

Stimulus Induced Signal Improvement in 6-Hydroxydopamine Model of Hemi-Parkinsonian in Rat

Saman Gholipour^{1*}, Bijan Vosoughi Vahdat¹, Seyed Mohammad Noorbakhsh², Mehrdad Roghani³

¹Department of Electrical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

²Partoo Danesh, Velenjak, Tehran, Iran

³Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Received: 11 Apr, 2015 Accepted: 3 Mar, 2015

Abstract

Background & Objectives: Parkinson's disease is a degenerative disorder of the central nervous system. Parkinson's symptoms are mainly motor related symptoms movement. Deep brain stimulation (DBS) has been considered as a last resort in severe cases of the disease. Our objective was to improve the stimulus signal for DBS in a controlled manner.

Materials & Methods: In current experiment, Parkinson's model in rats was implemented using 6-hydroxydopamine. Some feedback was needed to improve the parameters of DBS signals. We used electrocardiogram (ECoG) signal feedback. The stimulation and recording were synchronized so it was able to adjust the condition at the real time. In each process the β band energy of recorded ECoG was studied and the best option for next stimulation settings was selected.

Results: Quasi-statistic stimulation signal showed better result than normal signal. Significant improvement for the stimulus signal parameters was reached.

Conclusion: The present method of DBS could be considered as a therapeutic method and could be examined in larger studies in future.

Keywords: Parkinson Disease; Deep Brain Stimulation; Feedback; 6-hydroxydopamine; Rats

*Corresponding author:

E-mail: saman.gholipour@gmail.com

مقاله پژوهشی

بهبود سیگنال تحریک برای مدل پارکینسون ۶-هیدروکسی دوپامین در موش

سامان قلی‌پور^{۱*}، بیژن وثوقی وحدت^۱، سید محمد نوربخش^۲، مهرداد روغنی^۳

^۱دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

^۲پرتو دانش، ولنجک، تهران، ایران

^۳مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

دریافت: ۹۳/۱۲/۱۲ پذیرش: ۹۴/۱/۲۲

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری پارکینسون یک اختلال دژنراتیو در دستگاه عصبی مرکزی است. علائم پارکینسون، اغلب وابسته به حرکت هستند. برای تخفیف علائم حرکتی، تحریک عمقی مغز در موارد حاد به عنوان آخرین روش، مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف ما بهبود سیگنال تحریک به صورتی کنترل-شده است.

مواد و روش‌ها: در آزمایش‌های پیش رو، با استفاده از ۶-هیدروکسی دوپامین، مدل پارکینسون در موش‌ها پیاده شد. برای بهبود سیگنال تحریک نیاز به یک نوع فیدبک بود. اساس فیدبک مورد استفاده، سیگنال electrocorticogram (ECoG) است. برای داشتن بهبود به صورت بلادرنگ، فرایند تحریک و ثبت به طور هم‌زمان صورت گرفت. در هر پردازش، انرژی باند بتای ECoG ثبت شده مورد مطالعه قرار گرفت. بهترین گزینه برای مشخصات بعدی سیگنال تحریک انتخاب شد.

یافته‌ها: سیگنال تحریک نسبتاً تصادفی نسبت به سیگنال عادی، نتایج بهتری در برداشت. بنابر نتایج، بهبود قابل توجهی برای پارامترهای سیگنال تحریک حاصل شد.

نتیجه‌گیری: روشی را که در اینجا بیان شده است می‌توان در ابعاد بزرگتر به کار برد تا علائم بیماری پارکینسون بهبود یابد.

کلیدواژه‌ها: بیماری پارکینسون؛ تحریک عمقی مغز؛ فیدبک؛ ۶-هیدروکسی دوپامین؛ موش

*ایمیل نویسنده رابط: saman.gholipour@gmail.com

مقدمه

بیماری پارکینسون، یک اختلال دژنراتیو عصبی (neurodegenerative disorder) است. در بیماری پارکینسون، عقده‌های قاعده‌ای (basal ganglia) - گروهی از «ساختارهای مغزی» که با سیستم دوپامینی (dopaminergic system) پشتیبانی می‌شوند - بیشترین تأثیر را می‌پذیرند (۱). بیماری پارکینسون روی حرکت تأثیر می‌گذارد و علائم حرکتی تولید می‌نماید. در پارکینسون چهار علامت حرکتی، اساسی (cardinal) در نظر گرفته شده‌اند: لرزش، سفتی، کندی در حرکت و بی‌ثباتی وضعی (۲). هیچ درمانی برای پارکینسون وجود ندارد اما استفاده از داروها، عمل جراحی و چند شکل توان‌بخشی می‌تواند تخفیف علائم

بیماری را فراهم نماید. هنگامی که استفاده از داروها برای کنترل علائم بیماری کافی نیست می‌توان از عمل جراحی و تحریک عمقی مغز بهره برد (۳). عمل جراحی برای درمان علائم حرکتی، زمانی یک رویه‌ی معمول بود؛ اما با کشف داروی لوودوپا تعداد عمل‌های جراحی کاهش یافت. تحقیقاتی که در چند دهه‌ی اخیر صورت گرفته است به بهبود تکنیک‌های عمل جراحی در این زمینه بسیار کمک رسانده بنابراین عمل جراحی دوباره در افرادی که دارای پارکینسون پیشرفته هستند و داروها برای درمان علائمشان کافی نیست به کار گرفته می‌شود (۴).

در این پژوهش، با استفاده از فیدبک ECoG تلاش می‌کنیم تا سیگنال تحریک DBS برای درمان علائم بیماری پارکینسون را در بازه‌ای به مراتب کوتاه‌تر از بازه‌های موجود (چند هفته یا چند ماه)، بهبود بخشیم. در واقع می‌خواهیم گامی به سوی بهبود بلادرنگ سیگنال تحریک برداریم.

مدل‌های حیوانی که در آنها نورون‌های دوپامین مرکزی نابود شده‌اند برای مطالعه روی روند گسترش پارکینسون به کار می‌روند. یک عمل جراحی بازگشت‌ناپذیر که نورون‌های دوپامین را نابود می‌سازد باعث بروز عدم تعادلی شیمیایی در انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌شود. با استعمال سم عصبی‌ای (neurotoxic agent) مانند OHDA۶-(۶-Hydroxydopamine) می‌توان به طور انتخابی این نورون‌ها را نابود ساخت. با این عمل می‌توان مدل پارکینسون را در حیوان بوجود آورد (۱۶).

۶-هیدروکسی دوپامین (۶-hydroxydopamine) استفاده از سم عصب‌گرا در موش‌های صحرایی بر پستانداران بزرگ ارجحیت دارد. به دلیل نفوذپذیری کم در دیواره‌ی خون-مغز (blood-brain barrier (BBB)) باید OHDA۶ را مستقیماً در بخش‌های خاصی از مغز (به طور نمونه در جسم سیاه) تزریق نمود. همچنین پیش از استعمال سم، نیاز به یک بازدارنده برای انتقال‌دهنده‌های نورآدرنالین (noradrenaline transporters (NATs)) است مانند دسپیرامین (desipramine) (هنگامی که هدف ما از بین رفتن گرینشی نورون‌های دوپامینرژیک است). از این گذشته، OHDA۶ می‌تواند به آسانی توسط MAO-B (monoamine oxidase B) تنزل کند؛ بنابراین پیش از استعمال سم، به یک بازدارنده‌ی MAO-B مانند پارگیلین (pargyline) نیاز داریم تا OHDA۶ از اکسید و تجزیه شدن محافظت گردد (۱۷).

تحقیقات نشان می‌دهد که در موش نیز - پس از تزریق داروهایی که باعث ایجاد مدل پارکینسون می‌شود - ثبت‌های ECoG از قشر حرکتی در مغز، تغییر می‌کند. به طور مشخص، توان باند فرکانسی بتا افزایش می‌یابد. این افزایش توان را می‌توان با تحریک DBS روی ناحیه‌ی STN مهار کرد (۱۴).

در آزمایش روی موش، مشخصات سیگنال تحریک در STN می‌تواند در این محدوده باشد: فرکانس ۱۳۰ هرتز (فرکانس بهینه برای موش)، پهنای پالس ۶۰ میکروثانیه برای پالس تک‌قطبی و ۸۰ میکروثانیه برای پالس دوقطبی، دامنه‌ی جریان ۷۵-۲۰۰ میکروآمپر. (۱۸)

مواد و روش‌ها

در مرحله‌ی نخست، پس از اعمال سیگنال‌های تحریک مختلف (با پارامترهای دامنه و عرض پالس متفاوت) سیگنال‌های ECoG مربوطه را ثبت می‌کنیم. همانطور که بیان شد علائم پارکینسون (و به تبع آن انرژی باند بتا) در طول روز تغییر می‌کند؛ از آنجایی که مرحله‌ی نخست، بسته به شرایط جاندار مورد آزمایش، مدتی از روز طول می‌کشد پس انرژی باند بتا، معیار خوبی برای

تحریک عمقی مغز معمول‌ترین عمل جراحی برای درمان علائم پارکینسون است. در این روش، یک نوسان‌ساز مغزی (brain pacemaker) در بدن کاشته می‌شود. این دستگاه ایمپالس-های الکتریکی را به بخش‌های خاصی از مغز می‌فرستد. سامانه‌ی تحریک عمقی مغز شامل سه جزء است: مولد پالس کاشتنی (implanted pulse generator (IPG))، الکتروود و کابل گسترش (۵).

علیرغم تاریخچه‌ی طولانی تحریک عمقی مغز (۶)، اصول بنیادی و ساز و کار آن هنوز روشن نیست (۷, ۸) ولی عموماً پذیرفته شده است که ساز و کار پیچیده‌ای دارد (۹).

در حال حاضر نواحی هدف در DBS برای پارکینسون STN (subthalamic nucleus) و GPI (globus pallidus pars interna) هستند (۱۰). باید توجه کرد که در حالت تحریک ناحیه‌ی STN - که این نوع تحریک، تقریباً در برابر تمام علائم اصلی بیماری مؤثر است - مدت کوتاهی پس از قطع تحریک، علائم بیماری باز می‌گردد (۱۱).

امروزه، به طور عمده، از پالس مربعی برای سیگنال تحریک استفاده می‌شود. پارامترهای سیگنال تحریک (دامنه، عرض پالس و فرکانس) در کلینیک و با نظارت بر وضعیت بیمار تنظیم می‌شود. پس از رسیدن به مؤلفه‌های بهینه‌ی سیگنال تحریک، تغییر در فرکانس، نسبت به تغییر در عرض پالس یا دامنه، تأثیر کمتری در تغییر علائم بیمار دارد.

علائم مربوط به پارکینسون در طول روز نوسان می‌کنند و احتمالاً با گذر زمان بدتر نیز می‌شوند؛ اما در DBS امروزی، برای سیگنال تحریک، از پارامترهای ثابتی استفاده می‌شود. این پارامترها تنها هر چند هفته یک بار یا هر چند ماه یک بار، تغییر می‌کنند؛ تغییر پارامترها، در زمان ملاقات در درمانگاه اختلال حرکتی انجام می‌گیرد. این موضوع ممکن است منجر به نتایج بالینی کمتر از حد مطلوب و استفاده‌ی بیشتر از باتری گردد. توسعه‌ی یک سامانه‌ی DBS وفقی، پتانسیل بهبود این روش را دارد. این سامانه باید بتواند تغییر شرایط فیزیولوژیکی را به طور پیوسته رصد کند و در یک حلقه‌ی فیدبکی، پارامترهای سیگنال تحریک را بهینه سازد (۱۲).

تحقیقات انجام شده تا کنون، در بیماران پارکینسونی، تغییراتی در باند فرکانسی بتا (۱۵ تا ۳۰ هرتز) در EEG (و نیز ECoG) را نشان می‌دهد. در اثر جابجایی، انرژی باند بتا به یک سطح بالاتری جهش می‌کند. تحقیقات نشان می‌دهد که احتمالاً بتا به طور فعال، گروه حرکتی جاری را تثبیت می‌کند (۱۳). بنابراین سطح انرژی باند بتا با آهنگ حرکت (یا در اینجا، همان علائم حرکتی پارکینسون)، نسبت مستقیم دارد؛ پس استخراج سیگنال ECoG از قشر حرکتی در مغز، فیدبکی مناسب است. در مورد ECoG باید به چند نکته توجه نمود: الکترودهای ECoG به آسانی کاشته می‌شوند. سیگنال این الکترودها در طول زمان، منسجم است. این سیگنال به آسانی، تحت تأثیر سیگنال تحریک، نامفهوم نمی‌گردد (۱۴). لازم به ذکر است که امواج بتا در EEG (یا ECoG) را می‌توان در هر دو سوی مغز به طور متقارن یافت و در قسمت جلویی بهتر بروز می‌کنند (۱۵).

وزن موش برای کتامین و ۱۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم از وزن موش برای گزیلازین است).

داروی تولید مدل پارکینسون (OHDA۶-) را به میزان ۱۲/۵ میکروگرم با سالیان آسکوربات (saline-ascorbate) ترکیب کردیم تا سم مورد نیاز آماده گردد. برای ایجاد مدل پارکینسون (تزریق سم) و نیز جایگذاری الکترودها، موش را روی دستگاه استریوتاکس (Small Animal Stereotaxic Instrument) قرار دادیم.

در حین کار، سعی نمودیم تا اصول اخلاقی را رعایت کنیم از جمله: چشمان حیوان را مرطوب نگه داشتیم (به منظور جلوگیری از نابینایی)؛ داروی بیهوشی را به میزانی دقیق تزریق نمودیم که زیاد نباشد تا حیوان دچار مشکل نشود و کم نباشد تا حیوان در طی عمل درد نکشد؛ سرعت مورد نیاز در طی این عمل دو مرحله‌ای - که از عمل‌های معمول، طولانی‌تر بود - را به کار بردیم تا آسیبی به حیوان وارد نشود؛ پس از عمل جراحی به مدت یک تا دو ساعت به حیوان رسیدگی مستقیم نمودیم و مراقبت‌های لازم را انجام دادیم تا دچار مشکلات پس از عمل نشود.

مدل مورد استفاده‌ی ما برای پارکینسون «مدل زود» (early model) بود که در آن «یک» تزریق برای سم داشتیم. برای تزریق، سرنگ هاملتون را از بالای برگما به میزان دو دهم میلی متر به جلو و سه میلی متر به چپ می‌بریم و نقطه‌ی مورد نظر را روی مجموعه علامت می‌زنیم؛ پس از سوراخ کردن، تزریق را انجام می‌دهیم (در عمق از ۳/۵ تا ۸ میلی متر می‌توان پیش رفت) (۱۹). تزریق با حجم ۵ میکرولیتر و با نرخی که کل زمان تزریق، ۲-۳ دقیقه بود در جسم منقطع صورت گرفت.

برای ساخت الکترودهای تحریک، دو رشته سیم استنلس استیل با روکش تفلون (با قطری در مرتبه‌ی یک دهم میلی‌متر) به هم تابیده می‌شود. تنها، مقطع سیم‌ها در انتهای الکترودها، فاقد عایق است و از این مسیر جریان در داخل مغز ایجاد می‌شود.

برای کاشت الکترودهای تحریک، مکان مورد نظر (STN (STh)) را علامتگذاری و سوراخ می‌نماییم: از بالای برگما به میزان ۳/۸ میلی متر به عقب و ۲/۴ میلی متر به چپ می‌رویم. همچنین باید الکترودها به میزان ۸ میلی متر در عمق روند (۱۹).

برای کاشت الکترودهای ثبت، مجموعه را در پس سری (occipital) و دو قسمت در سمت چپ (و ترجیحاً مایل به جلویی (frontal)) سوراخ می‌کنیم. الکترودها پس سری به سیم مرجع کابل مربوط به ثبت وصل می‌شود؛ دو الکترودها دیگر برای ارتباط با سیم‌های تفاضلی هستند.

دستگاه مورد استفاده برای تحریک و ثبت (جمع‌آوری داده‌ها) هم- زمان Electromodule® Data Acquisition System (ساخت شرکت پرتو دانش واقع در تهران، ولنجک) بود. نرم افزار مربوط به دستگاه، eTrace 1.42.0.0 (ساخت همان شرکت) بود. نرم‌افزار مورد استفاده برای پردازش داده‌ها، MATLAB R2013a (ساخت شرکت MathWorks) بود. در نرم‌افزار eTrace می‌توان ابتدا قراردادهایی (Protocols) ساخت؛ هر کدام از این قراردادهای شامل پارامترهایی برای یک یا چند دوره‌ی تناوب سیگنال‌های تحریک

انتخاب سیگنال ECoG بهینه (و به تبع آن، سیگنال تحریک با پارامترهای بهینه) نیست. معیاری به شکل زیر تعریف می‌کنیم:

$$\alpha = \frac{P_s}{P_o} \quad (\text{رابطه ۱})$$

که در آن P_e میانگین انرژی باند بتا در حالت تحریک و P_s میانگین وزن‌دار انرژی باند بتا در حالت پس از قطع تحریک است. از آنجایی که پس از قطع تحریک، چند ثانیه طول می‌کشد تا سیگنال‌های مغزی به وضعیت عادی باز گردند، بنابراین باید میانگین وزن‌دار را برای P_s استفاده نمود؛ به این ترتیب که باید به ثانیه‌های نزدیک به قطع تحریک وزنی کمتر و به ثانیه‌های دور از قطع تحریک وزنی بیشتر داد.

اگر از انرژی مطلق زمان تحریک (P_e) استفاده می‌کردیم باید مقدار کمینه را برمی‌گزیدیم؛ چون در معیار جدید، این پارامتر در منجر آمده است باید α ی بیشینه را برای انتخاب سیگنال ECoG بهینه برگزینیم.

حال باید توجه نمود که پارامترهای بهینه‌ی بدست آمده برای سیگنال تحریک، در گذر زمان و در ساعات مختلف روز تغییر می‌کند. بنابراین در مرحله‌ی بعد با ثبت دوباره‌ی ECoG باید پارامترهای بهینه‌ی جدید را یافت؛ اما تغییرات در سیگنال بهینه، به طور ناگهانی اتفاق نمی‌افتد و همچنین این مرحله برخلاف مرحله-ی نخست، زمان‌بر نیست؛ پس دیگر نیاز نیست که به مانند مرحله-ی پیشین، طیف وسیعی از پارامترهای دامنه و عرض پالس را پوشش دهیم. به عبارت دیگر با استفاده از سیگنال‌های تصادفی، به صورتی نسبتاً کنترل‌شده، می‌توان پارامترها را به طور خودکار بهبود داد. پس سیگنال تحریک را به شکل سیگنالی تصادفی با محوریت پارامترهای سیگنال بهینه در نظر می‌گیریم. بدین ترتیب، با ثبت ECoG در پارامترهای مختلف تحریکی و مقایسه‌ی انرژی باند بتای آنها با سیگنال بهینه، سیگنال بهینه‌ی متغیر با زمان را ارائه می‌دهیم. مزیت دیگر سیگنال تحریک تصادفی، دچار نشدن به پدیده‌های انطباق و یادگیری در مغز است.

این روش را می‌توان برای هر زمانی از روز به کار برد. هر روز را باید به چند بخش تقسیم نمود. تعداد این بخش‌ها به آهنگ تغییر شرایط بیمار در طول روز وابسته است. بهتر است انتخاب بخش‌ها به گونه‌ای باشد که در هر کدام از بخش‌ها، تغییر آنچنانی در وضعیت بیمار مشاهده نشود. آخرین پارامترهای بهینه‌ی بدست آمده برای هر بخش را می‌توان به عنوان نخستین پارامترهای بهینه-ی بخش متناظر در روز بعد، به کار برد.

در ادامه، برای نمونه، کارکرد این روش بر روی یک موش می‌آید. باید توجه نمود که داده‌های نشان داده شده مربوط به یک بخش از روز (در روزهای مختلف) است.

در این پژوهش روی ۳ موش صحرایی (albino rat) از نژاد ویستار عمل جراحی صورت گرفت؛ در نهایت داده‌های مربوط به یکی از آنها قابل اتکا بود. جرم این موش ۳۰۰ گرم بود. برای بیهوشی از روش تزریق داخل صفاقی به میزان پنج صد میلی لیتر گزیلازین (XYLAZINE) و چهار دهم میلی لیتر کتامین استفاده شد (در واقع میزان تنوری اش ۱۰۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم از

دوم، حدود همان زمانی از روز که قراردادهای مرحله‌ی قبل اعمال گردید، انجام شد.

یافته‌ها

پس از ۳ روز از عمل جراحی، آزمایش‌ها با ۱۴ قرارداد از پیش تعیین شده، بر روی موش (در حالت بیداری)، شروع شد. لازم به ذکر است که با توجه به وصل بودن دستگاه به سر موش و قرارگیری آن در محیطی در حدود ۰/۵ متر مربع، اجازه‌ی حرکت آنچنانی به موش داده نشد. پس از اتمام آزمایش‌ها نیز، با استفاده از آپومورفین، تست چرخش برای تأیید مدل پارکینسون انجام شد.

هم‌زمان با اعمال سیگنال‌های تحریکی‌ای بر پایه‌ی قراردادهای تعریف شده، داده‌ها (سیگنال‌های ECoG) نیز ثبت شدند. پس از پردازش داده‌ها با نرم‌افزار MATLAB، میانگین انرژی باند بتا به دست آمد. میانگین انرژی سه ثانیه‌ی نخست قراردادهای ۱ تا ۱۴ در شکل ۱ نشان داده شده است (کل انرژی‌های بیان شده، دارای واحد وات هستند). انرژی یکی از قراردادها (قرارداد نهم) بالاتر از بقیه است. تفاوتی که در زمان ثبت ECoG با قرارداد نهم، نسبت به بقیه‌ی قراردادها مشاهده شد حرکت کردن موش بود. در حالی که در زمان ثبت ECoG با بقیه‌ی قراردادها، موش ثابت بود. اگر همین موضوع، عامل تفاوت مشاهده شده باشد (که پژوهش‌های پیشین نیز این موضوع را تصدیق می‌کنند) بهتر است که داده‌های مربوط به این قرارداد را نادیده (داده‌ی پرت) بگیریم.

قرارداد بهینه - که در آن نسبت ذکر شده، بیشینه است - قرارداد پنجم (با جریان تحریک ۱۱۰ میکرو آمپر) می‌باشد. انرژی مربوط به قرارداد پنجم به تفکیک عرض پالس، در ادامه می‌آید؛ میانگین انرژی باند بتا (ضربدر 10^7) برای عرض پالس‌های بیان شده:

- برای عرض پالس شصت میکرو ثانیه: ۱۵.۹۴
- برای عرض پالس هفتاد میکرو ثانیه: ۱۲.۴۲
- برای عرض پالس هشتاد میکرو ثانیه: ۱۵.۳۲

مشاهده می‌گردد که کمترین انرژی باند بتا مربوط به عرض پالس هفتاد میکرو ثانیه است. بنابراین برای این موش، پارامترهای بهینه از این قرارند:

- فرکانس تحریک: ۱۳۰ هرتز
- پهنای پالس: ۷۰ میکرو ثانیه
- جریان: ۱۱۰ میکرو آمپر

با در نظر گرفتن قرارداد پنجم به عنوان قرارداد بهینه، قراردادهای اصلی و اصلاحی تعیین شدند؛ مشخصات قراردادهای اصلاحی: عرض پالس‌های ۶۰، ۶۵، ۷۵ و ۸۰ میکروثانیه (با میانگین و میانه‌ی ۷۰ میکروثانیه) و دامنه‌های ۱۰۵، ۱۰۷، ۱۱۳ و ۱۱۵ میکرو آمپر (با میانگین و میانه‌ی ۱۱۰ میکرو آمپر). میانگین انرژی باند بتا برای قراردادهای اعمال شده در شکل ۲ آمده است.

هستند. به طور مشخص، در هر قرارداد، دامنه باید ثابت باشد؛ عرض پالس می‌تواند چند مقدار را اختیار کند. فرکانس مقدار ثابتی حدود ۱۳۰ هرتز (به طور دقیق با دوره‌ی تناوب ۷۶۹۲ میکرو ثانیه) در نظر گرفته شد. برای عرض پالس نیز برای هر دامنه‌ی جریان (هر قرارداد)، مقادیر ۶۰، ۷۰ و ۸۰ میکرو ثانیه اختیار شد. در نهایت، برای دامنه‌ی جریان مقادیر ۷۰ تا ۲۰۰ میکرو آمپر (با تفکیک‌پذیری ۱۰ میکرو آمپر؛ تعداد کل دامنه‌های جریان: ۱۴) انتخاب شد. اینها در نهایت شالوده‌ی چهارده قرارداد اولیه برای تعیین پارامترهای بهینه‌ی سیگنال تحریک را فراهم آورد.

هر قرارداد شامل چند سعی (trial) بود؛ مدت هر سعی، بیست ثانیه بود. در هر سعی، سه ثانیه‌ی نخست برای تحریک و ثبت هم‌زمان و هفده ثانیه‌ی بعد، تنها برای ثبت اختصاص یافت؛ به طور مشخص از صفر تا ۰/۳۸۴۶ ثانیه به تحریک نخست، از ۱ ثانیه تا ۱/۳۴۸۶ ثانیه به تحریک دوم و از ۲ ثانیه تا ۱/۳۴۸۶ ثانیه به تحریک سوم اختصاص یافت. این پروسه برای هر قرارداد چند بار تکرار شد تا بتوانیم برای تخمین بهتر، از نتایج ثبت، میانگین‌گیری نماییم.

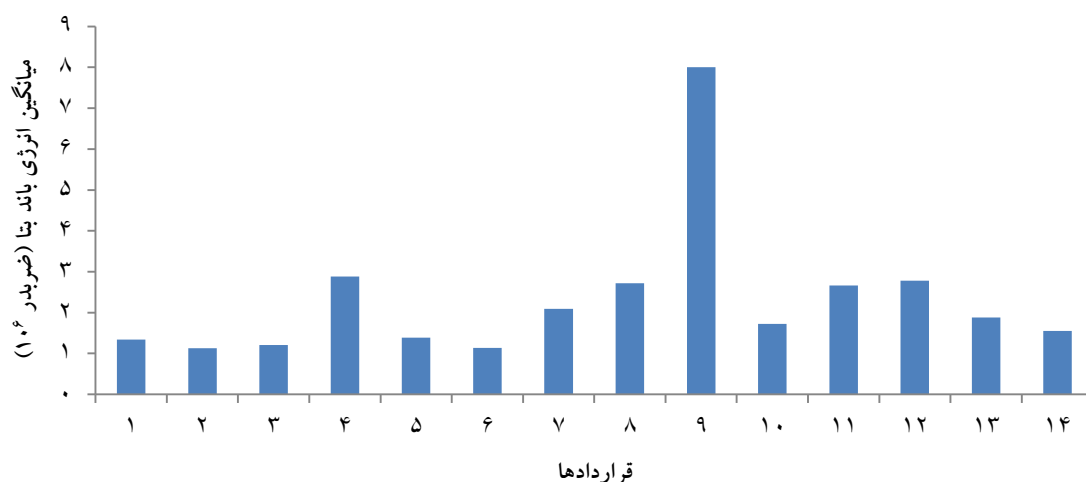
معیاری که برای انتخاب سیگنالی با پارامترهای بهینه برگزیدیم، نسبت میانگین وزن‌دار انرژی ۱۷ ثانیه به میانگین انرژی ۳ ثانیه است. قرارداد بهینه آن قراردادی است که در آن، نسبت ذکر شده بیشینه گردد.

در مرحله‌ی دوم با توجه به قراردادی که بهترین پارامترهای سیگنال تحریک را در مرحله‌ی قبل فراهم می‌کرد قراردادهایی جدید تنظیم شد:

- نخست، قراردادی مشابه قرارداد بهینه تنظیم شد که در آن، پارامترهای سیگنال تحریک همان پارامترهای بهینه‌اند اما زمان تحریک و ثبت هم‌زمان ۰/۵ ثانیه و زمان ثبت تنها نیز ۰/۵ ثانیه است؛ این چرخه تکرار می‌شود. این قرارداد، «قرارداد اصلی» است.
- سپس قراردادهایی مشابه قرارداد اصلی تنظیم شد. در این قراردادها پارامترهای عرض پالس و دامنه، در همسایگی محذوف مقادیر بهینه قرار دارد؛ میانگین مقادیر انتخاب شده باید برابر با (یا نزدیک به) مقادیر بهینه باشد. این قراردادها، «قراردادهای اصلاحی» هستند.

در واقع قراردادهای اصلاحی بیان شده، برای بهبود پارامترهای بهینه‌ی پیشین طراحی شده‌اند. روند کار در این مرحله به اینگونه است که سیگنال تحریک بر پایه‌ی قرارداد اصلی (به عنوان تحریک معمول) اعمال می‌شود؛ اما به تعداد خاصی در هر چند تکرار، یک تکرار از سیگنال با قراردادهای اصلاحی قرار می‌گیرد؛ به این شکل، سیگنال نسبتاً تصادفی ساخته می‌شود. لازم به ذکر است که هر دو بخش ثبت: اول، در کمتر از یک ساعت فاصله‌ی زمانی و

انرژی ۳ ثانیه نخست



شکل ۱. میانگین انرژی باند بتای سه ثانیهی نخست قراردادهای: این اعداد، خروجی‌های نرم‌افزار MATLAB پس از پردازش سیگنال‌های ECoG هستند. در زمان اعمال سیگنال‌هایی بر پایه‌ی قرارداد نهم، موش حرکت می‌کرد. میزان دقیق انرژی‌ها در جدول ۱ آمده است. در ادامه‌ی جدول ۱، نسبت میانگین وزن‌دار انرژی ۱۷ ثانیه به میانگین انرژی ۳ ثانیه برای هر قرارداد آمده است.

جدول ۱. میانگین انرژی ۳ ثانیهی نخست، میانگین وزن‌دار انرژی ۱۷ ثانیهی بعد و نسبت این دو

قرارداد	جریان تحریک (میکرو آمپر)	میانگین انرژی ۳ ثانیه نخست*	میانگین وزن‌دار انرژی ۱۷ ثانیهی بعدی**	نسبت انرژی ۱۷ ثانیه به ۳ ثانیه
۱	۷۰	۱/۳۴	۱/۹۶	۰/۷۳
۲	۸۰	۱/۱۳	۱/۴۶	۰/۶۴
۳	۹۰	۱/۲۱	۱/۸۰	۰/۷۴
۴	۱۰۰	۲/۸۸	۲/۷۶	۰/۴۸
۵	۱۱۰	۱/۳۹	۳/۶۶	۱/۳۱
۶	۱۲۰	۱/۱۴	۲/۰۰	۰/۸۸
۷	۱۳۰	۲/۰۹	۲/۹۸	۰/۷۱
۸	۱۴۰	۲/۷۲	۳/۱۴	۰/۵۷
۹	۱۵۰	۸/۰۰	۲/۲۴	۰/۱۴
۱۰	۱۶۰	۱/۷۲	۱/۳۰	۰/۳۸
۱۱	۱۷۰	۲/۶۶	۲/۳۲	۰/۴۴
۱۲	۱۸۰	۲/۷۸	۳/۳۶	۰/۶۰
۱۳	۱۹۰	۱/۸۸	۳/۶۸	۰/۹۸
۱۴	۲۰۰	۱/۵۵	۱/۶۲	۰/۵۳

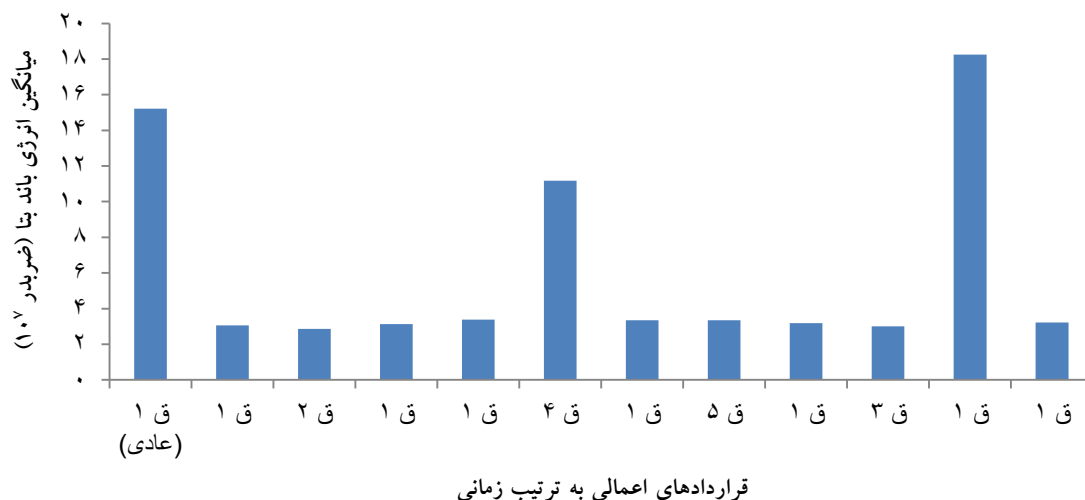
*. اعداد در ۱۰^۶ ضرب شده‌اند. **. اعداد در ۱۰^۵ × ۵ ضرب شده‌اند.

جدول ۲. میانگین انرژی‌های باند بتای سیگنال‌های ECoG برای سیگنال‌های مختلف اعمالی

سیگنال ثبت شده نرمال (حالت نخست)	قرارداد مورد استفاده	میانگین انرژی باند بتا*	میانگین انرژی باند بتا کل*
ت** ۱	۱	۱۵/۲۱	۱۵/۲۱
ت ۲	۲	۲/۸۶	۳/۰۶
ت ۳	۱	۳/۱۳	۲/۸۶
ت ۴	۱	۳/۳۹	۳/۱۳
ت ۵	۴	۱۱/۱۷	۳/۳۹
ت ۶	۱	۳/۳۴	۱۱/۱۷
ت ۷	۵	۳/۳۵	۳/۳۴
ت ۸	۱	۳/۱۹	۳/۳۵
ت ۹	۳	۳/۰۱	۳/۱۹
ت ۱۰	۱	۱۸/۲۶	۳/۰۱
ت ۱۱	۱	۳/۲۲	۱۸/۲۶

*. اعداد در ۱۰^۷ ضرب شده‌اند. **. سیگنال نسبتاً تصادفی

میانگین انرژی قراردادهای مرحله ی دوم



شکل ۲. میانگین انرژی باند بتا برای قراردادهای اعمال شده (ق: قرارداد): در این نمودار، ترتیب آوردن قراردادها به همان شکل ترتیب زمانی است؛ به این صورت که سیگنال-های اعمالی بر پایه‌ی قرارداد اصلی (تحریک عادی) در ابتدا آمده‌اند و به همین ترتیب برای بقیه‌ی قراردادها همانطور که در شکل ۲ دیده می‌شود ابتدا سیگنالی کاملاً با استفاده از پارامترهای قرارداد اصلی اعمال شده است (تحریک عادی). سپس به ترتیب از قراردادهای اصلاحی ۱، ۲، ۱، ۴، ۱، ۵، ۱، ۳، ۱، ۱ استفاده شده است. مقادیر دقیق میانگین انرژی‌ها در جدول ۲ آمده است.

بحث

تصادفی قراردادهای مختلف) می‌توان انتظار بهبودی بیشتری را داشت. همچنین کمینه‌ی انرژی باند بتا مربوط به قرارداد اصلاحی دوم است. پس در مرحله‌ی بعد می‌توان پارامترهای بهینه را از این قرارداد انتخاب نمود. لازم به ذکر است که در این مرحله، نیازی به معیار نسبی α نیست چرا که زمان اجرای هر تکرار از این مرحله، بسیار کوتاه است. آنگونه که بیان شد استفاده از انرژی باند بتای سیگنال ECoG به عنوان فیدبک، روشی جدید است (۱۳، ۲۱)؛ همچنین لازم به ذکر است که پژوهش‌های روی حیوانات، مرتبط با این روش، تا کنون بسیار محدود بوده است. در واقع، در تنها موردی که شباهت‌هایی با پژوهش پیش رو دارد (۱۴) بخشی از داده‌ها، بیشتر به شکل خام، در نتایج آورده شده‌اند که قابلیت مقایسه با نتایج ما را فراهم نمی‌آورد. در هر حال، هدف این پژوهش ارائه‌ی روشی نوین بود که با اتکا به آن در آینده بتوان به طور خودکار پارامترهای DBS را بهبود بخشید. اما باید توجه نمود که به دلیل وابستگی شدید این روش به سیگنال ECoG (حتی در مقام مقایسه با حالت عادی تحریکی)، نیاز است تا در پژوهش‌های آینده از تست‌هایی مانند تست‌های حرکتی بهره گرفته شود تا قابلیت مقایسه‌ی نتایج این روش با روش‌های دیگر فراهم آید. این روش - همانطور که نتایج نشان می‌دهد - می‌تواند به طور خودکار بازده سیگنال تحریک را بهبود بخشد. باید به یاد داشت که در حال حاضر هر فرد باید جدا از بقیه مورد مطالعه قرار گیرد؛ در واقع نتایج بر هم اثری ندارند. با این حال، شاید با اعمال این روش در ابعاد بزرگتر بتوان عوامل تأثیر نتایج بر یکدیگر را نیز دخیل نمود.

آنگونه که می‌دانیم روشی بنیادی برای بهبود پارامترهای سیگنال تحریک در بیماری پارکینسون وجود ندارد. با این حال، برای بهبود پارامترها (بنا به مشاهدات گزارش شده و کارهای صورت گرفته) می‌توان روش‌هایی عملی ارائه داد. اما تحقیقاتی که پیرامون DBS صورت می‌گیرند پس از یکبار رسیدن به پارامترهای بهینه‌ی سیگنال تحریک، اغلب به مطالعه‌ی تأثیرات تحریک بر علائم مختلف بیماری می‌پردازند (۲۰). از طرفی نیز باید توجه نمود که استفاده از انرژی باند بتای سیگنال ECoG به عنوان فیدبک، تنها، در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است (۱۳، ۲۱). البته فیدبک‌های دیگری نیز پیش از این مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۲۲-۲۴) اما به علت سهولت کار با ECoG، ما آن را برگزیدیم. یک روش کاوشی جدید در اینجا بیان شد که می‌توان آن را برای هر موش (و ان شاء الله در آینده برای انسان) با استفاده از داده‌های همان موش به کار برد. ماهیت فیدبک مورد استفاده، انرژی باند بتای سیگنال ECoG ثبت شده است. اساس پارامترهای فیدبک، هم پژوهش‌های گذشته و هم موش مورد آزمایش است. در هر زمان، بهترین انتخاب برای پارامترهای تحریک، بسیار مهم است؛ به همین دلیل حتی زمان شروع و انجام آزمایش در هر روز نیز در نظر گرفته شده است. با این حال، اجرای این روش در ابعاد بزرگتر (موش‌های بیشتر یا حتی جانداران دیگر) احتمال یافتن انواع بهبودهای دیگر در انتخاب فیدبک را به دنبال دارد. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود میانگین انرژی باند بتا در حالت تحریک اول (با قرارداد اصلی)، حدود سه برابر حالت تحریک با تلفیق قرارداد اصلی و قراردادهای اصلاحی است. این نشان می‌دهد که با اعمال سیگنال‌های نسبتاً تصادفی (توالی

نتیجه‌گیری

در اینجا روشی که می‌تواند با اتکا به داده‌های هر فرد برای پارامترهای سیگنال تحریک اعمالی، بهبودهایی را به دنبال داشته باشد ارائه شد. نتایج نشان می‌دهد که این روش، پتانسیل بهبود بیشتر علائم پارکینسون در آینده را دارد. یادآوری این نکته ضروری است که برای ادامه‌ی این روش (کارهای آینده) آزمایش در ابعاد بزرگتر و پوشش تمام زمان‌های روز لازم است.

تقدیر و تشکر

از مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد به خاطر فراهم نمودن شرایط آزمایش؛ از شرکت پرتو دانش برای فراهم نمودن ابزارهای لازم و پشتیبانی علمی؛ از آزمایشگاه پردازش علائم حیاتی و تصاویر پزشکی دانشگاه صنعتی شریف به خاطر پشتیبانی علمی؛ و از ستاد توسعه علوم و فناوری‌های شناختی برای حمایت مالی تشکر می‌نمایم.

References

- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders. Official Journal of The Movement Disorder Society* 2008; **23** Suppl 3: S548-559.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008; **79**: 368-376.
- Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Archives of Neurology* 2011; **68**: 165.
- Conditions NCCfC. Surgery for Parkinson's disease. 2006.
- Deep brain stimulation for Parkinson's Disease information page, Available from: http://www.ninds.nih.gov/disorders/deep_brain_stimulation/deep_brain_stimulation.htm (Accessed 1/1/2014)
- Gildenberg PL. Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005; **83(2-3)**: 71-79.
- Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Movement disorders. Official Journal of The Movement Disorder Society* 2008; **23**: 2111-2121.
- Garcia MR, Pearlmutter BA, Wellstead PE, Middleton RH. A slow axon antidromic blockade hypothesis for tremor reduction via deep brain stimulation. *PLoS one* 2013; **8**: e73456.
- Liker MA, Won DS, Rao VY, Hua SE. Deep Brain Stimulation: An Evolving Technology. *Proceedings of the IEEE* 2008; **96**: 1129-1141.
- de Paor AM, Lowery MM. Analysis of the mechanism of action of deep brain stimulation using the concepts of dither injection and the equivalent nonlinearity. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 2009; **56**: 2717-2720.
- Salarian A, Russmann H, Wider C, Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Aminian K. Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 2007; **54**: 313-322.
- Strauss I, Kalia SK, Lozano AM. Where are we with surgical therapies for Parkinson's disease? *Parkinsonism & Related Disorders* 2014; **20**: S187-S191.
- Little S, Brown P. The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2014; **20** Suppl 1: S44-48.
- Lehmkuhle MJ, Bhangoo SS, Kipke DR. The electrocorticogram as a feedback control signal for deep brain stimulation of the Subthalamic nucleus in the hemi-Parkinsonian rat. *Neural Engineering, 2007 CNE'07 3rd International IEEE/EMBS Conference on: IEEE; 2007*. p. 386-9.
- Introduction to EEG, Available from: http://www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/biomed_signals/eeg_n.htm (Accessed 11/6/2014)
- Animal model of Parkinson's disease, Available from: http://www.taconic.com/user-assets/documents/library/parkinsons_aalas_2011.pdf (Accessed 12/14/2013).
- Kasahara J, Choudhury ME, Yokoyama H, Kadoguchi N, Nomoto M. Chapter 26 - *Neurotoxin 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-Induced Animal Models for Parkinson's Disease*. In: Conn PMBT-AMftSoHD, editor. Boston, Academic Press, 2013; PP: 633-650.
- Shi LH, Woodward DJ, Luo F, Anstrom K, Schallert T, Chang JY. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus reverses limb-use asymmetry in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Brain research* 2004; **1013**: 98-106.
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition*: Academic press; 2006.
- Lindemann C, Krauss JK, Schwabe K. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease: Effects on sensorimotor gating. *Behavioural Brain Research* 2012; **230**: 243-250.
- Stein E, Bar-Gad I. Beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Experimental Neurology* 2013; **245**: 52-59.
- Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber SN, Israel Z, et al. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 2011; **72**: 370-384.
- Priori A, Foffani G, Rossi L, Marceglia S. Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations. *Experimental Neurology* 2013; **245**: 77-86.
- Patel S, Hester T, Hughes R, Huggins N, Standaert D, Flaherty A, et al. Using Wearable Sensors to Enhance DBS Parameter Adjustment for Parkinson's Disease Patients Through Measures of Motor Response. *Medical Devices and Biosensors, 2006 3rd ed. IEEE/EMBS International Summer School on, IEEE, 2006*; PP: 141-144.