

تحریک‌پذیری پایانه‌های آکسونی در تحریک خارج سلولی: بررسی تأثیر مشخصات

هندسی پایانه‌ها

مرضیه باقری*

دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی پزشکی،
دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

امین مهنام

استادیار مهندسی پزشکی، دانشگاه اصفهان، اصفهان،
ایران

زبیا رجایی

استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،
اصفهان، ایران

*نشانی تماس: گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه
اصفهان، اصفهان، ایران.

رایانامه: m.bagheri6868@yahoo.com

هدف: تحریک الکتریکی سیستم اعصاب مرکزی، اجزای نورونی مختلفی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. فعال‌شدن هر یک از این اجزا می‌تواند به پاسخ متفاوت سیستم عصبی منجر شود. مطالعات گذشته حاکی از آن است که در تحریک کاتدی، آکسون‌های عبوری و در تحریک آندی، بخش اولیه آکسون سلول‌های محلی، تحریک‌پذیرتر از سایر اجزای نورونی اطراف الکترود هستند. در این مطالعات به پایانه‌های آکسونی چندان توجه نشده است، اما نتایج بعضی مطالعات تجربی، شواهدی دال بر تحریک‌پذیری زیاد پایانه‌ها ارائه می‌دهند. در این تحقیق با استفاده از یک مدل محاسباتی، تحریک‌پذیری پایانه آکسونی بررسی شد. **روش:** به این منظور، اثر ویژگی‌های مختلف هندسی پایانه آکسونی، نظیر پایان یافتن فیبر در محل پایانه، شاخه‌بندی پایانه، وجود زاینده‌های سیناپسی مخروطی‌شکل و برجستگی در محل شاخه‌شدن آکسون بر تحریک‌پذیری آن (در مقایسه با سایر بخش‌های آکسون) بررسی شد و حساسیت آستانه تحریک به این ویژگی‌ها به دست آمد. **یافته‌ها:** نتایج این شبیه‌سازی‌ها نشان داد که انتهای فیبر عصبی تحریک‌پذیرتر از بخش‌های میانی آن است. برآمدگی‌های پایانه آکسون نیز باعث افزایش تحریک‌پذیری می‌شود و آستانه تحریک کاتدی را تا ۳۴ درصد و آستانه تحریک آندی را تا ۷/۵ درصد کاهش می‌دهد. از سوی دیگر، آکسون‌ها در بخش پایانی خود شاخه‌بندی شده و با توجه به نتایج شبیه‌سازی، عامل دیگر افزایش تحریک‌پذیری پایانه‌ها می‌شوند و بدین وسیله می‌توانند از آستانه تحریک کاتدی تا ۲۸ درصد و از آستانه تحریک آندی تا ۷۸ درصد بکاهند. **نتیجه‌گیری:** نتایج این تحقیق نشان داد که ویژگی‌های هندسی پایانه‌های آکسونی به افزایش تحریک‌پذیری این بخش می‌انجامد و آن را یکی از مهم‌ترین اهداف تحریک الکتریکی می‌سازد. فعال‌شدن پایانه‌های آکسونی با توجه به اثر مهارتی یا تحریکی آنها بر نورون‌های محلی می‌تواند آثار متفاوتی بر سیستم عصبی داشته باشد. **کلیدواژه‌ها:** الگوی جریان آستانه، پایانه آکسونی، تحریک آندی، تحریک کاتدی، مشخصات هندسی پایانه آکسون.

Extracellular Excitability of the Axon Terminals: The Effects of their Morphological Characteristics

Introduction: In electrical stimulation of the central nervous system, different neural elements are present around the electrode and affected by the stimulation. The activation of each type of these neural elements may result in different overall neural responses. Previous studies have suggested that the passing axons and the initial segments of the local cells are the most excitable neural elements in cathodic and anodic stimulation, respectively. However, there are experimental evidences suggesting that the local fibers are generally excited indirectly by activation of the axon terminals of the presynaptic cells. The axon terminal has been usually neglected in the analysis of extracellular excitability. **Methods:** In this study, a detailed computational model of the axon terminal was used to study the extracellular excitability of the axon terminal. To this end, the effect of different geometrical characteristics of the axon terminals including their arborizations, conical synaptic buttons, and the swellings in the branching points on their excitability were studied in comparison to a passing fiber, where the electrode was far from the terminal. **Results:** Our findings showed that branching of the axon terminal increases the excitability of the axon terminal up to 28% and 78% for cathodic and anodic stimulation, respectively. In addition, the terminal arborizations which form the synaptic buttons as well as the swellings at the branching points could increase the excitability up to 7.5% and 34% for anodic and cathodic stimulation, respectively. **Conclusion:** The present results suggest that geometric properties of the axon terminals increase the excitability of this segment, turning it to an important target in electrical stimulation. The activation of axon terminals may lead to different responses due to their inhibitory or excitatory effects on the local neurons.

Keyword: Anodic stimulation, Axon terminal, Cathodic stimulation, Geometric properties of axon terminal, Current threshold pattern.

Marzieh Bagheri*

MSc, Biomedical Engineering,
University of Isfahan

Amin Mahnam

Assistant Professor of Biomedical
Engineering, University of Isfahan

Ziba Rajaei

Assistant Professor of Physiology,
Isfahan University of Medical
Sciences

Corresponding Author:

Email: m.bagheri6868@yahoo.com

اما هیچ یک از مطالعات گذشته به امکان تحریک شدن پایانه‌های آکسونی توجه و آن را بررسی نکرده‌اند. با وجود این، مطالعات تجربی متعدد شواهدی مبنی بر تحریک‌پذیری زیاد پایانه آکسونی در مقایسه با سایر اجزای عصبی ارائه می‌کنند. برای نمونه، گوستاوسون و همکاران در حین اعمال تحریک خارج سلولی بررسی کردند که آیا نورون‌ها به صورت مستقیم فعال می‌شوند یا غیرمستقیم و به وسیله ورودی‌های سیناپسی. نتایج مطالعات آنها نشان می‌دهد که وقتی الکتروود تحریک خارج سلولی در نزدیکی قسمت اولیه آکسون قرار می‌گیرد، آستانه‌های فعال‌سازی مستقیم از آستانه‌های فعال‌سازی وراسیناپسی کمتر می‌شود و با قرارگیری الکتروود در نزدیکی بدنه سلولی، آستانه هر دو نوع فعال‌سازی در یک طیف قرار می‌گیرد و با جابه‌جایی الکتروود به سمت دندریت‌ها، آستانه‌های فعال‌سازی مستقیم بیشتر از آستانه‌های فعال‌سازی وراسیناپسی می‌شود (۵). همچنین، بالدیسرا و همکاران تحریک‌پذیری اجزای پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی را در هسته‌های قرمز مطالعه کردند و نشان دادند که فعال‌سازی غیرمستقیم این دسته از نورون‌ها نسبت به فعال‌سازی مستقیم آنها در آستانه‌های بسیار پایین‌تری رخ می‌دهد (۶). جانکووسکا و همکاران از مطالعه سلول‌های هرمی‌گربه و مقایسه دوره واکنش فعال‌سازی مستقیم و غیرمستقیم قسمت‌های مختلف این نوع سلول‌ها نتیجه گرفتند که آستانه تحریک‌پذیری در بخش‌هایی با اتصالات سیناپسی پایین‌تر از سایر اجزا است (۷). از سوی دیگر، جوناس و انجل با بررسی میزان تأثیر کانال‌های سدیمی انتهایی فیبرهای هیپوکمپ بر تقویت پتانسیل عمل پیش‌سیناپسی دریافتند که تعداد کانال‌های سدیمی در پایانه‌های این فیبرها خیلی زیاد است و لذا استدلال کردند که پایانه‌های آکسونی تحریک‌پذیرتر از بخش‌های دیگر سلول هستند (۸).

با توجه به شواهد ارائه شده در مطالعات فوق، بررسی دقیق‌تر تحریک‌پذیری پایانه‌های آکسونی در مقایسه با سایر اجزای نورونی دارای اهمیت است. به این منظور می‌بایست مشخصاتی که پایانه‌های آکسونی را از سایر نقاط آکسون متمایز می‌سازد تعیین و تأثیر آن را بر تحریک‌پذیری پایانه‌های آکسونی مطالعه شود. به کمک نتایج مطالعات آناتومی و فیزیولوژی می‌توان مشخصات پایانه‌های آکسونی را به دو دسته ساختاری و هندسی

بیش از یک قرن است که به طور گسترده از تحریک‌الکتریکی اجزای عصبی به عنوان ابزار برای مطالعه فیزیولوژی مغز استفاده می‌شود. همچنین تحریک الکتریکی به عنوان وسیله‌ای برای تحقق انواع واسطه‌های مغز-ماشین و پروتوهای عصبی به کار می‌رود که پیشرفت این حوزه در سال‌های اخیر قابل توجه بوده است. علی‌رغم کاربرد کلینیکی و تحقیقاتی گسترده تحریک‌الکتریکی سیستم اعصاب مرکزی، مکانیزم دقیق اثر تحریک‌الکتریکی هم‌چنان مبهم است. وقتی الکتروود تحریک در میان یک بافت تحریک‌پذیر قرار می‌گیرد، در اطراف آن اجزای نورونی مختلف از جمله شاخه‌های دندریتی، اجسام سلولی، آکسون‌های سلول‌های محلی، فیبرهای گذرنده و پایانه‌های آکسونی (که به سلول‌های محلی سیناپس می‌دهند) وجود دارند که تحت تأثیر تحریک الکتریکی قرار می‌گیرند. طبعاً ایجاد پتانسیل عمل در هر کدام از این اجزای نورونی، پاسخ‌های متفاوت کل بافت عصبی را در پی خواهد داشت. برای درک مکانیزم اثر تحریک الکتریکی، باید مشخص شود که کدام یک از اجزای عصبی بیشتر تحت تأثیر تحریک‌الکتریکی قرار می‌گیرند و تأثیر غالب تحریک الکتریکی را شکل می‌دهند.

تاکنون برای بررسی تحریک‌پذیری اجزای عصبی مختلف مطالعات گوناگونی شده و به دنبال آن، به منظور تحریک انتخابی اجزای عصبی خاص روش‌هایی ارائه شده است. برای مثال، نوواک و بولیر (۱) و تهوونیک و همکاران (۲) در مطالعات خود نشان دادند که آکسون تحریک‌پذیرتر از سایر اجزای نورون است. مطالعه هیبر و همکاران نشان داد که چگالی کانال‌های سدیمی در آکسون تقریباً چهار برابر بدنه سلولی است. همچنین، با اعمال تحریک داخل سلولی به بدنه سلولی و ثبت هم‌زمان پتانسیل عمل آکسون، بخش اولیه آکسون، دندریت‌ها و بدنه سلولی متوجه شدند دوره واکنش پتانسیل عمل ثبت شده از قسمت اولیه آکسون کمتر از سایر اجزای نورونی است و نتیجه گرفتند پتانسیل عمل از قسمتی نزدیک به ابتدای آکسون‌ها آغاز می‌شود (۳). رتی و ونگر به کمک شبیه‌سازی‌های کامپیوتری به این نتیجه رسیدند که آکسون تحریک‌پذیرتر است، اما محل شروع پتانسیل عمل در اجزای نزدیک‌تر به الکتروود است، حتی اگر این اجزا دندریت‌ها باشند (۴).

جدول ۱- پارامترهای هندسی مدل آکسون پستانداران

نام هر جزء	طول هر جزء بر حسب میکرومتر	قطر هر جزء بر حسب میکرومتر
فیبر	۲۸۰۷۱/۶	۱۴
گره رانویه	۱	۴/۷۳
بخش متصل به میلین	۳	۴/۷۳
بخش اصلی پیرامون گره	۵۶/۱۱	۱۰/۴۳
قسمت‌های بین‌گره‌ای	۱۲۸۴/۳۶	۱۰/۴۳

میلین) امکان‌پذیر می‌سازد. هدف از کاربرد این ساختار، دستیابی به مدلی بوده که بتواند بهتر از سایر مدل‌ها، مشخصات فیبرهای عصبی انسان را شبیه‌سازی کند. به علاوه، اغلب مدل‌های تهیه شده بر مبنای اصول مورفولوژی به دست آمده از آزمایش‌ها نبوده‌اند ولی مدل دقیق آکسون پستانداران این اصول را به خوبی رعایت کرده است. این مدل، مدلی است از آکسون میلین‌دار نوروئید حرکتی پستانداران که از اتصال گره‌های رانویه تشکیل شده که بین هر دو گره مجاور، ۱۰ قسمت وجود دارد که عبارت‌اند از: بخش متصل به میلین^۱، بخش اصلی پیرامون گره^۲ و قسمت‌های بین‌گره‌ای^۳. طول و قطر هر قسمت از آکسون وابسته به قطر فیبر است که می‌تواند مقداری بین ۵/۷ تا ۱۶ میکرومتر را اتخاذ کند. در این مطالعه، ۲۰ گره رانویه و اجزای بین آنها که قطر و طول هر جزء مطابق جدول ۱ انتخاب شده شبیه‌سازی شده است (۹).

برای نمایش رفتار الکتریکی آکسون، دینامیک‌های غشای خطی و غیرخطی به کار رفته است. مدل الکتریکی گره‌ها شامل ترکیبی از جریان سدیمی غیرخطی، جریان سدیمی دایمی، جریان پتاسیمی آهسته و جریان نشتی خطی به همراه ظرفیت غشاست. مبنای تنظیم دینامیک کانال‌های یونی موجود در گره نتایج آزمایشگاهی است (۹).

در این شبیه‌سازی‌ها، الگوی تغییرات آستانه تحریک آندی و کاتدی با تغییر موقعیت طولی الکترون نسبت به فیبر، تأثیر تغییر قطر موضعی فیبر، پایانه مخروطی شکل، چند شاخه شدن پایانه آکسونی، قطر گره موجود در محل شاخه شدن پایانه در (۱۰) تأثیر شاخه شدن پایانه‌ها و تغییر قطر محل شاخه شدن بر انتشار جریان داخل سلولی (که تأثیر آن بر تحریک خارج سلولی نیز

تفکیک کرد. از میان مشخصات ساختاری نیز می‌توان به عدم پوشش میلین، چگالی بالای کانال‌های سدیمی و وجود انتقال‌دهنده‌ها اشاره نمود. انجیل و جوناس تأثیر چگالی بالای کانال‌های سدیمی را بر تحریک‌پذیری پایانه‌های آکسونی بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که این مشخصه به تبدیل شدن این اجزای پیش‌سیناپسی به پایگاه‌های تقویت پتانسیل عمل منجر شده است (۸). با وجود این، هنوز تأثیر عدم پوشش میلین و حضور انتقال‌دهنده‌ها بر تحریک‌پذیری پایانه‌های آکسونی مطالعه نشده است. همچنین، مشخصات هندسی پایانه‌های آکسونی از سایر بخش‌های آکسون متمایز است. از جمله این ویژگی‌ها در انتها بودن پایانه‌ها (طبعاً پایانه آکسونی در انتهای یک فیبر معمولاً طولانی قرار دارد که این محل قرارگیری خود یک ویژگی هندسی است که بر تحریک‌پذیری اثر دارد)، افزایش موضعی قطر در طول پایانه‌های آکسونی در محل سیناپس‌ها و شکل‌گیری زائده‌های دکمه‌ای، ختم شدن انتهای پایانه آکسونی به یک زائده سیناپسی مخروطی شکل به نام دکمه، شاخه‌بندی پایانه آکسونی و وجود برجستگی در محل شاخه‌هاست. تاکنون در مورد تأثیر ویژگی‌های هندسی پایانه‌های آکسونی بر تحریک‌پذیری آنها به هنگام اعمال تحریک خارج سلولی مطالعه‌ای نشده است، بنابراین، در این مطالعه، چگونگی تأثیر ویژگی‌های هندسی پایانه بر تحریک‌پذیری آن نسبت به آکسون بررسی شد.

روش

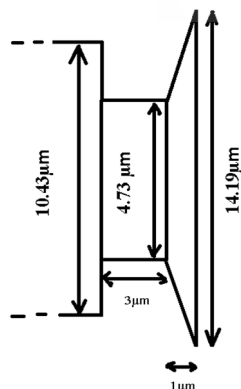
در این مطالعه با استفاده از شبیه‌سازی‌های کامپیوتری، تأثیر ویژگی‌های هندسی پایانه آکسونی بر تحریک‌پذیری آن بررسی شد. بدین منظور مدل دقیق آکسون پستانداران (MRG) که مک‌این. تایر و همکاران (۹) آن را ارائه کرده‌اند به کار رفت. این مدل آکسون، ساختار کابلی دولایه دارد که شارژ جریان را در فضای آکسونی و پیش‌آکسونی (فضای بین آکسون و غلاف

1. Segment (Mysa)
2. Paranode main segment (Flut)
3. Internode segment (Stin) stionnaire

تحریک منجر به فعال‌سازی فیبر و ایجاد پتانسیل عمل در آن شده است. پله‌های افزایش جریان برای به دست آوردن آستانه یک میکروآمپر بود. این آزمایش برای تحریک کاتدی و آندی انجام شد. برای بررسی تأثیر فاصله عمودی الکتروود از فیبر، به ازای فواصل عمودی ۲۰۰، ۷۰۰، ۱۲۰۰، ۱۷۰۰ و ۲۲۰۰ میکرومتر الگوهای آستانه جریان کاتدی و آندی نسبت به موقعیت طولی الکتروود نسبت به فیبر به دست آمد.

انتهای پایانه آکسونی معمولاً به یک زائده سیناپسی مخروطی شکل که آن را دکمه می‌خوانند ختم می‌شود. در این بخش از شبیه‌سازی‌ها، برای بررسی تأثیر مخروطی شکل بودن پایانه آکسونی بر تحریک‌پذیری آن، فیبر میلیون‌دار با ۲۰ گره رانویه شبیه‌سازی و گره آخر به شکل مخروطی با شعاع ابتدایی برابر و شعاع انتهایی سه برابر شعاع گره رانویه در آمد (شکل ۱). الکتروود تحریک در فاصله عمودی ثابت ۷۰۰ میکرومتر نسبت به فیبر قرار داده و از نقطه‌ای خارج از ابتدای فیبر (به اندازه شش فاصله گره‌ای خارج از ابتدای فیبر) تا نقطه‌ای فراتر از انتهای آن (به اندازه شش فاصله گره‌ای خارج از انتهای فیبر) با گام‌های ۱/۴ میلی‌متر جابه‌جا شد و در هر موقعیت، آستانه تحریک کاتدی و آندی به دست آمد.

در طول پایانه‌های آکسونی در محل سیناپس‌ها قطر فیبر افزایش یافت تا زائده‌های دکمه‌ای را شکل دهد. برای بررسی اثر این مشخصه، حساسیت آستانه به افزایش قطر موضعی فیبر بررسی و تأثیر تغییر قطر گره میانی و پایانی فیبر بر تحریک‌پذیری آکسون جداگانه مطالعه شد. بدین منظور، فیبری با ۲۰ گره رانویه شبیه‌سازی و ابتدا گره میانی (دهمین گره که در فاصله ۱۴/۳ میلی‌متری نسبت به ابتدای فیبر قرار دارد) به



شکل ۱- نمایی از زائده‌های سیناپسی مخروطی شکل مورد استفاده در شبیه‌سازی‌ها

اهمیت دارد) و نیز تأثیر طول شاخه‌ها بر تحریک‌پذیری فیبر بررسی شده است. برای انجام این مطالعات، آستانه جریان برای فعال‌شدن فیبر در حالت‌های مختلف به دست آمد و اثر پارامترهای فوق بر آن بررسی شد. فعال‌شدن فیبر به صورت ایجاد پتانسیل عمل در فیبر و انتشار آن در طول فیبر تعریف شد. بروز پتانسیل عمل در فیبر نیز به صورت افزایش ولتاژ فیبر به مقداری بیش از صفر مد نظر قرار گرفت. برای تحقق شرط انتشار، همواره وجود پتانسیل عمل در قسمتی از فیبر که از الکتروود تحریک دور باشد بررسی شد. در همه شبیه‌سازی‌ها، جریان تحریک تک‌پالس با عرض ۱۰۰ میکروثانیه به کار رفت. محیط خارج سلولی به عنوان هادی حجمی همگن و نامحدودی لحاظ شد که مقاومت فیبر در آن در جهات طولی و عرضی به ترتیب ۲۰۰ و ۱۲۵۰ اهم تعیین شده است.

این مدل در نرم‌افزار NEROUN ویرایش ۷/۱ (۱۱) و برمبنای روش انتگرال‌گیری با قدم‌های زمانی متغیر با زمان و با تلورانس مطلق ۰/۰۵ و در دمای ۳۶ درجه سلسیوس شبیه‌سازی شده است (۹). اثر میدان خارج سلولی بر مدل فیبر با استفاده از مکانیزم خارج سلولی در NEURON اعمال شد. همان‌طور که گفته شد، یکی از ویژگی‌های پایانه آکسونی، در انتها قرار داشتن آن است. برای بررسی دقیق‌تر نحوه اثرگذاری این مشخصه بر تحریک‌پذیری پایانه‌ها، فیبری شامل ۲۰ گره رانویه و ۱۹ جزء بین‌گره‌ای شبیه‌سازی شد. فاصله بین هر گره تا گره مجاور ۱/۴۰۳ میلی‌متر و طول کل فیبر ۲۸۰۷۱/۶ میکرومتر است. ابتدا و انتهای فیبر شکلی واحد دارد و لذا فیبر متقارن است. الکتروود تحریک نسبت به فیبر در فاصله عمودی ثابتی قرار داده شد و از مرکز فیبر، یعنی مقابل دهمین گره (فاصله ۱۴/۰۳ میلی‌متری دورتر از انتهای فیبر) به سمت انتهای فیبر و حتا خارج از انتهای آن (تا شش فاصله بین‌گره‌ای دورتر از انتهای فیبر) جابه‌جا شد. با قرارگیری الکتروود تحریک در مقابل هر گره رانویه موجود در این مسیر، آستانه تحریک‌پذیری فیبر به دست آمد. بدین جهت، الکتروود تحریک، تک‌پالس جریانی تک‌فازی با عرض ۱۰۰ میکروثانیه به فیبر اعمال و به منظور در نظر گرفتن انتشار پتانسیل عمل، پتانسیل فیبر از انتهای دیگر فیبر پنج میکروثانیه قبل و ۱۵ میکروثانیه بعد از اعمال تحریک ثبت شد. پتانسیل ثبت شده بزرگ‌تر از صفر بدین معنا بود که پالس

تحریک در فاصله عمودی ثابت ۷۰۰ میکرومتر نسبت به فیبر قرار داده و از نقطه‌ای خارج از ابتدای فیبر (به اندازه شش فاصله گره‌ای خارج از ابتدای فیبر) تا نقطه‌ای فراتر از انتهای آن (به اندازه شش فاصله گره‌ای خارج از ابتدای فیبر) با گام‌های ۱/۴ میلی‌متر جابه‌جا شد و در هر موقعیت، آستانه تحریک کاتدی و آندی به دست آمد.

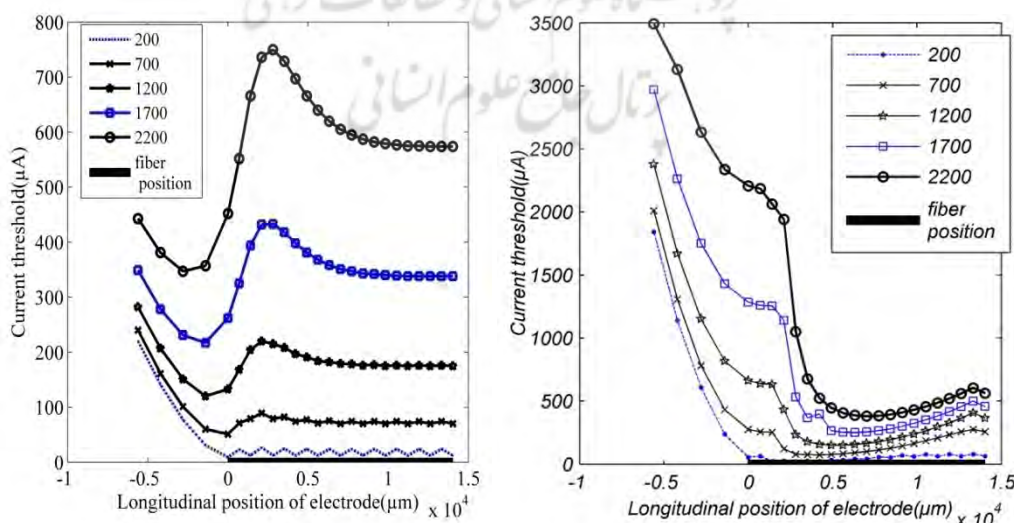
در بخش دیگری از شبیه‌سازی‌ها، تأثیر تغییرات قطر محل شاخه‌شدن بر الگوی تحریک کاتدی و آندی بررسی شد. بدین منظور، فیبری با ۲۰ گره رانویه شبیه‌سازی و دو شاخه با قطری معادل قطر شاخه مادر و طولی به اندازه یک فاصله بین‌گره‌ای به انتهای نوزدهمین گره متصل شد. الکتروود در مقابل گره موجود در محل شاخه‌شدن فیبر دو شاخه و در فاصله عمودی ۷۰۰ میکرومتر نسبت به آن قرار داده و قطر آن گره از یک تا دو برابر قطر گره‌های رانویه تغییر یافت و هر بار آستانه تحریک فیبر محاسبه شد.

یافته‌ها

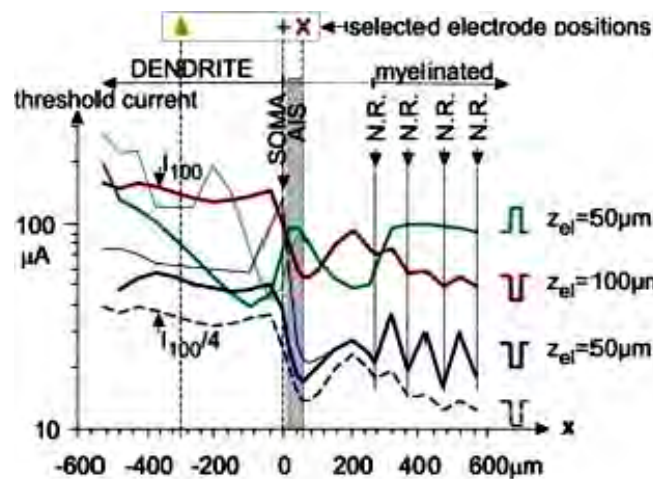
الگوی تغییرات آستانه، بر حسب موقعیت طولی الکتروود نسبت به فیبر، به ازای تحریک آندی در سمت راست شکل ۲ و به ازای تحریک کاتدی در سمت چپ این شکل نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، در تحریک آندی با نزدیک شدن فیبر به انتهای آکسون، آستانه تحریک کاهش می‌یابد و روبروی یکی از گره‌های انتهایی به کمترین مقدار خود

شکل استوانه‌ای با قطری دو برابر قطر گره رانویه در آمد و الکتروود تحریک در فاصله عمودی ۷۰۰ میکرومتری از فیبر و مقابل گره میانی قرار داده شد و جریان آستانه تحریک کاتدی و آندی به دست آمد. سپس، قطر گره میانی به مقدار اول (معادل با قطر گره‌های رانویه) برگردانده و گره پایانی به شکل استوانه‌ای با قطری دو برابر قطر گره‌های رانویه تغییر شکل یافت و الکتروود تحریک در فاصله عمودی ۷۰۰ میکرومتری از فیبر و مقابل گره پایانی تعبیه و جریان آستانه تحریک کاتدی و آندی محاسبه شد. در هر دو آزمایش، الکتروود ثبت در اولین گره رانویه قرار گرفت.

از دیگر ویژگی‌های پایانه‌های آکسونی، شاخه شدن آکسون در محل پایانه است که به نظر می‌رسد بر تحریک‌پذیری پایانه آکسونی تأثیرگذار باشد. برای بررسی تأثیر این مشخصه بر تحریک‌پذیری، فیبری با ۲۰ گره رانویه شبیه‌سازی و ۱۲ شاخه به طول یک فاصله بین‌گره‌ای، یعنی ۱/۴ میلی‌متر، به نقطه انتهایی گره ۱۹ متصل شد. قطر شاخه‌های دختر برابر قطر شاخه مادر در نظر گرفته شد. الکتروود تحریک در فاصله عمودی ۷۰۰ میکرومتر نسبت به فیبر و در مقابل گره نوزدهم قرار داده و ثبت از اولین گره رانویه انجام شد. جریان آستانه تحریک فیبر، با اعمال جداگانه تحریک تک‌فاز کاتدی و آندی به دست آمد. سپس، برای مشخص شدن تأثیر شاخه‌شدن پایانه آکسونی بر الگوی جریان آستانه، بر حسب موقعیت طولی الکتروود، تعداد شاخه‌ها به دو شاخه کاهش یافت و الکتروود



شکل ۲- الگوی تغییرات آستانه بر حسب موقعیت طولی الکتروود نسبت به فیبر (شکل سمت راست و شکل سمت چپ به تحریک کاتدی مربوط است. موقعیت فیبر از ابتدا تا وسط آن روی محور افقی مشخص شده است).



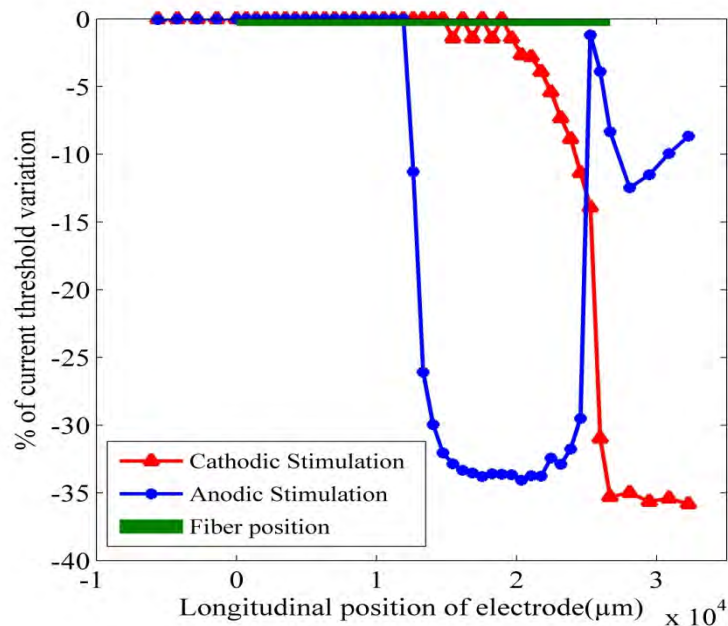
شکل ۳- جریان آستانه به عنوان تابعی از موقعیت الکترود در طول نورون به ازای تحریک آندی (نمودار سبز) و کاتدی (نمودارهای قرمز و آبی) (۴).

مشهودتری دنداندار است که علت آن متفاوت بودن ظرفیت خازنی این دو ناحیه است. الگوهای آستانه تحریک آندی رتی نشان می‌دهد که این تفاوت بر نواحی گره و فضای بین‌گره‌ای آستانه‌های تحریک آندی چندان تأثیر نمی‌گذارد و آستانه‌های تحریک آندی بعد از عبور از ابتدای فیبر، در طول یک فیبر میلین‌دار تقریباً ثابت است. این نتایج مشابه الگوهای تحریک آندی به دست آمده در سمت راست شکل ۲ است (۴).

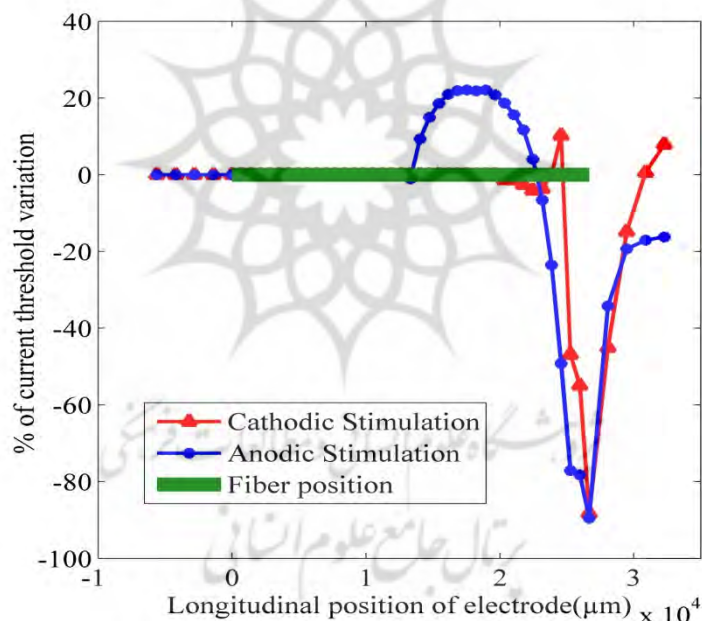
برای بررسی تأثیر وجود زائده‌های مخروطی شکل در پایانه‌های آکسونی بر تحریک‌پذیری آکسون، الگوی تغییرات جریان آستانه بر حسب موقعیت طولی الکترود نسبت به فیبر به دست آمد. نتایج نشان داد که در نزدیکی زائده مخروطی شکل، آستانه‌های تحریک آندی کمتر از آستانه‌های تحریک کاتدی می‌شود. شکل ۴، میزان تغییرات نسبی آستانه‌های فیبری با پایانه مخروطی شکل را نسبت به آستانه‌های فیبر یک‌نواخت، به ازای تحریک‌های کاتدی و آندی نشان می‌دهد. آستانه‌های تحریک برای نیمه‌ای از فیبر که به انتهای مخروطی منتهی می‌شود، تغییر می‌کند. در تحریک کاتدی، تغییر آستانه فقط در نزدیکی پایانه مخروطی ملموس است، اما در تحریک آندی، به محض گذر الکترود از گره میانی، ابتدا آستانه‌ها ۳۳ درصد کم شده و تا سه گره مانده به گره پایانی ثابت می‌ماند، ولی با نزدیک شدن به گره پایانی، تغییرات آستانه کاهش می‌یابد. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، این ویژگی پایانه‌های آکسونی بیشتر بر آستانه‌های آندی تأثیر

می‌رسد. با دور شدن الکترود از فیبر در راستای طولی، آستانه به صورت چندجمله‌ای افزایش می‌یابد. برای مثال، به ازای فاصله الکترود-فیبر برابر ۲۰۰ میکرومتر، حداقل آستانه روبه روی گره چهارم به وجود آمد که ۴۸ درصد کمتر از آستانه برای الکترودی در وسط فیبر بود. هنگام اعمال تحریک کاتدی به فیبر، وقتی الکترود از میانه فیبر به سمت انتهای آن می‌رود ابتدا آستانه ثابت است، ولی با نزدیک شدن به پایانه، آستانه افزایش یافته و به محض عبور الکترود از انتهای فیبر، به کمترین مقدار خود می‌رسد و باز هم با دور شدن الکترود از فیبر در راستای طولی، آستانه به صورت چندجمله‌ای افزایش می‌یابد. برای مثال، به ازای فاصله الکترود-فیبر ۲۰۰ میکرومتر، حداقل آستانه روبه روی گره آخر به وجود آمد که ۲۵ درصد کمتر از آستانه برای الکترودی در وسط فیبر بود.

برای ارزیابی اعتبار مدل پیاده‌سازی شده می‌توان نتایج فوق را با نتایج رتی (۲۰۱۰) مقایسه کرد. او برای تعیین تحریک‌پذیری نورونی شامل دندریت‌ها، بدنه سلولی، بخش اولیه آکسون و آکسون میلین‌دار به همراه گره‌های رانویه آن، الگوی آستانه تحریک‌پذیری نورون را بر حسب موقعیت طولی الکترود تحریک نسبت به فیبر به دست آورد (شکل ۳). همان‌طور که در این شکل ملاحظه می‌شود، وقتی الکترود تحریک از مقابل آکسون میلین‌دار عبور می‌کند الگوی آستانه تحریک کاتدی مشابه نتایج به دست آمده در سمت چپ شکل ۲ است و به ازای فاصله عمودی کوچک الکترود فیبر، نمودار در عبور از گره‌ها و فضای بین‌گره‌ای به طور



شکل ۴- اختلاف آستانه‌های فیبری با پایانه مخروطی شکل نسبت به فیبر یک‌نواخت با قطر ثابت در طول آن به ازای هر دو نوع تحریک کاتدی و آندی (این اختلاف نسبت به آستانه‌های مربوط به فیبر یک‌نواخت نرمالیزه و موقعیت فیبر از ابتدا تا وسط آن روی محور افقی مشخص شده است).



شکل ۵- تغییرات نسبی آستانه‌های فیبر دوشاخه نسبت به فیبر تک‌شاخه به ازای هر دو نوع تحریک کاتدی و آندی

کاهش یافته ولی آستانه آندی فقط سه درصد کم شده است. بر اثر دو برابر شدن قطر گره پایانی، آستانه‌های مربوط به تحریک آندی ۷/۵ درصد کاهش یافته و آستانه‌های تحریک کاتدی ۳۴ درصد نزول کرده است. دلیل کم بودن تغییرات آستانه‌های تحریک آندی بر اثر افزایش قطر، شکل تابع فعال‌ساز است که باعث می‌شود تحریک بر برجستگی موضعی اثر نگذارد بلکه فاصله‌ای دورتر از آن را دیپلاریزه کند.

می‌گذارد.

در طول پایانه‌های آکسونی در محل سیناپس‌ها، قطر فیبر افزایش می‌یابد تا زائده‌های دکمه‌ای را شکل دهد. برای بررسی اثر این مشخصه، حساسیت آستانه به افزایش قطر موضعی در فیبر بررسی و تأثیر تغییر قطر گره میانی و پایانی فیبر بر تحریک‌پذیری آکسون به طور جداگانه مطالعه شد. نتایج نشان داد که آستانه کاتدی به ازای دو برابر شدن قطر گره میانی، ۲۷ درصد

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، برای بررسی اهمیت پایانه‌های آکسونی در تحریک خارج سلولی، با کاربرد مدل‌هایی از آکسون و پایانه‌آکسونی، اثر مشخصات هندسی پایانه‌های آکسونی بر تحریک‌پذیری آن بررسی شد. نتایج مطالعات گذشته (۱۲) نشان داده است که مشخصاتی نظیر خمیدگی آکسون‌ها، شاخه‌شدن و تغییرات قطر شدید در طول آنها در تعیین مکان آغاز پتانسیل عمل و آستانه‌های تحریک‌پذیری نقش غالب دارد. لذا انتظار می‌رفت که مشخصات هندسی پایانه‌های آکسونی نیز در تحریک‌پذیری آنها نقش بسزایی داشته باشد.

نتایج شبیه‌سازی‌ها حاکی از آن بود که به هنگام وارد آوردن تحریک آندی به فیبر، قسمت‌های نزدیک به پایانه تحریک‌پذیرترند؛ به عبارت دیگر، در هنگام اعمال تحریک آندی به مجموعه‌ای از فیبرهای عصبی، آن دسته از فیبرها که پایانه‌شان در نزدیکی الکتروود تحریک قرار داشتند راحت‌تر و در فاصله دورتری تحریک می‌شدند. این مسأله در مورد تحریک کاتدی نیز صادق بود؛ بنابراین، به صورت کلی می‌توان گفت که در انتها قرار داشتن پایانه آکسونی یک ویژگی هندسی است که در مقایسه با بدنه آکسون به افزایش تحریک‌پذیری منجر می‌شود. این نتایج با نتایج مطالعه روبینستین (۱۳) هم‌خوانی دارد که با استفاده از مدلی تحلیلی از فیبر استوانه‌ای و در نظر گرفتن شرط پایانی فیبر (صفر بودن جریان راستای طولی) نشان داد که آستانه تحریک خارج سلولی انتهای فیبر می‌تواند کمتر از فیبری با طول بی‌نهایت باشد و علاوه بر این، آستانه تحریک آندی می‌تواند کمتر از تحریک کاتدی شود. از سوی دیگر، رتی (۱۲) با استفاده از مفهوم تابع فعال‌ساز پیشنهاد کرده است که تحریک خارج سلولی می‌تواند در انتهای فیبرهای عصبی پتانسیل عمل ایجاد کند. بر اساس بررسی وی این پتانسیل عمل نمی‌تواند منتشر شود اما می‌تواند اثری وراسیناپسی بر سلول‌های محلی داشته باشد.

نتایج شبیه‌سازی‌های مطالعه حاضر نشان داد که تغییر قطر و شکل گره‌های فیبر بر تحریک‌پذیری آن اثر دارد و افزایش قطر گره‌ای از فیبر بر آستانه‌های تحریک کاتدی بیشتر از آستانه‌های تحریک آندی تأثیر می‌گذارد. افزایش قطر یک گره، منجر به بالا رفتن تعداد کانال‌های سدیمی می‌شود که می‌تواند دلیل افزایش تحریک‌پذیری آن باشد. به طور خاص، اتصال

از دیگر ویژگی‌های پایانه‌های آکسونی، شاخه‌بندی آنهاست که قطعاً بر تحریک‌پذیری پایانه‌ها تأثیر می‌گذارد. نتایج نشان داد که وقتی تعداد شاخه‌ها از یک به ۱۲ افزایش می‌یابد، آستانه‌های تحریک کاتدی ۲۸ درصد و آستانه‌های تحریک آندی ۷۸ درصد کم می‌شود. در نتیجه، شاخه‌بندی پایانه‌ها بر آستانه‌های تحریک آندی بیشتر تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، الگوی آستانه تحریک کاتدی و آندی بر حسب موقعیت طولی الکتروود نسبت به فیبر دوشاخه به دست آمد. نتایج نشان داد که آستانه‌های تحریک آندی در نزدیکی ناحیه شاخه‌شدن آکسون، کمتر از آستانه‌های تحریک کاتدی است. زمانی که الکتروود تحریک آندی در محدوده خارج از گره اول تا مرکز فیبر دوشاخه جابه‌جا می‌شود، آستانه تحریک آندی آن نسبت به فیبر تک-شاخه بدون تغییر می‌ماند، ولی به محض گذر الکتروود از این محدوده به سمت محل شاخه‌شدن فیبر، آستانه‌ها ابتدا تا حداکثر دو درصد افزایش یافته و سپس روند نزولی در پیش می‌گیرند و در فاصله ۱۰۰ میکرومتر خارج از آخرین گره، آستانه تحریک آندی فیبر دوشاخه ۹۰ درصد کمتر از آستانه متناظرش در فیبر تک‌شاخه می‌شود (شکل ۵). وقتی الکتروود تحریک کاتدی در محدوده گره اول تا یک گره مانده به انتهای فیبر دوشاخه جابه‌جا می‌شود، تغییرات آستانه کاتدی نسبت به موقعیت طولی الکتروود-فیبر، منطبق بر الگوی فیبر تک‌شاخه می‌شود، ولی به محض عبور الکتروود از مرز این محدوده، آستانه فیبر دوشاخه نسبت به فیبر تک‌شاخه کاهش می‌یابد. این تغییرات نسبی در فاصله ۱۰۰ میکرومتری خارج از گره پایانی به ۹۰ درصد می‌رسد (شکل ۵).

در بخش دیگری از شبیه‌سازی‌ها، تأثیر تغییرات قطر محل شاخه‌شدن بر الگوی تحریک کاتدی و آندی بررسی شد. الکتروود در مقابل گره موجود در محل شاخه‌شدن فیبر دو شاخه قرار داده و قطر آن گره از یک تا دو برابر قطر گره‌های رانویه تغییر داده شد و هر بار آستانه تحریک فیبر به دست آمد. نتایج نشان داد که دو برابر شدن قطر محل شاخه‌شدن، هم آستانه تحریک کاتدی و هم آستانه تحریک آندی را فقط پنج درصد کاهش می‌دهد؛ بنابراین افزایش قطر محل شاخه‌شدن، تأثیر چندانی بر تحریک‌پذیری پایانه ندارد.

است. با این حال، چگالی کانال‌های سدیمی در غشا نیز عامل مهم دیگر تحریک‌پذیری است. چگالی کانال‌های یونی پایانه‌های آکسونی با دقت مورد مطالعه قرار نگرفته است؛ اما انجل و همکاران (۸) نشان دادند که دست کم در پایانه‌های آکسون‌های mossy در هیپوکمپس، چگالی کانال‌های سدیمی پایانه‌های آکسونی در حد این مقدار در گره‌های رانویه آکسون است؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً مشخصات هندسی، نقش تعیین‌کننده‌ای در تحریک‌پذیری پایانه‌های آکسونی دارند. مطالعات گذشته (۲-۵) نشان داده‌اند که آکسون تحریک‌پذیرتر از بدنه سلولی و دندریته‌هاست؛ بنابراین مطالعه حاضر ما را به این نتیجه می‌رساند که در تحریک سیستم اعصاب مرکزی، وقتی الکتروود تحریک در میان مجموعه‌ای از آکسون‌ها، دندریته‌ها، بدنه سلول‌های محلی و پایانه‌ها قرار دارد، پایانه‌های آکسونی بیش از سایر بخش‌های سلولی تحت تأثیر تحریک قرار می‌گیرند. به این معنا که پایانه‌های آکسونی در یک محدوده بسیار وسیع‌تر نسبت به سایر اجزای نورونی و با تعداد بیشتر فعال می‌شوند. به این ترتیب اثر تحریک بر بافت عصبی شامل بخش مهمی است که غیرمستقیم و از طریق سیناپس‌های تحریکی یا مهاری در محل تحریک خواهد بود.

گروهی از مطالعات در بررسی تحریک‌پذیری بخش‌های مختلف نورون به این جمع‌بندی رسیده‌اند که قسمت اولیه آکسون تحریک‌پذیرتر از آکسون‌های گذرا است (۲-۵) و علاوه بر این، امکان تحریک انتخابی این قسمت‌ها (سلول‌های محلی) در مقایسه با آکسون‌های عبوری با تحریک آندی وجود دارد. این مطالعات عموماً دلیل تحریک‌پذیری بیشتر را چگالی بیشتر کانال‌های سدیمی در بخش اولیه آکسون در مقایسه با گره‌های رانویه دانسته‌اند، اما بر اساس پیشنهاد نتایج تحقیق حاضر، عامل دیگر تحریک‌پذیری بیشتر بخش اولیه آکسون ممکن است (مشابه پایانه آکسونی که در انتهای فیبر قرار دارد) در ابتدا قرار گرفتن آن باشد.

این مطالعه با محدودیت‌هایی مواجه بود. از جمله اینکه مطالعه‌ای مبتنی بر مدل است. گام بعدی در راستای این تحقیق، طراحی یک آزمایش مناسب برای ارزیابی عملی تحریک پایانه‌های آکسونی است که به شکلی بتواند نتایج این مطالعه را تأیید کند؛ اما در هر

پایانه‌های آکسونی به زاینده‌های سیناپسی (دکمه) نیز باعث افزایش تحریک‌پذیری انتهای فیبر شد؛ اما در این حالت، آستانه‌های تحریک آندی خیلی بیشتر از آستانه‌های تحریک کاتدی متأثر شدند. این مسأله با نتایج مطالعاتی (۱۴) که عکس شدن نسبت میزان تحریک‌پذیری کاتدی و آندی را در انتها و همین‌طور ابتدای فیبرهای عصبی پیشنهاد کرده‌اند هم‌خوانی دارد. با وجود این، مطالعه انک و همکاران (۱۵) روی سلول‌های دوقطبی شبکه نشان داد که تغییر خیلی شدید قطر آکسون سبب آهسته شدن دپلاریزاسیون این نواحی می‌شود که این مسأله می‌تواند بر تحریک‌پذیری خارج سلولی نیز تأثیر منفی داشته باشد.

نتایج بخش دیگری از شبیه‌سازی‌ها نشان داد که شاخه شدن آکسون (که در محل پایانه آکسونی رخ می‌دهد) نیز منجر به کاهش آستانه‌های تحریک‌پذیری پایانه می‌شود. پاراناس و همکاران (۱۶) اثر شاخه شدن فیبرها را در تحریک داخل سلولی فیبر مادر و شاخه‌هایش بررسی کردند. آنها نشان دادند که قطر شاخه‌ها در تحریک‌پذیری فیبر و شاخه‌هایش مؤثر است؛ به طوری که اگر قطر شاخه‌های دختر کوچک‌تر از شاخه مادر باشد، دامنه پتانسیل عمل در محل شاخه شدن افزایش می‌یابد که این مسأله ممکن است افزایش تحریک‌پذیری محل شاخه شدن آکسون تلقی شود. از سوی دیگر، مطالعه فوق نشان داد که اگر قطر شاخه‌های دختر و مادر یکسان باشد، دامنه پتانسیل عمل (قبل و بعد از محل شاخه شدن آکسون) ثابت می‌ماند که البته با پتانسیل عمل فیبر یک‌نواخت نیز هم‌دامنه است. در این مطالعه، قطر شاخه‌های دختر با شاخه مادر یکسان در نظر گرفته شد تا صرفاً اثر شاخه شدن قابل بررسی باشد، اما نتایج نشان داد که این شاخه شدن نیز به شکل قابل توجهی باعث افزایش تحریک‌پذیری فیبر می‌شود. این ویژگی آستانه‌های مربوط به تحریک آندی را بیشتر تحت تأثیر قرار داد ولی آستانه تحریک آندی همواره بیشتر از تحریک کاتدی باقی ماند. با در نظر گرفتن این نتایج می‌توان گفت شاخه شدن به عنوان یکی از ویژگی‌های پایانه‌های آکسونی می‌تواند به تحریک‌پذیرتر شدن پایانه‌ها نسبت به سایر اجزای نورونی بینجامد.

در مجموع، نتیجه این تحقیق نشان می‌دهد که ویژگی‌های هندسی پایانه‌های آکسونی یک عامل مؤثر در کاهش تحریک‌پذیری آنها در مقایسه با بدنه سلولی

تحریکی باشد.

حال، نتیجه این تحقیق به محققان حوزه علوم شناختی که از ابزار تحریک الکتریکی استفاده می‌کنند، این پیام را می‌دهد که برای توجیه اثر تحریک، به مکانیزم اثر آن باید توجه ویژه شود و اعمال یک تحریک با توجه به نوع غالب سیناپس‌های محلی ممکن است مهاری یا

دریافت: ۹۲/۱۰/۱ ; پذیرش: ۹۳/۳/۲۰

منابع

1. Nowak LG, Bullier J. Axon But Not Cell Bodies, Are Activated By Electrical Stimulation In Cortical Gray Matter. *Experimental Brain Research* 1998;118:477-88.
2. Tehovnik EJ, Tolias AS, Sultan F, Slocum WM, Logothetis NK. Direct and Indirect Activation of Cortical Neurons By Electrical Microstimulation. *Journal Of Neurophysiology* 2006;96:512-21.
3. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Action Potential Initiation and Propagation in Hippocampal Mossy Fiber Axons. *Journal of Physiology* 2008; 586: 1849-57.
4. Rattey F, Wenger C. Which Elements of The Mammalian Central Nervous System Are Excited by Low Current Stimulation with Microelectrodes. *Neuroscience* 2010; 170:399-407.
5. Gustafsson B, Jankowska E. Direct and Indirect Activation Of Nerve Cells By Electrical Pulses Applied Extracellularly. *Journal of Physiology* 1976;258:33-61.
6. Baldissera F, Lundberg A, Udo M. Stimulation of Pre- and Postsynaptic Elements In The Red Nucleus. *Experimental Brain Research* 1972; 15:151-67.
7. Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. The Mode of Activation Of Pyramidal Tract Cells By Intracortical Stimuli. *Journal of Physiology* 1975; 249:617-36.
8. Engel D, Jonas P. Presynaptic Action Potential Amplification by Voltage-Gated Na⁺ Channels in Hippocampal Mossy Fiber Boutons. *Neuron* 2005;45:405-17.
9. McIntyre CC, Richardson AG, Grill WM. Modeling The Excitability Of Mammalian Nerve Fibers Influence Of Afterpotentials On The Recovery Cycle. *Neuron* 2002;87:995-1006.
10. Lunshyer HR, Shiner GS. Computation of Action Potential Propagation and Presynaptic Bouton Activation in Terminal Arborization of Different Geometries. *Biophysical Journal* 1990;58:1377-88.
11. Carnevale NT, Hines ML. The NEURON Book. England: Cambridge University Press; 2004.
12. Rattay F. The Basic Mechanism for The Electrical Stimulation Of The Nervous System. *Journal Of Neurophysiology* 1999;89:335-46.
13. Rubinstein JT. AXON Termination Conditions for Electrical Stimulation. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering* 1993;40:538-55.
14. McIntyre CC, Grill WM. Selective Microstimulation of Central Nervous System Neurons. *Annals Of Biomedical Engineering* 2000;28:219-33.
15. Encke J, Benav H, Werginz P, Zrenner E, Rattay F. Investigating The Influence Of 3D Cell Morphology On Neural Response During Electrical Stimulation. *Biomedical Equipment Technician* 2013;58:335-46.
16. Parnas I, Segev I. A Mathematical Model For Conduction Of Action Potentials Along Bifurcation Axons. *The Journal of physiology* 1979;295:323-43.