

Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Cortical Activity: Neuron-Astrocyte Computational Modeling Study

Saidi, Maryam¹ / Firoozabadi, Seyed Mohammad^{2*}

¹ - Ph.D. Student, Bioelectric Department, Computer and Electrical Engineering Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

² - Professor, Bioelectric Department, Computer and Electrical Engineering Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2019.106436.1469

Received: 17 April 2019

Revised: 28 August 2019

Accepted: 10 October 2019

KEYWORDS

Brain Stimulation
tDCS
Astrocyte
Neural Mass Model

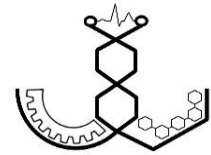
ABSTRACT

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation technique that is affordable and easy to operate compared to other neuromodulation techniques. Despite this method is promising in treating neurological diseases and enhancing cognitive functions, the precise mechanism of the effect of this sub-threshold stimulation has not been understood well. Understanding the mechanism is important in designing the proper protocol and system for the brain's electrical stimulation. The aim of this paper is to identify this mechanism with the neural modeling approach. As the results of some physiological studies have shown that under tDCS, sudden calcium signaling associated with calcium signaling of astrocyte cells in the brain are found, in the proposed model, this cell is considered as well as the main neurons and interneurons. The purpose of this model is to simulate the effect of tDCS on cortical activity related to the evoked response potential (ERP) and to compare with the actual results of previous experimental studies on rats. The results show that this model can simulate all the evidence of experimental studies, while the proposed purely neuronal model in previous studies could not simulate all the evidence.

***Corresponding Author**

Address	Bioelectric Department, Computer and Electrical Engineering Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran		
Postal Code	14115-111	Tel	+98-21-82880
E-Mail	pourmir@modares.ac.ir	Fax	+98-21-88006544





اثر تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای جریان مستقیم روی فعالیت‌های قشر مغز: مدل محاسباتی نورو-آستروسیت

سعیدی، مریم^۱ / فیروزآبادی، سیدمحمد^{۲*}

^۱ - دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۲ - استاد، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2019.106436.1469

پذیرش: ۱۸ مهر ۱۳۹۸

بازنگری: ۶ شهریور ۱۳۹۸

ثبت در سامانه: ۲۸ فروردین ۱۳۹۸

چکیده

واژه‌های کلیدی

تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجمه‌ای (tDCS) یک روش غیرتهاجمی تحریک مغزی است که نسبت به سایر تکنیک‌های تنظیم فعالیت عصبی، مقرون به صرفه بوده و دارای کارکرد ساده‌ای می‌باشد. با وجود امیدبخش بودن این روش در درمان مشکلات و بیماری‌های عصب‌شناختی و ارتقای عملکردهای شناختی، هنوز سازوکار دقیق نحوه‌ی اثرگذاری این تحریک زیرآستانه‌ای مشخص نشده است. شناخت این سازوکار از این لحاظ حائز اهمیت است که به طراحی پروتکل و سیستم مناسب جهت دستیابی به اثر مطلوب از تحریک الکتریکی مغز کمک می‌کند. هدف مقاله‌ی حاضر، شناخت این سازوکار با رویکرد مدل‌سازی نورو-آستروسیت است. از آنجا که نتایج برخی از تحقیقات فیزیولوژیکی نشان داده‌اند که در اثر tDCS، نوسانات ناگهانی کلسیم مربوط به سیگنالینگ کلسیم سلول آستروسیت در مغز بروز پیدا می‌کند، در مدل پیشنهادی، این سلول نیز در کنار نورو-های اصلی و نورو-های میانی در نظر گرفته شده است. هدف این مدل، شبیه‌سازی اثر tDCS روی فعالیت قشری مربوط به پتانسیل پاسخ برانگیخته (ERP) و مقایسه‌ی آن با نتایج واقعی در مطالعات آزمایشگاهی گذشته روی موش صحرایی است. نتایج نشان می‌دهد که این مدل می‌تواند تمام شواهد مطالعات آزمایشگاهی را شبیه‌سازی کند، در حالی که مدل صرفاً نورو-ی پیشنهاد شده در مطالعات گذشته توانایی شبیه‌سازی تمام شواهد را نداشته است.

تحریک مغزی
تحریک الکتریکی جریان
مستقیم فراجمجمه‌ای
آستروسیت
مدل جرم نورو-ی

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

تلفن ۸۲۸۸۰-۲۱-۹۸+

۱۱۱-۱۴۱۱۵

دورنگار ۰۶۵۴۴-۲۱-۹۸+

pourmir@modares.ac.ir



۱- مقدمه

تحریک مغز می‌تواند به روش‌های مختلف تهاجمی و غیرتهاجمی انجام شود. تحریک مغناطیسی فراجمجه‌ای^۱ (TMS) و تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجه‌ای^۲ (tDCS) که کاربرد بیش‌تری نسبت به سایر جریان‌های اعمالی مانند جریان متناوب و رمپ^۳ دارند، از جمله روش‌های غیرتهاجمی تحریک مغز به شمار می‌روند [۱].

تحریک الکتریکی روی یک فیبر عصبی می‌تواند باعث تولید پتانسیل عمل شود. در این حالت، ولتاژ و یا جریان تحریک باید از آستانه‌ی ولتاژ تحریک غشای سلول، بزرگ‌تر باشد (تحریک بالای آستانه‌ای). یک رویکرد دیگر آن است که ولتاژ غشای سلول عصبی به گونه‌ای تغییر داده شود که بدون به وجود آمدن پتانسیل عمل، آستانه‌ی تحریک شوندگی تغییر کند (تحریک زیرآستانه‌ای) که به این وسیله امکان افزایش یا کاهش تحریک‌پذیری سلول فراهم می‌شود [۲]. تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجه‌ای، یک تحریک غیرتهاجمی و زیرآستانه‌ای با هدف ایجاد شرایط مناسب برای تغییر تحریک‌پذیری عصبی است که در آن معمولاً از دو الکترود صفحه‌ای بزرگ (۶۵-۹۵ سانتی‌مترمربع) و جریان الکتریکی حداکثر ۹ میلی‌آمپر استفاده می‌شود [۳، ۴]. از این روش به عنوان یک روش درمانی در کلینیک‌ها برای درمان مشکلات عصب‌شناختی [۵] (مانند پارکینسون، سکته‌ی مغزی، آلزایمر) و مشکلات روان‌پزشکی (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 [۶، ۷]، تصمیم‌گیری، یادگیری، حافظه و پلاستیسیته‌ی سیناپسی در انسان و حیوان شود [۱].

با وجود این اثرات درمانی و کاربردی، هنوز سازوکار دقیق نحوه‌ی اثرگذاری این تحریک الکتریکی زیرآستانه‌ای مشخص نشده است. دیدگاه اولیه در مورد تاثیر tDCS روی پلاستیسیته‌ی سیناپسی به این صورت است که تحریک الکتریکی مغز منجر به کاهش آستانه‌ی آتش نورون‌ها می‌شود که این امر باعث تسهیل انتقال الکتریکی و ایجاد تغییر در رسانایی بین نورون‌ها شده و در نهایت موجب تغییر پردازش اطلاعات می‌شود. با این حال، به تازگی نتایج برخی از تحقیقات آزمایشگاهی، دیدگاه اولیه در خصوص سازوکار اثرگذاری tDCS را تغییر داده است.

اخیراً با تصویربرداری کلسیمی مشاهده شده است که در اثر tDCS، نوسانات ناگهانی کلسیم بروز پیدا کرده و به دنبال آن تغییر متاپلاستیسیته‌ی قشر^۴ اتفاق می‌افتد [۸، ۹].

شناخت سازوکار اثرگذاری تحریک الکتریکی از این لحاظ حائز اهمیت است که به طراحی پروتکل و سیستم مناسب جهت دستیابی به اثر مطلوب از تحریک الکتریکی مغز کمک می‌کند. رویکرد مدل‌سازی که در بسیاری از تحقیقات از آن استفاده شده است می‌تواند در شناخت این سازوکار موثر باشد [۱، ۲، ۱۰-۱۵]. مدل‌سازی فیزیولوژیکی با تجمع شواهد نوروفیزیولوژیک مختلف قادر به شبیه‌سازی عمل‌کرد نورون‌ها تحت شرایط مورد نظر بوده و به این طریق، شکاف بین کارکرد مشاهده شده از فعالیت عصبی و شواهد آزمایشگاهی که به دلایل فنی و دشوار بودن ثبت محدود شده‌اند را برطرف می‌کند. اکثر کارهای مدل‌سازی محاسباتی که در زمینه‌ی tDCS انجام شده است مربوط به مدل‌های المان محدود^۵ (FEM) می‌باشد [۱، ۱۶]. این مدل‌ها مورفولوژی قشر و رسانایی بافت‌های مختلف را جهت پیش‌بینی انتشار جریان الکتریکی به صورت مکانی و زمانی روی سر از آند به کاتد در نظر می‌گیرند. بنابراین مدل‌های FEM اثر رفتاری و کارکردی که tDCS روی کارکردهای شناختی دارد را مدل نکرده و جهت پیش‌بینی خروجی‌های رفتاری تحریک الکتریکی، لازم است تا این مدل‌ها با مدل‌سازی‌های سازوکاری^۶ ترکیب شوند [۱].

تحریک الکتریکی tDCS از نظر سازوکار در مدل‌های محاسباتی نورو، در مطالعات اندکی با اهدافی چون شبیه‌سازی اثر تحریک الکتریکی روی موج آلفا، شبیه‌سازی اثر آن بر افزایش توجه حسی، شبیه‌سازی اثر آن روی هماهنگی عصب-عضله و غیره در نظر گرفته شده است. [۱، ۲، ۱۴، ۱۵، ۱۷، ۱۸].

در مطالعاتی که هدف آن‌ها شبیه‌سازی اثر tDCS از طریق مدل‌های نورو، بوده به بررسی نحوه‌ی اثرگذاری آن روی اجزای سلولی پرداخته شده است، اما در این مدل‌ها معمولاً نورون‌های هرمی و میانی در نظر گرفته شده و سلول آستروسیت و نحوه‌ی اثرگذاری tDCS روی آن بررسی نشده است که این موضوع می‌تواند به دلیل جدید بودن شواهد بسیار مهم در مورد تاثیرپذیری آستروسیت از تحریک الکتریکی باشد. همان‌طور که گفته شد، اخیراً با تصویربرداری کلسیمی مشاهده شده است که در اثر tDCS، نوسانات ناگهانی کلسیم بروز پیدا

^۴ Cortex

^۵ Finite Element Method

^۶ Mechanism

^۱ Transcranial Magnetic Stimulation

^۲ Transcranial Direct Current Stimulation

^۳ Ramp



یا اثر تحریک الکتریکی روی سیگنال EEG از آن استفاده شده است [۱، ۲، ۱۴، ۱۵، ۱۷، ۱۸]. در این مقاله نتایج مدل پیشنهادی با نتایج مدل پایه و نتایج واقعی در مرجع [۱۵] مقایسه شده است. در این مقاله مدل محاسباتی مطرح شده در مرجع [۱۵] تحت عنوان مدل مولایی نام برده شده است.

۲- مواد و روش‌ها

در این بخش ابتدا مدل نورونی پایه توصیف شده، سپس مدل معرفی شده برای یک آستروسیت توضیح داده شده و پس از آن مدل پیشنهادی شامل نورون و آستروسیت برای شبیه‌سازی سیگنال ERP و اثر تحریک الکتریکی روی آن معرفی شده است.

۲-۱- مدل پایه جهت شبیه‌سازی ERP (شامل نورون و نورون میانی)

مدل پایه (مبنای مدل پیشنهادی این مقاله) تاکنون در مطالعات مختلفی جهت شبیه‌سازی سیگنال EEG و یا اثر تحریک الکتریکی روی سیگنال EEG مورد استفاده قرار گرفته است [۱، ۲، ۱۴، ۱۵، ۱۷، ۱۸]. این مدل یک مدل جرم نورونی است به این معنی که بر خلاف مدل‌های جزئی می‌تواند میانگین فعالیت زیرجمعیت‌های متصل به هم شامل نورون‌ها و اینترنورون‌های اساسی را بدون بیان واضح از سازوکارهای سطح تک‌سلولی در نظر بگیرد. این مدل بر اطلاعات نوروفیزیولوژیک مبتنی بوده و دارای دو ویژگی اساسی به شرح زیر است.

- ۱- پارامترهای آن مربوط به فرایندهای تحریکی و مهارتی است که در بافت نورونی مورد نظر شرکت می‌کنند
- ۲- دینامیک‌های زمانی خروجی آن (مشابه با فعالیت میدان موضعی) می‌تواند با سیگنال واقعی ثبت شده با استفاده از الکترودهای قرار گرفته روی قشر مغز مقایسه شود

این نوع رویکرد ابتدا به صورت تئوری توسط ویلسون و کوان^۱ در سال ۱۹۷۳ مطرح شده است. ساختار کلی مدل جرم نورونی در شکل (۱) نشان داده شده است [۱۵].

مشاهده می‌شود که این مدل ویژگی‌های برجسته‌ی کشف شده در مورد ساختار سلولی قشر مغز را در نظر گرفته و شامل سه زیرجمعیت سلول‌های هرمی، سلول‌های با هدف‌گیری جسم سلولی و دندریت پروکسیمال (شامل سلول‌های سبکی و چندپلر که واسط جریان سریع GABA هستند) و سلول‌های به شکل نوروگلیا (واسط جریان‌های کند GABA) می‌باشد.

می‌کنند. این تغییرات کلسیمی مربوط به سیگنالینگ کلسیم تحریک شده توسط تری-فسفات IP3 آستروسیت است [۸، ۹]. آستروسیت یک نوع سلول گلیا است که در ابتدا تنها نقش حمایتی و تغذیه‌ای برای آن‌ها در نظر گرفته شده اما به تازگی نقش فعال آن‌ها در پردازش و تنظیم اطلاعات سیناپسی اثبات شده است. کشف گیرنده‌های مختلف و کانال‌های یونی در سلول‌های آستروسیت، توانایی آن‌ها در پایش فعالیت‌های عصبی نورون‌های مجاور را به اثبات رسانده است. از سوی دیگر، رهایش انواع مختلفی از میانجی‌ها توسط این سلول‌ها، قدرت تاثیر آن‌ها بر عمل کرد عصبی را نشان می‌دهد [۱۹-۲۱].

به دلیل اهمیت سازوکار آستروسیت در اثر tDCS طبق یافته‌های آزمایشگاهی، لازم است تا این المان نیز به مدل‌های نورونی برای بررسی اثر tDCS افزوده شود که این امر هدف اصلی این مقاله می‌باشد. در واقع این مطالعه با استفاده از مدل محاسباتی نورون-آستروسیت به دنبال شناخت بیش‌تر سازوکار تحریک الکتریکی روی فعالیت‌های مغزی است.

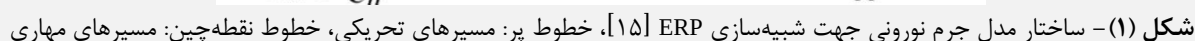
مدل‌های محاسباتی که در مقالات از آن‌ها جهت بررسی اثر tDCS استفاده شده است عمدتاً از نوع مزوسکوپی^۱ بوده و سیگنال اندازه‌گیری شده که از آن به عنوان شاهد فیزیولوژیک استفاده شده، سیگنال EEG و یا پتانسیل پاسخ برانگیخته (ERP) بوده است [۱، ۲، ۱۴، ۱۵، ۱۷، ۱۸].

هدف این مقاله توسعه‌ی مدل‌های صرفاً نورونی مطالعات گذشته با افزودن سلول آستروسیت به آن‌ها است. از این رو لازم است تا یک مدل نورونی از مطالعات گذشته به عنوان مدل پایه در نظر گرفته شده و توسعه‌ی پیشنهادی روی آن انجام شود. بر این اساس، مدل نورونی مرجع [۱۵] که هدف آن شبیه‌سازی اثر تحریک الکتریکی روی ERP بوده به عنوان مدل پایه در نظر گرفته شده است. دلیل انتخاب این مدل این است که در این مرجع نتایج آزمایش‌های حیوانی انجام شده روی موش صحرایی نیز گزارش شده و با نتایج مدل مقایسه شده است. همچنین به دلیل در نظر گرفتن سیگنال ERP و تمرکز بر یک ناحیه‌ی موضعی از قشر، به کارگیری یک منبع نورونی در مدل جهت شبیه‌سازی کفایت می‌کند در حالی که در مطالعات دیگری که فعالیت قشری را در چندین منطقه‌ی مغزی بررسی کرده‌اند، باید از منابع نورونی مختلفی استفاده شود. مدل پایه‌ی در نظر گرفته شده، یک مدل جرم نورونی^۲ شناخته شده بوده که تا کنون در مطالعات مختلفی جهت شبیه‌سازی سیگنال EEG و

^۱ Wilson and Cowan

^۱ Mesoscopic

^۲ Neural Mass



در رابطه‌ی (۳)، X بیان‌گر هر یک از جمعیت‌های نورو هر می و میان، بوده و θ_x و $Q_x^{\max}$ به ترتیب بیان‌گر ماکسیمم نرخ



پارامترهای معادلات دینامیک کلسیم مطابق با مرجع [۲۰] در جدول (۱) ارائه شده است. مقادیر این پارامترها معادل مقدار متوسط برای یک آستروسیت معمول در شرایط پایدار است. اثر تغییر این پارامترها روی پایداری رفتار کلسیم داخل سلولی آستروسیت در مرجع [۲۰] مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته است. در این مقاله، فرض شده است که آستروسیت به ازای مقادیر این پارامترها در محدوده‌ی پایدار خود می‌باشد.

جدول (۱) - پارامترهای مدل آستروسیت و مقادیر آن‌ها

نماد	توضیح	مقدار	واحد
k_0	نرخ نشت کلسیم از غشای پلاسما	۰/۰۳	$\mu\text{M/s}$
k_1	نرخ نشت کلسیم از ER	۰/۰۰۰۴	s^{-1}
k_2	نرخ آزاد شدن کلسیم از گیرنده‌ی IP3	۰/۲	s^{-1}
k_3	ثابت نرخ پمپ SERCA	۰/۵	s^{-1}
k_5	نرخ خروج کلسیم از غشای پلاسما	۰/۵	s^{-1}
k_6	نرخ خروج کلسیم از غشای پلاسما	۰/۵	s^{-1}
k_9	ثابت نرخ تخریب گیرنده‌ی IP3	۰/۰۸	s^{-1}
v_7	ثابت نرخ PLC δ	۰/۰۲	$\mu\text{M/s}$
K_a	ثابت اشباع فعال‌سازی کلسیم	۰/۲	μM
K_i	ثابت اشباع مهارسازی کلسیم	۰/۲	μM
K_{ca}	ثابت اشباع فعال‌سازی کلسیم PLC δ	۰/۳	μM
β	نسبت حجم موثر کلسیم سیتوپلاسم و ER	۳۵	
H_{CCE}	ثابت غیرفعال‌سازی ورودی CCE	۱۰	μM
K_{CCE}	ماکسیمم نرخ ثابت ورودی CCE	۰/۰۱	$\mu\text{M/s}$
$k_{ATP(2PY)}$	ماکسیمم نرخ ورود کلسیم تحریک شده توسط ATP	۰/۵	$\mu\text{M/s}$
$k_{ATP(P2X)}$	ماکسیمم نرخ تولید IP3 میانجی شده توسط گیرنده‌ی ATP	۰/۰۱	$\mu\text{M/s}$
k_D	ثابت تجزیه‌ی اتصال ATP به گیرنده‌ی P2Y	۱۰	μM

روابط (۵-۱۰) دینامیک کلسیم آستروسیت را نشان داده و ارتباط جریان آستروسیت و این دینامیک به صورت زیر است.

$$I_{astro} = A_{astro} H[y] \ln(y) \quad (11)$$

$$A_{astro} = 2.11 \frac{\mu A}{cm^2}$$

که H تابع پله‌ای هویساید^۱ بوده و رابطه‌ی زیر برقرار است.

$$y = [Ca^{2+}]_i * 1000 - 196.69 \quad (12)$$

ایندوپلاسمیک پمپ می‌شود. تغییرات زمانی غلظت گیرنده‌های IP3 توسط دو نرخ $v_{IP3R(rec)}$ و $v_{IP3R(Inact)}$ توصیف می‌شود. یک دستگاه معادلات به صورت روابط (۵-۸) برای توصیف تغییرات زمانی این متغیرها معرفی شده که در آن غلظت کلسیم داخل سلولی آستروسیت بر حسب میکرومولار (μM) با متغیر Ca_i ، غلظت کلسیم ذخیره شده در شبکه‌ی ایندوپلاسمیک بر حسب μM با متغیر Ca_{ER} ، غلظت IP3 بر حسب μM با متغیر I و کسر گیرنده‌های فعال IP3 روی غشای شبکه‌ی ایندوپلاسمیک (بدون واحد) با متغیر R توصیف شده است.

$$\frac{dCa_i}{dt} = v_{CCE} + v_{LM} + v_{ATP(P2X)} - v_{OUT} + v_{ER(Rel)} - v_{SERCA} \quad (5)$$

$$\frac{dCa_{ER}}{dt} = \beta(v_{SERCA} - v_{ER(Rel)}) \quad (6)$$

$$\frac{dR}{dt} = k_6 \left(\frac{k_i^2}{k_i^2 + Ca_i^2} - R \right) \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = v_{PLC\beta} + v_{PLC\delta} - v_{IP3(Deg)} \quad (8)$$

یک رابطه‌ی غیرخطی نیز برای ارتباط بین نرخ CCE و کلسیم ER جهت ساده‌سازی در نظر گرفته شده اما سازوکار دقیق آن هنوز مشخص نشده است. مدل به کار گرفته شده توسط گاربو برای v_{CCE} به صورت رابطه‌ی (۹) است.

$$v_{CCE} = \frac{K_{CCE} H_{CCE}^2}{H_{CCE}^2 + Ca_{ER}^2} \quad (9)$$

مقادیر پارامترهای K_{CCE} و H_{CCE} به گونه‌ای انتخاب شده است که ویژگی‌های پاسخ کلسیمی آستروسیت در حضور ATP خارج سلولی به دادگان ثبت شده نزدیک تر باشد. رابطه‌های زیر در مورد روابط (۵-۹) برقرار هستند.

$$v_{LM} = k_0$$

$$v_{out} = k_5 Ca_i$$

$$v_{SERCA} = k_3 Ca_i$$

$$v_{ER(Rel)} = \left(k_2 \frac{Ca_i^2}{K_a^2 + Ca_i^2} \frac{I^2}{K_{IP3}^2 + I^2} + k_1 \right) (Ca_{ER} - Ca_i)$$

$$v_{PLC\delta} = v_7 \frac{Ca_i^2}{K_{ca}^2 + Ca_i^2} \quad (10)$$

$$v_{IP3(Deg)} = k_9 I$$

$$v_{PLC\beta} = k_{ATP(2PY)} X_F$$

$$X_F = \frac{[ATP]_{ex}}{k_D + [ATP]_{ex}}$$

$$v_{ATP(P2X)} = k_{ATP(P2X)} \frac{[ATP]_{ex}^{1.4}}{H_{ATP(P2X)} + [ATP]_{ex}^{1.4}}$$

^۱ Heaviside-Step Function

۳-۲- مدل پیشنهادی جهت شبیه‌سازی ERP شامل نورون و آستروسیت

طرح کلی مدل پیشنهادی در شکل (۲-الف) نمایش داده شده است که علاوه بر زیرجمعیت‌های نورون هرمی و میانی دارای زیرجمعیت آستروسیت نیز می‌باشد. آستروسیت، نورون‌های هرمی را با جریان I_{AP} و نورون‌های میانی را با جریان‌های I_{AI} تحریک می‌کند زیرا نتایج تجربی نشان داده است که آزاد شدن گلوتمات و ATP توسط آستروسیت، آتش شدن نورون‌های هرمی و میانی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. گلوتمات آزاد شده توسط آستروسیت باعث دپلاریزه شدن نورون هرمی و میانی می‌شود. نورون‌های میانی، ورودی تحریکی را از نورون‌های هرمی دریافت کرده و در عوض یک فیدبک مهاری به آن‌ها بر می‌گردانند. در نتیجه افزایش اسپایک‌های نورون‌های میانی سبب افزایش مهار نورون‌های تحریکی می‌شود.

مدل در نظر گرفته شده برای زیرجمعیت‌های نورون هرمی و میانی از نوع مزوسکوپیک است. این مدل برای نورون هرمی در شکل (۲-ب) نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، ورودی از تمام زیرجمعیت‌های دیگر وارد شده و به تابع پالس-به-موج مربوطه وارد می‌شود.

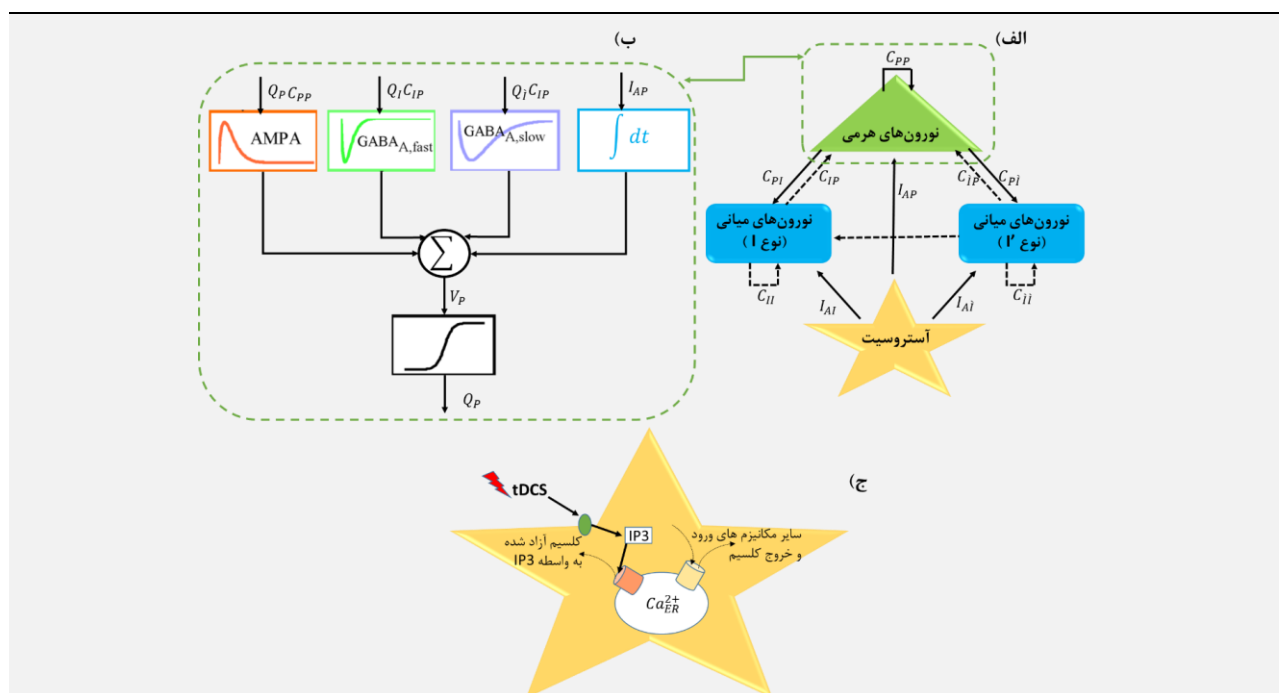
اگر مدل نورونی که آستروسیت با آن سیناپس برقرار می‌کند مدل HH^1 باشد، ارتباط بین ولتاژ نورون پس‌سیناپسی و جریان آستروسیت مشابه مرجع [۲۰] به صورت رابطه‌ی (۱۳) است.

$$\frac{dV_p}{dt} = I_p - I_{Na,p} - I_{K,p} - I_{L,p} + I_{astro} \quad (13)$$

در این رابطه، V_p پتانسیل غشای سلول هرمی، I_p جریان تحریکی، $I_{Na,p}$ ، $I_{K,p}$ و $I_{L,p}$ به ترتیب جریان‌های سدیم، پتاسیم و نشتی و I_{astro} جریان آستروسیت است. هم‌چنین کوپل شدن نورون با فعال شدن آستروسیت نیز به این صورت انجام می‌شود که اگر نرخ تولید IP_3 در هنگام رخداد پتانسیل عمل توسط نورون باشد و آستانه‌ی ۵۰- میلی‌ولت برای ولتاژ غشا در نظر گرفته شود، فرض می‌شود که تنها هنگامی تولید IP_3 وجود دارد که ولتاژ غشای نورون هرمی از مقدار آستانه بیش‌تر باشد که متناسب با آن عبارت v_{py} به سمت راست رابطه‌ی (۸) افزوده شده و رابطه‌ی (۸) به صورت رابطه‌ی (۱۴) بازنویسی می‌شود.

$$\frac{dI}{dt} = v_{PLC\beta} + v_{PLC\delta} - v_{IP3(Deg)} + v_{py} \quad (14)$$

در این رابطه، اگر ولتاژ غشا از مقدار آستانه بیش‌تر باشد برابر با v_{py} و در غیر این صورت برابر با صفر خواهد شد.

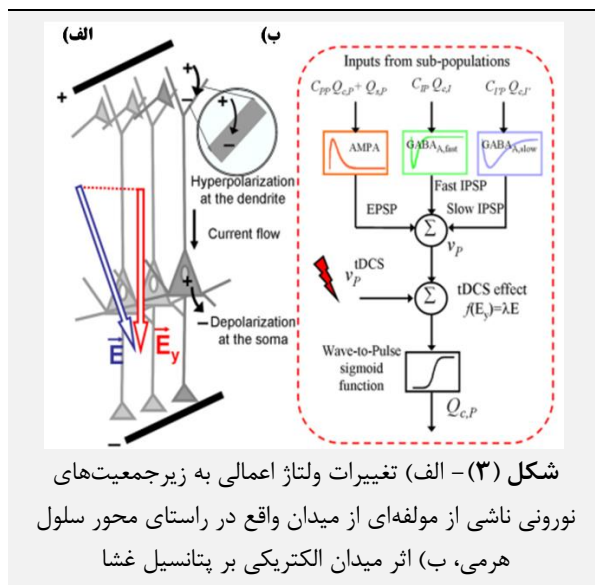


شکل (۲-الف) طرح کلی مدل پیشنهادی متشکل از جمعیت‌های نورون هرمی، نورون میانی و آستروسیت، خطوط پر: مسیرهای تحریکی، خطوط نقطه‌چین: مسیرهای مهاری، (ب) مدل در نظر گرفته شده برای زیرجمعیت نورون هرمی که ورودی‌های آن از زیرجمعیت‌های مختلف وارد شده و پس از عبور از توابع پالس-به-موج، ولتاژ نورون هرمی که خروجی مدل محسوب می‌شود را تولید می‌کند، (ج) نحوه‌ی تاثیر تحریک الکتریکی روی آستروسیت مطابق با شواهد فیزیولوژیک

¹ Hodgkin-Huxley



طوری که با غیرفعال کردن گیرنده‌های مربوط به IP3، اثر مربوط به tDCS دیگر مشاهده نمی‌شود [۸، ۹]. از این رو در مدل پیشنهادی، اثر تحریک روی آستروسیت در رابطه‌ی (۱۴) و روی نرخ IP3 (I_{PY}) وارد شده است. یک رابطه‌ی خطی بین میزان جریان تحریک الکتریکی و میزان تولید IP3 در نظر گرفته شده است. در غیاب تحریک، I_{PY} مقداری کوچک‌تر از ۰/۲ دارد که در این حالت آستروسیت فعال نمی‌شود. با اعمال تحریک الکتریکی، I_{PY} افزایش یافته و آستروسیت فعال می‌شود.



۲-۵- معیار ارزیابی

جهت بررسی درستی نتایج شبیه‌سازی ERP و اثر تحریک الکتریکی روی آن از نتایج آزمایش‌های انجام شده در مرجع [۱۵] استفاده شده است. این آزمایش‌ها روی موش صحرایی انجام شده و سیگنال ERP حاصل از محرک حس پیکری در شرایط کنترلی (بدون تحریک الکتریکی) و تحت تاثیر تحریک الکتریکی tDCS به دست آمده است. از مدل نورونی ارائه شده در بخش ۲-۱ مرجع [۱۵] برای مقایسه و ارزیابی مدل پیشنهادی این مقاله بهره گرفته شده و از نتایج شرایط کنترلی برای تنظیم پارامترهای مدل استفاده شده است. شواهد یافته‌های آزمایشی در شرایط اعمال تحریک الکتریکی روی ERP به صورت زیر بوده که شبیه‌سازی آن‌ها توسط مدل، معیاری برای نمایش قدرت مدل در شبیه‌سازی است.

- ۱- افزایش دامنه‌ی N1a
- ۲- افزایش دامنه‌ی N1b
- ۳- کاهش دامنه‌ی P1
- ۴- حفظ تاخیر P1
- ۵- افزایش فرکانس کمپلکس P1-N2-P2

برای وارد کردن جریان آستروسیت در جای مناسب باید در نظر داشت که رابطه‌ی جریان آستروسیت با ولتاژ غشای تک‌نورون مطابق با رابطه‌ی (۱۳) به صورت رابطه‌ی (۱۵) تعریف می‌شود.

$$V_P = \int I_P - I_{Na} - I_K - I_L + \int I_{astro} \quad (15)$$

در مدل جرم نورونی اثر جریان آستروسیت پس از عبور از یک انتگرال‌گیر به ولتاژ غشا اعمال شده و برآیند تمام ورودی‌ها با در نظر گرفتن اثرات تحریکی/مهارتی، ولتاژ غشا را ایجاد می‌کند. برای زیرجمعیت آستروسیت، به مدل مزوسکوپی جهت تناظر با سایر زیرجمعیت‌ها نیاز است اما همان‌طور که در بخش قبل بیان شد، مدل آستروسیت مطرح شده یک مدل در سطح میکرو است. اگر چه این سطح مدل‌سازی برای شبیه‌سازی اثر تحریک الکتریکی روی آستروسیت با توجه به نتایج آزمایشگاهی مطرح شده (سیگنالینگ کلسیم تحریک شده با IP3) مورد نیاز است اما برای ادغام این مدل با مدل جرم نورونی، لازم است تا رفتار مدل جرم نورونی با این مدل از آستروسیت هماهنگ شود.

همان‌طور که در معادلات مربوط به آستروسیت بیان شد، آستروسیت از ولتاژ خروجی نورون فیدبک می‌گیرد تا فعال بودن آن را بررسی کند. در صورتی که ولتاژ نورون از یک مقدار آستانه (برابر با ۵۰- در مدل میکروبی نورون) بیش‌تر باشد این تاثیر روی قسمتی از معادلات مربوط به غلظت IP3 با متغیر I وارد شده و باعث فعال شدن آستروسیت می‌شود. مقدار دقیق ولتاژ غشای نورون در این‌جا مهم نبوده و تنها گذشتن از مقدار آستانه که بیان‌گر فعالیت نورون است اهمیت دارد. با توجه به این‌که ولتاژ غشا در این‌جا معادل ولتاژ جمعیتی از نورون‌ها بوده و محدوده‌ی ولتاژی آن با ولتاژ نورون در سطح تک‌سلولی متفاوت است، از یک تابع تبدیل برای تغییر محدوده‌ی ولتاژ ورودی استفاده شده است.

۲-۴- مدل‌سازی اثر تحریک الکتریکی

در مدل نورونی مرجع [۱۵]، برای وارد کردن اثر tDCS فرض شده است که اثر میدان الکتریکی روی پتانسیل غشا باعث ایجاد تغییرات ولتاژی در زیرجمعیت‌های نورونی می‌شود. این تغییرات ولتاژی ناشی از مولفه‌ی میدانی بوده و در راستای محور سلول هرمی قرار دارند (شکل ۳).

در مدل پیشنهادی این مقاله، مطابق با نتایج آزمایشگاهی فرض شده است که تحریک الکتریکی به صورت شکل (۲-ج) روی آستروسیت اثر گذاشته و آن را فعال می‌سازد. در واقع طبق مطالعات تجربی، سیگنالینگ کلسیمی آستروسیت تحت tDCS رخ داده که این سیگنالینگ توسط IP3 میانجی شده است. به

۳- یافته‌ها و بحث

جهت شبیه‌سازی، ورودی حسی در لحظه‌ی صفر وارد شده اما شبیه‌سازی از لحظه‌ی ۵- شروع شده است تا اثرات ناشی از شروع شبیه‌سازی حذف شود. حل معادلات با استفاده از روش Runge-Kutteh و با گام ۰/۱ میلی‌ثانیه انجام شده است. همان‌طور که گفته شد، دینامیک کلسیم آستروسیت کند است، بنابراین اگر شبیه‌سازی تنها در بازه‌ی ۱۰۰ میلی‌ثانیه (معادل زمان ERP) در نظر گرفته شود، به آستروسیت اجازه‌ی تغییرات داده نمی‌شود. برای حل این چالش، به جای تولید یک ERP به ازای ورودی پالس، ERP-های مختلف با ورودی موج مربعی و دوره‌ی ۰/۲ ثانیه ایجاد شده و طول شبیه‌سازی نیز در حدود ۲۰ ثانیه در نظر گرفته شده است. بر این اساس، برای رسیدن به یک خروجی از تمام ERP-ها میانگین گرفته شده است. برای میانگین‌گیری، نقطه‌ی شروع تمام ERP-ها صفر شده و سپس میانگین‌گیری انجام شده است. فرض شده است که آستروسیت در شرایط کنترلی فعال نمی‌شود زیرا تصویربرداری کلسیمی نشان داده است که در اثر tDCS سیگنالینگ کلسیم اتفاق می‌افتد. بنابراین اگر فرض شود که آستروسیت در حالت عادی فعال نمی‌شود، با در نظر گرفتن $I_{py}=2$ در معادلات آستروسیت، پارامترهای مدل مشابه پارامترهای مدل نورونی مولایی [۱۵] خواهد بود. این پارامترها به صورت دستی به گونه‌ای تنظیم شده است که خروجی مدل مشابه نتایج آزمایشگاهی در شرایط کنترلی باشد. خروجی مدل (ولتاژ نورون هرمی) در حالت کنترلی بدون اعمال تحریک الکتریکی به همراه نام قله‌های مختلف در شکل (۴) نشان داده شده است.

در صورت اعمال تحریک الکتریکی، آستروسیت فعال می‌شود ($I_{py}=2$). در صورتی که آستروسیت فقط روی نورون هرمی تأثیر بگذارد، خروجی به نمودار مشکی در شکل (۵) تغییر می‌کند. همان‌طور که در شکل (۵) مشاهده می‌شود، در صورت اعمال تحریک الکتریکی نسبت به حالت بدون تحریک (نمودار قرمز) دامنه‌ی N1b افزایش یافته، دامنه‌ی P1 کاهش یافته، فرکانس کمپلکس P1-N2-P2 افزایش یافته و تاخیر P1 حفظ شده اما دامنه‌ی N1a تغییری نمی‌کند. در واقع چهار مورد از پنج مورد شواهد در این حالت تحقق پیدا می‌کند. در مدل نورونی مولایی که فرض می‌کند تحریک الکتریکی به صورت ولتاژ افزوده شده روی ولتاژ غشا تأثیر می‌گذارد، با همین شرایط، سه مورد از پنج مورد در خروجی مدل مشاهده شده است (جدول ۲). از این رو مولایی و هم‌کارانش در مدل خود تغییرات مختلفی را ایجاد کرده تا بتوانند تعداد شواهد شبیه‌سازی شده را افزایش دهند. آن‌ها چهار حالت را به صورت زیر ایجاد کردند.

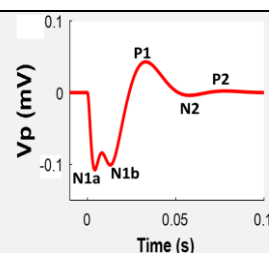
- شرایط ۱: با تنظیمات پیش‌فرض
 - شرایط ۲: کاهش وزن C_{pp} نسبت به تنظیمات پیش‌فرض
 - شرایط ۳: کاهش وزن C_{IP} و C_{FP} نسبت به تنظیمات پیش‌فرض
 - شرایط ۴: مشابه شرایط ۳ به همراه کاهش حساسیت نورون میانی I^- نسبت به ورودی محرک
- نتایج مدل نورونی مولایی به ازای این چهار شرایط در حالتی که تحریک الکتریکی تنها روی نورون هرمی تأثیر می‌گذارد و نتیجه‌ی مدل پیشنهادی در حالتی که آستروسیت تنها نورون هرمی را تحریک می‌کند، در جدول (۲) ارائه شده است.

جدول (۲) - نتایج مدل نورونی مولایی به ازای چهار شرایط

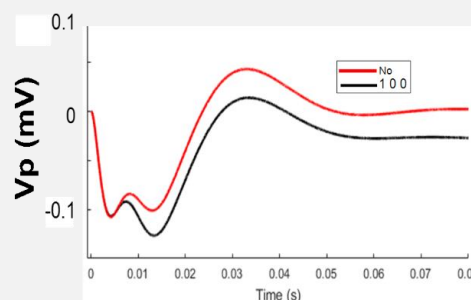
مختلف در حالتی که تحریک الکتریکی تنها روی نورون هرمی تأثیر می‌گذارد (م (۱) - م (۴)) و نتیجه‌ی مدل پیشنهادی در حالتی که آستروسیت تنها نورون هرمی را تحریک می‌کند (پ)

پ	م (۴)	م (۳)	م (۲)	م (۱)	شواهد واقعی
x	x	x	x	x	افزایش دامنه‌ی N1a
✓	✓	✓	✓	✓	افزایش دامنه‌ی N1b
✓	✓	✓	x	x	کاهش دامنه‌ی P1
✓	✓	✓	✓	✓	حفظ تاخیر P1
✓	✓	✓	✓	x	افزایش فرکانس کمپلکس P1-N2-P2

همان‌طور که مشاهده می‌شود، هنگامی که تحریک الکتریکی تنها روی نورون هرمی اثر بگذارد (به روش مستقیم در مدل مولایی و به واسطه‌ی آستروسیت در مدل پیشنهادی این مقاله)، بدون ایجاد تغییری در پارامترهای مدل (چهار شرایط تنظیم



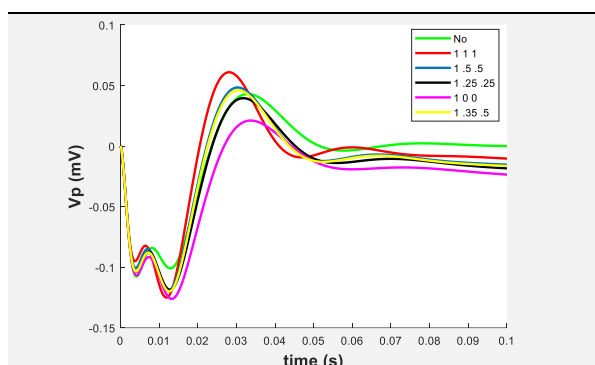
شکل (۴) - خروجی مدل در شرایط کنترلی



شکل (۵) - خروجی مدل بدون اعمال تحریک الکتریکی (نمودار قرمز) و پس از اعمال تحریک الکتریکی (نمودار مشکی)

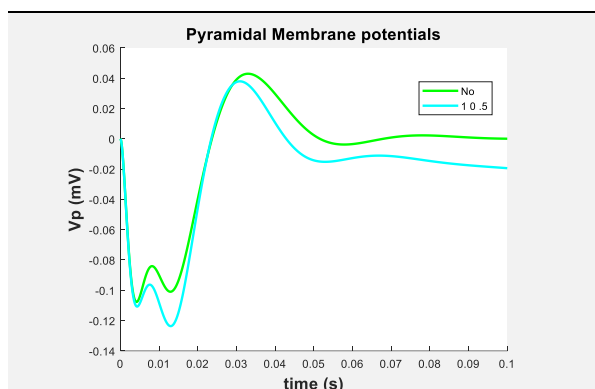


دامنه‌ی قله‌ها و تاخیر آن‌ها به ازای حالت‌های مختلف با پنج رخداد مشاهده شده در نتایج تجربی (جدول ۲) نشان می‌دهد که هیچ‌یک از حالت‌ها تمام پنج رخداد (به خصوص افزایش دامنه‌ی N1a) را برآورده نمی‌کنند.



شکل (۶) - خروجی مدل با در نظر گرفتن حالت‌های مختلف (بدون تحریک الکتریکی) سایر حالت‌ها با اعمال تحریک الکتریکی، اعداد موجود در برجسب به ترتیب بیان‌گر ضریب جریان آستروسیت روی نورون هرمی، نورون میانی نوع I و نورون میانی نوع I' است

با در نظر گرفتن این فرض که در مدل پیشنهادی، آستروسیت اصولاً روی نورون‌های هرمی تأثیر بیش‌تری نسبت به نورون‌های میانی گذاشته و از بین نورون‌های میانی، نورون‌های آهسته را تحت تأثیر قرار می‌دهد، خروجی به صورت شکل (۷) به دست آمده است که تمام ویژگی‌های مختلف تحریک آندی از جمله افزایش دامنه‌ی N1a را به خوبی نمایش می‌دهد.



شکل (۷) - خروجی مدل با اعمال تحریک الکتریکی با در نظر گرفتن ضرایب ۱، صفر و ۰/۵ برای جریان آستروسیت جهت اعمال به نورون هرمی، نورون میانی نوع I و نورون میانی نوع I'

۴- نتیجه‌گیری

هدف این مقاله، شناخت سازوکار تحریک الکتریکی روی فعالیت قشری مغز با رویکرد مدل‌سازی نورونی می‌باشد. تحقیقات

شده در کار مولایی، مدل پیشنهادی می‌تواند چهار ویژگی از پنج ویژگی تحریک آندی را در شبیه‌سازی نمایش دهد در حالی که در مدل مولایی تنها سه ویژگی از پنج ویژگی به ازای تنظیمات اول (شرایط ۱) شبیه‌سازی شده است. مدل مولایی در شرایط ۴ توانسته چهار ویژگی از پنج ویژگی تحریک را شبیه‌سازی کند اما نتایج مدل پیشنهادی بدون ایجاد این شرایط (کاهش وزن CIP و CIP' نسبت به تنظیمات پیش‌فرض و کاهش حساسیت نورون میانی I' نسبت به ورودی محرک)، فرضیه‌ی کار مولایی مبنی بر لزوم چنین شرایطی را رد می‌کند. برتری اعمال اثر تحریک الکتریکی به کمک آستروسیت این است که آستروسیت بر خلاف مدل مولایی که از یک ولتاژ ثابت روی غشا استفاده کرده است، با تغییر جریان خود، ولتاژ متغیری را در ولتاژ غشای نورون هرمی ایجاد می‌کند. با این حال افزایش قله‌ی N1a در این حالت مشاهده نمی‌شود.

اکنون شرایطی در نظر گرفته شده که تحریک الکتریکی روی نورون‌های میانی نیز اثر می‌گذارد. این اثر در مدل مولایی با تأثیر مستقیم روی ولتاژ نورون‌های میانی انجام شده و در مدل پیشنهادی به واسطه‌ی آستروسیت انجام می‌شود. مولایی با در نظر گرفتن تنظیمات اولیه برای مدل خود (شرایط ۱ در جدول ۲) با انجام روش‌های بهینه‌سازی به این نتیجه رسید که هنگامی که نسبت اثرگذاری تحریک الکتریکی روی ولتاژ زیرجمعیت نورون هرمی، نورون میانی نوع I و نورون میانی نوع I' به ترتیب برابر با ۱، ۰/۳۵ و ۰/۵ باشد، بیش‌ترین شباهت بین خروجی مدل و نتایج آزمایشگاهی وجود دارد اما حتی در این شرایط نیز مدل آن‌ها نتوانسته است افزایش قله‌ی N1a را در اثر تحریک الکتریکی آندی نشان دهد.

در مدل پیشنهادی نیز حالت‌های مختلفی از میزان اثرگذاری جریان آستروسیت روی هر یک از زیرجمعیت‌ها در نظر گرفته شده که خروجی مدل در این حالت‌ها در شکل (۶) نشان داده شده است. در این شکل نمودارهای رنگی مختلف، خروجی مدل را به ازای حالت‌های مختلف نشان می‌دهند. نمودار سبز بیان‌گر شرایط No (بدون تحریک الکتریکی) بوده و سایر نمودارها خروجی مدل را در اثر اعمال تحریک الکتریکی و به ازای مقادیر مختلف ضریب جریان آستروسیت روی هر یک از جمعیت‌های نورونی نشان می‌دهند. اعداد موجود در برجسب به ترتیب بیان‌گر ضریب جریان آستروسیت روی نورون هرمی، نورون میانی نوع I و نورون میانی نوع I' هستند. برای مثال، نمودار قرمز بیان‌گر خروجی مدل در اثر تحریک الکتریکی در شرایطی بوده که ضریب جریان آستروسیت روی تمام نورون‌ها به صورت یک‌سان در نظر گرفته شده است. مقایسه‌ی میزان تغییر

- "Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention," *BMC neuroscience*, vol. 13, no. 1, p. 108, Dec. 2012.
- [7] T. E. Gladwin, T. E. den Uyl, F. F. Fregni, and R. W. Wiers, "Enhancement of selective attention by tDCS: interaction with interference in a Sternberg task," *Neuroscience letters*, vol. 5, no. 1, pp. 33-37, Mar. 2012.
- [8] L. F. Medeiros, J. C. C. de Souza, L. P. Vidor, A. de Souza, A. Deitos, M. S. Volz, et al., "Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review," *Frontiers in psychiatry*, vol. 3, Dec. 2012.
- [9] H. Monai, M. Ohkura, M. Tanaka, Y. Oe, A. Konno, H. Hirai, et al., "Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain," *Nature communications*, vol. 7, Mar. 2016.
- [10] A. Dutta and M. A. Nitsche, "Neural mass model analysis of online modulation of electroencephalogram with transcranial direct current stimulation," *Neural Engineering (NER), 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on*, San Diego, CA, USA, pp. 206-210, Nov., 2013.
- [11] S. K. Esser, S. L. Hill, and G. Tononi, "Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits," *Journal of neurophysiology*, vol. 94, no. 1, pp. 622-639, Jul. 2005.
- [12] F. Husain, G. Nandipati, A. Braun, L. Cohen, M. Tagamets, and B. Horwitz, "Simulating transcranial magnetic stimulation during PET with a large-scale neural network model of the prefrontal cortex and the visual system," *NeuroImage*, vol. 15, no. 1, pp. 58-73, Jan. 2002.
- [13] L. Manola, J. Holsheimer, P. Veltink, and J. R. Buitenveld, "Anodal vs cathodal stimulation of motor cortex: a modeling study," *Clinical neurophysiology*, vol. 118, no. 1, pp. 464-474, Feb. 2007.
- [14] I. Merlet, G. Birot, R. Salvador, B. Molaee-Ardekani, A. Mekonnen, A. Soria-Frishi, et al., "From oscillatory transcranial current stimulation to scalp EEG changes: a biophysical and physiological modeling study," *PloS one*, vol. 8, no. 2, p. e57330, Feb. 2013.
- [15] B. Molaee-Ardekani, J. Márquez-Ruiz, I. Merlet, R. Leal-Campanario, A. Gruart, R. Sánchez-Campusano, et al., "Effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cortical activity: a computational modeling study," *Brain stimulation*, vol. 6, no. 1, pp. 25-39, Jan. 2013.

فیزیولوژیکی نشان داده‌اند که در اثر tDCS، نوسانات ناگهانی کلسیم مربوط به سیگنالینگ کلسیم تحریک شده توسط تری فسفات (IP3) سلول آستروسیت در مغز بروز پیدا می‌کند. از این رو در این مقاله برای اولین بار، این سلول در کنار نورون‌های اصلی و نورون‌های میانی در مدل نورونی جهت شبیه‌سازی اثر tDCS در نظر گرفته شده است. مدل مولایی [۱۵] به عنوان مدل نورونی پایه در نظر گرفته شده و نتایج مدل پیشنهادی با نتایج این مدل و نتایج هر دو با نتایج واقعی انجام شده روی موش صحرایی مقایسه شده است.

پارامترهای مدل در شرایط کنترلی بدون تحریک الکتریکی تنظیم شده است. با در نظر گرفتن اثر تحریک الکتریکی روی سیگنالینگ کلسیم به واسطه‌ی IP3، نشان داده شده است که این مدل می‌تواند تمام شواهد مطالعات آزمایشگاهی شامل افزایش دامنه‌ی N1a، افزایش دامنه‌ی N1b، کاهش دامنه‌ی P1، حفظ تاخیر P1 و افزایش فرکانس کمپلکس P1-N2-P2 را شبیه‌سازی نماید. در صورتی که مدل صرفاً نورونی مولایی نتوانسته است تمام شواهد را شبیه‌سازی کند.

۵- مراجع

- [1] Y. Wang, F. Hutchings, and M. Kaiser, "Computational modeling of neurostimulation in brain diseases," *Progress in brain research*, vol. 222, pp. 191-228, Jan. 2015.
- [2] G. Ruffini, F. Wendling, I. Merlet, B. Molaee-Ardekani, A. Mekonnen, R. Salvador, et al., "Transcranial current brain stimulation (tCS): models and technologies," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 21, no. 3, pp. 333-345, May. 2013.
- [3] A. R. Brunoni, F. Fregni, and R. L. Pagano, "Translational research in transcranial direct current stimulation (tDCS): a systematic review of studies in animals," *Reviews in the Neurosciences*, vol. 22, no. 4, pp. 471-481, Aug. 2011.
- [4] F. Fregni, P. S. Boggio, M. Nitsche, F. Bormpohl, A. Antal, E. Feredoes, et al., "Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory," *Experimental brain research*, vol. 166, no. 1, pp. 23-30, Sep. 2005.
- [5] A. R. Brunoni, M. A. Nitsche, N. Bolognini, M. Bikson, T. Wagner, L. Merabet, et al., "Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions," *Brain stimulation*, vol. 5, no. 3, pp. 175-195, Jul. 2012.
- [6] B. A. Coffman, M. C. Trumbo, and V. P. Clark,

- [19] M. Amiri, N. Hosseinmardi, F. Bahrami, and M. Janahmadi, "Astrocyte-neuron interaction as a mechanism responsible for generation of neural synchrony: a study based on modeling and experiments," *Journal of computational neuroscience*, vol. 34, pp. 489-504, 2013.
- [20] A. Di Garbo, M. Barbi, S. Chillemi, S. Alloisio, and M. Nobile, "Calcium signalling in astrocytes and modulation of neural activity," *Biosystems*, vol. 89, pp. 74-83, 2007.
- [۲۱] ح. حسن پور، «مدل‌سازی نقش سلول آستروگلیا در یادگیری و شکل‌گیری حافظه مکانی»، پایان نامه دکتری، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، ۱۳۹۳.
- [16] M. Mosayebi Samani, S. M. Firoozabadi, and H. Ekhtiari, "Consideration of Individual Brain Geometry and Anisotropy on the Effect of tDCS," *Iranian Journal of Medical Physics*, vol. 14, no. 4, Dec. 2017.
- [17] T. Kunze, A. Hunold, J. Haueisen, V. Jirsa, and A. Spiegler, "Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: a large-scale brain network modeling study," *Neuroimage*, vol. 140, pp. 174-187, Oct. 2016.
- [18] J. Modolo, A. W. Thomas, and A. Legros, "Neural mass modeling of power-line magnetic fields effects on brain activity," *Frontiers in computational neuroscience*, vol. 7, Apr. 2013.