

اثر تحریک مغز بر فعالیت نوسانی شبکه های مغز

*سعید تقی

استاد راهنما: علیرضا ولیزاده †

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

۱۳۹۹ ۵ دی

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 محاکمی وجود دارند که اختلال در الگوی نوسانات مغزی، نه تنها یک نشانه بلکه دلیل بوجود آمدن ناهنجاری‌های شناختی و عصبی است. بنابر این شواهد، بازنویل الگوی نوسانی مغز سالم در درمان‌های مختلف موجب بهبود نشانه‌های بیماری می‌شود و تحقق 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 روش‌های درمانی است که همزمان با درمان دارویی و 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	درمان
۷	تحریک مغز
۸	تحریک عمیق مغز
۹	مدلسازی نوسانات عصبی در شبکه های نورونی
۱۰	مدل کوراموتو به عنوان یک مدل جمعیتی ساده
۱۱	تابع پاسخ فاز
۱۲	نتایج
۱۳	تضعیف وابسته به فاز نوسانات غیر عادی در سیستم عصبی

۱ مقدمه

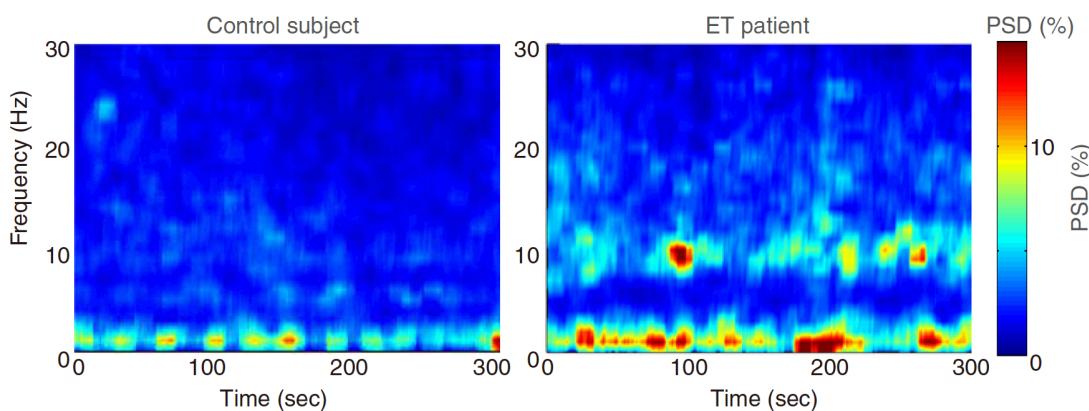
فرآیندهای همگام سازی در سیستم عصبی نقش مهمی دارند؛ به عنوان مثال، در زمینه پردازش اطلاعات و کنترل حرکتی. با این حال، همگامی بیش از حد طبیعی و کمتر از حد طبیعی باعث بروز اختلال در الگوی فعالیت نوسانی نواحی مختلف مغز می شود و عملکرد مغز را به شدت مختل می کند و مشخصه بسیاری از بیماری ها و اختلالات عصبی می باشد. اختلالات عصبی متعددی، مانند پارکینسون، لرزش اساسی^۱، وزوز گوش^۲ و صرع با همگامی قوی و غیر عادی فعالیت نورون ها مشخص می شوند. کاهش نوسانات همگام غیر عادی در این بیماران با بهبود علائم بیماری همراه است [۱]. برای نمونه، 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 عادی به دور از همگامی کامل آتش می کنند. کاهش نوسانات همگام در فرکانس های باند بتا (از ۸ تا ۳۵ هرتز) به کمک داروهای دوپامینرژیک 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 فرکانس ها در نظر گرفته شده است منجر به و خامت بالینی قابل توجهی در علائم پارکینسون و عملکردهای حرکتی در انسان های بیمار و جوندگان پارکینسونی می شود [۴-۹]. در اختلال وزوز گوش نیز الگوهای غیر طبیعی افزایش فعالیت عصبی

¹Essential Tremor (ET)

²Tinnitus

³Basal ganglia

⁴Subthalamic nucleus (STN)



شکل ۱: مقایسه تحلیل فرکانسی نوسانات مغزی بیمار مبتلا به لرزش اساسی و نمونه کنترل

همگام در بیماران انسانی و مدل های جانوری مشاهده شده است [۱۰-۱۳]. به طور خاص، ریتم های عصبی پاتولوژیک بالا و مداوم در باند دلتا (۱/۵ تا ۴ هرتز) همچنین در فرکانس های 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 [۱۰، ۱۱، ۱۴]. علاوه بر این، یک ارتباط مثبت بین هنجارسازی این فعالیت های نورونی و کاهش شدت وزوز گوش وجود دارد [۱۰-۱۴]. در شکل ۱ نیز می توان افزایش توان نوسانات مغزی یک بیمار مبتلا به لرزش اساسی را در محدوده فرکانسی ۱۰ هرتز مشاهده کرد. روی هم رفته، همگامی غیر عادی فعالیت نورون ها می تواند به طور قابل توجهی فرآیندهای عصبی و عملکردهای مغزی را مختل کند و به عنوان یک هدف برای درمان های جدید بکار می رود.

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 قسمت های مشخصی از مغز اعمال می شود. درمان بیماری های 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 مکانیزم های اثر تحریک عمیق مغز با فرکانس بالا کاملاً شناخته نشده اند؛ مهمترین گزینه های نحوه اثر گذاری آن مکانیزم مسدود کردن^۹ و همچنین شکل پذیری دستگاه عصبی می باشد [۱۵].

استفاده از مدل های محاسباتی برای شبیه سازی سلول های عصبی ناحیه ای از مغز و همچنین شبیه سازی برهمکش بین مناطق مغزی مختلف امکان گسترش افق مراقبت های بالینی برای بیماری ها مختلف ایجاد می کند. برای مثال، اکثر تحریک های عمیق از رهیافت حلقه باز^{۱۱} استفاده می کنند که در آن تحریک با پارامتر های ثابت اعمال می شود. تأثیر متغیر های کلیدی مانند منطقه هدف برای اعمال تحریک و شکل موج تحریک به طور دقیق شناخته نشده اند. مدل های محاسباتی و شبیه سازی مدارهای مغزی می تواند در پیدا و بهینه کردن پارامتر های

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

⁶Chronic and phantom pain

⁷درد فانتوم دردی است که در فقدان یک عضو از بدن در کم شود. فقدان عضو می تواند در نتیجه قطع عضو یا فقدان مادرزادی عضو باشد.

⁸Major depression disorder (MDD)

⁹Obsessive-compulsive disorder (OCD)

¹⁰Jamming

¹¹Open-loop

تحریک یاری دهنده باشند. بعلاوه شبیه سازی مدارهای مغزی امکان بررسی نشانگرهای زیستی مختلف را به ما می دهد که به کمک آن می توانیم یک مدل پیش بینی از نحوه پاسخ سیستم عصبی به تحریک های مختلف بسازیم؛ سپس با درک نحوه اثرگذاری تحریک در نواحی مختلف مغز (روی فعالیت تک تک نورون ها و همچنین فعالیت جمعی آن ها) می توانیم روش های حلقه بسته ای^{۱۲} متناسب با هر بیمار طراحی کنیم.

۲ نوسانات عصبی

نوسان عصبی یا امواج مغزی، الگوهای ریتمیک یا تکراری فعالیت عصبی در سیستم عصبی مرکزی می باشند. بافت عصبی می تواند فعالیت های نوسانی را به طرق مختلف بوجود آورد. در یک نورون تنها، نوسانات عصبی ممکن است بخارطه نوسان در پتانسیل غشا یا الگوهای ریتمیک پتانسیل های عمل^{۱۳} باشد. در سطح جمعیت های نورونی، فعالیت هماهنگ تعداد زیادی از نورون ها می تواند به نوسانات ماکروسکوپی منجر شود. فعالیت های نوسانی در گروه های نورونی به طور کلی از ارتباطات باز خورده بین نورون ها ناشی می شود. این ارتباطات منجر به هماهنگ شدن و همگام سازی الگوهای شلیک نورون ها می شود. علاوه بر این، تعامل بین نورون ها می تواند باعث تولید فعالیت نوسانی در فرکانس هایی بیشتر از فرکانس شلیک یک نورون تنها شود. نوسانات مغزی را می توان در نوار مغزی^{۱۴} ثبت و مشاهده کرد.

در طول بیش از ۱۰۰ سال گذشته ثبت نوار مغزی^{۱۵} پیشرفت های 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 در محدوده میکروولت می باشد. در سال ۱۹۲۹ هانس برگر^{۱۷} (نورو لوزیست آلمانی) سیگنال های EEG را با کمک الکترودهای سطحی از سطح جمجمه ثبت نمود. در حال حاضر بسیاری از مبانی علمی ثبت نوار مغزی مراهون تلاش های این محقق آلمانی می باشد [۱۶، ۱۷]. هانس برگر تغییرات الکتریکی حالت های مختلف مانند خواب، بیهوشی، فقدان اکسیژن و برخی بیماری های عصبی نظیر صرع را به جامعه علمی گزارش کرد. او موفق شد پتانسیل های الکتریکی نسبتا کوچکی را ثبت نماید و در طی چهارده سال بسیاری از علوم پایه و کاربردهای الکتروآنسفالوگرافی را پایه ریزی کند. در سال ۱۹۳۴ آدریان و ماسووس با انتشار مقاله ای ضمن تایید یافته های برگر، نوسانات مغزی منظمی را در فرکانس ۱۰ تا ۱۲ هرتز شناسایی و آن را به عنوان ریتم آلفا معرفی کردند [۱۶-۱۸]. الگوی امواج مغزی معمولاً به صورت سینوسی هستند. معمولاً امواج از یک قله تا قله بعدی اندازه گیری می شوند و به طور نرمال بین ۰/۵ تا ۱۰۰ میکروولت می باشند؛ همچنین از نظر بزرگی ۱۰۰ برابر کوچک تر از امواج قلبی هستند. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد فعالیت نوسانی نقش مهمی در تنظیم عملکرد مغز دارد. پدیده های ریتمیک به طور معمول در هنگام درک، حرکت، وظایف شناختی و در عملکردهای مختلف دیگر مشاهده می شوند؛ همچنین در طیف گسترده ای از بیماری ها نقش دارند. سیگنال های EEG شامل باندهای متفاوت فرکانسی هستند که هر یک با حالات فیزیکی و شناختی مختلفی مرتبط می باشند. فرکانس امواج مختلف در شکل ۲ آمده است؛ دلتا (۵-۸ هرتز)، تتا (۸-۱۳ هرتز)، آلفا (۱۳-۳۰ هرتز)، بتا (۳۰-۵۰ هرتز) و گاما (۵۰-۴۰ هرتز). برای ارزیابی توان در باندهای فرکانسی مختلف می توان به روش های مختلف طیف سیگنال EEG را آنالیز کرد.

¹²Closed-loop

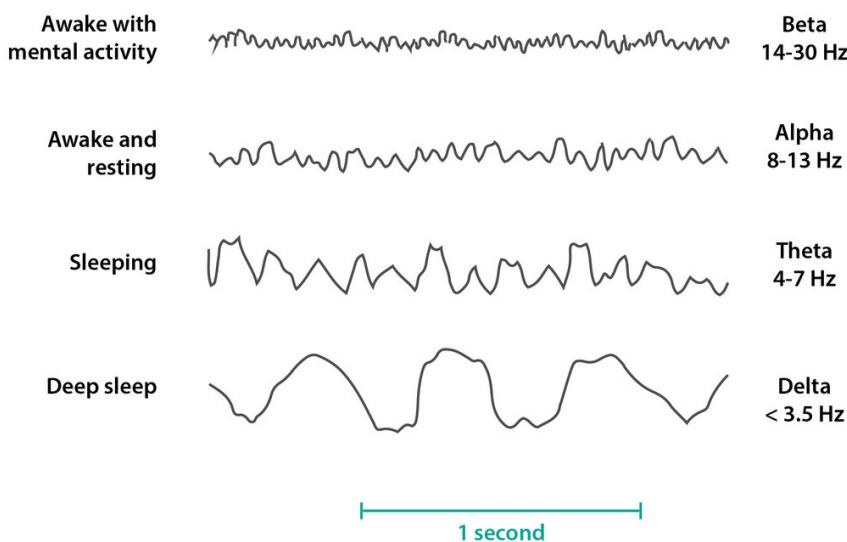
¹³Action Potential

¹⁴Electroencephalogram

¹⁵Electroencephalography (EEG)

¹⁶Richard Caton

¹⁷Hans Berger



شکل ۲: امواج مغزی یا سیگنال های EEG شامل باندهای متفاوت فرکانسی هستند که هر یک مرتبط با حالات فیزیکی و شناختی مختلف می باشند.

الکتروآنسفالوگرافی به حالات مختلف مغز (حالات استرس، هوشیاری، استراحت و خواب) حساس می باشد. در حالت بیداری عادی با چشم باز امواج بتا غالب می باشند؛ و در حالت استراحت یا خواب آلودگی امواج آلفا افزایش می یابد و در زمان خواب توان فعالیت نوسانی در باندهای فرکانس کمتر افزایش می یابد. الگوی امواج مغزی منحصر به فرد هستند و در برخی موارد ممکن است بتوان بر اساس فعالیت های مغزی خاص، آنها را تشخیص داد.

۳ ریتم های بهم ریخته در بیماری ها

۱۰.۳ پارکینسون

بیماری پارکینسون ، که با لرزش ، سفتی و کندی حرکت مشخص می شود ، 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. مکانیسم هایی که باعث از بین رفتن سلولهای دوپامینزیک و منجر به بروز نشانه های حرکتی بیماری پارکینسون می شود هنوز به طور کامل مشخص نشده است. مجموعه ای از شواهد در حال رشد، نوسانات عصبی غیر طبیعی درون و بین نواحی مختلف مغز در بیماران پارکینسونی نشان می دهد. روش های درمانی مانند استفاده از داروهای دوپامینزیک و تحریک عمقی مغز که این الگوهای نوسانی عصبی غیر طبیعی را مختل می کند، باعث بهبود علائم در بیماران عالمت می شود.

مطالعه فعالیت نورونی هم در انسان و هم در مدل های 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 همگامی غیر طبیعی در خروجی بیزل گنگلیا می شود [۹،۵،۴،۲] .

¹⁸Substantia nigra

۲.۳ صرع

صرع رایج ترین اختلال مغزی جدی با شیوع تقریباً کمتر از ۱ درصد کل جمعیت عمومی است. صرع دربرگیرنده حمله های برگشت پذیر است که در آن ها فعالیت مغزی با تشدید شدن یا همزمانی گستردگی فعالیت های نورون های قشری^{۱۹} مختل می شود. حمله ها همیشه در نتیجه همزمانی و تشدید نابهنجار و فعالیت ناگهانی یک یا چند توده از نورون های قشری رخ می دهد. این فعالیت نابهنجار معمولاً به روش ثبت موج نمای الکتریکی 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، اما گروه کوچکی از این بیماران ممکن است به روش درمانی دیگر، مانند جراحی یا تحریک مغز نیاز داشته باشند. تحریک عصبی واگ^{۲۱} یک تکنیک برای درمان صرع است و یکی از اقدامات نیمه تهاجمی در کنترل تشنج ها می باشد که در طولانی مدت موجب بهبود کنترل تشنج ها می گردد. با این روش درمانی تشنج ها کمتر و کوتاه تر می شود و نیاز به درمان دارویی کاهش می یابد و در برخی موارد تشنج بیماران بطور کامل از بین می رود.

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، و درمان های فیزیکی.

درمان های رفتاری تلاشی برای آموزش تنظیم کارکرد درست مغز توسط خود مغز می باشد، برای مثال روشی مثل نوروفیدبک^{۲۲}. 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 دسته بندی های متفاوتی نیز دارد. برای مثال، از نظر جنس محرك استفاده شده می توان تحریک الکتریکی، تحریک مغناطیسی، تحریک اپتیکی، و تحریک مکانیکی - صوتی را نام برد.

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^{۲۳} و تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجمه ای^{۲۴} که کاربرد بیشتری نسبت

¹⁹cortical neurons

²⁰EEG

²¹Vagus Nerve Stimulation (VNS)

²²باز 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

²³Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

²⁴Transcranial 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 ۳ 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 سازو کار 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 سازو کار 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.

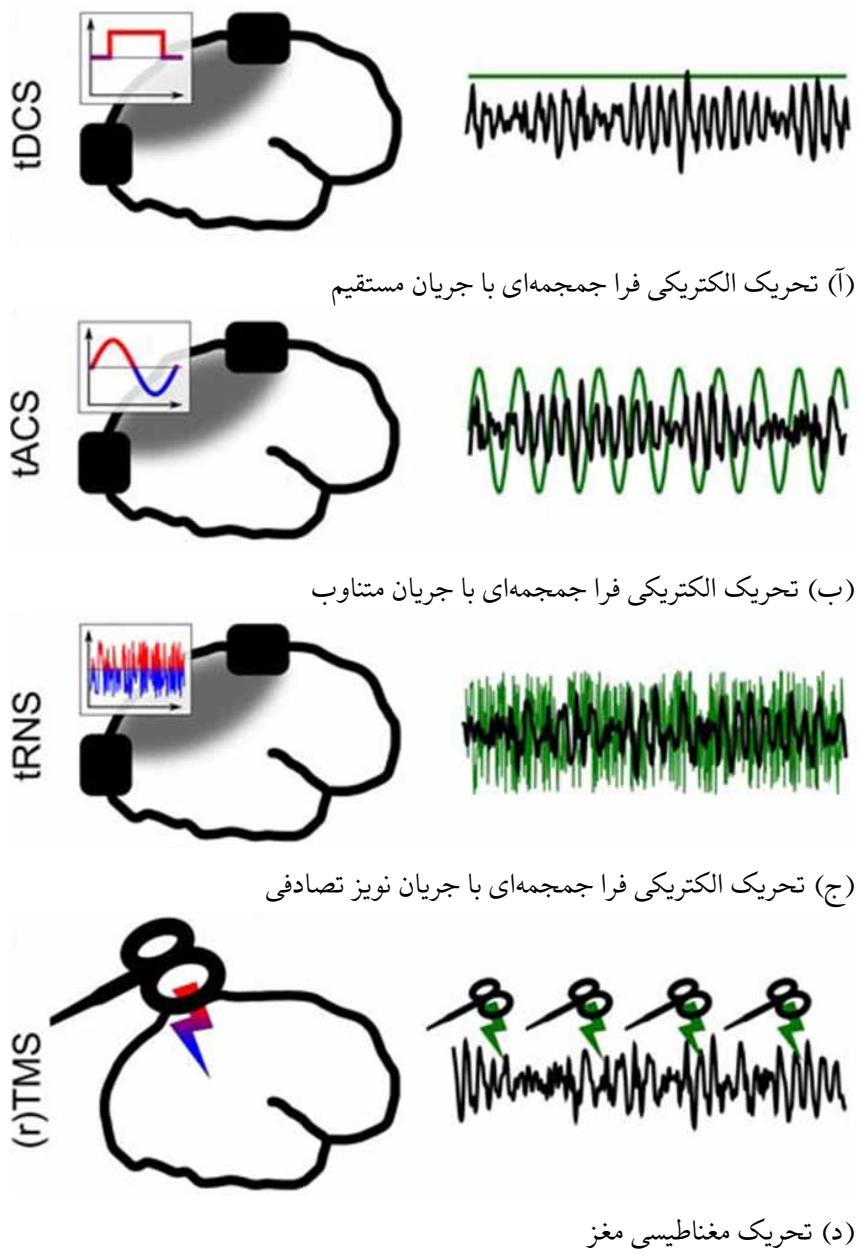
زمینه تحریک غیرتهاجمی مغز در ۳۰ سال گذشته و به ویژه در ۱۵ سال گذشته به طور قابل توجهی توسعه یافته است. مقاله اصلی از بارکر و همکاران [۱۹] نشان داد که می توان جریان تحریکی را به روش نسبتاً بدون درد با استفاده از تحریک مغناطیسی فرا جمجمه ای (TMS) به سیستم عصبی مرکزی اعمال کرد. این اتفاق انگیزه فراوانی برای توسعه در این زمینه ایجاد کرد. پس از این گزارش مهم، دانشمندان و پزشکان 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 پیشینی 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، rTMS یا شکل تکراری آن، با اثرات بالینی قابل توجهی در شرایط اعصاب و روان همراه است [۲۰]. در سال ۲۰۰۹ ، این روش توسط سازمان غذا و داروی آمریکا²⁵ به عنوان درمانی برای افسردگی مقاوم²⁶ 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 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) بپردازنند [۲۱]. مطالعات اولیه از این گروه ها نشان داد که با توجه به ثابت بودن جهت جریان، جریان های الکتریکی ضعیف نیز می توانند تغییرات قابل توجهی در تحریک پذیری قشر 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 تکنیک های مختلف تحریک غیرتهاجمی مغز استفاده می شود. با همه این اوصاف، صرف نظر از تعداد قابل توجه مطالعات انجام شده در مورد تحریک غیر تهاجمی مغز، هنوز این پرسش وجود دارد که آیا تأثیر بالینی این روش ها معنی دار است؟

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 (۶۵-۹۵ سانتی متر مربع) و جریان تقریباً ۹ میلی آمپر استفاده می شود. از این روش به عنوان یک راه حل درمانی برای درمان مشکلات عصب شناختی (مانند پارکینسون، سکته مغزی و آزالیم) و مشکلات روان پزشکی (مانند افسردگی،

²⁵US Food and Drug Administration (FDA)

²⁶Refractory depression



شکل ۳: 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.

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 انواع مختلف 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 نوروون 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 انتبهای از خوشی های نورونی تشکیل شده است که به طرز پیچیده ای به هم متصل شده اند. این خوشی ها با استفاده از اتصالات ساختاری یک یا دو طرفه، گروه ها یا حلقه های را تشکیل می دهند. در برخی از اختلالات عصبی به عنوان مثال در بیماری پارکینسون، برخی از این خوشی های نورونی فعالیت نوسانی غیرعادی و ناهنجار دارند. یکی از راه های درمان این بیماری ها تحریک عمیق مغز^{۲۷} است. به مدت 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. در این رهیافت، الکترودهایی با دقت میلی متر درون مغز، درون یک خوشی 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.

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 و تاکنون مشخص نیست که چگونه این نوع تحریک، فعالیت نورونی ریتمیک که باعث ایجاد لرزش در بیماران پارکینسونی می شود را سرکوب می کند؛ به همین دلیل معتقدیم که درک صحیح نظری از رفتار دینامیکی خوشی های نورونی در پاسخ به تحریک می تواند به بهبود تکنیک های تحریک کمک کند. تحریک عمیق مغز نوعی روش درمانی (جراحی) در پژوهشی 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 مولد پالس 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 عبید^{۲۹} به کار گرفته شد. سیستم تحریک عمیق مغز سه بخش دارد که درون بدن نصب می شوند:

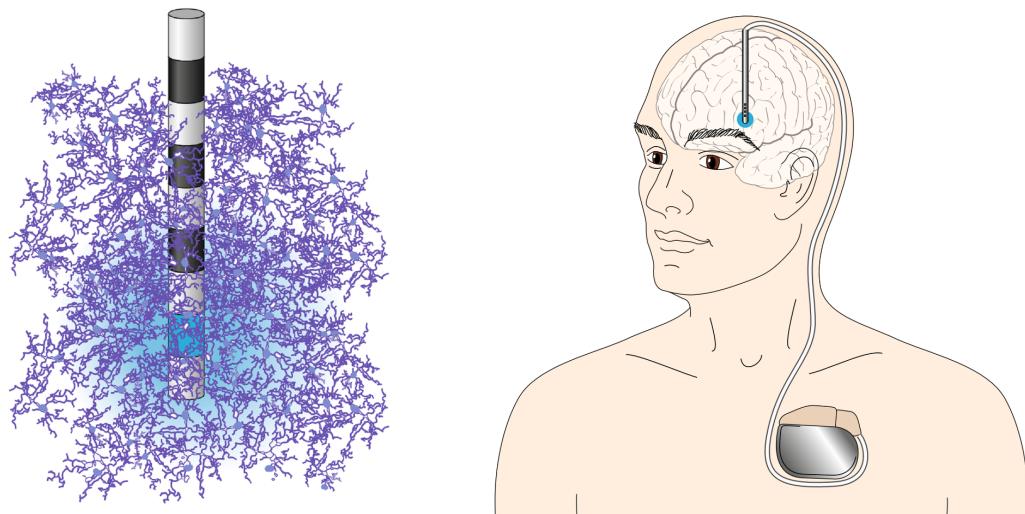
- تحریک کننده عصبی یا مولد پالس: دستگاهی ضربان ساز و قابل برنامه ریزی است که با باتری کار می کند و باعث تولید پالس های الکتریکی می شود. این دستگاه زیر پوست قفسه سینه یا شکم قرار می گیرد (شکل آ۴).

²⁷Deep brain Stimulation (DBS)

²⁸Pulse Generator

²⁹Alim-Louis Benabid

- سیم های انتقال جریان: سیم هادی 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 ۴آ).
- لید: یک سیم با تعدادی الکترود در نوک آن است که پالس های الکتریکی را به بافت مغزی منتقل می کند. الکترودها درون مغز قرار می گیرند و از یک سوراخ کوچک در جمجمه به سیم ها متصل شده اند (شکل ۴ ب).



(آ) الکترودها و تولید کننده های پالس به طور دائمی (ب) الکترودهای تحریک عمیق مغز سنتی از چهار کاشته می شوند. بسته به نوع علائم ، می توان الکترودها نقطه تماس (استوانه های سیاه) تشکیل شده است، که را در یک یا هر دو نیمکره مغز کاشت. الکترود (های) معمولاً از یکی از این نقاط تماس برای تحریک استفاده کاشته شده در مغز به دستگاه ضربان ساز کاشته شده در می شود. متداول ترین هدف جراحی برای درمان بیماری پارکینسون، هسته زیر تalamus است که تقریباً حاوی ۲۵۰۰۰۰ نورون که با رنگ آبی به تصویر کشیده شده و در واقع بسیار متراکم تر از چیزی است در تصویر می بینید.

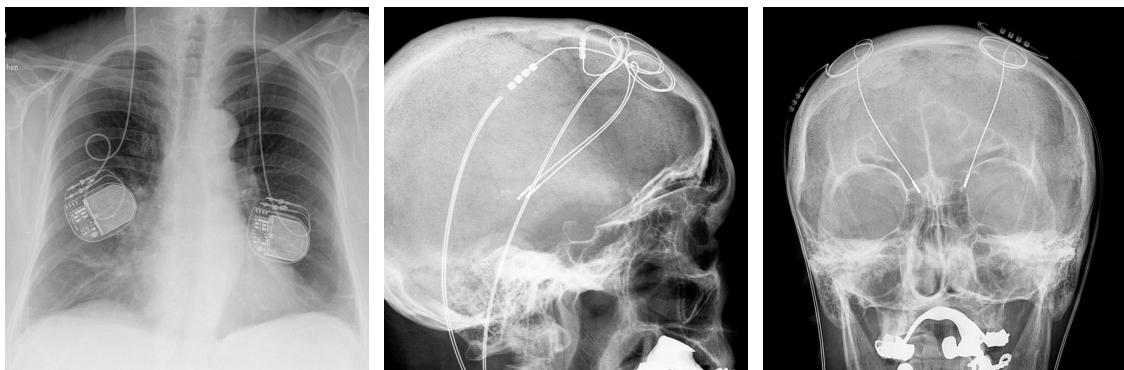
شکل ۴: طرحی از تحریک عمیق مغزی

در شکل ۴ طرحی از تحریک عمیق مغزی و اجزا مختلف آن می بینید و در شکل ۵ تصویر رادیولوژی از الکترودها و نوسان سازی به کمک جراحی در مغز و بدن بیمار قرار داده شده اند.

۶ مدل سازی نوسانات عصبی در شبکه های نورونی

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 درک بهتر ما از برهمکنش نوسانگرها و واکنش یک نوسانگر به اختلالات خارجی شده است. برای مثال، اثر تحریک ضربان دار^{۳۰} روی یک نوسانگر منفرد با جزئیات بررسی شده است. از آنجا که می توان نورون ها را به عنوان یک نوسانگر مدل سازی کرد؛ دانش این حوزه

³⁰Pulsatile stimulus



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

شکل ۵: تصویر رادیولوژی سر و قفسه سینه فردی بعد از کاشت الکترودهای تحریک عمیق مغز.

برای مطالعه واکنش یک نورون منفرد به تحریک‌های الکتریکی ضربان‌دار دارای اهمیت بسیاری است. بست^{۳۱} به صورت نظری پاسخ فاز^{۳۲} 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 ضربان‌دار مشخص می‌شود را بررسی کرد. یکی از مواردی که او پیش بینی کرد این بود که توسط یک محرك الکتریکی به موقع، با شدت و مدت زمان مناسب می‌توان شلیک تکراری یک آکسون را متوقف کرد. این پیش‌بینی‌ها به صورت آزمایشگاهی توسط گاتمن، لوییز و رینزل تایید شدند [۲۳].

تعداد زیادی آزمایش روی حیوانات انجام شد که به وضوح نشان می‌دهد که همگامی فعالیت عصبی نوسانی مکانیزمی اساسی برای ترکیب اطلاعات مرتبط درون نواحی مغز و همچنین بین نواحی مختلف است؛ و پیش از این نیز اشاره گردید که همگامی نورون‌ها نقش مهمی در شرایط پاتولوژیک بازی می‌کند؛ برای مثال در دوره‌های لرزش یا حمله‌های صرعی. به همین علت و برای مطالعه این موارد رفتار جمعیت‌های نورونی در کانون توجه قرار گرفت.

تحریک در مورد فرآیندهای تنظیمی و همگام‌سازی از اهمیت زیادی برخوردار است. مغز بطور دائم در معرض سیل اطلاعات دریافتی قرار دارد. به طور مداوم ورودی‌های حسی بی‌شماری باید به سرعت ارزیابی شوند تا اینکه رفتار بتواند با تغییرات محیطی سازگار باشد. برای بررسی پردازش اطلاعات حسی مغز، محرك‌های مختلفی مانند صدا و نور اعمال می‌شوند و فعالیت مغزی برانگیخته شده توسط EEG یا MEG ثبت می‌شود. به این ترتیب نقش مناطق مختلف مغز در پردازش اطلاعات حسی به طور دقیق مورد مطالعه قرار خواهد گرفت؛ و همچنین تغییرات مشخصه پاسخ مغز به تحریک‌های حسی راهنمایی تشخیصی ارزشمندی هستند. علاوه بر این، امروزه نمی‌توان 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 می‌کند و تغییرات حاصل از فعالیت مغز و رفتار مربوطه را مشاهده می‌کند. معاینات و آزمایش‌های از این نوع در آزمایشات روی حیوانات و در بیماران هنگام جراحی مغز و اعصاب انجام می‌شود. علاوه بر این، در عصب‌شناسی تحریک برای اهداف تشخیصی و همچنین درمانی اعمال می‌شوند.

برای کاربردهای درمانی، طراحی یک تکنیک تحریک برای از بین بردن همگامی غیر عادی که با وجود

³¹Best

³²phase resetting

عارض جانبی کم تا حد ممکن موثر باشد، یک چالش بزرگ است. تحقیقات نظری در مورد رفتارهای تجمعی خودبخودی در مجموعه‌ای 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 نوسانگرهای وجود دارد.

دانش مربوط به تحریک فعالیت‌های همگام نورونی به طور عمده بر پایه نتایج آزمایشگاهی و مشاهدات کلینیکی است. بر این اساس، می‌توان انتظار داشت که درک نظری عمیق‌تری از پدیده‌های دینامیکی مربوطه ممکن است هم مطالعه عملکرد مغز و هم تکنیک‌های تحریک درمانی را بهبود بخشد. به عنوان مثال، درک پاسخ‌های گذار مشخصه^{۳۳} یک جمعیت نورونی به اختلالات خارجی، ممکن است سرنخ‌های بسیار مهمی برای بررسی چگونگی واکنش و انطباق سیستم عصبی مرکزی با شرایط خارجی‌ای که به سرعت در حال تغییر هستند، در اختیار ما قرار دهد.

بر این اساس، این پژوهش سه هدف اصلی دارد: ۱ - بررسی فرآیند‌های همگام سازی و ناهمگام سازی ناشی از تحریک در سیستم‌های نورونی؛ ۲ - رسیدن به یک چارچوب نظری برای تفسیر رفتار دینامیکی ناشی از تحریک جمعیت‌های نورونی؛ ۳ - ارایه مبانی نظری برای بهبود و طراحی تکنیک‌های تحریک برای درمان بیماری‌های مختلف.

۱.۶ مدل کوراموتو به عنوان یک مدل جمعیتی ساده

مدل کوراموتو از نوسانگرهای فاز یکی از مدل‌های انتزاعی و اساسی مورد استفاده برای بررسی نوسانات عصبی و همگام‌سازی است. داده‌های نوسانی که ما با آن درگیر هستیم ناشی از فعالیت الکتریکی همبسته جمعیت‌های عصبی است. به منظور توصیف چنین سیستم‌هایی، ما از یک مدل نوسانگر جفت شده استفاده می‌کنیم که تحول زمانی مجموعه‌ای از N نوسانگر توسط معادلات کوراموتو مشخص می‌شود.

$$\frac{d\theta_l}{dt} = \omega_l + \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_l) \quad (1)$$

جمله اول، ω_l فرکانس طبیعی نوسانگر l است. جمله دوم توصیف کننده برهمکنش بین نوسانگرهای مختلف است که k ضریب جفت شدگی می‌باشد و قدرت جفت شدگی بین هر جفت نوسانگر و در نتیجه تمایل نوسانگرهای برای همگامی را کنترل می‌کند.

پارامتر نظم برای مجموعه‌ای از نوسانگرها به صورت زیر تعریف می‌شود

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

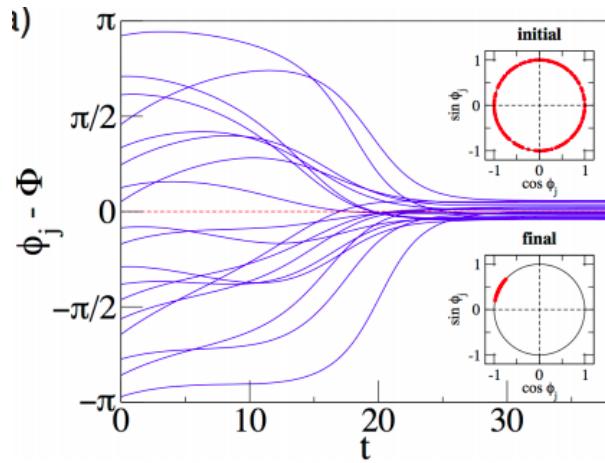
کاملاً واضح است که r یک عدد مختلط است و می‌توان آن را به صورت

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

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 می‌توان پارامتر نظم را به صورت زیر بازنویسی کرد

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

³³characteristic transient responses



شکل ۶: تحول زمانی فاز نوسانگرهای کوراموتو. در این شبیه‌سازی از ۱۰۰ نوسانگر استفاده شده است که فقط تحول زمانی فازهای ۱۸ عدد از نوسانگرها نمایش داده شده است. فرکانس ذاتی نوسانگرها به صورت تصادفی از توزیع نرمال ($\mu = 1/10$ و $\sigma = 1/10$) و فاز اولیه نوسانگرها نیز به صورت تصادفی از توزیع یکنواخت در بازه $(0, 2\pi]$ انتخاب شده است. برای انتگرال‌گیری از روش اویلر با گام $dt \approx 0.01$ استفاده کرده‌ایم. واضح است که بعد از گذشت زمان همگامی نوسانگرها بیشتر شده است.

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

$$\frac{d\theta_l}{dt} = \omega_l + k\rho \sin(\psi - \theta_l) \quad (5)$$

با نوشتен معادلات به این شکل، واضح است که هر نوسانگر تمایل دارد به سمت فاز جمعیت، ψ ، حرکت کند (شکل ۶) و این تمایل توسط ضریب جفت شدگی، k ، کنترل می‌شود.

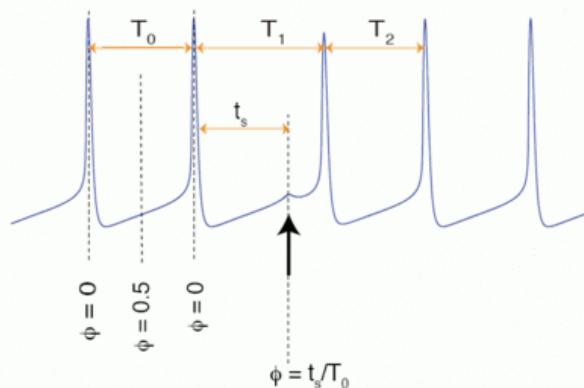
۲.۶ تابع پاسخ فاز

با اعمال اختلال به یک نوسانگر و اندازه‌گیری اثر آن روی طول دوره نوسان می‌توان نمودار پاسخ فاز^{۳۴} نوسانگر را بدست آورد. با توجه به شکل ۷ پاسخ فاز نوسانگر را به صورت زیر تعریف می‌کنند:

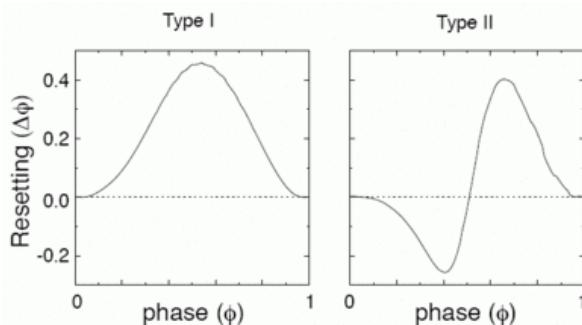
$$\Delta\phi = (T_0 - T_1)/T. \quad (6)$$

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. نمودار پاسخ فاز این دو دسته در شکل ۸ نشان داده شده است.

³⁴Phase Response Curve (PRC)



شکل ۷: با اعمال اختلال به یک نوسانگر و اندازهگیری اثر آن روی طول دوره نوسان می‌توان نمودار پاسخ فاز نوسانگر را بدست آورد.



شکل ۸: 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.

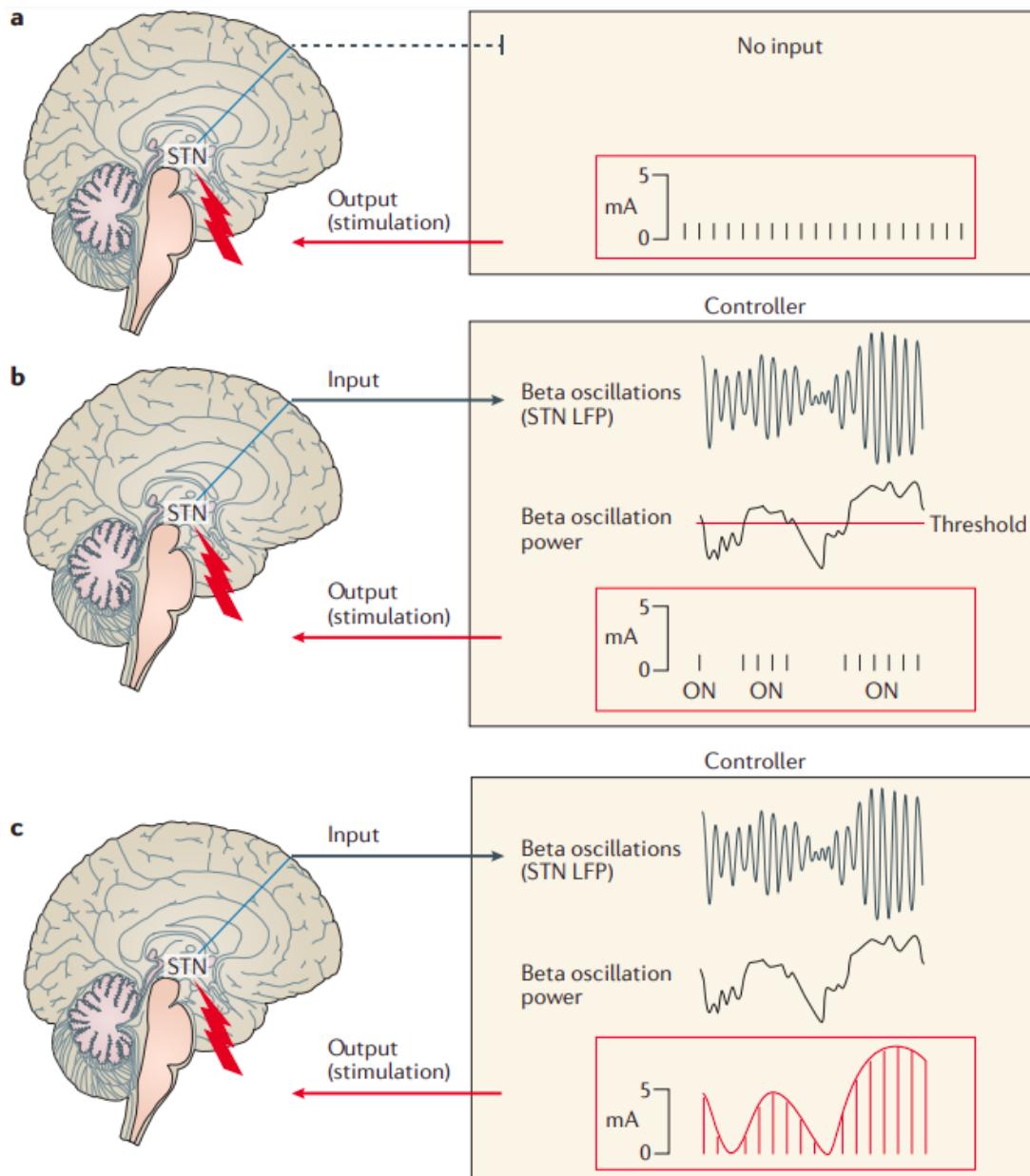
۷ نتایج

۱.۷ تضعیف وابسته به فاز نوسانات غیر عادی در سیستم عصبی

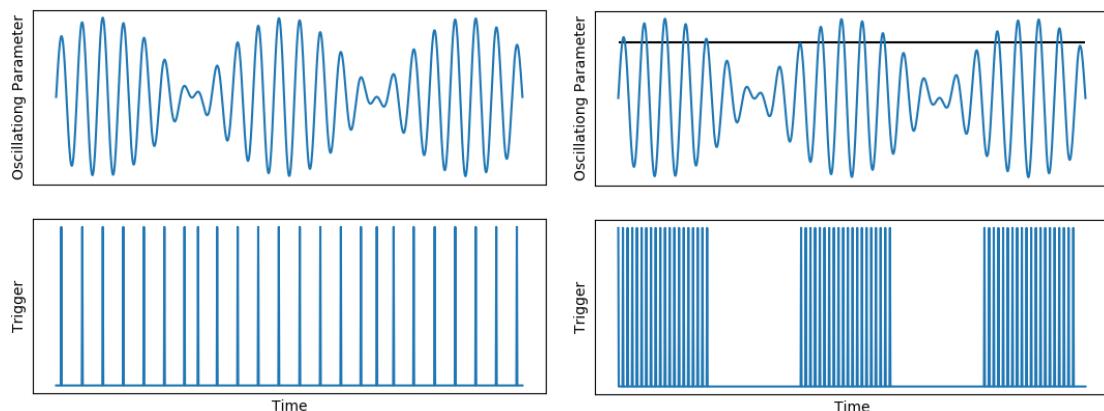
همان‌طور که تا کنون اشاره شد بیماری‌های مختلفی هستند که با افزایش غیر طبیعی نوسانات مغزی همراه هستند. یکی از راه‌های درمانی برای مقابله با این شرایط استفاده از تحریک عمیق مغز می‌باشد. تحریک عمیق مغز به وسیله الکترودهایی که درون بافت مغز قرار می‌گیرند، اعمال می‌شود.

پس از کاشت الکترود، برای تضعیف نشانه‌های پاتولوژیک و ایجاد اثرات جانبی کمتر باید پارامترهای تحریک نظری فرکانس تحریک و شکل موج تحریک تنظیم شوند. به کمک مدل‌های محاسباتی می‌توان پارامترهای بهینه تحریک عمیق مغز را تخمین زد. در طول سال‌های گذشته پروتکل‌های مختلفی برای نحوه اعمال تحریک‌ها ارایه شده است که برخی از آن‌ها در شکل ۹ نمایش داده شده‌اند.

پروتکل‌هایی که در آن‌ها پارامترهای تحریک ثابت باشند تحریک عمیق مغز حلقه-باز نامیده می‌شوند. از منظر فرکانسی، تحریک عمیق مغز حلقه-باز دو دسته دارد. اگر فرکانس اعمال تحریک از ۱۰۰ هرتز کمتر باشد، فرآیند تحریک در دسته تحریک عمیق مغز فرکانس پایین جای می‌گیرد و اگر فرکانس تحریک بیشتر از ۱۰۰ هرتز باشد فرآیند تحریک در دسته تحریک عمیق مغز با فرکانس بالا قرار می‌گیرد. اگر تحریک عمیق مغز با پارامترهای غیر ثابت، واکنشی و براساس فعالیت در حال وقوع در مغز اعمال شود، تحریک عمیق مغز حلقه-بسته نامیده



شکل ۹: 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. در شکل میانی، بر اساس پایش و نظارت تنها یک پارامتر از سیگنال ورودی (در اینجا توان سیگنال ورودی)، خروجی دستگاه نوسانساز را تعیین می کند. در پروتکل نشان داده شده در شکل میانی، تنها در صورتی که توان امواج بتا از آستانه مشخصی بیشتر شود، تحریک هایی با دامنه و فرکانس ثابت به مغز اعمال می شود. اما در شکل پایین بیش از یک مشخصه از سیگنال ورودی روی تعیین نحوه و مشخصات اعمال تحریک اثر می گذارد. مثلا در همین شکل، قدرت تحریک نیز بر اساس قدرت سیگنال ورودی تنظیم می شود.

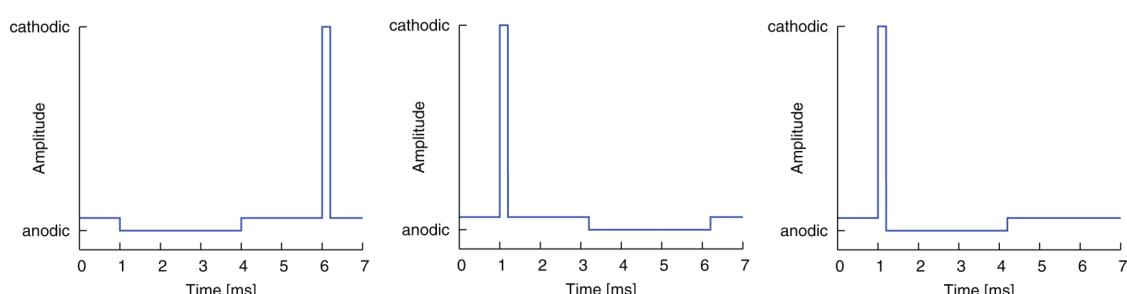


(آ) اعمال تحریک بر اساس دامنه فعالیت نوسانی در حال (ب) اعمال تحریک بر اساس فاز فعالیت نوسانی در حال انجام در مغز.

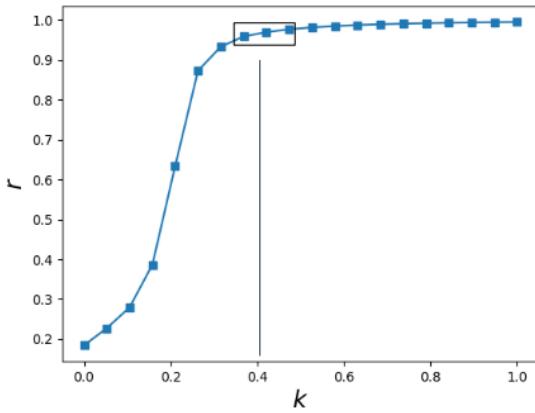
شکل ۱۰: دو پروتکل معروف در رهیافت حلقه-بسته

می شود. تحریک حلقه-بسته را می توان بر اساس پایش و نظارت تعداد متفاوتی از نشانگرهای مختلف اعمال کرد (شکل ۹ و ۱۰). این رهیافت می تواند اثرات جانبی را کاهش داده و اثربخشی درمان را افزایش می دهد. علاوه بر استراتژی کلی تحریک، پارامترهای شکل موج نیز از پارامترهای مهم در تحریک عمیق مغز می باشد. برخی از گروههای پژوهشی به بررسی نحوه اثر و پیدا کردن پارامترهای بهینه شکل موج می پردازند. تعریف دقیق پارامترهای شکل موج در تحریک عمیق مغز می تواند از آسیب دیدن بافت مغز یا الکترود جلوگیری کند، به کنترل بهتر فعالیت عصبی کمک کند و هزینه انرژی را کاهش دهد که باعث افزایش عمر باتری می شود و از این رو از جراحی های جایگزینی دستگاه جلوگیری می شود. در شکل ۱۱ می توانید نمونه هایی از شکل موج های مختلف را مشاهده کنید.

موفقیت تحریک عمیق مغز حلقه-بسته به طراحی استراتژی تحریک بستگی دارد که بر اساس آن نوسانات عصبی تضعیف می شوند. ساختن مدلی ریاضی است که بتواند پاسخ نوسانات عصبی به تحریک در حالت های مختلف مغز را توصیف کند، گامی مهم در راستای طراحی و پیشنهاد استراتژی های بهتر است. ما در بررسی های اولیه، جمعیت نورونی که نوسانات پاتولوژیک تولید می کند را با شبکه ای از نشانگرهای جفت شده مدل سازی کردیم. معادله تحول این نوسانگرها بر اساس مدل کوراموتو نوشته شده است. همچنین تحریک ها در یک لحظه خاص وقتی که فاز سیستم مقدار مشخصی است به اندازه تابع پاسخ فاز هر نوسانگر به آن ها وارد می شود. رفتار



شکل ۱۱: شکل موج های مختلف در تحریک عمیق مغز که بین قسمت های آندیک و کاتدیک تاخیر متفاوتی دارند.



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. انگرال گیری برای ۱۰۰۰ گام زمانی به طول $dt \approx ۰/۱$ به روش اویلر انجام شده است که ۱۰ گامنهایی 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.

وابسته به زمان مدل کوراموتو به صورت عددی در یک شبکه کامل مورد مطالعه قرار گرفته است. ما رفتار ناهمگام شدن را با حل این معادلات روی شبکه کامل بررسی کردیم.

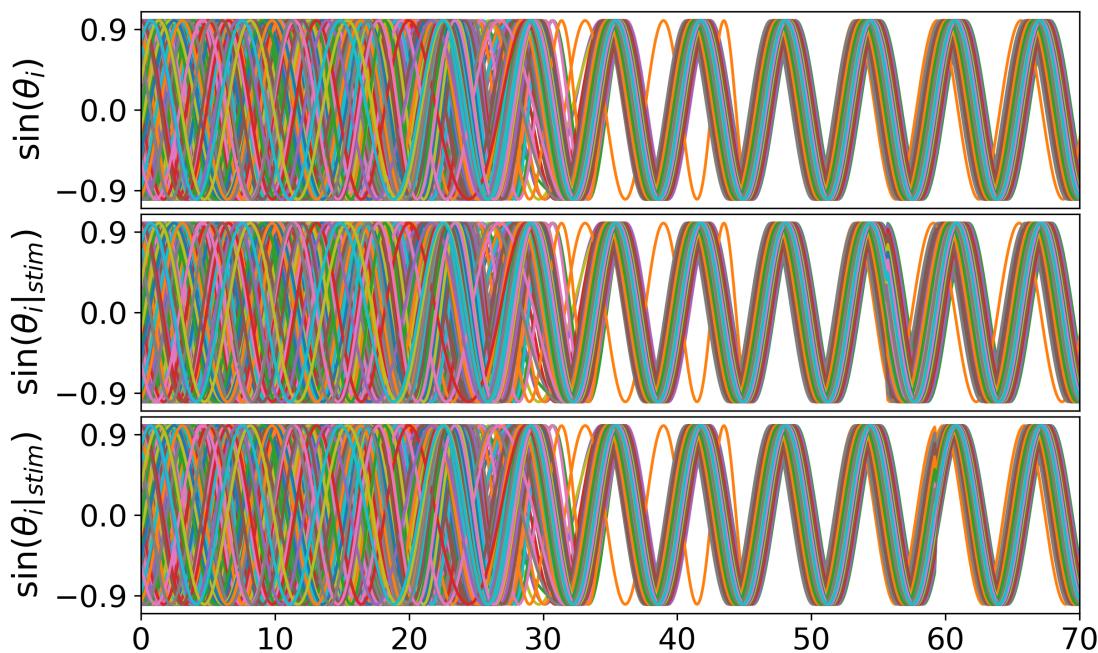
$$\frac{d\theta_l}{dt} = \omega_l + \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_l) + I\delta(t - t_{stim})Z(\theta_l) \quad (7)$$

جمله اول، ω_l فرکانس طبیعی نوسانگر l ام می باشد. جمله دوم توصیف کننده برهمنکش بین نوسانگرها مختلف است که k 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 $(t - t_{stim})^\delta$ در همه زمان ها صفر است به جز در زمانهایی که تحریک اعمال می شود که برابر است با یک. تابع پاسخ فاز یک نوسانگر منفرد نیز $Z(\theta_l)$ است.

همان طور که پیش از این اشاره کردیم، اندازه پارامتر نظم معیاری از همگامی است؛ که مقادیر صفر و یک آن به ترتیب با حالت کاملا ناهمگام و حالت کاملا همگام متناظر هستند. وقتی تحریکی به سیستم وارد نشود، نوسانگرها تمایل به همگامی دارند. تمایل به همگامی توسط ضریب جفت شدگی کنترل می شود؛ به طوری که هرچه ضریب جفت شدگی بزرگتر باشد همگامی سریع تر اتفاق میفتد. با توجه به اینکه ما در نظر داریم تحریک را بر اساس فاز نوسانگرها اعمال کنیم، پس ضریب جفت شدگی را طوری انتخاب می کنیم که نوسانگرها کاملا همگام نشوند. بنابراین، با توجه به شکل ۱۲ مقدار ضریب جفت شدگی $k \approx ۰/۴$ را انتخاب می کنیم. در نهایت، بر اساس معادله تحول ۷ در زمانهای مختلف سیستم را تحریک می کنیم.

در شکل ۱۳ تحول زمانی فازهای نوسانگرها در سه حالت مختلف قابل مشاهده است؛ در شکل بالایی هیچ تحریکی به سیستم وارد نشده است، در شکل میانی تحریک در لحظه $t = ۵۵/۷$ و در نمودار پایینی در لحظه $t = ۵۹/۳$ اعمال شده است.

در شکل های ۱۴ و ۱۵ جزییات بیشتری از اثر تحریک بر فعالیت نوسانگرها مشخص است. همانطور که در

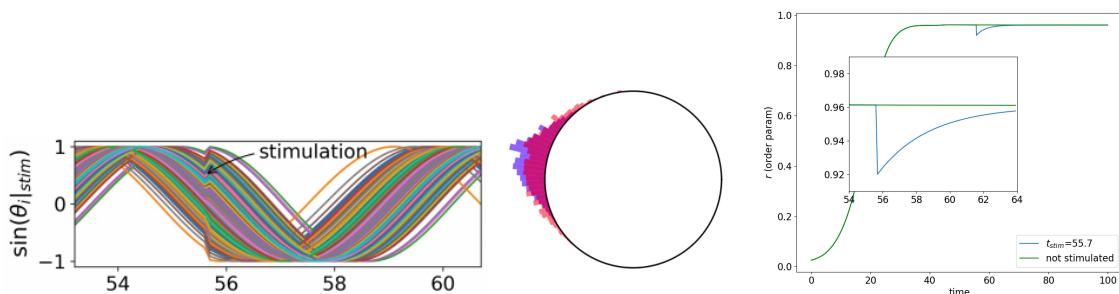


شکل ۱۳: نمودار تحول فاز نوسانگرها در سه حالت مختلف. نمودار بالایی بدون اعمال تحریک. در نمودار میانی تحریک در لحظه $t = 55/7$ و در نمودار پایینی در لحظه $t = 59/3$ اعمال شده است.

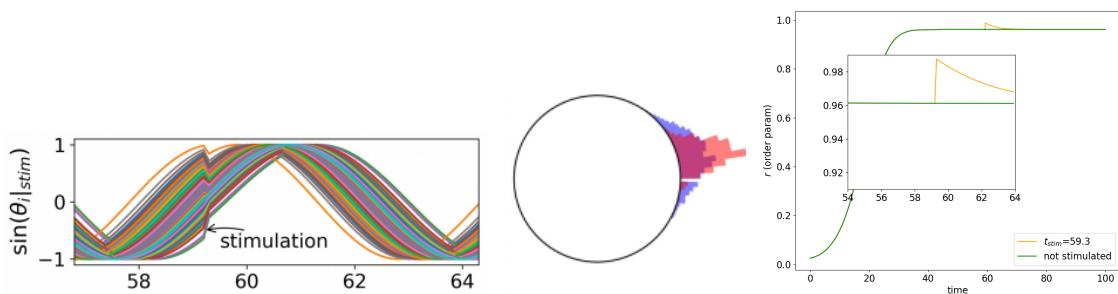
شکل ۱۴ مشاهده می‌کنید، تحریک باعث پخش و ناهمگام شدن فاز نوسانگرها می‌شود؛ که این مسئله بوضوح در نمودار فراوانی فاز نوسانگرها قبل و بعد از اعمال تحریک پدیدار می‌شود. علاوه بر این‌ها در نمودار تحول زمانی پارامتر نظم نیز مشاهده می‌شود که در لحظه اعمال تحریک پارامتر نظم افت پیدا می‌کند اما در ادامه به حالت بدون تحریک میل می‌کند.

در شکل ۱۵ مشاهده می‌بینید تحریک باعث جمع و همگامتر شدن فاز نوسانگرها می‌شود؛ که این مسئله بوضوح در نمودار فراوانی فاز نوسانگرها قبل و بعد از اعمال تحریک قابل مشاهده است. علاوه بر این‌ها در نمودار تحول زمانی پارامتر نظم نیز مشاهده می‌شود که در لحظه اعمال تحریک پارامتر نظم صعود قابل توجهی دارد اما در ادامه به حالت بدون تحریک میل می‌کند.

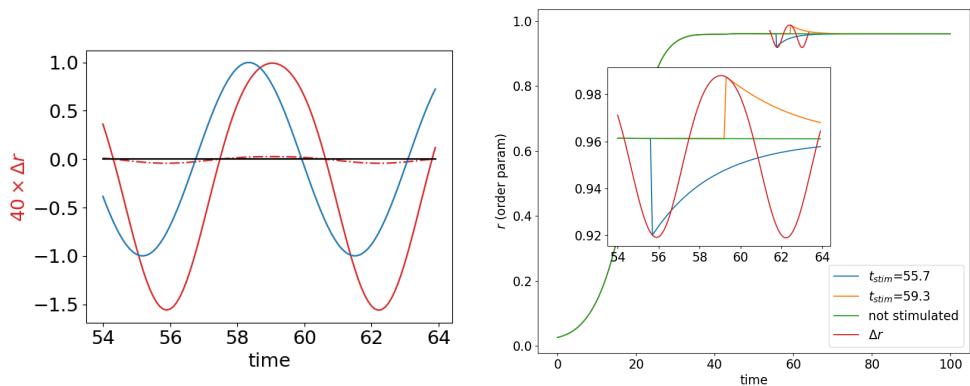
اگر بیشینه تغییرات پارامتر نظم برای هر سیستم تحریک نشده را Δr بنامیم و



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



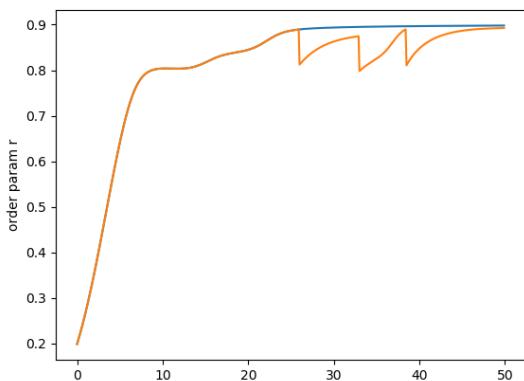
(آ) بیشینه تغییرات پارامتر نظم سیستم تحریک (ب) نمودار بیشینه تغییرات پارامتر نظم بین شده و سیستم تحریک نشده بر حسب زمان اعمال سیستم تحریک شده و تحریک نشده (خط نقطه قرمز) وتابع پاسخ فاز جمعیت (آبی).

شکل ۱۶: نمودار بیشینه تغییرات پارامتر نظم به همراه نمودار پاسخ فاز جمعیت نوسانگرها

نمودار تغییرات آن بر حسب زمان اعمال تحریک را رسم کنیم شکل ۱۶ آرا بدست می‌آوریم.

این مدل سازی‌ها توصیف خوبی از نحوه تغییر نوسانات مغزی بعد از اعمال تحریک ارایه می‌دهند و پیشنهاد می‌کنند که دامنه نوساناتی که نشانه بیماری هستند را می‌توان با اعمال تحریک در فازهای مشخصی از نوسانات، اصلاح کرد. همچنین، این نتایج، نشان می‌دهد که با توجه به منحنی پاسخ فاز نوسانگرها می‌توان بهترین زمان اعمال پالس را برای بیشترین کاهش در دامنه نوسان پیش‌بینی کرد.

بعلاوه با اعمال تحریک‌های پیاپی بر اساس فاز سیستم در دوره‌های مختلف می‌توان پارامتر نظم را کاهش و حالت دینامیکی سیستم را تغییر داد.



شکل ۱۷: 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.

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.