بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه صنعتی امیرکبیر

دانشکدهٔ مهندسی پزشکی

پایان‌نامهٔ دکترای مهندسی پزشکی – بیوالکتریک

بکارگیری دینامیک پویای غیرخطی سلول‌های عصبی در مدلسازی پاسخ به تحریک الکتریکی چندقطبی بمنظور بهبود قابلیت تحریک انتخابی

نگارش

امین مهنام

استاد راهنما

دکتر سید محمدرضا هاشمی گلپایگانی

اساتید مشاور

دکتر سید محمد پورمیرجعفر فیروزآبادی، دکتر مهیار جان‌احمدی

۱۳۸۷

بسمه تعالی

تاریخ:
شماره:

دانشگاه صنعتی امیرکبیر
(پلی‌تکنیک تهران)

فرم اطلاعات پایان‌نامه
کارشناسی- ارشد و دکترا

معاونت پژوهشی
فرم پروژه تحصیلات تکمیلی ۷

مشخصات دانشجو:

نام و نام خانوادگی: امین مهنام دانشجوی آزاد ○ بورسیه ● معادل ○

شماره دانشجوئی: ۸۱۲۳۳۹۴۰ دانشکده: مهندسی پزشکی رشته تحصیلی:مهندسی پزشکی - بیوالکتریک

مشخصات استاد راهنما:

نام و نام خانوادگی: دکتر سید محمدرضا هاشمی گلپایگانی درجه و رتبه: استاد

مشخصات استاد مشاور:

نام و نام خانوادگی دکتر سید محمد پورمیرجعفری فیروزآبادی درجه و رتبه: دانشیار

نام و نام خانوادگی: دکتر مهیار جان‌احمدی درجه و رتبه: استاد

عنوان پایان‌نامه به فارسی : بکارگیری دینامیک پویای غیرخطی سلول‌های عصبی در مدلسازی پاسخ به تحریک الکتریکی چندقطبی بمنظور بهبود قابلیت تحریک انتخابی

عنوان پایان‌نامه به انگلیسی:

The use of nonlinear dynamics of neurons in modeling the response to multipolar electrical stimulation to improve selectivity.

نوع پروژه: کارشناسی○ ارشد ○ دکترا ● سال تحصیلی: ۱۳۸۸-۱۳۸۷

کاربردی ● بنیادی ○ توسعه‌ای ● نظری●

تاریخ شروع :۱۳۸۴/۱۲/۲۸ تاریخ خاتمه :۱۳۸۷/۱۰/۹ تعداد واحد :۲۴ سازمان تأمین کننده اعتبار :

واژه‌های کلیدی به فارسی: تحریک الکتریکی، تحریک انتخابی، دینامیک غیرخطی، قابلیت انتخاب فضایی، منحنی «آستانه-گستره»، تعاملات نورونی

واژه‌های کلیدی به انگلیسی :

Electrical Stimulation, Selective Stimulation, Nonlinear Dynamics, Spatial Selectivity, Current-Distance Relationship, Neuronal Interaction.

مشخصات ظاهری	تعداد صفحات ۲۱۸	تصویر ● جدول ● نمودار ● نقشه ○ واژه‌نامه ○	تعداد مراجع ۱۶۳	تعداد صفحات ضمائم ۴۴
زبان متن	فارسی ● انگلیسی ○	چکیده۳	فارسی ● انگلیسی ●	
یادداشت				

نظرها و پیشنهادها به منظور بهبود فعالیت‌های پژوهشی دانشگاه

استاد:

دانشجو:

امضاء استاد راهنما: تاریخ:

چکیده

هدف از این تحقیق بهبود قابلیت انتخاب در تحریک الکتریکی سیستم اعصاب مرکزی بوده است. رویکرد ما در فراهم کردن تحریک انتخابی، بهره‌گیری از ابزارهای مناسب برای کار با سیستم‌های پیچیده بوده و بطور خاص نقش کارکردی دینامیک غیرخطی نورون‌ها و شبکه‌های نورونی مورد توجه قرار گرفته است. ابتدا با بررسی مکانیزم اثر تحریک الکتریکی بر سیستم اعصاب مرکزی، و با بهره‌گیری از رویکرد کل‌نگر، مفهوم انتخابی بودن تحریک در سطوح مختلف توصیف شد، که می‌تواند مرجع خوبی برای تحقیقات آینده باشد. در این رساله روشی نوین با عنوان روش «همپوشانی حداقل–حداکثر» بمنظور ارزیابی و تنظیم قابلیت انتخاب فضایی تحریک ارائه شده است. این روش که با بهره‌گیری از دینامیک غیرخطی نورون‌ها در دورهٔ بازگشت و مشخصات کیفی پاسخ عملکردی تحریک تدوین شده است، در محیط شبیه‌سازی مورد ارزیابی قرار گرفت. در این شبیه‌سازی‌ها روش پیشنهادی امکان تخمین گسترهٔ فعال‌شدن نورون‌ها را با خطای مطلق کمتر از ۱۹ میکرومتر (خطای نسبی کمتر از ٪۱۱) و پارامترهای رابطهٔ آستانه–گستره را با خطای متوسطی کمتر از ٪۲۰ فراهم کرد. همچنین مجموعه‌ای از روش‌های مشابه که پیش از این بدون پشتوانهٔ کافی در مورد صحت و کارآیی، پیشنهاد و استفاده شده بودند، از نظر صحت عملکرد و مقاوم بودن نسبت به نقض فرض‌ها و عدم‌قطعیت نسبت به سیستم زنده مقایسه شدند. نتایج نشان می‌دهد که روش پیشنهادشده در این رساله نتایج دقیق‌تری را در مقایسه با روش‌های پیشین ارائه می‌کند. در شبیه‌سازی‌های دیگری نشان داده شد که صحت این روش با وجود تعاملات بین نورونی و مستقل از نوع این تعاملات تا حد زیادی حفظ می‌شود. این روش بصورت تجربی در تحریک شاخه‌ای از عصب سیاتیک مورد استفاده قرار گرفت که سازگاری نتایج حاصل، تایید کنندهٔ کارآیی این روش و درستی نتایج بدست آمده بود.

کلمات کلیدی: تحریک الکتریکی، تحریک انتخابی، دینامیک غیرخطی، قابلیت انتخاب فضایی، منحنی «آستانه– گستره»، تعاملات نورونی.

Keywords: Electrical Stimulation, Selective Stimulation, Nonlinear Dynamics, Spatial Selectivity, Current-Distance Relationship, Neuronal Interaction.

فهرست مطالب

۱ مقدمه ۱

۱-۱ طرح مساله ۳

۱-۲ رویکرد تحقیق حاضر ۵

۱-۳ ساختار رساله ۷

۲ تحریک الکتریکی در سیستم اعصاب مرکزی ۱۰

۲-۱ سیستم اعصاب مرکزی ۱۲

۲-۲ تحریک الکتریکی ۱۵

۲-۳ جایگاه و مفهوم انتخابی بودن تحریک ۱۹

۲-٤ رویکردی نوین به تحریک انتخابی در سیستم اعصاب مرکزی ۲۲

۲-۵ جمع‌بندی ۲٤

۳ مروری بر تحقیقات گذشته ۲٦

۳-۱ تحریک انتخابی ۲۸

۳-۲ تحریک انتخابی در سیستم اعصاب مرکزی ٤٤

۳-۳ قابلیت انتخاب فضایی در تحریک با آرایه‌های میکروالکترودی ٤٦

۳-٤ توجه به دینامیک در بررسی اثر تحریک الکتریکی ٤۸

۳-۵ جمع‌بندی ۵۰

٤ ارزیابی قابلیت انتخاب فضایی با تحریک چندالکترودی غیرهمزمان ۵۱

٤-١ روش‌های ارزیابی قابلیت انتخاب فضایی ٥٣
٤-٢ روش‌های مبتنی بر تکنیک «تعامل در پریود بازگشت» ٥٨
٤-٣ چارچوبی برای توصیف نظری روش‌های مبتنی بر تکنیک تعامل در پریود بازگشت ٦٤
٤-٤ جمع‌بندی ٧٠

٥ ارزیابی و مقایسهٔ روش «حداقل- حداکثر» با شبیه‌سازی تحریک الکتریکی ٧٢

٥-١ شبیه‌سازی تحریک الکتریکی..... ٧٤
٥-٢ نتایج بدست آمده از روش «حداقل-حداکثر» ٨١
٥-٣ مقایسهٔ روش «حداقل-حداکثر» با سایر روش‌ها..... ٨٩
٥-٤ بحث و جمع‌بندی ١٠١

٦ ارزیابی روش «حداقل- حداکثر» با وجود تعاملات بین نورونی..... ١١١

٦-١ قابلیت انتخاب فضایی در سیستم اعصاب مرکزی ١١٣
٦-٢ روش شبیه‌سازی ١١٥
٦-٣ نتایج شبیه‌سازی‌ها.....١١٧
٦-٤ بحث و جمع‌بندی ١٢٤

٧ بکارگیری روش «حداقل- حداکثر» در آزمایش‌های تجربی ١٢٨

٧-١ نحوهٔ انجام آزمایش‌های تجربی ١٢٩
٧-٢ نتایج آزمایش‌ها.....١٣٣
٧-٣ بحث و جمع‌بندی ١٣٨

٨ نتیجه‌گیری و جمع‌بندی..... ١٤١

٨-١ جایگاه جزء و کل در مدارهای نورونی ١٤٦
٨-٢ مدلسازی در سیستم اعصاب مرکزی ١٥٠
٨-٣ قدم‌های پیش‌رو ١٥٤

ضمیمه ١: تحریک انتخابی مبتنی بر فرکانس با بهره‌گیری از دینامیک سلولی ١٥٧

ض۱-۱ دینامیک نورون‌های تشدیدگر و انتگرال‌گیر ۱۵۹
ض۱-۲ کنترل نگهداری و دفع ادرار با تحریک عصب PUDENDAL ۱٦٤
ض۱-۳ روش شبیه‌سازی ۱٦۷
ض۱-٤ نتایج ۱٦۹
ض۱-۵ جمع‌بندی ۱۷۲

ضمیمه ۲: انتخاب دینامیک مطلوب مبتنی بر خروجی کارکردی در مدارهای نورونی ۱۷۳

ض۲-۱ عقده‌های قاعده‌ای و بیماری پارکینسون ۱۷۵
ض۲-۲ مدلی سلولی برای توصیف دینامیک عقده‌های قاعده‌ای ۱۸۲
ض۲-۳ توصیف مدل ۱۸٤
ض۲-٤ نتایج شبیه‌سازی‌ها ۱۸٦
ض۲-۵ جمع‌بندی ۱۹۸

فهرست مراجع ۲۰۱

۱

مقدمه

انتقال و پردازش اطلاعات در سیستم عصبی بر پایهٔ مکانیزم‌های الکتروشیمیایی و بصورت تغییرات پتانسیل غشاء نورون‌ها محقق می‌شود [۱] و این ماهیت الکتریکی سیستم عصبی باعث شده‌است تا بتوان با اعمال جریان الکتریکی بطور مستقیم بر بخش‌هایی از این سیستم اثر گذاشت و پلی ارتباطی برای انتقال اطلاعات ویا کنترل این سیستم ایجاد نمود.

در دهه‌های گذشته، از تحریک الکتریکی[۱] نورون‌ها به شکلی گسترده و متنوع در تحقیقات تجربی و روش‌های بالینی استفاده شده است. تحریک الکتریکی بعنوان ورودی مشخص و قابل کنترل به سیستم عصبی امکان شناسایی بهتر بخش‌های مختلف سیستم عصبی را از نظر مکانیزم‌های عملکرد، مسیرهای ارتباطی و نوع تعاملات در سطوح مختلف فراهم کرده، باعث افزایش چشمگیر دانش ما در حوزهٔ آناتومی و فیزیولوژی و همچنین پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها شده است [۲] [٤] [۳] [۵]. از سوی دیگر امروزه روش‌های درمانی مختلفی با استفاده از تحریک الکتریکی برای طیف وسیعی از بیماری‌های سیستم عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرد و تحقیقات بر روی بهسازی این روش‌ها و امکان بکارگیری آنها در درمان بیماری‌های دیگر نیز ادامه دارد [٦] [۷]. به همین منظور انواع مختلفی از «پروتزهای عصبی»[۲] برای بکارگیری بالینی تحریک الکتریکی ساخته شده است و مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷] [۸]. پروتزهای عصبی در واقع ابزارهایی هستند که با اعمال تحریک الکتریکی مناسب به بافت عصبی، اطلاعاتی را به سیستم عصبی منتقل می‌کنند. بسته به محل تحریک در سیستم عصبی و نقش نورون‌های تحریک‌شده، این اطلاعات ممکن است به کنترل مناسب بعضی عضلات کمک کند، باعث تنظیم رفتار نورون‌ها و در نتیجه درمان یک بیماری عصبی شود، ویا

[۱] Electrical Stimulation.

[۲] Neural Prostheses.

بصورت اطلاعات حسی توسط بیمار درک شود. انواع مختلفی از پروتزهای عصبی برای افرادی که بخاطر مشکلی در سیستم عصبی از حرکت دادن یا کنترل بعضی عضلات خود ناتوان هستند ساخته شده است [۹]. این پروتزها با اعمال تحریک الکتریکی مناسب به اعصاب محیطی امکان حرکت دادن عضلات دست یا پا را فراهم می‌کنند. در موارد دیگری با بازیابی انقباض طبیعی دیافراگم توسط تحریک الکتریکی به تنفس کمک شده [۱۰] [۱۱]، ویا از طریق کنترل مناسب عضلات مثانه و اسفنکتر آن [۱۲] ، امکان نگهداری یا دفع ادرار در افراد دچار ضایعهٔ نخاعی فراهم شده است [۱۳]. در دستهٔ دیگری از این پروتزها، اعمال تحریک الکتریکی به بخشی از سیستم اعصاب مرکزی، باعث تنظیم مناسب فعالیت نورون‌ها در آن منطقه و بهبود بعضی علائم بیماری‌های عصبی مانند پارکینسون و لرزش[۱] می‌شود [۱٤] [۱۵]. در عمل جراحی کاشت حلزون[۲]، با نصب یک آرایهٔ الکترودی در حلزون گوش بیمار ناشنوا، نورون‌های حس شنوایی متناسب با صدای دریافت شده فعال می‌شوند تا در نتیجه بیمار بتواند آن صدا را بشنود [۱٦] [۱۷]. در پروتزهای بینایی[۳] با اعمال تحریک الکتریکی به لایه‌های نورونی شبکیه، فیبرهای عصب بینایی یا نورون‌های کورتکس بینایی، تصویر ثبت‌شده توسط دوربین بر ذهن بیمار نابینا نقش می‌بندد [۱۸] [۱۹] [۲۰]. اعمال تحریک الکتریکی بصورت موقت برای ایجاد بی‌حسی یا کاهش دردهای مزمن نیز بکار برده شده است [۲۱] [۲۲]. شواهدی از احتمال اثر تحریک الکتریکی در بازیابی سطح هوشیاری در آسیب‌دیدگان مغزی [۲۳]، بازیابی توانایی طبیعی حرکت‌دادن اندام در افراد فلج [۲٤] [۲۵] [۲٦] و همچنین درمان بیماری‌های دیگر مانند صرع [۲۷] [۲۸] [۲۹]، Dystonia، Tourette Syndrome [۱٤] و حتی افسردگی [۳۰] وجود دارد. به این ترتیب بکارگیری تحریک الکتریکی برای تاثیرگذاری، کنترل ویا انتقال اطلاعات به سیستم عصبی توانسته است زندگی طیف وسیعی از بیماران را که اغلب از انجام ساده‌ترین امور زندگی محروم بوده‌اند، بهبود بخشد.

۱-۱ طرح مساله

با وجود پیشرفت چشم‌گیری که در دو دههٔ گذشته در زمینه کاربردهای درمانی تحریک الکتریکی و ساخت پروتزهای عصبی حاصل شده است، و اثر چشمگیری که بعضی از این پروتزهای

[۱] Essential Tremor.

[۲] Cochlear Implant.

[۳] Visual Prostheses.

عصبی در کمک به بیماران داشته‌اند، کارآیی این پروتزها همچنان در حد محدودی باقی مانده است. کیفیت صدای شنیده‌شده و تصویر دیده شده بوسیلهٔ تحریک الکتریکی در سطح بسیار ضعیفی است و تنها تطبیق‌پذیری و قابلیت‌های فوق‌العادهٔ مغز است که به بیمار امکان می‌دهد اطلاعات معنی‌دار محدودی را از سیگنال‌های مغشوش و بدون کیفیت ارسال شده به مغز استخراج کند. کنترل عضلات توسط تحریک الکتریکی نیز با کیفیت ضعیفی محقق می‌شود و الگویی غیرطبیعی دارد. همچنین در کاربردهای درمانی، اعمال تحریک الکتریکی بهینه نیست و در یک پروسهٔ سعی و خطا تلاش می‌شود تا اثرگذاری مطلوب تحریک حداکثر شده، عوارض جانبی تحریک به حداقل برسد، اما کیفیت حاصل شده از این پروسه در بیماران مختلف متفاوت است.

یکی از عوامل مهم در پایین ماندن کارآیی و کیفیت پروتزهای عصبی، ضعف در ایجاد پل ارتباطی مناسب بین «ابزار» تحریک الکتریکی و «سیستم» عصبی است. بطور خاص اینکه اعمال تحریک الکتریکی به بافت عصبی با قرار دادن الکترودهایی در کنار یا میان بافت عصبی چگونه مجموعهٔ نورون‌ها یا کل سیستم عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهد، همچنان با ابهام همراه است و در تاثیرگذاری مطلوب همچنان محدودیت‌های زیادی وجود دارد. این ابهام و محدودیت از یک سو ناشی از ناهمگونی بین ابزار تحریک یعنی الکترود، و بافت عصبی است و از سوی دیگر بخاطر پیچیدگی سیستم عصبی و عدم قطعیتی است که در مورد این سیستم وجود دارد.

در اعصاب حسی یا حرکتی معمولا مجموعه‌ای از نورون‌های همکار بصورت فشرده در کنار هم قرار دارند که عمدتا بصورت موازی با هم عمل می‌کنند. در اغلب کاربردهای تحریک الکتریکی برای تحقق عملکرد یا القای حس موردنظر لازم است تا از میان این نورون‌ها، نورون‌های خاصی که مرتبط با عملکرد مطلوب هستند بصورت مستقل فعال شوند. در یک عصب محیطی هر یک از فیبرهای حرکتی، کنترل‌کنندهٔ یک واحد حرکتی از یک عضله هستند. در چنین محیطی ابزار تحریک الکتریکی بصورت ایده‌آل باید بتواند هر یک از فیبرهای حرکتی را بطور مستقل فعال کند تا امکان کنترل مستقل عضلات، و ایجاد حرکتی نرم با رعایت اصل اندازه فراهم شود، بدون اینکه فعال‌شدن فیبرهای عصبی دیگر ازجمله فیبرهای مربوط به عضلات دیگر و فیبرهای حسی، اثرات جانبی را بدنبال داشته باشد [۳۱]. در اعصاب حسی بینایی و شنوایی نورون‌های همکار اطلاعات مربوط به نقاط مختلف تصویر روی شبکیه و فرکانس‌های مختلف صدای شنیده‌شده را کد می‌کنند، و فعال‌کردن مستقل این نورون‌ها برای حفظ تفکیک‌پذیری فضایی تصویر و تفکیک‌پذیری فرکانسی

صوت اهمیت دارد. همچنین در استفاده از تحریک الکتریکی برای شناسایی مدارهای عصبی لازم است، سلول‌های خاصی از یک بخش مغز تحریک شوند و اثر تحریک بر سلول‌ها و بخش‌های مرتبط بررسی می‌شود تا براساس تغییر رفتار الکتریکی حاصل، وجود ارتباطات سیناپسی بین نورون‌ها و نوع این ارتباط‌ها مشخص گردد.

اما تحریک الکتریکی با تکنولوژی امروز از چنین ایده‌آلی بسیار دور است. در شرایط واقعی، یک آرایهٔ الکترودی شامل تعداد محدودی الکترود با اندازه‌هایی نه چندان کوچک در کنار یا میان بافت عصبی قرار داده می‌شود. اعمال تحریک الکتریکی باعث فعال‌شدن مجموعهٔ نورون‌ها در گستره‌ای اطراف الکترود می‌شود، بدون اینکه اطلاعی در مورد محدودهٔ فعال‌شدن نورون‌ها در اطراف الکترود ویا اجزای نورونی فعال‌شده در دست باشد و امکان تحریک شدن مستقل نورون‌های هدف محقق شود.

هر چند تحقیقات بسیاری بویژه در تحریک اعصاب محیطی برای بهبود قابلیت انتخاب انجام شده است [۳۲] و نتایج گروهی از آنها در سطح شبیه‌سازی‌ها و آزمایش‌های اولیه بسیار نویدبخش بنظر می‌رسد، اما در عمل از روش‌های معدودی برای کاربردهای بالینی در پروتزهای عصبی بهره گرفته شده‌است. چراکه عمدهٔ روش‌های پیشنهاد شده کارآیی کافی را برای بکارگیری بالینی نداشته‌اند.

هدف از تحقیق حاضر تدوین و ارائهٔ روش‌هایی است که با کمک آنها بتوان تحریک الکتریکی را با قابلیت انتخاب بالا به سیستم اعصاب مرکزی اعمال نمود، بطوریکه هدف نهایی تحریک الکتریکی در ایجاد عملکرد مطلوب در مدارهای نورونی، انتقال اطلاعات حسی به سیستم عصبی ویا کنترل طبیعی عضلات فراهم شود.

۱-۲ رویکرد تحقیق حاضر

همانگونه که در بخش پیش بیان شد، افزایش دانش در مورد مدارهای نورونی سیستم اعصاب مرکزی و تکامل تکنولوژی ساخت آرایه‌های میکروالکترودی باعث شده است که در دههٔ گذشته تحریک الکتریکی در سطح سیستم اعصاب مرکزی مورد توجه جدی قرار گیرد. ساخت پروتزهای عصبی که در این سطح برای درمان بیماری‌های چون پارکینسون ساخته‌شده و بصورت

بالینی بکار گرفته شده است، توجه به این نوع تحریک الکتریکی را تقویت کرده است. به همین دلیل، در این تحقیق در بررسی اثر تحریک الکتریکی و تدوین روش‌ها، تحریک الکتریکی در سطح سیستم اعصاب مرکزی با استفاده از آرایه‌های میکروالکترودی مورد توجه بوده است.

رفتار نورون‌ها با توجه به وجود کانال‌های یونی متنوع در غشاء آنها، رفتاری پیچیده است که از دینامیکی غیرخطی پیروی می‌کند. چگونگی پاسخ نورون‌ها به تحریک الکتریکی توسط این دینامیک مشخص می‌شود. بنابراین بررسی اثر تحریک الکتریکی بدون توجه به دینامیک غیرخطی آنها ممکن است نتیجه‌گیری‌های نادرستی را بدنبال داشته باشد، و در عین حال، دینامیک غیرخطی نورون‌ها فضای بسیار گسترده‌تری را برای بهبود قابلیت انتخاب و تدوین روش‌های مرتبط با این موضوع فراهم می‌کند. علاوه‌براین تفاوت در دینامیک نورون‌ها یا موقعیت آنها در فضای دینامیکی می‌تواند باعث تمایز رفتار آنها در پاسخ به تحریک شود و تدوین روش‌های تحریک با قابلیت انتخاب بالا فراهم کند. به همین دلیل در این تحقیق، دینامیک غیرخطی سلول‌های عصبی مختلف و بهره‌گیری از آن در تدوین روش‌ها مورد توجه قرار گرفته است.

از سوی دیگر، در سیستم اعصاب مرکزی، نورون‌ها با تعامل با یکدیگر، مدارهای پیچیدهٔ نورونی را شکل می‌دهند. اعمال تحریک الکتریکی به بخشی از این سیستم باعث فعال‌شدن آن گروه از نورون‌ها می‌شود که با توجه به موقعیت الکترود، تحریک‌پذیرتر هستند. اما اثر نهایی تحریک وابسته به کل شبکهٔ نورونی خواهد بود. به همین دلیل، بررسی اثر تحریک الکتریکی در سطح نورون‌های متاثر از تحریک و صرف‌نظر کردن از تعاملات، می‌تواند باعث نتیجه‌گیری‌های نادرست شود. در این تحقیق تعاملات بین نورونی و نقش آنها در پاسخ عملکردی شبکه‌های نورونی مورد توجه قرار گرفته است و تلاش شده است تا با بهره‌گیری از رویکرد کل‌نگر، و بررسی نقش و تقابل بین جزء و کل در یک شبکهٔ تخصص عمل یافتهٔ عصبی، رفتار کل شبکهٔ نورونی مورد توجه قرار گیرد تا اثر تحریک الکتریکی بر سیستم عصبی به شکل واقعی‌تری توصیف و بررسی شود.

در این تحقیق ابتدا مسالهٔ تحریک الکتریکی مورد بازبینی قرار گرفته، و با توجه به رویکرد فوق، چارچوبی نظری برای بررسی اثر تحریک در سیستم اعصاب مرکزی تدوین شده است. این چارچوب با روشن‌تر کردن نحوهٔ اثر تحریک الکتریکی بر سیستم اعصاب مرکزی و مکانیزم‌های موثر بر آن، امکان تحلیل درست اثر تحریک الکتریکی بر این سیستم پیچیده را فراهم می‌کند. سپس در

بخش‌های مختلفی از این چارچوب، اثر تحریک الکتریکی مورد بررسی قرار گرفته و روش‌هایی برای فراهم نمودن تحریک انتخابی ارائه شده است. تحریک انتخابی ابتدا در گسترهٔ فعال‌شدن نورون‌ها بواسطهٔ اعمال تحریک الکتریکی (قابلیت انتخاب فضایی تحریک) مورد بررسی قرار می‌گیرد و روشی نوین برای اندازه‌گیری تجربی این گستره ارائه می‌شود. امکان اندازه‌گیری گسترهٔ فعال‌شدن نورون‌ها این امکان را فراهم می‌کند تا با تغییر پارامترهای تحریک، گسترهٔ فعالیت مناسب انتخاب شود. روش نوین پیشنهادی سپس با درنظر گرفتن تعاملات بین نورونی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و نتایج بکارگیری تجربی آن ارائه می‌شود. در بخش دیگری از این رساله اثر دینامیک نورون‌ها بر عملکرد نورون‌ها در مقابل اعمال تحریک بررسی می‌شود و براین اساس مدلی برای بعضی مشاهدات تجربی در زمینهٔ تحریک الکتریکی مبتنی بر فرکانس ارائه می‌شود. در نهایت در بخش دیگری از رساله، دینامیک شبکهٔ نورونی و انتخاب دینامیک مناسب آن شبکه با توجه به خروجی کارکردی موردنظر توسط تحریک الکتریکی بررسی می‌شود.

بمنظور بررسی و تدوین روش‌ها در این تحقیق از مدل‌های موجود نورون‌ها و شبکه‌های نورونی و شبیه‌سازی رفتار آنها در پاسخ به تحریک الکتریکی استفاده است. شبیه‌سازی تحریک الکتریکی، محیطی قابل کنترل و به دور از پیچیدگی‌ها و ابهام‌های محیط آزمایشگاهی را فراهم می‌کند که مناسب برای تدوین و ارزیابی روش‌ها است. اما بدیهی است که روش‌های تدوین شده در محیط شبیه‌سازی سپس باید در محیط آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گیرد. در این تحقیق با توجه به محدودیت در زمان و امکانات، بخشی از نتایج بدست آمده در شبیه‌سازی‌ها بصورت آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت.

۱-۳ ساختار رساله

در فصل دوم رویکرد این تحقیق و استراتژی بکارگرفته‌شده برای حل مسالهٔ این تحقیق از دیدگاه نظری و بصورت کیفی تدوین می‌شود. در این فصل با بررسی ویژگی‌های سیستم اعصاب مرکزی در مقایسه با اعصاب محیطی، تحریک الکتریکی نورون‌ها در این سیستم بررسی شده، جایگاه تحریک انتخابی در این سطح از تحریک توصیف می‌شود. سپس بر این مبنا، رویکرد نوینی به مسالهٔ تحریک الکتریکی انتخابی در سیستم اعصاب مرکزی تدوین و ارائه شده، چارچوبی برای بررسی قابلیت انتخاب و بهبود آن در این سطح از سیستم عصبی پیشنهاد می‌شود.

در فصل سوم، تحقیقاتی که پیش از این در ارتباط با هدف و رویکرد این تحقیق در ایران و کشورهای دیگر انجام گرفته است، مرور خواهد شد. ابتدا تحریک الکتریکی در اعصاب محیطی و حسی بررسی می‌شود و روش‌های متنوعی که توسط محققین برای بهبود قابلیت انتخاب در اعصاب محیطی پیشنهاد شده است، ارائه می‌شود، چراکه این روش‌ها می‌توانند زیربنایی برای روش‌های تحریک انتخابی در سیستم اعصاب مرکزی باشند. سپس به مسالهٔ تحریک انتخابی در سیستم اعصاب مرکزی پرداخته خواهد شد و تحقیقات محدودی که در این زمینه انجام شده، مرور می‌شود. در ادامه روش‌هایی مورد بحث قرار می‌گیرد که برای ارزیابی قابلیت انتخاب فضایی و بهینه‌سازی تحریک توسط آرایه‌های میکروالکترودی مورد استفاده قرار گرفته است. در نهایت بعضی تحقیقات که از رویکرد دینامیکی برای بررسی اثر تحریک الکتریکی استفاده کرده‌اند مرور خواهند شد.

چهار فصل بعد به بخش اول اثرگذاری تحریک، یعنی گسترهٔ فعال‌شدن نورون‌ها در اطراف الکترود می‌پردازد، که محتوای اصلی این رساله را تشکیل می‌دهند. در فصل چهارم با مروری بر روش‌های مورد استفاده در گذشته، و بحث در مورد نقاط ضعف و قوت آنها، چارچوب نظریِ واحدی برای گروهی از این روش‌ها ارائه می‌شود و در این چارچوب، روش نوینی با نام روش همپوشانی «حداقل- حداکثر» از دیدگاه نظری تدوین می‌شود. در فصل پنجم با شبیه‌سازی تحریک الکتریکی، کارآیی این روش مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و با نتایج روش‌های دیگر مقایسه می‌شود. کارآیی این روش نوین با وجود تعاملات بین نورونی در فصل ششم مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. سپس در فصل هفتم، آزمایش‌های حیوانی برای بکارگیری تجربی این روش توصیف شده و نتایج ارائه می‌شود.

در فصل دوم این رساله چهارچوبی برای بررسی نحوهٔ اثر تحریک الکتریکی در سیستم اعصاب مرکزی و مفهوم و سطوح انتخاب در تحریک الکتریکی این سیستم ارائه شده است که در این رساله بطور خاص به یکی از این سطوح یعنی قابلیت انتخاب فضایی تحریک پرداخته شده است. با این حال بمنظور کامل‌تر شدن بحث، دو فصل بصورت ضمیمه به این رساله اضافه شده است که به عنوان مثال‌هایی، دو سطح دیگر از مسالهٔ انتخاب در تحریک الکتریکی سیستم اعصاب مرکزی را ارائه می‌کنند.

ضمیمهٔ اول، امکان انتخاب دو مسیر عصبی را براساس تفاوت در دینامیک غیرخطی نورون‌های این مسیرها مورد بررسی قرار می‌دهد و این مساله را بعنوان مدلی برای بعضی مشاهدات تجربی که اخیرا در راستای کنترل انتخابی مثانه و اسفنکتر خارجی آن گزارش شده است، ارائه و تحلیل می‌کند.

در ضمیمهٔ دوم، اثرگذاری تحریک بر شبکه‌های نورونی، و انتخاب دینامیک مطلوبی که بتواند کارکرد خروجی مناسب را به سیستم القا نماید، بررسی می‌شود. در این فصل با مروری بر مشخصات مدارهای نورونی و نقش عملکردی دینامیک در آنها، جایگاه نورون‌ها بعنوان اجزاء شبکه‌های نورونی در تقابل و تعامل با رفتارهای کلی شبکه مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس نحوهٔ اثرگذاری بر دینامیک کلی شبکه، با تحریک الکتریکی بخشی از نورون‌های آن شبکه مورد بحث قرار می‌گیرد و رویکرد این تحقیق در این زمینه تدوین می‌شود. در ادامه، بمنظور ارزیابی این رویکرد، مدلی از یک شبکهٔ نورونی خاص برای شبیه‌سازی تحریک الکتریکی بکارگرفته می‌شود و تحریک الکتریکی انتخابی با رویکرد فوق ارائه می‌گردد.

در نهایت، فصل هشتم به جمع‌بندی بحث‌ها و نتایج ارائه‌شده در فصل‌ها و ضمایم، و پیشنهادهایی برای ادامهٔ تحقیقات در این زمینه اختصاص یافته است.

۲

تحریک الکتریکی در سیستم اعصاب مرکزی

با افزایش دانش در مورد ساختار و مدارهای نورونی سیستم اعصاب مرکزی و پیشرفت تکنولوژی در ساخت الکترودهای مناسب و انجام جراحی‌های تهاجمی، تحقیقات برای بکارگیری تحریک الکتریکی بسمت تحریک سیستم اعصاب مرکزی سوق پیدا کرده است تا از یکسو امکان بهره‌گیری از مدارهای سالم نورونی برای دستیابی به نتایج طبیعی‌تر محقق شود و از سوی دیگر امکان بکارگیری تحریک الکتریکی برای درمان طیف متنوع‌تری از بیماری‌ها و مشکلات سیستم عصبی مورد ارزیابی قرار گیرد [۳۳] [۳٤].

اما به همان میزان که تحریک سیستم اعصاب مرکزی افق‌های وسیع‌تری را برای درمان مطلوب بیماری‌ها و مشکلات سیستم عصبی می‌گشاید، تشخیص نحوهٔ اثر تحریک الکتریکی بر این سیستم و بهینه‌سازی عملکرد آن، بواسطهٔ پیچیدگی این بخش از سیستم عصبی، پیچیده‌تر و مشکل‌تر است. تنوع اجزاء نورونی که تحت تاثیر تحریک الکتریکی قرار می‌گیرند و تعاملات پیچیدهٔ بین نورون‌ها از جمله عواملی است که باعث این پیچیدگی می‌شود. بررسی اثر تحریک الکتریکی و بهبود عملکرد آن در این محیط پیچیده، نیازمند رویکرد و ابزارهای مناسب است.

در این فصل رویکرد بکارگرفته شده در این رساله برای بررسی و بهبود قابلیت انتخاب در تحریک سیستم اعصاب مرکزی بصورت چارچوبی نظری و کیفی تدوین می‌شود. به این منظور، ابتدا سیستم اعصاب مرکزی از نظر ساختاری و ویژگی‌های سیستمی مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس به تحریک الکتریکی سیستم اعصاب مرکزی و ویژگی‌های آن در مقایسه با تحریک اعصاب حرکتی محیطی پرداخته می‌شود و براساس این ویژگی‌ها، مفهوم مناسبی از تحریک انتخابی سیستم اعصاب

مرکزی ارائه می‌شود. سپس رویکرد این تحقیق براساس جایگاه و مفهوم انتخابی بودن در تحریک سیستم اعصاب مرکزی تدوین می‌گردد.

۲-۱ سیستم اعصاب مرکزی

سیستم اعصاب مرکزی نقش اساسی در کنترل رفتار و عملکرد سایر بخش‌های بدن دارد. عملکرد پیچیدهٔ این سیستم حاصل فعالیت نورون‌هایی با رفتار غیرخطی است که به موازات و همچنین در تعامل با یکدیگر مدارهایی تخصص عمل یافته را شکل داده‌اند. تعداد نورون‌ها در این سیستم به ۱۰۰ بیلیون تخمین زده می‌شود که هر یک ممکن است با ۱۰۰ هزار نورون دیگر در تعامل باشند [۳۵].

در اعصاب حسی و حرکتی محیطی مجموعه‌ای از نورون‌های همکار در کنار هم قرار دارند که عمدتا بصورت موازی با هم عمل می‌کنند و تعامل قابل توجهی با هم ندارند. اگرچه شواهدی مبنی بر تعاملات غیرمستقیم از طریق جریان‌های خارج سلولی بین فیبرهای عصبی محیطی وجود دارد [۳٦]، اما این تعاملات تاثیر قابل توجهی در نقش این فیبرها در انتقال اطلاعات ندارند. در یک عصب محیطی، فیبرهای حرکتی کنترل‌کنندهٔ واحدهای حرکتی عضلات هستند و می‌توانند مستقل از یکدیگر فرمان‌های کنترلی را به فیبرهای عضلانی مختلف منتقل کنند. بنابراین در اعصاب حرکتی محیطی ارتباط مستقیمی بین تحریک یک فیبر عصبی و نتیجهٔ نهایی آن یعنی انقباض یک عضله وجود دارد.

در اعصاب حسی نیز نورون‌های همکار اطلاعات را بموازات هم به سیستم اعصاب مرکزی کد می‌کنند. برای مثال فیبرهای عصب شنوایی اطلاعات مربوط به فرکانس‌های مختلف صدای شنیده‌شده را کد می‌کنند. اما این فیبرها ورودی به مدارهای نورونی پیچیدهٔ سیستم اعصاب مرکزی هستند که در فرایندی پیچیده درک ما نسبت به این اطلاعات را بوجود می‌آورند ویا باعث کنترل و تنظیم مکانیزم‌هایی در بدن ما می‌شوند.

در مناطق خاکستری سیستم اعصاب مرکزی بخش‌های نورونی مختلف از جمله دندریت‌ها، اجسام سلولی، آکسون‌ها و پایانه‌های آکسونی از انواع مختلفی از نورون‌ها بصورت در هم تنیده در

کنار هم قرار دارند. این نورون‌ها و بخش‌های نورونی از نظر ویژگی‌ها و عملکرد فیزیولوژیک با یکدیگر تفاوت دارند، تفاوت‌هایی که لازمهٔ جایگاه و عملکرد خاصشان در سیستم عصبی است.

از سوی دیگر در سطوح مختلف این بافت عصبی تعاملات متنوعی بین اجزاء وجود دارد. در سطح غشاء، رفتار غیرخطی کانال‌های یونی و تعاملات بین آنها باعث بروز رفتارهای متفاوتی در بخش‌های مختلف یک نورون و نیز بین نورون‌های مختلف می‌شود [۳۷]. از سوی دیگر گستردگی فضایی هر نورون، علاوه بر فراهم کردن امکان انتقال اطلاعات از محلی به محل دیگر، به غشاء بخش‌های مختلف نورون اجازه می‌دهد تا رفتارهایی متمایز از هم داشته و در عین حال با هم در تعامل باشند. رفتارهای غیرخطی بخش‌های مختلف و تعاملات بین آنها باعث ظهور عملکردهای محاسباتی پیچیده‌ای در درون هر نورون می‌شود [۳۸] [۳۹]. در سطح شبکه‌های نورونی نیز، نورون‌ها از طریق ارتباطات متنوع سیناپسی شیمیایی ویا اتصالات الکتریکی [٤٠]، سلول‌های Glia و جریان‌های خارج سلولی [٤١] با یکدیگر در تعامل هستند. بواسطهٔ رفتارهای غیرخطی زیربخش‌ها و تعاملات بین آنها رفتارهای پیچیده‌ای بصورت الگوهای فضایی- زمانی در سطوح مختلف سیستم اعصاب مرکزی ظهور پیدا می‌کند.

در چند دههٔ اخیر، با تکامل نظریهٔ دینامیک سیستم‌های غیرخطی و بکارگیری آن در تحلیل سیستم‌های طبیعی، اهمیت عملکردی دینامیک نورون‌ها و الگوهای فضایی- زمانی در سطوح مختلف بافت عصبی مورد توجه قرار گرفته است [٤٢] [۳۵] [۳۷] [٤۳] [٤٤]. در سطح شبکه‌های نورونی، تغییر در عملکرد شبکهٔ نورونی مستقیما مرتبط با تغییر در دینامیک و الگوهای ظهور کرده در آن است [٤٥]. این الگوها ممکن است شامل هم‌زمانی شلیک مجموعه‌ای از نورون‌ها یا تغییر الگوی فعالیت الکتریکی آنها از spiking به bursting یا از منظم به نامنظم باشد. داده‌های بدست آمده از آزمایش‌های تجربی و بالینی متعدد روی بخش‌های مختلف مغز این ارتباط را لااقل در عملکرد کلی مغز در شرایط مختلف تایید می‌کنند. برای مثال ریتم‌های مختلف در سیگنال EEG که به حالت‌های مختلف مغزی نسبت داده می‌شود، ناشی از فعالیت هم‌زمان مجموعه‌ای از نورون‌ها است. در بعضی بیماری‌های سیستم عصبی نیز تغییر فعالیت الکتریکی هم‌زمان مجموعه‌ای از نورون‌ها ویا تغییر در الگوی شلیک آنها مشاهده شده است [٤٦] [٤٧] [٤٨].