

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 دی ۳

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	نوسانگرها
۱۱	مدلسازی تک نورون
۱۲	مدل های جمعیتی – Mass models
۱۳	مدل کوراموتو به عنوان یک مدل جمعیتی ساده
۱۴	تابع پاسخ فاز
۱۵	نتایج
۱۶	تضعیف وابسته به فاز نوسانات غیر عادی در سیستم عصبی

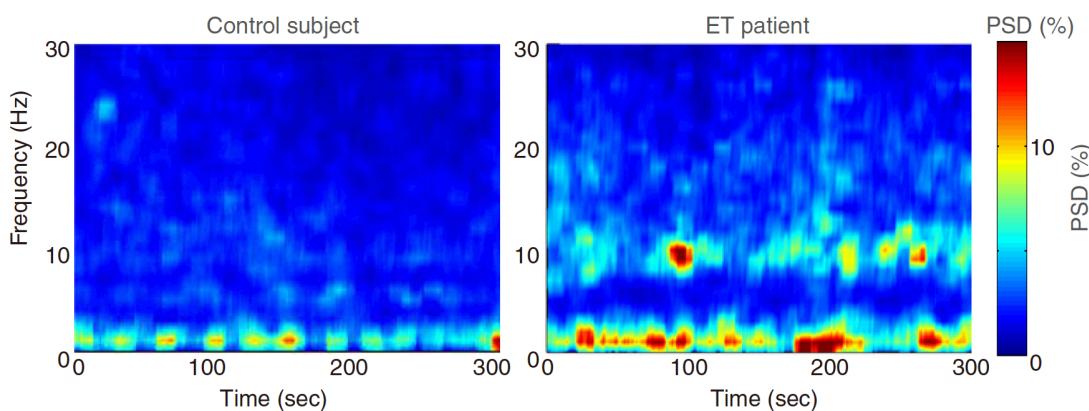
۱ مقدمه

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 غیرعادی فعالیت نورون ها مشخص می شوند. کاهش نوسانات همگام غیرعادی 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 ثابت دارد [۲، ۳]. از طرف دیگر، تحریک هسته ساب

¹Essential Tremor (ET)

²Tinnitus

³Basal ganglia



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

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 [۹–۴]. 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 [۱۰، ۱۱، ۱۴]. علاوه بر این، یک ارتباط مثبت بین هنجارسازی این فعالیت‌های نورونی و کاهش شدت وزوز گوش وجود دارد [۱۰–۱۴]. در شکل ۱ نیز می‌توان 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 نورون‌ها می‌تواند به طور قابل توجهی فرآیندهای عصبی و عملکردهای مغزی را مختل 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؛ مهمنتین 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.

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

برای مثال، اکثر تحریک‌های عمقی مغز از رهیافت حلقه‌باز^{۱۱} 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. مدل‌های محاسباتی و شبیه‌سازی مدارهای مغزی می‌تواند در پیدا و بهینه کردن پارامترهای تحریک یاری دهنده باشند. علاوه 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^{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 می‌باشند. بافت عصبی می‌تواند فعالیت‌های نوسانی را به طرق مختلف بوجود آورد. در یک نورون تنها، نوسانات عصبی ممکن است بخارط نوسان در پتانسیل غشا یا الگوهای ریتمیک پتانسیل‌های عمل^{۱۳} باشد. در سطح جمعیت‌های نورونی، فعالیت هماهنگ تعداد زیادی از نورون‌ها می‌تواند به نوسانات ماکروسکوپی منجر شود. فعالیت‌های نوسانی در گروه‌های نورونی به‌طور کلی از ارتباطات بازخورده 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. نوسانات مغزی را می‌توان در نوار مغزی^{۱۴} ثبت و مشاهده کرد.

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 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 مراهون تلاش‌های این محقق آلمانی می‌باشد [۱۷، ۱۶]. هانس برگر تغییرات الکتریکی حالت‌های مختلف مانند خواب، بیهوشی، فقدان اکسیژن و برخی بیماری‌های عصبی نظری 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 معرفی 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؛ همچنین 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

¹¹Open-loop

¹²Closed-loop

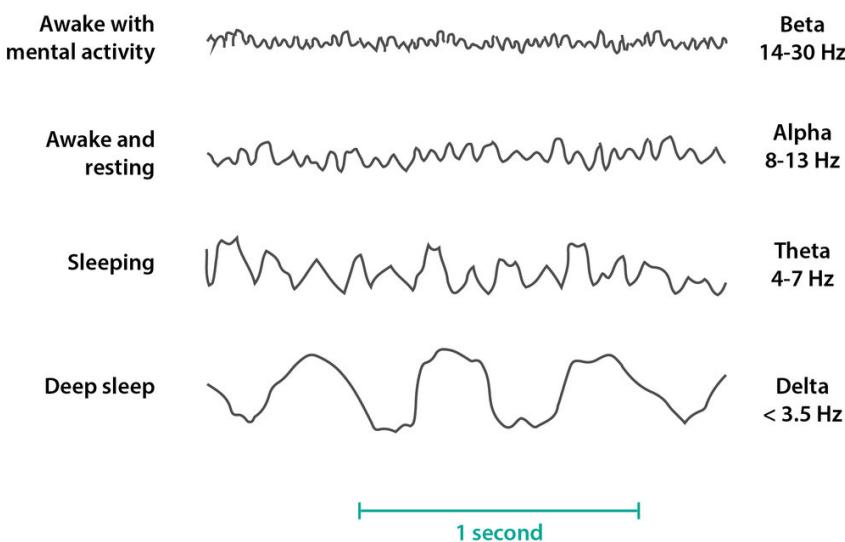
¹³Action Potential

¹⁴Electroencephalogram

¹⁵Electroencephalography (EEG)

¹⁶Richard Caton

¹⁷Hans Berger



شکل ۲: امواج مغزی یا سیگنال‌های EEG شامل باندهای متفاوت فرکانسی هستند که هر یک مرتبط با حالات فیزیکی و شناختی مختلف می‌باشند.

از بیماری‌ها نقش دارند. سیگنال‌های EEG شامل باندهای متفاوت فرکانسی هستند که هر یک با حالات فیزیکی و شناختی مختلف مرتبط می‌باشند. فرکانس امواج مختلف در شکل ۲ آمده است؛ دلتا ($0.4 - 5$ هرتز)، تتا ($4 - 8$ هرتز)، آلفا ($8 - 13$ هرتز)، بتا ($13 - 30$ هرتز) و گاما ($30 - 50$ هرتز). برای ارزیابی توان در باندهای فرکانسی مختلف می‌توان به روش‌های مختلف طیف سیگنال EEG را آنالیز کرد.

الکتروآنسفالوگرافی به حالات مختلف مغز (حالات استرس، هوشیاری، استراحت و خواب) حساس می‌باشد. در حالت بیداری عادی 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 به فرد هستند و در برخی موارد ممکن است بتوان بر اساس فعالیت‌های مغزی خاص، آنها را تشخیص داد.

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 دوپامینرژیک در جسم سیاه^{۱۸} و سایر مناطق مغز است. مکانیسم‌هایی که باعث از بین رفتن سلولهای دوپامینرژیک 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 دوپامینرژیک و تحریک عمقی مغز که این الگوهای نوسانی عصبی غیرطبیعی را مختل می‌کند، باعث بهبود علائم در بیماران علامت می‌شود.

¹⁸Substantia nigra

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] .

۲.۳ صرع

صرع رایج ترین اختلال مغزی جدی با شیوع تقریباً کمتر از ۱ درصد کل جمعیت عمومی است. صرع در برگیرنده حمله های برگشت پذیر است که در آن ها فعالیت مغزی با تشديد شدن یا همزمانی گسترده فعالیت های نورون های قشری ^{۱۹} مختل می شود. حمله ها همیشه در نتیجه همزمانی و تشديد 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.

¹⁹cortical neurons

²⁰EEG

²¹Vagus Nerve Stimulation (VNS)

^{۲۲} بازخورد عصبی یا نوروفیدبک در اصل، نوعی بیوفیدبک است که با استفاده از ثبت امواج الکتریکی مغز و دادن بازخورد به فرد تلاش می کند که نوعی خودتنظیمی را به فرد آموزش دهد

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 فراجمجمه‌ای^{۲۳} و تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجمه‌ای^{۲۴} که کاربرد بیشتری نسبت 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 فراجمجمه‌ای 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 کارایی آن تقریباً ناشناخته است و عمدتاً پروتکل های موجود با روش سعی و خطاب وجود آمده و توسعه یافته‌اند. 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 فراجمجمه‌ای (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 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 پیش‌بینی 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، rTMS، با اثرات بالینی قابل توجهی در شرایط اعصاب و روان همراه است [۲۰]. در سال ۲۰۰۹، این روش توسط سازمان غذا و داروی آمریکا^{۲۵} به عنوان درمانی برای افسردگی مقاوم^{۲۶} تأیید شد. پس از علاقه شدید اولیه به TMS، دانشمندان این حوزه شروع به بررسی این موضوع کردند که آیا جریان های زیاد (مانند جریان های 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 فراجمجمه‌ای (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 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؟

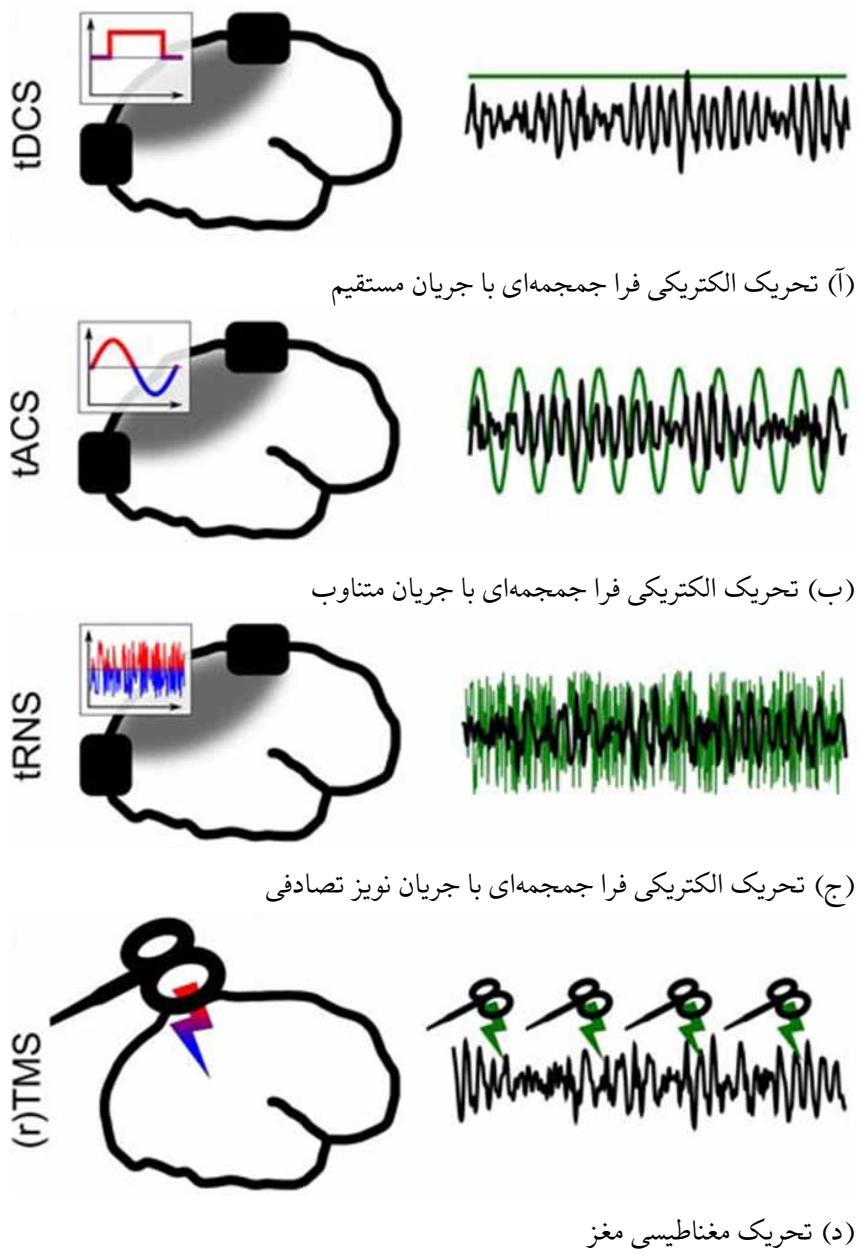
تحریک الکتریکی روی یک فیبر عصبی می تواند باعث تولید پتانسیل عمل شود. در این حالت، ولتاژ و یا جریان تحریک باید از آستانه ولتاژ تحریک غشای سلول، بزرگ تر باشد (تحریک بالای آستانه‌ای). یک رویکرد دیگر آن است که ولتاژ غشا سلول عصبی به گونه ای تغییر داده شود که بدون بوجود آمدن پتانسیل عمل، آستانه

²³Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

²⁴Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

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.

تحریک شوندگی تغییر کند (تحریک زیر آستانه‌ای) که به این وسیله امکان افزایش یا کاهش تحریک پذیری سلول فراهم می‌شود.

تحریک الکتریکی جریان مستقیم فرآجمجمه‌ای، یک تحریک غیرتهاجمی و زیر آستانه‌ای با هدف ایجاد شرایط مناسب برای تغییر تحریک پذیری عصبی است که در آن معمولاً از دو الکترود صفحه‌ای بزرگ (۶۵–۹۵ سانتی متر مربع) و جریان تقریباً ۹ میلی آمپر استفاده می‌شود. 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، اختلالات خواب و زوال عقل) استفاده می‌شود. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده است که این روش می‌تواند موجب ارتقای عملکردهای شناختی مغز مانند توجه، تصمیم گیری، یادگیری، حافظه و شکل‌پذیری سیناپسی در انسان و حیوان شود.

شناخت ساز و کار انگذاری انواع مختلف تحریک‌های مغز از این لحاظ حائز اهمیت است که به طراحی پروتکل و سیستم مناسب جهت دست‌یابی به اثر مطلوب از تحریک مغز کمک می‌کند. رویکرد مدل‌سازی که در بسیاری از تحقیقات از آن استفاده شده است می‌تواند در شناخت این ساز و کار موثر باشد. مدل‌سازی فیزیولوژیکی با تجمع شواهد نوروفیزیولوژیک مختلف قادر به شبیه‌سازی عملکرد نورومن‌ها 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 مقیاس‌های زمانی مختلف) محدود شده‌اند را برطرف می‌کند.

۱.۵ تحریک عمیق مغز

مغز از انبوهی از خوش‌های نورونی تشکیل شده است که به طرز پیچیده‌ای به هم متصل شده‌اند. این خوش‌های با استفاده از اتصالات ساختاری دو طرفه یا یک طرفه، گروه‌ها یا حلقه‌هایی را تشکیل می‌دهند.

در برخی از اختلالات عصبی به عنوان مثال در بیماری پارکینسون، درون حلقه‌های خاصی خوش‌های نورونی فعالیت ریتمیک غیرعادی و ناهنجار دارند. برای درمان چنین بیماری‌هایی، الکترودهایی با دقت میلی‌متر درون مغز، درون یک خوش‌های عصبی خاص کاشته می‌شوند. این الکترودها برای سرکوب و تضعیف فعالیت نورونی پاتولوژیک بوسیله تحریک با فرکانس بالا استفاده می‌شوند. چنین درمانی امروزه برای بیمارانی که از بیماری پارکینسون پیشرفت‌هه رنج می‌برند و دیگر از درمان‌های دارویی نفعی نمی‌برند استفاده می‌شود.

تاکنون مشخص نیست که چگونه این نوع تحریک فعالیت نورونی ریتمیک که باعث ایجاد لرزش در بیماران پارکینسونی می‌شود را سرکوب می‌کند. بر این اساس درک صحیح نظری از رفتار دینامیکی خوش‌های نورونی ناشی از تحریک می‌تواند به بهبود تکنیک‌های تحریک کمک کند.

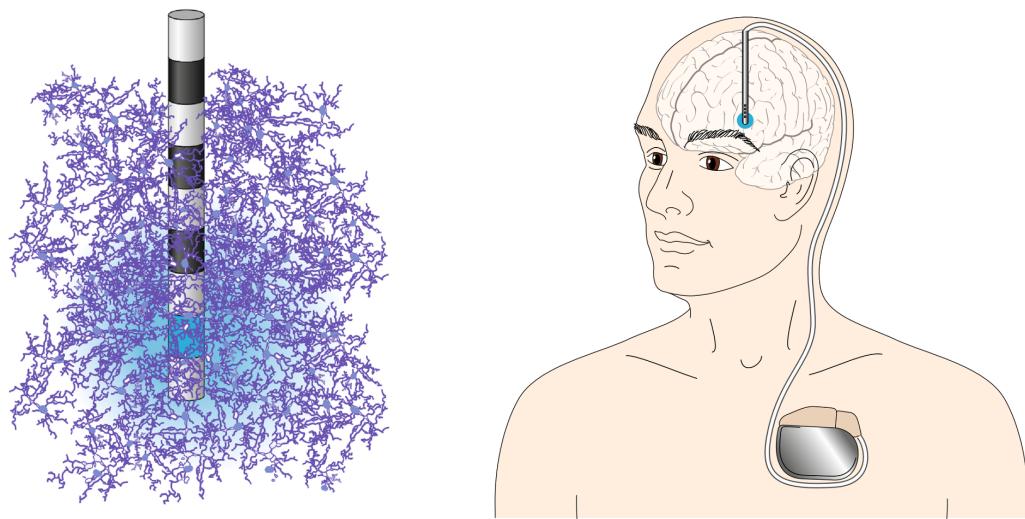
تحریک عمیق^{۲۷} نوعی روش درمانی (جراحی) در پزشکی است که در طی آن الکترودهایی در داخل مغز بیمار قرار داده می‌شوند. این الکترودها پس از کاشته شدن در مغز به یک دستگاه مولد پالس الکتریکی^{۲۸} متصل می‌شوند. پالس الکتریکی تولید شده توسط دستگاه پالس ژنراتور از طریق الکترودهای کاشته شده در مغز به بافت‌های عمیق مغز انتقال یافته و از این طریق اثر درمانی خود را اعمال می‌نماید. 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 می‌شوند:

- تحریک‌کننده عصبی: دستگاهی ضربان ساز و قابل برنامه ریزی است که با باتری کار می‌کند و باعث تولید

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

پالس های الکتریکی می شود. این دستگاه زیر پوست قفسه سینه یا شکم قرار می گیرد (شکل ۴ آ).

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

³⁰Substantia nigra

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

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 جزیات بررسی شده است. از آنجا که می توان نورون ها را به عنوان یک نوسانگر مدلسازی کرد؛ این داشن 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 محرک 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 مکانیزم 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 پیشرفتۀ رنج می برند و به درمان های دارویی پاسخ نمی دهند.

دانش مربوط به تحریک فعالیت های همگام نورونی به طور عمده 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

³¹Pulsatile stimulus

³²Best

³³phase resetting

³⁴characteristic transient responses

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 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 گستردگی 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 خوش 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 گستردگی 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 ورودی 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 درگیر 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 برهمنکش بین نوسانگرهای 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 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.

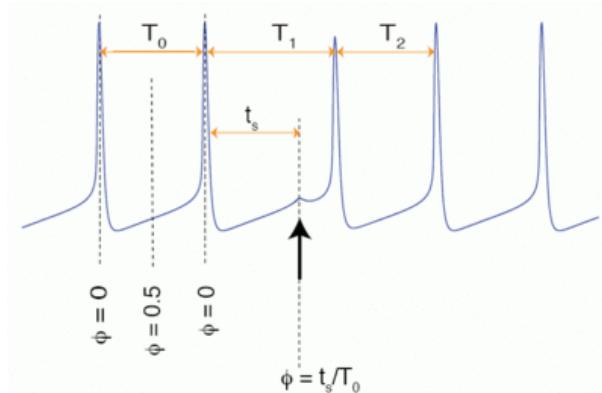
۵.۶ تابع پاسخ فاز

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 ۵ پاسخ فاز نوسانگر را به صورت زیر تعریف می کنند:

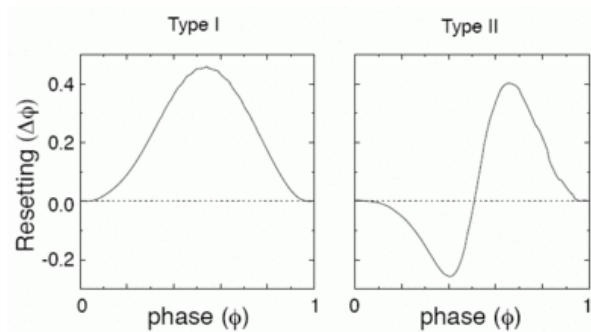
$$\Delta\phi = (T_+ - T_-)/T. \quad (6)$$

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

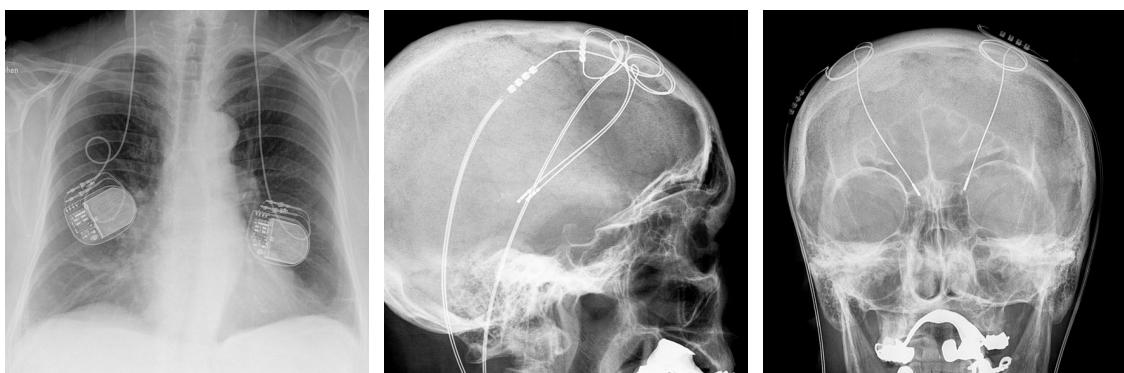


شکل ۶: نورون ها بر اساس تابع پاسخ فاز به دو دسته تقسیم می شوند. در نوع اول، با وارد کردن اختلال در هر لحظه‌ای فاز جلو می‌افتد؛ اما در نوع دوم، بر اساس لحظه اعمال اختلال فاز ممکن است جلو یا عقب بیفتد.

۷ نتایج

۱.۷ تضعیف وابسته به فاز نوسانات غیر عادی در سیستم عصبی

همان طور که تا کنون اشاره شد بیماری های مختلفی هستند که با افزایش غیر طبیعی نوسانات مغزی همراه هستند. یکی از راه های درمانی برای مقابله با این شرایط استفاده از تحریک عمیق مغز می باشد. تحریک عمیق مغز به وسیله الکترودهایی که درون بافت مغز قرار می گیرند، اعمال می شود. همان طور که در شکل ۷ پیداست، این الکترودها به کمک جراحی درون قسمت مشخصی از بافت مغز (منطقه هدف) کاشته می شوند.



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

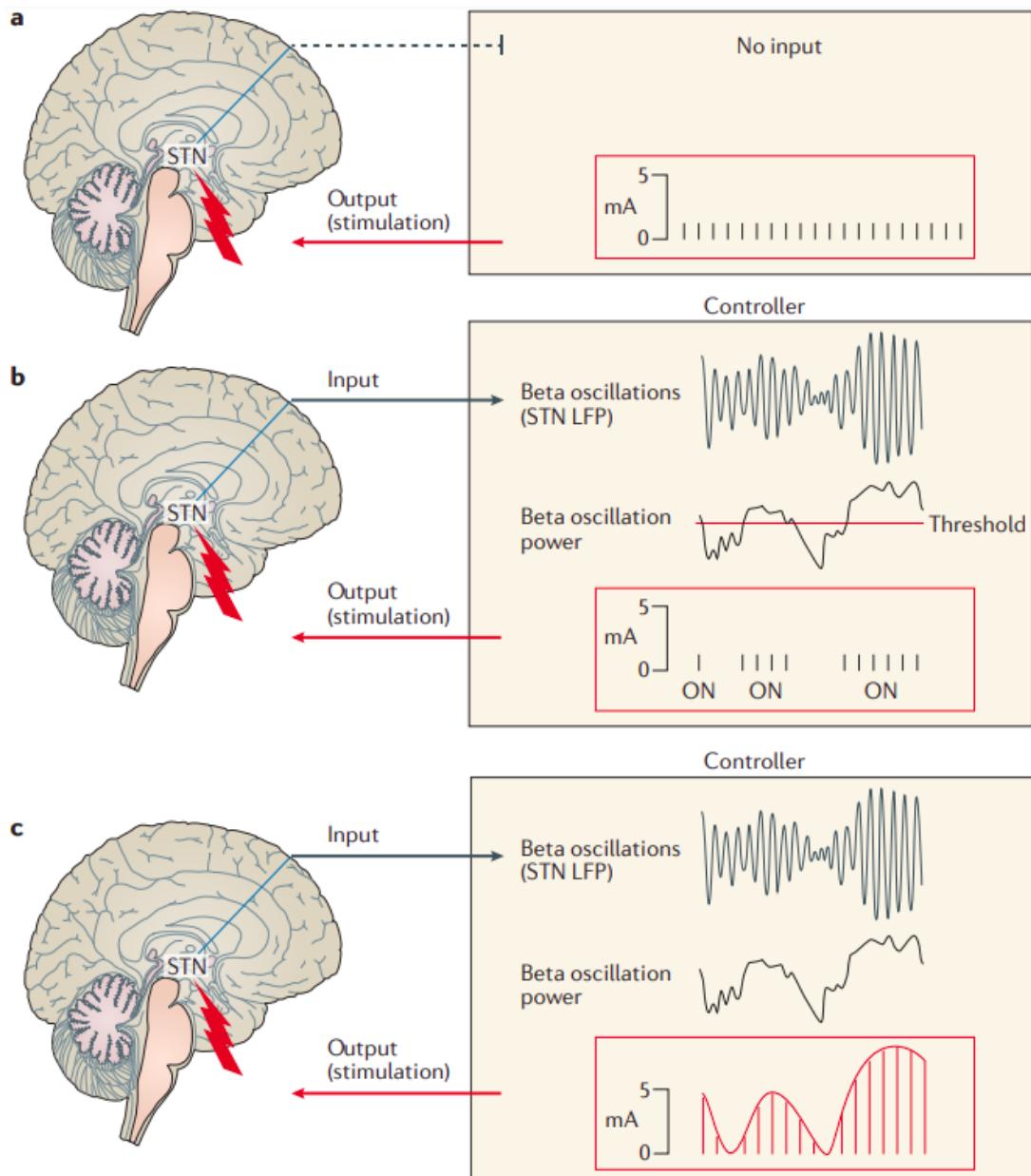
شکل ۷: تصویر رادیولوژی سر و قفسه سینه فردی بعد از کاشت الکترودهای تحریک عمیق مغز.

پس از کاشت الکترود، برای تضعیف نشانه های پاتولوژیک و ایجاد اثرات جانبی کمتر باید پارامترهای تحریک نظیر فرکانس تحریک و شکل موج تحریک تنظیم شوند. به کمک مدل های محاسباتی می توان پارامترهای بهینه تحریک عمیق مغز را تخمین زد. در طول سال های گذشته پروتکل های مختلفی برای نحوه اعمال تحریک ها ارایه شده است که برخی از آنها در شکل ۸ نمایش داده شده اند.

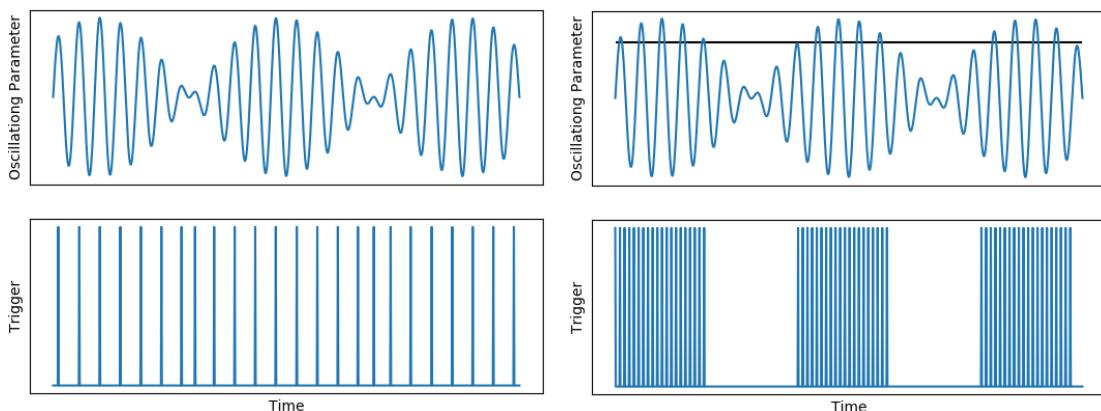
پروتکل هایی که در آنها پارامترهای تحریک ثابت باشند تحریک عمیق مغز حلقه - باز نامیده می شوند. از منظر فرکانسی، تحریک عمیق مغز حلقه - باز دو دسته دارد. اگر فرکانس اعمال تحریک از 100 هرتز کمتر باشد، فرایند تحریک در دسته تحریک عمیق مغز فرکانس پایین جای می گیرد و اگر فرکانس تحریک بیشتر از 100 هرتز باشد، باشد فرآیند تحریک در دسته تحریک عمیق مغز با فرکانس بالا قرار می گیرد. 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 می شود. تحریک حلقه - بسته را می توان بر اساس پایش و نظارت تعداد متفاوتی از نشانگرهای مختلف اعمال کرد. این رهیافت می تواند اثرات جانبی را کاهش داده و اثربخشی درمان را افزایش می دهد.

پارامترهای شکل موج از پارامترهای مهم در تحریک عمیق مغز می باشد. برخی از گروه های پژوهشی به بررسی نحوه اثر و پیدا کردن پارامترهای بهینه شکل موج می پردازنند. تعریف دقیق پارامترهای شکل موج در تحریک عمیق مغز می تواند از آسیب دیدن بافت مغز یا الکترود جلوگیری کند، فعالیت عصبی را افزایش داده 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 ۱۰ 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. یک گام مهم در این راستا، ساختن مدلی ریاضی است که بتواند پاسخ نوسانات



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. 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.

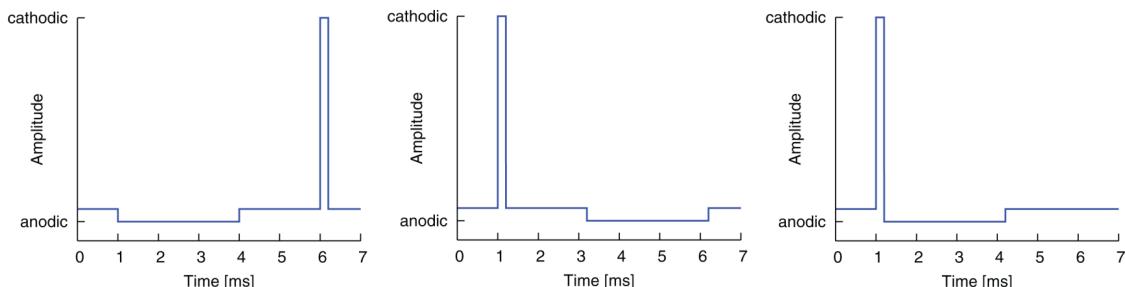
شکل ۹: دو پروتکل معروف در رهیافت حلقه-بسته

عصی به تحریک در حالت های مختلف مغز را توصیف کند. ما در بررسی های اولیه جمعیت نورونی که نوسانات پاتولوژیک تولید می کند را با شبکه ای از نوسانگرهای جفت شده مدل سازی کردیم. معادله تحول این نوسانگرهای بر اساس مدل کوراموتون 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 آنها وارد می شود.

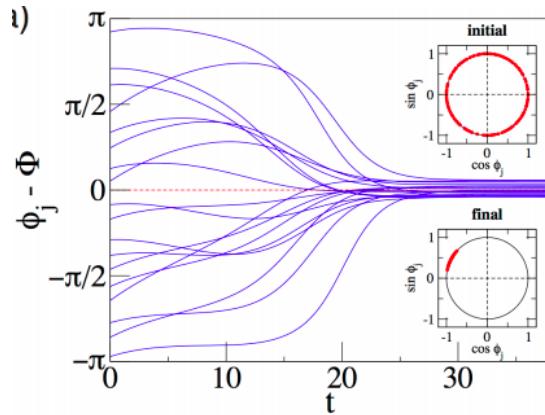
$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i) + I\delta(t - t_{stim})Z(\theta_i) \quad (7)$$

جمله اول، ω فرکانس طبیعی نوسانگر i می باشد. جمله دوم توصیف کننده برهمنکش بین نوسانگرهای مختلف است که k ضریب جفت شدگی می باشد و قدرت جفت شدگی بین هر جفت نوسانگر و در نتیجه تمایل نوسانگرهای 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.

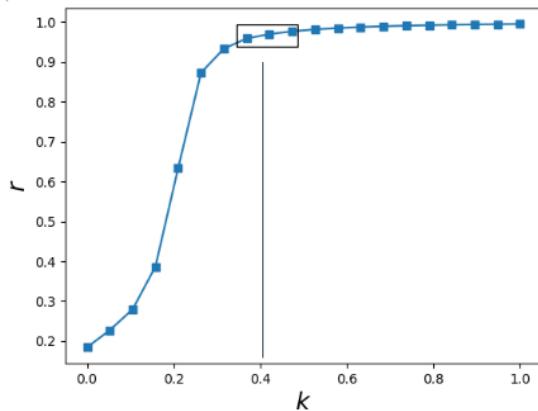
اندازه پارامتر نظم معیاری از همگامی است؛ که مقادیر صفر و یک آن به ترتیب با حالت کاملاً ناهمگام و حالت کاملاً همگام متضاد هستند. وقتی تحریکی به سیستم وارد نشود، نوسانگرهای تمایل به همگامی دارند. تمایل به همگامی توسط ضریب جفت شدگی کنترل می شود؛ به طوری که هر چه ضریب جفت شدگی بزرگتر



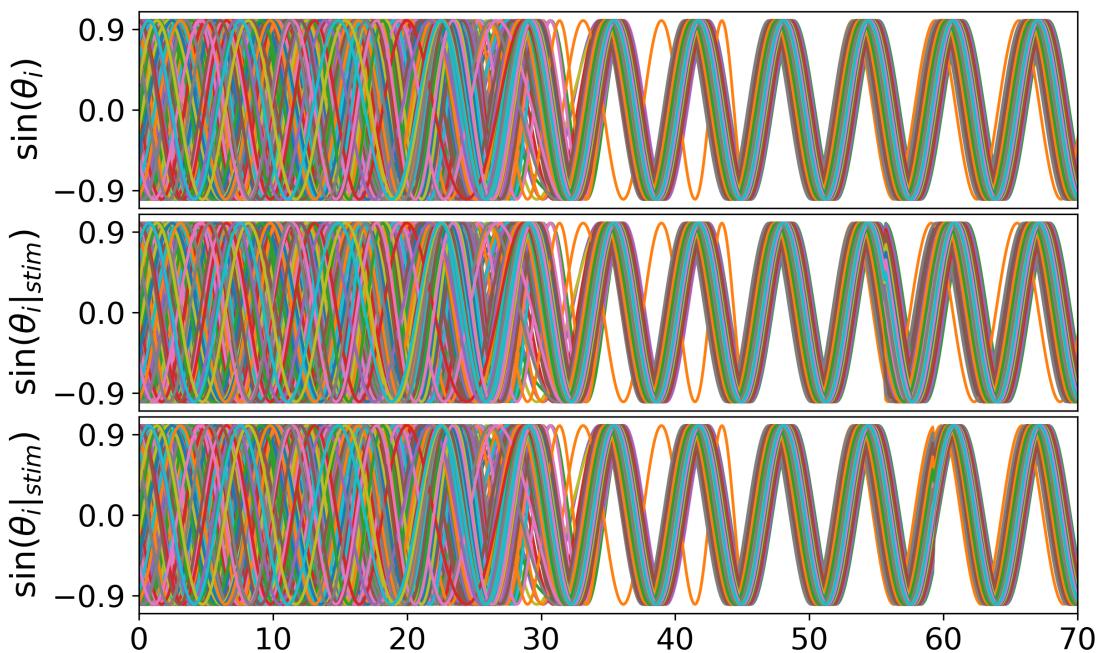
شکل ۱۰: شکل موج های مختلف در تحریک عمیق مغز که بین قسمت های آندیک و کاتدیک تاخیر متفاوتی دارند.



شکل ۱۱: 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 $\sigma = 0/1$) 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 کردہایم. واضح است که بعد از گذشت زمان همگامی 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 شبیه‌سازی هر سیستم از تعداد ۱۰۰۰ نوسانگر کوراموتو استفاده شده است. فرکانس ذاتی نوسانگرها به صورت تصادفی از توزیع نرمال ($\mu = 1/10$ و $\sigma = 0/1$) و فاز اولیه نوسانگرها نیز به صورت تصادفی از توزیع یکنواخت در بازه $(0, 2\pi]$ انتخاب شده است. انتگرال‌گیری برای ۱۰۰۰ گام زمانی به طول $dt \approx 0/01$ به روش اویلر انجام شده است که ۱۰ گام نهایی برای محاسبه پارامتر نظم آن سیستم میانگین گیری شده اند. محدوده مشخص شده در $k \approx 0/4$ محدوده مورد نظر ماست زیرا نوسانگرها به طور کامل همگام نمی‌شوند.

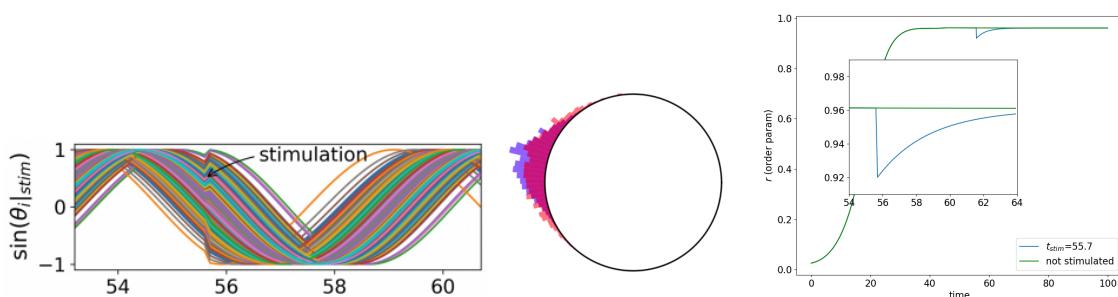


شکل ۱۳: نمودار تحول فاز نوسانگرها در سه حالت مختلف. نمودار بالایی بدون اعمال تحریک. در نمودار میانی تحریک در لحظه $t = 55/7$ و در نمودار پایینی در لحظه $t = 59/3$ اعمال شده است.

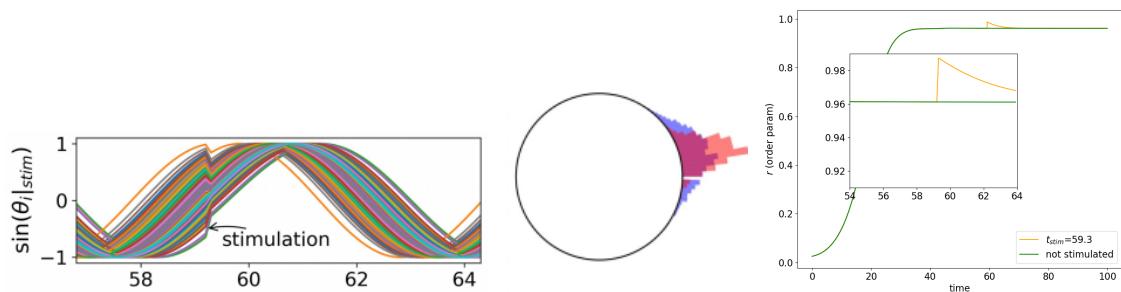
باشد همگامی سریع‌تر اتفاق میفتد. با توجه به اینکه ما در نظر داریم تحریک را بر اساس فاز نوسانگرها اعمال کنیم، پس ضریب جفت شدگی را طوری انتخاب می‌کنیم که نوسانگرها کاملاً همگام نشوند. بنا براین، با توجه به شکل ۱۲ مقدار ضریب جفت شدگی $k \approx 0/4$ انتخاب می‌کنیم. در نهایت، بر اساس معادله تحول ۷ در زمان‌های مختلف سیستم را تحریک می‌کنیم.

در مورد شکل‌ها صحبت کن و دلتا ار رو معرفی کن!!

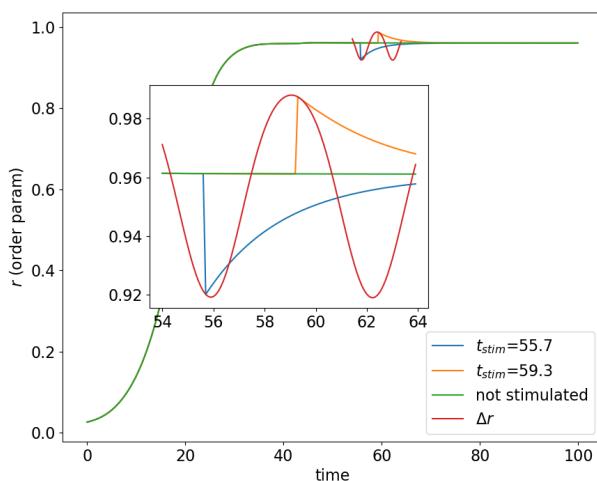
نوسانات همگام درون و بین نواحی مغز به پردازش عادی اطلاعات در مغز کمک می‌کنند؛ اما در برخی از بیماری‌های سیستم عصبی، این نوسانات در مقایسه با مغز سالم تقویت می‌شوند. به عنوان مثال می‌توان به نوسانات تقویت شده بتا (با فرکانس تقریبی ۲۰ هرتز) که بین قشر و هسته زیرتalamوسی در بیماران پارکینسونی ثبت شده است، اشاره کرد. تحریک عمیقِ مغز، درمانی مؤثر برای اختلالات عصبی متنوعی از جمله پارکینسون



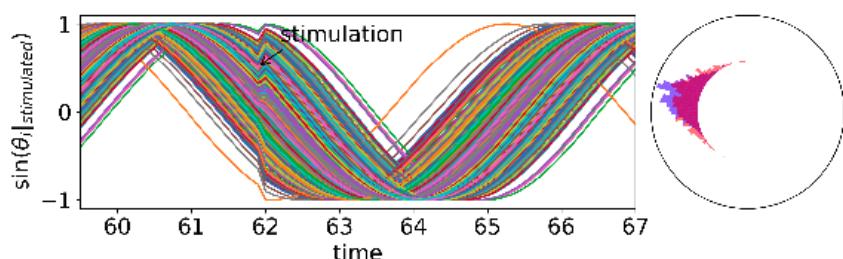
شکل ۱۴: اعمال تحریک در لحظه $t = 55/7$. در شکل سمت چپ نمودار تحول زمانی فاز نوسانگرها را مشاهده می‌کنیم. در شکل میانی توزیع فاز در لحظه‌های قبل (آبی) و بعد (قرمز) از اعمال تحریک را می‌بینیم و در شکل سمت راست تحول زمانی پارامتر نظم برای سیستم تحریک شده (آبی) و سیستم تحریک نشده (سبز).



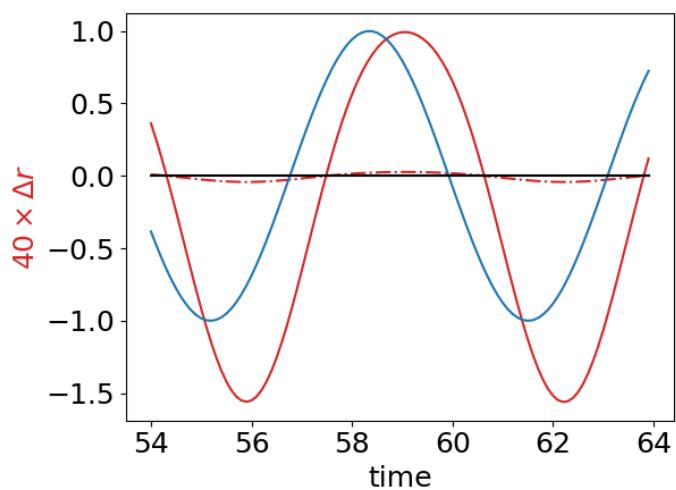
شکل ۱۵: اعمال تحریک در لحظه $t = 59/3$. در شکل سمت چپ نمودار تحول زمانی فاز نوسانگرها را مشاهده می‌کنیم. در شکل میانی توزیع فاز در لحظه های قبل (آبی) و بعد (قرمز) از اعمال تحریک را می‌بینیم و در شکل سمت راست تحول زمانی پارامتر نظم برای سیستم تحریک شده (نارنجی) و سیستم تحریک نشده (سبز).



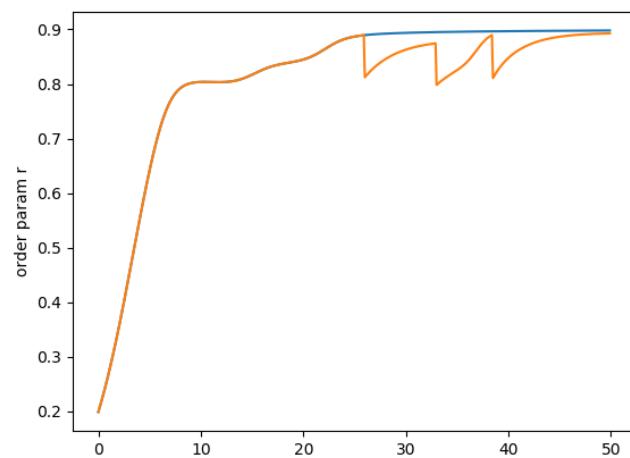
شکل ۱۶: بیشینه تغییرات پارامتر نظم سیستم تحریک شده و سیستم تحریک نشده بر حسب زمان اعمال تحریک.



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.

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 بیمار اعمال می‌شود. این روش توانایی زیادی برای پیشرفت در بهره‌وری، ثمریبخشی و کاهش اثرات جانبی دارد. بهبود این روش وابسته به ابداع کردن یک راهبرد تحریک است که نوسانات فعالیت‌های عصبی که نشانه بیماری هستند را کاهش دهد. یکی از راه‌های رسیدن به این هدف مدل سازی‌های نظری و محاسباتی است. این مدل سازی‌ها توصیف خوبی از نحوه تغییر نوسانات مغزی بعد از اعمال تحریک ارایه می‌دهند. برای مثال، مدل سازی‌های محاسباتی پیشنهاد می‌کنند که دامنه نوساناتی که نشانه بیماری هستند را می‌توان با اعمال تحریک در فازهای مشخصی از نوسانات، اصلاح کرد. در این مطالعه، در نواحی‌ای که نوسانات نشانه بیماری را تولید می‌کنند به جای نورون‌ها از نوسانگر‌های جفت شده استفاده می‌کنیم و نشان می‌دهیم که اگر در فاز و دامنه مشخصی تحریک را اعمال کنیم، سیستم عصبی چطور به آن تحریک پاسخ خواهد داد. همچنین نشان می‌دهیم که با توجه به منحنی پاسخ فاز نوسانگرها می‌توان بهترین زمان اعمال پالس را برای بیشترین کاهش در دامنه نوسان پیش‌بینی کرد.

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 20áhz 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.