

مطالعه تأثیر دما و طول پالس در تحریک عصبی فروسرخ

چکیده

مقدمه: یکی از روش‌های جدید در بررسی فعالیت‌های عصبی استفاده از نور لیزر فروسرخ است. با توجه به بازده بالای نور - گرمایی در ناحیه طیف فروسرخ، استفاده از خاصیت نور - گرمایی می‌تواند باعث تأثیرگذاری بر سیستم عصبی شود. در این مقاله ما به بررسی سازوکار تحریک عصبی فروسرخ و دو عامل میزان تغییرات دما و اندازه طول پالس بر آن می‌پردازیم.

روش بررسی: برای شبیه‌سازی بافت‌های عصبی و بررسی تأثیر خاصیت نور - گرمایی بر آن‌ها دو نوع آکسون مایلین‌دار و غیرمایلین‌دار را با استفاده از نرم‌افزار طراحی عصبی نورو ن طراحی کردیم و با فرض ظرفیت غشاء به عنوان یک پارامتر متغیر وابسته به دما به بررسی اندازه‌های مختلف میزان تغییرات دما در طول‌های زمانی مختلف پرداختیم و با اعمال آن به نمونه عصبی مورد نظر پاسخ عصبی آن‌ها را ثبت کردیم. پاسخ‌های عصبی شامل میزان تولید جریان الکتریکی توسط پالس فروسرخ، میزان تغییرات ولتاژ و امکان تولید پتانسیل عمل و همچنین واکنش کانال‌های سدیم و پتاسیم به این تغییرات دما بودند.

یافته‌ها: با اعمال تغییرات دما در اندازه‌های متفاوت به آکسون مایلین‌دار طراحی شده مشخص شد که آستانه دمایی برای تحریک عصبی این نوع آکسون‌های عصبی با افزایش دمای ۱۰/۵ درجه سانتی‌گراد اتفاق می‌افتد به این صورت که تغییر ۱۰/۴ درجه سانتی‌گرادی دما بر روی نمونه باعث تغییرات ولتاژ بسیار اندک شد اما، با افزایش دمای ۱۰/۵ درجه سانتی‌گراد پتانسیل عمل با موفقیت تولید شد در حالی که میزان تفاوت میزان جریان الکتریکی تولیدشده توسط آن‌ها در حدود ۱۳۰ میکروآمپر بود. در آکسون غیرمایلین‌دار تغییرات دما به اندازه ۵، ۶/۷، ۶/۹ و ۱۰ درجه سانتی‌گراد به نمونه طراحی شده اعمال شد و مشاهده شد که در دماهای کمتر از ۶/۹ درجه سانتی‌گراد امکان تولید پتانسیل عمل وجود ندارد. برای بررسی تأثیر طول پالس بر میزان تحریک عصبی، ۱۰ درجه سانتی‌گراد افزایش دما که در پالس ۱ میلی‌ثانیه‌ای موفق به تولید پتانسیل عمل شده بود را در پالس‌هایی با طول زمانی ۲، ۳، ۴ و ۵ میلی‌ثانیه‌ای دوباره اعمال کردیم و مشاهده کردیم که در پالس‌های بیش از ۳ میلی‌ثانیه تغییرات گرما نمی‌تواند به عنوان یک عامل محرک عصبی موفق عمل کند. در مورد تأثیر افزایش دما بر روی کانال‌های یونی یک پالس یک میلی‌ثانیه‌ای با افزایش ۱۰ درجه سانتی‌گراد دما اعمال کردیم که باعث فعال‌سازی هر دو کانال یونی سدیم و پتاسیم شد اما، مشاهده شد که کانال یونی پتاسیم در حدود ۱۵۵ میکروثانیه دیرتر فعال می‌شود.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان داد که تغییر دما عامل اصلی در ایجاد تحریک عصبی فروسرخ است اما، به تنهایی نمی‌تواند باعث تحریک عصبی و در نتیجه تولید پتانسیل عمل شود. اندازه تغییر دما باید به حدی باشد که از آستانه دمایی تحریک عصبی عبور کرده باشد و به صورت همزمان، این تغییر دما باید در مدت زمانی کمتر از آستانه تحریک زمانی اتفاق بیفتد. در صورتی که این شرایط در هنگام فرآیند تحریک عصبی فروسرخ برقرار نباشد، تولید پتانسیل عمل ممکن نخواهد بود.

واژه‌های کلیدی: تحریک عصبی فروسرخ، نورو ن، ظرفیت غشاء

حسن تجربه‌نژاد عبداللہی^۱

محمدعلی انصاری^{۲*}

۱- کارشناسی ارشد فوتونیک، پژوهشکده لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- عضو هیئت علمی پژوهشکده لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول: محمدعلی انصاری
پست الکترونیک: m_ansari@sbu.ac.ir
شماره تماس: ۰۲۱-۲۹۹۰۴۰۲۲

مقدمه

بیماری‌های مرتبط با دستگاه اعصاب بخش عمده‌ای از بیماری‌های انسانی و حیوانی را شامل می‌شوند که پارکینسون، آلزایمر و نقص‌های حرکتی بخشی از آن‌ها هستند [۱]. به همین دلیل استفاده از روش‌های تأثیرگذار بر فعالیت عصبی و مطالعه عوامل مؤثر محرک و بازدارنده در واکنش‌های عصبی مورد توجه محققان و پژوهشگران قرار گرفته است تا راه‌حلی برای پیشگیری، درمان یا کاهش اثرات مخرب این بیماری‌ها یافت شود. روش متداول برای بررسی این عوامل استفاده از جریان الکتریکی بوده است که با توجه به تهاجمی بودن این روش و ضررهای ناشی از استفاده از الکترودها در بافت‌های زنده [۲ و ۳]، تلاش برای پیدا کردن روش‌های جایگزین باعث شد تا استفاده از نور و لیزر به جای جریان الکتریکی مورد توجه قرار بگیرد. گرچه همچنان سازوکار دقیق تحریک نوری کاملاً مشخص نشده است اما، مقالات متعدد نشان می‌دهد که گرما نقش مؤثری در این فرآیند دارد. تاکنون آزمایش‌های متعددی بر روی بافت‌های عصبی مختلف انجام شده است و نتایج قابل قبولی به دست آمده است [۴-۶]. مبحث مهم در فرآیند تحریک عصبی خاصیت نور-گرمایی و استفاده از این ویژگی برای بررسی پاسخ‌های عصبی به نور است. در واقع، با استفاده از بازه فروسرخ نور که طیف جذب و بازده تبدیل نور به گرما در آن قابل توجه است، می‌توان بر بافت‌های عصبی تأثیر گذاشت. تابش فروسرخ با تولید جریان الکتریکی در ناحیه مورد تابش باعث تغییرات ولتاژ و در نتیجه تولید پتانسیل عمل می‌شود. در نتیجه انگیزه ما برای نوشتن این مقاله بررسی اثر تغییرات دمای ناشی از تابش فروسرخ بر واکنش‌های تحریک‌کننده بافت عصبی، سازوکار آن، به دست آوردن آستانه دمایی مناسب برای تولید پتانسیل عمل و همچنین بررسی تأثیر طول پالس بر این فرآیند بوده است.

اثر نور-گرمایی

خاصیت نور - گرمایی خاصیتی است که تابش نور به ماده باعث ایجاد گرما و افزایش دما در ناحیه هدف شود. در این مقاله نیز برای ارزیابی فعالیت‌های عصبی از این خاصیت استفاده می‌کنیم. هنگامی که یک بافت زیستی تحت تابش لیزر در راستای Z قرار می‌گیرد در فاصله r از این راستا شدت نور فرودی در داخل بافت به صورت زیر تعریف می‌شود [۷]:

$$I(r, z, t) = I_0 \exp\left(-\frac{2r^2}{w^2} - \alpha z\right) \exp\left(-\frac{8t^2}{\tau^2}\right) \quad (1)$$

که در آن w عرض باریکه α ضریب جذب بافت و τ مدت زمان تابش است و

$$I_0 = \frac{1}{2} \epsilon_0 c E_0^2$$

که چگالی توان تابشی متناسب با مجذور دامنه میدان الکتریکی نور تابیده شده و ϵ_0 برابر با ثابت دی‌الکتریک و c سرعت نور است. با جذب نور فرودی توسط بافت میزان گرمای تولیدشده در واحد سطح و زمان ($\frac{W}{cm^3}$) به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$Q(r, z, t) = \frac{I(r, z, t) + I(r, z + \Delta z, t)}{\Delta z} \quad (2)$$

که در ضخامت بسیار کم به این صورت درمی‌آید:

$$Q(r, z, t) = \frac{\partial I(r, z, t)}{\partial z} \quad (3)$$

و در نتیجه گرمای تولیدشده در بافت متناسب است با:

$$Q(r, z, t) \quad (4)$$

همان‌طور که در رابطه بالا مشخص شده است میزان گرمای تولیدی به ضریب جذب وابسته به طول موج نور فرودی بستگی دارد. از آنجا که محیط سلول‌های عصبی با توجه به نوع سلول از ۶۰ تا ۹۰ درصد آب تشکیل شده است [۸] برای تولید گرما باید لیزر مورد استفاده دارای جذب بالا در طیف جذبی آب باشد. با توجه به طیف جذب آب مشخص است که در طول موج‌های بیشتر از ۹۰۰ نانومتر میزان جذب به شدت افزایش می‌یابد در نتیجه استفاده از لیزرهای فروسرخ باعث ایجاد گرما در سلول می‌شود اما، با استفاده از نور مرئی این میزان به نسبت کاهش ضریب جذب، کاهش پیدا می‌کند. به صورت تجربی نشان داده شده است که این گرمای تولیدشده توسط نور لیزر باعث افزایش دما در ناحیه مورد تابش می‌شود و دما به صورت خطی بالا می‌رود و پس از توقف نور لیزر دما به صورت

$$\frac{dC_m}{dt} = \frac{k}{\delta T^2} \frac{dT}{dt} \quad (۸)$$

که تغییرات دما برحسب زمان با استفاده از رابطه (۸) به دست می‌آید. در نتیجه جریان کل عبوری از غشاء با توجه به رابطه ظرفیت غشای متغیر به صورت زیر تعریف می‌شود [۶]:

$$I = C_m \left(\frac{dV}{dt} \right) + (V) \left(\frac{dC_m}{dt} \right) \quad (۹)$$

که با جای‌گذاری آن در رابطه جریان کل در غشای "هاجکین - هاکسلی" به رابطه تحت تابش نور فروسرخ می‌رسیم [۶]:

$$I = C_m \left(\frac{dV}{dt} \right) + I_k + I_{Na} + I_l + (V) \left(\frac{dC_m}{dt} \right) \quad (۱۰)$$

که در آن

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na})$$

$$I_l = g_l(V - V_l)$$

g_l ، g_{Na} ، g_k به ترتیب ضریب هدایت جریان‌های پتاسیم، سدیم و نشتی و V_l ، V_{Na} ، V_k پتانسیل‌های بازگشتی کانال‌های پتاسیم، سدیم و نشتی هستند. منظور از جریان نشتی، جریان معادل کانال‌های یونی از جنس سدیم، کلرید، پتاسیم و یا دیگر کانال‌های یونی یک سلول هستند که همواره باز هستند و وظیفه آن‌ها برقراری تعادل در پتانسیل داخل و خارج سلول در زمان‌هایی که سلول در شرایط استراحت قرار دارد، است و با جابه‌جایی بسیار اندک یون‌ها به خارج و داخل سلول تعادل الکتریکی و شیمیایی سلول را حفظ می‌کنند [۱۲]. حاصل ضرب ولتاژ در تغییرات ظرفیت غشاء را به عنوان جریان تولیدی نور فروسرخ در نظر می‌گیریم:

$$(V) \left(\frac{dC_m}{dt} \right) = I_{IR} \quad (۱۱)$$

که نقش اصلی در ایجاد تغییرات ولتاژ و همچنین تغییرات جریان‌های یونی در مدل‌سازی تحریک عصبی فروسرخ را برعهده دارد. لازم به توضیح است ایجاد تغییرات در پتانسیل داخل سلولی و در نتیجه تولید پتانسیل عمل کاملاً وابسته به ویژگی‌های ذاتی سلول است. در واقع این رفتار کانال‌های یونی یک سلول است که نحوه

نمایی کاهش می‌یابد که روابط دمایی در هنگام تابش و همچنین بعد از متوقف شدن آن را به صورت زیر می‌توان تعریف کرد [۹]:

$$T = \Delta T \gamma t \quad t < t_{pulse} \quad (۵)$$

$$T = \Delta T \beta \{ \varphi e^{-n_1 t} + (1 - \varphi) e^{-n_2 t} \} \quad t > t_{pulse}$$

ΔT اندازه تغییرات دما در یک پالس $n_1 = 0.015$ ، $n_2 = 0.035$

$\varphi = 0.454$ و $n_2 =$ اعداد ثابتی هستند. γ و α نیز اعداد ثابتی بین ۰ تا ۱ هستند که با توجه به میزان افزایش دما تغییر می‌کنند.

ظرفیت غشاء

برای توصیف رفتار بافت عصبی از مدل "هاجکین - هاکسلی" استفاده می‌کنیم. در مدل اصلی هاجکین - هاکسلی ظرفیت غشاء ثابت فرض شده است اما، برای توصیف رفتار عصبی تحت تابش نور فروسرخ مدل اصلی دست‌خوش تغییر می‌شود و تمام پارامترهای مدل وابسته به دمای محیط فرض می‌شود در نتیجه ما ظرفیت غشاء را متغیری وابسته به دما تعریف کردیم [۱۱ و ۱۰]:

$$C_m = c_0 + \frac{k}{\delta T} \quad (۶)$$

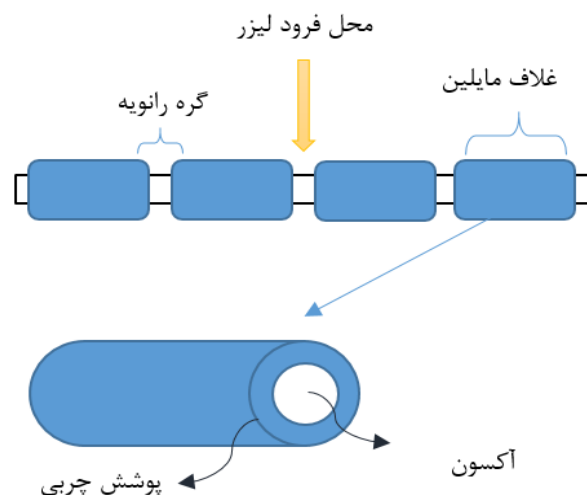
که δT در این رابطه به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\delta T = T_c - T \quad (۷)$$

و همچنین $c_0 = \frac{\mu F}{cm^2} 0.824$ ، $k = \frac{\mu F}{cm^2} 2/2$ اعداد ثابت هستند و T_c دمای کوری است. از آنجا که دمای کوری یک نقطه گذار از فاز فروالکتریک به فاز پارالکتریک است در نتیجه گرما می‌تواند باعث انتقال آکسون از یک حالت تحریک‌پذیر به یک حالت غیرقابل تحریک شود. در مقالات دمای کوری دمایی غیرثابت و متفاوت است که متناسب با بافت مورد نظر ممکن است تغییر کند. در این شبیه‌سازی دمای کوری را ۳۱ درجه سانتی‌گراد فرض کردیم به این علت که در مدل هاجکین - هاکسلی ظرفیت غشای اولیه ۱ میکروفاراد بر سانتی‌متر مربع فرض شده و در دمای ۱۸/۵ درجه سانتی‌گراد محیط با این دمای کوری ظرفیت غشاء اولیه را به مقدار ۱ میکروفاراد بر سانتی‌متر مربع می‌رسانیم [۱۱]. رابطه تغییر ظرفیت غشای وابسته به دما را به صورت زیر می‌توان نوشت [۶]:

جدول ۱: مشخصات آکسون مایلین‌دار و غیر مایلین‌دار

مشخصات	آکسون مایلین‌دار	آکسون غیر مایلین‌دار
طول مایلین	$135 \mu m$	-
ضخامت مایلین	$4/5 \mu m$	-
قطر آکسون	$4 \mu m$	$10 \mu m$
طول آکسون	$817 \mu m$	$1000 \mu m$
طول گره رانویه	$1 \mu m$	-
پتانسیل استراحت	$-80 (mv)$	$-65 (mv)$
پتانسیل نشتی	$-54 (mv)$	$-54 (mv)$
پتانسیل سدیم	$61 (mv)$	$61 (mv)$
پتانسیل پتاسیم	$-80 (mv)$	$-80 (mv)$
هدایت سدیم	$1/2 (s/cm^2)$	$0/12 (s/cm^2)$
هدایت پتاسیم	$0/36 (s/cm^2)$	$0/36 (s/cm^2)$
هدایت نشتی	$0/3 (s/cm^2)$	$0/03 (s/cm^2)$
هدایت منفعل	$0/000005 (s/cm^2)$	-
دمای محیط	$18/5 (C)$	$18/5 (C)$



شکل ۱: تصویر آکسون مایلین‌دار طراحی‌شده و محل فرود نور لیزر در گره رانویه مرکزی. گره‌های رانویه پوشش‌هایی از چربی هستند که بر روی آکسون قرار دارند و باعث افزایش سرعت انتقال پیام عصبی در طول نورون می‌شوند.

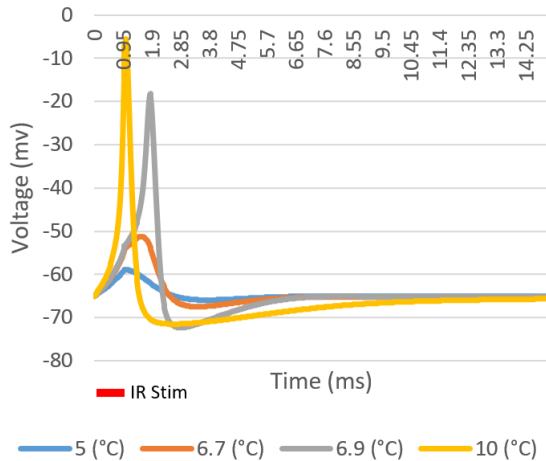
تولید یک پتانسیل عمل را توصیف می‌کند به عنوان مثال کانال‌های یونی در سلول‌های مختلف ممکن است علاوه بر تغییرات ولتاژ و دما، به فشار مکانیکی، میزان اسیدی یا بازی بودن محیط و حتی به نور (نه گرمای حاصل از آن) واکنش دهند [۱۳]. در نتیجه با توجه به ساختار سلول و اینکه کدام یک از حساسیت‌های محیطی باعث ایجاد پتانسیل عمل می‌شود، ممکن است در تولید شکل و طول آن مؤثر باشد.

مدلسازی

برای طراحی بافت‌های مورد نیاز از نرم‌افزار نورون استفاده کردیم [۱۴]. این نرم‌افزار با کمک زبان برنامه‌نویسی پایتون، تغییرات ولتاژ در نمونه عصبی طراحی‌شده را محاسبه می‌کند. برای اعمال تحریک به روش نور - گرمایی از دو نوع آکسون مایلین‌دار و غیر مایلین‌دار استفاده شد تا بتوان طیف گسترده‌تری از بافت‌های عصبی جانداران را شبیه‌سازی کرد. آکسون غیر مایلین‌دار به صورت یک آکسون عصبی ساده با سازوکار هاجکین - هاکسلی [۱۵] در نظر گرفته شد که به عنوان مثال به عنوان سیستم عصب مرکزی کرم خاکی می‌توان در نظر گرفت. برای مشاهده واکنش آکسون‌های پیچیده‌تر به تابش فروسرخ، آزمایش را بر روی یک آکسون مایلین‌دار که می‌تواند به عنوان عصب سیاتیک موش یا قورباغه فرض شود نیز انجام دادیم. سازوکار عصبی در گره‌های رانویه آکسون مایلین‌دار را با مدل تغییر یافته هاجکین - هاکسلی که به مدل "هاجکین - هاکسلی چگالی بالا" معروف است، جایگزین کردیم [۱۶]. همچنین غلاف‌های مایلین که از جنس چربی هستند را از نظر الکتریکی منفعل در نظر گرفتیم. شکل گرافیکی یک آکسون مایلین‌دار را در شکل ۱ مشاهده می‌کنید. طول آکسون غیر مایلین‌دار ۱۰۰۰ میکرومتر و قطر آن ۱۰ میکرومتر در نظر گرفته شد. مشخصات کامل آکسون‌های مایلین‌دار و غیر مایلین‌دار در جدول ۱ قابل مشاهده است.

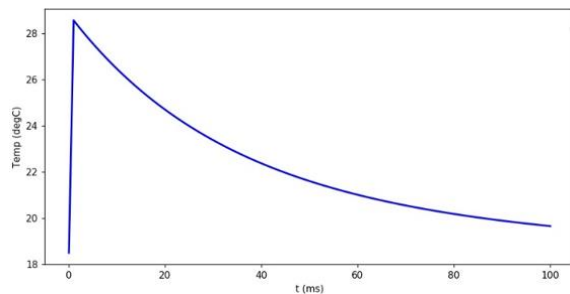
نتایج

برای بررسی رابطه تغییر دما و تولید پتانسیل عمل بر روی آکسون بدون مایلین یک پالس ۱ میلی ثانیه‌ای از نور فروسرخ اعمال کردیم و برای تغییرات دما در اندازه‌های ۵، ۶/۷، ۶/۹ و ۱۰ درجه سانتی‌گراد اندازه تولید جریان را ثبت کردیم. همان‌طور که در شکل ۲ مشخص است بیشترین جریان تولید شده مطابق انتظار متعلق بود به تغییر دمای ۱۰ درجه سانتی‌گراد که حدود ۶۸ میکروآمپر بر سانتی‌متر مربع به دست آمد. همچنین برای تغییرات دمای ۵، ۶/۷ و ۶/۹ درجه سانتی‌گراد به ترتیب ۲۴ و ۲۶ میکروآمپر بر سانتی‌متر مربع جریان تولید شد. برای مشاهده پتانسیل عمل احتمالی و مشاهده تأثیر جریان‌های تولید شده ناشی از اثر نور - گرمایی نور فروسرخ میزان تغییرات ولتاژ برای هر یک از آن‌ها را حساب کردیم و مشاهده شد که تغییرات دمای کمتر از ۶/۹ درجه سانتی‌گراد منجر به تولید پتانسیل عمل نخواهد شد. تغییرات ولتاژ برای هر کدام از تغییر دماهای اعمال شده در شکل ۳ رسم شده است.

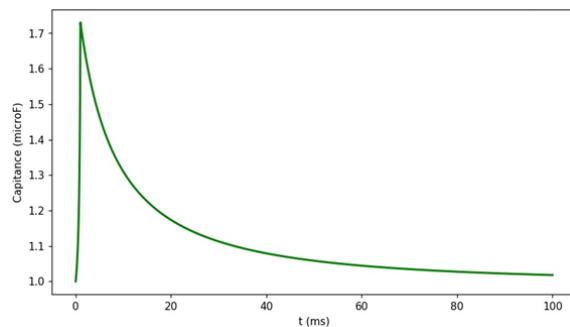


شکل ۳: میزان تغییرات ولتاژ ناشی از اعمال پالس یک میلی‌ثانیه‌ای که منجر به تغییرات دما به اندازه‌های ۵، ۶/۷، ۶/۹ و ۱۰ درجه سانتی‌گراد شده است.

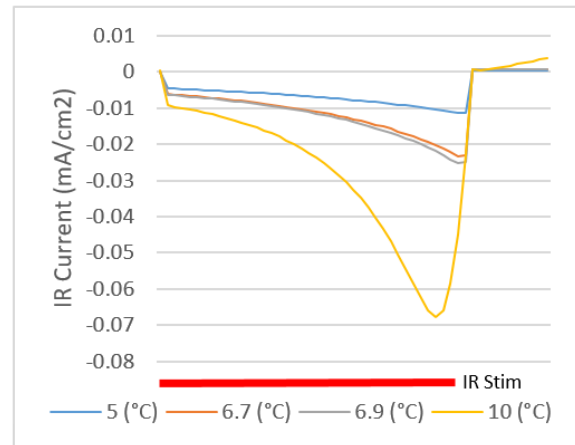
(الف)



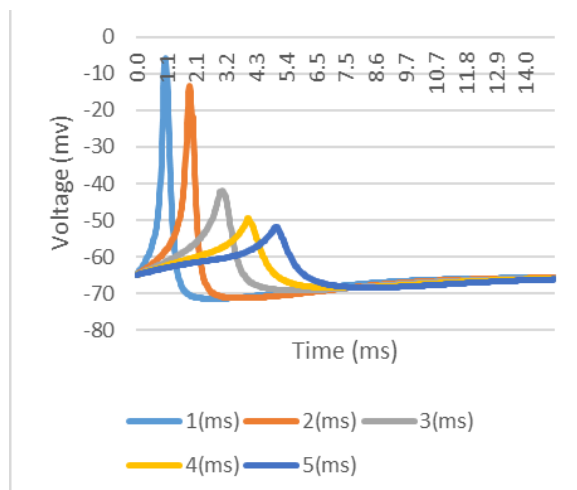
(ب)



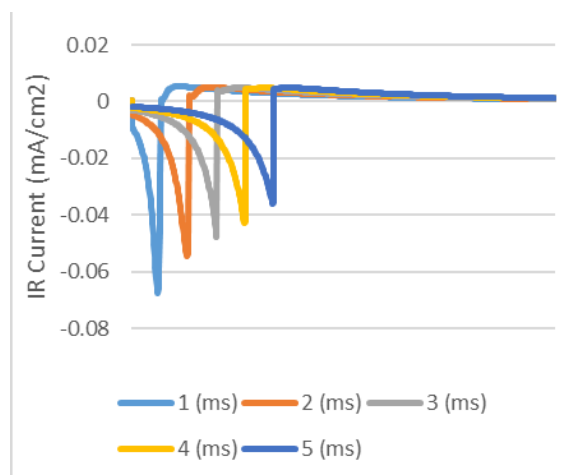
شکل ۴: (الف) شکل تغییر دما با توجه به رابطه ۱ و (ب) تغییرات ظرفیت غشاء در زمان تحریک فروسرخ و پس از آن که براساس رابطه ۴ در حدود ۰/۷۳ میکروفاراد افزایش یافته است.



شکل ۲: میزان تولید جریان الکتریکی ناشی از اعمال پالس یک میلی‌ثانیه‌ای که منجر به تغییرات دما به اندازه‌های ۵، ۶/۷، ۶/۹ و ۱۰ درجه سانتی‌گراد شده است

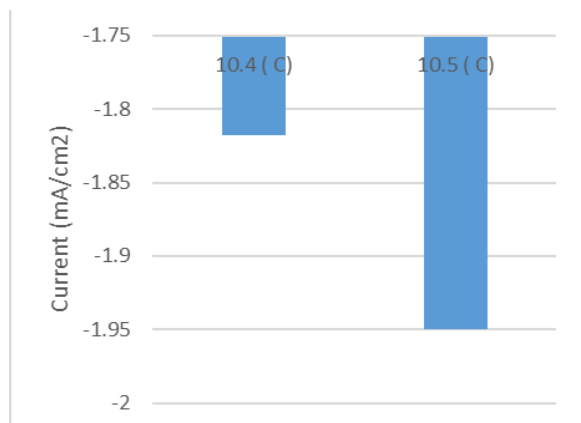


شکل ۵: مقایسه تغییرات ولتاژ در زمان تحریک فروسرخ با پالس‌هایی با طول زمانی ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ میلی‌ثانیه‌ای. همان‌طور که در شکل مشخص است هرچه طول پالس بیشتر می‌شود میزان تغییرات ولتاژ کاهش می‌یابد.



شکل ۶: مقایسه تولید جریان الکتریکی به وسیله تابش فروسرخ و اثر طول زمانی پالس بر میزان آن. با طولانی‌تر شدن مدت زمان پالس مقدار جریان تولیدی کاهش می‌یابد.

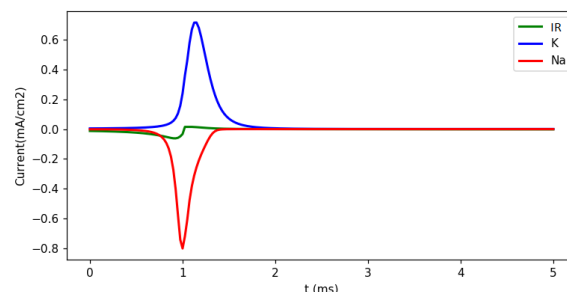
برای بررسی میزان تأثیر طول پالس در تحریک فروسرخ فرض کردیم تغییرات دما در پالس‌هایی با طول زمانی بلندتر بر نمونه اعمال شود. برای این کار پنج پالس با طول زمانی یک تا پنج میلی‌ثانیه‌ای، که منجر به تغییر ۱۰ درجه سانتی‌گرادی دما در نمونه می‌شوند، را بر آکسون اعمال کردیم و مشاهده شد در پالس‌های با طول زمانی ۳ میلی‌ثانیه و بیشتر تغییر دما منجر به تولید پتانسیل عمل نمی‌شود. نتایج این آزمایش در شکل‌های ۵ و ۶ قابل مشاهده است همچنین برای مشاهده پاسخ کانال‌های یونی و میزان تأثیر تابش فروسرخ بر آن‌ها تغییرات جریان‌های یونی سدیم و پتاسیم را نیز ثبت کردیم. همان‌طور که در شکل ۷ قابل مشاهده است، کانال یونی پتاسیم در حدود ۱۵۵ میکروثانیه دیرتر نسبت به کانال یونی سدیم به تحریک فروسرخ پاسخ می‌دهد. علت تأخیر در بازگشایی کانال‌های پتاسیم نسبت به کانال‌های سدیم این است که حساسیت و وابستگی کانال‌های پتاسیم به تغییرات ولتاژ کمتر از حساسیت کانال‌های سدیم است و کانال‌های پتاسیم تغییرات ولتاژ بیشتری را باید احساس کنند در نتیجه نسبت به کانال‌های سدیم با تأخیر باز می‌شوند. پتانسیل داخل سلول در هنگام استراحت در حدود ۶۰ تا ۸۰ میلی‌ولت است پس یون‌های سدیم که مثبت هستند تمایل دارند به سلول وارد شوند اما، چون نفوذپذیری غشاء نسبت به آن‌ها کم است، چنین اتفاقی نمی‌افتد. کانال‌های سدیم به شدت وابسته به پتانسیل داخل سلول هستند و این به این معنی است هنگامی که نور فروسرخ به سلول تابیده می‌شود و تغییرات دما باعث برهم خوردن پتانسیل داخل سلول می‌شود، به سرعت این کانال‌ها باز و یون‌های سدیم وارد سلول می‌شوند در نتیجه پتانسیل داخل سلول بیشتر از پتانسیل خارج آن می‌گردد و باعث بازگشایی کانال‌های پتاسیم می‌شود تا با خارج شدن یون‌های پتاسیم سطح پتانسیل غشاء به حالت قبل از تحریک باز گردد. در مدل ما هنگامی که پتانسیل داخل سلولی بیشتر از ۱۵ میلی‌ولت تغییر کرد، همه کانال‌های سدیم بازگشایی شدند و پتانسیل عمل را ایجاد کردند در حالی که کانال‌های پتاسیم حداقل ۵۰ میلی‌ولت تغییرات پتانسیل را باید احساس می‌کردند تا شروع به فعال شدن کنند.



شکل ۹: مقایسه تولید جریان به وسیله تابش فروسرخ که منجر به افزایش دما به اندازه ۱۰/۴ و ۱۰/۵ درجه سانتیگراد شده است. در حالی که اختلاف دمایی و همچنین اختلاف جریان الکتریکی تولیدشده اندک است اما همین تفاوت در تحریک یا عدم تحریک بافت عصبی مؤثر است.

بحث و نتیجه‌گیری

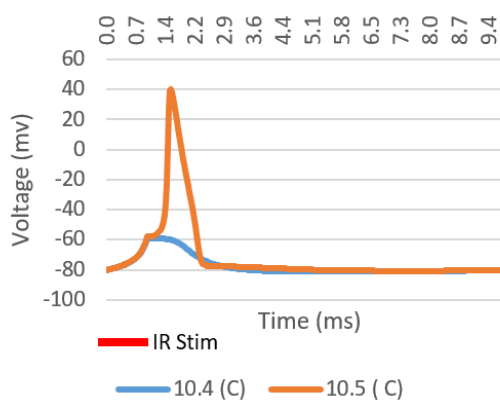
نتایج شبیه‌سازی‌های به دست آمده نشان داد که اثر نور - گرمایی ناشی از تابش لیزر فروسرخ، پتانسیل بسیار مناسبی در جهت تحریک غیر تهاجمی آکسون‌های عصبی چه از نوع مایلین‌دار و چه از نوع بدون مایلین را دارا می‌باشد که این موضوع در مطالعات تجربی صورت رفته بر روی افزایش ضربان قلب موش [۴] سیستم عصبی کرم خاکی [۶] و ریشه‌های نخاعی انسان [۱۷] با موفقیت نشان داده شده است. نتایج ما نشان داد دو عامل مهم در انجام موفقیت‌آمیز تحریک عصبی فروسرخ وجود دارد: ۱- اندازه تغییرات دما و ۲- طول پالس لیزر، که برای تولید پتانسیل عمل هر دو شرط به صورت همزمان باید رعایت شوند. با افزایش دما میزان تولید جریان الکتریکی در غشای عصبی مورد تابش افزایش می‌یابد در نتیجه افزایش دما احتمال رسیدن به یک تحریک عصبی موفق را بیشتر می‌کند اما، نکته دارای اهمیت این است که گرما ممکن است باعث ایجاد آسیب در بافت شود در نتیجه رعایت آستانه آسیب بافت عصبی حتماً باید مورد بررسی قرار گیرد. در شبیه‌سازی‌های ما تغییرات دمای استفاده‌شده در حدود ۵ تا ۱۰/۵ درجه سانتیگراد بود و دمای بافت در بالاترین حالت ممکن به دمایی کمتر از ۳۰ درجه سانتیگراد رسید در حالی که طبق مقالات منتشرشده برای اینکه گرما باعث ایجاد آسیب در بافت شود، دمای بافت می‌بایست حداقل به ۴۳ درجه سانتیگراد برسد [۱۸ و ۱۹]. در مورد تأثیر اندازه پالس لیزر نیز



شکل ۷: جریان‌های سدیم و پتاسیم و تولیدی توسط نور فروسرخ در هنگام پتانسیل عمل تحت اعمال ۱ میلی‌ثانیه تابش فروسرخ که منجر به ۱۰ درجه سانتیگراد افزایش دما شده است.

پتانسیل عمل در آکسون مایلین‌دار

برای مشاهده واکنش آکسون‌های پیچیده‌تر به تحریک عصبی فرو-سرخ، آزمایش را بر روی یک آکسون مایلین‌دار که می‌تواند به عنوان عصب سیاتیک موش فرض شود نیز انجام دادیم. برای به دست آوردن آستانه دمایی مورد نیاز برای تولید و مشاهده پتانسیل عمل، یک پالس یک میلی‌ثانیه‌ای در بازه تغییرات دمایی ۸ درجه و بالاتر بر نمونه اعمال کردیم. نمونه مورد آزمایش دارای ۶ غلاف مایلین و ۷ گره رانویه بود و محل فرود نور فروسرخ را در گره رانویه مرکزی فرض کردیم. نتایج رسم‌شده در شکل ۸ نشان می‌دهد که تغییر دمای ۱۰/۵ درجه سانتیگراد باعث تولید پتانسیل عمل در آکسون مایلین‌دار مفروض شد.



شکل ۸: حد آستانه دمایی برای تولید پتانسیل عمل در یک آکسون مایلین‌دار تحت اعمال ۱ میلی‌ثانیه تابش فروسرخ که منجر به ۱۰/۵ درجه سانتیگراد افزایش دما شده است در مقایسه با تغییر دمای ۱۰/۴ درجه سانتیگراد که منجر به تولید پتانسیل عمل و در نتیجه تحریک عصبی نشده است.

نتایج ما نشان داد که طول زمانی پالس تابشی اگر از حد آستانه تحریک بافت بیشتر باشد، تولید پتانسیل عمل و در نتیجه فرآیند تحریک عصبی هرگز اتفاق نخواهد افتاد. اندازه طول پالس نیز پارامتری است که کاملاً به ویژگی‌های بافت وابسته است. در آزمایش‌های تجربی از پالس‌هایی در حدود ۱ میلی‌ثانیه و کمتر برای تحریک اعصاب شنوایی موش [۲۰] یا خوک [۲۱] استفاده شده است و نتیجه موفقیت‌آمیز بوده است در حالی که پتانسیل عمل با پالس‌هایی در حدود ۲۰ میلی‌ثانیه نیز اتفاق می‌افتد [۲۲]. به‌صورت خلاصه لازم به ذکر است که اگرچه عامل دمایی مهم‌ترین عنصر در تحریک عصبی فروسرخ است اما، چگونگی ایجاد این تغییر دما و همچنین سرعت اعمال آن به بافت مورد نظر برای ثبت پاسخ‌های عصبی نقش مؤثری دارند که این پارامترها برای گونه‌های مختلف حیوانی متغیر و لازم به محاسبه است.

References:

- [1] Nardone R, Höller Y, Tezzon F, Christova M, Schwenker K, Golaszewski S, Trinka E, Brigo F. Neurostimulation in Alzheimer's disease: from basic research to clinical applications. *Neurological Sciences*. 2015; 36(5):689-700.
- [2] Marin C, Fernández E. Biocompatibility of intracortical microelectrodes: current status and future prospects. *Frontiers in neuroengineering*. 2010; 3: 8.
- [3] Cogan SF. Neural stimulation and recording electrodes. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*. 2008; 10: 275-309.
- [4] Alemzadeh-Ansari MJ, Ansari MA, Zakeri M, Haghighi M. Influence of radiant exposure and repetition rate in infrared neural stimulation with near-infrared lasers. *Lasers in medical science*. 2019; 34(8): 1555-66.
- [5] Cayce JM, Friedman RM, Chen G, Jansen ED, Mahadevan-Jansen A, Roe AW. Infrared neural stimulation of primary visual cortex in non-human primates. *Neuroimage*. 2014; 84: 181-90.
- [6] Ansari MA, Tuchin VV. Infrared neurostimulation of earthworm: from modeling to experiment. *Optical Engineering*. 2020; 59(6):061627.
- [7] Niemz MH. *Laser-tissue interactions*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
- [8] Saubermann AJ, Scheid VL. Elemental composition and water content of neuron and glial cells in the central nervous system of the North American medicinal leech (*Macrobdella decora*). *Journal of neurochemistry*. 1985; 44(3): 825-34.
- [9] Liu Q, Frerck MJ, Holman HA, Jorgensen EM, Rabbitt RD. Exciting cell membranes with a blustering heat shock. *Biophysical journal*. 2014; 106(8): 1570-7.
- [10] Shapiro MG, Homma K, Villarreal S, Richter CP, Bezanilla F. Infrared light excites cells by changing their electrical capacitance. *Nature communications*. 2012; 3(1): 1-1.
- [11] Fribance S, Wang J, Roppolo JR, de Groat WC, Tai C. Axonal model for temperature stimulation. *Journal of computational neuroscience*. 2016; 41(2):185-92.
- [12] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Ion channels and the electrical properties of membranes. In *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition 2002. Garland Science.
- [13] Shad KF, Salman S, Afridi S, Tariq M, Asghar S. Introductory Chapter: Ion Channels. In *Ion Channels in Health and Sickness* 2018 Oct 10. IntechOpen.
- [14] Hines ML, Carnevale NT. The NEURON simulation environment. *Neural computation*. 1997; 9(6): 1179-209.
- [15] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*. 1952; 117(4): 500.
- [16] Moore JW, Joyner RW, Brill MH, Waxman SD, Najar-Joa M. Simulations of conduction in uniform myelinated fibers. Relative sensitivity to changes in nodal and internodal parameters. *Biophysical journal*. 1978; 21(2): 147-60.
- [17] Chernov M, Roe AW. Infrared neural stimulation: a new stimulation tool for central nervous system applications. *Neurophotonics*. 2014; 1(1): 011011.
- [18] Wells J, Kao C, Konrad P, Milner T, Kim J, Mahadevan-Jansen A, Jansen ED. Biophysical mechanisms of transient optical stimulation of peripheral nerve. *Biophysical journal*. 2007; 93(7): 2567-80.
- [19] Brown WG, Needham K, Begeng JM, Thompson AC, Nayagam BA, Kameneva T, Stoddart PR. Thermal damage threshold of neurons during infrared stimulation. *Biomedical Optics Express*. 2020; 11(4): 2224-34.
- [20] Tan X, Jahan I, Xu Y, Stock S, Kwan CC, Soriano C, Xiao X, García-Añoveros J, Fritzsche B, Richter CP. Auditory neural activity in congenitally deaf mice induced by infrared neural stimulation. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 1-4.
- [21] Rozman J, Ribarič S. A setup for selective infrared stimulation of an isolated porcine vagus nerve. *Sensors and Actuators A: Physical*. 2019; 292: 97-104.
- [22] Liljemalm R, Nyberg T, von Holst H. Heating during infrared neural stimulation. *Lasers in surgery and medicine*. 2013; 45(7): 469-81.