

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

Wydział Mechatroniki

ROZPRAWA DOKTORSKA

mgr inż. Paweł Maciejasz

**Metoda pobudzenia wybranych efektorów za pomocą selektywnej
stymulacji włókien nerwu obwodowego szczura**

Promotor
prof. nzw. dr hab. inż. Roman Pańniczek

Warszawa 2010

Juli

Podziękowanie

Pragnę wyrazić moją wdzięczność wszystkim osobom, które przyczyniły się do powstania tej rozprawy. W sposób szczególny dziękuję mojemu promotorowi prof. Romanowi Pańniczkowi, za jego życzliwość, okazaną pomoc, rady i dzielenie się swoim ogromnym doświadczeniem w czasie całych moich studiów doktoranckich, a zwłaszcza w czasie przygotowywania tej rozprawy.

Szczególnie dziękuję dr n. med. Wiesławowi Marcolowi z Katedry i Zakładu Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, który okazał mi nieocenioną pomoc w czasie przygotowywania i przeprowadzenia badań na zwierzętach, a także służył fachową radą i doświadczeniem w zakresie medycyny i neurologii.

Dziękuję prof. n. med. Joannie Lewin-Kowalik, kierownikowi Katedry i Zakładu Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, za umożliwienie mi przeprowadzenia w tej placówce badań na szczurach.

Dziękuję prof. Klausowi-Peterowi Hoffmannowi, kierownikowi Zakładu Inżynierii Medycznej i Neuroprotetyki Instytutu Inżynierii Biomedycznej Fraunhofer IBMT w St. Ingbert w Niemczech, za nieodpłatne udostępnienie elektrod do badań.

Dziękuję pracownikom wszystkich firm i instytucji, z którymi współpracowałem w czasie przygotowywania tej rozprawy oraz doktorantom i studentom, którzy okazali mi pomoc oraz dzieli się ze mną swoimi spostrzeżeniami i radami. Są to m.in. następujące osoby: Krzysztof Wildner, Rafał Pyzel, Wojciech Niedźwiedź, Adam Domański, Szymon Cygan, Włodzimierz Łukasik i Andrzej Skalski z Instytutu Metrologii i Inżynierii Biomedycznej Politechniki Warszawskiej, Grzegorz Kasprowicz z firmy Creotech Sp. z o.o., Wojciech Ślusarczyk, Adam Właszczuk, Krzysztof Suszyński, Sebastian Szajkowski, Jan Wiaderkiewicz i Jan Kęsy z Katedry i Zakładu Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, prof. Klaus-Peter Koch, Thomas Dörge, Sascha Kammer, Markus Hanauer, Thomas Löwe, Harald Frank i Wigand Poppendieck z Zakładu Inżynierii Medycznej i Neuroprotetyki Fraunhofer IBMT oraz Robert Elfring z Katedry Inżynierii Medycznej RWTH Aachen.

Dziękuję również moim rodzicom, członkom rodziny i przyjaciołom, którzy mnie wspierali przez cały czas przygotowywania rozprawy.

Przygotowanie tej rozprawy nie byłoby możliwe bez pomocy finansowej na zakup sprzętu, prowadzone badania i pobyty zagraniczne udzielonej przez różne instytucje. Realizacja tej pracy była współfinansowana przez:

- Niemiecką Centralę Współpracy Akademickiej DAAD,
- Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego oraz Budżetu Państwa w ramach Zintegrowanego Programu Operacyjnego Rozwoju Regionalnego, projekt "Mazowieckie Stypendium Doktoranckie",
- Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, projekt "Program Rozwojowy Politechniki Warszawskiej".

Spis treści

Streszczenie	9
Abstract	11
Wstęp	13
1. Wprowadzenie	15
1.1. Podstawowe informacje na temat anatomii i fizjologii układu nerwowego	15
1.1.1. Obwodowy układ nerwowy i jego funkcje	15
1.1.2. Budowa nerwu obwodowego	16
1.1.3. Komórka nerwowa	17
1.1.4. Rodzaje włókien nerwowych	19
1.1.5. Następstwa uszkodzeń włókien nerwowych	20
1.1.6. Potencjał czynnościowy. Przewodzenie impulsów we włóknach nerwowych.	21
1.2. Oddziaływanie impulsami elektrycznymi w celu pobudzenia efektorów	24
1.2.1. Krótka historia wykorzystania stymulacji elektrycznej w medycynie	24
1.2.2. Obecny stan neuroprotetyki	29
1.2.3. Główne problemy neuroprotetyki	36
1.3. Selektywna stymulacja	37
1.3.1. Teoretyczne podstawy elektrostymulacji	37
1.3.2. Rodzaje selektywnej stymulacji	44
1.3.3. Elektrody	46
1.3.4. Dotychczasowe osiągnięcia w dziedzinie selektywnej stymulacji	49
1.3.5. Sposoby oceny selektywności i efektywności stymulacji	53
1.3.6. Automatyzacja doboru parametrów selektywnej stymulacji	57
2. Cel pracy	61
3. Zrealizowane prace	63
3.1. Stanowisko pomiarowe	63
3.2. Oprogramowanie	67
3.3. Opracowane algorytmy	72
3.3.1. Wyznaczanie zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego	72
3.3.2. Poszukiwanie parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi	73

3.4.	Model elektroniczny nerwu	75
3.5.	Badanie poprawności działania opracowanego stanowiska i weryfikacja poprawności opracowanej metody	78
4.	Uzyskane wyniki	79
4.1.	Badanie poprawności działania opracowanego stanowiska	79
4.1.1.	Badanie zgodności amplitudy prądu i czasu trwania generowanych impulsów z wartościami nastawionymi	79
4.1.2.	Badanie dokładności i powtarzalności pomiaru przemieszczenia przy wykorzystaniu akcelerometru	83
4.1.3.	Wyznaczenie zależności napięcia na wyjściach modelu elektronicznego nerwu od napięcia na jego wejściach	85
4.2.	Badania z wykorzystaniem modelu elektronicznego nerwu	86
4.3.	Badania na szczurach	89
4.3.1.	Pierwsza seria badań	89
4.3.2.	Druga seria badań	94
4.3.3.	Trzecia seria badań	96
4.3.4.	Czwarta seria badań	101
5.	Dyskusja	107
5.1.	Cel	107
5.2.	Metoda	107
5.3.	Algorytmy	108
5.4.	Stanowisko	109
5.5.	Sposób przeprowadzenia badań	109
5.6.	Selektywność stymulacji a kierunek przemieszczenia stopy szczura	110
5.7.	Prawdopodobne przyczyny wariacji odpowiedzi	112
5.8.	Weryfikacja poprawności działania algorytmów	114
6.	Podsumowanie i wnioski	117
	Bibliografia	119

Paweł Maciejasz

Metoda pobudzenia wybranych efektorów za pomocą selektywnej stymulacji włókien nerwu obwodowego szczura

Streszczenie

W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci ukazało się wiele prac naukowych potwierdzających możliwość selektywnego stymulowania pęczków a nawet włókien nerwowych w obrębie nerwów obwodowych. Selektywność uzyskiwana była poprzez odpowiednie rozmieszczenia kontaktów w elektrodzie oraz zastosowanie impulsów stymulacyjnych o odpowiednich parametrach. Osiągnięcia te mogą pozwolić na precyzyjne oddziaływanie na pracę wybranych narządów w organizmie człowieka przy stosunkowo małej inwazyjności zabiegów z tym związanych. Zastosowanie impulsowego prądu elektrycznego w medycynie, które mogłoby przynieść duże korzyści, hamowane jest jednak przez długi czas potrzebny na wyznaczenie odpowiednich parametrów stymulacji. Z tego względu istnieje potrzeba opracowania metod, które pozwolą na szybkie wyznaczenie parametrów stymulacji umożliwiających uzyskanie pożądanego stopnia aktywacji efektorów.

W niniejszej pracy podjęto próbę opracowania metody doboru parametrów stymulacji nerwu obwodowego szczura umożliwiających pobudzenie wybranych efektorów przy względnie małej aktywacji innych efektorów zaopatrywanych przez stymulowany nerw. W tym celu opracowano stanowisko badawcze, w którym wykorzystano 16-kanalowy programowalny stymulator prądowy z 8 kanałami przeznaczonymi do akwizycji sygnałów. Praca stymulatora kontrolowana była za pomocą oprogramowania autorskiego napisanego przy użyciu platformy programistycznej Microsoft .NET, w którym zaimplementowano dwa algorytmy umożliwiające dobór parametrów stymulacji. Algorytm pierwszy umożliwia wyznaczenie zbioru wszystkich możliwych do uzyskania odpowiedzi dla określonego zbioru dopuszczalnych parametrów impulsu stymulacyjnego oraz dopuszczalnych kombinacji kontaktów stymulacyjnych. Algorytm drugi umożliwia wyznaczenie parametrów impulsu stymulacyjnego pozwalających uzyskać zadany stopień pobudzenia wybranych efektorów. Opracowano również model elektroniczny nerwu, który pozwolił na wstępną weryfikację poprawności działania opracowanego stanowiska i zaproponowanych algorytmów. Model posiada cztery wejścia oraz cztery wyjścia i symuluje zmianę potencjału błonowego czterech włókien nerwowych pod wpływem zewnętrznej stymulacji prądem elektrycznym.

W celu weryfikacji opracowanej metody przeprowadzono 4 serie badań, w czasie których stymulowano nerw strzałkowy szczura za pomocą elektrody mankietowej o 12 kontaktach

i rejestrowano wartość przyspieszenia jego stopy wywołanego stymulacją. Na podstawie zarejestrowanych wartości przyspieszenia wyznaczono maksymalne przemieszczenia stopy szczura.

W czasie przeprowadzonych badań opracowane algorytmy działały poprawnie, jednak algorytm umożliwiający wyznaczenie parametrów impulsu stymulacyjnego pozwalających uzyskać zadany stopień pobudzenia wybranych efektorów nie wyznaczył tych parametrów w 4 z 8 przeprowadzonych prób. Na to niepowodzenie wpływ miała wariancja przemieszczeń łapy szczura rejestrowanych w odpowiedzi na impulsy o takich samych parametrach. W sytuacji, gdy praca tego algorytmu zakończyła się powodzeniem, zakończył on pracę w czasie znacząco krótszym niż algorytm wyznaczający zbiór wszystkich możliwych do uzyskania odpowiedzi.

Wyniki przeprowadzonych badań pokazują, że dzięki zastosowaniu algorytmów automatyzujących dobór parametrów stymulacji, czas potrzebny na znalezienie parametrów stymulacji pozwalających uzyskać pożądany stopień aktywacji efektorów może być znacznie skrócony. Przed zastosowaniem opracowanej metody i algorytmów w praktyce klinicznej, konieczne jest wyeliminowanie czynników mających wpływ na wariancję rejestrowanych odpowiedzi, w sytuacji gdy parametry generowanego impulsu nie ulegają zmianie.

Słowa kluczowe: *selektywna stymulacja, neuroprotezy, nerw kulszowy szczura*

Pawel Maciejasz

A method for activation of the specified effectors by selective stimulation of the rat's peripheral nerve fibres

Abstract

For the last few decades various research teams have shown that selective activation of fascicles and even fibres within peripheral nerves is possible. Selectivity has been achieved by choosing appropriate stimulation sties and pulse parameters. These findings would allow to achieve higher precision of the end effectors' activation with lower invasiveness. Beneficial application of selective stimulation in medicine is however often hindered by duration of the procedures aiming at determination of stimulation parameters. Therefore there is a need to develop methods which would enable fast determination of the stimulation parameters producing specified response.

In this work an attempt has been made to develop a method allowing to determine parameters of rat's peripheral nerve stimulation allowing activation of the specified effectors. To achieve this aim a laboratory set-up comprising a prototype of a 16-channel programmable current stimulator with 8 differential acquisition channels has been built. The stimulator was connected to PC with author's software developed with use of Microsoft .NET platform. Two algorithms for pulse parameters determination have been implemented in the software. The first algorithm enabled determination of all possible responses within specified range of stimulation sties and pulse parameters and the second one determination of the pulse parameters producing specified response. An electronic model of the nerve has been developed for preliminary evaluation of correct operation of the set-up and algorithms. The model has 4 inputs and 4 outputs and simulates generation of action potential according to all-or-nothing rule in 4 nerve fibres during external stimulation.

In order to verify the developed method 4 series of experiments on rats have been conducted. The sciatic nerve has been stimulated with use of a 12-polar cuff electrode. To determine level of muscle activation rat's paw movements have been calculated by acceleration measurement.

During that experiments the developed routines have been operating correctly, however the routine for determination of the pulse parameters to produce specified response has failed to find the correct pulse parameters in 4 out of 8 trials. It was due to a high variation of responses achieved for the pulses with constant parameters. In cases when the routine succeeded to find the correct parameters, the task has been completed significantly faster than using the routine estimating all possible responses.

Results of that study have shown that use of an automatic decision process has an ability to reduce significantly duration of the stimulation parameters determination procedures. Before the practical application of the developed method and algorithms, it is necessary to eliminate factors causing high variation of the responses recorded when pulse parameters are constant.

Keywords: *selective stimulation, neuroprostheses, rat's sciatic nerve*

Wstęp

Układ nerwowy pełni istotną rolę w kontroli prawidłowego funkcjonowania organizmu ludzkiego. Dzięki sieci neuronów łączących komórki czuciowe i liczne narządy z ośrodkowym układem nerwowym, możliwe jest przetwarzanie informacji o stanie środowiska wewnętrznego i zewnętrznego pochodzących od komórek czuciowych, a następnie przesyłanie odpowiednich sygnałów do narządów w celu dostosowania ich pracy do zaistniałej sytuacji lub wykonania określonego zadania. Niektóre schorzenia i urazy układu nerwowego mogą jednak doprowadzić do zaburzenia przewodnictwa nerwowego, na skutek czego zdrowe mięśnie i inne narządy zaopatrywane przez uszkodzone nerwy nie realizują swojej funkcji.

Rosnąca wciąż liczba tego typu przypadków oraz szybki postęp techniki skłaniają naukowców do podejmowania prób przywrócenia sprawności porażonym narządom. Jedną z metod jest stosowanie stymulacji prądem elektrycznym, która wykorzystywana jest nie tylko do wspomagania czynności organizmu w przypadkach niedowładów i porażań, lecz również do blokowania przewodnictwa nerwowego powodującego niepożądane efekty (np. silny ból, ataki epilepsji, klonusy, spastyczność itp.), do oceny stanu struktur nerwowych oraz ich identyfikacji w czasie zabiegów chirurgicznych.

Wykorzystanie impulsowego prądu elektrycznego w medycynie, które mogłoby przynieść duże korzyści, hamowane jest często przez trudność selektywnego oddziaływania prądem tylko na wybrane struktury oraz niekiedy dużą inwazyjność zabiegów z jakimi się ono wiąże. Wykorzystanie elektrod wielokanałowych implantowanych na lub do nerwów obwodowych pozwala na selektywną aktywację różnych efektorów zaopatrywanych przez dany nerw, co prowadzi do uniknięcia niektórych niepożądanych skutków stymulacji oraz zmniejszenia ilości wykorzystywanych elektrod, a przez to ogranicza inwazyjność zabiegu. Selektowność aktywacji wybranych efektorów uzyskiwana jest poprzez odpowiednie rozmieszczenie kontaktów elektrody oraz zastosowanie impulsów stymulacyjnych o odpowiednich parametrach, których wyznaczenie jest jednak czasochłonne.

Zastosowanie algorytmów analizy sygnału EMG/ENG w celu automatyzacji doboru parametrów oraz oceny selektywności stymulacji włókien nerwowych, wydaje się być kolejnym krokiem jaki powinien zostać wykonany, aby skuteczniej przywracać utracone funkcje organizmu za pomocą stymulacji prądem elektrycznym. Z tego względu w niniejszej pracy podjęto próbę opracowania metody i algorytmów, które pozwalałyby w krótkim czasie dobierać parametry stymulacji tak, aby pobudzać tylko wybrane efekторы (np. mięśnie).

1. Wprowadzenie

1.1. Podstawowe informacje na temat anatomii i fizjologii układu nerwowego

Charakterystyczną cechą organizmów żywych jest ich zdolność do reagowania na bodźce, które wyprowadzają je z fizjologicznego stanu równowagi, a najbardziej złożone organizmy są zdolne do świadomego sterowania tymi procesami. U kręgowców, w tym również u ludzi, za kontrolę funkcji fizjologicznych oraz pracy narządów w odpowiedzi na różne bodźce bądź w celu wykonania określonej czynności odpowiadają układ nerwowy oraz układ hormonalny. Ten drugi odpowiada przede wszystkim za powolną, lecz długotrwałą regulację czynności organizmu, podczas gdy układ nerwowy (łac. *systema nervosum*) pozwala na bardzo szybką reakcję na bodźce docierające ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego. Jego zasadniczym składnikiem są komórki nerwowe (neurocyty, neurony), które odbierają i przekazują dalej informacje.

Układ nerwowy składa się z części ośrodkowej i obwodowej. W skład układu nerwowego ośrodkowego (łac. *systema nervosum centrale*) wchodzi mózgowie (łac. *encephalon*) i rdzeń kręgowy (łac. *medulla spinalis*), a układ nerwowy obwodowy (łac. *systema nervosum periphericum*) tworzą nerwy (łac. *nervi*) i związane z nimi zwoje (łac. *ganglia*). Niekiedy wyróżnia się również układ nerwowy autonomiczny (łac. *systema nervosum autonomicum*), który w istocie stanowi część dwu poprzednich układów [12].

1.1.1. Obwodowy układ nerwowy i jego funkcje

Informacje o stanie środowiska zewnętrznego, jak i wewnętrznego rejestrowane są przez receptory (wolne zakończenia włókien nerwowych lub komórki zmysłowe) w postaci bodźców. W receptorze i w komórkach układu nerwowego pod wpływem bodźców powstaje impuls, który jest przewodzony w układzie nerwowym przez komórki nerwowe (neurony), z dość znaczną prędkością, dochodzącą nawet do 120 m/s [12]. Impulsy pochodzące od receptorów przewodzone są neuronami czuciowymi do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie są przetwarzane. Pod wpływem docierających bodźców ośrodkowy układ nerwowy generuje odpowiedzi, które w postaci impulsów są przesyłane poprzez włókna nerwowe w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym do narządów wykonawczych (mięśni lub

gruczołów), zwanych również efektorami. Dochodząc do narządów wykonawczych impuls nerwowy bądź cały szereg impulsów pobudza je do właściwej czynności (ruchowej w mięśniu, wydzielniczej w gruczole) lub też działa na nie hamująco. Podstawową funkcją obwodowego układu nerwowego jest więc przekazywanie impulsów pomiędzy receptorami a ośrodkowym układem nerwowym oraz pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym a efektorami.

Obwodowy układ nerwowy składa się z dwóch zasadniczych części – autonomicznej i somatycznej. Część autonomiczna odpowiada przede wszystkim za czynności organizmu nie podlegające świadomej kontroli i zaopatruje mięśnie gładkie, mięsień sercowy i gruczoły. Część somatyczna odbiera bodźce przede wszystkim ze środowiska zewnętrznego i unerwia ruchowo mięśnie poprzecznie prążkowane, umożliwiając wykonywanie świadomych ruchów [62].

Obwodowy układ nerwowy utworzony jest przez nerwy i sploty, w których skupione są włókna nerwowe, będące wypustkami komórek nerwowych. Nerwy, w których skupione są włókna komórek nerwowych należących do części somatycznej obwodowego układu nerwowego, w zależności od tego czy łączą się one z rdzeniem kręgowym czy z mózgowiem, nazywa się nerwami rdzeniowymi (łac. *nervi spinales*) lub nerwami czaszkowymi (łac. *nervi craniales*). U człowieka nerwy rdzeniowe występują w liczbie 31 par, a nerwy czaszkowe w liczbie 12 par.

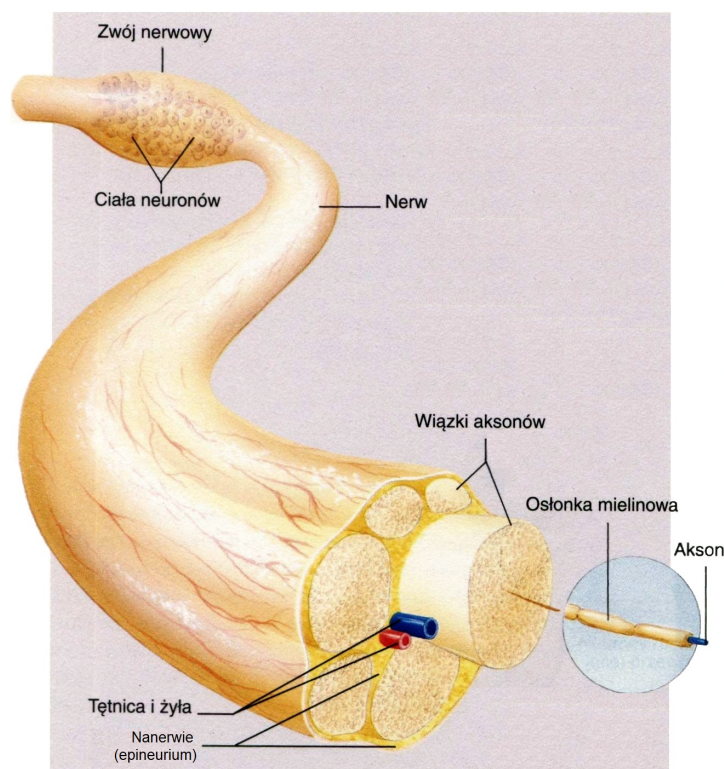
W układzie autonomicznym najbardziej charakterystycznymi tworami są: pień współczulny (łac. *truncus sympathicus*), leżący po obu stronach kręgosłupa, oraz sploty nerwowe autonomiczne (łac. *plexus nervosi autonomici*), szczególnie obfite dokoła naczyń krwionośnych. Włókna i komórki nerwowe należące do układu autonomicznego tworzą nie tylko samodzielne nerwy lub sploty, lecz znajdują się również w nerwach czaszkowych i rdzeniowych oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Układ autonomiczny nie jest więc ostro odgraniczony od układu obwodowego ani od ośrodkowego [12].

1.1.2. Budowa nerwu obwodowego

Typowy nerw obwodowy składa się z cylindrycznych, na przekroju poprzecznym okrągłych lub owalnych, czasem spłaszczonych pęczków, w których skupione są włókna nerwowe (aksony komórek nerwowych). W obrębie pęczków włókna przebiegają na ogół w kierunku podłużnym, równoległe do siebie, lekko falując, co sprawia, że przy nieznacznym rozciągnięciu nerwu nie ulegają one uszkodzeniu.

Poszczególne pęczki włókien łączą się ze sobą w wielu miejscach. W połączeniach tych odbywa się wymiana włókien nerwowych między pęczkami, powstają wówczas „sploty wewnętrzne”. Często wymiana włókien między pęczkami występuje obukierunkowo.

Każdy pęczek otoczony jest osłonką z tkanki łącznej zwaną nerwiem (łac. *perineurium*) (ryc. 1.1). Wewnątrz pęczków znajduje się śródnerwie (łac. *endoneurium*), delikatna tkanka



Ryc. 1.1. Schemat budowy nerwu obwodowego [133].

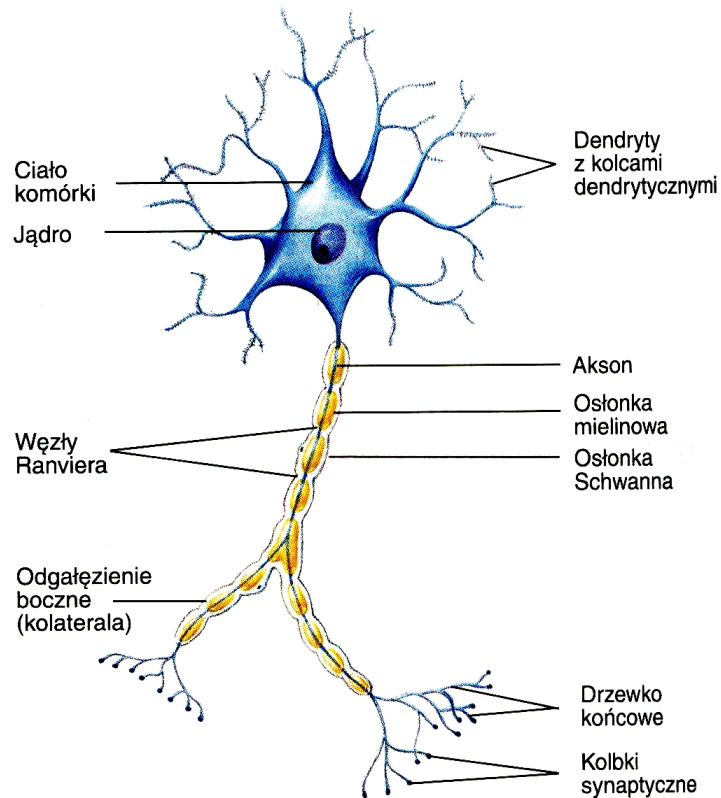
łączna otaczająca poszczególne włókna nerwowe. Jeżeli nerw jest cienki, to może zawierać tylko jeden pęczek włókien nerwowych, przeważnie jednak składa się z kilku pęczków złączonych tkanką łączną i od zewnątrz pokrytych nanerwem (łac. *epineurium*).

W danym nerwie może się znajdować nawet kilkadziesiąt tysięcy włókien nerwowych. Na przykład nerw pośrodkowy, odpowiadający za czucie i poruszanie kciukiem, palcem wskazującym i środkowym, zawiera do 80 tysięcy włókien, a nerw kulszowy szczura w części dystalnej zawiera ok. 8 tysięcy włókien [112].

Ilość włókien nerwowych, ich grubość, rodzaj i położenie w obrębie nerwu mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi osobnikami, jednak stwierdzono, że każdy nerw ma typowy dla niego skład włókien różnej grubości. Przewagę włókien cienkich stwierdza się w układzie autonomicznym i w niektórych nerwach skórnych, najwięcej zaś włókien grubych stwierdza się w nerwach ruchowych [11].

1.1.3. Komórka nerwowa

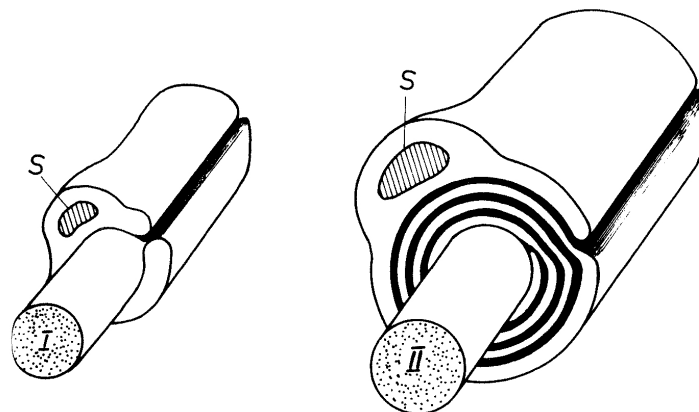
Za przekazywanie informacji w układzie nerwowym odpowiadają komórki nerwowe, czyli neurony. Ich budowa znacznie się różni od innych komórek. Typowy neuron (ryc. 1.2) składa się z ciała komórki oraz dwóch rodzajów wypustek: jednego aksonu i licznych dendrytów. Dendryty są silnie rozgałęzione, ale krótkie. Specjalizują się w odbieraniu bodźców



Ryc. 1.2. Struktura typowej komórki nerwowej. Akson tego neuronu otoczony jest osłonką mielinową [133].

i przekazywaniu ich do ciała komórki. Ciało komórki może również odbierać bodźce bez pośrednictwa dendrytów. Z kolei aksony przewodzą impulsy z ciała komórki do innych neuronów, a także do mięśni i gruczołów. Typowy neuron posiada zazwyczaj tylko jeden akson (tzw. neuryt) o znacznej długości, od którego jednak mogą odchodzić boczne gałęzie. Przy mikroskopijnej średnicy akson może mieć długość ponad 1 m [133]. W pobliżu swojego końca akson rozgałęzia się, a na końcu z każdej gałęzi znajduje się kolba synaptyczna. Pęcherzyki znajdujące się w tych kolbach w odpowiedzi na potencjał czynnościowy docierający do nich poprzez aksony uwalniają neurotransmitery, powodujące przekazanie pobudzenia do kolejnych komórek.

Z zewnątrz aksony są otoczone przez komórki glejowe, które pośredniczą w wymianie substancji odżywczych i metabolitów pomiędzy aksonem i płynem międzykomórkowym oraz stanowią osłonę mechaniczną. Niemal wszystkie aksony o średnicy większej niż $2 \mu\text{m}$ otoczone są przez dodatkową osłonkę mielinową (są to tzw. włókna rdzenne), natomiast mniejsze (tzw. włókna bezrdzenne) są zazwyczaj nieosłonięte (ryc. 1.3). W obwodowym układzie nerwowym osłonka mielinowa utworzona jest przez neurolemocyty, które owijając się kilkakrotnie wokół aksonów tworzą tę osłonkę ze swojej błony komórkowej ułożonej w kilka warstw. Spełnia ona jednocześnie funkcję ochrony mechanicznej i izolatora elektrycznego



Ryc. 1.3. Akson (I) bez osłonki mielinowej i akson (II) z osłonką mielinową. Jądro limfocyta, czyli komórki Schwanna oznaczono literą *s* [155].

aksonu. W odstępach około 1 mm włókna rdzenne pozbawione są osłonek tworząc tzw. przewężenia Ranviera [155].

1.1.4. Rodzaje włókien nerwowych

Zauważono, że włókna nerwowe różnią się między sobą zarówno morfologicznie jak i czynnościowo, z tego względu wyróżnia się różnego rodzaju włókna. Morfologiczne kryteria podziału odnoszą się do występowania lub niewystępowania osłonki mielinowej, do średnicy aksonów oraz do umiejscowienia zarówno w ośrodkowym jak i obwodowym układzie nerwowym, gdzie są skupione w postaci nerwów.

Włókna nerwowe mogą przewodzić impulsy nerwowe wzdłuż swego przebiegu zarówno w jednym, jak i w drugim kierunku. Jednak w warunkach fizjologicznych jedne włókna przewodzą impulsy od receptorów do ośrodkowego układu nerwowego, drugie zaś w kierunku odwrotnym, z układu ośrodkowego do narządów wykonawczych. Z tego powodu pod względem czynnościowym wyróżnia się odpowiednio włókna dośrodkowe (aferyentne) oraz obwodowe (eferentne). Włókna nerwowe różnią się również prędkością przewodzenia impulsów, czasem trwania potencjału iglicowego, długością okresu bezwzględnej niewrażliwości, czyli refrakcji oraz charakterem transmitterów i modulatorów uwalnianych z zakończeń aksonów.

Uwzględniając kryteria morfologiczne i czynnościowe włókna nerwowe dzieli się na cztery grupy (tab. 1.1):

- **włókna nerwowe grupy A** – mają osłonkę mielinową i są to zarówno włókna aferyentne - przewodzące bodźce czuciowe, jak i eferentne - somatyczne. W zależności od średnicy aksonów dzielą się na podgrupy: alpha (średnica 12–20 μm), beta (średnica 5–12 μm), gamma (średnica 3–6 μm) i delta (średnica 2–5 μm).

Tabela 1.1. Podział włókien nerwowych w zależności od ich budowy i czynności [155].

Grupa	A				B	C	
	α	β	γ	δ		s.	d.r.
Ośłonka mielinowa	+	+	+	+	+	-	-
Średnica aksonu w mikrometrach	12–20	5–12	3–6	2–5	ok. 3	0,3–1,3	0,4–1,2
Prędkość przewodzenia (m/s)	70–120	30–70	15–30	12–30	3–15	0,7–2,3	0,5–2,0
Aferentne	+	+		+			+
Eferentne	+		+		+	+	
Czas trwania potencjału iglicowego (ms)	0,4–0,5				1,2	2	2
Okres bezwzględnej nieobudliwości (refrakcji) (ms)	0,4–1,0				1,2	2	2

- **włókna nerwowe grupy B** – mają osłonkę mielinową, należą do układu autonomicznego. Do tej grupy zalicza się włókna przywspółczulne oraz współczulne przedzwojowe.
- **włókna nerwowe grupy C s** (ang. *sympathetic C fibres*) – nie mają osłonki mielinowej, na ich zakończeniach uwalnia się noradrenalina (NA). Są to włókna współczulne zazwojowe.
- **włókna nerwowe grupy C d.r.** (ang. *dorsal root C fibres*) – nie mają osłonki mielinowej. Są to włókna aferentne wstępujące do rdzenia kręgowego przez korzenie grzbietowe. Przewodzą one niektóre rodzaje czucia (np. czucie bólu) oraz stanowią część aferentną trzewnych łuków odruchowych [155].

1.1.5. Następstwa uszkodzeń włókien nerwowych

Zależnie od rodzaju włókien przebiegających w nerwach można mówić o ich czynności czuciowej, ruchowej i neurovegetatywnej. Jeżeli w wyniku urazu lub schorzenia dojdzie do uszkodzenia nerwu, skutki tego uszkodzenia będą zależały od tego, które włókna zostały częściowo (włókna te mogą być nadpobudliwe), a które całkowicie uszkodzone.

Czynność czuciowa. Czynność czuciowa nerwów jest związana z przewodzeniem impulsów z receptorów do ośrodkowego układu nerwowego. W wyniku podrażnienia włókien nerwowych występują bóle i przeczulica. Inne objawy, jak niedoczulica lub znieczulenie, powstają wskutek fizjologicznego lub anatomicznego przerwania ciągłości nerwów.

Czynność ruchowa. Mięśnie poprzecznie prążkowane są unerwiane przez gałęzie mięśniowe zawierające włókna zarówno dośrodkowe, jak i odśrodkowe. Ich uszkodzenie,

a także uszkodzenie większych pni nerwowych powoduje zaburzenia ruchowe, przejawiające się niedowładem (łac. *paresis*) lub porażeniem (łac. *paralysis*) zaopatrywanych przez nie mięśni. Przy uszkodzeniu nerwów obwodowych porażeniu lub niedowładowi towarzyszy wiele innych objawów, między innymi zmniejszenie napięcia mięśni i ich zanik. Wskutek zmniejszenia napięcia mięśnie stają się wiotkie. Zaniki pojawiają się po pewnym czasie od wystąpienia porażenia. Objętość porażonych mięśni staje się mniejsza, a zarys odpowiedniej części ciała wyraźnie się zmniejsza.

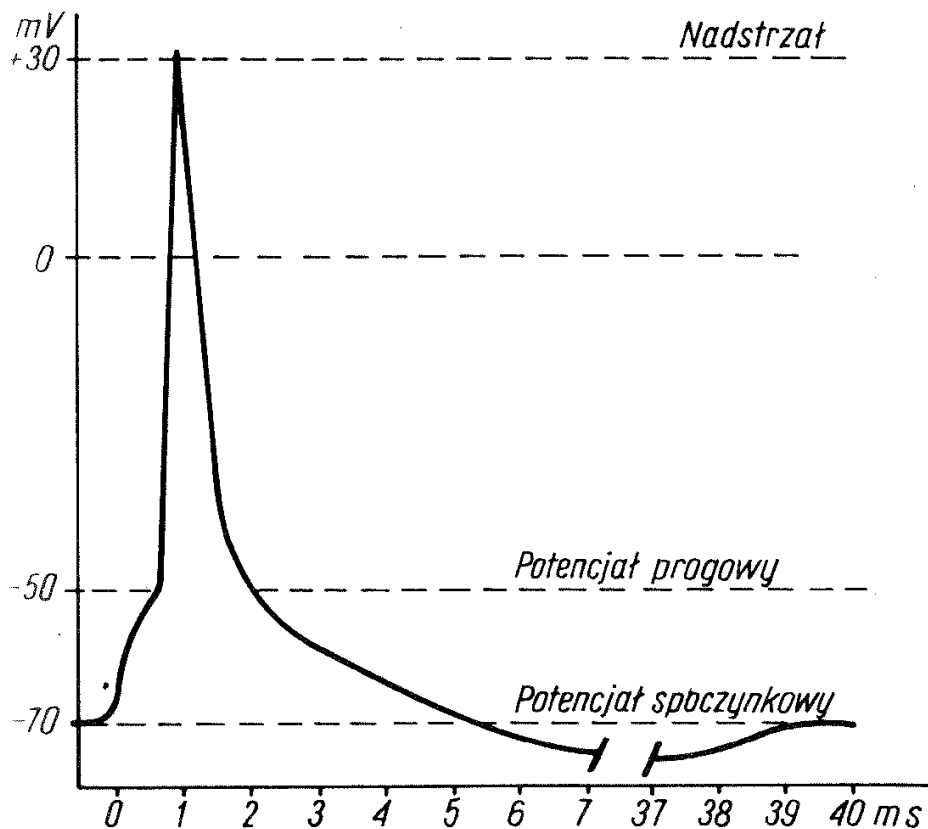
Czynność neurowegetatywna. Czynność autonomiczna nerwów obwodowych jest związana z włóknami układu autonomicznego. Ich uszkodzenie powoduje przede wszystkim zaburzenia naczynioruchowe, potowydzielnicze i troficzne [11].

1.1.6. Potencjał czynnościowy. Przewodzenie impulsów we włóknach nerwowych.

W neuronie pozostającym w stanie spoczynku występuje różnica w stężeniu jonów pomiędzy jego wnętrzem a płynem zewnątrzkomórkowym. W płynie zewnątrzkomórkowym występuje stosunkowo duże stężenie jonów chlorkowych i sodowych, a małe potasowych. Z kolei w płynie wewnątrzkomórkowym stężenie jonów potasowych jest wielokrotnie większe. Dysproporcja ta wynika z selektywnej przepuszczalności jonów przez błonę komórkową i prowadzi do elektrycznej polaryzacji błony. W stanie spoczynku różnica pomiędzy ładunkiem wnętrza komórki względem jego powierzchni wynosi ok -70mV . Różnica ta nosi nazwę potencjału spoczynkowego (ang. *resting potential*).

Pod wpływem bodźca działającego na błonę komórkową zmieniają się jej właściwości, umożliwiając przepływ jonów sodowych (Na^+) z otoczenia do wnętrza komórki. Bodźcami zazwyczaj są neurotransmitery uwolnione z zakończeń innych komórek nerwowych albo z receptorów, jednak mogą nimi być również impulsy elektryczne pochodzące z zewnętrznego źródła. Napływ jonów sodowych do wnętrza komórki powoduje zmniejszenie ujemnego potencjału wewnątrzkomórkowego. Gdy potencjał ten obniży się do wartości progowej wynoszącej ok. -55 mV (jest to tzw. potencjał progowy), dochodzi do gwałtownej zmiany przepuszczalności błony komórkowej dla jonów sodowych (ryc. 1.4). Ich napływ do wnętrza komórki prowadzi do szybko narastającej depolaryzacji błony komórkowej. Potencjał wewnątrzkomórkowy zmienia się z ujemnego na dodatni, osiągając na swoim szczycie $+35\text{ mV}$. Ta szybka depolaryzacja nosi nazwę potencjału iglicowego.

Na szczycie potencjału iglicowego dalszy napływ jonów Na^+ do wnętrza aksonu zostaje zahamowany. Jednocześnie otwierają się kanały dla odkomórkowego prądu jonów K^+ . Wyptyw dodatnio naładowanych jonów potasowych na zewnątrz komórki powoduje ponowne spolaryzowanie błony komórkowej, czasem do wartości większej niż potencjał spoczynkowy, ma wtedy miejsce tzw. hiperpolaryzacja. Depolaryzacja błony komórkowej jest bardzo krótka i trwa ok. $0,5\text{ ms}$ we włóknach rdzennych i ok. 2 ms we włóknach bezrdzennych. Powrót



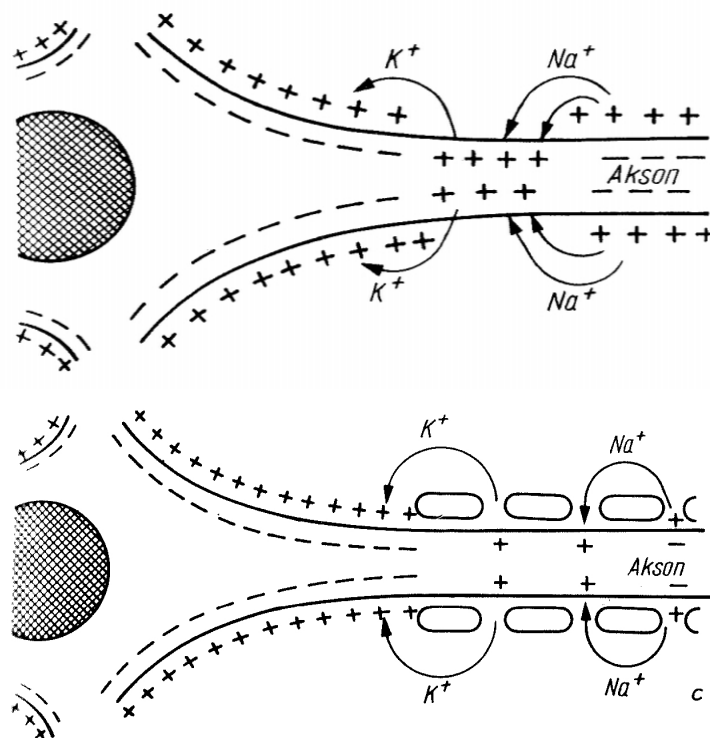
Ryc. 1.4. Potencjał czynnościowy wnętrza neuronu [155].

do potencjału spoczynkowego trwa dłużej, od 35 do 50 ms [155]. W czasie tego okresu, nazywanego czasem refrakcji (ang. *refractory period*) pompa sodowo-potasowa przywraca koncentrację jonów Na^+ i K^+ wewnątrz komórki, a komórka jest mniej pobudliwa.

Zjawisko gwałtownej i krótkotrwałej depolaryzacji błony komórki nerwowej, nazywane potencjałem czynnościowym, powstaje zgodnie z zasadą "wszystko albo nic". Oznacza to, że jego amplituda nie zależy od siły bodźca, a jego wystąpienie zależy jedynie od tego, czy depolaryzacja spowodowana działaniem bodźca osiągnęła wartość potencjału progowego.

Napływ jonów Na^+ do wnętrza ciała neuronu lub aksonu odciąga je z sąsiadującej zewnętrznej powierzchni błony komórkowej aksonu, powodując jej depolaryzację. Depolaryzacja sąsiedniej części aksonu pociąga za sobą depolaryzację kolejnych części aksonu. Dzięki temu powstaje fala depolaryzacji, która we włóknach bez osłonki mielinowej (bezdżennych) przesuwa się w sposób ciągły (ryc. 1.5). Za falą depolaryzacji przemieszcza się fala repolaryzacji wywołana zahamowaniem napływu jonów Na^+ do wnętrza komórki i wypływem jonów K^+ na zewnątrz komórki. Prędkość przewodzenia impulsów we włóknach bezdżennych jest niewielka i wynosi od 0,5 do 2 m/s [155].

Inaczej przebiega rozchodzenie się potencjału czynnościowego we włóknach rdzennych. Osłonka mielinowa spełnia w nich funkcję izolatora. W miejscach, w których otacza



Ryc. 1.5. Błona komórkowa ciała neuronu i początkowego odcinka aksonu w czasie przewodzenia potencjału czynnościowego wzdłuż aksonu bez osłonki mielinowej (u góry) oraz z osłonką mielinową (na dole) - pobudzenie przemieszcza się w prawo [155].

ona akson, jest mała gęstość kanałów jonowych i nie występuje ruch jonów przez błonę komórkową. Dzięki temu depolaryzacja błony komórkowej może "przeskakiwać" z jednego przewężenia Ranviera do drugiego (ryc. 1.5). Przeskakiwanie depolaryzacji pomiędzy przewężeniami Ranviera we włóknach rdzennych prowadzi do skokowego przewodzenia impulsów nerwowych, skutkiem czego są one znacznie szybciej przewodzone niż we włóknach bezrdzennych. W zależności od średnicy aksonu (im większa, tym szybciej impulsy są przewodzone) prędkość przewodzenia we włóknach rdzennych wynosi od kilku do 120 m/s. Dzięki temu włókna drażnione prądem elektrycznym mogą przewodzić do 2000 impulsów na sekundę [155].

Impuls nerwowy docierając do końca aksonu powoduje uwalnianie się neurotransmiterów ze znajdujących się tam kolb synaptycznych, co umożliwia przekazanie impulsu do kolejnego nerwu bądź do efektora (gruczołu albo mięśnia).

W organizmie człowieka impulsy przewodzone są we włóknach nerwowych na zmianę z narastającą i zmniejszającą się częstotliwością. W pojedynczym włóknie nerwowym unerwiający komórki mięśni szkieletowych impulsy występują z częstotliwością od 60 do 80 Hz. W czasie maksymalnego skurczu mięśnia częstotliwość impulsów w pojedynczym włóknie nerwowym osiąga 150 Hz [155].

1.2. Oddziaływanie impulsami elektrycznymi w celu pobudzenia efektorów

Schorzenia i urazy (np. neuropatie, stwardnienie zanikowe boczne, urazowe uszkodzenie kręgosłupa) powodują zaburzenia przewodnictwa w układzie nerwowym. Może to spowodować sytuację, w której zdrowe mięśnie i narządy unerwiane przez uszkodzone nerwy nie realizują swoich funkcji. Rosnąca wciąż liczba tego typu przypadków oraz szybki postęp techniki skłaniają naukowców do podejmowania prób przywrócenia sprawności porażonym narządom.

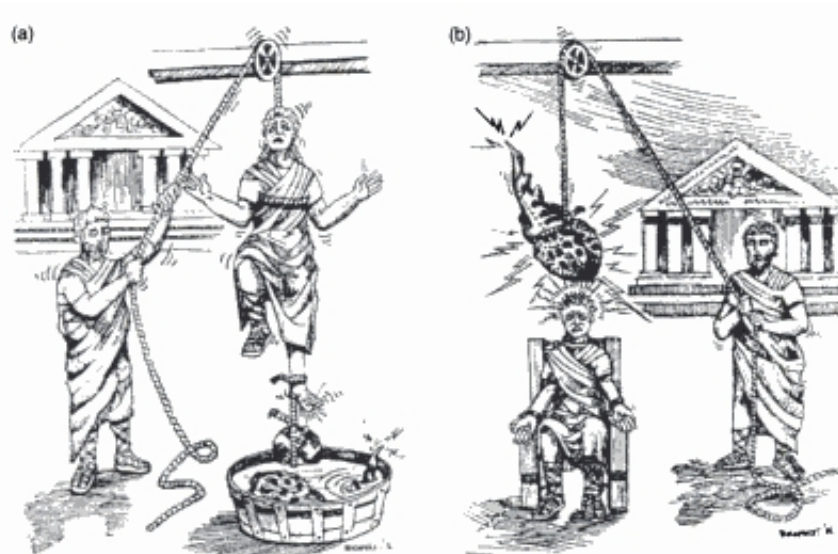
Jedną ze stosowanych metod jest funkcjonalna stymulacja elektryczna (FES - ang. *Functional Electrical Stimulation*), której wykorzystanie doprowadziło do powstania nowej dziedziny nauki i techniki, noszącej nazwę neuroprotetyki. Zajmuje się ona wspomaganie, korygowaniem lub zastępowaniem funkcji patologicznych struktur nerwowych [61]. Stąd też pojęciem neuroprotezy określa się urządzenia techniczne mające na celu wspomaganie lub przywracanie funkcji utraconych lub osłabionych na skutek uszkodzenia struktur układu nerwowego.

Kardiostymulatory, implanty ślimakowe i stymulatory mózgu w chorobie Parkinsona należą do neuroprotez stosowanych obecnie w praktyce klinicznej. Funkcjonalna stymulacja elektryczna stosowana m.in w przypadkach niedowładów i porażań kończyn stanowi inną istotną gałąź neuroprotetyki [101]. Coraz częściej stosowane są również implantowane stymulatory mające na celu modulowanie przewodnictwa nerwowego, np. w celu uśmierzenia chronicznego bólu albo torowania lub hamowania przewodnictwa w układzie nerwowym. Sygnały z układu nerwowego są również wykorzystywane w celu sterowania systemami technicznymi lub biologicznymi. Najbardziej zaawansowanymi przykładami takich rozwiązań są mioelektryczne protezy ręki oraz urządzenia określane angielską nazwą *Human Machine Interfece*, służące do komunikacji pomiędzy człowiekiem a urządzeniem technicznym. Zarejestrowana aktywność bioelektryczna może być również telemetrycznie przesłana nawet na dużą odległość w celu analizy i diagnostyki [61].

1.2.1. Krótka historia wykorzystania stymulacji elektrycznej w medycynie

Już w starożytności znane było lecznicze działanie prądu elektrycznego na ludzki organizm, choć wiedza na temat samego zjawiska przepływu prądu elektrycznego była niezwykle uboga. Pierwszy dokument potwierdzający zastosowanie prądu elektrycznego w medycynie pochodzi z 46 r. naszej ery, w którym Scribonius Largus rekomendował wykorzystanie dręt w (ryb z rodziny drętowatych, ang. *torpedo fish*) do leczenia bólów głowy i dny moczanowej (podagry) stawów (ryc. 1.6) [69].

W 1664 r. holender Jan Swammerdam przeprowadził serię doświadczeń mających na celu sprawdzenie, czy skurczowi mięśnia towarzyszy zmiana jego objętości. Mięsień umieszczony



Ryc. 1.6. Artystyczne przedstawienie wykorzystania dręt w do leczenia a) dnawego zapalenia stawów oraz b) bólu głowy [121].

był w naczyniu szklanym, a jego skurcz wywoływany był poprzez przeciąganie unerwiającego go nerwu przez miedzianą pętlę za pomocą srebrnego druta [143]. Swammerdam sądził, że skurcz mięśnia był spowodowany mechanicznym drażnieniem. Jednak wielu późniejszych badaczy domniemywało, że przyczyną skurczu był przepływ ładunku elektrycznego poprzez tkankę nerwową pomiędzy dwoma różnymi metalami złączonymi ze sobą [88]. Z tego względu uważa się, że praca Swammerdama była pierwszym udokumentowanym doświadczeniem polegającym na stymulowaniu nerwu ruchowego za pomocą siły elektromotorycznej wytworzonej w wyniku połączenia ze sobą dwóch przewodników o różnych potencjałach elektrochemicznych [14].

Niedługo po wynalezieniu butelki lejdejskiej (która była pierwowzorem kondensatora) w 1745 r. została ona wykorzystana w medycynie. W 1747 r. Jean Jallabert profesor na uniwersytecie w Genewie zastosował ten wynalazek do stymulacji pacjenta z porażoną kończyną górną. Leczenie trwało 3 miesiące i zakończyło się sukcesem. Eksperyment ten został szczegółowo opisany [66] i uważany jest za początek elektrycznej stymulacji mięśni w celach leczniczych [88].

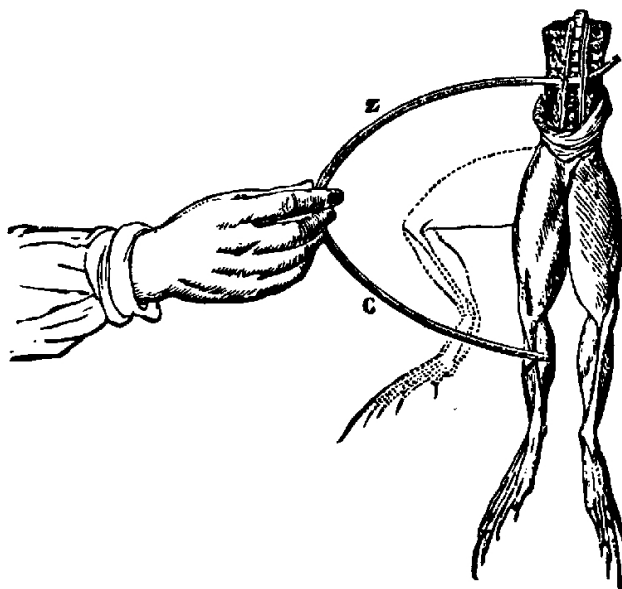
Najbardziej znany eksperyment w dziedzinie stymulacji nerwowo-mięśniowej został przeprowadzony przez profesora anatomii na uniwersytecie w Bolonii, Luigiego Galvaniego, 26-go stycznia 1781 r. W eksperymencie tym odpowiednio przygotowana żaba leżała na stole, na którym znajdowała się również maszyna elektrostatyczna. Gdy asystent Galvaniego dotknął skalpelem nerwu udowego żaby, pomiędzy skalpelem a nerwem przeskoczyła iskra, a mięśnie żaby gwałtownie się skurczyły. Wydarzenie to zapoczątkowało całą serię eksperymentów Galvaniego z wykorzystaniem elektryczności do pobudzania mięśni. W czasie

tych eksperymentów zaobserwował on, że połączenie mięśnia żaby z unerwiającym go nerwem za pomocą łuku utworzonego z miedzi i cynku można wywołać skurcz tego mięśnia ryc. 1.7. Wiadomo jednak, że Galvani nie rozumiał mechanizmu pobudzenia i tłumaczył go tym, że dotknięcie bimetalicznym łukiem spowodowało rozładowanie "elektryczności zwierzęcej" występującej w ciele żaby [42, 88, 122].

Eksperymenty Galwaniego kontynuował inny Włoch, Allesandro Volta, który był profesorem fizyki w Padwie. Volta lepiej rozumiał zjawisko zaobserwowane przez Galwaniego. Stwierdził on, że polega ono na przepływie ładunku pomiędzy dwoma metalami zanurzonymi w elektrolicie. Jego prace doprowadziły go do wynalezienia baterii prądu stałego [88, 166].

W 1872 r. Green opisał resuscytację krążeniowo-oddechową za pomocą baterii złożonej z 200 ogniw w przypadkach pacjentów, u których w czasie operacji na skutek usypiania chloroformem doszło do spowolnienia oddechu i tętna [49]. W tym celu Green przykładął napięcie pomiędzy szyją pacjenta a dolnymi żebrami po lewej stronie ciała. Metoda ta okazała się skuteczna w 5 (wg innej wersji 7) przypadkach, w których stwierdzono nagły zanik tętna [88].

Wynalezienie cewki indukcyjnej przez Faradaya w 1834 r. zapoczątkowało właściwe stosowanie stymulacji magnetycznej w medycynie. Jako pierwszy stymulację za pomocą cewki indukcyjnej wykonał Niemiec Emil Heinrich du Bois-Reymond w 1846 r [31, 88]. W 1874 profesor medycyny w Cincinnati, Robert Bartholow, stymulował za pomocą cewki indukcyjnej



Ryc. 1.7. Eksperyment Galwaniego: skurcz mięśnia spowodowany połączeniem nerwu i mięśnia za pomocą bimetalicznego łuku złożonego z cynku (z - *ang. zinc*) i miedzi (c - *ang. copper*) [42].

odsłoniętą korę mózgową. Zaobserwował on, że stymulacja ta wywoływała ruchy kończyn po przeciwległej stronie ciała oraz poruszanie głową [7, 88, 174]. Przewodzącą stymulację magnetyczną (w skócie TMS - *ang. transcranial magnetic stimulation*) przeprowadzono jednak po raz pierwszy dopiero w 1985 r. [6].

Pierwszym naukowcem, który opisał bezpośrednią elektrostymulację serca, był F. Steiner, który zademonstrował tę metodę w 1871 r. na psie uśpionym za pomocą nadmiernej dawki chloroformu [138]. W 1882 Niemiec Hugo Wilhelm von Ziemssen zastosował tę technikę u człowieka, a w 1932 r. Amerykanin Albert Salisbury Hyman opisał kliniczne wykorzystanie elektrostymulacji przedsionków [179]. Jednak dopiero w 1952 r. Amerykanin Paul Maurice Zoll za pomocą elektrostymulacji podtrzymał pracę serca pacjenta przez 20 minut [180]. Wtedy rozpoczęło się rzeczywiste wykorzystanie tej metody w praktyce klinicznej. W 1958 r. Furman i Schwedel zdołali podtrzymać pracę serca pacjenta przez 96 dni [41]. W tym samym roku w Karolinska Institut w Sztokholmie Åke Senning dokonał przełomu w dziedzinie elektrostymulacji wszczepiając pierwszy implantowany kardiostymulator opracowany przez inżyniera Rune Elmqvist'a. Dokonanie to nie byłoby możliwe bez wynalezienia tranzystorów przez Bardeen i Brattain w 1948 [88]. W latach 70-tych XX-ego wykazano niezawodność i dużą skuteczność kardiostymulatorów implantowanych w poprawianiu standardu życia osób z zaburzeniami pracy serca. Doprowadziło to do niesłabnącego rozwoju kardiostymulatorów i ciągle rosnącej liczby implantacji.

Pierwsze doniesienie na temat defibrylacji serca pochodzi z 1899 i opisuje doświadczenia, w których Jean Louis Prevost (Szwajcar) i Frédéric Battelli (Włoch) podczas badań na zwierzętach wykazali, że impulsy o niskim napięciu przyłożone do komór serca powodują ich fibrylację (silny nieregularny ruch serca, tzw. migotanie), podczas gdy impulsy o wysokim napięciu powodowały zatrzymanie fibrylacji (tzn. defibrylację) [110]. W latach 30-tych XX wieku Amerykanin William B. Kouwenhoven wraz ze swoim zespołem przeprowadził defibrylację serca psa za pomocą prądu o częstotliwości 60 Hz [43, 88], a w 1947 r. zespół pod kierownictwem C.S. Beck'a przeprowadził pierwszą defibrylację serca człowieka [8, 88].

Sukces stymulatorów serca zachęcił naukowców do wykorzystania opracowanych technologii do wspomagania również innych funkcji organizmu i przywrócenia sprawności innym narządom. Do takich prób należy wspomaganie oddychania. Pomimo, że różne próby stymulacji nerwu przeponowego i przepony dokonywane były już od XVIII w. [113], to dopiero w latach 50-tych XX w. pojawiły się możliwości techniczne pozwalające wykorzystać elektrostymulację do wspomagania tej funkcji organizmu. Pierwsze próby kontroli pracy przepony za pomocą elektrod implantowanych zostały przeprowadzone pomiędzy 1948 a 1950 r. przez Sarnoffa i współpracowników [128]. Opracowanie pod koniec lat 50-tych metody pozwalającej na zasilanie implantowanych stymulatorów poprzez przekazywanie energii na zasadzie indukcji elektromagnetycznej pozwoliło na dalszy rozwój

neuroproteż wspomagających oddychanie [44]. W 1966 r. dr William Glenn na Uniwersytecie Yale przeprowadził pierwszą kliniczną aplikację implantowanego stymulatora nerwu przeponowego zasilanego z zewnątrz za zasadzie indukcji elektromagnetycznej. Stymulator został zaimplantowany u pacjenta z hipowentylacją pochodzenia ośrodkowego. Wykorzystanie elektrostymulacji do kontroli oddychania u osób z całkowitym porażeniem mięśni oddechowych przeprowadzono po raz pierwszy w 1971 r., a na początku lat 80-tych XX w. pojawiły się pierwsze komercyjne stymulatory nerwu przeponowego przeznaczone do wspomaganie oddychania [113].

Stosunkowo wcześniej podjęto próby przywrócenie słuchu osobom całkowicie głuchym. W 1950 r. Lundberg w czasie operacji neurochirurgicznej przeprowadził stymulację nerwu ślimakowego za pomocą prądu sinusoidalnego - pacjent słyszał jedynie szum. Prawdziwego przełomu dokonali jednak Djourno i Eyries [29], którzy w 1957 r. stymulowali nerw przedsionkowo-ślimakowy pacjenta za pomocą wszczepionych elektrod i cewki indukcyjnej. Druga cewka umieszczona była na zewnątrz ciała nad pierwszą cewką i na zasadzie sprzężenia magnetycznego obwodów elektrycznych przesyłała sygnał z podłączonego do niej mikrofonu. Użyteczność urządzenia nie była duża, gdyż pozwalało ono pacjentowi na rozpoznawanie jedynie pojedynczych słów (tata, mama, halo), jednak eksperyment ten pociągnął ze sobą inne, których celem było przywrócenie sprawności narządom zmysłów. Rozwiązanie Djourno i Eyries było ciągle ulepszane wraz z rozwojem techniki, jednak bezpieczeństwo pacjenta w wypadku stosowania tych urządzeń przez długi czas budziło wiele kontrowersji. Dopiero w 1984 r. po ponad 20 latach badań implant ślimakowy uzyskał w USA aprobatę Agencji ds. Żywności i Leków (FDA - *Food and Drug Administration*) na stosowanie tego implantu u osób dorosłych [113].

W 1929 r. Foerster [37] opisał stymulację prądem kory wzrokowej człowieka, w czasie której pacjent odczuwał wrażenia świetlne ("widział" świecące punkty). Eksperyment ten był powtarzany przez wielu naukowców. Prawdziwy przełom dokonał się jednak w 1968 r., gdy Lewin i Brindley zaimplantowali neuroproteżę w korze wzrokowej niewidomej kobiety [15]. Wprawdzie pacjentka nie odczuła znacznej poprawy, jednak eksperyment ten wykazał możliwość przesłania dużej ilości informacji do układu wzrokowego człowieka [113].

Jedną z pierwszych prób mających na celu przywrócenie sprawności porażonym mięśniom kończyny dolnej przeprowadził w 1961 r. Liberson ze swoimi współpracownikami. Opracowali oni system umożliwiający unoszenie "opadającej stopy" u osób z porażeniem połowicznym (hemiplagią). Stymulując nerw strzałkowy uzyskiwano zgięcie grzbietowe, nawracanie oraz odwracanie stopy [86, 113]. W 1963 r. Kantrowitz zastosował stymulację elektrodami powierzchniowymi mięśni czworogłowych uda i pośladkowych w celu ułatwienia uniesienia się pacjenta z pozycji siedzącej do stojącej [72]. Od tego czasu wiele zespołów podejmowało próby wykorzystania stymulacji impulsami elektrycznymi do przywrócenie utraconych funkcji

porażonym kończynom. Opracowano i przetestowano z różnymi wynikami wiele rozwiązań technicznych mających umożliwić chód, chwyt i inne czynności ruchowe osobom dotkniętym różnego rodzaju porażeniami.



Ryc. 1.8. Aparat do wspomaganie czynności wstawania i chodu u osób z porażeniem kończyn dolnych. Widok po nałożeniu na kończynę pacjenta [45].

W Polsce w 1970 r. Centrum Rehabilitacji w Konstancinie przy współpracy z zespołem prof. Adama Moreckiego z Politechniki Warszawskiej podjęło próby wykorzystania funkcjonalnej elektrostymulacji w rehabilitacji pacjentów z porażeniem dwu- (para-) i czterokończynowym (tetraplegia) [70, 73, 98, 102]. Kontynuacja tych prac pozwoliła na opracowanie układu ortozy biernej z układem elektrostymulacyjnym umożliwiającym osobie z porażeniem kończyn dolnych na kontrolowane siadanie i wstawanie oraz wykonywanie wykroku (ryc. 1.8) [45, 72]. Opracowano również metodę stymulacji umożliwiającą zewnętrzne sterowanie ruchem chwytym porażonej ręki [71, 93, 169], co pozwoliło na wykonanie prototypu hybrydowej ortozy pozwalającej osobie z tetraplegią na wykonanie prostych ruchów chwytym porażoną kończyną [72, 99].

1.2.2. Obecny stan neuroprotetyki

Kardiostymulatory

Najbardziej rozpowszechnionym urządzeniem implantowanym wykorzystywanym do wspomaganie lub zastępowania funkcji nieprawidłowo działającego narządu jest kardiostymulator. Nie wszyscy jednak zaliczają kardiostymulatory do neuroprotez [139]. Kardiostymulatory są wykorzystywane w celu regularnego pobudzania mięśnia sercowego do skurczu w sytuacji, gdy układ bódźcotwórczy serca działa w sposób nieprawidłowy.

Obecnie produkowane kardiostymulatory umożliwiają oddzielne pobudzanie przedsionków i komór oraz umożliwiają automatyczne dopasowanie częstotliwości generowanych pobudzeń do aktualnej aktywności użytkownika [139]. Na całym świecie implantuje się corocznie ok. 1 mln kardiostymulatorów [61]. Obecnie stosowane baterie pozwalają na zasilanie kardiostymulatorów przez okres od 5 do 10 lat, co sprawia, że ponad 50% pacjentów nie potrzebuje wymiany kardiostymulatora na nowy. Niektóre firmy (np. Biotronik) pracują obecnie nad nową generacją kardiostymulatorów umożliwiających monitoring czynności elektrycznej serca i telemetryczne przesyłanie zarejestrowanych danych do specjalisty w celu ich analizy oraz szybkiego wykrywania stanów zagrożenia [61].

Stymulator pęcherza moczowego

Kontrola wypróżniania pęcherza moczowego jest jednym z najważniejszych aspektów rehabilitacji osób sparaliżowanych. W 1973 r. Brindley [16] opisał metodę opróżniania pęcherza moczowego poprzez stymulację korzeni brzusznych nerwów krzyżowych. Od tego czasu metoda ta cieszyła się dużym zainteresowaniem i zaowocowała opracowaniem stymulatora pęcherza moczowego. Stymulatory te są dostępne na rynku od kilku dziesięcioleci i przez ten czas ich prosta i sprawdzona konstrukcja niewiele się zmieniła. Układ elektroniczny składa się z trzech jednakowych części odpowiadających trzem kanałom stymulacyjnym. Układ pobudza zarówno cienkie jak i grube włókna nerwowe, przez co jego stosowanie zaburza czynność seksualną. Stymulator pęcherza moczowego został wszczepiony do tej pory u ponad 2,5 tys. osób [61].

Neuroprotezy kończyn górnych

W przypadkach porażen kończyn górnych główną czynnością, którą usiłuje się przywrócić lub usprawnić za pomocą neuroprotez jest chwyt ręki. Opracowano szereg rozwiązań konstrukcyjnych takich neuroprotez. Do najbardziej znanych należy zaliczyć systemy: Freehand [58], Handmaster (ryc. 1.9) [64], Bionic Glove [111], NEC FESMate [149], Belgade Grasping-Reaching System [105], ETHZ-ParaCare [108], a także system autorstwa Reberska i Vodovnika [117]. Wśród wyżej wymienionych jedynie systemy Freehand oraz NEC FESMate wykorzystują elektrody implantowane, pozostałe systemy korzystają z elektrod montowanych na powierzchni skóry. Oba rozwiązania mają zalety i wady. Zastosowanie elektrod powierzchniowych pozwala na wykorzystanie neuroprotezy na wczesnym etapie rehabilitacji, zarówno w przypadku udaru mózgu, jak i uszkodzenia rdzenia kręgowego. Podejście takie niejednokrotnie pozwala częściowo przywrócić sprawność pacjentowi i często dalsze korzystanie z neuroprotezy nie jest konieczne. Neuroprotezy korzystające z elektrod powierzchniowych można w łatwy sposób zdemontować zarówno do ćwiczeń, jak również gdy pacjent nie chce już z nich korzystać. Łatwo można również zmienić miejsce stymulacji, gdy pacjent odzyska kontrolę nad niektórymi mięśniami. Codzienne zakładanie



Ryc. 1.9. System Handmaster firmy NESS, Izrael. Źródło: <http://www.aran-rd.com/>.

i zdejmowanie neuroprotezy jest jednak czasochłonne i uciążliwe, dlatego u osób z utrwalonym porażeniem stosuje się niekiedy neuroprotezy z implantowanymi elektrodami. Do głównych zalet takiego rozwiązania należy większa selektywność pobudzania mięśni oraz brak konieczności codziennego zakładania elektrod. Zalety te są jednak okupione koniecznością przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w celu implantacji elektrod oraz niekiedy dokonania zmiany miejsca przyczepu ścięgien, co jednak nie zawsze przynosi oczekiwane korzyści. Ponieważ wykorzystanie implantowanych elektrod wymaga, aby zdolność kontroli pacjenta nad poszczególnymi mięśniami była stabilna, neuroprotezy wykorzystujące elektrody implantowane stosuje się u pacjentów dopiero 18-24 miesiące od urazu, gdy rehabilitacja ukierunkowana na przywrócenie utraconych funkcji jest już zakończona [109].

Neuroprotezy kończyn dolnych

Neuroprotezy stosowane w porażeniach i niedowładach kończyn dolnych można podzielić na dwie grupy. Pierwszą stanowią neuroprotezy stosowane w przypadkach tzw. opadającej stopy, tzn. u pacjentów którzy z różnych przyczyn w czasie wykroku nie są zdolni do wykonania zgięcia grzbietowego stopy, przez co zawadza ona o ziemię, utrudnia chód i może doprowadzić do upadku. Drugą grupę stanowią systemy przeznaczone do wspomagania chodu u osób z całkowitym porażeniem kończyn dolnych (paraplegia).

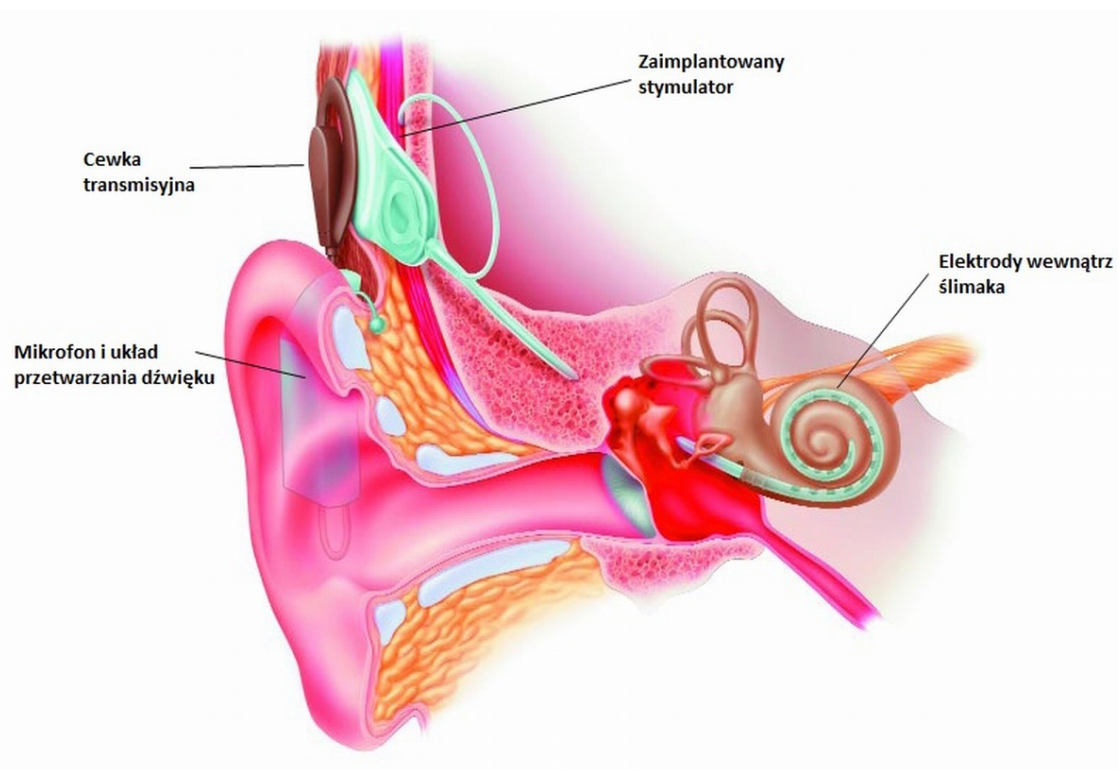
Różne rozwiązania układów przeznaczonych do korekcji opadającej stopy stosowane są w praktyce klinicznej od wielu lat. Przykładami takich urządzeń są: Fepa [165], MikroFES [65], WalkAid [170], Odstock 2 [152], Finetech [139], Neurodan [139], czy

polski Step [100, 101]. Systemy te korzystają niemal wyłącznie z elektrod powierzchniowych (najnowsze rozwiązania korzystają z elektrod implantowanych [139]) oraz jednego albo dwóch kanałów stymulacyjnych. Stymulacja wyzwalana jest przez naciśnięcie albo zwolnienie przycisku, który pacjent naciska ręką, a częściej montowany jest w postaci specjalnej wkładki w bucie pacjenta. Naukowcy z Center of Sensory-Motor Control (SMI, Aalborg, Denmark) pracują nad rozwiązaniem mającym na celu zastąpienie zewnętrznego czujnika informacją zarejestrowaną z nerwów czuciowych, co umożliwiłoby stworzenie systemu całkowicie implantowalnego [139]. Systemy takie stosowane są doraźnie w rehabilitacji w celu poprawy stereotypu chodu, jak i jako zaopatrzenie ortotyczne przez długi okres czasu [4]. Wszystkie wymienione systemy mają niewielkie rozmiary, są stosunkowo niezawodne i proste w użyciu. Niektóre z nich (jak np. Odstock 2 i MicroFES) zostały zastosowane u ponad 500 pacjentów. Fepa, MicroFes oraz Odstock 2 są dostępne komercyjnie [107]. Polski Step, którego głównym współtwórcą jest prof. Paśniczek, uzyskał patent krajowy i w 1982 r. został zatwierdzony do stosowania w placówkach służby zdrowia w Polsce [101]. Przez wiele lat był on produkowany przez Rzemieślniczą Spółdzielnię Elektryków "Elmech" w Warszawie, jednak od czasu likwidacji spółdzielni "Elmech" nie jest już wytwarzany.

Neuroprotezy wspomagające lub umożliwiające chód osobom z uszkodzeniem rdzenia kręgowego wymagają z reguły, aby pacjent miał sprawne kończyny górne, co umożliwia utrzymanie balansu i równowagi w czasie chodu. Niektóre z tych urządzeń wymagają również, aby pacjent korzystał ze specjalnego balkonika albo kul w celu odciążenia kończyn dolnych. Z tego względu tylko osoby z paraplegią posiadające mocne i sprawne kończyny górne mogą odnieść istotne korzyści korzystając z tych neuroprotez. Ponieważ korzystanie z nich wymaga dużego wysiłku są one stosowane wyłącznie w celach rehabilitacyjnych i nie znajdują zastosowanie w codziennym funkcjonowaniu chorego. Głównym celem zastosowania tego typu neuroprotez jest umożliwienie pacjentom stania i przemieszczania się na niewielką odległość po płaskim terenie (np. po korytarzu) [107]. Umożliwienie przyjęcia postawy stojącej przeciwdziała powstaniu zaburzeń czynności wegetatywnych ustroju takich, jak: pogorszenie krążenia obwodowego krwi, zaburzenia odżywiania tkanek i wydalania produktów przemiany materii, upośledzenie układu oddechowego, trawiennego i wydalniczego oraz zaburzeń neurologicznych [101]. Do neuroprotez wspomagających chód należą m.in. systemy: Parastep [48], RGO II [135], HAS [106], Praxis 24 [24], a także systemy zaproponowane przez zespoły Kralja [77], Kobetica [75] i Paśniczka (ryc. 1.8) [45, 72].

Neuroprotezy słuchu

Głuchota i schorzenia słuchu znacząco utrudniają funkcjonowanie w społeczeństwie. W wypadkach zaburzeń słuchu wynikających z nieprawidłowego działania ucha wewnętrznego (jednak przy prawidłowym działaniu komórek rzęsatych wewnętrznego) stosuje się implanty



Ryc. 1.10. Schematyczne przedstawienie umiejscowienia implantu ślimakowego [61].

ślimakowe (ryc. 1.10). Składają się one z części zewnętrznej obejmującej mikrofon, układ przetwarzający dźwięk oraz cewkę transmisyjną służącą do przesłania danych i zaopatrzenia w energię części wewnętrznej oraz z części wewnętrznej obejmującej stymulator i połączone z nim elektrody. Stymulator implantowany jest za uchem. Zawiera on odbiornik umożliwiający odbieranie sygnałów z części zewnętrznej, które po zdekodowaniu zamieniane są na impulsy pobudzające poprzez elektrody nerw słuchowy. Elektrody w liczbie od 2 do 22 umieszczone są w postaci macierzy w ślimaku, natomiast elektroda odniesienia umieszczona jest poza nim. Implanty te rozwijane są od ponad 25 lat i mają ugruntowaną pozycję w praktyce klinicznej [139]. Obecnie produkowane implanty ślimakowe są mniejsze od pudełka zapalek, zaprojektowane są do pracy przez ponad 20 lat i corocznie na całym świecie implantuje się ich ok. 9 tys. (dane z lat 2003-2004 [61]). Zastosowanie implantu ślimakowego wymaga jednak od pacjenta ponownego nauczenia się rozróżniania "dźwięków" generowanych przez to urządzenie. Stopień poprawy zależy od wielu czynników, w tym również od indywidualnego dopasowania parametrów stymulacji do pacjenta. Obecnie stosowana ilość elektrod jest często niewystarczająca i nie pozwala na rozróżnienie złożonych dźwięków takich jak muzyka czy rozmowa prowadzona na ruchliwej ulicy [61].

W sytuacji, gdy oba nerwy słuchowe są uszkodzone (np. na skutek choroby nowotworowej) możliwe jest zastosowanie implantu stymulującego bezpośrednio jądra słuchowe w pniu mózgu. Zasada działania jest podobna jak w wypadku implantu ślimakowego. Również i tutaj

cały układ składa się z części zewnętrznej zawierającą mikrofon, jednostkę przetwarzającą dźwięk i układ transmisyjny oraz z części wewnętrznej dekodującej otrzymane sygnały na odpowiednią serię impulsów, które poprzez elektrody zaimplantowane w pniu mózgu pobudzają odpowiednie komórki. Po zabiegu wszczęcia konieczny jest okres przejściowy, w czasie którego pacjent uczy się rozróżniać odczucia dźwiękowe generowane przez układ. Implant dostępny jest komercyjnie od 1990 r. jednak ze względu na mniejszą grupę docelową niż w wypadku implantów ślimakowych, do tej pory zaimplantowano na całym świecie kilkaset takich układów [61].

Stymulacja nerwu przeponowego

W przypadkach wysokich uszkodzeń rdzenia kręgowego (powyżej kręgu C4) dochodzi często do porażenia mięśni oddechowych, przez co pacjent nie jest zdolny do samodzielnego oddychania i zmuszony jest do korzystania z urządzeń wspomagających tę czynność. W sytuacji, w której nerw przeponowy nie jest uszkodzony, możliwe jest jego pobudzenie poprzez stymulację, co powoduje skurcz przepony i wykonanie wdechu. Po ustaniu stymulacji następuje samoczynny wydech. Komercyjne systemy umożliwiające rytmiczną stymulację nerwu przeponowego w celu przywrócenia oddychania produkowane są przez firmy Medimplant z Austrii, Atrotech z Finlandii oraz Avery Laboratories z USA. Do połowy lat 90-tych ok. 1000 osób na całym świecie miało zaimplantowane takie stymulatory [61].

Głęboka stymulacja mózgu

W niektórych schorzeniach (np. w chorobie Parkinsona, drżeniu samoistnym, dystonii oraz w wypadkach przewlekłego bólu) stosuje się głęboką stymulację mózgu (ang. *deep brain stimulation*). Głęboka stymulacja wybranej okolicy mózgu zmienia jej aktywność w kontrolowany sposób. W odróżnieniu od stosowanych czasem w neurochirurgii trwałych uszkodzeń mózgu, głęboka stymulacja mózgu jest procesem odwracalnym.

Układ przeznaczony do głębokiej stymulacji mózgu jest dobrym przykładem wykorzystania dotychczas stosowanych rozwiązań w nowych zastosowaniach, gdyż powstał on na bazie kardiostymulatora serca [139]. Stymulator umieszczony w tytanowej obudowie wszczepia się zazwyczaj w dole podobojczykowym. Od niego pod skórą prowadzi się przewody do elektrod igłowych umieszczanych stereotaktycznie w odpowiedniej części mózgu w zależności od zastosowania. Parametry stymulacji mogą być ustawiane telemetrycznie, a sama stymulacja może być w każdej chwili wyłączona przez pacjenta poprzez umieszczenie magnesu nad miejscem wszczęcia stymulatora [139]. Amerykańska Food and Drug Administration zaakceptowała głęboką stymulację mózgu jako metodę leczenia w drżeniu samoistnym w 1997 roku, w chorobie Parkinsona w 2002 roku, a w dystonii w 2003 roku [171].

Neuromodulacja

Stymulacja elektryczna wstępujących dróg nerwowych w celu modulacji aktywności nerwu nazywana jest neuromodulacją (ang. *neuromodulation*). Metoda taka stosowana jest w leczeniu chronicznego bólu, epilepsji oraz w niektórych rodzajach nieutrzymywania moczu. Dostępne są implanty przeznaczone do stymulacji rdzenia kręgowego oraz nerwu błędnego. Najbardziej rozpowszechniony jest układ Itrel firmy Medtronic przeznaczony do stymulacji grzbietowej części rdzenia kręgowego. Składa się on z implantowalnego stymulatora generującego prostokątne impulsy oraz czterech elektrod w postaci płytek implantowanych operacyjnie w pobliżu kręgosłupa. Parametry stymulacji mogą być ustawiane telemetrycznie, a sama stymulacja może być rozpoczęta i zakończona poprzez przyłożenie magnesu [139]. Corocznie w samych Niemczech wszczepia się ok. 1000 stymulatorów rdzenia kręgowego w celu leczenia uporczywego bólu [61].

Neuroprotezy wzroku

Odkąd w 1929 r. Foerster wykazał, że stymulacja kory wzrokowej wywołuje odczucia wzrokowe, naukowcy na całym świecie podejmują próby opracowania neuroprotezy, która umożliwiłaby przywrócenie wzroku osobom niewidomym. Obecnie prowadzone prace skoncentrowane są przede wszystkim na pacjentach cierpiących na retinopatię barwnikową, chorobę dziedziczną stopniowo uszkadzającą komórki siatkówki. Liczba potencjalnych pacjentów oceniana jest na ok. 1,5 mln na całym świecie [61]. Podejmowane są próby opracowania neuroprotezy stymulujących siatkówkę, nerw wzrokowy albo bezpośrednio korę wzrokową, jednak dotychczasowe wysiłki nie przynoszą znaczących rezultatów. Aktualnie stosowane (wyłącznie w celach badawczych) neuroprotezy umożliwiają osobom ociemniałym, po odpowiednim treningu, rozróżnienie niektórych kształtów. Obecny stan wiedzy nie pozwala jednak stwierdzić, czy rozróżniania kolorów za pomocą neuroprotezy będzie możliwe [61].

Brain-Controlled Interfaces

Osobną grupę w neuroprotetyce stanowią systemy wykorzystujące sygnały elektryczne zarejestrowane na powierzchni lub wewnątrz kory mózgowej do sterowania zewnętrznymi urządzeniami. Systemy te określane są angielską nazwą *Brain Controlled Interfaces*. Chociaż systemy takie ciągle są w fazie badań, to jednak dzięki postępowi w miniaturyzacji elektrod umożliwiających wielokanałową rejestrację sygnałów oraz w dziedzinie przetwarzania sygnałów, również i w tej dziedzinie udało się uzyskać znaczący postęp. Dobry przegląd takich systemów znajduje się w pracy Schwartz [130]. Na uwagę zasługują również prace Hochberga et al. z 2006 r. [59] oraz Velliste et al. z 2008 [160]. Hochberga wykazał możliwość wykorzystania sygnałów zarejestrowanych w mózgu człowieka z uszkodzeniem rdzenia kręgowego do sterowania ruchem prostej protezy. Z kolei Velliste pokazał, że za pomocą

sygnałów zarejestrowanych z kory mózgowej mała może sterować ruchem manipulatora i karmić siebie w ten sposób. Dokonania te pozwalają mieć nadzieję, że jeżeli metodyka selektywnej stymulacji zostanie udoskonalona, to osoby z uszkodzeniem rdzenia kręgowego będą mogły odzyskać możliwość ruchu dzięki wykorzystaniu potencjałów zarejestrowanych w korze mózgowej.

1.2.3. Główne problemy neuroprotetyki

Główne zagadnienia, na których koncentrują się obecnie prowadzone prace w dziedzinie neuroprotetyki, można zaliczyć do następujących grup:

- bezpieczeństwo pacjenta, w tym w szczególności biogodność umożliwiającą stosowanie neuroprotezy przez długi okres czasu bez szkody dla pacjenta,
- dokładne poznanie anatomii i fizjologii systemu nerwowego, determinująca uzyskanie oczekiwanego efektu,
- selektywność stymulacji umożliwiającą pobudzanie tylko określonych włókien nerwowych, a w konsekwencji precyzyjne działanie urządzenia.

Szeroko pojęta biogodność stanowi w neuroprotetyce bardzo złożony problem. Obejmuje ona zarówno brak szkodliwego działania na organizm materiału pozostającego w kontakcie z tkanką, w szczególności nie wydzielanie szkodliwych substancji, jak również odporność samego materiału, niejednokrotnie przez wiele lat, na działanie płynów fizjologicznych. Istotna jest również biogodność mechaniczna oznaczająca, że materiał z którego wykonana jest neuroproteza powinien posiadać podobne właściwości mechaniczne jak tkanka, z którą pozostaje w kontakcie, aby nie powodować jej uszkodzenia w czasie ruchu. W przypadku zastosowania elektrod do stymulacji lub rejestracji potencjałów konieczna jest również znajomość reakcji zachodzących na styku tkanki z elektrodą oraz dobranie takich materiałów wykonania elektrody, a w wypadku stymulacji również dobranie takich parametrów impulsu stymulacyjnego (zwłaszcza ładunku oraz gęstości prądu), aby nie dochodziło do wydzielania się do organizmu szkodliwych produktów reakcji chemicznych, uszkodzania tkanki albo uszkodzania samej elektrody. Zagadnieniu biogodności neuroprotez oraz parametrom bezpiecznej stymulacji poświęcono wiele publikacji naukowych (m.in. [2, 20, 97]).

Obecnie stosowane neuroprotezy, wykorzystają stosunkowo duże elektrody i od kilku do kilkunastu kanałów stymulacyjnych. Takie rozwiązanie dobrze się sprawdzają, gdy jednocześnie musi być pobudzona duża ilość włókien nerwowych, jednak selektywne pobudzenie małej liczby neuronów za pomocą takich elektrod jest niemal niemożliwe. Opracowanie elektrod posiadających dużo większą ilość kontaktów stymulacyjnych o mniejszym rozmiarze, umożliwiających selektywne oddziaływanie tylko na wybrane włókna nerwowe jest konieczne, aby umożliwić odtwarzanie skomplikowanych funkcji, jak np. precyzyjne ruchy ręki, słyszenie złożonych dźwięków, widzenie [139].

1.3. Selektywna stymulacja

1.3.1. Teoretyczne podstawy elektrostymulacji

Mając na celu opracowanie neuroprotez umożliwiających bardziej precyzyjne odtwarzanie utraconych funkcji organizmu liczne zespoły badawcze na całym świecie od lat usiłują opracować metody pozwalające na bardziej selektywną stymulację wybranych struktur nerwowych. Również w niniejszej rozprawie podjęto próbę opracowania metody umożliwiającej selektywne pobudzenie włókien nerwu obwodowego na przykładzie nerwu kulszowego szczura.

Chociaż efekty towarzyszące oddziaływaniu prądem elektrycznym na organizm ludzki były znane od wieków (por. rozdz. 1.2.1), to jednak biofizyczne opisanie przyczyn tych zjawisk stało się możliwe dopiero po rozwinięciu się klasycznej elektrodynamiki oraz opracowaniu modeli komórki nerwowej [51]. Komórka nerwowa może być sztucznie pobudzona (por. rozdz. 1.1.6) poprzez depolaryzację błony komórkowej, co pociąga za sobą powstanie i rozchodzenie się potencjału czynnościowego. Potencjał czynnościowy dochodzący do zakończenia synaptycznego powoduje wydzielenie neurotransmitera, tj. substancji chemicznej, która umożliwia przekazanie pobudzenia do kolejnego neuronu lub efektora. To czy potencjał czynnościowy został wywołany naturalnie czy sztucznie jest niedostrzegalne dla elementu post-synaptycznego i stanowi podstawę działania neuroprotezy [52].

Depolaryzacja błony komórkowej może być spowodowana zarówno bezpośrednio poprzez przepływ prądu elektrycznego z wnętrza na zewnątrz komórki (gdy jedna elektroda zostanie umieszczona wewnątrz komórki, a druga na zewnątrz), jak i pośrednio poprzez wytworzenie rozkładu pola elektrycznego w otoczeniu komórki nerwowej powodującego otwieranie się kanałów sodowych w błonie komórkowej i napływ tych jonów do wnętrza komórki (tzn. gdy obie elektrody stymulacyjne znajdują się na zewnątrz komórki). Do depolaryzacji błony komórkowej dochodzi jedynie wówczas, gdy gradient amplitudy prądu w poprzek błony komórkowej jest wystarczająco duży.

Rozważając zjawiska towarzyszące stymulacji elektrycznej komórek nerwowych należy pamiętać, że przepływ prądu elektrycznego pomiędzy elektrodami (w których elektrony są nośnikami ładunku) poprzez tkankę (w której jony przenoszą ładunek) może prowadzić do zachodzenia reakcji chemicznych. Szerzej zjawiska te zostały opisane w pracy [20].

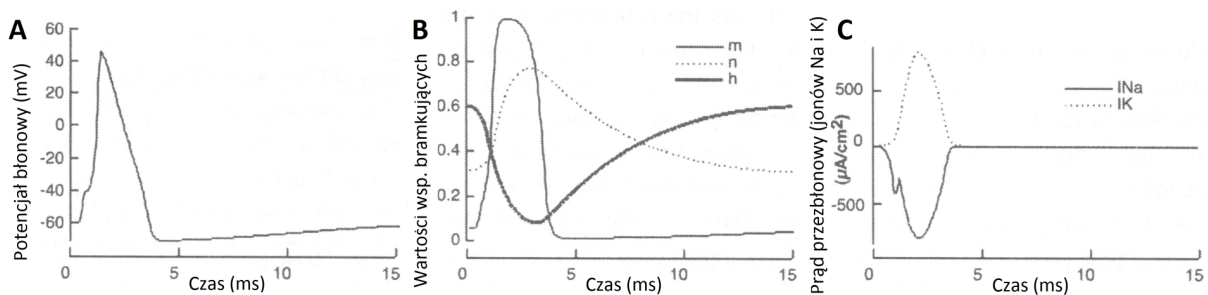
Modelowanie potencjału czynnościowego - Model Hodgkina-Huxleya

W celu zilustrowania i lepszego zrozumienia zjawisk zachodzących w czasie przepływu prądów jonowych przez błonę komórki nerwowej wykorzystuje się zazwyczaj modele, które pozwalają w pewnym uproszczeniu przedstawić te zjawiska. Pierwszymi badaczami, którym udało się w sposób ilościowy opisać zjawiska towarzyszące przepływowi jonów przez błonę

komórkową byli Hodgkin i Huxley. Przeprowadzili oni serię badań wykorzystując bezrdzenny nerw kałamarnicy olbrzymiej i wykorzystali uzyskane wyniki do utworzenia matematycznego modelu, który opublikowali w 1952 r. [60]. Za swoje dokonania Hodgkin i Huxley zostali uhonorowani w 1963 r. nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii.

Model opracowany przez Hodgkina i Huxleya uwzględnia nieliniową konduktancję błony komórkowej dla jonów sodowych i potasowych oraz liniową konduktancję upływu (błona komórkowa nie jest idealnym izolatorem). Podwójna warstwa lipidów została zamodelowana jako pojemność, a potencjały Nernsta dla sodu, potasu i innych jonów zostały zamodelowane jako źródła napięciowe. Potencjał Nernsta określa potencjał wynikający z różnego stężenia danego jonu wewnątrz i na zewnątrz komórki.

Model Hodgkina-Huxleya może być wykorzystany do wyznaczenia potencjału błonowego fragmentu błony komórki nerwowej w odpowiedzi na stymulację wewnątrz komórki. Zaletą modeli matematycznych jest możliwość wyznaczenia wpływu konduktancji i prądów poszczególnych jonów na powstawanie potencjału czynnościowego. Rekonstrukcję potencjału czynnościowego oraz wartości współczynników bramkujących i prądów jonowych przez błonę komórkową wyznaczoną przy wykorzystaniu modelu Hodgkina-Huxleya przedstawia ryc. 1.11.



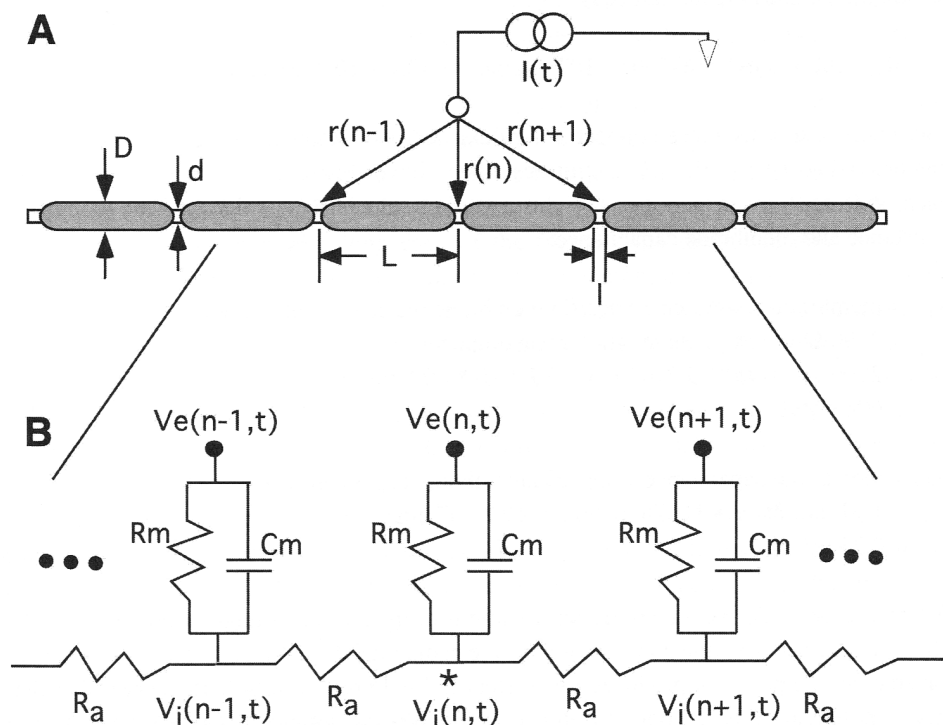
Ryc. 1.11. Rekonstrukcja potencjału czynnościowego w odpowiedzi na stymulację wewnątrz komórki przy wykorzystaniu modelu Hodgkina-Huxleya a) potencjał błonowy b) wartości współczynników bramkujących c) prądy jonów sodu i potasu przez błonę komórkową (prąd do wnętrza komórki oznaczono jako ujemny) [51].

Model Hodgkina-Huxleya opracowany został na podstawie danych dla komórki bezrdzennej (nie posiadającej osłonki mielinowej). Pierwszymi, którzy opracowali model komórki rdzennej byli Frankenhauser i Huxley w 1964 r. [40]. W swoich badaniach pobudzali oni nerwy żaby. W późniejszym okresie powstały również inne modele umożliwiające modelowanie zjawisk zachodzących w błonie komórkowej w czasie stymulacji prądem elektrycznym. Przegląd tych modeli można znaleźć w pracy [116].

Stymulacja włókien rdzennych - Model McNeala

Wyżej opisane modele mają zastosowanie do niewielkiego fragmentu błony komórkowej. Włókna rdzenne otoczone są przez osłonkę mielinową, w której co pewien czas występują przerwy (tzn. przewężenia Ranviera, por. rozdz. 1.1.3). Osłonkę tę można traktować jako izolator i wykorzystać opisane modele do analizy zjawisk zachodzących we włóknach rdzennych pod wpływem zewnętrznej stymulacji. Pierwszym badaczem, któremu udało się opisać to zjawisko w sposób matematyczny był McNeal [91] w 1976 r. W swojej pracy każde z przewężeń Ranviera potraktował on jako pasywny model błony komórkowej (tj. rezystancja oraz pojemność połączone równolegle), natomiast odcinki włókna nerwowego pomiędzy przewężeniami Ranviera pokryte osłonką mielinową zostały zamodelowane jako przewody o rezystancji R_a (rezystancja aksoplazmy, ryc. 1.12).

Model pasywny błony komórkowej nie pozwala na wierne oddanie nieliniowych właściwości błony komórkowej. Z tego względu w celu uzyskania wierniejszego odzwierciedlenia własności błony komórkowej model pasywny można zastąpić np. modelem Frankenhausera-Huxleya, jak to zostało przedstawione w pracy [88]. Dla uproszczenia jednak tutaj będzie wykorzystany model pasywny, zgodnie z oryginalną pracą McNeal'a.



Ryc. 1.12. Model kablowy włókna rdzennego: a) Schematycznie przedstawiono elektrodę stymulacyjną w pobliżu włókna rdzennego b) schemat elektryczny równoważny odcinkowi włókna rdzennego. Objasnienia w tekście [51].

Rezystancja aksoplazmy R_a odcinków włókna pomiędzy przewężeniami Ranviera może być wyznaczona jako:

$$R_a = \rho_a * L / (\pi * d) \quad (1.1)$$

gdzie: ρ_a - rezystywność aksoplazmy, L - odległość pomiędzy przewężeniami Ranviera, d - średnica włókna nerwowego.

Przyjmuje się, że we włóknach rdzennych odległość pomiędzy przewężeniami Ranviera (L , ryc. 1.12) jest proporcjonalna do średnicy włókna ($L = 100 * D$), a średnica aksonu (d) jest proporcjonalna do średnicy całego włókna (D) i wynosi $d = 0,7 * D$ [51]. Dla włókna o średnicy $D = 10\mu m$, dla którego rezystywność (oporność właściwa) aksoplazmy wynosi $\rho_a = 100\Omega cm$, rezystancja aksoplazmy wyniesie (wartości liczbowe w poniższych wzorach przyjęto wg [51]):

$$R_a = 100\Omega cm * 100 * 10 * 10^{-4} cm * 4 / \pi * (0,7 * 10 * 10^{-4} cm)^2 = 26M\Omega \quad (1.2)$$

Rezystancję i pojemność błony komórkowej w przewężeniach Ranviera wyznaczyć można z poniższych zależności:

$$\begin{aligned} R_m &= \text{rezystywność błony komórkowej / powierzchnia przewężenia Ranviera} = \\ &= 2000\Omega cm^2 / \pi * \text{długość przewężenia} * \text{średnica przewężenia} = \\ &= 2000\Omega cm^2 / \pi * 1,5 * 10^{-4} cm * 0,7 * 10 * 10^{-4} cm = 6063M\Omega \end{aligned} \quad (1.3)$$

$$\begin{aligned} C_m &= \text{pojemność właściwa błony komórkowej * powierzchnia przewężenia Ranviera} = \\ &= 1\mu F / cm^2 * \pi * 1,5 * 10^{-4} cm * 0,7 * 10 * 10^{-4} cm = 0,33pF \end{aligned} \quad (1.4)$$

Stosując prawo Kirchoffa do przedstawionego modelu można wyznaczyć zmiany potencjału błonowego komórki nerwowej $V_m(n, t)$ w odpowiedzi na zmiany potencjału na zewnątrz komórki $V_e(n)$. Równanie to nosi nazwę równania kablowego i ma ono następującą postać:

$$C_m \frac{d[V_m(n, t)]}{dt} + \frac{V_m(n, t)}{R_m} - \frac{V_m(n-1, t) - 2V_m(n, t) + V_m(n+1, t)}{R_a} = \frac{V_e(n-1, t) - V_e(n, t) + V_e(n+1, t)}{R_a} \quad (1.5)$$

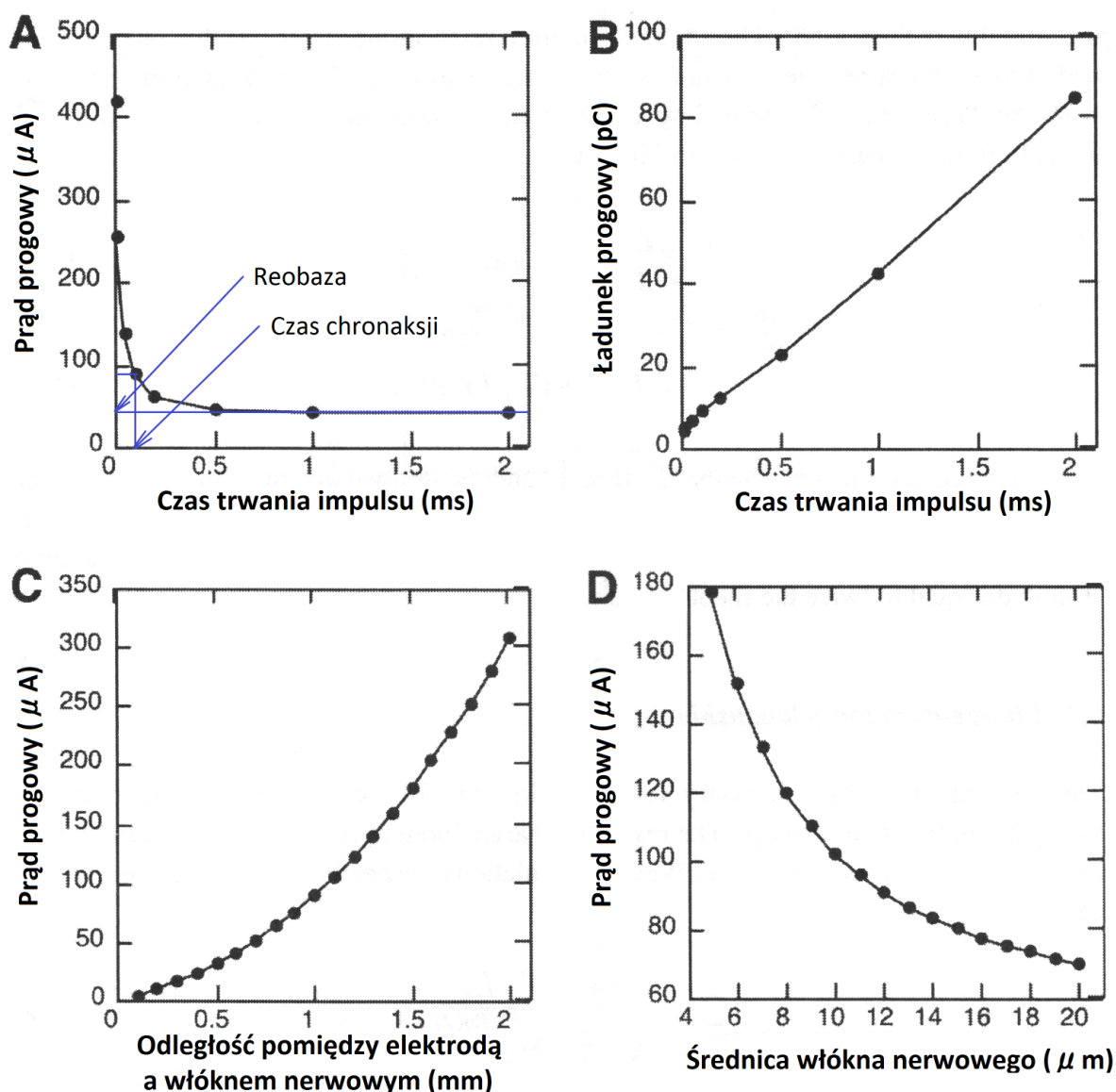
Model ten umożliwia ilościową ocenę wpływu poszczególnych parametrów stymulacji na pobudzenie włókien nerwowych o różnej średnicy pozwalając na interpretację wyników uzyskanych w czasie doświadczeń. Poniżej opisano wpływ niektórych czynników na pobudzenie włókien nerwowych w czasie zewnętrznej stymulacji. Zależności te wyznaczono korzystając z modeli matematycznych i zweryfikowano w czasie doświadczeń w rzeczywistych warunkach.

Zależność prądu progowego od czasu trwania impulsu

Minimalna wartość prądu (prąd progowy) potrzebna, aby wywołać powstanie potencjału czynnościowego w komórce nerwowej I_{th} , zwiększa się wraz ze zmniejszaniem czasu trwania impulsu. Krzywa opisująca ten fenomen może być wyznaczona za pomocą równania Lapique'a (1.6) albo równania Weissa (1.7), przy czym krzywa wyznaczona za pomocą równania Weissa lepiej odpowiada większości danych eksperymentalnych [89]. Zależność prądu progowego od czasu trwania impulsu pokazano na ryc. 1.13a.

$$I_{th} = \frac{I_{rh}}{1 - \exp -PW/\ln(2)T_{ch}} \quad (1.6)$$

$$I_{th} = I_{rh}[1 + (T_{ch}/PW)] \quad (1.7)$$



Ryc. 1.13. Wpływ wybranych parametrów stymulacji na pobudzenie komórki nerwowej. Parametry wyznaczone korzystając z modelu kablowego [51].

W powyższych równaniach: PW oznacza czas trwania impulsu, I_{rh} oznacza prąd reobazy, czyli progową wartość prądu, dla której wystąpi pobudzenie komórki przy teoretycznie nieskończonej długości czasu trwania impulsu (por. ryc. 1.13a), a T_{ch} oznacza czas chronaksji odpowiadający minimalnej długości impulsu o amplitudzie równej podwójnemu prądowi reobazy potrzebnej do wywołania pobudzenia komórki.

Zależność ładunku progowego od czasu trwania impulsu

Wartość ładunku konieczna do pobudzenia włókna nerwowego (ryc. 1.13b) może być wyznaczona bezpośrednio z zależności określających zależność prądu progowego od czasu trwania impulsu. Przekształcone równania Lapique'a (1.8) i Weiss'a (1.9) opisujące tę zależność zamieszczono poniżej:

$$Q_{th} = \frac{PW * I_{rh}}{1 - \exp -PW/\ln(2)T_{ch}} \quad (1.8)$$

$$Q_{th} = I_{rh}[PW + T_{ch}] \quad (1.9)$$

Wartość ładunku progowego zmniejsza się wraz ze skracaniem czasu trwania impulsu (por. ryc. 1.13b). Chociaż krótsze impulsy wymagają większego prądu, aby pobudzić komórki, to jednak pod względem ładunku są one bardziej wydajne. Zmniejszenie ładunku impulsu stymulacyjnego zmniejsza prawdopodobieństwo korozji elektrody oraz uszkodzenia tkanki. Krótsze impulsy zmniejszają również stosunek przyrostu amplitudy impulsu stymulacyjnego do przyrostu ilości pobudzonych włókien nerwowych poprzez zwiększenie różnicy pomiędzy prądem progowym włókien nerwowych o różnej średnicy [47] oraz leżących w różnej odległości od elektrody stymulacyjnej [52].

Zależność prądu progowego od odległości pomiędzy miejscem stymulacji a włóknem nerwowym

Prąd potrzebny do pobudzenia włókna nerwowego poprzez stymulację zależy również od odległości pomiędzy elektrodą stymulacyjną a włóknem nerwowym oraz od średnicy samego włókna [91]. Potencjał błonowy wywołany stymulacją jest największy we włóknach nerwowych znajdujących się w pobliżu miejsca stymulacji, stąd potrzebny jest mniejszy prąd, aby wywołać potencjał czynnościowy we włóknach nerwowych znajdujących się w pobliżu źródła prądu (ryc. 1.13c). Wraz ze wzrostem odległości pomiędzy elektrodą a włóknem nerwowym prąd progowy I_{th} zwiększa się. W wypadku elektrody punktowej prąd ten może być opisany zależnością:

$$I_{th} = I_R + k * R^2 \quad (1.10)$$

gdzie I_R oznacza absolutny prąd progowy, a k oznacza różnicę w prądzie progowym pomiędzy włóknami znajdującymi się w różnej odległości R od elektrody [51].

Zależność prądu progowego od średnicy włókna

Włókna nerwowe posiadające większą odległość pomiędzy przewężeniami Ranviera wykazują większą zmianę potencjału błonowego w odpowiedzi na zewnętrzną stymulację, niż włókna w których odległość ta jest mniejsza. Ponieważ włókna nerwowe o większej średnicy posiadają większą odległość pomiędzy przewężeniami Ranviera, dlatego do ich pobudzenia potrzeba impulsów o mniejszej amplitudzie prądu niż w wypadku cieńszych włókien. Zależność pomiędzy wartością prądu progowego a średnicą włókna nerwowego przedstawia ryc. 1.13d.

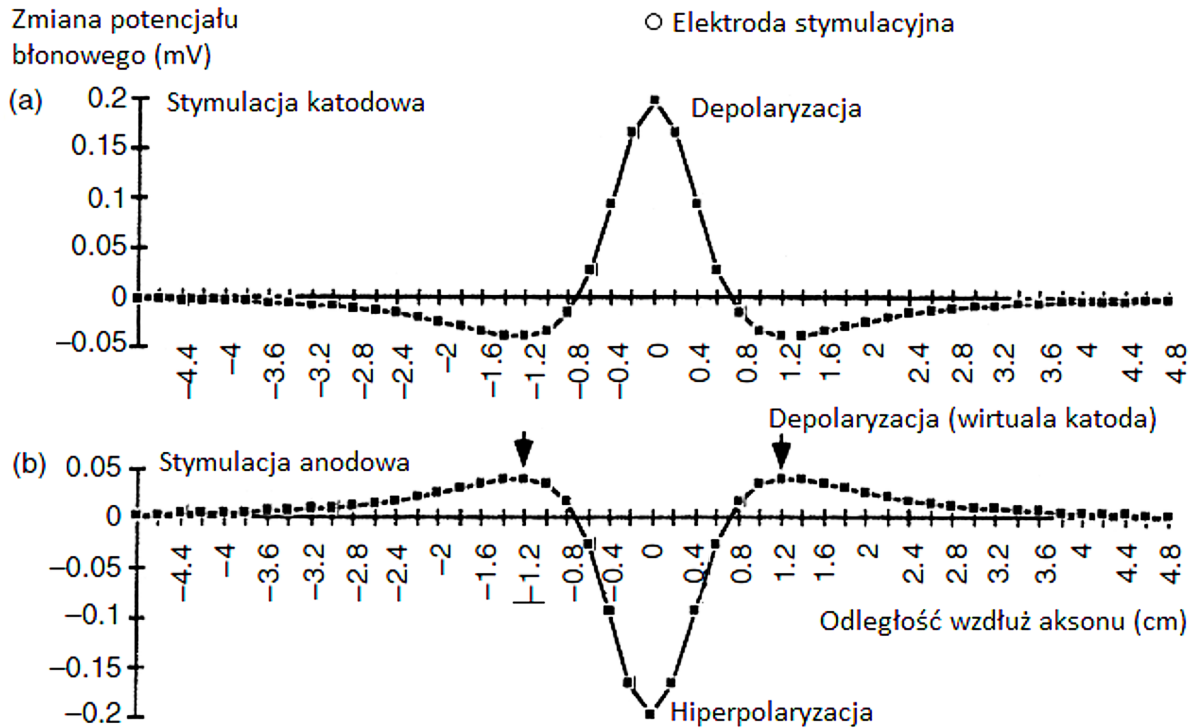
Prędkość przewodnictwa potencjału czynnościowego a średnica włókna

Ponieważ większe włókna nerwowe mają większe odstępy pomiędzy przewężeniami Ranviera, potencjał czynnościowy („przeskakujący” od przewężenia do przewężenia) w komórkach nerwowych o większej średnicy pokonuje w tym samym czasie większe odległości, a więc przemieszcza się z większą prędkością. W przybliżeniu można przyjąć, że prędkość przewodnictwa jest proporcjonalna do średnicy nerwu i wynosi $CV=6 \text{ m/s}/\mu\text{m}$ [51].

Znaczenie biegunowości impulsu stymulacyjnego

Minimalna amplituda prądu konieczna do pobudzenia włókna nerwowego (prąd progowy) zależy od biegunowości impulsu stymulacyjnego. W czasie stymulacji katodowej (tzn. gdy prąd „wplywa” do elektrody) błona komórkowa znajdująca się najbliżej elektrody stymulacyjnej zostaje zdepolaryzowana poprzez wypływ prądu na zewnątrz komórki i powstaje potencjał czynnościowy (ryc. 1.14a). Okazuje się jednak, że w miejscach w których prąd wpływa do komórki następuje hiperpolaryzacja błony komórkowej. Jeżeli amplituda impulsu stymulacyjnego będzie zbyt duża, to nawet jeśli dojdzie do powstania potencjału czynnościowego w pobliżu elektrody, to jego rozchodzenie zostanie zatrzymane poprzez nadmierną hiperpolaryzację błony komórkowej sąsiadującej z miejscem stymulacji (tzw. *anodal block*).

Z kolei jeżeli elektroda stymulacyjna jest anodą (tzn. elektroda jest źródłem prądu) to w pobliżu elektrody nastąpi hiperpolaryzacja błony komórkowej (ryc. 1.14b). Miejsce hiperpolaryzacji powstałe na skutek napływu prądu do wnętrza komórki będą jednak sąsiadować z miejscami, gdzie błona komórkowa zostanie zdepolaryzowana na skutek wypływu tego prądu z komórki. Stąd, jeżeli amplituda impulsu będzie dostatecznie duża, w miejscach wypływu prądu z komórki może powstać potencjał czynnościowy. Jest to tzw. stymulacja za pomocą wirtualnej katody (ang. *virtual cathode stimulation*). Amplituda prądu potrzebna do wyzwolenia potencjału czynnościowego w ten sposób jest 5-8 razy większa niż w przypadku stymulacji katodowej [51].



Ryc. 1.14. Zmiana potencjału błonowego rdzennego włókna nerwowego w czasie stymulacji a) katodowej b) anodowej. Zaadaptowano z [33].

1.3.2. Rodzaje selektywnej stymulacji

Pojęcie selektywnej stymulacji jest powszechnie używane w neuroprotetyce, jednak rzadko kiedy jest definiowane, a niekiedy użyte może być w różnych znaczeniach. Zasadniczo selektywna stymulacja oznacza oddziaływanie prądem elektrycznym tylko na wybrane struktury, bez wywierania wpływu na inne. W wypadku stymulacji włókien nerwowych oddziaływanie to może mieć na celu spowodowanie powstania potencjału czynnościowego w danym włóknie i przekazanie pobudzenia do kolejnych struktur, z którymi dane włókno jest połączone (może to być np. mięsień lub inny organ unerwiany przez dane włókno nerwowe, kolejna komórka nerwowa lub odpowiedni ośrodek czuciowy w korze mózgowej). Celem oddziaływania prądem elektrycznym na komórkę nerwową może być również zahamowanie rozchodzenia się pobudzenia we włóknie nerwowym poprzez hiperpolaryzację jego błony komórkowej.

Można wyróżnić kilka rodzajów selektywnej stymulacji (na podstawie [132] z modyfikacjami):

- Selektywne pobudzenie wybranych efektorów - oznacza takie oddziaływanie na nerw, aby uzyskać określony stopień pobudzenia danego efektora bez pobudzania lub upośledzania pracy innych efektorów. W szczególności efekтором może być mięsień lub grupa mięśni unerwianych przez dany nerw.

- Ponieważ w dystalnej części pnia nerwowego włókna nerwowe są zazwyczaj zgrupowane w pęczki wg efektorów, które unerwiają [142], selektywne pobudzenie wybranych efektorów można uzyskać oddziałując na wybraną część nerwu. Taki rodzaj selektywności można nazwać selektywnością przestrzenną (ang. *spatial selectivity*).
- Selektowna stymulacja pęczków nerwowych - jest szczególnym przypadkiem selektywności przestrzennej. Oznacza stymulację włókien nerwowych w określonym pęczku, bez wpływania na przewodnictwo impulsów we włóknach skupionych w innych pęczkach tego samego nerwu. Gdy dany pęczek unerwia tylko jeden mięsień, selektywna stymulacja pęczków nerwowych będzie oznaczała również selektywną stymulację tego mięśnia. Jeżeli dany pęczek nerwowy unerwia kilka mięśni, selektywna stymulacja pęczków nerwowych oznacza w tym wypadku niższy poziom selektywności niż selektywna stymulacji mięśni. Sytuacja wyglądać będzie odwrotnie, jeżeli dany mięsień będzie unerwiany przez kilka pęczków nerwowych.
- Selektowna stymulacja włókien nerwowych - jest również szczególnym przypadkiem selektywności przestrzennej. Oznacza, że każde włókno nerwowe w danym nerwie może być pobudzone niezależnie od pozostałych włókien. Osiągnięcie takiego poziomu selektywności wymaga jednak zastosowania multielektrod o bardzo wielu kontaktach implantowanych do wnętrza nerwu oraz dokładnej znajomości rozmieszczenia włókien nerwowych w danym nerwie. Selektowna stymulacja pojedynczych włókien nerwowych przy obecnych możliwościach technicznych jest nieosiągalna, jednak różne zespoły naukowe podejmują próby przybliżenia się do tego poziomu selektywności (por. rozdz. 1.3.4).
- Selektowna stymulacja włókien o określonym rozmiarze - włókna nerwowe różnego rodzaju mają zazwyczaj różną średnicę. Oznacza to, że oddziałując selektywnie na włókna o danej średnicy, można pośrednio selektywnie oddziaływać na wybrane funkcje (np. spowodować skurcze mięśnia, bez wywoływania doznań czuciowych i odwrotnie). Włókna nerwowe o większej średnicy cechują się niższą wartością prądu progowego niezbędnego do wyzwolenia potencjału czynnościowego, a także niższą wartością prądu niezbędnego, aby zahamować rozchodzenie się w nich potencjału czynnościowego. Możliwe jest więc dobranie takich wartości prądu stymulacyjnego, aby wywołać powstanie potencjału czynnościowego tylko we włóknach o określonej średnicy i zahamować rozchodzenie się potencjału we włóknach o większej średnicy.
- Selektowna stymulacja w określonym kierunku - w nerwie znajdować się mogą włókna eferentne przekazujące pobudzenie z ośrodkowego układu nerwowego do narządów i mięśni oraz włókna aferentne przekazują pobudzenie z komórek czuciowych do ośrodkowego układu nerwowego. Umieszczając wzdłuż nerwu trzy elektrody stymulacyjne tak, że pośrodku będzie katoda, a na zewnątrz w różnej odległości od katody będą

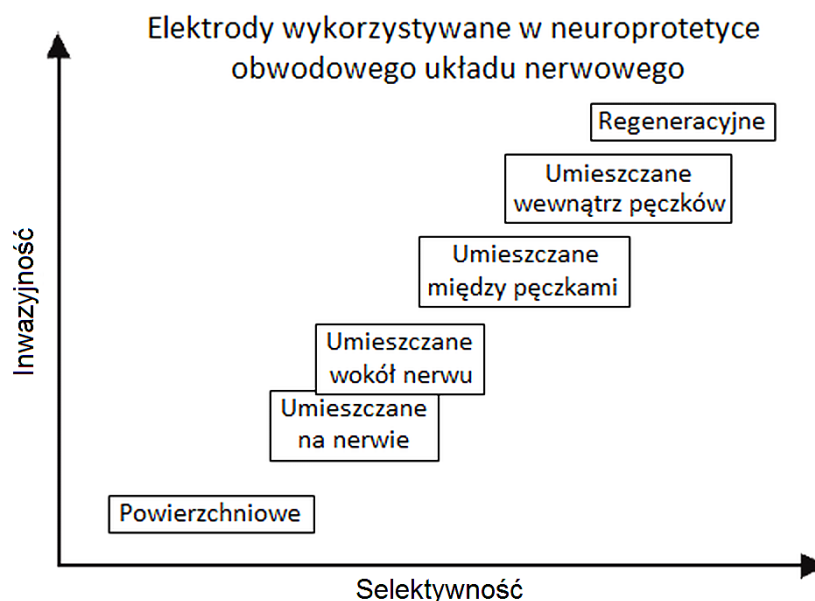
anody, można tak dobrać wartość prądu stymulacyjnego, że potencjał czynnościowy zapoczątkowany w pobliżu katody zostanie zahamowany pod anodą znajdującą się bliżej katody. Natomiast hiperpolaryzacja błony komórkowej w pobliżu anody znajdującej się w odległości większej od katody nie będzie wystarczająca, aby zablokować rozchodzenie się potencjału czynnościowego w tym kierunku (ze względu na mniejszą gęstość prądu pod tą anodą). W ten sposób można uzyskać pobudzenie tylko we włóknach aferentnych albo tylko we włóknach eferentnych. Taka selektywność jest jednak bardzo trudna w realizacji praktycznej.

1.3.3. Elektrody

Ponieważ amplituda prądu potrzebna do wywołania pobudzenia we włóknie nerwowym rośnie wykładniczo wraz ze wzrostem odległości pomiędzy elektrodą a stymulowanym włóknem (por. ryc. 1.13c), jednym ze sposobów uzyskania selektywnej stymulacji jest umieszczenie elektrody możliwie blisko stymulowanych włókien. Podejście takie pociąga jednak za sobą szereg problemów. Podstawowym problemem jest inwazyjność zabiegów mających na celu umieszczenie elektrody w pobliżu nerwu. Z reguły im większą selektywność stymulacji umożliwi elektroda, tym bardziej inwazyjne są procedury związane z jej implantacją [61, 95] (ryc. 1.15). Kolejnym problemem są ograniczenia techniczne wynikające z miniaturyzacji elektrod. Chcąc osiągnąć najwyższy poziom selektywności należałoby zastosować jedną elektrodę dla każdego włókna nerwowego. Obecnie stosowana technologia pozwala uzyskać odstępy pomiędzy poszczególnymi elektrodami co ok. 400 μm [13]. Jest to znacznie więcej niż odległość pomiędzy poszczególnymi włóknami w nerwie, których średnica wynosi od 0,3 do 20 μm (por. tab. 1.1).

Najmniej inwazyjne są elektrody powierzchniowe (naskórne), ale również selektywność uzyskiwana za ich pomocą jest niewielka. Umieszczając elektrody powierzchniowe nad przebiegiem poszczególnych nerwów można pobudzać wszystkie włókna biegnące w danym nerwie. Jeżeli więc elektrody zostaną umieszczone nad nerwami unerwiającymi poszczególne mięśnie, możliwe będzie uzyskanie selektywnego pobudzenia wybranych mięśni. Jeżeli jednak w nerwie będą się znajdować włókna nerwowe biegnące do różnych mięśni, nie będzie możliwości selektywnego pobudzania tych mięśni.

Bardziej selektywne pobudzenie mięśni można uzyskać umieszczając elektrody bezpośrednio na mięśniu lub wewnątrz niego (np. w postaci cienkiego drutu izolowanego teflonem). Elektrody takie umożliwiają dobrą kontrolę stopnia skurczu mięśnia [57]. Problemem jednak jest konieczność zastosowania co najmniej jednej elektrody dla każdego mięśnia, który ma być pobudzony oraz możliwość mechanicznego uszkodzenia elektrody w czasie skurczu mięśnia.



Ryc. 1.15. Klasyfikacja elektrod wykorzystywanych w elektrofizjologii nerwów obwodowych pod względem selektywności i inwazyjności [95].

Rozwiązaniem mniej podatnym na uszkodzenia spowodowane skurczem mięśni jest przysycie elektrody bezpośrednio do powierzchni nerwu (do epineurium). Takie rozwiązanie znalazło zastosowanie w neuroprotetyce m.in. we wspomaganiu oddechu poprzez stymulację nerwu przeponowego [23], w korekcji opadającej stopy [86], do kontroli ruchów ręki [71, 73] oraz w celu uśmierzania chronicznego bólu [141]. Elektrody przyszywane do powierzchni nerwu pozwalają na selektywne pobudzenie pęczków znajdujących się po tej stronie nerwu, co przyszyta elektroda, nie pozwalają natomiast na pobudzenie pozostałych pęczków, bez pobudzenia pęczków znajdujących się w pobliżu elektrody.

Pobudzenie pęczków znajdujących się z różnych stron nerwu umożliwiają elektrody mankietowe (ryc. 1.16a). Są to elektrody cieszące się dużą popularnością, gdyż zapewniają możliwość selektywnego pobudzenia wybranych pęczków oraz zapobiegają rozchodzeniu się impulsu stymulacyjnego do tkanek sąsiadujących z nerwem. W porównaniu z bardziej inwazyjnymi elektrodami, elektrody mankietowe łatwiej się implantuje. Ich wadą jest jednak możliwość uszkodzenia niektórych włókien (zwłaszcza tych o dużej średnicy) w czasie długotrwałej implantacji na skutek wywierania nacisku na nerw, gdy zwiększy się jego średnica (np. na skutek podrażnienia) [95].

Stosując elektrodę mankietową można stosunkowo łatwo uzyskać selektywne pobudzenie pęczków znajdujących się na powierzchni nerwu, podczas gdy selektywne pobudzenie pęczków głębiej położonych jest dużo trudniejsze. Jednym z możliwych rozwiązań jest zastosowanie elektrody FLAT (ang. *Flat Interface Nerve Electrode*) [157]. Jest to elastyczna, spłaszczona elektroda, która wywierając nacisk na nerw powoduje jego

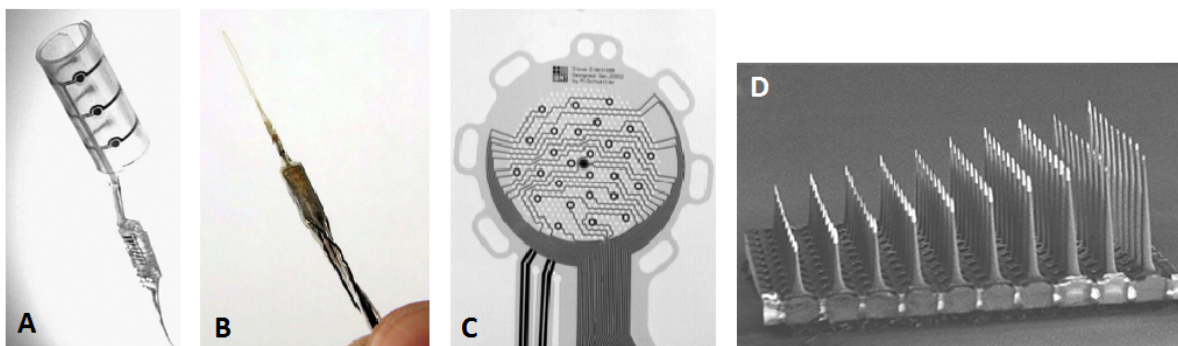
stopniowe spłaszczenie, przez co pęczki nerwowe początkowo głęboko położone, po pewnym czasie znajdują się w podobnej odległości od kontaktów elektrody, co pęczki położone powierzchownie.

Innym podejściem jest zastosowanie elektrod wnikających bądź implantowanych do wnętrza nerwu, np. elektrody SPINE (ang. *Slowly Penetrating Interfascicular Nerve Electrode*) [156]. Jest ona podobna do elektrody mankietowej, jednak posiada tępe wypustki, które stopniowo wnikają do nanerwia (epineurium) nie naruszając jednak pęczków nerwowych.

Największą selektywność uzyskuje się stosując elektrody implantowane do wnętrza nerwu. Do elektrod takich należą elektrody LIFE (ang. *Longitudinally implanted intrafascicular electrodes*), które są wykonane w postaci pętli z bardzo cienkiego izolowanego drutu, który jest odsłonięty w kilku miejscach (ryc. 1.16b). Elektrody takie umożliwiają selektywne pobudzenie włókien nerwowych w pęczku, do którego elektroda zostanie wszczepiona, przy wykorzystaniu bardzo małego ładunku impulsu stymulacyjnego oraz bez wywoływania pobudzenia w sąsiednich pęczkach [177].

Bardzo dużą selektywność stymulacji umożliwiają również macierze elektrodowe posiadające elektrody o różnej długości (ryc. 1.16d). Macierz taka wbijana jest do nerwu, a ułożenie elektrod zapewnia, że ich nieizolowane zakończenia są równomiernie rozmieszczone w poprzek nerwu. Spotykane są macierze elektrodowe mające do 100 elektrod [13]. Jednak zaimplantowanie takich macierzy na dłuższy czas może prowadzić do upośledzenia pracy nerwu. [95].

Największą inwazyjnością cechują się elektrody regeneracyjne. Są one przeznaczone do połączenia ze sobą dwóch fragmentów przerwanego nerwu. Przykładem takiej elektrody jest elektroda sitowa pokazana na ryc. 1.16c. Posiada ona sieć otworów, przez które w czasie regeneracji nerwu przerastają włókna nerwowe. Dzięki temu możliwe jest rejestrowanie potencjałów nerwowych oraz stymulowanie poszczególnych włókien nerwowych [115].



Ryc. 1.16. Przykłady elektrod wykorzystywanych w neuroprotetyce a) elektroda mankietowa (Fraunhofer IBMT) [95] b) tLIFE (Aalborg University/Fraunhofer IBMT) [177] c) elektroda sitowa (Fraunhofer IBMT) [95] d) macierz elektrodowa USMA (University of Utah) [95].

Zdarza się jednak, że elektrody takie utrudniają proces regeneracji uszkodzonych włókien nerwowych [95].

Szczegółowy i krytyczny przegląd elektrod stosowanych w neuroprotetyce można znaleźć w pracach [94, 95, 126].

1.3.4. Dotychczasowe osiągnięcia w dziedzinie selektywnej stymulacji

Selektywna stymulacja włókien o określonej średnicy oraz w określonym kierunku

W części poświęconej teoretycznym podstawom stymulacji wspomniano o tzw. bloku anodowym (ang. *anodal block*, str. 43). Zjawisko to polega na pobudzeniu włókien nerwowych w pobliżu miejsca wypływu prądu z nerwu (a więc w pobliżu katody) a następnie zatrzymaniu rozchodzenia się pobudzenia w pobliżu miejsca wpływu prądu do nerwu (tzn. w pobliżu anody) na skutek lokalnej hiperpolaryzacji włókien. Amplituda impulsu potrzebna do zatrzymania rozchodzenia się impulsu jest jednak znacząco większa od amplitudy potrzebnej do wywołania pobudzenia. Ponadto podobnie jak w wypadku pobudzenia, również w wypadku hiperpolaryzacji włókien nerwowych, amplituda pobudzenia potrzebna do wywołania tego zjawiska jest tym mniejsza im większa jest średnica włókien.

W 1953 r. Kuffler i Williams [78] jako pierwsi próbowali wykorzystać blok anodowy w celu selektywnego pobudzenia cienkich włókien unerwiających mięśnie szkieletowe żaby, przy możliwie małym pobudzeniu grubszych włókien. Okazało się jednak, że w momencie zanikania impulsu prostokątnego w pobliżu anody dochodzi do powstania potencjału czynnościowego (tzw. *anodal break excitation*). Burke and Ginsborg [18] oraz Accornero i wsp. [1] pokazali, że zjawiska tego można uniknąć stosując zamiast impulsów prostokątnych, impulsy trapezoidalne z długo opadającym zboczem.

W 1981 r. van den Honert i Mortimer [159] wykorzystując elektrodę o 3 kontaktach rozmieszczonych niesymetrycznie wzdłuż nerwu w ten sposób, że w środku znajdowała się katoda a po bokach anody, uzyskali pobudzenie rozchodzące się tylko w jednym kierunku. Dokonali tego łącząc anody z dwoma zsynchronizowanymi, ale oddzielnymi stymulatorami oraz tak dobierając proporcję pomiędzy amplitudami impulsów na obu anodach, że w pobliżu katody generowany był potencjał czynnościowy rozchodzący się w obu kierunkach, a następnie w pobliżu jednej z anod był on wygaszany, podczas gdy w pobliżu drugiej anody przebiegał bez zakłóceń. Brindley i Craggs wykazali możliwość uzyskania bloku anodowego również w przypadku chronicznie zaimplantowanych elektrod [17].

Modelowanie i symulacje komputerowe wykorzystania bloku anodowego w celu selektywnego pobudzenia włókien nerwowych o określonej średnicy prowadzili m.in. Rijkhoff i wsp. [119], Fitzpatrick [36] oraz Fang i Mortimer [34]. Prace eksperymentalne na organizmach żywych demonstrujące możliwość selektywnego pobudzenia włókien

o określonej średnicy albo wywołania pobudzenia przemieszczającego się tylko w jednym kierunku prowadzili m.in. Baratta [5], Fang i Mortimer [34], Rijkhoff [118] oraz Sweeney [147].

Jeżeli w dwóch różnych miejscach włókna nerwowego dojdzie do powstania potencjałów czynnościowych i będą się one przemieszczały naprzeciw siebie, to w miejscu, w którym dojdzie do ich spotkania, dalsze rozchodzenie się impulsów zostanie zatrzymane. Zjawisko to zostało wykorzystane do blokowania niepożądanych potencjałów czynnościowych występujących we włóknach nerwowych poprzez sztuczne generowanie potencjałów czynnościowych przemieszczających się naprzeciw niepożądanym impulsom powstającym w organizmie [1, 146]. Technika ta nosi angielską nazwę *collision block*.

W 2001 roku, wykorzystując realistyczny model nerwu otoczonego elektrodą mankietową, Deurloo i wsp. [27] wykazali, że jeżeli długość elektrody (w wypadku użycia elektrody monopolarnej) lub odległość pomiędzy katodą a anodami (w wypadku elektrody o trzech kontaktach) są odpowiednio małe, to możliwe jest pobudzenie cienkich włókien bez pobudzania włókien grubszych. Z kolei Lertmanorat, najpierw za pomocą symulacji komputerowej [83], a potem w czasie badań na zwierzętach [82, 84], wykazał, że stosując elektrodę mankietową o wielu (od 5 do 11) kontaktach można tak kształtować potencjał w otoczeniu nerwu, że najpierw zostaną pobudzone włókna o mniejszej średnicy, a potem te o większej, uzyskując w ten sposób kolejność aktywacji zbliżoną do fizjologicznej. Proporcja ilości cieńszych pobudzonych włókien do grubszych wzrastała wraz ze wzrostem ilości kontaktów elektrody [84].

Selektywna stymulacja włókien położonych w określonym miejscu w nerwie (Selektywna stymulacja przestrzenna)

Pionierami wykorzystania multielektrod w celu selektywnego pobudzenia włókien nerwowych położonych w określonym rejonie nerwu byli Caldwell [19] i Starbuck [136, 137] prowadzący badania w latach 60-tych XX wieku. W pracach Starbucka elektroda o 4 kontaktach była wykorzystana w celu naprzemiennego pobudzania różnych włókien w nerwie zaopatrującym głowę przyśrodkową mięśnia brzuchatego łydki kota w celu zmniejszenia zmęczenia mięśnia. Z kolei Caldwell i jego współpracownicy z Uniwersytetu w Lublanie wykazali zmienny stopień aktywacji mięśnia brzuchatego łydki oraz mięśnia piszczelowego przedniego królika w czasie stymulacji prowadzonej z wykorzystaniem 8 elektrod umieszczonych na nerwie kulszowym. W późniejszym okresie McNeal [90] stymulując nerw kulszowy psa za pomocą elektrody mankietowej wykazał możliwość pobudzenia antagonistycznych mięśni (zginaczy i prostowników stopy) poprzez zmianę parametrów stymulacji. Selektywność stymulacji zależała jednak w bardzo dużym stopniu od zorientowania kontaktów elektrody w stosunku do poszczególnych pęczków w nerwie [92].

W 1979 r. Foster [38] w celu zwiększenia selektywności stymulacji zaproponował wykorzystanie oprócz elektrody stymulacyjnej czterech dodatkowych kontaktów kształtujących pole elektryczne powstałe w czasie stymulacji w obrębie nerwu. Ponieważ jednak wg propozycji Fostera elementy kształtujące pole elektryczne nie byłyby umieszczone w pobliżu pobudzanych włókien, prawdopodobnie nie udało się w ten sposób uzyskać selektywnej stymulacji [50]. Nie mniej jednak idea wykorzystania dodatkowych kontaktów elektrody w celu modulowania regionu objętego pobudzeniem (ang. *field steering*) w późniejszym okresie była często wykorzystywana. Pierwszymi, którym udało się ją zastosować w praktyce był Sweeney i jego współpracownicy [145]. Przeprowadzili oni zarówno symulacje komputerowe jak również doświadczenia na zwierzętach (kotach) mające na celu pokazać, że wykorzystując elektrodę o trzech punktowych kontaktach rozmieszczonych wzdłuż nerwu (katoda pośrodku, anody na zewnątrz) oraz starannie dobierając miejsce stymulacji można uzyskać selektywne pobudzenie pęczków nerwowych położonych powierzchniowo. Pokazali oni również, że wykorzystanie anody umieszczonej po przeciwległej stronie nerwu względem katody pozwala na zwiększenie selektywności stymulacji. W późniejszych doświadczeniach Veraart, Grill i Mortimer [163, 54], wykorzystując elektrody mankietowe o 12 kontaktach, wykazali, że możliwe jest uzyskanie selektywnego pobudzenia włókien położonych w różnych pęczkach w nerwie niezależnie od umiejscowienia kontaktów elektrody względem pęczków. Ten sam zespół wykazał również możliwość selektywnego pobudzenia wybranych pęczków nerwowych za pomocą multielektrody mankietowej zaimplantowanej chronicznie [56].

W 1997 r. Grill i Mortimer [55] wykazali, że stosując impuls podprogowy można wywołać przejściowe zmniejszenie wrażliwości na kolejny impuls włókien położonych powierzchniowo. Wykorzystując podprogowy impuls poprzedzający główny impuls stymulacyjny uzyskali oni pobudzenie włókien położonych głębiej w obrębie nerwu, bez wywołania pobudzenia włókien położonych powierzchniowo.

W drugiej połowie lat 90-tych XX w. podejmowane były również prace mające na celu porównanie selektywności stymulacji wzdłuż nerwu (katoda i anoda umieszczone po tej samej stronie nerwu, w pewnej odległości od siebie) względem stymulacji w poprzek nerwu (katoda umieszczona na przeciw anody) [28, 46, 54, 144]. Wykorzystując modelowanie komputerowe wykazano, że stymulowanie w poprzek nerwu pozwala uzyskać większą selektywność przestrzenną stymulacji, jednak okupione to jest większym ładunkiem potrzebnym do pobudzenia włókien nerwowych [28]. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach pokazały jednak, że tylko w nielicznych przypadkach selektywność stymulacji w poprzek nerwu była większa niż stymulacji wzdłuż nerwu [26].

W większości prac eksperymentalnych z końca XX w. dotyczących selektywnej stymulacji włókien nerwowych wykorzystywano małe zwierzęta, u których nerwy są stosunkowo cienkie

i zawierają co najwyżej kilka pęczków nerwowych. W 2000 r. Riso i wsp. [120] stymulując za pomocą elektrody mankietowej nerw promieniowy świni pokazali jednak, że selektywne pobudzenie wybranych efektorów jest możliwe również w wypadku nerwów o dużej średnicy (5-6 mm), gdzie pęczki nie są wyraźnie oddzielone od siebie pod względem morfologicznym lub funkcjonalnym. Selektywność oceniano mierząc siłę skurczu wyizolowanych mięśni [120]. Z kolei Polasek i wsp. pokazali możliwość selektywnego pobudzenia mięśni kończyny górnej człowieka przy wykorzystaniu elektrody mankietowej [103, 104].

Za selektywną często uznaje się taką stymulację, w czasie której pobudzanych jest możliwie dużo włókien o określonej średnicy lub w określonym rejonie nerwu, przy jednoczesnym pobudzeniu części włókien o innej średnicy albo położonych w innym rejonie nerwu. W 2004 r. Tarler i Mortimer [150], stymulując nerw kulszowy kota za pomocą elektrody mankietowej o 4 kontaktach, wykazali, że możliwe jest nie tylko selektywne, ale również niezależne pobudzenie włókien w każdym z czterech pęczków nerwowych w tym nerwie. Niezależne pobudzenie włókien nerwowych oznaczało, że pobudzane były wyłącznie włókna nerwowe w danym pęczku (metoda oceny selektywności stymulacji wykorzystana w tych badaniach zostanie omówiona na str. 56).

Trzy lata później również Tarler i Mortimer [151], wykorzystując elektrodę mankietową, zaproponowali i wykazali skuteczność metody pozwalającej na jednoczesne selektywne pobudzenie kilku wybranych mięśni. W metodzie tej w celu pobudzenia dwóch mięśni należy najpierw wygenerować impuls powodujący skurcz pierwszego mięśnia, a następnie w czasie refrakcji włókien pobudzonych przez pierwszy impuls wygenerować drugi, który spowoduje pobudzenie drugiego mięśnia. Jednoczesne wygenerowanie obu impulsów mogłoby doprowadzić do pobudzenia również innych mięśni, które w czasie stymulacji za pomocą pojedynczych impulsów są stymulowane podprogowo.

Selektywne oddziaływanie na pracę wybranych efektorów

Zarówno wyżej omówione metody mające na celu stymulowanie włókien o określonej średnicy, bądź wywoływanie pobudzenia w określonym kierunku, jak również te mające na celu pobudzenie włókien położonych w określonym rejonie nerwu, mają na celu selektywne oddziaływanie na pracę wybranych efektorów, bądź to przez ich pobudzenie, bądź poprzez hamowanie ich pobudzenia.

Najczęściej selektywna stymulacja wykorzystywana jest w celu sterowania pracą określonych mięśni szkieletowych. Może być ona wykorzystana zarówno w celu sekwencyjnego pobudzenia włókien w obrębie tego samego mięśnia, co pozwala na zmniejszenie stopnia jego zmęczenia (np. [136, 137]), jak również w celu selektywnego pobudzania różnych mięśni za pomocą jednej multielektrody umieszczonej na wspólnym pniu nerwowym (np. [54, 92, 145]). Selektywna stymulacja jest jednak wykorzystywana również do

oddziaływania na pracę innych narządów. Kajimoto i wsp. [67, 68] zaprezentował technikę umożliwiającą poprzez stymulację skóry selektywne pobudzenie komórek czuciowych określonego rodzaju, co powoduje odczuwanie określonych doznań (tj. nacisku, drgań albo wrażenia dotykania miękkich przedmiotów). Metoda taka może być wykorzystana w systemach Virtual Reality. Huang [63], stymulując nerw podjęzykowy uszpiętego psa za pomocą elektrody mankietowej o wielu kontaktach i zmieniając kontakty wykorzystywane do stymulacji, wykazał, że w ten sposób może być kontrolowane ustawienie języka psa. Postulował, że metoda ta może być wykorzystana w przypadkach zespołu bezdechu sennego. Z kolei Bhadra [10] pokazał możliwość wykorzystania impulsów o wysokiej częstotliwości (1-30kHz) w czasie stymulacji nerwu sromowego kota w celu sterowania pracą zwieracza pęcherza moczowego. Natomiast Tosato w 2006 r. [153] wykazał możliwość kontroli częstotliwości skurczów serca poprzez selektywną stymulację nerwu błędnego, a rok później [154] w czasie stymulacji nerwu błędnego mającej na celu zapobiegnięcie atakom epilepsji wykorzystał impulsy trapezoidalne, co spowodowało zablokowanie przewodnictwa we włóknach o największej średnicy i zapobiegło w ten sposób niepożądaną aktywacji mięśni krtani.

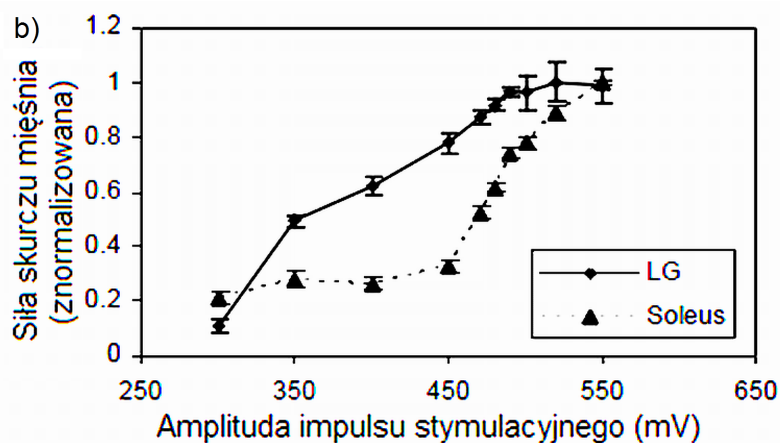
1.3.5. Sposoby oceny selektywności i efektywności stymulacji

Chociaż selektywnej stymulacji włókien nerwowych poświęcono wiele prac naukowych, to jednak porównanie wyników uzyskanych przez różnych autorów jest bardzo trudne, gdyż selektywność stymulacji oceniają oni w różny sposób.

Jedną z najstarszych metod stosowanych w celu oceny selektywności stymulacji jest pomiar amplitudy sygnału EMG mięśni unerwianych przez dany nerw i porównanie stopnia ich pobudzenia przy różnych parametrach stymulacji [19, 26, 173]. Zaletą tej metody jest jej stosunkowo mała inwazyjność, jednak wadą jest trudność uzyskania porównywalnych wartości liczbowych określających stopień aktywacji mięśnia. Jest to spowodowane tym, że amplituda zarejestrowanej odpowiedzi silnie zależy od odległości pomiędzy kurczącymi się włóknami a elektrodą odbiorczą, a w konsekwencji zarejestrowana odpowiedź zależy od miejsca umiejscowienia elektrody. Ze względu na ograniczenia powyższej metody w wielu pracach do oceny selektywności wykorzystywany jest pomiar siły skurczu izometrycznego mięśnia [5, 13, 131, 134, 162, 163]. Wadą tej metody jest jej bardzo duża inwazyjność związana z koniecznością przecięcia co najmniej jednego ścięgna dla każdego mięśnia, którego siła ma być zmierzona, w celu jego wyizolowania i zamocowania w urządzeniu pomiarowym.

Zarówno w wypadku zastosowania pomiaru amplitudy sygnału EMG jak i pomiaru siły skurczu izometrycznego mięśnia selektywność stymulacji można wyznaczyć na co najmniej dwa sposoby. Pierwszy stanowi iloraz wartości sygnału EMG lub siły wybranego mięśnia zmierzonej w czasie stymulacji do sumarycznej wartości uzyskanej dla wszystkich

mięśni. Im większa wartość ilorazu, tym większa selektywność pobudzenia danego mięśnia (wartość 0 oznacza, że dany mięsień nie był w ogóle pobudzony w czasie stymulacji, wartość 1 - wyłącznie dany mięsień był pobudzony). Drugi sposób oceny polega na wykreśleniu tzw. krzywych rekrutacji (ang. *recruitment curves*, ryc. 1.17) [26, 131, 163, 168]. Krzywe te przedstawiają zmierzoną wartość siły lub sygnału EMG w zależności od parametru stymulacji ulegającego zmianie (np. napięcie, prąd, czas trwania impulsu). Wartości zarejestrowane dla różnych mięśni są zazwyczaj normalizowane tak, aby maksymalna wartość zarejestrowana dla danego mięśnia przyjmowała wartość 1, co ułatwia porównanie wyników uzyskanych dla różnych mięśni. W metodzie tej duży kąt nachylenia krzywej rekrutacji oznacza małą selektywność (niewielkie zmiany parametrów impulsu stymulacyjnego powodują duże zmiany zarejestrowanej odpowiedzi), a małe nachylenie oznacza dużą selektywność (zmieniając parametry stymulacji można precyzyjnie kontrolować uzyskaną odpowiedź).

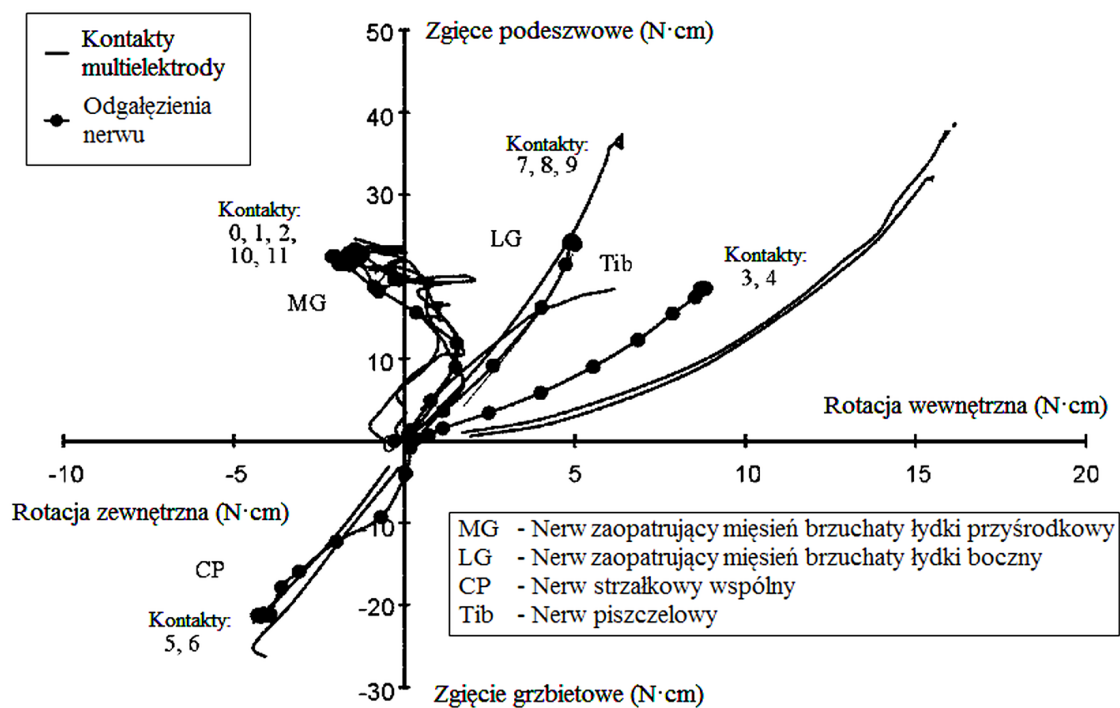


Ryc. 1.17. Przykładowe krzywe rekrutacji mięśni brzuchatego łydki bocznej (LG) oraz płaszczkowatego (Soleus) kota uzyskane w odpowiedzi na stymulację nerwu kulszowego [32].

Oprócz wyżej wymienionych metod w wielu pracach definiowane są zależności pozwalające wyznaczyć współczynniki selektywności (ang. *selectivity*) [32, 125, 144, 163] i efektywności stymulacji (ang. *efficiency*) [124, 132] oraz pokrywania się obszarów pobudzenia (ang. *overlap*) [46, 157, 175]. Definicje tych współczynników w poszczególnych pracach często różnią się między sobą, jednak wszystkie one są wykorzystywane do określenia szeroko rozumianej selektywności stymulacji. W niektórych pracach współczynniki te definiowane są w postaci macierzowej [13, 157].

Metodą pozwalającą oceniać w sposób nieinwazyjny selektywność stymulacji jest pomiar momentu siły (momentu obrotowego) powstającego w stawie w czasie stymulacji na skutek skurczu mięśni. Jako pierwszy pomiar momentu siły w celu oceny selektywności stymulacji zastosował Bernotas [9]. Jego system umożliwiał pomiar momentu siły względem jednej osi w zadanym położeniu w stawie skokowym kota. Ocenę selektywności stymulacji na

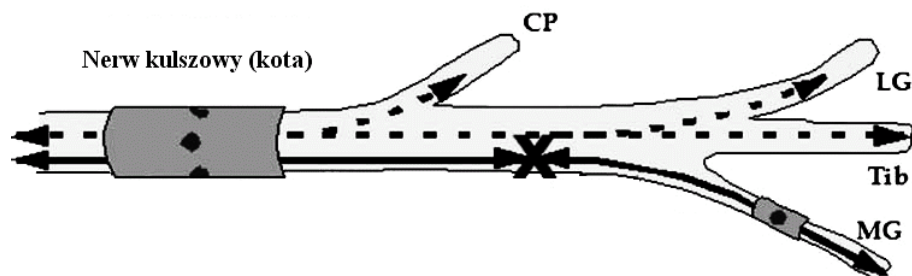
podstawie jednoosiowego momentu siły w stawie skokowym stosowali również Asthon-Miller (u myszy) [3] oraz Lin (u królika) [87]. Siły i momenty powstające w stawie skokowym na skutek skurczu mięśni są jednak wywierane w różnych kierunkach, z tego względu pomiar tych parametrów tylko w jednym kierunku często jest niewystarczający. W 1996 r. Grill i Mortimer [53] opracowali urządzenie umożliwiające pomiar sił w trzech płaszczyznach oraz momentów sił względem trzech osi w stawie skokowym kota, przeznaczone do nieinwazyjnej oceny selektywności stymulacji. Urządzenie to było później wykorzystywane również w innych pracach realizowanych przez zespół z Case Western Reserve University [52, 54, 150, 156]. Z kolei Navarro i Stieglitz zaproponowali rozwiązanie umożliwiające ocenę selektywności stymulacji u szczurów na podstawie dwuosiowego pomiaru momentu siły w stawie skokowym [96, 140] uzasadniając, że u małych zwierząt moment siły względem osi pionowej w stawie skokowym (tj. moment powstający na skutek odwracania i nawracania stopy) jest pomijalnie mały, w związku z tym nie ma konieczności mierzenia momentu względem tej osi. Jedną z głównych wad wyżej opisanej metody jest zależność rejestrowanych momentów sił od kąta zgięcia kończyny w stawie [54].



Ryc. 1.18. Moment siły w stawie skokowym kota zarejestrowany w czasie stymulacji nerwu kulszowego i jego odgałęzień [157].

Momenty sił zarejestrowane w czasie stymulacji nerwu przedstawia się zazwyczaj w postaci dwuwymiarowego wykresu. W celu określenia, które mięśnie są pobudzone w czasie stymulacji pnia nerwowego zarejestrowane momenty można zestawić z momentami sił uzyskanymi w czasie bezpośredniej stymulacji gałęzi nerwowych unerwiających poszczególne

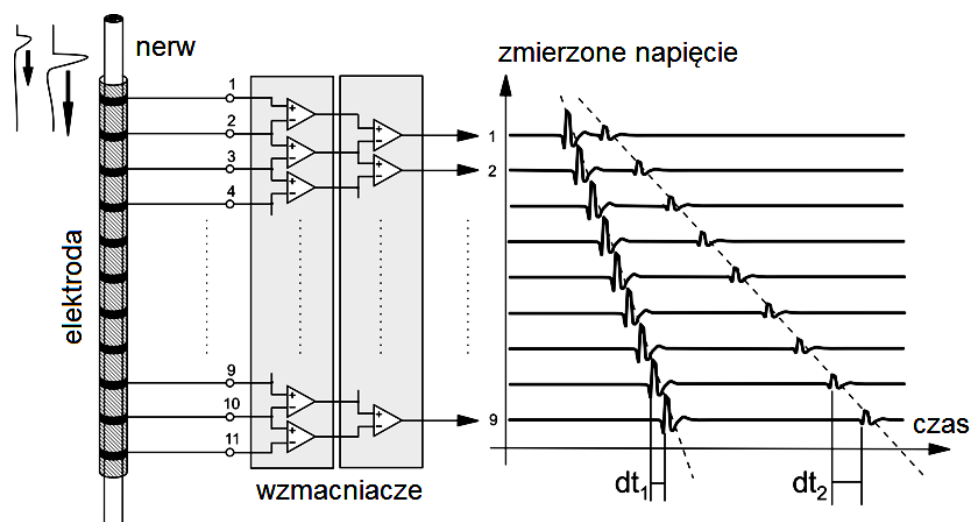
mięśnie (por. ryc. 1.18) [150, 157]. Takie podejście jest w niektórych wypadkach uzasadnione, gdyż jak wykazał Lawrence [80] na przykładzie mięśni kończyny tylnej kota, moment siły powstały na skutek aktywacji danego mięśnia jest unikalny, a amplituda tego momentu odpowiada stopniowi aktywacji mięśnia. Ponieważ jednak moment siły identyczny do powstałego w czasie skurczu danego mięśnia teoretycznie może być uzyskany również poprzez jednoczesną aktywację kilku innych mięśni, aby upewnić się, że w czasie stymulacji wspólnego pnia rzeczywiście stymulowane były tylko określone włókna nerwowe można zastosować metodę Tarlera i Mortimera [150]. W ich pracy najpierw stymulowane były kolejno odgałęzienia nerwu kulszowego kota i rejestrowane były momenty siły powstałe w stawie skokowym na skutek skurczu mięśni zaopatrywanych przez poszczególne odgałęzienia. Następnie za pomocą elektrody mankietowej stymulowany był nerw kulszowy i poszukiwane były takie parametry stymulacji, które spowodowałyby powstanie takiego samego momentu jak podczas stymulacji poszczególnych odgałęzień. Aby udowodnić, że w czasie stymulacji nerwu kulszowego rzeczywiście pobudzone były tylko włókna nerwowe biegnące w danym odgałęzieniu, w ostatnim kroku stymulowano jednocześnie nerw kulszowy i poszczególne odgałęzienia (ryc. 1.19). Zakładając, że te same włókna byłyby pobudzone w obu miejscach, zarejestrowana odpowiedź nie powinna się różnić od odpowiedzi zarejestrowanej w czasie stymulacji tylko w jednym miejscu. Jeżeli natomiast w obu miejscach pobudzone byłyby różne włókna, wówczas zarejestrowana odpowiedź powinna się różnić od odpowiedzi zarejestrowanej w czasie stymulacji wyłącznie nerwu kulszowego lub wyłącznie odgałęzienia.



Ryc. 1.19. Schematyczne przedstawienie oceny selektywności stymulacji metodą zaprezentowaną przez Tarlera i Mortimera [150]. Oznaczenia odgałęzień nerwu kulszowego jak na ryc. 1.18. Objasnienia w tekście.

W celu ilościowego określenia selektywności stymulacji na podstawie dwu- lub trójwymiarowego momentu siły zarejestrowanego w określonym stawie w czasie stymulacji można posłużyć się narzędziami statycznymi, porównując moment siły zarejestrowany w czasie stymulacji pnia z momentem zarejestrowanym w czasie stymulacji odgałęzień [150], albo zdefiniować i obliczyć współczynniki selektywności w postaci wektorowej [156, 85].

Wyżej opisane metody są wykorzystywane w celu oceny selektywności stymulacji włókien nerwowych ze względu na zaopatrywane mięśnie lub położenie włókien w określonej części



Ryc. 1.20. Schematyczne przedstawienie pomiaru prędkości rozchodzenia się pobudzenia we włóknach nerwowych za pomocą elektrody o wielu kontaktach [129].

nerwu. W celu wyznaczenia selektywności stymulacji włókien określonego rodzaju lub określonej wielkości (co jest ze sobą powiązane, por. rozdz. 1.1.4) konieczne jest jednak wykorzystanie innych metod. Najczęściej wykorzystywana jest w tym celu metoda bloku kolizyjnego (ang. *collision block*) [1, 158, 148]. Metoda ta jest jednak dość skomplikowana, wymaga wyizolowania całego nerwu oraz zastosowania dwóch stymulatorów. Została ona po raz pierwszy opisana przez Douglasa i Ritchiego w 1957 r. [30]. Dzięki postępowi w technologii wytwarzania elektrod alternatywą dla tej metody może być rozróżnianie włókien, które zostały pobudzone na podstawie prędkości przemieszczania się pobudzenia w nerwie (ryc. 1.20). Ponieważ włókna określonego rodzaju cechują się określoną średnicą i określoną prędkością rozchodzenia się potencjału czynnościowego (por. tab. 1.1), dlatego na podstawie wyznaczonej prędkości rozchodzenia się pobudzenia można określić średnicę i rodzaj włókien, które zostały pobudzone w czasie stymulacji [129, 167].

Istnieją również inne metody wykorzystywane do oceny selektywności pobudzenia włókien określonego rodzaju. Na przykład Rozman w 2001 r. [123] stymulował przez 60 s nerw kulszowy szczura impulsami o określonych parametrach, a następnie wyizolował go, zamroził i przeprowadził analizy biochemiczne. Określenie substancji chemicznych obecnych we włóknach różnego rodzaju, pozwoliło stwierdzić jakiego rodzaju włókna były pobudzane w czasie stymulacji.

1.3.6. Automatykacja doboru parametrów selektywnej stymulacji

Wykorzystując elektrody o wielu kontaktach oraz zmieniając parametry stymulacji można precyzyjnie oddziaływać na wybrane efekторы (por. rozdz. 1.3.4), jednak ze względu na

możliwą ilość kombinacji elektrod oraz parametrów impulsów stymulacyjnych dobranie parametrów stymulacji umożliwiających uzyskanie pożądanego stopnia pobudzenia efektorów jest procesem długotrwałym [104, 150]. Opracowanie algorytmów automatyzujących dobór tych parametrów, mogłoby pozwolić na skrócenie czasu potrzebnego na tę czynność i umożliwić szersze zastosowanie selektywnej stymulacji nerwów do odtwarzania utraconych funkcji organizmu. Okazuje się jednak, że tylko w niewielu pracach podjęto próbę automatyzacji doboru parametrów stymulacji. Może to być spowodowane z jednej strony trudnością opracowania wiarygodnego modelu umożliwiającego weryfikację poprawności działania zaproponowanego algorytmu, a z drugiej strony czasochłonnością i stopniem skomplikowania badań na organizmach żywych.

Znane są wprawdzie liczne prace, w których wykorzystano sprzężenie zwrotne w celu doboru parametrów stymulacji nerwów umożliwiających uzyskanie określonego stopnia pobudzenia efektorów (np. [21, 22, 35, 79, 81, 153, 164, 176]), jednak w pracach tych wykorzystano pojedyncze elektrody oddziałujące na poszczególne efekторы, a nie elektrody o wielu kontaktach.

W 2000 r. Zhou i wsp. [178] wykorzystali elektrodę mankietową o trzech kontaktach oraz 2 stymulatory w celu selektywnego pobudzenia włókien o określonej średnicy (jeden ze stymulatorów generował impulsy o częstotliwości 600 Hz i zmiennej amplitudzie, co powodowało blok pobudzenia grubszych włókien i umożliwiło selektywne pobudzenie włókien cieńszych poprzez impulsy generowane za pomocą drugiego stymulatora). Jednak w pracy tej selektywna stymulacja umożliwiła większą dokładność kontroli stopnia pobudzenia danego efektoru (mięśnia), a nie selektywne pobudzenie różnych efektorów.

Ciekawe podejście do automatycznego doboru parametrów stymulacji w celu uzyskania określonej odpowiedzi zaprezentował w 1999 r. Qi [114]. Opracował on algorytm umożliwiający dobór parametrów stymulacji nerwu kulszowego kota za pomocą elektrody mankietowej o 8 kontaktach w celu wytworzenia określonego momentu siły w stawie skokowym. Opracowany algorytm był stosunkowo złożony i wykorzystywał sztuczne sieci neuronowe oraz logikę rozmytą. Poprawność działania tego algorytmu została zweryfikowana w czasie symulacji komputerowych przy wykorzystaniu danych uzyskanych w czasie serii badań na 5 kotach. Algorytm ten w czasie przeprowadzonych symulacji pozwolił na prawidłowe dobranie parametrów stymulacji w 91,5% przypadków. Nie wiadomo jednak czy algorytm ten kiedykolwiek został wykorzystany w czasie badań na zwierzętach lub ludziach.

Jedyna praca znana autorowi tej rozprawy, w której w czasie stymulacji organizmów żywych przy wykorzystaniu elektrody o wielu kontaktach zastosowano procedury umożliwiające automatyzację doboru parametrów stymulacji w celu selektywnego pobudzenia wybranych efektorów została opublikowana w 2007 r. przez Polasek i wsp. [103]. Badania zrealizowane przez ten zespół miały na celu określenie możliwości uzyskania selektywnego

pobudzenia mięśni kończyny górnej człowieka poprzez stymulację wybranych nerwów za pomocą elektrody mankietowej o czterech kontaktach. Selektowność stymulacji oceniano na podstawie analizy amplitudy odpowiedzi mięśniowych zarejestrowanych dla różnych amplitud i czasów trwania impulsów stymulacyjnych.

W powyższej pracy zastosowanie procedur automatycznie dobierających parametry impulsów stymulacyjnych umożliwiło znaczne skrócenie czasu rejestracji danych potrzebnych do wyznaczenia krzywych rekrutacji. Parametry kolejnych impulsów dobierane były na podstawie zadanych wartości granicznych oraz amplitudy sygnału EMG zarejestrowanego w wybranych mięśniach w odpowiedzi na wcześniejsze impulsy stymulacyjne. W zależności od zadanych parametrów procedura umożliwiała generowanie impulsów stymulacyjnych o zmiennym czasie trwania i stałej amplitudzie, albo o zmiennej amplitudzie i stałym czasie trwania. Procedura generowała najpierw impuls o minimalnej i maksymalnej wartości parametru wejściowego (tj. czasie trwania lub amplitudzie impulsu stymulacyjnego) i rejestrowała odpowiedzi mięśniowe. Następnie porównywała różnicę zarejestrowanych amplitud odpowiedzi każdego z mięśni dla dwóch kolejnych impulsów stymulacyjnych (uszeregowanych rosnąco wg czasu trwania lub amplitudy). Jeżeli dla któregośkolwiek mięśnia różnica zarejestrowanych odpowiedzi była większa niż 30% maksymalnej odpowiedzi tego mięśnia wówczas generowany był kolejny impuls o wartości parametru wejściowego w połowie różnicy między wartością tego parametru dla dwóch porównywanych impulsów. Procedura ta była powtarzana rekurencyjnie tak długo, aż dla każdego z dwóch kolejnych wartości parametru wejściowego (uszeregowanych rosnąco) różnica odpowiedzi zarejestrowanych dla każdego z mięśni była mniejsza niż 30% jego maksymalnej odpowiedzi. Procedurę tę powtórzono dla wszystkich kombinacji par kontaktów stymulacyjnych.

Algorytm wykorzystany przez Polasek i wsp. przeznaczony był do przyspieszenia procesu wyznaczenia krzywych rekrutacji, dlatego sprawdzał wszystkie kombinacje parametrów stymulacyjnych w określonym przedziale. Rozwiązanie takie może być przydatne przy wyznaczaniu zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy wykorzystaniu danej elektrody. Jeżeli jednak poszukiwane są parametry stymulacji umożliwiające uzyskanie określonej odpowiedzi, nie ma konieczności sprawdzania wszystkich kombinacji i niepotrzebnie wydłuża to czas poszukiwań.

Problem opracowania metody pozwalającej na skrócenie czasu poszukiwania parametrów selektywnej stymulacji nerwów za pomocą elektrody o wielu kontaktach pozostaje wciąż otwarty i pożądane jest podejmowanie dalszych prób umożliwiających jego rozwiązanie.

2. Cel pracy

Celem rozprawy jest opracowanie metody doboru parametrów stymulacji nerwu obwodowego szczura za pomocą elektrody o wielu kontaktach opartej na analizie sygnałów zarejestrowanych z efektorów w odpowiedzi na stymulację, która pozwoliłaby uzyskać pożądany stopień aktywacji określonego efektoru lub określonej grupy efektorów przy możliwie małej aktywacji pozostałych efektorów zaopatrywanych przez dany nerw.

3. Zrealizowane prace

Prace mające na celu opracowanie metody umożliwiającej pobudzenie wybranych efektorów za pomocą selektywnej stymulacji włókien nerwu obwodowego szczura zostały zrealizowane w następujących etapach:

- opracowano stanowisko pomiarowe umożliwiające prowadzenie stymulacji wybranych nerwów oraz rejestrację aktywności nerwowej i mięśniowej wywołanej stymulacją przy wykorzystaniu komputera,
- opracowano oprogramowanie umożliwiające dobór parametrów stymulacji oraz przetwarzanie, wizualizację i archiwizację sygnałów z efektorów w odpowiedzi na stymulację,
- w opracowanym oprogramowaniu zaimplementowano algorytmy pozwalające na poszukiwanie parametrów stymulacji umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi¹ oraz na wyznaczenie zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego,
- zaprojektowano prosty układ elektroniczny pozwalający na weryfikację opracowanych algorytmów w warunkach laboratoryjnych, nazywany w pracy modelem elektronicznym nerwu,
- przeprowadzono badania w warunkach laboratoryjnych oraz z wykorzystaniem zwierząt (szczurów) mające na celu weryfikację poprawności opracowanej metody.

3.1. Stanowisko pomiarowe

Stanowisko pomiarowe składa się z komputera z zainstalowanym oprogramowaniem autorskim (rozd. 3.2 i rozdz. 3.3) połączonego z programowalnym stymulatorem prądowym z możliwością akwizycji sygnałów (produkcji Creotech Sp. z o. o.), do którego podłączone są elektrody stymulacyjne oraz czujniki wykorzystane w czasie badań.

¹ Pojęciem „odpowiedź” będzie określana maksymalna wartość wielkości mierzonej zarejestrowana w następstwie wygenerowania impulsu stymulacyjnego. Wartością mierzoną może być np. potencjał elektryczny nerwu, potencjał elektryczny mięśnia lub siła skurczu mięśnia. W pracy tej odpowiedzią w czasie badań przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych była maksymalna wartość napięcia zarejestrowana na wyjściach modelu elektronicznego nerwu, natomiast w czasie badań na szczurach moduł i kierunek maksymalnego przemieszczenia stopy szczura.

W czasie badań w warunkach laboratoryjnych wyjścia stymulatora były połączone z wejściami modelu elektronicznego nerwu (rozd. 3.4), a wyjścia tego modelu były połączone z wejściami akwizycji stymulatora (por. schemat na ryc. 3.1a).

W czasie badań na szczurach do wyjść stymulatora podłączana była elektroda mankietowa o 12 kontaktach produkcji Fraunhofer IBMT (Niemcy), która umieszczana była na nerwie kulszowym szczura, a w czasie pierwszej serii badań również elektrody igłowe, które wykorzystano do stymulacji odgałęzień nerwu kulszowego. Do wejść akwizycji stymulatora podłączany był trójosiowy akcelerometr LIS3L06AL firmy STMicroelectronics, który przymocowany był do stopy szczura (por. schemat na ryc. 3.1b).

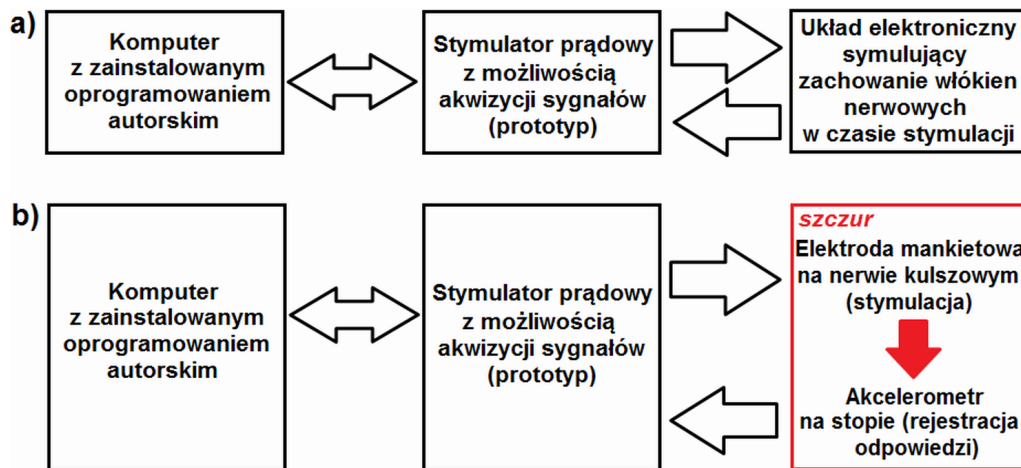
Komputer

W opracowanym stanowisku wykorzystany może być dowolny komputer, na którym zainstalowany będzie system operacyjny z rodziny Microsoft Windows (Windows 98/ME/2000/XP/2003/Vista/7) i platforma programistyczna Microsoft .NET Framework w wersji co najmniej 3.5 oraz będący wyposażony w port USB.

W czasie przeprowadzonych badań wykorzystywano komputer typu laptop firmy Dell model Studio 1537, wyposażony w procesor Intel Core 2 Duo P8400 oraz 3 GB pamięci operacyjnej RAM.

Programowalny stymulator prądowy z możliwością akwizycji sygnałów

Na potrzeby niniejszej pracy został wykonany przez warszawską firmę Creotech Sp. z o.o. prototyp 16-kanalowego programowalnego stymulatora prądowego z możliwością akwizycji sygnałów. Stymulator posiada 16 niezależnych programowalnych wyjść prądowych. Prądy na wyjściach mogą przyjmować wartości w zakresie od -1 do +1 mA (krok $\approx 8\mu\text{A}$), a maksymalne napięcie na wyjściach wynosi 6 V. Urządzenie umożliwia zdefiniowanie dla każdego wyjścia sekwencji do 8 różnych kroków, w których dane wyjście przyjmuje określony stan tj. zwarty do masy, połączony ze źródłem prądowym lub stan wysokiej impedancji. Dla każdego kroku tej sekwencji można zdefiniować czas jego wykonania w zakresie od 1 do 4096 μs (krok = 62,5 ns). Urządzenie zostało również wyposażone w 8 wejść analogowych o nastawialnym współczynniku wzmocnienia mogącym przyjmować wartości 5, 18 i 400. Wejścia analogowe przeznaczone są do akwizycji sygnałów niskonapięciowych (max. $\pm 450\text{mV}$) i mogą pracować zarówno w trybie wzmocnienia różnicowego jak i pojedynczego wejścia. Rozdzielczość kanałów akwizycji wynosi 8 bit, a maksymalna częstotliwość próbkowania wszystkich kanałów wynosi 60 kHz, przy czym istnieje możliwość zmniejszenia ilości próbkowanych kanałów.



Ryc. 3.1. Uproszczony schemat stanowiska pomiarowego a) w czasie badań w warunkach laboratoryjnych b) w czasie badań na szczurach.



Ryc. 3.2. Miejsca zamocowania elektrody stymulacyjnej oraz akcelerometru w czasie badań na szczurach.

Elektroda stymulacyjna

Elektroda mankietowa wykorzystywana w czasie badań na szczurach (ryc. 4.4, widoczna również na ryc. 4.3), jest spiralną elektrodą wykonaną z poliimidu, co zapewnia jej dużą trwałość i sprężystość. Kontakty stymulacyjne oraz połączenia elektryczne wykonane są z platyny. Po rozwinięciu elektrody samoczynnie zwija się ona do średnicy, do której została zwinięta w czasie wytwarzania, dzięki czemu założenie na nerw wymaga jedynie przyłożenia rozwiniętej elektrody do nerwu, po czym elektroda owija się samoczynnie wokół niego i dokładnie do niego przylega (pod warunkiem, że średnica nerwu jest nie mniejsza niż średnica do której zwija się elektroda). Elektrody wykorzystywane w czasie przeprowadzonych badań zostały udostępnione przez Fraunhofer IBMT i były wstępnie zwinięte do średnicy ok. 0,8-1 mm. Elektrody te posiadają 12 kontaktów rozmieszczonych po cztery wokół trzech pierścieni. Pierścienie rozmieszczone są wzdłuż nerwu w równej odległości od siebie. Kontakty elektrody znajdujące się na tym samym pierścieniu rozmieszczone są w ten sposób, że jeżeli nerw miałby średnicę 1,6 mm, to kontakty elektrody na przekroju poprzecznym nerwu przechodzącym przez dany pierścień znajdowałyby się co 90°.

Akcelerometr

Moduł i kierunek przemieszczenia stopy szczura wywołanego stymulacją wyznaczany był na podstawie przebiegu zmian przyspieszenia stopy szczura rejestrowanego za pomocą trójosiowego akcelerometru LIS3L06AL firmy STMicroelectronics. Akcelerometr ten umożliwia pomiary przyspieszeń w zakresach $\pm 2g$ oraz $\pm 6g$. W czasie przeprowadzonych badań był on ustawiony do pracy w zakresie $\pm 6g$. Masa czujnika wraz z mocowaniem wynosi 6 gram. Pomiedzy wyjścia akcelerometru a masę włączone były kondensatory o pojemności 10 nF co powodowało ograniczenie pasma rejestrowanych sygnałów do zakresu ok. 150 Hz. Ponadto pomiędzy wyjścia akcelerometru a wejścia akwizycji stymulatora prądowego włączono dzielnik napięcia umożliwiający dopasowanie sygnału z akcelerometru do zakresu pomiarowego wejść akwizycji urządzenia pomiarowego.

Uchwyt mocujący stopę szczura

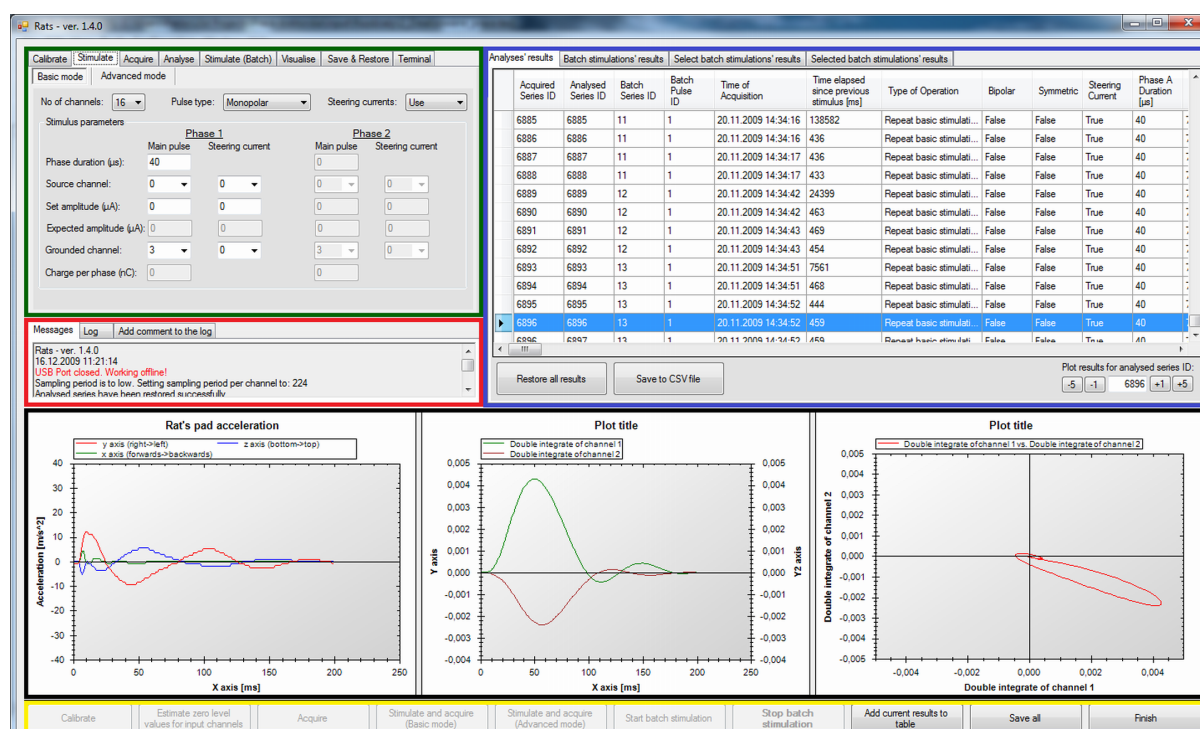
W czasie badań kończyna tylna szczura była uniesiona i przymocowana za pomocą uchwytu mocującego (ryc. 3.2) do ramy stereotaktycznej w taki sposób, że swoboda ruchu w stawie skokowym nie była ograniczona. Uchwyt mocujący został zaprojektowany i wykonany na potrzeby opisywanej pracy w warsztacie mechanicznym Katedry i Zakładu Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

3.2. Oprogramowanie

W ramach niniejszej pracy opracowano oprogramowanie komunikujące się z wyżej omówionym programowalnym stymulatorem prądowym poprzez port USB i umożliwiające dobór parametrów stymulacji oraz przetwarzanie, wizualizację i archiwizację zarejestrowanych sygnałów.

Oprogramowanie zostało napisane w języku Visual Basic .NET przy wykorzystaniu pakietu programistycznego Visual Basic 2008 Express Edition firmy Microsoft. Wybór tego pakietu został podyktowany możliwością jego bezpłatnego użytkowania, przy dużej funkcjonalności oraz dużej ilości przykładowych aplikacji dostępnych w sieci Internet.

Opracowane oprogramowanie posiada interfejs w języku angielskim, aby umożliwić użytkowanie osobom nie znającym języka polskiego, a zainteresowanym wynikami pracy.



Ryc. 3.3. Główne okno oprogramowania wykorzystywanego w czasie przeprowadzonych badań. Kolorowymi prostokątami oznaczono bloki programu omówione w tekście.

Wygląd głównego okna programu został przystosowany do pracy w rozdzielczości 1440x900, gdyż taką rozdzielczość posiadał monitor komputera wykorzystywanego w czasie badań. Użytkowanie oprogramowania na komputerach wyposażonych w monitory o mniejszej rozdzielczości jest również możliwe, jednak przy mniejszym komforcie. Elementy interfejsu widoczne w głównym oknie programu zostały zgrupowane w pięciu blokach, w zależności od pełnionej funkcji. Bloki te przedstawiono na ryc. 3.3 i oznaczono kolorami. Kolorem zielonym oznaczono blok konfiguracji programu. W bloku tym użytkownik dokonuje wyboru

parametrów mających wpływ na sposób realizacji poszczególnych procedur przez program. Kolorem czerwonym oznaczono blok komunikacji z użytkownikiem, w którym wyświetlane są komunikaty związane z realizacją poszczególnych zadań, ostrzeżenia i informacje o błędach. Kolorem niebieskim oznaczono blok tabelarycznej prezentacji wyników. W bloku tym znajdują się szczegółowe informacje dotyczące parametrów wszystkich wygenerowanych impulsów stymulacyjnych oraz sygnałów zarejestrowanych w odpowiedzi na poszczególne impulsy. W oknie tym prezentowane są również wyniki przeprowadzonych analiz. Kolorem czarnym oznaczono blok graficznej prezentacji wyników, zawierający 3 wykresy, które mogą być wykorzystane do prezentacji zarejestrowanych sygnałów oraz wyników przeprowadzonych analiz. Bloki te zostaną szczegółowo omówione poniżej. Na dole głównego okna programu znajduje się również blok zawierający przyciski umożliwiające szybkie wybranie niektórych poleceń, na ryc. 3.3 jest on oznaczony kolorem żółtym.

Blok konfiguracji programu

W bloku tym wyświetlane są parametry pracy programu, które w większości przypadków użytkownik może modyfikować oraz polecenia, które użytkownik może wydać programowi. Parametry i polecenia w tym bloku zostały zgrupowane na ośmiu zakładkach:

- zakładka *Calibrate* - zawiera parametry i polecenia umożliwiające kalibrację wartości natężenia prądów na wyjściach stymulatora programowalnego, a także zapisanie wyników kalibracji do pliku oraz odczytanie z pliku wcześniej zapisanych wartości. Ponieważ źle przeprowadzona kalibracja może spowodować generację impulsów o natężeniu innym niż nastawione, w celu jej przeprowadzenia konieczne jest podanie hasła doświadczonego użytkownika (administratora).
- zakładka *Stimulate* - elementy na tej zakładce umożliwiają zdefiniowanie parametrów stymulacji. Użytkownik może definiować te parametry w dwóch trybach: podstawowym i rozszerzonym. W trybie podstawowym użytkownik może definiować jedynie czas trwania i natężenie impulsów stymulacyjnych oraz określić czy impuls ma być mono- czy dwufazowy. W trybie tym możliwe jest jednoczesne wygenerowanie co najwyżej dwóch różnych impulsów za pomocą dwóch różnych kanałów stymulatora. W trybie rozszerzonym użytkownik może zdefiniować dla każdego kanału sekwencję stanów w czasie stymulacji (tj. zwarty do masy, połączony ze źródłem prądowym lub stan wysokiej impedancji), czasy trwania poszczególnych kroków sekwencji oraz natężenie prądu poszczególnych źródeł prądowych. Dzięki temu możliwe jest generowanie impulsów stymulacyjnych o bardzo złożonych kształtach, a w wypadku stymulowania nerwu za pomocą elektrody o wielu kontaktach, sterowanie rozkładem pola elektrycznego wewnątrz nerwu.

- zakładka *Acquire* - grupuje parametry związane z akwizycją sygnałów, takie jak: ilość kanałów, które mają być próbkowane, częstotliwość próbkowania, czas trwania akwizycji oraz wzmocnienia poszczególnych kanałów.
- zakładka *Analyse* - grupuje parametry związane z przetwarzaniem zarejestrowanych sygnałów, m.in. dotyczące filtrowanie i całkowanie sygnałów, a także określające, które kanały były wykorzystywane do rejestracji poszczególnych składowych wartości wektorowych. W czasie akwizycji sygnałów program automatycznie przetwarza zarejestrowane sygnały zgodnie z parametrami nastawionymi na tej zakładce, jednak zapamiętuje również nieprzetworzone sygnały umożliwiając ich późniejsze odtworzenie i ewentualne przetworzenie z wykorzystaniem innych wartości parametrów przetwarzania.
- zakładka *Stimulate (Batch)* - grupuje parametry związane z wielokrotnym generowaniem impulsów, wyznaczeniem parametrów impulsu supramaksymalnego, wyznaczeniem zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego oraz poszukiwaniem parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi. Algorytmy umożliwiające realizację dwóch ostatnich zadań zostaną omówione w rozdziale 3.3.
- zakładka *Visualise* - grupuje parametry związane z graficzną prezentacją wyników. Zmieniając parametry na tej zakładce można m.in. zdecydować które przebiegi² i na których wykresach mają być przedstawione (oprócz trzech wykresów znajdujących się w bloku graficznej prezentacji wyników użytkownik ma również możliwość wyświetlenia przebiegów na wykresie w oddzielnym oknie). Zmieniając parametry na tej zakładce użytkownik może również zdefiniować zakresy wartości prezentowanych na osiach poszczególnych wykresów oraz ustawiać treść opisów tych wykresów i ich osi.
- zakładka *Save & Restore* - grupuje polecenia umożliwiające zapisanie i późniejsze odtworzenie aktualnej konfiguracji programu, uzyskanych wyników oraz listy wykonanych operacji i komunikatów wyświetlonych w czasie pracy programu.
- zakładka *Terminal* - elementy na tej zakładce umożliwiają wyświetlenie przebiegu komunikacji z programowalnym stymulatorem (tj. wszystkich poleceń wysłanych do urządzenia oraz komunikatów otrzymanych od urządzenia), a także bezpośrednie wysyłanie komend tekstowych do stymulatora.

Blok komunikacji z użytkownikiem

Blok ten zawiera trzy zakładki:

² Pojęciem „przebieg” określane będą sygnały zarejestrowane przy wykorzystaniu poszczególnych kanałów akwizycji oraz sygnały będące wynikiem przetwarzania zarejestrowanych sygnałów, w szczególności wynikiem ich całkowania.

- zakładka *Messages* - tutaj wyświetlane są komunikaty programu informujące użytkownika o postępie realizacji poszczególnych czynności, a także (kolorem czerwonym) ostrzeżenia i informacje o błędach uniemożliwiających wykonanie danej czynności.
- zakładka *Log* - zawiera informacje o operacjach wykonanych przez użytkownika, a także o przebiegu komunikacji z programowalnym stymulatorem oraz komentarze dodane przez użytkownika. Program umożliwia zapisanie wszystkich informacji wyświetlanych na tej zakładce do pliku tekstowego (zakładka *Save & Restore* bloku konfiguracji programu), dzięki czemu w razie pojawienia się niejasności przy interpretacji wyników, możliwe jest dokładne odtworzenie konfiguracji programu oraz operacji wykonanych przez użytkownika. Informacje wyświetlane na tej zakładce opatrzone są datą i godziną wystąpienia danego zdarzenia.
- zakładka *Add comment to the log* - Umożliwia użytkownikowi dodawanie komentarzy do informacji wyświetlanych na zakładce *Log* w celu ułatwienia późniejszej interpretacji zdarzeń tam odnotowanych.

Blok tabelarycznej prezentacji wyników

W bloku tym znajdują się cztery zakładki:

- zakładka *Analyses' results* - zawiera tabelę, w której wyświetlane są informacje o wszystkich wygenerowanych impulsach i zarejestrowanych odpowiedziach. Każdy wiersz odpowiada pojedynczemu impulsowi stymulacyjnemu. W kolejnych kolumnach znajdują się parametry impulsu stymulacyjnego, akwizycji, przetwarzania sygnałów i zarejestrowanych odpowiedzi (tj. wartości maksymalne i minimalne sygnałów zarejestrowanych na poszczególnych kanałach oraz czasy wystąpienia tych wartości, a także maksymalne moduły wielkości wektorowych, ich fazy i czasy wystąpienia wartości maksymalnych). Podwójne kliknięcie na dany wiersz powoduje wyświetlenie na wykresach przebiegów zarejestrowanych w wyniku wygenerowania danego impulsu.
- zakładka *Batch stimulations' results* - zawiera tabelę, w której wyświetlane są jedynie rezultaty uzyskane w czasie wielokrotnej generacji impulsów stymulacyjnych (por. zakładka *Stimulate (Batch)* w bloku konfiguracji programu). Każdemu impulsowi, który powtórzony był kilkakrotnie odpowiada jeden wiersz w tej tabeli. W wierszu tym znajdują się parametry impulsu stymulacyjnego, akwizycji i analizy sygnałów oraz informacja o liczbie powtórzeń danego impulsu, a także wartości średnie i odchylenia standardowe parametrów zarejestrowanych odpowiedzi.
- zakładka *Select batch stimulations' results* - pozwala na zdefiniowanie kryteriów wyboru wierszy z tabeli na zakładce *Batch stimulations' results*, które mają być wyświetlone w tabeli na zakładce *Selected batch stimulations' results*, a także określenie czy i w jaki sposób wybrane wyniki powinny być przedstawione na wykresie. Kryteria wyboru, które

mogą być tutaj zdefiniowane, to m.in. czas trwania impulsu, natężenie impulsu, kombinacja kontaktów stymulacyjnych, parametry zarejestrowanych odpowiedzi oraz numer serii (uruchomienie przez użytkownika funkcji powodującej generację serii impulsów powoduje nadanie wszystkim impulsów w tej serii unikalnego numeru).

- zakładka *Selected batch stimulations' results* - zawiera tabelę prezentującą wiersze z tabeli na zakładce *Batch stimulations' results* spełniające kryteria zdefiniowane na zakładce *Select batch stimulations' results*.

Program umożliwia wyeksportowanie wyników z wyżej wymienionych tabel do plików w formacie CSV (tzn. plików tekstowych, w których kolejne wartości oddzielone są od siebie przecinkiem), dzięki czemu mogą być one w łatwy sposób zaimportowane do innych programów (np. Microsoft Excel, OpenOffice Calc, Matlab, SciLab) w celu przeprowadzenia dalszych analiz.

Blok graficznej prezentacji wyników

Blok ten zawiera trzy wykresy, które służą do wyświetlania zarejestrowanych sygnałów oraz wyników przeprowadzonych analiz. Sposób prezentacji wyników może być skonfigurowany za pomocą parametrów znajdujących się na zakładce *Visualise* w bloku konfiguracji programu. Oprócz wykresów znajdujących się w bloku graficznej prezentacji wyników głównego okna programu, użytkownik ma również możliwość wyświetlania wyników na wykresie wyświetlanym w oddzielnym oknie.

W czasie przeprowadzonych badań pierwszy wykres w bloku graficznej prezentacji wyników był wykorzystywany do wyświetlania przebiegów zarejestrowanych w odpowiedzi na impuls stymulacyjny. Drugi i trzeci wykres wykorzystywany był tylko w czasie badań przeprowadzonych na szczurach. Wykres drugi wykorzystywany był do wyświetlania podwójnej całki z sygnałów zarejestrowanych za pomocą akcelerometru, czyli przemieszczenia stopy szczura w zależności od czasu. Wykres trzeci służył do jednoczesnego wyświetlenia zarejestrowanego przemieszczenia stopy szczura w dwóch kierunkach. Na osi x wykresu prezentowana była wartość przemieszczenia w kierunku odpowiadającym odwiedzeniu i przywiedzeniu stopy szczura, natomiast na osi y prezentowana była wartość przemieszczenia w kierunku odpowiadającym zgięciu podeszwowemu i grzbietowemu. Innymi słowy wykres prezentował przemieszczenie stopy szczura na płaszczyźnie czołowej.

Zarówno w czasie badań przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych, jak i badań przeprowadzonych na szczurach wykres wyświetlany w oddzielnym oknie programu wykorzystywany był do prezentacji wyników wielokrotnej generacji impulsów stymulacyjnych spełniających kryteria zdefiniowane na zakładce *Select batch stimulations' results*. Kryteria te dobierane były tak, aby wykres przedstawiał maksymalne wartości napięcia zarejestrowanego na wyjściach modelu elektrycznego nerwu lub maksymalnego przemieszczenia stopy szczura

w płaszczyźnie czołowej. Przy takich ustawieniach wyświetlania, najechanie kursorem na dowolny rezultat przedstawiony na tym wykresie powodowało wyświetlenie parametrów impulsu stymulacyjnego, w wyniku generacji którego zarejestrowano daną odpowiedź.

3.3. Opracowane algorytmy

W programie zaimplementowane zostały algorytmy umożliwiające wyznaczenie zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego oraz poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi.

Algorytmy te umożliwiają powtarzanie każdego impulsu określoną ilość razy w celu wyznaczenia powtarzalności uzyskiwanych odpowiedzi. Użytkownik ma możliwość zdefiniowania ile razy każdy impuls ma zostać powtórzony, jaki jest minimalny czas, po którym impuls może zostać powtórzony oraz czy ilość powtórzeń powinna być zwiększona, jeżeli odchylenie standardowe zarejestrowanych odpowiedzi przekroczy określoną wartość. Wartość odpowiedzi na dany impuls stymulacyjny wyznaczana jest jako wartość średnia odpowiedzi zarejestrowanych w czasie kolejnych powtórzeń tego impulsu.

Przed wygenerowaniem każdego impulsu stymulacyjnego program sprawdza stan przycisku *Stop*. Jeżeli przycisk ten zostanie wciśnięty przez użytkownika, wykonywanie algorytmów zostanie przerwane.

3.3.1. Wyznaczanie zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego

Celem selektywnej kontroli czynności różnych efektorów unerwianych przez dany nerw przy wykorzystaniu elektrody o wielu kontaktach konieczne jest wyznaczenie parametrów impulsów stymulacyjnych, które powodują pobudzenie poszczególnych efektorów. Do takich zastosowań przeznaczony jest algorytm umożliwiający wyznaczenie zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego.

Przed rozpoczęciem wykonywania algorytmu użytkownik powinien zdefiniować dopuszczalne wartości następujących parametrów impulsu stymulacyjnego:

- ilość faz impulsu - tzn. czy mają być wykorzystywane impulsy monofazowe czy dwufazowe symetryczne,
- dopuszczalne kombinacje kontaktów stymulacyjnych - dla każdej kombinacji użytkownik musi podać co najmniej jeden i co najwyżej dwa kanały, który będą połączone ze źródłami prądowymi oraz co najwyżej dwa kanały, które będą zwarte do masy,
- wartość początkowa, przyrost i wartość maksymalna czasu trwania pojedynczej fazy impulsu,

- wartość początkowa, przyrost i wartość maksymalna amplitudy prądu impulsu głównego, tzn. impulsu wygenerowanego za pomocą pierwszego kanału połączonego ze źródłem prądowym,
- wartość początkowa, przyrost i wartość maksymalna amplitudy prądu impulsu pomocniczego, tzn. amplitudy prądu impulsu wygenerowanego za pomocą drugiego kanału połączonego ze źródłem prądowym (pod warunkiem, że kanał ten zostanie zdefiniowany przez użytkownika podczas definiowania dopuszczalnych kombinacji kontaktów stymulacyjnych). W wypadku tego parametru zadana wartość jest wartością względną i określa wartość amplitudy impulsu pomocniczego jako procent amplitudy impulsu głównego,
- maksymalny dopuszczalny ładunek pojedynczej fazy impulsu.

Przyrost czasu trwania impulsu, amplitudy prądu impulsu głównego i amplitudy prądu impulsu pomocniczego, określa o ile procent powinna zostać zwiększona poprzednia wartość danego parametru, aby uzyskać kolejną dopuszczalną wartość.

W celu wyznaczenia zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego wykorzystywany jest poniższy algorytm:

Krok 1: Generowany jest zbiór wszystkich kombinacji parametrów impulsu stymulacyjnego spełniających kryteria zadane przez użytkownika.

Krok 2: Kolejno dla każdej kombinacji parametrów wyznaczonej w kroku 1 generowane są impulsy stymulacyjne o zadanych parametrach i wyznaczana jest wartość odpowiedzi na te impulsy.

Po wykonaniu tego algorytmu użytkownik może wskazać interesującą go odpowiedź i zobaczyć parametry impulsu stymulacyjnego, jakie należy użyć, aby taką odpowiedź uzyskać.

3.3.2. Poszukiwanie parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi

W celu wyznaczenia parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi nie ma potrzeby sprawdzania wszystkich kombinacji impulsu, zwłaszcza jeżeli w trakcie takiego sprawdzania okaże się, że wykorzystanie danej kombinacji kontaktów stymulacyjnych powoduje pobudzenie innych włókien, niż te które powinny być pobudzone. W niektórych sytuacjach pobudzenie innych włókien może być wręcz niepożądane, gdyż może prowadzić do zaburzenia pracy innych narządów. W takiej sytuacji kontakty stymulacyjne, które przy niskich ładunkach powodują niepożądane pobudzenie innych włókien nerwowych, powinny zostać pominięte w czasie dalszego sprawdzania. Do wyżej opisanych zastosowań przeznaczony jest algorytm poszukiwania parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi.

Przed rozpoczęciem pracy algorytmu użytkownik musi zdefiniować dopuszczalne parametry impulsu stymulacyjnego oraz parametry poszukiwanej odpowiedzi. Parametry impulsu stymulacyjnego, które użytkownik powinien zdefiniować są takie same jak w wyżej opisanym algorytmie służącym do wyznaczania zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego. Parametry poszukiwanej odpowiedzi, które użytkownik powinien zdefiniować, są następujące:

- przebieg, a w przypadku wartości wektorowych przebiegi, które mają być wykorzystane w celu wyznaczenia wartości odpowiedzi,
- wartość poszukiwanej odpowiedzi,
- dopuszczalną różnicę pomiędzy wartościami odpowiedzi zarejestrowanej i poszukiwanej,
- dla odpowiedzi skalarnych - maksymalną dopuszczalną wartość sygnałów zarejestrowanych na innych kanałach niż kanał wykorzystany do wyznaczenia odpowiedzi,
- dla wartości wektorowych - minimalny moduł odpowiedzi, która może zostać uznana za znaczącą i dopuszczalny przedział kierunków odpowiedzi.

Dwa ostatnie warunki umożliwiają uniknięcie pobudzania niepożądanych efektorów.

Poszukiwanie parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi przebiega wg następującego algorytmu:

Krok 1: Generowany jest zbiór wszystkich kombinacji parametrów impulsu stymulacyjnego spełniających zadane kryteria.

Krok 2: Obliczane są ładunki impulsów stymulacyjnych, których parametry wyznaczono w kroku 1 i impulsy te sortowane są w kolejności od impulsu o najmniejszym ładunku do impulsu o ładunku największym.

Krok 3: Generowane są impulsy wg kolejności ustalonej w kroku 2 i wyznaczana jest wartość odpowiedzi na poszczególne impulsy:

- jeżeli wartość zarejestrowanej odpowiedzi jest różna od wartości odpowiedzi poszukiwanej o nie więcej niż dopuszczalną różnicę, to wykonywanie algorytmu zostaje zakończone i użytkownik jest informowany, że parametry poszukiwanego impulsu zostały wyznaczone i są one równe parametrom ostatnio wygenerowanego impulsu,
- jeżeli wartość zarejestrowanej odpowiedzi jest większa od poszukiwanej odpowiedzi i różna od niej o więcej niż dopuszczalną różnicę, to ostatnio wykorzystana kombinacja kontaktów stymulacyjnych zostaje pominięta w czasie dalszych poszukiwań (gdyż zarejestrowana odpowiedź jest większa niż poszukiwana, a następne impulsy wykorzystujące tę samą kombinację kontaktów stymulacyjnych miałyby większy ładunek, a więc przypuszczalnie spowodowałyby dalszy wzrost wartości odpowiedzi),
- w przypadku odpowiedzi skalarnych: jeżeli wartość sygnału zarejestrowanego na innych kanałach jest większa niż dopuszczalna, to ostatnio wykorzystana kombinacja kontaktów stymulacyjnych będzie pomijana w czasie dalszych poszukiwań,

- w przypadku odpowiedzi wektorowych: jeżeli moduł wyznaczonej odpowiedzi jest wystarczający, aby uznać odpowiedź za znaczącą i kierunek zarejestrowanej odpowiedzi nie należy do przedziału dopuszczalnych kierunków odpowiedzi, to ostatnio wykorzystana kombinacja kontaktów stymulacyjnych będzie pomijana w czasie dalszych poszukiwań.

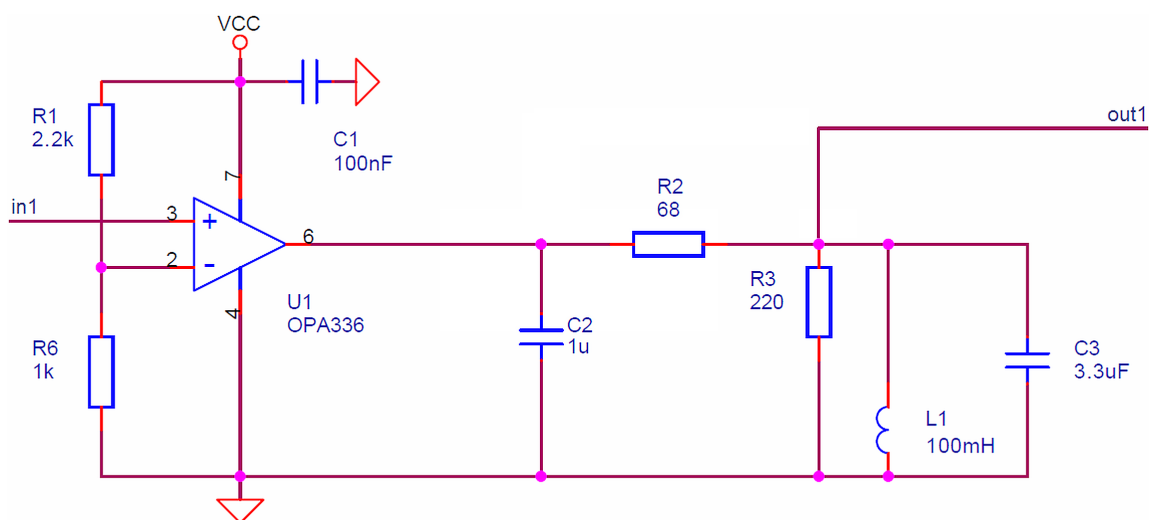
Krok 4: Jeżeli w trakcie wykonywania poprzednich kroków algorytmu wszystkie impulsy wyznaczone w kroku 2 zostały wygenerowane lub wszystkie kombinacje kontaktów stymulacyjnych zdefiniowane przez użytkownika zostały pominięte, to działanie algorytmu zostaje zakończone i zostaje wyświetlony komunikat informujący o przyczynie zakończenia pracy algorytmu.

3.4. Model elektroniczny nerwu

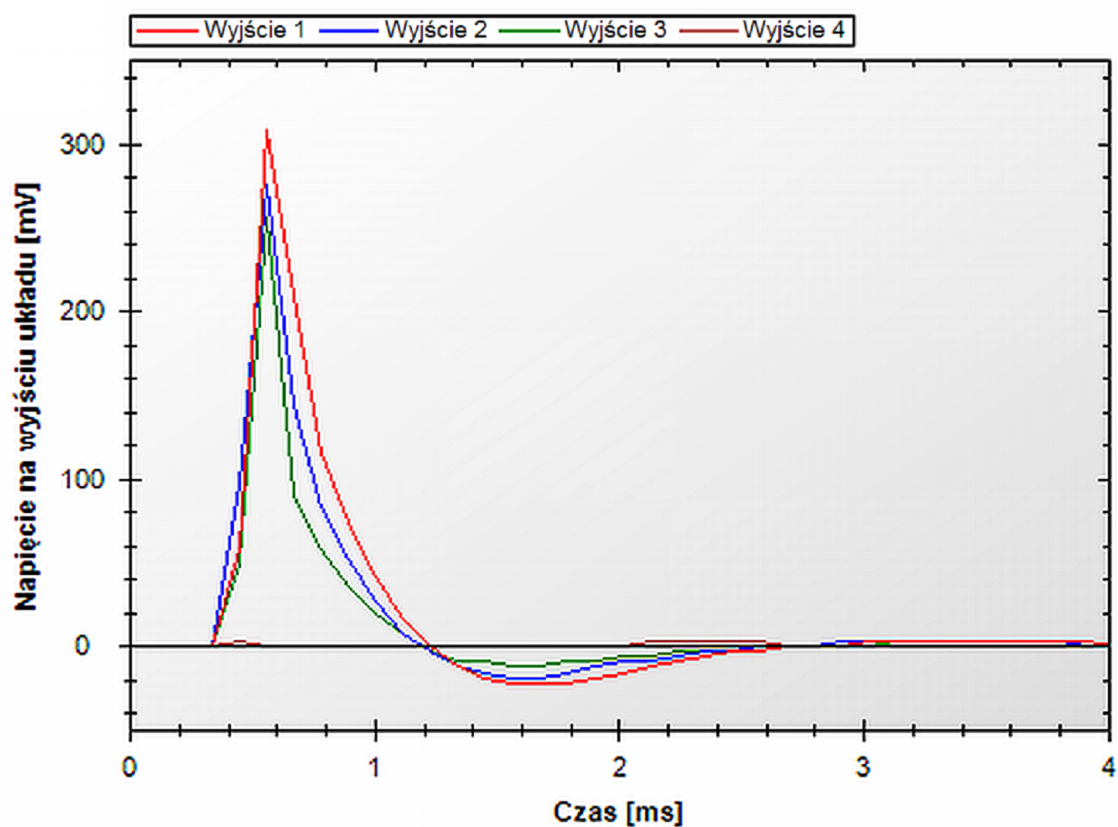
W trakcie opracowywania metody umożliwiającej pobudzenie wybranych efektorów za pomocą selektywnej stymulacji włókien nerwu obwodowego szczura konieczne stało się opracowanie uproszczonego modelu nerwu, który pozwoliłby na wstępną weryfikację poprawności funkcjonowania stanowiska pomiarowego oraz opracowywanych algorytmów. W tym celu zaprojektowano prosty układ elektroniczny o czterech wejściach i czterech wyjściach pozwalający na symulowanie zmian potencjału błonowego czterech włókien nerwowych w czasie zewnętrznej stymulacji prądem elektrycznym. Układ ten został opracowany przez autora rozprawy we współpracy z pracownikami Zakładu Inżynierii Medycznej i Neuroprotetyki Instytutu Fraunhofer IBMT w St. Ingbert w Niemczech podczas pobytu naukowego w tym Instytucie. W dalszej części pracy układ ten będzie nazywany w uproszczeniu modelem elektronicznym nerwu.

Założenia przy projektowaniu modelu elektronicznego nerwu zostały zdefiniowane w następujący sposób:

- powinien posiadać cztery bloki, odpowiadające czterem włóknom nerwowym,
- powinien działać wg zasady "wszystko albo nic", tzn. jeżeli napięcie na wejściu któregoś z czterech bloków osiągnie zadaną wartość, na wyjściu tego bloku powinien zostać wygenerowany impuls, natomiast jeżeli napięcie na wejściu bloku będzie niższe niż zadana wartość napięcia progowego, impuls nie powinien zostać wygenerowany,
- impuls wyjściowy każdego z bloków powinien przypominać kształtem potencjał czynnościowy włókna nerwowego (por. ryc. 1.4), aby przy połączeniu wyjść poszczególnych bloków ze sobą możliwa była symulacja nakładania się odpowiedzi z kilku włókien nerwowych na siebie,
- układ powinien posiadać przystawkę wpinaną na wejściu czterech bloków, umożliwiającą regulację wpływu napięć na poszczególnych wejściach układu na wartości napięć na



Ryc. 3.4. Schemat pojedynczego bloku modelu elektronicznego nerwu odpowiadający jednemu włóknu nerwowemu.



Ryc. 3.5. Przykładowe odpowiedzi zarejestrowane na czterech wyjściach modelu elektronicznego nerwu.

wejściach każdego z czterech bloków - przystawka taka modelowałaby wpływ odległości elektrody od danego włókna nerwowego, a pośrednio również impedancji onerwia, śródnerwia i nanerwia (por. rozdz. 1.1.2), na wartość potencjału błonowego modelowanego włókna nerwowego.

Na ryc. 3.4 przedstawiono schemat elektroniczny jednego bloku zaprojektowanego układu odpowiadający pojedynczemu włóknu nerwowemu. W schemacie tym wejście bloku oznaczono symbolem *in1*, a wyjście symbolem *out1*. Wykorzystano wzmacniacz operacyjny małej mocy o niesymetrycznym zasilaniu OPA336. Jeżeli napięcie na wejściu bloku przekroczy wartość progową, na wyjściu wzmacniacza operacyjnego *UI* zostanie wygenerowane napięcie o stałej wartości, niezależnej od wartości napięcia na wejściu. Napięcie na wyjściu przestanie być generowane, gdy na wejściu napięcie ponownie spadnie poniżej wartości progowej. Napięcie progowe, przy którym generowany jest impuls ustawiane jest za pomocą rezystancji *R1* oraz *R6* i dla wartości $R1 = 2,2k\Omega$ oraz $R6 = 1k\Omega$ wynosi ok. 1 V. Napięcie na wyjściu 6 wzmacniacza operacyjnego *UI* jest impulsem prostokątnym. W celu przekształcenia tego impulsu w impuls przypominający kształtem potencjał czynnościowy włókna nerwowego zastosowano układ dwóch kondensatorów, dwóch rezystorów i jednej cewki indukcyjnej, oznaczonych na powyższym schemacie odpowiednio symbolami *C2*, *C3*, *R2*, *R3* i *LI*.

Zaprojektowano również przystawkę do modelu elektronicznego nerwu umożliwiającą regulację wpływu napięć na wejściach układu na wartości napięć na wejściach poszczególnych bloków. Wpływ wartości napięć na wejściach przystawki na napięcia na wejściach poszczególnych bloków regulowany jest przez zmianę wartości rezystancji nastawianej za pomocą ośmiu potencjometrów. W celu ograniczenia wpływu nastawionych wartości rezystancji na wartość napięcia progowego przy którym generowany jest impuls, na wyjściach przystawki umieszczono cztery diody.

Na ryc. 3.5 przedstawiono przykładowe przebiegi zarejestrowane na poszczególnych wyjściach układu dla przypadkowych nastaw rezystancji przystawki, gdy na wejście 1 układu podany był impuls prostokątny o czasie trwania 200 μs oraz amplitudzie 210 μA . Zarejestrowana odpowiedź odpowiada sytuacji, gdy w czasie stymulacji nerwu w trzech włóknach nerwowych dochodzi do powstania potencjału czynnościowego (wyjścia 1-3), a w czwartym potencjał błonowy jest zbyt mały, aby doszło do powstania potencjału czynnościowego (wyjście 4). Zarejestrowane sygnały przypominają kształtem potencjał czynnościowy przedstawiony na ryc. 1.4, jednak amplituda tego sygnału jest większa niż amplituda potencjału czynnościowego pojedynczego włókna, a "hiperpolaryzacja" trwa znacznie krócej niż we włóknie nerwowym (por. rozdz. 1.1.6).

Ograniczeniem opracowanego modelu jest zależność amplitudy impulsu wyjściowego od czasu trwania impulsu wejściowego, jest to spowodowane tym, że na wyjściu wzmacniacza operacyjnego generowany jest impuls przez cały czas, gdy na jego wejście podawane jest

napięcie wyższe od napięcia progowego. W warunkach fizjologicznych wartość potencjału czynnościowego nie zależy od czasu trwania impulsu stymulacyjnego. Sygnał wyjściowy układu można jednak potraktować jako sygnał odpowiadający napięciu rejestrowanemu w pobliżu nie jednego, a wielu włókien nerwowych skupionych w jednym pęczku. Wówczas rejestrowana amplituda zależy od tego ile włókien nerwowych w danym pęczku zostało pobudzonych, a to z kolei zależy zarówno od amplitudy jak i czasu trwania impulsu.

3.5. Badanie poprawności działania opracowanego stanowiska i weryfikacja poprawności opracowanej metody

Poprawność działania stanowiska została zweryfikowana w czasie następujących badań:

- badanie zgodności amplitudy prądu i czasu trwania impulsów generowanych za pomocą stymulatora z wartościami nastawionymi,
- badanie dokładności i powtarzalności pomiaru przemieszczenia przy wykorzystaniu akcelerometru,
- wyznaczenie zależności napięcia na wyjściach modelu elektronicznego nerwu od napięcia na jego wejściach.

Poprawność działania opracowanej metody została zweryfikowana w czasie badań przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych oraz na zwierzętach. Badania w warunkach laboratoryjnych służyły wykryciu i wyeliminowaniu błędów w implementacji i działaniu opracowanych algorytmów, natomiast badania na zwierzętach miały dać odpowiedź czy zaproponowana metoda pozwala na wyznaczenie parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi. Przebieg oraz wyniki uzyskane w czasie tych badań zostaną szczegółowo opisane w kolejnym rozdziale.

4. Uzyskane wyniki

4.1. Badanie poprawności działania opracowanego stanowiska

4.1.1. Badanie zgodności amplitudy prądu i czasu trwania generowanych impulsów z wartościami nastawionymi

W czasie tego badania kolejno za pomocą kolejnych kanałów programowalnego stymulatora prądowego wykorzystywanego w pracy generowano impulsy prostokątne monofazowe o stałym czasie trwania równym $100 \mu\text{s}$ i amplitudzie w zakresie od -600 do $+600 \mu\text{A}$. Parametry impulsu nastawiano wykorzystując opracowane oprogramowanie. Następnie metodą pośrednią przy wykorzystaniu rezystancji $10 \text{ k}\Omega$ oraz oscyloskopu TDS 2004 firmy Tektronix wyznaczano rzeczywistą amplitudę prądu wygenerowanych impulsów. Dla wszystkich zarejestrowanych wartości wyznaczono błąd względny procentowy wg zależności:

$$\delta = \frac{\Delta}{x_0} 100\% = \frac{x - x_0}{x_0} 100\% \quad (4.1)$$

gdzie: δ - błąd względny procentowy, Δ - błąd bezwzględny, x - wartość zmierzona, x_0 - wartość oczekiwana (zadana).

Wyniki dla kanałów 1-8 zamieszczono w tabeli 4.1, a dla kanałów 9-16 w tabeli 4.2. Ujemna wartość błędu względnego procentowego oznacza, że amplituda prądu wygenerowanego impulsu była mniejsza niż wartość zadana, natomiast wartość dodatnia oznacza, że amplituda ta była większa od wartości zadanej. Największy moduł błędu względnego procentowego zarejestrowano dla kanału 9 i amplitudy prądu $-100 \mu\text{A}$, wyniósł on 34%. Wartość średnia modułów wszystkich wyznaczonych błędów procentowych wyniosła 4,68%.

Pożądanym było, aby dla zadanych parametrów impulsu stymulacyjnego amplitudy prądu wygenerowanych impulsów na wszystkich kanałach miały taką samą wartość. Ponieważ zarejestrowane wartości amplitud prądu impulsów wygenerowanych przy użyciu kanałów 8 i 9 najbardziej różniły się od wartości zarejestrowanych dla pozostałych kanałów, kanały 8 i 9 nie były wykorzystywane w czasie badań na szczurach.

W celu wyznaczenia różnicy wartości amplitud impulsów generowanych przy użyciu różnych kanałów, na podstawie danych zebranych w tabelach 4.1 i 4.2 obliczono różnicę pomiędzy maksymalną i minimalną amplitudą impulsów wygenerowanych dla takich samych

Tabela 4.1. Nastawione i zmierzone amplitudy prądu impulsów o czasie trwania $100 \mu\text{s}$ generowanych za pomocą programowalnego symulatora prądowego używanego w pracy. Kanały 1-8.

Nastawiona amplituda prądu [μA]	Zmierzona amplituda prądu I [μA] oraz błąd względny procentowy δ [%]															
	Kanał 1		Kanał 2		Kanał 3		Kanał 4		Kanał 5		Kanał 6		Kanał 7		Kanał 8	
	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ
-600	-632	5	-624	4	-632	5	-632	5	-632	5	-616	3	-640	7	-704	17
-500	-528	6	-520	4	-528	6	-536	7	-520	4	-520	4	-536	7	-584	17
-400	-424	6	-416	4	-416	4	-416	4	-416	6	-416	4	-424	6	-456	14
-300	-312	4	-304	1	-304	1	-304	1	-304	1	-304	1	-312	4	-336	12
-200	-204	2	-204	2	-200	0	-200	0	-200	0	-200	0	-208	4	-208	4
-150	-152	1	-152	1	-152	1	-152	1	-150	0	-148	-1	-160	7	-148	-1
-100	-92	-8	-90	-10	-92	-8	-92	-8	-90	-10	-90	-10	-88	-12	-90	-10
-50	-52	4	-48	-4	-50	0	-50	0	-50	0	-50	0	-48	-4	-46	-8
50	48	-4	48	-4	46	-8	46	-8	46	-8	50	0	48	-4	50	0
100	88	-12	88	-12	82	-18	86	-14	82	-18	88	-12	88	-12	88	-12
150	148	-1	146	-3	150	0	154	3	148	-1	156	4	150	0	146	-3
200	198	-1	200	0	192	-4	196	-2	190	-5	208	4	200	0	200	0
300	296	-1	296	-1	296	-1	304	1	296	-1	296	-1	296	-1	312	4
400	408	2	400	0	408	2	400	0	400	0	408	2	400	0	432	8
500	512	2	504	1	504	1	504	1	504	1	512	2	504	1	544	9
600	600	0	592	-1	600	0	600	0	600	0	608	1	608	1	640	7

Tabela 4.2. Nastawione i zmierzone amplitudy prądu impulsów o czasie trwania $100 \mu s$ generowanych za pomocą programowalnego symulatora prądowego używanego w pracy. Kanały 9-16.

Nastawiona amplituda prądu [μA]	Zmierzona amplituda prądu I [μA] oraz błąd względny procentowy δ [%]																							
	Kanał 9		Kanał 10		Kanał 11		Kanał 12		Kanał 13		Kanał 14		Kanał 15		Kanał 16									
	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ	I	δ								
-600	-672	12	-632	5	-624	4	-624	4	-640	7	-624	4	-632	5	-632	5								
-500	-552	10	-528	6	-528	6	-528	6	-528	6	-520	4	-528	6	-528	6								
-400	-432	8	-424	6	-424	6	-416	4	-432	8	-416	4	-416	4	-424	6								
-300	-304	1	-312	4	-304	1	-304	1	-312	4	-304	1	-304	1	-304	1								
-200	-176	-12	-208	4	-200	0	-200	0	-200	0	-208	4	-200	0	-200	0								
-150	-116	-23	-156	4	-150	0	-152	1	-154	3	-152	1	-150	0	-150	0								
-100	-66	-34	-96	-4	-90	-10	-84	-16	-86	-14	-94	-6	-88	-12	-90	-10								
-50	-40	-20	-50	0	-50	0	-48	-4	-48	-4	-52	4	-48	-4	-50	0								
50	46	-8	46	-8	46	-8	46	-8	48	-4	48	-4	48	-4	46	-8								
100	82	-18	80	-20	84	-16	84	-16	88	-12	86	-14	86	-14	84	-16								
150	138	-8	148	-1	150	0	150	0	144	-4	154	3	152	1	152	1								
200	208	4	192	-4	192	-4	192	-4	192	-4	200	0	192	-4	192	-4								
300	344	15	296	-1	296	-1	296	-1	296	-1	296	-1	296	-1	288	-4								
400	464	16	400	0	408	2	400	0	400	0	400	0	400	0	400	0								
500	592	18	504	1	504	1	496	-1	504	1	496	-1	504	1	496	-1								
600	696	16	600	0	600	0	600	0	600	0	592	-1	600	0	592	-1								

Tabela 4.3. Maksymalne bezwzględne i względne procentowe różnice wartości amplitud prądu impulsów wygenerowanych za pomocą różnych kanałów zmierzone dla takich samych nastawionych wartości amplitud prądu impulsu stymulacyjnego. Objasnienia w tekście.

Wartość zadana [μA]	-600	-500	-400	-300	-200	-150	-100	-50
$A_{max} - A_{min}$ [μA]	24	16	16	8	8	12	12	4
δ_d [%]	4	3	4	3	4	8	12	8
Wartość zadana [μA]	50	100	150	200	300	400	500	600
$A_{max} - A_{min}$ [μA]	4	8	12	18	16	8	16	16
δ_d [%]	8	8	8	9	5	2	3	3

Tabela 4.4. Zadane i zmierzone wartości czasów trwania impulsów stymulacyjnych.

Wartość zadana [μs]	5	10	20	50	100	200	400
Wartość zmierzona [μs]	7	15	22	52	102	204	404
δ [%]	40	50	10	4	2	2	1

zadanych parametrów za pomocą poszczególnych kanałów (z pominięciem kanałów 8 i 9). Następnie wyznaczono maksymalną względną procentową różnicę wartości amplitud prądu generowanych impulsów wg zależności:

$$\delta_d = \frac{A_{max} - A_{min}}{A_0} 100\% \quad (4.2)$$

gdzie: δ_d - maksymalna względna procentowa różnica wartości amplitud prądu generowanych impulsów, A_{max} i A_{min} - odpowiednio maksymalna i minimalna amplituda prądu impulsu wygenerowanego na różnych kanałach przy zadanej wartości tej amplitudy, A_0 - zadana wartość amplitudy prądu impulsu stymulacyjnego.

Wyniki powyższych obliczeń zamieszczono w tabeli 4.3. Największą maksymalną względną procentową różnicę amplitud prądu impulsów generowanych za pomocą różnych kanałów stymulatora zaobserwowano, dla zadanej amplitudy prądu równej $-100 \mu\text{A}$, różnica ta wyniosła 12% zadanej wartości.

W drugiej części badań generowano impulsy prostokątne monofazowe o stałej amplitudzie prądu równej $200 \mu\text{A}$ oraz czasie trwania w zakresie od 5 do $400 \mu\text{s}$. W czasie generacji za pomocą oscyloskopu dokonano pomiaru rzeczywistych czasów trwania generowanych impulsów na poszczególnych kanałach. Dla zadanych wartości czasu trwania impulsu zmierzone czasy trwania impulsów na poszczególnych kanałach były takie same. Podobnie jak dla amplitudy prądu, na podstawie zmierzonych wartości wyliczono błąd względny procentowy wg zależności 4.1. Wyniki badań zamieszczono w tabeli 4.4. Największy błąd względny procentowy zaobserwowano w czasie generacji impulsów o czasie trwania $10 \mu\text{s}$, wyniósł on 50%. W czasie przeprowadzonych badań stwierdzono jednak, że dla nastawionych czasów

trwania pomiędzy 10 a 14 μs czas trwania wygenerowanych impulsów był stały i wyniósł 15 μs . Przymuszczenie jest to spowodowane błędem w oprogramowaniu stymulatora. Błąd względny procentowy impulsów o dłuższych czasach trwania był mniejszy i dla impulsów o czasie trwania większym od 50 μs wyniósł mniej niż 5%.

W celu wyznaczenia ewentualnego dryftu stymulatora badanie zgodności amplitudy i czasu trwania generowanych impulsów z wartościami nastawionymi powtórzono ponownie po kilku dniach, a następnie tego samego dnia jeszcze raz, przy czym pomiędzy badaniem drugim i trzecim przez godzinę co ok. 400 μs generowano impulsy o różnych parametrach przy wykorzystaniu różnych kanałów. Pomędzy wynikami uzyskanymi w czasie poszczególnych badań nie stwierdzono różnic większych niż dokładność pomiaru.

4.1.2. Badanie dokładności i powtarzalności pomiaru przemieszczenia przy wykorzystaniu akcelerometru

W badaniu tym wykorzystano drukarkę igłową LQ-850+ firmy Epson. Do głowicy drukarki przytwierdzono akcelerometr, a następnie wysyłano na port drukarki ciąg znaków powodujący, że głowica drukarki przemieszczała się o 15, 30 lub 45 mm, po czym wracała w położenie początkowe. Akcelerometr mocowano tak, aby ruch głowicy odbywał się wzdłuż jednej z jego osi lub w kierunku pośrednim pomiędzy osiami y i z (co odpowiadało ruchowi stopy szczura w płaszczyźnie czołowej w czasie późniejszych badań na zwierzętach). Ruch głowicy drukarki rejestrowany był za pomocą akcelerometru, a następnie wykorzystując procedury zaimplementowane w opracowanym oprogramowaniu wyznaczano przemieszczenie głowicy drukarki. Każdy pomiar przeprowadzono sześciokrotnie. Na podstawie zarejestrowanych wartości wyznaczono wartości średnie i odchylenia standardowe oraz błąd bezwzględny (Δ) i błąd względny procentowy (δ) tak wyznaczonych przemieszczeń. Wartości błędów wyznaczono korzystając z zależności 4.1, gdzie x - wartość przemieszczenia wyznaczona na podstawie zarejestrowanego przyspieszenia, x_0 - rzeczywista wartość przemieszczenia. Wyniki powyższych pomiarów zestawiono w tabeli 4.5. W pierwszej kolumnie podano kierunek i zwrot osi akcelerometru, odpowiadający kierunkowi ruchu głowicy drukarki. Ruch głowicy drukarki w kierunku pośrednim pomiędzy dwiema osiami akcelerometru oznaczono podaniem obu tych osi oddzielonych znakiem "/".

W ostatnim wierszu tabeli 4.5 zamieszczono wartości średnie odchyłeń standardowych, błędów bezwzględnych i błędów względnych procentowych wyznaczonych w czasie poszczególnych pomiarów. Średnie odchylenie standardowe wyniosło 1,1 mm, średnia wartość błędu bezwzględnego wyniosła 7,3 mm, a średnia wartość błędu względnego procentowego wyniosła 23,8%. Oznacza to, że wyznaczone wartości przemieszczenia są mało dokładne ($\delta = 23,8\%$), ale powtarzalne (średnie odchylenie standardowe wyznaczonych przemieszczeń równe 1,1 mm).

Tabela 4.5. Wyniki uzyskane w czasie badania dokładności i powtarzalności pośredniego pomiaru przemieszczenia poprzez rejestrację przyspieszenia.

Zadane przemieszczenie		Moduł wyznaczonego przemieszczenia			
Kierunek	Moduł [mm]	Średnia [mm]	SD [mm]	Δ [mm]	δ [%]
x-	15	13,5	0,9	-1,5	10,1
x-	30	29,9	1,2	-0,1	0,4
x-	45	37,1	1,3	-7,9	17,6
x+	15	8,1	0,9	-6,9	-45,9
x+	30	17,3	0,7	-12,8	-42,5
x+	45	28,4	0,7	-16,6	-36,9
y-	15	11,9	0,3	-3,1	20,6
y-	30	24,1	0,4	-5,9	19,6
y-	45	34,6	0,2	-10,4	23,0
y+	15	11,6	0,3	-3,4	-22,4
y+	30	22,6	0,2	-7,4	-24,7
y+	45	32,3	0,4	-12,7	-28,3
z-	15	9,3	0,8	-5,7	37,9
z-	30	19,8	1,2	-10,2	33,9
z-	45	34,7	0,8	-10,3	23,0
z+	15	15,9	1,0	0,9	6,1
z+	30	28,2	0,8	-1,8	-5,9
z+	45	39,5	1,0	-5,5	-12,2
y+/z+	15	11,3	0,9	-3,7	-24,4
y+/z+	30	19,4	2,0	-10,6	-35,2
y+/z+	45	29,0	3,3	-16,0	-35,5
y-/z+	15	7,1	0,5	-7,9	-52,7
y-/z+	30	15,9	2,1	-14,1	-47,1
y-/z+	45	24,2	1,1	-20,8	-46,2
y-/z-	15	16,9	1,7	-1,9	12,4
y-/z-	30	29,8	1,0	-0,2	-0,7
y-/z-	45	37,0	1,8	-8,0	-17,7
y+/z-	15	15,4	1,6	0,4	2,8
y+/z-	30	27,5	1,0	-2,5	-8,4
y+/z-	45	36,5	1,3	-8,5	-18,9
Średnia:	-	-	1,1	7,3	23,8

W czasie przeprowadzonych pomiarów nie było możliwości precyzyjnego wyznaczenia kąta pomiędzy osiami akcelerometru a kierunkiem przemieszczenia. Z tego względu nie ma możliwości określenia dokładności pomiaru kierunku przemieszczenia za pomocą wykorzystywanej metody. Ponieważ jednak dla zadanego kierunku i zwrotu przemieszczenia orientacja akcelerometru względem głowicy drukarki pozostawała stała, możliwe było wyznaczenie wartości średniej i odchylenia standardowego tak wyznaczonego kierunku przemieszczenia. Kierunek przemieszczenia mierzony był jako:

- dla przemieszczeń wzdłuż osi x akcelerometru: kąt na płaszczyźnie x - y akcelerometru pomiędzy dodatnim zwrotem osi x akcelerometru a wyznaczonym kierunkiem przemieszczenia,
- dla przemieszczeń wzdłuż osi y akcelerometru: kąt na płaszczyźnie y - z akcelerometru pomiędzy dodatnim zwrotem osi y akcelerometru a wyznaczonym kierunkiem przemieszczenia,
- dla przemieszczeń wzdłuż osi z akcelerometru: kąt na płaszczyźnie z - x akcelerometru pomiędzy dodatnim zwrotem osi z akcelerometru a wyznaczonym kierunkiem przemieszczenia,
- dla przemieszczeń w kierunkach pośrednich pomiędzy osiami y i z akcelerometru: kąt na płaszczyźnie y - z akcelerometru pomiędzy dodatnim zwrotem osi y akcelerometru a wyznaczonym kierunkiem przemieszczenia.

Wyznaczone wartości średnie i odchylenia standardowe zmierzonych kierunków przemieszczenia dla różnych rzeczywistych kierunków przemieszczenia, zestawiono w tabeli 4.6. Największe odchylenie standardowe zaobserwowano dla przemieszczeń w kierunku ujemnego zwrotu osi z akcelerometru i wyniosło one $9,3^\circ$. Średnie odchylenie standardowe przeprowadzonych pomiarów wyniosło $3,75^\circ$. Oznacza to, że pomiar kierunku przemieszczenia za pomocą akcelerometru jest mało powtarzalny.

Tabela 4.6. Powtarzalność kierunku przemieszczenia wyznaczonego metodą pośrednią na podstawie pomiaru przyspieszenia.

Kierunek:	x-	x+	y-	y+	z-	z+	y+/z+	y-/z+	y-/z-	y+/z-
Średnia [°]	-175,4	13,1	-171,2	-3,7	-170,6	-3,8	62,2	147,5	-129,3	-41,3
SD [°]	1,8	2,7	2,2	1,8	9,3	2,6	8,2	3,1	3,8	2,1

4.1.3. Wyznaczenie zależności napięcia na wyjściach modelu elektronicznego nerwu od napięcia na jego wejściach

W czasie tego badania kolejno na każde z wejść modelu elektronicznego nerwu wysyłano przy użyciu generatora sygnałów HAMEG HM 8035 impulsy prostokątne o czasie trwania $t = 50, 100, 200$ i $400 \mu s$ oraz zmiennej amplitudzie. Równocześnie z generacją sygnałów

Tabela 4.7. Zależność amplitudy sygnału na wyjściu modelu elektronicznego nerwu od sygnału wejściowego.

t [μ s]	U_1 [mV]	U_2 [mV]	U_{odp} [mV]	t [ms]	U_1 [mV]	U_2 [mV]	U_{odp} [mV]
Blok 1				Blok 2			
50	1,02	1,10	150	50	1,04	1,12	110
100	1,00	1,08	280	100	1,00	1,06	220
200	1,00	1,06	390	200	1,00	1,06	320
400	0,96	1,00	570	400	0,94	1,00	480
Blok 3				Blok 4			
50	1,04	1,14	120	50	1,02	1,12	130
100	1,02	1,08	220	100	1,00	1,06	250
200	1,00	1,08	320	200	1,00	1,06	350
400	0,96	1,00	470	400	0,94	1,04	520

dokonano za pomocą oscyloskopu TDS 2004 firmy Tektronix pomiaru amplitudy napięcia sygnałów na wyjściach modelu elektronicznego nerwu odpowiadającym wejściu, do którego podłączony był generator sygnałów. Na tej podstawie wyznaczono zależność amplitudy napięcia sygnałów na wyjściach modelu od czasu trwania i amplitudy napięcia sygnałów na jego wejściach. W czasie przeprowadzonych pomiarów zaobserwowano, że dla napięcia wejściowego mniejszego od pewnego napięcia U_1 amplituda sygnału na wyjściu jest równa 0, a dla napięcia wejściowego większego od pewnego napięcia U_2 amplituda sygnału na wyjściu U_{odp} jest stała. Dla napięć wejściowych w przedziale od U_1 do U_2 amplituda sygnału na wyjściu przyjmuje wartość pomiędzy 0 a U_{odp} . Ze względu na duży wpływ szumów na wejściu układu dla napięć wejściowych w zakresie od U_1 do U_2 na wartość amplitudy napięcia na wyjściu układu, nie udało się wyznaczyć dokładnej charakterystyki napięcia wyjściowego w zależności od napięcia wejściowego dla wartości napięcia wejściowego w przedziale od U_1 do U_2 . Wartości napięć U_1 , U_2 i U_{odp} zależą od czasu trwania impulsu wejściowego oraz wykorzystywanego bloku układu, wartości te przedstawiono w tabeli 4.7. Gdyby wartość U_1 była równa wartości U_2 oznaczałoby, że układ działa zgodnie z zasadą wszystko albo nic. Różnica pomiędzy tymi wartościami jest jednak niewielka (max. 0,1 V), można więc przyjąć, że opracowany układ działa zgodnie z tą zasadą.

4.2. Badania z wykorzystaniem modelu elektronicznego nerwu

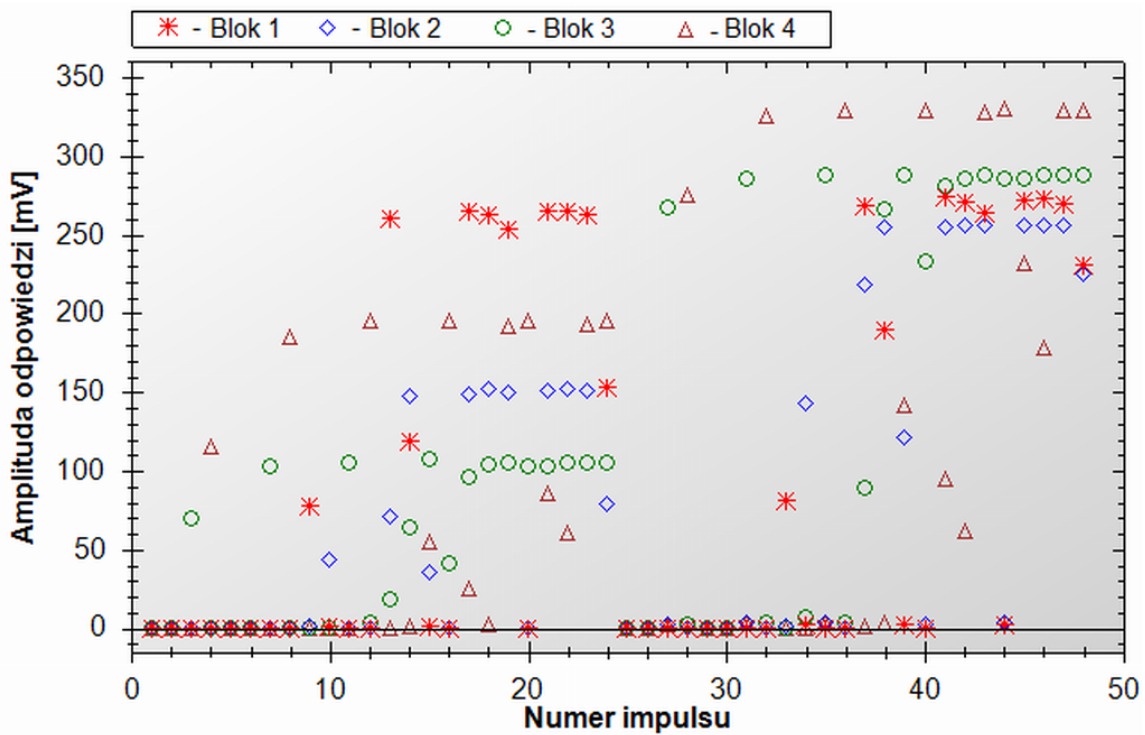
Weryfikacja poprawności działania i implementacji opracowanych algorytmów została przeprowadzona w warunkach laboratoryjnych przy wykorzystaniu modelu elektronicznego nerwu (rozdz. 3.4). Sposób połączenia poszczególnych elementów stanowiska pomiarowego

w czasie tej części badań został opisany w rozdz. 3.1. Badania przy wykorzystaniu wyżej opisanych algorytmów zostały przeprowadzane wielokrotnie, dla różnych wartości parametrów pracy algorytmów.

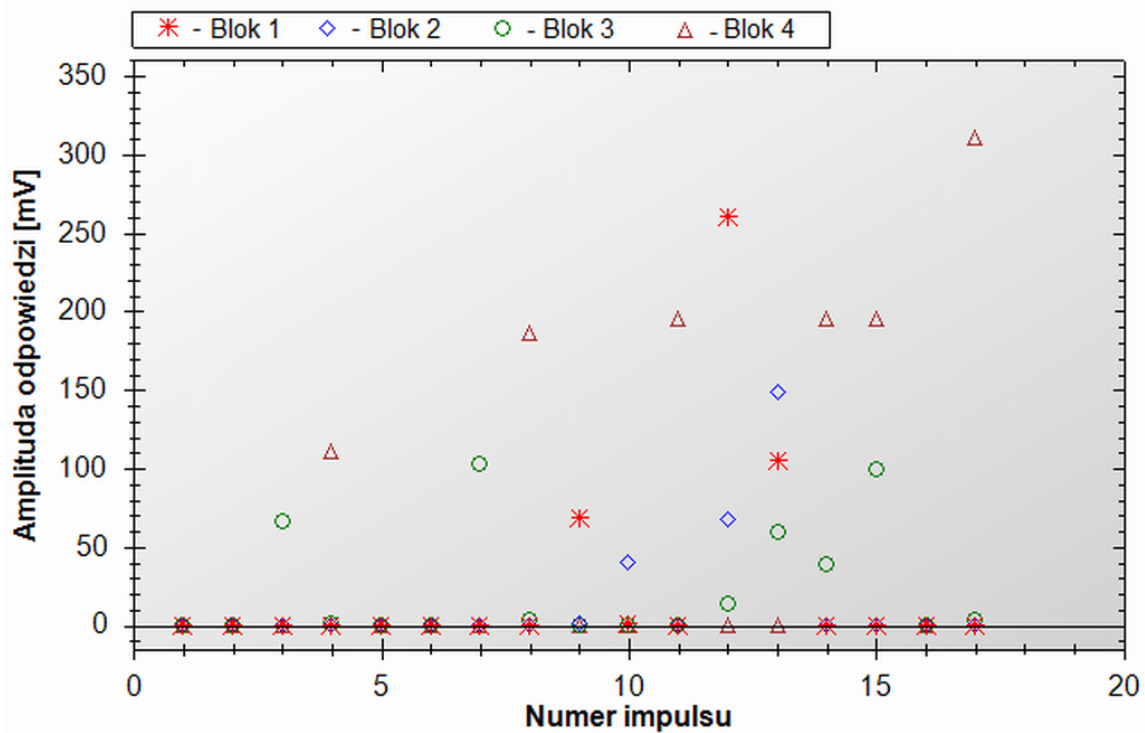
Przykładowe odpowiedzi uzyskane przy wykorzystaniu algorytmu umożliwiającego wyznaczanie zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego (opisanego w rozdz. 3.3.1) przedstawiono na ryc. 4.1. Odpowiedzi te uzyskano dla następujących dopuszczalnych parametrów impulsu stymulacyjnego: impuls monofazowy dodatnio spolaryzowany, generowany na jednym z czterech kanałów, czas trwania 100 lub 200 μs , amplituda od 150 do 230 μA , zwiększana za każdym razem o 10 % (por. z opisem algorytmu na str. 72). Wybrano takie wartości parametrów, aby pokazać, że istnieje możliwość uzyskania różnych amplitud odpowiedzi na poszczególnych kanałach, co odpowiada różnemu stopniowi pobudzenia poszczególnych efektorów. Odpowiedzi od 1 do 24 zostały zarejestrowane dla impulsów stymulacyjnych o czasie trwania 100 μs , a odpowiedzi od 25 do 48 dla impulsów o czasie trwania 200 μs . Kanały 1-4 stymulatora zostały połączone z wejściami kolejnych bloków modelu elektronicznego nerwu, a wyjścia 1-4 tego modelu (czyli wyjścia poszczególnych bloków) zostały połączone z kanałami akwizycji 1-4. Najpierw przy wykorzystaniu poszczególnych kanałów generowane były impulsy o najniższej dopuszczalnej amplitudzie prądu, a następnie amplituda impulsu była zwiększana, dlatego stopniowo wzrastały również amplitudy odpowiedzi. Użytkownik oprogramowania może obejrzeć parametry impulsu dla którego uzyskano daną odpowiedź najeżdżając kursorem myszy na daną odpowiedź na wykresie lub odszukując dany impuls w tabeli na zakładce *Selected batch stimulations' results* w bloku tabelarycznej prezentacji wyników.

Na ryc. 4.1 można zaobserwować, że dla każdego bloku modelu elektronicznego nerwu można znaleźć taki impuls, dla którego tylko odpowiedź zarejestrowana na wyjściu tego bloku jest większa niż 100 mV (np. impuls 13 dla bloku 1, impuls 34 dla bloku 2, impuls 31 dla bloku 3 i impuls 32 dla bloku 4). Granicę 100 mV wybrano ze względu na wygodę ilustracji problemu. W rzeczywistości dopuszczalna amplituda odpowiedzi na poszczególnych kanałach będzie zależała od konkretnego zastosowania.

Przykładowe odpowiedzi uzyskane w czasie wykonywania algorytmu służącego do wyznaczenia parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi (opisanego w rozdz. 3.3.2) przedstawiono na ryc. 4.2. Dopuszczalne parametry impulsu stymulacyjnego oraz sposób połączenia kontaktów stymulacyjnych i odbiorczych były takie same jak w przypadku pierwszego algorytmu. Poszukiwano parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie na wyjściu 4 modelu elektronicznego nerwu (czyli wyjściu bloku 4) odpowiedzi o amplitudzie 350 mV. Dopuszczalną różnicę pomiędzy amplitudami odpowiedzi poszukiwanej i znalezionej ustalono na 15% poszukiwanej amplitudy.



Ryc. 4.1. Przykład odpowiedzi zarejestrowanych w czasie wyznaczania zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego.



Ryc. 4.2. Przykład odpowiedzi zarejestrowanych w czasie wyznaczania parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi.

Zastrzeżono również, że amplituda odpowiedzi na pozostałych kanałach nie może przekroczyć 100 mV (por. z opisem algorytmu na str. 73). Wybrano taką wartość odpowiedzi, gdyż przy wykorzystaniu pierwszego algorytmu (por. ryc. 4.1) została ona uzyskana dopiero podczas generacji 32 impulsu. Wykorzystanie algorytmu służącego do wyznaczenia parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiające uzyskanie określonej odpowiedzi pozwoliło na wyznaczenie parametrów tego impulsu po wygenerowaniu 17 impulsów. Parametry te to: impuls prostokątny o czasie trwania $200 \mu s$ i amplitudzie równej $162 \mu A$ (ładunek = $32,4 nC$) podany na wejście numer 4. Skrócenie czasu poszukiwań uzyskano przede wszystkim dzięki pomijaniu kanałów stymulacyjnych, na których wcześniej wygenerowane impulsy o mniejszym ładunku spowodowały uzyskanie na innych kanałach odpowiedzi większej niż dopuszczalne 100 mV. Warto jednak zwrócić uwagę na odpowiedź na impuls 15. Parametry tego impulsu to: impuls prostokątny o czasie trwania $100 \mu s$ oraz amplitudzie $216 \mu A$ (ładunek = $21,6 nC$). Amplituda odpowiedzi na ten impuls na kanale 3 wyniosła 99,2 mV. Gdyby była ona o 0,8 mV większa, kanał ten zostałby pominięty w czasie dalszych poszukiwań i parametry impulsu umożliwiające uzyskanie zadanej odpowiedzi nie zostałyby wyznaczone.

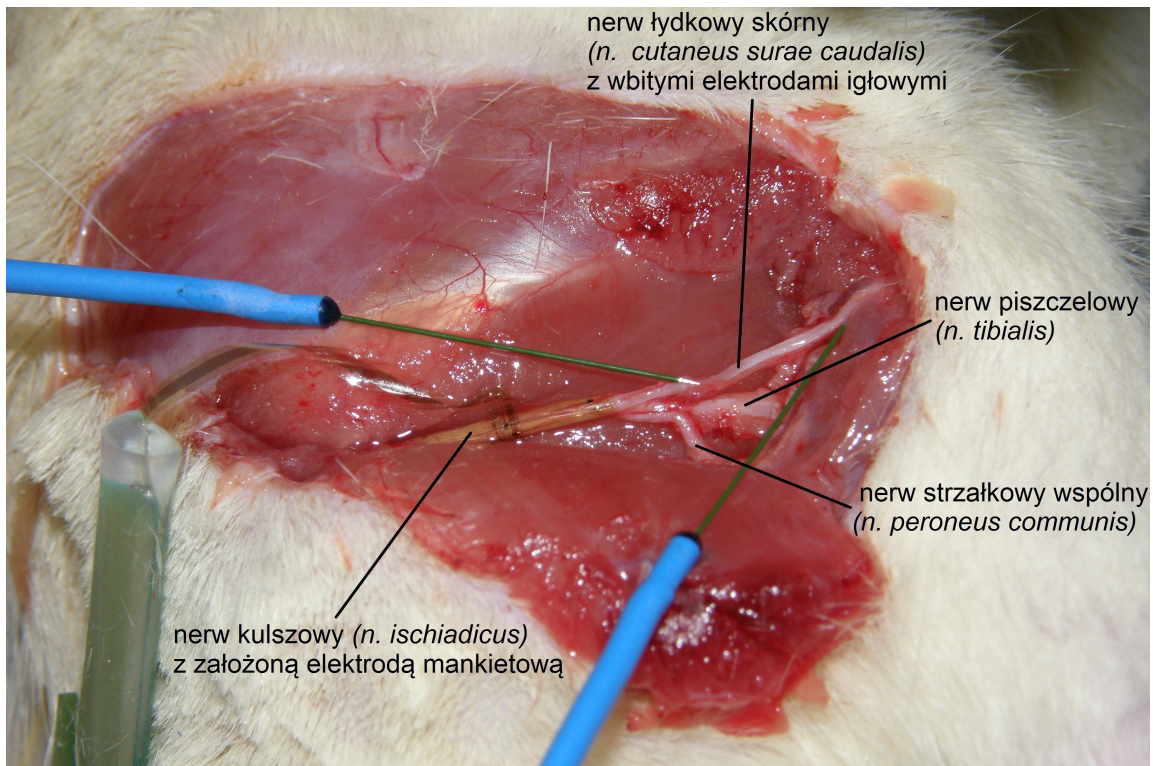
4.3. Badania na szczurach

Po pomyślnej weryfikacji poprawności działania opracowanego stanowiska oraz poprawności implementacji algorytmów, przeprowadzono weryfikację zaproponowanej metody w czasie badań na szczurach. Badania zostały przeprowadzone w warunkach sali operacyjnej Katedry i Zakładu Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Na przeprowadzenie doświadczeń uzyskano zgodę lokalnej komisji bioetycznej. W badaniach wykorzystano 4 szczury rasy Wistar C o wadze od 380 do 440 g. Zwierzęta pochodziły z centralnej zwierzętarni Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Szczury zostały znieczulone wodzianem chloralu w dawce $420 mg/kg$ masy ciała. Ze względu na rodzaj wykorzystywanego znieczulenia czas trwania poszczególnych doświadczeń ograniczony był do 2 godzin.

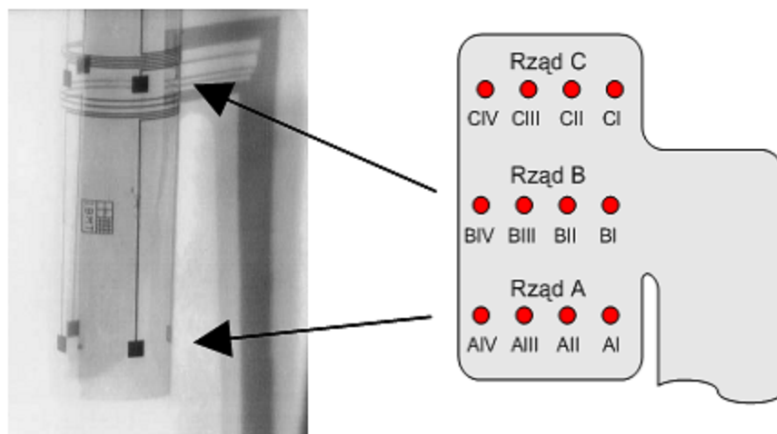
U wszystkich szczurów wyizolowano nerw kulszowy i założono wokół niego elektrodę mankietową oraz przymocowano akcelerometr do stopy w celu wyznaczenia przemieszczenia stopy spowodowanego stymulacją. Opis poszczególnych elementów stanowiska pomiarowego i sposób ich połączenia w czasie badań omówiono w rozdz. 3.1.

4.3.1. Pierwsza seria badań

U jednego ze szczurów oprócz założenia elektrody mankietowej wokół nerwu kulszowego wyizolowano również 3 odgałęzienia tego nerwu i stymulowano je kolejno za pomocą elektrod igłowych (por. ryc. 4.3) impulsami supramaksymalnymi. Przemieszczenia stopy



Ryc. 4.3. Zdjęcie przedstawiające stymulowane nerwy w czasie pierwszej serii badań.



Ryc. 4.4. Fragment elektrody mankietowej o 12 kontaktach produkcji Fraunhofer IBMT widoczny w powiększeniu [76] (po lewej) i schemat rozwiniętej elektrody z oznaczeniami kontaktów wykorzystywanymi w pracy (po prawej, rząd C nie widoczny na zdjęciu).

szczura w płaszczyźnie czołowej zarejestrowane w czasie stymulacji tych odgałęzień przedstawiono na ryc. 4.5a. Stymulacja nerwu piszczelowego spowodowała wyraźna zgięcie podszwowe stopy z mniej wyraźnym odwiedzeniem. Stymulacja nerwu strzałkowego wspólnego spowodowała wyraźne zgięcie grzbietowe stopy również z mniej wyraźnym odwiedzeniem. Natomiast stymulacja nerwu łydkowego skórniego spowodowała wyraźne odwiedzenie stopy z nieznacznym zgięciem podszwowym.

Następnie wykorzystując algorytm opisany w rozdz. 3.3.1 stymulowano za pomocą elektrody mankietowej nerw kulszowy i wyznaczono zbiór odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego. Dopuszczalne parametry impulsów stymulacyjnych w czasie wykonywania tego algorytmu zamieszczono w tab. 4.8. Dopuszczalne kombinacje kontaktów stymulacyjnych zdefiniowano następująco (oznaczenia kontaktów stymulacyjnych jak na ryc. 4.4):

- główny impuls stymulacyjny mógł być wygenerowany tylko przy wykorzystaniu jednego z kontaktów w rzędzie A,
- kontakt w rzędzie C o takim samym numerze co kontakt w rzędzie A wykorzystywany do generacji impulsu, był zwarty do masy,
- co najwyżej jeden z kontaktów w rzędzie B o innym numerze niż kontakt wykorzystywany do generacji impulsu głównego w rzędzie A, mógł być wykorzystany do generacji impulsu sterującego (por. z opisem metody *field steering* na str. 51) lub zwarty do masy.

W czasie tej serii badań elektroda zorientowana była w ten sposób, że rząd A znajdował się proksymalnie, a rząd C dystalnie (por. ryc. 4.3).

Maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w czasie wykonywania tego algorytmu w odpowiedzi na różne impulsy przedstawiono na ryc. 4.5b i oznaczono je czerwonymi gwiazdkami. Zaobserwowano przemieszczenia stopy szczura w różnych kierunkach: od zgięcia grzbietowego z niewielkim odwiedzeniem, poprzez wyraźne odwiedzenie, aż do wyraźnego zgięcia podszwowego z mniej wyraźnym odwiedzeniem. Ten ostatni kierunek przemieszczenia stopy szczura był najczęściej obserwowany.

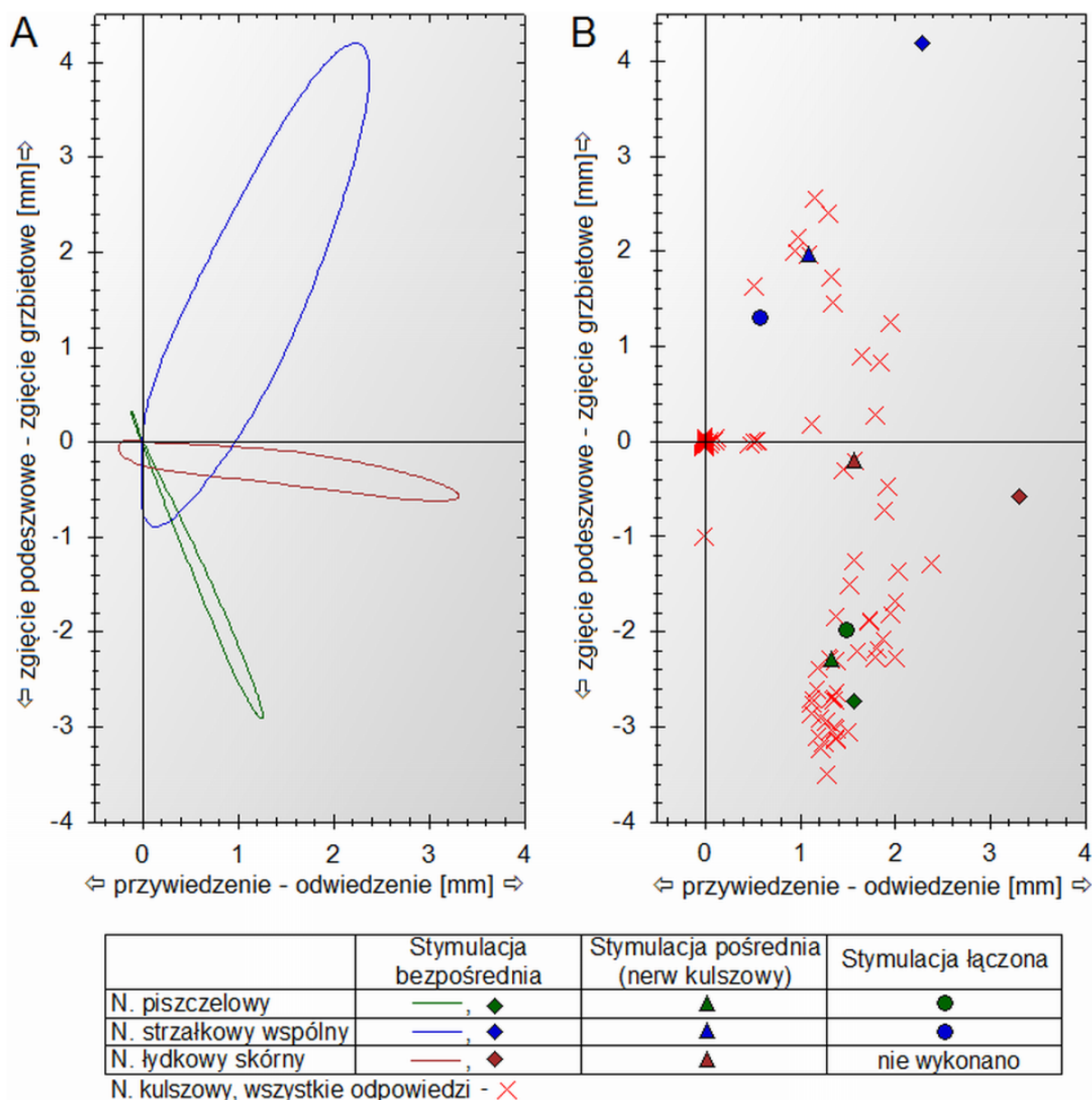
Ze zbioru odpowiedzi zarejestrowanych w czasie wykonywania powyższego algorytmu wybrano te, których kierunek był najbardziej zbliżony do kierunku odpowiedzi uzyskanych w czasie bezpośredniej stymulacji odgałęzień. Odpowiedzi te oznaczono na ryc. 4.5b trójkątami. W celu sprawdzenia czy te same włókna są pobudzane w czasie stymulacji nerwu kulszowego i jego odgałęzień, jeżeli odpowiedzi są zbliżone do siebie, posłużono się metodą Tarlera i Mortimera opisaną na str. 56. Stymulowano jednocześnie dane odgałęzienie za pomocą impulsu supramaksymalnego oraz nerw kulszowy przy wykorzystaniu parametrów impulsu, który spowodował uzyskanie odpowiedzi w kierunku najbardziej zbliżonego do kierunku odpowiedzi zarejestrowanej w czasie bezpośredniej stymulacji danego odgałęzienia. Ze względu na ograniczony czas trwania doświadczenia sprawdzenie

Tabela 4.8. Dopuszczalne parametry impulsów stymulacyjnych oraz czasy wyznaczania zbioru odpowiedzi na impulsy o takich parametrach podczas poszczególnych serii badań.

	Seria 1	Seria 2	Seria 3	Seria 4
Rodzaj impulsu	Monofazowy	Monofazowy	Monofazowy	Monofazowy
Czas trwania impulsu [μ s]	150	50	10, 20, 40	10, 20, 40
Amplituda impulsu głównego [μ A]	-150, -300	-50, -75 -110, -170, -250, -380, -500	-50, -100, -200, -400, -600	-50, -100, -200, -400
Amplituda impulsu sterującego*	-150 μ A, 150 μ A	25%, 50%, 100%	50%, 100%	50%, 100%
Liczba kombinacji kontaktów stymulacyjnych	28	40	40	40
Liczba różnych impulsów	80	616	960	768
Liczba powtórzeń poszczególnych impulsów	1	3	3	3
Czas wyznaczania zbioru odpowiedzi	9 min 14 s	53 min 28 s	31 min 25 s	27 min 15 s

* Jednostki: Seria 1 - μ A, serie 2-4 - procent amplitudy impulsu głównego

to udało się przeprowadzić jedynie dla 2 z 3 odgałęzień nerwu kulszowego, tj. nerwu piszczelowego i strzałkowego wspólnego. Odpowiedzi zarejestrowane w czasie jednoczesnej stymulacji nerwu kulszowego i poszczególnych jego odgałęzień oznaczono na ryc. 4.5b kółkami. Dla porównania na rycinie tej odwróconymi kwadratami oznaczono maksymalne odpowiedzi zarejestrowane w czasie bezpośredniej stymulacji poszczególnych odgałęzień nerwu kulszowego (por. ryc. 4.5a). Parametry impulsów wykorzystywanych w czasie tej części doświadczenia oraz wartości maksymalnych przemieszczeń stopy szczura zarejestrowane w odpowiedzi na te impulsy zamieszczono w tabeli 4.9. Parametry impulsów podano wg następującego schematu:



Ryc. 4.5. Wyniki uzyskane w czasie pierwszej serii badań: a) przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w czasie bezpośredniej stymulacji poszczególnych odgałęzień nerwu kulszowego b) maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w czasie stymulacji nerwu kulszowego.

- w wypadku bezpośredniej stymulacji odgałęzienia nerwu kulszowego: czas trwania impulsu i amplitudę prądu,
- w wypadku stymulacji nerwu kulszowego: czas trwania impulsu, symbole kontaktów wykorzystanych do stymulacji wg ryc. 4.4 wraz z natężeniem prądu na poszczególnych kontaktach (jeżeli były różne od zera) lub symbolem *Gnd* jeżeli w czasie stymulacji dany kontakt był zwarty do masy.

Tabela 4.9. Porównanie maksymalnych przemieszczeń stopy szczura zarejestrowanych w czasie stymulacji nerwu kulszowego i jego odgałęzień.

Parametry impulsu	Odpowiedź	
	Moduł [mm]	Kierunek [°]
Nerw piszczelowy		
Stymulacja bezpośrednia: 150 μ s, -300 μ A	3,16	-60,3
Stymulacja pośrednia: 150 μ s, AIII: -300 μ A, CIII: Gnd	2,65	-60,0
Jednoczesna stymulacja nerwu kulszowego i odgałęzienia	2,49	-53,1
Nerw strzałkowy wspólny		
Stymulacja bezpośrednia: 150 μ s, -300 μ A	4,77	61,3
Stymulacja pośrednia: 150 μ s, AIV: -300 μ A, CIV i BII: Gnd	2,25	60,9
Jednoczesna stymulacja nerwu kulszowego i odgałęzienia	1,41	65,7
Nerw łydkowy skórny		
Stymulacja bezpośrednia: 150 μ s, -450 μ A	3,37	-9,9
Stymulacja pośrednia: 150 μ s, AIV: -150 μ A, BI: 150 μ A, CIV: Gnd	1,58	-7,5
Jednoczesna stymulacja nerwu kulszowego i nerwu łydkowego skórny nie została przeprowadzona ze względu na ograniczony czas trwania doświadczenia		

W czasie jednoczesnej stymulacji nerwów piszczelowego i kulszowego zaobserwowana odpowiedź była zbliżona do odpowiedzi zarejestrowanych, gdy nerwy te stymulowane były oddzielnie. Uzyskany wynik sugeruje, że w czasie oddzielnej stymulacji tych nerwów pobudzone były te same włókna. Odpowiedź zarejestrowana w czasie jednoczesnej stymulacji nerwów strzałkowego wspólnego i kulszowego miała wyraźnie mniejszą amplitudę niż odpowiedzi zarejestrowane, gdy nerwy te stymulowane były niezależnie. Ponieważ jednak również moduły maksymalnych przemieszczeń stopy szczura zarejestrowane w czasie oddzielnej stymulacji nerwów kulszowego i strzałkowego wspólnego znacząco różniły się od siebie, wynik ten jest trudny do interpretacji. Aby móc określić czy te same włókna są stymulowane w czasie stymulacji obu tych nerwów, należałoby znaleźć takie parametry stymulacji nerwu kulszowego, aby nie tylko kierunek, ale również moduł maksymalnego przemieszczenia stopy szczura, były zbliżone do kierunku i modułu przemieszczenia zaobserwowanych w czasie stymulacji supramaksymalnej nerwu strzałkowego wspólnego.

4.3.2. Druga seria badań

U drugiego ze szczurów posługując się algorytmem opisanym w rozdz. 3.3.1 wyznaczono zbiór odpowiedzi możliwych do uzyskania dla zadanego zbioru wartości parametrów impulsu

stymulacyjnego. Dopuszczalne parametry impulsów stymulacyjnych w czasie wykonywania tego algorytmu zestawiono w tab. 4.8. Wykorzystano krótsze impulsy niż w czasie pierwszej serii badań, ponieważ impulsy takie pozwalają na uzyskanie większej selektywności stymulacji [52]. W odróżnieniu od pierwszej serii badań, każdy impuls powtarzany był 3 krotnie, co pozwoliło na określenie powtarzalności uzyskiwanych odpowiedzi. Miarą powtarzalności było rozproszenie D maksymalnych przemieszczeń stopy szczura w płaszczyźnie czołowej w odpowiedzi na poszczególne impulsy stymulacyjne, opisane zależnością:

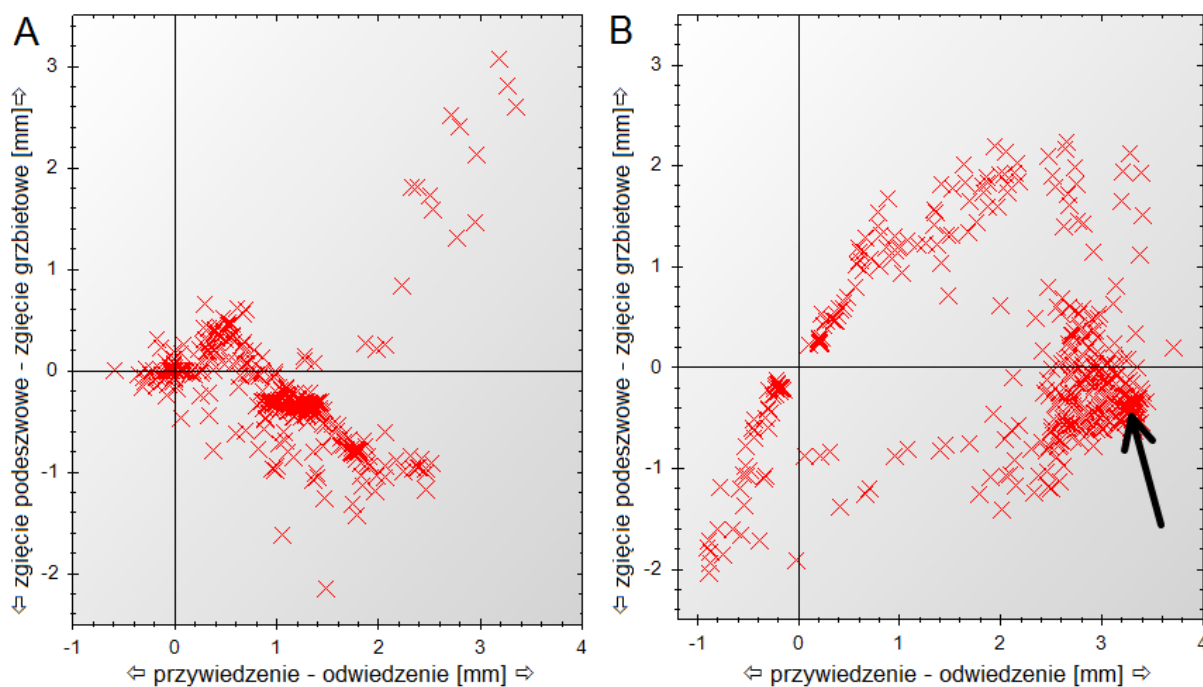
$$D = \frac{\sum_{i=1}^n \sqrt{(\bar{y} - y_i)^2 + (\bar{z} - z_i)^2}}{n} \quad (4.3)$$

gdzie: n - liczba powtórzeń danego impulsu, y_i i z_i - współrzędne y i z końca wektora maksymalnego przemieszczenia stopy szczura zarejestrowanego w odpowiedzi na i -te powtórzenie impulsu stymulacyjnego, \bar{y} i \bar{z} średnie wartości współrzędnych y i z końca wektora maksymalnego przemieszczenia stopy szczura zarejestrowanych w odpowiedzi na n powtórzeń danego impulsu. Osie układu współrzędnych zorientowane były w ten sposób, że odwiedzenie i przywiedzenie stopy szczura odbywało się w kierunku osi y , a zgięcie podeszwowe i grzbietowe w kierunku osi z .

Wykorzystując kombinacje kontaktów elektrody takie jak w czasie pierwszej serii badań, istotny wpływ na uzyskane wyniki mogła mieć orientacja elektrody, tzn. to który rząd kontaktów elektrody (A czy C) znajdował się proksymalnie, a który dystalnie. Aby ograniczyć wpływ sposobu zorientowania elektrody przez osobę przeprowadzającą doświadczenie na uzyskiwane wyniki, w seriach badań 2-4 dopuszczalne kombinacje kontaktów stymulacyjnych zdefiniowano następująco (oznaczenia kontaktów stymulacyjnych jak na ryc. 4.4)

- główny impuls stymulacyjny mógł być wygenerowany tylko przy wykorzystaniu jednego z kontaktów w rzędzie B,
- kontakty w rzędach A i C o takich samych numerach co kontakt w rzędzie B wykorzystywany do generacji impulsu były zwarte do masy,
- co najwyżej jeden z kontaktów w rzędzie B o innym numerze niż kontakt wykorzystywany do generacji impulsu głównego, mógł być wykorzystany do generacji impulsu sterującego lub zwarty do masy.

Odpowiedzi zarejestrowane w czasie wykonywania tego algorytmu przedstawiono na ryc. 4.6a. Zdecydowana większość zaobserwowanych odpowiedzi odpowiadała odwiedzeniu stopy szczura połączonemu ze zgięciem podeszwowym, zaobserwowano jednak również odwiedzenie stopy połączone ze zgięciem grzbietowym, jak również niewielkie przywiedzenie. Powtarzalność uzyskiwanych odpowiedzi była stosunkowo wysoka, średnie rozproszenie maksymalnych przemieszczeń stopy szczura zarejestrowanych w odpowiedzi na kolejne powtórzenia impulsów o takich samych parametrach wyniosło $D = 0,083$ mm. Przy obliczaniu



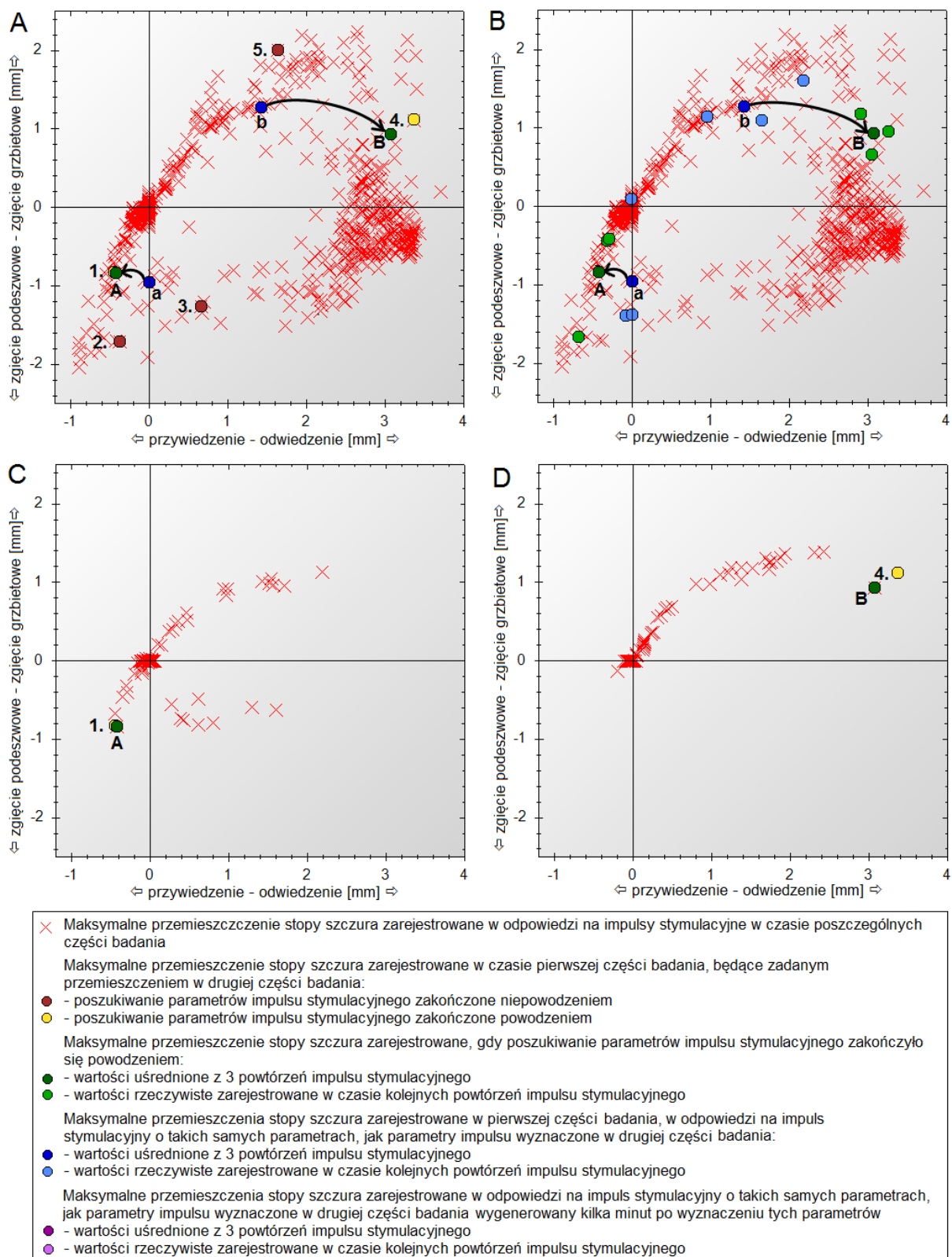
Ryc. 4.6. Maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w odpowiedzi na różne impulsy stymulacyjne w czasie: a) drugiej serii badań, b) pierwszej części trzeciej serii badań.

tej wartości uwzględniono tylko te przemieszczenia, których moduł wyniósł co najmniej 0,5 mm, aby ograniczyć wpływ na tę wartość odpowiedzi zarejestrowanych wówczas, gdy stymulacja nie wywołała widocznej reakcji mięśni.

W czasie przeprowadzania drugiej serii badań zaobserwowano, że odświeżanie wykresów i tabel po każdym impulsie stymulacyjnym istotnie wydłuża czas pracy programu. Po zakończeniu tej serii badań wprowadzono zmiany w programie (lecz nie w sposobie działania algorytmów) polegające na pominięciu powyższych czynności w czasie wykonywania algorytmu, co pozwoliło na znaczne zwiększenie szybkości jego wykonywania przez program (porównaj czasy wyznaczania zbioru odpowiedzi w czasie różnych serii badań zestawione w tab. 4.8).

4.3.3. Trzecia seria badań

W czasie pierwszej części trzeciej serii badań wyznaczono zbiór odpowiedzi możliwych do uzyskania dla danego zbioru dopuszczalnych wartości parametrów impulsu stymulacyjnego podobnie jak to miało miejsce w czasie drugiej serii badań. Dopuszczalne parametry impulsów stymulacyjnych, dla których wyznaczono odpowiedzi, zamieszczono w tab. 4.8. Dopuszczalne kombinacje kontaktów stymulacyjnych zdefiniowane zostały w taki sam sposób jak w czasie drugiej serii. Maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w odpowiedzi na różne impulsy stymulacyjne w czasie wykonywania tego doświadczenia



Ryc. 4.7. Maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w odpowiedzi na różne impulsy stymulacyjne w czasie poszczególnych części trzeciej serii badań. Objaśnienia w tekście.

przedstawiono ryc. 4.6b. Zaobserwowano szerokie spectrum zarejestrowanych maksymalnych przemieszczeń stopy szczura, od zgięcia grzbietowego z lekkim odwiedzeniem poprzez wyraźne odwiedzenia, aż po zgięcie podeszwowe z lekkim przywiedzeniem. Wraz ze wzrostem ładunku impulsu coraz częściej uzyskiwano odwiedzenie z lekkim zgięciem podeszwowym (por. obszar oznaczony na ryc. 4.6b strzałką). Można na tej podstawie wnioskować, że jest to przemieszczenie stopy szczura obserwowane w sytuacji, gdy wszystkie lub prawie wszystkie włókna nerwowe w nerwie kulszowym są pobudzone.

Spośród odpowiedzi zarejestrowanych w czasie pierwszej części doświadczenia wybrano pięć, a następnie wykorzystano algorytm opisany w rozdz. 3.3.2 w celu wyznaczenia parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie tych odpowiedzi. Poszukiwania przeprowadzono jeden raz dla każdej z poszukiwanych odpowiedzi. Dopuszczalne wartości parametrów impulsu stymulacyjnego oraz konfiguracje kontaktów stymulacyjnych były takie same jak w czasie pierwszej części doświadczenia. Dopuszczalna różnica pomiędzy poszukiwaną a wyznaczoną odpowiedzią została ustalona na 15% wartości modułu poszukiwanego przemieszczenia. Wybrane odpowiedzi zaznaczono na ryc. 4.7a żółtymi i brązowymi kółkami oraz cyframi od 1 do 5. Kółkami żółtymi oznaczono te odpowiedzi, dla których wykorzystując opisany algorytm udało się wyznaczyć parametry impulsu umożliwiające ich uzyskanie (tj. odpowiedzi 1 i 4), natomiast kółkami brązowymi te, dla których poszukiwania zakończyły się niepowodzeniem. Na rycinie tej czerwonymi gwiazdkami oznaczono wszystkie odpowiedzi uzyskane w czasie pierwszej części doświadczenia, natomiast ciemnozielonymi kółkami oraz dużymi literami alfabetu oznaczono odpowiedzi znalezione w czasie drugiej części doświadczenia. Odpowiedź A uzyskano, gdy poszukiwano parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie odpowiedzi równej odpowiedzi 1, a odpowiedź B uzyskano w czasie poszukiwania parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskania odpowiedzi równej odpowiedzi 4. Poszukiwanie parametrów impulsów stymulacyjnych umożliwiających uzyskanie takich przemieszczeń stopy szczura jak w przypadku odpowiedzi 2, 3 i 5 z pierwszej części doświadczenia zakończyło się niepowodzeniem.

Parametry impulsów, dla których uzyskano poszczególne odpowiedzi, zestawiono w tab. 4.10, parametry te zapisano wg następującego schematu: najpierw czas trwania impulsu, a następnie symbole kontaktów wykorzystanych do stymulacji wg ryc. 4.4 wraz z natężeniem prądu na poszczególnych kontaktach (jeżeli były różne od zera) lub symbolem *Gnd* jeżeli w czasie stymulacji dany kontakt był zwarty do masy. Zaobserwowano, że parametry impulsów, dla których uzyskano odpowiedzi 1 i A oraz 4 i B różnią się od siebie. Wynika to stąd, że odpowiedź spełniająca kryteria poszukiwania została uzyskana po wygenerowaniu impulsu o niższym ładunku niż ten, dla którego uzyskano zadaną odpowiedź w pierwszej części doświadczenia i dalsze poszukiwanie nie było kontynuowane.

Tabela 4.10. Zestawienie parametrów wybranych impulsów i odpowiedzi na nie uzyskanych w czasie trzeciej serii badań.

Ozn.	Parametry impulsu	Ładunek impulsu [nC]	Odpowiedź		Rozproszenie D [mm]
			Moduł [mm]	Kierunek [°]	
1.	10 μ s, B2:-600 μ A, B1:300 μ A, A2+C2:Gnd	9	0,94	-117	0,32
A	10 μ s, B2:-400 μ A, A2+C2:Gnd	4	0,95	-120	0,58
a	10 μ s, B2:-400 μ A, A2+C2:Gnd	4	0,96	-91	0,58
2.	20 μ s, B4:-400 μ A, A4+C4:Gnd	8	1,76	-102	0,15
3.	20 μ s, B4+B3:-200 μ A, A4+C4:Gnd	8	1,44	-62	0,13
4.	40 μ s, B4:-600 μ A, A4+B1+C4:Gnd	24	3,56	18	0,07
B.	10 μ s, B1:-200 μ A, B2:-100 μ A, A1+C1:Gnd	3	3,23	17	0,25
b.	10 μ s, B1:-200 μ A, B2:-100 μ A, A1+C1:Gnd	3	1,93	43	0,54
5.	40 μ s, B4:-400 μ A, B1:200 μ A, A4+C4:Gnd	24	2,60	50	0,16

Tabela 4.11. Zestawienie czasów wykonywania poszczególnych operacji oraz średniego rozproszenia rejestrowanych odpowiedzi w czasie trzeciej serii badań.

Operacja	Liczba różnych impulsów	Czas trwania	Średnie rozproszenie D [mm]*
Wyznaczenie zbioru wszystkich możliwych odpowiedzi	960	31 min 25 s	0,15
Poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 1	250	9 min 53 s	0,52
Poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 2	329	15 min 00 s	0,48
Poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 3	282	12 min 58 s	0,48
Poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 4	215	7 min 38 s	0,48
Poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 5	333	14 min 21 s	0,45

* Średnie rozproszenie odpowiedzi o module $\geq 0,5$ mm

W pierwszej części doświadczenia zarejestrowano odpowiedzi dla wszystkich kombinacji dopuszczalnych parametrów impulsu stymulacyjnego. W drugiej części doświadczenia zbiór dopuszczalnych wartości parametrów impulsu stymulacyjnego był taki sam jak w części pierwszej. Oznacza to, że impulsy o takich samych parametrach jak te wyznaczone w drugiej części doświadczenia, zostały również wygenerowane w części pierwszej. Z tego względu można było porównać wartości odpowiedzi zarejestrowanych w odpowiedzi na takie same impulsy w obu częściach doświadczenia. Na ryc. 4.7a ciemnoniebieskimi kółkami oraz małymi literami alfabetu *a* i *b* oznaczono przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w czasie pierwszej części doświadczenia w odpowiedzi na impulsy o takich samych parametrach, jak parametry impulsu wyznaczone w części drugiej. Odpowiedź *a* zarejestrowano w czasie pierwszej części doświadczenia w odpowiedzi na impuls o takich samych parametrach jak impuls *A* wyznaczony w drugiej części, a odpowiedź *b* zarejestrowano w czasie pierwszej części doświadczenia w odpowiedzi na impuls o takich samych parametrach jak impuls *B* wyznaczony w drugiej części. Odpowiedzi te, wbrew oczekiwaniom, wyraźnie różniły się od siebie. Zaznaczone odpowiedzi są jednak wartościami średnimi odpowiedzi zarejestrowanych w czasie trzech kolejnych powtórzeń impulsu stymulacyjnego o takich samych parametrach. Z tego względu na ryc. 4.7b pokazano zarówno uśrednione wartości omawianych odpowiedzi, jak również rzeczywiste wartości, które posłużyły do wyznaczenia wartości średnich. Rzeczywiste wartości odpowiedzi zarejestrowane w czasie pierwszej części doświadczenia oznaczono kółkami jasnoniebieskimi, a w części drugiej kółkami jasnozielonymi. Podobnie jak na ryc. 4.7a czerwonymi gwiazdkami oznaczono wszystkie odpowiedzi uzyskane w czasie pierwszej części doświadczenia. Na podstawie ryc. 4.7b można stwierdzić, że rzeczywiste wartości odpowiedzi na impulsy o takich samych parametrach zarejestrowane w danej części doświadczenia różniły się od siebie, jednak różnica ta jest znacząco mniejsza, niż różnica pomiędzy przemieszczeniami zarejestrowanymi w odpowiedzi na takie same impulsy w różnych częściach doświadczenia. Przypuszczalne przyczyny tej różnicy zostaną omówione w rozdz. 5.7.

Czasy wykonywania poszczególnych operacji w czasie tej serii badań oraz średnie rozproszenie przemieszczeń rejestrowanych w odpowiedzi na kolejne powtórzenia impulsów o takich samych parametrach zestawiono w tab. 4.11. Na rycinach 4.7c i 4.7d czerwonymi gwiazdkami oznaczono również maksymalne odpowiedzi zarejestrowane w odpowiedzi na kolejne impulsy w czasie poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 1 (ryc. 4.7c) i 4 (ryc. 4.7d). Na rycinach tych poszukiwane odpowiedzi oznaczono żółtymi, a odpowiedzi znalezione ciemnozielonymi kółkami.

W przypadkach, w których poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi zakończyło się powodzeniem, wykorzystany algorytm w porównaniu z algorytmem służącym do wyznaczenia wszystkich możliwych odpowiedzi, pozwolił nie

tylko na zmniejszenie ładunku impulsu potrzebnego do uzyskania określonej odpowiedzi (por. tab. 4.10), ale również zakończył działanie w krótszym czasie oraz po wygenerowaniu mniejszej ilości impulsów (por. tab. 4.11).

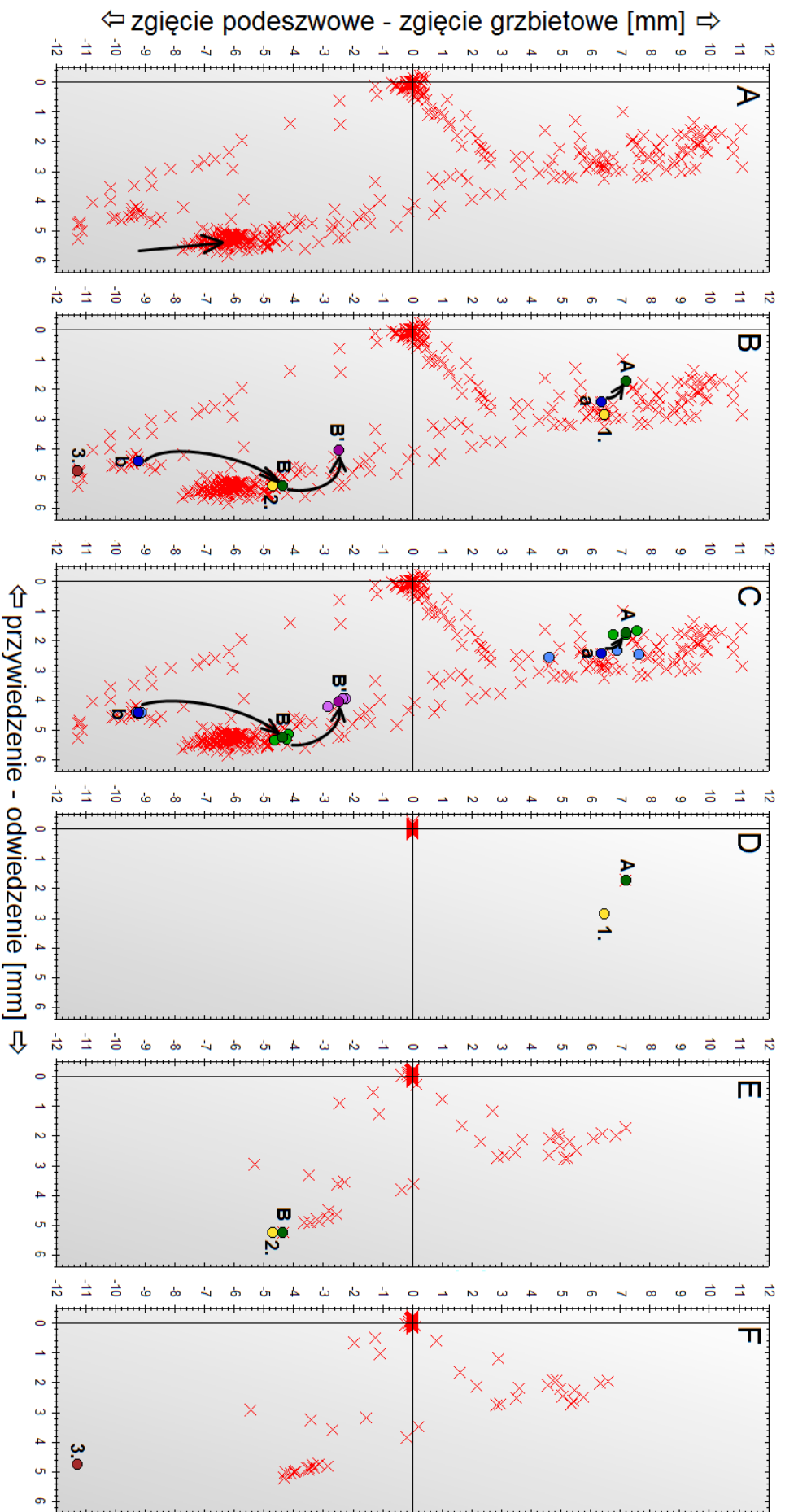
W czasie wykonywania algorytmu służącego do wyznaczenia parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi ilość odpowiedzi w kierunkach znacząco różnych od poszukiwanego została istotnie zredukowana (por. ryc. 4.7c i 4.7d). Oznacza to, że również liczba przypadków stymulacji włókien innych niż pożądane została zmniejszona. Ograniczenie to zostało osiągnięte poprzez pomijanie w trakcie poszukiwania kombinacji kontaktów stymulacyjnych, jeżeli kierunek odpowiedzi zarejestrowanej w odpowiedzi na wcześniejszy impuls wygenerowany przy wykorzystaniu danej kombinacji różnił się o więcej niż 45° od zdanego kierunku odpowiedzi. Zabieg ten przyczynił się jednak do niepowodzenia działania algorytmu w przypadku poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 2, 3 i 5. Stało się tak, gdyż algorytm ten pominął kombinacje, które w pierwszej części doświadczenia umożliwiały uzyskanie poszukiwanej odpowiedzi przy wyższych wartościach ładunku impulsu niż ten, po wygenerowaniu którego, kombinacja została pominięta.

4.3.4. Czwarta seria badań

Czwarta seria badań została przeprowadzona wg podobnego schematu co seria trzecia, tzn. w pierwszej części doświadczenia wykorzystano algorytm opisany w rozdz. 3.3.1 w celu wyznaczenia wszystkich odpowiedzi możliwych do uzyskania dla określonego zbioru dopuszczalnych parametrów impulsu stymulacyjnego, a następnie ze zbioru uzyskanych odpowiedzi wybrano 3 i wykorzystano je jako parametry wejściowe algorytmu służącego do wyznaczania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi. W odróżnieniu od trzeciej serii badań, w jednym wypadku kilka minut po wyznaczeniu parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie zadanej odpowiedzi ponownie wygenerowano impuls o takich parametrach, jak wyznaczone w wyniku pracy algorytmu, celem sprawdzenia czy rzeczywiście impuls ten pozwala na uzyskanie określonej odpowiedzi.

Dopuszczalne parametry impulsu stymulacyjnego oraz kombinacje kontaktów stymulacyjnych były takie same w czasie pierwszej i drugiej części doświadczenia. Dopuszczalne parametry impulsu stymulacyjnego wykorzystane w czasie tej serii badań zamieszczono w tab. 4.8. W porównaniu z serią trzecią zrezygnowano z generowania impulsów o najwyższej amplitudzie, tj. $-600 \mu\text{A}$, w celu skrócenia czasu trwania poszczególnych części doświadczenia. Dopuszczalne kombinacje kontaktów stymulacyjnych zostały tak samo zdefiniowane jak w drugiej i trzeciej serii badań.

Maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w odpowiedzi na impulsy wygenerowane w czasie pierwszej części doświadczenia przedstawiono na ryc. 4.8a



Ryc. 4.8. a) Maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w czasie pierwszej części serii badań, b i c) porównanie maksymalnych przemieszczeń stopy szczura zarejestrowanych w czasie różnych części czwartej serii badań w odpowiedzi na impulsy o takich samych parametrach: wartości uśrednione (b), wartości rzeczywiste (c), d, e i f) maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w drugiej części doświadczenia w czasie poszukiwania parametrów umożliwiających uzyskanie określonych odpowiedzi: poszukiwania zakończone powodzeniem (d i e), zakończone niepowodzeniem (f). Oznaczenia wg ryc. 4.7.

(dla ułatwienia interpretacji wyników z drugiej części doświadczenia odpowiedzi te przedstawiono również na ryc. b i c). Podobnie jak w czasie poprzednich serii badań zaobserwowano szerokie spektrum odpowiedzi od zgięcia grzbietowego z nieznacznym odwiedzeniem, poprzez wyraźne odwiedzenie ze zgięciem podeszwowym, aż po zgięcie podeszwove z nieznacznym odwiedzeniem. W odróżnieniu od trzeciej serii badań nie zaobserwowano zgięcia podeszwowego połączonego z przywiedzeniem. Podobnie jak w czasie poprzedniej serii badań, można było zaobserwować, że wraz ze wzrostem ładunku impulsu stymulacyjnego coraz częściej obserwowane było odwiedzenie połączone ze zgięciem podeszwowym (obszar oznaczony strzałką na ryc. 4.8a). Odpowiedź ta odpowiadała prawdopodobnie sytuacji, gdy wszystkie lub prawie wszystkie włókna nerwowe w obrębie nerwu kulszowego były pobudzane. Zaskoczeniem była dużo większa wartość obserwowanych modułów maksymalnych przemieszczeń stopy szczura, zwłaszcza w kierunku zgięcia podeszwowego i grzbietowego, w porównaniu z pozostałymi seriami badań.

Spośród zarejestrowanych odpowiedzi wybrano 3, a następnie przeprowadzono poszukiwanie parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie tych odpowiedzi. Odpowiedzi te oznaczono na ryc. 4.8b żółtymi i brązowymi kółkami oraz cyframi od 1 do 3. Żółtymi kółkami oznaczono te odpowiedzi, dla których udało się wyznaczyć parametry impulsu stymulacyjnego umożliwiające ich uzyskanie (odpowiedzi 1 i 2), a kółkiem brązowym oznaczono poszukiwanie zakończone niepowodzeniem (odpowiedź 3). Podobnie jak w czasie trzeciej serii badań dopuszczalna różnica pomiędzy poszukiwaną a wyznaczoną odpowiedzią została ustalona na 15% modułu poszukiwanej odpowiedzi. Znalezione odpowiedzi zaznaczono na ryc. 4.8b ciemnozielonymi kółkami oraz dużymi literami alfabetu. Odpowiedź A została zarejestrowana w czasie poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi równej odpowiedzi 1, a odpowiedź B została zarejestrowana w czasie poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi równej odpowiedzi 2.

Podobnie jak w czasie trzeciej serii badań, spośród odpowiedzi zarejestrowanych w czasie pierwszej części doświadczenia wybrano odpowiedzi uzyskane w czasie generacji impulsów o takich samych parametrach, jak te wyznaczone w drugiej części. Odpowiedzi te oznaczono na ryc. 4.8b ciemnoniebieskimi kółkami i małymi literami alfabetu. Odpowiedź *a* zarejestrowano w czasie pierwszej części doświadczenia dla impulsu o takich samych parametrach jak odpowiedź A zarejestrowana w drugiej części, a odpowiedź *b* zarejestrowano w czasie pierwszej części doświadczenia dla impulsu o takich samych parametrach jak odpowiedź B zarejestrowana w drugiej części. Na rycinie tej ciemnofioletowym kolorem oraz symbolem *B'* zaznaczono odpowiedź uzyskaną dla impulsu o takich samych parametrach jak odpowiedź B, wygenerowanego 3 minuty i 20 s po impulsie, który spowodował uzyskanie tej odpowiedzi. Impuls ten powtórzono celem sprawdzenia, czy wyznaczone parametry impulsu rzeczywiście

Tabela 4.12. Zestawienie parametrów wybranych impulsów i odpowiedzi na nie uzyskanych w czasie czwartej serii badań.

Ozn.	Parametry impulsu	Ładunek impulsu [nC]	Odpowiedź		Rozproszenie D [mm]
			Moduł [mm]	Kierunek [°]	
1.	40 μ s, B1:-400 μ A, B2:-200 μ A, A1+C1:Gnd	24	7,05	66	0,14
A.	10 μ s, B2:-200 μ A, A2+C2:Gnd	2	7,37	76	0,28
a.	10 μ s, B2:-200 μ A, A2+C2:Gnd	2	6,84	67,9	1,19
2.	40 μ s, B1:-200 μ A, B2:-100 μ A, A1+C1:Gnd	12	7,08	-42	0,33
B.	40 μ s, B3:-400 μ A, A3+B4+C3:Gnd	16	6,86	-40	0,21
B'.	40 μ s, B3:-400 μ A, A3+B4+C3:Gnd	16	4,77	-31,5	0,21
b.	40 μ s, B3:-400 μ A, A3+B4+C3:Gnd	16	10,25	-64,3	0,06
3.	20 μ s, B3:-400 μ A, B4:200 μ A, A3+C3:Gnd	12	4,78	-11,3	0,20

pozwalają na uzyskanie pożądanej odpowiedzi. Wbrew oczekiwaniom odpowiedzi *a* i *A* oraz odpowiedzi *b*, *B* i *B'* różniły się znacząco od siebie. Każda z tych odpowiedzi jest wartością średnią przemieszczeń stopy szczura zarejestrowanych w odpowiedzi na 3 kolejne impulsy o takich samych parametrach. Z tego względu na ryc. 4.8c ponownie przedstawiono te odpowiedzi, zaznaczono jednak również rzeczywiste wartości przemieszczeń stopy szczura, na podstawie których wyznaczono wartości średnie. Wartości rzeczywiste oznaczono jaśniejszymi odcieniami kolorów, niż wartości uśrednione. Jedynie rzeczywiste odpowiedzi oznaczone literą *a* różniły się znacząco od siebie. Przypuszczalne przyczyny różnicy przemieszczeń stopy szczura zarejestrowanych w odpowiedzi na impulsy o takich samych parametrach wygenerowane w różnych fazach doświadczenia zostaną omówione w rozdz. 5.7.

W tab. 4.12 zestawiono parametry impulsów, dla których zarejestrowano wyżej omówione odpowiedzi. Natomiast w tab. 4.13 zestawiono liczbę wygenerowanych impulsów i czasy wykonywania poszczególnych operacji w czasie poszczególnych części czwartej serii badań. Na ryc. 4.8d-f czerwonymi gwiazdkami oznaczono maksymalne przemieszczenia stopy szczura zarejestrowane w odpowiedzi na kolejne impulsy w czasie poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiednio odpowiedzi 1, 2 i 3. Na ryc. 4.8d i 4.8e żółtymi kółkami oznaczono poszukiwane maksymalne przemieszczenia, natomiast kółkami ciemnozielonymi oznaczono maksymalne przemieszczenia zarejestrowane w odpowiedzi na impuls, którego parametry zostały wyznaczone w wyniku przeprowadzonych poszukiwań. Ponieważ w wypadku przedstawionym na ryc. 4.8f poszukiwanie zakończyło się niepowodzeniem, na rycinie tej oznaczono jedynie brązowym kółkiem poszukiwane maksymalne przemieszczenie.

Tabela 4.13. Zestawienie czasów wykonywania poszczególnych operacji oraz średniego rozproszenia odpowiedzi w czasie czwartej serii badań.

Operacja	Liczba różnych impulsów	Czas trwania	Średnie rozproszenie D [mm]*
Wyznaczenie zbioru wszystkich możliwych odpowiedzi	768	27 min 15 s	0,24
Poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 1	133	4 min 24 s	0,28
Poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 2	259	9 min 38 s	0,28
Poszukiwanie parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 3	265	8 min 54 s	0,28

* Średnie rozproszenie odpowiedzi o module $\geq 0,5$ mm

W czasie poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 1, już pierwsze wyraźne poruszenie stopy szczura spowodowane stymulacją spełniło kryteria poszukiwanej odpowiedzi (por. ryc. 4.8d). Wygenerowanie tego impulsu było jednak poprzedzone wygenerowaniem 132 innych impulsów niepowodujących wyraźnego poruszenia stopy szczura. Na ryc. 4.8e i 4.8f zauważalny jest podobny przebieg poszukiwania parametrów impulsów umożliwiających uzyskanie zadanych odpowiedzi. Jest to spowodowane tym, że kierunki poszukiwanych odpowiedzi w obu przypadkach były zbliżony do siebie. Z tego względu w kolejnych krokach wykonywania algorytmu te same kombinacje kontaktów stymulacyjnych były pomijane i takie same impulsy były generowane.

W porównaniu z pierwszą częścią doświadczenia, wykorzystanie algorytmu służącego do wyznaczania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi pozwoliło na skrócenie czasu poszukiwania (por. tab. 4.13), jednak ładunek impulsu *B*, który umożliwił uzyskanie odpowiedzi zbliżonej do odpowiedzi 2, był o 4 nC wyższy niż ładunek impulsu, który umożliwił uzyskanie odpowiedzi 2 w czasie pierwszej części doświadczenia. Kombinacja kontaktów stymulacyjnych, która w pierwszej części doświadczenia była wykorzystana do uzyskania odpowiedzi 2, w drugiej części została pominięta z dalszych poszukiwań przy niższej wartości ładunku, niż potrzebna do uzyskania tej odpowiedzi. Również pominięcie kombinacji kontaktów stymulacyjnych umożliwiających uzyskanie pożądanej odpowiedzi jest przypuszczalną przyczyną nieudanego poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie odpowiedzi 3 (por. ryc. 4.8f).

5. Dyskusja

5.1. Cel

W niniejszej rozprawie podjęto próbę wykorzystania komputera w celu usprawnienia procesu decyzyjnego mającego na celu wyznaczenie parametrów stymulacji nerwu obwodowego umożliwiających uzyskanie pożądanego stopnia aktywacji określonego efektora lub grupy efektorów przy możliwie małej aktywacji pozostałych efektorów zaopatrywanych przez dany nerw. Poprzez tak zdefiniowany cel pracy chciano wykazać, że aktualny stan techniki pozwala na opracowanie i zaimplementowanie metod i algorytmów, które będą w sposób programowy dobierać parametry kolejnych impulsów w zależności od uzyskiwanych odpowiedzi, przez co proces poszukiwania pożądaných parametrów stymulacji zostanie istotnie skrócony. W przekonaniu autora niniejszej rozprawy opracowanie metod automatycznego lub pół-automatycznego doboru parametrów stymulacji nerwów obwodowych w celu selektywnego pobudzenia wybranych efektorów jest krokiem, który musi być wykonany, aby przenieść osiągnięcia w dziedzinie selektywnej stymulacji z laboratoriów instytutów naukowych, na pole zastosowań w medycynie i rehabilitacji.

5.2. Metoda

Zaproponowana w rozprawie metoda doboru parametrów impulsu stymulacyjnego oparta jest na analizie sygnałów zarejestrowanych w odpowiedzi na generowane impulsy. W czasie opracowywania metody dążono do osiągnięcia możliwie dużej uniwersalności poprzez uwzględnienie możliwości wykorzystania różnego rodzaju sygnałów informujących o stopniu pobudzenia efektora. Dzięki takiemu podejściu metoda powinna działać prawidłowo zarówno jeżeli wartość odpowiedzi będzie wyznaczana na podstawie pomiaru napięcia bioelektrycznego w odgałęzieniach stymulowanego nerwu (ENG) lub w mięśniach przez nie unerwianych (EMG), jak również przy wykorzystaniu różnych czujników dostarczających informację o stopniu aktywności unerwianych efektorów w postaci wartości liczbowych. Istotną zaletą opracowanej metody jest również możliwość wykorzystania jako informacji o stopniu aktywności efektorów wielkości dwuwymiarowych, co ma szczególne znaczenie przy pomiarze wielkości kinematycznych (np. momentów sił, przemieszczeń, prędkości

i przyspieszeń, zarówno liniowych jak i kątowych), których wartość ulega zmianie na skutek aktywności mięśniowej.

5.3. Algorytmy

Dobór parametrów stymulacji w ten sposób, aby wywołać aktywność wyłącznie określonych efektorów umożliwiają dwa stosunkowo proste algorytmy opracowane w ramach niniejszej pracy. Prostota algorytmów miała na celu ułatwić weryfikację poprawności działania algorytmów i zwiększenie szans na zastosowanie ich w aplikacji praktycznej. Ze względu na dużą liczbę czynników mających wpływ na efekty stymulacji nerwów obwodowych, weryfikacja poprawności działania zaawansowanych algorytmów wykorzystujących np. logikę rozmytą i sztuczne sieci neuronowe, jak to miało miejsce w pracy Qi [114] i interpretacja uzyskiwanych w ten sposób wyników, mogłaby być bardzo trudna do przeprowadzenia.

Główna różnica pomiędzy dwoma zaproponowanymi algorytmami polega na sposobie wyboru pożądanej odpowiedzi. Algorytm opisany w rozdz. 3.3.1 generuje impulsy dla wszystkich kombinacji parametrów impulsu stymulacyjnego oraz kontaktów stymulacyjnych zdefiniowanych przez użytkownika, a po zakończeniu pracy algorytmu użytkownik ze zbioru zarejestrowanych odpowiedzi wybiera te, które go interesują i uzyskuje informację na temat parametrów impulsów stymulacyjnych, które umożliwiły uzyskanie tych odpowiedzi. Z kolei algorytm opisany w rozdz. 3.3.2 już na wstępie wymaga od użytkownika zdefiniowania wartości poszukiwanej odpowiedzi, po czym generuje on kolejno impulsy dla różnych kombinacji parametrów impulsu stymulacyjnego oraz kontaktów stymulacyjnych zdefiniowanych przez użytkownika. Po wygenerowaniu każdego impulsu algorytm ten sprawdza czy uzyskana odpowiedź jest taka jak poszukiwana, przy czym jako pierwsze generowane są impulsy o najmniejszym ładunku. Algorytm sprawdza również czy dany impuls nie wywołał pobudzenia innych efektorów, jeżeli tak się stanie, to kombinacja kontaktów stymulacyjnych użyta do generacji danego impulsu nie jest już wykorzystywana do generacji impulsów o wyższym ładunku. Postępowanie takie jest uzasadnione tym, że jeżeli impuls o niższym ładunku wygenerowany za pomocą określonej kombinacji kontaktów stymulacyjnych wywoła pobudzenie niepożądanych efektorów, istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo, że impuls o wyższym ładunku wygenerowany za pomocą tej samej kombinacji kontaktów również wywoła pobudzenie tych efektorów. Dzięki takiemu podejściu algorytm drugi dobrze nadaje się do poszukiwania parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających pobudzenie określonego efektora w sytuacji, gdy pobudzenie innych efektorów jest niepożądane. Z kolei algorytm pierwszy umożliwia jednoczesne wyznaczenie parametrów wielu impulsów stymulacyjnych w sytuacji, gdy pobudzenie innych efektorów w czasie wyznaczania tych parametrów nie stanowi problemu.

5.4. Stanowisko

W celu aplikacji praktycznej opracowanej metody konieczne było zbudowanie stanowiska umożliwiającego kontrolowanie parametrów stymulacji za pomocą komputera, a także automatyczną rejestrację i analizę sygnałów informujących o stopniu pobudzenia poszczególnych efektorów wywołanym stymulacją. Ze względu na bardzo wysoki koszt programowalnych stymulatorów (ok. 4000-7000 € w wypadku urządzeń firm Grass Technologies oraz World Precision Instruments) oraz konieczności dodatkowego zakupu kart pomiarowych, zdecydowano się na zlecenie opracowania urządzenia umożliwiającego zarówno programowalną stymulację jak również akwizycję sygnałów firmie specjalizującej się w projektowaniu i produkcji urządzeń elektronicznych do specjalnych zastosowań. Oprócz części sprzętowej, konieczne było również opracowanie oprogramowania umożliwiającego kontrolowanie parametrów stymulacji, a także przetwarzanie zarejestrowanych sygnałów i prezentację uzyskanych wyników. Oprogramowanie to zostało opracowane w całości przez autora niniejszej rozprawy. W oprogramowaniu tym zaimplementowane zostały wyżej omówione algorytmy.

Aby umożliwić wstępną weryfikację poprawności działania opracowanych algorytmów oraz całego stanowiska opracowano model elektroniczny nerwu. Model ten, choć stosunkowo prosty, spełnia bardzo dobrze swoje zadanie, symulując aktywność elektryczną czterech włókien nerwowych, względnie czterech pęczków włókien nerwowych, pod wpływem zewnętrznego pobudzenia.

Opracowane stanowisko, choć zbudowane w celu wykazania poprawności zaproponowanej metody, ze względu na swoją uniwersalność umożliwia również przeprowadzenie innych badań elektrofizjologicznych, a opracowany model elektroniczny nerwu może znaleźć zastosowanie jako ciekawe narzędzie dydaktyczne. Opracowane stanowisko w połączeniu z modelem elektronicznym nerwu, dzięki możliwości implementacji i testowania kolejnych algorytmów, może również być wykorzystane jako platforma umożliwiająca opracowywanie różnych strategii stymulacji nerwów obwodowych w celu pobudzenia pożądaných efektorów.

5.5. Sposób przeprowadzenia badań

Weryfikacja poprawności zaproponowanej metody została przeprowadzona w czasie badań na szczurach poprzez stymulację nerwu kulszowego i rejestrację przemieszczenia stopy. Wykorzystano szczury ze względu na łatwość i stosunkowo niskie koszty przeprowadzenia badań, a także możliwość porównania uzyskanych wyników z wynikami innych badań przeprowadzonych również z wykorzystaniem tych zwierząt (np. [96, 140]). Nerw strzałkowy jest często wykorzystywany w czasie doświadczeń mających na celu wykazanie selektywności stymulacji nerwu obwodowego za pomocą elektrod o wielu kontaktach (np. [92, 53, 96]). Jest

to spowodowane tym, że jest on łatwo dostępny, a jednocześnie zawiera włókna nerwowe zaopatrujące różne grupy mięśniowe [140].

Mały rozmiar szczura okazał się jednak istotnym ograniczeniem podczas wyboru metody oceny selektywności stymulacji. Pomiar sygnałów ENG z odgałęzień nerwu kulszowego wymagałby dużej inwazyjności zabiegu, a jednocześnie ze względu na bardzo małą średnicę tych odgałęzień stabilne umieszczenie elektrod w celu odbioru potencjałów byłoby bardzo trudne. Innym rozważanym rozwiązaniem był pomiar sygnałów EMG powstających na skutek skurczu włókien mięśniowych w mięśniach unerwianych przez stymulowany nerw (por. rozdz. 1.3.5). Ze względu na bardzo mały rozmiar kończyny tylnej szczura prawdopodobieństwo omyłkowego umieszczenia elektrod w innych mięśniach niż zamierzone było jednak bardzo wysokie. Z tego względu zdecydowano się na funkcjonalny sposób oceny pobudzenia mięśni, w sposób podobny jak to zrobiono w pracach [96, 140]. Ponieważ jednak budowa stanowiska umożliwiającego pomiar siły w stawie skokowym szczura byłaby skomplikowana, zdecydowano się na pomiar przyspieszenia stopy za pomocą akcelerometru, gdyż obie te wartości są ze sobą powiązane, a kierunek przyspieszenia stopy szczura powinien odpowiadać kierunkowi działania siły wywołującej to przyspieszenie. Zaletą takiego rozwiązania był stosunkowo mały koszt czujnika, łatwy sposób przeprowadzenia pomiaru oraz możliwość wyznaczenia (poprzez podwójne całkowanie) przemieszczenia stopy szczura spowodowanego stymulacją.

Wykorzystanie akcelerometru w celu oceny efektów stymulacji nie jest rozwiązaniem zupełnie nowym. Pomiar przemieszczenia stopy za pomocą inercyjnego czujnika przyspieszenia w celu automatycznego doboru parametrów stymulacji mającej na celu korekcję opadającej stopy zastosował w 2003 r. Veltink [161]. W swojej pracy Veltink wykorzystał również żyroskop w celu określenia kierunku przyspieszenia ziemskiego i odjęcia tego przyspieszenia od przyspieszenia zarejestrowanego przez akcelerometr. W czasie przeprowadzonych w ramach niniejszej pracy badań szczur był ułożony zawsze w tej samej pozycji oraz kończyna dolna była unieruchomiona powyżej kostki. Z tego względu przyjęto, że orientacja akcelerometru nie będzie zmieniać się w sposób istotny w czasie wykonywanego ruchu. W celu kompensacji wpływu przyspieszenia ziemskiego na zarejestrowaną wartość przyspieszenia, od wartości przyspieszeń zarejestrowanych w czasie stymulacji odejmowano wartość zarejestrowaną bezpośrednio przed generacją impulsu stymulacyjnego, a więc wówczas, gdy stopa znajdowała się w spoczynku.

5.6. Selektowność stymulacji a kierunek przemieszczenia stopy szczura

Jak wykazał Lawrance [80] na przykładzie mięśni kończyny tylnej kota, moment siły powstały na skutek aktywacji danego mięśnia jest jednoznacznie określony, a wartość tego

momentu odpowiada stopniowi aktywacji mięśnia. Można więc oczekiwać, że również kierunek i wartość przemieszczenia stopy szczura spowodowanego aktywacją danego mięśnia są jednoznacznie określone.

Włókna nerwowe w pniu nerwowym w pobliżu rozgałęzień tego nerwu zgrupowane są w pęczkach w taki sam sposób, w jaki później odchodzą do poszczególnych odgałęzień [142]. Poszczególne mięśnie unerwiane są przez włókna nerwowe znajdujące się w określonych odgałęzieniach. Ponieważ w czasie przeprowadzonych doświadczeń elektroda stymulacyjna umieszczona była na nerwie kulszowym w pobliżu miejsca podziału tego nerwu, można oczekiwać, że to która część nerwu była stymulowana miało wpływ na to, które mięśnie były pobudzane i jaką zaobserwowano odpowiedź. Na podstawie kierunku i wartości zarejestrowanej odpowiedzi można więc pośrednio wyznaczyć, które włókna nerwowe były stymulowane. Jeżeli więc dobierając parametry stymulacji uda się uzyskać odpowiedź w określonym kierunku, można stwierdzić, że impuls stymulacyjny o danych parametrach umożliwia selektywne pobudzenie włókien nerwowych zaopatrujących mięśnie odpowiedzialne za ten ruch.

Stieglitz [140] wymienia mięśnie mające wpływ na ruch w stawie skokowym szczura wraz z unerwiającymi je odgałęzieniami nerwu kulszowego (i dalszymi odgałęzieniami tych odgałęzień) oraz ruchami, które wywołuje aktywność tych mięśni. Spośród tych mięśni 7 unerwianych jest przez nerw piszczelowy (*n. tibialis*) oraz 5 przez nerw strzałkowy wspólny (*n. peroneus communis*) i jego odgałęzienia. Z wyjątkiem mięśnia *quadratus plantae* unerwianego przez jedno z odgałęzień nerwu piszczelowego (a dokładniej *n. plantaris lateralis*) i wywołującego zgięcie grzbietowe stopy szczura, wszystkie pozostałe mięśnie unerwiane przez nerw piszczelowy (są to: *tibialis posterior*, *gastrocnemius*, *soleus*, *plantaris*, *flexor digitorum longus* i *flexor hallucis longus*) wywołują zgięcie podszwowe, przy czym mięsień *tibialis posterior* oprócz zgięcia podszwowego wywołuje również supinację, czyli uniesie wewnętrznej części stopy ku górze. Z kolei wszystkie mięśnie unerwiane przez nerw strzałkowy i jego odgałęzienia (tj. *tibialis anterior*, *extensor digitorum longus* i *extensor hallucis longus* zaopatrywane przez *n. peroneus profundus* oraz *peroneus longus* i *peroneus brevis* zaopatrywane przez *n. peroneus superficialis*) powodują zgięcie grzbietowe, przy czym mięsień *tibialis anterior* wywołuje również supinację, a mięsień *peroneus longus* pronaksję stopy (uniesienie zewnętrznej części stopy ku górze). Wśród mięśni mających wpływ na ruch w stawie skokowym szczura wymienionych przez Stieglitza, nie ma mięśni unerwianych przez nerw łydkowy skórny (*n. cutaneus surae caudalis*). Praca ta nie podaje również, które mięśnie mają wpływ na ruch odwiedzenia i przywiedzenia w tym stawie.

W czasie bezpośredniej stymulacji odgałęzień nerwu kulszowego w czasie pierwszej serii badań (por. 4.5a oraz tab. 4.9) zaobserwowano zgięcie grzbietowe stopy szczura w czasie stymulacji nerwu strzałkowego wspólnego oraz zgięcie podszwowe w czasie stymulacji

nerwu piszczelowego. Zaobserwowane kierunki przemieszczeń są więc zgodne z kierunkami przemieszczeń wywołanymi przez skurcze mięśni unerwianych przez te odgałęzienia podanymi w pracy Stieglitza.

5.7. Prawdopodobne przyczyny wariancji odpowiedzi

W czasie przeprowadzonych doświadczeń na szczurach zaobserwowano bardzo dużą wariancję odpowiedzi zarejestrowanych dla impulsów stymulacyjnych o takich samych parametrach wygenerowanych w różnych odstępach czasu. Wariancja taka utrudnia zastosowanie zaproponowanej metody w praktyce, gdyż parametry impulsu wyznaczone w danym momencie, po kilku minutach powodują uzyskanie innej odpowiedzi niż zamierzona. Z tego względu konieczne jest wyjaśnienie przyczyn tej wariancji i w miarę możliwości ograniczenie ich wpływu na uzyskiwane wyniki.

Możliwe są następujące wyjaśnienia tak dużej wariancji odpowiedzi uzyskiwanych dla impulsów stymulacyjnych o takich samych parametrach:

- sposób pomiaru odpowiedzi,
- dryft stymulatora,
- zmiana warunków stymulacji, tj. obniżenie wilgotności nerwu, zmiana temperatury, obrzęk nerwu, przemieszczanie się elektrody,
- zmęczenie nerwów i mięśni spowodowane długotrwałą stymulacją,
- zmienny w czasie wpływ środka znieczulającego na pobudliwość włókien nerwowych.

Najbardziej prawdopodobną przyczyną wariancji odpowiedzi przy stałych parametrach stymulacji jest sposób pomiaru odpowiedzi. W niniejszej pracy odpowiedź wyznaczano na podstawie pomiaru przyspieszenia, które następnie było dwukrotnie całkowane. Pomiar przyspieszenia za pomocą akcelerometru inercyjnego jest obciążony pewnym błędem, spowodowanym m.in. przez dryft wartości zerowej, szum termiczny oraz niedokładność kalibracji [172]. Ponadto nawet małe zmiany orientacji akcelerometru mają istotny wpływ na błąd pomiaru, który z kolei dwukrotnie scałkowany może prowadzić do otrzymania wartości przemieszczeń znacznie odbiegających od wartości rzeczywistych [172]. Tymczasem w niniejszej pracy założono, że orientacja akcelerometru nie ulega zmianie w czasie pomiaru, podczas gdy w rzeczywistości kilku stopniowe zmiany orientacji stopy szczura w czasie wykonywanego ruchu wydają się być możliwe.

W rozdz. 4.1.2 przedstawiono wyniki badań dokładności i powtarzalności przemieszczenia wyznaczonego na podstawie sygnałów zarejestrowanych za pomocą akcelerometru. W badaniach tych zaobserwowano bardzo dużą niedokładność uzyskiwanych wyników (blisko 25% wartości mierzonej) oraz akceptowalną powtarzalność (średnie odchylenie standardowe wyznaczonych przemieszczeń wyniosło 1,1 mm). Należy jednak zwrócić uwagę, że pomiaru

tego dokonano w sposób zapewniający, że orientacja osi akcelerometru nie ulegała zmianie w czasie samego ruchu oraz pomiędzy kolejnymi pomiarami. Oznacza to, że w czasie pomiaru przyspieszenia stopy szczura błąd pomiaru i rozrzut uzyskiwanych wyników mógł być większy. Ponadto wartość mierzonego przemieszczenia miała jedynie niewielki wpływ na wartość odchylenia standardowego wyznaczonych przemieszczeń (por. tab. 4.5). Wynika stąd, że w przypadku małych przemieszczeń stopy szczura odchylenie standardowe mierzonych wartości mogłoby być tego samego rzędu co mierzone wartości.

Inną możliwą przyczyną uzyskiwania różnych odpowiedzi na impulsy stymulacyjne o takich samych parametrach jest niestałość parametrów impulsów generowanych za pomocą stymulatora przy takich samych zadanych parametrach. Jednak w czasie przeprowadzonych badań stymulatora (rozdz. 4.1.1) nie zaobserwowano dryftu parametrów generowanych impulsów. Z tego względu przyczynę tę należy uznać za mało prawdopodobną.

Na uzyskiwanie różnych odpowiedzi na takie same impulsy mogła mieć również wpływ zmiana impedancji pomiędzy elektrodą a stymulowanymi włóknami nerwowymi. Do zmiany impedancji może dojść na skutek przesunięcia się elektrody, stopniowego narastania obrzęku wywołanego implantacją elektrody lub obniżeniem wilgotności nerwu. Problem przesuwania się elektrod był często obserwowany w pracach, w których wykorzystywano elektrody silikonowe o większej średnicy niż nerw. Zwiększenie średnicy elektrody miało zapobiec kompresji i uszkodzeniu nerwu [127]. Jednak elektroda wykorzystana w przeprowadzonych badaniach wykonana była z poliimidu, dzięki czemu przylega ona bardzo dobrze do nerwu nie wywołując kompresji [76]. Owinięcie elektrody wokół nerwu wymagało jednak jego uchwycenia i uniesienia za pomocą narzędzi chirurgicznych. Czynność ta mogła spowodować podrażnienie nerwu i stopniowe narastanie jego obrzęku w czasie doświadczenia, co mogło skutkować stopniowym zmienianiem się impedancji pomiędzy elektrodą a stymulowanymi włóknami nerwowymi.

W czasie przeprowadzonych badań elektroda implantowana była na początku doświadczenia, a następnie po ok. 2 godzinach była usuwana, podczas gdy szczur przez cały czas był uśpiony. Dlatego nie zasztywniano rany operacyjnej na czas doświadczenia, lecz jedynie ściągnięto brzegi rany do siebie. Z tego powodu nerw mógł być narażony na osuszenie, aby tego uniknąć, w czasie przeprowadzonych badań rana operacyjna była polewana co ok. 15-20 minut roztworem płynu fizjologicznego, co mogło wpływać na warunki stymulacji.

Jeżeli opracowana metoda została by wykorzystana do doboru parametrów stymulacji w neuroprotezach, to elektrody stymulacyjne implantowane byłyby na długi czas. Wówczas istnieje możliwość przeprowadzenia doboru parametrów stymulacji dopiero kilka dni po zabiegu implantacji elektrod. W takiej sytuacji ewentualny obrzęk związany z implantacją elektrody powinien ustąpić do czasu, gdy wykorzystano by zaproponowaną metodę w celu wyznaczenia parametrów stymulacji i nie dochodziłoby do istotnych zmian wilgotności nerwu.

Dzięki temu wpływ tych czynników na zmienność uzyskiwanych odpowiedzi byłby znacznie mniejszy, niż w czasie przeprowadzonych badań. Istnieje również możliwość, że do czasu przeprowadzenia badań elektroda zostałaby częściowo porośnięta tkanką, co zapobiegałoby ewentualnym przesunięciom elektrody [54].

Przepuszczalność kanałów jonowych w błonie komórki nerwowej zależy od temperatury [39]. Z tego względu ewentualne zmiany temperatury szczura w czasie przeprowadzania badania mogłyby mieć wpływ na zmianę progu pobudzenia poszczególnych komórek nerwowych, a w związku z tym na uzyskiwanie różnych odpowiedzi na impulsy o takich samych parametrach wygenerowane w różnym czasie. W czasie przeprowadzonych badań szczur umieszczony był jednak na podgrzewanej płycie, której temperatura była utrzymywana na stałym poziomie przez termostat. W związku z tym wpływ temperatury na wariancję odpowiedzi zaobserwowaną w czasie przeprowadzonych badań wydaje się być mało prawdopodobny.

W czasie poszczególnych doświadczeń trwających nie więcej niż 2 godziny wygenerowano kilka tysięcy impulsów o różnym czasie trwania i amplitudzie. Impulsy te w czasie poszukiwania parametrów umożliwiających uzyskanie pożądaných odpowiedzi generowane były co ok. 400-450 ms. Autorowi niniejszej rozprawy nie jest znana żadna praca naukowa analizująca zmianę pobudliwości nerwów i mięśni w odpowiedzi na stymulację spowodowaną długotrwałym powtarzaniem impulsów stymulacyjnych. Nie można jednak wykluczyć, że taka ilość i częstotliwość generowanych impulsów mogła spowodować, że pobudliwość włókien nerwowych lub mięśniowych w czasie przeprowadzonych doświadczeń uległa zmianie.

W celu znieczulenia szczura wykorzystywano wodzian chloralu. Jest to środek cechujący się niewielkim wpływem na pobudliwość włókien nerwowych, dlatego jest on często wykorzystywany w czasie badań neurofizjologicznych (np. [25, 74]). Można więc przypuszczać, że środek ten nie miał istotnego wpływu na zmienność odpowiedzi zaobserwowaną w czasie przeprowadzonych doświadczeń.

5.8. Weryfikacja poprawności działania algorytmów

Weryfikacja działania algorytmu służącego do wyznaczania zbioru odpowiedzi możliwych do uzyskania przy różnych kombinacjach parametrów impulsu stymulacyjnego przeprowadzona w czasie czterech serii badań na szczurach przebiegała poprawnie. W algorytmie tym wartości rejestrowanych odpowiedzi nie mają wpływu na parametry kolejno generowanych impulsów, dlatego wariancja odpowiedzi na impulsy o takich samych parametrach nie miała wpływu na jego działanie. Ponieważ jednak wyznaczone wartości odpowiedzi mają pozwolić na dobór parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie pożądaných odpowiedzi, konieczne jest zapewnienie, że odpowiedź nie ma przypadkowej

wartości. Temu celowi służyło kilkakrotne powtarzanie pomiaru dla każdego impulsu i wyznaczanie średniej wartości odpowiedzi. Nerwy są jednak pobudzane zgodnie z zasadą wszystko albo nic, w sytuacji granicznej może się zdarzyć, że w czasie kilku powtórzeń takich samych impulsów, nie za każdym razem dojdzie do pobudzenia efektorów. W tej sytuacji wartość średnia odpowiedzi znacząco różni się od rzeczywistych odpowiedzi na dany impuls. Miało to miejsce np. w przypadku odpowiedzi *a* w trzeciej serii badań pokazanej na ryc. 4.7b. Z tego względu oprócz wyznaczenia wartości średniej zarejestrowanych odpowiedzi należy wyznaczyć również rozrzut tych odpowiedzi (np. korzystając z równania 4.3) i jeżeli będzie on wyższy niż określona wartość, nie uwzględniać tej odpowiedzi w zbiorze wyników.

We wszystkich czterech seriach przeprowadzonych doświadczeń w wyniku wykorzystania algorytmu służącego do wyznaczenia zbioru możliwych do uzyskania odpowiedzi, otrzymano spektrum ruchów od zgięcia grzbietowego poprzez odwiedzenie aż po zgięcie podeszwowe. W jednym wypadku (trzecia seria badań, por. 4.6b) uzyskano również zgięcie podeszwowe połączone z przywiedzeniem, czego nie zaobserwowano w wynikach pozostałych doświadczeń. W tym wypadku zaobserwowano również, że maksymalne zgięcie grzbietowe połączone było za każdym razem z odwiedzeniem stopy szczura. Można więc przypuszczać, że na skutek nieprecyzyjnego zamocowania czujnika przyspieszenia, jego osie mogły być o kilka bądź kilkanaście stopni obrócone względem kierunków, w których odbywa się ruch zgięcia podeszwowego lub grzbietowego, względnie odwiedzenia lub przywiedzenia stopy szczura.

Zaskakujące są znaczne różnice w rozmieszczeniu otrzymanych odpowiedzi na wykresach prezentujących zbiór wyników wyznaczonych w czasie różnych badań (por. ryc. 4.5b, 4.6a, 4.6b i 4.8a). Różnice te częściowo wyjaśniają różne dopuszczalne wartości parametrów impulsów stymulacyjnych oraz kombinacji kontaktów stymulacyjnych wykorzystane w czasie poszczególnych serii badań (por. tab. 4.8). Wydaje się, że bardzo duży wpływ na tę różnicę mogła mieć również niedokładność pomiarów przemieszczenia za pomocą akcelerometru oraz zastosowanie niewystarczających procedur korygujących wpływ przyspieszenia ziemskiego na uzyskiwane wyniki. Tą samą przyczyną jest spowodowana prawdopodobnie znaczna różnica pomiędzy maksymalnymi amplitudami zgięcia podeszwowego i grzbietowego zarejestrowanymi w czasie czwartej (ryc. 4.8a) i w czasie pozostałych serii badań (ryc. 4.5b, 4.6a i 4.6b).

Jeżeli udałoby się zapewnić wystarczającą dokładność i powtarzalność uzyskiwanych odpowiedzi, algorytm wyznaczający zbiór możliwych odpowiedzi uzyskiwanych w czasie stymulacji danego nerwu, miałby istotne znaczenie praktyczne. Może on być m.in. wykorzystywany do śledzenia procesu regeneracji nerwów.

Algorytm przeznaczony do poszukiwania parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi (rozdz. 3.3.2), działający na zasadzie dobierania parametrów kolejnych impulsów, wykorzystuje wartości przemieszczeń

zarejestrowanych w odpowiedzi na poprzednie impulsy stymulacyjne. Z tego względu niska powtarzalność przemieszczeń stopy szczura na impulsy o takich samych parametrach uniemożliwiła weryfikację poprawności działania tego algorytmu. Jednak na podstawie uzyskanych wyników można przyjąć, że podobnie jak w przypadku pierwszego algorytmu, konieczne jest wyznaczenie wariancji odpowiedzi uzyskiwanych w czasie kolejnych powtórzeń impulsu o danych parametrach. Odpowiedzi, których wariancja jest zbyt duża nie powinny być brane pod uwagę. Uwzględnianie odpowiedzi o dużej wariancji w procesie decyzyjnym w połączeniu z niską dokładnością pomiaru było prawdopodobnie główną przyczyną pominięcia prawidłowych kombinacji kontaktów stymulacyjnych w czasie poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi w trzeciej i czwartej serii badań. W konsekwencji algorytm kończył pracę niepowodzeniem.

W czasie poszukiwań parametrów impulsów umożliwiających uzyskanie określonych odpowiedzi zakończonych sukcesem, algorytm drugi pozwolił na wyznaczenie tych parametrów w krótszym czasie, niż algorytm wyznaczający zbiór wszystkich możliwych do uzyskania odpowiedzi. Skrócenie czasu poszukiwania uzyskano pomijając pewne kombinacje kontaktów stymulacyjnych. Jednak niewłaściwe dobranie kryteriów pomijania tych kombinacji może doprowadzić do pominięcia prawidłowej kombinacji, a w konsekwencji niewyznaczenia parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie poszukiwanej odpowiedzi. Z tego względu w poszczególnych aplikacjach metody należy dokładnie zweryfikować jakie wartości powinny przyjmować parametry mające wpływ na eliminację określonych kombinacji kontaktów stymulacyjnych.

Istotną zaletą drugiego algorytmu jest również generacja impulsów począwszy od impulsów o najniższym możliwym ładunku. Dzięki temu w wypadku wyznaczenia parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi, jest to jednocześnie impuls o najniższym ładunku, spośród impulsów spełniających kryteria wyszukiwania. Należy jednak zwrócić uwagę, że jeżeli po zakończeniu poszukiwania algorytm zostanie ponownie uruchomiony w celu znalezienia parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie innej odpowiedzi, wygeneruje on po raz kolejny wiele impulsów, które zostały już wygenerowane w czasie poprzedniego badania. W niektórych przypadkach może to prowadzić do niepotrzebnego generowania impulsów, zwłaszcza jeżeli poszukiwane odpowiedzi są do siebie zbliżone. Z tego względu proponuje się wprowadzenie do opracowanego algorytmu możliwość określenia przez użytkownika, czy wyniki uzyskane w czasie poprzednich wykonań algorytmu powinny być uwzględniane w czasie aktualnego poszukiwania. Takie rozwiązanie znacznie przyspieszy pracę algorytmu w sytuacji wielokrotnego poszukiwania parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie różnych odpowiedzi.

6. Podsumowanie i wnioski

W niniejszej pracy zaproponowano metodę umożliwiającą dobór parametrów stymulacji nerwu obwodowego szczura za pomocą elektrody o wielu kontaktach pozwalających na uzyskanie pożądanego stopnia aktywacji określonego efektora lub określonej grupy efektorów przy możliwie małej aktywacji pozostałych efektorów zaopatrywanych przez dany nerw. Opracowanie takiej metody może umożliwić zmniejszenie inwazyjności procedur mających na celu przywrócenie za pomocą stymulacji prądem elektrycznym funkcji organizmu utraconych na skutek schorzenia lub urazu układu nerwowego.

W zaproponowanej metodzie użytkownik definiuje dopuszczalne parametry stymulacji, a następnie oprogramowanie komputerowe wykorzystując odpowiedni algorytm przeprowadza generację impulsów stymulacyjnych i rejestruje stopień pobudzenia poszczególnych efektorów w odpowiedzi na te impulsy. W niniejszej pracy zaproponowano dwa algorytmy umożliwiające wyznaczenie parametrów stymulacji. Algorytm pierwszy dla zadanego zbioru dopuszczalnych parametrów impulsu stymulacyjnego i dopuszczalnych kombinacji kontaktów stymulacyjnych umożliwia wyznaczenie zbioru wszystkich możliwych do uzyskania odpowiedzi. Ze zbioru zarejestrowanych odpowiedzi użytkownik może wybrać te, które go interesują i odczytać parametry impulsu umożliwiające ich uzyskanie. Algorytm drugi wymaga od użytkownika zdefiniowania nie tylko dopuszczalnych parametrów impulsu stymulacyjnego i dopuszczalnych kombinacji kontaktów stymulacyjnych, lecz również wartości pożądanej odpowiedzi. W czasie wykonywania tego algorytmu generowane są impulsy o coraz większym ładunku, a po wygenerowaniu każdego z nich sprawdzana jest różnica pomiędzy wartością odpowiedzi poszukiwanej i otrzymanej. W kolejnych krokach algorytmu generowane są tylko te impulsy, które pozwalają oczekiwać, że uzyskana odpowiedź może być zbliżona do odpowiedzi poszukiwanej. Po wyznaczeniu parametrów impulsu umożliwiających uzyskanie pożądanej odpowiedzi algorytm kończy pracę. Dzięki temu przy wykorzystaniu algorytmu drugiego generowana jest mniejsza ilość impulsów niż w wypadku algorytmu pierwszego, a wyznaczony impuls ma najmniejszy ładunek spośród impulsów spełniających kryteria poszukiwania i umożliwiających uzyskanie pożądanej odpowiedzi.

W ramach pracy opracowano stanowisko pomiarowe, w którym zaimplementowano opracowaną metodę i algorytmy oraz model elektroniczny nerwu umożliwiający symulację zmian potencjałów błonowych czterech włókien nerwowych pod wpływem zewnętrznej stymulacji prądem elektrycznym. Po zweryfikowaniu poprawności działania opracowanego

stanowiska w warunkach pracowni elektronicznej, przeprowadzono cztery serie badań na szczurach. W czasie tych badań stymulowano nerw kulszowy szczura za pomocą elektrod mankietowych o 12 kontaktach oraz rejestrowano wartości przyspieszenia stopy szczura za pomocą akcelerometru. Na podstawie zarejestrowanego przebiegu przyspieszenia wyznaczono przemieszczenie stopy szczura spowodowane stymulacją. Maksymalne wartości tego przemieszczenia w płaszczyźnie czołowej w odpowiedzi na stymulację były wykorzystywane do oceny stopnia pobudzenia różnych grup mięśniowych.

W czasie przeprowadzonych doświadczeń zaobserwowano dużą wariację maksymalnych przemieszczeń stopy szczura w odpowiedzi na impulsy stymulacyjne o takich samych parametrach wygenerowane w różnych fazach doświadczenia. Wariacja odpowiedzi była przyczyną zakończenia niepowodzeniem 4 z 8 prób wyznaczenia za pomocą algorytmu drugiego parametrów stymulacji umożliwiających uzyskanie określonej odpowiedzi. W pracy przeanalizowano szereg możliwych przyczyn tej wariacji, z których najbardziej prawdopodobną jest mała dokładność i powtarzalność pomiaru wartości przemieszczenia stopy na podstawie sygnałów zarejestrowanych za pomocą akcelerometru oraz zmiana impedancji pomiędzy elektrodą a stymulowanymi włóknami nerwowymi. W celu zmniejszenia wariacji odpowiedzi proponuje się wykorzystanie innego sposobu oceny stopnia pobudzenia efektorów oraz zaimplantowanie elektrody lub elektrod stymulacyjnych kilka dni przed przeprowadzeniem poszukiwania parametrów impulsów umożliwiających uzyskanie pożądanego odpowiedzi.

Zaproponowane algorytmy działały poprawnie w czasie przeprowadzonych badań. Zaobserwowano jednak duży wpływ przypadkowych odpowiedzi na ich działanie. Dlatego konieczne wydaje się dodanie do zaproponowanych algorytmów sprawdzania wariacji odpowiedzi zarejestrowanych w czasie kolejnych powtórzeń impulsu o danych parametrach i w razie stwierdzenia zbyt dużej wariacji, pomijanie takich odpowiedzi w procesie decyzyjnym. W pracy zaproponowano również możliwość skrócenia czasu wyznaczenia parametrów impulsu stymulacyjnego umożliwiających uzyskanie zadanej odpowiedzi poprzez uwzględnienie w procesie decyzyjnym odpowiedzi zarejestrowanych w czasie wcześniejszych poszukiwań.

W rozprawie wykazano, że dzięki zastosowaniu algorytmów automatyzujących dobór parametrów stymulacji, możliwe jest znaczne skrócenie czasu wyznaczenia parametrów pozwalających uzyskać pożądaną stopień aktywacji efektorów. Dzięki temu zaproponowana metoda może znaleźć zastosowanie w wielu aplikacjach klinicznych.

Bibliografia

- [1] N. Accornero, G. Bini, G. L. Lenzi, M. Manfredi. Selective activation of peripheral nerve fibre groups of different diameter by triangular shaped stimulus pulses. *J Physiol*, 273(3):539–560, 1977.
- [2] W. F. Agnew, D. B. McCreery, L. A. Bullara, T. G. H. Yuen. Mechanisms of stimulation-induced neural damage and their relation to guidelines for safe stimulation. W W. F. Agnew D. B. McCreery, red., *Neural Prostheses - Fundamental studies*, str. 297–317. Englewood Cliffs - Prentice Hall, 1990.
- [3] J. A. Ashton-Miller, Y. He, V. A. Kadhiresan, D. A. McCubbrey, J. A. Faulkner. An apparatus to measure in vivo biomechanical behavior of dorsi- and plantarflexors of mouse ankle. *J Appl Physiol*, 72(3):1205–1211, 1992.
- [4] T. Bajd, A. Kralj, M. Stefancic, N. Lavrac. Use of functional electrical stimulation in the lower extremities of incomplete spinal cord injured patients. *Artificial Organs*, 23(5):403–9, 1999.
- [5] R. Baratta, M. Ichie, S. K. Hwang, M. Solomonow. Orderly stimulation of skeletal muscle motor units with tripolar nerve cuff electrode. *IEEE Trans Biomed Eng*, 36(8):836–843, 1989.
- [6] A. T. Barker, R. Jalinous, I. L. Freeston. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437):1106–7, 1985.
- [7] R. Bartholow. *Electro-Therapeutics*. Philadelphia, 1881.
- [8] C. S. Beck, W. H. Pitchard, H. S. Feil. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *J. Am. Med. Assoc.*, 135:985, 1947.
- [9] L. A. Bernotas, P. E. Crago, H. J. Chizeck. Adaptive control of electrically stimulated muscle. *IEEE Trans Biomed Eng*, 34(2):140–147, 1987.
- [10] N. Bhadra, N. Bhadra, K. Kilgore, K. J. Gustafson. High frequency electrical conduction block of the pudendal nerve. *J Neural Eng*, 3(2):180–187, 2006.
- [11] A. Bochenek M. Reicher. *Układ nerwowy obwodowy. Układ nerwowy autonomiczny. Powłoka wspólna. Narządy zmysłów. Anatomia człowieka. Tom V. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003.*
- [12] A. Bochenek M. Reicher. *Układ nerwowy ośrodkowy. Anatomia człowieka. Tom IV. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2004.*
- [13] A. Branner, R. B. Stein, R. A. Normann. Selective stimulation of cat sciatic nerve using an array of varying-length microelectrodes. *J Neurophysiol*, 85(4):1585–1594, 2001.
- [14] M. A. B. Brazier. The historical development of neurophysiology. W I. J. Field, H. W. Magoun, V. E. Hall, red., *Handbook of Physiology, Vol. 1*, rozdz. 1, str. 1–58. American Physiological Society, Washington, 1959.

- [15] G. Brindley W. Lewin. The visual sensations produced by electrical stimulation of the medial occipital cortex. *J Physiol*, 194(2):54–5P, 1968.
- [16] G. S. Brindley. Emptying the bladder by stimulating sacral ventral roots. *J Phys*, 237:15P–16P, 1973.
- [17] G. S. Brindley M. D. Craggs. A technique for anodally blocking large nerve fibres through chronically implanted electrodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 43(12):1083–1090, 1980.
- [18] W. Burke B. L. Ginsborg. The electrical properties of the slow muscle fibre membrane. *J Physiol*, 132(3):586–598, 1956.
- [19] C. Caldwell. Multi-electrode electrical stimulation of nerve. W *Final report of project 19-P-58391-F01.*, str. 124–34. University of Ljubljana, Slovenia, 1971.
- [20] S. F. Cogan. Neural stimulation and recording electrodes. *Annu Rev Biomed Eng.*, 10:275–309, 2008.
- [21] P. E. Crago, J. T. Mortimer, P. H. Peckham. Closed-loop control of force during electrical stimulation of muscle. *IEEE Trans Biomed Eng*, 27(6):306–312, 1980.
- [22] P. E. Crago, R. J. Nakai, H. J. Chizeck. Feedback regulation of hand grasp opening and contact force during stimulation of paralyzed muscle. *IEEE Trans Biomed Eng*, 38(1):17–28, 1991.
- [23] G. Creasey, J. Eleftheriades, A. DiMarco, P. Talonen, M. Bijak, W. Girsch, C. Kantor. Electrical stimulation to restore respiration. *J Rehabil Res Dev*, 33(2):123–132, 1996.
- [24] R. Davis, T. Houdayer, B. Andrews, A. Barriskill. Paraplegia: Implanted praxis24 - fes system for multi- functional restoration. *Proc 4th Ann Conf Int FES Soc.*, str. 155–8, 1999.
- [25] P. Decherchi P. Gauthier. Regrowth of acute and chronic injured spinal pathways within supra-lesional post-traumatic nerve grafts. *Neuroscience*, 101(1):197–210, 2000.
- [26] K. E. Deurloo, J. Holsheimer, P. Bergveld. Nerve stimulation with a multi-contact cuff electrode: validation of model predictions. *Arch Physiol Biochem*, 108(4):349–359, 2000.
- [27] K. E. Deurloo, J. Holsheimer, P. Bergveld. The effect of subthreshold prepulses on the recruitment order in a nerve trunk analyzed in a simple and a realistic volume conductor model. *Biol Cybern*, 85(4):281–291, 2001.
- [28] K. E. Deurloo, J. Holsheimer, H. B. Boom. Transverse tripolar stimulation of peripheral nerve: a modelling study of spatial selectivity. *Med Biol Eng Comput*, 36(1):66–74, 1998.
- [29] A. Djourno C. Eyries. Prothèse auditive par excitation électrique a distance du nerf sensoriel a l'aide d'un bodinage inclus a demeure. *Presse Med*, 35:14–7, 1957.
- [30] W. W. Douglas J. M. Ritchie. A technique for recording functional activity in specific groups of medullated and non-medullated fibres in whole nerve trunks. *J Physiol*, 138(1):19–30, 1957.
- [31] E. H. du Bois-Reymond. *Untersuchungen ueber thierische Elektrizität*, tom 2. G. Reimer, 1849. str. 393-4.
- [32] D. M. Durand, P. Yoo, Z. Lertmanorat. Neural interfacing with the peripheral nervous system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 7:5329–5332, 2004.
- [33] M. D. Durand. Electrical stimulation of excitable systems. W J. D. Bronizno, red., *Biomedical Engineering Fundamentals*, rozd. 28. CRC Press, 2006.

- [34] Z. P. Fang J. T. Mortimer. Selective activation of small motor axons by quasi-trapezoidal current pulses. *IEEE Trans Biomed Eng*, 38(2):168–174, 1991.
- [35] S. Ferrante, A. Pedrocchi, M. Iann?, E. D. Momi, M. Ferrarin, G. Ferrigno. Functional electrical stimulation controlled by artificial neural networks: pilot experiments with simple movements are promising for rehabilitation applications. *Funct Neurol*, 19(4):243–252, 2004.
- [36] D. Fitzpatrick. *Modelling and evaluation of nerve cuff electrodes for the selective blocking and activation of myelinated nerve fibres*. Praca doktorska, Bioengineering Unit, University of Strathclyde, Scotland,, 1994.
- [37] O. Foerster. Beitrage zur pathophysiologie der sehbahn und der sehsphare. *J Psychol Neurol.*, 39:463–85, 1929.
- [38] J. Foster. Functional neuromuscular stimulation of limbs: a feasibility study. *Bull. Prosthetic Res.*, 16:409–14, 1979.
- [39] B. Frankenhaeuser L. Moore. The effect of temperature on the sodium and potassium permeability changes in myelinated nerve ?bers of xenopus laevis. *J. Physiol.*, 169:431–7, 1963.
- [40] P. Frankenhauser A. F. Huxley. The action potential in the myelinated nerve fiber of xenopus laevis as computed on the voltage clamp data. *J Physiol*, 171:302–15, 1964.
- [41] S. Furman J. B. Schwedel. An intracardiac pacemaker for stokes-adams seizures. *N. Engl. J. Med.*, 261:943–8, 1959.
- [42] L. Galvani. De viribus electricitatis in motu musculari. commentarius. *De Bononiesi Scientarium et Ertium Instituto atque Academia Commentarii*, 7:363–418, 1791.
- [43] L. A. Geddes. Kouwenhoven wb. *Med. Instrum.*, 10(2):141–3, 1976.
- [44] W. W. Glenn, J. H. Hageman, A. Mauro, L. Eisenberg, S. Flanagan, B. M. Harvard. Electrical stimulation of excitable tissue by radiofrequency transmission. *Ann Surg*, 160:338–50, 1964.
- [45] A. Gnat. *Sterowanie urządzeniem do odtwarzania funkcji lokomocyjnej osób z porażeniem kończyn*. Praca doktorska, 2008.
- [46] E. V. Goodall, J. F. de Breij, J. Holsheimer. Position-selective activation of peripheral nerve fibers with a cuff electrode. *IEEE Trans Biomed Eng*, 43(8):851–856, 1996.
- [47] P. H. Gorman J. T. Mortimer. The effect of stimulus parameters on the recruitment characteristics of direct nerve stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 30(7):407–14, 1983.
- [48] D. Graupe, R. Davis, H. Kordylewski, K. H. Kohn. Ambulation by traumatic t4-12 paraplegics using functional neuromuscular stimulation. *Crit Rev Neurosurg*, 8(4):221–31, 1998.
- [49] T. Green. On death from chloroform: Its prevention by a galvanism. *Br Med J.*, 1:551–3, 1872.
- [50] W. M. Grill. Selective activation of the nervous system for motor system neural prostheses. W H.-N. L. Teodorescu L. C. Jain, red., *Intelligent Systems and Technologies in Rehabilitation Engineering*. CRC Press LLC, 2001.
- [51] W. M. Grill. Electrical stimulation of the peripheral nervous system: Biophysics and excitation properties. W K. W. Horch G. S. Dhillon, red., *Neuroprosthetics - Theory and practise*, rozd. 2.1, str. 319–341. World Scientific, 2004.

- [52] W. M. Grill J. T. Mortimer. The effect of stimulus pulse duration on selectivity of neural stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 43(2):161–6, 1996.
- [53] W. M. Grill J. T. Mortimer. Non-invasive measurement of the input-output properties of peripheral nerve stimulating electrodes. *J Neurosci Methods*, 65(1):43–50, 1996.
- [54] W. M. Grill J. T. Mortimer. Quantification of recruitment properties of multiple contact cuff electrodes. *IEEE Trans Rehabil Eng.*, 4(2):49–62, 1996.
- [55] W. M. Grill J. T. Mortimer. Inversion of the current-distance relationship by transient depolarization. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 44(1):1–9, 1997.
- [56] W. M. Grill J. T. Mortimer. Stability of the input-output properties of chronically implanted multiple contact nerve cuff stimulating electrodes. *IEEE Trans Rehabil Eng.*, 6(4):364–373, 1998.
- [57] Y. Handa, N. Hoshimiya, Y. Iguchi, T. Oda. Development of percutaneous intramuscular electrode for multichannel fes system. 36(7):705–710, 1989.
- [58] J. Hobby, P. N. Taylor, J. Esnouf. Restoration of tetraplegic hand function by use of the neurocontrol freehand system. *J Hand Surg Br.*, 26(5):459–64, 2001.
- [59] L. R. Hochberg, M. D. Serruya, G. M. Friebs, J. A. Mukand, M. Saleh, A. H. Caplan, A. Branner, D. Chen, R. D. Penn, J. P. Donoghue. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, 442(7099):146–71, 2006.
- [60] A. L. Hodgkin A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117:500–544, 1952.
- [61] K. P. Hoffmann J. Dehm. *VDE-Studie zum Anwendungsbereich Neuroprothetik*. VDE, Frankfurt, 2005.
- [62] K. W. Horch P. R. Burgess. Peripheral nervous system. W K. W. Horch G. S. Dhillon, red., *Neuroprosthetics - Theory and practise*, rozd. 1.2, str. 30–47. World Scientific, 2004.
- [63] J. Huang, M. Sahin, D. M. Durand. Dilation of the oropharynx via selective stimulation of the hypoglossal nerve. *J Neural Eng.*, 2(4):73–80, 2005.
- [64] M. Ijzerman, T. Stoffers, F. Groen, M. Klatte, G. Snoek, H. Vorsteveld, R. Nathan, H. Hermans. The ness handmaster orthosis: restoration of hand function in c5 and stroke patients by means of electrical stimulation. *J Rehabil Sci.*, 9:86–89, 1996.
- [65] Institut 'Jozef Stefan' Ljubljana, Slovenia. *MicroFES - Manual*, 1991.
- [66] J. Jallabert. *Expériences Sur L'électricité Avec Quelques Conjectures Sur La Cause De Ses Effets*. Geneva, 1748.
- [67] H. Kajimoto, N. Kawakami, T. Maeda, S. Tachi. Tactile feeling display using functional electrical stimulation. W *Int Conf Artif Real Telexistence*, tom 9, str. 107–114, 1999.
- [68] H. Kajimoto, N. Kawakami, S. Tachi. Optimal design method for selective nerve stimulation and its application to electrocutaneous display. W *Proc 10th Symp Haptic Interfaces for Virtual Environment and Teleoperator System, Orlando, USA*, str. 303–310, 2002.
- [69] P. Kellaway. The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bull Hist Med.*, 20:112–37, 1946.

- [70] J. Kiwerski R. Pańniczek. Wczesne wyniki stosowania stymulatorów implantowanych w porażeniach kończyn górnych po uszkodzeniach rdzenia kręgowego. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 7(6):811–8, 1973.
- [71] J. Kiwerski R. Pańniczek. An apparatus making possible restoration of simple functions of the tetraplegic hand. *Paraplegia*, 22(5):316–9, 1984.
- [72] J. Kiwerski R. Pańniczek. Funkcjonalna elektrostymulacja w uszkodzeniach rdzenia kręgowego. W M. Nałęcz, red., *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000. Tom 5: Biomechanika i Inżynieria Rehabilitacyjna*, rozd. 8, str. 581–612. Exit, Warszawa, 2004.
- [73] J. Kiwerski, M. Weiss, R. Pańniczek. Electrostimulation of the median nerve in tetraplegics by means of implanted stimulators. *Paraplegia*, 21(5):322–6, 1983.
- [74] N. Klöcker, M. Zerfowski, N. C. Gellrich, M. Bähr. Morphological and functional analysis of an incomplete cns fiber tract lesion: Graded crush of the rat optic nerve. *Journal of Neuroscience Methods*, 110:147–153, 2001.
- [75] R. Kobetic, R. Triolo, E. Morsolais. Muscle selection and walking performance of multichannel fes systems for ambulation in paraplegia. *IEEE Trans Rehab Eng*, 5(1):23–8, 1997.
- [76] K.-P. Koch. Neural prostheses and biomedical microsystems in neurological rehabilitation. *Acta Neurochir Suppl*, 97(1):427–434, 2007.
- [77] A. Kralj, T. Bajd, R. Turk. Enhancement of gait restoration in spinal injured patients by functional electrical stimulation. *Clin Orthopaed Related Res*, 223:34–43, 1998.
- [78] S. W. Kuffler E. M. V. Williams. Small-nerve junctional potentials; the distribution of small motor nerves to frog skeletal muscle, and the membrane characteristics of the fibres they innervate. *J Physiol*, 121(2):289–317, 1953.
- [79] N. Lan, P. E. Crago, H. J. Chizeck. Feedback control methods for task regulation by electrical stimulation of muscles. *IEEE Trans Biomed Eng*, 38(12):1213–1223, 1991.
- [80] J. H. Lawrence, T. R. Nichols, A. W. English. Cat hindlimb muscles exert substantial torques outside the sagittal plane. *J Neurophysiol*, 69(1):282–285, 1993.
- [81] M. A. Lemay, P. E. Crago, M. Katorgi, G. J. Chapman. Automated tuning of a closed-loop hand grasp neuroprosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40(7):675–685, 1993.
- [82] Z. Lertmanorat. *An electrode array for reversing the recruitment order of peripheral nerve stimulation*. Praca doktorska, Case Western Reserve University, Cleveland, USA, 2004.
- [83] Z. Lertmanorat D. M. Durand. A novel electrode array for diameter-dependent control of axonal excitability: a simulation study. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(7):1242–1250, 2004.
- [84] Z. Lertmanorat, K. J. Gustafson, D. M. Durand. Electrode array for reversing the recruitment order of peripheral nerve stimulation: experimental studies. *Ann Biomed Eng*, 34(1):152–160, 2006.
- [85] D. K. Leventhal D. M. Durand. Subfascicle stimulation selectivity with the flat interface nerve electrode. *Ann Biomed Eng*, 31(6):643–652, 2003.

- [86] W. T. Liberson, H. J. Holmquest, D. Scot, M. Dow. Functional electrotherapy: stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of the gait of hemiplegic patients. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 42:101–105, 1961.
- [87] H. L. Lin, M. S. Ju, C. C. K. Lin. Selective electrical stimulation of sciatic nerve by two-channel cuff electrodes. W *Proc. 11th Ann. Conf. Int. FES Soc., Zao, Japan*, str. 202–4, 2006.
- [88] J. Malmivuo R. Plonsey. *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, New York, 1995.
- [89] C. C. McIntyre, A. G. Richardson, W. M. Grill. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol.*, 87:995–1006, 2002.
- [90] D. McNeal. Selective stimulation. W *Annual Reports of Progress*, str. 24–25. Rehabilitation Engineering Center, Rancho Los Amigos Hospital, Downey, USA, 1974.
- [91] D. R. McNeal. Analysis of a model for excitation of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 23:329–37, 1976.
- [92] D. R. McNeal B. R. Bowman. Selective activation of muscles using peripheral nerve electrodes. *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, 23(3):249–53, 1985.
- [93] A. Morecki, J. Kiwerski, R. Pańniczek. *New conception of the hybrid system of supporting of grasping movements*. Advances in External Control Human Extremities. Belgrade, 1978.
- [94] J. T. Mortimer N. Bhadra. Peripherial nerve and muscle stimulation. W K. W. Horch G. S. Dhillon, red., *Neuroprosthetics - Theory and practise*, rozd. 4.2, str. 638–82. World Scientific, 2004.
- [95] X. Navarro, T. B. Krueger, N. Lago, S. Micera, T. Stieglitz, P. Dario. A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems. *J Peripher Nerv Syst*, 10(3):229–258, 2005.
- [96] X. Navarro, E. Valderrama, T. Stieglitz, M. Schüttler. Selective fascicular stimulation of the rat sciatic nerve with multipolar polyimide cuff electrodes. *Restor Neurol Neurosci*, 18(1):9–21, 2001.
- [97] J. R. Nelson J. R. Nelson. Biocompatibility of neuroprostheses. W K. W. Horch G. S. Dhillon, red., *Neuroprosthetics - Theory and Practice*, rozd. 8.1, str. 1219–40. World Scientific, 2004.
- [98] R. Pańniczek. *Stymulacyjne metody sterowania ruchem porażonych kończyn*. Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, 1991. Rozprawa habilitacyjna.
- [99] R. Pańniczek. *Wybrane urządzenia wspomagające i fizykoterapeutyczne w rehabilitacji porażień ośrodkowego układu nerwowego i amputacjach kończyn*. Oficyna Wydawnicza PW, Warszawa, 1998.
- [100] R. Pańniczek. Funkcjonalna elektrostymulacja w paraplegii. W I. M. Kowalski R. Lewandowski, red., *Rehabilitacja dzieci i młodzieży - wybrane zagadnienia*, rozd. 60-66. Wojewódzki Szpital Rehabilitacyjny dla Dzieci w Ameryce, Olsztyn, 2001.
- [101] R. Pańniczek. Neuroprotezy stosowane w przypadkach uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. W R. Tadeusiewicz, red., *Inżynieria Biomedyczna - Księga współczesnej wiedzy tajemnej w wersji przystępnej i przyjemnej*, rozd. 3.8, str. CD. Wydawnictwa AGH, 2008.

- [102] R. Pańniczek J. Kiwerski. Supporting of the lost function of the human extremities by functional electrical stimulation and orthosis. *Pol J Med Phys Eng*, 10(1):43–53, 2004.
- [103] K. H. Polasek, H. A. Hoyen, M. W. Keith, D. J. Tyler. Human nerve stimulation thresholds and selectivity using a multi-contact nerve cuff electrode. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 15(1):76–82, 2007.
- [104] K. H. Polasek, H. A. Hoyen, R. F. Kirsch, D. J. Tyler. Intraoperative testing of selectivity of spiral nerve cuff electrodes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 6:4137–4140, 2004.
- [105] D. Popovic, M. Popovic, A. Stojanovic, A. Pjanovic, S. Radosavljevic, D. Vulovic. Clinical evaluation of the belgrade grasping system. *Proceedings of the 6th Vienna International Workshop on Functional Electrical Stimulation*, str. 247–250, 1998.
- [106] D. Popovic, R. Tomovic, L. Schwirtlich. Hybrid assistive system - the motor neuroprosthesis. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 36(7):729–37, 1989.
- [107] M. R. Popovic, A. Curt, T. Keller, V. Dietz. Functional electrical stimulation for grasping and walking: indications and limitations. *Spinal Cord.*, 39(8):403–12, 2001.
- [108] M. R. Popovic, T. Keller, I. P. Pappas, V. Dietz, M. Morari. Surface-stimulation technology for grasping and walking neuroprosthesis. *IEEE Eng Med Biol Mag.*, 20(1):82–93, 2001.
- [109] M. R. Popovic, D. B. Popovic, T. Keller. Neuroprostheses for grasping. *Neurol Res.*, 24(5):443–52, 2002.
- [110] J. L. Prevost F. Battelli. On some effects of electric discharges on the heart of mammals. *Compt. rend. Acad. Sci. (Paris)*, 129:943–8, 1899.
- [111] A. Prochazka, M. Gauthier, M. Wieler, Z. Kanwell. The bionic glove: An electrical stimulator garment that provides controlled grasp and hand opening in quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil.*, 78(6):608–14, 1997.
- [112] D. Prodanov H. K. P. Feirabend. Morphometric analysis of the fiber populations of the rat sciatic nerve, its spinal roots, and its major branches. *J Comp Neurol.*, 503(1):85–100, 2007.
- [113] D. Prodanov, E. Marani, J. Holsheimer. Functional electric stimulation for sensory and motor functions: Progress and problems. *Biomedical Reviews*, 14:23–50, 2003.
- [114] H. Qi, D. J. Tyler, D. M. Durand. Neurofuzzy adaptive controlling of selective stimulation for fes: a case study. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 7(2):183–192, 1999.
- [115] A. Ramachandran, M. Schuettler, N. Lago, T. Doerge, K. P. Koch, X. Navarro, K.-P. Hoffmann, T. Stieglitz. Design, in vitro and in vivo assessment of a multi-channel sieve electrode with integrated multiplexer. *J Neural Eng*, 3(2):114–124, 2006.
- [116] F. Rattay, R. J. Greenberg, S. Resatz. Neuron modeling. W W. E. Finn P. G. LoPresti, red., *Handbook of Neuroprosthetic Methods*, rozd. 3. CRC Press, 2003.
- [117] S. Rebersek L. Vodovnik. Proportionally controlled functional electrical stimulation of hand. *Arch Phys Med Rehabil.*, 54(8):378–82, 1973.
- [118] N. Rijkhoff, E. Koldewijn, P. van Kerrebroeck, F. Debruyne, H. Wijkstra. Acute animal studies on the use of an anodal block to reduce urethral resistance in sacral root stimulation. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 2(2):92–99, 1994.

- [119] N. J. Rijkhoff, J. Holsheimer, E. L. Koldewijn, J. J. Struijk, P. E. van Kerrebroeck, F. M. Debruyne, H. Wijkstra. Selective stimulation of sacral nerve roots for bladder control: a study by computer modeling. *IEEE Trans Biomed Eng*, 41(5):413–424, 1994.
- [120] R. Riso, A. Dalmose, M. Schuettler, T. Stieglitz. Activation of muscles in the pig forelimb using a large diameter multipolar nerve cuff installed on the radial nerve in the axilla. W *Proc. 5 the Annu. IFESS Conf.*, 2000.
- [121] U. Rossi. The history of electrical stimulation of the nervous system for the control of pain. W B. A. Simpson, red., *Electrical Stimulation and the Relief of Pain: Pain Research and Clinical Managemnet Series, Vol. 15*, str. 5–16. Elsevier Health Sciences, 2003.
- [122] M. Rowbottom C. Susskind. *Electricity and Medicine. History of Their Interaction*. San Francisco Press, San Francisco, 1984.
- [123] J. Rozman, M. M. Petrusa, S. Ribaric. Selective stimulation of motor fibres in the sciatic nerve of a rat. *Pflugers Arch*, 442(6 Suppl 1):R150–R152, 2001.
- [124] W. L. Rutten, J. P. Smit, T. A. Frieswijk, J. A. Bielen, A. L. Brouwer, J. R. Buitenweg, C. Heida. Neuro-electronic interfacing with multielectrode arrays. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 18(3):47–55, 1999.
- [125] W. L. Rutten, H. J. van Wier, J. H. Put. Sensitivity and selectivity of intraneural stimulation using a silicon electrode array. *IEEE Trans Biomed Eng*, 38(2):192–198, 1991.
- [126] W. L. C. Rutten. Selective electrical interfaces with the nervous system. *Annu Rev Biomed Eng*, 4:407–452, 2002.
- [127] B. L. Rydevik, N. Danielsen, L. B. Dahlin, G. Lundborg. Pathophysiology of peripheral nerve injury with special reference to electrode implantation. W W. F. Agnew D. B. McCreery, red., *Neural Prostheses - Fundamental studies*, str. 85–106. Englewood Cliffs - Prentice Hall, 1990.
- [128] S. J. Sarnoff, E. A. Gaensler, J. V. Maloney. Electrophrenic respiration: the effectiveness of contralateral ventialtion during activity of one phrenic nerve. *J.Thoracic.Surg.*, 19:929, 1950.
- [129] M. Schuettler, V. Seetohul, J. Taylor, N. Donaldson. Comparing anodal and ac-blocking of peripheral nerves by velocity-selective recording with a multi-electrode cuff. W *11th Annual Conference of the International FES Society, Zao, Japan*, 2006.
- [130] A. B. Schwartz, X. T. Cui, D. J. Weber, D. W. Moran. Brain-controlled interfaces: movement restoration with neural prosthetics. *Neuron.*, 526(1):205–20, 2006.
- [131] K. Singh, F. J. Richmond, G. E. Loeb. Recruitment properties of intramuscular and nerve-trunk stimulating electrodes. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 8(3):276–285, 2000.
- [132] J. P. Smit, W. L. Rutten, H. B. Boom. Endoneural selective stimulating using wire-microelectrode arrays. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 7(4):399–412, 1999.
- [133] E. Solomon, L. Berg, D. Martin, C. Vilee. *Biologia*. MULTICO Oficyna Wydawnicza, 1998.
- [134] M. Solomonow. External control of the neuromuscular system. *IEEE Trans Biomed Eng*, 31(12):752–763, 1984.

- [135] M. Solomonow, E. Reisin, E. Aguilar, R. V. Baratta, R. Best, R. D'Ambrosia. Reciprocating gait orthosis powered with electrical muscle stimulation (rgo ii). part i: Performance evaluation of 70 paraplegic patients. *Orthopedics*, 20(4):315–24, 1997.
- [136] D. Starbuck. Myo-electric control of paralyzed muscles. *W Report No. EDC 4-67-15*. Report No. EDC 4- 67-15. Cybernetic Systems Group, Engineering Design Center, Case Institute of Technology, Cleveland, USA, 1967.
- [137] D. Starbuck, J. Mortimer, C. Sheally, J. Reswick. An implantable electrode system for nerve stimulation. *W Proc. 19th Ann. Conf. on Eng. in Med. and Biol.*, tom 8, str. 38, 1968.
- [138] F. Steiner. Über die elektropunctur des herzens als wiederbelebungsmittel in der chloroformsyncope. *Archiv.f. klin. Chir.*, 12:748–80, 1871.
- [139] T. Stieglitz, M. Schuettler, K. P. Koch. Neural prostheses in clinical applications—trends from precision mechanics towards biomedical microsystems in neurological rehabilitation. *Biomed Tech (Berl.)*, 49(4):72–7, 2004.
- [140] T. Stieglitz, M. Schuettler, A. Schneider, E. Valderrama, X. Navarro. Noninvasive measurement of torque development in the rat foot: measurement setup and results from stimulation of the sciatic nerve with polyimide-based cuff electrodes. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 11(4):427–437, 2003.
- [141] D. W. Stregge, W. P. Cooney, M. B. Wood, S. J. Johnson, B. J. Metcalf. Chronic peripheral nerve pain treated with direct electrical nerve stimulation. *J Hand Surg Am*, 19(6):931–939, 1994.
- [142] S. Sunderland. *Nerves and Nerve Injuries*. Churchill Livingstone, 1978.
- [143] J. Swammerdam. W H. Boerhaave, red., *Biblia Naturae*, str. 839–50. Leyden, 1738.
- [144] J. D. Sweeney, N. R. Crawford, T. A. Brandon. Neuromuscular stimulation selectivity of multiple-contact nerve cuff electrode arrays. *Med Biol Eng Comput*, 33(3 Spec No):418–425, 1995.
- [145] J. D. Sweeney, D. A. Ksienski, J. T. Mortimer. A nerve cuff technique for selective excitation of peripheral nerve trunk regions. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37(7):706–15, 1990.
- [146] J. D. Sweeney J. T. Mortimer. An asymmetric two electrode cuff for generation of unidirectionally propagated action potentials. *IEEE Trans Biomed Eng*, 33(6):541–549, 1986.
- [147] J. D. Sweeney, J. T. Mortimer, D. R. Bodner. Animal study of pudendal nerve cuff electrode implants for collision block of motor activity. *Neurol Urodyn*, 9:83–93, 1989.
- [148] C. Tai D. Jiang. Selective stimulation of smaller fibers in a compound nerve trunk with single cathode by rectangular current pulses. *IEEE Trans Biomed Eng*, 41(3):286–291, 1994.
- [149] K. Takahashi, M. Kikuchi, S. Takeuchi, N. Hoshimiya, H. Mastuki, Y. Handa. Externally powered implantable fes system. *Proc. 6th Int Symp Micro Machine and Human Science*, str. 121–6, 1995.
- [150] M. D. Tarler J. T. Mortimer. Selective and independent activation of four motor fascicles using a four contact nerve cuff-electrode. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.*, 12(2):251–7, 2004.
- [151] M. D. Tarler J. T. Mortimer. Linear summation of torque produced by selective activation of two motor fascicles. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 15(1):104–110, 2007.

- [152] P. N. Taylor, P. A. Wright, J. H. Burridge, G. E. Mann, I. D. Swain. Correction of bilateral dropped foot using the odstock 2 channel stimulator (o2chs). *Proc 4th Ann Conf Int FES Soc.*, str. 257–60, 1999.
- [153] M. Tosato, K. Yoshida, E. Toft, V. Nekrasas, J. J. Struijk. Closed-loop control of the heart rate by electrical stimulation of the vagus nerve. *Med Biol Eng Comput*, 44(3):161–169, 2006.
- [154] M. Tosato, K. Yoshida, E. Toft, J. J. Struijk. Quasi-trapezoidal pulses to selectively block the activation of intrinsic laryngeal muscles during vagal nerve stimulation. *J Neural Eng*, 4(3):205–212, 2007.
- [155] W. Z. Traczyk. *Fizjologia człowieka w zarysie*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, VII wyd., 2002.
- [156] D. J. Tyler D. M. Durand. A slowly penetrating interfascicular nerve electrode for selective activation of peripheral nerves. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 5(1):51–61, 1997.
- [157] D. J. Tyler D. M. Durand. Functionally selective peripheral nerve stimulation with a flat interface nerve electrode. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 10(4):294–303, 2002.
- [158] C. van den Honert J. T. Mortimer. Generation of unidirectionally propagated action potentials in a peripheral nerve by brief stimuli. *Science*, 206(4424):1311–1312, 1979.
- [159] C. van den Honert J. T. Mortimer. A technique for collision block of peripheral nerve: frequency dependence. *IEEE Trans Biomed Eng*, 28(5):379–382, 1981.
- [160] M. Velliste, S. Perel, M. C. Spalding, A. S. Whitford, A. B. Schwartz. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature*, 453(7198):1098–101, 2008.
- [161] P. H. Veltink, P. Slycke, J. Hemssems, R. Buschman, G. Bultstra, H. Hermens. Three dimensional inertial sensing of foot movements for automatic tuning of a two-channel implantable drop-foot stimulator. *Med Eng Phys*, 25(1):21–28, 2003.
- [162] P. H. Veltink, J. A. van Alsté, H. B. Boom. Multielectrode intrafascicular and extraneural stimulation. *Med Biol Eng Comput*, 27(1):19–24, 1989.
- [163] C. Veraart, W. M. Grill, J. T. Mortimer. Selective control of muscle activation with a multipolar nerve cuff electrode. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 40(7):640–53, 1993.
- [164] L. Vodovnik, W. J. Crochetiere, J. B. Reswick. Control of a skeletal joint by electrical stimulation of antagonists. *Med Biol Eng*, 5(2):97–109, 1967.
- [165] L. Vodovnik, A. Kralj, U. Stanic, R. Acimovic, N. Gros. Recent applications of functional electrical stimulation to stroke patients in ljubljana. *Clin Orthop Relat Res.*, (131):64–70, 1978.
- [166] A. Volta. On the electricity excited by the mere contact of conducting substances of different kinds. *Phil. Trans. R. Soc. (Lond.)*, 90:403–31, 1800.
- [167] A. Vuckovic, M. Tosato, J. J. Struijk. A comparative study of three techniques for diameter selective fiber activation in the vagal nerve: anodal block, depolarizing prepulses and slowly rising pulses. *J Neural Eng*, 5(3):275–286, 2008.
- [168] J. S. Walter, P. Griffith, J. Sweeney, V. Scarpine, M. Bidnar, J. McLane, C. Robinson. Multielectrode nerve cuff stimulation of the median nerve produces selective movements in a raccoon animal model. *J Spinal Cord Med*, 20(2):233–243, 1997.

- [169] M. Weiss, A. Morecki, R. Pańniczek, J. Kiwerski. Metoda wymuszania ruchu chwytneho ręki po uszkodzeniu rdzenia kręgowego. *Probl. Tech. Medycznej*, 12:105, 1981.
- [170] M. Wieler, S. Naaman, R. B. Stein. Walkaid: An improved functional electrical stimulator for correcting foot-drop. *Proc 1st Ann Conf Int FES Soc.*, str. 101–4, 1996.
- [171] Wikipedia, 23.05.2009. http://pl.wikipedia.org/wiki/Głęboka_stymulacja_mózgu.
- [172] O. J. Woodman. An introduction to inertial navigation. Technical Report 696, University of Cambridge, 2007.
- [173] P. B. Yoo, M. Sahin, D. M. Durand. Selective stimulation of the canine hypoglossal nerve using a multi-contact cuff electrode. *Ann Biomed Eng*, 32(4):511–519, 2004.
- [174] D. H. York. Review of descending motor pathways involved with transcranial stimulation. *Neurosurg.*, 20(1):70–3, 1987.
- [175] K. Yoshida K. Horch. Selective stimulation of peripheral nerve fibers using dual intrafascicular electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40(5):492–494, 1993.
- [176] K. Yoshida K. Horch. Closed-loop control of ankle position using muscle afferent feedback with functional neuromuscular stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 43(2):167–176, 1996.
- [177] K. Yoshida, M. Kurstjens, L. Citi, K. P. Koch, S. Micera. Recording experience with the thin-film longitudinal intra-fascicular electrode, a multichannel peripheral nerve interface. *Proc. IEEE 10th Int Conf Reh Rob, Noordwijk, Netherlands, 13-15 Jun*, str. 862–867, 2007.
- [178] B. H. Zhou, R. V. Baratta, M. Solomonow, M. Zhu, Y. Lu. Closed-loop control of muscle length through motor unit recruitment in load-moving conditions. *J Biomech*, 33(7):827–835, 2000.
- [179] H. Ziemssen. Studien über die bewegungsvorgänge am menschlichen herzen. *Deuts. Archiv f. klin. Med.*, 30:270–303, 1882.
- [180] P. M. Zoll. Excitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N. Engl. J. Med.*, 247:768–71, 1952.