



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Πρόβλεψη νευρωνικών εκπολώσεων βάσει δυναμικών  
τοπικού πεδίου με χρήση μοντέλων Hammerstein-Wiener**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

**ΑΙΜΙΛΙΑΝΑΣ ΘΑΝΟΥ**

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

Αθήνα, Μάρτιος 2011



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

## Πρόβλεψη νευρωνικών εκπολώσεων βάσει δυναμικών τοπικού πεδίου με χρήση μοντέλων Hammerstein-Wiener

### ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

**ΑΙΜΙΛΙΑΝΑΣ ΘΑΝΟΥ**

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 24<sup>η</sup> Μαρτίου 2011

.....  
Κ. Νικήτα  
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....  
Ν. Ουζούνου  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Γ. Ματσόπουλος  
Επ. Καθηγητής

Αθήνα, Μάρτιος 2011

.....

**ΑΙΜΙΛΙΑΝΑ ΘΑΝΟΥ**

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

© 2011 – All rights reserved

## Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση και βέλτιστη παραμετροποίηση ενός μοντέλου πρόβλεψης της εμφάνισης δυναμικών δράσης βάσει των δυναμικών τοπικού πεδίου της περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών που πάσχουν από την νόσο του Πάρκινσον. Τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται και αναλύονται παραχωρήθηκαν από την νευροχειρουργική ομάδα του κ.Δαμιανού Σακκά και αποτελούν μικροηλεκτροδιακές καταγραφές της περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα τριών ασθενών κατά τη διάρκεια της νευροχειρουργικής επέμβασης για την εν τω βάθει διέγερση του συγκεκριμένου πυρήνα (Deep Brain Stimulation-DBS).

Συγκεκριμένα, γίνεται μελέτη του σύνθετου σήματος της εξωκυττάριας καταγραφής, παρουσιάζονται οι συνιστώσες του και εξάγονται αυτές που θεωρείται ότι συνδέονται με σχέση εισόδου-εξόδου στην περιοχή του πυρήνα. Στη συνέχεια επιχειρείται η μοντελοποίηση της σχέσης χρησιμοποιώντας τμήματα των ληφθέντων σημάτων για την εκπαίδευση ενός μη γραμμικού μη παραμετρικού μοντέλου μαύρου κουτιού Hammerstein-Wiener (H-W). Συγκρίνοντας τον βαθμό ομοιότητας της εξόδου των μοντέλων και των πραγματικών καταγραφών αξιολογούμε και επιλέγουμε τα καλύτερα.

Η μεθοδολογία αυτή μπορεί να γίνει οδηγός για την ψηφιοποίηση και μεταφορά σε υπολογιστή των δεδομένων που προκύπτουν από τον υποθαλαμικό πυρήνα και μοντελοποίησή του. Μοντέλα αυτού του προσανατολισμού μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν πλατφόρμες δοκιμών για τη βελτιστοποίηση των παραμέτρων της νευροδιέγερσης.

**Λέξεις Κλειδιά:** υποθαλαμικός πυρήνας, εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου, εξωκυττάρια καταγραφή, δυναμικά τοπικού πεδίου, νόσος Parkinson.

## **Abstract**

The scope of this thesis is the creation of a model of the spiking activity taking place inside the subthalamic nucleus (STN) based on the local field potentials. The spiking activity recorded from the STN of patients suffering from Parkinson's disease is simulated using a Hammerstein-Wiener model. The data that were used are recordings from the area of the STN of the patients at the time of implantation of the electrodes for deep brain stimulation (DBS) provided by Professor Damianos Sakas neurosurgeons' group.

Specifically, the extracellular recording and its components are brought into focus and analysis and we assume an input-output relationship between its filtered components. Furthermore, using segments of the recorded data this thesis tries to model this relationship using black-box non parametric non linear modeling. Moreover, it assesses how well the proposed cascade model fits to the measured data and proposes the best one for each recording.

In conclusion, the thesis contends an excellent agreement between the predicted data according to the H-W model and the measured one. Further research could prove its predictability to be accurate for other recordings too, thus establishing its validity as a simple yet biologically plausible model of the spiking activity recorded from the motor area of the subthalamic nucleus of Parkinson's disease patients.

**Keywords:** subthalamic nucleus, deep brain stimulation, local field potentials, spikes, Parkinson Disease.

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Κωνσταντίνα Νικήτα η οποία μου εμπιστεύτηκε αυτή τη διπλωματική εργασία, και μου έδωσε έτσι την ευκαιρία να μελετήσω ένα αντικείμενο που μου κίνησε το ενδιαφέρον, καθώς και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τον κ. Ν.Ουζούνογλου και τον κ. Γεώργιο Ματσόπουλο, και τον καθηγητή νευροχειρουργό κ. Δαμιανό Σακκά για την παραχώρηση των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν κατά την ερευνητική διαδικασία.

Ακόμη, θα ήθελα ιδιαιτέρως να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα κ. Κωνσταντίνο Μιχμίζο για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του, καθώς και την άλλοτε συνεργατικού και άλλοτε διδακτικού χαρακτήρα αντιμετώπισή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας.

*“Δεν είναι τόσο πολύ η βλάβη που προσελκύει την προσοχή μας όσο ο τρόπος, μέσω της βλάβης ή της ασθένειας, που αποκαλύπτεται η φυσιολογική λειτουργία.”*  
*(Sir Henry Head – Νευρολόγος 20ου αιώνα).*

## Πίνακας περιεχομένων

<b>1</b>	<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>5</b>
1.1	Υπολογιστική Νευροεπιστήμη.....	5
1.2	Αντικείμενο διπλωματικής.....	5
1.2.1	Συνεισφορά.....	6
1.3	Οργάνωση κειμένου.....	6
<b>2</b>	<b>Θεωρητικό υπόβαθρο .....</b>	<b>8</b>
2.1	Ο νευρώνας.....	9
2.1.1	Ανατομία του νευρώνα.....	9
2.1.2	Κυτταρική Μembrάνη-Νευρική Ώση.....	10
2.1.3	Δυναμικό Ηρεμίας.....	10
2.1.4	Δυναμικό Δράσης.....	11
2.1.5	Συναπτική Διαβίβαση.....	13
2.2	Η ανατομία του εγκεφάλου.....	15
2.2.1	Βασικά γάγγλια.....	16
2.2.2	Υποθαλαμικός πυρήνας.....	19
2.3	Η νόσος του Πάρκινσον.....	20
2.4	Η εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου.....	21
<b>3</b>	<b>Εξωκυττάρια καταγραφή και εξαγωγή σημάτων .....</b>	<b>23</b>
3.1	Δυναμικά Τοπικού Πεδίου-ως είσοδος του νευρώνα .....	24
3.2	Δυναμικά Δράσης (ΔΔ)- ως έξοδος του νευρώνα.....	26
3.2.1	Η δραστηριότητα εκπόλωσης σαν διαδικασία σημείου .....	27
3.3	Το μοντέλο Hammerstein-Wiener .....	28
<b>4</b>	<b>Μεθοδολογία .....</b>	<b>31</b>
4.1	Σχεδιασμός του πειράματος και λήψη δεδομένων.....	31
4.2	Ανάλυση των δεδομένων και προεπεξεργασία.....	32
4.3	Πρόβλεψη των μοντέλων.....	35
4.4	Αξιολόγηση των μοντέλων-Επιλογή του βέλτιστου.....	36
4.5	Βήματα υλοποίησης.....	39



<b>5</b>	<b>Αποτελέσματα .....</b>	<b>42</b>
5.1	Παράμετροι και επιλογές στα διάφορα στάδια της πειραματικής διαδικασίας .....	42
5.2	Παρουσίαση αποτελεσμάτων.....	45
5.2.1	<i>Πίνακες συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων .....</i>	<i>45</i>
5.2.2	<i>Παρουσίαση και σχολιασμός επιλεγμένων καταγραφών.....</i>	<i>48</i>
5.3	Σύνοψη συμπερασμάτων αξιολόγησης.....	53
<b>6</b>	<b>Επίλογος .....</b>	<b>55</b>
6.1	Σύνοψη και συμπεράσματα.....	55
6.2	Μελλοντικές επεκτάσεις .....	56
<b>7</b>	<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>57</b>
	<b>Παράρτημα.....</b>	<b>61</b>

## Πίνακας σχημάτων

**Σχήμα 2.1:** Οι βασικές έννοιες του νευρώνα

**Σχήμα 2.2:** Το Δυναμικό Δράσης

**Σχήμα 2.3:** Διεγερτικό συναπτικό δυναμικό (ΔΜΣΔ) και ανασταλτικό συναπτικό δυναμικό (ΑΜΣΔ)

**Σχήμα 2.4:** Χωρική και χρονική άθροιση μετασυναπτικών δυναμικών

**Σχήμα 2.5:** Συνεργασία συστημάτων για τον κινητικό έλεγχο

**Σχήμα 2.6:** Το σύστημα των βασικών γαγγλίων και οι συνδέσεις μεταξύ των πυρήνων

**Σχήμα 2.7:** Εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου

**Σχήμα 3.1:** Βασική θεώρηση εργασίας

**Σχήμα 4.1:** Παράλληλο φιλτράρισμα καταγραφής (λεπτομέρεια από SS36\_minus15\_3)

**Σχήμα 4.2:** Παράδειγμα σήματος εισόδου(ΔΤΠ), κατωφλίωσης και σήματος εξόδου (ΔΔ) (ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

**Σχήμα 4.3:** Επιλεγμένα ζεύγη που στη συνέχεια χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του μοντέλου (ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b)

**Σχήμα 4.4:** Αξιολόγηση μοντέλου με χρήση ολόκληρης της καταγραφής (ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b)

**Σχήμα 4.5:** Επιλογές των διαφόρων παραμέτρων στα διάφορα στάδια επεξεργασίας της κάθε καταγραφής

**Σχήμα 5.1:** Ανιχνευόμενα και εκτιμώμενα ΔΔ (ασθενής 36, καταγραφή SS36\_plus1\_4, μοντέλο 6)

**Σχήμα 5.2:** Ιστόγραμμα ρυθμού ανιχνευόμενων και εκτιμώμενων από το μοντέλο ΔΔ (ασθενής 36, καταγραφή SS36\_plus1\_4, μοντέλο 6)

**Σχήμα 5.3:** Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου (ασθενής 36, καταγραφή SS36\_plus1\_4, μοντέλο 6)

**Σχήμα 5.4:** Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου (ασθενής 36, καταγραφή SS36\_plus1\_4, μοντέλο 6)

**Σχήμα 5.5:** Ανιχνευόμενα και εκτιμώμενα ΔΔ (ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

**Σχήμα 5.6:** Ιστόγραμμα ρυθμού ανιχνευόμενων και εκτιμώμενων από το μοντέλο ΔΔ (ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

**Σχήμα 5.7:** Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου (ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

**Σχήμα 5.8:** Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου  
(ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

**Σχήμα 5.9:** Ανιχνευόμενα και εκτιμώμενα  $\Delta\Delta$   
(ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b, μοντέλο 15)

**Σχήμα:5.10 :** Ιστόγραμμα ρυθμού ανιχνευόμενων και εκτιμώμενων από το μοντέλο  $\Delta\Delta$   
(ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b, μοντέλο 15)

**Σχήμα 5.11:** Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου  
(ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b, μοντέλο 15)

# 1

## *Εισαγωγή*

### *1.1 Υπολογιστική Νευροεπιστήμη*

Η παρούσα διπλωματική ανήκει στον ευρύτερο χώρο της έρευνας της υπολογιστικής νευροεπιστήμης. Σκοπός του κλάδου αυτού είναι η ανάπτυξη και χρήση υπολογιστικών και πειραματικών εργαλείων προκειμένου να κατανοηθεί η λειτουργία του εγκεφάλου. Σύμφωνα με την υπολογιστική θεωρία του νου, ο εγκέφαλος θεωρείται μια μηχανή της οποίας η είσοδος και έξοδος μπορούν σαφώς να περιγραφούν με μαθηματικές συναρτήσεις και η βάση λειτουργίας της χαρακτηρίζεται από σχέσεις αιτίου-αποτελέσματος. Ειδικότερα, σύμφωνα με τη συνδεσιακή προσέγγιση υποστηρίζεται ότι οι διάφορες λειτουργίες του εγκεφάλου προκύπτουν σαν αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων δικτύων αλληλοσυνδεδεμένων νευρώνων σε διάφορα επίπεδα μιας διαστρωματικής οργάνωσης.

Με άξονα την παραπάνω θεώρηση και εργαλεία ανάλογα των τεχνολογικών δυνατοτήτων της εκάστοτε εποχής, επιχειρείται η μοντελοποίηση των διαφόρων επιπέδων οργάνωσης. Βασικά προβλήματα στην προσπάθεια αυτή είναι αφενός η δυσκολία τόσο της εξαγωγής μετρήσεων, όσο και της ανάλυσης του περιεχομένου αυτών, και αφετέρου το γεγονός ότι τα διάφορα επίπεδα οργάνωσης δεν είναι σαφώς οριοθετημένα. Τα παραπάνω συνοψίζονται στα περιορισμένα πειραματικά δεδομένα που συνήθως προέρχονται από παθολογικές περιπτώσεις και την περιορισμένη εποπτεία του συστήματος του εγκεφάλου, τα οποία συνδέονται με σχέση αμφίδρομη.

### *1.2 Αντικείμενο διπλωματικής*

Στην παρούσα εργασία, έχοντας σαν δεδομένα τις εξωκυττάρειες καταγραφές εγκεφάλων ασθενών με Πάρκινσον, επιχειρείται ο διαχωρισμός των σημάτων και θεωρώντας μια σχέση εισόδου-εξόδου της περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα, γίνεται προσπάθεια

μοντελοποίησής της. Η μοντελοποίηση έγκειται στην εύρεση καταλλήλων παραμέτρων ενός μη γραμμικού μη παραμετρικού μοντέλου μαύρου κουτιού Hammerstein-Wiener, έτσι ώστε η προβλεπόμενη από το μοντέλο απόκριση σε μια δεδομένη είσοδο να προσεγγίζει το δυνατόν καλύτερα την πραγματική έξοδο του συστήματος.

Οι βασικότερες δυσκολίες της θεωρητικής υποστήριξης της προσπάθειας αυτής είναι η πολυπλοκότητα του σήματος της εξωκυττάριας καταγραφής και η σύνδεση του καταγραφόμενου αυτού σήματος με τα διάφορα σήματα που δέχεται και αποστέλλει ο υποθαλαμικός πυρήνας. Στην παρούσα εργασία θεωρείται ότι το σήμα αυτό αντικατοπτρίζει τοπική δραστηριότητα και με κατάλληλη επεξεργασία (φιλτράρισμα) διαχωρίζεται στις συνιστώσες που συνδέονται με σχέση εισόδου-εξόδου. Όσον αφορά το πρακτικό κομμάτι, την εκπαίδευση δηλαδή του μοντέλου, πολλές είναι οι παραδοχές και επιλογές που γίνονται οι οποίες συζητούνται αναλυτικότερα σε επόμενο κεφάλαιο. Η δυσκολία υλοποίησης έγκειται κυρίως στο γεγονός ότι κάθε καταγραφή πρέπει να εξεταστεί μεμονωμένα και να υποστεί επεξεργασία με τις δικές της παραμέτρους, οπότε απαιτούνται πολλές δοκιμές.

### **1.2.1 Συνεισφορά**

*Η συνεισφορά της διπλωματικής συνοψίζεται ως εξής:*

- 1. Μελετήθηκαν καταγραφές του εγκεφάλου τριών ασθενών με Πάρκινσον και κατηγοριοποιήθηκαν με άξονα τη στάθμη του θορύβου.*
- 2. Για καθεμία από τις 'καλές' καταγραφές διαχωρίστηκαν τα σήματα και υλοποιήθηκαν προσομοιώσεις με διαφορετικές παραμέτρους, ώστε να μοντελοποιηθεί η σχέση εισόδου-εξόδου του υποθαλαμικού πυρήνα.*
- 3. Αξιολογήθηκαν τα μοντέλα και επιλέχθηκε ένα μοντέλο για κάθε καταγραφή. Μοντέλα σαν αυτά, που προβλέπονται ξεχωριστά για κάθε καταγραφή, μπορούν να χρησιμεύσουν σαν ένα απλό και συγχρόνως ακριβές μοντέλο της εκπολωτικής δραστηριότητας των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα των ασθενών με Πάρκινσον. Τα αποτελέσματα που παρατίθενται στην παρούσα μελέτη δείχνουν συμφωνία των μετρούμενων δεδομένων με τα προβλεπόμενα από την προσομοίωση. Έτσι αποδεικνύεται, ότι το μοντέλο Hammerstein-Wiener με μικρές τροποποιήσεις ταιριάζει σε διαφορετικούς πυρήνες και ασθενείς.*

## **1.3 Οργάνωση κειμένου**

Η εργασία οργανώνεται ως εξής

Μετά από το εισαγωγικό κεφάλαιο 1, στο κεφάλαιο 2 παρουσιάζονται στοιχεία νευροφυσιολογίας και βιολογίας. Περιγράφεται ο τρόπος δημιουργίας και τα διαφορετικά

είδη δυναμικών των νευρικών κυττάρων, ως απαραίτητο υπόβαθρο για την κατανόηση της φύσης του σύνθετου σήματος που λαμβάνεται από το ηλεκτρόδιο καταγραφής. Στη συνέχεια, γίνεται μια αναφορική σταδιακή εστίαση ξεκινώντας από τον εγκέφαλο και καταλήγοντας στον υποθαλαμικό πυρήνα προκειμένου να προσδιοριστεί ο ρόλος του στον κινητικό έλεγχο. Τέλος, παρουσιάζονται περιληπτικά τα κυριότερα χαρακτηριστικά της νόσου του Πάρκινσον και της μεθόδου της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου.

Στο κεφάλαιο 3 επιχειρείται η ανάλυση του σήματος της εξωκυττάριας καταγραφής και διατυπώνεται η υπόθεση της παρούσας μελέτης.

Στο κεφάλαιο 4 περιγράφεται η μέθοδος που χρησιμοποιείται προκειμένου να εξαχθούν τα ζητούμενα μοντέλα. Στη συνέχεια, αναφέρονται τα βήματα υλοποίησης της μεθοδολογίας.

Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα και ακολουθεί ο αναλυτικός σχολιασμός επιλεγμένων ενδεικτικών δειγμάτων.

Τέλος, στο κεφάλαιο 6 επιχειρείται μια σύνοψη των συμπερασμάτων που προέκυψαν από την πειραματική διαδικασία και συζήτηση των αποτελεσμάτων της εργασίας. Συζητείται η αξία της εργασίας και γίνονται προτάσεις για περαιτέρω μελέτη.

Ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε για την υλοποίηση της μεθοδολογίας που περιγράφηκε, χρησιμοποιώντας δεδομένα πραγματικών ασθενών, παρατίθεται στο παράρτημα.

# 2

## *Θεωρητικό υπόβαθρο*

Καθώς ο κόσμος γύρω μας βρίσκεται σε μια συνεχή ροή, τα έμβια όντα χρειάστηκε να αναπτύξουν μηχανισμούς ώστε να προσαρμόζονται γρήγορα στις αλλαγές που συναντούν. Η ικανότητα των εμβίων όντων να αντιδρούν στο περιβάλλον τους προκύπτει από μια βασική ιδιότητα των κυττάρων τους, *την ερεθιστικότητα*. Οι πτυχές της ερεθιστικότητας είναι η πρόσληψη του ερεθίσματος, η μεταφορά ενός σήματος και η απόκριση του στόχου στο σήμα.

Το νευρικό σύστημα, μέσω της ρύθμισης και του ελέγχου της λειτουργίας όλων των οργάνων του σώματος καθώς επίσης και της ταχείας μεταφοράς σημάτων σε συγκεκριμένους υποδοχείς, αποτελεί βασικό σύστημα έκφρασης της ερεθιστικότητας. Είναι το σύστημα πρόσληψης, μεταφοράς και μεταβίβασης των ερεθισμάτων και αποτελεί το περιπλοκότερο και το πιο σύνθετο προϊόν της εξέλιξης. Ρυθμίζει και ελέγχει την λειτουργία όλων των οργάνων του ανθρώπινου σώματος και την μεταξύ τους αρμονική συνεργασία, μέσω των αισθητήριων οργάνων (μάτι, αυτί, δέρμα, γλώσσα, μύτη), συμβάλλει στην αντίληψη του περιβάλλοντος από τον άνθρωπο και επιπλέον αποτελεί την έδρα των ψυχικών λειτουργιών. Απαρτίζεται από τον εγκέφαλο, το ωτιαίο μυελό και τα περιφερικά νεύρα. Συγκροτείται από νευρικά κύτταρα, τους νευρώνες και από υποστηρικτικά κύτταρα, τα γλοιακά κύτταρα.

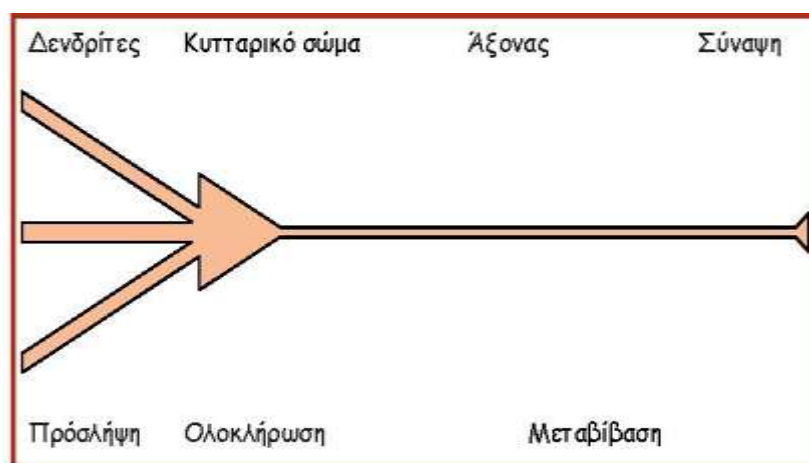
Η μελέτη και κατανόηση του τρόπου λειτουργίας του νευρικού συστήματος και ιδιαίτερα του εγκεφάλου αποτελεί αντικείμενο της σύγχρονης επιστημονικής έρευνας με πολλές ανακαλύψεις και πολλά ακόμη αναπάντητα ερωτήματα και ανεξερεύνητα πεδία. Στο κεφάλαιο αυτό, εξετάζεται αναλυτικά ο νευρώνας ως δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος και αναλύεται ο τρόπος μεταφοράς των σημάτων διαμέσου του νευρικού συστήματος. Στη συνέχεια, γίνεται μια αναφορική σταδιακή εστίαση, ξεκινώντας από τον εγκέφαλο και καταλήγοντας στον υποθαλαμικό πυρήνα, προκειμένου να κατανοηθεί ο ρόλος του στον κινητικό έλεγχο. Τέλος, παρουσιάζονται περιληπτικά τα κυριότερα χαρακτηριστικά της νόσου του Πάρκινσον και της μεθόδου της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου.

## 2.1 Ο νευρώνας

### 2.1.1 Ανατομία του νευρώνα

Ο νευρώνας αποτελεί τη δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος. Οι κύριες λειτουργίες του είναι η πρόσληψη, ταχεία μεταφορά και μετάδοση πληροφοριών. Αποτελείται από το κυρίως νευρικό κύτταρο (σώμα) και τις αποφυάδες του, τον νευροάξονα και τους δενδρίτες. Οι δενδρίτες είναι σχετικά κοντές, τυπικού μεγέθους 1μm, διακλαδιζόμενες αποφύσεις των νευρώνων και αποτελούν το δίκτυο με το οποίο ο νευρώνας προσλαμβάνει σήματα από άλλα κύτταρα. Τα σημεία σύνδεσης με τους εισερχόμενους νευρώνες ονομάζονται δενδριτικές άκανθοι και είναι μικροσκοπικές προεξοχές στην επιφάνεια των δενδριτών. Σημειώνεται, ότι η πληροφορία μπορεί να προσληφθεί και κατευθείαν από το σώμα. Στο σώμα βρίσκεται και ο πυρήνας του κυττάρου, ο ρυθμιστής του νευρώνα. Ο νευροάξονας είναι κι αυτός μια νηματοειδής προέκταση του κυρίως νευρικού κυττάρου και αποτελεί την περιοχή μεταφοράς της πληροφορίας από τον ένα νευρώνα στους άλλους με τους οποίους συνδέεται, μονόδρομα, με κατεύθυνση προς την απόληξή του. Το μήκος του ποικίλει από μερικά μικρόμετρα έως πάνω του ενός μέτρου, ανάλογα με την περιοχή στην οποία βρίσκεται. Στην απόληξη του νευρώνα σχηματίζονται λεπτές διακλαδώσεις οι οποίες μεταδίδουν τη διέγερση στους γειτονικούς νευρώνες μέσω των συνάψεων. Στις συνάψεις πραγματοποιείται η μεταβίβαση της δράσης από την προσυναπτική μεμβράνη στη μετασυναπτική, μέσω μιας λεπτής σχισμής της τάξεως των 20-30nm που τα χωρίζει, του συναπτικού χάσματος.

Σε γενικές γραμμές λοιπόν οι δενδρίτες προσλαμβάνουν, το κυτταρικό σώμα ολοκληρώνει και οι άξονες μεταβιβάζουν το σήμα, μια διαδικασία που ονομάζεται πόλωση καθώς η ροή παρατηρείται προς μια μόνο κατεύθυνση.



**Σχήμα 2.8: Οι βασικές έννοιες του νευρώνα**  
(<http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=884>)



Η μετάδοση των πληροφοριών κατά μήκος των νευρικών κυττάρων, λόγω δυο σημαντικών ιδιοτήτων τους, της *διεγερσιμότητας* και της *αγωγιμότητας*, γίνεται με τη μορφή ηλεκτρικών παλμών. Τα ηλεκτρικά αυτά ρεύματα όμως δεν μπορούν να γεφυρώσουν το συναπτικό χάσμα και ως εκ τούτου η μετάδοση του σήματος πέραν του χάσματος αυτού γίνεται χημικά, με τη βοήθεια χημικών μεταφορέων, των νευροδιαβιβαστών. Έτσι η δραστηριότητα των νευρώνων διακρίνεται σε *ηλεκτρική* και *χημική*. Τα χημικά σήματα που δέχονται οι δενδρίτες από τους άξονες που τους προσεγγίζουν μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα τα οποία προστίθενται ή αφαιρούνται για να αποφασισθεί αν θα ενεργοποιηθεί ο νευρώνας με αποτέλεσμα την περαιτέρω μετάδοση. Παρακάτω εξετάζουμε αναλυτικά τον τρόπο δημιουργίας των ρευμάτων.

### **2.1.2 Κυτταρική Μembrάνη-Νευρική Ώση**

Ο νευρώνας μαζί με τον άξονα και τους δενδρίτες του καλύπτεται από κυτταρική μεμβράνη πάχους 8-10nm. Πρόκειται για μια διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων στην οποία υπάρχουν αραιά εγκάρσια διατεταγμένα διάφορα είδη πρωτεϊνών. Η ύπαρξη των πρωτεϊνών αυτών καθιστά, την κατά τα άλλα αδιαπέραστη μεμβράνη, δυναμικά ημιπερατή για πολλά βιολογικά μόρια όπως αμινοξέα, σάκχαρα και ιόντα.

Σε κατάσταση ηρεμίας η μεμβράνη εμφανίζει μια διαφορά δυναμικού μεταξύ του εσωτερικού και εξωτερικού χώρου του κυττάρου, περίπου -70 mV με τον ενδοκυττάριο χώρο να βρίσκεται στο αρνητικό δυναμικό. Η διέγερση του νευρώνα προκαλεί την ανακατανομή των ιόντων διαμέσου της μεμβράνης με αποτέλεσμα την αύξηση του δυναμικού στο εσωτερικό του νευρώνα. Αυτή η αύξηση μπορεί να πυροδοτήσει την έκλυση δυναμικού δράσης κατά μήκος του νευροάξονα. Η νευρική ώση είναι ένα κύμα αποπόλωσης που διαδίδεται ταχύτατα κατά μήκος του άξονα. Ακολουθείται από ένα κύμα επαναπόλωσης που επαναφέρει το δυναμικό ηρεμίας.

### **2.1.3 Δυναμικό Ηρεμίας**

Το δυναμικό ηρεμίας οφείλεται στην άνιση κατανομή των ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  και στην εκλεκτική διαπερατότητα της μεμβράνης σε αυτά. Τα νευρικά κύτταρα έχουν πολλές αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες και φωσφορικά ιόντα, που οι μεγάλες τους διαστάσεις δεν τους επιτρέπουν να διαχυθούν στον εξωκυττάριο χώρο, και μεγάλη συγκέντρωση ιόντων καλίου. Τα ιόντα νατρίου έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στο εξωκυττάριο υγρό. Παρόλο που τα ιόντα καλίου και νατρίου δεν μπορούν να διαπεράσουν εύκολα τη διπλοστιβάδα λιπιδίων, μπορούν να διαχυθούν μέσα από τα κανάλια νατρίου και καλίου, που είναι πρωτεΐνες που διαπερνούν τη μεμβράνη. Η έξοδος ιόντων καλίου από τα κύτταρα είναι πολύ μεγαλύτερη από την είσοδο ιόντων νατρίου, αφενός γιατί τα ιόντα καλίου κινούνται διαμέσου

των καναλιών τους περίπου 100 φορές ευκολότερα από τα ιόντα νατρίου, αφετέρου λόγω της πολύ μεγάλης συγκέντρωσης των ιόντων καλίου στο εσωτερικό των κυττάρων. Λόγω αυτής της διαφορετικής ροής, το εξωτερικό της μεμβράνης γίνεται θετικότερο σε σχέση με το εσωτερικό, παρά το γεγονός ότι μεγάλος αριθμός θετικών ιόντων παραμένει στο εσωτερικό. Η έξοδος των ιόντων καλίου επιβραδύνεται καθώς αναπτύσσεται το δυναμικό ηρεμίας γιατί η αυξανόμενη θετική φόρτιση του εξωτερικού απωθεί τα θετικά ιόντα, που παραμένουν τελικά στο εσωτερικό.

Σε συνδυασμό με αυτά τα κανάλια διαρροής, κάποιες άλλες πρωτεΐνες στην κυτταρική μεμβράνη δρουν σαν αντλίες καλίου-νατρίου. Η αντλία νατρίου-καλίου είναι ένας ενεργητικός μηχανισμός που χρησιμοποιεί την ενέργεια που εκλύεται από τη διάσπαση ATP. Όταν η αντλία είναι ενεργή, ιόντα νατρίου μεταφέρονται στο εξωτερικό και ταυτόχρονα ιόντα καλίου μεταφέρονται στο εσωτερικό. Η αντλία αυτή συμβάλλει στη δημιουργία του δυναμικού ηρεμίας και το διατηρεί σε ισορροπία.

#### **2.1.4 Δυναμικό Δράσης**

Εκτός από τα κανάλια διάχυσης και την αντλία καλίου-νατρίου, η μεμβράνη περιέχει πρωτεΐνες που σχηματίζουν ξεχωριστά κανάλια νατρίου και καλίου. Αυτά τα κανάλια είναι κανάλια εξαρτώμενα από τάση, εφόσον οι διαφορές δυναμικού της μεμβράνης καθορίζουν αν είναι ανοιχτά ή κλειστά. Όταν το κύτταρο είναι σε ηρεμία είναι κλειστά. Όταν το διαμεμβρανικό δυναμικό στο σώμα του νευρώνα, ως συνολικό άθροισμα των ερεθισμών που φτάνουν από τους δενδρίτες, αλλάξει από την τιμή ηρεμίας και ξεπεράσει ένα κατώφλι (περίπου  $-50\text{mV}$ ) τα κανάλια νατρίου αρχίζουν να ανοίγουν και αναπτύσσεται ένα δυναμικό δράσης. Τα ιόντα νατρίου μετακινούνται προς το εσωτερικό του κυττάρου διαμέσου των καναλιών, με αποτέλεσμα την αύξηση του δυναμικού από την αρχικά αρνητική του τιμή προς το μηδέν. Η μικρή διαφοροποίηση του δυναμικού της μεμβράνης προκαλεί την πλήρη διάνοιξη των καναλιών νατρίου και εισροή των ιόντων στο εσωτερικό του κυττάρου. Η μεμβράνη αποπολώνεται ταχύτατα και το δυναμικό της αντιστρέφεται, με το εσωτερικό να αποκτά θετικό δυναμικό, περίπου  $+35\text{mV}$ . Αξίζει να σημειωθεί ότι ο χρόνος που τα κανάλια νατρίου παραμένουν ανοιχτά είναι πολύ μικρός, της τάξεως των  $2/10$  του δευτερολέπτου.

Στην κατάσταση ηρεμίας, τα κανάλια καλίου είναι επίσης κλειστά. Καθώς το δυναμικό της μεμβράνης αλλάζει λόγω της κίνησης των ιόντων νατρίου, ανοίγουν και τα κανάλια καλίου. Η πλήρης διάνοιξη των καναλιών καλίου πραγματοποιείται μετά το κλείσιμο των καναλιών νατρίου και η ταχεία έξοδος των ιόντων καλίου από το κύτταρο επαναφέρει το δυναμικό ηρεμίας. Το δυναμικό δράσης διαρκεί μόνο  $\frac{1}{2}$  του χιλιοστού του δευτερολέπτου ή λιγότερο. Όλες αυτές οι αλλαγές επιτυγχάνονται με ταχείες μεταβολές στο ισοζύγιο νατρίου και καλίου μέσα και έξω από το κύτταρο χάρις σε μια σημαντική ιδιότητα της μεμβράνης, τη

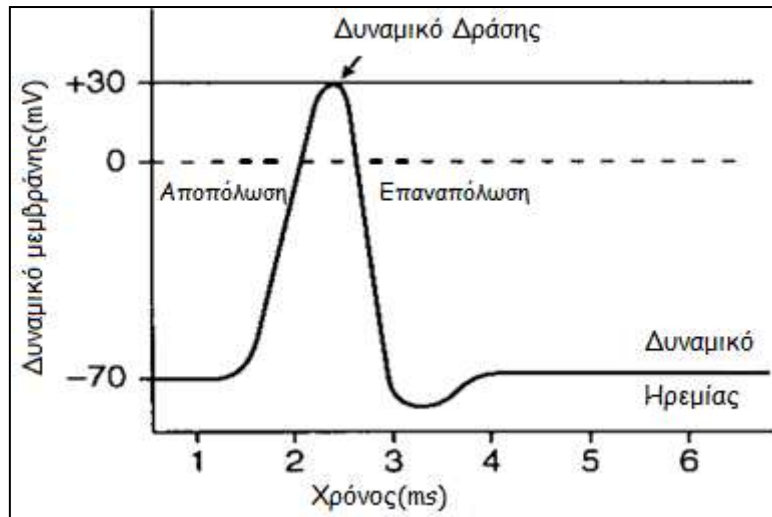
διεγερσιμότητα. Η διεγερσιμότητα είναι η ικανότητα της μεμβράνης να μεταβάλλει το δυναμικό της ταχύτητα κατά πολύ μεγάλες τιμές.

Ένα ερέθισμα, όπως προαναφέρθηκε, θα πρέπει να ξεπεράσει ένα συγκεκριμένο κατώφλι για να αποπολώσει τη μεμβράνη του νευροάξονα. Αν ο ουδός ξεπεραστεί δημιουργείται ένα δυναμικό δράσης, ενώ στην αντίθετη περίπτωση η μεμβράνη διατηρεί το δυναμικό ηρεμίας της. Πρέπει να σημειωθεί ότι, η νευρική ώση είναι ένα φαινόμενο σύμφωνο με την *αρχή του όλου-ή-ουδενός* (all-or-none phenomenon): συμβαίνει ή δε συμβαίνει. Προκαλείται μόνο σε περίπτωση που οι διεγέρσεις που δέχεται ο νευρώνας ξεπεράσουν τον ουδό ενεργοποίησής του, σε αντίθετη περίπτωση η μεμβράνη διατηρείται στην κατάσταση ηρεμίας της. Το πλάτος του δυναμικού δράσης είναι σταθερό και ανεξάρτητο από της έντασης της διέγερσης που το προκάλεσε. Η ένταση της διέγερσης αποτυπώνεται στη συχνότητα του δυναμικού δράσης. Έτσι, μια ασθενής διέγερση μπορεί να προκαλέσει μια μόνο ώση ενώ μια ισχυρότερη μια αλληλουχία ώσεων γνωστό και ως τρένο εκπολώσεων (spike train).

Το δυναμικό δράσης που δημιουργείται σε ένα σημείο, λόγω της δεύτερης σημαντικής ιδιότητας της μεμβράνης, της *αγωγιμότητας*, προκαλεί κλιμάκωση της τάσης ανάμεσα στις εν ενεργεία και γειτονικές εν ηρεμία μεμβράνες με αποτέλεσμα να μεταδίδεται με ένα κύμα εκπόλωσης κατά μήκος του άξονα. Αυτό οφείλεται στην ύπαρξη ηλεκτρολυτών τόσο στο κυτταρόπλασμα, όσο και στο εξωκυττάριο υγρό. Η αποπόλωση τμήματος της μεμβράνης έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας τοπικής ροής ρεύματος μεταξύ αυτής και της γειτονικής πολωμένης περιοχής. Αυτή η ροή με τη σειρά της ενεργοποιεί τη γειτονική περιοχή. Η νευρική ώση με αυτόν τον τρόπο διαδίδεται κατά μήκος του άξονα.

Η διάδοση της νευρικής ώσης λοιπόν εξαρτάται από την τοπική ρευματική ροή, που είναι αποτέλεσμα της κατανομής των ιόντων σε κάθε επίπεδο του άξονα, και για το λόγο αυτό, δεν παρατηρείται εξασθένηση στη διάδοση. Η μονόδρομη διάδοση από το σώμα προς την απόληξη του νευρώνα επιτυγχάνεται λόγω της ανενεργής περιόδου που ακολουθεί μετά την εμφάνιση ενός δυναμικού δράσης. Τα κανάλια νατρίου, πίσω από το διαδιδόμενο κύμα αποπόλωσης, δεν μπορούν να ξανανοίξουν μέχρι την πλήρη αποκατάσταση του δυναμικού ηρεμίας. Στη διάρκεια της περιόδου αυτής ένα νέο δυναμικό δράσης δεν μπορεί να διαδοθεί.

Έτσι νευρική ώση διαδίδεται κατά μήκος του άξονα του νευρώνα με *πόλωση-αποπόλωση-επαναπόλωση* και ρευματική ροή μέσα και έξω από την κυτταρική μεμβράνη.

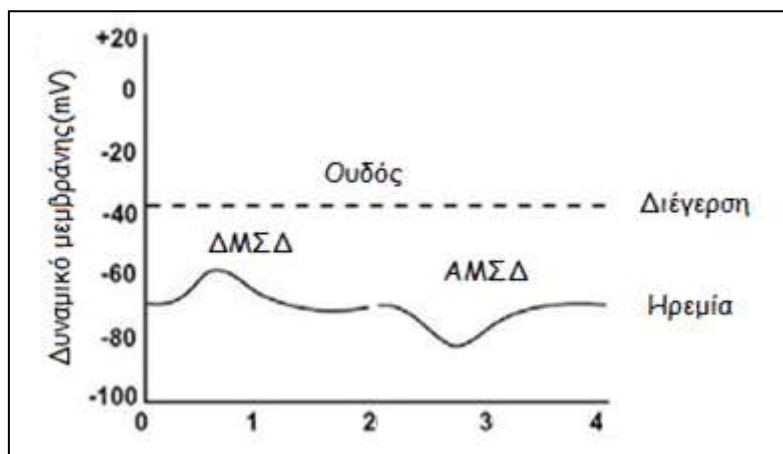


Σχήμα 2.9: Το Δυναμικό Δράσης

### 2.1.5 Συναπτική Διαβίβαση

Η αξονική απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα καταλήγει πολύ κοντά στους δενδρίτες και το σώμα ενός ή περισσότερων γειτονικών μετασυναπτικών νευρώνων, σε περιοχές που ονομάζονται συνάψεις. Οι συνάψεις αποτελούν τους διακόπτες ελέγχου του νευρικού συστήματος γιατί μπορούν να ενισχύσουν, να καθυστερήσουν ή να διακόψουν την ροή της πληροφορίας. Η πληροφορία διαδίδεται από τα τελικά κομβία (δενδρύλλια) του άξονα του προσυναπτικού νευρώνα προς τις δενδριτικές ακάνθους ενός δενδρίτη ή σώματος του μετασυναπτικού νευρώνα μέσω μιας λεπτής σχισμής της τάξης των 20-30nm, του συναπτικού χάσματος. Το χάσμα αυτό δεν μπορεί να γεφυρωθεί με τα ρεύματα που προκαλούν το δυναμικό δράσης, έτσι η διάδοση του ερεθίσματος επιτυγχάνεται χημικά, με την απελευθέρωση μορίων νευροδιαβιβαστών. Το προσυναπτικό νευρωνικό κύτταρο απελευθερώνει τα μόρια νευροδιαβιβαστή στο συναπτικό χάσμα και αυτά προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς του μετασυναπτικού κυττάρου. Με τη σύνδεση αυτή προκαλείται το άνοιγμα μερικών ιοντικών καναλιών και, κατά συνέπεια, η τοπική αλλαγή της διαπερατότητας της μεμβράνης στα ιόντα. Εμφανίζεται λοιπόν, στη μετασυναπτική μεμβράνη μια διαφορά δυναμικού γνωστή ως μετασυναπτικό δυναμικό. Αν η σύνδεση αυξάνει το δυναμικό, (δηλαδή αποπολώνει τη μεμβράνη), η σύναψη καλείται *διεγείρουσα*, ενώ αν ελαττώνει το δυναμικό, (υπερπολώνει τη μεμβράνη), είναι *αναστέλλουσα*. Έτσι, οι νευροδιαβιβαστές γενικά μπορεί είτε να προκαλέσουν διέγερση, είτε να εμποδίσουν τη διέγερση του μετασυναπτικού νευρώνα. Οι περισσότεροι κόμβοι, (σημεία συνάντησης), μεταξύ νευρώνων περιλαμβάνουν περισσότερους από δυο νευρώνες. Συχνά λοιπόν παρατηρείται πολλές αξονικές απολήξεις να καλύπτουν τους δενδρίτες και το σώμα ενός μετασυναπτικού νευρώνα, δημιουργώντας αλλού διεγείρουσες και αλλού αναστέλλουσες

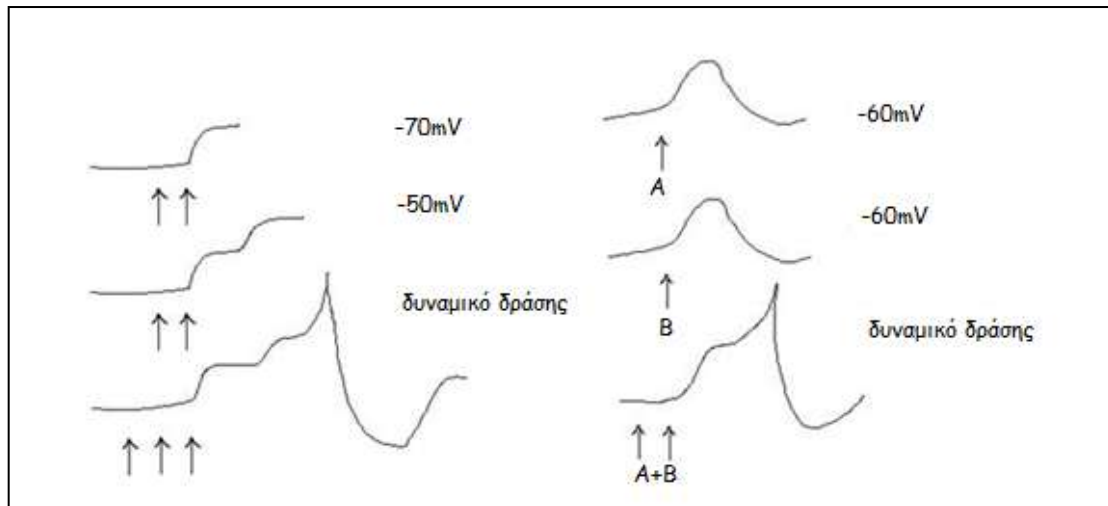
συνάψεις. Η ενεργοποίηση ή όχι του μετασυναπτικού νευρώνα καθορίζεται από την αθροιστική τους δράση. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται *χωρική άθροιση*.



**Σχήμα 2.10:** Διεγερτικό συναπτικό δυναμικό (ΔΜΣΔ) και ανασταλτικό συναπτικό δυναμικό (ΑΜΣΔ) (<http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=885>)

Ένα ακόμα φαινόμενο που χαρακτηρίζει τις συνάψεις είναι η *χρονική άθροιση*. Μια ώση, σε μια συγκεκριμένη σύναψη, είναι πιθανό να μην αποπλώσει αρκετά τη μετασυναπτική μεμβράνη ως τον ουδό πυροδότησης του δυναμικού δράσης. Αν νέες ώσεις διασχίσουν τη συγκεκριμένη σύναψη μετά το πέρας μικρού χρονικού διαστήματος, η αθροιστική τους δράση μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση του μετασυναπτικού νευρώνα και διάδοση κατά μήκος του ενός δυναμικού δράσης.

Τόσο η δημιουργία, όσο και η συχνότητα των δυναμικών δράσης που εμφανίζονται στη μετασυναπτική μεμβράνη, εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση των εφαπτόμενων σε αυτήν διεγερουσών και αναστελλουσών συνάψεων και στη χωρική και χρονική τους κατανομή. Συνήθως, τα δυναμικά δράσης πυροδοτούνται από διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά που προέρχονται από κάποιον προσυναπτικό νευρώνα. Τα μετασυναπτικά δυναμικά διαφέρουν από τα δυναμικά δράσης έχοντας πιο συνεχή μορφολογία, λιγότερο εύρος στο χώρο και μικρότερο πλάτος. Αυτό διότι η μετασυναπτική μεμβράνη αποπλώνεται ή υπερπλώνεται σε μικρότερο βαθμό από το σώμα του νευρώνα, όπου αθροίζονται όλα τα προερχόμενα από τους δενδρίτες σήματα.



Σχήμα 2.11: Χωρική και χρονική άθροιση μετασυναπτικών δυναμικών

## 2.2 Η ανατομία του εγκεφάλου

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

Το εγκεφαλικό στέλεχος διαιρείται στον οπίσθιο εγκέφαλο, στο μεσεγκέφαλο και σε έναν «ενδιάμεσο εγκέφαλο», το διεγκέφαλο. Περιέχει δίκτυα νευρώνων που συγκροτούν κέντρα ελέγχου ζωτικών λειτουργιών, όπως η αναπνοή και η αρτηριακή πίεση. Από την οροφή του οπισθίου εγκεφάλου αναφύεται η παρεγκεφαλίδα, η οποία διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον έλεγχο και στο συντονισμό των κινήσεων.

Ο μεσεγκέφαλος περιέχει ομάδες νευρώνων, κάθε μία από τις οποίες φαίνεται ότι χρησιμοποιεί ένα συγκεκριμένο είδος χημικού μεταβιβαστή, αλλά όλες προβάλλουν στα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Θεωρείται, ότι αυτοί οι νευρώνες ρυθμίζουν τη δραστηριότητα νευρώνων στα ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου, που ρυθμίζουν με τη σειρά τους λειτουργίες όπως ο ύπνος, η προσοχή και η ανταμοιβή.

Ο διεγκέφαλος χωρίζεται σε δύο πολύ διαφορετικές περιοχές, οι οποίες ονομάζονται θάλαμος και υποθάλαμος: Ο θάλαμος μεταφέρει ώσεις από όλα τα αισθητηριακά συστήματα στον εγκεφαλικό φλοιό, ο οποίος ακολούθως στέλνει μηνύματα πίσω στο θάλαμο. Αυτή η πρόσθιο-οπίσθια άποψη της συνδεσμολογίας του εγκεφάλου παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, η πληροφορία δεν μεταφέρεται μόνο προς μία κατεύθυνση. Ο υποθάλαμος ελέγχει λειτουργίες όπως η λήψη τροφής και η πόση υγρών. Επίσης, ελέγχει την απελευθέρωση ορμονών που εμπλέκονται στις γενετήσιες λειτουργίες.

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούνται από ένα πυρήνα, τα βασικά γάγγλια και ένα εκτεταμένο, λεπτό περίβλημα νευρώνων, που συνιστά τη φαιά ουσία του εγκεφαλικού φλοιού. Τα βασικά γάγγλια διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην έναρξη και στον έλεγχο των κινήσεων, και αναλύονται περαιτέρω στη συνέχεια.

Πιεσμένος μέσα στον περιορισμένο χώρο του κρανίου, ο εγκεφαλικός φλοιός διαμορφώνεται από πτυχές που ελίσσονται προς τα μέσα και προς τα έξω, διευρύνοντας έτσι κατά πολύ την επιφάνεια του περιβλήματος. Ο φλοιός είναι η πιο ανεπτυγμένη δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου. Διαίρεται σε ένα μεγάλο αριθμό διακριτών περιοχών, κάθε μία από τις οποίες διακρίνεται ανάλογα με τις στιβάδες και τις συνδέσεις της. Οι λειτουργίες πολλών εξ αυτών των περιοχών είναι γνωστές, όπως οι οπτικές, ακουστικές και οσφρητικές περιοχές, οι αισθητικές περιοχές που δέχονται πληροφορίες από το δέρμα (σωματαιοσθητικές περιοχές) και διάφορες κινητικές περιοχές. Οι οδοί από τους αισθητηριακούς υποδοχείς προς το φλοιό και από το φλοιό προς τους μυς διασταυρώνονται από τη μία πλευρά στην άλλη. Έτσι, οι κινήσεις της δεξιάς πλευράς του σώματος ελέγχονται από την αριστερή πλευρά του φλοιού και αντίστροφα. Ομοίως, το αριστερό μισό του σώματος στέλνει αισθητικά σήματα στο δεξιό ημισφαίριο έτσι ώστε, για παράδειγμα, ήχοι από το αριστερό αυτί φτάνουν κυρίως στο δεξιό φλοιό. Ωστόσο, τα δύο μισά του εγκεφάλου δεν δουλεύουν απομονωμένα το ένα από το άλλο, ο αριστερός και ο δεξιός εγκεφαλικός φλοιός συνδέονται με μία μεγάλη δέσμη ινών, που ονομάζεται μεσολόβιο. Ο εγκεφαλικός φλοιός είναι απαραίτητος για τις εκούσιες κινήσεις της γλώσσας, της ομιλίας και για ανώτερες λειτουργίες, όπως η σκέψη και η μνήμη. Πολλές από αυτές τις λειτουργίες διενεργούνται και από τις δύο πλευρές του εγκεφάλου, αλλά κάποιες εντοπίζονται κυρίως σε ένα από τα δύο ημισφαίρια. Έχουν ήδη ταυτοποιηθεί περιοχές που εμπλέκονται σε κάποιες από αυτές τις ανώτερες λειτουργίες, όπως η περιοχή που συνδέεται με την ομιλία. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη πολλά ανεξερεύνητα πεδία, κάτι που δικαιολογεί την ύπαρξη αυξημένης ερευνητικής δραστηριότητας στον τομέα της Νευροεπιστήμης.

### **2.2.1 Βασικά γάγγλια**

Τα βασικά γάγγλια είναι ένα σύνολο συνδεδεμένων πυρήνων που βρίσκονται κάτω από το φλοιό, στο βάθος των εγκεφαλικών ημισφαιρίων σχηματίζοντας δυο βασικές ομάδες, στο αριστερό και δεξιό ημισφαίριο, με κατοπτρική σχέση. Ο όρος πυρήνας αναφέρεται σε ομάδα συνδεδεμένων νευρώνων που βρίσκονται σε μια χωρικά οριοθετημένη περιοχή του εγκεφάλου.

Τα βασικά γάγγλια αποτελούν μια από τις βασικές μονάδες επεξεργασίας του εγκεφάλου και θεωρείται ότι σχετίζονται με μια ποικιλία λειτουργιών, όπως κινητικός έλεγχος, γνωσιακές διεργασίες, συναισθήματα και μάθηση (Haber 2008; Smith and Wichmann 2008). Λειτουργούν πάντοτε σε στενή συνεργασία με τον εγκεφαλικό φλοιό και το φλοιονωτιαίο

σύστημα. Δέχονται σχεδόν όλα τα προσαγωγά τους σήματα από τον ίδιο το φλοιό και στη συνέχεια επιστρέφουν σχεδόν όλα τα εκπεμπόμενα σήματα σε αυτόν.

Η αναγνώριση του συστήματος τους και η ανατομική πιστοποίηση τους, ως ξεχωριστής υποφλοιϊκής δομής, έγινε το 1664 από τον Thomas Willis, χωρίς όμως να είναι ακόμα σαφές ποια ακριβώς υποφλοιϊκά στοιχεία αποτελούσαν μέρη του συστήματος. Έκτοτε, έρευνα γύρω από τα βασικά γάγγλια αφορά αφενός την αναγνώριση των δομών-πυρήνων που απαρτίζουν το σύστημα, αφετέρου τη σκιαγράφιση των οδών επικοινωνίας των πυρήνων και εύρεση της πολύπλοκης συνεργατικής τους σχέσης. Τόσο συνολικά ως σύστημα, όσο και οι μεμονωμένες μονάδες του συστήματος, (πυρήνες), παρουσιάζουν χαρακτηριστικά μη γραμμικού δυναμικού συστήματος, γεγονός που καθιστά τη μελέτη τους αρκετά πολύπλοκη. Στην πορεία της έρευνας έχουν κατά καιρούς δημιουργηθεί αρκετές αντίθετες τάσεις, έχουν δημοσιευθεί πολλές εργασίες με υποθέσεις και αποτελέσματα αντικρουόμενα, ώστε το πεδίο της έρευνας παραμένει ανοιχτό.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται οι πυρήνες που θεωρείται ότι αποτελούν τις βασικές δομές του συστήματος, δίνοντας περισσότερη βάση στον υποθαλαμικό πυρήνα που αποτελεί και την περιοχή εξαγωγής των σημάτων που αναλύονται στη συνέχεια, καθώς και ένα απλό μοντέλο για τη σύνδεση των πυρήνων με σκοπό την καλύτερη κατανόηση του ρόλου του υποθαλαμικού πυρήνα.

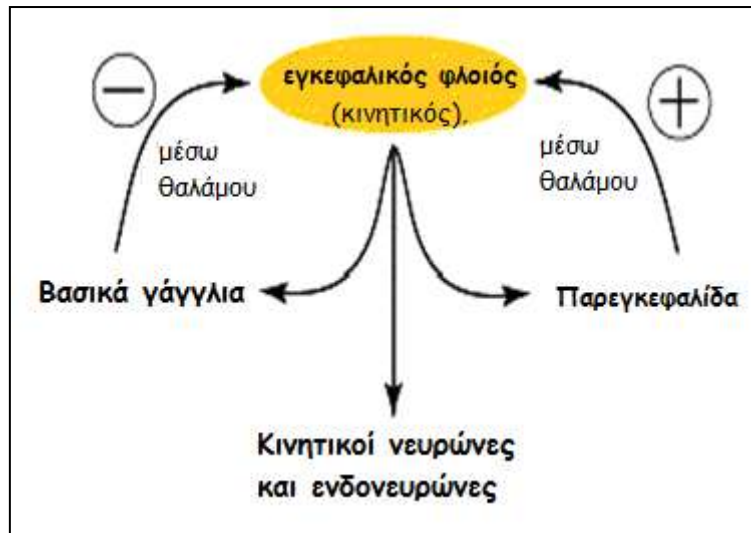
Η όλη προσέγγιση γίνεται υπό το πρίσμα της δράσης των πυρήνων όσον αφορά τον κινητικό έλεγχο.

### *2.2.1.1 Τα βασικά γάγγλια και η συνδεσμολογία τους*

Τα βασικά γάγγλια, σύμφωνα με την επικρατούσα άποψη, περιλαμβάνουν τον κεκροφόρο πυρήνα, το κέλυφος, την ωχρά σφαίρα, που χωρίζεται στην εξωτερική και εσωτερική μοίρα, τη μέλαινα ουσία, που χωρίζεται στη δικτυωτή και συμπαγή μοίρα, και τον υποθαλαμικό πυρήνα (Kandel et al., 1996).

Στον έλεγχο των κινήσεων τα βασικά γάγγλια διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο μαζί με την παρεγκεφαλίδα. Σε γενικές γραμμές, ο κινητικός φλοιός στέλνει πληροφορίες προς τα βασικά γάγγλια και την παρεγκεφαλίδα και οι δυο δομές αυτές στέλνουν πληροφορίες πίσω στο φλοιό μέσω του θαλάμου. Η έξοδος της παρεγκεφαλίδας είναι διεγερτική, ενώ των βασικών γαγγλίων είναι ανασταλτική. Η ισορροπία μεταξύ των δυο αυτών συστημάτων επιτρέπει την ομαλή, συντονισμένη κίνηση, ενώ διαταραχή σε κάποιο από τα δυο συστήματα οδηγεί σε κινητική διαταραχή.

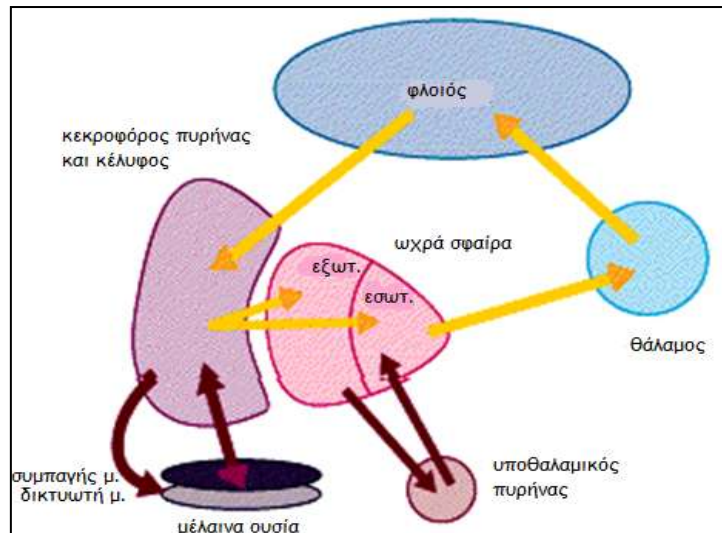




Σχήμα 2.12: Συνεργασία συστημάτων για τον κινητικό έλεγχο

Οι σχέσεις μεταξύ των πυρήνων που απαρτίζουν το σύστημα των βασικών γαγγλίων δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητές. Ο κεκροφόρος πυρήνας και το κέλυφος είναι η κύρια ζώνη εισόδου σημάτων από τον εγκεφαλικό φλοιό, κυρίως τον κινητικό και τον προμετωπιαίο, και υπό αυτή την έννοια οι δομές αυτές αποτελούν την ‘είσοδο’ του συστήματος των βασικών γαγγλίων. Στο σύστημα παρατηρούνται ορισμένες τοπογραφικές διαφορές, για παράδειγμα, ο μέσος κεκροφόρος και ο επικλινής πυρήνας λαμβάνουν τις εισροές τους από το μετωπικό φλοιό του εγκεφάλου και τις μεταιχμιακές περιοχές και εμπλέκονται περισσότερο στη σκέψη και τη σχιζοφρένεια απ' ό,τι στην κίνηση και τις κινητικές διαταραχές. Ο κεκροφόρος πυρήνας και το κέλυφος είναι αμοιβαία συνδεδεμένοι με τη μέλαινα ουσία αλλά στέλνουν το μεγαλύτερο μέρος των εκροών τους στην ωχρά σφαίρα. Έτσι, οι κύριες εισοδοί είναι ο κεκροφόρος πυρήνας και το κέλυφος ενώ οι κύριες έξοδοι η ωχρά σφαίρα και η μέλαινα ουσία.

Παρόλο που στο σύστημα των βασικών γαγγλίων χρησιμοποιούνται πολλοί διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές (κυρίως ακετυλοχολίνη, GABA και ντοπαμίνη) η συνολική επίδραση στον θάλαμο είναι ανασταλτική. Η λειτουργία των βασικών γαγγλίων έτσι, συχνά περιγράφεται στα πλαίσια της ‘υπόθεσης φρένου’ (brake hypothesis). Για να μείνει κάποιος ακίνητος σε όρθια θέση, θα πρέπει να σταματήσει όλες τις κινήσεις εκτός από τα ανακλαστικά που διατηρούν την όρθια θέση. Προκειμένου να κινηθεί κανείς, θα πρέπει να αδρανοποιήσει τα ορθοστατικά ανακλαστικά και να ενεργοποιήσει την εκούσια κίνηση. Σε ένα τόσο περίπλοκο σύστημα είναι προφανές πως μικρές αλλαγές μπορεί να ωθήσουν το σύστημα σε ανισορροπία, συχνά με απρόβλεπτους τρόπους. Οι διαταραχές έχουν την τάση να εμπίπτουν σε δυο κατηγορίες: την παρουσία ανεπιθύμητων κινήσεων και την απουσία ή δυσκολία διενέργειας ηθελημένων κινήσεων.



**Σχήμα 2.13: Το σύστημα των βασικών γαγγλίων και οι συνδέσεις μεταξύ των πυρήνων**  
(<http://thalamus.wustl.edu/course/cerebell.html>)

### 2.2.2 Υποθαλαμικός πυρήνας

Ο υποθαλαμικός πυρήνας είναι μια κυτταρολογικά ομοιογενής (Carpenter, 1981) περιοχή του εγκεφάλου, καθώς αποτελείται κυρίως από προβολικούς νευρώνες με μακρείς δενδρίτες. Έχει σχήμα αμφίκυρτου φακού ( $3 \times 5 \times 12$  mm στον άνθρωπο) και είναι τοποθετημένος κάτω από το θάλαμο και πάνω από τον μεσεγέφαλο. Οι δενδριτικές απολήξεις είναι ελλειψοειδείς, και αναπαράγουν σε μικρότερες διαστάσεις το σχήμα του πυρήνα (Yelnik and Percheron 1979). Οι διαστάσεις των διακλαδώσεων (απολήξεων) είναι περιεμφερείς σε πολλά είδη συμπεριλαμβανομένων της γάτας, του ποντικού, του πιθήκου και του ανθρώπου (Hammond and Yelnik, 1983). Η διαφοροποίηση που παρατηρείται ανάλογα με την εξέλιξη των ειδών έγκειται στην αύξηση του αριθμού των νευρώνων και κατά συνέπεια αύξηση του μεγέθους του πυρήνα. Σε πιθήκους και ανθρώπους, παρατηρείται μια προοδευτική κάμψη των δενδριτών στα όρια του πυρήνα (Yelnik και Percheron, 1979) και αυτό τον καθιστά έναν κλειστό πυρήνα που λαμβάνει πληροφορίες μόνο στα χωρικά του όρια. Ο πυρήνας αυτός, δηλαδή, δέχεται και επεξεργάζεται μόνο μηνύματα που τον αφορούν.

Οι περισσότερες είσοδοι του υποθαλαμικού πυρήνα προέρχονται από το φλοιό (Kunzle, 1975 Afsharour, 1985), το θάλαμο (Hammond και Yelnik, 1983) και την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPe) (Carpenter, 1981).

Τόσο οι απολήξεις του φλοιού όσο και του θαλάμου είναι γλουταμινεργικές, προβάλλουν τοπογραφικά και σχηματίζουν ασύμμετρες συνάψεις με τους νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα (Bevan et al., 1995). Οι νευρώνες της ωχράς σφαίρας επίσης συνδέονται με τους νευρώνες του STN τοπογραφικά και είναι GABAergic (Bevan et al., 1995).

Οι στόχοι εξόδου του υποθαλαμικού πυρήνα είναι η ωχρά σφαίρα (Bevan et al., 1994) και η μέλαινα ουσία (Hammond και Yelnik, 1983). Οι ίνες που ξεκινούν από τον υποθαλαμικό

πυρήνα προς την εσωτερική μοίρα της ωχράς κηλίδας φαίνεται να συνεχίζουν και στην εξωτερική μοίρα, αφήνοντας πολλές προεξοχές και στα δυο τμήματα (Carpenter, 1981). Απολήξεις νευρώνων που ξεκινούν από τον υποθαλαμικό πυρήνα έχουν βρεθεί και στη συμπαγή και στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (Carpenter, 1981). Επομένως, από την νευροφυσιολογική άποψη, ο πυρήνας μπορεί να θεωρηθεί ως μαύρο κουτί.

Ευρήματα σχετικά με τη χωρική κατανομή των διαφορετικών ειδών νευρώνων συνηγορούν στην υπόθεση ότι ο υποθαλαμικός πυρήνας χωρίζεται σε τρεις διαφορετικές περιοχές, την κινητική, συνειρμική και μεταιχμιακή χωρίς όμως να διακρίνονται σαφή όρια διαχωρισμού των λειτουργικών αυτών περιοχών. Έτσι, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ο υποθαλαμικός πυρήνας μπορεί να λειτουργεί σαν σύνδεσμος που ενσωματώνει κινητικά, γνωστικά και συναισθηματικά στοιχεία συμπεριφοράς και συνδυάζει αυξημένη κινητική δραστηριότητα, γνωστική ροή και συναισθηματικότητα (Mallet et al., 2007). Είτε η υπόθεση αυτή αληθεύει, είτε η εκπολωτική δραστηριότητα μεταφέρει μόνο κινητική πληροφορία, η κινητική περιοχή του STN μπορεί να θεωρηθεί σαν μια απομονωμένη περιοχή, τόσο ανατομικά όσο και λειτουργικά.

### ***2.3 Η νόσος του Πάρκινσον***

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μία αργά εξελισσόμενη, εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου που προσβάλλει τα νευρικά κύτταρα των βασικών γαγγλίων. Ο εκφυλισμός αφορά τα νευρικά κύτταρα της μέλαινας ουσίας, τα οποία φυσιολογικά παράγουν ντοπαμίνη με αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση των επιπέδων του νευροδιαβιβαστή αυτού στους ασθενείς. Η ντοπαμίνη δρα σαν χημικός μεταβιβαστής στα σύνθετα κυκλώματα ανατροφοδότησης των βασικών γαγγλίων, τα οποία είναι σημαντικά για τον καθορισμό και τον έλεγχο των κινήσεων του σώματος, ώστε να διενεργούνται με ομαλό και οργανωμένο τρόπο. Η μείωση της ντοπαμίνης (πάνω από 80%) οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων όπως τρόμος, βραδυκίνησια, ακαμψία και αστάθεια. Πιο συγκεκριμένα, ο υπερδραστήριος υποθαλαμικός πυρήνας διεγείρει έντονα την ωχρά σφαίρα προκαλώντας αργή κινητικότητα και δυσκαμψία, ενώ τα υπερδραστήρια κύτταρα στο θάλαμο ή στην ωχρά σφαίρα πυροδοτούνται με έναν ανεξέλεγκτο αλλά και ρυθμικό τρόπο προκαλώντας τρόμο.

([www.therapeia.com/parkinson.html](http://www.therapeia.com/parkinson.html)).

Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου πρωτευόντως περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή. Η μέθοδος έγκειται στην αντικατάσταση του ελλείμματος ντοπαμίνης στον εγκέφαλο με τη χορήγηση λεβοντόπα, μιας ουσίας η οποία εισέρχεται στον εγκέφαλο και μετατρέπεται σε ντοπαμίνη. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής η δραστηριότητα της θεραπευτικής δόσης μειώνεται (φαινόμενο wearing-off), είτε εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις (φαινόμενο on-off). Επιπλέον, σε μερικές περιπτώσεις ασθενείς έχουν

εμφανίσει υπερκινησία-δυσκινησία, δηλαδή ανεπιθύμητες μυοκλονικές ή ταλαντευτικές κινήσεις του σώματος.

Οι διακυμάνσεις στην απόκριση, η έλλειψη αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών οδηγούν στη χειρουργική αντιμετώπιση. Η χειρουργική για τη νόσο του Πάρκινσον παραδοσιακά περιλαμβάνει διαδικασίες αφαίρεσης, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα τη μόνιμη κυτταρική καταστροφή ή την ‘πρόκληση βλάβης’ ενός συγκεκριμένου τμήματος του εγκεφάλου που εμφανίζει υπερδραστηριότητα (θαλαμοτομή, ωχροτομή, τομή του υποθαλαμικού πυρήνα). Κατά την τελευταία δεκαετία οι χειρουργικές αυτές επεμβάσεις έχουν αντικατασταθεί από την τεχνική της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου (DBS) που οδηγεί στον έλεγχο των υπερδραστήριων περιοχών με ηλεκτρική διέγερση, εκμεταλλευόμενη τις αυξημένες δυνατότητες της σύγχρονης χειρουργικής τεχνολογίας. Η τεχνική αυτή παρέχει ηλεκτρικούς παλμούς στις δομές του εγκεφάλου που ελέγχουν την κίνηση και τον έλεγχο των μυών και έχει τα οφέλη της τεχνικής της ‘δημιουργίας βλάβης’. Η διέγερση συνήθως στοχεύει στον υποθαλαμικό πυρήνα (STN), τον θάλαμο ή την εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPI).

## ***2.4 Η εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου***

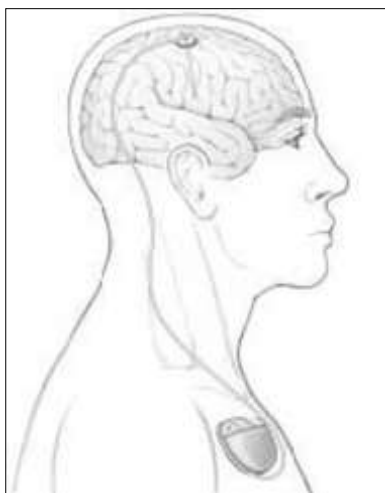
Η εν τω βάθει διέγερση (deep brain stimulation-DBS) είναι μια χειρουργική επέμβαση που έχει ως στόχο τον έλεγχο της δραστηριότητας μιας συγκεκριμένης περιοχής του εγκεφάλου μέσω της ηλεκτρικής διέγερσής της. Το σύστημα DBS αποτελείται από τρία στοιχεία: το μικροηλεκτρόδιο, την επέκταση/καλώδιο, και τον νευροδιεγέρτη. Το ηλεκτρόδιο είναι ένα λεπτό, μονωμένο σύρμα που εισάγεται μέσω ενός μικρού ανοίγματος στο κρανίο και εμφυτεύεται στην επιθυμητή περιοχή του εγκεφάλου. Η εύρεση του ακριβούς σημείου τοποθέτησής του, ώστε να βρίσκεται εντός του πυρήνα, γίνεται με τη βοήθεια απεικονιστικών τεχνικών, μαγνητικής τομογραφίας (MRI) ή αξονικής/υπολογιστικής τομογραφίας (CT). Μερικοί νευρολόγοι χρησιμοποιούν επίσης τις καταγραφές μικροηλεκτροδίου, το οποίο περιλαμβάνει ένα μικρό καλώδιο που παρακολουθεί τη δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων σε μια συγκεκριμένη περιοχή, ώστε να προσδιοριστεί ακόμα πιο συγκεκριμένα το ακριβές σημείο που στη συνέχεια θα διεγερθεί. Τα σημεία αυτά είναι συνήθως ο θάλαμος, ο υποθαλαμικός πυρήνας και η ωχρά σφαίρα.

Ο νευροδιεγέρτης εμφυτεύεται χειρουργικά στην περιοχή του στέρνου του ασθενούς, κοντά στην κλείδα και λειτουργεί με μπαταρίες. Η λειτουργία του είναι παρόμοια με ένα βηματοδότη καρδιάς. Οι ηλεκτρικοί παλμοί που παράγονται στον διεγέρτη προκαλούν μια ηλεκτρική διέγερση στις στοχευόμενες περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν την κίνηση, εμποδίζοντας τη μετάδοση των μη φυσιολογικών νευρικών σημάτων που προκαλούν τρόπο

και συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον. Η επέκταση είναι ένα καλώδιο που συνδέει το ηλεκτρόδιο με τον διεγέρτη.

Παρόλο που η μέθοδος DBS χρησιμοποιείται ευρέως, ο μηχανισμός λειτουργίας της παραμένει άγνωστος. Εικάζεται πως με τη διέγερση που προκαλεί παρεμποδίζεται η διάδοση των μη φυσιολογικών νευρικών σημάτων που προκαλούν τον τρόμο και τα συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον.

Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου DBS είναι ότι η επέμβαση μπορεί να γίνει και στα δύο μέρη του εγκεφάλου, με σκοπό τον έλεγχο συμπτωμάτων που επηρεάζουν και τα δύο μέρη του σώματος. Το γεγονός ότι η βλάβη που προκαλείται δεν είναι μόνιμη, καθιστά εφικτή την προσαρμογή των παραμέτρων της διέγερσης στις ιδιαιτερότητες της κλινικής κατάστασης κάθε ασθενή, επιτρέπει ακόμα τη συμμετοχή του σε άλλες θεραπείες (π.χ. γονιδιακή θεραπεία), που δεν είναι ακόμα διαθέσιμες. Εκτός από τη νόσο του Πάρκινσον, η μέθοδος DBS έχει αναφερθεί ότι επιδρά θετικά και σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία, δυστονία, σκλήρυνση κατά πλάκας και από σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές. Στον αντίποδα αναφέρεται ότι η διέγερση του DBS μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση νευροψυχωτικών παρενεργειών. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις εμφάνισης διαφόρων συμπτωμάτων όπως απάθεια, παραισθήσεις, εθισμός, υπερσεξουαλικότητα, γνωστική δυσλειτουργία, και κατάθλιψη. Ωστόσο, τα συμπτώματα αυτά ενδεχομένως να είναι προσωρινά και να σχετίζονται με την τοποθέτηση και βαθμονόμηση του διεγέρτη όποτε και να είναι δυνητικά αναστρέψιμα.



**Σχήμα 2.14:** Εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου

# 3

## *Εξωκυττάρια καταγραφή και εξαγωγή σημάτων*

Η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου μπορεί να καταγραφεί είτε επιφανειακά, από την εξωτερική επιφάνεια του κεφαλιού (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα / προκλητά δυναμικά), είτε απευθείας από εν τω βάθει εγκεφαλικές δομές (εν τω βάθει Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή αλλιώς εξωκυττάρια καταγραφή). Στη δεύτερη περίπτωση, η δυνατότητα λήψης μιας καταγραφής βαθιά μέσα από τον εγκέφαλο, καθιστά δυνατή την καταγραφή σημάτων με ενδεχόμενα τοπική εμβέλεια. Η εξωκυττάρια καταγραφή λαμβάνει σήμα από περιοχές πολύ κοντά στους νευρώνες και η πληροφορία που δίνει είναι ένα σύνθετο σήμα που περιλαμβάνει πολλές συνιστώσες. Στην περίπτωση μελέτης ενός πυρήνα, όπως η παρούσα, η καταγραφή αυτή δείχνει να είναι αρκετά πρόσφορη για την εξαγωγή συμπερασμάτων και μελέτη του συστήματος καθώς περιλαμβάνει σήματα από πολλούς νευρώνες. Και αυτό γιατί τόσο στην περίπτωση του πυρήνα, όσο και στην γενικότερη θεώρηση των βασικών γαγγλίων ως σύστημα, εικάζουμε ότι πρόκειται για μια συνεργατική σχέση ενός αριθμού νευρώνων και πως η κωδικοποίηση της πληροφορίας είναι πληθυσμιακή.

Η νευρωνική δραστηριότητα των κυττάρων του πυρήνα εξάγεται χρησιμοποιώντας ένα εξωκυττάριο μικροηλεκτρόδιο χαμηλής αντίστασης. Το μικροηλεκτρόδιο μετρά τη διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού σε Volt μεταξύ του μικροηλεκτροδίου και ενός ηλεκτροδίου αναφοράς. Το ηλεκτρόδιο πρέπει να τοποθετείται αρκετά μακριά από μεμονωμένους νευρώνες, ώστε τα ιοντικά συμβάντα μιας μεμβράνης να μην επικαλύψουν όλα τα ασθενέστερα σήματα γειτονικών κυττάρων. Αν το μικροηλεκτρόδιο τοποθετηθεί στο εσωτερικό ενός νευρικού ιστού το άνοιγμα ενός ιοντικού καναλιού έχει ως αποτέλεσμα την κίνηση ιόντων διαμέσου της μεμβράνης μεταξύ του εσωτερικού του κυττάρου και του εξωκυττάρου χώρου. Αυτά τα τοπικά ρεύματα έχουν σαν αποτέλεσμα μεγάλες αλλαγές στο δυναμικό μεταξύ του μέσου και του εσωτερικού του ηλεκτροδίου. Τόσο λοιπόν η ορθή

τοποθέτηση, όσο και η χαμηλή αντίσταση του μικροηλεκτροδίου, οδηγούν στην καταγραφή της δραστηριότητας ενός μεγάλου αριθμού νευρώνων.

Το σήμα που λαμβάνεται είναι σύνθετο και αντανακλά το άθροισμα δυναμικών δράσης κυττάρων σε ακτίνα 50-350μm μακριά από το ηλεκτρόδιο (Legatt 1980; Gray 1995) και ασθενέστερων ιοντικών συμβάντων σε απόσταση 0.5-3mm από το ηλεκτρόδιο (Juergens 1999), καθώς επίσης και άλλους τύπους βραδείας δραστηριότητας που δεν σχετίζονται με τα συναπτικά συμβάντα (Kobayashi 1997). Το ζητούμενο είναι από το σύνθετο αυτό σήμα να διαχωριστούν τα βραδέως μεταβαλλόμενα συμβάντα από τις εκρηκτικές εκπολώσεις των νευρικών αξόνων (δυναμικά δράσης), διαδικασία που γίνεται με παράλληλα φιλτραρίσματα του αρχικού σήματος.

Εκτελείται λοιπόν, παράλληλα ζωνοπερατό φιλτράρισμα για την απομόνωση των εκρηκτικών μεταβολών που κατά βάση οφείλονται στα εισερχόμενα και εξερχόμενα ρεύματα των δυναμικών δράσης, και βαθυπερατό φιλτράρισμα με συχνότητα αποκοπής 250Hz που αποκόπτει τις εκρηκτικές μεταβολές και απομονώνει ένα σύνολο βραδέως μεταβαλλόμενων συμβάντων που ονομάζεται συνολικά Δυναμικά Τοπικού Πεδίου-ΔΤΠ (Local Field Potential-LFP).

Στη συνέχεια του κεφαλαίου αυτού μελετάται η φύση του σήματος ΔΤΠ και επιχειρείται η ανάλυση στις συνιστώσες του, μελετάται το σήμα των εκπολώσεων και τα χαρακτηριστικά που μας ενδιαφέρουν και τέλος διατυπώνεται η υπόθεση της παρούσας μελέτης.

### ***3.1 Δυναμικά Τοπικού Πεδίου-ως είσοδος του νευρώνα***

Το δυναμικό τοπικού πεδίου (ΔΤΠ) ορίζεται σαν το σήμα που αποτελείται από το άθροισμα των αργών συμβάντων (1-100Hz κατά Mitzdorf, 1987) που λαμβάνουν χώρα σε έναν όγκο ιστού και καταγράφονται από ένα εξωκυττάριο ηλεκτρόδιο. Κύρια συνιστώσα του σήματος αυτού είναι το άθροισμα των ρευματικών ροών που οφείλονται στη συναπτική δραστηριότητα (Eccless, 1951; Bedard et al., 1986) ενός σχετικά μεγάλου αριθμού γειτονικών νευρώνων που εκτείνονται σε ακτίνα 0.5-3mm (Mitzdorf, 1987) γύρω από το ηλεκτρόδιο καταγραφής. Παρόλο που αρχικά υπήρχε η πεποίθηση ότι αυτή ήταν και η μόνη συνιστώσα του σήματος, μεταγενέστερες μελέτες αποκάλυψαν πως στο σήμα συνεισφέρουν και συνιστώσες που δε σχετίζονται με τα συναπτικά συμβάντα (Kobayashi 1997; Kamondi 1998). Έτσι πλέον το ΔΤΠ αντιμετωπίζεται σαν ένα σύνθετο σήμα αποτελούμενο από πολλές συνιστώσες. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται βραδέως μεταβαλλόμενες δραστηριότητες διαφόρων ειδών όπως συναπτική δραστηριότητα, δραστηριότητα που δε σχετίζεται με τα δυναμικά δράσης όπως για παράδειγμα σήματα που έχουν προστεθεί αλλά δεν ξεπέρασαν τον ουδό πυροδότησης ενός δυναμικού δράσης (Bullock, 1997; Kasamatsu et al., 1988; Azouz &

Gray, 1999), δραστηριότητα που δεν σχετίζεται με συναπτικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των ταλαντώσεων της μεμβράνης εξαρτώμενων από τάση (Kamondi, Ascady, Wang, Buzsaki, 1998) και των δυναμικών που ακολουθούν τα δυναμικά δράσης (Kobayashi, 1997) και επίσης συγχρονισμό των υποκείμενων ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών διαδικασιών που διενεργούνται σε ένα πληθυσμό νευρώνων (Valentine & Eggertmont, 2001). Δεδομένου λοιπόν ότι τα αργά συμβάντα είναι πολλά και το εξωκυττάριο υγρό παρουσιάζει πολύπλοκη και ανομοιογενή φύση, η ανάλυση του σύνθετου σήματος ΔΤΠ είναι δύσκολη και κατά καιρούς έχουν προκύψει αντικρουόμενα συμπεράσματα από διάφορες ερευνητικές ομάδες.

Παρόλα αυτά, η πλήρης κατανόηση των μηχανισμών που δημιουργούν το σήμα ΔΤΠ είναι απαραίτητη για να συνδέσουμε τα σήματα αυτά με τη νευρωνική δραστηριότητα και να μπορέσουμε να εξάγουμε έγκυρα αποτελέσματα.

Ιστορικά το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώθηκε στη μελέτη των ΔΤΠ σημάτων του φλοιού και του ιππόκαμπου που, λόγω της τοπογραφικά πιο οργανωμένης δομής τους, παρουσιάζουν ένα πιο ενισχυμένο και ερμηνεύσιμο σήμα ΔΤΠ. Για παράδειγμα υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις που συνηγορούν στο ότι η δραστηριότητα ΔΤΠ που καταγράφηκε στον φλοιό αντικατοπτρίζει τη συνολική δραστηριότητα ενός μεγάλου πληθυσμού τοπικά σύγχρονων νευρώνων (Creutzfeldt et al., 1966). Η σημασία των ΔΤΠ σημάτων σε περιοχές που οι νευρώνες παρουσιάζουν μικρότερο βαθμό οργάνωσης, όπως στην περίπτωση των βασικών γαγγλίων, είναι αμφιλεγόμενη αφήνοντας χώρο στην άποψη να αντικατοπτρίζουν ή να επηρεάζονται από μεγαλύτερου πλάτους σήματα που προέρχονται από δομές εκτός της περιοχής που εξετάζεται. Ο υποθαλαμικός πυρήνας, εκτός από το μικρό βαθμό οργάνωσης των νευρώνων που τον αποτελούν, έχει και διαστάσεις μικρότερες της ακτίνας της περιοχής καταγραφής (0.5-3mm) του μικροηλεκτροδίου. Προκύπτει λοιπόν το ερώτημα, κατά πόσο τα σήματα που καταγράφονται από το ηλεκτρόδιο του DBS είναι αποτέλεσμα τοπικής δραστηριότητας (Dinner et al., 2002) ή είναι προϊόν της συνολικής δραστηριότητας του φλοιού (Wennberg and Lozano, 2003). Η άποψη ότι τα ΔΤΠ που καταγράφονται από τους πυρήνες που απαρτίζουν τα βασικά γάγγλια αντανakλούν συγχρονισμένη συνολική τοπική δραστηριότητα υποστηρίχθηκε πρώτη φορά από τους Tsubokawa και Sutin το 1972. Την άποψη αυτή στηρίζουν και πολλές πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με Πάρκινσον.

Αρκετές ενδείξεις λοιπόν συνηγορούν στην άποψη ότι οι αλλαγές στα σήματα ΔΤΠ του ανθρώπινου υποθαλαμικού πυρήνα δίνουν πληροφορίες σχετικά με τη συγχρονισμένη δραστηριότητα τοπικών νευρωνικών στοιχείων. Για να αποφανθούμε όμως, κατά πόσο τα σήματα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη της εμπλοκής του συγκεκριμένου πυρήνα στις εκούσιες κινήσεις, πρέπει να εξεταστεί αν τα σήματα αυτά όντως αποτελούν το σήμα εισόδου της κινητικής περιοχής του πυρήνα. Και καθώς το ΔΤΠ είναι ένα μέτρο της συνολικής συναπτικής δραστηριότητας ενός συνόλου νευρώνων, είναι επίσης αναγκαίο να



εξεταστεί ο βαθμός σύνδεσης της ΔΤΠ καταγραφής με τα δυναμικά δράσης κάθε νευρώνα ξεχωριστά. Επίσης, όπως αναλύθηκε και παραπάνω, οι συνιστώσες που παράγουν το σύνθετο σήμα ΔΤΠ στην περιοχή των βασικών γαγγλίων δεν είναι πλήρως διαχωρίσιμες, και επιπλέον οι κορυφές της κυματομορφής του σήματος δεν εκφράζουν απαραίτητα εκπολωτική δραστηριότητα ενός νευρώνα. Ακόμα, πρέπει να σημειωθεί ότι τα σήματα ΔΤΠ που μελετώνται προέρχονται από καταγραφές που έχουν γίνει σε ανθρώπους που πάσχουν από την ασθένεια του Πάρκινσον. Μελετάται δηλαδή μια παθολογική κατάσταση από την οποία επιχειρείται η εξαγωγή συμπερασμάτων για την φυσιολογική. Για να είναι έγκυρα τα αποτελέσματα και να ξέρουμε τι μοντελοποιούμε είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι ιδιαιτερότητες-τουλάχιστον όσες είναι γνωστές- της παθολογικής κατάστασης. Σημειώνεται λοιπόν, ότι τα σήματα των δυναμικών τοπικού πεδίου από τον υποθαλαμικού πυρήνα ατόμων με νόσο Πάρκινσον, εμφανίζουν συνήθως μια κυρίαρχη κορυφή στις 'βήτα' συχνότητες του φάσματος ισχύος. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως κύρια συνεισφορά στα φαινόμενα που βρίσκονται πίσω από την εμφάνιση της βήτα κορυφής έχει ίσως το δίκτυο των εκτεταμένων αμοιβαίων συνδέσεων μεταξύ εξωτερικής ωχράς σφαίρας και υποθαλαμικού πυρήνα (Bevan *et al.*, 2002; Terman *et al.*, 2002). Η εμφάνιση της βήτα κορυφής έχει συσχετιστεί με τις κινητικές δυσλειτουργίες της νόσου του Πάρκινσον και παρατηρείται ελάττωσή της μετά από επιτυχημένη αγωγή (Kuhn *et al.*, 2006).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω ερωτήματα και περιορισμούς, καθώς και τα αποτελέσματα πολλών μελετών που αποτελούν όμως ενδείξεις και όχι αποδείξεις, καταλήγουμε στη διατύπωση της υπόθεσης της παρούσας εργασίας. Θεωρείται τοπική προέλευση του σήματος ΔΤΠ και αποδεχόμενοι ότι το σήμα είναι σύνθετο, θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει δικτυακές μεταβολές στα προ- και μετασυναπτικά ρεύματα του ιστού που περιβάλλει το ηλεκτρόδιο καταγραφής (Goldberg *et al.*, 2004). Έτσι, στην περιοχή κοντά στον υποθαλαμικό πυρήνα απ' όπου λαμβάνονται οι καταγραφές θεωρείται ότι το σύνθετο αυτό σήμα των συναπτικών δυναμικών αποτελεί είσοδο του πυρήνα σύμφωνα με την υπόθεση συγχρονισμένης τοπικά συνολικής λειτουργίας που υπονοεί την τοπική αρμονικότητα των δυναμικών αυτών.

### **3.2 Δυναμικά Δράσης (ΔΔ)- ως έξοδος του νευρώνα**

Το σήμα ΔΤΠ δίνει πληροφορία για το τι 'ακούει' ένας νευρώνας. Οι εκπολώσεις είναι η έξοδος του νευρώνα: ένα γρήγορο εκρηκτικό σήμα που προκύπτει ως απάντηση σε μια συγκεκριμένη είσοδο. Το σήμα χαρακτηρίζεται από ταχείες μεταβολές που οφείλονται στα εισερχόμενα και εξερχόμενα ρεύματα των δυναμικών δράσης. Στα περισσότερα νευρικά συστήματα οι νευρώνες επικοινωνούν με μια αλληλουχία δυναμικών δράσης.

Το βασικό ερώτημα που τίθεται στο σημείο αυτό είναι το πώς κωδικοποιείται η μεταφερόμενη πληροφορία. Στα σύγχρονα μοντέλα θεωρείται πως η μεταφορά πληροφορίας συνδέεται με τους χρόνους εμφάνισης και όχι με την κυματομορφή των δυναμικών δράσης. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από τα ευρήματα της ηλεκτροφυσιολογικής έρευνας των τελευταίων 25 χρόνων που έδειξε ότι οι μεμονωμένοι παλμοί ενός κρουστικού τρένου εμφανίζονται σε καθορισμένες χρονικές στιγμές δημιουργώντας επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες. Οι Dayhoff και Gerstein παρατήρησαν επαναλήψεις πανομοιότυπων ακολουθιών στα κρουστικά τρένα ενός μεμονωμένου νευρώνα (Dayhoff and Gerstein, 1983), ενώ η παρατήρηση αυτή επεκτείνεται και σε διαφορετικούς νευρώνες. Όταν συγκρίθηκαν κρουστικά τρένα από καταγραφές που ελήφθησαν την ίδια χρονική στιγμή αλλά από διαφορετικούς νευρώνες παρατηρήθηκαν επίσης επαναλήψεις όμοιων αλληλουχιών. Έτσι υποστηρίζεται ευρέως η υπόθεση ότι τα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα που επικοινωνούν με ΔΔ χρησιμοποιούν τον συγχρονισμό των ΔΔ για να κωδικοποιήσουν την πληροφορία (Abeles et al., 1993).

Στην υπόθεση αυτή της κωδικοποίησης ρυθμού, που είναι και η επικρατούσα άποψη, προτείνονται κατά καιρούς διάφορα εναλλακτικά σχήματα όπως ότι η πληροφορία μπορεί να κωδικοποιείται στο συγχρονισμό και τις ταλαντώσεις πληθυσμών νευρώνων ή στην ακριβή χρονική στιγμή της εμφάνισης νευρικών παλμών (Gerstner and Kistler, 2002).

Στην παρούσα εργασία θεωρείται ότι η εκπολωτική δραστηριότητα μεμονωμένων νευρώνων είναι ένα χρήσιμο σήμα που σχετίζεται με την πληροφορία εξόδου που αποστέλλεται σε άλλους νευρώνες και πυρήνες. Τα χαρακτηριστικά του σήματος που μελετώνται είναι τόσο ο ρυθμός, όσο και οι ακριβείς χρονικές στιγμές εμφάνισης των δυναμικών δράσης. Η διάρκεια των παλμών αγνοείται, σύμφωνα με τη σύγχρονη θεωρία περί κωδικοποίησης ρυθμού της πληροφορίας.

### **3.2.1 Η δραστηριότητα εκπόλωσης σαν διαδικασία σημείου**

Στην παρούσα μελέτη τα δυναμικά δράσης αντιμετωπίζονται ως όμοια συμβάντα. Έτσι αγνοώντας την μικρή διάρκεια (περίπου 1ms), μια αλληλουχία ΔΔ χαρακτηρίζεται από μια λίστα των χρονικών στιγμών που εμφανίστηκαν τα μέγιστα τους. Το μαθηματικό εργαλείο για να περιγραφεί αυτή η δυαδική αλληλουχία συμβάντων στο χρόνο ή το χώρο βασίζεται στη θεωρία της διαδικασίας σημείου (point process).

Μια χρονική διαδικασία σημείου είναι μια στοχαστική χρονοσειρά δυαδικών γεγονότων που συμβαίνει στο συνεχή χρόνο (Daley and Vere-Jones, 2003), κατά συνέπεια οι διαδικασίες σημείου παίρνουν μόνο μία από δύο δυνατές τιμές, υποδεικνύοντας αν το συμβάν λαμβάνει χώρα ή όχι σε κάθε χρονική στιγμή.

Έστω ότι  $S_i, i=1,2,\dots$  είναι τυχαίες μεταβλητές που περιγράφουν τις χρονικές στιγμές εμφάνισης της διαδικασίας σημείου που περιγράφει την εκρηκτική δραστηριότητα ενός

νευρώνα. Μια πραγματοποίηση της διαδικασίας σημείου είναι το γεγονός  $S_i, i=1,2,\dots$  για ένα σύνολο χρονικών στιγμών  $0 < S_i < S_j, i < j, i=1,2,\dots$  και  $j=2,3,\dots$ .

Ένας άλλος χρήσιμος τρόπος περιγραφής ενός συνόλου παρατηρήσεων εκρηκτικών αποκρίσεων είναι από την οπτική του αριθμού των  $\Delta\Delta$  που παρατηρούνται σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Ορίζεται η μετρική διαδικασία  $N(t)$ , ως το συνολικό αριθμό των  $\Delta\Delta$  σε χρονικό διάστημα  $t$ . Η μετρική διαδικασία δίνει τον αριθμό των  $\Delta\Delta$  στο χρονικό διάστημα  $(0,t]$ . Αν θεωρήσουμε  $\Delta N_{(t_1-t_2)}$  το συνολικό αριθμό των  $\Delta\Delta$  στο χρονικό διάστημα  $(t_1,t_2]$  μπορούμε να το υπολογίσουμε από τη σχέση  $\Delta N_{(t_1-t_2)} = N(t_2) - N(t_1)$ . Το  $\Delta N_{(t_1-t_2)}$  καλείται αύξηση της διαδικασίας σημείου μεταξύ του  $t_1$  και  $t_2$ . Ο εντοπισμός των χρόνων στους οποίους η μετρική διαδικασία αυξάνεται ισοδυναμεί με εντοπισμό των  $\Delta\Delta$ . Έτσι ο χαρακτηρισμός των  $\Delta\Delta$  είναι ισοδύναμος με το χαρακτηρισμό της μετρικής διαδικασίας και αντίστροφα.

Ο χρόνος εμφάνισης του  $\Delta\Delta$  και η μετρική διαδικασία είναι προσδιορισμοί συνεχούς χρόνου μιας διαδικασίας σημείου. Στην παρούσα εργασία έχει θεωρηθεί η διαδικασία σημείου στο πεδίο του διακριτού χρόνου. Έτσι προκειμένου να δημιουργηθεί μια απεικόνιση διακριτού χρόνου της διαδικασίας, χωρίζεται το διάστημα παρατήρησης  $(0,T]$  σε  $n$  μικρές κλάσεις ίσου αριθμού δειγμάτων. Έστω  $\Delta t$  – και  $t_k = k\Delta t$  για  $k=1,\dots,n$ . Κάθε κλάση λοιπόν είναι ίση με την περίοδο δειγματοληψίας των δεδομένων. Τρένο εκρηκτικών αποκρίσεων (spike train) μπορεί να εκφραστεί με βάση διακριτές προσανξήσεις  $\Delta N_k = N(t_k) - N(t_{k-1})$  που μετρούν τον αριθμό των  $\Delta\Delta$  σε μία κλάση. Στην εργασία αυτή εξετάζονται περιπτώσεις που καταγράφεται η δραστηριότητα ενός μόνο νευρώνα. Δεν μπορούν να συμβούν δυο γεγονότα την ίδια χρονική στιγμή. Καθώς  $\Delta t$  είναι η περίοδος δειγματοληψίας (περίπου 41μs) ο καταγραφόμενος νευρώνας δεν μπορεί να πυροδοτήσει παραπάνω από ένα  $\Delta\Delta$  στη διάρκεια μιας κλάσης. Έτσι το σύνολο των προσανξήσεων  $\{\Delta N_k\}$ ,  $k=1,2,\dots,n$  είναι συνήθως μια αλληλουχία 0 και 1 που υποδεικνύουν σε ποιες κλάσεις ανιχνεύονται  $\Delta\Delta$ .

### 3.3 Το μοντέλο Hammerstein-Wiener

Η καταγραφόμενη ενδοπυρηνική δραστηριότητα αντιμετωπίζεται σαν δυναμικά δράσης που παράγονται από έναν ιστό. Στις καταγραφές υπερτίθενται επίσης συγχρονισμένη δραστηριότητα των γειτονικών με το ηλεκτρόδιο νευρώνων και θόρυβος μέτρησης. Οι χρόνοι εμφάνισης των  $\Delta\Delta$  παρέχουν πληροφορία σχετικά με την έξοδο του νευρώνα, ενώ η δραστηριότητα υποβάθρου είναι τα δυναμικά μεμβράνης ενός αριθμού νευρώνων εντός της ακτίνας καταγραφής του ηλεκτροδίου, και παρέχει πληροφορία σχετική με τη χρονομεταβλητή συνολική είσοδο του νευρώνα.

Στην εργασία αυτή περιγράφεται η χρήση της δραστηριότητας αυτής, (που αποτελεί σημαντική συνιστώσα του σήματος ΔΤΠ), για τη δημιουργία ενός μη γραμμικού, μη παραμετρικού μοντέλου της εκφορτιστικής δραστηριότητας ενός νευρώνα του STN.

Η μη παραμετρική μοντελοποίηση χρησιμοποιεί το *συναρτησιακό* σαν μαθηματικό εργαλείο, που είναι η συνάρτηση μιας συνάρτησης. Το συναρτησιακό αναπαριστά μαθηματικά το μετασχηματισμό εισόδου-εξόδου που εισάγει ένα αιτιατό σύστημα. Εξάγει επαγωγικά ένα εμπειρικό true-to-the-data μαθηματικό μοντέλο του μετασχηματισμού εισόδου-εξόδου του συστήματος.

Ο στόχος της μη παραμετρικής μοντελοποίησης είναι η έκφραση μιας ρητής μαθηματικής αναπαράστασης του συναρτησιακού  $F$  χρησιμοποιώντας δεδομένα εισόδου και εξόδου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ένα μη παραμετρικό μοντέλο συνήθως έχει έναν μεγάλο αριθμό παραμέτρων που δεν έχουν φυσική σημασία (Westwick and Kearney, 2003).

Μια ειδική κατηγορία των μη γραμμικών μοντέλων Volterra-Wiener είναι το μη γραμμικό μοντέλο Hammerstein-Wiener που αποτελείται από ένα δυναμικό, γραμμικό, χρονικά αναλλοίωτο μπλοκ (LTI) που έπεται και ακολουθείται από μια στατική μη γραμμικότητα. Στο χώρο κατάστασης το μοντέλο ορίζεται ως εξής:

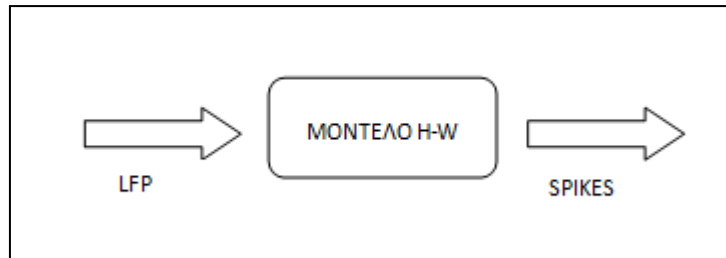
Όπου  $\mathbb{R}^m$  είναι η είσοδος, που περνά από το μη γραμμικό  $f(u)$  και δίνει την είσοδο  $\mathbb{R}^m$  του γραμμικού τμήματος. Τα  $A, B, C$  και  $D$  είναι οι πίνακες του συστήματος του γραμμικού μπλοκ,  $\mathbb{R}^n$  είναι η κατάσταση της χρονικής στιγμής  $k+1$  όπως υπολογίζεται τη χρονική στιγμή  $k$ ,  $\mathbb{R}^p$  η έξοδος του γραμμικού μπλοκ που περνά από το μη γραμμικό τμήμα  $h(w)$  και δίνει την έξοδο  $\mathbb{R}^p$ . Οι στατικές μη γραμμικές συναρτήσεις  $f(u)$  και  $h(w)$  θεωρούνται αντιστρέψιμες.

Ευρήματα πρόσφατων ερευνών στηρίζουν περαιτέρω την άποψη ότι η πληροφορία κωδικοποιείται μέσω του ρυθμού και επαναλαμβανόμενων ακολουθιών νευρωνικής δραστηριότητας (Bevan et al., 2002). Έτσι, οι κύριες απαιτήσεις μας βάσει των οποίων γίνεται και η αξιολόγηση των μοντέλων είναι να ανιχνεύει τόσο την παρουσία όσο και την ακριβή χρονική στιγμή μιας εκπόλωσης, χρησιμοποιώντας σαν είσοδο το σήμα ΔΤΠ.

*Συνοψίζοντας*, στην παρούσα εργασία απομονώνονται από το σήμα καταγραφής της περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα τα χαμηλόσυχνα σήματα ΔΤΠ και τις υψίσυχνες εκπολώσεις και θεωρείται μια σχέση εισόδου εξόδου μεταξύ αυτών, σε επίπεδο περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα. Στη συνέχεια επιχειρείται η μοντελοποίηση της σχέσης αυτή

ορίζοντας τις παραμέτρους του μη γραμμικού μη παραμετρικού μοντέλου Hammerstein-Wiener.

Η αναγνώριση συστήματος χωρίζεται σε στάδια τα οποία αναλύονται στο επόμενο κεφάλαιο.



**Σχήμα 3.1: Βασική θεώρηση εργασίας**

# 4

## *Μεθοδολογία*

Με δεδομένη την υπόθεση εργασίας στο κεφάλαιο αυτό περιγράφεται η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να εξαχθούν τα μοντέλα που αναφέρθηκαν, από καταγραφές πραγματικών ασθενών. Παρατίθενται τα στάδια της αναγνώρισης συστημάτων και αναλύεται ο τρόπος με τον οποίο αυτά υλοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία.

Ο σκοπός της αναγνώρισης συστημάτων είναι η δημιουργία ενός μαθηματικού μοντέλου με βάση τις καταγραφές των σημάτων εισόδου και εξόδου. Στην παρούσα εργασία από το καταγραφόμενο σήμα με κατάλληλη επεξεργασία απομονώνονται τα σήματα εισόδου και εξόδου. Η διαδικασία συνοψίζεται στα στάδια λήψης δεδομένων, ανάλυσης και προεπεξεργασίας των σημάτων, πρόβλεψη των μοντέλων και αξιολόγησή τους.

Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά τα στάδια του πειράματος.

### **4.1 Σχεδιασμός του πειράματος και λήψη δεδομένων**

Το πείραμα πρέπει να είναι καλά σχεδιασμένο και τα δεδομένα να αντικατοπτρίζουν τη δυναμική του συστήματος. Ο καλός σχεδιασμός του πειράματος εξασφαλίζει τη μέτρηση των σωστών μεταβλητών με ικανοποιητική ακρίβεια και διάρκεια ώστε να αποτυπώνεται η προς μοντελοποίηση δυναμική. Τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα βάσει των οποίων προέκυψαν και τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής παραχωρήθηκαν από την νευροχειρουργική ομάδα του Κ.Σακκά του Νοσοκομείου ‘Ευαγγελισμός’ καθώς η λήψη τους αποτελεί μέρος του χειρουργικού σχεδιασμού της τοποθέτησης του DBS. Έτσι, σκοπός είναι η αξιοποίηση των υπάρχοντων σημάτων αυτών, που είναι πλούσια σε πληροφορία, προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη λειτουργία του υποθαλαμικού πυρήνα. Πρόκειται για καταγραφές της περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα τριών ασθενών με Πάρκινσον, στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή, έχει γίνει διμερής επέμβαση τοποθέτησης

DBS (και στα δυο ημισφαίρια) και είναι ξύπνιοι. Καταγράφονται μετρήσεις με βήμα 1mm από τον υποθαλαμικό πυρήνα (STN) ως τη μέλαινα ουσία (SN). Για κάθε βάθος καταγράφονται μετρήσεις από πέντε ηλεκτρόδια σε διάταξη Ben-Gun, διάρκειας 10s και ψηφιοποιούνται με συχνότητα δειγματοληψίας 24KHz. Στην Ben Gun διάταξη τα πέντε ηλεκτρόδια τοποθετούνται σε σχηματισμό σταυρού (Benabid *et al.* 1991) και μπορούν να κινούνται μέσα στους ιστούς του εγκεφάλου όντας μεταξύ τους παράλληλα, σαρώνοντας έτσι ένα κυλινδροειδή όγκο ιστού με ρομβοειδή βάση. Η απόσταση μεταξύ του άκρου κάθε περιφερικού ηλεκτροδίου και του κεντρικού είναι 2 mm. Η αναφορά στο κάθε μικροηλεκτρόδιο γίνεται με άξονα την ανατομική τους θέση σύμφωνα με την τροχιά εισόδου της διάταξης Ben-Gun: κεντρικό (Central), εμπρόσθιο (Anterior), οπίσθιο (Posterior), πλευρικό (Lateral) και έσω(Medial). Η άκρη κάθε μικροηλεκτροδίου μέσω της οποίας καταγράφονται τα σήματα είναι τάξης μεγέθους μm, επιτρέποντας τη λήψη σημάτων από πολύ μικρές περιοχές, στην άμεση γειτονιά ενός ή μερικών νευρώνων. Η μελέτη και περαιτέρω ανάλυση εστιάζει στην αυθόρμητη δραστηριότητα του υποθαλαμικού πυρήνα, που ορίζεται σαν τη νευρολογική δραστηριότητα σε περιόδους που ο ασθενής είναι ακίνητος και πριν την μόνιμη τοποθέτηση του DBS και γι' αυτό κατά τη διάρκεια λήψης των καταγραφών δεν πραγματοποιείται καμιά εξωτερική ηλεκτρική διέγερση ούτε ενεργητικές ή παθητικές κινήσεις.

## **4.2 Ανάλυση των δεδομένων και προεπεξεργασία**

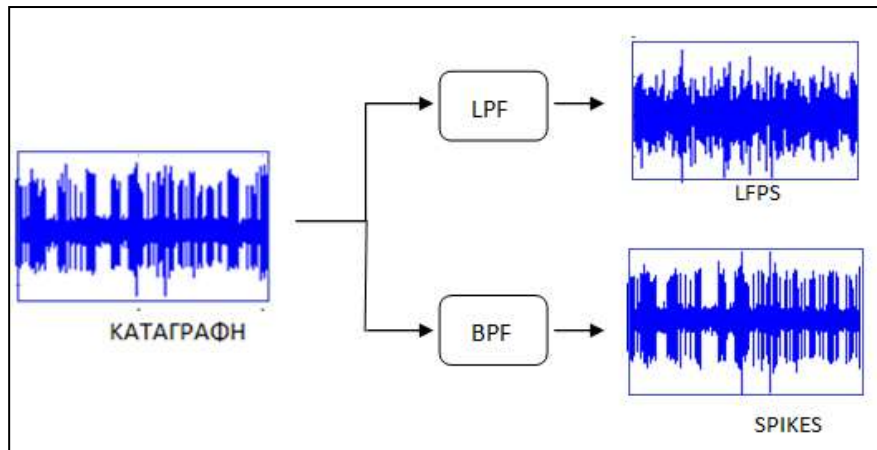
Τα δεδομένα που παραλαμβάνονται με μετρήσεις από το φυσικό σύστημα χρειάζονται στη συνέχεια επεξεργασία. Γίνεται επεξεργασία μόνο των σημάτων που λαμβάνονται από την περιοχή κοντά στο σημείο του εσωτερικού του υποθαλαμικού πυρήνα που στη συνέχεια θα τοποθετηθεί το ηλεκτρόδιο διέγερσης.

Κάθε καταγραφή, όπως προαναφέρθηκε, αποτελείται από πολλές συνιστώσες. Η διαδικασία προεπεξεργασίας συνίσταται στην απομόνωση των ΔΤΠ και ΔΔ, που θεωρούνται τα σήματα εισόδου και εξόδου αντίστοιχα, καθώς και στην επιλογή των ζευγαριών που θα χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια για την εκπαίδευση του μοντέλου. Αναλυτικότερα, η διαδικασία προεπεξεργασίας περιλαμβάνει τα εξής βήματα τα οποία έγιναν όλα στο περιβάλλον matlab:

1. Εισαγωγή των δεδομένων στο matlab και διαχωρισμός των δεδομένων έτσι ώστε στο τέλος του βήματος αυτού να έχουμε ένα αρχείο .mat για κάθε ασθενή που περιλαμβάνει πίνακες. Οι πίνακες έχουν διαστάσεις 240000x1 και ο καθένας έχει μετρήσεις ενός μικροηλεκτροδίου για χρόνο 10s με συχνότητα δειγματοληψίας 24KHz.

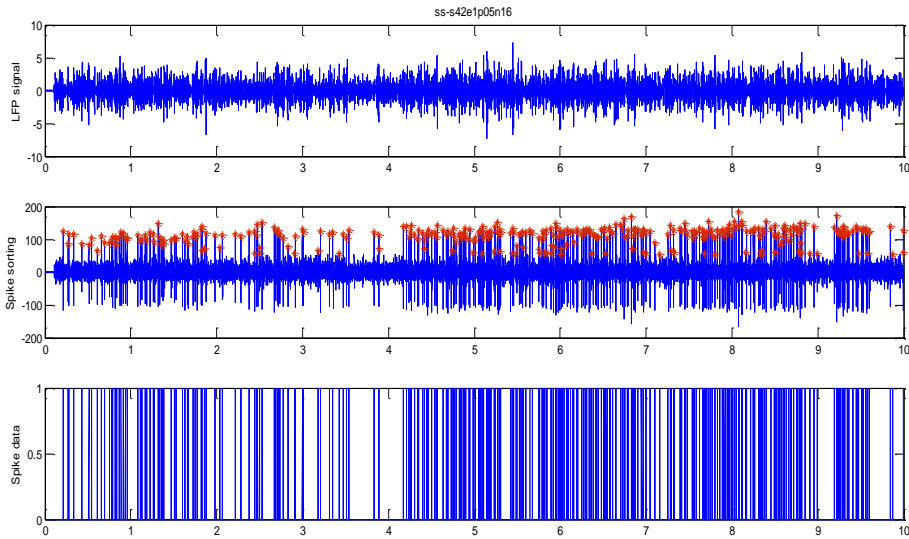
2. Φιλτράρισμα των κυματομορφών με βαθυπερατό αντιαναδιπλωτικό φίλτρο. Ο σκοπός αυτού του φιλτραρίσματος είναι να κοπούν οι υψηλές συχνότητες, ώστε να καθορίζεται σαφώς η  $f_{max}$  με συνέπεια να μην υπάρχει περίπτωση να ξεπεραστεί από κάποιες συχνότητες παρούσες στο σήμα η  $f_s/2$  πράγμα που θα είχε ως αποτέλεσμα τη γέννηση χαμηλών ανεπιθύμητων συχνοτήτων κατά την ανακατασκευή του σήματος οι οποίες θα αλλοίωναν ουσιαστικά τη δομή του. Με ανάλυση Fourier φαίνεται άμεσα ότι το συχνοτικό περιεχόμενο των σημάτων είναι έως τα 6 KHz, οπότε το βαθυπερατό φίλτρο που χρησιμοποιούμε έχει συχνότητα αποκοπής 6KHz και τάξη 900 δείγματα.
3. Υποδειματοληψία των καταγραφών για λόγους υπολογιστικού κόστους. Η συχνότητα δειματοληψίας των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών είναι 24 kHz. Ο ρυθμός δειματοληψίας δύναται να μειωθεί ως τη συχνότητα Nyquist, δηλαδή  $2 \times 6 \text{ kHz} = 12 \text{ kHz}$ . Επομένως πραγματοποιείται υποδιπλασιασμό της συχνότητας δειματοληψίας.
4. Οπτική εξέταση και επιλογή των προς επεξεργασία καταγραφών. Επιλέγονται οι καταγραφές στις οποίες παρατηρούνται πολλά  $\Delta\Delta$  και σχετικά χαμηλή στάθμη θορύβου.
5. Φιλτράρισμα των επιλεγμένων κυματομορφών. Εφαρμόζεται στο ληφθέν σήμα διπλό φιλτράρισμα με σκοπό την απομόνωση των ζητούμενων σημάτων, το  $\Delta\Gamma\text{Π}$  και το  $\Delta\Delta$ . Στοιχείο διαφοροποίησης των δυο σημάτων είναι η συχνότητα τους. Τα  $\Delta\Gamma\text{Π}$  είναι πιο αργά και μικρότερης έντασης συμβάντα. Προκειμένου να απομονωθούν, εφαρμόζεται βαθυπερατό φιλτράρισμα. Χρησιμοποιείται ένα FIR Equiripple βαθυπερατό φίλτρο τάξης 2100 δειγμάτων με ζώνη διέλευσης [0 200]Hz και συχνότητα αποκοπής 250Hz. Για την απομόνωση των  $\Delta\Delta$  εφαρμόζεται ζωνοπερατό φιλτράρισμα χρησιμοποιώντας ένα γενικευμένο FIR Equiripple ζωνοπερατό φίλτρο με ζώνες αποκοπής [0 450]Hz και [22.5 6]kHz και ζώνη διέλευσης [0.5 2.5]kHz, ίδιας τάξης. Στο τέλος αυτού του σταδίου προκύπτουν 2 πίνακες, ο ένας (dataLP, 120000x1) περιλαμβάνει το σήμα που προκύπτει μετά το βαθυπερατό φιλτράρισμα και αποτυπώνει τα δυναμικά τοπικού πεδίου και ο άλλος (dataBP, 120000x1), περιλαμβάνει το σήμα που προκύπτει μετά το ζωνοπερατό φιλτράρισμα της καταγραφής και αποτυπώνει τις γρήγορες εκπολώσεις του/των αξόνων των γειτονικών στο μικροηλεκτρόδιο νευρώνων.





**Σχήμα 4.1: Παράλληλο φιλτράρισμα καταγραφής**  
(λεπτομέρεια από SS36\_minus15\_3)

6. Ανίχνευση των εκπολώσεων (αιχμών). Για την ανίχνευση των εκπολώσεων χρησιμοποιούμε την τεχνική κατωφλίωσης πλάτους. Επειδή οι καταγραφές διαφέρουν πολύ μεταξύ τους δεν μπορεί να επιλεγεί ένα κατώφλι και να το εφαρμοστεί σε όλες τις καταγραφές. Έτσι κάθε καταγραφή εξετάζεται οπτικά και επιλέγεται συνήθως κατώφλι τριπλάσιο της τυπικής απόκλισης του σήματος. Στη συνέχεια, αναζητώνται οι θέσεις των δειγμάτων που υπερβαίνουν το ορισθέν κατώφλι, οι οποίες και θα αποτελούν τα σημεία ύπαρξης εκπόλωσης. Το σήμα dataBP κβαντίζεται δηλαδή σε δυο στάθμες 1,0 που αντιπροσωπεύουν ύπαρξη, μη ύπαρξη εκπόλωσης αντίστοιχα και προκύπτει ένας νέος πίνακας που ονομάζεται SPK\_data(120000x1) με τιμές 1 και 0 για την ύπαρξη και απουσία εκπόλωσης αντίστοιχα.
7. Εξαγωγή ζευγών ΔΤΠ-ΔΔ ως δεδομένα εκπαίδευσης του μοντέλου. Έχοντας ως δεδομένο μετά την κατωφλίωση τα δείγματα στα οποία έχουμε εκπόλωση, απομονώνοντας έναν αριθμό δειγμάτων πριν και μετά την εκπόλωση τόσο στο σήμα ΔΤΠ όσο και στο SPK\_data προκύπτει ένα ζεύγος στο χρόνο που θεωρείται ότι αποτελεί είσοδο και έξοδο ενός νευρώνα του πυρήνα. Επιλέγεται εύρος του ζεύγους τα 60 δείγματα, 44 να προηγούνται της εκπόλωσης και 15 να έπονται. Παραδείγματα ζευγών φαίνονται στο σχήμα 4.3.
8. Επιλογή ενός ζεύγους σαν δεδομένο επαλήθευσης του μοντέλου. Για την επαλήθευση του μοντέλου επιλέχθηκαν κάποια ζεύγη αναφοράς, στην πορεία όμως η επαλήθευση προέκυψε κυρίως χρησιμοποιώντας σαν ζεύγος όλη την καταγραφή (διαχωρισμένη σε ΔΤΠ-ΔΕ).



**Σχήμα 4.2:** Παράδειγμα σήματος εισόδου(ΔΤΠ), κατοφλίωσης και σήματος εξόδου(ΔΔ)  
(ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

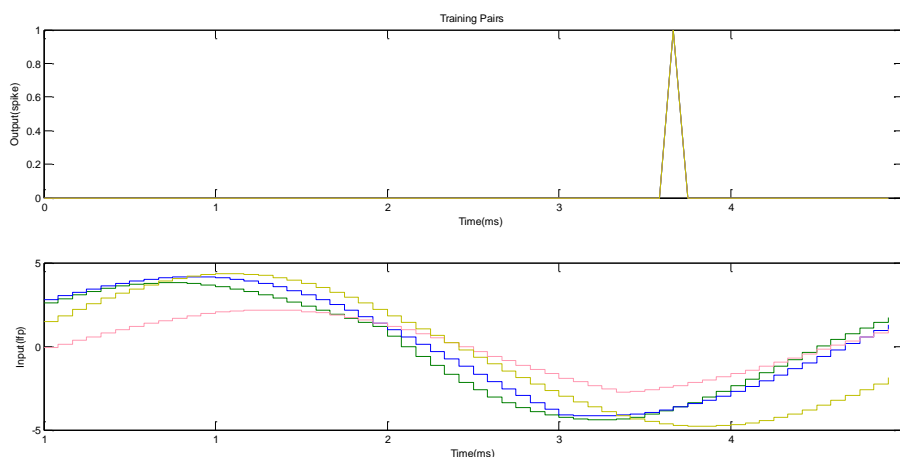
### 4.3 Πρόβλεψη των μοντέλων

Η αναγνώριση συστημάτων είναι μια επαναληπτική διαδικασία κατά την οποία με βάση κάποια δεδομένα εξάγονται μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν τη ζητούμενη σχέση μεταξύ αυτών. Στην εργασία αυτή μελετάται η σχέση ανάμεσα στα ΔΤΠ και ΔΔ ως σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ένα μη γραμμικό μη παραμετρικό μοντέλο Hammerstein-Wiener. Σύμφωνα με τη μη παραμετρική προσέγγιση, το μοντέλο αποτυπώνει τη σχέση εισόδου-εξόδου με ένα σύνολο παραμέτρων που δεν έχουν φυσική σημασία. Εξετάζεται δηλαδή στην παρούσα μελέτη η δυνατότητα εύρεσης μιας μαθηματικής σχέσης που να προσομοιώνει όσο το δυνατόν ακριβέστερα τη δημιουργία των ΔΔ, δοθείσας μιας κυματομορφής ΔΤΠ διάρκειας 10s, χωρίς όμως οι παράμετροι της σχέσης αυτής να αντιπροσωπεύουν στοιχεία του φυσιολογικού μοντέλου του νευρώνα. Η όλη ανάλυση γίνεται χρησιμοποιώντας το εργαλείο Identification Toolbox του Matlab. Η πρόβλεψη του μοντέλου αποτελείται από τα εξής βήματα

1. Οπτική εξέταση και επιλογή των ζευγών ΔΤΠ-ΔΔ που θα χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση του μοντέλου. Επιλέγονται συνήθως 2-6 κυματομορφές ως επι το πλείστον όμοιες, ομαλές και με πλάτη γύρω στα 5μV.
2. Επιλογή του μοντέλου, Hammerstein-Wiener, επειδή αποτελεί τη γενικότερη περίπτωση μη γραμμικού μοντέλου.
3. Επιλογή των παραμέτρων του μοντέλου τόσο του γραμμικού, όσο και του μη γραμμικού του μέρους. Όσον αφορά το γραμμικό μέρος, ξεκινούμε με ελάχιστο αριθμό πόλων και μηδενικών και σταδιακά αυξάνουμε σε περίπτωση αποτυχίας του

μοντέλου. Η αλλαγή του αριθμού των σημείων ασυνέχειας (breakpoints) των μη γραμμικών τμημάτων διαπιστώθηκε πως δεν είχε μεγάλη επίδραση στην έξοδο του μοντέλου και γι' αυτό το λόγο διατηρήθηκε η τιμή 10 και για τις δυο.

4. Πρόβλεψη. Η πρόβλεψη του μοντέλου γίνεται με την επαναληπτική διαδικασία/μέθοδο πρόβλεψης ελαχίστου σφάλματος Gauss-με μέγιστο αριθμό επαναλήψεων 20. (καθυστέρηση ενός δείγματος και βελτίωση του μοντέλου σε κάθε επανάληψη).

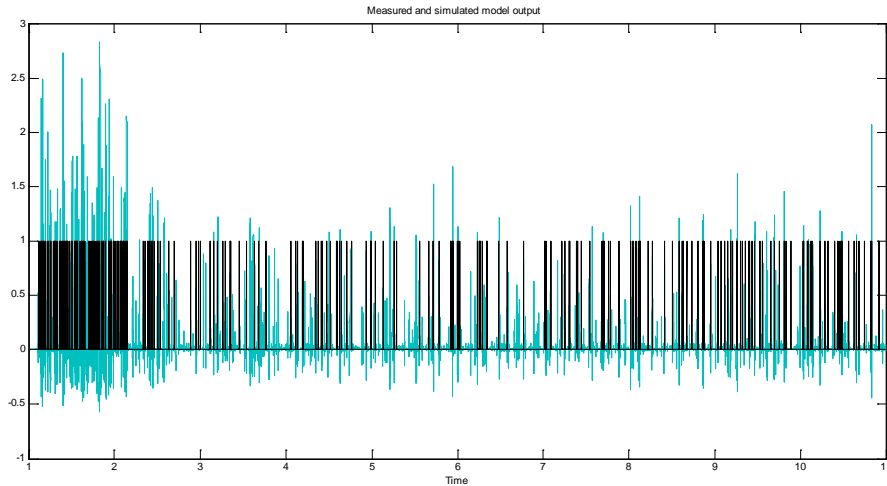


Σχήμα 4.3: Επιλεγμένα ζεύγη που στη συνέχεια χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του μοντέλου (ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b)

#### 4.4 Αξιολόγηση των μοντέλων-Επιλογή του βέλτιστου

Ζητούμενο της παρούσας μελέτης, όπως προαναφέρθηκε, είναι η εύρεση μοντέλων που θα προσομοιώνουν ικανοποιητικά την εκπολωτική δραστηριότητα των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα. Η ικανοποιητική προσομοίωση έγκειται στην πρόβλεψη τόσο της ακριβούς χρονικής στιγμής εμφάνισης της εκπόλωσης όσο και της αποτύπωσης του ρυθμού εκπολώσεων. Η αξιολόγηση των μοντέλων γίνεται σε δύο στάδια.

Η πρώτη αξιολόγηση γίνεται χρησιμοποιώντας ως σήμα αξιολόγησης ολόκληρη την καταγραφή των 10s. Εισάγεται η ΔΤΠ κυματομορφή στο μοντέλο σαν είσοδος και η έξοδος του μοντέλου συγκρίνεται με την πραγματική (οπτικά). Με τον τρόπο αυτό επιλέγονται 1-3 μοντέλα που προσομοιώνουν καλύτερα τη φυσιολογική λειτουργία. Αξίζει να σημειωθεί ότι πρώτα καταλήγουμε στον αριθμό πόλων και μηδενικών και στη συνέχεια εκτελούνται προσομοιώσεις χρησιμοποιώντας διαφορετικές ομάδες ζευγών εκπαίδευσης. Οι μη γραμμικότητες εισόδου και εξόδου δεν παρατηρήθηκε να επιδρούν σημαντικά στην έξοδο, οπότε και σε όλα τα πειράματα είχαν την τιμή 10 έκαστη. Η επιλογή του/των βέλτιστων μοντέλου γίνεται με βασικούς άξονες την απλότητα (μικρότερος δυνατός αριθμός πόλων-μηδενικών) και την ομοιότητα μετά από οπτική συγκριτική παρατήρηση της εξόδου του μοντέλου και της πραγματικής εξόδου.

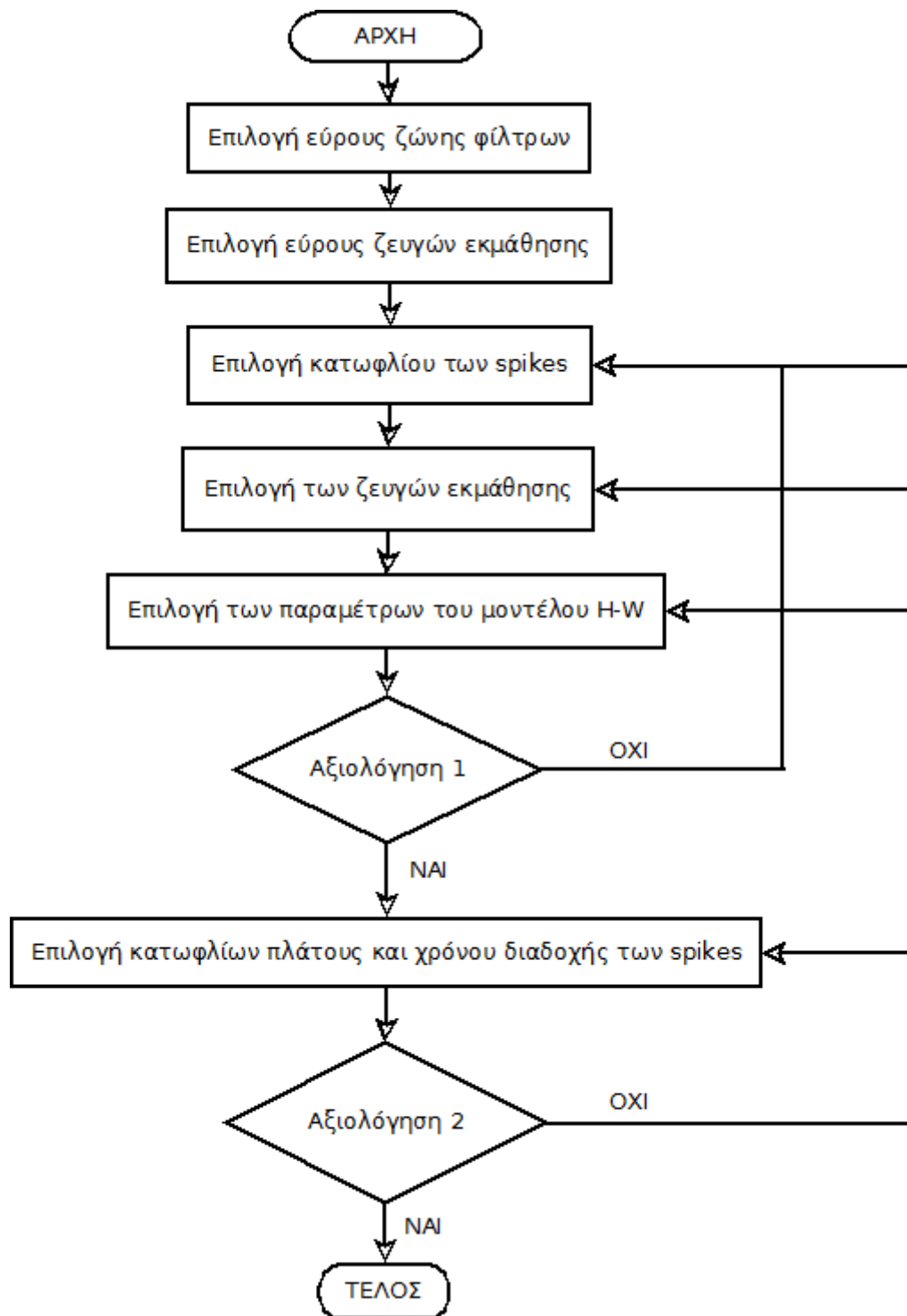


**Σχήμα 4.4:** Αξιολόγηση μοντέλου με χρήση ολόκληρης της καταγραφής (ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b)

Η δεύτερη αξιολόγηση γίνεται μετά την διπλή κατωφλίωση (κατωφλίωση πλάτους και χωρική κατωφλίωση) της εξόδου του/των βέλτιστων μοντέλου όπως αυτά επιλέχθηκαν μετά την πρώτη αξιολόγηση. Το πλάτος του σήματος εξόδου του μοντέλου δεν ενδιαφέρει. Ζητούμενο είναι να αξιολογηθεί κατά πόσο το μοντέλο ανιχνεύει τα  $\Delta\Delta$  της πραγματικής καταγραφής. Τα  $\Delta\Delta$  της πραγματικής καταγραφής ανιχνεύτηκαν με βάση ένα κατώφλι που στις περισσότερες φορές θεωρήθηκε το τριπλάσιο της τυπικής απόκλισης του σήματος. Προκειμένου να ανιχνευθούν τα τοπικά μέγιστα που θεωρούνται  $\Delta\Delta$  στην περίπτωση της προσομοίωσης εφαρμόζεται κατωφλίωση και στην έξοδο του μοντέλου. Σε περιπτώσεις επίσης που το μοντέλο φαίνεται οπτικά να πυροδοτεί σωστά, αλλά με ρυθμό πολύ υψηλότερο του πραγματικού, εφαρμόζεται μια δεύτερη κατωφλίωση, χωρική. Δηλαδή, ορίζεται ελάχιστος αριθμός δειγμάτων ως περίοδο ηρεμίας μετά την εμφάνιση ενός  $\Delta\Delta$ . Η διάρκεια της περιόδου ηρεμίας λαμβάνεται συνήθως 5-80 δείγματα. Η αξιολόγηση γίνεται και πάλι οπτικά μετά από παρατήρηση της αλλαγής των παραπάνω κατωφλίων στα διαγράμματα raster plot και διάγραμμα ρυθμού.

Συνοπτικά λοιπόν, η απομόνωση των σημάτων εισόδου και εξόδου- $\Delta\Delta$ Π και  $\Delta\Delta$  αντίστοιχα-περιλαμβάνει την επιλογή των παραμέτρων φιλτραρίσματος, επιλογή του κατωφλίου πλάτους του σήματος των  $\Delta\Delta$ , και επιλογή του εύρους-μετράται σε αριθμό δειγμάτων- των ζευγών εκπαίδευσης. Η παραμετροποίηση των μοντέλων γίνεται με επιλογή του αριθμού των πόλων και μηδενικών του γραμμικού μέρους του μοντέλου Hammerstein-Wiener, του αριθμού των σημείων ασυνέχειας της μη γραμμικότητας εισόδου και εξόδου και των κατωφλίου πλάτους και ελάχιστου αριθμού ενδιαμέσων δειγμάτων μεταξύ διαδοχικών εκπολώσεων της εξόδου του μοντέλου. Η αξιολόγηση γίνεται οπτικά με την παρατήρηση τριών διαγραμμάτων, του κοινού διαγράμματος απόκρισης του μοντέλου με την

κατωφλιωμένη είσοδο, των raster plots πραγματικής εξόδου και προσομοίωσης και του κοινού διαγράμματος ρυθμού εμφάνισης  $\Delta\Delta$  πραγματικής εξόδου και προσομοίωσης.



**Σχήμα 4.5:** Επιλογές των διαφόρων παραμέτρων στα διάφορα στάδια επεξεργασίας της κάθε καταγραφής

## 4.5 Βήματα υλοποίησης

Για την υλοποίηση της μεθοδολογίας που περιγράφηκε χρησιμοποιήθηκαν εξωκυττάρειες καταγραφές της περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα τριών ασθενών με νόσο του Πάρκινσον. Οι καταγραφές πραγματοποιήθηκαν στο Νοσοκομείο 'Ευαγγελισμός' από την ομάδα νευροχειρουργών του καθηγητή κ.Δαμιανού Σακκά. Αρχικά λοιπόν διαθέτουμε φακέλους τριών ασθενών. Καθένας από αυτούς περιέχει αρχεία με επέκταση .txt τα οποία είναι οι καταγραφές του κάθε ασθενή. Το όνομα των αρχείων διαφέρει από ασθενή σε ασθενή αλλά προσδιορίζει τον αριθμό του ηλεκτροδίου και το βάθος της καταγραφής. Η μορφή των αρχείων επίσης διαφέρει ανάλογα με τον ασθενή.

Για τον ασθενή 36 κάθε .txt αρχείο αντιστοιχεί σε ένα βάθος καταγραφής και περιέχει εννέα στήλες εκ των οποίων η πρώτη περιέχει τον αύξοντα αριθμό του δείγματος (1-240000) και οι τρεις τελευταίες είναι πάντα μηδενικές. Τα αρχεία minus1.txt, minus2.txt, κτλ περιέχουν τις καταγραφές από τα τέσσερα ηλεκτρόδια στη δεύτερη, τρίτη, τέταρτη και πέμπτη στήλη και η έκτη στήλη είναι μηδενική ενώ τα αρχεία minus1a.txt, minus2a.txt, κτλ περιέχουν τις καταγραφές από τα τέσσερα ηλεκτρόδια στη δεύτερη, τρίτη, τέταρτη και έκτη στήλη, ενώ η πέμπτη στήλη είναι μηδενική.

Για τον ασθενή 42 κάθε .txt αρχείο περιέχει μια στήλη με τον αύξοντα αριθμό του δείγματος, (συνήθως είχαμε 240000 δείγματα, άρα η πρώτη στήλη ξεκινούσε από 1 και έφτανε ως 240000), ενώ η δεύτερη στήλη περιέχει την τιμή της καταγραφής για το συγκεκριμένο δείγμα.

Για τον ασθενή 51 κάθε .txt αρχείο περιέχει μόνο μια στήλη με τις διαδοχικές τιμές των δειγμάτων της καταγραφής. Τα βήματα της επεξεργασίας των δεδομένων αυτών περιγράφονται παρακάτω.

1.Εισαγωγή των καταγραφών του κάθε ασθενή στο περιβάλλον Matlab.

Ειδικότερα

Ασθενής 51: Τα δεδομένα εισάγονται στο περιβάλλον matlab ως έχουν.

Ασθενής 42: Τα δεδομένα εισάγονται στο περιβάλλον matlab. Αποθηκεύουμε μόνο τη στήλη του αρχικού πίνακα που περιέχει τις τιμές των δειγμάτων και όχι τον αύξοντα αριθμό αυτών.

Ασθενής 36: Τα δεδομένα εισάγονται στο περιβάλλον matlab και διαχωρίζονται οι καταγραφές των διαφορετικών ηλεκτροδίων και καταχωρούνται σε ξεχωριστούς πίνακες. Τμήμα του κώδικα που χρησιμοποιήθηκε περιλαμβάνεται στο παράρτημα(A).

2. Οπτικό φιλτράρισμα ώστε να κατηγοριοποιηθούν οι καταγραφές. Αποθήκευση των καταγραφών στα παρακάτω αρχεία. Σημείωση: Στον ασθενή 42 τα βήματα 1,2,3 εκτελέστηκαν όλα μαζί. Η κατηγοριοποίηση των καταγραφών έγινε μετά την εφαρμογή του

αντιαναδιπλωτικού φίλτρου και τον υποδιπλασιασμό των δειγμάτων. Τμήμα του κώδικα που χρησιμοποιήθηκε περιλαμβάνεται στο παράρτημα.

Eyefilter_51.mat			Eyefilter_36.mat			Subject_No42.mat		
Κατηγοριοποίηση καταγραφών		Αριθμός καταγραφών	Κατηγοριοποίηση καταγραφών		Αριθμός καταγραφών	Κατηγοριοποίηση καταγραφών		Αριθμός καταγραφών
s	καλή	34	ss	πολύ καλή	11	ss	πολύ καλή	17
sm	καλή προς μέτρια	15	s	καλή	19	s	καλή	13
smm	μέτρια προς καλή	4	sm	καλή προς μέτρια	7	sm	καλή προς μέτρια	10
m	μέτρια	42	m	μέτρια	8	m	μέτρια	42
			th	θορυβώδης	24	k	κακή	16
k	κακή	26	k	κακή	26			

3. Εφαρμογή κώδικα παραρτήματος B1 για τους ασθενείς 36 και 51 και του κώδικα του παραρτήματος B2 για τον ασθενή 42. Αντιαναδιπλωτικό φιλτράρισμα (LP\_Equiripple\_5800\_6000\_900\_24KHz) και υποδιπλασιασμός δειγμάτων για λόγους υπολογιστικούς. Αποθήκευση αποτελεσμάτων στα παρακάτω αρχεία.

Subject_No51.mat	Subject_No36.mat	Subject_No42.mat
------------------	------------------	------------------

4. Οπτικό φιλτράρισμα για επιβεβαίωση και απομόνωση των καλών καταγραφών και αποθήκευση των τελευταίων στα παρακάτω αρχεία.

start51.mat	start36.mat	start42.mat
-------------	-------------	-------------

5. Εφαρμογή Sxx.m. Διπλό φιλτράρισμα καταγραφών για την απομόνωση του σήματος ΔΤΠ και του σήματος των ΔΔ, κατωφλίωση πλάτους του σήματος των ΔΔ για την ανίχνευση κορυφών, απομόνωση ζευγαριών που θα χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση του μοντέλου. Προκύπτει ένα αρχείο .mat για κάθε καταγραφή.

ΑΣΘΕΝΗΣ 51		ΑΣΘΕΝΗΣ 36		ΑΣΘΕΝΗΣ 42	
Ενδεικτικό όνομα	Αριθμός καταγραφών	Ενδεικτικό όνομα	Αριθμός καταγραφών	Ενδεικτικό όνομα	Αριθμός καταγραφών
s51_1_B015a.mat	13	SS36_minus15a_3.mat	13	ss_s42e2m2n4.mat	17

6. Εισαγωγή των δεδομένων στο Ident Toolbox. Τα δεδομένα που εισάγονται είναι τα ζεύγη εκπαίδευσης καθώς και ολόκληρη η καταγραφή. Αποθηκεύονται τα δεδομένα σε ένα αρχείο .sid για κάθε καταγραφή.

ΑΣΘΕΝΗΣ 51		ΑΣΘΕΝΗΣ 36		ΑΣΘΕΝΗΣ 42	
Ενδεικτικό όνομα	Αριθμός αρχείων	Ενδεικτικό όνομα	Αριθμός αρχείων	Ενδεικτικό όνομα	Αριθμός αρχείων
s51_1_B015a.sid	10	SS36_minus15_3.sid	12	ss_s42e2m0n14.sid	12

7. Οπτική εξέταση των ζευγών εκπαίδευσης και επιλογή ορισμένων από αυτά.
8. Προσομοίωση για διάφορες τιμές των παραμέτρων των μοντέλων.
9. Αξιολόγηση των μοντέλων εντός του ident toolbox
10. Εξαγωγή του βέλτιστου H-W μοντέλου και του σήματος στο Workspace του Matlab
11. Εφαρμογή Rasterplot.m. Προσομοίωση, φιλτράρισμα εξόδου με mph, mprd και οπτικοποίηση αποτελεσμάτων με rasterplot και ιστόγραμμα ρυθμού.



# 5

## *Αποτελέσματα*

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και σχολιάζονται ενδεικτικά ορισμένα από αυτά. Ζητούμενο της μελέτης, όπως προαναφέρθηκε, είναι η εύρεση μοντέλων που θα προσομοιώνουν ικανοποιητικά την εκπολωτική δραστηριότητα των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα. Η ικανοποιητική προσομοίωση έγκειται στην πρόβλεψη τόσο της ακριβούς χρονικής στιγμής εμφάνισης της εκπόλωσης όσο και της αποτύπωσης του ρυθμού εκπολώσεων.

### **5.1 Παράμετροι και επιλογές στα διάφορα στάδια της πειραματικής διαδικασίας**

Στο σημείο αυτό επιχειρείται μια μεγαλύτερη διεύδυση στις αιτίες που οδήγησαν στις διάφορες αποφάσεις που ελήφθησαν στα διάφορα στάδια του πειράματος με σκοπό την βαθύτερη κατανόηση του σχεδιασμού της πειραματικής διαδικασίας. Πρέπει να σημειωθεί, ότι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος σε πολλά στάδια της παρούσας εργασίας λόγω της αυξημένης υπολογιστικής δύναμης των μηχανημάτων της εποχής είναι η μέθοδος διαδοχικών δοκιμών (trial and error).

#### Μοντελοποίηση μαύρου κουτιού

Τα βασικά πλεονεκτήματα της μοντελοποίησης μαύρου κουτιού (black box), δηλαδή ότι δεν χρειάζεται να είναι γνωστή εκ των προτέρων η δομή του μοντέλου και ότι είναι δυνατή η εκτίμηση πολλών μοντέλων, σύγκριση και επιλογή του καλύτερου είναι και οι λόγοι που επιλέχτηκε αυτός ο τύπος στη παρούσα εργασία δεδομένου ότι η φυσιολογία του συστήματος δεν είναι γνωστή.

#### Παράμετροι μοντέλου H-W και ζεύγη εκπαίδευσης

Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι μετά από διαδοχικές δοκιμές αλλαγής των παραμέτρων διαπιστώθηκε ότι σημαντικότερο ρόλο στο σχεδιασμό του βέλτιστου μοντέλου αποτελεί η

παραμετροποίηση του γραμμικού μέρους του μοντέλου και όχι τόσο του μη γραμμικού κομματιού. Επιλέγονται όσο το δυνατόν απλούστερα μοντέλα -δηλαδή με μικρό αριθμό μηδενικών και πόλων γιατί αυτά μπορούν να γενικεύσουν καλύτερα. Με χρήση μοντέλου μεγαλύτερης τάξης παρατηρείται καλύτερη προσέγγιση μεμονωμένης κυματομορφής, αλλά δεν γενικεύεται το αποτέλεσμα σε ολόκληρη την καταγραφή, και ακόμα χειρότερη είναι η συμπεριφορά του μοντέλου σε περίπτωση διαφορετικής καταγραφής του ίδιου ασθενή.

Έτσι η τάξη του μοντέλου διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη. Το μη γραμμικό κομμάτι εισόδου και εξόδου συνήθως περιλαμβάνει 10 σημεία ασυνέχειας, μια τιμή η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Αρχικά στην πειραματική διαδικασία αυτές θεωρήθηκαν οι σημαντικές παράμετροι οι οποίες και διαφοροποιούνταν στις διάφορες δοκιμές. Στην πορεία όμως διαπιστώθηκε πως πολύ σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα είχε η επιλογή των ζευγών εκπαίδευσης. Η διαφοροποίηση των ζευγών παρατηρήθηκε ότι προκαλεί σημαντική διαφοροποίηση των μοντέλων στα οποία διατηρούμε τις υπόλοιπες παραμέτρους (αριθμός πόλων και μηδενικών, breakpoints εισόδου και εξόδου) σταθερές. Διαπιστώθηκε με χρήση και πάλι της μεθόδου trial and error ότι η ανίχνευση ζευγών με παρόμοια κυματομορφή στο πεδίο του χρόνου και παρεμφερή πλάτη των ΔΤΠ σημάτων και χρησιμοποίηση αυτών για την εκπαίδευση του μοντέλου οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα.

Οπτική παρατήρηση των κυματομορφών των ΔΔ (μετά το βαθυπερατό φιλτράρισμα) οδηγεί στην ανίχνευση ομάδων ΔΔ διαφορετικού πλάτους. Προσεγγίζοντας φυσιολογικά το σύστημα καταγραφής, συμπεραίνουμε ότι αυτές οι διαφορετικές ομάδες αποτελούν δραστηριότητα διαφορετικών νευρώνων και ότι η διαφορά πλάτους οφείλεται στην διαφορετική απόσταση καθενός νευρώνα από το ηλεκτρόδιο καταγραφής. Από την οπτική παρατήρηση και μόνο λοιπόν των κυματομορφών μπορούμε να έχουμε μια πρώτη προσέγγιση του αριθμού των νευρώνων των οποίων η δραστηριότητα καταγράφεται. Ο διαχωρισμός των νευρώνων λοιπόν γίνεται με την αλλαγή του κατωφλίου πλάτους των ΔΔ, που αποτελεί και την μόνη μέθοδο συσταδοποίησης (clustering) που χρησιμοποιήθηκε.

Η απόσταση, παρόλο που αποτελεί ερμηνεία των διαφορετικών πλατών των ΔΕ-δεδομένου ότι όλοι οι νευρώνες 'μιλούν' με την ίδια ένταση-, δεν αποτελεί και μοναδική ερμηνεία των διαφορετικών πλατών των ΔΤΠ. Το πλάτος τους, εκτός από την απόσταση από το ηλεκτρόδιο καταγραφής, όπως ειπώθηκε και παραπάνω, συνδέεται με το άθροισμα των συναπτικών δυναμικών σε έναν όγκο ιστού. Έτσι, λόγω του ότι η καταγραφή περιέχει ΔΤΠ πληροφορία από παραπάνω από έναν νευρώνα εύκολα διαπιστώνεται ότι η επεξεργασία και ανάλυση δυσχεραίνει. Η δυσκολία ανίχνευσης του ακριβούς σήματος που ακούει ο νευρώνας έγκειται επιπλέον στο γεγονός ότι τα χαμηλότερης συχνότητας σήματα ΔΤΠ καταγράφονται από έναν μεγαλύτερο όγκο ιστού απ' ότι τα ΔΔ. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι το ΔΤΠ είναι ένα σαφώς πολυπλοκότερο και πιο θορυβώδες σήμα από το ΔΔ, και ο θόρυβος αυτός δεν είναι

και εύκολα διαχωρίσιμος. Για τους λόγους που προαναφέρθηκαν λοιπόν, η κατωφλίωση πλάτους των ΔΤΠ σημάτων δεν έχει νόημα. Θεωρητικά λοιπόν στην παρούσα εργασία δε μελετήθηκαν εργαλεία περαιτέρω ανάλυσης και επεξεργασίας του σήματος ΔΤΠ. Οι παρατηρήσεις και συμπεράσματα προέκυψαν αμιγώς από την πειραματική διαδικασία.

Ωστόσο, η σύνδεση του γενικότερου και πολυπλοκότερου σήματος ΔΤΠ με τη δραστηριότητα μεμονωμένων νευρώνων έχει μεγάλη επιστημονική σημασία, καθώς συνηγορεί στην αρμονικότητα και πληθυσμιακή κωδικοποίηση της πληροφορίας μέσα στα όρια του πυρήνα.

#### Κατώφλι πλάτους και χρόνου διαδοχής των ΔΔ στην έξοδο της προσομοίωσης

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, η έξοδος των βέλτιστων μοντέλων που επιλέγονται μετά την πρώτη αξιολόγηση υφίσταται διπλή κατωφλίωση. Η κατωφλίωση αυτή γίνεται και πάλι με διαδοχικές δοκιμές (trial and error) και συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μετά την οπτικοποίηση μέσω του ιστογράμματος και του διαγράμματος raster. Για την κατωφλίωση αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε κάποιος κανόνας, ούτε προέκυψε κάποια γενίκευση από τη συνολική παρατήρηση των αποτελεσμάτων. Με δοκιμές επιλέχθηκε ο βέλτιστος συνδυασμός για κάθε καταγραφή.

#### Εύρος ζώνης φίλτρων

Το καταγραφόμενο σήμα είναι το αποτέλεσμα του αθροίσματος όλων των τοπικών ρευμάτων στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Ο διαχωρισμός των δυο σημάτων γίνεται στο πεδίο της συχνότητας. Καθώς τα δυναμικά δράσης είναι ταχύτατα ιοντικά συμβάντα χρησιμοποιήθηκε ζωνοπερατό φίλτρο. Οι τιμές που επιλέχθηκαν ως συχνότητες αποκοπής δε διερευνήθηκαν αλλά χρησιμοποιήθηκαν αυτές προηγούμενης εργασίας του Κ.Μιχμίζου. Ομοίως επιλέχθηκαν και οι συχνότητα αποκοπής του βαθυπερατού φίλτρου για την απομόνωση του σήματος ΔΤΠ.

#### Αριθμός δειγμάτων ζευγών εκπαίδευσης

Το εύρος των ζευγών πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο ώστε να αποτυπώνεται η χρονική σύνδεση της εισόδου και εξόδου και αρκετά μικρό ώστε να αποφευχθεί η ύπαρξη δυο διαδοχικών εκπολώσεων στο ίδιο ζεύγος. Με βάση αυτή τη λογική και στηριζόμενοι σε προηγούμενη εργασία του Κ.Μιχμίζου, το εύρος των ζευγών επιλέχθηκε στα 60 δείγματα. Εξ αυτών τα 44 προηγούνταν της εκπόλωσης και τα 14 έπονταν.

## 5.2 Παρουσίαση αποτελεσμάτων

Τα μοντέλα που προέκυψαν παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στους παρακάτω πίνακες. Στη συνέχεια επιλέγεται και σχολιάζεται μια καταγραφή από κάθε ασθενή.

### 5.2.1 Πίνακες συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων

ΑΣΘΕΝΗΣ	ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ	ΘΕΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΟΥ	ΚΑΤΩΦΛΙ (ΜΡΗ)
36	SS36_minus15_3	-1.5mm(3)	80
36	SS36_minus15a_3	-1.5mm(3)	60
36	SS36_minus05a_1	-0.5mm(1)	80
36	SS36_plus0_4	+0.0mm(4)	80
36	SS36_plus05_1	+0.5mm(1)	80
36	SS36_plus1_4	+1.0mm(4)	80
36	SS36_plus1a_4	+1.0mm(4)	80
42	s42e1p05n16	+0.5mm(1)	55
42	s42e1p05n17	+0.5mm(1)	55
42	s42e1p2n22	+2.0mm(1)	65
42	s42e2m2n4	-2.0mm(2)	60
51	s51_1_B015b	0.15mm(1)	80
51	s51_1_B030a	0.30mm(1)	75
51	s51_1_B015a	0.15mm(1)	80
51	s51_4_D020b	-0.20mm(4)	60

**Πίνακας 1: Καταγραφές που μοντελοποιήθηκαν**

ΑΣΘΕΝΗΣ	ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ	ΑΥΞΩΝ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΟΝΤΕΛΟΥ
36	SS36_minus15_3	1
36	SS36_minus15a_3	2
36	SS36_minus05a_1	3
36	SS36_plus05_1	4
36	SS36_plus0_4	5
36	SS36_plus1_4	6
36	SS36_plus1a_4	7
42	s42e1p05n16	8
42	s42e1p05n17	9
42	s42e1p2n22	10
42	s42e2m2n4	11
51	s51_1_B015b	12
51	s51_1_B030a	13
51	s51_1_B015a	14
51	s51_4_D020b	15

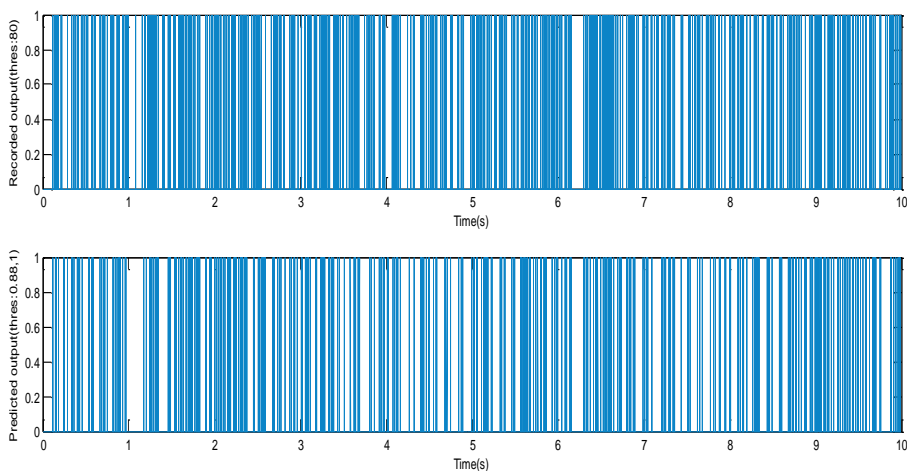
**Πίνακας 2: Μοντέλα που επιλέχθηκαν για κάθε καταγραφή**

ΑΣΘΕΝΗΣ	A/A ΜΟΝΤΕΛΟΥ	I/O NONLINEARITY BREAKPOINTS	LTI MODULE [ΑΡΙΘΜΗΤΗΣ] [ΠΑΡΟΝΟΜΑΣΤΗΣ]	ΚΑΤΩΦΛΙ 1 (MPH)	ΚΑΤΩΦΛΙ 2 (MPD)
36	1	10/10	[0 1] [1]	100	1
36	2	10/10	[0,-0.9841,1] [1]	0.27	1
36	3	10/10	[0,-1.0262,1] [1]	0.07	1
36	4	10/10	[0,-1.3375,1] [1]	1	1
36	5	10/10	[0,1,-0.9135] [1]	0.42	1
36	6	10/10	[0 1] [1]	0.88	1
36	7	10/10	[0,1] [1,-0,9120]	6.3	1
42	8	10/10	[0,1,-0.4161] [1]	0.24	55
42	9	10/10	[0,-1.02063,1] [1]	0.21	1
42	10	10/10	[0 1] [1]	0.1	20
42	11	10/10	[0,1] [1]	0.45	60
51	12	10/10	[0,-0.5232,1] [1]	0.05	20
51	13	10/10	[0,-0.9983,1] [1]	0.3	1
51	14	10/10	[0,1] [1]	2	1
51	15	10/10	[0,-0.7409,1] [1]	0.48	22

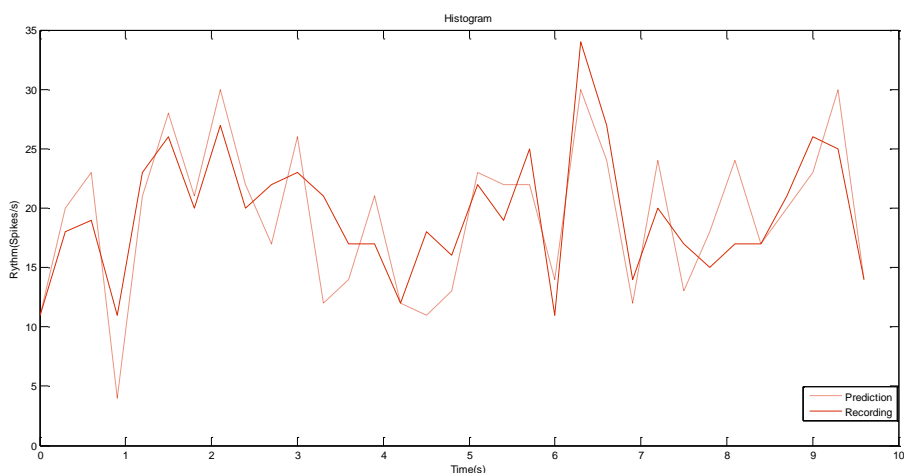
**Πίνακας 3: Παράμετροι των βέλτιστων μοντέλων**

## 5.2.2 Παρουσίαση και σχολιασμός επιλεγμένων καταγραφών

### Ασθενής 36

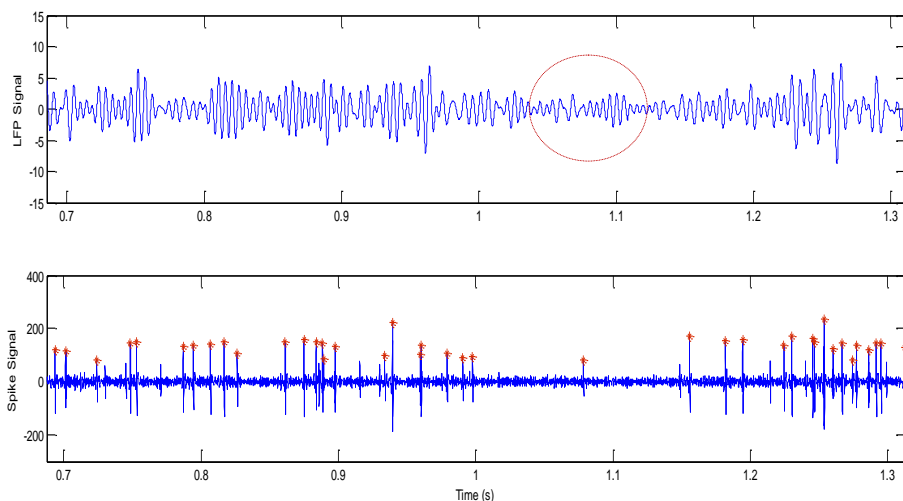


**Σχήμα 5.1: Ανιχνεύσιμα και εκτιμώσιμα ΔΔ**  
(ασθενής 36, καταγραφή SS36\_plus1\_4, μοντέλο 6)



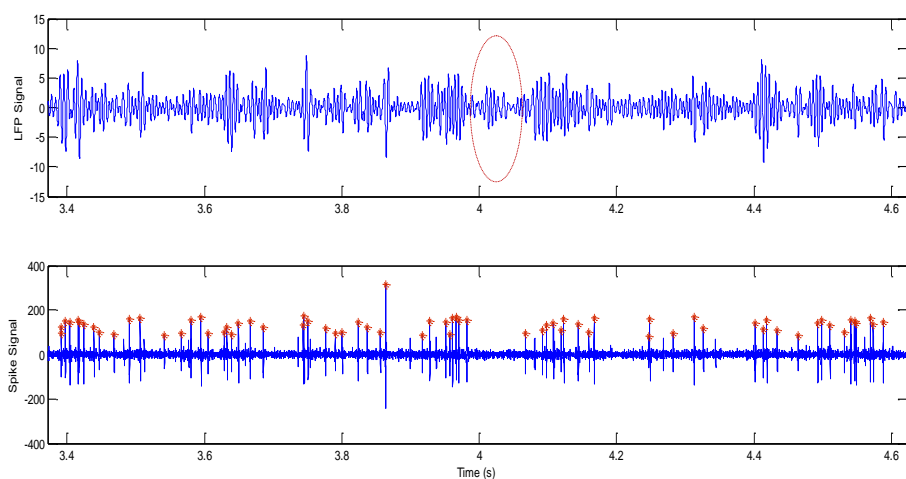
**Σχήμα 5.2: Ιστόγραμμα ρυθμού ανιχνεύσιμων και εκτιμώσιμων από το μοντέλο ΔΔ**  
(ασθενής 36, καταγραφή SS36\_plus1\_4, μοντέλο 6)

Το παραπάνω μοντέλο εμφανίζει αρκετή ακρίβεια όσον αφορά τα πυκνώματα και τα αραιώματα. Παρόλο που εκτός λίγων αποκλίσεων η έξοδος της προσομοίωσης ακολουθεί την καταγραφή ως προς το εκπολωτικό μοτίβο, η μελέτη των raster plot οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η προσομοίωση εμφανίζει λίγο μικρότερο αριθμό αιχμών από την πραγματική καταγραφή. Με βάση το ιστόγραμμα επιβεβαιώνουμε την συμφωνία μεταξύ πραγματικής εξόδου και προσομοίωσης, με μικρές αποκλίσεις του αριθμού των αιχμών (ΔΔ) σε λίγα σημεία, ενδεικτικά αναφέρονται οι χρόνοι 1s, 2.8-3.2s, 7.5-8.5s.



**Σχήμα 5.3: Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου**  
(ασθενής 36, καταγραφή SS36\_plus1\_4, μοντέλο 6)

Με εστίαση στην πραγματική είσοδο και έξοδο στο 1s παρατηρούμε ότι το σήμα ΔΤΠ δεν παρουσιάζει αιχμή και έτσι το μοντέλο δεν ανιχνεύει ΔΔ.

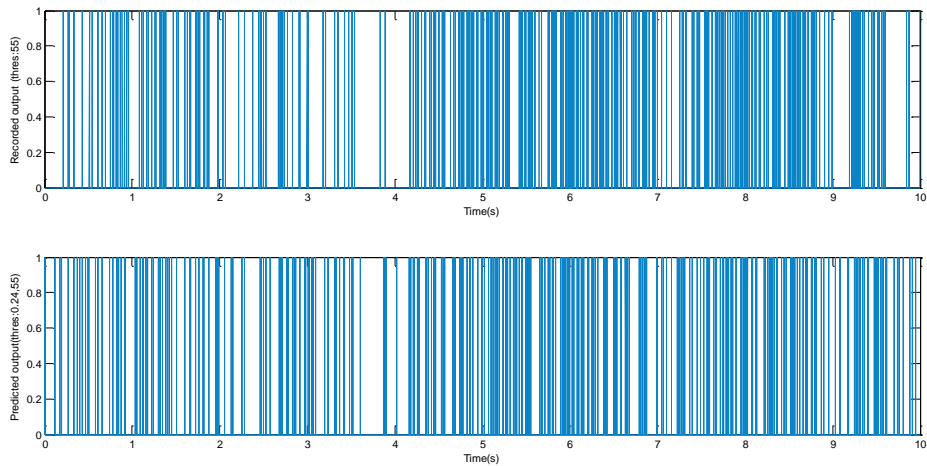


**Σχήμα 5.4: Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου**  
(ασθενής 36, καταγραφή SS36\_plus1\_4, μοντέλο 6)

Στο **Σχήμα 5.1** παρατηρούμε επίσης ότι η προσομοίωση προβλέπει αιχμές που δεν ανιχνεύονται στην πραγματικότητα τη χρονική στιγμή 4s. Αυτό ενδεχομένως να μην είναι σφάλμα του μοντέλου αλλά να οφείλεται στην ασθένεια του Πάρκινσον. Η λεπτομέρεια πραγματικής εισόδου και εξόδου φαίνεται να στηρίζει την άποψη αυτή καθώς στο μεν σήμα ΔΤΠ παρατηρείται δραστηριότητα που θα μπορούσε να θεωρηθεί αιχμή ενώ στο σήμα των ΔΔ παρατηρούμε μια εκρηκτική αλληλουχία ΔΔ και μετά παύση, που αποτελεί χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης ασθένειας.

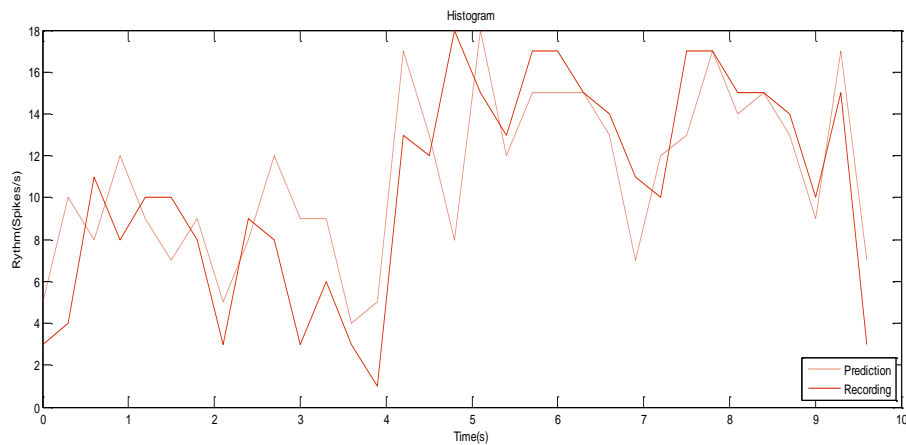


## Ασθενής 42

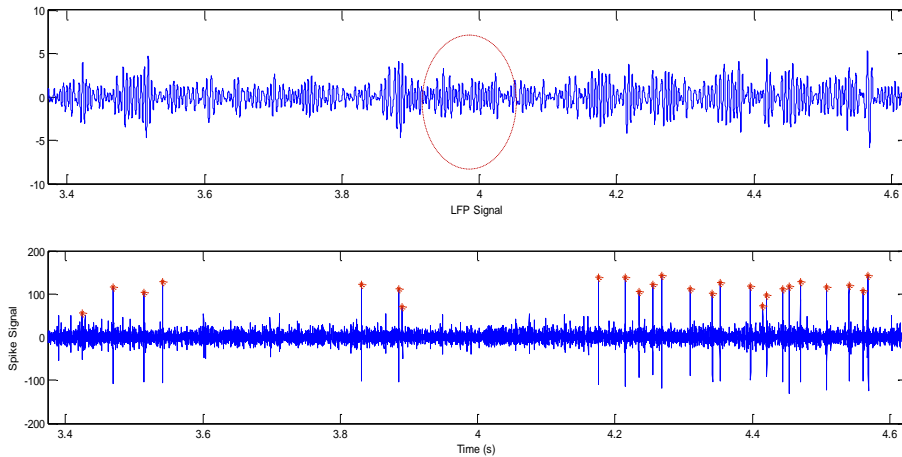


**Σχήμα 5.5: Ανιχνευόμενα και εκτιμώμενα ΔΔ**  
(ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

Από το παραπάνω διάγραμμα φαίνεται ότι το μοντέλο ακολουθεί την πραγματική καταγραφή. Η παύση στο 4s ανιχνεύεται ενώ η παύση στο 9s δεν ανιχνεύεται. Στο 3s η προσομοίωση εμφανίζει περισσότερες αιχμές από την πραγματική καταγραφή. Τα πυκνώματα σε γενικές γραμμές ακολουθούν επίσης τα πραγματικά. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και από την μελέτη του ιστογράμματος.

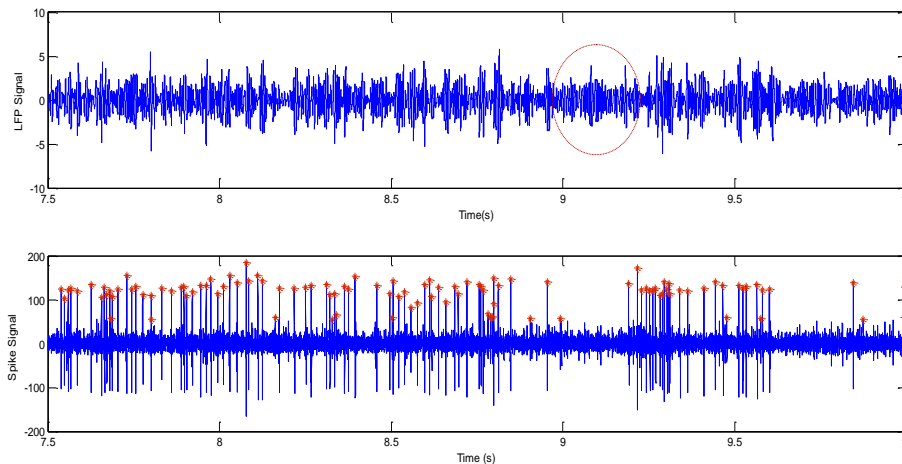


**Σχήμα 5.6: Ιστόγραμμα ρυθμού ανιχνευόμενων και εκτιμώμενων από το μοντέλο ΔΔ**  
(ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)



**Σχήμα 5.7:** Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου (ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

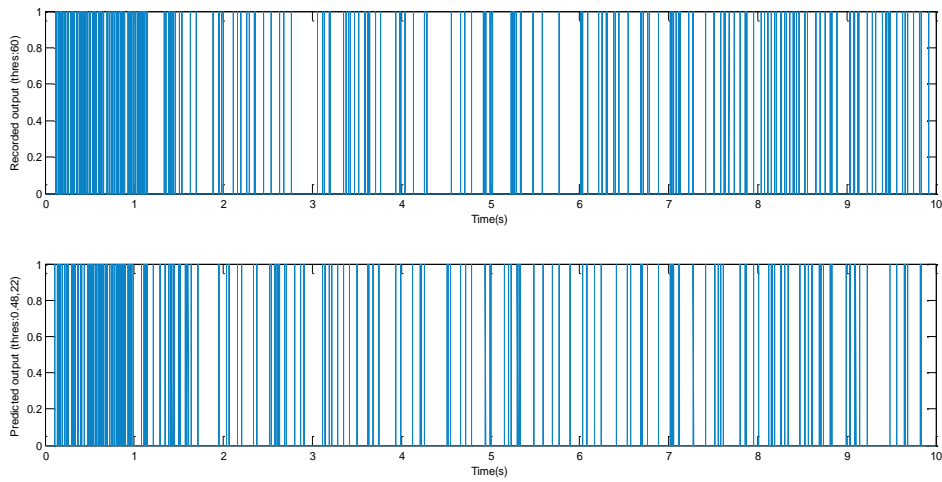
Παρατηρώντας το **Σχήμα 5.5** διαπιστώνουμε ότι το μοντέλο ανιχνεύει περισσότερες αιχμές τη χρονική στιγμή 4s. Η εστίαση στο σήμα ΔΤΠ τη συγκεκριμένη στιγμή αποκαλύπτει πράγματι δραστηριότητα η οποία όμως δεν πυροδοτεί έκλυση ΔΔ όπως φαίνεται επίσης στην εστίαση. Αυτό σημαίνει ότι ο θόρυβος του ΔΤΠ σήματος έχει υψηλή στάθμη η οποία οφείλεται στη δραστηριότητα είτε γειτονικών νευρώνων είτε μη σχετικών συμβάντων. Ενδεχομένως η δραστηριότητα μετασυναπτικών δυναμικών που αποτυπώνεται στο ΔΤΠ σήμα να πυροδοτεί έκλυση ΔΔ σε νευρώνα εκτός της εμβέλειας καταγραφής του ηλεκτροδίου.



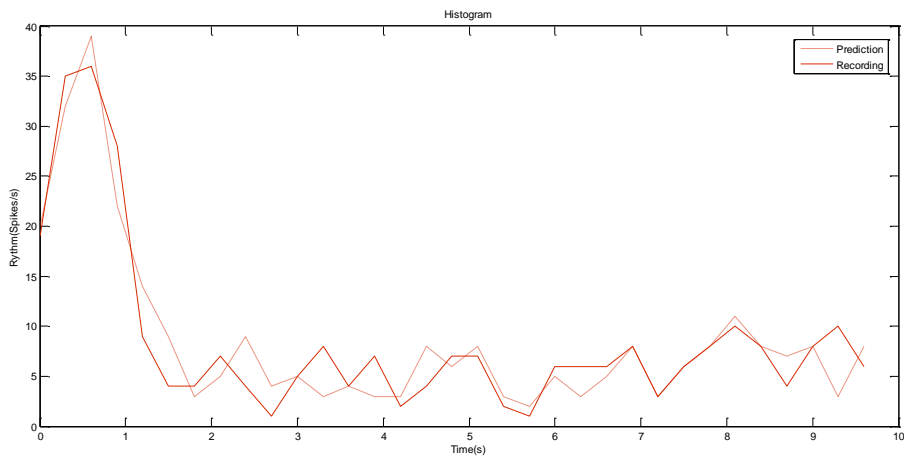
**Σχήμα 5.8:** Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου (ασθενής 42, καταγραφή s42e1p05n16, μοντέλο 8)

Στην έξοδο του μοντέλου παρατηρείται επίσης δραστηριότητα τη χρονική στιγμή 9.1s η οποία δεν παρατηρείται στην πραγματική έξοδο. Μελετώντας την είσοδο, το σήμα ΔΤΠ στη λεπτομέρεια, παρατηρείται δραστηριότητα. Έτσι και σε αυτή την περίπτωση, ενδεχομένως η σιγή να είναι αποτέλεσμα της παθολογίας της ασθένειας και όχι σφάλμα του μοντέλου.

## Ασθενής 51

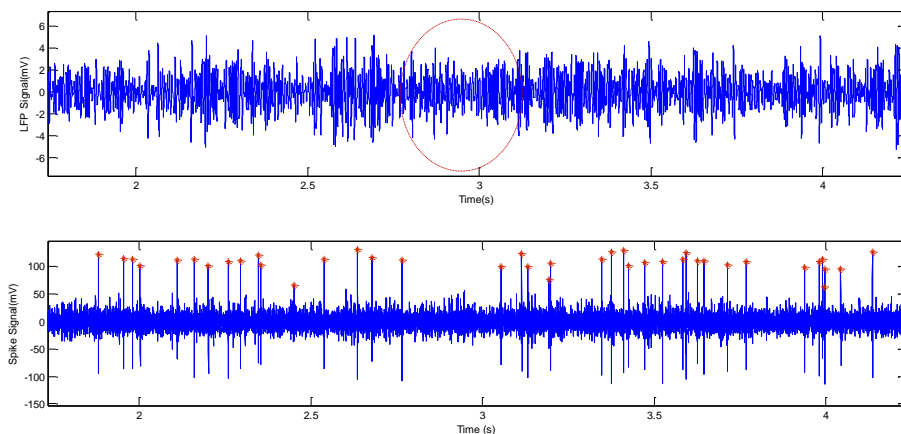


**Σχήμα 5.9: Ανιχνεύσιμα και εκτιμώσιμα ΔΔ**  
(ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b, μοντέλο 15)



**Σχήμα 5.10: Ιστόγραμμα ρυθμού ανιχνεύσιμων και εκτιμώσιμων από το μοντέλο ΔΔ**  
(ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b, μοντέλο 15)

Στα παραπάνω διαγράμματα έχουμε επίσης σε μεγάλο βαθμό συμφωνία μεταξύ πραγματικού και προβλεπόμενου. Η γενική εικόνα των δυο κυματομορφών είναι συναφής, όμως από τη μελέτη του raster plot συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχει σε πολλά σημεία ακριβής αντιστοιχία των σημείων εμφάνισης μεμονωμένων αιχμών.



**Σχήμα 5.11: Λεπτομέρεια ζεύγους εισόδου και πραγματικής εξόδου (ασθενής 51, καταγραφή s51\_4\_D020b, μοντέλο 15)**

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5.2, στην περιοχή 2.8-3s η προσομοίωση εμφανίζει περισσότερες αιχμές από την πραγματική έξοδο. Η μελέτη όμως της αντίστοιχης εισόδου (σήμα ΔΤΠ σχήματος) αποκαλύπτει έντονη αρκετή μετασυναπτική δραστηριότητα τη δεδομένη στιγμή. Έτσι ενδεχομένως και σε αυτή την περίπτωση η έξοδος του μοντέλου να θεωρούνταν ορθή αν το ηλεκτόδιο κατέγραφε σε μεγαλύτερη εμβέλεια τα εκρηκτικά συμβάντα (δυναμικά δράσης).

### 5.3 Σύνοψη συμπερασμάτων αξιολόγησης

Από την μελέτη των παραπάνω διαγραμμάτων και των υπόλοιπων αποτελεσμάτων διαπιστώνεται ότι το μοντέλο λειτουργεί και ακολουθεί το πλήθος των ΔΔ και προβλέπει σε μεγάλο βαθμό την θέση των αιχμών. Πιστότερη αποτύπωση της καταγραφής θα απαιτούσε ενδεχομένως πολυπλοκότερα μοντέλα. Δεδομένου πάντως ότι η εκπαίδευση του μοντέλου γίνεται με 2-8 ζεύγη ΔΤΠ-ΔΔ, συμπεραίνουμε ότι η ομοιότητα είναι μεγάλη και το μοντέλο πραγματικά ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις μας και η σύνδεση του με την δραστηριότητα των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα μπορεί να υποστηριχθεί.

Οι περιπτώσεις ασυμφωνίας μοντέλου και πραγματικής εξόδου είναι δύο ειδών, ανίχνευση ανύπαρκτων αιχμών και απουσία υπαρκτών. Στις περιπτώσεις που το μοντέλο προβλέπει μη υπαρκτά ΔΔ σημαίνει ότι μια αιχμή του σήματος ΔΤΠ ερμηνεύεται σαν μετασυναπτικό δυναμικό που ξεπέρασε τον ουδό πυροδότησης του συγκεκριμένου νευρώνα και γι' αυτό το μοντέλο προβλέπει ύπαρξη εκπόλωσης. Πιθανά η αιχμή αυτή να αποτελεί άθροισμα δυναμικών που δεν ξεπέρασαν τον ουδό πυροδότησης ΔΔ, ή να είναι άθροισμα πολλών μη σχετικών με τη διαδικασία συμβάντων, να αποτελεί δηλαδή θόρυβο μη διαχωρίσιμο. Στην

περίπτωση αυτή, η ύπαρξη ΔΔ στην πρόβλεψη αποτελεί σφάλμα του μοντέλου. Υπάρχει όμως και η πιθανότητα το σφάλμα να προέρχεται από την εμβέλεια καταγραφής του ηλεκτροδίου. Μια αιχμή του αθροιστικού σήματος ΔΤΠ μπορεί να αφορά την πυροδότηση ενός γειτονικού νευρώνα που βρίσκεται εκτός της εμβέλειας καταγραφής του ηλεκτροδίου. Τέλος, ενδεχομένως το σφάλμα να προέρχεται από την παθολογία της ασθένειας, δηλαδή ένα υγιές άτομο να εμφάνιζε ΔΔ σε αντίστοιχη περίπτωση.

Στις περιπτώσεις που το μοντέλο δεν προβλέπει υπαρκτά ΔΔ σημαίνει ότι μια αιχμή του σήματος ΔΤΠ δεν πυροδοτεί έκλυση ΔΔ. Πιθανός λόγος να συμβαίνει αυτό είναι η στάθμη του θορύβου γύρω στη χρονική στιγμή εμφάνισης του δυναμικού να είναι υψηλή κι έτσι η αιχμή του ΔΤΠ να επισκιάζεται από το αθροιστικό φαινόμενο και γι' αυτό το λόγο το μοντέλο να μην μπορεί να την ανιχνεύσει. Πιθανά επίσης το σφάλμα να προέρχεται και πάλι από την παθολογία της ασθένειας.

Συνοψίζοντας, παρόλο που οι λόγοι αστοχίας του μοντέλου σε μεμονωμένα σημεία ποικίλουν και δεν μπορούν σαφώς και μονομερώς να τεκμηριωθούν, η πολλαπλή τους φύση συμβάλλει στην στήριξη της εγκυρότητας του μοντέλου. Και αυτό γιατί παρόλο που η εμβέλεια καταγραφής ΔΤΠ και ΔΔ διαφέρει, το ΔΤΠ σήμα χαρακτηρίζεται από υψηλό και μη διαχωρίσιμο θόρυβο, και η νόσος επηρεάζει τη δραστηριότητα των νευρώνων του ασθενή, τα μοντέλα ακολουθούν τις πραγματικές καταγραφές.

# 6

## *Επίλογος*

### **6.1 Σύνοψη και συμπεράσματα**

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η χρήση, μετά από κατάλληλη επεξεργασία, των εξωκυττάρων καταγραφών, που πάρθηκαν από την περιοχή του υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Πάρκινσον, προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για τη λειτουργία της περιοχής αυτής του εγκεφάλου. Η επιστημονική αξία των καταγραφών αυτών είναι ευρεία, καθώς είναι πολύ λεπτομερείς-λαμβάνονται από πολύ κοντινά σημεία προκειμένου να βρεθεί η ακριβής θέση της μετέπειτα τοποθέτησης του DBS- και αποτελούν ένα σύνθετο σήμα που περιλαμβάνει συνιστώσες που περιγράφουν μια σειρά νευρωνικών δραστηριοτήτων του εγκεφάλου. Η εστίαση στα πολλαπλά σήματα αυτά και η προσπάθεια διαχωρισμού των επιμέρους συνιστωσών που τα συνθέτουν αποτελεί μια μελέτη που μπορεί να αποφέρει πολλά αποτελέσματα και συμπεράσματα ως προς τον τρόπο λειτουργίας του συστήματος. Στην παρούσα εργασία, με γνώση της υψηλής συχνότητας των δυναμικών δράσης, διαχωρίστηκαν αυτά από το υπόλοιπο σήμα της καταγραφής και με άξονα την υπόθεση της σχέσης εισόδου-εξόδου των χαμηλόσυχων ΔΤΠ και υψίσυχων ΔΔ και εργαλείο το μοντέλο Hammerstein-Wiener επιχειρήθηκε η μοντελοποίηση της σχέσης αυτής.

Διαπιστώθηκε, με βάση τη σύγκριση των προσομοιώσεων και πραγματικών καταγραφών, ότι μια κλάση μοντέλων Hammerstein-Wiener με κατάλληλη παραμετροποίηση προσεγγίζει την πραγματική λειτουργία των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα. Παρόλο που το παρόν μοντέλο, βασισμένο στην μη παραμετρική προσέγγιση, δεν παρέχει εποπτεία ούτε συμβάλλει στην κατανόηση του φυσικού συστήματος, επιτρέπει την πρόβλεψη εκφορτιστικών μοτίβων στην περιοχή κοντά στο ηλεκτρόδιο καταγραφής με βάση τα σήματα ΔΤΠ που κατέγραψε το ίδιο ηλεκτρόδιο. Επίσης η σύνδεση του γενικότερου και πολυπλοκότερου σήματος ΔΤΠ με τη δραστηριότητα μεμονωμένων νευρώνων έχει μεγάλη επιστημονική σημασία, καθώς

συνηγορεί στην αρμονικότητα και πληθυσμιακή κωδικοποίηση της πληροφορίας μέσα στα όρια του πυρήνα.

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθούν οι κυριότεροι περιορισμοί και τα όρια της μελέτης αυτής. Πρώτο και κυριότερο, οι καταγραφές των βασικών γαγγλίων προέρχονται από ασθενείς με Πάρκινσον. Έτσι υπάρχει δυσκολία στην διάκριση κατά πόσο η φύση των δραστηριοτήτων είναι φυσιολογική ή παθολογική. Επίσης η εμβέλεια καταγραφής του ηλεκτροδίου διαφέρει για τα δυο σήματα που καταγράφονται, με το σήμα δυναμικών τοπικού πεδίου να αποτελεί αθροιστικό σήμα μιας ευρύτερης περιοχής από την περιοχή λήψης των δυναμικών δράσης. Τέλος η μοντελοποίηση αφορά την περιοχή απ' όπου λαμβάνεται η καταγραφή, δεν είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε αν αφορά ολόκληρο τον υποθαλαμικό πυρήνα ή περιοχή αυτού.

## **6.2 Μελλοντικές επεκτάσεις**

Η επιτυχία της υλοποίησης της παραπάνω μοντελοποίησης αποτελεί ένα σταθερό σημείο πάνω στο οποίο μπορεί να βασιστεί περαιτέρω μελέτη, που ενδεχομένως να διαλευκάνει περισσότερο το μυστήριο του ανθρώπινου εγκεφάλου. Με ένα ακριβές μοντέλο της δραστηριότητας STN των παρκινσονικών ασθενών, σε συνδυασμό με ένα αποτελεσματικό και γρήγορο αλγόριθμο για τον προσδιορισμό των παραμέτρων του, το μοντέλο H-W μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την εκπολωτική δραστηριότητα ενός η παραπάνω νευρώνων. Στο μέλλον, ένα τέτοιο μοντέλο μπορεί να γίνει πλατφόρμα δοκιμών για τις διάφορες προτεινόμενες επιπτώσεις της εν τω βάθει διέγερσης του εγκεφάλου. Αυτό θα επιτρέψει το σχεδιασμό εξαρτώμενων από το χρόνο διεγέρσεων DBS, προσαρμοσμένων ειδικά στις ανάγκες κάθε ασθενή. Ωστόσο, για την επίτευξη αυτού του στόχου και να δοκιμαστεί η επίδραση του DBS στη εκπολωτική δραστηριότητα, η είσοδος του μοντέλου πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως.

# 7

## Βιβλιογραφία

Abeles M, Bergman H, Margalit E, Vaadia E (1993) *Spatiotemporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys*. J. Neurophysiol. 70:1629-1638.

Afsharpour S (1985) *Light microscopic analysis of Golgi impregnated rat subthalamic neurons*. J. Comp. Neurol. 236: 1-13.

Azouz R, Gray CM (1999) *Cellular Mechanisms Contributing to Response Variability of Cortical Neurons In Vivo*. The Journal of Neuroscience 19(6):2209-23.

Βικιπαιδεία *Εγκέφαλος*  
<http://el.wikipedia.org/wiki/Εγκέφαλος>

Βικιπαιδεία *Βασικά γάγγλια*  
[http://el.wikipedia.org/wiki/Βασικά\\_γάγγλια](http://el.wikipedia.org/wiki/Βασικά_γάγγλια)

Bedard C, Kroger H, Destexhe A (1986) *Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space*. Biophys. J. 204:1829–1842.

Bevan M, Magill P, Termanc D, Bolamb JP, Wilson C (2002) *Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus–external globus pallidus network*. Trends Neurosci. 25(10):525-31.

Bevan M, Crossman A, Bolam J (1994) *Neurons projecting from the entopeduncular nucleus to the thalamus receive convergent synaptic inputs from the subthalamic nucleus and the neostriatum in rat*. Brain Res. 659: 99-109.

Bevan M, Francis C, Bolam J (1995) *The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: convergence with gaba-positive terminals*. J. Comp. Neurol. 361: 491-511.

Brown *et al.* (2006) *Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease*  
Experimental Neurology 200 56-65  
Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/>



- Bullock TH (1997) *Signals and signs in the nervous system: the dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 94(1):1-6.
- Carpenter M (1981) *Anatomy of the corpus striatum and brainstem integrating systems*. Handbook Physiol. Nerv. Syst. 2, pp 947-995.
- Creutzfeldt O, Watanabe S, Lux H (1966) *Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 20:1-18.
- Daley, DJ, Vere-Jones D (2003) *An Introduction to The Theory of Point Processes, Vol. I, Elementary Theory and Methods*, Springer, New York.
- Dayhoff JE, Gerstein GL (1983). *Favored patterns in Spike trains: II*. Appl. J. Neurophysiol.49: 1349–63.
- Dinner DS, Neme S, Nair D, Montgomery EB, Baker KB, Rezai A, et al. (2002) *EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy*. Clin Neurophysiol 113:1391-402.
- Dorit, Walker, Barnes (1991), *Zoology*, Saunders College Publishing Ch.17 The Nervous System pp371-399.
- Eccles C (1951) *Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex*. J. Neurophysiol. 3: 449–464.
- Gerstner W, Kistler W (2002) *Mathematical formulations of Hebbian Learning*. Biological Cybernetics. 87:404-415.
- Gilies Andrew, *A Brief History of the basal ganglia*, retrieved on June 2005
- Goldberg J, Rokni U, Boraud T, Vaadia E, and Bergman H (2004) *Spike synchronization in the cortex basal ganglia networks of parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials*. J. Neurosci. 24:6003–6010.
- Hammond C., Bergman H., Brown P.(2007), *Pathological synchronization in Parkinson's disease networks, models and treatments* TRENDS in Neurosciences Vol.30 No.7 Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/>
- Hammond C, Yelnik J (1983) *Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization*. Neuroscience 8: 781–790.
- ΙΑΣΠΙΣ. (2007). *Νευροεπιστήμες-Κίνηση*. (Ιδεώδες Ασκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής): <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=886>
- Kamondi A, Acsady L, Buzsaki G (1998) *Dendritic spikes are enhanced by cooperative network activity in the intact hippocampus*. J. Neurosci. 18:3919–3928.

Kasamatsu T, Kitano M, Sutter EE, Norcia AM (1998) *Lack of lateral inhibitory interactions in visual cortex of monocularly deprived cats*. Vision Res. 38(1):1-12.

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

Kunzle H (1975) *Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia: an autoradiographic study in Macaca fascicularis*. Brain Res. 88: 195-209.

Limousin P. and Martinez-Torres I. (2008), *Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Neurotherapeutics: The journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* Vol. 5, 309-319  
Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/>

Mallet L et al. (2007) *Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104:10661-6.

MATLAB, *Signal processing toolbox*, MathWorks, 1994.  
<http://www.mathworks.com/access/helpdesk/help/toolbox/signal/resample.html>

Michmizos K., Papavasileiou V., Sakas D., Nikita K., "Mathematical Physiological Modeling of the relation between local field potentials and spikes recorded inside the Subthalamic Nucleus", ITAB 2010, Corfu, Greece, November 2010.

Michmizos K., Nikita K., "Can We Infer Subthalamic Nucleus Spike Trains from Intranuclear Local Field Potentials?", EMBC '10, Buenos Aires, Argentina, September 2010.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke  
[http://www.ninds.nih.gov/disorders/deep\\_brain\\_stimulation/deep\\_brain\\_stimulation.html](http://www.ninds.nih.gov/disorders/deep_brain_stimulation/deep_brain_stimulation.html)

Νευροδιάγνωση  
<http://www.therapeia.com/parkinson.html>

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

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

Obeso, J. G. (2000). *Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease subthalamic nucleus*,  
Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/>

Πανεπιστήμιο Πατρών  
[http://www.hep.upatras.gr/class/download/psi\\_epe\\_sim/kef6.pdf](http://www.hep.upatras.gr/class/download/psi_epe_sim/kef6.pdf)

Παπαβασιλείου, Β.(2010). *Πρόβλεψη νευρωνικών εκπολώσεων από δυναμικά τοπικού πεδίου με τη χρήση μοντέλου φυσιολογικής λειτουργίας της απόκρισης*.  
[http://artemis.cslab.ntua.gr/el\\_thesis/artemis.ntua.ece/DT2010-0145/DT2010-0145.pdf](http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2010-0145/DT2010-0145.pdf)

Παπαμιχάλης, Β.(2010). *Χρήση του μοντέλου Izhikevich για προσομοίωση της νευροφυσιολογικής λειτουργίας του υποθαλαμικού πυρήνα με βάση δυναμικά τοπικού πεδίου*  
[http://nemertes.lis.upatras.gr/dspace/bitstream/123456789/3955/1/MSc\\_Thesis\\_%28V.Papamichalis%29.pdf](http://nemertes.lis.upatras.gr/dspace/bitstream/123456789/3955/1/MSc_Thesis_%28V.Papamichalis%29.pdf)

Parkinsonpoly  
<http://www.parkinson-disease.gr>

Priori. *et al* (2008) *Subthalamic local field potential oscillations during ongoing deep brain stimulation in Parkinson's disease*.  
Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/>

Public Broadcasting Service  
<http://www.pbs.org/wgbh/aso/tryit/brain/cortexhistory.html>

Training in DSP and Media Processing  
[http://www.bores.com/courses/intro/filters/4\\_equi.htm](http://www.bores.com/courses/intro/filters/4_equi.htm)

Τσιρογιάννης Γ.(2009) *Ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων βιολογικών νευρωνικών δικτύων για τη μελέτη του ρόλου της ισχύος διασύνδεσης των νευρώνων*  
[artemis.cslab.ntua.gr/Dienst/UI/1.0/Download/.../PD2009-0060](http://artemis.cslab.ntua.gr/Dienst/UI/1.0/Download/.../PD2009-0060)

Tsubokawa T, Sutin J (1972) *Pallidal and tegmental inhibition of oscillatory slow waves and unit activity in the subthalamic nucleus*. Brain Res. 41:101-108.

Valentine PA, Eggermont JJ (2001) *Spontaneous burst-firing in three auditory cortical fields: its relation to local field potentials and its effect on inter-area cross-correlations*. Hear. Res. 154:146-157.

Washington University in St.Luis  
<http://thalamus.wustl.edu/course/cerebell.html>

Wennberg R, Lozano A (2003) *Intracranial volume conduction of cortical spikes and sleep potentials recorded with deep brain stimulating electrodes*. Clin Neurophysiol 114:1403-1418.

Westwick D, Kearney R (2003) *Identification of Nonlinear Physiological Systems IEEE Biomedical Engineering Book Series*, Metin Akay (ed.), IEEE Press/Wiley.  
Yelnik J, Percheron G (1979) *Subthalamic neurons in primates : a quantitative and comparative anatomy*.  
Neuroscience 4 (11):1717–1743.

Wikipedia. (n.d.). *Subthalamic nucleus*. Retrieved from Wikipedia, the free encyclopedia:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Subthalamic\\_nucleus](http://en.wikipedia.org/wiki/Subthalamic_nucleus)

Wikipedia. (n.d.). *Basal ganglia* Retrieved from Wikipedia, the free encyclopedia:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Basal\\_ganglia](http://en.wikipedia.org/wiki/Basal_ganglia)

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

Yelnik J, Percheron G (1979) *Subthalamic neurons in primates : a quantitative and comparative anatomy*.  
Neuroscience 4 (11):1717–1743.

## Παράρτημα

A. Εισαγωγή δεδομένων

A2. Διαχωρισμός δεδομένων ασθενή 36

```
load subject_36_imported.mat
% διαχωρισμός των δεδομένων των διαφορετικών ηλεκτροδίων για τον
astheni 36
minus05_1=minus05(:,2);
minus05_2=minus05(:,3);
minus05_3=minus05(:,4);
minus05_4=minus05(:,5);

minus05a_4=minus05a(:,6);
minus05a_3=minus05a(:,4);
minus05a_2=minus05a(:,3);
minus05a_1=minus05a(:,2);
...
save eyefilter_36.mat
```

B. LASTNEUROCOMPUTINGSxx. ΥΠΟΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ-ΑΝΤΙΑΝΑΔΙΠΛΩΤΙΚΟ ΦΙΛΤΡΟ

```
function LastNeuroComputingS36
```

```
close all
clear all
clc
```

```
% =====Equiripple Lowpass filter designed using the FIRPM
function=====
```

```
% All frequency values are in Hz.
Fs = 24000; % Sampling Frequency
```

```
N = 900; % Order
Fpass = 5800; % Passband Frequency
Fstop = 6000; % Stopband Frequency
Wpass = 1; % Passband Weight
Wstop = 1; % Stopband Weight
dens = 20; % Density Factor
```

```
% Calculate the coefficients using the FIRPM function.
```

```
b = firpm(N, [0 Fpass Fstop Fs/2]/(Fs/2), [1 1 0 0], [Wpass Wstop],
...
{dens});
```

```

Hd = dfilt.dffir(b);
LP=Hd;

% =====Loading Data =====
% Raw Data Minus 1
load eyefilter_36.mat; %fortwsi simatwn me xamili stathmi thorivou

data=S36_minus05_1;
data = filter(LP,data); % No aliasing present above 6 KHz
data = data(1:2:end); % Now data sampling frequency = 12 KHz.
S36_minus05_1 = data;

data=SS36_plus1a_4;
data = filter(LP,data); % No aliasing present above 6 KHz
data = data(1:2:end); % Now data sampling frequency = 12 KHz.
SS36_plus1a_4 = data;

....

save Subject_No36.mat

B2. Για τον ασθενή 42 τα βήματα 1-3 έγιναν μαζί και το οπτικό
φιλτράρισμα στη συνέχεια

filename='C:\Users\emilou\Documents\DiplomatikiNEW\subject      42
data\txt files\42_1_11_m06.txt';
data=textread(filename);
data=data(:,2);

data = filter(LP,data); % No aliasing present above 6 KHz
data = data(1:2:end); % Now data sampling frequency = 12 KHz.

s42e1m06n11 = data;

Γ. Sxx. ΔΙΠΛΟ ΦΙΛΤΡΑΡΙΣΜΑ-ΕΥΡΕΣΗ ΚΟΡΥΦΩΝ ΣΗΜΑΤΟΣ SPIKE-ZEYΓH

% Subject 52
% Script - First Run "NeuroComputingS52.m"

%%%%%%%%%%%%%% D A T A %%%%%%%%%%%%%%%

data = ss42_s42e2m2n5;
%data = data(28000:end);

%%%%%%%%%%%%%%

clear spikes
clear lfps
clear SP_CL1
clear SP_CL2
clear LFP_CL-3
clear LFP_CL2
close all

noise_peak = 300; % noise peak

duration=60; % length of spike data
n_peak = 45;

t1=1:duration;

```

```

n_bef = n_peak-1;
n_aft = n_peak+1;
s = length(data);

n_lfp_stp = 5;
n_lfp_str = duration - n_peak + n_lfp_stp;

fs = 12000;
t = 0:1/fs:(length(data)/fs)-1/fs;

Fs = 12000; % Sampling Frequency

N = 2100; % Order
Fstop1 = 450; % First Stopband Frequency
Fpass1 = 500; % First Passband Frequency
Fpass2 = 2500; % Second Passband Frequency
Fstop2 = 2550; % Second Stopband Frequency
Wstop1 = 1; % First Stopband Weight
Wpass = 1; % Passband Weight
Wstop2 = 1; % Second Stopband Weight
dens = 20; % Density Factor
Wstop = 1;
% Calculate the coefficients using the FIRGR function.
b = firgr(N, [0 Fstop1 Fpass1 Fpass2 Fstop2 Fs/2]/(Fs/2), [0 0 1 1 0
...
0], [Wstop1 Wpass Wstop2], {dens});
Hd = dfilt.dffir(b);
BP=Hd;

Fpass = 200; % Passband Frequency
Fstop = 250; % Stopband Frequency

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

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

% Normalizing LFPs
% dataLP = (dataLP - mean(dataLP)) / (2.5*std(dataLP));
lp1 = dataLP(1:round(length(dataLP)/3));
lp2 = dataLP((round(length(dataLP)/3))+1:2*round(length(dataLP)/3));
lp3 = dataLP(2*round(length(dataLP)/3)+1:end);
B1 = 1:50:length(lp1);
in1 = detrend(lp1,'linear',B1);
clear B1
B2 = 1:50:length(lp2);
in2 = detrend(lp2,'linear',B2);
clear B2
B3 = 1:50:length(lp3);
in3 = detrend(lp3,'linear',B3);
clear B3
dataLP = [in1;in2;in3];

% ===== Finding SPIKES =====
Tpred = 10^-8;
MPH = 65;

```

```

[PKS,LOCS] = findpeaks(dataBP,'threshold',Tpred,'minpeakheight',MPH);
%
%===== Plotting =====
figure(1),
subplot(211), plot(t,dataLP)
subplot(212), plot(t,dataBP)

hold on,
plot(LOCS*(1/fs)-(1/fs), PKS, 'g*');
xlabel('Time (s)'), ylabel('Amplitude (mV)')

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

for j=1:length(LOCS)-1
    a=LOCS(j);
    % periptwsh pou to spike einai sthn aristerh akrh ths katagrafhs
    if ((a-n_bef)<=0)
        for k=1:(n_peak-a)
            spikes(j,k)=0;
            lfps(j,k)=0;
        end
        spikes(j,n_aft-a:duration)=dataBP(1:a+9);
        lfps(j,n_aft-a:duration)=dataLP(1:a+9);

        %periptwsh pou to spike einai sth deksia akrh ths
katagrafhs
        elseif ((a+(duration-n_peak))>=s)
            for k=(n_aft+s-a):duration
                spikes(j,k)=0;
                lfps(j,k)=0;
            end
            spikes(j,1:n_peak+s-a)=dataBP(a-n_bef:s);
            lfps(j,1:n_peak+s-a)=dataLP(a-n_bef:s);
        else
            %kentrarw ta dedomena wste i korufh na einai sth thesh
n_peak ths
            %seiras kathe spike
            spikes(j,:)=dataBP(a-n_bef:a+(duration-n_peak));
            lfps(j,:)=dataLP(a-n_lfp_str:a-n_lfp_str+duration-1);
        end
    end

% % for j = 1:size(lfps,1)
% % lfps(j,:) = (lfps(j,:) - mean(lfps(j,:)))/2*std(lfps(j,:));
% % end

L1 = lfps(30,:);
L2 = lfps(31,:);
L3 = lfps(32,:);
L4 = lfps(33,:);
L5 = lfps(34,:);
L6 = lfps(35,:);
L7 = lfps(36,:);
L8 = lfps(37,:);
L9=lfps(38,:);
L10=lfps(39,:);
L11=lfps(40,:);
L12=lfps(41,:);

```

```

L13=lfps(42,:)' ;
L14=lfps(43,:)' ;
L15=lfps(44,:)' ;
L16=lfps(45,:)' ;
L17=lfps(46,:)' ;
L18=lfps(91,:)' ;
L19=lfps(92,:)' ;
L20=lfps(93,:)' ;
L21=lfps(94,:)' ;
L22=lfps(95,:)' ;
L23=lfps(96,:)' ;

```

```

La=lfps(200,:)' ;
Lb=lfps(201,:)' ;
Lc=lfps(202,:)' ;
Ld=lfps(203,:)' ;
Lf=lfps(204,:)' ;
Lg=lfps(205,:)' ;
Lh=lfps(206,:)' ;
Li=lfps(207,:)' ;
Lj=lfps(208,:)' ;
Lk=lfps(209,:)' ;
Ll=lfps(210,:)' ;

```

#### Γ. RASTER PLOT/ PLOT PYΘMOY

```

%raster plot%
mod=ikanopoiitiko; %to allazw kathe fora%
signal=signal;
t=0;
estim1=[];
signal1=[];
samp=[];
fs=12000;
Tpred=10^-8;
MPH=0.35;
mpd=1;
HW=sim(mod,signal);
signal1=get(signal,'OutputData');
t=0:1/fs:(length(signal1)/fs)-1/fs;
HW1=get(HW,'OutputData');
% HW1=-HW1;
[PKS,LOCS]=findpeaks(HW1,'threshold',Tpred,'minpeakheight',MPH,'minpe
akdistance',mpd);
estim1=zeros(size(HW1));
estim1(LOCS)=1;

figure, subplot(211),plot(t,signal1),
xlabel({'Time (s)'});ylabel({'Spikes'});
subplot(212),plot(t,estim1);
xlabel({'Time (s)'});ylabel({'Spikes'});

%%

% plot rythmou%
samp=estim1;
s=0.3; %xronos-euros klasis YPODIAIRESI TOU SECOND%
b=12000*s; %arithmos deigmatwn pou pairnw ana klasi%
n=120000/b; %arithmos klasewn%

```



```

k=1;
i=1;
new1=[];

for i=1:n
    new1(i)=(sum(samp(k:k+b-1)));
    k=k+b;
    i=i+1;
end
tr=0:s:(length(new1)*s)-s;
% plot(tr,new1);

m=1;
j=1;
new2=[];
for i=1:n
    new2(j)=(sum(signal1(m:m+b-1)));
    m=m+b;
    j=j+1;
end

figure, plot(tr,new1), hold on, plot(tr,new2,'r');
xlabel({'Time (s)'});ylabel({'Rythm (Spikes/s)'});

```