



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη αλγορίθμου εύρεσης βέλτιστου σημείου τοποθέτησης
ηλεκτροδίου εν τω βάθει διέγερσης εγκεφάλου με χρήση της β-ζώνης
συχνοτήτων ενδοπυρηνικών καταγραφών**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πολυτίμη Δ.Φράγγου

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

Αθήνα, Οκτώβριος 2012



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη αλγορίθμου εύρεσης βέλτιστου σημείου τοποθέτησης
ηλεκτροδίου εν τω βάθει διέγερσης εγκεφάλου με χρήση της β-ζώνης
συχνοτήτων ενδοπυρηνικών καταγραφών**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πολυτίμη Δ.Φράγγου

Επιβλέπουσα : Κωνσταντίνα Σπ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 17^η Οκτωβρίου 2012.

.....
Κωνσταντίνα Σπ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

.....
Διονύσιος – Δημήτριος
Κουτσούρης

Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Γεώργιος Ματσόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Οκτώβριος 2012

.....
Πολυτίμη Δ. Φράγγου

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

Copyright © Πολυτίμη Δ. Φράγγου, 2012

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η δημιουργία ενός αλγορίθμου που υποστηρίζει την ταυτοποίηση της βέλτιστης τελικής θέσης του ηλεκτροδίου της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε ασθενείς με τη νόσο του Parkinson. Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα στο εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου υπάρχουν ενδείξεις ότι η πυροδότηση στη β - ζώνη συνδέεται με αντίστοιχη αύξηση της ενέργειας στη β - ζώνη στα δυναμικά τοπικού πεδίου που λαμβάνονται από ενδοπυρηνικές καταγραφές μικροηλεκτροδίων εντός της αισθητικοκινητικής περιοχής του υποθαλαμικού πυρήνα. Η παρούσα διπλωματική εργασία διευρύνει τη μελέτη της σχέσης μεταξύ της αύξησης της ενέργειας στη β - ζώνη και των κλινικών αποτελεσμάτων της χειρουργικής διαδικασίας.

Οι ενδοπυρηνικές καταγραφές μικροηλεκτροδίων προέρχονται από 18 ασθενείς της Νευροχειρουργικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός.

Η υπόθεση μας περί βελτίωσης των κλινικών κινητικών συμπτωμάτων όταν στην περιοχή όπου εφαρμόζεται η εν τω βάθει διέγερση έχει παρατηρηθεί η ύπαρξη μέγιστης κορύφωσης πλάτους της καταγραφής στη β - ζώνη συχνοτήτων υποστηρίζεται από τα αποτελέσματά μας. Στην περιοχή όπου εφαρμόζεται η εν τω βάθει διέγερση, 62.5% των ασθενών με καλή κλινική απόκριση εμφάνισαν μία μέγιστη κορύφωση πλάτους της καταγραφής στη β - ζώνη, ενώ 63.2% των ασθενών με κακή κλινική απόκριση δεν εμφάνισαν αντίστοιχη μέγιστη κορύφωση.

Λέξεις κλειδιά: νόσος του Parkinson, εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, β - ζώνη συχνοτήτων, βασικά γάγγλια, υποθαλαμικός πυρήνας

Abstract

The present thesis introduces an algorithm that supports the identification of the optimum final point of the stimulation electrode for the Deep Brain Stimulation (DBS) on Parkinson's patients. A recent study at the Biomedical Simulations and Imaging (BIOSIM) Laboratory of the National Technical University of Athens shows evidence of the existence of correlations between beta band firing of the neurons and the increase of beta band energy in local field potentials acquired during intranuclear microelectrode recordings in the sensorimotor area of the subthalamic nucleus. The present study further expands the correlation study between this increase in beta band energy and the clinical outcome of DBS.

The intranuclear microelectrode recordings were acquired by 18 Parkinson's patients from the Neurosurgery Clinic of Evangelismos Hospital.

Our hypothesis that the existence of a maximum beta band amplitude peak in the DBS area is related to an amelioration of clinical motor-related symptoms was supported by our results. More specifically, 62.5% of the patients with a good clinical response had a beta band amplitude peak in the DBS area, whereas 63.2% of the patients with poor clinical response didn't have a beta band amplitude peak in the DBS area.

Key-words: Parkinson's disease, deep brain stimulation, beta frequency band, basal ganglia, subthalamic nucleus

Στην οικογένειά μου

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια, κ. Κωνσταντίνα Νικήτα, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα θέμα εξαιρετικά ενδιαφέρον και για τη στήριξη της καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

Ευχαριστώ την Νευροχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός (διευθυντής: Καθ. Δ. Σακκάς) για την προσφορά των δεδομένων των ασθενών και ειδικότερα τον Δρ. Παντελή Στάθη, ειδικό νευρολόγο, υπεύθυνο των διεγχειρητικών καταγραφών, για την διαφωτιστική του συμβολή σε θέματα νευροφυσιολογίας που προέκυψαν στην πορεία της μελέτης.

Θα ήθελα να εκφράσω βαθύτατη ευγνωμοσύνη προς τον μεταδιδακτορικό ερευνητή κ. Κωνσταντίνο Μιχμίζο, ο οποίος μου εμπιστεύτηκε αυτό το ερώτημα και επωμίστηκε την ευθύνη να μου δείξει ότι η αναζήτηση του ερευνητή αποτελεί μια αδιάκοπη μα συνάμα συναρπαστική διαδικασία. Η ανεξάντλητη υπομονή και αγάπη για αυτό που κάνει όχι μόνο έδρασαν ως καθοριστικοί παράγοντες για την ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας, αλλά και ενίσχυσαν την θέλησή μου να ακολουθήσω το δρόμο της έρευνας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου, που άγκάλιασαν με αγάπη και υπομονή την πορεία τώσων ετών, υπενθυμίζοντάς μου ότι αποτελούν τις ισχυρότερες σταθερές στη ζωή μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	1
Abstract.....	2
Ευχαριστίες	4
Περιεχόμενα	5
Ευρετήριο Εικόνων	7
Ευρετήριο Πινάκων.....	10
Κεφάλαιο 1 ^ο : Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	11
1.1 Ο νευρώνας.....	11
1.2 Η νευρική ώση	12
1.2.1 Δυναμικό ηρεμίας.....	12
1.2.2 Δυναμικό ενεργείας.....	12
1.2.3 Μετασυναπτικό δυναμικό	12
1.3 Ανατομία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.....	13
1.4 Βασικά γάγγλια	14
1.4.1 Στοιχεία ανατομίας	14
1.4.2 Άμεσο και έμμεσο μονοπάτι	16
1.4.3 Νευροτροποποίηση άμεσου και έμμεσου μονοπατιού.....	17
1.4.4 Διαταραχές των βασικών γαγγλίων	18
Κεφάλαιο 2 ^ο : Η νόσος του Parkinson	20
2.1 Γενικά στοιχεία για την ασθένεια.....	20
2.2 Συμπτωματολογία	20
2.3 Αντιμετώπιση	22
2.4 Κλίμακα UPDRS.....	23
Κεφάλαιο 3 ^ο : Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση	25
3.1 Η διαδικασία.....	25
3.2 Παράμετροι.....	30
3.2.1 Πολικότητα	30
3.2.2 Πλάτος παλμού.....	30
3.2.3 Εύρος παλμού.....	30
3.2.4 Συχνότητα παλμού.....	32
3.2.5 Αλγόριθμος ρύθμισης παραμέτρων	32
3.3 Τρόπος δράσης.....	34

Κεφάλαιο 4 ^ο : Μεθοδολογία και Υλικό	37
4.1 Συλλογή δεδομένων	37
4.2 Δυναμικά τοπικού πεδίου	38
4.3 Χαρακτηρισμός ασθενών	40
4.4 Προεπεξεργασία δεδομένων	41
4.4.1 Προεπεξεργασία καταγραφών	41
4.4.2 Υπολογισμός της περιοχής εφαρμογής της διέγερσης	41
4.5 Φασματική ανάλυση καταγραφών	43
4.5.1 Εκτίμηση φάσματος.....	43
4.5.2 Εφαρμογή του εκτιμητή Welch.....	44
4.5.3 Μελέτη σε ζώνες συχνοτήτων	45
4.6 Στατιστικός έλεγχος αποτελεσμάτων.....	60
4.7 Ανάλυση κλινικών αξιολογήσεων.....	65
Κεφάλαιο 5 ^ο : Αποτελέσματα.....	66
5.1 Β - ζώνη συχνοτήτων.....	66
5.2 Γ-ζώνη συχνοτήτων	67
5.3 Στατιστικός έλεγχος.....	72
5.4 Αποτελέσματα κλινικής αξιολόγησης	73
5.5 Ανάλυση των επαγόμενων παρενεργειών	74
Κεφάλαιο 6 ^ο : Συμπεράσματα και προεκτάσεις	76
Βιβλιογραφία.....	80

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1 Ανατομία νευρώνα και σύναψης μεταξύ νευρώνων.....	11
Εικόνα 2 Ανατομία ΚΝΣ ^[15]	13
Εικόνα 3 Τα βασικά γάγγλια ^[15]	15
Εικόνα 4 Μοντέλο άμεσου - έμμεσου μονοπατιού ^[15]	17
Εικόνα 5 Μερικά από τα συμπτώματα της νόσου του Parkinson.....	20
Εικόνα 6 Σχηματική αναπαράσταση τοποθέτησης συσκευής DBS εντός του υποθαλαμικού πυρήνα ^[15]	25
Εικόνα 7 Χαρτογράφηση με μικροηλεκτρόδια ^[20]	27
Εικόνα 8 Τετραπολικό ηλεκτρόδιο ^[20]	28
Εικόνα 9 Διάγραμμα εύρους παλμού – ρεύματος I ^[16]	31
Εικόνα 10 Διάγραμμα εύρους παλμού – πλάτους παλμού ^[16]	32
Εικόνα 11 Αλγόριθμος ρύθμισης των παραμέτρων της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης.....	33
Εικόνα 12 Διάταξη «Ben Gun» ^[15]	37
Εικόνα 13 Οι τέσσερις πόλοι του ηλεκτροδίου με σημειωμένα τα άκρα του κάθε πόλου. Με κόκκινο σημειώνονται οι πόλοι που ενεργοποιούνται.....	42
Εικόνα 14 Διάγραμμα της ενέργειας του σήματος και του μέγιστου πλάτους κορύφωσης για κάθε βάθος, για τον ασθενή 81 και το ηλεκτρόδιο M στο δεξί ημισφαίριο.....	45
Εικόνα 15 Διάγραμμα της ενέργειας του σήματος και του μέγιστου πλάτους κορύφωσης για κάθε βάθος, για τον ασθενή 86 και το ηλεκτρόδιο P στο αριστερό ημισφαίριο.....	45
Εικόνα 16 Διάγραμμα της ενέργειας του σήματος και του μέγιστου πλάτους κορύφωσης για κάθε βάθος, για τον ασθενή 97 και το ηλεκτρόδιο L στο αριστερό ημισφαίριο.....	46
Εικόνα 17 Διάγραμμα της ενέργειας του σήματος και του μέγιστου πλάτους κορύφωσης για κάθε βάθος, για τον ασθενή 100 και το ηλεκτρόδιο L στο δεξί ημισφαίριο.....	46
Εικόνα 18 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 15.....	47

Εικόνα 19 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 101.	47
Εικόνα 20 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 113.	48
Εικόνα 21 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 109.	48
Εικόνα 22 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 122.	49
Εικόνα 23 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 81.	49
Εικόνα 24 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 86.	50
Εικόνα 25 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 97.	50
Εικόνα 26 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 100.	51
Εικόνα 27 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 15 και το δεξί ημισφαίριο.	52
Εικόνα 28 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 101 και το δεξί ημισφαίριο.	53
Εικόνα 29 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 109 και το αριστερό ημισφαίριο.	54
Εικόνα 30 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 113 και το δεξί ημισφαίριο.	55

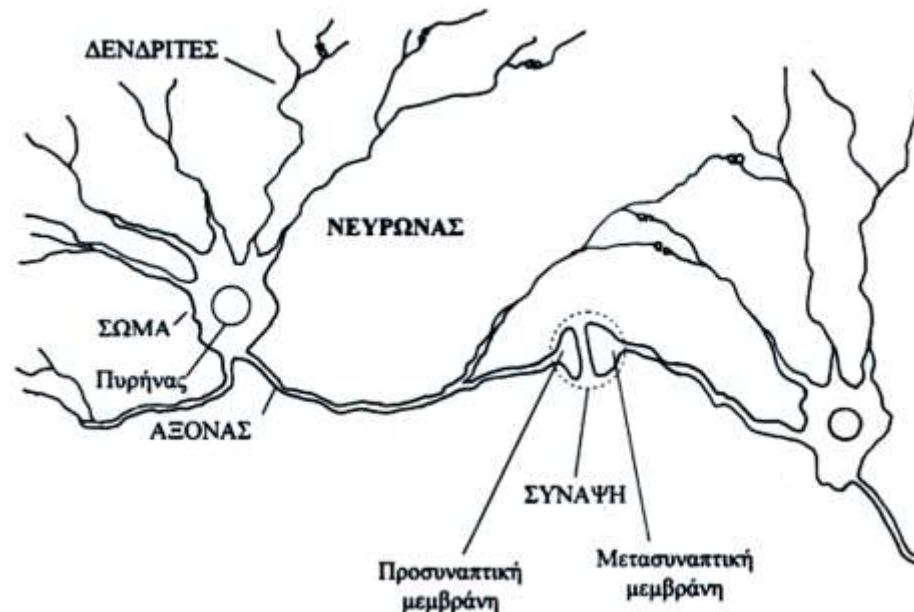
Εικόνα 31 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 122 και το δεξί ημισφαίριο.....	56
Εικόνα 32 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 81 και το δεξί ημισφαίριο.....	57
Εικόνα 33 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 86 και το δεξί ημισφαίριο.....	58
Εικόνα 34 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 97 και το δεξί ημισφαίριο.....	59
Εικόνα 35 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 100 και το δεξί ημισφαίριο.....	60
Εικόνα 36 Σχεδιάγραμμα ηλεκτροδίου εφαρμογής της εν τω βάθει διέγερσης και ηλεκτροδίου στο οποίο υπάρχει μέγιστη κορύφωση, με τα ηλεκτρόδια να είναι διαφορετικά.....	63
Εικόνα 37 Σχεδιάγραμμα ηλεκτροδίου εφαρμογής της εν τω βάθει διέγερσης και ηλεκτροδίου στο οποίο υπάρχει μέγιστη κορύφωση, με τα ηλεκτρόδια να είναι ίδια.....	64
Εικόνα 38 Ιστόγραμμα πλήθους περιπτώσεων και τιμής της μετρικής μ.....	72
Εικόνα 39 Διάγραμμα βελτίωσης της τιμής UPDRS(III) σε σχέση με το πλάτος της μέγιστης κορύφωσης, για τις περιπτώσεις στις οποίες το πλάτος ήταν μεγαλύτερο μεταξύ των δύο ημισφαιρίων.....	73
Εικόνα 40 Διάγραμμα βελτίωσης της τιμής UPDRS(III) σε σχέση με την τιμή της μετρικής μ, για τις περιπτώσεις στις οποίες η μετρική μ είχε μικρότερη τιμή μεταξύ των δύο ημισφαιρίων.....	74

Ευρετήριο Πινάκων

- Πίνακας 1** Πίνακας των περιπτώσεων των ασθενών με καλή κλινική απόκριση, όπου για το κάθε περίπτωση δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των πέντε) που έχει τη μέγιστη κορύφωση κ το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των τριών καλύτερων) που έχει τη μέγιστη κορύφωση.68
- Πίνακας 2** Πίνακας των περιπτώσεων των ασθενών με κακή κλινική απόκριση, όπου για το κάθε περίπτωση δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των πέντε) που έχει τη μέγιστη κορύφωση κ το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των τριών καλύτερων) που έχει τη μέγιστη κορύφωση.69
- Πίνακας 3** Πίνακας των περιπτώσεων των ασθενών με καλή κλινική απόκριση, όπου για την κάθε περίπτωση δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των τριών καλύτερων) που έχει τη μέγιστη κορύφωση, το βάθος αυτής, η περιοχή εφαρμογής της εν τω βάθει διέγερσης και η τιμή της μετρικής μ.70
- Πίνακας 4** Πίνακας των περιπτώσεων των ασθενών με κακή κλινική απόκριση, όπου για την κάθε περίπτωση δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των τριών καλύτερων) που έχει τη μέγιστη κορύφωση, το βάθος αυτής, η περιοχή εφαρμογής της εν τω βάθει διέγερσης και η τιμή της μετρικής μ.71
- Πίνακας 5** Περιπτώσεις που παρουσίασαν διαταραχές ομιλίας και χρήσιμα μεγέθη που σχετίζονται ενδεχομένως με την εμφάνιση του συμπτώματος.75

Κεφάλαιο 1^ο: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

1.1 Ο νευρώνας



Εικόνα 1 Ανατομία νευρώνα και σύνταξης μεταξύ νευρώνων

Τα νευρικά κύτταρα ή **νευρώνες** αποτελούν τις βασικές μονάδες του νευρικού συστήματος. Ανατομικά, το σώμα του νευρώνα αποτελεί το κύριο μέρος του και συνδέεται με έναν μοναδικό **νευράξονα** και χιλιάδες ή εκατοντάδες χιλιάδες **δενδρίτες**.

Οι δενδρίτες μεταβιβάζουν τα ερεθίσματα προς το κύτταρο μέσω των **μετασυναπτικών κομβίων** που διαθέτουν, ενώ ο νευράξονας μέσω της προσυναπτικής μεμβράνης της απόληξης του αποστέλλει τα ερεθίσματα προς άλλους νευρώνες. Μεταξύ της απόληξης του νευράξονα ενός νευρώνα και των δενδριτών ενός άλλου νευρώνα βρίσκεται η **συναπτική σχισμή**, μέσω της οποίας γίνεται η επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων. Ο νευρώνας που αποστέλλει το σήμα λέγεται **προσυναπτικός**, ενώ ο νευρώνας που το λαμβάνει λέγεται **μετασυναπτικός**. Τα ηλεκτρικά σήματα, ή αλλιώς **νευρικές ώσεις**, προκαλούν την έκκριση **νευροδιαβιβαστών**, χημικών ουσιών που διεγείρουν ή αναστέλλουν τον μετασυναπτικό νευρώνα, ανάλογα με τη λειτουργία τους. [2]

1.2 Η νευρική ώση

1.2.1 Δυναμικό ηρεμίας

Υπό συνθήκες ηρεμίας, η μεμβράνη ενός νευρώνα βρίσκεται σε δυναμικό -70mV , το οποίο διατηρείται χάρη στην **αντλία νατρίου-καλίου**. Ο μηχανισμός αυτός, καταναλώνοντας ενέργεια, μεταφέρει στο εσωτερικό του κυττάρου 2 κατιόντα καλίου για κάθε 3 κατιόντα νατρίου που μεταφέρει έξω από αυτό, φορτίζοντας έτσι αρνητικά το εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης.

1.2.2 Δυναμικό ενεργείας

Όταν το δυναμικό του σώματος του νευρώνα, ως συνολικό άθροισμα των συναπτικών εισόδων που φθάνουν από τους δενδρίτες, ξεπεράσει το κατώφλι των -50mV περίπου, τότε έχουμε παραγωγή δυναμικού ενεργείας. Η κυτταρική μεμβράνη του σώματος αποπολώνεται στο σημείο που ξεκινά ο νευράξονας και εμφανίζεται μια αιχμή δυναμικού που μπορεί να φτάσει ενδεικτικά και τα $+30\text{mV}$ (αποπόλωση), ενώ στη συνέχεια ο νευρώνας επιστρέφει στην κατάσταση ηρεμίας (επαναπόλωση), αφού πρώτα το δυναμικό της μεμβράνης πάρει τιμές τυπικά μικρότερες των -70mV (υπερπόλωση). [3]

Το δυναμικό ενεργείας διαδίδεται από το σημείο παραγωγής του προς τα προσυναπτικά κομβία μέσω του νευράξονα και αναγεννάται στους **κόμβους Ranvier**, οι οποίοι είναι θέσεις όπου ο νευράξονας δεν περιβάλλεται από έλυτρο μυελίνης και εξυπηρετούν στην ταχύτερη διάδοση του δυναμικού.

1.2.3 Μετασυναπτικό δυναμικό

Η άφιξη του δυναμικού ενεργείας σε ένα προσυναπτικό κομβίο προκαλεί εκπόλωση της προσυναπτικής μεμβράνης και απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή, οι οποίοι στη συνέχεια προσδένονται στους υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης. Ως αποτέλεσμα, μεταβάλλεται η διαπερατότητα του μετασυναπτικού νευρώνα, με τρόπο ανάλογο της δράσης των νευροδιαβιβαστών. Αν αυτοί προκαλούν αποπόλωση, τότε έχουμε **ευοδωτική σύναψη**, ενώ αν προκαλούν υπερπόλωση έχουμε **ανασταλτική σύναψη**.

Η διάδοση αυτή του δυναμικού ενεργείας από νευρώνα σε νευρώνα αποτελεί τη νευρική ώση, χάρη στην οποία μεταδίδεται η πληροφορία στο νευρικό σύστημα.

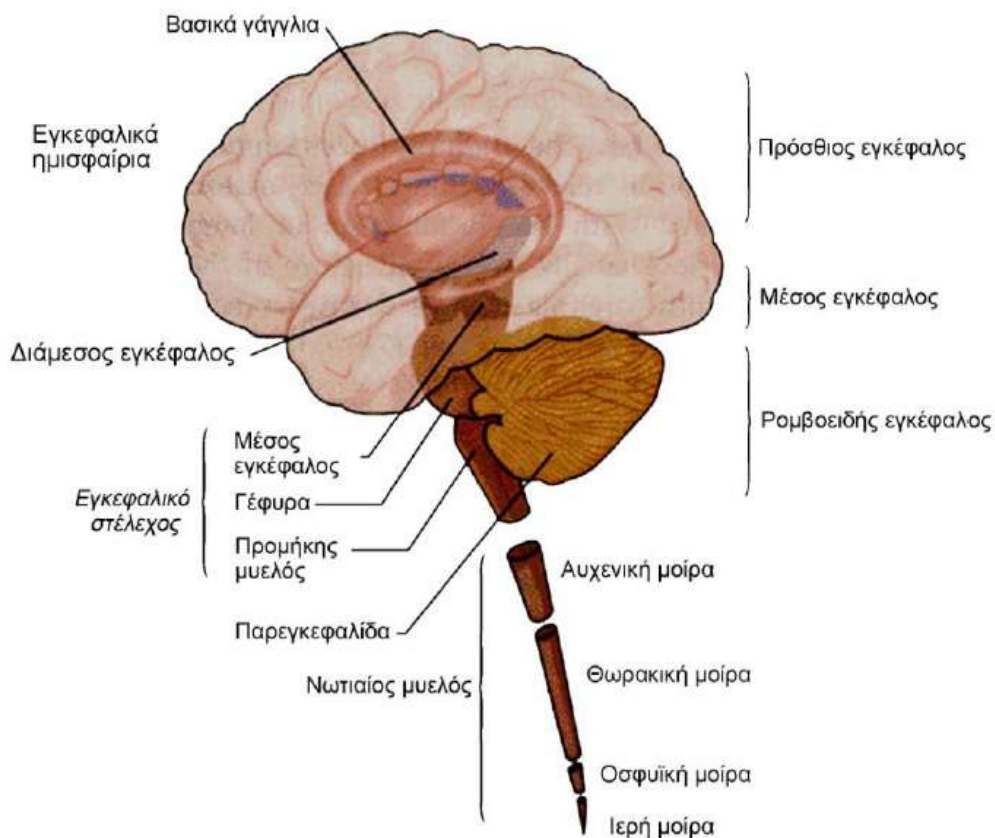
1.3 Ανατομία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Ανατομικά, το ανθρώπινο νευρικό σύστημα χωρίζεται σε δυο τμήματα: το **κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)** και το **περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ)**. Το ΚΝΣ αποτελείται από τον **εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό**, ενώ το ΠΝΣ από **τα εγκεφαλικά νεύρα, τα νωτιαία νεύρα και τα νευρικά γάγγλια**.

Το ΚΝΣ αποτελεί μια αμφίπλευρη συμμετρική δομή με επτά κύρια τμήματα: το νωτιαίο μυελό, τον προμήκη μυελό, τη γέφυρα, την παρεγκεφαλίδα, το μέσο εγκέφαλο, τον διάμεσο εγκέφαλο και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια.

Ο **νωτιαίος μυελός** λαμβάνει και επεξεργάζεται αισθητικές πληροφορίες από το δέρμα, τις αρθρώσεις και τους μύες των άκρων και του κορμού, ενώ παράλληλα ελέγχει την κίνησή τους. Χωρίζεται στις παρακάτω μοίρες: αυχενική, θωρακική, οσφυϊκή και ιερή.

Η **γέφυρα** βρίσκεται πάνω από τον προμήκη μυελό και μεταβιβάζει πληροφορίες σχετικές με την κίνηση από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια στην παρεγκεφαλίδα.



Εικόνα 2 Ανατομία ΚΝΣ [15]

Ο **προμήκης μυελός** βρίσκεται ακριβώς πάνω από το νωτιαίο μυελό και περιλαμβάνει κέντρα υπεύθυνα για ζωτικές αυτόνομες λειτουργίες, όπως η πέψη, η αναπνοή και ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού.

Ο **μέσος εγκέφαλος** βρίσκεται πάνω από τη γέφυρα και ελέγχει πολλές αισθητικές και κινητικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων των κινήσεων των οφθαλμών και του συντονισμού των οπτικών και ακουστικών αντανακλαστικών.

Η **παρεγκεφαλίδα** βρίσκεται πίσω από τη γέφυρα και συνδέεται με το εγκεφαλικό στέλεχος μέσω μεγάλων ινιακών δεματίων που ονομάζονται μίσχοι. Εμπλέκεται στη διαδικασία μάθησης των κινητικών δεξιοτήτων και ρυθμίζει τη δύναμη και το εύρος της κίνησης.

Ο **διάμεσος εγκέφαλος** βρίσκεται πάνω από το μέσο εγκέφαλο και περιέχει δύο δομές: τον θάλαμο, ο οποίος επεξεργάζεται το μεγαλύτερο ποσοστό των πληροφοριών που φτάνουν στον εγκεφαλικό φλοιό από το υπόλοιπο ΚΝΣ και τον υποθάλαμο, ο οποίος ρυθμίζει αυτόνομες, ορμονικές και σπλαχνικές λειτουργίες.

Τα **εγκεφαλικά ημισφαίρια** περιβάλλονται από τον εγκεφαλικό φλοιό και πλαισιώνουν τρεις εν τω βάθει δομές: τα **βασικά γάγγλια**, τον **ιππόκαμπο** και την **αμυγδαλή**. Ο εγκεφαλικός φλοιός χωρίζεται σε τέσσερις λοβούς: τον μετωπιαίο, τον βρεγματικό, τον κροταφικό και τον ινιακό. Τα βασικά γάγγλια συμμετέχουν στη ρύθμιση της κίνησης, ο ιππόκαμπος εμπλέκεται στην αποθήκευση των αναμνήσεων, ενώ η αμυγδαλή συντονίζει τις αυτόνομες ορμονικές αποκρίσεις των διάφορων συναισθηματικών καταστάσεων. ^[4]

1.4 Βασικά γάγγλια

1.4.1 Στοιχεία ανατομίας

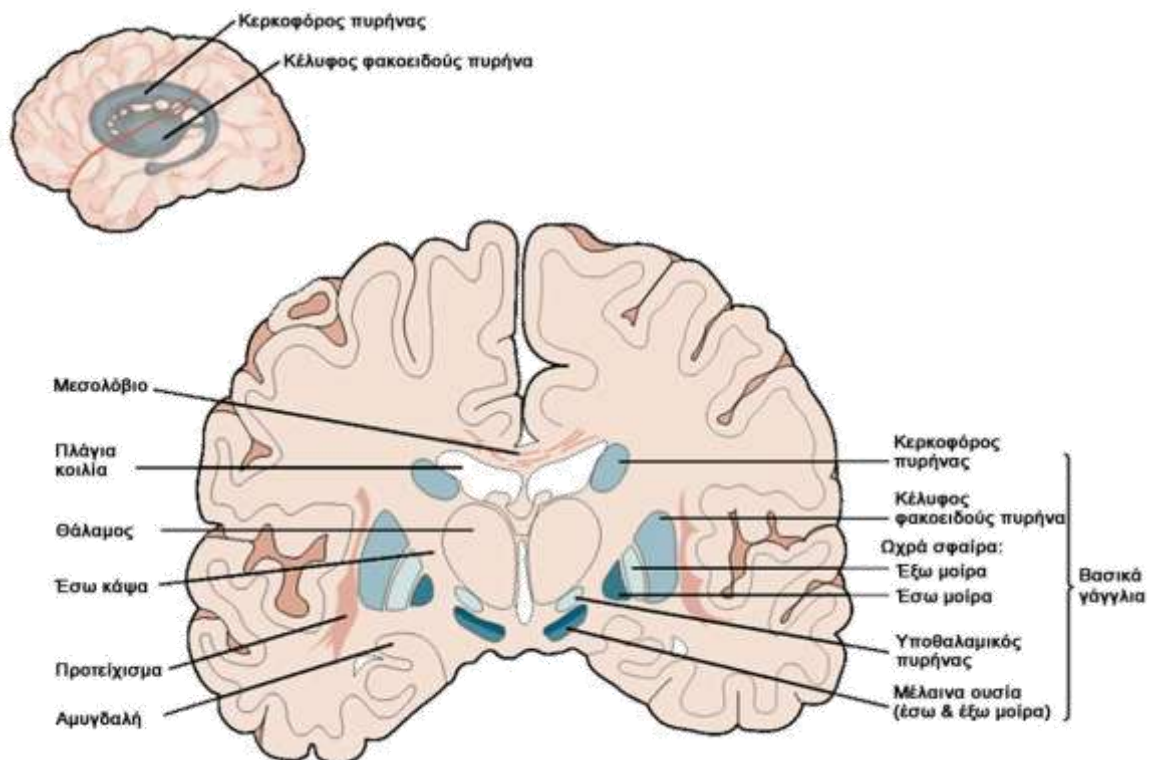
Τα βασικά γάγγλια αποτελούν εν τω βάθει δομές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την κίνηση και περιλαμβάνουν:

- το **ραβδωτό σώμα** (striatum, STR), που αποτελείται από
 - τον **κερκοφόρο πυρήνα** (caudate nucleus)
 - το **κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα** (putamen)

- την **ωχρά σφαίρα** (globus pallidus, GP), που χωρίζεται σε
 - **εσωτερική μοίρα** (GP_{internal})
 - **εξωτερική μοίρα** (GP_{external})
- τον **υποθαλαμικό πυρήνα** (subthalamic nucleus, STN)
- τη **μέλαινα ουσία** (substantia nigra, SN), που διαιρείται σε
 - **συμπαγή μοίρα** (pars compacta, SNc)
 - **δικτυωτή μοίρα** (pars reticulata, SNr) [5]

Διαμέσου των βασικών γαγγλίων διέρχονται τα εξής κυκλώματα:

- **κινητικό**, το οποίο σχετίζεται με προπαρασκευασμένες κινήσεις.
- **γνωσιακό**, το οποίο σχετίζεται με την σύλληψη της κίνησης στο ιδεατό επίπεδο.
- **στεφανιαίο**, το οποίο σχετίζεται με τον έλεγχο των κινήσεων με βάση τα συγκινησιακά ερεθίσματα.
- **οφθαλμοκινητικό**, το οποίο σχετίζεται με τις εκούσιες σακκαδικές κινήσεις των ματιών.



Εικόνα 3 Τα βασικά γάγγλια [15]

Στην παρούσα διπλωματική θα μας απασχολήσει το κινητικό κύκλωμα, το οποίο αρχίζει από τον αισθητικοκινητικό εγκεφαλικό φλοιό, διέρχεται από το ραβδωτό σώμα, τον θάλαμο και τη συμπληρωματική κινητική περιοχή και επιστρέφει στον εγκεφαλικό φλοιό. [6]

Η είσοδος των ερεθισμάτων από τον κινητικό φλοιό στο κινητικό κύκλωμα γίνεται μέσω του ραβδωτού σώματος, ενώ η έξοδος γίνεται μέσω των νευρώνων της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας και της δικτυωτής μοίρας της μέλαινας ουσίας. Όλες οι περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού που σχετίζονται με το σχεδιασμό και την εκτέλεση κινήσεων προβάλλουν στους νευρώνες του ραβδωτού σώματος, οι οποίοι στη συνέχεια προβάλλουν στην εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, η οποία με τη σειρά της προβάλλει στον υποθαλαμικό πυρήνα. [5]

1.4.2 Άμεσο και έμμεσο μονοπάτι

Υπάρχουν δύο μονοπάτια πληροφορίας που συνδέουν το ραβδωτό με τους πυρήνες εξόδου, το άμεσο και το έμμεσο, τα οποία επηρεάζουν αντίθετα την κινητική δραστηριότητα και στην ανάλυση των οποίων βασίζονται πολλές ερμηνείες κλινικών συμπτωμάτων ασθενειών που σχετίζονται με τα βασικά γάγγλια.

Στα δύο μονοπάτια πληροφορίας εμπλέκονται τέσσερις διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές: η **γλουταμίνη**, το **γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)**, η **ακετυλοχολίνη (ACh)** και η **ντοπαμίνη**. Η γλουταμίνη έχει γενικά ευοδωτική δράση, το GABA έχει γενικά ανασταλτική δράση, ενώ οι άλλοι δύο νευροδιαβιβαστές τροποποιούν τη δράση του ραβδωτού, ανάλογα με τους υποδοχείς στους οποίους προσδένουν.

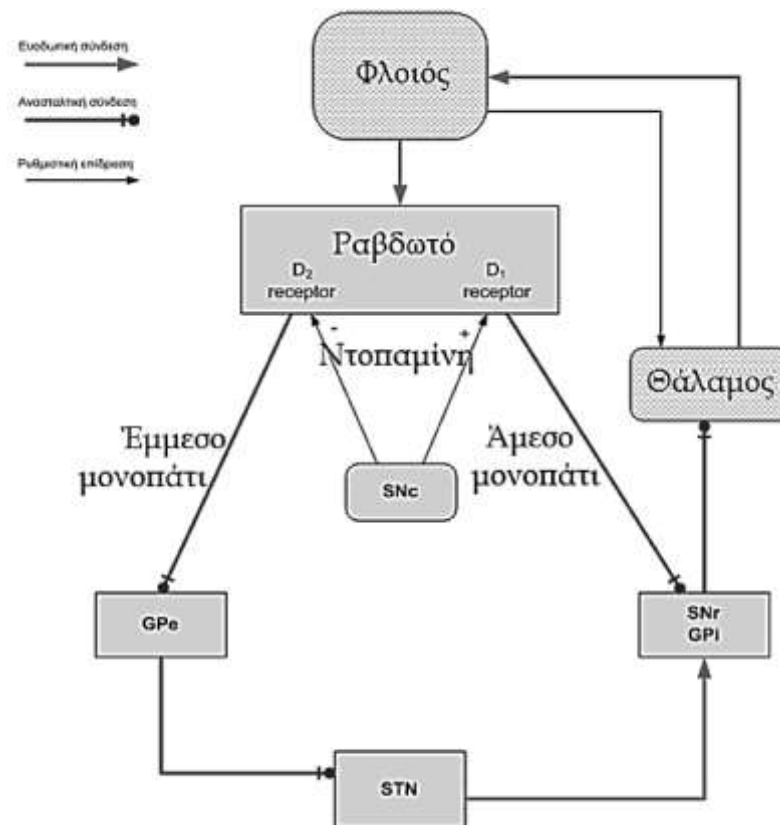
Το **άμεσο μονοπάτι** οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας μεταξύ θαλάμου και φλοιού ως εξής: η ενεργοποίηση των προβολών του εγκεφαλικού φλοιού στο ραβδωτό προκαλεί μέσω της ευοδωτικής δράσης της γλουταμίνης την έκλυση GABA από το ραβδωτό. Η άμεση σύνδεση μεταξύ ραβδωτού και εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής GABA από την ωχρά σφαίρα και την συνεπαγόμενη **αύξηση της δραστηριότητας του θαλάμου**.

Στο **έμμεσο μονοπάτι**, οι νευρώνες του ραβδωτού δεν προβάλλουν άμεσα στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, παρά στην εξωτερική της μοίρα. Η εσωτερική

μοίρα της ωχράς σφαίρας δέχεται νευρικές συνδέσεις από τον υποθαλαμικό πυρήνα, ο οποίος δέχεται νευρικές συνδέσεις από την εξωτερική μοίρα. Έτσι, όπως και στο άμεσο μονοπάτι, η ενεργοποίηση των προβολών του εγκεφαλικού φλοιού στο ραβδωτό προκαλεί μέσω της ευοδωτικής δράσης της γλουταμίνης την έκλυση GABA από το ραβδωτό. Η επακόλουθη αναστολή της έκλυσης GABA από την εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αναστολή του υποθαλαμικού πυρήνα, άρα και την αύξηση της δραστηριότητάς του που εκφράζεται με την παραγωγή γλουταμίνης. Η γλουταμίνη μέσω της ευοδωτικής της δράσης διεγείρει τα κύτταρα της εσωτερικής μοίρας της ωχράς σφαίρας, οδηγώντας σε αύξηση της παραγωγής GABA και συνεπαγόμενη **αναστολή της δραστηριότητας του θαλάμου**.

1.4.3 Νευροτροποποίηση άμεσου και έμμεσου μονοπατιού

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ντοπαμίνη και η ακετυλοχολίνη αποτελούν δύο νευροδιαβιβαστές με τροποποιητική δράση. Η δράση τους στο ραβδωτό επηρεάζει διαφορετικά το άμεσο και το έμμεσο μονοπάτι, διαταράσσοντας την ισορροπία τους και την παραγωγή κινητικής δραστηριότητας.



Εικόνα 4 Μοντέλο άμεσου - έμμεσου μονοπατιού [15]

Η **ντοπαμίνη** παράγεται στα κύτταρα της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας (SNc) και μπορεί να προσδεθεί σε δύο ειδών υποδοχείς του ραβδωτού, τους υποδοχείς τύπου-1 (D₁) που ανήκουν στο άμεσο μονοπάτι και τους υποδοχείς τύπου-2 (D₂) που ανήκουν στο έμμεσο μονοπάτι. Η πρόσδεση σε υποδοχείς ντοπαμίνης D₁ είναι ευοδωτική, ενώ η πρόσδεση σε υποδοχείς ντοπαμίνης D₂ είναι ανασταλτική. Επομένως, η ντοπαμίνη ενισχύει το άμεσο και αναστέλλει το έμμεσο μονοπάτι, δηλαδή ισοδύναμα οδηγεί σε **αύξηση της κινητικής δραστηριότητας**.

Η **ακετυλοχολίνη** παράγεται από χολινεργικούς νευρώνες του ραβδωτού. Μεταξύ των νευρώνων του ραβδωτού που παράγουν GABA και προβάλλουν στις δύο μοίρες της ωχράς σφαίρας και των χολινεργικών νευρώνων υπάρχει ευοδωτική σύναψη για το έμμεσο μονοπάτι και ανασταλτική για το άμεσο. Ισοδύναμα, δηλαδή, η ακετυλοχολίνη προκαλεί **μείωση της κινητικής δραστηριότητας**.

1.4.4 Διαταραχές των βασικών γαγγλίων

Τα κινητικά σύνδρομα των βασικών γαγγλίων είναι δύο ειδών, **υπερκινητικά** και **υποκινητικά**.

Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα **υπερκινητικών** συνδρόμων είναι η Χορεία του Huntington και ο Ημιβαλλισμός. Η **Χορεία του Huntington** χαρακτηρίζεται από ακούσιες χορειόμορφες κινήσεις και οφείλεται στην απώλεια των νευρώνων του ραβδωτού που παράγουν GABA και προβάλλουν μόνο στην εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας. Σε μια μαγνητική τομογραφία η απώλεια αυτή παρουσιάζεται ως εκφυλισμός του κερκοφόρου πυρήνα. Εκτός από τη μειωμένη παραγωγή GABA, οι χολινεργικοί νευρώνες του ραβδωτού νεκρώνονται και η παραγωγή ακετυλοχολίνης μειώνεται αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα και των δύο παραγόντων, η μειωμένη απόδοση του έμμεσου μονοπατιού οδηγεί σε ανεξέλεγκτη υπερδραστηριότητα του κινητικού συστήματος. Ο **Ημιβαλλισμός** χαρακτηρίζεται από βίαιες κινήσεις των άκρων και είναι αποτέλεσμα κάκωσης του υποθαλαμικού πυρήνα που προκαλεί απώλεια της ευοδωτικής εισόδου στην εσωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας. Ως αποτέλεσμα, δεν παράγεται GABA και το έμμεσο μονοπάτι εξασθενεί, προκαλώντας την αναμενόμενη υπερδραστηριότητα του κινητικού συστήματος.

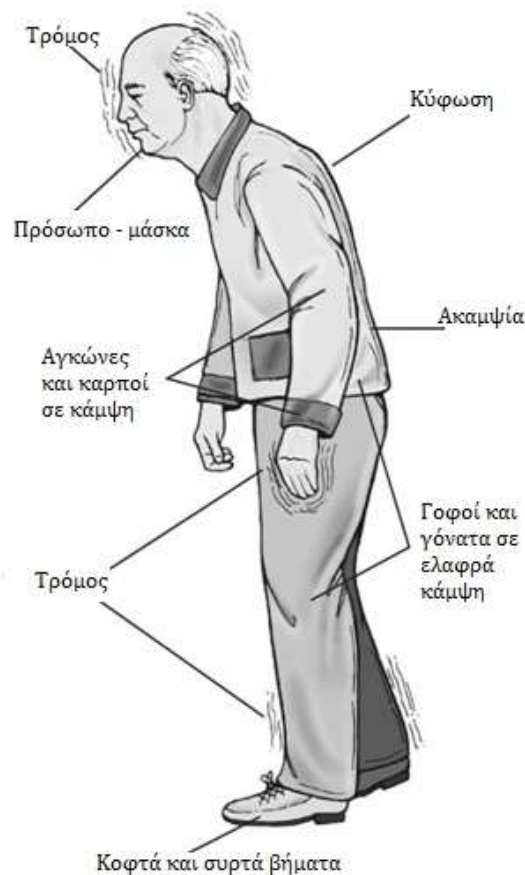
Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα **υποκινητικού** συνδρόμου είναι η **Νόσος του Parkinson**, η οποία χαρακτηρίζεται από ακινησία, βραδυκινησία και δυσκαμψία και οφείλεται σε κάκωση της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας. Πλέον δεν υφίσταται ενίσχυση του άμεσου μονοπατιού λόγω της έλλειψης ντοπαμίνης, ενώ συνεχίζει να υπάρχει αναστολή του άμεσου μονοπατιού λόγω της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα η κινητική δραστηριότητα στο φλοιό να μειώνεται. Η έλλειψη ντοπαμίνης και η ύπαρξη ακετυλοχολίνης έχουν τα αντίθετα αποτελέσματα στο έμμεσο μονοπάτι, καθώς συμβάλλουν στην ενίσχυσή του που επίσης οδηγεί σε μείωση της κινητικής δραστηριότητας.^[5]

Κεφάλαιο 2^ο: Η νόσος του Parkinson

2.1 Γενικά στοιχεία για την ασθένεια

Η νόσος του Parkinson είναι μια χρόνια και προοδευτική νευροεκφυλιστική ασθένεια, η οποία όπως είδαμε στην παράγραφο 1.4.4 οφείλεται σε κάκωση της συμπαγούς μίρας της μέλαινας ουσίας που συνάδει με έλλειψη ντοπαμίνης. Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1817, από τον Άγγλο ιατρό James Parkinson. Στη δεκαετία του '60, όμως, έγινε η αναγνώριση παθολογικών και βιοχημικών αλλαγών στον εγκέφαλο των ασθενών. [7] Στην Ελλάδα, πάνω από 23.000 ασθενείς πάσχουν από τη νόσο Parkinson [8], ενώ στην Αμερική οι πάσχοντες φτάνουν το 1.5 εκατομμύριο [7], με 50.000-60.000 νέα περιστατικά κάθε χρόνο και τη νόσο να θεωρείται η 14^η κύρια αιτία θανάτου στις ΗΠΑ. Παγκοσμίως, εκτιμάται ότι 4 – 6 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από τη νόσο. [9]

2.2 Συμπτωματολογία



Εικόνα 5 Μερικά από τα συμπτώματα της νόσου του Parkinson

Η νόσος του Parkinson εμφανίζεται κοντά στην ηλικία των 50, ενώ τα συμπτώματα αρχικά είναι ανεπαίσθητα και ακολουθούν βαθμιαία επιδείνωση, η ταχύτητα της οποίας διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Δεν υπάρχει η δυνατότητα πρόβλεψης των συμπτωμάτων που θα επηρεάσουν περισσότερο τον κάθε ασθενή, ενώ η έντασή τους ποικίλλει.

Τα τέσσερα κύρια συμπτώματα της νόσου είναι:

- ο **τρόμος** στα άκρα και το πρόσωπο
Είναι το πλέον αναγνωρισμένο σύμπτωμα της νόσου, αλλά δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς απαραίτητως. Συχνά αρχίζει με περιστασιακό τρόμο σε ένα δάχτυλο που σταδιακά εξαπλώνεται σε όλο το χέρι. Ο τρόμος μπορεί να επηρεάζει μόνο τη μία πλευρά του σώματος, ιδιαίτερα στα πρώτα στάδια της νόσου.
- η **ακαμψία** των άκρων και του κορμού
Η ακαμψία συχνά πρωτοεμφανίζεται στα πόδια και το λαιμό και επηρεάζει την πλειονότητα των ασθενών. Οι μύες είναι έντονα σφιγμένοι, ενώ πολλοί ασθενείς νιώθουν πόνο και δυσκαμψία.
- η **βραδυκινησία**
Η βραδυκινησία είναι ένα από τα τυπικά συμπτώματα της νόσου. Με την πάροδο του χρόνου, ο ασθενής μπορεί να αναπτύξει κύφωση και αργό, περιπλεγμένο βάδισμα, ενώ τελικά πολλοί χάνουν την ικανότητα να εκκινήσουν ή να συνεχίσουν την κίνηση. Μετά από αρκετά χρόνια μπορεί η βραδυκινησία να εξελιχθεί σε ακινησία.
- και η **αστάθεια**
Οι ασθενείς με αστάθεια μπορεί να πάσχουν από κύφωση, με το κεφάλι να είναι σκυμμένο και τους ώμους να γέρνουν προς τα εμπρός, ενώ μπορεί να αναπτύξουν μια ροπή προς τα εμπρός ή προς τα πίσω που ενέχει κίνδυνο για τραυματισμούς και πτώσεις. Ασθενείς με ροπή προς τα πίσω έχουν τάση για οπισθοβασία.

Συχνά, οι ασθενείς με Parkinson's εμφανίζουν συμπτώματα κατάθλιψης και συναισθηματικές αλλαγές, δυσκολία στην κατάποση, το μάσημα και την ούρηση, δυσκοιλιότητα, δερματολογικά προβλήματα και διαταραχές ύπνου. Όσο τα συμπτώματα γίνονται εντονότερα, οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσκολία στο βάδισμα, την ομιλία και την ολοκλήρωση καθημερινών δραστηριοτήτων. ^[10]

2.3 Αντιμετώπιση

Προς το παρόν, δεν υπάρχει θεραπεία για τη νόσο του Parkinson, αλλά έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι ανακούφισης από τα συμπτώματά της. Συνήθως, χορηγείται στους ασθενείς Levodopa, σε συνδυασμό με Carbidopa. Οι νευρώνες μπορούν να χρησιμοποιήσουν την Levodopa για να παράγουν ντοπαμίνη και να αναπληρώσουν τη φθίνουσα παροχή του εγκεφάλου, ενώ η Carbidopa καθυστερεί την μετατροπή της Levodopa σε ντοπαμίνη, μέχρι η ουσία να φτάσει στον εγκέφαλο. Ενώ η Levodopa είναι αποτελεσματική στο 75% των περιπτώσεων, όλα τα συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται εξίσου στη δράση της. Η βραδυκινησία και η ακαμψία ανταποκρίνονται καλύτερα, ενώ ο τρόμος μειώνεται ελάχιστα και η αστάθεια καθόλου. Αντιχολινεργικές ουσίες βοηθούν στη μείωση του τρόμου και της ακαμψίας, ενώ ουσίες όπως η βρωμοκρυπτίνη, η πραμιπεξόλη και η ροπινιρόλη μιμούνται το ρόλο της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, προκαλώντας την αντίστοιχη αντίδραση από τους νευρώνες. Η αμανταδίνη, αντιική ουσία, επίσης οδηγεί σε μείωση των συμπτωμάτων. Τον Μάιο του 2006, ο FDA ενέκρινε την ρασαγιλίνη, ώστε να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την Levodopa σε προχωρημένους ασθενείς ή ανεξάρτητα σε ασθενείς που εμφάνισαν πρόωρα τη νόσο. [11]

Όταν ο ασθενής βρίσκεται υπό την χορήγηση αντιπαρκινσονικών ουσιών είναι σε «**κατάσταση on**», ενώ όταν στερείται τις ουσίες για αρκετό διάστημα ώστε να μην έχουν επίδραση στα συμπτώματά του βρίσκεται σε «**κατάσταση off**». Σε πολλές περιπτώσεις, αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή, τα συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά. Η **εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση**, που παρουσιάζεται αναλυτικά στην επόμενη παράγραφο, εγκρίθηκε από τον FDA το 1997, ενώ για τη νόσο του Parkinson πήρε έγκριση το 2002 [12]. Η διαδικασία συνοψίζεται στην εμφύτευση ηλεκτροδίων στον εγκέφαλο, τα οποία συνδέονται με γεννήτρια παλμών και διεγείρουν συγκεκριμένα σημεία. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η ανάγκη για Levodopa και άλλες σχετικές ουσίες, με αποτέλεσμα να περιορίζονται οι ακούσιες κινήσεις (δυσκινησίες) ως παρενέργεια της Levodopa. Επίσης, ανακουφίζονται τα συμπτώματα τρόμου, οι αργές κινήσεις και η δυσκολία στο βάδισμα. Απαιτείται προσεκτικός προγραμματισμός της γεννήτριας παλμών και σωστή επιλογή του σημείου διέγερσης για να είναι

ικανοποιητικά τα αποτελέσματα. Με το τελευταίο πρόβλημα της επιλογής του σημείου διέγερσης ασχολείται η παρούσα διπλωματική.

2.4 Κλίμακα UPDRS

Η **κλίμακα UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)** αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1980 και έχει αναδειχθεί στην περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλινική κλίμακα αξιολόγησης για τη νόσο του Parkinson. Έκτοτε έχει υποστεί αρκετές αναθεωρήσεις, η τελευταία εκ των οποίων έγινε το 2007. Η αρχική ιδέα της κλίμακας ήταν να παρέχει ένα εργαλείο βασικής αξιολόγησης που θα μπορεί να συνοδεύεται από πρόσθετες μετρήσεις που να εστιάζουν στην συνολική βλάβη ή σε συγκεκριμένα στοιχεία με περισσότερη λεπτομέρεια. Το κυριότερο πλεονέκτημά της είναι ότι ενσωματώνει στοιχεία από προϋπάρχουσες κλίμακες, ώστε αποτελεί ένα ναι μεν περιληπτικό, αλλά ταυτόχρονα αποτελεσματικό και ευέλικτο μέσο παρακολούθησης της επιδείνωσης των συμπτωμάτων της νόσου.

Η κλίμακα, και κυρίως ο τομέας της κινητικής αξιολόγησης, χρησιμοποιείται από νευρολόγους για να παρακολουθούν την εξέλιξη των συμπτωμάτων των ασθενών τους με αντικειμενικό τρόπο και από ερευνητές για να ποσοτικοποιήσουν τα οφέλη μιας θεραπείας με χρήση ενός ευρέως αποδεκτού συστήματος. ^[13] Η αναθεωρημένη κλίμακα του 2007 είχε ως σκοπό τον ορθότερο διαχωρισμό των κριτηρίων αξιολόγησης, καταλήγοντας σε τέσσερις τομείς:

- I. **Μη-κινητικές εμπειρίες της καθημερινής ζωής** (13 κριτήρια: διανοητική δυσλειτουργία, παραισθήσεις και ψύχωση, καταθλιπτική διάθεση, άγχος, απάθεια, χαρακτηριστικά συνδρόμου απορρύθμισης ντοπαμίνης, προβλήματα ύπνου, υπνηλία, πόνος, προβλήματα ούρησης, προβλήματα δυσκοιλιότητας, ζάλη κατά την όρθια στάση, κόπωση)
- II. **Κινητικές εμπειρίες της καθημερινής ζωής** (13 κριτήρια: ομιλία, σιελόρροια, μάσημα και κατάποση, διατροφικές διαταραχές, ένδυση, προσωπική υγιεινή, γραφή, συμμετοχή σε δραστηριότητες, αλλαγή θέσης κατά την οριζόντια στάση, επίπτωση του τρόμου στις δραστηριότητες, ικανότητα για να ξαπλώσει και να σηκωθεί από το κρεβάτι, βάδισμα και ισορροπία, πάγωμα)

- III. **Κινητική εξέταση** (18 κριτήρια: ομιλία, εκφράσεις προσώπου, ακαμψία, άγγιγμα των άκρων των δαχτύλων, κινήσεις των χεριών, πρηνισμός και υπτιασμός των χεριών, ευκινησία στα πόδια, έγερση από καρέκλα, βάδισμα, πάγωμα βάδισματος, ευστάθεια, στάση του σώματος, συνολικός αυθορμητισμός των κινήσεων, στατικός τρόμος των χεριών, κινητικός τρόμος των χεριών, πλάτος τρόμου ηρεμίας, σταθερότητα τρόμου ηρεμίας)
- IV. **Κινητικές επιπλοκές** (6 κριτήρια: δυσκινησίες – διάρκεια / λειτουργική επίπτωση / επίπονη δυστονία σε off κατάσταση, κινητικές διακυμάνσεις – διάρκεια κατά την «κατάσταση off» / πολυπλοκότητα / λειτουργική επίπτωση)

Κάθε κριτήριο λαμβάνει βαθμό από 0 έως 4, όπου η αντιστοιχία είναι:

- 0: φυσιολογικό
- 1: ελάχιστο
- 2: ήπιο
- 3: μέτριο
- 4: σοβαρό ^[14]

Οι τομείς I, II και IV βαθμολογούνται με βάση το ιστορικό του ασθενή, ενώ ο τομέας III βαθμολογείται από τον νευρολόγο.

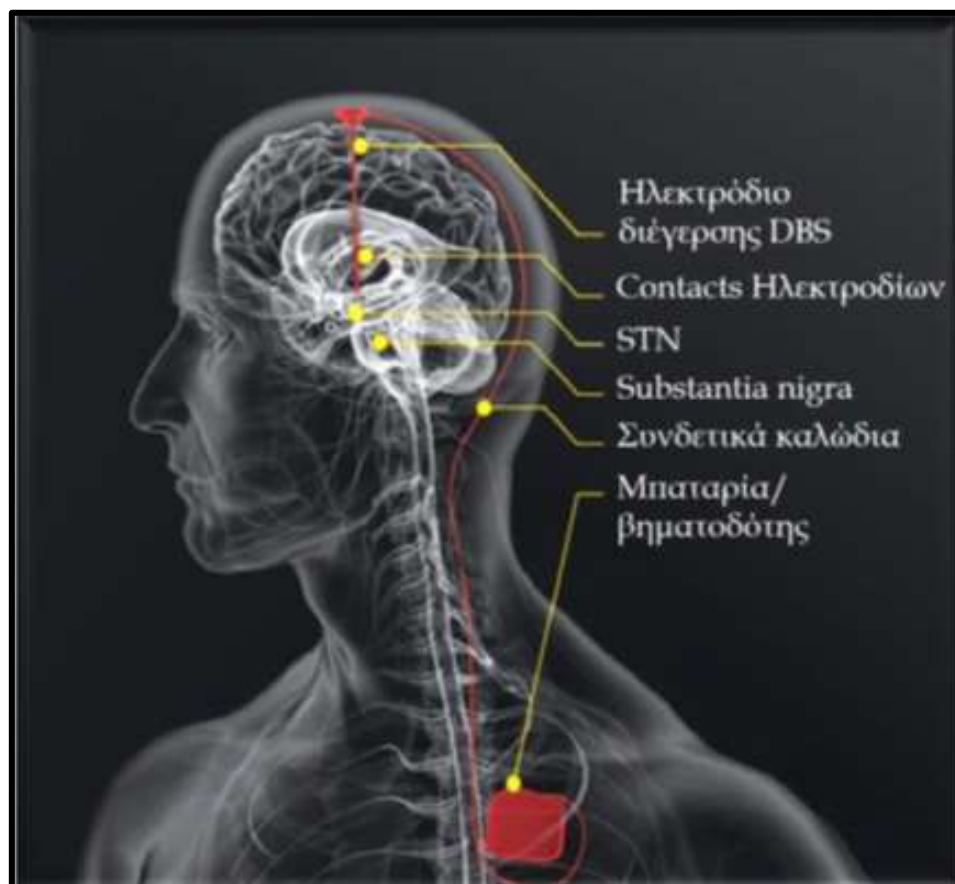
Στην παρούσα διπλωματική εργασία, οι βαθμοί UPDRS που χρησιμοποιούνται αποτελούν άθροισμα των βαθμών των κριτηρίων της κινητικής εξέτασης (III), όπως αυτή διεξήχθη και αξιολογήθηκε από τον ειδικό νευρολόγο, κ.Παντελή Στάθη. Αντιστοιχούν στην κλίμακα προ της αναθεώρησης του 2007, όπου το εύρος των τιμών του συνόλου UPDRS(III) κυμαίνεται από 0 έως 108.

Κεφάλαιο 3^ο: Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

3.1 Η διαδικασία

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση είναι μια επεμβατική τεχνική που συνίσταται στην τοποθέτηση ενός ηλεκτροδίου σε στοχευμένες δομές του εγκεφάλου, το οποίο διεγείρει τις εν λόγω δομές με παλμικό ρεύμα που δίνεται από βηματοδότη που τοποθετείται χειρουργικά στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα. Το ηλεκτρόδιο διέγερσης εισάγεται στον εγκέφαλο με στερεοτακτικές μεθόδους, ενώ συνδέεται με το βηματοδότη με προέκταση που τοποθετείται υποδόρια.

Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται αφού έχουν εξαντληθεί όλοι οι δυνατοί τρόποι αντιμετώπισης της νόσου του Parkinson με φαρμακευτική αγωγή. Κατόπιν κατάλληλης ψυχιατρικής αξιολόγησης, ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο άνοιας ή ψυχικής νόσου, αν ο ασθενής πληροί τα απαραίτητα κριτήρια, εξειδικευμένος νευρολόγος αναλαμβάνει την εφαρμογή της τεχνικής.



Εικόνα 6 Σχηματική αναπαράσταση τοποθέτησης συσκευής DBS εντός του υποθαλαμικού πυρήνα [15]

Για να θεωρηθεί ένας ασθενής υποψήφιος για την εφαρμογή της εν τω βάθει διέγερσης πρέπει να υπάρχει μειωμένη αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και ο ασθενής να έχει ηλικία μικρότερη των 75 ετών, να έχει διαγνωσθεί ορθά με την ιδιοπαθή νόσο του Parkinson, να παρουσιάζει την ασθένεια για διάστημα τουλάχιστον πέντε ετών και να έχει σοβαρά κινητικά προβλήματα και καλή ανταπόκριση στην Levodopa. Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση δεν πραγματοποιείται σε ασθενείς που πάσχουν από δευτεροπαθή Παρκινσονισμό ή από σοβαρές συστηματικές ασθένειες, έχουν ως κύριο σύμπτωμα τις διαταραχές βαδίσματος ή ομιλίας, παρουσιάζουν ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού στην προεγχειρητική MRI ή τέλος έχουν ιστορικό άνοιας ή κατάθλιψης ανθεκτικής στην φαρμακευτική αγωγή.

Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του Parkinson γίνεται με εφαρμογή της εν τω βάθει διέγερσης σε τρεις διαφορετικούς στόχους: τον διάμεσο πλάγιο κοιλιακό πυρήνα του θαλάμου, όταν στόχος είναι η θεραπεία του τρόμου, και τον υποθαλαμικό πυρήνα ή την ωχρά σφαίρα, όταν στόχος είναι η θεραπεία του τρόμου, της βραδυκινησίας, της δυσκαμψίας, της ακινησίας, της δυστονίας σε κατάσταση off και των υπερκινησιών. Τα πλεονεκτήματα της εφαρμογής της τεχνικής στον υποθαλαμικό πυρήνα έναντι της εφαρμογής της στην ωχρά σφαίρα είναι η αυξημένη αποτελεσματικότητα, οι μικρότερες απαιτήσεις ηλεκτρικής ενέργειας που αυξάνουν τη διάρκεια ζωής της μπαταρίας του βηματοδότη, η κλινική εμπειρία και η χειρουργική επιδεξιότητα των νευρολόγων που τοποθετούν τα ηλεκτρόδια, και τέλος η μείωση της ντοπαμινεργικής θεραπείας που συνοδεύει τη διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα.

Αφού επιλεγθεί ο στόχος της διέγερσης, πρέπει να γίνει τοποθέτηση ενός στερεοτακτικού πλαισίου στο κρανίο του ασθενή, ώστε με χρήση αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας να εντοπιστεί απεικονιστικά ο στόχος με ακρίβεια χιλιοστού. Στη συνέχεια γίνεται επιβεβαίωση της ορθότητας της επιλογής του στόχου με τη χρήση μεθόδων νευροπλοήγησης και σαφής οριοθέτησή του, καθώς και μελέτη των γειτνιαζόντων δομών του, ώστε να χαρτογραφηθεί η περιοχή διέγερσης και να οριστεί το σημείο εμφύτευσης του ηλεκτροδίου.

Η χαρτογράφηση γίνεται με δύο τρόπους:

- με **χρήση μικροηλεκτροδίων**: όπου γίνεται καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων και το ακριβές σημείο εμφύτευσης αναγνωρίζεται με βάση χαρακτηριστικό μοτίβο ηλεκτρικής δραστηριότητας
- με **χρήση μακροηλεκτροδίων**: όπου γίνεται ηλεκτρικός ερεθισμός αυξανόμενης έντασης και εξετάζονται η βελτίωση κλινικών συμπτωμάτων και η εμφάνιση παρενεργειών, ώσπου η αναλογία μεταξύ βελτίωσης και παρενεργειών να είναι ικανοποιητική

Συνήθως προηγείται η χαρτογράφηση με μικροηλεκτρόδια, ώστε να γίνει η στόχευση συγκεκριμένων περιοχών εντός του πυρήνα με ακρίβεια, και ακολουθεί η χαρτογράφηση με μακροηλεκτρόδια, ώστε να εξασφαλιστεί η μη επιβλαβής εφαρμογή της τεχνικής.

Ακολουθεί η εμφύτευση του ηλεκτροδίου, το οποίο στους ασθενείς που μελετήθηκαν στην παρούσα διπλωματική είχε τα εξής τεχνικά χαρακτηριστικά:



Εικόνα 7 Χαρτογράφηση με μικροηλεκτρόδια^[20]



Εικόνα 8 Τετραπολικό ηλεκτρόδιο [20]

τέσσερις πόλους που απέχουν μεταξύ τους 0.5 mm, έχουν μήκος 1.5mm και λειτουργούν είτε ως κάθοδος είτε ως άνοδος, επιτρέποντας τόσο την εκπομπή όσο και τη λήψη του ηλεκτρικού ερεθίσματος.

Έπειτα, γίνεται έλεγχος της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών του τελικού ηλεκτροδίου, με χρήση διπολικού ερεθισμού συχνότητας 130Hz και εύρους 60-90ms, ενώ η ένταση αυξάνεται σταδιακά μέχρι τα 4V. Αν εμφανιστούν παρενέργειες σε μικρότερες τιμές εντάσεις, συνήθως υποδηλώνεται εγγύτητα σε άλλες εγκεφαλικές δομές και συχνά το ηλεκτρόδιο επανατοποθετείται. Παραδείγματα παρενεργειών που ενδέχεται να εμφανιστούν είναι διαταραχές της ομιλίας, παρέκκλιση οφθαλμών, συζυγής και μη φλοιονωτιαία ενεργοποίηση, παραισθήσεις και μυϊκές συσπάσεις.

Το τελικό στάδιο της επέμβασης συνίσταται από την εμφύτευση του νευροδιεγέρτη και πραγματοποιείται υπό γενική αναισθησία. Η τοποθέτηση γίνεται σε μια υποδόρια τσέπη στην περιοχή κάτω από την κλείδα και στη συνέχεια γίνεται σύνδεση με τα ηλεκτρόδια διέγερσης που έχουν ήδη τοποθετηθεί. Αμέσως μετά την

επέμβαση, γίνεται εξακρίβωση της θέσης και της γεωμετρίας των ηλεκτροδίων και του νευροδιεγέρτη, καθώς και εκτίμηση της κατάστασης του εγκεφάλου, με χρήση τομογραφιών. Ο ασθενής επιστρέφει στην προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή του, ενώ δύναται να επιστρέψει στο σπίτι του μετά από διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών. Η ενεργοποίηση και ο προγραμματισμός του διεγέρτη δεν γίνονται αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση, καθώς κατά την εμφύτευση είναι δυνατόν να έχουν προκληθεί μικροβλάβες στην δομή που επιθυμούμε να διεγείρουμε, με αποτέλεσμα πιθανή βελτίωση των συμπτωμάτων που θα οδηγούσε σε λανθασμένο προγραμματισμό του διεγέρτη.

Για να ενεργοποιηθεί ο διεγέρτης, πρέπει πρώτα να επιλεγθεί εκείνος ο πόλος που μεταξύ των τεσσάρων πόλων του ηλεκτροδίου διέγερσης παρουσιάζει το μεγαλύτερο θεραπευτικό παράθυρο, δηλαδή το μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ μικρότερου ηλεκτρικού δυναμικού που απαιτείται για την ύπαρξη κλινικής βελτίωσης και χαμηλότερου ηλεκτρικού δυναμικού που μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες. Η επιλογή του πόλου γίνεται με χρήση μονοπολικού ερεθισμού αυξανόμενης έντασης, ενώ ενεργοποίηση δεύτερου πόλου γίνεται όταν είναι επιθυμητό ένα στενότερο εύρος ρεύματος για την ανακούφιση των παρενεργειών. Πρέπει να υπάρχει σαφής διαχωρισμός μεταξύ μόνιμων και παροδικών παρενεργειών, ενώ το είδος των παρενεργειών έχει διαφορετική σημασία. Η δυσκινησία υποδηλώνει καλή τοποθέτηση του ηλεκτροδίου, ενώ αταξία βαδίσματος, κορμική αστάθεια, εφίδρωση, μυδρίαση, ετερόπλευρη παρέκκλιση του βλέμματος, μη συζυγείς παρεκκλίσεις των οφθαλμών και συσπάσεις μυών του ημισώματος υποδηλώνουν διέγερση γειτονικών δομών γύρω από την περιοχή – στόχο.

Τέλος, η παραμετροποίηση του διεγέρτη αναλύεται στην παράγραφο 3.2. Στόχος του χρόνιου ηλεκτρικού ερεθισμού είναι όχι μόνο η βελτίωση των συμπτωμάτων, αλλά και η σταδιακή ελάττωση της φαρμακευτικής αγωγής. Μετά από περίπου ένα χρόνο από την έναρξη της θεραπείας οι παράμετροι του διεγέρτη σταθεροποιούνται, ενώ υπάρχει η δυνατότητα αναπροσαρμογής, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή που αλλάζουν με την πρόοδο της νόσου. ^[15]

3.2 Παράμετροι

3.2.1 Πολικότητα

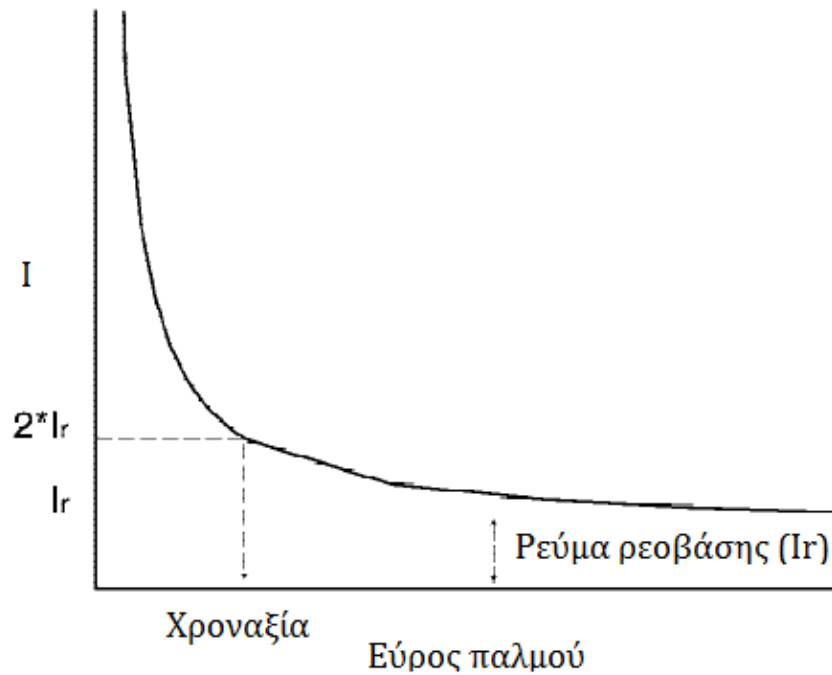
Κάθε ηλεκτρόδιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως άνοδος ή κάθοδος για τη διπολική διέγερση ή ως κάθοδος για τη μονοπολική. Η μονοπολική διέγερση παρέχει μια ακτινική διάχυση της ροής του ρεύματος, ενώ η διπολική δημιουργεί ένα στενότερο και πιο συγκεντρωμένο πεδίο ροής, με μέγιστη αποτελεσματικότητα πλησίον της καθόδου. Μειώνοντας τη διάχυση σε γειτονικές δομές είναι δυνατόν να αποφευχθούν οι παρενέργειες της μονοπολικής διέγερσης, η οποία πάραυτα θα πρέπει να δοκιμάζεται πάντα πρώτη, γιατί απαιτεί μικρότερη ένταση από τη διπολική διέγερση για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος.

3.2.2 Πλάτος παλμού

Αυξάνοντας το πλάτος του παλμού διεγείρονται δομές σε συνεχώς αυξανόμενη απόσταση από το ηλεκτρόδιο διέγερσης. Σύμφωνα με έρευνα του Ranck [21], ένα ηλεκτρόδιο καθοδικής πολικότητας με παλμό εύρους 200μs και πλάτος ρεύματος ίσο με 1mA μπορεί να διεγείρει νευρικά στοιχεία σε απόσταση μέχρι και 2mm. Οι θεραπευτικές ιδιότητες της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης παρατηρούνται για πλάτη μεταξύ 1V και 3.5V και εύρος παλμού μεταξύ 60μs και 120μs. Για τυπική αντίσταση ιστού της τάξεως των 1000Ω, το πλάτος ρεύματος του 1mA εμπίπτει στην θεραπευτική περιοχή της εν τω βάθει διέγερσης. Αν το πλάτος δεν μπορεί να μεγιστοποιηθεί άλλο λόγω τεχνικών περιορισμών, τότε εναλλακτικά αυξάνεται το εύρος του παλμού με ταυτόχρονη μείωση του πλάτους του.

3.2.3 Εύρος παλμού

Το εύρος του παλμού αρχικοποιείται στην ελάχιστη δυνατή τιμή, δηλαδή στα 60μs. Για την εν τω βάθει διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα το εύρος παλμού κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 60μs και 90μs. Περαιτέρω αύξηση του εύρους σε μέγιστη τιμή πλάτους παλμού, λόγω μη ικανοποιητικών κλινικών αποτελεσμάτων, συχνά υποδηλώνει λανθασμένα τοποθετημένο ηλεκτρόδιο, οπότε και πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής επανατοποθέτησης, για να αποφευχθούν συχνές αλλαγές της γεννήτριας παλμών λόγω εξαντλημένης μπαταρίας.

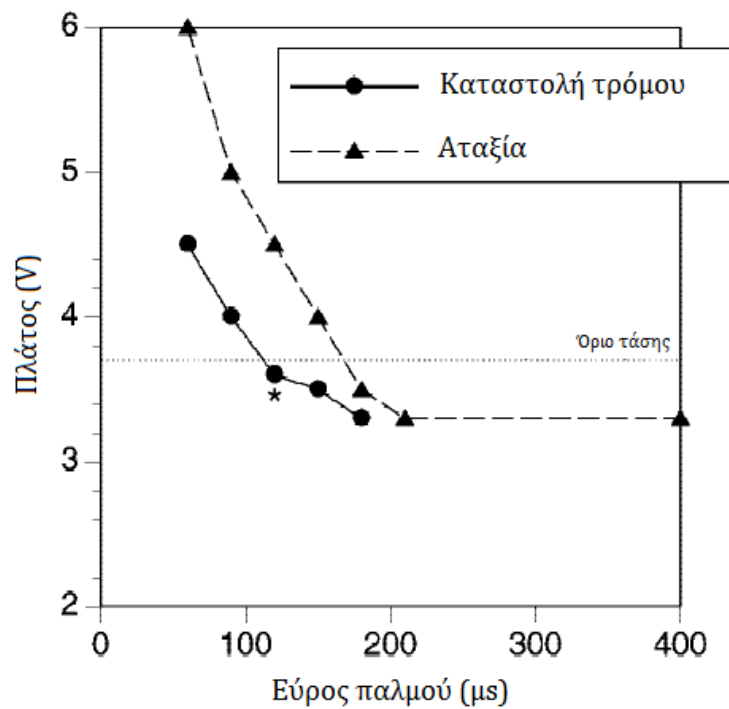


Εικόνα 9 Διάγραμμα εύρους παλμού – ρεύματος I [16]

Η ένταση του ρεύματος που απαιτείται για τη διέγερση ενός νευρικού στοιχείου μειώνεται όσο αυξάνεται το εύρος παλμού, όχι γραμμικά, αλλά σύμφωνα με τη σχέση: $I = I_r(1 - \frac{C}{t})$, όπου I είναι η ένταση του ρεύματος, I_r είναι η τιμή για το κατώφλι ενεργοποίησης (**ρεύμα ρεοβάσης**), t είναι ο χρόνος και C είναι η τιμή του εύρους παλμού η οποία αντιστοιχεί σε $2 \cdot I_r$ στην καμπύλη «έντασης-εύρους», ή αλλιώς η **χροναξία**.

Με βάση την παραπάνω καμπύλη, αύξηση του εύρους παλμού σε τιμές μεγαλύτερες των 210μs μπορεί να φέρει το ρεύμα πολύ κοντά στην τιμή I_r , με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μεγάλο περιθώριο για διαφορικές ρυθμίσεις.

Η σχέση «έντασης-εύρους» πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα όταν εμφανίζονται παρενέργειες από ακούσια διέγερση γειτονικών δομών. Παρενέργειες όπως δυσαρθρία στην διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα και αταξία στην διέγερση του θαλάμου, συμβαίνουν για μεγάλο εύρος παλμού, όπου οι καμπύλες «έντασης-εύρους» δομών με διαφορετική ευερεθιστότητα πλησιάζουν ή ακόμα και διασταυρώνονται.



Εικόνα 10 Διάγραμμα εύρους παλμού - πλάτους παλμού [16]

3.2.4 Συχνότητα παλμού

Στην διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνα, έχει παρατηρηθεί ότι η ακαμψία και η βραδυκινησία μειώνονται για συχνότητες άνω των 50Hz [22], ενώ η βελτίωση των συμπτωμάτων είναι γραμμική σε σχέση με την αύξηση της συχνότητας, αγγίζοντας τα βέλτιστα αποτελέσματα για τη συχνότητα των 130Hz, πέρα από την οποία η βελτίωση είναι μικρή. Η τιμή των 130Hz εξυπηρετεί και το συμβιβασμό μεταξύ καλών κλινικών αποτελεσμάτων και αποδεκτής κατανάλωσης ισχύος. Αύξηση αυτής της συχνότητας κατ'εξάιρεση μπορεί να γίνει σε περίπτωση που η κλινική απόκριση δεν είναι ικανοποιητική και δεν μπορεί να βελτιωθεί με αύξηση της τάσης ή του εύρους παλμού χωρίς την πρόκληση παρενεργειών.

3.2.5 Αλγόριθμος ρύθμισης παραμέτρων

Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο αλγόριθμος που ακολουθείται για την ρύθμιση των ανωτέρω παραμέτρων είναι ο εξής: [16]

3.3 Τρόπος δράσης

Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης θέτει το παράδοξο πώς η διέγερση έχει παρόμοια θεραπευτικά αποτελέσματα με την κάκωση δομών στον θάλαμο ή τα βασικά γάγγλια. Έτσι, υπάρχουν δύο αντικρουόμενες φιλοσοφίες σχετικά με την επίδραση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης. Συγκεκριμένα, ότι είτε παράγει μία λειτουργική εκτομή, καταπιέζοντας ή αναστέλλοντας τον διεγερμένο πυρήνα, είτε αντίθετα ενεργοποιεί τον διεγερμένο πυρήνα.

Με βάσει αυτές τις θεμελιώδεις θεωρήσεις, υπάρχουν τέσσερις επικρατέστερες υποθέσεις ερμηνείας του μηχανισμού δράσης της εν τω βάθει διέγερσης:

- **Αποπολωτικός αποκλεισμός:** η έξοδος των νευρώνων που βρίσκονται κοντά στο ηλεκτρόδιο διέγερσης αναστέλλεται εξαιτίας μεταβολών στην ενεργοποίηση των τασεοελεγχόμενων ρευμάτων που επάγονται από τη διέγερση.
- **Συναπτική αναστολή:** έμμεση ρύθμιση της εξόδου των νευρώνων, μέσω ενεργοποίησης των αξονικών απολήξεων που δημιουργούν συνάψεις με νευρώνες κοντά στο ηλεκτρόδιο διέγερσης.
- **Συναπτική καταστολή:** αποτυχία συναπτικής μετάδοσης της ευοδωτικής εξόδου των διεγερμένων νευρώνων, ως αποτέλεσμα εξάντλησης του νευροδιαβιβαστή.
- Επαγόμενη από τη διέγερση **μεταβολή της παθολογικής δραστηριότητας** του δικτύου .

Αρκετές αντικρουόμενες μελέτες με διάφορους τρόπους έχουν αποδείξει ότι ο καθορισμός του μηχανισμού δράσης της εν τω βάθει διέγερσης δεν είναι εύκολη υπόθεση.

Μελέτες με τη χρήση μοντέλων δράσης των νευρώνων έχουν δείξει ότι η εν τω βάθει διέγερση παράγει ένα περίπλοκο μοτίβο ενεργοποίησης – αναστολής στα κύτταρα που περικλείουν το ηλεκτρόδιο διέγερσης. Η δραστηριότητα που καταγράφεται στο σώμα του νευρώνα δεν είναι αντιπροσωπευτική των αιχμών της εξόδου που παράγεται στον νευράξονα. Η ευοδωτική έξοδος των νευρώνων γύρω

από το ηλεκτρόδιο διέγερσης είναι εξαρτώμενη από τη σχετική τους θέση ως προς αυτό, με νευρώνες σε απόσταση $\sim 2\text{mm}$ να παράγουν ευοδωτική έξοδο, όταν διεγείρονται με συχνότητα εντός του θεραπευτικού εύρους. Το υπο - κατώφλι των νευρώνων για άμεση διέγερση, όμως, θα προκαλέσει καταστολή των εγγενών μοτίβων πυροδότησής τους που ρυθμίζονται από τα επαγόμενα από τη διέγερση μετασυναπτικά δυναμικά.

Μελέτες με τη χρήση νευρωνικών καταγραφών έχουν δείξει απουσία αλληλεξάρτησης μεταξύ σωματικής και αξονικής πυροδότησης των νευρώνων προβολής κατά τη διάρκεια υψίσυχνης διέγερσης, καθώς και αυξημένη δραστηριότητα των διεγερμένων πυρήνων, καθόσον η διέγερση της γλουταμινεργικής εξόδου του υποθαλαμικού πυρήνα αυξάνει το μέσο ρυθμό πυροδότησης και μεταβάλλει το μοτίβο της νευρωνικής δραστηριότητας και στις δύο μοίρες της ωχράς σφαίρας.

Μελέτες με τη χρήση μικροδιάλυσης και ανάλυσης της γονιδιακής έκφρασης έχουν δείξει ότι η μεταβολή της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας μπορεί να μην είναι ο άμεσος μηχανισμός δράσης της υψίσυχνης διέγερσης του υποθαλαμικού πυρήνα ενάντια στα Παρκινσονικά συμπτώματα. Αυτό ισχύει τουλάχιστον στα προχωρημένα στάδια της νόσου, όταν το πλήθος των ανέπαφων νευρώνων παραγωγής ντοπαμίνης είναι πολύ μικρό για να παρέχει μια κλινικά σχετική αύξηση στην παραγωγή ντοπαμίνης από το ραβδωτό. Η αποτελεσματικότητα της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης μπορεί να είναι μερικώς εξαρτώμενη από την ενεργοποίηση οδών παραγωγής GABA που βρίσκονται κοντά στον υποθαλαμικό πυρήνα.

Τέλος, μελέτες με τη χρήση λειτουργικής απεικόνισης δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια της εν τω βάθει διέγερσης υπάρχει δραστηριότητα στον θάλαμο, τα βασικά γάγγλια, το σωματοαισθητικό και τον κινητικό φλοιό και τη συμπληρωματική κινητική περιοχή, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν αναστέλλονται απλώς οι διεγερμένοι πυρήνες, παρά παράγουν ευοδωτική έξοδο που μεταδίδεται στους μη ενεργοποιημένους πυρήνες.

Συμπερασματικά, ο αποπολωτικός αποκλεισμός και η συναπτική αναστολή αποτελούν ελκυστικές υποθέσεις που υποστηρίζουν την ομοιότητα μεταξύ του θεραπευτικού οφέλους της εκτομής και της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στην αντιμετώπιση κινητικών διαταραχών. Δεν λαμβάνουν, όμως, υπόψη την ανεξάρτητη από την καταστολή σωματικής δραστηριότητας ενεργοποίηση του ευοδωτικού άξονα των νευρώνων προβολής.

Η απουσία αλληλεξάρτησης σωματικής και αξονικής δραστηριότητας προσφέρει μία λύση στις αντικρουόμενες μελέτες και υποστηρίζεται από δύο θεμελιώδεις ιδέες της εξωκυτταρικής διέγερσης:

- η έναρξη ενεργών δυναμικών προερχόμενων από εξωκυτταρική διέγερση λαμβάνει χώρα στον άξονα
- το κατώφλι ενεργοποίησης των αξονικών απολήξεων που προβάλλουν στην περιοχή γύρω από το ηλεκτρόδιο διέγερσης είναι μικρότερο από το κατώφλι άμεσης ενεργοποίησης των τοπικών νευρώνων, με αποτέλεσμα η συναπτική αναστολή να καταστέλλει τη σωματική πυροδότηση, αλλά να αφήνει ανεπηρέαστη τη μετάδοση μετασυναπτικών δυναμικών που παράγονται στον άξονα

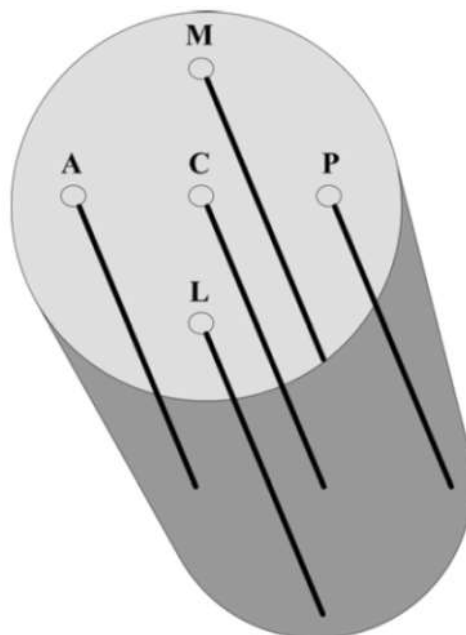
Πώς γίνεται, λοιπόν, η διέγερση της ευοδωτικής εξόδου των νευρώνων γύρω από τον πυρήνα να προσομοιώνει την θεραπευτική επίδραση της εκτομής; Μια εκδοχή είναι ότι οι ενεργοποιημένοι πυρήνες είναι ανίκανοι να υποστηρίξουν υψίσυχνη δραστηριότητα λόγω εξάντλησης νευροδιαβιβαστών, γεγονός που μελέτες έχουν απορρίψει. Επομένως, η μοναδική γενική υπόθεση που είναι συνεπής με όλα τα διαθέσιμα δεδομένα είναι **η επαγόμενη από τη διέγερση μεταβολή της παθολογικής δραστηριότητας του δικτύου**. Ενώ, όμως, η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση παρακάμπτει τα παθολογικά μοτίβα δραστηριότητας, τα επαγόμενα μοτίβα δεν είναι φυσιολογικά. Συνεπώς, παραμένει ανοιχτό το πρόβλημα της σύνδεσης των αποτελεσμάτων της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης με συγκεκριμένους θεραπευτικούς μηχανισμούς, ενώ παράλληλα είναι πιθανό ότι η δράση της γίνεται μέσω διαφορετικών μηχανισμών από αυτούς της εκτομής, παρά τις ομοιότητες που παρουσιάζουν στο τελικό αποτέλεσμα. [17]

Κεφάλαιο 4ο: Μεθοδολογία και Υλικό

4.1 Συλλογή δεδομένων

Τα δεδομένα που μελετήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής προέρχονται από μικροηλεκτροδιακές καταγραφές 18 ασθενών της Νευροχειρουργικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός (Διευθυντής: Καθ. Δ. Σακκάς) που πάσχουν από τη νόσο του Parkinson. Οι ασθενείς βρίσκονται υπό την εποπτεία του Δρ. Παντελή Στάθη, ειδικού νευρολόγου, υπεύθυνου της τοποθέτησης των ηλεκτροδίων διέγερσης στους ασθενείς.

Η διάταξη λήψης των καταγραφών είναι η **διάταξη «Ben Gun»** που επιτρέπει την ταυτόχρονη τοποθέτηση 5 παράλληλων μικροηλεκτροδίων (στην παράταξη που δίνεται στην παρακάτω εικόνα), δίνοντας τη δυνατότητα για σύγκριση των 5 καταγραφών μεταξύ τους. Η απόσταση μεταξύ του κεντρικού ηλεκτροδίου και κάθε περιφερικού ηλεκτροδίου είναι 2mm, ενώ η αναφορά σε κάθε ηλεκτρόδιο γίνεται με χρήση ανατομικών όρων σχετικής θέσης: **C (central)** για το **κεντρικό**, **A (anterior)** για το **έμπροσθεν**, **P (posterior)** για το **όπισθεν**, **M (medial)** για το **προς τα έσω**, **L (lateral)** για το **προς τα έξω** ηλεκτρόδιο. Η διάταξη προσαρμόζεται σε ένα στερεοτακτικό πλαίσιο και κινείται προς το εσωτερικό του εγκεφάλου ή αντίθετα, με βήματα σε κλίμακα χιλιοστού.



Εικόνα 12 Διάταξη «Ben Gun» [15]

Αφού οριοθετηθεί ο υποθαλαμικός πυρήνας όπως περιγράφηκε στην παράγραφο 3.1, αρχίζει η λήψη των καταγραφών, με κίνηση της διάταξης των 5 μικροηλεκτροδίων από τον εγκεφαλικό φλοιό προς τις εν τω βάθει δομές και εισαγωγή της στον υποθαλαμικό πυρήνα. Ο στόχος που έχει προκαθοριστεί όπως περιγράφηκε στην παράγραφο 3.1 σημειώνεται ως «σημείο 0mm», οι θέσεις μεταξύ στόχου και εγκεφαλικού φλοιού σημειώνονται με αρνητικό πρόσημο, ενώ οι θέσεις βαθύτερα του στόχου σημειώνονται με θετικό πρόσημο. Η κίνηση της διάταξης των μικροηλεκτροδίων γίνεται συνήθως με βήμα 0.5mm και λαμβάνονται περίπου 12 καταγραφές, αν και ο αριθμός ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος του υποθαλαμικού πυρήνα. Για κάθε τιμή βάθους λαμβάνεται μία ή περισσότερες καταγραφές του ηλεκτρικού δυναμικού της περιοχής σε συνάρτηση με το χρόνο για διάστημα περίπου 10 δευτερολέπτων.

4.2 Δυναμικά τοπικού πεδίου

Η πληροφορία των μικροηλεκτροδιακών εξωκυτταρικών καταγραφών αποτελείται από δύο συχνοτικές συνιστώσες:

- την υψίσυχνη (500–3000 Hz) **εκφορτιστική δραστηριότητα**, που αποτελείται από το σταθμισμένο άθροισμα των δυναμικών ενεργείας των νευρώνων σε ακτίνα 200μm γύρω από το ηλεκτρόδιο καταγραφής
- και τα **δυναμικά τοπικού πεδίου**, των οποίων το χαμηλό συχνοτικό περιεχόμενο (0–250 Hz) αντιπροσωπεύει διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά και εκφορτιστική δραστηριότητα των δενδριτών σε ακτίνα 0.5–3mm^[15] γύρω από το ηλεκτρόδιο καταγραφής.

Η εκφορτιστική δραστηριότητα αντιστοιχεί στην έξοδο του νευρώνα ενώ τα δυναμικά τοπικού πεδίου αντανakλούν όχι μόνο τα μετασυναπτικά δυναμικά (ευοδωτικά και ανασταλτικά) ενός πληθυσμού νευρώνων, αλλά και άλλες χαμηλής συχνότητας δραστηριότητες που δε σχετίζονται με συναπτικά γεγονότα, όπως εξαρτώμενες-από-τάση ταλαντώσεις της μεμβράνης και μεταδυναμικά εκφορτίσεων. ^[24]

Η σύνθετη φύση των δυναμικών τοπικού πεδίου κάνουν την ανάλυσή τους πολύπλοκη και οδηγούν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα τις διάφορες ερευνητικές ομάδες. Περιοχές με μεγαλύτερη τοπογραφική οργάνωση δημιουργούν

ενισχυμένο και ευκολότερα ερμηνεύσιμο σήμα δυναμικού τοπικού πεδίου. Ο υποθαλαμικός πυρήνας, όμως, όχι μόνο παρουσιάζει μικρό βαθμό οργάνωσης, αλλά έχει και διαστάσεις μικρότερες της περιοχής καταγραφής του μικροηλεκτροδίου, με αποτέλεσμα η σημασία των δυναμικών τοπικού πεδίου που καταγράφονται να είναι αμφιλεγόμενη. Επομένως, δεν μπορούμε να είμαστε σίγουροι ότι οι μικροηλεκτροδιακές καταγραφές της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης αντιστοιχούν σε τοπική δραστηριότητα και αποτελούν την είσοδο των νευρώνων του υποθαλαμικού πυρήνα. [15]

Με πρωτοπόρους τους Tsubokawa και Sutin το 1972 [25] και υποστηρικτές αρκετούς μεταγενέστερους ερευνητές [23, 26-32], έχει εδραιωθεί η άποψη ότι οι μεταβολές του δυναμικού τοπικού πεδίου εντός των πυρήνων των βασικών γαγγλίων, όπως ο υποθαλαμικός πυρήνας, φέρουν σημαντική πληροφορία για την αθροιστική δραστηριότητα των τοπικών νευρώνων και έχουν εκτενώς χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση του ρόλου του πυρήνα, από τον οποίο λαμβάνονται, στον έλεγχο και την παθοφυσιολογία της κίνησης. Η αντιστοίχιση του δυναμικού τοπικού πεδίου με τοπική δραστηριότητα, παρά τη σύνθετη φύση του σήματος, επιτρέπει την ισχυρή συσχέτισή του με τις μεταβολές στα προσυναπτικά και μετασυναπτικά ρεύματα της περιοχής γύρω από το ηλεκτρόδιο καταγραφής [31]. Έτσι, στην περιοχή κοντά στον υποθαλαμικό πυρήνα απ' όπου λαμβάνουμε τις καταγραφές, είναι δυνατό να θεωρηθεί ότι το δυναμικό τοπικού πεδίου αποτελεί την είσοδο των νευρώνων του πυρήνα. [15]

Τα δυναμικά τοπικού πεδίου καταλαμβάνουν ένα φάσμα διαφορετικών συχνοτήτων, το οποίο χωρίζεται σε ζώνες που συσχετίζονται με ευδιάκριτες καταστάσεις συμπεριφοράς, όπως αυτές περιγράφονται στην βιβλιογραφία του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Οι καταστάσεις αυτές πιστεύεται ότι πηγάζουν από διαφορετικού τύπου συμβάντα στους νευρώνες που πυροδοτούνται από διαφορετικά μονοπάτια επεξεργασίας πληροφορίας, όπως παραδείγματος χάριν αισθητήρια ή νευροτροποποιητικά μονοπάτια. [24] Σύμφωνα με τον Scherberg και τους συνεργάτες του, οι αισθητικοκινητικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού παρουσιάζουν έντονες διακυμάνσεις στη β – ζώνη συχνοτήτων, μεταξύ 15 και 40Hz, οι οποίες σχετίζονται με το σχεδιασμό και την προετοιμασία της κίνησης [33]. Σύμφωνα με τον Foffani και τους συνεργάτες του, ύστερα από μελέτη του

υποθαλαμικού πυρήνα ασθενών με νόσο Parkinson, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των διακυμάνσεων των δυναμικών τοπικού πεδίου και της εκπολωτικής δραστηριότητας ενός νευρώνα μέχρι και σε ένα ρυθμό που φτάνει μέχρι και τα 300 Hz [34]. Τέλος, σύμφωνα με τον Brown και τους συνεργάτες του η δραστηριότητα των δυναμικών τοπικού πεδίου στις συχνότητες 30 Hz, η οποία καταγράφεται κατά τη διάρκεια της επέμβασης τοποθέτησης της συσκευής DBS, είναι το αποτέλεσμα της εκπολωτικής δραστηριότητας αντίστοιχης συχνότητας (15-30 Hz) σε νευρώνες του STN [32].

4.3 Χαρακτηρισμός ασθενών

Οι ασθενείς που μελετήθηκαν χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το κλινικό αποτέλεσμα της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς των οποίων τα κινητικά συμπτώματα περιορίστηκαν χάρη στην εφαρμογή της εν των βάθει διέγερσης χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με **«καλή κλινική απόκριση»**, ενώ ασθενείς στους οποίους η εν τω βάθει διέγερση δεν είχε κάποια επίδραση ή παρουσιάστηκαν παρενέργειες που δεν επέτρεψαν ολοκληρωμένη διερεύνηση των παραμέτρων της διέγερσης προς βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με **«κακή κλινική απόκριση»**. Το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν περιλαμβάνει 8 ασθενείς με «καλή κλινική απόκριση» και 10 ασθενείς με «κακή».

Ο κάθε ασθενής έχει έναν κωδικό αριθμό αναφοράς. Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε διμερής νευροτροποποίηση, επομένως αποκτήθηκαν δεδομένα από τους υποθαλαμικούς πυρήνες και των δύο μερών του εγκεφάλου. Έτσι, τα δεδομένα κάθε ασθενή χωρίζονται σε δύο σύνολα, L (left) και R(right), ανάλογα με το ημισφαίριο του εγκεφάλου από το οποίο προέρχονται. Στο εξής, με τον όρο **περίπτωση** θα αναφερόμαστε στο ημισφαίριο ενός ασθενή X. Δηλαδή οι περιπτώσεις θα είναι της μορφής XL/XR.

4.4 Προεπεξεργασία δεδομένων

4.4.1 Προεπεξεργασία καταγραφών

Τα δεδομένα εξήχθησαν σε αρχεία txt ισάριθμα με το πλήθος των καταγραφών κάθε ασθενή με τη βοήθεια της εφαρμογής Leadpoint Export Utility και χωρίστηκαν σε φακέλους με τον κωδικό αριθμό του ασθενή. Η μορφή του ονόματος των αρχείων txt ήταν η εξής:

ΚωδικόςΑσθενή _ Ημισφαίριο _ Ηλεκτρόδιο _ ΑΑΚαταγραφής _ Βάθος.txt

επομένως το κάθε αρχείο txt αναφερόταν στο σήμα που ελήφθη σε συγκεκριμένο βάθος, από συγκεκριμένο ηλεκτρόδιο καταγραφής (C,A,P,M,L), από συγκεκριμένο ημισφαίριο (L/R) και από τον ασθενή με τον συγκεκριμένο κωδικό αριθμό και είχε αναγνωριστικό αύξοντα αριθμό καταγραφής.

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, έγινε ομαδοποίηση των καταγραφών με βάση το ηλεκτρόδιο προέλευσης και αντίστοιχος διαχωρισμός τους εντός του φακέλου του κάθε ασθενή σε 10 υποφακέλους, 5 για κάθε ημισφαίριο, καθένας εκ των οποίων αντιστοιχούσε σε ένα ηλεκτρόδιο.

Στη συνέχεια έγινε διαλογή των καταγραφών, ώστε να μελετηθούν μόνο εκείνες που παρέχουν χρήσιμη πληροφορία. Η πυροδότηση των νευρώνων στη β - ζώνη αποτελεί σύμπτωμα της νόσου Parkinson και παύει να υπάρχει όταν ο ασθενής κινείται ή κατόπιν της τοποθέτησης της συσκευής της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης [23]. Για αυτόν τον λόγο, αφαιρέθηκαν οι πολλαπλές καταγραφές στο ίδιο βάθος, διατηρώντας μόνο την αρχική, καθώς στις υπόλοιπες οι γιατροί επιτελούσαν δοκιμασίες κινητικότητας. Επίσης, αφαιρέθηκαν οι καταγραφές κατά τη διάρκεια των οποίων υπήρξε παθητική ή ενεργητική κίνηση του ασθενή.

4.4.2 Υπολογισμός της περιοχής εφαρμογής της διέγερσης

Εκτός από τα δεδομένα των καταγραφών, είχαμε στη διάθεσή μας από τον ειδικό νευρολόγο και σημαντικές πληροφορίες για την κάθε περίπτωση, όπως το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, τη σειρά κατάταξης των ηλεκτροδίων, τη θέση του βαθύτερου άκρου του ηλεκτροδίου που χρησιμοποιήθηκε, καθώς και τους

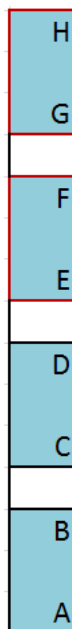
πόλους του ηλεκτροδίου που ενεργοποιήθηκαν. Η κατάταξη των ηλεκτροδίων, σύμφωνα με την εκτίμηση του ειδικού νευρολόγου, βασίστηκε στο πρότυπο εκφόρτισης των νευρώνων που καταγράφονται. Τα όρια του υποθαλαμικού πυρήνα ορίστηκαν από την ηλεκτροφυσιολογική χαρτογράφηση που προηγήθηκε.

Με αυτόν τον τρόπο, γνωρίζοντας τη θέση του βαθύτερου άκρου του ηλεκτροδίου, καθώς και τους ενεργοποιημένους πόλους του, υπολογίζεται η περιοχή εφαρμογής της διέγερσης ως εξής: Έστω ότι ενεργοποιούνται οι πόλοι EF και GH του ηλεκτροδίου, ενώ γνωρίζουμε ότι το σημείο A βρίσκεται σε βάθος βάθος_A . Το μήκος του πόλου, όπως αναφέρεται κ στην παράγραφο 3.1 είναι 1.5mm, ενώ η απόσταση μεταξύ των πόλων είναι 0.5mm. Επομένως η περιοχή εφαρμογής της διέγερσης είναι μεταξύ των σημείων E και H, τα οποία βρίσκονται στα εξής βάθη:

$$\text{βάθος}_E = \text{βάθος}_A - 2 \cdot 1.5\text{mm} - 2 \cdot 0.5\text{mm} \text{ και } \text{βάθος}_H = \text{βάθος}_E - 2 \cdot 1.5\text{mm} - 0.5\text{mm}$$

ή ισοδύναμα

$$\text{βάθος}_E = \text{βάθος}_A - 4\text{mm} \text{ και } \text{βάθος}_H = \text{βάθος}_E - 3.5\text{mm}.$$



Εικόνα 13 Οι τέσσερις πόλοι του ηλεκτροδίου με σημειωμένα τα άκρα του κάθε πόλου. Με κόκκινο σημειώνονται οι πόλοι που ενεργοποιούνται.

4.5 Φασματική ανάλυση καταγραφών

4.5.1 Εκτίμηση φάσματος

Η πυκνότητα φάσματος ισχύος (Power Spectral Density – PSD) για ένα σήμα ορίζεται ως ο μετασχηματισμός Fourier της συνάρτησης αυτοσυσχέτισης. Για την εκτίμηση της PSD μιας στατικής υπό την ευρεία έννοια στοχαστικής ανέλιξης, μπορούμε είτε να υπολογίσουμε τον DFT του σήματος και μετά να λάβουμε κάποια μορφή μέσης τιμής είτε, εναλλακτικά, να εκτιμήσουμε τη συνάρτηση αυτοσυσχέτισης χρησιμοποιώντας κάποια μορφή μέσης τιμής και μετά να υπολογίσουμε τον DFT. Αμφότερες οι προσεγγίσεις οδηγούν στους κλασικούς «μη παραμετρικούς» αλγόριθμους εκτίμησης της PSD.

Ο απλούστερος εκτιμητής είναι το **περιοδόγραμμα**. Συνίσταται στο να ληφθεί ο DTFT των δειγμάτων του σήματος και μετά να υψωθεί στο τετράγωνο το μέτρο του αποτελέσματος. Το περιοδόγραμμα είναι πολωμένος εκτιμητής της PSD. Αυτό οδηγεί στην εμφάνιση διαρροής φάσματος και συνεπώς σε απώλεια διακριτικής ικανότητας.

Για να μειωθεί η πόλωση του εκτιμητή μπορεί να χρησιμοποιηθεί το **τροποποιημένο περιοδόγραμμα**, το οποίο συνίσταται στην εφαρμογή ενός παραθύρου στο πεδίο του χρόνου πριν τον υπολογισμό του DFT. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της φασματικής διαρροής. Το τροποποιημένο περιοδόγραμμα είναι και αυτό πολωμένος εκτιμητής αν και λιγότερο σε σχέση με το απλό περιοδόγραμμα. Επιπλέον, πρέπει να γίνει κανονικοποίηση του αποτελέσματος για να ληφθεί υπόψη η απώλεια ισχύος λόγω του παραθύρου. Η μεταβλητότητα του τροποποιημένου περιοδογράμματος παραμένει περίπου ίδια με αυτή του απλού, οπότε δεν υπάρχει κέρδος ως προς αυτό το σημείο. Για να μειωθεί η μεταβλητότητα της εκτίμησης θα πρέπει να ληφθεί κάποιου είδους μέσος όρος. Η μέθοδος Bartlett για τη μείωση της μεταβλητότητας συνίσταται στον τεμαχισμό του σήματος σε K μη χρονικά επικαλυπτόμενα διαστήματα μήκους L , στον υπολογισμό του περιοδογράμματος για κάθε τμήμα χωριστά και τέλος στη λήψη της μέσης τιμής των περιοδογραμμάτων ως εκτιμητή της PSD. Η λήψη της μέσης τιμής των τροποποιημένων περιοδογραμμάτων έχει την τάση να μειώσει τη μεταβλητότητα

του εκτιμητή σε σχέση με τον υπολογισμό ενός μόνο περιοδογράμματος βάσει όλων των δεδομένων.

Βλέπουμε, επομένως, ότι η **εφαρμογή παραθύρου** εξυπηρετεί στη μείωση της πόλωσης και ότι η **λήψη μέσης τιμής** μειώνει τη μεταβλητότητα της εκτίμησης. Ο **εκτιμητής Welch** για την PSD εφαρμόζει και τις δύο τεχνικές. Η μέθοδος συνίσταται στον χωρισμό των δειγμάτων σε (πιθανώς επικαλυπτόμενα) τμήματα, τον υπολογισμό του τροποποιημένου περιοδογράμματος για κάθε τμήμα και τη λήψη της μέσης τιμής των ως εκτίμηση της PSD. Η συνάρτηση `pwelch` σε περιβάλλον MatLab (The MathWorks, Natick, MA), εάν δεν ορισθούν διαφορετικές παράμετροι, χωρίζει τα δεδομένα σε 8 τμήματα με επικάλυψη 50% μεταξύ τους και εφαρμόζει παράθυρο Hamming για να υπολογίσει το τροποποιημένο περιοδογράμμα κάθε τμήματος. Παρότι η επικάλυψη των παραθύρων τείνει να εισάγει περιττή πληροφορία, το αποτέλεσμα ελαχιστοποιείται με τη χρήση μη ορθογωνικών παραθύρων που μειώνει τη σημασία των ακραίων δειγμάτων εκεί που τα τμήμα επικαλύπτονται. Η χρήση μικρότερων σειρών και μη ορθογωνικών παραθύρων βελτιώνει τη μεταβλητότητα της εκτίμησης, όμως η διακριτική ικανότητα μειώνεται. Επομένως, μεγαλώνοντας το μέγεθος του τμήματος βελτιώνουμε τη διακριτική ικανότητα, ενώ μεγαλώνοντας το πλήθος των τμημάτων έχουμε πιο συνεπή εκτίμηση. ^[18]

4.5.2 Εφαρμογή του εκτιμητή Welch

Η φασματική ανάλυση των καταγραφών έγινε σε περιβάλλον MatLab (The MathWorks, Natick, MA) και η εκτίμηση φάσματος με χρήση του εκτιμητή Welch που περιγράφηκε παραπάνω. Η εντολή είχε τη μορφή:

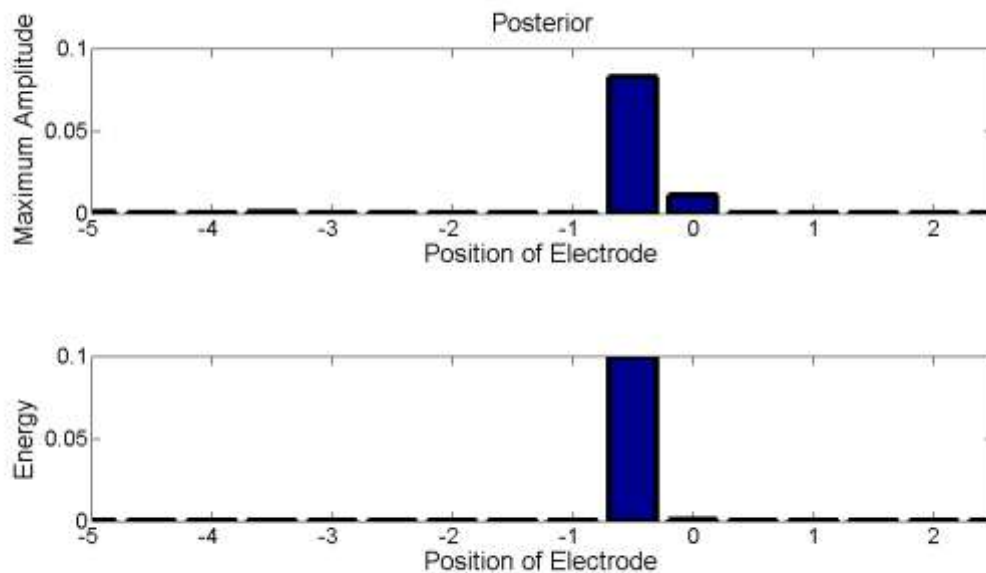
$$[P_{xx},f] = \text{pwelch}(\text{data},2^{13},2^{12},2^{13},12000)$$

όπου P_{xx} το διάνυσμα των τιμών εκτίμησης πυκνότητας φάσματος ισχύος του σήματος της καταγραφής, f το διάνυσμα των αντίστοιχων συχνοτήτων, `data` το σήμα στο πεδίο του χρόνου, ενώ το μήκος του προαναφερθέντος παραθύρου Hamming είναι 2^{13} δείγματα, με επικάλυψη 2^{12} δειγμάτων μεταξύ των τμημάτων. Χρησιμοποιήθηκαν 2^{13} σημεία του FFT για τον υπολογισμό του εκτιμητή και συχνότητα δειγματοληψίας ίση με 12kHz.

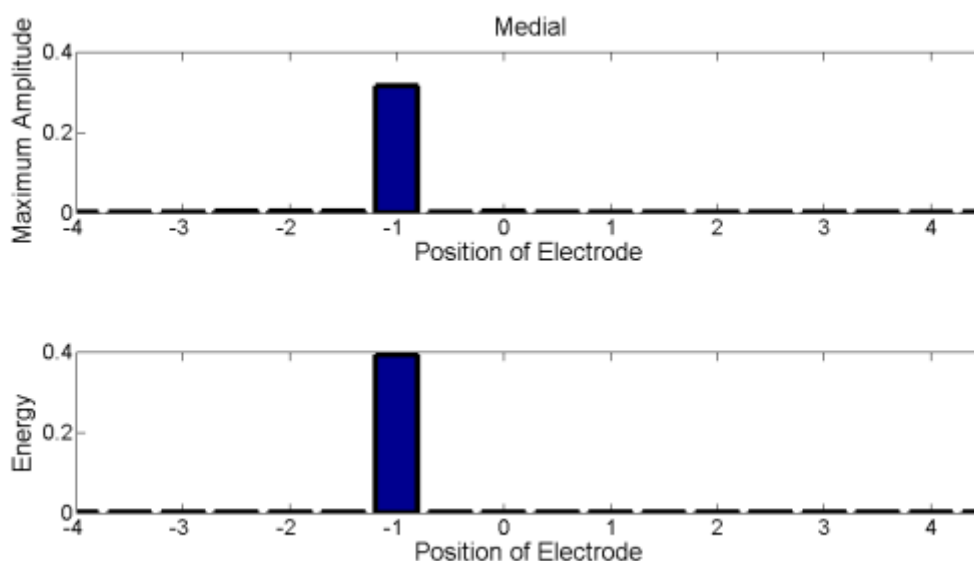
4.5.3 Μελέτη σε ζώνες συχνοτήτων

Η μελέτη έγινε σε δύο ζώνες συχνοτήτων, τη β (10 – 45 Hz) και τη γ (40 – 100 Hz). Σε ορισμένους ασθενείς, λόγω της παθοφυσιολογικής συμπεριφοράς των νευρώνων, παρατηρήθηκε ύπαρξη ενέργειας στα όρια των διαστημάτων που ορίζουν την κάθε ζώνη. Για το λόγο αυτό η μελέτη έγινε σε διαστήματα περισσότερο διευρυμένα από τα συνήθη διαστήματα που αντιστοιχούν στη β και τη γ – ζώνη.

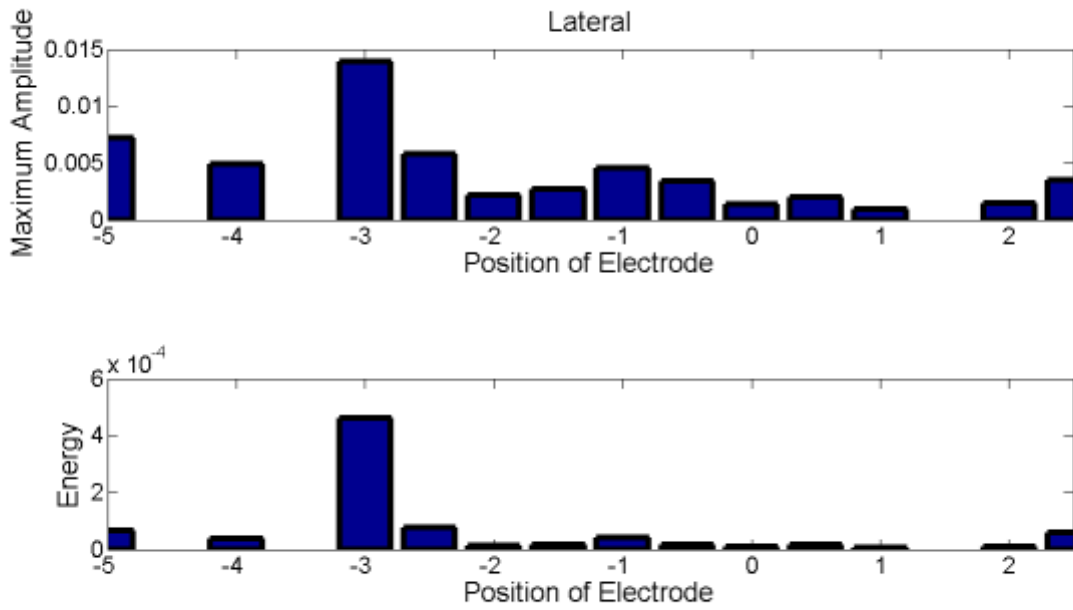
Ύστερα από την εφαρμογή του εκτιμητή Welch έγινε διαχωρισμός των δεδομένων που ανήκουν στην κάθε ζώνη συχνοτήτων και έπειτα υπολογίστηκε η ενέργεια του σήματος και τα μέγιστα πλάτη κορύφωσης για κάθε βάθος.



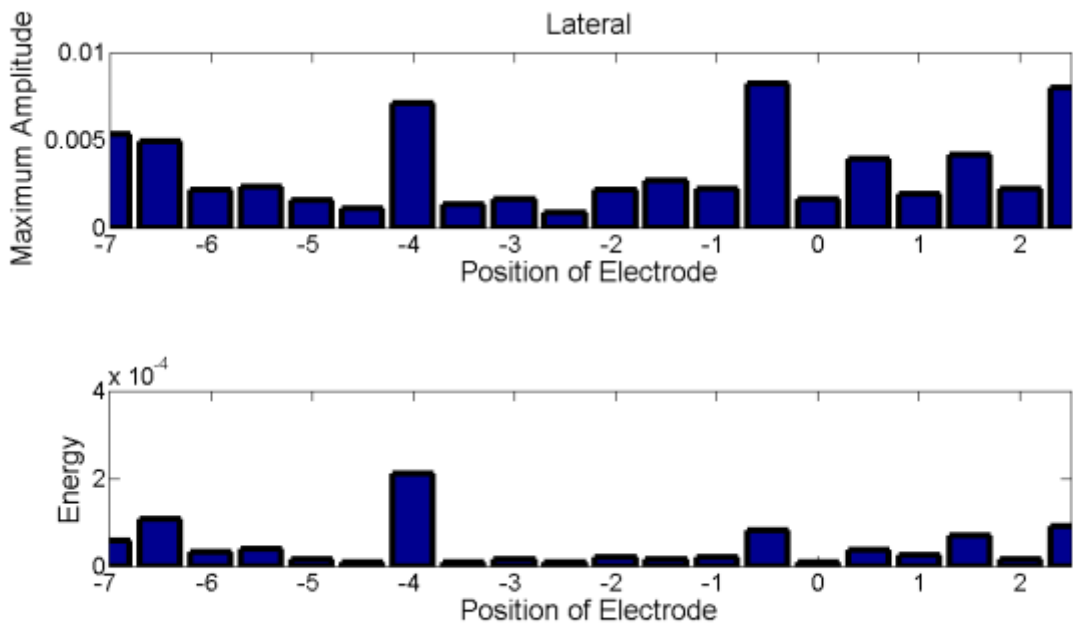
Εικόνα 15 Διάγραμμα της ενέργειας του σήματος και του μέγιστου πλάτους κορύφωσης για κάθε βάθος, για τον ασθενή 86 και το ηλεκτρόδιο P στο αριστερό ημισφαίριο.



Εικόνα 14 Διάγραμμα της ενέργειας του σήματος και του μέγιστου πλάτους κορύφωσης για κάθε βάθος, για τον ασθενή 81 και το ηλεκτρόδιο M στο δεξί ημισφαίριο.

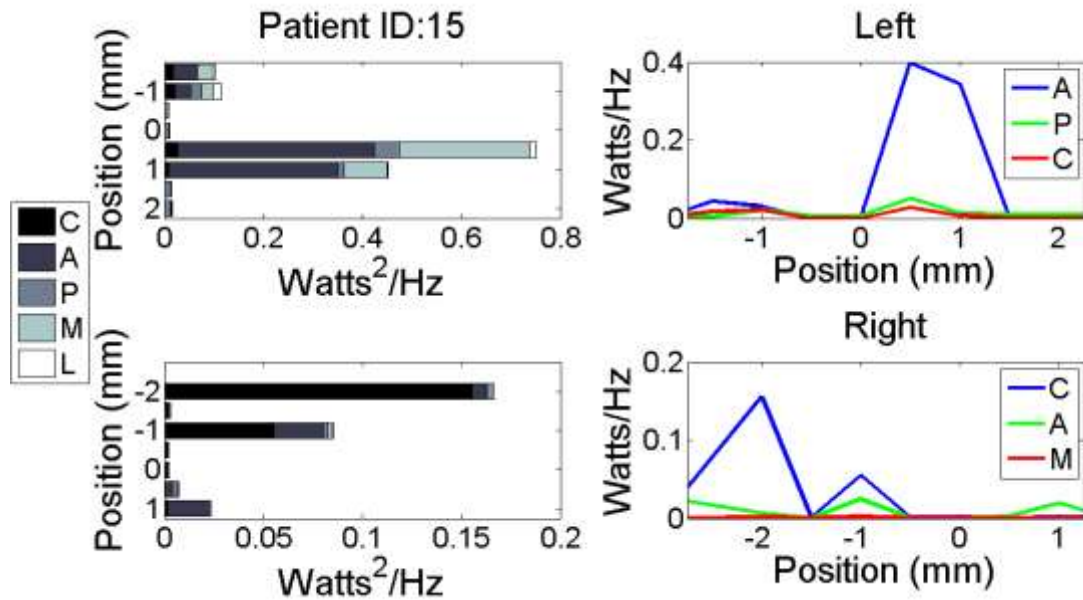


Εικόνα 16 Διάγραμμα της ενέργειας του σήματος και του μέγιστου πλάτους κορύφωσης για κάθε βάθος, για τον ασθενή 97 και το ηλεκτρόδιο L στο αριστερό ημισφαίριο

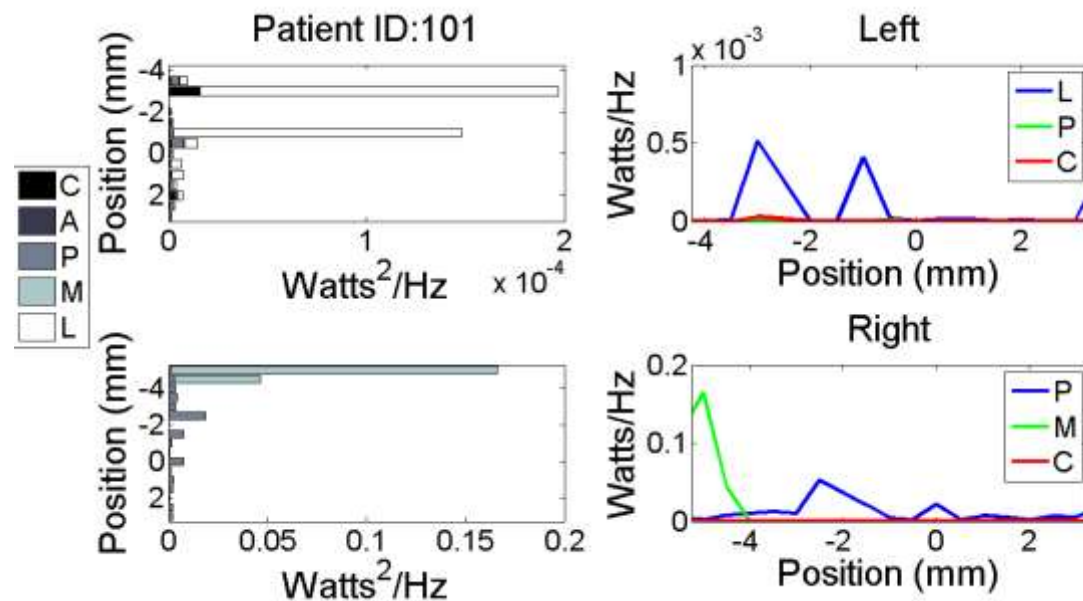


Εικόνα 17 Διάγραμμα της ενέργειας του σήματος και του μέγιστου πλάτους κορύφωσης για κάθε βάθος, για τον ασθενή 100 και το ηλεκτρόδιο L στο δεξί ημισφαίριο.

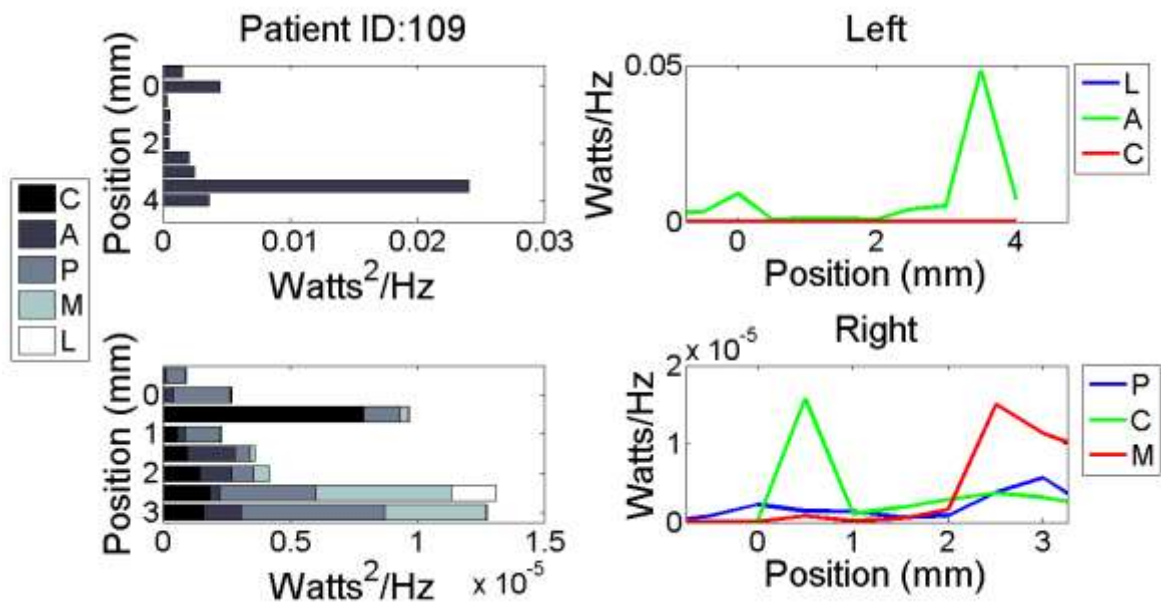
Κατόπιν, για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με την εκτίμηση του ειδικού νευρολόγου, απεικονίστηκαν συγκριτικά τα μέγιστα πλάτη και οι ενέργειες των σημάτων στα διάφορα βάθη. Παραδείγματα παρουσιάζονται παρακάτω. Το πάνω ζευγάρι διαγραμμάτων αντιστοιχεί στο αριστερό ημισφαίριο, ενώ το κάτω στο δεξί.



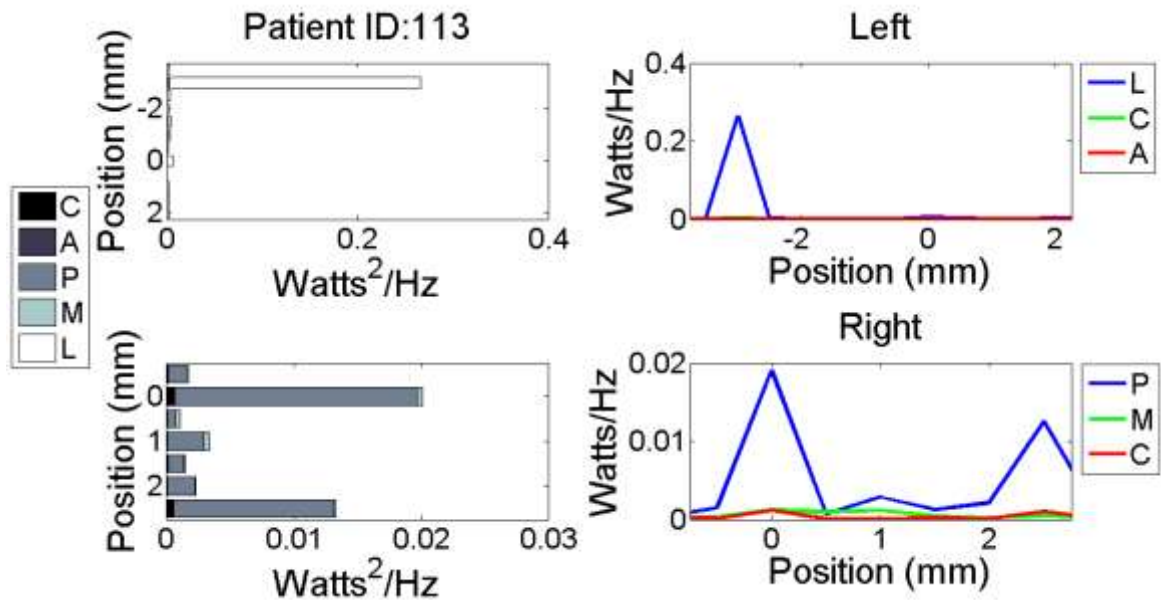
Εικόνα 18 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 15.



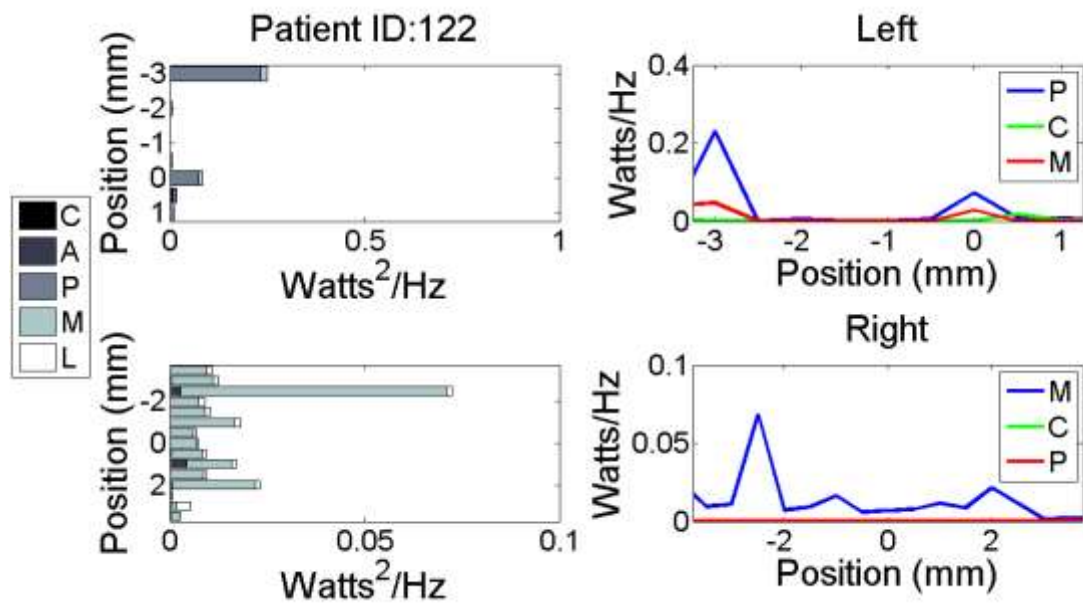
Εικόνα 19 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 101.



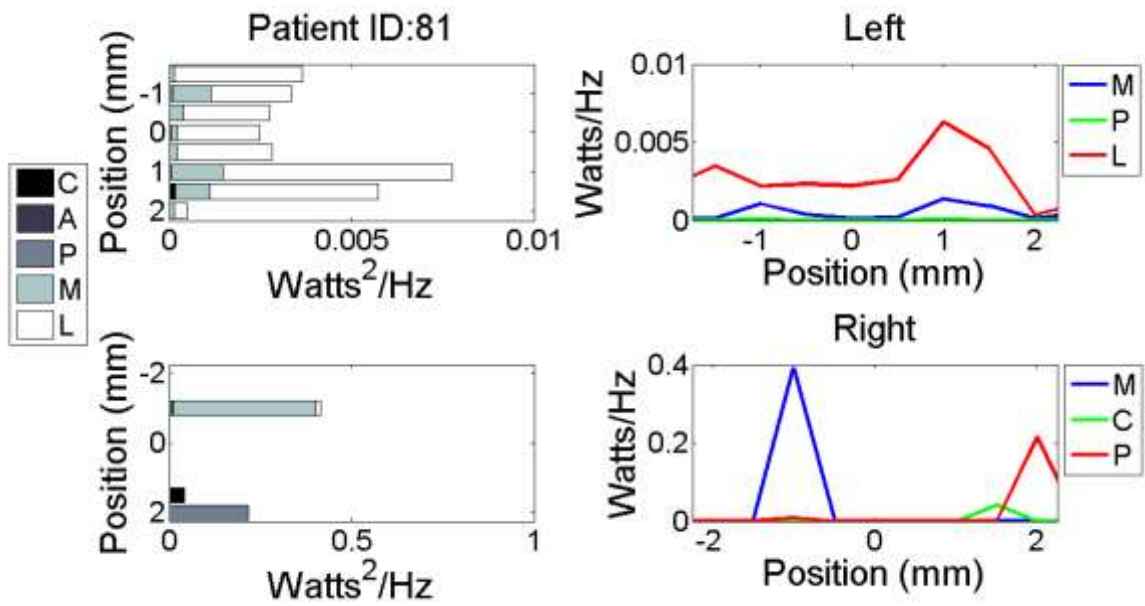
Εικόνα 21 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 109.



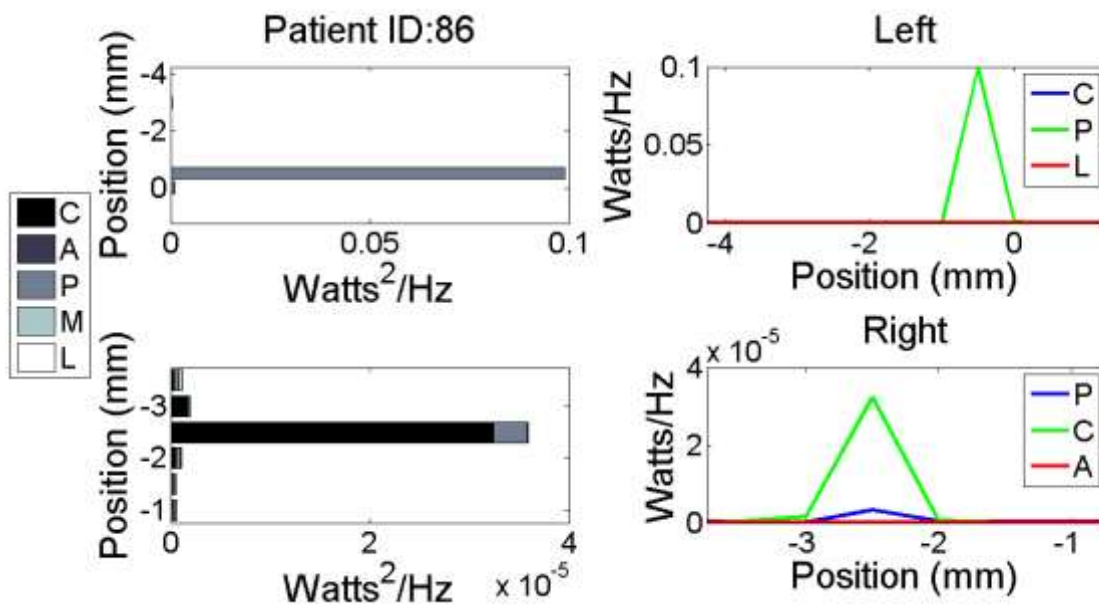
Εικόνα 20 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 113.



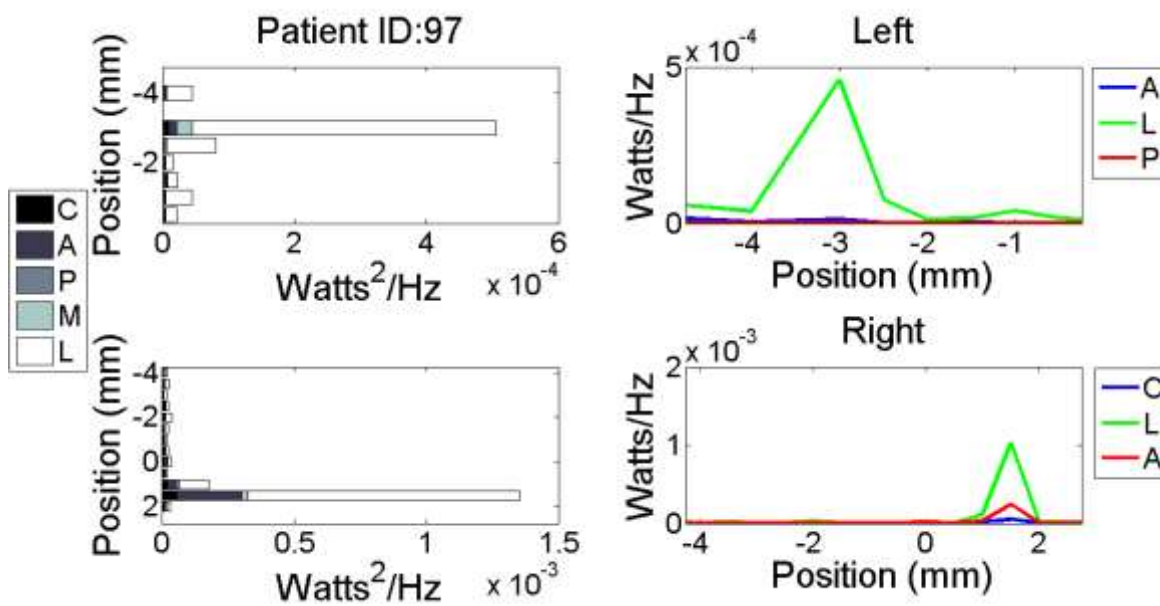
Εικόνα 22 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 122.



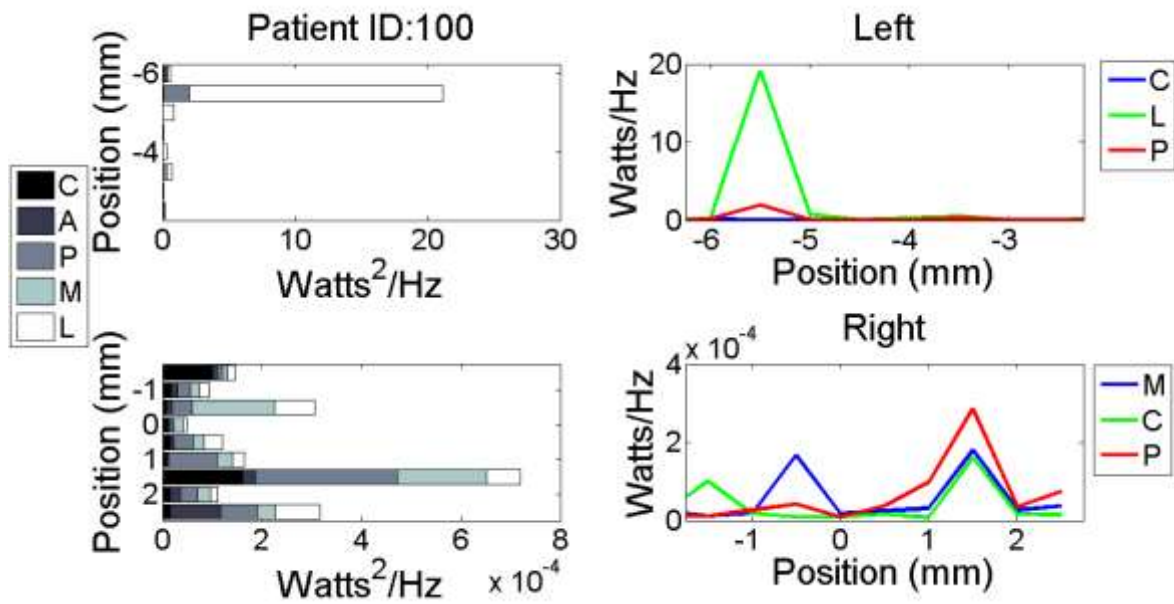
Εικόνα 23 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 81.



Εικόνα 24 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 86.

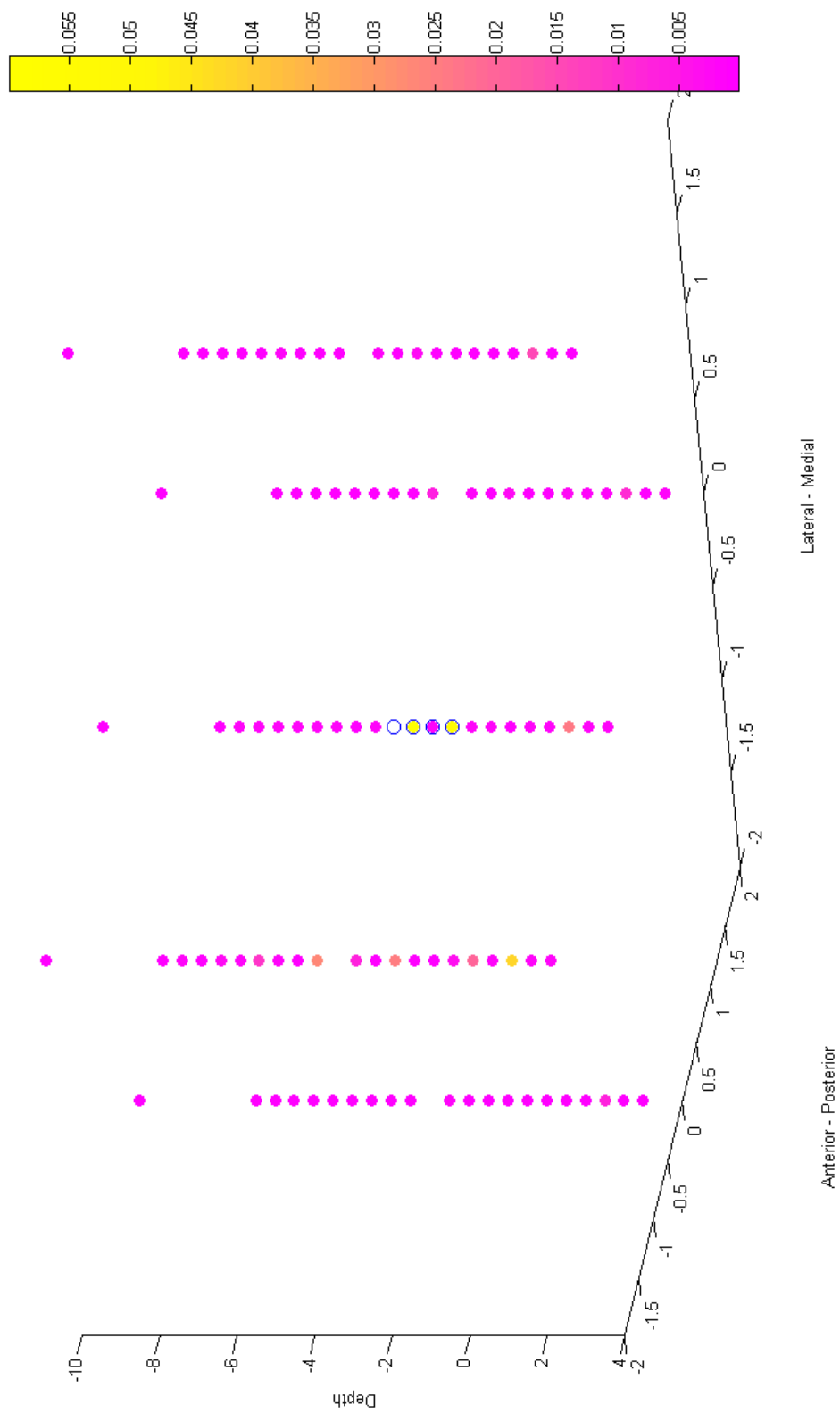


Εικόνα 25 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 97.

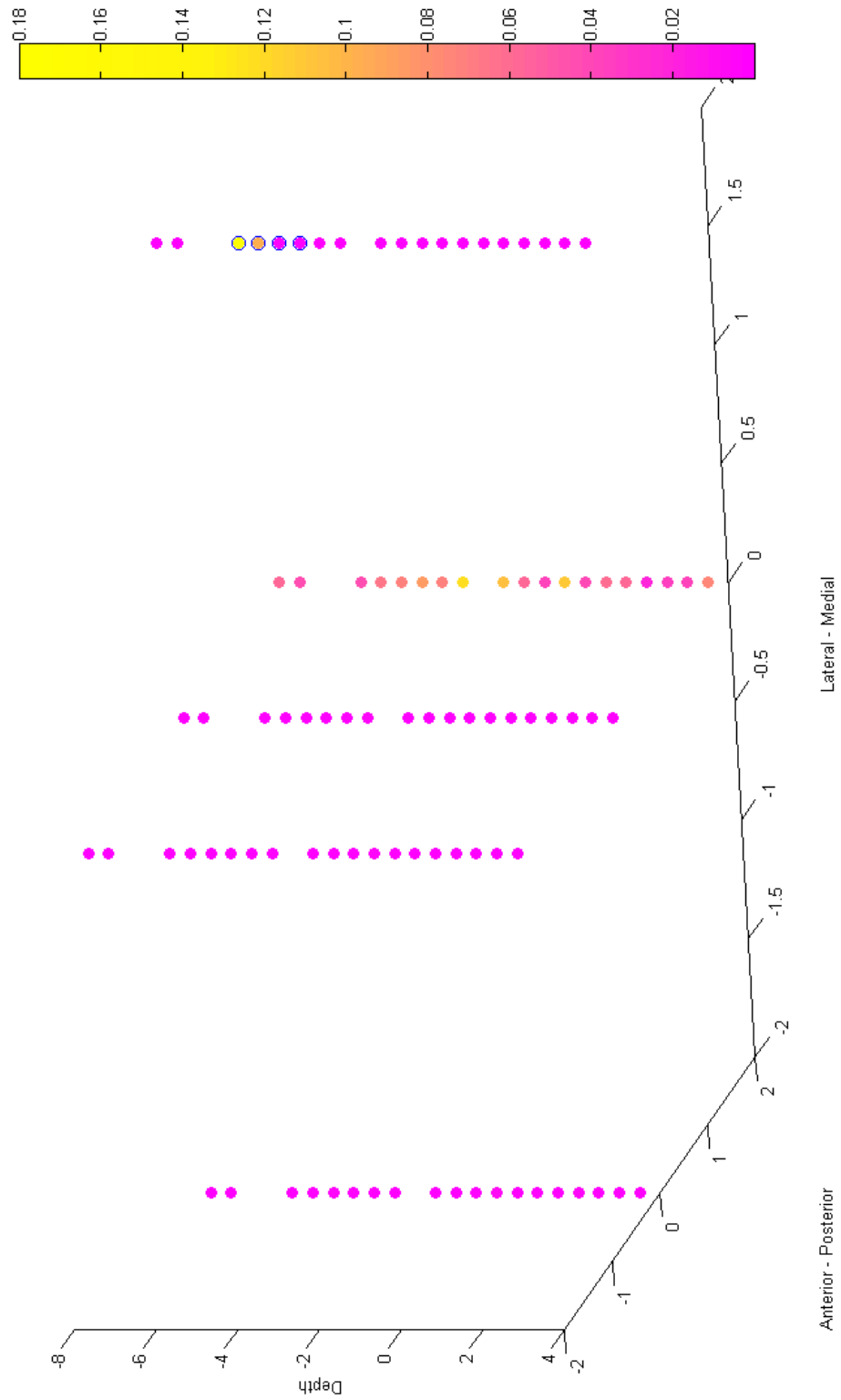


Εικόνα 26 Συγκριτική απεικόνιση ενέργειας για όλα τα ηλεκτρόδια και μέγιστου πλάτους κορύφωσης για τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια σύμφωνα με τον ειδικό νευρολόγο, για τον ασθενή 100.

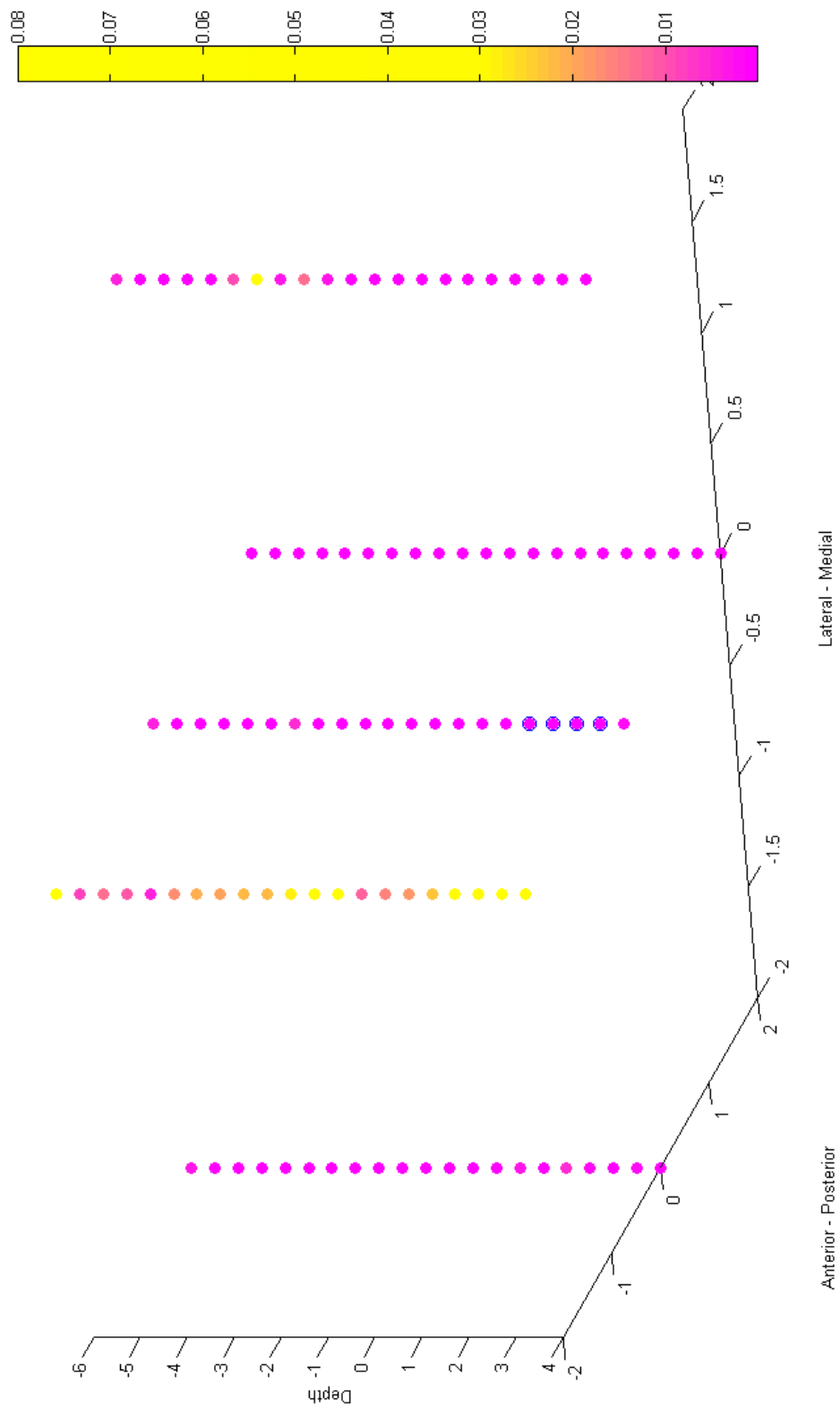
Τέλος, έγινε τρισδιάστατη απεικόνιση των δεδομένων με χρωματική κωδικοποίηση που αναδεικνύει την κλιμάκωση των μέγιστων πλατών κορύφωσης στη β - ζώνη συχνοτήτων. Ταυτόχρονα, απεικονίζεται η περιοχή εφαρμογής της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης. Όπως βλέπουμε και στα σχήματα, τα σφαιρικά σημεία αντιστοιχούν στα διάφορα βάθη κατά μήκος των ηλεκτροδίων και το χρώμα του καθενός εξαρτάται από την τιμή του πλάτους σε εκείνο το σημείο, ενώ χρωματική κλίμακα δείχνει την αντιστοίχιση των διάφορων αποχρώσεων στις τιμές πλάτους. Η περιοχή εφαρμογής της διέγερσης σημειώνεται με κύκλους χρώματος μπλε γύρω από τα αντίστοιχα σημεία.



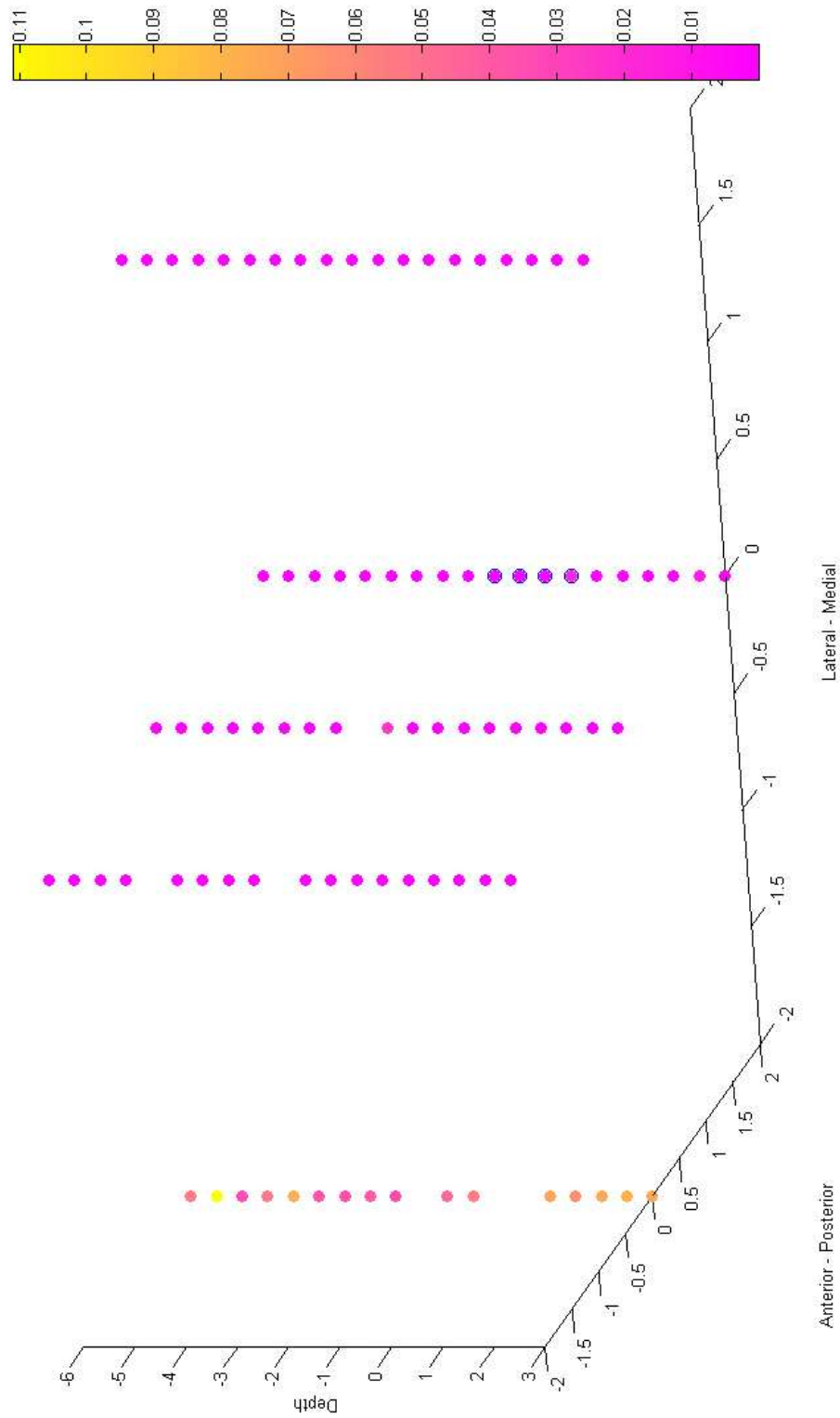
Εικόνα 27 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 15 και το δεξί ημισφαίριο



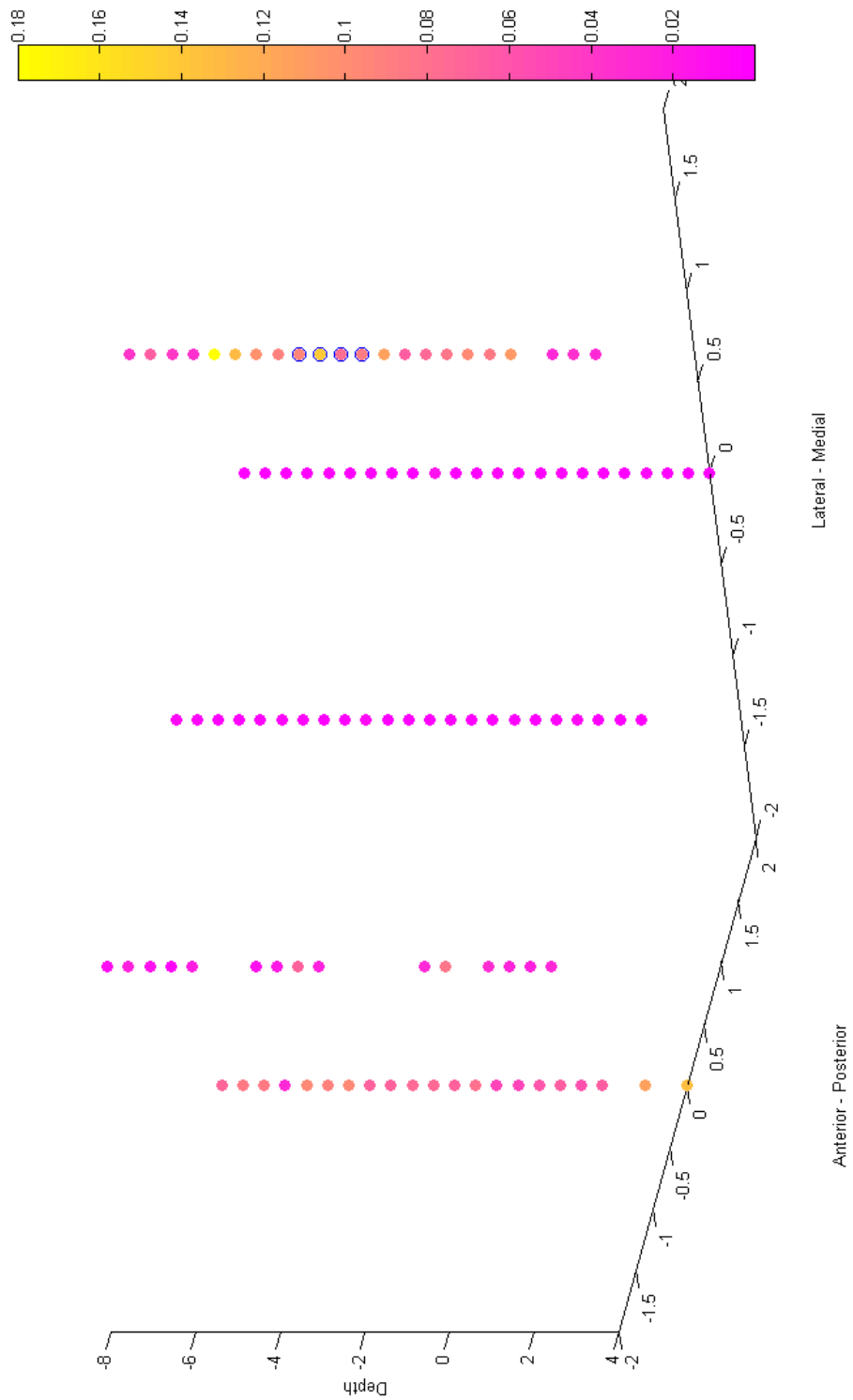
Εικόνα 28 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 101 και το δεξί ημισφαίριο



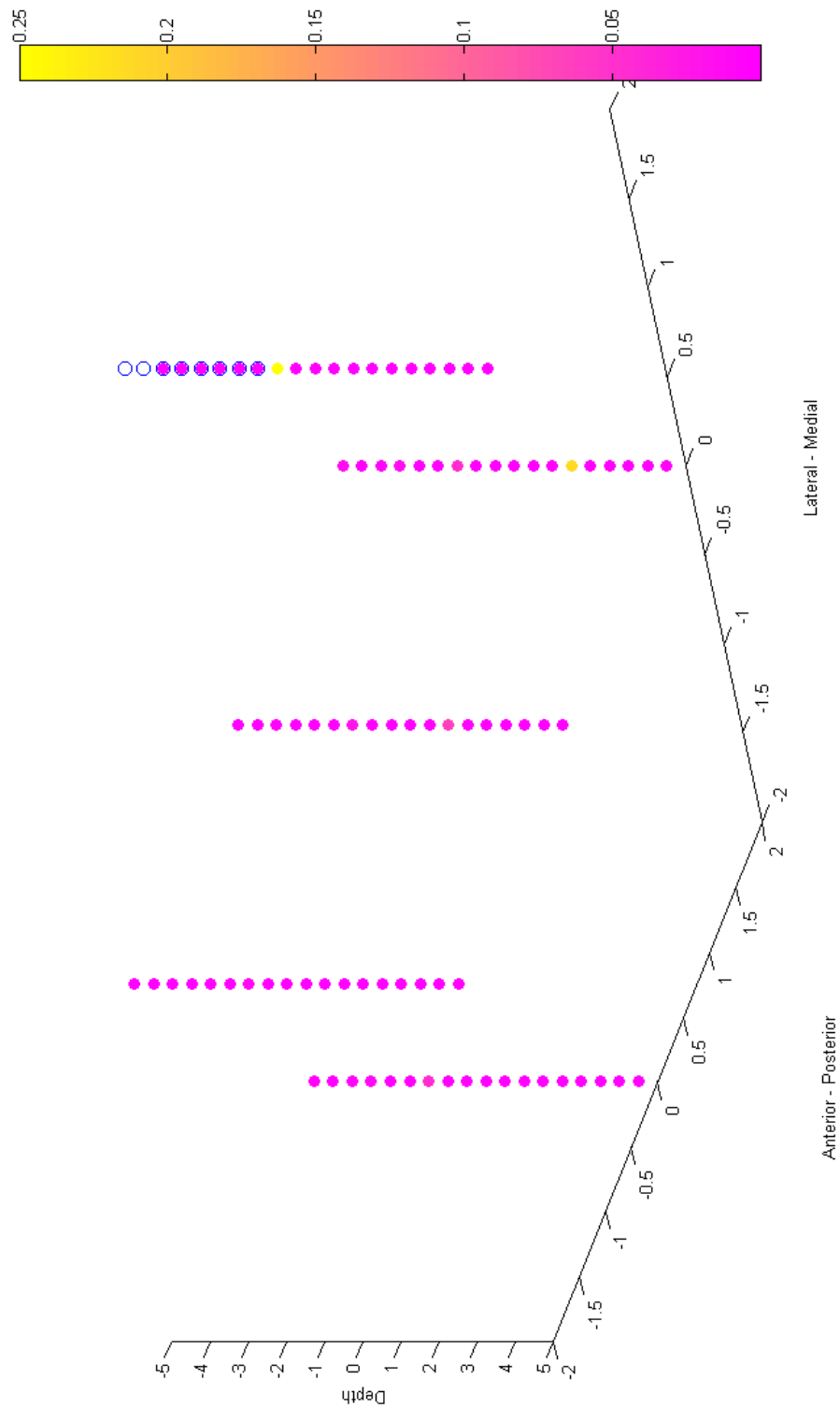
Εικόνα 29 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 109 και το αριστερό ημισφαίριο



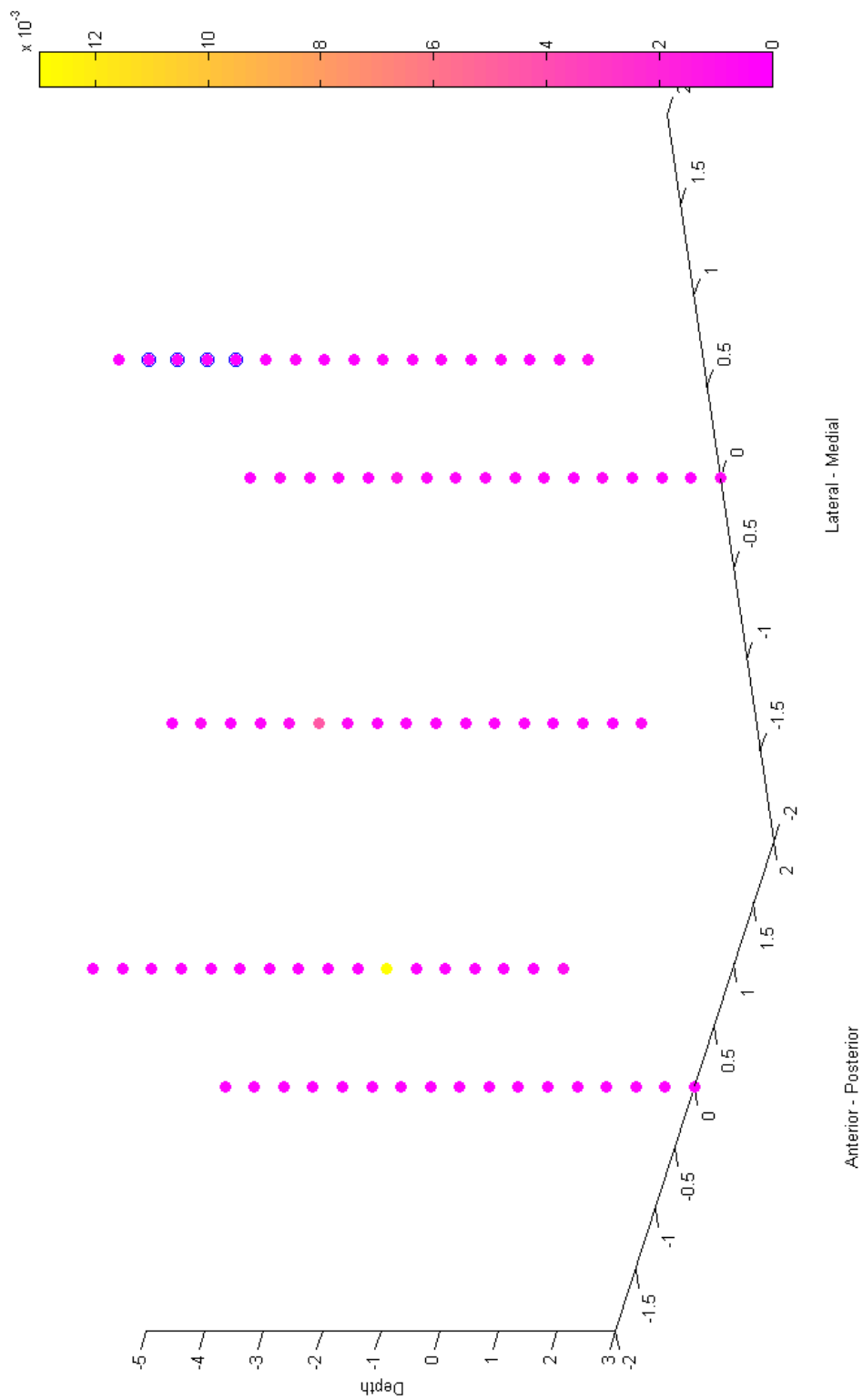
Εικόνα 30 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 113 και το δεξί ημισφαίριο



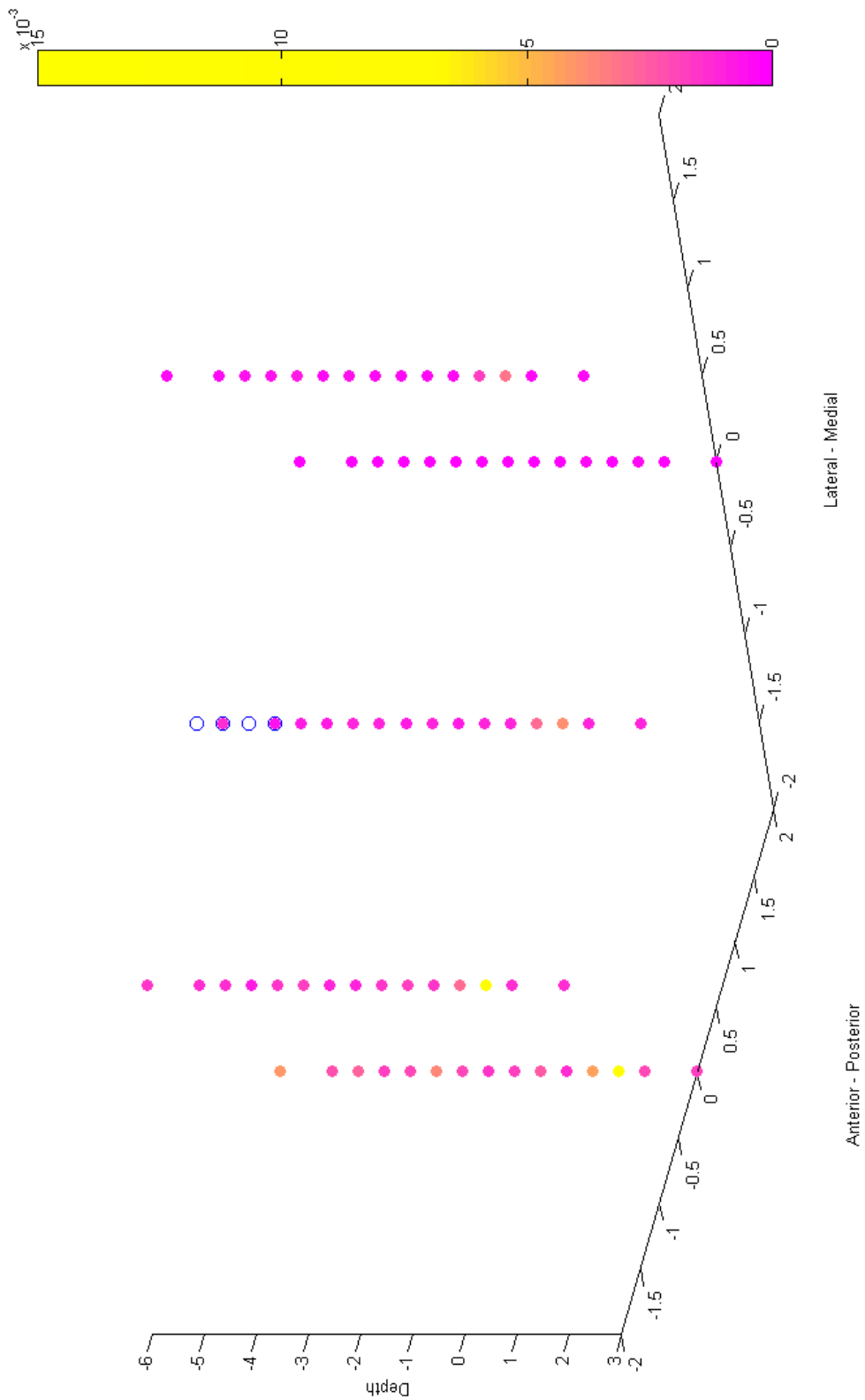
Εικόνα 31 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 122 και το δεξί ημισφαίριο



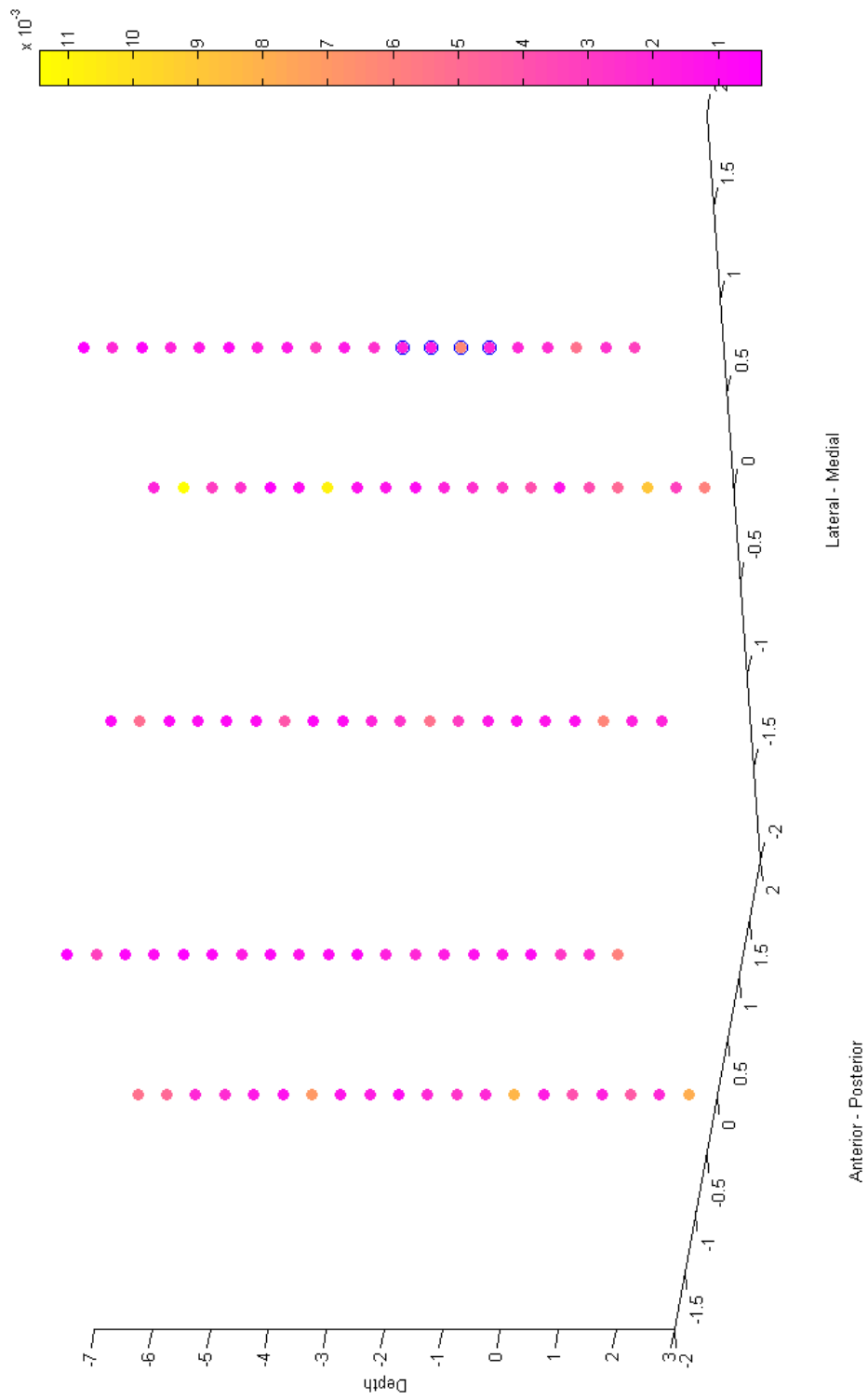
Εικόνα 32 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 81 και το δεξί ημισφαίριο



Εικόνα 33 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 86 και το δεξί ημισφαίριο



Εικόνα 34 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 97 και το δεξί ημισφαίριο



Εικόνα 35 Τρισδιάστατη απεικόνιση των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών για τον ασθενή 100 και το δεξί ημισφαίριο

4.6 Στατιστικός έλεγχος αποτελεσμάτων

Για να μπορέσουμε να υποστηρίξουμε την υπόθεση ότι καλό κλινικό αποτέλεσμα θα έχουμε όταν υπάρχει μέγιστη κορύφωση του πλάτους στη β – ζώνη συχνοτήτων στην περιοχή όπου εφαρμόζεται η διέγερση, πρέπει να δείξουμε ότι τα δύο σύνολα των ασθενών έχουν **στατιστικά σημαντική διαφορά** μεταξύ τους. Για το λόγο αυτό υπολογίζουμε μία μετρική για την κάθε περίπτωση, δηλαδή ένα κριτήριο στο οποίο θα βασίζεται ο διαχωρισμός των δύο συνόλων, και στη συνέχεια θα εφαρμόσουμε στατιστικό έλεγχο ο οποίος θα αποδείξει τη στατιστική διαφορά των δύο συνόλων των ασθενών.

Η **μετρική** που χρησιμοποιούμε είναι η απόσταση του κέντρου της περιοχής εφαρμογής της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης από το βάθος εμφάνισης της μέγιστης κορύφωσης στη β - ζώνη συχνοτήτων, όπως αυτό έχει επιλεχθεί στους παραπάνω πίνακες. Περιμένουμε ότι στους ασθενείς με καλό κλινικό αποτέλεσμα η μετρική αυτή θα λαμβάνει μικρές τιμές, ενώ στους ασθενείς με μη ικανοποιητικό κλινικό αποτέλεσμα οι τιμές της θα είναι μεγάλες. Όπως θα δούμε στους πίνακες παρακάτω, αυτό εν γένει ισχύει, με την ταυτόχρονη παρουσία εξαιρέσεων στις οποίες παραδείγματος χάριν έχουμε καλό κλινικό αποτέλεσμα χωρίς να υπάρχει μέγιστη κορύφωση σε μικρή απόσταση από την περιοχή διέγερσης ή υπάρχει μέγιστη κορύφωση αλλά ο ασθενής ανήκει στους ασθενείς με κακή κλινική απόκριση. Αυτές οι περιπτώσεις, αν και λίγες στον αριθμό, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον και έχουν προτεραιότητα ώστε να μελετηθούν ξεχωριστά στο άμεσο μέλλον.

Στον υπολογισμό της μετρικής, όπως φαίνεται στα αντίστοιχα σχήματα, συμπεριλαμβάνεται και ο υπολογισμός της απόστασης μεταξύ του ηλεκτροδίου στο οποίο εφαρμόζεται η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση και του ηλεκτροδίου στο οποίο εντοπίζεται η μέγιστη κορύφωση, d2. Με βάση τη διάταξη «Ben Gun» (παραγράφος 4.1), η απόσταση των ηλεκτροδίων A,P,M,L από το κεντρικό C είναι 2mm, οι αποστάσεις AP,AM,AL,PM,PL,ML είναι $\sqrt{8}$ mm, ενώ οι αποστάσεις AP,ML είναι 4mm.

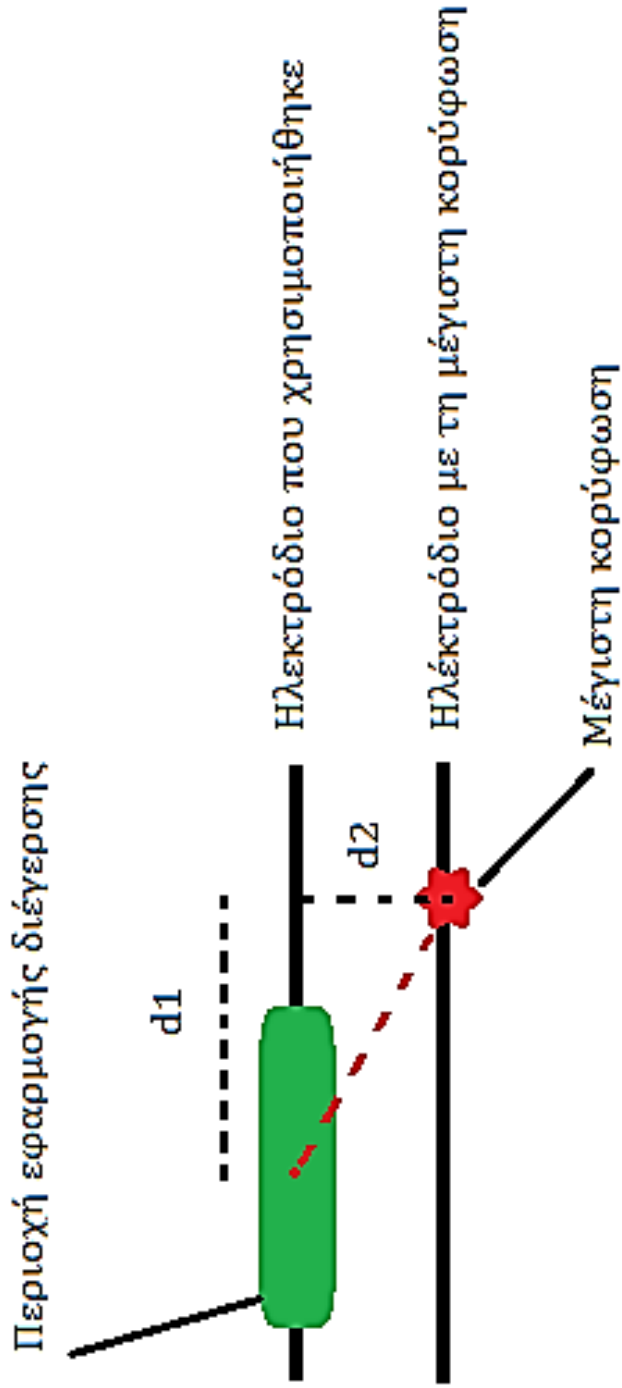
Στην περίπτωση που άλλο ηλεκτρόδιο χρησιμοποιήθηκε και όχι αυτό στο οποίο παρατηρήθηκε η μέγιστη κορύφωση, η μετρική υπολογίσθηκε με χρήση πυθαγορείου θεωρήματος, ως:

$$\mu = \sqrt{d_1^2 + d_2^2}$$

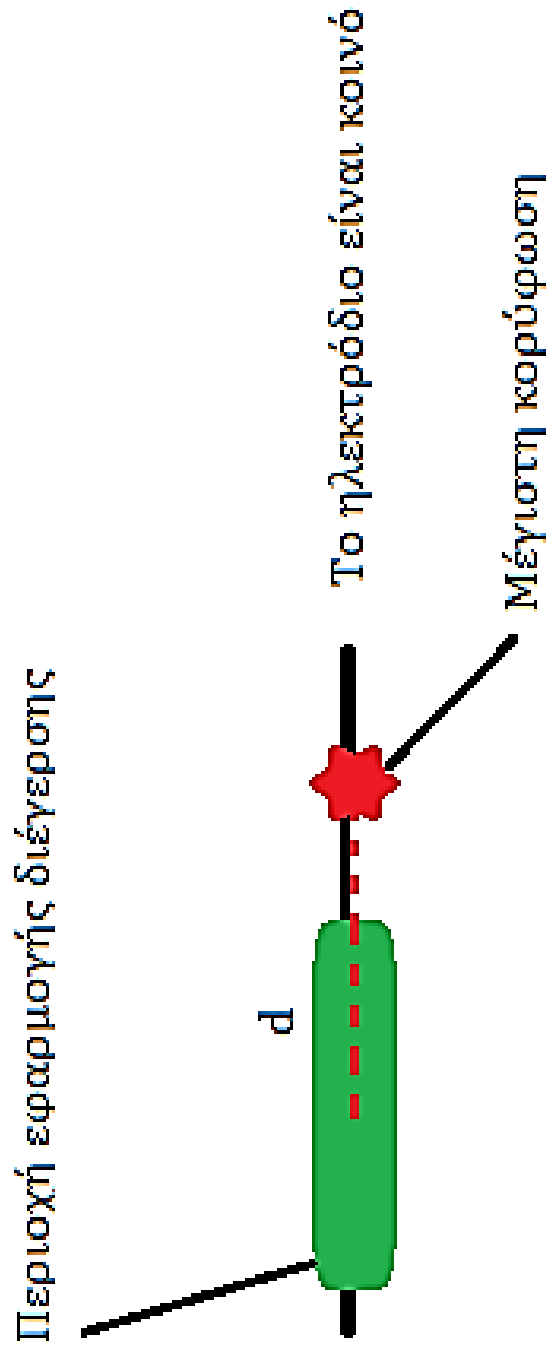
ενώ στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε το ηλεκτρόδιο στο οποίο παρατηρήθηκε η μέγιστη κορύφωση, η μετρική υπολογίσθηκε ως η απόσταση:

$$\mu = d$$

Στη συνέχεια, στα δύο διανύσματα με τις τιμές της μετρικής για τα δύο σύνολα ασθενών εφαρμόζουμε στατιστικό έλεγχο με χρήση **t - τεστ** στα δύο ανεξάρτητα δείγματα. Σε ένα στατιστικό t - τεστ δύο ανεξάρτητων δειγμάτων υπάρχει μια **μηδενική υπόθεση, H₀**, που υποστηρίζει ότι δεν υφίσταται διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των δύο πληθυσμών. Σκοπός μας είναι να μπορέσουμε να απορρίψουμε την υπόθεση H₀, με ασφάλεια που εκφράζεται μέσω της **p - value**. Η p - value ή ισοδύναμα ο βαθμός σημαντικότητας των τιμών των δειγμάτων που εξετάζουμε εκφράζει την πιθανότητα, δεδομένου ότι ισχύει η H₀, να εμφανιστεί ένα τόσο ή ακόμη και πιο «ακραίο» δείγμα από αυτό που εμφανίστηκε. Διαισθητικά, αν η p - value είναι «κοντά» στο 0 τότε συμπεραίνουμε ότι είναι «απίθανο», δεδομένης της H₀, να εμφανιστεί αυτό το δείγμα, και όπως είναι φυσικό φτάνουμε στο συμπέρασμα ότι μάλλον δεν πρέπει να ισχύει η H₀. Το πλεονέκτημα από την χρήση της p - value είναι ότι δεν απορρίπτουμε ή δεχόμαστε απλώς την H₀, αλλά μπορούμε να δούμε και πόσο πιθανή ήταν η εμφάνιση του δείγματος που πήραμε υπό την H₀. [19]



Εικόνα 36 Σχεδιάγραμμα ηλεκτροδίου εφαρμογής της εν τω βάθει διέγερσης και ηλεκτροδίου στο οποίο υπάρχει μέγιστη κορύφωση, με τα ηλεκτρόδια να είναι διαφορετικά.



Εικόνα 37 Σχεδιάγραμμα ηλεκτροδίου εφαρμογής της εν τω βάθει διέγερσης και ηλεκτροδίου στο οποίο υπάρχει μέγιστη κορύφωση, με τα ηλεκτρόδια να είναι ίδια.

4.7 Ανάλυση κλινικών αξιολογήσεων

Εκτός από τα παραπάνω δεδομένα, είχαμε στη διάθεσή μας και τα δεδομένα της κλινικής αξιολόγησης των ασθενών από το ειδικό νευρολόγο. Αυτά περιλαμβάνουν τις τιμές της κινητικής εξέτασης της κλίμακας UPDRS, όπως αυτή περιγράφεται στην παράγραφο 2.4. Έγινε μελέτη των δεδομένων αυτών και είναι συνεχής η προσπάθεια εύρεσης συσχέτισης μεταξύ της βελτίωσης που παρουσιάζουν οι ασθενείς και της βελτίωσης που «υπόσχεται» η υπόθεση της ύπαρξης μέγιστης κορύφωσης στη β – ζώνη συχνοτήτων.

Σε υποομάδες ασθενών παρατηρήθηκε γραμμική σχέση μεταξύ του πλάτους της μέγιστης κορύφωσης στη β – ζώνη συχνοτήτων και της βελτίωσης που παρουσίασε ο ασθενής, ενθαρρύνοντας την υποψία ότι η παρουσία ισχυρότερης κορύφωσης θα οδηγήσει σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Η δεξαμενή των ασθενών που έχουμε στη διάθεσή μας, όμως, δεν είναι αρκούντως μεγάλη ώστε να μπορέσουμε να επιβεβαιώσουμε την υπόθεση αυτή. Επομένως, το ερώτημα αυτό αφήνεται να εξεταστεί στο μέλλον, έχοντας αυξησει το πλήθος των ασθενών που μελετάμε.

Επίσης, εξετάστηκε και η σχέση μεταξύ της απόστασης της μέγιστης κορύφωσης από την περιοχή εφαρμογής της διέγερσης, ώστε να ελεγχθεί αν μικρότερη απόσταση μεταξύ του σημείου εμφάνισης της μέγιστης κορύφωσης και της περιοχής εφαρμογής της διέγερσης οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα. Όπως και παραπάνω, μεγαλύτερο πλήθος ασθενών είναι αναγκαίο για να επιβεβαιωθεί με ασφάλεια ο ισχυρισμός αυτός.

Κεφάλαιο 5^ο: Αποτελέσματα

Κατόπιν της προεπεξεργασίας των δεδομένων και της φασματικής ανάλυσης των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών, με τη βοήθεια των τρισδιάστατων διαγραμμάτων της διάταξης και του υπολογισμού της μετρικής, μπορέσαμε να εξάγουμε αποτελέσματα, για να εξετάσουμε τόσο την ισχύ της υπόθεσής μας στα δεδομένα, όσο και τη στατιστική σημασία αυτής.

5.1 Β - ζώνη συχνοτήτων

Η μελέτη στη β - ζώνη συχνοτήτων έγινε με την εξής φιλοσοφία: υποθέτουμε ότι καλό κλινικό αποτέλεσμα θα έχουμε όταν υπάρχει μέγιστη κορύφωση του πλάτους στη β - ζώνη συχνοτήτων στην περιοχή όπου εφαρμόζεται η διέγερση. Ισοδύναμα, εξετάζουμε αν υπάρχει μέγιστη κορύφωση στην σφαιρική περιοχή ακτίνας 3mm από το κέντρο της περιοχής διέγερσης, καθώς, όπως είδαμε στις παραγράφους 4.2.2 και 4.3, ανάλογα με την ένταση του ρεύματος διεγείρονται σημεία που απέχουν περίπου τόσο από το ηλεκτρόδιο διέγερσης.

Με τη μέθοδο που περιγράφεται στην παράγραφο 4.5, δηλαδή μέσω της φασματικής ανάλυσης των καταγραφών, μπορούμε να επιλέξουμε το ηλεκτρόδιο εκείνο στο οποίο εμφανίζεται η μέγιστη κορύφωση του πλάτους. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνεται στα τρία καλύτερα σύμφωνα με την εκτίμηση του ειδικού νευρολόγου ηλεκτρόδια, αλλά μπορεί και όχι. Για το λόγο αυτό παρατίθενται όχι μόνο τα ηλεκτρόδια στα οποία εντοπίζεται η μέγιστη κορύφωση πλάτους συνολικά, αλλά και τα ηλεκτρόδια στα οποία εντοπίζεται μέγιστη κορύφωση πλάτους, με αναζήτηση μόνο μεταξύ των τριών καλύτερων ηλεκτροδίων. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου η μέγιστη κορύφωση βρισκόταν σε πολύ μεγάλη απόσταση από την περιοχή διέγερσης (>5.5mm) χρησιμοποιήθηκε η δεύτερη μεγαλύτερη κορύφωση που βρισκόταν σε ένα από τα τρία καλύτερα ηλεκτρόδια.

Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά οι περιπτώσεις (όπως αυτές περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.3) και δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο στο οποίο βρίσκεται η μέγιστη κορύφωση πλάτους συνολικά και το ηλεκτρόδιο εκ των τριών καλύτερων που περιέχει την τοπικά μέγιστη κορύφωση πλάτους.

Παρατηρούμε ότι στο σύνολο των ασθενών με καλή κλινική απόκριση μόνο σε 4 από τις 16 περιπτώσεις το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε είναι αυτό που μεταξύ των τριών καλύτερων περιέχει την μέγιστη κορύφωση πλάτους. Πώς, λοιπόν, έχουμε καλή κλινική απόκριση στους υπόλοιπους ασθενείς; Όπως προαναφέραμε, το ζητούμενο είναι η κορύφωση να βρίσκεται εντός της σφαιρικής περιοχής ακτίνας 3mm από το κέντρο της περιοχής διέγερσης, γεγονός που δεν την περιορίζει απαραίτητα στο ίδιο ηλεκτρόδιο. Υποθέτουμε ότι θα έχουμε βέλτιστη κλινική απόκριση όταν η μέγιστη κορύφωση πλάτους περιέχεται εντός της περιοχής διέγερσης. Αλλά όπως είδαμε αυτό δεν είναι πάντα εφικτό, για δύο λόγους. Πρώτον, μπορούμε να επιλέξουμε μεταξύ των τριών καλύτερων ηλεκτροδίων σύμφωνα με την εκτίμηση του ειδικού νευρολόγου, επομένως η μέγιστη κορύφωση μπορεί να μην εντοπίζεται σε κάποιο από αυτά. Δεύτερον, μπορεί η μέγιστη κορύφωση να εμφανίζεται σε βάθος στο οποίο η διέγερση προκαλεί παρενέργειες, είτε ακόμα να βρίσκεται εκτός του υποοθαλαμικού πυρήνα.

Τα αποτελέσματα της φασματικής ανάλυσης των καταγραφών δίνονται στους πίνακες 1 και 2.

5.2 Γ-ζώνη συχνοτήτων

Παρόλο που η πυροδότηση των νευρώνων στη β - ζώνη αποτελεί σύμπτωμα της νόσου Parkinson, υπάρχουν και έρευνες που εντοπίζουν αυξημένη δραστηριότητα και στη γ - ζώνη. Για το λόγο αυτό, κρίθηκε σκόπιμο να μελετηθεί και η γ - ζώνη συχνοτήτων, με τον ίδιο τρόπο όπως και η β - ζώνη. Η ανάλυση της ενέργειας στη γ - ζώνη, καθώς και η μελέτη των μέγιστων κορυφώσεων δεν ανέδειξαν, όμως, κάποια σχέση μεταξύ των στοιχείων του σήματος σε αυτές τις συχνότητες και του κλινικού αποτελέσματος.

Ασθενείς με καλή κλινική απόκριση – 16 περιπτώσεις

Πίνακας 1 Πίνακας των περιπτώσεων των ασθενών με καλή κλινική απόκριση, όπου για το κάθε περίπτωση δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των πέντε) που έχει τη μέγιστη κορύφωση κ το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των τριών καλύτερων) που έχει τη μέγιστη κορύφωση.

Περίπτωση	Χρήση	Μέγιστη κορύφωση συνολικά	Μέγιστη κορύφωση τοπικά (μεταξύ 3 καλύτερων)
15L	C	A	A
15 R	C	C	C
78 L	C	M	P
78 R	M	L	L
101 L	P	L	L
101 R	M	M	M
105 L	C	L	L
105 R	A	P	P
109 L	C	A	A
109 R	P	A	P
110 L	P	L	L
110 R	P	A	C
113 L	L	L	L
113 R	P	L	C
122 L	P	L	L
122 R	M	M	M

Ασθενείς με κακή κλινική απόκριση – 19 περιπτώσεις

Πίνακας 2 Πίνακας των περιπτώσεων των ασθενών με κακή κλινική απόκριση, όπου για το κάθε περίπτωση δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των πέντε) που έχει τη μέγιστη κορύφωση κ το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των τριών καλύτερων) που έχει τη μέγιστη κορύφωση.

Περίπτωση	Χρήση	Μέγιστη κορύφωση συνολικά	Μέγιστη κορύφωση τοπικά (μεταξύ 3 καλύτερων)
16 L	C	P	A
16 R	C	M	A
81 R	M	M	M
86 L	C	P	P
86 R	M	A	A
88 L	M	M	M
88 R	C	P	L
91 L	P	P	P
91 R	C	P	P
97 L	A	L	L
97 R	C	L	L
100 L	C	L	L
100 R	M	P	P
106 L	A	L	A
106 R	C	M	M
108 L	M	M	A
108 R	P	C	P
116 L	A	A	A
116 R	C	L	L

Ασθενείς με καλή κλινική απόκριση – 16 περιπτώσεις

Πίνακας 3 Πίνακας των περιπτώσεων των ασθενών με καλή κλινική απόκριση, όπου για την κάθε περίπτωση δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των τριών καλύτερων) που έχει τη μέγιστη κορύφωση, το βάθος αυτής, η περιοχή εφαρμογής της εν τω βάθει διέγερσης και η τιμή της μετρικής μ.

Περίπτωση	Χρήση	Μέγιστη κορύφωση (μεταξύ 3 καλύτερων)	Βάθος μέγιστης κορύφωσης	Περιοχή εφαρμογής DBS	Μετρική μ
15 L	C	A	0.5	[-1.5,0]	2.36
15 R	C	C	-2	[-2.5,-1]	0.25
78 L	C	P	-4	[-5.5,-4]	2.14
78 R	M	L	1	[-3.5,-2]	5.48
101 L	P	L	-1	[-4,-2.5]	3.61
101 R	M	M	-5	[-5,-3.5]	0.75
105 L	C	L	-3	[-1.5,0]	3.01
105 R	A	P	-1.5	[-1.5,0]	4.07
109 L	C	A	3.5	[2,3.5]	2.14
109 R	P	P	-5	[-0.5,1]	5.25
110 L	P	L	-3	[-0.5,3]	5.11
110 R	P	C	1.5	[-1.5,2]	2.36
113 L	L	L	-3	[-4,-2.5]	0.25
113 R	P	C	-1.5	[-1.5,0]	2.14
122 L	P	L	-4	[-4,-0.5]	3.33
122 R	M	M	-5	[-3,-1.5]	2.75

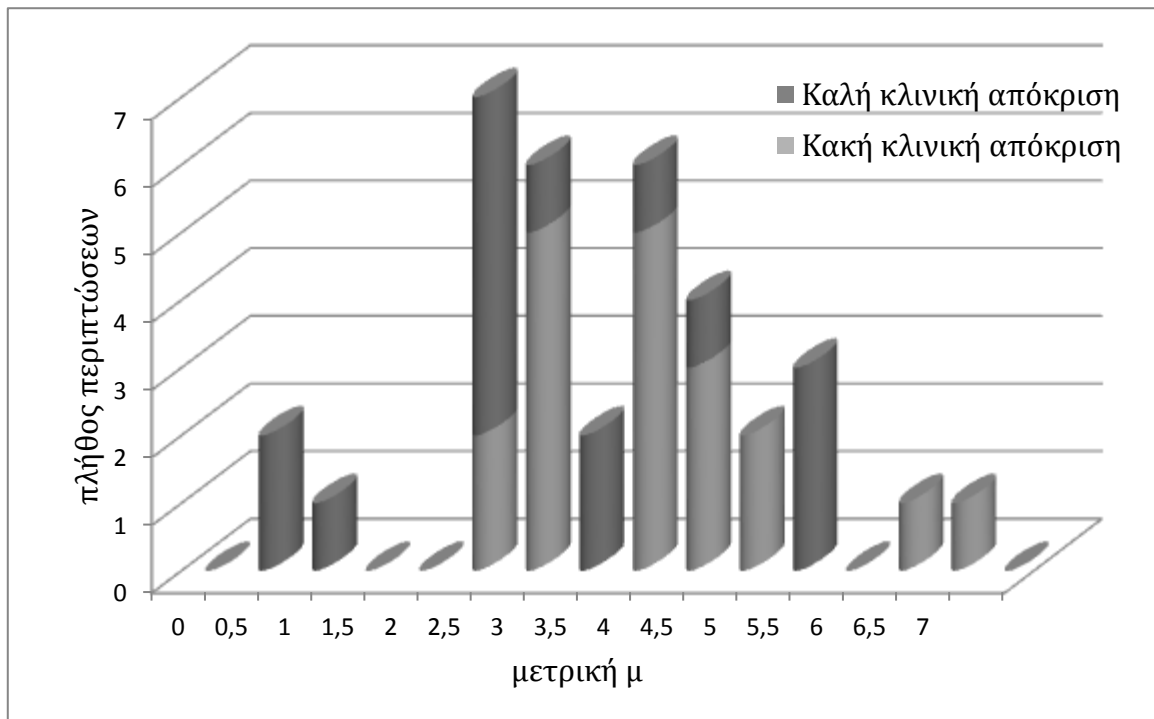
Ασθενείς με κακή κλινική απόκριση – 19 περιπτώσεις

Πίνακας 4 Πίνακας των περιπτώσεων των ασθενών με κακή κλινική απόκριση, όπου για την κάθε περίπτωση δίνεται το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε, το ηλεκτρόδιο (μεταξύ των τριών καλύτερων) που έχει τη μέγιστη κορύφωση, το βάθος αυτής, η περιοχή εφαρμογής της εν τω βάθει διέγερσης και η τιμή της μετρικής μ.

Περίπτωση	Χρήση	Μέγιστη κορύφωση (μεταξύ 3 καλύτερων)	Βάθος μέγιστης κορύφωσης	Περιοχή εφαρμογής DBS	Μετρική μ
16 L	C	A	[-2.5,-1]	1.5	3.82
16R	C	A	[-4.5,-1]	0.5	3.82
81 R	M	M	[-5,-1.5]	-1	2.25
86 L	C	P	[-5.5,-2]	-0.5	3.82
86 R	M	A	[-4.5,-3]	0	4.70
88 L	M	M	[-3.5,-2]	1.5	4.25
88 R	C	L	[-3.5,0]	0	2.66
91 L	P	P	[-2.5,-1]	1	2.75
91 R	C	P	[-6.5,-3]	-1	4.25
97 L	A	L	[-4.5,-3]	-3	2.93
97 R	C	L	[-5.5,-4]	1.5	6.56
100 L	C	L	[-4.5,-3]	-5.5	2.66
100 R	M	P	[-1.5,0]	-6.5	6.41
106 L	A	A	[-3,-1.5]	2	4.25
106 R	C	M	[-1.5,0]	-2.5	2.66
108 L	M	A	[-6,-4.5]	-2.5	3.94
108 R	P	P	[-6.5,-5]	-2	3.75
116 L	A	A	[-3,-1.5]	-4.5	2.25
116 R	C	L	[-1.5,0]	-5	4.69

5.3 Στατιστικός έλεγχος

Με τη μέθοδο που περιγράφεται στην παράγραφο 4.6 υπολογίσθηκαν δύο διανύσματα, ένα για κάθε σύνολο ασθενών, με τις τιμές της μετρικής ανάλογα υπολογισμένες για κάθε περίπτωση. Οι τιμές των διανυσμάτων αυτών δίνονται στους πίνακες 3 και 4.

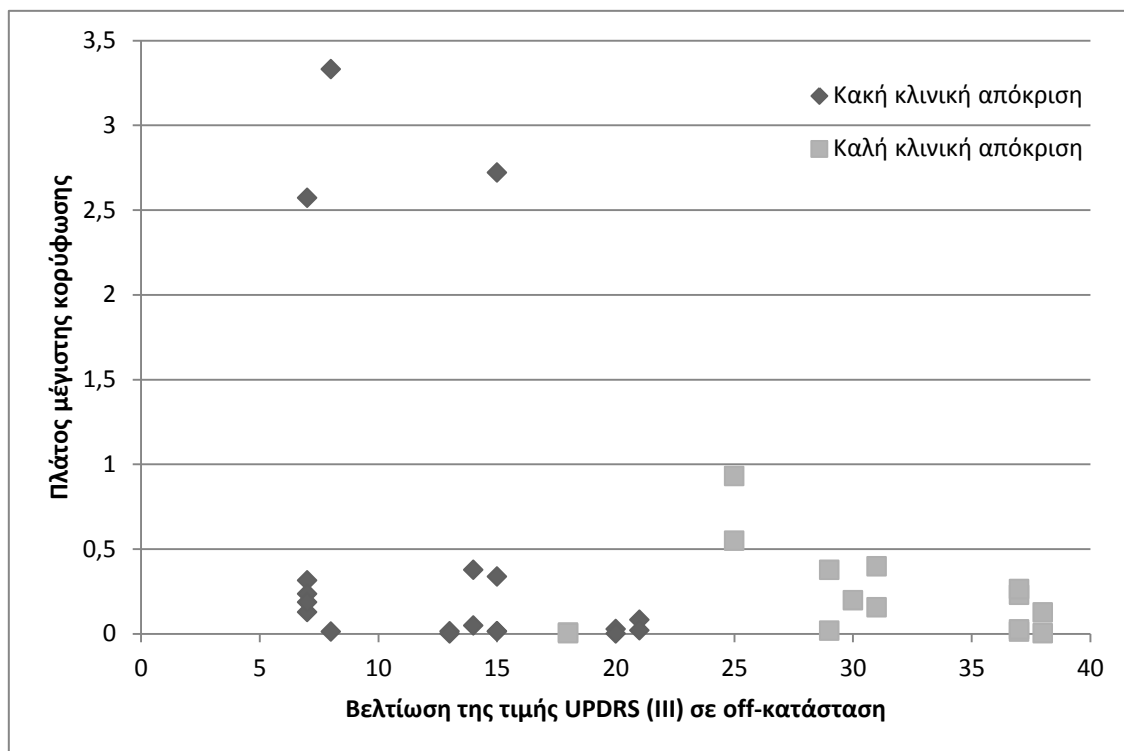


Εικόνα 38 Ιστόγραμμα πλήθους περιπτώσεων και τιμής της μετρικής μ

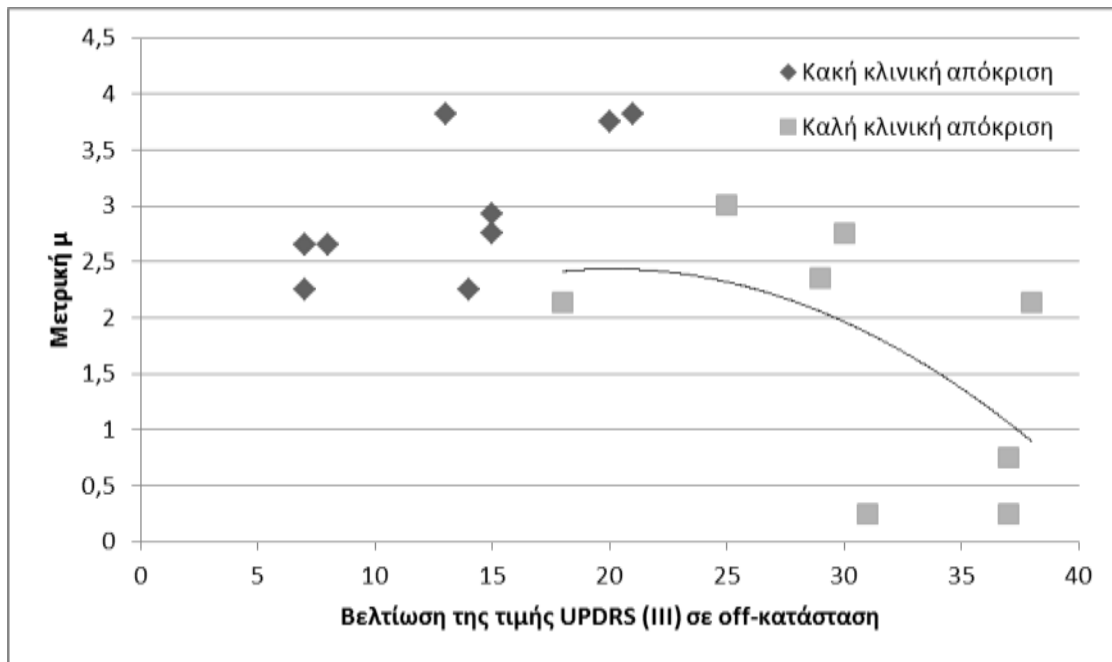
Το αποτέλεσμα του στατιστικού ελέγχου ήταν η απόρριψη της υπόθεσης ότι δεν υφίσταται διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των δύο πληθυσμών, με p - value ίση με 0.047. Να σημειωθεί ότι, μεγαλύτερος πληθυσμός θα αντιστοιχούσε σε μια περισσότερο κανονική κατανομή και αυτή η μείωση της μεταβλητότητας αναμένεται να έδινε μικρότερη τιμή p - value.

5.4 Αποτελέσματα κλινικής αξιολόγησης

Στα παρακάτω διαγράμματα απεικονίζεται η σχέση της βελτίωσης της τιμής της κλίμακας UPDRS(III) και του πλάτους της μέγιστης κορύφωσης στη β - ζώνη συχνοτήτων, καθώς και η σχέση της βελτίωσης με την τιμή της μετρικής μ , όπως αυτή υπολογίσθηκε στην παράγραφο 4.6. Στο πρώτο διάγραμμα χρησιμοποιείται για κάθε ασθενή η περίπτωση της οποίας το πλάτος της μέγιστης κορύφωσης είναι μεγαλύτερο, θεωρώντας ότι η συμβολή του στη βελτίωση του ασθενή είναι μεγαλύτερη. Στο δεύτερο διάγραμμα χρησιμοποιείται για κάθε ασθενή η περίπτωση της οποίας η μετρική έχει μικρότερη τιμή, θεωρώντας ότι η συμβολή του στη βελτίωση του ασθενή είναι μεγαλύτερη. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το περιορισμένο πλήθος των ασθενών που μελετάμε δεν επιτρέπει την εύκολη επιβεβαίωση όλων των υποψιών που γεννήθηκαν κατά τη μελέτη των δεδομένων της κλινικής αξιολόγησης.



Εικόνα 39 Διάγραμμα βελτίωσης της τιμής UPDRS(III) σε σχέση με το πλάτος της μέγιστης κορύφωσης, για τις περιπτώσεις στις οποίες το πλάτος ήταν μεγαλύτερο μεταξύ των δύο ημισφαιρίων



Εικόνα 40 Διάγραμμα βελτίωσης της τιμής UPDRS(III) σε σχέση με την τιμή της μετρικής μ, για τις περιπτώσεις στις οποίες η μετρική μ είχε μικρότερη τιμή μεταξύ των δύο ημισφαιρίων

Στο διάγραμμα βελτίωσης UPDRS – πλάτους, παρατηρούμε ότι ο αριθμός των ασθενών δεν επιτρέπει την εξαγωγή κάποιας σχέσης, ενώ αντίθετα στο διάγραμμα της τιμής της μετρικής μ σε σχέση με τη βελτίωση της τιμής UPDRS (III) σε κατάσταση off, στο σύνολο των ασθενών με καλή κλινική απόκριση είναι εμφανής η εξάρτηση της βελτίωσης από την τιμή της μετρικής. Όσο πιο κοντά στην περιοχή διέγερσης βρίσκεται η μέγιστη κορύφωση, τόσο μεγαλύτερη είναι η βελτίωση της τιμής UPDRS (III). Στο σύνολο των ασθενών με κακή κλινική απόκριση παρατηρείται μια «αταξία», κυρίως λόγω της μη πλήρους διερεύνησης των παραμέτρων της διέγερσης, κατόπιν της εμφάνισης παρενεργειών.

5.5 Ανάλυση των επαγόμενων παρενεργειών

Όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο 4.3, οι ασθενείς με κακή κλινική απόκριση είναι εκείνοι στους οποίους η εν τω βάθει διέγερση δεν είχε κάποια επίδραση ή παρουσιάστηκαν παρενέργειες που δεν επέτρεψαν ολοκληρωμένη διερεύνηση των παραμέτρων προς βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος. Επομένως, κρίθηκε σκόπιμο να αντιμετωπιστούν οι ασθενείς και από αυτήν την σκοπιά.

Οι κύριες παρενέργειες των ασθενών με κακή κλινική απόκριση ήταν οι διαταραχές ομιλίας και η δυσκολία στο βάδισμα. Οι περιπτώσεις τα οποία παρουσιάζουν διαταραχές ομιλίας βρίσκονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 5 Περιπτώσεις που παρουσίασαν διαταραχές ομιλίας και χρήσιμα μεγέθη που σχετίζονται ενδεχομένως με την εμφάνιση του συμπτώματος.

Περίπτωση	Ηλεκτρόδιο	Περιοχή εφαρμογής DBS	Πλάτος μέγιστης κορύφωσης	Μετρική μ
88L	M	[-3.5,2]	4.25	0.127
88R	C	[-3.5,0]	2.66	0.235
97L	A	[-4.5,-3]	2.92	0.014
100L	C	[-4.5,3]	2.65	3.330
100R	M	[-1.5,0]	6.41	0.011
116L	A	[-3,-1.5]	2.25	0.376
116R	C	[-1.5,0]	4.70	0.048

Παρατηρούμε ότι σε τέσσερις από τις επτά περιπτώσεις διεγείρεται το σημείο στο οποίο υπάρχει μέγιστη κορύφωση, αλλά δεν υπάρχει ικανοποιητική βελτίωση. Αυτό συμβαίνει επειδή η παρουσία των διαταραχών στην ομιλία δεν επέτρεψε την διερεύνηση των παραμέτρων της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (παράγραφος 3.2).

Παρατηρούμε, επίσης, ότι η περιοχή εφαρμογής της διέγερσης κινείται με μικρές αποκλίσεις στο διάστημα [-4,0], ενώ τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιούνται περιορίζονται στα C,M,A. Επομένως, πρέπει να ερευνηθεί αν σε αυτό το βάθος του υποθαλαμικού πυρήνα και στην περιοχή του τριγωνικού πρίσματος που ορίζουν τα τρία αυτά ηλεκτρόδια υπάρχουν νευρώνες που σχετίζονται με την ομιλία.

Όσον αφορά τους ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία στο βάδισμα, το ζήτημα είναι πιο περίπλοκο, γιατί η παρενέργεια αυτή είναι σχετική με την κίνηση και εμείς στοχεύουμε σε κινητικούς νευρώνες, επομένως δεν μπορούμε να πούμε ότι διεγείρουμε «λάθος» περιοχή ακριβώς. Επομένως, απαιτείται βαθύτερη μελέτη για να εξακριβωθούν τα αίτια εμφάνισης αυτής της παρενέργειας, κάτι το οποίο ξεπερνά τα όρια της παρούσας διπλωματικής, αλλά ανήκει στους άμεσους μελλοντικούς ερευνητικούς στόχους.

Κεφάλαιο 6^ο: Συμπεράσματα και προεκτάσεις

Τα τελευταία 20 χρόνια, η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση συνδέθηκε με εντυπωσιακά κλινικά αποτελέσματα κατά την αντιμετώπιση πλήθους κινητικών ασθενειών, η πρώτη και κύρια των οποίων υπήρξε η νόσος του Parkinson. Ωστόσο, τα ισχυρά κλινικά αποτελέσματα δεν υποστηρίζονται από μια εξίσου σαφή θεωρητική γνώση του πως επιδρά η εν λόγω χειρουργική τεχνική στον εγκέφαλο. Απόρροια αυτού είναι ότι πολλές διαδικασίες, με κυριότερη των οποίων αυτή της τοποθέτησης του ηλεκτροδίου διέγερσης εντός του εγκεφάλου, στηρίζονται στην εμπειρική γνώση του εκάστοτε χειρουργού. Αντικείμενο της διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε η δημιουργία ενός αλγορίθμου ταυτοποίησης της βέλτιστης θέσης τοποθέτησης του ηλεκτροδίου διέγερσης με βάση αντικειμενικά κριτήρια που στηρίζονται στην τρέχουσα θεωρητική γνώση του συστήματος των βασικών γαγγλίων στο οποίο γίνεται η χειρουργική επέμβαση.

Ο σκοπός της διπλωματικής ήταν διττός και αποτελούμενος από τον έλεγχο των εξής δύο υποθέσεων:

- Πρώτον, ότι η **ύπαρξη** μιας κορύφωσης του πλάτους στη β - ζώνη συχνοτήτων, η οποία εμπεριέχεται στην περιοχή εφαρμογής της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, αποτελεί **ένδειξη καλού κλινικού αποτελέσματος**.
- Δεύτερον, ότι υπάρχει σχέση εξάρτησης μεταξύ της **τιμής του πλάτους** της κορύφωσης και της τιμής της βελτίωσης της κατάστασης του ασθενή, όπως αυτή εκφράζεται μέσω της κλινικής κλίμακας UPDRS.

Τα αποτελέσματα της μελέτης που διεξήχθη στο πλαίσιο της διπλωματικής είναι ενθαρρυντικά, όχι όμως και αρκούντως καθοριστικά, ώστε να οδηγήσουν στην επιβεβαίωση ή την απόρριψη των υποθέσεων, κυρίως λόγω του ανεπαρκούς πλήθους των ασθενών.

Η ανάλυση των σημάτων στη β - ζώνη συχνοτήτων έδειξε ότι, πράγματι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ύπαρξη κορύφωσης στην σφαιρική περιοχή

ακτίνας 3mm από το κέντρο της περιοχής εφαρμογής της διέγερσης αντιστοιχεί σε ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα, ενώ η απουσία αυτής συνήθως δε συνοδεύεται από ικανοποιητική βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων. Υπήρξαν περιπτώσεις ασθενών στις οποίες λόγω της εμφάνισης παρενεργειών δεν έγινε ολοκληρωμένη διερεύνηση των παραμέτρων της διέγερσης, με αποτέλεσμα να κατατάσσονται στην κατηγορία της μη ικανοποιητικής κλινικής απόκρισης. Ο στατιστικός έλεγχος έδειξε ότι τα αποτελέσματά μας είναι στατιστικά σημαντικά, αν και η τιμή της p - value θα μπορούσε να είναι μικρότερη, αν το πλήθος των ασθενών ήταν μεγαλύτερο.

Η μελέτη μας στη γ - ζώνη συχνοτήτων δεν απέδωσε καρπούς, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν θα επανεξεταστεί για μεγαλύτερο πλήθος ασθενών, όπου και θα μπορούν να γίνουν διαφορετικοί συσχετισμοί μεταξύ των δεδομένων και ενδεχομένως αν μπορούμε να καταλήξουμε σε σημαντικά συμπεράσματα.

Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων της κλινικής αξιολόγησης, είδαμε ότι η υπόθεση ότι μεγαλύτερο πλάτος κορύφωσης θα οδηγήσει σε καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα δεν επιβεβαιώθηκε, παρά μόνο σε υποομάδες ασθενών, γεγονός το οποίο εμπεριέχει μια τυχαιότητα. Λόγω της υποστήριξης της ιδέας αυτής και από άλλες μελέτες, πάραυτα, ένα μεγαλύτερο σύνολο ασθενών ενδεχομένως να βοηθήσει στην επιβεβαίωση της ανωτέρω υπόθεσης.

Όσον αφορά, όμως, την υπόθεση ότι όσο περισσότερο κοντά στο κέντρο της περιοχής εφαρμογής της διέγερσης βρίσκεται η κορύφωση, ή ισοδύναμα όσο μικρότερη τιμή έχει η μετρική μ , τόσο καλύτερο θα είναι το κλινικό αποτέλεσμα, αυτή επιβεβαιώθηκε (όχι πολύ αυστηρά) στο σύνολο των ασθενών με καλή κλινική απόκριση. Η δυσκολία εξαγωγής συμπεράσματος για το σύνολο των ασθενών με κακή κλινική απόκριση οφείλεται στο ότι εν γένει ήταν αδύνατη η πλήρης διερεύνηση των παραμέτρων της διέγερσης λόγω των παρενεργειών, επομένως δεν έχει ιδιαίτερο νόημα να αντιστοιχίσουμε τις τιμές της μετρικής, ή ακόμα και τις τιμές του πλάτους κορύφωσης, στην επαγόμενη βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων.

Τέλος, οι συσχετισμοί μεταξύ του είδους των παρενεργειών και των διαφόρων μεγεθών που σχετίζονται με την κάθε περίπτωση, δεν οδήγησε σε κάποιο συμπέρασμα. Το πλήθος των περιπτώσεων είναι εξαιρετικά μικρό για την περίπτωση των διαταραχών ομιλίας, ενώ η δυσκολία στο βάδισμα αποτελεί ένα πολύπλοκο σύμπτωμα, καθότι είναι κινητικό, το οποίο θα μελετηθεί σε περισσότερο βάθος στο άμεσο μέλλον.

Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε μια αρχική προσέγγιση του ζητήματος της επιτυχούς εμφύτευσης των ηλεκτροδίων της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης. Ο αλγόριθμος που προτείνεται έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τα οποία συνιστούν ένδειξη ότι η υπόθεση περί ύπαρξης κορύφωσης του πλάτους στη β – ζώνη συχνοτήτων, η οποία εμπεριέχεται στην περιοχή εφαρμογής της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, οδηγεί σε καλή κλινική απόκριση. Βαθύτερη μελέτη του θέματος θα ρίξει φως σε ερωτήματα με τα οποία η διπλωματική δεν ασχολήθηκε και θα προσφέρει μια πιο σφαιρική άποψη του προβλήματος, ανοίγοντας το δρόμο για τη βελτίωση και τον επανασχεδιασμό του αλγορίθμου.

Μερικές από τις μελλοντικές προεκτάσεις της μελέτης που έγινε θα μπορούσαν να είναι οι παρακάτω:

- Η νόσος του Parkinson δεν πλήττει με την ίδια βαρύτητα και τις δύο πλευρές του σώματος. Επίσης, όπως γνωρίζουμε ο έλεγχος της δεξιάς πλευράς του σώματος γίνεται από το αριστερό **ημισφαίριο** του εγκεφάλου, ενώ ο έλεγχος της αριστερής πλευράς γίνεται από το δεξί. Επομένως, παρουσιάζει ενδιαφέρον το ενδεχόμενο η διέγερση του ημισφαιρίου που ελέγχει την πλευρά του σώματος που κυρίως πλήττεται να είναι ουσιαστικότερης σημασίας και αποτελεσματικότερη για την ανακούφιση των κινητικών συμπτωμάτων.
- Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η υποστήριξη των δεδομένων των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών με **απεικονιστικά** νευροφυσιολογικά **δεδομένα**, ώστε η χαρτογράφηση της περιοχής που διεγείρεται να οδηγήσει σε συμπεράσματα σχετικά με την ορθή ή μη τοποθέτηση του ηλεκτροδίου διέγερσης εντός του υποθαλαμικού πυρήνα και το πώς αυτή επηρεάζει την κλινική απόκριση του ασθενή.

- Στην παρούσα διπλωματική μελετήθηκαν τα σήματα ως προς την ενέργειά τους και το πλάτος των κορυφώσεών τους. Ενδέχεται η μελέτη περαιτέρω **στοιχείων του σήματος**, όπως ο ρυθμός εμφάνισης κορυφώσεων ή το πρότυπο ρυθμού εμφάνισης κορυφώσεων, να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες που να βελτιώσουν την απόδοση του αλγορίθμου.
- Αξίζει να μελετηθούν τα σήματα και σε άλλες **ζώνες συχνότητων**, όπως παραδείγματος χάριν η α - ζώνη (8 - 12 Hz), ενώ η γ - ζώνη πρέπει να επανεξεταστεί για μεγαλύτερο πλήθος ασθενών.
- Από τα άμεσα ερευνητικά ενδιαφέροντα αποτελεί η μελέτη των περιπτώσεων που **δεν ερμηνεύθηκαν** στο πλαίσιο της διπλωματικής, όπως οι περιπτώσεις στις οποίες έχουμε καλό κλινικό αποτέλεσμα χωρίς να υπάρχει μέγιστη κορύφωση σε μικρή απόσταση από την περιοχή διέγερσης και οι ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία στο βάδισμα ως παρενέργεια της διέγερσης.
- Τέλος, αναγκαία κρίνεται η επανεξέταση όλων των υποθέσεων της διπλωματικής για ένα **μεγαλύτερο σύνολο ασθενών**, καθώς όπως έχει σημειωθεί, δεν είναι εύκολη η διεξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων για ένα δείγμα τόσο μεγάλης μεταβλητότητας.

Βιβλιογραφία

- [1]. Michmizos K., Tagaris G., Sakas D., Nikita K., "Automatic Intra-Operative Localization of STN using the Beta Band Frequencies of Microelectrode Recordings", BIBE 2008, Athens, Greece
- [2]. Νικήτα Κ., «Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων», (2011), Εκδόσεις Τζιόλα, Θεσσαλονίκη
- [3]. Βεντούρας Ε., «Φυσιολογία Εγκεφάλου και Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα» : Κουτσούρης Δ., Παυλόπουλος Σ., Πρέντζα Α., «Εισαγωγή στη βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων», (2003), Εκδόσεις Τζιόλα, Θεσσαλονίκη, 181-187
- [4]. Kandel E., Schwartz J., Jessell T., «Principals of Neural Science», 4th edition, (2000), McGraw-Hill
- [5]. University of Wisconsin-Madison Neuroscience Coursebook (www.neuroanatomy.wisc.edu/)
- [6]. Ο'Johnson E., «Σημειώσεις λειτουργικής νευροανατομίας», (2010), Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα
- [7]. American Parkinson Disease Association (www.apdaparkinson.org)
- [8]. Andlin-Sobocki P., Jönsson B., Wittchen H., Olesen J., « Costs of Disorders of the Brain in Europe», European Journal of Neurology, Vol. 12, Suppl. 1., June 2005.
- [9]. National Parkinson Foundation (www.parkinson.org)
- [10]. Treatments, Devices & Therapies for Medical Conditions, Medtronic Inc. (www.medtronic.com)
- [11]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (www.ninds.nih.gov)

- [12]. U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health & Human Services (www.fda.gov)
- [13]. Goetz C., Poewe W., Rascol O., Sampaio C., Stebbins G., Fahn S., Lang A., Martinez-Martin P., Tilley B., Van Hilten B., Kleczka C., Seidl L. (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease), «The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations», *Movement Disorders*, Vol. 18, No. 7, 2003, pp. 738–750
- [14]. Goetz C., Fahn S., Martinez-Martin P., Poewe W., Sampaio C., Stebbins G., Stern M., Tilley B., Dodel R., Dubois B., Holloway R., Jankovic J., Kulisevsky J., Lang A., Lees A., Leurgans S., LeWitt P., Nyehuis D., Olanow C., Rascol O., Schrag A., Teresi J., Van Hilten B., LaPelle N., «Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, Format, and Clinimetric Testing Plan, *Movement Disorders*, Vol. 22, No. 1, 2007, pp. 41–47
- [15]. Μιχμίζος Κ., «Ανάπτυξη υπολογιστικών και μαθηματικών μοντέλων βιολογικών νευρώνων για τη μελέτη και τον έλεγχο της παθοφυσιολογίας της κίνησης», 2011, Αθήνα
- [16]. Volkmann J., Herzog J., Kopper F., Deuschl G., «Introduction to the programming of deep brain stimulators», *Movement Disorders*, Vol. 17, 2002, S181–187.
- [17]. McIntyre C., Savasta M., Kerkerian-Le Goff L., Vitek J., «Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both.», *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115(6):1239-48.
- [18]. Μήτρου Ν., «Εργαστηριακή Άσκηση 2: Φασματική ανάλυση με το MATLAB», Διαμόρφωση, Φώραση και Εκτίμηση Σημάτων, 2011, ΕΜΠ, Αθήνα
- [19]. Μπούτσικας Μ., Σημειώσεις μαθήματος «Στατιστικά Προγράμματα», Τμήμα Στατ. & Ασφ. Επιστήμης, (2004), Πανεπιστήμιο Πειραιώς, Πειραιάς

- [20]. «Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson's Disease: Patient Education», Thompson Center for Restorative Neurosurgery, Colorado Neurological Institute
- [21]. Rank J., «Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system? A review», *Brain Research* 1975; 98 : 417 – 440.
- [22]. Limousin P., Pollak P., Benazzouz A., Hoffmann D., Le Bas J., Broussolle E., Perret J, Benabid A., «Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation», *Lacet*, 1995; 345 L 91 – 95.
- [23]. Levy R., Ashby P., Hutchison W., Lang A., Lozano A., Dostrovsky J., «Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease», *Brain*, Vol. 125, 2002; 1196-1209.
- [24]. Belitski A., Gretton A., Magri C., Murayama Y., Montemurro A., Logothetis N., Panzeri S., «Low-Frequency Local Field Potentials and Spikes in Primary Visual Cortex Convey Independent Visual Information», *The Journal of Neuroscience*, 28 May 2008, 28(22): 5696-5709;
- [25]. Tsubokawa T., Sutin J., «Pallidal and tegmental inhibition of oscillatory slow waves and unit activity in the subthalamic nucleus» *Brain* (1972), Res. 41 101-108
- [26]. Kuhn A., Trottenberg T., Kivi A., Kupsch A., Schneider G., Brown P., «The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease», *Experimental Neurology*, (2005), 194
- [27]. Magill P., Sharott A., Bolam J., Brown P., «Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat», *Journal of Neurophysiology*, (2004), 92 2122–2136
- [28]. Magill P., Sharott A., Bevan M., Brown P., Bolam J., «Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation», *Journal of Neurophysiology*, (2004), 92 700–714

- [29]. Walters J., Hu D., Itoga C., Parr-Brownlie L., Bergstrom D., «Do local field potentials reflect synchronized spiking activity of neuronal populations in the basal ganglia?», *Studies in a rodent model of Parkinson's disease in: Bolam J., Ingham C., Magill P. (eds.), The Basal Ganglia, (2005) , VIII 37-46*
- [30]. Bevan M., Magill P., Termanc D., Bolamb J., Wilsons C., «Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus–external globus pallidus network», *Trends in Neurosciences, (2002), 25 525-31*
- [31]. Goldberg J., Rokni U., Boraud T., Vaadia E., Bergman H., «Spike synchronization in the cortex basal ganglia networks of parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials», *Journal of Neuroscience, (2004), 24 6003–6010*
- [32]. Brown P., Oliviero A., Mazzone P., Insola A., Tonali P., Di Lazzaro V., «Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease», *Journal of Neuroscience, (2001), 21 1033-1038*
- [33]. Scherberger H., Jarvis M., Andersen R., «Cortical Local Field Potential Encodes Movement Intentions in the Posterior Parietal Cortex», *Neuron, 21 April 2005, Volume 46, Issue 2, 347-354.*
- [34]. Foffani G., Priori A., Egidì M., Rampini P., Tamma F., Caputo E., Moxon K., Cerutti S., Barbieri S., «300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease», *Brain, (2003) , 126, 2153-63.*