

اثر تحریک مغز بر فعالیت نوسانی شبکه های مغز

*سعید تقیوی

استاد راهنما: علیرضا ولیزاده †

دانشکده فیزیک، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، صندوق پستی ۴۵۱۹۵-۱۱۵۹، زنجان، ایران

۱۳۹۹ دی ۱

چکیده

طی سه دهه اخیر مطالعات و آزمایشات گسترده انجام شده نشان داده‌اند که ریتم‌های مغزی و نوسانات گروهی سلول‌های عصبی نقشی بنیادی در کنترل تبادل اطلاعات بین نواحی مختلف مغز و در نتیجه در پردازش اطلاعات و شکل‌دهی کارکردهای شناختی مختلف از جمله ادرارک حسی، توجه، حافظه، و آگاهی ایفا می‌کنند. اختلال در الگوی نوسانی نواحی مختلف مغز در بسیاری از بیماری‌های سیستم عصبی مشاهده و ثبت شده است. امروزه شواهد محکمی وجود دارند که اختلال در الگوی نوسان، نه تنها یک نشانه بلکه دلیل بوجود آمدن ناهنجاری‌های شناختی و عصبی است. بنابراین شواهد، بازتولید الگوی نوسانی مغز سالم در درمان‌های مختلف موجب بهبود نشانه‌های بیماری می‌شود و تتحقق آن به کمک روش‌های درمانی مختلف از جمله درمان‌های دارویی، بازتوانی شناختی و تحریک مغزی از جمله معیارهای مورد نظر پژوهشگران است.

تحریک مغزی یکی از این روش‌های درمانی است که همزمان با درمان دارویی یا در مواردی که مداخلات دارویی پاسخ مناسبی نمی‌دهد، استفاده شده و کارآیی آن در طیف وسیعی از بیماری‌های شناختی و عصبی مشاهده شده است. با این حال سازوکار تاثیر آن بر شبکه‌های عصبی و علت کارآیی آن در بسیاری از موارد ناشناخته است و کاربرد و توسعه آن بر اساس تجربیات مستند شده یا آزمون و خطا انجام می‌گیرد.

برای تحلیل نوع تاثیر تحریک مغزی بر فعالیت جمعی نورون‌ها، شناخت مواردی چون اصول حاکم بر دینامیک فعالیت شبکه‌های عصبی، خواص الکتریکی نورون‌ها، خواص فیزیکی و ساختار شبکه مورد تحریک لازم است. درک صحیح نظری از رفتار دینامیکی جمعیت‌های نورونی تحت تاثیر تحریک می‌تواند به بهبود روش‌های تحریک کمک کند و همچنین پیش‌بینی اثر تحریک بر روی عملکرد مغز را امکان‌پذیر نماید. در پژوهش پیش رو اثر تحریک بر فعالیت نوسانی جمعی نورون‌ها و اثر آن در بیماری‌ها و ناهنجاری‌های مختلف بررسی خواهد شد.

کلمات کلیدی: همگامی سیستم عصبی، تحریک مغز، نوسانات عصبی

*Email: s.taghavi@iasbs.ac.ir

†Email: valizadeh@iasbs.ac.ir

فهرست مطالب

۱	مقدمه
۲	نوسانات عصبی
۳	ریتم های بهم ریخته در بیماری ها
۴	پارکینسون
۵	صرع
۶	اختلال دوقطبی
۷	اختلال اوتیسم
۸	درمان
۹	تحریک مغز
۱۰	تحریک عمیق مغز
۱۱	مدلسازی نوسانات عصبی در شبکه های نورونی
۱۲	نوسانگرهای نورون
۱۳	مدلسازی تک نورون
۱۴	مدل های جمعیتی – Mass models
۱۵	مدل کوراموتو به عنوان یک مدل جمعیتی ساده
۱۶	تابع پاسخ فاز
۱۷	نتایج
۱۸	تضعیف وابسته به فاز نوسانات غیر عادی در سیستم عصبی

۱ مقدمه

فرآیندهای همگام سازی در سیستم عصبی نقش مهمی دارند؛ به عنوان مثال، در زمینه پردازش اطلاعات و کنترل حرکتی. با این حال، همگامی بیش از حد طبیعی و کمتر از حد طبیعی باعث بروز اختلال در الگوی فعالیت نوسانی نواحی مختلف مغز می شود و عملکرد مغز را به شدت مختل می کند و مشخصه بسیاری از بیماری ها و اختلالات عصبی می باشد. اختلالات عصبی متعددی، مانند پارکینسون، صرع، لرزش اساسی^۱ و وزوز گوش^۲، با همگامی قوی و غیرعادی فعالیت نورون ها مشخص می شوند. کاهش نوسانات همگام غیرعادی در این بیماران با بهبود علائم بیماری همراه است [۱]. به عنوان مثال، در پارکینسون همگامی بیش از حد در ناحیه بیزل گانگلیا^۳ با اختلالات حرکتی همراه است [۲]، در حالی که نورون ها در شرایط فیزیولوژیکی به صورت ناهمگام آتش می کنند. کاهش نوسانات همگام در فرکانس های باند بتا (از ۸ تا ۳۵ هرتز) به کمک داروهای دوپامینرژیک

¹Essential Tremor (ET)

²Tinnitus

³Basal ganglia

با بهبود علائم حرکتی در بیماران پارکینسونی همبستگی مثبت دارد [۲، ۳]. از طرف دیگر، تحریک هسته ساب تالامیک^۴ با فرکانس پایین (۵ تا ۲۰ هرتز)، که برای تقویت نوسانات همگام در همین فرکانس‌ها در نظر گرفته شده است منجر به وحامت بالینی قابل توجهی در علائم پارکینسون و عملکردهای حرکتی در انسان‌های بیمار و جوندگان پارکینسونی می‌شود [۴-۹]. در اختلال وزوز گوش نیز الگوهای غیر طبیعی افزایش فعالیت عصبی همگام در بیماران انسانی و مدل‌های جانوری مشاهده شده است [۱۰-۱۳]. به طور خاص، ریتم‌های عصبی پاتولوژیک بالا و مداوم در باند دلتا (۱/۵ تا ۴ هرتز) همچنین در فرکانس‌های باند گاما (بیشتر از ۳۰ هرتز) در بیماران مبتلا به وزوز گوش مزمن در مقایسه با افراد سالم دیده شد که با پریشانی مرتبط با وزوز گوش و بلندی وزوز گوش همبستگی دارد [۱۱، ۱۴]. علاوه بر این، یک ارتباط مثبت بین هنجارسازی این فعالیت‌های نورونی و کاهش شدت وزوز گوش وجود دارد [۱۰-۱۴]. روی هم رفته، همگامی غیر عادی فعالیت نورون‌ها می‌تواند به طور قابل توجهی فرآیندهای عصبی و عملکردهای مغزی را مختلط کند و به عنوان یک هدف برای درمان‌های جدید بکار می‌رود.

امروزه درمان استاندارد برای بیماران پارکینسون مقاوم به درمان دارویی، تحریک عمیق مغز با فرکانس بالا^۵ است. برای این منظور یک قطار پالس فرکانس بالا (بیشتر از ۱۰۰ هرتز) از طریق الکترودهایی که در عمق مغز کاشته شده است به قسمت‌های مشخصی از مغز اعمال می‌شود. درمان بیماری‌های عصبی و روانی شدید مانند پارکینسون، لرزش، درد خیالی و مزمن^۶، افسردگی اساسی^۷، وسوس فکری و عملی^۸ و صرع به کمک تحریک عمیق مغز یک زمینه در حال رشد و امیدوار کننده است. با اینکه تا کنون مکانیزم‌های اثر تحریک عمیق مغز با فرکانس بالا کاملاً شناخته نشده‌اند؛ مهمترین گزینه‌های نحوه اثر گذاری آن مکانیزم مسدود کردن^۹ و همچنین شکل پذیری دستگاه عصبی می‌باشد [۱۵].

استفاده از مدل‌های محاسباتی برای شبیه‌سازی سلول‌های عصبی ناحیه‌ای از مغز و همچنین شبیه‌سازی برهمکنش بین مناطق مغزی مختلف امکان گسترش افق مراقبت‌های بالینی برای بیماری‌ها مختلف ایجاد می‌کند. برای مثال، اکثر تحریک‌های عمیق مغز از رهیافت حلقه‌باز^{۱۰} استفاده می‌کنند که در آن تحریک با پارامترهای ثابت اعمال می‌شود. تأثیر متغیرهای کلیدی مانند منطقه هدف برای اعمال تحریک و شکل موج تحریک به طور دقیق شناخته نشده‌اند. تعریف دقیق پارامترهای شکل موج در تحریک عمیق مغز می‌تواند از آسیب دیدن بافت مغز یا الکترود جلوگیری کند، فعالیت عصبی را افزایش داده و هزینه انرژی را کاهش دهد که باعث افزایش عمر باطری می‌شود و از این رو از جراحی‌های جایگزینی دستگاه جلوگیری می‌شود. مدل‌های محاسباتی و شبیه‌سازی مدارهای مغزی می‌توانند در پیدا و بهینه کردن پارامترهای تحریک یاری دهنده باشند. بعلاوه شبیه‌سازی مدارهای مغزی امکان بررسی نشانگرهای زیستی مختلف را به ما می‌دهد که به کمک آن می‌توانیم یک مدل پیش‌بینی از نحوه پاسخ سیستم عصبی به تحریک‌های مختلف بسازیم؛ سپس با درک نحوه اثرگذاری تحریک در نواحی مختلف مغز (روی فعالیت تک تک نورون‌ها و همچنین فعالیت جمعی آن‌ها) می‌توانیم روش‌های حلقه‌بسته‌ای^{۱۱} مناسب با هر بیمار طراحی کنیم.

⁴Subthalamic nucleus (STN)

⁵High-frequency deep brain stimulation (HF-DBS)

⁶Chronic and phantom pain

⁷درد فانتوم دردی است که در فقدان یک عضو از بدن درک می‌شود. فقدان عضو می‌تواند در نتیجه قطع عضو یا فقدان مادرزادی عضو باشد.

⁸Major depression disorder (MDD)

⁹Obsessive-compulsive disorder (OCD)

¹⁰Jamming

¹¹Open-loop

¹²Closed-loop

۲ نوسانات عصبی

نوسان عصبی یا امواج مغزی، الگوهای ریتمیک یا تکراری فعالیت عصبی در سیستم عصبی مرکزی می‌باشدند. بافت عصبی می‌تواند فعالیت‌های نوسانی را به طرق مختلف بوجود آورد. در یک نورون تنها، نوسانات عصبی ممکن است به عنوان نوسان در پتانسیل غشا یا به عنوان الگوهای ریتمیک پتانسیل‌های عمل^{۱۳} باشند. در سطح جمعیت‌های نورونی، فعالیت‌های هماهنگ تعداد زیادی از نورون‌ها می‌تواند به نوسانات ماکروسکوپی منجر شود که می‌تواند در نوار مغزی^{۱۴} مشاهده شود. فعالیت‌های نوسانی در گروه‌های نورونی به‌طور کلی از ارتباطات بازخوردی بین نورون‌ها ناشی می‌شود. این ارتباطات منجر به هماهنگ شدن و همگام‌سازی الگوهای شلیک نورون‌ها می‌شود. علاوه بر این تعامل بین نورون‌ها می‌تواند باعث تولید فعالیت نوسانی در فرکانس‌هایی بیشتر از فرکانس شلیک یک نورون تنها شود.

در طول بیش از ۱۰۰ سال گذشته ثبت نوار مغزی^{۱۵} پیشرفت‌های زیادی داشته است. ریچارد کاتن^{۱۶} در سال ۱۸۷۵ سیگنال EEG را به کمک الکترودهای داخلی از سطح قشر مغز حیوانات آزمایشگاهی (خرگوش و میمون) ثبت نمود. بزرگی این نوسانات الکتریکی کوچک در محدوده میکروولت می‌باشد. در سال ۱۹۲۹ هانس برگر^{۱۷} (نورولوژیست آلمانی) سیگنال‌های EEG را با کمک الکترودهای سطحی از سطح جمجمه ثبت نمود. در حال حاضر بسیاری از مبانی علمی ثبت نوار مغزی مرهون تلاش‌های این محقق آلمانی می‌باشد [۱۷، ۱۶]. هانس برگر تغییرات الکتریکی حالت‌های مختلف مانند خواب، بیهوشی، فقدان اکسیژن و برخی بیماری‌های عصبی نظیر صرع را به جامعه علمی گزارش کرد. او موفق شد پتانسیل‌های الکتریکی نسبتاً کوچکی را ثبت نماید و در طی چهارده سال بسیاری از علوم پایه و کاربردهای الکتروآنسفالوگرافی را پایه‌ریزی کند. در سال ۱۹۳۴ آدریان و ماسووس با انتشار مقاله‌ای ضمن تایید یافته‌های برگر، نوسانات مغزی منظمی را در فرکانس ۱۰ تا ۱۲ هرتز شناسایی و آن را به عنوان ریتم آلفا معروفی کردند [۱۸-۱۶]. الگوی امواج مغزی معمولاً به صورت سینوسی هستند. معمولاً امواج از یک قله تا قله بعدی اندازه‌گیری می‌شوند و به طور نرمال بین ۰/۵ تا ۱۰۰ میکروولت می‌باشند، از نظر بزرگی ۱۰۰ برابر کوچک‌تر از امواج قلبی هستند. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت نوسانی نقش مهمی در تنظیم عملکرد مغز دارد. پدیده‌های ریتمیک به طور معمول در هنگام درک، حرکت، وظایف شناختی و در عملکردهای مختلف دیگر مشاهده می‌شوند؛ همچنین در طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها نقش دارند. سیگنال‌های EEG شامل باندهای متفاوت فرکانسی هستند که هر یک با حالات فیزیکی و شناختی مختلفی مرتبط می‌باشند. برای ارزیابی توان در باندهای فرکانسی مختلف می‌توان به روش‌های مختلف طیف سیگنال‌های EEG را آنالیز کرد. فرکانس امواج مختلف در شکل ۱ آمده است؛ دلتا (۵ - ۰/۴ هرتز)، تتا (۸ - ۴ هرتز)، آلفا (۱۲ - ۸ هرتز)، بتا (۳۰ - ۱۳ هرتز) و گاما (۵۰ - ۴۰ هرتز). الکتروآنسفالوگرافی به حالات مختلف مغز (حالات استرس، هوشیاری، استراحت و خواب) حساس می‌باشد. در حالت بیداری نرمال با چشم باز امواج بتا غالب می‌باشند؛ و در حالت استراحت یا خواب آلودگی امواج آلفا افزایش می‌یابد و در زمان خواب توان فعالیت نوسانی در باندهای فرکانس کمتر افزایش می‌یابد. الگوی امواج مغزی منحصر به‌فرد هستند و در برخی موارد ممکن است بتوان بر اساس فعالیت‌های مغزی خاص، آن‌ها را تشخیص داد.

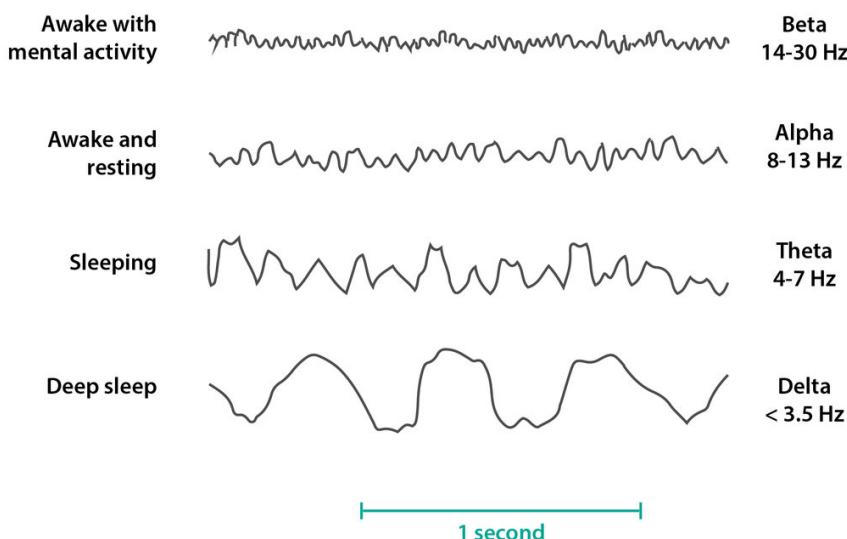
¹³Action Potential

¹⁴Electroencephalogram

¹⁵Electroencephalography (EEG)

¹⁶Richard Caton

¹⁷Hans Berger



شکل ۱: امواج مغزی یا سیگنال‌های EEG شامل باندهای متفاوت فرکانسی هستند که هر یک مرتبط با حالات فیزیکی و شناختی مختلف می‌باشند.

۳ ریتم‌های بهم ریخته در بیماری‌ها

۱.۳ پارکینسون

بیماری پارکینسون، که با لرزش، سفتی و کندی حرکت مشخص می‌شود، یکی از شایع ترین اختلالات تخریب عصبی در جهان است. مشخصه پاتولوژیک بیماری پارکینسون از دست دادن سلولهای دوپامینزیک در جسم سیاه^{۱۸} و سایر مناطق مغز است. مکانیسم‌هایی که باعث از بین رفتن سلولهای دوپامینزیک و منجر به بروز نشانه‌های حرکتی بیماری پارکینسون می‌شود هنوز به طور کامل مشخص نشده است. مجموعه‌ای از شواهد در حال رشد، نوسانات عصبی غیر طبیعی درون و بین نواحی مختلف مغز در بیماران پارکینسونی نشان می‌دهد. روش‌های درمانی مانند استفاده از داروهای دوپامینزیک و تحریک عمقی مغز که این الگوهای نوسانی عصبی غیرطبیعی را مختل می‌کند، باعث بهبود علائم در بیماران علامت می‌شود.

مطالعه فعالیت نورونی هم در انسان و هم در مدل‌های جانوری بیماری پارکینسون شواهدی در مورد افزایش فعالیت نوسانی در باند بتا در هسته های GPe، Gpi و STN ارائه کرده است. جالب است که ضایعات یا تحریک هسته های Gpi و یا STN در درمان علائم بیماری پارکینسون موثر هستند، احتمالاً به این دلیل که باعث کاهش یا از بین رفتن خروجی بیزل گنگلیا می‌شود که همگامی غیر طبیعی دارد [۹، ۵، ۴، ۲].

۲.۳ صرع

صرع رایج ترین اختلال مغزی جدی با شیوع تقریباً کمتر از ۱ درصد کل جمعیت عمومی است. صرع در برگیرنده حمله‌های برگشت پذیر است که در آن‌ها فعالیت مغزی با تشدید شدن یا همزمانی گستردگی فعالیت‌های نورون های قشری^{۱۹} مختل می‌شود. حمله‌ها همیشه در نتیجه همزمانی و تشدید نابهنجار و فعالیت ناگهانی یک یا چند توده از نورون‌های قشری رخ می‌دهد. این فعالیت نابهنجار معمولاً به روش ثبت موج نمای الکتریکی

¹⁸Substantia nigra

¹⁹cortical neurons

مغز^{۲۰} قابل مشاهده و ثبت است. همزمانی فعالیت سلول های عصبی پتانسیل ریتمیک و نسبتاً بزرگی ایجاد می کند. گرچه بسیاری از افراد مبتلا به صرع، حمله های خود را با داروهای در دسترس به شکل موثری مهار می کنند، گروه کوچکی از این بیماران ممکن است به روش درمانی دیگر، مانند جراحی یا تحریک مغز نیاز داشته باشند.

۳.۳ اختلال دوقطبی

۴.۳ اختلال اوتویسم

۴ درمان

برای همه این بیماری ها، با توجه به سطح بیماری و پاسخ بیمار به درمان های مختلف، سطوح مختلف درمانی وجود دارد؛ اما در حالت کلی همه درمان ها را می توان به سه گونه مختلف تقسیم کرد:

- درمان های رفتاری
- درمان های شیمیایی
- درمان های فیزیکی

درمان های رفتاری تلاشی برای آموزش تنظیم کارکرد درست مغز توسط خود مغز می باشد، برای مثال روشی مثل نوروفیدبک^{۲۱}. درمان های شیمیایی در همه موارد همراه با مصرف دارو یا مواد شیمیایی است که روی کل دستگاه عصبی و یا بخشی از آن اثر می گذارد. در درمان های فیزیکی اساساً اثرگذاری روی دستگاه عصبی از طریق مکانیزم های فیزیکی مختلف اتفاق می افتد. تحریک مغز که در این دسته از درمان ها قرار دارد به صورت مستقیم روی نرخ فعالیت نورون ها تاثیر می گذارد. تمرکز ما بیشتر روی دسته سوم درمان ها به طور خاص روش های مختلف تحریک مغز و اثرات آن روی شبکه های نورونی خواهد بود.

تحریک مغز به روش های مختلفی انجام می گیرد که برخی از آن ها عبارتند از:

- تحریک الکتریکی
- تحریک مغناطیسی
- تحریک اپتیکی
- تحریک مکانیکی-صوتی

۵ تحریک مغز

تحریک مغز می تواند به روش های مختلف انجام شود که در دو دسته کلی تهاجمی و غیرتهاجمی جای می گیرند. تحریک مغناطیسی فراجمجمه ای^{۲۲} و تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجمه ای^{۲۳} که کاربرد بیشتری نسبت

²⁰EEG

²¹باز خورد عصبی یا نوروفیدبک در اصل، نوعی بیوفیدبک است که با استفاده از ثبت امواج الکتریکی مغز و دادن باز خورد به فرد تلاش می کند که نوعی خود تنظیمی را به فرد آموزش دهد

²²Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

²³Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

به سایر روش ها دارند، از جمله روش های غیرتهاجمی تحریک مغز به شمار می روند. برخی از اشکال مختلف تحریک غیرتهاجمی مغز را می توانید در شکل ۲ بینید.

تحریک مغزی فراجمجمه ای و تحریک مغزی عمیق برای درمان طیف وسیعی از بیماری های سیستم عصبی و ناهنجاری های شناختی از پارکینسون و صرع تا افسردگی، اضطراب و اعتیاد استفاده شده و کارآیی آن مشاهده شده است. با وجود این سازوکار تاثیر تحریک مغزی و علت کارآیی آن تقریباً ناشناخته است و عمدتاً پروتکل های موجود با روش سعی و خطاب وجود آمده و توسعه یافته اند. شناخت سازوکار این تاثیرات بر روی دینامیک شبکه های عصبی و به طور خاص بر نوسانات جمعی سلول های عصبی، برای توسعه هدفمند استفاده از آن ها بسیار اساسی است.

زمینه تحریک غیرتهاجمی مغز در ۳۰ سال گذشته و به ویژه در ۱۵ سال گذشته به طور قابل توجهی توسعه یافته است. مقاله اصلی از بارکر و همکاران [۱۹] نشان داد که می توان جریان تحریکی را به روش نسبتاً بدون درد با استفاده از تحریک مغناطیسی فراجمجمه ای (TMS) به سیستم عصبی مرکزی اعمال کرد. این اتفاق انگیزه فراوانی برای توسعه در این زمینه ایجاد کرده بود. پس از این گزارش مهم، دانشمندان و پژوهشگران دوباره شروع به بررسی تأثیر بالینی تحریک غیرتهاجمی مغز در ابتدا به عنوان یک روش تشخیصی و سپس به عنوان یک ابزار بالینی کردند. جالب اینجاست که استفاده از TMS به عنوان یک روش تشخیصی آن طور که پیش بینی می شد توسعه نیافت. در پژوهش های مختلف نشان داده شده است که TMS نقش محدودی به عنوان نشانگر تشخیص بیماری های مرتبط با دستگاه عصبی مانند بیماری پارکینسون دارد. با این حال، TMS یا شکل تکراری آن، TMS²، با اثرات بالینی قابل توجهی در شرایط اعصاب و روان همراه است [۲۰]. در سال ۲۰۰۹، این روش توسط سازمان غذا و داروی آمریکا^{۲۴} به عنوان درمانی برای افسردگی مقاوم^{۲۵} تأیید شد. پس از علاقه شدید اولیه به TMS، دانشمندان این حوزه شروع به بررسی این موضوع کردند که آیا جریان های زیاد (مانند جریانهای القا شده توسط TMS) برای القای تغییر در شکل پذیری عصبی مورد نیاز هستند. این سوال باعث شد دو گروه، یکی در گوتینگن (آلمان) و دیگری در میلان (ایتالیا) به جستجوی یک روش قدیمی تحریک غیرتهاجمی مغز، تحریک جریان مستقیم فراجمجمه ای (tDCS) پردازنند [۲۱]. مطالعات اولیه از این گروهها نشان داد که با توجه به ثابت بودن جهت جریان، جریان های الکتریکی ضعیف نیز می توانند تغییرات قابل توجهی در تحریک پذیری قسر ایجاد کنند. این نتایج راه جدیدی را برای کشف مدولاسیون عصبی با جریان های الکتریکی ضعیف باز کرد. در استفاده های درمانی برای تقویت اثرات تحریک مغز از ترکیبی از تکنیک های مختلف تحریک غیر تهاجمی مغز استفاده می شود. با همه این اوصاف، صرف نظر از تعداد قابل توجه مطالعات انجام شده در مورد تحریک غیرتهاجمی مغز، هنوز این پرسش وجود دارد که آیا تأثیر بالینی این روش ها معنی دار است؟^{۲۶}

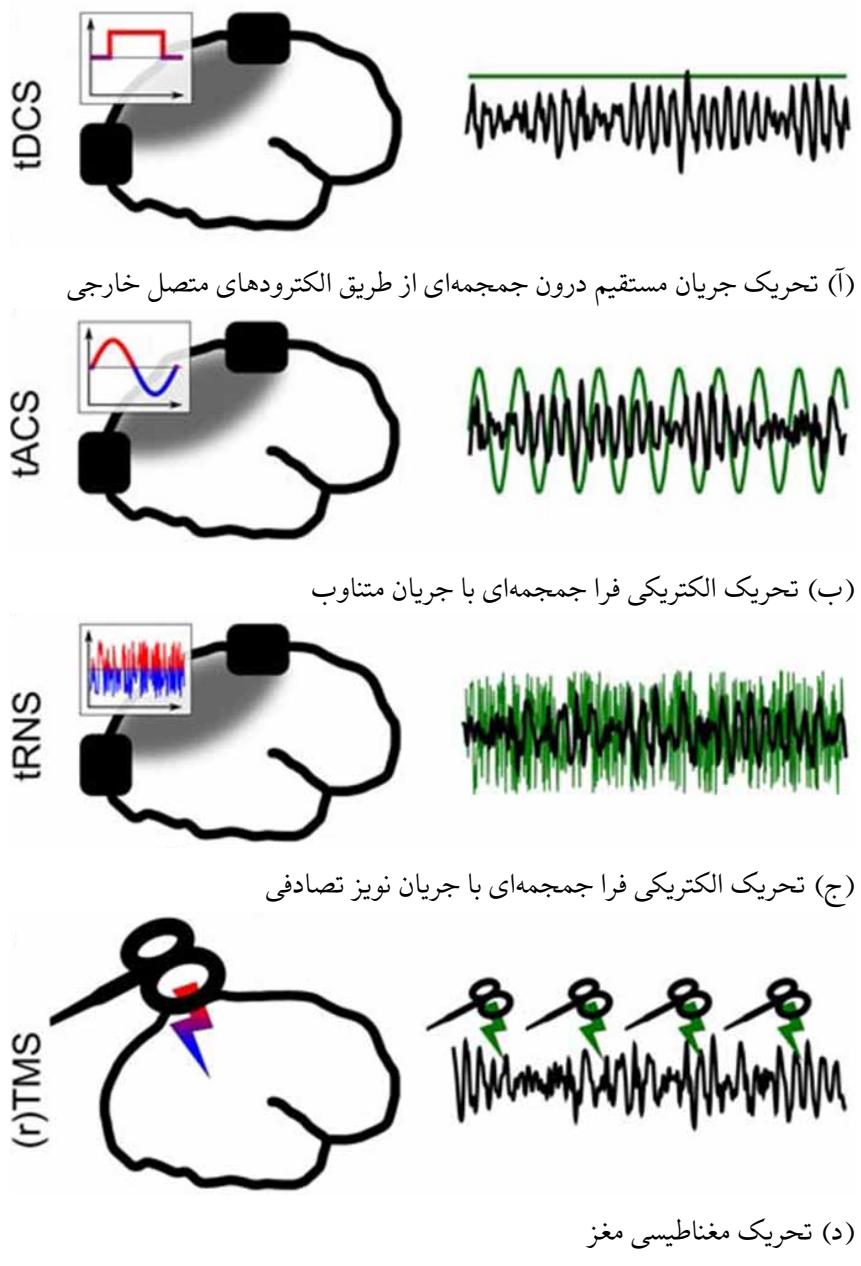
تحریک الکتریکی روی یک فیبر عصبی می تواند باعث تولید پتانسیل عمل شود. در این حالت، ولتاژ و یا جریان تحریک باید از آستانه ولتاژ تحریک غشای سلول، بزرگ تر باشد (تحریک بالای آستانه ای). یک رویکرد دیگر آن است که ولتاژ غشا سلول عصبی به گونه ای تغییر داده شود که بدون بوجود آمدن پتانسیل عمل، آستانه تحریک شوندگی تغییر کند (تحریک زیر آستانه ای) که به این وسیله امکان افزایش یا کاهش تحریک پذیری سلول فراهم می شود.

تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجمه ای، یک تحریک غیرتهاجمی و زیر آستانه ای با هدف ایجاد شرایط مناسب برای تغییر تحریک پذیری عصبی است که در آن معمولاً از دو الکترود صفحه ای بزرگ (۹۵-۶۵ سانتی متر مربع) و جریان تقریباً ۹ میلی آمپر استفاده می شود. از این روش به عنوان یک راه حل درمانی

²⁴US Food and Drug Administration (FDA)

²⁵Refractory depression

²⁶معنی دار است یعنی چی؟ از نظر آماری یا از نظر علت و معلولی؟



شکل ۲: اشکال مختلف تحریک غیرتهاجمی مغز. تصویر سمت چپ طرحی از نحوه اعمال تحریک و ولتاژ بین الکترودها را با گذشت زمان نشان می دهدند. مناطق خاکستری توزیع میدان الکتریکی در منطقه هدف را نشان می دهد. تصویر سمت راست نشان دهنده سیگنال تحریک (سبز) نسبت به EEG (سیاه) از یک منطقه هدف بالقوه است.

برای درمان مشکلات عصب شناختی (مانند پارکینسون، سکته مغزی و آزمایش عقل) و مشکلات روان پزشکی (مانند افسردگی، اختلالات خواب و زوال عقل) استفاده می شود. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده است که این روش می تواند موجب ارتقای عملکردهای شناختی مغز مانند توجه، تصمیم گیری، یادگیری، حافظه و شکل پذیری سیناپسی در انسان و حیوان شود.

شناخت ساز و کار اثربخشی از این تحریک های مغز از این لحاظ حائز اهمیت است که به طراحی پروتکل و سیستم مناسب جهت دست یابی به اثر مطلوب از تحریک مغز کمک می کند. رویکرد مدل سازی که در بسیاری از تحقیقات از آن استفاده شده است می تواند در شناخت این ساز و کار موثر باشد. مدل سازی فیزیولوژیکی با تجمعی شواهد نوروفیزیولوژیک مختلف قادر به شبیه سازی عملکرد نورون ها تحت شرایط مورد نظر بوده و به این طریق، شکاف بین کارکرد مشاهده شده از فعالیت عصبی و شواهد آزمایشگاهی که به دلایل فنی (برای مثال دشوار بودن ثبت در سطوح و مقیاس های زمانی مختلف) محدود شده اند را برطرف می کند.

۱.۵ تحریک عمیق مغز

مغز از انبوهی از خوشبه های نورونی تشکیل شده است که به طرز پیچیده ای به هم متصل شده اند. این خوشبه ها با استفاده از اتصالات ساختاری دو طرفه یا یک طرفه، گروه ها یا حلقه هایی را تشکیل می دهند.

در برخی از اختلالات عصبی به عنوان مثال در بیماری پارکینسون، درون حلقه های خاصی خوشبه های نورونی فعالیت ریتمیک غیرعادی و ناهنجار دارند. برای درمان چنین بیماری هایی، الکترودهایی با دقت میلی متر درون مغز، درون یک خوش عصبی خاص کاشته می شوند. این الکترودها برای سرکوب و تضعیف فعالیت نورونی پاتولوژیک بوسیله تحریک با فرکانس بالا استفاده می شوند. چنین درمانی امروزه برای بیمارانی که از بیماری پارکینسون پیشرفت رنج می بردند و دیگر از درمان های دارویی نفعی نمی بردند استفاده می شود.

تاکنون مشخص نیست که چگونه این نوع تحریک فعالیت نورونی ریتمیک که باعث ایجاد لرزش در بیماران پارکینسونی می شود را سرکوب می کند. بر این اساس درک صحیح نظری از رفتار دینامیکی خوشبه های نورونی ناشی از تحریک می تواند به بهبود تکنیک های تحریک کمک کند.

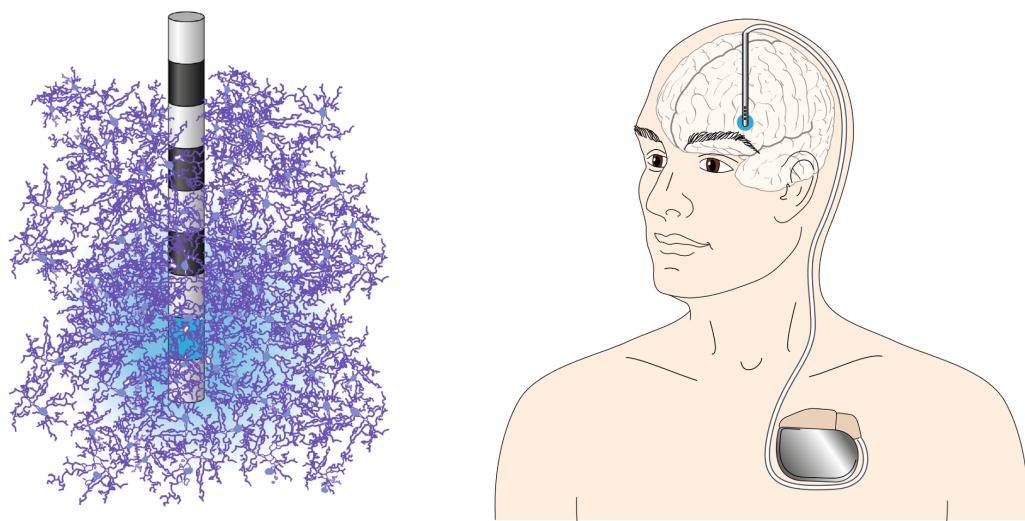
تحریک عمیق^{۲۷} نوعی روش درمانی (جراحی) در پزشکی است که در طی آن الکترودهایی در داخل مغز بیمار قرار داده می شوند. این الکترودها پس از کاشته شدن در مغز به یک دستگاه مولد پالس الکتریکی^{۲۸} متصل می شوند. پالس الکتریکی تولید شده توسط دستگاه پالس ژنراتور از طریق الکترودهای کاشته شده در مغز به بافت های عمیق مغز انتقال یافته و از این طریق اثر درمانی خود را اعمال می نماید. روش درمانی تحریک عمیق مغز برای اولین بار در انسان در سال ۱۹۸۷ توسط جراح مغز و اعصاب فرانسوی علیم - لویی بن عیید^{۲۹} به کار گرفته شد. سیستم تحریک عمیق مغز سه بخش دارد که درون بدن نصب می شوند:

- تحریک کننده عصبی: دستگاهی ضربان ساز و قابل برنامه ریزی است که با باتری کار می کند و باعث تولید پالس های الکتریکی می شود. این دستگاه زیر پوست قفسه سینه یا شکم قرار می گیرد (شکل ۱۳آ).
- سیم های انتقال جریان: سیم هایی که لیدها را به تحریک کننده متصل می کنند. این سیم معمولاً در زیر پوست جایگذاری می شود و از جمجمه به پشت گوش و گردن و نهایتاً به سینه می رسد (شکل ۱۳آ).
- لید: یک سیم با تعدادی الکترود در نوک آن است که پالس های الکتریکی را به بافت مغزی منتقل می کند.

²⁷Deep brain Stimulation (DBS)

²⁸Pulse Generator

²⁹Alim-Louis Benabid



(آ) الکترودها و تولید کننده های پالس به طور دائمی (ب) الکترودهای تحریک عمیق مغز سنتی از چهار نقطه کاشته می شوند. بسته به جانبی بودن علائم ، می توان تماس (استوانه های سیاه) تشکیل شده است ، که معمولاً الکترودها را در یک یا هر دو نیمکره مغز کاشت. الکترود از یکی از این نقاط تماس برای تحریک استفاده می (های) کاشته شده در مغز به مولد نبض کاشته شده در شود. متداول ترین هدف جراحی برای درمان بیماری پارکینسون ، هسته زیر تalamus است که تقریباً حاوی ۲۵۰۰۰ نورون که با رنگ آبی به تصویر کشیده شده و در واقع بسیار متراکم تر از آنچه در اینجا نشان داده شده است.

شکل ۳: تحریک جریان مستقیم درون جمجمه ای از طریق الکترودهای متصل خارجی

الکترود ها درون مغز قرار میگیرند و از یک سوراخ کوچک در جمجمه به سیم ها متصل شده اند (شکل ۳ ب).

برای بیش از ۳۰ سال تحریک عمیق مغز برای هدف قرار دادن علائم تعدادی از اختلالات عصبی و به ویژه اختلالات حرکتی مانند بیماری پارکینسون و لرزش اساسی استفاده شده است.

می دانیم که از دست دادن نورون های دوپامینرژیک در توده سیاه^{۳۰} منجر به بیماری پارکینسون می شود، در حالی که تأثیر دقیق این امر بر دینامیک مغز کاملاً مشخص نیست، وجود فعالیت نوسانی باند بتا پاتولوژیک تصور می شود. با اینکه علت لرزش اساسی هنوز ناشناخته است، با این حال، نوسانات پاتولوژیک در شبکه تalamoکورتیکال-مخچه با لرزش مرتبط است.

هر دو این اختلالات حرکتی با تحریک عمیق مغز درمان می شوند ، که لازمه این امر کاشت الکترود در مغز بیمار می باشد. در حالی که تحریک عمیق مغز منجر به بهبود علائم در بسیاری از بیماران می شود ، مکانیسم های اساسی این بهبود به روشنی درک نشده است

³⁰Substantia nigra

۶ مدلسازی نوسانات عصبی در شبکه های نورونی

۱.۶ نوسانگرها

نوسانگرها در فیزیک و در دیگر علوم طبیعی مانند شیمی و زیست شناسی بسیار فراوان اند. امروزه بررسی نوسانگرها شاخه مهمی از فیزیک غیرخطی می باشد که باعث فهم بهتری از برهمنکش نوسانگرها و واکنش یک نوسانگر به اختلالات خارجی می شود. برای مثال، اثر تحریک ضربان دار^{۳۱} روی یک نوسانگر منفرد با جزئیات بررسی شده است. از آنجا که می توان نورون ها را به عنوان یک نوسانگر مدلسازی کرد؛ این دانش برای مطالعه واکنش یک نورون منفرد به تحریک های الکتریکی ضربان دار دارای اهمیت بسیاری است. بست^{۳۲} به صورت نظری پاسخ فاز^{۳۳} یک نورون منفرد را تحلیل کرد. [۲۲] او اثر تحریک را روی دینامیک فاز نورون که توسط رابطه بین فاز قبل و بعد از اعمال یک تحریک ضربان دار مشخص می شود را بررسی کرد. در میان همه اثرات دیگر، او پیش بینی کرد که توسط یک محرك الکتریکی به موقع، با شدت و مدت زمان مناسب می توان شلیک تکراری یک آکسون را متوقف کرد. این پیش بینی ها به صورت آزمایشگاهی توسط گاتمن، لوییز و رینزل تایید شدند. [۲۳] در این بین تعداد زیادی آزمایش روی حیوانات انجام شد که به وضوح نشان می دهد که همگامی فعالیت عصبی نوسانی مکانیزمی اساسی برای ترکیب اطلاعات مرتبط درون نواحی مغز و همچنین بین نواحی مختلف است. علاوه بر این، همگامی نورون ها نقش مهمی در شرایط پاتولوژیک بازی می کند؛ برای مثال در دوره های لرزش یا حمله های صرعی. به همین علت و برای مطالعه این موارد رفتار جمعیت های نورونی در کانون توجه قرار گرفت.

این موضوع از اهمیت بالایی برخوردار است که بفهمیم چگونه یک تحریک روی فعالیت همگام نورون ها تأثیر می گذارد. از یک جهت تحریک ابزار آزمایشگاهی مهمی برای بررسی و مطالعه فرآیندهای همگام نورونی است . برای مثال، تحریک حسی طبیعی برای بررسی پردازش اطلاعات نورونی استفاده می شود، در حالی که تحریک الکتریکی و مغناطیسی سیستم عصبی در آزمایشگاه برای تحلیل بر همکنش دینامیکی نواحی مختلف مغز بکار می رود. از سوی دیگر، امروزه تحریک عمیق مغز یک روش درمانی امیدوار کننده است، مثلا برای بیمارانی که از پارکینسون پیشرفتہ رنج می بند و به درمان های دارویی پاسخ نمی دهند.

دانش مربوط به تحریک فعالیت های همگام نورونی به طور عمدی بر پایه نتایج آزمایشگاهی و مشاهدات کلینیکی است. بر این اساس، می توان انتظار داشت که درک نظری عمیق تری از پدیده های دینامیکی مربوطه ممکن است هم مطالعه عملکرد مغز و هم تکنیک های تحریک درمانی را بهبود بخشد. به عنوان مثال، درک پاسخ های گذرای مشخصه^{۳۴} یک جمعیت نورونی به اختلالات خارجی، ممکن است سرنخ های بسیار مهمی برای بررسی چگونگی واکنش و انطباق سیستم عصبی مرکزی با شرایط خارجی ای که به سرعت در حال تغییر هستند ، در اختیار ما قرار دهد. با این حال، برای کاربردهای درمانی، طراحی یک تکنیک تحریک برای ازبین بردن همگامی که تا حد ممکن موثر و ملایم باشد، یک چالش بزرگ است. تحقیقات نظری در مورد رفتارهای تجمعی خودبخودی در مجموعه ای از نوسانگرهای جفت شده نتایج قابل توجهی را آشکار کرده است. با این حال، هنوز هم نیاز زیادی به مطالعات مربوط به تأثیر تحریک بر گروهی از نوسانگرها وجود دارد.

بر این اساس، این پژوهش سه هدف اصلی دارد: ۱ - بررسی فرآیند های همگام سازی و ناهمگام سازی ناشی از تحریک در سیستم های نورونی؛ ۲ - رسیدن به یک چارچوب نظری برای تفسیر رفتار دینامیکی ناشی از

³¹Pulsatile stimulus

³²Best

³³phase resetting

³⁴characteristic transient responses

تحریک جمعیت های نورونی؛ ۳- ارایه مبانی نظری برای بهبود و طرای تکنیک های تحریک برای درمان بیماری های مختلف.

در بدن انسان ریتم های فیزیولوژیک متعددی وجود دارد که در مقیاس زمانی گستردۀ ای از یک میلی ثانیه تا ماه اتفاق می افتد. به عنوان مثال، فعالیت های نورونی، ضربان قلب، تنفس، گردش خون، متابولیسم انرژی در سلول ها، رفتارهای حرکتی تکراری (راه رفتن، دویدن، پرواز کردن، شنا و جویدن)، چرخه های خواب، رشد فصلی. در این زمینه، اصطلاح ریتم به معنی عمل جمعی هماهنگ جمعیت هایی از زیر سیستم های نوسانی، برای مثال نورون های نوسانی، است. انواع مختلفی از فعالیت های ریتمیک در مناطق مختلف مغز مشاهده می شود. این ریتم ها نقش مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیکی و همچنین آسیب شناختی مانند کنترل حرکت و لرزش دارند.

در دهه گذشته، تعداد زیادی از آزمایشات روی حیوانات به برهمکنش نورون ها در یک خوش و بین خوشه های واقع در مناطق مختلف مغز پرداخته است. در هر دو مورد، همگام سازی به معنی شلیک همزمان، مکانیزم اساسی برای ترکیب پردازش های نورونی ای است که ممکن است به طور گستردۀ ای در مغز توزیع شود.

تحریک در مورد فرآیند های تنظیمی و همگام سازی از اهمیت زیادی برخوردار است: ۱- تحریک حسی طبیعی: مغز بطور دائم در معرض سیل اطلاعات دریافتی قرار دارد. به طور مداوم و رودی های حسی بی شماری باید به سرعت ارزیابی شوند تا اینکه رفتار بتواند با تغییرات محیطی سازگار باشد. برای بررسی پردازش اطلاعات حسی مغز، محرك های مختلفی مانند صدا و نور اعمال می شوند و فعالیت مغزی برانگیخته شده توسط EEG یا MEG ثبت می شود. به این ترتیب نقش مناطق مختلف مغز در پردازش اطلاعات حسی به طور دقیق مورد مطالعه قرار گرفت.

از طرف دیگر تغییرات مشخصه پاسخ مغز به تحریک های حسی راهنمایی تشخیصی ارزشمندی هستند. ۲- تحریک الکتریکی و مغناطیسی آزمایشگاهی: امروزه نمی توان بدون استفاده از تحریک، نوسانگرهای نورونی جفت شده را مطالعه کرد. با توجه به این هدف، فردی تحریکی را به حجم کمی از بافت مغز اعمال می کند و تغییرات حاصل از فعالیت مغز و رفتار مربوطه را مشاهده می کند. معاینات و آزمایش های از این نوع در آزمایشات روی حیوانات و در بیماران هنگام جراحی مغز و اعصاب انجام می شود. علاوه براین، در عصب شناسی تحریک برای اهداف تشخیصی و همچنین درمانی اعمال می شوند.

۲.۶ مدلسازی تک نورون

۳.۶ مدل های جمعیتی – Mass models

۴.۶ مدل کوراموتو به عنوان یک مدل جمعیتی ساده

مدل کومانتو از نوسانگرهای فاز یکی از مدل های انتزاعی و اساسی مورد استفاده برای بررسی نوسانات عصبی و هماهنگ سازی است. رفتار وابسته به زمان مدل کوراموتو به صورت عددی در شبکه کامل مورد مطالعه قرار گرفته است. ما رفتار ناهمگام شدن را توسط حل این مدل روی شبکه کامل بررسی کردیم

داده های نوسانی که ما با آن در گیر هستیم ناشی از فعالیت الکتریکی همبسته جمعیت های عصبی است. به منظور توصیف چنین سیستم هایی، ما از یک مدل نوسانگر جفت شده استفاده می کنیم که تحول زمانی مجموعه ای از N نوسانگر توسط معادلات کوراموتو مشخص می شود که دارای یک جمله اضافی برای توصیف

اثرات تحریک می باشد.

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i) + I\delta(t - t_{stim})Z(\theta_i) \quad (1)$$

جمله اول، ω_i فرکانس طبیعی نوسانگر i می باشد. جمله دوم توصیف کننده برهمنکنش بین نوسانگرهای مختلف است که ضریب جفت شدگی می باشد و قدرت جفت شدگی بین هر جفت نوسانگر و در نتیجه تمایل نوسانگرها برای همگامی را کنترل می کند. جمله سوم اثر تحریک را توصیف می کند؛ شدت تحریک توسط I مشخص شده است و تابع $\delta(t - t_{stim})$ در همه زمان ها صفر است به جز در زمان هایی که تحریک اعمال می شود که برابر است با یک. تابع پاسخ فاز یک نوسانگر منفرد نیز $Z(\theta_i)$ است.
پارامتر نظم برای مجموعه ای از نوسانگرها به صورت زیر تعریف می شود

$$r = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j} \quad (2)$$

کاملاً واضح است که r یک عدد مختلط است و می توان آن را به صورت

$$r = \rho e^{i\psi} \quad (3)$$

نوشت. اندازه ρ معیاری از همگامی است؛ که مقادیر صفر و یک آن به ترتیب با حالت کاملاً ناهمگام و حالت کاملاً همگام متناظر هستند. به کمک رابطه اویلر می توان پارامتر نظم را به صورت زیر بازنویسی کرد

$$\rho e^{i\psi} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \cos[\theta_n(t)] + i \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \sin[\theta_n(t)]. \quad (4)$$

به کمک تعریف پارامتر نظم (معادله ۳) می توان معادله تحول نوسانگرهای کوراموتو (معادله ۱) را به صورت زیر بازنویسی کرد

$$\frac{d\theta_l}{dt} = \omega_l + k\rho \sin(\psi - \theta_l) + I\delta(t - t_{stim})Z(\theta_l). \quad (5)$$

با نوشتن معادلات به این شکل، واضح است که هر نوسانگر تمایل دارد به سمت فاز جمعیت، ψ ، حرکت کند و قدرت این تمایل توسط ضریب جفت شدگی، k ، کنترل می شود.

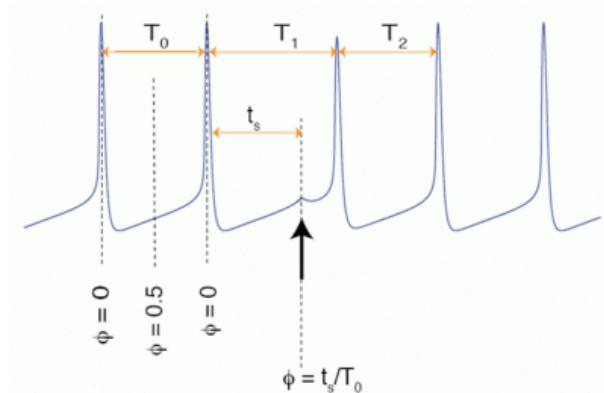
۵.۶ تابع پاسخ فاز

با اعمال اختلال به یک نوسانگر و اندازه گیری اثر آن روی طول دوره نوسان می توان نمودار پاسخ فاز^{۳۵} نوسانگر را بدست آورد. با توجه به شکل ۴ پاسخ فاز نوسانگر را به صورت زیر تعریف می کنند:

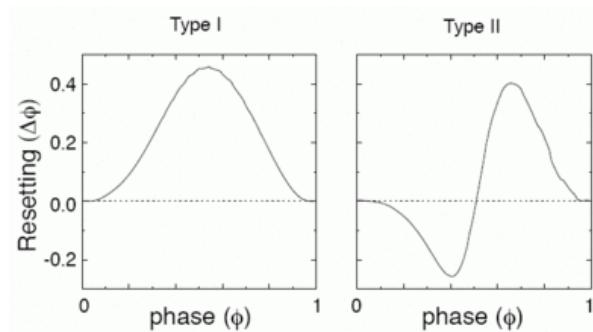
$$\Delta\phi = (T_+ - T_-)/T. \quad (6)$$

نورون ها بر اساس تابع پاسخ فاز به دو دسته تقسیم می شوند. در نوع اول، با وارد کردن اختلال در هر لحظه ای فاز جلو می افتد؛ اما در نوع دوم، بر اساس لحظه اعمال اختلال فاز ممکن است جلو یا عقب بیفتد.

³⁵Phase Response Curve (PRC)



شکل ۴: با اعمال اختلال به یک نوسانگر و اندازهگیری اثر آن روی طول دوره نوسان می‌توان نمودار پاسخ فاز نوسانگر را بدست آورد.

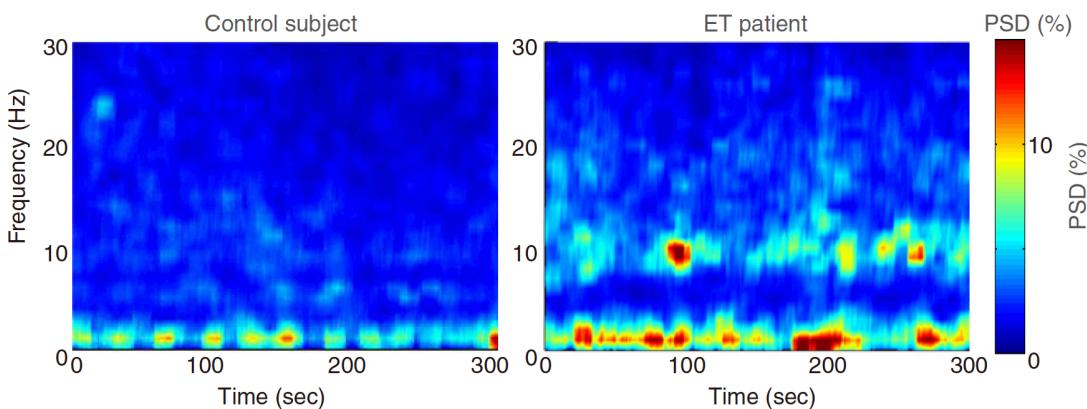


شکل ۵: نورون‌ها بر اساس تابع پاسخ فاز به دو دسته تقسیم می‌شوند. در نوع اول، با وارد کردن اختلال در هر لحظه‌ای فاز جلو می‌افتد؛ اما در نوع دوم، بر اساس لحظه اعمال اختلال فاز ممکن است جلو یا عقب بیفتد.

۷ نتایج

۱.۷ تضعیف وابسته به فاز نوسانات غیر عادی در سیستم عصبی

همان‌طور که تا کنون اشاره شد بیماری‌های مشخصی هستند که با افزایش غیر طبیعی نوسانات مغزی همراه هستند. برای مثال، در شکل ۶ می‌توان افزایش توان نوسانات مغزی یک بیمار مبتلا به لرزش اساسی را در محدوده فرکانسی ۱۰ هرتز مشاهده کرد.



شکل ۶: مقایسه تحلیل فرکانسی نوسانات مغزی بیمار مبتلا به لرزش اساسی و نمونه کنترل

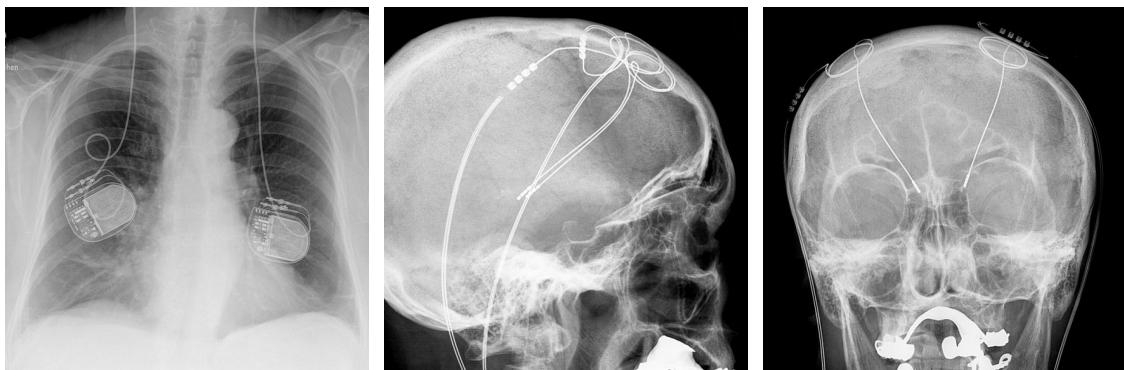
اتفاق تقریباً مشابهی برای بیماری‌های دیگر نظیر پارکینسون، صرع و موارد دیگر نیز اتفاق می‌افتد. یکی از راه‌های درمانی برای مقابله با این شرایط استفاده از تحریک عمیق مغز می‌باشد. تحریک عمیق مغز به وسیله الکترودهایی که درون بافت مغز قرار می‌گیرند، اعمال می‌شود. همان‌طور که در شکل ۷ پیداست، این الکترودها به کمک جراحی درون قسمت مشخصی از بافت مغز (منطقه هدف) کاشته می‌شوند.

پس از کاشت الکترود، برای تضعیف نشانه‌های پاتولوژیک و ایجاد اثرات جانبی کمتر باید تعدادی پارامتر تحریک تنظیم شوند. مدل‌های محاسباتی برای تخمین پارامترهای بهینه تحریک عمیق مغز یاری دهنده هستند. در طول سال‌های گذشته پروتکل‌های مختلفی برای نحوه اعمال تحریک‌ها ارایه شده است که برخی از آن‌ها در شکل ۸ نمایش داده شده‌اند.

پارامترهای شکل موج از پارامترهای مهم در تحریک عمیق مغز می‌باشد. گروه‌های زیادی به بررسی نحوه اثر و پیدا کردن پارامترهای بهینه شکل موج می‌پردازنند. در شکل ۹ می‌توانید نمونه‌هایی از شکل موج‌های مختلف را مشاهده کنید. شکل موج بهینه می‌تواند اثرات جانبی را کاهش داده، احتمال آسیب دیدن بافت و الکترود را کم کند و همچنین طول عمر باتری را افزایش دهد.

رهیافت حلقه—بسته به اعمال تحریک براساس فعالیت در حال انجام مغز است. این رهیافت می‌تواند اثرات جانبی را کاهش داده و اثربخشی درمان را افزایش می‌دهد.

موفقیت تحریک عمیق حلقه—بسته به طراحی استراتژی تحریک بستگی دارد که بر اساس آن نوسانات عصبی تضعیف می‌شوند. یک گام مهم در این راستا، ساختن مدلی ریاضی است که بتواند پاسخ نوسانات عصبی به تحریک در حالت‌های مختلف مغز را توصیف کند. ما در بررسی‌های اولیه جمعیت نورونی که نوسانات پاتولوژیک تولید می‌کند را با شبکه‌ای از نوسانگرهای جفت شده مدل‌سازی کردیم. معادله تحول این نوسانگرهای بر اساس مدل کوراموتو نوشته شده است. همچنین تحریک‌ها در یک لحظه خاص وقتی که فاز سیستم مقدار



(آ) الکترودهای تحریک عمیق مغز (ب) الکترودهای تحریک عمیق مغز (ج) نوسانسازهای کار گذاشته شده
کاشته شده در سر درون قفسه سینه

شکل ۷: تصویر رادیولوژی سر و قفسه سینه فردی بعد از کاشت الکترودهای تحریک عمیق مغز.

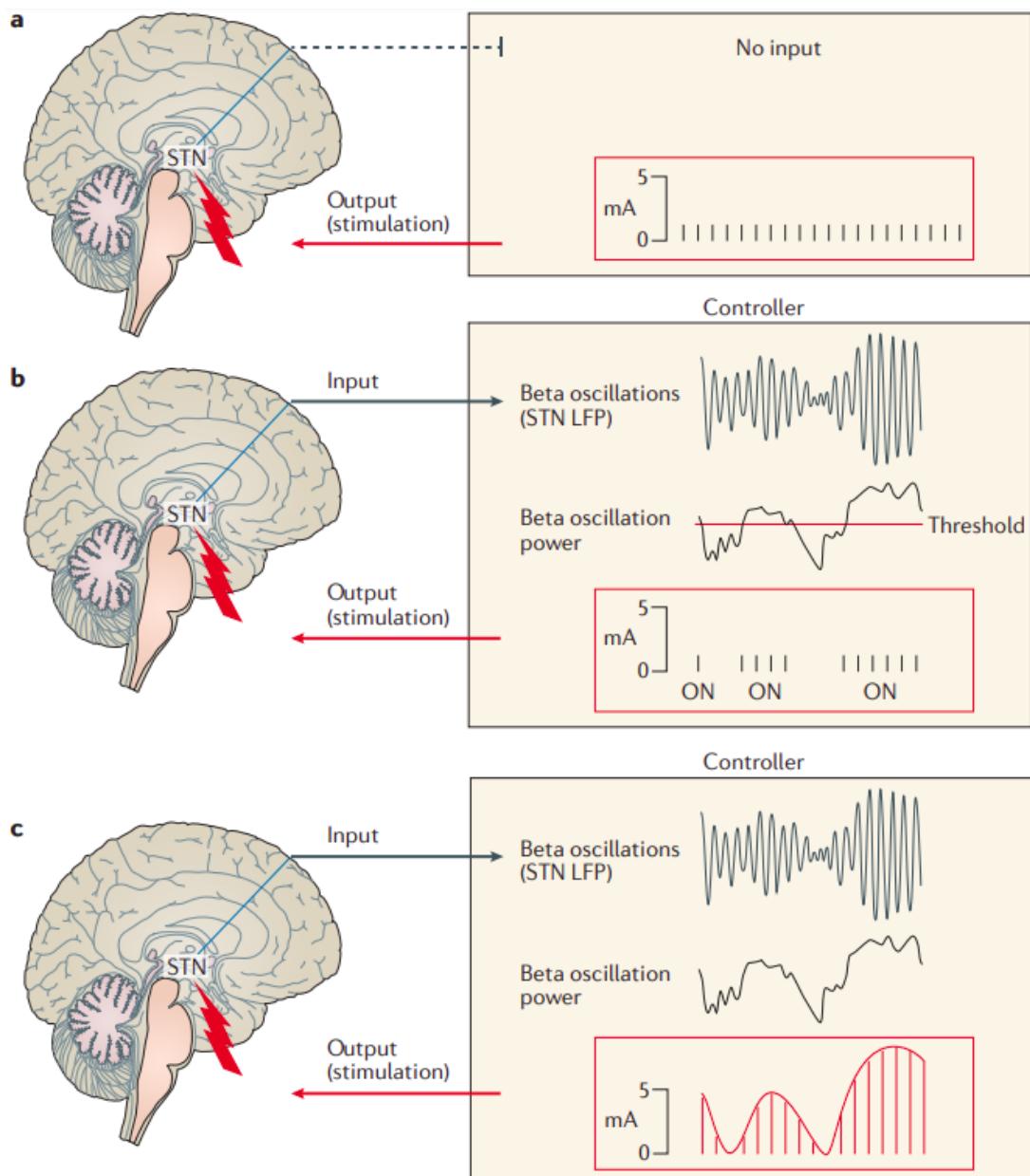
مشخصی است به اندازه تابع پاسخ فاز هر نوسانگر به آنها وارد می‌شود.

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i) + I\delta(t - t_{stim})Z(\theta_i) \quad (7)$$

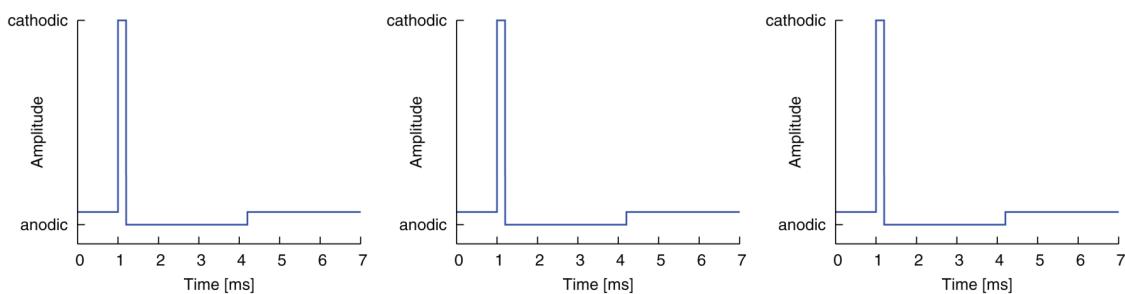
جمله اول، ω_i فرکانس طبیعی نوسانگر است. جمله دوم توصیف کننده برهمنکنش بین نوسانگرهای مختلف است که ضریب جفت شدگی می‌باشد و قدرت جفت شدگی بین هر جفت نوسانگر و در نتیجه تمایل نوسانگرها برای همگامی را کنترل می‌کند. جمله سوم اثر تحریک را توصیف می‌کند؛ شدت تحریک توسط I مشخص شده است و تابع $\delta(t - t_{stim})$ در همه زمان‌ها صفر است به جز در زمان‌هایی که تحریک اعمال می‌شود که برابر است با یک. تابع پاسخ فاز یک نوسانگر منفرد نیز $Z(\theta_i)$ است.

اندازه پارامتر نظم معیاری از همگامی است؛ که مقادیر صفر و یک آن به ترتیب با حالت کاملاً ناهمگام و حالت کاملاً همگام متناظر هستند. وقتی تحریکی به سیستم وارد نشود، نوسانگرها تمایل به همگامی دارند. تمایل به همگامی توسط ضریب جفت شدگی کنترل می‌شود؛ به طوری که هرچه ضریب جفت شدگی بزرگ‌تر باشد همگامی سریع‌تر اتفاق می‌افتد. با توجه به اینکه ما در نظر داریم تحریک را بر اساس فاز نوسانگرها اعمال کنیم، پس ضریب جفت شدگی را طوری انتخاب می‌کنیم که نوسانگرها کاملاً همگام نشوند. بنابراین، با توجه به شکل ۱۲ مقدار ضریب جفت شدگی ≈ 0.4 انتخاب می‌کنیم. در نهایت، بر اساس معادله تحول ۷ در زمان‌های مختلف سیستم را تحریک می‌کنیم.

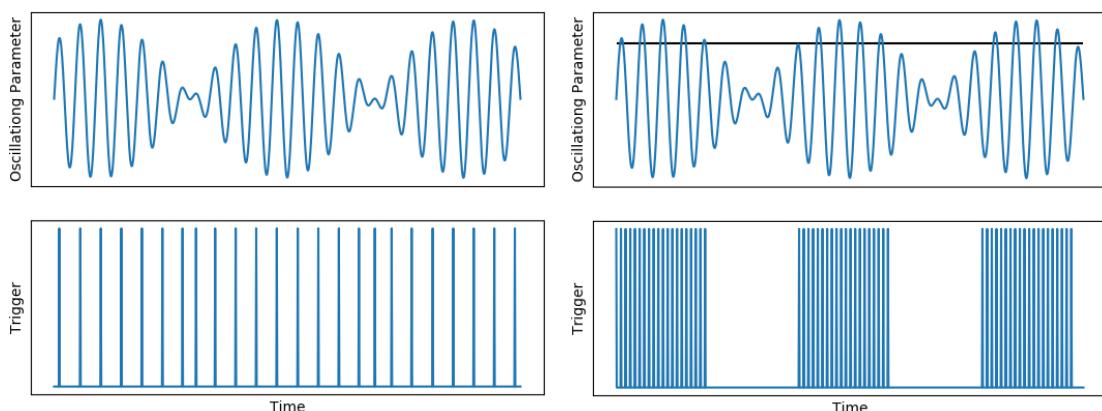
در مورد شکل‌ها صحبت کن و دلتا ار رو معرفی کن!!!!!! نوسانات همگام درون و بین نواحی مغز به پردازش عادی اطلاعات در مغز کمک می‌کنند؛ اما در برخی از بیماری‌های سیستم عصبی، این نوسانات در مقایسه با مغز سالم تقویت می‌شوند. به عنوان مثال می‌توان به نوسانات تقویت شده بتا (با فرکانس تقریبی ۲۰ هرتز) که بین قشر و هسته زیرتalamوسی در بیماران پارکینسونی ثبت شده است، اشاره کرد. تحریک عمیق مغز، درمانی مؤثر برای اختلالات عصبی متنوعی از جمله پارکینسون و لرزش اساسی است. در حال حاضر در روش تحریک عمیق مغز، قطاری از پالس‌های الکتریکی با بسامد ثابت توسط الکترودهایی که در مغز کاشته شده‌اند به محل‌های هدف در مغز اعمال می‌شوند. تحریک عمیق مغز حلقه‌بسته یک رهیافت جدید و امیدبخش است که تحریک بر اساس وضعیت بیمار اعمال می‌شود. در این رهیافت جدید به جای آنکه از قطاری از پالس‌های با بسامد ثابت استفاده کنند، تحریک بر اساس فعالیت مغزی



شکل ۸: پروتکل های مختلف در اعمال تحریک عمیق مغز. در شکل بالایی تحریک عمیق مغز حلقه- باز را می بینیم؛ در این پروتکل پارامترهای تحریک ثابت هستند. از منظر فرکانس، تحریک عمیق مغز حلقه- باز دو دسته دارد. اگر فرکانس اعمال تحریک از ۱۰۰ هرتز کمتر باشد، فرایند تحریک در دسته تحریک عمیق مغز فرکانس پایین جای می گیرد و اگر فرکانس تحریک بیشتر از ۱۰۰ هرتز باشد فرایند تحریک در دسته تحریک عمیق مغز با فرکانس بالا قرار می گیرد. اگر تحریک عمیق مغز با پارامترهای غیر ثابت، واکنشی و بر اساس تقاضا اعمال شود، تحریک عمیق مغز حلقه- بسته نامیده می شود. تحریک حلقه- بسته را می توان بر اساس نشانگرهای مختلفی اعمال کرد. برای مثال در شکل میانی، بر اساس پایش و نظارت یک پارامتر از سیگنال ورودی (در اینجا توان سیگنال ورودی)، خروجی دستگاه کنترل کننده را تعیین می کند. در پروتکل نشان داده شده در شکل میانی، تحریک هایی با دامنه ثابت، بر اساس اینکه آیا توان امواج بتا از آستانه مشخصی عبور کرده است یا خیر، به مغز اعمال می شود. در پروتکل های مختلف ممکن است از پیش از یک مشخصه از سیگنال ورودی روی تعیین نحوه و مشخصات اعمال تحریک اثر بگذارد. مثلا در شکل پایین، قدرت تحریک نیز بر اساس قدرت سیگنال ورودی تنظیم می شود.

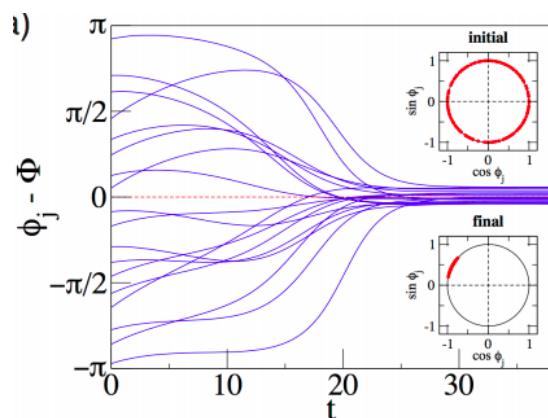


شکل ۹: شکل موج های مختلف در تحریک عمیق مغز که بین قسمت های آندیک و کاتدیک تاخیر متفاوتی دارند.

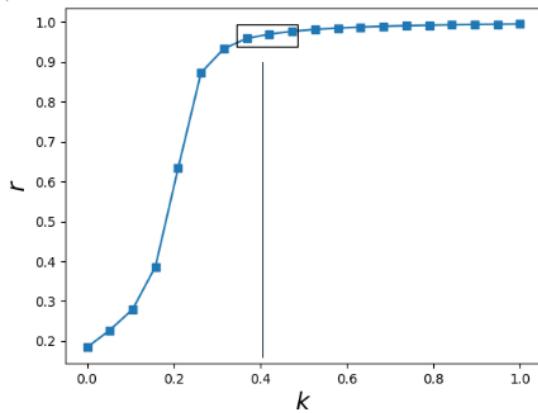


(آ) رهیافت حلقه-بسته، اعمال تحریک بر اساس دامنه (ب) رهیافت حلقه-بسته، اعمال تحریک بر اساس فاز فعالیت نوسانی در حال انجام در مغز.

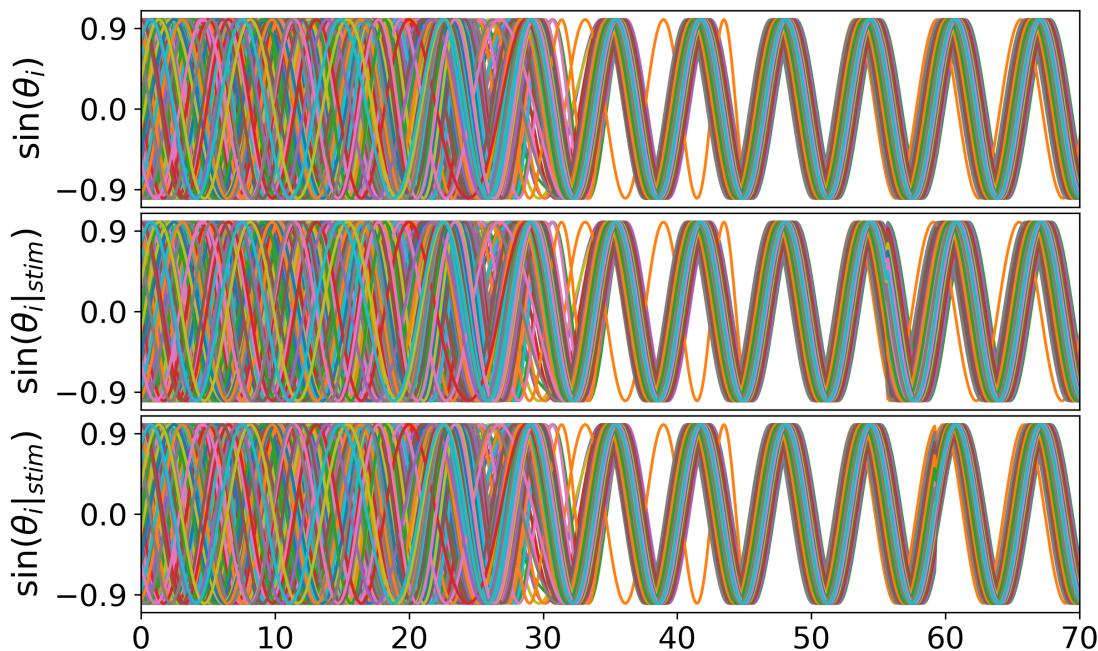
شکل ۱۰: رهیافت حلقه-بسته



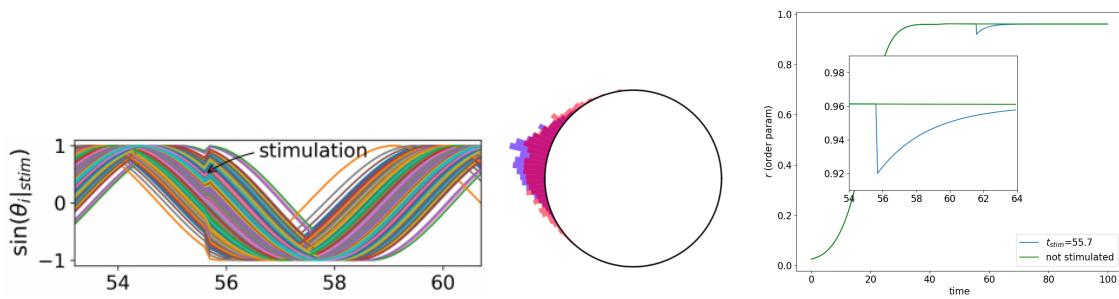
شکل ۱۱: تحول زمانی فاز نوسانگرهای کوراموتو. در این شبیه سازی از ۱۰۰ نوسانگر استفاده شده است که فقط تحول زمانی فازهای ۱۸ عدد از نوسانگرهای نمایش داده شده است. فرکانس ذاتی نوسانگرهای به صورت تصادفی از توزیع نرمال ($\mu = 0/\mu$ و $\sigma = 1/0$) و فاز اولیه نوسانگرهای نیز به صورت تصادفی از توزیع یکنواخت در بازه $[0, 2\pi]$ انتخاب شده است. برای انگرال گیری از روش اویلر با گام $dt \approx 0.01$ استفاده کردہایم. واضح است که بعد از گذشت زمان همگامی نوسانگرهای نوسانگرها بیشتر شده است.



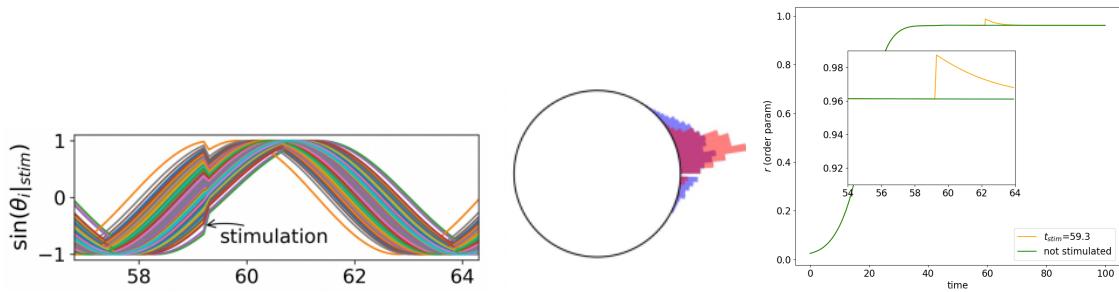
شکل ۱۲: نمودار اندازه پارامتر نظم بر حسب ضریب جفت شدگی. هر نقطه (برای هر مقدار ضریب جفت شدگی) از متوسط گیری پارامتر نظم ۴ سیستم با شرایط اولیه متفاوت تولید شده است. برای شبیه سازی هر سیستم از تعداد ۱۰۰۰ نوسانگر کوراموتو استفاده شده است. فرکانس ذاتی نوسانگرها به صورت تصادفی از توزیع نرمال ($\mu = ۱/۰$ و $\sigma = ۰/۱$) و فاز اولیه نوسانگرها نیز به صورت تصادفی از توزیع یکنواخت در بازه $[۰, ۲\pi]$ انتخاب شده است. انتگرال گیری برای ۱۰۰۰ گام زمانی به طول $dt \approx ۰/۰۱$ به روش اویلر انجام شده است که ۱۰ گام نهایی برای محاسبه پارامتر نظم آن سیستم میانگین گیری شده اند. محدوده مشخص شده در $k \approx ۰/۴$ محدوده مورد نظر ماست زیرا نوسانگرها به طور کامل همگام نمی شوند.



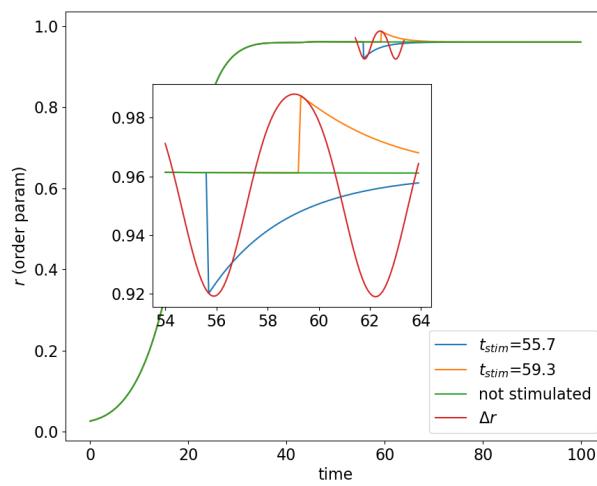
شکل ۱۳: نمودار تحول فاز نوسانگرها در سه حالت مختلف. نمودار بالایی بدون اعمال تحریک. در نمودار میانی تحریک در لحظه $t = ۵۵/۷$ و در نمودار پایینی در لحظه $t = ۵۹/۳$ اعمال شده است.



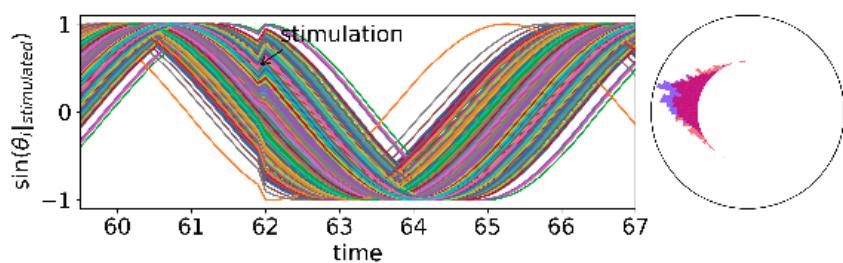
شکل ۱۴: اعمال تحریک در لحظه $t = 55/7$. در شکل سمت چپ نمودار تحول زمانی فاز نوسانگرها را مشاهده می کنیم. در شکل میانی توزیع فاز در لحظه های قبل (آبی) و بعد (قرمز) از اعمال تحریک را می بینیم و در شکل سمت راست تحول زمانی پارامتر نظم برای سیستم تحریک شده (آبی) و سیستم تحریک نشده (سبز).



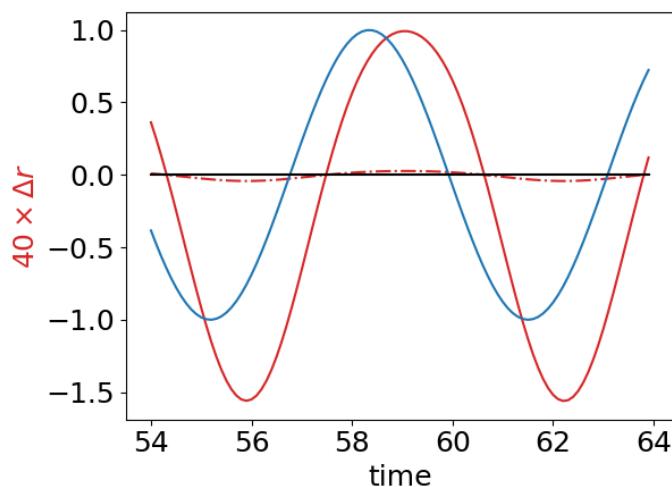
شکل ۱۵: اعمال تحریک در لحظه $t = 59/3$. در شکل سمت چپ نمودار تحول زمانی فاز نوسانگرها را مشاهده می کنیم. در شکل میانی توزیع فاز در لحظه های قبل (آبی) و بعد (قرمز) از اعمال تحریک را می بینیم و در شکل سمت راست تحول زمانی پارامتر نظم برای سیستم تحریک شده (نارنجی) و سیستم تحریک نشده (سبز).



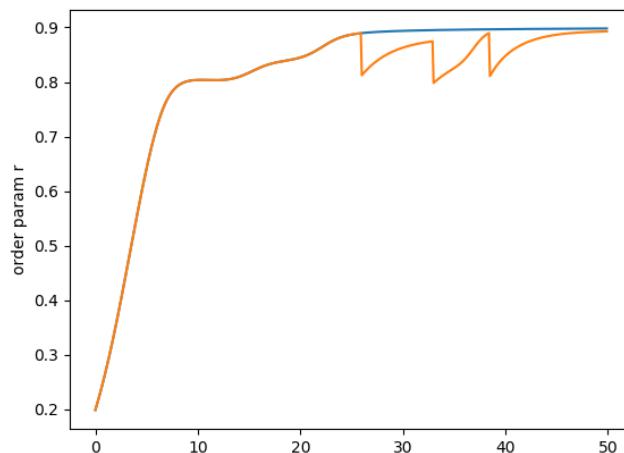
شکل ۱۶: بیشینه تغییرات پارامتر نظم سیستم تحریک شده و سیستم تحریک نشده بر حسب زمان اعمال تحریک.



شکل ۱۷: اعمال تحریک در لحظه $t = 61/9$.



شکل ۱۸: نمودار بیشینه تغییرات پارامتر نظم بین سیستم تحریک شده و تحریک نشده (خط نقطه قرمز) و تابع پاسخ فاز جمعیت (آبی).



شکل ۱۹: با اعمال تحریک های پیاپی بر اساس فاز سیستم در دوره های مختلف می توان پارامتر نظم را کاهش داد و همچنین حالت دینامیکی سیستم را نیز تغییر داد.

بیمار اعمال می شود. این روش توانایی زیادی برای پیشرفت در بهرهوری، ثمربخشی و کاهش اثرات جانبی دارد. بهبود این روش وابسته به ابداع کردن یک راهبرد تحریک است که نوسانات فعالیت های عصبی که نشانه بیماری هستند را کاهش دهد. یکی از راه های رسیدن به این هدف مدل سازی های نظری و محاسباتی است. این مدل سازی ها توصیف خوبی از نحوه تغییر نوسانات مغزی بعد از اعمال تحریک ارایه می دهند. برای مثال، مدل سازی های محاسباتی پیشنهاد می کنند که دامنه نوساناتی که نشانه بیماری هستند را می توان با اعمال تحریک در فازهای مشخصی از نوسانات، اصلاح کرد. در این مطالعه، در نواحی ای که نوسانات نشانه بیماری را تولید می کنند به جای نورون ها از نوسانگر های جفت شده استفاده می کنیم و نشان می دهیم که اگر در فاز و دامنه مشخصی تحریک را اعمال کنیم، سیستم عصبی چطور به آن تحریک پاسخ خواهد داد. همچنین نشان می دهیم که با توجه به منحنی پاسخ فاز نوسانگرها می توان بهترین زمان اعمال پالس را برای بیشترین کاهش در دامنه نوسان پیش بینی کرد.

چرکنویس

تحریک

این قسمت باید تحت عنوان تحریک مغز قرار بگیرد

تحریک مغز به عنوان یک درمان کمکی از اختلالات عصبی مختلف با موفقیت متغیر تحت تحقیق قرار گرفته است.

یک چالش ، دانش محدود در مورد اهداف عصبی موثر برای یک مداخله ، همراه با دانش محدود در مورد مکانیسم های عصبی تحریک مغز است.

از یک سو با انگیزه شواهد اخیر مبنی بر اینکه فعالیت های نوسانی در سیستم های عصبی در تنظیم عملکردها و اختلالات عملکرد مغز ، به ویژه موارد اختلالات عصبی ویژه بیماران مسن ، نقش دارند ، و از طرف دیگر که ممکن است از تکنیک های تحریک مغز برای تعامل با این نوسانات مغزی به رو شی کنترل شده استفاده شود ، ما در اینجا پتانسیل تتعديل نوسانات مغز را به عنوان یک استراتژی موثر برای مداخلات بالینی تحریک مغز بررسی می کنیم.

ما در ابتدا شواهد مربوط به پروفایل های نوسانی غیرطبیعی را که با طیف وسیعی از اختلالات عصبی در افراد مرتبط است (به عنوان مثال ، بیماری پارکینسون ، بیماری آرایمیر ، سکته مغزی ، صرع) بررسی می کنیم. سپس ، ما سیگنال های فعالیت غیر طبیعی شبکه را بررسی می کنیم تا با درمان نرم اشکار شود و یا پیش بینی پیشرفت بیماری یا بهبودی آن باشد. سپس این سوال را می پرسیم که پروتکل های تحریک مغز موجود تا چه اندازه متناسب با این نوسانات و احتمالاً اختلالات عملکردی تنظیم شده اند.

با این حال ، تاکنون ، درک نقش این ریتم ها در رفتار انسان و بروز علائم در بیماری ها محدود است. هزاران نورون فعالیت خود را همگام می کنند تا الگوی نوسانی نوعی تولید کنند که می تواند از طریق الکتروانسفالوگرام از الکترودهای روی پوست سر یا از طریق پتانسیل های میدان محلی یا ضبط داخل جمجمه از الکترودهای کاشته شده در مغز اندازه گیری شود.

تکنیک های تحریک مغز با القای و تتعديل فعالیت نوسانی مداوم قادر به ایجاد تغییرات عملکردی در مغز هستند. بنابراین ، این تکنیک ها ممکن است نقش بالقوه ای در تشخیص و درمان اختلالات عصبی ، آشکار کردن پاسخ نوسانی غیرطبیعی و یا استفاده در تلاش برای برقراری تعادل مجدد فعالیت در مدارهای عصبی غیرطبیعی داشته باشند.

اتصالات درون مغز پویا هستند، که با افزایش سن تغییر می کند و می تواند با آموزش های شناختی و بدنی تعديل شود. گروههای مختلفی از سلولهای عصبی تمایل دارند که فعالیت خود را در فرکانس‌های خاصی که به صورت ریتم تعریف شده اند همزمان کنند، که در پنج باند فرکانسی طبقه بندی شده اند: دلتا (4 هرتز)، تتا ($4-8$ هرتز)، آلفا ($8-12$ هرتز)، بتا ($12-30$ هرتز) و گاما ($30-90$ هرتز). فرکانس های بالاتر (> 90 هرتز) به عنوان فعالیت نوسانی فرکانس بالا در نظر گرفته شده اند

EEG به راحتی می تواند نوسانات از باند دلتا تا بتا را تشخیص دهد، در حالی که برای ضبط فعالیت های گاما و فعالیت نوسانی فرکانس بالا کمتر مناسب است، زیرا شدت سیگنال این فعالیت ها در EEG از فعالیت فراوان (عمدتاً عضله و جریان مستقیم اطراف) پوست سر خارج نمی شود. تأثیر محدود فعالیت عضلانی در MEG و ضبط داخل جمجمه، این دو روش را برای تحلیل نوسانات فرکانس بسیار بالا نیز مناسب می کند. در بخش های بعدی، ما ادبیات موجود را به عنوان شواهدی در مورد نقش فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی این ریتم های مختلف بررسی خواهیم کرد.

شواهد متعددی نشان داده اند که فرکانس و یا فاز فعالیت نوسانی موضعی و همچنین فعالیت نوسانی بین نواحی مختلف از درگیری عملیات شناختی مختلف خبر می دهد که بر بروز رفتارهای خاص تاثیر میگذارند. علاوه بر این، نتایج عصبی مربوط به عملکردهای حرکتی، دیداری-فضایی و حافظه با خرابی فعالیت نوسانی عصبی که در باندهای فرکانسی خاص در داخل و در سراسر نواحی مغز و قشر مغز فعالیت می کند، مرتبط شده اند.

این گزارش ها علاقه مندی روزافزونی را برای دستکاری ریتم های مغزی انسان برای درک بهتر نقش علیت فیزیولوژیکی آنها در کدگذاری عملیات شناختی و درمان برخی از علائم اختلالات عصبی روانپزشکی همراه با اختلالات همزمان سازی عصبی ایجاد کرده است.

رویکردهای غیر تهاجمی تحریک مغزی، مانند تحریک مغناطیسی یا تحریک جریان مستقیم، برای تقریباً دو دهه برای دستکاری و تعديل فعالیت مغز استفاده شده است، که نویدبخش نوعی درمان برای بیماری های عصبی روانی است

اعمال این تکنیک ها با پارامترها و پیکربندی های تحریک مختلف (به عنوان مثال، تنظیم فرکانس یا فاصله بین برست های مختلف برای تحریک مغناطیسی) توانایی این را دارد تا تحریک پذیری سلول های عصبی را در محدوده مشخصی از مغز به صورت انلاین (همزمان) یا افلاین (طولانی مدت) تغییر دهد. همچنین این اثرات با دنبال کردن مسیر های اتصال درون مغز می تواند در میان شبکه های مغزی منتشر شوند.

نوشته های جسته و گریخته که شاید درون متن بدرد بخوره

ارتباطات نورونی وابسته است به مولفه های آناتومیک که نورون های منفرد را به هم وصل می کند (ساختری) و فرآیند انتقال اطلاعات (عملکرد): هر دو جنبه روی کارایی نهایی دستگاه عصبی اثر کی گذارند.

mean field models of neural populations under electrical stimulation-2020-plos computational biology:

تحریک الکتریکی سیستم عصبی ابزاری کلیدی برای درک و مطالعه دینامیک شبکه های عصبی و در نهایت برای توسعه درمان بالینی است. بسیاری از کاربردهای تحریک الکتریکی جمعیت زیادی از سلول های عصبی را تحت تاثیر قرار می دهد و شبیه سازی و تحلیل شبکه های بزرگ نورونی کار سخت و دشواری است. ما در این مطالعه یک مدل تقلیل یافته میدان متوسط از نورون های مهاری و تحریکی AdExIF را بررسی کرده ایم که می تواند در مطالعه اثرات تحریک الکتریکی روی جمعیت نورونی بزرگ استفاده شود.

ورودی های الکتریکی ضعیف که به مغز در شرایط آزمایشگاهی (in vivo) به کمک تحریک الکتریکی فراجمجمه ای یا در قشر جدا شده در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) می تواند روی رفتار دینامیکی آن جمعیت نورونی تاثیر بگذارد. با این حال ساز و کارهای دقیقی که فعالیت کل جمعیت نورونی را کنترل و تنظیم می کند و اینکه چرا واکنش به تحریک در آزمایش ها بسیار متنوع هستند، هنوز به درستی درک نشده اند. علی رغم ناشناخته بودن جنبه های مختلف، تکنیک های تحریک الکتریکی برای درمان بیماری های عصبی در انسان ها در حال توسعه هستند. برای درک هر چه بهتر این برهمکنش ها، در بیشتر اوقات لازم است که شبکه بزرگی از نورون ها شبیه سازی و تحلیل شوند که از نظر محاسباتی بسیار دشوار است و نیاز به تلاش فراوان دارد. ما در این پژوهش یک مدل تقلیل یافته از جمعیت های نورونی جفت شده ارائه کرده ایم که نماینده تکه ای از بافت قشر مغز است. ما نشان دادیم که میدان های الکتریکی که اغلب در آزمایش های تحریک مغز بکار بردہ می شوند می توانند منجر به تقلید^{۳۶} نوسانات عصبی در سطح جمعیت شود.

اختلال وارد کردن به سامانه به منظور کشف خواص دینامیکی آن پارادایمی شناخته شده است که در علوم فیزیکی موفقیت آن ثابت شده است. این روش برای مقیاس های مختلفی که در سیستم عصبی مورد مطالعه قرار می گیرد نیز موفقیت های در خور توجهی داشته است. در مطالعات متعددی نشان داده شده است که روش های تحریک غیر تهاجمی مغز در شرایط آزمایشگاهی (in vivo) مثل تحریک الکتریکی فراجمجمه ای با جریان متناوب (tACS) فعالیت نوسانی و همچنین عملکرد مغز را تغییر می دهد و روش های جدیدی را برای درمان اختلالات بالینی مثل صرع یا برای بهبود تثبیت حافظه در هنگام خواب فراهم کرده است. با این حال پژوهشگران هنوز به درک کاملی از چگونگی تاثیر تحریک الکتریکی بر شبکه های بزرگ نورونی دست نیافتدند. به همین دلیل ما یک چارچوب محاسباتی برای مطالعه برهمکنش ورودی های الکتریکی متغیر با زمان با رفتارهای دینامیکی جمعیت های نورونی بزرگ ارایه کرده ایم.

چند سیناپسی با تاخیر

این معادله معروف که معادله تحول ولتاژ غشا نورون هست، بدون تاخیر زمانی

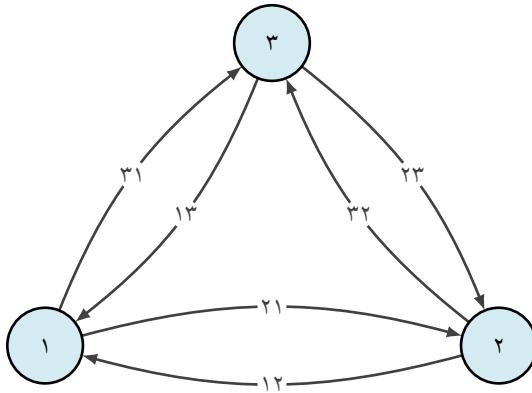
$$\tau_m \frac{dv_i}{dt} = E_l - v_i - \sum_{j=1}^N r_m g_{ij} S_{ij} (v_i - E_{syn,j}) \quad (8)$$

این اندیس ز در جمله $E_{syn,j}$ هم بخاطر این در نظر بگیریم که بعضی از نورون ها تحریکی و بعضی ها مهاری هستن که با وجود این اندیس ز میشه بعدن شبکه ای درست کرد مخلوط از نورون های تحریکی و مهاری. و این معادله که معادله تحول احتمال باز بودن دریچه های یونی در سیناپس هست

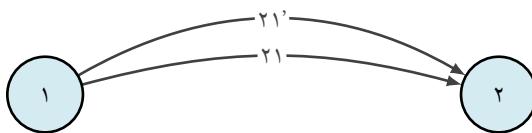
$$\tau_s \frac{dS_{ij}}{dt} = -S_{ij} \quad (9)$$

برای مثال اگر قرار باشه همه معادلات مربوط به شبکه نشان داده شده در شکل ۱۹ را بنویسیم خواهیم داشت:

³⁶ entrainment



شکل ۲۰: نمای شبکه



شکل ۲۱: نمای شبکه چند سیناپسی با تاخیر

$$\tau_m \frac{dv_1}{dt} = E_l - v_1 + R_m I_{ext} - r_m g_{12} S_{12} (v_1 - E_{syn,2}) - r_m g_{13} S_{13} (v_1 - E_{syn,3}) \quad (10)$$

$$\tau_m \frac{dv_2}{dt} = E_l - v_2 + R_m I_{ext} - r_m g_{21} S_{21} (v_2 - E_{syn,1}) - r_m g_{23} S_{23} (v_2 - E_{syn,3}) \quad (11)$$

$$\tau_m \frac{dv_3}{dt} = E_l - v_3 + R_m I_{ext} - r_m g_{31} S_{31} (v_3 - E_{syn,1}) - r_m g_{32} S_{32} (v_3 - E_{syn,2}) \quad (12)$$

$$\tau_s \frac{dS_{12}}{dt} = -S_{12} \quad (13)$$

$$\tau_s \frac{dS_{21}}{dt} = -S_{21} \quad (14)$$

$$\tau_s \frac{dS_{13}}{dt} = -S_{13} \quad (15)$$

$$\tau_s \frac{dS_{31}}{dt} = -S_{31} \quad (16)$$

$$\tau_s \frac{dS_{23}}{dt} = -S_{23} \quad (17)$$

$$\tau_s \frac{dS_{32}}{dt} = -S_{32} \quad (18)$$

$$(19)$$

اگر قرار باشه تاخیر رو وارد کنیم معادله دیفرانسیل به شکل زیر تغییر می کنه

$$\tau_m \frac{dv_i}{dt} = E_l - v_i - \sum_{j=1}^N r_m g_{ij} S_{ij}(t - \tau_{ij})(v_i - E_{syn,j}) \quad (20)$$

اما معادله دوم (همان معادله تحول احتمال باز بودن دریچه های یونی در سیناپس) بدون تغییر باقی می مونه

برای مثال اگر قرار باشه معادلات مربوط به شبکه نشان داده شده در شکل ۲۰ را بنویسیم خواهیم داشت

$$\begin{aligned} \tau_m \frac{dv_1}{dt} &= E_l - v_1 + R_m I_{ext} \\ \tau_m \frac{dv_2}{dt} &= E_l - v_2 + R_m I_{ext} - r_m g_{21} S_{21}(t - \tau_{21})(v_2 - E_{syn,1}) \\ &\quad - r_m g_{21'} S_{21'}(t - \tau_{21'})(v_2 - E_{syn,1}) \\ \tau_s \frac{dS_{21}}{dt} &= -S_{21} \end{aligned} \quad (21)$$

References

- [1] Peter J Uhlhaas and Wolf Singer. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *neuron*, 52(1):155–168, 2006.
- [2] Constance Hammond, Hagai Bergman, and Peter Brown. Pathological synchronization in parkinson’s disease: networks, models and treatments. *Trends in neurosciences*, 30(7):357–364, 2007.
- [3] Andrea A Kühn, Andreas Kupsch, Gerd-Helge Schneider, and Peter Brown. Reduction in subthalamic 8–35 hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in parkinson’s disease. *European Journal of Neuroscience*, 23(7):1956–1960, 2006.
- [4] Ned Jenkinson and Peter Brown. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in neurosciences*, 34(12):611–618, 2011.
- [5] E Moro, RJA Esselink, J Xie, M Hommel, AL Benabid, and P Pollak. The impact on parkinson’s disease of electrical parameter settings in stn stimulation. *Neurology*, 59(5):706–713, 2002.
- [6] Lars Timmermann, Lars Wojtecki, Joachim Gross, Ralph Lehrke, Jürgen Voges, Mohammed Maarouf, Harald Treuer, Volker Sturm, and Alfons Schnitzler. Ten-hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in parkinson’s disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 19(11):1328–1333, 2004.
- [7] Alexandre Eusebio, Chiung Chu Chen, Chin Song Lu, Shih Tseng Lee, Chon Haw Tsai, Patricia Limousin, Marwan Hariz, and Peter Brown. Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in parkinson’s disease. *Experimental neurology*, 209(1):125–130, 2008.
- [8] Utako B Barnikol, Oleksandr V Popovych, Christian Hauptmann, Volker Sturm, Hans-Joachim Freund, and Peter A Tass. Tremor entrainment by patterned low-frequency stimulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 366(1880):3545–3573, 2008.

- [9] Chiung Chu Chen, Wey Yil Lin, Hsiao Lung Chan, Yi Ting Hsu, Po Hsun Tu, Shih Tseng Lee, Shang Ming Chiou, Chon Haw Tsai, Chin Song Lu, and Peter Brown. Stimulation of the subthalamic region at 20Hz slows the development of grip force in parkinson's disease. *Experimental neurology*, 231(1):91–96, 2011.
- [10] Nathan Weisz, Stephan Moratti, Marcus Meinzer, Katalin Dohrmann, and Thomas Elbert. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Med*, 2(6):e153, 2005.
- [11] Nathan Weisz, Simona Müller, Winfried Schlee, Katalin Dohrmann, Thomas Hartmann, and Thomas Elbert. The neural code of auditory phantom perception. *Journal of Neuroscience*, 27(6):1479–1484, 2007.
- [12] Katalin Dohrmann, Thomas Elbert, Winfried Schlee, and Nathan Weisz. Tuning the tinnitus percept by modification of synchronous brain activity. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(3-4):371–378, 2007.
- [13] Ilya Adamchic, Timea Toth, Christian Hauptmann, and Peter Alexander Tass. Reversing pathologically increased eeg power by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Human brain mapping*, 35(5):2099–2118, 2014.
- [14] Isabel Lorenz, Nadia Müller, Winfried Schlee, Thomas Hartmann, and Nathan Weisz. Loss of alpha power is related to increased gamma synchronization—a marker of reduced inhibition in tinnitus? *Neuroscience letters*, 453(3):225–228, 2009.
- [15] A Benabid, Bradley Wallace, John Mitrofanis, Rong Xia, Brigitte Piallat, Stephan Chabardes, and François Berger. A putative generalized model of the effects and mechanism of action of high frequency electrical stimulation of the central nervous system. *Acta neurologica belgica*, 105(3):149, 2005.
- [16] Omar J Ahmed and Sydney S Cash. Finding synchrony in the desynchronized eeg: the history and interpretation of gamma rhythms. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7:58, 2013.
- [17] David Millet. The origins of eeg. In *7th Annual Meeting of the International Society for the History of the Neurosciences (ISHN)*, 2002.
- [18] Edgar Douglas Adrian and Brian HC Matthews. The berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 57(4):355–385, 1934.
- [19] Anthony T Barker, Reza Jalinous, and Ian L Freeston. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437):1106–1107, 1985.

- [20] Simone Rossi, Mark Hallett, Paolo M Rossini, Alvaro Pascual-Leone, Safety of TMS Consensus Group, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology*, 120(12):2008–2039, 2009.
- [21] Michael A Nitsche, Leonardo G Cohen, Eric M Wassermann, Alberto Priori, Nicolas Lang, Andrea Antal, Walter Paulus, Friedhelm Hummel, Paulo S Boggio, Felipe Fregni, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3):206–223, 2008.
- [22] Michael R Best, Gail A Gemberling, and Paul E Johnson. Disrupting the conditioned stimulus preexposure effect in flavor-aversion learning: Effects of interoceptive distractor manipulations. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 5(4):321, 1979.
- [23] RITA Guttman, STEPHEN Lewis, and JOHN Rinzel. Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for a neuroneoscillator. *The Journal of physiology*, 305(1):377–395, 1980.