

УДК 519.24:616

Программное управление стимуляторами для диагностических и лечебных целей

О. О. Шугуров

НИИ биологии Днепропетровского национального университета, Украина

Резюме

Описывается разработанное программное средство «Stimul», используемое в автоматизированных процессах управления стимулирующей аппаратуры для диагностических и лечебных задач биологии и медицины. Система позволяет формировать амплитудно- и частотно-модулированные импульсные потоки, параметры которых можно привязывать к собственным частотам исследуемых возбудимых структур. Приведены результаты использования такой компьютерной системы на примере вызванных потенциалов спинного мозга, даны рекомендации выбора режимов ее работы в различных случаях проведения экспериментов.

Ключевые слова: КАМАК, стимуляция, программа, диагностика и лечение, нервная и мышечная система, модулирование.

Клин. информат. и Телемед.**2009. Т.5. Вып.6. с.58–63**

Введение

В настоящее время стимуляция возбудимых тканей биологических объектов находит все более широкое применение как в исследовательских работах [1, 2], так и в клинических испытаниях [3, 4]. Так, медицинская электростимуляция используется при общих и локальных травмах скелетной мускулатуры [5, 6], для активации нервных окончаний и ЦНС при внутриоперативном мониторинге функционального состояния с помощью вызванных потенциалов (ВП) спинного мозга (СМ) [4], в качестве лечебной обезболивающей методики [7, 8]. Подбор параметров электрических импульсов, исходящий из общих задач эксперимента или физиотерапевтической процедуры, достаточно субъективен. Обычно он определяется достаточно скудным арсеналом режимов работы промышленных стимуляторов, поэтому расширение возможностей аппаратного обеспечения позволит учитывать индивидуальные особенности диагностируемых или восстанавливаемых биологических структур. Большое количество управляющих функций стимуляторов может выполнить интерфейсная система КАМАК под управлением ЭВМ. Так как программирование КАМАК требует специальных знаний и навыков и для этого необходимо наличие дополнительных устройств, в этом отношении описывается как опыт работы по управлению запуском стимуляторов персональной ЭВМ, так и технические устройства, необходимые для реализации такого управления.

Методика

Для расширения функциональных возможностей промышленных стимуляторов разработали программу «Stimul», осуществляющую сопряжение компьютерных средств генерации импульсов с входными блоками синхрозапуска внешней аппаратуры. Система проверена на спинномозговых структурах. Для этого по стандартной методике регистрировали вызванные потенциалы дорсальной поверхности (ПДП) спинного мозга кошки в люмбо-сакральных сегментах [9, 10] при различной модуляции импульсов (длительностью 0,3 мс), подаваемых на периферический нерв (n.tibialis (TIB)) задней конечности.

Результаты

Стандартные стимуляторы, применяемые в электрофизиологии и акупунктуре (например, ЭСУ-2, ЭС-50-1 и др.) для активации тканей имеют в своем арсенале весьма малый набор импульсных последовательностей. В частности, ритмические пакеты импульсов осуществляют с одной, выставленной заранее, частотой. В лучшем случае такие устройства имеют специальный вход для подачи внешнего частотно-модулирующего (ЧМ) сигнала (иными словами, необходимо иметь для такой работы дополнительные управляющие генераторы

синусоидальных сигналов). Что касается амплитудной модуляции (АМ), то, как правило, входы для ее реализации в стимуляторах вообще отсутствуют.

Разработанная программа «Stimul» предназначена для проведения автоматизированного электрофизиологического эксперимента с программно управляемыми режимами работы стимуляторов и может задавать два основных режима работы — режим АМ и ЧМ. Программа написана на языке высокого уровня PASCAL for Windows 4.0, структура программы модульная с использованием специально разработанного для работы с внешними устройствами ввода-вывода подпрограммного модуля САМАС, который управляет работой крейта КАМАК. Конфигурация аппаратных средств крейта КАМАК для конкретного эксперимента включает в себя цифроаналоговый преобразователь (ЦАП) для формирования импульса запуска стимулятора.

На рис. 1 приведены образцы пачек потенциалов без использования, и после применения синусоидальной АМ раздражающих стимулов. При обычной ритмической стимуляции периферического нерва (рис. 1а) изменения амплитуды ответов происходят в основном за счет флуктуативных изменений количества активируемых волокон и эффективности работы нейронов, задействованных в генерации ПДП. При АМ импульсов (рис. 1б–г) происходит последовательное вовлечение в активность разных групп волокон, начиная с низкочастотных (при малой силе стимуляции 1,05–1,3 порога (П)) и заканчивая высокочастотными (при силе в 2,5–3 П). В таком случае разница в величине ПДП определяется в первую очередь количеством волокон различных групп, отличающихся по возбудимости и скорости проведения потенциалов действия и вовлеченных в активацию нейрональных структур СМ.

Глубина АМ как входных, так и выходных (исследуемых) сигналов определяется по формуле:

(1)

$$K_{AMOD} = \frac{A_{max} - A_{min}}{A_{max} + A_{min}}$$

где

A_{max} — амплитуда максимального сигнала в исследуемом периоде, A_{min} — минимального. Стандартную стимуляцию импульсами с постоянной амплитудой можно рассматривать как модулированную, но с глубиной модуляции $K_{AMOD} = 0$.

Для реализации показанной на рис. 1 АМ стимулов были использованы добавочные элементы, введенные в изо-

лирующее устройство стимулятора (предназначенного для надежного отделения электросети от человека). В данном случае (рис. 2а) в схему выходных элементов добавили фоторезистор R_{ϕ} (типа ФСД-1А, СФ-2), установленный в параллель к выходному резистору ($R_{вых}$), а также светодиод D_1 , соединенный с выходами ЦАП (~). В виду того, что максимальное выходное напряжение на ЦАП КАМАК составляет 5,12 В, то светодиод выбирали с яркостью не менее 20–40 кд/м² и максимальным допустимым напряжением в 5 В (например АЛ101В, АЛ102Б и другие).

Программными средствами можно менять величину напряжения на выходах ЦАП. При этом после изменения уровня светимости светодиода, фотосопротивление, расположенное со светодиодом в единой камере, изменяет суммарное выходное сопротивление изолирующего устройства, и как следствие — изменяет токовую характеристику импульсов, поступающих на объект. Однако на практике установка глубины АМ входной импульсации достаточно сложна, и требует подготовительных операций (рис. 2б). Дело в том, что проявление любых биологических ответов начинается не при «нулевой» величине стимула,

а при его достаточно значительном уровне, который принимается в дальнейшем за 1 порог (П). Кроме того, модуляция всегда производится относительно некоего установленного базиса ($U_{базы}$). Для правильного расчета глубины АМ надо, чтобы в минимуме раздражающий стимул был не «нулевой», а равный 1 порогу ($U_{1П}$, рис. 2б), в противном случае будет происходить «срезка» модулирующих волн. С другой стороны, увеличение силы стимула выше уровня, когда под электродом возбуждены уже все нервные волокна, не даст реальной добавки к суммарной активации исследуемой системы (для ПДП таким уровнем является 3–3,5 П). Исходя из сказанного можно говорить, что базис модулируемой пачки импульсов должен в идеале соответствовать «средним» значениям силы стимулов:

$$U_{базы} = \frac{U_{max} - U_{1П}}{2}, \quad (2)$$

где $U_{базы}$ — базовое модулируемое напряжение; U_{max} — максимальное (в П); $U_{1П}$ — соответствующее силе стимула в 1П. В этом случае, даже при макси-

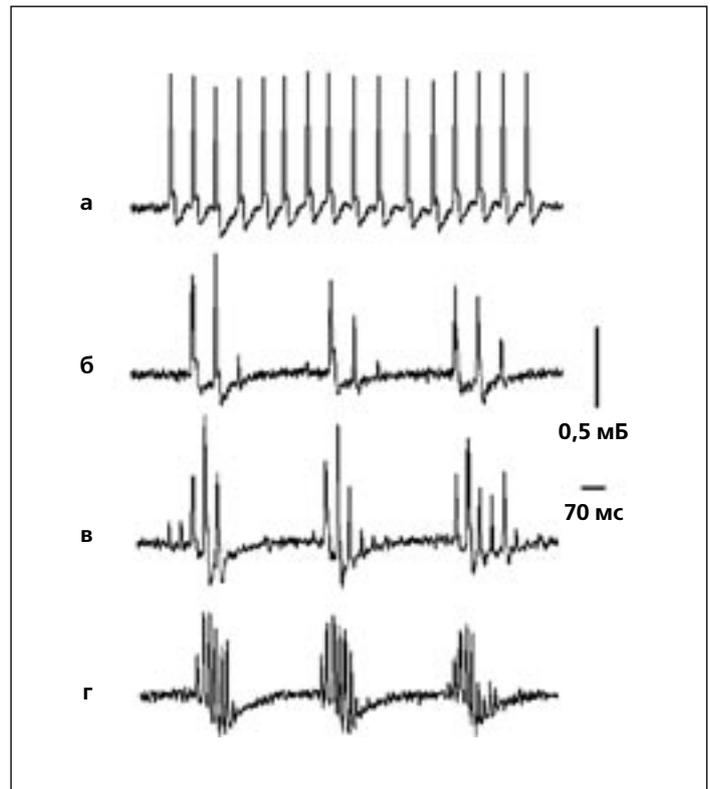


Рис. 1. Изменения ПДП СМ при АМ импульсов, подаваемых на ТИВ. а — глубина модуляции входных стимулов — 0; б–г — глубина = 0,83. Частота несущей: а,б — 14 Гц, в — 28 Гц, г — 56 Гц. Калибровка общая для всех осциллограмм. Сила стимулов в АМ пачке изменялась от 1 до 2,8 П.

мальной глубине модуляции (1), можно зарегистрировать ответы начиная от самых низко-, и кончая самыми высокоамплитудными.

Следует указать, что АМ стимулов удобно применять при исследовании и диагностике систем, которые могут адекватно изменять состояние от интенсивности стимуляции. Это может быть зрительная, слуховая, тактильная рецепция [11], и другие системы, работа которых в той или иной степени зависит от суммарной мощности пришедших по входным волокнам разрядов.

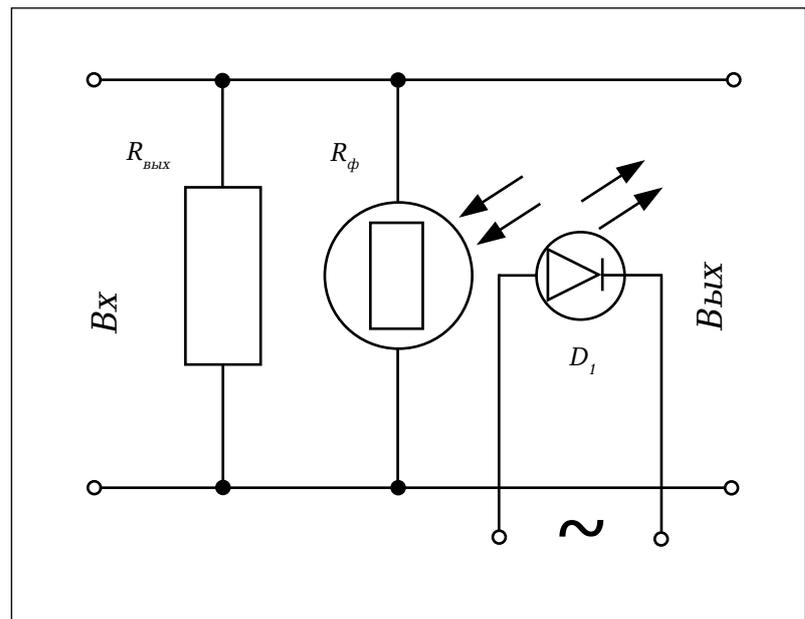
Во многих случаях в биомедицинских исследованиях полезной является функция ЧМ импульсных последовательностей, при которой стимулятор программно изменяет межимпульсные периоды. Для реализации ЧМ некоторые стимуляторы (например, ЭСУ-2) имеют специальные входы для подачи управляющего модулирующего напряжения. Однако, если сформировать синусоидальную характеристику для ЧМ (используя генераторы низкой частоты) достаточно просто, то задавать сложные или изменяющиеся последовательности импульсов без внешнего управления с помощью ЭВМ, достаточно сложно.

Если при АМ установка межимпульсных периодов обеспечивалась стимулятором, то в режиме ЧМ для четкого задания переменной времени в работе программы «Stimul» участвует модуль КАМАК Clock Generator 730 В, способный генерировать импульсы с частотой до 1 МГц. Теперь программа успешно производит синтезированные пачки управляющих синхросигналов с изменяющимися межимпульсными интервалами (рис. 3–рис. 5), причем задавать интервалы можно как в ручном режиме (предварительно установив их значение в «мс» или «с») в соответствующем файле данных, либо в виде одной из заданных функций следования.

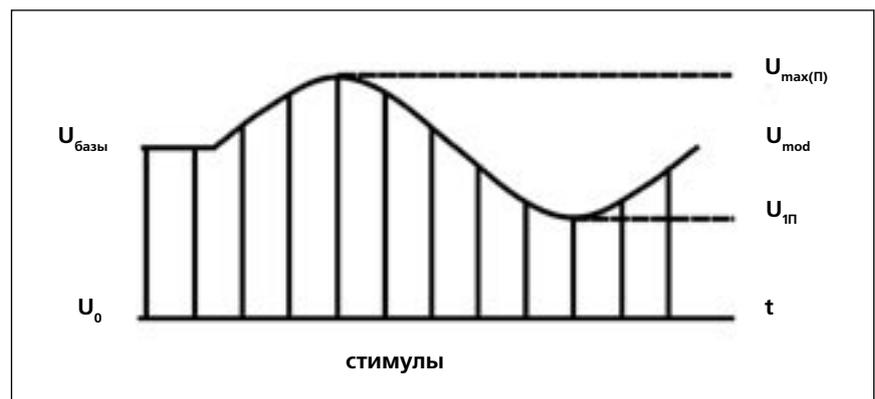
Любые органы или нейрональные системы могут обладать резонансными свойствами, благодаря чему внешняя стимуляция налагаясь на «собственные» («внутренние») частоты способна усиливать (или ослаблять) внутренние процессы. Раскачку активности можно осуществлять не только пачкой с постоянной частотой, но и «изменяющимся ритмом». Достаточно простой для генерации стимулятора является синусоидальная ЧМ (рис. 3), глубину которой можно определить как:

$$K_{FMOD} = \frac{F_{max} - F_{min}}{F_{max} + F_{min}},$$

где F_{max} – максимальная частота сигнала в периодах модуляции, F_{min} – ми-



а



б

Рис. 2. Схема выходного каскада изолирующего устройства стимулятора ЭС-50-1 с дополнительными элементами управления выходного напряжения импульсов (а) и стандартные напряжения, используемые при АМ (б). На а: $R_{ВЫХ}$ – стандартное выходное сопротивление (≈ 10 кОм); R_{Φ} – фотосопротивление; D_1 – светодиод; на б: – изменение амплитуды стимулов от времени (t) (описание – в тексте).

нимальная. Так же, как и при АМ, стандартную стимуляцию импульсами с постоянной частотой можно рассматривать как ЧМ с глубиной модуляции «0».

Такие синусоидальным ЧМ стимулы используют, например, при анализе переходных процессов в частотно-неустойчивых системах [12], во время изучения характеристик фиктивной локомоции [13]. На уровне спинного мозга синусоидальную ЧМ использовали при оценке обработки мотонейронами из-

меняющихся по частоте рефлекторных разрядов [14]. Приведенные данные (рис. 3) показывают, что также достаточно просто изучать регуляторные системы спинного мозга по параметрам его ВП.

Не менее интересными могут быть импульсные потоки, модулируемые по межимпульсному периоду другими (линейными (а) или нелинейными (б) на рис. 4) функциями с различными параметрами нарастания.

Для рассмотренных потенциалов СМ существуют крайние условия, выходить

за которые не целесообразно. Так, ПДП полностью «восстанавливается» по своим параметрам уже к 800 мс – 1 с после предыдущего стимула, с другой стороны он практически полностью угнетается за счет гомосинаптической депрессии при межимпульсных интервалах 5–7 мс.

Указанные выше наборы импульсных последовательностей можно использовать для анализа нелинейностей передаточных функций нейрональных комплексов, или оценивать цифровые методы преобразования аналоговых потоков в цифровые. Привязка интервалов к двоичной, восьмеричной, десятичной и другим системам, позволяет адекватно приводить уравнения регрессии для таких процессов в соответствующих координатах. Можно добавить, что устанавливать на стимуляторе межимпульсные интервалы, отвечающие логарифмическому ($y = \log_x n$) или степенному закону ($y = e^n$) с разным основанием или степеню также достаточно просто. Помня, что многие рецепторные образования отвечают на усиление стимула увеличением частоты своих разрядов в соответствии со степенными законами, можно предположить, что формирование сходных по частоте стимулов может имитировать «естественную» импульсацию в системных моделях ЦНС.

К последнему следует добавить, что к возрастающим функциям необходимо проявлять дополнительное внимание. С ростом межимпульсных интервалов (например, при использовании степенных функций), может возникнуть ситуация, когда последующая задержка импульса очень большая. При этом, исследователь может подумать, что вычислительная машина «зависла» и не выполняет математических операций. Поэтому следует заранее ограничить или величину таких интервалов, или количество импульсов в формируемой пачке.

Кроме указанных режимов, программа «Stimul» может организовать несколько импульсных потоков с кратными частотами (рис. 5а–в). Эксперименты показали, что с помощью только двух стимуляторов невозможно установить две кратные частоты: обязательно есть временное смещение ритмов, при котором импульсы одной пачки «сдвигаются» по времени относительно второй. Ранее такую синхронизацию осуществляли с помощью специального дополнительного устройства, осуществляющего цифровое деление частоты [15]. Однако при наличии в крейте КА-МАК двух ЦАП, создавать такие последовательности стимулов не представляется сложным (рис. 5а–в). При такой стимуляции разряды на каждый стимул

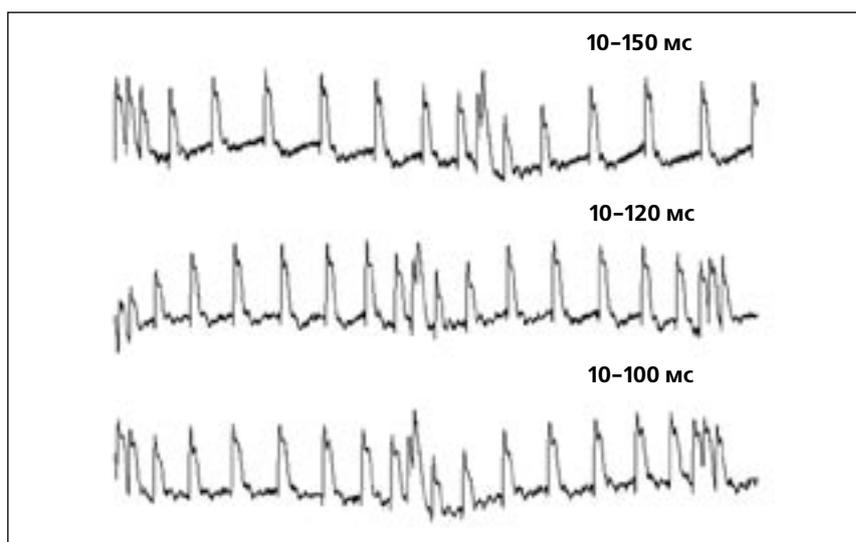


Рис. 3. Регистрации ПДП при различных условиях ЧМ раздражающих потоков стимулов. Цифрами обозначены максимальные и минимальные межимпульсные интервалы активационных периодов (в мс). $K_{МҚД} = 0,88$ (для 10–150 мс); 0,85 (10–120 мс); 0,82 (10–100 мс). Стимулы с силой 2,5 П прикладывали к ТІВ.

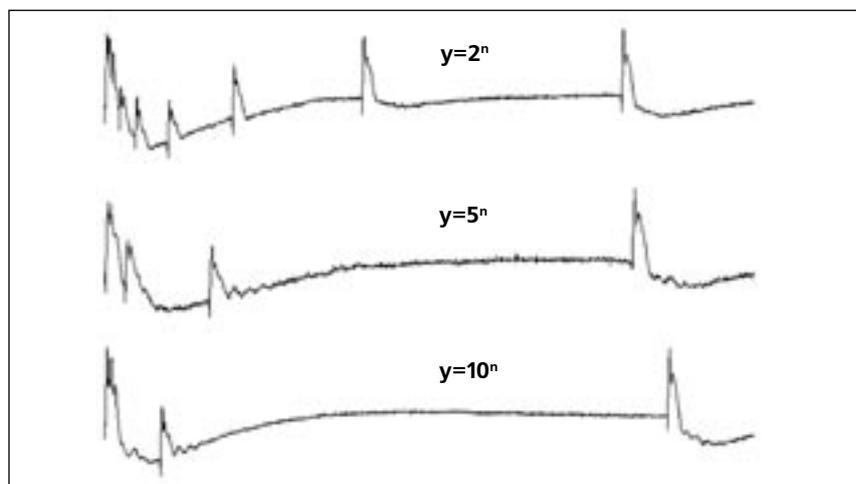
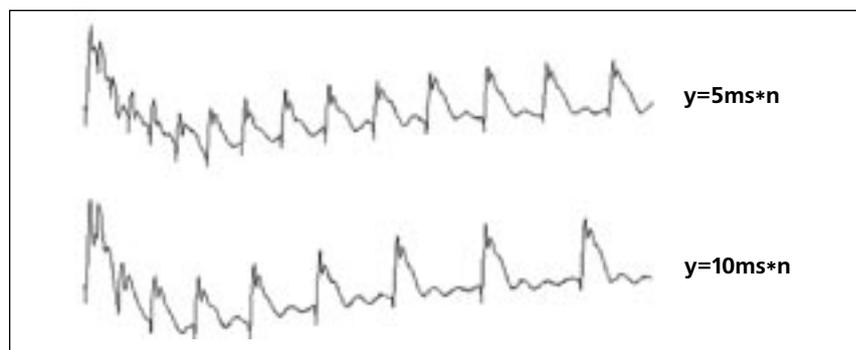


Рис. 4. Пачки ПДП, модулированные линейными функциями ($y = 5 * n$ и $y = 10 * n$), а также степенными ($y = 2^n$; $y = 5^n$; $y = 10^n$) с различным основанием. 2,5,10 — миллисекунды, n — номер импульса в генерируемой пачке. Стимулы с силой 2,4 П прикладывали к ТІВ.

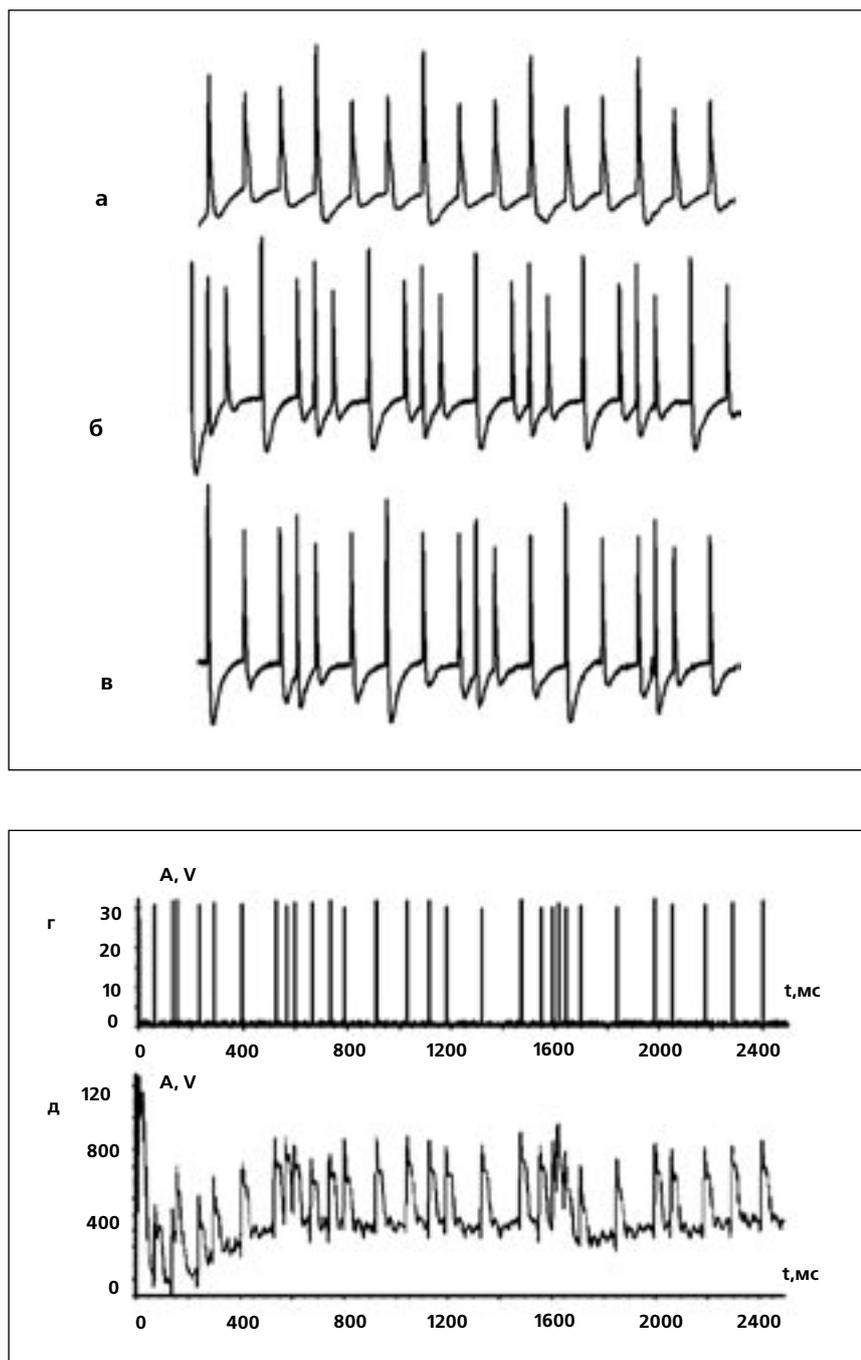


Рис. 5. ПДП при кратной и псевдослучайной стимуляции периферических нервов. а–в — изменения ПДП СМ, при стимуляции ТИВ и *n. peroneus superficialis* стимулами с кратными частотами. а — межимпульсные интервалы для первого и второго нерва — 100–300 мс; б — 200–300 мс; в — 200–500 мс. Общая длительность процесса а — 2 с, для б, в — 4 с. г, д — ПДП при стимуляции ТИВ псевдослучайными стимулами. Сила стимулов для всех записей (а–д) — 3 П

с одного нерва по времени на определенных интервалах либо совпадают с ответами на раздражение второго, либо имеют постоянные смещения. Приведенную ритмику удобно применять при исследовании резонансных свойств возбудимых структур, особенно в случае

наличия перекрытия зон активности от двух источников возбуждения.

Как показали некоторые исследователи, идентифицировать достаточно сложные нейрональные системы можно с помощью методов белого шума [16, 17] или случайных импульсов [18].

Мы использовали псевдослучайную стимуляцию (рис. 5г, д): применение в программе RND функции позволяет формировать потоки импульсов, частотная характеристика которого полностью соответствует «белому шуму», в то же время полная повторяемость интервалов без рандомизации начальных условий дает возможность многократного накопления псевдослучайных ВП, что важно при анализе низкоамплитудных процессов.

Метод белого шума может быть применен для описания любой достаточно сложной физиологической системы, а найденные с его помощью математические параметры дают возможность анализировать эффективность работы первичного кодирования афферентных сигналов. Указанные параметры включают в себя информацию о свойствах и структуре регуляторных механизмов на входе ЦНС, данные анализа позволяют распознать нелинейность входной системы управления и вычислит точные характеристики такой нелинейности. Подход значительно упрощает проблему синтеза оценки реакции системы на конкретные потоки разрядов при использовании всего нескольких межстимульных интервалов и последовательностей стимулов.

Выводы

Расширение возможностей промышленных стимуляторов можно осуществлять как за счет дополнительных специализированных устройств (синхронизаторов), так и путем использования внешнего управления на базе ЭВМ. Программное применение внешней подготовки набора межимпульсных последовательностей позволяет использовать частотно- и амплитудно-модулированные последовательности для диагностики или лечения возбудимых тканей. Соответствующие наборы функций (линейные, нелинейные, стохастические) могут быть применены как для идентификации нелинейностей нейрональных систем и анализа кодирования и обработки информации на разных уровнях ЦНС, так и специализированной лечебной стимуляции исходя из выявленных параметров собственной частоты поврежденного органа или ткани.

Для использования программируемых потоков импульсов следует всегда устанавливать краевые условия как по длительности межимпульсных интервалов, так и количества импульсов (при

использовании быстро возрастающих функций). Обычно минимальные интервалы определяются условиями, при которых повторный (при пачке из двух стимулов) ответ полностью угнетается, а максимальные — когда он достигает значений, близких к ответу системы на одиночный стимул.

Литература

- Merton P. A., Morton H. B., Hill D. K., Marsden C. D. Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle // *Lancet*. – 1982. – №8298. – P.597–600.
- Cozzi F, Poncelet L, Michaux Ch. Effect of stimulus intensity on the tibial somatosensory evoked potential in dogs // *Am J Vet Res*. – 1998. – v.59, №1. – P.217–220.
- Leandi M., Favale E. Diagnostic relevance of trigeminal evoked potentials following infraorbital nerve stimulation // *J.Neurosurg*. – 1991. – v.75. – P.244–250.
- Hu Y., Luk K. D., Wong Y. W., Lu W. W., Leong J. C. Effect of stimulation parameters on intraoperative spinal cord evoked potential monitoring // *J.Spinal. Disord*. – 2001. – v.14, №5. – P. 449 – 452.
- Байкушев С. Т, Манович З. Х. Стимуляционная электромиография и электромиография в клинике нервных болезней. – М. Медицина, 1974. – 235 с.
- Шугуров О. А., Ефанова С. Г., Шугуров О. О. и др. Исследование мышечной активности в различных условиях управления стимуляцией // В сб.: Биологические и технические системы регулирования. – Днепропетровск: ДГУ, 1995 г. – С.49–54.
- Jorum E. The effect of low-frequency ischiadic stimulation on acute and chronic pain in rats // *Pain*. – 1984. – 19, Suppl., №2. – P.49.
- Koyanagi I., Iwasaki Y., Isu T., et al. Spinal cord evoked potential monitoring after spinal cord stimulation during surgery of spinal cord tumors // *J.Neurosurg*. – 1993. – v.33. – P.451–459.
- Poncelet L., Delauche A., Vinals C., et al. Effect of bilateral tibial nerve stimulation on the spinal evoked potential in dogs // *Am J Vet Res*. – 1992. – v.53, №4. – P.1305–1308.
- Cuddon P. A., Delauche A. J., Hutchison J. M. Assessment of dorsal nerve root and spinal cord dorsal horn function in clinically normal dogs by determination of cord dorsum potentials. // *Am J Vet Res*. – 1999. – v.60, №2. – P.222–226.
- Тамар К. Основы сенсорной физиологии. – М.: Мир, 1985 г. – 524 с.
- Шугуров О.О. Переходные процессы при работе регуляторных механизмов на входе спинного мозга // Сб. науч. тр. «Регуляция в живых системах». – Днепропетровск: Изд-во ДГУ, 1998. – С.160–164.
- Gorassini M., Eken T., Bennett D. J., Kiehn O., Hultborn H. Activity of hind-limb motor units during locomotion in the conscious rat // *J.Neurophysiol*. – 2000. – v.83, №4. – P.2002–2011.
- Костюков А. И. Преобразование спинальными мотонейронами кошки частотно-модулированной афферентной активности // *Нейрофизиол.* – 1982. – т.14, №2. – С.198–200.
- Шугуров О. О., Шугуров О. А. Приставка к стимулятору для создания потоков импульсов с кратными частотами // Сб. науч. тр. «Регуляция в живых системах». – Днепропетровск: Изд-во ДГУ. – 1998. – С.165–167.
- Marmarelis V. Z. Identification of nonlinear systems through multi-level random signals // *Proc. 1st Symp. on Testing and Identification of Non-linear Systems*, California Institute of Technology, Pasadena, California. – 1975. – P.106–124.
- Мармарелис П., Мармарелис В. Анализ физиологических систем. Метод белого шума. – М.: Мир, 1981. – 480 с.
- Petit J., Banks R. W., Laporte Y. Testing the classification of static gamma-a axons using different patterns of random stimulation. // *J. Neurophysiol*.

Program control of stimulators for the diagnostic and medical purposes

O. O. Shugurov

*Research institute of biology,
Dnepropetrovsk National University,
Ukraine*

Abstract

In this message the special software «Stimul» which was used in the automated processes of control of the stimulating equipment for diagnostic and medical problems of biology and medicine is described. The computer system on the basis of the interfacing CAMAC allows to stimulator to create amplitude- or frequency-modulated impulses streams. The parameters of interpulse time sequences were spotted by the research problems. It is possible to set them also according to natural frequencies of explored erethitic structures at medical influence. The results of use of such computer system on an example of evoked potentials of a spinal cord are given. The references of a select of modes of its operation in different cases of holding of experiments are described.

Keywords: CAMAC, stimulation, program, diagnostics and treatment, nervous and muscle systems, modulation.

Програмне управління стимуляторами для діагностичних та лікувальних цілей

О. О. Шугуров

ІДІ біології Дніпропетровського національного університету, Україна

Резюме

Описано розроблений програмний засіб «Stimul» який було використано у автоматизованих процесах управління стимулюючої апаратури для діагностичних або лікувальних потреб біології і медицини. Система дозволяє формувати амплітудно- та частотно-модульовані імпульсні потоки, параметри яких можна прив'язати з власними частотами досліджуваних збудливих структур. Приведено результати використання такої комп'ютерної системи на прикладі викликаних потенціалів спинного мозку, дано рекомендації вибору режимів роботи стимуляторів у різних випадках проведення експериментів.

Ключові слова: КАМАК, стимуляція, програма, діагностика та лікування, нервова та м'язова системи, модулювання.

Переписка

О. О. Шугуров

*НИИ биологии Днепропетровского национального университета
пр.Гагарина, 72, Днепропетровск
49050, Украина
тел. 066-509-44-99 (моб)
эл. почта: shugu@pochta.ru*