



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

Αυτοματοποιημένη ανάλυση in vitro τοπικών δυναμικού πεδίου

Ελευθέριος Πασχάλης

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπεύθυνος

Κωνσταντίνος Δελήμπασης

Αναπληρωτής Καθηγητής

Λαμία, Σεπτέμβριος 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

Αυτοματοποιημένη ανάλυση *in vitro* τοπικών δυναμικού πεδίου

Ελευθέριος Πασχάλης

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέπων

Κωνσταντίνος Δελήμπασης

Αναπληρωτής Καθηγητής

Λαμία, Σεπτέμβριος 2019

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽¹⁾, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί **χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά** και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.
2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί **παράθεση χωρίς εισαγωγικά**, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφή. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.
3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια
4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.

Ημερομηνία:/...../20.....

Ο – Η Δηλ.

(Υπογραφή)

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

Αυτοματοποιημένη ανάλυση in vitro τοπικών δυναμικού πεδίου

Ελευθέριος Πασχάλης

Τριμελής Επιτροπή:

Κωνσταντίνος Δελήμπασης, Αναπληρωτής Καθηγητής (επιβλέπων)

Δημήτρης Ιακωβίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Σωτήρης Τασουλής, Επίκουρος Καθηγητής

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία διερευνάται η δυνατότητα πρόβλεψης / αυτόματης ανίχνευσης δυναμικών εκπόλωσης, από εγκεφαλικά ηλεκτρικά δυναμικά τοπικού πεδίου. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν πειραματικές εγκεφαλικές καταγραφές, που μας δόθηκαν από τον ερευνητή κ. Χαράλαμπο Σιγάλα του ερευνητικού κέντρου ΙΙΒΕΕΑ.

Αρχικά γίνεται μια εισαγωγή σε στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας του νευρώνα, με στόχο να βοηθήσουν στη κατανόηση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος και της προτεινόμενης μεθόδου ανίχνευσης που περιγράφεται. Στη συνέχεια αναλύεται η διαδικασία συλλογής των καταγραφών και περιγράφονται αναλυτικά τα στάδια της μεθόδου. Η μέθοδος αυτόματης ανίχνευσης περιλαμβάνει το αρχικό φιλτράρισμα των δεδομένων και την ανίχνευση δυναμικών δράσης με χρήση διαφορετικών τιμών κατωφλίου, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη ακρίβεια πρόβλεψης.

Τέλος, περιγράφεται η υλοποίηση των παραπάνω βημάτων σε περιβάλλον MATLAB, χρησιμοποιώντας δεδομένα που λήφθηκαν από τομές εγκεφάλου ποντικών, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεθόδου αυτόματης ανίχνευσης και εξάγονται συμπεράσματα που προέκυψαν από την πειραματική διαδικασία.

Abstract

This present work, investigates the possibility of predicting/automatically detecting potentials from local field dynamics. For this purpose, we used brain recordings, which were given to us during an experiment by PhD researcher Mr. Charalambos Sigalas, of the IIBEA foundation research institute.

An introduction to anatomy and physiology data is first introduced to help understand the functioning of the nervous system and the proposed method of detection described. The process of collecting the recordings is then analyzed and the steps of the method are described in detail. The method involves initial data filtering and action potential detection using different threshold values to achieve optimum prediction accuracy.

Finally, the implementation of the above steps in MATLAB environment is described, using data obtained from mouse brain slices, giving indicative results and drawing conclusions from the experimental procedure.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή	12
1.1	Εγκέφαλος	12
1.1.1	Βασικά Γάγγλια	13
1.1.2	Δομή και λειτουργία των βασικών γαγγλίων	14
1.2	Η οργάνωση του νευρικού συστήματος	17
1.2.1	Ανάπτυξη του νευρικού συστήματος καθ'ολη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου	17
1.2.2	Διαίρεση Νευρικού Συστήματος.....	18
1.2.3	Λειτουργίες νευρικών κυττάρων	20
1.3	Τα κύτταρα του νευρικού συστήματος	21
1.3.1	Το « δόγμα των νευρώνων »	21
1.3.2	Εξειδικευμένες περιοχές νευρώνων	22
1.4	Φυσιολογία των νευρώνων	25
1.4.1	Οι νευρώνες λαμβάνουν συνδυάζουν μετατρέπουν αποθηκεύουν και αναστέλλουν πληροφορίες.....	25
1.4.2	Οι νευρικές πληροφορίες	25
1.5	Μαθηματικά μοντέλα αναπαράστασης της συναπτικής αλληλεπίδρασης των νευρώνων	30
2	Παραγωγή και καταγραφή Βιοσημάτων	32
2.1	Υποθαλαμικός πυρήνας	32
2.2	Δυναμικό τοπικού πεδίου	33
2.3	Up and Down states.....	36
2.4	Συνθήκες καταγραφής	36
2.4.1	Ύπνος αργού κύματος	36
2.4.2	Προετοιμασία Φέτας Εγκεφάλου	37
2.5	Καταγραφές.....	39
2.5.1	Διαφορά ανάμεσα σε In vivo In vitro καταγραφές.....	39
2.5.2	Ενδοκυττάρια καταγραφές.....	39
2.5.3	Εξωκυττάρια καταγραφές	40
3	Μέθοδος ανίχνευσης upstates σε δυναμικά τοπικού πεδίου	41

3.1	Ανασκόπηση βιβλιογραφίας.....	41
3.2	Περιγραφή Αλγορίθμου	42
3.2.1	Επεξεργασία Σήματος.....	42
3.2.2	Αλγόριθμος Ανίχνευσης Upstate	46
4	Αποτελέσματα	49
4.1	Έλεγχος αλγορίθμου με διαφορετικές συνθήκες κατωφλίωσης.....	49
4.2	Συμπεράσματα	54
	Παράρτημα.....	55
5	Αναφορές και Βιβλιογραφία	58

Σκοπός

Τη σημερινή εποχή, η τεχνολογία είναι στενά συνδεδεμένη με την ιατρική και ο συνδυασμός τους μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή συμπερασμάτων τα οποία ήταν αδύνατο να προβλεφθούν στο παρελθόν. Ειδικότερα, ο εγκέφαλος, που αποτελεί αντικείμενο προς μελέτη από την επιστημονική κοινότητα και οι γνώσεις που έχουμε σχετικά με αυτόν είναι ακόμα λίγες. Ύστερα από την πρακτική μου άσκηση στο ερευνητικό κέντρο IIBEEA και την ενασχόληση μου με πειράματα που διεξήχθησαν εκεί, η καταγραφή σημάτων που απεικονίζουν εγκεφαλική δραστηριότητα καθώς και ο τρόπος μετάδοσής τους, μου κέντρισε το ενδιαφέρον εξ' αρχής. Διάφορες κινήσεις ενεργοποιούν συγκεκριμένα μέρη του εγκεφάλου μέσω ηλεκτρικών και χημικών συνάψεων, και η επεξεργασία των σημάτων που μεταδίδονται μας οδηγεί στην εξαγωγή συμπερασμάτων. Ήθελα να συνδυάσω τη τεχνολογική γνώση που κατείχα και σε συνδυασμό με προγενέστερες έρευνες και την βοήθεια του κ. Δελήμπαση να φτιάξω ένα δικό μου μοντέλο το οποίο αναλύεται σε αυτή την πτυχιακή. Μέσα από αυτή την εργασία και την έρευνα που έκανα, απέκτησα περισσότερες γνώσεις στο τεχνικό κομμάτι όσον αφορά τον τρόπο που λαμβάνονται τα σήματα και διεξάγονται τα πειράματα. Από επιστημονικής σκοπιάς, ασχολήθηκα με την επεξεργασία σήματος και την λειτουργία του εγκεφάλου και γενικότερα του νευρικού συστήματος.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου κ. Δελήμπαση Κωνσταντίνο, την οικογένεια μου καθώς και τους φίλους μου για την υποστήριξη στην επιτεύξη της παρούσας εργασίας.

1 ***Εισαγωγή***

Το ανθρώπινο νευρικό σύστημα είναι το πλέον πολύπλοκο και πολύπλευρο επίτευγμα της πορείας της εξέλιξης. Το νευρικό σύστημα όλων των ζώων έχει ως βασική αποστολή την ανίχνευση των μεταβολών στο εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον, καθώς και τη μεσολάβηση για την πραγματοποίηση της κατάλληλης ανταπόκρισης από τους μυς, τα όργανα και τους αδένες. Με την πρόοδο της εξέλιξης υπάρχει, επιπλέον, μια αυξημένη ικανότητα για τις αποκαλούμενες «υψηλές λειτουργίες» του νευρικού συστήματος, όπως η γνώση, η μάθηση, η μνήμη και τελικά η διάνοηση, η αυτογνωσία και η προσωπικότητα. Οι ανατομικές, φυσιολογικές, βιοχημικές και κυτταρολογικές βάσεις μερικών πλευρών της νευρικής λειτουργίας έχουν γίνει πλήρως κατανοητές, ενώ άλλες απασχολούν ακόμα πολλές χιλιάδες ερευνητές στις βασικές και κλινικές επιστήμες.

Το νευρικό σύστημα συχνά καταστρέφεται από συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες, κατά τη διάρκεια παθήσεων, καθώς και από τραυματικές βλάβες. Η πρόληψη, η διάγνωση και η θεραπεία των νευρολογικών παθήσεων, έτσι έχει τεράστια σημασία από κοινωνικοοικονομική άποψη. Η γνώση της νευροανατομικής και των σχέσεων της με τη λειτουργία και τη δυσλειτουργία ίσως δικαιολογημένα να θεωρείται ως ο ακρογωνιαίος λίθος για μελλοντικές προόδους στην κλινική νευροεπιστήμη.

1.1 Εγκέφαλος

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι το κεντρικό όργανο του ανθρώπινου νευρικού συστήματος και με το νωτιαίο μυελό αποτελεί το κεντρικό νευρικό σύστημα. Βρίσκεται εντός του εγκεφαλικού κρανίου και περιβάλλεται από τρεις προστατευτικούς υμένες, τις μήνιγγες. Αποτελείται από δύο ημισφαίρια τα οποία χωρίζονται μεταξύ τους από την επιμήκη σχισμή. Από την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου εκφύονται οι εγκεφαλικές συζυγίες ή νεύρα και ξεκινά ο νωτιαίος μυελός. Η βάση του εγκεφαλικού κρανίου έρχεται σε σχέση με την κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου και διαθέτει αντίστοιχα τρήματα για την διόδο των εγκεφαλικών νεύρων και του νωτιαίου μυελού. Από τα τρήματα αυτά περνούν επίσης τα διάφορα αγγεία για την αιμάτωση του εγκεφάλου. Οι άνω και οι πλάγιες επιφάνειες του εγκεφάλου αποτελούν τον εγκεφαλικό φλοιό και έρχονται σε επαφή με τον θόλο του κρανίου, τα οστά του οποίου τον προστατεύουν. Ελέγχει τις περισσότερες από τις δραστηριότητες του σώματος, επεξεργάζεται, ενσωματώνει και συντονίζει τις πληροφορίες που λαμβάνει από τα αισθητήρια όργανα και λαμβάνει αποφάσεις σχετικά με τις οδηγίες που αποστέλλονται στο υπόλοιπο σώμα.



Figure 1 Ο Εγκέφαλος

<http://ensemble-nautilus.org/brain-songs/>

1.1.1 Βασικά Γάγγλια

Τα βασικά γάγγλια (ή βασικοί πυρήνες) είναι μια ομάδα πυρήνων, ποικίλης προέλευσης, στους εγκεφάλους των σπονδυλωτών, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, που βρίσκονται στη βάση του πρόσθιου εγκεφάλου και στην κορυφή του μεσεγκεφάλου. Τα βασικά γάγγλια των πρωτεύοντων θηλαστικών είναι ισχυρά διασυνδεδεμένα με τον εγκεφαλικό φλοιό, τον θάλαμο και τον εγκέφαλο, καθώς και με αρκετές άλλες περιοχές του εγκεφάλου.

Το "βασικό γάγγλιο" αναφέρεται σε μια ομάδα πυρήνων, υπεύθυνων κυρίως, για τον έλεγχο του κινητήρα, καθώς και σε άλλους ρόλους, όπως η εκμάθηση της κινητικότητας, οι εκτελεστικές λειτουργίες και οι συμπεριφορές και τα συναισθήματα. Το κλασικό μοντέλο βασικών γαγγλίων δείχνει πως η ροή των πληροφοριών μέσω των βασικών γαγγλίων επιστρέφει στον φλοιό μέσω δύο οδών με αντίθετες επιδράσεις για την ορθή εκτέλεση της κίνησης. Επιπλέον, τα παράλληλα κυκλώματα υποστηρίζουν τις άλλες λειτουργίες των βασικών γαγγλίων που εμπλέκονται σε συγκροτημένες και περιορισμένες περιοχές. Η διαταραχή του δικτύου βασικών γαγγλίων αποτελεί τη βάση για πολλές διαταραχές κίνησης.

1.1.2 Δομή και λειτουργία των βασικών γαγγλίων

Το μεγαλύτερο τμήμα των βασικών γαγγλίων είναι ο κερκοφόρος πυρήνας, το κέλυφος, η ωχρά σφαίρα και η αμυγδαλή ή αμυγδαλοειδής πυρήνας. Ο κερκοφόρος πυρήνας, το κέλυφος και η ωχρά σφαίρα, ανατομικά και λειτουργικά, έχουν στενή σχέση μεταξύ τους και κυρίως έχουν σχέση με τον έλεγχο της στάσης και της κίνησης. Αυτοί μερικές φορές αναφέρονται ανατομικά ως ραβδωτό σώμα, αλλά κλινικά, ανωμαλίες της κίνησης, συνήθως ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας τους, καλούνται διαταραχές των βασικών γαγγλίων. Το ραβδωτό σώμα έχει σπουδαίες συνδέσεις με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, ιδιαίτερα με το θάλαμο και τον υποθαλαμικό πυρήνα του διαμέσου εγκεφάλου και τη μέλαινα ουσία του εγκεφάλου. Αδρά ανατομικά, το κέλυφος και η ωχρά σφαίρα, μερικές φορές καλούνται μαζί φακοειδής πυρήνας. Αυτό συμβαίνει διότι βρίσκονται κοντά, σχηματίζοντας προφανώς ξεχωριστή δομή. Ο φακοειδής πυρήνας έχει τρεις πλευρές, έχοντας μια κυρτή έξω επιφάνεια και δύο άλλες επιφάνειες, οι οποίες συγκλίνουν σε μία έσω κορυφή, που βρίσκεται απέναντι του γόνατος του μεσολόβιου. Φυλογενετικά, συνδετικά και λειτουργικά το κέλυφος συνδέεται πιο στενά με τον κερκοφόρο πυρήνα παρά με την ωχρά σφαίρα.

Basal Ganglia and Limbic System

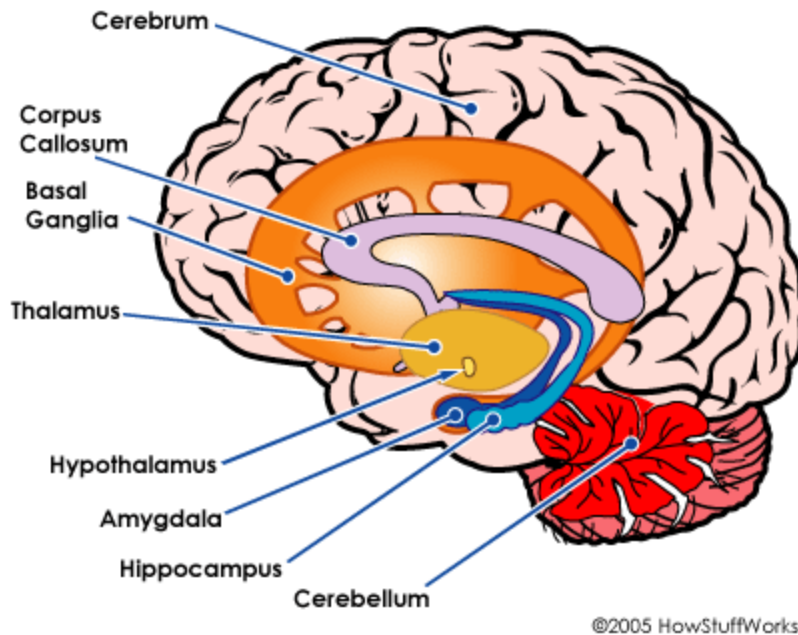


Figure 2 Βασικά Γάγγλια

<https://people.howstuffworks.com/swearing4.htm>

Τα βασικά γάγγλια και οι σχετικοί πυρήνες χαρακτηρίζονται ως ένας από τους τρεις τύπους πυρήνων. Οι πυρήνες εισόδου λαμβάνουν σήματα από διάφορες πηγές στον εγκέφαλο. Οι πυρήνες εξόδου στέλνουν σήματα από τα βασικά γάγγλια στον θάλαμο. Τα εσωτερικά πυρήνα αναμεταδίδουν νευρικά σήματα και πληροφορίες μεταξύ των πυρήνων εισόδου και των πυρήνων εξόδου. Τα βασικά γάγγλια λαμβάνουν πληροφορίες από τον εγκεφαλικό φλοιό και τον θάλαμο μέσω των πυρήνων εισόδου. Μετά την επεξεργασία των πληροφοριών, μεταφέρονται μαζί με εγγενείς πυρήνες και αποστέλλονται στους πυρήνες εξόδου. Από τους πυρήνες εξόδου, οι πληροφορίες αποστέλλονται στον θάλαμο. Ο θάλαμος περνάει τις πληροφορίες στον εγκεφαλικό φλοιό.

Όταν μια κίνηση ξεκινά από τον εγκεφαλικό φλοιό, μεταφέρονται διεγέρσεις διαμέσου φλοιονωτιαίων, φλοιοβολβικών οδών και των φλοιοραβδωτών προβολών στο νεοραβδωτό σώμα προκαλώντας διέγερση των ραβδωτών νευρώνων. Το ραβδωτό σώμα έχει δύο οδοί, μέσω των οποίων είναι δυνατόν να ελέγξει τη δραστηριότητα των απαγωγών νευρώνων των βασικών γαγγλίων, στο έσω τμήμα της ωχράς σφαίρας ή στο δικτυωτό τμήμα της μέλαινας ουσίας.

Η πρώτη είναι η «άμεση οδός», διαμέσου της οποίας οι ραβδωτοί νευρώνες της ωχράς σφαίρας και της μέλαινας ουσίας θα προκαλέσουν την αναστολή των έσω ωχρών νευρώνων ή των νευρώνων του δικτυωτού τμήματος. Ο μηχανισμός της κίνησης φαίνεται να λειτουργεί σε πειραματικές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες στα θηλαστικά, όπου οι απαγωγοί νευρώνες των

βασικών γαγγλίων συνδέονται με ομάδα μυών, δείχνουν μια παύση κατά τη διάρκεια κίνησης τους. Αυτό σημαίνει ότι οι απαγωγοί νευρώνες του έξω τμήματος της ωχράς σφαίρας και του δικτυωτού τμήματος της μέλαινας ουσίας είναι ανασταλτικοί, συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων του θαλάμου. Η δράση τους αυξάνει τη δραστηριότητα των θαλαμικών νευρώνων, προκαλώντας διέγερση των κυττάρων του εγκεφαλικού φλοιού. Το αποτέλεσμα της δραστηριότητας της άμεσης αυτής νευρικής οδού είναι να υποστηρίζει ή να διευκολύνει κινήσεις που βρίσκονται σε εξέλιξη.

Η δεύτερη οδός από την οποία ραβδωτοί νευρώνες μπορούν να επηρεάσουν τους απαγωγούς νευρώνες των βασικών γαγγλίων διαμέσου του υποθαλαμικού πυρήνα, καλείται «έμμεσος οδός». Απαγωγές ίνες από το ραβδωτό σώμα σταματούν στο έξω τμήμα της ωχράς σφαίρας και η δραστηριότητά τους επιφέρει αναστολή των νευρώνων του έξω τμήματος.

Οι κύριες απαγωγές ίνες του έξω τμήματος της ωχράς σφαίρας σταματούν στον υποθαλαμικό πυρήνα, ο οποίος έτσι χάνει την ανασταλτική του δράση. Η συμπεριφορά αυτή των υποθαλαμικών νευρώνων, προκαλεί τη δραστηριότητα των έξω ωχρών και μελαίνων νευρώνων και εν συνεχεία, αναστολή των θαλαμικών και των φλοιωδών κυττάρων. Αυτό έχει ως συνέπεια την ακούσια κίνηση.

Basal Ganglia: Substantia Nigra, Putamen, Caudate Nucleus, Globus Pallidus

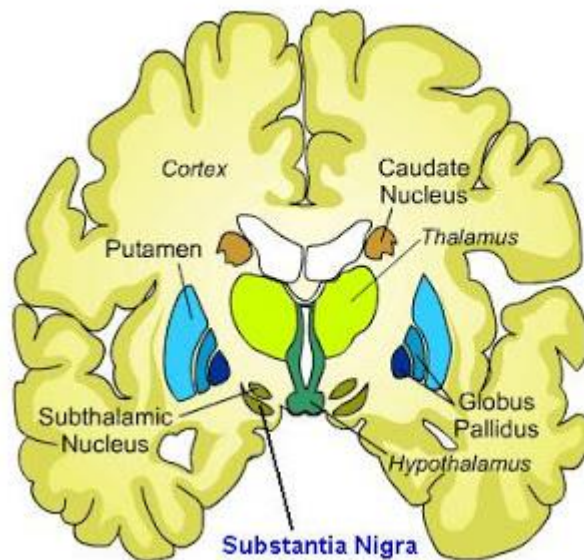


Figure 3 Βασικά Γάγγλια

<http://science-naturalphenomena1.blogspot.com/2009/05/substantia-nigra.html?spref=pi>

1.2 Η οργάνωση του νευρικού συστήματος

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ο πιο περίπλοκος ιστός του σώματος. Συμμετέχει στην εκδήλωση ποικίλων συμπεριφορών, από τις απλές κινήσεις και την αντίληψη αισθητικών ερεθισμάτων έως και την μάθηση και την μνήμη. Είναι το όργανο της νόησης. Πολλές από τις λειτουργίες του εγκεφάλου κατανοούνται ελάχιστα. Στην πραγματικότητα, η σημαντικότερη λειτουργία του εγκεφάλου του ανθρώπου, η ικανότητα του να σκέπτεται, είναι σχεδόν εντελώς ακατανόητη. Οι ελλειπείς γνώσεις μας βρίσκονται σχετικά με θεμελιώδεις πτυχές της λειτουργίας του εγκεφάλου σε αντίθεση με τον βαθμό στον οποίο κατανοούνται οι βασικές λειτουργίες άλλων οργάνων όπως της καρδιάς, των πνευμόνων, ή των νεφρών. Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες σημειώθηκε τεράστια πρόοδος. Ενώ οι φιλόσοφοι μελετούν το παράδοξο ενός ατόμου που σκέπτεται σχετικά με τη σκέψη, οι φυσιολόγοι προσπαθούν να μάθουν σχετικά με τη μάθηση.

1.2.1 Ανάπτυξη του νευρικού συστήματος καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξης του ανθρώπινου είδους

Ως είδος, οι άνθρωποι αναπτύσσουν για εκατομμύρια χρόνια τον εγκέφαλο και ένα πολύπλοκο νευρικό σύστημα. Οι συγκρίσεις του νευρικού μας συστήματος με εκείνες άλλων ζώων, όπως οι χιμπατζήδες, δείχνουν κάποιες ομοιότητες [1] (Darwin 1859). Οι ερευνητές μπορούν επίσης να χρησιμοποιούν απολιθώματα για να μελετήσουν τη σχέση μεταξύ όγκου εγκεφάλου και ανθρώπινης συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της εξελικτικής ιστορίας. Ο Homo Habilis, για παράδειγμα, ένας ανθρώπινος πρόγονος που ζει περίπου 2 εκατομμύρια χρόνια πριν, δείχνει μεγαλύτερο όγκο εγκεφάλου από τους δικούς του προγόνους, αλλά πολύ λιγότερο από τους σύγχρονους Homo Sapiens. Η κύρια διαφορά μεταξύ ανθρώπων και άλλων ζώων - όσον αφορά την ανάπτυξη του εγκεφάλου - είναι ότι οι άνθρωποι έχουν έναν πολύ πιο αναπτυγμένο μετωπιαίο φλοιό (το εμπρόσθιο μέρος του εγκεφάλου που σχετίζεται με τον προγραμματισμό).

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το νευρικό σύστημα ενός ατόμου αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της ζωής του κατά τρόπο που μοιάζει με την εξέλιξη των νευρικών συστημάτων στα ζώα σε τεράστιες χρονικές περιόδους. Για παράδειγμα, το ανθρώπινο νευρικό σύστημα αρχίζει να αναπτύσσεται ακόμη και πριν γεννηθεί κάποιος. Αρχίζει ως μια απλή δέσμη ιστού που σχηματίζεται σε ένα σωλήνα και εκτείνεται κατά μήκος του επιπέδου κεφαλής προς ουρά, καθιστώντας το νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο. Περίπου 25 ημέρες μετά την ανάπτυξή του, το έμβρυο έχει ξεχωριστό νωτιαίο μυελό, καθώς και ο οπίσθιος εγκέφαλος, ο πρόσθιος εγκέφαλος [2] (Stiles & Jernigan, 2010).

Το νευρικό σύστημα μπορεί να θεωρηθεί ως το δίκτυο επικοινωνίας του σώματος που αποτελείται από όλα τα νευρικά κύτταρα και μπορεί να αναλυθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο περιφερικό νευρικό σύστημα.

1.2.2 Διαίρεση Νευρικού Συστήματος

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Καλύπτεται από τρεις μεμβράνες τις μήνιγγες. Η εξωτερική μεμβράνη είναι η σκληρή μήνιγγα, η μεσαία καλείται αραχνοειδής και η λεπτή εσωτερική μεμβράνη που ονομάζεται χοριοειδής μήνιγγα. Νευρώνες που έχουν παρόμοιες λειτουργίες σχηματίζουν ομάδες που ονομάζονται πυρήνες.

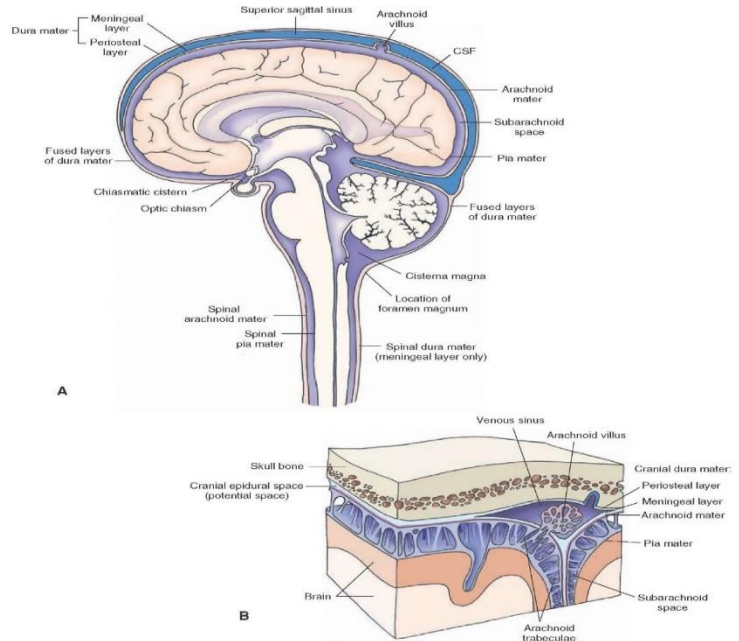


Figure 4 Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) αποτελείται από τα μέρη που βρίσκονται έξω από τη σκληρή μήνιγγα, όπως οι αισθητικοί υποδοχείς για τα διάφορα είδη ερεθισμάτων, η περιφερική μοίρα των νωτιαίων και εγκεφαλικών νεύρων, καθώς επίσης και όλα τα περιφερικά τμήματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος -ΑΝΣ. Τα αισθητικά νεύρα που μεταφέρουν πληροφορίες από την περιφέρεια στο ΚΝΣ ορίζονται ως προσαγωγά (κεντρομόλα) νεύρα. Αντιθέτως, τα περιφερικά κινητικά νεύρα που μεταφέρουν πληροφορίες από το ΚΝΣ σε περιφερικούς ιστούς ορίζονται ως απαγωγά (φυγόκεντρα) νεύρα. Τα περιφερικά γάγγλια είναι ομάδες νευρικών κυττάρων που σχηματίζουν μικρούς όζους ή συσσωματώματα έξω από το ΚΝΣ.

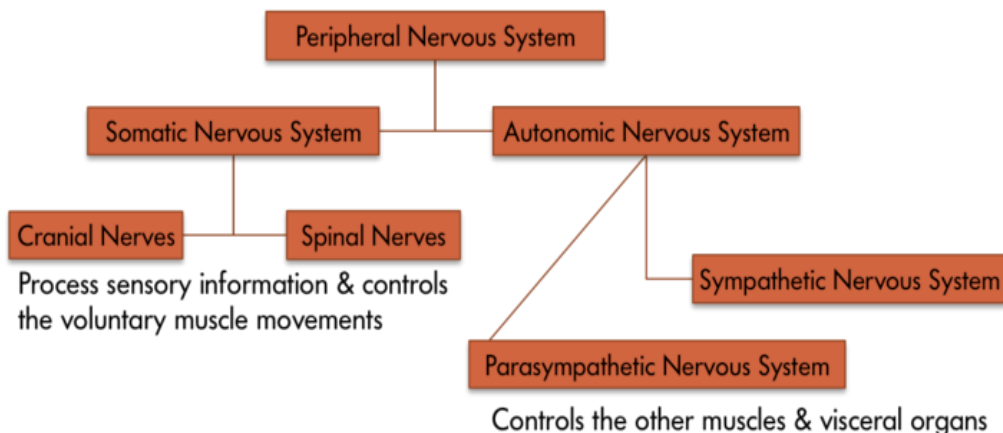


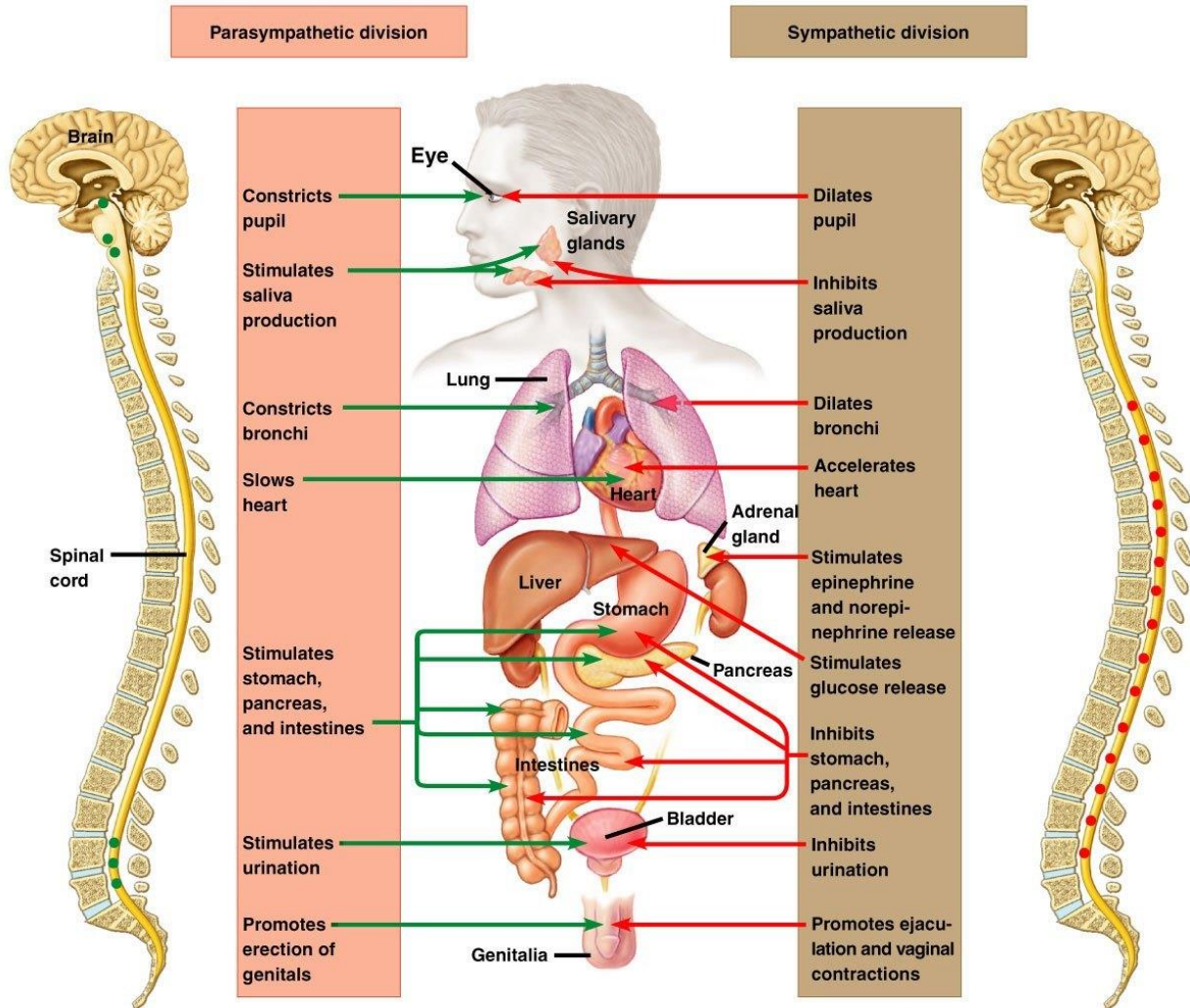
Figure 5 Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

<https://nobaproject.com/modules/the-brain-and-nervous-system>

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) είναι το τμήμα εκείνο του νευρικού συστήματος που ρυθμίζει και ελέγχει τις σπλαχνικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης, της πέψης, της ρύθμισης της θερμοκρασίας του σώματος και της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Αν και το ΑΝΣ είναι λειτουργικά διακριτό σύστημα, ανατομικά αποτελείται από τμήματα του ΚΝΣ και του ΠΝΣ. Ο έλεγχος της λειτουργίας των σπλάχνων επιτυγχάνεται με τα αντανακλαστικά τόξα που συνίσταται από

- σπλαχνικούς προσαγωγούς (δηλαδή αισθητικούς) νευρώνες που στέλνουν πληροφορίες από την περιφέρεια στο ΚΝΣ,
- κέντρα ελέγχου στο ΚΝΣ που λαμβάνουν αυτά τα σήματα και
- σπλαχνικές κινητικές απαγωγές οδούς.

Επιπλέον, οι σπλαχνικές κεντρομόλες ίνες πορεύονται χαρακτηριστικά μαζί με τις σπλαχνικές φυγόκεντρες ίνες. Η εικόνα 6 δείχνει να κύρια μέρη του ΑΝΣ.



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

Figure 6 Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

<http://www.spinalcenter.gr/autonomo-nevriko-systima/>

1.2.3 Λειτουργίες νευρικών κυττάρων

Ο νευρικός ιστός αποτελείται από νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα. Οι νευρώνες διαφέρουν πολύ προς τη μορφολογία τους σε όλο το νευρικό σύστημα, αλλά όλοι έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά που τους προσδίδουν την ιδιαίτερη ικανότητα της επικοινωνίας, μέσω ηλεκτρικών σημάτων. Τα νευρογλοιακά κύτταρα, που συχνά αποκαλούνται απλά νευρογλοία, δεν αποτελούν βασικά κύτταρα για τη μετάδοση σημάτων και έχουν ποικίλη δομή που εξυπηρετεί τις διαφορετικές λειτουργικές τους. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιέχει περίπου 10^{11} νευρώνες και 10 φορές περισσότερα νευρογλοιακά κύτταρα. Καθένας από αυτούς τους νευρώνες μπορεί να αλληλοεπιδρά με χιλιάδες άλλους

νευρώνες, γεγονός που μας βοηθά να εξηγηθεί η τρομερή πολυπλοκότητα του νευρικού συστήματος.

Η ποικιλία των λειτουργιών του εγκεφάλου είναι αποτέλεσμα της τεράστιας εξειδίκευσης των περιοχών του: διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές αποτελούνται από νευρώνες με ιδιαίτερη μορφολογία, φυσιολογικές ιδιότητες και συνδέσεις. Ένα τμήμα του εγκεφάλου, επομένως, δεν μπορεί να υποκαταστήσει λειτουργικά ένα άλλο τμήμα που έπαψε να λειτουργεί. Οποιαδήποτε αντιρρόπηση νευρικής λειτουργίας σε ασθενή με εγκεφαλική βλάβη αντανάκλα την ενίσχυση υπάρχοντων κυκλωμάτων ή τη δραστηριοποίηση λανθανόντων κυκλωμάτων. Ως αποτέλεσμα αυτού, η βλάβη συγκεκριμένου τμήματος του εγκεφάλου προκαλεί αναμενόμενα συμπτώματα που βοηθούν το γιατρό στο καθορισμό της ανατομικής θέσης του προβλήματος, που αποτελεί σημαντικό βήμα στη διάγνωση νευρολογικών νοσημάτων.

1.3 Τα κύτταρα του νευρικού συστήματος

1.3.1 Το «δόγμα των νευρώνων»

Το 1838, οι Schleiden και Schwann [3] διατύπωσαν την άποψη ότι το εμπύρηνο κύτταρο είναι η θεμελιώδης δομική και λειτουργική μονάδα τόσο στα φυτά, όσο και στα ζώα. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν μετά από μικροσκοπική παρατήρηση φυτικών και ζωικών ιστών τους οποίους είχαν χρωματίσει για να αποκαλύψουν την κυτταρική τους σύσταση. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι ο εγκέφαλος χρωματιζόταν δυσκολότερα από άλλους ιστούς, και μέχρι το 1885, οπότε ο Camillo Golgi [4] εισήγαγε τη μέθοδο εμπλουτισμού με άργυρο, δεν υπήρχε σαφής ένδειξη ότι ο εγκέφαλος αποτελείται από μεμονωμένα κύτταρα. Ο ιστολόγος Santiago Ramon y Cajal [5] ασχολήθηκε επίμονα με τη μέθοδο χρώσης με άργυρο και τελικά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο νευρικός ιστός αποτελείται από μεμονωμένα κύτταρα, και επιπλέον, λόγω της ανατομίας των κυττάρων αυτών προκαλείται λειτουργική πόλωση κατά τη μεταβίβαση των νευρικών σημάτων: οι λεπτοί κλάδοι κοντά στο κυτταρικό σώμα αποτελούν το υποδεκτικό άκρο του κυττάρου, ενώ ο μακρύνς αξονικός κύλινδρος (νευράξονας) απάγει τα σήματα από το κύτταρο. Ωστόσο, παρά την έλλειψη αξιόπιστων φυσιολογικών δεδομένων, ο Cajal μπόρεσε να μαντέψει σωστά τον τρόπο με τον οποίο επικοινωνούν μεταξύ τους τα πολύπλοκα κυτταρικά συγκροτήματα του εγκεφάλου.

Ο παθολογοανατόμος Heinrich von Waldeyer [6] αναφέρθηκε στα μεμονωμένα κύτταρα του εγκεφάλου με τον όρο «νευρώνες». Το 1891 έγραψε μια μονογραφία, στην οποία συγκέντρωσε τα στοιχεία που συνηγορούσαν υπέρ της άποψης ότι ο νευρικός ιστός συνίσταται από κύτταρα, μια θεωρία η οποία έγινε γνωστή ως το «δόγμα των νευρώνων» [7]. Αποτελεί ειρωνεία το γεγονός ότι ο Golgi, του οποίου η μέθοδος χρώσης κατέστησε δυνατές, αυτές τις προόδους, δεν αποδέχθηκε ποτέ το δόγμα των νευρώνων και το αποδοκίμασε έντονα όταν το 1906, έλαβε μαζί με τον Cajal το βραβείο Νόμπελ [8]. Η τελική απόδειξη του

δόγματος των νευρώνων επιτεύχθηκε μέσω παρατηρήσεων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο που απέδειξαν οριστικά ότι οι νευρώνες είναι εντελώς διακριτοί μεταξύ τους, αν και οι αποφυάδες τους βρίσκονται σε πολύ στενή επαφή.

1.3.2 Εξειδικευμένες περιοχές νευρώνων

Οι νευρώνες είναι εξειδικευμένοι για την αποστολή και τη λήψη σημάτων, όπως φαίνεται από την ιδιαίτερη μορφολογία τους και τις φυσιολογικές προσαρμογές τους. Σε ένα τυπικό νευρώνα μπορούμε γενικά να διακρίνουμε τέσσερις διαφορετικές περιοχές: (1) το κυτταρικό σώμα, που αποκαλείται και σώμα ή περικάρυο, (2) τους δενδρίτες, (3) το νευράξονα και (4) τις προσυναπτικές απολήξεις.

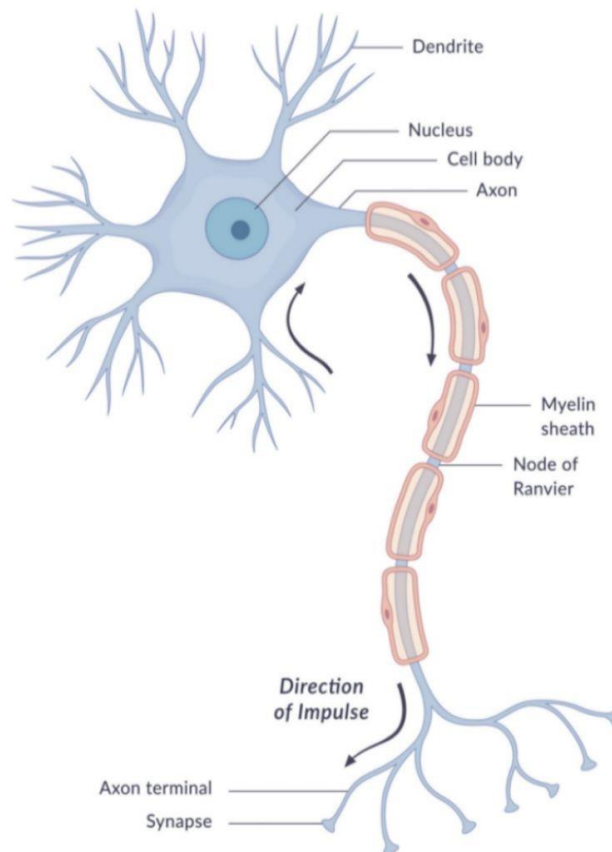


Figure 7 Μορφολογία ενός τυπικού νευρώνα

<https://www.thoughtco.com/neurons-373486>

Κυτταρικό σώμα: Το κυτταρικό σώμα είναι το μέρος του κυττάρου που περιλαμβάνει το πυρήνα. Περιέχει μεγάλο μέρος των μεμβρανών του ενδοπλασματικού δικτύου του κυττάρου, καθώς και τη συσκευή Golgi. Το κυτταρικό σώμα φαίνεται να είναι υπεύθυνο για

πολλές από τις λειτουργίες κυτταρικής οικονομίας του νευρώνα, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης και επεξεργασίας των πρωτεϊνών.

Δενδρίτες: Οι δενδρίτες είναι αποφυάδες ποικίλης πολυπλοκότητας, που ξεκινούν από το κυτταρικό σώμα και βαθμιαία λεπταίνουν. Οι δενδρίτες και το κυτταρικό σώμα είναι οι κύριες περιοχές λήψης των πληροφοριών. Για το λόγο αυτό, η μεμβράνη τους φέρει υποδοχείς, που προσδέονται και ανταποκρίνονται στους νευροδιαβιβαστές που απελευθερώνονται από γειτονικά κύτταρα. Οι μεμβρανικοί υποδοχείς μεταφράζουν το χημικό μήνυμα σε ένα ηλεκτρικό ή βιοχημικό γεγονός που επηρεάζει την κατάσταση διεγερσιμότητας του νευρώνα που το λαμβάνει. Το κυτταρόπλασμα των δενδριτών περιέχει πυκνό δίκτυο μικροσωληνίσκων, καθώς και επεκτάσεις του ενδοπλασματικού δικτύου.

Ο νευράξονας: Το πιο αξιοσημείωτο ίσως χαρακτηριστικό του νευρώνα, ο νευράξονας είναι, όπως και οι δενδρίτες, μια προεκβολή που ξεκινάει από το κυτταρικό σώμα. το σημείο έκφυσής του είναι μια κωνική περιοχή γνωστή και ως εκφυτικός κώνος. Ακριβώς μετά τον εκφυτικό κώνο υπάρχει μια αμύελη περιοχή γνωστή ως αρχικό τμήμα. Η τελευταία αυτή περιοχή καλείται και «ζώνη πυροδότησης» γιατί εκεί αρχίζει φυσιολογικά ένα δυναμικό ενέργειας ως αποτέλεσμα της ηλεκτρικής δραστηριότητας που έχει λάβει χώρα στο σώμα και τους δενδρίτες του κυττάρου. Σε αντίθεση με τους δενδρίτες, ο νευράξονας είναι λεπτός, δε λεπταίνει βαθμιαία και μπορεί να έχει μήκος πάνω από ένα μέτρο. Εξαιτίας του μήκους του, ο τυπικός νευράξονας περιέχει πολύ περισσότερο κυτταρόπλασμα από το κυτταρικό σώμα, μέχρι και 1000 φορές. Ο νευρώνας χρησιμοποιεί ειδικούς μεταβολικούς μηχανισμούς για να διατηρεί αυτό το ιδιαίτερο δομικό συστατικό. Το κυτταρόπλασμα του νευράξονα, το αξονόπλασμα, συσκευάζεται με παράλληλες δέσμες μικροσωληνίσκων και μικρονηματίων που εξασφαλίζουν δομική σταθερότητα και έναν τρόπο για την ταχεία μεταφορά υλικού από το κυτταρικό σώμα προς την απόληξη του νευράξονα, και αντίστροφα.

Οι νευράξονες συνιστούν το τμήμα του νευρώνα που αποστέλλει μηνύματα. Ο νευράξονας μεταφέρει το σήμα του νευρώνα, το δυναμικό ενέργειας, σε συγκεκριμένο στόχο, όπως είναι ένας άλλος νευρώνας ή ένας μυς. Μερικοί νευράξονες έχουν ένα ειδικό ηλεκτρικό μονωτικό υλικό, τη μυελίνη, που αποτελείται από τη περιελισσόμενη κυτταρική μεμβράνη των νευρογλοιακών κυττάρων που τυλίγονται περίξ του νευράξονα. Εάν ο νευράξονας δεν καλύπτεται με μυελίνη, το δυναμικό ενέργειας διατρέχει το νευράξονα με συνεχή διάδοση. Από την άλλη πλευρά, εάν ο νευράξονας είναι εμμύελος, το δυναμικό ενέργειας πηδά από έναν κόμβο του Ranvier (το διάστημα μεταξύ παρακείμενων τμημάτων μυελίνης) σε άλλο με διαδικασία που αποκαλείται αλματώδης αγωγή. Η προσαρμογή αυτή επιταχύνει κατά πολύ την αγωγή της ώσης.

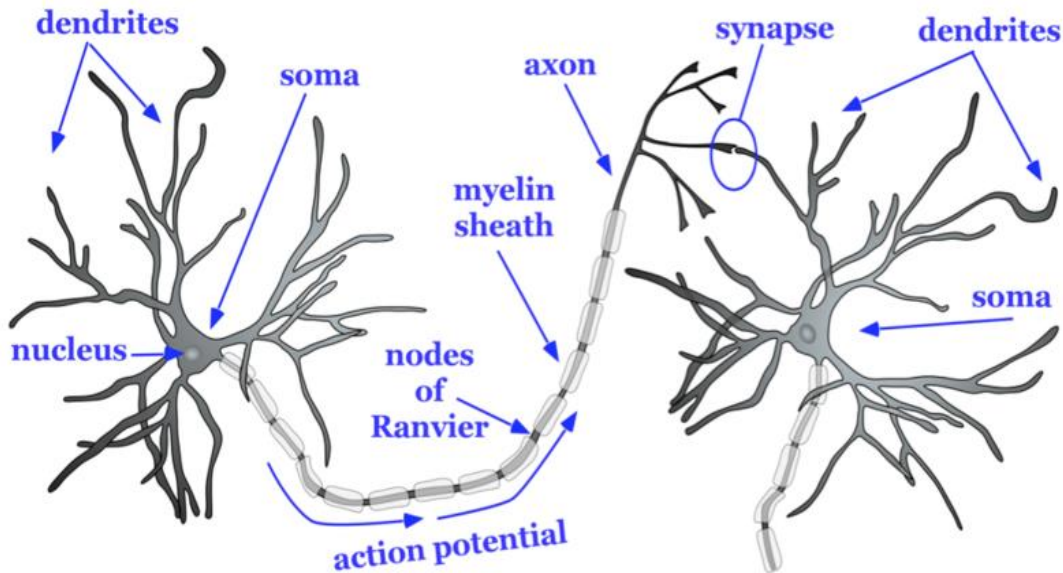


Figure 8 Τα μέρη ενός τυπικού νευρώνα και πως επικοινωνούν

<https://nobaproject.com/modules/the-brain-and-nervous-system>

Προσυναπτικές απολήξεις: Στο στόχο του, ο νευράξονας καταλήγει σε πολλαπλές απολήξεις – τις προσυναπτικές απολήξεις – που συνήθως προορίζονται για την ταχεία μετατροπή του ηλεκτρικού σήματος του νευρώνα, σε χημικό σήμα. Όταν το δυναμικό ενέργειας φθάσει στην προσυναπτική απόληξη, προκαλεί την απελευθέρωση χημικών μορίων σηματοδότησης σε μια πολύπλοκη διαδικασία που αποκαλείται συναπτική διαβίβαση.

Η σύνδεση που σχηματίζεται μεταξύ της προσυναπτικής απόληξης και του στόχου της, ονομάζεται χημική σύναψη. Ο όρος «σύναψη» εισήχθη το 1897 από το νευροφυσιολόγο Charles Sherrington [9]. Μια σύναψη περιλαμβάνει την προσυναπτική απόληξη, τη μεμβράνη του κυττάρου στόχου («μετασυναπτική μεμβράνη») και το διάστημα μεταξύ των δύο μεμβρανών («συναπτική σχισμή»). Το εύρος της συναπτικής σχισμής καθορίζεται και διατηρείται από στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Στις συνάψεις μεταξύ δύο νευρώνων, οι προσυναπτικές απολήξεις έρχονται σε επαφή κυρίως με τους δενδρίτες και το κυτταρικό σώμα. Η περιοχή της μετασυναπτικής μεμβράνης συχνά, ενισχύεται ώστε να αυξηθεί η επιφάνεια που διατίθεται για τους υποδοχείς. Αυτή η ενίσχυση επιτυγχάνεται είτε μέσω αναδίπλωσης της κυτταρικής μεμβράνης, είτε μέσω σχηματισμού μικρών προεκβολών που αποκαλούνται δενδριτικές άκανθες.

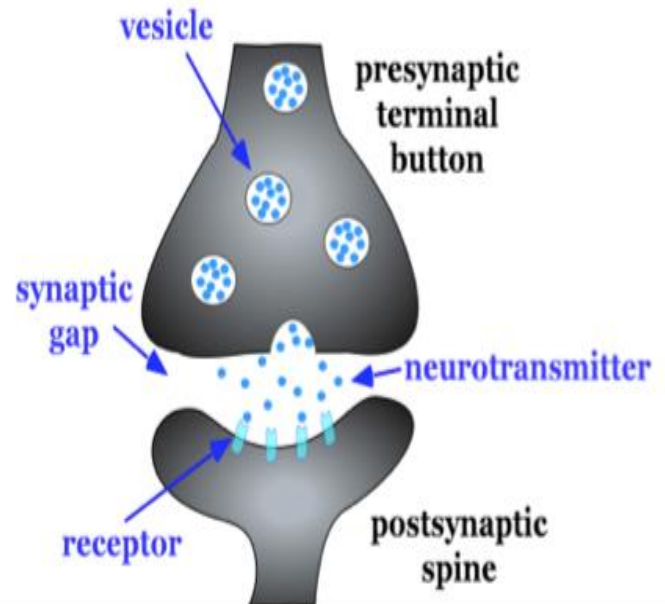


Figure 9 Σύναψη μεταξύ των νευρώνων

<https://nobaproject.com/modules/the-brain-and-nervous-system>

Τα μόρια που απελευθερώνονται από τις προσυναπτικές απολήξεις διαχέονται εντός της συναπτικής σχισμής και προσδένονται σε υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης. Στη συνέχεια, οι υποδοχείς μετατρέπουν ξανά το χημικό σήμα των διαβιβαστικών μορίων – είτε άμεσα, είτε έμμεσα – σε ηλεκτρικό σήμα.

Από πολλές απόψεις, οι νευρώνες μπορούν να θεωρηθούν ως ιδιαίτερα εξειδικευμένα ενδοκρινικά κύτταρα. Συσκευάζουν και αποθηκεύουν ορμόνες και μόρια που ομοιάζουν με ορμόνες, τα οποία απελευθερώνουν ταχέως στον εξωκυττάριο χώρο με εξωκυττάρωση ως απάντηση σε ένα εξωτερικό ερέθισμα, σε αυτή την περίπτωση ένα δυναμικό ενεργείας. Αντί όμως να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος για να ασκήσουν συστηματικές δράσεις, οι ουσίες που εκκρίνονται από τους νευρώνες δρουν σε πολύ μικρή απόσταση μιας σύναψης, προκειμένου να επικοινωνήσουν τοπικά με ένα μόνο γειτονικό κύτταρο.

Κατά μια άλλη άποψη, οι νευρώνες μπορούν να θεωρηθούν ως πολωμένα κύτταρα με κάποιες ιδιότητες επιθηλιακών κυττάρων. Όπως και τα επιθηλιακά κύτταρα, οι νευρώνες έχουν διαφορετικές μεμβρανικές πρωτεΐνες σε καθεμιά από τις ιδιαίτερες περιοχές της κυτταρικής τους μεμβράνης, και η διάταξη αυτή αντανακλά τις ιδιαίτερες φυσιολογικές λειτουργίες αυτών των περιοχών. Κατά συνέπεια, η οργάνωση του νευρικού συστήματος επιτρέπει τη μεταφορά πληροφοριών μέσω συνάψεων με επιλεκτικό και συντονισμένο τρόπο ώστε να εξυπηρετούνται οι ανάγκες του οργανισμού και να διαμορφώνονται σύνθετες συμπεριφορές.

1.4 Φυσιολογία των νευρώνων

1.4.1 Οι νευρώνες λαμβάνουν συνδυάζουν μετατρέπουν αποθηκεύουν και αναστέλλουν πληροφορίες

Οι νευρώνες επιτελούν αναμφισβήτητα το πιο σύνθετο έργο από οποιοδήποτε άλλο κύτταρο του σώματος. Συνεπώς, έχουν πολύπλοκη μορφολογία και φυσιολογία. Ένας μεμονωμένος νευρώνας μπορεί να δεχθεί χημικά σήματα από δεκάδες χιλιάδες άλλους νευρώνες και τα συνδυάζει σε ένα αρκετά απλούστερο σύνολο ηλεκτρικών μεταβολών κατά μήκος της κυτταρικής του μεμβράνης. Στη συνέχεια μετατρέπει αυτές τις ιοντικές διαμεμβρανικές μεταβολές και διαβιβάζει ένα νέο μήνυμα μέσω του άξονα του σε εκατοντάδες άλλους νευρώνες. Υπό τις κατάλληλες συνθήκες, οι νευρώνες επίσης κατέχουν την ιδιότητα της μνήμης. Μερικές από τις πληροφορίες που διασχίζουν τις συνάψεις τους μπορούν να αποθηκεύονται για περιόδους έως και έτη.

1.4.2 Οι νευρικές πληροφορίες

Πολυάριθμοι δενδρίτες συγκλίνουν στο κυτταρικό σώμα, κάθε κλάδος του καταλήγει σε ένα προσυναπτικό άκρο που έρχεται σε επαφή με ένα άλλο κύτταρο. Στους περισσότερους

νευρώνες, οι δενδρίτες είναι οι θέσεις της κύριας συναπτικής εισόδου, αν και συνάψεις μπορούν επίσης να βρίσκονται στο σώμα, στον εκφυτικό κώνο (η περιοχή του σώματος πλησίον του άξονα) ή ακόμα και απευθείας στους άξονες. Ανεξάρτητα από την πηγή τους, τα σήματα – σε μορφή μεταβολών του δυναμικού κατά μήκος της μεμβράνης – ρέουν από τους δενδρίτες προς το σώμα, κατόπιν προς τον άξονα και τελικά στις συνάψεις του επόμενου συνόλου κυττάρων.

Το διεγερτικό σήμα εισόδου σε ένα νευρώνα συνήθως παράγει μια ροή θετικού φορτίου προς το εσωτερικό της δενδρικής μεμβράνης (εσωστρεφές ρεύμα). Επειδή το εσωτερικό ενός νευρώνα σε ηρεμία είναι πολωμένο αρνητικά σε σχέση με το εξωτερικό περιβάλλον, αυτό το εσωστρεφές ρεύμα, μειώνει τη διαμεμβρανική διαφορά δυναμικού, δηλαδή εκπολώνει μερικά το κύτταρο. Αντιστρόφως, το ανασταλτικό σήμα εισόδου σε ένα νευρώνα συνήθως παράγει ένα ρεύμα προς το εξωτερικό (εξωστρεφές) κι ως εκ τούτου προκαλεί υπερπόλωση του κυττάρου.

Εάν ο νευρώνας δέχεται σήμα εισόδου από ένα γειτονικό κύτταρο μέσω μιας χημικής σύναψης, οι νευροδιαβιβαστές προκαλούν ρεύματα με ενεργοποίηση των ιοντικών διαύλων. Εάν το κύτταρο είναι ένας αισθητικός νευρώνας, τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (π.χ. χημικά, φως, μηχανική παραμόρφωση) ενεργοποιούν τους ιοντικούς διαύλους και παράγουν μια ροή ρεύματος. Η αλλαγή στο μεμβρανικό δυναμικό (V_m) που προκαλείται από τη ροή φορτίων ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό (post synaptic potential -PSP), εάν παράγεται στη μετασυναπτική μεμβράνη από έναν νευροδιαβιβαστή και δυναμικό υποδοχέα, εάν παράγεται στην αισθητική νευρική απόληξη από ένα εξωτερικό ερέθισμα. Στην περίπτωση της συναπτικής διαβίβασης, οι μετασυναπτικές μεταβολές του V_m μπορούν να είναι είτε θετικές, είτε αρνητικές. Εάν ο νευροδιαβιβαστής είναι διεγερτικός και παράγει ένα εκπολωτικό PSP, το PSP αποκαλείται *διεγερτικό* μετασυναπτικό δυναμικό (*excitatory postsynaptic potential* -EPSP). Από την άλλη μεριά, εάν ο νευροδιαβιβαστής είναι ανασταλτικός και παράγει υπερπολωτικό PSP, το PSP αποκαλείται *ανασταλτικό* μετασυναπτικό δυναμικό (*inhibitory postsynaptic potential* -IPSP). Σε όλες τις περιπτώσεις, το ερέθισμα παράγει μια μεταβολή στο δυναμικό μεμβράνης (V_m) που μπορεί να είναι διαβιβασμένη, μικρή ή μεγάλη, ανάλογα με τη δύναμη ή την ποσότητα του εισαγόμενου σήματος ερεθισμού. Περισσότερα αισθητικά ερεθίσματα παράγουν μεγαλύτερα δυναμικά ανιχνεύσιμα από υποδοχέα. Κατά παρόμοιο τρόπο, περισσότερες συνάψεις ταυτόχρονα ενεργοποιημένες παράγουν μεγαλύτερα PSPs. Μια διαβαθμισμένη απόκριση είναι ένας τύπος νευρωνικού κώδικα μέσω του οποίου το μέγεθος και η διάρκεια του σήματος εισόδου κωδικοποιούνται σε μέγεθος και διάρκεια στο V_m του δενδρίτη. Στην εικόνα 10 απεικονίζεται η διαφορά ανάμεσα στο διεγερτικό και ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό. Εδώ το δυναμικό ηρεμίας ορίζεται συνήθως στα $-70mV$. Στην περίπτωση του EPSP το δυναμικό μεμβράνης στο εσωτερικό του κυττάρου αποκτά θετικότερη τιμή, ενώ στο IPSP γίνεται περισσότερο αρνητικό. Αν και εφόσον το δυναμικό μεμβράνης φτάσει την τιμή κατωφλίου η οποία συνήθως ορίζεται στα $-50mV$ τότε δημιουργείται ένα δυναμικό ενέργειας το οποίο μεταδίδεται στο σώμα του νευρικού κυττάρου.

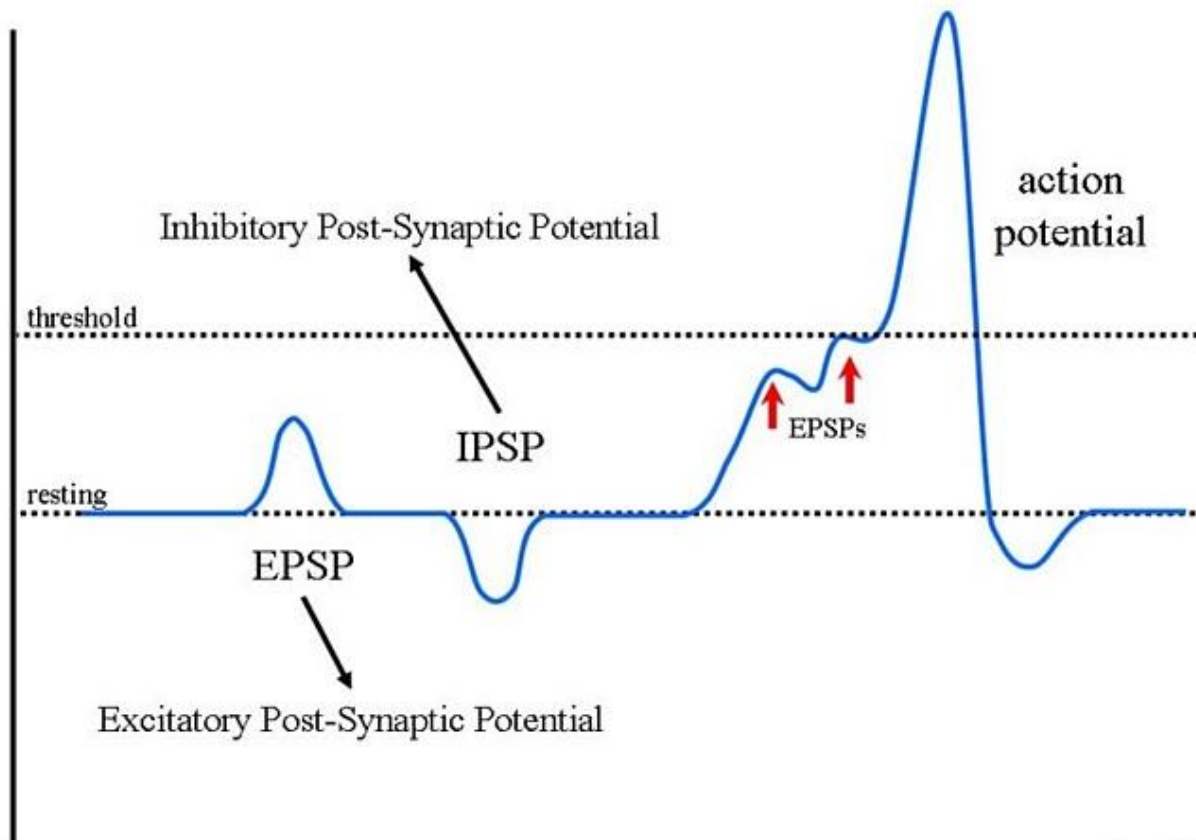


Figure 10 Διεγερτικό -EPSP & Ανασταλτικό - IPSP Μετασυναπτικό Δυναμικό -Post-Synaptic Potential

<http://physiologyplus.com/inhibitory-synapse-vs-excitatory-synapse/>

Τα συναπτικά δυναμικά (ή δυναμικά υποδοχέα) που παράγονται στα άκρα ενός δενδρίτη διαβιβάζονται στο σώμα, συνήθως με εξασθένηση του σήματος. Οι εκτεταμένες κυτταρικές αποφυάδες, όπως οι δενδρίτες συμπεριφέρονται ως ηλεκτρικά καλώδια με διαρροή. Ως συνέπεια, τα δενδρικά δυναμικά συνήθως ελαττώνονται σε μέγεθος πριν φθάσουν στο κυτταρικό σώμα. Μόλις ένα EPSP φθάσει στο σώμα του νευρικού κυττάρου, μπορεί επίσης να συνδυαστεί με τα EPSP's που φτάνουν μέσω άλλων δενδριτών στο κύτταρο. Αυτή η συμπεριφορά είναι ένας τύπος χωρικής άθροισης και μπορεί να οδηγήσει σε EPSP's που είναι πολύ μεγαλύτερα από αυτά που παράγονται από οποιαδήποτε μονήρη σύναψη. Η χρονική άθροιση προκύπτει όταν τα EPSP's φτάνουν διαδοχικά, όταν το πρώτο EPSP δεν έχει ακόμη εξαλειφθεί, ένα επακόλουθο EPSP τείνει να προσθέσει το μέγεθός του στο υπόλοιπο του προηγούμενου EPSP.

Η τάση των συναπτικών δυναμικών και των δυναμικών του υποδοχέα να ελαττώνονται με την απόσταση κατά μήκος ενός δενδρίτη, θέτει σημαντικούς περιορισμούς στις δυνατότητες τους ως σήματα. Εάν δε συμβεί κάτι άλλο, αυτά τα εκπολωτικά δυναμικά θα ελαχιστοποιούνταν στη τιμή του μεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας καθώς θα διαχέονταν στο σώμα και στο νευράξονα. Στην καλύτερη περίπτωση, αυτό το παθητικό σήμα θα μεταφέρονταν μερικά χιλιοστά, σαφώς ανεπαρκής απόσταση για την κίνηση ενός δαχτύλου, όταν ο κινητικός νευράξονας εκτεινόμενος από το νωτιαίο μυελό στο άκρο του ποδιού μπορεί να φτάσει τα 1000 *mm* σε μήκος. Κατά συνέπεια, για μερικά σήματα εισόδου είναι απαραίτητη κάποια ενίσχυση, ώστε τα σήματα προς και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) να είναι αποτελεσματικά. Η ενίσχυση αυτή παρέχεται υπό τη μορφή αναγεννητικών δυναμικών ενέργειας. Εάν η μεταβολή V_m στο σώμα είναι αρκετά μεγάλη, ώστε να φθάσει το κατώφλιο δυναμικό, η εκπόλωση μπορεί να προκαλέσει ένα ή περισσότερα δυναμικά ενέργειας μεταξύ του σώματος και του άξονα. Τα δυναμικά ενέργειας είναι μεγάλες ταχύτατες διακυμάνσεις του V_m . Ένα δυναμικό ενέργειας είναι ένας αποδοτικός, ταχύς και αξιόπιστος τρόπος για να μεταφερθεί ένα σήμα κατά μήκος μεγάλων αποστάσεων. Εντούτοις, σημειώστε ότι η γένεση δυναμικών ενέργειας συσχετίζεται με έναν άλλο μετασχηματισμό της νευρωνικής πληροφορίας. Ο νευρώνας μετατρέπει τον κώδικα του κλιμακωτού δυναμικού των δενδριτών (δηλαδή τα PSP's) σε ένα χρονικό κώδικα δυναμικών ενέργειας στον άξονα.

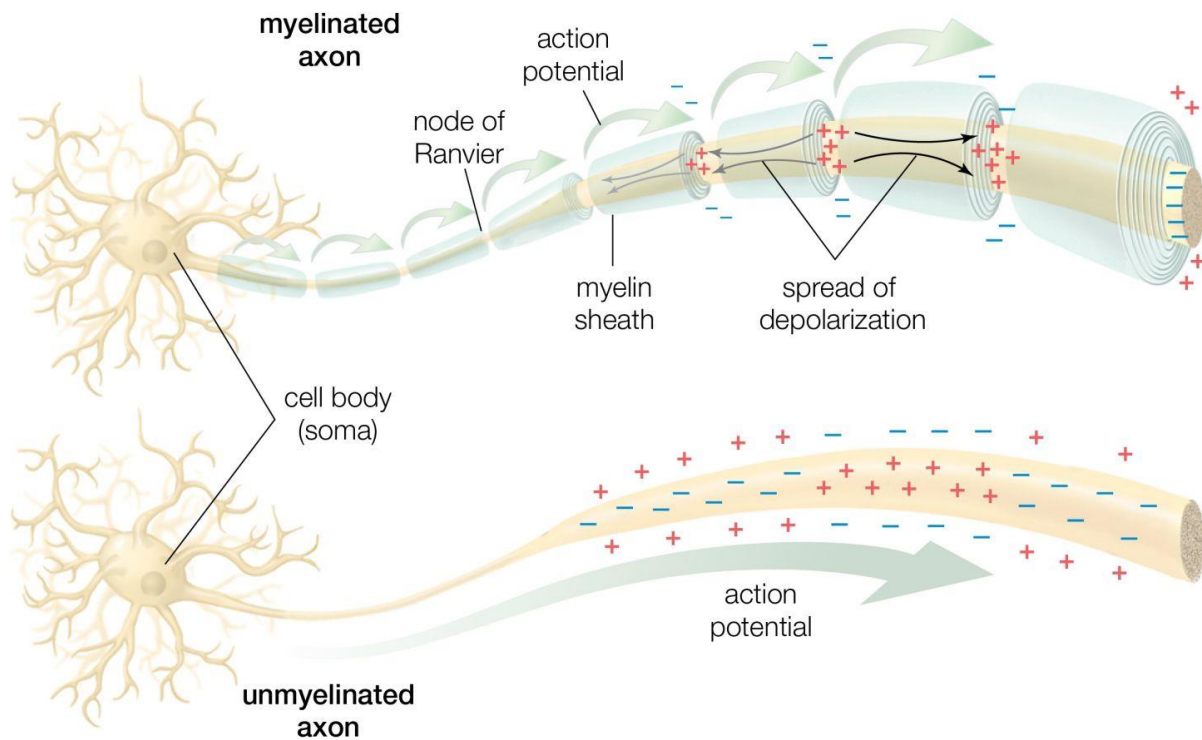


Figure 11 Νευρική Ωθηση στο εσωτερικό ενός νευρικού κυττάρου

Encyclopaedia Britannica / Getty Images

Τα δυναμικά ενέργειας είναι σταθερά σε εύρος, μη κλιμακούμενα και έχουν αμετάβλητη μορφή. Ως εκ τούτου, ο τρόπος που κωδικοποιείται η πληροφορία από τα δυναμικά ενέργειας είναι ακόμη υπό έντονη συζήτηση. Τα αξονικά δυναμικά ενέργειας έχουν σταθερή μορφή (με μικρές εξαιρέσεις), άρα οι νευρώνες καθορίζουν μόνο το πότε εμφανίζονται χρονικά. Για ένα μόνο άξονα, η πληροφορία μπορεί να κωδικοποιείται από τη μέση τιμή του ρυθμού πυροδότησης του δυναμικού ενέργειας, τον ολικό αριθμό των δυναμικών ενέργειας, το χρονικό πρότυπο εμφάνισης τους ή από κάποιο συνδυασμό αυτών των μηχανισμών. Η εικόνα 12 επεξηγεί ότι καθώς το συναπτικό δυναμικό στο σώμα αυξάνει σε μέγεθος, τα επακόλουθα δυναμικά ενέργειας εμφανίζονται συχνότερα και η πυροδότηση των δυναμικών ενέργειας στο νευράξονα διαρκεί περισσότερο. Σημειώστε επίσης ότι μέχρι να διαδοθεί το σήμα στον άξονα, ο μετασχηματισμός έχει ολοκληρωθεί – το διαβαθμισμένο (κλιμακωτό) δυναμικό έχει εξασθενήσει κι εξαφανιστεί, ενώ τα δυναμικά ενέργειας έχουν διατηρήσει το μέγεθος, τον αριθμό και το χρονικό πρότυπό τους. Η εξερχόμενη πληροφορία του νευρώνα είναι εξολοκλήρου κωδικοποιημένη σε αυτά τα δυναμικά ενέργειας. Όταν τα δυναμικά ενέργειας φθάνουν στα αξονικά άκρα, μπορούν να προκαλέσουν την έκλυση νευροδιαβιβαστή στις συνάψεις και ο κύκλος ξαναρχίζει.

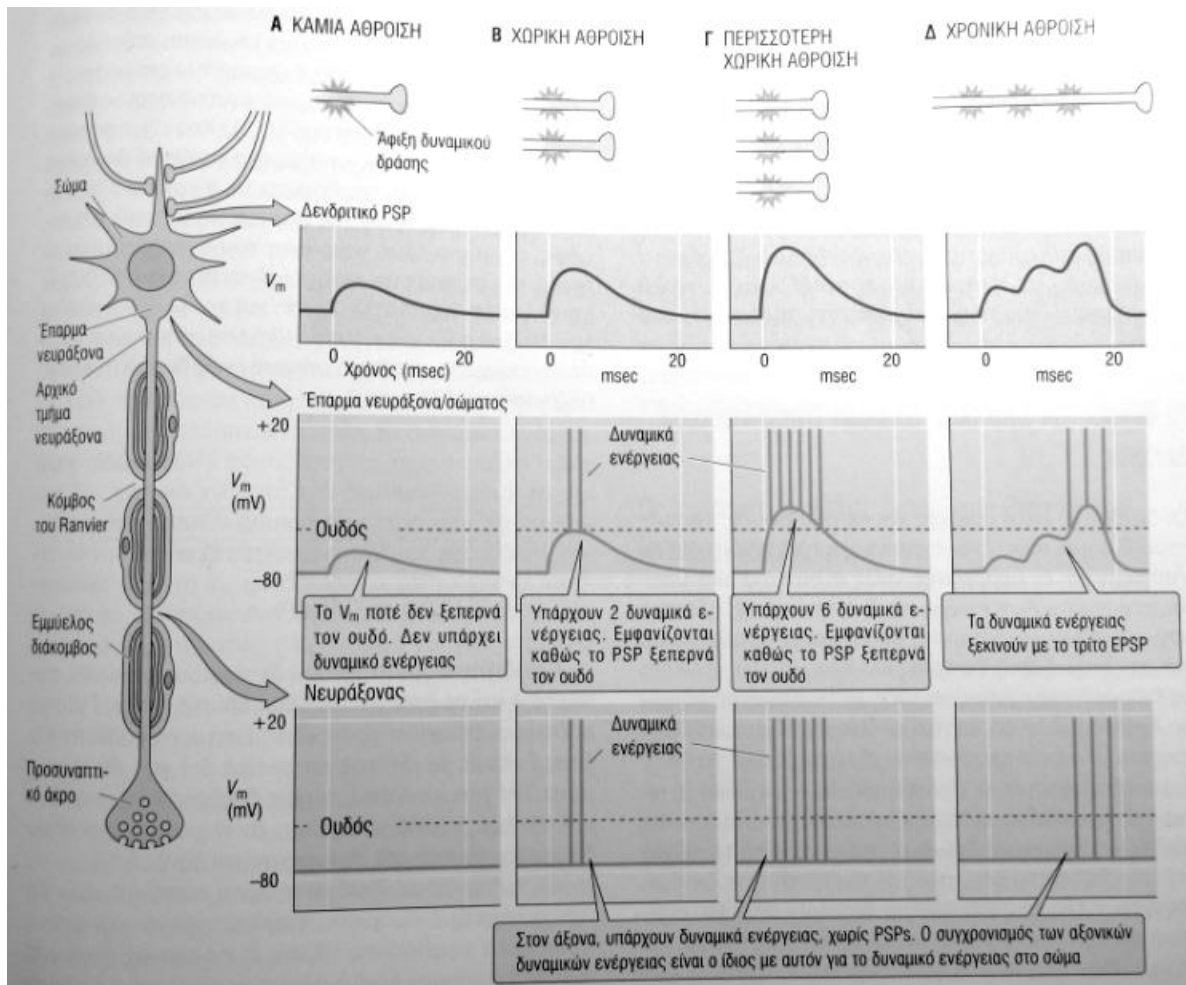


Figure 12 Χωρική έναντι χρονικής άθροισης των EPSPs

1.5 Μαθηματικά μοντέλα αναπαράστασης της συναπτικής αλληλεπίδρασης των νευρώνων

Η συναπτική διασύνδεση των νευρώνων βασίζεται σε γεγονότα διακριτά στο χρόνο, όπως είναι η άφιξη στο μετασυναπτικό νευρώνα ενός δυναμικού ενέργειας που έχει παραχθεί από τον προσυναπτικό. Ένα τέτοιο γεγονός προκαλεί μετασυναπτικό δυναμικό, έστω V , το οποίο υπερπολώνει το μετασυναπτικό νευρώνα, ανάλογα αν η σύνδεση είναι διεγερτική ή ανασταλτική, αντίστοιχα. Η τυπική μορφή του μετασυναπτικού δυναμικού που παράγεται από

μία αιχμή που φαίνεται στο παραπάνω σχήμα. Η πολικότητα του δυναμικού εξαρτάται από το αν είναι διεγερτικό ή ανασταλτικό. Οι παράμετροι που καθορίζουν το σχήμα του είναι η ένταση ή πλάτος, έστω mV , δηλαδή το ύψος του στον κάθετο άξονα, και η σταθερά χρόνου του, έστω τ , που καθορίζει τη διάρκειά του. Για την αναπαραγωγή της τυπικής μορφής του μετασυναπτικού δυναμικού έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μαθηματικές συναρτήσεις (σε όλες υποτίθεται ότι το δυναμικό ενέργειας που προκαλεί το μετασυναπτικό δυναμικό φτάνει τη χρονική στιγμή $t = 0$):

$$\text{απλή εκθετική: } V = V_M * e^{-\tau * t}$$

$$\text{συνάρτηση άλφα: } V = V_M * \tau * t * e^{-\tau * t}$$

$$\text{διεκθετική συνάρτηση: } V = V_M * \left(-e^{-t/\tau_1} + e^{-t/\tau_2} \right)$$

Η απόκριση των νευρώνων στα συναπτικά ρεύματα θεωρείται ωμική, επομένως ανάλογη είναι και η μορφή του ρεύματος που επάγεται από το μετασυναπτικό δυναμικό. Αν αυξηθούν τόσο το πλάτος όσο και η διάρκεια των μετασυναπτικών δυναμικών, το συνολικό συναπτικό ρεύμα που διαρρέει τη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα αυξάνεται. Αν η σύνδεση είναι διεγερτική, ο νευρώνας αυτός θα υποστεί αυξημένη αποπόλωση και θα ωθηθεί σε μεγάλους ρυθμούς ενεργοποίησης. Αν είναι ανασταλτικός, η αναστολή του θα είναι εντονότερη και θα ωθηθεί προς παύση της ενεργοποίησής του. Αν την ίδια στιγμή αυξηθεί το πλάτος και η διάρκεια των μετασυναπτικών δυναμικών, δηλαδή οι παράμετροι Vm και τ , το συνολικό ρεύμα που ρέει στη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα αυξάνεται. Αν η σύνδεση είναι διεγερτική, ο νευρώνας αυτός θα υποστεί αυξημένο ερεθισμό και θα ωθηθεί σε υψηλούς ρυθμούς ενεργοποίησης. Αν είναι ανασταλτικός, η αναστολή του θα είναι εντονότερη και θα ωθηθεί προς παύση της ενεργοποίησής του.

2 Παραγωγή και καταγραφή Βιοσημάτων

2.1 Υποθαλαμικός πυρήνας

Ο υποθαλαμικός πυρήνας είναι ένας μικρός φακός σχηματισμένος πυρήνας στον εγκέφαλο, όπου από λειτουργική άποψη αποτελεί μέρος του συστήματος των βασικών γαγγλίων. Όσον αφορά την ανατομία, είναι το μεγαλύτερο μέρος του υποθαλάμου. Όπως υποδεικνύεται από το όνομά του, ο υποθαλαμικός πυρήνας βρίσκεται κοιλιακός στον θάλαμο. Είναι επίσης ραχιαία της μέλαινας ουσίας και στο μέσο της έσω κάψας. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Jules Bernard Luys το 1865 [10] και ο όρος σώμα Luysi ή το σώμα του Luys εξακολουθεί να χρησιμοποιείται μερικές φορές.

Ο κύριος τύπος του νευρώνα που βρίσκεται στον υποθαλαμικό πυρήνα έχει μακριούς, αραιά ακανθώδεις δενδρίτες. Στους κεντρικά τοποθετημένους νευρώνες, οι δενδρικές διακλαδώσεις έχουν περισσότερο ελλειψοειδές σχήμα. Οι διαστάσεις αυτών των αξόνων (1200 μm, 600 μm και 300 μm) είναι παρόμοιες σε πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένων των αρουραίων, των γατών, των πιθήκων και των ανθρώπων - κάτι που είναι ασυνήθιστο. Ωστόσο, ο αριθμός των νευρώνων αυξάνεται με το μέγεθος του εγκεφάλου καθώς και με τις εξωτερικές διαστάσεις του πυρήνα. Οι κύριοι νευρώνες είναι γλουταμινεργικοί, που τους δίνουν μια ιδιαίτερη λειτουργική θέση στο σύστημα των βασικών γαγγλίων.

Οι πρώτες ενδοκυτταρικές ηλεκτρικές καταγραφές υποθαλαμικών νευρώνων διεξήχθησαν με τη χρήση αιχμηρών ηλεκτροδίων σε παρασκευή φέτας αρουραίων. Σε αυτές τις καταγραφές έγιναν τρεις βασικές παρατηρήσεις, και οι τρεις κυριαρχούσαν σε επακόλουθες αναφορές υποθαλαμικών ιδιοτήτων πυροδότησης. Η πρώτη παρατήρηση ήταν ότι, ελλείψει της συναπτικής διέγερσης, η πλειονότητα των κυττάρων πυροδότησε αυθόρμητα. Η δεύτερη παρατήρηση είναι ότι αυτά τα κύτταρα είναι ικανά να πυροδοτούν παροδικά σε πολύ υψηλές συχνότητες. Η τρίτη παρατήρηση αφορά τις μη γραμμικές συμπεριφορές όταν τα κύτταρα υπερπολώνονται προσωρινά κάτω από -65mV. Στη συνέχεια, είναι σε θέση να εμπλέκουν ρεύματα ώστε μέσω ασβεστίου και νατρίου να πυροδοτούν εκρήξεις δυναμικού δράσης.

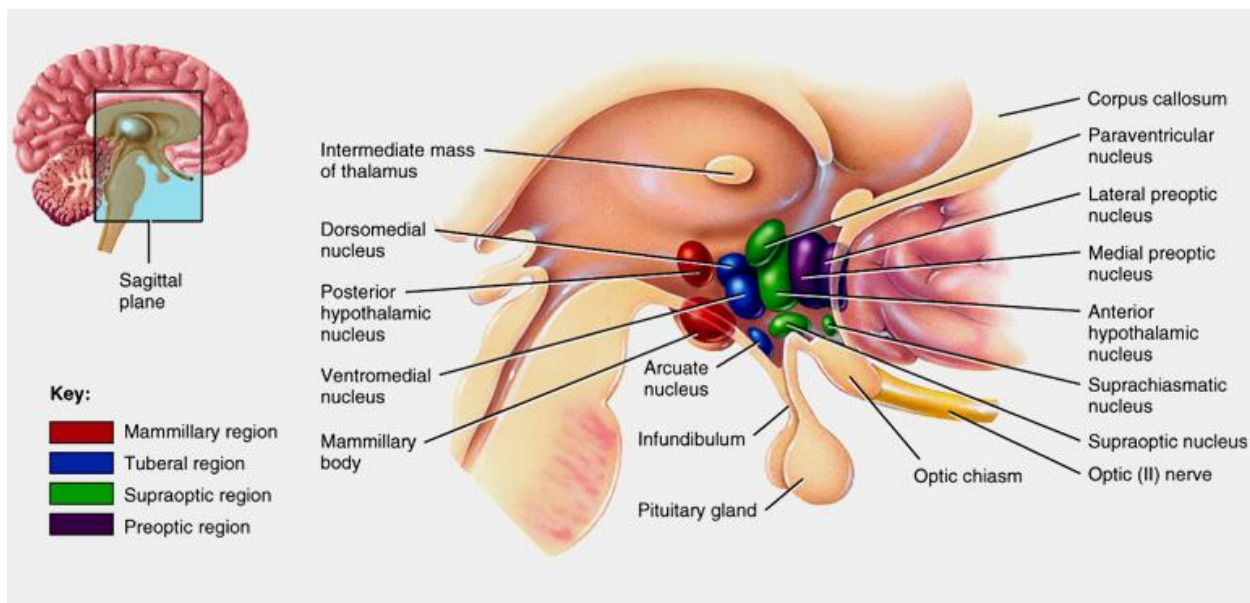


Figure 13 Υποθαλαμικός Πυρήνας

<https://www.humanbrainfacts.org/hypothalamus.php>

2.2 Δυναμικό τοπικού πεδίου

Η κατανόηση της λειτουργίας ολόκληρου του εγκεφάλου και των δομικών του τμημάτων τόσο σε φυσιολογική όσο και σε παθοφυσιολογική κατάσταση αναπόφευκτα εμπλέκει την καταγραφή και την ανάλυση πληροφορίας που πηγάζει από τον ίδιο τον εγκέφαλο (Bullock 1997) [11]. Η ποικιλία των διάφορων καταγραφικών διατάξεων είναι δυνατόν να δώσει σήματα με διαφορετικές πληροφορίες (Buzsaki 2004) [12]. Αυτό οδηγεί στην αναγκαιότητα της χρήσης συμπληρωματικών προσεγγίσεων στην προσπάθεια σχηματισμού μίας συνολικής εικόνας για τη λειτουργία του εγκεφάλου.

Τα τοπικά δυναμικά πεδίου (Local Field Potentials -LFP) είναι παροδικά ηλεκτρικά σήματα που παράγονται σε νευρικούς και άλλους ιστούς από την αθροισμένη και σύγχρονη ηλεκτρική δραστηριότητα των επιμέρους κυττάρων (π.χ. νευρώνες) σε αυτόν τον ιστό. Τα LFP είναι "εξωκυτταρικά" σήματα, που σημαίνει ότι παράγονται από παροδικές ανισορροπίες συγκεντρώσεων ιόντων στους χώρους εκτός των κυττάρων, που προκύπτουν από την κυτταρική ηλεκτρική δραστηριότητα. Τα LFP είναι «τοπικά» επειδή καταγράφονται από ένα ηλεκτρόδιο τοποθετημένο κοντά στα κύτταρα παραγωγής. Ως αποτέλεσμα του νόμου του αντιστρόφου τετραγώνου της απόστασης, τέτοια ηλεκτρόδια μπορούν μόνο να «δουν» τις δυνατότητες σε χωρικά περιορισμένη ακτίνα. Είναι «δυναμικά» επειδή παράγονται από την τάση που προκύπτει από το διαχωρισμό φορτίου στον εξωκυτταρικό χώρο. Είναι «πεδία» επειδή αυτοί οι διαχωρισμοί εξωκυτταρικού φορτίου δημιουργούν ουσιαστικά ένα τοπικό

ηλεκτρικό πεδίο. Οι LFP τυπικά καταγράφονται με ένα μικροηλεκτρόδιο υψηλής εμπέδησης που τοποθετείται στο μέσο του πληθυσμού των κυττάρων που το δημιουργούν. Μπορούν να καταγραφούν, για παράδειγμα, μέσω ενός μικροηλεκτροδίου που τοποθετείται στον εγκέφαλο ενός αναισθητοποιημένου ζώου, ή σε μια λεπτή φέτα εγκεφάλου *in vitro*.

Κατά τη διάρκεια τοπικών εγγραφών δυναμικού πεδίου, καταγράφεται ένα σήμα χρησιμοποιώντας ένα εξωκυτταρικό μικροηλεκτρόδιο τοποθετημένο αρκετά μακριά από τους μεμονωμένους τοπικούς νευρώνες για να αποτρέψει οποιοδήποτε συγκεκριμένο κύτταρο να κυριαρχεί στο ηλεκτροφυσιολογικό σήμα. Το σήμα αυτό φιλτράρεται με χαμηλή διέλευση, διακόπτεται σε ~ 300 Hz, για να αποκτηθεί το τοπικό δυναμικό πεδίου (LFP) που μπορεί να καταγραφεί ηλεκτρονικά ή να εμφανιστεί σε παλμογράφο για ανάλυση. Η χαμηλή αντίσταση και η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου επιτρέπει τη δραστηριότητα ενός μεγάλου αριθμού νευρώνων να συνεισφέρει στο σήμα. Το μη φιλτραρισμένο σήμα αντανακλά το άθροισμα των δυναμικών δράσης από τα κύτταρα εντός περίπου 50-350 μm από την άκρη του ηλεκτροδίου [13] [14] και τα βραδύτερα ιονικά συμβάντα από 0,5 έως 3 mm από την κορυφή του ηλεκτροδίου [15] Το φίλτρο χαμηλής διέλευσης αφαιρεί το στοιχείο κορυφής του σήματος και περνά το σήμα χαμηλής συχνότητας, το LFP.

Το βολτόμετρο ή ο αναλογικός προς ψηφιακός μετατροπέας στον οποίο είναι συνδεδεμένο το μικροηλεκτρόδιο μετρά την ηλεκτρική διαφορά δυναμικού (μετρούμενη σε Volts) μεταξύ του μικροηλεκτροδίου και ενός ηλεκτροδίου αναφοράς. Ένα άκρο του ηλεκτροδίου αναφοράς συνδέεται επίσης με το βολτόμετρο ενώ το άλλο άκρο τοποθετείται σε ένα μέσο το οποίο είναι συνεχές και συνθετικά ταυτόσημο με το εξωκυτταρικό μέσο. Σε ένα απλό ρευστό, χωρίς παρόντα βιολογικά συστατικά, θα υπήρχαν ελαφρές διακυμάνσεις στη μετρούμενη διαφορά δυναμικού γύρω από ένα σημείο ισορροπίας, αυτό είναι γνωστό ως θερμικό θόρυβο. Αυτό οφείλεται στην τυχαία κίνηση των ιόντων στο μέσον και των ηλεκτρονίων στο ηλεκτρόδιο. Ωστόσο, όταν τοποθετείται σε νευρικό ιστό το άνοιγμα ενός διαύλου ιόντων έχει ως αποτέλεσμα την καθαρή ροή ιόντων μέσα στο κύτταρο από το εξωκυτταρικό μέσο ή έξω από το κύτταρο στο εξωκυτταρικό μέσο. Αυτά τα τοπικά ρεύματα έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες μεταβολές στο ηλεκτρικό δυναμικό μεταξύ του τοπικού εξωκυτταρικού μέσου και του εσωτερικού του ηλεκτροδίου εγγραφής. Το συνολικό καταγεγραμμένο σήμα αντιπροσωπεύει έτσι την πιθανότητα που προκαλείται από το άθροισμα όλων των τοπικών ρευμάτων στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου.

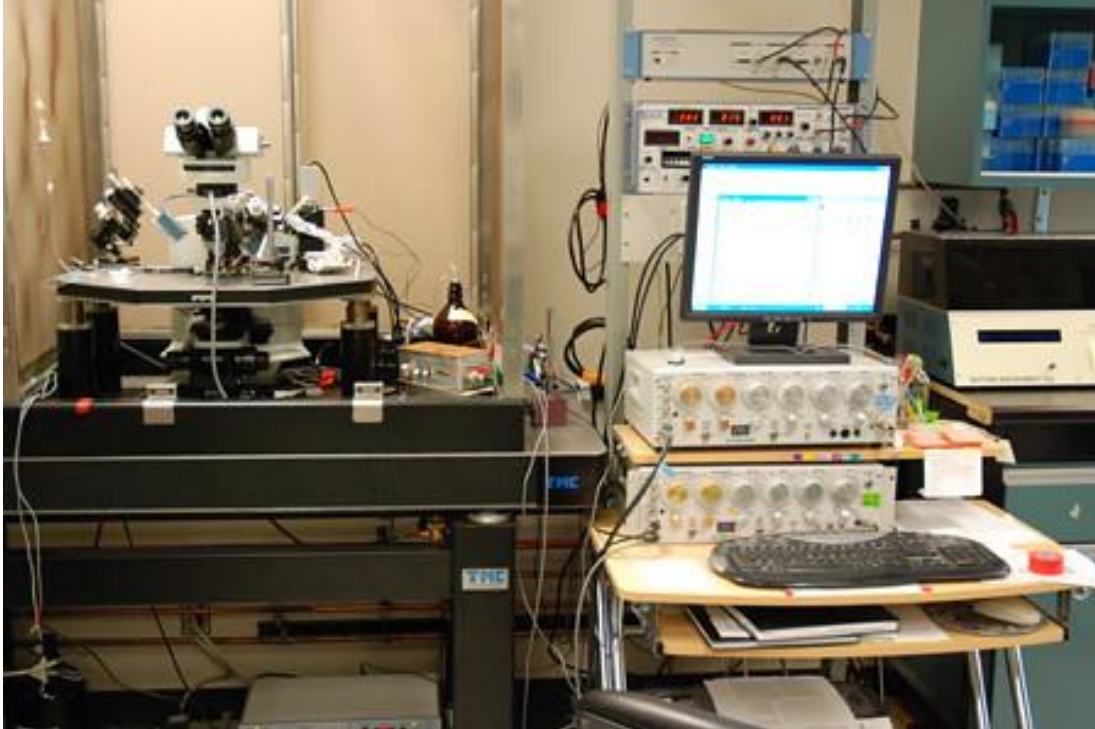


Figure 14 Εξοπλισμός

<https://www.flickr.com/photos/46756501@N03/4364826305>

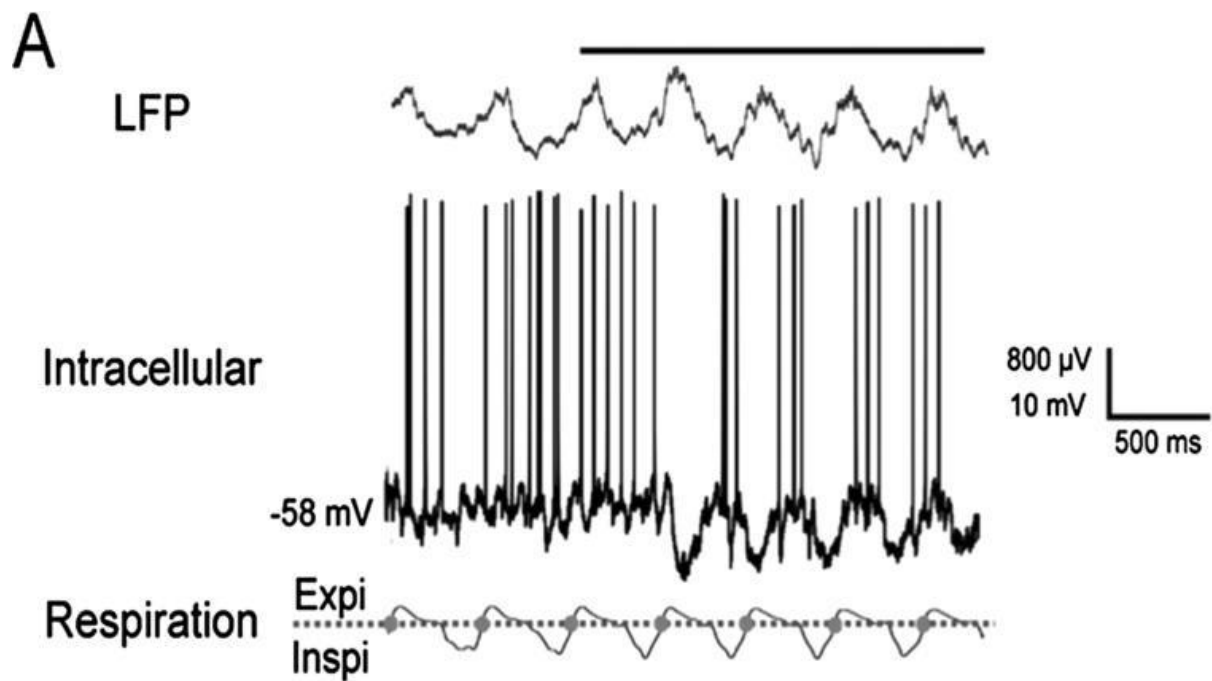


Figure 15 Local Field Potential and Intracellular Recordings

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-011-1011-9>

2.3 Ενεργές και μη ενεργές Καταστάσεις (Up and Down states)

Λειτουργικά, οι ενεργές (άνω) και μη (κάτω) καταστάσεις αναφέρονται στην παρατήρηση ότι οι νευρώνες έχουν δύο προτιμώμενα δυναμικά μεμβράνης, για τη δημιουργία δυναμικού δράσης. Τα κύτταρα αλληλεπιδρούν μεταξύ δύο προτιμώμενων δυναμικών μεμβράνης, μία πολύ υπερπολωμένη (Κάτω κατάσταση) και μία ακόμη αποπολωμένη (κατάσταση άνω). Και στις δύο κυψέλες, η κατάσταση Up είναι μόνο λίγα millivolts από το όριο δυναμικού δράσης. Συνήθως, οι διακυμάνσεις δυναμικού μεμβράνης γύρω από την κατάσταση Up είναι υψηλότερου εύρους, ενώ η κατάσταση Down είναι σχετικά ελεύθερη από θόρυβο.

Οι καταστάσεις άνω και κάτω έχουν μελετηθεί συχνότερα σε ζώα αναισθητοποιημένα ή άλλα αναισθητικά που προκαλούν αργές ταλαντώσεις στον φλοιό παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται κατά τον ύπνο ή την αναισθησία. Εξαιτίας αυτού, οι καταστάσεις υπερπόλωσης (Up) και αποπόλωσης (Down) χρησιμοποιούνται μερικές φορές ως συνώνυμο για αργές ταλαντώσεις. Αυτή η χρήση αποφεύγεται εδώ, και οι δύο αυτές καταστάσεις θα αναφερθούν μόνο στο σύνολο κυτταρικών και δικτυακών ιδιοτήτων που προκαλούν νευρώνες να ανταποκρίνονται στη συναπτική είσοδο με τρόπο δύο καταστάσεων. Αυτές οι κυτταρικές ιδιότητες προκύπτουν από ιοντικές αγωγές που είναι πάντα παρούσες στο κύτταρο και μπορούν να συνεχίσουν να επηρεάζουν την κυτταρική δραστηριότητα σε άλλες περιπτώσεις που δεν σχετίζονται με αργές ταλαντώσεις. Για παράδειγμα, μεγάλο μέρος της εργασίας σε καταστάσεις άνω και κάτω έχει ληφθεί σε φέτες ιστού, οι οποίες δεν αναισθητοποιούνται ούτε κοιμούνται και συχνά δεν παρουσιάζουν καθόλου αργές ταλαντώσεις.

Οι νευρώνες μπορεί να εμφανίζουν συμπεριφορά δύο καταστάσεων λόγω των εγγενών ιδιοτήτων τους ή επειδή βρίσκονται σε ένα δίκτυο που τις επιβάλλει ή και τα δύο και μπορεί να εκφραστούν ως μέρος μιας ποικιλίας καταστάσεων δραστηριότητας.

2.4 Συνθήκες καταγραφής

2.4.1 Ύπνος αργού κύματος

Ο ύπνος αργού κύματος (SWS) αναφέρεται στον ύπνο τρίτης φάσης, ο οποίος είναι η βαθύτερη φάση ύπνου NREM (non-rapid eye movement) και χαρακτηρίζεται από κύματα Δέλτα (που μετρούνται με EEG). Όνειρα και υπνοβασία μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια του SWS. Ο SWS θεωρείται σημαντικό για την ενοποίηση της μνήμης.

Αυτή η περίοδος ύπνου ονομάζεται ύπνος αργού κύματος, προκαλώντας αργά κύματα με εύρος συχνοτήτων 0,5 έως 2 Hz και πλάτος από κορυφή έως κορυφή μεγαλύτερο από 75μV. Το πρώτο τμήμα του κύματος υποδηλώνει ένα down-state, το οποίο είναι μια φάση

αναστολής ή υπερπόλωσης στην οποία οι νευρώνες στο neocortex είναι σιωπηλοί. Αυτή είναι η περίοδος κατά την οποία οι neocortex νευρώνες είναι σε θέση να ξεκουραστούν. Το δεύτερο τμήμα του κύματος υποδηλώνει ένα "up-state", το οποίο είναι μια φάση διέγερσης ή αποπόλωσης στην οποία οι νευρώνες πυροδοτούν σύντομα σε υψηλό ρυθμό. Τα βασικά χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια του ύπνου αργού κύματος που έρχονται σε αντίθεση με τον ύπνο REM (rapid eye movement) είναι ο μέτριος μυϊκός τόνος, η απουσία κίνησης των ματιών και η έλλειψη γεννητικών δραστηριοτήτων.

Οι neocortex νευρώνες πυροδοτούνται αυθόρμητα κατά τη διάρκεια του SWS, έτσι φαίνεται ότι παίζουν ρόλο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ύπνου. Επίσης, αυτοί οι νευρώνες εμφανίζονται να έχουν κάποιο είδος εσωτερικού διαλόγου, ο οποίος αντιπροσωπεύει την πνευματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια αυτής της κατάστασης όπου δεν υπάρχουν πληροφορίες από εξωτερικά σήματα λόγω της συναπτικής αναστολής στο επίπεδο του θαλάμου. Ο ρυθμός ανάκλησης των ονείρων κατά τη διάρκεια αυτής της κατάστασης ύπνου είναι σχετικά υψηλός σε σύγκριση με τα άλλα επίπεδα του κύκλου ύπνου. Αυτό δείχνει ότι η πνευματική δραστηριότητα είναι πιο κοντά στα γεγονότα της πραγματικής ζωής.

2.4.2 Προετοιμασία Φέτας Εγκεφάλου

Το παρασκεύασμα φέτας εγκεφάλου είναι μια εργαστηριακή τεχνική στην ηλεκτροφυσιολογία που επιτρέπει τη μελέτη μιας σύναψης ή κυκλώματος νευρώνων σε απομόνωση από τον υπόλοιπο εγκέφαλο, υπό ελεγχόμενες φυσιολογικές συνθήκες. Περιλαμβάνει τη διέγερση και την καταγραφή από μια φέτα εγκεφαλικού ιστού βυθισμένου σε τεχνητό εγκεφαλονωτιαίο υγρό (artificial CerebroSpinal Fluid -aCSF)¹. Η τεχνική επιτρέπει μεγαλύτερο πειραματικό έλεγχο, μέσω της εξάλειψης των αποτελεσμάτων του υπόλοιπου εγκεφάλου στο κύκλωμα ενδιαφέροντος, τον προσεκτικό έλεγχο των φυσιολογικών καταστάσεων μέσω της έγχυσης υποστρωμάτων και του υγρού επώασης, στον ακριβή χειρισμό της δραστηριότητας των νευροδιαβιβαστών μέσω της διάχυσης αγωνιστών και ανταγωνιστές. Ωστόσο, η αύξηση του ελέγχου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ευκολίας με την οποία τα αποτελέσματα μπορούν να εφαρμοστούν σε ολόκληρο το νευρικό σύστημα.

Όταν διερευνάται η δραστηριότητα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) των θηλαστικών, η παρασκευή φέτας έχει αρκετά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα όταν συγκρίνεται με μια in vivo μελέτη.

¹ Artificial cerebrospinal fluid (aCSF): είναι ένα ρυθμιστικό διάλυμα που χρησιμοποιείται πειραματικά για την βύθιση απομονωμένων εγκεφάλων, φετών εγκεφάλου ή εκτεθειμένων περιοχών του εγκεφάλου για την παροχή οξυγόνου, για τη διατήρηση της οσμωτικότητας και για τη ρύθμιση του pH σε βιολογικά επίπεδα. Το ACSF χρησιμοποιείται συνήθως για πειράματα ηλεκτροφυσιολογίας για τη διατήρηση των νευρώνων που μελετώνται.

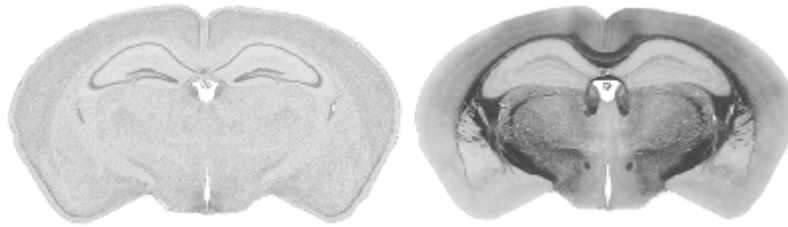


Figure 16 Φέτα εγκεφάλου ποντικού
<http://www.hms.harvard.edu/research/brain/methods.html>

Πλεονεκτήματα: Η παρασκευή των τεμαχίων είναι ταχύτερη και φθηνότερη από την παρασκευή *in vivo* μελετών και δεν απαιτεί αναισθησία πέρα από την αρχική θανάτωση. Η απομάκρυνση του εγκεφαλικού ιστού από το σώμα απομακρύνει τις μηχανικές επιδράσεις και τον θόρυβο που εισέρχεται στο σήμα λόγω του καρδιακού παλμού και της αναπνοής, γεγονός που επιτρέπει εκτεταμένη ενδοκυττάρια καταγραφή. Οι φυσιολογικές συνθήκες του δείγματος, όπως τα επίπεδα οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα, ή το pH του εξωκυττάρου υγρού μπορούν να ρυθμιστούν προσεκτικά και να διατηρηθούν. Η εργασία φέτας υπό μικροσκόπιο επιτρέπει επίσης την προσεκτική τοποθέτηση του ηλεκτροδίου εγγραφής, κάτι που δεν θα ήταν δυνατό στο κλειστό σύστημα *in vivo*. Η αφαίρεση του εγκεφαλικού ιστού σημαίνει ότι δεν υπάρχει φραγμός αίματος και εγκεφάλου, ο οποίος επιτρέπει τη διάχυση των φαρμάκων, των νευροδιαβιβαστών ή των διαμορφωτών τους ή των ιόντων σε ολόκληρο τον νευρικό ιστό. Τέλος, ενώ το κύκλωμα που απομονώνεται σε μια φέτα εγκεφάλου αντιπροσωπεύει ένα απλοποιημένο μοντέλο του κυκλώματος *in situ*² [17], διατηρεί συνδέσεις δομών που χάνονται σε κυτταρικές καλλιέργειες ή ομογενοποιημένο ιστό.

Μειονεκτήματα: Προφανώς, μια απομονωμένη φέτα εγκεφαλικού ιστού δεν διαθέτει τις συνήθεις συνδέσεις εισόδου και εξόδου που υπάρχουν σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Επιπρόσθετα, η διαδικασία τεμαχισμού μπορεί να υπονομεύσει τον ίδιο τον ιστό. Ο τεμαχισμός του εγκεφάλου μπορεί να προκαλέσει βλάβη στην κορυφή και στο κάτω μέρος του τμήματος, αλλά πέρα από αυτό, η διαδικασία αποκεφαλισμού και εξαγωγής του εγκεφάλου προτού τεθεί το τεμάχιο σε διάλυμα μπορεί να έχει επιπτώσεις στον ιστό που δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί. Κατά τη διάρκεια της εγγραφής, ο ιστός επίσης "γηραίνεται", δηλαδή αποικοδομείται με ταχύτερο ρυθμό από ό, τι στο άθικτο ζώο. Τέλος, η σύνθεση του διαλύματος που εμπεριέχει τη φέτα εγκεφάλου είναι τεχνητή που σημαίνει ότι η παρουσία και οι σχετικές συγκεντρώσεις των απαραίτητων ενώσεων μπορεί να απουσιάζουν ή να μην υπάρχουν στον κατάλληλο βαθμό.

² ***in situ***: Στην βιολογία, *in situ* σημαίνει το να εξεταστεί ένα φαινόμενο ακριβώς στο μέρος όπου εμφανίζεται (χωρίς να απομακρυνθεί σε κάποιο ειδικό μέσο, κτλ.). Συνήθως σημαίνει κάτι ενδιάμεσο μεταξύ του *in vivo* και του *in vitro*. Για παράδειγμα, το να εξετάζεται ένα κύτταρο μέσα σε ένα ολόκληρο όργανο άθικτο υπό αιμάτωση μπορεί να σημαίνει έρευνα *in situ*. Αυτό δεν είναι προφανώς πειραματισμός *in vivo* επειδή το ζώο θυσιάζεται, αλλά και δεν είναι το ίδιο με το να δουλεύει κάποιος με το κύτταρο μόνο (το οποίο μπορεί να είναι μια τέλεια περίπτωση πειράματος *in vitro*).

2.5 Καταγραφές

2.5.1 Διαφορά ανάμεσα σε *In vivo* *In vitro* καταγραφές

Η λατινική έκφραση *In vitro* (που σημαίνει μέσα στο γυαλί - δοκιμαστικό σωλήνα), είναι ένας επιστημονικός όρος που αναφέρεται κυρίως στην διεξαγωγή ενός δεδομένου πειράματος σε δοκιμαστικό σωλήνα ή γενικότερα για πειράματα που πραγματοποιούνται σε αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες έξω από τους ζωντανούς οργανισμούς. Όπως για παράδειγμα σε τομή φέτας εγκεφάλου ποντικού. Ο όρος αυτός έρχεται σε αντιδιαστολή με τον επίσης λατινογενή όρο *In vivo*, που αναφέρεται σε ότι λαμβάνει χώρα μέσα σε ένα έμβιο οργανισμό. Οι συγκεκριμένες καταγραφές έχουν υψηλότερο κόστος πραγματοποίησης και περισσότερα προβλήματα υλοποίησης σε σχέση με τις *In vitro* καταγραφές.

2.5.2 Ενδοκυττάρια καταγραφές

Η ενδοκυττάρια καταγραφή είναι η μέτρηση της τάσης ή του ρεύματος σε όλη τη μεμβράνη ενός κυττάρου. Για να γίνει μια ενδοκυτταρική καταγραφή, η άκρη ενός λεπτού (αιχμηρού) μικροηλεκτροδίου πρέπει να εισαχθεί μέσα στο κελί, έτσι ώστε να μετρηθεί το δυναμικό της μεμβράνης. Τυπικά, το δυναμικό μεμβρανικής ανερχόμενης υψής ενός υγιούς κυττάρου θα είναι -60 έως -80 mV, και κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού δράσης το δυναμικό της μεμβράνης θα φθάσει τα +40 mV. Το 1963, ο Alan Lloyd Hodgkin και ο Andrew Fielding Huxley[16] κέρδισαν το Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής για τη συμβολή τους στην κατανόηση των μηχανισμών που αποτελούν τη βάση για τη δημιουργία δυναμικού δράσης στους νευρώνες. Τη σημερινή εποχή, τα περισσότερα μικροηλεκτρόδια που χρησιμοποιούνται για ενδοκυτταρική καταγραφή είναι μικροπιπέτες από γυαλί, με διάμετρο άκρου <1 μικρομέτρου και αντίσταση μερικών megaohm. Οι μικροπιπέτες γεμίζονται με διάλυμα που έχει παρόμοια ιονική σύνθεση με το ενδοκυτταρικό υγρό του κυττάρου. Ένα σύρμα εισάγεται στη πιπέτα συνδέει ηλεκτρολύτη ηλεκτρικά με τον ενισχυτή και το κύκλωμα επεξεργασίας σήματος. Η τάση που μετράται από το ηλεκτρόδιο συγκρίνεται με την τάση ενός ηλεκτροδίου αναφοράς, που βρίσκεται σε επαφή με το εξωκυτταρικό υγρό γύρω από το κύτταρο. Γενικά, όσο μικρότερη είναι η άκρη του ηλεκτροδίου, τόσο μεγαλύτερη είναι η ηλεκτρική αντίσταση, έτσι ώστε το ηλεκτρόδιο να είναι ένας συμβιβασμός μεταξύ μεγέθους (αρκετά μικρός ώστε να διεισδύει σε ένα κύτταρο με ελάχιστη βλάβη στο κύτταρο) και αντίστασης (αρκετά χαμηλή ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρά νευρωνικά σήματα που διακρίνεται από τον θερμικό θόρυβο στο άκρο του ηλεκτροδίου).

Οι ιοντικές και συναπτικές συνδέσεις μπορούν να μετρηθούν έμμεσα με τους βασικούς τρόπους καταγραφής. Τα καταγεγραμμένα σήματα εμφανίζουν απότομες αυξήσεις, πολύ μικρής διάρκειας που ονομάζονται spikes. Ενώ οι ακολουθίες από απότομες μεγάλες μεταβολές (spikes) μπορούν να καταγραφούν με εξωκυττάρια ηλεκτρόδια, τα γεγονότα κάτω από το όριο σε μεμονωμένους νευρώνες μπορούν να καταγραφούν μόνο με ενδοκυττάρια

ηλεκτρόδια. Οι ενδοκυττάρια καταγραφές έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες εφαρμογές: μέτρηση της κατανομής δυναμικού μεμβράνης *in vivo* (DeWeese et al., 2003) [17], συσχέτιση δυναμικού μεμβράνης μεταξύ νευρώνων (Lamp et al., 1999) [18] καθώς και σε πολλές άλλες εφαρμογές.

2.5.3 Εξωκυττάρια καταγραφές

Η εξωκυττάρια ηλεκτροφυσιολογία αποτελεί σήμερα το καλύτερο εργαλείο για υψηλής ποιότητας καταγραφές της δραστηριότητας των νευρικών ιστών σε ζωντανούς οργανισμούς σε εγρήγορση. Αυτή η τεχνική προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα των νευρώνων. Τα ηλεκτρόδια που τοποθετούνται κοντά στα νευρικά κύτταρα καθιστούν δυνατή την καταγραφή των δυναμικών δράσης που παράγονται από τους νευρώνες οι οποίοι γειτονεύουν με την άκρη του ηλεκτροδίου. Εάν το ηλεκτρόδιο είναι μικροηλεκτρόδιο, με μέγεθος άκρου περίπου 1 μικρομέτρου, το ηλεκτρόδιο συνήθως ανιχνεύει τη δραστηριότητα του ενός νευρώνα. Η τεχνική ονομάζεται ως *Single Unit Recording*. Τα δυναμικά που καταγράφονται είναι πολύ παρόμοια με τα δυναμικά δράσης που καταγράφονται ενδοκυτταρικά, αλλά τα σήματα είναι πολύ μικρότερα. Οι περισσότερες εγγραφές της δραστηριότητας των απλών νευρώνων σε αναισθητοποιημένα και συνειδητά ζώα γίνονται με αυτόν τον τρόπο. Οι καταγραφές των μεμονωμένων νευρώνων σε ζώα εν ζωή έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες για το πώς ο εγκέφαλος επεξεργάζεται τις πληροφορίες. Σύμφωνα με επιστημονική έρευνα (Hubel, Wiesel, 1962) [19], καταγραφές στη δραστηριότητα των μεμονωμένων νευρώνων στον πρωτογενή οπτικό φλοιό της αναισθητοποιημένης γάτας έδειξαν πως οι μεμονωμένοι νευρώνες στην περιοχή αυτή ανταποκρίνονται σε πολύ συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ενός οπτικού ερεθίσματος.

Επίσης, η εξωκυττάρια καταγραφή προσφέρει τη δυνατότητα της καταγραφής πληροφοριών σχετικά με τις συνεργαζόμενες συναπτικές εισόδους σε έναν πληθυσμό κυττάρων. Αυτή η τεχνική αναφέρεται ως *Multi-Unit Recording* και μπορεί να ανιχνεύσει την δραστηριότητα που παράγεται σε διάφορους νευρώνες. Χρησιμοποιείται συχνά σε ζώα μη αναισθητοποιημένα, για την καταγραφή αλλαγών στη δραστηριότητα σε μια ξεχωριστή περιοχή του εγκεφάλου. Οι εγγραφές από ένα ή περισσότερα τέτοια ηλεκτρόδια που βρίσκονται σε μικρή απόσταση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του αριθμού των κυττάρων γύρω από αυτό καθώς και για το ποια από τα spikes προέρχονται από ποια κύτταρα.

3 Μέθοδος ανίχνευσης upstates σε δυναμικά τοπικού πεδίου

3.1 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Στην παράγραφο αυτή παρουσιάζονται οι σημαντικότερες επιστημονικές δημοσιεύσεις που αφορούν την επεξεργασία και ανάλυση των σημάτων δυναμικών τοπικού πεδίου.

- Detection of Active and Silent states in Neocortical Neurons from the Field Potential Signal during Slow Wave Sleep, Mukovski et. all -2007

Το άρθρο αναφέρεται για τις ταλαντώσεις που λαμβάνουν μέρος στον εγκέφαλο κατά την περίοδο του βαθύ ύπνου. Ύστερα από αρκετές έρευνες ανακαλύφθηκε ότι τα σήματα στον εξωκυττάριο χώρο γύρω από τους νευρώνες, γνωστά ως δυναμικά τοπικού πεδίου (LFP), σε συχνότητες εύρους (20-100 Hz) είναι ικανά να μας δώσουν πληροφορίες για το νευροεγκεφαλικό δίκτυο και τότε αυτό βρίσκεται σε active ή silent state. Στη συνέχεια παρουσιάζονται η μέθοδος και συγκρίνεται η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων αυτών.

- High Throughput Analysis of in-vitro LFP Electrophysiological Signals: A validated workflow/software package , P. Tsakanikas et. all -2017

Εδώ παρουσιάζεται σύμφωνα με όλη την προγενέστερη γνώση ένα αυτοματοποιημένο σύστημα όπου μετά το κατάλληλο φιλτράρισμα του αρχικού σήματος χρησιμοποιείται μια μεθοδολογία όπου αρχικά μετασχηματίζει το σήμα με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert και στη συνέχεια εισάγει ένα δυναμικό κατώφλι για τον εντοπισμό των active states. Τέλος αφού επεξεργαστεί κάθε ακολουθία του σήματος με μια λογική συνθήκη (OR) και βγάλει το τελικό σήμα με τα προβλεπόμενα spikes, συγκρίνει την ακρίβεια του αλγορίθμου με τα δεδομένα που επεξεργάστηκε στο χέρι.

- Methods for predicting cortical UP and DOWN states from the phase of deep layer local fields potentials, Aman B. Saleem, Paul Chadderton, John Aperia-Schoute, Kenneth D. Harris, Simon R. Schult

Σε αυτό το άρθρο συνδυάζονται οι εξωκυτταρικές καταγραφές μέσω της μεθόδου in vivo από τους νευρώνες με τις πολυκάναλες εξωκυτταρικές καταγραφές μέσω ηλεκτροδίων για να εκτιμηθεί η ποιότητα όλων των προσεγγίσεων που προβλέπουν τα UP και DOWN states των σημάτων τοπικού δυναμικού πεδίου (LFP). Αναφέρει μια μαθηματική μέθοδο υπολογισμού των καταστάσεων και του δυναμικού κατωφλίου και συμπεραίνει πως οι συγκεκριμένες καταστάσεις διαφέρουν ημιτονοειδώς από τη φάση των δυναμικών τοπικού πεδίου σε συχνότητες κάτω των 4 Hz.

3.2 Περιγραφή Αλγορίθμου

3.2.1 Επεξεργασία Σήματος

1. Αρχικά, τα δείγματα που λάβαμε δημιουργήθηκαν μέσω in vitro εξωκυττάρων καταγραφών σε μια φέτα εγκεφάλου ποντικού. Τα δυναμικά τοπικού πεδίου (Local Field Potential) που καταγράφηκαν έχουν τη μορφή όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.

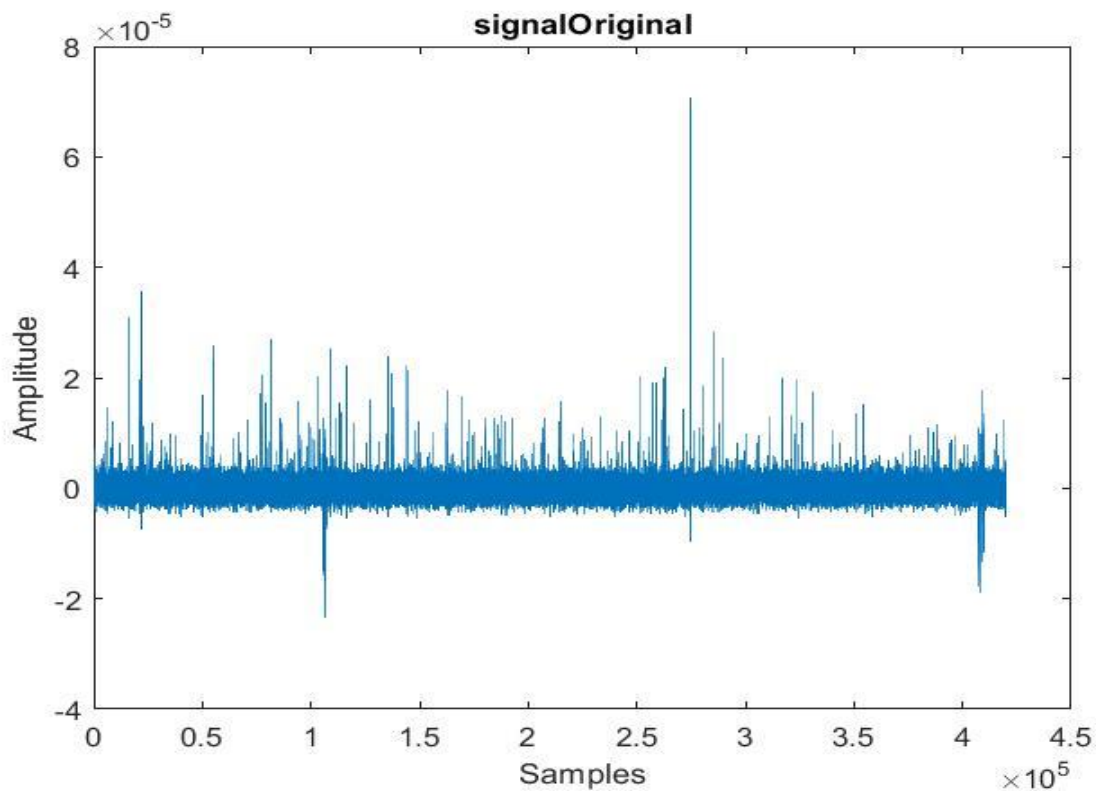


Figure 17 Δυναμικά τοπικού πεδίου

2. Έπειτα το σήμα περνάει από ζωνοπερατό φίλτρο, το οποίο κρατάει τις συχνότητες από 20-100 Hz σύμφωνα με προγενέστερη έρευνα [20].

- Το κάτω όριο (20 Hz) επιλέχθηκε :
 - i. Λόγω της υψηλής σημασίας της διαφοράς δυναμικού μεταξύ της ενεργής και μη ενεργής κατάστασης
 - ii. Διότι οι χαμηλότερες συχνότητες που έχουν διάρκεια μεγαλύτερη των 50 ms, μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη χρονική ακρίβεια του εντοπισμού των μεμονωμένων γεγονότων μεταξύ ενεργής και μη ενεργής κατάστασης.

- Το άνω όριο (100 Hz) επιλέχθηκε διότι πάνω από αυτό οι υψηλότερες συχνότητες συνεισφέρουν πολύ λίγο στο δυναμικό κατά τη διάρκεια των μη ξαφνικών ταλαντώσεων.

Αναλυτικότερα, αρχικά κατασκευάστηκε ζωνοπερατό φίλτρο `bandfir` με κρουστική απόκριση $h(n)$ όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα:

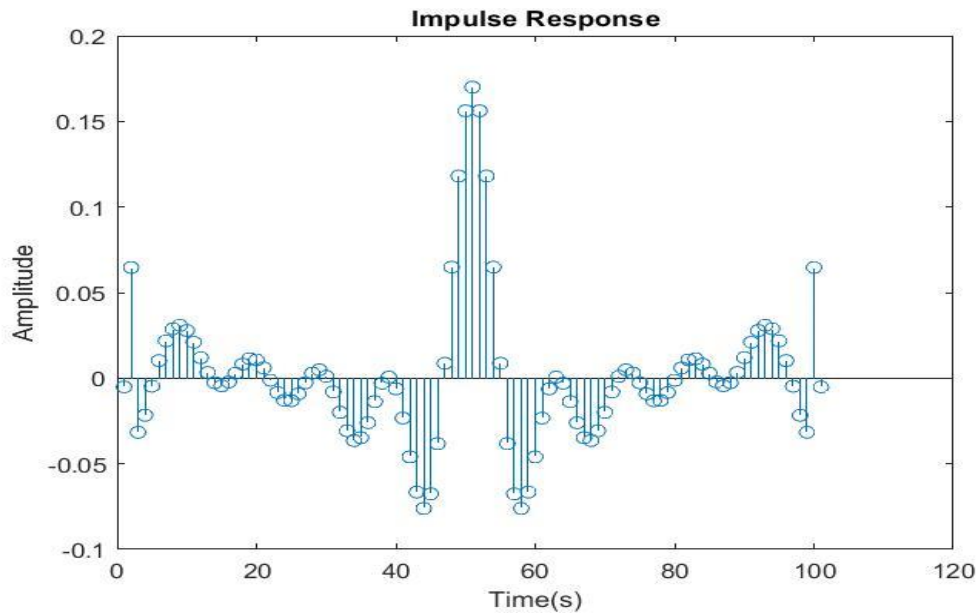


Figure 18 Κρουστική απόκριση ζωνοπερατού φίλτρου

Και απόκριση συχνότητας φίλτρου:

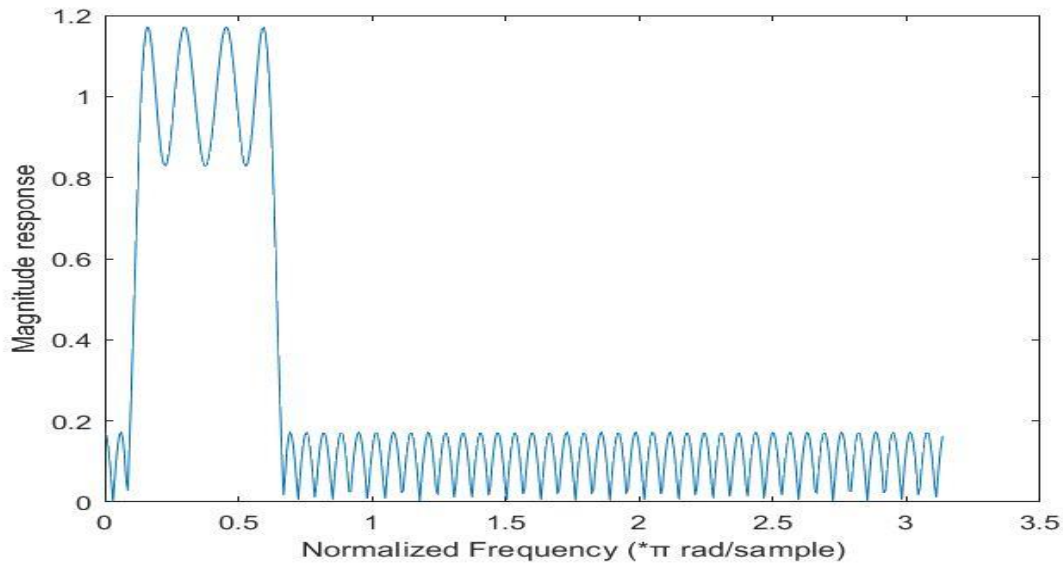


Figure 19. Το μέτρο της απόκρισης συχνότητας του ζωνοπερατού φίλτρου που χρησιμοποιήθηκε

Κατόπιν, μεταξύ του αρχικού σήματος, έστω το ονομάζουμε $x(n)$, και της κρουστικής απόκρισης του ζωνοπερατού φίλτρου $h(n)$, προκύπτει το φιλτραρισμένο σήμα $x_1(n)$, σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο της συνέλιξης :

$$x_1(n) = x(n) * h(n) \quad (1)$$

Το επεξεργασμένο σήμα $x_1(n)$ έχει την παρακάτω μορφή :

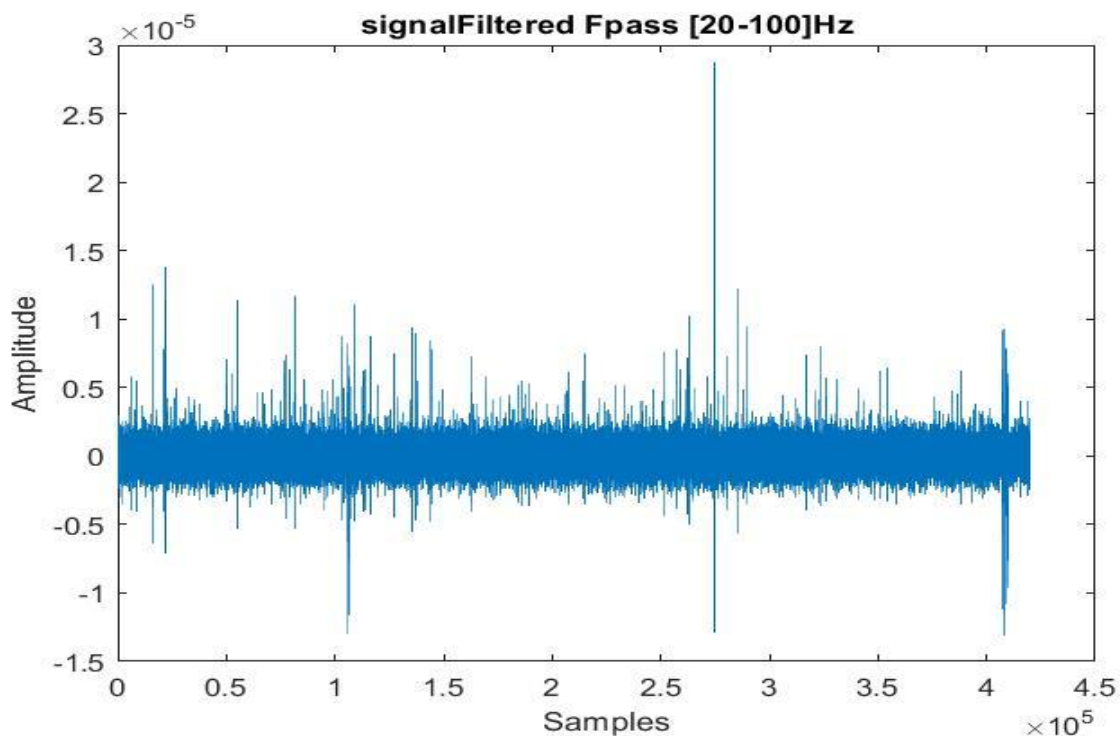


Figure 20 $x_1(n)$

Στο επόμενο βήμα επεξεργαζόμαστε το φιλτραρισμένο σήμα για τονίσουμε τη διαφορά των περιόδων υψηλού και χαμηλού πλάτους των διακυμάνσεων. Υπολογίζουμε την τυπική απόκλιση του φιλτραρισμένου σήματος, σε τρεχούμενο παράθυρο των 50 ms. Ειδικότερα, για $N_1 = 50$ και n το τρέχον δείγμα, η τυπική απόκλιση υπολογίζεται ως εξής:

$$x_2(n) = std(x_1(n - N_1 + 1:n)) = \sqrt{\frac{1}{N_1} \left(\sum_{k=n-N_1+1}^n (x_1(k) - \bar{x})^2 \right)} \quad (2)$$

$$\text{Όπου: } \bar{x} = \frac{1}{N_1} \sum_{k=n-N_1+1}^n x_1(k) \quad (3)$$

Επίσης με ένα φίλτρο ενδιάμεσης τιμής μήκους $N_2 = 301$ δειγμάτων, επιτυγχάνουμε και την ομαλοποίηση του σήματος σχετικά με το αρχικό (το $x_2(n)$ σε αυτή την περίπτωση), κρατώντας τα χαρακτηριστικά που θα αναλυθούν. Αναλυτικότερα:

$$x_3 = \text{median}(x_2, N_2) \text{ όπου } N_2 \text{ το μήκος του median φίλτρου.}$$

Το τελικό σήμα μετά το φιλτράρισμα απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα:

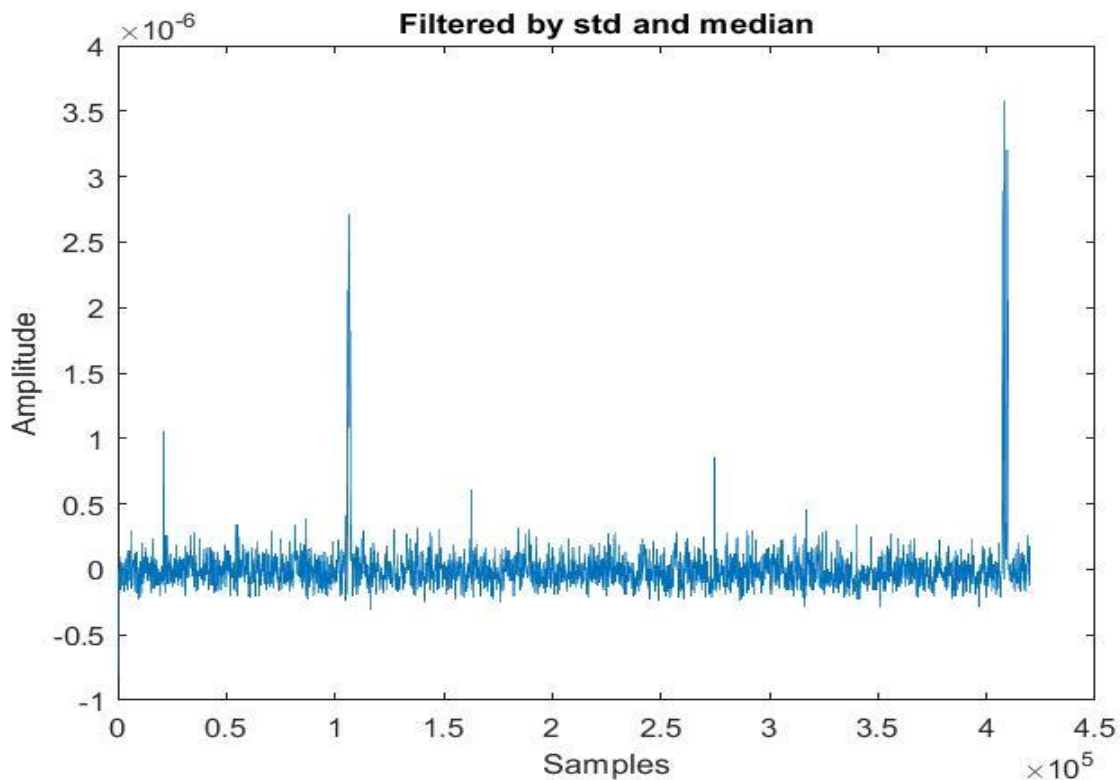


Figure 21 $x_3(n)$

Η διαφορά του τελικού σήματος με το οποίο θα δουλέψουμε για την πρόβλεψη των spikes σε σχέση με το αρχικό σήμα, αποτυπώνεται στο παρακάτω διάγραμμα:

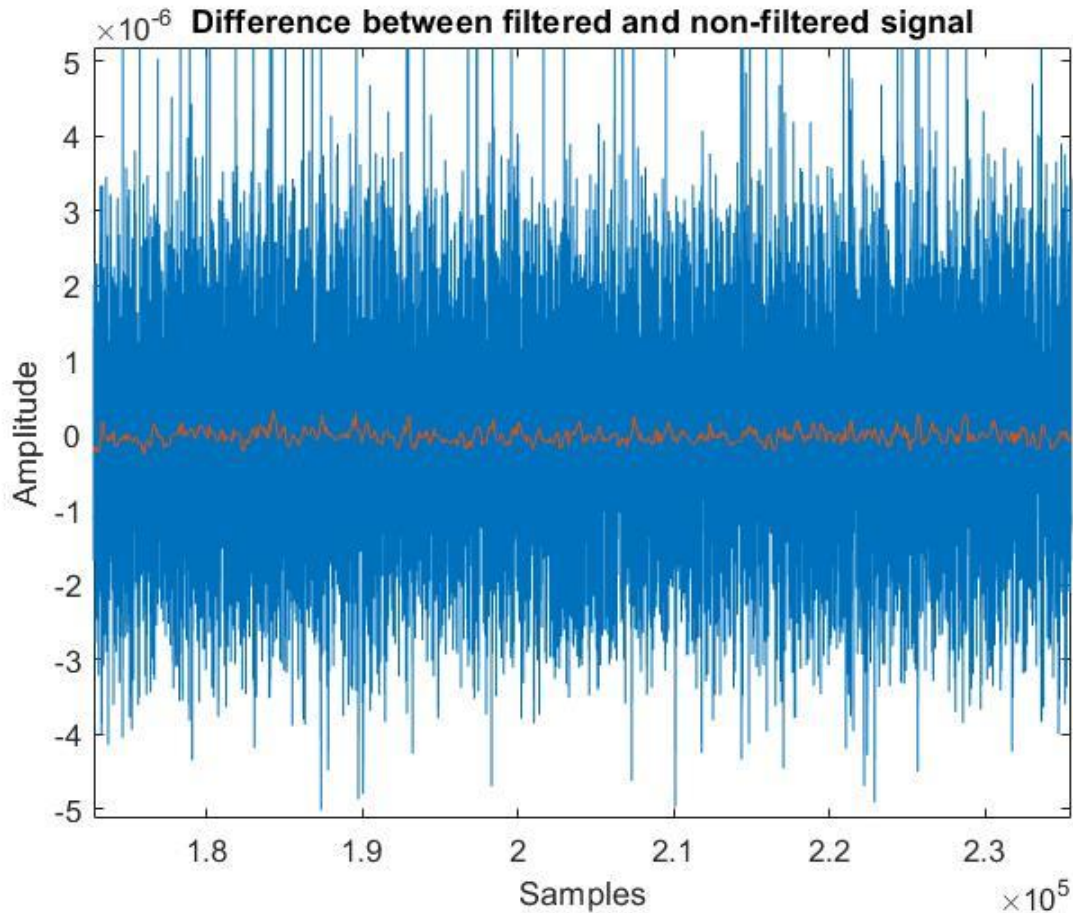


Figure 22 Διαφορά ανάμεσα στο αρχικό σήμα $x(n)$ και το τελικώς επεξεργασμένο $x_3(n)$

Όπου το αρχικό σήμα απεικονίζεται με μπλε και το τελικό-φιλτραρισμένο σήμα με πορτοκαλί.

Στο παραπάνω σχήμα απεικονίσαμε μόνο ένα κομμάτι του σήματος, με σκοπό να γίνει πιο αισθητή η αντίθεση ανάμεσα στα δύο σήματα.

3.2.2 Αλγόριθμος Ανίχνευσης Upstate

Ο αλγόριθμος που εφαρμόστηκε στην παρούσα πτυχιακή, για την αυτόματη ανίχνευση των upstates στα διαθέσιμα σήματα τοπικών δυναμικών, τα οποία εμφανίζονται ως απότομες κορυφές (spikes) στα σήματα, αποτελείται από τα ακόλουθα βήματα:

Για κάθε τρέχον δείγμα k του φιλτραρισμένου σήματος x_3 ορίζονται δύο υποπίνακες $t_1(k)$ και $t_2(k)$, με μήκος $n_1 = 10.000$ κελιών και μεταξύ τους απόσταση ίση με $n_s = 1000$ κελιά.

$$t1_k(i) = x_3(i - n_s - n1), i = 1,2, \dots n_1 \quad (4)$$

$$t2_k(i) = x_3(i + ns/2) \quad (5)$$

Το παρακάτω γράφημα, είναι σε μεγέθυνση, και δείχνει τη γενική ιδέα του αλγορίθμου που κατασκευάστηκε.

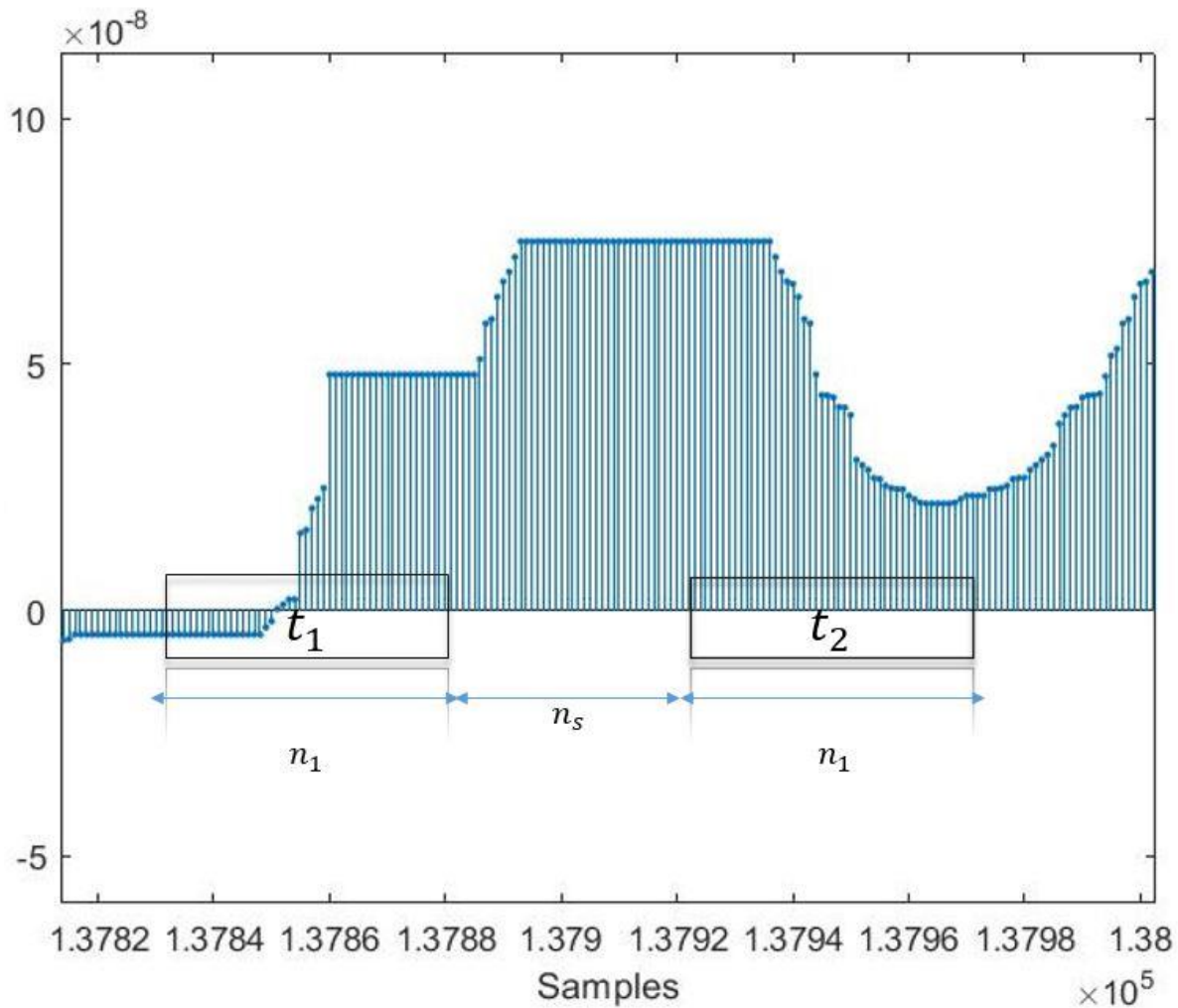


Figure 23 Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου ανίχνευσης

Στη συνέχεια υπολογίζουμε την τυπική απόκλιση των πινάκων t_1 και t_2 μέσω του τύπου της τυπικής απόκλισης :

$$std_1(k) = std(t_1) = \sqrt{\frac{1}{n_1} \sum_{i=0}^{n_1} (x_i - \bar{x})^2} \quad (6)$$

Και

$$std_2 = std(t_2) = \sqrt{\frac{1}{n_2} \sum_{i=0}^{n_2} (x_i - \bar{x})^2} \quad (7)$$

Για την ανίχνευση των προβλεπόμενων upstates προτιμήθηκε να ορίσουμε το κατώφλι ως πολλαπλάσιο της τυπικής απόκλισης της καταγραφής. Επειδή οι καταγραφές ήταν πολύ διαφορετικές μεταξύ τους, δοκιμάστηκαν διαφορετικές τιμές κατωφλίου και επιλέχθηκε η βέλτιστη στα αποτελέσματα που ακολουθούν. Στη συνέχεια αναζητούμε τις θέσεις των δειγμάτων που υπερβαίνουν το ορισθέν κατώφλι. Για το σκοπό αυτό, ορίστηκε ο πίνακας prdsrike όπου εκεί αποθηκεύονται οι θέσεις και τα δείγματα των υποψήφιων spikes όπως φαίνεται και από τον αλγόριθμο που δημιουργήθηκε.

4 Αποτελέσματα

4.1 Έλεγχος αλγορίθμου με διαφορετικές συνθήκες κατωφλίου

Αρχικά, τα δείγματα είχαν αποθηκευμένα τα upstates όπως ανιχνεύθηκαν από το ερευνητικό κέντρο ΙΙΒΕΑΑ. Από την προσεκτική μελέτη των αποτελεσμάτων όπως καταγράφηκαν στο ΙΙΒΕΑΑ σε σύγκριση με το δικό μας μοντέλο, διαπιστώνεται ότι το μοντέλο μας λειτουργεί και ακολουθεί το πλήθος των spikes και τις περισσότερες φορές προβλέπει και την ακριβή θέση των spikes. Αυτό πάντα με την καλύτερη δυνατή μέτρηση, δηλαδή να μην υπάρχει αμφιβολία για την ακριβή θέση και τον αριθμό τους.

Κατά τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας ορίσθηκε διαφορετική τιμή κατωφλίου, με στόχο να γίνει εμφανής η διαφορά στην πρόβλεψη των spikes. Ύστερα από πολλούς πειραματισμούς, καταλήξαμε σε τρεις όρους, οι οποίοι πολλαπλασιαζόμενοι με την τυπική απόκλιση, μας δίνουν την τιμή κατωφλίου. Κάποια παραδείγματα από τα αποτελέσματα του αλγορίθμου, φαίνονται παρακάτω :

Τιμή κατωφλίου : 5.4 φορές την τυπική απόκλιση

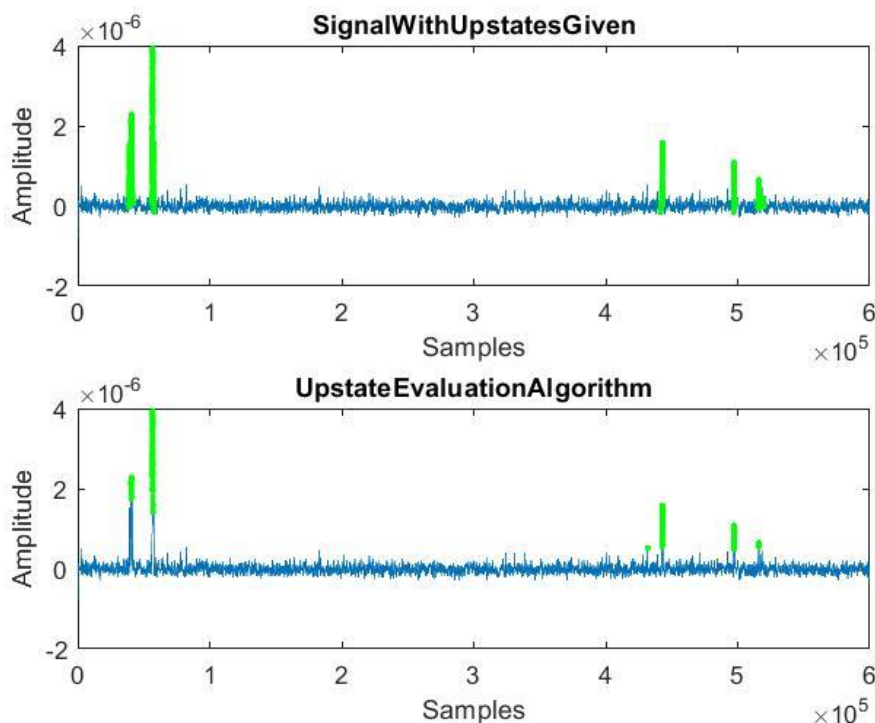


Figure 24 Ανιχνευμένα και εκτιμώμενα spikes Σήματος 2

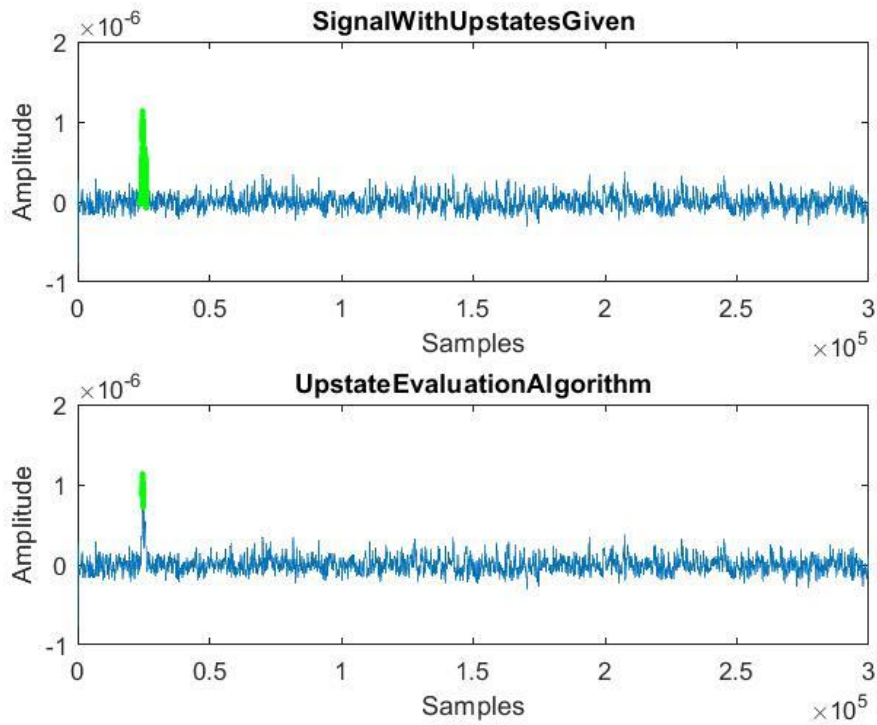


Figure 25 Ανιχνευμένα και εκτιμώμενα spikes Σήματος 4

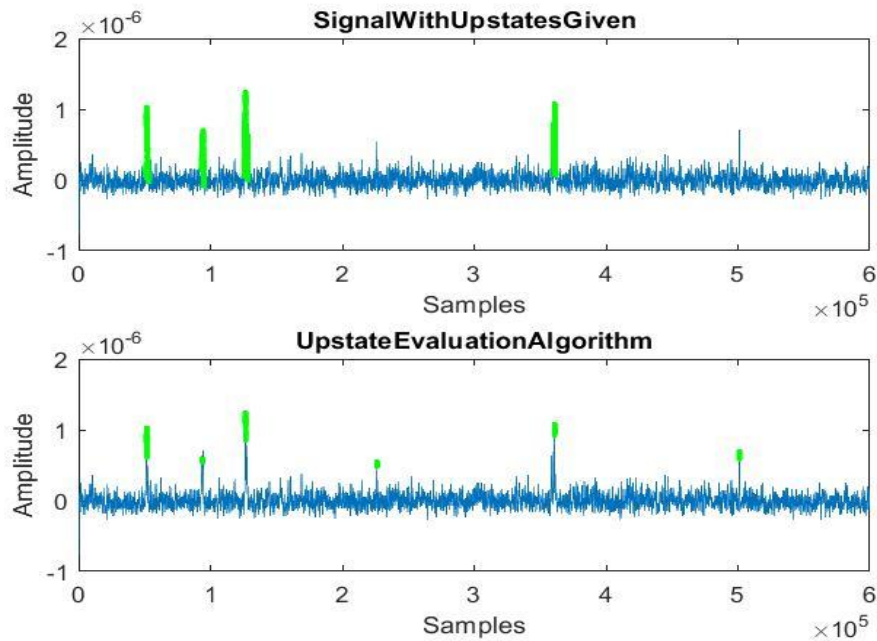


Figure 26 Ανιχνευμένα και εκτιμώμενα spikes Σήματος 6

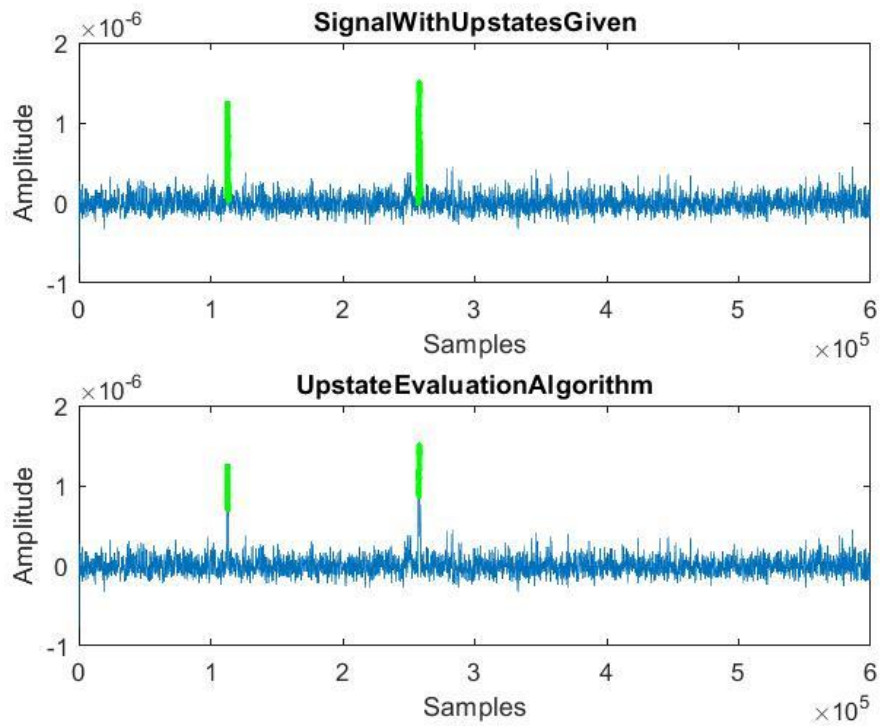


Figure 27 Ανιχνευμένα και εκτιμώμενα spikes Σήματος 7

Επίδραση Θορύβου: Υπολογίζονται κάποια spikes τα οποία δεν υπάρχουν

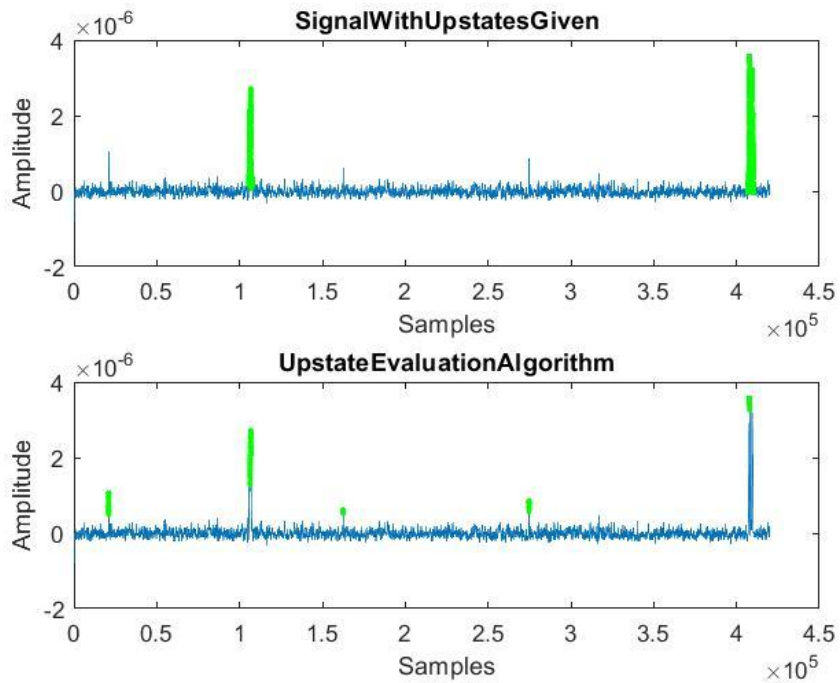


Figure 28 Επίδραση θορύβου στα εκτιμώμενα spikes Σήματος 1

Τιμή Κατωφλίου: 6 φορές την τυπική απόκλιση

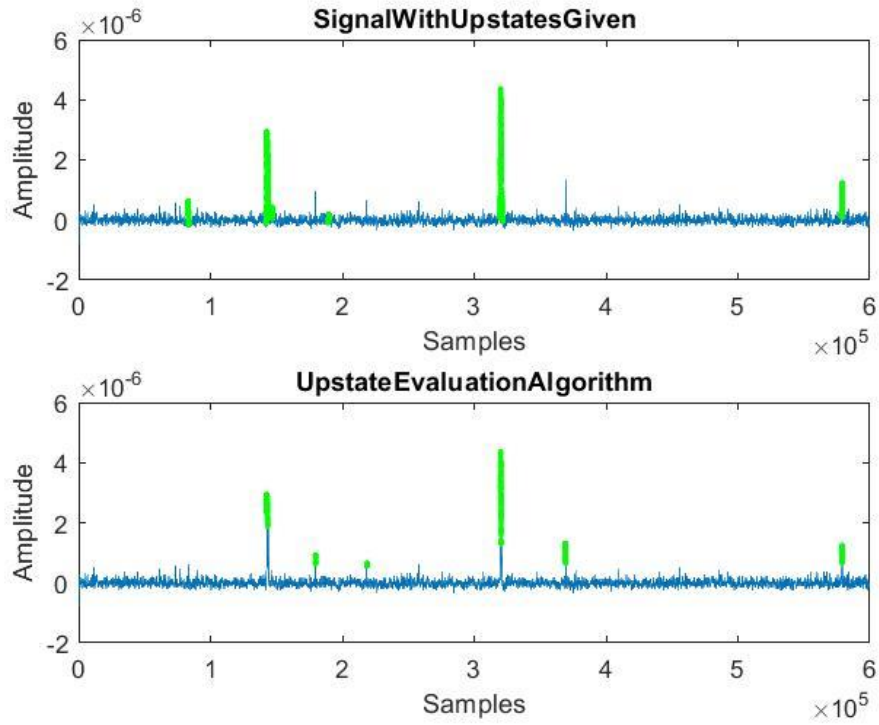


Figure 29 Ανιχνευμένα και εκτιμώμενα spikes Σήματος 3

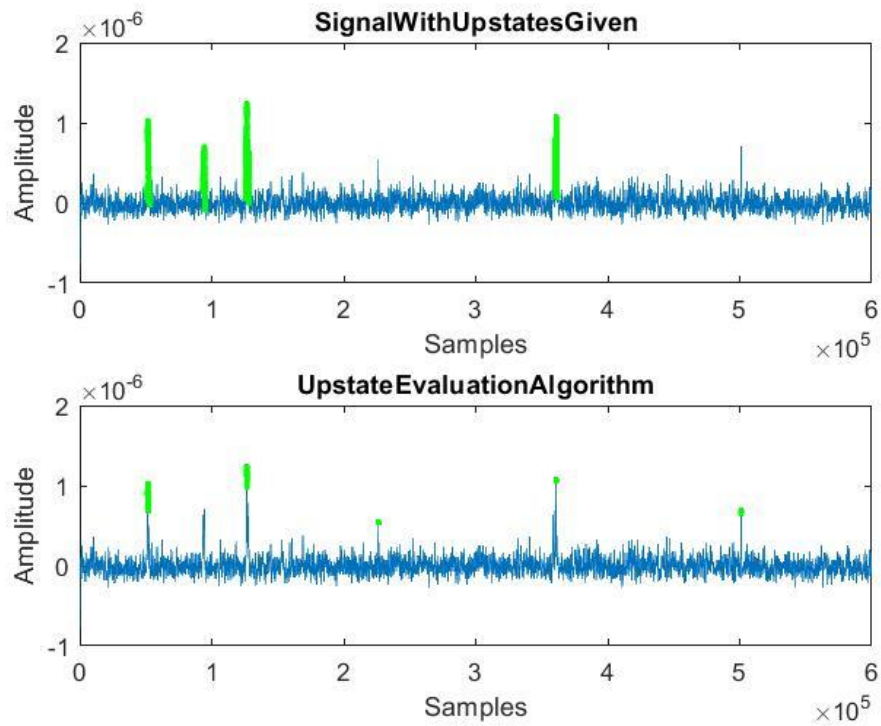


Figure 30 Ανιχνευμένα και εκτιμώμενα spikes Σήματος 6

Τιμή Κατωφλίου: 7 φορές την τυπική απόκλιση

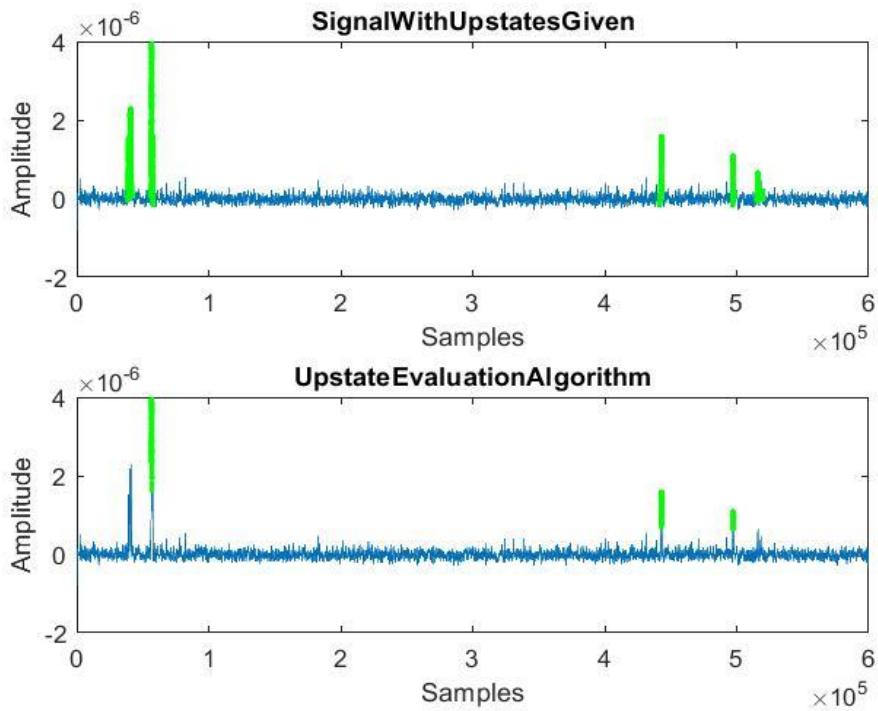


Figure 32 Ανιχνευμένα και εκτιμώμενα spikes Σήματος 2

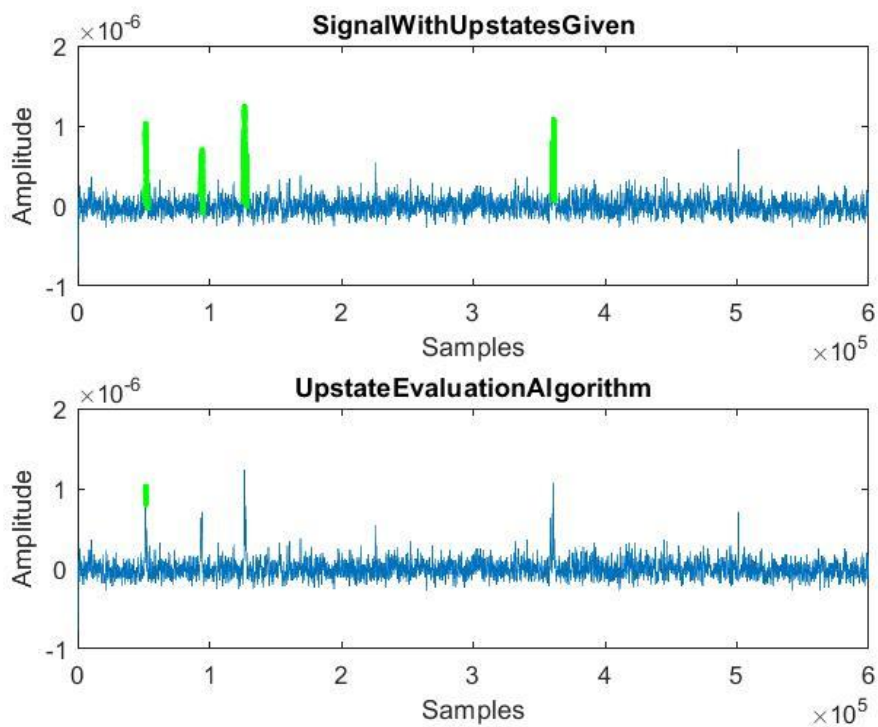


Figure 31 Ανιχνευμένα και εκτιμώμενα spikes Σήματος 6

4.2 Συμπεράσματα

Τελικώς, είναι εμφανές ότι είναι δυνατή η αυτόματη ανίχνευση των upstates όταν η τιμή κατωφλίου ορίζεται ως 5.4 φορές την τυπική απόκλιση, δίνοντάς μας τη δυνατότητα να προβλέψουμε τα upstates που υπάρχουν στα σήματα.

Επίσης, όταν τα δεδομένα μας είναι «καθαρά», δηλαδή όσο το δυνατόν λιγότερο «μολυσμένα» με θόρυβο, αποδείχθηκε ότι δεν υπάρχει πρόβλημα στη χρήση του αλγορίθμου με κατάληξη την επιτυχή πρόβλεψη των spikes. Στην περίπτωση που υπάρχει θόρυβος, έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνει την ένταση του σε αυτά τα σημεία, δίνοντάς μας κορυφές αρκετά μεγάλες ώστε να είναι συγκρίσιμες με την τιμή κατωφλίου που χρησιμοποιούμε για να ανιχνεύσουμε τα spikes. Σε αυτή την περίπτωση, ανιχνεύονται κάποια spikes που δεν υπάρχουν.

Τελικά διαπιστώνεται ότι ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία των σημάτων που λάβαμε, είναι δυνατή η πρόβλεψη των upstates του υποθαλαμικού πυρήνα με τη χρήση του μοντέλου που κατασκευάστηκε.

ΚΑΤΩΦΛΙΩΣΗ	UPSTATES (Ground Truth)	TP	FP	ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΕΝΑ UPSTATES
3	20	20	72	92
4	20	20	30	50
5.4	20	19	8	27
6	20	15	9	23
7	20	11	6	19

Πίνακας 1 Ακρίβεια αποτελεσμάτων σε διαφορετικές συνθήκες κατωφλίωσης

Παράρτημα

Πηγαίος κώδικας που υλοποιεί την περιγραφείσα μέθοδο επεξεργασίας των LFPs.

Loadfile.m

```
p=dir ('D:\PTYXIAKH\SIGNALS\NEW\*channel-37.mat');
for i=1:length(p)
    t=load(['D:\PTYXIAKH\SIGNALS\NEW\' ,p(i).name]);
    p1=main_fun(t.s.signalOriginal);
    p2=prdspikes_fun(p1);
    %p3=showupstates_fun(p1,t.s.upStateStart,t.s.upStateEnd);
    %p4=upstate_fun(p1,p2);
    %plot (p1);
    figure;
    L=length(t.s.upStateStart);
    idxup=[];
    for k=1:L
        idxup=[idxup,t.s.upStateStart(k):t.s.upStateEnd(k)];
    end
    subplot(2,1,1);
    plot(p1);
    title('SignalWithUpstatesGiven');
    xlabel('Samples');
    ylabel('Amplitude');
    hold on
    plot(idxup,p1(idxup),'g.')
    subplot(2,1,2);
    plot(p1);
    title('UpstateEvaluationAlgorithm');
    xlabel('Samples');
    ylabel('Amplitude');
    hold on
    plot(p2,p1(p2),'g. ');
    % break;
end
```

main_fun.m

```
% ystd=filter(ones(1,99)/99,[1],ystd);
ystd=medfilt1(ystd,301);
ystd2=ystd-mean(ystd);
%plot(x);
%hold on;
%plot(ystd2);
%title('Difference between filtered and non-filtered signal');
%xlabel('Samples');
%ylabel('Amplitude');
%for i=nmax+1:length(y2)-nmax
%     ystd2(i)=max(ystd(i-nmax:i+nmax));
%end
%plot(ystd2);

%L=length(t.s.upStateStart);
%idxup=[];
```

```

%for k=1:L
    %idxup=[idxup,t.s.upStateStart(k):t.s.upStateEnd(k)];
%end
%plot(ystd2);
    %title('SignalWithUpstatesGiven');
    %xlabel('Samples');
    %ylabel('Amplitude');
%hold on
%plot(idxup,ystd2(idxup),'k.')
```

Prdspikes_fun.m

```

function prdspike=prdspikes_fun(ystd2)
n1=10000;
ns=500;
t1=[];
t2=[];
k=0;
prdspike=[];
for i=n1+ns+1:length(ystd2)-n1-ns
    t1=ystd2(i-n1-ns:i-ns);
    t2=ystd2(i+ns:i+n1+ns);
    %    for k=i-ns:i-1
    %        t1=ystd2(k);
    %    end
    %    for r=i+1:i+ns
    %        t2=ystd2(r);
    %    end
    std1=abs(std(t1));%me mean mono to 2
    std2=abs(std(t2));%me std sxedon ola ektos 1(den pairnei ena peak)
    if 5.4*std1<ystd2(i) && 5.4*std2<ystd2(i)
        k=k+1;
    %        prdspike=[prdspike,i];
        prdspike(k)=i;%o pinakas prdspike exei mono thn thesh tou upopsifiou
    spike
    end
end
```

showupstates_fun.m

```

function idxup=showupstates_fun(ystd2,upStateStart,upStateEnd)
L=length(upStateStart);
idxup=[];
for k=1:L
    idxup=[idxup,upStateStart(k):upStateEnd(k)];
end
subplot(2,1,1);
plot(ystd2);
title('SignalWithUpstatesGiven');
xlabel('Samples');
ylabel('Amplitude');
hold on
plot(idxup,ystd2(idxup),'g.')
```


upstate_fun.m

```
function upstate = upstate_fun(ystd2,prdspike)
upstate = zeros(length(ystd2),2);
j=1:length(ystd2);
upstate(j,1)=j;

i=1:length(prdspike);
upstate(prdspike(i),2)=ystd2(prdspike(i));
```

Αναφορές και Βιβλιογραφία

- [1] Darwin, C. (1859). *The Origin of Species; And, the Descent of Man. Modern library.*
- [2] Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review, 20(4), 327-348.*
- [3] Mazzarello, P. (1999). A unifying concept: the history of cell theory. *Nature cell biology, 1(1), E13.*
- [4] Torres-Fernández, O. (2006). The Golgi silver impregnation method: commemorating the centennial of the Nobel Prize in medicine (1906) shared by Camillo Golgi and Santiago Ramón y Cajal. *Biomédica, 26(4), 498-508*
- [5] Llinás, R. R. (2003). The contribution of Santiago Ramon y Cajal to functional neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience, 4(1), 7*
- [6] Hobert, O., Carrera, I., & Stefanakis, N. (2010). The molecular and gene regulatory signature of a neuron. *Trends in neurosciences, 33(10), 435-445.*
- [7] Barlow, H. (1995). The neuron doctrine in perception.
- [8] Glickstein, M. (2006). Golgi and Cajal: The neuron doctrine and the 100th anniversary of the 1906 Nobel Prize. *Current Biology, 16(5), R147-R151.*
- [9] Pearce, J. M. S. (2004). Sir charles scott sherrington (1857–1952) and the synapse. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 75(4), 544-544.*
- [10] Luys, J. B. (1865). *Recherches sur le système nerveux cérébro-spinal atlas: Atlas. Baillière*
- [11] Bullock, A. N., Henckel, J., DeDecker, B. S., Johnson, C. M., Nikolova, P. V., Proctor, M. R., ... & Fersht, A. R. (1997). Thermodynamic stability of wild-type and mutant p53 core domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 94(26), 14338-14342.*
- [12] Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *science, 304(5679), 1926-1929.*

- [13] Legatt, AD; Arezzo, J; Vaughan HG, Jr (Apr 1980). "Averaged multiple unit activity as an estimate of phasic changes in local neuronal activity: effects of volume-conducted potentials". *Journal of Neuroscience Methods*. **2** (2): 203–17
- [14] Gray, CM; Maldonado, PE; Wilson, M; McNaughton, B (Dec 1995). "Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex". *Journal of Neuroscience Methods*. **63** (1–2): 43–54.
- [15] Juergens, E; Guettler, A; Eckhorn, R (Nov 1999). "Visual stimulation elicits locked and induced gamma oscillations in monkey intracortical- and EEG-potentials, but not in human EEG". *Experimental Brain Research*. **129** (2): 247–59.
- [16] Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). Propagation of electrical signals along giant nerve fibres. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, *140*(899), 177-183.
- [17] Gabernet, L., Jadhav, S. P., Feldman, D. E., Carandini, M., & Scanziani, M. (2005). Somatosensory integration controlled by dynamic thalamocortical feed-forward inhibition. *Neuron*, *48*(2), 315-327.
- [18] Benucci, A. (2003). Cortical correlated spiking activity: from networks to neurons (*Doctoral dissertation, ETH Zurich*).
- [19] D. H. Hubel; Wiesel, TN (1 January 1962). "Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex". *The Journal of Physiology*. **160** (1): 106–54. Doi:10.1113/jphysiol.1962.sp006837 PMC1359523 PMID14449617
- [20] Mukovski, M., Chauvette, S., Timofeev, I., & Volgushev, M. (2006). Detection of active and silent states in neocortical neurons from the field potential signal during slow-wave sleep. *Cerebral Cortex*, *17*(2), 400-414.
- [21] Tsakanikas, P., Sigalas, C., Rigas, P., & Skaliora, I. (2017). High-Throughput Analysis of in-vitro LFP Electrophysiological Signals: A validated workflow/software package. *Scientific reports*, *7*(1), 3055.
- [22] Aman B. Saleem, Paul Chadderton, John Aperia-Schoute, Kenneth D. Harris, Simon R. Schultz Methods for predicting cortical UP and DOWN states from the phase of deep layer local fields potentials.

Andrei Belitski, Arthur Gretton, Cesare Magri, Yusuke Murayama, Marcelo A. Montemurro, Nikos K. Logothetis, Stefano Panzeri. *Low – Frequency Local Field Potential and Spikes in Primary Visual Cortex Convey Independent Visual Information*

Dijk, D. J. (2009). Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 5(2 Suppl), S6.

Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep. *Ιατρική Φυσιολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης

Peter Brown, Andreas Kurpsch, Peter J. Magill, Andrew Sharott, Daniel Harnack, Wassilios Meissner. *Oscillatory Local potential Field Recorded from the Subthalamic Nucleus of the Alert Rat*

Shahjahan Shahid & Leslie S. Smith. (2008). *A novel technique for spike detection in extracellular neurophysiological recordings using cepstrum of bispectrum*. Retrieved from Department of Computing Science and Mathematics, University of Stirling:
<http://www.eurasip.org/Proceedings/Eusipco/Eusipco2008/papers/1569101689.pdf>

Malte J. Rasch, Arthur Gretton, Yusuke Murayama, Wolfgang Maass, Nikos Logothetis. *Inferring Spike Trains From Local Field Potentials*.

Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(12), a009621.

<https://www.thoughtco.com/neurons-373486>

<https://nobaproject.com/modules/the-brain-and-nervous-system>

<https://www.thoughtco.com/nervous-tissue-anatomy-373196>

https://en.wikipedia.org/wiki/Local_field_potential

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/subthalamic-nucleus>

https://en.wikipedia.org/wiki/Subthalamic_nucleus

https://en.wikipedia.org/wiki/Basal_ganglia#Role_in_motivation

<https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s3/chapter04.html>

<https://www.thoughtco.com/basal-ganglia-function-4086411>

https://en.wikipedia.org/wiki/Human_brain

<https://en.wikipedia.org/wiki/Brain>

<https://www.nature.com/subjects/slow-wave-sleep>

<https://www.khanacademy.org/test-prep/mcat/organ-systems/neuron-membrane-potentials/a/neuron-action-potentials-the-creation-of-a-brain-signal>

http://www.scholarpedia.org/article/Up_and_down_states

https://en.wikipedia.org/wiki/Slice_preparation

