

شبیه‌سازی انسداد هدایت عصب بوسیله اعمال جریان متناوب فرکانس بالا با شکل موج مربعی نامتقارن و بررسی مکانیزم اثر آن

علیرضا آریان فر^۱، امین مهنام*

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استفاده از جریان‌های متناوب فرکانس بالا روشی ایمن، بازگشت‌پذیر و دارای خاصیت انتخابی برای انسداد الکتریکی عصب و جلوگیری از انتشار پالس‌های عصبی است که در دهه گذشته جهت درمان بیماری و ناتوانی‌های مرتبط با پالس‌های عصبی ناخواسته، مورد توجه محققین قرار گرفته است. با این حال کاهش دامنه تحریک، از بین بردن پاسخ هجومی اولیه و بهینه‌سازی پارامترهای تحریک برای کاربردهای مختلف همچنان مورد بررسی قرار دارد. در این مطالعه با شبیه‌سازی انسداد فیبرهای عصبی، کارآیی شکل موج پیشنهادی دوفاز نامتقارن در القای بلوک عصبی و مکانیزم اثر آن مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: شبیه‌سازی به وسیله مدل بسیار دقیقی از اکسون مایلین دار پستانداران انجام شد. تحریک الکتریکی یک فیبر عصبی شامل ۵۱ گره رانویه با دو الکتروود نقطه‌ای یکی برای ایجاد بلوک و دیگری برای ایجاد پتانسیل عمل تست شبیه سازی شد و رفتار فیبر عصبی از جمله پدیده انسداد و مکانیزم تحقق آن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: اعمال تحریک متناوب فرکانس بالا در حالت کلی سه رفتار متفاوت را در فیبر القا می‌نماید. عدم پاسخ به تحریک، آتش شدن متناوب فیبر یا بلوک شدن فیبر پس از چندین بار آتش. با کاهش تقارن شکل موج پیشنهادی دوفاز نامتقارن، آستانه لازم برای القای انسداد الکتریکی در فیبرهای عصبی کاهش می‌یابد. اعمال تحریک باعث افزایش متوسط ولتاژ غشاء می‌شود که می‌تواند منجر به کاهش تحریک‌پذیری غشاء و بلوک شدن فیبر گردد.

نتیجه‌گیری: استفاده از شکل موج دوفاز نامتقارن در ایجاد انسداد عصبی سبب کارایی بالای این روش در بکارگیری بالینی می‌شود. اعمال این شکل موج باعث کاهش مصرف انرژی سیستم تحریک و همچنین کاهش آسیب به بافت شده و این مساله می‌تواند گامی موثر در جهت استفاده بالینی از این روش برای کاهش درد، ویا ایجاد بی‌حسی باشد.

کلید واژه‌ها: جریان‌های متناوب فرکانس بالا، شکل موج دوفاز نامتقارن، مکانیزم انسداد فیبر عصبی، شبیه‌سازی کامپیوتری.

ارجاع: آریان فر علیرضا، مهنام امین. شبیه‌سازی انسداد هدایت عصب بوسیله اعمال جریان متناوب فرکانس بالا با شکل موج مربعی نامتقارن و بررسی مکانیزم اثر آن. پژوهش در علوم توانبخشی ۱۳۹۳؛ ۱۰ (۱): ۹۹-۱۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۳۱

* استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران (نویسنده مسؤل)

Email: mahnam@eng.ui.ac.ir

۱- کارشناس ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

مقدمه

پالس‌های عصبی ناخواسته، در بخش‌های مختلف سیستم عصبی، می‌توانند موجب انواعی از ناتوانی‌ها و بیماری‌ها شوند. سیگنال‌های ناخواسته حسی بعد از درمان سرطان و یا قطع عضوی از بدن، باعث احساس درد می‌شوند. سیگنال‌های ناخواسته حرکتی نیز برای مثال در بیماری که دچار سکنه شده‌اند، تولید تشنج و لرزش می‌کنند و یا در بیماری پارکینسون، تیک و اسپاسم ماهیچه‌ای را به وجود می‌آورند (۱). از سوی دیگر، فعالیت ناخواسته‌ی دستگاه عصبی خودکار نیز می‌تواند منجر به شرایطی از قبیل تعرق بیش از حد و یا خارج شدن بیش از حد آب دهان گردد. اگر از انتشار این سیگنال‌های عصبی جلوگیری شود، می‌توان شرایط ناتوان کننده را کاهش داده و یا حذف کرد (۲).

در گذشته برای جلوگیری از انتشار ایمپالس‌های ناخواسته در اعصاب یا به عبارت دیگر انسداد هدایت الکتریکی عصب، روش‌های مختلفی از جمله روش‌های حرارتی، دارویی و جراحی مورد استفاده قرار گرفته است که دارای مشکلاتی از قبیل اثرات جانبی جدی، نرخ موفقیت کم، آسیب دیدگی غیرقابل بازگشت عصب و یا بافت اطراف و اثرگذاری روی بخش‌های دیگر سیستم عصبی (بدلیل نبود خاصیت انتخابی) بوده‌اند (۳،۲). از این رو در سال‌های اخیر توجه زیادی به امکان انسداد هدایت الکتریکی عصب به وسیله‌ی جریان‌های متناوب فرکانس بالا (HFAC) بعنوان روشی جایگزین شده است که یک روش ایمن، قابل اعتماد، دارای خاصیت انتخابی و بازگشت پذیری سریع می‌باشد (۵،۴).

اهمیت خاصیت انتخابی و همچنین بازگشت پذیر بودن این روش در درمان بیماری‌هایی که به دلیل ضایعه نخاعی دچار انواع اختلالات کنترل و یا دفع ادرار هستند بیشتر مشخص می‌شود. تحقیقات نشان داده که بهترین روش برای درمان این بیماری، انسداد هدایت الکتریکی عصب به وسیله‌ی جریان‌های متناوب فرکانس بالا می‌باشد (۶،۴).

Bhadra و همکاران در سال ۲۰۰۷ با آزمایش بر روی عصب شرمگاهی گربه‌ی بالغ، با اعمال شکل موج سینوسی به

بررسی مکانیزم انسداد فرکانس بالا پرداختند و پیشنهاد کردند که جریان متناوب فرکانس بالا موجب دپلاریزاسیون غشاء عصب در ناحیه وسیعی از فیبر می‌شود که در چندین گره بدون هیچ نقطه هایپرپلاریزه شده در یک حالت پایدار باقی می‌ماند. دپلاریزاسیون غشاء عصب باعث افزایش آستانه فعالیت و تولید انسداد هدایت می‌شود (۷).

Tai و همکاران در سال ۲۰۰۵ با شبیه‌سازی بوسيله‌ی مدل Hodgkin-Huxley نشان دادند که جریان الکتریکی سینوسی نسبت به پالس مربعی دوفاز در همان فرکانس، کارایی کمتری برای انسداد عصب دارد. آنها همچنین پیشنهاد کردند که فعال شدن کانالهای پتاسیمی بیش از غیر فعال شدن کانالهای سدیمی، مکانیزم ممکن برای انسداد اکسون بدون مایلین به وسیله جریان متناوب فرکانس بالای دو فاز (مربعی متقارن یا سینوسی) است (۸).

Tai و همکاران در همان سال با شبیه‌سازی دیگری با مدل هاجکین-هاکسلی دریافتند تحریکی که در آن عرض پالس با فرکانس تغییر می‌کند، از شکل موجی که عرض پالس ثابتی دارد، برای مسدود کردن هدایت عصب موثرتر است (۹). در مقاله‌های محدودی که اثر شکل موج را بر انسداد هدایت عصب بررسی کرده‌اند، عموماً حالت‌های مختلفی از شکل موج‌های سینوسی و مربعی متقارن مورد استفاده قرار گرفته‌است. در مقاله حاضر با شبیه سازی فیبرهای عصبی اثر شکل موج مربعی نامتقارن بر آستانه انسداد هدایت یک عصب مورد بررسی قرار گرفته و مکانیزم اثر آن نیز با تمرکز بر روی ولتاژ غشاء و جریان‌های یونی و دینامیک کانالهای یونی بررسی شده است. شکل موج مربعی نامتقارن، حالت کلی‌تر شکل موج مربعی است که در آن دو فاز مثبت و منفی شکل - موج اگر چه سطح زیر منحنی یکسانی دارند، اما دارای دامنه یکسانی نیستند. با افزایش دامنه یک فاز، طبعاً عرض پالس به همان نسبت کاهش می‌یابد تا بار خالص تزریقی در یک پرپود از تحریک برابر صفر بماند و در حالت حدی یعنی کاهش عرض پالس مثبت به سمت صفر و افزایش دامنه آن به سمت بینهایت و همینطور افزایش عرض پالس منفی و کاهش دامنه

استفاده گردید. در این مطالعه اثر تحریک فرکانس بالا با شکل موج دوفاز نامتقارن مورد بررسی قرار گرفت. موج مربعی دوفاز نامتقارن شکل موجی است که با وجود عدم تقارن بین فازهای مثبت و منفی آن، بار خالصی را به بافت تزریق نمی‌کند (سطح زیر منحنی برای یک پریود برابر صفر است). مدل شامل ۵۱ گره از یک اکسون می‌باشد. همان‌طور که در شکل (۲) مشاهده می‌شود یک الکتروود خارج سلولی که با یک منبع نقطه‌ای مدل شده در مقابل گره‌ی میانی (گره‌ی ۲۵) قرار گرفته‌است و موج سینوسی فرکانس بالا را به محیط خارج سلولی اعمال می‌کند. فرض بر این بوده که اکسون در محیط همگن بینهایت با ضریب مقاومت ویژه ۵۰۰ اهم سانتیمتر قرار دارد. پتانسیل خارج سلولی تولید شده توسط الکتروود نقطه‌ای خارج سلولی در هر کدام از قسمت‌های مدل از رابطه- (۱) محاسبه می‌شود:

$$V_e(j) = \frac{\rho_e I_{ext}}{4\pi\sqrt{(X_{elec}-X(j))^2+(Y_{elec}-Y(j))^2}} \quad (1)$$

که در آن ρ_e مقاومت ویژه محیط خارج سلولی، I_{ext} دامنه-ی جریان اعمال شده توسط الکتروود نقطه‌ای، Y_{elec} فاصله‌ی الکتروود از اکسون (که برابر ۱ میلی‌متر می‌باشد)، X_{elec} مکان الکتروود در طول اکسون و X و Y موقعیت نقطه‌ای است که پتانسیل در آن نقطه مورد نظر است [۱۱].

شبیه‌سازی‌های کامپیوتری توسط نرم‌افزار NEURON (نسخه ۷/۱) انجام شد. مدل به وسیله‌ی روش انتگرال‌گیری ضمنی اویلر با فاصله زمانی ۰/۰۰۱ میلی ثانیه حل شد. مدت زمان شبیه‌سازی شده ۵۰ میلی‌ثانیه بود. برای مشاهده‌ی بهتر روند انسداد و روی هم نیفتادن پتانسیل عمل تولید شده توسط الکتروود تست و پاسخ هجومی اولیه (Onset response) تولید شده توسط الکتروود انسداد، پالس تست ۴۰ میلی‌ثانیه بعد از شروع شبیه‌سازی اعمال شد. داده‌های حاصل از اجرای برنامه در نرم‌افزار NEURON به صورت یک فایل نوشتاری به نرم‌افزار MATLAB منتقل و در آنجا رسم شده و مورد

آن به سمت صفر، شکل موج در هر پریود، به یک تحریک بسیار کوتاه و قوی، و پس از آن یک تحریک معکوس ضعیف اما طولانی تبدیل می‌شود.

هدف از این مطالعه، یافتن شکل موجی مناسب برای افزایش کارایی تحریک متناوب فرکانس بالا در ایجاد انسداد عصبی با حداقل کردن بار تزریقی به بافت و در نتیجه کمترین آسیب بوده است و به این منظور با انجام شبیه‌سازی-های کامپیوتری، کارایی شکل موج مستطیلی دوفاز نامتقارن مورد بررسی قرار گرفته است.

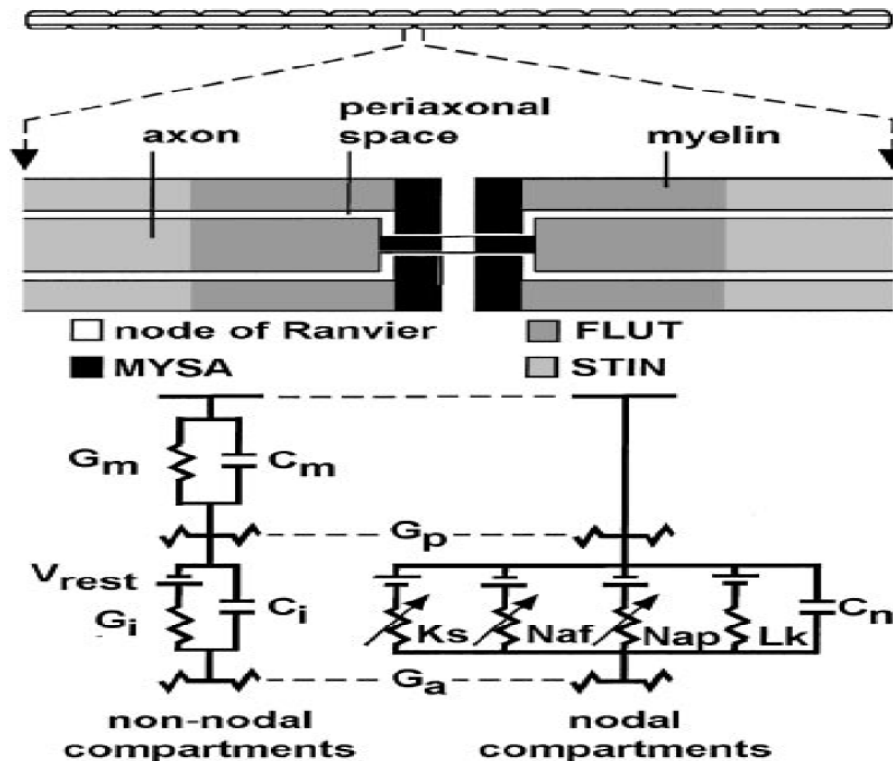
مواد و روش‌ها

در این مطالعه برای بررسی پاسخ فیبرهای عصبی به تحریک از مدل محاسباتی MRG (۱۰) برای شبیه‌سازی تحریک الکترویکی فیبرهای عصبی استفاده شد. مدل MRG مدل دقیق و نزدیک به واقع از اکسون‌های مایلین‌دار در پستانداران است که در آن هم گره‌های رانویه و هم بخش مایلین‌دار اکسون بطور دقیق مدل شده‌اند (شکل ۱).

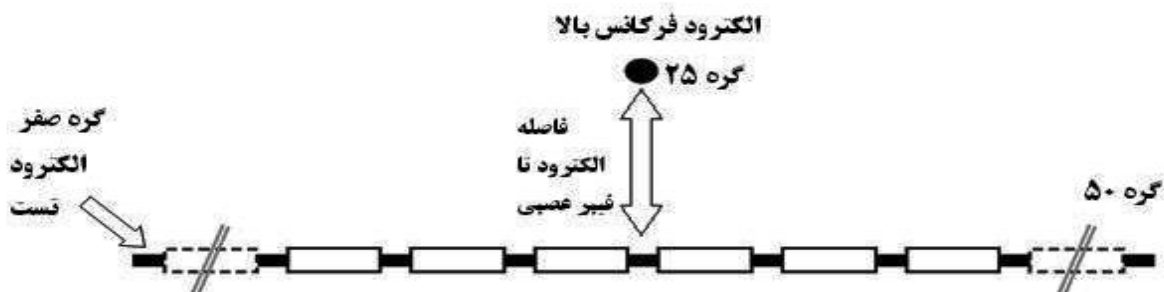
این مدل دو کابلی در واقع بصورت دو کابل داخل هم برای محیط داخل اکسون و فضای بین اکسون و مایلین در نظر گرفته شده‌است و برای گره رانویه شامل کانال‌های سدیمی سریع، کانال‌های سدیمی دائمی، کانال‌های پتاسیمی کند، کانال‌های نشتی و ظرفیت خازنی غشاء است. ناحیه‌ی بین گره‌ای نیز به عنوان یک مدار تشکیل شده از دو لایه اجزای خطی مدل شده است. تمام معادلات و پارامترهای استفاده شده در این مدل برای فیبرهایی با قطر ۵/۷ تا ۱۶ میکرومتر توسط McIntyre و همکاران توصیف شده-اند (۱۰). در این مدل، بجای رابطه‌ی سرانگشتی بین قطر اکسون و فاصله بین دو گره ($\Delta x=100d$) از پارامترهای دقیق‌تری استفاده شده‌است. مدل MRG با مقایسه پارامترهای مختلفی از داده‌های تجربی با نتایج شبیه‌سازی از جمله شکل موج پتانسیل عمل حاصل، پس‌پتانسیل‌ها، سرعت هدایت و غیره اعتبارسنجی شده است (۱۰).

به‌منظور اعمال اثر تحریک خارج سلولی به مدل MRG، از مکانیزم extracellular در محیط نرم‌افزار NEURON

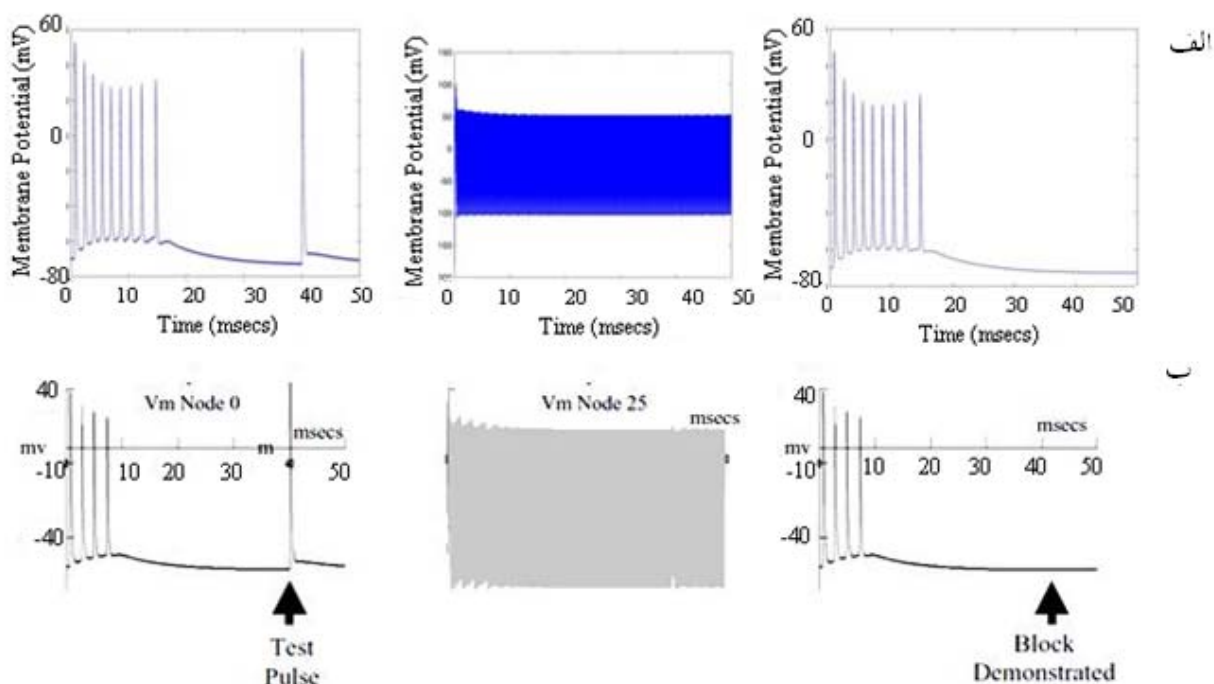
ارزیابی قرار گرفت. گزارشی از اعتبارسنجی مدل استفاده شده در شکل (۳) ارایه شده است.



شکل ۱- مدل دو کابلی چند قسمتی اکسون پستانداران. مدل از ۵۱ گرهی رانویه تشکیل شده که توسط ۵۰ ناحیه بین‌گره‌ای از هم جدا شده‌اند. هر بخش بین‌گره‌ای مدل، از ۲ بخش اتصال مایلین پارانودی (MYSA)، ۲ بخش اصلی پارانودی (FLUT) و ۶ بخش بین‌گره‌ای (STIN) تشکیل شده است. دینامیک غشاء در قسمت گره، شامل هدایت سدیمی سریع (Naf) و دائمی (Nap)، پتاسیمی کند (Ks) و هدایت نشتی خطی (Lk) که با ظرفیت خازنی غشاء (C_n) موازی شده‌اند می‌باشد. بخشهای بین‌گره‌ای به وسیله‌ی یک ساختار دو کابلی از هدایت‌های خطی با نمایش صریح غلاف مایلین (G_m) موازی (C_m) و غشاء اکسون بین‌گره‌ای (G_i) موازی با (C_i) نمایش داده می‌شوند (شکل عینا از مقاله [۱۰] آورده شده است).



شکل ۲- نحوه قرارگیری الکترودها نسبت به فیبر عصبی برای شبه‌سازی انسداد فرکانس بالای عصب. الکترود انسداد در مقابل گرهی وسط از مدل ۵۱ گره‌ای اکسون و در فاصله‌ی ۱ میلیمتری از آن قرار گرفته و موج فرکانس بالا را به عصب می‌رساند. یک الکترود هم در ابتدای عصب در گره‌ی صفر در فاصله‌ی ۱ میلیمتری از عصب قرار گرفته که یک پالس تست ساده برای تولید پتانسیل عمل ایجاد می‌کند.



شکل ۳- مقایسه نتیجه حاصل از مدل پیاده‌سازی شده با مقاله [YBhadra]. الف- نتیجه حاصل از مدل پیاده‌سازی شده. شکل سمت چپ پتانسیل غشاء در گرهی زیر الکتروود تست را نشان می‌دهد. پالس تست ۴۰ میلی ثانیه پس از شروع تحریک اعمال شده است. پاسخ هجومی اولیه ناشی از الکتروود انسداد نیز به صورت چند پتانسیل عمل در ابتدای تحریک در شکل مشخص هستند. شکل وسط وضعیت پتانسیل غشاء را درست در زیر الکتروود انسداد نشان می‌دهد. دامنه تحریک فرکانس بالا ۱۳۳۴ میکرو آمپر می‌باشد (آستانه انسداد). در شکل راست پتانسیل غشاء در گره انتهایی فیبر مشاهده می‌شود. پتانسیل عمل الکتروود تست نتوانسته از محل انسداد عبور کند و به گره انتهایی برسد، اما پاسخ هجومی الکتروود انسداد در گره انتهایی مشاهده می‌شود. ب- این شکل عیناً از مقاله [YBhadra] و برای اعتبارسنجی پیاده‌سازی مدل آورده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود شکل‌ها تا حد زیادی به یکدیگر شبیه می‌باشند.

الکتریکی سینوسی نسبت به پالس مربعی دوفاز در همان فرکانس، کارایی کمتری برای انسداد عصبی دارد [۸]. برای ارزیابی اولیه شکل موج‌های مربعی نامتقارن، ابتدا شکل موج نامتقارنی اعمال گردید که در آن دامنه فاز منفی دوبرابر دامنه فاز مثبت و در عوض عرض آن نصف عرض فاز مثبت است. با استفاده از این شکل موج آستانه ایجاد بلوک عصبی برابر ۸۹۱ میکروآمپر بدست آمد. سپس عدم تقارنی برعکس حالت قبل یعنی با فاز مثبت بزرگتر مورد ارزیابی قرار گرفت که در آن حالت دامنه بلوک شدن برابر ۶۹۶ میکروآمپر بدست آمد. آستانه‌های بدست آمده بطور قابل توجهی کمتر از آستانه انسداد برای شکل موج‌های مربعی و سینوسی است. با این حال کارایی شکل موج نامتقارن با دامنه منفی کوچکتر

یافته‌ها

با شبیه‌سازی تحریک الکتریکی فیبر عصبی، کارایی شکل موج‌های دوفاز نامتقارن برای ایجاد انسداد در هدایت عصبیبا شکل موج‌های متداول سینوسی و مربعی مورد مقایسه قرار گرفت. آستانه بلوک شدن برای شکل موج سینوسی با فرکانس ۱۰ کیلوهرتز برابر ۱۳۳۴ میکروآمپر بدست آمد. هنگامی که موج مربعی متقارن با همان فرکانس به عصب اعمال شد، آستانه انسداد نسبت به اعمال شکل موج سینوسی کاهش پیدا کرده و به ۱۰۷۱ میکرو آمپر رسید. این موضوع تاییدی بر نتایج گزارش شده توسط Tai و همکاران می‌باشد که جریان

ترین شکل موج با کمترین بار تزریقی به بافت شکل‌موجهای دوفاز نامتقارن با نسبت عرض پالس زیاد می‌باشند.

برای بررسی اثر تحریک با فازهای نامتقارن، ابتدا پالس-های دوفاز نامتقارن با نسبت‌های عدم تقارن مختلف در محیط خارج سلولی یک تک فیبر و در فاصله ۱ میلی‌متر از آن اعمال شد، و آستانه بلوک‌شدن برای آن فیبر بدست آمد. نتایج در شکل (۴) مشاهده می‌شود. با افزایش عدم تقارن، یعنی افزایش نسبت عرض پالس مثبت به دوره‌ی تناوب، مقدار بار لازم برای ایجاد بلوک عصبی در یک فاز کاهش می‌یابد. در مراحل بعدی و برای بررسی مکانیزم اثر شکل موج مربعی نامتقارن، شکل موجی با نسبت تقارن ۰/۱ مورد استفاده قرار گرفت.

تحلیل مکانیزم برتری شکل موج مربعی نامتقارن:

در اکسون با قطر ۱۰ میکرومتر وقتی شکل موج مربعی نامتقارن دارای دامنه ۲۲۳ میکرو آمپر یعنی ۱ میکرو آمپر بالاتر از آستانه انسداد (و دارای بار معادل ۲۰ نانوکولن در فاز مثبت) می‌باشد طبق شکل ۵- الف ولتاژ غشاء در گره‌ی زیر الکتروود و گره‌های مجاور بعد از گذشت یک حالت موقت به یک حالت پایدار با مقدار متوسط بیش از پتانسیل استراحت می‌رسد که به این حالت دپلاریزاسیون حالت پایدار غشاء می‌گویند. به این ترتیب ولتاژ غشاء به طور متوسط در یک مقدار کمتر از صفر و بیشتر از پتانسیل استراحت قرار گرفته که همین امر سبب ایجاد انسداد و عدم شکل‌گیری پتانسیل عمل می‌شود. همانطور که مشاهده می‌شود پالس تست که در لحظه‌ی ۴۰ میلی ثانیه در گره‌ی ۱ اعمال شده به صورت نقطه چین قابل مشاهده است و دید خوبی از پتانسیل استراحت غشاء و شکل‌گیری پتانسیل عمل می‌دهد. شکل ۵-ب پتانسیل غشاء را برای موج مربعی متقارن در همان دامنه ۲۲۳ در گره‌ی زیر الکتروود انسداد و گره‌های مجاور و همچنین گره‌ی ابتدایی نشان می‌دهد، همانطور که مشاهده می‌شود این ولتاژ، غشاء را به طور نوسانی دپلاریزه و هایپرپلاریزه می‌کند و ولتاژ در زیر الکتروود انسداد در لحظاتی از حد آستانه تحریک بیشتر شده و سبب شکل‌گیری پتانسیل عمل

اندکی بیشتر است. بنابراین این شکل‌موج در باقی مطالعه مورد استفاده قرار گرفت.

برای مقایسه‌ی اثر عدم تقارن بر کارایی تحریک، آستانه جریان برای انسداد معیار مناسبی نیست چرا که متاثر از میزان عدم تقارن است. بنابراین میزان بار در هر فاز از تحریک بعنوان معیار مقایسه در نظر گرفته شد که به صورت زیر تعریف می‌شود:

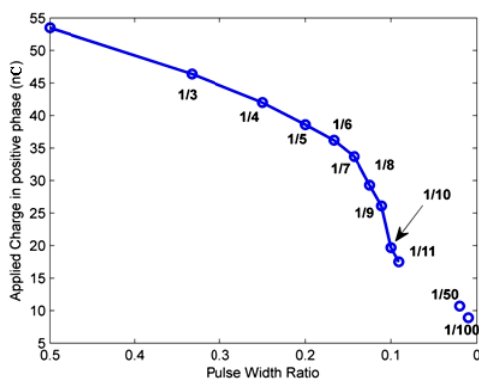
$$C_{Thr} = I_{p+}(Thr) \cdot W_{p+} \quad (2)$$

که در آن C_{Thr} آستانه بار برای ایجاد بلوک عصبی، I_{p+} دامنه جریان فاز مثبت تحریک و W_{p+} عرض فاز مثبت تحریک است.

طبق فرمول بالا میزان بار برای شکل موج مورد استفاده برابر ۴۶/۴ بدست آمد. در ادامه برای بررسی اثر نسبت زمانی دو فاز، مدت زمان فاز مثبت یک سوم مدت زمان فاز منفی و دامنه‌ی آن سه برابر فاز منفی در نظر گرفته شد. به ازای این تحریک، میزان بار تا ۴۲ نانو کولن کاهش پیدا کرد. با تغییر نسبت مدت زمان فازها و دامنه‌ی آنها (به طوری که سطح زیر نمودار صفر باقی بماند) طبق شکل (۴) مشاهده می‌شود که با افزایش عدم تقارن یعنی افزایش نسبت عرض پالس مثبت به دوره‌ی تناوب، مقدار بار (آستانه ضربدر عرض پالس) در یک فاز کاهش می‌یابد.

اگرچه شکل‌موج‌های تک‌فاز برای کاربردهای بالینی یا طولانی‌مدت مناسب نیستند، اما برای مقایسه، آستانه انسداد برای شکل‌موج‌های DC و مربعی تک‌فاز نیز ارزیابی شد که به ترتیب ۴۳۵ و ۸۴۸ میکرو آمپر به دست آمد. برای فراهم شدن امکان مقایسه تحریک DC با شکل‌موج‌های دوفاز، میزان بار تزریق شده در ۵۰ میکرو ثانیه (برابر نصف دوره تناوب موج ۱۰ کیلوهرتز) محاسبه شد که برابر ۲۱/۷۵ نانوکولن است. این مقدار بیشتر از بار آستانه برای شکل‌موج نامتقارن با نسبت یک دهم و بیشتر می‌باشد. همچنین برای مربعی تک‌فاز میزان بار در یک فاز ۴۲/۴ نانو کولن بدست آمد که بیشتر از بار آستانه برای شکل‌موج دوفاز نامتقارن با نسبت یک چهارم و بیشتر از آن، است. بنابراین نظر می‌رسد مناسب-

در شکل ۷-الف هم مشاهده می‌شود که متغیرهای دریاچه‌ای نیز یک دینامیک حالت دائمی را در زیر الکتروود انسداد از خود نشان می‌دهند. m (فعالیت کانالهای سدیمی) حول یک محدوده‌ی وسیع نوسان می‌کند (بخاطر ثابت زمانی سریعتر) درحالی‌که h (غیر فعال شدن کانالهای سدیمی) حول مقدار کمینه دارای یک نوسان با محدوده‌ی باریک است. به نظر می‌رسد همین حالت پایدار بدون تغییر دریاچه‌ها مانع از شکل‌گیری پتانسیل عمل می‌شود. در شکل ۷-ب نیز وضعیت این پارامترها برای موج مربعی متقارن نشان داده شده‌است که m بین مقدار $0/3$ تا 1 در نوسان بوده و زمانی که مقدار آن به حوالی $0/8$ می‌رسد کانالهای h هنوز مقدار کمی باز هستند و در این حالت یک جریان سدیمی به عصب وارد می‌شود و به دلیل کم بودن چگالی کانالهای پتانسیمی علیرغم اینکه فعالیت آنها در سطح بالایی است ولی تاثیر کمی داشته و در نتیجه یک پتانسیل عمل شکل می‌گیرد و هنگامی که m به ماکزیمم خود میرسد کانالهای h بسته شده و مقدار بالای s رپلاریزاسیون داریم و یک پتانسیل عمل به طور کامل شکل می‌گیرد تا تناوب بعدی که باز h و m هردو باز باشند و یک پتانسیل عمل دیگر شکل گیرد.

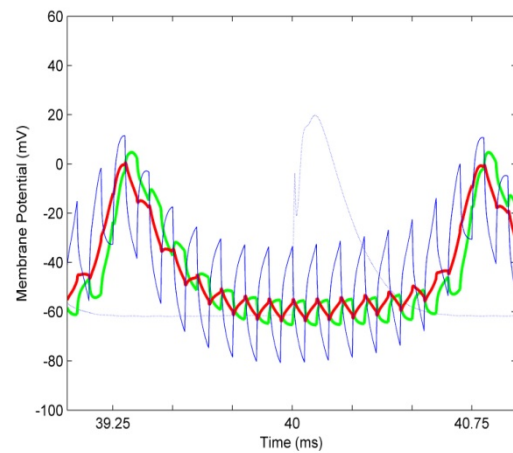


شکل ۴۴- میزان بار آستانه اعمال شده توسط الکتروود برای تحقق انسداد عصبی در فیبر مورد بررسی برای شکل موج مربعی نامتقارن با نسبت‌های عرض پالس (عرض پالس مثبت نسبت به یک دوره تناوب) مختلف. همانطور که مشاهده می‌شود با افزایش عدم تقارن، میزان بار آستانه کاهش پیدا می‌کند و در نتیجه شکل موج مناسب‌تر می‌باشد. دو نقطه‌ی انتهایی نیز برای نسبت‌های $1/50$ و $1/100$ رسم شده است که حالت نزولی را البته با اختلاف کمتر نشان می‌دهد. برای نسبت‌های بیش از $1/50$ برای کاهش احتمال خطا در روش حل عددی، فاصله‌های زمانی $0/001$ میلی ثانیه قرار داده شده است.

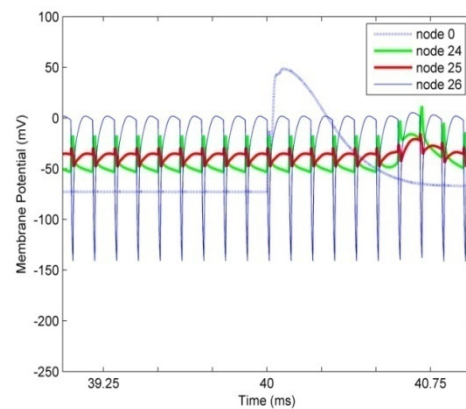
میشود. از آنجا که در این دامنه اکسون دچار حالت آتش مکرر می‌شود، برای مقایسه بهتر شکل ۵-ج نیز اضافه گردید که مربوط به شکل موج مربعی متقارن با دامنه 1060 می‌باشد و اکسون دچار حالت انسداد نمی‌شود. در این حالت مقدار متوسط ولتاژ در زیر الکتروود انسداد مقدار ثابتی است و تقریباً برابر با شکل موج مربعی نامتقارن. اما ماکزیمم مقدار ولتاژ برابر 50 میلی‌ولت می‌باشد که در مقایسه با شکل موج مربعی نامتقارن مقدار بسیار بیشتری بوده و برای همین انسداد حاصل نمی‌شود.

شکل ۶-الف وضعیت جریانهای یونی در گره‌ی زیر الکتروود انسداد (گره‌ی ۲۵) را برای شکل موج مربعی نامتقارن و دامنه 223 میکروآمپر نشان می‌دهد. همچنین جریان سدیمی در گره‌ی ابتدایی و هنگام اعمال پالس تست برای مقایسه به صورت خط چین رسم شده است. همانطور که مشاهده می‌شود ماکزیمم جریان سدیمی در این حالت از جریان سدیمی لازم برای شکل‌گیری پتانسیل عمل کمتر است. جریانهای سدیمی دائمی دارای مقدار نزدیک به صفر و جریان پتانسیمی نیز به دلیل کم بودن چگالی کانالهای پتانسیمی در مقابل جریان سدیمی در به وجود آمدن انسداد بی‌تاثیر است. پس در نتیجه این میزان جریان سدیمی نمی‌تواند باعث ایجاد پتانسیل عمل شود و انسداد رخ می‌دهد. در شکل ۶-ب برای شکل موج مربعی متقارن در همان دامنه همانطور که مشاهده می‌شود جریان سدیمی در زیر الکتروود انسداد دارای نوسان بوده و در بعضی نقاط برابر مقدار جریان سدیمی لازم برای شکل‌گیری پتانسیل عمل شده (در مقایسه با جریان سدیمی گره‌ی صفر در لحظه‌ی اعمال پالس تست که سبب ایجاد پتانسیل عمل شده‌است). به همین دلیل به طور مکرر پتانسیل عمل در این حالت به وجود آمده و انسداد حاصل نمی‌شود. در شکل ۶-ج هم ماکزیمم جریان سدیمی بیشتر از ماکزیمم جریان سدیمی برای شکل موج نامتقارن است ولی چون میانگین ثابتی دارد فقط یک بار پتانسیل عمل شکل گرفته و نه مسدود شده و نه دچار آتش مکرر می‌شود.

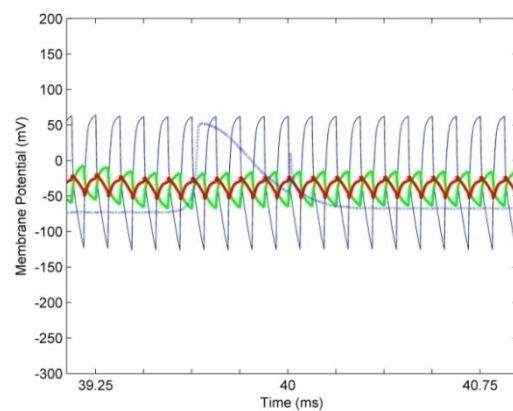
(الف)



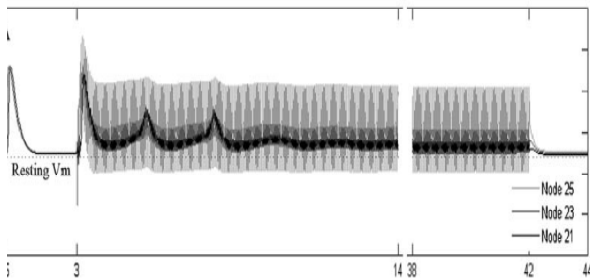
(ب)



(ج)

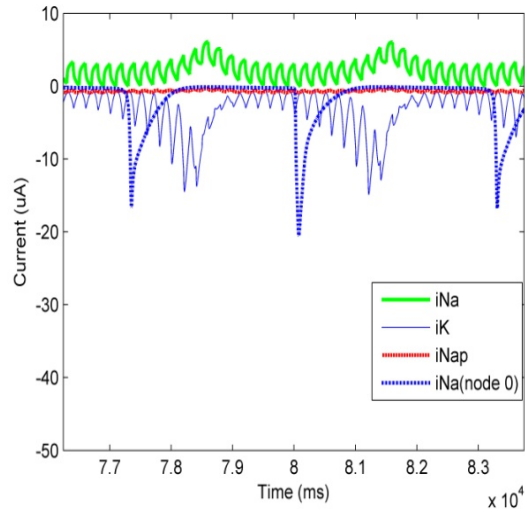


(د)

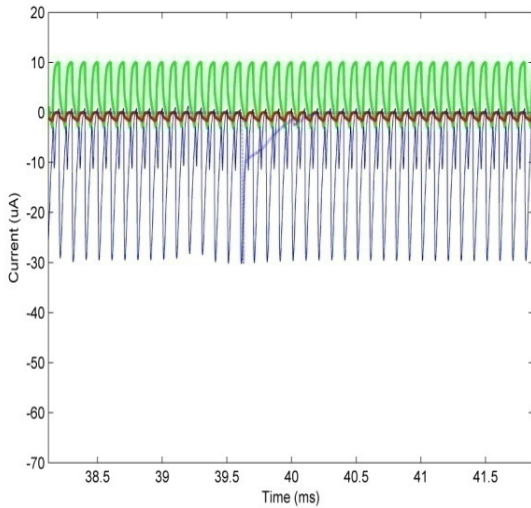


شکل ۵- ولتاژ غشاء در زیر الکتروود انسداد و دو گرهی کناری در لحظات نزدیک به اعمال پالس تست (۴۰ میکرو ثانیه). الف) برای شکل موج مربعی نامتقارن و دامنه ۲۲۳ میکرو آمپر که ۱ میکرو آمپر از آستانه انسداد بیشتر است. همانطور که مشاهده می‌شود غشاء به طور ثابت دپلاریزه شده است. ب) برای شکل موج مربعی متقارن و در همان دامنه ۲۲۳ میکرو آمپر که بسیار پایین‌تر از آستانه انسداد آن است و آتش مکرر رخ می‌دهد. همانطور مشاهده می‌شود غشاء مدام دپلاریزه و هایپرپلاریزه شده و انسداد حاصل نمی‌شود. ج) برای شکل موج مربعی متقارن با دامنه ۱۰۶۰ که ۱۰ میکرو آمپر کمتر از آستانه انسداد است و حالت عدم انسداد داریم، در اینجا متوسط ولتاژ تقریباً با موج مربعی نامتقارن برابر است ولی ماکزیمم مقدار ولتاژ حدود ۵۰ میلی‌ولت بیش از شکل الف می‌باشد. قطر اکسون ۱۰ میکرومتر و فرکانس تحریک ۱۰ کیلوهرتز می‌باشد. شکل (د) عیناً از مقاله [۷] آورده شده و ولتاژ غشاء را در گره‌های اطراف و زیر الکتروود نشان می‌دهد و همانطور که مشاهده می‌شود اگر قسمت پایدار شکل یعنی از زمان ۱۴ میلی ثانیه به بعد را با بزرگنمایی مشاهده کنیم مانند شکل‌های الف و ج می‌باشد که دپلاریزاسیون حالت پایدار باعث انسداد شده است

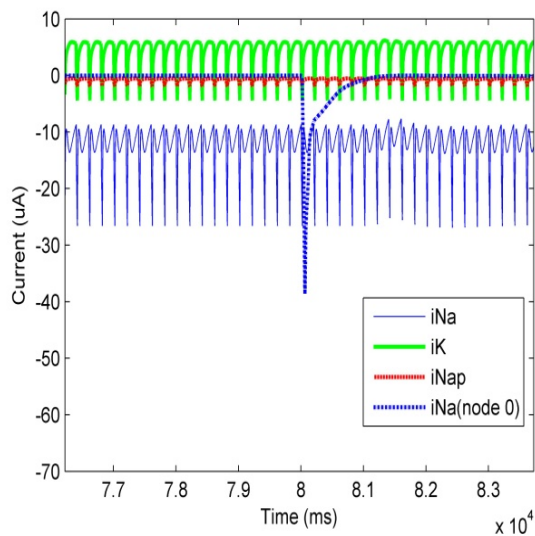
(الف)



(ج)



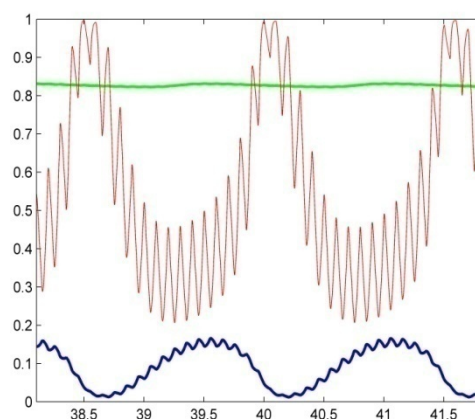
(ب)



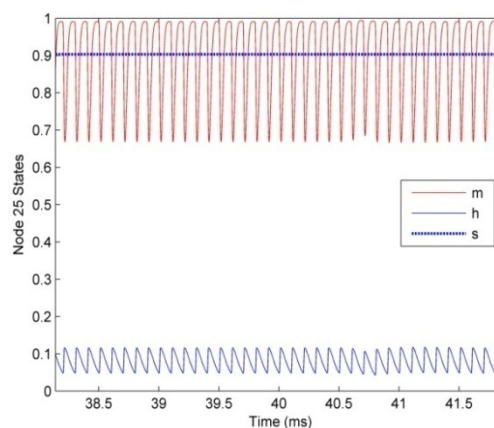
شکل ۶- جریانه‌های یونی در گره زیر الکتروود انسداد. الف) برای موج مربعی نامتقارن در دامنه ۲۲۳ و ب) برای موج مربعی متقارن در همان دامنه. همانطور که مشاهده می‌شود برای موج مربعی نامتقارن بیشینه‌ی جریان سدیمی از مقدار لازم برای شکل‌گیری پتانسیل عمل کمتر است اما برای شکل موج متقارن در بعضی لحظات این مقدار برابر مقدار لازم برای شکل‌گیری پتانسیل عمل می‌باشد. جریان سدیمی در گره‌ی صفر و در لحظه ۴۰ میلی‌ثانیه که توسط الکتروود تست به وجود آمده برای مقایسه با جریانه‌های زیر الکتروود انسداد رسم شده‌است. در شکل ج نیز جریانه‌ها برای شکل موج متقارن رسم شده‌است. ماکزیمم جریان سدیمی برای شکل موج نامتقارن نزدیک صفر است و به همین دلیل انسداد روی داده اما در شکل موج متقارن این مقدار حدود ۱۹/۷ میکروآمپر می‌باشد و به همین دلیل انسداد نداریم.

(الف)

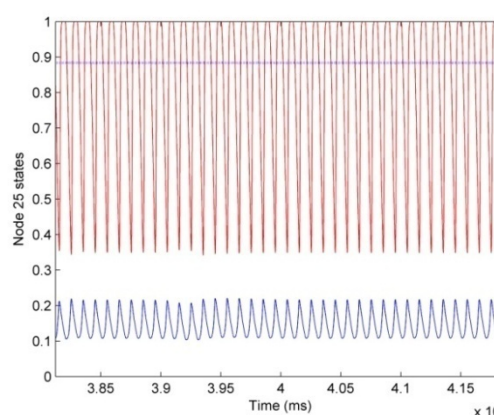
شکل ۷- وضعیت متغیرهای دریچه‌ای در زیر الکتروود انسداد. (الف) در شکل موج نامتقارن در دامنه ۲۲۳ میکرو آمپر وضعیت دریچه‌ها یک حالت پایدار بدون تغییر دارد. (ب) شکل موج متقارن در همان دامنه مشاهده می‌شود که m در حال نوسان بین $0/3$ تا 1 و h در حال نوسان بین صفر تا $0/2$ می‌باشد. (ج) شکل موج متقارن برای دامنه 1060 میکرو آمپر که حالت عدم انسداد داریم. m فعال شدن دریچه‌های سدیمی، h غیرفعال شدن دریچه‌های سدیمی و s فعال شدن دریچه‌های سدیمی را نشان می‌دهد. میانگین m در شکل (الف) برابر $0/9$ ، شکل (ب) در نوسان است و در شکل (ج) برابر $0/8$ می‌باشد.



(ب)



(ج)



بحث

نتایج اولیه بدست آمده در این مطالعه با نتایج مطالعات مشابه هماهنگی دارد و این امر می‌تواند تاییدی بر صحت پیاده‌سازی مدل و اعتبار نتایج باشد. برای مثال پایین‌تر بودن آستانه انسداد عصبی برای شکل موج مستطیلی در مقایسه با شکل موج سینوسی مشابه نتایج گزارش شده توسط Tai و همکاران [۸] است که تاکید کرده است جریان الکتریکی سینوسی نسبت به پالس مربعی دوفاز در همان فرکانس، کارایی کمتری برای انسداد عصبی دارد. همچنین در شکل ۵-د پتانسیل غشاء در گره زیر الکتروود از مرجع [۷] آورده شده که مطابق با نتایج بدست آمده در این تحقیق (شکل‌های ۵-ب و ۵-ج) بوده و نشان می‌دهد که پتانسیل غشاء در پاسخ به تحریک متناوب سینوسی فرکانس بالا در یک حالت دپولاریزه نگهداشته شده است. پس در مجموع به نظر می‌رسد که شکل موج مربعی نامتقارن نیز مانند آنچه Bhadra و همکاران [۷] در مورد شکل موج سینوسی دریافته بودند به وسیله‌ی یک دپولاریزاسیون حالت پایدار غشاء باعث انسداد پتانسیل عمل می‌شود.

در مجموع به نظر می‌رسد با اعمال شکل موج مربعی به دلیل اینکه مطابق شکل ۷-ج فعالسازی کانالهای سدیمی در یک محدوده‌ی وسیع در نوسان است، کانالهای سدیمی باز و بسته می‌شوند و پتانسیل عمل شکل گرفته و انسداد نمی‌یابد، اما با اعمال شکل موج نامتقارن فعالسازی کانالهای سدیمی

عبور یک پتانسیل عمل بسته باقی می‌ماند. در نتیجه موج مربعی نامتقارن با تولید یک ناحیه که به طور ثابت دپلاریزه شده، باعث انسداد می‌شود. در حالی که چون از تحریک دوفاز استفاده می‌شود میزان بار خالص تزریقی به بافت صفر است. به دلیل چگالی کم کانال‌های پتاسیمی در اکسون میلین-

دار پستانداران مکانیزم متفاوت با مطالعه بر روی مدل HH برای اکسون بدون میلین که فعال شدن کانال‌های پتاسیمی مکانیزم ممکن برای انسداد اکسون بدون میلین به وسیله جریان متناوب فرکانس بالای دو فاز (مربعی یا سینوسی) معرفی شده [۸] بدست آمد. شبیه مطالعه بر روی مدل MRG برای اکسون میلین دار [۷] که توسط شکل موج سینوسی به دست آمده و مکانیزم انسداد فرکانس بالا را دپلاریزاسیون حالت پایدار غشاء معرفی کردند، شکل موج مربعی نامتقارن نیز با یک دپلاریزاسیون حالت پایدار غشاء باعث انسداد عصب شد.

نتیجه‌گیری

نتایج شبیه‌سازی کامپیوتری اثر تحریک فرکانس بالای متناوب بر فیبرهای عصبی، نشان می‌دهد که شکل موج مربعی با دوفاز نامتقارن کارایی بالایی در ایجاد بلوک عصبی دارد بدین معنی که ایجاد بلوک عصبی با دامنه بسیار کمتری قابل تحقق است. این نتیجه انجام آزمون‌های تجربی در این زمینه را پیشنهاد می‌کند که می‌تواند باعث ارتقای تکنیک‌های درمانی شود.

محدودیت‌ها

این مطالعه به بررسی پاسخ یک فیبر عصبی به تحریک الکتریکی پرداخته است. نتایج جامعتری با بررسی پاسخ جمعیتی از فیبرهای عصبی به تحریک الکتریکی و ارزیابی آماری پاسخ‌ها قابل حصول است.

کارایی شکل موج پیشنهادی با استفاده از شبیه‌سازی کامپیوتری مورد ارزیابی قرار گرفته است. محدودیت‌ها و ساده‌سازی‌های ذاتی مدل‌های ریاضی در مقایسه با واقعیت-های تجربی باید در نظر گرفته شود که ضرورت تایید این نتایج با انجام آزمون‌های تجربی را مشخص می‌کند.

در مقادیر بالا و با یک تغییرات کمتری حفظ شده و همین حالت پایدار سبب انسداد می‌شود.

مدل MRG مدلی بسیار دقیق برای فیبرهای میلین‌دار اعصاب محیطی پستانداران می‌باشد. همانطور که مشاهده شد شکل موج مربعی نامتقارن تا حد بسیار زیادی توانست آستانه انسداد و همینطور میزان بار تزریقی به بافت را کاهش دهد که از نظر آسیب‌رسانی کمتر به بافت و الکتروود در دراز مدت دارای اهمیت است. همچنین رابطه‌ی آستانه انسداد با قطر فیبر و همچنین رابطه‌ی آستانه انسداد و فرکانس تحریک برای شکل موج ابداعی محاسبه شد که این روابط از لحاظ کیفی کاملاً منطبق بر روابطی است که با اعمال شکل موج-های دیگر و روی مدل‌های دیگر بدست آمده است.

انسداد هدایت الکتریکی عصب به وسیله‌ی جریان‌های فرکانس بالا به دلیل پاره‌ای از مشکلات از جمله پاسخ هجومی اولیه (فعالیت عصبی گذرای ایجاد شده در شروع اعمال تحریک که می‌تواند دردآور باشد یا لرزش و انقباض عضلات را افزایش دهد) و زیاد بودن جریان تزریقی به بدن در درازمدت، همچنان در سطح تحقیقاتی است. ارائه‌ی این شکل موج ابداعی که میزان بار تزریقی به بافت را تا حد چشمگیری کاهش می‌دهد، می‌تواند گام موثری برای تحقق بکارگیری بالینی این روش شود. البته هنوز مشکل پاسخ هجومی اولیه پابرجاست و با این شکل موج، کاهش در پاسخ هجومی داده نشده است.

مطالعه بر روی مکانیزم انسداد به وسیله شکل موج مربعی نامتقارن نشان داد که ولتاژ غشاء در گره‌ی زیر الکتروود و گره‌های مجاور بعد از گذشت یک حالت موقت به یک حالت پایدار با مقدار متوسط بیش از پتانسیل استراحت می‌رسد که به این حالت دپلاریزاسیون حالت پایدار غشاء می‌گویند. به این ترتیب ولتاژ غشاء به طور متوسط در یک مقدار کمتر از صفر و بیشتر از پتانسیل استراحت قرار گرفته که همین امر سبب ایجاد انسداد و عدم شکل‌گیری پتانسیل عمل می‌شود. دپلاریزاسیون غشاء عصب باعث افزایش آستانه فعالیت و تولید انسداد هدایت می‌شود، چون درپچه‌های سدیمی بعد از

پیشنهادها

مطالعات نشان داده که سریعترین انسداد با حداقل پاسخ هجومی اولیه، در بیشترین فرکانس و بیشترین دامنه رخ می‌دهد [۱۲]. ترکیب این نتیجه با نتایج مقاله حاضر می‌تواند علاوه بر کاهش بار تزریقی برای انسداد، پاسخ هجومی اولیه را نیز حداقل نماید. این امکان وجود دارد که در ابتدا تحریک را با فرکانس و دامنه بیشینه انجام داده و سپس با ثابت نگه داشتن دامنه و کاهش فرکانس، انسداد همچنان باقی بماند. سپس می‌توان بدون از بین رفتن انسداد، دامنه را تا حد زیادی پایین آورد. با این روش علاوه بر حداقل کردن پاسخ هجومی اولیه، بار کمتری به بدن می‌رسد و آسیب رسانی به بافت کمتر است [۱۳].

این روش ترکیبی می‌تواند افق روشنی را در بهبود انسداد اعصاب محیطی به منظور استفاده از این روش به عنوان یک روش ایمن و با بازگشت پذیری سریع به وجود آورد.

همچنین یکی از مسائل مهمی که در این تحقیقات باید مورد توجه قرار بگیرد این است که آیا مدل استفاده شده می‌تواند رفتار عصب را در فرکانسهای بالا به خوبی توجیه کند یا خیر. به عنوان مثال برخی از مدل‌هایی که برای شبیه‌سازی فیبر عصبی به کار می‌روند ممکن است در فرکانسهای بالا معتبر نباشند [۱۴]. توجه به این نکته ضروری به نظر می‌رسد که پدیده‌های فوق بر اساس مدل ریاضی، مشاهده شده و باید توسط آزمایشات عملی بر روی حیوانات اعتبارسنجی شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه توسط دانشگاه اصفهان حمایت شده است.

References

1. Bhadra N., Kilgore K., Creasey GH., Block of Mammalian Motor Nerve Conduction Using High Frequency Alternating Current, 10th Annual Conference of the International FES Society, Montreal, Canada, 2005.
2. Ackermann D.M., Foldes E.L., Bhadra N., Kilgore K.L., Nerve conduction block using combined thermoelectric cooling and high frequency electrical stimulation, Jour Neurosci Meth, 2010, 193:72-76.
3. Kilgore K., Bhadra N., Nerve conduction block utilizing high-frequency alternating current, Med & Biol Eng & Comput, 2004, 42:394-406.
4. Shaker H.S., Tu L.M, Robin S., Arabi K., Hassouna M., Sawan M. and Elhilali M. M., Reduction Of Bladder Outlet Resistance By Selective Sacral Root Stimulation Using High-Frequency Blockade in Dogs: An Acute Study, Journal Urology, 1998, 160:901-907.
5. Joseph L., and Butera R. J., High Frequency Stimulation Selectively Blocks Different Types of Fibers in Frog Sciatic Nerve, IEEE Trans Neural Sys Rehab Eng, 2011, 19:550-557.
6. Tai, C., J. R. Roppolo, W. C. de Groat, Block of external urethral sphincter contraction by high frequency electrical stimulation of pudendal nerve." J Urol 172(5 Pt 1): 2069-72. 2004.
7. Bhadra N., Lahowetz E.A., Foldes S.T, Kilgore K.L., Simulation of high-frequency sinusoidal electrical block of mammalian myelinated axons, J Comput Neurosci, 2007, 22:313-326.
8. Tai Ch., de Groat W.C., and Roppolo J.R., Simulation of Nerve Block by High-Frequency Sinusoidal Electrical Current Based on the Hodgkin-Huxley Model, IEEE Trans Neural Syst Rehab Eng, 2005, 13(3).

9. Tai Ch., de Groat W.C, and Roppolo J.R., Simulation Analysis of Conduction Block in Unmyelinated Axons Induced by High Frequency Biphasic Electrical Currents, IEEE Trans Biomed Eng., 2005, 52(7):1323.
10. McIntyre C.C., Richardson A.G., And Grill W.M., Modeling the Excitability of Mammalian Nerve Fibers: Influence of After potentials on the Recovery Cycle, J Neurophysiol, 2002, 87:995–1006.
11. Richardson A.G., McIntyre C.C., Grill W.M., Modeling the effects of electric fieldson nerve fibers: influence of the myelin sheath, Med. Biol. Eng. Comput. 2000, 38:438-446.
12. Bhadra N., And Kilgore K.L., High-Frequency Electrical Conduction Block Of Mammalian Peripheral Motor Nerve, Muscle& Nerve, 2005, 32:782–790.
13. Gerges M., Foldes E.L, Ackermann DM., Bhadra N., and Kilgore K.L., Frequency- and amplitude-transitioned waveforms mitigate the onset response in high-frequency nerve block, J. Neural Eng., 2010, 7. 544.
14. Arianfar A.R., Mahnam A., “Simulation of nerve conduction block using high frequency currents based on the CRRSS model”, proceedings of the 18th Iranian conference of Biomedical Engineering, Tehran, 2010 [In Persian].

Simulation of Fiber Conduction Block Using High Frequency Alternating Current with Asymmetric Biphasic Waveform and its Mechanism of Action

Alireza Arianfar ¹, Amin Mahnam *

Original Article

Abstract

Introduction: High frequency alternating current is a safe, reversible and selective method for nerve conduction block that has been under study during the last decade as a treatment for the diseases involving abnormal neural impulses. However, reducing the stimulus amplitude, and the undesired onset response, as well as optimizing the stimulus parameters for more effective block is still researchable. In this article, simulation of the electrical stimulation of neural fibers was used to study the efficiency of the asymmetric biphasic waveforms in inducing the block condition, and to investigate its mechanism of action.

Materials and Methods: Computer simulations were carried out based on a detailed model of mammalian peripheral nerve fibers. Electrical stimulation of a 51-node axon with two point-source electrodes was simulated, one for inducing conduction block, and the other for applying a test stimulus. Asymmetric biphasic waveform was applied and the neural responses including the block phenomena and its mechanism were studied .

Results: High frequency stimulation induces three different responses in the fiber, based on its amplitude and position related to the electrode: no excitation, repetitive excitation and block. The proposed waveform provides lower block thresholds and by increasing the asymmetry of the waveform, the net charge required to induce conduction block was significantly reduced in comparison with the sine and symmetric rectangular waveforms. The stimulation increases the average membrane voltage and this is higher when asymmetric waveform is used which can explain the higher efficiency of this waveform for inducing conduction block.

Conclusion: Lower thresholds for the proposed waveform is very important in clinical use of the high frequency alternating currents due to higher efficiency of the stimulation, lower power consumption of the stimulator, and lower side effects of the stimulation, and can be considered as a step towards the clinical use of high frequency stimulations.

Keywords: High Frequency Alternating Current, Asymmetric Rectangular Waveform, Nerve Conduction Block, Computer Simulation

Citation: Arianfar A, mahnam A. **Simulation of Fiber Conduction Block Using High Frequency Alternating Current with Asymmetric Biphasic Waveform and its Mechanism of Action.** J Res Rehabil Sci 2014; 10 (1): 99-112

Received date:22/8/2013

Accept date: 11/5/2014

* PhD Assistant Professor Department of Biomedical Engineering School of Engineering University of Isfahan, Isfahan , Iran (Corresponding Author) Email: mahnam@eng.ui.ac.ir

1- Master of Science Department of Biomedical Engineering School of Engineering University of Isfahan, Isfahan, Iran.