

مطالعه تأثیر میدان الکتریکی نوسانی در زمان و مکان بر فعالیت نورونی به کمک مدل نورون نقطه‌ای توسعه یافته

فیروزه نادر کام فیروزی^۱، سید نادر رسولی^۲، و مریم قربانی^{*۱}

۱. گرایش مهندسی پزشکی، گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد

۲. پژوهشکده فیزیک، پژوهشگاه دانش‌های بنیادی (IPM)، تهران

پست الکترونیکی: maryamgh@um.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۷/۲۱؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۲/۱۰/۱۱)

چکیده

با توجه به ساختار الکتریکی - شیمیایی سلول‌های عصبی، انتظار می‌رود که اعمال تحریک الکتریکی بر دینامیک شبکه‌های عصبی تأثیر گذاشته، و فعالیت مغزی را تقویت یا تضعیف کند. بر همین مبنا در دو دهه گذشته، استفاده از تحریک الکتریکی برای درمان اختلالات عصبی مانند افسردگی، صرع، پارکینسون، و ... مقبولیت زیادی پیدا کرده است. البته پاسخ بافت عصبی به تحریک بیرونی، خطی نیست، یعنی مطالعات عملی بر روی مدل‌های حیوانی و نیز مدل‌سازی‌های محاسباتی، نشان می‌دهند که تغییر در دامنه و الگوی تغییرات تحریک الکتریکی می‌تواند به نتایج کاملاً متفاوتی منجر شود. در اغلب روش‌های تحریک، میدان الکتریکی ناشی از تزریق مستقیم جریان به سر (و مغز) شدت نسبتاً پایینی دارد. درک ناقص از سازوکار و پیچیدگی‌های تحریک الکتریکی، گاهی پزشکان را به اتخاذ رویکرد مبتنی بر آزمون و خطا وادار می‌سازد؛ یعنی عملاً بیمار را در معرض خطر قرار می‌دهد. ما با استفاده از مدل‌سازی محاسباتی، و به صورت تحلیلی پاسخ غشای تک نورون به تحریک جریانی خارج سلولی را که در مکان و زمان نوسان می‌کند محاسبه کرده، و اثر ویژگی‌های مختلف تحریک خارج سلولی بر پاسخ نورونی را بررسی کرده‌ایم. مشخصاً، ناهمگنی مکانی میدان الکتریکی، و اثرگذاری آن بر فعالیت نورون را، با استفاده از مدل توسعه یافته نقطه‌ای که ساده اما حاوی اطلاعات هندسی سلول عصبی است، اولین بار و به طور کامل در نظر گرفته‌ایم. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که پاسخ وابسته به بسامد زمانی نورون‌ها شدیداً به بسامد و فاز مکانی تحریک بستگی دارد. در واقع شدت ناهمگنی میدان در مکان می‌تواند رفتار بسامدی نورون را تحت تأثیر قرار دهد. نتایج این مطالعه به طراحی روش‌های بهینه برای تحریک بافت عصبی، و همچنین تخمین میزان خطرات ناشی از قرار گرفتن ناخواسته در میدان‌های الکتریکی کمک می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تحریک الکتریکی مغز، میدان الکتریکی ناهمگن، مدل گوی و میله، نورون نقطه‌ای توسعه یافته، رفتار بسامدی

الکتروشیمیایی دارد، می‌تواند تحت تأثیر مداخله خارجی به

روش الکتریکی (تحریک الکتریکی خارجی) و یا شیمیایی

(دارویی) قرار گیرد. یعنی علی‌الاصول می‌توان از تحریک

الکتریکی نیز به عنوان روشی برای مداخله و درمان استفاده

کرد. اما مانع مهمی که برای استفاده از این روش وجود دارد،

عدم وجود درک کامل و صحیح نسبت به نحوه تأثیر تحریک

الکتریکی بر مغز، شبکه عصبی، و حتی یک تک سلول عصبی

۱. مقدمه

مغز و عملکردهای پیچیده آن همواره مورد توجه محققان بوده

است. آنها همیشه به دنبال روشی بوده‌اند که بتوان به وسیله آن،

بخشی از عملکردهای مغزی را تقویت و یا تضعیف کرد. در

سال‌های اخیر دانش علوم اعصاب فرصت‌های ارزشمندی برای

تأثیرگذاری بر بخشی از عملکردهای مغز ایجاد کرده است

[۱-۴]. با توجه به این که دستگاه عصبی انسان ساختاری

براین مبنای استفاده از مواد شیمیایی - به عبارتی دارو - اولین روش برای مداخله در عملکرد مغز است، که می‌تواند به وسیله واکنش‌های شیمیایی تغییراتی در کارکرد مغز ایجاد کند. در عین حال، از آنجایی که پیام‌های عصبی در داخل سلول عصبی به صورت پتانسیل‌های الکتریکی مخابره می‌شوند، تحریک الکتریکی نیز روش دیگری برای مداخله عصبی محسوب می‌شود. به طور مشخص، استفاده از مقادیر ضعیف جریان الکتریکی برای تغییر عملکرد مغز و رفتار فرد، پیشینه‌ای دویست ساله دارد [۱۲]. با توجه به رشد صعودی درمان‌های دارویی از آن زمان، و نیز نتایج متناقض گزارش شده در مورد اثرگذاری روش‌های الکتریکی [۱۳]، این روش‌ها نتوانستند جایگاه خود را به عنوان روش‌های درمانی باز کنند. اما اکنون که روش‌های دارویی در برخی بیماری‌ها به بن‌بست رسیده‌اند، و یا اساساً درمان دارویی برای بعضی بیماری‌ها وجود ندارد، روش‌های تحریک الکتریکی دوباره مورد توجه قرار گرفته، و در حال رشدند [۱].

روش‌های تحریک الکتریکی که برای توان بخشی و توانمندسازی عصبی، شناختی، و حرکتی استفاده می‌شوند [۱۴-۱۶]، به طور کلی به دو دسته تحریک‌های فراجمجمه‌ای، و تحریک عمقی مغز (DBS⁸) تقسیم می‌شوند. روش‌های فراجمجمه‌ای کاملاً غیرتهاجمی هستند، حال آن‌که روش‌های تحریک عمقی، از طریق جراحی صورت می‌گیرد، و تهاجمی طبقه‌بندی می‌شوند. در هر دو روش، سیگنال تحریک الکتریکی می‌تواند ناهمگن در مکان و نوسانی در زمان باشد. این روش‌ها در درمان طیف وسیعی از اختلالات عصبی مانند لرزش [۱۷]، دیستونیا (اختلال عصبی حرکتی همراه با انقباض غیرقابل کنترل عضلات) [۱۸]، صرع [۱۹]، پارکینسون [۲۰] و اختلالات وسواسی [۲۱] - که دارو قادر به کنترل علائم این بیماری‌ها نیست - استفاده می‌شوند [۲۲].

(که نورون^۱ نامیده می‌شود) است. در این پژوهش، سعی ما بر آن است که با استفاده از روش‌های مدل‌سازی به بینشی دقیق‌تر نسبت به نحوه اثرگذاری میدان الکتریکی بر فعالیت سلول عصبی دست پیدا کنیم.

دستگاه عصبی انسان قسمت‌های مختلف با عملکردهای متفاوت دارد. این عملکردها شامل تبدیل محرک بیرونی به پیام عصبی (مثل تبدیل تحریک شیمیایی در سطح زبان، به پیام عصبی مربوط به طعم)، انتقال پیام به دستگاه عصبی مرکزی، تحلیل پیام، و طبیعتاً ارتباط دستگاه عصبی مرکزی با اندام‌های حرکتی (مثلاً زبان، و اندام‌های مربوط به بلع) است. در تمام این بخش‌ها تعداد زیادی سلول عصبی وظیفه انتقال و حتی تحلیل اطلاعات را برعهده دارند [۵].

هر سلول عصبی سه جز اصلی دارد: (۱) دندریت‌ها^۲، رشته‌های نازکی هستند که نقش گیرنده پیام‌های صادر شده از سایر نورون‌ها را به عهده دارند. (۲) جسم سلولی (سوما^۳)، که وظیفه سازماندهی و ادغام را دارد. (۳) آکسون^۴، یک رشته بلند و نازک که تکانه‌های^۵ عصبی را به نورون‌های دیگر می‌رساند [۶].

مشخصاً پیام‌های عصبی ماهیتی الکتروشیمیایی دارند؛ یعنی در داخل سلول عصبی به صورت پتانسیل‌های الکتریکی (پتانسیل عمل^۶) [۷]، و در بین دو سلول به صورت نقل و انتقالات الکتریکی یا شیمیایی (انتقال‌دهنده‌های عصبی^۷) است [۸ و ۹]. یعنی تا جایی که بشر آموخته است اطلاعات به شکل اختلاف پتانسیل الکتریکی، و بر مبنای حرکت مواد شیمیایی (یون‌ها...) در مغز منتقل می‌شوند [۷]. هرچند در دهه اخیر این گزاره با نقد و تصحیح‌هایی روبرو شده است. برای مثال ادعا شده است که امکان دارد انتقال پیام عصبی هم‌زمان از طریق موج مکانیکی که روی سطح سلول عصبی منتشر می‌شود، نیز رخ دهد [۱۰]. اما، تصویر غالب و پذیرفته شده این است که هرگونه پیام عصبی از جنس پتانسیل الکتریکی است، و بر مبنای انتقال‌دهنده‌های یونی/الکتروشیمیایی منتقل می‌شود [۶ و ۱۱].

¹ Neuron

² Dendrite

³ Soma

⁴ Axon

⁵ Impulses

⁶ Action potentiel

⁷ Neurotransmitters

⁸ Deep Brain Stimulation

با توجه به کاربرد گسترده تحریک الکتریکی و مزایای استفاده از آن، این امیدواری وجود دارد که در آینده نه چندان دور، بتواند جایگزین بسیاری از روش‌های درمانی پرهزینه و پرخطرتر شود. اما آنچه در ورود مؤثر این روش به حوزه درمان تأخیر ایجاد می‌کند، سؤالات اساسی و متعددی است که در درک سازوکار و سپس تنظیم تحریک الکتریکی با آنها رو به‌رو هستیم، و محققین علوم اعصاب هنوز نتوانسته‌اند پاسخ شفاف و قطعی به آنها بدهند [۲۳-۲۵].

از زمان ظهور روش تحریک الکتریکی مغز تاکنون، تلاش‌های زیادی برای بررسی و درک اثرات ناشی از تحریک الکتریکی و مدل‌سازی آن انجام شده است. دسته‌ای از تحقیقات در این حوزه روی ثبت‌های نورونی در آزمایشگاه و اثرات حاصل از جریان الکتریکی و در نتیجه میدان الکتریکی حاصل از آن بر ثبت نورونی متمرکز هستند. این پژوهش‌ها اثرات تحریک الکتریکی را روی تک نورون، و سپس مجموعه‌ای از نورون‌ها بررسی می‌کنند؛ و طبیعتاً یا به‌صورت آزمایشگاهی و خارج از بدن موجود زنده^۱؛ و یا به‌صورت تهاجمی و در داخل بدن^۲ موجود زنده انجام می‌شوند. دسته دیگری از تحقیقات نیز به کمک روش‌های مدل‌سازی محاسباتی سعی در مطالعه نحوه تغییر فعالیت نورونی، در سطح تک سلول یا شبکه‌ای از نورون‌ها دارند [۲۶-۲۸].

درک دقیق و با جزئیات سازوکار تأثیر میدان الکتریکی بر روی عملکرد مغز، علاوه بر بهبود روش‌های درمانی و بالینی از دو منظر دیگر نیز حائز اهمیت است. در این عصر فناوری، بدن انسان بیشتر و بیشتر از گذشته در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی قرار می‌گیرد. اثرات ناشناخته و ناخواسته این میدان‌ها بر عملکرد مغز می‌تواند بسیار تأثیرگذار باشد [۲۹]. دست آخر به کمک مطالعه تأثیر میدان الکتریکی بر فعالیت شبکه عصبی، می‌توان به این پرسش نزدیک شد که میدان‌های درون‌زای مغز - ناشی از نوساناتی مانند گاما و تتا و دلتا - چه اثراتی بر فعالیت آن می‌گذارند.

در دو دهه گذشته مطالعات بسیاری به بررسی اثرات نوروفیزیولوژی آنی تحریک الکتریکی روی مغز پرداخته‌اند.

اثرات آنی تحریک الکتریکی، اثراتی هستند که درحین تحریک دیده می‌شوند [۳۰]. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که اعمال میدان‌های الکتریکی خارج سلولی یکنواخت با جریان‌های مستقیم، می‌تواند موجب تغییر تحریک‌پذیری نورون شود [۳۱] و میدان‌های از مرتبه 10 mV/mm الی 30 mV/mm می‌توانند سبب ایجاد پتانسیل عمل و افزایش نرخ آتش کردن نورون شوند [۳۱-۳۳]. در پژوهش‌های تجربی با تحریک AC، مشاهده شده که تحریک‌های اعمالی، پتانسیل غشا را در سطح سلولی به صورت سینوسی تغییر می‌دهند [۳۴]. نورون‌ها در حین تحریک AC نیز متناسب با شدت میدان قطبیده می‌شوند [۳۳ و ۳۴]. قطبش‌های کوچک غشا می‌توانند منجر به تغییر نرخ آتش نورون‌های فعال شوند [۳۵-۳۷]، یا زمان‌بندی فعالیت آتش کردن را تحت تأثیر قرار دهند که با افزایش شدت تحریک، همراه‌شدگی فعالیت نورونی با بسامد تحریک افزایش می‌یابد [۳۸-۴۰]. در تحریک نقطه‌ای جریانی نورون که تحریکی غیریکنواخت است گزارش شده تحریک خارج سلولی می‌تواند سبب برانگیخته شدن پتانسیل عمل شود [۴۱] و به ازای میدان‌های نسبتاً ضعیف (حدود 2 mV/mm) قفل‌شدگی فاز آتش کردن و فاز موج سینوسی تحریک رخ می‌دهد [۴۲]. آزمایش روی جمعیت‌های نورونی نشان داده‌اند که اعمال تحریک خارجی می‌تواند سبب تغییر نرخ آتش کردن و سنکرونی نورون‌ها در شبکه شود [۴۳-۴۸].

تعدادی از مطالعات نیز به کمک مدل‌های محاسباتی سعی در درک عملکرد تحریک الکتریکی مغز داشته‌اند. اغلب مدل‌هایی که اثر تحریک خارجی را منظور کردند، یا تحریک را به صورت جریان داخل سلولی در نظر گرفتند [۴۹ و ۵۰]، یا اثرش را به شکل تغییر پتانسیل غشا مدل کردند [۳۷، ۴۴، ۴۸ و ۴۹] و مدل‌های واقعی‌تر کمتر به آن پرداخته‌اند [۲۳ و ۲۸]. در مقالات محدودی برای نورون، مدل کابل در نظر گرفته شده و پاسخ دقیق معادله کابل در حضور میدان بررسی شده است [۲۳، ۲۴ و ۵۱-۵۳]. در تعداد اندکی از این پژوهش‌ها به مدل کابل منفعل، بخش فعال سوما نیز افزوده شده و به ازای بسامدهای مختلف تحریک الکتریکی خارج سلولی، پاسخ پتانسیل غشای

¹ In vitro

² In vivo

عنوان آتش کردن نورون زده می‌شود و ولتاژ مجدداً به مقدار استراحت باز می‌گردد. برای غشا جریان نشستی در نظر گرفته می‌شود و غشا با مدار موازی خازن-مقاومت مدل می‌شود. به عبارتی این مدل از دو بخش خطی و غیرخطی تشکیل شده است. بخش خطی، تغییرات پتانسیل غشا در حالت زیر آستانه‌ای را مدل می‌کند و بخش غیرخطی به روند آتش کردن نورون می‌پردازد.

لازم به ذکر است که مدل‌های نقطه‌ای هندسه دندریتی، که برای توصیف اثرات بیوفیزیکی میدان الکتریکی ضروری است را ندارند و فرض می‌کنند که تمام ورودی‌ها به جسم سلولی وارد می‌شود [۵۴]. پس در این مطالعه، مدل نورون نقطه‌ای بر اساس مدل گوی و میله به نحوی توسعه داده می‌شود که اثرات ورودی‌های جسم سلولی و اثرات میدان الکتریکی بر فعالیت نورونی را به صورت کمی نمایش دهد (تغییر یافته مدل [۲۳]). ساخت مدل توسعه یافته نورون نقطه‌ای دو مرحله دارد. ابتدا پاسخ مدل گوی و میله به تحریک‌های داخل سلولی زیرآستانه‌ای (I_s) و خارج سلولی (E) محاسبه می‌شود. در نهایت مؤلفه‌های جدیدی در مدل نورون نقطه‌ای تعریف می‌شود تا پاسخ جسم سلولی مدل گوی و میله به ورودی‌های جسم سلولی و تحریک خارجی را مدل کند. معادله (۱)، شکل جدید معادله پتانسیل غشای مدل نورون نقطه‌ای (V_{eP}) را نمایش می‌دهد.

$$C_{eP} \frac{\partial V_{eP}}{\partial t} + G_{eP} V_{eP} = L_s * I_s(t) + I_E(t), \quad (1)$$

ظرفیت خازنی غشا و هدایت الکتریکی مدل eP با مقادیر C_{eP} و G_{eP} نشان داده شده است. $L_s(t)$ ضریب جریان ورودی وارد شونده به سوما است و $I_E(t)$ بیانگر ورودی جریانی اضافی توصیف کننده اثر میدان الکتریکی است. نمایی کلی از مدل در شکل ۱ به تصویر کشیده شده است.

زیر آستانه‌ای و نرخ آتش کردن را محاسبه کردند و تشدید واضحی در باند بسامدی کوتاهی دیدند [۲۴ و ۲۸]. اغلب تحقیقاتی که در این حوزه انجام شده اثر میدان الکتریکی یکنواخت را مورد بررسی قرار داده‌اند و از بررسی میدانی ناهمگن در مکان که منطبق با واقعیت تحریک مغز است صرف نظر شده است و تنها یک مطالعه اثر میدان الکتریکی ضعیف ناهمگن مکانی و نوسانی آهسته در زمان بر پاسخ نورونی کابل منفعل را بررسی کرده است. در این پژوهش بیان شده با افزایش بسامد تحریک، به علت خاصیت صافی‌کنندگی بسامدی غشا، پتانسیل غشای نورون کاهش می‌یابد [۵۲]. در این مطالعه، تأثیر شدت ناهمگنی مکانی میدان الکتریکی، در قطبیده شدن غشا بررسی نشده است.

در مطالعه پیش‌رو از مدل نقطه‌ای توسعه یافته‌ای استفاده می‌شود که در عین حال که اثرات هندسه گوی مانند بخش فعال سوما و بخش منفعل و کشیده دندریت را در نظر می‌گیرد، به علت سادگی می‌تواند در شبکه نورونی نیز استفاده شود و هدف آن است که رفتار این مدل در حالت زیر آستانه‌ای به تحریک خارجی نوسانی در زمان و ناهمگن مکانی، به ازای بسامدهای زمانی و مکانی مختلف و فازهای مکانی متفاوت بررسی شود.

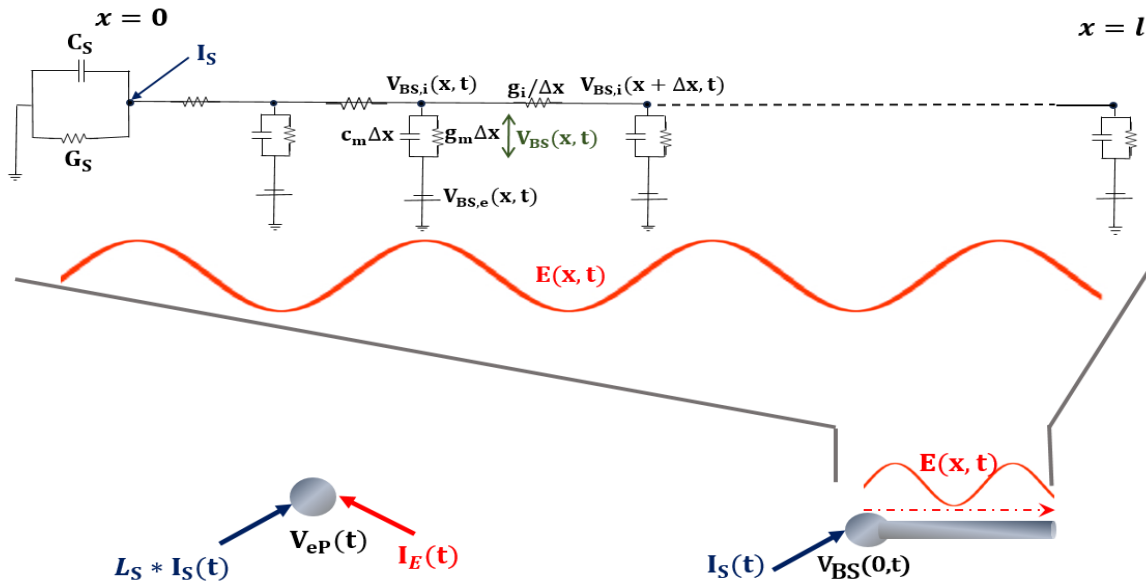
۲. روش ساخت مدل نورون نقطه‌ای توسعه یافته^۱ بر اساس مدل گوی و میله^۲

ساده‌ترین مدل پیشنهادی برای مدل‌سازی رفتار نورون، مدل نقطه‌ای است. این مدل به علت کارایی محاسباتی و توانایی دنبال کردن حل تحلیلی، برای مطالعه دینامیک جمعیت‌های نورونی بزرگ بسیار مؤثر است. مدل نقطه‌ای انباشت و شلیک نشستی (^۳LIF) بیان می‌کند که اگر به واسطه ورودی جریان $I(t)$ پتانسیل غشا از پتانسیل آستانه بیشتر شد، یک تابع ضربه به

¹ Extended Point(eP)

² Ball and Stick (BS)

³ Leaky Integrate and Fire



شکل ۱. نمای کلی سلول عصبی در مدل نقطه‌ای توسعه‌یافته بر اساس مدل گوی و میله (الف) مدل گوی و میله و مدار الکتریکی برای دینامیک‌های زیرآستانه‌ای و (ب) مدل نورون نقطه‌ای توسعه یافته. هر دو مدل ورودی از جسم سلولی $I_s(t)$ دریافت می‌کنند و در معرض میدان الکتریکی خارجی $E(t)$ قرار دارند. $L_s(t)$ ضریب جریان ورودی وارد شونده به سوما در مدل نقطه‌ای توسعه یافته است. $I_E(t)$ بیانگر ورودی جریانی اضافی توصیف کننده اثر میدان الکتریکی است. $V_{ep}(t)$ و $V_{BS}(0, t)$ نشان‌دهنده ولتاژ غشای جسم سلولی در دو مدل است.

غشا دیده می‌شود. در این مدل برای جسم سلولی، مدل گوی با مشخصات الکتریکی C_s و G_s در نظر گرفته می‌شود و فرض می‌شود که جریانی از جسم سلولی خارج نمی‌شود. در نتیجه در نقطه $x=0$ که همان مکان جسم سلولی است، داریم [۵۵]:

$$C_s \frac{\partial v_{BS}}{\partial t} - g_i \frac{\partial v_{BS}}{\partial x} + G_s v_{BS} = \quad (3)$$

$$I_s(t) - g_i E(x, t),$$

و برای انتهای کابل نیز شرایط مرزی انتها بسته به صورت رابطه (۴) در نظر گرفته شده است.

$$\frac{\partial v_{BS}}{\partial x} = E(x, t), \quad (4)$$

در دو انتهای کابل (رابطه (۳) و (۴)) نیز اثر میدان به صورت ناهمگنی پتانسیل خارج سلولی دیده می‌شود. با گرفتن تبدیل فوریه زمانی از معادلات، تعریف ثابت مکانی جدید $\lambda_{eq} = \frac{\lambda^2}{1 + i\omega\tau}$ و سپس بهنجار کردن متغیرهای مکانی نسبت به آن (یعنی $X = \frac{x}{\lambda_{eq}}$ ، $L = \frac{l}{\lambda_{eq}}$ و $\Omega = 2\pi f_s \lambda_{eq}$)، شکل جدید مدل کابل خطی و شرایط مرزی، در حوزه بسامد، به صورت رابطه (۵) قابل بیان است:

در این مطالعه، میدان خارج سلولی نوسانی در زمان و مکان با شدت E_0 که منجر به پتانسیل خارج سلولی $v_{BS,e} = E_0 \sin(2\pi f_t t) \sin(2\pi f_s x + \phi)$ می‌شود، مورد مطالعه قرار می‌گیرد. جهت میدان الکتریکی موازی با دندریت (یعنی موازی با محور استوانه) در نظر گرفته شده است. هدف این است که پتانسیل غشای جسم سلولی مدل گوی و میله در پاسخ به جریان ورودی زیرآستانه‌ای به جسم سلولی I_s و میدان خارجی ناهمگن مکانی متغیر با زمان (E) با بسامد مکانی تحریک f_s ، فاز مکانی ϕ و بسامد زمانی f_t ، به صورت تحلیلی محاسبه شود. معادله مدل گوی و میله (BS) برای نورون به طول l در طول کابل به صورت رابطه (۲) نوشته می‌شود [۲۳ و ۵۲]:

$$c_m \frac{\partial v_{BS}}{\partial t} - g_i \frac{\partial^2 v_{BS}}{\partial x^2} + g_m v_{BS} = g_i \frac{\partial^2 v_{BS,e}}{\partial x^2}, \quad (2)$$

در این رابطه، c_m ظرفیت خازنی غشا در واحد طول، g_i رسانش داخلی در واحد طول، g_m رسانش غشا در واحد طول، v_{BS} پتانسیل غشا، و $v_{BS,e}$ پتانسیل خارج سلولی مدل گوی و میله است. با توجه به این که راستای میدان موازی با کابل است، در سمت راست معادله (۲) اثر میدان ناهمگن مکانی بر پتانسیل

ظرفیت خازنی غشا و هدایت الکتریکی مدل eP با مقادیر متناظر در مدل گوی و میله یعنی C_s و G_s مساوی قرار داده شد و L_s تعیین شد. در ادامه به مدل‌سازی اثر تحریک خارجی نوسانی در زمان و مکان در نوروں نقطه‌ای توسعه یافته پرداخته می‌شود.

فرض می‌شود که ورودی به جسم سلولی وجود ندارد (I_s برابر صفر باشد) و از هر جریان سیناپسی دیگری نیز صرف نظر می‌شود. بنابراین پاسخ مدل گوی و میله به تحریک خارجی E از حل معادله (۵) با توجه به شرایط مرزی بیان شده، محاسبه می‌شود. رابطه (۱۰) پتانسیل غشای مدل گوی و میله در مکان جسم سلولی را در حضور میدان الکتریکی نمایش می‌دهد:

$$\hat{V}_{BS}^E(\omega) = E \times \frac{\Omega g_i \alpha_1}{\Omega^2 + 1} \times \left(\frac{\cos(\varphi) \cosh(L) - \cos(\Omega L + \varphi)}{\Omega \sin(\varphi) \sinh(L)} \right), \quad (10)$$

که ضریب α_1 به صورت معادله (۱۱) تعریف می‌شود:

$$\alpha_1 = \frac{1}{(g_i \sinh(L) + Z_s \lambda_{eq} \cosh(L))}, \quad (11)$$

در ادامه، اثر این تحریک خارجی به صورت یک جریان داخل سلولی در مدل نقطه‌ای توسعه یافته مدل می‌شود. به عبارتی جریان I_E (جریان داخل سلولی معادل با تحریک خارجی) به نحوی تعیین می‌شود که تغییرات پتانسیل غشای مدل نوروں نقطه‌ای توسعه یافته ($\hat{V}_{eP}^{I_E}(\omega)$) برابر با تغییرات پتانسیل غشای مدل گوی و میله در نقطه جسم سلولی ($\hat{V}_{BS}^E(\omega)$) باشد. رابطه (۱۲) پتانسیل غشای مدل eP در پاسخ به جریان داخل سلولی I_E را در حوزه بسامد نمایش می‌دهد:

$$\hat{V}_{eP}^{I_E}(\omega) = \frac{\hat{I}_E(\omega)}{C_{eP} i \omega + G_{eP}}, \quad (12)$$

پس با برابر قرار دادن رابطه (۱۰) و (۱۲)، جریان معادل I_E به صورت (۱۳) محاسبه می‌شود:

$$\hat{I}_E(\omega) = (C_{eP} i \omega + G_{eP}) \times \hat{V}_{BS}^E(\omega), \quad (13)$$

این جریان معادل با تحریک خارجی در حوزه زمان به شکل رابطه (۱۴) قابل نمایش است:

$$I_E(t) = |A(\omega)| \times \sin(\omega t + \arg(A(\omega))), \quad (14)$$

$$\hat{V}_{BS} - \frac{\partial \hat{V}_{BS}}{\partial X} = -\frac{\partial \hat{E}(X, \omega)}{\partial X},$$

$$Z_s \hat{V}_{BS} - \frac{g_i}{\lambda_{eq}} \frac{\partial \hat{V}_{BS}}{\partial X} = \quad (5)$$

$$I_s(\omega) - \frac{g_i}{\lambda_{eq}} \hat{E}(X, \omega) \quad X=0$$

$$\frac{\partial \hat{V}_{BS}}{\partial X} = \hat{E}(X, \omega) \quad X=L$$

اکنون فرض می‌شود که به نوروں فقط جریان سوماتیک زیرآستانه‌ای وارد می‌شود و میدان الکتریکی خارجی وجود ندارد. در این حالت از حل معادله (۵) همراه با شرایط مرزی مذکور، پتانسیل غشای مدل گوی و میله در نقطه صفر (جسم سلولی) به صورت رابطه (۶) تعیین می‌شود:

$$\hat{V}_{BS}^{I_s}(\omega) = \frac{\hat{I}_s(\omega)}{Z_s + z(\omega) g_i \tanh(z(\omega) L)}, \quad (6)$$

در این رابطه $Z_s = (C_s i \omega + G_s)$ و $z(\omega)$ بر اساس رابطه (۷) تعریف می‌شود.

$$z(\omega) = \sqrt{\frac{g_m + \sqrt{g_m^2 + \omega^2 c_m^2}}{2g_i}} + \quad (7)$$

$$\text{sgn}(\omega) i \sqrt{\frac{-g_m + \sqrt{g_m^2 + \omega^2 c_m^2}}{2g_i}},$$

پتانسیل غشای نوروں در مدل نقطه‌ای توسعه یافته که مدلی خطی در حالت زیر آستانه‌ای دارد، ناشی از جریان وارد شونده به جسم سلولی در حوزه بسامد نیز از رابطه (۸) قابل محاسبه است.

$$\hat{V}_{eP}^{I_s}(\omega) = \frac{\hat{L}_s(\omega) \hat{I}_s(\omega)}{C_{eP} i \omega + G_{eP}}, \quad (8)$$

اکنون ضریب جریان ورودی L_s باید به نحوی تعریف شود که مدل eP، پاسخ ولتاژ غشای جسم سلولی مدل گوی و میله در مکان جسم سلولی را تولید کند، یعنی $\hat{V}_{eP}^{I_s}(\omega) = \hat{V}_{BS}^{I_s}(\omega)$. در نتیجه این صافی به صورت نسبت مقاومت‌های مرکب دو مدل نوشته می‌شود (رابطه (۹)) [۲۳].

$$\hat{L}_s(\omega) = \frac{C_{eP} i \omega + G_{eP}}{Z_s + z(\omega) g_i \tanh(z(\omega) L)}, \quad (9)$$

است. اندازه پتانسیل غشا به ازای بسامد مکانی‌های (الف)

$$\frac{\Omega}{2\pi} = 0.5, \quad \frac{\Omega}{2\pi} = 1 \text{ (ب)}, \quad \frac{\Omega}{2\pi} = 5 \text{ (ج)} \text{ و همچنین}$$

فازهای مکانی صفر و $\frac{\pi}{4}$ به ترتیب با رنگ‌های قرمز و آبی

نمایش داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود در حالت تحریک با یک بسامد زمانی مشخص با افزایش بسامد مکانی، دامنه پتانسیل غشای القایی افزایش می‌یابد. با افزایش بسامد زمانی تحریک، به علت خاصیت صافی‌کنندگی بسامدی غشا، دامنه قطبش القایی غشا کاهش می‌یابد. در حالتی که میدان شبه‌یکنواخت است (شکل ۲. الف)، برای تحریک DC، پتانسیل غشا فقط در یک نقطه صفر شده است، در حالی که در بسامدهای بالاتر ناحیه وسیع‌تری حول مرکز کابل قطبیده نشده است. در بسامدهای بالا به علت کاهش ثابت مکانی معادل، تأثیر دو انتهای کابل در فواصل کوتاه‌تری مشاهده می‌شود.

۳.۲. مقایسه رفتار بسامدی پتانسیل غشا در پاسخ به

تحریک داخل سلولی و خارج سلولی

با توجه به رابطه به دست آمده از حل تحلیلی معادله و به منظور بررسی اثر تحریک خارجی ناهمگن سینوسی در مکان بر پتانسیل غشای القایی به ازای بسامد های زمانی مختلف (V_{eP_f}) می‌توان مقدار $V_{eP_f} / V_{eP_{DC}}$ را بر حسب f_t رسم کرد. شدت تضعیف پتانسیل در بسامدهای مختلف زمانی، برای بسامد مکانی کوچک (قرمز) و بسامد مکانی بزرگ (آبی) در شکل ۳ رسم شده است. جهت مقایسه رفتار بسامدی پتانسیل غشا در پاسخ به تحریک داخلی و خارجی، پارامتر تضعیف برای ورودی وارد شونده به سوما با رنگ سبز نشان داده شده است. با مقایسه سه نمودار قرمز، آبی و سبز مشاهده می‌شود که شدت صاف‌شدگی بسامدهای بالا توسط غشای نورون به ازای ورودی‌های داخل سلولی شدیدتر است. مادامی که $V_{eP_f} / V_{eP_{DC}}$ یک است، پاسخ غشا شبه‌ایستا باقی می‌ماند. با افزایش بسامد تحریک، پتانسیل غشا کاهش می‌یابد که دلیل آن رفتار صافی پایین‌گذر مانند غشا است.

که $A(\omega)$ در رابطه (۱۵)، نمایش داده شده است:

$$A(\omega) = E_0 \times (C_{ep}i\omega + G_{ep}) \times \frac{\Omega g_i \alpha_1}{\Omega^2 + 1} \left(\begin{array}{l} \cos(\varphi) \cosh(L) - \cos(\Omega L + \varphi) \\ -\Omega \sin(\varphi) \sinh(L) \end{array} \right), \quad (15)$$

در نهایت پاسخ زیر آستانه‌ای نورون می‌تواند به صورت جمع پاسخ غشا به جریان داخل سلولی و میدان خارجی محاسبه شود. به عبارتی برای مدل گوی و میله در موقعیت جسم سلولی رابطه (۱۶) برقرار است. $\hat{V}_{BS}^{I_s}(\omega, \omega)$ از رابطه (۶) و $\hat{V}_{BS}^E(\omega, \omega)$ از رابطه (۱۰) محاسبه شده است.

$$\hat{V}_{BS}(\omega, \omega) = \hat{V}_{BS}^{I_s}(\omega, \omega) + \hat{V}_{BS}^E(\omega, \omega), \quad (16)$$

به همین صورت، برای مدل نورون نقطه‌ای توسعه یافته نیز پاسخ کل نورون به شکل رابطه (۱۷) تعیین می‌شود:

$$\hat{V}_{eP}(\omega) = \frac{\hat{L}_s(\omega) \hat{I}_s(\omega) + \hat{I}_E(\omega)}{C_{ep}i\omega + G_{ep}}, \quad (17)$$

در ادامه، پاسخ زیرآستانه‌ای برای یک نورون هرمی در قشر مغز در طول کابل در مدل گوی میله و رفتارهای بسامدی پتانسیل غشا در مدل eP محاسبه می‌شود که نتایج آن به تفصیل در قسمت بعد بیان می‌شود.

۳. نتایج

۱.۳. پاسخ غشا در حضور میدان الکتریکی نوسانی در

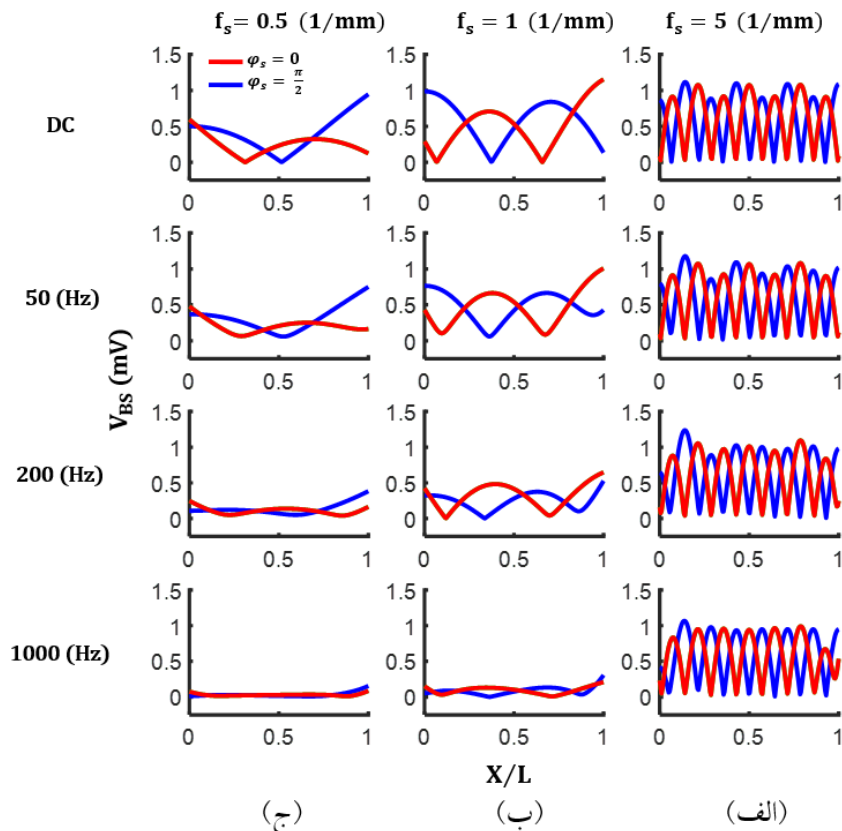
زمان و مکان

معادله کابل با شرایط مرزی متناسب با مدل نوری گوی و میله در پاسخ به تحریک خارجی نوسانی در مکان و زمان به طور دقیق و به صورت تحلیلی با روش‌های تشریح شده در بخش قبلی حل شد. مقدار پارامترهای مدل متناسب با نورون هرمی قشر مغز انتخاب شد که این مقادیر در جدول ۱ آورده شده است [۲۳].

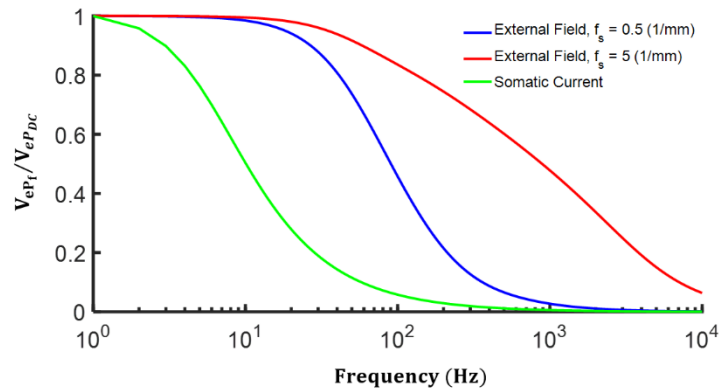
به ازای میدان خارج سلولی نوسانی در زمان و مکان با دامنه 1 mV/mm ، تغییرات پتانسیل غشا در طول کابل در مدل گوی و میله به ازای بسامدهای مکانی مختلف در شکل ۲ رسم شده

جدول ۱. توصیف پارامترها و مقادیر اعمالی.

توصیف	مقدار	پارامتر
ظرفیت خازنی ویژه غشا	10^{-8}	c (F/mm ²)
رسانش ویژه غشا	0.357×10^{-6}	Q_m (S/mm ²)
رسانش داخلی ویژه	0.666×10^{-3}	Q_i (S/mm)
قطر جسم سلولی	10×10^{-3}	D_s (mm)
قطر کابل دندریتی	$1/2 \times 10^{-3}$	D_d (m)
طول کابل دندریتی	0.7	L (mm)
ظرفیت خازنی غشای جسم سلولی	$cD_s^2\pi$	C_s (F)
رسانش غشای جسم سلولی	$Q_m D_s^2\pi$	G_s (S)
ظرفیت خازنی غشای دندریت در واحد طول	$cD_d\pi$	c_m (F/mm)
رسانش غشای دندریت در واحد طول	$Q_m D_d\pi$	g_m (S/mm)
رسانش داخلی در واحد طول	$Q_i (D_d / 2)^2 \pi$	g_i (S/mm)
ظرفیت خازنی غشای مدل eP	C_s	C_{eP} (F)
رسانش غشای مدل eP	G_s	G_{eP} (S)



شکل ۲. تأثیر تحریک خارج سلولی نوسانی در مکان و زمان با بسامدهای مختلف در طول مدل گوی و میله، روی پتانسیل غشا به ازای بسامد مکانی‌های مختلف (الف) $\frac{\Omega}{2\pi} = 0.5$ ، (ب) $\frac{\Omega}{2\pi} = 1$ و (ج) $\frac{\Omega}{2\pi} = 5$. فازهای مکانی صفر و $\frac{\pi}{2}$ نیز به ترتیب با رنگ‌های قرمز و آبی نمایش داده شده است. نمودارها به ازای بسامدهای زمانی متفاوت (0، 50، 200 و 1000 هرتز) در ردیف‌های ۱ تا ۴ رسم شده‌اند.



شکل ۳. رفتار بسامدی پتانسیل القایی نرمال شده نسبت به پتانسیل القایی DC به ورودی داخل و خارج سلولی در مدل نقطه‌ای توسعه یافته. پاسخ به تحریک خارجی با بسامد مکانی ۰/۵ و ۵ بر میلی‌متر و فاز مکانی $\frac{\pi}{4}$ به ترتیب با رنگ قرمز و آبی نمایش داده شده است. پاسخ به ورودی داخل سلولی نیز با رنگ سبز نشان داده شده است.

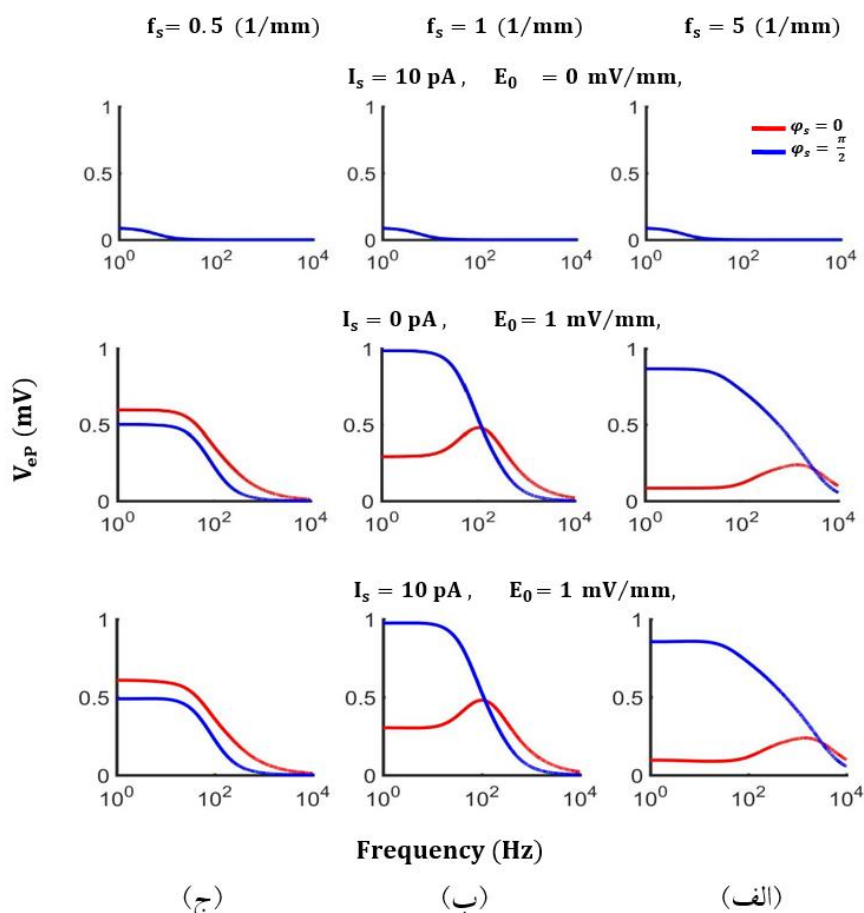
در پتانسیل غشای زیرآستانه‌ای در فازها و بسامدهای مکانی مختلف می‌تواند رخ دهد. این تشدید اغلب در بازه بسامدی بتا و گاما دیده می‌شود. به عبارتی می‌توان نتیجه گرفت لحاظ کردن مؤلفه‌های مکانی در مدل می‌تواند سبب تشدید شود و علاوه بر هندسه نورونی، مشخصات مکانی مانند بسامد و فاز مکانی تحریک نیز می‌تواند در بسامدی که تشدید اتفاق می‌افتد، تأثیرگذار باشد.

به منظور تشریح مفهوم بسامد مکانی و زمانی تحریک خارجی، پروفایل تغییرات ولتاژ خارج سلولی در طول کابل با فاز مکانی (الف) $\frac{\pi}{4}$ و (ب) صفر و به ازای سه بسامد مکانی ۰/۵ و ۱ و ۵ بر میلی‌متر با رنگ‌های آبی، نارنجی و زرد در سطر اول شکل ۵ نمایش داده شده است. همچنین، با هدف بررسی اثر فاز و بسامد مکانی تحریک بر رفتار بسامدی مدل نقطه‌ای توسعه یافته، قطبش القایی به ازای سه بسامد مکانی بیان شده و برای دو فاز صفر و $\frac{\pi}{4}$ در سطر دوم شکل ۵ رسم شد. در فاز $\frac{\pi}{4}$ همان طور که انتظار می‌رفت افزایش بسامد مکانی سبب کاهش افت پتانسیل با بسامد می‌شود؛ اما در فاز صفر اتفاق عجیبی مشاهده می‌شود. در بسامد مکانی ۱ بر میلی‌متر برای کابل با طول ۰/۷ میلی‌متر در بسامد حدود ۱۰۸ هرتز تشدید دیده می‌شود. برای میدان‌های شدیداً ناهمگن هم افزایش قطبش القایی با افزایش بسامد تا محدوده حدود ۱۰۰۰ هرتز دیده می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که الگوی تغییرات بسامدی پتانسیل غشا، به تمام مشخصات زمانی و مکانی

در نمودار مربوط به تحریک خارجی ناهمگن مشاهده می‌شود که تا بسامد حدود ۱۰۰ هرتز مقدار پتانسیل غشا افت شدیدی ندارد و به ازای بسامدهای بالاتر افت پتانسیل بسیار افزایش می‌یابد. در حالتی که بسامد مکانی تحریک زیاد است (رنگ قرمز)، یعنی میدان شدیداً ناهمگن است، شدت افت ولتاژ کاهش می‌یابد و حتی به ازای بسامدهای بالای زمانی، پتانسیل القایی افت زیادی نمی‌کند. به عبارتی، هرچه ناهمگنی میدان خارجی اعمالی بیشتر شود، می‌توان در بسامدهای بالای زمانی نیز قطبش قابل توجهی القا کرد.

۳.۳. تأثیر ویژگی‌های مکانی تحریک الکتریکی بر رفتار بسامدی غشای سلولی

در شکل ۴، تغییرات بسامدی مقدار ولتاژ القایی ناشی از تحریک خارجی با بسامدهای مکانی ۰/۵، ۱ و ۵ بر میلی‌متر در ستون‌های (الف) تا (ج) و فاز مکانی ۰ و $\frac{\pi}{4}$ با رنگ‌های قرمز و آبی برای مدل نقطه‌ای توسعه یافته رسم شده است. در ردیف اول از این شکل، تغییرات قطبش القایی برای حالتی رسم شده که فقط ورودی به جسم سلولی اعمال شده است و تحریک خارجی صفر است. ردیف دوم برای زمانی است که فقط تحریک خارجی اعمال شده و در ردیف سوم هم جریان وارد شونده به جسم سلولی و هم جریان خارجی وجود داشته است. در بسامد مکانی پایین، رخ‌نمای تغییرات مشابه با میدان یکنواخت است. در میدان‌های نوسانی در زمان و مکان، تشدید



شکل ۴. رخ‌نمای تغییرات قطبش القایی بر حسب بسامد تحریک برای مدل نورون نقطه‌ای توسعه یافته در حضور یا عدم حضور جریان سوماتیک و تحریک خارجی نوسانی در زمان و مکان. رنگ قرمز و آبی به ترتیب تحریک با فاز صفر و $\frac{\pi}{2}$ را نشان می‌دهند. این تغییرات برای تحریک خارجی با بسامدهای مکانی ۰/۵، ۱ و ۵ بر میلی‌متر در ستون‌های الف تا ج نمایش داده شده است.

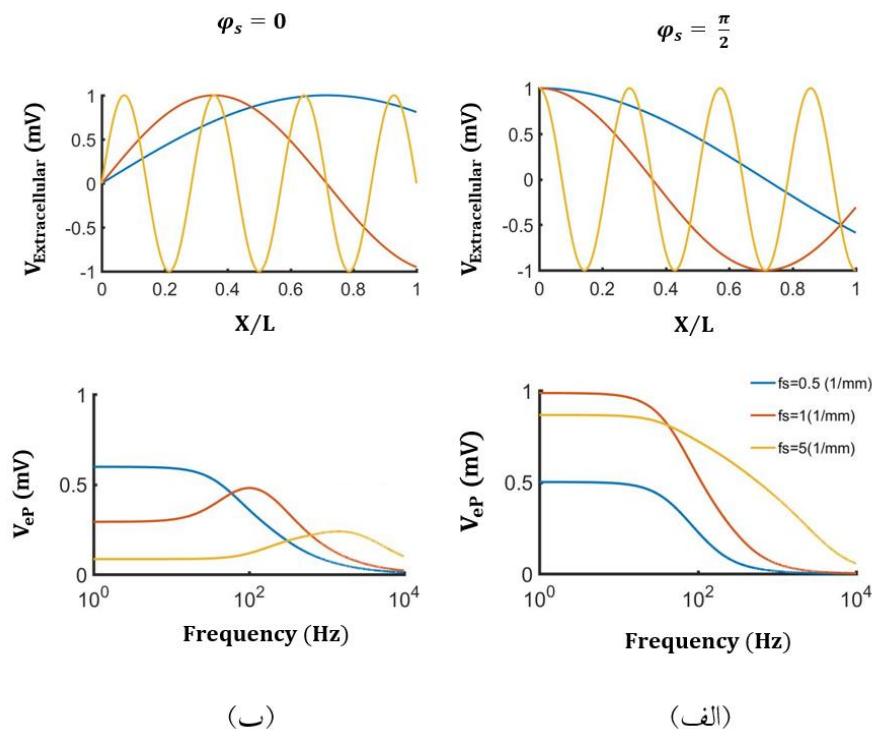
از نظر مکانی ناهمگن هستند، برای اولین بار در این پژوهش اثر میدان‌های نوسانی در زمان و مکان روی مدل نقطه‌ای توسعه یافته مطالعه شد. ابتدا با حل معادله کابل با شرایط مرزی بسته در انتهای کابل و لحاظ کردن هندسه گوی مانند در جسم سلولی، پاسخ تحریک خارجی به اندازه کافی ضعیف بر مدل گوی و میله در حالت زیرآستانه‌ای محاسبه شد و سپس با در نظر گرفتن دو مؤلفه بیانگر جریان داخل سلولی و تحریک خارج سلولی AC ناهمگن مکانی، مدل نورون نقطه‌ای توسعه یافته ساخته شد.

با بررسی اثر میدان الکتریکی ناهمگن DC نتایج مشابه مطالعه [۵۲]، در طول کابل مشاهده شد با این تفاوت که به علت در نظر گرفتن مدل گوی و میله (هندسه نامتقارن) پتانسیل القایی

تحریک خارجی وابسته است، به حدی که میدان‌های بسیار غیریکنواخت در مکان در بعضی فازهای مکانی می‌توانند حتی روند کاهشی پتانسیل غشا بر حسب بسامد را نیز کاملاً برعکس کنند.

۴. بحث و نتیجه‌گیری

با استفاده از مدل نورون نقطه‌ای توسعه یافته که بر پایه مدل گوی و میله ساخته شده و علاوه بر ساختار کشیده و منفعل دندریت، جزء فعال سوما را در بر دارد، می‌توان به صورت تحلیلی و دقیق اثر میدان‌های الکتریکی خارجی را بر فعالیت نوروئی محاسبه کرد. از آنجایی که میدان‌های القایی ناشی از تحریک‌های فراجمع‌های عمقی و میدان‌های درون‌زای مغزی



(ب)

(الف)

شکل ۵. مفهوم فاز مکانی و پروفایل تغییرات قطبش القایی بر حسب بسامد تحریک برای مدل نورون نقطه‌ای توسعه یافته برای تحریک خارجی نوسانی در زمان و مکان با بسامد و فاز مکانی مختلف. در سطر اول، الگوی تغییرات پتانسیل خارج سلولی در طول کابل به ازای دو فاز مکانی (الف) $\frac{\pi}{2}$ و (ب) صفر نمایش داده شده است. در سطر دوم، تغییرات پتانسیل غشا برای دو فاز مکانی بیان شده، رسم شده است. در این شکل‌ها بسامد مکانی ۰/۵ و ۱ و ۵ بر میلی‌متر با رنگ‌های آبی، نارنجی و زرد رسم شده‌اند.

مشابهی دیده شده است. هنگامی که میدان خارجی ناهمگن مکانی باشد، تضعیف بسامدی با شدت کمتری رخ می‌دهد که در تنها مطالعه مدل‌سازی انجام شده روی میدان ناهمگن این نتیجه رؤیت شده است [۵۲].

دست‌آورد اصلی و جدید مطالعه ما این است که رفتار بسامدی نورون در حضور میدان الکتریکی خارجی می‌تواند همیشه اکیداً نزولی نباشد. تحریک خارجی شدیداً ناهمگن در فاز مکانی مناسب می‌تواند روند کاهشی پتانسیل غشا را برعکس کند و سبب افزایش میزان پتانسیل القایی با افزایش بسامد تحریک در یک بازه مشخص بسامدی شود. وابسته به میزان ناهمگنی تحریک، امکان مشاهده تشدید در نمودار تغییرات پتانسیل غشا نسبت به بسامد تحریک وجود دارد. تمام این اتفاقات وابسته به ویژگی‌های مکانی میدان خارجی می‌تواند رخ دهد. بسامدی که تشدید در آن رخ می‌دهد به بسامد و فاز مکانی تحریک وابستگی دارد. در مطالعه گروه اسپارت و همکارانش در سال

در مطالعه ما دو سر کابل کاملاً متقارن نیست. همچنین به ازای بسامد مکانی پایین که منجر به میدان شبه‌یکنواخت می‌شود، دیده شد که افزایش بسامد سبب می‌شود که تأثیر میدان در فواصل کوتاه‌تری مشاهده شود و ناحیه اطراف مرکز تحت تأثیر میدان قرار نمی‌گیرد. مشابه این اتفاق در مطالعاتی که اثر میدان یکنواخت AC را روی کابل منفعل مستقیم انجام دادند نیز گزارش شده است [۲۸]. همچنین مشاهده شد که افزایش بسامد مکانی تحریک می‌تواند سبب القای پتانسیل غشای قابل توجه‌تری شود که با زیاد شدن بسامد زمانی تحریک، تضعیف نمی‌شود. با بررسی رفتار بسامدی غشا در حضور جریان داخل سلولی و تحریک خارجی دیده شد که تحریک داخل سلولی به شدت با افزایش بسامد افت می‌کند که در مطالعات مختلفی این موضوع گزارش شده است [۴۲]. همچنین اگر میدان خارجی شبه‌یکنواخت باشد، با افزایش بسامد تحریک پتانسیل غشا کاهش می‌یابد که در پژوهش مدل‌سازی [۲۸] نیز نتایج

تشدید، می‌توان برای بهبود طراحی سامانه‌های تحریک فراجمجمه‌ای و عمقی استفاده کرد. همچنین مدل ساده‌ارائه شده که در برگیرنده بخش فعال جسم سلولی است می‌تواند به راحتی در شبکه نورونی قرار گیرد و اثرپذیری جمعیت‌های نورونی از تحریک الکتریکی را نمایش دهد. در نتیجه به کمک مدل ارائه شده، متخصصین می‌توانند پیش از فرایند تجربی اعمال تحریک الکتریکی، با توجه به مشخصات مکانی تحریک، بسامد تحریک را به نحوی انتخاب کنند که بیشترین تأثیر را روی رفتار بگذارد.

۲۰۱۸ که اثر میدان یکنواخت روی مدل کابل منفعل دارای شکستگی در یک نقطه و مدل با هندسه واقعی نورون و غشای فعال بررسی شد نیز تشدید در پتانسیل غشای نورون گزارش شده است [۲۴]. به عبارتی می‌توان نتیجه گرفت زمانی که نقاط مختلف نورون، اثر متفاوتی از میدان الکتریکی می‌پذیرند و در حقیقت میدان الکتریکی در طول نورون ناهمگن است تشدید می‌تواند رخ دهد. در پژوهش ما به کمک مدل نقطه‌ای نشان داده شد فارغ از هندسه نورونی، مشخصات مکانی تحریک مانند بسامد و فاز مکانی نیز می‌تواند در ایجاد پدیده تشدید بسامدی که تشدید اتفاق می‌افتد، تأثیرگذار باشد. از پدیده

مراجع

1. G Galli, et al., *Social cognitive and affective neuroscience* **17** (2022) 4.
2. A M Lozano, et al., *Nature Reviews. Neurology* **15** (2019) 148.
3. M Sabé, et al., *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **152** (2023) 105300.
4. J Frey, et al., *Frontiers in Neurology* **13** (2022) 825178.
5. S. R. Cajal, *NobelPrize.org* (1906).
6. *Alcohol health and research world* **21**, 2 (1997) 107.
7. A L Hodgkin, and A F Huxely, *The Journal of physiology* **117** (1952) 500.
8. H H Dale, et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **6** (1914) 147.
9. O Loewi, et al., *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* **189** (1921) 239.
10. A E. Hady and B. B. Machta, *Nature communications* **6** (2015) 6697.
11. E Kandel, et al., "*Principles of Neural Science*", fifth edition, McGraw-Hill Education / Medical (2014).
12. Z Esmaeilpour, et al., *Front. Hum. Neurosci* **11** (2017) 71.
13. V Sreekumar, et al., *Front Neurosci* **11** (2017) 650.
14. J Lian, et al., *J Physiol* **574** (2003) 427.
15. L Marshall, et al., *Nature* **444** (2006) 610.
16. M A Nitsche, et al., *Brain Stimul* **1** (2008) 206.
17. A L Hewitt, et al., *Neurol. Clin. Pract.* **10** (2020) 324.
18. J L Ostrem and P. A Starr, *Neurotherapeutics* **5** (2008) 320.
19. N Zangiabadi, et al., *Front. Neurol* **10** (2019) 1.
20. C J Hartmann, et al., *Ther. Adv. Neurol. Disord* **12** (2019) 1.
21. P J Karas, et al., *Frontiers in Neuroscience* **12** (2019) 998.
22. U R Mohan, et al., *Brain Stimul.* **13** (2020) 1183.
23. F Aspart, et al., *PLOS Comput. Biol.* (2016) 1.
24. F Aspart, et al., *PLOS Comput. Biol.* (2018)1.
25. Z Gilbert, et al., *Clinical Neurophysiology* **152** (2023).
26. E H S Toloza, et al., *J. Neurophysiol.* **119** (2018) 1029.
27. C Cakan and K. Obermayer, *PLOS Comput. Biol.* (2020) 1.
28. J Ladenbauer and K Obermayer, *PLOS Comput. Biol.* (2019) 1.
29. R D Saunders and J. G. R Jefferys, *Health Phys.* **83** (2002) 366.
30. A Liu, et al., *Nat. Commun.* **9** (2018).
31. M Bikson, et al., *J Physiol.* **1** (2004) 175.
32. T Radman, et al., *Brain Stimul.* **2** (2009) 215.
33. M Vöröslakos, et al., *Nat. Commun.* **9** (2018) 483.
34. J K Deans, et al., *J Physiol.* **2** (2007) 555.
35. J T Francis, et al., *J. Neurosci.* **23** (2003) 7255.
36. S Ozen, et al., *J. Neurosci.* **30** (2010) 11476.
37. D Reato, et al., *J. Neurosci.* **30** (2010) 15067.
38. T Radman, et al., *J. Neurosci.* **27** (2007) 3030.
39. M R Krause, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **116** (2019) 5747.

40. L Johnson, et al., *Sci. Adv.* (2020) 1.
41. S Ronchi, et al., *Front. Hum. Neurosci.* **13** (2019).
42. C A Anastassiou, et al., *Nat. Publ. Gr.* **14** (2011) 217.
43. D Reato, et al., *Front. Hum. Neurosci.* **7** (2013) 1.
44. F Frohlich and D. A McCormick, *Neuron* **67** (2010) 129.
45. C S Herrmann, et al., *Front. Hum. Neurosci.* **7** (2013) 1.
46. L Marshall and S Binder, *Front. Hum. Neurosci.* **7** (2013) 614.
47. R F Helfrich, et al., *Curr. Biol.* **24** (2014) 333.
48. M M Ali, et al., *J. Neurosci.* **33** (2013) 11262.
49. E Negahbani, et al., *Neuroimage* (2019) 3.
50. M Schellenberger Costa, et al., *PLoS Comput. Biol.* **12** (2016) e1005022.
51. D Tranchina and C Nicholsont, *Biophys. J.* **50** (1977) 1139.
52. C A Anastassiou, et al., *J. Neurosci.* **30** (2010) 1925.
53. B Howell and C. C McIntyre, *Neuromodulation* **24** (2020) 843.
54. C Koch, “*BIOPHYSICS OF COMPUTATION Information Processing in Single Neurons*” Oxford University Press (1999).
55. H C Tuckwell, “*Introduction to theoretical neurobiology*”, Volume 1. Cambridge University Press (1988).