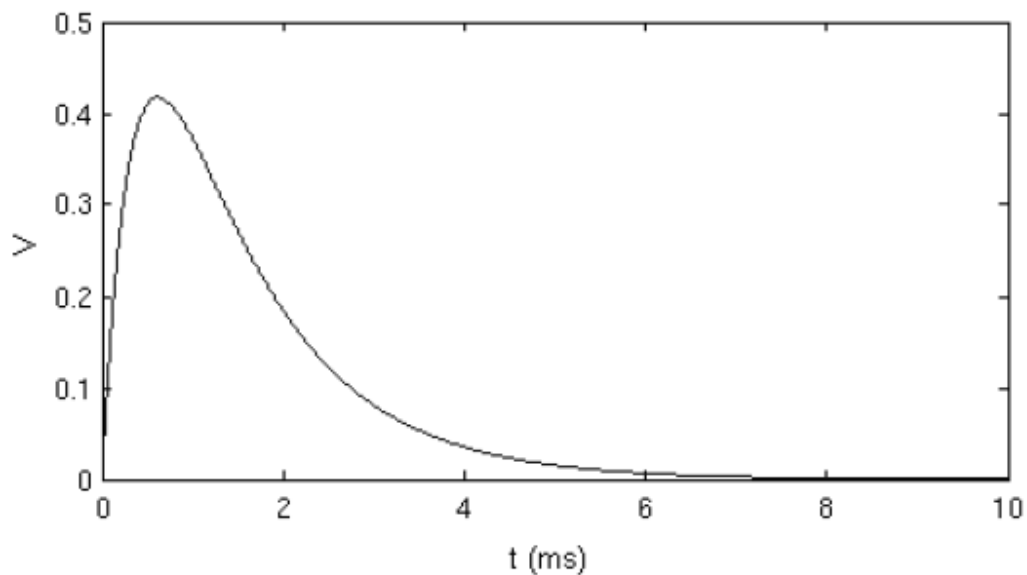
Όπου:

V: το μετασυναπτικό δυναμικό

$V_M$ : το πλάτος του μετασυναπτικού δυναμικού

$\tau$ : σταθερά χρόνου που ελέγχει τη διάρκεια του σήματος τα

$\tau_1, \tau_2$ : σταθερές χρόνου που ελέγχουν τον χρόνο ανόδου και καθόδου ( $\tau_1, \tau_2$ )



Εικόνα 27: Απεικόνιση της πτώσης του μετασυναπτικού δυναμικού με χρήση διεκθετικής συνάρτησης



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΔΙΚΤΥΟΥ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΟΥ ΠΥΡΗΝΑ, ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 5.1. Μοντέλο νευρώνα

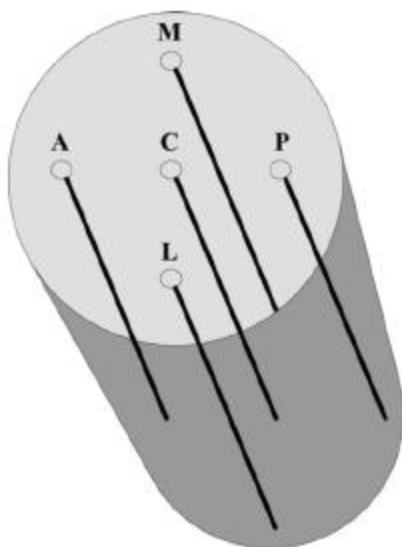
Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση του νευρώνα είναι αυτό που περιγράφηκε μαθηματικά στην παράγραφο 4.3.1, ενώ νευροφυσιολογικά έχει τα χαρακτηριστικά της περιγραφής 4.3.3. Για την προσομοίωση της συμπεριφοράς του νευρώνα του υποθαλαμικού πυρήνα χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες των παραμέτρων  $a, b, c$  και  $d$ . Αρχικά οι ( $a=0.005, b=0.265, c=-65$  και  $d=1.5$ ) και επειτα οι ( $a=0.02, b=0.2, c=-65$  και  $d=6$ )

#### 5.2. Δεδομένα δυναμικού τοπικών πεδίων και επεξεργασία αυτών

Τα δυναμικά τοπικού πεδίου – ΔΤΠ (local field potential-LFP), που ελήφθησαν από μικροηλεκτροδιακές καταγραφές (micro-electrode recordings – MER) κατά τη διάρκεια νευροχειρουργικών επεμβάσεων εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης.

Η διαδικασία λήψης τους γίνεται πριν την τοποθέτηση του ηλεκτροδίου του βηματοδότη διέγερσης και έχει ως σκοπό τον εντοπισμό της περιοχής-στόχου, που είναι η κινητική περιοχή του υποθαλαμικού πυρήνα, με την αξιολόγηση των καταγραφών από εξειδικευμένους ιατρούς οι οποίοι θα αποφασίσουν και για τον εντοπισμό της περιοχής-στόχου.

Η διάταξη λήψης των καταγραφών είναι γνωστή με την ονομασία ‘διάταξη Ben Gun’ και αποτελείται από πέντε μικροηλεκτρόδια τοποθετημένα παράλληλα (άξονας ή κεντρικό ηλεκτρόδιο: C (Central), εμπροσθεν ηλεκτρόδιο: A (Anterior), όπισθεν ηλεκτρόδιο: P (Posterior), προς τα έξω ηλεκτρόδιο: L (Lateral), προς τα έσω ηλεκτρόδιο: M (Medial)), όπως φαίνεται στο σχήμα 4.3. Η απόσταση μεταξύ του άκρου κάθε περιφερικού ηλεκτροδίου και του κεντρικού είναι 2 mm. Η άκρη κάθε μικροηλεκτροδίου μέσω της οποίας καταγράφονται τα σήματα είναι τάξης μεγέθους  $\mu\text{m}$ , επιτρέποντας τη λήψη σημάτων από πολύ μικρές περιοχές, στην άμεση γειτονιά ενός ή μερικών νευρώνων. Η διάταξη των πέντε μικροηλεκτροδίων προσαρμόζεται σε ένα στερεοτακτικό πλαίσιο και κινείται προς τα κάτω ή προς τα πάνω, με ρυθμιζόμενα βήματα σε κλίμακα χιλιοστού.



Εικόνα 28 : Διάταξη Ben Gun

Πριν την επέμβαση, έχει οριοθετηθεί ο υποθαλαμικός πυρήνας μέσω αξονικών ή μαγνητικών τομογραφιών και έχει εντοπιστεί ο θεωρητικός στόχος, ο οποίος θεωρείται αρχή του γεωμετρικού άξονα (σημείο αναφοράς) με βάση την οποία θα γίνουν οι μετρήσεις. Οι καταγραφές λαμβάνονται κατά την κίνηση του ηλεκτροδίου κοιλιακά (από τον εγκεφαλικό φλοιό προς τις εν τω βάθει δομές), εντός του υποθαλαμικού πυρήνα, σε συγκεκριμένες θέσεις πριν το θεωρητικό στόχο (σημειώνονται με πρόσημο '-'), πάνω σε αυτόν (σημείο 0 mm) και μετά από αυτόν (σημειώνονται με πρόσημο '+').

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν σήματα απλών νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα που καταγράφηκαν στην περιοχή κοντά στον τελικό στόχο ( $\pm 1$  mm). Κάθε καταγραφή διήρκεσε 10s, με συχνότητα δειγματοληψίας 24 kHz. Έπειτα χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο φίλτρο για την αποφυγή αναδίπλωσης (anti-aliasing) και εν συνεχεία υποδειγματοληψία με το 2, έτσι ώστε να αλλάξει η συχνότητα δειγματοληψίας στα 12 kHz, για υπολογιστική ευκολία.

Για να εξάγουμε τα ΔΤΠ από τις καταγραφές, χρησιμοποιήθηκε βαθυπερατό φιλτράρισμα με FIR equiripple φίλτρο τάξης 2100 δειγμάτων, ζώνη επίτρεψης 0 – 100 Hz, ζώνη αποκοπής 0.15 – 12 kHz και peak-to-peak κυμάτωση στη ζώνη επίτρεψης  $2 \times 10^{-6}$  dB.

Για να εξάγουμε το δυναμικό πυροδότησης, χρησιμοποιήθηκε ένα FIR generalized equiripple, με ζώνη επίτρεψης 0-450 Hz, και 2.55-6 kHz, ζώνη αποκοπής 0.5 – 2.5 kHz και peak-to-peak κυμάτωση στη ζώνη επίτρεψης ίση με  $2 \times 10^{-6}$  dB.

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 έχουμε:

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

Όπου:

r: το διάνυσμα θέσης

$\epsilon$ : η διηλεκτρική σταθερά του μέσου,

$\Phi$ : το δυναμικό του πεδίου

$\rho$ : η πυκνότητα του ελεύθερου φορτίου

Από την παραπάνω εξίσωση του Poisson, προκύπτει και η σχέση για το δυναμικό σημειακής πηγής τοποθετημένης επί της αρχής των αξόνων:

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

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

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

$$I(t) = \kappa \cdot \Delta\text{ΤΠ}$$

$$\text{όπου } \kappa = 4\pi\sigma |r|$$

### 5.3. Αξιολόγηση της μεθόδου

Προκειμένου, να ελέγξουμε το πόσο επιτεύχθηκε η ακριβής περιγραφή των παρατηρήσεων, χρειαστηκε να συγκρίνουμε κατά πόσον συμφωνούν οι τιμές των εκφορτίσεων που

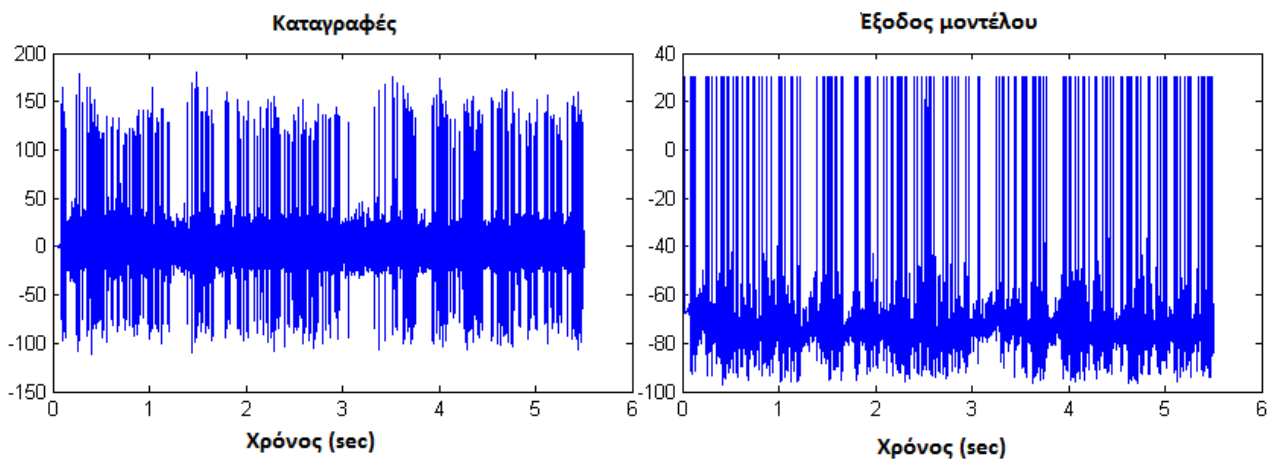
προβλέφθηκαν από τα ΔΤΠ με τις τιμές που προήλθαν από τις καταγραφές. Για το σκοπό αυτό:

- Συγκρίναμε την αθροιστική συνάρτηση κατανομής (cumulative distribution function-CDF), των καταγραφόμενων εκφορτίσεων με αυτά που προβλέφθηκαν. Όσο πιο εύστοχα περιγράφει τα δεδομένα το μοντέλο, τόσο η γραφική παράσταση θα συγκλίνει με την ευθεία γραμμή των  $45^\circ$  ενώ όσο αποτυγχάνει, τόσο θα αποκλίνει από αυτή την ευθεία. Εξετάζουμε επίσης και τη θέση της γραφικής παράστασης της CDF σε σχέση με το κανάλι του διάστηματος εμπιστοσύνης της.
- Πραγματοποιήσαμε μια ταξινόμηση του χρόνου μεταξύ δυο διαδοχικών εκφορτίσεων του νευρώνα (από το μικρότερο στο μεγαλύτερο), τόσο των προβλεπόμενων από το μοντέλο τιμών όσο και των πραγματικών τιμών και υπολογίσαμε το συντελεστή συσχέτισης μεταξύ τους
- Προκειμένου να ελέγξουμε την ακρίβεια του μοντέλου ως προς το ρυθμό της εκφόρτισης του νευρώνα, υπολογίσαμε τον αριθμό των εκφορτίσεων που δεν επικαλύπτονται χρονικά (δηλαδή που απέχουν περισσότερο από 5 ms). Έτσι συγκρίναμε αυτόν τον ρυθμό μεταξύ των δεδομένων από τις καταγραφές και των προβλεπόμενων τιμών από το μοντέλο και υπολογίσαμε το μέσο τετραγωνικό σφάλμα (Mean Square Error- MSE)

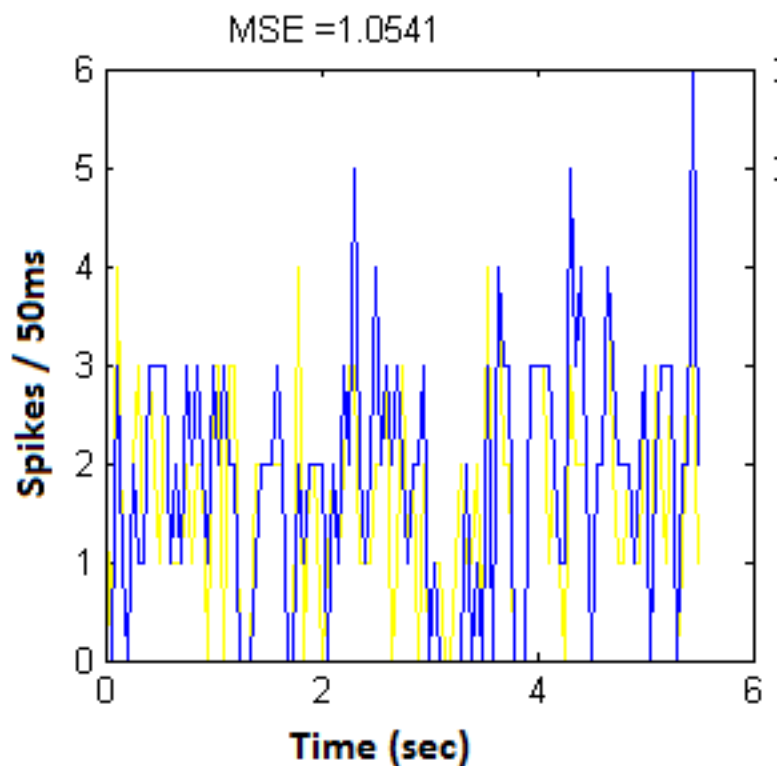
#### 5.4. Αποτελέσματα των πειραμάτων

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των πειραμάτων καθώς και οι στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης της μεθόδου, για συγκεκριμένες ομάδες τιμών των  $a, b, c, d$  και  $\kappa$ , στις οποίες παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη ακρίβεια:

- Πείραμα 1: για τις τιμές  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.4$ :

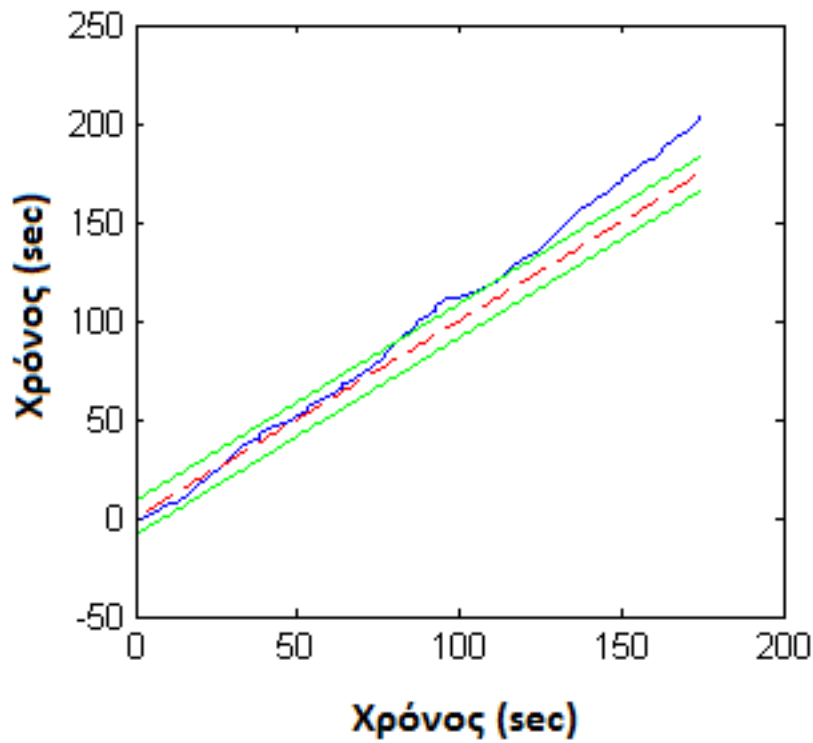


Εικόνα 29: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τις καταγραφές των δυναμικών τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.4$



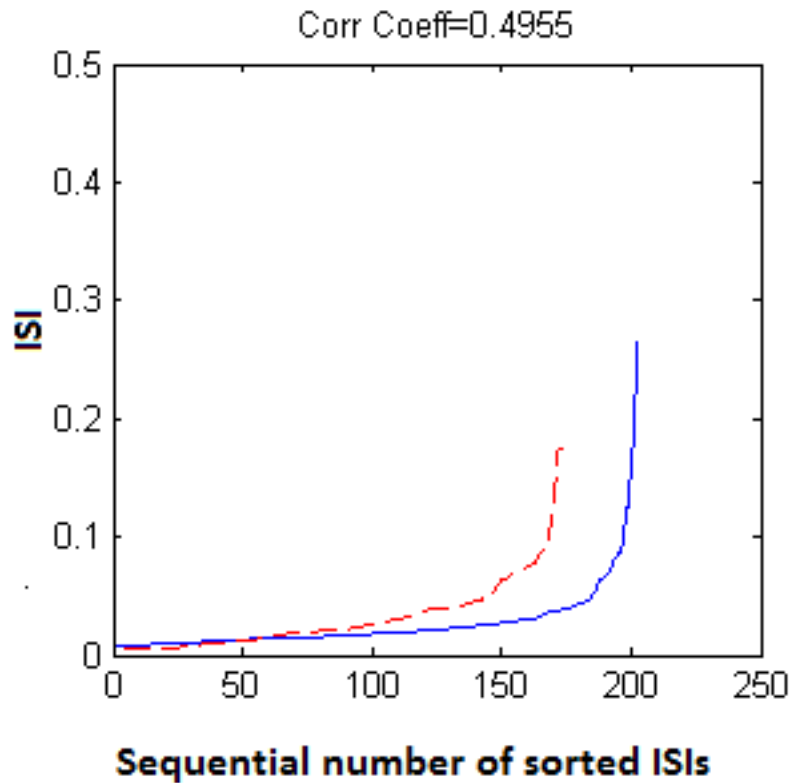
Εικόνα 30: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.4$

(Ο καταγραφόμενος ρυθμός εμφανίζεται με μπλε γραμμή και ο προβλεπόμενος με κίτρινη)



Εικόνα 31: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.4$

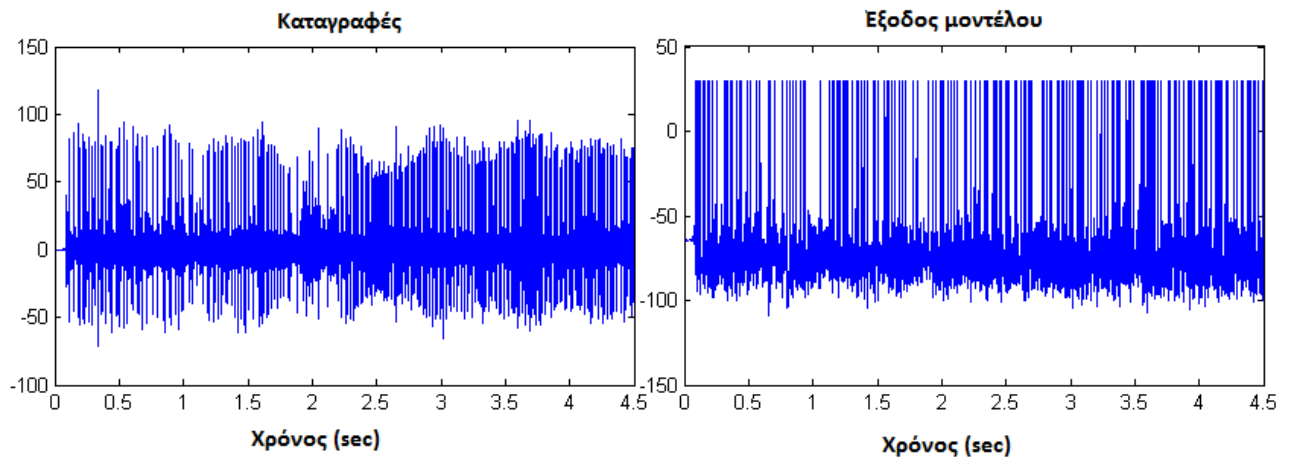
(Το CDF με μπλε γραμμή ενώ με κόκκινη διακεκομμένη η ευθεία γραμμή των  $45^\circ$ . Οι πράσινες γραμμές περικλείουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%))



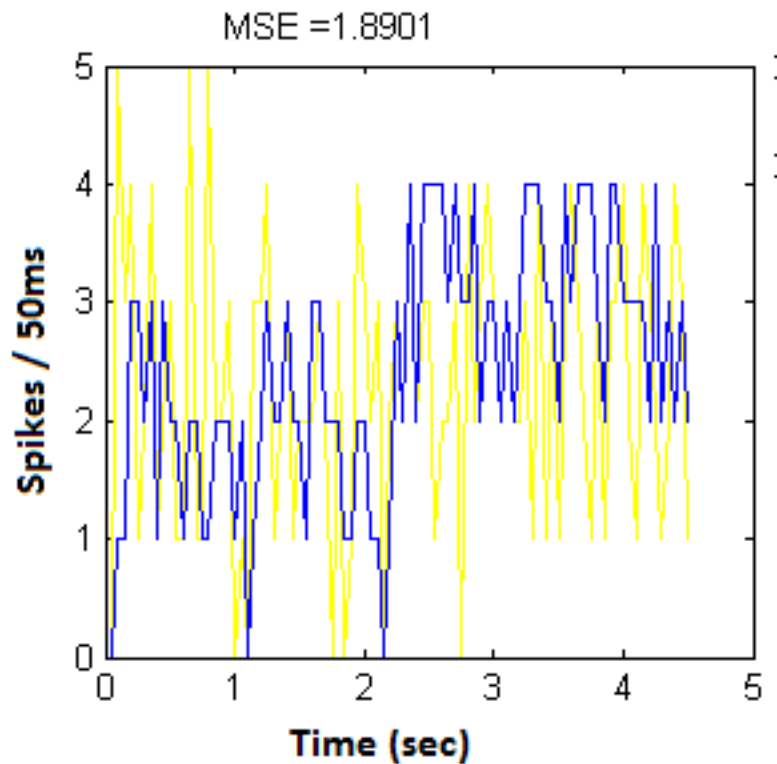
Εικόνα 32: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.4$

(Η μπλε γραμμή είναι η καταγραφόμενη και η κόκκινη διακεκομμένη αφορά την πρόβλεψη. Εδώ έχουμε  $MSE = 1.05$  και  $Corr. Coeff. = 0.50$ )

- Πείραμα 2: για τις τιμές  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=11$ :



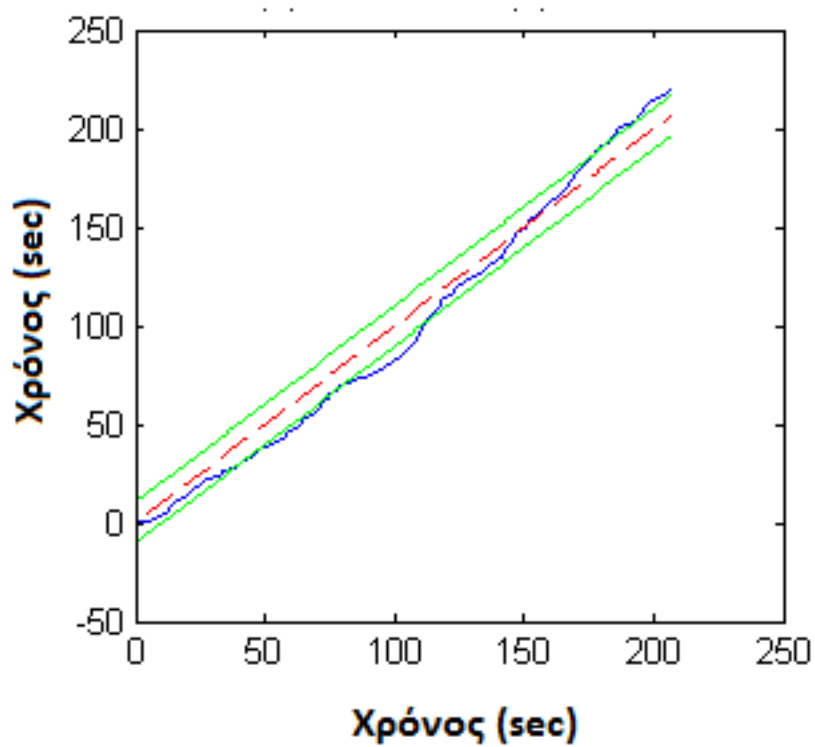
Εικόνα 33: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τις καταγραφές των δυναμικών τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν  $a=0.005$   $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=11$



Εικόνα 34: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=11$

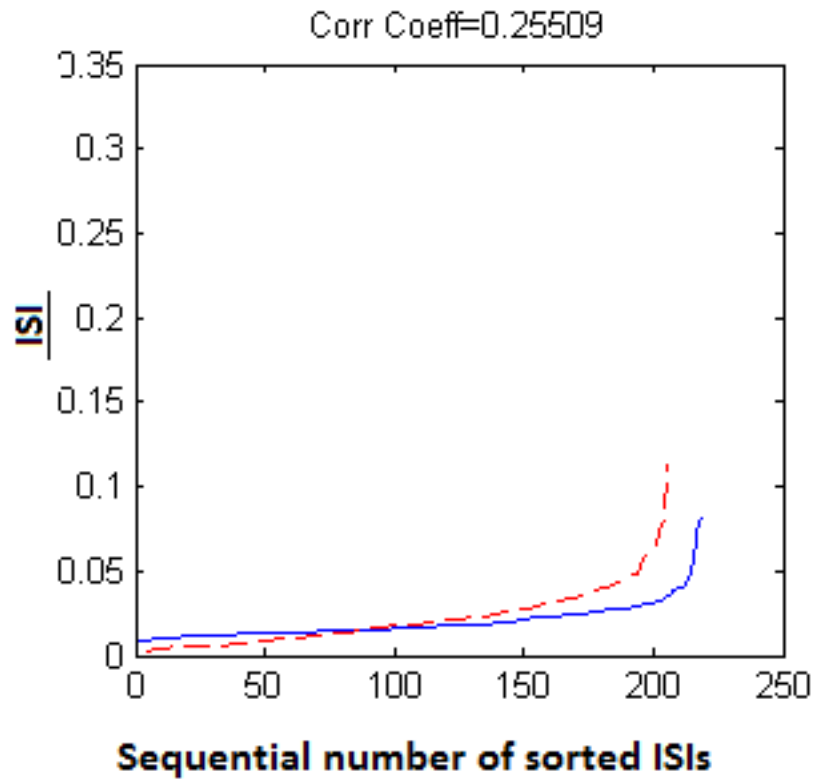
(Ο καταγραφόμενος ρυθμός εμφανίζεται με μπλε γραμμή και ο προβλεπόμενος με κίτρινη)





Εικόνα 35: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=11$

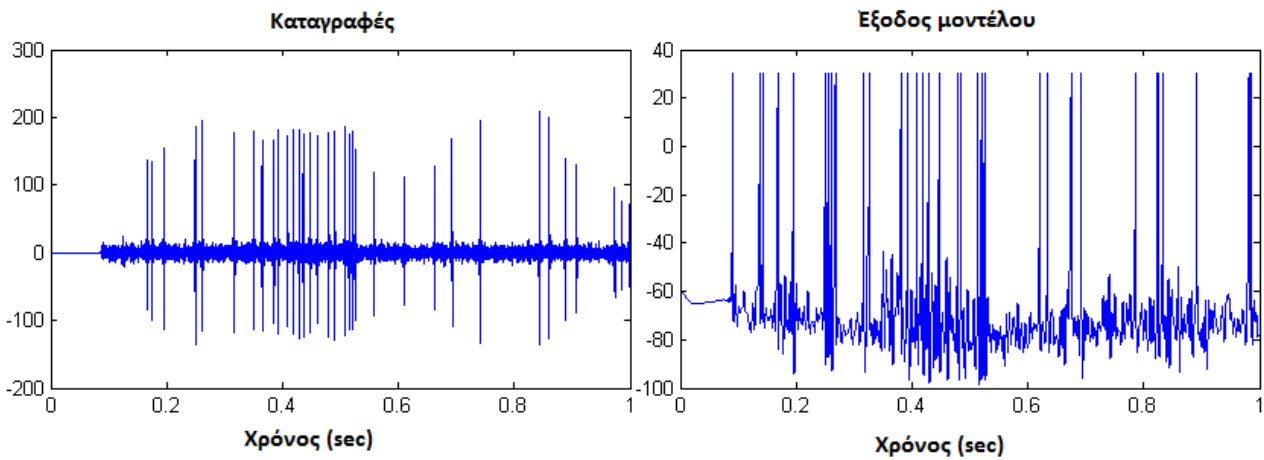
(Το CDF με μπλε γραμμή ενώ με κόκκινη διακεκομμένη η ευθεία γραμμή των  $45^\circ$ . Οι πράσινες γραμμές περικλείουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%))



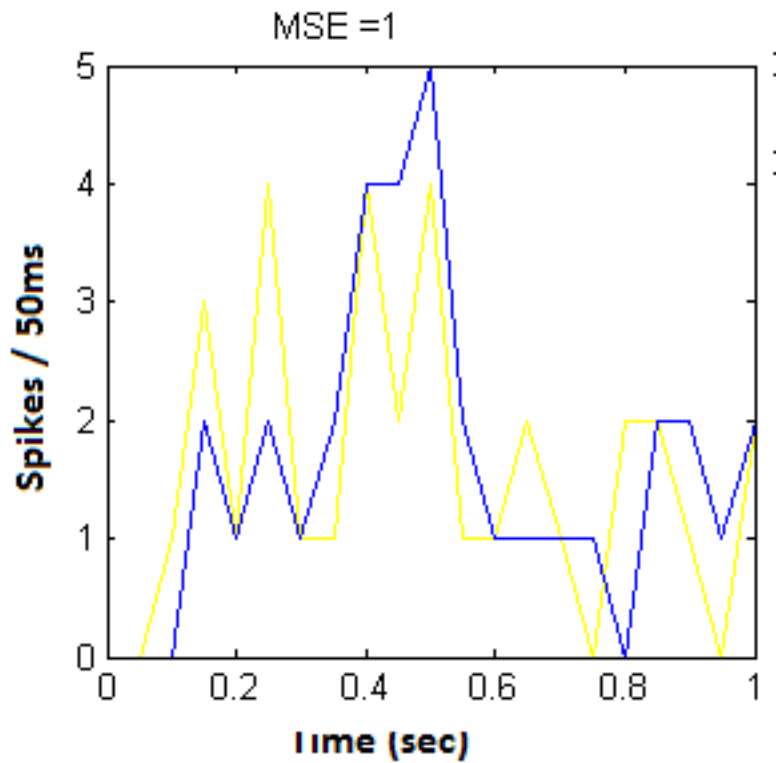
Εικόνα 36: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=11$

(Η μπλε γραμμή είναι η καταγραφόμενη και η κόκκινη διακεκομμένη αφορά την πρόβλεψη. Εδώ έχουμε Corr. Coeff.=0.26 και MSE=1.89)

- Πείραμα 3: για τις τιμές  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=5.2$ :

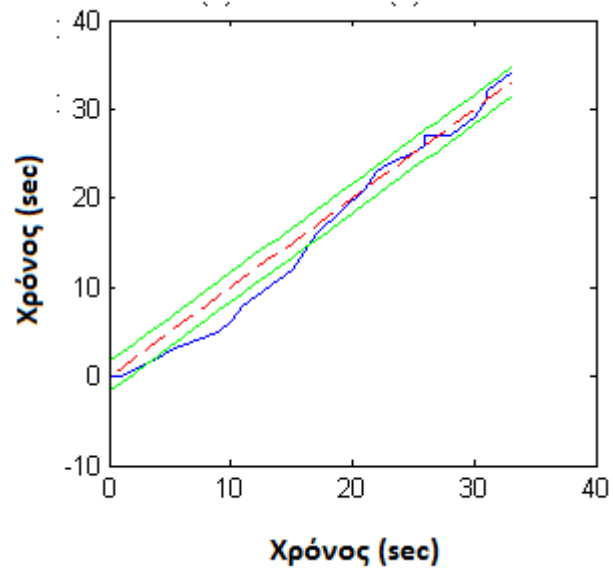


Εικόνα 37: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=5.2$



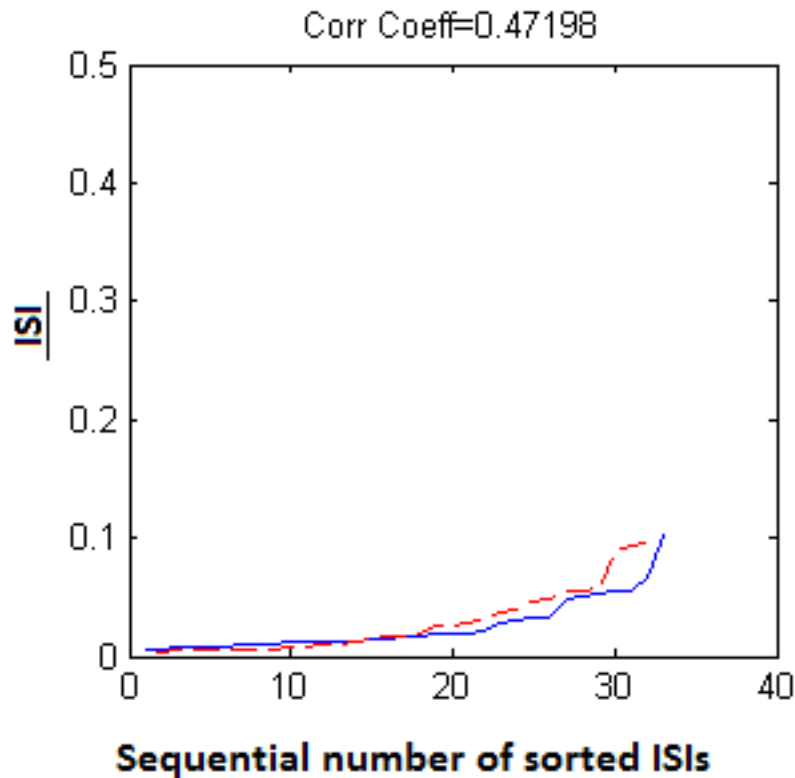
Εικόνα 38: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=5.2$

(Ο καταγραφόμενος ρυθμός εμφανίζεται με μπλε γραμμή και ο προβλεπόμενος με κίτρινη)



Εικόνα 39: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=5.2$

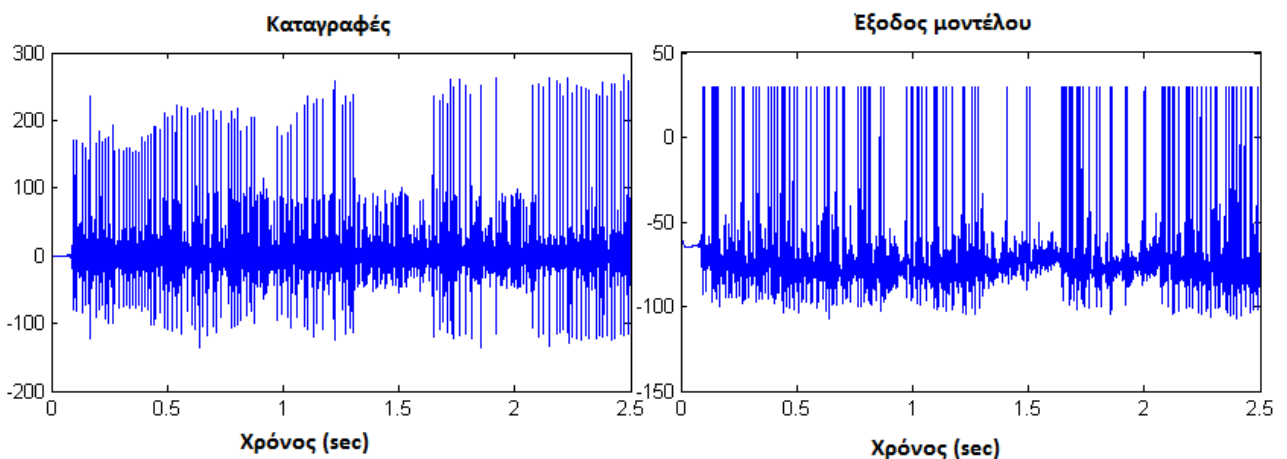
(Το CDF με μπλε γραμμή ενώ με κόκκινη διακεκομμένη η ευθεία γραμμή των 45°. Οι πράσινες γραμμές περικλείουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%))



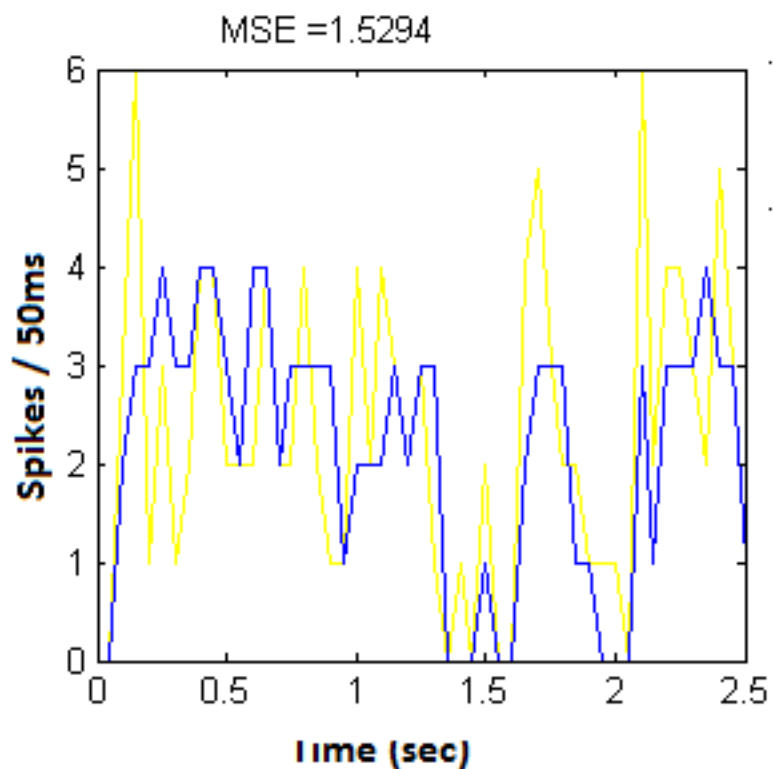
Εικόνα 40: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=5.2$

(Η μπλε γραμμή είναι η καταγραφόμενη και η κόκκινη διακεκομμένη αφορά την πρόβλεψη. Εδώ έχουμε Corr. Coeff. =0.47 και MSE =1)

- Πείραμα 4: για τις τιμές  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.5$ :

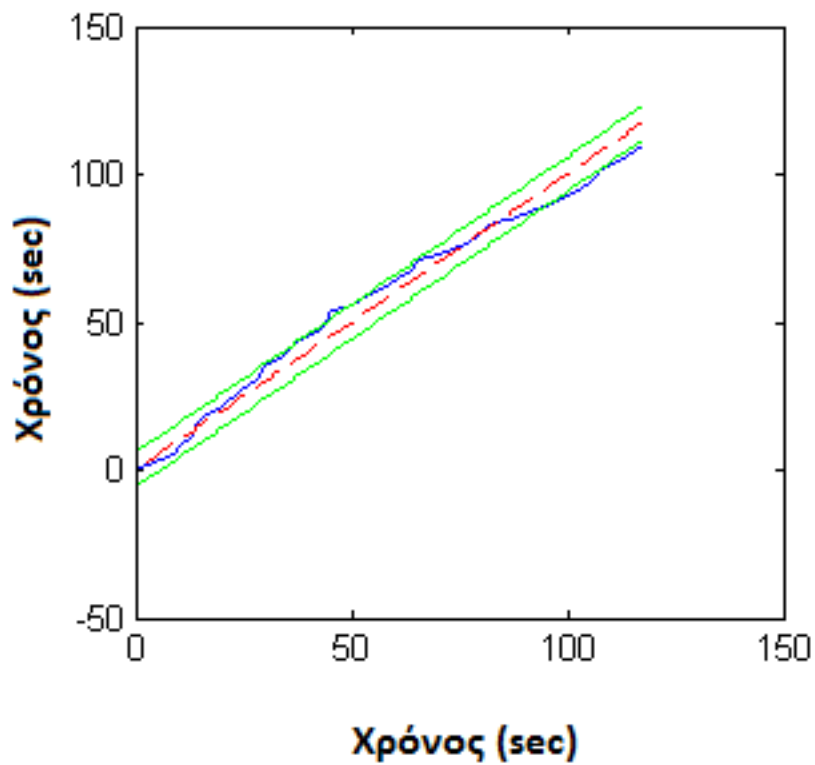


Εικόνα 41 : Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.5$



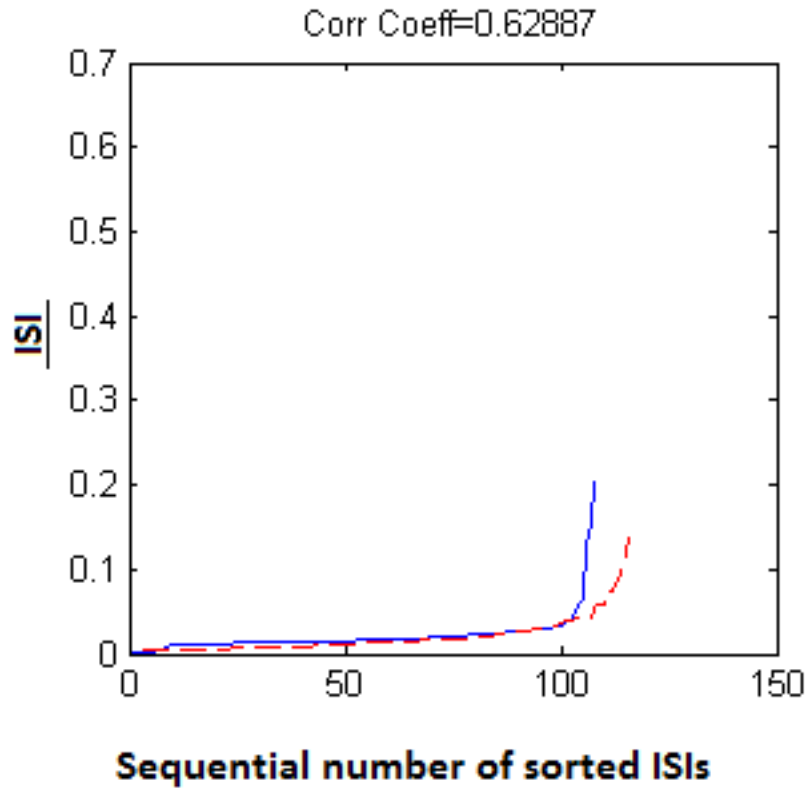
Εικόνα 42: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.5$

(Ο καταγραφόμενος ρυθμός εμφανίζεται με μπλε γραμμή και ο προβλεπόμενος με κίτρινη)



Εικόνα 43: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.5$

(Το CDF με μπλε γραμμή ενώ με κόκκινη διακεκομμένη η ευθεία γραμμή των  $45^\circ$ . Οι πράσινες γραμμές περικλείουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%))

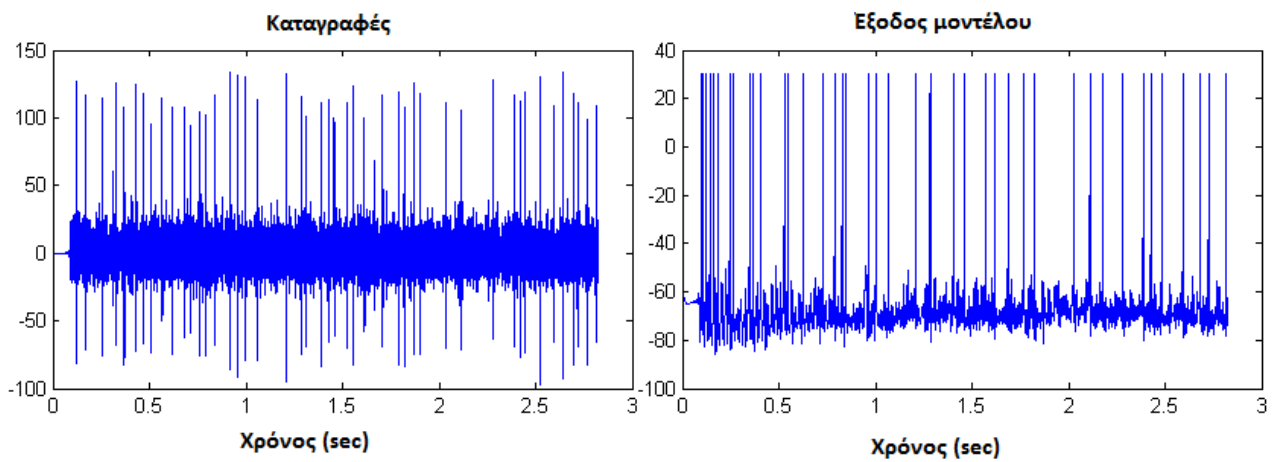


Εικόνα 44: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=3.5$

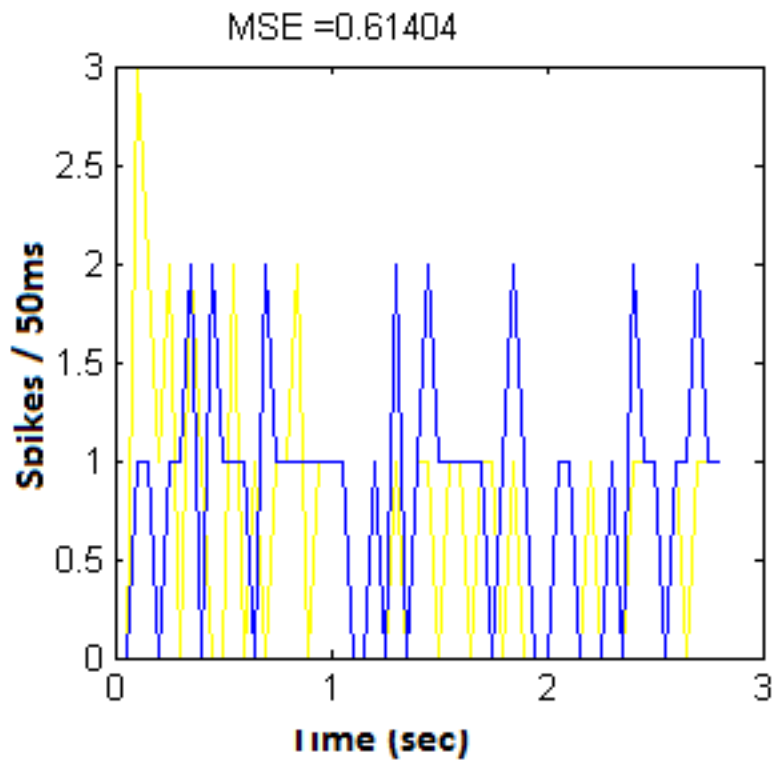
(Η μπλε γραμμή είναι η καταγραφόμενη και η κόκκινη διακεκομμένη αφορά την πρόβλεψη. Εδώ έχουμε Corr. Coeff. =0.63 και MSE =1.53)



- Πείραμα 5: για τις τιμές  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=2.1$ :

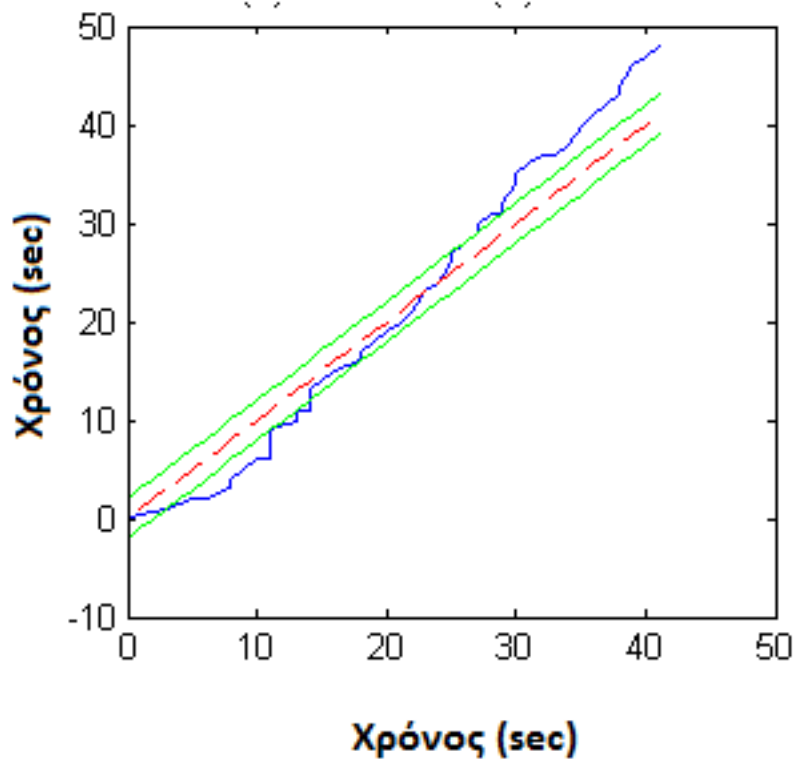


Εικόνα 45: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=2.1$



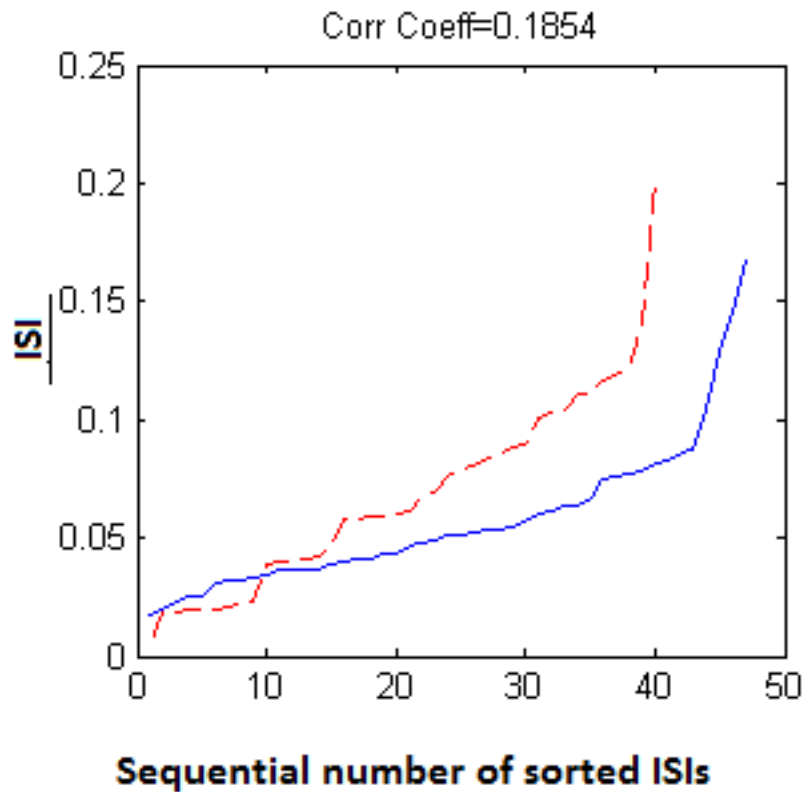
Εικόνα 46: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=2.1$

(Ο καταγραφόμενος ρυθμός εμφανίζεται με μπλε γραμμή και ο προβλεπόμενος με κίτρινη)



Εικόνα 47: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=2.1$

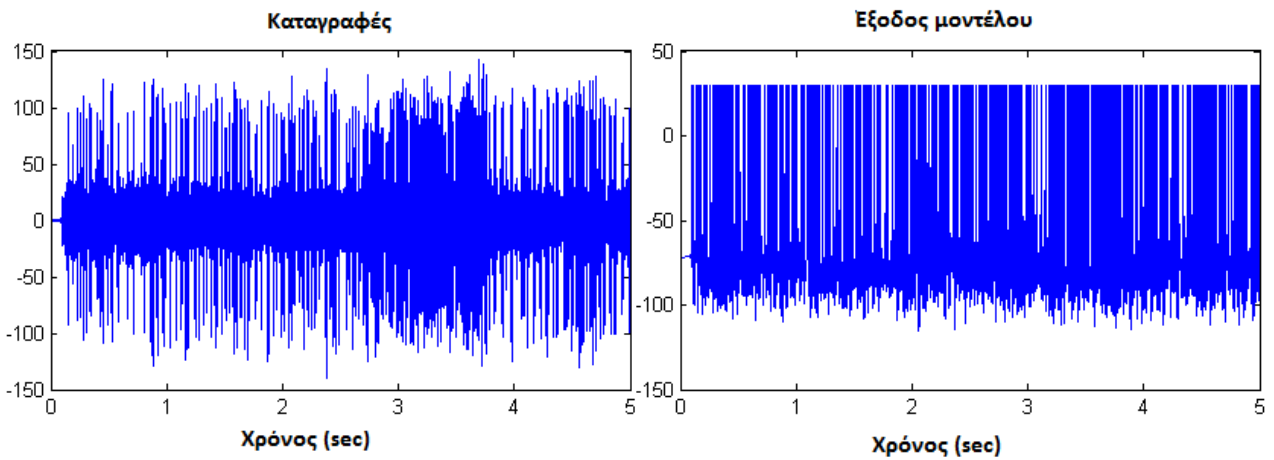
(Το CDF με μπλε γραμμή ενώ με κόκκινη διακεκομμένη η ευθεία γραμμή των  $45^\circ$ . Οι πράσινες γραμμές περικλείουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%))



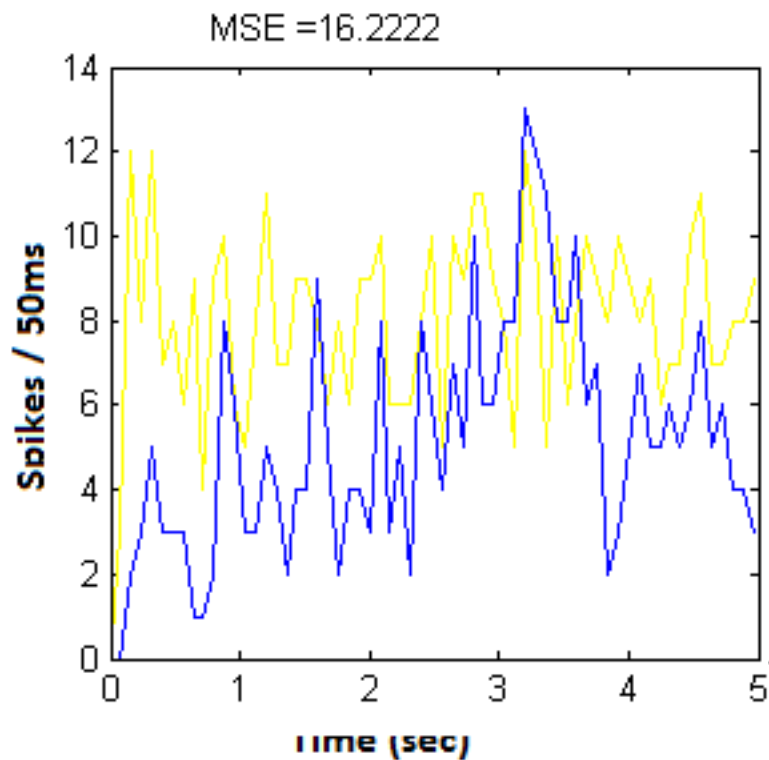
Εικόνα 48 : Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.005$ ,  $b=0.265$ ,  $c=-65$ ,  $d=1.5$  και  $\kappa=2.1$

(Η μπλε γραμμή είναι η καταγραφόμενη και η κόκκινη διακεκομμένη αφορά την πρόβλεψη. Εδώ έχουμε Corr. Coeff. =0.19 και MSE =0.61 που δείχνει υψηλή ακρίβεια στην πρόβλεψη του ρυθμού των εκφορτίσεων)

- Πείραμα 6: για τις τιμές  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-55$ ,  $d=1$  και  $\kappa=7$ :

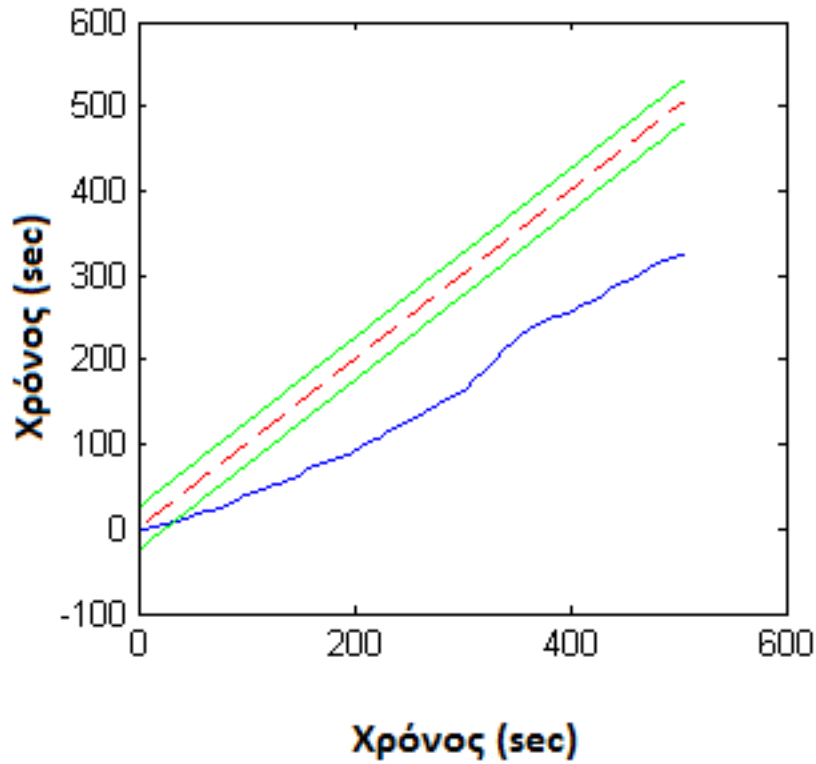


Εικόνα 49: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-73$ ,  $d=1$  και  $\kappa=10$



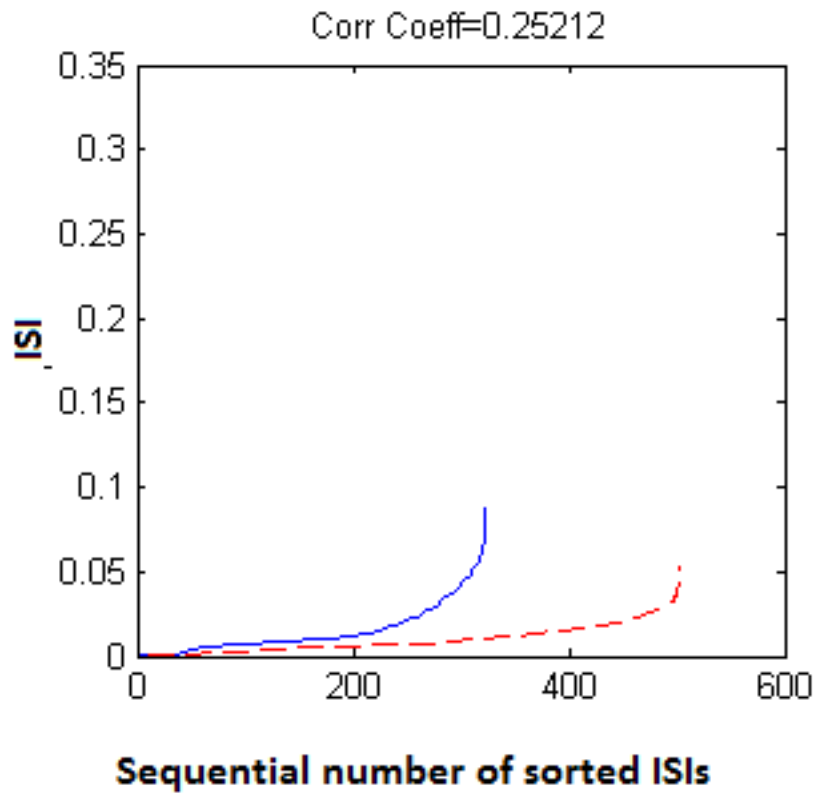
Εικόνα 50: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-73$ ,  $d=1$  και  $\kappa=10$

(Ο καταγραφόμενος ρυθμός εμφανίζεται με μπλε γραμμή και ο προβλεπόμενος με κίτρινη)



Εικόνα 51: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-73$ ,  $d=1$  και  $\kappa=10$

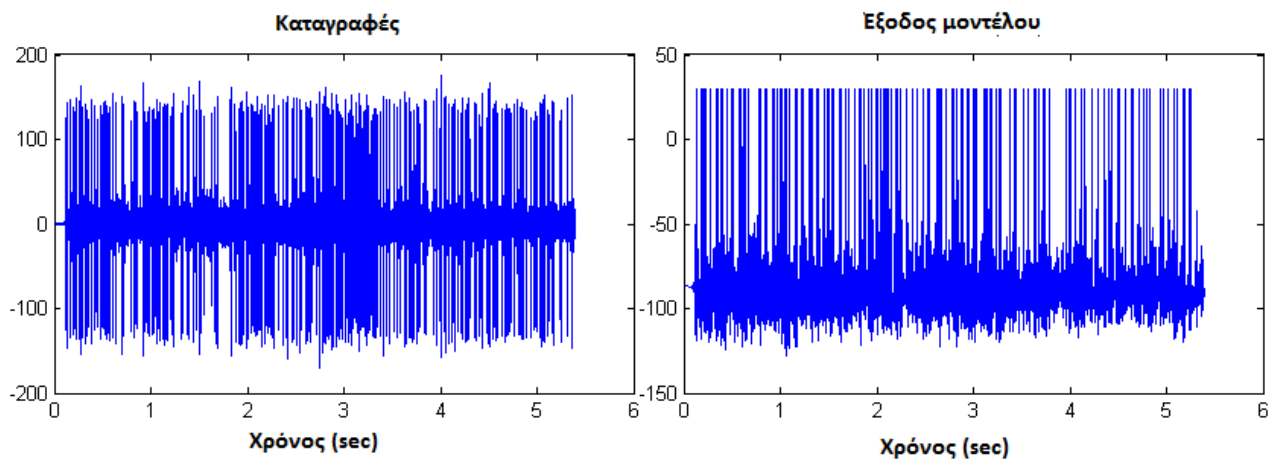
(Το CDF με μπλε γραμμή ενώ με κόκκινη διακεκομμένη η ευθεία γραμμή των  $45^\circ$ . Οι πράσινες γραμμές περικλείουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%))



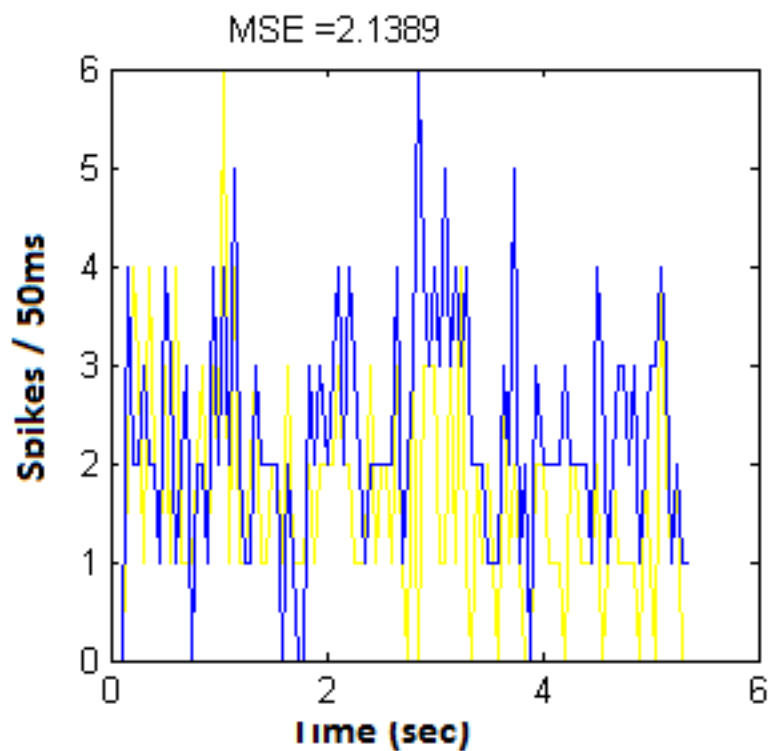
Εικόνα 52 : Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-73$ ,  $d=1$  και  $\kappa=10$

(Η μπλε γραμμή είναι η καταγραφόμενη και η κόκκινη διακεκομμένη αφορά την πρόβλεψη. Εδώ έχουμε Corr. Coeff.=0.25 και MSE =16.22)

- Πείραμα 7: για τις τιμές  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-55$ ,  $d=6$  και  $\kappa=10$ :

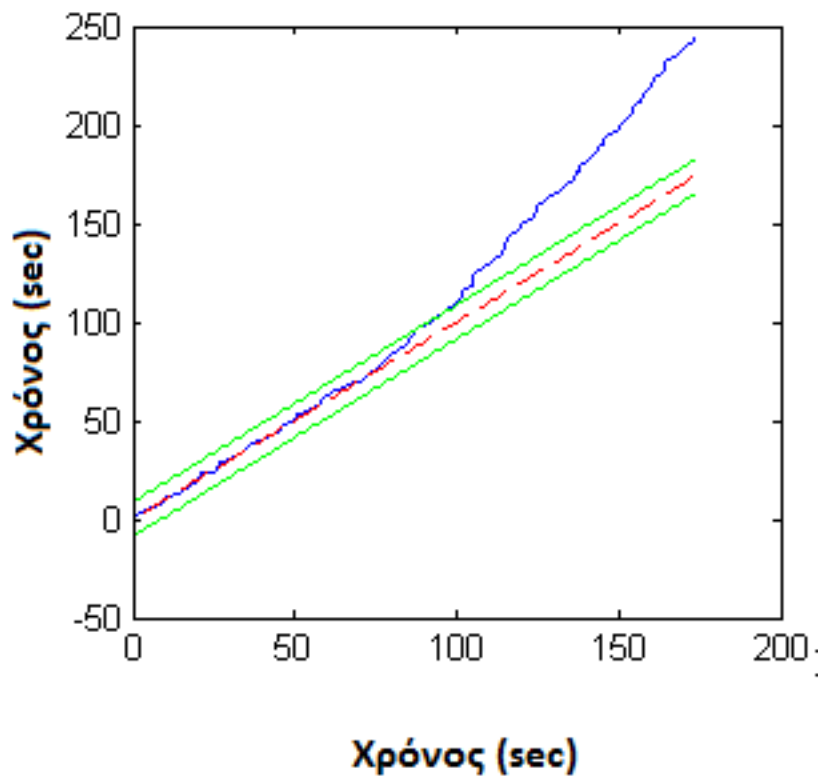


Εικόνα 53: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-55$ ,  $d=1$  και  $\kappa=10$



Εικόνα 54: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-55$ ,  $d=1$  και  $\kappa=10$

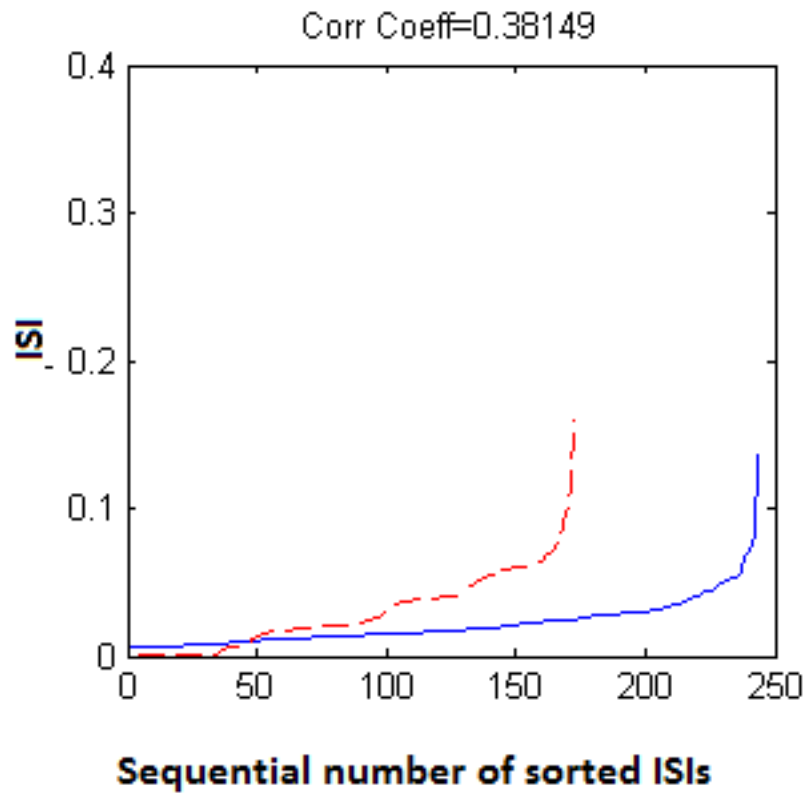
(Ο καταγραφόμενος ρυθμός εμφανίζεται με μπλε γραμμή και ο προβλεπόμενος με κίτρινη)



Εικόνα 55: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-55$ ,  $d=1$  και  $\kappa=10$

(Το CDF με μπλε γραμμή ενώ με κόκκινη διακεκομμένη η ευθεία γραμμή των  $45^\circ$ . Οι πράσινες γραμμές περικλείουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%))

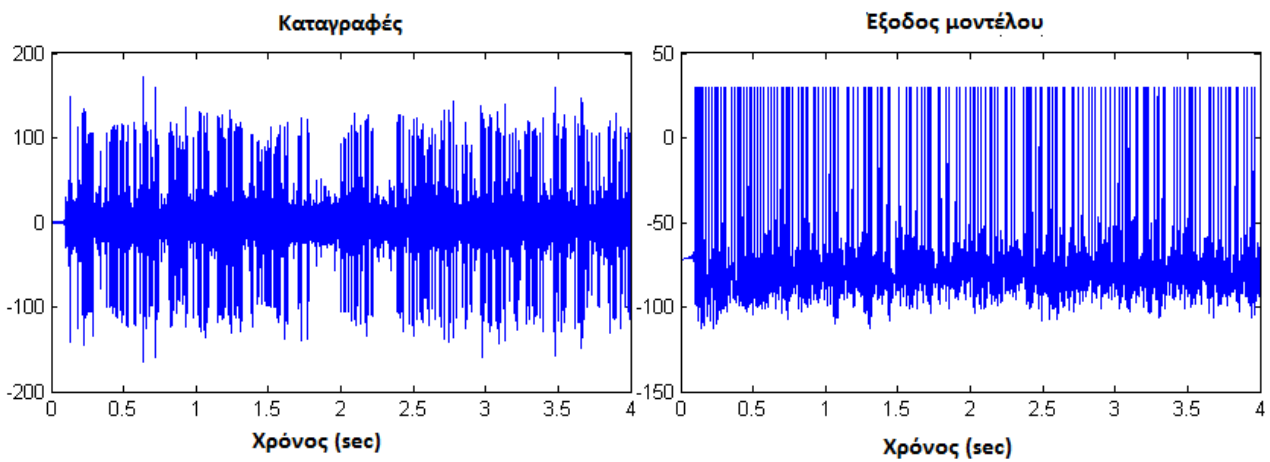




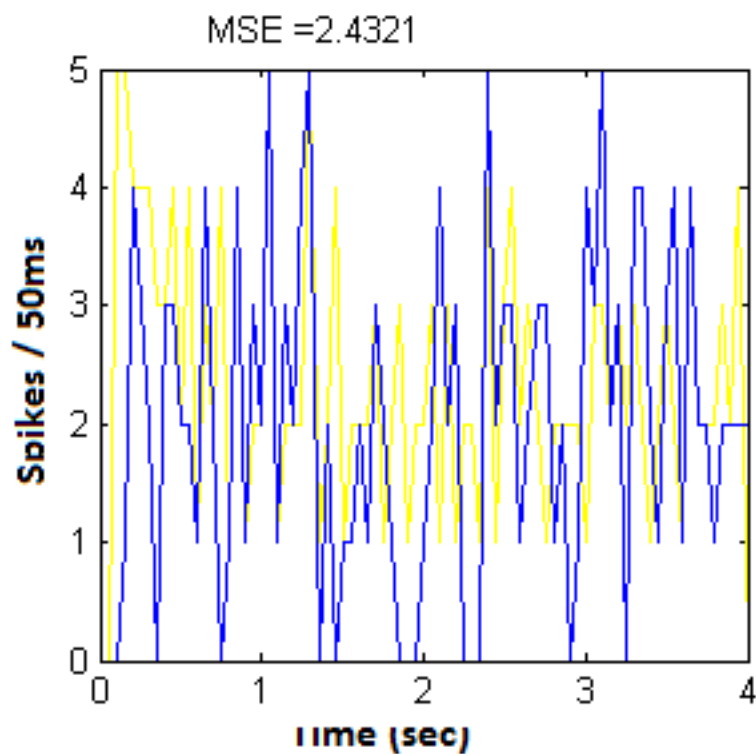
Εικόνα 56: Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-55$ ,  $d=1$  και  $\kappa=10$

(Η μπλε γραμμή είναι η καταγραφόμενη και η κόκκινη διακεκομμένη αφορά την πρόβλεψη. Εδώ έχουμε Corr. Coeff. =0.38 και MSE =2.2)

- Πείραμα 8: για τις τιμές  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-65$ ,  $d=6$  και  $\kappa=7$ :

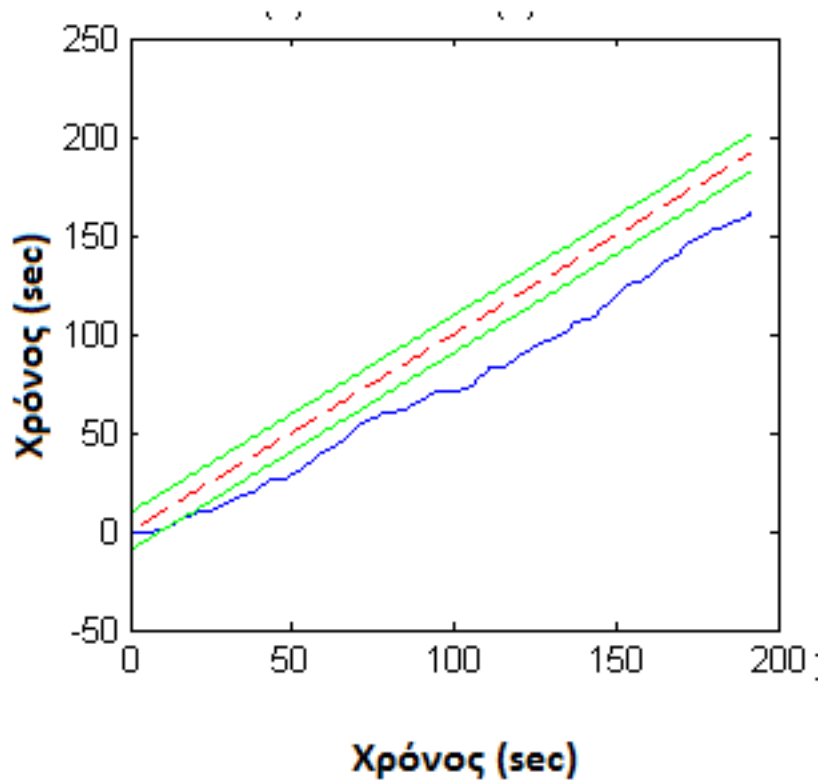


Εικόνα 57: Πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας απλού νευρώνα, χρησιμοποιώντας ως εισοδο στο μοντέλο Izhikevich τα δυναμικά τοπικού πεδίου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτήν την πρόβλεψη ήταν  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-65$ ,  $d=6$  και  $\kappa=7$



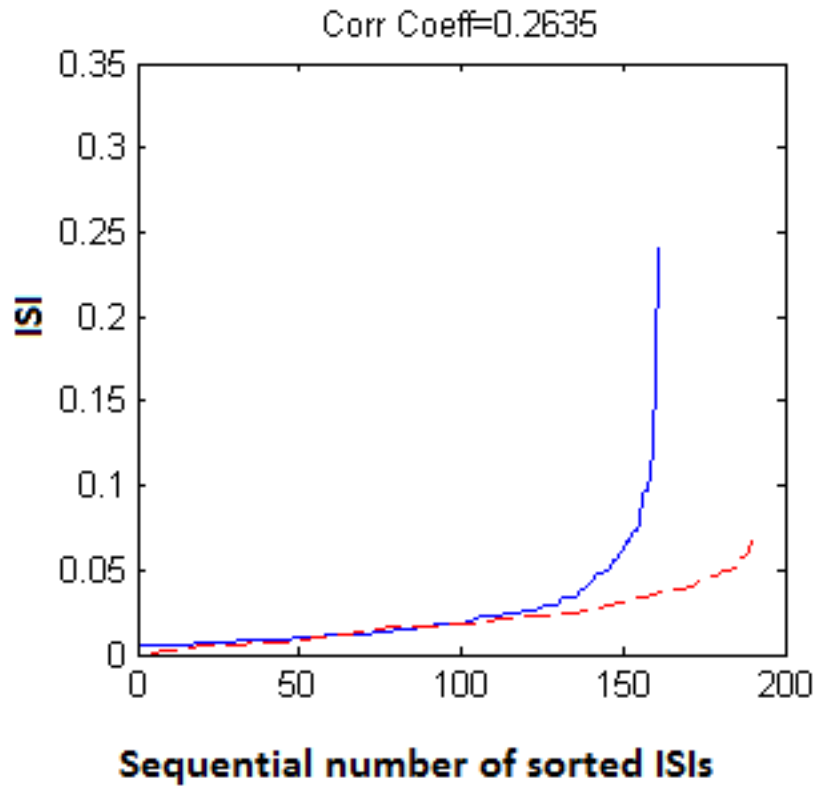
Εικόνα 58: Εκτιμώμενος ρυθμός κορυφών για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-65$ ,  $d=6$  και  $\kappa=7$

(Ο καταγραφόμενος ρυθμός εμφανίζεται με μπλε γραμμή και ο προβλεπόμενος με κίτρινη)



Εικόνα 59: Διάγραμμα αθροιστικής συνάρτησης κατανομής για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-65$ ,  $d=6$  και  $\kappa=7$

(Το CDF με μπλε γραμμή ενώ με κόκκινη διακεκομμένη η ευθεία γραμμή των  $45^\circ$ . Οι πράσινες γραμμές περικλείουν το διάστημα εμπιστοσύνης (95%))



Εικόνα 60 : Μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων τοποθετημένα σε αύξουσα σειρά για τις παραμέτρους του μοντέλου  $a=0.01$ ,  $b=0.2$ ,  $c=-65$ ,  $d=6$  και  $\kappa=7$

(Η μπλε γραμμή είναι η καταγραφόμενη και η κόκκινη διακεκομμένη αφορά την πρόβλεψη. Εδώ έχουμε Corr. Coeff. =0.26 και MSE =2.43)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

#### 6.1. Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η χρήση των ηλεκτροδιακών καταγραφών εντός του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών με νόσο Πάρκινσον, ώστε να μελετηθεί η σχέση μεταξύ των δυναμικών ενέργειας τοπικού πεδίου και της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων. Συγκεκριμένα επιχειρήθηκε, χρησιμοποιώντας ως είσοδο ενός παραμετροποιημένου μοντέλου Izhikevich τα δυναμικά ενέργειας τοπικού πεδίου, να επιτευχθεί η πρόβλεψη της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα.

Συγκεντρώνοντας τις τιμές των παραμέτρων του μοντέλου Izhikevich με τις οποίες έγιναν οι δοκιμές καθώς και τις τιμές των στατιστικών δεικτών για κάθε δοκιμή αντίστοιχα, έχουμε τον παρακάτω πίνακα:

Πείραμα	a	b	c	d	κ	MSE	Corr. Coeff
#1	0.005	0.265	-65	1.5	3.4	1.05	0.5
#2	0.005	0.265	-65	1.5	11	1.89	0.26
#3	0.005	0.265	-65	1.5	5.2	1	0.47
#4	0.005	0.265	-65	1.5	3.5	1.53	0.63
#5	0.005	0.265	-65	1.5	1.5	0.61	0.19
#6	0.01	0.2	-73	1	10	16.22	0.25
#7	0.01	0.2	-55	6	10	2.14	0.38
#8	0.01	0.2	-65	6	7	2.43	0.26

**Πίνακας 2:** Στατιστική εκτίμηση της ικανότητας πρόβλεψης εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, χρησιμοποιώντας ως είσοδο τις τιμές των ΔΤΠ και ως μέθοδο το μοντέλο Izhikevich για διάφορες τιμές των παραμέτρων του a,b,c,d και κ

Στο μοντέλο #5 επιτυγχάνεται αρκετά χαμηλό MSE που δείχνει υψηλή ακρίβεια στην πρόβλεψη του ρυθμού των εκφορτίσεων. Όμως το Corr. Coeff. είναι χαμηλό και αυτό δείχνει μια αδυναμία στην πρόβλεψη της χρονικής στιγμής των spikes. Αυτό σημαίνει ότι το μοντέλο δεν μπορεί να εντοπίσει καλά την πρόβλεψη της χρονικής στιγμής των εκφορτίσεων αλλά μπορεί να προβλέψει με υψηλή ακρίβεια τον ρυθμό των εκφορτίσεων.

Αντίθετα, στο μοντέλο #6 επιτυγχάνεται υψηλό MSE που δείχνει μειωμένη ακρίβεια στην πρόβλεψη του ρυθμού των εκφορτίσεων. Όμως το Corr. Coeff. είναι αρκετά καλό, δηλαδή η πρόβλεψη της χρονικής στιγμής των spikes είναι εύστοχη. Αυτό σημαίνει ότι το μοντέλο μπορεί να εντοπίσει καλά την πρόβλεψη της χρονικής στιγμής των εκφορτίσεων αλλά παρουσιάζει μια αδυναμία στην πρόβλεψη του ρυθμού των εκφορτίσεων.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι:

- Η ικανότητα του μοντέλου Izhikovich να προβλέπει τον ρυθμό της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, χρησιμοποιώντας ως δεδομένα τα ΔΤΠ, είναι υψηλά αξιόπιστη και εύστοχη, αφού στα 7 από τα 8 πειράματα πέτυχε αρκετά χαμηλές τιμές MSE. Όμως και στο μοντέλο που δεν κατόρθωσε να αποδώσει ικανοποιητική πρόβλεψη του ρυθμού των εκφορτίσεων, έχει αρκετά ικανοποιητό Corr. Coeff.
- Η ικανότητα του μοντέλου να προβλέπει με επιτυχία τις στιγμές της εκφόρτισης των νευρώνων είναι εξίσου υψηλή αφού επίσης στα 7 από τα 8 μοντέλα απέδωσε ικανοποιητικό Corr.Coeff. Όμως και στο μοντέλο όπου δεν κατόρθωσε να αποδώσει ικανοποιητικό Corr. Coeff., έχει δώσει πολύ εύστοχη πρόβλεψη του ρυθμού των εκφορτίσεων.
- Συμπερασματικά το μοντέλο Izhikovich οδηγούμενο από δυναμικά τοπικού πεδίου κατόρθωσε στις 6 από τις 8 ενδοπυρηνικές καταγραφές να προβλέψει με υψηλή ακρίβεια τόσο τον ρυθμό των νευρωνικών εκφορτίσεων όσο και τον χρονισμό τους. Από τα υπόλοιπα μοντέλα το ένα υστέρησε στην πρόβλεψη του ρυθμού των νευρωνικών εκφορτίσεων ενώ το άλλο στην πρόβλεψη του χρονισμού τους.

## 6.2. Μελλοντικές Προεκτάσεις

Όλα αυτά τα αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά στην προσπάθεια της πρόβλεψης της εκφορτιστικής δραστηριότητας των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα, με είσοδο τα δυναμικά τοπικού πεδίου στο μοντέλο Izhikovich, και μάλιστα δείχνουν ότι αυτή η μέθοδος

είναι αρκετά ακριβής και αξιοπιστη. Και δίνουν το κίνητρο για περαιτέρω μελλοντικές έρευνητικές προσπάθειες στο χώρο της νευροεπιστήμης οι οποίες θα ενισχύσουν και θα βελτιώσουν την ευστοχία της πρόβλεψης.

Ακόμη ίσως στο μέλλον θα πρέπει αξιοποιώντας αυτό το μοντέλο να μελετηθεί *in silico* και να διαφωτιστεί η επίδραση της εν τω βάθει διέγερσης στη λειτουργία του υποθαλαμικού πυρήνα.

Αν κατορθωθεί να δημιουργηθεί και να επιβεβαιωθεί με αρκετές έρευνες ένα αξιοπιστο μοντέλο, τότε η χρησιμότητα του θα είναι πάρα πολύ σημαντική αφού θα μπορούν να γίνουν πολλές και σε σύντομο χρονικό διάστημα *in silico* δοκιμές, με απώτερο στόχο εξατομικευμένων εν τω βάθει εγκεφαλικών διεγέρσεων ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή.

## Βιβλιογραφία

### Δημοσιευμένες Μελέτες Συνεδρίων και Επιστημονικών Περιοδικών

- [1] 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
- [2] Beurrier C., Garcia L., Bioulac B., Hammond C., ‘Subthalamic nucleus: A clock inside basal ganglia?’, *Thalamus & Related Systems* 2:1-8, 2008
- [3] 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
- [4] 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
- [5] Blumenfeld, H., 2002. *Neuroanatomy through clinical cases*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer associates, inc., pp.689-733
- [6] 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
- [7] 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
- [8] Cutrsuridis V., Perantonis S., ‘A neural network model of Parkinson’s disease bradykinesia’, *Neural Networks* 19:354-374, 2006
- [9] Dostrovsky J., Bergman H., ‘Oscillatory activity in the basal ganglia – relationship to normal physiology and pathophysiology’, *Brain*, 127:721-722, 2004
- [10] 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
- [11] Izhikevich E.M., ‘Simple model of spiking neurons’, *IEEE Transactions on Neural Networks*, Vol. 14(6), 2003
- [12] Izhikevich E.M., ‘Which model to use for cortical spiking neurons?’, *IEEE Transactions on Neural Networks*, Vol. 15(5), 2004



- [13] Izhikevich E.M., Gally J.A., Edelman G.M., 'Spike-timing dynamics of neuronal groups', *Cerebral Cortex*, Vol 14(8), 2004
- [14] Kostoglou K., Michmizos K.P., Stathis P., Sakas D., Nikita K.S., Mitsis G.D., 'Classification and prediction of clinical improvement in deep brain stimulation from intraoperative microelectrode recordings', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2016
- [15] Kreiss D.S., Anderson L.A., Walters J.R., 'Apomorphine and dopamine D1 receptor agonists increase the firing rate of subthalamic nucleus neurons', *Neuroscience*, Vol. 72(3)863-876, 1996
- [16] 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
- [17] 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
- [18] 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
- [19] 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
- [20] 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
- [21] Michmizos K.P., Frangou P., Stathis P., Sakas D., Nikita K.S., 'Beta band frequency peaks inside the subthalamic nucleus as a biomarker for motor improvement after deep brain stimulation in parkinson's disease', *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2015
- [22] 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
- [23] Michmizos K.P., Nikita K.S., 'Local field potential driven Izhikevich model predicts a subthalamic nucleus neural activity', *IEEE EMBC Boston USA*, 2011

- [24] 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
- [25] 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
- [26] Nambu A., Tokuno H., Takada M., ‘Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal ‘hyperdirect’ pathway’, Neuroscience Research, 43:111-117, 2002
- [27] 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
- [28] 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
- [29] Parent A., Lèvesque, Parent M., ‘A re-evaluation of the current model of basal ganglia’, Parkinsonism and Related Disorders 7:193-198, 2001
- [30] 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
- [31] Redgrave P., Coizet V., ‘Brainstem interactions with the basal ganglia’, Parkinsonism and Related Disorders, Vol 13:S301-S305, 2007

#### Βιβλία – Διπλωματικές Εργασίες – Διδακτορικές Διατριβές

- [1] Βαράκης Ι. (2006) *Anatomy, Σημειώσεις μαθήματος Ανατομίας – ΔΠΜΣ Βιοϊατρικής Τεχνολογίας*, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών
- [2] Γιόβα Δ. (2011) *Εισαγωγή στη Νανοβιοφυσική και Οπτική Απεικόνιση*, Εκδόσεις Συμμετρία
- [3] Διαμαντάρας Κ. (2010) *Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα*, Εκδόσεις Κλειδάριθμος
- [4] Κουτσοκέρα Μ. (2013) *Επίδραση της χρόνιας ντοπαμινεργικής εκφύλισης στη φωσφορυλίωση των υποδοχέων γλουταμινικού οξέος – Μελέτη σε γενετικό μοντέλο παρκινσονισμού*. Διδακτορική Διατριβή. Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα
- [5] Κουτσούρης Δ., Παυλόπουλος Σ., Πρέντζα Α. (2003) *Εισαγωγή στη Βιοϊατρική Τεχνολογία και Ανάλυση Ιατρικών Σημάτων*, Εκδόσεις Τζιόλα
- [6] Μιχμίζος Κ. (2011) *Ανάπτυξη υπολογιστικών και μαθηματικών μοντέλων βιολογικών νευρώνων για τη μελέτη και τον έλεγχο της παθοφυσιολογίας της κίνησης*. Διδακτορική Διατριβή. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Ελλάδα

- [7] Νικήτα Κ.Σ. (2008) *Προσομοίωση φυσιολογικών συστημάτων*, Αθήνα: Εκδόσεις Ε.Μ.Π.
- [8] Παπαμιχάλης Β. (2010) *Χρήση του μοντέλου Izhikevich για προσομοίωση της νευροφυσιολογικής λειτουργίας του υποθαλαμικού πυρήνα με βάση δυναμικά τοπικού πεδίου*. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία. Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα
- [9] Παπαστάθης Ι.Α. (2012) *Προσομοίωση Δικτύου Βιολογικών Νευρώνων με χρήση Μοντέλων Izhikevich οδηγούμενων από Δυναμικά Τοπικού Πεδίου*. Διπλωματική Εργασία. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Ελλάδα

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Εδώ παραθέτουμε όλους τους κώδικες που χρησιμοποιήθηκαν στο προγραμματιστικό περιβάλλον MATLAB για την υλοποίηση των μοντέλων

### Run.m

```
clc
close all
clear all
% Never comment these two lines
fs = 12000;
MPHpr = -20;

load Subject_52.mat
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% D75min15 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
data = D75min15;
data = data(2*12000+1:7.5*12000);
% % data = data(4*12000+1:6*12000); % this is to get another area
% MD = 1; % min peak distance --> refractory period
%
% % Predicted Spike
Tpred = 10^-9; % threshold for predicted spikes, for findpeaks
MPHpr = -20; % find peaks that are greater than MINPEAKHEIGHT
MPH (0.025)
MPH = 100;
% Comparison
n=[0:0.05:5.5]; % bin vector for Histogram estimation (0.05)
a=0.005; b=0.265; c=-65; d=1.5; %these values are changing
k = 3.4;

S33_Izhi_before3;
% ===== Simulation =====
```

```

SPK = IzhiSpiny(k,in,a,b,c,d);
% SPK = Izhi(k,in,a,b,c,d);
% =====
S33_Izhi_after3;

```

### **S33\_Izhi\_before3.m**

```

% S33before simulation script

```

```

% ===== Filtering Data =====

```

```

in = filter(LP,data);
dataBP = filter(BP,data);

```

```

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

```

```

figure,
subplot(2,6,1:3),plot(taf,dataBP)

```

```

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

```

```

[PKS,LOCS] = findpeaks(dataBP,'threshold',Tpred,'minpeakheight',MPH);

```

```

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

```

```

out = zeros(size(dataBP));
out(LOCS)=1;

```

### **IzhiSpiny.m**

```

function VV = IzhiSpiny (k, LFP,a,b,c,d)

```

```

%%%%%%%%%%%%%% IMPLEMENTATION OF IZHIKEVICH MODEL
%%%%%%%%%%%%%%

```

```

V=-70; u=b*V;

```

```

VV=[]; uu=[];
firings = [];          % spike timings

tau = 1/12;
tspan_end = floor(length(LFP)/12);
    tspan = 1:tau:tspan_end;

I = k*LFP(1:length(tspan));

for t=tspan

    V = V + tau*(0.04*V^2+5*V+140-u+I(round(12*t-11)));
    u = u + tau*a*(b*(V)-u);

    if V > 30
        VV(end+1)=30;
        firings = [firings; t];
        V = c;
        u = u + d;
    else
        VV(end+1)=V;
    end;
    uu(end+1)=u;
end;

```

### **Izhi.m**

```
function VV = Izhi (k, LFP,a,b,c,d)
```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% IMPLEMENTATION OF IZHIKEVICH MODEL
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```
V=-60; u=b*V;
```

```

VV=[]; uu=[];
firings = [];          % spike timings

tau = 1/12;
tspan_end = floor(length(LFP)/12);
    tspan = 1:tau:tspan_end;

I = k*LFP(1:length(tspan));

for t=tspan

    V = V + tau*(0.04*V^2+5*V+140-u+I(round(12*t-11)));
    u = u + tau*a*(b*V-u);

    if V >= 30
        VV(end+1)=30;
        firings = [firings; t];
        V = c;
        u = u + d;
    else
        VV(end+1)=V;
    end;
    uu(end+1)=u;
end;

```

### **S33\_Izhi\_after3.m**

```
% S33after simulation script
```

```
data = SPK;
```

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

```
subplot(2,6,4:6),plot(t,data);
```

```

title(strcat('a = ',num2str(a),' b = ',num2str(b),' c = ',num2str(c),' d = ',num2str(d)))

% ===== Finding SPIKES =====
[PKSpr,LOCSpr]
findpeaks(data,'threshold',Tpred,'minpeakdistance',MD,'minpeakheight',MPHpr);

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

H1 = hist(LOCSpr*(1/fs)-(1/fs),n);
mHpr = mean(H1);
SDHpr = std(H1);
Rhpr = sum(H1)/(length(data)/fs);
%H1 = H1(2:end);
H2 = hist(LOCS*(1/fs)-(1/fs),n);
%H2 = H2(2:end);

% ===== Plotting =====
% plot(n(20:end),H1,'r')

subplot(2,6,7:8)
plot(n,H1,'y')
hold on
% plot(n(20:end),H2,'b')
plot(n,H2,'b')
Res = H2-H1;
ResMSE = mse(Res);
title(strcat('k=',num2str(k),' MSE = ', num2str(ResMSE),' Rhythm = ',num2str(Rhpr)))

% === Coherence ===
% subplot(2,6,9:10)
% [Cxy(:,ind),F(:,ind)] = mscohere(H1,H2,[],[],[],20);

```



```

% plot(F(:,ind), Cxy(:,ind))
% m = find(Cxy(:,ind)<0.707*max(Cxy(:,ind)));
% hold on
% plot(F(:,ind),0.707*max(Cxy(:,ind))*ones(length(F(:,ind))))

% % Q-Q plot
subplot(2,6,9:10)
CDFa=cumsum(H1);
CDFb=cumsum(H2);

plot(CDFa,CDFb)
hold on
max_sum = max(cumsum(H1));
plot([0:max_sum],[0:max_sum],'r--')

plot([0:max_sum],[0:max_sum]+0.05*max(max_sum),'g')
plot([0:max_sum],[0:max_sum]-0.05*max(max_sum),'g')

title(strcat('m(H) = ',num2str(mHpr),' SD(H) = ', num2str(SDHpr)))
% ISI Q-Q plot
ISI = (LOCS(2:end)-LOCS(1:end-1))/12000;
ISIPr = (LOCSpr(2:end)-LOCSpr(1:end-1))/12000;

subplot(2,6,11:12)
plot(sort(ISI))
hold on
plot(sort(ISIPr),'r--')
hold on
plot([0:max(ISI)],[0:max(ISI)],'r--')

i=1;
sigma1=[6/fs:1/fs:80/fs];
for sigma = sigma1

```

```

    R(i) = ConvRaster(Vpred, Vreal, sigma);
    i=i+1;
end
subplot(2,6,11:12)
plot(sigma1,R)
title(strcat('Corr Coeff=',num2str(R(i-1))))

```

### **ConvRaster.m**

```

function R = ConvRaster(SigRaw, SigPred, sigma)

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

fs = 12000;

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

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

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

% Compute Correlation Coefficient
R = corrcoef(SiGaussRaw,SiGaussPred);
R = R(1,2);
% figure,
% subplot(211), plot(SiGaussRaw)

```

```
% subplot(212), plot(SiGaussPred)
%
% figure,
% [C,LAGS]=xcorr(SiGaussRaw,SiGaussPred,'unbiased');
% plot(LAGS,C)
```