

Non-invasive deep electrical stimulation of the primary motor cortex of the rat by temporal interference method

Mojiri, Zohre ¹ / Akhavan, Amir ² / Rouhani, Ehsan ^{3*}

¹ - M.Sc., Biomedical Engineering Department, Faculty of Electrical and Computer Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

² - Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, Faculty of Electrical and Computer Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

³ - Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, Faculty of Electrical and Computer Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/ijbme.2022.562481.1804

Received: 21 September 2022

Revised: 7 November 2022

Accepted: 12 November 2022

KEYWORDS

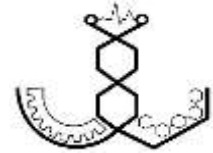
Deep brain stimulation
Temporal interference
Non-invasive
Rat primary motor cortex

ABSTRACT

Deep brain stimulation (DBS) is a technique to stimulate the deep areas of the brain which can be used in both invasive and non-invasive methods. In invasive DBS, the electrodes are surgically implanted inside the brain to achieve the desired depth of the stimulation. The invasive DBS approach suffers from intracranial bleeding. One solution is using non-invasive DBS by temporal interference (TI) method. In TI stimulation, the constructive interference of two electric fields generated by two high-frequency sinusoidal currents increases the stimulation intensity at a certain depth. The objective of this paper is to investigate quantitatively as well as qualitative analysis of TI stimulation effect on the activation of primary motor cortex area of the rat. To this end, a 4-channel stimulator is used. The experiment is conducted on one anesthetized rat. The transcranial stimulation is applied by the electrode fixed on the skull with screw and the results are evaluated qualitatively and the quantitatively in the domains of time, frequency, and space. To quantify the results, a three-axis accelerometer sensor is used to record the movement acceleration of the right hand. The results showed that, the variation of the stimulation parameters (stimulation current intensity, frequency difference and ratio of currents of the two electrodes) changed the stimulation area inside the two hemispheres of the brain and movement range of the right hand. Moreover, the relationship between the difference frequency of the stimulation of the two pairs of electrodes and the range of motion was analyzed using a three-order polynomial regression model.

*Corresponding Author

Address	Biomedical Engineering Department, Faculty of Electrical and Computer Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran		
Postal Code	84156-83111	Tel	+98-31-33915374
E-Mail	erouhani@iut.ac.ir	Fax	+98-31-33912451



تحریک الکتریکی غیرتهاجمی عمقی قشر حرکتی اولیه مغز رت به روش تداخل زمانی

مجیری، زهره^۱ / اخوان، امیر^۲ / روحانی، احسان^{۳*}^۱ - دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران^۲ - استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران^۳ - استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/ijbme.2022.562481.1804

پذیرش: ۲۱ آبان ۱۴۰۱

بازنگری: ۱۶ آبان ۱۴۰۱

ثبت در سامانه: ۳۰ شهریور ۱۴۰۱

چکیده

واژه‌های کلیدی

تحریک الکتریکی عمقی مغز روشی است که به کمک آن می‌توان به تحریک نواحی عمقی مغز دست یافت و به دو صورت تهاجمی و غیرتهاجمی استفاده می‌شود. در تحریک عمقی مغز با رویکرد تهاجمی، برای دستیابی به عمق مورد نظر تحریک، الکترودها توسط عمل جراحی در داخل مغز کاشته می‌شوند. از شایع‌ترین عوارض این روش می‌توان به خونریزی داخل جمجمه اشاره کرد. یکی از تکنیک‌های جایگزین، استفاده از تحریک عمقی مغز با رویکرد غیرتهاجمی به روش تداخل زمانی است. در تحریک تداخل زمانی، تداخل سازنده دو میدان الکتریکی ایجاد شده توسط دو جریان سینوسی فرکانس بالا، باعث تقویت شدن تحریک در عمق مشخصی می‌شود. هدف این پژوهش، بررسی و تحلیل کیفی و کمی اثر تحریک تداخل زمانی بر روی قشر حرکتی اولیه مغز رت می‌باشد. برای نیل به این هدف، از یک دستگاه تحریک کننده ۴ کاناله استفاده می‌شود. نحوه انجام آزمایش به این صورت است که پس از بیهوشی رت با ماده اورتان، تحریک به صورت فراجمجمه‌ای توسط پیچ اتصال الکتروده که بر روی جمجمه قرار گرفته است، اعمال و نتایج آن به صورت کیفی و کمی در حوزه زمان، فرکانس و مکان ارزیابی می‌شود. برای کمی سازی نتایج از یک سنسور شتاب‌سنج سه محوره برای ثبت حرکات دست راست استفاده می‌شود. نتایج نشان داد که به ازای تغییر در پارامترهای تحریک (شدت جریان تحریک، اختلاف فرکانس و نسبت جریان‌های دو الکترودها) ناحیه تحریک در داخل دو نیمکره مغز و به دنبال آن دامنه حرکت ایجاد شده در دست راست تغییر می‌کند. همچنین ارتباط میان اختلاف فرکانس تحریک زوج الکترودها با دامنه حرکت ایجاد شده در دست راست با استفاده از یک رگرسیون چندجمله‌ای مرتبه ۳ مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت.

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

تلفن: ۳۳۹۱۵۳۷۴-۳۱-۹۸

تلفن

۸۴۱۵۶-۸۳۱۱۱

کد پستی

دورنگار: ۳۳۹۱۲۴۵۱-۳۱-۹۸

دورنگار

erouhani@iut.ac.ir

پست الکترونیک

۱- مقدمه

تحریک الکتریکی مغز یک مداخله غیردارویی است که در درمان اختلالاتی همچون افسردگی [۱]، آلزایمر [۲]، پارکینسون [۳] و اعتیاد [۴] مؤثر است. تحریک الکتریکی مغز به دو دسته تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای^۱ (tES) [۵] و تحریک عمقی مغز^۲ (DBS) [۶] و [۷] انجام می‌شود. tES یک روش تحریک غیرتهاجمی مغز است که یک جریان الکتریکی را از قشر مغز عبور می‌دهد و باعث تغییر در سطح آستانه فعالیت نورون‌های مغزی می‌شود. در روش tES از چهار سیگنال متناوب^۳ (tACS)، جریان مستقیم^۴ (tDCS)، جریان مستقیم-نوسانی^۵ (OtDCS) و نویزی^۶ (tRNS) استفاده می‌شود. tES به عنوان یک تکنیک درمانی برای بیماری‌هایی که هم از سوء مصرف الکل و هم از دردهای مزمن رنج می‌برند سودمند است [۸]. همچنین به عنوان رویکردی غیردارویی برای درمان سریع در بیماران مقاوم به دارو مورد بررسی قرار گرفته است [۹]. اخیراً تحقیقات بیشتری در زمینه‌های ورزشی و توانبخشی انجام شده‌است. tES همراه با تمرین بدنی به‌طور مؤثر، تحریک‌پذیری قشر حرکتی، عملکرد فیزیکی و یادگیری حرکتی را بهبود بخشیده است [۱۰]. اضافه بر این کاربردها، نشان داده شده است که tES به عنوان یک تکنیک اثربخش با تحریک نواحی حرکتی، تأثیر مثبتی بر راه رفتن بیماران مبتلا به اختلال عصبی - حرکتی پارکینسون و تسکین درد در بیماران مبتلا به درد شدید عصبی داشته است [۱۱، ۱۲]. روش tES برای نواحی از مغز کاربرد دارد که محدود به سطح قشر مغز می‌باشند. بنابراین برای تحریک نواحی داخلی‌تر تحریک عمقی مغز به عنوان راهکار جایگزین پیشنهاد می‌شود.

DBS [۶]، روشی است که به کمک آن می‌توان به تحریک نواحی عمقی‌تر مغز دست یافت. در DBS تهاجمی، الکترودها در داخل مغز کاشته می‌شوند و برای تحریک قسمت‌های عمقی مغز نیاز است که نوک الکترودها با استفاده از عمل جراحی در عمق مورد نظر کاشته شود. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱ [۱۳]، اثر DBS فرکانس بالا هسته بر روی هیپوتالاموس جانبی رت معتاد به مورفین بررسی شد. نتایج نشان داد که تحریک این هسته، تمایل به مصرف مورفین را کاهش داده است. برخی از اختلالات روانپزشکی به ویژه اختلال افسردگی و وسواس مقاوم

به درمان دارویی هستند. DBS برای درمان این گونه اختلالات نیز مؤثر است [۱۴]. فعال شدن قشر حرکتی اولیه (M1)^۷ [۱۵] در طول DBS هسته زیر تالاموسی^۸ [۱۶، ۱۷]، یک راهکار درمانی برای بیماری پارکینسون است. از محدودیت‌های تحریک عمقی مغز با رویکرد تهاجمی می‌توان به جراحی و کاشت الکترودها اشاره کرد که از شایع‌ترین عوارض و مشکلات این روش می‌توان به خونریزی داخل جمجمه و تغییر امپدانس و محل قرارگیری نوک الکترودها اشاره کرد. یکی از راهکارهای جایگزین، روش تحریک عمقی مغز با رویکرد غیرتهاجمی است. یکی از روش‌های غیرتهاجمی DBS، تحریک تداخل زمانی^۹ (TI) [۷] می‌باشد.

در تحریک TI از دو زوج الکترودها به صورت فراجمجمه‌ای با دو جریان‌های سینوسی فرکانس بالا که اختلاف ناچیزی دارند استفاده می‌شود. تداخل سازنده دو میدان الکتریکی ایجاد شده توسط جریان‌های سینوسی فرکانس بالا، باعث تقویت شدت تحریک در عمق مشخصی می‌شود. تحریک TI می‌تواند منجر به فعالیت نورون‌ها در اعماق مختلف مغز شود. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ انجام شد توانایی تحریک TI برای فعال کردن نورون‌ها به منظور بررسی حرکات در ناحیه M1 مغز رت بررسی شد و نتایج هم به صورت کیفی و هم با آنالیز آماری ANOVA ارزیابی شد [۷]. نتایج بررسی تحریک با روش پیچ کلمپ در هیپوکامپ^{۱۰} ۱۰ موش کوچک آزمایشگاهی نشان داد که تحریک تداخلی با دو جریان سینوسی ۲ کیلوهرتز و ۲/۰ کیلوهرتز، منجر به حداکثر پوش در فرکانس ۱۰ هرتز می‌شود و فعالیت نورون‌ها را به دنبال دارد. از آنجایی که غشای نورون مثل یک فیلتر پایین‌گذر عمل می‌کند لذا نورون‌ها نمی‌توانند به میدان‌های الکتریکی فرکانس بالا پاسخ دهند. درحالی‌که تحریک با فرکانس بالا (با یک سینوسی در ۲ کیلوهرتز و بدون TI) منجر به فعالیت نورون‌ها نمی‌شود. همچنین تحریک با دو جریان سینوسی فرکانس بالا ۲ کیلوهرتز منجر به فعالیت نورون‌ها نمی‌شود. در این تحقیق برای بررسی ایمن بودن تحریک TI از روش ایمونوهیستوشیمی^{۱۱} استفاده شد. ایمونوهیستوشیمی یک تکنیک رنگ‌آمیزی سلول‌های زنده است که به بررسی ساختار اولیه و ساختارهای تغییر یافته بافت‌ها می‌پردازد. نتایج این بررسی نشان داد که تحریک TI تغییر معناداری در سیناپس‌ها و چگالی نورون‌ها ایجاد نمی‌کند. از چالش‌های

^۷ Primary motor cortex^۸ subthalamic nucleus^۹ Temporally interfering^{۱۰} Hippocampus^{۱۱} Immunohistochemistry^۱ Transcranial electrical stimulation^۲ Deep brain stimulation^۳ Transcranial alternating current^۴ Transcranial direct current^۵ Oscillatory transcranial direct current stimulation^۶ Transcranial random noise



نشده است. پژوهش حاضر با رویکرد آزمایشگاهی بر روی مدل واقعی رت انجام شده است. هدف این پژوهش، بررسی و تحلیل کیفی و کمی تحریک TI ناحیه قشر حرکتی اولیه (M1) مغز رت است. لازم به ذکر است که این ناحیه در ایجاد و کنترل حرکت نقش اساسی دارد. برای نیل به این هدف، از یک دستگاه تحریک کننده ۴ کاناله TI استفاده می‌شود. نوآوری‌های مقاله حاضر را می‌توان به صورت زیر بیان کرد:

- کمی‌سازی تاثیر دامنه تحریک TI بر روی دامنه حرکت دست راست رت با استفاده از یک سنسور شتاب سنج سه محوره.
- بررسی کمی ارتباط میان فرکانس تحریک TI با دامنه حرکت دست راست و ارائه یک مدل رگرسیون چندجمله‌ای مرتبه ۳ برای تحلیل داده‌ها.
- بررسی تاثیر نسبت جریان‌های اعمال شده در تحریک TI بر الگوی حرکتی ایجادشده در فضای دوبعدی و سه‌بعدی.
- ارزیابی حرکت‌های ایجادشده در عضو با استفاده از تحلیل فرکانسی.

۲- مواد و روش‌ها

آزمایشات انجام شده در این پژوهش در آزمایشگاه مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی اصفهان زیر نظر کمیته اخلاق در پژوهش کار با حیوانات آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شناسه IR.MUI.AEC.1401.010 می‌باشد.

۲-۱- برپایش آزمایش

۲-۱-۱- نحوه قرارگیری الکتروود بر روی جمجمه

در این پژوهش از یک سر رت آزمایشگاهی نژاد ویستار از جنس نر به وزن ۲۴۷ گرم استفاده شده است. رت با داروی اورتان (۱/۶ گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی بیهوش شد. سپس مدت زمان دو ساعت به حیوان فرصت داده شد تا در بیهوشی کامل قرار گیرد. بعد از سپری شدن زمان بیهوشی، موهای سر رت به مقدار موردنیاز برداشته می‌شود و محل برش پوست سر به محلول بتادین آغشته شده و حیوان بر روی دستگاه استریوتاکس^{۱۳} قرار می‌گیرد. بعد از قرارگیری حیوان بر روی دستگاه و ثابت کردن سر، پوست سر باز می‌شود و سپس محل برگما و لامبدا جمجمه با استفاده از خط‌کش‌های دستگاه استریوتاکس تعیین می‌گردد.

تحریک TI می‌توان به محل قرارگیری الکتروودها بر روی سر و انتخاب مناسب پارامترهای تحریک اشاره کرد تا از لحاظ رزولوشن مکانی و نقطه کانونی تحریک به عملکرد موردنظر برسد. نتایج شبیه‌سازی میدان‌های الکتریکی فانتوم بافتی نشان می‌دهد که محل تحریک به آرایش الکتروود و شدت جریان اعمالی به آن‌ها بستگی دارد. به عبارتی دیگر با تغییر مکان الکتروودها و با تنظیم مناسب جریان می‌توان مدولاسیون پوش تداخلی را فعال کرد تا مکان موردنظر هدف‌گیری شود. در صورتی که نسبت جریان‌ها برابر نباشد، نقطه کانونی میدان به جفت الکتروود با جریان کمتر نزدیک می‌شود [۷]. شبیه‌سازی اولیه میدان‌های تداخل زمانی در مدل تشریحی انسان نشان داد که مکان تحریک از نظر اندازه با ساختارهای بزرگ زیرقشر مانند هیپوکامپ و یا ساختارهای عمقی مانند قشر کمربندی قدامی قابل مقایسه است، اما نمی‌توان آن را در ساختارهای بسیار کوچک عمقی مغز مانند زیرتالاموسی متمرکز کرد [۱۸]. این نکته حائز اهمیت است که با داشتن تعداد بیشتری الکتروود بر روی جمجمه و تنظیم فرکانس و دامنه‌های جریان به طور مناسب ممکن است بتوان ناحیه عمقی مغز را به صورت متمرکز تحریک نمود [۷]. در مطالعه [۱۹]، اثرات الگوهای جریان تداخلی در یک مدل عصبی تعبیه شده مغز موش با استفاده از یک رویکرد محاسباتی تحت عنوان مدل چند مقیاسی بررسی شد. نتایج نشان داد که اختلاف فرکانس بر محدوده ناحیه تحریک تأثیر نمی‌گذارد و ناحیه تحریک با توجه به نسبت بین دو جریان تغییر می‌کند. تحریک تداخل زمانی به صورت کانونی قادر به تعدیل فعالیت‌های فیزیولوژیکی هیپوکامپ شده است. همچنین اخیراً در بیماران مبتلا به صرع کانونی مقاوم به دارو [۲۰]، برای هدف قرار دادن هیپوکامپ موش از روش TI استفاده شده است. نتایج نشان داده است که جهت‌گیری TI شدت آستانه برانگیختن رویدادهای تشنج مانند^{۱۴} (SLE) ها را کنترل می‌کند. در مطالعه [۲۱]، ارزیابی اثربخشی TI بر روی قشر حرکتی اولیه انسان برای اولین بار انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که تحریک TI اثر قابل توجهی بر عملکرد حرکتی انسان داشته است.

در مطالعه [۷] به صورت کیفی و با استفاده از آنالیز آماری نتایج ناشی از تحریک TI در ناحیه M1 بررسی شده است. در مطالعات پیشین، اثر مشخصات تحریک از جمله فرکانس و نسبت تحریک به صورت کمی بر روی دامنه حرکت عضو بررسی

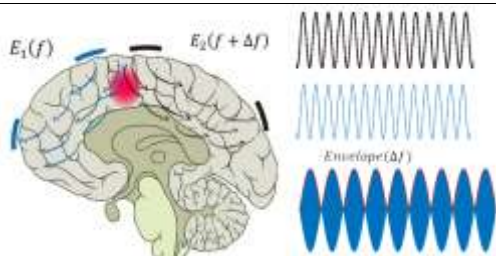
تشکیل شده است و سه درجه آزادی در جهت‌های قدامی- خلفی، میانی- جانبی و پشتی - شکمی ایجاد می‌کند.

^{۱۴} seizure-like events

^{۱۳} دستگاه استریوتاکس یک سیستم مختصاتی سه بعدی برای تعیین محل قرارگیری الکتروودها است. این دستگاه از سه بازوی عمود بر هم مدرج‌شده

جریان کنترل شده با ولتاژ عمل می‌کند که قادر به تولید امواج سینوسی در محدوده دامنه ۱۵- میلی آمپر تا ۱۵ میلی آمپر با رزولوشن ۰/۱ میلی آمپر و محدوده فرکانسی ۱ هرتز تا ۵ کیلوهرتز با رزولوشن فرکانسی ۰/۰۵ هرتز است. در این پژوهش برای ارزیابی کمی حرکت ایجادشده در بالاتنه حیوان (حرکت دست راست) از دستگاه شتاب‌سنج سه محوره مبتنی بر تراشه‌های ADXL، استفاده شده است. مطابق شکل (۳) این سنسور به دست راست رت با هدف ثبت سیگنال شتاب حرکت متصل شده است. سنسور از طریق پورت USB اطلاعات سیگنال شتاب در سه محور x، y و z را به کامپیوتر ارسال می‌کند. فرکانس نمونه برداری سنسور ۳۱۰۵/۶ هرتز است و پردازش سیگنال‌ها در نرم افزار Matlab R2019a انجام شده است.

۳- یافته‌ها



شکل (۲)- تداخل میدان‌های الکتریکی دو جفت الکتروود تحریک در روش تداخل زمانی.

۳-۱- نتایج کیفی

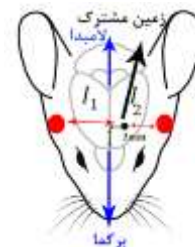
هدف این پژوهش ارزیابی تأثیر تحریک TI در فعال کردن نورون‌ها به منظور ایجاد حرکت می‌باشد. نتایج تحریک به



شکل (۳)- نحوه اتصال سنسور شتاب سنج به دست راست رت.

صورت کیفی در جدول ۱ لیست شده است. جریان I_1 از طریق جفت الکتروود سمت راست و جریان I_2 از طریق جفت الکتروود سمت چپ به ناحیه M1 اعمال شد. تمامی واحد جریان‌ها بر حسب میلی آمپر می‌باشد. در آزمایش اول با در نظر گرفتن $I_1 = I_2 = ۰/۷۵$ ، به بررسی تغییرات اختلاف فرکانس مختلف

با توجه به اینکه تحریک با رویکرد غیر تهاجمی به صورت فرامجمه‌ای است، بنابراین پیچ اتصال الکتروود از طریق یک نگهدارنده عایق با آکریل یا سیمان بر روی مجسمه ثابت می‌شود به صورتی که فقط نوک پیچ در تماس مستقیم با مجسمه است. سپس پیچ‌ها از طریق اتصال سیم به محرک TI متصل می‌شوند. مختصات محل قرار گیری الکتروودها به منظور تحریک ناحیه M1 مغز رت در شکل (۱) نمایش داده شده است. دو الکتروود مثبت زیر گوش‌ها و زمین مشترک در مختصات قدامی- خلفی (AP) $۳^{۱۴}$ میلی متر، میانی - جانبی (ML) $۳^{۱۵}$ میلی متر قرار داده شد. نحوه تعیین محل مناسب الکتروودهای مثبت بدین گونه است که با جابه‌جایی آن‌ها در ناحیه زیرگوش در راستای قدامی- خلفی زمین مشترک، در زمان مشاهده بیشترین دامنه حرکت دست راست، محل الکتروودها انتخاب و ثابت شدند.



شکل (۱)- محل قرار گیری الکتروودها بر روی

مجمعه. دایره‌های قرمز مربوط به سر مثبت

الکتروودهای دو کانال و دایره مشکی مربوط به سر

منفی الکتروودها (زمین مشترک) است.

۲-۱-۲- دستگاه تحریک تداخل زمانی و ثبت شتاب حرکت

در روش TI جریان‌های الکتریکی در فرکانس‌های بالای f_1 و $f_2 = f_1 + \Delta f$ اعمال می‌شوند. مقادیر f_1 و f_2 به گونه‌ای انتخاب می‌شوند که خارج از محدوده طبیعی عملکرد عصبی باشد. برهم نهی دو میدان الکتریکی در داخل مغز منجر به تولید میدان الکتریکی می‌شود که پوش آن با فرکانس Δf نوسان می‌کند (شکل ۲). Δf در محدوده فرکانسی قرار می‌گیرد که منجر به فعالیت نورون‌ها شود [۷]. برای تحقق اهداف مورد نظر در این پژوهش و انجام آزمایشات مربوطه دستگاه تحریک TI چهار کاناله در آزمایشگاه علوم اعصاب دانشگاه صنعتی اصفهان طراحی و ساخته شده است. این دستگاه در نقش یک منبع

^{۱۵} Medial lateral

^{۱۴} anterior posterior



آزمایشگاهی نسبت به مرز دونیمکره متقارن است و نقطه کانونی میدان مکانی وسط مغز بین دو نیمکره چپ و راست می‌باشد که ناحیه M1 مغز را شامل نمی‌شود. ولی در این پژوهش نحوه قرارگیری الکترودها بر روی سر رت طوری تنظیم شده‌است که نقطه کانونی میدان به سمت نیمکره چپ مغز متمایل است.

پرداخته شد. در اختلاف فرکانس‌های ۶، ۹ و ۱۲ هرتز حرکت دست راست مشاهده شد و در اختلاف فرکانس صفر هرتز هیچ گونه حرکتی مشاهده نشد. در مطالعه [۷] در حالتی که نسبت جریان‌ها $I_1/I_2 = 1$ می‌باشد، حرکتی در دست راست یا چپ مشاهده نشده است. لازم به ذکر است که در [۷]، محل قرارگیری جفت الکترودها بر روی سر موش کوچک

جدول (۱) - نتایج تحریک ناحیه M1 به صورت کیفی

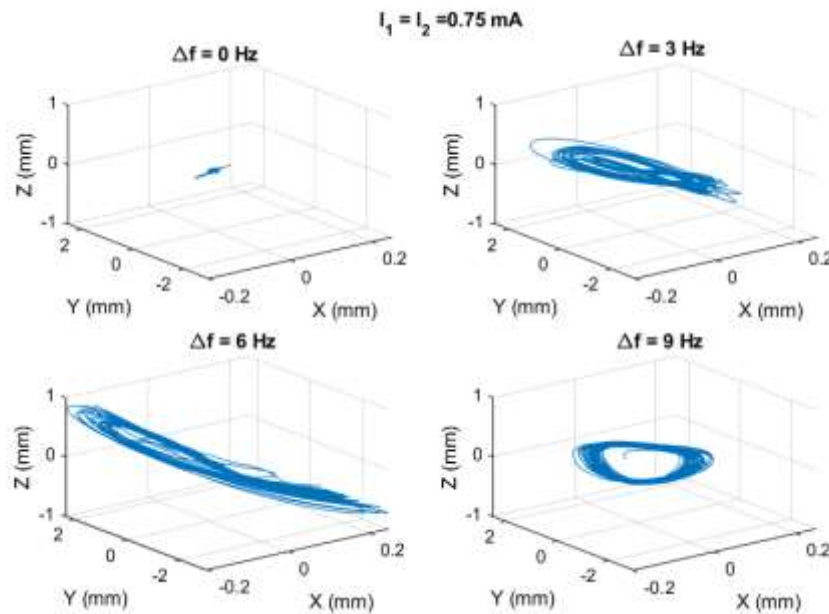
توضیحات آزمایش‌ها	Δf (Hz)	I_1 (mA)	I_2 (mA)	نوع حرکت
آزمایش اول جریان‌های برابر، $I_1 = I_2 = 0.75$ به منظور بررسی تغییرات اختلاف فرکانس‌های ۰، ۶، ۹ و ۱۲ هرتز	۰	۰.۷۵	۰.۷۵	بدون حرکت
	۶	۰.۷۵	۰.۷۵	حرکت دست راست
	۹	۰.۷۵	۰.۷۵	حرکت دست راست
	۱۲	۰.۷۵	۰.۷۵	حرکت دست راست
	۱۵	۰.۷۵	۰.۷۵	حرکت دست راست
آزمایش دوم جریان‌های برابر، $I_1 = I_2 = 1$ به منظور بررسی تغییرات اختلاف فرکانس‌های ۰، ۶، ۹ و ۱۲ هرتز	۰	۱	۱	بدون حرکت
	۶	۱	۱	حرکت دست و سیبیل راست
	۹	۱	۱	حرکت دست و سیبیل راست
	۱۲	۱	۱	حرکت دست و سیبیل راست
	۱۵	۱	۱	حرکت دست و سیبیل راست
آزمایش سوم جریان‌های $I_1/I_2 = 1/5$ و $I_1/I_2 = 0.6$ برای اختلاف فرکانس‌های ۶، ۹ و ۱۲ هرتز	۶	۰.۵	۱.۷۵	بدون حرکت
	۶	۰.۷۵	۰.۵	حرکت دست راست
	۹	۰.۵	۱.۷۵	بدون حرکت
	۹	۰.۷۵	۰.۵	حرکت دست راست
	۱۲	۰.۵	۱.۷۵	بدون حرکت
	۱۲	۰.۷۵	۰.۵	حرکت دست راست
آزمایش چهارم جریان‌های $I_1/I_2 = 0.25$ و $I_1/I_2 = 1$ برای اختلاف فرکانس‌های ۶، ۹ و ۱۲ هرتز	۶	۰.۲۵	۱	بدون حرکت
	۶	۱	۰.۲۵	حرکت دست راست
	۹	۰.۲۵	۱	بدون حرکت
	۹	۱	۰.۲۵	حرکت دست راست
	۱۲	۰.۲۵	۱	بدون حرکت
	۱۲	۱	۰.۲۵	حرکت دست راست

جریان‌ها نقطه کانونی میدان به جفت الکترودها با جریان کمتر نزدیک می‌شود [۷]. بنابراین نتایج نشان داد برای اختلاف فرکانس ۶، ۹ و ۱۲ هرتز، در حالتی که $I_1 = 0.75$ و $I_2 = 0.5$ می‌باشد، نقطه کانونی میدان به جفت الکترودها نزدیک شده و نیمکره چپ مغز تحریک می‌شود. در این شرایط حرکت دست راست قابل مشاهده است. اما در صورتی که مقادیر دامنه‌ی جریان‌ها عکس حالت ذکر شده در بالا باشند، حرکتی در دست راست مشاهده نشده است.

بنابراین در حالتی که نسبت جریان $I_1/I_2 = 1$ است، حرکت دست راست مشاهده شده است. در آزمایش دوم $I_1 = I_2 = 1$ و تغییرات اختلاف فرکانس به ازای ۰، ۶، ۹ و ۱۲ هرتز بررسی شد. در اختلاف فرکانس صفر هرتز هیچ گونه حرکتی مشاهده نشد و در اختلاف فرکانس‌های ۶، ۹ و ۱۲ حرکت دست و سیبیل سمت راست مشاهده شد. در آزمایش سوم و چهارم عدم تقارن دامنه‌ها برای اختلاف فرکانس مختلف بررسی شد. در اختلاف فرکانس‌های ۶، ۹ و ۱۲ هرتز به ازای $I_1/I_2 = 1/5$ حرکت دست راست مشاهده شد و به ازای $I_1/I_2 = 0.6$ حرکتی در دست راست مشاهده نشد. از آنجایی که در حالت نامتقارن بودن

۳-۲- نتایج کمی

در این پژوهش علاوه بر نتایج کیفی، نتایج کمی بدست آمده از پردازش سیگنال-های شتاب حرکت دست رت بررسی می‌شود. به منظور بررسی کمی میزان و نحوه حرکت دست رت در پاسخ به تحریک TI، بردار مکان دست رت با دو مرتبه انتگرالگیری از سری زمانی سیگنال شتاب محاسبه می‌گردد. در پژوهش حاضر برای برآزش اطلاعات بدست آمده از ارتباط اختلاف فرکانس‌ها با دامنه نوسانات حرکت دست راست رت از رگرسیون چند جمله‌ای درجه ۳ استفاده شده است. در تمامی آزمایشات انجام شده فرکانس حامل برابر ۱ کیلوهرتز در نظر گرفته شده است ($f_1 = 1$ کیلوهرتز). برای آزمایش اول، نتایج تبدیل فوریه اخذ شده از سیگنال‌های مکان در شکل (۴) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود، فرکانس پوش میدانهای تداخلی با اختلاف فرکانس دو سیگنال تحریک مطابقت دارد؛ به عنوان مثال اختلاف فرکانس ۶ هرتز، پیک طیف سیگنال در فرکانس ۶/۰۲۸۵ هرتز رخ می‌دهد که این مقدار با فرکانس پوش میدانهای تداخلی برابر است. منحنی‌های سه بعدی



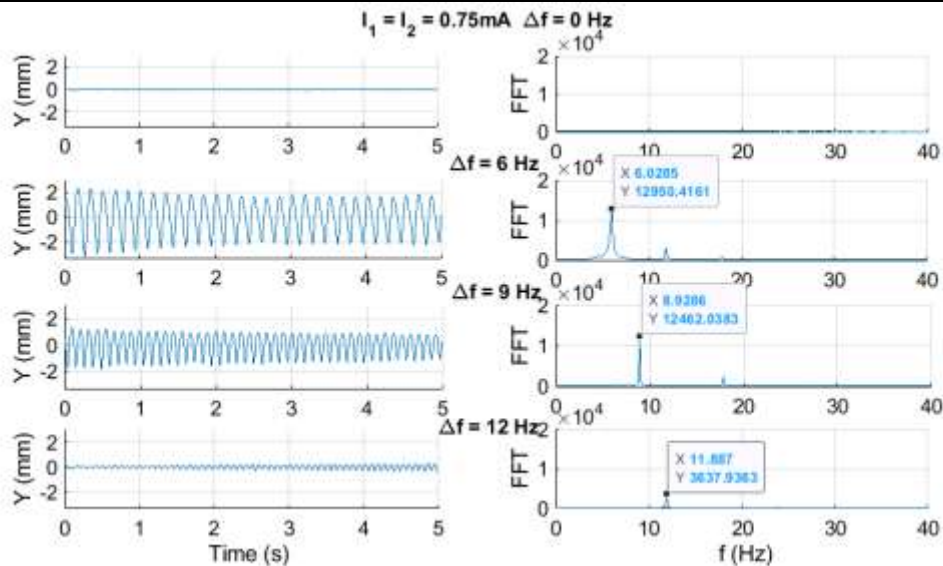
شکل (۵) - منحنی‌های مسیر حرکت دست رت $I_1 = I_2 = 0.75$ و اختلاف فرکانس‌های ۰ تا ۱۲ هرتز

مسیر حرکت در شکل (۵) قابل مشاهده است. برای اختلاف فرکانس صفر هرتز منحنی مسیر حرکت در سه

راستای x ، y و z

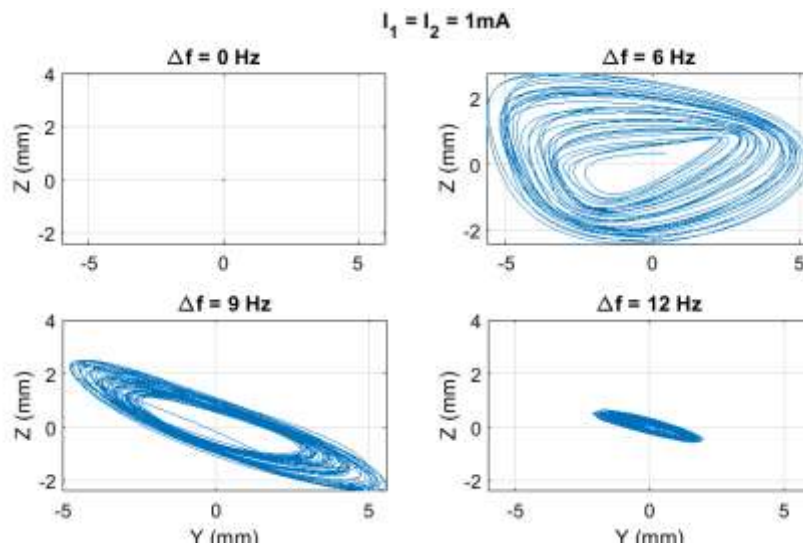
در حوالی مبدأ متمرکز شده است و بیشترین دامنه حرکت برای فرکانس ۶ هرتز در راستای محور y ، به میزان ۴ میلی‌متر است. با مقایسه دامنه پیک فرکانسی به ازای حالت‌های $I_1 = I_2 = 1$ (آزمایش دوم)، و $I_1 = I_2 = 0.75$ (آزمایش اول)، مشاهده شد که دامنه پیک‌های فرکانسی به ازای جریان ۱ میلی‌آمپر بیش‌تر از دامنه پیک‌های فرکانسی برای جریان ۰/۷۵ میلی‌آمپر می‌باشد. در نتایج جدول (۱) برای آزمایش دوم علاوه بر حرکت دست راست حرکت سیبیل سمت راست نیز مشاهده شد. همچنین منحنی‌های دو بعدی در راستای محورهای YZ برای فرکانس‌های صفر تا ۱۲ هرتز در شکل (۶) ترسیم شده است.

در حوالی مبدأ متمرکز شده است و بیشترین دامنه حرکت برای فرکانس ۶ هرتز در راستای محور y ، به میزان ۴ میلی‌متر است. با مقایسه دامنه پیک فرکانسی به ازای حالت‌های $I_1 = I_2 = 1$ (آزمایش دوم)، و $I_1 = I_2 = 0.75$ (آزمایش اول)، مشاهده شد که دامنه پیک‌های فرکانسی به ازای جریان ۱ میلی‌آمپر بیش‌تر از دامنه پیک‌های فرکانسی برای جریان ۰/۷۵ میلی‌آمپر می‌باشد. در نتایج جدول (۱) برای آزمایش دوم علاوه بر حرکت دست راست حرکت سیبیل سمت راست نیز مشاهده شد. همچنین منحنی‌های دو بعدی در راستای محورهای YZ برای فرکانس‌های صفر تا ۱۲ هرتز در شکل (۶) ترسیم شده است.



شکل (۴) - ستون چپ: سیگنال‌های موقعیت دست راست در راستای محور Y به ازای $I_1 = I_2 = 0.75$ و اختلاف فرکانس‌های ۰ تا ۱۲ هرتز. ستون راست: تبدیل فوری سیگنال‌های مکان

دامنه
حرکت
ایجاد
شده در
دست
راست،
در
شرایط
تقارن

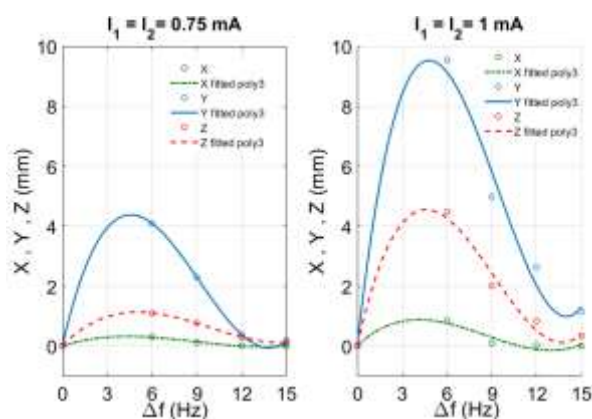


شکل (۶) - منحنی‌های مسیر حرکت دست راست به ازای $I_1 = I_2 = 1$ و اختلاف فرکانس‌های صفر تا ۱۲ هرتز.

سیگنال‌های تحریک ($I_1/I_2 = 1$) برای راستاهای مختلف x ، Y و Z نمایش داده است. منحنی‌های خط چین و توپر در این شکل با استفاده از رگرسیون بدست آمده است. بیشتری دامنه نوسانات دست راست در راستای محور Y به ازای ۱ میلی‌آمپر

مشاهده می‌شود که بیشترین دامنه حرکت برای فرکانس ۶ هرتز در راستای Y تقریباً برابر ۱/۲ سانتی متر می‌باشد. شکل (۷) نتایج بررسی تأثیر اختلاف فرکانس تحریک زوج الکتروود با

است. ولی در حالتی که $I_1 = 0.75$ و $I_2 = 0.5$ می‌باشد، ترژکتوری‌ها در دو راستای محور Y و Z دارای مقدار قابل توجه است. همچنین در حالتی که نسبت جریان $I_1/I_2 = 4$ می‌باشد (شکل ۸ ردیف پایین) نتایج مشابهی بدست می‌آید. هر چه نسبت جریان‌ها افزایش یابد دامنه حرکت ترژکتوری‌ها افزایش می‌یابد. برای نسبت جریان $I_1/I_2 = 4$ ، بیشترین دامنه حرکت در راستای محور Y به ازای اختلاف فرکانس ۶ هرتز از ۳- تا $2/5$ میلی متر است.

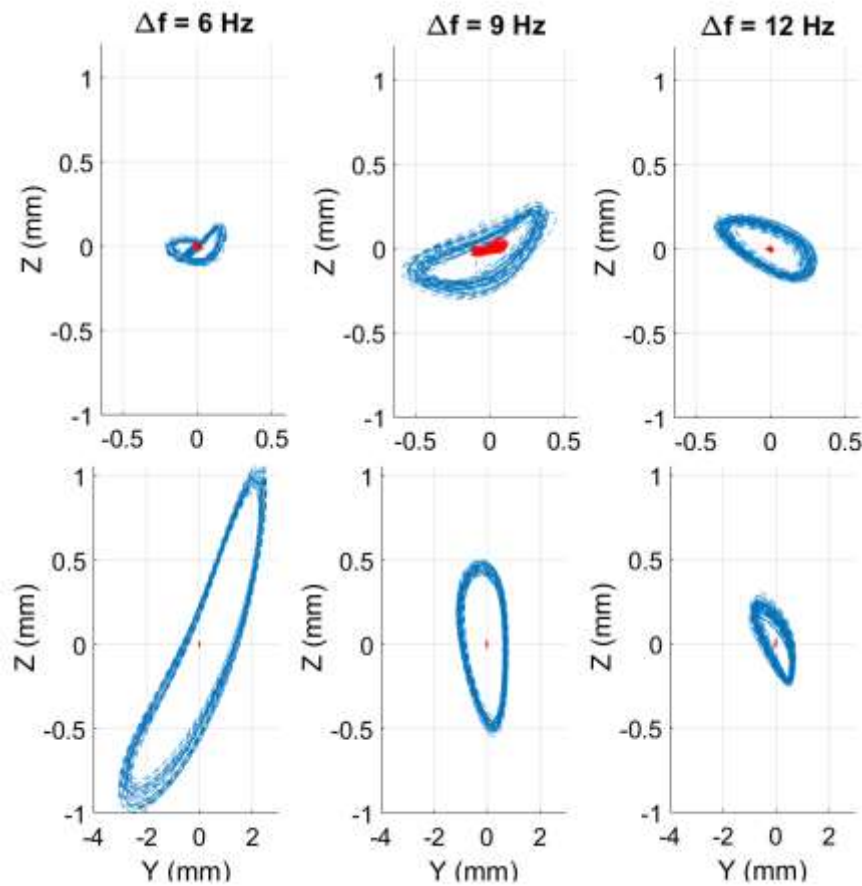


شکل (۷) - منحنی‌های دامنه نوسان دست رت به ازای اختلاف فرکانس تحریک مختلف در حالت تقارن سیگنال‌های تحریک

شکل راست: $I_1 = I_2 = 1$.

شکل چپ: $I_1 = I_2 = 0.75$.

تقریباً برابر اسانتی متر می‌باشد. از آنجایی که افزایش دامنه تحریک منجر به افزایش دامنه حرکت دست راست می‌شود. بنابراین این مسئله در آزمایش اول و دوم مشاهده شده است. در آزمایش سوم و چهارم، عدم تقارن دامنه‌های سیگنال‌های تحریک برای اختلاف فرکانس مختلف ارزیابی شد. در شکل (۸) بالا، برای فرکانس ۶، ۹ و ۱۲ هرتز، هنگامی که جریان $I_1, I_2 = 0.5$ میلی آمپر و جریان $I_2 = 0.75$ میلی آمپر می‌باشد (نسبت دامنه‌ی جریان $I_1/I_2 = 0.6$)، ترژکتوری‌ها یا منحنی مسیره‌های حرکت در حوالی مبدا متمرکز است. همانطور که قبلاً گفته شد در حالت عدم تقارن دامنه‌ها، نقطه کانونی میدان به جفت الکتروود با دامنه کمتر نزدیک می‌شود، از آنجایی که مقدار جریان I_1 (جفت الکتروود سمت راست) کمتر است بنابراین نمیکره راست تحریک شده و حرکت دست راست توسط سنسور ثبت نشده



شکل (۸) - منحنی‌های مسیر حرکت دست راست رت در حالت عدم تقارن دامنه‌های جریان تحریک.

شکل بالا: نسبت جریان $I_1/I_2 = 1/5$ (منحنی آبی) و $I_1/I_2 = 0/6$ (منحنی قرمز).

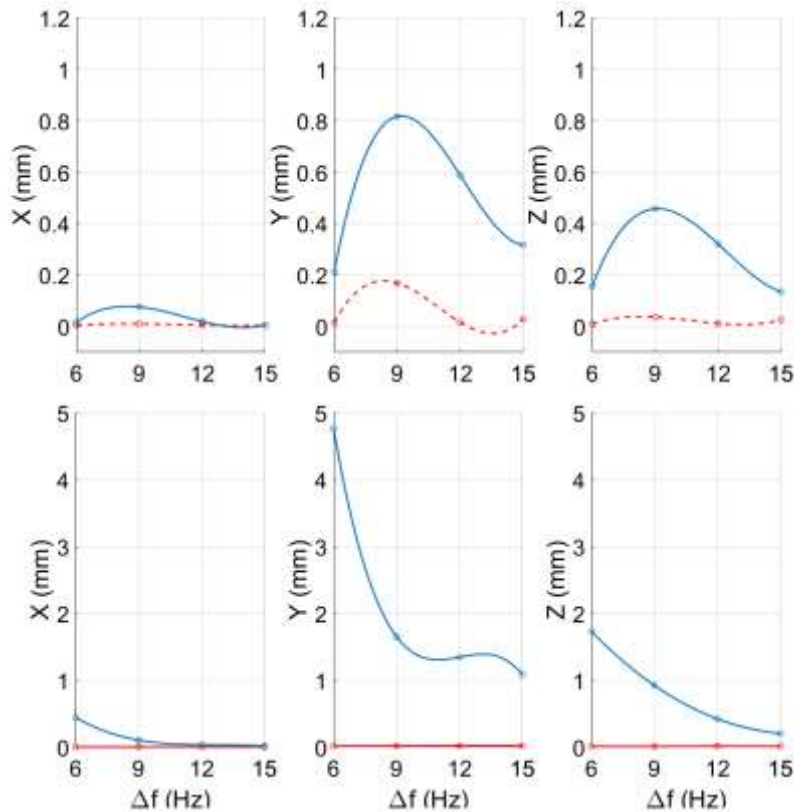
شکل پایین: نسبت جریان $I_1/I_2 = 4$ (منحنی آبی) و $I_1/I_2 = 0/25$ (منحنی قرمز).

در شکل (۹) تاثیر اختلاف فرکانس در شرایط عدم تقارن جریانهای تحریک بررسی گردید. برای نسبت‌های $I_1/I_2 = 0/6$ (نقاط قرمز در ردیف بالا)، میانگین دامنه نوسانات حرکت تقریباً صفر است. اما به ازای $I_1/I_2 = 1/5$ (نقاط آبی در ردیف پایین)، میانگین دامنه نوسانات مکان مقادیر نسبتاً قابل توجهی است و بیشترین دامنه حرکت مربوط به فرکانس ۹ هرتز می‌باشد. با افزایش نسبت جریان‌ها ($I_1/I_2 = 4$)، بیشینه دامنه حرکت برای فرکانس ۶ هرتز در راستای محور Y مقدار $4/8$ میلی‌متر می‌باشد (شکل ۹ ردیف پایین). با تغییر نسبت جریان‌ها

نشده است. همچنین نتایج شبیه سازی با فانتوم استوانه‌ای نشان داد که نقطه کانونی میدان در نزدیکی استوانه در نقطه‌ای بین دو الکتروود قرار می‌گیرد؛ پس می‌توان این گونه استدلال کرد در قرارگیری متقارن الکتروودها در یک هندسه دوزنقه‌ای، نقطه کانونی

حساسیت فرکانس‌های مختلف تغییر کرده است. همچنین دامنه نوسانات حرکت به ازای نسبت جریان $I_1/I_2 = 0/25$ صفر است.

جایی میان دو الکتروود می‌باشد که شامل ناحیه M1 موش آزمایشگاهی کوچک نمی‌شود. بنابراین با تنظیم مناسب جریان یا به عبارتی دیگر نامتقارن بودن دامنه جریان‌ها، نقطه کانونی میدان به جفت الکتروود با دامنه کمتر نزدیک شده و منجر به تحریک ناحیه M1 می‌شود.



شکل (۹) - منحنی‌های دامنه نوسان دست راست رت به ازای اختلاف فرکانس تحریک مختلف در حالت عدم تقارن سیگنال‌های تحریک.

ردیف بالا: نسبت جریان‌های $I_1/I_2 = 1/5$ (منحنی آبی) و $I_1/I_2 = 0/6$ (منحنی قرمز).
ردیف پایین: نسبت جریان‌های $I_1/I_2 = 4$ (منحنی آبی) و $I_1/I_2 = 0/25$ (منحنی قرمز).

در پژوهش حاضر نامتقارنی در قرارگیری الکتروودها وجود دارد؛ ضمناً نامتقارنی به سمت نیمکره چپ مغز است که وظیفه کنترل حرکت سمت راست بدن را برعهده دارد. بنابراین به ازای جریان‌های برابر، حرکت در دست راست مشاهده شد. در آزمایش دوم نیز به بررسی اثر افزایش دامنه جریان به ازای نسبت جریان‌های برابر پرداخته شد و به همین منظور $I_1 = I_2 = 1$ در نظر گرفته شد. با مقایسه نسبت جریان‌های برابر در آزمایش اول و دوم مشاهده شد که به ازای $I_1 = I_2 = 0/75$ حرکت دست راست و به ازای $I_1 = I_2 = 1$ ، علاوه بر حرکت دست راست، حرکت سیپیل هم به آن اضافه شد. در آزمایش سوم و چهارم عدم تقارن دامنه‌ها (جریان‌های نابرابر) به ازای اختلاف فرکانس‌های مختلف بررسی شد. نتایج نشان داد برای حالتی که دامنه الکتروود سمت راست (I_1) بیش‌تر از دامنه

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله اثر تحریک TI بر ناحیه M1 مغز رت ارائه شده است. نتایج در قالب ۴ آزمایش به صورت کیفی و کمی بررسی گردید. در بخش اول نتایج کیفی مشاهدات ۴ آزمایش در جدول ۱ لیست شده است. در آزمایش اول جریان‌های $I_1 = I_2 = 0/75$ بررسی شد و حرکت در دست راست به ازای اختلاف فرکانس‌های ۰ تا ۱۲ هرتز مشاهده شد. در مطالعه [۷] محل قرارگیری جفت الکتروودها بر روی سر رت به صورت متقارن در یک هندسه دوزنقه‌ای در نظر گرفته شده است، بنابراین به ازای نسبت جریان‌های برابر هیچ حرکتی مشاهده

لحاظ رزولوشن مکانی ناحیه تحریک شده فقط مربوط به حرکات سر و دست بوده است. از جمله چالش‌های پیش رو در این حوزه می‌توان به تغییر محل قرارگیری الکترودها و افزایش تعداد جفت الکترودها، تغییر نسبت شدت جریان الکترودها و اختلاف فرکانس تحریک برای افزایش رزولوشن مکانی تحریک در عمق بهینه اشاره کرد.

۵- محدودیت‌ها و پیشنهادهای

آزمایشات انجام شده در این مطالعه بر روی یک رت انجام شده است. برای تحلیل دقیق‌تر نیاز است این آزمایشات بر روی رت‌های بیش‌تری انجام شود و تکرارپذیری نتایج مورد بررسی قرار گیرد. همچنین یکی دیگر از چالش‌ها به حداقل رساندن پدیده خستگی عضلانی است. در آزمایش‌های انجام‌شده در این پژوهش مشاهده شد که با افزایش زمان تحریک، اثرات خستگی عضلانی به صورت کاهش دامنه حرکتی در دست حیوان ظاهر شد. نظر به اینکه در مطالعه حاضر از تحریک TI پیوسته استفاده شده است، یک راهکار مناسب برای کاهش خستگی عضلانی استفاده از تحریک TI پالسی است.

همانطور که بیان شد در این مطالعه از سنسور شتابسنج برای کمی‌سازی دامنه حرکت استفاده شد. یک راهکار پیشنهادی دیگر برای کمی‌سازی نتایج، ثبت سیگنال الکترومایوگرافی^{۱۶} یا نوار عصب عضله از دست در هنگام حرکت دست رت و تحلیل نتایج آن به منظور بررسی همبستگی میان شدت سیگنال EMG و دامنه حرکت دست است. همچنین می‌توان با ثبت سیگنال درون قشری محل دقیق تحریک را تعیین نمود. از دیگر پژوهش‌های آتی گروه می‌توان به افزودن ۲ جفت الکترودها دیگر و تغییر زمان فعال شدن هر جفت الکترودها برای متمرکز کردن میدان با رزولوشن بالاتر در عمق‌های بهینه اشاره کرد. امید است از تکنیک تحریک TI با رویکرد غیرتهاجمی برای درمان اختلالات روان‌شناختی از جمله اعتیاد در نمونه‌های انسانی که در آن نیاز به تحریک هسته‌های عمقی است، استفاده شود.

۶- مراجع

- [1] A. H. Moffa *et al.*, "Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: an individual patient data meta-analysis," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 99, p. 109836, 2020.

الکترودها سمت چپ (I_2) است، نقطه کانونی به الکترودها چپ نزدیک و حرکت دست راست مشاهده می‌شود. ولی در حالت معکوس حرکت دست چپ مشاهده شد.

در بخش دوم نتایج مقاله به منظور کمی‌سازی نتایج و بررسی دقیق‌تر، از سنسور شتاب سنج که به دست راست متصل می‌باشد، استفاده شده است. شتاب حرکت در سه راستای x ، y و z توسط این سنسور قابل ثبت می‌باشد. در آزمایش اول و دوم با مقایسه دامنه پیک حوزه فرکانسی برای نسبت جریان‌های برابر $0.75/1$ و $1/1$ میلی‌آمپر مشاهده شد که به ازای جریان یک میلی‌آمپر، دامنه پیک فرکانسی افزایش می‌یابد. علاوه بر این ارتباط اختلاف فرکانس مختلف و نوسانات دامنه حرکت دست راست رت توسط منحنی‌های رگرسیون قابل مشاهده است. نوسانات دامنه حرکت دست راست رت نیز به ازای دامنه تحریک ۱ میلی‌آمپر بیش‌تر است. این نشان می‌دهد که افزایش دامنه تحریک، افزایش دامنه حرکت دست راست را به دنبال دارد. آزمایش دوم و سوم در حالت عدم تقارن دامنه‌ها نشان داد که میانگین دامنه نوسانات به ازای نسبت جریان‌های $I_1/I_2 = 4$ بیش‌تر از $I_1/I_2 = 1/5$ می‌باشد. ناحیه تحریک با توجه به نسبت بین دو جریان تزریقی تغییر می‌کند. به منظور مقایسه عدم تقارن دامنه‌ها در دو حالت حرکت دست راست و بی حرکت بودن، ترژکتوری‌ها مسیر حرکت بررسی شد و مشاهده شد در صورتی که شدت جریان الکترودها سمت راست کمتر از الکترودها سمت چپ می‌باشد، محدوده تغییرات ترژکتوری‌ها خیلی ناچیز است. منحنی‌های رگرسیون نوسانات دامنه حرکت دست راست رت نشان داد که به ازای اختلاف فرکانس صفر هرتز دامنه سه راستای x ، y و z برابر صفر و بیشترین دامنه حرکت برای فرکانس ۶ هرتز می‌باشد و با افزایش اختلاف فرکانس دامنه کاهش می‌یابد.

به منظور مقایسه رویکرد مطالعه حاضر با مطالعات قبلی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد. در بسیاری از مطالعات این حوزه از روش تحریک tES استفاده شده است در حالی که در این مقاله از روش تداخل زمانی برای تحریک هسته‌های عمقی‌تر بهره برده شده است. همچنین، بررسی تاثیر تحریک TI در پژوهش‌های پیشین، بیشتر به صورت عملکردی و کیفی بوده است در حالی که در مطالعه حاضر ارزیابی تاثیر تحریک TI به صورت کمی در سه حوزه زمان، مکان و فرکانس انجام شده است. در این پژوهش هدف تحریک ناحیه M1 بوده است و نتیجه تحریک منجر به ایجاد حرکت در دست راست و سر حیوان شده است و هیچ حرکتی در اندام تحتانی مشاهده نشده است. بنابراین از

^{۱۶} Electromyography (EMG)



- [12] M. Khodashenas, G. Baghdadi, and F. Towhidkhan, "A modified Hodgkin–Huxley model to show the effect of motor cortex stimulation on the trigeminal neuralgia network," *The Journal of Mathematical Neuroscience*, vol. 9, no. 1, pp. 1-23, 2019.
- [13] M. M. Moeini, S. S. Sadr, and E. Riahi, "Deep Brain Stimulation of the Lateral Hypothalamus Facilitates Extinction and Prevents Reinstatement of Morphine Place Preference in Rats," *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, vol. 24, no. 2, pp. 240-247, 2021.
- [14] C. R. Sullivan, S. Olsen, and A. S. Widge, "Deep brain stimulation for psychiatric disorders: From focal brain targets to cognitive networks," *Neuroimage*, vol. 225, p. 117515, 2021.
- [15] L. A. Johnson, J. Wang, S. D. Nebeck, J. Zhang, M. D. Johnson, and J. L. Vitek, "Direct activation of primary motor cortex during subthalamic but not pallidal deep brain stimulation," *Journal of Neuroscience*, vol. 40, no. 10, pp. 2166-2177, 2020.
- [16] M. L. Lachenmayer *et al.*, "Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease—meta-analysis of outcomes," *NPJ Parkinson's disease*, vol. 7, no. 1, pp. 1-10, 2021.
- [17] A. Nahvi and F. Bahrami, "Which one is more effective in Parkinson's disease? stimulating the motor cortex or the basal ganglia?," in *2010 17th Iranian Conference of Biomedical Engineering (ICBME)*, 2010: IEEE, pp. 1-4.
- [18] N. Grossman, M. S. Okun, and E. S. Boyden, "Translating temporal interference brain stimulation to treat neurological and psychiatric conditions," *JAMA neurology*, vol. 75, no. 11, pp. 1307-1308, 2018.
- [19] J. Gomez-Tames, A. Asai, and A. Hirata, "Multiscale computational model reveals nerve response in a mouse model for temporal interference brain stimulation," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 15, p. 684465, 2021.
- [20] F. Missey *et al.*, "Orientation of temporal interference for non-invasive deep brain stimulation in epilepsy," *Frontiers in neuroscience*, vol. 15, p. 656, 2021.
- [21] R. Ma *et al.*, "High Gamma and Beta Temporal Interference Stimulation in the Human Motor Cortex Improves Motor
- [2] Y. Luo *et al.*, "Deep brain stimulation for Alzheimer's disease: stimulation parameters and potential mechanisms of action," *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 13, p. 619543, 2021.
- [3] Z. Lin, C. Zhang, D. Li, and B. Sun, "Lateralized effects of deep brain stimulation in Parkinson's disease: evidence and controversies," *npj Parkinson's Disease*, vol. 7, no. 1, pp. 1-8, 2021.
- [4] M. Kallupi *et al.*, "Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine withdrawal but increases cocaine self-administration, cocaine-induced locomotor activity, and GluR1/GluA1 in the central nucleus of the amygdala in male cocaine-dependent rats," *Brain Stimulation*, vol. 15, no. 1, pp. 13-22, 2022.
- [5] T. Reed and R. Cohen Kadosh, "Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity," *Journal of inherited metabolic disease*, vol. 41, no. 6, pp. 1123-1130, 2018.
- [6] J. K. Krauss *et al.*, "Technology of deep brain stimulation: current status and future directions," *Nature Reviews Neurology*, vol. 17, no. 2, pp. 75-87, 2021.
- [7] N. Grossman *et al.*, "Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields," *cell*, vol. 169, no. 6, pp. 1029-1041. e16, 2017.
- [8] D. S. Santos *et al.*, "Bimodal transcranial direct current stimulation reduces alcohol consumption and induces long-term neurochemical changes in rats with neuropathic pain," *Neuroscience Letters*, vol. 759, p. 136014, 2021.
- [9] G. G. Regner *et al.*, "Preclinical to clinical translation of studies of transcranial direct-current stimulation in the treatment of epilepsy: a systematic review," *Frontiers in neuroscience*, vol. 12, p. 189, 2018.
- [10] B. Wang, S. Xiao, C. Yu, J. Zhou, and W. Fu, "Effects of transcranial direct current stimulation combined with physical training on the excitability of the motor cortex, physical performance, and motor learning: a systematic review," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 15, p. 648354, 2021.
- [11] F. Pol, M. A. Salehinejad, H. Baharlouei, and M. A. Nitsche, "The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review," *Translational neurodegeneration*, vol. 10, no. 1, pp. 1-19, 2021.



Functions," *Frontiers in neuroscience*,
vol. 15, 2021.