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

Μελέτη των σύγχρονων θεωριών για τη δράση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης και υπολογιστική προσομοίωση σε μοντέλα των βασικών γαγγλίων

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σταύρος Γ. Κυριάκου

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2013

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

Μελέτη των σύγχρονων θεωριών για τη δράση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης και υπολογιστική προσομοίωση σε μοντέλα των βασικών γαγγλίων

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σταύρος Γ. Κυριάκου

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την Σεπτεμβρίου, 2013.

.....	.....	.....
Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.	Δ. Δ. Κουτσούρης Καθηγητής Ε.Μ.Π.	Γ. Ματσόπουλος Επίκουρος Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2013

……

Σταύρος Γ. Κυριάκου

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

Copyright © Σταύρος Γ. Κυριάκου
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

Περίληψη

Η νόσος του Parkinson αποτελεί μια προοδευτικά εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική διαταραχή η οποία προκαλεί σταδιακή εξασθένηση της ικανότητας εκτέλεσης εθελούσιων κινήσεων και παρουσιάζεται ως άμεση συνέπεια του εκφυλισμού των ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας και την επακόλουθη έλλειψη ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα. Αν και τα υποκείμενα αίτια της νόσου παραμένουν άγνωστα, στο πλαίσιο της εργασίας παρουσιάζονται οι κυριότεροι μηχανισμοί που έχουν προταθεί στην προσπάθεια σύνδεσης της παθολογίας των βασικών γαγγλίων και της συμπτωματολογίας της νόσου του Parkinson και οι οποίοι ποικίλουν σε νευροφυσιολογικό επίπεδο.

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση έχει καθιερωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες ως θεραπευτική μέθοδος για τους ασθενείς με νόσο του Parkinson εξαιτίας της θεαματικής αποτελεσματικότητάς της στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου. Ωστόσο, δεν έχει γίνει ακόμα κατορθωτή η πλήρης αποσαφήνιση των μηχανισμών μέσω των οποίων η DBS δύναται να ασκεί τις θεραπευτικές της ιδιότητες. Στα πλαίσια της προσπάθειας ερμηνείας των αποτελεσμάτων της DBS έχουν προκύψει διάφορες υποθέσεις, οι κυριότερες εκ των οποίων παρουσιάζονται, αναλύονται και συγκρίνονται στο 3^{ο} κεφάλαιο.

Με σκοπό την εφαρμογή και τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας κάθε υπόθεσης, εφαρμόστηκε ένα μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου το οποίο προσομοιώνει τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων στο οποίο ενσωματώθηκε η λειτουργία του θαλάμου. Το μοντέλο αρχικά τέθηκε σε παρκινσονική κατάσταση μέσω της μεταβολής των πλατών και των χρονικών σταθερών των μετασυναπτικών δυναμικών αποκαλύπτοντας παράλληλα την σημασία των συγχρονισμένων ταλαντώσεων στο δίκτυο των βασικών γαγγλίων και πιο συγκεκριμένα στον κλειστό βρόγχο που σχηματίζουν ο υποθαλαμικός πυρήνας και η εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας, στην εμφάνιση του παρκινσονισμού.

Ακολούθως υλοποιήθηκε η επίδραση της DBS στο μοντέλο μέσω μιας επιπλέον εισόδου δυναμικού και μιας πολλαπλασιαστικής παραμέτρου στην έξοδο του υποθαλαμικού πυρήνα, και εξετάστηκε η απόκριση του μοντέλου επιλέγοντας τις κατάλληλες τιμές ή/και συναρτησιακές μορφές για τα επιπλέον στοιχεία που εισήχθησαν. Αναλύοντας τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων, καταλήξαμε στο χαρακτηρισμό της υπόθεσης που θέλει την DBS μέσω ενός συνδιασμού αναστολής και ευόδωσης να αντικαθιστά την παθολογική έξοδο των πυρήνων με ένα πιο κανονικό μοτίβο πυροδότησης, ως την επικρατέστερη για την ερμηνεία των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της DBS

Λέξεις – Κλειδιά

Βασικά γάγγλια

Δυναμικά τοπικού πεδίου

Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

Μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου

Νόσος του Parkinson

Συγχρονισμένες νευρωνικές ταλαντώσεις

Abstract

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder which gradually weakens the ability to perform voluntary movements, and occurs as a direct consequence of the degeneration of the Substancia nigra pars compacta's dopaminergic neurons and the subsequent lack of dopamine in the striatum. Although the underlying causes remain unknown, in this thesis we present the main suggested mechanisms who attempt to connect the pathology of the basal ganglia with the symptomatology of the disease. These mechanisms vary in neuropsysiological level.

Because of the spectacular effectiveness in relieving the symptoms of the Parkinsonian patients, deep brain stimulation has been established for the last two decades as an effective therapeutic treatment for Parkinson's disease. Nevertheless, the mechanism through which DBS exerts its therapeutic properties has not yet been fully clarified. Several studies have suggested from time to time different mechanisms. The main mechanisms are presented and analysed in detail in chapter 3.

In order to apply and check the effectiveness of each hypothesis, we used a population level computational model of basal ganglia on which we incorporated the function of the thalamus. The model was initially put in parkinsonian mode through alterations in the amplitudes and the time constants of the postsynaptic potentials. At that point the model reveiled the main cause for the parkinsonian condition: the intense synchronized oscillations that take place in the closed loop formed by STN and GPe.

Afterwards, we implemented the effect of DBS on the model through an extra potential input and a multiplicative parameter at the output of the STN and we checked the response for appropriate values and/or functional forms of the extra components. After analyzing the results of the simulation we came to the conclusion that the most valid hypothesis for the explanation of how DBS works is the one consistent with the replacement of the pathological nuclei output with a more regular firing pattern.

Keywords

Basal ganglia

Local field potentials

Deep brain stimulation

Population level computational model

Parkinson’s disease

Synchronised neuronal oscillations

Ευχαριστίες

Στα πλαίσια της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε όλους όσους βοήθησαν στην περάτωσή της.

Αρχικά ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα Δρ. Κωνσταντίνα Νικήτα που μου εμπιστεύτηκε την ανάθεση αυτής της εργασίας και μου παρείχε τις πολύτιμες συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Ειλικρινείς ευχαριστίες απευθύνω και στον Δρ. Γεώργιο Τσιρογιάννη για την καθοδήγηση και τη βοήθεια που μου προσέφερε.

Ένα ευχαριστώ οφείλω σε όλους τους καθηγητές μου κατά τη διάρκεια των σπουδών μου για τις αστείρευτες γνώσεις που μου μετέδωσαν όλα αυτά τα χρόνια, το καλύτερο εφόδιο στις δύσκολες εποχές που ζούμε.

Επιπλέον θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς τους γονείς μου για την διαρκή τους υποστήριξη, τόσο ηθική όσο και οικονομική, που μου επέτρεψε να διεκπεραιώσω τις σπουδές μου σε ένα άνετο περιβάλλον.

Τέλος ευχαριστώ τους φίλους μου για τη συμπαράσταση τους στις δύσκολες στιγμές και τη βοήθειά τους.

“The only true wisdom is in knowing you know nothing”

-Socrates

Περιεχόμενα

Περίληψη 4
Λέξεις – Κλειδιά 5
Abstract 6
Keywords 7
Ευχαριστίες 8
Περιεχόμενα 9
Ευρετήριο Πινάκων 11
Ευρετήριο Σχημάτων 12
Λίστα συντομογραφιών και γλωσσική αντιστοιχία όρων 17
Κεφάλαιο 1^{ο} 19
Εισαγωγή 19
1.1 Ανατομικά και λειτουργικά στοιχεία νευρώνων 19
1.2 Ανατομική και λειτουργική διασύνδεση εγκεφαλικού φλοιού, βασικών γαγγλίων και θαλάμου 23
1.3 Εσωτερική δομή και οργάνωση των βασικών γαγγλίων: Άμεσο και έμμεσο μονοπάτι 27
1.4 Υποθέσεις για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων και το ρόλο τους στην κίνηση ... 30
1.4.1. Επιλογή δράσης 30
1.4.2 Παραγωγή ακολουθιών δράσης 33
1.4.3 Ενισχυτική μάθηση 34
1.4.4 Μείωση διάστασης 37
Κεφάλαιο 2^{ο} 39
Νόσος του Parkinson και βασικά γάγγλια 39
2.1 Η θεωρία ρυθμού 39
2.2 Εκφορτιστικά ξεσπάσματα 41
2.3 Νευρωνικές ταλαντώσεις και συγχρονισμός στα βασικά γάγγλια 42
2.4 Αιτιατή συνδεσιμότητα μεταξύ SNc και διαφορετικών εγκεφαλικών δομών 44
Κεφάλαιο 3^{ο} 47
Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στα βασικά γάγγλια και νόσος του Parkinson 47
3.1 Γενικά στοιχεία 47
3.2 Νευρωνικές αποκρίσεις στην DBS: Αναστολή ή ευόδωση; 50
3.2.1 Τοπική νευρωνική απόκριση στη διέγερση 51
3.2.2 Έξοδος των νευρώνων στους διεγερμένους στόχους 53
3.2.3 Αποσυνδεδεμένη απόκριση σώματος και άξονα 55

3.3 Μηχανισμοί λειτουργίας της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης 57
3.3.1 Διασυναπτική αναστολή 57
3.3.2 Αποπολωτικός αποκλεισμός 59
3.3.3 Συναπτική καταστολή 60
3.3.4 Έμμεση αναστολή της παθολογικής δραστηριότητας της GPi – Επιδράσεις της ακολουθίας παλμών διέγερσης 61
3.3.5 Ρύθμιση της παθολογικής δραστηριότητας και μεταβολές στο μοτίβο νευρωνικής πυροδότησης 64
Κεφάλαιο 4ο 67
Θάλαμος και νόσος του Parkinson 67
4.1 Θάλαμος: η ανατομία, οι συνδέσεις και ο ρόλος του στο ευρύτερο υποφλοιϊκό κύκλωμα 67
4.2 Παθολογία της θαλαμικής λειτουργίας και νόσος του Parkinson 70
Κεφάλαιο 5ο 73
Μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου των βασικών γαγγλίων 73
5.1 Φασματική κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων 73
5.2 Αρχιτεκτονική πληθυσμιακού επιπέδου 75
5.3 Μοντελοποίηση και παραμετροποίηση του συστήματος των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου 78
5.4 Συμπεριφορά του μοντέλου σε παρκινσονική κατάσταση 82
5.5 Αποτελέσματα-Συμπεράσματα 85
Κεφάλαιο 6ο 90
Μελέτη της επίδρασης της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στην παθοφυσιολογία των βασικών γαγγλίων κατά τη νόσο του Parkinson 90
6.1 Μεθοδολογία εφαρμογής της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στο μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου 90
6.2 Αποτελέσματα 93
6.3 Συμπεράσματα 99
Κεφάλαιο 7ο 100
Συζήτηση-Συμπεράσματα 100
7.1 Σύγκριση θεωρητικού και πρακτικού μέρους 100
7.2 Μελλοντικοί τομείς έρευνας 102
Βιβλιογραφία 103

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας Π3-1: Γενικά κριτήρια επιλογής ασθενών για εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση.....49

Πίνακας Π4-1: Ο θαλαμικός εκφυλισμός κατά τη νόσο του Parkinson όπως προκύπτει από τις μελέτες των Truong et al. (2007), Brooks and Halliday (2009), Henderson et al. (2000) και Halliday et al. (2005).....72

Πίνακας Π5-1: Οι αρχικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου.....80

Πίνακας Π5-2: Οι φυσιολογικοί ρυθμοί πυροδότησης των πυρήνων σύμφωνα με το προτεινόμενο μοντέλο και σύγκρισή τους με τιμές που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία.....81

Πίνακας Π5-3: Οι μέσοι ρυθμοί πυροδότησης των πυρήνων του μοντέλου σε παρκινσονιακή κατάσταση σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς.....86

Πίνακας Π6-1: Σύγκριση των μέσων ρυθμών ενεργοποίησης των STN, GPe και GPi του μοντέλου πριν και μετά την εφαρμογή των υποθέσεων που οδηγούν σε μείωση του ύψους της βήτα κορυφής.....98

Ευρετήριο Σχημάτων

Σχήμα Σ1-1: Ανατομικά δομικά στοιχεία ενός στοιχειώδους νευρώνα.....19

Σχήμα Σ1-2: (a) Τυπική μορφή μιας ακολουθίας δυναμικών δράσης (spike train). (b) Η καταγραφή του δυναμικού μεμβράνης στον άξονα ενός προσυναπτικού νευρώνα δείχνει ότι παράγει ένα δυναμικό δράσης κάθε περίπου 4 ms. Τα δυναμικά δράσης κινούνται από το σώμα προς τις αξονικές απολήξεις με ταχύτητες της τάξεως των 100 $^{m}/_{s}$.....21

Σχήμα Σ1-3: Τα μόρια του νευροδιαβιβαστή απελευθερώνονται από τα αποθηκευτικά κυστίδια που βρίσκονται στην αξονική απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα μέσα στο συναπτικό χάσμα. Τα μόρια αυτά ακολούθως δεσμεύονται από τους μετασυναπτικούς υποδοχείς. Σαν αποτέλεσμα, μεταβάλλεται η ηλεκτρική κατάσταση του μετασυναπτικού νευρώνα και ανάλογα με τον τύπο του νευροδιαβιβαστή που εκκλύεται αυξάνεται ή μειώνεται η πιθανότητα να παραχθεί ένα δυναμικό δράσης.....22

Σχήμα Σ1-4: Η θέση και η διάταξη των βασικών γαγγλίων στον εγκέφαλο.....24

Σχήμα Σ1-5: Οι συνδέσεις μεταξύ εγκεφαλικού φλοιού και βασικών γαγγλίων από την προοπτική μιας σειράς παράλληλων και διαχωρισμένων βρόγχων οι οποίοι μεταφέρουν μεταιχμιακή (κόκκινο χρώμα), συσχετιστική (κίτρινο-πράσινο χρώμα) και κινητική (μπλέ-άσπρο χρώμα) πληροφορία. Στην περίπτωση των προσαγωγών συνδέσεων στο ραβδωτό σώμα, οι μεσοκοιλιακές περιοχές λαμβάνουν σήματα από εγκεφαλικές δομές οι οποίες σχετίζονται πρωτίστως με την παροχή κινήτρων και τα συναισθήματα, οι μεσοραχιαίες περιοχές από εγκεφαλικές δομές οι οποίες συμμετέχουν στη γνωστική λειτουργία και οι ραχιοπλευρικές περιοχές από εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στον αισθητηριοκινητικό έλεγχο. Οι λειτουργικές περιοχές που εκπροσωπούνται σε φλοιϊκό επίπεδο διατηρούνται διαμέσου των πυρήνων των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου. Σημειώνεται ότι, για κάθε βρόγχο, τα σημεία σύνδεσης σε φλοιό, βασικά γάγγλια και θάλαμο προσφέρουν ευκαιρίες για τροποποίηση ή ρύθμιση της δραστηριότητας στο εσωτερικό του βρόγχου από εξωτερικά σήματα. Τα σκούρα μπλε τόξα υποδεικνύουν γλουταμεργικές προβολές ενώ τα γκρίζα υποδεικνύουν GABA-εργικές προβολές.....25

Σχήμα Σ1-6: Το κινητικό κύκλωμα προέρχεται από τις προκεντρικές και μετακεντρικές αισθητηριοκινητικές περιοχές, δεσμεύει συγκεκριμένα τμήματα των βασικών γαγγλίων και του κινητικού θαλάμου και προβάλει πίσω στις προκεντρικές περιοχές του μετωπιαίου λοβού. Για παράδειγμα, οι εκούσιες κινήσεις ξεκινούν στις

φλοιϊκές περιοχές οι οποίες τροφοδοτούν με είσοδο τα βασικά γάγγλια και το θάλαμο, που με τη σειρά τους τροποποιούν αυτές τις ίδιες φλοιϊκές περιοχές μέσω της επιστροφής διαμέσου του κινητικού κυκλώματος.....26

Σχήμα Σ1-7: Σχηματικό διάγραμμα των ανασταλτικών και ευοδωτικών συνδέσεων στο σύστημα των πυρήνων των βασικών γαγγλίων. Η πληροφορία οδηγείται και επεξεργάζεται διαμέσου των βασικών γαγγλίων μέσω ενός άμεσου και ενός έμμεσου μονοπατιού. Τα δύο μονοπάτια έχουν αντίθετες λειτουργικές επιδράσεις στην έξοδο του συστήματος.....29

Σχήμα Σ1-8: Απλοποιημένο σχηματικό διάγραμμα στο οποίο απεικονίζεται η βασική αρχή της «επιλογής» εντός της αρχιτεκτονικής των κλειστών βρόγχων επανεισόδου των βασικών γαγγλίων. Το πρόβλημα των πολλαπλών εισόδων στο ραβδωτό σώμα επιλύεται μέσω του εσωτερικού μικροκυκλώματος των βασικών γαγγλίων έτσι ώστε το κανάλι με την ισχυρότερη καθαρή ανασταλτατική δραστηριότητα που προσπίπτει στους πυρήνες εξόδου αναστέλλει αποτελεσματικά τις στοχευμένες δομές ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η τονική αναστολή στις υπόλοιπες περιοχές. Τα χρώματα κόκκινο και μπλε αντιστοιχούν σε ευοδωτικές και ανασταλτικές συνδέσεις αντίστοιχα.....30

Σχήμα Σ1-9: Σχηματικό διάγραμμα του center-surround μοντέλου της λειτουργίας επιλογής δράσης των βασικών γαγγλίων.....33

Σχήμα Σ1-10: Σχηματικό διάγραμμα που απεικονίζει δύο ξεχωριστούς μηχανισμούς μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η διαδικασία της επιλογής με τη χρήση του σχήματος της ενισχυτικής μάθησης. (Α): Επιλεκτική ευαισθητοποίηση του ραβδωτού σώματος σε ορισμένα κανάλια. (Β): Προσαρμογή του σχετικού πλάτους των ανταγωνιζόμενων εισόδων.....36

Σχήμα Σ1-11: Το μοντέλο νευρωνικού δικτύου της οδηγούμενης από ενίσχυση μείωσης διάστασης του κυρίως άξονα των βασικών γαγγλίων. Τα μαύρα βέλη αντιστοιχούν σε γλουταμεργικές συνδέσεις, τα γκρίζα με τετράγωνη κεφαλή σε GABA-εργικές ενώ τα γκρίζα με κυκλική κεφαλή αντιπροσωπεύουν ντοπαμινεργικές ρυθμιστικές συνάψεις.....38

Σχήμα Σ2-1: Οι αλλαγές που προκαλούνται από τη νόσο του Parkinson στο κινητικό κύκλωμα όπως αυτές προβλέπονται από το μοντέλο ρυθμού. Τα κόκκινα και μπλε βέλη αντιπροσωπεύουν ανασταλτικές και ευοδωτικές συνδέσεις αντίστοιχα. Το πάχος των γραμμών στο παρκινσονιακό μοντέλο υποδεικνύει την προτεινόμενη αύξηση (μεγαλύτερο πάχος) ή μείωση (λεπτότερες γραμμές) στο ρυθμό πυροδότησης των συγκεκριμένων συνδέσεων. Οι διακεκομένες γραμμές χρησιμοποιούνται για την υπόδειξη της έλλειψης ντοπαμίνης κατά τη νόσο του Parkinson.....40

Σχήμα Σ2-2: Τυπική μορφή ενεργοποίησης ξεσπάσματος. Το ξέσπασμα αποτελείται από πυκνές και γρήγορες εκφορτίσεις τις οποίες συνήθως περιβάλλει μια σχετικά παρατεταμένη περίοδος χαλάρωσης.....42

Σχήμα Σ2-3: Οι συνδεσιμότητα μεταξύ SNc και εγκεφαλικών περιοχών σε υγιείς και παρκινσονιακούς ασθενείς. Τα κόκκινα/μπλέ τόξα αντιπροσωπεύουν θετικές/αρνητικές επιρροές. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν μειωμένη συνδεσιμότητα της SNc και των αντίστοιχων περιοχών του εγκεφάλου στους παρκινσονιακούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς.....46

Σχήμα Σ3-1: Εσωτερική διάταξη του κυκλώματος για την υλοποίηση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης.....48

Σχήμα Σ3-2: Καταγραφή της δραστηριότητας των νευρώνων της GPi για 30 δευτερόλεπτα πρίν, κατά τη διάρκεια (οριζόντιο τόξο) και μετά την DBS στον STN.Φαίνεται ξεκάθαρα η μείωση στη δραστηριότητα που έπεται της αύξησης κατά τη διάρκεια της διέγερσης.....51

Σχήμα Σ3-3: Πιθανές δράσεις που προκαλούνται από τη διέγερση στην GPi (A-C) ή στον STN.....54

Σχήμα Σ3-4: Προσομοιώσεις της απόκρισης μοντελοποιημένων θαλαμοφλοιικών νευρώνων στην εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση δείχνουν τη αποσυνδεδεμένη αναστολή των κυτταρικών σωμάτων και διέγερση των αξόνων. Τα σώματα των κυτττάρων που βρίσκονται κοντά στο ηλεκτρόδιο διέγερσης (άσπρος νευρώνας) αναστέλονται συναπτικά από την ενεργοποίηση προσαγωγών εισόδων. Οι άξονες των ίδιων νευρώνων ευοδώνονται απευθείας από τη διέγερση. Τα κύτταρα των οποίων οι άξονες βρίσκονται αρκετά μακριά από το ηλεκτρόδιο για να αποτραπεί η απευθείας ευόδωση (μαύρος νευρώνας) αναστέλονται σωματικά και η αναστολή αυτή αντικατοπτρίζεται και στον άξονα.....56

Σχήμα Σ3-5: Αντιπροσωπευτικά rasters και ιστογράμματα της καταγεγραμμένης νευρωνικής δραστηριότητας σε φλοιό,κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, GPe και GPi. Είναι προφανές ότι το μοτίβο απόκρισης στα πρώτα 8 ms μετά το τέλος της διέγερσης είναι το ίδιο ανεξαρτήτως της συχνότητας διέγερσης.....63

Σχήμα Σ5-1: LFP στον STN ενός ασθενούς πάσχοντα από τη νόσο του Πάρκινσον. (A): LFP μετά από ολονύκτια στέρηση φαρμακευτικής αγωγής. (B): LFP μετά από χορήγηση λεβοντόπα. (C): Φάσμα ισχύος LFP μετά από ολονύκτια στέρηση φαρμακευτικής αγωγής. (D): Φάσμα ισχύος LFP μετά από χορήγηση λεβοντόπα....74

Σχήμα Σ5-2: Σχηματικό διάγραμμα της αρχιτεκτονικής του μοντέλου πληθυσμιακού επιπέδου για ένα μόνο πληθυσμό ο οποίος λαμβάνει μία ευοδωτική και μία

ανασταλτική είσοδο από προσυναπτικές δομές και παράγει στην έξοδό του το μέσο ρυθμό πυροδότησης του πληθυσμού σε $^{\alpha\iota\chi\mu\acute{\varepsilon}\varsigma}/_{sec}$ 76

Σχήμα Σ5-3: Η μορφή του μετασυναπτικού δυναμικού όπως αυτή προκύπτει από την Ε5-3 για διαφορετικές τιμές των παραμέτρων A και D.....77

Σχήμα Σ5-4: Σχηματικό διάγραμμα του προτεινόμενου μοντέλου βασικών γαγγλίων και θαλάμου.....79

Σχήμα Σ5-5: Το παραγόμενο από το μοντέλο LFP σήμα του STN για μια περίοδο 10 δευτερολέπτων.....81

Σχήμα Σ5-6: Η PSD συνάρτηση του LFP σήματος του STN για εύρος συχνοτήτων 0-100 Hz 82

Σχήμα Σ5-7: Οι μέσες τιμές των ζευγαριών [α,δ] για τα οποία προκύπτει κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων σε συνάρτηση με το σημείο του φάσματος στο οποίο εμφανίζεται η κορυφή.....86

Σχήμα Σ5-8: Η χρονική πορεία των ρυθμών πυροδότησης της GPe και του STN για μια περίοδο ενός δευτερολέπτου. Οι δύο πυρήνες παρουσιάζουν έντονες μεταβολές από περιόδους χαμηλής δραστηριότητας σε περιόδους έντονης δραστηριότητας (αριστερά). Η συχνότητα του ταλαντωτικού συγχρονισμού βρίσκεται στη βήτα περιοχή προκαλώντας την εμφάνιση της χαρακτηριστικής κορυφής (δεξιά).....87

Σχήμα Σ5-9: Τα διαφορετικά ρυθμικά μοτίβα που προκύπτουν στο φάσμα της συνάρτησης πυκνότητας φάσματος του LFP του STN για διαφορετικές τιμές των παραμέτρων α και δ. (a): κορυφή στην άλφα περιοχή συχνοτήτων, (b): κορυφή στη γάμμα περιοχή συχνοτήτων, (c): πολλαπλές κορυφές στις άλφα, βήτα και γάμμα περιοχές συχνοτήτων, (d): πολλαπλές κορυφές στις άλφα και βήτα περιοχές συχνοτήτων.....88

Σχήμα Σ6-1: Η κορυφή που εμφανίζεται στην PSD συνάρτηση του LFP του STN σε παθολογική κατάσταση του μοντέλου για α=4,2 και δ=1,8 και υποδεικνύει τον Παρκινσονισμό.....91

Σχήμα Σ6-2: Η ενσωμάτωση της επίδρασης της DBS στον STN σύμφωνα με το μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου. Το στοιχείο $\mathbf{U_{DBS}}$ παρέχει εξωτερικό ανασταλτικό ή ευοδωτικό δυναμικό, ενώ το στοιχείο $\mathbf{M_{DBS}}$ πολλαπλασιάζει το ρυθμό ενεργοποίησης της εξόδου του πυρήνα.....92

Σχήμα Σ6-3: Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης της απευθείας αναστολής για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. (a): $\mathrm{U_{DBS}} = -3\ \mathrm{mV}$,

(b): $U_{DBS} = -4\ mV$, (c): $U_{DBS} = -5\ mV$, (d): $U_{DBS} = -6\ mV$. Γίνεται αντιληπτό ότι η απευθείας αναστολή επιτυγχάνει τη μείωση του ύψους της βήτα κορυφής. Ο βαθμός της μείωσης είναι ανάλογος με την ένταση του ανασταλτικού δυναμικού που εισάγεται στον υποθαλαμικό πυρήνα.....94

Σχήμα Σ6-4: Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης συνδιασμού αναστολής και εύοδωσης για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. Οι προσομοιώσεις έγιναν για $M_{DBS} = 2$ (a): $U_{DBS} = -7\ mV$, (b): $U_{DBS} = -8\ mV$, (c): $U_{DBS} = -9\ mV$, (d): $U_{DBS} = -10\ mV$. Ο συνδιασμός αναστολής και ευόδωσης επιτυγχάνει τη μείωση του ύψους της βήτα κορυφής όσο η απόλυτη τιμή του ανασταλτικού δυναμικού παραμένει πάνω από ένα συγκεκριμένο κατώφλι.....95

Σχήμα Σ6-5: Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης εναλλασσόμενης αναστολής για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. Οι προσομοιώσεις έγιναν για $U_{DBS} = -4\ mV$ και D=30%. (a): f=25 Hz, (b): f=50 Hz, (c): f=100 Hz, (d): f=150 Hz, (e): f=200 Hz, (f): f=250 Hz. Εκτός από την περίπτωση όπου η συχνότητα διέγεργης συμπίπτει με τη συχνότητα στην οποία παρατηρείται η κορυφή, η αύξηση της συχνότητας δεν προκαλεί περαιτέρω μείωση της φασματικής κορυφής.....96

Σχήμα Σ6-6: Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης εναλλασσόμενης ευόδωσης για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. Οι προσομοιώσεις έγιναν για $U_{DBS} = 4\ mV$ και D=30%. (a): f=25 Hz, (b): f=50 Hz, (c): f=100 Hz, (d): f=150 Hz, (e): f=200 Hz, (f): f=250 Hz. Σε κάθε τιμή συχνότητας φαίνεται ότι η εναλλασσόμενη ευόδωση αυξάνει το ύψος της φασματικής κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων.....97

Σχήμα Σ6-7: Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης της απευθείας ευόδωσης για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. (a): $U_{DBS} = 1\ mV$, (b): $U_{DBS} = 2\ mV$, (c): $U_{DBS} = 3\ mV$, (d): $U_{DBS} = 4\ mV$. Γίνεται αντιληπτό ότι η απευθείας ευόδωση όχι μόνο αποτυγχάνει να μειώσει το ύψος της βήτα κορυφής, αλλά το αυξάνει.....98

Λίστα συντομογραφιών και γλωσσική αντιστοιχία όρων

Συντομογραφία	Επεξήγηση
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid – α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ
BG	Basal Ganglia - Βασικά Γάγγλια
CM-Pf	Centromedian-Parafascicular
CTX	Cortex – Φλοιός
DA	Dopamine – Ντοπαμίνη
DBS	Deep Brain Stimulation - Εν Τω Βάθει Εγκεφαλική Διέγερση
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex - Οπισθοπλάγιος Προμετωπιαίος Φλοιός
DMN	Default Mode Network
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging - Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
GABA	γ-aminobutyric acid - γ-αμινοβουτυρικό οξύ
GCA	Granger Causality Analysis
GPe	Globus Pallidus external - Εξωτερική Μοίρα της Ωχράς Σφαίρας
GPi	Globus Pallidus internal - Εσωτερική Μοίρα της Ωχράς Σφαίρας
HFD	High Frequency Discharge -Υψηλής Συχνότητας Εκφόρτιση
HFS	High Frequency Stimulation - Υψηλής Συχνότητας Διέγερση
LFP	Local Field Potential - Δυναμικό Τοπικού Πεδίου
LTD	Long Term Depression - Μακροχρόνια Καταστολή
LTP	Long Term Potentiation - Μακροχρόνια Ενίσχυση
M1	Primary motor cortex - Πρωτογενής Κινητικός Φλοιός
MD	Medial Dorsalis
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine -1-μεθυλ-4-φαινυλ-1,2,3,6-τετραϋδροπυριδίνη)
MSNs	Medium Spiny Neurons – Μεσαίοι Ακανθώδεις Νευρώνες
NMDA	N-Methyl-D-aspartic acid - N-μεθυλ-D-ασπαρτικό οξύ
PD	Parkinson’s disease - Νόσος του Πάρκινσον
PMC	Prefrontal Motor Cortex - Προμετωπιαίος Κινητικός Φλοιός
PPN	Penduculopontine nucleus - Γεφυροσκελικός Πυρήνας
PPS	Pulses Per Second - Παλμοί Ανά Δευτερόλεπτο
Pt	Putamen - Κέλυφος του Φακοειδούς Πυρήνα
SMA	Supplementary Motor Area - Συμπληρωματική Κινητική Περιοχή
SNc	Substancia Nigra pars compacta - Συμπαγής Μοίρα της Μέλαινας Ουσίας
SNr	Substancia Nigra pars recticulata - Δικτυωτή Μοίρα της Μέλαινας Ουσίας
STN	Subthalamic nucleus - Υποθαλαμικός Πυρήνας
TD	Temporal Delay - Χρονική Καθυστέρηση

TRN	Thalamic Reticular Nucleus – Θαλαμικός Δικτυωτός Πυρήνας
UPDRS	United Parkinson's Disease Rating Scale
VA	Ventral Anterior
VDI	Voltage-sensitive Dye Imaging - Τεχνική Απεικόνισης Χρωστικής Ουσίας Ευαίσθητης στην Τάση
VL	Ventral Anterior

Κεφάλαιο 1ο

Εισαγωγή

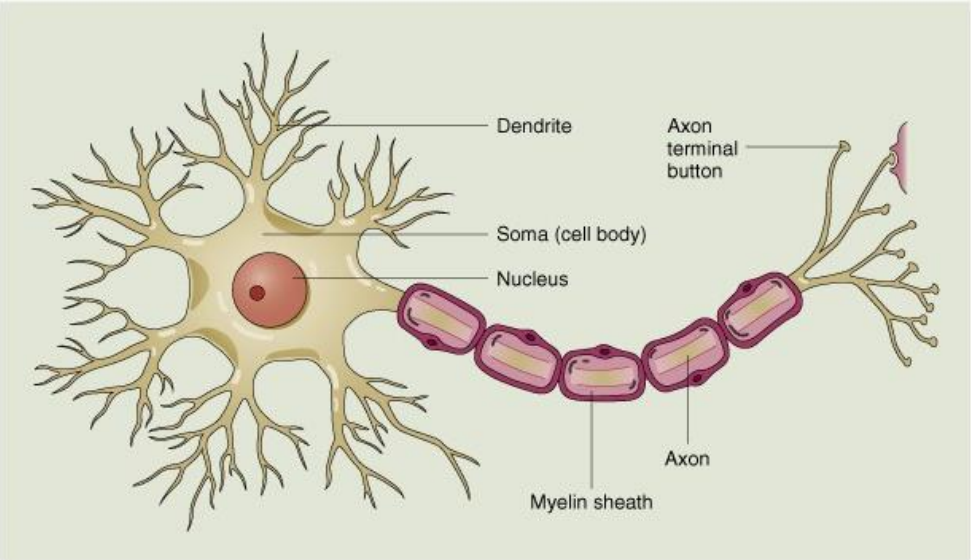
1.1 Ανατομικά και λειτουργικά στοιχεία νευρώνων

Οι βιολογικοί νευρώνες ή νευρικά κύτταρα αποτελούν τα θεμελειώδη δομικά στοιχεία του νευρικού συστήματος και μπορεί να θεωρηθεί ότι εμπίπτουν σε μια πιο εξειδικευμένη κατηγορία των απλών κυττάρων. Ανατομικά ο νευρώνας αποτελείται από 3 βασικά διακριτά (λειτουργικά και δομικά) στοιχεία (Σ1-1) :

Το σώμα , το οποίο περιλαμβάνει τον πυρήνα, συνιστά το κύριο μέρος του νευρώνα και είναι ουσιαστικά εξ΄ολοκλήρου υπεύθυνο για τη σύνθεση της νευρωνικής πρωτεΐνης.

Τον άξονα ή νευράξονα, ο οποίος αποτελεί μια λεπτή και μακριά προεκβολή του σώματος του νευρώνα και είναι υπεύθυνος για τη μετάδοση ενός συγκεκριμένου τύπου ηλεκτρικού παλμού, του δυναμικού δράσης, από το σώμα προς την απόληξη του άξονα (έξοδος του νευρώνα).

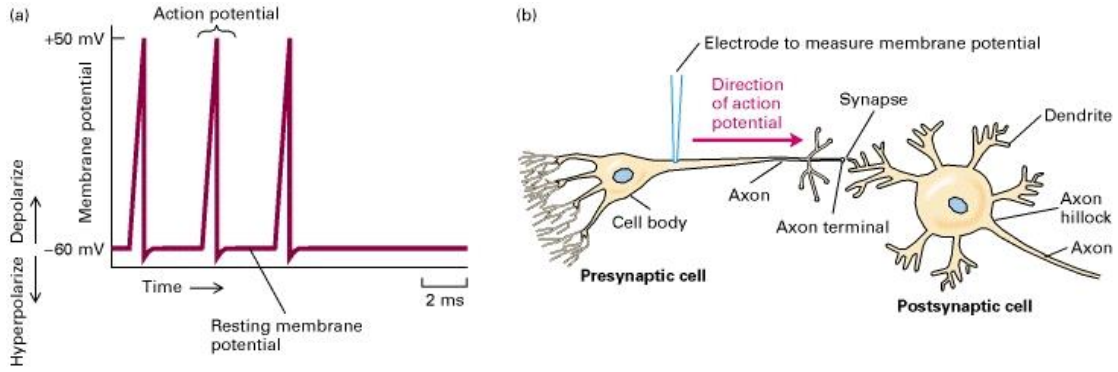
Τους δενδρίτες, λεπτές προεκβολές του σώματος του νευρώνα οι οποίες λαμβάνουν χημικά σήματα από τις αξονικές απολήξεις άλλων νευρώνων και μετατρέποντάς τα σε μικρούς ηλεκτρικούς παλμούς, τα μεταφέρουν προς το εσωτερικό του σώματος (είσοδος του νευρώνα).



Σχήμα Σ1-1: *Ανατομικά δομικά στοιχεία ενός στοιχειώδους νευρώνα (Πηγή: http://uptomovies.blogspot.com/ ©John Willey & sons, Inc.)*

Η διαφορά δυναμικού που παρατηρείται στα άκρα της κυτταρικής μεμβράνης είναι το κυριότερο λειτουργικό μέγεθος ενός νευρώνα. Σε κατάσταση ηρεμίας το δυναμικό μεμβράνης, όπως αναφέρεται για λόγους απλότητας, έχει μια τιμή της τάξης των -60 mV (το εσωτερικό της μεβράνης σε σχέση με το εξωτερικό της). Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, οι οποίες αναφέρονται στη συνέχεια, το δυναμικό αυτό αυξάνεται κατά περίπου 110 mV φτάνοντας σε τιμές +50 mV, φαινόμενο το οποίο ονομάζεται υποπόλωση (depolarization). Την υποπόλωση ακολουθεί μια ραγδαία επιστροφή του δυναμικού μεμβράνης στα φυσιολογικά του επίπεδα, φαινόμενο γνωστό σαν υπερπόλωση (hyperpolarization). Το φαινόμενο της εξαιρετικά ταχείας αυξομείωσης του δυναμικού μεμβράνης από την αρνητική κατάσταση ηρεμίας σε πολύ υψηλές θετικές τιμές και πίσω ονομάζεται δυναμικό δράσης (action potential) και αποτελεί το πλέον ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της λειτουργίας του νευρώνα. Το δυναμικό δράσης δημιουργείται στον κόμβο μεταξύ σώματος και άξονα και μεταφέρεται ταχύτατα μέσω του άξονα στις αξονικές απολήξεις, την έξοδο του νευρώνα. Η συχνότητα εμφάνισης δυναμικών δράσης είναι μεταβλητή και εξαρτάται από τις ιδιότητες του νευρώνα και τη συναπτική επιρροή που δέχεται. Γενικά μια ακολουθία δυναμικών ενέργειας αναφέρεται με τον όρο σειρά ή ακολουθία αιχμών (spike train), επειδή ο αριθμός των αιχμών αλλά και ο ακριβής χρονισμός της εμφάνισής τους θεωρείται πως έχει ειδική λειτουργική σημασία και κωδικοποιεί κάποια συγκεκριμένη απόκριση (Σ1-2).

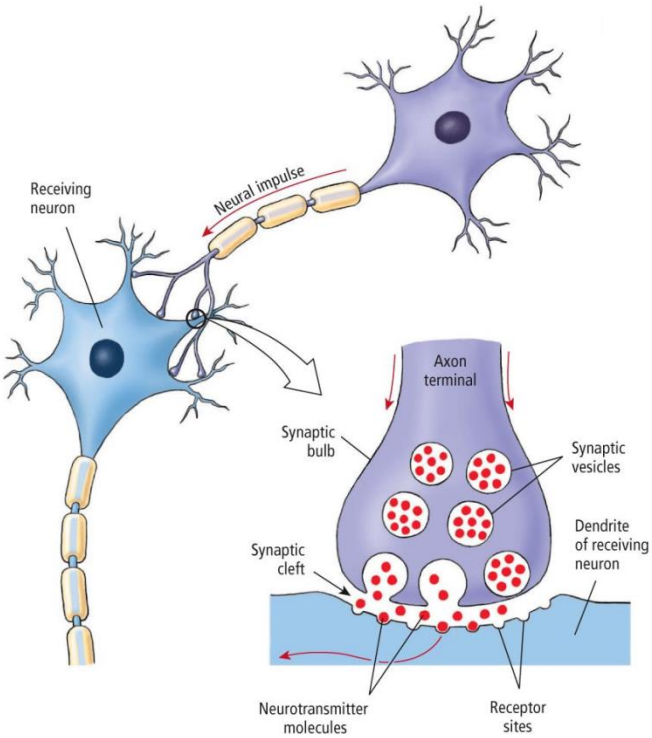
Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους και ανταλλάζουν πληροφορία μέσω των συναπτικών κομβίων ή συνάψεων. Οι χιλιάδες αυτές συνάψεις βρίσκονται ως επί τω πλείστω στην επιφάνεια των δενδριτών και αποτελούν τις τελικές απολήξεις νευρικών ινιδίων το καθένα από τα οποία προέρχεται συνήθως από διαφορετικό νευρώνα, ο οποίος ονομάζεται προσυναπτικός εν αντιθέσει με το νευρώνα ο οποίος δέχεται τις αξονικές απολήξεις ο οποίος ονομάζεται μετασυναπτικός. Οι όροι αυτοί βέβαια είναι σχετικοί αφού λαμβάνοντας υπόψιν τον υψηλό βαθμό πολυπλοκότητας και διασύνδεσης του νευρωνικού δικτύου κάθε νευρώνας είναι ταυτόχρονα προσυναπτικός και μετασυναπτικός.



Σχήμα Σ1-2: *(a) Τυπική μορφή μιας ακολουθίας δυναμικών δράσης (spike train). (b) Η καταγραφή του δυναμικού μεμβράνης στον άξονα ενός προσυναπτικού νευρώνα δείχνει ότι παράγει ένα δυναμικό δράσης κάθε περίπου 4 ms. Τα δυναμικά δράσης κινούνται από το σώμα προς τις αξονικές απολήξεις με ταχύτητες της τάξεως των 100* $^{m}/_{s}$ *(Πηγή: **http://www.ncbi.**nlm.**nih.gov/**)*

Τα συναπτικά κομβία χωρίζονται από το σώμα με το συναπτικό χάσμα, μια σχισμή πλάτους περίπου 20-30 nm, και στο εσωτερικό τους περιέχουν έναν, μείζονος σημασίας για τη λειτουργία της σύναψης, τύπο βιολογικού μορφώματος, τα αποθηκευτικά κυστίδια. Στο εσωτερικό των αποθηκευτικών κυστιδίων περιέχεται νευροδιαβιβαστική ουσία η οποία μπορεί να είναι είτε ευοδωτική (αποπολώνει το νευρώνα) είτε ανασταλτική (υπερπολώνει το νευρώνα). Σημειώνεται ότι κάθε νευρώνας εκκλύει έναν μόνο τύπο νευροδιαβιβαστή σε όλες τις νευρικές του απολήξεις. Οι πιο σημαντικές νευροδιαβιβαστικές ουσίες περιλαμβάνουν το γλουταμικό οξύ, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), την ακετυλχολίνη, τη νοραδρεναλίνη , την αδρεναλίνη, τη ντοπαμίνη (DA) και τη γλυκίνη.

Κατά την εξάπλωση του δυναμικού δράσης σε ένα συναπτικό κομβίο, η εκπόλωση της μεμβράνης προκαλεί την εκκένωση μερικών κυστιδίων μέσα στο συναπτικό χάσμα. Ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται δεσμεύεται από μετασυναπτικούς υποδοχείς (Σ1-3). Για τις ευοδωτικές συνάψεις, οι συνηθέστεροι υποδοχείς για τη δέσμευση του γλουταμικού οξέως είναι τύπου AMPA και NMDA ενώ για τις ανασταλτικές η δέσμευση γ-αμινοβουτυρικού οξέως γίνεται συνήθως από υποδοχείς τύπου GABA. Ανάλογα με την ποσότητα και το ρυθμό δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή προκαλείται αλλαγή της κατάστασης κάποιων ειδικών καναλιών ιόντων. Τα κανάλια ιόντων είναι εμβόλιμες πρωτεϊνικές δομές μέσα στη σειρά λιπιδίων που αποτελούν τη μεμβράνη ενός νευρώνα.



Σχήμα Σ1-3: *Τα μόρια του νευροδιαβιβαστή απελευθερώνονται από τα αποθηκευτικά κυστίδια που βρίσκονται στην αξονική απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα μέσα στο συναπτικό χάσμα. Τα μόρια αυτά ακολούθως δεσμεύονται από τους μετασυναπτικούς υποδοχείς. Σαν αποτέλεσμα, μεταβάλλεται η ηλεκτρική κατάσταση του μετασυναπτικού νευρώνα και ανάλογα με τον τύπο του νευροδιαβιβαστή που εκκλύεται αυξάνεται ή μειώνεται η πιθανότητα να παραχθεί ένα δυναμικό δράσης (Πηγή: http://wps.prenhall.com).*

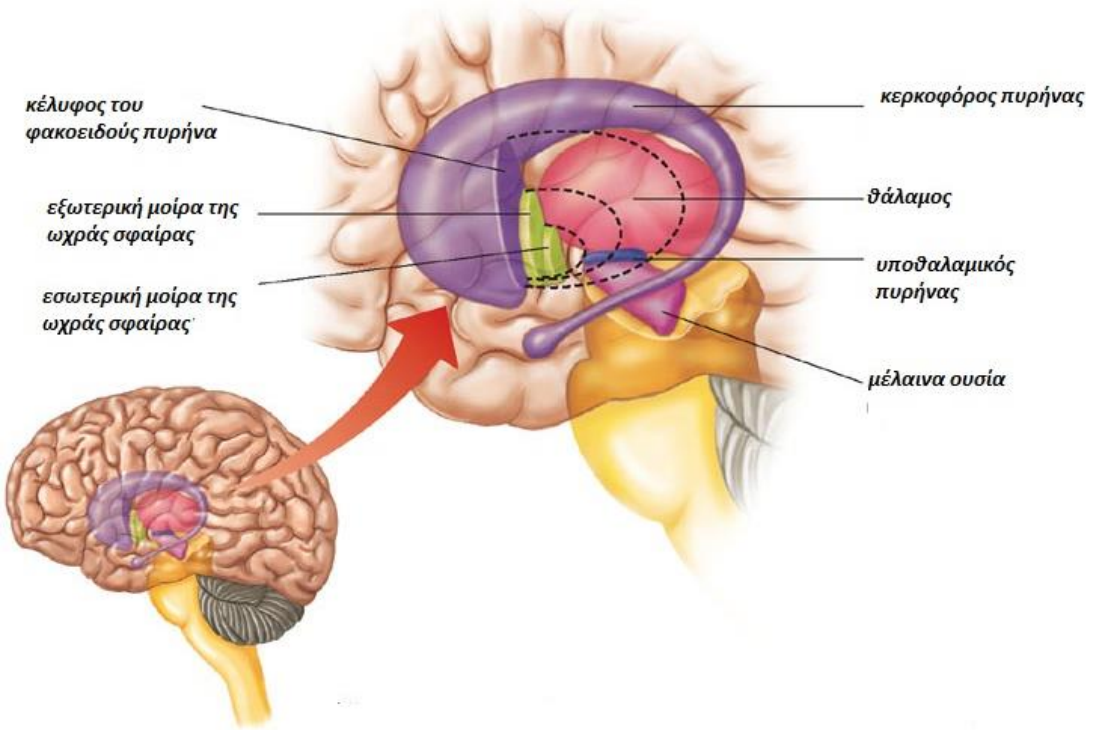
Στο εσωτερικό και στο εξωτερικό της μεμβράνης υπάρχουν ηλεκτρικά φορτισμένα ιόντα. Η τιμή του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης σηματοδοτεί το σημείο ισορροπίας της ηλεκτροχημικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού της, στην οποία συμμετέχουν τόσο τα ηλεκτρικά φορτία των ιόντων όσο και οι συγκεντρώσεις αυτών στο ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικό διάλυμα. Η δέσμευση του νευροδιαβιβαστή από τους μετασυναπτικούς υποδοχείς πυροδοτεί ευοδωτικά και ανασταλτικά ερεθίσματα τα οποία διαταράσσουν το δυναμικό ηρεμίας επηρεάζοντας τη διαπερατότητα της μεμβράνης μέσω των καναλιών ιόντων. Πιο συγκεκριμένα τα ευοδωτικά ερεθίσματα προκαλούν την είσοδο κατιόντων στο εσωτερικό του νευρώνα, κυρίως ιόντων νατρίου ($N_a{}^+$), με αποτέλεσμα την αύξηση του δυναμικού κατά μια τιμή που ονομάζεται αποπολωτικό μετασυναπτικό δυναμικό. Όταν η τιμή του δυναμικού στο εσωτερικό της μεμβράνης ξεπεράσει μια τιμή κατωφλίου, τότε πυροδοτείται το δυναμικό δράσης. Σε αντίθεση, τα ανασταλτικά ερεθίσματα προκαλούν τη μετακίνηση κατιόντων, κυρίως ιόντων καλίου (K^+), προς το εξωτερικό του νευρώνα προκαλώντας την πτώση του δυναμικού μεμβράνης σε πιο αρνητικές τιμές. Το γεγονός αυτό απομακρύνει το

νευρώνα από την κατάσταση έκκλυσης δυναμικού δράσης αφού πλέον απαιτείται ισχυρότερη ευόδωση για να ξεπεραστεί το κατώφλι.

1.2 Ανατομική και λειτουργική διασύνδεση εγκεφαλικού φλοιού, βασικών γαγγλίων και θαλάμου

Τα βασικά γάγγλια αποτελούν ένα σύνολο διασυνδεδεμένων και συλλειτουργούντων πυρήνων που βρίσκονται κάτω από τον εγκεφαλικό φλοιό στο βάθος των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Είναι μέρος ενός εξαιρετικά σύνθετου νευρωνικού δικτύου που περιλαμβάνει εκτός από τα βασικά γάγγλια, το θάλαμο και τον εγκεφαλικό φλοιό. Το δίκτυο αυτό είναι υπεύθυνο, μεταξύ άλλων, για τη σωστή εκτέλεση των εκούσιων κινήσεων η οποία προκύπτει από τη σωστή επεξεργασία των αισθητικοκινητικών πληροφοριών στον εγκέφαλο. Τα βασικά γάγγλια παρεμβάλλονται λειτουργικά μεταξύ φλοιού και θαλάμου. Η κύρια λειτουργία του κυκλώματος αυτού είναι η επεξεργασία των σημάτων που ρέουν από τον φλοιό και η παραγωγή ενός σήματος εξόδου το οποίο επιστρέφει στο φλοιό διαμέσου του θαλάμου ούτως ώστε να διαμορφωθεί η εκτέλεση των κινητικών λειτουργιών (Blandini et al. 2000).

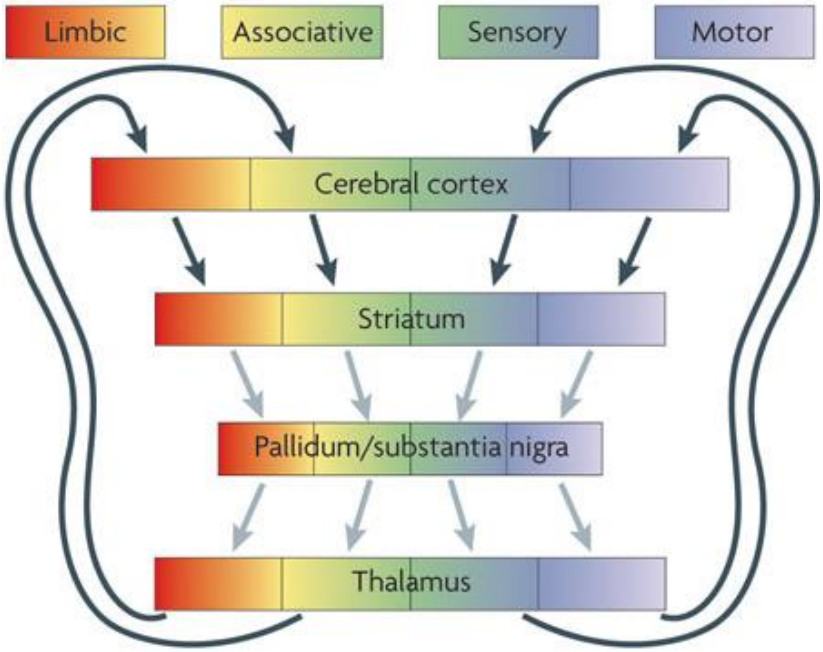
Τα βασικά γάγγλια αποτελούνται από έξι πυρήνες οι οποίοι διαχωρίζονται με βάση τους ιδιαίτερους τύπους νευρώνων τους, τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά και τις αλληλεπιδράσεις τους με τις εξωτερικές δομές: το ραβδωτό σώμα (striatum) το οποίο χωρίζεται στον κερκοφόρο πυρήνα (caudate nucleus) και στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα (putamen), την εσωτερική και εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας (globus pallidus internal/globus pallidus external), τη συμπαγή και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (substantia nigra pars compacta/substantia nigra pars recticulata) και τον υποθαλαμικό πυρήνα (subthalamic nucleus). Η θέση και η διάταξη των βασικών γαγγλίων στον εγκέφαλο απεικονίζεται στο σχήμα Σ1-4.



Σχήμα Σ1-4: *Η θέση και η διάταξη των βασικών γαγγλίων στον εγκέφαλο (Πηγή: http://cti.itc.virginia.edu/)*

Το επικρατόν και πλέον δημοφιλές μοντέλο για την περιγραφή του συστήματος που σχηματίζεται από το φλοιό, τα βασικά γάγγλια και το θάλαμο χρονολογείται στα μέσα της δεκατίας του 1980 όταν και προτάθηκε το μοντέλο «διαχωρισμένων μονοπατιών» (Alexander et al, 1986). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, τα βασικά γάγγλια αποτελούν στοιχεία μιας οικογένειας παράλληλων, εν μέρη κλειστών κυκλωμάτων (βρόγχων) μέσω των οποίων η πληροφορία η οποία προέρχεται από μεμονωμένες και διακριτές περιοχές του φλοιού υπόκειται σε επεξεργασία διαμέσου συγκεκριμένων και κυρίως διαχωρισμένων, μη επικαλυπτόμενων τμημάτων των βασικών γαγγλίων, επιστρέφοντας στις αντίστοιχες περιοχές του μετωπιαίου λοβού από όπου και προήλθε μέσω του θαλάμου. Στα πλαίσια του ανατομικού και λειτουργικού αυτού διαχωρισμού ταυτοποιούνται τουλάχιστον τέσσερα βασικά κυκλώματα την ονομασία των οποίων καθορίζει η λειτουργία των φλοιϊκών περιοχών από τις οποίες προέρχονται: κινητικό (motor), μεταιχμιακό (limbic), οφθαλμοκινητικό (oculomotor) και προμετωπιαίο (prefrontal). Κάθε ένα από αυτά αποτελείται από πολυπληθή, ίσως και χιλιάδες, υποκυκλώματα, στα οποία αντιστοιχεί μια συγκεκριμένη λειτουργία. Με κάποιες εξαιρέσεις, τα διαχωρισμένα αυτά κυκλώματα είναι παρόμοια όσον αφορά στη γενική ανατομική τους διάταξη, ενώ δίνουν τη δυνατότητα ανεξάρτητης και ταυτόχρονης παράλληλης επεξεργασίας διαφορετικών, κινητικών και μη, εισόδων. (Σ1-5). Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των βασικών γαγγλίων είναι ότι παρά το γεγονός ότι διαφορετικά τμήματα επεξεργάζονται εισόδους που συσχετίζονται με πολύ διαφορετικές λειτουργίες, οι εσωτερικές μικροαρχιτεκτονικές βάση των οποίων γίνεται η

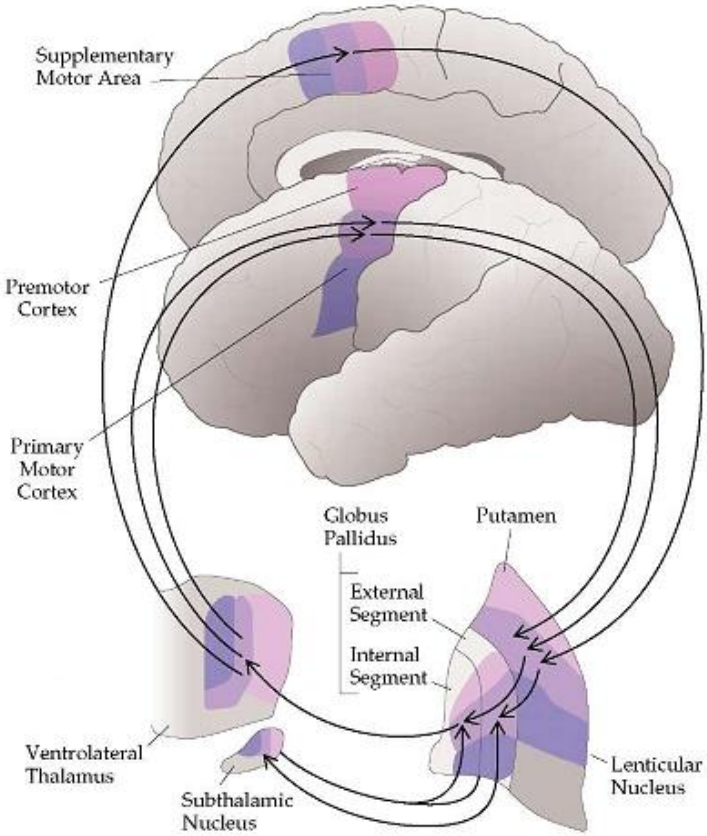
μετατροπή των εισόδων σε εξόδους, είναι ποιοτικά παρόμοιες σε ολόκληρο το φάσμα των κατά τα άλλα διαφορετικών λειτουργικών περιοχών (Voom et al, 2004).



Σχήμα Σ1-5: *Οι συνδέσεις μεταξύ εγκεφαλικού φλοιού και βασικών γαγγλίων από την προοπτική μιας σειράς παράλληλων και διαχωρισμένων βρόγχων οι οποίοι μεταφέρουν μεταιχμιακή (κόκκινο χρώμα), συσχετιστική (κίτρινο-πράσινο χρώμα) και κινητική (μπλέ-άσπρο χρώμα) πληροφορία. Στην περίπτωση των προσαγωγών συνδέσεων στο ραβδωτό σώμα, οι μεσοκοιλιακές περιοχές λαμβάνουν σήματα από εγκεφαλικές δομές οι οποίες σχετίζονται πρωτίστως με την παροχή κινήτρων και τα συναισθήματα, οι μεσοραχιαίες περιοχές από εγκεφαλικές δομές οι οποίες συμμετέχουν στη γνωστική λειτουργία και οι ραχιοπλευρικές περιοχές από εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στον αισθητηριοκινητικό έλεγχο. Οι λειτουργικές περιοχές που εκπροσωπούνται σε φλοιϊκό επίπεδο διατηρούνται διαμέσου των πυρήνων των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου. Σημειώνεται ότι, για κάθε βρόγχο, τα σημεία σύνδεσης σε φλοιό, βασικά γάγγλια και θάλαμο προσφέρουν ευκαιρίες για τροποποίηση ή ρύθμιση της δραστηριότητας στο εσωτερικό του βρόγχου από εξωτερικά σήματα. Τα σκούρα μπλε τόξα υποδεικνύουν γλουταμεργικές προβολές ενώ τα γκρίζα υποδεικνύουν GABA-εργικές προβολές (Πηγή: Redgrave et al 2011).*

Το κινητικό κύκλωμα που προβλέπεται από το μοντέλο αυτό και το οποίο ελέγχει τις εκούσιες κινήσεις των άκρων έχει το κέντρο του στη συμπληρωματική κινητική περιοχή με εισόδους προερχόμενες από τον κινητικό φλοιό και τις προκινητικές περιοχές. Αυτές οι κινητικές φλοιϊκές περιοχές προβάλουν τοπογραφικά στο οπισθο-πλάγιο τμήμα του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα ο οποίος με τη σειρά του στέλνει είσοδο στην GPi και την SNr. Οι κινητικές περιοχές των GPi/SNr προβάλουν στο πρόσθιο κοιλιακό και πρόσθιο πλευρικό τμήμα του θαλάμου ο οποίος ακολούθως επιστρέφει την έξοδο του στο συμπληρωματικό κινητικό φλοιό με μικρότερες προβολές στον προκινητικό και κινητικό φλοιό (Σ1-6). Με παρόμοιο τρόπο, διαφορετικές και διαχωρισμένες περιοχές του φλοιού, των βασικών

γαγγλίων και του θαλάμου εμπλέκονται στη ανατομική διαμόρφωση των υπολοίπων κυκλωμάτων.



Σχήμα Σ1-6: *Το κινητικό κύκλωμα προέρχεται από τις προκεντρικές και μετακεντρικές αισθητηριοκινητικές περιοχές, δεσμεύει συγκεκριμένα τμήματα των βασικών γαγγλίων και του κινητικού θαλάμου και προβάλει πίσω στις προκεντρικές περιοχές του μετωπιαίου λοβού. Για παράδειγμα, οι εκούσιες κινήσεις ξεκινούν στις φλοιϊκές περιοχές οι οποίες τροφοδοτούν με είσοδο τα βασικά γάγγλια και το θάλαμο, που με τη σειρά τους τροποποιούν αυτές τις ίδιες φλοιϊκές περιοχές μέσω της επιστροφής διαμέσου του κινητικού κυκλώματος (Πηγή: http://what-when-how.com).*

Παρ΄ότι ο ανατομικός και λειτουργικός διαχωρισμός των κυκλωμάτων αποτελεί βασική προϋπόθεση του μοντέλου που περιγράφηκε πιο πάνω, δεν μπορεί να γίνει πλήρης αποκλεισμός κάποιου βαθμού σύγκλισης. Για παράδειγμα έχει αποδειχθεί ότι οι βρόγχοι που σχηματίζονται από τον εγκεφαλικό φλοιό, τα βασικά γάγγλια και το θάλαμο δεν είναι πάντα κλειστοί (Joel and Weiner, 1994). Πιο συγκεκριμένα , μελέτες που χρησιμοποιούν διασυναπτική μεταφορά του ιού της λύσσας για τον εντοπισμό ανατομικών συνδέσεων, υπέδειξαν ότι περιοχές των βασικών γαγγλίων οι οποίες λαμβάνουν «μεταιχμιακή» είσοδο, προβάλουν στον κινητικό φλοιό (Miyachi et al, 2006). Η διάδοση πληροφορίας μεταξύ των βρόγχων έχει επίσης προταθεί στο επίπεδο της ντοπαμινεργικής SNc, η οποία πιθανόν να συμμετέχει σε σπειροειδείς αλληλεπιδράσεις με το ραβδωτό σώμα, σύμφωνα με της οποίες οι

είσοδοι από το ραβδωτό σώμα στη μεταιχμιακή περιχή της SNc πιθανόν να προβάλονται σε διαφορετικές περιοχές του ραβδωτού σώματος (Haber et al, 2000).

Τέλος, ενώ το το αρχικό μοτέλο δίνει έμφαση στο διαχωρισμό μεταξύ βασικών γαγγλίων και παρεγκεφαλικών φλοιϊκών-υποφλοιϊκών κυκλωμάτων , πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η παρεγκεφαλική έξοδος φτάνει στο ραβδωτό σώμα μέσω του θαλάμου (Hoshiet al, 2005) και ότι η έξοδος των βασικών γαγγλίων από τον STN φτάνει στην παρεγκεφαλίδα (Bostan et al, 2009). Υπάρχουν επίσης ευρήματα που στοιχειοθετούν την σύγκλιση των περεγκεφαλικών και γαγγλιακών εξόδων στις ίδιες φλοιϊκές περιοχές (Akkal et al, 2007). Όλα αυτά τα στοιχεία δίνουν τροφή για σκέψη και εγείρουν καινούρια ερωτήματα σχετικά με το λειτουργικό διαχωρισμό ανάμεσα στα βασικά γάγγλια και τα παρεγκεφαλικά κυκλώματα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι, αν και όλα τα προαναφερθέντα μοντέλα αναφέρονται και στηρίζονται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ βασικών γαγγλίων και φλοιού, τα βασικά γάγγλια προβάλουν επίσης στο εγκεφαλικό στέλεχος (brainstem) και συγκεκριμένα στο γεφυροσκελικό πυρήνα (PPN) και στο άνω διδύμιο (superior colliculus).

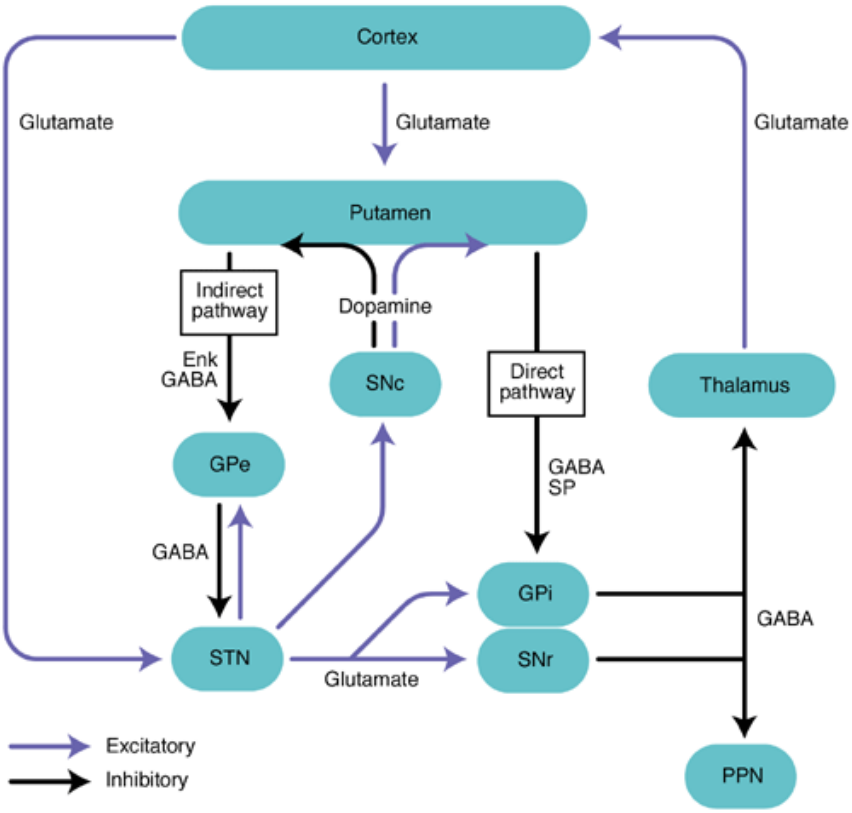
1.3 Εσωτερική δομή και οργάνωση των βασικών γαγγλίων: Άμεσο και έμμεσο μονοπάτι

Μοντέρνα ανατομικά μοντέλα της εσωτερικής διασύνδεσης των βασικών γαγγλίων αναπτύχθηκαν τη δεκαετία του 1980 (Albin et al, 1989). Η συσσώρευση όγκου δεδομένων τα οποία ενίσχυσαν την πολυπλοκότητα της εσωτερικής διασύνδεσης των βασικών γαγγλίων, έθεσε την ανάγκη εστίασης των μοντέλων αυτών στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πυρήνων καθώς και στα μονοπάτια που τους συνδέουν. Η χαρτογράφηση των ανατομικών στοιχείων και των χημικών αλληλεπιδράσεών τους, αποτέλεσε τη βάση για την εξαγωγή του μοντέλου «κουτιού και βέλους» (box and arrow). Στο μοντέλο αυτό οι πυρήνες μοντελοποιούνται σαν απλοποιημένες μονάδες (boxes) , οι οποίες δύνανται να αυξήσουν ή να μειώσουν το ρυθμό πυροδότησής τους ανάλογα με τις αλλαγές στην πυροδότηση των απαγωγών πυρήνων και του τύπου της σύνδεσής τους (arrows).

Το ραβδωτό σώμα, το οποίο οι εκτεταμένες και τοπογραφικές προβολές που δέχεται από το φλοιό καθιστούν βασικό πυρήνα εισόδου των βασικών γαγγλίων, είναι συνδεδεμένο με τους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων, την GPi και την SNr, μέσω ενός άμεσου και ενός έμμεσου μονοπατιού (Σ1-7). Τα δύο αυτά μονοπάτια ξεκινούν από διαφορετικούς πληθυσμούς νευρώνων προβολής του ραβδωτού σώματος, η δραστηριότητα των οποίων είναι σημαντικά εξαρτημένη από τις φλοιικές εισόδους τους. Το άμεσο μονοπάτι εκβάλει από τους GABAεργικούς νευρώνες προβολής του ραβδωτού σώματος οι οποίοι περιέχουν ουσία P και δυνορφίνη και προβάλουν μονοσυναπτικά στην GPi/SNr. Το έμμεσο μονοπάτι

αρχίζει από τους GABA-εργικούς νευρώνες προβολής του ραβδωτού σώματος οι οποίοι περιέχουν εγκεφαλίνη και προβάλουν πολυσυναπτικά στην GPi/SNr μέσω διαδοχικών συνδέσεων με την GPe και τον STN. Με εξαίρεση των γλουταμεργικών ευοδωτικών προβολών του STN, όλες οι εσωτερικές προβολές και οι προβολές εξόδου των βασικών γαγγλίων είναι GABA-εργικές και ανασταλτικές. Η δραστηριότητα στις συνάψεις μεταξύ φλοιού και ραβδωτού σώματος, και κατ΄επέκταση η δραστηριότητα του άμεσου και έμμεσου μονοπατιού, ρυθμίζεται από την ντοπαμίνη, η οποία τροφοδοτείται από μαζικές προβολές από την SNc στο ραβδωτό σώμα μέσω ενός μονοπατιού που συχνά αναφέρεται ως μελανο-ραβδωτοσωματικό σύστημα ντοπαμίνης (Utter and Basso, 2008). Η ντοπαμίνη ευοδώνει τους νευρώνες του ραβδωτού σώματος που εμπλέκονται στο άμεσο μονοπάτι μέσω της δέσμευσής της από D1 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, ενώ αναστέλει τους νευρώνες που συμμετέχουν στο έμμεσο μονοπάτι μέσω της δέσμευσής της από D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.

Μια (υπερ)απλουστευμένη εξήγηση της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων συνιστά η θεωρία ρυθμού (rate theory) σύμφωνα με την οποία, δυνάμει των νευροδιαβιβαστών και της βασικής δραστηριότητας των νευρώνων στο δίκτυο φλοιός-βασικά γάγγλια-θάλαμος-φλοιός, η διαμόρφωση της δραστηριότητας διαμέσου του άμεσου και έμμεσου μονοπατιού παράγει λειτουργικά αντίθετες επιδράσεις στους θαλαμικούς νευρώνες οι οποίοι δέχονται την έξοδο των βασικών γαγγλίων. Υπό συνθήκες ηρεμίας, η δραστηριότητα των νευρώνων εξόδου του ραβδωτού σώματος είναι χαμηλή σε σχέση με αυτή των τονικά ενεργών νευρώνων στην GPe και τον STN. Η ενεργοποίηση του φλοιο-ραβδωτοσωματικού μονοπατιού οδηγεί σε αυξημένη πυροδότηση των νευρώνων προβολής του ραβδωτού σώματος. Η αυξημένη δραστηριότητα στο άμεσο μονοπάτι (striatum→GPi/SNr) οδηγεί σε αναστολή των πυρήνων εξόδου (GPi/SNr). Η μείωση της τονικής δραστηριότητας των νευρώνων στην GPi/SNr έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αναστολής των νευρώνων του θαλάμου. Σε αντίθεση, η ενεργοποίηση του έμμεσου μονοπατιού (striatum→GPe→STN→GPi/SNr) έχει την αντίθετη λειτουργική επίδραση στο θάλαμο. Η αυξημένη δραστηριότητα των νευρώνων εξόδου του ραβδωτού σώματος αναστέλει τους τονικά ενεργούς νευρώνες της GPe γεγονός που προκαλεί εν συνεχεία την μείωση της αναστολής των νευρώνων του STN. Η αυξημένη δραστηριότητα των ευοδωτικών νευρώνων του STN οδηγεί σε αυξημένη πυροδότηση των νευρώνων της GPi/SNr. Η αύξηση αυτή της τονικής δραστηριότητας της GPi/SNr έχει ως άμεση συνέπεια την άυξηση της αναστολής των νευρώνων του θαλάμου. Δεδομένων των ευοδωτικών προβολών του θάλαμου προς το φλοιό, η ενεργοποίηση του άμεσου μονοπατιού προκαλεί μείωση της αναστολής της θαλαμοφλοιϊκής δραστηριότητας ενώ η ενεργοποίηση του έμμεσου μονοπατιού συνεπάγεται αύξηση της αναστολής των θαλαμοφλοιϊκών προβολών.



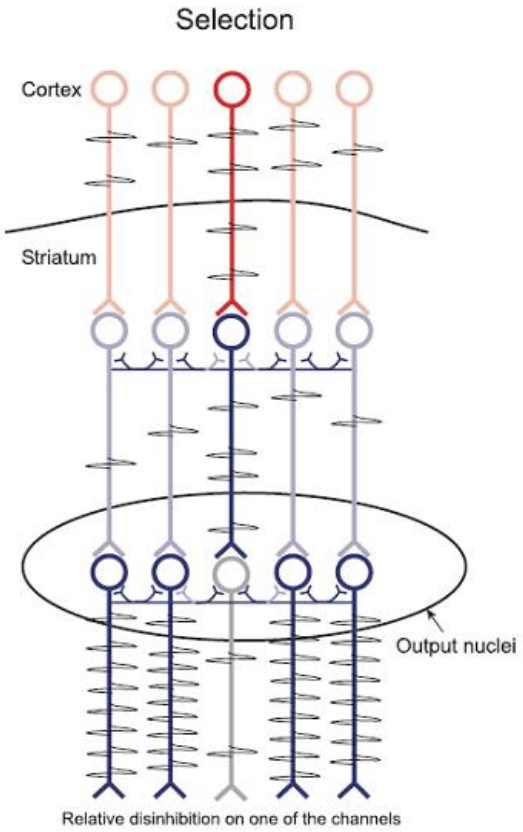
Σχήμα Σ1-7: *Σχηματικό διάγραμμα των ανασταλτικών και ευοδωτικών συνδέσεων στο σύστημα των πυρήνων των βασικών γαγγλίων. Η πληροφορία οδηγείται και επεξεργάζεται διαμέσου των βασικών γαγγλίων μέσω ενός άμεσου και ενός έμμεσου μονοπατιού. Τα δύο μονοπάτια έχουν αντίθετες λειτουργικές επιδράσεις στην έξοδο του συστήματος* (*Πηγή:* Expert Reviews in Molecular Medicine © Cambridge University Press).

Παρόλο που το μοντέλο άμεσου και έμμεσου μονοπατιού έχει αναμφίβολα αποτελέσει ένα ευρέως αποδεκτό πλαίσιο για αντομικές, φυσιολογικές και κλινικές μελέτες, η αξιοπιστία και η εγκυρότητά του υπόκεινται σε σοβαρή αμφισβήτηση και κριτική. Η ανάγκη για αναθεώρησή του και η ενσωμάτωση σε αυτό των δεδομένων που απορρέουν από σύγχρονες μελέτες, κρίνεται ως απολύτως απαραίτητη. Η ύπαρξη απευθείας εισόδου από το φλοιό στον STN (υπεράμεσο μονοπάτι), ο εντοπισμός D1 και D2 υποδοχέων σε ίδιους νευρώνες προβολής του ραβδωτού σώματος, οι διαφορετικές εισόδοι που λαμβάνουν από το φλοιό τα δύο μονοπάτια, οι υψηλής πυκνότητας προβολές από το θάλαμο στο ραβδωτό σώμα, οι επιπρόσθετες GABAεργικές προβολές της GPe στο ραβδωτό σώμα και στην ίδια την GPe μέσω τοπικών παράπλευρων αξονικών προβολών, η πιθανή συζευγμένη λειτουργία του STN και της GPe λόγω παράπλευρων αξονικών προβολών καθώς και οι ντοπαμινεργική εννεύρωση των GPi, GPe και STN είναι μόνο κάποια από τα σύγχρονα ευρήματα που αμφισβητούν τη βιωσιμότητα του μοντέλου αυτού.

1.4 Υποθέσεις για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων και το ρόλο τους στην κίνηση

1.4.1. Επιλογή δράσης

Η ιδιότητα και η ανάγκη της «επιλογής» αναδύεται φυσιολογικά από την αρχιτεκτονική κλειστών βρόγχων επανεισόδου η οποία συνδέει τα βασικά γάγγλια με τις εξωτερικές δομές. Τα μοντέλα επιλογής δράσης επικεντρώνονται στο ρόλο των βασικών γαγγλίων στην επιλογή μίας ή περισσοτέρων, μέσα από μια πληθώρα δράσεων που παρουσιάζονται από το φλοιό (Mink, 1996) και ποικίλουν όσον αφορά στη φύση τους σε ένα φάσμα που περιλαμβάνει από χαμηλού επιπέδου «απλές» κινητικές δράσεις μέχρι υψηλού επιπέδου «σύνθετα» σχήματα συμπεριφοράς. Η επιλεκτική αφαίρεση της τονικής ανασταλτικής εξόδου σε ορισμένους βρόγχους και η ταυτόχρονη διατήρησή της ή ενίσχυσή της σε κάποιους άλλους αποτελεί ουσιαστικά ένα μηχανισμό ο οποίος επιτρέπει στο λειτουργικό σύστημα με τη λιγότερη αναστολή να έχει πρόσβαση σε κινητικούς μηχανισμούς ικανούς να παράγουν σχήματα συμπεριφοράς (Prescot et al, 2006) (Σ1-8). Τα μοντέλα αυτά μπορούν να διαχωριστούν βάση του μηχανισμού επιλογής που χρησιμοποιούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: ενδοπυρηνικά και διαπυρηνικά.



Σχήμα Σ1-8: *Απλοποιημένο σχηματικό διάγραμμα στο οποίο απεικονίζεται η βασική αρχή της «επιλογής» εντός της αρχιτεκτονικής των κλειστών βρόγχων επανεισόδου των βασικών γαγγλίων. Το πρόβλημα των πολλαπλών εισόδων στο ραβδωτό σώμα επιλύεται μέσω του*

εσωτερικού μικροκυκλώματος των βασικών γαγγλίων έτσι ώστε το κανάλι με την ισχυρότερη καθαρή ανασταλτατική δραστηριότητα που προσπίπτει στους πυρήνες εξόδου αναστέλλει αποτελεσματικά τις στοχευμένες δομές ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η τονική αναστολή στις υπόλοιπες περιοχές. Τα χρώματα κόκκινο και μπλε αντιστοιχούν σε ευοδωτικές και ανασταλτικές συνδέσεις αντίστοιχα (Πηγή: Redgrave et al, 2011).

(i) <u>Ενδοπυρηνικά μοντέλα</u>

Τα μοντέλα αυτά στηρίζονται σε ανατομικά δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν πλευρικές GABA-εργικές συνδέσεις μεταξύ των μεσαίων ακανθωδών νευρώνων (medium spiny neurons, MSNs) που αποτελούν περίπου το 95% των νευρώνων προβολής του ραβδωτού σώματος (Plenz, 2003). Βασική αρχή των μοντέλων αυτών αποτελεί ο μηχανισμός «ο νικητής τα παίρνει όλα» (winner takes all) σύμφωνα με τον οποίο το πυκνό δίκτυο ανασταλτικών συνδέσεων μεταξύ των MSNs θεωρείται ότι επιτρέπει τη διατήρηση της δραστηριότητας ενός μόνο νευρώνα αναστέλλοντας τη δράση σε όλους τους γειτονικούς του. Η διαδικασία της επιλογής λαμβάνει χώρα στο εσωτερικό του ραβδωτού σώματος και η επιλεγμένη δράση μεταφέρεται μέσω των διαφορετικών μονοπατιών στο επίπεδο εξόδου των βασικών γαγγλίων.

Στα πλαίσια των ενδοπυρηνικών μοντέλων έχει προταθεί επίσης η επιλογή πολλαπλών δράσεων (winner shares all) η οποία βασίζεται στη σχέση μεταξύ πλευρικής και αυτο-αναστολής του νευρώνα ούτως ώστε να επιτραπεί η ενεργοποίηση σε περισσότερους από ένα, νευρώνες (Fukai and Tanaka, 1997). Ο μηχανισμός αυτός επιτρέπει τη μετάβαση από ένα μοντέλο επιλογής σε ένα πιο δυναμικό σύστημα το οποίο φιλτράρει τις εισόδους με βάση ένα μεταβλητό κατώφλι το οποίο εξαρτάται από τη συνολική είσοδο.

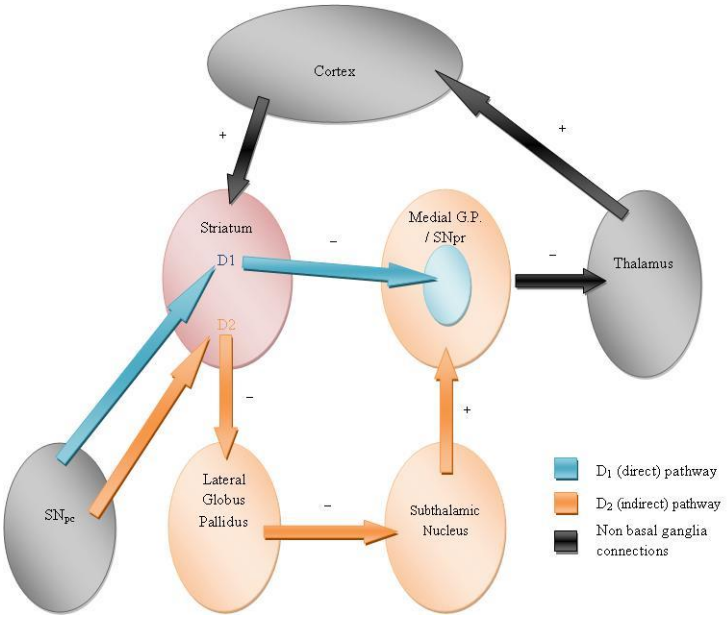
(ii) <u>Διαπυρηνικά μοντέλα</u>

Τα διαπυρηνικά μοντέλα επιλογής δράσης έχουν αναπτυχθεί στην ανατομική και λειτουργική βάση των μονοπατιών (άμεσο, υπεράμεσο, έμμεσο) που εμπλέκονται στο κύκλωμα των βασικών γαγγλίων και διέπονται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πυρήνων. Η ιδιότητα της «χρονικής κλιμάκωσης» (temporal scaling) και τα μοντέλα που συσχετίζονται με αυτήν, προκύπτουν άμεσα από την υπόθεση της σύγκλισης των μονοπατιών στους ίδιους νευρώνες της ωχράς σφαίρας και κυρίως από την εκμετάλλευση των χρονικών διαφορών στη διάδοση της πληροφορίας, προβλέποντας την επιλογή της επιθυμητής δράσης μέσω διαδοχικής ενεργοποίησης του υπεράμεσου, άμεσου και έμμεσου μονοπατιού. Πιο συγκεκριμένα και λαμβάνοντας υπόψιν τόσο τη χρονική έναρξη της δράσης όσο και την ταχύτητα διάδοσης των φλοιικών νευρώνων, το σήμα μέσω του υπεράμεσου μονοπατιού φτάνει πρώτο στους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων (GPi/SNr) ασκώντας ευοδωτική επίδραση, συνέπεια της οποίας είναι η αναστολή των θαλαμοφλοιϊκών νευρώνων. Ακολούθως, το επιλεγμένο κινητικό (και όχι μόνο) πρόγραμα

απελευθερώνεται από το φλοιό και φτάνει στο θάλαμο μέσω του άμεσου μονοπατιού άρωντας την αναστολή και προκαλώντας ευόδωση του φλοιού. Τέλος, μέσω του έμμεσου μονοπατιού, επαναφέρεται η αναστολή στις θαλαμοφλοιϊκές προβολές σημαίνοντας το τέλος του κινητικού προγράματος. Ως εκ τούτου, το υπεράμεσο και το έμμεσο μονοπάτι προκαλούν σαφή εκκίνηση και τερματισμό του επιλεγμένου κινητικού προγράματος (Nambu, 2008).

Τα μοντέλα «εστιακής επιλογής» (focused selection) σηματοδοτούν μια τροποποίηση/εξέλιξη του κλασικού μοντέλου και αντιμετωπίζουν τη διαδικασία της επιλογής επιπρόσθετα από μια «χωρική» οπτική γωνία υπό την προϋπόθεση της προβολής των μονοπατιών σε διαφορετικούς νευρωνικούς πληθυσμούς των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων. Ανατομική βάση των μοντέλων αυτών αποτέλεσαν μελέτες οι οποίες έδειξαν μια πιο ευρεία και διάχυτη κατανομή ινών από τον STN στην GPi καθώς και τον τερματισμό τους σε εγγύτερα νευρωνικά στοιχεία απ΄ότι οι ίνες οι οποίες προέρχονται από το ραβδωτό σώμα (Parent and Hazrati, 1993, 1995 a, b). Τα προερχόμενα από το υπεράμεσο και έμμεσο μονοπάτι σήματα, ενεργοποιούν τους νευρώνες της GPi/SNr πιο εκτεταμένα, αναστέλοντας συνεπώς μεγάλες περιοχές του θαλάμου ενώ τα σήματα από το άμεσο μονοπάτι αφαιρούν την αναστολή από τους θαλαμικούς νευρώνες μόνο στην κεντρική περιοχή (Σ1-9). Έτσι, μέσω του υπεράμεσου και του έμμεσου μονοπατιού αναστέλλονται οι θαλαμικοί νευρώνες στην περιβάλλουσα περιοχή οι οποίοι εμπλέκονται σε ανεπιθύμητα κινητικά προγράμματα ενώ το άμεσο μονοπάτι αφαιρεί εστιακά την αναστολή από την επιθυμητή κίνηση ή δράση (Mink, 1996; Berns and Sejnowski, 1996). Χρησιμοποιώντας την υπόθεση της επιλογής δράσης σαν βασική οργανωτική αρχή, οι Gurney et al. (2001) πρότειναν μια διαφορετική ερμηνεία της λειτουργικής ανατομίας των βασικών γαγγλίων η οποία περιλαμβάνει μια καινούρια λειτουργική ομαδοποίηση βασισμένη σε κυκλώματα «επιλογής» και «ελέγχου». Συγκεκριμένα, το άμεσο μονοπάτι σε συνδιασμό με ένα διάχυτο ευοδωτικό μονοπάτι από τον STN στην GPi/SNr, σχηματίζουν ένα μονοδρομικό κύκλωμα επιλογής ενώ μια δεύτερη ομάδα εσωτερικών συνδέσεων με κέντρο την ωχρά σφαίρα δρα σαν ένα κύκλωμα ελέγχου με σκοπό τη ρύθμιση της απόδοσης του κυρίως μηχανισμού επιλογής.

Μία εκ των προφανών ενστάσεων που προκύπτει από τις υποθέσεις της κλιμάκωσης ή της εστίασης, είναι ότι απαιτούν ένα ενεργό ρόλο των βασικών γαγγλίων στη διαδικασία της επιλογής γεγονός που αντιτίθεται στα στοιχεία που επιβάλουν μια ισχυρή απευθείας συσχέτιση ανάμεσα στις ενότητες των βασικών γαγγλίων και στις συγκεκριμένες φλοιϊκές τους εισόδους (Delong and Wichmann, 2010). Θα ήταν λοιπόν λογικότερο η επιλογή δράσης να είναι περισσότερο φλοιϊκή διαδικασία παρά διαδικασία εμπίπτουσα στην αρμοδιότητα των βασικών γαγγλίων.



Σχήμα Σ1-9: *Σχηματικό διάγραμμα του center-surround μοντέλου της λειτουργίας επιλογής δράσης των βασικών γαγγλίων (Πηγή: http://www.brainybehavior.com)*

1.4.2 Παραγωγή ακολουθιών δράσης

Μια εναλλακτική προσέγγιση στη μοντελοποίηση των βασικών γαγγλίων, τα συσχετίζει με το ρόλο της επιλογής ή της παραγωγής ακολουθιών δράσης παρά μεμονωμένων δράσεων. Στα πλαίσια των μοντέλων αυτών μπορούν να αναγνωριστούν δύο κύριες κατηγορίες. Η πρώτη προϋποθέτει έναν ενδο-γαγγλιακό μηχανισμό για τη διατήρηση «αναμνήσεων» δράσης ή καταστάσεων που συνθέτουν την ακολουθία ενώ η δεύτερη προτείνει ότι η κατάσταση διατηρείται από το φλοιό και αντικατοπτρίζεται στο ραβδωτό σώμα. Το μοντέλο των Berns and Sejnowski (1998) κατατάσσεται στην πρώτη κατηγορία και προτείνει ότι η εκμάθηση και η παραγωγή της ακολουθίας επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας βραχυπρόθεσμη μνήμη η οποία κωδικοποιείται από την αμοιβαία συνδεσιμότητα ανάμεσα σε GPe και STN. Ο βρόγχος αυτός περιέχει ίχνη προηγούμενης δραστηριότητας και λειτουργεί αποτελεσματικά ως βραχυπρόθεσμη μνήμη της τάξεως των millisecond. Η μακροπρόθεσμη μνήμη συσχετίζεται είτε με την σύνδεση των νευρώνων εξόδου πίσω στους πυρήνες εισόδου είτε με την αποθήκευση μνήμης στον προμετωπιαίο φλοιό. Ένα άλλο μοντέλο για την αναπαραγωγή και τη διάκριση μεταξύ των ακολουθιών (Dominey, 1995) προβλέπει τη διάσπαση της λειτουργίας σε υπο-δίκτυα. Ο προμετωπιαίος φλοιός κωδικοποιεί την ιστορία της εισόδου ενώ οι συνδέσεις φλοιού-ραβδωτού σώματος δρουν σαν συσχετιστικό στοιχείο μνήμης που εμπλέκεται στη σύνδεση της ιστορίας με την επιθυμητή έξοδο. Η πυροδότηση των νευρώνων του ραβδωτού σώματος αντιπροσωπεύει την κινητική έξοδο. Το μοντέλο αυτό μοιάζει με τα μοντέλα επιλογής δράσης με την διαφορά ότι το

ραβδωτό σώμα αναγνωρίζει ακολουθίες αντί μεμονωμένες δράσεις. Κινούμενοι στις ίδιες γραμμές, οι Beiser and Houk (1998) παρουσίασαν ένα μοντέλο για την κωδικοποίηση αισθητηριακής πληροφορίας χρησιμοποιώντας τον βρόγχο φλοιός-βασικά γάγγλια-φλοιός, σύμφωνα με το οποίο το ραβδωτό σώμα ταξινομεί φλοιϊκές εισόδους.

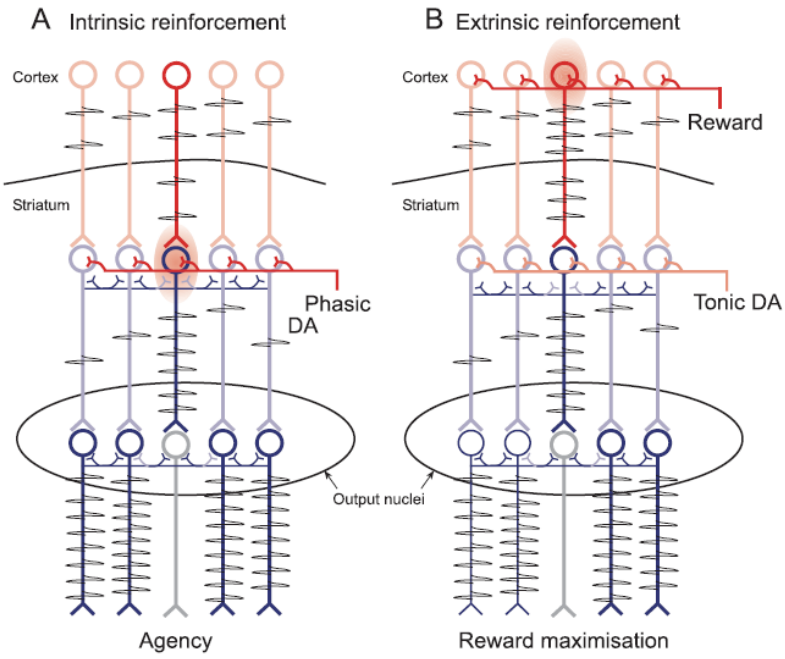
Εναλλακτικά, στο μοντέλο που προτάθηκε από τον Fukai (1999), οι ακολουθίες δράσης αποθηκέυονται στο μετωπιαίο φλοιό με τη χρήση ταλαντώσεων. Στα πλαίσια του συγκεκριμένου μοντέλου τα βασικά γάγγλια κατέχουν ένα ρόλο αποκωδικοποιητή των ακολουθιών και των συστατικών τους. Η επιλογή του αρχικού μέρους της ακολουθίας εμπίπτει στην ευθύνη μιας ομάδας νευρώνων του ραβδωτού σώματος μέσω ενός «ο νικητής τα παίρνει όλα» μηχανισμού, ενώ οι υπόλοιποι νευρώνες διατηρούν την εκτελούμενη, εκείνη τη στιγμή, δράση. Ο βρόγχος μεταξύ GPe και STN συνεισφέρει στο μοντέλο πυροδοτώντας τη μετάβαση στην επόμενη δράση της ακολουθίας.

1.4.3 Ενισχυτική μάθηση

Η συσχέτιση των βασικών γαγγλίων και της διαδικασίας της ενισχυτικής μάθησης (reinforcement learning) τυγχάνει ευρείας αποδοχής από την επιστημονική κοινότητα και συνιστά ένα αξιόπιστο πλαίσιο για την ανάπτυξη λειτουργικών μοντέλων των βασικών γαγγλίων (Doya, 2007; Graybiel, 2008; Niv, 2009). Οι διάφορες μέθοδοι που σχετίζονται με αυτή έχουν σαν πυρήνα το Νόμο του Αποτελέσματος (Law of Effect) που διατυπώθηκε από τον Thorndike το 1911, σύμφωνα με τον οποίο «σε μια δεδομένη κατάσταση, μια δράση η οποία συνδέεται με την έννοια της ανταμοιβής είναι πιθανότερο να επιλεγεί στο μέλλον όταν επανεμφανιστεί η ίδια κατάσταση». Η βασική ιδέα πίσω από την κατηγορία των αλγορίθμων αυτών είναι ένα νευρωνικό μοντέλο το οποίο επεξεργάζεται αισθητηριακές εισόδους και παράγει εξόδους οι οποίες δρούν στο περιβάλλον, το οποίο με τη σειρά του ανατροφοδοτεί το μοντέλο με ένα ενισχυτικό σήμα. Το σήμα αυτό είναι καθοριστικό στην προσαρμογή των εσωτερικών παραμέτρων του μοντέλου ούτως ώστε να βελτιστοποιήσει την εξοδό του αναφορικά με ένα προκαθορισμένο στόχο, όπως η μεγιστοποίηση της πρόβλεψης της ανταμοιβής. Η επικρατούσα άποψη θέλει τα βασικά γάγγλια να αντιπροσωπεύουν ένα μηχανισμό όπου προκλητές αποκρίσεις ντοπαμίνης δρουν ως «σήματα εκμάθησης» στη μορφή της «ανταμοιβής των λανθασμένων προβλέψεων». Έτσι, οι ενισχυτικές συνέπειες της φασικής ενεργοποίησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων, η οποία σηματοδοτεί απρόβλεπτες ανταμοιβές, διασφαλίζουν ότι οι δράσεις που συσχετίζονται με τις ανταμοιβές αυτές επιλέγονται συχνότερα σε μακροπρόθεσμη βάση. Η ενσωμάτωση του σχήματος της ενισχυτικής μάθησης στην ευρύτερη αρχιτεκτονική επιλογής διεκπεραιώνεται μέσω δύο κύριων μηχανισμών (Σ1-10).

(i) Προσαρμογή του σχετικού πλάτους των ανταγωνιζόμενων εισόδων: Η πιθανότητα ενός ανταμοιβόμενου στόχου, δράσης ή κίνησης να επιλεγεί, μπορεί να αυξηθεί αυξάνοντας απλά το πλάτος της αναπαράστασης της εισόδου του στον πυρήνα εισόδου των βασικών γαγγλίων, το ραβδωτό σώμα. Εφ΄όσον η προτεινόμενη διαδικασία επιλογής λειτουργεί μέσω της αξιολόγησης των σχετικών πλατών των εισόδων σε ανταγωνιζόμενα κανάλια, ενισχύοντας την είσοδο ενός συγκεκριμένου καναλιού, αυτόματα αυξάνεται η πιθανότητά του να επιλεγεί στο μέλλον. Αυτές οι ενισχυμένες μέσω της ανταμοιβής αποκρίσεις εντοπίζονται τόσο σε φλοιικές όσο και σε υποφλοιικές περιοχές οι οποίες προβάλουν στα βασικά γάγγλια. Αυτός ο εξωτερικός μηχανισμός έχει τη δυνατότητα της μεγιστοποίησης της μελλοντικής απόκτησης ανταμοιβής (Σχήμα Σ1-10 Β) (Redgrave et al, 2011).

(ii) Προσαρμογή της σχετικής ευαισθησίας του ραβδωτού σώματος στις ανταγωνιζόμενες εισόδους: Ένας εναλλακτικός μηχανισμός που αφορά στη χρήση της έννοιας της ανταμοιβής ως μέσο για την επιλογή δράσης είναι η προσαρμογή της ευαισθησίας του μηχανισμού επιλογής (των πυρήνων εισόδου των βασικών γαγγλίων) σε συγκεκριμένες εισόδους (Σχήμα Σ1-10 Α). Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να συνδιαστεί με μείωση στην ευαισθησία σε μη ανταμοιβόμενες εισόδους. Οι προτεινόμενοι βιολογικοί μηχανισμοί για την προσαρμογή της ευαισθησίας του ραβδωτού σώματος σε συγκεκριμένες εισόδους είναι η μακροχρόνια ενίσχυση (Long Term Potentiation-LTP) και η μακροχρόνια καταστολή (Long Term Depression-LTD). Μέσω της επιλεκτικής αλλοίωσης της ευαισθησίας του εσωτερικού κυκλώματος των βασικών γαγγλίων σε συγκεκριμένες εισόδους με τη χρήση της φασικής έκκλυσης ντοπαμίνης σαν ενισχυτικό σήμα, το σύστημα χαρακτηρίζεται από ένα μηχανισμό ο οποίος μπορεί να ανακαλύψει τα εξωτερικά γεγονότα που προκαλεί καθώς και τι ακριβώς πρέπει να κάνει για να τα προκαλέσει (agency hypothesis) (Redgrave and Gurney, 2006; Redgrave et al, 2008). Προϊόν του μηχανισμού αυτού είναι μια βιβλιοθήκη από επιλογές συμπεριφοράς (συσχετισμοί δράσης- αποτελέσματος) διαθέσιμες για επαναχρησιμοποίηση όποτε ενδείκνυται (Singh et al, 2005).



Σχήμα Σ1-10: *Σχηματικό διάγραμμα που απεικονίζει δύο ξεχωριστούς μηχανισμούς μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η διαδικασία της επιλογής με τη χρήση του σχήματος της ενισχυτικής μάθησης. (Α): Επιλεκτική ευαισθητοποίηση του ραβδωτού σώματος σε ορισμένα κανάλια. (Β): Προσαρμογή του σχετικού πλάτους των ανταγωνιζόμενων εισόδων (Πηγή: Redgrave et al, 2011).*

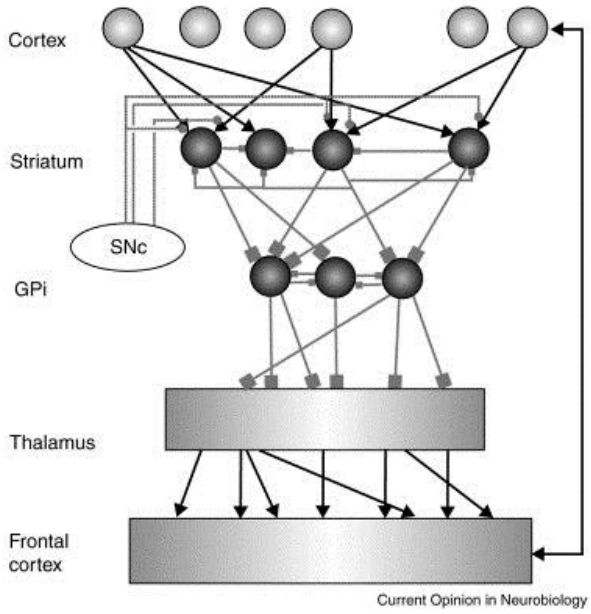
Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη αρχιτεκτονική της ενισχυτικής μάθησης είναι αυτή του «ηθοποιού-κριτικού» (actor-critic) η οποία εμπίπτει στην κατηγορία των μοντέλων χρονικής καθυστέρησης (Temporal Delay-TD) και έρχεται να δώσει λύση στο πρόβλημα της «χρονικής εκχώρησης ανταπόδοσης» (temporal credit assignment). Το πρόβλημα αυτό έγκειται στην καθυστέρηση που παρουσιάζεται ανάμεσα στην ανταμοιβή και στη συμπεριφορά που την προκαλεί. Έτσι ο ηθοποιός καλείται να πραγματοποιήσει μια αλληλουχία δράσεων πριν λάβει την πληροφορία που αφορά στην ορθότητα της απόκρισης. Στην αρχιτεκτονική αυτή, ο κριτικός υπολογίζει ένα σήμα πρόβλεψης ανταμοιβής. Το σήμα αυτό είναι ένα ενιαίο, χρονικά συνεχές σήμα που κυμαίνεται στο χρόνο ανάλογα με τα μεταβλητά περιβαλλοντικά ερεθίσματα ή δράσεις οι οποίες ενημερώνουν το σύστημα με σκοπό την προσαρμογή των προβλέψεων των ανταμοιβών. Το σήμα πρόβλεψης της ανταμοιβής χρησιμοποιείται στον υπολογισμό του λάθους στην πρόβλεψη της ανταμοιβής, αφαιρώντας την προβλεπόμενη έξοδο από την πραγματική ανταμοιβή όταν αυτή αποκτάται. Αυτό το σήμα λάθους χρησιμοποιείται για να βελτιωθεί η ικανότητα πρόβλεψης του κριτικού αλλά και για την ανάθεση της βελτιστοποίησης της κινητικής εξόδου στον ηθοποιό. Εφ΄όσον φτάσει στις στοχευμένες του περιοχές, το λάθος της πρόβλεψης, λειτουργεί σαν σήμα εκμάθησης, επηρεάζοντας τις συναπτικές διαμορφώσεις στον κριτικό και τον ηθοποιό (Pennartz et al, 2011).

1.4.4 Μείωση διάστασης

Ένα ριζοσπαστικό μοντέλο που συνδιάζει τις περισσότερες από τις προαναφερθείσες προσεγγίσεις έχει προταθεί σχετικά πρόσφατα (Bar-Gad and Bergman, 2001; Bar-Gad et al, 2003 b) και αναφέρεται ως μείωση διάστασης (dimensionality reduction). Η μείωση διάστασης περιγράφει μια διαδικασία προβολής εισόδων από ένα πολυδιάστατο χώρο δεδομένων σε ένα χώρο με λιγότερες διαστάσεις και στα πλαίσια του νευρικού συστήματος μπορεί να απεινονιστεί σαν συμπίεση της πληροφορίας που κωδικοποιείται από ένα μεγάλο νευρωνικό πληθυσμό σε ένα σημαντικά μικρότερο αριθμό νευρώνων μέσω γραμμικών ή μη μετασχηματισμών. Η αποτελεσματικότητα της μείωσης διάστασης επιτυγχάνεται όταν διατηρείται ολόκληρη ή η περισσότερη πληροφορία που εμπεριέχεται στον αρχικό χώρο. Υπό την θεώρηση αυτή, τα βασικά γάγγλια λειτουργούν σαν διακόπτης που λαμβάνει πληροφορία από όλες τις περιοχές του φλοιού και μετά από κατάλληλη συμπίεση, την μεταφέρουν στο μετωπιαίο φλοιό.

Βασικό χαρακτηριστικό του νευρωνικού αυτού μοντέλου είναι η υπόθεση που θέλει τη μείωση διάστασης κατα μήκος του άξονα των βασικών γαγγλίων να επηρεάζεται όχι μόνο από τις ιδιότητες των φλοιικών μοτίβων αλλά και από την σημασία της συμπεριφοράς τους. Αυτό επιτυγχάνεται με την τριπλή σύναψη του ραβδωτού σώματος μέσω της οποίας τα ντοπαμινεργικά σήματα ελέγχουν τις μονοδρομικές φλοιο-ραβδωτοσωματικές συνδέσεις. Τα ντοπαμινεργικά σήματα είναι ανάλογα του βαθμού αστοχίας μεταξύ πρόβλεψης και πραγματικότητας. Το ενισχυτικό σήμα προκαλεί μια πιο επιλεκτική εξαγωγή φλοιικής πληροφορίας με αποτέλεσμα την καλύτερη συμπίεση της φλοιικής πληροφορίας όσον αφορά τις σχετιζόμενες με ανταμοιβή εισόδους.

Η επιλογή δράσης είναι μια ακραία μορφή της μείωσης διάστασης. Η κύρια διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών μοντέλων είναι ότι τα μοντέλα μείωσης διάστασης δεν περιορίζονται στην επιλογή λίγων μόνο δράσεων. Τα βασικά γάγγλια ανήκουν σε ένα κύκλωμα το οποίο χρησιμοποιεί βέλτιστη και οδηγούμενη από ενίσχυση, συμπίεση δεδομένων με στόχο την ανάπτυξη της κατάλληλης πολυδιάστατης δραστηριότητας η οποία προβάλλεται στο μετωπιαίο φλοιό (Σ1-11).



Σχήμα Σ1-11: *Το μοντέλο νευρωνικού δικτύου της οδηγούμενης από ενίσχυση μείωσης διάστασης του κυρίως άξονα των βασικών γαγγλίων. Τα μαύρα βέλη αντιστοιχούν σε γλουταμεργικές συνδέσεις, τα γκρίζα με τετράγωνη κεφαλή σε GABA-εργικές ενώ τα γκρίζα με κυκλική κεφαλή αντιπροσωπεύουν ντοπαμινεργικές ρυθμιστικές συνάψεις (Πηγή: Bar-Gad and Bergman, 2001).*

Κεφάλαιο 2ο

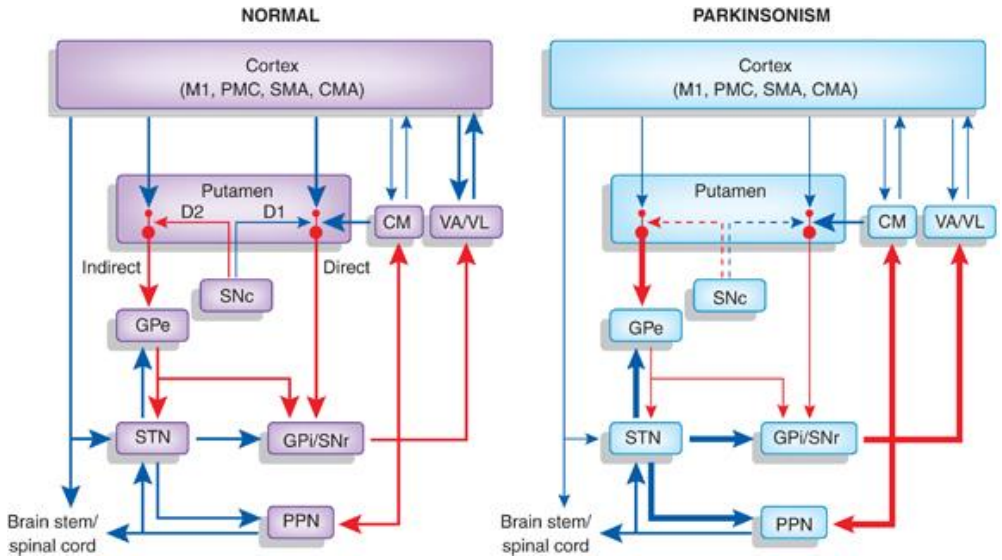
Νόσος του Parkinson και βασικά γάγγλια

Η νόσος του Parkinson (Parkinson's Disease-PD) συνιστά μια προοδευτικά εξελισσόμενη, νευροεκφυλιστική διαταραχή κατά την οποία η ικανότητα εκτέλεσης εθελούσιων κινήσεων εξασθενεί σταδιακά και κλινικά ορίζεται από την παρουσία βραδύτητας της κίνησης (βραδυκινησία), την έλλειψη κίνησης (ακινησία), τη δυσκαμψία των μυών (ακαμψία) και το τρέμουλο σε κατάσταση ηρεμίας. Το ψηφιδωτό αυτό ενδείξεων και συμπτωμάτων αναφέρεται ως «παρκινσονισμός» (parkinsonism) και είναι γνωστό ότι ανταποκρίνεται στη θεραπεία αποκατάστασης ντοπαμίνης. Ως εκ τούτου θεωρείται σαν άμεση συνέπεια της παθολογικής σφραγίδας της ασθένειας: τον εκφυλισμό των ντοπαμινεργικών νευρώνων στην SNc, και την απώλεια ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα. Τα υποκείμενα αίτια της νόσου παραμένουν άγνωστα, ωστόσο στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τη δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων με τη συμπτωματολογία της νόσου του Parkinson.

2.1 Η θεωρία ρυθμού

Η θεωρία ρυθμού (rate theory) απορρέει από την κλασσική θεώρηση «κουτιού και βέλους» της εσωτερικής οργάνωσης και λειτουργίας των βασικών γαγγλίων που περιγράφηκε πιο πάνω και αποτελεί την πρώτη προσπάθεια εξήγησης των συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον ως αποτέλεσμα της παθοφυσιολογίας των βασικών γαγγλίων. Μελέτες οι οποίες εξέτασαν τις αλλαγές στους ρυθμούς πυροδότησης των βασικών γαγγλίων σε πιθήκους οι οποίοι είχαν υποστεί αγωγή με MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: νευροτοξίνη η οποία προκαλεί μόνιμα παρκινσονιακά συμπτώματα καταστρέφοντας τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες στην μέλαινα ουσία του εγκεφάλου), ανέδειξαν ένα συνδιασμό αυξημένης δραστηριότητας στον STN και την GPi και μειωμένης δραστηριότητας στην GPe (Miller and DeLong, 1987; Albin et al, 1989; DeLong, 1990). Οι μελέτες αυτές υποστηρίζονται και από ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές σε παρκινσονιακούς ασθενείς κατά τη διάρκεια νευροχειρουργικών επεμβάσεων (Lozano et al, 1996; Taha et al, 1997). Σε συνδιασμό με μετρήσεις μεταβολισμού του εγκεφάλου, οι αλλαγές στους ρυθμούς πυροδότησης των εκτός ραβδωτού σώματος, βασικών γαγγλίων οδήγησαν στην ανάπτυξη του «μοντέλου ρυθμού» της παθοφυσιολογίας του παρκινσονισμού. Στην απλούστερη μορφή του, το μοντέλο αυτό ερμηνεύει τις αλλαγές στους ρυθμούς πυροδότησης των βασικών γαγγλίων ως αποτέλεσμα των διαταραχών στην ισορροπία της δραστηριότητας μεταξύ άμεσου και έμμεσου μονοπατιού (Σ2-1). Πιο συγκεκριμένα, το μοντέλο αυτό χρήζει την αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα στην GPi/SNr και την κατ΄επέκταση εκτεταμένη

αναστολή των θαλαμο-φλοιικών κινητικών συστημάτων, σαν το ουσιώδες παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της παρκινσονιακής κατάστασης. Η μειωμένη ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων που προκαλείται από την έλλειψη ντοπαμίνης έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη αναστολή των νευρώνων του έμμεσου μονοπατιού και την μειωμένη ευόδωση των νευρώνων του άμεσου μονοπατιού. Η μειωμένη αναστολή από το έμμεσο μονοπάτι οδηγεί σε υπεραναστολή της GPe, άρση της αναστολής του STN και αυξημένη ευόδωση των νευρώνων των GPi και SNr ενώ η μειωμένη δραστηριότητα του άμεσου μονοπατιού προκαλεί μείωση στην ανασταλτική του επιρροή στους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια υπερβολική ευόδωση των νευρώνων των πυρήνων εξόδου των βασικών γαγγλίων συνοδευόμενη από υπερβολική αναστολή των θαλαμοφλοιικών νευρώνων προβολής και των κινητικών συστημάτων που οδηγεί στα παρκινσονιακά κινητικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον υποστήριξη στο μοντέλο αυτό προήλθε από μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι οι κακώσεις σε GPi και STN είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της βραδυκινησίας, της ακαμψίας και του τρέμουλου σε ζώα με πειραματικό παρκινσονισμό (Bergman et al, 1990; Aziz et al, 1991) και ανθρώπους με τη νόσο του Parkinson (Alvarez et al, 2009; Fine et al, 2000).



Σχήμα Σ2-1: *Οι αλλαγές που προκαλούνται από τη νόσο του Parkinson στο κινητικό κύκλωμα όπως αυτές προβλέπονται από το μοντέλο ρυθμού. Τα κόκκινα και μπλε βέλη αντιπροσωπεύουν ανασταλτικές και ευοδωτικές συνδέσεις αντίστοιχα. Το πάχος των γραμμών στο παρκινσονιακό μοντέλο υποδεικνύει την προτεινόμενη αύξηση (μεγαλύτερο πάχος) ή μείωση (λεπτότερες γραμμές) στο ρυθμό πυροδότησης των συγκεκριμένων συνδέσεων. Οι διακεκομένες γραμμές χρησιμοποιούνται για την υπόδειξη της έλλειψης ντοπαμίνης κατά τη νόσο του Parkinson (Πηγή: Smith et al, 2012).*

Όχι πολύ αργότερα από την εισαγωγή του, το μοντέλο ρυθμού υπέστη ουσιαστική αμφισβήτηση εξαιτίας της αδυναμίας του να εξηγήσει κάποια από τα βασικά κλινικά ευρήματα στους ασθενείς με Parkinson, στα οποία συμπεριλαμβάνεται το παράδοξο γεγονός ότι η θαλαμοτομή δεν προκαλούσε επιδείνωση του παρκινσονισμού, όπως θα αναμενόταν βάσει του μοντέλου ρυθμού, όπως και το γεγονός ότι οι κακώσεις στην GPi απρόβλεπτα προκαλούσαν βραδυκινησία σε υγιείς πιθήκους ενώ οι κακώσεις στην GPe δεν παρήγαγαν παρκινσονισμό (Marsden and Obeso, 1994; Soares et al, 2004). Επιπλέον, και παρόλο που οι περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα συγκλίνουν στο συσχετισμό μεταξύ σοβαρής μορφής Παρκινσονισμού σε πιθήκους που έχουν υποστεί αγωγή με MPTP και μειωμένου (αυξημένου) ρυθμού πυροδότησης στην GPe (GPi) (Heimer et al, 2002; Wichmann et al, 2002; Soares et al, 2004), υπάρχουν μελέτες οι οποίες αναφέρουν αμετάβλητους ρυθμούς πυροδότησης σε GPe και GPi, ή ακόμα και αλλαγές στους ρυθμούς, αντιτιθέμενες στις προβλεπόμενες από το μοντέλο ρυθμού (Leblois et al, 2007; Galvan et al, 2010). Ο λόγος για τις διαφορές αυτές δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά ίσως έχει να κάνει με τις διαφορές στο βαθμό σοβαρότητας του παρκινσονισμού που προκαλείται από ντοπαμινεργικές βλάβες ή στις συνθήκες καταγραφής που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες αυτές. Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, τα διαθέσιμα στοιχεία εισηγούνται ότι οι αλλαγές στους ρυθμούς πυροδότησης ίσως διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη παρκινσονισμού αλλά δεν είναι αρκετά για να εξηγήσουν πλήρως την εμφάνισή του.

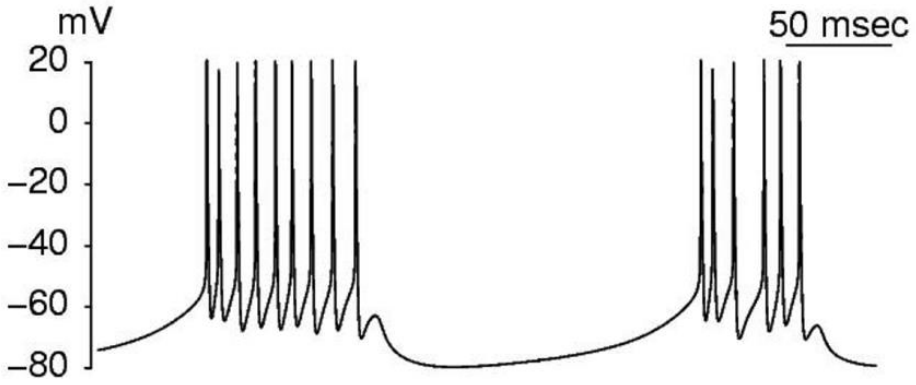
2.2 Εκφορτιστικά ξεσπάσματα

Η αυξημένη συχνότητα εκφορτιστικών ξεσπασμάτων (burst discharges, Σ2-2) σε GPe, GPi και STN (Bergman et al, 1994; Soares et al, 2004; Wichmann and Soares 2006) αναδείχθηκε σαν ένας εκ των πλέον αξιόπιστων συσχετισμών μεταξύ παρκινσονισμού και ανωμαλιών νευρωνικής δραστηριότητας των βασικών γαγγλίων, γεγονός που προέκυψε από μελέτες σε πιθήκους με μειωμένη ντοπαμίνη καθώς και σε ασθενείς με τη νόσο του Parkinson. Οι αναλογία αιχμών μέσα στα ξεσπάσματα, ο χρόνος κατά τον οποίο οι νευρώνες αναλώνονται σε ξεσπάσματα, το μήκος των μεμονωμένων ξεσπασμάτων καθώς και η συχνότητα εμφάνισης τους, παρουσίασαν αύξηση (Magnin et al, 2000) κατά τις προαναφερθείσες μελέτες. Η δραστηριότητα ξεσπασμάτων στον STN αναπτύσσεται σχετικά νωρίς όσον αφορά στην πορεία της εξάντλησης της ντοπαμίνης σε συνδιασμό με αλλαγές στους ρυθμούς εκφόρτισης και στους δείκτες μεταβολισμού.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων αναπτύσσονται τα ξεσπάσματα αυτά κατά τον παρκινσονισμό έχουν μελετηθεί ενδελεχώς και περιλαμβάνουν εκτός από την εξάντληση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα, την έλλειψη ντοπαμίνης σε άλλους πυρήνες των βασικών γαγλλίων όπως ο STN ενώ η αλληλεπίδραση μεταξύ STN και

GPe θεωρείται ότι συμβάλλει καθοριστικά στην ανάπτυξη ξεσπασματικών εκφορτίσεων στους δύο αυτούς πυρήνες. Σε πρόσφατα υπολογιστικά μοντέλα των βασικών γαγγλίων έχει επίσης αναδειχθεί ο πιθανός ρόλος της, προερχόμενης από την GPe, αυξημένης αναστολής στην παραγωγή εκφορτιστικών ξεσπασμάτων στον STN κατά τον παρκινσονισμό.

Παρόλο που η παρουσία υπερβολικών εκφορτιστικών ξεσπασμάτων είναι πολύ πιθανόν να αλλοιώνει την επεξεργασία της πληροφορίας στο κύκλωμα που σχηματίζουν τα βασικά γάγγλια, ο θάλαμος και ο φλοιός, εντούτοις υπάρχουν αμφιβολίες για το κατά πόσο αυτή καθεαυτή η ξεσπασματική δραστηριότητα συνοδεύεται από επιδράσεις πριν την εμφάνιση του παρκινσονισμού καθώς αντικρουόμενες μελέτες έδειξαν ότι οι αντιπαρκινσονιακές ντοπαμινεργικές αγωγές δεν μειώνουν πάντοτε (σε κάποιες περιπτώσεις μάλιστα αυξάνουν) την ξεσπασματική πυροδότηση στα βασικά γάγγλια παρκινσονιακών ζώων ή και ασθενών.



Σχήμα Σ2-2: *Τυπική μορφή ενεργοποίησης ξεσπάσματος. Το ξέσπασμα αποτελείται από πυκνές και γρήγορες εκφορτίσεις τις οποίες συνήθως περιβάλλει μια σχετικά παρατεταμένη περίοδος χαλάρωσης (Πηγή: Gillies and Willshaw 2006)*

2.3 Νευρωνικές ταλαντώσεις και συγχρονισμός στα βασικά γάγγλια

Νευρωνική ταλάντωση ορίζεται ως η ρυθμική ή επαναλαμβανόμενη νευρωνική δραστηριότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και δύναται να παραχθεί είτε μέσω μηχανισμών ευρισκόμενων στο εσωτερικό μεμονωμένων νευρώνων είτε μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενός νευρωνικού συνόλου. Στο επίπεδο των μεμονωμένων νευρώνων, οι ταλαντώσεις εμφανίζονται με τη μορφή ταλαντώσεων

του δυναμικού μεμβράνης ή με τη μορφή ρυθμικών μοτίβων δυναμικών δράσης τα οποία προκαλούν μετασυναπτική ταλαντωτική δραστηριότητα. Σε επίπεδο νευρωνικών ομάδων, η συγχρονισμένη δραστηριότητα ενός μεγάλου αριθμού νευρώνων μπορεί να προκαλέσει μακροσκοπικές ταλαντώσεις οι οποίες συνήθως γίνονται αντιληπτές μέσω ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, και οι οποίες προϋποθέτουν ένα σύστημα ανάδρασης μεταξύ των νευρώνων, απόρροια του οποίου είναι ο συγχρονισμός της πυροδοτικής τους δραστηριότητας. Οι νευρωνικές ταλαντώσεις θεωρούνται άρρηκτα συνδεδεμένες με αρκετές γνωστικές λειτουργίες όπως η μεταφορά και επεξεργασία πληροφορίας, η αντίληψη, ο έλεγχος των κινητικών λειτουργιών και η μνήμη.

Όταν οι αλλοιώσεις στα μοτίβα πυροδότησης των νευρώνων εμφανίζονται σε κανονική και επαναλαμβανόμενη μορφή, τότε μπορούν να χαρακτηριστούν ως φύσει ταλαντωτικές. Το πλάτος και η συχνότητα των ταλαντώσεων αυτών μπορούν να ποσοτικοποιηθούν με τη χρήση φασματικής ανάλυσης (μετασχηματισμούς Fourier) ή αυτοσυσχετιστικά διαγράμματα. Τέτοιου είδους ταλαντωτική δραστηριότητα παρατηρείται συχνά σε μορφή ταλαντωτικών δυναμικών τοπικού πεδίου (Local Field Potentials: LFPs). Η ανάλυση της ταλαντωτικής δραστηριότητας σε νευρωνικές ακολουθίες αιχμών και LFPs σε ζώα αλλά και σε ασθενείς πάσχοντες από τη νόσο του Parkinson, αποκάλυψε τη συχνή εμφάνιση σημαντικής ταλαντωτικής δραστηριότητας στη βήτα περιοχή συχνοτήτων (beta frequency band, 8-35 Hz) σε ολόκληρη την έκταση των, εκτός ραβδωτού σώματος, βασικών γαγγλίων. Οι νευρώνες στο εσωτερικό των μεμονωμένων πυρήνων των βασικών γαγγλίων παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα συγχρονισμού (Bergmann et al, 1994; Hammond et al, 2007). Επιπλέον, η ταλαντωτική δραστηριότητα είναι σε συγχρονισμό μεταξύ STN, GPi και φλοιού και καταστέλλεται ως συνέπεια της χορήγησης λεβοντόπα (Gatev et al, 2006; Hammond et al, 2007). Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την τάση των νευρώνων στον STN πυροδοτούν συγχρονισμένα σε συχνότητες της βήτα περιοχής καθώς και ότι αυτή η ταλαντωτική δραστηριότητα είναι συνεπής με την ταλαντωτική δραστηριότητα των LFPs στην ίδια περιοχή συχνοτήτων και μέγιστη στις κινητικές περιοχές του STN (Kuhn et al, 2005). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι υπάρχει συγχρονισμένη δραστηριότητα στη συχνότητα ταλάντωσης σε ένα μεγάλο πληθυσμό νευρώνων, πράγμα το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει στην άρση της ικανότητας των μεμονωμένων νευρώνων να επεξεργάζονται και να μεταφέρουν συγκεκριμένη πληροφορία και άρα να ελέγχουν αποτελεσματικά τα σύνθετα κινητικά προγράμματα.

Η παραγωγή της ταλαντωτικής δραστηριότητας αποτελεί μια όχι και τόσο ξεκάθαρα κατανοητή και ευκρινή διαδικασία. Απομακρυσμένη θεωρείται η πιθανότητα οι ταλαντώσεις να οφείλονται σε ένα μόνο «οδηγό», αλλά μάλλον να αποτελούν προϊόν συντονισμού σε δικτυακό επίπεδο και συγκεκριμένα μεταξύ GPe και STN (Holgado et al, 2010), ή να κατευθύνονται από τον φλοιό κατευθείαν στον STN μέσω

του υπεράμεσου μονοπατιού. Αν και η ερμηνεία του συμπλέγματος GPe-STN σαν μηχανισμός «βηματοδότησης» αποτελεί μια ελκυστική εξήγηση της ταλαντωτικής δραστηριότητας στα βασικά γάγγλια δεν υπάρχουν in vivo στοιχεία για να υποστηρίξουν τη θεωρία αυτή. Η απώλεια ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια προκαλεί αλλαγές στις νευρωνικές και συναπτικές ιδιότητες ικανές να προωθήσουν τέτοιου είδους ταλαντωτική δραστηριότητα (Weinberger and Dostrovsky, 2011).

Επιπρόσθετα, εκτός από την ταλαντωτική δραστηριότητα στη βήτα περιοχή συχνοτήτων, έχουν συστηματικά και συχνά αναφερθεί ταλαντωτικές ανωμαλίες σε δύο επιπλέον περιοχές: στην περιοχή χαμηλών συχνοτήτων ή άλφα περιοχή (<10 Hz) και στην φασματική περιοχή υψηλών συχνοτήτων ή αλλιώς γάμμα περιοχή (>60 Hz). Η δραστηριότητα στη γάμμα περιοχή παρουσιάζει αύξηση σαν αποτέλεσμα της έλλειψης ντοπαμίνης, ενώ αντιδρά στις ντοπαμινεργικές θεραπείες. Ως εκ τούτου η ύπαρξη ταλαντωτικής δραστηριότητας στη συχνοτικό αυτό φάσμα θεωρείται προκινητική, ενώ η αυξημένη δραστηριότητα στις άλλες δύο περιοχές θεωρείται αντικινητική (Brown and Williams, 2005).

2.4 Αιτιατή συνδεσιμότητα μεταξύ SNc και διαφορετικών εγκεφαλικών δομών

Κατά τη διάρκεια του τρέχοντος έτους οι Wu et al. (2012) χρησιμοποιώντας fMRI (functional Magnetic Reasonance Imaging) και Granger causality analysis (GCA: μια υποσχόμενη και αποτελεσματική μέθοδος ανάλυσης της συνδεσιμότητας η οποία χρησιμοποιεί νευροαπεικονιστικά δεδομένα με στόχο την άμεση εξαγωγή συμπερασμάτων για την κατεύθυνση των νευρωνικών αλληλεπιδράσεων και της ροής πληροφορίας χωρίς a priori υποθέσεις) επιχείρησαν να ερευνήσουν τις αιτιατές συνδέσεις στο εσωτερικό του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων. Στη μελέτη αυτή για πρώτη φορά αναγνωρίστηκαν εγκεφαλικές περιοχές των οποίων η δραστηριότητα έπεται ή προηγείται της δραστηριότητας της SNc και το πως οι αιτιατές αυτές συνδέσεις παρουσιάζουν μια μη φυσιολογική συμπεριφορά κατά την εκδήλωση της νόσου του Parkinson. Το καινοτόμο εύρημα της έρευνας έγκειται στο ότι η αμοιβαία επιρροή της SNc δεν περιορίζεται μόνο στους υπόλοιπους πυρήνες των βασικών γαγγλίων, τις κινητικές περιοχές του φλοιού και το εγκεφαλικό στέλεχος αλλά επεκτείνεται στο DMN (Default Mode Network), τον οπισθοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex- DLPFC), τον κροταφικό λοβό και την εγκεφαλίδα καθώς και στο ότι οι συνδέσεις αυτές διαταράσσονται ως αποτέλεσμα της έλλειψης ντοπαμίνης κατά την εκδήλωση της νόσου του Parkinson.

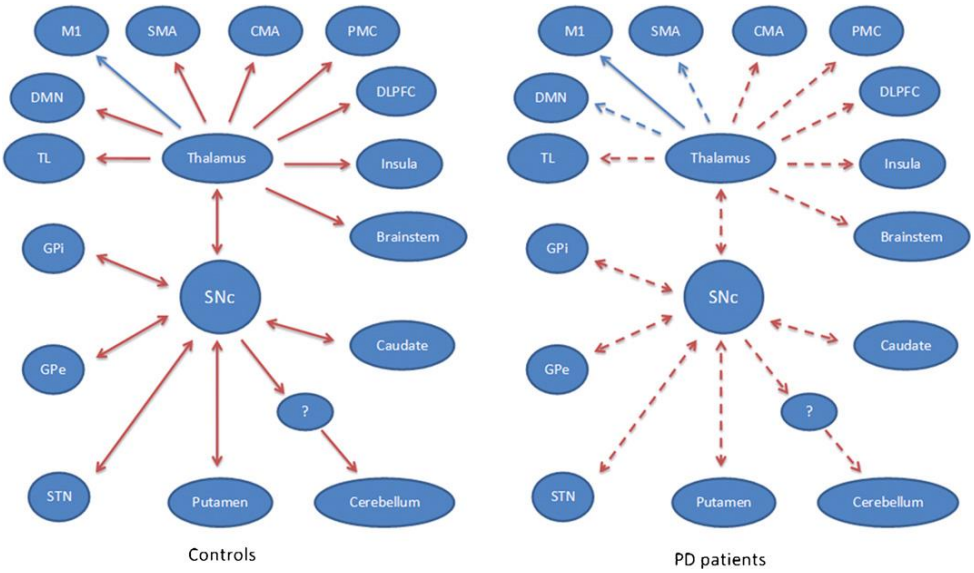
Στα πλαίσια της μελέτης αυτής έχει διαπιστωθεί η αυξημένη συνδεσιμότητα της SNc και των εγκεφαλικών περιοχών που εμπλέκονται στο κινητικό κύκλωμα στο εσωτερικό του ευρύτερου βρόγχου που σχηματίζουν ο φλοιός, τα βασικά γάγγλια

και ο θάλαμος (M1, SMA, PMC, GPe, GPi, STN, θάλαμος και εγκεφαλικό στέλεχος) κατά τη διάρκεια της κίνησης, γεγονός που υποδεικνύει ότι το κινητικό κύκλωμα χρειάζεται ισχυρότερες ντοπαμινεργικές επιρροές ούτως ώστε να διατηρήσει την εκτέλεση κινήσεων. Σε υγιείς ασθενείς, η SNc είχε θετική επίδραση στον SMA και αρνητική στον M1 σε κατάσταση ηρεμίας ενώ ασκούσε θετική επίδραση και στις δύο περιοχές κατά τη διάρκεια της κίνησης, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι μια λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος είναι η διευκόλυνση του δικτύου προετοιμασίας και αναστολή του δικτύου εκτέλεσης της κίνησης σε κατάσταση ηρεμίας ούτως ώστε να προετοιμαστεί η προς εκτέλεση κίνηση αποκλείοντας παράλληλα τις αχρείαστες κινήσεις, ενώ και τα δύο δίκτυα διευκολύνονται για να διατηρηθεί η κίνηση. Σε παρκινσονιακούς ασθενείς, η SNc είχε αρνητική επίδραση στην SMA σε κατάσταση ηρεμίας ενώ η επιρροή από την SNc στην SMA και στον M1 ήταν ασθενέστερη σε σύγκριση με τους υγιείς ασθενείς κατά τη διάρκεια της κίνησης. Λαμβάνοντας ως δεδομένο το σημαντικό ρόλο του SMA στην προετοιμασία και έναρξη της κίνησης και τον επίσης σημαντικό ρόλο του M1 στην εκτέλεση της κίνησης, δεν είναι δύσκολο να συμπεράνουμε τη συμβολή μιας τυχόν βλάβης στο κύκλωμα αυτό στην εμφάνιση ακινησίας ή/και βραδυκινησίας. Η έρευνα έχει δείξει επίσης λιγότερη επιρροή της SNc και στο εγκεφαλικό στέλεχος το οποίο έχει αναφερθεί σαν στόχος εξόδου του κινητικού κυκλώματος των βασικών γαγγλίων.

Συνδέσεις έχουν διαπιστωθεί επίσης μεταξύ SNc και περιοχών οι οποίες δεν εμπλέκονται άμεσα στο κινητικό κύκλωμα (κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, DLPFC, κροταφικός λοβός, κτλ). Μειωμένες ντοπαμινεργικές επιρροές στις περιοχές αυτές θα μπορούσαν να προκαλέσουν κάποια εκ των μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου που έχουν να κάνουν με γνωστικές ή ψυχιατρικές επιπτώσεις.

Σημαντικό αποτέλεσμα της μελέτης θεωρείται η εύρεση αμοιβαίων αιτιατών συνδέσεων μεταξύ SNc και DMN. Το DMN πιστεύεται ότι διαδραματίζει καίριο ρόλο στις γνωστικές λειτουργίες και κατ΄επέκταση, η μειωμένη έκκριση ντοπαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του DMN και άρα να εξηγήσει τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία της νόσου του Parkinson.

Αμφίδρομες συνδέσεις έχουν βρεθεί επίσης μεταξύ SNc και παρεγκεφαλίδας. Η αιτιατή επίδραση από την SNc στην παρεγκεφαλίδα παρουσίασε μείωση στους παρκινσονιακούς ασθενείς αντικατοπτρίζοντας τα μη φυσιολογικά σήματα προερχόμενα από τα βασικά γάγγλια τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργία της παρεγκεφαλίδας. Λόγω του ότι η παρεγκεφαλίδα και τα βασικά γάγγλια αποτελούν μείζονες υποφλοιικές δομές οι οποίες επηρεάζουν αρκετές πτυχές της γνωστικής, κινητικής και συναισθηματικής συμπεριφοράς, η εξασθενημένη σύνδεση μεταξύ ραβδωτού σώματος και παρεγκεφαλίδας μπορεί να συνεισφέρει ουσιαστικά στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson. Όλα τα παραπάνω συνοψίζονται στο σχήμα Σ2-3.



Σχήμα Σ2-3: *Οι συνδεσιμότητα μεταξύ SNc και εγκεφαλικών περιοχών σε υγιείς και παρκινσονιακούς ασθενείς. Τα κόκκινα/μπλέ τόξα αντιπροσωπεύουν θετικές/αρνητικές επιρροές. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν μειωμένη συνδεσιμότητα της SNc και των αντίστοιχων περιοχών του εγκεφάλου στους παρκινσονιακούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς (Πηγή: Wu et al. 2012).*

Κεφάλαιο 3ο

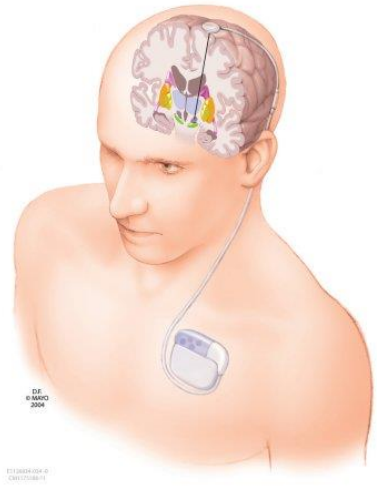
Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στα βασικά γάγγλια και νόσος του Parkinson

3.1 Γενικά στοιχεία

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (**Deep Brain Stimulation**-**DBS**) με υψηλής συχνότητας ηλεκτρικά ερεθίσματα (**High Frequency Stimulation- HFS**) αποτελεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες μια ραγδαία αναπτυσσόμενη χειρουργική τεχνική με θεαματικά αποτελέσματα στη συμπτωματική ανακούφιση των κινητικών παθήσεων και κυρίως της νόσου του Parkinson. Αν και οι ντοπαμινεργικές θεραπείες εξακολουθούν να βρίσκονται στην πρώτη γραμμή όσον αφορά τη θεραπεία της νόσου, η DBS παρέχει επιπρόσθετη βοήθεια σε επιλεγμένους ασθενείς στους οποίους η φαρμακευτική αγωγή αδυνατεί να ελέγξει επαρκώς τα συμπτώματα.

Η χρήση χειρουργικής αφαίρεσης μέρους της ωχράς σφαίρας (pallidotomy) και του θαλάμου (thalamotomy), είχε προκύψει σαν ιδέα από τη θεώρηση που ήθελε την υπερλειτουργία των δύο αυτών δομών να προκαλεί τα συμπτώματα της νόσου του Parkinson και είχε επικρατήσει σαν μέθοδος αντιμετώπισης των συμπτωμάτων αυτών στα τέλη της δεκαετίας του 70’-αρχές δεκαετίας 80’, όταν πλέον η χορήγηση λεβοντόπα, βιολογικό προάγγελο της ντοπαμίνης, δεν ήταν αρκετή για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου αφού οι ασθενείς στους οποίους χορηγούταν η εν λόγω ουσία, με την πάροδο του χρόνου παρουσίαζαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη φαρμακευτική αυτή αγωγή ή ανέπτυσσαν μη αποδεκτές παρενέργειες. Βασικότατο μειονέκτημα των μεθόδων αυτών είναι η μη αντιστρεψιμότητα μιας καταστροφικής βλάβης. Εάν δηλαδή μια τομή της ωχράς σφαίρας δεν είχε τα επιθυμητά αποτελέσματα ή συνοδευόταν από ανεπιθύμητες και πολλές φορές ακόμα και τραγικές παρενέργειες, η διαδικασία δεν ήταν δυνατόν να αντιστραφεί. Τα σημαντικά πλεονεκτήματα που προσφέρει η DBS έναντι των μη αντιστρέψιμων συνεπειών των χειρουργικών αφαιρέσεων (pallidotomy, thalamotomy) στα οποία περιλαμβάνονται η αντιστρεψιμότητα του χειρουργικού αποτελέσματος και η δυνατότητα μετεγχειρητικής ρύθμισης των παραμέτρων διέγερσης ούτως ώστε να βελτιστοποιηθούν τα θεραπευτικά οφέλη για τον ασθενή παράλληλα με την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών, σε συνδιασμό με την χρήση μαγνητικής τομογραφίας και των μικροηλεκτροδιακών καταγραφών, έχουν συμβάλλει καταλυτικά στη σταδιακή αλλά ταχεία αντικατάσταση των χειρουργικών αυτών αφαιρέσεων με την DBS.

Η εφαρμογή της μεθόδου της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, περιλαμβάνει τη χειρουργική εμφύτευση μιας συσκευής παρόμοιας με τον καρδιακό βηματοδότη, του νευροδιεγέρτη, στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, η οποία λειτουργεί με μπαταρία και ευθύνεται για την υποδόρια συνεχή τροφοδότηση του ηλεκτροδίου με ηλεκτρικούς παλμούς (Σ3-1). Το ηλεκτρόδιο τοποθετείται με στερεοτακτική μέθοδο και τοπική αναισθησία σε κάποιον πυρήνα του εγκεφάλου (συνήθως σε θάλαμο, GPi, STN) και αποτελείται από 4 πόλους, καθένας από τους οποίους δρα σαν άνοδος ή κάθοδος επιτρέποντας την εκπομπή ή την λήψη της ηλεκτρικής διέγερσης. Οι παράμετροι των ηλεκτρικών παλμών (ένταση, συχνότητα, διάρκεια παλμού) κυμαίνονται ανάλογα με την περίπτωση (0,1-10 Volts, 90-180 Hz, 60-450 ms) και ο ακριβής προσδιορισμός τους γίνεται εξωτερικά και σταδιακά, συνήθως μέσω «δοκιμής και λάθους».



Σχήμα Σ3-1: *Εσωτερική διάταξη του κυκλώματος για την υλοποίηση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (Πηγή: http://www.manoneileen.com/2011/02/15/parkinsons-treatment-future/).*

Η απόφαση για το εάν θα εφαρμοστεί η χειρουργική αυτή επέμβαση σε έναν ασθενή βασίζεται κυρίως στην αξιολόγηση και σύγκριση μεταξύ των θεραπευτικών ωφελημάτων και των κινδύνων στους οποίους εκτείθεται ο ασθενής. Είναι απαραίτητο να αναγνωριστούν τα συμπτώματα τα οποία περιορίζουν τη δραστηριότητα και την ποιότητα ζωής του ασθενούς καθώς και το κατά πόσο αυτά ανταποκρίνονται ή προκαλούνται από τη ντοπαμίνη και κατ΄επ’εκταση είναι και πιθανότερο να ανταποκριθούν στην επέμβαση. Δεν υπάρχει καθορισμένο όριο ηλικίας, αν και οι αποφάσεις υπέρ ή κατά της DBS στους ηλικιωμένους θα πρέπει να εξατομικεύονται λαμβάνοντας υπόψιν το βαθμό αναπηρίας, το ρίσκο για πιθανές επιπλοκές, το προσδόκιμο ζωής και το κίνητρο του ασθενούς. Η εκτίμηση του ρίσκου για μια τέτοια επέμβαση περιλαμβάνει μια αξιολόγηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς (κυρίως της καρδιαγγειακής κατάστασης), του ψυχιατρικού του ιστορικού και της γνωστικής του λειτουργίας η οποία πρέπει να εξετάζεται αναλυτικά ούτως ώστε να εξαιρεθούν οι ασθενείς με εξασθένηση των

γνωστικών τους λειτουργιών. Μια κρανιακή σάρωση με MRI συνήθως πραγματοποιείται με σκοπό να αποκλειστούν αγγειακές παθήσεις, ατροφία ή εστιακές κακώσεις. Η ομιλία και η δυνατότητα κατάποσης εξετάζονται επίσης λόγω του κινδύνου επιδείνωσης μετά την εγχείρηση. Ο πίνακας Π3-1 δίνει συγκεντρωτικά τα γενικά κριτήρια επιλογής για εφαρμογή DBS σε ασθενείς με τη νόσο του Parkinson.

Πίνακας Π3-1: *Γενικά κριτήρια επιλογής ασθενών για εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση*

Υπέρ	Κατά
Διάγνωση ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson	Βλάβη γνωστικής λειτουργίας, διαταραχές στη συμπεριφορά, σοβαρές ψυχιατρικές ασθένειες
Ελάχιστη διάρκεια νόσου: 5 χρόνια	Νευροχειρουργικές αντενδείξεις
Ανταπόκριση στη ντοπαμίνη	Αντιπηκτική θεραπεία ή διαταραχές στην πήξη του αίματος
Απουσία άτυπων συμπτωμάτων	Ανοσοκατασταλτική θεραπεία
	Νευροραδιολογικές αντενδείξεις (σοβαρή εγκεφαλική ατροφία, εκτεταμένες βλάβες στη λευκή ουσία, εστιακές αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια)
	Σημαντικά ιατρικά προβλήματα
	Ηλικία: ενδείκνυται επιπλέον προσοχή αν ο ασθενής είναι άνω των 70 ετών

Με συγκεκριμένο σκοπό να αντιμετωπίσουν τα κινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson, οι νευροχειρουργοί στοχεύουν συνήθως τις κινητικές περιοχές της GPi ή του STN (Wider et al, 2008; Deuschl et al, 2006; Ostergaard and Sunde, 2006; Rodriques et al, 2007). Παρόλο που η μονόπλευρη DBS είναι εξαιρετικά αποτελεσματική για ασύμμετρα συμπτώματα και μπορεί να έχει σημαντικές δίπλευρες επιδράσεις, οι περισσότεροι ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο της νόσου υπόκεινται σε δίπλευρη DBS. Οι πλείστες εκ των πρόσφατων δοκιμών σύγκρισης της DBS σε GPi και STN δεν έχουν αναδείξει σημαντικές συνολικές διαφορές ως προς τα αντιπαρκινσονιακά αποτελέσματα της διαδικασίας, μετρούμενα στην κλίμακα UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) και σε κλίμακες ποσοτικοποίησης της καθημερινής δραστηριότητας ή της ποιότητας ζωής. Η DBS και στις δύο περιοχές έχει δειχθεί ότι ανακουφίζει από τα παρκινσονιακά κινητικά συμπτώματα και μειώνει τις παρενέργειες που οφείλονται στη φαρμακευτική αγωγή όπως η δυσκινησία, η δυστονία και οι κινητικές διακυμάνσεις. Η DBS στην GPi σε ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο της νόσου του Parkinson βελτιώνει δραματικά την ποιότητα ζωής και είναι αποτελεσματικότερη από την φαρμακευτική διαχείρηση της νόσου. Σε αντίθεση με την DBS στη GPi, η DBS στον STN συχνά καθιστά δυνατή την ουσιαστική μείωση της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών.

Ο κίνδυνος σημαντικών άμεσων χειρουργικών επιπλοκών όπως η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι σχετικά χαμηλός (1-2%) παρόλο που ο κίνδυνος μόλυνσης φτάνει μέχρι και το 10%. Η διέγερση, ιδιαίτερα στον STN, μπορεί επίσης να προκαλέσει σημαντικές λειτουργικές παρενέργειες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την πρόκληση παραισθήσεων, την εκτέλεση ακούσιων κινήσεων, την επιδείνωση του βαδίσματος ή της ομιλίας, την απόκλιση του βλέμματος καθώς και παρενέργειες στη γνωστική λειτουργία και τη διάθεση. Πολλές από τις παρενέργειες αυτές μπορούν να εξαλειφθούν με τη ρύθμιση των παραμέτρων της διέγερσης. Παρενέργειες στη γνωστική λειτουργία, μειωμένη ευφράδεια λόγου, μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης κινήσεων, μετεγχειρητική κατάθλιψη, μανία, άγχος και απάθεια έχουν αναφερθεί και ίσως να οφείλονται σε ακούσια διέγερση στοιχείων του μεταιχμιακού κυκλώματος. Τέτοιου είδους ακούσια αποτελέσματα είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν στην DBS της GPi παρά του STN εξαιτίας του ευρύτερου διαχωρισμού κινητικών και μη, λειτουργιών στην GPi. Η προφανώς καλύτερη αναλογία μεταξύ ωφελειών και παρενεργειών της DBS στη GPi ίσως στο μέλλον συμβάλλει στην αυξημένη χρήση του πυρήνα αυτού σαν στόχο για την ανακούφιση των παρκινσονιακών συμπτωμάτων.

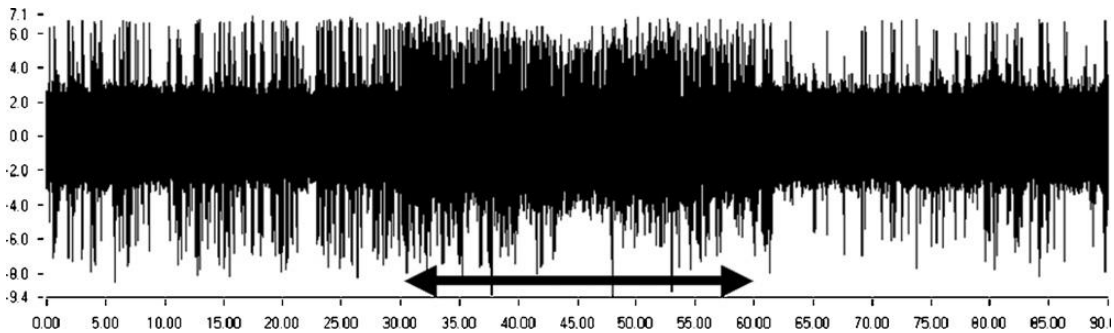
Οι επιδράσεις της DBS στα κινητικά συμπτώματα της νόσου του Parkinson είναι ισχυρά εξαρτημένες από τη συχνότητα της διέγερσης (Dostrovsky and Lozano, 2002). Σε ασθενείς με παρκινσονισμό, η αντιμετώπιση των τριών κύριων συμπτωμάτων της νόσου (τρέμουλο, βραδυκινησία, ακαμψία) βελτιώθηκε σαν αποτέλεσμα της αύξησης της συχνότητας της DBS στον STN σε ένα επίπεδο μεταξύ 130-185 Hz (Moro et al, 2002) ενώ αντίθετα η DBS σε χαμηλές συχνότητες όχι μόνο δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αλλά κάποιες φορές τα επιδεινώνει (Timmermann et al, 2004).

3.2 Νευρωνικές αποκρίσεις στην DBS: Αναστολή ή ευόδωση;

Ακρογωνιαίος λίθος και θεμελιώδες ζήτημα αρκετών μηχανισμών που αναπτύχθηκαν για να ερμηνεύσουν τη θεραπευτική επίδραση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στα συμπτώματα της νόσου του Parkinson, είναι η απόκριση των στοχευμένων νευρώνων στην υψηλής συχνότητας DBS. Το κατ΄αρχήν δίλημμα μεταξύ αναστολής και ευόδωσης προήλθε από τις αντιφατικές και αντικρουόμενες μετρήσεις αφενώς στο σώμα των διεγερμένων νευρώνων και αφετέρου στον άξονά τους, έμμεσα μέσω μετρήσεων στους νευρώνες στους οποίους προβάλλουν. Στη συνέχεια περιγράφονται αναλυτικά οι δύο αυτές προοπτικές καθώς και το πώς τελικά η υπολογιστική μοντελοποίηση ήρθε να δώσει τη λύση συμβιβάζοντας τα συγκρουόμενα αποτελέσματα των νευρωνικών καταγραφών εισάγοντας την έννοια της αποσυνδεδεμένης δραστηριότητας σώματος και άξονα.

3.2.1 Τοπική νευρωνική απόκριση στη διέγερση

Οι τοπικές επιδράσεις της HFS στην GPi ή τον STN έχουν μελετηθεί μέσω καταγραφής της δραστηριότητας των νευρώνων πλησίον των ηλεκτροδίων δίεγερσης σε ζώα και ανθρώπους. Οι μελέτες της τοπικής δραστηριότητας γίνονται συνήθως με δύο ανεξάρτητα ρυθμισμένα και τοποθετημένα ηλεκτρόδια για διέγερση και καταγραφή. Η προσέγγιση αυτή παρέχει πληροφορίες για την επίδραση της διέγερσης σε νευρώνες που βρίσκονται περίπου 250 μm από το ηλεκτρόδιο διέγερσης. Εξαιρετικά μεγάλο πρόβλημα που συναντάται σε τέτοιου είδους πειράματα συνιστά η παρουσία του παράσιτου διέγερσης το οποίο κρίνεται συνήθως αρκετά μεγάλο λόγω της εγγύτητας των ηλεκτροδίων διέγερσης και της υψηλής σύνθετης αντιστασης των ηλεκτροδίων καταγραφής. Εξαιτίας του μεγάλου αυτού παρασίτου ο ενισχυτής μπορεί να κορεστεί και να προκληθεί απώλεια του σήματος για κάποια milliseconds. Για να αποφευχθεί κάτι τέτοιο, η διέγερση σε τέτοιες μελέτες περιορίζεται κατά κύριο λόγο σε χαμηλές εντάσεις και συχνότητες (χαμηλότερες των θεραπευτικών) ενώ τα συμπεράσματα για τις συνέπειες της διέγερσης εξάγονται υπό την προϋπόθεση πως ό,τι συμβαίνει αμέσως μετά τη διέγερση συμβαίνει και κατά τη διάρκειά της, υπόθεση η οποία δεν ισχύει κατ΄ανάγκη. Για παράδειγμα, η υψηλής συχνότητας DBS του STN σε ένα μη ανθρώπινο θηλαστικό παρουσίασε αυξημένη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της διέγερσης, καταγραφή που έγινε εφικτή χρησιμοποιώντας υπολογιστικούς αλγόριθμους για την αφαίρεση του παράσιτου διέγερσης όπως φαίνεται και στο σχήμα Σ3-2 (Montgomery et al, 2005). Ενδιαφέρον στο παράδειγμα αυτό είναι η παρουσία μείωσης στη νευρωνική δραστηριότητα η οποία ακολουθεί την διακοπή της DBS στον STN. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το τι συμβαίνει κατά τη διάρκεια της διέγερσης λαμβάνοντας υπόψιν μόνο το τι συμβαίνει μετά τη διέγερση.



Σχήμα Σ3-2: *Καταγραφή της δραστηριότητας των νευρώνων της GPi για 30 δευτερόλεπτα πρίν, κατά τη διάρκεια (οριζόντιο τόξο) και μετά την DBS στον STN.Φαίνεται ξεκάθαρα η μείωση στη δραστηριότητα που έπεται της αύξησης κατά τη διάρκεια της διέγερσης (Πηγή: Montgomery, 2003).*

Οι πρώτες υποθέσεις όσον αφορά στους μηχανισμούς της DBS επιχείρησαν να συμφιλιώσουν και να ταυτίσουν την ομοιότητα του κλινικού αποτελέσματος μετά από μια χειρουργική αφαιρετική τομή και κατά τη διάρκεια της DBS προτείνοντας ότι η HFS αναστέλει τους νευρώνες και μειώνει την έξοδο από τη διεγερμένη περιοχή (Benabid et al, 1987). Όπως δηλαδή μια θαλαμοτομή ή μια ωχροτομή βελτιώνει τα παρκινσονιακά συμπτώματα, με τον ίδιο τρόπο το κάνει και η DBS σε θάλαμο και ωχρά σφαίρα αντίστοιχα. Η αναλογία αυτή μπορεί να χαρακτηριστεί εν μέρη σαν μια λογική πλάνη καθώς μπορεί για παράδειγμα ένα δηλητήριο και ένα εγκεφαλικό επεισόδιο να προκαλούν παράλυση αλλά δεν σημαίνει ότι το κάνουν μέσω των ίδιων μηχανισμών. Επίσης η χειρουργική εκτομή και η DBS δεν είναι συνώνυμα. Οι κακώσεις στην GPe μπορούν να προκαλέσουν παρκινσονισμό μολονότι η DBS στην GPe μπορεί να αντιστρέψει τον παρκινσονισμό. Παρ΄όλα αυτά, αρκετές μελέτες συνάδουν με την υπόθεση της απευθείας αναστολής και δείχνουν ότι η HFS είτε στον STN είτε στην GPi καταστέλλει τη σωματική δραστηριότητα γύρω από το ηλεκτρόδιο διέγερσης.

Η δραστηριότητα των νευρώνων κοντά στις περιοχές διέγερσης της GPi ή του STN έχει καταγραφεί τόσο σε παρκινσονιακούς ασθενείς όσο και σε θηλαστικά τα οποία υπέστησαν αγωγή με MPTP. Οι Boraud et al. (1996), για παράδειγμα, βρήκαν ότι η HFS στην GPi σε παρκινσονιακούς πιθήκους ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση των συμπτωμάτων τους μειώνοντας το ρυθμό πυροδότησης του 85% των κυττάρων της GPi κατά 18,7% κατεβάζοντάς τον στα κανονικά επίπεδα. Το πλέον συνηθισμένο τοπικό αποτέλεσμα της HFS στην GPi ή στον STN σε ασθενείς πάσχοντες από τη νόσο του Parkinson ήταν επίσης μια μείωση στην εκφόρτιση των γειτονικών νευρώνων. Οι Dostrovsky et al. (2000) και Wu et al. (2001) εξέτασαν την τοπική επίδραση της HFS στην GPi παρκινσονιακών ασθενών. Η δραστηριότητα των νευρώνων της GPi σε απόσταση 250-1000 μm από το ηλεκτρόδιο διέγερσης ήταν σχεδόν πλήρως κατεσταλμένη σε σχεδόν όλα τα κύτταρα της GPi τα οποία εξετάστηκαν κατά τη διάρκεια της διέγερσης στα 300 Hz σε χαμηλή ένταση (8-80 μA). Οι αιχμές στα σώματα των νευρώνων της GPi κοντά στα ηλεκτρόδια διέγερσης στην GPi συχνά παρουσιάζουν μια παρατεταμένη αναστολή για κάποια ms μετά τη διέγερση, φαινόμενο το οποίο είναι ορατό τόσο σε παλμοσειρές όσο και σε μεμονωμένους παλμούς. Η υψηλής συχνότητας διέγερση στο εσωτερικό του STN στους ανθρώπους παρήγαγε επίσης μια μείωση στη δραστηριότητα των νευρώνων του STN τοπικά. Μειώσεις στο ρυθμό πυροδότησης των STN νευρώνων σαν απόκριση στην υψηλής συχνότητας διέγερση του ίδιου του STN έχουν καταγραφεί και in vivo σε αναισθητοποιημένους αρουραίους (Benazzouz et al, 2000; Tai et al, 2003).

Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί στην προσπάθεια να εξηγηθεί το πως η DBS δύναται να μειώσει τη νευρωνική δραστηριότητα στο εσωτερικό του διεγερμένου στόχου. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνονται η διασυναπτική αναστολή

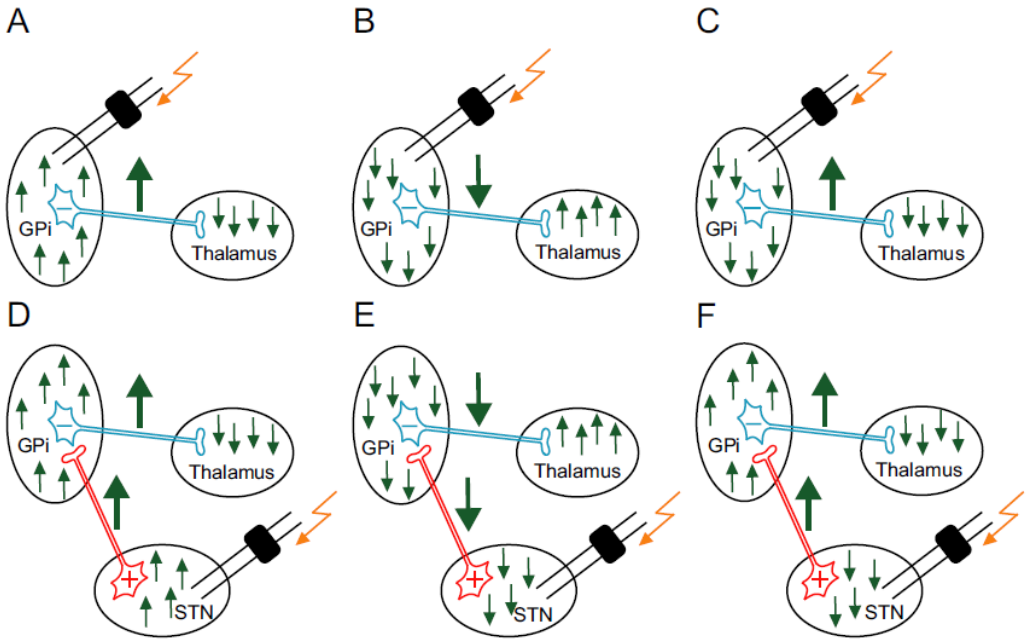
(Dostrovsky et al. 2000), ο αποπολωτικός αποκλεισμός (Beurrier et al, 2001) και η συναπτική καταστολή (Iremonger et al, 2006). Δεδομένης της κυριαρχίας των ανασταλτικών προσυναπτικών τερματικών σε STN και GPi, η απελευθέρωσή τους από την DBS τοπικά θα μπορούσε να μειώσει τη νευρωνική δραστηριότητα στο εσωτερικό του διεγερμένου στόχου (Lee et al, 2004). Οι μηχανισμοί αυτοί περιγράφονται λεπτομερώς στη συνέχεια του κεφαλαίου. Επιπρόσθετα, η υπολογιστική μοντελοποίηση έχει επίσης υποδείξει ότι η DBS μπορεί να υπερπολώσει τα σώματα και τους δενδρίτες των τοπικών νευρωνικών κυττάρων (McIntyre et al, 2004). Σημειώνεται στο σημείο αυτό ότι η συμφυής υπόθεση των πιο πάνω μηχανισμών και πειραμάτων είναι ο συσχετισμός των τοπικών επιδράσεων της DBS με τους θεραπευτικούς μηχανισμούς. Όταν όμως εστιάσουμε σε κατάντη δομές οι οποίες λαμβάνουν είσοδο από τις στοχευμένες περιοχές της DBS η εικόνα είναι πολύ διαφορετική.

3.2.2 Έξοδος των νευρώνων στους διεγερμένους στόχους

Στο προηγούμενο υποκεφάλαιο στοιχειοθετήθηκε η άποψη που θέλει την υψηλής συχνότητας DBS να μειώνει τη σωματική δραστηριότητα στους νευρώνες του STN και της GPi. Παρόλα αυτά, η σωματική αυτή δραστηριότητα δεν αντικατοπτρίζει και δε συνάδει απαραίτητα με την έξοδο του διεγερμένου πυρήνα. Η τελική δράση της HFS στην έξοδο της δομής η οποία διεγείρεται μπορεί να καθοριστεί καλύτερα μέσω της καταγραφής της δραστηριότητας των νευρώνων οι οποίοι στοχεύονται από τις διεγερμένες αυτές περιοχές κατά τη διάρκεια της διέγερσης. Το σχήμα Σ3-3 απεικονίζει τις πιθανές συνέπειες στους στοχευμένους νευρώνες στο θάλαμο. Εάν η διέγερση σε GPi ή STN αναστέλει τους τοπικούς νευρώνες και μειώνει τη δράση των αξόνων τους, τότε η θαλαμική εκφόρτιση θα έπρεπε να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της διέγερσης στους δύο πυρήνες όπως φαίνεται στα σχήματα 3-3B και 3-3E. Εάν ωστόσο οι νευρώνες εξόδου και οι άξονές τους ενεργοποιούνται τοπικά, η διέγερση στον STN θα έπρεπε να αυξήσει τη δραστηριότητα της ανασταλτικής εξόδου της GPi, όπως θα έπρεπε να κάνει και η διέγερση στην GPi η οποία ενεργοποιεί απευθείας τους ανασταλτικούς άξονες της GPi. Η αύξηση αυτή της εξόδου της GPi θα οδηγούσε σε μειωμένη θαλαμική δραστηριότητα, όπως απεικονίζεται στα σχήματα 3-3A και 3-3D.

Αρχικές μελέτες σε αρουραίους ανέφεραν ότι η διέγερση στον STN προκαλούσε μείωση στην εκφόρτιση της εξόδου των βασικών γαγγλίων στην SNr και την GPi και αύξηση στη θαλαμική εκφόρτιση. Τα ευρήματα αυτά ήταν συνεπή με την, προκλητή από τη διέγερση, αναστολή της ευοδωτικής εξόδου του STN με αποτέλεσμα την άρση της αναστολής στο θάλαμο (Σ3-3 E) (Benazzouz et al, 1995). Σημειώνεται όμως ότι λόγω του παράσιτου διέγερσης, η ερμηνεία αυτή βασίστηκε στην εκφόρτιση μετά το πέρας της διεγερτικής παλμοσειράς. Αντίθετα, αρκετές άλλες μελέτες έχουν

αναφέρει αποτελέσματα συνεπή με μια, προκλητή από τη διέγερση, αύξηση στην έξοδο της διεγερμένης δομής (Σ3-3 A,D,C,F). Οι Windels et al. (2000) ανέφεραν ότι η HFS στον STN σε αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα γλουταμίνης στην ωχρά σφαίρα και τη μέλαινα ουσία τα οποία συμπίπτουν με την ενεργοποίηση των γλουταμεργικών αξόνων του STN.



Σχήμα Σ3-3 : *Πιθανές δράσεις που προκαλούνται από τη διέγερση στην GPi (A-C) ή στον STN (D-F) (Πηγή: Liu et al, 2008).*

Έχουν βρεθεί επίσης στοιχεία που συνεπάγονται ενεργοποίησης των ανασταλτικών αξόνων της GPi από την HFS στην ίδια την GPi σε υγιείς πιθήκους (Anderson et al, 2003). Η προαναφερθείσα πειραματική μελέτη εξάγει δεδομένα τα οποία έρχονται σε σύγκρουση με την πρόβλεψη που θέλει την έξοδο του διεγερμένου πυρήνα, στην περίπτωση αυτή της GPi, μειώνεται κατά τη διάρκεια της υψηλής συχνότητας διέγερσης (Σ3-3 B,E). Αντ΄αυτού, συνάδουν με τα σχήματα Σ3-3 A και C, στα οποία η διέγερση προκαλεί αύξηση της ανασταλτικής συναπτικής επίδρασης των αξόνων της GPi στο θάλαμο. Δεδομένα που συμφωνούν με την ευόδωση των αξόνων εξόδου έχουν επίσης εξαχθεί από τους Hashimoto et al. (2003) οι οποίοι διέγειραν τον STN σε πιθήκους με αγωγή MPTP και κατέγραψαν τη δραστηριότητα στους νευρώνες της GPi. Σε παραμέτρους διέγερσης που προκαλούσαν ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου του Parkinson, η HFS είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του μέσου ρυθμού εκφόρτισης και ένα συγχρονισμένο με τη διέγερση μοτίβο εκφόρτισης στους νευρώνες της GPi.

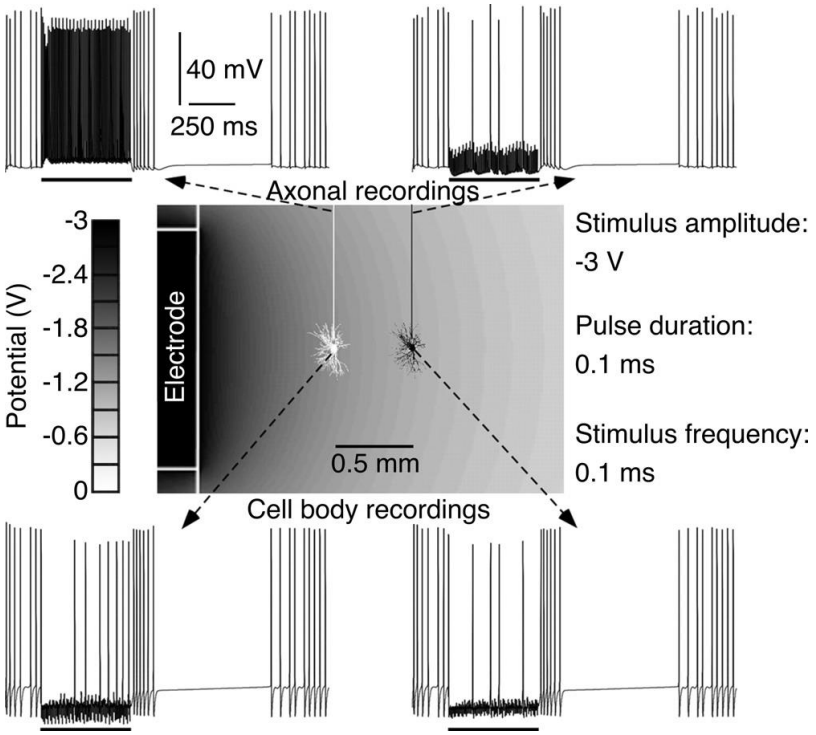
Τα δεδομένα που έχουν αναφερθεί πρόσφατα από τους Galati et al. (2006) από καταγραφές σε νευρώνες της SNr κατά τη διάρκεια της διέγερσης του STN σε Παρκινσονιακούς ασθενείς αποτελούν ίσως τα πιο πειστικά στοιχεία για το ότι οι

επιδράσεις της διέγερσης του STN στους ανθρώπους προέρχονται από την ευόδωση της εξόδου του και την κατ΄επέκταση επίδραση στους νευρώνες εξόδου των βασικών γαγγλίων. Στη μελέτη αυτή έγινε δυνατή η καταγραφή από τους νευρώνες της SNr οι οποίοι ήταν προσβάσιμοι στις περιοχές καταγραφής κοντά στον STN καθώς και η συλλογή δειγμάτων μικροδιάλυσης από την SNr τα οποία μπορούσαν να αναλυθούν για ενδείξεις αυξημένης γλουταμεργικής ενεργοποίησης. Η HFS στα 130 Hz προκάλεσε ευόδωση των νευρώνων της SNr η οποία κορυφώθηκε με μια καθυστέρηση περίπου 2 ms και ήταν αρκετά ισχυρή για να προκαλέσει μια αυτοσυσχέτιση στην ακολουθία αιχμών η οποία επέδειξε ταλαντωτικές αιχμές με μια κορυφή στο συχνοτικό φάσμα περίπου στα 130 Hz. Με αυτό τον τρόπο, ένα μη κανονικό εκφορτιστικό μοτίβο με μέσο ρυθμό περίπου 60 Hz, αντικαταστάθηκε από ένα κανονικό μοτίβο κοντά στη συχνότητα διέγερσης του STN.

Περιληπτικά, τα ηλεκτροφυσιολογικά και βιοχημικά δεδομένα τόσο από τοπικούς όσο και από στοχευμένους νευρώνες είναι περισσότερο σύμφωνα με τα σχήματα Σ3-3 C και F, στα οποία η HFS προκαλεί μια μείωση στη σωματική δραστηριότητα αλλά μια αύξηση στη δραστηριότητα των αξόνων εξόδου. Όταν η διέγερση εφαρμόζεται στον STN ή στην GPi, προκαλείται μια καθαρή αύξηση στην ανασταλτική έξοδο από τους άξονες των βασικών γαγγλίων στην GPi και την SNr και μια μείωση στη θαλαμική δραστηριότητα.

3.2.3 Αποσυνδεδεμένη απόκριση σώματος και άξονα

Το ερώτημα που εγείρεται αυτόματα από τα δύο προηγούμενα υποκεφάλαια είναι το κατά πόσο τα πειραματικά δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν τοπική αναστολή αλλά ευοδωτική έξοδο του νευρώνα κατά τη διάρκεια της υψηλής συχνότητας DBS είναι μεταξύ τους ασυμβίβαστα και αλληλοαναιρούμενα. Την απάντηση στο ερώτημα αυτό ήρθε να δώσει ένα υπολογιστικό μοντέλο των McIntyre et al. (2004) μέσω του οποίου προτάθηκε η αποσυνδεδεμένη δραστηριότητα σώματος και άξονα του νευρώνα κατά τη διάρκεια της διέγερσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποστήριξαν την υπόθεση ότι η δραστηριότητα στο σώμα ενός κυττάρου μπορεί να είναι ανεξάρτητη από αυτήν στον άξονα και ότι ένας μεμονωμένος νευρώνας μπορεί ταυτόχρονα να παρουσιάσει καταστολή της εσωτερικής δραστηριότητας στο σώμα και ευόδωσης στον άξονα (Σχήμα Σ3-4). Ως εκ τούτου, οι σωματικές καταγραφές μπορούν να αποδώσουν μια διαφορετική εικόνα της νευρωνικής δραστηριότητας από αυτήν που παρουσιάζουν οι καταγραφές της αξονικής εξόδου και αυτή η αποσύνδεση της δραστηριότητας σε σώμα και άξονα κατά τη διάρκεια της DBS παρέχει μια εξήγηση στα προφανώς αντικρουόμενα πειραματικά αποτελέσματα.



Σχήμα Σ3-4: *Προσομοιώσεις της απόκρισης μοντελοποιημένων θαλαμοφλοιικών νευρώνων στην εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση δείχνουν τη αποσυνδεδεμένη αναστολή των κυτταρικών σωμάτων και διέγερση των αξόνων. Τα σώματα των κυτττάρων που βρίσκονται κοντά στο ηλεκτρόδιο διέγερσης (άσπρος νευρώνας) αναστέλονται συναπτικά από την ενεργοποίηση προσαγωγών εισόδων. Οι άξονες των ίδιων νευρώνων ευοδώνονται απευθείας από τη διέγερση. Τα κύτταρα των οποίων οι άξονες βρίσκονται αρκετά μακριά από το ηλεκτρόδιο για να αποτραπεί η απευθείας ευόδωση (μαύρος νευρώνας) αναστέλονται σωματικά και η αναστολή αυτή αντικατοπτρίζεται και στον άξονα (Πηγή: McIntyre et al, 2004).*

Η αντίληψη της αποσυνδεδεμένης σωματικής και αξονικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της HFS υποστηρίζεται από δύο θεμελιώδεις επιδράσεις της εξωκυττάριας διέγερσης. Πρώτον, η πυροδότηση του δυναμικού δράσης από την εξωκυττάρια διέγερση συμβαίνει στον άξονα. Γενικά, οι καθοδικές διεγέρσεις προκαλούν αποπόλωση της μεμβράνης σε περιοχές πλησίον του ηλεκτροδίου και υπερπόλωση της μεμβράνης σε περιοχές παράπλευρες των περιοχών υποπόλωσης. Παρόλ΄αυτά, εξαιτίας της τρισδιάστατης διακλάδωσης και των μοτίβων τερματισμού του δενδριτών, τα σωματοδενδριτικά συπλέγματα κοντά στο ηλεκτρόδιο παρουσιάζουν τόσο υπερπόλωση όσο και υποπόλωση (McIntyre et al, 2004). Ανάλογα με τον προσανατολισμό του νευρώνα και της σχετικής του θέσης ως προς το ηλεκτρόδιο, είναι σύνηθες για το κυτταρικό σώμα να υπερπολώνεται απευθείας από τον παλμό διέγερσης. Εντούτοις, οι πρώτοι κόμβοι του Ranvier αποπολώνονται από τον παλμό διέγερσης εξαιτίας της μικρής απόστασης μεταξύ των κόμβων του άξονα εν συγκρίσει με τη χωρική κατανομή του πεδίου που παράγεται από τα ηλεκτρόδια της DBS. Ως εκ τούτου, η πυροδότηση του δυναμικού δράσης γίνεται στον άξονα. Η δεύτερη επίδραση της εξωκυττάριας διέγερσης που υποστηρίζει την

αποσυνδεδεμένη δραστηριότητα σε άξονα και σώμα κατά τη διάρκεια της HFS είναι η ενεργοποίηση διασυναπτικών εισόδων. Το κατώφλι για την ενεργοποίηση των αξονικών τερματικών τα οποία προβάλουν στην περιοχή γύρω από το ηλεκτρόδιο είναι χαμηλότερο από αυτό της απευθείας ενεργοποίησης των τοπικών κυττάρων. Το άθροισμα μιας συνολικής ανασταλτικής συναπτικής επίδρασης στο σώμα του κυττάρου μπορεί να καταστείλει τη σωματική πυροδότηση. Παρόλα αυτά, εξαιτίας της πυροδότησης του δυναμικού δράσης στον άξονα, η έξοδος που απάγεται από τους νευρώνες οι οποίοι έχουν υψηλό κατώφλι απευθείας ενεργοποίησης από το εφαρμοζόμενο πεδίο μένουν σχετικά ανεπηρέαστοι από την διασυναπτική αυτή αναστολή.

3.3 Μηχανισμοί λειτουργίας της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης

Η υψηλής συχνότητας εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση έχει καθιερωθεί και αναγνωριστεί τα τελευταία χρόνια σαν άκρως αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης και ανακούφισης των ασθενών που υποφέρουν από τη νόσο του Parkinson βελτιώνοντας και εξομαλύνοντας τα συμπτώματα που επιφέρει η νόσος. Παρ'όλα αυτά οι λειτουργικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων γίνεται εφικτή η κλινική αυτή αποτελεσματικότητα της DBS παραμένουν μέχρι και σήμερα άγνωστοι. Αρκετές θεωρήσεις και προτάσεις έχουν γίνει επί του θέματος χωρίς ωστόσο να γίνει κατορθωτή η πλήρης αποσαφήνιση του τρόπου επίδρασης και λειτουργίας της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης τόσο στα βασικά γάγγλια όσο και στις υπόλοιπες δομές που συνδέονται με την παθοφυσιολογία της νόσου του Parkinson. Στο υπόλοιπο του κεφαλαίου γίνεται παράθεση των κυριοτέρων μηχανισμών οι οποίοι έχουν προταθεί στα πλαίσια της προσπάθειας για ερμηνεία και κατανόηση των ευεργετικών επιδράσεων της υψηλής συχνότητας DBS στα συμπτώματα της νόσου του Parkinson, οι οποίοι ποικίλουν σε νευροφυσιολογικό επίπεδο και έχουν εξελιχθεί στο πέρασμα του χρόνου σύμφωνα με τα δεδομένα που συνεχώς προκύπτουν από καινούριες μελέτες.

3.3.1 Διασυναπτική αναστολή

Οι Dostrovsky et al. (2000) εξέτασαν τις επιδράσεις της μικροδιέγερσης σε 23 υψηλής συχνότητας εκφόρτισης (HFD: High Frequency Discharge) νευρώνες της GPi σε 3 ξύπνιους Παρκινσονιακούς ασθενείς κατά τη διάρκεια υποβολής τους σε στερεοτακτική επέμβαση για την αντιμετώπιση των κινητικών τους δυσλειτουργιών. Η χαμηλής έντασης διέγερση έλαβε χώρα στο εσωτερικό της GPi και είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή των 22 από τους 23 HFD νευρώνων. Η μελέτη αυτή αποκάλυψε ότι οι περισσότεροι νευρώνες της GPi αναστάληκαν εξαιτίας των, χαμηλής έντασης, διεγέρσεων οι οποίες απείχαν μερικές εκατοντάδες μικρόμετρα από τους προς εξέταση νευρώνες. Η χρονική πορεία της αναστολής υποδεικνύει ότι

αυτή προκλήθηκε από τη συναπτική απελευθέρωση ενός ανασταλτικού νευροδιαβιαβιβαστή. Εφ'όσον είναι γνωστό ότι η GPi λαμβάνει ένα σημαντικό αριθμό GABAεργικών προβολών από το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα και την GPe έγινε η λογική υπόθεση ότι η διέγερση ενεργοποιεί επιλεκτικά τους άξονες και τα τερματικά των αξόνων αυτών των GABAεργικών απαγωγών οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στην απελευθέρωση GABA στους HFD νευρώνες της GPi. Η ενεργοποίηση παράπλευρων νευρώνων στο εσωτερικό της GPi προτάθηκε ως πιθανή επιπλέον συνεισφορά στην αναστολή.

Οι νευρώνες της GPi λαμβάνουν όμως και ευοδωτικές γλουταμεργικές εισόδους από τον STN. Εικάστηκε ότι ο λόγος για τον οποίο δεν παρατηρήθηκε ευόδωση στους νευρώνες της GPi μετά τη διέγερση είναι η ενεργοποίηση πολύ περισσότερων GABAεργικών απαγωγών και συνάψεων απ΄ότι γλουταμεργικών εξαιτίας ίσως της υψηλότερης ευερεθιστότητας ή/και του αυξημένου αριθμού τους και ως εκ τούτου η αναστολή επισκίασε την οποιαδήποτε υποβόσκουσα ευόδωση. Παρ' όλα αυτά η ενεργοποίηση ευοδωτικών εισόδων από των STN χρησιμοποιήθηκε για την ερμηνεία της καθυστερημένης αναστολής ή της αυξημένης ευόδωσης για μια σύντομη περίοδο μετά το τέλος της διέγερσης η οποία παρατηρήθηκε σε ορισμένα κύτταρα.

Το παράσιτο διέγερσης εμπόδισε την απευθείας παρατήρηση των επιδράσεων κατά τη διάρκεια της διέγερσης, οπότε το συμπέρασμα της μη ευόδωσης του νευρώνα εξάχθηκε λόγω του ότι τα ρεύματα που χρησιμοποιήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν ως αποτελεσματικά ήταν αρκετά χαμηλής έντασης για να ενεργοποιήσουν το σώμα ή τον άξονα νευρώνων σε απόσταση 250-600 μm.

Τα ευρήματα της μελέτης αυτής προτείνουν ότι η DBS ενεργοποιεί επιλεκτικά τις ανασταλτικές απαγωγές στην GPi οδηγώντας στην αναστολή των νευρώνων εξόδου. Παρατηρήθηκε όμως μια πολύ μικρή διάρκεια στην αναστολή, γεγονός που καθιστά την υψηλή συχνότητα σαν αναγκαίο χαρακτηριστικό της διέγερσης ούτως ώστε να διατηρηθεί η βέλτιστη αναστολή. Εν τούτοις, παρά το ότι τα κλινικά δεδομένα επιβάλουν βέλτιστη συχνότητα πάνω από 130 Hz, τα δεδομένα της μελέτης αυτής εισηγούνται μέγιστη αποτελεσματικότητα σε συχνότητες μεταξύ 50 και 100 Hz. Επίσης δεν είναι γνωστό εάν η πιθανή εξάντληση του νευροδιαβιβαστή ή η απευαισθητοποίηση των υποδοχέων, στοιχεία που υπεισέρχονται στην μακροχρόνια συνεχή διέγερση, θα μπορούσαν να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα της DBS. Σημειώνεται επίσης ότι τα ρεύματα που χρησιμοποιήθηκαν στο πείραμα αυτό ήταν κατά πολύ μικρότερης τιμής από τα θεραπευτικά.

3.3.2 Αποπολωτικός αποκλεισμός

Στο εισαγωγικό κεφάλαιο αναφέρθηκαν περιληπτικά οι αλλαγές στο δυναμικό μεμβράνης του νευρώνα κατά τη διάρκεια παραγωγής μιας αιχμής (κατάσταση ηρεμίας → αποπόλωση → επαναπόλωση → υπερπόλωση → κατάσταση ηρεμίας). Οι αλλαγές αυτές σύμφωνα με τους Hodgkin and Huxley (1952) οφείλονται κυρίως σε ροές ιόντων νατρίου (Na^+) και καλίου (K^+) από το εξωτερικό στο εσωτερικό του νευρώνα και αντίστροφα μέσω ενεργητικών καναλιών ιόντων τα οποία βρίσκονται εμβόλιμα στην κυτταρική μεμβράνη και το άνοιγμα ή το κλείσιμό τους εξαρτάται από την τιμή του δυναμικού μεμβράνης. Εφ'όσον τα ιόντα είναι ηλεκτρικά φορτισμένα σωματίδια, η κίνησή τους προκαλεί ηλεκτρικό ρεύμα το οποίο επηρεάζει τις ηλεκτρικές ιδιότητες και προκαλεί την εκφόρτιση των νευρώνων μέσω δυναμικών δράσης (αιχμών) ή/και εκφορτιστικών ξεσπασμάτων. Οι Beurrier et al. (2001) εισηγήθηκαν ότι η υψηλής συχνότητας διέγερση αλλοιώνει τη λειτουργία των καναλιών ιόντων σε νευρώνες γύρω από το ηλεκρόδιο διέγερσης μπλοκάροντας με αυτό τον τρόπο τη ροή ρεύματος διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και κατ'επέκταση την παραγωγή δυναμικών δράσης, αναστέλοντας την έξοδο των επηρεασμένων από τη διέγερση νευρώνων.

Το πείραμα έγινε in vitro σε φέτες ιστού οι οποίοι περιείχαν νευρώνες του STN προερχόμενους από αρουραίους και κατέδειξε έναν, προκαλούμενο από τη διέγερση, αποκλεισμό της δραστηριότητας των νευρώνων αυτών, είτε αυτή περιελάμβανε μεμονωμένες αιχμές είτε εκφορτιστικά ξεσπάσματα. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν στενά εξαρτημένο από τη συχνότητα της διέγερσης (βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων στα 166-250 Hz) ενώ το παράσιτο διέγερσης απέτρεψε τον καθορισμό της καθυστέρησης της προκλητής από τη διέγερση περιόδου σιγής (περίοδος κατά την οποία δεν παράγεται έξοδος από το νευρώνα). Το γεγονός ότι η HFS προκάλεσε τον αποκλεισμό τόσο στη λειτουργία των μεμονωμένων αιχμών όσο και σε αυτήν των εκφορτιστικών ξεσπασμάτων υποδεικνύει σύμφωνα με τους συγγραφείς ότι οι μηχανισμοί που διέπουν την λειτουργία της HFS δεν περιλαμβάνουν ρεύμα το οποίο να εκφράζεται στον ένα μόνο τύπο εκφόρτισης.

Η καταστολή της αυθόρμητης δραστηριότητας του STN παρατηρήθηκε για 5,8 ± 0,7 λεπτά μετά το πέρας της HFS ενώ στο τέλος της περιόδου σιγής ανακτήθηκε σταδιακά η αυθόρμητη δραστηριότητα. Τα δυναμικά μεμβράνης των κυττάρων τόσο στην τονική λειτουργία όσο και στα εκρηκτικά ξεσπάσματα παρέμεναν σταθερά και σημαντικά πιο αποπολωμένα κατά τη διάρκεια της περιόδου σιγής μετά την HFS σε σχέση με τα δυναμικά μεμβράνης στην αντίστοιχη περίοδο χωρίς την παρουσία HFS. Το γεγονός αυτό εισηγείται ότι η HFS δεν μπλοκάρει την έξοδο του STN υπερπολώνοντας απλώς παροδικά τη μεμβράνη. Αναφέρεται επίσης ότι η πρόκληση αιχμών ήταν δυνατή κατά τη διάρκεια της περιόδου σιγής σε όλους τους προς εξέταση νευρώνες αν και το κατώφλι πρόκλησης των αιχμών αυτών ήταν

σημαντικά υψηλότερο απ' ότι εν τη απουσία της HFS. Σημαντικά υψηλότερη ήταν επίσης και η αντίσταση εισόδου της κυτταρικής μεμβράνης. Σημαντική επισήμανση της μελέτης αποτελεί επίσης η αποσύνδεση και η ανεξαρτητοποίηση των επιδράσεων της HFS από την συναπτική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή. Τα αποτελέσματα της διέγερσης παρέμειναν σχεδόν αναλλοίωτα παρά τη χρήση ουσιών οι οποίες μπλόκαραν τη συναπτική μετάδοση νευροδιαβιβαστή.

Η ιδιότητα της HFS να μπλοκάρει την αυθόρμητη εκφόρτιση των νευρώνων του STN σύμφωνα με τη μελέτη αυτή χαρακτηρίζεται από σύντομη καθυστέρηση, είναι βραχείας διάρκειας, αντιστρέψιμη και μπορεί να επαναληφθεί αρκετές φορές χωρίς ιδιαίτερες αλλαγές. Το σημαντικό στοιχείο είναι ότι το αποτέλεσμα αυτό είναι απόρροια μιας δραματικής μείωσης των ρευμάτων που προκαλούνται από τη ροή ιόντων νατρίου και ασβεστίου και ελέγχονται από το δυναμικό μεμβράνης. Η μείωση αυτή οδηγεί στη διακοπή της αυθόρμητης εκφόρτισης των νευρώνων που βρίσκονται κοντά στο ηλεκτρόδιο αφού πλέον δεν μπορεί να ξεπεραστεί το κατώφλι που απαιτείται για την ταχεία αποπόλωση του δυναμικού μεμβράνης και την παραγωγή δυναμικών δράσης.

3.3.3 Συναπτική καταστολή

Η έννοια της συναπτικής καταστολής ως μηχανισμός δράσης της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για την αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson εισήχθηκε το 2002 από τους Urbano et al. οι οποίοι πειραματίστηκαν in vitro σε φέτες εγκεφαλικού ιστού ποντικιών οι οποίες περιείχαν θαλαμοφλοιικές συνδέσεις μεταξύ κοιλιοβασικού θαλαμικού πυρήνα και σωματοαισθητηριακού «barrel» φλοιού. Για την καταγραφή της δραστηριότητας στις φλοιικές περιοχές χρησιμοποιήθηκε η τεχνική απεικόνισης χρωστικής ουσίας ευαίσθητης στην τάση (Voltage-sensitive Dye Imaging-VDI) ταυτόχρονα με δυναμικά πεδίου κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενης ηλεκτρικής διέγερσης (διάρκειας μέχρι και 600 ms) του VB πυρήνα σε διάφορες συχνότητες (10-180 Hz). Η υψηλής συχνότητας διέγερση στον θάλαμο συνοδεύτηκε από μείωση της VDI (μείωση στη φλοιική δραστηριότητα). Μείωση η οποία εξελισσόταν κατά τη διάρκεια της ακολουθίας διέγερσης και αυξανόταν με την αύξηση της συχνότητας. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και κατά την απευθείας διέγερση των, προσαγωγών στο φλοιό, αξόνων φανερώνοντας πιθανή αλληλεπίδραση σε θαλαμικό επίπεδο. Η ταυτόχρονη μείωση των προσυναπτικών προσαγωγών δυναμικών πεδίου κατά τη διάρκεια της υψηλής συχνότητας διέγερσης τα οποία καταγράφηκαν ταυτόχρονα με τη VDI στο φλοιό, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η μείωση στη φλοιική δραστηριότητα οφείλεται στην αστοχία της συναπτικής μετάδοσης λόγω έλλειψης προσυναπτικών νευροδιαβιβαστών.

Τη θεωρία των Urbano et al. ήρθαν να υποστηρίξουν μεταγενέστερες μελέτες όπως αυτές των Anderson et al. (2004, 2006) οι οποίες πρότειναν ένα μοντέλο λειτουργικής αξονικής απονεύρωσης. Στα μοντέλα αυτά, η HFS στο κινητικό τμήμα του θαλάμου αρουραίων προκάλεσε κατά κανόνα μια ισχυρή καταστολή της ευοδωτικής συναπτικής μετάδοσης. Η αναστολή στο φλοιό ήταν ραγδαία, αντιστρέψιμη και κατά πάσα πιθανότητα προήλθε από την εξαιρετικά γρήγορη εξάντληση των αποθεμάτων νευροδιαβιβαστή στα προσυναπτικά τερματικά η οποία οδήγησε στην αποτυχία της συναπτικής δραστηριότητας και μετάδοσης στους μετασυναπτικούς νευρώνες.

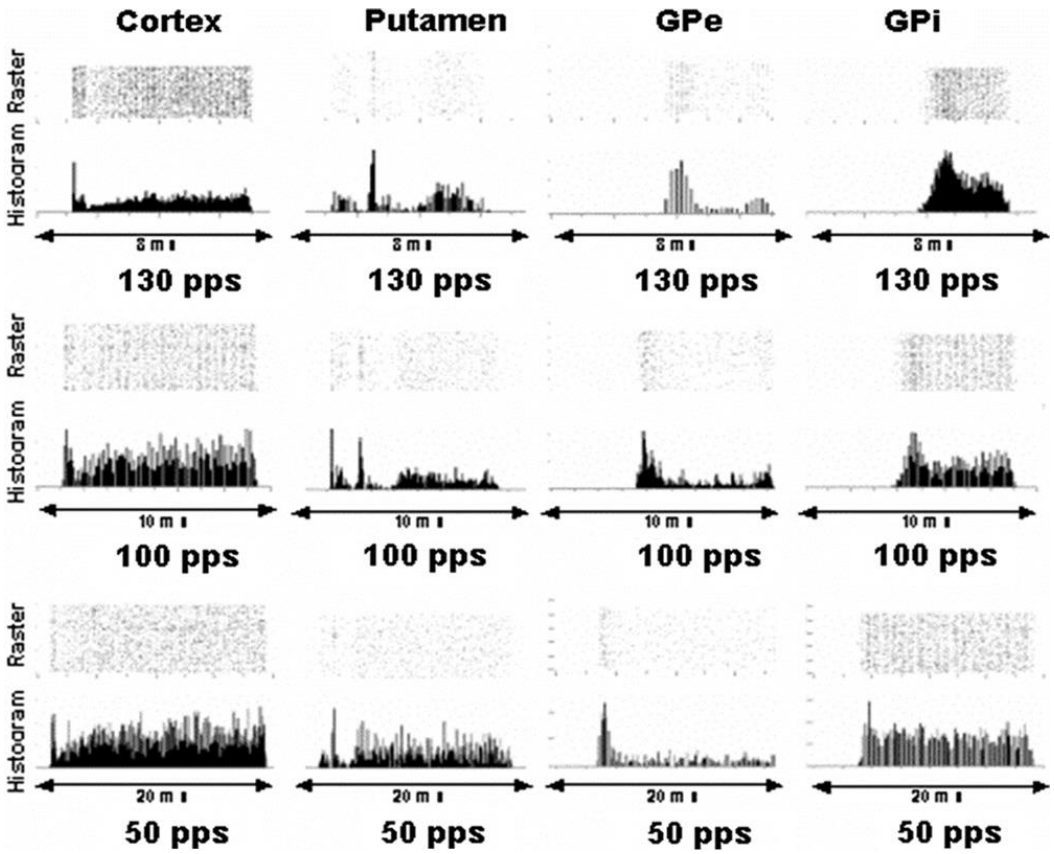
Με στόχο την επιβεβαίωση της υπόθεσης της αξονικής απονεύρωσης, οι Iremonger et al. (2006) εξέτασαν τον τρόπο με τον οποίο η υψηλής συχνότητας διέγερση σε περιοχές της υποφλοιικής λευκής ουσίας οι οποίες προβάλουν στον κινητικό φλοιό, επηρεάζει τις μετασυναπτικές αποκρίσεις στους φλοιικούς νευρώνες. Οι καταγραφές έγιναν στον πρωτογενή κινητικό φλοιό (M1) και στο κοιλιακό τμήμα του θαλάμου σε εγκεφαλικές φέτες αρουραίων. Οι νευρώνες του κινητικού φλοιού παρουσίασαν μόνο μια αρχική αποπόλωση σαν απόκριση στην HFS με το πέρας της οποίας το δυναμικό μεμβράνης επέστρεψε στα προ-διέγερσης επίπεδα. Η παρατεταμένη καταστολή της ευόδωσης κατά τη διάρκεια της διέγερσης σύμφωνα με τις ενδείξεις δεν συσχετιζόταν ούτε με GABAεργική αναστολή ούτε με την αδυναμία αγωγής του δυναμικού δράσης κατά μήκος των διεγερμένων αξόνων. Αντ' αυτού, οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η HFS προκάλεσε καταστολή των ευοδωτικών συναπτικών ρευμάτων στους μετασυναπτικούς νευρώνες η οποία ήταν συγκεκριμένα αντιστοιχισμένη στις διεγερμένες υποφλοιικές εισόδους. Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με την υπόθεση που προνοεί την λειτουργική απονεύρωση των μετασυναπτικών στόχων λόγω της αξονικής HFS, πιθανότατα εξαιτίας της εξάντλησης του νευροδιαβιβαστή.

3.3.4 Έμμεση αναστολή της παθολογικής δραστηριότητας της GPi – Επιδράσεις της ακολουθίας παλμών διέγερσης

Μεγάλο μέρος της νευροφυσιολογικής έρευνας σε νευρωνικό επίπεδο έχει επικεντρωθεί στις επιδράσεις μεμονωμένων παλμών διέγερσης παρά σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαδοχικών παλμών. Τα διαφορετικά προκλητά δυναμικά στο φλοιό σαν αποτέλεσμα μεμονωμένου παλμού και σαν αποτέλεσμα μιας ακολουθίας παλμών (Baker et al., 2002) καθώς και η διαφορετική απόκριση της GPe σε ένα ξέσπασμα 10 παλμών διέγερσης με συχνότητα 100 pps (pulses per second) στον STN εν συγκρίσει με την απόκριση σε μεμονωμένους παλμούς (Kita et al., 2005) αποτελούν μόνο κάποια από τα στοιχεία που εισηγούνται τη διαφοροποίηση των μηχανισμών που κρύβονται πίσω από τη διέγερση με μεμονωμένους παλμούς και από αυτήν που εκφράζεται με μια ακολουθία παλμών. Έχει δειχθεί επίσης ότι οι

νευρωνικές αποκρίσεις σε ένα ζευγάρι παλμών DBS στον STN διέφεραν ανάλογα με το διάστημα που μεσολαβούσε μεταξύ των παλμών διέγερσης φανερώνοντας τη σημασία της παλμικής ακολουθίας (Gale and Montgomery, 2003). Οι θεραπευτικές επιδράσεις ενός DBS παλμού ίσως να είναι ισχυρά εξαρτημένες από τις επιδράσεις του προηγούμενου παλμού και ούτω καθ'εξής. Η εξάρτηση της DBS από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αποκρίσεων που παράγονται από διαδοχικούς DBS παλμούς αντικατοπτρίζεται όπως θα δούμε και στη συνέχεια στις επιδράσεις των διαφορετικών συχνοτήτων και μοτίβων της DBS στα κλινικά αποτελέσματα της μεθόδου.

Η κλινική εμπειρία καταδεικνύει ότι η υψηλή συχνότητα στη διέγερση τόσο του STN όσο και της GPi είναι απαραίτητη για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου της DBS στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson ενώ αντίθετα η χαμηλή συχνότητα όχι μόνο δεν είναι θεραπευτική αλλά σε κάποιες περιπτώσεις επιδεινώνει τα συμπτώματα. Έχει βρεθεί από τον Gale (2004) ότι το μοτίβο των νευρωνικών αποκρίσεων σε GPi, GPe, Pt και φλοιό που προκύπτει απευθείας από τον DBS παλμό είναι παρόμοιο σε συχνότητες 130, 100 και 50 pps (Σ3-5). Αυτόματα εγείρεται το ερώτημα: Τι είναι διαφορετικό στη DBS στους 130 pps, η οποία είναι συνήθως θεραπευτικά αποτελεσματική, σε σύγκριση με αυτή των 100 και 50 pps η οποία είναι είτε αναποτελεσματική είτε επιβαρυντική στα περισσότερα παρκινσονιακά συμπτώματα;



Σχήμα Σ3-5: *Αντιπροσωπευτικά rasters και ιστογράμματα της καταγεγραμμένης νευρωνικής δραστηριότητας σε φλοιό,κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, GPe και GPi. Είναι προφανές ότι το μοτίβο απόκρισης στα πρώτα 8 ms μετά το τέλος της διέγερσης είναι το ίδιο ανεξαρτήτως της συχνότητας διέγερσης (Πηγή: Montgomery and Gale, 2008).*

Από το σχήμα Σ3-5 γίνεται ορατό ότι τα πρώτα 8 ms που έπονται του παλμού διέγερσης σε οποιαδήποτε συχνότητα κυριαρχούνται από την ίδια στερεοτυπική απόκριση. Με το πέρας των 8 ms παρατηρείται μια επιστροφή στη νευρωνική δραστηριότητα βάσης, και στην περίπτωση της νόσου του Parkinson επιστροφή στην παθολογική βασική δραστηριότητα. Οι Meissner et al. (2005) βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα στους νευρώνες του STN κατά τη διέγερσή του. Κατά την υψηλής συχνότητας διέγερση υπάρχει λιγότερος χρόνος για την επιστροφή στην παθολογική νευρωνική δραστηριότητα βάσης σε σύγκριση με τη χαμηλής συχνότητας διέγερση. Εάν κάποιος επιχειρήσει να υπολογίσει την ποσότητα της νευρωνικής δραστηριότητας που επιστρέφει στη βασική της τιμή συναρτήσει της συχνότητας της DBS, θα βρει μια εκθετικά φθίνουσα συνάρτηση παρόμοια με εκείνη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της DBS σε διαφορετικές συχνότητες. Η πιθανότητα αυτή αναφέρεται ως «υπόθεση της έμμεσης αναστολής της παθολογικής δραστηριότητας» και πιθανόν αποτελεί ένα μηχανισμό μέσω του οποίου η DBS δύναται να ασκεί τις θεραπευτικές της ιδιότητες.

3.3.5 Ρύθμιση της παθολογικής δραστηριότητας και μεταβολές στο μοτίβο νευρωνικής πυροδότησης

Ένας προτεινόμενος μηχανισμός δράσης της DBS ο οποίος συνάδει με την ενίσχυση της εξερχόμενης από την στοχευμένη περιοχή νευρωνικής δραστηριότητας αποτελεί η θεώρηση ότι η διέγερση παρακάμπτει και υπερισχύει της παθολογικής νευρωνικής εκφόρτισης επιβάλοντας ένα πιο «κανονικό» ρυθμό στους πυρήνες που δέχονται την επίδραση της διέγερσης (Montgomery and Baker, 2000). Τόσο πειραματικές μελέτες όσο και μελέτες μοντελοποίησης έχουν δείξει ότι η HFS αντικαθιστά την εσωτερική μη κανονική ανώμαλη δραστηριότητα με δραστηριότητα η οποία είναι χρονικά συνδεδεμένη με τη διέγερση. Η κανονικοποίηση της πυροδότητησης της GPi μέσω της DBS στον STN φαίνεται να μειώνει τη διαταραχή (εντροπία) των νευρωνικών σημάτων και να αποκαθιστά την ικανότητα απόκρισης των θαλαμοφλοιικών κυττάρων σε συναπτικές εισόδους όπως η αισθητηριοκινητική πληροφορία.

Οι μεγαλύτερες των 100 Hz συχνότητες τυπικά παρέχουν ανακούφιση των συμπτωμάτων ενώ αυτές κάτω των 20 Hz συχνά επιδεινώνουν τα συμπτώματα, είτε προσθέτωντας αιχμές σε ένα ήδη ανώμαλο μοτίβο αυθόρμητης εκφόρτισης είτε προωθώντας μια συμπεριφορά ξεσπασματικής δραστηριότητας στους πυρήνες που λαμβάνουν είσοδο από το διεγερμένο στόχο. Υπάρχουν νευροχημικές μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν την άποψη αυτή δείχνοντας ότι η χαμηλής συχνότητας διέγερση δεν οδηγεί στις νευροχημικές και μοριακές αλλαγές που παρατηρούνται κατά την HFS.

Υπάρχουν δύο πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η διέγερση σε συχνότητες μεγαλύτερες από το ρυθμό αυθόρμητης εκφόρτισης ενός νευρώνα μπορεί να υπερισχύσει και να αντικαταστήσει την εγγενή έξοδο του νευρώνα. Ο πρώτος περιλαμβάνει τη σύγκρουση μεταξύ των αντιδρομικών δυναμικών δράσης τα οποία ξεκινούν από τις παράπλευρες εκβολές του άξονα και των ορθοδρομικών αιχμών που ξεκινούν από τον άξονα ή τους δενδρίτες. Η σύγκρουση αυτή πιθανόν να μπλοκάρει το ανώμαλο μοτίβο ενδογενούς δραστηριότητας από το να μεταφερθεί κατά μήκους του άξονα. Ο δεύτερος μηχανισμός χαρακτηρίζει την αντιδρομική εισβολή στο σώμα σαν αιτία παρεμπόδισης της αυθόρμητης εκφόρτισης του νευρώνα λόγω της ανερέθιστης περιόδου η οποία συσχετίζεται με τέτοιου είδους δραστηριότητα. Και στις δύο περιπτώσεις, η ανώμαλη δραστηριότητα αντικαθιστάται από ένα πιο κανονικό μοτίβο εκφόρτισης. Παρ’όλο που το τονικό, υψηλής συχνότητας αυτό μοτίβο πυροδότησης δεν θεωρείται φυσιολογικό, φαινομενικά στερείται πληροφοριακού περιεχομένου. Η προκύπτουσα «αλλοίωση της πληροφορίας» μπορεί με αυτό τον τρόπο να αποτρέψει την παθολογική δραστηριότητα από το να μεταφερθεί και να ενισχυθεί στο εσωτερικό του ασθητηριοκινητικού δικτύου (Grill et al, 2004).

Η ανάλυση των πειραματικών δεδομένων από την εφαρμογή της DBS υποστηρίζουν την αντίληψη που θέλει το νευρωνικό μοτίβο πυροδότησης να είναι καθοριστικότερος παράγοντας της παθολογικής κατάστασης και των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της HFS DBS από το νευρωνικό ρυθμό πυροδότησης (Montgomery and Baker, 2000; Vitek, 2002; Lozano et al, 2002). Όπως έχει αναφερθεί και στο 2^{ο} κεφάλαιο, πέραν των αλλαγών στο μέσο ρυθμό πυροδότησης και την ανωμαλία της νευρωνικής εκφόρτισης στα βασικά γάγγλια, η νόσος του Parkinson χαρακτηρίζεται επίσης από την ανάπτυξη ρυθμικής ταλαντωτικής δραστηριότητας και πιο συγκεκριμένα συγχρονισμένης ξεσπασματικής δραστηριότητας κυρίως μεταξύ STN και GPe, στην οποία κυριαρχούν οι συχνότητες ταλάντωσης στη βήτα περιοχή συχνοτήτων. Η υψηλής συχνότητας διέγερση φαίνεται να μειώνει τις παθολογικές αυτές ταλαντώσεις. Η HFS (>70 Hz) DBS στον STN έχει δειχθεί ότι μειώνει τις ταλαντώσεις στη βήτα περιοχή συχνοτήτων στην ωχρά σφαίρα παρκινσονιακών ασθενών με ένα τρόπο παρόμοιο με αυτόν της χορήγησης ντοπαμίνης ενώ αντίθετα η DBS στα 25 Hz προκάλεσε την αύξηση των ταλαντώσεων αυτών (Brown et al., 2004). Επιπρόσθετα, η υψηλής συχνότητας DBS στον STN στα 130 Hz ή 185 Hz εξασθένησε τις ταλαντώσεις στη βήτα περιοχή συχνοτήτων στον STN σε παρκινσονιακούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου αμέσως μετά τη διακοπή της DBS (Wingeier et al., 2006; Foffani et al., 2006). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε πιθήκους μετά απο αγωγή με MPTP στους οποίους έγινε κατορθωτή η καταγραφή της δραστηριότητας μεμονωμένων μονάδων κατά τη διάρκεια της HFS στον STN. Το ποσοστό των μεμονωμένων ταλαντωτικών νευρώνων του STN μειώθηκε από το 37% ακριβώς πριν την HFS στο 12% κατά τη διάρκεια της HFS ενώ επέστρεψε στο 35% σε 3 λεπτά μετά το πέρας της HFS (Meissner et al., 2005).

Η υψηλής συχνότητα DBS έχει βρεθεί επίσης να μειώνει και να καταστέλει την παθολογική συγχρονισμένη ξεσπασματική δραστηριότητα στα βασικά γάγγλια και το θάλαμο. Το ποσοστό των κυττάρων στην SNr τα οποία συνεισφέρουν στη ξεσπασματική δραστηριότητα η οποία αυξήθηκε από το 60% στο 90% μετά από νευροληπτικές ενέσεις σε αρουραίους, μειώθηκε στο 62% κατά τη διάρκεια την υψηλής συχνότητας διέγερσης στον STN (Degos et al., 2005). Παρόμοια, η συχνότητα και η διάρκεια των θαλαμικών ξεσπασμάτων μειώθηκαν σαν απόκριση στην HFS της GPi σε πιθήκους (Anderson et al., 2003). Προσομοιώσεις μοντελοποιημένων θαλαμοφλοιικών νευρώνων κατά τη διάρκεια διέγερσης στα 130 Hz και 65 Hz υποδεικνύουν επίσης ότι τα ενδογενή ξεσπάσματα διακόπτονται περισσότερο σε συχνότητες DBS 130 Hz παρά σε 65 Hz (Birdino et al., 2007). Ωστόσο, καταγραφές μεμονωμένων κυττάρων στον STN παρκινσονιακών υποκειμένων εισηγούνται ότι τα σώματα των νευρώνων στον STN δύνανται να αποκρίνονται με περισσότερα ξεσπάσματα κατά τη διάρκεια της DBS στον STN (Welter et al., 2004), ενώ πειράματα σε φέτες εγκεφαλικού ιστού που περιείχαν

κομμάτια STN αρουραίων υπέδειξαν ότι η HFS στον STN παρήγε σταθερή ξεσπασματική δραστηριότητα σε κάποιους από τους νευρώνες του STN με τα διαστήματα μεταξύ των αιχμών στο εσωτερικό των ξεσπασμάτων να είναι φασικά συνδεδεμένα με τη συχνότητα της διέγερσης (Garcia et al., 2005).

Όλα τα παραπάνω δεδομένα παρέχουν ένα ισχυρό υπόβαθρο και στοιχειοθετούν με επιτυχία την υπόθεση που θέλει τις αλλαγές στο μοτίβο της νευρωνικής δραστηριότητας κατά την DBS να είναι πιο σημαντικές όσον αφορά στους θεραπευτικούς της μηχανισμούς από τις αλλαγές στο ρυθμό της νευρωνικής δραστηριότητας.

Κεφάλαιο 4ο

Θάλαμος και νόσος του Parkinson

4.1 Θάλαμος: η ανατομία, οι συνδέσεις και ο ρόλος του στο ευρύτερο υποφλοιϊκό κύκλωμα

Ο θάλαμος αποτελεί όπως αναφέρθηκε και στα προηγούμενα, μαζί με τα βασικά γάγγλια και το φλοιό μέρος του κυκλώματος που φαίνεται να ελέγχει ανάμεσα σε άλλα την σωστή εκτέλεση των εκούσιων κινήσεων. Μέχρι τώρα ο θάλαμος έχει παρουσιαστεί απλά, σαν ένας πυρήνας αναμετάδοσης των σημάτων που προέρχονται από τα βασικά γάγγλια στο φλοιό. Σύμφωνα και με τη θεώρηση του άμεσου-έμμεσου μονοπατιού ο ρόλος του θαλάμου περιορίζεται στη ρύθμιση της ενεργοποίησης διάφορων φλοιϊκών περιοχών ανάλογα με την (GABAεργική) είσοδο που λαμβάνει το πρόσθιο και πλευρικό τμήμα του (ventral lateral (VL), ventral anterior (VA)) καθώς και το σύμπλεγμα CM-Pf (centromedian-parafascicular) από τους πυρήνες εξόδου των βασικών γαγγλίων, ερμηνεία βέβαια η οποία πλέον θεωρείται ως τεράστια υπεραπλούστευση. Η εκ φύσεως πολύπλοκη λειτουργία του καθώς και το συνοθύλευμα μικρότερων πυρήνων οι οποίοι αποτελούν το θάλαμο (50-60) έχουν αποτρέψει την πλήρη ενσωμάτωσή του σε μοντέλα των βασικών γαγγλίων, η πλειοψηφία των οποίων αρκείται στο να περιορίζει το ρόλο του στην αναμετάδοση των σημάτων από τα βασικά γάγγλια στο φλοιό. Από λειτουργικής πλευράς οι θαλαμικοί πυρήνες μπορούν να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τους συγκεκριμένους πυρήνες αναμετάδοσης (VA, VL και CM-Pf) και τους πυρήνες συσχέτισης (ή μη συγκεκριμένους πυρήνες) οι οποίοι εντάσσονται στον θαλαμικό δικτυωτό πυρήνα (Thalamic reticular nucleus, TRN).

Το θαλαμοφλοιϊκό μονοπάτι αποτελεί την τελευταία σύνδεση στο κύκλωμα που σχηματίζεται από το φλοιό, τα βασικά γάγγλια και το θάλαμο και συχνά αντιμετωπίζεται απλά σαν μια μονοδρομική αναμεταδοτική σύνδεση. Εν τούτοις το φύσει γλουταμινεργικό αυτό μονοπάτι ξεφεύγει λειτουργικά από την απλή παθητική μεταφορά πληροφορίας και φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση νευρωνικών φλοϊικών συνόλων μέσω των μη αμοιβαίων συνδέσεών του με το φλοιό. Αυτό συμβαίνει με δύο τρόπους. Κατ΄αρχήν, ο θάλαμος προβάλει σε διαφορετικά στρώματα του φλοιού. Έτσι, ενώ ο θάλαμος λαμβάνει είσοδο από τα βαθιά φλοιϊκά στρώματα , η θαλαμική προβολή στο φλοιό από τους πυρήνες αναμετάδοσης τερματίζει σε επιφανειακά, μεσαία και βαθιά στρώματα (I/II, III/IV και V) (McFarland and Haber, 2002). Οι προβολές οι οποίες τερματίζουν στο στρώμα V σχηματίζουν άμεσους θαλαμο-φλοιοθαλαμικούς και θαλαμο-φλοιο-

ραβδωτοσωματικούς βρόγχους, διατηρώντας με αυτό τον τρόπο την πληροφορία η οποία επεξεργάζεται από τον θάλαμο σε καθένα από τα συγκεκριμένα κυκλώματα φλοιού-βασικών γαγγλίων, ενώ οι θαλαμοφλοιϊκές προβολές στα επιφανειακά στρώματα έχουν καίριο ρόλο στην ενδοφλοιϊκή επεξεργασία. Επιπρόσθετα, ενώ οι φλοιοθαλαμικές προβολές στους συγκεκριμένους πυρήνες αναμετάδοσης θεωρείται ότι ακολουθούν ένα γενικό κανόνα αμοιβαιότητας, οι φλοιοθαλαμικές συνδέσεις στους VA/VL και στις κεντρικές περιοχές του MD (Medial Dorsalis) πυρήνα είναι πιο εκτεταμένες από τις υπόλοιπες θαλαμοφλοιϊκές προβολές (Sherman and Guillery, 1996; Deschenes et al., 1998). Επιπλέον, αυτές οι προβολές προέρχονται από περιοχές οι οποίες δεν εννευρώνονται από τις ίδιες θαλαμικές περιοχές, γεγονός που καταδεικνύει μη αμοιβαίες φλοιοθαλαμικές προβολές στους συγκεκριμένους πυρήνες. Παρόλο που κάθε θαλαμικός πυρήνας σύμφωνα και με το μοντέλο των διαχωρισμένων μονοπατιών που περιγράφηκε προηγουμένως, ολοκληρώνει το διαχωρισμένο κύκλωμα φλοιού βασικών γαγγλίων, η μη αμοιβαία σύνδεση προέρχεται από μια λειτουργικά ξεχωριστή και διαχωρισμένη περιοχή του μετωπιαίου φλοιού. Για παράδειγμα το κεντρικό τμήμα του MD παρουσιάζει αμοιβαίες συνδέσεις με τις πλευρικές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού καθώς και μια μη αμοιβαία είσοδο από τις κεντρικές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού. Με αυτό τον τρόπο, μπορεί να επιτευχθεί η δυνατότητα μετάδοσης πληροφορίας μεταξύ των διαχωρισμένων μονοπατιών μέσω των θαλαμικών συνδέσεων τόσο εξαιτίας της οργάνωσης των προβολών σε διαφορετικά στρώματα του φλοιού όσο και των μη αμοιβαίων φλοιοθαλαμικών μονοπατιών.

Επιπρόσθετα από την παροχή σημαντικών φλοιϊκών μηχανισμών ανάδρασης, έχει επιβεβαιωθεί η ύπαρξη μιας πυκνής θαλαμικής προβολής στο ραβδωτό σώμα (Smith et al., 2009). Οι midline και κινητικοί πυρήνες του θαλάμου παρέχουν απευθείας ανάδραση μέσω παράπλευρων προβολών στις ραβδοσωματικές περιοχές, καθιστώντας δυνατή τη διαμόρφωση της φλοιϊκής πληροφορίας σε αυτές. Οι προβολές αυτές ρυθμίζονται από τα ντοπαμινεργικά τερματικά στο ραβδωτό σώμα. Παρόλα αυτά η κύρια πηγή της θαλαμικής ρύθμισης προέρχεται από το CM-Pf σύμπλεγμα το οποίο παρέχει μαζική γλουταμινεργική είσοδο σε όλο το ραβδωτό σώμα, είσοδος η οποία είναι ανεξάρτητη της ρύθμισης ντοπαμίνης. Αυτή η ανεξάρτητη ρύθμιση φαίνεται να παρέχει πληροφορία και ανάδραση στα βασικά γάγγλια.

Όσον αφορά τη μορφολειτουργική οργάνωση των βασικών γαγγλίων, ένα εξαιρετικά σημαντικό εύρημα αποτελεί η ύπαρξη περιοχών σύγκλισης των συστημάτων εισόδου και εξόδου των βασικών γαγγλίων στο εσωτερικό του θαλάμου. Τα ανατομικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση που θέλει την έξοδο των βασικών γαγγλίων να συμμετέχει πιθανόν σε υποφλοιϊκά κυκλώματα ανάδρασης μέσω των προβολών από το θάλαμο στο ραβδωτό σώμα. Ιδιαίτερα ελκυστική παρουσιάζεται η ιδέα που προβλέπει ότι το τελικό αποτέλεσμα της

επεξεργασίας των βασικών γαγγλίων μπορεί να μεταφερθεί είτε απευθείας στον εγκεφαλικό φλοιό μέσω των θαλαμικών πυρήνων αναμετάδοσης είτε να σταλεί πίσω στα ίδια τα βασικά γάγγλια στο επίπεδο του ραβδωτού σώματος μέσω του θαλαμο-ραβδωτοσωματικού μονοπατιού. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα αυτή η πληροφορία η οποία έχει ήδη επεξεργαστεί διαμέσου των βασικών γαγγλίων να μεταφέρεται και στο φλοιό και στο ραβδωτό σώμα με τη χρήση των θαλαμικών κυττάρων τα οποία προβάλουν και στις δύο αυτές περιοχές με τη μορφή παράπλευρων προβολών.

Αυτά τα κυκλώματα ανάδρασης των βασικών γαγγλίων διαμέσου του θαλάμου δύνανται να αντιπροσωπέυουν με αυτό τον τρόπο, τη συνέχεια των παράλληλων κυκλωμάτων σε υποφλοιϊκό επίπεδο, γεγονός το οποίο αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ως τον τρόπο με τον οποίο η πληροφορία επεξεργάζεται διαμέσου του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων. Ωστόσο, ορισμένος βαθμός αλληλεπίδρασης μεταξύ των παράλληλων αυτών κυκλωμάτων που φτάνουν στο θάλαμο μπορεί να λαμβάνει χώρα σε θαλαμικό επίπεδο, είτε μέσω ενδονευρώνων είτε πιθανότερα μέσω του TRN.

Με ή χωρίς αλληλεπίδραση σε θαλαμικό επίπεδο της πληροφορίας εξόδου των βασικών γαγγλίων η οποία φτάνει στο θάλαμο διαμέσου παράλληλων ή συγκλίνοντων διαδρομών, αυτά τα κυκλώματα ανάδρασης των βασικών γαγγλίων διαμέσου του θαλάμου ίσως αντιπροσωπεύουν ένα εναλλακτικό τρόπο ενδο-ραβδοσωματικής επικοινωνίας. Για την ακρίβεια, κάποια ανατομικά δεδομένα δείχνουν ότι η έξοδος των βασικών γαγγλίων φτάνει στις θαλαμικές εκείνες περιοχές οι οποίες είναι κατειλημμένες από θαλαμο-ραβδοσωματικούς νευρώνες οι οποίοι προβάλουν σε διαφορετικά τμήματα του ραβδωτού σώματος. Έτσι, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η έξοδος των βασικών γαγγλίων η οποία αφορά ένα συγκεκριμένο μέρος του ραβδωτού σώματος μπορεί να επηρεάζει, μέσω του θαλάμου, επιπρόσθετες περιοχές του ραβδωτού σώματος και πιθανόν να ενισχύει την συνολική απόκριση των βασικών γαγγλίων στο φλοιό και/ή το εγκεφαλικό στέλεχος.

Τέλος, ο TRN ίσως να διαδραματίζει επίσης μείζονα ρόλο στη δημιουργία κυκλωμάτων ανάδρασης των βασικών γαγγλίων διαμέσου του θαλάμου. Οι συνδέσεις μεταξύ ωχράς σφαίρας-TRN και μέλαινας ουσίας-TRN μπορεί να έχουν τη συνολική επίδραση της αναστολής ή της ενεργοποίησης διαφορετικών νευρώνων στον TRN ανάλογα με με την φλοιο-ραβδοσωματκή ευόδωση. Μια άλλη πιθανότητα είναι τα κύτταρα του TRN να επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τους θαλαμοφλοιϊκούς και θαλαμοραβδοσωματικούς νευρώνες ή ακόμα και ολόκληρες ομάδες κυττάρων στο εσωτερικό των θαλαμικών αυτών ομάδων.

4.2 Παθολογία της θαλαμικής λειτουργίας και νόσος του Parkinson

Όπως έχει ήδη γίνει κατανοητό από τα προηγούμενα κεφάλαια, η δυναμική δραστηριότητα των κινητικών κυκλωμάτων υπόκειται σε αλλαγές οι οποίες αντικατοπτρίζονται στα κινητικά συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τη νόσο του Parkinson όπως το τρέμουλο σε κατάσταση ηρεμίας η βραδυκινησία και η ακαμψία. Από τα συμπτώματα αυτά, το τρέμουλο σε κατάσταση ηρεμίας έχει συνδεθεί με ελαφρές θαλαμικές ανωμαλίες ενώ ανταποκρίνεται στη νευροχειρουργική στη δομή αυτή. Σε παρκινσονιακούς ασθενείς με κυρίαρχο το σύμπτωμα του τρέμουλου έχουν παρατηρηθεί δομικές αλλαγές στον VLp (Ventral posterior) πυρήνα και υπερμεταβολισμός στον VLa (Ventral lateral) (Kassubek et al., 2002), ενώ η στοχοποίηση του ενδιάμεσου κοιλιακού τμήματος του VLp τόσο για αφαίρεση όσο και για υψηλής συχνότητας διέγερση, είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του τρέμουλου (Gross et al., 2004). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν μια μείωση στον μεταφορέα σεροτονίνης στον θάλαμο των παρκινσονιακών ασθενών με σοβαρή εμφάνιση τρέμουλου(Caretti et al., 2008) καθώς και μια αλλαγή στο συνολικό σχήμα του θαλάμου σε ασθενείς με τη νόσο (McKeown et al., 2008) γεγονός που αντικατοπτρίζει υποβόσκουσες δομικές αλλαγές. Παρόλο που οι μελέτες αυτές υπογραμμίζουν το ότι οι ελαφρές δομικές ανωμαλίες στις κινητικές περιοχές του θαλάμου αποτελούν τη βάση μιας λειτουργικής αλλαγής, οι περιοχές αυτές δεν είναι οι μόνες οι οποίες επηρεάζονται κατά τη νόσο του Parkinson. Επιπρόσθετα στις ελαφρές αυτές αλλαγές, υπάρχει μια εμφανής παθολογία στις intralaminar και midline περιοχές του θαλάμου σε παρκινσονικούς ασθενείς οι οποίες εντοπίστηκαν μεταθανάτια.

Μέσα από ένα σύνολο μελετών έχει δειχθεί ότι οι εσωτερικές αλλαγές στον κινητικό θάλαμο επηρεάζουν σημαντικά την κινητική διέγερση του φλοιού πολλαπλασιάζοντας την ένταση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson. Υπάρχουν σημαντικές προοοδευτικές νευροεκφυλιστικές αλλαγές στις κινητικές και midline περιοχές του θαλάμου σε παρκινσονιακούς ασθενείς (Π4-1) γεγονός που καταδεικνύει τον κεντρικό ρόλο του θαλάμου στην παθοφυσιολογία της νόσου και αναιρεί τον περιορισμό του στην αναμετάδοση παθολογικών σημάτων από το στερούμενο ντοπαμίνης ραβδωτό σώμα στις κινητικές περιοχές του φλοιού.

Ο μεγαλύτερος εκφυλισμός συμβαίνει στην θαλαμική ανάδραση στα βασικά γάγγλια. Το σύμπλεγμα CM/Pf παρέχει σημαντική γλουταμεργική ανάδραση από το θάλαμο στα βασικά γάγγλια μέσω ενός μονοπατιού ιδιαίτερα διογκωμένο στους ανθρώπους. Ο θαλαμικός εκφυλισμός κατά τη νόσο του Parkinson συγκεντρώνεται στο CM/Pf σύμπλεγμα (Π4-1). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η συστηματική χορήγηση MPTP προκαλεί, εκτός από απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στην SNc, επιλεκτικό εκφυλισμό των θαλαμικών αυτών περιοχών (Aymerich et al., 2006). Στους εναπομείναντες νευρώνες του CM/PF παρατηρείται

μια αντισταθμιστική αυξημένη δραστηριότητα, με τις βλάβες αυτές να μειώνουν ανεξάρτητα τη νευρωνική δραστηριότητα στα βασικά γάγγλια. Οι αλλαγές αυτές θεωρείται ότι αντισταθμίζουν αρχικά τις επιδράσεις της ντοπαμινεργικής βλάβης στα μονοπάτια των βασικών γαγγλίων, ωστόσο μεταβάλουν σημαντικά τον συγχρονισμό της ροής πληροφορίας στα μονοπάτια αυτά επηρεάζοντας αρνητικά την κινητική λειτουργία (Zaidel et al., 2009). Με αυτό τον τρόπο ο θαλαμικός εκφυλισμός συμβάλει απευθείας στα κλινικά συμπτώματα που παρατηρούνται κατά τη νόσο του Parkinson.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα που παρουσιάζει τη διατήρηση της θαλαμικής ανάδρασης στα βασικά γάγγλια σαν πιθανή συνεισφορά στη δυστονία που παρουσιάζεται κατά τη νόσο του Parkinson, ένα χαρακτηριστικό το οποίο απαιτεί ενεργοποίηση του κινητικού φλοιού. Οι παρκινσονιακοί ασθενείς με δυστονία παρουσίασαν λιγότερο δίπλευρο εκφυλισμό στον CM (Centromedian) από εκείνους χωρίς δυστονία (Truong et al., 2009). Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με δυστονία έδειξαν αυξημένη θαλαμική δραστηριότητα (Suzuki et al., 2007). Η διατήρηση των CM μονοπατιών συγκεκριμένα, οδηγεί σε μια σχετική αύξηση της δραστηριότητας του CM, αυξάνοντας τη δραστηριότητα στο άμεσο μονοπάτι των βασικών γαγγλίων καθώς και αυτήν του πρωτεύοντος κινητικού φλοιού στους παρκινσονιακούς ασθενείς. Αυτό συνάδει με τις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των ασθενών με δυστονία και των ασθενών αποκλειστικά με νόσο του Parkinson (Tang et al., 2007).

Μια ακόμα περιοχή με νευρικές απώλειες κατά τη νόσο του Parkinson είναι η CL (Central Lateral) περιοχή του θαλάμου. Η περιοχή αυτή θεωρείται ότι εμπλέκεται στις λειτουργίες της προσοχής, της υπνηλίας, της μνήμης και της γνωστικής ευαισθητοποίησης (Van der Werf et al., 2002). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επιδυκνύει ο εντοπισμός παρόμοιου εκφυλισμού στο CM/Pf και στον CL σε ασθενείς με κρανιακές κακώσεις οι οποίοι βρίσκονται σε κατάσταση φυτού, κλινικό χαρακτηριστικό το οποίο είναι ξεκάθαρα διαχωρισμένο από τα χαρακτηριστικά τα οποία παρατηρούνται κατά τη νόσο του Parkinson. Η παράμεση αρτηρία τροφοδοτεί τους πυρήνες αυτούς και η φραγή του αγγείου αυτού και ο εκφυλισμός των πυρήνων αυτών οδηγεί σε καθοριστικές αλλαγές στην εγρήγορση και πιο συγκεκριμένα σε μειωμένα και κυμαινόμενα επίπεδα συνειδητότητας (Schmahmann, 2003). Κατά τη νόσο του Parkinson η σοβαρότητα του εκφυλισμού στον CL συνδέεται με την εμφάνιση της άνοιας μέσω των σημαντικών προβολών του στο πρόσθιο προσαγώγιο και τον προμετωπιαίο φλοιό. Εάν οι φλοιϊκες και θαλαμικές προβολές από τις δύο αυτές περιοχές υποστούν σημαντική μείωση, θα μπορούσε να προκληθεί απώλεια της συνειδητότητας. Υποθέτοντας ακόμα, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η παθολογία στις περιοχές αυτές θα μπορούσε να συνεισφέρει στις καταγεγραμμένες διακυμάνσεις της γνωστικής λειτουργίας οι οποίες αυξάνονται με την εξέλιξη της ασθένειας.

Πίνακας Π4-1: *Ο θαλαμικός εκφυλισμός κατά τη νόσο του Parkinson όπως προκύπτει από τις μελέτες των Truong et al. (2007), Brooks and Halliday (2009), Henderson et al. (2000) και Halliday et al. (2005).*

Θαλαμική περιοχή	Αριθμός νευρώνων σε 24 υγιείς ασθενείς $(\times 10^4)$	Αριθμός νευρώνων σε 37 παρκινσονιακοί ασθενείς $(\times 10^4)$	Ποσοστό εκφυλισμού (%)
VLp (Ventral posterior)	142	136	Ασήμαντο
VA (Ventral Anterior)	124	91	Ασήμαντο
VLa (Ventral lateral)	40	44	Ασήμαντο
AD (Anterior Dorsal)	2.0	1.9	Ασήμαντο
Pt (Parataenial)	3.9	1.8	54
Pv (Paraventricular)	19.6	16.3	Ασήμαντο
CU (Cuccular)	9.0	4.3	52
CL (Central Lateral)	20.6	14.3	31
CeM (Central Median)	11.5	9.1	Ασήμαντο
CM/Pf (Centromedian/Parafascicular)	87	42	52
AP (Anterior Principal)	52	51	Ασήμαντο
MD (Mediodorsal)	306	296	Ασήμαντο

Συμπερασματικά, γίνεται σαφές μέσα από τις μελέτες αυτές ότι η παθολογία στο εσωτερικό του θαλάμου συνεισφέρει τόσο στα αρχικά όσο και στα μετέπειτα κλινικά συμπτώματα τα οποία διέπουν τη νόσο του Parkinson. Τα ευρήματα των μελετών αυτών αλλάζουν σε μεγάλο βαθμό την αντίληψη μας για την παθολογία η οποία οδηγεί στα συμπτώματα της νόσου, η οποία δείχνει να συσχετίζεται με την ενδοθαλαμική παθολογική λειτουργία.

Κεφάλαιο 5^{ο}

Μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου των βασικών γαγγλίων

5.1 Φασματική κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων

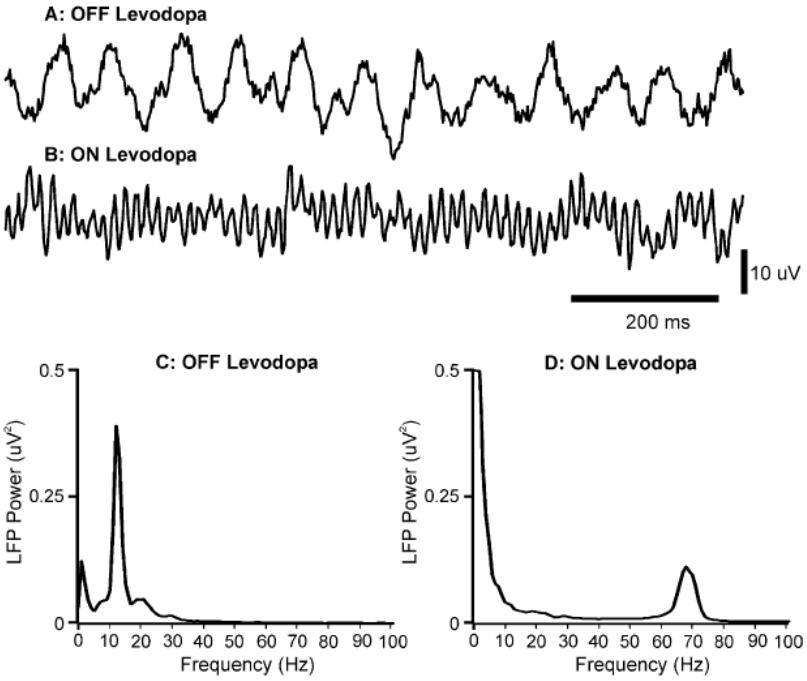
Ήδη στο 2^{ο} κεφάλαιο αναφέρθηκε η σημασία και ο ρόλος των συγχρονισμένων ταλαντώσεων στα νευρωνικά στοιχεία των βασικών γαγγλίων καθώς και η άμεση σύνδεσή τους με την παθοφυσιολογία του πυρηνικού αυτού συμπλέγματος και την εμφάνιση της νόσου του Πάρκινσον. Μικροηλεκτροδιακές καταγραφές από τον STN υπό τη μορφή δυναμικών τοπικού πεδίου,οι οποίες λαμβάνουν χώρα στα πλαίσια της διαδικασίας βελτιστοποίησης της επιλογής της τελικής θέσης για την εμφύτευση του ηλεκτροδίου διέγερσης της DBS, αποκάλυψαν μια εξέχουσα χαρακτηριστική κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων του φάσματος ισχύος των LFPs σημάτων του STN (Σχήμα Σ5-1). Αν και τα αίτια εμφάνισης της κορυφής αυτής δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, αυτή θεωρείται ότι προκύπτει σαν προβολή εκτεταμένων συγχρονισμένων νευρωνικών ταλαντώσεων των υποκείμενων νευρωνικών συστατικών στη βήτα περιοχή συχνοτήτων. Οι ταλαντώσεις αυτές κυριαρχούν σε παρκινσονιακούς ασθενείς οι οποίοι στερούνται φαρμακευτικής αγωγής ενώ πιστεύεται ότι είναι αντιστρόφως ανάλογες με την ικανότητα των βασικών γαγγλίων να επεξεργάζονται την κινητική πληροφορία (Brown and Williams, 2005).

Έχει δειχθεί πειραματικά μέσω κλινικών ερευνών ότι το ύψος της φασματικής αυτής κορυφής μειώνεται ή ακόμα και μηδενίζεται ως απόκριση στη ντοπαμινεργική θεραπεία (Kuhn et al., 2006; Wingeier et al., 2006) και ότι το γεγονός αυτό είναι συνυφασμένο με την εξομάλυνση των συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον.

Ένα αρκετά ενδιαφέρον χαρακτηριστικό της ταλαντωτικής δραστηριότητας των δυναμικών τοπικού πεδίου και του συσχετισμού της με την κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων του STN που προέκυψε από τη θεώρηση κάποιων μικροηλεκτροδιακών καταγραφών σε διαφορετικούς ασθενείς στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής του Δρ. Τσιρογιάννη (Tsirogiannis et al., 2010) αποτελεί το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης της κορυφής αν και παρέμενε σταθερή στις διαφορετικές καταγραφές ενός ασθενούς (σε αυτές που παρουσίαζαν κορυφή), διέφερε από ασθενή σε ασθενή. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στην υπόθεση ότι το σημείο εμφάνισης της φασματικής κορυφής ίσως να εξαρτάται από τα ανατομικά

και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς ή/και από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η νόσος.

Όπως γίνεται αντιληπτό λοιπόν, η φασματική κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη τόσο με την εμφάνιση της νόσου όσο και με την αποτελεσματική αντιμετώπισή της. Τα διαθέσιμα στοιχεία είναι αρκετά για να μας οδηγήσουν σε ένα σχετικά ασφαλές συμπέρασμα: η παρουσία της φασματικής κορυφής συνεπάγεται εμφάνιση Παρκινσονισμού ενώ η μείωση του ύψους της καταδεικνύει τον κατευνασμό των συμπτωμάτων της νόσου. Η παραδοχή αυτή θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια στην εφαρμογή ενός μοντέλου πληθυσμιακού επιπέδου που προσομοιώνει τη λειτουργία του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων σε φυσιολογική κατάσταση, σε παθοφυσιολογική κατάσταση καθώς και κατά την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον STN.



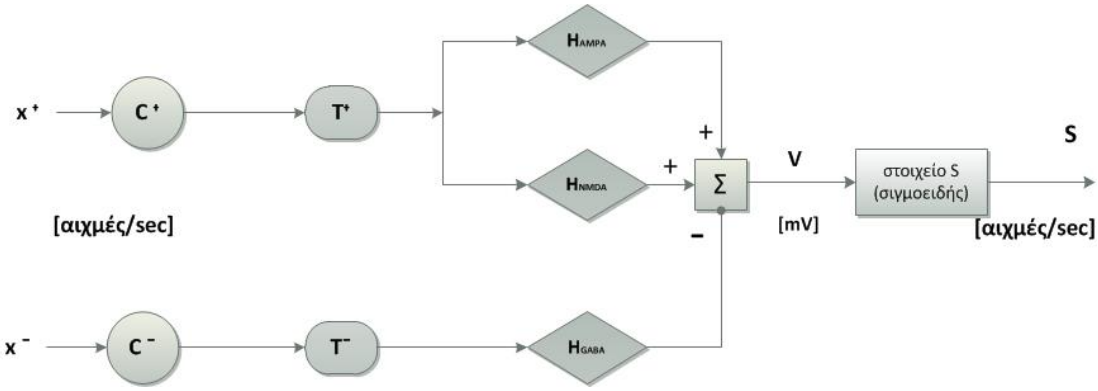
Σχήμα Σ5-1: *LFP στον STN ενός ασθενούς πάσχοντα από τη νόσο του Πάρκινσον. (A): LFP μετά από ολονύκτια στέρηση φαρμακευτικής αγωγής. (B): LFP μετά από χορήγηση λεβοντόπα. (C): Φάσμα ισχύος LFP μετά από ολονύκτια στέρηση φαρμακευτικής αγωγής. (D): Φάσμα ισχύος LFP μετά από χορήγηση λεβοντόπα. (Πηγή: Brown and Williams, 2005)*

5.2 Αρχιτεκτονική πληθυσμιακού επιπέδου

Τα φυσιολογικά βασισμένα μαθηματικά μοντέλα επιτρέπουν την μελέτη ηλεκτροφυσιολογικών φαινομένων σε όχι μόνο ποιοτικούς αλλά και σε ποσοτικούς όρους, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την καλύτερη αποσαφήνιση των υποκείμενων μηχανισμών. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου των βασικών γαγγλίων το οποίο αναπτύχθηκε στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής του κ. Γεώργιου Τσιρογιάννη με τίτλο «Ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων βιολογικών νευρωνικών δικτύων για τη μελέτη του ρόλου της ισχύος διασύνδεσης των νευρώνων». Βάση του μοντέλου αυτού αποτελεί ο φορμαλισμός πληθυσμιακού επιπέδου, η μαθηματική περιγραφή του οποίου είχε αρχικά γίνει από τους Lopez da Silva et al. (1974, 1976) για τη μελέτη των μηχανισμών παραγωγής του ρυθμού άλφα στο φλοιό. Τέτοιου είδους μοντέλα πληθυσμιακού επιπέδου έχουν ως βάση τη γενικότερη ιδέα σύμφωνα με την οποία η γενική λειτουργία ενός πολυπληθούς αριθμού γειτονικών νευρώνων που εντάσσονται στον ίδιο πυρήνα ή περιοχή του εγκεφάλου, μπορεί να συνοψιστεί στα χαρακτηριστικά μίας και μόνο ομογενούς δομής, ιδιότητα που τα καθιστά συμβατά με τα δυναμικά τοπικού πεδίου ως προς το επίπεδο περιγραφής των λειτουργιών των προς εξέταση δομών του εγκεφάλου (Tsirogiannis et al., 2010).

Ένα μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου παρουσιάζει πλεονέκτημα έναντι των μοντέλων νευρωνικού δικτύου, τα οποία έχουν τη μερίδα του λέοντος όσον αφορά στη χρήση τους σε υπολογιστικές μελέτες των βασικών γαγγλίων, στο ότι μπορεί να προβλέψει μεγάλης κλίμακας ιδιότητες των νευρωνικών συνόλων και να εκτιμήσει απευθείας την εξάρτησή τους από την ισχύ διασύνδεσης μεταξύ των πληθυσμών. Επιπλέον, τα μοντέλα πληθυσμιακού επιπέδου έχουν συγκριτικά λιγότερες παραμέτρους και μπορούν να εφαρμοστούν για ένα μεγαλύτερο αριθμό πληθυσμών και συνδέσεων χωρίς αυτό να οδηγεί σε υπερβολικά σύνθετο σύνολο εξισώσεων ή σε εκτεταμένες υπολογιστικές απαιτήσεις, καθιστώντας την εξαγωγή αριθμητικών και αναλυτικών αποτελεσμάτων πιο εύκολη.

Το γενικό διάγραμμα της αρχιτεκτονικής του μοντέλου απεικονίζεται στο σχήμα Σ5-2 για έναν μόνο πληθυσμό ο οποίος λαμβάνει μία ευοδωτική (x^{+}) και μία ανασταλτική (x^{-}) είσοδο, κάθε μία εκ των οποίων αντιπροσωπεύει το μέσο ρυθμό πυροδότησης του αντίστοιχου προσυναπτικού πληθυσμού και έχει ως μονάδα μέτρησης τις $^{\alpha\iota\chi\mu\acute{\varepsilon}\varsigma}/_{sec}$. Οι είσοδοι αυτές ακολούθως πολλαπλασιάζονται με ένα βαθμωτό συντελεστή (C^{+}και C^{-}αντίστοιχα) ο οποίος ενσωματώνει τον αριθμό των φυσικών συναπτικών συνδέσεων μεταξύ προσυναπτικού και μετασυναπτικού πληθυσμού, με το γινόμενο να αντιπροσωπεύει την ευοδωτική και ανασταλτική επιρροή αντίστοιχα που δέχεται ο μετασυναπτικός από τον προσυναπτικό πληθυσμό. Οι επιρροές αυτές, αφού υποστούν μια χρονική καθυστέρηση (T^{+}, T^{-}) εξαιτίας του χρόνου που απαιτείται για την μετάδοση της δραστηριότητας από τον



Σχήμα Σ5-2: *Σχηματικό διάγραμμα της αρχιτεκτονικής του μοντέλου πληθυσμιακού επιπέδου για ένα μόνο πληθυσμό ο οποίος λαμβάνει μία ευοδωτική και μία ανασταλτική είσοδο από προσυναπτικές δομές και παράγει στην έξοδό του το μέσο ρυθμό πυροδότησης του πληθυσμού σε* $^{\boldsymbol{\alpha\iota\chi\mu\acute{\varepsilon}\varsigma}}/_{\boldsymbol{sec}}$. *(Πηγή: Tsirogiannis et al., 2010)*

ένα πληθυσμό στον άλλο μέσω των νευραξόνων (αξονική καθυστέρηση), μετατρέπονται σε μέσα μετασυναπτικά δυναμικά μέσω των στοιχείων Η τα οποία συγκεντρώνουν όλες τις πραγματικές προσυναπτικές και μετασυναπτικές διαμορφώσεις των συναπτικών δραστηριοτήτων.

Τα στοιχεία Η διαχωρίζονται σε 3 τύπους ανάλογα με τον τύπο υποδοχέα που χρησιμοποιούν για την παραγωγή του μετασυναπτικού δυναμικού: H_{AMPA} , H_{NMDA} για ευοδωτικές συνδέσεις και H_{GABA} για ανασταλτικές συνδέσεις. Η μετατροπή των εισόδων σε μετασυναπτικά δυναμικά από τα στοιχεία Η, ανεξάρτητα από τον τύπο του υποδοχέα, γίνεται μέσω της ακόλουθης δευτεροβάθμιας διαφορικής εξίσωσης

$$\ddot{H}(t) = ADCx(t-\tau) - 2D\dot{H}(t) - D^2H(t) \qquad \text{(E5-1)}$$

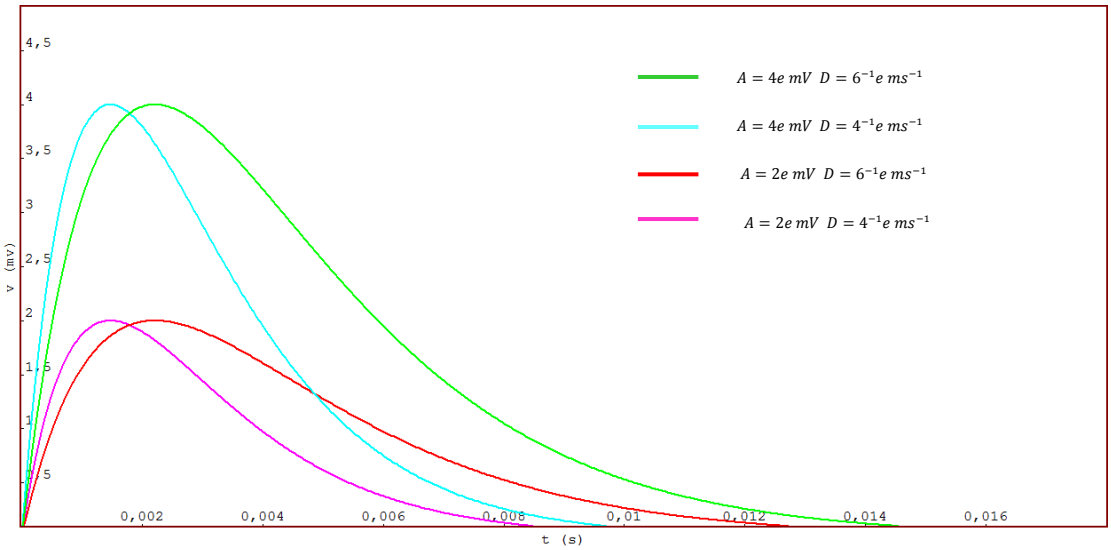
η οποία με τη χρήση της βοηθητικής μεταβλητής z(t) μπορεί να γραφεί σαν ένα σύστημα δύο πρωτοβάθμιων διαφορικών εξισώσεων διευκολύνοντας και απλοποιώντας την επίλυσή της ως εξής:

$$\left.\begin{aligned} \dot{H}(t) &= z(t) \\ z(t) &= ADCx(t-\tau) - 2Dz(t) - D^2H(t) \end{aligned}\right\} \qquad \text{(E5-2)}$$

Το μετασυναπτικό δυναμικό που προκύπτει από την (Ε5-1) έχει τη μορφή της συνάρτησης alpha

$$v(t) = ADte^{-Dt} \qquad \text{(E5-3)}$$

όπου $v(t)$ είναι το μετασυναπτικό δυναμικό που προκαλείται από μία προσυναπτική αιχμή τη χρονική στιγμή t=0 (Σ4-3) ενώ οι παράμετροι A και D είναι χαρακτηριστικοί της συνάρτησης του υποδοχέα και μπορούν να πάρουν διαφορετικές τιμές για τον καθένα (AMPA, NMDA και GABA). Το μέγιστο πλάτος του μετασυναπτικού δυναμικού είναι ανάλογο της παράμετρου A και ισούται με $A \cdot e$ όπου e η εκθετική σταθερά ενώ η σταθερά χρόνου είναι αντιστρόφως ανάλογη της παραμέτρου D και είναι ίση με $^{e}/_{D}$.



Σχήμα Σ5-3: *Η μορφή του μετασυναπτικού δυναμικού όπως αυτή προκύπτει από την Ε5-3 για διαφορετικές τιμές των παραμέτρων A και D.*

Το συνολικό μετασυναπτικό δυναμικό v (mV) που αντιστοιχεί στον κάθε πληθυσμό θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει το LFP σήμα το οποίο θα καταγραφόταν από τον πληθυσμό και προκύπτει από την άθροιση όλων των εξόδων των στοιχείων H, κατά την οποία οι ευοδωτικές συνδέσεις διατηρούν θετικό πρόσημο ενώ οι ανασταλτικές αρνητικό. Αναφορικά με το μοντέλο του σχήματος Σ5-2 έχουμε

$$v = H_{AMPA} + H_{NMDA} - H_{GABA} \qquad \text{(E5-4)}$$

Στο τελευταίο στάδιο επεξεργασίας του προτεινόμενου μοντέλου, το συνολικό μετασυναπτικό δυναμικό χρησιμοποιείται σαν είσοδος σε ένα σιγμοειδή μετασχηματισμό με σκοπό να παραχθεί ο μέσος ρυθμός πυροδότησης εξόδου του πληθυσμού σε $^{\alpha\iota\chi\mu\acute{\varepsilon}\varsigma}/_{sec}$. Ο σιγμοειδής μετασχηματισμός είναι ο ακόλουθος:

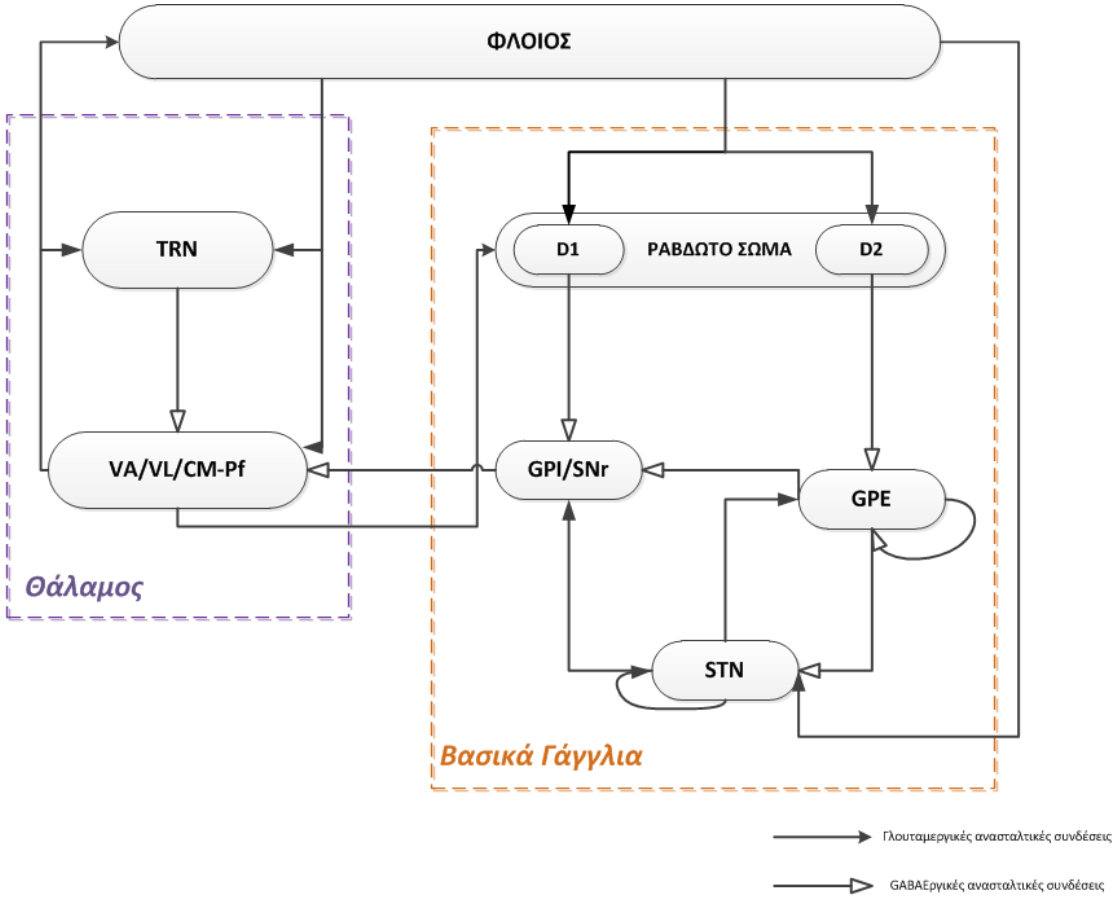
$$S = \frac{S_{max}}{1+e^{[k(v_h - v)]}} \quad \text{(E5-5)}$$

όπου

- S_{max}: ο ασυμπτωτικά μέγιστος ρυθμός πυροδότησης που μπορεί να επιτευχθεί από τον πληθυσμό
- *k:* η ευαισθησία του πληθυσμού σε αλλαγές του μετασυναπτικού δυναμικού
- v_h*:* η τιμή του μετασυναπτικού δυναμικού για την οποία ο ρυθμός πυροδότησης φτάνει στο μισό της μέγιστης τιμής του

5.3 Μοντελοποίηση και παραμετροποίηση του συστήματος των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου

Για τη μοντελοποίηση του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων έχει αναπτυχθεί ένα μοντέλο με βάση το σχεδιασμό που έγινε από τον Δρ. Τσιρογιάννη (Tsirogiannis et al., 2009) στον οποίο χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο αρχιτεκτονικής πληθυσμιακού επιπέδου το οποίο περιγράφηκε πιο πάνω. Κάθε πυρήνας στο μοντέλο αυτό αντιπροσωπεύεται από έναν ξεχωριστό πληθυσμό με εξαίρεση το ραβδωτό σώμα το οποίο χωρίζεται με βάση τους τύπους νευρώνων που περιέχει σε D1 και D2. Το μοντέλο περιλαμβάνει 4 από τους έξι πυρήνες των βασικών γαγγλίων καθώς παραλείπεται η SNc η οποία θεωρείται ότι διαδραματίζει έναν ρυθμιστικό ρόλο επηρεάζοντας τη φυσιολογία του συστήματος αποκλειστικά μέσω της παραγωγής ντοπαμίνης ενώ GPi και SNr μοντελοποιούνται σαν μία ενιαία δομή εξαιτίας των στενά συσχετισμένων εισόδων και εξόδων τους καθώς και της λειτουργικής τους ομοιότητας, αν και η απόκριση στην απώλεια ντοπαμινεργικών κυττάρων είναι πιο έντονα φανερή στην GPi. Όσον αφορά το θάλαμο, αυτός επιλέχθηκε να μοντελοποιηθεί βάσει των λειτουργικών χαρακτηριστικών του με δύο ξεχωριστούς πληθυσμούς: ένα σύμπλεγμα που περιλαμβάνει τους VA, VL και CM-Pf και τον TRN. Το σχηματικό διάγραμμα του μοντέλου το οποίο περιλαμβάνει τους πυρήνες των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου καθώς και τις συνδέσεις τους απεικονίζεται στο σχήμα Σ5-4.



Σχήμα Σ5-4: *Σχηματικό διάγραμμα του προτεινόμενου μοντέλου βασικών γαγγλίων και θαλάμου*

Η αρχική παραμετροποίηση του μοντέλου ούτως ώστε αυτό να εξομοιώνει τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων κατά τη φυσιολογική τους λειτουργία έγινε με βάση τις τιμές που αναφέρονται στη διατριβή του Δρ. Τσιρογιάννη. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως οι ιδιότητες κάθε πληθυσμού-πυρήνα συγκεντρώνονται στο σιγμοειδή μετασχηματισμό (Ε5-5) ενώ οι τιμές των παραμέτρων A_{AMPA}, D_{AMPA}, A_{NMDA}, D_{NMDA}, A_{GABA}, D_{GABA} παρέμειναν, για λόγους απλότητας οι ίδιες για όλα τα στοιχεία Η του μοντέλου. Σημειώνεται ότι η είσοδος στο σιγμοειδή μετασχηματισμό που αντιστοιχεί στη φλοιϊκή επεξεργασία προσομοιώνεται με μια Γκαουσιανή στοχαστική διαδικασία με μέσο ρυθμό πυροδότησης 3 Hz και μεταβλητότητα 1 Hz.

Όσον αφορά το μέγιστο ρυθμό πυροδότησης των πυρήνων αναμετάδοσης του θαλάμου, τα χαμηλού κατωφλίου Ca^{2+} ρεύματα μπορούν να προκαλέσουν στους νευρώνες των πυρήνων αυτών μια υψηλής συχνότητας εκφόρτιση περίπου στα $300\ s^{-1}$ (Destexhe and Sejnowski, 2003) ενώ οι νευρώνες του TRN μπορούν να πυροδοτούν σε ρυθμούς που φτάνουν τα $500\ s^{-1}$ (Raeva and Lukashev, 1987). Οι παράμετροι v_h^{relay}, v_h^{TRN}, k_{relay} και k_{TRN} έχουν ληφθεί από τη μελέτη των van Albada and Robinson (2009) όπως και οι αξονικές καθυστερήσεις μετάδοσης των συνδέσεων μεταξύ βασικών γαγγλίων-θαλάμου, θαλάμου-φλοιού καθώς και μεταξύ

των ενδοθαλαμικών πυρήνων. Η επιλογή των παραμέτρων C των συνδέσεων από και προς το θάλαμο, λόγω έλλειψης πληροφοριών στη βιβλιογραφία, έγινε μέσω διαδοχικών δοκιμών ούτως ώστε να επιτευχθούν οι θεωρητικά φυσιολογικοί ρυθμοί πυροδότησης όπως αυτοί προέκυψαν μέσα από τη βιβλιογραφία (Π5-2). Όλες οι τιμές των παραμέτρων συνοψίζονται στον πίνακα Π5-1.

Πίνακας Π5-1: *Οι αρχικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου*

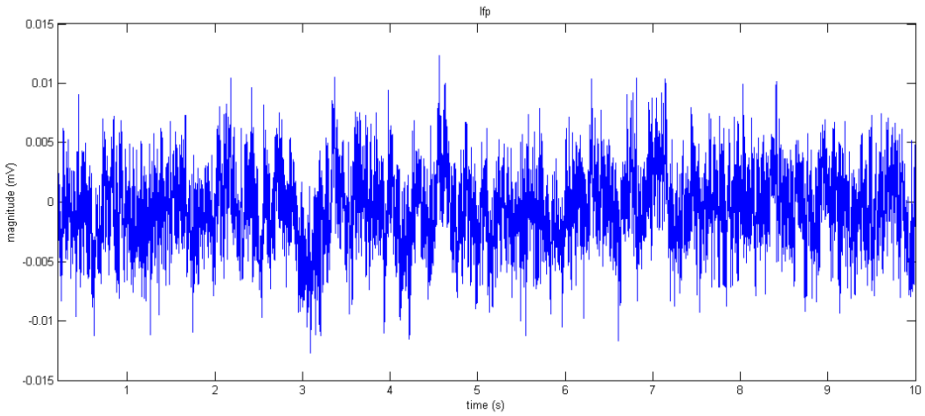
Παράμετροι του σιγμοειδούς μετασχηματισμού		
$S_{max}^{D1} = 300\, {}^{spikes}/_{sec}$	$k_{D1} = 0{,}3\, mV^{-1}$	$v_h^{D1} = 27\, mV$
$S_{max}^{D2} = 300\, {}^{spikes}/_{sec}$	$k_{D2} = 0{,}3\, mV^{-1}$	$v_h^{D2} = 27\, mV$
$S_{max}^{GPe} = 400\, {}^{spikes}/_{sec}$	$k_{GPe} = 0{,}2\, mV^{-1}$	$v_h^{GPe} = 14\, mV$
$S_{max}^{GPi} = 300\, {}^{spikes}/_{sec}$	$k_{GPi} = 0{,}2\, mV^{-1}$	$v_h^{GPi} = 12\, mV$
$S_{max}^{STN} = 500\, {}^{spikes}/_{sec}$	$k_{STN} = 0{,}2\, mV^{-1}$	$v_h^{STN} = 18{,}5\, mV$
$S_{max}^{relay} = 300\, {}^{spikes}/_{sec}$	$k_{relay} = 0{,}3\, mV^{-1}$	$v_h^{relay} = 13\, mV$
$S_{max}^{TRN} = 500\, {}^{spikes}/_{sec}$	$k_{TRN} = 0{,}3\, mV^{-1}$	$v_h^{TRN} = 13\, mV$
Παράμετροι των στοιχείων Η		
$A_{AMPA} = 2e\, mV$		$D_{AMPA} = 4^{-1} e\, ms^{-1}$
$A_{NMDA} = 0.1e\, mV$		$D_{NMDA} = 100^{-1} e\, ms^{-1}$
$A_{GABA} = 2e\, mV$		$D_{GABA} = 6^{-1} e\, ms^{-1}$
Αριθμός συναπτικών επαφών ανά σύνδεση		
$C^{CTX \to STR} = 50$	$C^{GPe \to GPe} = 1$	$C^{GPi \to relay} = 1$
$C^{CTX \to TRN} = 10$	$C^{CTX \to STN} = 2$	$C^{relay \to STR} = 1$
$C^{CTX \to relay} = 10$	$C^{GPe \to STN} = 10$	$C^{relay \to CTX} = 1$
$C^{D1 \to GPi} = 22$	$C^{STN \to STN} = 2$	$C^{relay \to TRN} = 2$
$C^{D2 \to GPe} = 33$	$C^{GPe \to GPi} = 5$	$C^{TRN \to relay} = 2$
$C^{STN \to GPi} = 3$	$C^{STN \to GPe} = 3$	
Καθυστερήσεις μετάδοσης της δραστηριότητας		
$\tau^{CTX \to STR} = 4\, ms$	$\tau^{GPe \to GPe} = 1\, ms$	$\tau^{GPi \to relay} = 3\, ms$
$\tau^{CTX \to TRN} = 50\, ms$	$\tau^{CTX \to STN} = 1\, ms$	$\tau^{relay \to STR} = 2\, ms$
$\tau^{CTX \to relay} = 35\, ms$	$\tau^{GPe \to STN} = 1\, ms$	$\tau^{relay \to CTX} = 50\, ms$
$\tau^{D1 \to GPi} = 3\, ms$	$\tau^{STN \to STN} = 1\, ms$	$\tau^{relay \to TRN} = 2\, ms$
$\tau^{D2 \to GPe} = 3\, ms$	$\tau^{GPe \to GPi} = 1\, ms$	$\tau^{TRN \to relay} = 2\, ms$
$\tau^{STN \to GPi} = 1\, ms$	$\tau^{STN \to GPe} = 1\, ms$	

Από τα 29 στοιχεία Η που περιλαμβάνονται στο μοντέλο προκύπτουν 58 πρώτης τάξης διαφορικές εξισώσεις της μορφής (Ε5-2) οι οποίες επιλύονται με τη χρήση του αλγορίθμου Runge-Kutta 4^{ης} τάξης για μια περίοδο 10 δευτερολέπτων και ρυθμό δειγματοληψίας 5 KHz. Τα αποτελέσματα που αφορούν τους φυσιολογικούς ρυθμούς πυροδότησης των πυρήνων που περιλαμβάνονται στο μοντέλο (την έξοδο των σιγμοειδών μετασχηματισμών) φαίνονται στον πίνακα Π5-2, συγκρινόμενες με φυσιολογικές τιμές που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία.

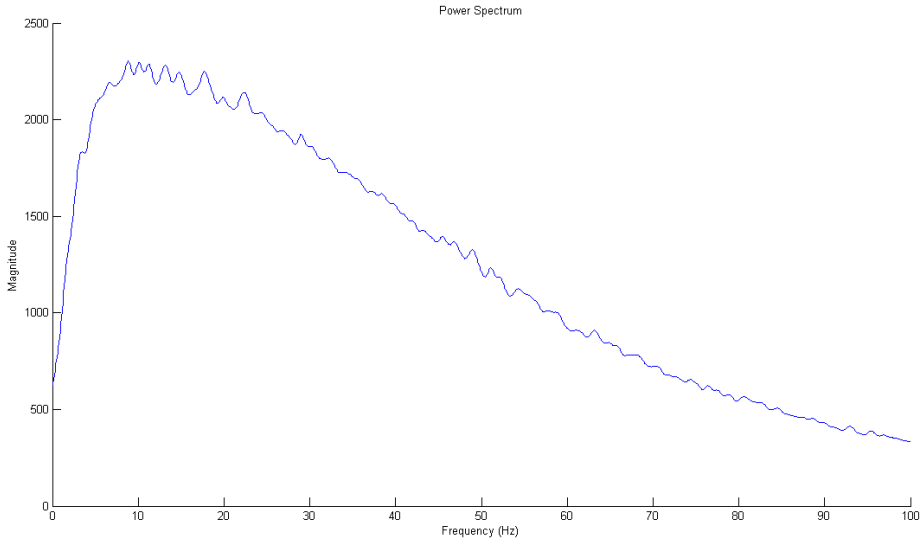
Πίνακας Π5-2: *Οι φυσιολογικοί ρυθμοί πυροδότησης των πυρήνων σύμφωνα με το προτεινόμενο μοντέλο και σύγκρισή τους με τιμές που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία.*

ΠΥΡΗΝΑΣ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ $S_{mean}\left({}^{spikes}/_{sec}\right)$	ΠΗΓΗ	ΤΙΜΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟΥ $S_{mean}\left({}^{spikes}/_{sec}\right)$
Φλοιός	5-20 (πιθήκους)	Goldberg et al. (2002)	11,44
	2-5 (αρουραίους)	Dejean et al. (2008)	
Ραβδωτό σώμα	4-7 (πιθήκους)	Goldberg et al. (2002), Yoshida (1991)	1,32
	0,2	Tsirogiannis et al. (2009)	
GPi	60-90 (πιθήκους)	DeLong (1971), Georgopoulos et al (1983), Kimura et al.(1996), Heimer et al.(2002)	19,21
	15-20 (αρουραίους)	Dejean et al. (2008)	
	20,6	Tsirogiannis et al. (2009)	
GPe	40-70 (πιθήκους)	DeLong (1971), Georgopoulos et al (1983) , Heimer et al.(2002), DeLong et al. (1985)	20,95
	35-45 (αρουραίους)	Pan and Walters (1988)	
	23,1	Tsirogiannis et al. (2009)	
STN	20-30 (πιθήκους)	Georgopoulos et al (1983), Benazzouz et al. (2002)	8,91
	8-11 (αρουραίους)	Kreiss et al. (1997)	
	7,5	Tsirogiannis et al. (2009)	
Relay nuclei	10-20 (ανθρώπους)	Molnar et al. (2005)	9,04
TRN	20-30 (γάτες)	Steriade et al. (1986)	19,77

Πιο κάτω παραθέτονται γραφικά η χρονική μορφή του σήματος LFP του STN για μια περίοδο δέκα δευτερολέπτων καθώς και η αντίστοιχη συνάρτηση PSD για φάσμα 0-100 Hz, όπως αυτές προκύπτουν από το προτεινόμενο μοντέλο σε φυσιολογικές συνθήκες.



Σχήμα Σ5-5: *Το παραγόμενο από το μοντέλο LFP σήμα του STN για μια περίοδο 10 δευτερολέπτων*



Σχήμα Σ5-6: *Η PSD συνάρτηση του LFP σήματος του STN για εύρος συχνοτήτων 0-100 Hz*

5.4 Συμπεριφορά του μοντέλου σε παρκινσονική κατάσταση

Όπως έχει ήδη καταστεί σαφές οι αλλαγές που συμβαίνουν κατά τον παρκινσονισμό ως αποτέλεσμα της έλλειψης ντοπαμίνης συνδέονται άμεσα με την ισχύ των συναπτικών συνδέσεων μεταξύ των πυρήνων. Στο προτεινόμενο μοντέλο που έχει αναπτυχθεί πιο πάνω, η διαμόρφωση της ισχύος αυτής μεταφράζεται στη ρύθμιση είτε του αριθμού των συναπτικών επαφών μεταξύ των πληθυσμών είτε των μετασυναπτικών δυναμικών που προκαλούνται από τη συναπτική δραστηριότητα. Επειδή όμως η μεταβολή των συναπτικών επαφών δεν είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη, η εξέτασή της δεν εξετάζεται στην παρούσα εργασία.

Σε γενικές γραμμές τα μετασυναπτικά δυναμικά διαμορφώνονται με διαφορετικό τρόπο από τις δύο μεγάλες κατηγορίες υποδοχέων ντοπαμίνης, τους D1 και D2 υποδοχείς. Απλοποιώντας την λειτουργία τους, μπορούμε να πούμε ότι σε υψηλές συγκεντρώσεις ντοπαμίνης οι D1 υποδοχείς εισχύουν τα μετασυναπτικά δυναμικά ενώ οι D2 τα αποδυναμώνουν (Seamans and Durrstewitz, 2008). Έτσι λοιπόν, σε καταστάσεις έλλειψης ντοπαμίνης η ενεργοποίηση των D1 υποδοχέων ελαττώνεται και με τον τρόπο αυτό η ενίσχυση του μετασυναπτικού δυναμικού είναι λιγότερη, ενώ η μειωμένη ενεργοποίηση των D2 υποδοχέων οδηγεί σε λιγότερη μείωση των μετασυναπτικών δυναμικών. Αν εξαιρέσουμε την περίπτωση του ραβδωτού σώματος όπου υπάρχει ένας (σχετικά) ξεκάθαρος χωρικός και λειτουργικός διαχωρισμός D1 και D2 υποδοχέων, στους υπόλοιπους πυρήνες των βασικών γαγγλίων οι δύο κατηγορίες υποδοχέων συνυπάρχουν (Beckstead et al., 1988, Kreiss et al., 1997, Baufreton et al., 2005) υποδηλώνοντας μια εξάρτηση της ενίσχυσης ή της μείωσης του μετασυναπτικού δυναμικού των πληθυσμών του μοντέλου σε

παθολογικές καταστάσεις, αναλόγως του συγκεκριμένου τύπου υποδοχέα ντοπαμίνης ο οποίος ελέγχει τη διαμόρφωση.

Πιο συγκεκριμένα, πειραματικές μελέτες έχουν προσφέρει δεδομένα όσον αφορά τις πραγματικές διαμορφώσεις τα οποία υποδεικνύουν ότι σε καταστάσεις έλλειψης ντοπαμίνης οι συνδέσεις στον STN από τον STN, τον φλοιό και την GPe ενισχύονται (Shen et al., 2003, Floran et al., 2004), όπως και οι προβολές του D2 τμήματος του ραβδωτού σώματος και του STN στην GPe (Cooper and Stanford, 2001). Κατ' επέκταση, όλες αυτές οι συνδέσεις θεωρείται ότι διαμορφώνονται από D2 τύπου υποδοχείς. Η φλοιϊκή είσοδος στο ραβδωτό σώμα γίνεται τόσο μέσω D1 όσο και D2 υποδοχέων, οπότε οι συνδέσεις αυτές ενισχύονται και αποδυναμώνονται αντίστοιχα κατά τον παρκινσονισμό (West and Grace, 2002). Σε αντίθεση, οι συνδέσεις στο εσωτερικό της GPe αναμένεται να παραμείνουν αμετάβλητες (Cooper and Stanford, 2001). Τέλος, η είσοδος στην GPi από το ραβδωτό σώμα διαμορφώνεται από D1 υποδοχείς, ενώ οι συνδέσεις GPe→GPi και STN→GPi είναι πιθανότερο να διαμορφώνονται από D2 υποδοχείς (Lange et al., 1997).

Βασισμένοι στα παραπάνω, καθώς και στην υπόθεση ότι η χρονική πορεία των μετασυναπτικών δυναμικών ίσως διαδραματίζει κάποιο ρόλο στον παθοφυσιολογικό συγχρονισμό του συστήματος, η επίτευξη της παρκινσονιακής συμπεριφοράς του μοντέλου επιδιώχθηκε μέσω των μεταβολών των A και D παράμετρων των στοιχείων H όλων σχεδόν των συνδέσεων (A_{AMPA}, A_{NMDA}, A_{GABA}, D_{AMPA}, D_{NMDA}, D_{GABA}). Εξαιτίας της μη ακριβής γνώσης του πραγματικού ποσοστού διαφοροποίησης των παραμέτρων αυτών καθώς και της έλλειψης συγκεκριμένων ποσοτικών δεδομένων για τις αλλαγές που παρουσιάζονται λόγω της έλλειψης ντοπαμίνης σε καθεμία σύνδεση μέσα στο σύστημα των βασικών γαγγλίων, όλες οι συνδέσεις (παράμετροι) αντιμετωπίστηκαν με τον ίδιο τρόπο με την εισαγωγή δύο επιπλέον μεταβλητών για τον έλεγχο του ποσοστού διαμόρφωσης των μετασυναπτικών δυναμικών όλων των συναπτικών συνδέσεων. Για τον έλεγχο του πλάτους των μετασυναπτικών δυναμικών εισήχθη η παράμετρος α, ενώ για τον έλεγχο των χρονικών σταθερών η παράμετρος δ. Έτσι, εάν μια σύνδεση διαμορφώνεται μέσω D2 ντοπαμινεργικών υποδοχέων και άρα ενισχύεται σε καταστάσεις παρκινσονισμού, οι δύο παράμετροι χρησιμοποιούνται για τον πολλαπλασιασμό τόσο του πλάτους όσο και των χρονικών σταθερών ενώ εάν διαμορφώνεται μέσω D1 υποδοχέων και άρα αποδυναμώνεται σε καταστάσεις παρκινσονισμού, τότε οι παράμετροι διαιρούν τα πλάτη και τις χρονικές σταθερές. Η ελάχιστη τιμή των παραμέτρων α και δ είναι μονάδα και αντιστοιχεί στις φυσιολογικές συνθήκες.

Με σκοπό να να εξαχθούν συμπεράσματα για τις σημαντικές και κρίσιμες παθοφυσιολογικές μεταβολές που οδηγούν στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson, εξερευνήθηκε η συμπεριφορά του μοντέλου για όλους τους

δυνατούς συνδιασμούς τιμών των ζευγαριών α και δ σε ένα πεδίο τιμών από 1 μέχρι 5 με βήμα 0,5 χωρίς να λαμβάνονται a priori υπόψη τα δεδομένα για τη φύση των μεταβολών των συναπτικών συνδέσεων κατά την έλλειψη ντοπαμίνης. Έτσι, η κάθε σύνδεση κατά τον παρκινσονισμό μπορεί να ενισχύεται, να αποδυναμώνεται ή να παραμένει αμετάβλητη ανάλογα με τον τύπο του ντοπαμινεργικού υποδοχέα που υπερισχύει σε αυτή. Οι τρεις αυτές περιπτώσεις περιγράφονται με την εισαγωγή της μεταβλητής p, η οποία παίρνει τιμές 1 (ενίσχυση), -1 (αποδυνάμωση) και 0 (καμία αλλαγή). Χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους που έχουμε εισάγει, οι παθοφυσιολογικές τιμές των A και D δίνονται συναρτήσει των φυσιολογικών τιμών και των μεταβλητών α, δ και p μέσω των παρακάτω σχέσεων:

$$A_{R,pathological}^{s\to t} = A_{R,normal} \cdot a^{p^{s\to t}} \quad \text{(E5-6)}$$

$$D_{R,pathological}^{s\to t} = D_{R,normal} \cdot \delta^{p^{s\to t}} \quad \text{(E5-7)}$$

Όπου

- R (Receptor): ο τύπος του υποδοχέα (AMPA, GAGA ή NMDA)
- s→t (source→target): συναπτική σύνδεση (π.χ CTX→D1)

Όπως αναλύθηκε στο υποκεφάλαιο 5.1 η παρκινσονική συμπεριφορά του μοντέλου επιβεβαιώνεται μέσω της εμφάνισης μιας χαρακτηριστικής εξέχουσας φασματικής κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων της συνάρτησης πυκνότητας φάσματος ισχύος του LFP στον STN. Έτσι λοιπόν, για να μειώσουμε τις περιπτώσεις που πρέπει να εξεταστούν, καθώς και χάριν απλότητος, η έρευνα περιορίστηκε στις συνδέσεις εκείνες που επηρεάζουν άμεσα το LFP του STN, δηλαδή τις: D2→GPe, GPe→GPe, GPe→STN, STN→GPe, STN→STN, CTX→STN και CTX→D2. Σημειώνεται στο σημείο αυτό ότι οι συνδέσεις που αφορούν το θάλαμο και τις προβολές από και προς αυτόν παρέμειναν σχεδόν αμετάβλητες καθώς η συμπερίληψή τους στις προσομοιώσεις αφενώς θα καθιστούσε το βαθμό πολυπλοκότητας εξαιρετικά υψηλό και ίσως απαγορευτικό και αφετέρου η μοντελοποίηση του θαλάμου στη φυσιολογική λειτουργία με μόλις δύο πυρήνες και με ένα σχετικά πολύ μικρό αριθμό συνδέσεων, λαμβάνοντας υπόψιν τη χαοτική πυρηνική διαρρύθμισή του, χαρακτηρίζεται τουλάχιστον ως υπεραπλούστευση και θα μπορούσε να παρέμβει αρνητικά στην εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Επίσης, η έλλειψη βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν την παθολογική λειτουργία του θαλάμου κατά τη νόσο του Πάρκινσον είναι αποτρεπτική στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη συμπεριφορά του και κατ'επέκταση για τις αλλαγές στα πλάτη και τις διάρκειες των μετασυναπτικών δυναμικών που λαμβάνουν χώρα κατά την εξέλιξη της νόσου.

5.5 Αποτελέσματα-Συμπεράσματα

Με στόχο να καταστεί το μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου που περιγράφηκε και αναπτύχθηκε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο, ικανό να αναπαράγει, σε αδρές τουλάχιστον γραμμές, την παρκινσονική συμπεριφορά του συμπλέγματος φλοιός-βασικά γάγγλια-θάλαμος, μελετήθηκε η απόκρισή του σε διαφορετικά ζευγάρια τιμών των παραμέτρων α και δ. Αυτές οι παράμετροι εκφράζουν τις μεταβολές στο πλάτος και στη σταθερά χρόνου αντίστοιχα των μετασυναπτικών δυναμικών που παράγονται από τους πυρήνες που περιλαμβάνονται στο μοντέλο. Ο χαρακτηρισμός ενός ζεύγους τιμών α και δ σαν ικανό και αποδεκτό για να αναπαράγει την παρκινσονική συμπεριφορά έγινε με γνώμονα, πέραν του βασικού κριτηρίου της εμφάνισης μιας εξέχουσας κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων της συνάρτησης πυκνότητας φάσματος ισχύος του LFP στον STN, και από τους αναμενόμενους, με βάση τη βιβλιογραφία, ρυθμούς πυροδότησης των πυρήνων σε παθοφυσιολογική κατάσταση. Πιο συγκεκριμένα οι ρυθμοί πυροδότησης των D2 (Magnin et al., 2000), STN (Hutchinson et al., 1998, Levy et al., 2000) , και GPi (Hutchinson et al., 1994) αναμένεται να αυξηθούν ενώ αυτοί των D1 (Yoshida, 1991), GPe (Heimer et al., 2002), Relay (Molnar at el., 2005) και TRN (Raeva and Lukashev., 1987) αναμένεται να μειωθούν σε σχέση πάντα με τους ρυθμούς που προκύπτουν σε φυσιολογικές συνθήκες.

Οι τιμές των παραμέτρων p που αφορούν τις συνδέσεις οι οποίες επηρεάζουν άμεσα το LFP του STN και για τις οποίες το μοντέλο παρουσίασε φασματική κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων, προέκυψαν μέσω τη διερεύνηση του μοντέλου ως εξής:

$$P_{CTX\to D2} = P_{CTX\to STN} = P_{D2\to GPe} = P_{GPe\to STN} = P_{STN\to GPe} = P_{STN\to STN} = 1$$

$$P_{GPe\to GPe} = 0$$

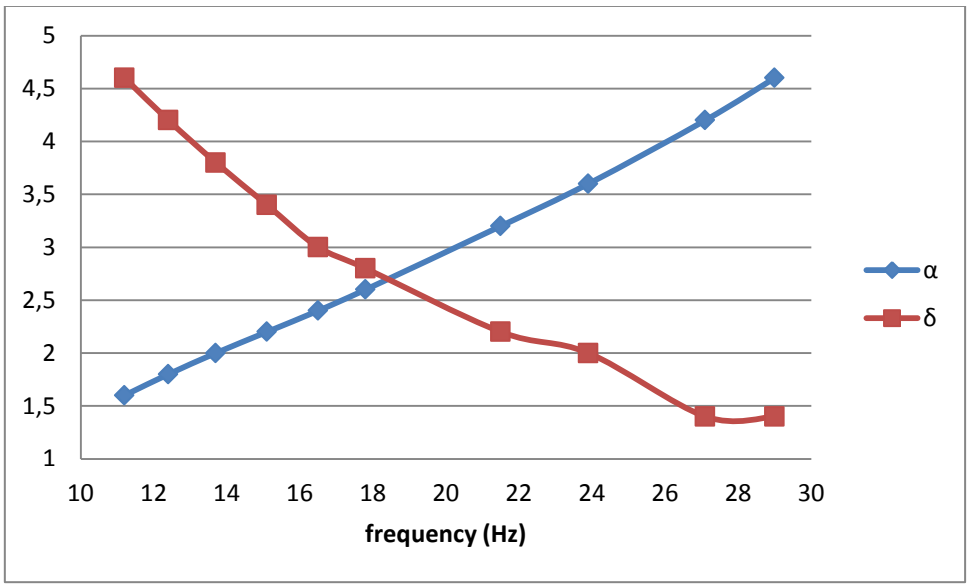
ενώ για τις υπόλοιπες συνδέσεις οι οποίες καθορίζουν μόνο τους ρυθμούς ενεργοποίησης των πυρήνων, οι τιμές καθορίστηκαν από τη βιβλιογραφία και τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα (West and Grace, 2002, Shen and Johnson, 2000, Shen et al., 2003, Floran et al., 2004, Cooper and Stanford, 2001, Johnson and Napier, 1997) ως εξής:

$$P_{GPe\to GPi} = P_{STN\to GPi} = 1$$

$$P_{CTX\to D1} = P_{D1\to GPi} = P_{relay\to CTX} = P_{relay\to D1} = P_{relay\to D2} = -1$$

$$P_{TRN\to relay} = P_{relay\to TRN} = 0$$

Τα ζευγάρια των μέσων τιμών [α,δ] για τα οποία προέκυψε κορυφή στη βήτα περιοχή του φάσματος συχνοτήτων και για τα οποία οι παθοφυσιολογικοί ρυθμοί πυροδότησης των πυρήνων του μοντέλου ικανοποιούν τις απαιτήσεις όπως αυτές προκύπτουν μέσα από τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα, απεικονίζονται στο διάγραμμα Σ5-7 συναρτήσει της συχνότητας στην οποία εμφανίζεται η κορυφή για κάθε ζεύγος τιμών. Στον πίνακα Π5-3 συνοψίζεται η μέση τιμή του ρυθμού πυροδότησης κάθε πυρήνα σε φυσιολογική και παρκινσονική λειτουργία.

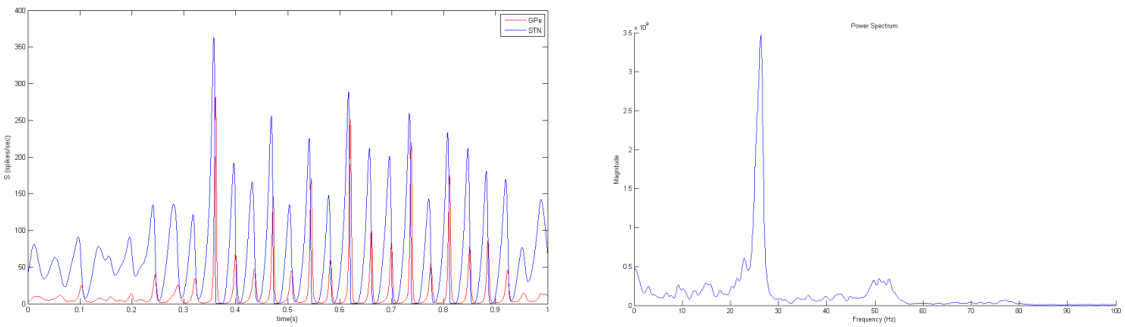


Σχήμα Σ5-7: *Οι μέσες τιμές των ζευγαριών [α,δ] για τα οποία προκύπτει κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων σε συνάρτηση με το σημείο του φάσματος στο οποίο εμφανίζεται η κορυφή*

Πίνακας Π5-3: *Οι μέσοι ρυθμοί πυροδότησης των πυρήνων του μοντέλου σε παρκινσονιακή κατάσταση σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς*

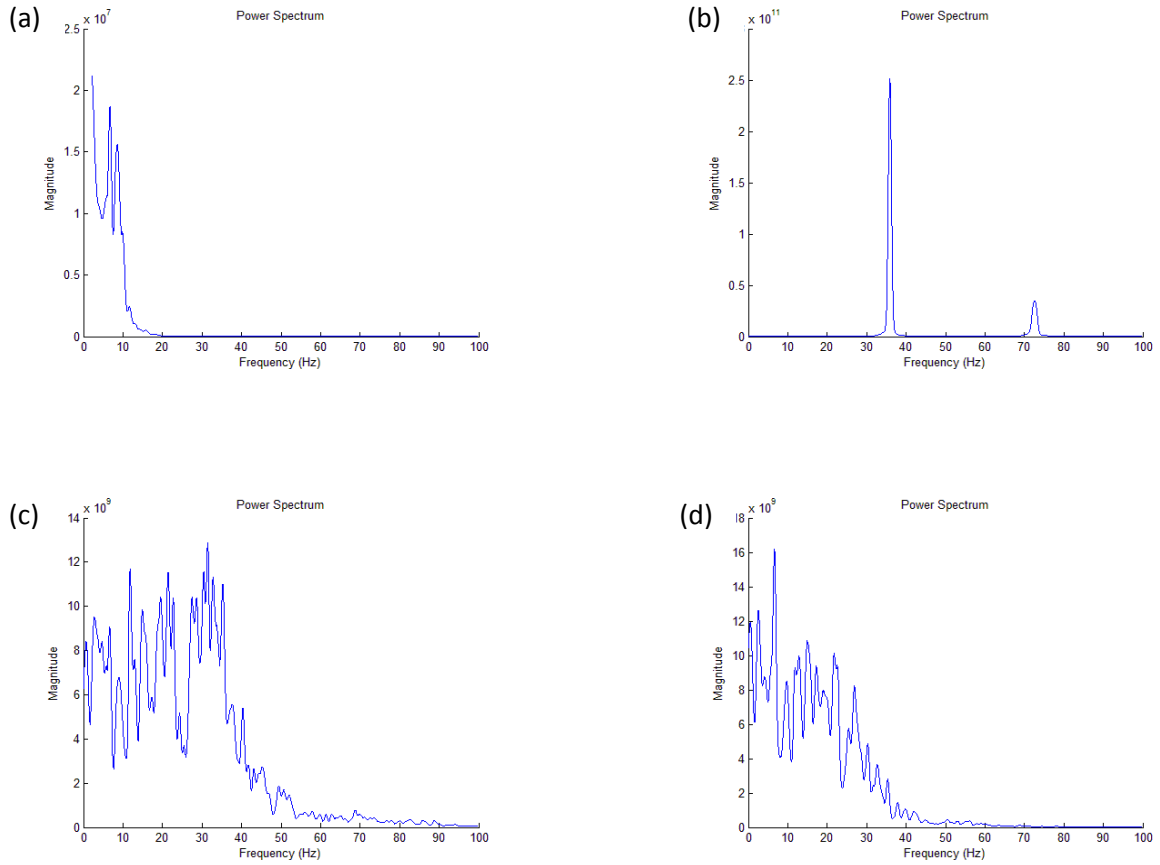
Πυρήνας	Φυσιολογικός ρυθμός πυροδότησης $\left({spikes}/{sec}\right)$	Παρκινσονικός ρυθμός πυροδότησης $\left({spikes}/{sec}\right)$
D1	1,32	0,1
D2	1,32	29,37
GPe	20,95	1,32
STN	8,91	186,82
GPi	19,21	210,13
Relay nuclei	9,04	3,86
TRN	19,77	10,3

Η γενικότερη ιδέα που αναδύεται μέσω των προσομοιώσεων στο υπολογιστικό μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου βασικών γαγγλίων και θαλάμου, θέλει τις αλλαγές τις οποίες πυροδοτεί η έλλειψη ντοπαμίνης τόσο στο πλάτος όσο και στις χρονικές σταθερές των μετασυναπτικών δυναμικών, να ευθύνονται για την εμφάνιση του κυρίως χαρακτηριστικού της νόσου του Parkinson, μιας εξέχουσας κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων της PSD συνάρτησης των LFP σημάτων του STN. Το σημαντικότερο ίσως συμπέρασμα που προκύπτει μέσω των προσομοιώσεων είναι το ότι η χαρακτηριστική αυτή κορυφή οφείλεται σε ένα μη φυσιολογικό ταλαντωτικό συγχρονισμό στο εσωτερικό του συμπλέγματος των βασικών γαγγλίων. Πιο συγκεκριμένα όταν τα πλάτη και οι διάρκειες των μετασυναπτικών δυναμικών φτάνουν σε παθοφυσιολογικό εύρος τιμών με αποτέλεσμα τις έντονες μεταβολές των συναπτικών επιρροών στους μετασυναπτικούς στόχους, αποκαλύπτονται οι έντονες συγχρονισμένες ταλαντώσεις μεταξύ GPe και STN. Και οι δύο αυτοί πυρήνες παρουσιάζουν γρήγορες μεταβολές από χαμηλής έντασης πυροδοτική δραστηριότητα σε έντονη δραστηριότητα και αντίστροφα (Σχήμα Σ5-8). Η περίοδος των ταλαντώσεων αυτών, η οποία καθορίζεται από τις χρονικές σταθερές των μετασυναπτικών δυναμικών και τις αξονικές καθυστερήσεις των αυτών προκαλεί την κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων. Σε γενικές γραμμές, η εμφάνιση των ταλαντώσεων είναι συνέπεια της ενίσχυσης της συνολικής ανασταλτικής επιρροής στην GPe και της συνολικής διεγερτικής επιρροής στον STN. Οι διαπιστώσεις αυτές οδηγούν με σχετική ασφάλεια στο συμπέρασμα ότι οι παθολογικές ταλαντώσεις στη βήτα περιοχή συχνοτήτων δεν μεταφέρονται από κάποια εξωτερική πηγή (π.χ φλοιός) στα βασικά γάγγλια και τον STN, όπως προτάθηκε νωρίτερα στην παρούσα εργασία, αλλά οφείλονται στη στενή αλληλεπίδραση μεταξύ GPe και STN στο εσωτερικό του κλειστού βρόγχου που σχηματίζουν οι δύο αυτοί πυρήνες.



Σχήμα Σ5-8: *Η χρονική πορεία των ρυθμών πυροδότησης της GPe και του STN για μια περίοδο ενός δευτερολέπτου. Οι δύο πυρήνες παρουσιάζουν έντονες μεταβολές από περιόδους χαμηλής δραστηριότητας σε περιόδους έντονης δραστηριότητας (αριστερά). Η συχνότητα του ταλαντωτικού συγχρονισμού βρίσκεται στη βήτα περιοχή προκαλώντας την εμφάνιση της χαρακτηριστικής κορυφής (δεξιά)*

Πέραν της κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων, το μοντέλο παρήγαγε κορυφές τόσο στην άλφα όσο και στη γάμμα περιοχή συχνοτήτων, αλλά και κάποια άλλα ρυθμικά μοτίβα τα οποία εξαρτώνται αποκλειστικά από τις παραμέτρους α και δ καταδεικνύοντας τη σημασία και την κρισιμότητα των παραμέτρων αυτών στη διαμόρφωση της ρυθμικής δραστηριότητας στο εσωτερικό του συμπλέγματος των βασικών γαγγλίων (Σχήμα Σ5-9).



Σχήμα Σ5-9: *Τα διαφορετικά ρυθμικά μοτίβα που προκύπτουν στο φάσμα της συνάρτησης πυκνότητας φάσματος του LFP του STN για διαφορετικές τιμές των παραμέτρων α και δ. (a): κορυφή στην άλφα περιοχή συχνοτήτων, (b): κορυφή στη γάμμα περιοχή συχνοτήτων, (c): πολλαπλές κορυφές στις άλφα, βήτα και γάμμα περιοχές συχνοτήτων, (d): πολλαπλές κορυφές στις άλφα και βήτα περιοχές συχνοτήτων*

Μέσα από τη διερεύνηση του μοντέλου για τους διάφορους συνδιασμούς των τιμών [α,δ] έγινε σαφές ότι για να αναπαραχθεί η φασματική κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων, είναι απαραίτητο κάποιες εκ των συνδέσεων να διαμορφώνονται από D2 υποδοχείς ντοπαμίνης και κατ'επέκταση να ενισχύονται σε καταστάσεις έλλειψης ντοπαμίνης. Πιο συγκεκριμένα είναι προφανής η ανάγκη για ενίσχυση των συνδέσεων

μεταξύ D2→GPe, GPe→STN, CTX→D2, STN→GPe και STN→STN. Γίνεται εύκολα αντιληπτό λοιπόν ότι όλες οι συνδέσεις μεταξύ GPe και STN είναι αναγκαίο να ενισχυθούν κατά την έλλειψη ντοπαμίνης ούτως ώστε να διατηρηθούν οι έντονα συγχρονισμένες ταλαντώσεις στο εσωτερικό του κλειστού βρόγχου που σχηματίζουν οι δύο πυρήνες. Η επιλογή για τη διαμόρφωση των υπολοίπων συνδέσεων εφ'όσον αυτές δεν επηρεάζουν άμεσα το LFP του STN, έγινε ούτως ώστε να ικανοποιούνται οι απαιτήσεις για τους αναμενόμενους και αποδεκτούς ρυθμούς πυροδότησης των πυρήνων. Για τις συνδέσεις από και προς το θάλαμο, προτιμήθηκε αυτές είτε να αποδυναμωθούν είτε να παραμείνουν αμετάβλητες εξαιτίας της ανάδρασης που προσφέρει ο θάλαμος στο φλοιό και το ραβδωτό σώμα καθώς τυχόν ενίσχυσή τους προκαλεί την πυροδότηση των πυρήνων σε εξαιρετικά ακραίες τιμές, γεγονός που παρεμβαίνει αρνητικά στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Τέλος, δεν μπορούμε να μην αναφέρουμε ότι το το προτεινόμενο μοντέλο είναι σε κάποιο βαθμό απλουστευμένο και χαρακτηρίζεται από αρκετούς περιορισμούς. Κατ' αρχήν η αρχιτεκτονική πληθυσμιακού επιπέδου η οποία αποτελεί τη βάση του μοντέλου είναι εξαιρετικά απλουστευμένη. Η χρήση απλών μαθηματικών συναρτήσεων και περιορισμένου αριθμού παραμέτρων για την απεικόνιση ενός τόσο πολύπλοκου συστήματος όπως αυτό των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου με ένα αχανές αριθμό πυρήνων και νευρωνικών συνδέσεων δεν μπορεί παρά να μας δώσει μια πολύ αδρή εικόνα της πραγματικότητας. Πέραν αυτού, οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για τις παραμέτρους C δεν είναι παρά αναλογίες και όχι οι πραγματικοί φυσκοί αριθμοί των τερματικών που δέχεται ο κάθε νευρώνας. Επίσης δεν υπάρχει ακριβής προσδιορισμός για τις παθοφυσιολογικές μέσες τιμές πυροδότησης των πυρήνων. Έτσι οι ρυθμοί πυροδότησης αντιμετωπίστηκαν παρισσότερο μέσω ενός ποιοτικού παρά ποσοτικού πρίσματος. Παρ΄όλο τον περιορισμό των βαθμών ελευθερίας του συστήματος, το μοντέλο είναι ικανό να μας δώσει μια γενική εικόνα για τη λειτουργία του συστήματος των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου και το σημαντικότερο, να αποτελέσει ένα αξιόπιστο υπόβαθρο και μια στέρεα βάση για την προσομοίωση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης η οποία εξετάζεται στο επόμενο κεφάλαιο.

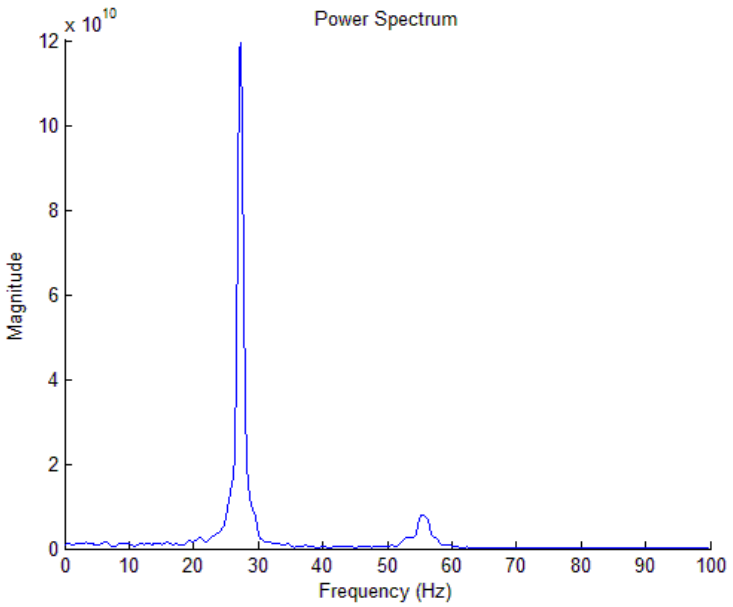
Κεφάλαιο 6^{ο}

Μελέτη της επίδρασης της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στην παθοφυσιολογία των βασικών γαγγλίων κατά τη νόσο του Parkinson

Όπως έχει ήδη αναφερθεί και αναλυθεί στο 3^{ο} κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση σε συγκεκριμένους πυρήνες των βασικών γαγγλίων είναι ικανή να αντιμετωπίσει με επιτυχία τα συμπτώματα της νόσου του Parkinson και να προσφέρει σχετική ανακούφιση στους πάσχοντες από τη νόσο ασθενείς. Παρ΄όλο που τα ποσοστά επιτυχίας της μη επεμβατικής αυτής μεθόδου έχει επιβάλει την χρήση της σε εξαιρετικά υψηλή κλίμακα και συχνότητα, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ασκεί τις θεραπευτικές της ιδιότητες, παραμένουν μέχρι και σήμερα άγνωστοι. Αρκετές μελέτες, τόσο κλινικές όσο και πειραματικές έχουν ασχοληθεί με το συγκεκριμένο θέμα χωρίς ωστόσο να προκύψει ένας κοινά αποδεκτός μηχανισμός ικανός να περιγράψει και να εξηγήσει πλήρως τη λειτουργία και τους μηχανισμούς επίδρασης της DBS. Παρ’όλα αυτά έχουν διατυπωθεί κάποιες υποθέσεις, βασισμένες σε διάφορα κλινικά ευρήματα και πολλές φορές ασυμβίβαστες και αλληλοσυγκρουόμενες. Οι λεπτομέρειες των κύριων εξ αυτών έχουν αναλυθεί στο 3^{ο} κεφάλαιο. Στο παρόν κεφάλαιο επιχειρείται μέσω κάποιων προσεγγίσεων στο μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου που αναπτύχθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, να ελεγχθεί η ορθότητα τους και να εξαχθούν όσο το δυνατό εγκυρότερα συμπεράσματα για το πόσο κοντά βρίσκεται η κάθε θεωρία στην πραγματικότητα.

6.1 Μεθοδολογία εφαρμογής της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στο μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου

Με σκοπό να εξεταστούν οι λειτουργικοί μηχανισμοί που προτάθηκαν για την ερμηνεία της επίδρασης της DBS, το μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου τέθηκε σε παρκινσονική κατάσταση με βάση τα όσα αναπτύχθηκαν στο 5^{ο} κεφάλαιο. Πιο συγκεκριμένα η παράμετρος α τέθηκε ίση με 4,2 και η παράμετρος δ ίση με 1,8 (Σχήμα Σ6-1), ενώ οι νευρωνικές συνδέσεις μεταξύ των πληθυσμών ενισχύθηκαν, αποδυναμώθηκαν ή παρέμειναν αμετάβλητες σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της δερεύνησης του μοντέλου που έλαβαν χώρα στο προηγούμενο κεφάλαιο.



Σχήμα Σ6-1: *Η κορυφή που εμφανίζεται στην PSD συνάρτηση του LFP του STN σε παθολογική κατάσταση του μοντέλου για α=4,2 και δ=1,8 και υποδεικνύει τον Παρκινσονισμό*

Με σκοπό να προσομοιωθούν οι επιδράσεις της διέγερσης στην παθοφυσιολογική λειτουργία του μοντέλου, εφαρμόστηκαν μεταβολές στην είσοδο και την έξοδο του υποθαλαμικού πυρήνα. Η αποτελεσματικότητα της διέγερσης εκτιμήθηκε με κριτήριο τη μεταβολή του ύψους της φασματικής κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων του LFP του STN. Όπως αναλύθηκε στο υποκεφάλαιο 5.1 η μείωση του ύψους της κορυφής συνεπάγεται εξομάλυνση των συμπτωμάτων της νόσου ενώ τυχόν αύξησή του συνάδει με την επιδείνωση τους.

Η υλοποίηση της DBS στο μοντέλο των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου έγινε με την εισαγωγή δύο επιπλέον βασικών στοιχείων: μιας εισόδου δυναμικού U_{DBS} στον υποθαλαμικό πυρήνα και έναν παράγοντα M_{DBS} στην έξοδό του ο οποίος πολλαπλασιάζει τον εξαγόμενο ρυθμό ενεργοποίησης (Σχήμα Σ6-2). Με σκοπό να καλυφθούν όλες οι υποθέσεις που παρουσιάστηκαν στο 3° κεφάλαιο, εξετάστηκε η απόκριση του μοντέλου επιλέγοντας τις κατάλληλες τιμές ή/και συναρτησιακές μορφές για τα επιπλέον στοιχεία που εισήχθησαν. Οι περιπτώσεις που εξετάστηκαν είναι οι εξής:

- ***Απευθείας αναστολή:*** Εισάγεται μέσω της παραμέτρου U_{DBS} ένα σταθερό υπερπολωτικό δυναμικό ($U_{DBS} < 0, M_{DBS} = 1$)
- ***Απευθείας ευόδωση:*** Εισάγεται μέσω της παραμέτρου U_{DBS} ένα σταθερό αποπολωτικό δυναμικό ($U_{DBS} > 0, M_{DBS} = 1$)
- ***Συνδιασμός αναστολής και ευόδωσης:*** Εισάγεται μέσω της παραμέτρου U_{DBS} ένα σταθερό υπερπολωτικό δυναμικό και ταυτόχρονα ενισχύεται η έξοδος του υποθαλαμικού πυρήνα μέσω της παραμέτρου M_{DBS} ($U_{DBS} < 0, M_{DBS} > 1$)

- ***<u>Εναλλασσόμενη αναστολή και ευόδωση:</u>*** εισάγεται περιοδική παλμοσειρά δυναμικού, ανασταλτικού ή ευοδωτικού. Το M_{DBS} ισούται με μονάδα ενώ το U_{DBS} δίνεται από την παρακάτω σχέση:

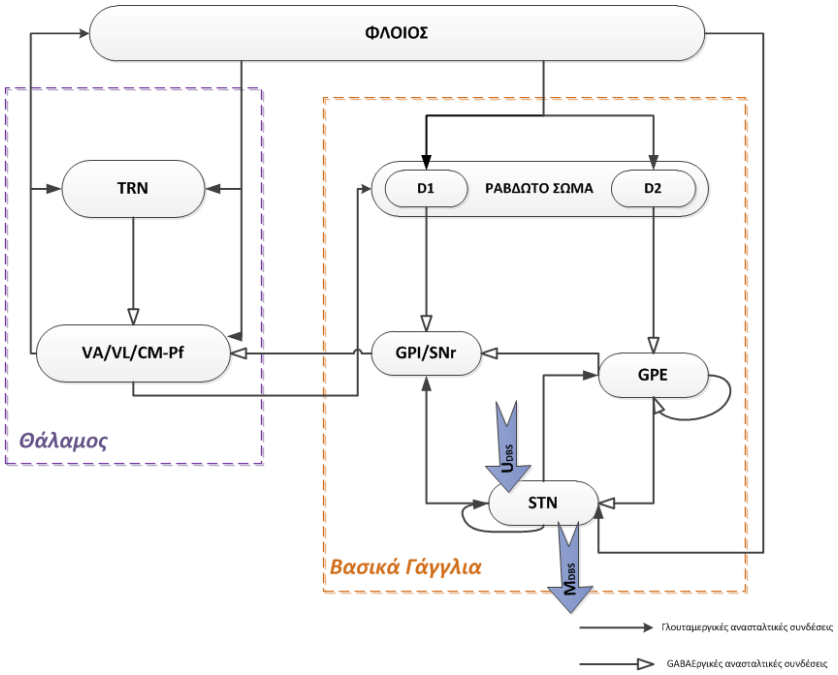
$$U_{DBS} = U * Heaviside(2\pi tF) * (1 - Heaviside(2\pi\left(t + \frac{D}{F}\right)F)$$

Όπου

- U: Το μέγιστο δυναμικό των παλμών
- F: Η συχνότητα των παλμών
- D: Το ποσοστό της περιόδου που διαρκεί ο παλμός

Το ερέθισμα που προκαλεί η διέγερση είναι ανασταλτικό εάν U<0 και ευοδωτικό εάν U>0.

Στο προηγούμενο κεφάλαιο εξάχθηκε μεταξύ άλλων το βασικό συμπέρασμα που προνοεί ότι η εμφάνιση της παθοφυσιολογικής έκφρασης της νόσου του Parkinson (η φασματική κορυφή στη βήτα περιοχή συχνοτήτων) προκαλείται από τις έντονα συγχρονισμένες ταλαντώσεις των εξόδων του STN και της GPe. Η έντονη αλληλεπίδραση των δύο αυτών πυρήνων οδήγησε στην ανάγκη εφαρμογής όλων των παραπάνω περιπτώσεων εκτός από τον STN, και στην GPe, καθώς σύμφωνα με τα αποτελέσματα του προηγούμενου κεφαλαίου, και η διέγερση της GPe θα μπορούσε να αποφέρει τα επιθυμητά οφέλη.



Σχήμα Σ6-2: *Η ενσωμάτωση της επίδρασης της DBS στον STN σύμφωνα με το μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου. Το στοιχείο* $\boldsymbol{U_{DBS}}$ *παρέχει εξωτερικό ανασταλτικό ή ευοδωτικό δυναμικό, ενώ το στοιχείο* $\boldsymbol{M_{DBS}}$ *πολλαπλασιάζει το ρυθμό ενεργοποίησης της εξόδου του πυρήνα*

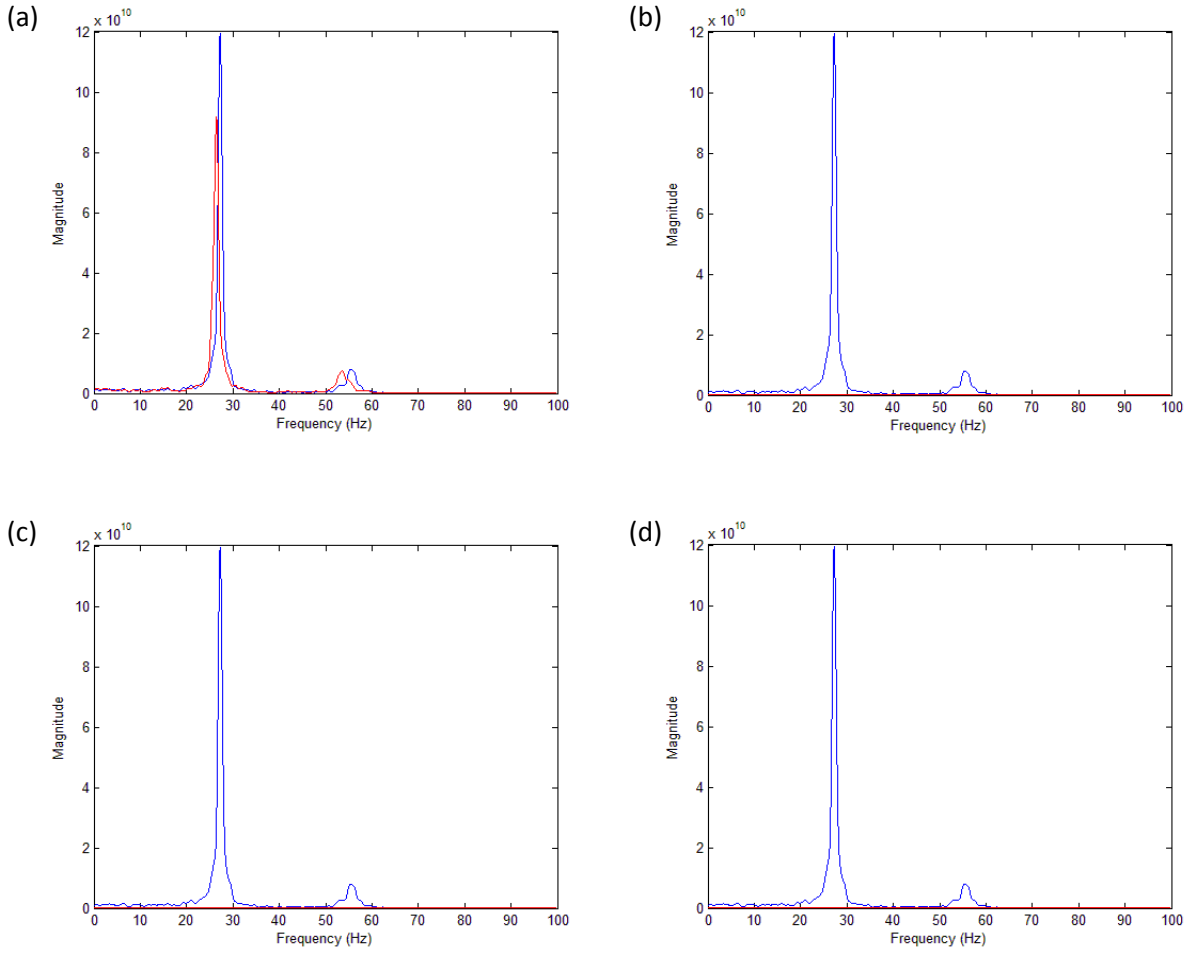
6.2 Αποτελέσματα

Η εφαρμογή των υποθέσεων για τη λειτουργία της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στον υποθαλαμικό πυρήνα σε σχέση με την ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson αποκάλυψε κατ'αρχήν την αποτελεσματικότητα της απευθείας ευόδωσης στη μείωση του ύψους της βήτα κορυφής. Η μείωση μάλιστα, φαίνεται να είναι ανάλογη της έντασης του δυναμικού της διέγερσης (Σχήμα Σ6-3). Μείωση της κορυφής επιτυγχάνεται και με την υπόθεση συνδιασμού αναστολής και ευόδωσης. Η αποτελεσματικότητα ωστόσο της υπόθεσης αυτής απαιτεί υψηλότερες ενός κατωφλίου τιμές του ανασταλτικού δυναμικού στην είσοδο του υποθαλαμικού πυρήνα (Σχήμα Σ6-4). Η υπόθεση της εναλλασσόμενης αναστολής επιτυγχάνει τη μείωση της φασματικής κορυφής χωρίς ωστόσο αυτή να εξαρτάται από τη συχνότητα της διέγερσης ή τη διάρκεια των παλμών. Εάν εξαιρεθεί η περίπτωση όπου η συχνότητα διέγερσης ταυτίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της κορυφής προκαλώντας συντονισμό, η περαιτέρω αύξηση της συχνότητας διέγερσης δεν αλλοιώνει και δεν προκαλεί μεγαλύτερη μείωση του ύψους της κορυφής (Σχήμα Σ6-5).

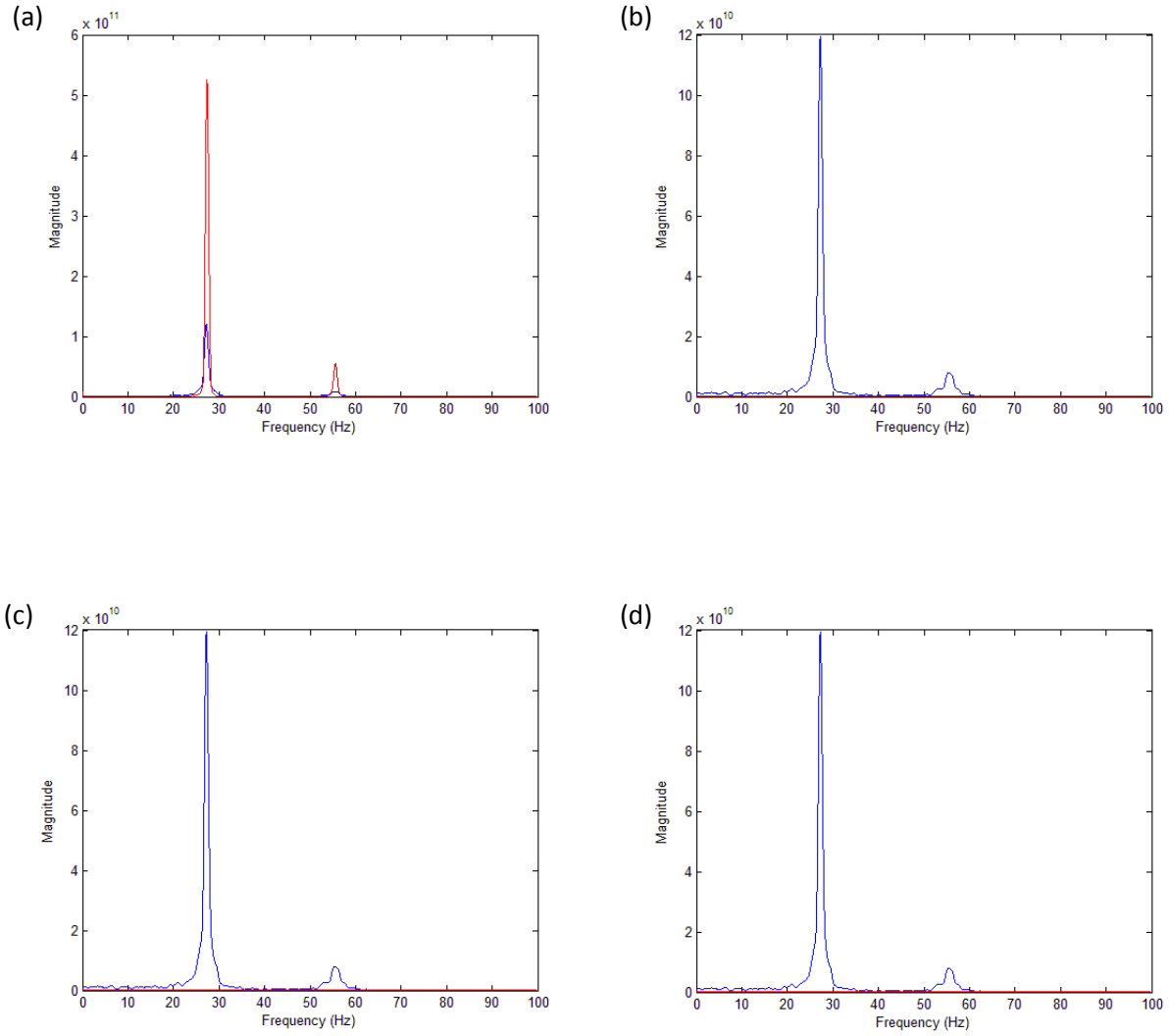
Στις υποθέσεις που μπορούν να χαρακτηριστούν ως μη αποτελεσματικές σύμφωνα με τις προσομοιώσεις μας, εντάσσονται η απευθείας ευόδωση (Σχήμα Σ6-6) και η εναλλασσόμενη ευόδωση (Σχήμα Σ6-7). Η εφαρμογή τόσο της μίας όσο και της άλλης υπόθεσης έδειξε ότι οι δύο αυτές περιπτώσεις όχι μόνο δεν δρουν αποτελεσματικά στη μείωση του ύψους της βήτα κορυφής, αλλά το αυξάνουν οδηγώντας σε επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου.

Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε αντικαθιστώντας τον υποθαλαμικό πυρήνα με την εξωτερική ωχρά σφαίρα χωρίς ωστόσο να προκύψουν τα ίδια αποτελέσματα. Καμία εκ των προτεινόμενων υποθέσεων δεν κατάφερε να μειώσει το ύψος της φασματικής κορυφής. Αυτό βέβαια δεν αποκλείει την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής της DBS στην GPe στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου του Parksinson, αλλά απλώς ότι κάτι τέτοιο δεν είναι συμβατό με την υλοποίηση του συγκεκριμένου μοντέλου.

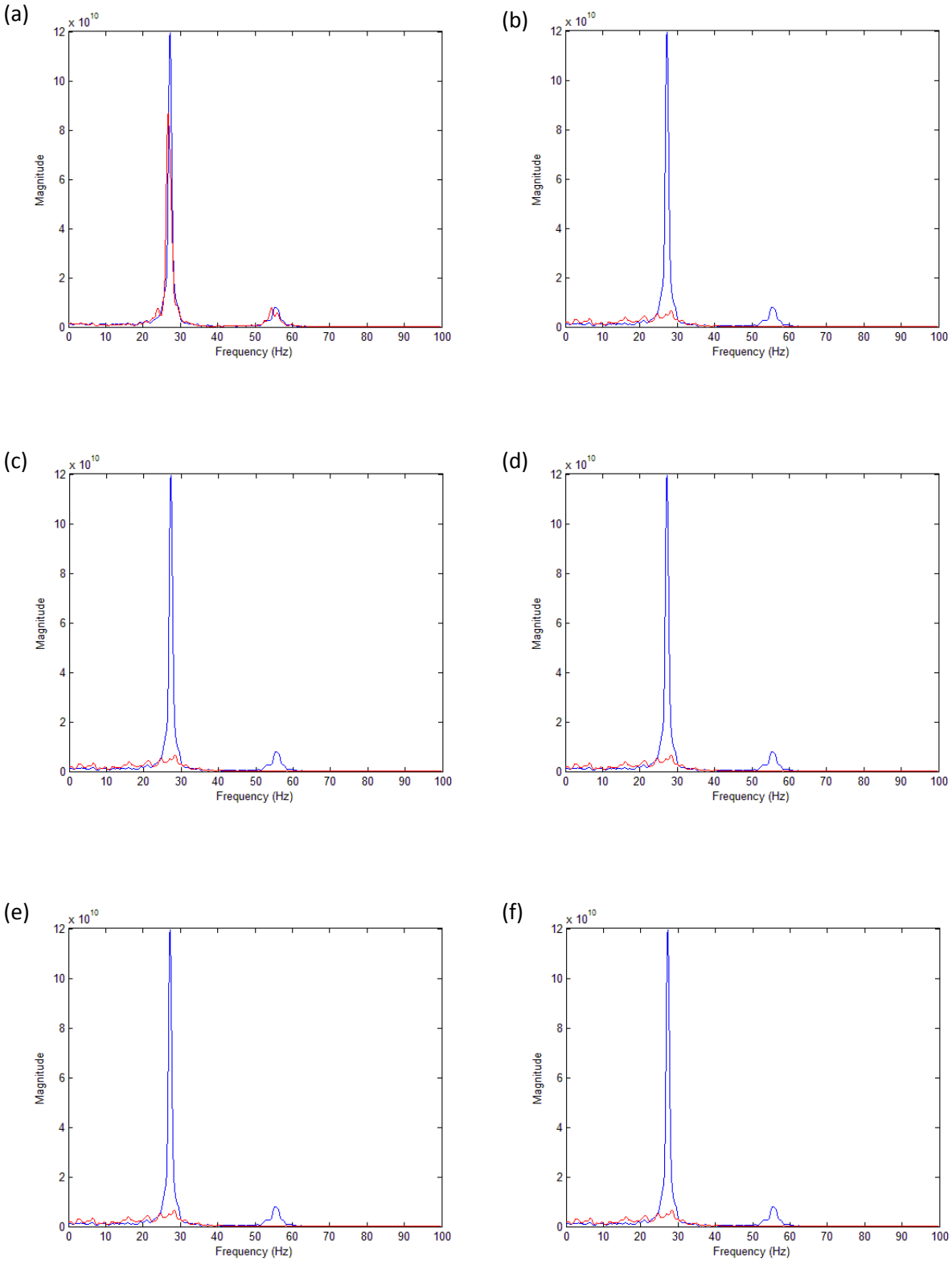
Τέλος, στον πίνακα Π6-1 παρουσιάζονται οι μέσοι ρυθμοί ενεργοποίησης του υποθαλαμικού πυρήνα και της εξωτερικής και εσωτερικής ωχράς σφαίρας για κάθε «επιτυχημένη» περίπτωση εν συγκρίσει με τους μέσους ρυθμούς ενεργοποίησης των παραπάνω πυρήνων σε φυσιολογική ηρεμία και φυσιολογική παρκινσονική ηρεμία. Από τη σύγκριση γίνεται εμφανές ότι τόσο ο STN όσο και οι δύο πυρήνες που αποτελούν την ωχρά σφαίρα, επιστρέφουν σε χαμηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης, χαμηλότερους ακόμα και από αυτούς σε φυσιολογικές συνθήκες για τον STN και την GPi, ενώ η GPe φτάνει σε ρυθμούς πολύ χαμηλότερους.



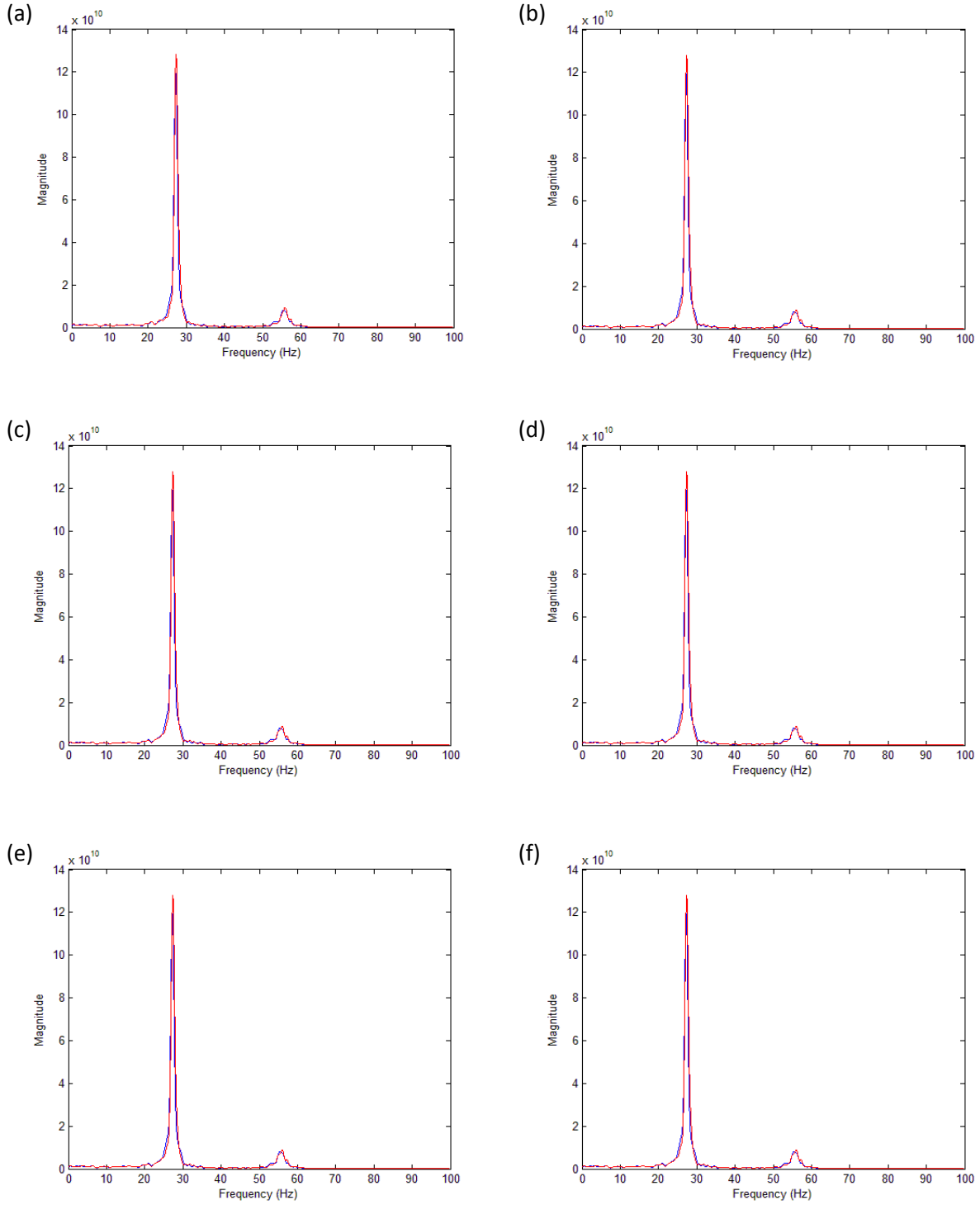
Σχήμα Σ6-3: *Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης της απευθείας αναστολής για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. (a):* $U_{DBS} = -3\ mV$ *, (b):* $U_{DBS} = -4\ mV$ *, (c):* $U_{DBS} = -5\ mV$ *, (d):* $U_{DBS} = -6\ mV$*. Γίνεται αντιληπτό ότι η απευθείας αναστολή επιτυγχάνει τη μείωση του ύψους της βήτα κορυφής. Ο βαθμός της μείωσης είναι ανάλογος με την ένταση του ανασταλτικού δυναμικού που εισάγεται στον υποθαλαμικό πυρήνα.*



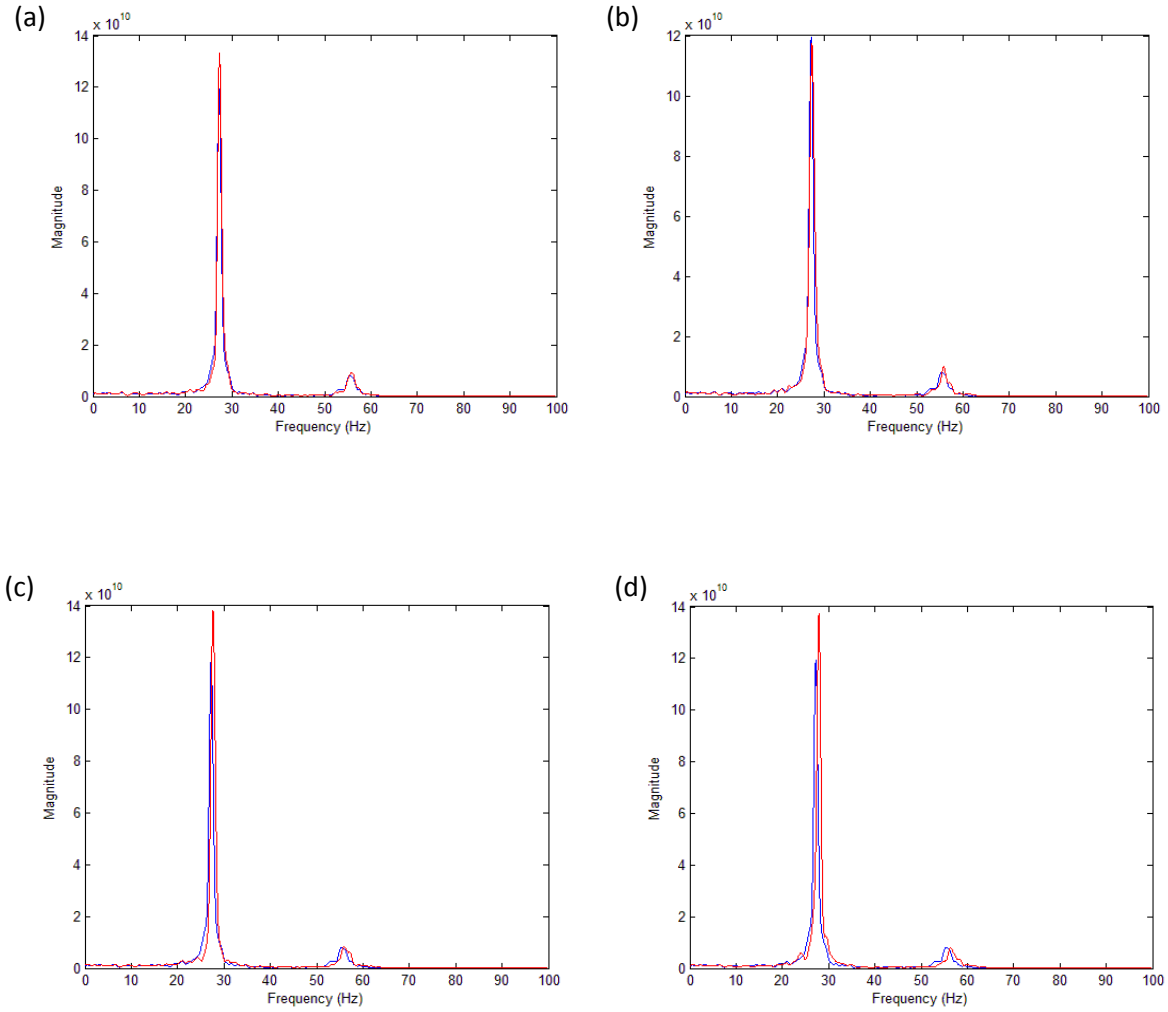
Σχήμα Σ6-4: *Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης συνδιασμού αναστολής και εύοδωσης για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. Οι προσομοιώσεις έγιναν για* $M_{DBS} = 2$ *(a):* $U_{DBS} = -7\ mV$ *, (b):* $U_{DBS} = -8\ mV$ *, (c):* $U_{DBS} = -9\ mV$ *, (d):* $U_{DBS} = -10\ mV$*. Ο συνδιασμός αναστολής και ευόδωσης επιτυγχάνει τη μείωση του ύψους της βήτα κορυφής όσο η απόλυτη τιμή του ανασταλτικού δυναμικού παραμένει πάνω από ένα συγκεκριμένο κατώφλι.*



Σχήμα Σ6-5: *Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης εναλλασσόμενης αναστολής για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. Οι προσομοιώσεις έγιναν για* $U_{DBS} = -4\ mV$ *και D=30%. (a): f=25 Hz, (b): f=50 Hz, (c): f=100 Hz, (d): f=150 Hz, (e): f=200 Hz, (f): f=250 Hz. Εκτός από την περίπτωση όπου η συχνότητα διέγεργης συμπίπτει με τη συχνότητα στην οποία παρατηρείται η κορυφή, η αύξηση της συχνότητας δεν προκαλεί περαιτέρω μείωση της φασματικής κορυφής.*



Σχήμα Σ6-6: *Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης εναλλασσόμενης ευόδωσης για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. Οι προσομοιώσεις έγιναν για* $U_{DBS} = 4\ mV$ *και D=30%. (a): f=25 Hz, (b): f=50 Hz, (c): f=100 Hz, (d): f=150 Hz, (e): f=200 Hz, (f): f=250 Hz. Σε κάθε τιμή συχνότητας φαίνεται ότι η εναλλασσόμενη ευόδωση αυξάνει το ύψος της φασματικής κορυφής στη βήτα περιοχή συχνοτήτων.*



Σχήμα Σ6-7: *Αποτελέσματα της εφαρμογής της υπόθεσης της απευθείας ευόδωσης για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλαμικό πυρήνα. Η κόκκινη γραμμή υποδηλώνει την επίδραση της διέγερσης στην κορυφή. (a):* $U_{DBS} = 1\ mV$ *, (b):* $U_{DBS} = 2\ mV$ *, (c):* $U_{DBS} = 3\ mV$ *, (d):* $U_{DBS} = 4\ mV$*. Γίνεται αντιληπτό ότι η απευθείας ευόδωση όχι μόνο αποτυγχάνει να μειώσει το ύψος της βήτα κορυφής, αλλά το αυξάνει.*

Πίνακας Π6-1: *Σύγκριση των μέσων ρυθμών ενεργοποίησης των STN, GPe και GPi του μοντέλου πριν και μετά την εφαρμογή των υποθέσεων που οδηγούν σε μείωση του ύψους της βήτα κορυφής.*

	Ρυθμοί ενεργοποίησης $(\alpha\iota\chi\mu\acute{\varepsilon}\varsigma/sec)$				
Πυρήνας	Φυσιολογική ηρεμία	Παρκινσονική ηρεμία	Απευθείας αναστολή $(U_{DBS} = -10\ mV)$	Συνδιασμός αναστολής και ευόδωσης $(U_{DBS} = -10\ mV, M_{DBS} = 2)$	Εναλλασσόμενη ευόδωση (f=125 Hz)
STN	8,91	186,82	2,22	5,21	1,52
GPe	20,95	1,32	2×10^{-8}	$2{,}5 \times 10^{-8}$	0,001
GPi	19,21	210,13	27,83	32,23	72,51

6.3 Συμπεράσματα

Κρίνοντας τις υποθέσεις που προσομοιώθηκαν στο μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου απλώς ως επιτυχείς ή ανεπιτυχείς, στην πρώτη κατηγορία κατατάσσονται η απευθείας αναστολή, ο συνδιασμός αναστολής και ευόδωσης και η εναλλασσόμενη αναστολή. Στη δεύτερη κατηγορία εμπίπτουν η απευθείας ευόδωση καθώς και η εναλλασσόμενη ευόδωση. Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα αυτά οδηγούμαστε στο κατ'αρχήν συμπέρασμα που καθιστά την, έως κάποιο βαθμό αναστολή του υποθαλαμικού πυρήνα, ως αναγκαία και ικανή συνθήκη για την αποτελεσματικότητα της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στη νόσο του Parkinson.

Συγκρίνοντας τις επιτυχημένες υποθέσεις αναλόγως της αποτελεσματικότητάς τους στη βήτα κορυφή, παρατηρούμε ότι η ευόδωση του σώματος του υποθαλαμικού πυρήνα θα πρέπει να είναι εντονότερη όταν συνδιάζεται με ευόδωση της εξόδου του ούτως ώστε να επιτευχθούν παρόμοια με την απευθείας αναστολή θεραπευτικά αποτελέσματα. Όσον αφορά την εναλλασσόμενη αναστολή, παρόλο που αυτή φαίνεται να επιτυγχάνει μείωση του ύψους της βήτα κορυφής, εντούτοις η μείωση αυτή δεν εξαρτάται από τη συχνότητα της διέγερσης. Το γεγονός αυτό έρχεται σε σύγκρουση με τα κλινικά ευρήματα τα οποία επιβάλλουν θεραπευτικές συχνότητητες μεγαλύτερες των 130 Hz, ενώ σε χαμηλές συχνότητες είναι πιθανή ακόμα και η επιδείνωση των συμπτωμάτων.

Τέλος, η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των υποθέσεων με βάση τους μέσους ρυθμούς ενεργοποίησης των πυρήνων μετά την εφαρμογή της διέγερσης δείχνει ότι υπάρχει πράγματι αντιστροφή της τάσης αύξησης των ρυθμών του υποθαλαμικού πυρήνα και της εσωτερικής ωχράς σφαίρας. Το τελευταίο είναι και το βασικότερο, καθώς υποδηλώνει τη χαλάρωση της αναστολής που ασκούν τα βασικά γάγγλια στο θάλαμο και κατ' επέκταση στο φλοιό, η οποία συσχετίζεται με τα κινητικά προβλήματα στη νόσο του Πάρκινσον. Αντίθετα, ο ρυθμός της εξωτερικής ωχράς σφαίρας πέφτει σε ακόμα χαμηλότερες τιμές από τις παθοφυσιολογικές. Κάτι τέτοιο δεν έχει επιβεβαιωθεί ούτε έχει απορριφθεί πειραματικά, καθώς δεν υπάρχουν αναφορές για καταγραφές του ρυθμού αυτού μετά την εφαρμογή της διέγερσης. Πρόκειται για πρόβλεψη του μοντέλου, η οποία ίσως δικαιολογεί το γεγονός ότι η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση δρα κυρίως στην κινητική απόδοση, χωρίς να επαναφέρει εντελώς τον ασθενή σε πλήρη φυσιολογική κατάσταση

Κεφάλαιο 7^{ο}

Συζήτηση-Συμπεράσματα

7.1 Σύγκριση θεωρητικού και πρακτικού μέρους

Στο πρώτο μέρος της εργασίας περιγράφηκε αναλυτικά η εσωτερική διασύνδεση και δομή των βασικών γαγγλίων καθώς και ο τρόπος μέσω του οποίου το σύμπλεγμα αυτό εμπλέκεται και καθορίζει τις κινητικές, και όχι μόνο, λειτουργίες του ανθρωπίνου σώματος. Έγινε επίσης, μεταξύ άλλων, παράθεση των κυριοτέρων μηχανισμών οι οποίοι έχουν προταθεί έως τώρα και αποπειράθηκαν να ερμηνεύσουν τις συνθήκες κάτω από τις οποίες το σύστημα που σχηματίζουν τα βασικά γαγγλία, ο φλοιός και ο θάλαμος οδηγούνται σε παθολογική λειτουργία προκαλούμενη από την ανικανότητα της SNc να παράγει τα επιθυμητά επίπεδα ντοπαμίνης και εν τέλει την εμφάνιση παρκινσονισμού. Μέσα από την διερεύνηση του μοντέλου πληθυσμιακού επιπέδου υποστηρίχθηκε η υπόθεση που θέλει τον εκφυλισμό των ντοπαμινεργικών νευρώνων της SNc να προκαλεί (μέσω μηχανισμών που αναλύθηκαν στο 5^{ο} κεφάλαιο) ισχυρά συγχρονισμένες ταλαντώσεις στο σύμπλεγμα των βασικών γαγγλίων και πιο συγκεκριμένα στον κλειστό βρόγχο που σχηματίζουν ο υποθαλαμικός πυρήνας και η εξωτερική μοίρα της ωχράς σφαίρας. Οι ταλαντώσεις αυτές ευθύνονται για την άρση της ικανότητας των βασικών γαγγλίων να επεξεργάζονται και να μεταφέρουν αποτελεσματικά την πληροφορία που λαμβάνουν από το φλοιό και τα καθιστούν ανεπαρκή για τη σωστή εκτέλεση των κινητικών προγραμμάτων και όχι μόνο, οδηγώντας στα συμπτώματα που συνοδεύουν τον παρκινσονισμό.

Στο μοντέλο ενσωματώθηκε και ο θάλαμος, που αν και περιορίστηκε σε ρόλο απλού διακομιστή των σημάτων που εξέρχονται από τα βασικά γάγγλια και μεταφέρονται στο φλοιό ή πίσω στα ίδια τα βασικά γάγγλια λόγω της πολύπλοκης διαρρύθμισης και του αχανούς αριθμού πυρήνων που τον αποτελούν, εν τούτοις μας έδωσε μια πληρέστερη συστημική εικόνα για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές συνθήκες. Εξηγήθηκε λεπτομερώς βέβαια στο 4^{ο} κεφάλαιο ότι ο θάλαμος πιθανότατα διαδραματίζει σημαίνοντα ρόλο στην εμφάνιση του Παρκινσονισμού, και η τυχόν παράλειψή του στην κατασκευή και την ερμηνεία οποιουδήποτε μοντέλου που επιχειρεί να προσομοιώσει τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων, δεν μπορεί παρά να θεωρηθεί ως μια σημαντική απλούστευση.

Το σημαντικότερο ίσως κομμάτι του πρακτικού μέρους ήταν η προσομοίωση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στον υποθαλαμικό πυρήνα και τα αποτελέσματα τα οποία καταγράφηκαν. Θεωρείται δεδομένο πλέον ότι η εφαρμογή της DBS είναι

αποτελεσματικότατη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson, χωρίς ωστόσο να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η DBS ασκεί τις θεραπευτικές της ιδιότητες. Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων σαφέστατα καθιστούν αναγκαία την ύπαρξη κάποιου βαθμού αναστολής των νευρώνων του STN ούτως ώστε να μειωθεί το ύψος της βήτα κορυφής, γεγονός που μεταφράζεται σε ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson. Άρα αυτόματα καθιστώνται πιθανές οι υποθέσεις που περιγράφηκαν στο 3^{ο} κεφάλαιο και εμπίπτουν στην κατηγορία της απευθείας αναστολής, δηλαδή η διασυναπτική αναστολή, ο αποπολωτικός αποκλεισμός και η συναπτική καταστολή. Αν και οι τρεις αυτές θεωρίες διαφέρουν όσον αφορά τον μηχανισμό μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η αναστολή της εξόδου των διεγερμένων στόχων, συμφωνούν στο ότι η DBS αναστέλλει ή μπλοκάρει σε κάποιο βαθμό την έξοδο του διεγερμένου πυρήνα. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι οι υποθέσεις αυτές βασίζουν την ερμηνεία τους στη θεωρία ρυθμού, στο ότι δηλαδή οι αλλαγές και μόνο στους ρυθμούς ενεργοποίησης των πυρήνων του άμεσου και έμμεσου μονοπατιού ευθύνονται για την εμφάνιση του παρκινσονισμού και άρα με την αναστολή και τη μείωση του ρυθμού εξόδου εν τέλει της GPi επιτυγχάνεται η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Το μοντέλο όμως που περιγράφηκε στην παρούσα εργασία απόδίδει την εμφάνιση του παρκινσονισμού στις συγχρονισμένες νευρωνικές ταλαντώσεις και όχι στην αυξομείωση των ρυθμών ενεργοποίησης των πυρήνων. Απόδειξη αποτελεί το γεγονός ότι κατά την εξερεύνηση του μοντέλου σε παρκινσονιακές συνθήκες προέκυψαν κορυφές στη βήτα περιοχή του φάσματος (και άρα παρκινσονισμός) οι οποίες συνοδεύονταν από μέσους ρυθμούς ενεργοποίησης που δεν συμφωνούσαν ποιοτικά με αυτούς που προνοεί η θεωρία ρυθμού. Αξίζει να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι η υπόθεση της εναλλασσόμενης αναστολής, αν και θεωρείται ως πετυχημένη με βάση τη μείωση του ύψους της κορυφής, εντούτοις δεν συνάδει με τα κλινικά δεδομένα που επιβάλλουν θεραπευτικές συχνότητες μεγαλύτερες των 130 Hz, καθώς η αποτελεσματικότητα της εναλλασσόμενης αναστολής στο μοντέλο πληθυσμιακού επιπέδου δεν ήταν εξαρτημένη από τη συχνότητα.

Ο συνδυασμός αναστολής και ευόδωσης ήταν επίσης μια υπόθεση που χαρακτηρίστηκε ως επιτυχής για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του παρκινσονισμού. Η υπόθεση αυτή συνάδει τόσο με τα αποτελέσματα του υπολογιστικού μοντέλου των McIntyre et al. το οποίο εισηγήθηκε για πρώτη φορά την αποσυνδεδεμένη λειτουργία σώματος και άξονα του νευρώνα, όσο και με την υπόθεση που περιγράφηκε στο 3^{ο} κεφάλαιο και που θέλει τις αλλαγές στο μοτίβο της νευρωνικής δραστηριότητας κατά την DBS να είναι πιο σημαντικές όσον αφορά στους θεραπευτικούς της μηχανισμούς από τις αλλαγές στο ρυθμό της νευρωνικής δραστηριότητας. Θυμίζουμε ότι η υπόθεση αυτή υποστηρίζει πως η DBS αντικαθιστά την παθολογική έξοδο του νευρώνα με ένα πιο κανονικό μοτίβο εκφόρτισης. Σημαντικό είναι το ότι η υπόθεση αυτή συνάδει με τον χαρακτηρισμό

των συγχρονισμένων ταλαντώσεων στο δίκτυο των βασικών γαγγλίων σαν αιτία παρκινσονισμού. Όλα τα θεωρητικά και πρακτικά δεδομένα μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η υπόθεση αυτή είναι και η επικρατέστερη για να δώσει μια ερμηνεία στις θεραπευτικές ιδιότητες της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης.

7.2 Μελλοντικοί τομείς έρευνας

Η εξαιρετική αποτελεσματικότητα της DBS στην αντιμετώπιση των κινητικών διαταραχών και συγκεκριμένα της νόσου του Parkinson έχει πλέον καταστεί αδιαμφισβήτητη. Εν τούτοις, υπάρχουν αξιόλογα περιθώρια βελτίωσης, για παράδειγμα σε μια πιο εξατομικευμένη βάση. Δεδομένου του σχετικά μικρού μεγέθους και της πολυπλοκότητας των στοχευμένων από την DBS πυρήνων, προκύπτει η ανάγκη για ανάπτυξη πιο ανεπτυγμένων συστημάτων ηλεκτροδίων και πρότυπα διεγέρσεων. Η DBS με κατευθυνόμενα ηλεκτρόδια αντί για κυλινδρικά, δύναται να διευκολύνει την απομάκρυνση του ρεύματος από περιοχές που εμπλέκονται στην εμφάνιση παρενεργειών, ενώ κάποια εξελιγμένα μοτίβα διέγερσης με πολλαπλές και ανεξάρτητες πηγές ρεύματος μπορεί να προσφέρει καλύτερη στόχευση των νευρωνικών συστατικών. Κινούμενοι στο ίδιο πλαίσιο, διεγείροντας πολλαπλές περιοχές ταυτόχρονα (για παράδειγμα GPe και STN) μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Μέσα από την μελέτη της θεωρίας για τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων αποκαλύφθηκε η ανάγκη για μια πιο συστημική και πιο ευρεία προσέγγιση της παθολογίας που οδηγεί στη νόσο του Parkinson. Η έλλειψη ντοπαμίνης φαίνεται να επηρεάζει και άλλες δομές που είναι συνδεδεμένες με τον ένα ή τον άλλο τρόπο με τα βασικά γάγγλια όπως ο γεφυροσκελικός πυρήνας (PPN) ή το άνω διδύμιο (superior colliculus). Δομές που ίσως ρίξουν περισσότερο φως στους μηχανισμούς οι οποίοι οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις. Η έρευνα τέτοιου είδους συνδέσεων ίσως βοηθήσει στη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της DBS ή ακόμα και να προτείνει νέους στόχους όταν αυτές συμπεριληφθούν στα διάφορα μοντέλα.

Η εξαιρετικά ακριβής χωρική και χρονική ανάλυση της DBS επιτρέπει ένα δυναμικό έλεγχο ο οποίος δεν είναι εφικτός στη φαρμακευτική αγωγή. Λόγω της δυναμικής της φύσης, η DBS προσφέρεται για σύζευξη με πολύπλοκα υπολογιστικά συστήματα και αλγορίθμους. Με τη χρήση κατάλληλων συστημάτων ανίχνευσης, τα εμφυτευόμενα υπολογιστικά συστήματα μπορούν να ελέγξουν δυναμικά την DBS με ένα πιο φυσιολογικό τρόπο ούτως ώστε να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητά της.

Βιβλιογραφία

Akkal D, Dum RP, Strick PL. Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. J Neurosci 2007 Oct 3; 27(40):10659–73.

Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci. 12, 366–375.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 9:357–381.

Alvarez L, Macias R, Pavon N, Lopez G, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez R, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:979–85.

Anderson ME, Postupna N, Ruffo M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. J Neurophysiol 2003;89: 1150–1160.

Anderson T, Hu B, Pittman Q, and Kiss ZH. Mechanisms of deep brain stimulation: an intracellular study in rat thalamus. *J Physiol* 559: 301–313, 2004.

Anderson TR, Hu B, Iremonger K, and Kiss ZH. Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest. *J Neurosci* 26: 841–850, 2006.

Aymerich MS, Barroso-Chinea P, Perez-Manso M, Munoz-Patino AM, Moreno- Igoa M, Gonzalez-Hernandez T, et al. Consequences of unilateral nigrostriatal denervation on the thalamostriatal pathway in rats. Eur J Neurosci 2006;23: 2099–108.

Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)- induced parkinsonism in the primate. Mov Disord 1991;6:288–92.

Bar-Gad I, Bergman H, 2001, Stepping out of the box: information processing in the neural networks of the basal ganglia. Current Opinion in Neurobiology, 11: 689-695.

Baufreton J, Zhu ZT, Garret M, Bioulac B, Johnson SW, Taupignon AI (2005) Dopamine receptors set the pattern of activity generated in subthalamic neurons. FASEB J 19: 1771–1777

BecksteadRM,Wooten GF,TrugmanJM (1988) Distribution ofD1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the cat determined by quantitative autoradiography. J Comp Neurol 268: 131–145

Beiser, D.G., Houk, J.C., 1998. Model of cortical-basal ganglionic processing: encoding the serial order of sensory events. J. Neurophysiol. 79, 3168–3188.

Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol 1987;50:344 –346.

Benazzouz, A., Gao, D.M., Ni, Z.G., Piallat, B., Bouali-Benazzouz, R., Benabid, A.L., 2000. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. Neuroscience 99, 289–295.

Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 1990 Sep 21;249(4975):1436–8.

Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol 1994;72:507–20.

Berns GS, Sejnowski TJ: How the basal ganglia make decisions. In *Neurobiology of Decision Making*. Edited by Damasio A, Damasio H, Christen Y. Berlin: Springer-Verlag; 1996:101-114.

Berns, G.S., Sejnowski, T.J., 1998. A computational model of how the basal ganglia produce sequences. J. Cogn. Neurosci. 10, 108–121.

Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E (2000), Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. Progress in Neurobiology 62: 63-88.

Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C., 1996. High frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPi) simultaneously improves Parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. Neuroscience Letters 215, 17–20.

Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicates with the cerebellum. Soc Neurosci Annu Meeting Abstracts 2009;39:661.6/CC50.

Brooks D, Halliday GM. Intralaminar nuclei of the thalamus in Lewy body diseases. Brain Res Bull 2009;78:97–104.

Brown P, Mazzone P, Oliviero A, et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. Exp Neurol 2004;188:480–490.

Brown P, Williams D (2005) Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. Clin Neurophysiol 116:2510–2519.

Canavero, S., Bonicalzi, V., Paolotti, R., Castellano, G., Greco-Crasto, S., Rizzo, L., Davini, O., Maina, R., 2003. Therapeutic extradural cortical stimulation for movement disorders: a review. Neurological Research 25, 118–122.

Caretti V, Stoffers D, Winogrodzka A, Isaias IU, Costantino G, Pezzoli G, et al. Loss of thalamic serotonin transporters in early drug-naive Parkinson's disease patients is associated with tremor: an [(123)I]beta-CIT SPECT study. J Neural Transm 2008;115:721–9.

Cooper AJ, Stanford IM (2001) Dopamine D2 receptor mediated presynaptic inhibition of striatopallidal GABAA IPSCs in vitro. Neuropharmacology 41: 62–71

Cooper AJ, Stanford IM (2001) Dopamine D2 receptor mediated presynaptic inhibition of striatopallidal GABAA IPSCs in vitro. Neuropharmacology 41: 62–71

Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Group, 2001. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. New England and Journal of Medicine 345, 956–963.

Degos B, Deniau J-M, Thierry A-M, Glowinski J, Pezard L, Maurice N. Neuroleptic-induced catalepsy: electrophysiological mechanisms of functional recovery induced by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. J. Neurosci. 2005;25:7687–7696.

Delong M, Wichmann T, 2010. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. Parkinsonism and Related Disorders, 15, 237-240.

DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci 13:281–285.

Destexhe, A., Sejnowski, T.J., 2003. Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. Physiol. Rev. 83, 1401–1453.

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006;355:896–908.

Dominey, P.F., 1995. Complex sensory-motor sequence learning based on recurrent state representation and reinforcement learning. Biol. Cybern. 73, 265–274.

Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. Mov Disord 2002;17(suppl 3):S63– 68.

Dostrovsky, J.O., Levy, R., Wu, J.P., Hutchison, W.D., Tasker, R.R., Lozano, A.M., 2000. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. Journal of Neurophysiology 84, 570–574.

Doya K (2007) Reinforcement learning: Computational theory and biological mechanisms. HFSP J 1:30–40.

Fine J, Duff J, Chen R, Chir B, HutchisonW, Lozano AM, et al. Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2000; 342(23):1708–14.

Floran B, Floran L, Erlij D, Aceves J (2004) Dopamine D4 receptors inhibit depolarization-induced [3H]GABA release in the rat subthalamic nucleus. Eur J Pharmacol 498: 97–102

Floran B, Floran L, Erlij D, Aceves J (2004) Dopamine D4 receptors inhibit depolarization-induced [3H]GABA release in the rat subthalamic nucleus. Eur J Pharmacol 498: 97–102

Foffani G, Ardolino G, Egidi M, Caputo E, Bossi B, Priori A. Subthalamic oscillatory activities at beta or higher frequency do not change after high-frequency DBS in Parkinson's disease. Brain Res Bull 2006;69:123–130.

Fukai, T., 1999. Sequence generation in arbitrary temporal patterns from theta-nested gamma oscillations: a model of the basal ganglia-thalamocortical loops. Neural Netw. 12, 975–987.

Fukai, T., Tanaka, S., 1997. A simple neural network exhibiting selective activation of neuronal ensembles: from winner-take-all to winnersshare- all. Neural Comput. 9, 77–97.

Gale, J.T., 2004. Basis of Periodic Activities in the Basal Ganglia - Thalamic-Cortical System of the Rhesus Macaque. Kent State University, Kent, Ohio.

Gale, J.T., Montgomery Jr., E.B., 2003. Stimulation-induced resonance frequencies in the basal ganglia-thalamic-cortical (BG-Th-Ctx) network. 2003 Abstract Viewer/Itinerary Planner: Program No. 390.18.

Galvan A, Hu X, Smith Y, Wichmann T (2010) Localization and function of GABA transporters in the globus pallidus of parkinsonian monkeys. Exp Neurol 223:505–515.

Garcia L, D'Alessandro G, Fernagut PO, Bioulac B, Hammond C. Impact of high-frequency stimulation parameters on the pattern of discharge of subthalamic neurons. J Neurophysiol 2005;94:3662–3669.

Gatev P, Darbin O, Wichmann T (2006) Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. Mov Disord 21:1566–1577.

Gillies, A.; Willshaw, D. & Li, Z. (2002), 'Subthalamic-pallidal interactions are critical in determining normal and abnormal functioning of the basal ganglia', *Proc. R. Soc. Lond. B* **269**, 545-551.

Graybiel AM (2008) Habits, rituals, and the evaluative brain. Annu Rev Neurosci 31:359–387.

Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. Neuroreport 2004;15:1137–1140.

Gross RE, Jones EG, Dostrovsky JO, Bergeron C, Lang AE, Lozano AM. Histological analysis of the location of effective thalamic stimulation for tremor. Case report. J Neurosurg 2004;100:547–52.

Gurney, K., Prescott, T.J., Redgrave, P., 2001. A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. Biol. Cybern. 84, 401–410.

Haber N S, Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network: The role of the thalamus. Brain Research Bulletin. 2009, 78;69-74.

Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. J Neurosci 2000;20(6):2369–82.

Halliday GM, Macdonald V, Henderson JM. A comparison of degeneration in motor thalamus and cortex between progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. Brain 2005;128:2272–80.

Hammond C, Bergman H, Brown P (2007) Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. Trends Neurosci 30:357–364.

Heimer G, Bar-Gad I, Goldberg JA, Bergman H (2002) Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. J Neurosci 22:7850–7855.

Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J.A., Bergman, H., 2002. Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-

phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinsonism. J. Neurosci. 22, 7850–7855.

Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM. Degeneration of the thalamic caudal intralaminar nuclei in Parkinson's disease. Ann Neurol 2000; 47:345–52.

Holgado AJ, Terry JR, Bogacz R (2010) Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. J Neurosci 30:12340–12352.

Hoshi E, Tremblay L, Feger J, Carras PL, Strick PL. The cerebellum communicates with the basal ganglia. Nat Neurosci 2005 Nov;8(11):1491–3.

Hutchison, W.D., Allan, R.J., Opitz, H., Levy, R., Dostrovsky, J.O., Lang, A.E., Lozano, A.M., 1998. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. Ann. Neurol. 44, 622–628.

Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Davis, K.D., Saint-Cyr, J.A., Lang, A.E., Dostrovsky, J.O., 1994. Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. NeuroReport 5, 1533–1537.

Iremonger, K.; Anderson, T.; Hu, B. & Kiss, Z. (2006), 'Cellular mechanisms preventing sustained activation of cortex during subcortical high-frequency stimulation', *Journal of neurophysiology* 96(2), 613.

Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. Neurosci 1994;63(2): 363–79.

Johnson PI, Napier TC (1997) GABA-and glutamate-evoked responses in the rat ventral pallidum are modulated by dopamine. Eur J Neurosci 9: 1397–1406

Johnson PI, Napier TC (1997) GABA-and glutamate-evoked responses in the rat ventral pallidum are modulated by dopamine. Eur J Neurosci 9: 1397–1406

Kassubek J, Juengling FD, Hellwig B, Spreer J, L ¨ ucking CH. Thalamic grey matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging. Neurosci Lett 2002;323: 29–32.

Kita, H.T.Y., Nambu, A., Chiken, S., 2005. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. Journal of Neurosciences 25, 8611–8619.

Koller, W., Pahwa, R., Busenbark, K., Hubble, J., Wilkinson, S., Lang, A., Tuite, P., Sime, E., Lazano, A., Hauser, R., Malapira, T., Smith, D., Tarsy, D., Miyawaki, E., Norregaard, T., Kormos, T., Olanow, C.W., 1997. High-frequency unilateral thalamic

stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. Annals of Neurology 42, 292–299.

Kreiss DS, Mastropietro CW, Rawji SS, Walters JR (1997) The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. J Neurosci 17: 6807–6819

Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P (2006) Reduction in subthalamic 8–35Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 23:1956–1960.

Kuhn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P (2005) The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. Exp Neurol 194:212–220.

Lange KW,Kornhuber J, Riederer P (1997) Dopamine/glutamate interactions in Parkinson's disease. Neurosci Biobehav Rev 21:393– 400

Leblois A, Meissner W, Bioulac B, Gross CE, Hansel D, Boraud T (2007) Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive Parkinsonism. Eur J Neurosci 26:1701–1713.

Levy, R., Hutchison, D., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O., 2000. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinso- nian patients with limb tremor. J. Neurosci. 20, 7766–7775.

Liu Y, Postupna N, Falkenberg J, Anderson E M, 2008, High frequency deep brain stimulation: What are the therapeutic mechanisms? Neuroscience and Behavioral Reviews 32, 343-351.

Lopes da Silva, F.; Hoeks, A.; Smits, H. & Zetterberg, L. (1974), 'Model of brain rhythmic activity', *Biological Cybernetics* 15(1), 27-37. 187

Lopes da Silva, F.; van Rotterdam, A.; Barts, P.; van Heusden, E. & Burr, W. (1976), 'Models of neuronal populations: The basic mechanisms of rhythmicity', *Prog. Brain Res.* 45, 281-308.

Lozano A, Hutchison W, Kiss Z, Tasker R, Davis K, Dostrovsky J. Methods for microelectrode-guided posteroventral pallidotomy. J Neurosurg 1996;84:194–202.

M. Deschenes, P. Veinante, Z.W. Zhang, The organization of corticothalamic projections: reciprocity versus parity, Brain Res. Brain Res. Rev. 28 (1998) 286–308.

Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. Neuroscience 2000;96:549–64.

Magnin, M., Morel, A., Jeanmonod, D., 2000. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. Neuroscience 96, 549–564.

Marsden CD, Obeso JA (1994) The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. Brain 117:877–897

McIntyre, C.G., Grill, W.M., Sherman, D.L., Thakor, N.V., 2004. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. Journal of Neurophysiology 91, 1457–1469.

McKeown MJ, Uthama A, Abugharbieh R, Palmer S, Lewis M, Huang X. Shape (but not volume) changes in the thalami in Parkinson disease. BMC Neurol 2008;8:8.

Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. Brain 2005;128: 2372–2382.

Mengual E, Heras S, Erro E, Lanciego L J, Amaya M G J. Thalamic interaction between the input and the output systems of the basal ganglia. J. Chemical Neuroanatomy 1999; 187-200;16.

Miller WC, DeLong MR (1987) Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In: The basal ganglia, Vol. II (Carpenter MB, Jayaraman A, eds), pp 415–427. New York: Plenum Press.

Mink, J.W., 1996. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog. Neurobiol. 50, 381–425.

Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. Neurosci Res 2006 Nov;56(3):300–8.

Molnar, G.F., Pilliar, A., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O., 2005. Differences in neuronal firing rates in pallidal and cerebellar receiving areas of thalamus in patients with Parkinson's disease, essential tremor, and pain. J. Neurophysiol. 93, 3094–3101.

Montgomery EB Jr, Baker KB. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. Neurol Res 2000;22: 259–266.

Montgomery EB Jr, Gale, J., 2008, Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). Neuroscience and Behavioral Reviews, 32, 388-407.

Montgomery Jr., E.B., Buchholz, S.R., 1991. The striatum and motor cortex in motor initiation and execution. Brain Research 549, 222–229.

Montgomery Jr., E.B., Gale, J., Huang, H., 2005. Methods for isolating extracellular action potentials and removing stimulus artifacts from microelectrode recordings of neurons requiring minimal operator intervention. Journal of Neuroscience Methods 144, 107–125.

Montgomery Jr., EB., 2003. Neurophysiology/circuitry. In: Pahwa, R., Lyons, K.E., Koller, W.C. (Eds.), The Handbook of Parkinson's Disease. Marcel Dekker, New York, pp. 249–275.

Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. Neurology 2002;59:706 –713.

N.R. McFarland, S.N. Haber, Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas, J. Neurosci. 22 (2002) 8117–8132.

Nambu A, 2008, Seven Problems on the basal ganglia. Current Opinion in Neurobiology, 18:595-604.

Niv Y (2009) Reinforcement learning in the brain. J Math Psychol 53:139–154.

Ostergaard K, Sunde NA. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. Mov Disord 2006;21:624–31.

Parent, A., Hazrati, L.N., 1993. Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. Trends in Neuroscience 16 (3), 111.

Parent, A., Hazrati, L.N., 1995a. Functional anatomy of the basal ganglia, I: the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Research— Brain Research Review 20 (1), 91.

Parent, A., Hazrati, L.N., 1995b. Functional anatomy of the basal ganglia, II: the place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. Brain Research—Brain Research Review 20 (1), 128.

Pennartz C M A, Ito R. Verschure P F M J, Battaglia F P, Robbins T W, 2011. The hippocampal-striatal axis in learning and goal-directed behavior, Trends in Neurosciences, Volume 34, Issue 10, 548-559.

Plaha, P., Gill, S.S., 2005. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. Neuroreport 16, 1883–1887

Plenz, D., 2003. When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function. Trends Neurosci. 26, 436–443.

Raeva, S.N., Lukashev, A.O., 1987. Characteristics of background unit activity in the nucleus reticularis of the human thalamus. Neurophysiology 19, 335–343.

Raeva, S.N., Lukashev, A.O., 1987. Characteristics of background unit activity in the nucleus reticularis of the human thalamus. Neurophysiology 19, 335–343.

Redgrave P, Gurney K, Reynolds J (2008) What is reinforced by phasic dopamine signals? Brain Res Rev 58:322–339.

Redgrave P, Vautrelle N, Reynolds J N J, 2011, Functional properties of the basal ganglia's re-entrant loop architecture: selection and reinforcement. Neuroscience 198: 138-151.

S.M. Sherman, R.W. Guillery, Functional organization of thalamocortical relays, J. Neurophysiol. 76 (1996) 1367–1395.

Salinas, E., Opris, I., Zainos, A., Hernandex, A., Romo, R., 2000. Motor and non-motor roles of the cortico-basal ganglia circuitry. In: Miller, R., Wickens, J.R. (Eds.), Brain Dynamics and the Striatal Complex. Harwood Academic, pp. 237–255.

Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. Stroke 2003;34: 2264–78.

Seamans J, Durstewitz D (2008) Dopamine modulation. Scholarpedia 3:2711

Shen KZ, JohnsonSW (2000) Presynaptic dopamine D2 andmuscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro. J Physiol 525: 331–341

Shen KZ, Zhu ZT, Munhall A, Johnson SW (2003) Dopamine receptor supersensitivity in rat subthalamus after 6-hydroxydopamine lesions. Eur J Neurosci 18: 2967–2974

Shen KZ, Zhu ZT, Munhall A, Johnson SW (2003) Dopamine receptor supersensitivity in rat subthalamus after 6-hydroxydopamine lesions. Eur J Neurosci 18: 2967–2974

Singh SP, Barto AG, Chentanez N (2005) Intrinsically motivated reinforcement learning. In: Advances in neural information processing systems (Saul LK, Weiss H, Bottou L, eds), pp 1281–1288. Cambridge, MA: MIT Press

Smith Y, Raju D, Nanda B, Pare JF, Galvan A, Wichmann T. The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states. Brain Res Bull 2009;78:60–8.

Smith Y, Wichmann T, Factor A S, DeLong R M, 2012, Parkinson's Disease Therapeutics: New developments and challenges since the introduction of levodopa. Neuropsychopharmacology 37: 213-246.

Soares J, Kliem MA, Betarbet R, Greenamyre JT, Yamamoto B, Wichmann T. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of MPTP-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. J Neurosci 2004;24:6417–26.

Stefani, A., Lozano, A.M., Peppe, A., Stanzione, P., Galati, S., Tropepi, D., Pierantozzi, M., Brusa, L., Scarnati, E., Mazzone, P., 2007. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. Brain, electronic publication in advance.

Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, et al. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. J Neurol 2007;254:890–6.

Taha JM, Favre J, Baumann TK, Burchiel KJ. Tremor control after pallidotomy in patients with Parkinson's disease: correlation with microrecording findings. J Neurosurg 1997;86:642–7.

Tai, C.H., Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C., Benazzouz, A., 2003. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. Faseb Journal 17, 1820–1830.

Tang JK, Moro E, Mahant N, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, et al. Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. J Neurophysiol 2007;98: 720–9.

Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, et al. Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord 2004;19:1328 –1333.

Truong L, Brooks D, Amaral F, Henderson JM, Halliday GM. Relative preservation of thalamic centromedian nucleus in parkinsonian patients with dystonia. Mov Disord, published online 4 Sept 2009, doi: 10.1002/mds.22747.

Urbano FJ, Leznik E, Llinas RR. Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltagesensitive dye imaging study. Thalamus Rel Syst 2002;1:371–8.

Utter A A, Basso A M (2008), The basal ganglia: An overview of circuits and function. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 32: 333-342.

Van Albada S. J., Robinson P. A. 2008. Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I Firing rates in healthy and parkinsonian states. Journal of Theoretical Biology, 257, 642-663.

Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. Brain Res Brain Res Rev 2002;39:107–40.

Vitek, J.L., Hashimoto, T., Peoples, J., DeLong, M.R., Bakay, A.E., 2004. Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves Parkinsonian motor signs. Movement Disorders 19, 907–915.

Weinberger M, Dostrovsky JO (2011) A basis for the pathological oscillations in basal ganglia: the crucial role of dopamine. Neuroreport 22:151–156.

Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. Arch Neurol 2004;61:89 –96.

West AR, Grace AA (2002) Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: studies combining in vivo intracellular recordings and reverse microdialysis. J Neurosci 22:294

West AR, Grace AA (2002) Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: studies combining in vivo intracellular recordings and reverse microdialysis. J Neurosci 22:294

Wichmann T, Kliem MA, Soares J (2002) Slow oscillatory discharge in the primate basal ganglia. J Neurophysiol 87:1145–1148.

Wichmann T, Soares J. Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. J Neurophysiol 2006;95:2120–33.

Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. Parkinsonism Relat Disord 2008;14:114–9.

Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Urbain, N., Chouvet, G., Feuerstein, C., Savasta, M., 2000. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. European Journal of Neurosciences 12, 4141–4146.

Wingeier B, Tcheng T, Koop MM, Hill BC, Heit G, Bronte-Stewart HM. Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. Exp Neurol 2006; 197:244 –251.

Wu t, Wang J, Chaodong W, Hallett M, Zang Y, Xiaoli W, Chan P, 2012, Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. Neuroscience Letters, 524, 55-59.

Wu, Y.R., Levy, R., Ashby, P., Tasker, R.R., Dostrovsky, J.O., 2001. Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? Movement Disorders 16, 208–216.

Yoshida, M., 1991. The neuronal mechanism underlying parkinsonism and dyskinesia: differential roles of the putamen and caudate nucleus. Neurosci. Res. 12 (1), 31–40.

Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. Curr Opin Neurol 2009;22:387–93.