



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 ^{2*}

¹ - M.Sc. Student, 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

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

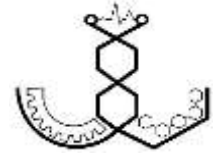
ABSTRACT

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 اولیه‌ی مغز رت به روش تداخل زمانی

مجیری، زهره^۱ / اخوان، امیر^۲ / روحانی، احسان^{۲*}

^۱ - دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران
^۲ - استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی 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 نواحی عمقی مغز را تحریک کرد و به دو صورت تهاجمی و غیرتهاجمی انجام می‌شود. در تحریک عمقی مغز با رویکرد تهاجمی، برای دست‌یابی به عمق مورد نظر تحریک، الکترودها توسط عمل جراحی در داخل مغز کاشته می‌شود. 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 سازنده‌ی دو میدان الکتریکی ایجاد شده توسط دو جریان سینوسی فرکانس بالا، باعث تقویت شدن تحریک در عمق مشخصی از مغز می‌شود. هدف این پژوهش بررسی و تحلیل کیفی و کمی اثر تحریک تداخل زمانی روی قشر حرکتی اولیه‌ی مغز رت است. بدین منظور از یک دستگاه تحریک کننده‌ی ۴ کاناله استفاده شده است. نحوه‌ی انجام آزمایش به این صورت بوده که پس از بی‌هوشی رت با ماده‌ی اورتان، تحریک به صورت فراجمعه‌ای توسط پیچ اتصال الکتروود که روی جمجمه قرار گرفته اعمال شده و نتایج آن به صورت کیفی و کمی در حوزه‌ی زمان، فرکانس و مکان ارزیابی شده است. برای کمی‌سازی نتایج از یک سنسور شتاب‌سنج سه محوره برای ثبت حرکات دست راست استفاده شده است. نتایج نشان داده که به ازای تغییر در پارامترهای تحریک (شدت جریان تحریک، اختلاف فرکانس و نسبت جریان‌های دو الکتروود) ناحیه‌ی تحریک در داخل دو نیم‌کره‌ی مغز و به دنبال آن دامنه‌ی حرکت ایجاد شده در دست راست تغییر کرده است. هم‌چنین ارتباط میان اختلاف فرکانس تحریک زوج الکتروود با دامنه‌ی حرکت ایجاد شده در دست راست با استفاده از یک رگرسیون چندجمله‌ای مرتبه‌ی ۳ مورد بررسی و تحلیل قرار گرفته است.

*نویسنده‌ی مسئول

گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

نشانی

تلفن +۹۸-۳۱-۳۳۹۱۵۳۷۴

۸۴۱۵۶-۸۳۱۱۱

کد پستی

دورنگار +۹۸-۳۱-۳۳۹۱۲۴۵۱

erouhani@iut.ac.ir

پست الکترونیک



۱- مقدمه

درمان دارویی مقاوم بوده که روش DBS برای درمان این گونه اختلالات نیز موثر است [۱۴]. فعال شدن قشر حرکتی اولیه^۷ (M1) [۱۵] در طول DBS هسته‌ی زیرتالاموسی^۸ [۱۶، ۱۷] یک راه‌کار درمانی برای پارکینسون است. از محدودیت‌های تحریک عمقی مغز با رویکرد تهاجمی، جراحی و کاشت الکتروود بوده که از شایع‌ترین عوارض و مشکلات این روش خون‌ریزی داخل جمجمه و تغییر امیدانس و محل قرارگیری نوک الکتروود است. 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 الکتروود به صورت فراجمه‌ای با دو جریان سینوسی فرکانس بالا که اختلاف ناچیزی دارند استفاده می‌شود. تداخل سازنده‌ی دو میدان الکتریکی ایجاد شده توسط جریان‌های سینوسی فرکانس بالا، باعث تقویت شدت تحریک در عمق مشخصی از مغز می‌شود. تحریک TI می‌تواند منجر به فعالیت نورون‌ها در اعماق مختلف مغز شود. در یک مطالعه در سال ۲۰۱۷ توانایی تحریک TI برای فعال کردن نورون‌ها به منظور بررسی حرکات در ناحیه‌ی M1 مغز رت مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج به صورت کیفی و با آنالیز آماری ANOVA ارائه شده است [۷]. نتایج بررسی تحریک با روش پیچ کلمپ در هیپوکامپ^{۱۰} موش کوچک آزمایشگاهی نشان داده که تحریک تداخلی با دو جریان سینوسی ۲ و ۲/۰۱ کیلوهرتز منجر به حداکثر پوش در فرکانس ۱۰ هرتز شده و فعالیت نورون‌ها را به دنبال داشته است. از آن‌جا که غشای نورون مثل یک فیلتر پایین‌گذر عمل می‌کند، نورون‌ها نمی‌توانند به میدان‌های الکتریکی فرکانس بالا پاسخ دهند. در حالی که 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 بالای ۲ کیلوهرتز منجر به فعالیت نورون‌ها نمی‌شود. در این تحقیق برای بررسی ایمن بودن تحریک TI از روش ایمونوهیستوشیمی^{۱۱} استفاده شده است. ایمونوهیستوشیمی یک تکنیک رنگ‌آمیزی سلول‌های زنده است که به بررسی ساختار اولیه و ساختارهای تغییر یافته‌ی بافت‌ها می‌پردازد. نتایج این بررسی نشان داده است که تحریک TI تغییر معناداری در سیناپس‌ها و چگالی نورون‌ها ایجاد

تحریک الکتریکی مغز یک مداخله‌ی غیردارویی بوده که در درمان اختلالاتی مانند افسردگی [۱]، آلزایمر [۲]، پارکینسون [۳] و اعتیاد [۴] موثر است. تحریک الکتریکی مغز با دو روش تحریک الکتریکی فراجمه‌ای^۱ (tES) [۵] و تحریک عمقی مغز^۲ (DBS) [۶، ۷] انجام می‌شود. روش tES یک روش تحریک غیرتهاجمی مغز است که یک جریان الکتریکی را از قشر مغز عبور داده و باعث تغییر در سطح آستانه‌ی فعالیت نورون‌های مغزی می‌شود. در روش tES از ۴ سیگنال متناوب^۳ (tACS)، جریان مستقیم^۴ (tDCS)، جریان مستقیم-نوسانی^۵ (OtDCS) و نویزی^۶ (tRNS) استفاده می‌شود. روش tES به عنوان یک تکنیک درمانی برای بیمارانی که هم از سوء مصرف الکل و هم از دردهای مزمن رنج می‌برند سودمند است [۸]. این روش هم‌چنین به عنوان رویکردی غیردارویی برای درمان صرع در بیماران مقاوم به دارو مورد بررسی قرار گرفته است [۹]. اخیراً تحقیقات بیشتری در زمینه‌های ورزشی و توان‌بخشی انجام شده است. روش tES همراه با تمرین بدنی به طور موثر، تحریک‌پذیری قشر حرکتی، عمل‌کرد فیزیکی و یادگیری حرکتی را بهبود بخشیده است [۱۰]. علاوه بر این کاربردها، نشان داده شده که tES به عنوان یک تکنیک اثربخش با تحریک نواحی حرکتی، تاثیر 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 که محدود به سطح قشر مغز می‌باشند کاربرد دارد. بنابراین برای تحریک نواحی داخلی‌تر، تحریک عمقی مغز به عنوان راه‌کار جای‌گزین پیشنهاد شده است.

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

^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



واقعی رت انجام شده است. هدف این پژوهش بررسی و تحلیل کیفی و کمی تحریک TI ناحیه‌ی قشر حرکتی اولیه‌ی (M1) مغز رت است. این ناحیه در ایجاد و کنترل حرکت نقش اساسی دارد. برای نیل به این هدف، از یک دستگاه تحریک کننده‌ی ۴ کاناله‌ی TI استفاده شده است. نوآوری‌های مقاله‌ی حاضر را می‌توان به صورت زیر بیان کرد.

- ۱- کمی‌سازی تاثیر دامنه‌ی تحریک TI روی دامنه‌ی حرکت دست راست رت با استفاده از یک سنسور شتاب‌سنج سه محوره
- ۲- بررسی کمی ارتباط میان فرکانس تحریک TI با دامنه‌ی حرکت دست راست و ارائه‌ی یک مدل رگرسور چندجمله‌ای مرتبه‌ی ۳ برای تحلیل داده‌ها
- ۳- بررسی تاثیر نسبت جریان‌های اعمال شده در تحریک TI بر الگوی حرکتی ایجاد شده در فضای دوبعدی و سه‌بعدی
- ۴- ارزیابی حرکت‌های ایجاد شده در عضو با استفاده از تحلیل فرکانسی

۲- مواد و روش‌ها

آزمایش‌های این پژوهش در آزمایشگاه مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی اصفهان زیر نظر کمیته‌ی اخلاق در پژوهش کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شناسه‌ی IR.MUI.AEC.1401.010 انجام شده است.

۲-۱- برپایش آزمایش

۲-۱-۱- نحوه‌ی قرارگیری الکتروود 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 شده است. سپس مدت زمان ۲ ساعت به حیوان فرصت داده شده تا در بی‌هوشی کامل قرار گیرد. پس از سپری شدن زمان بی‌هوشی، موهای سر رت به مقدار مورد نیاز برداشته شده، محل برش پوست سر به محلول بتادین آغشته شده و حیوان روی دستگاه استریوتاکیس قرار داده شده است. دستگاه استریوتاکیس یک سیستم مختصاتی سه‌بعدی برای تعیین محل قرارگیری الکتروودها است. این دستگاه از سه بازوی عمود بر هم مدرج شده تشکیل شده است و سه درجه‌ی آزادی در جهت‌های قدامی-خلفی، میانی-جانبی و پشتی-شکمی ایجاد می‌کند. پس از قرارگیری حیوان روی دستگاه و ثابت کردن سر، پوست سر باز شده و سپس محل برگما و لامبدای جمجمه با استفاده از خط‌کش‌های دستگاه استریوتاکیس تعیین شده است.

نمی‌کند. از جمله چالش‌های تحریک TI می‌توان به محل قرارگیری الکتروودها روی سر و انتخاب مناسب پارامترهای تحریک اشاره کرد تا از لحاظ رزولوشن مکانی و نقطه‌ی کانونی تحریک به عمل‌کرد مورد نظر برسد. نتایج شبیه‌سازی میدان‌های الکتریکی فانوم بافتی نشان می‌دهد که محل تحریک به آرایش الکتروود و شدت جریان اعمالی به آن‌ها بستگی دارد. به عبارت دیگر با تغییر مکان الکتروودها و با تنظیم مناسب جریان می‌توان مدولاسیون پوش تداخلی را فعال کرد تا مکان مورد نظر هدف‌گیری شود. در صورتی که نسبت جریان‌ها برابر نباشد، نقطه‌ی کانونی میدان به جفت الکتروود با جریان کم‌تر نزدیک می‌شود [۷]. شبیه‌سازی اولیه‌ی میدان‌های تداخل زمانی در مدل تشریحی انسان نشان داده 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 هسته‌ی زیرتالاموسی متمرکز کرد [۱۸]. باید توجه کرد که با داشتن تعداد بیش‌تری الکتروود روی جمجمه و تنظیم فرکانس و دامنه‌های جریان به طور مناسب ممکن است بتوان ناحیه‌ی عمقی مغز را به صورت متمرکز تحریک نمود [۷]. در مطالعه‌ی [۱۹] اثرات الگوهای جریان تداخلی در یک مدل عصبی تعبیه شده‌ی مغز موش با استفاده از یک رویکرد محاسباتی تحت عنوان مدل چندمقیاسی بررسی شده است. نتایج نشان داده است که اختلاف فرکانس بر محدوده‌ی ناحیه‌ی تحریک تاثیری نداشته و ناحیه‌ی 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 اخیرا 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 آستانه‌ی برانگیختن رویدادهای تشنج مانند^۱ (SLE) را کنترل می‌کند. در مطالعه‌ی [۲۱] ارزیابی اثربخشی TI روی قشر حرکتی اولیه‌ی انسان برای اولین بار انجام شده است. نتایج این مطالعه نشان داده که تحریک TI اثر قابل توجهی بر عمل‌کرد حرکتی انسان داشته است.

در مطالعه‌ی [۷] به صورت کیفی و با استفاده از آنالیز آماری نتایج ناشی از تحریک TI در ناحیه‌ی M1 بررسی شده است. در مطالعات پیشین، اثر مشخصات تحریک از جمله فرکانس و نسبت تحریک به صورت کمی روی دامنه‌ی حرکت عضو بررسی نشده است. پژوهش حاضر با رویکرد آزمایشگاهی روی مدل

^۱ Seizure-Like Events

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 جریان کنترل شده با ولتاژ عمل می‌کند که قادر به تولید امواج سینوسی در محدوده‌ی دامنه‌ی ۱۵- تا ۱۵ میلی‌آمپر با رزولوشن ۰/۱ میلی‌آمپر و محدوده‌ی فرکانسی ۱ هرتز تا ۵ کیلوهرتز با رزولوشن فرکانسی ۰/۰۵ هرتز است. در این پژوهش برای ارزیابی کمی حرکت ایجاد شده در بالاتنه‌ی 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 نمونه‌برداری سنسور ۳۱۰۵/۶ هرتز بوده و پردازش سیگنال‌ها در نرم‌افزار Matlab انجام شده است.



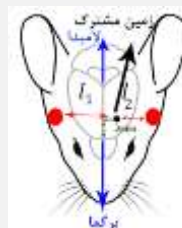
شکل (۳) - نحوه‌ی اتصال سنسور شتاب‌سنج به دست راست رت

۳- یافته‌ها

۳-۱- نتایج کیفی

هدف این پژوهش ارزیابی تاثیر تحریک TI در فعال کردن نورون‌ها برای ایجاد حرکت است. نتایج تحریک به صورت کیفی در جدول (۱) ارائه شده است. جریان I_1 از طریق جفت الکترود سمت راست و جریان I_2 از طریق جفت الکترود سمت چپ به ناحیه‌ی M1 اعمال شده است. تمام واحدهای جریان بر حسب میلی‌آمپر است. در آزمایش اول با در نظر گرفتن $I_1=I_2=0/75$ تغییرات اختلاف فرکانس مختلف بررسی شده است. در اختلاف فرکانس‌های ۶، ۹ و ۱۲ هرتز حرکت دست راست مشاهده شده و در اختلاف فرکانس صفر هرتز هیچ‌گونه حرکتی مشاهده نشده است. در مطالعه‌ی [۷] در حالتی که نسبت جریان‌ها $I_1/I_2=1$ بوده، حرکتی در دست راست یا چپ مشاهده نشده است. در مقاله‌ی [۷] محل قرارگیری جفت الکترودها روی سر موش

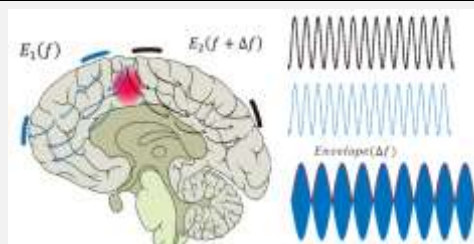
از آن‌جا که تحریک با رویکرد غیرتهاجمی به طور فراجمعه‌ای بوده، بنابراین پیچ اتصال الکترود از طریق یک نگه‌دارنده‌ی عایق با آکریل یا سیمان روی جمجمه ثابت شده به صورتی که فقط نوک پیچ در تماس مستقیم با جمجمه است. سپس پیچ‌ها از طریق اتصال سیم به محرک TI متصل شده است. مختصات محل قرارگیری الکترودها برای تحریک ناحیه‌ی M1 مغز رت در شکل (۱) ارائه شده است. دو الکترود مثبت زیر گوش‌ها و زمین مشترک در مختصات قدامی-خلفی^۱ (AP) ۳ میلی‌متر و میانی-جانبی^۲ (ML) ۳ میلی‌متر قرار داده شده است. نحوه‌ی تعیین محل مناسب الکترودهای مثبت بدین گونه بوده که با جابه‌جایی آن‌ها در ناحیه‌ی زیر گوش در راستای قدامی-خلفی زمین مشترک، در زمان مشاهده‌ی بیش‌ترین دامنه‌ی حرکت دست راست، محل الکترودها انتخاب و ثابت شده است.



شکل (۱) - محل قرارگیری الکترودها روی جمجمه، دایره‌های قرمز مربوط به سر مثبت الکترودهای دو کاناله و دایره‌ی مشکی مربوط به سر منفی الکترودها (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 می‌شود. مقادیر f_1 و f_2 به گونه‌ای انتخاب شده که خارج از محدوده‌ی طبیعی عمل کرد عصبی باشد. برهم‌نهی دو میدان الکتریکی در داخل مغز منجر به تولید میدان الکتریکی شده که پوش آن با فرکانس Δf نوسان می‌کند (شکل ۲). مقدار Δf در محدوده‌ی فرکانسی قرار گرفته که منجر به فعالیت نورون‌ها شود [۷].



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

^۱ Medial Lateral

^۲ Anterior Posterior



تقارن دامنه‌ها برای اختلاف فرکانس مختلف بررسی شده است. در اختلاف فرکانس‌های ۶، ۹ و ۱۲ هرتز به ازای $I_1/I_2=1/5$ حرکت دست راست مشاهده شده و به ازای $I_1/I_2=0/6$ حرکتی در دست راست مشاهده نشده است. در حالت نامتقارن بودن جریان‌ها، نقطه‌ی کانونی میدان به جفت الکتروود با جریان کم‌تر نزدیک می‌شود [۷]. نتایج نشان داده که برای اختلاف فرکانس ۶، ۹ و ۱۲ هرتز در حالت $I_1=0/75$ و $I_2=0/5$ ، نقطه‌ی کانونی میدان به جفت الکتروود I_2 نزدیک شده و نیم‌کره‌ی چپ مغز تحریک شده که با این شرایط حرکت دست راست قابل مشاهده است. اما زمانی که مقادیر دامنه‌ی جریان‌ها عکس حالت ذکر شده در بالا بوده، حرکتی در دست راست مشاهده نشده است.

کوچک آزمایشگاهی نسبت به مرز دو نیم‌کره متقارن بوده و نقطه‌ی کانونی میدان مکانی وسط مغز بین دو نیم‌کره‌ی چپ و راست است که ناحیه‌ی M1 مغز را شامل نمی‌شود. اما در این پژوهش نحوه‌ی قرارگیری الکتروودها روی سر رت طوری تنظیم شده که نقطه‌ی کانونی میدان به سمت نیم‌کره‌ی چپ مغز متمایل است. بنابراین در حالت $I_1/I_2=1$ ، حرکت دست راست مشاهده شده است. در آزمایش دوم $I_1=I_2=1$ بوده و تغییرات اختلاف فرکانس به ازای ۰، ۶، ۹ و ۱۲ هرتز بررسی شده است. در اختلاف فرکانس صفر هرتز هیچ حرکتی مشاهده نشده و در اختلاف فرکانس‌های ۶، ۹ و ۱۲ هرتز حرکت دست و سبیل سمت راست مشاهده شده است. در آزمایش سوم و چهارم عدم

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

توضیحات آزمایش‌ها	Δf (Hz)	I_1 (mA)	I_2 (mA)	نوع حرکت
	۰	۰/۷۵	۰/۷۵	بدون حرکت
	۶		۰/۷۵	حرکت دست راست
	۹		۰/۷۵	حرکت دست راست
	۱۲		۰/۷۵	حرکت دست راست
	۱۵		۰/۷۵	حرکت دست راست
	۰	۱	۱	بدون حرکت
	۶	۱	۱	حرکت دست و سبیل راست
	۹	۱	۱	حرکت دست و سبیل راست
	۱۲	۱	۱	حرکت دست و سبیل راست
	۱۵	۱	۱	حرکت دست و سبیل راست
	۶	۰/۵	۰/۷۵	بدون حرکت
	۶	۰/۷۵	۰/۵	حرکت دست راست
	۹	۰/۵	۰/۷۵	بدون حرکت
	۹	۰/۷۵	۰/۵	حرکت دست راست
	۱۲	۰/۵	۰/۷۵	بدون حرکت
	۱۲	۰/۷۵	۰/۵	حرکت دست راست
	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

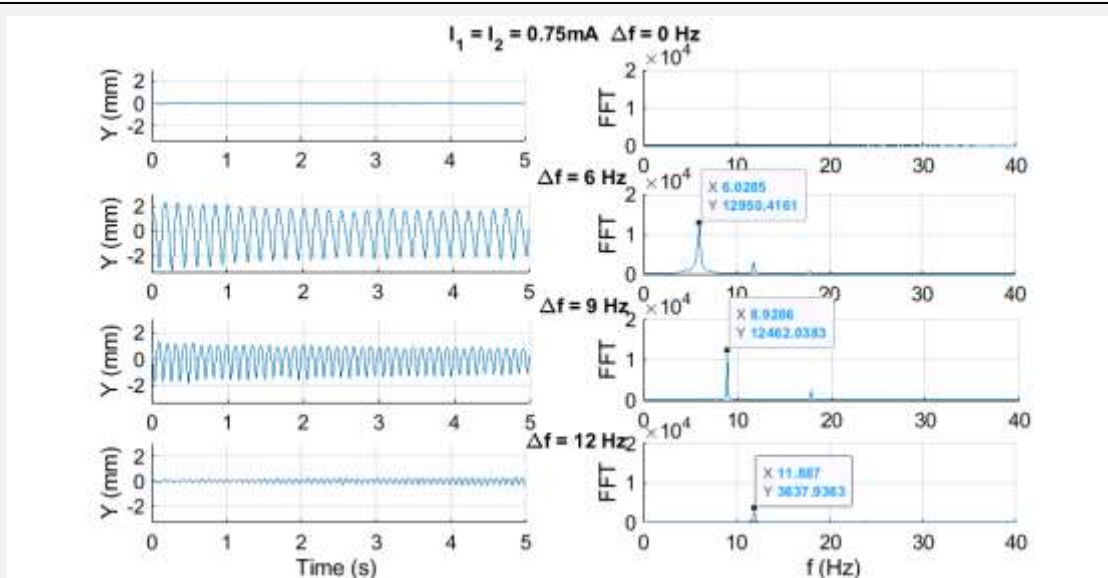
در پاسخ به تحریک TI، بردار مکان دست رت با دو مرتبه انتگرال‌گیری از سری زمانی سیگنال شتاب محاسبه شده است. هم‌چنین برای برازش اطلاعات به دست آمده از ارتباط اختلاف فرکانس‌ها با دامنه‌ی نوسانات حرکت دست راست رت، از

۳-۲- نتایج کمی

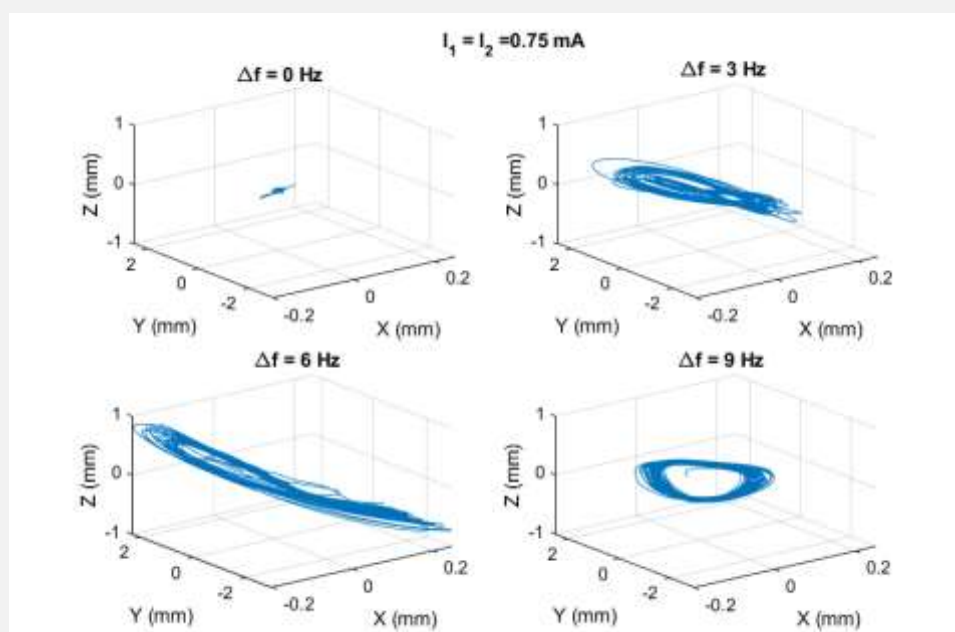
در این پژوهش علاوه بر نتایج کیفی، نتایج کمی به دست آمده از پردازش سیگنال‌های شتاب حرکت دست رت نیز بررسی شده است. به منظور بررسی کمی میزان و نحوه‌ی حرکت دست رت

سه راستای x ، y و z در حوالی مبدا متمرکز شده و بیش‌ترین دامنه‌ی حرکت برای فرکانس ۶ هرتز در راستای محور y به میزان ۴ میلی‌متر است. با مقایسه‌ی دامنه‌ی پیک فرکانسی به ازای حالت‌های $I_1=I_2=1$ (آزمایش دوم)، و $I_1=I_2=0.75$ (آزمایش اول)، مشاهده شده که دامنه‌ی پیک‌های فرکانسی به ازای جریان ۱ میلی‌آمپر بیش‌تر از دامنه‌ی پیک‌های فرکانسی برای جریان 0.75 میلی‌آمپر است. در نتایج جدول (۱) برای آزمایش دوم علاوه بر حرکت دست راست حرکت سیبل سمت راست نیز مشاهده شده است. هم‌چنین منحنی‌های دوبعدی در راستای محورهای YZ برای فرکانس‌های صفر تا ۱۲ هرتز در شکل (۶) ترسیم شده است.

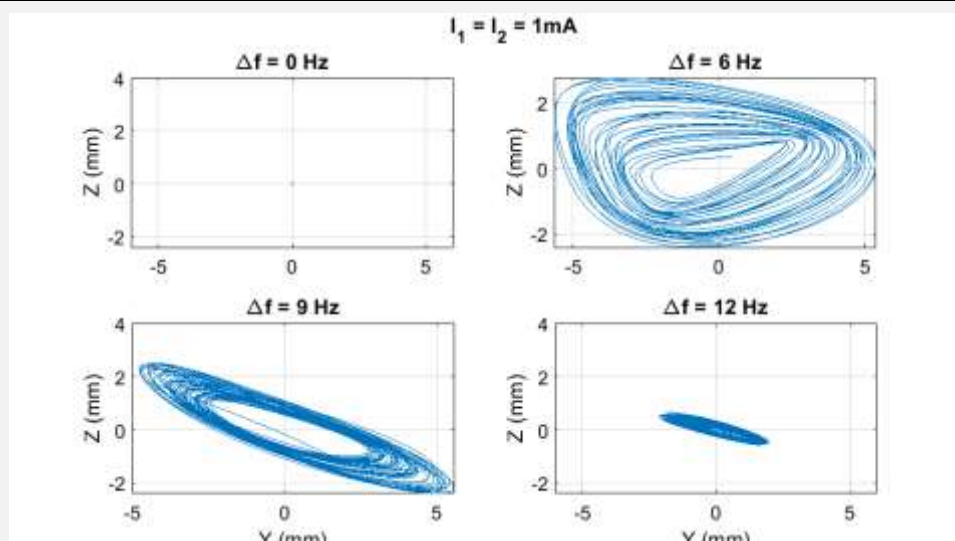
رگرسیون چندجمله‌ای درجه‌ی ۳ استفاده شده است. در تمام آزمایشات انجام شده فرکانس حامل برابر ۱ کیلوهرتز در نظر گرفته شده است ($f_1=1$ کیلوهرتز). برای آزمایش اول، نتایج تبدیل فوریه‌ی اخذ شده از سیگنال‌های مکان در شکل (۴) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که فرکانس پوش میدان‌های تداخلی با اختلاف فرکانس دو سیگنال تحریک مطابقت دارد. به عنوان مثال در اختلاف فرکانس ۶ هرتز، پیک طیف سیگنال در فرکانس $6/0.285$ هرتز رخ می‌دهد که این مقدار با فرکانس پوش میدان‌های تداخلی برابر است. منحنی‌های سه‌بعدی مسیر حرکت در شکل (۵) قابل مشاهده است. برای اختلاف فرکانس صفر هرتز منحنی مسیر حرکت در



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 فوریه‌ی سیگنال‌های مکان



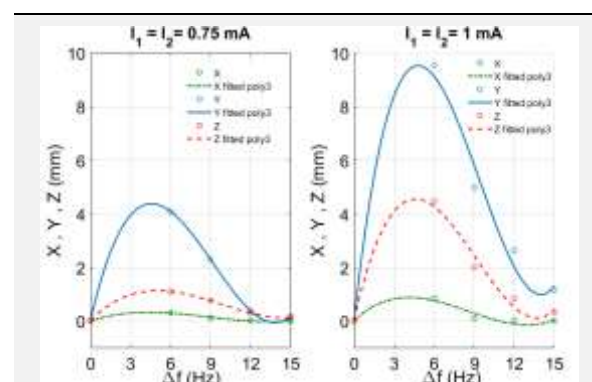
شکل (۵) - منحنی‌های مسیر حرکت دست رت به ازای $I_1=I_2=0.75$ و اختلاف فرکانس‌های صفر تا ۱۲ هرتز



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

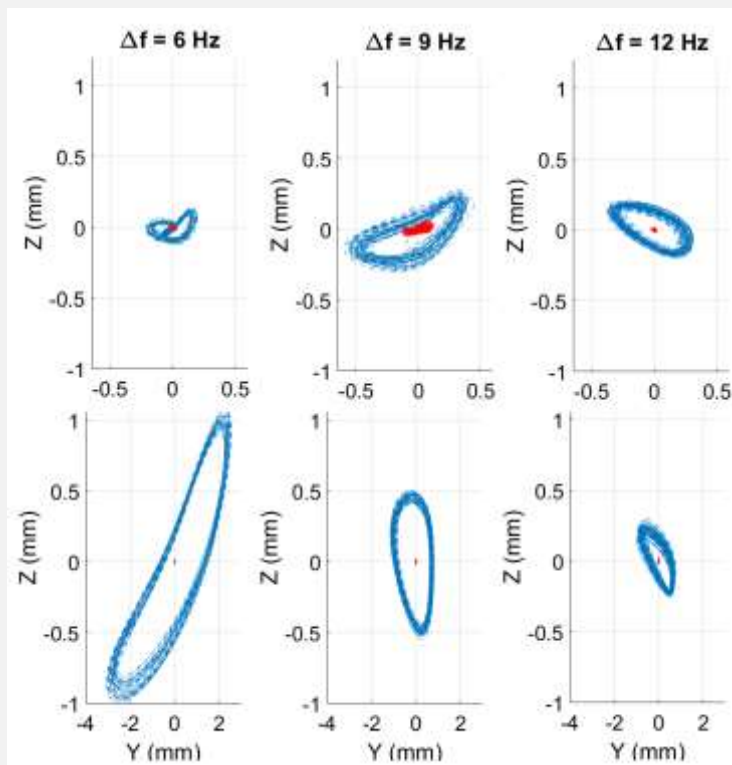
در شکل (۸-بالا) برای فرکانس ۶، ۹ و ۱۲ هرتز هنگامی که $I_1=0/5$ و $I_2=0/75$ (نسبت دامنه‌ی جریان $I_1/I_2=0/6$)، ترژکتوری‌ها یا منحنی‌های مسیر حرکت در حوالی مبدا متمرکز است. در حالت عدم تقارن دامنه‌ها، نقطه‌ی کانونی میدان به جفت الکتروود با دامنه‌ی کم‌تر نزدیک می‌شود. از آن‌جا که مقدار جریان I_1 (جفت الکتروود سمت راست) کم‌تر بوده بنابراین نیم‌کره‌ی راست تحریک شده و حرکت دست راست توسط سنسور ثبت نشده اما در حالتی که $I_1=0/75$ و $I_2=0/5$ بوده، ترژکتوری‌ها در دو راستای محور Y و Z دارای مقدار قابل توجه است. هم‌چنین در حالتی که $I_1/I_2=4$ بوده (شکل ۸-پایین) نتایج مشابهی به دست آمده است. هر چه نسبت جریان‌ها افزایش یابد دامنه‌ی حرکت ترژکتوری‌ها افزایش می‌یابد. برای نسبت جریان $I_1/I_2=4$ بیش‌ترین دامنه‌ی حرکت در راستای محور Y به ازای اختلاف فرکانس ۶ هرتز از ۳- تا ۲/۵ میلی‌متر است. تاثیر اختلاف فرکانس در شرایط عدم تقارن جریان‌های تحریک در شکل (۹) بررسی شده است. برای نسبت‌های $I_1/I_2=0/6$ (نقاط قرمز در ردیف بالا) میانگین دامنه‌ی نوسانات حرکت تقریباً صفر بوده اما به ازای $I_1/I_2=1/5$ (نقاط آبی در ردیف پایین) میانگین دامنه‌ی نوسانات مکان مقادیر نسبتاً قابل توجهی دارد و بیش‌ترین دامنه‌ی حرکت مربوط به فرکانس ۹ هرتز است. با افزایش نسبت جریان‌ها ($I_1/I_2=4$) بیشینه‌ی دامنه‌ی حرکت برای فرکانس ۶ هرتز در راستای محور Y برابر با ۴/۸ میلی‌متر است (شکل ۹-پایین). با تغییر نسبت جریان‌ها، حساسیت فرکانس‌های مختلف تغییر کرده است. هم‌چنین دامنه‌ی نوسانات حرکت به ازای نسبت جریان $I_1/I_2=0/25$ برابر با صفر است.

مشاهده می‌شود که بیش‌ترین دامنه‌ی حرکت برای فرکانس ۶ هرتز در راستای Y تقریباً برابر ۱/۲ سانتی‌متر است. نتایج بررسی تاثیر اختلاف فرکانس تحریک زوج الکتروود با دامنه‌ی حرکت ایجاد شده در دست راست در شرایط تقارن سیگنال‌های تحریک ($I_1=I_2=1$) برای راستاهای مختلف x ، y و z در شکل (۷) نشان داده شده است. منحنی‌های خط چین و توپر در این شکل با استفاده از رگرسیون به دست آمده است. بیش‌ترین دامنه‌ی نوسانات دست راست در راستای محور Y به ازای ۱ میلی‌آمپر تقریباً برابر ۱ سانتی‌متر است. افزایش دامنه‌ی تحریک منجر به افزایش دامنه‌ی حرکت دست راست می‌شود و این مساله در آزمایش اول و دوم مشاهده شده است.

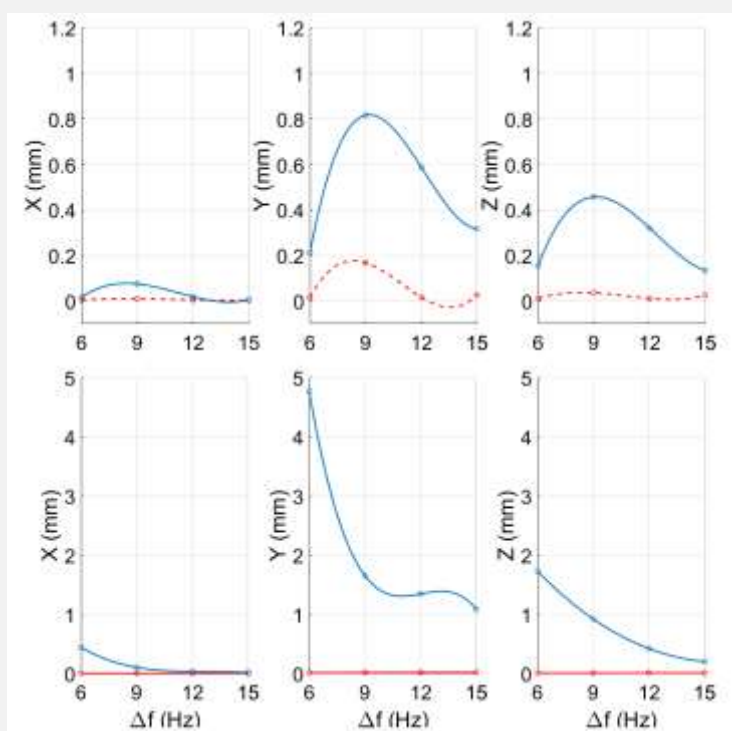


شکل (۷) - منحنی‌های دامنه‌ی نوسانات دست راست به ازای اختلاف فرکانس‌های تحریک مختلف در حالت تقارن سیگنال‌های تحریک، سمت راست) $I_1=I_2=1$ ، سمت چپ) $I_1=I_2=0/75$

در آزمایش سوم و چهارم، عدم تقارن دامنه‌های سیگنال‌های تحریک برای اختلاف فرکانس‌های مختلف ارزیابی شده است.



شکل (۸) - منحنی‌های مسیر حرکت دست راست رت در حالت عدم تقارن دامنه‌های جریان تحریک، بالا) $I_1/I_2=1/5$ (منحنی آبی) و $I_1/I_2=0/25$ (منحنی قرمز)، پایین) $I_1/I_2=4$ (منحنی آبی) و $I_1/I_2=0/25$ (منحنی قرمز)



شکل (۹) - منحنی‌های دامنه‌ی نوسان دست راست رت به ازای اختلاف فرکانس‌های تحریک مختلف در حالت عدم تقارن سیگنال‌های تحریک، ردیف بالا) $I_1/I_2=1/5$ (منحنی آبی) و $I_1/I_2=0/25$ (منحنی قرمز)، ردیف پایین) $I_1/I_2=4$ (منحنی آبی) و $I_1/I_2=0/25$ (منحنی قرمز)

ارائه شده است. در بخش اول نتایج کیفی مشاهدات چهار آزمایش در جدول (۱) آورده شده است. در آزمایش اول جریان‌های $I_1/I_2=0/75$ بررسی شده و حرکت در دست راست

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله اثر تحریک TI بر ناحیه‌ی M1 مغز رت بررسی شده است. نتایج در قالب چهار آزمایش به صورت کیفی و کمی



ازای دامنه‌ی تحریک ۱ میلی‌آمپر بیش‌تر است و این نشان می‌دهد که افزایش دامنه‌ی تحریک، افزایش دامنه‌ی حرکت دست راست را به دنبال دارد. آزمایش دوم و سوم در حالت عدم تقارن دامنه‌ها نشان داده که میانگین دامنه‌ی نوسانات به ازای نسبت جریان‌های $I_1/I_2=4$ بیش‌تر از $I_1/I_2=1/5$ است. ناحیه‌ی تحریک با توجه به نسبت بین دو جریان تزریقی تغییر می‌کند. به منظور مقایسه‌ی عدم تقارن دامنه‌ها در دو حالت حرکت دست راست و بی‌حرکت بودن، ترژکتوری‌های مسیر حرکت بررسی شده و مشاهده شده در صورتی که شدت جریان الکتروود سمت راست کم‌تر از الکتروود سمت چپ باشد، محدوده‌ی تغییرات ترژکتوری‌ها خیلی ناچیز است. منحنی‌های رگرسیون نوسانات دامنه‌ی حرکت دست راست رت نشان داده که به ازای اختلاف فرکانس صفر هرتز، دامنه‌ی سه راستای x ، y و z برابر با صفر بوده، بیش‌ترین دامنه‌ی حرکت برای فرکانس ۶ هرتز می‌باشد و با افزایش اختلاف فرکانس دامنه کاهش یافته است. به منظور مقایسه‌ی رویکرد این مطالعه با مطالعات پیشین می‌توان به موارد زیر اشاره کرد. در بسیاری از مطالعات این حوزه از روش تحریک tES استفاده شده در حالی که در این مقاله از روش تداخل زمانی برای تحریک هسته‌های عمقی‌تر بهره گرفته شده است. همچنین بررسی تاثیر تحریک TI در پژوهش‌های پیشین، بیش‌تر به صورت عمل‌کردی و کیفی بوده در حالی که در مطالعه‌ی حاضر ارزیابی تاثیر تحریک TI به صورت کمی در سه حوزه‌ی زمان، مکان و فرکانس انجام شده است. در این پژوهش هدف تحریک ناحیه‌ی MI بوده و نتیجه‌ی تحریک منجر به ایجاد حرکت در دست راست و سر حیوان شده و هیچ حرکتی در اندام تحتانی مشاهده نشده است. بنابراین از لحاظ رزولوشن مکانی ناحیه‌ی تحریک شده فقط مربوط به حرکات سر و دست است. از جمله چالش‌های پیش‌رو در این حوزه می‌توان به تغییر محل قرارگیری الکتروودها و افزایش تعداد جفت الکتروود تحریک، تغییر نسبت شدت جریان الکتروودها و اختلاف فرکانس تحریک برای افزایش رزولوشن مکانی تحریک در عمق بهینه اشاره کرد.

۵- محدودیت‌ها و پیشنهادها

آزمایشات انجام شده در این مطالعه روی یک رت انجام شده است. برای تحلیل دقیق‌تر نیاز است این آزمایشات روی رت‌های بیش‌تری انجام شود و تکرارپذیری نتایج مورد بررسی قرار گیرد. همچنین یکی دیگر از چالش‌ها به حداقل رساندن پدیده‌ی خستگی عضلانی است. در آزمایش‌های انجام شده در این پژوهش مشاهده شده که با افزایش زمان تحریک، اثرات

به ازای اختلاف فرکانس‌های ۰ تا ۱۲ هرتز مشاهده شده است. در مطالعه‌ی [۷] محل قرارگیری جفت الکتروودها روی سر رت به صورت متقارن در یک هندسه‌ی دوزنقه‌ای در نظر گرفته شده و بنابراین به ازای نسبت جریان‌های برابر هیچ حرکتی مشاهده نشده است. هم‌چنین نتایج شبیه‌سازی با فانتوم استوانه‌ای نشان داده که نقطه‌ی کانونی میدان در نزدیکی استوانه در نقطه‌ای بین دو الکتروود قرار گرفته و بنابراین می‌توان این‌گونه استدلال کرد که در قرارگیری متقارن الکتروودها در یک هندسه‌ی دوزنقه‌ای، نقطه‌ی کانونی جایی میان دو الکتروود است که شامل ناحیه‌ی MI موش آزمایشگاهی کوچک نمی‌شود. بنابراین با تنظیم مناسب جریان یا به عبارت دیگر نامتقارن بودن دامنه‌ی جریان‌ها، نقطه‌ی کانونی میدان به جفت الکتروود با دامنه‌ی کم‌تر نزدیک شده و منجر به تحریک ناحیه‌ی MI می‌شود. در پژوهش حاضر نامتقارن بودن در قرارگیری الکتروودها وجود داشته و این نامتقارن بودن به سمت نیم‌کره‌ی چپ مغز است که وظیفه‌ی کنترل حرکت سمت راست بدن را بر عهده دارد. بنابراین به ازای جریان‌های برابر، حرکت در دست راست مشاهده شده است. در آزمایش دوم نیز به بررسی اثر افزایش دامنه‌ی جریان به ازای نسبت جریان‌های برابر پرداخته شده و به همین منظور $I_1=I_2=1$ در نظر گرفته شده است. با مقایسه‌ی نسبت جریان‌های برابر در آزمایش اول و دوم مشاهده شده که به ازای $I_1=I_2=0.75$ دست راست حرکت کرده و به ازای $I_1=I_2=1$ علاوه بر حرکت دست راست، حرکت سبیل هم به آن اضافه شده است. در آزمایش سوم و چهارم عدم تقارن دامنه‌ها (جریان‌های نابرابر) به ازای اختلاف فرکانس‌های مختلف بررسی شده است. نتایج نشان داده برای حالتی که دامنه‌ی الکتروود سمت راست (I_1) بیش‌تر از دامنه‌ی الکتروود سمت چپ (I_2) باشد، نقطه‌ی کانونی به الکتروود چپ نزدیک بوده و حرکت دست راست مشاهده شده اما در حالت معکوس، حرکت دست چپ مشاهده شده است.

در بخش دوم نتایج مقاله به منظور کمی‌سازی نتایج و بررسی دقیق‌تر، از سنسور شتاب‌سنج که به دست راست متصل شده، استفاده شده است. شتاب حرکت در سه راستای x ، y و z توسط این سنسور قابل ثبت است. در آزمایش اول و دوم با مقایسه‌ی دامنه‌ی پیک حوزه‌ی فرکانسی برای نسبت جریان‌های برابر 0.75 و 1 میلی‌آمپر، مشاهده شده که به ازای جریان 1 میلی‌آمپر، دامنه‌ی پیک فرکانسی افزایش یافته است. علاوه بر این ارتباط اختلاف فرکانس‌های مختلف و نوسانات دامنه‌ی حرکت دست راست رت توسط منحنی‌های رگرسیون قابل مشاهده است. نوسانات دامنه‌ی حرکت دست راست رت نیز به



- 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.
- [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

خستگی عضلانی به صورت کاهش دامنه‌ی حرکتی در دست حیوان ظاهر شده است. نظر به این که در مطالعه‌ی حاضر از تحریک TI پیوسته استفاده شده، یک راه کار مناسب برای کاهش خستگی عضلانی استفاده از تحریک TI پالسی است. در این مطالعه از سنسور شتابسنج برای کمی‌سازی دامنه‌ی حرکت استفاده شده است. یک راه کار پیشنهادی دیگر برای کمی‌سازی نتایج، ثبت سیگنال الکترومایوگرافی^۱ از دست در هنگام حرکت دست رت و تحلیل نتایج آن به منظور بررسی همبستگی میان شدت سیگنال EMG و دامنه‌ی حرکت دست است. هم‌چنین می‌توان با ثبت سیگنال درون‌قشری، محل دقیق تحریک را تعیین نمود. از جمله پژوهش‌های آتی این گروه می‌توان به افزودن دو جفت الکتروود دیگر و تغییر زمان فعال شدن هر جفت الکتروود تحریک 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 وجود دارد، استفاده شود.

۶- تقدیر و تشکر

این پژوهش با حمایت ستاد توسعه‌ی علوم و فناوری‌های شناختی انجام شده است.

۷- 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.
- [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

^۱ Electromyography (EMG)

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